



# INTÉRÊT DU SEVRAGE TABAGIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE ET LE SUIVI DES CANCERS DES VADS



PR MARC LABROUSSE ; DR ESTEBAN BRENET

SERVICE ORL CHU REIMS  
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CANCÉROLOGIE CERVICO-FACIALE SFCCF



## Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980–2005 and projection to 2010

Estimated incidence of larynx and lip-oral cavity-pharynx cancers for the 1980–2010 period.

Cancer site	Year						
	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2010 <sup>a</sup>
<i>Lip-oral cavity-pharynx</i>							
Incident cases							
Men	11,883	12,846	13,032	12,506	11,300	9,531	7,900
Women	1,397	1,568	1,780	2,043	2,360	2,739	3,090
World-standardized incidence rates							
Men	38.2	39.4	37.8	33.8	28.2	21.8	16.6
Women	3.5	3.7	4	4.4	4.8	5.2	5.4
<i>Larynx</i>							
Incident cases							
Men	4,547	4,625	4,490	4,188	3,760	3,242	2,710
Women	227	261	304	354	417	493	500
World-standardized incidence rates							
Men	14.3	13.8	12.7	11	9.1	7.1	5.5
Women	0.6	0.6	0.7	0.8	0.9	1	0.9

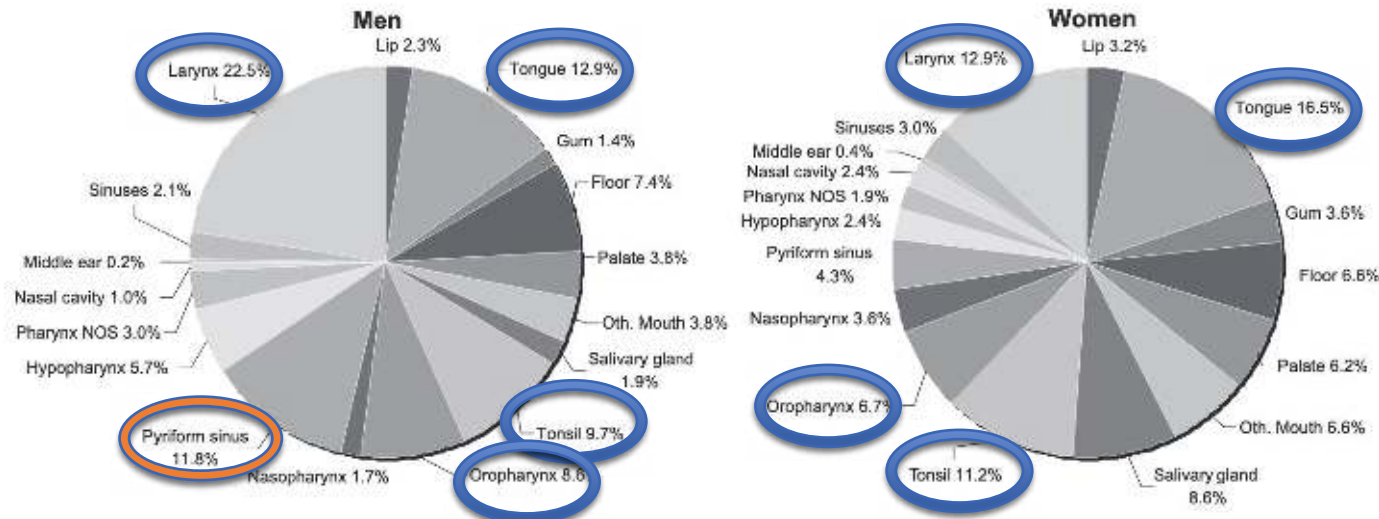
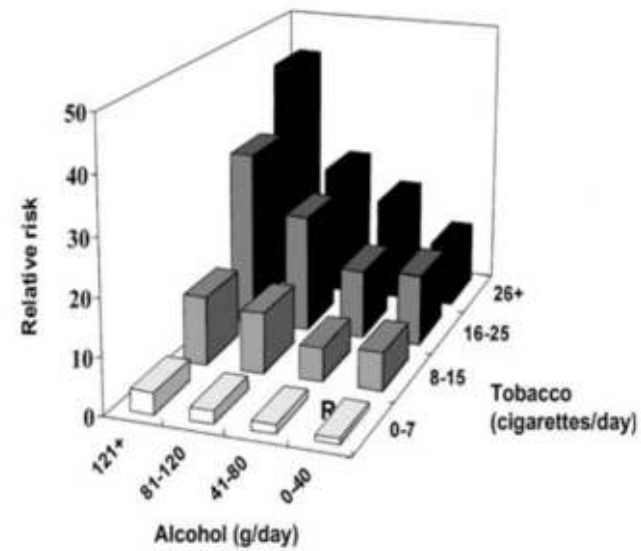


Figure 3 Relative frequencies of world-standardized incidence rates by cancer site for the 2000–2004 period.



