Apport clinique des méta-analyses dans les cancers ORL localement avancés

Benjamin Lacas

▶ **To cite this version:**

Benjamin Lacas. Apport clinique des méta-analyses dans les cancers ORL localement avancés. Cancer. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASS054 . tel-02879253

HAL Id: tel-02879253
https://theses.hal.science/tel-02879253

Submitted on 23 Jun 2020

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.

Thèse de doctorat

NNT : 2020UPASS054

université PARIS-SACLAY

Apport clinique des méta-analyses dans les cancers ORL localement avancés

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570, Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé Publique – Recherche Clinique
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France
Référent : Faculté de Médecine

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 26 Février 2020, par

Benjamin Lacas

Composition du Jury

Jean-François Papon PU-PH, Université Paris-Saclay	Président
François Gueyffier PU-PH, Université Lyon 1	Rapporteur & Examinateur
Raphaël Porcher MCU-PH, HDR, Université Paris Descartes	Rapporteur & Examinateur
Florence Huguet PU-PH, Université Pierre et Marie Curie, Paris	Examinateur
Silvy Laporte MCU-PH, HDR, Université Jean Monnet, Saint-Etienne	Examinateur
Haïtham Mirghani PU-PH, Université Paris Descartes	Examinateur

Jean-Pierre Pignon PH, HDR, Université Paris-Saclay	Directeur de thèse
Pierre Blanchard PH, HDR, Université Paris-Saclay	Co-Directeur de thèse

Avant-propos

Cette thèse a été préparée dans le Service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy, dirigé par le Dr Ellen Benhamou puis le Dr Stefan Michiels, et au sein de l'équipe INSERM ONCOSTAT du Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP) dirigé par le Dr Stefan Michiels.

Ce travail a été réalisé sous la direction du Dr Jean-Pierre Pignon, biostatisticien au sein du Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, et du Dr Pierre Blanchard, oncologue radiothérapeute au sein du Département d'Oncologie Radiothérapie à Gustave Roussy.

Ce travail été réalisé en parallèle de mon travail de biostatisticien dans le Service de Biostatistique et d'Epidémiologie.

Remerciements

Je remercie le Pr. Jean-François Papon d'avoir accepté d'être président de mon jury de thèse. Je remercie également le Dr. Raphaël Porcher et le Pr. François Gueyffier d'avoir accepté d'être rapporteurs de mon travail de thèse. Enfin, je remercie le Pr. Florence Huguet, le Pr. Haïtham Mirghani et au Dr. Silvy Laporte pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je tiens à grandement remercier le Dr. Jean-Pierre Pignon et le Dr. Pierre Blanchard pour leur aide, leur temps, leur disponibilité et leur rigueur non seulement pendant cette thèse, mais également depuis mon arrivée dans l'équipe de méta-analyse il y a huit ans.
Merci également à toutes les personnes qui ont été impliquées dans les méta-analyses MARCH et MACH-NC au cours des années, et plus particulièrement Alexandra Carmel pour son travail sur MACH-NC et Gwénaël Le Teuff pour son aide dans l'analyse des toxicités de MARCH. Merci à Anne Aupérin pour ses précieux commentaires sur ce travail.

Je remercie le Dr. Ellen Benhamou de m'avoir accueilli au sein du service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy, ainsi que le Dr. Stefan Michiels au sein de l'équipe Oncostat du CESP.

Merci à l'ensemble du service de Biostatistique et d'Epidémiologie de Gustave Roussy pour leur bonne humeur et leur gentillesse. Un très grand merci à toutes les personnes avec qui j'ai partagé le bureau pendant ces années, en particulier Caroline, Raissa, Eleni, Maritina et Caroline qui m'ont soutenu (et surtout supporté) dans les derniers mois.

Je remercie enfin mes parents de m'avoir accueilli chez eux si régulièrement afin de rédiger ce manuscrit.

Liste des productions scientifiques

Directement issu du travail de thèse

- Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, *et al*. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 1221-1237.

En lien avec la thèse

- Lassen P, Lacas B, Pignon J-P, *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(1): 107-115.

En lien avec les méta-analyses des voies aérodigestives supérieures

- Dauzier E, Lacas B, Blanchard P, *et al*. Role of chemotherapy in 5000 patients with head and neck cancer treated by curative surgery: A subgroup analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2019; 95: 106-114.
- Fayard F, Petit C, Lacas B, Pignon J-P. Impact of missing individual patient data on 18 meta-analyses of randomised trials in oncology: Gustave Roussy experience. *BMJ Open*. 2018; 8 (8): e020499.
- Lueza B, Lacas B, Pignon J-P, Paoletti X. New applications for individual participant data meta-analyses of randomized trials. *Bull Cancer*. 2017; 104 (2): 139-146.

Résumés

- Lacas B, Lassen P, Trotti A, *et al*. Prognostic and predictive impact of HPV status in oropharyngeal cancer: the MARCH-HPV project. 6th ICHNO. *Radiother Oncol*. 2017; 122 (Suppl 1): 17 (PD-028).
- Blanchard P, Landais C, Lacas B, *et al*. Update of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC). 6th ICHNO. *Radiother Oncol*. 2017; 122 (Suppl 1): 9 (SP-010).
- Lassen P, Lacas B, Trotti A, *et al*. Prognostic impact of HPV and smoking in RT of oropharyngeal cancer: the MARCH-HPV project. 36th ESTRO. *Radiother Oncol*. 2017; 123 (Suppl 1): S174 (OC-0333).
- Fayard F, Petit C, Lacas B, Pignon JP. Comparaison des essais selon la disponibilité de leurs données individuelles dans le cadre de 18 méta-analyses sur données individuelles en oncologie. 11ème EPICLIN. *Rev Epidémiol Santé Pub*. 2017; 65 (Suppl 2): S57.
- Zakeri K, Rotolo F, Lacas B, *et al*. Predictor of the Effectiveness of Intensive Treatment for Head and Neck Cancer. 43th ESMO. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl 8): viii375 (1052PD).

Abréviations

5-FU 5-fluorouracile
95% IC ..... Intervalle de confiance à 95%
A ..... Attendus
CT ..... Chimiothérapie
EQD_2 ..... Dose équivalente à deux Grays par fraction
Gy ..... Gray
HPV ..... Papillomavirus humain
HR ..... Rapport des risques instantanés *(hazard ratio)*
IMRT ..... Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
ICC ..... Coefficient de corrélation intra-classe
MAC-NPC ..... *Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma*
MACH-NC ..... *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck carcinomas*
MARCH ..... *Meta-analysis of radiotherapy in head and neck carcinomas*
MonoCT ..... Monochimiothérapie : administration d'une seule molécule
O ..... Observés
OR ..... Rapport des côtes (*odds ratio)*
ORL ..... Oto-rhino-laryngologie(que)
PF ..... Association sel de platine et 5-fluororacile
PolyCT ..... Polychimiothérapie : administration de plusieurs molécules
PS ..... Etat général (*performance status*)
RT ..... Radiothérapie
TPF ..... Association taxane, sel de platine et 5-fluorouracile
VADS ..... Voies aérodigestives supérieures
Var ..... Variance

Table des matières

1. Introduction 12

1.1. Les cancers des voies aérodigestives supérieures 12
1.1.1. Epidémiologie et facteurs de risque 13
1.1.2. Traitements des cancers VADS localement avancés 14
1.1.3. Les effets secondaires indésirables des traitements 15

1.2. Méta-analyses 17
1.2.1. Principe 17
1.2.2. Types de données 18
1.2.3. Méta-analyses dans les cancers VADS 19

1.3. Objectifs de la thèse 21

1.4. Responsabilité personnelle dans les travaux 22

2. Méthodes 23

2.1. Critères d'éligibilité des essais 23
2.1.1. Méta-analyse sur le fractionnement de la radiothérapie (MARCH) 23
2.1.2. Méta-analyse sur l'ajout de la chimiothérapie (MACH-NC) 24

2.2. Revue de la littérature 25

2.3. Recueil et vérification des données 25

2.4. Données individuelles collectées 26

2.5. Critères de jugement 27

2.6. Méthodes statistiques 29
2.6.1. Estimation de l'effet traitement 29
2.6.2. Représentation graphique de l'effet traitement : le *forest plot* 31
2.6.3. Estimation de la survie 31
2.6.4. Mortalité liée et non liée au cancer 32
2.6.5. Estimation de l'hétérogénéité 32
2.6.6. Variation de l'effet traitement en fonction des sous-groupes 34
2.6.7. Risques compétitifs 36
2.6.8. Analyse des toxicités et des facteurs pronostiques associés 37
2.6.9. Analyses de sensibilité 38
2.6.10. Stratégie d'analyse 39

3. Résultats de la méta-analyse MARCH 41

3.1. Efficacité du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel 44
3.1.1. Survie globale 48
3.1.2. Survie sans progression 52
3.1.3. Echecs locaux, régionaux et métastatiques 56
3.1.4. Mortalité liée et non liée au cancer 61
3.1.5. Sous-groupes d'essais 65
3.1.6. Sous-groupes de patients 67
3.1.7. Analyse de sensibilité 71
3.1.8. Facteurs associés à la survenue de toxicités 71

3.2. Efficacité du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel associé à la chimiothérapie concomitante 79
3.2.1. Survie globale et survie sans progression 81
3.2.2. Echecs locorégionaux et métastatiques 84
3.3. Discussion des résultats de la méta-analyse MARCH 87
4. Résultats de la méta-analyse MACH-NC 97
4.1. Efficacité de l'ajout d'un timing de chimiothérapie 99
4.1.1. Survie globale 102
4.1.2. Mortalité à 120 jours 107
4.1.3. Survie sans progression 109
4.1.4. Sous-groupes d'essais 113
4.1.5. Sous-groupes de patients 121
4.1.6. Analyse de sensibilité 131
4.2. Efficacité de la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction 135
4.2.1. Survie globale 137
4.2.2. Survie sans progression 140
4.3. Discussion des résultats de la méta-analyse MACH-NC 143
5. Discussion générale 149
5.1. Résultats des méta-analyses MARCH et MACH-NC 149
5.2. Avantages et limites 154
5.3. Perspectives 160
6. Références 163
7. Annexes 183

Liste des tableaux

Tableau 1 : Efficacité de la radiothérapie sur la survie en fonction de l'âge (MARCH) 20

Tableau 2 : Efficacité de la chimiothérapie concomitante sur la survie en fonction de l'âge (MACH-NC) 20

Tableau 3 : Nombre de décès en fonction du bras de traitement 29

Tableau 4 : Caractéristiques des patients de MARCH par fractionnement de radiothérapie (question principale) 45

Tableau 5 : Causes de décès (MARCH) 48

Tableau 6 : Types d'évènement en fonction de l'échec analysé (MARCH) 56

Tableau 7 : Décès liés et non liés au cancer (MARCH) 62

Tableau 8 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel sur la mortalité liée et non liée au cancer (MARCH) 63

Tableau 9 : Analyses de sous-groupes d'essais (MARCH) 66

Tableau 10 : Analyses de sous-groupe de patients (MARCH) 68

Tableau 11 : Facteurs pronostics de la survenue de mucites aigues sévères (MARCH) 73

Tableau 12 : Interaction entre l'âge et le type de fractionnement dans la survenue de mucites aigues sévères (MARCH) 74

Tableau 13 : Facteurs pronostics de la survenue de xérostomies sévères à long terme (MARCH) 77

Tableau 14 : Interaction entre l'âge et la durée de radiothérapie dans la survenue à long terme de xérostomies sévères (MARCH) 78

Tableau 15 : Interaction entre l'âge et l'EQD2 dans la survenue de xérostomies sévères (MARCH) 78

Tableau 16 : Caractéristiques des patients de MARCH (question secondaire) 79

Tableau 17 : Récapitulatif des résultats de l'actualisation de MARCH et comparaison avec la méta-analyse initiale 90

Tableau 18 : Caractéristiques des patients de MACH-NC par timing de chimiothérapie (question principale) 100

Tableau 19 : Causes de décès (MACH-NC) 102

Tableau 20 : Détails de l'indicatrice de survie sans progression (MACH-NC) 109

Tableau 21 : Effectifs des analyses de sous-groupes d'essais (MACH-NC) 113

Tableau 22 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction des molécules de chimiothérapie (MACH-NC) 114

Tableau 23 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction du sel de platine (MACH-NC) 115

Tableau 24 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction des molécules de chimiothérapie et du sel de platine dans les comparaisons concomitantes (MACH-NC) 116

Tableau 25 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction des molécules de chimiothérapie d'induction (MACH-NC) 117

Tableau 26 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction de l'année de début d'inclusion (MACH-NC) 118

Tableau 27 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction du traitement locorégional (MACH-NC) 119

Tableau 28 : Analyse de sous-groupes d'essais adjuvants selon le traitement locorégional (MACH-NC) 120

Tableau 29 : Analyses de sous-groupe de patients dans les comparaisons d'induction (MACH-NC) 122

Tableau 30 : Analyses de sous-groupe de patients dans les comparaisons concomitantes (MACH-NC) 126

Tableau 31 : Effet de la chimiothérapie selon le sexe (MACH-NC) 130

Tableau 32 : Analyses de sensibilité pour les essais portant sur l'ajout d'une chimiothérapie d'induction (MACH-NC) 132

Tableau 33 : Analyses de sensibilité pour les essais portant sur l'ajout d'une chimiothérapie concomitante (MACH-NC) 133

Tableau 34 : Analyses de sensibilité pour les essais portant sur l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante (MACH-NC) 134

Tableau 35 : Caractéristiques des patients de MACH-NC (question secondaire) 136

Tableau 36 : Récapitulatif des résultats de la seconde actualisation de MACH-NC et comparaison avec la première 144

Tableau 37 : Cause de décès par tranche d'âge dans les méta-analyses MARCH et MACH-NC 152

Tableau 38 : Doses de radiothérapie reçue et prévue (MARCH) 153

Tableau 39 : Avantages et inconvénients des méta-analyses sur données individuelles avec des données de survie en 2019, par rapport aux méta-analyses sur données résumées 159

Liste des figures

Figure 1: Localisations tumorales des cancers des voies aérodigestives supérieures 12

Figure 2 : Niveau de preuve de la médecine basée sur les faits 18

Figure 3 : Courbe d'inclusion cumulée avec problème de randomisation (MARCH)..... 41

Figure 4 : Processus d'identification des essais pour l'actualisation de MARCH 43

Figure 5 : Répartition des essais de MARCH entre radiothérapie très accélérée, modérément accélérée et hyperfractionnée 47

Figure 6 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel sur la survie globale (MARCH) 49

Figure 7 : Courbe de survie globale chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (MARCH) 50

Figure 8 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel sur la survie sans progression (MARCH) 53

Figure 9 : Courbe de survie sans progression chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (MARCH) 54

Figure 10 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel sur les échecs locaux, régionaux et métastatiques (MARCH) 58

Figure 11 : Courbe d'incidence des échecs locaux, régionaux et métastatiques chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (sans risques compétitifs, tous types de fractionnement, MARCH) 59

Figure 12 : Courbe d'incidence cumulée des échecs locaux, régionaux et métastatiques chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (avec risques compétitifs, tous types de fractionnement, MARCH) 60

Figure 13 : Courbe d'incidence des décès liés et non liés au cancer chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (tous types de fractionnement, MARCH)..... 64

Figure 14 : Analyse de sous-groupes de patients par tranche d'âge (MARCH) 70

Figure 15 : Répartition des mucites aigues sévères entre les essais (MARCH) 72

Figure 16 : Répartition des xérostomies sévères à long terme entre les essais (MARCH)..... 75

Figure 17 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel associé à la chimiothérapie concomitante sur la survie globale et la survie sans progression (MARCH)..... 82

Figure 18 : Courbes de survie globale et de survie sans progression chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel associée à la chimiothérapie concomitante ou à fractionnement modifié seul (MARCH)..... 83

Figure 19 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel associé à la chimiothérapie concomitante sur les échecs locorégionaux et métastatiques (MARCH)..... 85

Figure 20 : Courbes de survenue d'échecs locorégionaux et métastatique chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel associée à la chimiothérapie concomitante ou à fractionnement modifié seul (MARCH) 86

Figure 21 : Survie sans progression de la combinaison p16/tabac 93

Figure 22 : Processus d'identification des essais pour la seconde actualisation de MACH-NC 98

Figure 23 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie sur la survie globale (MACH-NC)..... 104

Figure 24 : Courbe de survie globale concernant l'ajout de chimiothérapie (MACH-NC) ... 105

Figure 25 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie sur la mortalité à 120 jours (MACH-NC) . 108

Figure 26 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie sur la survie sans progression (MACH-NC) 110

Figure 27 : Courbe de survie sans progression concernant l'ajout de chimiothérapie (MACH-NC) 111

Figure 28 : Analyses de sous-groupes de patients par tranche d'âge dans les comparaisons concomitantes (MACH-NC) 128

Figure 29 : Effet de la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction sur la survie globale (MACH-NC) 138

Figure 30 : Courbe de survie globale concernant la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction (MACH-NC) 139

Figure 31 : Effet de la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction sur la survie sans progression (MACH-NC) 141

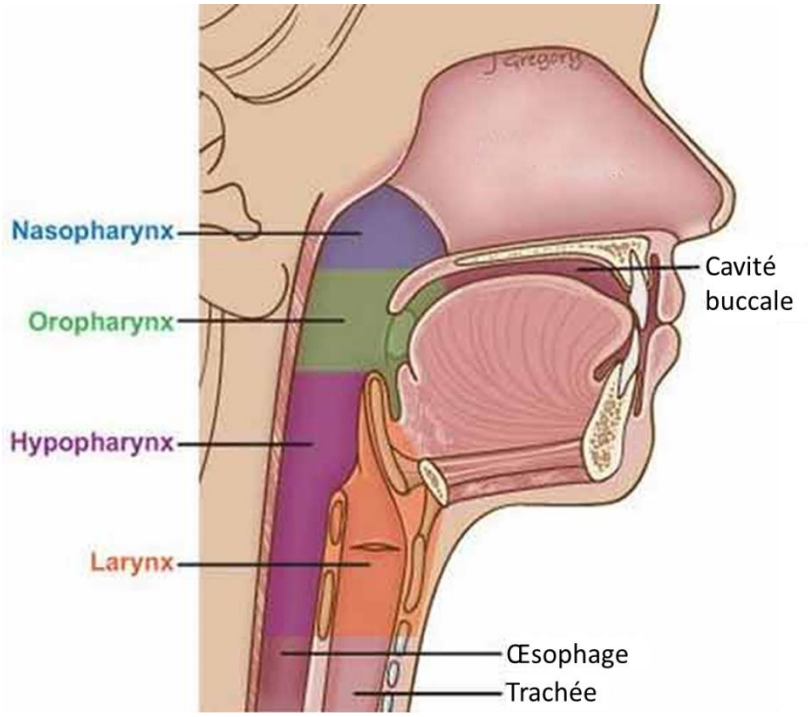
Figure 32 : Courbe de survie sans progression concernant la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction (MACH-NC)..... 142

1. Introduction

1.1. Les cancers des voies aérodigestives supérieures

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), également appelés cancers ORL (« head and neck cancer » en anglais), incluent principalement les tumeurs de la cavité buccale, du larynx, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du nasopharynx (Figure 1). Bien que chacune ait une histoire naturelle et une prise en charge thérapeutique différente, toutes ces localisations sont généralement incluses sans distinction dans les essais cliniques. Les tumeurs du nasopharynx sont la seule exception du fait de leurs différences très marquées en termes de facteurs de risque, d'histoire naturelle et de prise en charge thérapeutique. De ce fait, les travaux portant exclusivement sur ces tumeurs ne seront pas abordés ici.

Figure 1: Localisations tumorales des cancers des voies aérodigestives supérieures



Plusieurs stades d'avancement de la maladie ont été définis. On peut schématiquement les regrouper en trois catégories. Les tumeurs « locales » sont de petites tailles sans envahissement ganglionnaire et ne nécessitent généralement qu'un traitement local (chirurgie ou radiothérapie). Les tumeurs « localement avancées » sont soit de tailles importantes ou avec envahissement ganglionnaire et nécessitent de combiner plusieurs traitements dont, généralement, un agissant sur l'ensemble de l'organisme, tel que la chimiothérapie. A partir du moment où une métastase est présente, on parle de maladie métastatique.

1.1.1. Epidémiologie et facteurs de risque

En 2018, plus de 700 000 nouveaux cas de cancers du larynx, de l'hypopharynx, de l'oropharynx, de la cavité buccale et de la lèvre ont été diagnostiqués et près de 360 000 décès sont survenus à travers le monde, hommes et femmes confondus. Ces cancers étaient les 3èmes plus fréquents chez les hommes, les 12èmes chez les femmes et les 6èmes au total. En France, ces cancers étaient les 5èmes plus fréquents chez les hommes, les 10èmes chez les femmes et les 5èmes au total en 2018. La France est le pays dans lequel les taux d'incidence et de prévalence sont parmi les plus élevés au monde, aux côtés de quelques pays d'Europe de l'Est[1]. La mortalité et l'incidence des cancers des VADS en France a fortement évolué chez les hommes durant les 60 dernières années. Alors que la mortalité a presque doublé entre 1950 et 1980, le taux (standardisé monde) est passé de 27.3 pour 100 000 en 1980 à 8.2 pour 100 000 en 2010[2]. L'incidence a suivi la même progression avec des taux (standardisés monde) de 49.5 pour 100 000 en 1980 et 20.5 pour 100 000 en 2012. Chez les femmes en revanche, l'incidence a augmenté depuis 1980, pour atteindre un taux de 4.5 pour 100 000 en 2012[3]. Ces évolutions peuvent être expliquées par les facteurs de risque liés aux cancers des VADS.

Les trois principaux sont le tabac, l'alcool et les papillomavirus humains (HPV : *Human Papilloma Virus*). Il a été montré dès 1964, chez des médecins anglais, que les décès causés par des cancers des VADS, à l'exception du nasopharynx, étaient quatre à dix fois plus fréquents chez les fumeurs selon le type de tabac consommé[4, 5]. Plus récemment, la synthèse des résultats de 216 études a montré que le risque de développer un cancer du pharynx ou du larynx était sept fois plus important chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Le risque de développer un cancer de la cavité buccale était 3.4 fois plus élevé[6]. En France, la mise en place de politiques de lutte contre le tabagisme a ainsi permis de réduire l'incidence et la mortalité des cancers VADS[7]. Cela n'est cependant pas visible chez les femmes car l'effet est masqué par le vieillissement des générations de fumeuses[8].

Le lien entre alcool et risque de cancer a également été étudié. La synthèse des résultats de 235 études a montré que les patients consommant 100 grammes d'alcool pur par jour (soit environ dix verres standard) avaient six fois plus de risque de développer un cancer de la cavité buccale et du pharynx par rapport à des non-buveurs. Le risque de développer un cancer du larynx était près de quatre fois plus élevé. Ces risques étaient divisés par deux lorsque la consommation d'alcool était de 50 grammes par jour[9]. La diminution de l'incidence et de la mortalité des cancers VADS observée en France est ainsi également liée à la diminution de la consommation d'alcool[7]. En pratique, le tabac et l'alcool sont souvent associés et ont un effet multiplicatif sur le risque de cancers des VADS[10].

L'infection par les virus HPV représente le dernier facteur de risque majeur de cancer des VADS. Dans ce cas il s'agit quasiment exclusivement de cancers localisés au niveau de l'oropharynx. Ce sous-site des VADS est en effet le siège de formations lymphoïdes qui sont les points d'apparition des tumeurs liées à HPV. Les HPV 16 et 18 sont les deux génotypes les plus fréquemment associés aux cancers de l'oropharynx. En effet, le HPV 16 représente environ 90% des tumeurs HPV-positives. Les modifications des comportements sexuels depuis les années 1960 ont participé à l'augmentation des cancers de l'oropharynx HPV-positifs, qui sont de meilleurs pronostics que les HPV-négatifs, avec un risque de décès à 5 ans près de trois fois plus faible[11, 12] grâce à des facteurs cliniques de meilleur pronostic (patients plus jeunes, en bon état général, non-fumeurs, …)[13].

1.1.2. Traitements des cancers VADS localement avancés

Le travail présenté ici ne concerne que les cancers des VADS (hors nasopharynx) non-métastatiques. La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont les trois types de traitement recommandés pour ces tumeurs[14].

Le but de la chirurgie est de retirer la tumeur primitive. Il s'agit du traitement le plus utilisé lorsque la tumeur primitive peut être retirée dans son intégralité. Lors de l'opération, une zone plus large que la tumeur elle-même est retirée afin de réduire les risques de rechute. Elle est en général associée à une chirurgie ganglionnaire quand leur envahissement est soupçonné ou à haut risque compte tenu de la présentation clinique. La chirurgie est un traitement locorégional, c'est-à-dire qu'il n'est réalisé que sur la zone où se situe la tumeur primitive et les ganglions envahis.

La radiothérapie est elle aussi un traitement locorégional portant sur la tumeur et/ou les ganglions. Elle permet de ne traiter qu'une zone limitée identifiable par imagerie. Son but est de détruire les cellules tumorales. La radiothérapie consiste à délivrer une certaine dose de radiations ionisantes (quantifiées en Grays, Gy), en un certain nombre de séances (appelées « fractions »), en un temps donné. Cette combinaison dose/fraction/durée définit le fractionnement de la radiothérapie. Le fractionnement conventionnel consiste à délivrer une dose de 70 Gy en 35 fractions sur un total de 7 semaines, à raison d'une fraction par jour, cinq jours par semaine. Les radiothérapies autres que conventionnelle sont appelées « à fractionnement modifié ». La radiothérapie hyperfractionnée consiste à délivrer une dose supérieure à 70 Gy sur une durée proche de 7 semaines, avec plusieurs fractions administrées par jour (souvent deux). La radiothérapie accélérée consiste à délivrer une dose donnée en

moins de 7 semaines. Les 70 Gy conventionnels peuvent être administrés si l'accélération est modérée. Dans le cas où l'accélération est importante, la dose doit être réduite.

Le but de la chimiothérapie est de détruire les cellules tumorales en agissant directement sur la tumeur primitive, les cellules tumorales circulantes et les micro-métastases, empêchant ainsi le cancer de s'étendre. Il existe trois moments au cours desquels la chimiothérapie peut être administrée. Lorsqu'elle est administrée avant le traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie ou les deux), on parle de chimiothérapie d'induction, aussi appelée néoadjuvante. Les molécules administrées lors de cette chimiothérapie ont largement évolué avec les années. De nos jours, elle est habituellement constituée de sels de platine (cisplatine ou carboplatine), éventuellement en association avec des taxanes. La chimiothérapie concomitante est délivrée en même temps que la radiothérapie. Cette chimiothérapie est, elle aussi, le plus souvent constituée de sels de platine, seuls ou associés. Enfin, la chimiothérapie adjuvante est administrée après le traitement locorégional. Bien que ces trois modalités d'administration de la chimiothérapie aient un effet sur la tumeur primitive, elles ne sont pas utilisées avec les mêmes intentions. L'objectif de l'induction est de réduire la taille de la tumeur pour faciliter le traitement locorégional tout en limitant le risque métastatique. Celui de la chimiothérapie concomitante est d'améliorer l'effet de la radiothérapie au niveau locorégional et celui de la chimiothérapie adjuvante est de détruire les cellules tumorales résiduelles afin d'éviter les rechutes.

1.1.3. Les effets secondaires indésirables des traitements

Les traitements en oncologie sont souvent lourds et ont un effet sur des cellules saines, entraînant des effets secondaires indésirables, plus familièrement appelés « toxicités ». Ces toxicités sont nombreuses et dépendent des traitements administrés, de leurs doses, de la manière de les associer mais aussi des patients, certains tolérants mieux les traitements que d'autres. Certaines toxicités peuvent survenir durant le traitement ou peu de temps après. On parle alors de toxicités aigües. D'autres peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement. On parle de toxicités à long terme.

Les effets secondaires indésirables de la chimiothérapie surviennent en cours de traitement plus ou moins rapidement en fonction des produits, de leurs modalités d'administration et des personnes. Ils disparaissent généralement une fois le traitement terminé. Les toxicités aigües sont ainsi fréquentes, contrairement aux toxicités à long terme. Les chimiothérapies administrées dans les cancers des VADS ont des toxicités hématologiques fréquentes. Des réactions cutanées, des mucites (inflammation des muqueuses de la bouche) et des nausées ou des vomissements peuvent également survenir. Avec les sels de platine, des toxicités neurologiques (perte de l'audition, fourmillements des extrémités…), rénales ou hématologiques peuvent être observées. Une surveillance rapprochée est nécessaire pour adapter les doses car ces toxicités peuvent devenir irréversibles.

Contrairement à la chimiothérapie, les toxicités de la radiothérapie mettent plus de temps à apparaître et continuent après la fin du traitement. Les radiations peuvent entraîner l'apparition de toxicités plusieurs mois après la fin du traitement. Les toxicités à long terme sont donc plus fréquentes qu'avec la chimiothérapie. Lorsque la radiothérapie est utilisée pour traiter les cancers VADS, la majorité des toxicités sont localisées au niveau de la tête et du cou. Parmi les toxicités attendues, on trouve la mucite, la perte de poids et des réactions cutanées comme toxicités aigües et la fibrose du cou, la nécrose osseuse, principalement au niveau de la mâchoire, la xérostomie (sécheresse de la bouche), des troubles de l'émail dentaire, des difficultés de déglutition comme toxicités à long terme. D'autres toxicités sont possibles selon la localisation de la tumeur et les doses de radiothérapie aux organes sains.

En oncologie, la sévérité d'une toxicité est représentée par un grade. Les critères permettant de déterminer ce grade sont différents pour chaque toxicité et tous les grades n'existent pas pour toutes les toxicités. L'échelle la plus connue est la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)[15]. Une échelle dédiée aux toxicités à long terme dues à la radiothérapie a également été développée par le RTOG et l'EORTC[16]. Lorsque tous les grades sont représentés, ils peuvent s'étendre de 1 à 5. Le grade 1 signifie que la toxicité est peu sévère tandis que le grade 5 signifie que le patient est décédé de la toxicité. Il est admis qu'une toxicité est considérée comme sévère à partir du grade 3, bien qu'il existe quelques exceptions.

1.2. Méta-analyses

1.2.1. Principe

Un essai randomisé est un essai clinique dans lequel le traitement est assigné aux patients de manière aléatoire, permettant ainsi une comparaison non biaisée des traitements. Il s'agit de la méthode de référence pour montrer l'efficacité d'un nouveau traitement comparé au traitement habituel dans une pathologie donnée. Mais pour un même traitement, plusieurs essais randomisés indépendants ont pu être réalisés dans le monde. Leurs conclusions sont le plus souvent au moins légèrement différentes. Une synthèse des résultats de tous ces essais randomisés est donc nécessaire pour pouvoir répondre clairement à la question initiale. Il s'agit de la méta-analyse.

Une méta-analyse d'essais randomisés permet de conclure sur l'efficacité d'un traitement en prenant en compte tous les essais qui ont été réalisés sur le sujet. L'avantage majeur d'une méta-analyse est l'augmentation de la puissance statistique grâce à l'augmentation du nombre de patients inclus. En effet, plus l'efficacité du traitement étudié est faible comparé au traitement de référence, plus le nombre de patients nécessaires pour mettre en évidence cette différence est important. Ainsi, chaque essai randomisé pris individuellement peut avoir une puissance statistique trop faible pour montrer une différence d'efficacité significative. Toute méta-analyse correctement conduite commence par une revue systématique des essais existants. Il est important de ne pas limiter la recherche aux publications sous forme d'articles afin éviter le biais de publication. En effet, il a été montré que les essais présentant des résultats significatifs ont plus de chance d'être publié, d'être publié en anglais et d'être publié rapidement[17]. Limiter la revue systématique aux articles signifie donc ne pas prendre en compte un certain nombre de résultats non significatifs. C'est pourquoi la revue systématique doit être réalisée non seulement dans les bases de publications scientifiques (comme PubMed) mais aussi dans les registres d'essais (comme clinicaltrials.gov, recherche d'essais non publiés), les actes de congrès (recherche d'essais publiés sous forme de résumé) et les sites internet des agences réglementaires pour les médicaments récents. La méta-analyse avec revue systématique est considérée comme ayant le plus haut niveau de preuve scientifique de la médecine basée sur les faits[18] (Figure 2).

Figure 2 : Niveau de preuve de la médecine basée sur les faits

Source : EUPATI - Académie européenne des patients

1.2.2. Types de données

La très grande majorité des méta-analyses sont rétrospectives. Elles peuvent être divisées en deux types : sur données résumées et sur données individuelles.

La méta-analyse sur données publiées consiste à réaliser la synthèse des résultats avec les informations disponibles dans les publications des différents essais. C'est l'approche la plus fréquente car elle nécessite moins de moyens et de compétences. Par définition, cette méta-analyse se limite aux essais publiés et est donc sujette au biais de publication. De plus, une méta-analyse sur données publiées se contente souvent uniquement des résultats disponibles dans les publications des essais. Ainsi, les définitions de certains critères de jugement ou les méthodologies utilisées pour obtenir les résultats peuvent être hétérogènes entre les publications. Ce type de méta-analyse est également sujet à la notification sélective des résultats[19]. Il s'agit du fait de ne pas rapporter certains résultats dans la publication, généralement car ils sont non-significatifs et pourraient réduire les chances que l'article soit publié dans une revue scientifique internationale. Certains essais sont alors exclus de certaines analyses, faute d'informations disponibles dans leurs publications. La qualité des essais doit être systématiquement estimée, mais elle est limitée à l'étude de la qualité de la publication[20]. Les méta-analyses sur données publiées ont en revanche l'avantage d'être réalisables en un temps assez court, bien évidemment proportionnel au nombre d'essais inclus.

La méta-analyse sur données individuelles, qui est la méthode de référence[21], consiste à collecter les données des patients inclus dans chaque essai. Elle permet de vérifier directement la qualité des essais à partir des données et donc d'exclure des essais biaisés voire frauduleux, de définir des critères de jugement homogènes entre les essais et de réaliser des analyses supplémentaires telles que l'étude des interactions entre facteurs individuels (comme l'âge par exemple) et effet du traitement. Il est également possible d'obtenir des données pour lesquelles le suivi a été mis à jour ce qui permet d'avoir une meilleure connaissance des effets à long terme des traitements étudiés[22]. La méta-analyse sur données individuelles est en revanche plus lourde à mettre en pratique et prend en général plusieurs années[23].

1.2.3. Méta-analyses dans les cancers VADS

La méta-analyse sur données individuelles MARCH (*Meta-Analysis of Radiotherapy in Head and Neck Carcinomas*) a étudié l'efficacité de la radiothérapie à fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel, dans le traitement des cancers VADS localement avancés. Elle a été réalisée initialement sur 6 515 patients inclus dans 15 essais randomisés ayant été conduits entre 1979 et 1999[24]. Elle avait montré que la survie était significativement meilleure chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement modifié, avec un rapport des risques instantanés ou *Hazard Ratio* (HR) égal à 0.92 (p=0.003) et un bénéfice de survie à 5 ans de +3.4%. L'effet de la radiothérapie sur la survie était significativement différent entre les trois types de fractionnement (p=0.02), l'amélioration observée étant principalement due à la radiothérapie hyperfractionnée (+8,2% à 5 ans). Une perte d'efficacité du traitement avec l'augmentation de l'âge avait également été mise en évidence, avec des effets de la radiothérapie à fractionnement modifié différents entre les quatre classes d'âge considérées (p=0.04, Tableau 1). Le contrôle locorégional de la maladie (taille de la tumeur primitive et envahissement ganglionnaire) était significativement meilleur avec la radiothérapie à fractionnement modifié (HR=0.82, p<0.0001 ; -6.4% de progression locorégionale à 5 ans), sans différence entre les types de fractionnement (p=0,15). Aucune amélioration significative n'avait été observée sur le contrôle métastatique, ce qui était attendu puisque la radiothérapie est un traitement localisé.

Tableau 1 : Efficacité de la modification du fractionnement de la radiothérapie sur la survie en fonction de l'âge (MARCH)

Age (années)	**HR [95% IC]**	**Interaction**
≤ 50	0.78 [0.65 ; 0.94]	p=0.04
51-60	0.95 [0.83 ; 1.09]	
61-70	0.92 [0.81 ; 1.06]	
> 70	1.08 [0.89 ; 1.30]	

HR : Hazard Ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95%

La méta-analyse MACH-NC (*Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Carcinomas*) a étudié le rôle de la chimiothérapie et de son timing. Il s'agit d'une méta-analyse sur données individuelles réalisée une première fois sur 10 741 patients inclus dans 63 essais[25], puis actualisée avec 17 186 patients inclus dans 92 essais randomisés. Dans cette actualisation, les essais avaient été conduit entre 1965 et 2000[26]. Cette méta-analyse a montré un effet positif de la chimiothérapie d'induction sur le contrôle métastatique, avec un HR égal à 0.73 (p=0.001) et une diminution de 4.3% d'échecs métastatiques à 5 ans. En revanche, aucun effet significatif n'avait été mis en évidence sur la survie globale, la survie sans progression et le contrôle locorégional. La preuve de l'efficacité de la chimiothérapie concomitante constituait le résultat principal de la méta-analyse. En effet, il a été montré que la chimiothérapie concomitante améliorait significativement la survie des patients (HR=0.81, p<0.0001) avec un bénéfice à 5 ans de 6.5%. L'effet sur la survie n'était pas significativement différent entre l'administration d'une ou plusieurs molécules (p=0.19). En revanche, parmi les mono-chimiothérapies, les sels de platine étaient les molécules les plus efficaces (HR=0.74). Une perte d'efficacité du traitement avec l'augmentation de l'âge avait également été mise en évidence (Tableau 2). En plus de la survie, la chimiothérapie concomitante apportait une amélioration de la survie sans progression (HR=0.79, p<0.0001), du contrôle locorégional (HR=0,74, p<0,0001) et une baisse de la survenue de métastase (HR=0.88, p=0.04). Aucun bénéfice de la chimiothérapie adjuvante n'avait pu être mis en évidence.

Tableau 2 : Efficacité de la chimiothérapie concomitante sur la survie en fonction de l'âge (MACH-NC)

Age (années)	**HR [95% IC]**	**Interaction**
≤ 50	0.76 [0.69 ; 0.84]	p=0.02
51-60	0.78 [0.71 ; 0.85]	
61-70	0.88 [0.81 ; 0.97]	
> 70	0.97 [0.81 ; 1.16]	

HR : Hazard Ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95%

Récemment, une méta-analyse a été réalisée sur le sous-groupe des essais de MACH-NC ayant la chirurgie comme traitement locorégional (avec ou sans radiothérapie). Les données individuelles de 5 000 patients inclus dans 24 essais ont été analysées et ont mis en évidence, outre une amélioration de la survie avec la chimiothérapie, une différence significative de l'effet de la chimiothérapie sur la survie en fonction du sexe (p=0.001) : HR_{femme}=0.63 [95%IC : 0.50 ; 0.80] ; HR_{homme}=0.96 [0.89 ; 1.04][27]. Une autre méta-analyse dédiée à l'apport des taxanes dans la chimiothérapie d'induction avait été réalisée sur les données individuelles de 1 772 patients. Les cinq essais inclus dans cette méta-analyse étaient plus récents (1998-2007) que ceux de MACH-NC. Il avait été montré que l'ajout d'un taxane au 5-fluorouracile et aux sels de platine améliorait l'efficacité du traitement sur la survie (HR=0.79, p<0.001), la survie sans progression (HR=0.78, p<0.001), le contrôle locorégional (HR=0.79, p=0.007) et le contrôle métastatique (HR=0.63, p=0.009)[28].

1.3. Objectifs de la thèse

La médecine étant en constante recherche d'innovation, de nouveaux essais cliniques sont régulièrement conduits afin de tester l'efficacité de nouvelles stratégies thérapeutiques. Une méta-analyse ne peut donc synthétiser les résultats disponibles qu'à un temps donné. Des actualisations sont alors nécessaires afin d'intégrer les nouveaux résultats. Ces actualisations permettent également de prendre en compte des découvertes plus récentes qui n'existaient pas dans les essais inclus dans la méta-analyse initiale (le HPV dans les cancers de l'oropharynx par exemple). Enfin, le suivi des patients des essais déjà inclus une première fois peut être mis à jour afin d'avoir une meilleure connaissance des effets à long terme des traitements étudiés.

Le premier axe de thèse concerne l'actualisation de la méta-analyse MARCH. La question principale a été l'étude de l'efficacité de la radiothérapie hyperfractionnée ou accélérée par rapport à la radiothérapie à fractionnement conventionnel. Le but ici était de confirmer les résultats obtenus lors de la méta-analyse initiale, en incluant des essais plus récents et en augmentant le suivi des patients déjà inclus précédemment. La meilleure efficacité de la radiothérapie hyperfractionnée montrée lors de la méta-analyse initiale par rapport aux autres fractionnements a motivé une seconde question : la radiothérapie à fractionnement modifié est-elle plus efficace que la radiothérapie à fractionnement conventionnel associée à de la chimiothérapie concomitante ? L'analyse des effets pronostiques et prédictifs de l'infection à HPV et du tabac sur l'effet de la radiothérapie à fractionnement modifié a également pu être réalisée et sera brièvement présentée bien qu'elle n'entre pas au sens strict dans le cadre de cette thèse.

Le second axe de thèse concerne les toxicités dans la méta-analyse MARCH, qui n'avaient pas été collectées lors de la méta-analyse initiale. L'objectif a été de rechercher les facteurs pouvant expliquer la survenue de toxicités sévères aigües et à long terme.

Le troisième axe de thèse concerne la deuxième actualisation de la méta-analyse MACH-NC, avec deux objectifs principaux. Le premier consistait à étudier l'efficacité de l'ajout de la chimiothérapie (d'induction, concomitante ou adjuvante) au traitement locorégional (radiothérapie et/ou chirurgie). Le second était de comparer la chimiothérapie d'induction à la chimiothérapie concomitante. Ces objectifs étaient déjà ceux de l'actualisation précédente. Le but ici était donc également de confirmer les résultats obtenus précédemment, avec des essais plus récents, l'utilisation des taxanes comme nouvelle molécule de chimiothérapie et un suivi des patients plus long.

1.4. Responsabilité personnelle dans les travaux

Etant donné mon activité professionnelle parallèle et le temps nécessaire à la réalisation d'une méta-analyse sur données individuelles, certaines tâches ont dû être réalisées par d'autres membres de l'équipe de méta-analyse.

Pour la méta-analyse MARCH, j'ai réalisé la quasi-totalité de la vérification des données, l'intégralité des analyses ainsi que l'écriture de la publication. J'ai également réalisé les analyses de toxicités, conseillé par Gwénaël Le Teuff pour les choix méthodologiques. Pour la méta-analyse MACH-NC, je n'ai vérifié les données que pour un nombre limité d'essais. J'ai en revanche participé à la formation des différentes personnes ayant travaillé sur cette méta-analyse et ai contribué à la construction de la base de données globale. Les analyses sur la survie globale et la survie sans progression ont été réalisées par Alexandra Carmel. Les analyses de sous-groupes d'essais et de sensibilité ont été réalisées par Alexandra et moi-même. Je me suis chargé des analyses de sous-groupes de patients. La rédaction des résultats et leur interprétation, évidemment discutés avec Jean-Pierre Pignon et Pierre Blanchard, sont de mon fait. Compte tenu des délais nécessaires pour conduite de tels projets, l'ensemble des analyses prévues pour la méta-analyse MACH-NC n'ont pu être menées à bien. Les analyses restantes seront conduites dans un avenir proche. Pour ces deux méta-analyses, j'ai contribué aux recherches bibliographiques.

2. Méthodes

La toute première étape d'une méta-analyse est la rédaction d'un protocole. Celui-ci présente le rationnel de la méta-analyse, les critères d'inclusion et d'exclusion des essais, la méthode de recherche de ces essais, le plan d'analyse statistique et la liste des données collectées. Il décrit également les essais identifiés comme éligibles et le nombre de patients qu'ils incluent. Ces informations permettent d'estimer la puissance statistique prévue de la méta-analyse. Les protocoles des deux méta-analyses analysées dans le cadre de ce travail de thèse sont disponibles sur le site de Gustave Roussy : https://www.gustaveroussy.fr/fr/meta-analyses-protocoles-dessais-orl sous « Meta-analysis of radiotherapy in carcinomas of head and neck » pour la première actualisation de la méta-analyse MARCH et « Locoregional treatment versus locoregional treatment + chemotherapy (1965-2010) » pour la seconde actualisation de MACH-NC.

2.1. Critères d'éligibilité des essais

2.1.1. Méta-analyse sur le fractionnement de la radiothérapie (MARCH)

- Les essais devaient avoir comparé :
  - La radiothérapie hyperfractionnée ou accélérée à la radiothérapie à fractionnement conventionnel, en tant que traitement postopératoire ou non. Les essais ayant prévu l'administration d'une chimiothérapie étaient éligibles à condition que cette chimiothérapie soit identique dans les deux bras de traitement.
  - La radiothérapie hyperfractionnée à la radiothérapie à fractionnement conventionnel associée à la chimiothérapie concomitante.
- La méthode de randomisation devait garantir que l'assignement du traitement ne pouvait pas être déterminée a priori.
- Les bras de traitement ne devaient différer que sur les modalités de radiothérapie.
- Les inclusions des patients devaient être terminées avant le 31 Décembre 2010.
- Les patients devaient être atteints de cancer épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx. Quelques patients atteints de tumeurs du nasopharynx pouvaient également être inclus.
- Le cancer ne devait pas être métastatique.
- Les patients ne devaient pas avoir déjà subi une chirurgie pour leur cancer, sauf s'ils étaient inclus dans un essai étudiant un traitement post-opératoire.
- Les patients ne devaient avoir aucune radiothérapie ou chimiothérapie préalable.

Les essais n'ayant pas de radiothérapie conventionnelle dans l'un des bras de traitement, étudiant l'hypofractionnement (une dose par fraction supérieure à 2.5 Gy), ou n'ayant inclus que des patients atteints de tumeurs du nasopharynx n'étaient pas éligibles.

2.1.2. Méta-analyse sur l'ajout de la chimiothérapie (MACH-NC)

- Les essais devaient avoir comparé :
    - Le traitement locorégional (radiothérapie et/ou chirurgie) associé à un timing de chimiothérapie (d'induction, concomitante ou adjuvante) à un traitement locorégional seul.
    - Le traitement locorégional associé à deux timings de chimiothérapie à un traitement locorégional associé à l'un des deux mêmes timings de chimiothérapie. Par exemple, une radiothérapie, une chimiothérapie concomitante et une chimiothérapie adjuvante comparé à une radiothérapie et la même chimiothérapie adjuvante.
    - Une chimiothérapie d'induction, un traitement locorégional et éventuellement une chimiothérapie adjuvante au même traitement locorégional avec de la chimiothérapie concomitante (ou alternée) identique.
- La méthode de randomisation devait garantir que l'assignement du traitement ne pouvait pas être déterminée a priori.
- Les bras de traitement ne devaient différer que sur les modalités de la chimiothérapie étudiée. Une réduction de la dose de radiothérapie (et/ou une augmentation de la durée) dans le bras expérimental était également autorisée, à condition que les modalités de fractionnement soient identiques à celle du bras contrôle.
- Les inclusions des patients devaient être terminées avant le 31 Décembre 2010.
- Les patients devaient être atteints de cancers épidermoïdes de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx. Quelques patients atteints de tumeurs du nasopharynx pouvaient également être inclus.
- Le cancer ne devait pas être métastatique.
- Les patients ne devaient avoir aucune radiothérapie ou chimiothérapie préalable.
- Les patients ne devaient pas avoir déjà subi une chirurgie pour leur cancer, sauf s'ils étaient inclus dans un essai étudiant un traitement post-opératoire.

Les essais n'ayant inclus que des patients atteints de tumeurs du nasopharynx n'étaient pas éligibles.

2.2. Revue de la littérature

La recherche des essais randomisés a été réalisée à partir des bases de données électroniques (Medline, SCOPUS), des publications d'autres méta-analyses, des résumés de congrès (ASCO, ASTRO, ESMO, ESTRO, ECCO, ICHNO, …), des registres d'essais (clinicaltrials.gov, Cochrane), et en contactant des experts du domaine. Pour la méta-analyse MACH-NC, seule la période 2000-2010 a été recherchée en 2015, les essais publiés avant 2000 ayant été identifiés lors de la précédente actualisation. Les équations de recherche sont présentées dans les suppléments (Tableau S1, Tableau S2). Les résultats de la recherche bibliographique ont été séparés en une à trois parties selon les méta-analyses, chacune examinée par une personne différente. Les essais sélectionnés ont ensuite été vérifiées par deux ou trois personnes selon les méta-analyses.

2.3. Recueil et vérification des données

Une fois les essais éligibles identifiés grâce à la revue de la littérature, les données individuelles doivent être collectées. Pour cela, l'investigateur principal et/ou l'institution ayant conduit l'essai (dans le cas de groupe comme l'EORTC par exemple) a été contacté pour obtenir l'accord de participation. Des informations sur le déroulement de l'essai étaient également demandées, comme la méthode de randomisation, le nombre de patients prévu et l'existence ou non d'un arrêt prématuré de l'essai. L'investigateur avait également la possibilité d'indiquer s'il connaissait d'autres essais randomisés éligibles.

La qualité d'une méta-analyse dépend avant tout de la qualité des essais qui la composent. Par exemple, si le tirage au sort est biaisé ou si les données ont été mal recueillies ou peu vérifiées lors de la conduite des essais, la qualité de la méta-analyse sera mauvaise. C'est pourquoi il est important d'évaluer la qualité des données individuelles reçues selon une procédure systématique. Nous avons suivi celle recommandée par le groupe Cochrane à propos des méta-analyses sur données individuelles[29].

La randomisation a été vérifiée à l'aide des courbes d'inclusion par bras, de la comparaison des caractéristiques initiales des patients entre les bras de traitement, ainsi que de la comparaison des jours de la semaine, mois et années de randomisation entre les bras. Lorsque cela était possible, la liste de randomisation a également été recréée. Le suivi a été vérifié à l'aide de la courbe de Kaplan-Meier inversée et d'un test du logrank[30], ainsi que la comparaison des années de dernières nouvelles des patients vivants. Le taux de données manquantes, les valeurs extrêmes de chaque variable et la chronologie des dates ont également été vérifiés afin d'identifier d'éventuels oublis ou erreurs de codage.

Toutes les informations en commun entre les données individuelles collectées et la publication de l'essai (et/ou le protocole lorsque celui-ci est disponible, et/ou la base de données antérieure en cas d'actualisation de l'essai) ont été comparées entre ces deux sources. Les questions soulevées lors de cette étape de vérification ont été envoyées à l'investigateur principal de l'essai. Les données ont ensuite été modifiées suite aux corrections reçues. Dans le cas où la qualité d'un essai était insuffisante, son exclusion a été discutée avec le comité de pilotage de la méta-analyse, ce qui avait pour conséquence son exclusion ou le maintien de son inclusion en prévoyant des analyses de sensibilité sans cet essai. Après que l'inclusion de l'essai dans la méta-analyse ait été confirmée lors de l'étape de vérification, les données ont été ré-analysées selon les critères de jugement de la méta-analyse, dont les définitions peuvent être différentes de celles utilisées dans les publications. Ce n'est qu'une fois la ré-analyse validée par l'investigateur que les données de l'essai ont été considérées comme prêtes pour la méta-analyse.

2.4. Données individuelles collectées

Les caractéristiques initiales collectées comprenaient l'âge, le sexe, l'état général, le statut tabagique (essais récents), le statut HPV (HPV 16, essais récents), la localisation de la tumeur primitive, le T du TNM, le N du TNM, le M du TNM et le stade.

Les données de survie collectées incluaient la date de randomisation, le bras de traitement attribué par la randomisation, le statut vital, la date de dernières nouvelles ou de décès, la cause de décès, les dates de chaque échec (local, régional, métastatique) ou la date et type du premier échec uniquement selon la disponibilité des données. Les investigateurs étaient encouragés à actualiser le suivi des patients. Dans la méta-analyse MACH-NC, la date et la localisation d'un éventuel second cancer étaient également demandées.

Les caractéristiques des traitements collectées étaient différentes selon la méta-analyse et selon les essais eux-mêmes. Les dates de début et de fin de radiothérapie, la dose reçue et le nombre de fractions administrées étaient collectés pour tous les essais de la méta-analyse MARCH ainsi que pour les essais de MACH-NC ayant prévu l'administration de la radiothérapie. Dans MACH-NC, le nombre de cycles de chimiothérapie administrés selon le timing étaient collectés pour les essais réalisés après 1994. Dans MARCH, le nombre de cycles de chimiothérapie prévus et reçus ainsi que la réduction de dose étaient demandés lorsque la même chimiothérapie était administrée dans les bras de traitement.

Le recueil des toxicités n'a été prévu que lors de la première actualisation de la méta-analyse MARCH. De ce fait, les investigateurs des essais inclus lors de la méta-analyse initiale ont été recontactés afin de nous fournir ces données. Les toxicités des essais inclus lors de l'actualisation ont quant à elles été recueillies en même temps que les données cliniques. Des toxicités aigües et à long terme ont été recueillies. Une toxicité aigüe était définie comme une toxicité survenue dans les six mois suivant la randomisation. Une toxicité à long terme était définie comme une toxicité survenue au-delà de ce délai. Les toxicités aigües collectées étaient la neutropénie, la neutropénie fébrile, la thrombopénie, l'anémie, la mucite, l'insuffisance rénale, le recours à une sonde gastrique, la perte de poids et la dermatite. Les toxicités à long terme étaient la xérostomie, l'ostéonécrose, la fibrose cutanée cervicale, la persistance d'une sonde gastrique un an après la fin du traitement, la perte de poids, l'insuffisance rénale, la perte d'audition et les toxicités muqueuses sévères (ulcères). Pour toutes ces toxicités, l'échelle de gradation utilisée était également demandée.

Un recueil des toxicités selon des modalités similaires a également été réalisé pour la méta-analyse MACH-NC. Mais l'analyse de ces données n'entre pas dans le cadre de ce travail.

2.5. Critères de jugement

La survie globale était le critère de jugement principal des deux méta-analyses. Il est le plus pertinent car il s'agit du critère le plus objectif, et donc le moins biaisé, ainsi que le plus important cliniquement. La survie globale était définie comme le temps entre la randomisation et le décès quel qu'en soit la cause. Les patients vivants étaient censurés à la date de dernières nouvelles. Dans la méta-analyse MACH-NC, la mortalité à 120 jours a également été analysée. Les décès survenus précocement correspondent souvent aux décès liés aux traitements et ce critère de jugement a donc été considéré comme une mesure indirecte de la toxicité grade 5 liée au traitement. Pour cette analyse, les patients vivants ou décédés au-delà de 120 jours ont été censurés à 120 jours.

La survie sans progression était définie comme le temps entre la randomisation et le premier évènement. Ce premier évènement pouvait être une progression mais également une rechute locale, régionale, métastatique, ou le décès quel qu'en soit la cause. Dans la suite de ce travail, la progression et la rechute seront agrégées sous le terme « échec ». Les patients vivants sans échec étaient censurés à la date de dernières nouvelles.

La mortalité liée et non liée au cancer a également été analysée. Ce critère de jugement prend en compte d'autres informations que la cause de décès déclarée car cette information n'est pas toujours disponible et est sujette à erreur. En plus des patients ayant pour cause de décès le cancer, ceux ayant eu un échec (quel que soit le type, peu importe la cause de décès) sont également classés dans la mortalité liée au cancer car, dans les pathologies étudiées dans MARCH et MACH-NC et à l'époque où les essais inclus ont été réalisés, l'échec conduisait le plus souvent au décès. Les patients n'ayant pas eu d'échec mais étant décédés de causes inconnues sont également classés dans la mortalité liée au cancer, à condition que le décès soit survenu dans les 5 ans suivants la randomisation. En effet, la cause de décès principale est le cancer durant cette période, ce qui n'est plus le cas par la suite. Tous les autres décès sont considérés comme non liés au cancer.

La survenue des échecs locaux, régionaux et métastatiques ont été étudiés séparément. Dans un essai clinique, des visites sont organisées à intervalle régulier pour suivre l'évolution de la maladie. Lorsqu'une progression ou une rechute est détectée, la date associée est la date de sa découverte qui est très probablement différente de la véritable date d'apparition. Deux échecs de types différents (par exemple, local et métastatique) espacés de moins de 30 jours ont ainsi été considérés comme simultanés, à la date du premier échec. Les échecs simultanés ont été analysés en tant qu'évènement dans le critère de jugement correspondant au type d'échec le plus grave afin de ne pas compter un type d'échec donné dans plusieurs analyses. Par exemple, un échec local et un échec régional simultanés seront considérés comme des évènements dans l'analyse des échecs régionaux et pas dans l'analyse des échecs locaux. Le temps de survie était défini comme le temps entre la randomisation et le premier échec. Les patients n'ayant pas eu l'échec analysé étaient censurés à la date de leur autre échec. Seuls les patients (vivants ou décédés) n'ayant eu aucun échec, étaient censurés à la date de dernières nouvelles.

Toutes les toxicités n'ont pas pu être analysées à cause de leur indisponibilité. Un seuil de 80% de données renseignées pour une toxicité donnée dans un essai donné a été décidé pour que ses données soient considérées comme suffisamment fiables et soient inclues dans l'analyse de la toxicité en question. Seules la mucite et la xérostomie seront présentées ici. Il s'agissait de la toxicité aigüe et de la toxicité à long terme les plus fréquentes. Elles ont été analysées sous la forme de toxicité sévère oui/non, définie comme un grade supérieur ou égal à trois (forte douleur, problème pour s'alimenter) pour la mucite, et à deux (sécheresse modérée de la bouche, réponse limitée à la stimulation) pour la xérostomie. La date de survenue des toxicités n'était pas demandée, quelle que soit la toxicité.

2.6. Méthodes statistiques

2.6.1. Estimation de l'effet traitement

En méta-analyse sur données individuelles, la méthode la plus utilisée est celle de Mantel-Haenszel-Peto. La mesure de l'effet traitement la plus couramment utilisée pour les données de survie est un *hazard ratio*, obtenu à l'aide d'un modèle à effets fixes. L'estimation du *hazard ratio* utilisée ici est celle proposée par Richard Peto et est dérivée de la statistique du log-rank. Elle permet la stratification sur l'essai[31].

Le log-rank permet de comparer les fonctions de risque de deux bras de traitement. Par exemple, si le critère de jugement étudié est la survie et que les patients inclus dans l'un des bras de traitement ont reçu une nouvelle molécule (bras expérimental) tandis que les patients inclus dans l'autre bras de traitement ont reçu la molécule habituelle (bras contrôle), le tableau suivant peut être construit à chaque décès t :

Tableau 3 : Nombre de décès en fonction du bras de traitement

	Bras contrôle	Bras expérimental	**Total**
Décédé	$O_{ctrl,\,t}$	$O_{exp,\,t}$	O_t
Vivant	$N_{ctrl,\,t} - O_{ctrl,\,t}$	$N_{exp,\,t} - O_{exp,\,t}$	$N_t - O_t$
Total	$N_{ctrl,\,t}$	$N_{exp,\,t}$	N_t

Où :

- $O_{ctrl,\,t}$, $O_{exp,\,t}$ et O_t sont les nombres de décès dans le bras contrôle, le bras expérimental et au total au temps t, respectivement.
- $N_{ctrl,\,t}$, $N_{exp,\,t}$ et N_t sont les nombres de patients dans le bras contrôle, le bras expérimental et au total au temps t, respectivement.

Sous l'hypothèse nulle d'absence de différence entre les deux bras de traitement, le nombre de décès attendus au temps t dans le bras expérimental peut être calculé :

$$A_{exp,t} = \frac{N_{exp,t} \times O_t}{N_t}$$

La variance de $(O_t - A_t)$ dans le bras expérimental est alors définie par la formule ci-dessous.

$$Var\left(O_{exp,t} - A_{exp,t}\right) = A_{exp,t} \times \left(1 - \frac{N_{exp,t}}{N_t}\right) \times \left(\frac{N_t - O_t}{N_t - 1}\right)$$

Les estimations à chaque temps peuvent être sommées afin d'obtenir les valeurs totales :

- $O_{exp} = \sum_{t=1}^{t_{max}} O_{exp,t}$ est le nombre de décès dans le bras expérimental.
- $A_{exp} = \sum_{t=1}^{t_{max}} A_{exp,t}$ est le nombre de décès attendus dans le bras expérimental.
- $Var(O_{exp} - A_{exp}) = Var(\sum_{t=1}^{t_{max}}(O_{exp,t} - A_{exp,t}))$ qui peut également être écrit $\sum_{t=1}^{t_{max}} Var(O_{exp,t} - A_{exp,t})$ car deux décès survenant à deux temps distincts sont indépendants.

A final, la statistique du log-rank sous l'hypothèse nulle suit une loi du Chi² à un degré de liberté.

$$LR = \frac{(O_{exp} - A_{exp})^2}{Var(O_{exp} - A_{exp})}$$

L'estimation du *hazard ratio* à partir du log-rank proposé par Richard Peto est le suivant[31] :

$$HR = e^{\left(\frac{O_{exp} - A_{exp}}{Var(O_{exp} - A_{exp})}\right)}$$

$$Var(\ln(HR)) = \frac{1}{Var(O_{exp} - A_{exp})}$$

Dans le cadre de méta-analyse, cet estimateur est calculé pour chaque essai. Le *hazard ratio* résumant l'effet traitement de tous les essais et sa variance associée sont obtenus en sommant les (O-A) et Var(O-A) de chaque essai, possible car les essais sont indépendants les uns des autres. Pour l'estimation du *hazard ratio* global, une pondération par l'inverse de la variance est utilisée, c'est-à-dire qu'un essai ayant inclus peu de patients aura une variance élevée et participera donc moins à l'estimation globale.

2.6.2. Représentation graphique de l'effet traitement : le *forest plot*

En méta-analyse, l'effet traitement est représenté graphiquement sous la forme d'un graphique en forêt (« *forest plot* »). Une ligne correspond à un essai et présente le nombre d'évènements et le nombre de patients dans chaque bras de traitement, les (O-A) et Var(O-A), ainsi que le *hazard ratio* et son intervalle de confiance. Le *hazard ratio* est représenté par un carré dont la taille est proportionnelle à Var(O-A) et son intervalle de confiance est représenté par une barre horizontale. Le *hazard ratio* global, c'est-à-dire de tous les essais ou d'un sous-groupe, est représenté par un losange. Son intervalle de confiance correspond à la largeur du losange.

2.6.3. Estimation de la survie

L'interprétation d'un *hazard ratio* est certes bien connue de nos jours mais elle reste relativement abstraite. Cela est d'autant plus le cas dans les méta-analyses où des réductions de risques modestes voire faibles peuvent être statistiquement significatives grâce au nombre important de patients, et donc d'évènements. C'est pourquoi des courbes de survie sont également tracées, permettant de rendre les résultats plus concrets.

La méthode permettant d'estimer la survie dans le cadre de méta-analyses sur données individuelles a elle aussi été développée par Richard Peto, et permet une stratification sur l'essai et une éventuelle variation du *hazard ratio* au cours du temps[32, 33]. Cette méthode est dite « actuarielle » car les estimations sont réalisées à des intervalles réguliers. La probabilité conditionnelle d'être vivant à la fin de l'intervalle de temps j est tout d'abord calculée pour les deux bras de traitement confondus.

$$p_j = \mathrm{e}^{\left(-\frac{O_{ctrl,j}+O_{exp,j}}{PI_{ctrl,j}+PI_{exp,j}}\right)}$$

Où :

- $O_{ctrl,\,j}$ et $O_{exp,\,j}$ sont les nombres de décès dans le bras contrôle et le bras expérimental à la fin de l'intervalle de temps j, respectivement.
- $PI_{ctrl,\,j}$ et $PI_{exp,\,j}$ sont les nombres de patients-intervalle dans le bras contrôle et le bras expérimental à la fin de l'intervalle de temps j, respectivement.

  Dans le cas où l'intervalle de temps choisi est l'année, le nombre de patients-année est calculé en multipliant le nombre de patients vivants par leurs délais de survie (en années), le tout dans l'intervalle de temps considéré. Ainsi, si on s'intéresse au nombre de patients-année dans l'intervalle 1-2 ans, un patient ayant survécu plus de deux ans comptera pour 1.0 patient-année, là où un patient ayant survécu 1.3 ans comptera pour 0.3 patient-année.

La probabilité conditionnelle d'être vivant à la fin de l'intervalle de temps j est ensuite calculée dans les deux bras séparément :

$$p_{ctrl,j} = p_j - (0.5 \times p_j \times (p_j - 1) \times \ln(HR_j)$$

$$p_{exp,j} = p_j + (0.5 \times p_j \times (p_j - 1) \times \ln(HR_j)$$

Où HR_j est le *hazard ratio* global à la fin de l'intervalle de temps j, estimé sur tous les essais par la méthode des (O-A), Var(O-A) décrite précédemment.

Enfin, le taux de survie par bras de traitement à la fin de l'intervalle k est estimé en faisant le produit des probabilités conditionnelles précédentes.

$$S_{ctrl,k} = \prod_{j=1}^{k} p_{ctrl,j} \qquad \text{et} \qquad S_{exp,k} = \prod_{j=1}^{k} p_{exp,j}$$

2.6.4. Mortalité liée et non liée au cancer

Le *hazard ratio* de la mortalité non liée au cancer est calculée à l'aide des (O-A) et Var(O-A) tandis que les taux de survie pour les courbes sont estimée avec la méthode de Peto[31, 32]. La méthode de calcul pour la mortalité liée au cancer est la suivante : le *hazard radio* est obtenu en soustrayant les (O-A) et Var(O-A) de la mortalité non liée au cancer à ceux de la mortalité globale (*i.e.* quelle que soit la cause). De la même manière, le ratio de la somme des évènements sur la somme des patients-années, dans les deux bras confondus, est obtenu en soustrayant le ratio de la mortalité non liée au cancer à celui de la mortalité globale. Les taux de survie sont ensuite calculés à partir des formules décrites ci-dessus[34].

2.6.5. Estimation de l'hétérogénéité

Lorsque les résultats des essais inclus dans une méta-analyse sont trop différents les uns des autres, les regrouper pour obtenir une seule valeur globale peut conduire à des résultats difficilement interprétables voire ininterprétables. Il est donc important de pouvoir estimer cette variation et de savoir quand elle doit être considérée comme trop importante. Il s'agit de l'hétérogénéité, estimée par le test de Cochran et le I^2. Le test de Cochran permet de tester l'hypothèse d'homogénéité entre les essais[35]. Sous cette hypothèse, la statistique Q suit une loi du Chi^2 à I-1 degrés de liberté, où I correspond au nombre d'essais. Elle est calculée de la manière suivante :

$$Q = \sum_{i=1}^{I} \left(\frac{(O_{exp,i} - A_{exp,i})^2}{Var(O_{exp,i} - A_{exp,i})} \right) - \frac{\left(\sum_{i=1}^{I} (O_{exp,i} - A_{exp,i})\right)^2}{\sum_{i=1}^{I} Var(O_{exp,i} - A_{exp,i})}$$

Le test d'hétérogénéité est connu pour être peu puissant. De ce fait, nous avons choisi un seuil de significativité à 10%. Lorsque l'hétérogénéité est significative, cela signifie que le résultat d'au moins un essai est significativement différent de l'estimation globale, obtenue en prenant en compte tous les essais.

Le test est accompagné du I² de Higgins qui permet d'obtenir une meilleure quantification de l'hétérogénéité en prenant en compte le nombre d'essais[36]. La formule pour le calculer est la suivante :

$$I^2 = \frac{Q - (I - 1)}{Q} \times 100$$

Où *I* est le nombre d'essai et *Q* la statistique de Cochran.

Le résultat est un pourcentage compris entre 0% et 100%. Une hétérogénéité supérieure à 50% est considérée comme importante.

Dans le cas où une hétérogénéité importante est présente, plusieurs stratégies sont envisageables pour identifier son origine. La première est l'identification d'une variation de l'effet traitement en fonction de caractéristiques d'essais en comparant les résultats des sous-groupes d'essais définis par ces caractéristiques. Dans la méta-analyse MARCH par exemple, il est envisageable de penser que l'effet de la radiothérapie à fractionnement modifié est différent selon le type de fractionnement. Ainsi, lorsque tous les types sont analysés ensemble, une hétérogénéité importante pourrait être présente. Mais la variation observée en fonction de la caractéristique d'essais identifiée peut expliquer seulement une partie de l'hétérogénéité et non pas l'intégralité. Pour s'en assurer, il faut évaluer l'hétérogénéité résiduelle, c'est-à-dire l'hétérogénéité sans l'effet « sous-groupe d'essais ». Elle est calculée en soustrayant la statistique Q de Cochran et les degrés de liberté correspondant à la variation entre les sous-groupes d'essais à ceux estimés globalement, c'est-à-dire sur tous les essais. La seconde consiste à identifier les essais à l'origine de l'hétérogénéité, puis à réaliser à nouveau les analyses après les avoir exclus. En pratique, il est possible de les identifier en recherchant les essais pour lesquels l'intervalle de confiance du *hazard ratio* de l'essai ne chevauche pas l'intervalle de confiance du *hazard ratio* global. En l'absence d'explication claire pour l'hétérogénéité, l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires permet de la prendre en compte. L'estimation du *hazard ratio* par un modèle à effets aléatoires est similaire à celle du modèle à effets fixes, à l'exception de l'ajout d'un paramètre supplémentaire à l'estimation de la variance de chaque essai[37]. Ce paramètre représente l'hétérogénéité inter-essai.

$$Var\left(O_{exp} - A_{exp}\right)_{aléatoire} = Var\left(O_{exp} - A_{exp}\right) + \tau^2$$

$$\tau^2 = max\left(0, \frac{Q-(I-1)}{\sum_{i=1}^{I} w_i - \frac{\sum_{i=1}^{I} {w_i}^2}{\sum_{i=1}^{I} w_i}}\right)$$

$$w_i = \frac{1}{Var(O_{exp} - A_{exp})}$$

Où *i* est l'essai, *I* est le nombre d'essai et *Q* la statistique de Cochran.

En cas d'hétérogénéité significative entre les essais, la seconde stratégie a été privilégiée dans les méta-analyses MARCH et MACH-NC car le nombre d'essais était suffisamment important pour se permettre l'exclusion de quelques-uns sans impact majeur sur l'effet global. L'effet traitement a ainsi été systématiquement estimé une seconde fois après exclusion des essais responsables de l'hétérogénéité.

2.6.6. Variation de l'effet traitement en fonction des sous-groupes

Les analyses en sous-groupes sont définies dans les protocoles de la méta-analyse, sauf mention contraire, et peuvent être séparées en deux catégories. La première est l'analyse de sous-groupe d'essais, qui consiste à regrouper les essais selon des caractéristiques liées à leurs designs (comme le type de fractionnement de radiothérapie par exemple) et à les comparer en utilisant la même méthode que celle mentionnée ci-dessus pour identifier une hétérogénéité significative liée aux sous-groupes d'essais. Un seuil de 5% est retenu pour ce type d'analyse.

Dans la méta-analyse MARCH, les sous-groupes d'essais étaient constitués en fonction du moment de leur inclusion (méta-analyse initiale ou actualisation), de la localisation tumorale (uniquement larynx ou localisations multiples), d'une chirurgie préalable (essais post-opératoire ou non), d'une chimiothérapie commune dans les bras de traitement (présence ou absence).

Dans la méta-analyse MACH-NC, les sous-groupes d'essais étaient constitués en fonction des molécules de chimiothérapie (polychimiothérapie avec sels de platine, polychimiothérapie sans sels de platine, monochimiothérapie avec sels de platine, monochimiothérapie sans sels de platine), des sels de platine (cisplatine seul, cisplatine et 5-FU, carboplatine seul, carboplatine et 5-FU), du traitement locorégional (radiothérapie conventionnelle, radiothérapie hyperfractionnée et/ou accélérée, autre fractionnement de radiothérapie, chirurgie et

radiothérapie, autre) et de l'année d'inclusion du premier patient (<1980, 1980-1993, 1994-2000, 2001-2010). Les analyses ont été réalisées séparément dans les trois timings de chimiothérapie (induction, concomitant, adjuvant). Toutes les catégories pouvaient ne pas être représentées dans chacun d'entre eux. Les essais ont également été regroupés selon des critères différents pour chaque timing, basés sur les méta-analyses antérieures[26, 28] : PF (association de cisplatine et de 5-FU), TPF (association de cisplatine, 5-FU et taxane) et aucun des deux pour l'induction ; inclusion dans la méta-analyse initiale ou dans les actualisations pour la chimiothérapie concomitante ; chirurgie, radiothérapie, chirurgie + radiothérapie et double timing pour l'adjuvant.

La seconde est l'analyse de sous-groupe de patients, qui consiste à regrouper les patients en fonction de leurs caractéristiques à l'inclusion (comme l'état général par exemple). Un modèle de Cox a été utilisé[38], stratifié sur l'essai et ajusté sur le traitement, la caractéristique analysée et l'interaction entre le traitement et la caractéristique analysée. Dans l'exemple ci-dessous, le traitement est binaire (*trt* : contrôle, expérimental) et la caractéristique analysée est le sexe (*sexe* : homme, femme). Le modèle s'écrit :

$$h_i(t, X) = h_{0,i}(t) \times \mathrm{e}^{(\beta_1 trt + \beta_2 sexe + \beta_3 trt * sexe)}$$

Où *i* est l'essai.

