



**HAL**  
open science

## Faisabilité de la radiochimiothérapie postopératoire des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures à haut risque de récurrence en pratique quotidienne

M. Humbert, M. de La Losa, B. Gery, C. Florescu, J. Thariat, A. Rambeau

### ► To cite this version:

M. Humbert, M. de La Losa, B. Gery, C. Florescu, J. Thariat, et al.. Faisabilité de la radiochimiothérapie postopératoire des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures à haut risque de récurrence en pratique quotidienne. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 2020, 137, pp.337 - 341. 10.1016/j.aforl.2019.04.007 . hal-03492662

**HAL Id: hal-03492662**

**<https://hal.science/hal-03492662>**

Submitted on 7 Nov 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

## **Faisabilité de la radiochimiothérapie post-opératoire des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures à haut risque de récurrence en pratique quotidienne**

M. Humbert<sup>1,2</sup>, M. De La Losa<sup>1,2</sup>, B. Gery<sup>3</sup>, C. Florescu<sup>3</sup>, J. Thariat<sup>3,4</sup>, A. Rambeau<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> Chirurgie ORL, Centre François Baclesse, Caen

<sup>2</sup> Chirurgie ORL, Centre Hospitalier Universitaire, Caen

<sup>3</sup> Radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen

<sup>4</sup> Université de Caen Normandie

<sup>5</sup> Oncologie médicale, Centre François Baclesse, Caen

\*Auteur correspondant :

E-mail : [audrey.rambeau@gmail.com](mailto:audrey.rambeau@gmail.com); [a.rambeau@baclesse.unicancer.fr](mailto:a.rambeau@baclesse.unicancer.fr) (Audrey Rambeau)

Oncologie médicale, secteur orange

Centre François Baclesse

Avenue du Général Harris

14000 Caen

FRANCE

## Résumé

Objectif : Evaluer en pratique quotidienne la faisabilité de la radiochimiothérapie post-opératoire chez les patients traités pour un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (CEVADS) à haut risque de récurrence.

Méthode : Etude rétrospective monocentrique. Tout patient traité par radiochimiothérapie post-opératoire à base de cisplatine pour un CEVADS à haut risque était éligible. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réalisation complète de la radiochimiothérapie post-opératoire et l'impact de divers facteurs cliniques. Les objectifs secondaires étaient de préciser l'impact de la réalisation complète du traitement sur la survie et les toxicités aiguës et tardives.

Résultats : 106 patients ont été inclus. 24,5% des patients avaient une comorbidité sévère. La radiochimiothérapie était réalisée en intégralité chez 61 patients (57,5%). La radiothérapie était suspendue pendant plus de 3 jours chez 16 patients (15,1%). La troisième cure de cisplatine concomitante ne pouvait être réalisée chez 34 patients (32,1%). La diminution du débit de filtration glomérulaire pré-thérapeutique ( $p=0,003$ ) était significativement associée à un risque d'interruption de traitement tandis que des résultats suggestifs concernant ce risque d'interruption en cas d'amaigrissement  $>5\%$  en cours de traitement ( $p=0,026$ ). La réalisation complète de la radiochimiothérapie n'était pas associée à une différence significative en termes de survie globale ( $p=0,441$ ) et de survie sans progression ( $p=0,81$ ). Une insuffisance rénale séquellaire a été retrouvée chez 14,9% des patients. Dix cas (9,4%) d'ostéoradionécrose ont été rapportés.

Conclusion : Le taux de réalisation complète de la radiochimiothérapie post-opératoire était comparable à celui des essais cliniques malgré les comorbidités fréquentes et l'état nutritionnel précaire. Un support nutritionnel précoce reste un point clé afin de permettre la réalisation du traitement dans des conditions optimales.