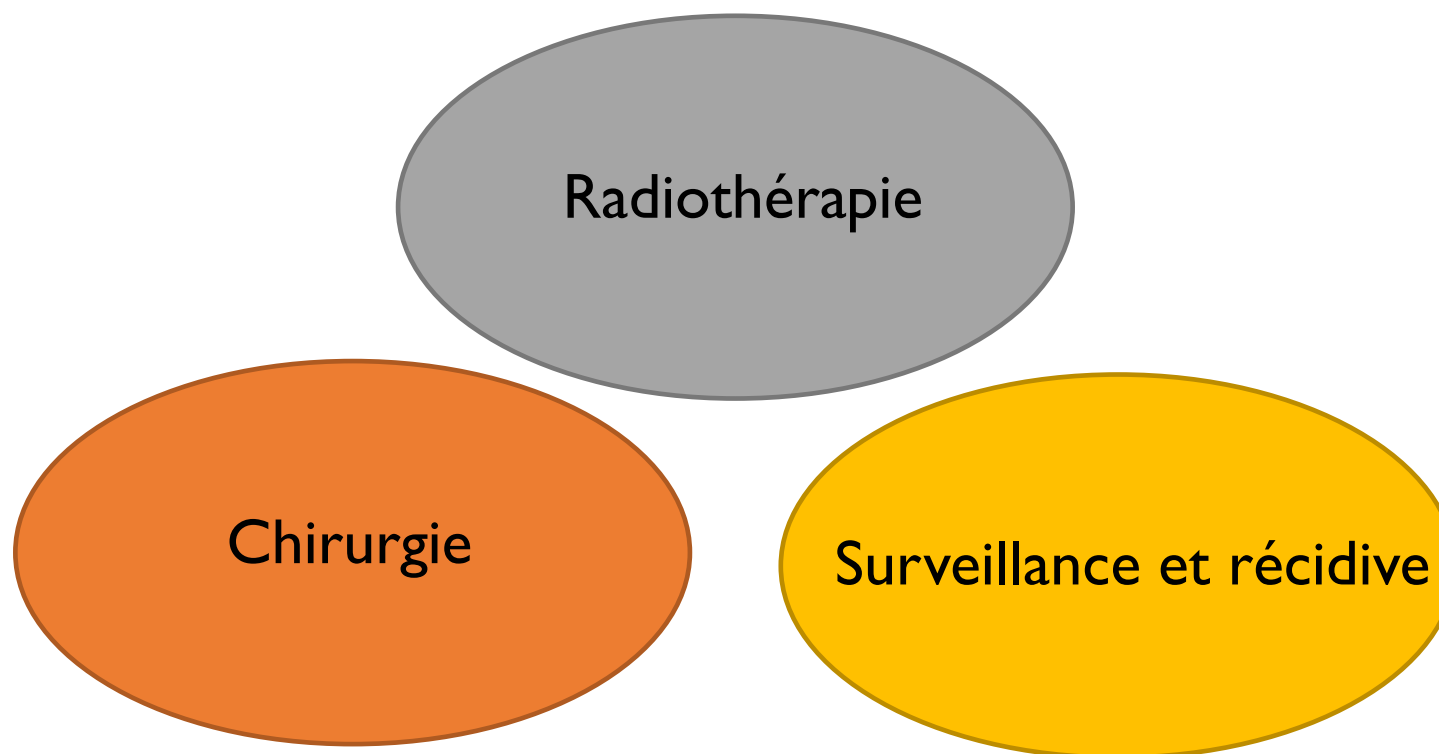
■ Alcool et tabac :

- Courbes d'évolution et d'incidence quasiment strictement superposables à celle des K VADS
- Alcool = facteur de risque indépendant et potentialisant du tabac (solvant) si supérieur ou égal à 30g/j
- 72% attribuables à l'intoxication alcoolo-tabagique
  - 4% alcool seul
  - 33% tabac seul
  - 35% association alcool / tabac



Hashibe M., et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of headand neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol BiomarkersPrev. 2009;

# Impact de la poursuite du tabac sur l'ensemble des dimensions de la prise en charge carcinologique ORL



## MUTATIONS DE P53 ET CARCINOGENÈSE

**p53** : gène suppresseur de tumeur, impliquée dans l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose en cas de stress cellulaire

- carcinogènes du tabac (dont amines) → adduits au niveau de p53 → translocations de nucléotides
- mutations faux sens → mutations inactivatrices de p53

Pfeifer, Gerd P; Denissenko, Mikhail F; Olivier, Magali; Tretyakova, Natalia; Hecht, Stephen S; Hainaut, Pierre (2002). *Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers.*, 21(48), 7435–7451.