La catégorie de référence du traitement est le bras contrôle tandis que celle du genre est le genre masculin. On peut alors recalculer l'effet traitement chez les hommes et chez les femmes.

$$HR_{homme} = e^{\beta_1} \qquad \text{et} \qquad HR_{femme} = e^{\beta_1 + \beta_3}$$

Pour être pris en compte dans une analyse de sous-groupe de patients, un essai devait avoir inclus au moins un patient dans chaque catégorie de la caractéristique initiale étudiée, sous peine de biaiser les résultats. Les essais ne remplissant pas ces conditions ont été exclus de ces analyses[39]. Les sous-groupes de patients dans les deux méta-analyses étaient constitués en fonction de l'âge (<50, 51-60, 61-70, ≥70), du sexe (homme, femme), de la localisation tumorale (cavité buccale, oropharynx, larynx, hypopharynx), de l'état général (PS0, PS1, PS≥2), de la taille de la tumeur (T1-2, T3, T4), de l'envahissement ganglionnaire (N0, N1, N2-3) et du stade de la maladie (I-II, III, IV-A, IV-B). Les stades IV-A et IV-B correspondaient aux petites tumeurs (T0-3N2) et grosses tumeurs (T4 ou N3) respectivement. Certaines catégories pouvaient être regroupées ou supprimées selon les effectifs disponibles.

L'hétérogénéité a été estimée en ajustant le modèle sur l'essai (au lieu de la stratification) et en ajoutant des interactions entre l'essai et le traitement, l'essai et la caractéristique analysée ainsi que l'essai, le traitement et la caractéristique analysée. L'hétérogénéité a été considérée comme significative lorsque la p-value de l'interaction entre l'essai, le traitement et la caractéristique analysée était inférieure à 0.10.

Les analyses de sous-groupes de patients ont été réalisées pour la survie globale et la survie sans progression uniquement. Pour la méta-analyse MACH-NC, ces analyses ont été limitées à des groupes d'essais plus homogènes. Concrètement, ces essais sont les plus récents et sont donc plus proches des pratiques actuelles : ceux ayant étudié l'ajout du PF (sel de platine, 5-fluorouracile) ou du TPF (sel de platine, 5-fluorouracile, taxane) pour la chimiothérapie d'induction, ainsi que ceux ajoutés lors des deux actualisations pour la chimiothérapie concomitante. Aucune analyse de sous-groupes de patients n'a été réalisée pour les essais ayant étudié l'ajout de la chimiothérapie adjuvante car la quantité de données disponibles était trop limitée.

2.6.7. Risques compétitifs

La problématique des risques compétitifs est présente lorsqu'un évènement concurrent, aussi appelé « compétitif », empêche d'observer l'évènement d'intérêt. C'est précisément le cas dans les analyses des échecs locaux, régionaux et métastatiques car, bien que le premier échec de chaque type ait été réclamé, seul le premier a pu être recueilli dans la majorité des essais. Ainsi, l'information sur les échecs régional et métastatique ne sera jamais disponible chez un patient ayant eu un échec local, par exemple. Dans cet exemple, le décès est lui aussi un risque compétitif.

Dans le modèle de Fine & Gray[40], un patient ayant eu un évènement compétitif n'est pas soustrait des patients à risques, comme cela est le cas dans les modélisations de survie plus habituelles. De ce fait, lorsque le temps avance, les patients ayant eu un évènement compétitif sont de plus en plus en nombreux dans la population à risque. Le risque global est décomposé en plusieurs sous-distributions, chacune correspond à la fonction de répartition d'un évènement (compétitif ou d'intérêt). La somme des sous-distributions permet de réobtenir le risque global. Le résultat de ces analyses est nommé « subdistribution hazard ratio », que l'on appellera « sd-HR » ici[41]. Dans le cadre des méta-analyses, des analyses de risques compétitifs stratifiées sur l'essai ont été réalisées. Comme il est conseillé de le faire[42], les analyses prenant en compte les risques compétitifs seront présentées en parallèle des analyses dans lesquelles les patients

n'ayant pas l'évènement d'intérêt sont censurés (voir la partie sur les échecs locaux, régionaux et métastatiques dans le paragraphe 2.5).

2.6.8. Analyse des toxicités et des facteurs pronostiques associés

Les dates de survenues des toxicités n'ayant pas été collectées, une analyse prenant en compte le temps était impossible, en particulier pour les toxicités à long terme. La variable à expliquer était la survenue d'une toxicité donnée sous la forme « sévère (oui/non) ». Un modèle linéaire généralisé mixte avec une fonction de lien logit a été utilisé[43]. Les variables inclues étaient le sexe, l'âge, l'état général, la localisation tumorale, le stade de la maladie et le fractionnement de radiothérapie. Le stade de la maladie a été envisagé comme une variable corrélée au volume irradié puisque le volume n'a pas été recueilli dans la méta-analyse. Un effet aléatoire, sur l'intercept, a été ajouté afin de prendre en compte l'hétérogénéité de la proportion de toxicité entre les essais.

Le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) a pu être calculé à partir de la variance de cet effet aléatoire et a permis d'estimer la variabilité de la toxicité expliquée par l'essai. Il a été calculé selon la formule suivante[44] :

$$ICC = \frac{Var\ (essai)}{Var(essai) + {\pi^2}/{3}}$$

Pour les toxicités à long terme, les patients ayant un suivi inférieur à 6 mois (majoritairement dû au décès) ont été exclus des analyses puisque le suivi n'était pas suffisant pour observer la survenue d'une telle toxicité. De plus, les patients ayant reçu moins de 90% de la dose prévue ou pour lesquels la radiothérapie a été administrée sur plus de 10 semaines ont été exclus afin de rester dans le spectre des traitements reçus par la majorité des patients. Dans le modèle, le bras de traitement a été remplacé par deux variables de radiothérapie. La première est la durée de la radiothérapie tandis que la seconde est la dose équivalente à 2 Gy par fraction (EQD_2)[45] :

$$EQD_2 = D * \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}$$

Où D est la dose totale reçue, d est la dose par fraction et α / β représente sensibilité des tissus au fractionnement (α / β = 3 Gy dans ce travail).

Ces variables n'ont pas été utilisées pour les toxicités aigües car elles sont calculées à partir des durées, doses et fractions réellement reçues par les patients. La toxicité aigüe peut survenir avant la fin du traitement, empêchant de conclure en un lien de causalité entre ces variables et la survenue de la toxicité. Afin de s'assurer que les facteurs pronostiques ne sont pas significatifs « par chance », un bootstrap a été réalisé sur 5 000 itérations. A chaque itération, une nouvelle base de données a été créée en tirant au sort (avec remise) des patients dans la base de données initiale et le modèle mixte ajusté sur toutes les variables a été utilisé. Le nombre total de patients de chaque nouvelle base était identique à celui de la base initiale. Une variable significative ($p<0.05$) dans au moins 70% des bases générées par bootstrap était satisfaisant, comme cela est classiquement utilisé dans la littérature[46].

Les travaux réalisés sur la méta-analyse MARCH initiale ont montré que l'effet traitement sur la survie était significativement différent selon l'âge, avec un bénéfice de plus en plus faible lorsque l'âge progresse[47]. Afin de savoir si cette différence d'effet est également valable sur les toxicités, une interaction entre l'âge et le traitement a été ajouté au modèle dans un second temps.

2.6.9. Analyses de sensibilité

De nombreuses analyses de sensibilité ont été réalisées sur la survie globale et la survie sans progression. Dans la méta-analyse MARCH, une seconde série d'analyses a été faite en excluant les essais ayant étudié des modalités de radiothérapie inhabituelles dans cette indication (par exemple radiothérapie hypofractionnée ou avec interruption « split course ») ainsi que les essais ayant prévu l'administration de chimiothérapie concomitante avec une légère différence dans les deux bras de traitement. Dans la méta-analyse MACH-NC, plusieurs séries d'analyses de sensibilité ont été réalisées, chacune avec différents critères d'exclusion d'essais :

- Les essais ayant prévu l'administration de deux timings de chimiothérapies différents (dont l'un identique dans les deux bras de traitement), à cause de la possibilité d'interaction entre les deux timings. Par exemple, dans un essai étudiant la chimiothérapie concomitante associée à la radiothérapie comparée à la chimiothérapie d'induction plus chimiothérapie concomitante associée à la radiothérapie, la toxicité de la chimiothérapie d'induction peut conduire à modifier les doses ou la durée de la chimiothérapie concomitante.
- Les essais ayant terminé leurs inclusions avant 1980, car le recueil des données était moins exhaustif avant cette date et les pratiques étaient très différentes à l'époque (en particulier, les sels de platine n'étaient pas utilisés).

- Les essais ayant inclus 80 patients ou moins, car il est plus difficile de déterminer leur qualité et ils sont plus susceptibles d'avoir des résultats extrêmes
- Les essais « confondants », c'est-à-dire avec des différences entre les bras de traitement autres que le traitement étudié. Par exemple, une diminution de la dose ou un allongement de la durée de radiothérapie
- Les essais ayant un suivi inférieur à 5 ans car ils pourraient sous-estimer les effets à moyen et long termes des traitements
- Les essais pour lesquels seuls les délais de survie ont pu être collectées car une partie de la vérification des données nécessite les dates. La vérification de ces essais n'a donc pu être que partielle

Une analyse de sensibilité supplémentaire a été réalisée dans la méta-analyse MACH-NC, en supprimant certains groupes de patients dupliqués qui donnaient artificiellement plus de poids à certains essais.

2.6.10. Stratégie d'analyse

Les essais inclus dans une méta-analyse répondent tous à une question commune. Néanmoins, ils restent différents les uns des autres sur plusieurs aspects. Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients ne sont pas identiques. Les patients inclus dans différents essais n'ont ainsi pas le même risque de base de décès, d'avoir une progression, d'avoir une toxicité, … et ce dès l'inclusion dans l'essai. La prise en charge des patients est également différente entre les essais. Pour ces raisons, toutes les analyses réalisées ont été stratifiées sur l'essai, permettant ainsi de ne pas comparer directement le bras contrôle et le bras expérimental de deux essais différents et de gagner en puissance statistique. De plus, dans la méta-analyse MACH-NC, toutes les analyses ont été réalisées séparément sur les essais ayant étudié l'effet de la chimiothérapie d'induction, la chimiothérapie concomitante et la chimiothérapie adjuvante. Cette séparation fait suite à la variation de l'effet du timing de chimiothérapie sur la survie observée lors la méta-analyse initiale.

Afin de conserver la comparabilité des groupes obtenus grâce à la randomisation, toutes les analyses d'efficacité ont été réalisées en intention de traiter. Cela signifie que les patients ont été analysés dans le bras de traitement tiré au sort lors de la randomisation, peu importe le traitement réellement administré. Les données des patients randomisés mais exclus des analyses par les investigateurs des essais ont été demandées afin de les prendre en compte dans les méta-analyses.

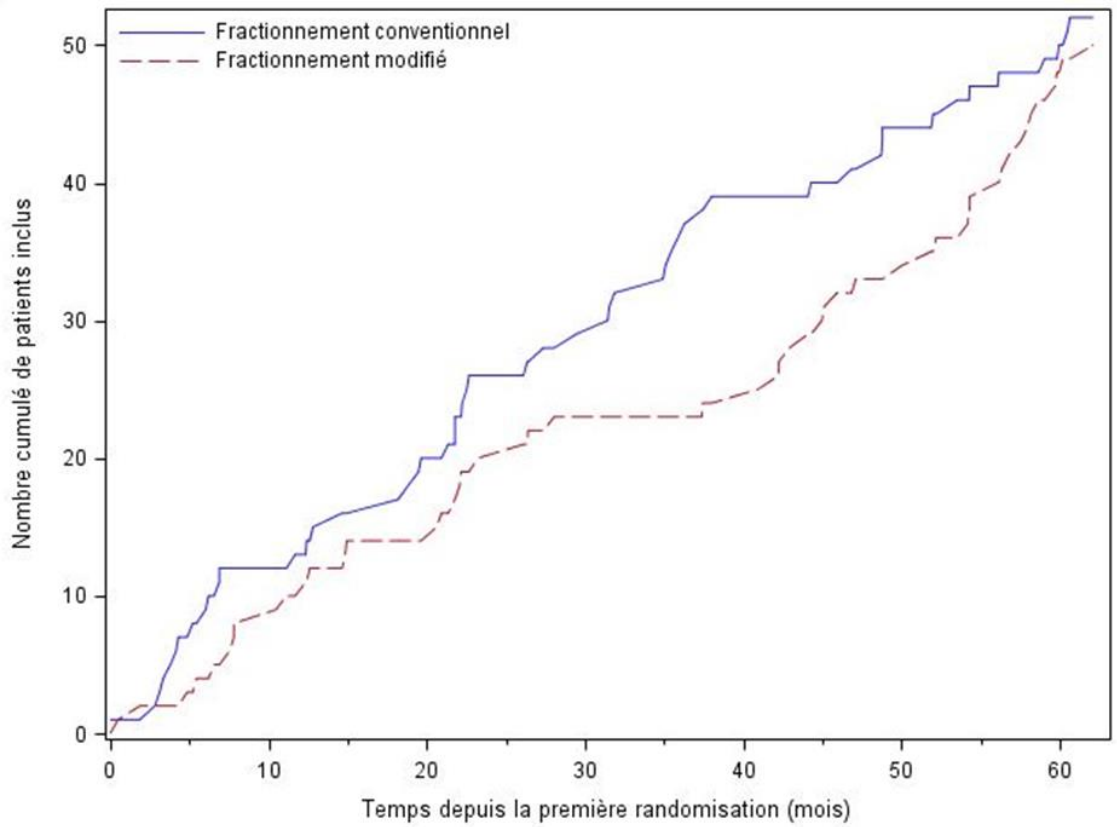
Tous les tests rapportés sont bilatéraux. Une p-value inférieure à 0.05 est considérée comme significative. La seule exception concerne le test d'hétérogénéité, peu puissant, qui est considéré comme significatif si la p-value est inférieure à 0.10. La p-value n'a pas été corrigée afin de prendre en compte la multiplicité des tests. L'analyse principale est la survie globale sur l'ensemble de la population (par timing pour MACH-NC). Les analyses des autres critères de jugement ont pour objectif d'étudier la cohérence interne des résultats, d'étudier le mécanisme d'action des traitements et d'estimer un équilibre bénéfice risque en étudiant la toxicité. Les analyses de sensibilité ont pour objectif d'étudier la robustesse des résultats. Les analyses de sous-groupes sont exploratoires et cherchent à identifier des patients ayant un meilleur bénéfice des traitements.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS, à l'exception des risques compétitifs qui ont été analysés avec le package « crrSC » et le logiciel R.

3. Résultats de la méta-analyse MARCH

Vingt-six nouveaux essais éligibles publiés entre 1995 et 2016 ont été identifiés[47]. Les données de quatre essais (185 patients) n'ont pu être recueillies. Aucun contact n'a pu être établi avec des personnes associées à trois de ces essais[48–50] (institutions, investigateurs, …). Le suivi des patients du quatrième essai[51] a été jugé trop court à cause de l'arrêt prématuré des inclusions. Les données des 22 autres essais ont été récupérées mais cinq essais[52–56] (767 patients) ont été exclus après vérification : l'institution d'un essai n'a pu fournir que les délais de survie arrondis à l'unité (en mois) ; les données d'un essai ne contenaient pas la date de randomisation ; la courbe d'inclusion cumulée d'un essai a mis en évidence des problèmes de randomisation (Figure 3) ; la reconstruction de la liste de randomisation d'un essai a mis en évidence de nombreuses inclusions successives dans le même bras de traitement ; le suivi des patients d'un essai était court et différent entre les deux bras de traitement. Ces problèmes ont été communiqués aux investigateurs des différents essais mais les réponses obtenues n'ont pas permis de lever les doutes.

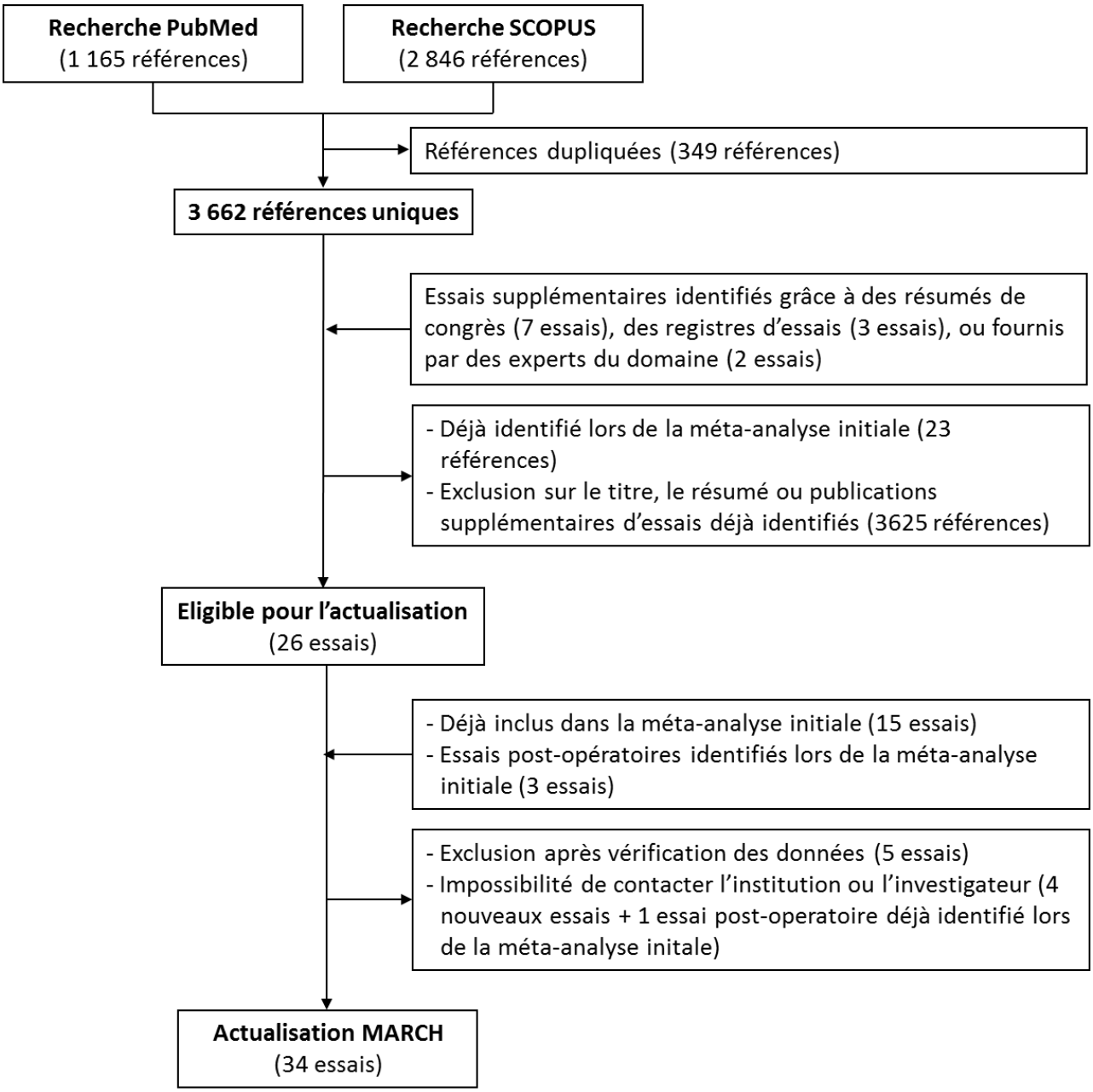
Figure 3 : Courbe d'inclusion cumulée avec problème de randomisation (MARCH)



Dix-sept nouveaux essais ont donc été inclus lors de l'actualisation de la méta-analyse MARCH, dont deux non-publiés[57, 58, 67–71, 59–66]. Trois essais post-opératoires avaient été identifiés à l'époque de la méta-analyse initiale mais n'avaient pas été inclus. Deux d'entre eux ont été ajoutés dans l'actualisation[72, 73]. Les données du troisième n'ont pas pu être récupérées[74]. Au final, 19 nouveaux essais ont été inclus dans l'actualisation de la méta-analyse MARCH, portant à 34 le nombre d'essais total et à 11 969 le nombre de patients (Figure 4). Les patients du bras contrôle d'un essai à quatre bras[75] ont été tripliqués afin que chacun des trois bras à fractionnement modifié soit comparé au fractionnement conventionnel. Un autre essai (non publié) était un plan factoriel 2x2 (fractionnement conventionnel / modifié ; avec / sans chimiothérapie concomitante) et a été séparé en deux comparaisons. Enfin, les bras à fractionnement conventionnel de trois essais à trois bras[63, 64, 76] et deux bras du plan factoriel 2x2 ont été dupliqués pour l'analyse de la question secondaire conduisant à 41 comparaisons pour 34 essais.

La médiane de suivi des 15 essais de la méta-analyse initiale est passée de 6.1 ans [intervalle de confiance à 95% (95% IC) : 6.0 ; 6.2] à 10.4 ans [10.1 ; 10.9] grâce à l'actualisation du suivi de ces essais. Une description détaillée des 19 nouveaux essais est disponible dans la publication de l'actualisation de la méta-analyse[47]. Celle des 15 essais inclus dans la méta-analyse initiale est disponible dans les suppléments (Tableau S3).

Figure 4 : Processus d'identification des essais pour l'actualisation de MARCH



3.1. Efficacité du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel

Trente-trois essais et 11 423 patients (36 comparaisons, 11 981 patients) ont été inclus dans l'étude de l'efficacité du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel. Le suivi médian était de 7.9 ans [95% IC : 7.8 ; 8.0]. Il était inférieur à 5 ans dans 7 essais (1 706 patients) et supérieur à 10 ans dans 6 essais (3 519 patients).

Les patients inclus dans les 36 comparaisons étaient majoritairement des hommes (83%). La médiane d'âge des patients était de 59 ans [intervalle interquartile (IQR) : 52 ; 66]. La quasi-totalité des patients avaient un état général bon ou excellent (PS 0-1 : 91%). Les tumeurs étaient principalement localisées dans l'oropharynx ou le larynx (75%) et étaient de taille importante mais sans métastase (stade III-IV : 75%, M0 : 99%). Les 15 patients atteints de cancer métastatique étaient des patients inclus à tort dans les essais. A noter que les populations n'étaient pas tout à fait identiques entre les trois types de fractionnement. Les patients inclus dans les essais ayant étudié la radiothérapie hyperfractionnée étaient plus souvent atteints de cancer de l'oropharynx tandis que dans les essais utilisant une radiothérapie très accélérée, les patients étaient plus souvent des femmes et avaient des tumeurs de plus petite taille. Les caractéristiques des patients sont présentées en fonction du type de fractionnement de radiothérapie des essais dans le Tableau 4.

Les essais ont été répartis dans quatre groupes en fonction du type fractionnement dans le bras expérimental par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Ainsi, 7 essais (8 comparaisons, essai EORTC 22962 non publié)[60, 70, 75, 77–79] ont été considérés comme hyperfractionnés, 18 essais (19 comparaisons)[57, 59, 72, 75, 76, 80–84, 61–66, 68, 71] modérément accélérés et 7 essais (7 comparaisons, essai CHARTWEL non publié)[73, 85–89] très accélérés. Deux essais étudiant un hypofractionnement modéré (2 - 2.5 Gy par fraction)[58, 67] ont été ajoutés au groupe utilisant la radiothérapie modérément accélérée après discussion avec les investigateurs de la méta-analyse (Figure 5).

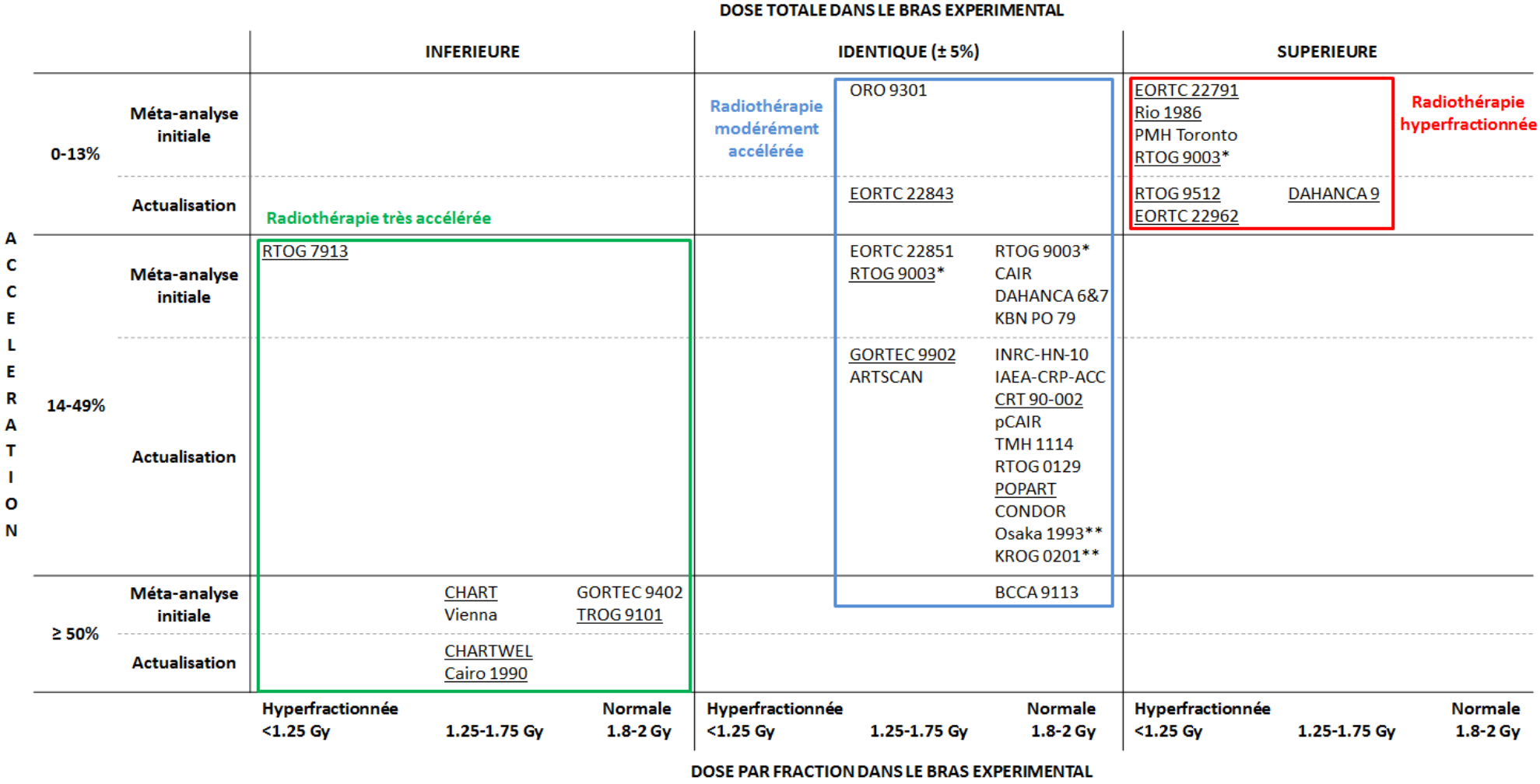
Tableau 4 : Caractéristiques des patients de MARCH par fractionnement de radiothérapie (question principale)

	Radiothérapie						Total	
	Hyperfractionnée		Modérément accélérée		Très accélérée			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexe								
Homme	1 450	*83.7*	6 780	*83.1*	1 649	*78.9*	9 879	*82.5*
Femme	260	*15.0*	1 375	*16.9*	436	*20.9*	2 071	*17.3*
Inconnu	23	*1.3*	4	*<0.1*	4	*0.2*	31	*0.3*
Age (années)								
<50	289	*16.7*	1 418	*17.4*	356	*17.0*	2 063	*17.2*
50-59	563	*32.5*	2 799	*34.3*	567	*27.1*	3 929	*32.8*
60-69	559	*32.3*	2 641	*32.4*	724	*34.7*	3 924	*32.8*
≥70	299	*17.3*	1 294	*15.9*	438	*21.0*	2 031	*17.0*
Inconnu	23	*1.3*	7	*0.1*	4	*0.2*	34	*0.3*
Médiane [IQR]	60 [53 ; 67]		59 [52 ; 66]		61 [53 ; 68]		59 [52 ; 66]	
Etat général								
PS 0	1 042	*60.1*	4 828	*59.2*	1 222	*58.5*	7 092	*59.2*
PS 1	541	*31.2*	2 550	*31.3*	765	*36.6*	3 856	*32.2*
PS ≥2	127	*7.3*	272	*3.3*	97	*4.6*	496	*4.1*
Inconnu	23	*1.3*	509	*6.2*	5	*0.2*	537	*4.5*
Localisation tumorale								
Cavité buccale	100	*5.8*	1 111	*13.6*	357	*17.1*	1 568	*13.1*
Oropharynx	917	*52.9*	3 260	*40.0*	866	*41.5*	5 043	*42.1*
Larynx	548	*31.6*	2 862	*35.1*	567	*27.1*	3 977	*33.2*
Hypopharynx	142	*8.2*	834	*10.2*	219	*10.5*	1 195	*10.0*
Nasopharynx	0	-	31	*0.4*	29	*1.4*	60	*0.5*
Autres	1	*0.1*	45	*0.6*	47	*2.2*	93	*0.8*
Inconnu	25	*1.4*	16	*0.2*	4	*0.2*	45	*0.4*
T (TNM)								
T0	0	-	4	*<0.1*	0	-	4	*<0.1*
T1	73	*4.2*	1 282	*15.7*	97	*4.6*	1 452	*12.1*
T2	735	*42.4*	2 315	*28.4*	586	*28.1*	3 636	*30.3*
T3	579	*33.4*	2 495	*30.6*	705	*33.7*	3 779	*31.5*
T4	322	*18.6*	2 031	*24.9*	685	*32.8*	3 038	*25.4*
Tx	1	*0.1*	6	*0.1*	0	-	7	*0.1*
Inconnu	23	*1.3*	26	*0.3*	16	*0.8*	65	*0.5*

	Radiothérapie						Total	
	Hyperfractionnée		Modérément accélérée		Très accélérée			
	N	%	N	%	N	%	N	%
N (TNM)								
N0	826	*47.7*	3 672	*45.0*	927	*44.4*	5 425	*45.3*
N1	333	*19.2*	1 302	*16.0*	379	*18.1*	2 014	*16.8*
N2	425	*24.5*	2 609	*32.0*	569	*27.2*	3 603	*30.1*
N3	123	*7.1*	549	*6.7*	204	*9.8*	876	*7.3*
Nx	0	-	1	*<0.1*	0	-	1	*<0.1*
Inconnu	26	*1.5*	26	*0.3*	10	*0.5*	62	*0.5*
M (TNM)								
M0	1 708	*98.6*	8 126	*99.6*	2 062	*98.7*	11 896	*99.3*
M1	2	*0.1*	10	*0.1*	3	*0.1*	15	*0.1*
Inconnu	23	*1.3*	23	*0.3*	24	*1.1*	70	*0.6*
Stade (TNM)								
I*	10	*0.6*	1 013	*12.4*	10	*0.5*	1 033	*8.6*
II	462	*26.7*	1 079	*13.2*	346	*16.6*	1 887	*15.7*
III	540	*31.2*	1 957	*24.0*	611	*29.2*	3 108	*25.9*
IV	696	*40.2*	4 079	*50.0*	1 111	*53.2*	5 886	*49.1*
Inconnu	25	*1.4*	31	*0.4*	11	*0.5*	67	*0.6*
Statut tabagique								
Non-fumeur	83	*4.8*	785	*9.6*	27	*1.3*	895	*7.5*
Ancien fumeur	336	*19.4*	941	*11.5*	89	*4.3*	1 366	*11.4*
Fumeur	776	*44.8*	2 695	*33.0*	80	*3.8*	3 551	*29.6*
Inconnu	538	*31.0*	3 738	*45.8*	1 893	*90.6*	6 169	*51.5*
Papilloma virus humain (p16)								
Négatif	124	*7.2*	1 311	*16.1*	0	-	1 435	*12.0*
Positif	52	*3.0*	593	*7.3*	0	-	645	*5.4*
Inconnu	1 557	*89.8*	6 255	*76.7*	2 089	*100*	9 901	*82.6*
Total	**1 733**	***100***	**8 159**	***100***	**2 089**	***100***	**11 981**	***100***

* Majoritairement des cancers du larynx
IQR : intervalle interquartile

Figure 5 : Répartition des essais de MARCH entre radiothérapie très accélérée, modérément accélérée et hyperfractionnée



* Essai à quatre bras
** Essais avec radiothérapie modérément hypofractionnée (2 – 2.5 Gy par fraction)
La dose totale et la durée du traitement sont comparées au traitement conventionnel (70 Gy en 7 semaines)
Les essais soulignés délivraient plus d'une fraction par jour

3.1.1. Survie globale

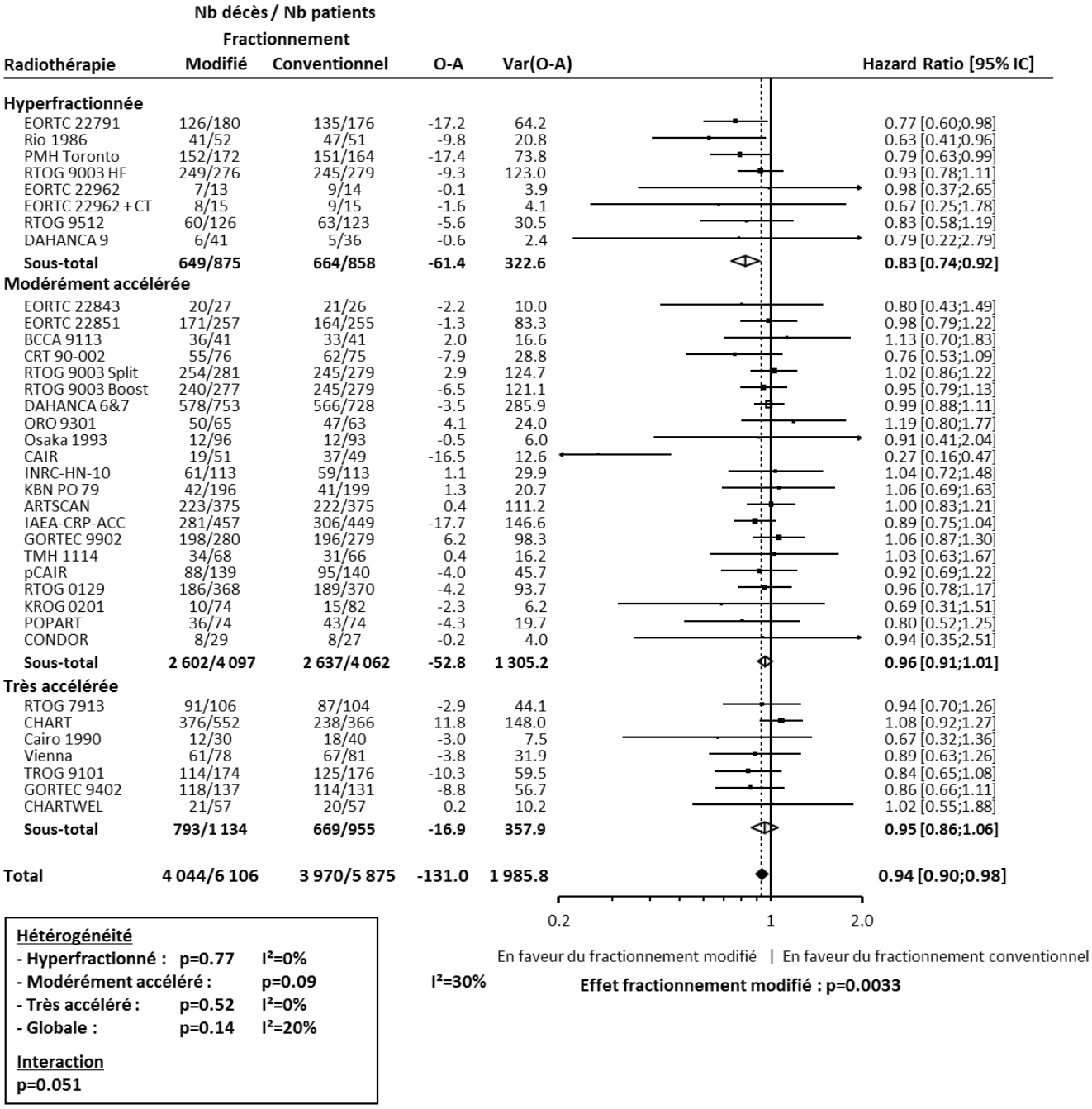
Sur les 11 981 patients, 8 014 (67%) sont décédés. Le cancer est la cause déclarée de décès dans 60% des cas (Tableau 5).

Tableau 5 : Causes de décès (MARCH)

	Fractionnement				**Total**	
	Modifié		**Conventionnel**			
	N	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***
Cause de décès						
Cancer	2 347	*58.0*	2 478	*62.4*	4 825	*60.2*
Toxicité	54	*1.3*	31	*0.8*	85	*1.1*
Autres	1 086	*26.9*	998	*25.1*	2 084	*26.0*
Second cancer	92	*2.3*	78	*2.0*	170	*2.1*
Inconnu	465	*11.5*	385	*9.7*	850	*10.6*
Total (décès)	**4 044**	***100***	**3 970**	***100***	**8 014**	***100***
Patients vivants	2 062	-	1 905	-	3 967	-
Total	**6 106**	**-**	**5 875**	**-**	**11 981**	**-**

La méta-analyse a mis en évidence une meilleure survie globale avec le fractionnement modifié comparé au fractionnement conventionnel (HR=0.94 [95% IC : 0.90 ; 0.98], p=0.0033, Figure 6), sans hétérogénéité entre les essais (p=0.14; I^2=20%). La différence de survie était de +3.1% [95% IC : 1.3 ; 4.9] à 5 ans et de +1.2% [-0.8 ; 3.2] à 10 ans (Figure 7A). Cette meilleure survie est due au groupe hyperfractionné, plus efficace que les autres modifications du fractionnement de radiothérapie : HR=0.83 [0.74 ; 0.92] comparé à 0.86 [0.91 ; 1.01] avec radiothérapie modérément accélérée et 0.95 [0.86 ; 1.06] avec la radiothérapie très accélérée (test d'interaction : p=0.051). Me bénéfice de survie est ainsi plus élevé dans ce sous-groupe d'essais : +8.1% [3.4 ; 12.8] à 5 ans et de +3.9% [-0.6 ; 8.4] à 10 ans (Figure 7B).

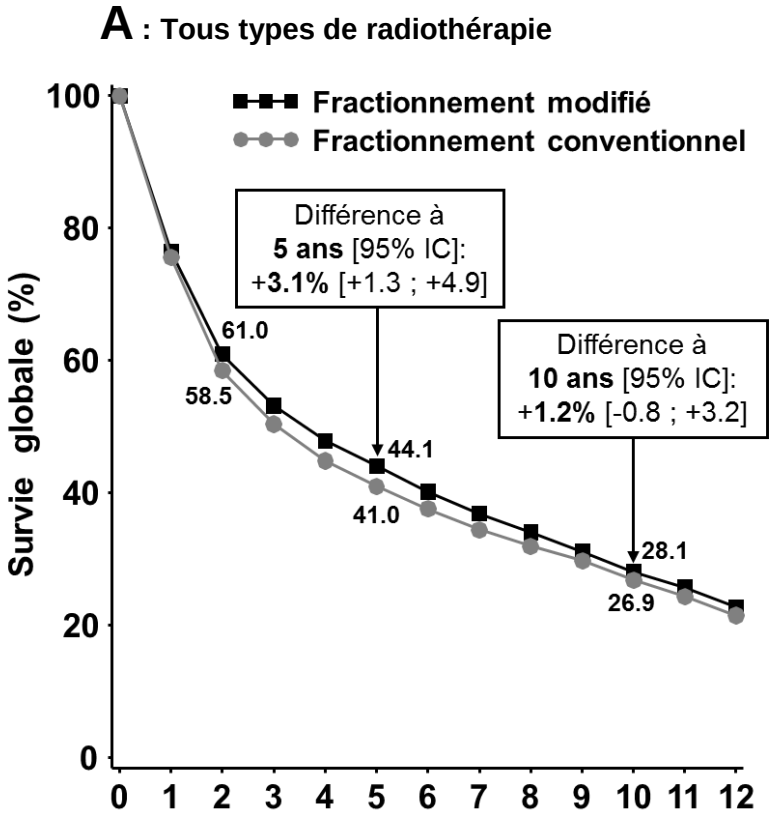
Figure 6 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel sur la survie globale (MARCH)



A : Attendus ; ARTSCAN : Accelerated RadioTherapy of Squamous cell CArcinomas in the head and Neck ; BCCA : British Columbia Cancer Agency ; CAIR : Continuous Accelerated IRadiation ; CHART : Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy ; CHARTWEL : Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy (CHART) Week-end-Less ; CONDOR : Dutch Head and Neck Society 08-01 trial ; CRT : Clinical Randomized Trial ; DAHANCA : DAnish Head ANd Neck CAncer group ; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; GORTEC : Groupe Oncologie TEte et Cou ; IAEA-CRP-ACC : International Atomic Energy Agency Coordinated Research Projects ACCelerated ; IC : Intervalle de Confiance ; INRC-HN : Instituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro - Head and Neck. KBN=Komiet Badan Naukowych ; KROG : Korean Radiation Oncology Group ; O : Observés ; ORO : OROpharynx ; pCAIR : post-operative Continuous Accelerated Irradiation (CAIR) ; PMH : Princess Margaret Hospital ; POPART : Post-Operative Accelerated RadioTherapy ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; TMH :Tata Memorial Hospital ; TROG : Trans-Tansman Radiation Oncology Group

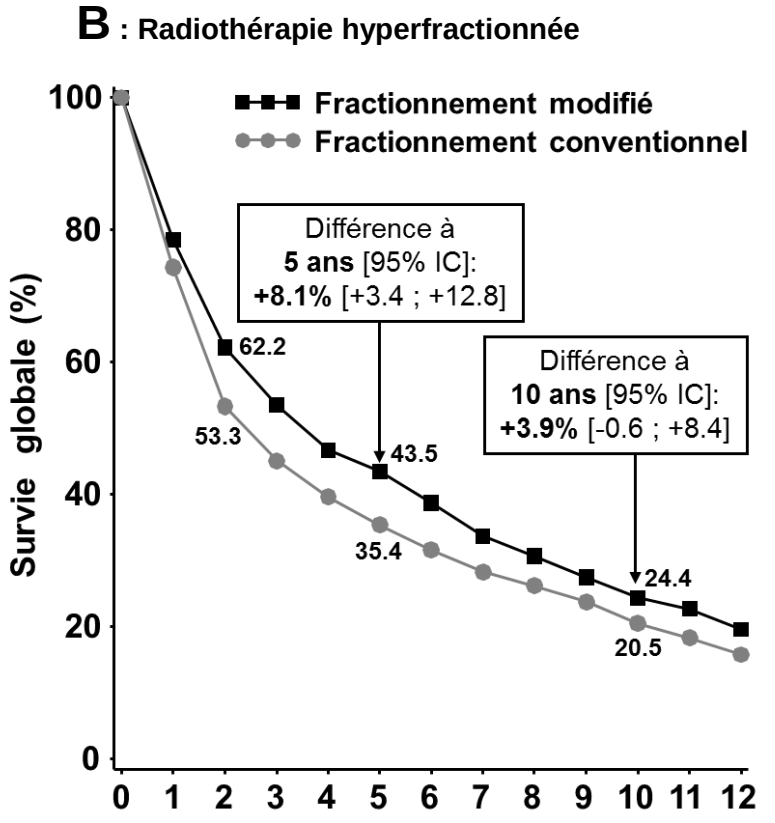
Description des essais inclus lors de la méta-analyse initiale disponible dans le Tableau S3.
Description des essais inclus lors de la première actualisation disponible dans la publication[47].

Figure 7 : Courbe de survie globale chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (MARCH)



Nb décès / personnes-années

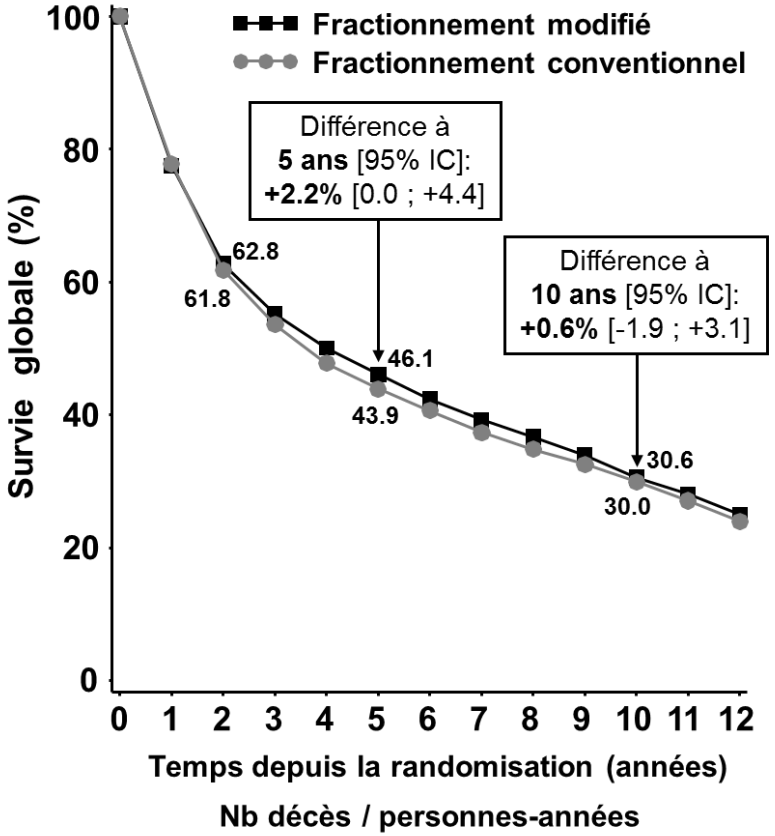
Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Modifié	2 340 / 9 351	936 / 8 374	548 / 6 153	220 / 1 931
Conventionnel	2 401 / 8 866	918 / 7 531	452 / 5 431	199 / 1 723



Nb décès / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Modifié	320 / 1 359	152 / 1 210	120 / 1 035	57 / 442
Conventionnel	395 / 1 250	137 / 988	87 / 808	45 / 330

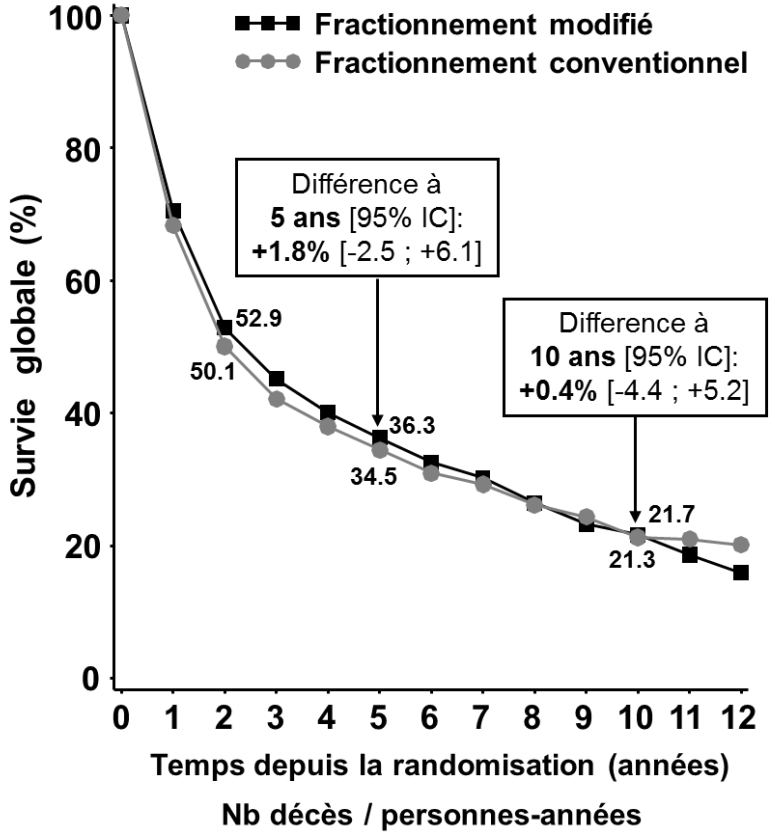
C : Radiothérapie modérément accélérée



Nb décès / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Modifié	1 497 / 6 347	610 / 5 816	343 / 4 291	152 / 1 412
Conventionnel	1 525 / 6 292	650 / 5 528	309 / 4 005	153 / 1 334

D : Radiothérapie très accélérée



Nb décès / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Modifié	523 / 1 644	174 / 1 348	85 / 825	11 / 78
Conventionnel	481 / 1 325	131 / 1 016	56 / 618	1 / 58

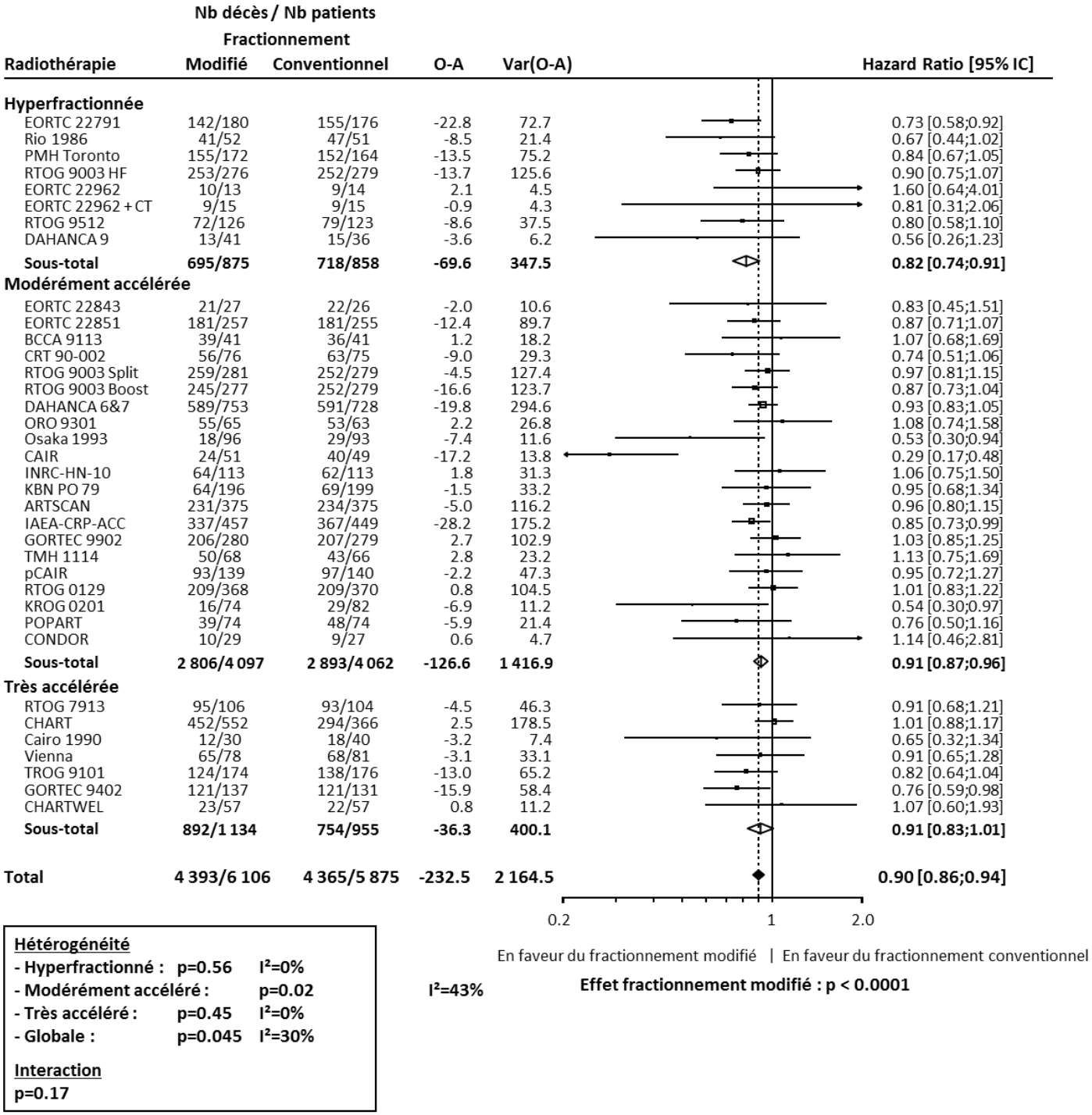
IC : Intervalle de Confiance

3.1.2. Survie sans progression

L'échec, qu'il soit local, régional ou métastatique, est l'évènement le plus fréquent dans la survie sans progression, avec 5 729 patients (65% des évènements) suivi par le décès sans échec préalable avec 2 984 patients (34% des évènements). Le 1% restant concerne les patients décédés pour lesquels la survie globale est la seule information disponible. Au final, 8 758 patients (73%) ont eu un évènement pour la survie sans progression sur les 11 981 patients totaux.

Comme pour la survie globale, la survie sans progression est meilleure lorsque le fractionnement modifié est utilisé (HR=0.90 [0.86 ; 0.94], p < 0.0001, Figure 8). En revanche, un effet différent entre les trois types de fractionnement n'est pas retrouvé ici (test d'interaction : p=0.17), mais l'effet le plus marqué est observé avec l'hyperfractionnement. L'hétérogénéité entre les essais est significative (p=0.045 ; I^2=30%). Une fois l'essai CAIR[83] exclu, les résultats sont similaires (HR=0.90 [0.87 ; 0.94], p < 0.0001 ; interaction : p=0.12) et l'hétérogénéité n'est plus significative (p=0.55 ; I^2=0%). La différence de survie sans progression est de +3.7% [95% IC : 2.0 ; 5.4] à 5 ans et de +2.3% [0.5 ; 4.1] à 10 ans (Figure 9A).

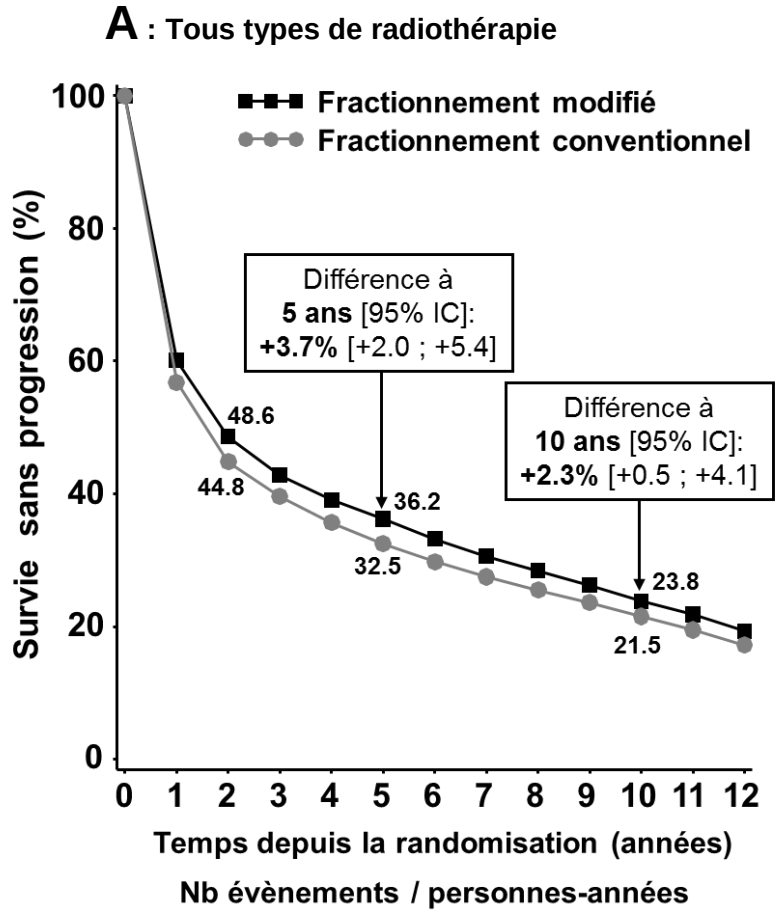
Figure 8 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel sur la survie sans progression (MARCH)



A : Attendus ; IC : Intervalle de Confiance ; O : Observés

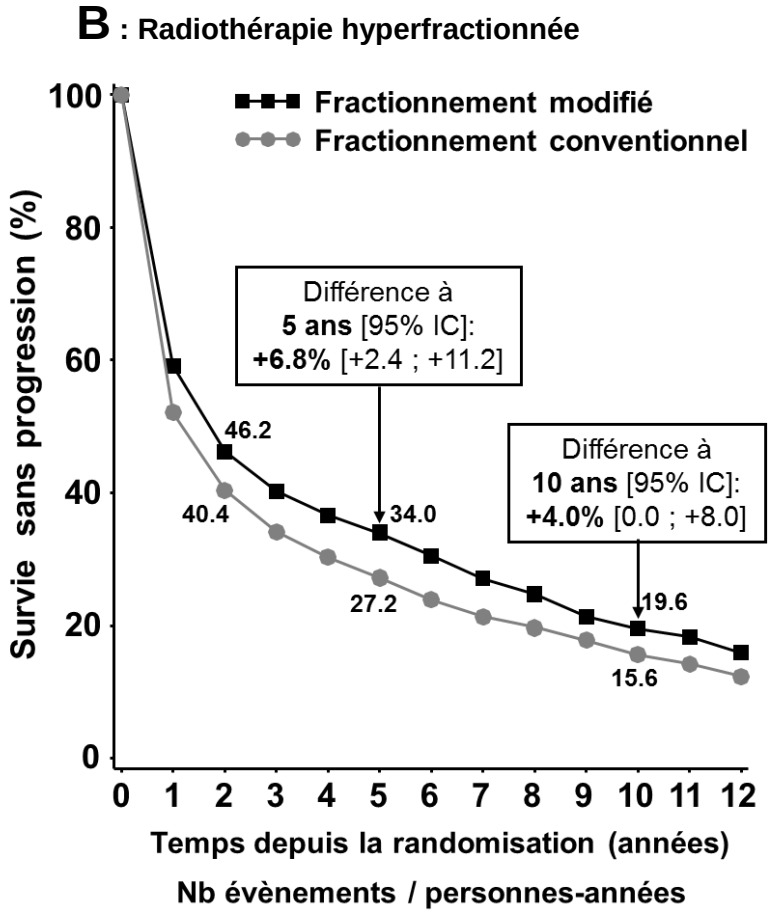
Abréviations des essais disponibles sous la Figure 6.
Description des essais inclus lors de la méta-analyse initiale disponible dans le Tableau S3.
Description des essais inclus lors de la première actualisation disponible dans la publication[47].

Figure 9 : Courbe de survie sans progression chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (MARCH)



Nb évènements / personnes-années

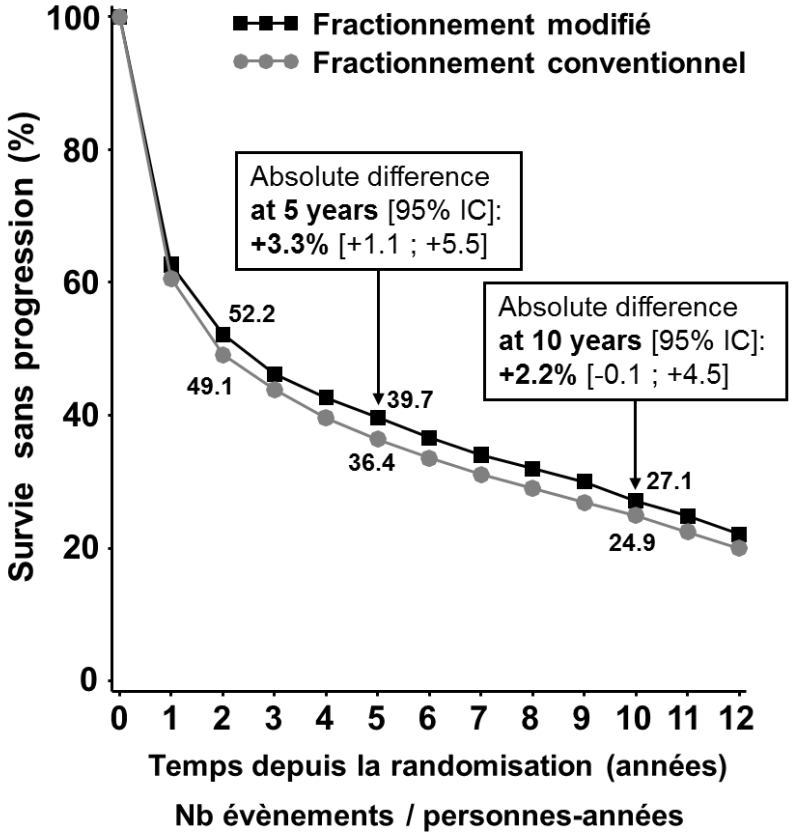
Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Modifié	3 044 / 7 908	715 / 7 002	437 / 5 241	197 / 1 727
Conventionnel	3 166 / 7 208	663 / 6 145	368 / 4 457	168 / 1 457



Nb évènements / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Modifié	449 / 1 122	106 / 985	94 / 861	46 / 366
Conventionnel	507 / 980	106 / 773	71 / 628	34 / 272

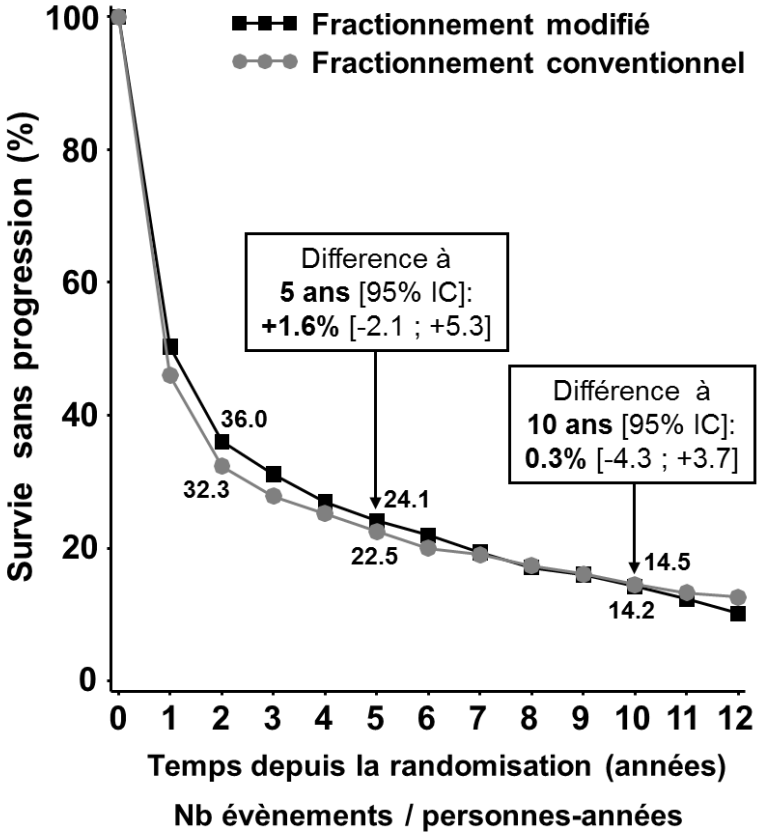
C : Radiothérapie modérément accélérée



Nb évènements / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Modifié	1 902 / 5 503	477 / 5 058	286 / 3 838	141 / 1 305
Conventionnel	2 029 / 5 252	472 / 4 657	260 / 3 399	132 / 1 140

D : Radiothérapie très accélérée



Nb évènements / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Modifié	693 / 1 283	132 / 959	57 / 541	10 / 56
Conventionnel	630 / 978	85 / 715	37 / 430	2 / 44

IC : Intervalle de Confiance

3.1.3. Echecs locaux, régionaux et métastatiques

L'information concernant la présence d'un échec ou sa localisation n'étant pas disponible chez certains patients, l'analyse n'a pas pu être réalisée sur les 11 981 patients. D'autres éléments ont également diminué le nombre de patients inclus dans les analyses des différents types de d'échecs. Ainsi, certains essais ne faisaient pas la différence entre échecs locaux et régionaux et ont donc été exclus de l'analyse de ces échecs[63, 74, 87, 89]. Pour les échecs régionaux et métastatique plus particulièrement, un essai supplémentaire a été exclu car seuls des échecs locaux étaient présents[58]. Pour rappel, les échecs simultanés (par exemple échec local et métastatique) ont été analysés en tant qu'évènement uniquement dans le critère de jugement associé au pronostic le plus sévère (échec métastatique dans notre exemple) (Tableau 6).

Tableau 6 : Types d'évènement en fonction de l'échec analysé (MARCH)

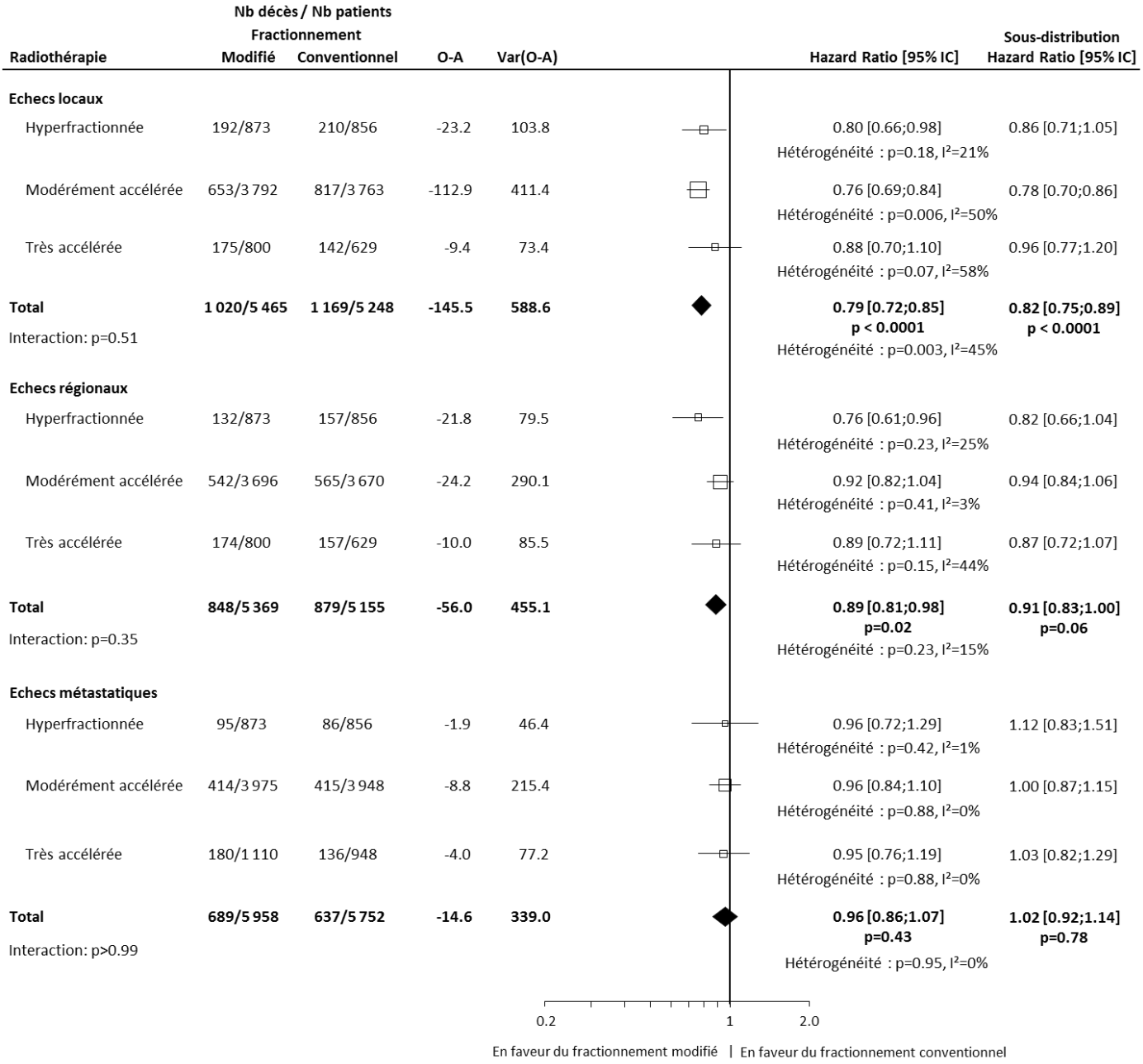
	Echecs locaux				**Echecs régionaux**				**Echecs métastatiques**			
Fractionnement :	**Modifié**		**Conventionnel**		**Modifié**		**Conventionnel**		**Modifié**		**Conventionnel**	
Echec	**N**	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***
Local	1 020	*18.7*	1 169	*22.3*	0	-	0	-	0	-	0	-
Local + métastatique	0	-	0	-	0	-	0	-	44	*0.7*	56	*1.0*
Régional	0	-	0	-	352	*6.6*	307	*6.0*	0	-	0	-
Régional + métastatique	0	-	0	-	0	-	0	-	32	*0.5*	37	*0.6*
Locoregional*	0	-	0	-	496	*9.2*	572	*11.1*	0	-	0	-
Locoregional + métastatique	0	-	0	-	0	-	0	-	57	*1.0*	69	*1.2*
Métastatique	0	-	0	-	0	-	0	-	556	*9.3*	475	*8.3*
Censure	4 445	*81.3*	4 079	*77.7*	4 521	*84.2*	4 276	*82.9*	5 269	*88.4*	5 115	*88.9*
Total	**5 465**	***100***	**5 248**	***100***	**5 369**	***100***	**5 155**	***100***	**5 958**	***100***	**5 752**	***100***

* Pas de distinction entre échec local et échec régional pour 479 échecs locorégionaux

Comme attendue, une efficacité comparable a été observé sur les échecs métastatiques entre les deux bras (HR=0.96 [0.86 ; 1.07], p=0.43), ne variant pas en fonction du type de fractionnement modifié (interaction : p > 0.99) et sans hétérogénéité entre les essais (p=0.95, I^2=0%) (Figure 10). La différence d'incidence d'échec métastatique est égale à -0.8% [-2.6 ; 1.0] à 5 ans (Figure 11C). En revanche, le fractionnement modifié est plus efficace que le fractionnement conventionnel sur les échecs locaux et régionaux : HR=0.79 [0.72 ; 0.85] (p < 0.0001) et 0.89 [0.81 ; 0.98] (p=0.02) respectivement (Figure 10). Une hétérogénéité entre les essais est présente pour l'analyse des échecs locaux (p=0.003, I^2=45%) mais l'exclusion des quatre essais responsables (512 patients)[58, 64, 77, 83] n'a presqu'aucun impact sur les résultats (HR=0.79 [0.72 ; 0.86], p < 0.0001). La différence d'incidence à 5 ans des échecs locaux est égale à -5.7% [-7.7 ; -3.7] et celle des échecs régionaux est de -1.4% [-3.2 ; 0.4]. Bien que le test d'interaction entre les types de fractionnement ne soit pas significatif quel que soit le critère de jugement (p=0.51 pour les échecs locaux et p=0.35 pour les échecs régionaux), l'effet de la radiothérapie très accélérée est toujours non significativement différent du fractionnement conventionnel (HR=0.88 [0.70 ; 1.10] et 0.89 [0.72 ; 1.11] pour les échecs locaux et régionaux respectivement) tandis que l'hyperfractionnement est toujours significativement plus efficace que le fractionnement conventionnel (HR=0.80 [0.66 ; 0.98] et 0.76 [0.61 ; 0.96] respectivement). La radiothérapie modérément accélérée est pour sa part plus efficace que le fractionnement conventionnel sur les échecs locaux (HR=0.76 [0.69 ; 0.84], p < 0.0001) mais pas sur les échecs régionaux (HR=0.92 [0.82 ; 1.04], p=0.19).

Les courbes d'incidence cumulée sur l'ensemble des essais quel que soit le type de fractionnement sont présentées pour les trois événements dans la Figure 11. Les résultats obtenus avec le modèle de Fine and Gray donnent des résultats comparables à l'exception de l'analyse des échecs régionaux. Le sd-HR est en effet non-significatif mais reste très proche du *hazard ratio* obtenu avec l'analyse classique (sd-HR=0.91 [0.83 ; 1.00], p=0.06 ; HR=0.89 [0.81 ; 0.98], p=0.02) (Figure 10, Figure 12).

