



**HAL**  
open science

## Chimioradiothérapie concomitante des cancers des voies aérodigestives supérieures. Faut-il revoir les contraintes de dose dans les organes à risque ?

M. Lapeyre, J. Biau, J. Miroir, J. Moreau, B. Gleyzolle, L. Brun, S. Racadot, P. Graff-Cailleaud

### ► To cite this version:

M. Lapeyre, J. Biau, J. Miroir, J. Moreau, B. Gleyzolle, et al.. Chimioradiothérapie concomitante des cancers des voies aérodigestives supérieures. Faut-il revoir les contraintes de dose dans les organes à risque ?. *Cancer/Radiothérapie*, 2020, 24 (6-7), pp.586-593. 10.1016/j.canrad.2020.07.004 . hal-03052645

**HAL Id: hal-03052645**

**<https://hal.science/hal-03052645v1>**

Submitted on 21 Sep 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Chimioradiothérapie concomitante des cancers des voies aérodigestives supérieures. Faut-il revoir les contraintes de dose dans les organes à risque ?

Concurrent chemoradiotherapy for head neck cancers. Should organs at risk dose constraints be revisited?

M. Lapeyre<sup>a</sup>, J. Biau<sup>a</sup>, J. Miroir<sup>a</sup>, J. Moreau<sup>a</sup>, B. Gleyzolle<sup>a</sup>, L. Brun<sup>a</sup>, S. Racadot<sup>b</sup>, P. Graff-Cailleaud<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Département de Radiothérapie, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, BP 5026, 63011 Clermont Ferrand Cedex 1, France,

<sup>b</sup> : Département de Radiothérapie, Centre Léon Bérard, 28 Rue Laennec - 69008 Lyon, France

<sup>c</sup> : Département de Radiothérapie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, 1 Avenue Irene Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France

Correspondance : Michel Lapeyre,

Département de Radiothérapie, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, BP 5026, 63011 Clermont Ferrand Cedex 1, France,

E.mail : **[michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr](mailto:michel.lapeyre@clermont.unicancer.fr)**,

Téléphone : 04 73 27 81 42, Fax : 04 73 27 81 25

Conflits d'intérêt : aucun

Présenté au 31<sup>ème</sup> Congrès de la SFRO, Paris, 8 octobre 2020

Titre courant : Dose aux OARs / radiochimiothérapie VADS

## Résumé

La chimioradiothérapie concomitante améliore le taux de contrôle des cancers localement évolués des voies aérodigestives supérieures et la chimiothérapie de référence est actuellement le cisplatine. Ces résultats sont obtenus au prix d'une majoration des toxicités. Pour limiter les risques de toxicité, des contraintes de doses dans les organes à risque (OARs) ont été établies initialement pour la radiothérapie bidimensionnelle, puis affinées pour la radiothérapie tridimensionnelle et l'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Pour la toxicité aiguë de grade  $\geq 3$ , les données de la littérature confirment que la chimioradiothérapie concomitante augmente significativement les risques de mucite et de dysphagie. Des contraintes appliquées sur un volume muqueux hors volume cible prévisionnel (PTV), les muscles constricteurs du pharynx et le larynx limitent cet impact négatif. Pour la toxicité tardive, la chimioradiothérapie concomitante aggrave significativement les risques de fibrose cervicale postopératoire et de perte d'audition. Pour d'autres organes à risque, il semble que la chimiothérapie concomitante potentialise les effets tardifs de la radiothérapie, même si les résultats sont moins marquants (plexus brachial, mandibule, muscles constricteurs du pharynx, glande parotide). L'impact clinique pourrait être lié à un effet différentiel plus marqué pour des doses inférieures aux contraintes habituelles et celui-ci s'effacerait lorsque ces seuils seraient dépassés comme cela semble être le cas pour les glandes parotides. En attendant d'avoir des données plus robustes, il paraît souhaitable d'appliquer le principe de délivrer la dose la plus faible possible dans les organes à risque.

Mots clés : cancers des VADS, organes à risque, dose, radiothérapie, chimiothérapie

## Summary

Concurrent chemoradiotherapy (CCR) improves the outcome of locally advanced head and neck cancers and the current reference chemotherapy is cisplatin. These results are obtained at the cost of increased toxicities. To limit the risk of toxicity, organ at risk (OARs) dose constraints have been established starting with 2D radiotherapy, then 3D radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Regarding grade  $\geq 3$  acute toxicities, the scientific literature attests that CCR significantly increases risks of mucositis and dysphagia. Constraints applied to the oral mucosa volume excluding the PTV, the pharyngeal constrictor muscles and the larynx limit this adverse impact. Regarding late toxicities, CCR increases significantly the risk of postoperative neck fibrosis and hearing loss. However, for some OARs, concurrent chemotherapy appears to increase late radiation induced effect, even though the results are less marked (brachial plexus, mandible, pharyngeal constrictor muscles, parotid gland). This additional adverse impact of concomitant chemotherapy may be notable only when OARs receive less than their usual dose thresholds and this would be vanished when those thresholds are exceeded as seems to be the situation for the parotid glands. Until the availability of more robust data, it seems appropriate to apply the principle of delivering dose to OARs as low as reasonably achievable.

Key words : Head and neck cancer, organs at risk, dose, radiotherapy, chemotherapy

## 1 Introduction

La chimioradiothérapie concomitante (RCTC) est le traitement standard des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (VADS) localement évolués pour les patients de moins de 70 ans avec un bénéfice absolu en taux de survie globale de 6,5 % à cinq ans [1]. La chimiothérapie de référence est actuellement le cisplatine à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> les semaines 1, 4 et 7 [2] excepté pour les cancers du nasopharynx où le cisplatine peut être hebdomadaire à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup> [3]. La chimior**radio**thérapie concomitante donne des résultats supérieurs à la radiothérapie associée au cetuximab [4,5]. L'ajout d'une chimiothérapie d'induction n'a pas montré de supériorité [6]. La chimior**radio**thérapie concomitante est également le traitement standard en post-opératoire chez les patients à haut risque de récurrence (tranches de section atteintes, adénopathie avec rupture capsulaire) [7] avec un bénéfice absolu en taux de survie globale de 7,9 % à cinq ans [8].

Cependant le bénéfice obtenu de la chimior**radio**thérapie concomitante s'associe à une toxicité importante avec un taux cumulatif d'environ 40 à 43 % de complications sévères  $\geq$  grade 3 à partir de 36 mois [9,10]. Compte tenu de cette toxicité, l'objectif de ce travail a été de déterminer à partir des données de la littérature, s'il était nécessaire de modifier les contraintes de doses dans les organes à risques (OAR), en cas de chimior**radio**thérapie concomitante par rapport aux recommandations établies pour la radiothérapie exclusive (RT).