## EFFET OXYGÈNE ET RADIOTHÉRAPIE

O<sub>2</sub>+ radicaux libres → lésions indirecte de l'ADN

**Cellules pauvres en O<sub>2</sub> → moins radiosensibles**

Siemann et Al. 1978<sup>1</sup> : comparaison des taux de cellules tumorales de sarcome radiorésistantes entre des souris respirant de l'air et des souris respirant de l'air chargé en CO (pour atteindre 10% d'HbCO sanguin, soit des concentrations similaires à celles d'un gros fumeur) → + de cellules radiorésistantes (x2) dans le groupe de souris avec une concentration d'HbCO sanguin de 10%

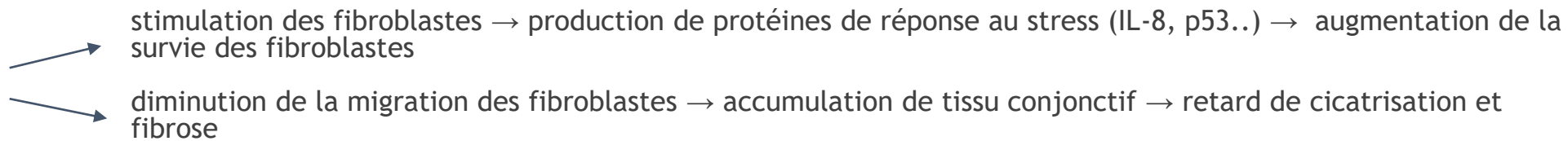
<sup>1</sup> Dietmar W. Siemann; Richard P. Hill; Raymond S. Bush (1978). *Smoking: The influence of carboxyhemoglobin (HbCO) on tumor oxygenation and response to radiation.*, 4(7-8), 657–662.

# ALTÉRATION DE LA MIGRATION DES FIBROBLASTES ET FIBROSE

Wong et Al. 2004 <sup>1</sup> :

<sup>1</sup> Lina S. Wong; Manuela Martins-Green (2004). *Firsthand cigarette smoke alters fibroblast migration and survival: implications for impaired healing.* , 12(4), 471-484.

Fumée de cigarette



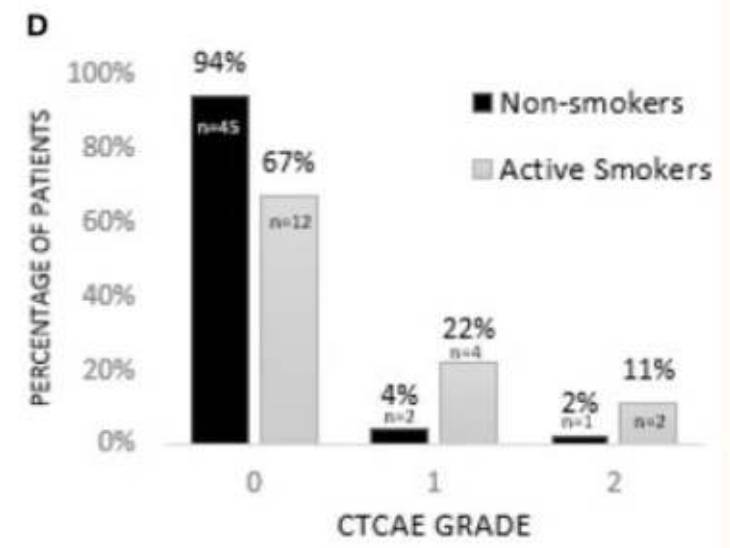
Front Oncol. 2021; 11: 707418. PMID: PMC8415001  
 Published online 2021 Aug 13. doi: 10.3389/fonc.2021.707418. PMID: 34485144

**The Impact of Smoking, Alcohol Use, Recurrent Disease, and Age on the Development of Neck Fibrosis in Head and Neck Cancer Patients Following Radiation Therapy**

Connor L. Pratson,<sup>1</sup> Michael C. Larkins,<sup>1</sup> Brandon H. Karimian,<sup>1</sup> Caitrin M. Curtis,<sup>1</sup> Pamela A. Lopez,<sup>2</sup> Brian N. Beadish,<sup>3</sup> and Andrew W. Ju,<sup>4,\*</sup>