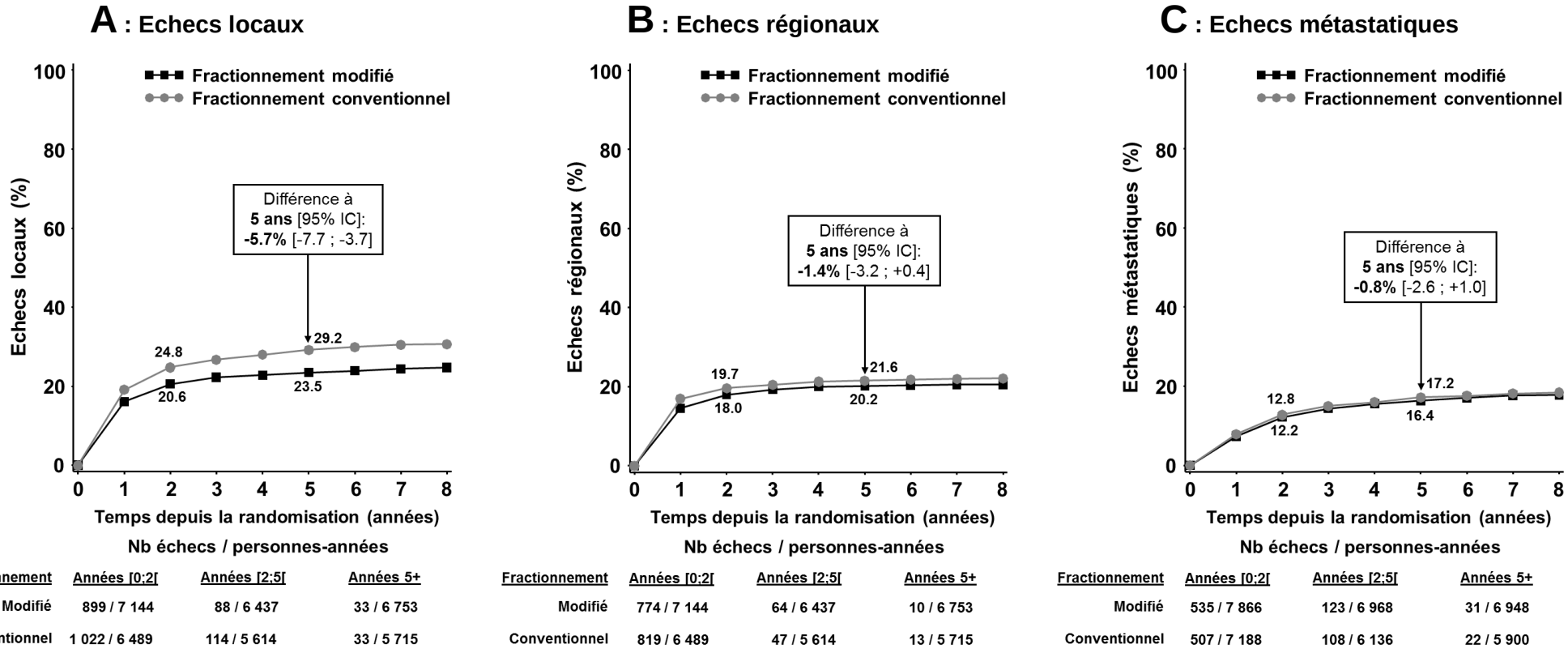
Figure 10 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel sur les échecs locaux, régionaux et métastatiques (MARCH)



A : Attendus ; IC : Intervalle de Confiance ; O : Observés

Forest plot détaillés par essai pour chaque type d'échec disponibles dans la publication[47].

Figure 11 : Courbe d'incidence des échecs locaux, régionaux et métastatiques chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (sans risques compétitifs, tous types de fractionnement, MARCH)



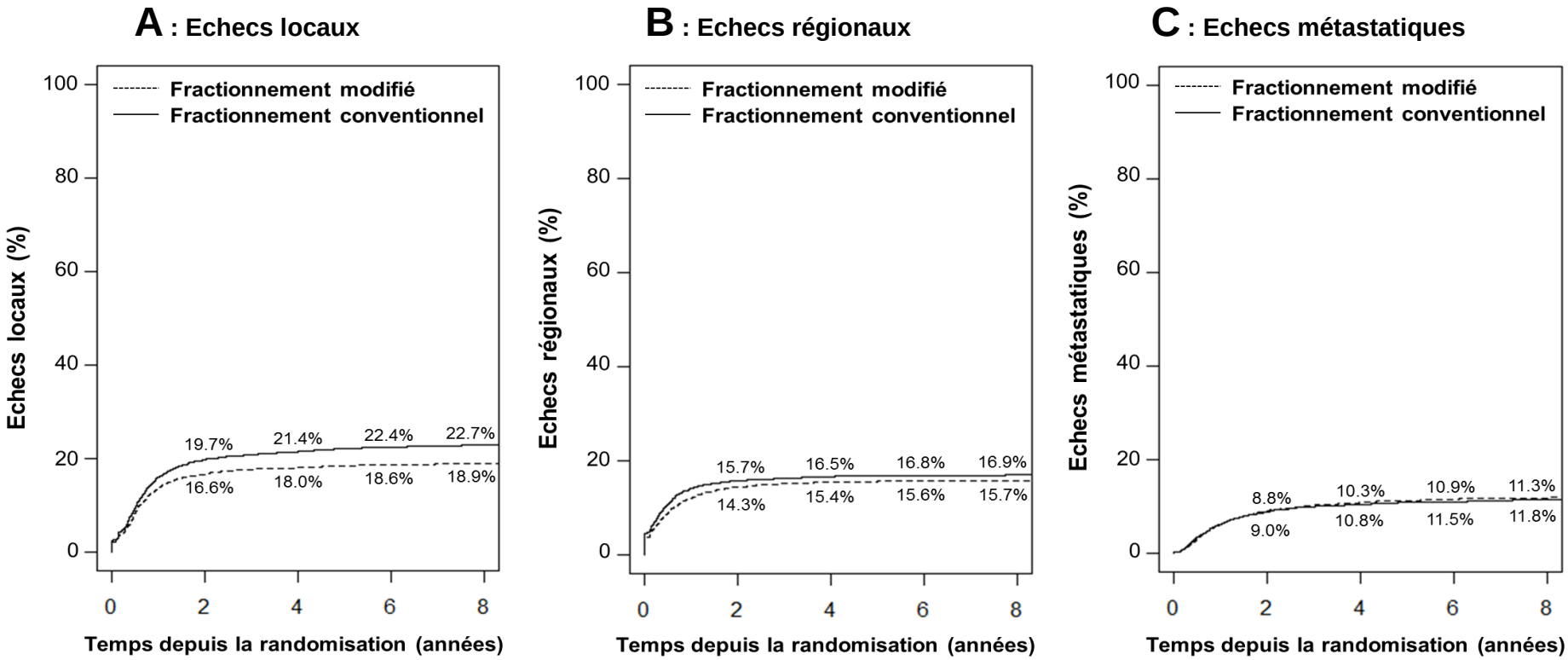
Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années 5+
Modifié	899 / 7 144	88 / 6 437	33 / 6 753
Conventionnel	1 022 / 6 489	114 / 5 614	33 / 5 715

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années 5+
Modifié	774 / 7 144	64 / 6 437	10 / 6 753
Conventionnel	819 / 6 489	47 / 5 614	13 / 5 715

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années 5+
Modifié	535 / 7 866	123 / 6 968	31 / 6 948
Conventionnel	507 / 7 188	108 / 6 136	22 / 5 900

IC : Intervalle de Confiance

Figure 12 : Courbe d'incidence cumulée des échecs locaux, régionaux et métastatiques chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (avec risques compétitifs, tous types de fractionnement, MARCH)



Les échecs régionaux ont également été analysés à visée exploratoire séparément chez les patients avec et sans envahissement ganglionnaire à l'inclusion, car de tels échecs sont très rares chez les patients sans envahissement ganglionnaire. Ces analyses montrent que le fractionnement modifié est plus efficace que le fractionnement conventionnel sur les échecs régionaux chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire à l'inclusion (HR=0.88 [0.79 ; 0.98], p=0.02), sans hétérogénéité entre les essais (p=0.24, I^2=15%). Comme pour la survie, l'hyperfractionnement est le seul à être efficace (HR=0.67 [0.51 ; 0.89]). Son effet est presque significativement plus marqué que celui des autres fractionnements (interaction : p=0.06). Chez les patients sans envahissement ganglionnaire à l'inclusion en revanche, aucun bénéfice du fractionnement modifié n'est mis en évidence (HR=0.93 [0.74 ; 1.16], p=0.51). Aucune hétérogénéité entre les essais n'est observée (p=0.33, I^2=9%), de même que pour l'interaction entre les types de fractionnement (p=0.22). Plus de détails sont disponibles en annexe (Tableau S4).

3.1.4. Mortalité liée et non liée au cancer

La cause déclarée de 69% des décès survenus dans les 5 ans suivant la randomisation est le cancer. Ce taux est de 21% après 5 ans. Et parmi les décès dont la cause déclarée est le cancer, 94% sont survenus avant 5 ans. Il est donc raisonnable de penser que les décès de cause inconnue survenue dans les 5 ans suivant la randomisation sont, le plus probablement, liés au cancer. Il n'était pas possible de savoir si un échec préalable était survenu pour 45 patients. Seule la cause de décès a été utilisée pour les classer parmi les décès liés ou non liés au cancer. Selon nos règles de classement, 5 789 décès ont été considérés comme liés au cancer, tandis que 2 225 décès ont été classés comme non liés au cancer (Tableau 7).

Tableau 7 : Décès liés et non liés au cancer (MARCH)

	Survie < 5 ans		Survie ≥ 5 ans		Fractionnement				Total	
					Modifié		Conventionnel			
	N	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***
Décès liés au cancer										
Echec préalable*	4 579	*57.6*	406	*10.1*	2 439	*39.9*	2 546	*43.3*	4 985	*41.6*
Cause déclarée « cancer » sans échec préalable	449	*5.6*	108	*2.7*	281	*4.6*	276	*4.7*	557	*4.6*
Cause déclarée « inconnue » sans échec préalable	247	*3.1*	0	-	139	*2.3*	108	*1.8*	247	*2.1*
Total (lié au cancer)	**5 275**	***66.3***	**514**	***12.8***	**2859**	***46.8***	**2930**	***49.8***	**5 789**	***48.3***
Décès non liés au cancer										
Cause déclarée « inconnue » sans échec préalable	0	-	384	*9.5*	214	*3.5*	170	*2.9*	384	*3.2*
Cause déclarée « autre » sans échec préalable	1 320	*16.6*	521	*12.9*	971	*15.9*	870	*14.8*	1841	*15.4*
Total (non lié au cancer)	**1 320**	***16.6***	**905**	***22.4***	**1185**	***19.4***	**1 040**	***17.7***	**2 225**	***18.6***
Patients vivants	1 358	*17.1*	2 609	*64.8*	2 062	*33.8*	1 905	*32.4*	3 967	*33.1*
Total	**7 953**	***100***	**4 028**	***100***	**6 106**	***100***	**5 875**	***100***	**11 981**	***100***

Le terme « échec » regroupe les progressions et les rechutes, qu'elles soient locales, régionales ou métastatiques

La mortalité liée au cancer est significativement plus faible avec le fractionnement modifié (HR=0.91 [0.86 ; 0.96], p=0.0002, Tableau 8) et non significativement différente entre les trois types de fractionnement (test d'interaction : p=0.17). Une hétérogénéité significative est présente, causée par un unique essai[83] (p=0.04 ; I^2=32%). Les résultats sont presque identiques après son exclusion, avec un *hazard ratio* égal à 0.92 [0.87 ; 0.97] (hétérogénéité : p=0.72 ; I^2=0%). La mortalité liée au cancer est réduite de 3.5% par la radiothérapie à fractionnement modifié [-5.4 ; -1.6] à 5 ans (Figure 13). Les courbes d'incidence des décès liés et non liées au cancer sont disponibles par fractionnement modifié dans les annexes de la publication[47].

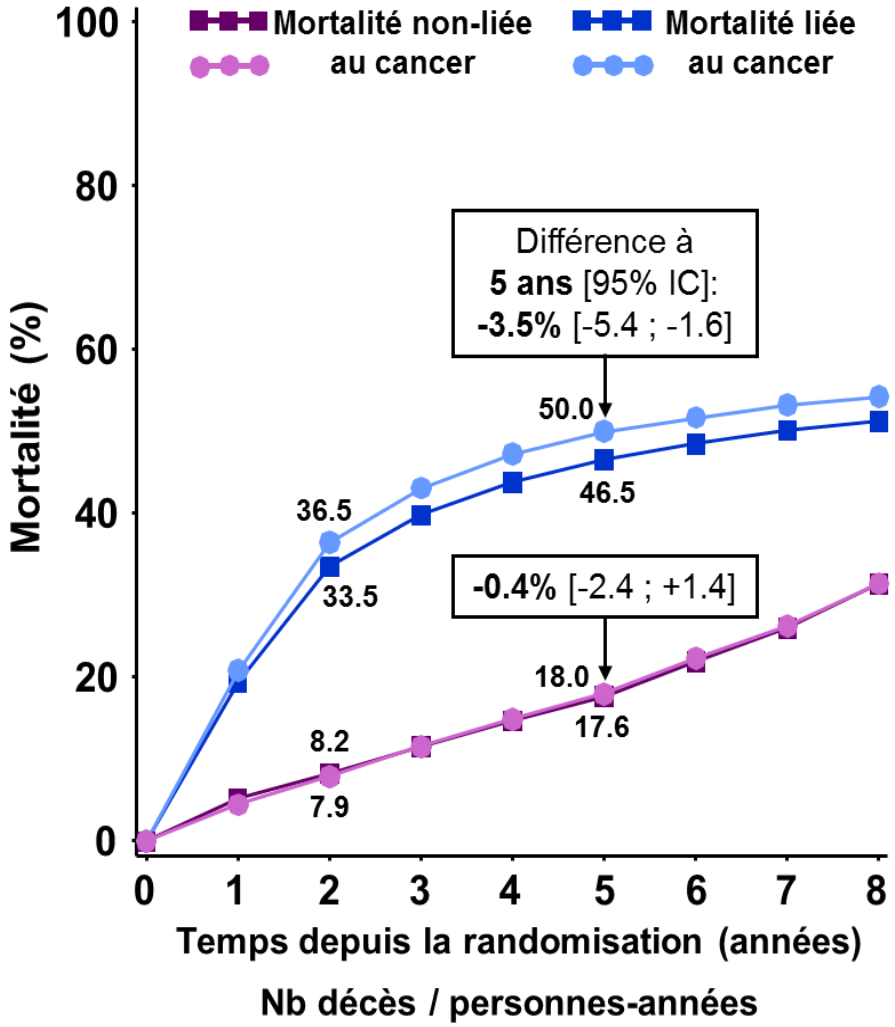
La radiothérapie à fractionnement modifié n'a en revanche aucun effet significatif sur la survie non liée au cancer (HR=1.02 [0.94 ; 1.11], p=0.70, Tableau 8), avec une diminution de seulement 0.4% [-2.4 ; +1.4] à 5 ans.

Tableau 8 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel sur la mortalité liée et non liée au cancer (MARCH)

Radiothérapie	Fractionnement		Hazard Ratio [95% IC]
	Modifié (Nb décès / Nb patients)	**Conventionnel** (Nb décès / Nb patients)	
MORTALIE LIEE AU CANCER			
Hyperfractionnée	469 / 875	500 / 858	0.81 [0.72 ; 0.92] p=0.0014
Hétérogénéité : p=0.52, I^2=0%			
Modérément accélérée	1 738 / 4 097	1 865 / 4 062	0.92 [0.86 ; 0.98] p=0.014
Hétérogénéité : p=0.09, I^2=31%			
Très accélérée	652 / 1 134	565 / 955	0.94 [0.84 ; 1.06] p=0.31
Hétérogénéité : p=0.36, I^2=9%			
Tous types	2 859 / 6 106	2 930 / 5 875	0.91 [0.86 ; 0.96] p=0.0002
Hétérogénéité : p=0.035, I^2=32%			
Interaction : p=0.17			
MORTALIE NON LIEE AU CANCER			
Hyperfractionnée	180 / 875	164 / 858	0.87 [0.70 ; 1.07] p=0.19
Hétérogénéité : p=0.97, I^2=0%			
Modérément accélérée	864 / 4 097	772 / 4 062	1.05 [0.95 ; 1.16] p=0.32
Hétérogénéité : p=0.68, I^2=0%			
Très accélérée	141 / 1 134	104 / 955	1.01 [0.78 ; 1.31] p=0.92
Hétérogénéité : p=0.13, I^2=40%			
Tous types	1 185 / 6 106	1 040 / 5 875	1.02 [0.94 ; 1.11] p=0.70
Hétérogénéité : p=0.67, I^2=0%			
Interaction : p=0.28			

IC : Intervalle de Confiance
Courbes de survie par fractionnement modifié disponibles dans les annexes de la publication[47].

Figure 13 : Courbe d'incidence des décès liés et non liés au cancer chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou à fractionnement modifié (tous types de fractionnement, MARCH)



Nb décès / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années 5+
Modifié	406 / 9085	284 / 7829	495 / 7460
	1934	652	273
Conventionnel	359 / 8569	271 / 6913	410 / 6388
	2042	647	241

IC : Intervalle de Confiance
Pour la mortalité liée au cancer, seul le nombre de décès est fourni.
Courbes de survie par type de fractionnement disponibles dans la publication[47].

3.1.5. Sous-groupes d'essais

Le classement des comparaisons selon les catégories retenues pour chaque analyse de sous-groupes d'essais est présenté dans le Tableau S5.

L'effet du fractionnement modifié sur la survie globale par rapport au fractionnement conventionnel n'est pas différent dans le sous-groupe des nouveaux essais de MARCH et dans le sous-groupe des données actualisées des essais inclus dans la méta-analyse initiale (interaction : p=0.94). A noter que le *hazard ratio* de ce deuxième sous-groupe est lui-même très proche de celui obtenu à l'époque de la méta-analyse initiale : 0.94 [0.89 ; 0.99] et 0.92 [0.86 ; 0.97][24] respectivement.

Quatre comparaisons (dont deux étudiant l'hypofractionnement modéré)[58, 60, 67, 84] n'avaient inclus que des tumeurs à des stades peu avancés (N0M0, T1 à T3 selon les essais). Six comparaisons étaient post-opératoires (dont un non publié)[59, 65, 68, 72, 74], c'est-à-dire que la radiothérapie était administrée après la résection de la tumeur. Dans cinq comparaisons[57, 61, 63, 66], la chimiothérapie était administrée simultanément avec la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou modérément accélérée. Dans les essais avec uniquement des tumeurs laryngée et ceux avec la chirurgie associée (plus fréquentes dans les stades moins avancés), l'effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel n'est pas significativement différent des groupes d'essais complémentaires respectifs (tests d'interaction pour la survie globale : p=0.70 et p=0.45 respectivement, Tableau 9). En revanche, le fractionnement modifié ne serait pas plus efficace que le fractionnement conventionnel sur la survie globale et sur la survie sans progression lorsque la radiothérapie est associée à la chimiothérapie concomitante (test d'interaction : p=0.39 et p=0.07 respectivement, Tableau 9), contrairement à la radiothérapie seule. L'effet de la modification du fractionnement est d'ailleurs non significatif avec un *hazard ratio* proche de 1 lorsque la radiothérapie est associée à la chimiothérapie concomitante dans les deux bras pour la survie globale et la survie sans progression (HR=0.99 [0.86 ; 1.13] et 1.01 [0.88 ; 1.14] respectivement).

Tableau 9 : Analyses de sous-groupes d'essais (MARCH)

	Fractionnement		**Hazard Ratio [95% IC]**	**Interaction**
	Modifié (Nb évènements / Nb patients)	**Conventionnel** (Nb évènements / Nb patients)		
SURVIE GLOBALE				
Méta-analyse initiale*	2 718 / 3 648	2 587 / 3 421	0.94 [0.89 ; 0.99]	p=0.94
Actualisation	1 326 / 2 458	1 383 / 2 454	0.93 [0.87 ; 1.01]	
Larynx uniquement	124 / 492	131 / 497	0.89 [0.70 ; 1.14]	p=0.70
Multiples localisations	3 920 / 5 614	3 839 / 5 378	0.94 [0.90 ; 0.98]	
Post-opératoire	273 / 489	297 / 499	0.88 [0.75 ; 1.04]	p=0.45
Non post-opératoire	3 771 / 5 617	3 673 / 5 376	0.94 [0.90 ; 0.98]	
Chimiothérapie concomitante	420 / 719	423 / 717	0.99 [0.86 ; 1.13]	p=0.39
Sans chimiothérapie	3 624 / 5 387	3 547 / 5 158	0.93 [0.89 ; 0.97]	
SURVIE SANS PROGRESSION				
Méta-analyse initiale*	2 904 / 3 648	2 794 / 3 421	0.89 [0.85 ; 0.94]	p=0.64
Actualisation	1 489 / 2 458	1 571 / 2 454	0.91 [0.85 ; 0.98]	
Larynx uniquement	170 / 492	206 / 497	0.77 [0.63 ; 0.94]	p=0.13
Multiples localisations	4 223 / 5 614	4 159 / 5 378	0.90 [0.87 ; 0.94]	
Post-opératoire	287 / 489	310 / 499	0.89 [0.76 ; 1.04]	p=0.88
Non post-opératoire	4 106 / 5 617	4 055 / 5 375	0.90 [0.86 ; 0.94]	
Chimiothérapie concomitante	455 / 719	456 / 717	1.01 [0.88 ; 1.14]	p=0.07
Sans chimiothérapie	3 938 / 5 387	3 909 / 5 158	0.89 [0.85 ; 0.93]	

* Données actualisées des essais inclus dans la méta-analyse initiale
IC : Intervalle de Confiance

3.1.6. Sous-groupes de patients

Pour les analyses de sous-groupes de patients, un essai ne peut être pris en compte que si au moins un patient a été inclus dans chaque catégorie analysée. Cette règle a entrainé le regroupement de certaines catégories (T1 et T2 par exemple) afin d'éviter l'exclusion d'un trop grand nombre d'essais. Cette règle implique également que le nombre de patients inclus dans chaque analyse est différent.

Aucune différence d'efficacité du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel sur la survie globale n'est mise en évidence selon le sexe (test d'interaction : p=0.21), l'état général (p=0.43), la localisation tumorale (p=0.58), la taille de la tumeur (p=0.35), l'envahissement ganglionnaire (p=0.17) et le stade (p=0.91). Les résultats sont similaires pour la survie sans progression (Tableau 10). Pour l'âge en revanche, le test de tendance (*i.e.* l'âge en catégorie est considéré comme une variable continue), conclut que l'effet du fractionnement modifié sur la survie globale diminue avec l'âge, les patients plus jeunes bénéficiant plus du traitement (tendance : p=0.07). Il n'est cependant pas significativement différent au seuil de 5%, comme c'était le cas à l'époque de la méta-analyse initiale. Une analyse en censurant les données à 5 ans a été réalisée afin de tester l'hypothèse de l'actualisation. Le test de tendance conclut cette fois-ci à une différence de l'effet du fractionnement modifié selon la tranche d'âge (p=0.03, Figure 14). Le test de tendance est également significatif pour la survie sans progression (p=0.02, sans censure à 5 ans) avec un bénéfice du traitement diminuant lorsque l'âge progresse.

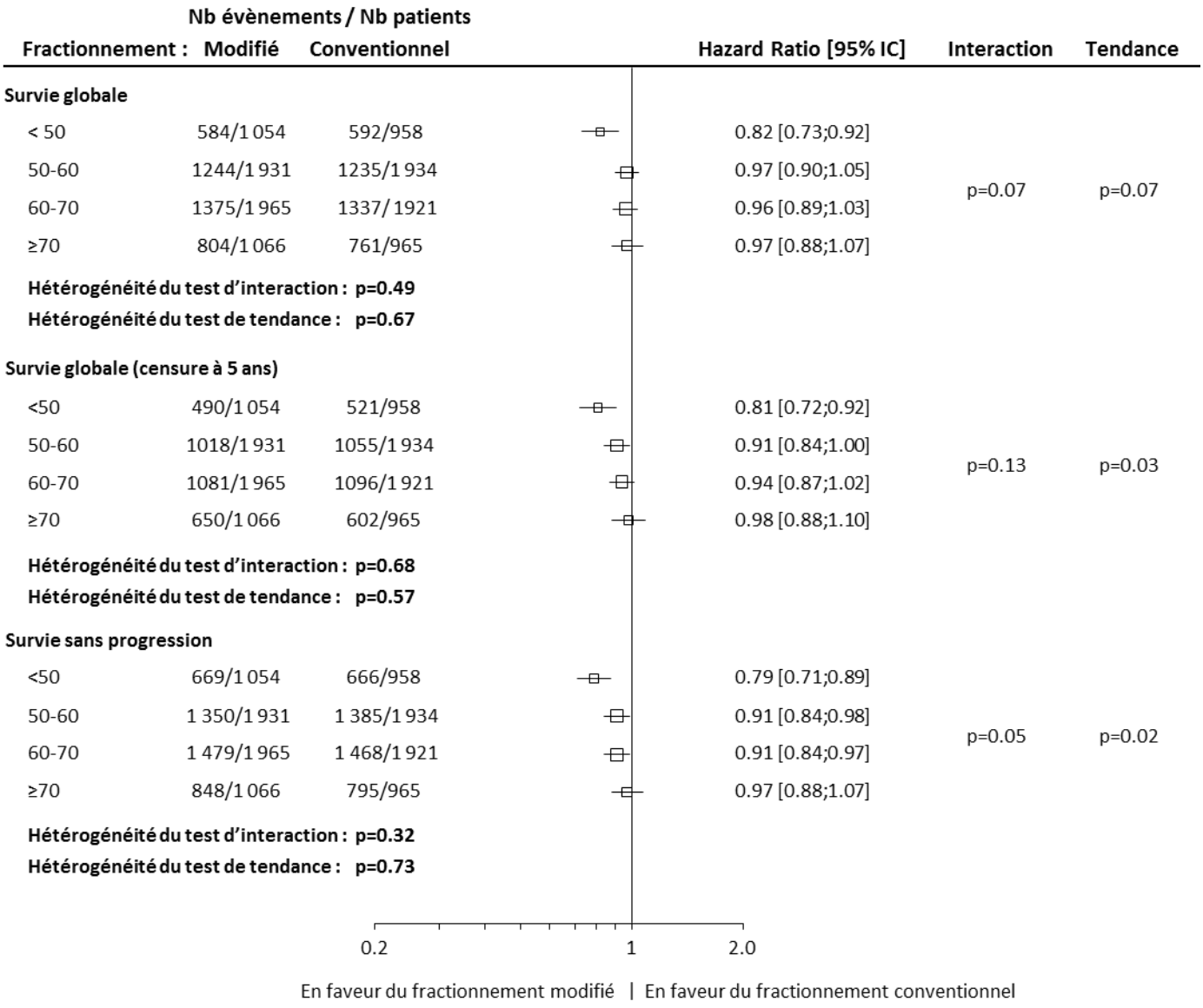
Tableau 10 : Analyses de sous-groupe de patients (MARCH)

		Fractionnement		Hazard Ratio [95% IC]	Interaction	Hétérogénéité des interactions
		Modifié (Nb évènements / Nb patients)	**Conventionnel** (Nb évènements / Nb patients)			
SURVIE GLOBALE						
Sexe 36 comparaisons 11 950 patients	Homme	3 339 / 5 051	3 284 / 4 828	0.92 [0.88 ; 0.97]	p=0.21	p=0.68
	Femme	697 / 1 040	677 / 1 031	0.99 [0.89 ; 1.11]		
Etat général 25 comparaisons 8 898 patients	PS0	1 770 / 2 766	1 765 / 2 650	0.91 [0.85 ; 0.97]	p=0.43	p=0.63
	PS1	1 191 / 1 506	1 201 / 1 506	0.97 [0.89 ; 1.05]		
	PS ≥ 2	190 / 211	232 / 259	0.90 [0.74 ; 1.09]		
Localisation tumorale 25 comparaisons 9 275 patients	Cavité buccale	537 / 725	544 / 700	0.89 [0.79 ; 1.00]	p=0.58	p=0.99
	Oropharynx	1 393 / 2 064	1 334 / 1 968	0.97 [0.90 ; 1.04]		
	Larynx	916 / 1 391	894 / 1 310	0.95 [0.86 ; 1.04]		
	Hypopharynx	463 / 570	450 / 547	0.99 [0.87 ; 1.12]		
T (TNM) 30 comparaisons 10 483 patients	T1-2	1 296 / 2 117	1 263 / 2 006	0.96 [0.89 ; 1.04]	p=0.35	p=0.74
	T3	1 248 / 1 761	1 283 / 1 761	0.94 [0.87 ; 1.02]		
	T4	1 170 / 1 473	1 089 / 1 365	0.89 [0.82 ; 0.96]		
N (TNM) 32 comparaisons 11 081 patients	N0	1 546 / 2 386	1 494 / 2 243	0.95 [0.88 ; 1.02]	p=0.17	p=0.73
	N1	743 / 1032	671 / 941	0.90 [0.81 ; 1.00]		
	N2-3	1 658 / 2 242	1 687 / 2 237	0.95 [0.89 ; 1.02]		
Stade* 23 comparaisons 9 406 patients	I-II	655 / 1 108	628 / 1 038	0.97 [0.87; 1.08]	p=0.91	p=0.19
	III	927 / 1 325	919 / 1 292	0.93 [0.84; 1.01]		
	IV-A	638 / 982	645 / 944	0.92 [0.83; 1.03]		
	IV-B	1 139 / 1 403	1 062 / 1 314	0.92 [0.85; 1.01]		

		Fractionnement		Hazard Ratio [95% IC]	Interaction	Hétérogénéité des interactions
		Modifié (Nb évènements / Nb patients)	**Conventionnel** (Nb évènements / Nb patients)			
SURVIE SANS PROGRESSION						
Sexe 36 comparaisons 11 950 patients	Homme	3 635 / 5 051	3 606 / 4 828	0.89 [0.85; 0.93]	p=0.45	p=0.27
	Femme	745 / 1 040	745 / 1 031	0.93 [0.84; 1.03]		
Etat général 25 comparaisons 8 898 patients	PS0	1 927 / 2 766	1936 / 2650	0.87 [0.82; 0.93]	p=0.36	p=0.51
	PS1	1 239 / 1 506	1 267 / 1 506	0.93 [0.86; 1.01]		
	PS ≥ 2	191 / 211	239 / 259	0.88 [0.73; 1.07]		
Localisation tumorale 25 comparaisons 9 275 patients	Cavité buccale	576 / 725	572 / 700	0.88 [0.78;0.99]	p=0.58	p=0.73
	Oropharynx	1 494 / 2 064	1 457 / 1 968	0.92 [0.86;0.99]		
	Larynx	1 008 / 1 391	989 / 1 310	0.90 [0.83;0.98]		
	Hypopharynx	488 / 570	467 / 547	0.99 [0.87;1.12]		
T (TNM) 30 comparaisons 10 483 patients	T1-2	1 423 / 2 117	1 409 / 2 006	0.91 [0.85 ; 0.98]	p=0.91	p=0.51
	T3	1 354 / 1 761	1 396 / 1 761	0.90 [0.84 ; 0.97]		
	T4	1 226 / 1 473	1 129 / 1 365	0.89 [0.82 ; 0.97]		
N (TNM) 32 comparaisons 11 081 patients	N0	1 706 / 2 386	1 665 / 2 243	0.91 [0.85 ; 0.97]	p=0.16	p=0.84
	N1	786 / 1 032	727 / 941	0.84 [0.76 ; 0.93]		
	N2-3	1 760 / 2 242	1 788 / 2 237	0.94 [0.88 ; 1.01]		
Stade* 23 comparaisons 9 406 patients	I-II	726 / 1 108	729 / 1 038	0.89 [0.81; 0.99]	p=0.63	p=0.18
	III	1 010 / 1 325	1 008 / 1 292	0.87 [0.79; 0.95]		
	IV-A	695 / 982	701 / 944	0.91 [0.82; 1.01]		
	IV-B	1 194 / 1 403	1 092 / 1 314	0.94 [0.86; 1.02]		

* Calculé à partir du TNM fournis par les investigateurs des essais, pouvant donc correspondre à différentes classifications internationales TNM
Stade I-II: T1-2 N0; stade III: T3N0 ou T1-3N1; stade IV-A: T0-3N2; stade IV-B: T4 ou N3
IC : Intervalle de Confiance

Figure 14 : Analyse de sous-groupes de patients par tranche d'âge (MARCH)



IC : Intervalle de Confiance

3.1.7. Analyse de sensibilité

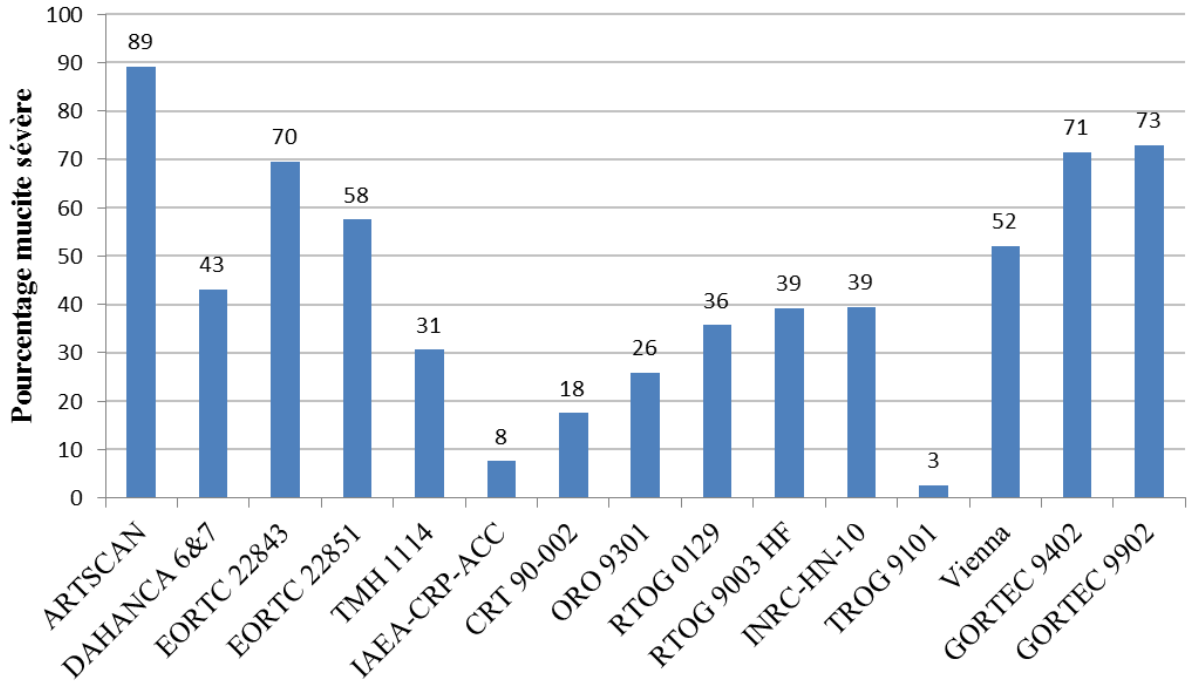
Neuf essais (2 972 patients) ont été exclus : deux s'intéressaient à l'hypofractionnement modéré[58, 67], un essai avait un bras contrôle légèrement différent du fractionnement conventionnel[70], quatre étudiaient un fractionnement modifié impliquant une pause au milieu du traitement[57, 75, 76, 82], et deux administraient des chimiothérapies légèrement différentes entre les deux bras[63, 66].

Malgré l'exclusion d'un quart des données, les résultats sont très similaires à ceux des analyses précédentes. Le fractionnement modifié est toujours plus efficace que le fractionnement conventionnel sur la survie globale (HR=0.92 [0.87 ; 0.96], p=0.0007), mais aucune différence d'efficacité entre les types de fractionnement n'est mise en évidence (interaction : p=0.11). L'essai CAIR[83] est encore une fois responsable de l'hétérogénéité observée (p=0.06, I^2=32%). Son exclusion ne change pas les conclusions sur l'efficacité du fractionnement modifié. En revanche, l'efficacité des trois types de fractionnement est de nouveau significativement différente (interaction : p=0.05), avec une meilleure efficacité de l'hyperfractionnement. Pour la survie sans progression, les résultats obtenus après exclusion sont très proches (HR=0.89 [0.85 ; 0.93], p < 0.0001), sans interaction entre les types de fractionnement. L'exclusion de l'essai CAIR[83] a permis de supprimer l'hétérogénéité entre les essais, sans impact sur les résultats.

3.1.8. Facteurs associés à la survenue de toxicités

Pour la survenue d'une mucite aigue sévère, 7 046 patients inclus dans 15 essais (59% des patients) ont pu être analysés (Figure S1). Ces 15 essais avaient initialement inclus 7 528 patients mais 482 (6%) ont été exclus à cause des données manquantes (mucite ou covariables) Le taux de mucites aigues sévères est variable entre les essais, avec des valeurs allant de 3% à 89% (Figure 15).

Figure 15 : Répartition des mucites aigues sévères entre les essais (MARCH)



Les patients inclus dans cette analyse sont différents de ceux exclus : ils sont significativement plus jeunes (52% de moins de 60 ans versus 47%), en meilleur état général (62% de PS0 versus 55%), ont des tumeurs de plus grosse taille (63% de T3-4 versus 47%) avec envahissement ganglionnaire (61% de N+ versus 40%). Les tumeurs sont quant à elles plus souvent localisées dans l'oropharynx (49% versus 29%) et dans l'hypopharynx (12% versus 7%) (Tableau S6).

Des regroupements de catégories ont dû être effectués concernant les variables d'ajustement du modèle afin d'éviter les catégories avec trop peu de patients. Ainsi, les variables d'ajustement utilisées sont le sexe (homme, femme), l'âge (<55, 55-65, ≥65), l'état général (PS0, PS≥1), la localisation tumorale (cavité oral/oropharynx, larynx/hypopharynx), le stade (I-II, III, IV) et la radiothérapie (conventionnelle, hyperfractionnée/modérément accélérée, très accélérée). Cette dernière variable représente le traitement attribué lors du tirage au sort et non le traitement effectivement reçu par le patient. Le sexe, la localisation tumorale, le stade et le fractionnement sont significativement associés à la survenue d'une mucite aiguë sévère. Elles surviennent plus souvent chez les femmes (OR=1.21 [95% IC : 1.04 ; 1.41]) ainsi qu'avec un fractionnement modifié et plus particulièrement avec la radiothérapie très accélérée (4.00 [2.59 ; 6.16]). Elles surviennent en revanche moins fréquemment chez les patients atteints d'un cancer du larynx ou de l'hypopharynx par rapport à ceux de la cavité buccale ou de l'oropharynx (0.41 [0.36 ; 0.47]) ainsi que chez les stades précoces de la maladie (0.69 [0.57 ; 0.84] pour les stades

I-II comparé aux stades IV). Le coefficient de corrélation intra-classe est égal à 40%. Les variables restent significatives dans la grande majorité des bases générées par bootstrap. La localisation tumorale et le fractionnement sont d'ailleurs significatifs dans toutes les bases (Tableau 11).

Tableau 11 : Facteurs pronostiques de la survenue de mucites aigues sévères (MARCH)

	Nb mucites / Nb patients	***%***	**Odds Ratio [95% IC]**	**p-value**	**Bootstrap* Nb itérations significatives**
Sexe				0.01	3 489 (70%)
Homme	2 487 / 5 839	*42.6*	1.00 (Référence)		
Femme	560 / 1 207	*46.4*	1.21 [1.04 ; 1.41]		
Age (années)				0.09	2 491 (50%)
< 55	1 022 / 2 371	*43.1*	1.00 (Référence)		
[55-65[	1 148 / 2 579	*44.5*	1.16 [1.02 ; 1.33]		
≥ 65	877 / 2 096	*41.8*	1.11 [0.96 ; 1.29]		
Etat général				0.67	356 (7%)
PS 0	1 888 / 4 359	*43.3*	1.00 (Référence)		
PS ≥1	1 159 / 2 687	*43.1*	1.03 [0.91 ; 1.16]		
Localisation tumorale				< 0.0001	5 000 (100%)
Cavité buccale / Oropharynx	2 172 / 4 373	*49.7*	1.00 (Référence)		
Larynx / Hypopharynx	875 / 2 673	*32.7*	0.41 [0.36 ; 0.47]		
Stade				0.001†	4 621 (92%)
I-II	435 / 1 243	*35.0*	0.69 [0.57 ; 0.84]		
III	728 / 1 825	*39.9*	0.94 [0.82 ; 1.08]		
IV	1 884 / 3 978	*47.4*	1.00 (Référence)		
Radiothérapie				< 0.0001	5 000 (100%)
Conventionnelle	1 166 / 3 207	*36.4*	1.00 (Référence)		
Hyperfractionnée + modérément accélérée	1 714 / 3 466	*49.5*	2.03 [1.79 ; 2.30]		
Très accélérée	167 / 373	*44.8*	4.00 [2.59 ; 6.16]		

* Bootstrap réalisé sur 5000 itérations
† Test de tendance : p=0.0009
IC : Intervalle de Confiance

Il existe une interaction significative entre le fractionnement et l'âge sur la survenue d'une mucite sévère (test d'interaction p=0.02). Le fractionnement modifié augmente significativement la fréquence de mucites aigües sévères quelle que soit la classe d'âge, en particulier la radiothérapie très accélérée, avec un effet plus marqué chez les sujets jeunes (OR=7.09 [3.75 ; 13.4]) (Tableau 12).

Tableau 12 : Interaction entre l'âge et le type de fractionnement dans la survenue de mucites aigues sévères (MARCH)

Age (années)	**Radiothérapie**	**Nb mucites / Nb patients**	***%***	**Odds Ratio [95% IC]**	**Interaction âge et fractionnement**
< 55	**Conventionnelle**	398 / 1 096	*36.3*	1.00 (Référence)	p=0.02
	Hyperfractionnée + modérément accélérée	549 / 1 156	*47.5*	2.05 [1.68 ; 2.52]	
	Très accélérée	75 / 119	*63.0*	7.09 [3.75 ; 13.4]	
[55-65[	**Conventionnelle**	457 / 1 176	*38.9*	1.00 (Référence)	
	Hyperfractionnée + modérément accélérée	626 / 1 256	*49.8*	1.80 [1.48 ; 2.18]	
	Très accélérée	65 / 147	*44.2*	3.20 [1.78 ; 5.75]	
≥ 65	**Conventionnelle**	311 / 935	*33.3*	1.00 (Référence)	
	Hyperfractionnée + modérément accélérée	539 / 1 054	*51.1*	2.34 [1.88 ; 2.91]	
	Très accélérée	27 / 107	*25.2*	2.22 [1.09 ; 4.54]	

Modèle également ajusté sur le sexe, l'âge, l'état général, la localisation, le stade de la maladie et le fractionnement de radiothérapie

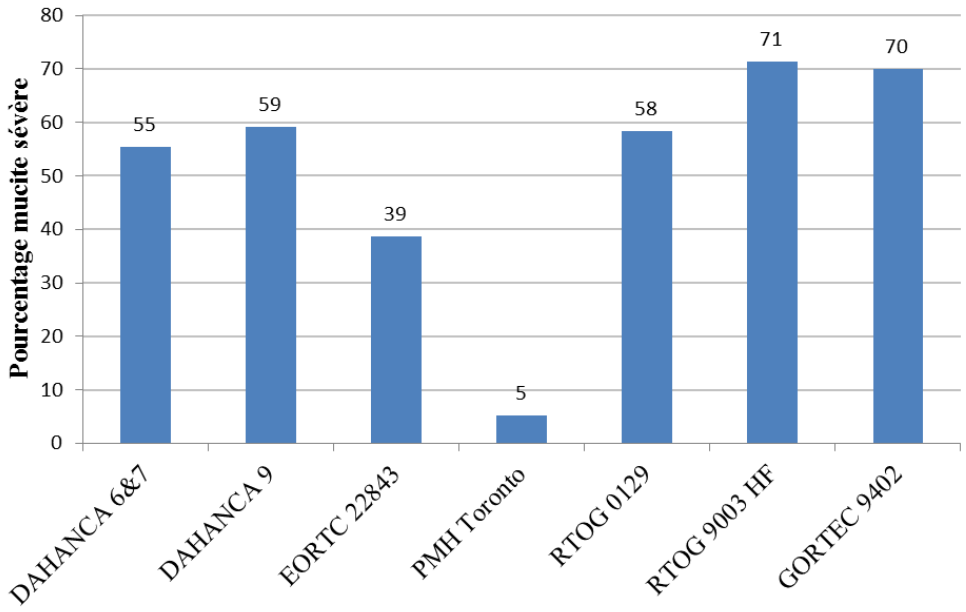
IC : Intervalle de Confiance

La modélisation de la survenue d'une xérostomie sévère à long terme fait appel à la dose de radiothérapie équivalente à 2 Gy par fraction (EQD_2, voir paragraphe 2.6.8 pour la définition). Concrètement, sur la population de la méta-analyse MARCH pour laquelle le calcul de l'EQD_2 est possible, la distribution de cette variable est similaire entre la radiothérapie conventionnelle, hyperfractionnée et modérément accélérée avec des médianes et des intervalles interquartiles égaux à 68.0 Gy (66.0 ; 70.0), 66.8 Gy (62.1 ; 69.0) et 66.0 Gy (62.3 ; 67.9) respectivement. L'EQD_2 est en revanche plus faible avec la radiothérapie très accélérée (48.6 Gy (IQR : 48.6 ; 51.7)).

Pour la xérostomie sévère, 3 365 patients inclus dans 7 essais (32% des patients ayant vécu plus de six mois après l'inclusion dans l'essai) ont pu être analysés (Figure S2). Ces 7 essais avaient initialement inclus 4 066 patients mais 701 (17%) ont été exclus à cause des critères de sélection sur les données manquantes et les modalités de radiothérapie administrée.

Les taux de xérostomies sévères à long terme sont similaires entre les essais (entre 55% et 70%), à l'exception des essais PMH Toronto[78] et EORTC 22843[57] pour lequel seulement 5% et 39% des patients ont eu la toxicité respectivement (Figure 16).

Figure 16 : Répartition des xérostomies sévères à long terme entre les essais (MARCH)



Par rapport aux patients exclus, les patients analysés sont significativement en meilleur état général (96% de PS0-1 versus 90%), ont des tumeurs de plus grosse taille (56% versus 53%) avec envahissement ganglionnaire (56% versus 49%) et ont plus souvent des tumeurs de l'oropharynx (44% versus 40%) et du larynx (39% versus 34%) (Tableau S7).

Les regroupements de catégories utilisés pour l'analyse de la survenue d'une mucite aigüe sévère ont été conservés à l'exception du fractionnement de radiothérapie qui a été remplacé par deux variables : la durée de radiothérapie et l'EQD_2. Ce remplacement a été possible car cette toxicité est une toxicité à long terme définie comme survenue plus de six mois après l'inclusion dans l'essai. Le traitement par radiothérapie est donc terminé et ces deux variables représentent le traitement effectivement reçu et non pas prévu lors du tirage au sort, comme cela est le cas pour l'analyse de la mucite aigüe. Elles ont été divisées en catégories basées sur la distribution des données et la pertinence clinique : < 4 semaines, 4 à 6 semaines, 6 à 7 semaines, ≥7 semaines pour la durée de radiothérapie, et ≤62 Gy, de 62 à 72 Gy et ≥72 Gy pour l'EQD_2. Les catégories de référence ont été choisies selon le fractionnement conventionnel, c'est-à-dire 70 Gy en 7 semaines à raison de 5 jours par semaine, soit 47 jours entre le début et la fin du traitement (hors retard éventuel).

Le sexe, l'âge, la localisation tumorale et le stade sont significatifs. Les xérostomies sévères à long terme surviennent plus souvent chez les femmes (OR=1.41 [95% IC : 1.14 ; 1.75]), avec l'âge (1.20 [0.99 ; 1.44] chez les patients entre 55 et 65 ans, 1.26 [1.03 ; 1.55] chez ceux âgés d'au moins 65 ans, comparé aux patients âgés de moins de 55 ans, test de tendance : p=0.02) et moins souvent chez les patients atteints d'un cancer du larynx ou de l'hypopharynx par rapport à ceux de la cavité buccale ou de l'oropharynx (0.28 [0.23 ; 0.33]) ainsi que chez les stades précoces de la maladie (0.42 [0.32 ; 0.54] pour les stades I-II comparé aux stades IV). Le coefficient de corrélation intra-classe est égal à 32%. Ici également, ces variables restent significatives dans la grande majorité des bases générées par bootstrap, à l'exception de l'âge. Cela s'explique par le fait que le pourcentage d'itérations significatives a été calculé avec les p-values d'interaction et non les p-values de tendance. Les deux variables relatives au traitement ne sont en revanche pas significatives (p=0.24 pour la durée de la radiothérapie et p=0.23 pour l'EQD_2 (Tableau 13). Lorsque l'interaction entre l'âge et la durée de la radiothérapie est ajoutée au modèle, une différence significative de l'effet de la durée est mise en évidence en fonction de l'âge (p=0.01, Tableau 14). Il est néanmoins difficile d'interpréter ces résultats. En revanche, l'interaction entre l'âge et l'EQD_2 n'est pas significative lorsqu'elle est ajoutée au modèle en remplacement de celle entre l'âge et la durée (p=0.15, Tableau 15), ce qui indiquerait que l'effet de la dose de radiothérapie sur la survenue de xérostomies sévères à long terme n'est pas différent selon la classe d'âge des patients.

Tableau 13 : Facteurs pronostiques de la survenue de xérostomies sévères à long terme (MARCH)

	Nb xérostomies / Nb patients	*%*	Odds Ratio [95% IC]	p-value	Bootstrap* Nb itérations significatives
Sexe				0.001	4 481 (90%)
Homme	1 527 / 2 779	*54.9*	1.00 (Référence)		
Femme	371 / 586	*63.3*	1.41 [1.14 ; 1.75]		
Age (années)				0.06†	2 863 (57%)
< 55	605 / 1 073	*56.4*	1.00 (Référence)		
[55-65[	711 / 1 238	*57.4*	1.20 [0.99 ; 1.44]		
≥ 65	582 / 1 054	*55.2*	1.26 [1.03 ; 1.55]		
Etat général				0.25	1 108 (22%)
PS 0	1 220 / 2 130	*57.3*	1.00 (Référence)		
PS ≥1	678 / 1 235	*54.9*	0.91 [0.77 ; 10.7]		
Localisation tumorale				< 0.0001	5 000 (100%)
Cavité buccale / Oropharynx	1 239 / 1 743	*71.1*	1.00 (Référence)		
Larynx / Hypopharynx	659 / 1 622	*40.6*	0.28 [0.23 ; 0.33]		
Stade				< 0.0001‡	5000 (100%)
I-II	344 / 786	*43.8*	0.42 [0.32 ; 0.54]		
III	482 / 840	*57.4*	0.95 [0.78 ; 1.17]		
IV	1 072 / 1 739	*61.6*	1.00 (Référence)		
Durée de radiothérapie (semaines)				0.24§	1 848 (37%)
< 4**	65 / 120	*54.2*	1.04 [0.54 ; 2.01]		
[4-6[	449 / 1 006	*44.6*	1.18 [0.96 ; 1.45]		
[6-7[	831 / 1 370	*60.7*	1.00 (Référence)		
≥ 7	553 / 869	*63.6*	0.91 [0.74 ; 1.12]		
EQD2 (Gy)				0.23	1 598 (32%)
< 62	209 / 589	*35.5*	0.73 [0.50 ; 1.06]		
[62-72[	1 634 / 2 689	*60.8*	1.00 (Référence)		
≥ 72	55 / 87	*63.2*	0.90 [0.56 ; 1.45]		

* Bootstrap réalisé sur 5000 itérations

** Patients inclus dans les essais PMH Toronto (radiothérapie hyperfractionnée, N=28) et GORTEC 9402 (radiothérapie très accélérée, N=92)

† Test de tendance : p=0.02

‡ Test de tendance : p<0.0001

§ Test de tendance : p=0.13

IC : Intervalle de Confiance

Tableau 14 : Interaction entre l'âge et la durée de radiothérapie dans la survenue à long terme de xérostomies sévères (MARCH)

Age (années)	**Durée (semaines)**	**Nb xérostomies / Nb patients**	***%***	**Odds Ratio [95% IC]**	**Interaction âge et durée**
< 55	< 4*	23 / 27	*85.2*	0.86 [0.37 ; 2.01]	p=0.01
	[4-6[	128 / 275	*46.5*	1.51 [1.05 ; 2.20]	
	[6-7[	283 / 470	*60.2*	1.00 (Référence)	
	≥ 7	171 / 283	*60.4*	0.94 [0.67 ; 1.30]	
[55-65[	< 4*	31 / 48	*64.6*	1.52 [0.62 ; 3.76]	
	[4-6[	170 / 369	*46.1*	1.12 [0.80 ; 1.56]	
	[6-7[	307 / 485	*63.3*	1.00 (Référence)	
	≥ 7	203 / 336	*60.4*	0.67 [0.48 ; 0.92]	
≥ 65	< 4*	11 / 27	*40.7*	0.70 [0.24 ; 2.07]	
	[4-6[	151 / 362	*41.7*	1.04 [0.74 ; 1.45]	
	[6-7[	241 / 415	*58.1*	1.00 (Référence)	
	≥ 7	179 / 250	*71.6*	1.37 [0.94 ; 1.99]	

* Patients inclus dans les essais PMH Toronto (radiothérapie hyperfractionnée, N=28) et GORTEC 9402 (radiothérapie très accélérée, N=92)

Modèle également ajusté sur le sexe, l'âge, l'état général, la localisation, le stade de la maladie, la durée de radiothérapie et l'EQD_2

IC : Intervalle de Confiance

Tableau 15 : Interaction entre l'âge et l'EQD2 dans la survenue de xérostomies sévères (MARCH)

Age (années)	**EQD_2 (Gy)**	**Nb xérostomies / Nb patients**	***%***	**Odds Ratio [95% IC]**	**Interaction âge et EQD_2**
< 55	< 62	59 / 177	*33.3*	0.56 [0.33 ; 0.93]	p=0.15
	[62-72[	528 / 861	*61.3*	1.00 (Référence)	
	≥ 72	18 / 35	*51.4*	0.58 [0.28 ; 1.18]	
[55-65[	< 62	82 / 229	*35.8*	0.72 [0.45 ; 1.16]	
	[62-72[	608 / 977	*62.2*	1.00 (Référence)	
	≥ 72	21 / 32	*65.6*	0.95 [0.44 ; 2.09]	
≥ 65	< 62	68 / 183	*37.2*	1.02 [0.59 ; 1.75]	
	[62-72[	498 / 851	*58.5*	1.00 (Référence)	
	≥ 72	16 / 20	*80.0*	2.10 [0.65 ; 6.77]	

Modèle également ajusté sur le sexe, l'âge, l'état général, la localisation, le stade de la maladie, la durée de radiothérapie et l'EQD_2

IC : Intervalle de Confiance

3.2. Efficacité du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel associé à la chimiothérapie concomitante

Cinq essais (dont l'essai non publié EORTC 22962) et 986 patients ont été inclus dans l'étude de l'efficacité du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel associé à de la chimiothérapie concomitante[63, 64, 69, 76]. Le suivi médian était de 5.4 ans [95% IC : 5.2 ; 5.6]. Il était inférieur à 5 ans dans deux essais (161 patients) et supérieur à 10 ans dans un essai (136 patients). L'un des essais[63] représentait 57% des données (59% des décès) et avait donc eu un impact important sur le résultat global.

Les patients étaient majoritairement des hommes (89%), en bon état général (PS0-1 : 96%), avec une tumeur de l'oropharynx (65%). La médiane d'âge des patients était de 56 ans [IQR : 50 ; 63] (Tableau 16). Cette population est différente de celle analysée pour répondre à la question principale. Les patients sont en effet un peu plus jeune (<59 : 64% versus 50%), ont plus de cancer de l'oropharynx (65% versus 42%) à un stade plus avancé (IV : 76% versus 49%).

Tableau 16 : Caractéristiques des patients inclus dans les essais ayant comparé la radiothérapie à fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel associé à la chimiothérapie concomitante (MARCH)

	Fractionnement				**Total**	
	Modifié		**Conventionnel + chimiothérapie**			
	N	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***
Sexe						
Homme	436	*88.4*	440	*89.3*	876	*88.8*
Femme	57	*11.6*	53	*10.8*	110	*11.1*
Age (années)						
<50	114	*23.1*	108	*21.9*	222	*22.5*
50-59	201	*40.8*	208	*42.2*	409	*41.5*
60-69	143	*29.0*	149	*30.2*	292	*29.6*
≥70	34	*6.9*	25	*5.1*	59	*6.0*
Inconnu	1	*0.2*	3	*0.6*	4	*0.4*
Médiane [IQR]	56 [50 ; 63]		56 [50 ; 63]		56 [50 ; 63]	
Etat général						
0	276	*56.0*	290	*58.8*	566	*57.4*
1	199	*40.4*	181	*36.7*	380	*38.5*
≥2	4	*0.8*	1	*0.2*	5	*0.5*
Inconnu	14	*2.8*	21	*4.3*	35	*3.5*

	Fractionnement				Total	
	Modifié		Conventionnel + chimiothérapie			
	N	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***
Localisation tumorale						
Cavité buccale	45	*9.1*	48	*9.7*	93	*9.4*
Oropharynx	316	*64.1*	322	*65.3*	638	*64.7*
Larynx	38	*7.7*	37	*7.5*	75	*7.6*
Hypopharynx	83	*16.8*	80	*16.2*	163	*16.5*
Nasopharynx	8	*1.6*	4	*0.8*	12	*1.2*
Autres	3	*0.6*	2	*0.4*	5	*0.5*
T (TNM)						
T0	3	*0.6*	2	*0.4*	5	*0.5*
T1	2	*0.4*	5	*1.0*	7	*0.7*
T2	65	*13.2*	60	*12.2*	125	*12.7*
T3	196	*39.8*	186	*37.7*	382	*38.7*
T4	221	*44.8*	236	*47.8*	457	*46.3*
Inconnu	6	*1.2*	4	*0.8*	10	*1.0*
N (TNM)						
N0	104	*21.1*	111	*22.5*	215	*21.8*
N1	92	*18.7*	79	*16.0*	171	*17.3*
N2	244	*49.5*	249	*50.5*	493	*50.0*
N3	47	*9.5*	50	*10.1*	97	*9.8*
Inconnu	6	*1.2*	4	*0.8*	10	*1.0*
M (TNM)						
M0	488	*99.0*	492	*99.8*	980	*99.4*
M1	1	*0.2*	1	*0.2*	2	*0.2*
Inconnu	4	*0.8*	0	-	4	*0.4*
Stade (TNM)						
II	3	*0.6*	2	*0.4*	5	*0.5*
III	116	*23.5*	109	*22.1*	225	*22.8*
IV	368	*74.7*	379	*76.9*	747	*75.8*
Inconnu	6	*1.2*	3	*0.6*	9	*0.9*
Total	**493**	***100***	**493**	***100***	**986**	***100***

IQR : intervalle interquartile

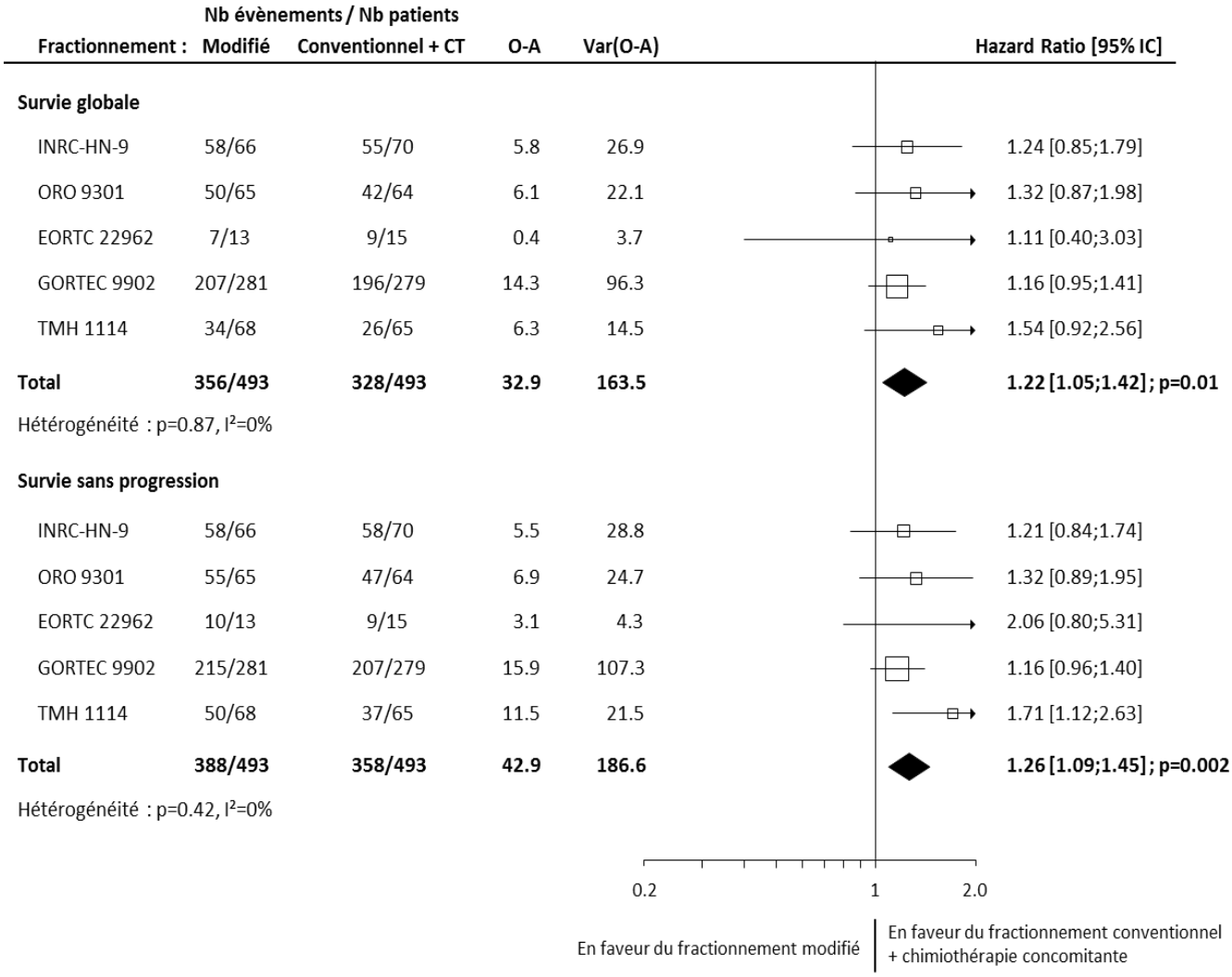
Etant donné le nombre plus faible d'essais et de patients que dans l'étude impliquant le fractionnement conventionnel seul, quatre critères de jugement seulement ont été analysés : la survie globale, la survie sans progression, les échecs locorégionaux et les échecs métastatiques. Pour la même raison, les essais n'ont pas non plus été séparés par type de fractionnement : 2.8% des patients étaient inclus dans des essais étudiant la radiothérapie hyperfractionnée, 56.8% dans des essais étudiant la radiothérapie très accélérée, et 40.4% dans des essais étudiant la radiothérapie modérément accélérée.

3.2.1. Survie globale et survie sans progression

Sur les 986 patients, 684 (69%) sont décédés. Le cancer est la cause déclarée dans 68% des décès. La cause de 8% des décès est inconnue et les toxicités ne représentent que 2% des décès. Sept cent quarante-six patients ont eu un évènement pour la survie sans progression. Les échecs locaux, régionaux ou métastatiques représentent 75% des évènements de la survie sans progression. Les 25% restant concernent des patients décédés sans survenue d'un échec.

Le fractionnement modifié est moins efficace que l'ajout de la chimiothérapie concomitante au fractionnement conventionnel sur la survie globale (HR=1.22 [95% CI : 1.05 ; 1.42], p=0.01, Figure 17), sans hétérogénéité entre les essais (p=0.87, I^2=0%). La différence de survie globale est de -5.8% [95% IC : -11.9 ; 0.3] à 5 ans et de -5.1% [-13.0 ; 2.8] à 10 ans, en défaveur du fractionnement modifié (Figure 18A). Les résultats sont similaires pour la survie sans progression, avec un HR égal à 1.26 [1.09 ; 1.45] (p=0.002, Figure 17) sans hétérogénéité significative entre les essais (p=0.42, I^2=0%), et une différence de survie sans progression de -4.3% [-10.1 ; 1.4] à 5 ans et -1.0% [-8.1 ; 6.1] à 10 ans (Figure 18B).

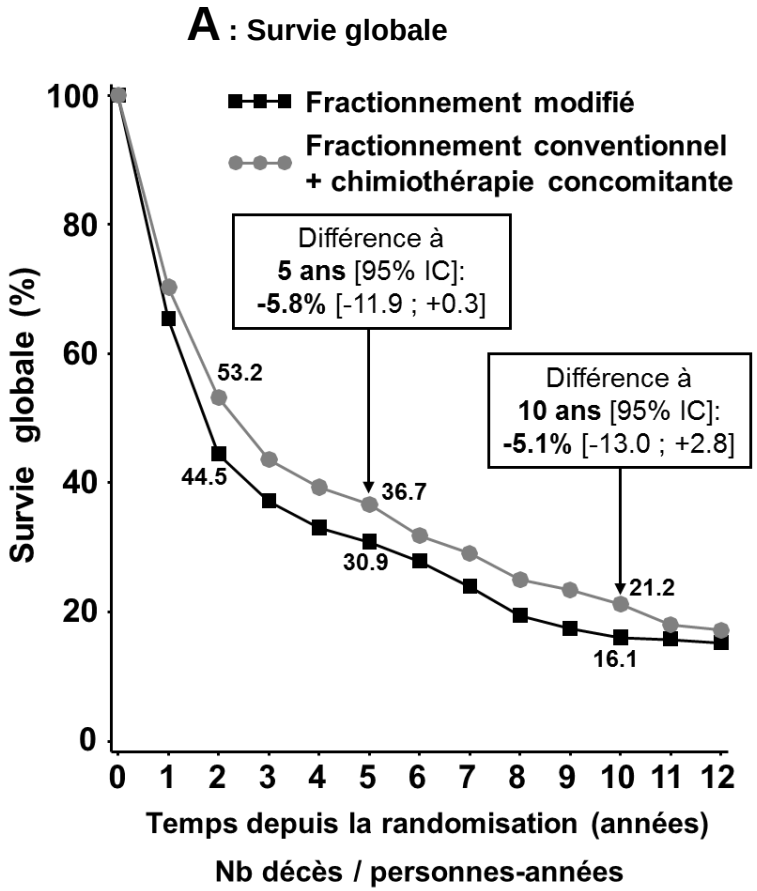
Figure 17 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel associé à la chimiothérapie concomitante sur la survie globale et la survie sans progression (MARCH)



CT : Chimiothérapie ; IC : Intervalle de Confiance

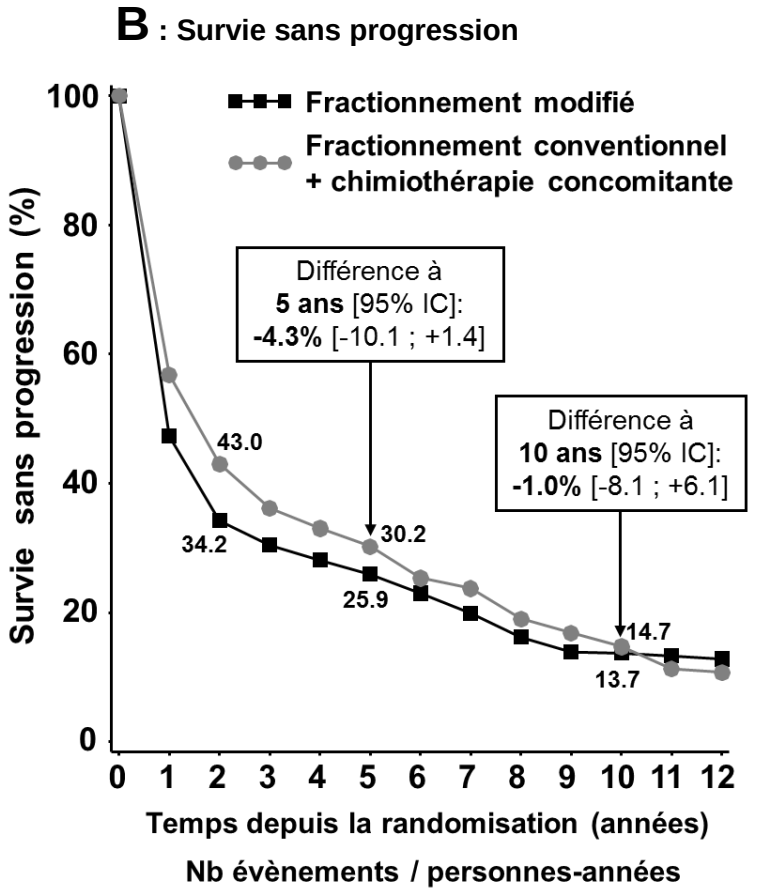
Abréviations des essais disponibles sous la Figure 6.
Description des essais inclus lors de la méta-analyse initiale disponible dans le Tableau S3.
Description des essais inclus lors de la première actualisation disponible dans la publication[47].

Figure 18 : Courbes de survie globale et de survie sans progression chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel associée à la chimiothérapie concomitante ou à fractionnement modifié seul (MARCH)



Nb décès / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années 5+
Modifié	274 / 653	57 / 440	25 / 233
Conventionnel	221 / 703	74 / 555	33 / 322



Nb évènements / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années 5+
Modifié	331 / 525	34 / 368	23 / 201
Conventionnel	266 / 612	58 / 477	34 / 285

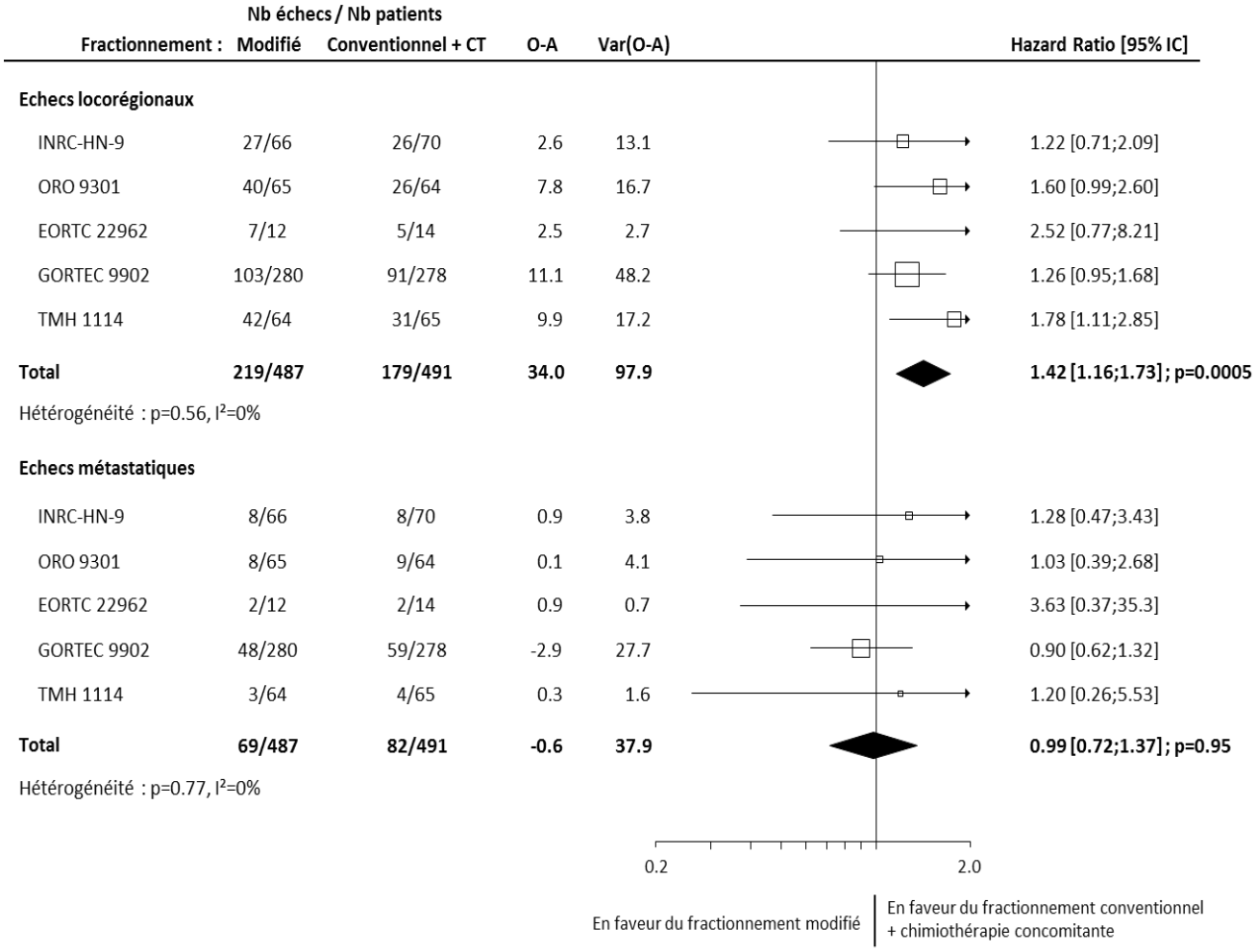
IC : Intervalle de Confiance

3.2.2. Echecs locorégionaux et métastatiques

Parmi les 978 patients pour lesquels la localisation du premier échec est disponible, 398 ont eu un échec locorégional : local seul (20%), régional seul (9%) ou local et régional simultanés sans métastase (71%). Des échecs métastatiques sont quant à eux survenus chez 151 patients, avec 70% d'échecs métastatiques seuls et 30% de simultanés avec des échecs locaux (1%), régionaux (3%) ou les deux (26%).

