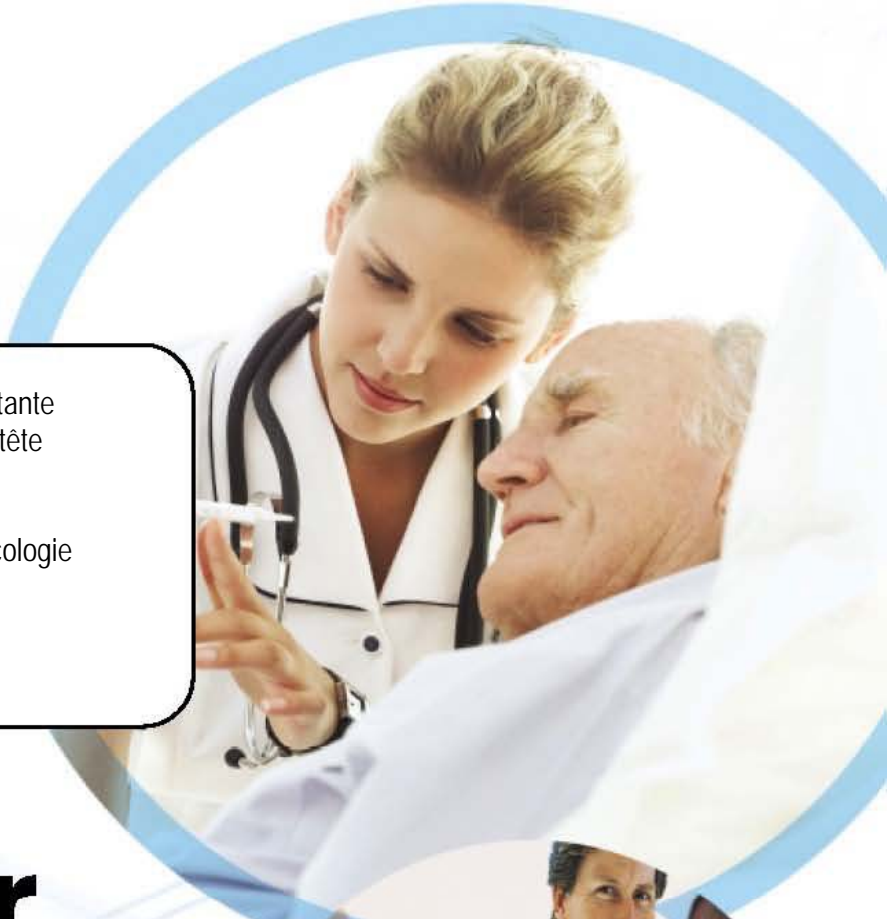


Chimiothérapie et radiothérapie concomitante
Pour les patients ayant un cancer de la tête
et du cou

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)

Mai 2005

Direction de la lutte contre
le cancer



Chimiothérapie et radiothérapie concomitante pour les patients ayant un cancer de la tête et du cou

RÉSUMÉ

La question principale à l'origine de ces recommandations pour la pratique clinique est d'établir le rôle de la chimioradiothérapie concomitante dans le traitement des patients avec cancer de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL). Son efficacité, son innocuité et ses indications spécifiques seront également discutées. L'analyse porte spécifiquement sur le traitement des patients ayant un cancer avancé (stade III, IVA ou IVB) de la sphère ORL, excluant les tumeurs du nasopharynx. Les recommandations présentées sont issues d'une revue de la documentation scientifique effectuée à l'aide des moteurs de recherches MEDLINE et *CancerLit* couvrant la période 1966 à mars 2005. Les données probantes considérées proviennent :

- des études de phase III randomisées comparant un traitement de radiothérapie à un traitement combiné de chimioradiothérapie concomitante dont les bras de radiothérapie sont jugés acceptables selon les critères actuels ;
- des méta-analyses révisant ces études et incluant des données non encore publiées.

Globalement, la revue des données probantes permet de statuer que l'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie augmente significativement le contrôle locorégional de même que la survie, peu importe le protocole de radiothérapie utilisé. Quelques études suggèrent aussi une efficacité dans la réduction de l'apparition de métastases à distance. Ces résultats étaient particulièrement significatifs dans les études avec une mono ou une polychimiothérapie incluant un agent à base de sels de platine. Les traitements de chimiothérapie à base de bléomycine ne semblaient pas démontrer d'avantages significatifs. Ces résultats permettent d'émettre les recommandations de grade A suivantes :

- 1) Que la chimioradiothérapie concomitante soit envisagée et offerte comme une des options de traitement initial pour un patient présentant un cancer de la sphère ORL de stade avancé (stade III, IVA ou IVB) ou inopérable dans le but d'augmenter la survie et le contrôle locorégional et de diminuer l'incidence de métastases à distance, si le statut général du patient lui permet de tolérer un tel traitement.
- 2) Que la chimiothérapie dans un traitement de chimioradiothérapie concomitante pour un cancer de stade avancé ou inopérable de la sphère ORL soit une chimiothérapie avec, comme agent principal ou unique, un agent à base de sel de platine (carboplatine ou cisplatine).

INTRODUCTION

Le traitement des cancers avancés de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) entraîne souvent le recours à des chirurgies extensives et mutilantes en association avec une radiothérapie externe complémentaire. Malgré les progrès réalisés dans la reconstruction des voies aéro-digestives supérieures avec l'ajout des lambeaux libres micro-anastomosés, la survie à long terme n'a pas progressé de façon significative au cours des 30 dernières années. De plus, les chirurgies entraînent souvent le sacrifice d'organes comme le larynx ou la langue ainsi que de leur fonction. Les patients font donc régulièrement face à une perte significative de leur fonction et à une diminution de la qualité de vie.

Dans le but de préserver la fonction et la qualité de vie chez les patients présentant des cancers inopérables ou avancés de la sphère ORL, de nouveaux protocoles ont vu le jour afin d'éviter le recours à de telles chirurgies et d'augmenter le contrôle locorégional et la survie. Plus récemment, la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie a gagné en popularité et en crédibilité. Elle fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique de la majorité des grands centres spécialisés dans le traitement des cancers avancés ou inopérables de la sphère ORL. Toutefois, peu de personnes s'entendent sur la nécessité d'une mono ou d'une polychimiothérapie, la cédure d'administration, le dosage et même l'association ou non à un traitement hyperfractionné de radiothérapie. Les opposants à la chimioradiothérapie concomitante affirment que ce type de traitement est beaucoup trop toxique et qu'il entraîne aussi des effets secondaires à long terme non négligeables.

Il devient donc nécessaire, en se basant sur les données probantes, de définir ce qu'est un traitement efficace de chimioradiothérapie concomitante et quelles sont sa place et ses indications dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement des cancers avancés ou inopérables de la sphère ORL.

MÉTHODE

Une revue de la littérature pertinente couvrant la période de 1966 à mars 2005 a été faite à l'aide de l'index MEDLINE et de *CancerLit*. Les mots clés utilisés furent *head and neck neoplasm*, *chemotherapy* et *radiotherapy*.

Seulement les articles rédigés en anglais ou en français ont été retenus. Les données probantes provenant d'études cliniques randomisées de phase III de même que les résultats de méta-analyses révisant ces mêmes études ou incluant des données d'études de phase III non publiées, ont servi à l'élaboration des recommandations. Les niveaux de données probantes et les grades de recommandations utilisés par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) ont servi de références (voir l'annexe II).

Les membres du comité des cancers de la tête et du cou se sont divisés les articles pour les réviser afin de sélectionner ceux qui correspondaient à des études randomisées de phases III et les méta-analyses traitant de ces études. Par la suite, les données probantes ont été extraites de ces articles par les membres du comité. Une réunion a permis de mettre en commun les données et d'émettre les recommandations principales émergeant de cette revue. La synthèse et la rédaction ont été effectuées par le président du comité. Le rapport a été ensuite soumis aux autres membres du comité pour commentaires et corrections. Finalement, il a été soumis en révision externe auprès de cliniciens experts et a été révisé et adopté par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Les membres du comité des cancers de la tête et du cou et du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie ont été tenus de divulguer tout conflit d'intérêt potentiel. Bien qu'un soutien financier ait été fourni par la Direction de la lutte contre le cancer du Ministère de la Santé et des Services Sociaux, les auteurs et réviseurs ont conservé leur indépendance quant au contenu des documents.

RÉSULTATS

Recommandations pour la pratique clinique

Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) a publié en 2005 un guide de pratique sur les cancers de la tête et du cou (1). En considérant la complexité de la prise en charge des patients ayant un cancer de la tête et du cou, le NCCN recommande qu'elle soit réalisée par une équipe interdisciplinaire incluant les spécialistes impliqués et les services de soutien. Le NCCN considère la chimioradiothérapie comme une option de traitement acceptable à différents stades de traitement selon le siège tumoral. Le lecteur intéressé par plus de détails concernant ce guide de pratique est invité à le consulter en ligne sur le site du NCCN (www.nccn.org).