**Table 2**  
Demographics present during treatment contributed to incidence of fibrosis.

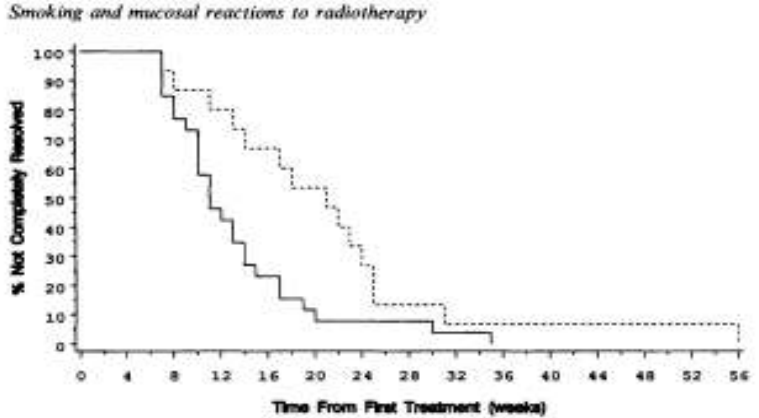
Demographic	Fibrosis	No Fibrosis	Univariate p-value	Logistic Multivariate p-value
Active Smoker	8	15	<0.001*	<0.001*
Nonsmoker	3	64		
Active Drinker	8	15	0.0768	NR
Non-drinker	5	64		
Stage < 4	35	2	0.19	NR
Stage ≥ 4	44	9		
Tumor recurrence	7	22	0.042*	NR
No tumor recurrence	4	57		
Age < 60	11	50	<0.001*	NR
Age > 60	0	29		
Caucasian	2	42	0.06	NR
Non-Caucasian	9	37		
Medicaid/uninsured	6	24	0.21	NR
Other insurance	5	55		



# TABAC ET TOXICITÉS AIGUËS : CANCERS ORL

Risque plus élevé pour les fumeurs

- Mucite (p=0.03) + dermite (tendance) <sup>1</sup>
- Durée de la mucite ( p=0.014) <sup>2</sup>
- Métastases à distance (p<0.01) <sup>3</sup>



<sup>1</sup> Porock, Davina; Nikoletti, Suzanne; Cameron, Fiona (2004). *The Relationship Between Factors That Impair Wound Healing and the Severity of Acute Radiation Skin and Mucosal Toxicities in Head and Neck Cancer. Cancer Nursing, 27(1), 71-78. (cohorte prospective)*  
<sup>2</sup>Rugg, Terence; Saunders, Michele I.; Dische, Stanley (1990). *Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. The British Journal of Radiology, 63(751), 554-556. (rétrospectif)*  
<sup>3</sup> Sean M. McBride; Nawal N. Ali; Danielle N. Margalit; Annie W. Chan (2012). *Active Tobacco Smoking and Distant Metastasis in Patients With Oropharyngeal Cancer. , 84*

## Méta-analyse Smith et Al. 2019 <sup>4</sup>:

Patients continuant à fumer après le diagnostic de cancer ont un risque plus élevé :

- de mortalité globale (RR = 1.85, p < 0.0001)
- de moins bon contrôle locorégional (RR = 2.24, p = 0.0005)
- de toxicités chroniques

<sup>4</sup> Smith, Justin; Nastasi, Domenico; Tso, Reece; Vangaveti, Venkat; Renison, Bronia; Chilkuri, Madhavi (2019). *The effects of continued smoking in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. Radiotherapy and Oncology, 135(), 51-57.*

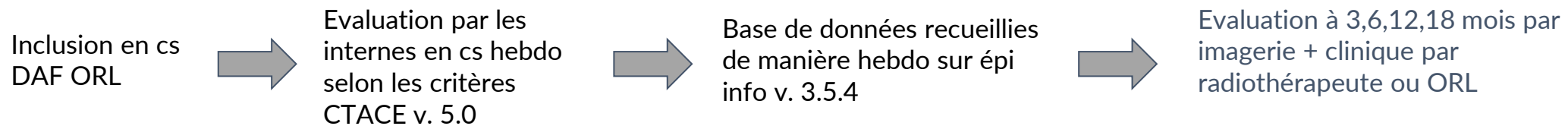
## ETUDE TABAC ET RADIOTHÉRAPIE EN COURS: INSTITUT GODINOT ET CHU REIMS

**Objectif principal :** étudier l'association entre le tabagisme actif et la survenue d'un effet indésirable aigu sévère de la radiothérapie chez les patients traités pour un cancer ORL

**Objectifs secondaires :** étudier l'association entre le tabagisme actif et la survenue d'une dermite, mucite, dysphagie sévère ou agueusie lors de la RT ORL, leur délai d'apparition et leur durée, le contrôle locorégionale et la survie globale à 3, 6, 12, et 18 mois

**Type d'étude :** étude de cohorte, prospective, observationnelle, monocentrique (Institut Jean Godinot - RCP service ORL CHU Reims)

→ Thèse d'exercice de Camille Invernizzi (radiothérapie) sous la direction du Dr Esteban Brenet (ORL)



**Résultats attendus :** + de toxicités aiguës sévères (grades III-IV) dans le groupe fumeurs actifs

Début d'inclusion : février 2021

Fin d'inclusion : novembre 2022

Objectif de patients inclus : 100

→ en novembre 2021 : 47 patients inclus



Peu d'articles qui arrivent à mettre en évidence  
un effet du sevrage sur la stratégie carcinologique en chirurgie

> [Cancer](#). 2020 Jan 1;126(9):1873-1887. doi: 10.1002/cncr.32739. Epub 2020 Feb 7.