Le fractionnement modifié seul est moins efficace que l'ajout de la chimiothérapie concomitante au fractionnement conventionnel sur les échecs locorégionaux, avec un HR égal à 1.42 [1.16 ; 1.73] (p=0.0005, Figure 19). Les résultats sont homogènes entre les essais (p=0.56, I^2=0%). Chez les patients ayant reçu le fractionnement modifié, la survenue d'un échec locorégional à 5 ans est supérieur de 9.9% [2.7 ; 17.1] par rapport aux patients ayant reçu le fractionnement conventionnel associé à la chimiothérapie concomitante (Figure 20A). Concernant le contrôle métastatique, on note l'absence de différence significative entre les deux bras pour les échecs métastatiques (HR=0.99 [0.72 ; 1.37], p=0.95 ; hétérogénéité : p=0.77, I^2=0%) ; Figure 19, Figure 20B).

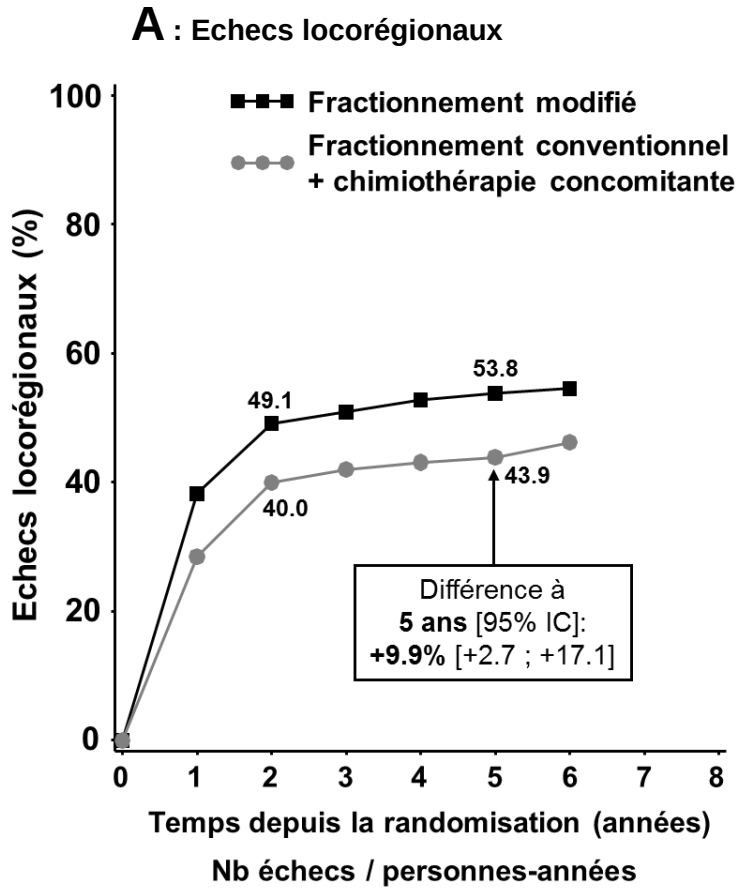
Figure 19 : Effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel associé à la chimiothérapie concomitante sur les échecs locorégionaux et métastatiques (MARCH)

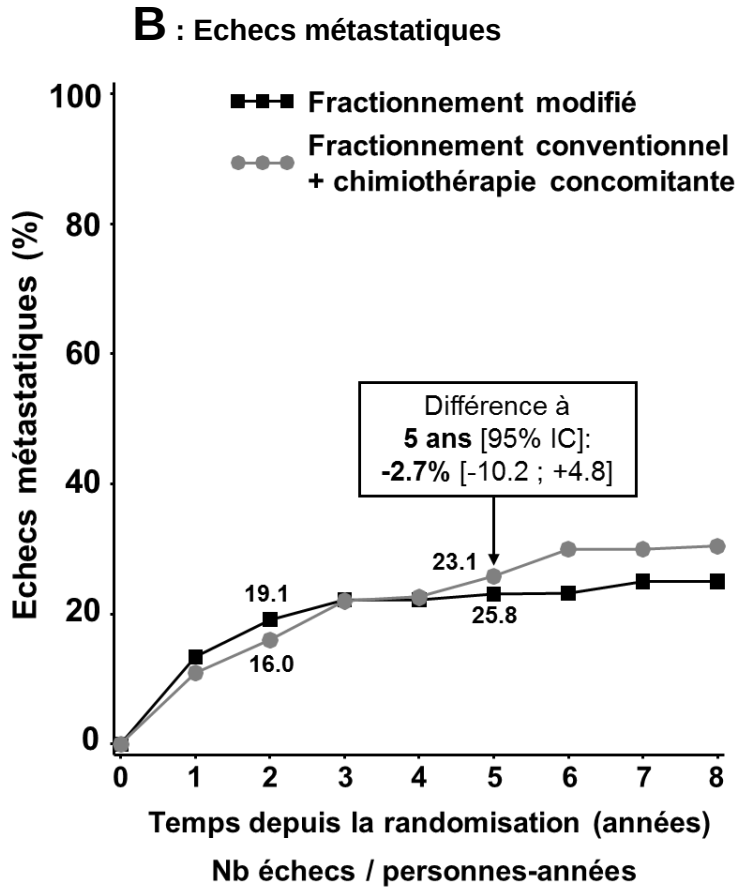


CT : Chimiothérapie ; IC : Intervalle de Confiance

Abréviations des essais disponibles sous la Figure 6.
Description des essais inclus lors de la méta-analyse initiale disponible dans le Tableau S3.
Description des essais inclus lors de la première actualisation disponible dans la publication[47].

Figure 20 : Courbes de survenue d'échecs locorégionaux et métastatique chez les patients recevant de la radiothérapie à fractionnement conventionnel associée à la chimiothérapie concomitante ou à fractionnement modifié seul (MARCH)





Nb échecs / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années 5+
Modifié	205 / 517	12 / 365	2 / 201
Conventionnel	162 / 610	12 / 477	5 / 285

Nb échecs / personnes-années

Fractionnement	Années [0;2[	Années [2;5[	Années 5+
Modifié	62 / 517	6 / 365	1 / 201
Conventionnel	57 / 610	20 / 477	5 / 285

IC : Intervalle de Confiance

3.3. Discussion des résultats de la méta-analyse MARCH

Seuls sont discutés dans cette partie certains points propres à la méta-analyse MARCH. Les résultats de toxicités sont ainsi principalement discutés ici car les analyses dans MACH-NC ne seront réalisées que plus tard et hors du cadre de cette thèse. Les points concernant les deux méta-analyses sont discutés dans la discussion générale.

L'actualisation de la méta-analyse a permis de confirmer, avec environ 70% de patients et 75% de décès en plus que la méta-analyse originale, l'efficacité de la radiothérapie à fractionnement modifié. Une amélioration de la survie globale a été montrée avec une augmentation de 3.1% à 5 ans par rapport à la radiothérapie à fractionnement conventionnel. Une différence d'efficacité entre les trois types de fractionnement modifié étudiés a été mise en évidence, avec un plus grand bénéfice de la radiothérapie hyperfractionnée. Ainsi, l'amélioration globale de 3.1% à 5 ans est certes modeste, mais est bien plus prononcée dans les essais ayant étudié l'hyperfractionnement (+8.1%). Une différence d'efficacité du traitement en fonction de l'âge dans les 5 ans suivant la randomisation a également été observée, avec une perte d'efficacité lorsque l'âge progresse. Cette interaction est néanmoins non significative sans la censure à 5 ans, alors que cela était le cas dans la méta-analyse initiale[47]. Il y a fondamentalement trois différences entre les analyses initiales et celles d'aujourd'hui. La première concerne la méthodologie. Les bornes des classes d'âge ont été décalées d'un an afin d'homogénéiser les analyses de sous-groupes dans les différentes méta-analyses ORL. La méthode d'analyse en elle-même a également changé puisqu'elle consistait avant en l'utilisation de la méthode des O-A et Var(O-A) dans chaque sous-population. Maintenant, un modèle de Cox stratifié sur l'essai et une interaction sont utilisés. La seconde différence est l'ajout de nouveaux essais dans la méta-analyse. On pourrait penser que l'effet en fonction de l'âge n'est pas retrouvé dans les nouveaux essais et que l'effet significatif observé précédemment est dilué. Mais l'analyse de sous-groupe d'essais a montré que l'effet du fractionnement modifié est identique entre les anciens et les nouveaux essais, impliquant une homogénéité entre les résultats. Néanmoins, cette analyse de sous-groupe d'essais prenait en compte les données actualisées des anciens essais et pas les données initiales. La troisième différence est justement l'actualisation. La récupération de données dans plusieurs méta-analyses au cours des années a conduit à observer une perte d'efficacité du traitement avec les actualisations successives des données des essais, simplement car le décès des patients finit toujours par être observé si le suivi est suffisant et car la fréquence des autres causes de décès que le cancer augmente avec le temps. Cela est vrai quel

que soit le bras de traitement, ce qui conduit à voir le *hazard ratio* se rapprocher de 1. Le fractionnement modifié est également plus efficace pour la mortalité liée au cancer (-3.5% à 5 ans). Le bénéfice (-5.7% à 5 ans) du fractionnement modifié sur la survenue des échecs locaux est significatif. Il est moins prononcé sur les échecs régionaux (-1.4% à 5 ans) et inexistant sur les échecs métastatiques (-0.8%), ce qui est attendu pour ce traitement locorégional. Les *hazard ratio* obtenus avec la méthode des O-A et Var(O-A) sont similaires aux sd-HR obtenus avec les risques compétitifs et les conclusions restent inchangées pour les échecs locaux et métastatiques. Pour les échecs régionaux en revanche, l'effet du fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel était significatif lors de l'analyse classique et ne l'est plus avec les risques compétitifs. La valeur du *hazard ratio* et celle du sub-HR sont néanmoins très proches. Les risques compétitifs sont ici pertinents car seul le premier échec (local, régional ou métastatique) a été collecté dans un certain nombre d'essais. De ce fait, la survenue du premier échec empêche d'avoir l'information sur la survenue des suivants. Le décès est également, par définition, un risque compétitif. En parallèle des résultats des analyses prenant en compte les risques compétitifs, il est conseillé de rapporter les résultats des analyses cause-spécifiques, c'est-à-dire en censurant les patients n'ayant pas l'évènement d'intérêt à la date de dernières nouvelles[42]. Mais l'analyse n'utilisant pas le modèle de Fine and Gray présentée dans ce travail ne correspond pas exactement à une analyse cause-spécifique. En effet, les patients ayant eu un échec d'un autre type que celui analysé sont censurés à la date de cet autre échec, et pas à la date de dernières nouvelles ou de décès.

Bien que la radiothérapie à fractionnement modifié soit supérieure au fractionnement conventionnel, la méta-analyse comparant la radiothérapie avec fractionnement conventionnel associé à la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie à fractionnement modifié est en faveur de l'association. La survie globale et la survie sans progression sont en effet meilleures avec celle-ci et la survenue d'échecs locorégionaux est plus faible. Mais il faut noter que moins de 3% des patients étaient inclus dans un essai avec radiothérapie hyperfractionnée.

Les analyses préliminaires de la méta-analyse en réseau basée sur MARCH et MACH-NC n'ont pas mis en évidence de différence significative entre la radiothérapie à fractionnement modifié par rapport à la radiothérapie conventionnelle associée à la chimiothérapie concomitante avec sels de platine (HR=1.05 [0.82 ; 1.10], 1.05 [0.93 ; 1.19] et 1.01 [0.87 ; 1.18] pour la radiothérapie hyperfractionnée, modérément accélérée et très accélérée respectivement. En revanche, la chimiothérapie concomitante associée à la radiothérapie hyperfractionnée améliorait la survie par rapport à la chimiothérapie concomitante associée à la radiothérapie conventionnelle avec sels de platine avec un *hazard ratio* égal à 0.80 [0.65-0.99][90].

La cohérence des résultats entre les critères de jugement et avec la méta-analyse initiale est un point fort de ces analyses (Tableau 17). En effet, les résultats des critères de jugement de la méta-analyse initiale significativement en faveur du fractionnement modifié sont confirmés avec l'actualisation (survie globale, survie sans progression, mortalité liée au cancer). L'efficacité plus prononcée de l'hyperfractionnement persiste également ici, bien que l'efficacité ne soit pas, le plus souvent, significativement différente entre les trois types de fractionnement. Les résultats des analyses des échecs locaux, régionaux et métastatiques sont également cohérents entre la méta-analyse initiale et l'actualisation. La gestion des échecs simultanés est cependant différente entre les deux. Dans l'actualisation, deux échecs simultanés sont considérés comme un évènement uniquement dans l'analyse de l'échec le plus grave. Dans la méta-analyse initiale, ils étaient considérés comme un évènement dans plusieurs analyses d'échec. De la même façon, aucun effet significatif n'avait été mis en évidence à l'époque pour la mortalité non liée au cancer et les échecs métastatiques. Cela est toujours le cas ici malgré le gain de puissance, ce qui permet d'écarter une différence notable entre le fractionnement modifié et le fractionnement conventionnel pour ces critères.

Tableau 17 : Récapitulatif des résultats de l'actualisation de MARCH et comparaison avec la méta-analyse initiale

Méta-analyse		Survie globale	Survie sans progression	Mortalité liée au cancer	Mortalité non liée au cancer	Echecs locaux	Echecs régionaux	Echecs métastatiques
RADIOTHÉRAPIE HYPERFRACTIONNÉE								
Actualisation	Nb évènements / Nb patients	1 313 / 1 733	1 413 / 1 733	969 / 1 733	344 / 1 733	402 / 1 729	289 / 1 729	181 / 1 729
	HR [95% IC]	0.83 [0.74 ; 0.92]	0.82 [0.74 ; 0.91]	0.81 [0.72 ; 0.92]	0.87 [0.70 ; 1.07]	0.80 [0.66 ; 0.98]	0.76 [0.61 ; 0.96]	0.96 [0.72 ; 1.29]
	Bénéfice de survie à 5 ans [95% IC]	8.1% [3.4 ; 12.8]	6.8% [2.4 ; 11.2]	-7.7% [-12.7 ; -2.7]	-4.3% [-9.0 ; 0.4]	-6.2% [-11.4 ; -1.0]	-4.1% [-9.0 ; 0.9]	0.4% [-4.4 ; 5.2]
Initiale	Nb évènements / Nb patients	977 / 1 350	1 075 / 1 350	832 / 1 350	145 / 1 350	547 / 1 247	309 / 1 247	117 / 1 350
	HR [95% IC]	0.78 [0.69 ; 0.89]	0.77 [0.68 ; 0.87]	0.78 [0.68 ; 0.90]	0.79 [0.57 ; 1.10]	0.75 [0.63 ; 0.89]	0.83 [0.66 ; 1.03]	1.09 [0.76 ; 1.58]
RADIOTHÉRAPIE MODÉRÉMENT ACCÉLÉRÉE								
Actualisation	Nb évènements / Nb patients	5 269 / 8 159	5 699 / 8 159	3 603 / 8 159	1 636 / 8 159	1 470 / 7 555	1 107 / 7 366	829 / 7 923
	HR [95% IC]	0.96 [0.91 ; 1.01]	0.91 [0.87 ; 0.96]	0.92 [0.86 ; 0.98]	1.05 [0.95 ; 1.16]	0.76 [0.69 ; 0.84]	0.92 [0.82 ; 1.04]	0.96 [0.84 ; 1.10]
	Bénéfice de survie à 5 ans [95% IC]	2.2% [0 ; 4.4]	3.3% [1.1 ; 5.5]	-2.9% [-5.2 ; -0.6]	0.4% [-1.8 ; 2.6]	-6.0% [-8.3 ; -3.7]	-0.8% [-2.8 ; 1.2]	-0.7% [-2.7 ; 1.3]
Initiale	Nb évènements / Nb patients	2 258 / 3 818	2 521 / 3 818	1 741 / 3 818	517 / 3 818	1 274 / 3 818	686 / 3 818	269 / 3 818
	HR [95% IC]	0.97 [0.89 ; 1.05]	0.89 [0.82 ; 0.96]	0.91 [0.83 ; 1.00]	1.19 [1.00 ; 1.42]	0.74 [0.67 ; 0.83]	0.90 [0.77 ; 1.04]	0.93 [0.74 ; 1.19]

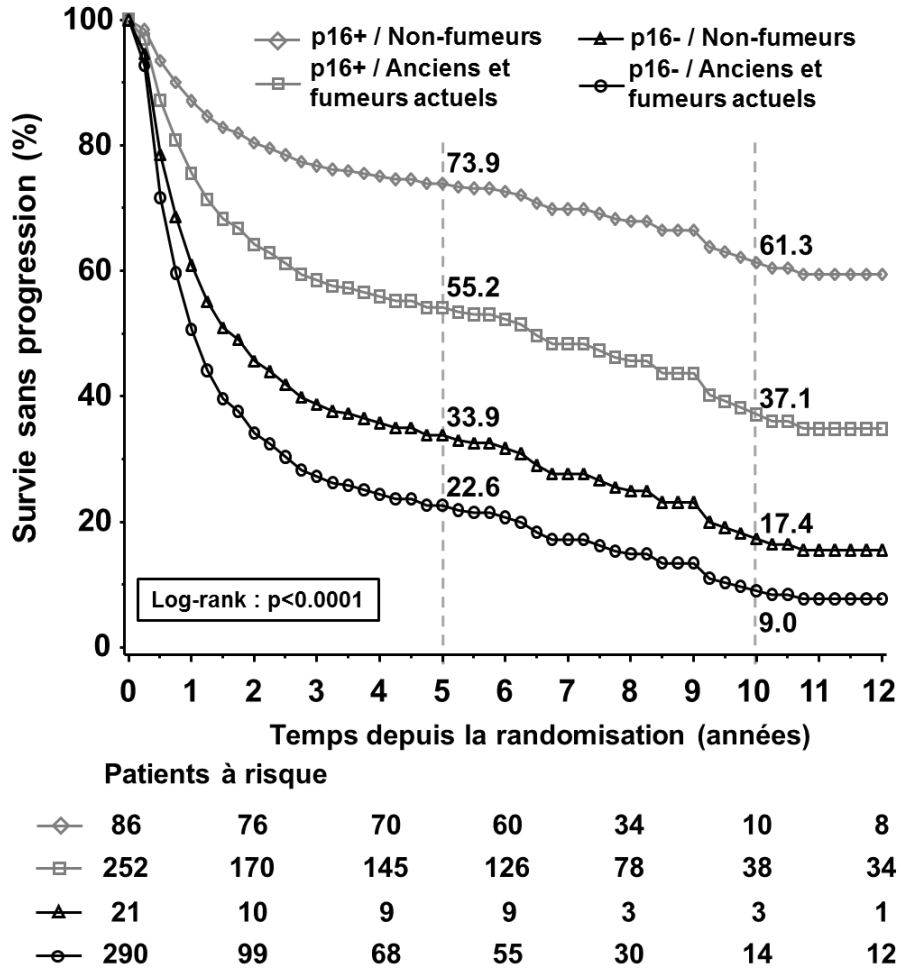
Méta-analyse		Survie globale	Survie sans progression	Mortalité liée au cancer	Mortalité non liée au cancer	Echecs locaux	Echecs régionaux	Echecs métastatiques
RADIOTHÉRAPIE TRÈS ACCÉLÉRÉE								
Actualisation	Nb évènements / Nb patients	1 462 / 2089	1 646 / 2 089	1 217 / 2 089	245 / 2089	317 / 1 429	331 / 1 429	316 / 2 058
	HR [95% IC]	0.95 [0.86 ; 1.06]	0.91 [0.83 ; 1.01]	0.94 [0.84 ; 1.06]	1.01 [0.78 ; 1.31]	0.88 [0.70 ; 1.10]	0.89 [0.72 ; 1.11]	0.95 [0.76 ; 1.19]
	Bénéfice de survie à 5 ans [95% IC]	1.8% [-2.5 ; 6.1]	1.6% [-2.1 ; 5.3]	-2.0% [-6.5 ; 2.5]	0.5% [-5.4 ; 4.4]	-2.3% [-8.7 ; 4.1]	ND	-1.5% [-7.2 ; 4.2]
Initiale	Nb évènements / Nb patients	1 313 / 1 905	1 464 / 1 905	1 109 / 1 905	204 / 1 905	706 / 1 345	412 / 1 345	143 / 1 905
	HR [95% IC]	0.94 [0.84 ; 1.05]	0.92 [0.83 ; 1.02]	0.93 [0.83 ; 1.05]	0.98 [0.74 ; 1.29]	0.83 [0.71 ; 0.96]	0.87 [0.72 ; 1.06]	0.95 [0.68 ; 1.32]
TOUS TYPES								
Actualisation	Nb évènements / Nb patients	8 014 / 11 981	8 758 / 11 981	5 789 / 11 981	2 225 / 11 981	2 189 / 10 713	1 727 / 10 524	1 326 / 11 710
	HR [95% IC]	0.94 [0.90 ; 0.98]	0.90 [0.86 ; 0.94]	0.91 [0.86 ; 0.96]	1.02 [0.94 ; 1.11]	0.79 [0.72 ; 0.85]	0.89 [0.91 ; 0.98]	0.96 [0.86 ; 1.07]
	Interaction	p=0.05	p=0.17	p=0.17	p=0.28	p=0.51	p=0.35	p > 0.99
	Hétérogénéité	p=0.14 I^2=20%	p=0.05 I^2=30%	p=0.04 I^2=32%	p=0.67 I^2=0%	p=0.003 I^2=45%	p=0.23 I^2=15%	p=0.95 I^2=0%
	Bénéfice de survie à 5 ans [95% IC]	3.1% [1.3 ; 4.9]	3.7% [2.0 ; 5.4]	-3.5% [-5.4 ; -1.6]	-0.4% [-2.4 ; 1.4]	-5.7% [-7.7 ; -3.7]	-1.4% [-3.2 ; 0.4]	-0.8% [-2.6 ; 1.0]
Initiale	Nb évènements / Nb patients	4 548 / 7 073	5 060 / 7 073	3 682 / 7 073	866 / 7 073	2 527 / 6 410	1 407 / 6 410	529 / 7 073
	HR [95% IC]	0.92 [0.86 ; 0.97]	0.87 [0.82 ; 0.92]	0.88 [0.83 ; 0.94]	1.06 [0.93 ; 1.22]	0.77 [0.71 ; 0.83]	0.87 [0.79 ; 0.97]	0.97 [0.82 ; 1.15]
	Interaction	p=0.02	p=0.08	p=0.13	p=0.08	p=0.50	p=0.83	p=0.77
	Hétérogénéité	p=0.001 I^2=58%	p=0.007 I^2=52%	p=0.003 I^2=56%	p=0.49 I^2=0%	p=0.06 I^2=41%	p=0.54 I^2=0%	p=0.99 I^2=0%

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; ND : Non disponible

L'actualisation de la méta-analyse MARCH permet de proposer une possible explication pour la supériorité de l'hyperfractionnement par rapport aux autres types de fractionnement. Il a été montré que l'hyperfractionnement était plus efficace que le fractionnement conventionnel contre la survenue des échecs locaux et régionaux, tandis que la radiothérapie modérément accélérée n'était plus efficace que contre la survenue des échecs locaux. Lorsque l'analyse des échecs régionaux était restreinte aux patients ayant un envahissement ganglionnaire à l'inclusion, l'hyperfractionnement était le seul traitement à être significativement plus efficace que le fractionnement conventionnel, avec une différence entre les trois types de fractionnement proche de la significativité (p=0.06). Les résultats de l'analyse des échecs régionaux pourraient être expliqués par la plus forte dose de radiation administrée avec l'hyperfractionnement par rapport à la radiothérapie modérément accélérée. L'accélération pure, c'était à dire l'administration de la dose habituelle (70 Gy) en une ou une semaine et demi de moins, pourrait ainsi être à réserver aux patients sans envahissement ganglionnaire à l'inclusion.

Ce travail présente plusieurs limites. Tout d'abord, la quasi-totalité des essais administrait la radiothérapie avec des techniques 2D ou 3D alors que la référence actuelle est l'IMRT (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité). Cela ne rend cependant pas les résultats de la méta-analyse obsolètes car la radiothérapie est toujours à l'heure actuelle administrée à environ 2 Gy par fraction. Les radiothérapies accélérée et l'hyperfractionnée sont également réalisables avec l'IMRT, de la même manière qu'ils l'étaient avec les techniques 2D et 3D. De plus, le tabac et le statut HPV de la tumeur n'ont pas été pris en compte dans les analyses alors qu'ils sont connus pour être des facteurs de risques importants et pronostiques majeurs dans les cancers ORL. Mais le rôle du HPV est récent et concomitant avec la régression de l'association alcolo-tabagique[7, 12]. Ce travail a en réalité été réalisé, mais hors du cadre de la thèse[91]. Brièvement, 815 patients atteints d'un cancer de l'oropharynx inclus dans quatre essais ont été analysés. Le meilleur pronostic des patients HPV p16 positifs a été confirmé avec un risque réduit de plus de moitié par rapport aux patients p16 négatifs sur la survie sans progression (HR=0.42 [95% CI : 0.34 ; 0.51], p<0.0001) et la survie globale (HR=0.40 [0.32 ; 0.49], p<0.0001). En revanche, le caractère prédictif du p16, c'est-à-dire la différence d'effet traitement chez les p16 positifs et négatifs, n'a pas pu être mis en évidence (survie sans progression : HR=1.03 [0.81 ; 1.31] et 1.19 [0.89 ; 1.57] chez les patients p16 négatifs et positifs respectivement, p=0.45 ; survie globale : 1.11 [0.87 ; 1.41] et 1.23 [0.92 ; 1.66] respectivement, p=0.58), ce qui pourrait s'expliquer par les modalités de radiothérapie utilisées (principalement modérément accélérée) et un manque de puissance. Ces analyses ont également confirmé que la combinaison p16/tabac avait un impact sur la survie des patients (Figure 21).

Figure 21 : Survie sans progression de la combinaison p16/tabac



Les analyses de toxicités ont été réalisées en sélectionnant les essais et les patients en fonction des données disponibles. Une telle sélection a un impact sur la population. Dans le cas présent, les populations des patients exclus et inclus dans les analyses de toxicités sont différentes sur un certain nombre de caractéristiques comme la localisation tumorale et la taille de la tumeur. Il n'est donc pas garanti que les conclusions soient applicables à tous les patients inclus dans les essais de la méta-analyse. Il est également possible que ces exclusions biaisent l'estimation de l'effet traitement à cause de la perte de la comparabilité des groupes obtenue grâce au tirage au sort. Ce phénomène devrait cependant être limité pour la mucite car seulement 6% des patients ont été exclus des essais analysés, contre 17% (8% chez ceux ayant plus de 6 mois de recul) pour la xérostomie. L'ajustement sur plusieurs covariables permet également de réduire ce biais.

Quatre caractéristiques initiales sont associées à la survenue de mucites sévères aiguës et trois à la survenue de xérostomies sévères à long terme. Ces toxicités sont en effet plus fréquentes chez les femmes, les personnes les plus âgés (xérostomie, test de tendance), chez les patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx, et lorsque le stade de la maladie est avancé. Ces deux dernières variables étaient néanmoins attendues. En effet, le stade de la maladie est corrélé au volume irradié et plus ce volume est grand, plus la tolérance des tissus est faible. Concernant la localisation, les parotides et la cavité buccale sont majoritairement épargnées en cas de traitement d'un cancer du larynx ou de l'hypopharynx ce qui explique la différence de survenue de mucite et de xérostomie sévères entre ces localisations tumorales comparées aux tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx. La survenue d'une mucite sévère est également significativement plus fréquente avec le fractionnement modifié, en particulier lorsque la radiothérapie est très accélérée et les patients jeunes. Il n'a en revanche pas été mis en évidence d'association entre la xérostomie et la durée de radiothérapie ou l'EQD_2.

J. Eilers et R. Million faisaient en 2007 la revue des caractéristiques des patients associées à la survenue d'une mucite buccale : les femmes, les patients très jeunes ainsi que les plus âgés, ceux ayant une hygiène buccale médiocre, une diminution de la sécrétion salivaire, des problèmes hépatiques, un faible indice de masse corporelle, les fumeurs ou encore les patients ayant déjà eu une mucite buccale étaient plus à risques de développer une mucite buccale[92]. La survenue d'une mucite sévère significativement plus fréquente chez les femmes et les personnes plus âgées dans notre analyse est donc cohérente avec la littérature. Une équipe de Taiwan a réalisé une analyse longitudinale utilisant un modèle linéaire généralisé sur 77 patients et a montré que les patients recevant de la radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante (comparé à la radiothérapie seule) ou recevant une haute dose de radiothérapie avaient un risque élevé de développer une mucite buccale sévère. Les auteurs retrouvent également le statut tabagique et l'indice de masse corporelle comme facteur de risque[93]. Ce type d'analyse n'est pas réalisable dans notre méta-analyse car seul le grade maximal de la mucite a été collecté sans données répétées. Concernant la xérostomie à long terme, un article a été publié en 2010 dans le cadre du projet QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*). Il rapportait que la survenue d'une xérostomie sévère à long terme était associée à la dose de radiation reçue par les glandes salivaires, mais aussi qu'il n'était pas prouvé que les facteurs non liés à la radiothérapie (comme le sexe et l'âge) aient un lien avec la survenue d'une xérostomie sévère à long terme[94]. Dans notre modèle, L'EQD_2 n'est pas significativement associé à la xérostomie et pourrait être expliqué par le fait d'avoir analysé l'EQD_2 en classes

plutôt que comme une variable continue. Ce choix a été motivé par la distribution de la variable. L'EQD_2 prend en effet un nombre limité de valeurs autour de 66, 68 ou 70 Gy. Notre modèle montre également que la survenue d'une xérostomie sévère à long terme est plus fréquente chez les femmes. Le RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) a publié une analyse sur les facteurs associés à la survenue de toxicités à long terme à partir des données provenant de trois de leurs essais étudiant la radiothérapie associée à la chimiothérapie concomitante (aucun n'est inclus dans la méta-analyse MARCH). Le critère de jugement prenait en compte plusieurs toxicités : les toxicités laryngées ou pharyngées grade 3 ou 4, la sonde gastrique nécessaire deux ans après l'inclusion dans l'essai et le décès lié au traitement dans les trois ans. Les auteurs ont montré que le risque d'avoir une toxicité à long terme augmente avec l'âge, la taille de la tumeur, la localisation tumorale (larynx / hypopharynx versus cavité buccale / oropharynx) ainsi que la pratique d'un curage ganglionnaire[95]. L'effet de la localisation tumorale sur la survenue de toxicités à long terme montré dans cette étude est opposé à celui trouvé dans notre travail mais le choix des toxicités analysées peut expliquer cette différence.

L'interaction entre l'âge et le fractionnement est également associée à la survenue d'une mucite sévère, avec un risque particulièrement élevé sur les patients de moins de 55 ans recevant la radiothérapie très accélérée (Tableau 12). La radiothérapie très accélérée est difficilement supportée par les patients[87, 88]. L'interaction entre l'âge et le fractionnement aurait ainsi pu être expliquée par une diminution moins fréquente de la dose de radiothérapie (voire d'arrêt prématuré) chez les patients jeunes. Mais les données de la méta-analyse montrent des doses administrées et une durée de la radiothérapie similaires entre les trois classes d'âge étudiées.

L'étude des décès ayant pour cause déclarée la toxicité du traitement est imparfaite pour étudier la mortalité liée à la toxicité. Les événements sont en effet peu nombreux et n'incluent que ceux considérés comme tels par les cliniciens. La mortalité non liée au cancer telle que définie dans nos méta-analyses peut en revanche être utilisée car elle inclut les décès dus aux toxicités et les décès d'autres causes non précédés d'une progression tumorale. L'absence de différence significative tend cependant à montrer que le fractionnement modifié n'entraine pas plus de décès non liés au cancer que le fractionnement conventionnel. Il serait également possible d'analyser la mortalité précoce (à 3 mois par exemple) pour laquelle il est possible que les décès soient causés par des toxicités dues au traitement. C'est ainsi que l'équipe de Gustave Roussy a montré que la chimiothérapie adjuvante entrainait une augmentation de la mortalité non liée au cancer bronchique, celle-ci étant essentiellement due à une surmortalité durant les six premiers mois. Seulement la moitié des décès non liés au cancer était dues aux décès

toxiques déclarés[96]. Cette approche a également été utilisée dans la méta-analyse comparant l'association taxane, sel de platine, 5-fluorouracile à sel de platine, 5-fluorouracile dans les cancers ORL[28]. La radiothérapie comme traitement adjuvant des cancers du sein opérés est un autre exemple de l'intérêt de l'étude de la mortalité non liée au cancer. La méta-analyse de l'équipe d'Oxford a en effet mis en évidence une augmentation de la mortalité non liée au cancer à long terme[97].

Pour l'analyse des toxicités dans le cadre d'une méta-analyse, il est commun de prendre en compte la structure des données en ajustant sur l'essai dans un modèle de régression (modèle à effet fixe). Cependant, lorsque le nombre d'essais inclus est important, cela conduit à estimer de nombreux coefficients de régression. Par exemple, dans le cas de l'analyse de la mucite par un modèle de régression logistique, 14 paramètres auraient été estimés. Le nombre de patients et d'évènements étaient bien sûr suffisants pour de telles estimations mais ces paramètres ne présentaient pas d'intérêt dans ce travail. La stratification était une seconde approche envisageable. Une troisième approche possible est de considérer l'effet essai comme un effet aléatoire, dans un modèle linéaire généralisé mixte. La variance de cet effet aléatoire mesure l'hétérogénéité de la toxicité entre les essais. A partir de ce modèle, il a également été possible d'estimer le coefficient de corrélation intra-classe. L'estimation de ce coefficient était de 40% et 32% pour la mucite et la xérostomie respectivement. Cela signifie qu'une partie non-négligeable de la variabilité de la toxicité, même après ajustement, était expliquée par l'essai, comme cela était illustré dans les Figure 15 et Figure 16. Cette approche donne des résultats similaires avec celle utilisant un modèle stratifié. Pour les variables d'ajustement, l'hypothèse a été faite d'un effet homogène entre les essais. Un effet aléatoire sur le traitement a néanmoins été testé mais entrainait des problèmes de convergence.

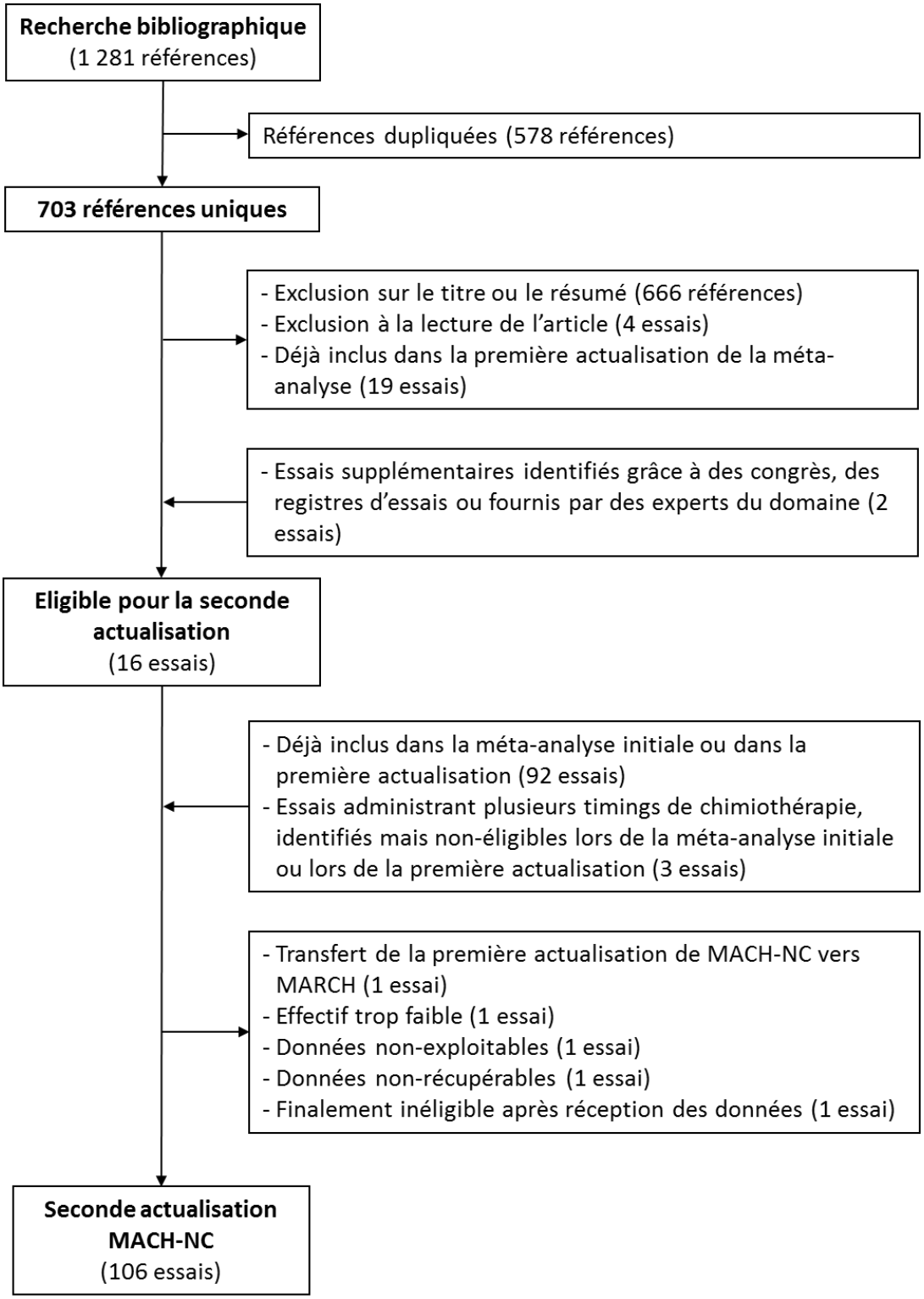
4. Résultats de la méta-analyse MACH-NC

Seize nouveaux essais éligibles publiés entre 2000 et 2010 ont été identifiés. Parmi eux, un essai ayant inclus uniquement 60 patients dans trois bras de traitement a été jugé trop petit pour participer à la méta-analyse[48]. Les investigateurs des autres essais ont été contactés mais les données de deux essais n'ont pu être collectées. Un investigateur a jugé les données de son essai (275 patients) inexploitables pour « une comparaison scientifique ou une publication »[98]. Les données d'un autre essai (105 patients) avaient été laissées à l'abandon après le départ de l'investigateur, sans possibilité de charger quelqu'un de les récupérer[99]. La réception des données d'un quatrième essai a permis de se rendre compte de son inéligibilité (essai de 75 patients comparant deux stratégies de préservation laryngée), entrainant son exclusion[100].

Douze nouveaux essais[101, 102, 111–114, 103–110] ont ainsi été inclus dans la seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC. De plus, trois essais (210 patients) avaient été identifiés à l'époque de la méta-analyse initiale ou lors de la première actualisation mais n'avaient pas été inclus car ils impliquaient plusieurs timings de chimiothérapie[115–117]. Ils ont été ajoutés pour la seconde actualisation. Au total, 15 nouveaux essais (2 688 patients) ont été inclus dans la seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC. Un essai[69] inclus lors de l'actualisation précédente a finalement été transféré dans la méta-analyse MARCH. La méta-analyse actualisée a donc inclut 106 essais et 19 726 patients (Figure 22). Une description des essais inclus dans la méta-analyse initiale[25], la première[26] et la seconde actualisation sont disponibles dans les suppléments (Tableau S8, Tableau S9, Tableau S10, Tableau S11).

Les divisions d'essais en plusieurs comparaisons effectuées dans la méta-analyse MACH-NC sont nombreuses et pas systématiquement identifiables grâce au bras de traitement. Les deux principales raisons de ces divisions sont le design de l'essai (plus de deux bras de traitement, plan factoriel 2x2, …) et l'objectif de réaliser des analyses en fonction du timing, du type de chimiothérapie et du traitement locorégional. La division peut avoir impliqué la duplication d'un bras de traitement (si la division était liée au design, au timing ou au type de chimiothérapie) ou non (traitement locorégional) (Tableau S12). Le terme « essai » utilisé ici fait référence à l'essai clinique tel qu'il a été conçu par l'équipe d'origine. Le terme « comparaison » fait référence aux divisions que nous avons réalisées. Ainsi, un essai peut correspondre à une comparaison (lorsqu'il n'y a pas eu de division) ou à plusieurs. La stratification est également réalisée sur les comparaisons et non pas les essais.

Figure 22 : Processus d'identification des essais pour la seconde actualisation de MACH-NC



4.1. Efficacité de l'ajout d'un timing de chimiothérapie

L'ajout d'une chimiothérapie a été analysé séparément selon le timing (induction, concomitant, adjuvant). Regroupés ensemble, les trois timings représentent 129 comparaisons et 20 571 patients : 45 (7 106 patients ; essais SECOG II, EORTC 24844 et BNH 003 non publiés)[101, 102, 120–129, 103, 130–139, 104, 140–149, 105–108, 118, 119], 70 (10 550 patients ; essais SECOG II, EORTC 22962 et EORTC 22954 non publiés)[76, 86, 131, 150–158, 101, 159–168, 109, 169–178, 110, 179–188, 111, 189–193, 112, 113, 115, 116] et 14 (2 915 patients)[117, 122, 177, 192, 194–199] ont étudié l'efficacité de l'ajout des chimiothérapies d'induction, concomitante et adjuvante respectivement. Parmi ces comparaisons, 9 (1 635 patients)[101–108] et 10 (1 128 patients)[101, 109–113, 115, 116] ont été ajoutées lors de la seconde actualisation pour les chimiothérapies d'induction et concomitante respectivement. Deux nouvelles comparaisons ont été ajoutées pour la chimiothérapie adjuvante[117, 122].

Le suivi médian est de 6.8 ans [95% CI : 6.7 ; 6.9]. Il est inférieur à 5 ans pour 25 comparaisons (4 854 patients) et supérieur à 10 ans pour 44 comparaisons (6 613 patients). Le suivi est significativement différent entre les trois timings de chimiothérapie : 6.0 ans dans l'induction, 9.3 ans dans le concomitant et 5.6 ans dans l'adjuvant (test du log-rank : $p<0.0001$).

La médiane d'âge des patients était de 57 ans [IQR : 50 ; 64] et moins de 10% des patients avaient plus de 70 ans. Les patients étaient majoritairement des hommes (82%), en bon état général voire excellent (PS 0-1 : 67%). Le taux de données manquantes de l'état général (28%) est bien plus élevé que celui des autres caractéristiques initiales. Cela est principalement expliqué par l'ancienneté des essais. En effet, de nombreux essais ont été réalisés à une époque où cette information n'était pas recueillie. Une fois ces essais exclus (40 comparaisons, 4 839 patients), le taux de données manquantes est de 5% et les patients PS0-1 représentent 93% de la population. Les tumeurs étaient surtout localisées au niveau de l'oropharynx et de la cavité buccale (60%), étaient de taille importante (T3-4 : 72%) avec envahissement ganglionnaire (N+ : 57% ; 65% des données renseignées) et sans métastase (97%) (Tableau *18*). Le sexe et l'âge des patients sont similaires entre les trois timings de chimiothérapie. Les patients inclus dans des essais ayant étudié l'effet de la chimiothérapie adjuvante tendent à avoir un meilleur état général et des tumeurs de plus petit stade. Ceux inclus dans des essais de chimiothérapie concomitante ont des tumeurs à des stades plus avancés. Enfin, la distribution des localisations tumorales varie en fonction du timing (Tableau 18).

Tableau 18 : Caractéristiques des patients de MACH-NC par timing de chimiothérapie (question principale)

	Timing de chimiothérapie						Total	
	Induction		Concomitant		Adjuvant			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexe								
Homme	6 000	*84.4*	8 540	*81.0*	2 375	*81.5*	16 915	*82.2*
Femme	1 059	*14.9*	1 680	*15.9*	530	*18.2*	3 269	*15.9*
Inconnu	47	*0.7*	330	*3.1*	10	*0.3*	387	*1.9*
Age (années)								
<50	1 445	*20.3*	2 523	*23.9*	566	*19.4*	4 534	*22.0*
50-59	2 749	*38.7*	3 592	*34.1*	1000	*34.3*	7 341	*35.7*
60-69	2 173	*30.6*	3 157	*29.9*	925	*31.7*	6 255	*30.4*
≥70	568	*8.0*	932	*8.8*	376	*12.9*	1 876	*9.1*
Inconnu	171	*2.4*	346	*3.3*	48	*1.7*	565	*2.7*
Médiane [IQR]	57 [51 ; 63]		57 [50 ; 64]		58 [52 ; 65]		57 [50 ; 64]	
Etat général								
PS 0	1 968	*27.7*	3 754	*35.6*	1 434	*49.2*	7 156	*34.8*
PS 1	2 419	*34.0*	3 670	*34.8*	521	*17.9*	6 610	*32.1*
PS ≥2	459	*6.5*	600	*5.7*	57	*2.0*	1 116	*5.4*
Inconnu*	2 260	*31.8*	2 526	*23.9*	903	*31.0*	5 689	*27.7*
Localisation tumorale								
Cavité buccale	2 166	*30.5*	2 114	*20.0*	933	*32.0*	5 213	*25.3*
Oropharynx	2 693	*37.9*	3 920	*37.2*	504	*17.3*	7 117	*34.6*
Larynx	845	*11.9*	2 130	*20.2*	738	*25.3*	3 713	*18.1*
Hypopharynx	1 239	*17.4*	1 671	*15.8*	468	*16.1*	3 378	*16.4*
Autres	88	*1.2*	634	*6.0*	265	*9.1*	987	*4.8*
Inconnu	75	*1.1*	81	*0.8*	7	*0.2*	163	*0.8*
T (TNM)								
T0	10	*0.1*	35	*0.3*	32	*1.1*	77	*0.4*
T1	203	*2.9*	503	*4.8*	189	*6.5*	895	*4.4*
T2	1 296	*18.2*	1 696	*16.1*	885	*30.4*	3 877	*18.9*
T3	2 936	*41.3*	3 736	*35.4*	974	*33.4*	7 646	*37.2*
T4	2 472	*34.8*	4 200	*39.8*	588	*20.2*	7 260	*35.3*
Tx	29	*0.4*	8	*0.1*	0	-	37	*0.2*
Tis	0	-	0	-	2	*0.1*	2	*< 0.1*
Inconnu	160	*2.3*	372	*3.5*	245	*8.4*	777	*3.8*

	Timing de chimiothérapie						Total	
	Induction		Concomitant		Adjuvant			
	N	%	N	%	N	%	N	%
N (TNM)								
N0	2 423	*34.1*	2 900	*27.5*	1 443	*49.5*	6 766	*32.9*
N1	1 612	*22.7*	1 729	*16.4*	431	*14.8*	3 772	*18.3*
N2	1 351	*19.0*	3 694	*35.0*	259	*8.9*	5 304	*25. 8*
N3	1 004	*14.1*	1 440	*13.7*	218	*7.5*	2 662	*12.9*
N+	0	-	473	*4.5*	319	*10.9*	792	*3.9*
Nx (sans détail)	3	*< 0.1*	0	-	0	-	3	*< 0.1*
Inconnu	713	*10.0*	314	*3.0*	245	*8.4*	1 272	*6.2*
M (TNM)								
M0	6 954	*97.9*	10 247	*97.1*	2 774	*95.2*	19 975	*97.1*
M1	11	*0.2*	14	*0.1*	0	*0*	25	*0.1*
Inconnu	141	*2.0*	289	*2.7*	141	*4.8*	571	*2.8*
Stade (TNM)								
Stade 0	0	-	0	-	2	*< 0.1*	2	*< 0.1*
Stade I	13	*0.2*	49	*0.5*	81	*2.8*	143	*0.7*
Stade II	409	*5.8*	516	*4.9*	513	*17.6*	1 438	*7.0*
Stade III	2 381	*33.5*	2 495	*23.7*	972	*33.3*	5 848	*28.4*
Stade IV	4 146	*58.4*	7 158	*67.9*	1 095	*37.6*	12 399	*60.3*
Inconnu	157	*2.2*	332	*3.2*	252	*8.6*	741	*3.6*
Statut tabagique								
Non-fumeur	177	*2.5*	363	*3.4*	0	-	540	*2.6*
Ancien fumeur	267	*3.8*	1 025	*9.7*	0	-	1 292	*6.3*
Fumeur	91	*1.3*	1 019	*9.7*	0	-	1 110	*5.4*
Inconnu	6 571	*92.5*	8 143	*77.2*	2915	*100*	17 629	*85.7*
Papilloma virus humain (p16)								
Négatif	8	*0.1*	40	*0.4*	0	*0*	48	*0.2*
Positif	44	*0.6*	3	*< 0.1*	0	*0*	47	*0.2*
Inconnu	7 054	*99.3*	10 507	*99.6*	2 915	*100*	20 476	*99.5*
Total	**7 106**	***100***	**10 550**	***100***	**2 915**	***100***	**20 571**	***100***

* Taux de données manquantes tous timings confondus égal à 5.4% après exclusion des 40 comparaisons n'ayant recueilli l'état général pour aucun patient : 17 (2 070 patients) dans l'induction, 19 (2 061 patients) dans le concomitant et 4 (708 patients) dans l'adjuvant

IQR : intervalle interquartile

4.1.1. Survie globale

Un patient a été exclu de l'analyse suite à un retrait de consentement. Sur les 20 570 patients restant, 14 292 (69%) sont décédés : 4 800 (68%), 7 887 (75%) et 1 605 (55%) dans les comparaisons étudiant les chimiothérapies d'induction, concomitante et adjuvante respectivement. La cause de décès est manquante dans 65 comparaisons (9 896 patients) car cette information n'était pas recueillie à l'époque où les essais ont été réalisés. Une fois ces comparaisons exclues, la cause n'est inconnue que pour 17% des décès et le cancer est la cause de décès la plus fréquente (59%) (Tableau 19).

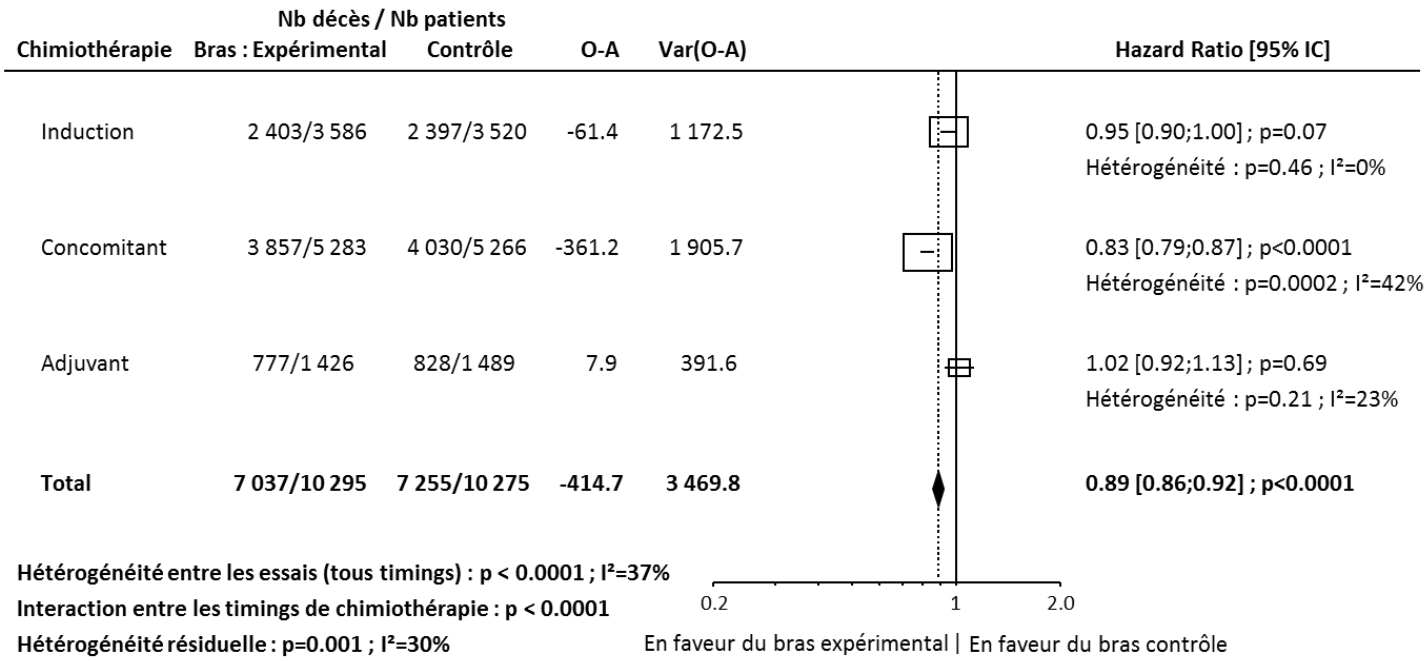
Tableau 19 : Causes de décès (MACH-NC)

	Bras				**Total**	
	Expérimental		**Contrôle**			
	N	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***
INDUCTION						
Cause de décès						
Cancer*	463	*43.1*	474	*44.0*	937	*43.6*
Autres	311	*29.0*	297	*27.6*	608	*28.3*
Inconnu	300	*27.9*	306	*28.4*	606	*28.2*
Non collectée (25 comparaisons)	1 329	-	1 320	-	2 649	-
Total (décès)	**2 403**	**-**	**2 397**	**-**	**4 800**	**-**
Patients vivants	1 183	-	1 123	-	2 306	-
Total	**3 586**	**-**	**3 520**	**-**	**7 106**	**-**
CONCOMITANT						
Cause de décès						
Cancer*	1 421	*61.4*	1 788	*72.1*	3 209	*66.9*
Autres	586	*25.3*	463	*18.7*	1 049	*21.9*
Inconnu	309	*13.3*	230	*9.3*	539	*11.2*
Non collectée (31 comparaisons)	1 541	-	1 549	-	3 090	-
Total (décès)	**3 857**	***100***	**4 030**	***100***	**7 887**	***100***
Patients vivants	1 426	-	1 236	-	2 662	-
Total	**5 283**	**-**	**5 266**	**-**	**10 549**	**-**
ADJUVANT						
Cause de décès						
Cancer*	167	*49.3*	203	*53.0*	370	*51.2*
Autres	77	*22.7*	78	*20.4*	155	*21.5*
Inconnu	95	*28.0*	102	*26.6*	197	*27.3*
Non collectée (9 comparaisons)	438	-	445	-	883	-
Total (décès)	**777**	***100***	**828**	***100***	**1 605**	***100***
Patients vivants	649	-	661	-	1 310	-
Total	**1 426**	**-**	**1 489**	**-**	**2 915**	**-**

* Aucun échec préalable pour 617 patients (14% des causes de décès déclarées « cancer ») : 51 patients dans l'induction, 414 patients dans le concomitant, 152 patients dans l'adjuvant

La méta-analyse a mis en évidence une meilleure survie globale avec l'ajout d'un timing de chimiothérapie (HR=0.89 [95% IC : 0.86 ; 0.92], p < 0.0001, Figure 23). La différence de survie est de +4.4% [95% IC : 3.0 ; 5.8] à 5 ans et de +2.5% [1.0 ; 4.0] à 10 ans (Figure 24A). Le bénéfice de la chimiothérapie est différent selon le timing (test d'interaction : p<0.0001). Seul l'ajout de la chimiothérapie concomitante permet d'améliorer significativement la survie malgré une hétérogénéité entre les essais (p=0.0002, I^2=42% ; Figure 23) : HR=0.83 [0.79 ; 0.87] comparé à 0.95 [0.90 ; 1.00] pour la chimiothérapie d'induction et 1.02 [0.92 ; 1.13] pour la chimiothérapie adjuvante. Le bénéfice de survie est ainsi plus élevé dans le sous-groupe d'essais étudiant la chimiothérapie concomitante : +6.5% [4.6 ; 8.4] à 5 ans et de +3.6% [1.8 ; 5.4] à 10 ans (Figure 24C). L'identification des comparaisons responsables de l'hétérogénéité (c'est-à-dire les comparaisons pour lesquelles l'intervalle de confiance du *hazard ratio* ne chevauche pas l'intervalle de confiance du *hazard ratio* global) a conduit à la suppression des comparaisons WIA-OC5b[151], UW 77[156], UW 79[159] et HeCOG 9405[187] (3% des données de ce timing), sans impact sur la conclusion de l'analyse (HR=0.85 [0.81 ; 0.89], test d'hétérogénéité : p=0.18, I^2=13% ; interaction entre les trois timings : p=0.0003). Trois de ces quatre comparaisons ont été inclues lors de la méta-analyse initiale et étaient déjà responsables d'une hétérogénéité significative[151, 156, 159, 200]. Lorsque les comparaisons ayant étudié la chimiothérapie concomitante sont regroupées selon leur inclusion dans la méta-analyse, initiale ou lors des actualisations, une hétérogénéité significative est toujours présente pour la méta-analyse initiale (malgré des données à plus long terme) mais pas dans le sous-groupe d'essais ajoutés lors des deux actualisations (Figure S3). Des regroupements pour les deux autres timings de chimiothérapie, basés sur les méta-analyses antérieures[26, 28], sont présentés dans les Figure S4 et Figure S5, et seront discutés dans la partie consacrée aux sous-groupes d'essais.

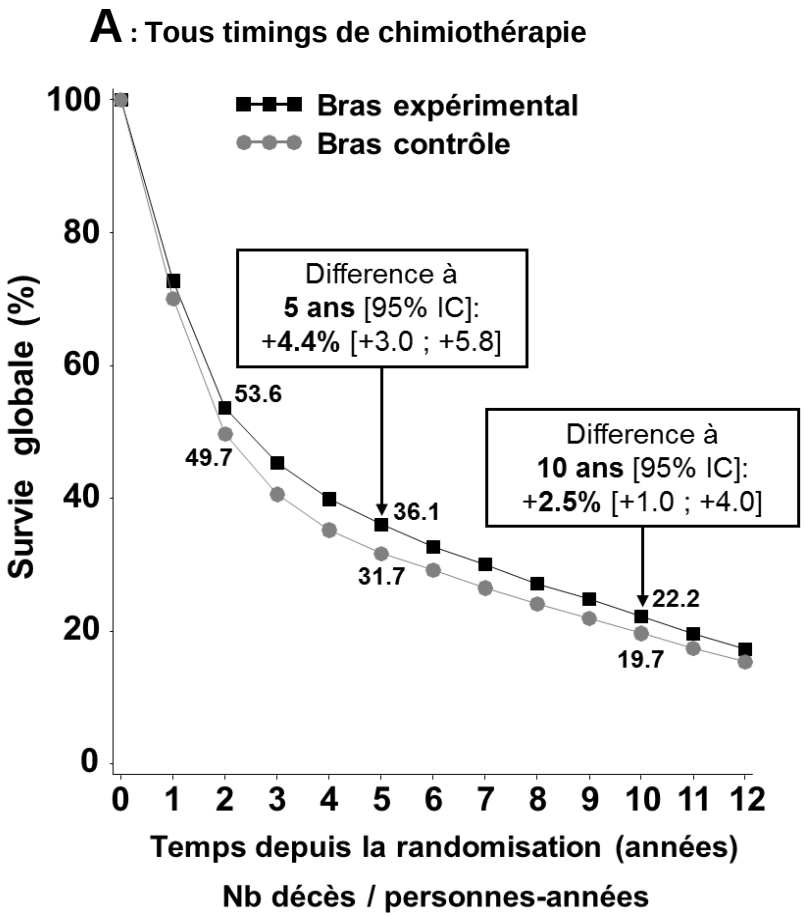
Figure 23 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie sur la survie globale (MACH-NC)



A : Attendus ; IC : Intervalle de Confiance ; O : Observés

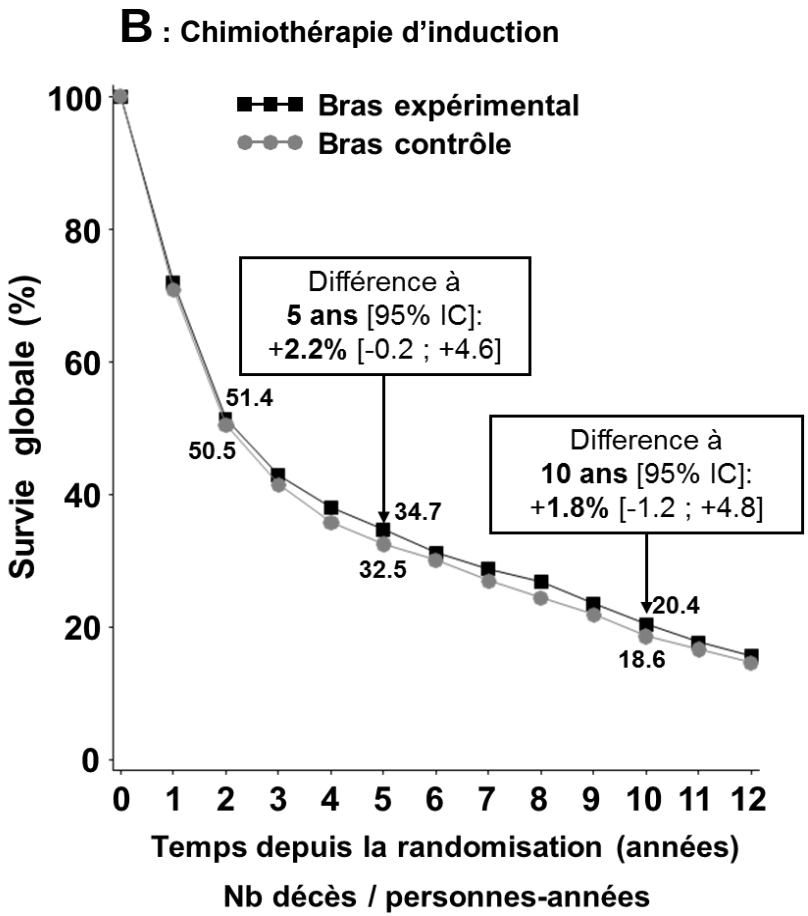
Voir Figure S3, Figure S4, Figure S5 pour les *forest plots* détaillés pour chaque timing.

Figure 24 : Courbe de survie globale concernant l'ajout de chimiothérapie (MACH-NC)



Nb décès / personnes-années

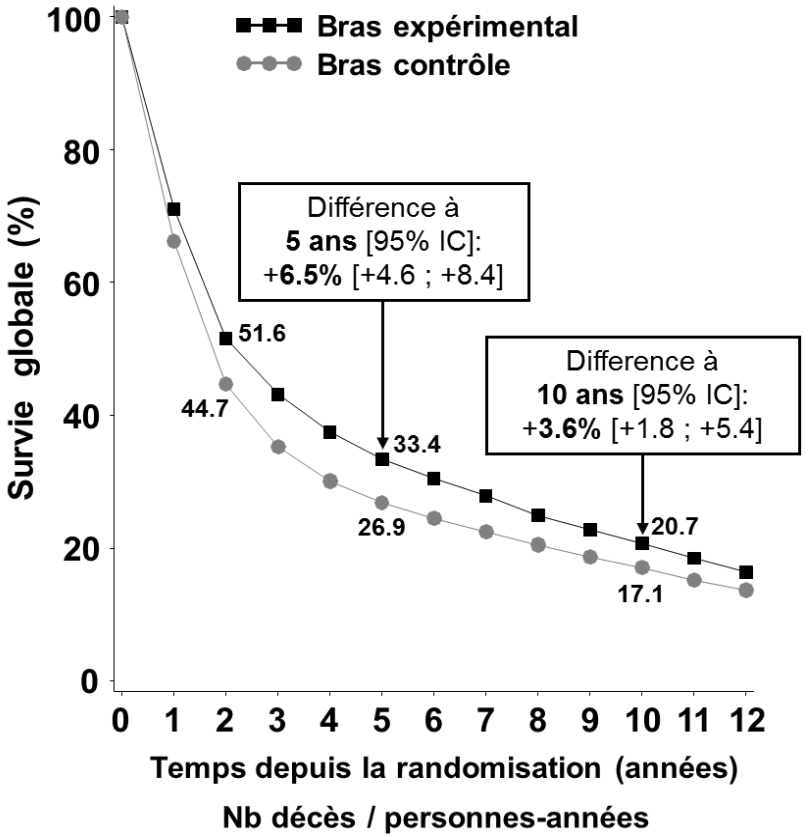
Bras	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Expérimental	4 591 / 14 622	1 533 / 11 001	679 / 7 008	234 / 1 926
Contrôle	4 969 / 14 188	1 528 / 9 822	570 / 6 176	188 / 1 487



Nb décès / personnes-années

Bras	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Expérimental	1 681 / 5 059	502 / 3 629	187 / 1 799	33 / 264
Contrôle	1 683 / 4 917	526 / 3 396	155 / 1 617	33 / 248

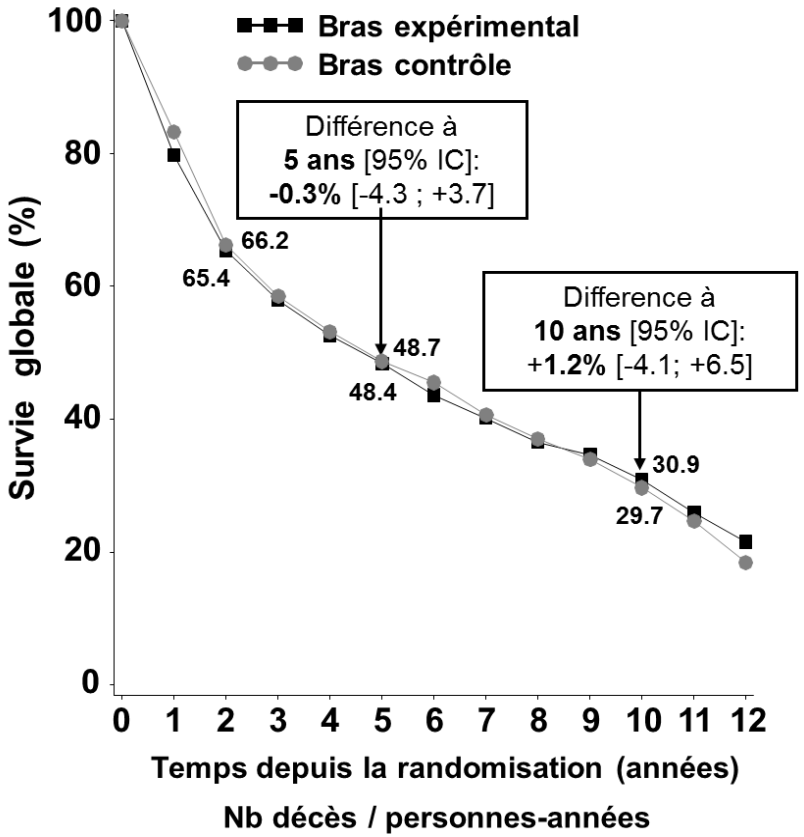
C : Chimiothérapie concomitante



Nb décès / personnes-années

Bras	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Expérimental	2 437 / 7 324	844 / 5 544	405 / 4 258	171 / 1 512
Contrôle	2 796 / 6 898	793 / 4 469	315 / 3 474	126 / 1 113

D : Chimiothérapie adjuvante



Nb décès / personnes-années

Bras	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Expérimental	473 / 2 239	187 / 1 828	87 / 951	30 / 150
Contrôle	490 / 2 374	209 / 1 956	100 / 1 085	29 / 126

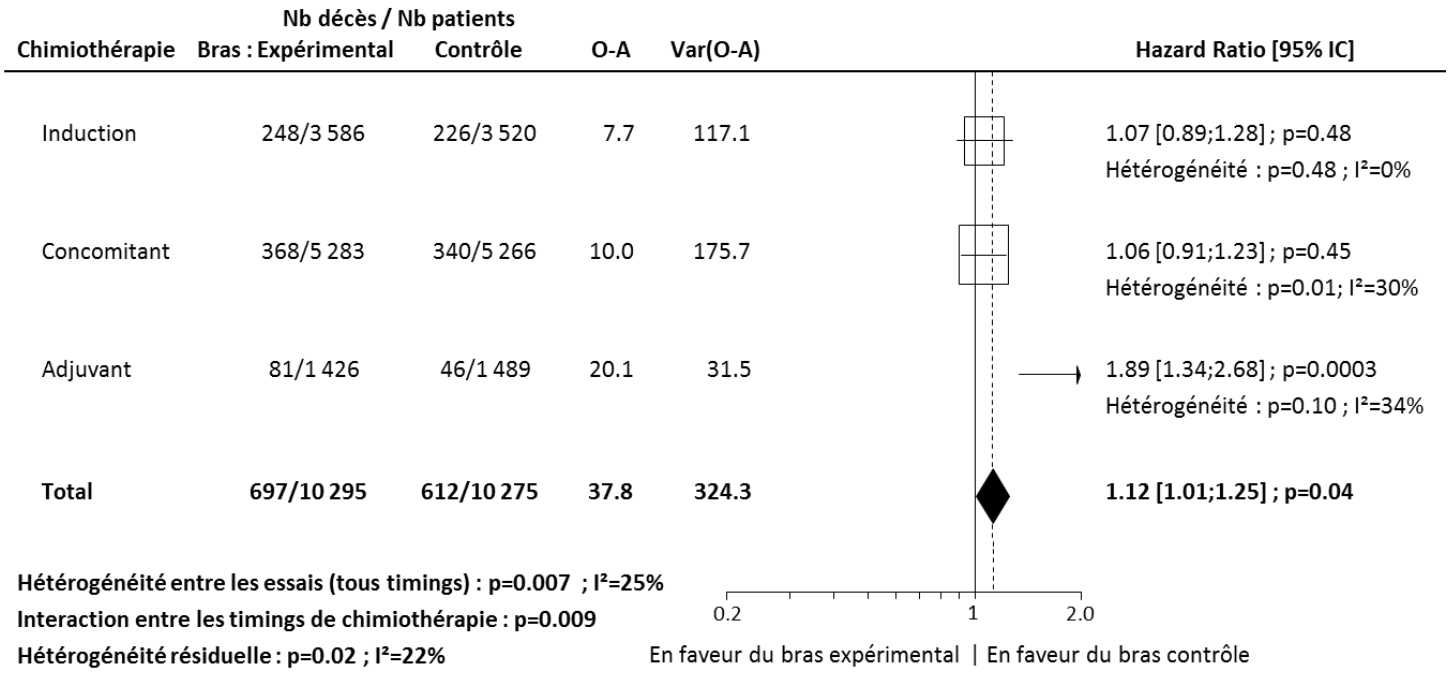
IC : Intervalle de Confiance

4.1.2. Mortalité à 120 jours

Un patient a été exclu de l'analyse suite à un retrait de consentement, conduisant à l'analyse de 20 570 patients. Parmi eux, 1 309 (6%) sont décédés dans les 120 jours suivant la randomisation : 474 (7%) dans les comparaisons ayant étudié la chimiothérapie d'induction, 708 (7%) la chimiothérapie concomitante et 127 (4%) la chimiothérapie adjuvante.

Les résultats montrent que, dans les 120 jours suivant la randomisation, la survie est significativement plus faible lors de l'ajout d'un timing de chimiothérapie, avec un *hazard ratio* égal à 1.12 [1.01 ; 1.25] (p=0.04, Figure 25). Cela n'est cependant pas vrai pour tous les timings (test d'interaction : p=0.009). En effet, cette survie plus faible n'est observée qu'avec la chimiothérapie adjuvante (HR=1.89 [1.34 ; 2.68], p=0.0003) tandis que les *hazard ratio* ne sont pas significatifs pour les chimiothérapies d'induction (HR=1.07 [0.89 ; 1.28], p=0.48) et concomitante (HR=1.06 [0.91 ; 1.23], p=0.45, Figure 25). Il existe une hétérogénéité significative entre les résultats des comparaisons étudiant l'ajout de la chimiothérapie concomitante (p=0.01, I^2=30%). Elle n'est plus présente après l'exclusion des comparaisons CH 7401[167], UKHAN1po1[177] et Lucknow 90[174] (3% des données de ce timing, p=0.11, I^2=18%) et n'entraîne qu'un changement mineur du *hazard ratio* (1.08 [0.93 ; 1.25]). Dans le cas des comparaisons ayant étudié la chimiothérapie adjuvante, l'hétérogénéité est à la limite de la significativité (p=0.10, I^2=34%). L'exclusion de la comparaison UKHAN1a1[177] (10% des données de ce timing) rend l'hétérogénéité non significative (p=0.48, I^2=0%) et ne change pas la conclusion concernant ce timing (HR=1.61 [1.12 ; 2.33]). Après l'exclusion de ces quatre comparaisons, le hazard ratio est peu modifié mais est cette fois-ci non significatif (HR=1.11 [1.00 ; 1.24], p=0.06). Ce résultat est néanmoins cohérent avec le *hazard ratio* obtenu en présence d'hétérogénéité (1.12 [1.01 ; 1.25], p=0.04). En effet, les deux sont proches du seuil de significativité. L'interaction entre les trois timings de chimiothérapie devient également non significative (p=0.11).

