



**HAL**  
open science

## Personnalisation de la dose et du fractionnement de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou

P Blanchard, J Biau, J Castelli, Y Tao, P Graff, F Nguyen

► **To cite this version:**

P Blanchard, J Biau, J Castelli, Y Tao, P Graff, et al.. Personnalisation de la dose et du fractionnement de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23 (6-7), pp.784-788. 10.1016/j.canrad.2019.07.131 . hal-02280258

**HAL Id: hal-02280258**

**<https://univ-rennes.hal.science/hal-02280258v1>**

Submitted on 20 Jul 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

## **Personnalisation de la dose et du fractionnement de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou**

### *Individualization of dose and fractionation of radiotherapy for head and neck cancers*

Pierre BLANCHARD <sup>a\*,b,c</sup>, Julian BIAU <sup>d,e,f</sup>, Joël CASTELLI <sup>g,h,i</sup>, Yungan TAO <sup>a,b,c</sup>, Pierre GRAFF <sup>j</sup>,  
France NGUYEN <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Département de radiothérapie oncologie, Gustave-Roussy Cancer Campus, 114 rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

<sup>b</sup> Inserm, U1018 « Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations » (CESP), 94800 Villejuif, France

<sup>c</sup> Université Paris-Saclay, 94800 Villejuif, France

<sup>d</sup> Département de radiothérapie oncologie, centre Jean-Perrin, 63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>e</sup> Université Clermont-Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>f</sup> Inserm, U1240 « Imagerie moléculaire et stratégies théranostiques » (Imost), 63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>g</sup> Département de radiothérapie, centre Eugène-Marquis, 35000 Rennes, France

<sup>h</sup> Inserm, U1099 « Laboratoire traitement du signal et de l'image » (LTSI), 35000 Rennes, France

<sup>i</sup> Université Rennes 1, 35000 Rennes, France

<sup>j</sup> Département de radiothérapie, IUCT Oncopole, 31000 Toulouse, France

**\*Auteur correspondant :** Pierre Blanchard, MD PhD ;téléphone : +33 (0) 1 42116532 ; fax : +33 (0) 1 42115281 ; e-mail : pierre.blanchard@gustaveroussy.fr

### **Résumé**

Les cancers des voies aérodigestives supérieures correspondent à un ensemble de maladies variées, pour lesquelles les volumes de traitement et la dose prescrite sont à individualiser en fonction de chaque patient. L'objectif de cet article est de passer en revue les principaux facteurs décisionnels concernant la définition des volumes cibles, la prescription de la dose, ainsi que les voies de recherche en cours d'exploration. Les recommandations de délinéation, les doses prescrites, l'utilisation de

modifications de fractionnement, les principaux facteurs pronostiques, la place des papillomavirus humains et l'apport de l'imagerie moléculaire seront successivement évoqués.

### **Mots clés**

cancer des voies aérodigestives supérieures ; cancer du nasopharynx ; chimiothérapie ; virus d'Epstein-Barr ; Méta-analyse ; radiothérapie ; fractionnement

### **Abstract**

Head and neck cancers comprise a variety of tumours depending on the subsite, for which target volumes and prescribed dose need to be individualized according to each patient's history and presentation. This article aims at describing the main factors involved in decision making regarding dose and volume, as well as ongoing research. Contouring and treatment guidelines, use of altered fractionation, major prognostic factors, the role of Human papillomavirus and of functional imaging will be presented and discussed.

### **Keywords**

head and neck cancer, nasopharyngeal cancer, chemotherapy, Epstein Barr virus, meta-analysis, radiotherapy, fractionation

## **1. Introduction**

L'épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures est en train de changer.

Historiquement liés à l'intoxication éthylo-tabagique, la proportion de cancers liés aux papillomavirus humains (HPV) est en train d'augmenter, en particulier pour les tumeurs de l'oropharynx. Ces cancers, lorsqu'ils ne sont pas concomitants à une intoxication alcoolotabagique, ont un pronostic plus favorable sur le plan du contrôle locorégional [1]. Par ailleurs ils sont associés à moins de secondes localisations ORL ou autres (poumon, œsophage, vessie) et moins de décès secondaires à des maladies liées à ces intoxications. La survie des patients avec un cancer des voies aérodigestives supérieures est donc en train de s'améliorer du fait de ces changements épidémiologiques, ainsi que par les améliorations technologiques en radiothérapie et des traitements systémiques.