Mots clés : cancer des voies aérodigestives supérieures avancées, radiochimiothérapie post-opératoire, carcinome épidermoïde, traitement adjuvant, suspension de traitement

## **INTRODUCTION :**

La radiothérapie adjuvante après chirurgie pour un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (CEVADS) à haut risque de récurrence est un standard depuis les années 1970 (1). Par la suite, plusieurs études ont étudié l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante pour les CE de stade III et IV(2,3) tandis que le cisplatine en association à la radiothérapie améliorait les résultats (4). Au début des années 2000, deux essais de phase III menés par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (5) et le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (6) notaient une amélioration de la survie globale et du contrôle loco régional avec 3 cures de cisplatine concomitantes à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> (J1-J22-J43) chez les patients avec un CEVADS à haut risque de récurrence (7). En 2010, la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommandait un traitement par radiochimiothérapie concomitante après chirurgie d'un CEVADS de stade III ou IV en cas marges chirurgicale microscopiquement atteintes (R1) et/ou de rupture extra-capsulaire (8). Par ailleurs, les interruptions de la radiothérapie, sont principalement liées aux toxicités (5,6), plus fréquentes en cas de chimiothérapie concomitante, et associées à un moins bon pronostic, (5,6,9,10).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le taux de réalisation complète de la radiochimiothérapie post-opératoire et l'impact de divers facteurs cliniques. Les objectifs secondaires étaient de préciser l'impact de la réalisation complète du traitement sur la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS), ainsi que les toxicités aiguës et tardives.

## **METHODES**

Etude rétrospective mono centrique menée sur dossiers médicaux informatisés réalisée au sein du centre de lutte contre le cancer de Caen après avis positif et déclaration auprès de la CNIL (déclaration n°2090357).

Tout patient traité par radiochimiothérapie post-opératoire entre 2007 et 2016 pour un CEVADS à haut risque de récurrence était inclus. La chirurgie devait avoir été réalisée dans un but curatif. Les patients avec un antécédent d'irradiation cervicale étaient exclus.

Les critères de haut risque de récurrence étaient : ganglion en rupture capsulaire, marges de résections envahies, 3 ganglions envahis ou plus, engrainements péri nerveux et embolies vasculaires ou lymphatique. Le screening des patients a été réalisé via le logiciel de prescription de chimiothérapie.

La technique de radiothérapie (RT) était conformationnelle 3D utilisant des faisceaux de photons et d'électrons de 2007 à fin 2013, ou en modulation d'intensité (IMRT) avec boost intégré par faisceaux de photons 6MV à partir de 2011. La radiothérapie était délivrée en 5 fractions par semaine avec une dose de 2 Gy par fraction. La chimiothérapie concomitante était du cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (J1-J22-J43) associé à une hyperhydratation et un traitement antiémétique prophylactique.

Le traitement était considéré comme complet si le patient avait reçu les 3 cycles de chimiothérapie et l'ensemble de la dose de radiothérapie sans interruption de traitement de plus de 3 jours. La dénutrition était définie par un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 19 kg/m<sup>2</sup> ou un amaigrissement de plus de 5% du poids du corps. L'évaluation des toxicités était réalisée selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4.0)(12). Une comorbidité était considérée comme sévère si elle correspondait à un score supérieur ou égal à 3 pour un item du Cumulative Illness Rating Scale (CIRS).

Les variables quantitatives sont décrites avec des médianes [minimum-maximum]. Les variables qualitatives sont décrites en effectifs et pourcentages. Un test de Fisher exact était utilisé pour la comparaison de variables catégorielles, et un test de Kruskal-Wallis pour les variables continues. La PFS et l'OS sont estimés selon la méthode de Kaplan-Meier et comparés avec un test du

log-rank(13). Une p-value inférieure à 0,005 était considérée significative et des valeurs comprises entre 0,05 et 0,005 comme suggestives [16].

## **RESULTATS**

### **Caractéristiques de la population**

Parmi les 163 patients traités par radiochimiothérapie concomitante par cisplatine entre 2007 et 2016, 106 ont été inclus rétrospectivement (Figure 1).