**Evaluating the impact of smoking on disease-specific survival outcomes in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer treated with transoral robotic surgery**

Dylan F Roden <sup>1</sup>, Kealan Hobelmann <sup>2</sup>, Swar Vimawala <sup>2</sup>, Tony Richa <sup>2</sup>,  
Christopher E Fundakowski <sup>2</sup>, Richard Goldman <sup>2</sup>, Adam Luginbuhl <sup>2</sup>, Joseph M Curry <sup>2</sup>,  
David M Cognetti <sup>2</sup>

- Survie spécifique
- Récidive locale
- Contrôle loco-régional

Pas de différence avec ou sans un  
sevrage au moment du diagnostic

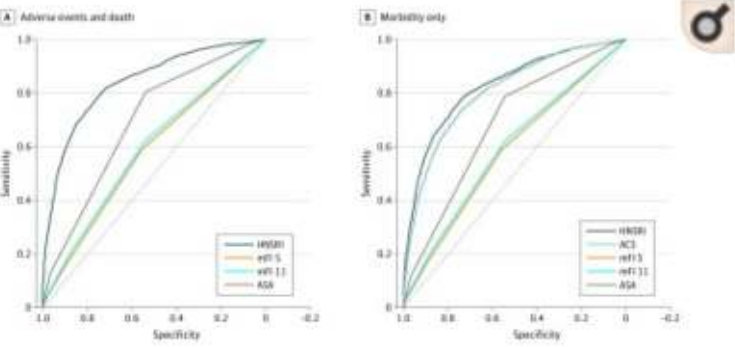
# Impact du sevrage tabagique sur les suites opératoires

[JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.](#) 2019 Apr; 145(4): 345–351.  
Published online 2019 Feb 21. doi: [10.1001/jamaoto.2018.4513](#)

PMCID: PMC6481426  
PMID: [30789650](#)

## Evaluation of a Preoperative Adverse Event Risk Index for Patients Undergoing Head and Neck Cancer Surgery

[Marco Antonio Mascarella](#), MD,<sup>1,2</sup> [Keith Richardson](#), MD, FRCSC,<sup>1</sup> [Alex Mlynarek](#), MD, MSc, FRCSC,<sup>1</sup> [Veronique-Isabelle Forest](#), MD, MSc, FRCSC,<sup>1</sup> [Michael Hier](#), MD, FRCSC,<sup>1</sup> [Nader Sadeghi](#), MD, FRCSC,<sup>1</sup> and [Nancy Mayo](#), BSc, MSc, PhD<sup>1,2,3</sup>



Receiver Operator Characteristic Curves of Different Risk Models for Postoperative Major Adverse Events Within 30 Days of Surgery

Final Model for Predicting Major Adverse Events or Death

Risk Factor	Prevalence (%)	PAF (%)	$\beta$ Coefficient	Odds Ratio (95% CI)	Score <sup>a</sup>
Age, y					
50-59	24.0	3.3	0.129	1.14 (0.88-1.47)	1
60-69	24.3	7.0	0.274	1.31 (1.03-1.69)	3
70-79	15.0	8.0	0.447	1.58 (1.21-2.07)	4
80-89	6.3	3.0	0.396	1.49 (1.05-2.09)	4
$\geq 90$	0.5	0.05	1.146	3.15 (1.14-8.30)	11
Male sex	45.5	12.0	0.265	1.30 (1.10-1.55)	3
Hypertension (with medication)	43.5	12.6	0.285	1.33 (1.12-1.58)	3
Dyspnea	7.3	3.4	0.392	1.48 (1.16-1.88)	4
Long-term steroid use	3.2	1.6	0.410	1.51 (1.08-2.09)	4
Anticoagulation	2.1	1.5	0.827	2.29 (1.57-3.31)	8
Current smoker	2.2	1.5	0.521	1.68 (1.16-2.42)	5
Leukocytosis (WBC $>11.5 \times 10^9/L$ )	8.2	5.0	0.542	1.72 (1.35-2.20)	5
Anemia (HCT $<35\%$ )	10.6	15.1	0.987	2.68 (2.12-3.25)	10
Hypoalbuminemia ( $<3.5$ g/dL)	4.9	3.1	0.507	1.66 (1.33-2.06)	5
Weight loss	2.9	2.9	0.708	2.03 (1.51-2.72)	7
Functional loss <sup>b</sup>	2.0	1.6	0.591	1.81 (1.23-2.63)	6
Surgical time, h					
4-8	21.7	22.9	0.864	2.37 (1.93-2.91)	9
$>8$	11.0	31.7	1.652	5.22 (4.06-6.71)	17
Free-tissue transfer	10.0	9.1	0.696	2.00 (1.59-2.53)	7

Abbreviations: HCT, hematocrit; OR, odds ratio; PAF, population attributable fraction; WBC, white blood cell count.

<sup>a</sup>Score derived from multiplying the  $\beta$  coefficient by 10.  
<sup>b</sup>Functional loss includes dependence on others for activities of daily living or living in a nursing facility prior to surgery.