Figure 25 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie sur la mortalité à 120 jours (MACH-NC)



A : Attendus ; IC : Intervalle de Confiance ; O : Observés

4.1.3. Survie sans progression

Six comparaisons ont été exclues de l'analyse de la survie sans progression à cause d'un doute sur la qualité des données. Deux d'entre elles, l'une ayant étudié la chimiothérapie d'induction (680 patients) et l'autre la chimiothérapie adjuvante (499 patients) ont été exclues car aucun patient n'avait d'évènement locorégional et métastatique. Les quatre autres comparaisons (223 patients) avaient étudié l'ajout de la chimiothérapie concomitante et des discordances entre les données de survie globale et de survie sans progression avaient été identifiées. Un patient supplémentaire a également été exclu suite à un retrait de consentement.

L'évènement le plus fréquent dans la survie sans progression est l'échec locorégional isolé avec 8 173 patients (57% des évènements), suivi par le décès sans échecs préalables avec 4 034 patients (28% des évènements). Les échecs métastatiques isolés représentent quant à eux 1 822 patients (13% des évènements) (Tableau 20). Parmi les patients ayant eu un échec locorégional et/ou un échec métastatique, l'évènement est survenu avant 3 ans pour 9 649 patients (93%) et avant 5 ans pour 10 035 patients (97%). De plus, parmi les patients décédés sans échecs préalables, 86 patients inclus dans 14 comparaisons différentes ont été analysés sur la base des informations de survie globale uniquement. Au total, 14 384 patients ont eu un évènement pour la survie sans progression sur les 19 168 patients totaux : 4 646 (72%), 8 277 (80%) et 1 461 (60%) dans les comparaisons étudiant les chimiothérapies d'induction, concomitante et adjuvante respectivement.

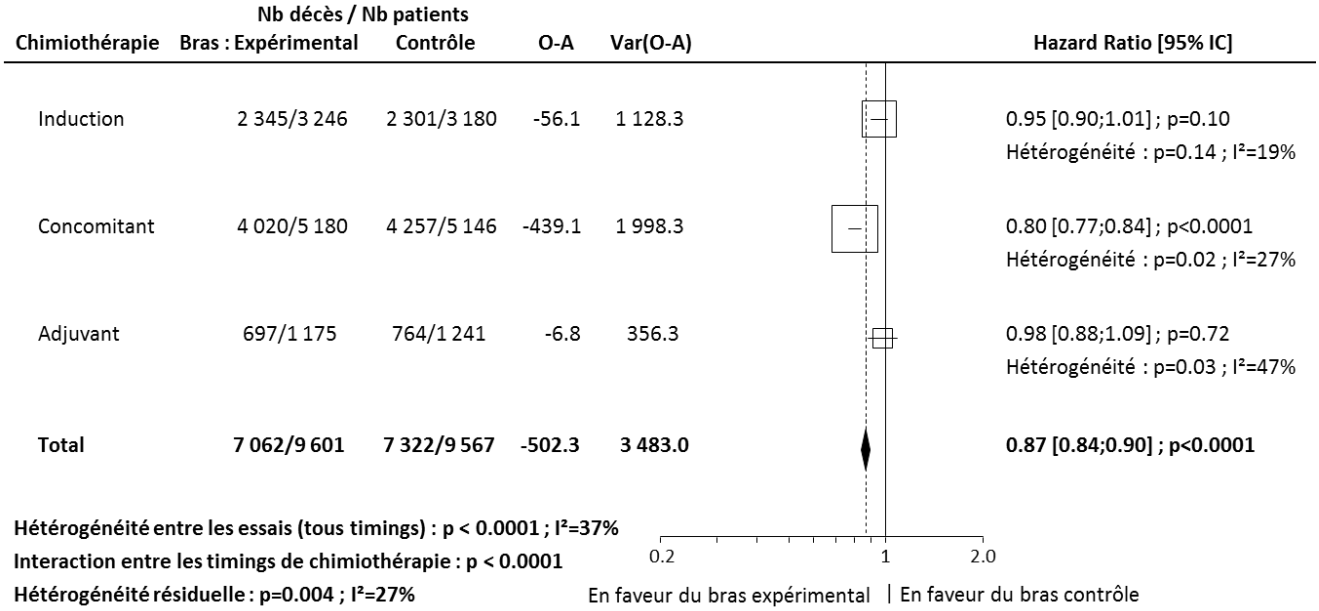
Tableau 20 : Détails de l'indicatrice de survie sans progression (MACH-NC)

	Bras				**Total**	
	Expérimental		**Contrôle**			
	N	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***
Echec locorégional	3 919	*40.8*	4 254	*44.5*	8 173	*42.6*
Echec métastatique	866	*9.0*	956	*10.0*	1 822	*9.5*
Echecs locorégional et métastatique	150	*1.6*	180	*1.9*	330	*1.7*
Décès sans échec préalable	2 124	*22.1*	1 910	*20.0*	4 034*	*21.0*
Echec sans information sur la localisation	3	*< 1*	22	*0.2*	25	*0.1*
Censure	2 539	*26.4*	2 245	*23.5*	4 784	*25.0*
Total	**9 601**	***100***	**9 567**	***100***	**19 168**	***100***

* Cause de décès déclarée comme étant le cancer pour 629 patients (16%)

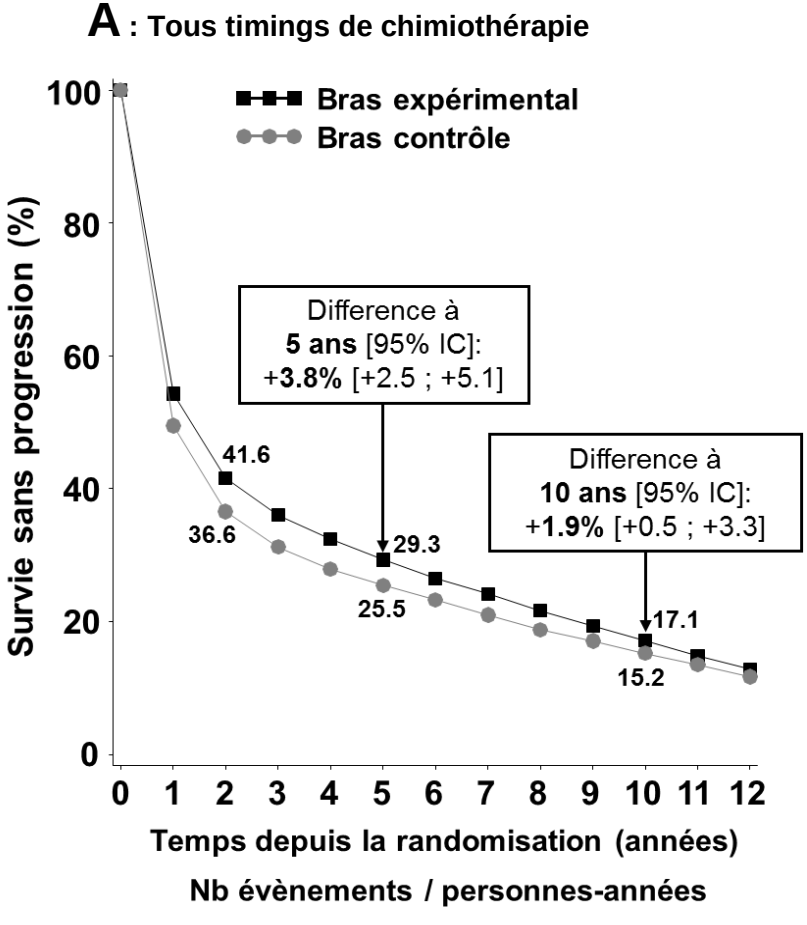
Comme pour la survie globale, la survie sans progression est améliorée avec l'ajout d'un timing de chimiothérapie (HR=0.87 [0.84 ; 0.90], p<0.0001, Figure 26). La différence de survie sans progression est de +3.8% [95% IC : 2.5 ; 5.1] à 5 ans et de +1.9% [0.5 ; 3.3] à 10 ans (Figure 27A). Le bénéfice de la chimiothérapie est ici aussi différent selon le timing de chimiothérapie ajouté (test d'interaction : p<0.0001). La chimiothérapie concomitante est la seule qui améliore significativement la survie sans progression avec un HR égal à 0.80 [0.77 ; 0.84] contre 0.95 [0.90 ; 1.01] pour la chimiothérapie d'induction et 0.98 [0.88 ; 1.09] pour la chimiothérapie adjuvante (Figure 26). La différence de survie avec la chimiothérapie concomitante était de +5.5% [95% IC : 3.8 ; 7.2] à 5 ans et de +3.1% [1.5 ; 4.7] à 10 ans (Figure 27C). Il existe cependant une hétérogénéité significative entre les comparaisons (p=0.02, I^2=27%). Après l'exclusion de la comparaison WIA-OC5b[151] (1% des données de ce timing), l'hétérogénéité n'est plus significative (p=0.20, I^2=13%) en ayant un impact très mineur sur l'effet traitement (HR=0.81 [0.77 ; 0.84], p<0.0001). L'hétérogénéité est également significative entre les comparaisons ayant étudié la chimiothérapie adjuvante (p=0.03, I^2=47%). Après exclusion de la comparaison JHCFUS[194] (8% des données de ce timing), l'hétérogénéité n'est plus significative (p=0.13, I^2=33%) et le *hazard ratio* est égal à 1.01 [0.90 ; 1.12]. L'effet du traitement est toujours significativement différent entre les trois timings de chimiothérapie après l'exclusion de ces deux comparaisons (test d'interaction : p<0.0001).

Figure 26 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie sur la survie sans progression (MACH-NC)



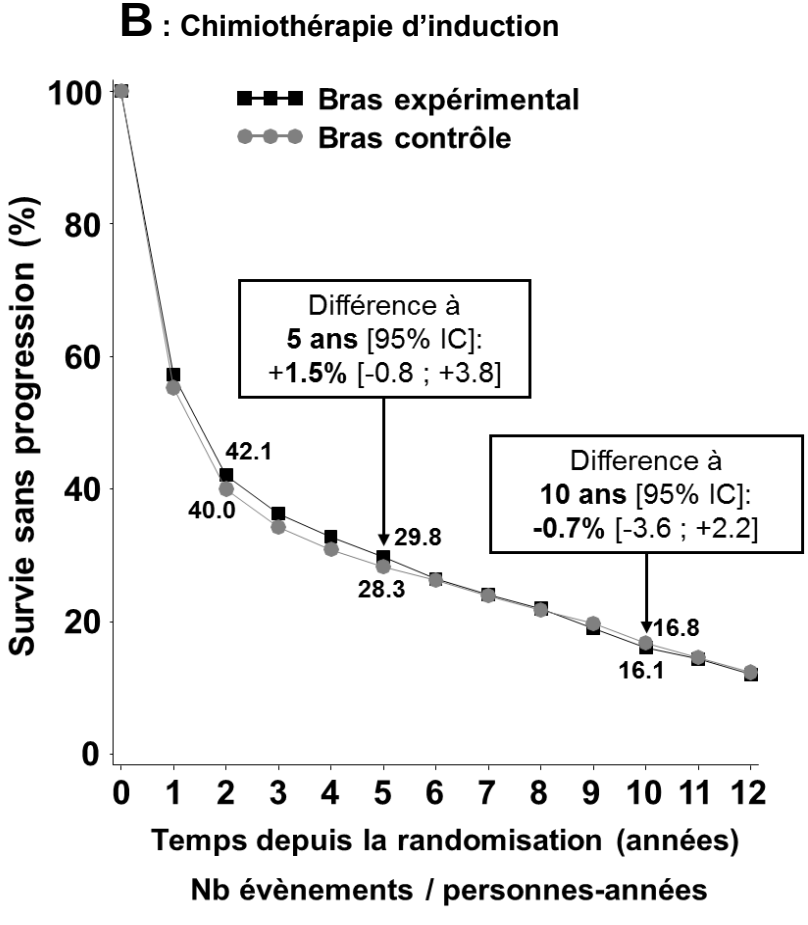
A : Attendus ; IC : Intervalle de Confiance ; O : Observés

Figure 27 : Courbe de survie sans progression concernant l'ajout de chimiothérapie (MACH-NC)



Nb évènements / personnes-années

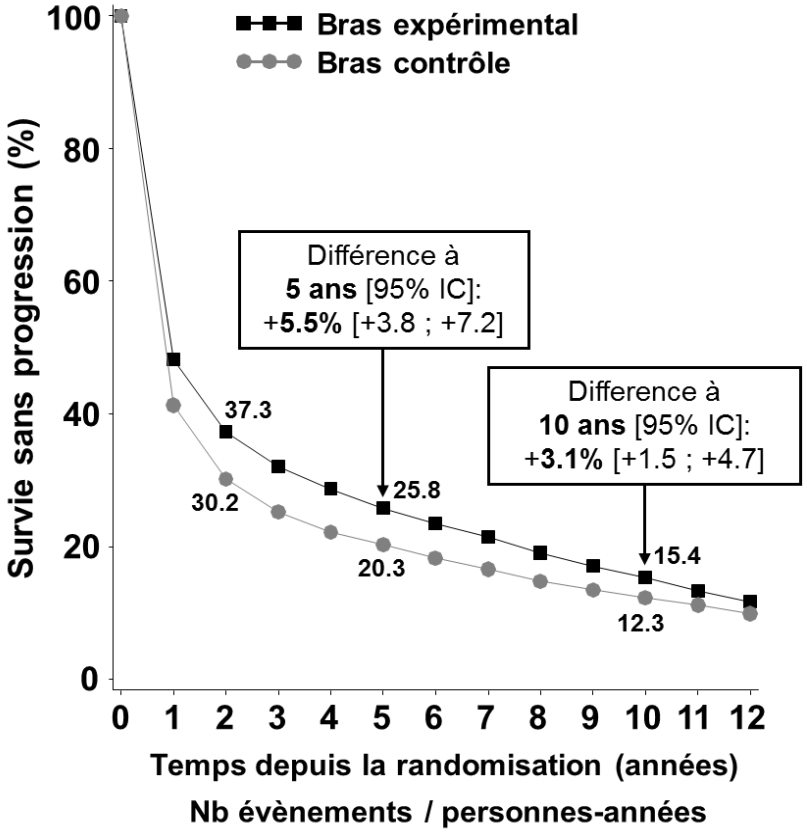
Bras	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Expérimental	5 222 / 11 223	1 060 / 8 796	572 / 5 499	208 / 1 530
Contrôle	5 779 / 10 302	922 / 7 441	461 / 4 512	160 / 1 098



Nb évènements / personnes-années

Bras	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Expérimental	1 775 / 3 882	361 / 3 009	178 / 1 534	31 / 220
Contrôle	1 818 / 3 709	323 / 1 728	126 / 1 408	34 / 208

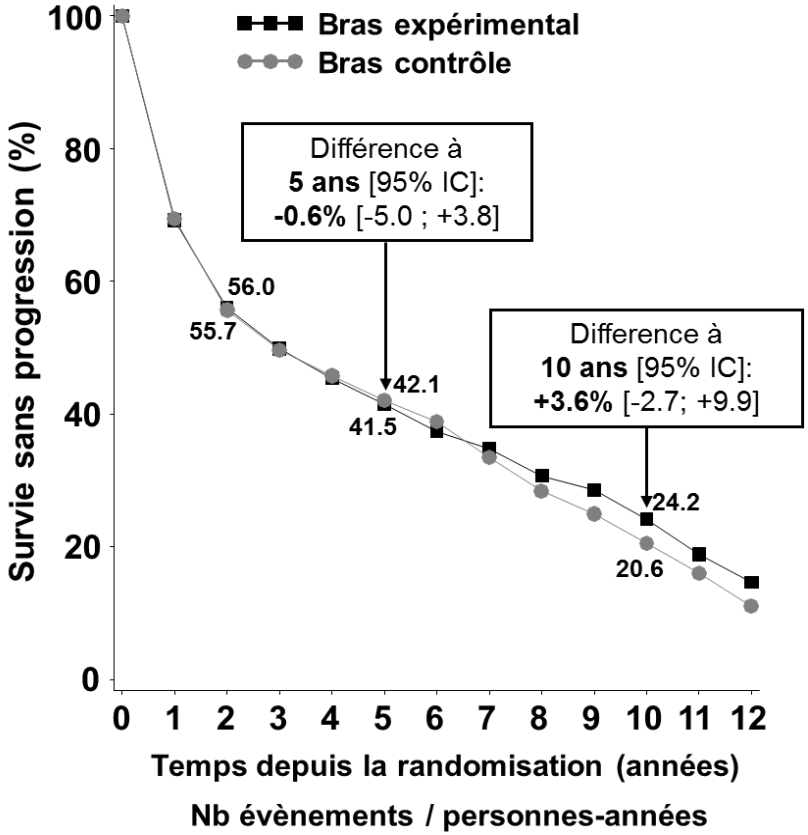
C : Chimiothérapie concomitante



Nb évènements / personnes-années

Bras	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Expérimental	2 950 / 5 682	576 / 4 561	344 / 3 452	150 / 1 201
Contrôle	3 418 / 4 841	468 / 3 381	266 / 2 572	105 / 832

D : Chimiothérapie adjuvante



Nb évènements / personnes-années

Bras	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Expérimental	497 / 1 659	123 / 1 226	50 / 512	27 / 109
Contrôle	543 / 1 752	131 / 1 331	69 / 532	21 / 58

IC : Intervalle de Confiance

4.1.4. Sous-groupes d'essais

Les analyses de sous-groupes d'essais ont été réalisées séparément pour chaque timing, comme dans la méta-analyse précédente[26]. A la vue des effectifs (Tableau 21), il a été décidé que le regroupement selon le sel de platine ne compterait que deux catégories pour les comparaisons ayant étudié l'ajout de la chimiothérapie d'induction (cisplatine, carboplatine) et ne serait pas réalisé dans les comparaisons adjuvante. Le classement des comparaisons pour chaque analyse de sous-groupes d'essais est présenté dans les Tableau S13, Tableau S14 et Tableau S15.

Tableau 21 : Effectifs des analyses de sous-groupes d'essais (MACH-NC)

	Comparaisons (patients)		
	Induction	**Concomitant**	**Adjuvant**
Molécule de chimiothérapie			
PolyCT - Avec sel de platine	36 (5 446)	15 (2 042)[b]	3 (831)[e]
PolyCT - Sans sel de platine	6 (744)	12 (1 328)	3 (295)
MonoCT - Avec sel de platine	1 (200)	21 (3 431)[c]	1 (302)
MonoCT - Sans sel de platine	2 (716)[a]	22 (3 748)[d]	7 (1 487)
Sel de platine*			
Cisplatine seul	1 (200)	15 (2 773)[f]	0
Cisplatine et 5-FU	24 (3 695)	10 (1 339)[g]	1 (499)
Carboplatine seul	0	4 (371)	0
Carboplatine et 5-FU	3 (457)	3 (616)	0
Traitement locorégional			
Chirurgie seule	0	0	4 (862)
RT conventionnelle	15 (2 305)	34 (5 255)[i]	0
RT hyperfractionnée et/ou accélérée	0	11 (1 680)	0
RT autre†	7 (1 318)[h]	10 (1 657)[j]	5 (824)
Chirurgie et RT	12 (2 079)	11 (1 595)	3 (1 087)[l]
Autre‡	11 (1 404)	4 (362)[k]	2 (142)
Année début d'inclusion			
< 1980	8 (1 936)[m]	13 (1 721)[n]	3 (444)
1980 - 1993	28 (3 535)	36 (4 833)[o]	11 (2 471)[p]
1994 - 2000	1 (200)	20 (4 819)	0
2001 - 2010	8 (1 435)	1 (176)	0
Total	**45 (7 106)[q]**	**70 (10 549)[r]**	**14 (2 915)[s]**

* Exclusion des essais dans lesquels ni le cisplatine ni le carboplatine n'étaient administrés, des essais où les sels de platine étaient administrés avec une autre molécule que le 5-FU, des polychimiothérapies associant plus de deux molécules, des essais où il n'a pas été possible de séparer les patients traités par cisplatine et carboplatine (deux comparaisons dans le concomitant)

† Radiothérapie alternée, hypofractionnée, …

‡ Principalement des essais avec plusieurs types de traitements locorégionaux impossible à séparer en catégories distinctes ; très rare cas de radiothérapie préopératoire + chirurgie

Pour la survie sans progression, nombre de comparaisons (nombre de patients) :

[a] 1 (36) ; [b] 13 (1 959) ; [c] 20 (3 324) ; [d] 21 (3 716) ; [e] 2 (332) ; [f] 14 (2 665) ; [g] 9 (1 283) ; [h] 6 (638) ; [i] 32 (5 091) ; [j] 9 (1 630) ; [k] 3 (330) ; [l] 2 (588) ; [m] 7 (1 256) ; [n] 11 (1 662) ; [o] 34 (4 669) ; [p] 10 (1 972) ; [q] 44 (6 426) ; [r] 66 (10 327) ; [s] 13 (2 416)

5-FU : 5-Fluorouracile ; MonoCT : Monochimiothérapie ; PolyCT : Polychimiothérapie ; RT : Radiothérapie

Les résultats montrent que l'effet d'une chimiothérapie d'induction ou adjuvante sur la survie globale n'est pas significativement différent entre les comparaisons ayant utilisé une polychimiothérapie avec ou sans sels de platine, ou monochimiothérapie avec ou sans sels de platine (tests d'interaction : p=0.91 et p=0.80 respectivement). On observe néanmoins un résultat proche de la significativité avec l'ajout d'une chimiothérapie concomitante (p=0.06), en faveur des sels de platine (cisplatine ou carboplatine, Tableau 22). Les conclusions sont similaires pour la survie sans progression avec les poly et monochimiothérapies concomitantes à base de sels de platine significativement plus efficaces que celles sans sels de platine (test d'interaction : p=0.02, Tableau 22). Ces analyses n'étaient pas prévues dans le protocole mais ont été réalisées dans la publication précédente et reproduites ici afin de pouvoir comparer les résultats d'un timing à l'autre.

Tableau 22 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction des molécules de chimiothérapie (MACH-NC)

	Hazard Ratio [95% IC]		
	Induction	**Concomitant**	**Adjuvant**
SURVIE GLOBALE			
PolyCT avec sel de platine	0.94 [0.88 ; 1.00]	0.76 [0.69 ; 0.84]	0.99 [0.84 ; 1.17]
PolyCT sans sel de platine	0.98 [0.82 ; 1.17]	0.82 [0.73 ; 0.92]	1.13 [0.86 ; 1.48]
MonoCT avec sel de platine	0.97 [0.73 ; 1.29]	0.80 [0.74 ; 0.87]	0.94 [0.70 ; 1.26]
MonoCT sans sel de platine	0.99 [0.84 ; 1.18]	0.90 [0.83 ; 0.97]	1.04 [0.88 ; 1.22]
Interaction	p=0.91	p=0.06*	p=0.80
SURVIE SANS PROGRESSION			
PolyCT avec sel de platine	0.95 [0.89 ; 1.02]	0.74 [0.67 ; 0.82]	1.08 [0.85 ; 1.38]
PolyCT sans sel de platine	0.97 [0.82 ; 1.15]	0.85 [0.76 ; 0.96]	0.98 [0.75 ; 1.27]
MonoCT avec sel de platine	0.88 [0.67 ; 1.17]	0.75 [0.70 ; 0.82]	1.00 [0.76 : 1.33]
MonoCT sans sel de platine	0.96 [0.49 ; 1.17]	0.86 [0.80 ; 0.93]	0.94 [0.82 ; 1.09]
Interaction	p=0.96	p=0.02*	p=0.81

* Regroupement des comparaisons en deux catégories (« avec sel de platine » et « sans sel de platine ») : p=0.02 pour la survie globale et p=0.002 pour la survie sans progression

IC : Intervalle de Confiance ; MonoCT : Monochimiothérapie ; PolyCT : Polychimiothérapie

Parmi les protocoles de traitement étudiés dans les essais inclus dans la méta-analyse, les sels de platine sont le plus souvent administrés en association avec d'autres molécules de chimiothérapie utilisées dans les cancers ORL localement avancés. Les sels de platines utilisés dans les cancers ORL sont le cisplatine et le carboplatine, associées ou non au 5-fluorouracile, formant ainsi les quatre groupes choisis pour les comparaisons étudiant l'ajout de la chimiothérapie concomitante. Pour l'induction, les comparaisons ont été regroupées en prenant en compte seulement le sel de platine car l'association avec le 5-fluorouracile est quasi-systématique. Aucune différence significative d'effet traitement entre les sels de platine n'est mise en évidence sur la survie globale (tests d'interaction : p=0.25 pour la chimiothérapie d'induction ; p=0.66 pour la chimiothérapie concomitante) ou sur la survie sans progression (tests d'interaction : p=0.52 et p=0.91 respectivement) (Tableau 23).

Tableau 23 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction du sel de platine (MACH-NC)

	Hazard Ratio [95% IC]	
	Induction	**Concomitant**
SURVIE GLOBALE		
Cisplatine seul	0.93 [0.86 ; 1.01]*	0.83 [0.76 ; 0.91]
Cisplatine et 5-FU		0.76 [0.67 ; 0.87]
Carboplatine seul	0.80 [0.62 ; 1.03]	0.82 [0.65 ; 1.03]
Carboplatine et 5-FU		0.76 [0.64 ; 0.92]
Interaction	p=0.25†	p=0.66‡
SURVIE SANS PROGRESSION		
Cisplatine seul	0.92 [0.85 ; 0.99]*	0.76 [0.70 ; 0.83]
Cisplatine et 5-FU		0.73 [0.65 ; 0.83]
Carboplatine seul	0.99 [0.79 ; 1.26]	0.79 [0.63 ; 0.99]
Carboplatine et 5-FU		0.73 [0.61 ; 0.87]
Interaction	p=0.51†	p=0.91‡

* Administration de cisplatine seul comme chimiothérapie d'induction dans une seule comparaison (Lucknow 95), regroupée avec l'association cisplatine + 5-FU dans cette analyse.

† Après exclusion de la comparaison Lucknow 95, p=0.27 pour la survie globale et p=0.53 pour la survie sans progression

‡ Après regroupement en deux catégories (sel de platine seul, sel de platine + 5-FU), p=0.21 pour la survie globale et p=0.50 pour la survie sans progression

5-FU : 5-Fluorouracile ; IC : Intervalle de Confiance

La quantité d'information disponible dans les comparaisons ayant étudié la chimiothérapie concomitante permet de regrouper les analyses précédentes selon les molécules de chimiothérapie et selon le sel de platine. Ce nouveau regroupement montre que les effets de la polychimiothérapie avec sel de platine et 5-FU (HR=0.73 [0.66 ; 0.81]), de la polychimiothérapie sans sel de platine ni 5-FU (0.78 [0.59 ; 1.03]) ainsi que de la monochimiothérapie avec sel de platine (0.75 [0.70 ; 0.82]) sur la survie sans progression sont significativement meilleurs que ceux de la polychimiothérapie avec sel de platine ou 5-FU (0.87 [0.77 ; 0.99]) et de la monochimiothérapie sans sel de platine (0.86 [0.80 ; 0.93]) (test d'interaction : p=0.03). Ce phénomène n'est en revanche pas observé sur la survie globale (test d'interaction : p=0.11) (Tableau 24).

Tableau 24 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction des molécules de chimiothérapie et du sel de platine dans les comparaisons concomitantes (MACH-NC)

	Hazard Ratio [95% IC]	
	Survie globale	**Survie sans progression**
PolyCT avec sel de platine et 5-FU	0.76 [0.69 ; 0.85]	0.73 [0.66 ; 0.81]
PolyCT avec sel de platine ou 5-FU	0.83 [0.73 ; 0.94]	0.87 [0.77 ; 0.99]
PolyCT sans sel de platine ni 5-FU	0.76 [0.58 ; 1.01]	0.78 [0.59 ; 1.03]
MonoCT avec sel de platine	0.80 [0.74 ; 0.87]	0.75 [0.70 ; 0.82]
MonoCT sans sel de platine	0.90 [0.83 ; 0.97]	0.86 [0.80 ; 0.93]
Interaction	p=0.11	p=0.03

5-FU : 5-Fluorouracile ; IC : Intervalle de Confiance

Une autre analyse avec un regroupement différent des molécules de chimiothérapie a également été réalisée pour les comparaisons ayant étudié la chimiothérapie d'induction. Le but est de prendre en compte plus spécifiquement les associations de molécules liées à ce timing, particulièrement l'association 5-fluorouracile, taxane et sel de platine (TPF) récemment introduite. Aucune différence significative de l'effet traitement entre les essais utilisant le TPF, l'association 5-fluorouracile + sel de platine (PF) ou aucun des deux n'est mise en évidence, ni sur la survie globale (test d'interaction : p=0.13, Figure S4) ni sur la survie sans progression (test d'interaction : p=0.17) (Tableau 25). Dans le sous-groupe des comparaisons utilisant le TPF, deux essais ont présenté des toxicités précoces majeures ayant conduit à un arrêt précoce pour l'essai Budapest 2007[103] et à un amendement permettant l'ajout du G-CSF pour l'essai TTCC 2002[102]. Une fois les comparaisons Budapest 2007 TTCC 2002 sans G-CSF exclues, les résultats sont significatifs sur la survie globale (HR=0.81 [0.65 ; 0.99], p=0.04) et la survie sans progression (0.76 [0.63 ; 0.92], p=0.005) pour le groupe TPF, avec un test d'interaction significatif entre les trois groupes d'essais pour la survie globale (p=0.04) et pour la survie sans progression (p=0.02).

Tableau 25 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction des molécules de chimiothérapie d'induction (MACH-NC)

	Bras		**Hazard Ratio [95% IC]**
	Expérimental (Nb décès / Nb patients)	**Contrôle** (Nb décès / Nb patients)	
SURVIE GLOBALE			
Ni PF seul ni TPF	1 150 / 1 587	1 165 / 1 597	1.00 [0.92 ; 1.09]
PF seul	949 / 1 409	945 / 1 362	0.88 [0.81 ; 0.97]
TPF	304 / 590	287 / 561	0.95 [0.81 ; 1.12]
Interaction : p=0.13			
SURVIE SANS PROGRESSION			
Ni PF seul ni TPF	973 / 1 247	977 / 1 257	1.01 [0.93 ; 1.11]
PF seul	1 038 / 1 409	992 / 1 392	0.92 [0.84 ; 1.01]
TPF	334 / 590	332 / 561	0.87 [0.75 ; 1.02]
Interaction : p=0.17			

IC : Intervalle de Confiance ; PF : 5-Fluorouracile + sel de platine, TPF : 5-Fluorouracile + sel de platine + taxane

L'impact de la période à laquelle l'essai a été réalisé définie par l'année d'inclusion du premier patient a été étudié. Cette période, découpée en quatre classes, n'a pas d'impact significatif sur l'effet traitement quel que soit le timing de la chimiothérapie, aussi bien sur la survie globale (tests d'interaction : p=0.88 pour la chimiothérapie d'induction, p=0.51 pour le concomitant, p=0.12 pour l'adjuvant) que sur la survie sans progression (p=0.50, p=0.32 et p=0.23 respectivement) (Tableau 26).

Tableau 26 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction de l'année de début d'inclusion (MACH-NC)

	Hazard Ratio [95% IC]		
	Induction	**Concomitant**	**Adjuvant**
SURVIE GLOBALE			
< 1980	0.98 [0.88 ; 1.10]	0.82 [0.74 ; 0.91]	0.86 [0.67 ; 1.09]
1980 ; 1993	0.94 [0.87 ; 1.02]	0.85 [0.79 ; 0.90]	1.06 [0.95 ; 1.18]
1994 ; 2000	0.97 [0.73 ; 1.29]	0.81 [0.75 ; 0.88]	-
2001 ; 2010	0.92 [0.80 ; 1.06]	0.63 [0.41 ; 0.97]	-
Interaction	p=0.88	p=0.51	p=0.12
SURVIE SANS PROGRESSION			
< 1980	0.98 [0.85 ; 1.12]	0.83 [0.75 ; 0.93]	0.87 [0.69 ; 1.09]
1980 ; 1993	0.98 [0.91 ; 1.06]	0.81 [0.76 ; 0.87]	1.01 [0.90 ; 1.14]
1994 ; 2000	0.88 [0.67 ; 1.17]	0.78 [0.73 ; 0.84]	-
2001 ; 2010	0.87 [0.77 ; 1.00]	0.57 [0.37 ; 0.88]	-
Interaction	p=0.50	p=0.32	p=0.23

IC : Intervalle de Confiance

La méta-analyse MACH-NC étudie l'ajout d'un timing de chimiothérapie à un traitement locorégional, tout en ayant un critère d'éligibilité large concernant le traitement locorégional en question. Aucune différence d'effet traitement entre les traitements locorégionaux n'est mise en évidence sur la survie globale, qu'il s'agisse de l'ajout d'une chimiothérapie d'induction (test d'interaction : p=0.94), concomitante (p=0.58) ou adjuvante (p=0.09). Les résultats sont similaires pour la survie sans progression concernant les chimiothérapies d'induction et concomitante (p=0.07 et p=0.06 respectivement). L'ajout d'une chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie autre que conventionnelle, hyperfractionnée ou accélérée n'est pas efficace (HR=1.10 [0.93 ; 1.30]), tout comme l'ajout à une chirurgie et à une radiothérapie (1.11 [0.92 ; 1.34]). En revanche, l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante à la chirurgie seule (0.77 [0.62 ; 0.96]) ou à un autre type de traitement locorégional (0.64 [0.43 ; 0.95]) est significativement efficace (test d'interaction : p=0.005) (Tableau 27).

Tableau 27 : Analyse de sous-groupes d'essais en fonction du traitement locorégional (MACH-NC)

	Hazard Ratio [95% IC]		
	Induction	**Concomitant**	**Adjuvant**
SURVIE GLOBALE			
Chirurgie seule	-	-	0.87 [0.67 ; 1.14]
RT conventionnelle	0.93 [0.84 ; 1.02]	0.83 [0.78 ; 0.89]	-
RT hyperfractionnée et/ou accélérée	-	0.78 [0.70 ; 0.87]	-
RT autre*	0.96 [0.84 ; 1.10]	0.83 [0.74 ; 0.93]	1.17 [0.99 ; 1.38]
Chirurgie et RT	0.96 [0.86 ; 1.07]	0.83 [0.73 ; 0.93]	1.01 [0.87 ; 1.17]
Autre**	0.97 [0.85 ; 1.11]	0.96 [0.77 ; 1.21]	0.71 [0.47 ; 1.10]
Interaction	p=0.94†	p=0.58‡	p=0.09§
SURVIE SANS PROGRESSION			
Chirurgie seule	-	-	0.77 [0.62 ; 0.96]
RT conventionnelle	0.90 [0.82 ; 0.98]	0.79 [0.74 ; 0.84]	-
RT hyperfractionnée et/ou accélérée	-	0.73 [0.66 ; 0.81]	-
RT autre*	0.83 [0.69 ; 1.00]	0.88 [0.79 ; 0.98]	1.10 [0.93 ; 1.30]
Chirurgie et RT	1.02 [0.91 ; 1.13]	0.83 [0.74 ; 0.94]	1.11 [0.92 ; 1.34]
Autre**	1.04 [0.91 ; 1.18]	0.97 [0.76 ; 1.23]	0.64 [0.43 ; 0.95]
Interaction	p=0.07†	p=0.06‡	p=0.005§

* Radiothérapie alternée, hypofractionnée, …

** Principalement des essais avec plusieurs types de traitements locorégionaux impossible à séparer en catégories distinctes ; très rare cas de radiothérapie préopératoire + chirurgie

† Après exclusion des comparaisons classées dans « autre » : p=0.85 pour la survie globale et p=0.09 pour la survie sans progression

‡ Après exclusion des comparaisons classées dans « autre » : p=0.77 pour la survie globale et p=0.10 pour la survie sans progression

§ Après exclusion des comparaisons classées dans « autre » : p=0.16 pour la survie globale et p=0.02 pour la survie sans progression

IC : Intervalle de Confiance ; RT : Radiothérapie

Certaines comparaisons ayant étudié la chimiothérapie adjuvante administraient en réalité plusieurs timings de chimiothérapie aux patients : la chimiothérapie adjuvante aux patients du bras expérimental mais également un autre timing aux patients des deux bras. Une seconde séparation des comparaisons en fonction du traitement locorégional a donc été réalisée à titre exploratoire afin de mieux prendre en compte cet aspect pour l'analyse de la chimiothérapie adjuvante et pouvoir se comparer à la publication antérieure. Ainsi, la radiothérapie n'est plus divisée selon le fractionnement et la catégorie « autre timing + CT adjuvante » regroupe les comparaisons administrant plusieurs timings. Concrètement, les différences avec l'analyse précédente concernent le classement de quatre comparaisons : le HNCP[122] passe de la catégorie « chirurgie et radiothérapie » à « autre timing + CT adjuvante », deux UKHAN[177] passe de « autre fractionnement de radiothérapie » à « autre timing + CT adjuvante », le Pitie 74[192] passe de « autre » à « chirurgie » (car la majorité des patients recevaient de la chirurgie). Les résultats ne permettent pas de mettre en évidence une amélioration de l'effet traitement lorsque tous les patients reçoivent un timing de chimiothérapie supplémentaire, pour la survie globale (HR=1.06 [0.88 ; 1.28], Figure S5) et la survie sans progression (1.01 [0.84 ; 1.22]) (Tableau 28). La meilleure efficacité de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante à la chirurgie seule est en revanche retrouvée pour la survie sans progression (HR=0.77 [0.63 ; 0.94], test d'interaction : p=0.02, Tableau 28).

Tableau 28 : Analyse de sous-groupes d'essais adjuvants selon le traitement locorégional (MACH-NC)

	Bras		**Hazard Ratio [95% IC]**
	Expérimental (Nb décès / Nb patients)	**Contrôle** (Nb décès / Nb patients)	
SURVIE GLOBALE			
Chirurgie	132 / 478	146 / 480	0.88 [0.69 ; 1.11]
Radiothérapie	138 / 218	188 / 286	1.09 [0.87 ; 1.36]
Chirurgie et radiothérapie	281 / 394	273 / 391	1.03 [0.87 ; 1.22]
Autre timing + CT adjuvante	226 / 336	221 / 332	1.06 [0.88 ; 1.28]
Interaction : p=0.56			
SURVIE SANS PROGRESSION			
Chirurgie	182 / 478	220 / 480	0.77 [0.63 ; 0.94]
Radiothérapie	154 / 218	200 / 286	1.08 [0.87 ; 1.34]
Chirurgie et radiothérapie	122 / 143	112 / 143	1.21 [0.94 ; 1.56]
Autre timing + CT adjuvante	239 / 336	232 / 332	1.01 [0.84 ; 1.22]
Interaction : p=0.02			

CT : Chimiothérapie ; IC : Intervalle de Confiance

4.1.5. Sous-groupes de patients

Les analyses de sous-groupes de patients nécessitent qu'une comparaison ait inclus au moins patient dans chaque catégorie analysée. Certaines catégories ont ainsi été regroupées (T1 et T2 par exemple) afin d'éviter l'exclusion d'un trop grand nombre de comparaisons. Pour cette même raison, douze comparaisons ayant étudié l'ajout de la chimiothérapie concomitante ont été regroupées afin de former seulement cinq comparaisons.

Pour la chimiothérapie d'induction, aucune différence d'efficacité n'a pu être mis en évidence sur la survie globale selon le sexe (test d'interaction : p=0.39), l'âge (p=0.13), la localisation tumorale (p=0.29), la taille de la tumeur (p=0.90), l'envahissement ganglionnaire (p=0.11) et le stade de la maladie (p=0.20). Les résultats sont similaires pour la survie sans progression (Tableau 29). En revanche, il existe une tendance significative entre l'état général et l'effet de la chimiothérapie d'induction sur la survie globale. Plus l'état général est dégradé, moins le traitement locorégional associé à la chimiothérapie est efficace, comparé au traitement locorégional seul : HR=0.82 [0.67 ; 0.99] chez les patients PS0, 0.95 [0.80 ; 1.12] chez les patients PS1 et 1.36 [0.91 ; 2.05] chez les patients PS≥2 (test d'interaction de tendance : p=0.03). Cette tendance n'est cependant pas retrouvée sur la survie sans progression (test d'interaction de tendance : p=0.07). La chimiothérapie d'induction est néanmoins moins efficace chez les patients PS≥2 (HR=1.49 [1.00 ; 2.23]) par rapport aux patients PS0 (0.86 [0.71 ; 1.04]) et PS1 (0.89 [0.76 ; 1.05]) (test d'interaction : p=0.05) (Tableau 29). Deux analyses exploratoires ont été réalisées afin d'exclure moins de comparaisons : le regroupement des catégories hypopharynx et larynx ainsi que le regroupement des catégories PS1 et PS≥2. Le premier n'a aucun impact sur les conclusions, aussi bien pour la survie globale que pour la survie sans progression. Concernant le second, l'interaction entre le traitement et l'état général est non-significative pour les deux critères de jugement. Le test de tendance n'est pas réalisable lorsque la variable ne comporte que deux catégories.

Tableau 29 : Analyses de sous-groupe de patients dans les comparaisons d'induction (MACH-NC)

		Bras		Hazard Ratio [95% IC]	Interaction	Hétérogénéité des interactions
		Expérimental (Nb évènements / Nb patients)	**Contrôle** (Nb évènements / Nb patients)			
SURVIE GLOBALE						
Sexe 22 comparaisons 3 882 patients	Homme	1 096 / 1 677	1 071 / 1 613	0.90 [0.82 ; 0.98]	p=0.39	p=0.62
	Femme	146 / 300	149 / 292	1.00 [0.79 ; 1.26]		
Age 18 comparaisons 3 545 patients	< 50	247 / 391	204 / 359	1.06 [0.88 ; 1.28]	p=0.13	p=0.39
	50-60	407 / 679	455 / 683	0.81 [0.71 ; 0.93]		
	60-70	397 / 596	364 / 543	0.91 [0.79 ; 1.05]		
	≥70	106 / 142	117 / 152	0.99 [0.76 ; 1.29]		
Etat général 9 comparaisons 1510 patients	PS0	190 / 307	203 / 305	0.82 [0.67 ; 0.99]	p=0.08*†	p=0.37
	PS1	295 / 399	286 / 380	0.95 [0.80 ; 1.12]		
	PS≥2	54 / 61	43 / 58	1.36 [0.91 ; 2.05]		
Localisation tumorale 12 comparaisons 2 236 patients	Cavité buccale	229 / 332	187 / 292	0.98 [0.81 ; 1.19]	p=0.29‡	p=0.66
	Oropharynx	285 / 452	265 / 416	1.01 [0.85 ; 1.19]		
	Hypopharynx	150 / 198	176 / 214	0.78 [0.63 ; 0.98]		
	Larynx	106 / 173	92 / 159	1.02 [0.77 ; 1.35]		
T (TNM) 20 comparaisons 3 594 patients	T1-2	299 / 541	272 / 492	0.94 [0.79 ; 1.10]	p=0.90	p=0.05
	T3	432 / 674	453 / 688	0.95 [0.83 ; 1.08]		
	T4	463 / 619	432 / 580	0.91 [0.80 ; 1.04]		
N (TNM) 16 comparaisons 2 774 patients	N0	244 / 417	245 / 387	0.86 [0.72 ; 1.03]	p=0.11	p=0.36
	N1	248 / 367	252 / 377	1.01 [0.85 ; 1.21]		
	N2	317 / 423	262 / 385	1.01 [0.85 ; 1.19]		
	N3	171 / 214	174 / 204	0.75 [0.61 ; 0.93]		

		Bras		Hazard Ratio [95% IC]	Interaction	Hétérogénéité des interactions
		Expérimental (Nb évènements / Nb patients)	**Contrôle** (Nb évènements / Nb patients)			
Stade** 20 comparaisons 3 168 patients	III	350 / 590	360 / 600	0.95 [0.82 ; 1.10]	p=0.28	p=0.13
	IV-A	176 / 263	170 / 263	1.03 [0.84 ; 1.28]		
	IV-B	572 / 758	534 / 694	0.86 [0.76 ; 0.97]		
SURVIE SANS PROGRESSION						
Sexe 22 comparaisons 3 882 patients	Homme	1 194 / 1 677	1 140 / 1 613	0.90 [0.83 ; 0.98]	p=0.41	p=0.89
	Femme	165 / 300	171 / 292	0.99 [0.80 ; 1.23]		
Age 18 comparaisons 3 545 patients	< 50	272 / 391	225 / 359	1.08 [0.91 ; 1.29]	p=0.15	p=0.66
	50-60	459 / 679	488 / 683	0.84 [0.74 ; 0.96]		
	60-70	420 / 596	386 / 543	0.93 [0.81 ; 1.07]		
	≥70	107 / 142	123 / 152	0.84 [0.65 ; 1.10]		
Etat général 9 comparaisons 1 510 patients	PS0	207 / 307	216 / 305	0.86 [0.71 ; 1.04]	p=0.05*†	p=0.59
	PS1	305 / 399	294 / 380	0.89 [0.76 ; 1.05]		
	PS≥2	56 / 61	44 / 58	1.49 [1.00 ; 2.23]		
Localisation tumorale 12 comparaisons 2 236 patients	Cavité buccale	243 / 332	206 / 292	0.94 [0.78 ; 1.13]	p=0.26‡	p=0.36
	Oropharynx	305 / 452	288 / 416	1.00 [0.85 ; 1.17]		
	Hypopharynx	162 / 198	180 / 214	0.79 [0.98 ; 4.62]		
	Larynx	125 / 173	98 / 159	1.07 [0.82 ; 1.40]		
T (TNM) 20 comparaisons 3 594 patients	T1-2	340 / 541	301 / 492	0.96 [0.83 ; 1.13]	p=0.75	p=0.02
	T3	468 / 674	487 / 688	0.95 [0.83 ; 1.07]		
	T4	485 / 619	454 / 580	0.90 [0.79 ; 1.02]		

		Bras		Hazard Ratio [95% IC]	Interaction	Hétérogénéité des interactions
		Expérimental (Nb évènements / Nb patients)	**Contrôle** (Nb évènements / Nb patients)			
N (TNM) 16 comparaisons 2 774 patients	N0	277 / 417	259 / 387	0.91 [0.77 ; 1.08]	p=0.21	p=0.78
	N1	270 / 367	270 / 377	1.00 [0.85 ; 1.19]		
	N2	333 / 423	282 / 385	1.00 [0.85 ; 1.18]		
	N3	177 / 214	178 / 204	0.77 [0.63 ; 0.96]		
Stade** 20 comparaisons 3 168 patients	III	393 / 590	388 / 600	1.00 [0.87 ; 1.15]	p=0.17	p=0.04
	IV-A	191 / 263	188 / 263	0.99 [0.81 ; 1.21]		
	IV-B	597 / 758	556 / 694	0.85 [0.76 ; 0.96]		

* Test de tendance : p=0.03 (hétérogénéité du test : p=0.03) pour la survie globale et p=0.07 (hétérogénéité du test : p=0.09) pour la survie sans progression. Les essais Budapest 2007 et TTCC 2002, qui ont présenté des toxicités précoces majeures, sont exclus de cette analyse car aucun patient PS≥2 n'a été inclus

** Stade I-II: T1-2 N0; stade III: T3N0 ou T1-3N1; stade IV-A: T0-3N2; stade IV-B: T4 ou N3

† Après regroupement des catégories PS1 et PS≥2, p=0.27 pour la survie globale et p=0.11 pour la survie sans progression

‡ Après regroupement des catégories hypopharynx et larynx, p=0.18 pour la survie globale et p=0.38 pour la survie sans progression

IC : Intervalle de Confiance

Pour la chimiothérapie concomitante, l'effet sur la survie globale n'est pas non plus différent selon le sexe (test d'interaction : p=0.77), l'état général (p=0.52), la localisation tumorale (p=0.81), la taille de la tumeur (p=0.08), l'envahissement ganglionnaire (p=0.52) et le stade (p=0.38). Les résultats sur la survie sans progression conduisent aux mêmes conclusions (Tableau 30). Il en est de même concernant les deux analyses exploratoires (regroupements PS1 et PS≥2 ; hypopharynx et larynx).

L'analyse de la première actualisation de la méta-analyse MACH-NC avait montré un effet de plus en plus faible du traitement avec l'augmentation de l'âge[26]. Ce résultat est confirmé avec cette seconde actualisation. Sur la survie globale, le *hazard ratio* est égal à 0.79 [0.70 ; 0.89], 0.79 [0.72 ; 0.87], 0.88 [0.79 ; 0.98] et 0.98 [0.82 ; 1.17] chez les patients âgés de moins de 50 ans, de 50 à 60, de 60 à 70 et de plus de 70 ans respectivement (test de tendance : p=0.02). Le résultat est similaire sur la survie sans progression (test de tendance : p=0.05) (Figure 28).

Tableau 30 : Analyses de sous-groupe de patients dans les comparaisons concomitantes (MACH-NC)

		Bras		Hazard Ratio [95% IC]	Interaction	Hétérogénéité des interactions
		Expérimental (Nb évènements / Nb patients)	**Contrôle** (Nb évènements / Nb patients)			
SURVIE GLOBALE						
Sexe 33 comparaisons 6 657 patients	Homme	2 018 / 2 840	2 078 / 2 775	0.84 [0.79 ; 0.89]	p=0.77	p=0.19
	Femme	348 / 520	361 / 522	0.82 [0.70 ; 0.95]		
Etat général 25 comparaisons 5 450 patients	PS0	926 / 1 384	958 / 1 365	0.83 [0.76 ; 0.91]	p=0.52	p=0.21
	PS1	914 / 1 200	897 / 1 129	0.81 [0.73 ; 0.88]		
	PS≥2	131 / 179	147 / 193	0.93 [0.74 ; 1.19]		
Localisation tumorale 23 comparaisons 4 519 patients	Cavité buccale	357 / 534	364 / 527	0.82 [0.71 ; 0.95]	p=0.81	p=0.89
	Oropharynx	681 / 952	648 / 872	0.82 [0.74 ; 0.91]		
	Hypopharynx	288 / 362	293 / 365	0.81 [0.69 ; 0.96]		
	Larynx	302 / 454	318 / 453	0.89 [0.76 ; 1.05]		
T (TNM) 32 comparaisons 6 446 patients	T1-2	436 / 717	533 / 780	0.78 [0.59 ; 0.89]	p=0.08	p=0.003
	T3	822 / 1 177	798 / 1 123	0.91 [0.83 ; 1.00]		
	T4	1 030 / 1 359	1 024/ 1 290	0.80 [0.73 ; 0.87]		
N (TNM) 30 comparaisons 5 563 patients	N0	399 / 634	414 / 606	0.84 [0.73 ; 0.97]	p=0.52	p=0.33
	N1	343 / 526	329 / 470	0.80 [0.69 ; 0.93]		
	N2	1 002 / 1 381	1 006 / 1 344	0.82 [0.75 ; 0.90]		
	N3	259 / 315	238 / 287	0.72 [0.60 ; 0.86]		
Stade* 32 comparaisons 6 026 patients	III	518 / 804	553 / 804	0.87 [0.77 ; 0.98]	p=0.38	p=0.0006
	IV-A	501 / 738	508 / 726	0.86 [0.76 ; 0.97]		
	IV-B	1 154 / 1 513	1 143 / 1 441	0.79 [0.73 ; 0.86]		

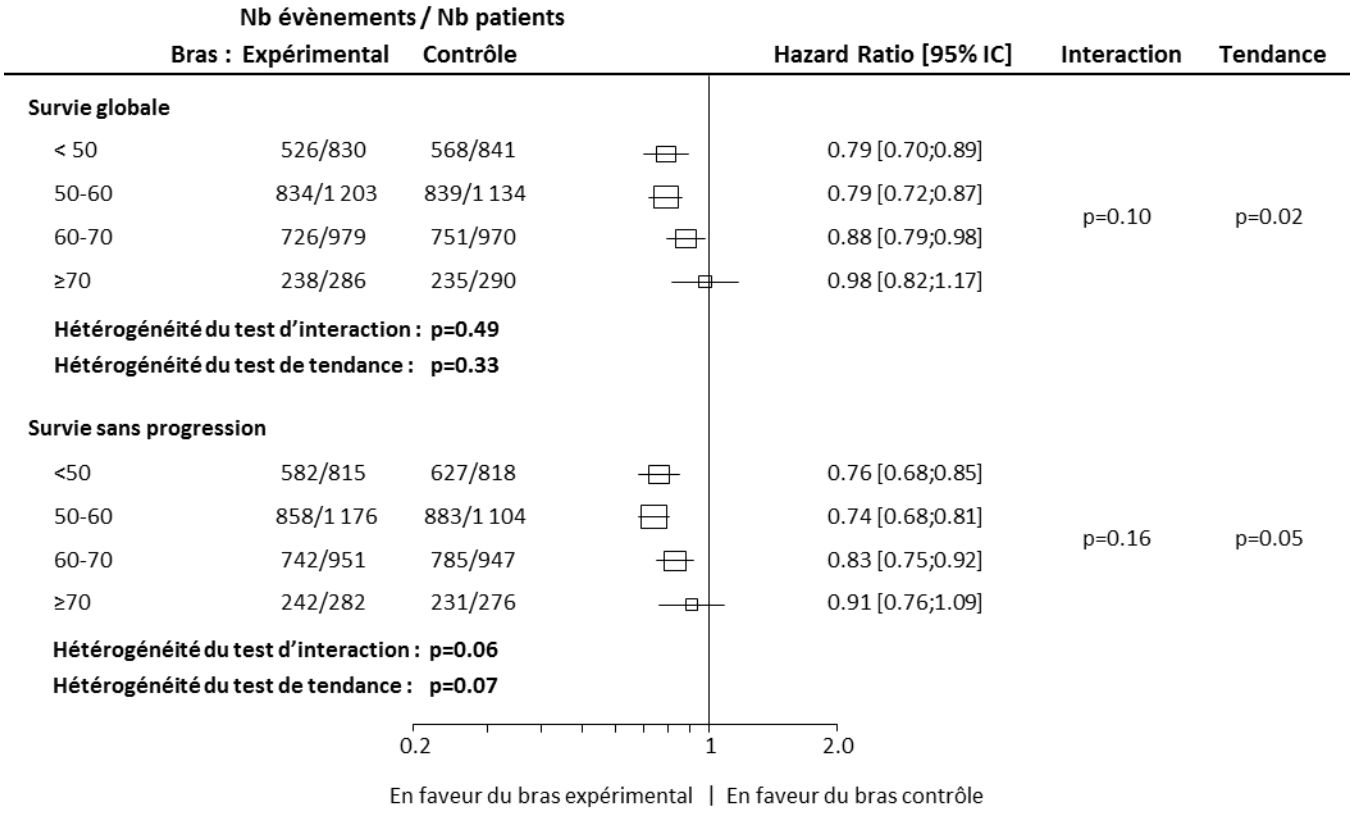
		Bras		Hazard Ratio [95% IC]	Interaction	Hétérogénéité des interactions
		Expérimental (Nb évènements / Nb patients)	**Contrôle** (Nb évènements / Nb patients)			
SURVIE SANS PROGRESSION						
Sexe 31 comparaisons 6 493 patients	Homme	2 092 / 2 773	2 179 / 2 692	0.79 [0.75 ; 0.84]	p=0.73	p=0.10
	Femme	379 / 513	399 / 515	0.77 [0.67 ; 0.89]		
Etat général 24 comparaisons 5 342 patients	PS0	980 / 1 368	1 030 / 1 341	0.77 [0.70 ; 0.84]	p=0.40	p=0.85
	PS1	963 / 1 174	943 / 1 093	0.79 [0.72 ; 0.86]		
	PS≥2	142 / 175	166 / 191	0.91 [0.72 ; 1.14]		
Localisation tumorale 21 comparaisons 4 378 patients	Cavité buccale	411 / 518	428 / 514	0.78 [0.68 ; 0.89]	p=0.50	p=0.15
	Oropharynx	692 / 925	650 / 840	0.81 [0.73 ; 0.90]		
	Hypopharynx	285 / 347	298 / 346	0.77 [0.65 ; 0.90]		
	Larynx	319 / 447	326 / 441	0.89 [0.76 ; 1.04]		
T (TNM) 30 comparaisons 6 290 patients	T1-2	451 / 709	544 / 759	0.76 [0.67 ; 0.86]	p=0.51	p<0.0001
	T3	864 / 1 146	864 / 1090	0.83 [0.75 ; 0.91]		
	T4	1 080 / 1 328	1 084 / 1 258	0.78 [0.71 ; 0.85]		
N (TNM) 28 comparaisons 5 399 patients	N0	427 / 614	456 / 586	0.74 [0.65 ; 0.84]	p=0.46	p=0.01
	N1	378 / 512	368 / 459	0.75 [0.65 ; 0.87]		
	N2	1 057 / 1 373	1 072 / 1 326	0.80 [0.73 ; 0.87]		
	N3	237 / 283	219 / 246	0.69 [0.57 ; 0.83]		
Stade* 30 comparaisons 5 870 patients	III	552 / 783	602 / 783	0.77 [0.69 ; 0.87]	p=0.68	p=0.001
	IV-A	529 / 733	545 / 716	0.82 [0.73 ; 0.92]		
	IV-B	1 193 / 1 467	1 193 / 1 388	0.77 [0.71 ; 0.83]		

* Stade I-II: T1-2 N0; stade III: T3N0 ou T1-3N1; stade IV-A: T0-3N2; stade IV-B: T4 ou N3

Pour ces analyses, les comparaisons suivantes ont été regroupées : EORTC 22962 a et b ; EORTEC 22954 a et b ; Int 0126 a et b ; UKHAN1 npo1, npo1*, npo2 et npo2* ; UKHAN1 po1 et po2

IC : Intervalle de Confiance

Figure 28 : Analyses de sous-groupes de patients par tranche d'âge dans les comparaisons concomitantes (MACH-NC)



IC : Intervalle de Confiance

Un travail réalisé précédemment sur la première actualisation de la méta-analyse MACH-NC avait montré que, dans les essais comportant une chirurgie locale, la chimiothérapie (quel que soit le timing) était significativement plus bénéfique aux femmes qu'aux hommes, tous timings confondus[27]. Or, aucune différence d'effet selon le sexe n'avait été mis en évidence lors de l'analyse sur les essais avec ou sans chirurgie, dans aucun des trois timings[26].

Dans cette seconde actualisation de MACH-NC, l'analyse (non prévue dans le protocole mais demandée par des investigateurs lors de la relecture de la publication sur les essais avec chirurgie) a été réalisée en s'intéressant à l'effet de la chimiothérapie selon le sexe dans les essais avec chirurgie d'un côté et dans les essais sans chirurgie d'un autre côté, tout en cherchant à savoir si les résultats étaient significativement différents entre les deux groupes d'essais. Au total, 5 473 patients ont été inclus dans 28 comparaisons utilisant la chirurgie tandis que 12 968 patients ont été inclus dans 75 comparaisons sans chirurgie. Ces deux populations sont significativement différentes en termes de sexe, d'âge, d'état général, de localisation tumorale, de taille de tumeur, d'envahissement ganglionnaire et de stade de la maladie (Tableau S16). Mais ces différences sont le plus souvent minimes. Elles ne sont néanmoins pas si surprenantes étant donné le profil des patients éligibles à la chirurgie. Les autres comparaisons ont été exclues car il n'a pas été possible de distinguer les patients traités par chirurgie des autres. Les résultats confirment que l'effet de l'ajout de la chimiothérapie est significativement meilleur chez les femmes que chez les hommes dans les essais avec chirurgie, pour la survie globale (HR=0.66 [0.53 ; 0.81] et 0.95 [0.88 ; 1.03] respectivement, test d'interaction : p=0.0009) et la survie sans progression (HR=0.69 [0.56 ; 0.84] et 0.97 [0.90 ; 1.05] respectivement, test d'interaction : p=0.0017). Cette différence n'est pas retrouvée dans les essais sans chirurgie (tests d'interaction : p=0.30 pour la survie globale et p=0.15 pour la survie sans progression). De plus, les résultats sont significativement différents entre les essais avec ou sans chirurgie (tests d'interaction entre la chimiothérapie, le sexe et la chirurgie : p=0.0002 pour la survie globale et p=0.0006 pour la survie sans progression) (Tableau 31).

Tableau 31 : Effet de la chimiothérapie selon le sexe (MACH-NC)

		Bras		Hazard Ratio [95% IC]	Interaction
		Expérimental (Nb évènements / Nb patients)	**Contrôle** (Nb évènements / Nb patients)		
SURVIE GLOBALE 101 comparaisons (18 055 patients)*					
Avec chirurgie	Homme	1 398 / 2 362	1 358 / 2 277	0.95 [0.88 ; 1.03]	p=0.0009
	Femme	160 / 415	203 / 397	0.66 |0.53 ; 0.81]	
Sans chirurgie	Homme	4 025 / 5 305	4 038 / 5 152	0.86 [0.83 ; 0.90]	p=0.30
	Femme	735 / 1 046	762 / 1 101	0.95 [0.86 ; 1.05]	
Interaction chimiothérapie*sexe*chirurgie : p=0.0002					
SURVIE SANS PROGRESSION 96 comparaisons (16 691 patients)*†					
Avec chirurgie	Homme	1 383 / 2 154	1331 / 2 071	0.97 [0.90 ; 1.05]	p=0.0017
	Femme	173 / 375	213 / 358	0.69 [0.56 ; 0.84]	
Sans chirurgie	Homme	3 986 / 4 964	4 041 / 4 797	0.82 [0.79 ; 0.86]	p=0.15
	Femme	731 / 960	782 / 1 012	0.89 [0.80 ; 0.99]	
Interaction chimiothérapie*sexe*chirurgie : p=0.0006					

* Exclusion de deux comparaisons pour lesquelles le sexe est manquant pour tous les patients

† Exclusion de quatre comparaisons due à un doute concernant la qualité des données (comparaisons toujours exclues des analyses de la survie sans progression)

IC : Intervalle de Confiance

4.1.6. Analyse de sensibilité

Les analyses sur la survie globale et la survie sans progression ont été réalisées une nouvelle fois en supprimant les essais présentant des différences (de design, de suivi, …) par rapport à la majorité des autres essais.

Pour les essais de chimiothérapie d'induction, l'exclusion de ceux qui ont inclus moins de 80 patients rend le résultat statistiquement significatif pour la survie globale (HR=0.94 [0.88 ; 0.99] ; p=0.03) et pour la survie sans progression (0.94 [0.88 ; 1.00] ; p=0.04). L'exclusion des essais les plus anciens conduit à des résultats proches de la significativité. Les *hazard ratio* sont néanmoins quasi-identique à ceux obtenus lors des analyses principales réalisées sur tous les essais (Figure 23 et Figure 26). Toutes les autres exclusions conduisent à un effet non significatif de l'ajout de la chimiothérapie d'induction (Tableau 32). Pour les deux autres timings de chimiothérapie, les résultats suite aux exclusions sont identiques aux résultats principaux réalisés sur tous les essais (Figure 23 et Figure 26). En effet, l'ajout d'une chimiothérapie concomitante est toujours significativement plus efficace que le traitement locorégional seul, qu'il s'agisse de la survie globale ou de la survie sans progression (Tableau 33). L'inverse est observé pour la chimiothérapie adjuvante, pour laquelle les résultats sont tous non significatifs (Tableau 34) comme cela était déjà le cas lors de l'analyse principale.

Les analyses de sensibilité sans duplication des patients, prévus dans le protocole, n'ont pas été réalisées car l'exclusion des patients en double ne représentaient que 5% et 1% des données dans les comparaisons ayant étudié les chimiothérapies d'induction et concomitante respectivement (aucun patient dupliqué pour l'adjuvant). Les analyses excluant les essais pour lesquels les dates (tirage au sort, dernières nouvelles, …) n'étaient pas disponibles n'ont pas non plus été réalisées pour les même raisons (exclusion de 6% des patients dans l'induction, 3% dans le concomitant, 0% dans l'adjuvant).

Tableau 32 : Analyses de sensibilité pour les essais portant sur l'ajout d'une chimiothérapie d'induction (MACH-NC)

	Bras		**Hazard Ratio [95% IC]**
	Expérimental (Nb évènements / Nb patients)	**Contrôle** (Nb évènements / Nb patients)	
SURVIE GLOBALE Analyse principale sur tous les essais : 45 comparaisons (7 106 patients) ; HR=0.95 [0.90 ; 1.00] ; p=0.07			
Un timing de chimiothérapie 37 comparaisons 5 611 patients	1 931 / 2 812	1 965 / 2 799	0.95 [0.89 ; 1.01] p=0.12
Non « confondant »* 40 comparaisons 6 518 patients	2 210 / 3 310	2 171 / 3 208	0.96 [0.90 ; 1.01] p=0.14
Première inclusion ≥ 1980 37 comparaisons 5 170 patients	1 781 / 2 629	1 745 / 2 541	0.94 [0.88 ; 1.00] p=0.06
Effectif > 80 patients 36 comparaisons 6 613 patients	2 216 / 3 330	2 236 / 3 283	0.94 [0.88 ; 0.99] p=0.03
Suivi > 5 ans 37 comparaisons 5 490 patients	1 930 / 2 767	1 911 / 2 723	0.96 [0.90 ; 1.03] p=0.24
SURVIE SANS PROGRESSION Analyse principale sur tous les essais : 44 comparaisons (6 426 patients) ; HR=0.95 [0.90 ; 1.01] ; p=0.10			
Un timing de chimiothérapie 36 comparaisons 4 931 patients	1 831 / 2 472	1 819 / 2 459	0.97 [0.91 ; 1.03] p=0.32
Non « confondant »* 39 comparaisons 5 838 patients	2 124 / 2 970	2 057 / 2 868	0.95 [0.89 ; 1.01] p=0.10
Première inclusion ≥ 1980 37 comparaisons 5 170 patients	1 927 / 2 629	1 865 / 2 541	0.95 [0.89 ; 1.01] p=0.09
Effectif > 80 patients 35 comparaisons 5 933 patients	2 146 / 2 990	2 127 / 2 943	0.94 [0.88 ; 1.00] p=0.04
Suivi > 5 ans 37 comparaisons 5 490 patients	2 079 / 2 767	2 045 / 2 723	0.97 [0.91 ; 1.03] p=0.28

* Différence entre les bras de traitement autres que le traitement étudié. Par exemple, une diminution de la dose de radiothérapie ou un allongement de la durée de radiothérapie dans un bras par rapport à l'autre

IC : Intervalle de Confiance

Tableau 33 : Analyses de sensibilité pour les essais portant sur l'ajout d'une chimiothérapie concomitante (MACH-NC)

	Bras		**Hazard Ratio [95% IC]**
	Expérimental (Nb évènements / Nb patients)	**Contrôle** (Nb évènements / Nb patients)	
SURVIE GLOBALE Analyse principale sur tous les essais : 70 comparaisons (10 550 patients) ; HR=0.83 [0.79 ; 0.87] ; p<0.0001			
Un timing de chimiothérapie 64 comparaisons 9 990 patients	3 638 / 5 009	3 805 / 4 981	0.82 [0.78 ; 0.85] p<0.0001
Non « confondant »* 53 comparaisons 8 628 patients	3 098 / 4 351	3 197 / 4 277	0.84 [0.79 ; 0.88] p<0.0001
Première inclusion ≥ 1980 57 comparaisons 8 828 patients	3 111 / 4 399	3 317 / 4 429	0.83 [0.79 ; 0.87] p<0.0001
Effectif > 80 patients 50 comparaisons 9 595 patients	3 480 / 4 786	3 679 / 4 809	0.84 [0.80 ; 0.88] p<0.0001
Suivi > 5 ans 59 comparaisons 8 628 patients	3 331 / 4 283	3 500 / 4 345	0.83 [0.79 ; 0.87] p<0.0001
SURVIE SANS PROGRESSION Analyse principale sur tous les essais : 66 comparaisons (10 326 patients) ; HR=0.80 [0.77 ; 0.84] ; p<0.0001			
Un timing de chimiothérapie 62 comparaisons 9 931 patients	3 861 / 4 980	4 094 / 4 951	0.80 [0.76 ; 0.83] p<0.0001
Non « confondant »* 49 comparaisons 8 405 patients	3 225 / 4 248	3 377 / 4 157	0.81 [0.77 ; 0.85] p<0.0001
Première inclusion ≥ 1980 55 comparaisons 8 664 patients	3 290 / 4 325	3 546 / 4 339	0.80 [0.76 ; 0.84] p<0.0001
Effectif > 80 patients 49 comparaisons 9 487 patients	3 682 / 4 740	3 918 / 4 747	0.81 [0.78 ; 0.85] p<0.0001
Suivi > 5 ans 55 comparaisons 8 405 patients	3 377 / 4 180	3 579 / 4 225	0.81 [0.77 ; 0.85] p<0.0001

* Différence entre les bras de traitement autres que le traitement étudié. Par exemple, une diminution de la dose de radiothérapie ou un allongement de la durée de radiothérapie

IC : Intervalle de Confiance

Tableau 34 : Analyses de sensibilité pour les essais portant sur l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante (MACH-NC)

	Bras		**Hazard Ratio [95% IC]**
	Expérimental (Nb évènements / Nb patients)	**Contrôle** (Nb évènements / Nb patients)	
SURVIE GLOBALE Analyse principale sur tous les essais : 14 comparaisons (2 915 patients) ; HR=1.02 [0.92 ; 1.13] ; p=0.69			
Un timing de chimiothérapie 10 comparaisons 2 247 patients	551 / 1 090	607 / 1 157	1.01 [0.90 ; 1.13] p=0.92
Non « confondant »* 13 comparaisons 2 824 patients	742 / 1 382	791 / 1 442	1.01 [0.91 ; 1.12] p=0.84
Première inclusion ≥ 1980 11 comparaisons 2 471 patients	642 / 1 196	691 / 1 275	1.06 [0.95 ; 1.18] p=0.32
Effectif > 80 patients 13 comparaisons 2 869 patients	762 / 1 400	812 / 1 469	1.03 [0.94 ; 1.14] p=0.50
Suivi > 5 ans 10 comparaisons 2 054 patients	684 / 994	720 / 1 060	1.05 [0.95 ; 1.17] p=0.35
SURVIE SANS PROGRESSION Analyse principale sur tous les essais : 13 comparaisons (2 416 patients) ; HR=0.98 [0.88 ; 1.09] ; p=0.72			
Un timing de chimiothérapie 9 comparaisons 1 748 patients	458 / 839	532 / 909	0.97 [0.85 ; 1.10] p=0.60
Non « confondant »* 12 comparaisons 2 325 patients	662 / 1 131	726 / 1 194	0.98 [0.88 ; 1.09] p=0.66
Première inclusion ≥ 1980 10 comparaisons 1 972 patients	545 / 945	616 / 1 027	1.01 [0.90 ; 1.14] p=0.82
Effectif > 80 patients 12 comparaisons 2 370 patients	682 / 1 149	748 / 1 221	1.00 [0.90 ; 1.11] p=0.96
Suivi > 5 ans 9 comparaisons 1 555 patients	551 / 743	591 / 812	1.03 [0.92 ; 1.16] p=0.58

* Différence entre les bras de traitement autres que le traitement étudié. Par exemple, une diminution de la dose de radiothérapie ou un allongement de la durée de radiothérapie

IC : Intervalle de Confiance

4.2. Efficacité de la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction

Huit comparaisons (1 214 patients, essai SECOG II non publié)[101, 114, 201–206] ont été inclus dans des essais ayant comparé la chimiothérapie concomitante (ou alternée avec la radiothérapie) à la chimiothérapie d'induction (ou séquentielle, c'est-à-dire avant ou après la radiothérapie) (Tableau S11). Les essais devaient avoir administré la même chimiothérapie dans les deux bras pour être éligibles. Seuls 153 des 450 patients de l'essai EORTC 24954[114] ont été inclus car les autres patients avaient leur évaluation tumorale, base pour la modification de leur traitement en fonction du résultat du traitement initial pour préserver le larynx, à des temps différents. Le suivi médian était de 9.0 ans [95% IC : 9.0 ; 10.9]. Il était inférieur à 5 ans dans une comparaison (116 patients) et supérieur à 10 ans dans trois comparaisons (627 patients).

Les patients étaient majoritairement des hommes (81%), en bon état général (PS0-1 : 57%). Ici aussi, le taux de données manquantes concernant l'état général est élevé (40%) et peut être expliqué par le fait que trois comparaisons (CMGH 85[201, 202], SECOG I[203], SECOG II) n'ont pas recueilli cette information. Une fois ces comparaisons exclues, le taux de données manquantes n'atteint que 0.5% et 94% des patients sont PS0-1. La médiane d'âge des patients était de 59 ans [IQR : 52 ; 66]. Les tumeurs étaient surtout localisées au niveau de l'oropharynx (37%), étaient de taille importante (T3-4 : 85%) avec envahissement ganglionnaire (N+ : 69%) et sans métastase (>99% après exclusion de la comparaison n'ayant pas collecté l'information) (Tableau 35).