Le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) a publié en novembre 2004 un guide sur la prise en charge des cancers de la tête et du cou (2). Selon NICE, dans la plupart des cas, le traitement primaire des cancers de la tête et du cou consiste en de la chirurgie, de la radiothérapie ou une combinaison des deux. La chimiothérapie, administrée seule, serait rarement appropriée, mais l'ajout d'agents chimiothérapeutiques à la radiothérapie (chimioradiothérapie) est parfois utilisé pour potentialiser les effets de la radiothérapie. NICE considère que la chimiothérapie est un traitement approprié chez les patients ayant un cancer de la tête et du cou de stade avancé et dont l'état de santé permet de supporter les effets indésirables. Les données probantes considérées par NICE démontrent que la chimioradiothérapie peut augmenter significativement la survie et diminuer les récurrences à la tête et au cou, principalement chez les patients ayant une maladie localement avancée. Les effets indésirables graves sont plus fréquents chez les patients traités avec la chimioradiothérapie par rapport à ceux traités avec la radiothérapie seule. Ainsi, la chimioradiothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement approprié chez les patients ayant un moins bon état de santé, chez ceux ayant une maladie métastatique ou de stade précoce. NICE estime que 20 % des patients traités avec de la radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou reçoivent de la chimiothérapie concomitante et que cette proportion devrait grimper à 30 % au cours des prochaines années. NICE met également l'accent sur la nécessité que les patients ayant un cancer de la tête et du cou soient pris en charge par une équipe interdisciplinaire d'un centre d'excellence et ce, tout au long du continuum.

La *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) considère également que les données probantes soutiennent que la chimiothérapie, utilisée de façon concomitante à la radiothérapie chez les patients ayant un carcinome des cellules squameuses de la tête et du cou, augmente le contrôle tumoral et les taux de survie (3). Dans les cas de tumeurs de stade avancé (T3-4 ou N2-3), une évaluation par une équipe interdisciplinaire est requise avant le traitement et la référence du patient à un centre régional de cancer est fortement recommandée.

Les recommandations de *Cancer Care Ontario* (CCO) sur le sujet datent de 2000 (4). Ce guide de pratique reconnaît que la chimiothérapie concomitante à un traitement de radiothérapie utilisant un fractionnement conventionnel devrait être le traitement de choix pour les patients ayant un carcinome avancé des cellules squameuses de la tête et du cou. Les agents de chimiothérapie considérés acceptables dans ce contexte étaient le cisplatine ou le carboplatine en

agent seul avec la radiothérapie conventionnelle et le cisplatine plus le fluorouracile avec la radiothérapie *split-course*.

Résultats de la revue des données probantes de niveaux I et II

La majorité des études comparatives impliquant la chimioradiothérapie concomitante réalisées avant 1990 ne comportaient pas d'agent à base de platine mais plutôt des combinaisons à base de bléomycine, d'hydroxyurée, de méthotrexate et de fluorouracile (5-FU) (5-18). Seule l'étude de Nissenbaum *et al.* utilisait une combinaison de cisplatine et bléomycine (19). De plus, ces études présentaient souvent d'importantes lacunes dans leur plan (mode de randomisation, nombre de patients, etc.) et dans le type de radiothérapie utilisée. Pour toutes ces raisons, les résultats présentés et publiés étaient souvent non significatifs ou ne permettaient pas de porter des conclusions modifiant la pratique clinique usuelle. La méta-analyse de Pignon *et al.* a repris les 63 études de phase III, randomisées, publiées ou non, rapportées ou mentionnées dans la littérature, publiées entre 1965 et 1993 et impliquant le traitement initial des cancers non métastatiques de la sphère ORL, excluant le nasopharynx (20). Vingt-six études se rapportant à la chimioradiothérapie concomitante ont été analysées. La méta-analyse a mis en évidence un bénéfice sur la survie à cinq ans de 4 % ($p < 0,0001$) en faveur de la chimiothérapie associée à la radiothérapie versus la radiothérapie. Lorsque l'on stratifiait les résultats en fonction du moment de l'administration de la chimiothérapie par rapport au traitement de radiothérapie, on constatait qu'il n'y avait aucun avantage pour la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante par rapport à la radiothérapie seule. Par contre, le bras de chimioradiothérapie concomitante démontrait un avantage significatif de 8 % ($p < 0,0001$) sur la survie à cinq ans. Malgré ceci, les auteurs ne voulurent pas donner de recommandations fermes sur l'utilisation de la chimioradiothérapie concomitante étant donné la grande diversité des résultats qui émergeaient des différentes études incluses dans la méta-analyse et de la grande variabilité des protocoles thérapeutiques utilisés. Pourtant, plusieurs experts s'entendent maintenant pour affirmer que les bienfaits de la chimiothérapie concomitante sont sans doute sous-évalués dans cette étude puisque plusieurs études datent et utilisaient des protocoles de chimiothérapie ou radiothérapie sous-optimaux selon les standards actuels.

L'étude randomisée de Salvajoli *et al.* en 1992 incluait 90 patients ayant des cancers non opérables de la sphère ORL et comparait trois bras de traitement : radiothérapie standard seule, chimiothérapie néo-adjuvante (vinblastine, mitomycine, cisplatine et bléomycine) suivie de radiothérapie standard et, finalement, chimiothérapie (cisplatine et bléomycine sur trois cycles aux 21 jours) concomitante à un traitement standard de radiothérapie (21). On notait une augmentation du taux de réponse ($p = 0,099$) avec les deux bras de chimiothérapie, mais il n'y avait aucune incidence sur la survie globale ($p = 0,706$). Soulignons que le petit nombre de patients de cette étude ne permettait pas vraiment de démontrer un avantage de survie.

L'étude randomisée de phase III de Keane *et al.* publiée en 1993 était destinée au traitement initial des cancers avancés du larynx et de l'hypopharynx (22). Elle comparait la radiothérapie seule 50 Gy en 20 fractions (cinq jours par semaine) à une radiothérapie en *split-course*, soit deux cycles de 25 Gy en dix fractions sur 14 jours, associée à de la mitomycine et du 5-FU en

infusion continue de quatre jours avec quatre semaines d'arrêt entre les cycles. Deux cent neuf (209) des 212 patients recrutés furent inclus dans l'analyse. Elle ne démontra aucun avantage significatif pour le contrôle local ($p = 0,91$) et locorégional ($p = 0,17$) de même que pour la survie globale ($p = 0,86$). Toutefois, on doit se questionner dans cette étude sur la validité de la dose de radiothérapie qui semble nettement insuffisante et surtout sur l'arrêt de quatre semaines dans le *split-course* surtout depuis que l'étude du RTOG 9003 a démontré que l'efficacité de la radiothérapie était inversement proportionnelle à la durée du traitement de radiothérapie (23).

L'étude que Browman *et al.* ont publiée en 1994 comparait un traitement standard de radiothérapie (2 Gy d.i.e. ad 66 Gy) à un traitement identique de radiothérapie associé à deux cycles de 5-FU (24). Cent soixante-quinze (175) patients ayant des cancers du larynx, de la cavité orale, de l'hypopharynx et de l'oropharynx de stade III ou IV ont été inclus. Pour chaque bras, on retrouvait respectivement des taux de réponse complète de 56 % et de 68 % ($p = 0,04$) et des survies médianes de 25 et 33 mois ($p = 0,08$) de même qu'une tendance vers une amélioration de la survie sans maladie (28 % versus 36 %, $p = 0,06$).

L'étude de Smid *et al.* (1995) a comparé un traitement de radiothérapie standard seule à un traitement de radiothérapie standard associée à de la bléomycine (deux doses par semaine) et à de la mitomycine (une dose par semaine) (25). Quarante-neuf (49) patients ayant des cancers inopérables de la sphère ORL ont été répartis aléatoirement entre les deux bras. Le taux de réponse complète était de 24 % versus 63 % ($p = 0,015$). Le suivi moyen était de 18 mois avec des taux de survie sans maladie de 9 % versus 48 % ($p = 0,001$). Les résultats étaient encore plus significatifs pour l'hypopharynx (33 patients) 0 % versus 66 % ($p = 0,00001$).

L'étude randomisée de Merlano *et al.* (1996) comptait 157 patients atteints de cancers inopérables de la sphère ORL (26,27). Les deux bras étaient une radiothérapie standard versus une radiothérapie de type *split-course* (trois cycles de 20 Gy sur deux semaines, 2 Gy par jour avec une semaine de repos entre chaque cycle) associée à quatre cycles de cisplatine et de 5-FU. Le taux de réponse complète était de 22 % versus 43 % ($p = 0,037$), la survie globale estimée à cinq ans, de 10 % versus 24 % ($p = 0,01$), la survie sans maladie estimée à cinq ans, de 9 % versus 21 % ($p = 0,008$) et la survie globale à cinq ans sans récurrence locorégionale, de 32 % versus 64 % ($p = 0,038$).

L'étude randomisée de phase III de Jeremic *et al.*, publiée en 1997, comportait trois bras : radiothérapie standard seule, radiothérapie standard plus cisplatine (6 mg/m^2 d.i.e.) et radiothérapie standard plus carboplatine (25 mg/m^2 d.i.e.) (28). Cette étude a recruté 159 patients avec des cancers de la sphère ORL de stade III et IV qui n'avaient jamais été traités. Aucune différence significative n'a été relevée entre les deux bras de chimioradiothérapie concomitante. Toutefois, les deux bras de chimioradiothérapie démontraient un avantage hautement significatif sur la radiothérapie seule pour la réponse initiale (72 % et 68 % versus 38 %, $p = 0,00044$ et $p = 0,0019$), la survie médiane (32 mois et 30 mois versus 16 mois), la survie à cinq ans (32 % et 29 % versus 15 %, $p = 0,011$ et $p = 0,019$) et le taux de récurrence à cinq ans (51 % et 48 % versus 27 %, $p = 0,018$ et $p = 0,040$). Il n'y avait pas d'avantage pour le contrôle ganglionnaire et les

métastases à distance. Pour la toxicité aiguë, seule la toxicité hématologique de grade 3 ou plus était significativement plus élevée dans les bras de chimioradiothérapie.