Il s'agissait principalement d'hommes (Sex Ratio à 5,6) avec un âge médian de 58 ans [Min 22-Max 72]. Les caractéristiques cliniques sont détaillées dans le Tableau 1. Une dénutrition était notée lors du diagnostic chez 27 patients (25,4%). Parmi eux, 12 ont bénéficié d'une nutrition entérale pré thérapeutique. Vingt-six patients (24,5%) présentaient une comorbidité sévère, quatre d'entre eux présentaient deux comorbidités sévères : cardiaque (n=7), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (n=7), hypertension artérielle (n=5), neurologique (n=3), leucémie lymphoïde chronique (n=3), diabète de type 2 (n=3). Soixante-et-un patients (67%) présentaient une intoxication tabagique et/ou alcoolique active.

### **Modalités de traitement**

Les principales chirurgies étaient : oropharyngectomie + curage (n=18), curage exclusif (n=18), pelvimandibulectomie interruptrice + curage (n=14), pharyngolaryngectomie + curage (n=14), glossectomie partielle + curage (n=9). La chirurgie incluait une reconstruction chez 34 patients (lambeau libre n=16, lambeau local n=15, soit 32% de la population). L'intervalle de temps moyen entre la chirurgie et le début de la radiochimiothérapie était de 8,6 semaines (intervalle de confiance 95% [8,4-9,2]). L'intervalle était supérieur à 6 semaines chez 96 patients (90,6%). Les facteurs pronostics justifiant la radiochimiothérapie étaient : rupture extra capsulaire (n=80, 75,5%), envahissement de 3 ganglions ou plus (n=57, 53,8%), résection R1 (n=29, 27,4%), engrainements péri nerveux (n=13, 12,3%), embolies vasculaires (n=8, 7,5%), embolies lymphatiques (n=5, 4,7%).

La dose de radiothérapie planifiée était de 70 Gy (n=89, 84,8%), 66 Gy (n=11, 10,4%), 62 Gy (n=1), 60 Gy (n=5, 4,8%). La technique de radiothérapie était conformationnelle pour n=57 (53,8%) et IMRT pour n=49 (46,2%)

### **Faisabilité de la radiochimiothérapie et tolérance aiguë**

Le traitement adjuvant a été intégralement réalisé chez 61 patients (57,5%). Une diminution de la clairance de la créatinine était significativement associée avec une diminution du taux de réalisation complète du traitement (p=0,003). Un amaigrissement de >5% du poids du corps en cours de traitement étaient associés à une diminution du taux de réalisation complète du traitement de manière suggestive (p=0,026). (Tableau 2).

L'irradiation a été suspendue pendant plus de 3 jours chez 16 patients. Les raisons de cette suspension étaient : une toxicité cutanéomuqueuse grade 3 (n=5), une infection pulmonaire (n=3), un amaigrissement sévère (n=5), ou une dégradation de l'état général (n=2). Une radiodermite et une radiomucite de grade 3-4 étaient décrites chez 7 et 18 patients respectivement.

Soixante-douze patients (68,8%) ont reçu les 3 cures de cisplatine. Trois d'entre eux ont eu une diminution de dose du cisplatine pour la dernière cure. Deux cures ont été administrées chez 27 patients (25,5%), et seulement une cure pour 7 patients. Les raisons de l'interruption du cisplatine étaient : insuffisance rénale aiguë (n=16), hématotoxicité (n=17), altération de l'état général (n=4), infection (n=3), mucite sévère (n=3), ototoxicité (n=2). Des vomissements chimio induites de grade 3-4 ont été rapportés chez 5 patients (4,7%). Deux patients ont présenté une neutropénie fébrile. Les patients recevaient significativement moins de 3 cures de cisplatine en cas de dénutrition initiale, (p=0,001) et de débit de filtration glomérulaire plus faible (p=0,001). Par ailleurs, une nécessité de nutrition entérale pendant le traitement était associée de manière suggestive avec la non-réalisation des 3 cures de cisplatine (p=0,022).

