

Article original

Radiothérapie externe accélérée postopératoire des carcinomes épidermoïdes localement évolués de la sphère ORL : étude prospective de phase II

Prospective study of accelerated postoperative radiation therapy in patients with squamous-cell carcinoma of the head and neck

A. Zouhair ^{a,*}, P.A. Coucke ^a, D. Azria ^{a,b}, P. Pache ^c, R. Stupp ^d, R. Moeckli ^a,
R.O. Mirimanoff ^a, M. Ozsahin ^a

^a Service de radio-oncologie, centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, 1011 Lausanne, Suisse

^b Département d'oncologie-radiothérapie, CRLC Val-d'Aurelle-Paul-Lamarque, 34298 Montpellier, France

^c Service d'ORL, centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, 1011 Lausanne, Suisse

^d Centre pluridisciplinaire d'oncologie médicale, centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, 1011 Lausanne, Suisse

Reçu le 7 février 2003 ; reçu en forme révisée le 8 avril 2003 ; accepté le 15 avril 2003

Résumé

Objectif de l'étude. – Évaluer la faisabilité et la tolérance de la radiothérapie externe accélérée postopératoire des carcinomes épidermoïdes localement évolués de la sphère ORL.

Patients et méthodes. – De décembre 1997 à juillet 2001, nous avons inclus 68 patients (52 hommes, 16 femmes), d'un âge médian de 60 ans (variant de 43–81 ans), opérés avec intention curative d'un carcinome épidermoïde ORL de stades pT1-4 et/ou pN0-3 M0. Il s'agissait d'une population de patients atteints de cancer à haut risque de rechute locorégionale : colonisation ganglionnaire avec dépassement capsulaire chez 20 patients, atteinte des tranches de section chez 20 patients ou présence des deux facteurs de risque associés chez 23 patients ; dans deux cas, on retient la présence de lymphangite carcinomateuse sur la pièce opératoire et d'autres raisons dans trois cas. La radiothérapie externe accélérée postopératoire de dose totale de 66 Gy était étalée sur 37 jours. La durée de surveillance médiane était de 15 mois.

Résultats. – Selon les critères de CTC 2.0 (*common toxicity criteria*), nous avons observé une mucite de grade 3 chez 15 patients (22 %), une dysphagie de grade 3 chez 19 patients (28 %) et un érythème cutané de grade 3 chez 21 patients (31 %). La perte pondérale médiane était de 3,1 kg (0–16 kg). Nous avons observé seulement trois rechutes locales (4 %) et quatre rechutes régionales (6 %), alors que huit patients (12 %) ont souffert de métastases à distance (intervalle médian de rechute : 13 mois). Les taux actuariel de contrôle locorégional, de survie sans maladie et de survie globale à 2 ans étaient respectivement de 83, 73 et 85 %.

Conclusion. – La réduction de la durée totale de la radiothérapie externe accélérée postopératoire par la technique du concomitant *boost* (six fractions par semaine) est faisable dans les carcinomes de la sphère ORL sans majoration de la toxicité aiguë. Le taux de contrôle locorégional est comparable aux résultats publiés.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Purpose. – To assess the feasibility and efficacy of accelerated postoperative radiation therapy (RT) in patients with squamous-cell carcinoma of the head and neck (SCCHN).

Patients and methods. – Between December 1997 and July 2001, 68 patients (male to female ratio: 52/16; median age: 60-years (range: 43–81) with pT1-pT4 and/or pN0-pN3 SCCHN (24 oropharynx, 19 oral cavity, 13 hypopharynx, 5 larynx, 3 unknown primary, 2 maxillary sinus, and 2 salivary gland) were included in this prospective study. Postoperative RT was indicated because extracapsular infiltration (ECI)

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : abderrahim.zouhair@chuv.hospvd.ch (A. Zouhair).

was observed in 20 (29%), positive surgical margins (PSM) in 20 (29%) or both in 23 patients (34%). Treatment consisted of external beam RT 66 Gy in 5 weeks and 3 days. Median follow-up was 15 months.