D'un autre côté, la complexification des traitements nécessite une maîtrise plus approfondie des voies d'extension tumorale pour adapter les traitements à la situation précise de chaque patient. Le développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures a en effet considérablement accru la complexité du processus de planification, tant pour les tâches médicales que physique ou

dosimétrique. L'utilisation de la RCMI est allée de pair avec une capacité à sculpter la dose et les volumes, initialement avec une certaine confusion, mais permettant ainsi de poser des questions additionnelles sur l'individualisation des doses, volume et fractionnement de la radiothérapie [2].

Dans ce contexte, la personnalisation des traitements est un enjeu essentiel, à la fois pour augmenter la dose et/ou la couverture des sites tumoraux mais également pour minimiser les séquelles à long terme des traitements. Cependant à l'heure actuelle la radiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures reste encore basée essentiellement sur des éléments cliniques et radiologiques simples, et repose sur des irradiations de grands volumes, associés en cas de tumeur avancée à une chimiothérapie concomitante. Une grande prudence reste de mise pour envisager et proposer une désescalade thérapeutique dans les doses et/ou les volumes traités. L'objectif de cet article est de décrire les principaux concepts et enjeux de l'individualisation de la dose et du fractionnement en radiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures. La problématique spécifique de la réirradiation sera discutée dans un autre article du même numéro du journal [50].

## **2. Recommandations actuelles pour la délimitation des tumeurs en place : mise en pratique**

Plusieurs visions ont prévalu concernant la définition des volumes cibles tumoraux et ganglionnaires pour les carcinomes épidermoïdes, avec notamment initialement le travail sur la définition des aires ganglionnaires de Grégoire et al., et la délimitation par espace anatomique proposé par Lapeyre et al., réactualisé dans la version 2.0 du site Internet de radioanatomie et d'autoenseignement à la délimitation (Siriade) [3–9]. Schématiquement, il est apparu deux courants, le premier pratiquant une délimitation selon les espaces anatomiques, très inspiré de l'histoire naturelle de ces cancers, tandis que le second reposait sur une analyse probabiliste des rechutes selon la distance par rapport au cancer primitif, et proposait donc une vision purement géométrique de la délimitation. En raison de sa robustesse et de sa reproductibilité, c'est le second courant qui l'a emporté, comme en témoignent les recommandations actuelles de délimitation des cancers ORL, actualisées par Grégoire et al. en 2018 [10,11]. Pour résumer, il est actuellement recommandé de délimiter le volume tumoral macroscopique, puis le volume cible anatomoclinique à risque faible en prenant une marge isotropique de 10mm par rapport au volume tumoral macroscopique (voire 15mm dans les tumeurs à risque d'extension sous muqueuse comme l'hypopharynx) et en excluant l'air et les barrières anatomiques (osseuses principalement). Le volume cible anatomoclinique à haut risque (70 Gy) est obtenu en faisant l'intersection du volume cible anatomoclinique à risque faible et d'une expansion de 5mm autour du volume tumoral macroscopique. La conséquence principale de ces recommandations est une diminution importante des volumes traités, notamment à haute dose[12]. Cependant, et comme il a bien été décrit dans l'article de Grégoire et al, ces règles de délimitation ne doivent s'appliquer que dans des équipes entraînées, avec un bilan initial bien réalisé : description précise de la lésion avec schéma et endoscopie récente,

imagerie récente bien réalisée. Des recommandations concernant les aires ganglionnaires à prendre en compte selon le site tumoral et le stade N ont également été mises à jour récemment [13]. Il n'existe pas de recommandation de délimitation en situation postopératoire.