Une hospitalisation non programmée a été décrite dans 37 cas (34,9%) pour : insuffisance rénale aiguë (n=16), nutrition entérale (n=5), sepsis (n=6), douleur secondaire à une mucite (n=5), vomissement (n=3), autre (n=2).

## Données de survie

Quarante-deux patients sont décédés en cours de suivi, dont 23 décès sont survenus dans un contexte de progression du cancer. Le taux de survie globale à 5 ans était de 58,9%. L'OS médian était de 84,9 mois (Figure 2).

Trente-deux patients ont présenté une récurrence (30,2%). La PFS médiane est de 12,6 mois [1,7-89,4]. Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 62,7%. Les sites de récurrence étaient : locorégional seul pour n=8, métastatique seul pour n=16, locorégional et métastatique pour n=5. Une seconde localisation métachrone des voies aérodigestives supérieures a été notée chez 5 patients.

La réalisation complète de la radiochimiothérapie n'était pas associée à une meilleure survie ( $p=0,81$  pour la PFS et  $p=0,441$  pour l'OS). Il n'a pas été non plus retrouvé de différence de PFS ou d'OS concernant la réalisation de la radiothérapie sans interruption ( $p=0,2872$  et  $p=0,244$  respectivement) ou l'administration de l'ensemble des 3 cures de chimiothérapie ( $p=0,196$  et  $p=0,707$  respectivement).

## Toxicité tardive

Les données concernant la fonction rénale post thérapeutique étaient disponibles chez 87 patients. Le débit de filtration glomérulaire était  $<60$  mL/min chez 13 patients (dont 3 patients  $< 30$  mL/min). Le risque d'insuffisance rénale chronique post-thérapeutique était suggestivement plus élevé avec l'âge ( $p=0,019$ ).

Dix-neuf des 36 patients (soit 52,8%) qui ont nécessité une nutrition entérale pendant le traitement ont récupéré une alimentation orale exclusive dans les 3 mois suivant la fin du traitement. Dix patients (9,4%) n'ont jamais pu se passer d'une nutrition entérale.

Dix cas (9,4%) d'ostéoradionécrose étaient notés. Le site tumoral primitif était : la cavité orale ( $n=6$ ), l'oropharynx ( $n=3$ ) et la cavité orale + l'oropharynx ( $n=1$ ). Le délai médian entre la fin du traitement et l'ostéoradionécrose était de 14 mois [1,4-71,5]. L'ostéoradionécrose était significativement associée à la dose de radiothérapie ( $p=0,021$ ) et suggestivement associée à la dénutrition pré-thérapeutique ( $p=0,021$ ).

## DISCUSSION

Cette étude évalue la faisabilité de la radiochimiothérapie post-opératoire chez les patients présentant un CEVADS localement avancé avec des facteurs pronostics péjoratifs. Dans notre population, le traitement a pu être réalisé comme prévu dans 57,5% des cas. Les 3 cycles de cisplatine ont pu être administrés dans 68% des cas. En comparaison avec les études de l'EORTC et du RTOC (7), notre population était plus âgée (âge médian de 58 ans versus 53 et 54 ans respectivement). Le site tumoral primitif était plus souvent la cavité orale et l'oropharynx, et moins souvent le larynx. Par ailleurs, le stade tumoral, les proportions de résection R1, de ruptures capsulaires et d'engrainement péri nerveux étaient comparables. Près d'un patient sur quatre présentait au moins une comorbidité sévère dans notre étude, alors que ces patients sont généralement exclus des essais thérapeutiques. De plus, 67% de notre population présentait une intoxication tabagique et/ou éthylique active. Malgré ces comorbidités et addictions, notre taux de réalisation complète de la radiochimiothérapie était de 57,5%. L'étude Bernier (5) notait un taux de 49%, ainsi qu'une autre étude rétrospective en radiochimiothérapie exclusive notait un taux de 58,9% (14). Le seul facteur de risque significatif d'interruption du traitement était une diminution du débit de filtration glomérulaire pré thérapeutique ( $p=0,003$ ). Une association suggestive a été retrouvée en cas d'amaigrissement  $>5\%$  en cours de traitement ( $p=0,026$ ). Près d'un tiers des patients ont nécessité une hospitalisation non programmée, principalement pour gestion d'une néphrotoxicité au cisplatine ou des symptômes liés à une radiomucite.