Results. – According to CTC 2.0, acute morbidity was acceptable: grade 3 mucositis was observed in 15 (22%) patients, grade 3 dysphagia in 19 (28%) patients, grade 3 skin erythema in 21 (31%) patients with a median weight loss of 3.1 kg (range: 0–16). No grade 4 toxicity was observed. Median time to relapse was 13 months; we observed only three (4%) local and four (6%) regional relapses, whereas eight (12%) patients developed distant metastases without any evidence of locoregional recurrence. The 2 years overall-, disease-free survival, and actuarial locoregional control rates were 85, 73 and 83% respectively.

Conclusion. – The reduction of the overall treatment time using postoperative accelerated RT with weekly concomitant boost (six fractions per week) is feasible with local control rates comparable to that of published data. Acute RT-related morbidity is acceptable.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cancer de la sphère ORL ; Radiothérapie postopératoire accélérée ; Effets secondaires

Keywords: Cancer of the head and neck; Postoperative accelerated RT; Acute side effects

1. Introduction

Les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL sont des cancers où le contrôle locorégional est primordial compte tenu du profil de rechute [15].

L'association de chirurgie radicale et de radiothérapie externe postopératoire est classiquement proposée pour les cancers localement évolués sans qu'aucun essai randomisé n'ait pu valider cette attitude [13]. La radiothérapie externe postopératoire à dose dite « conventionnelle » de 50–65 Gy est acceptée comme modalité thérapeutique « standard », sachant qu'elle réduit le taux des rechutes locorégionales de 50 % avec un taux final de contrôle locorégional de l'ordre de 70 à 80 % [23,30].

Les facteurs pronostiques du contrôle local sont le site tumoral, le stade de la tumeur primitive, le type d'intervention chirurgicale, les caractéristiques anatomopathologiques, la dose totale et l'intervalle entre la chirurgie et le début de la radiothérapie externe [7,14,17,22,27].

Si une radiothérapie externe classique de dose « standard » comprise entre 50–65 Gy est délivrée, 25 à 28 % des patients souffrent de récurrences locorégionales [1,5,6]. Il s'agit essentiellement d'un groupe de tumeurs considérées à haut risque de récurrence en raison d'une atteinte des tranches de section, d'une infiltration périnerveuse, une colonisation ganglionnaire avec ou sans dépassement capsulaire. L'échec du traitement peut être expliqué par plusieurs facteurs biologiques, tels que le volume tumoral, l'hypoxie tumorale, la radiorésistance intrinsèque, l'inhomogénéité de la dose et la repopulation tumorale rapide [2,19].

Afin d'améliorer le pronostic des carcinomes épidermoïdes localement évolués, certaines équipes ont associé de la chimiothérapie à la radiothérapie externe postopératoire. Deux essais randomisés ont été conduits, l'un par le groupe EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) et l'autre par le groupe américain RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). La question posée par ces deux groupes était fondamentalement la même [5,6]. L'essai 22931 de l'EORTC a conclu à un avantage de l'association thérapeutique en ce qui concerne les taux de contrôle local, de survie sans rechute et de survie globale à 3 ans. L'essai

95-01 du RTOG n'a pas montré de différence significative en termes de taux de contrôle local à 2 ans, mais en revanche, le taux de survie sans rechute à 2 ans a été amélioré par l'association de radiothérapie et de chimiothérapie, sans se traduire par un bénéfice de survie globale.

D'autres approches sont fondées sur des concepts radiobiologiques ; elles impliquent par exemple des modifications du fractionnement, en appliquant le principe d'une radiothérapie accélérée, afin de contrecarrer la repopulation tumorale, qui est l'un des facteurs reconnus d'échec thérapeutique dans les carcinomes de la sphère ORL [20]. Plusieurs essais randomisés ont analysé l'impact d'une radiothérapie externe accélérée avec ou sans chimiothérapie dans les tumeurs localement évoluées inopérables [8–11,18,26]. En revanche, il y a peu de données prospectives dans la littérature concernant le rôle de la radiothérapie accélérée postopératoire [3,4,24,25,28,29]. Nous avons conduit une étude prospective sur la radiothérapie accélérée postopératoire chez les patients qui refusaient d'être inclus dans le protocole 22931 de l'EORTC, auquel notre institution a activement participé, ou qui refusaient toute chimiothérapie, comme cela était le cas pour tout ce collectif. Nous avons fondé cette étude sur le concept que le fait de réduire la durée totale du traitement d'une semaine en appliquant une radiothérapie postopératoire accélérée, devrait permettre de minimiser la repopulation tumorale et par conséquent d'améliorer la probabilité du contrôle locorégional.