Tableau 35 : Caractéristiques des patients de MACH-NC (question secondaire)

	Bras				Total	
	Expérimental		Contrôle			
	N	***%***	**N**	***%***	**N**	***%***
Sexe						
Homme	496	*81.9*	492	*80.9*	988	*81.4*
Femme	110	*18.1*	116	*19.1*	226	*18.6*
Age (années)						
<50	119	*19.6*	113	*18.6*	232	*19.1*
50-59	205	*33.8*	197	*32.4*	402	*33.1*
60-69	208	*34.3*	203	*33.4*	411	*33.9*
≥70	74	*12.2*	95	*15.6*	169	*13.9*
Médiane [IQR]	59 [52 ; 65]		59 [51 ; 66]		59 [52 ; 66]	
Etat général						
PS 0	163	*26.9*	150	*24.7*	313	*25.8*
PS 1	189	*31.2*	194	*31.9*	383	*31.5*
PS ≥2	17	*2.8*	22	*3.6*	39	*3.2*
Inconnu*	237	*39.1*	242	*39.8*	479	*39.5*
Localisation tumorale						
Cavité buccale	105	*17.3*	111	*18.3*	216	*17.8*
Oropharynx	228	*37.6*	221	*36.4*	449	*37.0*
Larynx	93	*15.4*	103	*16.9*	196	*16.1*
Hypopharynx	96	*15.8*	87	*14.3*	183	*15.1*
Autres	84	*13.9*	86	*14.1*	170	*14.0*
T (TNM)						
T0	6	*1*	2	*0.3*	8	*0.7*
T1	18	*3.0*	21	*3.5*	39	*3.2*
T2	76	*12.5*	58	*9.5*	134	*11.0*
T3	281	*46.4*	305	*50.2*	586	*48.3*
T4	224	*37.0*	221	*36.4*	445	*36.7*
Tx	1	*0.2*	1	*0.2*	2	*0.2*
N (TNM)						
N0	179	*29.5*	204	*33.6*	383	*31.5*
N1	156	*25.7*	147	*24.2*	303	*25.0*
N2	133	*22.0*	124	*20.4*	257	*21.2*
N3	138	*22.8*	133	*21.9*	271	*22.3*
M (TNM)						
M0	530	*87.5*	530	*87.2*	1 060	*87.3*
M1	0	-	1	*0.2*	1	*0.1*

	Bras				Total	
	Expérimental		Contrôle			
	N	*%*	N	*%*	N	*%*
Inconnu**	76	*12.5*	77	*12.7*	153	*12.6*
Stade (TNM)						
Stade II	6	*1.0*	8	*1.3*	14	*1.2*
Stade III	208	*34.3*	221	*36.4*	429	*35.3*
Stade IV	392	*64.7*	379	*62.3*	771	*63.5*
Total	**606**	***100***	**608**	***100***	**1 214**	***100***

* Information non collectée dans trois comparaisons (475 patients)
** Information non collectée dans une comparaison (153 patients)

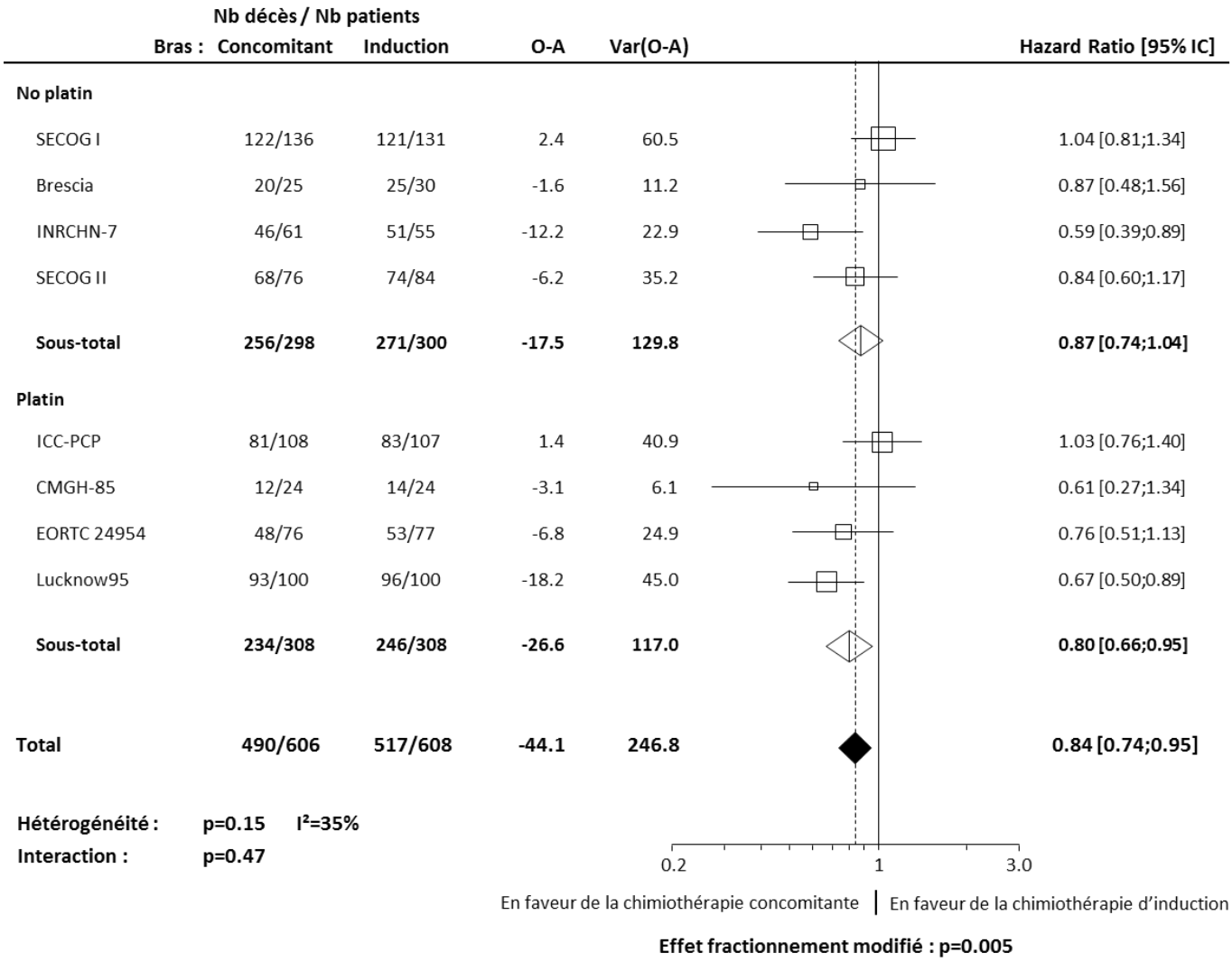
Les 8 comparaisons ont été regroupées en fonction de l'utilisation ou non de sels de platine. En effet, seules quatre comparaisons en utilisaient.

4.2.1. Survie globale

Sur les 1 214 patients, 1 007 (83%) sont décédés. La cause de décès était manquante pour 41% des décès. La principale raison était l'absence de recueil de cette information dans certains essais (Brescia[204], CMGH-85[201, 202], ICC-PCP[205], INRC-HN-7[206]). Une fois ces comparaisons exclues, le taux de données manquantes est de 12% et la cause de décès la plus fréquente est le cancer (59%).

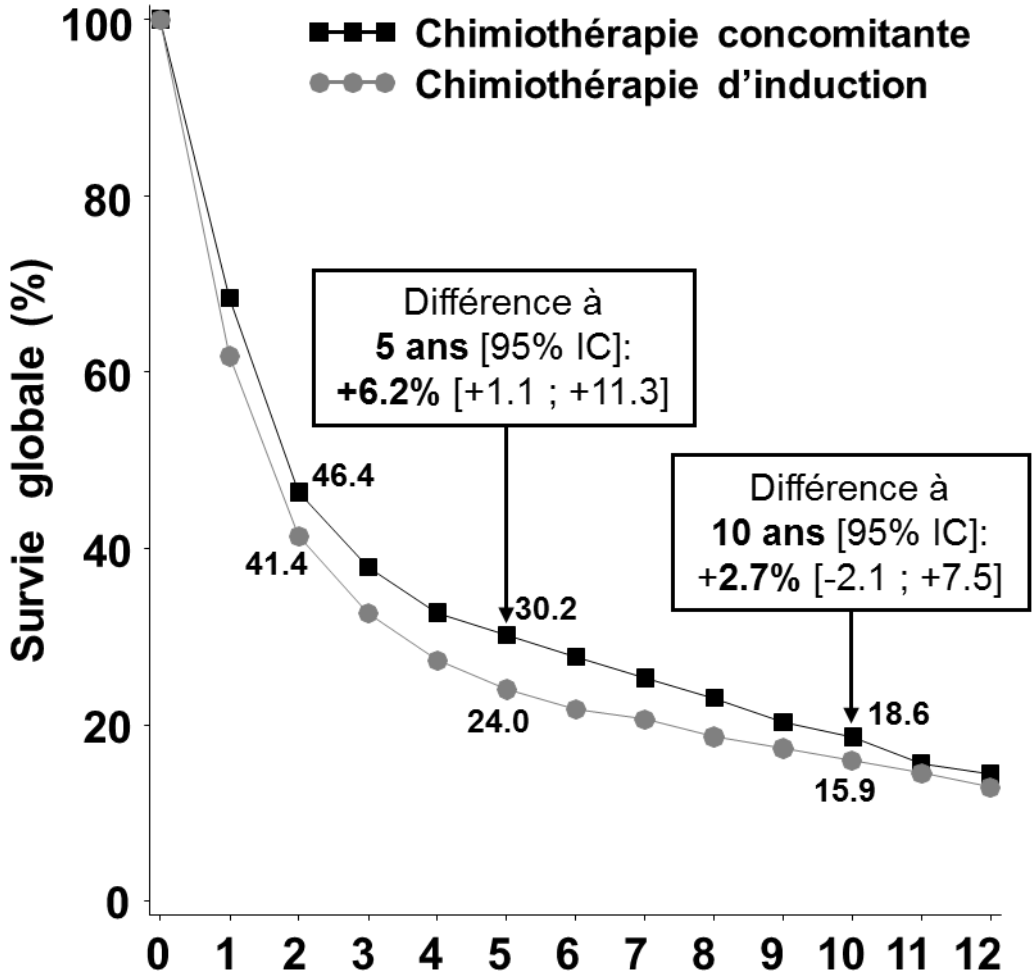
Les résultats montrent que la chimiothérapie concomitante est significativement plus efficace que la chimiothérapie d'induction sur la survie globale, avec un *hazard ratio* égal à 0.84 [95% IC : 0.74 ; 0.95] (p=0.005, Figure 29) avec un bénéfice de survie de +6.2% [95% IC : 1.1 ; 11.3] à 5 ans et de +2.7% [-2.1 ; 7.5] à 10 ans en faveur de la chimiothérapie concomitante (Figure 30). Aucune différence d'effet traitement n'a en revanche été mis évidence en fonction de l'utilisation ou non de sels de platine (test d'interaction : p=0.47). Les résultats sont également homogènes entre les comparaisons (p=0.15, I^2=35%). Une analyse sans l'essai Lucknow 95[101] a été réalisée car cet essai est le seul à utiliser une chimiothérapie d'induction à base de platine comme unique molécule. Son exclusion ne modifie cependant pas les conclusions, avec un *hazard ratio* égal à 0.88 [0.77 ; 1.01], une hétérogénéité non significative (p=0.24, I^2=24%) et une interaction non significative également (p=0.91).

Figure 29 : Effet de la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction sur la survie globale (MACH-NC)



IC : Intervalle de Confiance

Figure 30 : Courbe de survie globale concernant la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction (MACH-NC)



Nb décès / personnes-années

Chimiothérapie	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Concomitante	322 / 849	95 / 623	50 / 510	23 / 232
Induction	358 / 786	102 / 539	34 / 432	23 / 204

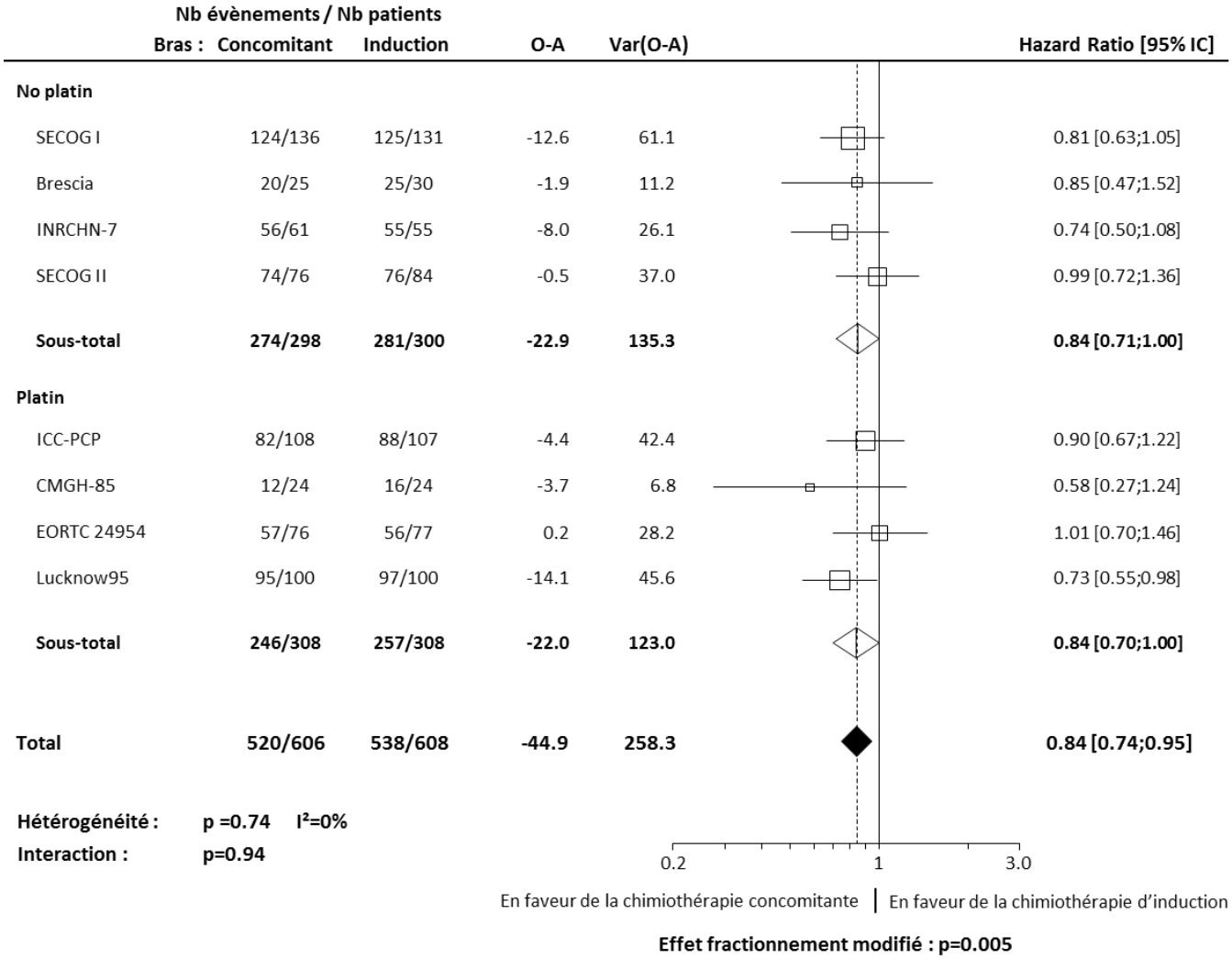
IC : Intervalle de Confiance

4.2.2. Survie sans progression

Sur les 1 214 patients, 746 ont eu un échec locorégional ou métastatique tandis que 293 sont décédés sans avoir eu d'échecs. L'information est manquante pour 19 patients. Parmi les patients décédés sans échecs préalables, 41 patients étaient inclus dans des essais n'ayant pas collecté la cause de décès. Pour les autres, la cause de décès déclarée était le cancer pour 59 patients. Au total, 1 058 patients (87%) ont eu un évènement pour l'analyse de la survie sans progression.

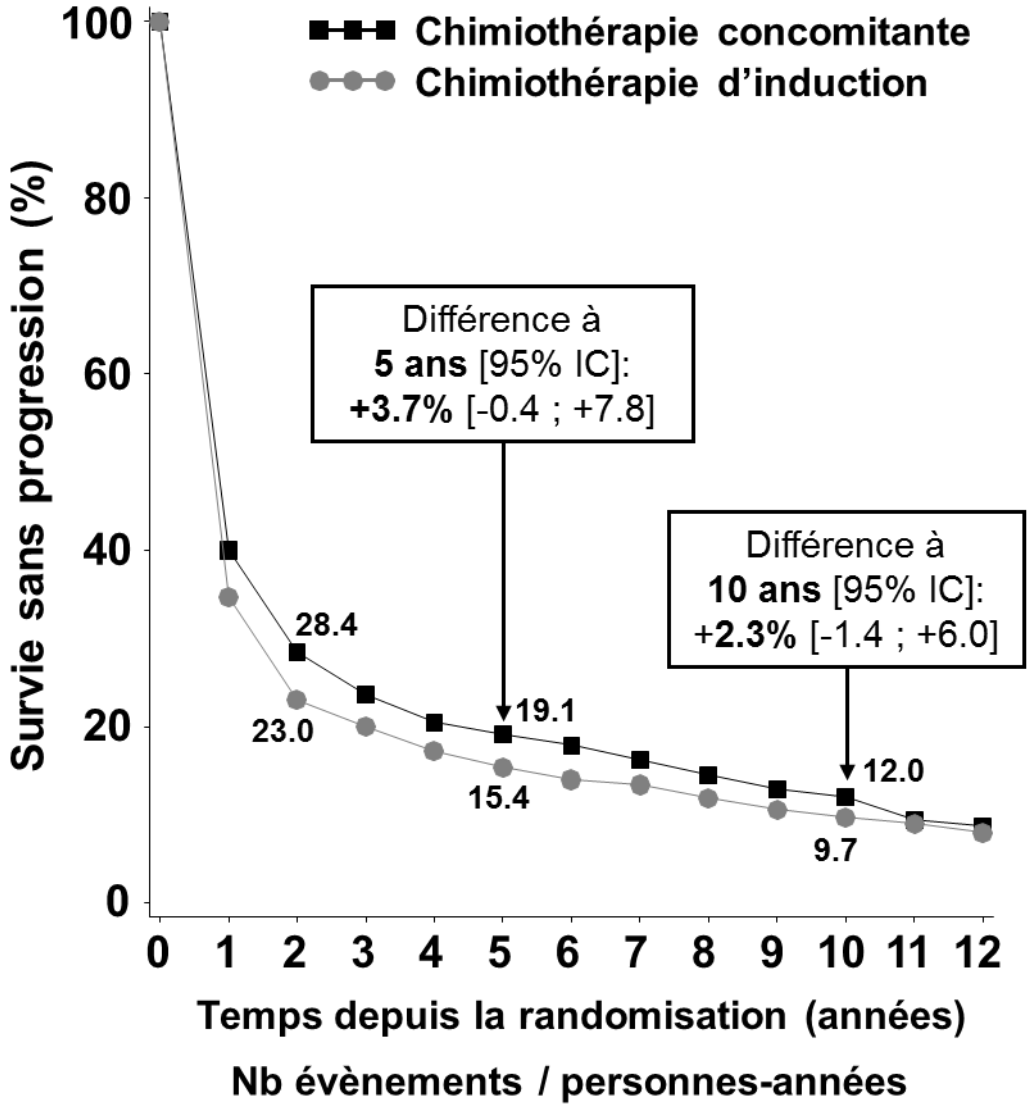
L'analyse sur la survie sans progression confirme le résultat observé sur la survie globale avec un *hazard ratio* identique (0.84 [0.74 ; 0.95], p=0.005, Figure 31). Le bénéfice de survie est égal à 3.7% [-0.4 ; 7.8] à 5 ans et 2.3% [-1.4 ; 6.0] à 10 ans (Figure 32). L'effet maximal est observé à 2 ans avec une différence de 5.4% [0.6 ; 10.2]. L'utilisation de sels de platine n'a pas d'impact significatif sur l'effet traitement (test d'interaction : p=0.94). L'hétérogénéité entre les résultats des différentes comparaisons n'est pas significatif (p=0.74, I^2=0%). Pour ce critère de jugement également, l'exclusion de la comparaison Lucknow 95[101] ne modifie pas les conclusions (HR=0.87 [0.76 ; 0.99] ; hétérogénéité : p=0.76, I^2=0% ; test d'interaction : p=0.64).

Figure 31 : Effet de la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction sur la survie sans progression (MACH-NC)



IC : Intervalle de Confiance

Figure 32 : Courbe de survie sans progression concernant la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction (MACH-NC)



Nb évènements / personnes-années

Chimiothérapie	Années [0;2[	Années [2;5[	Années [5;10[	Années 10+
Concomitante	397 / 610	65 / 468	37 / 388	21 / 189
Induction	448 / 515	51 / 381	27 / 315	12 / 116

IC : Intervalle de Confiance

4.3. Discussion des résultats de la méta-analyse MACH-NC

Seuls sont discutés dans cette partie certains points propres à la méta-analyse MACH-NC. Les points concernant les deux méta-analyses seront abordés dans la discussion générale.

Cette seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC permet une évaluation encore plus précise de l'effet de la chimiothérapie dans les cancers ORL localement avancés grâce à l'augmentation du nombre d'essais et de patients ainsi que l'amélioration du suivi des essais déjà inclus précédemment. Il a ainsi été montré que la survie globale et la survie sans progression sont significativement meilleures avec l'ajout d'une chimiothérapie à un traitement locorégional (HR=0.89 [95% IC : 0.86 ; 0.92], p<0.0001 et 0.87 [0.84 ; 0.90], p<0.0001 respectivement). Ce bénéfice est en réalité dû essentiellement à la chimiothérapie concomitante, pour laquelle le *hazard ratio* est égal à 0.83 [0.79 ; 0.87] (p<0.0001) pour la survie globale et 0.80 [0.77 ; 0.84] (p<0.0001) pour la survie sans progression. L'effet de ce timing est d'ailleurs significativement plus efficace que les chimiothérapies d'induction et adjuvante (tests d'interaction : p<0.0001 pour les deux critères de jugement). Ni l'exclusion d'un essai afin de supprimer l'hétérogénéité, ni les analyses de sensibilité n'ont un impact sur ces conclusions qui sont identiques à celles de la première actualisation (Tableau 36). La mortalité à 120 jours est plus élevée lorsque la chimiothérapie est ajoutée au traitement locorégional, ce qui pourrait s'expliquer par la survenue de toxicités plus graves qu'avec le traitement locorégional seul. Les futures analyses de la mortalité non liée au cancer (qui inclut la mortalité due aux toxicités) et de la fréquence des toxicités sévères permettront d'étudier cette hypothèse. Cette surmortalité précoce semble essentiellement observée avec la chimiothérapie adjuvante dont les essais sont anciens.

Tableau 36 : Récapitulatif des résultats de la seconde actualisation de MACH-NC et comparaison avec la première

Méta-analyse		Survie globale		Survie sans progression	
		Bras expérimental	**Bras contrôle**	**Bras expérimental**	**Bras contrôle**
INDUCTION					
Seconde actualisation	Nb évènements / Nb patients	2 043 / 3 586	2 397 / 3 520	2 345 / 3 246	2 301 / 3 180
	HR [95% IC]	0.95 [0.90 ; 1.00]		0.95 [0.90 ; 1.01]	
	Bénéfice de survie à 5 ans [95% IC]	2.2% [-0.2 ; 4.6]		1.5% [-0.8 ; 3.8]	
Première actualisation	Nb évènements / Nb patients	1 877 / 2 740	1 813 / 2 571	2 036 / 2 740	1 924 / 2 571
	HR [95% IC]	0.96 [0.90 ; 1.02]		0.99 [0.93 ; 1.05]	
CONCOMITANT					
Seconde actualisation	Nb évènements / Nb patients	3 857 / 5 283	4 030 / 5 266	4 020 / 5180	4 257 / 5 146
	HR [95% IC]	0.83 [0.79 ; 0.87]		0.80 [0.77 ; 0.84]	
	Bénéfice de survie à 5 ans [95% IC]	6.5% [4.6 ; 8.4]		5.5% [3.8 ; 7.2]	
Première actualisation	Nb évènements / Nb patients	3 171 / 4 824	3 389 / 4 791	3 447 / 4 824	3 735 / 4 791
	HR [95% IC]	0.81 [0.78 ; 0.86]		0.79 [0.76 ; 0.83]	
ADJUVANT					
Seconde actualisation	Nb évènements / Nb patients	777 / 1 426	828 / 1 489	697 / 1 175	764 / 1 241
	HR [95% IC]	1.02 [0.92 ; 1.13]		0.98 [0.88 ; 1.09]	
	Bénéfice de survie à 5 ans [95% IC]	-0.3% [-4.3 ; 3.7]		-0.6% [-5.0 ; 3.8]	
Première actualisation	Nb évènements / Nb patients	631 / 1 244	561 / 1 323	703 / 1 244	762 / 1 323
	HR [95% IC]	1.06 [0.95 ; 1.18]		0.99 [0.89 ; 1.10]	
TOUS TIMINGS					
Seconde actualisation	Nb évènements / Nb patients	7 037 / 10 295	7 255 / 10 275	7 062 / 9 601	7 322 / 9 567

Méta-analyse		Survie globale		Survie sans progression	
		Bras expérimental	**Bras contrôle**	**Bras expérimental**	**Bras contrôle**
	HR [95% IC]	0.89 [0.86 ; 0.92]		0.87 [0.84 ; 0.90]	
	Interaction	p<0.0001		p<0.0001	
	Hétérogénéité	p<0.0001, I^2=37%		p<0.0001, I^2=37%	
	Bénéfice de survie à 5 ans [95% IC]	4.4% [3.0 ; 5.8]		3.8% [2.5 ; 5.1]	
Première actualisation	Nb évènements / Nb patients	5 679 / 8 808	5 863 / 8 685	6 186 / 8 808	6 421 / 8 685
	HR [95% IC]	0.88 [0.85 ; 0.92]		0.87 [0.84 ; 0.90]	
	Interaction	p<0.0001		p<0.0001	
	Hétérogénéité	p<0.0001, I^2=41%		p<0.0001, I^2=43%	

IC : Intervalle de confiance

L'interaction entre l'âge et l'effet de l'ajout d'une chimiothérapie concomitante au traitement locorégional a également été retrouvée ici. En effet, les résultats montrent que le bénéfice de cette chimiothérapie est de moins en moins présent quand l'âge des patients progresse, et est même inexistant chez les patients de plus de 70 ans.

Une étude antérieure sur la population de patients dont le traitement locorégional comportait de la chirurgie a été réalisée sur des données extraites de la base de données de la première actualisation de MACH-NC. Elle avait mis en évidence une interaction significative entre le sexe et l'effet de la chimiothérapie qui est plus efficace chez les femmes que chez les hommes[27]. Ce résultat a été confirmé lors de cette actualisation qui a mis également en évidence une interaction entre le sexe, la chimiothérapie et la chirurgie. Cela signifie que l'interaction entre le sexe et la chimiothérapie trouvée chez les patients des comparaisons dont le traitement locorégional comportait de la chirurgie est significativement différente de celle observée chez les patients des comparaisons dont le traitement locorégional était uniquement la radiothérapie. Dans ce groupe, il n'existe pas d'interaction significative entre le sexe et l'effet de la chimiothérapie. Une explication possible de ces résultats serait des facteurs de risque différents chez les hommes et chez les femmes (une consommation excessive d'alcool associé à un tabagisme moins fréquent). De ce fait, les femmes seraient en meilleure condition générale permettant de mieux tolérer un traitement post opératoire.

Une bonne condition générale ne serait pas aussi importante pour un traitement par radiothérapie seule. A noter que dans l'étude antérieure, il n'existait pas d'interaction significative entre l'état général et le traitement, mais cette analyse manquait de puissance (plusieurs essais sans cette donnée).

Concernant la question secondaire, c'est-à-dire la comparaison directe des chimiothérapies d'induction et concomitante, la première actualisation avait montré la supériorité de la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction sur la survie sans progression (HR=0.81 [0.69 ; 0.96])[26] et ce résultat est maintenant confirmé (HR=0.84 [0.74 ; 0.95]). L'analyse précédente n'avait en revanche pas mis en évidence d'effet significatif sur la survie globale (HR=0.90 [0.77 ; 1.04]) probablement par manque de puissance. En effet, avec l'ajout de nouveaux essais et l'amélioration du suivi, la chimiothérapie concomitante est significativement plus efficace que l'induction sur ce critère de jugement également (HR=0.84 [0.74 ; 0.95]).

Les analyses présentées ici ont également permis de montrer deux autres nouveaux résultats. Le premier est une tendance significative à la perte d'efficacité de la chimiothérapie d'induction avec la dégradation de l'état général. Aucune différence significative d'effet traitement en échelle relative (*hazard ratio)* n'a pu être mise en évidence en fonction des autres caractéristiques initiales. Le bénéfice absolu de survie dans le bras expérimental comparé au bras contrôle peut en revanche varier, comme pour le stade par exemple pour lequel ce bénéfice est égal à 6.4%, 5.7% et 3.4% chez les patients stade III, IV-A et IV-B respectivement (pourcentage dans le bras expérimental obtenu d'après la formule proposée par Stewart et Parmar[21]).

Formule de Stewart et Parmar : $p_{exp} = e^{(\ln(p_{ctrl}) * HR)}$

Le deuxième nouveau résultat est l'analyse du TPF, chimiothérapie d'induction trop récente pour avoir été étudiée lors de la première actualisation. Cette association de chimiothérapie avait été montré comme supérieure au PF dans une méta-analyse sur données individuelles (5 essais, 1 772 patients)[28], qui incluait également l'essai TTCC 2002[102]. Dans notre méta-analyse, les six comparaisons (1 151 patients) étudiant l'ajout du TPF au traitement locorégional (qui était le plus souvent une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante) n'ont cependant pas mis en évidence une efficacité significative de cette chimiothérapie ni sur la survie globale ni sur la survie sans progression. Il faut néanmoins savoir que deux des essais ont présenté des toxicités précoces majeures ayant conduit à un arrêt précoce pour l'essai Budapest 2007[103] et à un amendement permettant l'ajout du G-CSF pour l'essai TTCC 2002[102]. Une analyse de sensibilité excluant l'essai Budapest 2007 et la comparaison TTCC 2002 sans G-CSF a conduit à des résultats significatifs sur la survie globale (HR=0.81 [0.65 ; 0.99], p=0.04) et la survie sans progression (0.76 [0.63 ; 0.92], p=0.005) pour le groupe TPF, avec un test d'interaction significatif entre les trois groupes d'essais (p=0.04 et p=0.02 pour la survie globale et la survie sans progression, respectivement). En revanche, sur l'ensemble des comparaisons ayant étudié la chimiothérapie d'induction, on note que l'ajout du PF a un bénéfice significatif sur la survie globale (HR=0.88 [0.81 ; 0.97]) bien que ce bénéfice ne soit pas significativement différent de celui obtenu dans les comparaisons ayant étudié d'autres chimiothérapies d'induction (test d'interaction : p=0.13).

De manière générale, ce travail montre la supériorité de l'ajout d'une chimiothérapie au traitement locorégional seul ou déjà associé à une autre chimiothérapie. Et cette supériorité est encore plus importante lorsque c'est la chimiothérapie concomitante qui est ajoutée. Mais cela ne signifie pas que les chimiothérapies d'induction et adjuvante doivent être abandonnées pour traiter les cancers ORL localement avancés. En effet, chaque timing de chimiothérapie regroupe plusieurs molécules ou association de molécules et toutes peuvent ne pas être efficaces comme illustré par l'utilisation de sels de platine dans la chimiothérapie concomitante (Tableau 22). Pour la chimiothérapie adjuvante, les essais sont anciens (patients inclus il y a plus de 20 ans) et la chimiothérapie post-opératoire mériterait d'être étudiée à la vue des résultats obtenus dans les essais avec chirurgie seule comme traitement locorégional qui impliquait principalement des monochimiothérapies.

Bien que les tumeurs du nasopharynx soient différentes des autres cancers ORL en termes de facteurs de risque, d'histoire naturelle et de prise en charge thérapeutique, il est intéressant de constater que les résultats sont similaires. En effet, la seconde actualisation de la méta-analyse MAC-NPC a montré que l'ajout d'un timing de chimiothérapie améliore significativement la survie globale et la survie sans progression, avec un effet encore plus important lorsque la chimiothérapie concomitante et adjuvante est ajoutée à la radiothérapie ou lorsqu'une chimiothérapie d'induction est ajoutée à une radiothérapie associée à la chimiothérapie concomitante (J-P Pignon, communication personnelle, 2019).

Ce travail présente plusieurs limites dont trois seront discutées ici. Les autres le seront dans la discussion générale. Tout d'abord, les essais inclus dans cette méta-analyse ont été réalisés sur une grande période de temps, en particulier pour les essais de la question secondaire (pour laquelle il n'y a d'ailleurs pas d'essais récents). Cela implique des prises en charge des patients différentes, des changements dans le calcul du stade à partir du TNM, etc. Cela aurait pu conduire à une hétérogénéité empêchant de réaliser les analyses sur tous les essais mais les analyses de sous-groupe d'essais n'ont montré aucune différence entre les périodes de temps (<1980, 1980-1993, 1994-2000, 2001-2010) sur aucun des trois timings de chimiothérapie. Ensuite, le HPV et le tabac sont deux facteurs de risque très importants dans les cancers ORL. Ils n'ont cependant pas été pris en compte dans cette méta-analyse. En effet, ces facteurs de risques n'étaient soit pas encore connus à l'époque de la réalisation des essais, soit pas systématiquement recueillis. Ainsi, le statut tabagique n'a pas été collecté dans 117 comparaisons (17 394 patients), ne laissant donc que 12 comparaisons (3 177 patients) disponibles pour une éventuelle analyse. Le HPV n'a quant à lui pas été collecté dans 127 comparaisons (20 159 patients) sur les 129 (20 571 patients). A la vue de ces effectifs, une analyse du HPV est impossible mais une analyse du statut tabagique pourrait être réalisée. Enfin, plusieurs informations disponibles comme les échecs locorégionaux et métastatiques, la mortalité liée et non liée au cancer, les toxicités, ou encore l'observance n'ont pas été analysées mais apporteraient des informations importantes et une vue plus globale des traitements. Ces analyses seront réalisées dans un futur proche.

5. Discussion générale

Il est d'abord important de rappeler le cadre de ces travaux. Les méta-analyses présentées ici ont porté sur des essais ayant pour but d'augmenter l'efficacité des traitements des cancers ORL non métastatiques. Ces essais ont ainsi étudié la modification du traitement locorégional (modification du fractionnement de radiothérapie) ou l'ajout d'une chimiothérapie. Ils concernent donc essentiellement des formes localement avancées. Les essais de préservation laryngée, dont l'objectif est d'éviter une chirurgie mutilante, utilisent des traitements locorégionaux différents dans les bras de traitements comparés et sortent donc du cadre de cette thèse.

5.1. Résultats des méta-analyses MARCH et MACH-NC

Les deux méta-analyses présentées dans ce travail de thèse ont permis de confirmer plusieurs points avec une quantité d'information plus importante et un suivi plus long. D'un côté, la radiothérapie à fractionnement modifié est plus efficace que la radiothérapie à fractionnement conventionnel chez les patients atteint d'un cancer ORL localement avancé sur un certain nombre de critères de jugement comme la survie globale (+3.1% [95% IC : 1.3 ; 4.9] à 5 ans) et la survie sans progression (+3.7% [2.0 ; 5.4] à 5 ans). Cela est principalement dû à l'hyperfractionnement (+8.1% [3.4 ; 12.8] à 5 ans pour la survie globale) pour lequel l'efficacité est plus importante qu'avec les radiothérapies modérément accélérée et très accélérée. De l'autre côté, l'ajout d'une chimiothérapie permet d'améliorer significativement la survie globale (+4.4% [3.0 ; 5.8] à 5 ans) et la survie sans progression (+3.8% [2.5 ; 5.1]) des patients atteint d'un cancer ORL localement avancé par rapport à un traitement locorégional seul ou à un traitement locorégional déjà associé à une autre chimiothérapie. Cette amélioration est différente selon le timing de chimiothérapie ajouté, avec une chimiothérapie concomitante plus efficace (+6.5% [4.6 ; 8.4] et +5.5% [3.8 ; 7.2] à 5 ans pour la survie globale et la survie sans progression respectivement) que les chimiothérapies d'induction et adjuvante. Une question vient alors naturellement : faut-il traiter les patients atteint d'un cancer ORL localement avancé avec la radiothérapie hyperfractionnée, avec la chimiothérapie concomitante ou avec l'association des deux ? Trop peu d'essais ont été conduits afin d'y répondre clairement et réaliser de nouveaux essais prendrait plusieurs années. Un premier élément de réponse se trouve néanmoins dans la méta-analyse MACH-NC, avec onze essais ayant comparé la radiothérapie hyperfractionnée ou accélérée à l'association de ce traitement avec de la chimiothérapie concomitante et qui concluaient en faveur de l'association[86, 112, 176, 178, 179, 183, 184,

[186, 190]. Parmi eux, un seul essai étudiait la radiothérapie à fractionnement conventionnel ou hyperfractionnée avec l'administration (ou non) d'une chimiothérapie concomitante sous la forme d'un plan factoriel 2x2 (EORTC 22962, arrêt précoce, non publié). La petite taille de l'essai ne permettait cependant pas de conclure. Une autre solution est la réalisation d'une méta-analyse en réseau afin d'évaluer l'efficacité relative de traitements qui n'ont pas été directement comparés dans des essais randomisés. La méta-analyse en réseau permet également de classer ces traitements les uns par rapport aux autres[207]. Une telle méta-analyse a été réalisée à Gustave Roussy et a montré que le traitement le plus efficace est la radiothérapie hyperfractionnée associée à la chimiothérapie concomitante, suivi par la chimiothérapie d'induction à base de TPF associée à la radiothérapie conventionnelle seule, mais ces deux traitements n'étaient pas significativement différents l'un de l'autre[90, 208]. Le simple classement des traitements utilisés dans les méta-analyses en réseau est néanmoins sujet à discussion et des méthodes prenant en compte l'incertitude du classement lui sont préférés[209]. Mais souvent, l'incertitude du classement est importante. Il est donc nécessaire de toujours examiner les mesures d'efficacité des traitements deux à deux (*hazard ratio*, …) et les intervalles de confiance correspondant pour les traitements les mieux classés.

D'un point de vue pratique, l'hyperfractionnement est peu utilisé car il nécessite au minimum deux séances de radiothérapie par jour, espacées d'au moins six heures (4h30 si trois séances par jour comme dans l'essai CHART[85]). Les inconvénients sont doubles. Tout d'abord, cela implique une diminution du nombre de patients traités par jour car ils occuperont deux créneaux au lieu d'un. Ensuite, les hôpitaux ne sont pas adaptés pour prendre en charge les patients entre deux séances de radiothérapie, la plupart ne pouvant pas faire l'aller-retour de leur domicile pendant la journée. Les structures hospitalières sont en revanche très adaptées pour la délivrance de la chimiothérapie pendant la radiothérapie.

Un autre point confirmé par les résultats des deux actualisations est l'interaction significative entre le traitement et l'âge sur la survie, avec une perte d'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie concomitante lorsque l'âge progresse. Administrer une chimiothérapie ou la radiothérapie à fractionnement modifié augmente la toxicité du traitement par rapport au traitement locorégional seul ou la radiothérapie à fractionnement conventionnel[47, 188]. Une explication possible à cette interaction est le décès par risque compétitif. Les patients âgés décèderaient plus fréquemment de causes non liées au cancer comparés aux patients plus jeunes ce qui diluerait l'effet du traitement contre le cancer. Dans les deux méta-analyses, le taux de mortalité est plus élevé chez les sujets âgés et les décès dus à d'autres causes que le cancer sont

plus fréquents (27.5%, 34.7%, 39.6% et 49.6% dans les classes d'âge <50, [50-60[, [60-70[et ≥70 respectivement) (Tableau 37). Le fait que l'interaction avec l'âge soit également significative pour la survie sans progression est cependant plus en faveur d'une inefficacité du traitement chez les patients âgés, dont la cause pourrait être l'administration d'un traitement insuffisant et/ou incomplet à cette population dû aux toxicités ou à une adaptation excessive des traitements (baisse des doses, arrêt prématuré) afin d'éviter la survenue de toxicités sévères dans cette population plus fragile. A noter que dans le cadre d'essais cliniques, les patients sont très sélectionnés et que cette sélection est probablement encore plus stricte chez les patients âgés, qui ont peu de comorbidités. Les décès précoces des patients âgés pourraient donc être plus élevés hors essais cliniques. Dans la méta-analyse MARCH, la proportion de patients recevant moins de 90% de la dose prévue de radiothérapie est plus élevée chez les sujets âgés, en particulier avec le fractionnement modifié (Tableau 38). Les analyses réalisées sur les toxicités dans la méta-analyse MARCH n'apportent que peu d'information en faveur d'une diminution du traitement lié aux toxicités. En effet, la survenue d'une mucite sévère est effectivement plus fréquente avec la radiothérapie à fractionnement modifié par rapport au fractionnement conventionnel, et cet effet est différent avec l'âge. Mais la prise en compte de l'interaction entre l'âge et le fractionnement montre que la radiothérapie très accélérée augmente considérablement le risque de mucites sévères chez les patients jeunes et de façon plus modérée chez les patients âgés. Il est bien sûr possible qu'une autre toxicité soit à l'origine d'une réduction de dose ou d'un arrêt du traitement chez les patients âgés. Enfin, plusieurs causes pourraient être associées.

Tableau 37 : Cause de décès par tranche d'âge dans les méta-analyses MARCH et MACH-NC

Age (années)	Cause de décès	MARCH*			MACH-NC*†		
		N	% (décès)	% (total)	N	% (décès)	% (total)
< 50	Cancer	833	*70.8*	*41.4*	754	*74.4*	*48.9*
	Autre	235	*20.0*	*11.7*	157	*15.5*	*10.2*
	Inconnue	108	*9.2*	*5.4*	103	*10.2*	*6.7*
	Décès	**1 176**	***100***	***58.4***	**1 014**	***100***	***65.8***
	Censure	836	-	*41.6*	528	-	*34.2*
	Total	**2 012**	**-**	***100***	**1 542**	**-**	***100***
[50-60[	Cancer	1 585	*63.9*	*41.0*	1 059	*67.5*	*48.4*
	Autre	639	*25.8*	*16.5*	324	*20.6*	*14.8*
	Inconnue	257	*10.4*	*6.6*	187	*11.9*	*8.5*
	Décès	**2 481**	***100***	***64.2***	**1 570**	***100***	***71.7***
	Vivant	1 384	-	*35.8*	619	-	*28.3*
	Total	**3 865**	**-**	***100***	**2 189**	**-**	***100***
[60-70[	Cancer	1 594	*58.7*	*41.0*	887	*63.6*	*48.6*
	Autre	816	*30.1*	*21.0*	343	*24.6*	*18.8*
	Inconnue	304	*11.2*	*7.8*	164	*11.8*	*9.0*
	Décès	**2 714**	***100***	***69.8***	**1 394**	***100***	***76.4***
	Censure	1 172	-	*30.2*	431	-	*23.6*
	Total	**3 886**	**-**	***100***	**1 825**	**-**	***100***
≥ 70	Cancer	756	*48.3*	*37.2*	261	*57.6*	*47.5*
	Autre	640	*40.9*	*31.5*	152	*33.6*	*27.7*
	Inconnue	169	*10.8*	*8.3*	40	*8.8*	*7.3*
	Décès	**1 565**	***100***	***77.1***	**453**	***100***	***82.5***
	Censure	466	-	*22.9*	96	-	*17.5*
	Total	**2 031**	**-**	***100***	**549**	**-**	***100***

* Populations identiques à celles sur lesquelles les analyse d''interaction entre l'âge et le traitement ont été réalisées dans MARCH et MACH-NC respectivement

† Exclusion de quatre comparaisons (428 patients) n'ayant pas collecté la cause de décès

Tableau 38 : Doses de radiothérapie reçue et prévue (MARCH)

Age (années)	Dose reçue <90% dose prévue		Total
	Fractionnement conventionnel	Fractionnement modifié	
< 50	35 / 908 *(3.9%)*	39 / 995 *(3.9%)*	74 / 1 903 *(3.9%)*
[50-60[	54 / 1 843 *(2.9%)*	82 / 1 841 *(4.5%)*	136 / 3 684 *(3.7%)*
[60-70[	60 / 1 811 *(3.3%)*	91 / 1 876 *(4.9%)*	151 / 3 687 *(4.1%)*
≥ 70	37 / 904 *(4.1%)*	73 / 1 013 *(7.2%)*	110 / 1 917 *(5.7%)*

Exclusion de 790 patients : âge manquant (N=2), dose manquante (N=756), âge et dose manquants (N=32)

Les raisons potentielles de la baisse d'efficacité de la chimiothérapie d'induction sur la survie globale et la survie sans progression avec la dégradation de l'état général (avec une perte d'efficacité lorsque l'état général est supérieur ou égal à 2) observée dans MACH-NC sont similaires à celles pour l'interaction entre l'âge et le traitement. Un autre mécanisme envisageable est une progression précoce de la maladie si la dégradation de l'état général est liée au cancer. L'analyse des données de toxicités et de la mortalité liée ou non au cancer devrait permettre de clarifier les raisons de cette interaction.

L'absence d'interaction significative entre l'âge et le traitement pour la chimiothérapie d'induction pourrait s'expliquer par une plus grande sélection des patients pour ce timing : plus de stade précoce, plus de patients avec des tumeurs buccales, moins de patients avec des tumeurs laryngées, plus de patients avec une chirurgie envisagée (Tableau 18, Tableau 29). A noter que dans les cancers indifférenciés du nasopharynx, dont le traitement locorégional est la radiothérapie et qui concernent une population essentiellement asiatique et plus jeune, une interaction avec l'âge et l'effet de la chimiothérapie est également observée pour la survie globale et sans progression (actualisation de la méta-analyse MAC-NPC, J-P Pignon, communication personnelle, 2019), mais avec persistance d'un effet, certes moindre, chez les patients de 60 ans et plus.

5.2. Avantages et limites

Les deux méta-analyses présentées dans cette thèse illustrent bien les avantages de l'utilisation des données individuelles (Tableau 39). Tout d'abord, la vérification de la qualité des essais à partir des bases de données reçues a conduit à l'exclusion de trois essais sur 108 dans MACH-NC (2 260 patients) et quatre essais sur 38 dans MARCH (532 patients) lors des méta-analyses initiales ou des actualisations, évitant ainsi une source de biais. De plus, les données individuelles ont permis de construire des courbes de survie stratifiées sur l'essai et prenant en compte une éventuelle variation de l'effet traitement au cours du temps. Des bénéfices de survie à 10 ans ont également pu être rapportés sur ces courbes grâce à l'actualisation du suivi. Ensuite, il a également été possible de standardiser les critères du jugement ainsi que de réaliser une analyse en risques compétitifs des progressions locorégionales et métastatiques ainsi que de la mortalité liée et non liée aux cancers ORL étudiés. La disponibilité des données individuelles a aussi permis l'étude de l'interaction entre l'effet traitement et les caractéristiques des patients et des tumeurs (analyses de sous-groupes de patients). Enfin, le nombre de patients inclus dans les bases de données a permis de disposer d'une puissance suffisante pour réaliser des études d'interaction entre l'effet traitement et les caractéristiques d'essais (analyses de sous-groupes d'essais). Il a également été possible de réaliser des analyses dans des sous-groupes d'essais plus homogènes définis selon des critères sur le timing du traitement ou sur le type de traitement, selon les pratiques actuelles.

En dehors des travaux présentés dans cette thèse, les bases des méta-analyses MARCH et MACH-NC ont permis d'étudier la valeur de la survie sans progression comme critère de substitution de la survie globale[210], de réaliser des analyses secondaires en collaboration avec d'autres équipes[91, 211], et de servir de base à des projets méthodologiques[200, 212–214]. De plus, les méta-analyses sur données individuelles sont des outils performants pour la validation du rôle pronostique ou prédictif de marqueurs biologiques comme l'a montré l'étude LACE-Bio dans les cancers bronchiques[215]. Enfin, toutes ces méta-analyses ont été à l'origine de nouveaux essais et recommandations[216, 217].

Mais les méta-analyses sur données individuelles ont également des limites (Tableau 39). Une critique récurrente concernant nos méta-analyses est la multiplicité des tests. L'un des intérêts majeurs des méta-analyses sur données individuelles est la possibilité de faire des analyses supplémentaires par rapport aux résultats présentés dans les publications des différents essais. Chaque analyse donnant lieu à au moins un test statistique, le nombre total de tests est important. Une simple division du risque de première espèce par le nombre de tests n'est pas envisageable dans le cas de ces travaux. En effet, le seuil de significativité en serait drastiquement diminué et plus aucune véritable différence ne serait mise en évidence. Cela serait de plus inexact car beaucoup d'analyses sont corrélées et une correction du risque de première espèce devrait en tenir compte. Il serait en revanche peut-être possible de hiérarchiser les critères de jugement en divisant le risque afin que celui alloué au critère principal soit plus important que celui alloué aux critères secondaires. C'est en réalité ce qui est fait de manière informelle lors de l'interprétation des résultats. Le critère de jugement principal a une place centrale dans l'interprétation, épaulé par les critères de jugement secondaire. Viennent ensuite les analyses de sous-groupes d'essais, de patients et les analyses de sensibilité qui sont réalisées pour confirmer ou détailler les résultats des analyses principales. Enfin, les analyses exploratoires sont des analyses de « dernière minute », non prévues dans le protocole, réalisées afin d'enquêter de manière plus approfondie après avoir vu un résultat particulier. L'analyse de critères de jugement multiples permet d'étudier la cohérence interne des résultats et les analyses de sensibilité permettent d'étudier la robustesse des résultats, ce qui limite le risque de conclusion erronée. L'absence d'hétérogénéité entre les résultats des essais contribue également à la robustesse des résultats, bien que les tests manquent de puissance statistique.

Parmi les analyses secondaires réalisées pour mieux comprendre l'efficacité des traitements se trouvent les analyses de sous-groupes d'essais et de sous-groupes de patients. La principale limite des analyses de sous-groupe d'essais est qu'il s'agit de comparaisons indirectes. En effet, les mesures d'efficacité des traitements (comme les *hazard ratio* par exemple) obtenues dans chaque sous-groupe sont comparées par un test statistique. C'est ensuite la valeur de la mesure d'efficacité et son intervalle de confiance qui permettent de déterminer le sous-groupe d'essais dans lequel le traitement est le plus efficace. Ce résultat a donc un niveau de preuve inférieur à une comparaison directe faite dans un essai randomisé. Concernant les analyses de sous-groupes de patients, la disponibilité de l'ensemble des catégories comparées pour les caractéristiques analysées est un facteur limitant qui peut conduire à l'exclusion d'un nombre important d'essais. L'exclusion d'essais entiers ne biaise pas l'estimation de l'effet traitement

car la comparabilité des groupes obtenue grâce à la randomisation est maintenue. En revanche, cela diminue la puissance statistique de l'analyse, et limite l'extrapolation des résultats. Cependant, l'étude de l'hétérogénéité entre les interactions estimées dans chaque essai permet d'étudier la reproductibilité des résultats obtenus, bien qu'elle manque de puissance statistique.

Une autre limite des méta-analyses sur données individuelles est l'absence des essais les plus récents. La grande majorité des essais inclus dans la méta-analyse MARCH utilisent des méthodes de ciblage 2D ou 3D afin d'administrer la radiothérapie. Il s'agissait des méthodes utilisées lorsque ces essais ont été menés mais la méthode actuelle est la modulation d'intensité (IMRT). De son côté, la méta-analyse MACH-NC n'étudie que la chimiothérapie et l'intérêt d'autres traitements systémiques se pose. La méta-analyse sur les traitements anti-EGFR est en cours et les premiers résultats sont attendus en 2020 ou 2021 (PROSPERO : CRD42017056939). Il convient de rappeler que nos méta-analyses sont sur données individuelles, ce qui implique un processus de collecte de données, de vérification et d'analyse pouvant durer plusieurs années. Ainsi, les questions qui se posaient à l'époque de l'écriture des protocoles étaient différentes de celles d'aujourd'hui. Le protocole de l'actualisation de la méta-analyse MARCH a été écrit en 2010 soit 7 ans avant la publication des résultats. Les premiers résultats ont néanmoins été communiqués aux investigateurs et présentés dans un congrès dès 2013[218, 219]. Le protocole de la seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC a quant à lui été écrit en 2012 et les résultats ne sont pas encore publiés à ce jour, mais la réunion d'investigateurs de 2016 a conduit à la communication des résultats préliminaires dans un congrès la même année[220]. De plus, nos méta-analyses sont rétrospectives, c'est-à-dire qu'elles n'incluent que des essais terminés avec un suivi des patients suffisant, empêchant *de facto* l'inclusion d'essais en cours s'intéressant aux questions du moment. Dans le cas où certaines questions actuelles émergeaient déjà à l'époque de l'écriture des protocoles, il est possible que trop peu d'essais terminés y répondent pour justifier leur inclusion dans la méta-analyse. Une solution pour pouvoir répondre aux problématiques les plus actuelles à l'aide des méta-analyses rétrospectives serait de réduire le temps nécessaire à la publication en analysant dans un premier temps les essais ayant inclus le plus grand nombre de patients. La confirmation des résultats se ferait alors dans un second temps sur l'ensemble des essais. C'est cette approche qui a été choisie dans la méta-analyse de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers bronchiques[96, 221]. Une autre solution, toujours dans les méta-analyses rétrospectives, serait de réaliser une analyse de sensibilité en incorporant les publications récentes[222]. Le danger d'une telle approche est le risque de biais de publication, les essais qui montrent un résultat significatif étant non

seulement publiés plus facilement mais également plus rapidement. C'est pour cela que l'un de nos critères d'éligibilité pour la sélection des essais est la date d'inclusion des patients et non la date de publication des résultats. Répondre aux problématiques les plus actuelles peut également être fait à l'aide d'une méta-analyse prospective qui consiste à monter plusieurs essais conjointement afin qu'ils soient tous analysés dans une méta-analyse en ce qui concerne les critères de jugement nécessitant une puissance statistique maximale [223–225]. Une dernière solution est la réalisation de méta-analyses sur données résumées de haute qualité, ce qui implique de contacter les investigateurs des essais. Les méta-analyses sur données individuelles ne seraient alors réservées qu'aux questions qui ne peuvent pas être répondues par les méta-analyses sur données résumées.

Nos méta-analyses sur données individuelles n'incluent pas les essais les plus récents mais elles incluent des essais sur plusieurs décennies. Afin d'obtenir un large nombre d'essais, une puissance statistique maximale et avoir une vue aussi complète que possible, comme suggéré par Siontis et collègues[226], les périodes d'inclusion des essais sont larges et les options thérapeutiques considérées sont multiples. Le risque d'une telle approche est la possible non-pertinence des anciens essais pour le traitement des patients actuels. Les méthodes d'imagerie (plus performantes de nos jours et conduisant à l'exclusion des patients avec des petites métastases non détectées antérieurement), les traitements ancillaires, les traitements disponibles (modalités de radiothérapie, molécules de chimiothérapie) ont en effet évolué avec le temps. Les facteurs de risque sont également de mieux en mieux connus et peuvent varier avec le temps. L'autre risque est celui d'une hétérogénéité entre les résultats des essais. La stratégie retenue par l'équipe de Gustave Roussy est d'utiliser des modèles à effet fixe et de rechercher les causes d'hétérogénéité par des analyses de l'interaction entre le traitement et les caractéristiques des essais ou des patients, ainsi qu'avec des analyses de sensibilité. Ces analyses permettent d'une part d'identifier les situations dans lesquelles un plus grand effet du traitement existe et d'autre part de tester la robustesse des résultats. Les modèles à effet aléatoire ne sont réservés qu'au cas où l'hétérogénéité reste inexpliquée.

Les méta-analyses sur données individuelles ne sont réalisables que si les équipes qui ont réalisé les essais éligibles acceptent d'envoyer leurs données. Il peut arriver que cela ne soit pas le cas et certains essais ne sont ainsi pas inclus, impliquant de passer à côté d'une source d'information. Pour pallier à ce problème, il est possible de réaliser une méta-analyse en deux étapes : tout d'abord produire des résultats résumés pour chaque essai (*hazard ratio*, *odds ratio*, …) à partir des données individuelles, puis incorporer les résultats extraits des

publications des essais non collectés. D'autres méthodes combinant les deux approches ont été proposées[227]. Mais en pratique, le refus de participation ou l'impossibilité de contacter les équipes sont rares (trois dans l'actualisation de MARCH et trois dans la seconde actualisation de MACH-NC). Sur 18 méta-analyses réalisées à Gustave Roussy, les données de 60 essais randomisés (5 890 patients) n'ont pas pu être collectées sur un total de 349 essais randomisés éligibles (73 018 patients). Il a été montré que, comparé aux données collectées, les données non collectées étaient inclues dans des essais plus souvent nationaux, monocentriques, de petites tailles et étaient plus souvent non publiées. L'effet traitement observé dans ces essais est également plus extrême, ce qui pourrait être expliqué par les petits effectifs[214]. De plus, le biais de publication et le biais de notification (*reporting* en anglais) sont des obstacles majeurs pour une méta-analyse en deux étapes. En effet, il est possible qu'il n'existe aucune publication pour certains essais non collectés, ou que la publication ne contienne pas les critères sélectionnés. Certains résultats peuvent être présents mais avec une définition du critère de jugement différent de celui de la méta-analyse. La seule solution pour résoudre ces problèmes est alors de contacter directement l'un des auteurs de la publication, qui peut s'avérer être la personne ayant refusé de participer. Dans notre expérience, le nombre d'essais et de patients inclus dans nos méta-analyses sur données individuelles était plus important que ceux inclus dans les méta-analyses sur données résumées correspondantes, et ce malgré la non-disponibilité de certains essais[228, 229]. Pour toutes ces raisons, nous pensons qu'il est plus important de mettre tous ses efforts dans la collecte des données individuelles plutôt que dans la prise en compte de données résumées.

Nos méta-analyses ont été réalisées selon une approche « groupe collaborateur ». Un groupe est ainsi créé pour chaque méta-analyse et les investigateurs sont impliqués dans les différentes étapes de la méta-analyse ce qui peut allonger la durée du projet. Dans le cadre de la méta-analyse de la chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine dans les cancers bronchiques, cette approche a permis de débuter l'inclusion des patients dans cinq essais de seconde génération en 1994 et 1995, alors que les résultats n'ont été publiés qu'en 1995. Cela a été possible car les premiers résultats de la méta-analyse avaient été présentés aux investigateurs dès 1993. Le modèle alternatif est la réalisation de la méta-analyse par des équipes totalement indépendantes. Il s'agit de l'approche du projet YODA de l'université de Yale qui promeut le partage de données au sein de la communauté scientifique, en partenariat avec des laboratoires pharmaceutiques[230].

Tableau 39 : Avantages et inconvénients des méta-analyses sur données individuelles avec des données de survie en 2019, par rapport aux méta-analyses sur données résumées

Avantages	Inconvénients
• Inclusion d'essais sans restriction sur le type de publication (résumés, articles quelle que soit la langue, absence de publication) ➔ Diminution du biais de publication	• Non disponibilité des données individuelles de certains essais (impossibilité d'établir un contact, pertes des données, refus de partager les données)
• Aide des investigateurs pour identifier les essais et leurs contacts	• Renforcement de la législation sur la protection des données (comme le RGPD*) dans le monde ➔ Augmentation de la complexité des démarches administratives concernant l'échange des données (accord formel de transfert des données, CEREES, CNIL) et travail supplémentaire pour les équipes des essais dû à l'anonymisation des données
• Recueil des données basé sur leur disponibilité dans la base des essais et non sur la disponibilité dans les publications ➔ Diminution du biais de notification (*reporting bias*)	
• Recueil des données de patients exclus des analyses présentées dans les publications ➔ Possibilité d'analyser en intention de traiter	• Anonymisation « maximale » des données ➔ Vérification complète des données impossible car informations manquantes (pas de date de tirage au sort ni de date de dernières nouvelles par exemple)
• Vérification de la qualité des essais basée sur données et non sur les publications, réalisée en collaboration avec les investigateurs ➔ Correction d'erreurs	• Difficulté d'accès aux données détenues par les laboratoires pharmaceutiques qui représentent une part croissante des données globales (démarches administratives plus longues et plus complexes), avec le plus souvent uniquement un accès à distance pour l'interrogation de la base de données ➔ Recueil et analyse des données plus complexe et plus long
• Standardisation des critères de jugement composite comme la survie sans progression	
• Plusieurs critères de jugement ➔ Cohérence interne	
• Actualisation du suivi des patients	
• Meilleure puissance statistique due à l'utilisation de méthode d'analyse de survie	• Le recueil et la vérification des données qui peut demander plusieurs échanges avec les investigateurs est une étape longue, le retard

Avantages	Inconvénients
• Courbe de survie stratifiée sur l'essai et pouvant prendre en compte la variation de l'effet traitement en fonction du temps. Calcul du bénéfice absolu à différent temps, calcul RMSTD (*Restricted Mean Survival Time Difference*) • Possibilité d'utiliser des méthodes d'analyses basées sur les risques compétitifs • Etude de la variation de l'effet traitement en fonction de caractéristiques des patients • Possibilité de répéter les analyses après exclusion de populations minoritaires (stade, histologie, localisation, comorbidité…) • Etude d'événements rares (décès toxiques par exemple) • Exploration des sources d'hétérogénéité • Travail collaboratif (identification des essais/contact, recueil des données, réunion d'investigateurs, relecture des manuscrits) et multidisciplinaire ➔ Analyses plus pertinentes grâce aux investigateurs, diffusion précoce des résultats auprès d'eux	d'un équipe peut retarder l'ensemble du processus • Etude le plus souvent rétrospective, souvent en retard par rapport aux pratiques • Grand nombre d'analyses ➔ Risque de faux positif • Article long • De manière générale, études longues qui nécessitent du personnel formé ➔ Etudes couteuses • Compétition des multiples méta-analyses sur données résumées de qualité très variable diminuant l'intérêt pour les méta-analyses sur données individuelles

* Le règlement général sur la protection des données (RGPD) de l'Union Européenne adopté par le parlement européen le 14 avril 2016

5.3. Perspectives

Les méta-analyses actuellement en cours dans l'équipe de Gustave Roussy donnent un aperçu du futur des méta-analyses sur données individuelles. L'expérience de ces dernières années a montré combien il devient difficile de collecter des données à cause de démarches administratives toujours plus longues et plus compliquées. Ce phénomène est en réalité dû au durcissement des lois concernant la protection des données personnelles. La législation européenne oblige maintenant d'avoir l'accord signé des patients de l'essai pour que les données puissent avoir un autre usage que celui prévu dans l'essai. En l'absence de consentement adapté, recontacter tous les patients ou leurs familles n'est pas envisageable. Du côté des essais industriels pour lesquels la collecte doit passer par un laboratoire pharmaceutique, la volonté de partage des données semble être plus présente qu'il y a quelques années[231]. La lourdeur et la lenteur administrative sont néanmoins bien présentes. Il n'est pas rare de patienter plusieurs mois juste pour avoir l'accord de participation, suivi par de nouveaux mois d'attente pour obtenir les données. Il est même possible que les données ne soient

accessibles que via un accès à distance. Bien que cet accès soit parfaitement utilisable, son utilisation ajoute une lourdeur supplémentaire qui se traduit par une augmentation du temps nécessaire à chaque tâche.

L'avenir de la méta-analyse sur données individuelles est lié d'une part à l'évolution de l'accessibilité aux données et d'autre part à l'adaptation des stratégies et méthodes d'analyse au nouveau type de données disponibles[232]. Actuellement, la majorité des données provient de laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, en 2001, il a été montré à partir d'un échantillon de 319 essais que 57% des essais comparant deux traitements actifs (82% des patients) étaient financés par les laboratoires pharmaceutiques[233]. Seule, la coopération entre patients (via des associations), professionnels (via des sociétés savantes), les éditeurs de journaux et institutions (Organisation Mondiale de la Santé, agence du médicament, gouvernements) permettra d'obtenir un accès direct et généralisé aux données détenues par les laboratoires pharmaceutiques. De nombreuses initiatives existent[224] mais elles tardent à se traduire en modalités pratiques permettant un accès facile et rapide aux données des essais. Il paraît également nécessaire d'inclure le partage des données dans le consentement éclairé des patients afin de facilité l'accès aux données.

Le nombre de publications de méta-analyses (en général) augmente de façon très importante. La majorité est réalisée sur des données résumées et sont de qualité très variable. L'existence de multiples méta-analyses tentant de répondre à la même question est un réel problème[226] mais pourrait être limité grâce aux registres de méta-analyse, comme PROSPERO. La publication obligatoire et standardisée des résultats dans les registres d'essais devrait également entrainer une amélioration de la qualité des essais[234].

Grâce aux progrès de la biologie cellulaire, les maladies sont de plus en plus souvent définies sur des bases moléculaires au lieu de base morphologique (imagerie, anatomopathologie). Les découvertes de nouveaux traitements sont également de plus en plus basées sur la recherche d'un effet au niveau d'une cible moléculaire (un récepteur par exemple). Il en résulte une multiplication des formes distinctes de pathologie conduisant à des essais cliniques réalisés sur des populations de plus en plus petites. Une solution possible à ce problème est la réalisation de méta-analyses sur des pathologies définies sur des bases moléculaires pour l'efficacité (sans tenir compte des bases anatomiques) d'une part, et la réalisation de méta-analyses par famille de molécule pour l'étude de la toxicité (indépendamment de la pathologie) d'autre part[235, 236]. Enfin, les traitements disponibles pour une forme clinique donnée d'une pathologie sont de plus en plus nombreux. L'identification du ou des meilleurs traitements est une question importante

mais la méta-analyse en réseau n'y répond qu'imparfaitement. Le développement de méthodes pour prendre en compte les covariables devrait améliorer les performances de cette approche bien que la comparaison indirecte des traitements restera toujours inférieure à la comparaison directe dans le cadre d'essais randomisés.

Les perspectives à court terme pour nos méta-analyses ORL sont multiples. Pour MACH-NC tout d'abord, il est nécessaire d'analyser d'autres critères de jugement d'efficacité (échecs locorégionaux, échecs métastatiques, décès liés et non liés au cancer). Les toxicités seront analysées dans un second temps. La méta-analyse en réseau doit être actualisée avec les données de MARCH et de MACH-NC sur les critères d'efficacité. A moyen terme, la collecte et la vérification des données des essais ayant étudié l'efficacité des traitements anti-EGFR devront être terminées pour permettre l'analyse. Les données seront également intégrées dans la méta-analyse en réseau. A plus long terme, une méta-analyse sur les données d'immunothérapie semble utile afin de déterminer quels patients bénéficient le plus de tels traitement mais l'absence d'amélioration concernant l'accès aux données des essais industriels pourrait rendre une telle étude difficile.