L'étude randomisée de phase III publiée en 1997 par Adelstein *et al.* portait sur le traitement de cancers de la sphère ORL de stade III ou IV M0 considérés comme opérables (29). Le premier bras consistait en un traitement standard de radiothérapie tandis que le deuxième associait à la radiothérapie standard une chimiothérapie concomitante consistant en deux cycles de quatre jours de cisplatine et de 5-FU. Cent (100) patients furent inclus dans l'étude. Des différences significatives ont été rapportées en termes de survie sans maladie projetée à trois ans (52 % versus 67 %, $p = 0,03$), de probabilité de développer des métastases à distance (21 % versus 10 %, $p = 0,04$) et de survie globale avec préservation du primaire (35 % versus 57 %, $p = 0,02$). On n'observa pas de différence significative sur la survie globale. Les toxicités de grade 3 et 4 étaient plus fréquentes dans le deuxième bras et consistaient en de la neutropénie, de la thrombocytopenie, des réactions cutanées et des mucites.

L'étude de Zakotnik *et al.*, publiée en 1998, est l'une des rares études de l'époque à utiliser de la bléomycine plutôt qu'une chimiothérapie concomitante à base de sel de platine (30). Il s'agit d'une étude randomisée portant sur 64 patients atteints d'un cancer inopérable de la sphère ORL jugé inopérable. Chez 41 d'entre eux, il s'agissait d'un cancer de l'oropharynx. L'étude comparait la radiothérapie standard seule à la radiothérapie associée à l'utilisation concomitante de mitomycine (deux doses, une à 10 Gy et l'autre à la fin du traitement) et de bléomycine (deux doses par semaine). Le suivi médian était de 42 mois. L'étude a été fermée précocement à cause de la supériorité évidente du deuxième bras pour la réponse complète (31 % versus 59 %, $p = 0,04$), la survie sans maladie (8 % versus 37 %, $p = 0,01$) et la survie globale (7 % versus 26 %, $p = 0,08$). Lorsque l'analyse portait seulement sur les cancers de l'oropharynx, on retrouvait des taux de réponse complète de 29 % versus 75 % ($p = 0,007$), de survie sans maladie de 10 % versus 48 % ($p = 0,001$) et de survie globale de 10 % versus 38 % ($p = 0,019$). Il est à noter qu'à cause de la toxicité aiguë grave, 34 % des patients ont reçu seulement une dose de mitomycine et que 41 % des patients ont dû diminuer significativement la dose de bléomycine. Cette étude a confirmé que la chimioradiothérapie concomitante améliorait significativement le contrôle locorégional, la survie sans maladie et la survie globale pour les cancers inopérables de la sphère ORL.

L'étude randomisée de Brizel *et al.* (1998) comparait un traitement de radiothérapie hyperfractionnée de 1,25 Gy b.i.d. ad 75 Gy et un traitement de radiothérapie hyperfractionnée 1,25 Gy b.i.d. ad 70 Gy associé à deux cycles de cisplatine et de 5-FU (31). Cent vingt-deux (122) patients ayant des cancers avancés de la sphère ORL ont été enrôlés dans l'étude (116 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse). La majorité avaient des tumeurs inopérables. Le suivi moyen a été de 41 mois. La survie globale à trois ans était respectivement de 34 % et 55 % ($p = 0,07$), la survie sans récurrence, de 41 % et 61 % ($p = 0,08$), et le contrôle locorégional, de 44 % et 70 % ($p = 0,01$). La toxicité aiguë grave était similaire dans les deux groupes.

L'étude randomisée multicentrique publiée en 1998 par Wendt *et al.* portait sur des cancers de la tête et du cou de stades III et IV jugés inopérables (32). Les deux bras offraient la même radiothérapie, soit trois cycles de sept jours avec deux traitements de 1,8 Gy par jour pour 23,4 Gy avec dix jours d'arrêt entre chaque cycle pour une dose totale de 70,2 Gy sur 43 jours. Dans le deuxième bras, des *bolus* de cisplatine, de 5-FU et de leucovorin étaient ajoutés à chaque cycle. Deux cent soixante-dix (270) patients ont été suivis (298 avaient été recrutés). La survie globale à trois ans (24 % versus 48 %, $p < 0,001$) et le contrôle locorégional à trois ans (17 % versus 36 %, $p < 0,004$) étaient significativement supérieurs dans le groupe de chimioradiothérapie. Les mucosites de grade 3 et 4 étaient significativement plus fréquentes dans le deuxième bras. En raison de la toxicité hématologique, seulement 74 % et 46 % des patients complétèrent respectivement leurs deuxième et troisième cycles de chimiothérapie. Toutefois les effets indésirables sérieux à long terme n'étaient pas significativement augmentés.

L'étude du EORTC (1999), publiée par Calais *et al.*, portait sur 226 patients ayant exclusivement des cancers de l'oropharynx de stades III et IV (33). La radiothérapie standard a été comparée à une radiothérapie standard combinée à trois cycles de quatre jours de carboplatine et de 5-FU. Les auteurs ont rapporté une augmentation de la survie actuarielle globale à trois ans (31 % versus 51 %, $p = 0,02$), de la survie sans maladie à trois ans (20 % versus 42 %, $p = 0,04$) et du contrôle locorégional (42 % versus 66 %, $p = 0,03$) au détriment d'une toxicité légèrement augmentée mais acceptable. L'incidence des mucosites de grades 3 et 4 a été significativement plus élevée dans le bras combiné (71 % versus 39 %, $p = 0,005$). Des résultats complémentaires ont été présentés en 2003 par Denis *et al.* qui confirment cette tendance : survie à cinq ans 22 % versus 16 % ($p = 0,05$) et contrôle locorégional à cinq ans 48 % versus 25 % ($p = 0,002$) (34).

L'article de Browman *et al.* publié pour *Cancer Care Ontario* en juillet 2001 faisait une revue extensive et une méta-analyse de la littérature sur la chimioradiothérapie concomitante dans le traitement des cancers avancés de la sphère ORL ($n = 3192$) (35). Cette revue couvrait la période de 1970 à mars 2000. Seulement les études randomisées comparatives ont été retenues et analysées. Les critères d'inclusions étaient :

- tumeur de stade III, IVA ou IVB;
- randomisation avec bras témoin sans chimiothérapie;
- radiothérapie comme traitement initial avec dose adéquate (> 65 Gy);
- présence d'une analyse de la survie dans les objectifs
- population globale de patient incluant moins de 20 % des cas avec un cancer du nasopharynx;
- toutes les formes de chimiothérapie concomitante et tous les protocoles de radiothérapie ont été acceptés (radiothérapie standard, *split-course* et hyperfractionnée).

Trente-deux études ont été identifiées dans la littérature mais seulement 18 ont satisfait les critères d'inclusion et d'exclusion (6,13-16,21,22,24-33,36). L'intérêt de cet article est qu'on a stratifié en sous-groupes selon les différentes radiothérapies et chimiothérapies afin d'essayer d'en dégager les avantages relatifs possibles à certains régimes :

- strate 1 : radiothérapie conventionnelle dans les deux groupes;
- strate 2 : radiothérapie identique dans les deux groupes;
- strate 3 : radiothérapie conventionnelle dans un groupe et non conventionnelle dans l'autre;
- strate 4 : agent de chimiothérapie utilisé;
- strate 5 : chimiothérapie à un seul agent;
- strate 6 : chimiothérapie avec agents multiples.

En conclusion, la chimiothérapie augmente significativement la survie globale pour l'ensemble des études (*odds ratio* (OR) 0,62, $p < 0,00001$), études avec même radiothérapie dans les deux bras (OR 0,62, $p < 0,00001$) et études avec radiothérapie conventionnelle dans les deux bras (OR 0,66, $p = 0,00041$). Pour ce qui est du régime de chimiothérapie, premièrement les études avec bléomycine ne démontrent pas d'avantage significatif (OR 0,80, $p = 0,36$). Il y a neuf études impliquant avec des régimes à base de sel de platine, pour un total de 1514 patients. L'effet le plus significatif se retrouve pour les six études avec une combinaison de cisplatine ou carboplatine avec infusion de 5-FU (OR 0,53, $p < 0,00001$). Une analyse de la toxicité aiguë des six études positives avec chimiothérapie à base de sel de platine, démontre une augmentation de la toxicité avec la radiothérapie hyperfractionnée et avec la chimioradiothérapie concomitante versus radiothérapie seule. En conclusion, pour les patients avec un carcinome épidermoïde de stade III ou IV de la sphère ORL chez qui la radiothérapie est envisagée comme part intégrante de leur traitement définitif, on devrait recommander un traitement de chimioradiothérapie concomitante à base de sel de platine selon ce qui est relevé dans les études avec résultats positifs en tenant compte de la toxicité.