Parallèlement, un consensus international sur la délimitation des cancers du nasopharynx a été mis en place en suivant une méthodologie classique d'obtention de consensus. Le résultat, publié par Lee et al., est un maintien des recommandations de délimitation anatomique suivant des structures identifiées individuellement [14]. A titre d'exemple, le volume cible anatomoclinique à bas risque doit comprendre le nasopharynx dans sa totalité, les espaces parapharyngés bilatéraux jusqu'aux foramens ovale et déchiré, la partie postérieure des fosses nasales et sinus maxillaires, les espaces ptérygomaxillaires, la partie antérieure du clivus et la partie inférieure du sinus sphénoïde.

On voit donc bien la différence qui oppose la philosophie même de ces deux recommandations, dans leur conception et leur message. Il n'en reste pas moins qu'il est nécessaire de suivre ces recommandations de délimitation pour homogénéiser la pratique et améliorer la prise en charge des patients. Il est essentiel de rappeler que la délimitation de patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures ne se conçoit qu'après avoir examiné le patient (y compris par une nasofibroskopie), en utilisant l'ensemble du dossier médical, notamment les compte rendus histologique et de panendoscopie, et en s'appuyant sur les examens d'imagerie les plus adaptés (IRM et tomographie par émission de positrons [TEP]-scanographie notamment), idéalement réalisés en position de traitement, et que ces examens doivent être suffisamment récents au moment de la délimitation. En pratique, une validation par un pair de chaque délimitation ORL semble un point majeur pour améliorer la reproductibilité et la qualité des traitements. L'équipe du MD Anderson Cancer Center a montré à deux reprises, en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et en RCMI, qu'un examen clinique conjoint du patient par plusieurs radiothérapeutes suivi d'une revue des contours modifiait de manière majeure les contours dans un nombre significatif de cas [15,16]. Si la répétition de cet examen clinique n'est pas possible, une revue de l'ensemble du dossier et des contours par un second radiothérapeute sénior apparaît essentielle pour améliorer la qualité des traitements. En effet l'étape de définition des volumes cibles est primordiale dans la qualité du traitement, comme montré par l'effet délétère sur la survie d'un traitement de qualité insuffisante [17]. Tout ce qui permet d'optimiser la définition des volumes doit donc être mis en œuvre.

L'individualisation des volumes est donc d'abord liée à l'extension tumorale. En cas d'une tumeur bien latéralisée la radiothérapie sera unilatérale, comme dans les tumeurs de la loge amygdalienne, de la parotide, de la gencive ou de la face interne de joue [18]. Chez les patients les plus fragiles (âge, maladie associée, etc.), des volumes plus limités semblent licites notamment en ce qui concerne l'irradiation prophylactique. Des tentatives de limiter les volumes ganglionnaires ont été réalisées

également dans les cancers du nasopharynx à faible charge ganglionnaire, concernant l'aire sous-maxillaire ou sus-claviculaire [19,20].

### **3. Facteurs pronostiques en cancérologie ORL : paramètres d'individualisation**

Une fois les volumes cibles définis de manière consensuelle, il est possible de s'intéresser aux paramètres d'individualisation du traitement. Les principaux facteurs pronostiques en cancérologie ORL sont liés à la maladie (stade TNM, site tumoral, statut p16/HPV, hypoxie), au patient (âge, maladies associées, tabagisme passé et actuel, etc.) et à la structure (volume de patients traités notamment). De manière intuitive, les facteurs liés au patient et la tumeur sont les premiers paramètres sur lesquels jouer pour la sélection et personnalisation du traitement. Cependant, au moins en ce qui concerne le bénéfice de la chimiothérapie ou des modifications de fractionnement, les méta-analyses ont démontré que de tous ces facteurs, seul l'âge était prédictif de l'effet du traitement, les sujets âgés bénéficiant moins des intensifications thérapeutiques (chimiothérapie concomitante, modification de fractionnement) que les sujets jeunes, avec une limite placée, pour des raisons de nombre de patients, à 70 ans [21–23]. La prescription classique de radiothérapie ORL avec modulation d'intensité pour une tumeur en place (hors plan glottique de stade I) est donc actuellement :

- 70 Gy en 33 à 35 fractions dans le volume cible prévisionnel à haute dose ;
- 60 à 63 Gy en 33 à 35 fractions de manière optionnelle dans un niveau intermédiaire ;
- 54 à 56 Gy en boost concomitant (33 à 35 fractions) dans le volume cible prévisionnel à risque microscopique ; il est possible de faire un traitement en deux temps, mais cela complique les étapes de dosimétrie et de contrôle qualité sans apporter de bénéfice aux patients.