6. Références

1. Global Cancer Observatory [Internet]Available from: https://gco.iarc.fr/

2. World Health Organization Cancer Mortality Database [Internet]Available from: http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm

3. Jéhannin-Ligier K, Belot A, Guizard A-V, et al: Incidence trends for potentially human papillomavirus-related and -unrelated head and neck cancers in France using population-based cancer registries data: 1980-2012. Int J cancer 140:2032–2039, 2017

4. Doll R, Hill AB: Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. Br Med J 1:1399–410, 1964

5. Doll R, Hill AB: Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. Br Med J 1:1460–7 conclusion, 1964

6. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al: Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. Int J Cancer 122:155–164, 2008

7. Rubin F, Legoupil C, Hill C: Facteurs de risque de cancer des voies aérodigestives supérieures. Oto-rhino-laryngologie 14:1–12, 2019

8. Rubin F, Legoupil C, Bonfils P, et al: Fréquence des cancers des voies aérodigestives supérieures. Oto-rhino-laryngologie 14:1–11, 2019

9. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, et al: A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. Br J Cancer 85:1700–1705, 2001

10. Boffetta P, Tubiana M, Hill C, et al: The causes of cancer in France. Ann Oncol 20:550–5, 2009

11. Albers AE, Qian X, Kaufmann AM, et al: Meta analysis: HPV and p16 pattern determines survival in patients with HNSCC and identifies potential new biologic subtype. Sci Rep 7:16715, 2017

12. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM: Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. Oral Oncol 50:380–6, 2014

13. Lassen P: The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. Radiother Oncol 95:371–80, 2010

14. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, et al: Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21 (S5):v184-6, 2010

15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet], 2017Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

16. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema [Internet]Available from: https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx
17. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, et al: Publication bias and clinical trials. Control Clin Trials 8:343–53, 1987
18. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [Internet]Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux
19. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, et al: Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA 291:2457–65, 2004
20. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019) [Internet]Available from: www.training.cochrane.org/handbook
21. Stewart LA, Parmar MK: Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? Lancet 341:418–22, 1993
22. Pignon J-P, Hill C: Meta-analyses of randomised clinical trials in oncology. Lancet Oncol 2:475–482, 2001
23. Stewart LA, Tierney JF: To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. Eval Health Prof 25:76–97, 2002
24. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 368:843–54, 2006
25. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: 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 355:949–55, 2000
26. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 92:4–14, 2009
27. Dauzier E, Lacas B, Blanchard P, et al: Role of chemotherapy in 5000 patients with head and neck cancer treated by curative surgery: A subgroup analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. Oral Oncol 95:106–114, 2019
28. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al: Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-

analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. J Clin Oncol 31:2854–2860, 2013
29. Stewart LA, Clarke MJ: Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group. Stat Med 14:2057–79, 1995
30. Schemper M, Smith TL: A note on quantifying follow-up in studies of failure time. Control Clin Trials 17:343–6, 1996
31. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al: Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 27:335–71
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Lancet 339:71–85, 1992
33. Lueza B, Rotolo F, Bonastre J, et al: Bias and precision of methods for estimating the difference in restricted mean survival time from an individual patient data meta-analysis. BMC Med Res Methodol 16:37, 2016
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N Engl J Med 333:1444–55, 1995
35. Cochran WG: The combination of estimates from different experiments. Biometrics 10:101, 1954
36. Higgins JPT, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 21:1539–58, 2002
37. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 7:177–88, 1986
38. Cox DR: Regression Models and Life-Tables. 1972
39. Fisher DJ, Copas AJ, Tierney JF, et al: A critical review of methods for the assessment of patient-level interactions in individual participant data meta-analysis of randomized trials, and guidance for practitioners. J Clin Epidemiol 64:949–967, 2011
40. Fine JP, Gray RJ: A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc 94:496–509, 1999
41. Béchade C, Lobbedez T, Pour la Commission d'Épidémiologie et de Santé Publique de la Société de Néphrologie: [Dealing with competing events in survival analysis]. Nephrol Ther 11:69–72, 2015
42. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, et al: A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. J Clin Epidemiol 66:648–653, 2013

43. Vonesh E: Generalized linear and nonlinear models for correlated data: theory and applications using SAS. Cary, NC, SAS Institute Inc, 2012
44. Snijders T, Bosker R: Multilevel analysis: An introduction to basic and advanced multilevel modeling. London, SAGE Publications, 2012
45. Joiner M, van der Kogel A: Basic clinical radiobiology (ed 5th). London, CRC Press, 2018
46. Sauerbrei W, Schumacher M: A bootstrap resampling procedure for model building: application to the Cox regression model. Stat Med 11:2093–109, 1992
47. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al: Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. Lancet Oncol 18:1221–1237, 2017
48. Ezzat M, Shouman T, Zaza K, et al: A randomized study of accelerated fractionation radiotherapy with and without mitomycin C in the treatment of locally advanced head and neck cancer. J Egypt Natl Canc Inst 17:85–92, 2005
49. Katori H, Tsukuda M, Watai K: Comparison of hyperfractionation and conventional fractionation radiotherapy with concurrent docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Cancer Chemother Pharmacol 60:399–406, 2007
50. Johnson CR, Schmidt-Ullrich RK, Arthur DW, et al: Standard once-daily versus thrice-daily concomitant boost accelerated superfractionated irradiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Preliminary results of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol 32:162, 1995
51. Langendijk J: The Dutch head and neck cancer cooperative study group (NWHHT-SG). Radiother Oncol 82:S1, 2007
52. Ghoshal S, Goda JS, Mallick I, et al: Concomitant boost radiotherapy compared with conventional radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck - a phase III trial from a single institution in India. Clin Oncol 20:212–220, 2008
53. Krstevska V, Crvenkova S: Altered and conventional fractionated radiotherapy in locoregional control and survival of patients with squamous cell carcinoma of the larynx, oropharynx, and hypopharynx. Croat Med J 47:42–52, 2006
54. Chitapanarux I, Kamnerdsupaphon P, Pukanhapan N, et al: Randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy vs accelerated hyperfractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Radiat Res 54:1110–1117, 2013
55. Kainickal CT, Erakotan GK, Kumar RR, et al: Phase 2B randomized trial comparing concurrent chemoradiation to 6 fractions/week accelerated radiation therapy in advanced

squamous cell carcinomas of head and neck. Int J Radiat Oncol 87 (S2):S477, 2013
56. Rishi A., Ghoshal S., Verma R., et al: Comparison of concomitant boost radiotherapy against concurrent chemoradiation in locally advanced oropharyngeal cancers: A phase III randomised trial. Radiother Oncol 107:317–324, 2013
57. Bartelink H, den Bogaert W, Horiot J-C, et al: Concomitant cisplatin and radiotherapy in a conventional and modified fractionation schedule in locally advanced head and neck cancer: A randomised phase II EORTC trial. Eur J Cancer 38:667–673, 2002
58. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al: Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:77–82, 2006
59. Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, et al: Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: Results of a multicenter Phase III study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:762–771, 2005
60. Trotti A, Zhang Q, Bentzen SM, et al: Randomized trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512). Int J Radiat Oncol Biol Phys 89:958–963, 2014
61. Driessen CML, de Boer JP, Gelderblom H, et al: Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by randomization to two cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy schedules in patients with locally advanced head and neck cancer (CONDOR study): A randomized phase II study. Eur J Cancer 52:77–84, 2016
62. Overgaard J, Mohanti B, Begum N, et al: Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): A randomised, multicentre trial. Lancet Oncol 11:553–560, 2010
63. Bourhis J, Sire C, Graff P, 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 13:145–153, 2012
64. Ghosh-Laskar S, Kalyani N, Gupta T, et al: Conventional radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy versus accelerated radiotherapy in locoregionally advanced carcinoma of head and neck: Results of a prospective randomized trial. Head Neck 38:202–207, 2016
65. Suwiński R, Bańkowska-Woźniak M, Majewski W, et al: Randomized clinical trial on 7-days-a-week postoperative radiotherapy for high-risk squamous cell head and neck cancer. Radiother Oncol 87:155–63, 2008
66. Ang K, Harris J, Wheeler R, et al: Human papillomavirus and survival of patients with

oropharyngeal cancer. N Engl J Med 363:24–35, 2010
67. Moon S, Cho K, Chung E, et al: A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1-2 glottic squamous cell carcinomas: Results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. Radiother Oncol 110:98–103, 2014
68. Langendijk J, Kaanders J, Doornaert F, et al: Postoperative accelerated radiotherapy (POPART) versus conventional postoperative radiotherapy (CPORT) in squamous cell head and neck cancer: A multicenter prospective randomized study of the Dutch Head and Neck Cooperative Study Group. J Clin Oncol 28 (S15):Abstract 5508, 2010
69. Corvò R, Benasso M, Sanguineti G, et al: Alternating chemoradiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from a phase III randomized trial. Cancer 92:2856–2867, 2001
70. Evensen JF, Sand Hansen H, Overgaard M, et al: DAHANCA 9 – a randomized multicenter study to compare accelerated normo-fractionated radiotherapy with accelerated hyperfractionated radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). Acta Oncol (Madr) 58 (10):1502–1505, 2019
71. Zackrisson B, Kjellén E, Söderström K, et al: Mature results from a Swedish comparison study of conventional versus accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma - The ARTSCAN trial. Radiother Oncol 117:99–105, 2015
72. Ang K, Trotti A, Brown B, et al: Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:571–578, 2001
73. Awwad HK, Lotayef M, Shouman T, et al: Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: Influence of proliferation. Br J Cancer 86:517–523, 2002
74. Awwad H, Khafagy Y, Barsoum M, et al: Accelerated versus conventional fractionation in the postoperative irradiation of locally advanced head and neck cancer: influence of tumour proliferation. Radiother Oncol 25:261–266, 1992
75. Beitler J, Zhang Q, Fu K, et al: Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: A randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 89:13–20, 2014
76. Olmi P, Crispino S, Fallai C, 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

55:78–92, 2003

77. Pinto LH, Canary PC, Araujo CM, et al: Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:557–562, 1991

78. Cummings B, Keane T, Pintilie M, et al: Five year results of a randomized trial comparing hyperfractionated to conventional radiotherapy over four weeks in locally advanced head and neck cancer. Radiother Oncol 85:7–16, 2007

79. Horiot J-C, Le Fur R, N'Guyen T, et al: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 25:231–241, 1992

80. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, 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 362:933–940, 2003

81. Jackson S, Weir L, Hay J, et al: A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 43:39–46, 1997

82. Horiot J-C, Bontemps P, Van Den Bogaert W, et al: Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: Results of the EORTC 22851 randomized trial. Radiother Oncol 44:111–121, 1997

83. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, et al: Continuous accelerated 7-days-a-week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66:706–13, 2006

84. Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z, et al: A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: Influence of a 1 week shortening overall time. Radiother Oncol 62:1–10, 2002

85. Saunders M, Rojas A, Parmar M, et al: Mature results of a randomized trial of accelerated hyperfractionated versus conventional radiotherapy in head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77:3–8, 2010

86. Dobrowsky W, Naudé J: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. Radiother Oncol 57:119–124, 2000

87. Poulsen M, Denham J, Peters L, et al: A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. Radiother Oncol 60:113–122, 2001

88. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, 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 24:2873–2878, 2006
89. Marcial V, Pajak T, Chang C, et al: Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: Preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:41–47, 1987
90. Petit C, Pignon JP, Landais C, et al: What is the most effective treatment for head and neck squamous cell carcinoma? An individual patient data network meta-analysis from the MACH-NC and MARCH collaborative groups. Eur J Cancer 72 (S1):S101–S102, 2017
91. Lassen P, Lacas B, Pignon J-P, 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 126:107–115, 2018
92. Eilers J, Million R: Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. Semin Oncol Nurs 23:201–12, 2007
93. Chen S-C, Lai Y-H, Huang B-S, et al: Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment. Eur J Oncol Nurs 19:214–9, 2015
94. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, et al: Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. Int J Radiat Oncol 76 (S3):S58–S63, 2010
95. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al: Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. J Clin Oncol 26:3582–9, 2008
96. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti G V, et al: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 26:3552–9, 2008
97. Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 355:1757–70, 2000
98. Knecht R: Induction chemotherapy (IC) followed by radiochemotherapy (RCT) versus radiochemotherapy alone as treatment in advanced laryngeal (LC)/hypopharyngeal cancer (HC): Phase IIb. J Clin Oncol 32:6015–6015, 2014
99. Shukla P, Gupta D: A prospective comparision of sequential chemoradiation vs concurrent chemoradiation in locally advanced oropharyngeal carcinomas. Cancer Biol Ther 8:209–213, 2009
100. Prades J-M, Lallemant B, Garrel R, et al: Randomized phase III trial comparing

induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinoma. Acta Otolaryngol 130:150–155, 2010

101. Kumar S, Datta NR, Nagar Y, et al: A three-arm randomized trial comparing neo-adjuvant or concurrent weekly cisplatin to radiotherapy alone for locally advanced head and neck squamous cell cancer (HNSCC). Eur J Cancer 47 (S1):547, 2011

102. Hitt R, Grau J, López-Pousa A, et al: A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. Ann Oncol 25:216–225, 2014

103. Takácsi-Nagy Z, Hitre E, Remenár É, et al: Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III–IV unresectable head and neck cancer: Results of a randomized phase II study. Strahlentherapie und Onkol 191:635–641, 2015

104. Cohen E, Karrison T, Kocherginsky M, et al: Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 32:2735–2743, 2014

105. Paccagnella A, Ghi M, Loreggian L, et al: Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: A phase II randomized study. Ann Oncol 21:1515–1522, 2010

106. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al: Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. Ann Oncol 28:2206–2212, 2017

107. Zhong L-P, Zhang C-P, Ren G-X, et al: Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. Oncotarget 6:18707–18714, 2015

108. Zhong L-P, Zhang C-P, Ren G-X, et al: Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 31:744–751, 2013

109. Ruo Redda MG, Ragona R, Ricardi U, et al: Radiotherapy alone or with concomitant daily low-dose carboplatin in locally advanced, unresectable head and neck cancer: definitive results of a phase III study with a follow-up period of up to ten years. Tumori 96:246–253, 2010

110. Racadot S, Mercier M, Dussart S, et al: Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. Radiother Oncol 87:164–172, 2008
111. Argiris A, Karamouzis M, Johnson J, et al: Long-term results of a phase III randomized trial of postoperative radiotherapy with or without carboplatin in patients with high-risk head and neck cancer. Laryngoscope 118:444–449, 2008
112. Bensadoun R-J, Bénézery K, Dassonville O, et al: French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:983–994, 2006
113. Sharma A, Mohanti B, Thakar A, et al: Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: A phase II randomized trial. Ann Oncol 21:2272–2277, 2010
114. Lefebvre J, Rolland F, Tesselaar M, et al: Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. J Natl Cancer Inst 101:142–152, 2009
115. Boidi Trotti A, Rovea P, Gabriele AM, et al: The use of cisplatin as radiosensitizing agent in advanced tumors of the head and neck. Randomized study. Radiol Med 82:504–507, 1991
116. Haddad E, Mazeron JJ, Martin M, et al: Comparison of concomitant radiotherapy and chemotherapy with radiotherapy alone in advanced cancers of the head and neck: results of a randomized trial. Bull du cancer Radiother 83:97–103, 1996
117. Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, et al: An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 5:10–20, 1987
118. Richard JM, Sancho H, Lepintre Y, et al: Intra-arterial methotrexate chemotherapy and telecobalt therapy in cancer of the oral cavity and oropharynx. Cancer 34:491–496, 1974
119. Fazekas J, Sommer C, Kramer S: Adjuvant intravenous methotrexate or definitive radiotherapy alone for advanced squamous cancers of the oral cavity, oropharynx, supraglottic larynx or hypopharynx. Concluding report of an RTOG randomized trial on 638 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:533–541, 1980
120. Jortay A, Demard F, Dalesio O, et al: A randomized EORTC study on the effect of preoperative polychemotherapy in pyriform sinus carcinoma treated by pharyngolaryngectomy and irradiation. Results from 5 to 10 years. Acta Chir Belg 90:115–

122, 1990
121. Pearlman NW, Johnson FB, Braun TJ, et al: A prospective study of preoperative chemotherapy and split-course irradiation for locally advanced or recurrent oral/pharyngeal squamous carcinoma. Am J Clin Oncol 8:490–496, 1985
122. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. Cancer 60:301–11, 1987
123. Richard J, Kramar A, Molinari R, et al: Randomised EORTC Head and Neck Cooperative Group trial of preoperative intra-arterial chemotherapy in oral cavity and oropharynx carcinoma. Eur J Cancer 27:821–827, 1991
124. Holoye PY, Grossman TW, Toohill RJ, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 93:712–717, 1985
125. Kun LE, Toohill RJ, Holoye PY, et al: A randomized study of adjuvant chemotherapy for cancer of the upper aerodigestive tract. Int J Radiat Oncol 12:173–178, 1986
126. Schuller DE, Metch B, Stein DW, et al: Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: final report of the Southwest Oncology Group. Laryngoscope 98:1205–11, 1988
127. Szpirglas H, Nizri D, Marneur M, et al: Neoadjuvant chemotherapy. A randomized trial before radiotherapy in oral and oropharyngeal carcinomas: end results, in Proceedings of the 2nd international head and neck oncology research conference Ghedini Ed. Berkeley, Kugler Publications, 1988, pp 261–264
128. Carugati A, Pradier R, De La Torre A: Combination chemotherapy pre-radical treatment for head and neck squamous cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 7:152, 1988
129. Mazeron J, Martin M, Brun B, et al: Induction chemotherapy in head and neck cancer: Results of a phase III trial. Head Neck 14:85–91, 1992
130. Brunin F, Rodriguez J, Jaulerry C, et al: Induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. Preliminary results of a randomized study. Acta Oncol 28:61–5, 1989
131. Salvajoli J V, Morioka H, Trippe N, et al: 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 249:211–215, 1992
132. Jaulerry C, Rodriguez J, Brunin F, et al: Induction chemotherapy in advanced head and neck tumors: Results of two randomized trials. Int J Radiat Oncol 23:483–489, 1992
133. Maipang T, Maipang M, Geater A, et al: Combination chemotherapy as induction therapy for advanced resectable head and neck cancer. J Surg Oncol 59:80–85, 1995
134. Toohill R, Duncavage J, Malin T, et al: The effects of delay in standard treatment due to

induction chemotherapy in two randomized prospective studies. Laryngoscope 97:407–412, 1987

135. Toohill R, Anderson T, Byhardt R, et al: Cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg 113:758–761, 1987

136. Lewin F, Damber L, Jonsson H, et al: Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized phase III study. Radiother Oncol 43:23–28, 1997

137. Martin M, Hazan A, Vergnes L, et al: Randomized study of 5 fluorouracil and cis platin as neoadjuvant therapy in head and neck cancer: A preliminary report. Int J Radiat Oncol 19:973–975, 1990

138. Martin M, Vergnes L, Lelièvre G, et al: A randomized study of CDDP and 5-FU as neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: an interim analysis, in Banzet P, Holland J, Khayat D, et al (eds): Cancer treatment: an update Springer-V. Paris, 1994, pp 214–218

139. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al: Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: A study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. J Natl Cancer Inst 86:265–272, 1994

140. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al: Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. J Natl Cancer Inst 96:1714–1717, 2004

141. Domenge C, Hill C, Lefebvre J, et al: Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. Br J Cancer 83:1594–1598, 2000

142. Dalley D, Beller E, Aroney R, et al: The value of chemotherapy (CT) prior to definitive local therapy (DTL) in patients with locally advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck (HN). Proc Am Soc Clin Oncol 14:297, 1995

143. Tejedor M, Murias A, Soria P, et al: Induction chemotherapy with carboplatin and ftorafur in advanced head and neck cancer. A randomized study. Am J Clin Oncol 15:417–421, 1992

144. Gedouin D, Desprez P, Perron JJ, et al: Cancers de la base de langue et de l'hypopharynx: résultats d'un essai multicentrique randomisé de chimiothérapie avant traitement locoregional. Bull du Cancer/Radiotherapie 83:104–107, 1996

145. Di Blasio B, Barbieri W, Bozzetti A, et al: A prospective randomized trial in resectable head and neck carcinoma: loco-regional treatment with and without neoadjuvant chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 13:279, 1994

146. Gehanno P, Depondt J, Peynegre R, et al: Neoadjuvant combination of carboplatin and

5-FU in head and neck cancer: A randomized study. Ann Oncol 3:43–46, 1992
147. Depondt J, Gehanno P, Martin M, et al: Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin/5-fluorouracil in head and neck cancer. Oncology 50:23–27, 1993
148. Volling P, Schroder M, Muller RP, et al: Induction chemotherapy in primary resectable head and neck tumors: A prospective randomized trial. Int J Oncol 4:909–914, 1994
149. Hasegawa Y, Matsuura H, Fukushima M, et al: Potential suppresion of distant and node metastasis by neoadjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer: result of a randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 15:318, 1996
150. Hussey DH, Abrams JP: Combined therapy in advanced head and neck cancer: hydroxyurea and radiotherapy. Prog Clin Cancer 6:79–86, 1975
151. Shanta V, Krishnamurthi S: Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. Clin Radiol 31:617–620, 1980
152. Eschwege F, Sancho-Garnier H, Gerard JP, 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 6:275–8, 1988
153. Kapstad B, Bang G, Rennaes S, et al: Combined preoperative treatment with cobalt and bleomycin in patients with head and neck carcinoma--a controlled clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 4:85–89, 1978
154. Morita K: Clinical significance of radiation therapy combined with chemotherapy. Strahlentherapie 156:228–233, 1980
155. Parvinen L-M, Parvinen M, Nordman E, et al: Combined bleomycin treatment and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck region. Acta Radiol Oncol 24:487–489, 1985
156. Bezwoda WR, de Moor NG, Derman DP: Treatment of advanced head and neck cancer by means of radiation therapy plus chemotherapy--a randomised trial. Med Pediatr Oncol 6:353–8, 1979
157. Vermund H, Kaalhus O, Winther F, et al: 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 11:1877–1886, 1985
158. Sanchiz F, Milla A, Torner J, 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 19:1347–1350, 1990
159. Nissenbaum M, Browde S, Bezwoda WR, et al: Treatment of advanced head and neck

cancer: multiple daily dose fractionated radiation therapy and sequential multimodal treatment approach. Med Pediatr Oncol 12:204–8, 1984

160. 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 38:575–581, 1987

161. Gupta NK, Swindell R: Concomitant methotrexate and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 15-year follow-up of a randomized clinical trial. Clin Oncol 13:339–344, 2001

162. Weissberg JB, Son YH, Papac RJ, et al: Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:3–9, 1989

163. Keane T, Cummings B, O'Sullivan B, 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 25:613–618, 1993

164. Haselow R, Warshaw M, Oken M, et al: Radiation alone versus radiation with weekly low dose cisplatinum in unresectable cancer of the head and neck, in Head and Neck Cancer. Vol II. Philadelphia, PA, BC Decker, 1990, pp 279–281

165. Quon H, Leong T, Haselow R, et al: Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:719–25, 2011

166. Bachaud J-M, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al: 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 36:999–1004, 1996

167. Weissler MC, Melin S, Sailer SL, et al: Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 118:806–810, 1992

168. Haffty BG, Son YH, Sasaki CT, 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 27:241–250, 1993

169. Merlano M, Vitale V, Rosso R, et al: Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 327:1115–1121, 1992

170. Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al: Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck

cancer. J Clin Oncol 12:2648–2653, 1994
171. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, et al: 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 43:29–37, 1997
172. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, et al: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. J Clin Oncol 16:1318–1324, 1998
173. Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, 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 32:769–775, 1995
174. Kumar S, Datta NR, Ahuja RC, et al: Feasibility of non-cisplatin-based induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer. Acta Oncol 35:721–5, 1996
175. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al: Mature results of a Phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 88:876–883, 2000
176. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 338:1798–804, 1998
177. Tobias JS, Monson K, Gupta N, et al: Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. Lancet Oncol 11:66–74, 2010
178. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, 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 18:1458–64, 2000
179. Giglio R, Mickiewicz E, Pradier R, et al: No reccurence beyond the second year of follow-up in inoperable stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck patients (IOHN). Final report of a randomized trial of alternating chemotherapy (CT) + hyperfractionated radiotherapy (RT) vs RT. Proc Am Soc Clin Oncol 15:317, 1999
180. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, 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 21:92–8, 2003
181. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy

for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 349:2091–2098, 2003
182. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al: Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 22:69–76, 2004
183. Budach V, Stuschke M, Budach W, et al: Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 23:1125–35, 2005
184. Huguenin P, Beer KT, Allal A, et al: Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. J Clin Oncol 22:4665–4673, 2004
185. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 350:1945–1952, 2004
186. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, 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 50:1161–1171, 2001
187. Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, et al: Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. Med Oncol 21:95–107, 2004
188. Cooper J, Pajak T, Forastiere A, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 350:1937–44, 2004
189. Grau C, Prakash Agarwal J, Jabeen K, et al: Radiotherapy with or without mitomycin c in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomised trial. Radiother Oncol 67:17–26, 2003
190. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al: Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: results of a GORTEC randomized trial. Radiother Oncol 100:56–61, 2011
191. Lartigau E, Giralt J, Glassman P, et al: A phase III double-blind randomized placebo controlled study of porfiromycin and radiation therapy in patients with head and neck cancer. Int J Radiat Oncol 54 (S2):74, 2002

192. Szpirglas H, Chastang C, Bertrand JC: Adjuvant treatment of tongue and floor of the mouth cancers, in Bonadonna G, Mathé G, Salmon S (eds): Adjuvant therapies and markers of post-surgical minimal residual disease II. Adjuvant therapies of the various primary tumors. Berlin, Springer-Verlag, 1979, pp 309–317
193. Zakotnik B, Budihna M, Smid L, et al: Patterns of failure in patients with locally advanced head and neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with Mitomycin C and Bleomycin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:685–690, 2007
194. Yoshino K, Sato T, Nakai Y, et al: A comparative clinical study of adjuvant chemotherapy of tumors in the head and neck areas by means of HCFU. Gan To Kagaku Ryoho 18:2581–2588, 1991
195. Rao RS, Parikh DM, Parikh HK, et al: Perioperative chemotherapy in patients with oral cancer. Am J Surg 168:262–267, 1994
196. Kotani A, Sunada O, Tamura M, et al: Multiple cooperative study of UFT-adjuvant chemotherapy for malignant tumor in the jaw and oral cavities. Gan To Kagaku Ryoho 21:987–992, 1994
197. Tsukuda M, Ogasawara H, Kaneko S, et al: A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with UFT for head and neck carcinoma. Japanese J Cancer Chemother 21:1169–1177, 1994
198. Domenge C, Marandas P, Vignoud J, et al: Post-surgical adjuvant chemotherapy in extracapsular spread invaded lymph node (N+R+) of epidermoid carcinoma of the head and neck: a randomized multicentric trial. Second international conference on head and neck cancer. Am Soc Head Neck Surg 74, 1988
199. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, et al: Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:705–713, 1992
200. Baujat B, Mahé C, Pignon J-P, et al: A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. Stat Med 21:2641–52, 2002
201. Adelstein D, Sharan V, Earle A, et al: Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. Cancer 65:1685–91, 1990
202. Adelstein D, Sharan V, Earle A, et al: Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing simultanous and sequential chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer, in Adjuvant therapy of cancer VII. Philadelphia, PA, Lippincott Company, 1993, pp 82–91
203. A randomized trial of combined multidrug chemotherapy and radiotherapy in advanced

squamous cell carcinoma of the head and neck. An interim report from the SECOG participants. Eur J Surg Oncol 12:289–95, 1986

204. Buffoli A, Morrica B, Frata P, et al: Chemo-radiotherapy in advanced head and neck tumors. Personal experience. Radiol Med 83:636–640, 1992

205. Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel J-M, et al: Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 12:385–395, 1994

206. Merlano M, Corvo' R, Margarino G, et al: Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. Cancer 67:915–921, 1991

207. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al: The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. Ann Intern Med 162:777–84, 2015

208. Blanchard P, Hill C, Guihenneuc-Jouyaux C, et al: Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. J Clin Epidemiol 64:985–92, 2011

209. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA: Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. J Clin Epidemiol 64:163–71, 2011

210. Michiels S, Le Maître A, Buyse M, et al: Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: meta-analyses of individual patient data. Lancet Oncol 10:341–50, 2009

211. Zakeri K, Rotolo F, Lacas B, et al: Predictor of effectiveness of treatment intensification on overall survival in head and neck cancer (HNC). Ann Oncol 29 (S8):viii375, 2018

212. Michiels S, Baujat B, Mahé C, et al: Random effects survival models gave a better understanding of heterogeneity in individual patient data meta-analyses. J Clin Epidemiol 58:238–45, 2005

213. Rondeau V, Pignon J-P, Michiels S, et al: A joint model for the dependence between clustered times to tumour progression and deaths: A meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. Stat Methods Med Res 24:711–29, 2015

214. Fayard F, Petit C, Lacas B, et al: Impact of missing individual patient data on 18 meta-analyses of randomised trials in oncology: Gustave Roussy experience. BMJ Open 8:e020499, 2018

215. Seymour L, Le Teuff G, Brambilla E, et al: LACE-Bio: validation of predictive and/or

prognostic immunohistochemistry/histochemistry-based biomarkers in resected non–small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 20:66–73, 2019
216. Tierney JF, Pignon J-P, Gueffyier F, et al: How individual participant data meta-analyses have influenced trial design, conduct, and analysis. J Clin Epidemiol 68:1325–35, 2015
217. Vale CL, Rydzewska LHM, Rovers MM, et al: Uptake of systematic reviews and meta-analyses based on individual participant data in clinical practice guidelines: descriptive study. BMJ 350:h1088, 2015
218. Blanchard P, Lacas B, Bourhis J: Meta-analysis of radiotherapy in head and neck carcinomas: an update. Eur J Cancer 49 (S3):12, 2013
219. Blanchard P, Lacas B, Bourhis J, et al: Meta-analysis of radiotherapy in head and neck cancers: exploratory analysis according to patient characteristics. Radiother Oncol 111 (S1):S21, 2014
220. Blanchard P, Landais C, Petit C, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC group. Ann Oncol 27 (S6):328, 2016
221. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group: Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 375:1267–1277, 2010
222. De Ruysscher D, Lueza B, Le Péchoux C, et al: Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. Ann Oncol 27:1818–28, 2016
223. Pater JL, Zee B, Myles J, et al: A proposal for a new approach to intergroup cancer trials. Eur J Cancer 31A:1921–3, 1995
224. Kawahara T, Fukuda M, Oba K, et al: Meta-analysis of randomized clinical trials in the era of individual patient data sharing. Int J Clin Oncol 23:403–409, 2018
225. André T, Iveson T, Labianca R, et al: The IDEA collaboration: prospective combined analysis of phase III trials investigating duration of adjuvant therapy with the FOLFOX (FOLFOX4 or modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) regimen for patients with stade III colon cancer. Curr Colorectal Cancer Rep 9:261–269, 2013
226. Siontis KC, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JPA: Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. BMJ 347:f4501, 2013
227. Sutton AJ, Kendrick D, Coupland CAC: Meta-analysis of individual- and aggregate-level data. Stat Med 27:651–69, 2008
228. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck

cancer: individual patient data vs literature data. Br J Cancer 72:1062–3, 1995
229. Baujat B, Michiels S, Pignon J: Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: An individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:958; author reply 958-9, 2006
230. Ross JS, Waldstreicher J, Bamford S, et al: Overview and experience of the YODA Project with clinical trial data sharing after 5 years. Sci Data 5:180268, 2018
231. Barron H, Rosenblatt M: Access to patient-level trial data. N Engl J Med 370:485–486, 2014
232. Blanchard P, Aupérin A, Pignon J-P: Are Individual patient data meta-analyses still needed today in oncology? A discussion focused on Head and Neck oncology. Acta Oncol (Madr) 58:1333–1336, 2019
233. Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, et al: Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. J Clin Epidemiol 68:811–20, 2015
234. Nguyen T-A-H, Dechartres A, Belgherbi S, et al: Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States. J Clin Oncol 31:2998–3003, 2013
235. Hapani S, Sher A, Chu D, et al: Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. Oncology 79:27–38, 2010
236. Ranpura V, Hapani S, Wu S: Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 305:487–94, 2011

7. Annexes

Liste des tableaux

Tableau S1: Equations de recherche pour la première actualisation de la méta-analyse MARCH 184

Tableau S2 : Equations de recherche pour la seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC . 184

Tableau S3 : Description des essais inclus dans la méta-analyse initiale de MARCH 187

Tableau S4 : Analyse des échecs régionaux chez les patients N0 et N+ (MARCH)..... 191

Tableau S5 : Classement des comparaisons selon les catégories retenues pour chaque analyse de sous-groupes d'essais (MARCH) 192

Tableau S6 : Comparaison des populations exclues et inclues de l'analyse de la survenue d'une mucite aigüe sévère (MARCH)..... 194

Tableau S7 : Comparaison des populations exclues et inclues de l'analyse de la survenue d'une xérostomie sévère à long terme (MARCH)..... 195

Tableau S8 : Description des essais d'induction inclus dans la méta-analyse MACH-NC..... 197

Tableau S9 : Description des essais concomitants inclus dans la méta-analyse MACH-NC..... 204

Tableau S10 : Description des essais adjuvants inclus dans la méta-analyse MACH-NC..... 212

Tableau S11 : Description des essais comparant la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction dans la méta-analyse MACH-NC..... 214

Tableau S12 : Division des essais dans la méta-analyse MACH-NC 216

Tableau S13 : Classement des comparaisons d'induction selon les catégories retenues pour chaque analyse de sous-groupes d'essais (MACH-NC) 219

Tableau S14 : Classement des comparaisons concomitantes selon les catégories retenues pour chaque analyse de sous-groupes d'essais (MACH-NC) 221

Tableau S15 : Classement des comparaisons adjuvantes selon les catégories retenues pour chaque analyse de sous-groupes d'essais (MACH-NC) 224

Tableau S16 : Comparaison des populations inclus dans les essais ayant traité les patients par chirurgie ou non (MACH-NC) 225

Liste des figures

Figure S1 : Données disponibles pour l'analyse de la mucite..... 227

Figure S2 : Données disponibles pour l'analyse de la xérostomie..... 228

Figure S3 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie concomitante sur la survie globale (MACH-NC) .. 229

Figure S4 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie d'induction sur la survie globale (MACH-NC) 230

Figure S5 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale (MACH-NC) 231

Tableau S1: Equations de recherche pour la première actualisation de la méta-analyse MARCH

Source	Equation
Medline (PubMed)	("head and neck neoplasms/drug therapy"[MAJR] OR "head and neck neoplasms/radiotherapy"[MAJR]) AND ("Randomized Controlled Trials"[MESH] OR "Clinical Trials, Phase III"[MESH] OR "clinical trial, phase III"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) NOT "Neoplasm Metastasis"[MESH]
SCOPUS	(otolaryngolog* OR buccal OR mouth OR (oral cavity) OR lip OR hypopharynx OR oropharynx OR larynx OR ―head and neck‖) AND (random* OR phase 3) AND (radiation OR radiotherapy OR chemoradiotherapy)

Tableau S2 : Equations de recherche pour la seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC

Source	Equation
Medline (PubMed)	Search ((laryngeal neoplasms[MeSH Terms] OR mouth neoplasms[MeSH Terms] OR nose neoplasms[MeSH Terms] OR pharyngeal neoplasms[MeSH Terms] OR salivary gland neoplasms[MeSH Terms]) OR (("head and neck" OR laryngeal OR larynx OR glottis OR glottic OR subglottis OR subglottic OR supraglottis OR supraglottic OR oral OR mouth OR lip OR gingiva OR gingival OR tongue OR palate OR palatal OR buccal OR nose OR nasal OR sinonasal OR paranasal OR sinus OR pharyngeal OR pharynx OR hypopharyn* OR nasopharyn* OR oropharyn* OR pharyngeal OR pharynx OR hypopharyn* OR nasopharyn* OR oropharyn*) AND (cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*))) AND ((squamous OR epidermoid) OR "Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh Terms]) AND (drug therapy[MeSH Subheading] OR chemotherapy OR chemoradiation OR chemoradiotherapy OR radiochemotherapy OR radio-chemotherapy OR pharmacotherapy OR taxane* OR docetaxel OR paclitaxel OR Taxoid OR taxotere OR cisplatin OR platin* OR carboplatin OR fluorouracil OR 5-fluorouracil OR fluoro-uracil OR 5FU OR hydroxyurea OR tegafur-uracil OR leucovorin OR cetuximab OR bevacizumab OR panitumumab OR tirapazamine OR gefitinib OR erlotinib OR lapatinib OR Nimotuzumab OR gemcitabine OR amifostine OR methotrexate) AND ((randomized controlled trial [pt] OR clinical trial, phase iii [pt] OR clinical trial, phase iv [pt] OR clinicaltrials.gov [si] OR isrctn [si] OR randomized controlled trials as topic [mh]) OR ((random OR randomise OR randomize OR randomised OR randomized OR rct OR rcts OR single-blind OR double-blind) AND (trial OR trials OR study OR studies))) Limits: Publication Date from 2000

SCOPUS	((TITLE-ABS-KEY("head and neck" OR laryngeal OR larynx OR glottis OR glottic OR subglottis OR subglottic OR supraglottis OR supraglottic OR oral OR mouth OR lip OR gingiva OR gingival OR tongue OR palate OR palatal OR buccal OR nose OR nasal OR sinonasal OR paranasal) OR TITLE-ABS-KEY(sinus OR pharyngeal OR pharynx OR hypopharyn* OR nasopharyn* OR oropharyn* OR pharyngeal OR pharynx OR hypopharyn* OR nasopharyn* OR oropharyn*))) AND ((TITLE-ABS-KEY(chemotherapy OR chemoradiation OR chemoradiotherapy OR radiochemotherapy OR radio-chemotherapy OR pharmacotherapy OR taxane* OR docetaxel OR paclitaxel OR taxoid OR taxotere OR cisplatin OR platin* OR carboplatin OR fluorouracil OR 5-fluorouracil) OR TITLE-ABS-KEY(fluoro-uracil OR 5fu OR hydroxyurea OR tegafur-uracil OR leucovorin OR cetuximab OR bevacizumab OR panitumumab OR tirapazamine OR gefitinib OR erlotinib OR lapatinib OR nimotuzumab OR gemcitabine OR amifostine OR methotrexate))) AND ((TITLE-ABS-KEY(random OR randomise OR randomize OR randomised OR randomized OR rct OR rcts OR single-blind OR double-blind) AND TITLE-ABS-KEY(trial OR trials OR study OR studies))) AND ((TITLE-ABS-KEY(cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*) AND TITLE-ABS-KEY(squamous OR epidermoid))) AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2007) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2006) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2005) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2004) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2003) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2002) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2001) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2000))
Cochrane	"head and neck" OR laryngeal OR larynx OR glottis OR glottic OR subglottis OR subglottic OR supraglottis OR supraglottic OR oral OR mouth OR lip OR gingiva OR gingival OR tongue OR palate OR palatal OR buccal OR nose OR nasal OR sinonasal OR paranasal OR sinus OR pharyngeal OR pharynx OR hypopharyn* OR nasopharyn* OR oropharyn* OR pharyngeal OR pharynx OR hypopharyn* OR nasopharyn* OR oropharyn* in Title, Abstract or Keywords and chemotherapy OR "drug therapy" in Title, Abstract or Keywords and squamous in Title, Abstract or Keywords and randomized OR randomised in Title, Abstract or Keywords and cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* in Title, Abstract or Keywords, from 2000 to 2010 in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Web of Science Meeting Abstract	Topic=("head and neck" OR laryngeal OR larynx OR glottis OR glottic OR subglottis OR subglottic OR supraglottis OR supraglottic OR oral OR mouth OR lip OR gingiva OR gingival OR tongue OR palate OR palatal OR buccal OR nose OR nasal OR sinonasal OR paranasal OR sinus OR pharyngeal OR pharynx OR hypopharyn* OR nasopharyn* OR oropharyn* OR pharyngeal OR pharynx OR hypopharyn* OR nasopharyn* OR oropharyn*) AND Topic=(chemotherapy OR chemoradiation OR chemoradiotherapy OR radiochemotherapy OR radio-chemotherapy OR pharmacotherapy) AND Topic=(cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm) AND Topic=(squamous) AND Topic=(random*) Refined by: Document Type=(MEETING ABSTRACT) Timespan=2000-2010. Databases=SCI-EXPANDED.
clinicaltrials.gov	random* | Interventional Studies | head and neck cancer AND squamous | drug therapy OR chemotherapy | received on or after 01/01/2000

Tableau S3 : Description des essais inclus dans la méta-analyse initiale de MARCH

Essai	Inclusion	Sites tumoraux	Stade (TNM)	Radiothérapie	Chimiothérapie	Patients (N)	Suivi médian [95% IC] (années)
RTOG 7913[89]	1979-83	Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, autres	II – IV	66-74 Gy, 1.8-2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine 60 Gy, 1.2 Gy / fraction, 2 fractions / jour, 5 jours / semaine		210	9.2 [8.0 ; 10.2]
EORTC 22791[79]	1980-87	Oropharynx	II – IV	70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine 80.5 Gy, 1.15 Gy / fraction, 2 fractions / jour, 5 jours / semaine		356	10.3 [7.5 ; 11.1]
EORTC 22851[82]	1985-95	Cavité buccale, oropharynx, larynx, autres	II – IV	70 Gy, 1.8-2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine 72 Gy, 1.6 Gy / fraction, 3 fractions / jour, 7 jours / semaine Pause de 2 semaines après semaine 1		512	4.9 [4.6 ; 5.6]
Rio 1986[77]	1986-89	Cavité buccale, oropharynx, larynx	III, IV	66 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine 70.4 Gy, 1.1 Gy / fraction, 2 fractions / jour, 5 jours / semaine		103 (112 randomisés)	8.8 [7.0 ; 11.9]
PMH Toronto[78]	1988-95	Oropharynx, hypopharynx, larynx	II – IV	51 Gy, 2.55 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine 58 Gy, 1.45 Gy / fraction, 2 fractions / jour, 5 jours / semaine		336	17.5 [15.5 ; 18.7]
CHART[85]	1990-95	Cavité buccale, oropharynx,	I – IV	66 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine		918	8.2 [7.8 ; 8.7]

Essai	Inclusion	Sites tumoraux	Stade (TNM)	Radiothérapie	Chimiothérapie	Patients (N)	Suivi médian [95% IC] (années)
		hypopharynx, larynx, autres		54 Gy, 1.5 Gy / fraction, 3 fractions / jour, 7 jours / semaine			
Vienna*[86]	1990-97	Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx	II – IV	70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine		159	7.8 [6.3 ; 9.5]
				2.5 Gy, 1 fraction, jour 1 1.65 Gy / fraction, 2 fractions / jour, jours 2-17			
BCCA 9113[81]	1991-95	Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx	III, IV	66 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine		82	18.4 [11.6 ;]**
				66 Gy, 2 Gy / fraction, 2 fractions / jour, 5 jours / semaine			
RTOG 9003[75]	1991-97	Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, autres	II – IV	70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine		1113	16.7 [16.1 ; 17.2]
				81.6 Gy, 1.2 Gy / fraction, 2 fractions / jour, 5 jours / semaine			
				67.2 Gy, 1.6 Gy / fraction, 2 fractions / jour, 5 jours / semaine Pause de 2 semaines après 38.4 Gy			
				72 Gy, 1.8 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine + 1.5 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine les 12 derniers jours			
TROG 9101[87]	1991-98	Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx	III, IV	70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine		350	6.6 [5.9 ; 7.2]
				59.4 Gy, 1.8 Gy / fraction, 2 fractions / jour, 5 jours / semaine			

Essai	Inclusion	Sites tumoraux	Stade (TNM)	Radiothérapie	Chimiothérapie	Patients (N)	Suivi médian [95% IC] (années)
DAHANCA 6&7[80]	1991-99	Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, autres	I – IV	66-70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine		1481 (1485 randomisés)	14.6 [14.4 ; 15.0]
				66-70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 6 jours / semaine			
ORO 9301[76]	1993-98	Oropharynx	III, IV	66-70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaines		192	6.9 [5.7 ; 8.1]
				64-67.2 Gy, 1.6 Gy / fraction, 2 fractions / jour, 5 jours / semaine			
				66-70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaines	5-FU à 1 000 mg/m² + carboplatine à 75 mg/m² (jours 1-4)		
CAIR[83]	1994-96	Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx	II – IV	70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine		100	5.7 [5.5 ; 6.2]
				66-70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 7 jours / semaine			
GORTEC 9402[88]	1994-98	Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx	III, IV	70 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine		268	8.8 [5.9 ; 14.4]
				62-67 Gy, 2 Gy / fraction, 2 fractions / jours, 5 jours / semaine			
KBN PO 79[84]	1995-98	Larynx	I – III	66 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine		395	4.2 [3.9 ; 4.3]
				66 Gy, 2 Gy / fraction, 1 fraction / jour, 5 jours / semaine + 1 fraction à 2 Gy une fois par semaine			

* Un troisième bras ayant étudié le fractionnement modifié associé à la mitomycin C n'a pas été inclus dans la méta-analyse.

** Borne supérieure de l’intervalle de confiance non-atteinte
Abréviations des essais disponibles sous la Figure 6.

Tableau S4 : Analyse des échecs régionaux chez les patients N0 et N+ (MARCH)

Radiothérapie	**Fractionnement**		**Hazard Ratio [95% IC]**
	Modifié (Nb évènements / Nb patients)	**Conventionnel** (Nb évènements / Nb patients)	
Patients N0			
Hyperfractionnée	31 / 412	31 / 402	0.87 [0.52 ; 1.43] p=0.57
Modérément accélérée	94 / 1 661	103 / 1 637	0.85 [0.64 ; 1.13] p=0.26
Très accélérée*	30 / 385	13 / 267	1.53 [0.83 ; 2.81] p=0.17
Tous types	155 / 2 458	147 / 2 306	0.93 [0.74 ; 1.16] p=0.51
Interaction : p=0.22			
Hétérogénéité : p=0.33, I^2=9%			
Patients N+			
Hyperfractionnée	92 / 444	116 / 434	0.67 [0.51 ; 0.89] p=0.005
Modérément accélérée	448 / 2 003	461 / 1 992	0.96 [0.84 ; 1.09] p=0.51
Très accélérée	144 / 387	144 / 332	0.81 [0.64 ; 1.03] p=0.08
Tous types	684 / 2 834	721 / 2 758	0.88 [0.79 ; 0.98] p=0.02
Interaction : p=0.06			
Hétérogénéité : p=0.24, I^2=15%			

* Un seul essai inclus dans cette analyse
IC : Intervalle de Confiance

Tableau S5 : Classement des comparaisons selon les catégories retenues pour chaque analyse de sous-groupes d'essais (MARCH)

Essai	Inclusion	Localisation tumorale	Radiothérapie	Chimiothérapie
RTOG 7913[89]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
EORTC 22791[79]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
EORTC 22851[82]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
Rio 1986[77]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
PMH Toronto[78]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
CHART[85]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
Vienna[86]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
BCCA 9113[81]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
RTOG 9003[75]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
TROG 9101[87]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
DAHANCA 6&7[80]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
ORO 9301[76]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
CAIR[83]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
GORTEC 9402[88]	Méta-analyse initiale	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
KBN PO 79[84]	Méta-analyse initiale	Larynx uniquement	Non post-opératoire	Aucune
EORTC 22843[57]	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Concomitante
Cairo 1990[73]	Actualisation	Multiples localisations	Post-opératoire	Aucune
CRT 90-002[72]	Actualisation	Multiples localisations	Post-opératoire	Aucune
Osaka 1993[58]	Actualisation	Larynx uniquement	Non post-opératoire	Aucune
INRC-HN-10[59]	Actualisation	Multiples localisations	Post-opératoire	Aucune
EORTC 22962 (non publié)	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
EORTC 22962 + CT (non publié)	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Concomitante
RTOG 9512[60]	Actualisation	Larynx uniquement	Non post-opératoire	Aucune

Essai	Inclusion	Localisation tumorale	Radiothérapie	Chimiothérapie
ARTSCAN[71]	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
IAEA-CRP-ACC[62]	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
DAHANCA 9[70]	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
GORTEC 9902[63]	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Concomitante
TMH 1114[64]	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Aucune
pCAIR[65]	Actualisation	Multiples localisations	Post-opératoire	Aucune
CHARTWEL (non publié)	Actualisation	Multiples localisations	Post-opératoire	Aucune
RTOG 0129[66]	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Concomitante
KROG 0201[67]	Actualisation	Larynx uniquement	Non post-opératoire	Aucune
POPART[68]	Actualisation	Multiples localisations	Post-opératoire	Aucune
CONDOR[61]	Actualisation	Multiples localisations	Non post-opératoire	Concomitante

Abréviations des essais disponibles sous la Figure 6.

Tableau S6 : Comparaison des populations exclues et inclues de l'analyse de la survenue d'une mucite aigüe sévère (MARCH)

	Exclus** 4 377 patients 33 essais		**Inclus**** 7 046 patients 15 essais		**p-value**
	N	***%***	**N**	***%***	
Sexe					p=0.52
Homme	3 622	*82.8*	5 839	*82.9*	
Femme	724	*16.5*	1 207	*17.1*	
Inconnu*	31	*0.7*	0	-	
Age (années)					p<0.0001
<50	731	*16.7*	1 252	*17.8*	
[50-60[	1 342	*30.7*	2 409	*34.2*	
[60-70[	1 475	*33.7*	2 259	*32.1*	
≥70	795	*18.2*	1 126	*16.0*	
Inconnu*	34	*0.8*	0	-	
Etat général					p=0.0002
PS0	2 395	*54.7*	4 359	*61.9*	
PS1	1 246	*28.5*	2 430	*34.5*	
PS ≥2	199	*4.6*	257	*3.7*	
Inconnu*	537	*12.3*	0	-	
Localisation tumorale					p<0.0001
Cavité buccale	578	*13.2*	926	*13.1*	
Oropharynx	1 268	*29.0*	3 447	*48.9*	
Larynx	2 028	*46.3*	1 851	*26.3*	
Hypopharynx	305	*7.0*	822	*11.7*	
Autres	153	*3.5*	0	-	
Inconnu*	45	*1.0*	0	-	
T (TNM)					p<0.0001
T0-1	741	*16.9*	683	*9.7*	
T2	1 517	*34.7*	1 961	*27.8*	
T3	1 223	*27.9*	2 346	*33.3*	
T4	825	*18.8*	2 055	*29.2*	
Tx*	6	*0.1*	1	*< 0.1*	
Inconnu*	65	*1.5*	0	-	
N (TNM)					p<0.0001
N0	2 581	*59.0*	2 714	*38.5*	
N1	678	*15.5*	1 242	*17.6*	
N2	796	*18.2*	2 539	*36.0*	
N3	261	*6.0*	551	*7.8*	
Nx*	1	*< 0.1*	0	-	
Inconnu*	60	*1.3*	0	-	

	Exclus** 4 377 patients 33 essais		Inclus** 7 046 patients 15 essais		p-value
	N	***%***	**N**	***%***	
Stade (TNM)					p<0.0001
Stade I	595	*13.6*	438	*6.2*	
Stade II	1 058	*24.2*	805	*11.4*	
Stade III	1 121	*25.6*	1 825	*25.9*	
Stade IV	1 538	*35.1*	3 978	*56.5*	
Inconnu*	65	*1.5*	0	-	
Méta-analyse					p<0.0001
Initiale	2 816	*64.3*	3 695	*52.4*	
Actualisation	1 561	*35.7*	3 351	*47.6*	

* Catégorie exclu lors de l'estimation de la p-value
** Patients dupliqués non pris en compte. Au moins un patient exclu dans chacun des 15 essais inclus dans l'analyse

Tableau S7 : Comparaison des populations exclues et inclues de l'analyse de la survenue d'une xérostomie sévère à long terme (MARCH)

	Exclus** 6 821 patients 34 essais		Inclus** 3 365 patients 7 essais		p-value
	N	***%***	**N**	***%***	
Sexe					p=0.34
Homme	5 675	*83.2*	2 779	*82.6*	
Femme	1 134	*16.6*	586	*17.4*	
Inconnu*	12	*0.2*	0	-	
Age (années)					p=0.14
<50	1 237	*18.1*	551	*16.4*	
[50-60[	2 261	*33.2*	1 153	*34.3*	
[60-70[	2 236	*32.8*	1 108	*32.9*	
≥70	1 073	*15.7*	553	*16.4*	
Inconnu*	14	*0.2*	0	-	
Etat général					p=0.007
PS0	4 129	*60.5*	2 130	*63.3*	
PS1	2 019	*29.6*	1 095	*32.5*	
PS ≥2	191	*2.8*	140	*4.2*	
Inconnu*	482	*7.1*	0	-	
Localisation tumorale					p<0.0001
Cavité buccale	993	*14.6*	268	*8.0*	
Oropharynx	2 697	*39.5*	1 475	*43.8*	
Larynx	2 344	*34.4*	1 314	*39.1*	
Hypopharynx	632	*9.3*	308	*9.2*	
Autres	127	*1.9*	0	-	
Inconnu*	28	*0.4*	0	-	

	Exclus** 6 821 patients 34 essais		**Inclus**** 3 365 patients 7 essais		**p-value**
	N	***%***	**N**	***%***	
T (TNM)					p<0.0001
T0-1	865	*12.7*	516	*15.3*	
T2	2 295	*33.7*	962	*28.6*	
T3	2 084	*30.6*	1 081	*32.1*	
T4	1 536	*22.5*	806	*24.0*	
Tx*	5	*0.1*	0	-	
Inconnu*	36	*0.5*	0	-	
N (TNM)					p<0.0001
N0	3 445	*50.5*	1 491	*44.3*	
N1	1 185	*17.4*	522	*15.5*	
N2	1 758	*25.8*	1 143	*34.0*	
N3	400	*5.9*	209	*6.2*	
Nx*	1	*< 0.1*	0	-	
Inconnu*	32	*0.5*	0	-	
Stade (TNM)					p<0.0001
Stade I	630	*9.2*	383	*11.4*	
Stade II	1 367	*20.0*	403	*12.0*	
Stade III	1 844	*27.0*	840	*25.0*	
Stade IV	2 943	*43.2*	1 739	*51.7*	
Inconnu*	37	*0.5*	0	-	
Méta-analyse					p<0.0001
Initiale	3 178	*46.6*	2 624	*78.0*	
Actualisation	3 643	*53.4*	741	*22.0*	

* Catégorie exclu lors de l'estimation de la p-value

** Patients avec un suivi inférieur à 6 mois (décédés ou perdus de vue) et patients dupliqués non pris en compte. Au moins un patient exclu dans chacun des 7 essais inclus dans l'analyse

Tableau S8 : Description des essais d'induction inclus dans la méta-analyse MACH-NC

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up [95% CI] (years)
Chemotherapy other than platin + fluorouracil or Taxane + platin + fluorouracil									
IGR-65[118]	1965–67	OC, OP	IV	Mx (ia) LA (im)	50 mg x 6–12 15 mg x 6–12	RT	30-60 Gy	36/39[a]	NA
RTOG 6801[119]	1968–73	OC, OP, HP, L	III, IV	Mx	25 mg x 5	RT	55-80/5-10 wks	680/712[b]	4.3 [4.0 ; 4.8]
EORTC 24771[120]	1977–82	HP	II to IV	B Mx Vc	15 mg x 1 20 mg/m^2 x 4 1.5 mg/m^2 x 1	S + RT	50-65 Gy /≤10 wks	231/231[c]	5.9 [4.9 ; 6.6]
Denver 77[121]	1977–83	OC, OP, HP, O	III, IV	B C Mx	10 U/m^2 x 4, wks$_{1,4 \text{ or } 5}$ 50 mg/m^2, wks$_{1,4 \text{ or } 5}$ 30 mg/m^2 x 2, wks$_{1,4 \text{ or } 5}$	RT or S + RT	60-70 Gy 50-60 Gy	59/59[d]	NA
HNCP[122]	1978–82	OC, HP, L	II to IV	Arm$_1$: B (bolus) B (ci) C Arm$_2$: Arm$_1$ + C	 ind: 15 mg/m² d$_3$ ind: 15 mg/m² d$_{3\text{-}7}$ ind: 100 mg/m² d$_1$ adj : 80 mg/m² monthly x 6	S + RT	50 Gy/5-5.5wks	462/462[e]	5.3 [5.1 ; 5.5]
EORTC 78-OCP[123]	1978–84	OC, OP	I to IV	B (ia) Vc (ia)	15 mg d$_{1\text{-}12}$ 1 mg, d$_{1,5,9}$	S or S + RT	NA Missing	225/225[f]	4.9 [4.5 ; 5.3]
MCW-1[124, 125]	1979–82	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	B Cy F Mx	30 U x 4, wks$_{1,4}$ 200 mg/m² x 5, wks$_{1,4}$ 400 mg/m² x 5, wks$_{1,4}$ 30 mg/m² x 5, wks$_{1,4}$	RT or S + RT	70 Gy/7wks 50 Gy/5wks	83/83[g]	5.9 [3.3 ; 17.1]
SWOG 8006[126]	1980–85	OC, OP, HP, L	II to IV	B C Mx Vc	15 U/m² d$_{1,8}$, wks$_{1,4,7}$ 50 mg/m², wks$_{1,4,7}$ 40 mg/m², wks$_{1,4,7}$ 2 mg , wks$_{1,4,7}$	S + RT	Missing	167/167	13.7 [11.6 ; 14.5]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up [95% CI] (years)
Pitié-81[127]	1981–85	OC, OP, O	I to IV	A B (im) C Vc	60 mg, 3 cycles 15 mg x 3 150 mg 2 mg	RT	70 Gy/7 wks 60 Gy/4 wks, sc, bf	112/116[h]	11.3 [4.4 ; 12.9]
Buenos Aires[128]	1981–86	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	$\underline{Arm_1}$: C B $\underline{Arm_2}$: C B Mx	100 mg/m², $d_{1,15}$ 40 mg/m², $d_{1,8,15,22}$ 100 mg/m², $d_{4,19}$ 40 mg/m², $d_{1,8,15,22}$ 50 mg/m², $d_{1,15}$	S	NA	120/120[i]	7.0 [6.1 ; 8.9]
						or RT	Missing		
						or S + RT	Missing		
Créteil-82[129]	1982–87	OC, OP	II to IV	B F Mx LA (po) C	10 mg/m² $d_{1\text{-}5}$, $wks_{1,5,9}$ 600 mg/m² d_2, $wks_{1,5,9}$ 120 mg/m² d_2, $wks_{1,5,9}$ 10 mg x 4, d_3, $wks_{1,5,9}$ 120 mg/m² d_4, $wks_{1,5,9}$	RT	70 Gy/7.8 wks	122/131[j]	5.0 [4.2 ; 5.7]
						or S + RT	55 Gy/6 wks		
HNCGIC 02[130]	1983–86	OC, OP, HP, L	II to IV	B C Mi Vd	12.5 mg/m² x 4, $wks_{1,4}$ 20 mg/m² x 4, $wks_{1,4}$ 10 mg/m², $wks_{1,4}$ 2.5 mg/m², $wks_{1,4}$	RT	65-75 Gy	100/100[k]	10.2 [9.8 ; 12.3]
AC Camargo[131]	1984–86	OC, OP, HP	III, IV	B C Mi Vb	10 mg/m², $wks_{1 \pm 2}$ 30 mg/m² x 2, $wks_{1 \pm 2}$ 8 mg/m², $wks_{1 \pm 2}$ 4 mg/m², $wks_{1 \pm 2}$	RT	70 Gy Control arm: 7 wks Experimental arm: 8 wks	60/60[l] ¶	6.5 [3.6 ;]*
SECOG II (unpublished)	1984–89	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	B (im) Mx LA (iv) LA (im) Vc Or the same + F	30 mg, $wks_{1,3,13,15}$ 200 mg, $wks_{1,3,13,15}$ 50 mg, $wks_{1,3,13,15}$ 15 mg x 6, $wks_{1,3,13,15}$ 1.5-2 mg, $wks_{1,3,13,15}$ 500 mg, $wks_{1,4,6,9}$	RT	60-66 Gy/6.5 wks	163/163[m]	12.5 [12.1 ; 15.0]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up [95% CI] (years)
HNCGIC 03[132]	1986–89	OC, OP, HP, L	II to IV	C F Vd	40 mg/m^2 x 3, wks$_{1,4,7}$ 600 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7}$ 3 mg/m^2 x 2, wks$_{1,4,7}$	RT	70 Gy	108/108[n]	7.2 [6.7 ; 7.5]
Songkhla[133]	1988–92	OC, OP, HP, O	III, IV	B C Mx	10 mg/m^2 d$_{3\text{-}7}$, wks$_{1,5}$ 20 mg/m^2 d$_{1\text{-}5}$, wks$_{1,5}$ 40 mg/m^2 d$_{15,22}$, wks$_{1,5}$	S + RT	≥ 60 Gy	54/54[o]	4.1 [2.8 ; 5.3]
Lucknow 95[101]	1995–99	OC, OP, HP, L, O	III, IV	C	35 mg/m² d$_1$, wks$_{1\text{-}7}$	RT	70 Gy/7 wks	300/300[p]	13.0 [10.4 ; 14.5]
Platin + fluorouracil only									
MCW-2[134, 135]	1983–86	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,4,7}$ 500 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7}$	RT + S or RT	50 Gy/5 wks 70 Gy/7 wks	63/63[q]	8.3 [5.6 ; 11.0]
EORTC 24844 (unpublished)	1985–91	OP	II to IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,4,7}$ 1000 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7}$	S + RT	50 Gy/5 wks +/- 15 Gy boost	139/139[r]	2.8 [2.2 ; 3.8]
SHNG-85[136]	1985–92	OC, OP, HP, L	II to IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,4,7}$ 1000 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7}$	RT	64-70 Gy/6.5-7 wks	461/461[s]	7.2 [6.9 ; 7.5]
Créteil-86[137, 138]	1986–89	OC, OP, HP, L	II to IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,4,7}$ 1000 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7}$	RT or S + RT	70 Gy/8 wks 55 Gy/6 wks	156/156[t]	6.0 [5.3 ; 6.0]
GSTTC-86[139, 140]	1986–90	OC, OP, HP, O	III, IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,4,7,10}$ 1000 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7,10}$	RT or S + RT	65-70 Gy/6.5-7wks 45-50 Gy/4.5-5wks	237/237[u]	11.3 [10.2 ; 11.6]
GETTECneo1[141]	1986–91	OP	II to IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,4,7}$ 1000 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7}$	RT	70-75 Gy/7-7.5 wks	174/174[v]	12.0 [11.0 ; 12.8]
GETTECneo2[141]	1986–92	OP	II to IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,4,7}$ 1000 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7}$	S + RT	50-65Gy/5-6.5 wks	144/144[w]	12.3 [11.1 ; 12.8]
AHNTG[142]	1986–93	OC, OP, HP, L, NP, O	II to IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,4,7}$ 1000 mg/m^2 x 4, wks$_{1,4,7}$	S or RT or S + RT	NA Missing Missing	280/280[x]	7.1 [6.7 ; 7.7]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up [95% CI] (years)
Las Palmas[143]	1987–89	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	Cb Tg (po)	400 mg/m^2 , wks$_{1,5,9}$ 1000 mg/m^2 x 14, wks$_{1,5,9}$	RT	66-74 Gy/6.5-7.5 wks	36/42[y]	3.2 [2.6 ; 4.0]
Rennes-87[144]	1987–90	OP, HP	I to IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,3,5}$ 1000 mg/m^2 x 4, wks$_{1,3,5}$	RT or S + RT	68.6 Gy Missing	133/133[z]	6.4 [5.5 ; 7.4]
Parma[145]	1987–91	OC, OP, HP, L	II to IV	C F	100 mg/m^2, wks$_{1,4,7 \pm 10,13}$ 1000 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7 \pm 10,13}$	S or RT or S + RT	Missing Missing Missing	69/69[aa]	6.2 [5.6 ; 6.8]
CFHNS[146, 147]	1988–91	OC, OP, HP, L	II to IV	Cb F	400 mg/m^2, wks$_{1,4,7}$ 1000 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7}$	RT or S + RT	75 Gy 45-75 Gy	324/324[bb†]	5.7 [5.3 ; 6.0]
Cologne 88[148]	1988–93	OC, OP, HP	II to IV	Cb F	360 mg/m^2, wks$_{1 \pm 5 \pm 9}$ 1000 mg/m^2 x 5, wks$_{1 \pm 5 \pm 9}$	S + RT	60-66 Gy/6-7 wks	97/97[cc]	2.0 [1.6 ; 2.5]
HNAP-02[149]	1989–92	OC, OP, HP, L	III, IV	C F	70 mg/m^2, 2 cycles 660 mg/m^2 x 5, 2 cycles	S or S + RT	50 Gy 50 Gy	50/50[dd]	5.2 [4.1 ; 5.6]
BNH 003 (unpublished)	1990–92	OC, OP, HP, O	III, IV	C F	100 mg/m^2 x 2–3 4000 mg/m^2 x 2–3	S + RT	45-60 Gy	124/124	3.7 [3.4 ; 4.0]
Taxane + platin + fluorouracil									
TTCC 2002[102]	2002–07	OC, OP, HP, L	III, IV	C Arm$_2$: Do C F Arm$_3$: C F	conco: 100 mg/m² d$_{1, 22, 43}$ ind: 75 mg/m² d$_{1,22,43}$ ind: 75 mg/m² d$_{1,22,43}$ ind: 750 mg/m² $_{1\text{-}4,\ 22\text{-}25,\ 43\text{-}46}$ ind: 100 mg/m² d$_{1,22,43}$ ind: 1000 mg/m², d$_{1\text{-}4,\ 22\text{-}25,\ 43\text{-}46}$	RT	70 Gy/7 wk	439/439[ee]	10.9 [9.7 ; 11.8]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up [95% CI] (years)
GSTTC 2501[105, 106]	2003–12	OC, OP, HP, O	III, IV	C Do F C F	ind: 80 mg/m² $d_{1,22,43}$ ind: 75 mg/m² $d_{1,22,43}$ ind: 800 mg/m² $d_{1\text{-}4,\ 22\text{-}25,\ 43\text{-}46}$ conco: 20 mg/m² $d_{1\text{-}4}$ $wks_{1,6}$ conco: 800 mg/m² $d_{1\text{-}4}$ $wks_{1,6}$	RT	70 Gy/7 wks	261/261[ff]	3.7 [3.4 ; 3.9]
DeCIDE[104]	2004–09	OC, OP, L, NP, O, U	IV	Do C F Do F Hu (po) Hu (po)	ind: 75 mg/m² $d_{1,\ 22}$ ind: 75 mg/m² $d_{1,\ 22}$ ind: 750 mg/m² $d_{1\text{-}5,\ 22\text{-}26}$ conco: 25 mg/m², $wks_{1,3,5,7,9}$ conco: 600 mg/m²/day $d_{1\text{-}5}$, $wks_{1,3,5,7,9}$ conco: 500 mg × 2 $d_{1\text{-}5}$ $wks_{1,3,5,7,9}$ conco: 500 mg d_6 $wks_{1,3,5,7,9}$	RT	75 Gy, 1.5 Gy/fraction, bid, 5 days per week, 5 two-week cycles (one week on/one week off)	285/285[gg]	6.0 [5.6 ; 6.4]
Budapest 2007[103]	2007–09	OC, OP, HP, L	III, IV	Do C F C	ind: 75 mg/m² $d_{1,22}$ ind: 75 mg/m² $d_{1,22}$ ind : 750 mg/m² $d_{1\text{-}4,\ 22\text{-}25}$ conco: 100 mg/m² $d_{1,\ 22,\ 43}$	RT	70 Gy/7 wks	66/66[hh]	6.8 [6.1 ; 7.6]
Shanghai 2008[107, 108]	2008–10	OC	III, IVa	Do C F	75 mg/m² , $wks_{1,4}$ 75 mg/m² , $wks_{1,4}$ 750 mg/m² x 5, $wks_{1,4}$	S + RT	54-60 Gy/6 wks	256/256[ii]	5.6 [5.4 ; 5.8]

* Upper value not reached

† No surgery if complete response

Median follow-up and 95% confidence interval not available for two trials because of high rate of mortality

A: Doxorubicin ; AC Camargo: Hospital AC Camargo ; Adj: Adjuvant ; AHNTG: Australian Head and neck Trial Group ; B: Bleomycin ; BNH: B. Nanavati Hospital ; C: Cisplatin ; Cb: Carboplatin ; CFHNS: Carboplatin French Head and Neck Study ; ci: Continuous Infusion ; conco: Concomitant ; DeCIDE: Docetaxel-based Chemotherapy plus or minus Induction chemotherapy to Decrease Events ; Do: Docetaxel ; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; F: 5-Fluorouracil ; GETTEC: Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête Et du Cou ; GSTTC: Gruppo di Studio sui Tumori della Testa et del Collo ; Gy: Gray ; HNAP: Head and Neck Adjuvant Project ; HNCGIC: Head and Neck Cancer Group of Institut Curie ; HNCP: Head and Neck Contract Program ; HP: Hypophraynx ; Hu: Hydroxyurea ; ia: intrarterial ; IGR: Institut Gustave Roussy ; im: intramuscular ; ind: Induction ; iv: intravenous ; L: Larynx ; LA: Leucovorin ; MCW: Medical College of Wisconsin ; Mi: Mitomycin ; Mx: Methotrexate ; NA: Not Applicable ; NP: Nasopharynx ; O : Other ; OC: Oral Cavity ; OP: Oropharynx ; po: per os ; RT: Radiotherapy ; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group ; S: Surgery ; SECOG: South of England Co-operative Oncology Group ; SHNG: Scandinavian Head and Neck Group ; SWOG: SouthWest Oncology Group ; Tg: Tegafur ; TTCC: Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello ; Vd: Vindesine ; Vc: Vincristine ; wks: weeks

[a] Radiotherapy started 2 weeks after the end of ia infusion. 30 Gy was administered over 2 week period. Radiotherapy was stopped if progression was observed; it could be continued up to 60 Gy or followed by curietherapy or even surgery. 16 pts (8 in each arm) received at least 50 Gy.

[b] Mx every third day for 5 injection. Surgical intervention was permitted (either resection of the primary or radical neck dissection) was permitted after radiotherapy provided that the some policy was carried out in both arms. Surgery was also permitted as part of an integrated combine treatment regimen.

[c] Only one cycle of chemotherapy, postoperative radiotherapy within the 3 months, 50 Gy plus 15 Gy in limited area in case of unclear tumor margins, not to exceed 10 weeks.

[d] For the operable patients of the control arm, radiotherapy dose was 50 Gy followed by surgery if patient seemed resectable, patients who remained inoperable or refused surgery received another 15-20 Gy. In the experimental arm, after the first cycle of CT on week 2-3, patients received 20 Gy in 10 fractions, a second cycle on wks 4/5, and if resectable, surgery on wks 6-7 plus 40 Gy in 20 fractions when healing seemed complete; those who remained inoperable received another 40-50 Gy. At randomization, 31 were considered as inoperable and 28 as operable.

[e] Three-arm trial with one induction and one induction plus adjuvant.

[f] In the floor of mouth group, postoperative radiotherapy was delivered depending upon the lymph node involvement and the completeness of tumor resection. In this group, tumor bed was irradiated in 68% in chemotherapy arm and 55% in control arm. Irradiation was systematically applied in the posterior oral cavity or oropharynx group.

[g] 2 Gy/fraction. Primary irradiation was planned for those with tumors thought to be unresectable at diagnosis or following preoperative irradiation. Primary irradiation was also elected for favorable or inoperable tumor sites. Irradiation was initiated 3 weeks after the last cycle of chemotherapy. Radiotherapy alone was delivered for 29 patients and preoperative radiotherapy plus surgery 53 patients. One additional patient expired in the experimental arm prior the planned irradiation. Initially, responders to induction chemotherapy were scheduled to receive two post-operative cycles of B-CMF using 50% of the induction bleomycin dose. Toxicities and poor compliance with postoperative B-CMF led to discontinue postoperative chemotherapy, testing only induction chemotherapy as outlined.

[h] 3 cycles of chemotherapy planned. Duration of cycle 3 or 4 weeks? There was a second randomization between standard radiotherapy and bi or tri-fractionated radiotherapies. Standard radiotherapy: 2 Gy/ fraction, 5 fractions a week on 7 wks. Bi-fractionated RT: 1.5 Gy x 2 4 hours between sessions) , 10 sessions in 5 days, 2 weeks break, similar one week session.

[i] Three-arm trial with 2 chemotherapy arms (A1, A2), BC, BCMx, two 2-wks cycles.

[j] Radiotherapy only (51 patients out of 116 eligible patients), 70 Gy, 1.8 Gy/fraction, 5 fraction by week ; Surgery + radiotherapy (65 patients out of 116 patients), 55 Gy in 6 wks, boost to 70 Gy if incomplete resection. Locoregional treatment decided before randomization.

[k] Two cycles of chemotherapy. Tumor response was evaluated after 50-55 Gy. Surgical excision was performed if the response was < 50% (6 pts). Otherwise the radiotherapy was completed to 65-75 Gy in 1.8 -2.2 Gy per fraction. Mean tumor dose was 69 and 70.3 Gy in the chemotherapy + radiotherapy and radiotherapy arm respectively with mean overall duration of 49 and 49.7 days and mean number of fraction of 34.8 and 34.5 respectively.

[l] ¶Three-arm trial with a concomitant arm. Same total dose was delivered in both arms: 2 Gy/fraction over 7 weeks in control arm; 1.8 Gy/fraction over 8 weeks in the experimental arm. Second cycle was given 3 weeks later to the patients in partial response. Patients stable or progressing started radiotherapy immediately. In this group 6 patients did not start RT.

[m] Three-arm trial with a concomitant arm; patients allocated to the chemotherapy arms were randomized to receive B/Mx/Vb or same chemotherapy plus F. Two cycles of chemotherapy before radiotherapy and two after. Radiotherapy starting on weeks 5.

[n] Three cycles of chemotherapy. Tumor response was evaluated after 55 Gy. Surgical excision was performed if the response was < 50% (10 patients). Otherwise the radiotherapy was completed to 70 Gy. Mean tumor dose was 68 and 66.6 Gy in the chemotherapy + radiotherapy and radiotherapy arm respectively with mean overall duration of 47.4 and 47.7 days and mean number of fraction of 33 Gy in both arms.

[o] Radiotherapy started within 6 weeks, minimum 60 Gy.

