



**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE
FRANCHE-COMTE**

PREPAREE AU Centre Georges François Leclerc

Ecole doctorale n°554

Environnements-Santé

Doctorat de Médecine, Santé Publique, Environnement et Société

Par

Oumar BILLA

Amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du
cou

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 20 décembre 2022

Composition du Jury :

Mr Auquier Pascal	PU-PH, Université Aix-Marseille	Rapporteur
Mr Velten Michel	PU-PH, Université de Strasbourg	Rapporteur
Mr Noel Georges	PU-PH, Université de Strasbourg	Examineur
Mme Dabakuyo Sandrine	PHD, HDR, Université Bourgogne franche comté	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Monsieur Patrick Arveux, ancien responsable du registre des cancers du sein et gynécologiques, de m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de son équipe de recherche.

A Madame Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI, responsable actuelle du registre des cancers du sein et gynécologiques, ma directrice de thèse, merci. Merci pour de nombreuses rations. Pour commencer, je me souviens avec une pointe d'émotion, de ton appel en retour à ma candidature pour le poste de statisticien, la première étape de notre collaboration. Merci de m'avoir fait confiance pour m'intégrer à votre équipe. Merci de m'avoir encouragé à faire cette thèse, et d'avoir accepté de m'encadrer. Merci pour ton encadrement, tes remarques, ta disponibilité, tes conseils et ta franchise. Enfin je te remercie pour ta bienveillance, au-delà du cadre de cette thèse et de notre collaboration professionnelle. Sincèrement merci.

Je remercie Monsieur Pascal Auquier et Monsieur Michel Velten, d'avoir accepté d'examiner, de juger ce travail en tant que rapporteurs. Je remercie également Monsieur Georges Noel pour sa participation au jury de soutenance. Merci à tous, pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à cette soutenance.

A Monsieur Philippe Maingon et Madame Caroline Bascoul-Mollevi, membre de mon comité de suivi de thèse, merci pour vos conseils et votre expertise qui m'ont permis de mener à bien ce travail de thèse.

A mes collègues de l'équipe « Unité de recherche en Epidémiologie et Qualité de vie », Marie Laure, Ariane, Geneviève, Emerline, Karine & Karine et Sophie & Sophie, merci

pour votre collaboration, votre disponibilité et surtout pour cette bonne ambiance de travail.

A mes amis bordelais, et particulièrement à Rémi, Thierry, Nabil, Jean-Noël, Murielle, Sami, Marc, merci pour tous ces moments d'échange et de motivation. Vous m'avez été d'une aide précieuse et à chacun d'entre vous, je souhaite une carrière bien remplie et pleine réussite.

A mes parents, mes sœurs et mon frère, sans qui toutes ces années d'études n'auraient pu se faire. Merci pour votre soutien « indéfectible » et de toujours croire en moi. C'est un exercice compliqué de trouver les mots pour vous exprimer ma gratitude, mon amour et vous dire à quel point je vous dois tout et je suis fier de vous.

A Jessica, mon épouse, merci pour tout ton soutien, d'être toujours là à me booster et de m'avoir accompagné tout au long de cette thèse.

Résumé

Le cancer de la tête et du cou qui représente environ 4,9 % des cancers dans le monde a connu ces dernières années une avancée dans sa prise charge avec un arsenal de choix thérapeutiques. L'efficacité de ces traitements est surtout jugée sur un critère centré sur le patient tel que la survie globale. Toutefois, la prise charge globale qui est pluridisciplinaire vise à la fois à garantir au patient le meilleur traitement mais aussi une meilleure préservation de sa qualité de vie. Dans ce travail de thèse, nous avons cherché à mettre en évidence comment l'intégration des paramètres reportés par les patients (PRO) comme la qualité de vie, dans la prise en charge, pourraient contribuer à améliorer la prise en charge des patients atteints de la tête et du cou.

Notre premier travail qui avait pour objectif d'étudier l'impact de l'évaluation en routine de la qualité de vie à partir de données de 200 patients qui ont bénéficié de la radiothérapie en traitement de première intention inclus dans un essai randomisé de phase 3 a montré qu'évaluer la qualité de vie dans la pratique clinique quotidienne pourrait entraîner une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie et de certaines dimensions de la satisfaction du patient à l'égard des soins.

Ensuite dans notre second travail à partir des données de cet essai randomisé, nous avons recherché le rôle prédictif de la qualité de vie évaluée avant le traitement sur la survenue de toxicité majeure. Dans ce travail, nos résultats ont montré que les dimensions fonctionnement physique, fonctionnement activités de la vie courante, fonctionnement social et les dimensions symptomatiques dyspnée et perte d'appétit étaient des prédictifs de la survenue de toxicité majeure.

Les résultats de ces différents travaux montrent l'importance de la qualité de vie comme paramètre dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou et son implémentation dans la pratique clinique pourrait permettre de contribuer à une meilleure prise en charge. En plus de ces travaux réalisés, avec le développement du métier d'infirmière en pratique avancée en France, en perspective de recherche, nous explorerons l'impact de l'intégration d'une infirmière en pratique avancée dans la prise charge de ces patients avec un cancer de la tête et du cou. Les résultats de cette étude s'ils sont probants permettraient ainsi de faire des recommandations sur l'association des infirmières en pratique avancée dans le parcours de soin des patients en oncologie.

Mot clés : Cancer de la tête et du cou, qualité de vie relative à la santé, radiothérapie, toxicités

Abstract

Head and neck cancer, which accounts for approximately 4.9 % of cancers worldwide, has seen an advance in its management in recent years with an arsenal of therapeutic choices. The effectiveness of these treatments is mainly judged on a patient-centered criterion such as overall survival. However, the global management which is multidisciplinary aims to guarantee the patient the best treatment but also a better preservation of his quality of life. In this thesis work, we sought to highlight parameters such as quality of life that could contribute to the continuous improvement of the management of head and neck patients.

Our first work, which aimed to study the impact of routine quality of life assessment based on data from 200 patients who received radiotherapy as first-line treatment included in a randomized phase 3 trial, showed that assessing quality of life in clinical practice could lead to clinically relevant improvements in quality of life and some dimensions of patient satisfaction with care.

Then, in our second work, based on the data of this randomized trial, we looked for the predictive role of the quality of life assessed before treatment on the occurrence of major toxicity. In this work, our results showed that the dimensions of physical functioning, functioning of activities of daily living, social functioning and the symptomatic dimensions dyspnea and loss of appetite were predictors of the occurrence of major toxicity.

The results of these different studies show the importance of quality of life as a parameter in the management of patients with head and neck cancer and its implementation in clinical practice could contribute to better management. In addition to the previous works, we will set up a randomized study to assess the impact of nurse advanced practice in patients with head and neck cancer management on patient self-reported clinical outcomes such as health related quality of life and satisfaction with care.

Keywords: Head and neck cancer, Health related quality of life, radiotherapy, toxicities

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	9
ABREVIATIONS	10
TRAVAUX, PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUS DE LA THÈSE	11
1. INTRODUCTION	15
1.1. Cancer de la tête et du cou	15
1.1.1. Anatomie et Cancer de la tête et du cou	15
1.1.2. Données épidémiologiques et facteurs de risques	17
1.1.3. Traitements des cancers de la tête et du cou	20
1.1.4. Effets indésirables liés aux traitements des cancers de la tête et du cou	24
1.2. Qualité de vie	26
1.2.1. Qualité de vie en cancérologie.....	29
1.2.2. Méthodes d'évaluation de la qualité de vie	30
1.2.3. Propriétés psychométriques des outils de mesure de la qualité de vie	38
1.2.4. Le mode d'administration des questionnaires de qualité de vie	41
1.2.5. Qualité de vie et cancer de la tête et du cou	42
2. OBJECTIFS	45
3. METHODES	49
3.1. Type d'étude et population incluse dans l'essai « tête & cou »	49
3.2. Données recueillies.....	50
3.2.1. Les variables sociodémographiques et cliniques	50
3.2.2. Données de qualité de vie et de satisfaction des soins.....	51
3.3. Méthodes statistiques.....	55
3.3.1. Méthodes statistiques utilisées pour répondre à l'objectif 1 : Evaluer l'impact de l'évaluation systématique de la qualité de vie	55
3.3.2. Méthodes statistiques utilisées pour répondre à l'objectif 2 : Valeur prédictive de la qualité de vie.....	56
4. RESULTATS DES TRAVAUX REALISES	59
4.1. Article 1 : Impact de l'évaluation systématique de la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou.....	59
4.2. Article 2 : Valeur prédictive de la qualité de vie sur la survenue de toxicité liée à la radiothérapie chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou.	76

5. DISCUSSION GENERALE	101
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	106
6.1. Conclusion.....	106
6.2. Perspectives	107
6.2.1. Projet de recherche : Impact de l'intervention d'une infirmière en pratique avancée dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou.....	107
6.2.2. Projet de recherche : Littératie en santé et dépistage du cancer du sein.....	119
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	141
ANNEXES.....	154

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des figures

Figure 1: Sites anatomiques des cancers de la tête et du cou.

Figure 2: Taux d'incidence standardisé sur l'âge des cancers de la tête et du cou chez les deux sexes, dans le monde.

Figure 3 : Taux d'incidence standardisé sur l'âge et taux de mortalité des cancers de la tête et du cou chez les deux sexes en Europe de l'Ouest

Figure 4: Modèle conceptuel de Wilson et Cleary représentant les relations entre les différents éléments nécessaires à l'évaluation de la qualité de vie.

Figure 5 : Révision du modèle de Wilson et Cleary qui indique le potentiel d'une interaction bidirectionnelle entre les différentes composantes du modèle.

ABREVIATIONS

Gy	Gray
HPV	Human papillomavirus
RTC-3D	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
RCMI	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FDA	Food and Drug Administration
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
NCI CTCAE	National cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
HRQOL	Health-Related Quality of Life
ASCO	American Society of Clinical Oncology
PRO	Patient-Reported Outcome
PROM	Patient reported Outcome Measures
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
CCI	Coefficient de corrélation intra-classe

TRAVAUX, PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUS DE LA THÈSE

Publications issues de la these

Billa O, Bonnetain F, Chamois J, Ligey A, Ganansia V, Noel G, Renard S, Maillard S, Quivrin M, Vulquin N, Truntzer P, Dabakuyo-Yonli TS, Maingon P. Randomized Trial Assessing the Impact of Routine Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients with Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 29;13(15):3826. doi: 10.3390/cancers13153826. PMID: 34359726; PMCID: PMC8345055.

Billa O, Bonnetain F, Chamois J, Ligey A, Ganansia V, Noel G, Renard S, Maillard S, Quivrin M, Vulquin N, Truntzer P, Maingon P, Dabakuyo-Yonli TS. Predictive value of Health-related Quality of life on radiotherapy related toxicities in patients with head and neck cancer. (Article soumis au journal "Head and Neck")

Autres publications

Mamguem Kamga A, **Billa O**, Ladoire S, Poillot ML, Jolimoy G, Roignot P, Coutant C, Desmoulins I, Maynadie M, Dabakuyo-Yonli TS. Trends in endocrine therapy prescription and survival in patients with non-metastatic hormone receptor positive breast cancer treated with endocrine therapy: A population based study. *Breast*. 2021 Oct; 59:79-86. doi: 10.1016/j.breast.2021.06.003. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34174766; PMCID: PMC8242053.

Simon J, Chaix M, **Billa O**, Kamga AM, Roignot P, Ladoire S, Coutant C, Arveux P, Quantin C, Dabakuyo-Yonli TS. Survival in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with initial endocrine therapy versus initial chemotherapy. A French population-based study. *Br J Cancer*. 2020 Sep;123(7):1071-1077. doi: 10.1038/s41416-020-0979-3. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678278; PMCID: PMC7525445.

Mamguem Kamga A, Dumas A, Joly F, Simon J, **Billa O**, Poillot ML, Jolimoy G, Roignot P, Coutant C, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. Socio-economic and occupational outcomes of long-term survivors of gynaecological cancer: A French population-based study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020 Jul;29(4):e13235. doi: 10.1111/ecc.13235. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32215988.

Mamguem Kamga A, Dumas A, Joly F, **Billa O**, Simon J, Poillot ML, Darut-Jouve A, Coutant C, Fumoleau P, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. Long-Term Gynecological Cancer Survivors in Côte d'Or: Health-Related Quality of Life and Living Conditions. *Oncologist*. 2019 Jul;24(7):e490-e500. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0347. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30578310; PMCID: PMC6656453.

Traoré IT, Ouedraogo S, Kania D, Kaboré FN, Konaté B, Médah R, Badolo H, de Rekeneire N, Kamga AM, Poda A, Diendere AE, Ouédraogo B, Ouédraogo E, **Billa O**, Tinto H, Dabakuyo-Yonli TS. COVID-19 epidemiological, sociological and anthropological investigation: study protocol for a multidisciplinary mixed methods research in Burkina Faso. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 3;21(1):896. doi: 10.1186/s12879-021-06543-4. PMID: 34479501; PMCID: PMC8414025.

Sheng WG, Assogba E, **Billa O**, Meunier B, Gagnière J, Collet D, D'Journo XB, Brigand C, Piessen G, Dabakuyo-Yonli TS. Does baseline quality of life predict the occurrence of complications in resectable esophageal cancer? *Surg Oncol*. 2021 Dec 30;40:101707. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101707. Epub ahead of print. PMID: 35030410.

Communication orale

Tienhan Sandrine Dabakuyo-Yonli, Franck Bonnetain, **Oumar Billa**, Jérôme Chamois, Pierre Truntzer, Angeline Ligey, Valérie Ganansia, Sophie Renard, Sophie Maillard, Céline Mirjolet, Gilles Truc, Gilles Crehange, Philippe Maingon Impact of routine assessment of quality of life on the satisfaction with care and the quality of life of patients with head and neck cancer. 25th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL).24-27 octobre 2018, Dublin, Irlande.

Communications affichées

Billa O, Bonnetain F, Chamois J, Ligey A, Ganansia V, Noel G, Renard S, Maillard S, Quivrin M, Vulquin N, Truntzer P, Maingon P, Dabakuyo-Yonli TS. Predictive value of Health-related Quality of life on radiotherapy related toxicities in patients with head and neck cancer.2022 Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium. 24-26 fevrier 2022. Phoenix (USA).

Billa O, Bonnetain F, Chamois J, Ligey A, Ganansia V, Noel G, Renard S, Maillard S, Quivrin M, Vulquin N, Truntzer P, Maingon P, Dabakuyo-Yonli TS. Predictive value of Health-related Quality of life on radiotherapy related toxicities in patients with head and neck cancer.La conférence francophone d'EPIdémiologie CLINique (EPICLIN 2021). 8-11 juin 2021. Marseille (France).

Billa O, Bonnetain F, Chamois J, Ligey A, Ganansia V, Noel G, Renard S, Maillard S, Quivrin M, Vulquin N, Truntzer P, Maingon P, Dabakuyo-Yonli TS. Predictive value of Health-related Quality of life on radiotherapy related toxicities in patients with head and neck cancer. 27th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL).19-23 octobre 2020.

1. INTRODUCTION

1.1. Cancer de la tête et du cou

1.1.1. Anatomie et Cancer de la tête et du cou

Les cancers de la tête et du cou communément appelé en anglais « Head and neck cancer », désignent un ensemble de cancers qui touche la cavité buccale, le pharynx, le larynx, la langue, le massif facial, les glandes salivaires principales, les fosses nasales et les sinus paranasaux (Figure 1). La cavité buccale est la partie initiale du tube digestif qui comprend les lèvres rouges, le vestibule labial, les gencives, les régions rétro-molaires, le plancher buccal, la langue mobile et le palais. Le pharynx, conduit musculo-membraneux impair, médian et vertical est le segment du tube digestif qui relie la cavité orale à l'œsophage. Il est subdivisé en 3 compartiments, le nasopharynx appelé aussi cavum, l'oropharynx et l'hypopharynx. Le nasopharynx est la partie supérieure du pharynx, situé en arrière de la fosse nasale, et s'étend de la base du crâne jusqu'au voile du palais. L'oropharynx, partie moyenne du pharynx, situé en regard de la cavité orale, s'étend du voile du palais en haut au bord supérieur de l'épiglotte en bas. L'hypopharynx, partie inférieure du pharynx, est situé entre le bord supérieur de l'épiglotte et le bord inférieur du cricoïde. Le larynx constitué de cartilage, de tissu conjonctif et de muscle comprend 3 étages, à savoir l'étage sus glottique, l'étage glottique et l'étage sous glottique. L'étage sus glottique est la partie supérieure du pharynx, au-dessus de l'épiglotte. L'étage glottique est la partie centrale du larynx et contient les cordes vocales. L'étage sous glottique est situé à la base du larynx entre la glotte et la trachée.

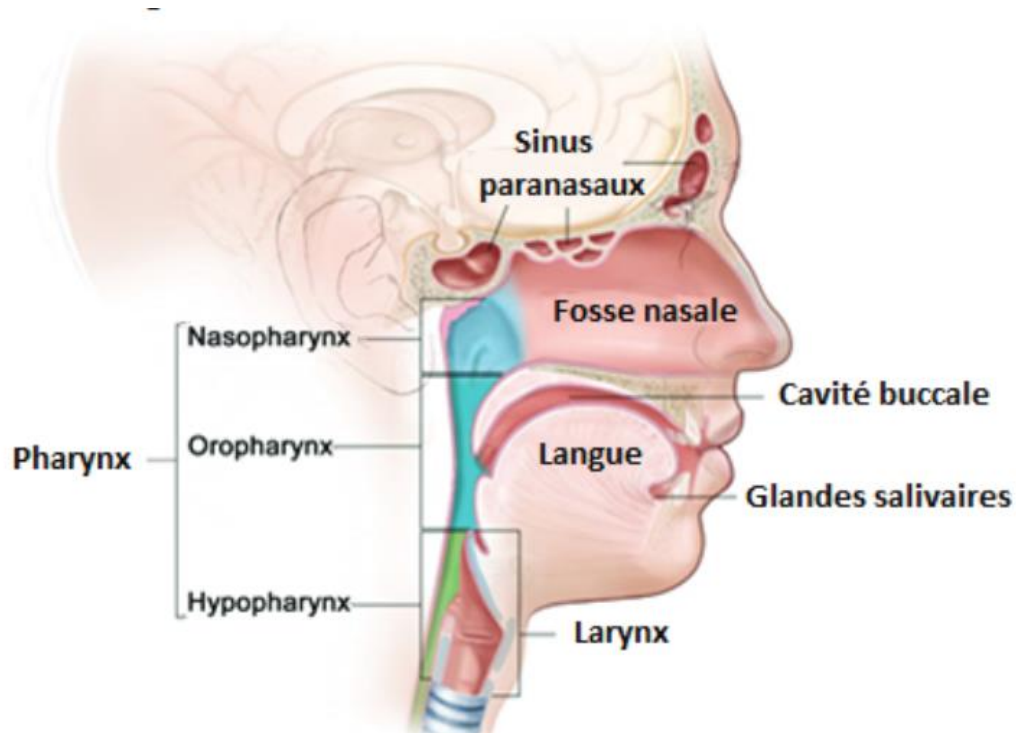


Figure 1: Sites anatomiques des cancers de la tête et du cou

Les glandes salivaires principales dont le rôle avec les glandes salivaires accessoires est de produire la salive sont de 3 types à savoir les glandes parotides, les glandes sous-mandibulaires et les glandes sublinguales. Par la production de la salive, ces glandes jouent un rôle important dans la digestion et dans la santé buccodentaire. Les glandes parotides, les plus grandes des glandes salivaires principales sont le site le plus fréquent des cancers des glandes salivaires principales. Les fosses nasales et les sinus paranasaux font partie de l'appareil respirateur. Les fosses nasales au nombre de 2 sont séparées par une cloison appelée septum nasal. Les sinus paranasaux sont des cavités aériennes creusées dans le massif facial. Il existe 4 paires de sinus paranasaux que sont les sinus frontaux, les sinus sphénoïdaux, les sinus ethmoïdaux et les sinus maxillaires.

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures notamment de la cavité buccale, du pharynx et du larynx sont les plus fréquents des cancers de la tête et du cou(1).

1.1.2. Données épidémiologiques et facteurs de risques

1.1.2.1. Données épidémiologiques

Dans le monde en 2020, tous sexes confondus, on estimait à plus de 930 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du pharynx, du larynx, des glandes salivaires, des lèvres et de la cavité buccale et à plus 467 000 le nombre de décès lié à ces cancers (2). Ces cancers représentaient 4,9% de l'ensemble des cancers dans le monde et les cancers de la cavité buccale et lèvres étaient les plus fréquents de ces cancers suivis des cancers du pharynx et du larynx (1,2). Chez les hommes, ces cancers représentaient le 5ème cancer le plus fréquent et chez les femmes le 14ème cancer le plus fréquent. Ces cancers présentaient également une distribution différente selon les régions du monde avec des régions de forte incidence telles que la Nouvelle Guinée Papouasie, l'Australie, l'Inde, la Russie, la majorité des pays de l'Europe de l'Ouest dont la France avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge supérieur ou égal à 10.9 cas pour 100 000 habitants (Figure 2).

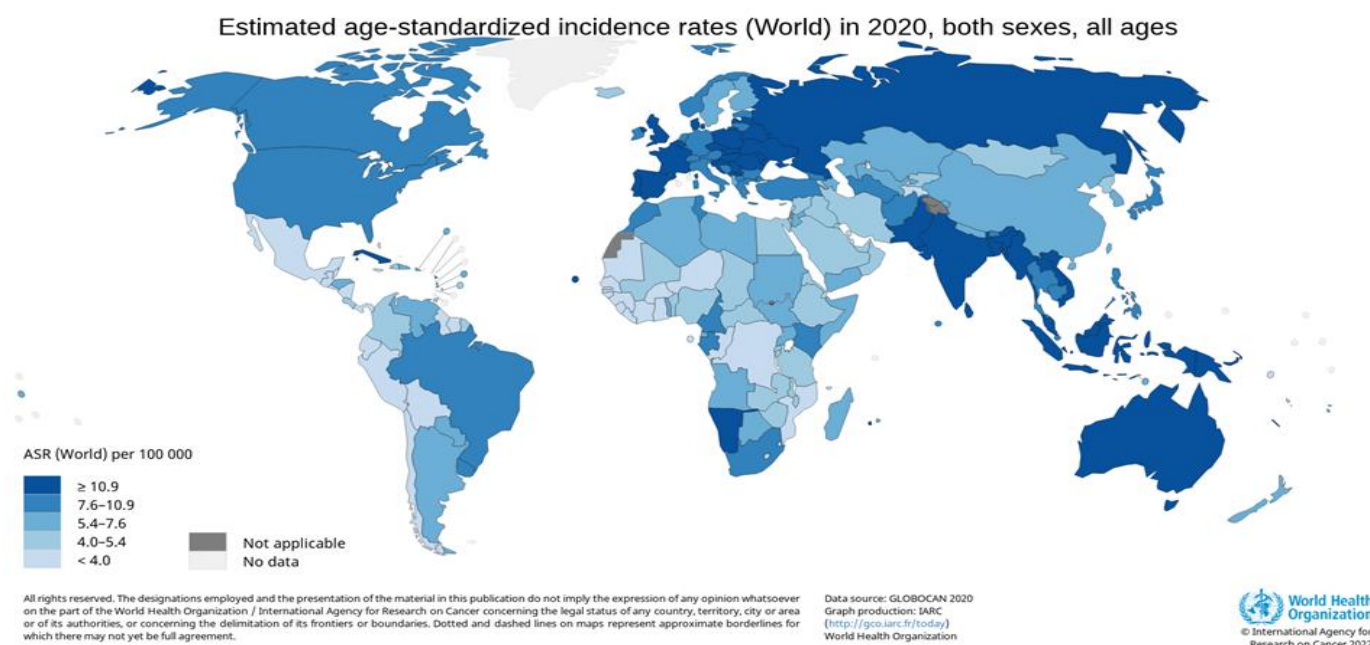


Figure 2: Taux d'incidence standardisé sur l'âge des cancers de la tête et du cou chez les deux sexes dans le monde (source : Global cancer observatory 2020)

La France en 2020, avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge global de 16,2 pour 100 000 habitants, se présentait comme le 9ème pays au monde et le premier pays en Europe de l'Ouest le plus touché par ces cancers (Figure 3). Le taux d'incidence était de 24,8 chez les hommes et de 8,5 chez les femmes pour 100 000 habitants. De même, le taux de mortalité par ces cancers en France était de 6,6 chez les hommes et de 1,6 chez les femmes pour 100 000 habitants.

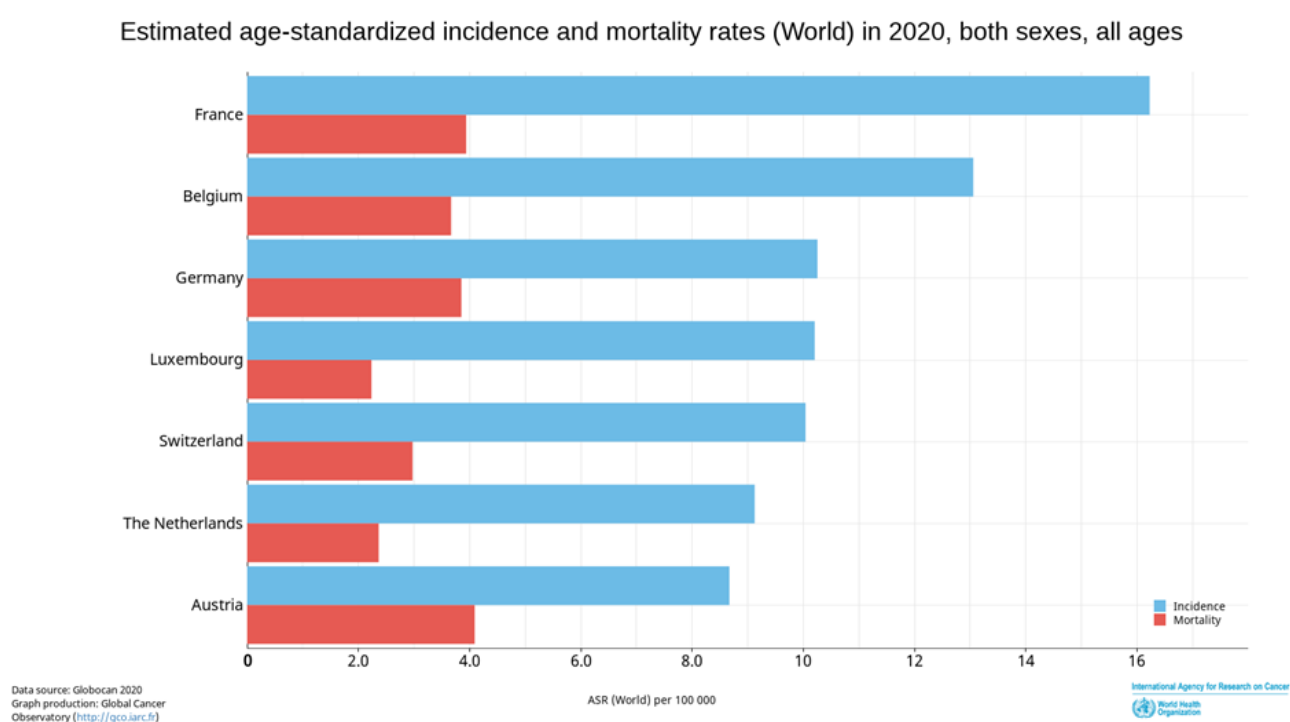


Figure 3 : Taux d'incidence standardisé sur l'âge et de mortalité des cancers de la tête et du cou chez les deux sexes en Europe de l'Ouest (source: Global cancer observatory 2020) (2,3)

En plus de la fréquence élevée des cancers de la tête et du cou chez les hommes en France, plus de 65 % des cas de ces cancers étaient des personnes de plus de 60 ans.

1.1.2.2. Facteurs de risques

Deux principaux facteurs de risques non infectieux à savoir le tabac et l'alcool ont été incriminés dans le développement des cancers de la tête et du cou. La relation entre tabagisme et cancer de la tête et du cou a été établie dans plusieurs études (4–7).

Le risque de développer un cancer de la tête et du cou est augmenté par la quantité et la durée d'exposition au tabagisme. Les gros fumeurs de cigarettes ont un risque 5 à 25 fois plus élevé que les non-fumeurs de développer un cancer de la tête et du cou (8,9). Les autres formes de tabagisme incluant le cigare, la pipe, le tabagisme passif augmentent aussi le risque de développer un cancer de la tête et du cou comparés aux non-fumeurs (10,11). Les résultats d'une méta-analyse ont montré que le risque quantifié de développer un cancer de la tête et du cou pouvait varier selon la localisation du cancer. Ainsi, dans cette méta-analyse, comparés aux non-fumeurs, les fumeurs avaient un risque 3,4 fois élevé de développer un cancer de la cavité buccale et un risque 7 fois plus élevé de développer un cancer du pharynx ou du larynx (12). De plus la consommation conjointe de l'alcool et du tabac entraînerait un risque multiplié de développer un cancer de la tête et du cou (13,14) .

En plus de ces 2 facteurs principaux non infectieux, avec le changement des comportements sexuels ces dernières années, notamment la pratique de la sexualité orale, le nombre de cas de cancers oropharyngés n'a cessé d'augmenter. L'infection à papillomavirus humain (HPV), responsable d'environ 30% des cas de cancers liés à un agent infectieux, a été identifié comme le principal facteur de risque infectieux des cancers de la tête et du cou (15–19).

L'HPV est un virus à ADN avec plus d'une centaine de phénotypes existants dont 12 de ces phénotypes (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58 et HPV 59) ont été classés comme cancérogènes (20). Le

phénotype HPV 16 est responsable de 95 % des cancers oropharyngés HPV-positifs (21). Toutefois, ces cancers HPV-positifs, qui se développent principalement dans l'oropharynx, et chez des sujets jeunes non-fumeurs présentent un meilleur pronostic que les cancers de la tête et du cou HPV-négatifs (22–24).

Outre ces trois principaux facteurs de risque, d'autres facteurs tels que l'hygiène orale, le statut socio-économique, les expositions professionnelles ont été associés aux cancers de la tête et du cou. Des études ont montré que des indicateurs de bonne hygiène buccale tels que le brossage régulier des dents plus d'une fois par jour, des contrôles dentaires annuels par un médecin réduisaient le risque de développer un cancer de la cavité orale tandis que les saignements gingivaux, l'absence de plusieurs dents augmentaient le risque de cancer de la cavité orale (25–27). En plus des expositions à l'amiante et aux brouillards d'acides fort connues comme facteur de risque professionnel du cancer de larynx (28,29), les études menées à partir des données de l'étude cas-témoin multicentrique ICARE (Investigations sur les CAncers Respiratoires et Environnement), ont également montré que le soudage augmentait le risque de développer un cancer du larynx (30) et les solvants augmentaient le risque de développer un cancer de la tête et du cou chez les femmes (31).

1.1.3. Traitements des cancers de la tête et du cou

Le traitement des cancers de la tête et du cou dépend de plusieurs facteurs comme :

- L'état général du patient
- Le type de la tumeur
- La taille de la tumeur
- Le stade de la tumeur
- La localisation de la tumeur

L'objectif de tout traitement de cancer de la tête et du cou est d'obtenir un taux de guérison le plus élevé possible avec un risque plus faible de morbidité. La chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées sont les traitements de ces cancers.

1.1.3.1. La chirurgie

La chirurgie est un des traitements de référence pour la plupart des cancers de la tête et du cou. La chirurgie est indiquée pour traiter localement le cancer. L'objectif de cette chirurgie est de retirer la tumeur et les ganglions avoisinants afin de limiter le risque de récurrence.

1.1.3.2. La radiothérapie

La radiothérapie constitue avec la chirurgie les deux principaux traitements pour traiter localement les cancers de la tête et du cou. La radiothérapie est indiquée pour détruire localement les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains avoisinants à l'aide de dose de rayonnement ionisant.

Il existe deux grandes catégories de radiothérapie dont la première est la radiothérapie interne également appelée curiethérapie qui consiste à placer des sources radioactives à l'intérieur ou à proximité de la tumeur. Ce traitement est donc ciblé directement dans la zone concernée par le cancer. La deuxième catégorie appelée radiothérapie externe consiste à délivrer à partir d'une source externe, une dose de rayonnement ionisant pour détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. Ces rayonnements sont délivrés sous forme de rayons X à haute énergie. Lorsqu'un traitement par radiothérapie est décidé, il s'agit le plus souvent d'une radiothérapie externe. La première étape du traitement par radiothérapie commence par le repérage précis de

la zone tumorale à traiter, puis en concertation avec un physicien et à l'aide d'un dosimètre, le radiothérapeute estime la dose de rayons nécessaires au traitement. Le traitement est étalé en plusieurs semaines et la dose de radiation délivrée en radiothérapie se mesure en gray (Gy). Pour le traitement des cancers de la tête et du cou, cette dose allant de 54 à 74 Gy est souvent délivrée quotidiennement pendant 5 jours et planifiée sur une période de 5 à 7 semaines(32).

Différentes techniques de radiothérapie externe peuvent être utilisées pour délivrer les doses de rayonnement ionisant pour le traitement du cancer de la tête et du cou :

- La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D), qui est la technique de radiothérapie externe la plus utilisée, permet de faire correspondre le plus précisément possible, le volume irradié au volume de la tumeur en utilisant des images en 3D de la tumeur et des organes avoisinants obtenues par le scanner. Elle permet ainsi de délivrer des doses efficaces en limitant l'exposition des tissus sains (33,34).
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), est une forme spécialisée de la RTC-3D, qui consiste à faire varier la forme du faisceau d'irradiation au cours d'une même séance pour s'adapter aux contraintes de forme et de volume de l'organe à traiter. La RCMI peut également contribuer à réduire le risque de sécheresse buccale ou d'autres effets secondaires (35,36)
- La radiothérapie guidée par image est une innovation technique majeure de la radiothérapie. Cette technique permet de localiser la position exacte de la cible tumorale d'une séance d'irradiation à l'autre par visualisation directe (mode 3D des tissus mous) ou indirecte (mode 2D et marqueurs radio-opaques) (37,38).

Dans certains cas, le traitement de ces cancers combine une chirurgie et une radiothérapie(39–41). La radiothérapie, lorsqu'elle est réalisée après un traitement chirurgical, pourrait améliorer le contrôle local et la survie après la résection de la maladie avancée(42,43).

1.1.3.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments dont l'objectif est d'éliminer les cellules tumorales ou en limiter leur croissance. Les médicaments de chimiothérapie agissent en détruisant le matériel génétique des cellules, entravant le mécanisme de la division cellulaire donc la croissance tumorale. Dans le cas d'un cancer de la tête et du cou, la chimiothérapie est le plus souvent administrée par voie systémique, c'est-à-dire à travers une veine et selon trois situations :

- La chimiothérapie néoadjuvante, où le traitement de chimiothérapie est administré avant le traitement principal (radiothérapie ou chirurgie) avec pour but de réduire la taille de la tumeur et faciliter son traitement définitif.
- La chimiothérapie adjuvante, où le traitement de chimiothérapie est administré après l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie avec pour but d'éliminer les cellules tumorales restantes et réduire le risque de récurrence.
- La radio chimiothérapie où le traitement de chimiothérapie est administré en même temps que la radiothérapie avec pour but d'obtenir un effet synergique et renforcer l'effet de la radiothérapie. Les molécules de chimiothérapie les plus couramment utilisés dans le cancer de la tête et du cou sont les sels de platine (cisplatine, carboplatine), les taxanes (paclitaxel, docétaxel) et le fluorouracile (5-fluorouracile).

1.1.3.4. Les thérapies ciblées

Ces dernières années, en plus de l'arsenal thérapeutique conventionnel dans le cancer de la tête et du cou (chirurgie, radiothérapie, et chimiothérapie), se sont développées les thérapies ciblées. Les thérapies ciblées sont des médicaments qui agissent en bloquant la croissance et la propagation du cancer en interférant avec des molécules spécifiques impliquées dans la croissance et la progression de la tumeur (44). Plusieurs agents ciblés ont montré leur efficacité dans le traitement du cancer de la tête et du cou à savoir les anticorps monoclonaux qui se lient au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR : Epidermal growth factor receptor) notamment le Cetuximab approuvé en 2006 par la Food and Drug Administration (FDA) (45) ; les inhibiteurs de la tyrosinase de l'EGFR notamment l'Erlotinib; les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR : Vascular endothelial growth factor receptor) notamment le Bevacizumab (46,47).

1.1.4. Effets indésirables liés aux traitements des cancers de la tête et du cou

Les traitements des cancers de la tête et du cou bien qu'efficaces peuvent présenter des effets indésirables. Certains de ces effets indésirables sont fréquents, d'autres moins fréquents et dépendent du type de traitement, des doses administrées et des combinaisons de traitements. Certains de ces événements indésirables surviennent à court terme c'est-à-dire pendant le traitement ou peu de temps après le traitement, d'autres à long terme c'est à dire plusieurs mois après le traitement. Les événements indésirables également appelés toxicités en oncologie sont classés en fonction du niveau de sévérité en grade. La classification la plus utilisée est la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* de la National Cancer Institut (NCI CTCAE)(48)

Les critères de terminologie commune pour les toxicités sont divisés en 5 grades pour chaque toxicité mais tous les grades n'existent pas pour toutes les toxicités. Ainsi les 5 grades selon le NCI CTCAE se définissent comme suit :

- **Grade 1** : correspondant à une toxicité dite légère, asymptomatique, ne nécessitant pas de traitement.
- **Grade 2** : correspondant à une toxicité dite modérée, nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif.
- **Grade 3** : correspondant à une toxicité sévère, médicalement significative mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation voire une invalidation.
- **Grade 4** : correspondant à une toxicité avec mise en jeu du pronostic vital, nécessitant un traitement en urgence.
- **Grade 5** : correspondant à un décès lié à l'événement indésirable.