Nous présentons dans cet article les résultats préliminaires de notre essai prospectif dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une radiothérapie externe accélérée après une chirurgie à visée curative dans les carcinomes épidermoïdes localement évolués et à haut risque de rechute locorégionale.

2. Patients et méthodes

2.1. Patients

Nous avons inclus une série de 68 patients dans cette étude prospective du centre hospitalier universitaire vaudois de

Tableau 1
Caractéristiques des 68 patients*
Characteristics of 68 patients

	Nombre	(%)
Sexe		
Hommes	52	76
Femmes	16	24
Site de la tumeur primaire		
Oropharynx	24	35
Cavité orale	19	28
Hypopharynx	13	19
Larynx	5	7
Autres	7	11
Données anatomopathologiques		
GG + DC	20	29
TS positive	20	29
GG + DC et TS positive	23	42
État nutritionnel		
PEG	19	28
SNG	1	1
Intervalle entre chirurgie et début RT (jours)		
≤ 42	42	62
> 42	26	38

* Abréviations : TS, tranche de section chirurgicale ; GG, ganglion atteints ; DC, dépassement capsulaire ; PEG, gastrostomie percutanée ; SNG, sonde nasogastrique ; RT, radiothérapie

Lausanne (Suisse) et cela entre 1997–2001. L'âge médian au moment du diagnostic était de 60 ans, variant de 43 à 81 ans. Cinquante-deux patients étaient de sexe masculin (76 %). Tous ces patients ont été d'abord opérés à visée curative. Les caractéristiques de ces 68 patients de notre essai sont résumées dans le Tableau 1. L'indication de radiothérapie adjuvante postopératoire a été posée sur la base du compte-rendu anatomopathologique de l'intervention. La répartition topographique des lésions était la suivante : 24 tumeurs (35 %) dans l'oropharynx, 19 (28 %) dans la cavité buccale, 13 (19 %) dans l'hypopharynx, cinq (7 %) dans le larynx, deux (3 %) dans le sinus maxillaire et deux (3 %) dans les glandes salivaires ; enfin, trois patients (5 %) avaient une adénopathie primitive du cou. Les indications à la radiothérapie externe postopératoire étaient : une atteinte ganglionnaire avec dépassement capsulaire chez 20 patients (29 %), une tranche de section chirurgicale microscopiquement atteinte chez 20 patients (29 %) ou les deux facteurs ensemble chez 23 patients (34 %). La répartition de ces tumeurs selon la classification de l'UICC de 2002 est représentée dans le Tableau 2.

Tableau 2
Distribution des tumeurs selon la classification TNM/UICC 2002
Distribution of tumours according to the TNM/UICC 2002 classification

	pN0	pN1	pN2	pN3	Total
pT0	–	–	1	2	3
pT1	2	3	6	–	11
pT2	1	7	16	2	26
pT3	2	3	5	–	10
pT4	7	2	9	–	18
Total	12	15	37	4	–

2.2. Radiothérapie

Les patients ont bénéficié d'une radiothérapie postopératoire accélérée à raison de six fractions par semaine, monofractionnée du lundi au jeudi et bifractionnée le vendredi (avec un intervalle de 6 heures entre les deux séances). Le « grand volume » a été irradié le matin, du lundi au vendredi, durant 5 semaines, alors que le « petit volume » (*boost*) a été traité durant la séance de chaque vendredi après-midi et les trois dernières séances du matin de la sixième semaine. La dose totale était de 66 Gy, délivrée à raison de 2 Gy par fraction. La radiothérapie externe était de type conformationnel avec une dosimétrie en 3 dimensions pour tous les patients. Le volume cible anatomoclinique (CTV : *clinical target volume*) a été défini selon la localisation de la tumeur primaire et de son extension ganglionnaire. Le volume cible prévisionnel (PTV : *planned target volume*) correspondait au volume cible anatomoclinique et une marge de 5 mm. L'irradiation a été effectuée avec un appareil de télécobalthérapie ou un accélérateur linéaire de 6 MV. Dix-neuf patients ont eu une gastrostomie percutanée avant le début de traitement, sur la base de notre expérience préalable [21]. Aucun patient n'a reçu de chimiothérapie. L'intervalle médian entre la chirurgie et le début de la radiothérapie externe était de 42 jours (25–63 j). Quarante-deux patients (62 %) ont commencé leur radiothérapie dans ce délai et 26 patients (38 %) au-delà ; seulement 5 patients (7 %) ont été irradiés après 8 semaines.