La fonction rénale est un facteur important pour la réalisation du traitement. Un tiers des interruptions de la chimiothérapie était en lien direct avec une néphrotoxicité. De plus, la gestion de cette toxicité était responsable de la moitié des hospitalisations non programmées. Les facteurs prédictifs de néphrotoxicité au cisplatine décrits par Motwani étaient : l'âge, la dose de cisplatine, l'hypertension artérielle et l'hypo albuminémie (15). Le traitement des CEVADS implique des schémas avec des hautes doses de cisplatine ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) chez des patients souvent dénutris, ce qui en fait une population à haut risque de toxicité. Nous avons retrouvé dans notre étude que la dénutrition était un facteur associé à une administration incomplète du cisplatine. Néanmoins, les données

manquantes liées au recueil rétrospectif ne nous ont pas permis d'étudier l'hypertension artérielle et l'hypo albuminémie.

Concernant la prise en charge nutritionnelle, les sociétés savantes de nutrition européennes (16) et américaines (17) recommandent un suivi diététique rapproché et une supplémentation nutritionnelle orale afin de prévenir les interruptions de traitements pour les patients traités par radiothérapie pour un CEVADS. La mise en place d'une nutrition entérale est recommandée si le risque attendu de mucite est élevé, mais une prise en charge nutritionnelle intensive n'est pas nécessaire (18). Nous avons remarqué qu'une perte de poids importante et la mise en place d'une nutrition entérale pendant la radiochimiothérapie était associée à des interruptions de la chimiothérapie. Malgré un taux de dénutrition pré thérapeutique de 25,4%, seulement la moitié d'entre eux bénéficiaient d'une nutrition entérale. Prévenir l'amaigrissement en cours de traitement est crucial pour éviter les interruptions de traitement. Les patients présentant de volumineuses tumeurs pharyngées, orale ou supra glottique ont un risque de nutrition entérale de l'ordre de 85%, alors qu'en cas de primitif glottique, le risque diminue à 7% (19). De ce fait, un primitif oral ou oropharyngée et un stade T ou N avancé peuvent être en faveur de la pose préventive d'une gastrostomie, afin d'éviter une dénutrition et une déshydratation pour les patients à haut risque de toxicité.

Par ailleurs, le caractère rétrospectif ne nous permet pas d'évaluation fiable des toxicités tardives telles que l'otoxicité ou la neurotoxicité. De même, l'analyse des causes de la mortalité ne nous permet que de déterminer s'il s'agit d'un contexte de cancer évolutif ou non. Les décès liés à d'éventuelles toxicité du traitement ne sont pas évalués, limitant l'étude des toxicités tardives.

Parson et al. (20) ont souligné l'important de la durée du traitement. Chaque semaine d'interruption de la radiothérapie est associée avec une réduction de taux de contrôle local de 10 à 12% (21,22). L'interruption de la radiothérapie joue en effet un rôle majeur dans la repopulation tumorale (23–25). Plusieurs études ont montrées qu'un intervalle de plus de 6 semaine entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est associée à un moins bon contrôle locorégional (25,26). Baine et al. ont également noté qu'en cas de chimiothérapie concomitante incomplète les taux de survie tendaient à être moins bon (14). Ces facteurs pronostics ne sont pas notés dans notre étude. Notre intervalle médian entre la chirurgie et le début du traitement adjuvant était de 8.6 semaines. Ce long délai

pourrait être expliqué par les taux importants de reconstruction (27) (32% pour notre population) et la présence de comorbidités sévères (24,5%) qui allongent le temps de cicatrisation. Malgré ces délais, nos survies globales et sans progression à 5 ans sont de 58,9% et 30% respectivement, ce qui est comparable avec la littérature (5,7,28).