Impact du sevrage tabagique sur les suites opératoires

*JAMA Facial Plast Surg.* 2019 Jan-Feb; 21(1): 20–26.  
 Published online 2018 Oct 18. doi: [10.1001/jamafacial.2018.1176](https://doi.org/10.1001/jamafacial.2018.1176)

PMCID: PMC6439727  
 PMID: [30347003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347003/)

**Association of Smoking Tobacco With Complications in Head and Neck Microvascular Reconstructive Surgery**

Meghan M. Crippen, MD,<sup>1</sup> Nirali Patel, BA,<sup>1</sup> Andrey Filimonov, PharmD,<sup>1</sup> Jacob S. Brady, MD,<sup>1</sup> Aziz M. Merchant, MD,<sup>2</sup> Soly Baredes, MD,<sup>1,3</sup> and Richard Chan Woo Park, MD<sup>3,1</sup>

**Multivariate Logistic Regression for Postoperative Complications Following Head and Neck Free Flap Surgery**

Complication	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Wound disruption	1.74 (1.17-2.59)	.006
Unplanned reoperation	1.50 (1.15-1.95)	.003
Surgical complication	1.27 (0.98-1.64)	.06

**Determination of the Duration of Preoperative Smoking Cessation to Improve Wound Healing after Head and Neck Surgery** FREE

Michioki Kuri, M.D.; Masashi Nakagawa, M.D.; Hideo Tanaka, M.D.; Seiko Hasuo, R.N.; Yoshihiko Kishi, M.D.  
*Anesthesiology* May 2005, Vol. 102, 892–896.

Tableau 10 Risque de complications liées à la cicatrisation en fonction du délai de sevrage avant l'intervention chirurgicale pour des patients atteints de cancer des VADS, résultats de l'étude de Kuri et al. (2006)

Statut tabagique	OR	IC 95 %
Fumeurs actifs	Réf	
Sevrage 8-21 j. avant opération	0.31	0.08-1.24
Sevrage 22-24 j. avant opération	0.17	0.04-0.75
Sevrage +43 j. avant opération	0.17	0.05-0.60
Non-fumeurs	0.11	0.03-0.51

## Impact du sevrage tabagique sur les récurrences locales

Impact démontré sur l'augmentation des poursuites évolutives et/ou récurrences précoces après traitement par RTCT

Muqueuse irradiée = sensibilité augmentée aux carcinogènes du tabac

Peu de données en post chirurgie

> *BMC Cancer*. 2020 Sep 23;20(1):912. doi: 10.1186/s12885-020-07427-7.

### Tobacco exposure as a major modifier of oncologic outcomes in human papillomavirus (HPV) associated oropharyngeal squamous cell carcinoma

Hesham Elhalawani <sup>1</sup>, Abdallah S R Mohamed <sup>2</sup>, Bahar Elgohari <sup>1</sup>, Timothy A Lin <sup>3</sup>, Andrew G Sikora <sup>2</sup>, Stephen Y Lai <sup>4</sup>, Abdelrahman Abusalf <sup>1</sup>, Jack Phan <sup>1</sup>, William H Morrison <sup>1</sup>, O Brandon Gum <sup>1</sup>, David I Rosenthal <sup>1</sup>, Adam S Garden <sup>1</sup>, Clifton D Fuller <sup>2</sup>, Vlad C Sandulache <sup>9</sup>, <sup>10</sup>, <sup>11</sup>

> *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Jun 29;1945998211024515. doi: 10.1177/01945998211024515. Online ahead of print.

### Impact of Smoking and Primary Tumor Subsite on Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

Rex H Lee <sup>1</sup>, Madeleine Salesky <sup>1</sup>, Tania Benjamin <sup>2</sup>, Ivan H El-Sayed <sup>2</sup>, Jonathan R George <sup>2</sup>, Patrick K Ha <sup>2</sup>, William R Ryan <sup>2</sup>, Chase M Heaton <sup>2</sup>

> *Laryngoscope*. 2016 Dec;126(12):2733-2738. doi: 10.1002/lary.26083. Epub 2016 Jun 27.