Les événements indésirables inhérents à la chirurgie surviennent le plus souvent après l'acte chirurgical et peuvent se manifester sous forme de fatigue, de tuméfaction du visage, de douleur et de diminution de la sensibilité au niveau de la région opérée. Ces toxicités durent le plus souvent quelques jours et sont réversibles.

Pour la chimiothérapie et les thérapies ciblées, les toxicités surviennent le plus souvent pendant le traitement et dépendent de la molécule et du dosage administrée. Au cours du traitement par chimiothérapie, plusieurs toxicités peuvent survenir, mais les plus fréquemment rencontrés sont les troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhée), les troubles hématologiques (baisse du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes), les troubles rénaux (déséquilibre électrolytique), les troubles neurologiques (sensation d'engourdissement, fourmillement), la perte de cheveux,

une inflammation de la muqueuse buccale (mucite), la perte d'appétit, une réaction inflammatoire au niveau de la paume de la main et de la plante du pied (syndrome main-pied) et les éruptions cutanées. Les thérapies ciblées quant à elles peuvent entraîner la fatigue, des toxicités cutanées, hématologiques et des troubles digestifs. Comme pour les toxicités dues à la chirurgie, la plupart des toxicités de la chimiothérapie et des thérapies ciblées sont réversibles et pour certaines de ces toxicités, il existe des traitements pour prévenir leur survenue ou atténuer leur gravité.

Les toxicités liées au traitement par radiothérapie se manifestent différemment selon la dose de rayons X délivrée, l'étendue de la zone irradiée, la technique d'administration (radiothérapie externe, radiothérapie interne) et les caractéristiques personnelles du patient à traiter. Ces toxicités peuvent survenir à court terme, mais également à long terme. A court terme, les toxicités les plus attendues lors d'un traitement par radiothérapie sont de type fatigue, réaction cutanée (rougeur cutanée), inflammation de la muqueuse buccale et la perte de poids. Plusieurs mois après le traitement, des toxicités comme une persistance de la fatigue, une sécheresse buccale (xérostomie), une diminution de la sécrétion salivaire, une fibrose cervicale, des troubles à la déglutition, un dysfonctionnement thyroïdien et une ostéonécrose de la mâchoire sont souvent présents (49–53).

1.2. Qualité de vie

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la santé comme "un état de complet bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité"(54,55). Cette définition de la santé prise dans sa globalité incluant la notion subjective de bien-être a amené les chercheurs et les praticiens à s'intéresser à d'autres aspects de la santé autres que les aspects cliniques

(symptômes, les résultats biologiques) comme le ressenti de l'individu, sa perception de son environnement. Cette prise en compte de la perception de l'individu a permis le développement de l'évaluation de la qualité de vie. Dans l'évaluation de la qualité de vie, plusieurs définitions ont été élaborées pour la définir (56–60). Toutefois en 2013, L'OMS définit la qualité de vie comme “ la perception qu' a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement”(61) .

La qualité de vie relative à la santé “Health-Related Quality Of Life (HRQOL)” à partir de la définition de l'OMS, spécifie les effets de la santé notamment les effets de la maladie et les effets du traitement sur la qualité de vie du patient.

La qualité de vie relative à la santé est un concept multidimensionnel qui prend en compte le bien-être physique, psychologique, social et aussi les effets de la maladie et du traitement (62–67). En plus d'être un concept multidimensionnel, la qualité de vie relative à la santé revêt deux autres caractères à savoir c'est un concept subjectif et dynamique.

Le caractère multidimensionnel du concept de la qualité de vie a permis le développement des modèles conceptuels qui permettent de comprendre les facteurs qui influencent l'évaluation de la qualité de vie et les interactions entre différents facteurs, nécessaires pour aider les praticiens à utiliser les outils les plus appropriés à la pratique et à interpréter correctement l'évaluation de la qualité de vie. Wilson et Cleary (68) ont proposé un modèle conceptuel avec une relation unidirectionnelle à 5 niveaux à savoir les facteurs biologiques et physiologiques (niveau 1) qui entraîne

l'apparition de symptômes (niveau 2) et ces symptômes auront un impact sur l'état fonctionnel de l'individu c'est à dire physique, émotionnel, social (niveau 3). La synergie de ces effets va conduire à la perception que l'individu a de sa santé globale (niveau 4) puis en fin de compte à la conception qu'a l'individu de sa qualité de vie globale (niveau 5) (figure 4).

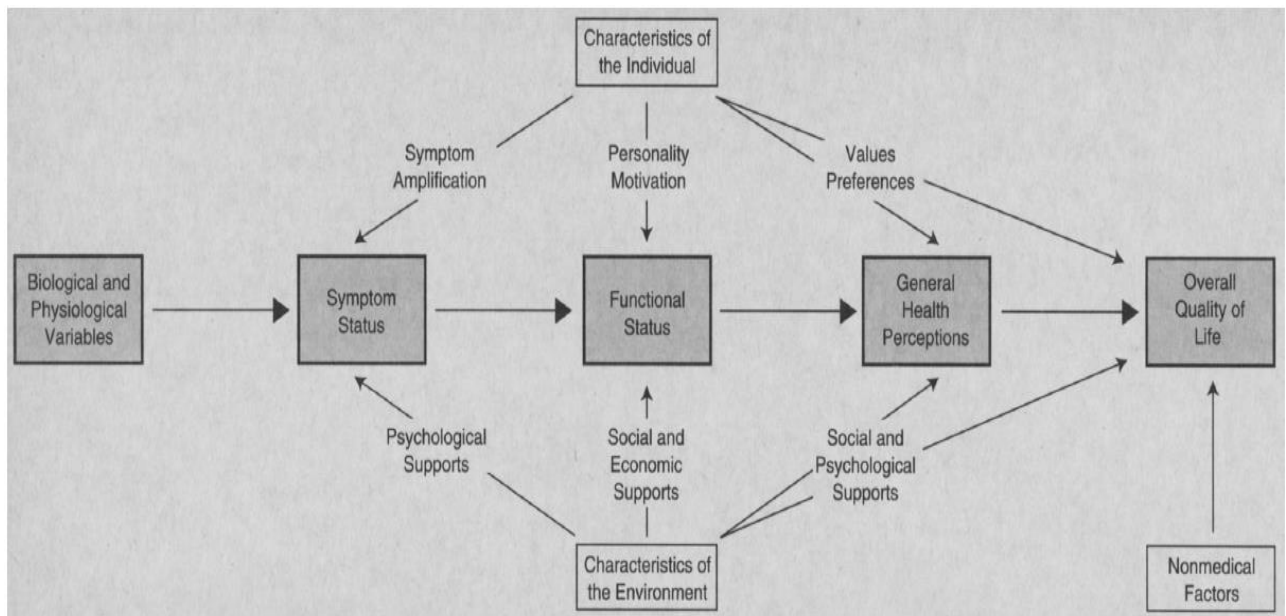


Figure 4: Modèle conceptuel de Wilson et Cleary représentant les relations entre les différents éléments nécessaires à l'évaluation de la qualité de vie (68).

Partant du modèle conceptuel de Wilson et Clearly, Ferans et al. ont proposé un modèle révisé pour expliquer l'influence des facteurs individuels et environnementaux sur la qualité de vie (69). Osoba quant à lui a proposé une révision du modèle de Wilson et Clearly portant sur l'existence potentiel d'interaction bidirectionnelle entre le niveau 2, niveau 3, niveau 4 et le niveau 5 du modèle à savoir le niveau des symptômes, l'état fonctionnel, la perception de l'état de santé général et la qualité de vie globale (70) (figure 5).

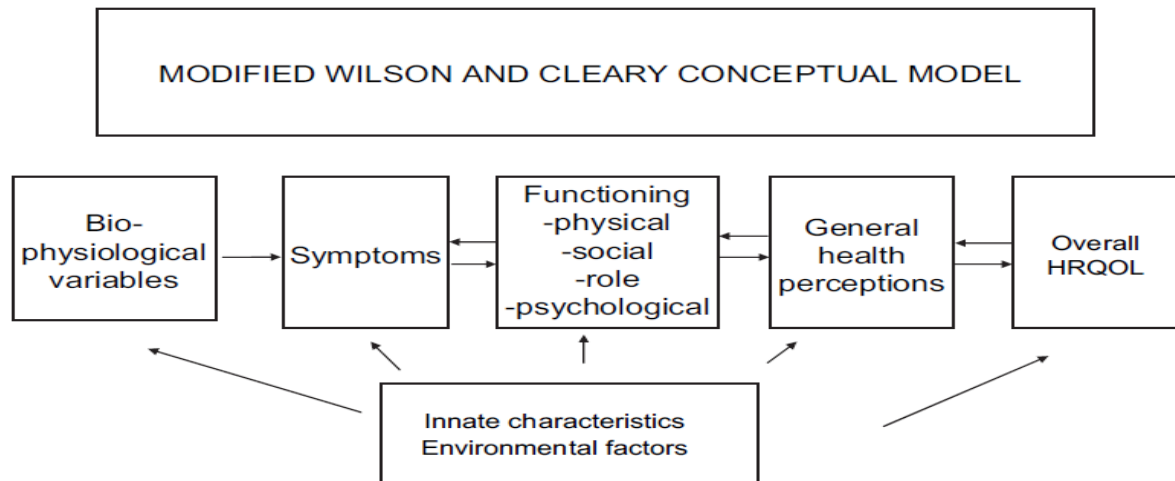


Figure 5 : Révision du modèle de Wilson et Cleary qui indique le potentiel d'une interaction bidirectionnelle entre les différentes composantes du modèle (70).

Le caractère subjectif de la qualité de vie découle du fait que chaque individu peut avoir sa propre définition de la qualité de vie qui est fonction de ses propres références comme ses envies, son ressenti, ses attentes et son environnement (59,71,72). Elle peut donc varier d'un individu à un autre en fonction de la perception de tout un chacun (70).

De même, la qualité de vie d'un même individu peut varier d'un temps à un autre (variation intra individuelle), on dit de la qualité de vie qu'elle est un concept dynamique (73). Ainsi, pour un individu, sa perception de sa qualité de vie avant la maladie peut être différente pendant la phase de la maladie ou du traitement et encore varier après cette phase de maladie ou de traitement.

1.2.1. Qualité de vie en cancérologie

En cancérologie, dans les essais cliniques, les critères de jugement c'est-à-dire les paramètres mesurés permettant de juger de l'efficacité ou non d'une stratégie thérapeutique, médicamenteuse, traditionnels sont la survie globale (critère centré sur le patient, mesurant le délai depuis la mise sous traitement jusqu'à la survenue de la

mort du patient), la survie sans progression (critère centré sur la tumeur, mesurant le délai depuis la mise sous traitement jusqu'à la survenue d'une évolution ou de la mort du patient quelle que soit la cause), ainsi que d'autres critères centrés sur la tumeur tels que la survie sans maladie, la survie sans rechute et le taux de réponse (74–81).

Au cours de ces dernières années, avec les nouvelles stratégies thérapeutiques et médicamenteuses, la prise en charge des personnes atteintes de cancer a beaucoup évolué avec une amélioration de la survie et une augmentation du nombre de survivants. Certaines de ces innovations thérapeutiques bien qu'efficaces peuvent présenter des toxicités à court terme, moyen terme voire plusieurs mois après le traitement et impacter le patient. La FDA recommande de prendre en compte pour l'approbation des médicaments, des critères qui ont un avantage clinique direct pour le patient (82,83). Ces critères d'évaluation clinique centrés sur le patient sont des variables qui reflètent le sentiment de bien-être d'un patient ou sa survie (84). La survie globale et la qualité de vie sont considérées comme des critères d'évaluation centrés sur le patient qui évaluent un bénéfice clinique direct pour le patient (85,86). Ainsi, avec l'augmentation du nombre de survivants au cancer, L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et la FDA recommandent que la qualité de vie soit utilisée comme un second critère de jugement de l'efficacité du traitement si ce traitement n'a pas d'effet sur la survie globale (87), car elle a l'avantage de prendre en compte les perceptions et ressenti du patient à l'égard de sa maladie et des traitements qu'il a reçu et de corroborer les informations cliniques (88).

1.2.2. Méthodes d'évaluation de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie relative à la santé fait partie du concept "résultat rapporté par le patient" désigné en anglais "Patient-Reported Outcome (PRO)"(89). Les PROs mesurent une ou plusieurs dimensions de l'état de santé du patient exprimé

par lui-même sans interprétation d'une tierce personne et reflètent ainsi sa perception de sa maladie et de ses traitements (90,91).

Les instruments permettant de mesurer la qualité de vie appelés "Patient reported Outcome Measures (PROM)" sont généralement des questionnaires. Il existe plusieurs questionnaires pour évaluer la qualité de vie qui sont classés en deux groupes : les questionnaires génériques et les questionnaires spécifiques (92). Ces questionnaires utilisés pour évaluer la qualité de vie (génériques et spécifiques) sont composés de questions à nombre variable selon le questionnaire choisi et les modalités de réponses aux questions peuvent également varier d'une question à une autre et d'un questionnaire à un autre. Ainsi, la modalité de réponse peut être de type dichotomique « Oui/Non » ou « Vrai/Faux », elle peut être de type ordinal (échelle de Likert) où les réponses sont par exemple « Souvent/Parfois/Rarement/Jamais ». Une autre possibilité de réponse est l'utilisation d'une échelle visuelle graduée où l'individu se positionne entre les deux états extrêmes opposés (exemple : « meilleure santé imaginée /pire santé imaginée »). Dans un questionnaire donné, ces questions également appelées items permettent de définir différentes dimensions de la qualité de vie (93). A chaque dimension, on associe un score qui varie généralement de 0 à 100.

1.2.2.1. Les questionnaires génériques

Les questionnaires génériques sont utilisés pour évaluer la qualité de vie dans des populations de personnes non malades et également chez des personnes malades quel que soit le type de la maladie. Plusieurs questionnaires génériques existent mais les plus utilisés et traduits en français sont :

- **Le questionnaire Short form 36**

Le short form 36 (SF 36) est un questionnaire qui évalue l'état de santé général et met l'accent sur le fonctionnement physique, émotionnel et social. Il comporte 36 questions (items) et permet de générer 8 dimensions de la qualité de vie :

- L'activité physique qui est générée à partir de 10 items
- La santé psychique (5 items)
- La santé perçue (5 items)
- La vitalité (4 items)
- Les limitations dues à l'activité physique (4 items)
- Les limitations dues à l'activité psychique (3 items)
- Les douleurs physiques (2 items)
- La vie/ relations avec les autres (2 items).

Ces 8 dimensions permettent de calculer deux scores composites de la qualité de vie : le score composite physique et le score composite mental. Chacun de ces scores composites varie de 0 à 100. Un score à 100 correspond à un très bon niveau de qualité de vie (93–97).

- **Le questionnaire Short form 12**

Le short form 12 (SF 12) est une version courte du SF 36 qui décrit les mêmes dimensions que le SF 36 au travers de 12 questions : l'activité physique (2 items), la santé psychique (2 items), la santé perçue (1 item), la vitalité (1 item), les limitations dues à l'activité physique (2 items), les limitations dues à l'activité psychique (2 items), les douleurs physiques (1 item) et la vie/ relations avec les autres (1 item). Les 8 dimensions permettent de calculer également un score composite mental et un score composite physique variant de 0 à 100 (98,99).

- **Le questionnaire EuroQol-5D**

Le questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) est un instrument générique de description et d'évaluation de la santé qui comprend deux parties (100–102).

La première partie de ce questionnaire est basée sur un système descriptif de 5 questions qui définit la santé en fonction de 5 dimensions : la mobilité, l'autonomie, les activités habituelles, la douleur/inconfort et l'anxiété/dépression. Chaque question est évaluée sur une échelle de Likert comportant 3 ou 5 niveaux de sévérité selon la version du questionnaire utilisée (103,104). Dans la version à 3 niveaux de sévérité (Euroqol-5D 3 Levels), les réponses sont faites sur une échelle à 3 points : 1:pas de problème; 2: problèmes modérés;3 problèmes sévères (100) et permettent d'avoir un code résumé sous forme de 5 chiffres correspondants aux 5 réponses. A titre d'exemple, un code résumé de *11113* indique aucun problème de mobilité, d'autonomie, dans l'accomplissement des activités habituelles, sans douleur mais un état d'anxiété et de pression élevée. La version à 5 niveaux comprend des niveaux de réponses à 5 échelles : 1 : pas de problème; 2:problèmes légers ; 3 problèmes modérés; 4 problèmes sévères; 5 problèmes extrêmes ou incapacité totale (105,106).

La deuxième partie du questionnaire correspond à une échelle visuelle analogique nommée en anglais " Visual Analogue Scale" (EQ-5D VAS) qui permet aux personnes d'évaluer leur état de santé globale sur une échelle de 0 à 100 où 0 correspond à un mauvais état de santé global et 100 au meilleur état de santé global.

1.2.2.2. Les questionnaires spécifiques

Les questionnaires spécifiques sont utilisés pour évaluer la qualité de vie dans une population spécifique avec une pathologie donnée. En cancérologie, plusieurs questionnaires spécifiques existent, mais il y a une préférence dans le choix du

questionnaire selon la zone géographique. En Europe, les questionnaires spécifiques les plus utilisés sont ceux de *l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life group* (EORTC QLQ) tandis qu'en Amérique, ce sont surtout les questionnaires du *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT) qui sont utilisés. Dans chaque groupe, il existe un questionnaire spécifique dit « central » ou en anglais “core questionnaire” auquel on peut ajouter un module complémentaire qui correspond soit à la localisation cancéreuse ou un symptôme particulier.

- **Le questionnaire Functional assessment of Cancer Therapy-General**

Le questionnaire Functional assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) est le questionnaire central du groupe FACT(107–109). Ce questionnaire comprend 27 items avec 5 modalités de réponse selon une échelle de Likert allant de 0 (pas du tout) à 4 (énormément) et permet d'explorer quatre dimensions de bien-être :

- Le bien-être physique (7 items)
- Le bien-être social/familial (7 items)
- Le bien-être fonctionnel (7 items)
- Le bien-être émotionnel (6 items)

Un score global est obtenu à partir de ces 4 dimensions de bien-être et ce score global varie de 0 à 108 avec 0 correspondant à un faible niveau de bien-être et 108 correspondant à un meilleur niveau de bien-être possible.

Le questionnaire additionnel spécifique au cancer de la tête et du cou est le FACT H&N qui est un questionnaire qui contient les 27 items du FACT-G ainsi que 12 items supplémentaires pour évaluer la qualité de vie spécifique des patients recevant un traitement pour un cancer de la tête et du cou(110,111).

- **EORTC Quality of life questionnaire-Core 30**

Le EORTC Quality of Life questionnaire-Core 30 couramment appelé QLQ-C30 est le questionnaire central de l'EORTC pour l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de cancer (112). C'est un questionnaire qui a été traduit et validé dans plus de 130 langues dont le français et utilisé dans plus de 3000 études à travers le monde. Ce questionnaire est composé de 30 items et permet de générer 15 dimensions de la qualité de vie :

- ✓ 5 dimensions fonctionnelles
 - Le fonctionnement physique qui mesure la mobilité à travers des activités comme la marche, la montée des escaliers, faire sa toilette ou encore s'habiller seul.
 - Le fonctionnement rôle/activités de la vie courante, qui mesure la gêne dans les activités quotidiennes et de loisirs
 - Le fonctionnement émotionnel, qui mesure l'état psychologique du patient comme l'anxiété, l'irritabilité, la dépression
 - Le fonctionnement cognitif qui mesure la capacité à se souvenir, se concentrer
 - Le fonctionnement social qui mesure la capacité à avoir une vie sociale (entouré de ses proches, sortie entre amis)
- ✓ 8 dimensions symptomatiques
 - La fatigue
 - Les nausées et vomissements
 - La douleur
 - La dyspnée
 - L'insomnie

- La perte d'appétit
- La constipation
- La diarrhée
- ✓ 1 dimension de santé globale/qualité de vie
- ✓ 1 dimension de difficultés financières liées à la maladie

Pour chacune de ces 15 dimensions, un score est généré sur une échelle de 0 à 100. Les scores sont calculés conformément aux directives de scoring de l'EORTC (113) . Lorsque plus de la moitié des items de l'échelle est manquant, le score est défini comme manquant. Pour les mesures à un seul item, lorsque l'item est manquant, le score est calculé comme manquant. Pour les dimensions fonctionnelles et la dimension santé globale/qualité de vie, un score à 100 correspond à un meilleur niveau de qualité de vie tandis que pour les dimensions symptomatiques et la dimension difficultés financières, un score à 100 correspond à un pire niveau de qualité de vie (Figure 6).

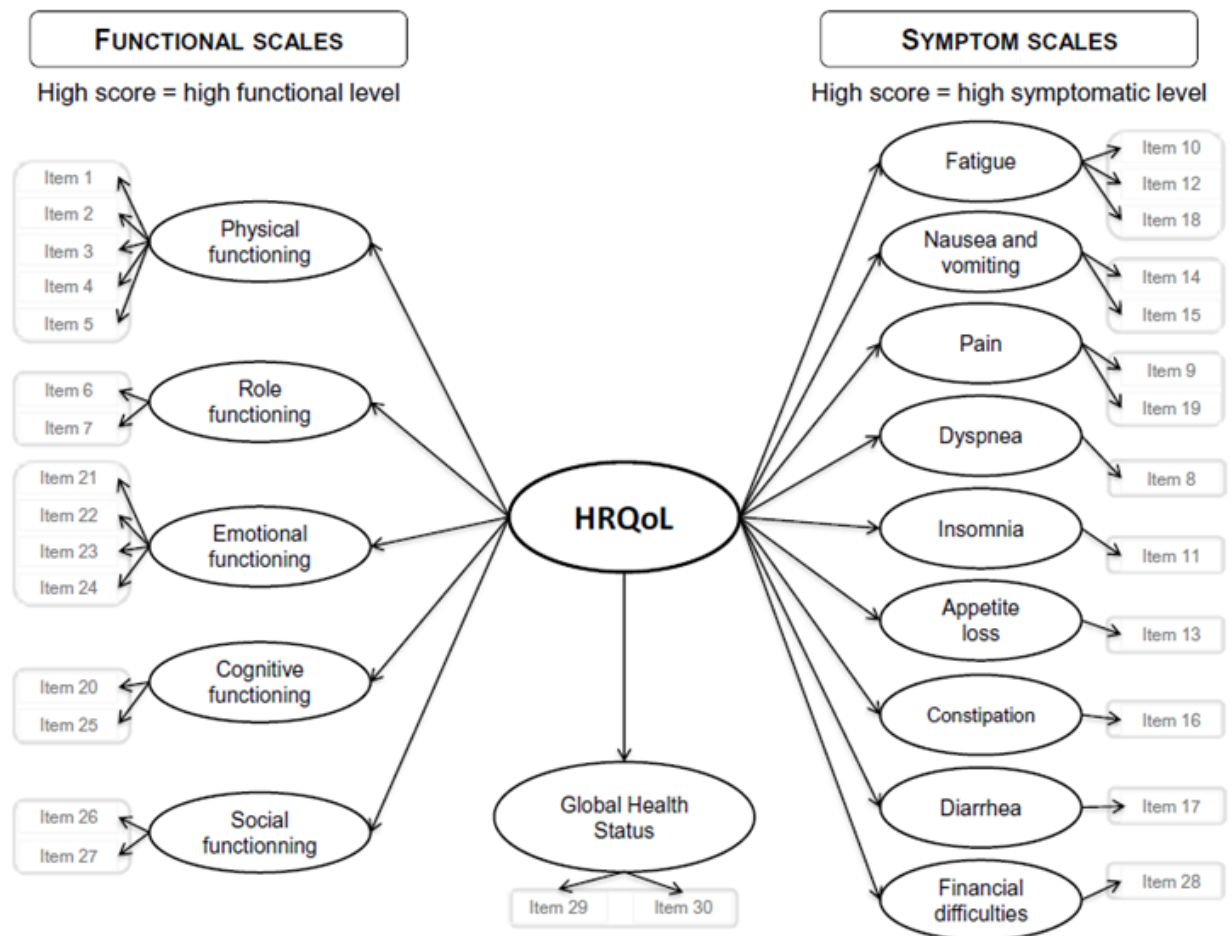


Figure 6 : Distribution des 30 items dans le calcul des 15 dimensions du QLQ C30.

Source (114)

- **Questionnaire complémentaire EORTC QLQ H&N35**

Comme pour plusieurs localisations cancéreuses, l'EORTC a développé pour les cancers de la tête et du cou, un module complémentaire, le questionnaire EORTC QLQ H&N35 (115). Le questionnaire QLQ H&N35 est administré conjointement avec le questionnaire central QLQ-C30. Ce questionnaire a été traduit dans plus 70 langues et est très utilisé dans les études pour l'évaluation de la qualité de vie des cancers de la tête et du cou (116,117). Le questionnaire QLQ H&N35 comprend 35 items dont les 30 premiers items sont construits sur une échelle de Likert à 4 modalités de réponse

(1 : Pas du tout ; 2 : Un peu ; 3: Assez; 4: Beaucoup) et les 5 derniers items sont de type dichotomique (1: Non; 2: Oui).

A partir de ces 35 items, 18 dimensions de la qualité de vie sont générées dont :

- ✓ 7 dimensions de symptôme à multi-items
 - La douleur (4 items)
 - La déglutition (4 items)
 - Le sens : odorat et goût (2 items)
 - Les problèmes d'élocution (3 items)
 - Les difficultés à manger en société (4 items)
 - Les difficultés à avoir des contacts sociaux (5 items)
 - Le moins de sexualité (2 items)
- ✓ 6 dimensions symptomatiques à un seul item : les problèmes dentaires ; les problèmes pour ouvrir la bouche ; la bouche sèche ; la salive collante ; la toux et la sensation de malaise.
- ✓ 5 dimensions supplémentaires à un item liés à l'utilisation d'analgésiques ; à l'utilisation de compléments alimentaires ; à l'utilisation de sonde gastrique ; à la perte de poids ; au gain de poids.

1.2.3. Propriétés psychométriques des outils de mesure de la qualité de vie

Afin de mesurer avec précision et robustesse la qualité de vie, les questionnaires de qualité de vie à leur conception doivent suivre une méthodologie rigoureuse et structurée qui répond à des critères bien précis (118). Ces critères requis pour tout instrument sont dits propriétés psychométriques.

1.2.3.1. La validité

La validité est le processus qui consiste à déterminer si l'instrument en l'occurrence le questionnaire de qualité de vie mesure ce qu'il est censé mesurer et utile à l'objectif visé. Ce processus de validité se compose en plusieurs étapes au cours desquelles on recense des preuves solides que l'instrument produit des mesures utiles reflétant ce qu'il doit mesurer. Il convient donc d'évaluer :

- **La validité du contenu**, qui consiste à examiner dans quelle mesure les dimensions d'intérêt sont représentées de manière exhaustive par les items choisis du questionnaire (119).
- **La validité de critère**, qui consiste à examiner la corrélation entre l'instrument et d'autres instruments référentiels déjà validés et disponibles qui mesurent les mêmes dimensions.
- **La validité de construit**, qui consiste à s'assurer que l'instrument mesure vraiment le ou les concepts qu'il a été conçu pour mesurer et qu'il offre une mesure adéquate du modèle théorique sur lequel il s'appuie. La validité de construction est évaluée en testant des hypothèses prédéfinies comme les corrélations attendues entre les mesures ou les différences attendues dans les scores entre des groupes dits " connus ".

1.2.3.2. La fiabilité

La fiabilité correspond à la capacité pour un instrument de mesure à fournir des résultats précis et constants dans les mêmes conditions à savoir des résultats cohérents et reproductibles. La fiabilité va donc s'apprécier par :

- **La cohérence interne**, qui consiste à évaluer le degré d'homogénéité des items qui compose une ou chacune des dimensions de l'instrument, lesquels

devraient être étroitement liés. La cohérence est appréciée par le coefficient alpha de Cronbach (120) , qui permet de quantifier la force de la corrélation entre les items. Le coefficient de Cronbach est compris entre 0 et 1 et la cohérence interne est jugée bonne lorsque le coefficient est supérieur ou égale 0.7 (121).

- **La reproductibilité**, qui consiste à obtenir des résultats similaires chez une personne dans des conditions stables avec le même instrument à des temps de mesure différents. La reproductibilité peut être appréciée par le coefficient de corrélation intra-classe (CCI) pour les données continues au travers de la méthode dite « test -retest ». Le « test-retest » est une méthode qui consiste à administrer un instrument dans les mêmes conditions à un individu à deux temps différents. Toutefois, l'intervalle entre ces deux temps d'administration ne devrait pas être trop court pour éviter un biais de rappel (idéalement 1 ou 2 semaines). La reproductibilité est jugée bonne lorsque le CCI est supérieur à 0,7 (122). La reproductibilité peut être également évaluée pour les données catégorielles par le coefficient de kappa de concordance (123–125). Pour un coefficient de kappa supérieur à 0,60, la reproductibilité est bonne et lorsqu'il est supérieur à 0,81, la reproductibilité est jugée très bonne (126).

1.2.3.3. La sensibilité au changement

La sensibilité au changement, c'est la capacité pour un instrument de mettre en évidence toute variation aussi minime soit-elle dans l'état de santé ou de la qualité de vie d'un individu. La sensibilité au changement est évaluée par des statistiques comme la taille de l'effet nommée en anglais "effect size" qui correspond au rapport du changement moyen entre deux temps de mesure sur l'écart-type du temps de mesure initial et la réponse moyenne normalisée nommée en anglais (standardized response

mean) qui elle correspond au rapport du changement moyen entre deux temps de mesure sur l'écart-type de la différence entre ces deux temps (127–130). Le coefficient de la taille de l'effet et de la réponse moyenne normalisée est compris de 0 à 1 et la sensibilité au changement est considérée comme importante lorsque le coefficient est supérieur à 0,8 (127,131,132).

1.2.4. Le mode d'administration des questionnaires de qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie du patient peut se faire à l'aide d'un auto-questionnaire ou d'un hétéro-questionnaire. Un auto-questionnaire est un questionnaire où la qualité de vie du patient est évaluée par lui-même, tandis que l'hétéro-questionnaire est un questionnaire où la qualité de vie du patient est évaluée par une tierce personne telle que le médecin ou les membres de la famille du patient. Chaque individu ayant sa propre perception de la qualité de vie en fonction de ses propres références comme ses envies, son ressenti, l'évaluation de la qualité de vie du patient devra se faire par le patient lui-même à travers un auto-questionnaire (70,71,133). Ainsi, les réponses du patient refléteront vraiment le niveau de qualité de vie du patient et ne seraient pas influencées par un regard extérieur pouvant entraîner une distorsion dans ces réponses si les questions sont assez sensibles. De plus, des études ont montré que certaines dimensions de la qualité de vie pouvaient être sous-évaluées et d'autres surévaluées lorsque la qualité de vie du patient est évaluée par une tierce personne notamment par les professionnels de santé (133–137). Toutefois, lorsque l'état du patient ne lui permet pas d'auto évaluer sa qualité de vie comme en cas de fin vie, de malades en soins palliatifs, il peut être important de faire recours à un hétéro-évaluateur pour capturer la qualité de vie du patient (138,139).

Le mode de remplissage le plus répandu des questionnaires de qualité de vie reste le mode de remplissage sur papier, mais ces dernières années, de nouveaux modes de remplissages ont également émergé tel que le remplissage électronique.

Le remplissage électronique peut se faire sur des écrans tactiles d'ordinateurs ou sur des téléphones portables. De nombreuses études ont comparé les différents modes de remplissage des questionnaires de qualité de vie et la plupart de ces études ont montré un impact faible ou négligeable sur les résultats (140–142) mais Hays et *al.* dans leur étude ont rapporté que le remplissage sur téléphone portable était associé à des scores plus positifs que le remplissage sur papier (143).

1.2.5. Qualité et vie et cancer de la tête et du cou

Bien que l'incidence des cancers de la tête et du cou soit en augmentation, l'amélioration de la prise en charge a permis d'améliorer la survie de ces cancers et d'augmenter le nombre de survivants de ces cancers (144,145). Outre l'impact de la maladie, les traitements peuvent induire des effets secondaires débilissants pour le patient tels que des réactions cutanées, une dysphagie, une mucosité, une xérostomie et des douleurs (49,50,52,146–148). Ces effets n'impactent pas seulement physiquement le patient, mais peuvent également entraîner des problèmes psychologiques, sociaux influençant ainsi négativement plusieurs domaines de la qualité de vie de ces patients, mais également celle de leur famille (149–154). Ainsi, de nombreuses études se sont intéressées à la qualité de vie des patients atteints de cancer de la tête et du cou et Gue et *al.* (155) dans leur méta-analyse ont montré que les patients traités par radiothérapie conventionnelle avaient une mauvaise qualité de vie globale comparativement à ceux traités par radiothérapie à intensité modulée. De plus, chez ces patients, la qualité de vie est affectée pendant le traitement et longtemps après le traitement(152,153,156). Allison et *al.*, Chaplin JM, Morton , (157,158) dans

leurs études ont reporté que 3 mois après le début du traitement, voire plus de 2 ans après le traitement, environ 25 % des patients présentaient toujours des douleurs. Dans cette même lancée, Dugué et *al.* (52) ont rapporté que les douleurs persistaient 5 ans après le diagnostic et les douleurs étaient plus intenses pour ceux qui ne réalisent pas d'activité physique. Du fait de la localisation de leur cancer, les patients atteints de cancer de la tête et du cou sont vulnérables aux problèmes psychosociaux, car les interactions sociales et l'expression de leurs émotions dépendent dans une large mesure de l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la région de la tête et du cou. La prévalence de l'anxiété et de la dépression est plus élevée chez ces patients que pour de nombreuses autres localisations de cancer (159). La dépression est particulièrement élevée pendant le traitement et dans les six premiers mois suivant le traitement, et une dépression légère à modérée peut persister pendant trois à six ans après le diagnostic (160).

2. OBJECTIFS

Avec les avancées thérapeutiques observées ces dernières années, l'évaluation des résultats rapportés par le patient dits "PROs" tels que la qualité de vie est devenue de plus en plus important amenant la FDA a considéré la qualité de vie comme critère de jugement dans les essais cliniques à l'absence d'effet sur la survie globale. Ainsi, les PROs sont majoritairement utilisés dans les essais cliniques comme critère de jugement. Toutefois, en plus de leur utilisation comme critère de jugement dans les essais cliniques, les PROs pourraient être utilisés à d'autres fins dans la prise en charge des patients. Il est connu que les patients atteints de cancer peuvent présenter des symptômes qui sont causés soit par la maladie elle-même, soit par leurs modalités de traitement, et l'utilisation des PROs peut fournir aux médecins et aux infirmières des informations importantes concernant les problèmes de fonctionnement physique ou de bien-être mental éprouvés par les patients atteints de cancer dans la pratique clinique (161,162).

Ainsi, une évaluation en routine de la qualité de vie dans la pratique clinique quotidienne peut permettre d'anticiper les problèmes et conduire à de meilleurs soins pour les patients. Les PROs peuvent se focaliser sur les besoins perçus, les symptômes, la réponse au traitement, les effets secondaires indésirables, et d'autres aspects du traitement qui comptent pour les patients et leurs familles. Les PROs également peuvent être utilisés dans la prise de décision tout au long du processus depuis le diagnostic jusqu'au suivi. Des études en oncologie ont montré que l'évaluation systématique des PROs pourrait améliorer la communication médecin-patient (163,164). En effet l'utilisation des PROs permettrait aux professionnels de soins d'aborder des sujets difficiles qui n'auraient peut-être pas été discutés dans un cadre clinique normal car les professionnels de soins sont davantage disposés à

aborder des sujets difficiles s'ils sont abordés par le patient lui-même (163,165). Les PROs permettent également d'identifier et de surveiller des symptômes qui n'auraient pas été identifiés dans le cadre de la routine clinique normale (166,167).

D'autres avantages de l'utilisation des PROs dans la pratique clinique incluent la possibilité d'optimiser les soins de support, ce qui est important pour la plupart des patients atteints de cancer, et une meilleure gestion des symptômes. Les médecins ont tendance à se concentrer uniquement sur leur domaine d'expertise et peuvent donc parfois ne pas être en mesure de découvrir tous les problèmes physiques et psychosociaux du patient. En outre, le manque de temps pendant la consultation rend difficile pour le médecin d'identifier tous les besoins de son patient. Avec l'aide des PROs, les médecins obtiennent une image plus complète de leurs patients, ce qui leur permet d'identifier les problèmes et de fournir au patient des soins de supports optimaux (168). L'implication du patient dans sa prise en charge pourrait donc améliorer sa satisfaction et certains domaines de la qualité de vie.

Outre les effets de l'évaluation systématique de la qualité de vie en pratique clinique, les données sur la qualité de vie peuvent fournir des informations pronostiques supplémentaires. Des études ont montré que l'évaluation de la qualité de vie en plus des données cliniques pourrait améliorer la prédiction de la survie chez les patients atteints de cancer (169–176). Kramer et *al.* ont montré que les scores de douleur rapportés par les patients étaient un facteur pronostique indépendant de la survie globale (177). Une revue de la littérature réalisée sur 39 études, a également montré le rôle prédictif de la qualité de vie sur la survie globale. Dans 36 des 39 études examinées, au moins une dimension de la qualité de vie était significativement associée à la survie dans une analyse multivariée contrôlant les principales variables cliniques (178). Toutefois, la valeur prédictive de la qualité de vie semble

principalement étudiée sur la survie et une seule étude à notre connaissance a recherché une information pronostique de la qualité de vie sur la survenue des complications post opératoires après un cancer de l'œsophage résécable (179).