### **4. Modifications du fractionnement de la radiothérapie comme moyen d'individualisation**

Trois types principaux de modifications ont été réalisées : hyperfractionnement (délivrance d'environ 80 Gy en 70 séances délivrées de manière biquotidienne), accélération modérée (schématiquement, raccourcissement du traitement d'une semaine par délivrance de six séances par semaine, sans modification de la dose totale ou de la dose par fraction) et accélération forte (par environ 50% ou plus, associée à une réduction de dose totale) [24-27]. L'hypofractionnement n'a quasiment pas été étudié dans les tumeurs avancées en raison de la crainte d'effets secondaires tardifs liés aux fortes doses par fraction dans de grands volumes.

Le bénéfice des modifications du fractionnement a été largement étudié dans des essais randomisés et méta-analyses [22,28]. Dans leur ensemble, les modifications de fractionnement augmentent la survie globale et sans progression, et ce sans augmenter les effets secondaires tardifs, à la différence des associations de chimioradiothérapie concomitante. Pris individuellement, seul l'hyperfractionnement

allonge la survie globale d'une magnitude comparable à l'ajout de chimiothérapie concomitante, possiblement en raison de l'escalade de dose qui lui est associé, qui permet une amélioration du taux de contrôle local et ganglionnaire, tandis que l'accélération ne joue que sur le contrôle local [22]. Ces modifications ont les mêmes effets en traitement exclusif ou postopératoire, mais semblent perdre de leur bénéfice quand une chimiothérapie concomitante leur est associée, même si cela a essentiellement été étudié pour l'accélération modérée [29,30] et peu pour l'hyperfractionnement. En résumé, l'utilisation de l'hyperfractionnement devrait se discuter chez les patients contre-indiqués pour une chimiothérapie concomitante optimale. En pratique, les schémas d'hyperfractionnement n'ont été étudiés qu'avec une radiothérapie bidimensionnelle, avec deux étapes, et il convient donc de la transposer en arthrothérapie volumétrique modulée selon le même schéma, à savoir un traitement avec deux plans, pour les volumes à dose prophylactique d'abord avec ensuite un boost sur les zones avec maladie macroscopique. On évitera ainsi de donner des doses très faibles par séance dans le volume cible anatomoclinique à faible risque si l'on faisait un *boost* intégré avec des séances de 1,2 Gy environ.

## **5. Stratégies d'individualisation basées sur le statut HPV pour les cancers de l'oropharynx**

Parmi les cancers oropharyngés, le meilleur pronostic des tumeurs liées à l'HPV est désormais bien connu, surtout lorsqu'il n'y a pas d'intoxication alcoolotabagique associée [31]. Pour limiter les séquelles à long terme, il a donc été proposé de diminuer l'intensité des traitements dans cette sous-population. De nombreuses stratégies ont été testées, mais il est essentiel de rappeler que ces stratégies ne sont pas actuellement validées, et nécessitent la réalisation d'essais randomisés [32]. En effet, la première grande tentative de désescalade, à savoir le remplacement de la chimioradiothérapie avec cisplatine par du cétuximab dans cette population s'est révélée être un échec, bien que les études initiales étaient prometteuses. En effet deux essais randomisés ont montré une survie inférieure et une toxicité similaire avec le cétuximab en comparaison au cisplatine [33,34].

Les stratégies actuellement à l'étude concernent une baisse importante de la dose, jusqu'à 30Gy sur des zones à risque microscopique, et éventuellement des volumes traités, en traitement exclusif ou après sélection des patients par chirurgie transorale ou chimiothérapie d'induction, et une suppression de la chimiothérapie concomitante (NCT02254278) [35-38]. Une évaluation dans des cohortes plus grandes, multicentriques et comparées au traitement de référence reste nécessaire avant d'utiliser ces stratégies en pratique.