### Smoking cessation is associated with improved survival in oropharynx cancer treated by chemoradiation

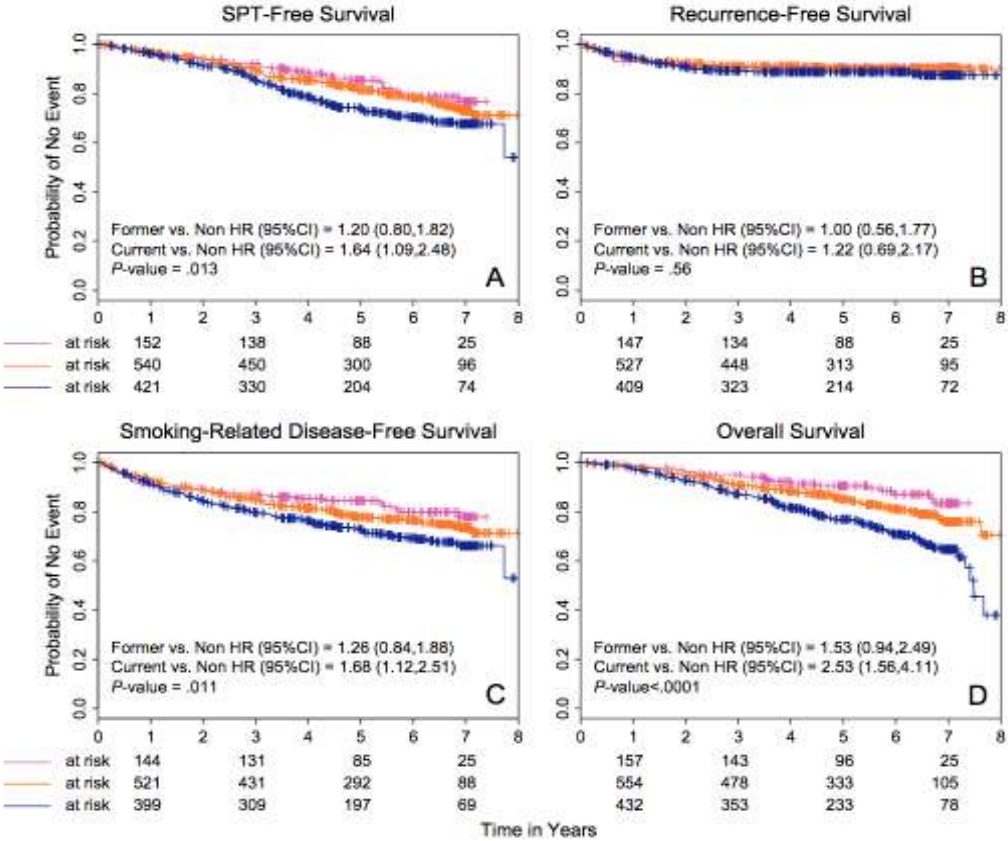
Alexis J Platek <sup>1</sup>, Vijayvel Jayaprakash <sup>2</sup>, Mhai Merzianu <sup>3</sup>, Mary E Platek <sup>2</sup>, David M Cohen <sup>2</sup>, Wesley L Hicks Jr <sup>2</sup>, Sathya P Marimuthu <sup>2</sup>, Timothy B Winslow <sup>1</sup>, Vishal Gupta <sup>2</sup>, Hassan Anshad <sup>2</sup>, Mori A Kurakose <sup>2</sup>, Shiva Dibaj <sup>4</sup>, James R Marshall <sup>5</sup>, Mary E Reid <sup>6</sup>, Gisham W Warren <sup>7</sup>, Anurag K Singh <sup>8</sup>

## Impact du sevrage tabagique sur les secondes localisations

Cancer métachrone = 1<sup>ère</sup> cause de mortalité après prise en charge d'un cancer des VADS

Poursuite du tabac après le diagnostic : Augmentation du risque de cancer métachrone

Augmentation de la mortalité en lien avec cancer métachrone



Clinical Trial > J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 5;98(7):441-50. doi: 10.1093/jnci/djj091.

### Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients

Fadlo R Khuri <sup>1</sup>, J Jack Lee, Scott M Lippman, Edward S Kim, Jay S Cooper, Steven E Benner, Rodger Winn, Thomas F Pajak, Brendell Williams, George Shenouda, Ian Hodson, Karen Fu, Dong M Shin, Everett E Vokes, Lei Feng, Helmuth Goepfert, Waun Ki Hong

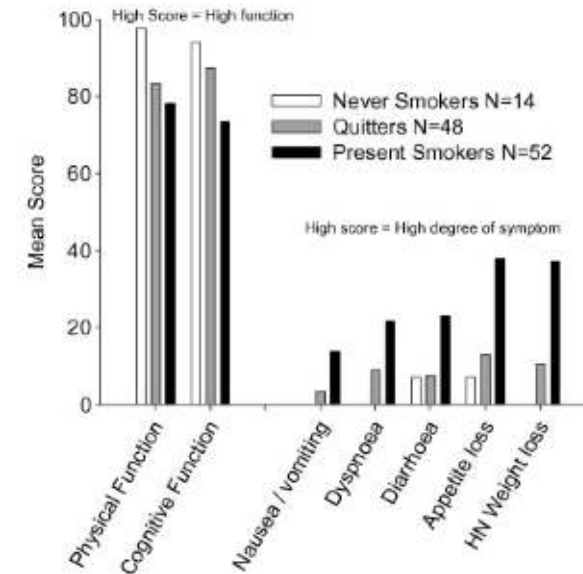
Fig. 3. Kaplan-Meier curves for overall survival by smoking status. A) Second primary tumor (SPT)-free survival. B) Recurrence-free survival. C) Smoking-associated disease-free survival. D) Overall survival. Hazard ratios (HR) of former- and current-smoker groups versus never-smoker group with 95% confidence intervals (CI) and P values from log-rank test are shown. Number of patients at risk for each group at years 1, 3, 5, and 7 are listed at the bottom of the plots. Magenta line represents never smokers; orange line represents former smokers; and blue line represents current smokers.