## 2 Toxicité de l'association chimioradiothérapie concomitante

Dans une analyse comportant 6180 patients à partir de 33 études avec traitement par irradiation tridimensionnelle, Trotti et al. ont rapporté pour les tumeurs en place, un taux de mucite aiguë de grade  $\geq 3$  de 34% par radiothérapie exclusive et 43% par chimior**radio**thérapie concomitante et la nécessité de mise en place d'une sonde d'alimentation chez 10% des patients avec la radiothérapie exclusive contre 18 % avec la chimiothérapie

concomitante [11]. Dans une méta-analyse comportant 16 études et comparant les effets de la chimioradiothérapie concomitante à la radiothérapie exclusive dans les cancers du cavum, Wang et al. [12] retrouvaient une toxicité plus importante de grade 3/4 pour la chimioradiothérapie concomitante concernant la leucopénie (RR [*Relative Risk*] = 3,97 ; IC95% [intervalle de confiance à 95 %] : 2,49-6,32), la dysphagie (RR = 8,4 ; IC95% : ; 2,80-25,17) et la mucite (RR = 1,48 ; IC95% : 1,22–1,79). Dans une série de 129 patients pris en charge par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI ou IMRT) pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx, Sanguineti et al.[13] retrouvaient la chimioradiothérapie concomitante comme facteur de risque indépendant de mucite aiguë de grade  $\geq 3$  en analyse multifactorielle (OR [*Odds Ratio*] = 4,12, IC95% : 1,6-10,2,  $p = 0,002$ ). Concernant la toxicité tardive, sur une série de 265 patients tpris en charge par RCMI pour un cancer des voies aérodigestives supérieures avec un recul de plus de trois ans, Baudalet et al. [14] rapportaient des taux de dysphagie tardive de grade 2/3 à 5 ans de 6.5 %, de xérostomie tardive de 23 % et de fibrose cervicale de 18,4 %. En analyse multifactorielle, la chimiothérapie n'avait pas impact pour les trois types de complications. Huang et al. [15], dans une population de 242 patients atteintes d'un cancer du cavum pris en charge par RCMI (100 patients) ou par radiothérapie tridimensionnelle (142 patients) et ayant une survie de plus de 5 ans, retrouvaient en analyse multifactorielle que la chimiothérapie concomitante n'avait pas d'impact en terme de qualité de vie ou de toxicité (fibrose, xérostomie, trouble auditif, neuropathie). Seule la technique de RCMI avait un impact sur ces critères par rapport à celle de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ( $p < 0,001$ ).

Cependant, même s'il ne semble pas y avoir de différence nette en terme de toxicité tardive, celle-ci reste importante. Machtay et al. [9] ont rapporté l'analyse de la toxicité tardive dans trois études du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (91-11, 97-03 et 99-14) comportant 230 patients pris en charge par chimioradiothérapie concomitante. Ils ont

retrouvé un taux cumulatif de toxicité tardive sévère  $\geq$  grade 3 (sonde alimentaire, trachéostomie, fibrose, etc) allant jusqu'à 43% avec un plateau à partir de 36 mois.

En situation postopératoire dans les deux études de phase III [10,16] ayant validé la chimioradiothérapie concomitante postopératoire, le taux de toxicité aiguë de grade  $\geq$  3 passait de 21-34 % avec la radiothérapie exclusive à 41-77 % ( $p \leq 0,001$ ) avec la chimioradiothérapie concomitante avec cisplatine. Il s'agissait principalement de toxicité hématologique, rénale, muqueuse, fonctionnelle et de fibrose. Pour la toxicité tardive, il ne semblait pas y avoir de différence (à 5 ans, 20,5 % contre 24,9 % ;  $p = 0,34$ ) [17], excepté pour la fibrose tardive où la toxicité de grade  $\geq$  3 semblait être plus importante en cas de chimioradiothérapie concomitante (10 % contre 5 %)[10]. Le taux cumulatif de toxicité tardive restait cependant élevé avec un taux de grade  $\geq$  3 estimé à 40 % avec un plateau vers 3-4 ans [10].

Les modalités d'administration de la chimiothérapie concomitante ont été étudiées par Rades et al. [18] dans une série 311 patients traités selon quatre types de protocoles de chimiothérapie concomitante : cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, trois cures (74 patients, groupe A) ; 5-fluoro-uracile 1 g/m<sup>2</sup> j1-j5 et cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup> j1-j5, deux cures (49 patients, groupe B) ; 5-fluoro-uracile 600 mg/m<sup>2</sup> j1-j5 et cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup>, deux cures (102 patients, groupe C) ; cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup> j1-j5, deux cures (86 patients, groupe D). L'incidence des mucites aiguës de grade  $\geq$  3 était de 41 % dans le groupe A, 57 % dans le groupe B, 44 % dans le groupe C et 44 % dans le groupe D ( $p = 0,60$ ). Le taux d'épidermite de grade  $\geq$  3 était de 23 % dans le groupe A, 43 % dans le groupe B, 16 % dans le groupe C et 21 % dans le groupe D ( $p = 0,013$ ). La toxicité tardive de grade  $\geq$  3 comme la xérostomie ( $p = 0,55$ ), la fibrose cervicale ( $p = 0,09$ ), la toxicité cutanée ( $p = 0,97$ ) et le lymphœdème cervical n'était pas différente entre les quatre groupes ( $p = 0,91$ ).

### 3 Doses dans les organes à risque et chimiothérapie concomitante

#### 3.1 Muqueuse

Dans une série de 129 patients pris en charge par RCMI pour un carcinome épidermoïde de l'oropharynx, Sanguinetti et al. [13] ont rapporté que la chimioradiothérapie concomitante entraînait un risque de toxicité muqueuse aiguë de grade 3 multiplié par un facteur 4 par rapport à la radiothérapie exclusive (OR = 4,12 ; IC95% : 1,6-10,2 ;  $p = 0,002$ ). Dans cette série, il était défini un volume « muqueuse orale » (VM). Il s'agissait d'un volume défini arbitrairement comportant la cavité orale, l'oropharynx et l'hypopharynx. La limite supérieure était le palais dur et la limite inférieure le cartilage cricoïde [19]. Il était demandé au système de planimétrie que ce volume reçoive la dose la plus faible possible en dehors du PTV avec un objectif de moins de 30 Gy. Les indicateurs discriminants pour l'apparition d'une mucite aiguë de grade  $\geq 3$  était le VM recevant  $\geq 10,1$  Gy/semaine (V10,1) (Vx : volume recevant x Gy) (OR : 1,047 ; IC95% : 1,025-1,070;  $p < 0,001$ ) et une dose reçue par  $\geq 21$  cc du VM (D21) (Dx Dose dans le volume x) (OR : 1,016; IC95% : 1,009-1,023,  $p < 0,001$ ). Le risque de toxicité de grade  $\geq 3$  apparaissait à partir de D21  $\geq 8$  Gy/semaine (proche de 10 %). Les auteurs constataient que la majoration de la toxicité de grade  $\geq 3$  induite par la chimioradiothérapie concomitante correspondait, par rapport à la radiothérapie exclusive, à une augmentation de D21 de 6,2 Gy sur sept semaines (+88,4 cGy par semaine) et de V10,1 de 28,5 à 34,6 cc soit +6,1 cc [13].