2.3. Méthodes statistiques

Les probabilités de survie globale, de survie sans maladie et des rechute ont été calculées selon la méthode de Kaplan et Meier [12], la date d'origine correspondant à celle du diagnostic anatomopathologique. Les événements pris en compte pour le calcul des survies ont été la date du décès pour la survie globale (quelle qu'en soit la cause), la date du décès et/ou la date de la récurrence (locale, ganglionnaire ou à distance) pour la survie sans maladie.

3. Résultats

Avec une durée médiane de surveillance de 15 (7–49) mois, 53 des 68 patients étaient en vie sans évidence de rechute locorégionale ou à distance. Trois cancers (4 %) ont récidivé localement et 4 (6 %) dans les aires ganglionnaires. Un patient est décédé d'un cancer secondaire (pulmonaire).

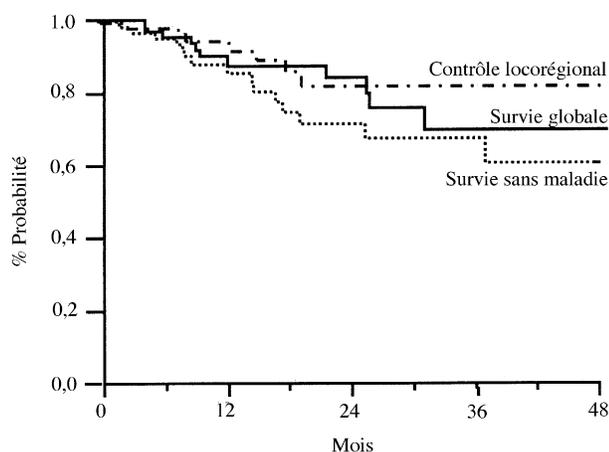


Fig. 1. Survie globale, survie sans maladie et contrôle locorégional chez 68 patients atteints d'un cancer ORL localement avancé traité avec chirurgie et radiothérapie postopératoire accéléré.

Overall- and disease-free survival and locoregional control in 68 patients with locally advanced head and neck cancer treated with primary surgery followed by accelerated postoperative radiotherapy.

Les trois cancers qui ont rechuté localement atteignaient une tranche de section chirurgicale et un colonisait aussi les ganglions cervicaux avec dépassement capsulaire. Initialement, deux patients étaient atteints de tumeur de la cavité buccale et un d'une tumeur susglottique. Le traitement de ces rechutes a consisté en une chimiothérapie palliative (un patient a refusé la laryngectomie totale) et par la suite en des soins de confort. Les quatre patients dont le cancer a récidivé dans les ganglions avaient initialement une atteinte avec dépassement capsulaire. Un cancer a récidivé massivement, avec une infiltration de la base du crâne d'un carcinome épidermoïde de la crête alvéolaire de stade initial pT4pN2M0. Le patient a refusé tout traitement. Un autre

patient, qui était aussi atteint d'un carcinome épidermoïde de la crête alvéolaire de stade pathologique initial pT4pN2M0, a souffert d'une récurrence infiltrant l'os et les tissus mous, 8 mois depuis la fin de la radiothérapie externe. Les autres rechutes ont été rattrapées chirurgicalement par des évidements ganglionnaires.

Les taux actuariels de contrôle locorégional, de survie sans maladie et de survie globale à 2 ans étaient respectivement de 83, 73 et 85 % (Fig. 1).

La toxicité aiguë au niveau des muqueuses et au niveau de la peau a été gradée selon l'échelle du CTC 2.0 (*common toxicity criteria*) et elle est représentée sur le Tableau 3. Toutes les réactions cutanéomuqueuses ont complètement disparu dans les 6 à 8 semaines après la fin du traitement.