Jeremic *et al.* ont publié en 2000 une étude randomisée de phase III comparant un traitement de radiothérapie hyperfractionnée (deux traitements de 1,1 Gy d.i.e., cinq jours par semaine sur sept semaines pour 77 Gy) au même traitement de radiothérapie associé à du cisplatine (6 mg/m², d.i.e.) (37). Cent trente (130) patients ayant des cancers de la tête et du cou de stade III ou IVA-B furent inclus dans l'étude. Un avantage en faveur du bras de chimioradiothérapie a été démontré pour la survie à deux ans (68 % versus 49 %, $p = 0,0075$), la survie à cinq ans (46 % versus 25 %, $p = 0,0075$), la survie sans récurrence (46 % versus 25 %, $p = 0,0068$), la survie sans récurrence locorégionale (50 % versus 36 %, $p = 0,041$) et la survie sans métastase à distance (86 % versus 57 %, $p = 0,0013$).

L'étude multicentrique randomisée de Staar *et al.* (2001) portait sur 240 patients ayant des cancers de l'oropharynx ou de l'hypopharynx jugés inopérables (38). Elle comparait deux bras identiques de radiothérapie hyperfractionnée de type *boost* concomitante. On associait au deuxième bras une chimiothérapie concomitante de 5-FU et de carboplatine (deux cycles). Les contrôles locorégionaux à un an et à deux ans étaient comparables dans les deux bras. La survie à un an avec contrôle locorégional était supérieure dans le bras chimioradiothérapie (58 % versus

44 %, $p = 0,05$) principalement en raison des cancers de l'oropharynx (60 % versus 40 %, $p = 0,01$) puisqu'il n'y avait pas de différence significative pour les cancers de l'hypopharynx.

L'*Intergroup Protocol 0126*, une étude randomisée de phase III dont les résultats ont été publiés en 2003 par Adelstein *et al.*, portait sur 295 patients atteints de cancers non accessibles à une chirurgie de l'oropharynx, du larynx, de la cavité orale et de l'hypopharynx (39). L'objectif initial de recrutement était de 362 patients et l'étude a été fermée prématurément. Elle comportait trois bras : radiothérapie conventionnelle, radiothérapie conventionnelle plus cisplatine concomitante (trois *bolus*, jours 1, 22 et 43) et radiothérapie *split-course* avec trois *bolus* de cisplatine et de 5-FU et réévaluation à la mi-traitement pour chirurgie selon la réponse. La survie actuarielle à trois ans était respectivement de 23 %, 37 % ($p = 0,014$) et 27 % ($p = 0,14$). Ceci vient confirmer la supériorité en termes de survie de la chimioradiothérapie avec monochimiothérapie à la cisplatine et une radiothérapie standard. Toutefois le taux d'effets indésirables de grade 3 ou plus était respectivement de 51 %, 85 % ($p < 0,0001$) et 72 % ($p = 0,001$).

L'étude randomisée multicentrique italienne publiée en 2003 par Olmi *et al.* portait sur 192 patients ayant des cancers de l'oropharynx de stades III et IV (40). Elle comportait trois bras : radiothérapie standard, radiothérapie hyperfractionnée (deux fois 1,6 Gy par jour) de type *split-course* avec deux semaines d'arrêt à 38,4 Gy et radiothérapie standard avec trois cycles de carboplatine et de 5-FU. Il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale à deux ans (40 %, 37 % et 51 %, $p = 0,196$) mais la survie sans maladie était significativement supérieure dans le bras chimioradiothérapie (23 %, 20 % et 42 %, $p = 0,022$).

L'étude du RTOG 9111 (2003) comparait une chimiothérapie néo-adjuvante suivie de radiothérapie standard, une chimioradiothérapie concomitante (radiothérapie standard et trois cycles de cisplatine) et une radiothérapie standard seule dans le traitement de 547 patients ayant un cancer de stade III ou IVA-B du larynx glottique et supraglottique (41). Le suivi médian était de 3,8 ans. Le contrôle locorégional à deux ans était, pour la radiothérapie seule, la chimiothérapie néo-adjuvante associée à la radiothérapie et la chimioradiothérapie concomitante de 56 %, 61 % et 78 %, respectivement. Cela représentait un avantage significatif ($p = 0,004$ et $p = 0,001$) pour le bras de chimioradiothérapie concomitante. Le pourcentage de patients conservant leur larynx à deux ans était respectivement de 70 %, 75 % et 88 % ($p = 0,005$). Les deux bras de chimiothérapie avaient moins de métastases à distance ($p = 0,03$) et la survie sans maladie était augmentée ($p = 0,02$ pour chimiothérapie d'induction et $p = 0,006$ pour chimiothérapie concomitante) mais il n'y avait pas de différence de survie globale.

Chimioradiothérapie postopératoire

L'étude randomisée de phase III de Bachaud *et al.* (1996) évaluait le rôle de la chimioradiothérapie concomitante en postopératoire pour les patients qui présentaient un risque augmenté en fonction du rapport de pathologie (42). Deux bras étaient comparés, soit une radiothérapie seule (44 patients) et une radiothérapie associée à une dose hebdomadaire de cisplatine (39 patients). Les résultats démontraient un avantage significatif pour le groupe

recevant la chimioradiothérapie et ce, en termes de survie à deux ans (46 % versus 72 %, $p < 0,01$), de survie à cinq ans (13 % versus 36 %, $p < 0,01$) et de récurrence locorégionale (41 % versus 23 %, $p = 0,008$).

En 2003, Denis *et al.* ont publié les résultats d'une étude évaluant la toxicité tardive chez les patients traités dans l'étude de Calais *et al.* (33) qui avaient survécu cinq ans (34). Ils conclurent que la chimioradiothérapie n'augmente pas le taux de complications graves à long terme mais ils constatèrent que le taux de complications et de toxicité dépend directement de l'échelle de mesure utilisée. Ils insistent sur la nécessité de standardiser l'utilisation des échelles de mesure de toxicités et de complications afin de permettre de comparer les différents protocoles de chimioradiothérapie concomitante utilisés dans les différentes études.

L'étude randomisée RTOG 9501 publiée par Cooper *et al.* en mai 2004 dans le *New England Journal of Medicine* comparait la radiothérapie postopératoire seule à la chimioradiothérapie concomitante postopératoire avec trois cycles de cisplatine pour les patients à risque élevé de récurrence (extension extracapsulaire, deux ganglions positifs ou plus ou marges positives) (43). Le suivi médian des 459 patients de l'étude a été de 45,9 mois. Un avantage significatif a été démontré pour le groupe de chimioradiothérapie concomitante postopératoire en ce qui concerne le contrôle locorégional (82 % versus 72 %, $p = 0,01$) et la survie à deux ans sans maladie ($p = 0,02$). Il n'y avait pas d'avantage pour la survie globale ($p = 0,19$). Enfin, plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés dans le groupe chimioradiothérapie concomitante (77 % versus 34 %, $p < 0,001$).

L'étude randomisée EORTC 22931 de Bernier *et al.* a également été publiée en mai 2004 dans le *New England Journal of Medicine* (44). Cette étude comparait elle aussi la radiothérapie postopératoire seule versus la chimioradiothérapie concomitante postopératoire avec trois cycles de cisplatine pour les patients à risque élevé de récurrence (extension extranodale, marges positives, atteinte périneurale ou embolies tumorales vasculaires). Le suivi médian a été de 60 mois et l'étude portait sur 334 patients. Le groupe avec la chimioradiothérapie concomitante postopératoire démontrait un avantage significatif pour la survie sans récurrence à cinq ans (47 % versus 36 %, $p = 0,04$), la survie globale à cinq ans (53 % versus 40 %, $p = 0,02$) et les récurrences locorégionales à cinq ans (31% versus 18%, $p = 0,007$). Par contre, le groupe radiothérapie seule démontrait un avantage pour les toxicités aiguës de grade 3 ou plus (41 % versus 31 %, $p = 0,001$). Il n'y avait pas de différence pour les effets indésirables tardifs.

DISCUSSION

La majorité des patients chez qui un cancer de la sphère ORL est diagnostiqué se présentent avec un cancer de stade avancé (stade III, IVA ou IVB). Malgré les progrès réalisés en radiothérapie et dans les techniques de reconstruction chirurgicale, qui ont permis d'augmenter à un certain niveau le contrôle locorégional, la survie à long terme n'a pas connu d'amélioration significative. Pour cette raison et afin d'essayer de préserver la fonction de certains organes, dont le larynx, certains chercheurs ont décidé de réintroduire la chimiothérapie dans les protocoles de traitement des cancers de la sphère ORL au début des années 1980.

C'est l'étude du *Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group* (1991) qui a eu le mérite de redonner ses lettres de noblesse à la chimiothérapie, en démontrant que l'utilisation de chimiothérapie néo-adjuvante permettait de sélectionner les tumeurs radiosensibles et, ainsi, d'éviter des laryngectomies totales tout en conservant une survie similaire (45). Les résultats de cette études ont d'ailleurs été reproduits pour les cancers de l'hypopharynx par une étude de l'EORTC (1996) menée par Lefebvre *et al.* (46). Cette étude étalon a proposé le possible remplacement de la chirurgie par une option thérapeutique à base de chimiothérapie et de radiothérapie.