## **CONCLUSION**

Notre taux de réalisation complète de la radiochimiothérapie post opératoire est comparable à celui des essais thérapeutiques précédemment publiés. Le cisplatine concomitant reste faisable en pratique courante, malgré les comorbidités des patients. Un support nutritionnel précoce reste un point clé afin de prévenir l'amaigrissement, la déshydratation et les hospitalisations non planifiées, et ainsi permettre la réalisation de la radiochimiothérapie dans des conditions optimales.

	n (%)
<b>Age</b>	
18-69 ans	104 (88,1%)
≥ 70 ans	2 (1,9%)
<b>Sexe</b>	
Homme	90 (84,9%)
Femme	16 (15,1%)
<b>Performance status (OMS)</b>	
0	47 (44,3%)
1	56 (52,8%)
2	3 (2,8%)
<b>Intoxication tabagique</b>	
Active	59 (55,7%)
Sevrée	33 (31,1%)
Aucune	14 (13,2%)
<b>Intoxication éthylique</b>	
Active	49 (46,2%)
Sevrée	27 (25,5%)
Aucune	30 (28,3%)
<b>Site tumoral primitif</b>	
Cavité orale	39 (36,8%)
Oropharynx	30 (28,3%)
Hypopharynx	12 (11,3%)
Larynx	5 (4,7%)
Adénopathie prévalente	18 (17,0%)
Multiples	2 (1,9%)
<b>Classification T</b>	
T1-2	39 (36,8%)
T3-4	48 (45,3%)
Tx	16 (15,1%)
NA	3
<b>Classification N</b>	
N0-1	31 (29,2%)
N2-3	75 (70,8%)
NA	1

**Tableau 1** : Caractéristiques des patients au diagnostic  
OMS : organisation mondiale de la santé, NA : Non disponible

	Traitement complet	Traitement interrompu	p
Sexe (% homme)	88,4%	79,5%	0,100
Age (moyenne)	55 ans	58 ans	0,239
Comorbidités sévères (%)	25%	23,3%	1
Dénutrition au diagnostic (%)	23,3%	29,5%	0,504
Nutrition entérale prétraitement (%)	11,7%	7,1%	0,519
<b>Amaigrissement &gt; 5%*</b>	<b>45%</b>	<b>69,7%</b>	<b>0,026</b>
Nutrition entérale*	28,3%	52,3%	0,161
<b>Créatinine clearance (moyenne)</b>	<b>89,3 mL/min</b>	<b>86,3 mL/min</b>	<b>0,003</b>
Dose d'irradiation prévue (moyenne)	69,0 Gy	69,0 Gy	0,105
IMRT (%)	46,7%	43,2%	0,842
Intoxication tabagique active (%)	65%	45,4%	0,071
Intoxication alcoolique active (%)	51,7%	40,9%	0,323

**Table 2** : Facteurs cliniques et réalisation complète du traitement

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy

\* En cours de radiochimiothérapie

**Figure 1** : diagramme de flux d'inclusion

**Figure 2** : Estimation de la survie sans progression (PFS) et de la survie globale (OS) selon la méthode de Kaplan-Meier avec intervalle de confiance à 95%