Ce volume de muqueuse irradiée (VM) est également pronostique de dysphagie aiguë et tardive. Dans la série de Sanguinetti et al. [20] sur 129 patients pris en charge par RCMI pour des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, la dose délivrée dans la VM était pronostique de dysphagie aiguë de grade  $\geq 3$  (critère d'évaluation par la mise en place d'une sonde nasogastrique). Celle-ci était plus élevée si V9,5–V10 Gy/semaine du VM était de plus de 50-60 cc. Le V9,5 Gy/semaine était corrélé avec la dose moyenne dans les muscles constricteurs

du pharynx (Spearman test:  $r = 0,86$  ;  $p < 0,0001$ ). Ils retrouvaient que pour le risque de dysphagie tardive  $\geq 3$ , le V9,5 Gy/semaine du VM avait un seuil significatif à 105 cc (OR : 11,6 ; IC95% 1,25–107,  $p = 0,03$ ) et qu'aucun patient n'avait recours à la sonde si le V9,5 Gy/semaine était de moins de 64 cc [20].

La surtoxicité aiguë muqueuse liée à la chimiothérapie concomitante peut être également approchée selon le modèle linéaire-quadratique à partir des études de modification de fractionnement [21,22]. Dans chaque étude de phase III évaluant la modification de fractionnement, la dose biologique efficace pour la toxicité aiguë muqueuse (mBED) peut être calculée en utilisant l'équation suivante:

$$mBED = Dx \left[ 1 + \frac{d}{\alpha} \right] - \left( \frac{0.693}{\alpha} \right) \times \left( \frac{t - Tk}{T_{pot}} \right)$$

(D est la dose totale (Gy), d est la dose par fraction (Gy),  $\alpha$  ( $Gy^{-1}$ ) et  $\beta$  ( $Gy^{-2}$ ) sont les constantes linéaires et quadratiques dans le modèle linéaire-quadratique ( $\alpha/\beta = 10$  Gy,  $\alpha = 0,3$  à  $0,35$   $Gy^{-1}$ ), t est le temps total de traitement (jours), Tk est temps d'apparition de la repopulation cellulaire muqueuse, estimé à 7 jours et Tpot est le temps de doublement potentiel, estimé à 2,5 jours).

Un facteur « Sm » est défini à partir des études de modification de fractionnement. Il correspond au rapport de l'accroissement de toxicité aiguë muqueuse grade  $\geq 3$  sur le pourcentage d'augmentation de la mBED<sub>10</sub>. L'équation est la suivante :

$$Sm = (Taux ToxG \geq 3 expF - Taux ToxG \geq 3 convF) / \left[ \frac{mBED.expF - mBED.convF}{mBEDConvF} \right]$$

(expF : bras expérimental avec modification de fractionnement ; convF : bras conventionnel avec fractionnement standard).

A partir du facteur « Sm » et des taux de toxicité dans les études de phase III comparant une chimioradiothérapie concomitante à une radiothérapie exclusive, il est possible d'approcher l'accroissement de BED<sub>10</sub> dû à la chimiothérapie concomitante. Enfin, le calcul

de la dose supplémentaire à 2 Gy par fraction (d) qu'il faudrait obtenir en RT pour obtenir le même taux de mucite  $\geq G3$  est donné par l'équation suivante :

$$EQD_d = BED / \left[ 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right]$$

Par exemple, pour l'étude du RTOG (90-03) comparant un fractionnement classique à un hyperfractionnement, le taux de mucite  $\geq G3$  était de 42 % en hyperfractionnement et 25 % en fractionnement classique. La  $mBED_{10}$  calculée était de 60,5 Gy en hyperfractionnement et 52,3 Gy en fractionnement classique. Le facteur  $Sm$  obtenu était de 1,1. Lee et al. [21] à partir des données de plusieurs études de phase III sur des modifications de fractionnement et d'étalement, ont obtenu des valeurs de «  $Sm$  » de 0,5 à 7. A partir de résultats de toxicité muqueuse de grade  $\geq 3$  liée à la chimio**radio**thérapie concomitante dans 14 études randomisées et en utilisant un facteur  $Sm = 1$ , les auteurs ont calculé la contribution sur la  $mBED_{10}$  moyenne attribuable à la chimiothérapie[21]. Elle était de 8,3  $Gy_{10}$  ce qui correspondait à une  $EQD_2$  (dose équivalente délivrée par fractions de 3 Gy) de 6,9  $Gy_{10}$ .

Selon la même méthodologie en prenant d'autres études de phase III, Hartley et al. retrouvaient une valeur de  $Sm$  de 1,36 (IC95% : 1,18–1,54). En appliquant cette valeur sur sept études de phase III avec radiochimiothérapie, ils retrouvaient une valeur additionnelle moyen de  $mBED_{10}$  de 6,42  $Gy_{10}$  (IC95% ; 3,19–9,66) ce qui correspondait à une  $EQD_2$  de 5,35  $Gy_{10}$ [23]. Dans une autre étude comportant six études randomisées avec 4397 patients, Hartley et al. retrouvaient un  $Sm$  moyen de 1,4. En appliquant ce facteur  $Sm$  moyen dans 7 études randomisées comparant une chimio**radio**thérapie concomitante à une radiothérapie exclusive sur 2010 patients, la contribution de la chimiothérapie sur l'augmentation du  $mBED_{10}$  moyen était estimée à 6,4  $Gy_{10}$  (IC95% : 2,4–10,5) soit une  $EQD_2$  à 5,33  $Gy_{10}$  [24].

A partir de ces données, on peut estimer que la contribution de la chimiothérapie concomitante sur la surtoxicité muqueuse de grade  $\geq 3$  par rapport à une radiothérapie seule

correspond à une augmentation de BED<sub>10</sub> de + 6,4-8,3 Gy<sub>10</sub> soit une augmentation d'EQD2 de + 5,33-6,9 Gy<sub>10</sub>.

### 3.2 Muscles constricteurs du pharynx

Le taux de dysphagie aiguë et tardive sévère peut atteindre respectivement 38 % et 14 % par RT dans les études du DAHANCA (*Danish Head and Neck Cancer Group*) [25,26]. Outre les facteurs de risque retrouvés (site tumoral, stade, âge, xérostomie) [25,26], le risque de dysphagie est lié principalement à la dose moyenne dans les muscles constricteurs du pharynx. Pour le risque de dysphagie tardive, Graff et al. [27] à partir des données de la littérature émettaient des recommandations dosimétriques pour réduire ce risque. Il semblait nécessaire de maintenir la dose moyenne aux muscles constricteurs du pharynx  $\leq 50-55$  Gy et la dose moyenne au larynx sus-glottique  $\leq 45$  Gy. Les doses reçues par le plancher buccal (muscles mylohyoïdien et génohyoïdiens) et la bouche œsophagienne semblaient également prédictives de dysphagie, signant la complexité anatomique impliquée dans le processus de déglutition.