C'est à partir de ce moment que l'intérêt pour la chimiothérapie dans le traitement des cancers de la sphère ORL a commencé à croître et qu'on a vu émerger de nombreuses études cliniques. Ces études étaient par contre très variées en rapport à la chimiothérapie (agent seul ou combinaison, dose, bolus ou infusion continue, néo-adjuvant, concomitant ou adjuvant, etc.), à la radiothérapie (dose totale, dose par fraction, type d'hyperfractionnement versus *split-course* versus radiothérapie standard) et au type de tumeurs auquel elles s'adressaient.

Un des points tournants a été la méta-analyse de Pignon *et al.*, publiée en 2000, qui vint confirmer une tendance certaine vers la chimiothérapie (20). L'étude a démontré un bénéfice significatif de survie à cinq ans de 4 % en faveur de la chimiothérapie associée à la radiothérapie versus la radiothérapie et de 8 % pour la chimioradiothérapie concomitante. Aucun avantage n'a été démontré pour la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante par rapport à la radiothérapie seule. Malgré ces résultats, les auteurs ne voulurent pas donner de recommandations fermes sur l'utilisation de la chimioradiothérapie concomitante étant donné la grande diversité des résultats qui émergeaient des différentes études incluses dans la méta-analyse et de la grande variabilité des protocoles thérapeutiques utilisés. Les bienfaits de la chimiothérapie concomitante sont sans doute sous-évalués dans cette étude puisque plusieurs études dataient et utilisaient des protocoles de chimiothérapie ou radiothérapie sub-optimaux selon les standard actuels.

Plusieurs autres méta-analyses d'études prospectives randomisées ont démontré que la chimiothérapie néo-adjuvante n'entraînait aucune amélioration de la survie des patients traités pour des cancers avancés de la sphère ORL (47-50).

Depuis 1993, de nombreuses études randomisées de phase III comparant de la radiothérapie seule à un traitement de chimioradiothérapie concomitante sont venues s'ajouter à celles utilisées

dans la méta-analyse de Pignon *et al.* Les études considérées comme valables par le comité des cancers de la tête et du cou sont colligées à l'annexe I. Huit de ces études étaient destinées à des patients présentant des cancers jugés inopérables (21,24-26,30-32,38,39) tandis que neuf s'adressaient à des cancers de stade avancé (stade III, IVA ou IVB) (22,24,28,29,33,37,40,41). Que ce soit pour les cancers avancés ou les cancers inopérables, les études ont démontré un avantage significatif pour la chimioradiothérapie autant en termes de survie que de contrôle locorégional. Les sièges des tumeurs primaires étaient variés dans chaque étude, sauf deux exclusives à l'oropharynx (33,40), une à l'hypopharynx et au larynx (24) et une au larynx seulement (41). Il est à noter que deux études ont aussi analysé le sous-groupe des cancers de l'oropharynx séparément (30,38). Ces deux études montraient des résultats significativement supérieurs pour les cancers de l'oropharynx en comparaison avec les autres sièges tumoraux quant à l'ajout de la chimiothérapie à la radiothérapie.

Les études utilisant la même cédule de radiothérapie dans le bras de chimioradiothérapie concomitante que le bras radiothérapie seule présentaient un avantage significatif sur la survie globale (28,29,32,33,37-39) ou la survie sans maladie (25,30,40,41) sauf deux études (24,31) qui, elles, démontraient une forte tendance sans atteindre une valeur significative. Depuis la publication de l'étude du RTOG 9003 (23), on sait que l'efficacité de la radiothérapie est en relation directe avec la dose totale donnée et inversement proportionnelle à la durée du traitement de radiothérapie. En tenant compte de cette donnée, on constate que, dans l'étude de Merlano *et al.* (26), malgré que la radiothérapie soit moins intense dans le bras chimioradiothérapie concomitante, ce bras réussit à procurer un avantage significatif au niveau de la survie. On peut aussi conclure que l'avantage apporté par la chimiothérapie concomitante est présent, peu importe le type de radiothérapie utilisé, soit standard (21,25,29-31,33,39-41), hyperfractionnée (37,38) ou *split-course* (26,32,39).

Plusieurs études démontraient des taux supérieurs de réponse locale initiale (21,25,26,28,30) mais surtout une augmentation du taux de contrôle locorégional (22,26,28,31-33,37,41) ou de la survie sans récurrence locorégionale (25,26,29-31,33,37,38,41), ce qui permet inévitablement avec certaines tumeurs de préserver la fonction d'organes comme le larynx. De plus, il existe au moins trois études (29,37,41) qui démontrent une diminution significative du taux de métastases à distance avec l'utilisation de la chimiothérapie concomitante. Toutes les études ont utilisé une chimiothérapie à base de sel de platine (26,28,29,31-33,37-41), sauf cinq études (22,24,25,30) qui ont comme chimiothérapie des combinaisons de 5-FU, de mitomycine et/ou de bléomycine. Parmi les chimiothérapies à base de sel de platine, quatre études avaient un bras avec monochimiothérapie (carboplatine ou cisplatine) (28,37,39,41) et neuf une polychimiothérapie (carboplatine ou cisplatine principalement en association avec du 5-FU). La trop grande diversité des différents protocoles pour les doses, les cycles et les régimes de chimiothérapie rend presque impossible la tâche de déterminer la chimiothérapie idéale. Toutefois, Browman *et al.*, pour *Cancer Care Ontario*, ont publié en juillet 2001 une revue extensive de la littérature portant sur la chimiothérapie concomitante dans le traitement des cancers avancés de la sphère ORL (35).

L'étude RTOG 9111 démontre l'utilité de la chimioradiothérapie concomitante dans le traitement initial des cancers du larynx localement avancés (41). Elle prône en faveur de l'utilisation de la chimioradiothérapie concomitante afin d'augmenter la survie sans maladie et ainsi de préserver le larynx et ses fonctions.

L'étude de Bachaud *et al.* propose la chimioradiothérapie concomitante postopératoire comme une alternative à la radiothérapie seule postopératoire pour les patients présentant un risque augmenté, principalement un dépassement capsulaire (42). En mai 2004, les deux études publiées dans le *New England Journal of Medicine* confirment la supériorité de la chimioradiothérapie concomitante postopératoire sur la radiothérapie seule pour les patients présentant un risque élevé (43,44). Elle permet d'augmenter le contrôle locorégional (43,44), la survie sans maladie (43,44) et la survie globale (44) et ce, aux dépens d'une toxicité aiguë grave augmentée mais sans toutefois d'augmentation de la toxicité grave à long terme.

La toxicité du traitement par chimioradiothérapie concomitante demeure une préoccupation majeure dans l'utilisation de cette modalité thérapeutique. La toxicité aiguë de grade 3 et 4 est augmentée de façon significative (28,29,32,39). Il faut toujours garder en tête que la toxicité obtenue ne doit pas compromettre la complétion du traitement de radiothérapie. Pour cette raison, les patients doivent être évalués individuellement en portant attention aux comorbidités.

De plus, étant donné la morbidité aiguë associée, il apparaît de plus en plus clair que ces patients doivent bénéficier du soutien d'une équipe interdisciplinaire de façon à prévenir les complications secondaires au traitement. Le NCCN, NICE et BCCA recommandent d'ailleurs la prise en charge par une équipe interdisciplinaire (1-3). Cette équipe interdisciplinaire pourrait comprendre, par exemple, une infirmière pivot, un pharmacien, un travailleur social, un diététiste ou nutritionniste, un orthophoniste et un psychologue en plus du chirurgien, du radio-oncologue et de l'hémo-oncologue (1). Pour justifier et tenter de mesurer l'impact d'une telle équipe, nous avons comparé les résultats obtenus à l'Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal en fonction de la complétion du traitement, de la nécessité d'une hospitalisation et de la durée de cette dernière durant le traitement chez les patients traités avant et après la mise sur pied d'une telle équipe (données non publiées). Deux cent (200) patients ont été étudiés. Avant l'instauration de l'équipe interdisciplinaire, 91 % des patients ont complété leur traitement de radiothérapie et 50 % ont reçu le nombre planifié de cycles de chimiothérapie. On rapporte 5 % de décès et 40 % des patients ont nécessité une hospitalisation d'une durée moyenne de 20 jours. Depuis l'instauration de l'équipe interdisciplinaire en mars 2003, 100 % des patients ont complété leur traitement de radiothérapie et 76 % ont reçu le nombre de cycles de chimiothérapie planifiée. On ne rapporte aucun décès et seulement 20 % des patients ont nécessité une hospitalisation d'une durée moyenne de sept jours (un à 17 jours). Ceci démontre la pertinence et la nécessité des équipes interdisciplinaires dans l'instauration d'une thérapie appropriée et le suivi des complications et milite en faveur du développement de centres d'excellence où seront mises sur pied de telles équipes interdisciplinaires et où seront référés les patients qui nécessitent ce type de traitement qui engendre des toxicités aiguës et chroniques graves. Ce sujet est abondamment discuté dans le document du NICE, lequel y accorde une grande importance (2).