Ainsi, les objectifs de ce travail de thèse étaient:

- Étudier l'impact de l'évaluation en routine de la qualité de vie sur la qualité de vie et la satisfaction des patients atteints de cancer de la tête et du cou.
- Étudier la valeur prédictive de la qualité de vie liée à la santé sur les toxicités liées à la radiothérapie chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou.

Chacun de ces 2 objectifs a fait l'objet d'un travail spécifique valorisé par un article scientifique. Une discussion générale des résultats obtenus fait suite ainsi qu'une conclusion. En perspective nous présenterons 2 projets de recherche qui sont en cours de développement dans le cadre des thématiques de recherche/projets qui seront poursuivies à l'issue de cette thèse.

- Projet 1 : Impact de l'intervention d'une infirmière en pratique avancée dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou
- Projet 2 : Littératie en santé et dépistage du cancer du sein

3. METHODES

Les données utilisées pour répondre aux objectifs de notre travail, sont ceux d'un essai dénommé « tête & cou » mis en place en 2009 qui s'intitulait "*Apport de l'évaluation en routine de la qualité de vie pour les patients ayant un cancer de la tête et du cou traité par radiothérapie : impact sur la satisfaction de soins, la qualité de vie et sur les toxicités*" (PI : Pr Philippe MAINGON). Le protocole de cette étude codé 2009/10 a reçu l'approbation du comité de protection de personnes EST I le 19 avril 2009 et a été enregistré sur le site Web Trial.gov, consacré aux essais cliniques sous le numéro NCT 01210872. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact sur la satisfaction de soins et la qualité de vie de l'utilisation de la qualité de vie en routine auprès de patients ayant un cancer de la tête et du cou traités par radiothérapie. Ainsi, notre objectif premier de ce travail de thèse sera donc de répondre à la question de recherche de cet essai.

3.1. Type d'étude et population incluse dans l'essai « tête & cou »

Il s'agissait d'une étude de phase 3 randomisée multicentrique prospective. Les patients ont été recrutés dans 4 centres de cancérologie en France à savoir le centre Georges François Leclerc (CGFL) à Dijon, l'institut de cancérologie de Lorraine à Nancy, le centre Paul Strauss à Strasbourg et l'institut Jean Godinot à Reims. Les patients éligibles à cette étude étaient informés par leur médecin et ils étaient inclus dans l'étude après obtention de leur consentement éclairé et vérifications des critères suivants:

- **Critères d'inclusion**

- Patient ayant un cancer primitif de la tête et du cou non métastatique
- Traité par radiothérapie en traitement de première intention
- Être âgé d'au moins 18 ans

- Consentement libre et éclairé
- **Critères d'exclusion :**
 - Patient ayant déjà été traité par chimiothérapie ou radiothérapie
 - Patient ayant un déficit mental ou des antécédents psychiatriques
 - Patient ayant une seconde tumeur primitive au moment du diagnostic
 - Patient ayant un antécédent de cancer

Les patients ont été randomisés 1:1 selon la technique de minimisation avec une stratification selon le sexe, la localisation de la tumeur, le stade et le centre.

Dans le bras d'intervention, les patients ont bénéficié d'une évaluation systématique de la qualité de vie avant chaque consultation avec le médecin. C'est-à-dire, une évaluation toutes les semaines durant le traitement (7 semaines) puis avant les consultations de 3, 6, 9 et 12 mois et enfin à la consultation de 24 mois.

Dans le bras contrôle, la qualité de vie a été évaluée seulement à la consultation à 12 mois puis à 24 mois.

Deux cents patients étaient nécessaires à inclure dans cette étude pour mettre en évidence une moyenne de différence de 10 points ($SD=20$) d'un score de qualité ou de satisfaction de soins à 2 ans avec un risque d'erreur de type I de 1 % et une puissance de 80%.

3.2. Données recueillies

Dans cette étude, les données sociodémographiques, cliniques et les données de qualité de vie ont été recueillies:

3.2.1. Les variables sociodémographiques et cliniques

- Variables sociodémographiques

- Date de naissance
- Sexe
- Niveau scolaire
- Statut marital
- Statut tabagique
- Consommation d'alcool
- Poids/Taille
- Variables cliniques et traitements
 - Evaluation de la morbidité associée : Index de Charlson (180)
 - Date de diagnostic
 - Localisation cancéreuse
 - Stade de la maladie
 - Traitements, prise en charge thérapeutique et état clinique
 - Traitements réalisés à chacune des hospitalisations et description des actes
 - Autres traitements (antalgiques, psychotropes, antiémétiques, anti diarrhéiques)
 - Données portant sur la toxicité des traitements

3.2.2. Données de qualité de vie et de satisfaction des soins

Dans l'essai "tête et cou", plusieurs questionnaires évaluant la qualité de vie et la satisfaction des soins ont été utilisés.

3.2.2.1. Le questionnaire EORTC-QLQ-C30 et le module complémentaire EORTC-QLQ-H&N35 (112,115)

Le questionnaire EORTC-QLQ-C30 et le questionnaire complémentaire EORTC-QLQ-H&N35 ont été largement décrits précédemment. Dans cet essai, ces questionnaires

ont été utilisés comme questionnaires d'intervention. Ainsi, les questionnaires EORTC-QLQ-C30 et le module complémentaire EORTC-QLQ-H&N35 ont été complétés comme suit dans les différents bras de l'étude :

➤ **Dans le bras d'intervention :**

- Avant la randomisation et la radiothérapie
- Toutes les semaines avant la consultation avec le médecin durant la radiothérapie (7 semaines) puis tous les 3 mois pendant 12 mois puis à 24 mois

Dans ce bras, une copie du questionnaire rempli ainsi que les scores de qualité de vie et leur évolution étaient remises au médecin. Aucune recommandation spécifique n'a été faite aux médecins pour prendre en compte les résultats de qualité de vie dans leur prise en charge

➤ **Dans le bras contrôle :**

- Avant la randomisation et la radiothérapie
- 12 mois après la radiothérapie puis à 24 mois

3.2.2.2. Le questionnaire EuroQol (100)

Le questionnaire EuroQol qui est un questionnaire générique a également été décrit précédemment. Ce questionnaire a été utilisé pour comparer la qualité de vie des patients entre les deux groupes. Il a été renseigné dans les deux groupes à l'inclusion avant la randomisation, puis à 12 et 24 mois.

3.2.2.3. Le questionnaire EORTC-SAT-32 (181)

Ce questionnaire de satisfaction a permis d'évaluer auprès des patients inclus dans l'essai, la perception qu'ils ont de la qualité des soins et de leurs relations avec l'équipe

médicale et l'équipe soignante. Ce questionnaire est composé de 32 items repartis en 3 sous échelles et une question portant sur la satisfaction globale :

- ✓ Satisfaction à l'égard des médecins qui comprend 4 sous dimensions :
 - Les qualités interpersonnelles du médecin
 - Les compétences techniques du médecin
 - La qualité des informations fournies par le médecin
 - La disponibilité du médecin
- ✓ Satisfaction à l'égard des infirmières qui comprend 4 sous dimensions :
 - Les qualités interpersonnelles des infirmières
 - Les compétences techniques des infirmières
 - La qualité des informations fournies par les infirmières
 - La disponibilité des infirmières
- ✓ Satisfaction à l'égard des services de soins qui comprend 4 sous dimensions
 - Les informations disponibles
 - Le temps d'attente
 - L'accessibilité
 - L'échange d'information
- ✓ Et la satisfaction globale.

Les scores générés à partir des réponses de ce questionnaire varient de 0 (pas de satisfaction) à 100 (satisfaction optimale). Ce questionnaire a été utilisé pour comparer le niveau de satisfaction entre le bras d'intervention et le bras contrôle. Le questionnaire a été complété dans les deux groupes à l'inclusion avant la randomisation, puis 12 et 24 mois (Tableau 1).

Tableau 1 : Récapitulatif des différents temps de recueil des données

	Inclusion		Avant la consultation toutes les semaines durant 7 semaines		Avant la consultation 3 Mois / 6 mois/ 9 mois (+/- 15 jours)		Avant la consultation 12 mois (+/- 2 mois)		Avant la consultation 24 mois (+/- 2 mois)	
	Bras A	Bras B	Bras A	Bras B	Bras A	Bras B	Bras A	Bras B	Bras A	Bras B
EORTC QLQ-C30 et QLQ-H&N35	X	X	X		X		X	X	X	X
EuroQOL	X	X					X	X	X	X
Satisfaction de soins SAT 32	X	X					X	X	X	X
Toxicités NCI-CTC V3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Variables Socio-démographiques	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitements et prises en charge	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mesure du sens clinique d'un changement de qualité de vie							X	X	X	X
Etat du patient			X	X	X	X	X	X	X	X
Questionnaire patient Hyposalivie	X	X	X		X		X	X	X	X
Questionnaire Suivi dentaire	X	X					X	X	X	X
Examen clinique du praticien (Dentiste ou Radiothérapeute)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
					1 fois (1 ^{ère} ou 2 ^{ème} consultation)	1 fois (1 ^{ère} ou 2 ^{ème} consultation)				

- **Bras Intervention (Bras A)**: Evaluation de la QdV (avant chaque consultation avec le médecin pendant 1 an

- **Bras Contrôle (Bras B)**: Pas d'évaluation de la QdV avant chaque consultation avec le médecin pendant 1 an

3.3. Méthodes statistiques

3.3.1. Méthodes statistiques utilisées pour répondre à l'objectif 1 : Evaluer l'impact de l'évaluation systématique de la qualité de vie

Analyses descriptives

Une description des données sociodémographiques et cliniques a été réalisée entre les patients du bras d'intervention et les patients du bras contrôle. La comparaison des variables continues a été effectuée par un test de Mann–Whitney Wilcoxon et pour les variables catégorielles par un test chi-2 ou de Fisher selon les effectifs théoriques.

Changement de score de qualité de vie et satisfaction au cours du suivi

Les changements moyens des scores de qualité vie et de satisfaction ont été décrits au cours de chaque temps de suivi dans chaque bras. La différence de changement moyen des scores de qualité de vie et de satisfaction entre le bras d'intervention et le bras contrôle a été calculée à 1 an puis à 2 ans de suivi. En se basant sur les recommandations d'Osoba, une différence d'au moins 5 points dans la différence de changement moyen des scores de qualité de vie et satisfaction a été jugée comme une différence minimale cliniquement pertinente (182).

Une analyse multivariable mixte de variance a été réalisée sur chacune des dimensions de qualité de vie et satisfaction pour examiner l'évolution dans le temps des différences entre le bras intervention et le bras contrôle et les effets d'interaction en tenant compte des facteurs tels que le sexe, l'âge, la localisation cancéreuse, le stade du cancer, le lieu de prise en charge, la consommation d'alcool et les comorbidités. Les bras de l'étude, le suivi, le sexe, l'âge, la localisation cancéreuse, le stade du cancer, le lieu de prise en charge, la consommation d'alcool et les comorbidités ont été introduits dans le modèle comme des facteurs à effets fixes et un

effet aléatoire patient a également été introduit. Le suivi a été introduit dans les modèles comme une variable catégorielle à trois modalités (inclusion, 1 an et 2 ans) Pour chacune des analyses multi variables, la structure de covariance la plus adaptée était choisie à partir du Bayesian Information Criteria (BIC) le plus faible et le risque d'erreur était fixé à 0,01 afin de tenir compte des analyses multiples.

3.3.2. Méthodes statistiques utilisées pour répondre à l'objectif 2 : Valeur prédictive de la qualité de vie

Analyses descriptives

Une description des données sociodémographiques, cliniques et de qualité de vie a été réalisée à l'inclusion.

Association qualité de vie et survenue de toxicités

Pour répondre à la question de recherche portant sur la valeur prédictive de la qualité de vie sur la survenue de toxicité majeure, nous avons réalisé une analyse de survie. L'analyse de survie est l'étude du délai de la survenue d'un événement précis pour un ou plusieurs groupes d'individus.

L'événement étudié peut être le décès, la progression, l'apparition d'une certaine maladie,... Dans notre étude, l'événement étudié était la toxicité majeure.

La variable aléatoire étudiée qui est le délai de survenue de cet événement est communément appelée durée de survie. Pour définir ce délai, il faut deux dates à savoir la date d'origine et la date de survenue de l'événement. Dans notre étude, la date d'origine était la date de début de la radiothérapie. Le modèle statistique utilisé pour réaliser l'analyse des données de survie est le modèle semi-paramétrique de Cox à risques proportionnels. Ce modèle est utilisé pour les études estimant le temps de survie (time-to-event) d'un ou plusieurs prédicteurs. La mesure du risque fournit pour l'effet des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et de qualité de vie est le ratio de risque dit "Hazard ratio" (HR). Dans nos travaux, nous avons dans un premier

temps, réalisé une analyse multivariable avec une procédure pas-à-pas descendant pour identifier les facteurs cliniques et sociodémographiques associés à la survenue de toxicité majeure. Puis dans un second temps, après une sélection en analyse univariable des dimensions de qualité de vie associées à la survenue de toxicité majeure, nous avons réalisé une analyse multivariable de chacune de ces dimensions sus sélectionnées, ajustée sur les facteurs sociodémographiques et cliniques identifiés dans le premier modèle pour investiguer la valeur prédictive des scores de qualité de vie sur la survenue de toxicité majeure. Les scores de qualité de vie ont été introduits dans les analyses en variables continues et les HR estimés pour chaque augmentation de 10 points de score de qualité de vie. La proportionnalité des risques a été vérifiée en utilisant les résidus de Schöenfeld et la validité des modèles a été évaluée par l'indice C de Harrell.

4. RESULTATS DES TRAVAUX REALISES

La section suivante détaille les résultats des deux travaux réalisés dans le cadre de la thèse dont le premier s'est intéressé à l'apport de l'évaluation en routine de la qualité de vie dans la pratique clinique et le second à l'utilisation des données de qualité de vie pour identifier les patients à risque de développer des toxicités liées à la radiothérapie.

4.1. Article 1 : Impact de l'évaluation systématique de la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal *cancers* et d'une présentation orale (ISOQOL 2018)

Résumé

Contexte : Dans la majorité des études en cancérologie, la qualité de vie est le plus souvent évaluée comme critère de jugement. Toutefois, l'évaluation systématique en pratique clinique de la qualité de vie pourrait également fournir des informations utiles aux médecins, faciliter la communication et la relation médecin-patient et aussi avoir un impact clinique positif pour les patients.

Objectif : Nous avons recherché à évaluer l'impact de l'évaluation en routine de la qualité de vie sur la qualité de vie des patients et la satisfaction aux soins chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou.

Méthodes : une étude multicentrique de phase 3 randomisée en deux bras parallèles a été mise en place. Dans le bras d'intervention, les patients ont complété de façon systématique les questionnaires EORTC-QLQ-C30 et EORTC-QLQ-H&N35 d'abord avant la randomisation et la radiothérapie, puis avant chaque rendez-vous médical ; c'est-à-dire toutes les semaines pendant la radiothérapie (7 semaines), puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an et une dernière évaluation 2 ans après la radiothérapie. Tandis

que dans le bras de contrôle les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-H&N35 ont été remplis avant la randomisation et la radiothérapie puis à 1 et 2 ans après la radiothérapie. Le critère de jugement principal était le changement moyen de qualité de vie à 2 ans, évalué par le questionnaire EuroQoL et le critère de jugement secondaire était le changement moyen de la satisfaction à l'égard des soins à 2 ans évalué par le questionnaire EORTC SAT 32. Les scores de changement moyen ont été comparés entre les bras et une différence d'au moins 5 points a été définie comme un changement cliniquement significatif de la qualité de vie et de la satisfaction entre le bras d'intervention et le bras de contrôle.

Résultats : L'analyse a porté sur 200 patients avec un âge moyen de 58, 8 ans. Parmi les 200 patients, 100 patients étaient affectés dans le bras d'intervention et 100 dans le bras de contrôle. Dans le bras d'intervention, les patients ont présenté une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie à 2 ans (changement moyen EQ VAS=10,46; $p<0,0001$). Dans le bras de contrôle, la qualité de vie est restée stable à deux ans (changement moyen EQ VAS=4,62; $p>0,05$). La différence de changement moyen entre les bras de l'étude, était cliniquement importante en faveur du bras d'intervention pour la qualité de vie (différence de changement moyen (MD)=5,84), la sous dimension satisfaction temps d'attente (MD=10,85) et la sous dimension satisfaction de l'accessibilité (MD=6,52).

Conclusion : Les résultats de cette étude suggèrent que l'évaluation de la qualité de vie en pratique courante, pourrait avoir un bénéfice clinique sur l'état de santé global perçu par le patient lui-même et sur certaines composantes de la satisfaction à l'égard des soins comme le temps d'attente et l'accessibilité. L'implémentation de la qualité de vie en pratique clinique devrait aider ainsi les cliniciens dans la prise en charge des patients.

Article

Randomized Trial Assessing the Impact of Routine Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients with Head and Neck Cancer

Oumar Billa ^{1,2,3}, Franck Bonnetain ^{4,†}, Jérôme Chamois ^{5,6}, Angeline Ligey ⁷, Valérie Ganansia ⁸, Georges Noel ⁸, Sophie Renard ⁹, Sophie Maillard ¹⁰, Magali Quivrin ⁵, Noémie Vulquin ⁵, Pierre Truntzer ⁸, Tienhan Sandrine Dabakuyo-Yonli ^{1,2,3,*} and Philippe Maingon ^{5,11}

- ¹ Georges-François Leclerc Cancer Centre-UNICANCER, Epidemiology and Quality of Life Unit, 21000 Dijon, France; obilla@cgfl.fr
- ² Lipids, Nutrition, Cancer Research Center, U1231 INSERM, 21000 Dijon, France
- ³ National Quality of Life and Cancer Clinical Research Platform, 21000 Dijon, France
- ⁴ Methodology and Quality of Life in Oncology Unit, Inserm UMR 1098, University Hospital of Besancon, 25000 Besancon, France; fb@chu-besancon.fr
- ⁵ Georges-François Leclerc Cancer Centre-UNICANCER, Radiotherapy Department, 1 Rue Professeur Marion, 21000 Dijon, France; jchamois@vivalto-sante.com (J.C.); Mquivrin@cgfl.fr (M.Q.); Nvulquin@cgfl.fr (N.V.); Philippe.maingon@aphp.fr (P.M.)
- ⁶ Centre Hospitalier Saint Gregoire, 35760 Saint-Grégoire, France
- ⁷ Centre Hospitalier Fleriat, 01012 Bourg-en-Bresse, France; Aligey@ch-bourg01.fr
- ⁸ Paul Strauss Cancer Centre-unicancer, 67000 Strasbourg, France; Vganansia@strasbourg.unicancer.fr (V.G.); Gnoel@strasbourg.unicancer.fr (G.N.); Ptruntzer@strasbourg.unicancer.fr (P.T.)
- ⁹ Institut de cancérologie de Lorraine, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France; Srenard@nancy.unicancer.fr
- ¹⁰ Centre Bourgogne, 59000 Lille, France; Smaillard@ch-bourg01.fr
- ¹¹ Radiotherapy Unit, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière-APHP, 75013 Paris, France
- * Correspondence: sdabakuyo@cgfl.fr; Tel.: +33-345-348-067
- † Deceased.



Citation: Billa, O.; Bonnetain, F.; Chamois, J.; Ligey, A.; Ganansia, V.; Noel, G.; Renard, S.; Maillard, S.; Quivrin, M.; Vulquin, N.; et al. Randomized Trial Assessing the Impact of Routine Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients with Head and Neck Cancer. *Cancers* **2021**, *13*, 3826. <https://doi.org/10.3390/cancers13153826>

Academic Editor: David Wong

Received: 22 June 2021

Accepted: 26 July 2021

Published: 29 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: The purpose of this research was to investigate the impact of routine assessment of health-related quality of life (HRQoL) on quality of life and satisfaction with care in patients with head and neck cancer (HNC). A randomized controlled open-label clinical trial with 200 patients with HNC managed in four cancer centers in Eastern France was performed. In the intervention arm (regularly completed HRQoL questionnaires), HRQoL mean change was significantly improved at 2 years from baseline. Compared with the control arm, differences were not statistically significant, but minimal clinically important differences in favor of the intervention arm were found for HRQoL, satisfaction with waiting times, and satisfaction with accessibility. In patients with head and neck cancer undergoing treatments, routine assessment of HRQoL is a simple practice and may have HRQoL and satisfaction benefits.

Abstract: The impact of routine assessment of health-related quality of life (HRQoL) on satisfaction with care and the HRQoL of patients with head and neck cancer (HNC) treated with radiotherapy was assessed. Patients with HNC were randomly assigned to two arms, with stratification on sex, cancer localization, and stage of the disease. In the intervention arm, the patients completed the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 questionnaires first before randomization, then before each medical appointment during radiotherapy (7 weeks), and then every 3 months until 1 year and at 2 years thereafter. In the control arm, the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 questionnaires were completed before randomization and at 1 year and 2 years thereafter. The primary endpoint was mean change in HRQoL at score at 2 years from baseline assessed by EQ VAS from the EuroQol questionnaire. The secondary endpoint was mean change in satisfaction with care at 2 years from baseline assessed by QLQ-SAT32. Two hundred patients with head and neck cancers were involved in this study (mean age, 58.83 years (range, 36.56–87.89)), of whom 100 were assigned to the intervention arm and 100 to the control arm. Patients in the intervention arm were reported to have a statistically significant increase in EQ VAS at 2 years ($p < 0.0001$) and exceeded the minimal clinically important

difference (mean change at 2 years from baseline = 10.46). In the two arms, mean differences between arms were not statistically significant, but minimal clinically important differences in favor of the intervention arm were found for EQ VAS (mean change difference (MD) = 5.84), satisfaction with care, in particular waiting times (MD = 10.85) and satisfaction with accessibility (MD = 6.52). Routine assessment of HRQoL improves HRQoL and satisfaction with care for patients with HNC treated with radiotherapy.

Keywords: routine assessment; quality of life; head and neck cancer

1. Introduction

Head and neck cancers (HNC) represent 4% of all cancers worldwide. The main risk factors for HNC are tobacco smoking, alcohol consumption, and HPV infection [1–4]. For nonmetastatic HNC, the reference treatments remain to be surgery and radiotherapy. In addition to the negative effects of disease, among patients treated with radiotherapy, the treatment itself can induce debilitating side effects, such as skin reactions, dysphagia, mucositis, anorexia, and xerostomia, with discomfort and pain [5–10]. These effects not only affect patients physically but also can lead to psychosocial problems, thus negatively influencing health-related quality of life (HRQoL) in this population [11–16].

Nowadays, with the ever-increasing numbers of cancer survivors, special attention to HRQoL is warranted among patients in oncology. Accordingly, HRQoL assessment has become a key endpoint in cancer management and clinical trials. HRQoL has the advantage of taking account of the patient's perception of his or her disease and treatment, providing additional insights beyond the clinical information. Furthermore, the use of HRQoL data in clinical practice has been shown to help guide the choice of treatment [17], facilitate the detection of toxicities [18–20], enable daily monitoring, provide useful information to physicians, facilitate communication, and assist physicians in decision making, and it may also increase survival [21–23]. However, the impact of routine assessment of HRQoL on the patient's well-being, quality of life, and satisfaction has not been widely investigated in the setting of HNC [10,21,24].

We conducted a phase III randomized multicenter study to assess the impact of routine assessment of HRQoL on HRQoL and satisfaction with care in patients with HNC.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

In this prospective multicenter phase III study, patients with HNC were randomized 1:1 into 2 arms. In the intervention arm, patients were invited to complete the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 [25–27] questionnaires first before randomization, then before each medical appointment during radiotherapy (7 weeks), then every 3 months until 1 year and at 2 years thereafter. In the control arm, the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 questionnaires were also completed before randomization and at 1 year and 2 years thereafter.

The trial complied with the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice guideline and was approved by the EST I ethics committee and the Agence Française de Sécurité sanitaire des produits de santé. The trial was registered on the clinical Trial.gov website (NCT 01210872).

2.2. Participants

Patients were recruited in 4 cancer centers in Eastern France: George-François Leclerc Center, Paul Strauss Center, Jean Godinot Institute, and Lorraine Cancerology Institute. The eligibility criteria were: (1) diagnosis of primary nonmetastatic HNC, (2) treatment with radiotherapy delivered by intensity-modulated radiation therapy as the initial treatment, (3) age of over 18 years, (4) ability to read and speak French, and (5) provision of written

informed consent to participate. Patients with a history of other cancer, patients with a second primary cancer at the time of diagnosis, and patients with a history of psychiatric disorders were excluded.

2.3. Randomization

Randomization was performed using TENALEA (Trans European Network for Clinical Trials Services) software. Patients were randomly assigned at a 1:1 ratio to 1 of the 2 arms of the study according to a minimization method and with stratification on sex, cancer localization, stage, and center. The Biostatistics Unit of the Georges Francois Leclerc Center generated the random allocation sequence and sent the randomization number and patient assignment to intervention to the study investigators via e-mail. The participants, investigators, and healthcare team could not be blinded to the allocation sequence.

2.4. Study Procedure

At the first medical appointment, eligible patients were informed about the study by their oncologist. If interested in participating, they were referred to the research team, who explained the study procedures. After the participants received explanations and provided informed consent, they completed the baseline self-report questionnaires before being randomly allocated to either the intervention or the control arm. The patients' sociodemographic characteristics, such as age, sex, smoking status, marital status, body mass index (kg/m^2), and clinical data, such as cancer subsite, cancer stage, comorbidities as defined by the Charlson comorbidity index (categorized in 2 groups, i.e., no comorbidity and at least 1 comorbidity), current alcohol consumption, and treatments, were collected. Follow-up self-report questionnaires were given to the participants by a clinical research technician before each medical appointment with physicians, either in the waiting room or in the patient bedside, or in some cases, the questionnaires were posted to the participants.

2.5. Intervention

The intervention in this study was routine assessment of HRQoL using validated HRQoL questionnaires. The used intervention questionnaires were the EORTC QLQ-C30 questionnaire [25] and the EORTC QLQ-H&N35 specific module for HNC [26]. Both arms completed the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 questionnaires at baseline before randomization and prior to radiotherapy, but HRQoL assessment times during follow-up were different between arms.

In the intervention arm, the intervention (i.e., routine assessment of HRQoL) consisted of regular completion of self-report questionnaires at each medical appointment throughout the follow-up period, until the end of the study at 2 years. Accordingly, the patients in the intervention arm regularly completed the intervention questionnaires every week during radiotherapy (which lasted 7 weeks), then every 3 months up to 1 year after radiotherapy, and then 2 years after radiotherapy. A duplicate of their self-report questionnaires, with the corresponding HRQoL scores generated, was made available to the physician prior to the corresponding medical appointment.

In the control arm, no HRQoL assessments were performed until 1 year and then at 2 years after radiotherapy (Table 1). No feedback regarding the HRQoL scores was given to the physician.

The EORTC QLQ-C30 questionnaire measures common cancer-related symptoms and is composed of 30 items that generate 15 scales, namely, 5 functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social), 8 symptom scales (fatigue, nausea and vomiting, pain, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, and diarrhea), global health status, and financial difficulties [25]. The EORTC QLQ-H&N35 comprises 35 questions assessing symptoms and side effects of treatment, social function, and body image, and contains 7 multi-item symptom scales (pain, swallowing, senses (taste and smell), speech problems, trouble with social eating, trouble with social contact, and less sexuality), 6 single-item symptoms (problems with teeth, problems with opening mouth, dry mouth, sticky saliva,

coughing, and feeling ill), and 5 additional items related to the use of painkillers, nutritional supplements, feeding tube, weight loss, and weight gain [26]. HRQoL scores vary from 0 (worst) to 100 (best) for the functional and global health scales and from 0 (best) to 100 (worst) for the symptom scales.

Table 1. Follow-up summary table.

	Baseline (before Randomization and Radiotherapy)		Every Week during Radiotherapy (7 Weeks)		At 3, 6, and 9 Months after Radiotherapy		At 1 Year after Radiotherapy (+/−2 Months)		At 2 Years after Radiotherapy (+/−2 Months)	
	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control
QLQ-C30 ^a	X	X	X		X		X	X	X	X
H&N35 ^a	X	X	X		X		X	X	X	X
EUROQOL ^b	X	X					X	X	X	X
SAT32 ^b	X	X					X	X	X	X
Clinical variables	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

^a intervention questionnaires; ^b endpoint questionnaires.

2.6. Trial Endpoints

The primary endpoint was mean change in HRQoL score at 2 years from baseline. The EuroQol questionnaire (EQ-5D) was used to assess the mean change in health global state (EQ VAS) at 2 years from baseline. EQ-5D comprises 2 parts: The first part is the EQ-5D index, which explores 5 dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression), and each dimension has 3 levels: no problems, some problems, and severe problems. It can be presented as a global health index and produces a composite score between 0 and 1. The second part is a visual analog scale (EQ VAS), which assesses global health state with a score of 100 corresponding to the “best imaginable health state” and a score of 0 for the “worst imaginable health state” [28,29].

The secondary endpoint is mean change in satisfaction at 2 years from baseline, as assessed using the EORTC QLQ-SAT32 questionnaire [30]. It contains 3 subscales: satisfaction with doctors (interpersonal qualities, technical skills, information, and availability), satisfaction with nurses (interpersonal qualities, technical skills, information, and availability), satisfaction with services (interpersonal quality/information, waiting times, accessibility, and exchange of information), and the single overall satisfaction item [30]. Scores range from 0 to 100, with a higher score indicating a greater level of satisfaction with care.

2.7. Statistical Analyses

Two hundred patients ($n = 200$) were required to detect a difference of 10 points in HRQoL scores between the two arms with a significance level of 0.01 and a power of 80%. Continuous variables were described as mean $\pm$ standard deviation (SD), or median and range, and categorical variables were described as number and percentage. Between-arm differences in continuous variables were compared using Wilcoxon–Mann–Whitney tests, and a chi-square or Fisher’s test was used to compare categorical variables between arms. For endpoints, the mean change difference between the 2 arms was compared using Mann–Whitney tests. HRQoL and satisfaction scores at baseline and after 2 years within each arm were compared using Wilcoxon signed-rank tests. A negative change score indicated a decline in HRQoL and satisfaction. Following the guidelines of Osoba et al., the minimal clinically important difference (MCID) was defined in these analyses as a mean difference of least 5 points in the mean change in HRQoL and satisfaction scores [31]. Mixed models for longitudinal HRQoL data (for each selected score with MCID ≥ 5 points) were used to examine change over time in the differences between arms and the interaction effects. The variables included were study arm, stratification factors, age, current alcohol consumption, comorbidities, and interaction between study arm and time. All tests were two sided, and a p -value of 0.01 was considered significant for endpoints. All analyses were performed using SAS, version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Participant Enrollment and Baseline Characteristics

From May 2009 to September 2014, 200 patients were enrolled in four cancer centers, of whom 100 were randomly assigned to the intervention arm and 100 to the control arm. During follow-up, 19 patients in the intervention arm and 18 patients in the control arm discontinued the study (Figure 1).

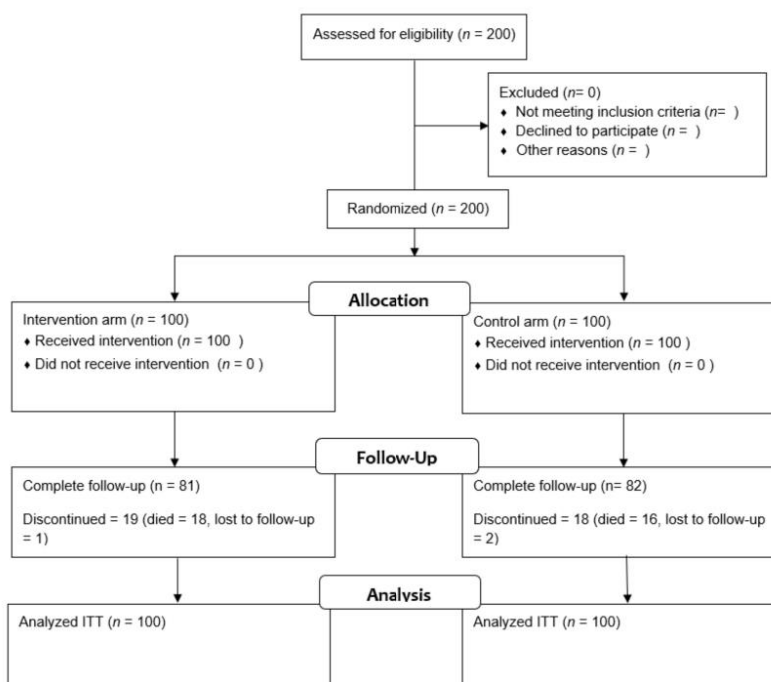


Figure 1. Consort flow diagram of progress through the randomized study. ITT: intention to treat.

The median age was 58.83 years (range, 36.56–87.89) in the intervention arm and 56.70 years (range, 39.80–86.56) in the control arm. Sociodemographic and clinical characteristics were similar between the two arms, except for comorbidities and current alcohol consumption (Table 2). In the control arm, the patients had more comorbidities (86% vs. 73%, $p = 0.02$) and were less alcohol drunk (18.75% vs. 36.08, $p = 0.007$).

At baseline, there were no statistically significant differences in any dimensions of QLQ-C30 and the QLQ-H&N35 between the two arms (Figure S1A,B in Supplementary Materials).

3.2. Intervention Effects on HRQoL and Satisfaction

The mean EQ VAS scores at baseline were 65.50 (SD = 24.10) and 68.80 (SD = 19.50) in the intervention and control arms, respectively (Table 3). The mean EQ VAS score of the intervention arm had a statistically significant increase of 10.46 between baseline and 2 years (mean change = 10.46, $p < 0.0001$); moreover, this mean change was clinically significant (Figure 2A). In the control arm, there was a mean EQ VAS score increase of 4.62 between baseline and 2 years, but it was not statistically significant (mean change = 4.62, $p = 0.0698$). The comparison of mean change scores between the two arms at 2 years was not statistically significant, but the mean difference (MD) in the mean change at 2 years

between the two arms was +5.84 points, which corresponds to a clinically meaningful change (i.e., ≥ 5 points) in global self-rated health (Table 3, Figure 2A).

Table 2. Baseline sociodemographic and clinical characteristics.

	TOTAL	Intervention	Control	p-Value
	N = 200	(N = 100)	(N = 100)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Age median (Min–Max)	59.65 (36.56–87.89)	58.83 (36.56–87.89)	56.7 (39.8–86.56)	0.61
Sex				
Men	154 (77.00)	77 (77.00)	77 (77.00)	1.00
Women	46 (23.00)	23 (23.00)	23 (23.00)	
Body mass index (kg/m ²)	23.97 (20.66–27.55)	25 (20.70–28.15)	23.11 (20.59–26.28)	0.14
Charlson comorbidity score				0.02
At least one	159 (79.50)	73 (73.00)	86 (86.00)	
No comorbidity	41 (20.50)	27 (27.00)	14 (14.00)	
Smoking status				0.61
Nonsmoker	26 (13.20)	12 (12.00)	14 (14.43)	
Current smoker/former smoker	171 (86.80)	88 (88.00)	83 (85.57)	
Missing data	3	-	3	
Current alcohol consumption				0.007
No	140 (70.35)	62 (63.92)	78 (81.25)	
Yes	53 (26.63)	35 (36.08)	18 (18.75)	
Missing data	7	3	4	
Cancer subsite				0.96
Oral cavity	41 (20.60)	20 (20.00)	21 (21.21)	
pharynx	89 (44.72)	46 (46.00)	43 (43.43)	
Larynx	35 (17.59)	18 (18.00)	17 (17.17)	
Sinus	13 (6.53)	7 (7.00)	6 (6.06)	
Salivary glands and others	22 (10.55)	9 (9.00)	13 (12.12)	
Cancer stage				0.62
I	55 (29.57)	27 (28.42)	28 (30.77)	
II	61 (32.80)	35 (36.84)	26 (28.57)	
III	70 (37.63)	33 (34.74)	37 (40.66)	
Surgery				0.48
Yes	180 (90.45)	89 (89.00)	91 (91.92)	
No	19 (9.55)	11 (11.00)	8 (8.08)	
Missing data	1		1	
Chemotherapy				0.79
No	87 (44.39)	43 (43.43)	44 (45.36)	
Yes	109 (55.61)	56 (56.57)	53 (54.64)	
Missing data	4	1	3	

Table 3. Health-related quality-of-life endpoint at baseline and 1 and 2 years.

EuroQol-5D	Baseline Mean Score (SD)			Mean Change from Baseline to 1 Year (SD)			Mean Change from Baseline to 2 Years (SD)			MD	p
	Intervention (n = 100)	Control (n = 100)	p	Intervention	Control	p	Intervention	Control			
EQ-D5 index	0.72 (0.25)	0.76 (0.26)	0.44	0.04 (0.24)	0.04 (0.24)	0.91	0.07 (0.19)	0.06 (0.23)	0.01	0.43	
EQ VAS	65.50 (24.10)	68.80 (19.50)	0.63	3.44 (17.78)	4.28 (18.48)	0.33	10.46 (19.00) ^a	4.62 (21.26)	5.84	0.49	

p-Value calculated from Mann–Whitney tests; MD: mean difference between intervention and control. ^a: significant p-value from Wilcoxon signed-rank test.