Hutchison et al. [28], dans une analyse de littérature sur neuf études publiées de 2007 à 2017 et ayant des données sur la dysphagie tardive de grade  $\geq 3$  avec des contraintes de doses dans les organes à risque, montraient que le temps d'utilisation de la sonde d'alimentation était plus court lorsque la dose moyenne dans le larynx était de moins de 50 Gy et celle dans les muscles constricteurs du pharynx de moins de 60 Gy. Caudell et al [29], dans une série de 83 patients (70 avec chimioradiothérapie concomitante), retrouvaient uniquement comme facteur clinique prédictif de dysphagie tardive à un an (sténose pharyngée, trouble de déglutition et sonde alimentaire), la taille tumorale, l'intoxication tabagique et la dysphagie préexistante au traitement. La chimioradiothérapie concomitante ne semblait pas avoir d'impact ( $p=0,28$ ). Jiang et al.[30] dans une analyse de la littérature comportant 20 études publiées de 1998 à

2013 et 3999 patients, retrouvaient comme facteurs de risque de dysphagie tardive, un niveau d'évidence fort quant à la valeur prédictive de la chimioradiothérapie concomitante et du site hypopharyngé. Les autres sites, les stades avancés et les doses moyennes aux muscles constricteurs et au larynx étaient considérés comme ayant un niveau d'évidence modéré. Wopken et al. [31] dans une revue de littérature sur 14 études retrouvaient comme facteurs prédictifs de dépendance à la sonde alimentaire après six mois en analyse multifactorielle, la dose moyenne dans les muscles constricteurs du pharynx mais également la dose moyennedasn le larynx et la glande parotide controlatérale, une tumeur évoluée, la perte de poids (avant et pendant le traitement) et la chimioradiothérapie concomitante.

### 3.3 Larynx

Pour les tumeurs du pharyngolarynx, la chimioradiothérapie concomitante améliore le taux de contrôle local mais au prix d'une toxicité tardive plus importante en rapport avec la dose élevée au volume tumoral [32]. Cependant lorsque le larynx est sain, il y a peu de données publiées. Pour limiter la toxicité laryngée (œdème, dysphonie, nécrose), Rancati et al. [33,34] dans le groupe « *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* » (QUANTEC) à partir des données de littérature proposaient de limiter la dose moyenne dans le larynx sain à 40-45 Gy et de limiter la dose maximale à moins de 63-66 Gy.

Caglar et al. [35], dans une série de 96 patients tpris en charge par RCMi (28 avec chimiothérapie d'induction et concomitante, 59 avec chimiothérapie concomitante et 9 avec radiothérapie exclusive) ont retrouvé 32 % de fausses routes et 37 % de sténoses. La dose moyenne aux larynx de moins de 48 Gy était pronostiquz des fausses routes ( $p = 0,003$ ). Sanguineti et al. [36], sur 66 patients irradiés (12 patients avec chimiothérapie) pour un cancer des voies aérodigestives supérieures avec larynx sain, retrouvaient en analyse multivfactorielle que la dose moyenne au larynx était un facteur de risque d'œdème laryngé de grade  $\geq 2$  (HR : 1,11; IC95% : 1,06 –1,15;  $p < 0,001$ ). Une dose moyenne  $\leq 43,5$  Gy (à

2 Gy/fraction,  $\alpha/\beta = 3$  Gy) permettait de réduire le risque. Le V50 était également retrouvé comme facteur pronostique (HR : 1,03 ; IC95% : 1,02-1,04,  $p < 0,001$ ). Un V50  $< 27$  % réduisait le risque d'œdème laryngé. Pour chaque pourcentage de volume laryngé qui recevait 50 Gy, il y avait une augmentation de 3 % du risque d'œdème laryngé de grade  $\geq 2$  ( $p < 0,001$ ). La chimiothérapie n'était pas retrouvée pronostique (OR : 1,69 ; IC95% : 0,76–3,77,  $p = 0,19$ ). Wopken et al. [31], dans une revue de littérature sur 14 études retrouvaient comme facteurs pronostiques de dépendance à la sonde alimentaire après 6 mois en analyse multivariée, la dose moyenne au larynx.

### 3.4 Glandes salivaires

Un consensus s'est dégagé pour réduire le risque de xérostomie tardive en appliquant une contrainte de dose moyenne à la glande parotide de moins de 26-30 Gy comme critère de planification. Il a été démontré également que la fonction des glandes sous-mandibulaires dépendait de la dose moyenne avec une récupération si une dose moyenne de moins de 39 Gy était appliquée. Cependant pour respecter cette contrainte à la glande sous-mandibulaire, il fallait prendre en compte le risque potentiel de récurrence des tumeurs au niveau local et régional en raison de sa proximité avec la base de la langue, l'amygdale et les ganglions lymphatiques de niveau IIa [37,38]. Ces contraintes de doses ont été établies le plus souvent sur des séries de patients traités avec et sans chimiothérapie. Lorsque la chimiothérapie concomitante était regardée, elle n'était pas retrouvée comme facteur pronostique pour certains auteurs (38,39).

Hey et al. [41], sur 97 patients, retrouvaient que l'utilisation de la chimioradiothérapie concomitante avec cisplatine tendait à provoquer une probabilité plus élevée de lésions des glandes parotides. Les débits salivaires relatifs des patients étaient diminués significativement pendant l'irradiation et à distance ( $p < 0,001$ ). Quatre semaines après le traitement, le coefficient de corrélation s'élevait à -0,67 pour les patients ayant eu une radiothérapie

exclusive contre -0,46 pour les patients ayant eu une chimioradiothérapie concomitante, et après six mois de traitement, à -0,65 pour la radiothérapie exclusive et -0,72 pour la chimioradiothérapie concomitante. Il y avait une corrélation entre la dose moyenne (Dmoy) délivrée aux glandes parotides et le débit salivaire relatif. La dose de tolérance responsable de 50 % d'effets TD50 dans les glandes parotides était au moins 7 à 8 Gy plus faible pour les patients pris en charge par chimioradiothérapie concomitante avec cisplatine que par radiothérapie exclusive. Miah et al. [42] ont comparé l'incidence de la xérostomie grade  $\geq 2$  chez 96 patients traités en RCMI seule ou avec cisplatine. En fin d'irradiation, la xérostomie aiguë était de 64,7 % en radiothérapie exclusive contre 60,3% en chimioradiothérapie concomitante ( $p = 0,83$ ). La xérostomie tardive était de 43 % en radiothérapie exclusive contre 34 % en chimioradiothérapie concomitante ( $p = 0,51$ ). L'absence de récupération du flux salivaire à 1 an était de 64 % en radiothérapie exclusive contre 50 % en chimioradiothérapie concomitante ( $p = 0,15$ ). Cependant, jusqu'à une dose moyenne de 28 Gy, la xérostomie grade  $\geq 2$  à un an était plus importante en chimioradiothérapie concomitante. Cet effet semblait disparaître au-delà de 28 Gy en raison de l'impossibilité de récupération du flux salivaire.