Malgré l'augmentation de la toxicité aiguë (28,29,32,39), les études portant sur les toxicités graves chroniques et sur la qualité de vie à long terme (32,34,51,52) n'ont pas démontré d'augmentation significative de la toxicité à long terme dans le bras chimioradiothérapie versus le bras radiothérapie seule. Par contre, elles ont démontré une préservation de la qualité de vie et du sentiment de bien-être des patients. Ces analyses demeurent jusqu'à maintenant restreintes à des nombres relativement peu élevés de patients, sauf en ce qui a trait aux études visant spécifiquement le cancer du larynx.

RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles, le comité des cancers de la tête et du cou et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie recommandent :

- 1) Que la chimioradiothérapie concomitante soit envisagée et offerte comme une des options de traitement initial pour un patient présentant un cancer de la sphère ORL de stade avancé (stade III, IVA ou IVB) ou inopérable dans le but d'augmenter la survie et le contrôle locorégional et de diminuer l'incidence de métastases à distance, si le statut général du patient lui permet de tolérer un tel traitement (recommandation de grade A).
- 2) Que la chimiothérapie dans un traitement de chimioradiothérapie concomitante pour un cancer de stade avancé ou inopérable de la sphère ORL soit une chimiothérapie avec, comme agent principal ou unique, un agent à base de sel de platine (carboplatine ou cisplatine) (recommandation de grade A).
- 3) Que, après une chirurgie pour un carcinome épidermoïde de la sphère ORL présentant un risque élevé de récurrence (dépassement capsulaire, marge positive, deux ganglions positifs ou plus, atteinte périneurale ou embolus tumoraux vasculaires ou lymphatiques) l'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie postopératoire doit être envisagée dans le but d'augmenter le contrôle locorégional, d'augmenter la survie sans maladie et probablement la survie globale, ceci aux dépens d'une toxicité aiguë grave augmentée sans augmentation de la toxicité grave tardive (recommandation de grade B).
- 4) Pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du larynx avancé sans atteinte cartilagineuse extensive, qu'une chimiothérapie et une radiothérapie concomitante soient envisagées afin de préserver la fonction et d'augmenter la survie sans maladie en comparaison avec un traitement de radiothérapie seule (recommandation de grade B).
- 5) Que des équipes interdisciplinaires assurent la prise en charge des patients traités par chimioradiothérapie concomitante pour des cancers de stade avancé de la sphère ORL. Ceci permettrait d'assurer une qualité quant au traitement et au devenir de ces patients, diminuant par le fait même les coûts associés aux hospitalisations fréquentes et prolongées (recommandation de grade D).

RÉFÉRENCES

1. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers, Clinical Practice Guidelines in Oncology - version 1.2005. www.nccn.org, consulté en ligne le 18 mars 2005.
2. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on Cancer Services. Improving Outcomes in Head and Neck Cancers : The Manual. National Institute for Clinical Excellence, www.nice.org.uk 2004:156 p.
3. British Columbia Cancer Agency. Cancer Management Guidelines : Head & Neck. www.bccancer.bc.ca, consulté en ligne le 18 mars 2005.
4. Head and Neck Cancer Disease Site Group. Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer (Excluding Nasopharynx). Practice Guideline #5-6a. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative 2000:22 p.
5. Hussey DH, Abrams JP. Combined therapy in advanced head and neck cancer: hydroxyurea and radiotherapy. *Prog.Clin.Cancer* 1975;6:79-86.
6. Lo TC, Wiley AL, Jr., Ansfield FJ, Brandenburg JH, Davis HL, Jr., Gollin FF et al. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a randomized study. *Am.J.Roentgenol.* 1976;126(2):229-35.
7. Kapstad B, Bang G, Rennaes S, Dahler A. Combined preoperative treatment with cobalt and bleomycin in patients with head and neck carcinoma--a controlled clinical study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1978;4(1-2):85-9.
8. Abe M, Shigematsu Y, Kimura S. Combined use of bleomycin with radiation in the treatment of cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1978;63:169-78.
9. Shanta V, Krishnamurthi S. Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clin.Radiol.* 1980;31(5):617-20.
10. Morita K. Clinical significance of radiation therapy combined with chemotherapy. *Strahlentherapie.* 1980;156(4):228-33.
11. Sanchiz F, Milla A, Torner J, Bonet F, Artola N, Carreno L et al. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1990;19(6):1347-50.

12. Parvinen LM, Parvinen M, Nordman E, Kortekangas AE. Combined bleomycin treatment and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Acta Radiol.Oncol.* 1985;24(6):487-9.
13. Vermund H, Kaalhus O, Winther F, Trausjo J, Thorud E, Harang R. Bleomycin and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the upper aero-digestive tract: a phase III clinical trial. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1985;11(11):1877-86.
14. Gupta NK, Pointon RC, Wilkinson PM. A randomised clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin.Radiol.* 1987;38(6):575-81.
15. Fu KK, Phillips TL, Silverberg IJ, Jacobs C, Goffinet DR, Chun C et al. Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: update of a Northern California Oncology Group randomized trial. *J.Clin.Oncol.* 1987;5(9):1410-8.
16. Eschwege F, Sancho-Garnier H, Gerard JP, Madelain M, DeSaulty A, Jortay A et al. Ten-year results of randomized trial comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinomas of the oropharynx: experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *NCI.Monogr* 1988(6):275-8.
17. Weissberg JB, Son YH, Papac RJ, Sasaki C, Fischer DB, Lawrence R et al. Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989;17(1):3-9.
18. Haffty BG, Son YH, Sasaki CT, Papac R, Fischer D, Rockwell S et al. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1993;27(2):241-50.
19. Nissenbaum M, Browde S, Bezwoda WR, de Moor NG, Derman DP. Treatment of advanced head and neck cancer: multiple daily dose fractionated radiation therapy and sequential multimodal treatment approach. *Med.Pediatr.Oncol.* 1984;12(3):204-8.
20. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355(9208):949-55.
21. Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, Kowalski LP. A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 1992;249(4):211-5.

22. Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B, Payne D, Rawlinson E, MacKenzie R et al. A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1993;25(4):613-8.
23. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000;48(1):7-16.
24. Browman GP, Cripps C, Hodson DI, Eapen L, Sathya J, Levine MN. Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J.Clin.Oncol.* 1994;12(12):2648-53.
25. Smid L, LeSnicar H, Zakotnik B, Soba E, Budihna M, Furlan L et al. Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer--preliminary report. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995;32(3):769-75.
26. Merlano M, Benasso M, Corvo R, Rosso R, Vitale V, Blengio F et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J.Natl.Cancer Inst.* 1996;88(9):583-9.
27. Merlano M, Vitale V, Rosso R, Benasso M, Corvo R, Cavallari M et al. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N.Engl.J.Med.* 1992;327(16):1115-21.
28. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother.Oncol.* 1997;43(1):29-37.
29. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, Tuason L, Wood BG, Wanamaker JR et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 1997;19(7):567-75.
30. Zakotnik B, Smid L, Budihna M, LeSnicar H, Soba E, Furlan L et al. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: final report. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1998;41(5):1121-7.

31. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N.Engl.J.Med.* 1998;338(25):1798-804.
32. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J.Clin.Oncol.* 1998;16(4):1318-24.
33. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J.Natl.Cancer Inst.* 1999;91(24):2081-6.
34. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2003;55(1):93-8.
35. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001;23(7):579-89.
36. Weissler MC, Melin S, Sailer SL, Qaqish BF, Rosenman JG, Pillsbury HC, III. Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1992;118(8):806-10.
37. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J.Clin.Oncol.* 2000;18(7):1458-64.
38. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;50(5):1161-71.
39. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003;21(1):92-8.
40. Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated

- hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2003;55(1):78-92.
41. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;349(22):2091-8.
 42. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, 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.
 43. 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(19):1937-44.
 44. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004;350(19):1945-52.
 45. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N.Engl.J.Med.* 1991;324(24):1685-90.
 46. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J.Natl.Cancer Inst.* 1996;88(13):890-9.
 47. Browman GP. Evidence-based recommendations against neoadjuvant chemotherapy for routine management of patients with squamous cell head and neck cancer. *Cancer Invest* 1994;12(6):662-70.
 48. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br.J.Cancer* 1995;71(1):83-91.
 49. Stell PM, Rawson NS. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br.J.Cancer* 1990;61(5):779-87.
 50. El Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J.Clin.Oncol.* 1996;14(3):838-47.

51. Albuquerque K, Cirrone J, Aziz H, Har-El G, Sundaram K, Dipillo F et al. Quality of life with functional pharyngeal preservation in advanced carcinomas of the base tongue complex using an integrated trimodality approach. *Am.J.Clin.Oncol.* 2001;24(6):623-7.
52. Magne N, Marcy PY, Chamorey E, Guardiola E, Pivot X, Schneider M et al. Concomitant twice-a-day radiotherapy and chemotherapy in unresectable head and neck cancer patients: A long-term quality of life analysis. *Head Neck* 2001;23(8):678-82.