## Références

1. Fletcher G, Evers W. Radiotherapeutic Management of Surgical Recurrences and Postoperative Residuals in Tumors of the Head and Neck. *Radiology*. 1970;95(1):185–8.
2. Stell PM, Rawson NSB. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1990;61(5):779–87.
3. Jassem J, Bartelink H. Chemotherapy in locally advanced head and neck cancer : a critical reappraisal. *Cancer Treat Rev*. 1995;21(5):447–62.
4. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol* [Internet]. 2009 Jul;92(1):4–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446902>
5. Bernier J, Domette C. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;1945–52. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa032641>
6. Cooper J, Pajak T, Forastiere A, Jacobs J, Campbell B, Saxman S, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937–44.
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(10):843–50.
8. Grégoire V, Lefebvre J, Licitra L, Felip E, Group. E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Supplement 5):184–6.
9. Bachaud J, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David J, Serrano E, Daly-Schweitzer N. Combined

- postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced Head and Neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(5):999–1004.
10. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA, et al. Randomized Phase III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy in Head and Neck Cancer: 10-Year Follow-Up. In: *J National Cancer Institut.* 2004.
  11. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours* [Internet]. 2011 [cited 2020 Jan 27]. Available from: [www.wiley.com/wiley-blackwell](http://www.wiley.com/wiley-blackwell).
  12. Cancer Institute N. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0* [Internet]. 2009 [cited 2020 Jan 27]. Available from: <http://www.meddrmsso.com>
  13. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457–81.
  14. Baine M, Dorius T, Bennion N, Alam M, Smith L, Zhen W, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: Does completion of systemic therapy affect outcomes? *Oral Oncol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2017 Sep 30];73:105–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939061>
  15. Motwani SS, McMahon GM, Humphreys BD, Partridge AH, Waikar SS, Curhan GC. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury After the First Course of Cisplatin. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2018 Feb 2];JCO2017757161. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.7161>
  16. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology.* *Clin Nutr.* 2006;25(2):245–59.
  17. Elliot L, Molseed L, McCallum P, Grant B. *The clinical guide to oncology nutrition.* 2nd edn. Academy of Nutrition and Dietetics. Chicago; 2006.
  18. Roussel L-M, Micault E, Peyronnet D, Blanchard D, Guarnieri S, Choussy O, et al. Intensive nutritional care for patients treated with radiotherapy in head and neck cancer: a randomized

- study and meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(2):977–87.
19. Anderson NJ, Jackson JE, Smith JG, Wada M, Schneider M, Poulsen M, et al. Pretreatment risk stratification of feeding tube use in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* [Internet]. 2018;(January):1–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hed.25316>
  20. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(1):137–48.
  21. Bentzen SM. Radiobiological considerations in the design of clinical trials. *Radiother Oncol*. 1994;32(1):1–11.
  22. Withers HR, Peters LJ. Transmutability of dose and time commentary on the first report of RTOG 90003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(1):1–2.
  23. Rosenthal DI, Istenmaa DA, Glatstein E. A review of neoadjuvant chemotherapy for head and neck cancer: Partially shrunken tumors may be both leaner and meaner. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(1):315–20.
  24. Trotti A, Klotch D, Endicott J, Ridley M, Cantor A. Postoperative accelerated radiotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a prospective trial. *Head Neck*. 1998;20(2):119–23.
  25. Rosenthal DI, Liu L, Lee JH, Vapiwala N, Chalian AA, Weinstein GS, et al. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck* [Internet]. 2002 Feb;24(2):115–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891941>
  26. Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA, Sharma AK, Wahlquist AE, Lentsch EJ, et al. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. *Cancer*. 2017;123(24):4841–50.
  27. Cheng SS, Terrell JE, Bradford CR, Ronis DL, Fowler KE, Prince ME, et al. Variables Associated

With Feeding Tube Placement in Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2006;132(6):655.