### 3.5 Mandibule

L'incidence de l'ostéoradionécrose varie de 5 à 10 % avec une médiane de survenue de 1 à 2 ans. Les principaux facteurs de risque connus sont le site primitif et son extension, le statut dentaire, les méthodes thérapeutiques, la dose de radiothérapie, le volume mandibulaire irradié, le fractionnement et les avulsions dentaires [43]. Dans une revue de littérature de 43 études publiées entre 1990 et 2008, Peterson et al.[44] retrouvaient une prévalence d'ostéoradionécrose mandibulaire chez les patients pris en charge par radiothérapie classique de 7,4 %, par RCMI de 5,2 %, par chimioradiothérapie concomitante de 6,8 % et par

curiethérapie de 5,3 %. La chimiothérapie ne semblait pas être un facteur de risque d'ostéoradionécrose mandibulaire [45–47].

Owosho et al.[48] rapportaient dans une série de 1023 patients pris en charge par RCMI pour un cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx (sans précision sur la chimiothérapie), 44 patients (4,3 %) avec ostéoradionécrose pendant une période de suivi médian de 52,5 mois. En analyse multifactorielle, les facteurs pronostiques étaient la consommation d'alcool (OR : 3,22 ; IC95% : 1,47-7,07 ;  $p = 0,004$ ) et la dose moyenne dans la zone d'ostéoradionécrose (OR : 1,07 . IC95% : 1,01-1,13 ;  $p = 0,026$ ). La dose moyenne calculée dans la région d'ostéoradionécrose de la mandibule variait de 28,2 à 74,6 Gy (moyenne : 57,4 Gy). La dose maximale délivrée au site d'ostéoradionécrose était >60 Gy chez 96 % des patients (44/46). En moyenne, il y avait une augmentation de 7 % du risque de voir se développer une ostéoradionécrose pour une augmentation de 1 Gy de dose moyenne. Dans une série de 198 patients irradiés entre 1990 et 2000 (54 patients avec chimiothérapie d'induction), Lee et al. [49] trouvaient comme facteur de risque le plus important d'ostéoradionécrose en analyse multifactorielle, la chirurgie mandibulaire ( $p = 0,001$ ). Des BED > 102,6 Gy<sub>2</sub> (EQD<sub>1,8</sub> : 54 Gy à 1,8 Gy/fraction) était un facteur significatif pour l'ostéoradionécrose ( $p = 0,008$ ). Tsai et al. [50], dans une série de 402 patients atteints de cancer de stade T1-2 de l'oropharynx traités par irradiation (334 RCMI, 196 chimiothérapies), trouvaient 7,5 % d'ostéoradionécroses. La chimiothérapie n'était pas retrouvée comme facteur pronostique (chimioradiothérapie concomitante : 19/196 (9,7 %) par rapport à la radiothérapie exclusive : 11/206 (5,3 %),  $p = 0,1$ ). En comparant 25 patients atteints d'ostéoradionécrose à un groupe contrôle apparié de 40 patients, le V50 mandibulaire (V50m) (OR = 1,09; IC95 % : 1,01-1,17;  $p = 0,02$ ) et la V60 mandibulaire (V60m) (OR=1,07; IC95 % : 1,00-1,14;  $p = 0,06$ ) étaient retrouvés comme facteurs pronostiques indépendants en analyse multifactorielle. Dans le groupe avec ostéoradionécrose et le groupe sans

ostéoradionécrose, les V50m étaient respectivement de 40,5 % et de 30,8 % ( $p = 0,04$ ) et les V60m de 23,9 % et de 16,3 % ( $p = 0,04$ ). La chimiothérapie n'était pas retrouvée comme facteur prédictif (45,7 % des patients en chimioradiothérapie concomitante et 30 % en radiothérapie exclusive ;  $p : 0,21$ ). Mohamed et al. [51] rapportaient une série de 68 patients atteints d'ostéoradionécrose, comparée dans un bras contrôle apparié (2 : 1) à 131 patients sans ostéoradionécrose tous pris en charge par RCMI. Plus de la moitié des patients avaient une chimioradiothérapie concomitante (41/68 (60,3 %) avec ostéoradionécrose et 68/131 (52 %) sans). La dose moyenne mandibulaire était plus élevée dans le bras ostéoradionécrose (48,1 Gy contre 43,6 Gy,  $p < 0,0001$ ). Parmi les patients avec ostéoradionécrose, 81 % avaient un V44  $\geq 42$  % et un V58  $\geq 25$  %. Pour les patients sans ostéoradionécrose, seuls 41 % avaient ces deux critères. Aarup-Kristensen et al. [52] ont rapporté une cohorte de 1224 patients pris en charge par RCMI (94 %) avec un taux d'ostéoradionécrose de 4,6 %. La chimiothérapie concomitante par cisplatine n'était pas retrouvée comme facteur de risque d'ostéoradionécrose (HR : 0,97 (IC95 % : 0,53–1,75 ;  $p = 0,91$ ). Les facteurs pronostiques étaient les avulsions dentaires avant radiothérapie (HR : 2,09; IC95 % : 1,1–3,98;  $p = 0,02$ ), et la dose moyenne dans la mandibule (HR : 1,04 IC95 % : 1,01–1,07;  $p = 0,02$ ). Dans cette même série, le groupe atteint d'ostéoradionécrose avait été apparié à un groupe témoin (1 : 2), (56 patients avec ostéoradionécrose et 112 sans). Trois quarts des patients avaient eu une chimiothérapie par cisplatine. Le groupe atteint d'ostéoradionécrose avait une dose moyenne de 41,7 Gy contre 37,7 Gy dans le groupe sans ( $p = 0,02$ ). Les volumes de mandibule recevant entre 30 et 60 Gy étaient les plus significatifs sur le risque d'ostéoradionécrose (approximativement V40 < 50 %, V50 < 35 %, V60 < 20 %).

### 3.6 Oreille interne

Guimas et al. [53], dans une revue de littérature, ont rapporté la nécessité de garder des doses moyennes à la cochlée en dessous de 40 Gy pour limiter le risque déficit auditif. Honoré

et al.[54], dans une série de 22 patients irradiés avec mesure des paramètres auditifs, retrouvaient comme facteurs confondants devant être pris en compte lors de la planification du traitement, l'âge, la chimiothérapie concomitante, la localisation et le stade tumoral.