La perte de poids en cours de traitement a été en moyenne de 3,1 kg (0–16 kg). Dix-neuf patients (28 %) ont bénéficié d'une gastrostomie endoscopique percutanée au moment de la chirurgie radicale et chez un patient une sonde nasogastrique a dû être mise en place durant le traitement en raison d'une mucite surinfectée de grade 3. La gastrostomie a été maintenue jusqu'à la disparition complète des effets secondaires.

La toxicité tardive a été gradée selon les critères RTOG/EORTC. Six patients (9 %) avaient une sécheresse buccale de grade 3 et deux patients (3 %) un œdème laryngé de grade 3. Aucune toxicité aiguë ou tardive de grade 4 n'a été observée.

4. Discussion

Les données expérimentales et cliniques de ces vingt dernières années ont contribué largement à la compréhension de la réponse actinique, tant au niveau des tissus sains que de la

Tableau 3
Toxicité aiguë (CTC 2.0) et tardive (RTOG/EORTC)
Acute (CTC 2.0) and late (RTOG/EORTC) toxicities

Grade	0	1	2	3	4
Aiguë					
Érythème cutané	2 (3 %)	24 (35 %)	21 (31 %)	21 (31 %)	–
Mucite	6 (9 %)	18 (26 %)	29 (43 %)	15 (22 %)	–
Dysphagie	3 (4 %)	12 (18 %)	34 (50 %)	19 (28 %)	–
Tardive					
Xérostomie	14 (21 %)	37 (54 %)	11 (16 %)	6 (9 %)	–
Œdème	22 (32 %)	32 (47 %)	12 (18 %)	2 (3 %)	–

Tableau 4
Comparaisons des résultats*
Results of other series

	Patients (nombre)	Dose totale/dose par fraction (Gy)	Durée du traitement (jours)	Contrôle LR/SG % (an)
Ang et al. [3]	76	63/1,8–2,0	35	68/42 (5 ans)
Awwad et al. [4]	26	42/1,4	11	–/46 (3 ans)
Sanguineti et al. [24]	29	64/1,4–2,0	35	91/76 (2 ans)
Shah et al. [25]	24	49,5–54/1,5	14	71/– (2 ans)
Trotti et al. [29]	32	63/1,8	37	75/47 ¹ (3 ans)
Notre série	68	66/2	38	83/85 (2 ans)

* LR, locorégional ; SG, survie globale.

¹ Incidences brutes

tumeur. L'accélération du fractionnement est fondée sur la réduction de la durée totale du traitement et diminue la capacité des cellules tumorales à se régénérer durant l'irradiation. Cela a abouti au développement des nouveaux schémas thérapeutiques, telle que la radiothérapie accélérée, qui permet de réduire la prolifération tumorale responsable d'un taux non négligeable de rechute [16].

Il existe plusieurs façons d'accélérer la radiothérapie, mais nous avons opté pour une accélération consistant à réduire la durée totale de traitement en administrant six séances par semaine sans pour autant modifier la dose par fraction ni la dose totale [31].

La durée totale de la radiothérapie externe est un facteur déterminant pour le pronostic des cancers de la sphère ORL [30]. Au moins six études prospectives randomisées de phase III utilisant une radiothérapie externe exclusive ont été publiées [8–11,18,26]. Elles comparaient des schémas « standard » à des traitements « accélérés » pour différentes localisations de tumeurs localement évoluées de la sphère ORL. Deux essais [11,26] ont rapporté une toxicité aiguë excessive, de même qu'une toxicité tardive sévère dans 10 % des cas. Relevons qu'une toxicité aiguë majeure peut potentiellement amener à une toxicité tardive (*consequential late damage* pour les anglo-saxons). Ces complications apparaissent 8 à 12 semaines après la fin du traitement. Les investigateurs ont noté que cette morbidité survenait pour des doses par fraction de 2 Gy et non à 1,8 Gy par fraction. Les auteurs des essais danois et polonais [9,18] ont démontré un gain de taux de contrôle local de 15 % en faveur de l'accélération, cela au dépend de la tolérance immédiate, sans observer toutefois une majoration de la toxicité tardive. L'étude de phase III 22851 de l'EORTC, qui a comparé une radiothérapie accélérée trifractionnée à une radiothérapie standard, a démontré à un gain de taux de contrôle local de 13 % à 5 ans au dépend d'une toxicité tardive accrue [10]. L'étude britannique CHART (*continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy*) [8], qui a comparé une radiothérapie très accélérée de 54 Gy en 36 fractions et 12 jours à une radiothérapie standard de 66 Gy, n'a pas conclu comme attendu à une différence de taux de contrôle local, ceci étant associé à une majoration de la toxicité précoce et une diminution de la toxicité tardive.