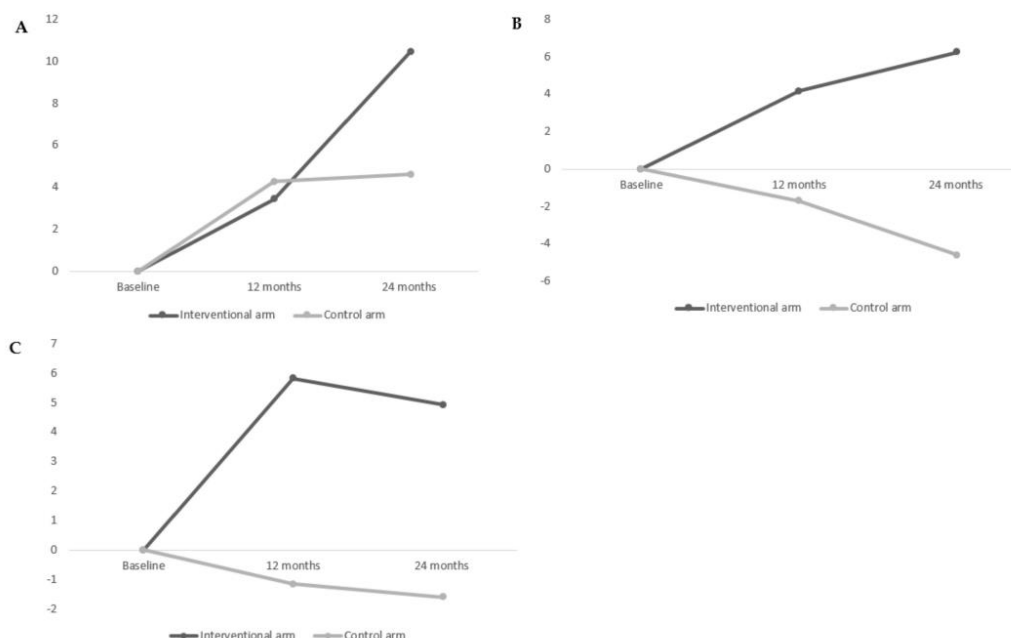


Figure 2. Evolution of difference of scores (with respect to baseline scores), (A) EQ VAS, (B) satisfaction with waiting times, and (C) satisfaction with accessibility between both arms.

Regarding the secondary endpoint, overall satisfaction and all subscales of satisfaction were not statistically significant at any time and between both arms. However, the mean difference at 2 years between the arms in subscale satisfaction with waiting time met the criterion for a clinically meaningful difference (mean increase of 6.25 (SD = 21.81) in the intervention arm vs. mean decrease of 4.60 (SD = 25.07) in the control arm, and mean difference = +10.85) (Table 4, Figure 2B). Similarly, for subscale satisfaction with an accessibility score, the mean difference between the arms was clinically meaningful (mean increase of 4.92 (SD = 26.50) in the intervention arm vs. mean decrease of 1.60 (SD = 24.53) in the control arm, and mean difference = +6.52 points) (Table 4, Figure 2C).

In mixed models adjusted, regardless of the study arm, EQ VAS scores increased up to 2 years ($p = 0.002$) (Supplementary Table S1). The relationship between the study arm and EQ VAS score was not statistically significant ($p = 0.42$). For satisfaction subscales, the study arms were not statistically associated with the patients' satisfaction with waiting time ($p = 0.34$) and also with the patients' satisfaction with access to the hospital ($p = 0.25$).

3.3. Concomitant Treatments

During the study, painkillers were the most frequently used concomitant drugs with 82.02% in all the patients (Table 5). Use of painkillers was comparable between the arms (78.02% vs. 86.02%, $p = 0.1552$). Additionally, there were no statistically significant differences between the arms concerning the use of concomitant medications, such as anti-diarrheal agents, antiemetics, psychotropic drugs, and antibiotics ($p > 0.05$).

Table 4. Satisfaction with care endpoints at baseline and 1 and 2 years.

Baseline Mean Score (SD)				Mean Change from Baseline to 1 Year (SD)			Mean Change from Baseline to 2 Years (SD)			
QLQ-SAT32 Scales	Intervention (n = 100)	Control (n = 100)	p	Intervention	Control	p	Intervention	Control	MD	p
Satisfaction with Doctors										
Interpersonal qualities	77.70 (21.20)	74.19 (21.30)	0.26	1.68 (19.51)	−4.08 (26.68)	0.21	1.25 (21.06)	−2.13 (26.42)	3.38	0.62
Technical skills	78.80 (15.90)	75.10 (18.60)	0.27	2.34 (16.87)	0.36 (21.13)	0.57	1.83 (17.03)	−1.01 (20.51)	2.85	0.82
Information	76.20 (19.80)	71.40 (22.00)	0.13	0.66 (20.71)	−3.99 (29.47)	0.18	−2.19 (15.24)	−2.18 (25.84)	−0.005	0.59
Availability	75.50 (20.80)	68.00 (23.70)	0.05	1.12 (18.81)	−1.04 (25.63)	0.74	1.25 (19.77)	1.45 (28.24)	−0.2	0.83
Satisfaction with Nurses										
Interpersonal qualities	80.00 (19.70)	76.65 (21.10)	0.37	1.92 (17.05)	−2.81 (21.36)	0.16	0.49 (17.84)	−0.88 (22.68)	1.37	0.84
Technical skills	80.90 (19.10)	75.10 (20.80)	0.09	0.35 (19.90)	−1.32 (23.01)	0.60	−1.62 (18.12)	0.0003 (28.84)	−1.62	0.97
Information	75.50 (20.60)	68.20 (24.6)	0.06	2.87 (20.60)	−2.71 (26.23)	0.20	2.69 (21.34)	−1.66 (21.86)	4.35	0.33
Availability	77.50 (21.20)	73.10 (23.00)	0.23	1.99 (17.46)	−3.53 (26.04)	0.16	0.78 (18.49)	−4.06 (26.00)	4.84	0.37
Satisfaction with Services										
Interpersonal quality/information	76.30 (19.10)	72.90 (21.10)	0.32	4.75 (16.53)	−5.09 (25.94)	0.06	−0.67 (21.46)	−3.26 (19.02)	2.59	0.51
Waiting time	70.20 (23.90)	65.10 (25.60)	0.21	4.17 (22.92)	−1.70 (26.08)	0.15	6.25 (21.81)	−4.60 (25.07)	10.85	0.11
Accessibility	61.80 (26.10)	55.50 (24.80)	0.16	5.83 (27.12)	−1.16 (28.58)	0.11	4.92 (26.50)	−1.60 (24.53)	6.52	0.28
Exchange of information	69.60 (24.00)	64.50 (25.80)	0.23	5.68 (25.21)	−4.07 (29.34)	0.06	3.12 (30.29)	0 (25.75)	3.12	0.33
Comfort	70.60 (23.60)	65.70 (23.40)	0.14	7.05 (24.30)	2.38 (29.18)	0.08	5.01 (21.17)	1.31 (27.84)	3.68	0.42
Overall Satisfaction	77.50 (19.60)	72.42 (22.10)	0.15	5.00 (18.08)	−0.61 (22.69)	0.16	3.79 (17.81)	−0.74 (23.86)	4.5	0.27

p-Value calculated from Mann–Whitney tests. Control; MD: mean difference between intervention vs. control.

Table 5. Concomitant treatments.

Concomitant Treatment	TOTAL (N = 200)	Intervention (N = 100)	Control (N = 100)	p-Value
	n (%)	n (%)	n (%)	
Painkillers				0.1552
No	32 (17.98)	20 (21.98)	12 (13.79)	
yes	146 (82.02)	71 (78.02)	75 (86.21)	
Missing data	22	9	13	
Antidiarrhea				0.2120
No	160 (93.57)	79 (90.80)	81 (86.43)	
yes	11 (6.43)	8 (9.20)	3 (3.57)	
Missing data	29	13	16	
Antiemetic				0.2325
No	90 (51.14)	51 (55.43)	39 (46.43)	
yes	86 (48.64)	41 (44.57)	45 (53.57)	
Missing data	24	8	16	
Psychotropics				0.8963
No	120 (68.57)	62 (68.13)	58 (69.05)	
yes	55 (31.43)	29 (31.87)	26 (30.95)	
Missing data	25	9	16	
Diet				0.1821
No	54 (31.76)	32 (36.36)	22 (26.83)	
yes	116 (68.24)	56 (63.64)	60 (73.71)	
Missing data	30	12	18	
Antibiotic				0.9258
No	120 (68.57)	62 (68.89)	58 (68.24)	
yes	55 (31.43)	28 (31.11)	27 (31.76)	
Missing data	25	10	15	

4. Discussion

This randomized phase III study was conducted in patients with HNC to assess the impact of the routine use of HRQoL measurement on patients' HRQoL and satisfaction with care. Assessing HRQoL is important for patients with HNC, for whom treatment is burdensome with many potential side effects [32,33]. In this study, the median age

was 59.65 years, and males were most frequently affected. Similar results were found in previous studies [14,34], and this could be explained by lifestyle behaviors, such as alcohol consumption and tobacco, which are mostly observed in males [34].

In this study, we found that the routine assessment of HRQoL had an impact on the patients' HRQoL. In the intervention arm, HRQoL scores increased significantly at 2 years from baseline, and this improvement was clinically meaningful. In the control arm, HRQoL score increased, but the increase was neither statistically nor clinically significant. Moreover, a comparison of the mean change between both arms showed a greater mean difference in the intervention arm, with a clinically meaningful improvement of 5.84 points in favor of the intervention. Our findings are in keeping with the studies by Velikova et al. and Basch et al. [20,23], who found an improvement of HRQoL in the intervention arm. Indeed, the routine assessment of HRQoL gives patients the possibility to talk about their needs more frequently, thus improving the patient–physician relationship. Although this was not directly measured in our study, several studies have shown a positive impact of routine assessment of HRQoL on communication [24,35,36]. In the study of Santana et al. [36] with lung transplant patients, they found a positive impact on patient–physician communication but no beneficial effect on the patients' HRQoL. This finding contrasts with our results but could be explained by the difference in study populations.

Assessment of satisfaction with care, which provides feedback from patients and takes into account their expectations and perceptions, showed a high overall satisfaction score at baseline and at 2 years in the intervention arm. With a mean change difference of 4.5 points between arms (very close to the MCID criterion of ≥ 5 points), overall satisfaction showed a trend towards a clinically meaningful impact in the intervention arm. Moreover, for two subscales of satisfaction with service, namely, satisfaction with waiting times and magnitude in satisfaction with accessibility, we found a clinically meaningful difference in the intervention arm. This result is novel in that few studies have shown positive effects of routine assessment on patient satisfaction [20,37]. Indeed, Hilarius et al. [35] reported high levels of satisfaction but no significant difference between groups. Additionally, in a recent review [38], four studies assessing satisfaction in routine use of HRQoL in clinical practice showed no significant difference in patient satisfaction. This lack of significant difference could be explained by the fact that patients with cancer generally report a high level of satisfaction, leaving little room for improvement; this phenomenon is termed ceiling effect [23,35,37,38]. Routine assessment of HRQoL in clinical practice may allow patients to feel more engaged as actors in their own health and thus increase their satisfaction [23].

We expected that HRQoL questionnaire completion may motivate patients to discuss more their health issues at their medical appointments, especially in the intervention arm, where duplicates of their HRQoL questionnaires with quality of life score generated were transmitted prior to their medical appointments. Indeed, no significant difference was found in using concomitant treatments, such as painkillers, antiemetics, and antibiotics, between the intervention arm and the control arm. Santana et al. [35] reported a significant effect of routine assessment of HRQoL measures on patient management, with a more frequent change in medications in the intervention group. Our study also found that independent of other factors, stage of disease could impact global health state, satisfaction with waiting time, and satisfaction with accessibility. HRQoL and satisfaction scores were highest in patients with early-stage disease. This result again underlines the need for early diagnosis of cancers, with improving patient management.

Our study has some potential limitations. We used a generic measure (EQ-5D) to assess HRQoL as an outcome, rather than a cancer-specific measure, such as the FACT-G [39], which makes it possible to assess several dimensions of HRQoL. This choice is explained by the fact that the EQ-5D questionnaire is widely used in France and easy to understand for patients. Moreover, this choice aimed to avoid confusion with the intervention questionnaires (EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35), which are cancer-specific measures.

The strengths of our study include the use of validated tools to assess HRQoL and the randomized trial design, which should increase the robustness of our analysis and limit potential bias in the conclusions. A further strongpoint is the follow-up over a period of 2 years. HRQoL has not been widely studied in clinical trials as a primary outcome measure, and therefore, this study with HNC patients could be a starting point for future research to confirm whether the use of routine HRQoL may influence global health state and satisfaction in these patients.

5. Conclusions

The results of the present study show that repeated routine assessment of HRQoL in patients with HNC improves patients' HRQoL and has a positive impact on some subscales of satisfaction with service. This intervention has the potential to improve clinical practice, and its implementation should be encouraged in routine clinical care with a view to improving a comprehensive patient care.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers13153826/s1>, Figure S1: Baseline mean scores from the intervention questionnaires QLQ-C30 and QLQ-N&H35, Table S1: Mixed analyses of EQ-D5-VAS. Satisfaction with waiting times and satisfaction with accessibility.

Author Contributions: Conceptualization, F.B., T.S.D.-Y. and P.M.; methodology, F.B., O.B., T.S.D.-Y. and P.M.; software, O.B. and T.S.D.-Y.; validation, O.B., T.S.D.-Y. and P.M.; formal analysis, O.B. and T.S.D.-Y.; investigation, J.C., A.L., V.G., G.N., S.R., S.M., M.Q., N.V., P.T., T.S.D.-Y. and P.M.; resources, T.S.D.-Y. and P.M.; data curation, O.B. and T.S.D.-Y.; writing—original draft preparation, O.B.; writing—review and editing, O.B., J.C., A.L., V.G., G.N., S.R., S.M., M.Q., N.V., P.T., T.S.D.-Y. and P.M.; visualization, O.B., T.S.D.-Y. and P.M.; supervision, O.B., T.S.D.-Y. and P.M.; project administration, T.S.D.-Y. and P.M.; funding acquisition, F.B., T.S.D.-Y. and P.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by the cancer league of the departmental committee of Bourgogne Franche-Comté and the cancer league of the departmental committee of Haute Saône.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics committee of EST I (Protocol code 2009/10; date of approval 17 April 2009).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from corresponding author.

Acknowledgments: We thank all the trial participants for their dedication and time, and Fiona Caulfield for the English language editing.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Nigro, C.L.; Denaro, N.; Merlotti, A.; Merlano, M. Head and neck cancer: Improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Cancer Manag. Res.* **2017**, *9*, 363–371. [\[CrossRef\]](#)
2. Gillison, M.L.; Chaturvedi, A.K.; Anderson, W.F.; Fakhry, C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 3235–3242. [\[CrossRef\]](#)
3. Vokes, E.E.; Agrawal, N.; Seiwert, T.Y. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **2015**, *107*, djv344. [\[CrossRef\]](#)
4. Habbous, S.; Chu, K.P.; Lau, H.; Schorr, M.; Belayneh, M.; Ha, M.N.; Murray, S.; O'Sullivan, B.; Huang, S.H.; Snow, S.; et al. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer in Canada: Analysis of 5 comprehensive cancer centres using multiple imputation. *Can. Med Assoc. J.* **2017**, *189*, E1030–E1040. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Krebber, A.M.H.; Buffart, L.M.; Kleijn, G.; Riepma, I.C.; De Bree, R.; Leemans, C.R.; Becker, A.; Brug, J.; van Straten, A.; Cuijpers, P.; et al. Prevalence of depression in cancer patients: A meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho-Oncology* **2014**, *23*, 121–130. [\[CrossRef\]](#)
6. Greco, E.; Simic, T.; Ringash, J.; Tomlinson, G.; Inamoto, Y.; Martino, R. Dysphagia Treatment for Patients with Head and Neck Cancer Undergoing Radiation Therapy: A Meta-analysis Review. *Int. J. Radiat. Oncol.* **2018**, *101*, 421–444. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

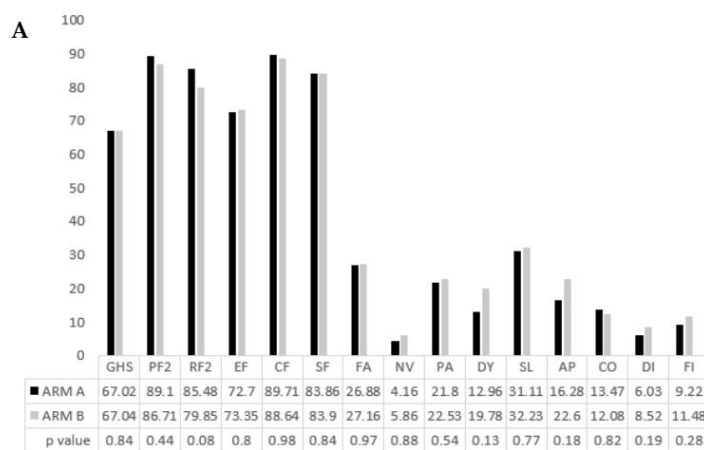
7. Karsten, R.T.; Van Der Molen, L.; Hamming-Vrieze, O.; Van Son, R.J.J.H.; Hilgers, F.J.M.; Brekel, M.W.M.V.D.; Stuijver, M.M.; Smele, L.E. Long-term swallowing, trismus, and speech outcomes after combined chemoradiotherapy and preventive rehabilitation for head and neck cancer; 10-year plus update. *Head Neck* **2020**, *42*, 1907–1918. [\[CrossRef\]](#)
8. Mercadante, V.; Al Hamad, A.; Lodi, G.; Porter, S.; Fedele, S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* **2017**, *66*, 64–74. [\[CrossRef\]](#)
9. Dugué, J.; Humbert, M.; Bendiane, M.-K.; Bouhnik, A.-D.; Babin, E.; Licaj, I. Head and neck cancer survivors' pain in France: The VICAN study. *J. Cancer Surviv.* **2021**, 1–13. [\[CrossRef\]](#)
10. Nguyen, N.-T.A.; Ringash, J. Head and Neck Cancer Survivorship Care: A Review of the Current Guidelines and Remaining Unmet Needs. *Curr. Treat. Options Oncol.* **2018**, *19*, 44. [\[CrossRef\]](#)
11. Langius, J.A.E.; Van Dijk, A.M.; Doornaert, P.; Kruizenga, H.M.; Langendijk, J.A.; Leemans, C.R.; Weijs, P.J.M.; Leeuw, I.V.-D. More Than 10% Weight Loss in Head and Neck Cancer Patients During Radiotherapy Is Independently Associated with Deterioration in Quality of Life. *Nutr. Cancer* **2013**, *65*, 76–83. [\[CrossRef\]](#)
12. So, W.K.W.; Choi, K.C.; Chen, J.M.T.; Chan, C.W.; Chair, S.Y.; Fung, O.W.M.; Wan, R.W.M.; Mak, S.S.S.; Ling, W.M.; Ng, W.T.; et al. Quality of life in head and neck cancer survivors at 1 year after treatment: The mediating role of unmet supportive care needs. *Support. Care Cancer* **2014**, *22*, 2917–2926. [\[CrossRef\]](#)
13. Leeuw, I.M.V.-D.; Buffart, L.M.; Heymans, M.; Rietveld, D.H.; Doornaert, P.; de Bree, R.; Buter, J.; Aaronson, N.K.; Slotman, B.J.; Leemans, C.R.; et al. The course of health-related quality of life in head and neck cancer patients treated with chemoradiation: A prospective cohort study. *Radiother. Oncol.* **2014**, *110*, 422–428. [\[CrossRef\]](#)
14. Liao, L.-J.; Hsu, W.-L.; Lo, W.-C.; Cheng, P.-W.; Shueng, P.-W.; Hsieh, C.-H. Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors. *BMC Cancer* **2019**, *19*, 425. [\[CrossRef\]](#)
15. Ge, X.; Liao, Z.; Yuan, J.; Mao, D.; Li, Y.; Yu, E.; Wang, X.; Ding, Z. Radiotherapy-related quality of life in patients with head and neck cancers: A meta-analysis. *Support. Care Cancer* **2020**, *28*, 2701–2712. [\[CrossRef\]](#)
16. Lima, E.D.N.S.; Ferreira, I.B.; Lajolo, P.P.; Paiva, C.E.; Maia, Y.C.D.P.; Pena, G.D.G. Health-related quality of life became worse in short-term during treatment in head and neck cancer patients: A prospective study. *Health Qual. Life Outcomes* **2020**, *18*, 1–12. [\[CrossRef\]](#)
17. Demez, P.H.; Moreau, P.R. Perception of head and neck cancer quality of life within the medical world: A multicultural study. *Head Neck* **2009**, *31*, 1056–1067. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Lohr, K.N. Applications of Health Status Assessment Measures in Clinical Practice. *Med. Care* **1992**, *30*, MS1–MS14. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Velikova, G.; Brown, J.; Smith, A.B.; Selby, P.J. Computer-based quality of life questionnaires may contribute to doctor–patient interactions in oncology. *Br. J. Cancer* **2002**, *86*, 51–59. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Velikova, G.; Keding, A.; Harley, C.; Cocks, K.; Booth, L.; Smith, A.B.; Wright, P.; Selby, P.J.; Brown, J.M. Patients report improvements in continuity of care when quality of life assessments are used routinely in oncology practice: Secondary outcomes of a randomised controlled trial. *Eur. J. Cancer* **2010**, *46*, 2381–2388. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Basch, E.; Deal, A.M.; Kris, M.G.; Scher, H.I.; Hudis, C.A.; Sabbatini, P.; Rogak, L.; Bennett, A.V.; Dueck, A.C.; Atkinson, T.M.; et al. Symptom Monitoring with Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 557–565. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Denis, F.; Lethrosne, C.; Pourel, N.; Molinier, O.; Pointreau, Y.; Domont, J.; Bourgeois, H.; Senellart, H.; Trémolières, P.; Lizée, T.; et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up with Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J. Natl. Cancer Inst.* **2017**, *109*. [\[CrossRef\]](#)
23. Büttner, M.; Zebralla, V.; Dietz, A.; Singer, S. Quality of Life Measurements: Any Value for Clinical Practice? *Curr. Treat. Options Oncol.* **2017**, *18*, 30. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Velikova, G.; Booth, L.; Smith, A.B.; Brown, P.M.; Lynch, P.; Brown, J.M.; Selby, P.J. Measuring Quality of Life in Routine Oncology Practice Improves Communication and Patient Well-Being: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 714–724. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Aaronson, N.K.; Ahmedzai, S.; Bergman, B.; Bullinger, M.; Cull, A.; Duez, N.J.; Filiberti, A.; Flechtner, H.; Fleishman, S.B.; De Haes, J.C.; et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, *85*, 365–376. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Bjordal, K.; de Graeff, A.; Fayers, P.; Hammerlid, E.; van Pottelsberghe, C.; Curran, D.; Ahlner-Elmqvist, M.; Maher, E.; Meyza, J.; Brédart, A.; et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *Eur. J. Cancer* **2000**, *36*, 1796–1807. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Garratt, A.; Schmidt, L.; Mackintosh, A.; Fitzpatrick, R. Quality of life measurement: Bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* **2002**, *324*, 1417. [\[CrossRef\]](#)
28. The EuroQol Group. EuroQol—A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* **1990**, *16*, 199–208. [\[CrossRef\]](#)
29. Herdman, M.; Gudex, C.; Lloyd, A.; Janssen, M.; Kind, P.; Parkin, D.; Bonsel, G.; Badia, X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual. Life Res.* **2011**, *20*, 1727–1736. [\[CrossRef\]](#)

30. Brédart, A.; Mignot, V.; Rousseau, A.; Dolbeault, S.; Beauloye, N.; Adam, V.; Elie, C.; Léonard, I.; Asselain, B.; Conroy, T. Validation of the EORTC QLQ-SAT32 cancer inpatient satisfaction questionnaire by self- versus interview-assessment comparison. *Patient Educ. Couns.* **2004**, *54*, 207–212. [\[CrossRef\]](#)
31. Osoba, D.; Rodrigues, G.; Myles, J.; Zee, B.C.-Y.; Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J. Clin. Oncol.* **1998**, *16*, 139–144. [\[CrossRef\]](#)
32. Langendijk, J.A.; Doornaert, P.; Leeuw, I.V.-D.; Leemans, C.R.; Aaronson, N.K.; Slotman, B. Impact of Late Treatment-Related Toxicity on Quality of Life Among Patients with Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 3770–3776. [\[CrossRef\]](#)
33. Taberna, M.; Rullán, A.J.; Hierro, C.; Navarro, V.; Vázquez, S.; Lozano, A.; Vilajosana, E.; Maños, M.; Mari, A.; Viñals, J.M.; et al. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* **2015**, *51*, 795–799. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Lee, Y.A.; Li, S.; Chen, Y.; Li, Q.; Chen, C.; Hsu, W.; Lou, P.; Zhu, C.; Pan, J.; Shen, H.; et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head Neck* **2018**, *41*, 92–102. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Hilarius, D.L.; Kloeg, P.H.; Gundy, C.M.; Aaronson, N.K. Use of health-related quality-of-life assessments in daily clinical oncology nursing practice. *Cancer* **2008**, *113*, 628–637. [\[CrossRef\]](#)
36. Santana, M.-J.; Feeny, D.; Johnson, J.; McAlister, F.A.; Kim, D.; Weinkauff, J.; Lien, D.C. Assessing the use of health-related quality of life measures in the routine clinical care of lung-transplant patients. *Qual. Life Res.* **2010**, *19*, 371–379. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Detmar, S.B.; Muller, M.J.; Schomagel, J.H.; Wever, L.D.V.; Aaronson, N.K. Health-Related Quality-of-Life Assessments and Patient-Physician Communication. *JAMA* **2002**, *288*, 3027–3034. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Graupner, C.; Kimman, M.L.; Mul, S.; Slok, A.H.M.; Claessens, D.; Kleijnen, J.; Dirksen, C.D.; Breukink, S.O. Patient outcomes, patient experiences and process indicators associated with the routine use of patient-reported outcome measures (PROMs) in cancer care: A systematic review. *Support. Care Cancer* **2021**, *29*, 573–593. [\[CrossRef\]](#)
39. Cella, D.F.; Tulsky, D.S.; Gray, G.; Sarafian, B.; Linn, E.; Bonomi, A.; Silberman, M.; Yellen, S.B.; Winicour, P.; Brannon, J. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: Development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol.* **1993**, *11*, 570–579. [\[CrossRef\]](#)

Supplementary materials

Randomized trial assessing impact of routine assessment of health-related quality of life in patients with head and neck cancer.

Oumar Billa, Franck Bonnetain, Jérôme Chamois, Angeline Ligey, Valérie Ganansia, Georges Noel, Sophie Renard, Sophie Maillard, Magali Quivrin, Noémie vulquin, Pierre Truntzer, Tienhan Sandrine Dabakuyo-Yonli, Philippe Maingon



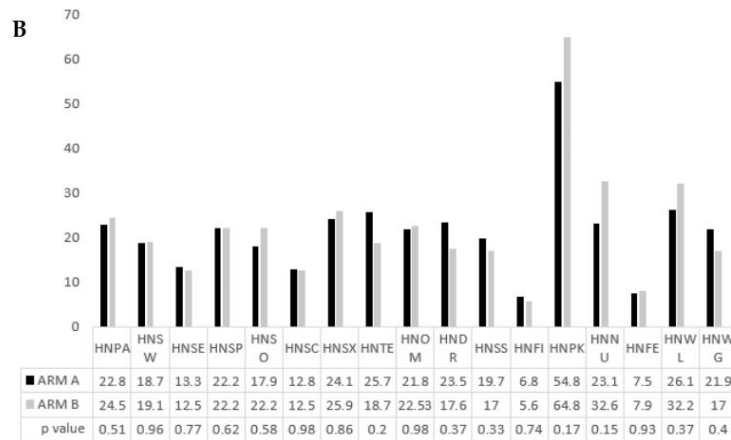


Figure S1: Baseline means scores from intervention questionnaires.

(A) Baseline means scores for EORTC-QLQ-C30 by arm. Global health status (GHS), physical (PF2), role (RF2), emotional (EF), cognitive (CF) and social functioning (SF). Fatigue (FA), nausea/vomiting (NV), pain (PA), dyspnea (DY), insomnia (SL), appetite loss (AP), constipation (CO), diarrhea (Di) and financial difficulties (FI) scales.

(B) Baseline means scores for EORTC-QLQ H&N35 by arm. Symptom's scales/ items: pain (HNPA), swallowing (HNSW), senses problems (HNSE), speech problems (HNRP), trouble with social eating (HNSO), trouble with social contact (HNSC), less sexuality (HNSX), teeth (HNTE), opening mouth (HNOM), dry mouth (HNDL), sticky saliva (HNDR), felt ill (HNFI), pain killers (HNPV), nutritional supplements (HNNU), feeding tube (HNFE), weight loss (HNWL) and weight gain (HNWG).

*Arm A=Intervention arm

*Arm B= Control arm

Table S1: mixed analyses of EQD5-VAS. Satisfaction with waiting times and satisfaction with accessibility[‡]

Covariates	Estimate of effects (SE)	95% CI	p
Global health state (EQ VAS) *			
Intercept	56.66 (9.90)		<.0001
Follow-up			0.002*
At baseline	Ref.		
At 12 months	3.56 (2.36)	(0.91 to 6.84)	0.01
At 24 months	4.21 (2.62)	(2.85 to 10.47)	0.0007
Study arm (Intervention Vs. control)	-2.67 (3.33)	(-11.35 to 6.01)	0.42
Interaction (follow up x study arm)			0.32*
Satisfaction with Waiting times*			
Intercept	67 (10.29)		
Follow-up			0.64*
At baseline	Ref.		
At 12 months	-1.21 (3.43)	(-10.18 to 7.76)	0.72
At 24 months	-1.22 (3.47)	(-10.28 to 7.84)	0.72

Study arm (Intervention Vs. control)	3.97 (4.13)	(-6.82 to 14.77)	0.34
Interaction (follow up x study arm)	Ref.		
Satisfaction with access to hospital*			
Intercept	62.26 (11.16)		<.0001
Follow-up			0.77*
At baseline	Ref.		
At 12 months	-2.52 (3.91)	(-12.72 to 7.68)	0.52
At 24 months	-1.45 (3.70)	(-11.11 to 8.22)	0.70
Study arm (Intervention Vs. control)	5.17 (4.50)	(-6.57 to 16.92)	0.25
Interaction (follow up x study arm)			0.34*

‡ Each dimension was analyzed as outcome in an individual multivariate model; EQD VAS from Europol; satisfaction with waiting times and satisfaction with access to hospital from EORTC QLQ-SAT32

*Overall effect

P value from linear mixed-model analysis (two-sided).

CI: confidence interval

‡ adjusted on age, alcohol, comorbidity, treatment center, cancer site and cancer stage

4.2. Article 2 : Valeur prédictive de la qualité de vie sur la survenue de toxicité liée à la radiothérapie chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou.

Ce travail est soumis dans un journal scientifique « Head & Neck » et a fait l'objet de 3 communications affichées (*ISOQOL 2020, EPICLIN 2021, ASTRO 2022*)

Résumé

Contexte : Des études se sont intéressées à la valeur pronostique de la qualité de vie sur la survie globale des patients en cancérologie. Toutefois, on sait peu de chose sur la capacité des scores de qualité de vie à prédire d'autres événements cliniques importants pour la prise en charge des patients.

Objectif : Dans cette étude, nous avons donc cherché à évaluer la valeur prédictive de la qualité la vie à l'inclusion sur la survenue des toxicités liées à la radiothérapie chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou.

Méthodes : Cette étude a été menée à partir des données de 200 patients inclus dans un essai randomisé dont l'objectif était d'évaluer l'utilité de l'évaluation en pratique clinique de la qualité de vie. Les données de qualité vie à l'inclusion évaluée à partir du questionnaire EORTC-QLQ-C30 ont été utilisées dans cette étude. Le critère de jugement principal était le temps depuis le début de traitement par radiothérapie jusqu'à la survenue d'une toxicité majeure. La toxicité a été évaluée par les médecins en utilisant la classification commune pour les événements indésirables de l'institut national des cancers (NCI-CTCAE) et une la toxicité majeure a été définie comme un évènement indésirable de grade ≥ 3 selon la classification NCI-CTCAE. Des modèles de Cox multivariés ajustés sur les données cliniques ont été réalisés pour déterminer la valeur prédictive de la qualité sur la survenue de la toxicité. Dans les analyses, les scores de qualité de vie ont été introduits en variables continues et les

rapports de risque (HR) ont été estimés pour chaque augmentation de 10 points de score de qualité de vie.

Résultats : En analyse multivariable, après ajustement sur l'âge, le centre de traitement, le stade de la maladie, la localisation cancéreuse, le traitement par chimiothérapie, chaque augmentation de 10 points du score de fonctionnement physique (HR=0,76 ; IC à 95% [0,62-0,94] ; p=0,009), du score de fonctionnement des activités de la vie courante (HR=0,87 ; IC à 95% [0,77-0,99], p=0,032) et du score de fonctionnement social (HR : 0,88, IC à 95% [0,77 à 0,99], p=0,047) était associée à une diminution de 24 %, 13 % et 12 % du risque de toxicité majeure, respectivement, tandis que chaque augmentation de 10 points du score de dyspnée (HR=1,15 ; IC à 95 % [1,03 à 1,30] ; p=0,014) et du score de perte d'appétit (HR=1,16 ; IC à 95 % [1,03 à 1,32] ; p=0,013) était associée à une augmentation de 15 % et 16 % du risque de toxicité majeure, respectivement.

Conclusion : Les résultats de cette étude nous montrent que la qualité de vie a une valeur prédictive sur la survenue de la toxicité liée à la radiothérapie chez des patients atteints d'un cancer de la tête et cou. Une amélioration des dimensions fonctionnelles de la qualité de vie était associée à un moindre risque tandis qu'une détérioration des dimensions symptomatiques telles que la dyspnée et la perte d'appétit entraîne une augmentation significative des toxicités. L'évaluation de la qualité de vie avant la mise sous traitement devrait être encouragée afin d'identifier les patients à risque de développer des toxicités et mettre en œuvre des interventions appropriées pour diminuer l'intensité de la toxicité.



**Predictive value of health-related quality of life on
radiotherapy-related toxicities in patients with head and
neck cancer**

Journal:	<i>Head & Neck</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	BILLA, Oumar; Centre Georges-Francois Leclerc, Epidemiology and Quality of Life Unit BONNETAIN, Franck; University Hospital Centre Besançon Cancer Division, Methodology and Quality of Life in Oncology Unit CHAMOIS, Jerome; Centre Hospitalier Prive Saint Gregoire, Radiotherapy department LIGEY, Angeline; Centre Hospitalier Fleriat GANANSIA, Valerie; Paul Strauss Cancer Centre RENARD, Sophie; Institut de Cancérologie de Lorraine MAILLARD, Sophie; Centre Bourgogne QUIVRIN, Magali; Centre Georges-François Leclerc, Department of Radiation Oncology VULQUIN, Noemie ; Centre Georges-Francois Leclerc, Oncology Radiotherapy Truntzer, Pierre; Centre Paul Strauss Noel, Georges; Centre Paul Strauss, Radiation oncology Maingon, Philippe; GHU La Pitié Salpêtrière , Radiation Oncology Dabakuyo, Sandrine; Centre Georges-Francois Leclerc, Epidemiology and Quality of Life Unit
Key Words:	Health-related quality of life, Prognostic factors, Head and neck cancer, Toxicities, Radiotherapy

SCHOLARONE™
Manuscripts

Predictive value of health-related quality of life on radiotherapy-related toxicities in patients with head and neck cancer

Oumar BILLA,MD^{1,2}, Franck BONNETAIN,PHD³⁺, Jérôme CHAMOIS,MD⁴, Angeline LIGEY,MD⁵, Valérie GANANSIA,MD⁶, Sophie RENARD,MD⁷, Sophie MAILLARD,MD⁸, Magali QUIVRIN,MD⁹, Noémie VULQUIN,MD⁹, Pierre TRUNTZER,MD⁶, Georges NOEL,MD,PHD⁶, Philippe MAINGON,MD,PHD^{9,10}, Tienhan Sandrine DABAKUYO-YONLI,PharmD,PHD^{1,2}

¹ Georges-François Leclerc Cancer Centre-UNICANCER, Epidemiology and Quality of Life Unit, 21000 Dijon, France.

² Lipids, Nutrition, Cancer Research Center, U1231 INSERM, 21000 Dijon, France

³ Methodology and Quality of Life in Oncology Unit, Inserm UMR 1098, University Hospital of Besancon, Besancon, France.

⁴ Centre Hospitalier Saint Gregoire, 35760 Saint-Grégoire, France,

⁵ Centre Hospitalier Fleriat, 01012 Bourg-en-Bresse, France.

⁶ Paul Strauss Cancer Centre-Unicancer, 67000 Strasbourg, France

⁷ Institut de Cancérologie de Lorraine, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

⁸ Centre Bourgogne, 59000 Lille, France.

⁹ Georges-François Leclerc Cancer Centre-UNICANCER, Radiotherapy Department, 1 Rue Professeur Marion, 21000 Dijon, France.