28. Kiyota N, Tahara M, Fujii M. Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(1):2–6.

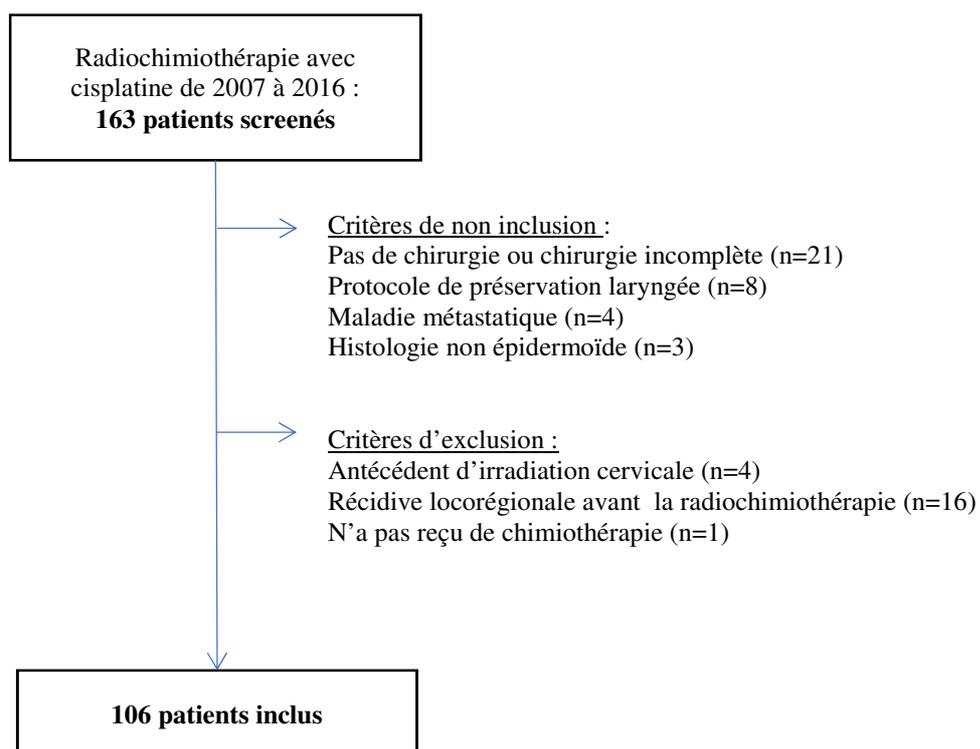
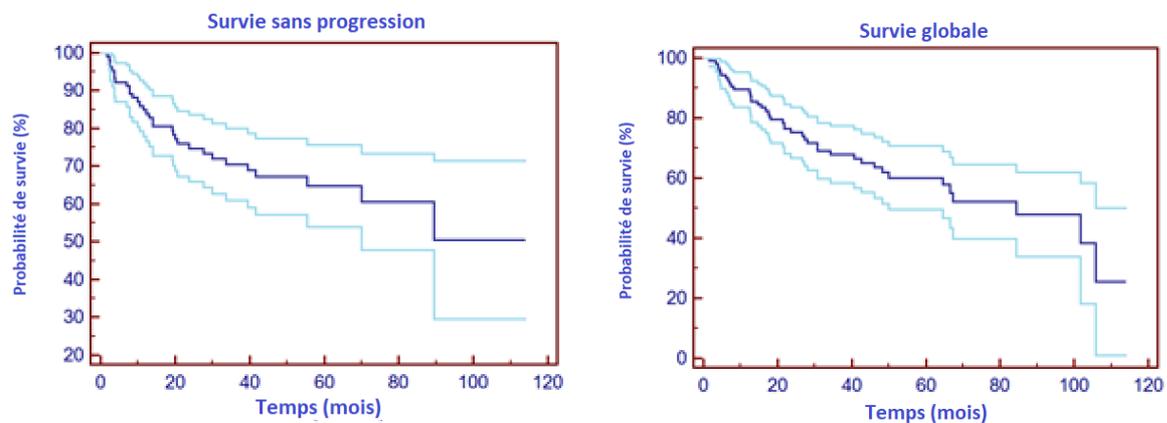


figure 1: diagramme de flux d'inclusion



**Figure 2 :** Estimation de la survie sans progression et de la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier avec intervalle de confiance à 95%