## **6. Imagerie moléculaire et adaptation de la dose**

Il est acquis que l'utilisation de la TEP-scanographie au fluorodésoxyglucose (FDG) est essentielle pour la définition des volumes, notamment ganglionnaires, même si leur interprétation reste parfois difficile avec des risques de faux négatifs et positifs relativement élevé [39,40]. L'intensité de la

fixation au FDG ou au F-misonidazole ont cependant été démontrés comme pronostique du contrôle locorégional [41]. En revanche, si l'idée de passer pour la prescription de la dose de volumes cibles anatomocliniques à des volumes cibles biologiques grâce à l'imagerie fonctionnelle, principalement à la TEP-scanographie, est ancienne, sa mise en pratique s'est révélée difficile [42]. Les causes de ces lenteurs sont l'hétérogénéité intratumorale, la difficulté technique de mise en œuvre de ces techniques (TEP-scanographie en position de traitement, dosimétrie complexe, replanification nécessaire), et le faible niveau de preuve. En effet, seules de petites études, parfois de phase I, ont évalué ces stratégies pour le FDG, la (18F)-fluorothymidine (FLT) ou le F-misonidazole [43-45].

## **7. Imagerie moléculaire et adaptation de la radiothérapie en cours de traitement**

Une autre possibilité d'utilisation de l'imagerie fonctionnelle est dans le cadre d'une adaptation des volumes et/ou de la dose en cours de radiothérapie. En effet il est montré qu'une décroissance de la fixation sur la TEP au FDG précoce pendant la radiothérapie est associée à un meilleur pronostic [46]. De même, l'utilisation d'IRM fonctionnelle avec séquences de diffusion permet de prédire la réponse au traitement [47]. Des essais thérapeutiques ont donc été développés pour évaluer le rôle de ces méthodes pour adapter la dose (escalade ou désescalade) à la réponse précoce au traitement [48,49]. Cependant les essais de replanification en cours de traitement se heurtent, en plus de la complexité des processus mis en œuvre, à une très grande hétérogénéité de la délinéation en cours de traitement (étude Retrace, acceptée pour publication), pour laquelle il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandation.

## **8. Conclusion**

La définition des volumes cibles, la prescription de la dose et son fractionnement restent en oncologie ORL basés sur des critères essentiellement anatomiques, de site et d'extension tumorale. Les facteurs individuels influent peu sur les volumes de traitement même si des volumes notamment prophylactiques plus petits peuvent s'envisager chez les patients les plus fragiles. La dose et le fractionnement restent assez standards également, mais les modifications de fractionnement, notamment l'hyperfractionnement, devraient être envisagés chez les patients qui présentent une contre-indication à la chimiothérapie concomitante optimale. De nombreuses études sont en cours sur les cancers induits par l'HPV pour diminuer les volumes et/ou la dose de radiothérapie. Par ailleurs l'utilisation d'imagerie fonctionnelle permettra peut-être à l'avenir de modifier les volumes en cours de traitement.

**There is no conflict of interests with respect to the topic discussed in this article.**



## Références

- [1] Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3235-42. doi:10.1200/JCO.2015.61.6995.
- [2] Ho KF, Fowler JF, Sykes AJ, Yap BK, Lee LW, Slevin NJ. IMRT dose fractionation for head and neck cancer: variation in current approaches will make standardisation difficult. *Acta Oncol* 2009;48:431–9. doi:10.1080/02841860802372272.
- [3] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.010.
- [4] Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet E, Bensadoun RJ, Dolivet G, et al. Proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux dans les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (aires ganglionnaires exclues). *Cancer Radiother* 2005;9:261–70. doi:10.1016/j.canrad.2005.03.005.
- [5] Lapeyre M, Bailly C, Toledano I, Montalban A, Russier M. Cancer de l'hypopharynx et du larynx : proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux (aires ganglionnaires exclues). *Cancer Radiother* 2010;14 Suppl 1:S43-51. doi:10.1016/S1278-3218(10)70007-X.
- [6] Lapeyre M, Biau J, Racadot S, Moreira JF, Berger L, Peiffert D. Radiothérapie des cancers de la cavité buccale. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S116-125. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.002.
- [7] Pointreau Y, Lafond C, Legouté F, Trémolières P, Servagi-Vernat S, Giraud P, et al. Radiothérapie des cancers du larynx. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S131-135. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.018.
- [8] Pointreau Y, Lafond C, Trémolières P, Legouté F, Servagi-Vernat S, Giraud P, et al. Radiothérapie des cancers de l'hypopharynx. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S126-130. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.020.
- [9] Servagi Vernat S, Tochet F, Vieillevigne L, Pointreau Y, Maingon P, Giraud P. Radiothérapie des cancers de l'oropharynx. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S110-115. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.017.