¹⁰ Radiotherapy Unit, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière-APHP, 75013 Paris, France.

+ Deceased

Corresponding Author:

Oumar BILLA,

Epidemiology and Quality of Life Unit,

Lipids, Nutrition, Cancer Research Center, U1231 INSERM

Georges-François Leclerc Cancer Centre-UNICANCER

1 rue Professeur Marion BP 77980, 21079 Dijon Cedex, France.

TEL.: 00333.45.34.81.35 – FAX: 00333.80.73.77.65

E-mail: obilla@cqfl.fr

Running title: HRQoL predicts toxicities

Keywords: Health related quality of life, prognostic factors, head and neck cancer

Funding statement: The authors received no specific funding for this study.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Authors contributions:

Oumar BILLA and Sandrine DABAKUYO-YONLI designed study. Oumar BILLA performed data analysis and drafted the manuscript. Sandrine DABAKUYO-YONLI and Philippe MAINGON contributed to data analysis and revised the manuscript. Franck BONNETAIN, Jerome CHAMOIS, Angeline LIGEY, Valérie GANANSIA, Sophie RENARD, Sophie MAILLARD, Magali QUIVRIN, Noémie VULQUIN, Pierre TRUNTZER, Georges NOEL, were investigators in main randomized trial.

All authors read and approved the final manuscript

Acknowledgements

We thank Fiona Caulfield for reviewing the manuscript.

ABSTRACT

Background: Little is known about whether baseline Health-related quality of life (HRQoL) scores also could predict occurrence radiotherapy-related toxicities, which we aim to assess in this study.

Methods: HRQOL was assessed at baseline and during follow up using QLQ-C30 questionnaire and major toxicity was considered as adverse event ≥ 3 according to NCI-CTCAE classification. Cox regressions adjusting for clinical and sociodemographic data were used to assess prognostic significance of HRQOL scores.

Results: In multivariable analyses adjusted on clinical and sociodemographic data, every 10-point improvement in physical (HR=0.74), role (HR=0.87) and social (HR=0.88) functioning was associated with 24 %, 13% and 12 % lower risk of occurrence of major toxicities respectively while every 10 point-increase in dyspnea and loss appetite was associated with 15% and 16% increased risk of major toxicities.

Conclusion: Certain baseline HRQoL scores were found to be significantly associated with the occurrence of major toxicities.

1. INTRODUCTION

Head and neck cancer (HNC) represents 4% of all cancers worldwide. Tobacco, alcohol consumption and HPV infection have been identified as the main risk factors of these cancers ¹⁻³.

HNC are often diagnosed at advanced stages, requiring aggressive treatment. Radiotherapy is one of the main treatment options for HNC and is often associated with chemotherapy or surgery ^{4,5}. Although the benefits of these treatments are established, with an increase in survival ^{6,7}, the fact remains that in patients treated with radiotherapy, it is common to observe side effects such as skin reactions, dysphagia, mucositis, anorexia, pain and even xerostomia with discomfort ⁸⁻¹⁰. When side effects occur, they can affect patients both physically and psychologically, and may prompt modification or interruption of treatment.

In recent years, health-related quality of life (HRQoL) has become an important concept in clinical trials. Indeed, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Food and Drug Administration (FDA) recommended HRQOL as a second endpoint after overall survival, and as a primary endpoint of treatment efficacy in the absence of an effect on overall survival in clinical trials ^{11,12}. In addition to showing the impact of treatments in clinical trials, HRQOL can also have a prognostic role. Several studies have shown that baseline HRQOL can predict survival in several types of cancer ¹³⁻¹⁷, whereby a low HRQOL score was negatively associated with survival ^{18,19}.

However, in the various studies published, the prognostic role of HRQoL seems limited to survival prediction. The other prognostic roles of baseline HRQoL have not been widely investigated. Due to impact of toxicities on survival, we hypothesized that baseline HRQoL could have a prognostic role in providing information about the

occurrence of toxicities. The aim of this study was therefore to assess the association between baseline HRQoL, and the occurrence of major radiotherapy-related toxicities in patients with HNC.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Study design and Population

This present study analyzed prospective data from a randomized study investigating the utility of HRQoL routine assessment ²⁰. Briefly, the study included 200 patients with no metastatic HNC, receiving radiotherapy as the initial treatment from May 2009 to September 2014 in 4 centers in Eastern France: George-François Leclerc Center, Paul Strauss Center, Jean Godinot Institute and Lorraine Cancerology Institute. In this phase III, multicenter trial, patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either the intervention arm (patients regularly completed the HRQOL questionnaires at baseline, every week during radiotherapy (duration 7 weeks), then every 3 months up to 1 year, and at 2 years) or the control arm (patients completed HRQOL questionnaires at 3 time points: baseline, 1 year and 2 years). The aim of this randomized study was to assess the impact of routine HRQOL assessment on the satisfaction with care and quality of life of patients with HNC. The design and results have previously been published elsewhere ²⁰.

2.2. HRQOL measurement and study variables

In the current study, we focused on baseline data from the EORTC QLQ-C30 ²¹. The EORTC QLQ-C30 is a core measure composed of 30 items that generate 15 scales, namely: 5 functional scales (physical, role, cognitive, emotional and social), 8 symptom scales (fatigue, nausea and vomiting, pain, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation and diarrhea), global health status and financial difficulties. Scores were

generated if at least half of the items on the scale were answered, in accordance with the EORTC-QLQ-C30 scoring guidelines. When more than half of the items on the scale were missing, the score was set to missing. For single-item measurements, when the item was missing, the score was set to missing. Scores vary from 0 (worst) to 100 (best) for the functional and global health scales, and from 0 (best) to 100 (worst) for symptom scales.

In addition, sociodemographic and clinical variables were collected, namely age at diagnosis, sex, marital status, smoking status, body mass index (kg/m²), cancer stage, Charlson Comorbidity Index ²² (categorized in two groups, i.e. no comorbidities and one or more comorbidities), current alcohol consumption, cancer site, and treatments.

2.3. Endpoint

The primary endpoint was the time from baseline (before radiotherapy) to occurrence of major toxicities. Toxicities were assessed by physicians using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) as defined by the National Cancer Institute (NCI), a classification system for reporting adverse events in cancer clinical trials [23]. According to the NCI-CTCAE classification, we defined major toxicities as adverse events of grade ≥ 3 , including skin, digestive, infection, general, hematological, head/neck toxicities and death related to an adverse event.

2.4. Statistical analysis

Continuous variables are summarized as mean $\pm$ standard deviation (SD), or median and range, and categorical variables are present as number and percentage. Cox proportional hazards regression analyses were performed to assess the association between HRQOL scores and the occurrence of major radiotherapy-related toxicities. In univariable analysis, the effect of each clinical, demographic variables on the

occurrence of major toxicities was independently assessed. Clinical and demographic Variables with a p-value < 0.20 were eligible for inclusion in the multivariable analysis. Manual backward selection was performed to determine clinical and sociodemographic factors associated with major toxicities with a p-value <0.05 by multivariable analysis. Age, stage and cancer site have been shown in the literature to be significant factors²⁴ and were thus forced in the multivariable model based on clinical and sociodemographic data. Univariable Cox analysis were also performed to select baseline HRQOL scores associated with major toxicity with p-value <0.05. The HRQOL scores were included as continuous variables and hazard ratios (HR) were calculated for each increase of 10 points in HRQOL, in order to take account of the minimal clinically important difference (MCID) according to the guidelines by Osoba et al.²⁵. The MCID is defined as the difference in a score in the domain of interest that can be interpreted for the patient in terms of improvement or deterioration. Finally, multivariable Cox analysis for each baseline HRQOL score selected by univariable analysis was performed, and adjusted for clinical and sociodemographic variables to determine the prognostic value of HRQOL on major toxicities. A p-value <0.05 was considered statistically significant. Performance of the prognostic scores was assessed with Harrell's discrimination C-index²⁶. All analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

3. RESULTS

3.1. Demographic and clinical characteristics

From May 2009 to September 2014, 200 patients were enrolled in 4 cancer care centers. Among these 200 patients, the median age was 59.6 years (range: 36.56-87.89), 77% were male, 79.5% had comorbidities, 55.6% received adjuvant chemotherapy and 90.4% underwent surgery (Table 1).

3.2. Description of EORTC QLQ-C30 score at baseline

At baseline, global health status mean score was 67.03 (SD=19.28), the best functioning scores were physical functioning and cognitive functioning with means of 87.92 (24.35) and 89.19 (17.64) respectively. The worst symptom scores were insomnia, fatigue, pain with mean scores of 31.67 (32.06), 27.02 (21.33) and 23.63 (23.09) respectively (Table 2, Figure 1).

3.3. Association between demographic, clinical characteristics, HRQoL scales and major toxicities

The median follow-up was 24 months (range 1.91 to 28.5 months). During follow up, 41 patients (20.5%) developed at least one major toxicity. Table 3 show the results of the univariable and multivariable analyses of clinical and sociodemographic data. In multivariable analysis, chemotherapy was significantly associated with toxicity (HR=2.64, 95% CI [0.60 to 0.93], p=0.018), while centres including at least 30 patients were associated with a decreased risk of major toxicity (HR=0.42, 95% CI [0.19 to 0.94], p=0.035).

The following HRQoL dimensions were associated with major toxicity by univariable Cox analysis: global health status (HR: 0.82, 95% CI [0.70 to 0.96], p=0.015), physical functioning (HR: 0.79, 95% CI [0.67 to 0.96], p=0.014), role functioning (HR: 0.85, 95% CI [0.70 to 0.95], p=0.003), social functioning (HR: 0.86, 95% CI [0.77 to 0.96], p=0.007), fatigue (HR: 1.18, 95% CI [1.03 to 1.36], p=0.020), dyspnea (HR: 1.13, 95% CI [1.02 to 1.26], p=0.015), and loss of appetite (HR: 1.15, 95% CI [1.04 to 1.28], p=0.006) (Table 4). Each of these significant HRQoL scales was tested separately in a multivariable analysis with the model based on clinical and sociodemographic factors. The following scales remained significantly associated with the occurrence of

major toxicities: physical functioning, role functioning, social functioning, dyspnea and loss of appetite. Every 10-point in baseline physical functioning score (HR: 0.76, 95% CI [0.62 to 0.94], $p=0.009$), role functioning score (HR: 0.87, 95% CI [0.77 to 0.98], $p=0.032$) and social functioning score (HR: 0.88, 95% CI [0.77 to 0.99], $p=0.047$) was associated with 24%, 13% and 12% lower risk of occurrence of major toxicities respectively, while every 10-point in baseline dyspnea score (HR: 1.15, 95% CI [1.03 to 1.30], $p=0.014$), and loss of appetite score (HR: 1.16, 95% CI [1.03 to 1.32], $p=0.013$) was associated with 15% and 16% increased risk of occurrence of major toxicities respectively (Table 4). The predictive value added of each of five QLQ-C30 scales to the clinical and sociodemographic model improved the predictive. For the model with loss of appetite scale, predictive power changed from 0.68 to 0.73 (+7.35%).

4. DISCUSSION

Head and neck cancer has a negative impact on patients' HRQOL despite considerable progress in care management. This prospective study assessed the impact of baseline HRQOL scales on the EORTC QLQ-C30 on the occurrence of major toxicities in HNC patients treated with radiotherapy. The strengths of this study include the use of data from a randomized clinical trial that had high-quality monitoring and used validated instruments to collect HRQOL and toxicity data. In our study, the median age was 59.65 years, and males were most frequently affected, as in other studies^{27,28}. Before radiotherapy at baseline, the HRQOL score (global health status) was 67.03 and all functional domains score on the EORTC QLQ-C30 were over 70 points. These results of baseline HRQOL in HNC patients are similar to those reported in previous studies^{25, 26}.

In our analysis, we found that centers including at least 30 patients in the study, and treatment with chemotherapy, were both significant predictors of toxicity in the multivariable model based on clinical and sociodemographic data. Indeed, patients who received chemotherapy were more likely to experience toxicities, which is congruent with previous reports. Patients managed in centers that included at least 30 patients in the trial were at lower risk of experiencing toxicities. This could be explained by the fact that these centers have more expertise in management of HNC patients and may be better able to anticipate and reduce toxicities.

Regarding the main question of our study, namely the prognostic value of HRQoL, our findings show that after taking into account clinical and sociodemographic variables, 5 out of the 15 HRQOL scales on the EORTC QLQ-C30 could independently predict the occurrence of major toxicities in patients with HNC (i.e. physical functioning, role functioning, social functioning, dyspnea and loss appetite). Indeed, for every 10 point increase in physical functioning, role functioning, or social functioning, there was a reduction of respectively 24%, 13% and 12% in the risk of occurrence of major toxicities. With regard to dyspnea and loss of appetite, for every 10 point increase in HRQoL scores on these dimensions, there was an increase of 15% and 16% respectively in the risk of major toxicities. Additionally, the predictive capacity of each model, as assessed by Harrell's C index, was improved with the addition of HRQoL scored to the model based on clinical and sociodemographic characteristics alone. Our findings add to the growing body of evidence showing that baseline HRQoL is an independent predictor of outcomes ^{13-14, 16-17, 26}. However, in most studies heretofore, the prognostic value of HRQOL was limited to prediction of survival probability. In the study by Meyer et al. including 504 patients with stage I or II HCN treated by radiation therapy, the QLQ-C30 physical functioning score was an independent predictor of

overall survival¹⁷. Similarly, in the study by Grignon et al. in which SF-36 was used to assess quality of life, showed that the physical component was associated with survival in patients with HNC²⁹. In another study of 208 patients with HNC, the QLQ-C30 cognitive functioning score was found to predict survival³⁰.

To the best of our knowledge, no other studies have assessed the impact of baseline HRQOL measures on the occurrence major toxicity specifically in HNC patients. Indeed, one of the major challenges during radiotherapy is to deliver the optimal dose without being toxic. Acute and late toxicities related to radiotherapy may have effects on the patient, potentially leading to modification or interruption of treatment. Our study shows that in addition to its prognostic role as a predictor of survival, baseline HRQOL is also a prognostic factor for toxicities. Moreover, these preliminary results underline once again the importance of HRQOL assessment in clinical practice, as it may be a valuable indicator of patient outcomes during treatment.

In conclusion, our study shows that baseline EORTC QLQ C30 scores were prognostic factors for major toxicities related to radiotherapy in HNC patients. HRQOL dimensions should be assessed before treatment to identify patients at risk of developing radiotherapy-related toxicities in HNC, and to implement appropriate interventions to reduce the intensity of toxicity.

References

1. Lo Nigro C, Denaro N, Merlotti A, Merlano M. Head and neck cancer: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Cancer Manag Res.* 18 août 2017;9:363-71. doi: [10.2147/CMAR.S115761](https://doi.org/10.2147/CMAR.S115761)
2. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 oct 2015;33(29):3235-42. DOI: [10.1200/JCO.2015.61.6995](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995)
3. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst.* déc 2015;107(12):djv344. doi: [10.1093/jnci/djv344](https://doi.org/10.1093/jnci/djv344)
4. Shah JP, Gil Z. current concepts in management of oral cancer – surgery. *oral oncol.* 2009;45(0):394-401. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2008.05.017](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.017)
5. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* mars 2016;91(3):386-96. DOI: [10.1016/j.mayocp.2015.12.017](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.12.017)
6. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2012;84(5):1198-205. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.008)
7. Daiko H, Hayashi R, Sakuraba M, Ebihara M, Miyazaki M, Shinozaki T, et al. A pilot study of post-operative radiotherapy with concurrent chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the cervical esophagus. *Jpn J Clin Oncol.* avr 2011;41(4):508-13. DOI: [10.1093/jjco/hyr012](https://doi.org/10.1093/jjco/hyr012)
8. Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, Enderling H, Kim S, Rishi A, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):e266-73. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30252-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30252-8)

9. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2012;30(30):3687-96. DOI: [10.1200/JCO.2012.41.7238](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.7238)
10. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. févr 2014;23(2):121-30. DOI: [10.1002/pon.3409](https://doi.org/10.1002/pon.3409)
11. Efficace F, Fayers P, Pusic A, Cemal Y, Yanagawa J, Jacobs M, et al. Quality of Patient-Reported Outcome (PRO) Reporting Across Cancer Randomized Controlled Trials According to the CONSORT PRO Extension: A Pooled Analysis of 557 Trials. *Cancer*. 15 sept 2015;121(18):3335-42. DOI: [10.1002/cncr.29489](https://doi.org/10.1002/cncr.29489)
12. Beitz J, Gnecco C, Justice R. Quality-of-life end points in cancer clinical trials: the U.S. Food and Drug Administration perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1996;(20):7-9.
13. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2002;38(10):1351-7. DOI: [10.1016/s0959-8049\(02\)00098-9](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00098-9)
14. Coates AS, Hürny C, Peterson HF, Bernhard J, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, et al. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 nov 2000;18(22):3768-74. DOI: [10.1200/JCO.2000.18.22.3768](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.22.3768)
15. Kaasa S, Mastekaasa A, Lund E. Prognostic factors for patients with inoperable non-small cell lung cancer, limited disease. The importance of patients' subjective experience of disease and psychosocial well-being. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 1989;15(3):235-42. DOI: [10.1016/0167-8140\(89\)90091-1](https://doi.org/10.1016/0167-8140(89)90091-1)
16. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE

- 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 janv 2013;31(1):23-9. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.4869](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4869)
17. Meyer F, Fortin A, Gélinas M, Nabid A, Brochet F, T  tu B, et al. Health-related quality of life as a survival predictor for patients with localized head and neck cancer treated with radiation therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juin 2009;27(18):2970-6. DOI: [10.1200/JCO.2008.20.0295](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0295)
18. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mars 2008;26(8):1355-63. DOI: [10.1200/JCO.2007.13.3439](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.3439)
19. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MAG, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. Lancet Oncol. sept 2009;10(9):865-71. DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70200-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70200-1)
20. Billa O, Bonnetain F, Chamois J, Ligey A, Ganansia V, Noel G, et al. Randomized Trial Assessing the Impact of Routine Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients with Head and Neck Cancer. Cancers. 29 juill 2021;13(15):3826. DOI: [10.3390/cancers13153826](https://doi.org/10.3390/cancers13153826)
21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 3 mars 1993;85(5):365-76. DOI: [10.1093/jnci/85.5.365](https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365)
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. DOI: [10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
23. Health UD of, Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4. 03: June 14, 2010). 2016.
24. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally

- advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3582-9. DOI: [10.1200/JCO.2007.14.8841](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8841)
25. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1998;16(1):139-44. DOI: [10.1200/JCO.1998.16.1.139](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139)
 26. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 28 févr 1996; 15(4):361-87. DOI:[10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960229\)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4)
 27. Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Boysen M, Evensen JF, Biörklund A, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part I: at diagnosis. *The Laryngoscope*. avr 2001;111(4 Pt 1):669-80. DOI: [10.1097/00005537-200104000-00021](https://doi.org/10.1097/00005537-200104000-00021)
 28. Citak E, Tulek Z. Longitudinal quality of life in Turkish patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. août 2013;21(8):2171-83. DOI: [10.1007/s00520-013-1774-y](https://doi.org/10.1007/s00520-013-1774-y)
 29. Grignon LM, Jameson MJ, Karnell LH, Christensen AJ, Funk GF. General health measures and long-term survival in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mai 2007;133(5):471-6. DOI: [10.1001/archotol.133.5.471](https://doi.org/10.1001/archotol.133.5.471)
 30. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Sociodemographic factors and quality of life as prognostic indicators in head and neck cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2001;37(3):332-9.DOI: [10.1016/s0959-8049\(00\)00385-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00385-3)

Table 1: Socio-demographic and clinical characteristics of the study population (N=200)

	N	Percentage (%)
Age median (Min-Max)	59.65 (36.56-87.89)	
≤ 70 years	167	83.50
>70 years	33	16.50
Sex		
Men	154	77
Women	46	23
Marital status		
Single/ Widowed/ divorced	69	34.50
Married/ living maritally	131	65.5
Body mass index (kg/m²)		
< 25	103	58.52
≥25	73	41.48
Comorbidity		
At least one	159	79.50
No comorbidities	41	20.50
Smoking		
Non smoker	26	13.20
Current / former smoker	171	86.80
Missing data	3	
Current alcohol consumption		
No	140	70.35
Yes	53	26.63
Missing data	7	
Cancer site		
Pharynx	89	44.72
Other sites	111	55.28
Current extension		
Local	99	49.75
Locoregional	100	50.25
Missing data	1	
STAGE		
Stage I &II	116	62.37
Stage III	70	37.63
Surgery		
Yes	180	90.45
No	19	9.55
Missing data	1	
Adjuvant chemotherapy		
Yes	109	55.61
No	87	44.39
Missing data	4	

Table 2: Baseline Health related quality of life score

	Mean (SD)	Median (min-Max)
EORTC-QLQ-C30		
Global Health Status (QL)	67.03 (19.28)	66.67 (0-100)
Functional domains		
Physical functioning (PF)	87.92 (14.86)	93.33 (33.33-100)
Role functioning (RF)	82.70 (24.35)	100 (0-100)
Emotional functioning (EF)	73.03 (22.90)	75 (0-100)
Cognitive functioning (CF)	89.19 (17.64)	100 (0-100)
Social functioning (SF)	83.88 (23.88)	100 (0-100)
Symptom domains		
Fatigue (FA)	27.02 (21.33)	33.33 (0-100)
Nausea and vomiting (NV)	5.01 (15.05)	0 (0-100)
Pain (PA)	23.63 (23.09)	16.67 (0-100)
Dyspnea (DY)	16.39 (25.24)	0 (0-100)
Insomnia (SL)	31.67 (32.06)	33.33 (0-100)
Loss of appetite (AP)	19.47 (27.59)	0 (0-100)
Constipation (CO)	12.79 (25.98)	0 (0-100)
Diarrhea (DI)	7.24 (17.99)	0 (0-100)
Financial difficulty (FI)	10.32 (21.95)	0 (0-100)

Table 3: Univariable and multivariable Cox analyses for demographic and clinical data

Sociodemographic and clinical variables	Univariable analysis			Clinical and sociodemographic multivariable analysis		
	HR	95 % CI	P	HR	95 % CI	P
Age :> 70 Vs.≤70 years	0.52	[0.19-1.48]	0.193	0.46	[0.14-1.52]	0.201
Marital status (married Vs. single)	0.59	[0.32-1.09]	0.809			
Trial arm (Intervention Vs. Control)	0.91	[0.52-1.78]	0.167	0.70	[0.36-1.37]	0.299
Sex (Men Vs. Women)	0.92	[0.44-1.93]	0.830			
BMI (: ≥25 Vs. <25 kg/m ²)	0.55	[0.27-1.99]	0.900			
Center with at least 30 patients included: Yes Vs. No	0.37	[0.19-0.72]	0.003	0.42	[0.19-0.94]	0.035
Comorbidity: Yes Vs. No	1.61	[0.68-3.84]	0.179			
Cancer site: pharynx Vs other sites	1.89	[0.93-3.86]	0.079	0.78	[0.40-1.57]	0.488
Smoking: Current/former Vs. No smoker	1.64	[0.84-3.22]	0.148			
Current alcohol consumption: Yes Vs. No	1.37	[0.71-2.69]	0.333			
Cancer stage: III Vs. I&II	1.88	[0.98-3.62]	0.057	1.46	[0.74-2.91]	0.275
Surgery: Yes Vs. No	0.44	[0.20-1.00]	0.050			
Chemotherapy: Yes vs. No	2.77	[1.35-5.67]	0.005	2.64	[1.18-5.96]	0.018

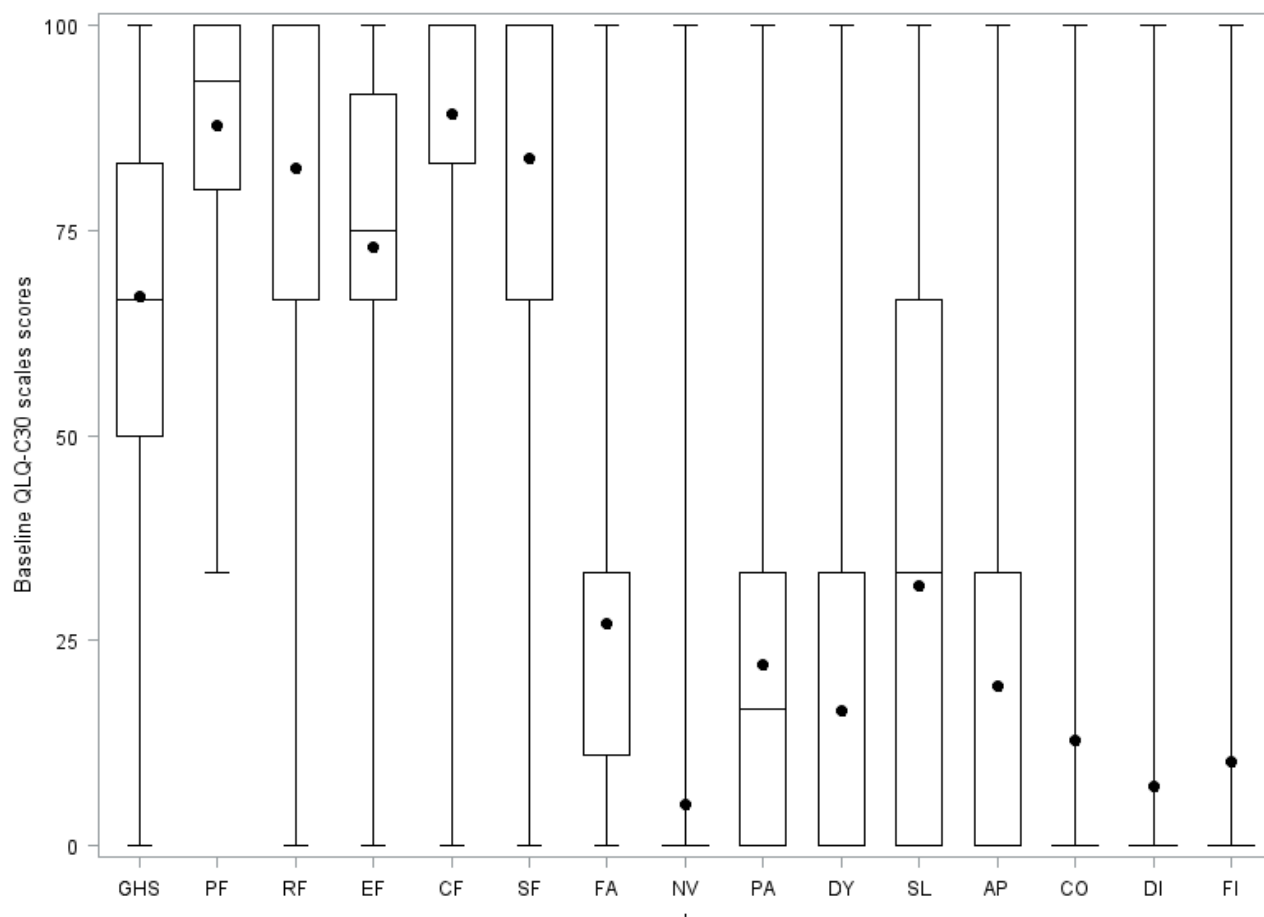
HR: Hazard ratio; CI: confidence Interval

TABLE 4: Univariable and final multivariable model with HRQoL ^a

10-point increase in HRQOL score	Univariable analysis			Multivariable analysis*		
	HR	95 % CI	P	HR	95 % CI	P
Global Health Status	0.82	[0.70-0.96]	0.0156	0.84	[0.70-1.02]	0.072
Physical functioning	0.79	[0.67-0.96]	0.0146	0.76	[0.62-0.94]	0.009
Role functioning	0.85	[0.76-0.95]	0.0039	0.87	0.77-0.98	0.032
Emotional functioning	0.97	[0.84-1.12]	0.6630			
Cognitive functioning	0.95	[0.80-1.14]	0.6201			
Social functioning	0.86	[0.77-0.96]	0.0072	0.88	[0.77-0.99]	0.047
Fatigue	1.18	[1.03-1.36]	0.020	1.15	0.97-1.37	0.099
Nausea and vomiting	1.15	[0.98-1.35]	0.089			
Pain	1.03	[0.89-1.19]	0.696			
Dyspnea	1.13	[1.02-1.26]	0.015	1.15	[1.03-1.30]	0.014
Insomnia	1.04	[0.94-1.15]	0.412			
Loss of appetite	1.15	[1.04-1.28]	0.006	1.16	[1.03-1.32]	0.013
Constipation	1.02	[0.90-1.115]	0.744			
Diarrhea	1.13	[0.98-1.29]	0.075			
Financial difficulty	1.03	[0.89-1.19]	0.211			

^a Each line is an individual multivariate model testing the relevant HRQOL domain from EORTC-QLQ-C30

*Adjusted for age, randomization group, Center with at least 30 patients included, stage, cancer site, and chemotherapy treatment



FIGURES LEGENDS

Figure 1: Distribution of baseline EORTC QLQ-C30 scales

Global health status (GHS); Physical functioning (PF); Role functioning (RF); Emotional functioning (EF); Cognitive functioning (CF); Social functioning (SF); Fatigue (FA); Nausea and vomiting (NV); Pain (PA); Dyspnea (DY); Insomnia (SL); Loss of appetite (AP); Constipation (CO); Diarrhea (DI); Financial difficulty (FI).

5. DISCUSSION GENERALE

Au cours de ces dernières années, en cancérologie avec les avancées thérapeutiques, l'intérêt de l'évaluation de la qualité de vie a considérablement augmenté.

Ce travail de thèse s'est intéressé principalement à l'apport de la qualité de vie comme outil dans la pratique clinique pour améliorer la prise en charge des cancers de la tête et du cou. Cette thèse s'est appuyée sur les données d'un essai de phase 3 randomisé qui a l'avantage d'assurer la comparabilité entre les groupes et d'équilibrer les facteurs de confusion avec une qualité des données monitorées. Cette étude a été mise en place dans 4 centres spécialisés dans la prise en charge des cancers de la tête et du cou et les questionnaires de qualité de vie et de satisfaction utilisés dans cette étude étaient des questionnaires validés en français avec de bonnes propriétés psychométriques.

Notre premier travail qui répondait à l'objectif principal de cet essai, a montré que la qualité de vie des patients dans le bras d'intervention s'est améliorée statistiquement et cliniquement 2 ans après le début du traitement par radiothérapie, tandis que dans le bras de contrôle, aucune amélioration n'a été observée à 2 ans. La différence d'évolution de la qualité de vie entre le bras d'intervention et le bras d'intervention sans toutefois atteindre une significativité statistique, était cliniquement significative en faveur du bras d'intervention (MD=5,84). Nos résultats vont dans le même sens que ceux de Velika et *al.* qui dans leur étude ont trouvé une amélioration significative cliniquement et statistiquement en faveur du bras d'intervention pour la qualité de vie globale et les sous-dimensions de bien-être physique et émotionnel (166). Toutefois, leur étude portait sur une population hétérogène de cancers composés en majorité de cancers du sein, de cancers gynécologiques et de cancers rénaux. De plus, leur

évaluation a porté sur une période de 6 mois tandis que dans notre étude, la qualité de vie a été évaluée à 2 ans. Dans notre étude, nous avons également trouvé une différence cliniquement significative en faveur du bras d'intervention pour la sous-dimension satisfaction du temps d'attente (MD=10,85) et la sous-dimension satisfaction de l'accessibilité (MD=6,52). Ces résultats s'ajoutent au peu d'études qui ont montré un effet positif de l'évaluation en routine de la qualité de vie sur la satisfaction des patients (163,166). En effet, des résultats contraires ont été retrouvés dans quatre études qui évaluaient la satisfaction à l'issue d'une intervention axée sur l'utilisation en routine des PROs dans la pratique clinique (165,183–185). Cette absence de différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients atteints de cancer rapportent généralement un niveau de satisfaction élevé, laissant peu de place à l'amélioration, ce phénomène est appelé effet plafond (186).

Dans notre étude, nous nous attendions à ce que le fait de remplir le questionnaire de qualité de vie puisse motiver les patients à discuter davantage de leurs problèmes de santé lors de leurs rendez-vous médicaux, en particulier dans le groupe d'intervention, où des duplicatas des questionnaires de qualité de vie avec les scores de qualité de vie générés ont été transmis aux médecins avant les rendez-vous médicaux. En effet, aucune différence significative n'a été trouvée dans l'utilisation des traitements concomitants, tels que les analgésiques, les antiémétiques et les antibiotiques, entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle. Notre étude a montré des résultats encourageants dans l'utilisation en routine des données de la qualité de vie mais toutefois, il faut noter que l'utilisation d'un questionnaire spécifique au cancer tel que le FACT-G pour évaluer la qualité de vie globale ainsi que les sous dimensions de la qualité de vie aurait peut-être pu permettre de capturer des informations plus sensibles que ne l'a fait le questionnaire générique EuroQol utilisé dans l'essai. De plus,

l'absence d'un groupe de contrôle d'attention pour évaluer l'effet de remplissage d'un questionnaire pourrait être une limite à notre étude. En effet, il se peut que par exemple le fait de remplir un questionnaire autre qu'un questionnaire de qualité de vie ou de recevoir un jeu de mots croisés ait le même effet que remplir un questionnaire de qualité de vie sur la satisfaction du temps d'attente, car les patients sont peut-être plus satisfaits du temps d'attente simplement parce qu'ils ont quelque chose à faire.

L'utilisation des données de la qualité de vie avant le début de traitement comme facteur prédictif a été étudiée également dans de nombreuses études. Ces études, qui se sont principalement intéressées à la survie globale, ont montré un rôle prédictif de la qualité de vie sur la survie globale des personnes atteintes de cancers (169–176). Dans les cancers de la tête et du cou, l'étude de Meyer et *al.* qui a inclus des patients traités par radiothérapie a montré que le fonctionnement physique évalué par le questionnaire EORTC-QLQ-C30 était un prédictif indépendant de la survie globale (175). Dans la même lancée, l'étude de Grignon et *al.* dans laquelle le questionnaire SF-36 a été utilisé pour évaluer la qualité de vie a montré que la composante physique était aussi associée à la survie des patients atteints de cancers de la tête et du cou (174). Quant à l'étude de De graeff et *al.* elle a montré que seule la dimension cognitive évaluée par l'EORTC-QLQ-C30 était prédictive de la survie (176). L'étude de Wei et *al.* (179) réalisée chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage résécable, a montré que la valeur prédictive de la qualité de la vie ne semble pas se limiter à la survie seule. En effet, dans cette étude, les auteurs ont montré que la qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC-QLQ-C30 avant la chirurgie notamment, la dimension fonctionnelle activité de la vie courante et la dimension fatigue étaient associées à un risque de survenue d'une complication majeure durant l'opération chirurgicale et/ou 30 jours post opératoire. Au cours de cette

thèse, ce rôle prédictif de la qualité de vie a été recherché lors de notre second travail qui a porté sur la valeur prédictive de la qualité de vie avant la radiothérapie sur la survenue de toxicité majeure. Nos résultats ont montré que la qualité de vie avant traitement était significativement associée à un risque de toxicité majeure. L'analyse multivariable tenant compte des caractéristiques cliniques des patients, a mis en évidence qu'une augmentation des scores de qualité de vie des dimensions fonctionnelles physique, activités de la vie courantes, et sociale étaient associées à un risque faible de toxicité majeure tandis qu'une augmentation des scores des dimensions symptomatiques dyspnée et perte d'appétit étaient associée à un risque élevé de survenue de toxicité majeure. Nos résultats s'ajoutent au nombre croissant de preuves montrant que la qualité de vie initiale peut jouer un rôle prédictif sur la survenue des toxicités dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Ces résultats préliminaires soulignent une fois de plus l'importance de l'évaluation de la qualité de vie dans la pratique clinique, car elle peut être un indicateur précieux de l'état de santé des patients pendant le traitement.

Les travaux de cette thèse se poursuivront par le développement de recherche en lien avec les thématiques de recherche développées au sein de notre équipe d'accueil à savoir 1) Epidémiologie des cancers (Epidémiologie des cancers du sein et des cancers gynécologiques, Evaluation des pratiques thérapeutiques à partir de données de vie réelle, Inégalités et cancer), 2) Intérêt de la qualité de vie en cancérologie (déterminants de la qualité de vie en cancérologie/conditions de vie des survivants de cancer, Apport et pertinence de l'évaluation en routine de la qualité de vie). Ainsi, deux projets de recherche sont présentés dans la section « *perspective* » du document.

6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

6.1. Conclusion

Le cancer de la tête et du cou touche aussi bien les hommes et les femmes. Les évolutions dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou doivent prendre en compte non seulement les avancées thérapeutiques mais aussi permettre d'améliorer aussi bien la survie que la qualité de vie des patients. Nos travaux qui s'appuient sur les données d'un essai randomisé suggère que l'évaluation en routine dans la pratique clinique de la qualité pourrait améliorer la qualité de vie des patients et certaines dimensions de la satisfaction des soins. De plus, la qualité de vie évaluée avant le traitement et plus particulièrement certaines dimensions pourrait permettre de prédire la survenue de toxicité. Nos résultats apportent des preuves complémentaires à l'importance de l'évaluation de la qualité de vie chez les patients en oncologie. La sensibilisation des professionnels de soins à l'implémentation de la qualité de vie devrait être envisagée avec un bénéfice à la fois pour le professionnel et surtout pour le patient. L'utilisation de la qualité de vie en routine dans la pratique clinique, peut faciliter la communication entre le professionnel de soins et le patient, également faciliter la détection précoce des problèmes physiques et ou psychologiques permettant un bon suivi de l'évolution de la maladie et de l'impact des traitements et ainsi améliorer considérablement la prise en charge du patient. Pour faciliter l'implémentation de l'évaluation de la qualité de vie dans la pratique clinique, l'utilisation de supports numérique pourrait être recommandée. Des logiciels permettant le recueil numérique de la qualité de vie ont été développés. Ces logiciels faciles à utiliser ont l'avantage de fournir en temps réel les résultats de l'évaluation du

patient sous de présentation numérique ou graphique aux professionnels de soins et de générer des alertes en cas de détérioration des scores de qualité de vie selon un seuil fixé.