Pan et al. [55], dans une série de 35 patients retrouvaient que la perte auditive était liée à la dose moyenne à la cochlée et principalement dans les hautes fréquences. Pour un homme de 60 ans, ils retrouvaient qu'une dose de 45 Gy entraînait une perte d'audition de 19,3 dB à 8000 Hz (IC95 %, 15,5–23,0) et de 5,4 dB à 1000 Hz (IC95 % : 3,5–7,5). Pour 60 Gy à l'oreille interne, la perte d'audition était respectivement de 25,1 dB (IC95 % : 20,6–29,7) et 6,6 dB (IC95 % : 4,4–8,9). Hitchcock et al. [56] sur une série de 21 patients pris en charge par radiothérapie exclusive et 40 patients par chimioradiothérapie concomitante avec cisplatine, ne retrouvaient pas de déficit auditif chez les patients ayant reçu moins de 40 Gy à l'oreille interne sans chimiothérapie. Ils retrouvaient une forte interaction entre la dose de radiothérapie et de cisplatine ( $p < 0,0001$ ). L'effet était deux fois plus important à 40 Gy qu'à 10 Gy. Theunissen et al. [57], dans sa revue de littérature sur 21 publications retrouvaient comme facteur de risque de perte de l'audition, la dose moyenne d'irradiation à la cochlée, l'âge, le niveau auditif de base et la dose cumulée de cisplatine. À partir d'une dose moyenne  $\geq 47$  Gy dans la la cochlée, apparaissait un risque accru. Dans une série de 87 patients tpris en charge par radiothérapie exclusive et chimior**radio**thérapie concomitante pour un cancer du nasopharynx, Chan et al. [58] retrouvaient une perte d'audition  $> 15$  dB plus fréquente en cas de chimior**radio**thérapie concomitante que de radiothérapie exclusive (55 % contre 33,3 %,  $p < 0,01$ ). Cela n'était pas retrouvé dans les basses fréquences (7,9 % vs. 16,7 %,  $p = 0,14$ ). Une dose moyenne dans la cochlée de moins de 47 Gy entraînait un risque de moins de 15 % de voir se développer une perte d'audition au-delà de 30 dB dans les hautes fréquences. La dose cumulée de cisplatine était pronostique de complications auditives en analyse multifactorielle (OR : 1,008 ; IC95 % : 1,004–1,012,  $p < 0,01$ ), alors que la chimiothérapie

d'induction ne l'était pas ( $p = 0,62$ ). La dose moyenne à la cochlée était pronostique pour les hautes fréquences (OR; 1,07; IC95 % : 1,02–1,14 ;  $p = 0,013$ ). Des résultats identiques ont été obtenus par Wei et al. [59].

### 3.7 Plexus brachial

Le risque de plexopathie brachiale radio-induite augmente à partir d'une dose > 60 Gy [60]. Les contraintes de dose au plexus brachial de 60 à 66 Gy sont parfois difficiles à atteindre surtout pour les patients ayant des cancers T4 du larynx, de l'hypopharynx et de l'oropharynx ou avec des adénopathies de stade N2/3. Un recul supérieur à deux ans est nécessaire pour observer les complications [61,62].

Chen et al. [63], dans une série de 330 patients contrôlés (47% avaient une radiothérapie exclusive, 53 % une radiothérapie postopératoire, 62 % une RCMI et 40 % une chimioradiothérapie concomitante), avec un recul minimum de 6 mois de suivis, retrouvaient un taux de neuropathie brachiale de 12 % et chez les patients avec cinq ans de recul, un taux de 22 %. En analyse multifactorielle, les facteurs de risques étaient la présence d'un curage cervical (9 % vs 19 %) (OR : 9,55 IC95 % : 3,66-24,93),  $p < 0,001$ ) et la dose maximale dans le plexus (OD : 1,87 IC95 % : 1,34-2,61 ;  $p < 0,001$ ). La dose maximale pour laquelle les symptômes de plexopathie survenaient, était de 60 Gy. La chimiothérapie concomitante était retrouvée comme facteur à la limite de signification (8 % contre 19 %) (OD : 2,10 ; IC95 % : 0,95-4,63,  $p = 0,07$ ). Chen et al. [64], dans une série de 352 patients (177 patients (50 %) avec curage cervical, 221 patients (63 %) pris en charge par chimioradiothérapie concomitante) retrouvaient 51 patients (14 %) avec des symptômes neuropathiques liés à l'atteinte du plexus brachial. L'analyse de régression de Cox retrouvait comme facteur prédictif le volume du plexus brachial homolatéral recevant plus de 70 Gy (V70) (V70 >10 % ;  $p < 0,001$ ). Les probabilités de survie sans plexopathie brachiale à 5 ans étaient de 70 % si V70 > 10% vs 79 % si V70 entre 1 % et 10 % et 97 % si V70 = 0% ( $p < 0,001$ ). Le

V74 > 4% était retrouvé prédictif chez les patients avec curage cervical ( $p = 0,038$ ). Les autres facteurs n'étaient pas retrouvés prédictifs, cependant la chimioradiothérapie concomitante était à la limite de signification ( $p = 0,06$ ).

### 3.8 Moelle épinière

Pour limiter les risques de complications liées à l'irradiation de la moelle épinière, il est admis que la dose maximale à ne pas dépasser doit être inférieure à 50 Gy [60]. En pratique, surtout pour les patients avec chimioradiothérapie concomitante, proposer une contrainte de dose à moins de 45 Gy permet de limiter ce risque majeur compte tenu de l'amaigrissement observé en cours de traitement chez un certain nombre de patients. Kirkpatrick et al. [65] dans une revue de littérature du groupe QUANTEC, ont conclu qu'en utilisant le fractionnement conventionnel de 1,8-2 Gy/fraction, le risque estimé de myélopathie était < 1% et < 10% respectivement, à 54 Gy et à 61 Gy, avec une forte dépendance calculée sur la dose/fraction ( $\alpha/\beta = 0,87$  Gy.).

Pack et al. [66], dans une étude prospective de chimioradiothérapie concomitante de 73 cancers de l'oropharynx (70 Gy, carboplatine-taxol) ont rapporté 21 % de syndromes de Lhermitte. Les 15 patients avec syndrome de Lhermitte avaient été comparés à 34 patients sans syndrome de Lhermitte. Chez les patients sans syndrome de Lhermitte, par comparaison à ceux sans, la dose moyenne dans la moelle était de 29 Gy +/- 6,9 vs 33,6 Gy +/- 7 ( $p = 0,032$ ); le V40Gy(%) de la moelle de 12,3 % +/- 17,5 vs 32,6 % +/- 24,2 ( $p = 0,005$ ) ; le V40Gy(cc) de 1,7 cc +/- 2,5 vs 5 cc +/- 3,9 ( $p = 0,006$ ). Laidley et al. [67], dans une série de 117 patients pris en charge par tomothérapie, 42 patients (35,9 %) ont eu des symptômes de syndrome de Lhermitte. Les facteurs pronostiques étaient l'irradiation unilatérale et le V40Gy ( $p = 0,047$ , OR : 1,06 ; IC95 % : 1,00–1,12). La RCTC avec cisplatine hebdomadaire n'était pas retrouvée comme facteur pronostique ( $p = 0,70$  ; OR : 1,23 ; IC95 % : 0,51–2,34). Mul et al. [68] ont rapporté sur une série de 437 patients traités pour un carcinome des Vvoies

aérodigestives supérieures, 17 patients avec syndrome de Lhermitte (3,9 %). Le volume recevant une dose  $\geq 45$  Gy était pronostique (14,15 cc avec syndrome de Lhermitte contre 7,9 cc sans;  $p = 0,042$ ). La chimiothérapie n'était pas retrouvée comme facteur pronostique (1/27 vs 16/410, NS).