- [10] Hansen CR, Johansen J, Samsøe E, Andersen E, Petersen JBB, Jensen K, et al. Consequences of introducing geometric GTV to CTV margin expansion in DAHANCA contouring guidelines for head and neck radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;126:43–7. doi:10.1016/j.radonc.2017.09.019.
- [11] Grégoire V, Evans M, Le Q-T, Bourhis J, Budach V, Chen A, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018;126:3–24. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.016.
- [12] Grégoire V, Grau C, Lapeyre M, Maingon P. Target volume selection and delineation (T and N) for primary radiation treatment of oral cavity, oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2018;87:131–7. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.10.034.
- [13] Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol* 2019;134:1–9. doi:10.1016/j.radonc.2019.01.018.
- [14] Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018;126:25–36. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.032.
- [15] Rosenthal DI, Asper JA, Barker JL, Garden AS, Chao KSC, Morrison WH, et al. Importance of patient examination to clinical quality assurance in head and neck radiation oncology. *Head Neck* 2006;28:967–73. doi:10.1002/hed.20446.
- [16] Cardenas CE, Mohamed ASR, Tao R, Wong AJR, Awan MJ, Kuruvila S, et al. Prospective qualitative and quantitative analysis of real-time peer review quality assurance rounds incorporating direct physical examination for head and neck cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:532–40. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.11.019.
- [17] Peters LJ, O’Sullivan B, Giralt J, Fitzgerald TJ, Trotti A, Bernier J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol* 2010;28:2996–3001. doi:10.1200/JCO.2009.27.4498.
- [18] Huang SH, Waldron J, Bratman SV, Su J, Kim J, Bayley A, et al. Re-evaluation of ipsilateral radiation for T1-T2N0-N2b tonsil carcinoma at the Princess Margaret Hospital in the HPV era, 25 years later. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(1):159-169. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.01.018.

- [19] Chen J, Ou D, He X, Hu C. Sparing level Ib lymph nodes by intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2014;19:998–1004. doi:10.1007/s10147-013-0650-6.
- [20] Gao Y, Zhu G, Lu J, Ying H, Kong L, Wu Y, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1397–402. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.062.
- [21] Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.014.
- [22] Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221–37. doi:10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
- [23] Lassen P, Lacas B, Pignon J-P, Trotti A, Zackrisson B, Zhang Q, et al. Prognostic impact of HPV-associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV project. *Radiother Oncol* 2018;126:107–15. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.018.
- [24] Horiot JC, Le Fur R, N’Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231–41.
- [25] Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933–40.
- [26] Saunders MI, Rojas AM, Parmar MKB, Dische S, CHART Trial Collaborators. Mature results of a randomized trial of accelerated hyperfractionated versus conventional radiotherapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:3–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.082.
- [27] Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, Rives M, Aghili M, Bourdin S, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2873–8. doi:10.1200/JCO.2006.08.057.
- [28] Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:843–54. doi:10.1016/S0140-6736(06)69121-6.