6.2. Perspectives

Plusieurs travaux sont proposés dans les perspectives de cette thèse avec toujours pour objectif de fournir des recommandations afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer.

Le premier projet élaboré en concertation avec les radiothérapeutes du CGFL notamment Docteur Noémie Quivrin porte sur *“Impact de l'intervention d'une infirmière en pratique avancée dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou”*. Ce projet a été soumis à l'appel à projet Recherche clinique 2022 de la ligue contre le cancer.

Un second projet de recherche élaboré et soumis à l'appel à projet Prévention 2022 de la ligue contre le cancer porte sur les cancers du sein et s'intitule “ Littératie en santé et dépistage du cancer du sein”.

Les résultats obtenus à l'issue de ces travaux permettront de formuler des recommandations afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer.

6.2.1. Projet de recherche : Impact de l'intervention d'une infirmière en pratique avancée dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou.

Résumé

Contexte : Depuis quelques années avec l'offre de médecins en diminution, plusieurs pays tels que les Etats-Unis, l'Angleterre et le Canada ont vu émerger la pratique avancée infirmière (IPA) favorisant un transfert de tâches, une amélioration de la

gestion du parcours des patients, des ressources humaines et financières. Initié en 2018 en France, le concept de la pratique avancée infirmière dont l'objectif est d'améliorer l'accès aux soins et la qualité du parcours des patients est très récent et peu développé. Avec l'augmentation des cas de cancer et la surcharge d'activité à laquelle fait face les médecins, nous émettons l'hypothèse, que l'intervention d'une IPA dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou dans la coordination des traitements et l'ensemble des soins de supports pourrait avoir un impact positif sur la qualité de vie et le confort des patients.

Méthodes : Nous mettrons en place une étude prospective interventionnelle contrôlée randomisée ouverte monocentrique avec deux bras parallèles. Dans cette étude, nous prévoyons d'inclure 134 patients atteints de cancer de la tête et du cou avec une indication de radiothérapie ou de radio-chimiothérapie. Les patients seront randomisés en 1 :1 par la technique de minimisation avec une stratification sur l'âge, le sexe, la localisation et le stade. L'intervention consistera à intégrer une prise en charge par une IPA dans le parcours de soins du patient en plus de la prise en charge par le médecin. L'IPA aidera le patient à gérer les problèmes physiques, psychologiques et sociales liés à la maladie et aux traitements en leur apportant des conseils, un soutien et à les diriger selon leurs besoins afin d'anticiper les répercussions de la maladie. L'IPA s'assurera d'expliquer le traitement au patient, de s'assurer de sa compréhension, présentera le masque de radiothérapie, discutera des problèmes rencontrés par le patient en lien avec sa maladie, mais également en lien avec sa vie sociale. Une consultation physique avec l'IPA sera programmée au rendez-vous du scanner de simulation, puis chaque semaine pendant le traitement (7 semaines) et 15 jours après la fin du traitement. Dans le bras contrôle, les patients bénéficieront d'une prise en charge standard. Le critère de jugement principal de cette étude est la qualité de vie à

12 semaines après la fin du traitement. Secondairement seront évalués la satisfaction des soins, l'état psychologique et l'état nutritionnel des patients.

Retombées : Cette étude évaluera l'impact de l'intervention d'une infirmière en pratique avancée dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou. Si les résultats sont positifs, associer une infirmière en pratique avancée dans le parcours de soin des patients en oncologie sera recommandé afin d'améliorer la qualité de vie et la satisfaction des soins des patients tout en dégageant du temps médical au clinicien.

Titre du projet de recherche : Impact de l'intervention d'une infirmière en pratique avancée dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou

Dossier N° :

Nom du demandeur : Noémie VULQUIN/ Oumar BILLA

Nationalité : Française/Française

Titre : MD/MSc

Fonction : Radiothérapeute/Epidémiologiste-Statisticien

Téléphone :0334458135

E-mail : Nvulquin@cgfl.fr/Obilla@cgfl.fr

Laboratoire : Unité de recherche en Epidémiologie et qualité de vie, Centre Georges François Leclerc

Chef d'équipe : Sandrine DABAKUYO

Directeur du laboratoire : Sandrine DABAKUYO

Téléphone du directeur : 03 45 34 80 67

Email du directeur : Sdabakuyo@cgfl.fr

Cette étude nécessite-t-elle la consultation d'un CPP ? Oui

Liste des personnes impliquées dans le projet :

Noémie VULQUIN MD, radiothérapeute, CGFL, 30%

Oumar BILLA, Msc, Epidémiologiste-statisticien Inserm U1231, CGFL, 50%

Sandrine ABAKUYO, PhD, HDR, Epidémiologiste, Inserm U1231, CGFL, 20%

Sophie BOUZIGUES, attaché de recherche clinique, CGFL, 40%

Laetitia CORDERET, infirmière en pratique avancée, CGFL, 25%

Francis GUILLEMIN PU-PH, coordonnateur Plateforme Nationale Qualité de Vie et Cancer, CHU Nancy, 5%

Pascal AUQUIER PU-PH, coordonnateur Plateforme Nationale Qualité de Vie et Cancer, Université de Marseille, 5%

Détails de l'aide demandée :

Durée envisagée du projet (en années) : 3

Coût total estimé du projet : 135 049,65 euros HT

Montant de l'aide annuelle demandée à la LNCC : 33 333,33 euros HT

dont montant consacré au personnel : 32 100 euros HT

dont montant consacré au fonctionnement : 1233,33 euros TTC

L'aide demandée à la ligue représente 74% du financement nécessaire soit 3 x 33333,33 / 135 049.

Il s'agit d'un nouveau projet

Date de démarrage de l'aide demandée : 01/11/2022

Dotations institutionnelles, contrats, subventions déjà reçus pour la réalisation du projet :

Georges François Leclerc 04/01/2022 de 35049,65 euros

Introduction/état de la question :

Les cancers de la tête et du cou bien que méconnus du grand public, sont des cancers qui touchent plus de 500 000 personnes et provoquent 300 000 décès dans le monde chaque année(1). Ils désignent un groupe de cancers comprenant les cancers des lèvres, de la cavité buccale, du pharynx à 3 étages (nasopharynx, oropharynx et hypopharynx), du larynx, de la région faciale et des principales glandes salivaires(2). Il s'agit de cancers pour lesquels certains facteurs de risque ont été identifiés comme le tabac, la consommation d'alcool et l'infection par le virus du papillome humain (VPH)(3,4).

Le traitement de ces cancers repose le plus souvent sur la chirurgie et/ou une radiothérapie et plus ou moins sur une chimiothérapie concomitante. Malgré leur efficacité, ces traitements notamment la radiothérapie et la radio-chimiothérapie, entraînent des effets indésirables fréquents et contraignants qui impactent négativement le confort, la qualité de vie des patients avec des répercussions sur leur vie sociale(5-8).

Les soins de supports définis comme l'ensemble des soins (dentaires, diététiques, sociaux) nécessaires pour prévenir et gérer les effets indésirables, pendant le traitement et les 3 mois qui suivent offrent une opportunité pour améliorer la qualité de vie de ces patients et atténuer les effets indésirables du traitement(9-11). Toutefois, une bonne coordination de ces soins de supports est indispensable pour voir ces effets positifs dans la prise en charge des patients.

Depuis quelques années avec l'offre de médecins en diminution, plusieurs pays tels que les Etats unis, l'Angleterre et le Canada ont vu émerger la pratique avancée infirmière avec un transfert de tâches, une amélioration de la gestion du parcours des patients, des ressources humaines et financières. Le conseil international des infirmières (CII), définit une infirmière en pratique avancée (IPA) comme une infirmière qui a acquis, après des études supérieures, les connaissances théoriques, le savoir-faire nécessaire à la prise de décision complexe, ainsi que les compétences cliniques indispensables à la pratique avancée de sa profession dont les caractéristiques sont déterminées par le contexte dans lequel l'infirmière sera autorisée à pratiquer. L'IPA joue un rôle central dans l'identification des symptômes de la maladie, des effets indésirables du traitement, dans la gestion clinique et la promotion de santé. Elle fournit également des informations, conseille et est un soutien pour ces patients. Des études ont également montré que des interventions centrées sur des infirmières spécialisées dite infirmière en pratique avancée amélioraient la qualité de vie des patients, l'accès au service de santé, et la satisfaction(12-14).

Initié en 2018 en France, le concept de la pratique avancée infirmière dont l'objectif est d'améliorer l'accès aux soins et la qualité du parcours des patients est très récent et peu connu. Avec l'augmentation des cas de cancers et la surcharge d'activité à laquelle fait face les médecins, l'intervention d'une IPA dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou pourrait constituer un atout majeur dans la coordination des traitements avec l'ensemble des soins de supports en oncologie et ainsi améliorer considérablement la qualité de vie et le confort des patients et dégager du temps médical.

Court descriptif des travaux récents du demandeur et de ses collaborateurs sur le sujet :

Dr Noémie VULQUIN, radiothérapeute, Investigateur principal de ce projet, est investie dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou au CGFL. Parallèlement

à son activité clinique, elle est impliquée dans des activités de recherche en tant qu'investigateur qui visent à améliorer la prise en charge et la survie des patients.

Oumar BILLA, Epidémiologiste-statisticien Inserm U1231, CGFL, aura en charge la co-ordination du projet. Ses travaux de recherche portent sur l'impact de la maladie sur la vie des personnes, la qualité de vie et des interventions pouvant améliorer la qualité de vie. Ses derniers travaux publiés en 2021 portant sur l'évaluation systématique en pratique clinique de la qualité de vie chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou ont montré un impact positif de cette évaluation systématique sur la satisfaction aux soins et sur la qualité de vie de ces patients.

Sandrine DABAKUYO, secrétaire général de la Plateforme Nationale Qualité de Vie et Cancer, directeur du laboratoire Epidémiologie et qualité de vie du CGFL, est une experte dans le domaine de la qualité de vie. Elle apportera son expertise pour mener à bien ce projet, en le supervisant et participant aux réunions méthodologiques.

Francis GUILLEMIN et Pascal AUQUIER co-coordonateurs de la Plateforme Nationale Qualité de Vie et Cancer, en tant qu'experts de projet évaluant la qualité de vie, apporteront leur expertise méthodologique à ce projet.

Objectifs spécifiques et méthodologie :

Objectif principal

Etudier l'impact de l'intervention d'une infirmière en pratique avancée sur la qualité de vie, 12 semaines après la fin des traitements des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou.

Objectifs secondaires

- Evaluer le niveau de satisfaction des patients à 12 et 24 semaines après le traitement.
- Evaluer l'état psychologique des patients à 12 et 24 semaines après le traitement.
- Evaluer l'état nutritionnel de ces patients à la fin du traitement et 24 semaines après le traitement.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement de cette étude est le score de qualité de vie relative à la santé à 12 semaines après la fin du traitement. Ce score sera évalué par le questionnaire EORTC-QLQ-C30 couplé au questionnaire spécifique EORTC-QLQ-H&N35. Ces questionnaires sont des outils validés en français pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de cancers (EORTC-QLQ-C30) et plus spécifiquement la qualité de vie des patients atteints de cancer de la tête et du cou (EORTC-QLQ-H&N35).

Le questionnaire EORTC-QLQ-C30 est composé de 30 items et permet de mesurer 15 différentes dimensions de la qualité de vie :

- La santé globale

- Cinq dimensions fonctionnelles (physique, activités courantes, émotionnelle, cognitive et sociale)
- Huit dimensions symptomatiques
- Difficultés financières

Le questionnaire QLQ-H&N35 est un questionnaire spécifique destiné aux patients atteints de cancer de la tête et du cou. Il est composé de 35 items et permet de couvrir 18 dimensions problématiques/symptomatiques du cancer de la tête et du cou (douleur, déglutition, sens, parole, manger en public, contact social, sexualité, dentition, ouverture de la bouche, bouche sèche, salive collante, toux, sensation de malade, perte de poids, prise de poids, utilisation d'antalgiques, utilisation de compléments alimentaires, utilisation de sonde d'alimentation).

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugements secondaires de cette étude sont :

- La satisfaction du patient vis-à-vis des soins qui sera évalué le questionnaire EORTC PATSAT-C33
- L'état psychologique qui sera évalué par le questionnaire HADS. C'est un questionnaire valide composé de 14 items utilisé pour détecter le niveau d'anxiété et de dépression des patients.
- L'état nutritionnel sera évalué par le pourcentage de perte de poids.

$$\% \text{ perte de poids} = \frac{(\text{poids avant radiothérapie} - \text{poids après radiothérapie})}{\text{poids avant radiothérapie}} * 100$$

Le Poids sera également mesuré à 1 mois puis 3 mois après le traitement.

Schéma d'étude : il s'agit d'une étude prospective interventionnelle, contrôlée, randomisée ouverte monocentrique avec deux bras parallèles.

Plan expérimental

Les patients diagnostiqués pour un cancer de la tête et du cou remplissant les critères d'inclusion se verront proposer l'étude lors de la consultation avec le radiothérapeute. Les patients inclus seront randomisés en 1:1 par la technique de minimisation avec une stratification sur l'âge, le sexe, la localisation et le stade.

➤ Bras interventionnel

L'intervention consistera à intégrer une prise en charge par une infirmière en pratique avancée (IPA) dans le parcours de soins du patient en plus de la prise en charge du médecin. L'IPA impliquée dans la prise en charge des patients, aidera le patient à gérer les problèmes

physiques, psychologiques et sociales liés à la maladie et aux traitements en leur apportant des conseils, un soutien et à les diriger selon leurs besoins afin d'anticiper les répercussions de la maladie. L'IPA s'assurera d'expliquer le traitement au patient, de s'assurer de sa compréhension, présentera le masque de radiothérapie, discutera des problèmes rencontrés par le patient en lien avec sa maladie, mais également en lien avec sa vie sociale. Une consultation physique avec l'IPA sera programmée au rendez-vous du scanner de simulation, puis chaque semaine pendant le traitement (7 semaines) et 15 jours après la fin du traitement.

L'IPA donnera son numéro de téléphone professionnel direct que le patient pourra utiliser pour des questions médicales ou organisationnelles pendant ou dans la suite de traitement. Son numéro de téléphone professionnel direct est également donné au médecin traitant du patient.

➤ **Bras contrôle**

Dans le bras contrôle, les patients bénéficieront d'une prise en charge standard qui consistera également à une consultation au scanner de simulation, une consultation avec le médecin seul, chaque semaine durant la phase de traitement de 7 semaines.

Dans les deux bras, les patients seront également revus par les médecins à 12 et à 24 semaines après le traitement.

Calcul du nombre de sujet

Pour mettre en évidence une différence jugée cliniquement pertinente de 10 points ($SD=20$) de score de qualité de vie à 12 semaines après le traitement, avec un risque alpha à 0,05 et une puissance à 80 %, il faudrait inclure 64 patients dans chaque bras. En tenant compte d'un éventuel taux de perdu de vue estimé à 5 %, 134 patients seront inclus soit 67 patients dans chaque bras de randomisation.

Résultats attendus :

Cette étude évaluera l'impact de l'intervention d'une infirmière en pratique avancée dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou. Si les résultats sont positifs, associer une infirmière en pratique avancée dans le parcours de soin des patients en oncologie sera recommandé afin d'améliorer la qualité de vie et la satisfaction des soins des patients.

Justificatif de la demande financière :

Cette étude s'effectuera sur 36 mois qui comprendront une période de 6 mois pour la rédaction des documents de l'étude et obtention des accords réglementaires, une durée d'inclusion de 12 mois, un suivi des patients de 6 mois, une période de 6 mois pour la réalisation des analyses statistiques et la publication de l'article. La demande financière

faite à la ligue est destinée à couvrir les frais liés au personnel impliqué dans ce projet et aux frais de fonctionnement qui se décomposent comme suivant :

- Chef de projet pour le pilotage et accompagnement réglementaire : 1/2 ETP pendant 6 mois soit $[6 \times (4971,25/2)]$: 14 914 euros.
- ARC pour la présentation de l'étude, l'inclusion du patient, l'aide à l'installation du l'application de remplissage de questionnaire de qualité de vie et le suivi des participants : 0,4 ETP pendant 24 mois soit $[24 \times (4232,73 \times 0,4)]$ = 40 634,40 euros.
- Infirmière en pratique avancée : 1/4 ETP pendant 24 mois soit $[24 \times (4232,73/4)]$ = 25392 euros
- Data manager pour la conception du CRF, contrôle de données : 1/4 ETP pendant 12 mois soit : $[12 \times (4122,50/4)]$ = 18 551,25 euros
- Méthodologiste : soutien méthodologique, interprétation et valorisation des résultats : 1 ETP pendant 3 mois : $(5092,05 \times 3)$ = 15 279 euros
- Statisticien pour l'analyse statistique des données : 1 ETP pendant 3 mois : $(5092,05 \times 3)$ = 15 279 euros
- Frais de fonctionnement :
 - o Réunion d'avancement : 3000
 - o Frais de publication : 2000

Somme total du projet : 135 049,65 euros

Montant demandé à la ligue contre le cancer : 100 000 euros.

Observations éventuelles complémentaires :

1. Calendrier prévisionnel

Rédaction des documents de l'étude (protocole, CRF, note d'information) et obtention des accords réglementaires : 6 mois

Inclusion : 18 mois

Suivi : 6 mois

Analyse statistique et publication : 6 mois

Durée de l'étude : 36 mois

2. références bibliographiques de l'étude

1. Schichtel M, Wee B, Perera R, Onakpoya I. The Effect of Advance Care Planning on Heart Failure: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med. mars 2020;35(3):874-84.
2. Lo Nigro C, Denaro N, Merlotti A, Merlano M. Head and neck cancer: improving outcomes with a multidisciplinary approach. Cancer Manag Res. 18 août 2017;9:363-71.
3. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 oct 2015;33(29):3235-42.

4. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst.* déc 2015;107(12):djv344.
5. Langius JAE, van Dijk AM, Doornaert P, Kruizenga HM, Langendijk JA, Leemans CR, et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer.* 2013;65(1):76-83.
6. Falchook AD, Green R, Knowles ME, Amdur RJ, Mendenhall W, Hayes DN, et al. Comparison of Patient- and Practitioner-Reported Toxic Effects Associated With Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 1 juin 2016;142(6):517-23.
7. Jacobi I, van der Molen L, Huiskens H, van Rossum MA, Hilgers FJM. Voice and speech outcomes of chemoradiation for advanced head and neck cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1 oct 2010;267(10):1495-505.
8. Verdonck-de Leeuw IM, Buffart LM, Heymans MW, Rietveld DH, Doornaert P, de Bree R, et al. The course of health-related quality of life in head and neck cancer patients treated with chemoradiation: a prospective cohort study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mars 2014;110(3):422-8.
9. Olver I, Keefe D, Herrstedt J, Warr D, Roila F, Ripamonti CI. Supportive care in cancer-a MASCC perspective. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* août 2020;28(8):3467-75.
10. Hui D, Hannon BL, Zimmermann C, Bruera E. Improving patient and caregiver outcomes in oncology: Team-based, timely, and targeted palliative care. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(5):356-76.
11. Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2011;29(17):2319-26.
12. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Brokaw FC, Seville J, et al. The Project ENABLE II Randomized Controlled Trial to Improve Palliative Care for Patients with Advanced Cancer. *JAMA J Am Med Assoc.* 19 août 2009;302(7):741-9.
13. van der Meulen IC, May AM, de Leeuw JRJ, Koole R, Oosterom M, Hordijk G-J, et al. Long-term effect of a nurse-led psychosocial intervention on health-related quality of life in patients with head and neck cancer: a randomised controlled trial. *Br J Cancer.* 4 févr 2014;110(3):593-601.
14. Cheng X, Wei S, Zhang H, Xue S, Wang W, Zhang K. Nurse-led interventions on quality of life for patients with cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* août 2018;97(34):e12037.

Cinq publications les plus significatives des participants au projet

(5 dernières années) :

Reynaud T, Bertaut A, Farah W, Thibouw D, Crehange G, Truc G, Vulquin N. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy as a Salvage Therapy for Recurrent High-Grade Gliomas: Single-Center Experience. *Technol Cancer Res Treat.* 2018 Jan 1;17:1533033818806498. doi: 10.1177/1533033818806498. PMID: 30343637; PMCID: PMC6198395.

Carsuzaa F, Lapeyre M, Gregoire V, Maingon P, Beddok A, Marcy PY, Salleron J, Coutte A, Racadot S, Pointreau Y, Graff P, Beadle B, Benezery K, Biau J, Calugaru V, Castelli J, Chua M, Di Rito A, Dore M, Ghadjar P, Huguet F, Jardel P, Johansen J, Kimple R, Krengli M, Laskar S, McDowell L, Nichols A, Tribius S, Valduvico I, Hu C, Liem X, Moya-Plana A, D'onofrio I, Parvathaneni U, Takiar V, Orlandi E, Psyrrri A, Shenouda G, Sher D, Steuer C, Shan Sun X, Tao Y, Thomson D, Tsai MH, Vulquin N, Gorphe P, Mehanna

H, Yom SS, Bourhis J, Thariat J. Recommendations for postoperative radiotherapy in head & neck squamous cell carcinoma in the presence of flaps: A GORTEC internationally-reviewed HNCIG-endorsed consensus. *Radiother Oncol*. 2021 Jul;160:140-147. doi: 10.1016/j.radonc.2021.04.026. Epub 2021 May 11. PMID: 33984351.

Dhouib F, Bertaut A, Maingon P, Siala W, Daoud J, Aubignac L, Lestrade L, Crehange G, Vulquin N. Patterns of Failure in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinomas of Unknown Primary Treated With Chemoradiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2020 Jan-Dec;19:1533033820905826. doi: 10.1177/1533033820905826. PMID: 32484037; PMCID: PMC7268107.

Thibouw F, Duvillard C, Thibouw D, Bertaut A, Blanc J, Vulquin N, Chevalier C, Guigou C, Folia M. Evaluation of the quality of the information received during head and neck cancer announcement: Prospective two-center study. *Head Neck*. 2020 Aug;42(8):1800-1810. doi: 10.1002/hed.26109. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32091638.

Billa O, Bonnetain F, Chamois J, Ligey A, Ganansia V, Noel G, Renard S, Maillard S, Quivrin M, Vulquin N, Truntzer P, Dabakuyo-Yonli TS, Maingon P. Randomized Trial Assessing the Impact of Routine Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients with Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 29;13(15):3826. doi: 10.3390/cancers13153826. PMID: 34359726; PMCID: PMC8345055.

Billa O, Chalouni M, Salmon D, Poizot-Martin I, Gilbert C, Katlama C, Neau D, Chas J, Morlat P, Lacombe K, Naqvi A, Barange K, Gervais A, Bouchaud O, Rosenthal E, Lascoux-Combe C, Garipuy D, Alric L, Dominguez S, Vittecoq D, Goujard C, Duvivier C, Aumaitre H, Mialhes P, Zucman D, Simon A, Lazaro E, Raffi F, Esterle L, Wittkop L, Bani-Sadr F; ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. Factors associated with non-AIDS-defining cancers and non HCV-liver related cancers in HIV/HCV-coinfected patients- ANRS-CO13 HEPAVIH cohort. *PLoS One*. 2018 Dec 18;13(12):e0208657. doi: 10.1371/journal.pone.0208657. PMID: 30562358; PMCID: PMC6298669.

Sheng WG, Assogba E, Billa O, Meunier B, Gagnière J, Collet D, D'Journo XB, Brigand C, Piessen G, Dabakuyo-Yonli TS. Does baseline quality of life predict the occurrence of complications in resectable esophageal cancer? *Surg Oncol*. 2021 Dec 30;40:101707. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101707. Epub ahead of print. PMID: 35030410.

Traoré IT, Ouedraogo S, Kania D, Kaboré FN, Konaté B, Médah R, Badolo H, de Rekeneire N, Kamga AM, Poda A, Diendere AE, Ouédraogo B, Ouédraogo E, Billa O, Tinto H, Dabakuyo-Yonli TS. COVID-19 epidemiological, sociological and anthropological investigation: study protocol for a multidisciplinary mixed methods research in Burkina Faso. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 3;21(1):896. doi: 10.1186/s12879-021-06543-4. PMID: 34479501; PMCID: PMC8414025.

Mamguem Kamga A, Billa O, Ladoire S, Poillot ML, Jolimoy G, Roignot P, Coutant C, Desmoulins I, Maynadie M, Dabakuyo-Yonli TS. Trends in endocrine therapy prescription and survival in patients with non-metastatic hormone receptor positive breast cancer treated with endocrine therapy: A population based-study. *Breast*. 2021 Oct;59:79-86. doi: 10.1016/j.breast.2021.06.003. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34174766; PMCID: PMC8242053.

Simon J, Chaix M, Billa O, Kamga AM, Roignot P, Ladoire S, Coutant C, Arveux P, Quantin C, Dabakuyo-Yonli TS. Survival in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with initial endocrine therapy versus initial chemotherapy. A French population-based study. *Br J Cancer*. 2020 Sep;123(7):1071-1077. doi: 10.1038/s41416-020-0979-3. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678278; PMCID: PMC7525445.

Mamguem Kamga A, Dumas A, Joly F, Simon J, Billa O, Poillot ML, Jolimoy G, Roignot P, Coutant C, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. Socio-economic and occupational outcomes of long-term survivors of

gynaecological cancer: A French population-based study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020 Jul;29(4):e13235. doi: 10.1111/ecc.13235. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32215988.

Mamguem Kamga A, Dumas A, Joly F, Billa O, Simon J, Poillot ML, Darut-Jouve A, Coutant C, Fumoleau P, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. Long-Term Gynecological Cancer Survivors in Côte d'Or: Health-Related Quality of Life and Living Conditions. *Oncologist*. 2019 Jul;24(7):e490-e500. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0347. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30578310; PMCID: PMC6656453.

Mamguem Kamga A, Bengrine-Lefevre L, Quipourt V, Favier L, Darut-Jouve A, Marilier S, Arveux P, Desmoulins I, Dabakuyo-Yonli TS. Long-term quality of life and sexual function of elderly people with endometrial or ovarian cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Feb 12;19(1):56. doi: 10.1186/s12955-021-01675-2. PMID: 33579310; PMCID: PMC7881660.

Mamguem Kamga A, Di Martino C, Anota A, Paget-Bailly S, Coutant C, Arveux P, Desmoulins I, Dabakuyo-Yonli TS. Impact of routine assessment of health-related quality of life coupled with therapeutic information on compliance with endocrine therapy in patients with non-metastatic breast cancer: protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Jun 16;21(1):527. doi: 10.1186/s13063-020-04397-w. PMID: 32546198; PMCID: PMC7296931.

Assogba ELF, Kamga AM, Costaz H, Jankowski C, Dumas A, Roignot P, Jolimoy G, Coutant C, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. What Are Young Women Living Conditions after Breast Cancer? Health-Related Quality of Life, Sexual and Fertility Issues, Professional Reinsertion. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 12;12(6):1564. doi: 10.3390/cancers12061564. PMID: 32545701; PMCID: PMC7353050.

Auguste A, Cortet M, Dabakuyo-Yonli TS, Launay L, Arnould L, Desmoulins I, Roignot P, Darut-Jouve A, Poillot ML, Bertaut A, Arveux P. Breast cancer subtype of French women is not influenced by socioeconomic status: A population-based-study. *PLoS One*. 2017 Feb 15;12(2):e0170069. doi: 10.1371/journal.pone.0170069. PMID: 28199325; PMCID: PMC5310911.

Cottenet J, Dabakuyo-Yonli TS, Mariet AS, Roussot A, Arveux P, Quantin C. Prevalence of patients hospitalised for male breast cancer in France using the French nationwide hospital administrative database. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Sep;28(5):e13117. doi: 10.1111/ecc.13117. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31231921.

Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, D'Journo XB, Brigand C, Perniceni T, Carrere N, Mabrut JY, Msika S, Peschard F, Prudhomme M, Bonnetain F, Piessen G; FRENCH, FREGAT. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Patients With Esophageal Cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III Controlled Trial: The MIRO Trial. *Ann Surg*. 2020 Jun;271(6):1023-1029. doi: 10.1097/SLA.0000000000003559. PMID: 31404005.

Bernard C, Hamidou Z, Billa O, Dany L, Amouroux-Gorsse V, Dubois L, Gallois M, de Larivière E, Lamie S, Peyrat-Apicella D, Vezy P, Aubry R, Guillemin F, Dabakuyo-Yonli S, Auquier P. Recherche sur la fin de vie, la nécessité d'un consensus : premiers résultats. *Sante Publique*. 2021 March-April;33(2):191-198. French. doi: 10.3917/spub.212.0191. PMID: 34553864.

Manneville F, Omorou AY, Legrand K, Lecomte E, Rydberg JA, Briancon S, Guillemin F; PRALIMAP Trial Group. Sociodemographic and psychological characteristics associated with discrepancy between body satisfaction and weight change among adolescents. *Prev Med*. 2021 Sep;150:106668. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106668. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087324.

Ricci L, Toussaint Y, Becker J, Najjar H, Renier A, Choukour M, Buisson A, Devos C, Epstein J, Peyrin Biroulet L, Guillemin F. Web-based and machine learning approaches for identification of patient-reported outcomes in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2021 Sep 26:S1590-8658(21)00774-X. doi: 10.1016/j.dld.2021.09.005. Epub ahead of print. PMID: 34588153.

6.2.2. Projet de recherche : Littératie en santé et dépistage du cancer du sein

Résumé

Contexte : Le dépistage précoce se présente comme un atout pour réduire la mortalité par cancer du sein. La France, à l'instar d'autres pays européens a instauré un dépistage organisé du cancer du sein par la réalisation de mammographie tous les deux ans chez les femmes âgées de 50-74 ans. Pour avoir un impact significatif sur la réduction de la mortalité par cancer du sein, les recommandations sont d'atteindre une couverture de dépistage d'au moins 70 %. En France malgré la gratuité de ce dépistage, le taux de couverture reste en dessous de cet objectif de couverture et était de 49,3 % pour la période biennale 2018-2019. L'identification des freins de participation au dépistage pourrait constituer un premier levier pour atteindre l'objectif de participation 70 %. Nous émettons l'hypothèse que les connaissances, les croyances en matière de santé, d'accès aux soins pourraient influencer la participation au dépistage. L'objectif de ce travail serait de déterminer l'association entre le niveau de littératie en santé et la participation au dépistage du cancer du sein.

Méthodes : Nous allons mettre en place une étude observationnelle de type transversale pour étudier l'association entre le niveau de littératie et le dépistage au cancer du sein. Un échantillon de 924 femmes sera tiré au sort parmi les femmes invitées à participer au dépistage organisé par le centre de régional de coordination de dépistage des cancers Bourgogne franche comté lors de la campagne 2018-2019. Ces femmes recevront par courrier postal, une note d'information les informant de l'étude, de ces objectifs ainsi qu'un questionnaire évaluant leur niveau de littératie.

Retombées : cette étude permettra de connaître le niveau de littératie en santé de la population éligible au dépistage du cancer du sein, de mettre en évidence l'influence

du niveau de littératie en santé sur la participation au dépistage et ainsi permettre d'adapter ,d'orienter les programmes d'intervention, de sensibilisation et d'information en tenant compte du niveau de littératie.



Appel à Projets 2022

Recherche en Prévention

Projet : Littératie en santé et dépistage du cancer du sein

Porteurs de projet	Sandrine DABAKUYO-YONLI (PhD, HDR) Oumar BILLA (MPH)
Etablissement gestionnaire	Centre Georges François Leclerc, Dijon
Montant demandé	74 328,25€

Table des matières

1. Projet de recherche détaillé	3
1.1. Introduction.....	3
1.2. Méthodes	4
1.2.1. Design de l'étude	4
1.2.2. Population d'étude	4
1.2.3. Sources et nature des données à collecter	5
1.2.4. Critère de jugement et variable indépendante principale	6
1.2.5. Calcul de nombre de sujet	7
1.2.6. Procédures	7
1.2.7. Analyses statistiques	7
1.3. Retombées attendues	8
1.4. Durée et calendrier prévisionnel	8
2. Considérations éthiques et réglementaires	11
3. Centres participants/impliqués.....	11
4. CV des porteurs du projet.....	Erreur ! Signet non défini.
5. Liste complète des participants	12
6. Liste des publications	14
7. Budget prévisionnel.....	Erreur ! Signet non défini.
7.1. Frais de fonctionnement.....	Erreur ! Signet non défini.
7.2. Frais de personnel	Erreur ! Signet non défini.
8. Attestation d'honneur	Erreur ! Signet non défini.
9. Accord du directeur de l'établissement gestionnaire.....	Erreur ! Signet non défini.
10. Accord et coordonnées du gestionnaire	Erreur ! Signet non défini.
11. Responsabilité de la structure gestionnaire	Erreur ! Signet non défini.
12. ANNEXES.....	17
Annexe 1 : Grille de collecte de données	17
Annexe 2: Questionnaire HLS-EU-Q16	19
Annexe 3 : Grille de Coût unitaire par Métier inter GIRCI.....	Erreur ! Signet non défini.

1. Projet de recherche détaillé

1.1. Introduction

Le cancer du sein (CS) constitue de nos jours un problème majeur de santé publique. Il se présente chez la femme comme le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer en France et également dans le monde (1,2). En France, le nombre de nouveaux cas de CS a doublé entre 1990 et 2018 passant de 29 000 cas à 58 000 cas. Avec une survie nette à 5 ans de 87 %, la mortalité quant à elle a baissé de -1,30 % entre 1990 et 2018 et de -1.60 entre 2010 et 2018 (3).

Pour les facteurs de risque liés aux modes de vie tels que la consommation de tabac, d'alcool, le surpoids et l'inactivité physique, les programmes de campagne de sensibilisation et d'éducation en santé permettent d'éviter l'exposition à ces agents cancérigènes. Toutefois, pour les facteurs de risque liés à l'âge, le dépistage joue un rôle majeur.

Le dépistage favorise l'identification précoce de la maladie en l'absence de tout symptôme, une prise en charge à un stade précoce et permet de réduire la morbidité et la mortalité (4,5). Dans le CS, selon plusieurs études, le dépistage réduirait de 15-30% la mortalité par cancer (5–10). La France à l'instar d'autres états européens a instauré un dépistage organisé du CS tous les deux ans chez les femmes de 50-74 par la réalisation d'une mammographie. Selon les recommandations, il faudrait une couverture de participation d'au moins 70 % pour observer une réduction significative de la mortalité par cancer (10).

Toutefois, malgré l'impact du dépistage sur la réduction de la mortalité et sa gratuité en France, le taux de participation national est de 49,3 % pour la période biennale 2018-2019 et reste en dessous de l'objectif de participation de 70 % (10).

De nombreuses études qui se sont essentiellement intéressées aux facteurs socioéconomiques et écologiques ont montré que le faible niveau socioéconomique, la ruralité, l'environnement social de la femme impactait négativement sa participation au dépistage (11–13). D'autres études ont également montré que le faible niveau d'éducation, le fait d'être en mauvaise santé ou de pratiquer un moindre recours aux soins étaient associés à un non recours au dépistage dans les deux années précédentes (14–16).

Ces déterminants socioéconomiques et écologiques difficilement modifiables pour réduire les inégalités en santé à eux seuls ne suffisent pas à expliquer la non-participation au dépistage du CS. Les connaissances, les croyances, en matière de santé, d'accès aux soins peuvent influencer également la participation au dépistage. La littératie en santé qui se définit comme « la connaissance, les compétences, la motivation et la capacité d'un individu à repérer,

comprendre, évaluer et utiliser des informations sur la santé lors de la prise de décisions dans les contextes des soins de santé, de la prévention des maladies et de la promotion de la santé pour maintenir ou améliorer la qualité de la vie au cours de la vie » est considérée comme un déterminant social de la santé qui influence l'amélioration de la santé, l'autonomisation des patients et la réduction des inégalités (17) . Les personnes avec un niveau inadéquat en littératie en santé ont tendance à avoir un faible niveau de connaissance sur le cancer, sur l'importance d'une détection précoce du cancer et un niveau élevé d'inquiétude.

En France, la littératie en santé est un concept récent et nous n'avons pas trouvé à notre connaissance d'étude qui évalue directement l'influence du niveau de littératie en santé sur la participation au dépistage du CS.

La connaissance du niveau de littératie en santé pourrait constituer une opportunité avantageuse de ciblage et d'adaptation des programmes d'intervention et de sensibilisation sur le cancer et permettre d'accroître l'adhésion au dépistage du cancer.

L'objectif principal de ce projet est d'étudier l'association entre la participation au dépistage du CS et le niveau de littératie en santé et secondairement de déterminer le niveau de littératie en santé de notre population d'étude.

1.2. Méthodes

1.2.1. Design de l'étude

Nous allons mettre en place une étude observationnelle de type transversale pour étudier l'association entre littératie en santé et dépistage du cancer du sein.