### 3.9 Conclusion

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie entraîne une augmentation de toxicité aiguë de grade  $\geq 3$  (mucite et la dysphagie) par rapport à la radiothérapie exclusive. En revanche même si le taux de toxicité tardive de grade  $\geq 3$  reste élevé (environ 40 % dans les études de phase III ayant validé la chimioradiothérapie concomitante), cette association ne ressort pas comme facteur pronostique hormis pour la fibrose cutanée en situation postopératoire et la perte d'audition. Cependant, ces études comportaient des patients pris en charge principalement en radiothérapie conformationnelle classique avec seuil de dose probablement dépassé au niveau de certains organes à risque. Depuis l'utilisation systématique de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité pour les cancers des Voies aérodigestives supérieures, il est démontré que le taux de complications tardives s'est nettement amélioré grâce à la réduction des doses aux organes à risque. Pour certains organes, la chimiothérapie concomitante aggrave le risque de toxicité tardive comme pour l'oreille interne mais pour d'autres, les différences ne sont pas significatives. L'impact clinique pourrait être lié à un effet différentiel plus marqué pour des doses inférieures aux contraintes habituelles et celui-ci s'effacerait lorsque ces seuils seraient dépassés comme cela semble être le cas pour les glandes parotides. Cela encourage à poursuivre l'évaluation de nos résultats et à appliquer le principe ALARA (*as low as reasonably achievable*), c'est-à-dire la dose la plus faible possible à l'organe à risque. Les contraintes de dose aux organes à risque et l'impact de la chimiothérapie concomitante sont résumés dans le tableau 1.

#### 4 Références

- [1] Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol.* 2011;100:33–40.
- [2] Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92:4–14.
- [3] Chen Y-P, Chan ATC, Le Q-T, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2019;394:64–80.
- [4] Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393:40–50.
- [5] Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:51–60.
- [6] Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol.* 2016;118:238–43.
- [7] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative

analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843–50.

- [8] Dautier E, Lacas B, Blanchard P, Le Q-T, Simon C, Wolf G, et al. Role of chemotherapy in 5000 patients with head and neck cancer treated by curative surgery: A subgroup analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2019;95:106–14.
- [9] 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.* 2008;26:3582–9.
- [10] Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–52.
- [11] Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003;66:253–62.
- [12] Wang S, Li S, Shen L. Combined chemoradiation vs radiation therapy alone in stage-II nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of the published literature. *Curr Probl Cancer* 2018;42:302–18.
- [13] Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, Gunn GB, Rao N, Cianchetti M, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:235–42.

- [14] Baudelet M, Van den Steen L, Tomassen P, Bonte K, Deron P, Huvenne W, et al. Very late xerostomia, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. *Head Neck* 2019;41:3594–603.
- [15] Huang T-L, Chien C-Y, Tsai W-L, Liao K-C, Chou S-Y, Lin H-C, et al. Long-term late toxicities and quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy versus non-intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1026-1032.
- [16] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937–44.
- [17] 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* 2012;84:1198–205.
- [18] Rades D, Kronemann S, Meyners T, Bohlen G, Tribius S, Kazic N, et al. Comparison of four cisplatin-based radiochemotherapy regimens for nonmetastatic stage III/IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1037–44.
- [19] Sanguineti G, Endres EJ, Gunn BG, Parker B. Is there a “mucosa-sparing” benefit of IMRT for head-and-neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:931–8.
- [20] Sanguineti G, Gunn GB, Parker BC, Endres EJ, Zeng J, Fiorino C. Weekly dose-volume parameters of mucosa and constrictor muscles predict the use of percutaneous endoscopic gastrostomy during exclusive intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:52–9.

- [21] Lee IH, Eisbruch A. Mucositis versus tumor control: the therapeutic index of adding chemotherapy to irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1060–3.
- [22] Hartley A, Sanghera P, Kazi W, Mehanna H, McConkey C, Glaholm J, et al. Correlation of currently used radiobiological parameters with local control and acute and late mucosal toxicity in randomised studies of altered fractionation for locally advanced head and neck cancer. *Clin Oncol*. 2011;23:29–33.
- [23] Hartley A, Sanghera P, Glaholm J, Fowler JF. Modeling the contribution of synchronous chemotherapy to the rate of grade 3 and 4 mucositis in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:315; author reply 315.
- [24] Hartley A, Sanghera P, Glaholm J, Mehanna H, McConkey C, Fowler J. Radiobiological modelling of the therapeutic ratio for the addition of synchronous chemotherapy to radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Oncol*. 2010;22:125–30.
- [25] Mortensen HR, Overgaard J, Jensen K, Specht L, Overgaard M, Johansen J, et al. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol*. 2013;52:1535–42.
- [26] Mortensen HR, Jensen K, Aksglæde K, Behrens M, Grau C. Late dysphagia after IMRT for head and neck cancer and correlation with dose-volume parameters. *Radiother Oncol*. 2013;107:288–94.
- [27] Graff P, Woisard V, Racadot S, Thariat J, Pointreau Y. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives

supérieures : dose de tolérance des tissus sains. Muscles constricteurs du pharynx et larynx. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:452–8.

- [28] Hutchison AR, Cartmill B, Wall LR, Ward EC. Dysphagia optimized radiotherapy to reduce swallowing dysfunction severity in patients undergoing treatment for head and neck cancer: A systematized scoping review. *Head Neck* 2019;41:2024–33.
- [29] Caudell JJ, Schaner PE, Desmond RA, Meredith RF, Spencer SA, Bonner JA. Dosimetric factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:403–9.
- [30] Jiang N, Zhang L-J, Li L-Y, Zhao Y, Eisele DW. Risk factors for late dysphagia after (chemo)radiotherapy for head and neck cancer: A systematic methodological review. *Head Neck* 2016;38:792–800.
- [31] Wopken K, Bijl HP, Langendijk JA. Prognostic factors for tube feeding dependence after curative (chemo-) radiation in head and neck cancer: A systematic review of literature. *Radiother Oncol.* 2018;126:56–67.
- [32] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:845–52.
- [33] Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, et al. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S64-69.
- [34] Rancati T, Fiorino C, Sanguineti G. NTCP modeling of subacute/late laryngeal edema scored by fiberoptic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:915–23.

- [35] Caglar HB, Tishler RB, Othus M, Burke E, Li Y, Goguen L, et al. Dose to larynx predicts for swallowing complications after intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1110–8.
- [36] Sanguineti G, Adapala P, Endres EJ, Brack C, Fiorino C, Sormani MP, et al. Dosimetric predictors of laryngeal edema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:741–9.
- [37] Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *J Radiat Res.* 2016;57 Suppl 1:i69–75.
- [38] Pointreau Y, Lizée T, Bensadoun R-J, Boisselier P, Racadot S, Thariat J, et al. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures. Dose de tolérance des tissus sains : glandes salivaires et mandibule. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:445–51.
- [39] Eisbruch A, Marsh LH. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45-11.
- [40] Chao KSC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol* 2001;49:907–16.
- [41] Hey J, Setz J, Gerlach R, Vordermark D, Gernhardt CR, Kuhnt T. Effect of Cisplatin on parotid gland function in concomitant radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1475–80.
- [42] Miah AB, Gulliford SL, Bhide SA, Zaidi SH, Newbold KL, Harrington KJ, et al. The effect of concomitant chemotherapy on parotid gland function following head and neck IMRT. *Radiother Oncol* 2013;106:346–51.