- [29] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35. doi:10.1056/NEJMoa0912217.
- [30] Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145–53. doi:10.1016/S1470-2045(11)70346-1.
- [31] Mirghani H, Leroy C, Chekourry Y, Casiraghi O, Aupérin A, Tao Y, et al. Smoking impact on HPV driven head and neck cancer's oncological outcomes? *Oral Oncol* 2018;82:131–7. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.05.007.
- [32] Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;8:4–11. doi:10.1016/j.ctro.2017.10.005.
- [33] Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:40–50. doi:10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
- [34] Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:51–60. doi:10.1016/S0140-6736(18)32752-1.
- [35] Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Lee NY. Reducing the radiation therapy dose prescription for elective treatment areas in human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma being treated with primary chemoradiotherapy at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Pract Radiat Oncol* 2019;9:98–101. doi:10.1016/j.prro.2018.10.015.
- [36] Ma DJ, Price KA, Moore EJ, Patel SH, Hinni ML, Garcia JJ, et al. Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in Human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1909-1918. doi:10.1200/JCO.19.00463.
- [37] Villaflor VM, Melotek JM, Karrison TG, Brisson RJ, Blair EA, Portugal L, et al. Response-adapted volume de-escalation (RAVD) in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 2016;27:908–13. doi:10.1093/annonc/mdw051.

- [38] Chen AM, Felix C, Wang P-C, Hsu S, Basehart V, Garst J, et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:803–11. doi:10.1016/S1470-2045(17)30246-2.
- [39] Rohde M, Dyrvig A-K, Johansen J, Sørensen JA, Gerke O, Nielsen AL, et al. (<sup>18</sup>F)-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 1990 2014;50:2271–9. doi:10.1016/j.ejca.2014.05.015.
- [40] Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. (<sup>18</sup>F)-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008;100:712–20. doi:10.1093/jnci/djn125.
- [41] Thorwarth D, Eschmann S-M, Holzner F, Paulsen F, Alber M. Combined uptake of (<sup>18</sup>F)-FDG and (<sup>18</sup>F)-FMISO correlates with radiation therapy outcome in head-and-neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2006;80:151–6. doi:10.1016/j.radonc.2006.07.033.
- [42] Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:551–60.
- [43] Madani I, Duprez F, Boterberg T, Van de Wiele C, Bonte K, Deron P, et al. Maximum tolerated dose in a phase I trial on adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2011;101:351–5. doi:10.1016/j.radonc.2011.06.020.
- [44] Troost EGC, Bussink J, Hoffmann AL, Boerman OC, Oyen WJG, Kaanders JHAM. (<sup>18</sup>F)-FLT PET/CT for early response monitoring and dose escalation in oropharyngeal tumors. *J Nucl Med* 2010;51:866–74. doi:10.2967/jnumed.109.069310.
- [45] Mönnich D, Thorwarth D, Leibfarth S, Pfannenbergl C, Reischl G, Mauz P-S, et al. Overlap of highly FDG-avid and FMISO hypoxic tumor subvolumes in patients with head and neck cancer. *Acta Oncol* 2017;56:1577–82. doi:10.1080/0284186X.2017.1363910.
- [46] Castelli J, De Bari B, Depeursinge A, Simon A, Devillers A, Roman Jimenez G, et al. Overview of the predictive value of quantitative (<sup>18</sup>F)-FDG PET in head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;108:40–51. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.10.009.
- [47] Wong KH, Panek R, Bhide SA, Nutting CM, Harrington KJ, Newbold KL. The emerging potential of magnetic resonance imaging in personalizing radiotherapy for head and neck cancer: an oncologist's perspective. *Br J Radiol* 2017;90:20160768. doi:10.1259/bjr.20160768.

- [48] Heukelom J, Hamming O, Bartelink H, Hoebbers F, Giralt J, Herlestam T, et al. Adaptive and innovative radiation treatment for improving cancer treatment outcome (Artforce); a randomized controlled phase II trial for individualized treatment of head and neck cancer. *BMC Cancer* 2013;13:84. doi:10.1186/1471-2407-13-84.
- [49] Bahig H, Yuan Y, Mohamed ASR, Brock KK, Ng SP, Wang J, et al. Magnetic resonance-based response assessment and dose adaptation in Human papilloma virus positive tumors of the oropharynx treated with radiotherapy (MR-adaptor): An R-Ideal stage 2a-2b/Bayesian phase II trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;13:19–23. doi:10.1016/j.ctro.2018.08.003.
- [50] Biau J, Moreau J, Blanchard P, Thariat J, Miroir J, Lapeyre M. Réirradiations des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : indications et résultats. *Cancer Radiother* 2019;23(this issue). DOI: à venir.