## Impact du sevrage tabagique sur la qualité de vie après traitement

Littérature assez riche : amélioration de plusieurs dimensions de la qualité de vie

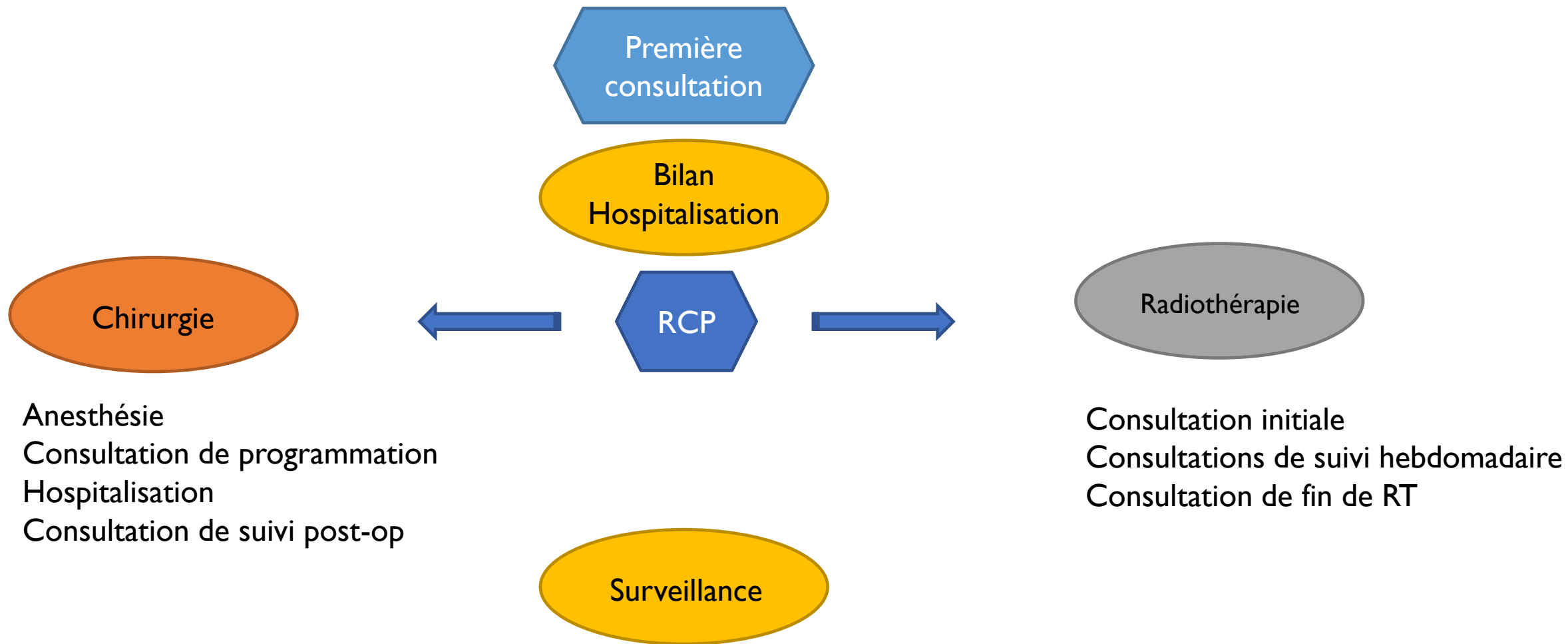
- Dépression
- Fonctionnement physique
- Santé générale
- Santé émotionnelle
- Fonctionnement social
- Cognitif
- Symptômes ORL : dyspnée, dysphagie, dysphonie...

Scores de qualité de vie et de symptômes présentés en fonction du statut tabagique des patients dans l'étude de Jensen et al. (2007)



Seuls les items pour lesquels la différence entre les groupes est statistiquement significative sont présentés  $p < 0.005$ , Kruskal-Wallis test.

# Conclusion pratique dans notre service : évaluation à chaque étape du parcours patient



Anesthésie  
Consultation de programmation  
Hospitalisation  
Consultation de suivi post-op

Consultation initiale  
Consultations de suivi hebdomadaire  
Consultation de fin de RT

Réévaluation à chaque consultation  
TDM cervico-thoracique annuel en cas de poursuite du tabac : seconde localisation?



MERCI DE VOTRE ATTENTION

[mlabrousse@chu-reims.fr](mailto:mlabrousse@chu-reims.fr)  
[ebrenet@chu-reims.fr](mailto:ebrenet@chu-reims.fr)

@S\_F\_C\_C\_F