ANNEXE I : Résumé des données probantes

Étude	n	Siège tumoral et stade	Bras	Radiothérapie	Chimiothérapie
Salvajoli <i>et al.</i> (1992) (21)	90	Sphère ORL Inopérable	<ol style="list-style-type: none"> 1. Radiothérapie standard 2. ChoRx néo-adjuvante + RoRx standard 3. Cho-RoRx concomitante 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 Gy die ad 70 Gy 2. 1,8 Gy die ad 70 Gy sur 68 sem. 3. idem à 2 	<ol style="list-style-type: none"> 1. nil 2. 2 cycles de vinblastine (4 mg/m²), mitomycine (8 mg/m²), cisplatine (30 mg/m² jrs 2 et 4) et bléomycine 10 mg/m² jrs 2 et 4) avec intervalle de 3 sem. entre les cycles. 3. cycle de cisplatine (20 mg/m² jrs 2 et 3) et bléomycine 5mg/m² jrs 1 et 5) répété aux 21 jrs
Keane <i>et al.</i> (1993) (22)	212	Larynx/ hypopharynx Stade III/IV	<ol style="list-style-type: none"> 1. RoRx 2. Cho-RoRx concomitante <i>split-course</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 50 Gy en 20 fractions/ 4 sem. 2. 2 cycles 25 Gy en 10 fractions avec 4 sem. entre cycle 	<ol style="list-style-type: none"> 1. nil 2. 2 cycles de mitomycine (10 mg/m², jrs 1 et 43) et 5-FU (1 gr/m²/jr, jrs 1 à 4 et 43 à 46)
Browman <i>et al.</i> (1994) (24)	175	Cavité orale/ oropharynx/ hypopharynx Stade III/IV	<ol style="list-style-type: none"> 1. RoRx standard 2. Cho-RoRx concomitante 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 Gy die ad 66 Gy 2. idem 	<ol style="list-style-type: none"> 1. nil 2. 2 cycles 5-FU (1,2 gr/m²/jr sur 3 jrs) sem. 1 et 3
Smid <i>et al.</i> (1995) (25)	49	Sphère ORL Inopérable (33 hypopharynx)	<ol style="list-style-type: none"> 1. RoRx standard 2. ChoRx concomitante 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 Gy die ad 66-70 Gy 2. idem 	<ol style="list-style-type: none"> 1. nil 2. bléomycine (2 doses de 5 unités/sem., IM ad 70 unités) + mitomycine 15 mg/m² après 9-10 Gy et 10 mg/m² à la fin du traitement
Merlano <i>et al.</i>	157	Sphère ORL Inopérable	<ol style="list-style-type: none"> 1. Radiothérapie standard 2. Cho-RoRx concomitante 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 Gy/jr ad 70 Gy 2. 3 cycles 20 Gy (2 Gy/jr) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. nil 2. 4 cycles cisplatine (20

Étude	n	Siège tumoral et stade	Bras	Radiothérapie	Chimiothérapie
(1992/1996) (26,27)			<i>split-course</i>	sur 2 sem. avec 1 sem. entre chaque cycle	mg/m ² /jr) et 5-FU 200 mg/m ² /jr pour 5 jrs au début de chaque cycle de RoRx
Jeremic <i>et al.</i> (1997) (28)	159	Sphère ORL Stade III/IV	1. RoRx standard 2. Cho-RoRx concomitante 3. Cho-RoRx concomitante	1. 2 Gy/jr ad 70Gy 2. idem 3. idem	1. Nil 2. Cisplatine 6 mg/m ² die 3. Carboplatine 25 mg/m ² die
Adelstein <i>et al.</i> (1997) (29)	100	Sphère ORL Stade III/IV	1. RoRx standard 2. Cho-RoRx concomitante	1. 1,8 à 2 Gy/jr ad 68-72Gy 2. idem	1. nil 2. 2 cycles de 5-FU (100 mg/m ² /jr) et cisplatine (20 mg/m ² /jr) jrs 1 à 4 et 22 à 25
Zakotnik <i>et al.</i> (1998) (30)	61	Sphère ORL Inopérable (41 oropharynx)	1. RoRx standard 2. Cho-RoRx concomitante	1. 2 Gy die ad 66-70 Gy 2. idem	1. nil 2. mitomycine (2 doses, 15 mg/m ² IV à 10 Gy et 10 mg/m ² à la fin du traitement) et bléomycine (2 doses de 5 unités IM par sem. ad 70 unités)
Brizel <i>et al.</i> (1998) (31)	122	Sphère ORL Majorité inopérable	1. Radiothérapie hyperfractionnée 2. Cho-RoRx concomitante hyperfractionnée	1. 1,25 Gy bid ad 75 Gy 2. 1,25 Gy bid ad 70 Gy	1. nil 2. 2 cycles cisplatine (12 mg/m ² /jr) et 5-FU (600 mg/m ² /jr) pour 5 jrs, sem. 1 et 6
Wendt <i>et al.</i> (1998) (32)	270	Sphère ORL Inopérable	1. Radiothérapie <i>split- course</i> hyperfractionnée 2. Cho-RoRx <i>split- course</i> hyperfractionnée concomitante	1. 3 cycles de 7 jrs avec 2 fois 1,8 Gy/jr ad 23,4 Gy/7 jrs et 10 entre cycles (43 jrs total) 2. idem	1. nil 2. cisplatine (60 mg/m ² , jr 2), 5-FU (350 mg/m ² , jr 2 et infusion 350 mg/m ² , jrs 2 à 5) et leucovorin (50 mg/m ² , jr 2 et infusion 100 mg/m ² /jr, jrs 2 à 5)/cycle
Calais <i>et al.</i> (1999) (33)	226	Oropharynx Stade III/IV	1. Radiothérapie standard 2. Cho-RoRx concomitante	1. 2 Gy/jr ad 70 Gy 2. idem	1. nil 2. 3 cycles carboplatine (70

Étude	n	Siège tumoral et stade	Bras	Radiothérapie	Chimiothérapie
					mg/m ² /jr) et 5-FU (600 mg/m ² /jr) sur 4 jrs
Jeremic <i>et al.</i> (2000) (37)	130	Sphère ORL Stade III/IV	1. Radiothérapie hyperfractionnée 2. Cho-RoRx concomitante hyperfractionnée	1. 2 fois 1,1Gy die 5 jrs/sem. sur 7 sem. ad 77Gy 2. idem	1. nil 2. cisplatine die (6 mg/m ²)
Staar <i>et al.</i> (2001) (38)	240	Oropharynx/ hypopharynx Inopérables	1. Radiothérapie hyperfractionnée 2. Cho-RoRx hyperfractionnée concomitante	1. 69,9 Gy en 38 jrs (sem. 1 à 3 : 1,8 Gy die ; sem. 4 et 5 : 1,8 Gy et 1,5 Gy par jr) 2. idem	1. nil 2. 2 cycles de 5-FU (600 mg/m ² /jr) et carboplatine (70 mg/m ² /jr), jrs 1 à 5 et 29 à 33
Adelstein <i>et al.</i> (2003) (39)	295	Cavité orale/ oropharynx/ hypopharynx/ larynx Inopérables	1. Radiothérapie standard 2. Cho-RoRx concomitante 3. Cho-RoRx concomitante <i>split-course</i> +/- Chx à la mi-traitement	1. 2 Gy/jr ad 70 Gy 2. 2 Gy/jr ad 70 Gy 3. 2 Gy/jr ad 30 Gy arrêt pour et 2 Gy/jr ad 30-40Gy	1. nil 2. 3 bolus cisplatine (100 mg/m ²) jrs 1,22 et 43 3. 3 cycles cisplatine (75 mg/m ²) jr 1 et 5-FU (infusion de 1000 mg/m ² /jr, jrs 1 à 4) aux 4 sem.
Olmi <i>et al.</i> (2003) (40)	192	Oropharynx Stade III/IV	1. Radiothérapie standard 2. Radiothérapie hyperfractionnée <i>split-course</i> 3. Cho-RoRx concomitante	1. 2 Gy die ad 66-70 Gy 2. 2 cycles de 2 fois 1,6 Gy/jr ad 38,4 Gy, arrêt 2 sem. 3. idem 1	1. nil 2. nil 3. 3 cycles carboplatine (75 mg/m ² /jr, jrd 1 à 4) et 5-FU (1000 mg/m ² sur 4 jrs, jrs 1 à 4) aux 28 jrs
Forastière <i>et al.</i> (2003) (41)	547	Larynx Stade III/IV	1. Radiothérapie standard 2. ChoRx néo-adjuvante puis RoRx standard 3. Cho-RoRx concomitante	1. 2 Gy/jr ad 70 Gy 2. idem 3. idem	1. nil 2. 2 cycles de cisplatine 100 mg/m ² , jr 1 et 5-FU 1000 mg/m ² /jr, jrd 1 à 4 aux 21 jrs 3. 3 cycles de cisplatine 100 mg/m ² /jr, jrs 1, 22 et 43

Étude	n	Siège tumoral et stade	Bras	Radiothérapie	Chimiothérapie
Cooper <i>et al.</i> (2004) (43)	459	Cancer postop à risque élevé	1. radiothérapie standard postop 2. ChoRx concomitante postop	1. 2 Gy/jr ad 60 Gy 2. idem	1. Nil 2. Cisplatine 100 mg/m ² , jrs 1, 22 et 43
Bernier <i>et al.</i> (2004) (44)	334	Cancer postop à risque élevé	1. radiothérapie standard postop 2. ChoRx concomitante postop	3. 2 Gy/jr ad 66 Gy 4. idem	1. Nil 2. Cisplatine 100 mg/m ² , jrs 1, 22 et 43