- [43] Mendenhall WM, Suárez C, Genden EM, de Bree R, Strojan P, Langendijk JA, et al. Parameters Associated With Mandibular Osteoradionecrosis. *Am J Clin Oncol* 2018;41:1276–80.
- [44] Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 2010;18:1089–98.
- [45] Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2016;11:101.
- [46] De Felice F, Thomas C, Patel V, Connor S, Michaelidou A, Sproat C, et al. Osteoradionecrosis following treatment for head and neck cancer and the effect of radiotherapy dosimetry: the Guy's and St Thomas' Head and Neck Cancer Unit experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122:28–34.
- [47] Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:54–69.
- [48] Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol* 2017;64:44–51.
- [49] Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1084–91.

- [50] Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:415–20.
- [51] MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison. *Radiother Oncol* 2017;124:232–9.
- [52] Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol* 2019;58:1373–7.
- [53] Guimas V, Thariat J, Graff-Cailleau P, Boisselier P, Pointreau Y, Pommier P, et al. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures, dose de tolérance des tissus sains : appareil cochléovestibulaire et tronc cérébral. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:475–83.
- [54] Honoré HB, Bentzen SM, Møller K, Grau C. Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation. *Radiother Oncol* 2002;65:9–16.
- [55] Pan CC, Eisbruch A, Lee JS, Snorrason RM, Ten Haken RK, Kileny PR. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1393–402.
- [56] Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:779–88.
- [57] Theunissen EAR, Bosma SCJ, Zuur CL, Spijker R, van der Baan S, Dreschler WA, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after

- chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head Neck* 2015;37:281–92.
- [58] Chan SH, Ng WT, Kam KL, Lee MCH, Choi CW, Yau TK, et al. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1335–42.
- [59] Wei Y, Zhou T, Zhu J, Zhang Y, Sun M, Ding X, et al. Long-term outcome of sensorineural hearing loss in nasopharyngeal carcinoma patients: comparison between treatment with radiotherapy alone and chemoradiotherapy. *Cell Biochem Biophys* 2014;69:433–7.
- [60] Boisselier P, Racadot S, Thariat J, Graff P, Pointreau Y. [Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancers. Dose constraint for spinal cord and brachial plexus]. *Cancer Radiother* 2016;20:459–66.
- [61] Truong MT, Romesser PB, Qureshi MM, Kovalchuk N, Orlina L, Willins J. Radiation dose to the brachial plexus in head-and-neck intensity-modulated radiation therapy and its relationship to tumor and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:158–64.
- [62] Prakash BB, Yathiraj PH, Sharan TK, Singh A, Reddy AS, Chandraguthi SG, et al. Dosimetric analysis and clinical outcomes of brachial plexus as an organ-at-risk in head-and-neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2019;15:522–7.
- [63] Chen AM, Hall WH, Li J, Beckett L, Farwell DG, Lau DH, et al. Brachial plexus-associated neuropathy after high-dose radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:165–9.
- [64] Chen AM, Wang P-C, Daly ME, Cui J, Hall WH, Vijayakumar S, et al. Dose--volume modeling of brachial plexus-associated neuropathy after radiation therapy

for head-and-neck cancer: findings from a prospective screening protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:771–7.

- [65] Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S42-49.
- [66] Pak D, Vineberg K, Feng F, Ten Haken RK, Eisbruch A. Lhermitte sign after chemo-IMRT of head-and-neck cancer: incidence, doses, and potential mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1528–33.
- [67] Laidley HM, Noble DJ, Barnett GC, Forman JR, Bates AM, Benson RJ, et al. Identifying risk factors for L’Hermitte’s sign after IMRT for head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2018;13:84.
- [68] Mul VEM, de Jong JMA, Murrer LHP, van den Ende PLA, Houben RMA, Lacko M, et al. Lhermitte sign and myelopathy after irradiation of the cervical spinal cord in radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2012;188:71–6.

Tableau 1 : contraintes de dose aux organes à risque et impact de la radiochimiothérapie concomitante sur la toxicité (principalement par cisplatine).

Table 1 : dose constraints to organs at risk and effect of concurrent chemoradiotherapy on level of toxicity (mainly cisplatin)

Organes à risque	Contraintes de dose	Impact de la chimiothérapie concomitante sur la toxicité
Volume Muqueux hors PTV (du palais dur au cricoïde)	<i>Mucite aiguë</i> $G \geq 3$ V10,1Gy/sem < 28,5 cc D21cc < 8 Gy/sem <i>Dysphagie aiguë</i> $G \geq 3$ V9,5-10Gy/sem < 50-60 cc <i>Dysphagie tardive</i> $G \geq 3$ V9,5Gy/sem < 105 cc	Impact fort <i>Mucite aiguë</i> $G \geq 3$ V10,1Gy/sem : + 6,1 cc D21cc : + 0,9 Gy/sem BED <sub>10</sub> : + 6,4-8,3 Gy <sub>10</sub> EQD <sub>2</sub> : + 5,33-6,9 Gy <sub>10</sub>
Muscles constricteurs du pharynx	Dysphagie $G \geq 3$ Dmoy < 50-60 Gy	Impact fort
Larynx	<i>Œdème laryngé</i> $G \geq 2$ <i>Dysphagie</i> $G \geq 3$ <i>Complication laryngée</i> $G \geq 3$ Dmoy < 43,5-48 Gy Dmax < 63-66 Gy V50 < 27 %	Impact probable
Glandes parotides	<i>Xérostomie</i> $G \geq 2$ Dmoy < 26-30 Gy	Impact significatif si Dmoy < 28 Gy Pas d'impact si Dmoy > 28 Gy
Glandes sous mandibulaires	<i>Réduction du flux salivaire</i> Dmoy < 39 Gy	Inconnu
Mandibule	<i>Région d'ORN</i> : Dmoy < 60 Gy <i>Mandibule</i> Dmoy < 54 Gy V40-44 < 42-50 % V50 < 35-40,5 % V58-60 < 20-25 %	Impact non significatif (p = 0,1 et 0,2)
Cochlée	<i>Réduction d'acuité auditive dans les hautes fréquences</i> Dmoy < 40-47 Gy	Impact dès Dmoy > 10 Gy Toxicité x 2 après 40 Gy Toxicité propre du cisplatine
Plexus brachial	<i>Plexopathie</i> Dmax < 60 Gy V70 < 1%	Impact non significatif (p = 0,06 et 0,07)
Moelle épinière	<i>Pas de myélite tardive si</i> : Dmax < 50 Gy <i>Syndrome de Lhermitte</i> Dmoy < 29 Gy V40 < 12,3% ou 1,7 cc V45 < 7,9 cc Dmax < 50 Gy	pas d'impact démontré

Dmoy : dose moyenne ; Dmax : dose maximale ; BED : dose biologique efficace ; EQD<sub>2</sub> : dose équivalente à 2 Gy ; ORN : ostéoradionécrose, sem : semaine ; G : grade.