Les données concernant la radiothérapie accélérée postopératoire sont limitées. Le Tableau 4 résume les différentes études publiées de radiothérapie accélérée postopératoire. L'essai randomisé en phase III conduit au MD Anderson Cancer Center [3] a comparé un schéma accéléré de type *concomitant boost* à une irradiation de 63 Gy en 35 fractions de 1,8 Gy délivrée en 5 semaines (cinq séances par semaine en 3 semaines et deux séances par jour en 2 semaines) et à une RT externe « conventionnelle » de 63 Gy en 35 fractions de 1,8 Gy par fraction sur une durée de 7 semaines pour les patients atteints de cancer à haut risque de rechute. Cette étude a mis en évidence une amélioration significative de la probabilité de contrôle locorégional ($p = 0,11$) et de survie globale ($p = 0,08$) à 5 ans avec le schéma accéléré. Cette

étude a aussi confirmé que l'intervalle entre la chirurgie et le début de la radiothérapie externe était d'une importance capitale. Pour le groupe de patients traités par irradiation « conventionnelle » après un délai de plus de 6 semaines entre la chirurgie et le début de radiothérapie, le taux de contrôle locorégional a été significativement réduit. Le traitement accéléré a entraîné une mucite confluyente plus franche sans pour autant se traduire par une augmentation de la toxicité tardive.

Notre étude est différente du schéma du MD Anderson car le *boost* a été administré le vendredi après-midi de chaque semaine, ce qui évitait la surcharge des machines pendant les deux dernières semaines et aussi améliorait l'observance. Le taux de toxicité muqueuse de grade 3 était de 22 % dans notre série, taux d'incidence inférieur à celui cité par l'équipe du MD Anderson Cancer Center (62 %) et celui de Trotti et al. (69 %) [29]. Le schéma accéléré rapporté par Awwad et al. [4] était un schéma trifractionné étalé sur 11 jours que l'on ne peut pas comparer à celui de notre étude, de même que l'essai pilote de Shah et al. [25]. L'étude de Sanguinetti et al. [24] comportait une radiothérapie accélérée de type *concomitant boost*, comme celle du MD Anderson Cancer Center [3], administrée les semaines 1 et 5.

La perte pondérale médiane était de 3,1 kg dans notre étude alors qu'elle était inférieure ou égale à 10 % du poids corporel chez 84 % de patients dans la série de Trotti et al. [29]. Relevons que dans ce dernier collectif, 35 % des patients ont bénéficié de la mise percutanée en place d'une gastrostomie, contre 28 % dans notre collectif.

Le taux de toxicité cutanée de grades 3–4 (score du RTOG) était de 13 % dans la série de Trotti et al. [29]. Dans notre série, 21 patients (31 %) ont eu un érythème de grade 3. La tolérance aiguë de notre traitement a été acceptable, ainsi que les complications tardives au moment de cette analyse, mais nous devons admettre que le recul n'est pas encore suffisant pour en juger définitivement.

Le taux de contrôle locorégional actuariel était dans notre série de 83 % à 2 ans. Le taux brut de rechute locorégionale était de 10 % alors qu'il était de 25 % dans la série de Trotti et al. avec durée médiane de surveillance de 32 mois et de 31 % à 6 ans [28,29]. Quant au taux de survie globale, il était légèrement supérieur (Tableau 4) que dans les autres séries citées, mais ceci peut être éventuellement lié à l'efficacité de la chirurgie de rattrapage.

En conclusion, les résultats préliminaires de notre série sont encourageants. La toxicité aiguë est moindre que dans les autres séries de la littérature, avec un bon contrôle locorégional. Un suivi à long terme sera nécessaire pour confirmer ces résultats.

Références

- [1] Amdur RJ, Parson JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:25–36.