1.2.2. Population d'étude

La population éligible sera constituée de femmes issues de la base du Centre Régional de coordination de dépistage des cancers bourgogne Franche-Comté (CRCDC-BFC) invitées à participer au dépistage organisé lors de campagne 2018-2019 (deux dernières avant la pandémie COVID-19 ayant bouleversé l'organisation des campagnes de dépistage organisé).

1.2.2.1. Critère d'inclusion

- Femmes de 50-74 ans
- Résidant en Côte d'or
- Avoir une adresse connue

1.2.2.2. Critère de non inclusion

- Femmes ne résidant pas dans le département de l'étude

- Femme avec un cancer ou un antécédent de cancer
- Adresse postale non connue
- Refus de participer à l'étude

1.2.3. Sources et nature des données à collecter

Le CRCDC-BFC, est la structure en charge du dépistage organisé en Bourgogne Franche Comté. Elle a pour mission de gérer et d'assurer la sécurité des fichiers des personnes ciblées par les dépistages, d'inviter les femmes de 50-74 ans à réaliser une mammographie, d'assurer le suivi des dépistages et de participer à la sensibilisation et à l'information des personnes concernées par le dépistage.

Tous les 3 mois, les caisses d'assurance maladie transmettent les coordonnées (données strictement administratives que sont le nom, le nom de jeune de fille, le prénom, la date de naissance, l'adresse, le code postal, la commune et le code Insee de résidence) de toutes les femmes résidant en Bourgogne Franche Comté âgées de 50 à 74 ans.

Le CRCDC-BFC, une fois avoir reçu les fichiers de l'assurance maladie, croise ces fichiers avec sa base de données constituée de données administratives transmises fréquemment par l'assurance maladie et des informations relatives aux dernières campagnes de dépistage. Ce croisement permet ainsi d'identifier les femmes éligibles à qui une invitation sera envoyée pour la réalisation d'une mammographie dans une structure agréée.

Ainsi le CRCDC-BFC permettra d'identifier les femmes de 50-74 ans invitées à participer à la campagne de dépistage organisé du sein 2018-2019. Les données suivantes seront fournies :

- Date de naissance
- L'adresse complète (numéro et nom de rue, code postal, la commune, le code Insee)
- La date d'invitation pour la réalisation d'une mammographie de dépistage
- La date de réalisation de la mammographie de dépistage

L'identification des femmes ayant réalisé une mammographie dans le cadre d'un dépistage organisé et celle ayant réalisé une mammographie de façon individuelle sera réalisée à partir des données de l'assurance maladie. La classification commune des actes médicaux communs (CCAM) servira à repérer les mammographies réalisées dans le cadre du dépistage organisé et celles réalisées dans le cadre individuel entre la période du 1er janvier 2018 et 31 décembre 2019. Ainsi, avec les codes des actes CCAM, on identifiera :

- Les actes codés « QEQK004 » : pour les mammographies réalisées dans le cadre du dépistage organisé.
- les actes codés « QEQK001 ou QEQK005 » : pour les mammographies réalisées dans le cadre d'un dépistage individuel.

En plus de ces informations recueillies auprès du CRCDC-BFC et de l'assurance maladie, une grille de collecte de données (Annexe 1) sera à renseigner par les femmes participantes et comportera des informations sur :

- Le statut marital
- Le niveau d'éducation de la femme
- La profession
- Les antécédents de maladie chronique
- Les antécédents familiaux de cancer
- La réalisation d'une mammographie entre la période du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2019.

Un score de défavorisation à savoir l'indice de déprivation européen qui est un indice de mesure de l'environnement socio-économique qui associe à la fois pauvreté subjective et objective sera calculé (18). L'indice de déprivation est généré à partir des données des Îlots Regroupés pour l'Information Statistique (IRIS). Les IRIS sont définis par l'institut National de la statistique et des études économiques (INSEE) comme étant la plus petite entité géographique infra commune de France. Chaque IRIS comprend environ 2000 individus relativement homogènes vis-à-vis de leurs caractéristiques sociales.

Dans un premier temps, les adresses des femmes seront géocodées en IRIS puis ensuite, à chaque IRIS sera affecté un indice de déprivation. L'indice de déprivation comprend 5 classes (quintiles) où le quintile 1 correspond à l'IRIS le plus riche et le quintile 5 au plus démuné.

1.2.4. Critère de jugement et variable indépendante principale

1.2.4.1. Critère de jugement

Le critère de jugement principal de ce projet sera le taux de participation au dépistage sur une période biennale (2018-2019). Le taux de participation sera calculé en faisant le rapport entre les femmes ayant effectué une mammographie de dépistage dans le cadre du dépistage organisé et celles invitées à participer au dépistage organisé au cours de la période du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2019.

Pour différencier, les cas de dépistage organisé et les cas de dépistage individuel qui représentent environ 10 % du taux de participation global (19), un croisement de fichier sera réalisé entre les données fournies par le CRCDC-BFC et les données de l'assurance maladie.

1.2.4.2. La variable d'exposition principale

La littératie en santé considérée comme une variable indépendante principale sera évaluée par la version à 16 items du questionnaire de l'enquête européen sur la littératie en santé

(HLS-EU-Q16) (20,21). Ce questionnaire est la version courte du questionnaire HLS-EU-Q47 à 47 items. La corrélation entre le questionnaire à 47 items et la version à 16 items est de 0.82 (20). Ce questionnaire couvre les 3 domaines de la littératie en santé à savoir les soins de santé, la prévention et la promotion de la santé. Chaque item est une question directe et la réponse est évaluée sur une échelle de Likert en 4 points allant de "très facile" ; "facile" ; "difficile et " très difficile". Il fournit un score global compris entre 0 et 16. Un score de 0 à 8 est considéré comme indiquant une littératie en santé insuffisante, un score entre 9 et 12 comme une littératie en santé limitée, et un score de 13 ou plus comme une littératie en santé suffisante (Annexe 2).

1.2.5. Calcul de nombre de sujet

Se basant sur les résultats de l'étude de Pagan et al. (22) qui a montré que la probabilité de réaliser une mammographie de dépistage était plus importante chez les femmes avec un bon niveau de littératie (OR=1.70; 95% CI=1.14–2.53). Avec 51% de femmes ayant un niveau de littératie adéquat qui réalise une mammographie de dépistage (23), 460 femmes seront nécessaires à inclure avec un risque à 0,05 et une puissance à 80%. En tenant compte d'un éventuel taux de non-réponse aux questionnaires estimé à 50 %, nous aurons besoin d'un échantillon d'au moins 924 femmes qui seront sélectionnées par tirage au sort parmi les femmes invitées au dépistage organisé du cancer du sein lors de la campagne biennale 2018-2019.

1.2.6. Procédures

Avec l'appui du centre de coordination de dépistage des cancers en Bourgogne Franche Comté, les femmes éligibles répondant aux critères d'inclusion seront identifiées. Ces femmes recevront par courrier postal, une note d'information, les informant de l'étude, de ces objectifs, les questionnaires de l'étude (la fiche de collecte des données et le questionnaire HLS-EU-Q16 de la littératie) à remplir ainsi qu'une enveloppe préaffranchie de retour. Les femmes qui souhaitent participer, rempliront les questionnaires puis nous retournerons dans l'enveloppe préaffranchie de retour. Sans réponse des femmes dans un délai de 1 mois, une relance leur sera adressée par courrier

1.2.7. Analyses statistiques

Une comparaison entre les femmes ayant répondu aux questionnaires et celles n'ayant pas répondu sera effectuée sur des variables telle que l'âge et l'indice de privation.

Les analyses principales porteront sur les femmes ayant réalisé une mammographie dans le cadre d'un dépistage organisé.

Une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques sera faite à l'inclusion. Les données seront exprimées sous forme de fréquence et de pourcentages pour les variables catégorielles, de moyenne, d'écart type, de médiane et de l'intervalle interquartile pour les variables continues. Une comparaison des caractéristiques sociodémographiques des femmes selon leur niveau littératie sera réalisée en utilisant un test de Student ou de Mann Whitney wilcoxon pour les variables quantitatives ou en utilisant pour les variables catégorielles, un test de chi-carré ou de Fisher Freeman Halton selon le nombre de modalité de la variable. Le taux de participation au dépistage organisé sera estimé et également le taux de participation global de dépistage en prenant les femmes ayant participé à un dépistage individuel.

Pour estimer l'association entre littératie en santé et dépistage organisé du cancer du sein, une régression multivariable multiniveau sera réalisée. Dans un premier temps, les variables recueillies seront testées comme potentiel facteur de confusion au seuil de 20 %, en univariable et puis celles ayant une p value inférieur à 20 %, seront incluses dans le modèle multivariable multiniveau. De plus le modèle multivariable sera ajusté sur les variables différentielles entre les femmes ayant répondu à l'étude et celle n'ayant pas répondu. Des tests de corrélations seront également effectués entre les variables candidates.

Une analyse de sensibilité selon la même stratégie sera réalisée en prenant compte les cas de dépistage organisé et les cas de dépistage individuel.

La valeur significative pour les analyses sera fixé à $p < 0.05$ et les hypothèses alternatives testées seront bilatérales. L'analyse des données sera réalisée à l'aide du logiciel SAS dans sa version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

1.3. Retombées attendues

Cette étude permettra de connaître le niveau de littératie en santé de la population éligible au dépistage au cancer du sein et de mettre en évidence l'influence du niveau de littératie en santé sur la participation au dépistage du cancer du sein. Les résultats de cette étude pourrait permettre aux autorités de d'orienter les campagnes de sensibilisation et d'information en tenant compte du niveau de la littératie.

1.4. Durée et calendrier prévisionnel

La durée prévisionnelle de ce projet est de 24 mois :

- La rédaction des documents de l'étude (protocole, CRF, note d'information) et obtention des accords règlementaires : Octobre 2022 à avril 2023
- Screening de la population éligible, recueil des données et envoi des courriers avec note d'information, questionnaires de l'étude : Mai 2023 à Octobre 2023

- Saisie des données des questionnaires retournés par les femmes ayant répondues dans la base et nettoyage des données : Novembre 2023 à Avril 2024
- Analyses statistiques et valorisation des travaux : Mai 2023 à octobre 2024.

References:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
3. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer (Paris).* août 2019;106(7-8):617-34.
4. Cullati S, Charvet-Bérard AI, Perneger TV. Cancer screening in a middle-aged general population: factors associated with practices and attitudes. *BMC Public Health.* 29 avr 2009;9:118.
5. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:14-25.
6. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, Majek O, de Wolf C, Lancucki L, et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:72-82.
7. Peipins LA, Graham S, Young R, Lewis B, Foster S, Flanagan B, et al. Time and distance barriers to mammography facilities in the Atlanta metropolitan area. *J Community Health.* août 2011;36(4):675-83.
8. Arveux P, Wait S, Schaffer P. Building a model to determine the cost-effectiveness of breast cancer screening in France. *Eur J Cancer Care (Engl).* juin 2003;12(2):143-53.
9. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 16 févr 2016;164(4):256-67.
10. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2008;19(4):614-22.
11. G C, L S, L B, L S, N B, P GR, et al. Cancer screening uptake: association with individual characteristics, geographic distribution, and time trends in Italy. *Epidemiol Prev.* 1 mai 2015;39(3 Suppl 1):9-18.
12. Ouédraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Roussot A, Pornet C, Sarlin N, LUNAUD P, et al. European transnational ecological deprivation index and participation in population-based breast cancer screening programmes in France. *Prev Med.* juin 2014;63:103-8.

13. Menvielle G, Dugas J, Richard J-B, Luce D. Socioeconomic and healthcare use-related determinants of cervical, breast and colorectal cancer screening practice in the French West Indies. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. mai 2018;27(3):269-73.
14. Devaux M. Income-related inequalities and inequities in health care services utilisation in 18 selected OECD countries. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. janv 2015;16(1):21-33.
15. Carrieri V, Wuebker A. Assessing inequalities in preventive care use in Europe. *Health Policy Amst Neth*. déc 2013;113(3):247-57.
16. Sicsic J, Franc C. Obstacles to the uptake of breast, cervical, and colorectal cancer screenings: what remains to be achieved by French national programmes? *BMC Health Serv Res*. 4 oct 2014;14:465.
17. Kim K, Han H-R. The Association Between Health Literacy and Breast and Cervical Cancer Screening Behaviors: Findings From the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Nurs Res*. juin 2019;68(3):177-88.
18. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. nov 2012;66(11):982-9.
19. Poiseuil M, Coureau G, Payet C, Savès M, Debled M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Deprivation and mass screening: Survival of women diagnosed with breast cancer in France from 2008 to 2010. *Cancer Epidemiol*. 1 juin 2019;60:149-55.
20. Vandenbosch J, Van den Broucke S, Vancorenland S, Avalosse H, Verniest R, Callens M. Health literacy and the use of healthcare services in Belgium. *J Epidemiol Community Health*. oct 2016;70(10):1032-8.
21. Rouquette A, Nadot T, Labitrie P, Van den Broucke S, Mancini J, Rigal L, et al. Validity and measurement invariance across sex, age, and education level of the French short versions of the European Health Literacy Survey Questionnaire. *PloS One*. 2018;13(12):e0208091.
22. Pagán JA, Brown CJ, Asch DA, Armstrong K, Bastida E, Guerra C. Health literacy and breast cancer screening among Mexican American women in South Texas. *J Cancer Educ*. mars 2012;27(1):132-7.
23. Komenaka IK, Nodora JN, Hsu C-H, Martinez ME, Gandhi SG, Bouton ME, et al. Association of health literacy with adherence to screening mammography guidelines. *Obstet Gynecol*. avr 2015;125(4):852-9.

2. Considérations éthiques et réglementaires

Le centre Georges François Leclerc, responsable du registre des cancers du sein et cancers gynécologiques a ratifié la convention MR003 (N° 198976) pour les études observationnelles permettant un traitement informatique des informations recueillies lors de cette étude en conformité avec la méthodologie de référence MR003. Outre cette convention, le protocole de cette étude sera soumis au comité de protection des personnes en Octobre 2022 après enregistrement auprès de l'ANSM pour obtenir le numéro IDRCB.

3. Centres participants/impliqués

Centre/ Equipe	Responsable	Ville
Equipe 1 : Centre Georges François Leclerc/Epidémiologie et qualité de vie-Registre des cancers du sein et cancers gynécologiques de Côte d'Or	Sandrine DABAKUYO-YONLI	DIJON
Equipe 2 : Centre Régional de coordination des Dépistages des Cancers Bourgogne Franche-Comté	Dr Vincent DANCOURT	DIJON

L'équipe Epidémiologie et Qualité de Vie (Equipe 1) est le responsable scientifique et de la gestion du registre des cancers du sein et des cancers gynécologiques de Côte d'Or. Elle collabore régulièrement avec le centre régional de coordination des dépistages de cancers Bourgogne Franche-Comté (Equipe 2).

L'équipe 1 sera responsable de la gestion du projet et des analyses statistiques. Elle rédigera l'ensemble des documents de l'étude en collaboration avec l'Equipe 2 et soumettra le protocole et les documents de l'étude au comité de protection de personnes pour approbation. Les subventions reçues pour ce projet seront gérées par le Centre Georges François Leclerc.

L'équipe 2, experte des questions de dépistage des cancers, sera responsable du screening de la population éligible et de collecte des données de la population éligible.

En plus des échanges au quotidien par email, des réunions seront organisées entre les deux équipes et un rapport d'avancement du projet sera présenté à chaque réunion.

4. Liste complète des participants

N°	Nom	P renom	Ville	Centre	Spécialité	Quote-part activité
1	DABAKUYO-YONLI	Sandrine	Dijon	CGFL/registre des cancers du sein et cancers gynécologiques de Côte d'or	Chercheur, Unité de Recherche en Epidémiologie et Qualité de Vie, Inserm U1231	25%
2	BILLA	Oumar	Dijon	CGFL/registre des cancers du sein et cancers gynécologiques de Côte d'or	Chercheur, Unité de Recherche en Epidémiologie et Qualité de Vie, Inserm U1231	50%
3	DANCOURT	Vincent	Dijon	CRCDC-BFC	Médecin responsable	20%

CGFL : Centre Georges François Leclerc

CRCDC-BFC : Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers Bourgogne Franche-Comté

Sandrine DABAKUYO-YONLI, Inserm U1231, CGFL, Co-coordonateur de ce projet, est le secrétaire général de la Plateforme Nationale Qualité de Vie et Cancer, directeur du laboratoire Epidémiologie et Qualité de vie du CGFL et responsable scientifique du registre des cancers du sein et autres Cancers Gynécologiques de Côte d'Or. Ses travaux portent sur les facteurs permettant de prévenir ces cancers, sur l'évolution des cancers et leur impact sur la qualité de vie des patients. Ses travaux ont fait l'objet d'un merit award au symposium du cancer du sein de l'ASCO en 2008 et du ruban Rose Qualité de vie en 2009. En tant que chef de l'unité Epidémiologie et Qualité de vie du CGFL, elle supervise de nombreux projets en cours sur les cancers du sein tel que le projet « Compliance » dont l'objectif est d'étudier l'impact d'une évaluation systématique numérique de la qualité de vie, couplée à une éducation thérapeutique sur la compliance au traitement par hormonothérapie et le projet « Candy » qui porte sur les conditions de vie après la maladie chez les femmes jeunes en France et identification des profils de sexualité et des profils de fertilité

Oumar BILLA, Epidémiologiste-statisticien Inserm U1231, CGFL, aura en charge la co-coordination du projet. Ses travaux au sein de l'équipe Epidémiologie et Qualité de vie, portent sur l'impact de la maladie sur la vie des personnes, la qualité de vie et des interventions

pouvant améliorer la qualité de vie. Il a été impliqué dans un projet portant sur les conditions de vie des jeunes femmes après un cancer du sein qui a fait l'objet d'une publication en 2020.

Sandrine DABAKUYO-YONLI et Oumar BILLA co-coordonateurs de ce projet consacreront ensemble un temps total de 75% à ce projet.

Dr Dancourt Vincent, responsable du centre régional de Coordination des Dépistages des Cancers en Bourgogne Franche-Comté, est fortement impliqué dans la gestion de la prévention des cancers. Il a participé à de nombreux projets de recherche portant sur les outils de dépistage du cancer dont l'un était d'évaluer l'influence de la participation au dépistage du cancer sein sur la participation au dépistage du cancer cervical et du cancer colorectal. Son expertise dans le domaine du dépistage permettra de mieux cibler la population d'intérêt et de mener à bien ce projet.

5. Liste des publications

1. Assogba ELF, Kamga AM, Costaz H, Jankowski C, Dumas A, Roignot P, Jolimoy G, Coutant C, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. What Are Young Women Living Conditions after Breast Cancer? Health-Related Quality of Life, Sexual and Fertility Issues, Professional Reinsertion. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 12;12(6):1564. doi: 10.3390/cancers12061564. PMID: 32545701; PMCID: PMC7353050.
2. Mamguem Kamga A, Dumas A, Joly F, Simon J, Billa O, Poillot ML, Jolimoy G, Roignot P, Coutant C, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. Socio-economic and occupational outcomes of long-term survivors of gynaecological cancer: A French population-based study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020 Jul;29(4):e13235. doi: 10.1111/ecc.13235. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32215988.
3. Billa O, Bonnetain F, Chamois J, Ligez A, Ganansia V, Noel G, Renard S, Maillard S, Quivrin M, Vulquin N, Truntzer P, Dabakuyo-Yonli TS, Maingon P. Randomized Trial Assessing the Impact of Routine Assessment of Health-Related Quality of Life in Patients with Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 29;13(15):3826. doi: 10.3390/cancers13153826. PMID: 34359726; PMCID: PMC8345055.
4. Barben J, Kamga AM, Dabakuyo-Yonli TS, Hacquin A, Putot A, Manckoundia P, Bengrine-Lefevre L, Quipourt V. Cervical cancer in older women: Does age matter? *Maturitas*. 2022 Apr;158:40-46. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.11.011. Epub 2021 Nov 30. PMID: 35241237.
5. Compaoré ZC, Monnet E, Gérardime A, Molinié F, Guizard AV, Delafosse P, Dabakuyo-Yonli TS, Coureau G, Hammas K, Plouvier S, Bara S, Défossez G, Lapôtre-Ledoux B, Daubisse-Marliac L, d'Almeida T, Launoy G, Mansi L, Trétarre B, Woronoff AS. To what extent do age, stage and treatment influence survival after invasive cervical cancer: a French population-based study. *Cancer Causes Control*. 2022 Mar;33(3):403-415. doi: 10.1007/s10552-021-01536-9. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35079925.
6. Haidari RE, Aota A, Dabakuyo-Yonli TS, Guillemin F, Conroy T, Velten M, Jolly D, Causeret S, Cuisenier J, Graesslin O, Abbas LA, Nerich V. Utility values and its time to deterioration in breast cancer patients after diagnosis and during treatments. *Qual Life Res*. 2022 May 19. doi: 10.1007/s11136-022-03157-4. Epub ahead of print. PMID: 35590124.
7. Poiseuil M, Tron L, Woronoff AS, Trétarre B, Dabakuyo-Yonli TS, Fauvernier M, Roche L, Dejardin O, Molinié F, Launoy G; French Network of Cancer Registries (FRANCIM). How do age and social environment affect the dynamics of death hazard and survival in patients with breast or gynecological cancer in France? *Int J Cancer*. 2022 Jan 15;150(2):253-262. doi: 10.1002/ijc.33803. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34520579.
8. Müller-Stich BP, Probst P, Nienhüser H, Fazeli S, Senft J, Kalkum E, Heger P, Warschkow R, Nickel F, Billeter AT, Grimminger PP, Gutschow C, Dabakuyo-Yonli TS, Piessen G, Paireder M, Schoppmann SF, van der Peet DL, Cuesta MA, van der Sluis P, van Hillegersberg R, Hölscher AH, Diener MK, Schmidt T. Meta-analysis of randomized controlled trials and individual patient data comparing minimally invasive with open oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2021 Sep 27;108(9):1026-1033. doi: 10.1093/bjs/zna278. PMID: 34491293.
9. Nuytens F, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Gagnière J, Collet D, D'Journo XB, Brigand C, Perniceni T, Carrère N, Mabrut JY, Msika S, Peschard F, Prudhomme M, Markar SR, Piessen G; Fédération de Recherche en Chirurgie (FRENCH) and French Eso-Gastric Tumors (FREGAT) Working Groups. Five-Year Survival Outcomes of Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy in Esophageal Cancer: Results of the MIRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021 Apr 1;156(4):323-332. doi: 10.1001/jamasurg.2020.7081. PMID: 33595631; PMCID: PMC7890455.
10. Germain V, Dabakuyo-Yonli TS, Marilier S, Putot A, Bengrine-Lefevre L, Arveux P, Manckoundia P, Quipourt V. Management of elderly patients suffering from cancer: Assessment of perceived burden and of quality of life of primary caregivers. *J Geriatr*

- Oncol. 2017 May;8(3):220-228. doi: 10.1016/j.jgo.2016.12.001. Epub 2016 Dec 11. PMID: 27974265.
11. Mamguem Kamga A, Billa O, Ladoire S, Poillot ML, Jolimoy G, Roignot P, Coutant C, Desmoulins I, Maynadie M, Dabakuyo-Yonli TS. Trends in endocrine therapy prescription and survival in patients with non-metastatic hormone receptor positive breast cancer treated with endocrine therapy: A population based-study. *Breast*. 2021 Oct;59:79-86. doi: 10.1016/j.breast.2021.06.003. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34174766; PMCID: PMC8242053.
 12. Simon J, Chaix M, Billa O, Kamga AM, Roignot P, Ladoire S, Coutant C, Arveux P, Quantin C, Dabakuyo-Yonli TS. Survival in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with initial endocrine therapy versus initial chemotherapy. A French population-based study. *Br J Cancer*. 2020 Sep;123(7):1071-1077. doi: 10.1038/s41416-020-0979-3. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678278; PMCID: PMC7525445.
 13. Mamguem Kamga A, Bengrine-Lefevre L, Quipourt V, Favier L, Darut-Jouve A, Marilier S, Arveux P, Desmoulins I, Dabakuyo-Yonli TS. Long-term quality of life and sexual function of elderly people with endometrial or ovarian cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Feb 12;19(1):56. doi: 10.1186/s12955-021-01675-2. PMID: 33579310; PMCID: PMC7881660.
 14. Mamguem Kamga A, Di Martino C, Anota A, Paget-Bailly S, Coutant C, Arveux P, Desmoulins I, Dabakuyo-Yonli TS. Impact of routine assessment of health-related quality of life coupled with therapeutic information on compliance with endocrine therapy in patients with non-metastatic breast cancer: protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Jun 16;21(1):527. doi: 10.1186/s13063-020-04397-w. PMID: 32546198; PMCID: PMC7296931.
 15. Cottenet J, Dabakuyo-Yonli TS, Mariet AS, Roussot A, Arveux P, Quantin C. Prevalence of patients hospitalised for male breast cancer in France using the French nationwide hospital administrative database. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Sep;28(5):e13117. doi: 10.1111/ecc.13117. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31231921.
 16. Mamguem Kamga A, Dumas A, Joly F, Billa O, Simon J, Poillot ML, Darut-Jouve A, Coutant C, Fumoleau P, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. Long-Term Gynecological Cancer Survivors in Côte d'Or: Health-Related Quality of Life and Living Conditions. *Oncologist*. 2019 Jul;24(7):e490-e500. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0347. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30578310; PMCID: PMC6656453.
 17. Traoré IT, Ouedraogo S, Kania D, Kaboré FN, Konaté B, Médah R, Badolo H, de Rekeneire N, Kamga AM, Poda A, Diendere AE, Ouédraogo B, Ouédraogo E, Billa O, Tinto H, Dabakuyo-Yonli TS. COVID-19 epidemiological, sociological and anthropological investigation: study protocol for a multidisciplinary mixed methods research in Burkina Faso. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 3;21(1):896. doi: 10.1186/s12879-021-06543-4. PMID: 34479501; PMCID: PMC8414025.
 18. Sheng WG, Assogba E, Billa O, Meunier B, Gagnière J, Collet D, D'Journo XB, Brigand C, Piessen G, Dabakuyo-Yonli TS. Does baseline quality of life predict the occurrence of complications in resectable esophageal cancer? *Surg Oncol*. 2022 Mar;40:101707. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101707. Epub 2021 Dec 30. PMID: 35030410.
 19. Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, D'Journo XB, Brigand C, Perniceni T, Carrere N, Mabrut JY, Msika S, Peschaud F, Prudhomme M, Bonnetain F, Piessen G; FRENCH, FREGAT. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Patients With Esophageal Cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III Controlled Trial: The MIRO Trial. *Ann Surg*. 2020 Jun;271(6):1023-1029. doi: 10.1097/SLA.0000000000003559. PMID: 31404005.
 20. Billa O, Chalouni M, Salmon D, Poizot-Martin I, Gilbert C, Katlama C, Neau D, Chas J, Morlat P, Lacombe K, Naqvi A, Barange K, Gervais A, Bouchaud O, Rosenthal E, Lascoux-Combe C, Garipuy D, Alric L, Dominguez S, Vittecoq D, Goujard C, Duvivier C, Aumaitre H, Mialhes P, Zucman D, Simon A, Lazaro E, Raffi F, Esterle L, Wittkop

- L, Bani-Sadr F; ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. Factors associated with non-AIDS-defining cancers and non HCV-liver related cancers in HIV/HCV-coinfected patients- ANRS-CO13 HEPAVIH cohort. *PLoS One*. 2018 Dec 18;13(12):e0208657. doi: 10.1371/journal.pone.0208657. PMID: 30562358; PMCID: PMC6298669.
21. Auguste A, Cortet M, Dabakuyo-Yonli TS, Launay L, Arnould L, Desmoulins I, Roignot P, Darut-Jouve A, Poillot ML, Bertaut A, Arveux P. Breast cancer subtype of French women is not influenced by socioeconomic status: A population-based-study. *PLoS One*. 2017 Feb 15;12(2):e0170069. doi: 10.1371/journal.pone.0170069. PMID: 28199325; PMCID: PMC5310911.
 22. Dancourt V, Hamza S, Manfredi S, Drouillard A, Bidan JM, Faivre J, Lepage C. Influence of sample return time and ambient temperature on the performance of an immunochemical faecal occult blood test with a new buffer for colorectal cancer screening. *Eur J Cancer Prev*. 2016 Mar;25(2):109-14. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000153. PMID: 25830897.
 23. Bertaut A, Coudert J, Bengrine L, Dancourt V, Binquet C, Douvier S. Does mammogram attendance influence participation in cervical and colorectal cancer screening? A prospective study among 1856 French women. *PLoS One*. 2018 Jun 21;13(6):e0198939. doi: 10.1371/journal.pone.0198939. PMID: 29927995; PMCID: PMC6013094.

6. ANNEXES

Annexe 1 : Grille de collecte de données

ETUDE Littératie en santé et dépistage du cancer du sein

Identifiant : |_|_|_|_|

1. Quel est votre statut marital (entourez la lettre correspondante) :

- ☐ Mariée
- ☐ Concubinage
- ☐ Célibataire
- ☐ Divorcée
- ☐ Veuve

2. Quel est le diplôme le plus élevé que vous ayez obtenu ? (entourez la lettre correspondante) :

- ☐ Sans diplôme
- ☐ BEPC
- ☐ CAP, BEP ou équivalent
- ☐ Bac + 2 (DUT, BTS, DEUG, formations sanitaires ou sociales, ...)
- ☐ Bac + 3 ou supérieur

3. Quelle est votre profession, ou, si vous ne travaillez pas actuellement, la dernière profession que vous avez exercée ? (entourer la lettre correspondante)

- ☐ **Agriculteurs exploitants** (horticultrice, éleveuse, ...)
- ☐ **Artisans, commerçants et chefs d'entreprise** (vous travaillez à votre compte : coiffeuse, esthéticienne, modéliste, infographiste, photographie, ...)
- ☐ **Cadres et professions intellectuelles supérieures** (profession libérale, profession intellectuelle, ingénieure, cadre A de la fonction publique, artiste, ...)
- ☐ **Professions Intermédiaires** (technicienne, assistante de direction, professeure des collèges, infirmière, assistante de service social, cadre B de la fonction publique, ...)
- ☐ **Employés** (agent administrative, secrétaire, hôtesse, vendeuse, cadre C et D de la fonction publique, employée pour les services : coiffeuse, garde d'enfants,...)
- ☐ **Ouvriers** (salariée : manutentionnaire, couturière, cuisinière, boulangère, ...)
- ☐ **Retraités**

- ☐ **Autres personnes sans activité professionnelle** (militaire du contingent, élève, étudiant, chômeuse n'ayant jamais travaillé, ...)

- ☐ **Autre, précisez :**

4. Avez-vous une maladie chronique connue ?

- ☐ Non
☐ Oui

5. Une personne de votre entourage a-t-elle eu un cancer ?

- ☐ Non
☐ Oui,

Si oui, merci de préciser

- ☐ Votre sœur
☐ Votre frère
☐ Votre fille
☐ Votre fils
☐ Votre tante maternelle
☐ Votre tante paternelle
☐ Votre cousine maternelle
☐ Votre cousine paternelle
☐ Votre grand-mère maternelle
☐ Votre grand-mère paternelle
☐ Votre nièce
☐ Votre petite fille

6. Dans le cadre de la campagne du dépistage organisé contre le cancer du sein pour la période 2018-2019 pour laquelle une lettre d'invitation vous a été adressée, avez-vous réalisé une mammographie chez un radiologue agréé dont les coordonnées figurent dans le courrier d'invitation ?

- ☐ Oui
☐ Non

7. Durant la période 2018-2019, avez-vous réalisé une mammographie suite à la prescription de votre médecin pour surveillance d'un cancer du sein ?

- ☐ Oui
☐ Non

Annexe 2: Questionnaire HLS-EU-Q16

Indiquez, sur une échelle de très facile à très difficile, dans quelle mesure il est facile pour vous de...

	très facile	facile	difficile	très difficile
... trouver des informations sur les traitements des maladies qui vous concernent ?	☐	☐	☐	☐
... savoir où obtenir l'aide d'un professionnel quand vous êtes malade ?	☐	☐	☐	☐
... comprendre ce que vous dit votre médecin ?	☐	☐	☐	☐
... comprendre les consignes de votre médecin ou de votre pharmacien sur la manière de prendre vos médicaments ?	☐	☐	☐	☐
... savoir quand il serait utile d'avoir l'avis d'un autre médecin ?	☐	☐	☐	☐
... utiliser les informations que le médecin vous donne pour prendre des décisions concernant votre maladie ?	☐	☐	☐	☐
... suivre les consignes de votre médecin ou de votre pharmacien ?	☐	☐	☐	☐
... trouver des informations sur comment faire en cas de problèmes psychologiques comme le stress ou la dépression ?	☐	☐	☐	☐
... comprendre les mises en gardes concernant l'impact sur la santé de certains comportements comme fumer, ne pas faire assez d'exercices et boire trop ?	☐	☐	☐	☐

Tournez la page s'il vous plaît...

Indiquez, sur une échelle de très facile à très difficile, dans quelle mesure il est facile pour vous de...

	très facile	facile	difficile	très difficile
... comprendre l'intérêt des dépistages ?	☐	☐	☐	☐
... évaluer la fiabilité des informations disponibles dans les médias sur ce qui est dangereux pour la santé ?	☐	☐	☐	☐
... savoir comment vous préserver des maladies à partir des informations disponibles dans les médias ?	☐	☐	☐	☐
... vous renseigner sur les activités bénéfiques pour votre bien être psychologique ?	☐	☐	☐	☐
... comprendre les conseils de votre famille ou de vos amis en matière de santé ?	☐	☐	☐	☐
... comprendre les informations disponibles dans les médias pour être en meilleure santé ?	☐	☐	☐	☐
... identifier quels sont les comportements de votre vie de tous les jours qui ont un impact sur votre santé ?	☐	☐	☐	☐

Fin du questionnaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 15 déc 2010;127(12):2893- 917.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. mai 2021;71(3):209- 49.
3. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
4. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 16 mai 2007;99(10):777- 89.
5. Proia NK, Paszkiewicz GM, Nasca MAS, Franke GE, Pauly JL. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer--a review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juin 2006;15(6):1061- 77.
6. Radoï L, Paget-Bailly S, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Schmaus A, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. mai 2013;22(3):268- 76.
7. Auguste A, Joachim C, Deloumeaux J, Gaete S, Michineau L, Herrmann-Storck C, et al. Head and neck cancer risk factors in the French West Indies. *BMC Cancer*. 30 sept 2021;21(1):1071.
8. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1 juin 1988;48(11):3282- 7.
9. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YCA, Zhang ZF, Yu GP, et al. Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*. 1 sept 2013;178(5):679- 90.
10. Wyss AB, Herring AH, Avery CL, Weissler MC, Bensen JT, Barnholtz-Sloan JS, et al. Single-nucleotide polymorphisms in nucleotide excision repair genes, cigarette smoking, and the risk of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. août 2013;22(8):1428- 45.
11. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst*. 21 janv 2004;96(2):99- 106.
12. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 1 janv 2008;122(1):155- 64.
13. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. févr 2009;18(2):541- 50.

14. Auguste A, Deloumeaux J, Joachim C, Gaete S, Michineau L, Herrmann-Storck C, et al. Joint effect of tobacco, alcohol, and oral HPV infection on head and neck cancer risk in the French West Indies. *Cancer Med.* 4 août 2020;9(18):6854- 63.
15. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 3 mai 2000;92(9):709- 20.
16. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 6 févr 2003;348(6):518- 27.
17. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2008;26(4):612- 9.
18. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;15(7- 8):1920- 8.
19. Zarankiewicz N, Zielińska M, Kosz K, Kuchnicka A, Ciseł B. High-risk HPV test in cervical cancer prevention – present and future. *J Pre-Clin Clin Res.* 15 sept 2020;14(3):80- 4.
20. Araldi RP, Sant’Ana TA, Módolo DG, de Melo TC, Spadacci-Morena DD, de Cassia Stocco R, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* oct 2018;106:1537- 56.
21. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer.* 15 juin 2017;123(12):2219- 29.
22. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 1 juill 2010;363(1):24- 35.
23. Mehanna H, Jones TM, Gregoire V, Ang KK. Oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus. *BMJ.* 25 mars 2010;340:c1439.
24. Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2006;24(36):5630- 6.
25. Gupta B, Bray F, Kumar N, Johnson NW. Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: A case-control study from India. *Cancer Epidemiol.* déc 2017;51:7- 14.
26. Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, Wünsch-Filho V, Divaris K, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2016;27(8):1619- 25.
27. Pereira NF, López RM, Toporcov TN, Schmerling CK, Cicco RD, Michel-Crosato E, et al. Association between oral hygiene and head and neck cancer in Brazil. *Rev Bras Epidemiol Braz J Epidemiol.* 2020;23:e200094.

28. Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids and other industrial chemicals. Working Group views and expert opinions, Lyon, 15-22 October 1991. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1992;54:1 - 310.
29. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol. mai 2009;10(5):453 - 4.
30. Barul C, Matrat M, Auguste A, Dugas J, Radoï L, Menvielle G, et al. Welding and the risk of head and neck cancer: the ICARE study. Occup Environ Med. mai 2020;77(5):293 - 300.
31. Carton M, Barul C, Menvielle G, Cyr D, Sanchez M, Pilorget C, et al. Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer in women: a population-based case-control study in France. BMJ Open. 9 janv 2017;7(1):e012833.
32. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. Semin Oncol. juin 2019;46(3):233 - 45.
33. Ahmad M, Nath R. Three-dimensional radiotherapy of head and neck and esophageal carcinomas: A monoisocentric treatment technique to achieve improved dose distributions. Int J Cancer. 2001;96(1):55 - 65.
34. Portaluri M, Fucilli FIM, Castagna R, Bambace S, Pili G, Tramacere F, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for locally advanced (Stage II and worse) head-and-neck cancer: dosimetric and clinical evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 nov 2006;66(4):1036 - 43.
35. Kucha N, Soni TP, Jakhotia N, Patni N, Singh DK, Gupta AK, et al. A prospective, comparative analysis of acute toxicity profile between three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in locally advanced head and neck cancer patients. Cancer Treat Res Commun. 1 janv 2020;25:100223.
36. O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P, Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. Clin Oncol R Coll Radiol G B. sept 2012;24(7):474 - 87.
37. Lagrange JL, de Crevoisier R. La radiothérapie guidée par l'image (IGRT). Bull Cancer (Paris). 1 juill 2010;97(7):857 - 65.
38. de Crevoisier R, Chauvet B, Barillot I, Lafond C, Mahé M, Delpon G. [Image-guided radiotherapy]. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. sept 2016;20 Suppl:S27-35.
39. Mijiti A, Kuerbantayi N, Zhang ZQ, Su MY, Zhang XH, Huojia M. Influence of preoperative radiotherapy on head and neck free-flap reconstruction: Systematic review and meta-analysis. Head Neck. août 2020;42(8):2165 - 80.
40. Thariat J, Leleu T, Micault E, Gery B, Bastit V, Jeanne C, et al. [Ten years of advances in head and neck surgery, how does this influence postoperative radiotherapy?]. Bull Cancer (Paris). août 2020;107(7 - 8):823 - 9.
41. Marcial VA, Pajak TF. Radiation therapy alone or in combination with surgery in head and neck cancer. Cancer. 1985;55(S9):2259 - 65.
42. Ampil FL, Caldito G, Ghali GE, Nathan CAO. Postoperative radiotherapy for insecure or positive surgical margins in head and neck cancer. J Oral Maxillofac Surg. 1 avr 2003;61(4):425 - 9.

43. Vikram B. Adjuvant therapy in head and neck cancer. *CA Cancer J Clin.* août 1998;48(4):199- 209.
44. Christy AW, Bojan A. Targeted therapy: A novel approach in head and neck cancer. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* avr 2013;24(2):261- 6.
45. Merlano M, Ocelli M. Review of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ther Clin Risk Manag.* oct 2007;3(5):871- 6.
46. Bianchini C, Ciorba A, Pelucchi S, Piva R, Pastore A. Targeted therapy in head and neck cancer. *Tumori.* avr 2011;97(2):137- 41.
47. Kundu SK, Nestor M. Targeted therapy in head and neck cancer. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* juin 2012;33(3):707- 21.
48. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
49. Greco E, Simic T, Ringash J, Tomlinson G, Inamoto Y, Martino R. Dysphagia Treatment for Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Radiation Therapy: A Meta-analysis Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2018;101(2):421- 44.
50. Karsten RT, van der Molen L, Hamming-Vrieze O, van Son RJJH, Hilgers FJM, van den Brekel MWM, et al. Long-term swallowing, trismus, and speech outcomes after combined chemoradiotherapy and preventive rehabilitation for head and neck cancer; 10-year plus update. *Head Neck.* 2020;42(8):1907- 18.
51. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 1 mars 2017;66:64- 74.
52. Dugué J, Humbert M, Bendiane MK, Bouhnik AD, Babin E, Licaj I. Head and neck cancer survivors' pain in France: the VICAN study. *J Cancer Surviv.* 1 févr 2022;16(1):119- 31.
53. Nguyen NTA, Ringash J. Head and Neck Cancer Survivorship Care: A Review of the Current Guidelines and Remaining Unmet Needs. *Curr Treat Options Oncol.* 9 juill 2018;19(8):44.
54. Habersack M, Luschin G. WHO-definition of health must be enforced by national law: a debate. *BMC Med Ethics.* 19 juin 2013;14:24.
55. Constitution of the World Health Organization [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/about/governance/constitution>
56. Cella DF, Tulsky DS. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. *Cancer Invest.* 1993;11(3):327- 36.
57. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil.* févr 1995;16(1):51- 74.
58. Aaronson NK. Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncol Williston Park N.* mai 1988;2(5):69- 76, 64.

59. Bullinger M. Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restor Neurol Neurosci*. 2002;20(3- 4):93- 101.
60. Oleson M. Content validity of the quality of life index. *Appl Nurs Res ANR*. août 1990;3(3):126- 7.
61. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. avr 1993;2(2):153- 9.
62. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? *J Clin Epidemiol*. avr 1999;52(4):355- 63.
63. Fairclough DL. *Design and Analysis of Quality of Life Studies in Clinical Trials*. 2^e éd. New York: Chapman and Hall/CRC; 2010. 424 p.
64. Costa DSJ, Mercieca-Bebber R, Rutherford C, Tait MA, King MT. How is quality of life defined and assessed in published research? *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. août 2021;30(8):2109- 21.
65. Feld R. Endpoints in cancer clinical trials: is there a need for measuring quality of life? *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. janv 1995;3(1):23- 7.
66. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. juill 2016;34(7):645- 9.
67. Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care*. mars 1989;27(3 Suppl):S148-156.
68. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*. 4 janv 1995;273(1):59- 65.
69. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. *J Nurs Scholarsh Off Publ Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs*. 2005;37(4):336- 42.
70. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 1994;12(3):608- 16.
71. Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures patient centred? *BMJ*. 2 juin 2001;322(7298):1357- 60.
72. Wiklund I. Assessment of patient-reported outcomes in clinical trials: the example of health-related quality of life. *Fundam Clin Pharmacol*. juin 2004;18(3):351- 63.
73. Allison PJ, Locker D, Feine JS. Quality of life: a dynamic construct. *Soc Sci Med* 1982. juill 1997;45(2):221- 30.
74. Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain F. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg*. févr 2014;151(1):17- 22.
75. Bellera CA, Pulido M, Gourgou S, Collette L, Doussau A, Kramar A, et al. Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN) project: formal consensus method for the development of guidelines for standardised time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2013;49(4):769- 81.

76. Kilickap S, Demirci U, Karadurmus N, Dogan M, Akinci B, Sendur MAN. Endpoints in oncology clinical trials. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. déc 2018;23(7):1 - 6.
77. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2003;21(7):1404 - 11.
78. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. *Cancer J Sudbury Mass*. oct 2009;15(5):395 - 400.
79. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J Sudbury Mass*. oct 2009;15(5):401 - 5.
80. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*. avr 1989;8(4):431 - 40.
81. Trask PC, Hsu MA, McQuellon R. Other paradigms: health-related quality of life as a measure in cancer treatment: its importance and relevance. *Cancer J Sudbury Mass*. oct 2009;15(5):435 - 40.
82. McKee AE, Farrell AT, Pazdur R, Woodcock J. The role of the U.S. Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *The Oncologist*. 2010;15 Suppl 1:13 - 8.
83. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19- 21.
84. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2001;69(3):89 - 95.
85. Ohorodnyk P, Eisenhauer EA, Booth CM. Clinical benefit in oncology trials: is this a patient-centred or tumour-centred end-point? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2009;45(13):2249 - 52.
86. Booth CM, Ohorodnyk P, Eisenhauer EA. Call for clarity in the reporting of benefit associated with anticancer therapies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2009;27(33):e213-214.
87. Beitz J, Gnecco C, Justice R. Quality-of-life end points in cancer clinical trials: the U.S. Food and Drug Administration perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1996;(20):7 - 9.
88. Moinpour CM, Feigl P, Metch B, Hayden KA, Meyskens FL, Crowley J. Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. *J Natl Cancer Inst*. 5 avr 1989;81(7):485 - 95.
89. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 11 oct 2006;4:79.
90. McKenna SP. Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science. *BMC Med*. 14 juill 2011;9:86.
91. Szende Á, Leidy NK, Revicki D. Health-Related Quality of Life and Other Patient-Reported Outcomes in the European Centralized Drug Regulatory Process: A Review of Guidance

- Documents and Performed Authorizations of Medicinal Products 1995 to 2003. *Value Health*. 1 sept 2005;8(5):534- 48.
92. Bonniaud V, Guyatt G, Bonniaud P, Pérennou D, Parratte B. [Choosing a quality-of-life questionnaire]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. févr 2006;35(2 Pt 2):281- 6.
 93. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. nov 1998;51(11):903- 12.
 94. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. juin 1992;30(6):473- 83.
 95. McHorney CA, Ware JEJ, Rachel Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of Data Quality, Scaling Assumptions, and Reliability Across Diverse Patient Groups. *Med Care*. janv 1994;32(1):40- 66.
 96. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. nov 1998;51(11):1013- 23.
 97. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 18 juill 1992;305(6846):160- 4.
 98. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. mars 1996;34(3):220- 33.
 99. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*. nov 1998;51(11):1171- 8.
 100. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1 déc 1990;16(3):199- 208.
 101. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy Amst Neth*. juill 1996;37(1):53- 72.
 102. Chevalier J. Mesure de l’utilité attachée aux états de santé : valorisation de l’index d’utilité EQ-5D et évolution de l’échelle actuelle en France. 1 janv 2010;
 103. Agt: The number of levels in the descriptive system - Google Scholar [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20number%20of%20levels%20in%20the%20descriptive%20system&pages=29-33&publication_year=2005&author=Agt%2CHM&author=Bonsel%2CGJ
 104. Kim SH, Kim HJ, Lee SI, Jo MW. Comparing the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L in cancer patients in Korea. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. août 2012;21(6):1065- 73.
 105. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 1 déc 2011;20(10):1727- 36.

106. Oemar: EQ-5D-5 L user guide-basic information on... - Google Scholar [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=EQ-5D-5L%20user%20guide&publication_year=2013&author=Oemar%2CM&author=Janssen%2CB
107. Conroy T, Mercier M, Bonnetterre J, Luporsi E, Lefebvre JL, Lapeyre M, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2004;40(15):2243- 52.
108. Costet N, Lapiere V, Benhamou E, Le Galès C. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy General (FACT-G) in French cancer patients. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. juin 2005;14(5):1427- 32.
109. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 1993;11(3):570- 9.
110. D'Antonio LL, Zimmerman GJ, Cella DF, Long SA. Quality of life and functional status measures in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mai 1996;122(5):482- 7.
111. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, et al. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. *Cancer*. 1 juin 1996;77(11):2294- 301.
112. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 3 mars 1993;85(5):365- 76.
113. Fayers PM, European Organization for Research on Treatment of Cancer SG on Q of L. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brussels; 2001.
114. Bascoul-Mollevis C, Barbieri A, Bourcier C, Conroy T, Chauffert B, Hebbar M, et al. Longitudinal analysis of health-related quality of life in cancer clinical trials: methods and interpretation of results. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. janv 2021;30(1):91- 103.
115. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2000;36(14):1796- 807.
116. Mehanna HM, Morton RP. Patients' views on the utility of quality of life questionnaires in head and neck cancer: a randomised trial. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. août 2006;31(4):310- 6.
117. Tschiesner U, Rogers SN, Harréus U, Berghaus A, Cieza A. Content comparison of quality of life questionnaires used in head and neck cancer based on the international classification of functioning, disability and health: a systematic review. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. juin 2008;265(6):627- 37.
118. Scores and Measurements: Validity, Reliability, Sensitivity. In: *Quality of Life* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2000 [cité 24 avr 2022]. p. 43- 71. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0470846283.ch3>

119. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 15 avr 1993;118(8):622- 9.
120. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika.* 1 sept 1951;16(3):297- 334.
121. Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric theory.* New York: McGraw-Hill; 1994.
122. de Vet HCW, Terwee CB, Knol DL, Bouter LM. When to use agreement versus reliability measures. *J Clin Epidemiol.* oct 2006;59(10):1033- 9.
123. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas.* 1 avr 1960;20(1):37- 46.
124. Chmura Kraemer H, Periyakoil VS, Noda A. Kappa coefficients in medical research. *Stat Med.* 30 juill 2002;21(14):2109- 29.
125. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther.* mars 2005;85(3):257- 68.
126. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* mars 1977;33(1):159- 74.
127. Cohen: Statistical power analysis for the behavioral... - Google Scholar [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Statistical+power+analysis+for+the+behavioral+sciences&author=J+Cohen&publication_year=1988&
128. Husted JA, Cook RJ, Farewell VT, Gladman DD. Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations. *J Clin Epidemiol.* 1 mai 2000;53(5):459- 68.
129. Liang MH, Fossel AH, Larson MG. Comparisons of five health status instruments for orthopedic evaluation. *Med Care.* juill 1990;28(7):632- 42.
130. Guyatt G, Walter S, Norman G. Measuring change over time: assessing the usefulness of evaluative instruments. *J Chronic Dis.* 1987;40(2):171- 8.
131. Norman GR, Wyrwich KW, Patrick DL. The mathematical relationship among different forms of responsiveness coefficients. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* juin 2007;16(5):815- 22.
132. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care.* mars 1989;27(3 Suppl):S178-189.
133. Addington-Hall J, Kalra L. Who should measure quality of life? *BMJ.* 9 juin 2001;322(7299):1417- 20.
134. Slevin ML, Plant H, Lynch D, Drinkwater J, Gregory WM. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br J Cancer.* janv 1988;57(1):109- 12.
135. Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ, Machin D. Randomized trials with quality of life endpoints: are doctors' ratings of patients' physical symptoms interchangeable with patients' self-ratings? *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* avr 1997;6(3):225- 36.

136. Sneeuw KC, Aaronson NK, Sprangers MA, Detmar SB, Wever LD, Schornagel JH. Evaluating the quality of life of cancer patients: assessments by patients, significant others, physicians and nurses. *Br J Cancer*. sept 1999;81(1):87- 94.
137. Cheung YB, Goh C, Thumboo J, Khoo KS, Wee J. Quality of life scores differed according to mode of administration in a review of three major oncology questionnaires. *J Clin Epidemiol*. févr 2006;59(2):185- 91.
138. Sprangers MA, Aaronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. *J Clin Epidemiol*. juill 1992;45(7):743- 60.
139. Pickard AS, Knight SJ. Proxy evaluation of health-related quality of life: a conceptual framework for understanding multiple proxy perspectives. *Med Care*. mai 2005;43(5):493- 9.
140. McColl E, Fayers P. Proxy assessments and context effects. *Assess Qual Life Clin Trials Methods Pract 2nd Edn Ed FayersP MHaysR Oxf Univ Press Oxf*. 2005;131- 46.
141. Gundy C, Aaronson N. Effects of mode of administration (MOA) on the measurement properties of the EORTC QLQ-C30: A randomized study. *Health Qual Life Outcomes*. 1 mars 2010;8:35.
142. Lundy JJ, Coons SJ, Aaronson NK. Testing the measurement equivalence of paper and interactive voice response system versions of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. févr 2014;23(1):229- 37.
143. Hays RD, Kim S, Spritzer KL, Kaplan RM, Tally S, Feeny D, et al. Effects of mode and order of administration on generic health-related quality of life scores. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. sept 2009;12(6):1035- 9.
144. Guo K, Xiao W, Chen X, Zhao Z, Lin Y, Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. *BioMed Res Int*. 2021;2021:1738932.
145. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *The Oncologist*. 2010;15(9):994- 1001.
146. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. févr 2014;23(2):121- 30.
147. Platteaux N, Dirix P, Dejaeger E, Nuyts S. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Dysphagia*. juin 2010;25(2):139- 52.
148. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2004;60(5):1425- 39.
149. Nayak SG, Pai MS, George LS. Quality of life of patients with head and neck cancer: A mixed method study. *J Cancer Res Ther*. sept 2019;15(3):638- 44.

150. Langius JAE, van Dijk AM, Doornaert P, Kruizenga HM, Langendijk JA, Leemans CR, et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):76- 83.
151. So WKW, Choi KC, Chen JMT, Chan CWH, Chair SY, Fung OWM, et al. Quality of life in head and neck cancer survivors at 1 year after treatment: the mediating role of unmet supportive care needs. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. nov 2014;22(11):2917- 26.
152. Hammerlid E, Taft C. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer*. janv 2001;84(2):149- 56.
153. do Nascimento Santos Lima E, Ferreira IB, Lajolo PP, Paiva CE, de Paiva Maia YC, das Graças Pena G. Health-related quality of life became worse in short-term during treatment in head and neck cancer patients: a prospective study. *Health Qual Life Outcomes*. 16 sept 2020;18(1):307.
154. Verdonck-de Leeuw IM, Buffart LM, Heymans MW, Rietveld DH, Doornaert P, de Bree R, et al. The course of health-related quality of life in head and neck cancer patients treated with chemoradiation: a prospective cohort study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 2014;110(3):422- 8.
155. Ge X, Liao Z, Yuan J, Mao D, Li Y, Yu E, et al. Radiotherapy-related quality of life in patients with head and neck cancers: a meta-analysis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juin 2020;28(6):2701- 12.
156. Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2007;62(3):251- 67.
157. Allison PJ. Alcohol consumption is associated with improved health-related quality of life in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. janv 2002;38(1):81- 6.
158. Chaplin JM, Morton RP. A prospective, longitudinal study of pain in head and neck cancer patients. *Head Neck*. sept 1999;21(6):531- 7.
159. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. févr 2001;10(1):19- 28.
160. Haisfield-Wolfe ME, McGuire DB, Soeken K, Geiger-Brown J, De Forge BR. Prevalence and correlates of depression among patients with head and neck cancer: a systematic review of implications for research. *Oncol Nurs Forum*. mai 2009;36(3):E107-125.
161. Trautmann F, Hentschel L, Hornemann B, Rentsch A, Baumann M, Ehninger G, et al. Electronic real-time assessment of patient-reported outcomes in routine care-first findings and experiences from the implementation in a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juill 2016;24(7):3047- 56.
162. Kuijpers W, Giesinger JM, Zabernigg A, Young T, Friend E, Tomaszewska IM, et al. Patients' and health professionals' understanding of and preferences for graphical presentation styles for individual-level EORTC QLQ-C30 scores. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. mars 2016;25(3):595- 604.

163. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LDV, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 18 déc 2002;288(23):3027- 34.
164. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 11 juin 2013;13:211.
165. Hilarius DL, Kloeg PH, Gundy CM, Aaronson NK. Use of health-related quality-of-life assessments in daily clinical oncology nursing practice: a community hospital-based intervention study. *Cancer*. 1 août 2008;113(3):628- 37.
166. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 févr 2004;22(4):714- 24.
167. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2016;34(6):557- 65.
168. Jansen F, van Uden-Kraan CF, van Zwieten V, Witte BI, Verdonck-de Leeuw IM. Cancer survivors' perceived need for supportive care and their attitude towards self-management and eHealth. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juin 2015;23(6):1679- 88.
169. Efficace F, Biganzoli L, Piccart M, Coens C, Van Steen K, Cufer T, et al. Baseline health-related quality-of-life data as prognostic factors in a phase III multicentre study of women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. mai 2004;40(7):1021- 30.
170. Mauer M, Bottomley A, Coens C, Gotay C. Prognostic factor analysis of health-related quality of life data in cancer: a statistical methodological evaluation. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. avr 2008;8(2):179- 96.
171. Coates AS, Hürny C, Peterson HF, Bernhard J, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, et al. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 nov 2000;18(22):3768- 74.
172. Coomans M, Dirven L, K Aaronson N, Baumert BG, van den Bent M, Bottomley A, et al. The added value of health-related quality of life as a prognostic indicator of overall survival and progression-free survival in glioma patients: a meta-analysis based on individual patient data from randomised controlled trials. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. juill 2019;116:190- 8.
173. Quinten C, Martinelli F, Coens C, Sprangers MAG, Ringash J, Gotay C, et al. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer*. 15 janv 2014;120(2):302- 11.
174. Grignon LM, Jameson MJ, Karnell LH, Christensen AJ, Funk GF. General health measures and long-term survival in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mai 2007;133(5):471- 6.
175. Meyer F, Fortin A, Gélinas M, Nabid A, Brochet F, Têtu B, et al. Health-related quality of life as a survival predictor for patients with localized head and neck cancer treated with radiation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2009;27(18):2970- 6.

176. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Sociodemographic factors and quality of life as prognostic indicators in head and neck cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2001;37(3):332- 9.
177. Kramer JA, Curran D, Piccart M, de Haes JC, Bruning P, Klijn J, et al. Identification and interpretation of clinical and quality of life prognostic factors for survival and response to treatment in first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. août 2000;36(12):1498- 506.
178. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2008;26(8):1355- 63.
179. Sheng WG, Assogba E, Billa O, Meunier B, Gagnière J, Collet D, et al. Does baseline quality of life predict the occurrence of complications in resectable esophageal cancer? *Surg Oncol*. mars 2022;40:101707.
180. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373- 83.
181. Brédart A, Mignot V, Rousseau A, Dolbeault S, Beauloye N, Adam V, et al. Validation of the EORTC QLQ-SAT32 cancer inpatient satisfaction questionnaire by self- versus interview-assessment comparison. *Patient Educ Couns*. août 2004;54(2):207- 12.
182. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1998;16(1):139- 44.
183. Mills ME, Murray LJ, Johnston BT, Cardwell C, Donnelly M. Does a patient-held quality-of-life diary benefit patients with inoperable lung cancer? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2009;27(1):70- 7.
184. Nicklasson M, Elfström ML, Olofson J, Bergman B. The impact of individual quality of life assessment on psychosocial attention in patients with chest malignancies: a randomized study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. janv 2013;21(1):87- 95.
185. Taenzer P, Bultz BD, Carlson LE, Specia M, DeGagne T, Olson K, et al. Impact of computerized quality of life screening on physician behaviour and patient satisfaction in lung cancer outpatients. *Psychooncology*. juin 2000;9(3):203- 13.
186. Büttner M, Zebralla V, Dietz A, Singer S. Quality of Life Measurements: Any Value for Clinical Practice? *Curr Treat Options Oncol*. mai 2017;18(5):30.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire EORTC QLQ-C30

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en **entourant le chiffre** qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Vos initiales (3 premières lettres : Nom/prénom) : /

Date de naissance (mm/aa) : / /

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aa) : / / 200/ /

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1/ Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2/ Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3/ Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4/ Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5/ Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller au W.C ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
-------------	--------	-------	----------

6/ Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?

1 2 3 4

7/ Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?

1 2 3 4

8/ Avez-vous eu le souffle court ?

1 2 3 4

9/ Avez-vous eu mal ?

1 2 3 4

10/ Avez-vous eu besoin de repos ?

1 2 3 4

11/ Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?

1 2 3 4

12/ Vous êtes-vous sentie faible ?

1 2 3 4

13/ Avez-vous manqué d'appétit ?

1 2 3 4

14/ Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ?

1 2 3 4

15/ Avez-vous vomi ?

1 2 3 4

Au cours de la semaine passée :

Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
-------------	--------	-------	----------

16/ Avez-vous été constipé(e) ?

1 2 3 4

17/ Avez-vous eu de la diarrhée ?

1 2 3 4

18/ Etiez-vous fatigué(e) ?

1 2 3 4

19/ Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?

1 2 3 4

20/ Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?

1 2 3 4

21/ Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?

1 2 3 4

22/ Vous êtes-vous fait du souci ?

1 2 3 4

23/ Vous êtes-vous senti(e) irritable ?

1 2 3 4

24/ Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4
25/ Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26/ Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27/ Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
28/ Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29/ Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

30/ Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

ANNEXE 2 : Questionnaire EORTC QLQ-H&N35

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes.

Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Merci de préciser :

Vos initiales (3 premières lettres : Nom/prénom) : /

Date de naissance (mm/aa) : / /

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aa) : / / 200 /

Au cours de la semaine passée

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez-vous eu mal dans la bouche?	1	2	3	4
32. Avez-vous eu mal à la mâchoire?	1	2	3	4
33. Avez-vous eu des douleurs dans la bouche?	1	2	3	4
34. Avez-vous eu mal à la gorge?	1	2	3	4
35. Avez-vous eu des problèmes en avalant des liquides?	1	2	3	4
36. Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments écrasés?	1	2	3	4
37. Avez-vous eu des problèmes en avalant des aliments solides?	1	2	3	4
38. Vous êtes-vous étouffé(e) en avalant?	1	2	3	4
39. Avez-vous eu des problèmes de dents?	1	2	3	4
40. Avez-vous eu des problèmes à ouvrir largement la bouche?	1	2	3	4

41. Avez-vous eu la bouche sèche?	1	2	3	4
42. Avez-vous eu une salive collante?	1	2	3	4
43. Avez-vous eu des problèmes d'odorat?	1	2	3	4
44. Avez-vous eu des problèmes de goût?	1	2	3	4
45. Avez-vous toussé?	1	2	3	4
46. Avez-vous été enroué(e)?	1	2	3	4
47. Vous êtes-vous senti(e) mal?	1	2	3	4
48. Votre apparence vous a-t-elle préoccupé(e)?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
49. Avez-vous eu des difficultés à manger?	1	2	3	4
50. Avez-vous eu des difficultés à manger devant votre famille?	1	2	3	4
51. Avez-vous eu des difficultés à manger devant d'autres personnes?	1	2	3	4
52. Avez-vous eu des difficultés à prendre plaisir aux repas?	1	2	3	4
53. Avez-vous eu des difficultés à parler à d'autres personnes?	1	2	3	4
54. Avez-vous eu des difficultés à parler au téléphone?	1	2	3	4
55. Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact social avec votre famille?	1	2	3	4
56. Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact social avec vos amis?	1	2	3	4
57. Avez-vous eu des difficultés à sortir en public?	1	2	3	4

58. Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact physique avec votre famille ou vos amis ?	1	2	3	4
59. Avez-vous éprouvé moins d'intérêt aux relations sexuelles?	1	2	3	4
60. Avez-vous éprouvé moins de plaisir sexuel?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Non	Oui
61. Avez-vous pris des anti-douleurs?	1	2
62. Avez-vous pris des suppléments nutritionnels (à l'exclusion de vitamines)?	1	2
63. Avez-vous utilisé une sonde d'alimentation?	1	2
64. Avez-vous perdu du poids?	1	2
65. Avez-vous pris du poids?	1	2

ANNEXE 3 : Questionnaire EuroQOL

Veuillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, **en cochant la case appropriée.**

Mobilité

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied

☐

J'ai des problèmes pour me déplacer à pied

☐

Je suis obligé(e) de rester alitée

☐

Autonomie de la personne

Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi

☐

J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

☐

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

☐

Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes

☐

J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes

☐

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

☐

Douleurs/gêne

Je n'ai ni douleurs ni gêne

☐

J'ai des douleurs ou une gêne modérée

☐

J'ai des douleurs ou une gêne extrême

☐

Anxiété/Dépression

Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)

☐

Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)

☐

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

☐

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui.

Pour cela, Veuillez tracer une ligne allant

1. VOTRE ETAT DE
SANTÉ
AUJOURD'HUI

Meilleur état
de santé imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Pire état de santé
imaginable

ANNEXE 4 : questionnaire EORTC QLQ-SAT 32

Nous aimerions savoir certaines choses sur vous et sur les soins que vous avez reçus durant votre séjour à l'hôpital. Veuillez répondre personnellement à toutes les questions **en encerclant le chiffre** qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonnes » ou de « mauvaises » réponses. Les informations que vous nous communiquerez resteront strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Vos initiales (3 premières lettres : Nom/prénom) : /

Date de naissance (mm/aa) : / /

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aa) : / / 200/ /

Durant votre séjour à l'hôpital, comment évalueriez-vous les médecins en ce qui concerne:

	Mauvais	Moyen	Bon	Très bon	Excellent
31/ Leur connaissance et leur expérience de votre maladie?	1	2	3	4	5
32/ Le traitement et le suivi médical qu'ils vous ont fournis?	1	2	3	4	5
33/ L'attention qu'ils ont accordée à vos problèmes physiques?	1	2	3	4	5
34/ Leur disponibilité à écouter l'ensemble de vos préoccupations?	1	2	3	4	5
35/ L'intérêt qu'ils ont porté à votre personne?	1	2	3	4	5
36/ Le réconfort et le soutien qu'ils vous ont apportés?	1	2	3	4	5
37/ Les informations qu'ils vous ont fournies sur votre maladie?	1	2	3	4	5
38/ Les informations qu'ils vous ont fournies sur vos examens médicaux?	1	2	3	4	5
39/ Les informations qu'ils vous ont fournies sur votre traitement?	1	2	3	4	5
40/ La fréquence de leurs visites/consultations?	1	2	3	4	5

41/ Le temps qu'ils vous ont consacré durant leurs visites/consultations?

1 2 3 4 5

Durant votre séjour à l'hôpital, comment évalueriez-vous les infirmiers et/ou infirmières en ce qui concerne:

Mauvais	Moyen	Bon	Très bon	Excellent
---------	-------	-----	----------	-----------

42/ La manière dont ils vous ont examiné (prise de la température, du pouls, etc.)?

1 2 3 4 5

43/ La manière dont ils vous ont soigné (administration des médicaments, réalisation des injections, etc.)?

1 2 3 4 5

44/ L'attention qu'ils ont accordée à votre confort physique?

1 2 3 4 5

45/ L'intérêt qu'ils ont porté à votre personne?

1 2 3 4 5

46/ Le réconfort et le soutien qu'ils vous ont apportés?

1 2 3 4 5

46/ Le réconfort et le soutien qu'ils vous ont apportés?

1 2 3 4 5

Durant votre séjour à l'hôpital, comment évalueriez vous les infirmiers et/ou infirmières en ce qui concerne :

Mauvais	Moyen	Bon	Très bon	Excellent
---------	-------	-----	----------	-----------

47/ Leurs qualités humaines (courtoisie, respect, sensibilité, gentillesse, patience, etc.)?

1 2 3 4 5

48/ Les informations qu'ils vous ont fournies sur vos examens médicaux?

1 2 3 4 5

49/ Les informations qu'ils vous ont fournies sur vos soins?

1 2 3 4 5

50/ Les informations qu'ils vous ont fournies sur votre traitement?

1 2 3 4 5

1 2 3 4 5

51/ La rapidité avec laquelle ils ont répondu à vos appels?

52/ Le temps qu'ils vous ont consacré?

1 2 3 4 5

Durant votre séjour à l'hôpital, comment évalueriez-vous l'organisation des services et des soins en ce qui concerne:

Mauvais	Moyen	Bon	Très bon	Excellent

53/ L'échange d'informations entre les membres du personnel soignant?

1 2 3 4 5

54/ La gentillesse et la serviabilité du personnel technique, de la réception, des laboratoires, etc.?

1 2 3 4 5

55/ Les informations fournies lors de votre admission à l'hôpital?

1 2 3 4 5

56/ Les informations fournies lors de votre départ de l'hôpital?

1 2 3 4 5

57/ Le délai d'attente pour obtenir les résultats d'examens médicaux?

1 2 3 4 5

58/ La rapidité d'exécution des examens médicaux et/ou traitements?

1 2 3 4 5

59/ L'accessibilité (parking, moyens de transport, etc.)?

1 2 3 4 5

60/ La facilité de s'orienter vers les différents services?

1 2 3 4 5

61/ L'environnement de l'établissement (propreté, espace, calme, etc.)?

1 2 3 4 5

De manière générale,

62/ Comment évalueriez-vous les soins que vous avez
reçus durant votre séjour à l'hôpital?

1

2

3

4

5

ANNEXE 5 : Indice de comorbidité de Charlson

Comorbidité	Règles de remplissage
Infarctus du myocarde	[1] ATCD documenté IDM (infarctus du myocarde)
Insuffisance cardiaque (OAP)	[1] Y compris ATCD d'Œdème Aigu du Poumon
Artériopathie	[1] Claudication intermittente, pontage artériel, gangrène, ischémie aigue, anévrisme > 6 cm, pathologie vasculaire périphérique, artérite.
AVC ou AIT	[1] Accident Vasculaire Cérébral ou Accident Ischémique Transitoire
Démence	[1] Déficit cognitif chronique
Atteinte pulmonaire chronique	[1] Dyspnée symptomatique due à une insuffisance respiratoire chronique (asthme inclus)
Maladie de système	[1] Connectivite * : lupus, poly myosite, polyarthrite rhumatoïde ...
Ulcère gastro-duodéal	[1] ATCD de traitement pour UGD
Hépatite peu sévère	[1] Cirrhose sans hépatite, hépatite chronique (B et C)
Hépatite modérée ou sévère	[3] Cirrhose avec http (hypertension portale), rupture de VO (varices œsophagiennes)
Diabète sans complication	[1] Diabète traité
Diabète compliqué	[2] Rétinopathie, neuropathie, néphropathie
Hémiplégie	[2] Hémiplégie ou paraplégie
Néphropathie modérée ou sévère	[2] Insuffisance rénale : Créatinine > 3mg/ (265µmol/l) dialyse, transplantation
Autres tumeurs solides (non métastatique)	[2] Traitement initial dans les 5 dernières années (tumeurs cutanées non mélaniques ou cancers viscéraux in situ exclus)
Autres tumeur solide métastatique	[6]
Leucémie	[2] LMC, LLC, LAM, LAL, Vaquez
Lymphome, myélome multiple	[2] LNH, Hodgkin's, Waldenström, myélome multiple
SIDA	[6] Mention SIDA obligatoire, HIV + insuffisant

Principales maladies de système :

La polyarthrite rhumatoïde
Le lupus érythémateux disséminé (LED)
Les spondylarthropathies (spondylarthrite ankylosante)
La maladie de Horton
La pseudo polyarthrite rhizomélique
La sclérodermie
La périartérite noueuse
Le syndrome de Gougerot-Sjogren
Les dermatomyosites et polymyosite
La maladie de Behçet
La sarcoïdose
Les histiocytoses
La maladie périodique
Les maladies de surcharge (ex : hémochromatose, maladie de Wilson, et certaines maladies métaboliques)

INFARCTUS DU MYOCARDE :

- Ne pas prendre « cardiopathies ischémiques »

INSUFFISANCE CARDIAQUE :

- Traitements diurétiques : Lasilix® ou Aldactone ®
- Résultat de l'échocardiographie si disponible
- Ne pas prendre « pacemaker », « troubles du rythme » et « Préviscan ® »

ARTERIOPATHIES :

- Ne pas prendre « anévrisme SAI », car il faut la mention d'anévrisme aortique. La taille de l'anévrisme aortique n'est pas à rechercher.
- Chirurgies : - angioplastie des membres inférieurs ou sur l'axe cou-cerveau.
- endartériectomie carotidienne
- Ex de pathologies vasculaires périphériques : spasmes artériels
- L'artérite est à prendre en compte car les premiers signes sont la claudication puis les douleurs de plus en plus importantes, puis la gangrène

ATTEINTE PUMONAIRE CHRONIQUE :

- BPCO
- Insuffisance respiratoire chronique restrictive
- Emphysème
- Bronchectasie
- Pneumoconioses : asbestose et silicose
- Poumon de fermier

REGLES DE CODAGES – PRECISIONS

- Diabète avec complications artérielles : coder artériopathie + diabète
- Hémiplégie liée à un AVC : coder AVC + hémiplégie

Titre : Amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou

Mot clés : cancer de la tête et du cou, qualité de vie relative à la santé, radiothérapie, toxicités

Résumé : La prise charge des patients en cancérologie vise à la fois à garantir au patient le meilleur traitement mais aussi une meilleure préservation de sa qualité de vie. Dans ce travail de thèse, nous avons cherché à mettre en évidence comment l'intégration des paramètres reportés par les patients comme la qualité de vie, dans la prise en charge, pourraient contribuer à l'amélioration continue de la prise en charge des patients atteints de la tête et du cou.

Notre premier travail qui avait pour objectif d'étudier l'impact de l'évaluation en routine de la qualité de vie à partir de données de 200 patients qui ont bénéficié de la radiothérapie en traitement de première intention inclus dans un essai randomisé de phase 3 a montré qu'évaluer la qualité de vie dans la pratique clinique quotidienne pourrait entraîner une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie et de certaines dimensions de la satisfaction du patient à l'égard des soins.

Ensuite dans notre second travail à partir des données de cet essai randomisé, nous avons recherché le rôle prédictif de la qualité de vie évalué avant le traitement sur la survenue de toxicité majeure. Dans ce travail, nos résultats ont montré que les dimensions fonctionnement physique, fonctionnement activités de la vie courante, fonctionnement social et les dimensions symptomatiques dyspnée et perte d'appétit étaient des prédictifs de la survenue de toxicité majeure.

Les résultats de ces différents travaux montrent l'importance de la qualité de vie comme paramètre dans la prise en charge des patients atteints de cancer de la tête et du cou et son implémentation dans la pratique clinique pourrait permettre de contribuer à une meilleure prise en charge.

Title: Improving the management of patients with head and neck cancer

Keyword: head and neck cancer, Health related quality of life, radiotherapy, toxicities

Abstract: The management of cancer patients aims at ensuring the best treatment for the patient but also a better preservation of his quality of life. In this thesis work, we aimed to highlight how the implementation of patient-reported parameters such as quality of life into management could contribute to improve the management of head and neck cancer patients.

Our first work, which aimed to study the impact of routine assessment of health related quality of life based on data from 200 patients who received radiotherapy as first-line treatment included in a randomized phase 3 trial, showed that assessing health related quality of life in daily clinical practice could lead to a clinically relevant improvement in quality of life and some dimensions of patient satisfaction with care. Then in our second work, based on the data of this randomized trial, we searched to demonstrate the predictive of the health related quality of life assessed before treatment on the occurrence of major toxicity. In this second work, our findings showed that the dimensions such as physical functioning, role functioning, social functioning and the symptomatic dimensions as dyspnea and loss of appetite were predictors of the occurrence of major toxicity.

The findings of these different studies show the importance of health related quality of life as a parameter in the management of patients with head and neck cancer and its implementation in clinical practice could contribute to better management.