ÉTUDE	RÉSULTATS
Salvajoli <i>et al.</i> (1992) (21)	<ol style="list-style-type: none"> 1. pas de différence sur la survie 2. augmentation des réponses complètes avec deux bras de chimiothérapie (33 %) versus radiothérapie (10 %)
Keane <i>et al.</i> (1993) (22)	<p>aucun avantage significatif pour :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. contrôle local et locorégional 2. survie générale
Browman <i>et al.</i> (1994) (24)	<ol style="list-style-type: none"> 1. taux de réponse complète : 56 % et 68 % (p = 0,04) 2. survies médianes : 25 et 33 mois (p = 0,08) 3. tendance vers une amélioration de la survie sans maladie (p = 0,06).
Smid <i>et al.</i> (1995) (25)	<ol style="list-style-type: none"> 1. taux de réponse complète : 24 % versus 63 % (p = 0,015) 2. taux de survie sans maladie à 18 mois : 9 % versus 48 % (p = 0,001).
Merlano <i>et al.</i> (1992/1996) (26,27)	<ol style="list-style-type: none"> 1. taux de réponse complète : 22 % versus 43 % (p = 0,037) 2. survie générale estimée à 5 ans : 10 % versus 24 % (p = 0,01) 3. survie estimée sans maladie à 5 ans : 9 % versus 21 % (p = 0,008) 4. survie générale à 5 ans sans récurrence locorégionale : 32 % versus 64 % (p = 0,038).
Jeremic <i>et al.</i> (1997) (28)	<p>Bras 2 et 3 : amélioration significative de :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. réponse initiale (p = 0,011 et p = 0,0025) 2. survie médiane et survie à 5 ans (p = 0,011 et p = 0,019) 3. taux de récurrence à 5 ans (p = 0,018 et p = 0,040) <p>Bras 2 et 3 : augmentation significative de la toxicité de grades 3 et 4</p>
Adelstein <i>et al.</i> (1997) (29)	<ol style="list-style-type: none"> 1. survie sans maladie projetée à 3ans : 52 % versus 67 % (p = 0,03) 2. probabilité de développer des métastases à distance : 21 % versus 10 % (p = 0,04) 3. survie générale avec préservation du primaire : 35 % versus 57 % (p = 0,02). 4. survie générale : pas de différence significative 5. toxicités de grades 3 et 4 : augmentées dans le bras 2 pour la neutropénie, la thrombocytopenie, les réactions cutanées et les mucosites

ÉTUDE	RÉSULTATS
Zakotnik <i>et al.</i> (1998) (30)	1. réponse complète : 31 % versus 59 % (p = 0,04) : (oropharynx 29 % versus 75 %, p = 0,007) 2. survie sans maladie : 8 % versus 37 % (p = 0,01) : (oropharynx 10 % versus 48 %, p = 0,001) 3. survie générale : 7 % versus 26 % (p = 0,08) : (oropharynx 10 % versus 38 %, p = 0,019)
Brizel <i>et al.</i> (1998) (31)	1. survie générale à 3 ans : 55 % et 34 % (p = 0,07) 2. survie sans récurrence : 41 % et 61 % (p = 0,08) 3. contrôle locorégional : 44 % et 70 % (p = 0,01) 4. toxicité aiguë grave : similaire dans les deux groupes
Wendt <i>et al.</i> (1998) (32)	1. survie générale à 3 ans : 24 % versus 48 % (p < 0,001) 2. contrôle locorégional à 3 ans : 17 % versus 36 % (p < 0,004) 3. mucosité de grades 3 et 4 : significativement augmentées dans le bras 2 4. effets secondaires sérieux à long terme : pas de différence significative
Calais <i>et al.</i> (1999) (33)	1. survie générale à 3 ans : 31 % versus 51 % (p = 0,02) 2. survie sans maladie à 3 ans : 20 % versus 42 % (p = 0,04) 3. contrôle locorégional : 42 % versus 66 % (p = 0,03)
Jeremic <i>et al.</i> (2000) (37)	avantage en faveur du bras de chimioradiothérapie pour : <ol style="list-style-type: none"> 1. survie à 2 ans : 68 % versus 49 % (p = 0,0075) 2. survie à 5 ans : 46 % versus 25 % (p = 0,0075) 3. survie sans récurrence : 46 % versus 25 % (p = 0,0068) 4. survie sans récurrence locorégionale : 50 % versus 36 % (p = 0,041) 5. survie sans métastase à distance : 86 % versus 57 % (p = 0,0013)
Staar <i>et al.</i> (2001) (38)	1. survie à 1 an avec contrôle locorégional : supérieur dans le bras chimioradiothérapie (58 % versus 44 %, p = 0,05) principalement en raison des cancers de l'oropharynx (60 % versus 40 %, p = 0,01)
Adelstein <i>et al.</i> (2003) (39)	1. survie actuarielle à 3 ans : respectivement de 23 %, 37 % (p = 0,014) et 27 % (p = 0,14) 2. taux de toxicité de grade ≥ 3 : respectivement de 51 %, 85 % (p < 0,0001) et 72 % (p = 0,001)
Olmi <i>et al.</i> (2003) (40)	1. survie générale à 2 ans : 40 %, 37 % versus 51 % (p = 0,196) 2. survie sans maladie à 2 ans : supérieure dans le bras chimioradiothérapie (23 %, 20 % et 42 %, p = 0,022)

ÉTUDE	RÉSULTATS
Forastière <i>et al.</i> (2003) (41)	<ol style="list-style-type: none"> 1. contrôle locorégional à 2 ans : 56 %, 61 % et 78 % (p = 0,003 et p < 0,001 pour le bras chimioradiothérapie concomitante) 2. taux de patients conservant leur larynx à deux ans : 70 %, 75 % et 88 % (p = 0,005) 3. métastases à distance : les deux bras de chimiothérapies en avaient moins (p = 0,03) 4. survie sans maladie : augmentée pour chimiothérapie d'induction (p = 0,02) et pour chimiothérapie concomitante) (p = 0,006) 5. survie globale : pas de différence
Cooper <i>et al.</i> (2004) (43)	<ol style="list-style-type: none"> 1. contrôle locorégional à 2 ans : plus long pour le groupe Cho-RoRx 82 % versus 72 % (p = 0,01) 2. survie sans maladie : plus longue pour le groupe Cho-RoRx (p = 0,04) 3. survie globale : pas de différence (p = 0,19). 4. toxicité de grade ≥ 3 : plus pour le groupe Cho-RoRx, 77 % versus 34 % (p < 0,001).
Bernier <i>et al.</i> (2004) (44)	<ol style="list-style-type: none"> 1. survie sans récurrence à 5 ans : 47 % versus 36 % (p = 0,04) 2. survie globale à 5 ans : 53 % versus 40 % (p = 0,02) 3. récurrences locorégionales à 5 ans : 31 % versus 18 % (p = 0,007) 4. toxicités aiguës de grade ≥ 3 : moins pour le groupe RoRx, 41 % versus 31 % (p = 0,001) 5. effets indésirables tardifs : pas de différence

Légende :

n = nombre de patients ; ChoRx = chimiothérapie ; RoRx = radiothérapie ; ChoRoRx = chimioradiothérapie ; jr(s) = jour(s) ; sem. = semaine ; Gy = grays ; 5-FU = fluorouracile

ANNEXE II : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations

Niveaux de données probantes*

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations*

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

***Adapté de :** Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (4 Suppl): 305S-11S.

ANNEXE III

Rédaction

Comité des cancers de la tête et du cou

D^f Louis Guertin, oto-rhino-laryngologiste, président

D^f Félix Nguyen, radio-oncologue

D^f Denis Soulières, hémato-oncologue

Révisions externe

D^f Daniel Bélanger, hémato-oncologue

D^f Dominique Dorion, oto-rhino-laryngologiste

D^{re} Danièle Marceau, hémato-oncologue

D^f François Parent, oto-rhino-laryngologiste

D^{re} Té Vuong, radio-oncologue

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

D^f Normand Blais, hémato-oncologue

M. Alain Bureau, pharmacien

M. Martin Coulombe, D.A.A., M.Sc., coordonnateur

D^f Félix Couture, hémato-oncologue, président

D^f Normand Gervais, chirurgien

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., méthodologiste

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

D^f Réal Lapointe, chirurgien

D^f Bernard Lespérance, hémato-oncologue

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments

M. Jean Morin, pharmacien

D^f Jean-François Ouellet, chirurgien

M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne

D^f Raghu Rajan, hémato-oncologue

M. Stéphane Roux, pharmacien, Conseil du médicament

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue

D^f Benoît Samson, hémato-oncologue

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne

D^f François Vincent, radio-oncologue

ANNEXE IV

Dégagement de responsabilité

Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. La Direction de la lutte contre le cancer, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et le comité des cancers de la tête et du cou ne donnent aucune garantie et se dégagent de toute responsabilité concernant le contenu et son utilisation.

Cet avis s'adresse à :

Tous les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par le traitement des cancers de la tête et du cou.

Conflits d'intérêts :

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

Financement :

La production de ce guide a été rendue possible grâce au financement accordé par la Direction de la lutte contre le cancer du Ministère de la Santé et des Services sociaux.