- [2] Ang K. Altered fractionation in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1998;8:131–46.
- [3] Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:571–8.
- [4] Awwad HK, Khafagy Y, Barsoum M, Ezzat S, El-Attar I, Farag H, et al. Accelerated vs conventional fractionation in the postoperative irradiation of locally advanced head and neck cancer: influence of tumor proliferation. *Radiother Oncol* 1992;25:261–6.
- [5] Bernier J, Domenge C, Eschwegue F, Ozsahin M, Matuszewska K, Moncho V, et al. Chemoradiotherapy as compared to radiotherapy alone, significantly increases disease-free and overall survival in head and neck cancer patients after surgery: results of EORTC Phase III trial 22931 [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(Suppl 1):1.
- [6] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Initial report of RTOG 9501/intergroup phase III trial [abstract]. Proceedings of the Thirty-eight Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Orlando, FL: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 226a.
- [7] Denis F, Garaud P, Manceau A, Beutter P, Garand G, Le Floch O, et al. Valeur pronostique du nombre de ganglions envahis après curage cervical pour carcinome de l'oropharynx et de la cavité buccale. *Cancer/Radiother* 2001;5:12–22.
- [8] Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of Chart vs conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:123–36.
- [9] Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z, et al. Radiotherapy of the laryngeal cancer: the estimation of the therapeutic gain and the enhancement of toxicity by the one week shortening of the treatment time—results of the randomized phase III multicenter trial [abstract]. *Radiother Oncol* 2000;56(Suppl 1):S5.
- [10] Horiot JC, Bontemps P, Van den Bogaert W, Le Fur R, Van den Weijngaert, Bolla M, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves locoregional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111–21.
- [11] Jackson SM, Weir LM, Hay JH, Tsang VH, Durham JS. A randomized trial of accelerated vs conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;43:39–46.
- [12] Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
- [13] Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, Suman VJ, Lewis JE, Kasperbauer JL, et al. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: A matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;3:529–34.
- [14] Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:494–8.
- [15] Mirimanoff RO, Wang CC, Doppke KP. Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:499–504.
- [16] Nguyen LN, Ang KK. Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. *Lancet Oncol* 2002;11:693–701.
- [17] Olsen KD, Caruso M, Foote RL, Stanley RJ, Lewis JE, Buskirk SJ, et al. Primary head and neck cancer: histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:1370–4.
- [18] Overgaard J, Hansen HS, Grau C, et al. The Dahanca 6 & 7 trial: a randomized multicenter study of 5 vs 6 fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck [abstract]. *Radiother Oncol* 2000;56(Suppl 1):S4.
- [19] Peters LJ, Goepfert H, Ang K, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: First report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:3–11.
- [20] Peters LJ, Withers R. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer: The time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:831–6.
- [21] Piquet MA, Ozsahin M, Larpin I, Zouhair A, Coti P, Monney M, et al. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer* 2002;10:502–4.
- [22] Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stell PM. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992;14:224–9.
- [23] Rudoltz MS, Benammar MS, Mohiuddin M. Does pathologic node status affect local control in patients with carcinoma of the head and neck treated with radical surgery and postoperative radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:503–8.
- [24] Sanguineti G, Corvo R, Vitale V, Lionetto R, Foppiana F. Postoperative radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: Feasibility of a biphasic accelerated treatment schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1147–53.
- [25] Shah N, Saunders I, Dische S. A pilot study of postoperative Chart and Charwell in head and neck cancer. *Clin Oncol* 2000;12:392–6.
- [26] Skladowski K, Maciejewski J, Golen M, Pilecki B, Preerek W, Tarnawski R. Randomized clinical trial on 7-days continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer: Report on 3-years tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000;55:93–102.
- [27] Smeele LE, Leemans CR, Langendijk JA, Tiwari R, Slotman BJ, Van der Waal I, et al. Positive surgical margins in neck dissection specimens in patients with head and neck squamous cell carcinoma and the effect of radiotherapy. *Head Neck* 2000;22:559–63.
- [28] Trotti A, Klotch D, Endicott J, Ridley M, Cantor A. Postoperative accelerated radiotherapy in high risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Long-term results of a prospective trial. *Head Neck* 1998;20:119–23.
- [29] Trotti A, Klotch D, Endicott J, Ridley M, Greenberg HA. Prospective trial of accelerated radiotherapy in the postoperative treatment of high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:13–21.
- [30] Tupschong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, et al. Randomized study of preoperative vs postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:21–8.
- [31] Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27:131–46.