[p] Three-arm trial: radiotherapy, induction chemotherapy and radiotherapy, radiotherapy and concomitant chemotherapy. Same chemotherapy in both experimental a rms.
[q] 2 Gy per fraction; 70 Gy in favorable tumor site: 7 patients in chemotherapy group and 5 in control;
[r] Surgery + radiotherapy in case of progression after first cycle of chemotherapy or progression or stable disease after the second cycle. Radiotherapy started as soon as possible after complete wound healing. If delayed for more than 10 days, radiotherapy is not mandatory anymore. Dose of 50 Gy in 25 fractions, 5 times a week plus 14 Gy in 7 fractions if the excision was irradical.
[s] 2 Gy by fraction, 5 times a weeks.
[t] Operable patient: 55 Gy over 6 weeks, 1.8 Gy per fraction, 5 days a week, boosted to 70 Gy is residual disease; Inoperable patients: 70 Gy over 8 wks in 1.8 Gy per fraction. Non responding patients were switched to definitive local treatment after 1-2 cycles. Locoregional treatment was decided before randomization.
[u] For operable patients (n=66), 45-50 Gy of adjuvant radiotherapy was planned. Modality of surgery was decided before randomization: 5 patients had no surgery of incomplete surgery. For the inoperable patients (n=171), the planned dose was 65-70 Gy with 2 Gy per fraction and 5 fractions per week. A two-week break was allowed after 40 Gy or in case of grade 3-4 mucositis. Patient level information on planned locoregional treatment was available and the trial was split in two strata: GSTCC 86 and GSTTC 86po (n=66), po for post-operative radiotherapy.
[v] Radiotherapy began 2-3 wks after chemotherapy completion: 70 Gy in 7 weeks with 5 Gy added in case of residual disease
[w] Radiotherapy began within 10 weeks after surgery that was performed 2-3 after chemotherapy completion: 50 Gy in 5 weeks with 2 Gy fraction in patients with free surgical marginal and 65 Gy in 6.5 weeks in case of positive margins.
[x] 36/280 (24%) patients were treated by surgery, 113/280 (76%) patients were treated by surgery and radiotherapy, 118/280 patients by radiotherapy alone, 10 patients had no locoregional treatment, one mixed locoregional treatment and for 2 patients, locoregional treatment was unknown. Protocol mentioned "Radiotherapy should be given in radical doses. In general, fields for DLT (radiotherapy and surgery) should be based upon the original tumour extent, not on its extent following chemotherapy".
[y] 2 Gy by day, 5 days a week. Surgery was performed after radiotherapy, if disease persisted or recurred (9 patients). Tg daily 1000 mg/m² dose was fractioned into two
[z] 28 patients had surgery plus postoperative and 90 only radiotherapy. Mean dose of radiotherapy was 68.6 Gy+/-6 without difference between the two arms. For the 15 other patients, 5 were ineligible (associated diseases), 4 had protocol violation (chemotherapy dose), 3 refused treatment and for 3 died during chemotherapy.
[aa] Patients achieving complete or partial responses > 80% received two further cycles.
[bb] For radiotherapy alone, a dose of 75 Gy was used. For basilingual and T2 tonsillar tumors a dose of 45-50 Gy was used followed by brachytherapy 30-35 Gy. Post-operative dose ranged from 45 to 75 Gy depending of the degree of resection. Patients showing complete tumor regression switched to radiotherapy alone. Of the 143 evaluable patients who underwent chemotherapy, 37 out of 90 with primary indication of locoregional surgery qualified for treatment medication, including 21 out of 73 with primary indication of mutilating surgery.
[cc] Patients without response after the first cycle were operated immediately. Only patient with patient response after two cycles received the third one. Radiotherapy started at least 6 weeks after surgery. In case of insufficient wound healing at 6 weeks, no RT was performed. Daily fraction was 2 Gy, with 5 fractions a week.
[dd] When nodes metastases were found to be multiple or extracapsular, or surgical margin were insufficient, radiotherapy of 50 Gy was administered post-operatively
[ee] Three-arm trial: CF, DoPF, no induction with concomitant cisplatin in the 3-arms. Dose of C and F were higher in the CF arm than in the DoCF arm. G-CSF administration from the first cycle, to patients assigned to TPF, was implemented in the protocol, by amendment, to prevent neutropenia, after the inclusion of 338 patients
[ff] Two by two design: addition of induction DoCF to radiotherapy plus concomitant treatment; radiotherapy + cisplatin vs radiotherapy + cetuximab. The two cetuximab arms were not eligible for this meta-analysis. Then, only 261 patients out of 421 were included. The trial was a phase II/III that started by the randomized phase II (XRP 6976) comparing induction DoCF to radiotherapy + concomitant cisplatin vs. radiotherapy + concomitant cisplatin. Antibiotic prophylaxis was administrated after each TPF cycle.
[gg] WBC growth factor support was administered with each cycle of IC. Three-dimensional conformal radiotherapy or intensity-modulated radiation therapy were used.
[hh] Phase 2 with sample size of 92 and tumor response after radiotherapy as main endpoint. Recruitment was stopped prematurely because of 3 deaths due to febrile neutropenia in the experimental arm. Radiotherapy schedule was 2 Gy per day, 5 days per week. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was administered in febrile and grade 4 neutropenia.
[ii] 1.8-2 Gy/fraction, 5 days a week

Tableau S9 : Description des essais concomitants inclus dans la méta-analyse MACH-NC

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analyzed/ randomized	Median follow-up [95% CI] (years)
Initial meta-analysis									
MDA-70[150]	1970–72	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	Hu (po)	81 mg/kg x 3, weekly during RT	RT	45-75Gy/4.5-9.5 wks	36/42[a]	NA
EORTC73-OC[152]	1973–75	OP	II-IV	B (im or iv)	15 mg x 2, $wks_{1,2,3,4,5}$	RT	70 Gy/7-8.5 wks	199/226	7.0 [5.7 ; 7.5]
Turku[155]	1975–79	OC, HP, L, O	I-IV	B (im)	7–15 mg x 5, $wks_{1,3}$	RT	55-60Gy /9wks, sc	46/46[b]	18.1 [17.7 ; 21.3]
						RT + S	30-32 Gy/3 wks		
NRH-78[157]	1978–81	OC, OP, HP, L, NP, O	II-IV	B (im)	5 mg x 2–35	RT, RT+ S	65 Gy/6-7 wks +/- curietherapy	222/222[c]	14.5 [14.1 ; 14.7]
Barcelona[158]	1978–88	OC, HP, L, NP, O	III, IV	F	250 mg/m² every 2d, wks_{1-6}	RT	60 Gy/6 wks	573/600[d]	12.8 [12.3 ; 13.8]
Manchester[160, 161]	1979–84	OC, OP, HP, NP, L	I-IV	Mx	100 mg/m², $wks_{1,3}$	RT	45-55 Gy/3 wks	313/313[e]	13.9 [12.5 ; 15.0]
ECOG 2382[164, 165]	1982–87	OC, OP, HP, L, NP, O	I-IV	C	20 mg/m², $wks_{1-7\ or\ 8}$	RT	68-76 Gy/7-8 wks	371/371[f]	15.3 [14.3 ; 16.0]
AC Camargo [131]	1984–86	OC OP, HP	IV	B C	5 mg x 2, wks1,4,7 20 mg/m² x 2, wks1,4,7	RT	70 Gy/ 7 wks (control arm) or 8 wks (experimental arm)	60/60[g]	9.6 [2.4 ;]*
Ontario[170]	1987–91	OC, OP, HP, L	III, IV	F	1200 mg/m² x 3, wks1,3	RT	66 Gy/6.5 wks	175/175[h]	5.7 [5.3 ; 6.0]
Kragujevac1[171]	1988–91	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	Arm_1: C Arm_2: Cb	6 mg/m² x 5, wks_{1-7} 25 mg/m² x 5, wks_{1-7}	RT	70 Gy/7-7.5 wks	159/159[i]	4.8 [4.3 ; 5.0]
Bavaria-89[172]	1989–93	OC, OP, HP, L	III, IV	C F LA	60 mg/m², $wks_{1,4,7}$ 350 mg/m² x 1 bolus + x 5 ci, $wks_{1,4,7}$ 50 mg/m² bolus +100 mg/m² x 5 ci, $wks_{1,4,7}$	RT	70.2 Gy/7.3 wks bid, sc	298/298[j]	1.6 [1.4 ; 2.1]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analyzed/ randomized	Median follow-up [95% CI] (years)
LOHNG-91[173]	1991–93	OC, OP, HP, O	III, IV	B Mi dicoumarol	5 U x 2, wks_{1-7} 10-15 mg/m^2 , wks_{1-7}	RT	66-70 Gy/6.5-7 wks	64/64[k]	11.0 [9.3 ; 11.9]
WIA-0C5a[151]	1971–72	OC	III, IV	B (ia)	10–15 mg x 2-3, $wks_{1,2,3,4,5,6,7}$	RT	65 Gy/6.5wks 55-60 Gy/6.5-7 wks	50/50[l]	23.9 [23.6 ; 23.9]
WIA-0C5b[151]	1972–73	OC	III, IV	B (ia or iv)	10–15 mg x 2-3, $wks_{1,2,3,4,5,6,7}$	RT	65 Gy/6.5wks 55-60 Gy/6.5-7 wks	79/79[l]	21.4 [17.0 ; 22.5]
Bergen[153]	1973–75	OC, OP, L, NP, O	I-IV	B (im)	15 mg x 3, $wks_{1,2,3,5}$	RT + S	30 Gy /5 wks, sc	32/32[m]	21.1 [12.0 ; 21.8]
RT-BLM-73[154]	1973–76	OC	II, III	B (im)	5 mg x 3, $wks_{1,2,3}$	RT	40-50 Gy/4-5 wks 30 Gy/3wks	46/46[n]	10.7 [10.3 ; 10.8]
WIA-OC5c[151]	1974–75	OC	III, IV	B (im)	10–15 mg x 3, $wks_{1,2,3,4,5+6,7}$	RT	65 Gy/6.5wks 55-60 Gy/6.5-7 wks	40/40[l]	19.3 [11.7 ; 20.7]
UW-77[156]	1977–78	OC, OP, HP, NP, L	III, IV	A B F Hu (po) Mx (po) Mp (po) Vc	40 mg, $wks_{1,5,10}$ 60 mg, $wks_{1,5,10}$ 500 mg, $wks_{1,5,10}$ 2000 mg, $wks_{1,5,10}$ 30 mg x 3, $wks_{1,5,10}$ 200 mg, $wks_{1,5,10}$ 2 mg, $wks_{1,5,10}$	RT alt	65 Gy/8 wks, sc	58/58[o]	NA
UW-79[159]	1979–80	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	B C	10 mg/m^2 x 3, $wks_{1, 5, 9+13,17,21,25,29,33}$ 20 mg/m2 x 3, $wks_{1, 5, 9+13,17,21,25,29,33}$	RT alt	48 Gy/5wks, bid, sc	27/27[p]	NA
Yale-80[162]	1980–86	OC, OP, HP, NP, L	II-IV	Mi	15 mg/m², $wks_{1,7}$	RT S + RT	> 56 Gy > 50 Gy	120/120[q]	12.9 [11.7 ; 14.1]
PMHCGS[163]	1982–86	HP, L	I-IV	F Mi	1000 mg/m^2 x 4, ci, $wks_{1,7}$ 10 mg/m^2, $wks_{1,7}$	RT	50 Gy/4 wks 50 Gy/8 wks, sc	212/212[r]	10.0 [9.2 ; 10.8]
Toulouse[166]	1984–88	OC, OP, HP, L, O	I-IV	C	50 mg x 1, $wks_{1-7 \text{ or } 9}$	S + RT	54-70 Gy/6.5-8 wks	90/90[s]	8.9 [7.3 ; 9.0]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analyzed/ randomized	Median follow-up [95% CI] (years)
SECOG II (non publié)	1984–89	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	Arm$_1$: B (im) Mx LA (iv) LA (im) Vc Arm$_2$: Arm$_1$ + F	30 mg, wks$_{1,3,6,9}$ 200 mg, wks$_{1,3,6,9}$ 50 mg, wks$_{1,3,6,9}$ 15 mg x 6, wks$_{1,4,6,9}$ 1.5-2 mg, wks$_{1,4,6,9}$ 500 mg, wks$_{1,4,6,9}$	RT alt	60-66 Gy/6.5 wks 60-66 Gy/8 wks, sc	155/155[t]	12.5 [12.1 ; 15.0]
CH-7401[167]	1985–90	OC, OP, HP, L, O	II-IV	F C	1000 mg/m^2 x4, wks$_{1\ 5,ci}$ 100 mg/m^2, wks$_{1,5}$	RT S + RT	≥69 Gy/≥6.5, bid, sc 54-60 Gy/5.5-6 wks, bid, sc	62/62[u]	5.9 [5.0 ; 7.6]
Yale-86[168]	1986–92	OC, OP, HP, L, NP, O	I-IV	Mi dicoumarol	15 mg/m², wks$_{1,7}$	RT or S + RT or RT + S	> 56 Gy > 50 Gy	83/83[q]	6.1 [5.0 ; 6.4]
INRC HN-8[169]	1987–90	OC, OP, HP, L, NP	II-IV	F C	200 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7,10}$ 20 mg/m^2 x 5, wks$_{1,4,7,10}$	RT alt	70 Gy/7 wks 60 Gy/8 wks, alt	157/157[v]	5.1 [4.2 ; 5.8]
First update									
Lucknow 90[174]	1990-91	OP, OP, HP, L	III, IV	Cy Mx F	600 mg/m², wks$_{1,3}$ 60 mg/m², wks$_{1,3}$ 600 mg/m², wks$_{5,6,7,8}$	RT	70 Gy/7 wks starting wk$_5$	38/38	4.8 [4.6 ; 5.0]
RPC 3250[175]	1990-95	OP, OP, HP, L	III, IV	C F	20 mg/m² x 4, wks$_{1,4}$ 1000 mg/m² x 4, wks$_{1,4}$	RT	68-72 Gy/7-8 wks, split at 55Gy for tumor evaluation	100/100	8.9 [8.2 ; 9.5]
Duke 90040[176]	1990-96	OP, OP, HP, L, NP, O	II-IV	C F	12 mg/m² x 5, wks$_{1,6}$ 600 mg/m² x 5, wks$_{1,6}$	RT	75 Gy/6 wks, bid 70 Gy/7 wks, sc, bid	120/122[w]	NA
Vienna[86]	1990-97	OC, OP, HP, L	II-IV	Mi	20 mg/m² d$_5$	RT	55 Gy/2.5 wks, bid	158/158[x]	7.9 [6.5 ; 8.9]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analyzed/ randomized	Median follow-up [95% CI] (years)
UKHAN[177]	1990-2000	OP, OP, HP, L, NP, O	I-IV	Vc B Mx F, alt Mx	1.4 mg/m², wks$_{1,3 \pm 5,7 \text{ or } 8,10}$ 30 mg im, wks$_{1,3 \pm 5,7 \text{ or } 8,10}$ 100 mg/m², wks$_{1,3 \pm 5,7 \text{ or } 8,10}$ 500 mg/m², wks$_{1,3 \pm 5,7 \text{ or } 8,10}$ 100 mg/m², wks$_{1,3}$	RT	60 Gy/6 wks, alt	966/970[y]	10.1 [9.8 ; 10.5]
						S + RT	50-55 Gy/3-4 wks		
Kragujevac2[178]	1991-93	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	C	6 mg/m² x 5, wks$_{1-7}$	RT	77 Gy/7 wks, bid	130/130	6.5 [6.2 ; 6.7]
IAR-92[179]	1992-95	OP, OP, HP, L, O	III, IV	C F FA	20 mg/m²x 4, wks$_{1,4,7,10}$ 300 mg/m² x 4, wks$_{1,4,7,10}$ 20 mg/m² x 4, wks$_{1,4,7,10}$		79.2 Gy/6.5 wks, bid 80 Gy/9 wks, bid, alt	68/68[z]	8.3 [3.9 ; 8.9]
Int 0126[180]	1992-99	OC, OP, HP, L	III, IV	C C F	100 mg/m², wks$_{1,4,7}$ 75 mg/m², wks$_{1,5,9}$ 1000 mg/m² x 4, wks$_{1,5,9}$	RT	70 Gy /7 wks 60-70 Gy/11-12 wks, sc	295/295[aa]**	11.0 [9.4 ; 11.6]
RTOG 9111[181]	1992-2000	OP, L, O	II-IV	C	100 mg/m², wks$_{1,4,7}$	RT	70 Gy/7 wks	366/367[bb]	12.2 [11.2 ; 12.9]
ORO-9301[76]	1993-98	OP	II-IV	Cb F	75 mg/m²x 4, wks$_{1,5,9}$ 1000 mg/m²x 4, wks$_{1,5,9}$	RT	66-70 Gy/7 wks	127/127[cc]	7.0 [5.7 ; 8.1]
GORTEC 9401[182]	1994-97	OP	III, IV	Cb F	70 mg/m²x 4, wks$_{1,4,7}$ 600 mg/m²x 4, wks$_{1,4,7}$	RT	70 Gy/ 7 wks	226/226	5.3 [4.7 ; 5.7]
ARO 95-06[183]	1994-99	OP, OP, HP	III, IV	Mi F	10 mg/m², wks$_{1,6}$ 600 mg/m² x 5, wk$_1$	RT	77.6 Gy/ 6 wks, bid 70.6 Gy/ 6 wks, bid[dd]	384/384	8.8 [7.8 ; 9.4]
EORTC 22931[185]	1994-2000	OP, OP, HP, L	I-IV	C	100 mg/m² wks$_{1,4,7}$	S + RT	66 Gy/6.5 wks	334/334	5.0 [4.7 ; 5.4]
SAKK 10-94[184]	1994-2000	OP, OP, HP, L	II-IV	C	20 mg/m² x 5, wks$_{1,5}$	RT	74.4 Gy/6.5 wks, bid	224/224	9.7 [8.4 ; 11.4]
Cologne 95[186]	1995-99	OP, HP	II-IV	Cb F	70 mg/m² x 5, wks$_{1,4}$ 600 mg/m² x 5, wks$_{1,4}$	RT	69.9 Gy / 5.5 wks, b	263/263[ee]	4.7 [4.0 ; 5.0]
HeCOG 9405[187]	1995-99	OC, OP, HP, L	II-IV	C Cb	100 mg/m², wks $_{1,4,7}$ AUC 7, wks $_{1,4,7}$	RT	70 Gy / 7.5 wks	128/128[ff]	14.4 [11.7 ; 14.8]
RTOG 9501[188]	1995-00	OP, OP, HP, L, O	I-IV	C	100 mg/m² wks$_{1,4,7}$	S + RT	60 Gy/ 6 wks	459/459[gg]	10.2 [9.6 ; 10.8]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analyzed/ randomized	Median follow-up [95% CI] (years)
EORTC 22954 (unpublished)	1996-99	L, HP	II-IV	C	100 mg/m², wks $_{1,4,7}$	RT	70 Gy/ 7 wks 70 Gy/ 7 wks, bid	59/59[hh]**	4.5 [4.1 ; 4.9]
EORTC-22962 (unpublished)	1996-99	OC, OP, HP, L	II-IV	C	100 mg/m², wks $_{1,4,7}$	RT	70 Gy/ 7 wks 80.5 Gy/ 7 wks, bid	57/57[ii]**	4.4 [3.6 ; 4.8]
IAEA-MMC[189]	1996-99	OC, OP, HP, L	III, IV	Mi	15 mg/m² d_5	RT	66 Gy /6.5 wks	478/478**	2.8 [2.3 ; 3.2]
GORTEC 9601[190]	1996-2000	OP, OP, HP, L, O	IV	C F	100 mg/m², wks $_{1,3,5}$ 1000 mg/m² x 5, wks $_{1,5}$	RT	62 Gy/ 3 wks, bid 62 Gy/ 5 wks, bid, sc	109/109[jj]	10.9 [6.5 ; 13.3]
NCI-V98-1416[191]	1997-00	OC, OP, HP, L	II-IV	Pm	40 mg/m², wks$_{1,7}$	RT	70 Gy/ 7 wks	393/393	0.9 [0.7 ; 1.0]
LOHNG-97[193]	1997-01	OC, OP, HP, L, O	III, IV	B Mi	5 mg twice-a-week during RT 15 mg/m², wk$_2$	S + RT	56-70 Gy / 5.5-7 wks	114/114	15.4 [14.4 ; 16.2]
Second update									
Torino 85[115]	1985-90	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	Arm$_1$: B C Mx Vc Arm$_2$: Arm$_1$ + C	ind: 10 U/m² $d_{1,8,15,22,29,36}$ ind: 50 mg/m² $d_{4,22}$ ind: 40 mg/m² $d_{1,15,22,36}$ ind: 2 mg/m² $d_{1,8,15,22,29,36}$ conco: 5 mg/m² daily during RT	RT	60 Gy/7wks	108/108[kk]	7.2 [6.5 ; 7.9]
Créteil 85[116]	1987-90	OC, OP, HP, L	II-IV	Arm$_1$: C F (ci) Arm$_2$: Arm$_1$ + C F (im)	ind: 100 mg/m² $d_{1,21,43}$ ind: 1000 mg/m² $d_{1\text{-}5,21\text{-}25,43\text{-}47}$ conco: 50 mg/m² $d_{1,15,29,43}$ conco: 5 mg/kg $d_{1,3,5,7,9,11,15,17,19,22,24,26,29,31,33,36,38,40,43,45,47}$	RT	70 Gy/8 wks	56/57[ll]	5.3 [4.3 ; 6.5]
Torino 92[109]	1992-95	OC, OP, HP, L	III, IV	Cb	45 mg/m² $d_{1\text{-}5}$, wk$_{1,3,5,7}$	RT	70 Gy/7 wks	151/164	13.6 [12.9; 19.8]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analyzed/ randomized	Median follow-up [95% CI] (years)
Lucknow 95[101]	1995–99	OC, OP, HP, L, O	III, IV	C	35 mg/m² d_1, wks_{1-7}	RT	70 Gy/7 wks	300/300	13.0 [10.4; 14.5]
AIIMS 2003[113]	2003-05	OP, NP	III, IV	C	40 mg/m² d_1, wk_{1-7}	RT	70 Gy/7 wks	176/176	3.0 [2.4 ; 4.8]
BiRCF[112]	1997-2002	OC, OP, HP, L	III, IV	C F F	100 mg/m², $d_{1, 22, 43}$ 750 mg/m²/d, d_{1-5} 430 mg/m² $d_{22-26, 43-47}$	RT	80.4 Gy/7 wks, bid	171/171[mm]	6.6 [6.0 ; 7.1]
CLB 9402[110]	1994-2002	OP, HP, L	NA	Cb	50 mg/m² $d_{1,3}$ weekly during RT	S + RT	54 Gy/6.5 wks or 72 Gy/8 wks	144/146[nn]	8.9 [7.4 ; 10.0]
UPCI 93-99[111]	1994-2002	OP, HP, L	NA	Cb	100 mg/m² weekly during RT	S + RT	59.4/6.5 wks	76/76[oo]	6.2 [5.2 ; 9.9]

* Upper value not reached
** Early closure because of low accrual

Median follow-up and 95% confidence interval not available for four trials because of high rate of mortality

A: Doxorubicin ; AC Camargo: Hospital AC Camargo ; AIIMS: All India Institute of Medical Sciences ; alt: alternating ; ARO: Arbeitsgemeinschaft für Radio-Onkologie ; b: boost ; B: Bleomycin ; bid: twice daily ; BiRCF: Bifractionnated Radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracile ; C: Cisplatin ; Cb: Carboplatin ; CH: Chapel Hill ; ci: continuous infusion ; CLB: Centre Léon Bérard ; Cy: Cyclophosphamide ; conco: concomitant ; d: day ; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group ; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; F: 5-Fluorouracil ; GORTEC: Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou ; HeCOG: Hellenic Cooperative Oncology Group ; HP: Hypopharynx ; Hu: Hydroxyurea ; ia: intrarterial ; IAEA-MMC: International Atomic Energy Agency – Mitomycine ; IAR: Instituto de Oncologia Angel H. Roffo ; im: intramuscular ; ind: induction ; INRC-HN: Instituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro-Head and Neck ; INT: US INTer group trial ; iv; intravenous ; L: Larynx ; LA: Leucovorina Acid ; LOHNG: Ljubljana Oncology Head and Neck Group ; MDA: MD Anderson ; Mi: Mitomycin ; Mp: Mercaptopurine ; Mx: Methotrexate ; NA: Not Available ; NCI-V: National Cancer Institute ; NP: Nasopharynx ; NRH: Norwegian Radium Hospital ; O: Other ; OC: Oral Cavity ; OP: Oropharynx ; ORO: Oropharynx ; Pm: Porfiromycin ; po: per os ; PMHCGS: Princess Margaret Hospital Cooperative Group Study ; RPC: Research Program Committee ; RT: Radiotherapy ; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group ; RT-BLM: Radiotherapy – Bleomycin ; S: Surgery ; SAKK: Swiss Group for Clinical Cancer Research ; sc: split course ; SECOG: South of England Co-operative Oncology Group ; UKHAN: United Kingdom Head And Neck ; UPCI: University of Pittsburgh Cancer Institute ; UW: University of the Witwatersrand ; Vc: Vincristine ; WIA-OC: Cancer Institute (WIA) Oral Cavity ; wks: weeks

[a] Randomization 3:2. For patients with extensive disease, treatment duration was 8-9 weeks with 8.5 Gy by week. There were 10 patients (4 and 6 in control and experimental arm respectively) with recurrence after surgery or radiotherapy who were treated by 50-60 Gy in 5-6 weeks.
[b] Preoperative radiotherapy and decision about surgery after 30 Gy. Surgery omitted in 21 patients (advanced age: 11; poor general condition: 6; refusal: 4). After an interval of 3 weeks, they received an additional course of radiotherapy up to a total dose of 55-60 Gy.
[c] Average dose for external radiotherapy, dose was superior to 70 Gy in 145 patients (74 in control arm and 71 in the experimental arm). Curietherapy using Iridium 192 was given to 46 patients (27 in control arm and 19 in the experimental arm, average dose 26 and 23 Gy respectively). Radiotherapy was preoperative in 102 patients (55 in control arm and 47 in the experimental arm) and postoperative in 4 (2 in each arm). Bleomycin was injected before each irradiation treatment but was discontinued frequently because of excessive mucositis or other reaction, average dose 104 mg (range 10-175).
[d] Third-arm not eligible (bifractional radiotherapy).
[e] 45-55 Gy (87% $\geq$ 50Gy) in 15-16 fractions over 3 weeks. Methotrexate $d_{0,14}$ with folinic acid rescue if methotrexate concentration greater than 0.4 µmol/L.
[f] 68-78 Gy with fraction of 1.8-2Gy, 5 days a week. In the experimental arm, only 1.8 Gy/fraction.
[g] Three-arm trial with a induction arm, see table on induction trial for detail.
[h] Saline infusion in control arm.
[i] Three-arm trial with two chemotherapy arms.
[j] Three series of 23.4 Gy in 13 fractions twice daily (1.8 Gy/fractions) separated by a rest period of 11 days, total dose of 70.2 Gy in 51 days.
[k] Bleomycin: 5 units twice a week with the planned total dose of 70 units; mitomycin: 15 mg/m² after 9-10 Gy and 10 mg/m² on the last day of radiotherapy.
[l] In control arm, radiotherapy of 65 Gy in 6.6-7 weeks with 10 Gy in 5 day a week; in experimental, the severity of mucosal reaction compelled into 3 day a week with 6-7.5 Gy, the total dose was 55-60 Gy in 6.5-7 weeks. The IA and IV cases received 10-15mg of the BLM twice or three times a week, depending upon the intensity of the oral mucosal reaction to a total dose of 150-250 mg. The IM cases received 30 mg of BLM twice a week for two weeks, the radiation commencing two weeks after the first injection on a three fraction per Week basis. Another 30 mg were injected during radiation to a total dose of 150 mg. The control arm received a placebo (distilled water).
[m] 30 Gy preoperative, 1.5 Gy (5 days a week) on $weeks_{1,2,4,5}$, one week rest on $week_3$; bleomycine or placebo intramuscular, 15 mg $days_{1,3,5}$ during radiotherapy.
[n] 2 Gy per fraction, 5 times a week: total dose 40-50 Gy in control arm and 30 Gy in experimental arm. Dose of bleomycin was usually 45-60 mg.
[o] 2.5 Gy/fraction, two series of 32.5 Gy in 17 days with 3 weeks rest; in the experimental arm, radiotherapy stated at d_7 with first cycle of chemotherapy at day_0, second cycle at day_{28} (midway rest period) and third one at day_{63} one week after the end of radiotherapy.
[p] 2.4 Gy twice a day for 5 days, two series separated by 24 days rest period, same in both arms; chemotherapy: cisplatin at 20 mg/m² on $days_{1,2,3}$, bleomycin at 10 mg/m² on $days_{1,3,5,7}$, each 4 wks, 3 cycles plus 6 other cycles if responding or stable disease.
[q] In excess of 56 Gy for radical radiotherapy (mean dose received 68 Gy) or postoperative radiotherapy with residual disease (mean dose received 60 Gy) with one injection of mitomycin C in day_5 and another 6 weeks later in the experimental arm; in excess of 50 Gy (mean dose received 58 Gy) for preoperative radiotherapy (n=3) or postoperative radiotherapy without residual disease with one injection of mitomycin C in day_5 in the experimental arm; 1.8-2 Gy/fraction, 5 days a weeks.
[r] In control arm: 50 Gy in 20 fractions over 4 weeks; in experimental arm: 25 Gy in 10 fractions over 2 weeks, rest of 4 weeks, and a second series of 25 Gy in 10 fractions over 2 weeks.
[s] In case of negative margin: 54 Gy, 1.7 Gy/fraction, 5 days a week; in case of positive margin: 65-70 Gy with fraction of 1.8/2 Gy after 54 Gy; 7 to 9 weekly cisplatin injection in the experimental arm.
[t] Three-arm trial with an induction arm; in the control arm: radiotherapy of 60-66 Gy, 5 days a week with fraction of 1.8-2 Gy (recommended fractionation); in the experimental arm: one cycle of chemotherapy on $days_{1,2,3}$, two weeks of radiotherapy (starting at day_4), second cycle of chemotherapy, one week rest, two weeks of radiotherapy, third cycle of chemotherapy, one week rest, two weeks of radiotherapy, fourth cycle of chemotherapy. Patients allocated to the chemotherapy arms were also randomised initially to receive B/Mx/Vb or the same chemotherapy plus F, and after July 1st, 1986 received all B/Mx/Vb/F.
[u] 1.5 Gy twice a day for 10 days, 2 weeks rest, 1.5 Gy for 8-13 days, 5 days a week; 54 Gy for resected group with negative margin, and 60 Gy for resected group with positive margin. The minimum dose was 69 Gy for the unresectable group.
[v] Three series of 20 Gy, 2 Gy/fraction, 5 days a week, during $weeks_{2,3,5,6,8,9}$ alternating with 4 cycles of chemotherapy during $weeks_{1,\ 4,7,10}$.
[w] Seven-day interruption in the experimental arm after 40 Gy and lower total dose to the primary tumor. Two other cycles after completion of all local therapy: same dose of 5-Fluorouracil, 80 mg/m²/weeks of cisplatine for the third cycle, and 100/m²/weeks for the fourth.

[x] Third arm excluded (conventional radiotherapy).
[y] Trial originally designed for stages II-IV but a few (n<10) T1N0 patients were included. 2x2 factorial design for patients without previous surgery (n=713): radiotherapy alone, radiotherapy + simultaneous chemotherapy, radiotherapy followed by subsequent chemotherapy, radiotherapy + both. If prior surgery (n=253 patients), patients randomised to radiotherapy alone vs. radiotherapy + simultaneous chemotherapy. Each centre chose one option from the following: radiotherapy at 50-55 Gy over 3 weeks with methotrexate alone; radiotherapy at 60 Gy over 6 weeks with either methotrexate alone or VBMF. Another regimen was also used: 55 Gy given in 20 fractions (2.75 Gy per fraction) over 4 weeks. 50 Gy given in 20 fractions (2.5 Gy per fraction) was given postoperatively. Chemotherapy was given on $weeks_{1,3}$ in the simultaneous arm. For the subsequent arm, chemotherapy was given on $weeks_{2,4}$ after end of radiotherapy ($weeks_{5,7}$ for 50-55 Gy over 3 weeks; or $weeks_{8,10}$ for 60 Gy over 6 weeks). The VBMF regimen includes vincristine, bleomycin, 5-Fluorouracil, methotrexate with folinic acid rescue.
[z] Radiotherapy alternating with chemotherapy: 80 Gy, 2 Gy/day on $weeks_{2\text{-}3}$, 1.5 Gy twice a day on $weeks_{5,6,8,9}$; randomization 2:1.
[aa] Three-arm: conventional radiotherapy, conventional radiotherapy + cisplatin (100 mg/m²), split course radiotherapy (5 weeks rest) with cisplatin (75 mg/m²) + 5-Fluorouracil.
[bb] Three-arm trial: conventional radiotherapy, radiotherapy + concomitant cisplatin, larynx preservation arm with first 2-3 cycles of cisplatin + 5-Fluorouracil and then, according to the tumor response, radiotherapy or radiotherapy + surgery; the third arm was not eligible for this meta-analysis.
[cc] Third arm excluded (hyperfractionated radiotherapy).
[dd] Experimental arm.
[ee] Second randomization, prophylactic G-CSF or not; $weeks_{1,2,3}$, 1.8 Gy daily, $weeks^{4,5,6}$ bid, 1.8/1.5 Gy daily.
[ff] Three-arm trial: radiotherapy alone, radiotherapy + cisplatin, radiotherapy + carboplatin.
[gg] With a boost of 6 Gy in 3 fractions over a period of three days to high-risk sites)
[hh] Centers chose between conventional or bifractionated radiotherapy, and between evaluation at 2 months after completion of radiotherapy with salvage surgery if patients were not complete responders (option 1) or evaluation after 40-50 Gy (4-5 weeks). In this second case (option 2), the radiotherapy was complete up to 70 Gy if partial response or complete response. If not, surgery was performed. As in option 1, an evaluation was planned 2 months after completion of radiotherapy with salvage surgery if no complete response.
[ii] 2x2 factorial design.
[jj] One week rest after each week of radiotherapy (2 breaks of one week); concomitant arm 2 more cycles (PF) after radio-chemotherapy if complete response.
[kk] 2 Gy /fraction, 10 Gy/wk
[ll] 1.8 Gy fraction
[mm] 1.2 Gy/fraction
[nn] This study included patients who had received chemotherapy before surgery: 18 patients in the control arm and 25 in the experimental arm. The type of induction chemotherapy was left to the physician's discretion. Patients were randomized after surgery. For patients with negative resection margins, 54 Gy, 1.8 Gy by fraction, in 30 fractions, and for patients with positive margins 72 Gy
[oo] For clinically uninvolved areas, the dose delivered was 50.4 Gy in 28 fractions of 180 cGy per day. Regions that were at high risk received additional boost, usually 900 cGy (total tumor bed dose, 59.4 Gy) in five fractions, but higher boost doses were allowed at the radiation oncologist's discretion.

Tableau S10 : Description des essais adjuvants inclus dans la méta-analyse MACH-NC

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up [95% CI] (years)
Initial meta-analysis									
Pitié 74[192]	1974–77	OC	II-IV	B (im) Mx LA (im)	15 mg x2, weekly x 15 400 mg, monthly x 24 100 mg, monthly x 24	S or S + RT	Missing Missing	96/96[a]	5.6 [4.5 ; 6.5]
GETTECadj[198]	1982–85	OC, OP, HP, L, NP	I-IV	B B (im) C Mx	15 mg x3, $wks_{1, 4, 7}$ then 15 mg $d_{1,15}$, monthly x 5 150 mg, $wks_{1, 4, 7}$ 100 mg, $wks_{1, 4, 7}$, then monthly x 5	S + RT	50 Gy/5 wks	286/286[b]	8.9 [8.3 ; 9.2]
Int 0034[199]	1984–89	OC, OP, HP, L, NP	II- IV	C F	100 mg/m^2, $wks_{1, 4, 7}$ 1000 mg/m^2 d_{1-5}, $wks_{1, 4, 7}$	S + RT	50-54 Gy/5-6wks	499/499[c]	8.2 [7.9 ; 8.8]
JHCFUS[194]	1985–86	OC, OP, HP, L, NP, O	I-IV	Hc (po)	300–600 mg x 84 d+	S	NA	191/191	2.9 [2.8 ; 3.0]
TMH R4[195]	1986–89	OC	III, IV	Mx	50 mg/m^2 $d_{3,10,17}$ post-operative	S	NA	135/135	1.3 [1.1 ; 1.6]
KKD-86[196]	1986–89	OC	I-IV	U (po)	400 mg d_{1-365}	S	NA	112/112	6.9 [6.4 ; 7.3]
HNU-87a[197]	1987–90	OC, OP. HP, L, NP	I-IV	U (po)	300 mg d_{1-365}	RT	Missing	111/111	4.1 [3.8 ; 4.4]
HNU-87b[197]	1987–90	OC, OP, HP, L, NP	II-IV	U (po)	300 mg d_{1-365}	S	NA	424/424	4.2 [4.0 ; 4.3]
First update									
UKHAN[177]	1990-2000	OC, OP, HP, L, NP, O	I-IV	Vc B Mx F, alt Mx	1.4 mg/m², $wks_{1,3,+5,7,or\ 8,10}$ 30 mg im, $wks_{1,3,+5,7,or\ 8,10}$ 100 mg/m², $wks_{1,3,+5,7,or\ 8,10}$ 500 mg/m², $wks_{1,3,+5,7,or\ 8,10}$ 100 mg/m², wks $_{1,3,+5,7,or\ 8,10}$	RT	60 Gy/6 wks, alt 50-55Gy/3-4 wks	966/970[d]	10.1 [9.8 ; 10.5]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Drug	Chemotherapy	Locoregional treatment	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up [95% CI] (years)
Second update									
HNCP[122]	1978–82	OC, HP, L	II- IV	B (bolus) B (ci) C C	ind: 15 mg/m² d_3 ind: 15 mg/m² d_{3-7} ind: 100 mg/m² d_1 adj: 80 mg/m² x 6, monthly	S + RT	50 Gy/5-5.5wks	462/462[e]	5.3 [5.1 ; 5.5]
DFCI[117]	1980-83	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	B C Mx LA B C Mx LA	ind: 10 U/m² d_{3-7}, x2 ind: 20 mg/m² d_{1-5}, x2 ind: 200 mg/m² $d_{15,22}$, x2 ind: 80 mg po, $d_{16-18,23-25}$, x2 adj: 10 U/m² d_{2-4}, x3 adj: 20 mg/m² d_{1-3}, x3 adj: 200 mg/m² $d_{15,22,29,36,}$ x3 adj: oral rescue	RT or S + RT	68 Gy/8wks 60Gy	46/46[f]	9.9 [8.3 ; 10.7]

adj : Adjuvant ; alt: alternating ; B: Bleomycin ; C: Cisplatin ; d: Day ; DFCI: Dana–Farber Cancer Institute ; F: 5-Fluorouracil ; GETTEC: Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête Et du Cou ; Gy: Gray ; Hc: Hexycarbanoyl 5-fluorouracil ; HNCP: Head and Neck Contract Program ; HNU: Head and Neck UFT ; HP: Hypopharynx ; im: Intramuscular ; ind: Induction ; INT: US INTer group trial ; JHCFUS: Japanese H C F U Study ; KKD: Kanto Koshinetsu District ; L: Larynx ; LA: leucovorin ; Mx: Methotrexate ; NA: Not Applicable ; NP: Nasopharynx ; O: Other ; OC: Oral Cavity ; OP: Oropharynx ; po: Per-OS ; RT: Radiotherapy ; S: Surgery ; TMH: Tata Memorial Hospital ; U: UFT (tegafur + uracil) ; UKHAN: United Kingdom Head And Neck ; Vc: vincristine ; wks: weeks

[a] Third arm with immunotherapy ineligible. 23 patients were treated by surgery + radiotherapy. Data on the modality of radiotherapy are not available.

[b] All patients had positive nodes and capsular rupture, 50 Gy on node with overdosage of 15 Gy on area with capsular rupture. CT started 8 weeks after radiotherapy.

[c] 50-54 Gy for low risk an 60 Gy for high risk, 1.8-2 Gy per fraction, 5 days a week.

[d] Four-arm trial for patients without previous surgery (n=713): radiotherapy alone, radiotherapy + simultaneous chemotherapy, radiotherapy followed by subsequent chemotherapy, radiotherapy + both (2x2 factorial design). If prior surgery (n=253 patients), randomized to radiotherapy alone vs. radiotherapy + simultaneous chemotherapy. Only patients receiving subsequent chemotherapy are included in the adjuvant timing part. Each center chose one option from the following: radiotherapy 50-55 Gy/3 weeks with Mx alone; radiotherapy 60 Gy/6 weeks with either Mx alone or VBMF. Another regimen was also used: 55 Gy given in 20 fractions (2.75 Gy per fraction) over 4 weeks. Chemotherapy is given at weeks 1 and 3 for the simultaneous arm. For the subsequent arm, chemotherapy is given weeks 2 and 4 after end of radiotherapy (weeks 5 and 7 for 50-55 Gy/3 weeks; or weeks 8 and 10 for 60 Gy/6 weeks). The VBMF regimen includes Vc, B, F, Mx with FA rescue.

[e] Induction chemotherapy in both arms and adjuvant radiotherapy randomized: 302 patients included in this comparison. Third arm (160 patients) with loco-regional treatment only not include here. Dose increase to 60 Gy for any area of suspected microscopic residual disease and 70 Gy in know areas of gross residual disease.

[f] Induction chemotherapy in both arms. Patients were randomized after loco-regional treatment. 28 days cycle for induction chemotherapy and 42 days cycles for adjuvant chemotherapy. Adjuvant chemotherapy started within 4 weeks of the end of radiotherapy. Out of 46 patients, 29 were treated by surgery and radiotherapy and 17 by radiotherapy alone. For postoperative radiotherapy, a minimum of 60 Gy were delivered. For radical radiotherapy, a minimum of 68 Gy in 1,8 to 2,0 Gy fractions were delivered. Radiotherapy was usually completed within 8 weeks.

Tableau S11 : Description des essais comparant la chimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction dans la méta-analyse MACH-NC

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Timing	Drug	Chemotherapy	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up [95% CI] (years)
SECOG I[203]	1980-84	OC, OP, L, O	III, IV	Arm$_1$: CT-CT-RT-CT-CT Arm$_2$: (CT-RT) x3 - RT	B Mx LA LA (im) Vc	30 mg 200 mg 50 mg 45 mg 2 mg	60-66 Gy/6.5 wks 60-66 Gy/8 wks alt	267/270	19.8 [18.4;20.9]
Brescia[204]	1981-83	OC, OP, HP, NP	III, IV	Arm$_1$: CT-CT-CT-CT-RT Arm$_2$: RT1-CT-CT-CT-CT-RT2	B Hu (po) Mx LA	15 mg/m² 6000 mg/m² 50 mg/m² 45 mg/m²	64 Gy/4 wks 60 Gy sc	55/56	8.2 [6.4;8.6]
INRC-HN-7[206]	1983-86	OC, OP, HP, L, NP	III, IV	Arm$_1$: CT-CT-CT-CT-RT Arm$_2$: CT - (CT-RT) x3	B (im) Vb Mx LA	30 U, d_1 6 mg/m², d_1 200 mg, d_2 45 mg, d_3	60-70 Gy 60 Gy, alt	116/116	4.3 [3.1;5.5]
SECOG II (non publié)	1984-89	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	Arm$_1$: CT-CT-RT-CT-CT Arm$_2$: (CT-RT) x3 - CT	B Mx LA (im) Vc F	30 mg 200 mg 90 mg 2 mg/m² 500 mg	60-66 Gy/6.5 wks 60-66 Gy/8 wks alt	160/160*	15.0 [12.3;17.0]
ICC-PCP[205]	1984-91	OC, OP, HP, L, NP, O	III, IV	Arm$_1$: CT-CT-CT-RT Arm$_2$: (CT-RT) x7	Arm$_1$: C F Arm$_2$: C F	 100 mg/m², d_1 1000 mg/m², d_{1-5} 60 mg/m², d_1 800 mg/m², d_{1-5}	70 Gy/7 wks† 70Gy/13 wks, alt	215/215	6.0 [5.3;6.6]
CMGH-85[201, 202]	1985-88	OC, OP, HP, NP	II-IV	Arm$_1$: CT-CT-CT-RT Arm$_2$: CRT-CT-CRT-CT	Arm$_1$: C F Arm$_2$: C F	 100 mg/m², d_1 1000 mg/m², d_{1-5} 75 mg/m², d_1 800 mg/m², d_{1-5}	60 Gy 60 Gy, sc	48/48	5.8 [5.1;6.5]

Trial	Inclusion period	Sites	Stage	Timing	Drug	Chemotherapy	Radiotherapy	Patients analysed/ randomised	Median follow-up [95% CI] (years)
Second update									
EORTC 24954[114]††	1996-2004	HP, L	II-IV	$\underline{Arm_1}$: CT-RT $\underline{Arm_2}$: (CT-RT) x3 - CT	$\underline{Arm_1}$: C F $\underline{Arm_2}$: C F	 100 mg/m², d_1 1000 mg/m², d_{1-5} 20 mg/m² d_{1-5} 200 mg/m² d_{1-5}	$\underline{Arm_1}$: 70 Gy/7wks $\underline{Arm_2}$: 20 Gy/2wks x3	450/450	9.0 [8.9;9.0]
Lucknow 95[101]‡	1995-99	OC, OP, HP, L, O	III, IV	$\underline{Arm_1}$: RT $\underline{Arm_2}$: CT-RT $\underline{Arm_3}$: CRT	C	35 mg/m², d_1, wks_{1-7}	70 Gy/7wks	200/200	13.3 [12.6;14.5]

* 3-arm trial with a third arm without chemotherapy; ** Unpublished trial, see tables on induction or concomitant trials for detail on treatment.

† 3 cycles of induction chemotherapy every 3 weeks; "concomitant" chemotherapy and radiation consisted of seven cycles of cisplatin and 5-FU, and radiation 2 Gy on days 1 to 5, delivered every other week.

†† Only 153 patients out of 450 were eligible for the present meta-analysis. Centers have the option to have an interim tumor evaluation after 50Gy (around day 42) or only after the end of radiotherapy in the concomitant arm. In the sequential arm, an evaluation was planned at day 42 after induction chemotherapy for all patients. Only patients included in centers with tumor evaluation in both arms at 42 days were included. ‡Two arms eligible for comparison 2 of MACH-NC (arm_2, arm_3)

B: Bleomycin ; C: Cisplatin ; CMGH: Cleveland Metropolitan General Hospital ; CRT: Chemoradiotherapy ; CT: Chemotherapy ; d: day ; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; F: 5-Fluorouracil ; Gy: Gray ; HP: Hypophraynx ; Hu: hydroyurea; im: intramuscular ; ICC-PCP: Illinois Cancer Council - Paris-Chicago Protocol ; INRC-HN: Instituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro-Head and Neck ; L: Larynx ; LA: Leucovorin ; Mx: Methotrexate ; NP: Nasopharynx ; O : Other ; OC: Oral Cavity ; OP: Oropharynx ; po: per os ; RT: Radiotherapy ; SECOG: South of England Co-operative Oncology Group : Vb: Vinblastine ; Vc: Vincristine ; wks: weeks

Tableau S12 : Division des essais dans la méta-analyse MACH-NC

Essai	Comparaisons	
Méta-analyse initiale		
WIA-OC5[151]	WIA-OC5a	RT + CT concomitante (intra-artérielle) versus RT + placebo
	WIA-OC5b	RT + CT concomitante (intraveineuse) versus RT + placebo
	WIA-OC5c	RT + CT concomitante (intramusculaire) versus RT + placebo
HNCP[122a]	HNCPneo	Chirurgie + RT + CT d'induction versus chirurgie + RT
	HNCPneo&adj	Chirurgie + RT + CT d'induction + CT adjuvante versus chirurgie + RT
	HNCP*	Chirurgie + RT + CT d'induction + CT adjuvante versus chirurgie + RT + CT d'induction
Yale-80[162]	Yale 80	RT + CT concomitante versus RT seule
	Yale 80po	Chirurgie + RT + CT concomitante versus chirurgie + RT
AC Camargo[131b]	AC Camargo (ind)	RT + CT d'induction versus RT seule
	AC Camargo (conc)	RT + CT concomitante versus RT seule
SECOG II[c] (non publié)	SECOG IIneo	RT + CT d'induction (sans 5-FU, randomisé) versus RT seule
	SECOG IIneofr	RT + CT d'induction (avec 5-FU, randomisé) versus RT seule
	SECOG IIneofnr	RT + CT d'induction (avec 5-FU, non randomisé) versus RT seule
	SECOG IIconc	RT + CT concomitante (sans 5-FU, randomisé) versus RT seule
	SECOG IIconcfr	RT + CT concomitante (avec 5-FU, randomisé) versus RT seule
	SECOG IIconcfnr	RT + CT concomitante (avec 5-FU, non randomisé) versus RT seule
	SECOG II	RT + CT concomitante (sans distinction sur le 5-FU) versus RT + CT d'induction (sans distinction sur le 5-FU)
GSTTC 86[139, 140]	GSTTC 86	RT + CT d'induction versus RT seule (patients non opérables)
	GSTTC 86po	Chirurgie + RT + CT d'induction versus chirurgie + RT (patients opérables)
Yale 86[168]	Yale 86	RT + CT concomitante versus RT seule
	Yale 86po	Chirurgie + RT + CT concomitante versus chirurgie + RT
AHNTG[142]	AHNTG	RT+ CT d'induction versus RT seule ou traitement locorégional autre que chirurgie et chirurgie + RT
	AHNTGsurg	Chirurgie (± RT) + CT d'induction versus chirurgie (± RT) seule(s)
HNU-87[197]	HNU-87a	RT + CT adjuvante versus RT seule
	HNU-87b	Chirurgie + CT adjuvante versus chirurgie seule
Première actualisation		

Essai	Comparaisons	
UKHAN[177d]	UKHAN1po1	Chirurgie + RT + monoCT concomitante versus chirurgie + RT
	UKHAN1po2	Chirurgie + RT + polyCT concomitante versus chirurgie + RT
	UKHAN1npo1	RT + monoCT concomitante versus RT seule
	UKHAN1npo2	RT + polyCT concomitante versus RT seule
	UKHAN1npo1*	RT + monoCT concomitante + CT adjuvante versus RT + CT adjuvante
	UKHAN1npo2*	RT + polyCT concomitante + CT adjuvante versus RT + CT adjuvante
	UKHAN1a1	RT + monoCT adjuvante versus RT seule
	UKHAN1a2	RT + polyCT adjuvante versus RT seule
	UKHAN1a1*	RT + CT concomitante + monoCT adjuvante versus RT + CT concomitante
	UKHAN1a2*	RT + CT concomitante + polyCT adjuvante versus RT + CT concomitante
Int 0126[180e]	Int 0126a	RT + CT concomitante (cisplatine) versus RT seule
	Int 0126b	RT + CT concomitante (5-FU, cisplatine) versus RT seule
EORTC 22954 (non publié)	EORTC 22954a	RT conventionnelle + CT concomitante versus RT conventionnelle seule
	EORTC 22954b	RT hyperfractionnée + CT concomitante versus RT hyperfractionnée seule
EORTC 22962 (non publié)	EORTC 22962a	RT conventionnelle + CT concomitante versus RT conventionnelle seule
	EORTC 22962b	RT hyperfractionnée + CT concomitante versus RT hyperfractionnée seule
Seconde actualisation		
CLB 9402[110]	CLB 9402	Chirurgie + RT + CT concomitante versus chirurgie + RT
	CLB 9402*	Chirurgie + RT + CT d'induction + CT concomitante versus chirurgie + RT + CT d'induction
Lucknow 95[101f]	Lucknow 95 (ind)	RT + CT d'induction versus RT seule
	Lucknow 95 (conc)	RT + CT concomitante versus RT seule
	Lucknow 95	RT + CT concomitante versus RT + CT d'induction
TTCC 2002[102g]	TTCC 2002 PF avant amendement	RT + CT d'induction (PF) + CT concomitante versus RT + CT concomitante
	TTCC 2002 PF après amendement	RT + CT d'induction (PF) + CT concomitante versus RT + CT concomitante
	TTCC 2002 TPF avant amendement	RT + chimiothérapie d'induction (TPF, sans G-CSF) + CT concomitante versus RT + CT concomitante
	TTCC 2002 TPF après amendement	RT + chimiothérapie d'induction (TPF, avec G-CSF) + CT concomitante versus RT + CT concomitante

Les étoiles font partie des noms des comparaisons et ne symbolisent pas la présence d'une note sous le tableau.

5-FU: 5-fluorouracile ; adj: adjuvant ; conc: concomitant ; CT: chimiothérapie ; fr: 5-FU randomisé ; G-CSF: Granulocyte - *Colony Stimulating Factor* ; monoCT: monochimiothérapie; neo: neoadjuvant (induction) ; nfr: 5-FU non randomisé ; npo: non post-opératoire ; PF: association 5-FU + sel de platine ; po: post-opératoire ; polyCT: polychimiothérapie ; surg: *surgery* (chirurgie) ; RT: radiothérapie TPF: association taxane + 5-FU + sel de platine

Voir Tableau S8, Tableau S9, Tableau S10 pour les abréviations des essais

[a] Chaque bras dupliqué une fois car essai inclus dans deux timings (induction avec duplication du bras contrôle, adjuvant) (462 patients)
[b] Bras contrôle dupliqué une fois (30 patients)
[c] Chaque bras dupliqué une fois car essai inclus dans deux timings (induction, concomitant) et dans la question secondaire (239 patients). Bras contrôle de la partie randomisant l'ajout du 5-FU dupliqué deux fois (84 patients)
[d] Partie de l'essai non postopératoire avec plan factoriel 2x2 dupliqué une fois car inclus dans deux timings (concomitant, adjuvant) (713 patients). Même monochimiothérapie et polychimiothérapie pour les deux timings (choix laissé au centre). La polychimiothérapie concomitante était alternée avec la radiothérapie.
[e] Bras contrôle dupliqué une fois (102 patients)
[f] Chaque bras dupliqué une fois car essai inclus dans deux timings (induction, concomitant) ainsi que dans la question secondaire (300 patients)
[g] Bras contrôle dupliqué une fois (128 patients)

Tableau S13 : Classement des comparaisons d'induction selon les catégories retenues pour chaque analyse de sous-groupes d'essais (MACH-NC)

Essai	Inclusion	Molécule de chimiothérapie	Sel de platine	Traitement locorégional
IGR-65[118]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
RTOG 6801[119]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
EORTC 24771[120]	< 1980	PolyCT sans platine	Exclus*	Chirurgie et radiothérapie
Denver 77[121]	< 1980	PolyCT avec platine	Exclus*	Autre†
HNCP[122]	< 1980	PolyCT avec platine	Exclus*	Chirurgie et radiothérapie
EORTC 78-OCP[123]	< 1980	PolyCT sans platine	Exclus*	Autre†
MCW-1[124, 125]	< 1980	PolyCT sans platine	Exclus*	Autre†
SWOG 8006[126]	1980-1993	PolyCT avec platine	Exclus*	Chirurgie et radiothérapie
Pitié-81[127]	1980-1993	PolyCT avec platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
Buenos Aires[128]	1980-1993	PolyCT avec platine	Exclus*	Autre†
Créteil-82[129]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Autre†
HNCGIC 02[130]	1980-1993	PolyCT avec platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
MCW-2[134, 135]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Autre†
AC Camargo[131]	1980-1993	PolyCT avec platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
SECOG II (non publié)	1980-1993	PolyCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
EORTC 24844 (non publié)	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Chirurgie et radiothérapie
SHNG-85[136]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
Créteil-86[137, 138]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Autre†
HNCGIC 03[132]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
GSTTC-86[139, 140]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
GSTTC-86po[139, 140]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Chirurgie et radiothérapie

Essai	Inclusion	Molécule de chimiothérapie	Sel de platine	Traitement locorégional
GETTECneo 1[141]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
GETTECneo 2[141]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Chirurgie et radiothérapie
AHNTG[142]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
AHNTGsurg[142]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Chirurgie et radiothérapie
Las Palmas[143]	1980-1993	PolyCT avec platine	Carboplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
Rennes-87[144]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Autre†
Parma[145]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Autre†
CFHNS[146, 147]	1980-1993	PolyCT avec platine	Carboplatine + 5-FU	Autre†
Songkhla[133]	1980-1993	PolyCT avec platine	Exclus*	Chirurgie et radiothérapie
Cologne 88[148]	1980-1993	PolyCT avec platine	Carboplatine + 5-FU	Chirurgie et radiothérapie
HNAP 02[149]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Autre†
BNH 003 (non publié)	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Chirurgie et radiothérapie
Lucknow 95[101]	1994-2000	MonoCT avec platine	Cisplatine + 5-FU‡	Radiothérapie conventionnelle
TTCC 2002[102]	2001-2010	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
GSTTC 2501[105, 106]	2001-2010	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
DeCIDE[104]	2001-2010	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie autre**
Budapest 2007[103]	2001-2010	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
Shanghai 2008[107, 108]	2001-2010	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Chirurgie et radiothérapie

5-FU : 5-Fluorouracile ; MonoCT : Monochimiothérapie ; PolyCT : Polychimiothérapie

* Exclusion des essais dans lesquels ni le cisplatine ni le carboplatine n'étaient administrés, des essais où les sels de platine étaient administrés avec une autre molécule que le 5-FU, des polychimiothérapies associant plus de deux molécules

** Radiothérapie alternée, hypofractionnée, …

† Principalement des essais avec plusieurs types de traitements locorégionaux impossibles à séparer en catégories distinctes ; très rares cas de radiothérapie préopératoire + chirurgie

‡ Administration de cisplatine seul comme chimiothérapie d'induction. Comparaison regroupée avec l'association cisplatine + 5-FU

Abréviations des essais disponibles sous la Tableau S8.

Tableau S14 : Classement des comparaisons concomitantes selon les catégories retenues pour chaque analyse de sous-groupes d'essais (MACH-NC)

Essai	Inclusion	Molécule de chimiothérapie	Sel de platine	Traitement locorégional
MDA-70[150]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
WIA-0C5a[151]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
WIA-0C5b[151]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
Bergen[153]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Autre†
EORTC73-OC[152]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
RT-BLM-73[154]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
WIA-OC5c[151]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
Turku[155]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Autre†
UW-77[156]	< 1980	PolyCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
NRH-78[157]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Autre†
Barcelona[158]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
UW-79[159]	< 1980	PolyCT avec platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
Manchester[160, 161]	< 1980	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
Yale-80npo[162]	1980-1993	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
Yale-80po[162]	1980-1993	MonoCT sans platine	Exclus*	Chirurgie et radiothérapie
PMHCGS[163]	1980-1993	PolyCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
ECOG 2382[164, 165]	1980-1993	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie conventionnelle
AC Camargo[131]	1980-1993	PolyCT avec platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
Toulouse[166]	1980-1993	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Chirurgie et radiothérapie
SECOG II (non publié)	1980-1993	PolyCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
CH-7401[167]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Autre†

Essai	Inclusion	Molécule de chimiothérapie	Sel de platine	Traitement locorégional
Torino 85[115]	1980-1993	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie conventionnelle
Yale-86npo[168]	1980-1993	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
Yale-86po[168]	1980-1993	MonoCT sans platine	Exclus*	Chirurgie et radiothérapie
Ontario[170]	1980-1993	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
Kragujevac[171]	1980-1993	MonoCT avec platine	Exclus‡	Radiothérapie conventionnelle
LOHNG-91[173]	1980-1993	PolyCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
Créteil 85[116]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
INRC HN-8[169]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
Bavaria-89[172]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie autre**
Lucknow 90[174]	1980-1993	PolyCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
RPC 3250[175]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
Duke 90040[176]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie HF ou Acc
Vienna[86]	1980-1993	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie HF ou Acc
UKHAN1npo1[177]	1980-1993	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
UKHAN1po1[177]	1980-1993	MonoCT sans platine	Exclus*	Chirurgie et radiothérapie
UKHAN1npo2[177]	1980-1993	PolyCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie autre**
UKHAN1po2[177]	1980-1993	PolyCT sans platine	Exclus*	Chirurgie et radiothérapie
Kragujevac 2[178]	1980-1993	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie HF ou Acc
IAR-92[179]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie HF ou Acc
Torino 92[109]	1980-1993	MonoCT avec platine	Carboplatine seul	Radiothérapie conventionnelle
Int 0126a[180]	1980-1993	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie conventionnelle
Int 0126b[180]	1980-1993	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle

Essai	Inclusion	Molécule de chimiothérapie	Sel de platine	Traitement locorégional
RTOG 9111[181]	1980-1993	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie conventionnelle
ORO-9301[76]	1980-1993	PolyCT avec platine	Carboplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
GORTEC 9401[182]	1994-2000	PolyCT avec platine	Carboplatine + 5-FU	Radiothérapie conventionnelle
ARO 95-06[183]	1994-2000	PolyCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie HF ou Acc
EORTC 22931[185]	1994-2000	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Chirurgie et radiothérapie
SAKK 10-94[184]	1994-2000	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie HF ou Acc
CLB 9402[110]	1994-2000	MonoCT avec platine	Carboplatine seul	Chirurgie et radiothérapie
UPCI 93-99[111]	1994-2000	MonoCT avec platine	Carboplatine seul	Chirurgie et radiothérapie
Cologne 95[186]	1994-2000	PolyCT avec platine	Carboplatine + 5-FU	Radiothérapie HF ou Acc
HeCOG 9405[187]	1994-2000	MonoCT avec platine	Exclus‡	Radiothérapie conventionnelle
Lucknow 95[101]	1994-2000	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie conventionnelle
RTOG 9501[188]	1994-2000	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Chirurgie et radiothérapie
EORTC 22954a (non publié)	1994-2000	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie conventionnelle
EORTC 22954b (non publié)	1994-2000	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie HF ou Acc
EORTC-22962a (non publié)	1994-2000	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie conventionnelle
EORTC-22962b (non publié)	1994-2000	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie HF ou Acc
IAEA-MMC[189]	1994-2000	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
GORTEC 9601[190]	1994-2000	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie HF ou Acc
NCI-V98-1416[191]	1994-2000	MonoCT sans platine	Exclus*	Radiothérapie conventionnelle
LOHNG-97[193]	1994-2000	PolyCT sans platine	Exclus*	Chirurgie et radiothérapie
BiRCF[112]	1994-2000	PolyCT avec platine	Cisplatine + 5-FU	Radiothérapie HF ou Acc
AIIMS 2003[113]	2001-2010	MonoCT avec platine	Cisplatine seul	Radiothérapie conventionnelle

5-FU : 5-Fluorouracile ; Acc : Accélérée ; HF : Hyperfractionnée ; MonoCT : Monochimiothérapie ; PolyCT : Polychimiothérapie

* Exclusion des essais dans lesquels ni le cisplatine ni le carboplatine n'étaient administrés, des essais où les sels de platine étaient administrés avec une autre molécule que le 5-FU, des polychimiothérapies associant plus de deux molécules

** Radiothérapie alternée, hypofractionnée, …

† Principalement des essais avec plusieurs types de traitements locorégionaux impossibles à séparer en catégories distinctes ; très rares cas de radiothérapie préopératoire + chirurgie

‡ Essais où il n'a pas été possible de séparer les patients traités par cisplatine et carboplatine

Abréviations des essais disponibles sous la Tableau S9.

Tableau S15 : Classement des comparaisons adjuvantes selon les catégories retenues pour chaque analyse de sous-groupes d'essais (MACH-NC)

Essai	Inclusion	Molécule de chimiothérapie	Traitement locorégional
Pitié-74[192]	< 1980	PolyCT sans platine	Autre†
HNCP[122]	< 1980	MonoCT avec platine	Chirurgie et radiothérapie
DFCI[117]	< 1980	PolyCT avec platine	Autre†
GETTECadj[198]	1980-1993	PolyCT avec platine	Chirurgie et radiothérapie
Int 0034[199]	1980-1993	PolyCT avec platine	Chirurgie et radiothérapie
JHCFUS[194]	1980-1993	MonoCT sans platine	Chirurgie
TMHR-4[195]	1980-1993	MonoCT sans platine	Chirurgie
KKD-86[196]	1980-1993	MonoCT sans platine	Chirurgie
HNU-87a[197]	1980-1993	MonoCT sans platine	Radiothérapie autre**
HNU-87b[197]	1980-1993	MonoCT sans platine	Chirurgie
UKHAN1a1[177]	1980-1993	MonoCT sans platine	Radiothérapie autre**
UKHAN1a2[177]	1980-1993	PolyCT sans platine	Radiothérapie autre**

MonoCT : Monochimiothérapie ; PolyCT : Polychimiothérapie

** Radiothérapie alternée, hypofractionnée, …

† Principalement des essais avec plusieurs types de traitements locorégionaux impossibles à séparer en catégories distinctes

Abréviations des essais disponibles sous la Tableau S10.

Tableau S16 : Comparaison des populations inclus dans les essais ayant traité les patients par chirurgie ou non (MACH-NC)

	Sans chirurgie (N=12 968)		**Avec chirurgie (N=5 473)**		**p-value**
	N	***%***	**N**	***%***	
Sexe					p=0.0004
Homme	10 457	*80.6*	4 639	*84.8*	
Femme	2 147	*16.6*	8 12	*14.8*	
Inconnu*	364	*2.8*	22	*0.4*	
Age (années)					p<0.0001
<50	2 827	*21.8*	1 300	*23.8*	
50-59	4 440	*34.2*	2 040	*37.3*	
60-69	4 038	*31.1*	1 537	*28.1*	
≥70	1 282	*9.9*	423	*7.7*	
Inconnu*	381	*2.9*	173	*3.2*	
Etat général					p<0.0001
PS0	4 470	*34.5*	2 061	*37.7*	
PS1	5 071	*39.1*	1 113	*20.3*	
PS≥2	953	*7.4*	110	*2.0*	
Inconnu*	2 474	*19.1*	2 189	*40.0*	
Localisation tumorale					p<0.0001
Cavité buccale	2 628	*20.3*	1 903	*34.8*	
Oropharynx	5 260	*40.6*	1 409	*25.7*	
Larynx	2 331	*18.0*	906	*16.6*	
Hypopharynx	1 943	*15.0*	1 017	*18.6*	
Autres	674	*5.2*	219	*4.0*	
Inconnu*	132	*1.1*	19	*0.4*	
T (TNM)					p<0.0001
T0-1	524	*4.0*	366	*6.7*	
T2	2 125	*16.4*	1 315	*24.0*	
T3	4 555	*35.1*	2 282	*41.7*	
T4	5 330	*41.1*	1 222	*22.3*	
Tx*	37	*0.3*	0	-	
Tis*	0	-	2	*< 0.1*	
Inconnu*	397	*3.1*	286	*5.2*	
N (TNM)					p<0.0001
N0	3 723	*28.7*	2 031	*37.1*	
N1	2 216	*17.1*	1 277	*23.3*	
N2	3 956	*30.5*	1 298	*23.7*	
N3	2 080	*16.0*	439	*8.0*	
N+*	638	*4.9*	154	*2.8*	
Nx (sans détail)*	3	*> 0.1*	0	-	
Inconnu*	352	*2.7*	274	*5.0*	

	Sans chirurgie (N=12 968)		Avec chirurgie (N=5 473)		p-value
	N	***%***	**N**	***%***	
Stade (TNM)					p<0.0001
Stade 0*	0	-	2	*< 0.1*	
Stade I-II	797	*6.2*	532	*9.7*	
Stade III	3 089	*23.8*	2 034	*37.2*	
Stade IV	8 719	*67.2*	2 607	*47.6*	
Inconnu*	363	*2.8*	298	*5.4*	

* Catégorie exclue lors de l'estimation de la p-value

Figure S1 : Données disponibles pour l'analyse de la mucite

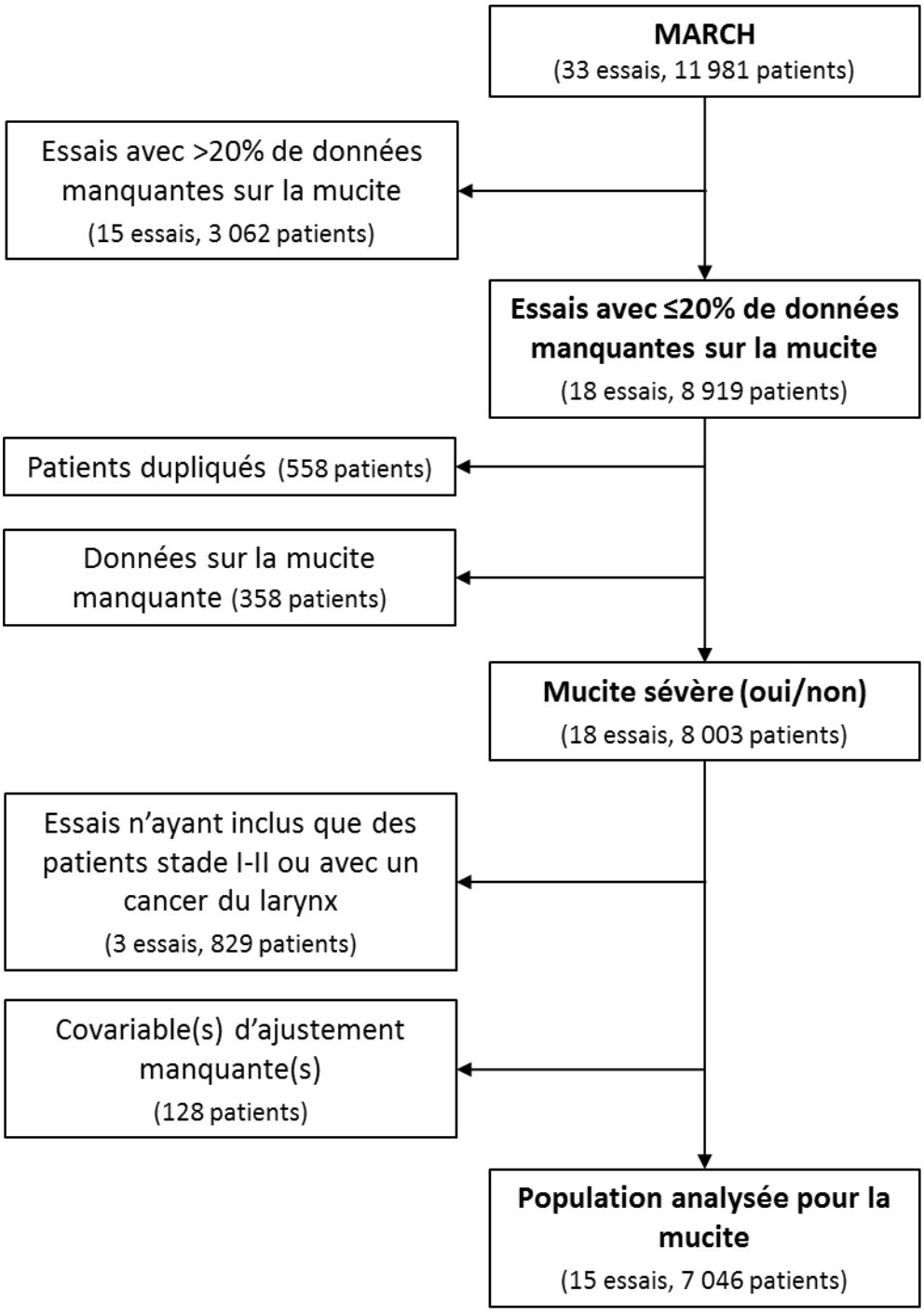
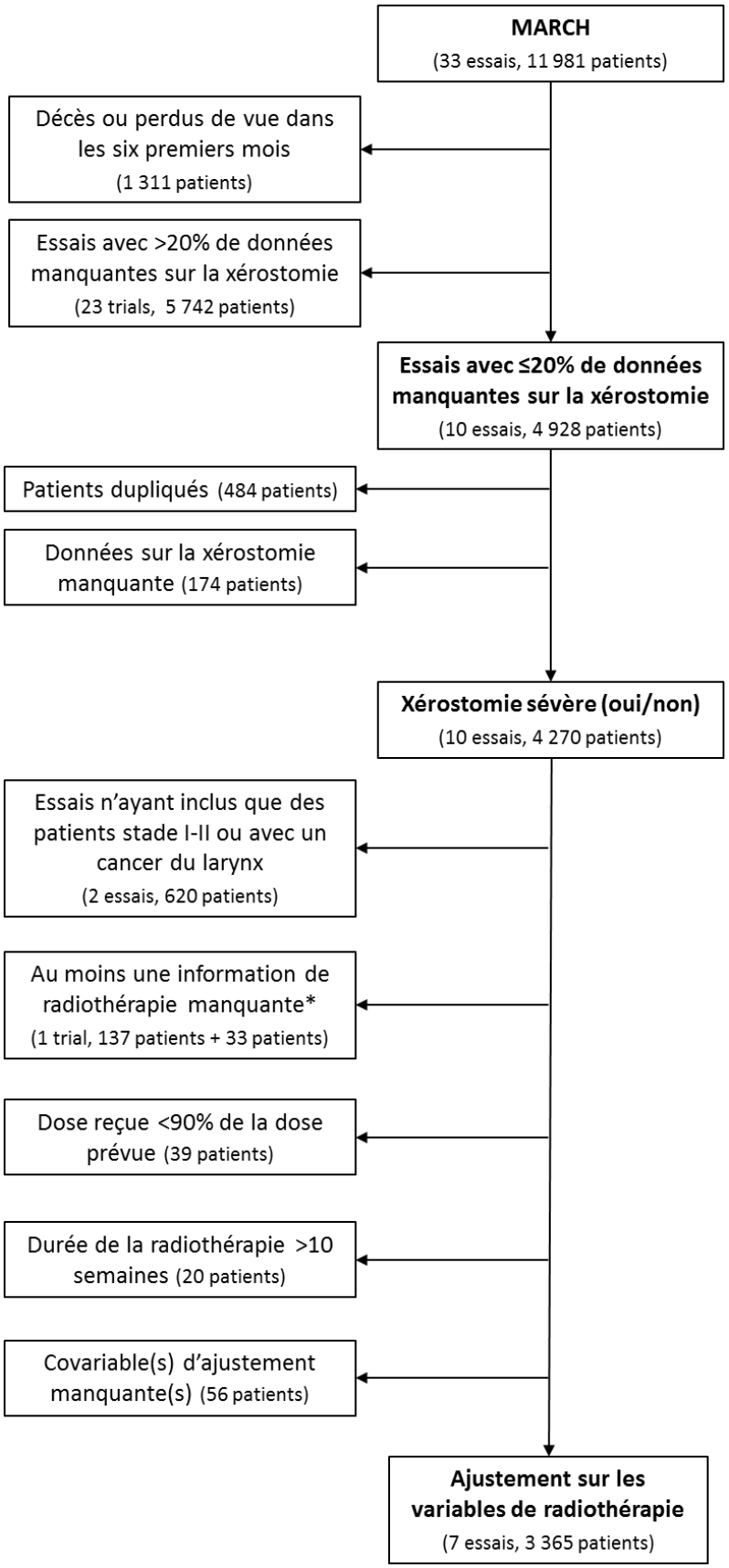
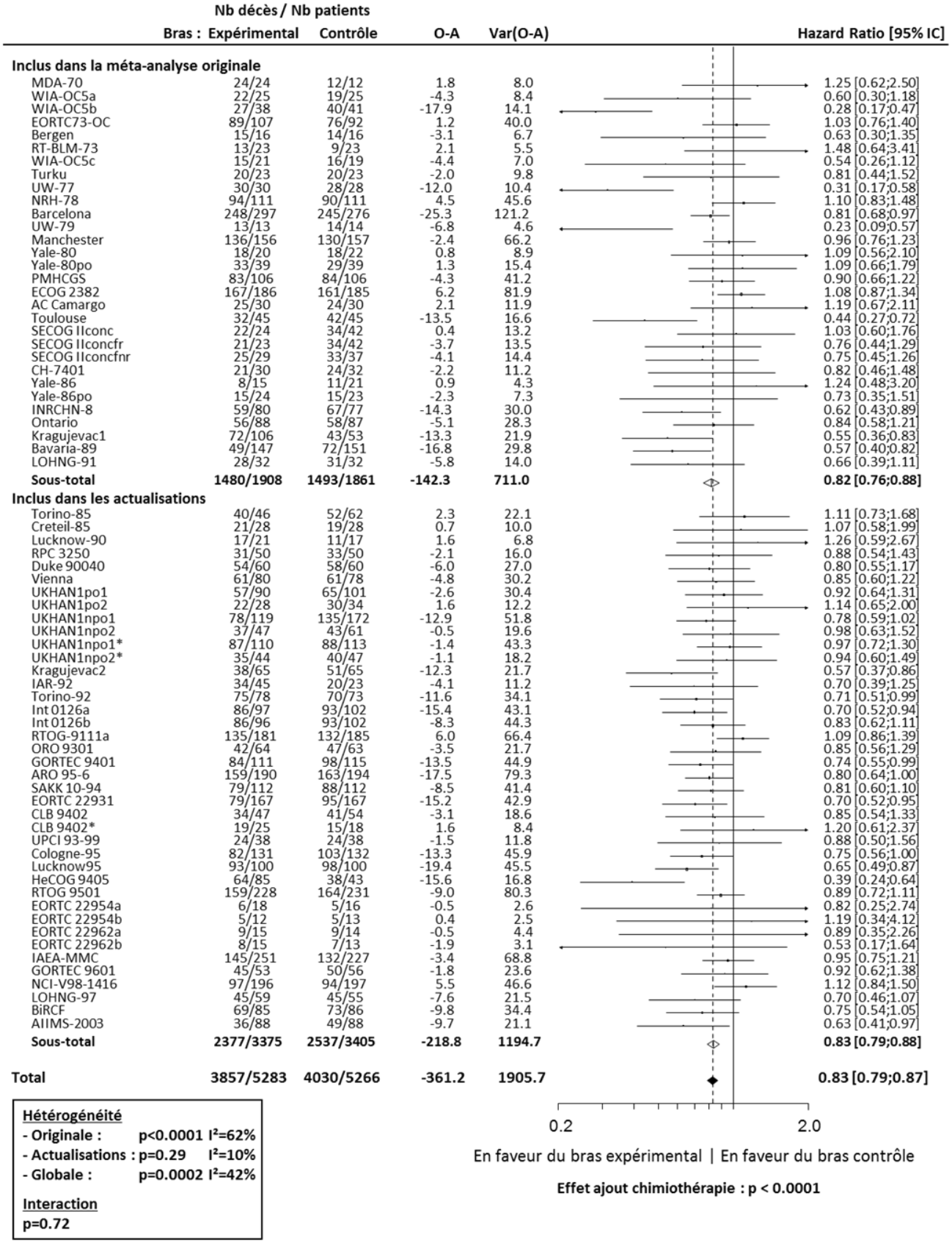


Figure S2 : Données disponibles pour l'analyse de la xérostomie



* Au moins une donnée manquante parmi la durée de radiothérapie, la dose reçue ou le nombre de fractions reçues

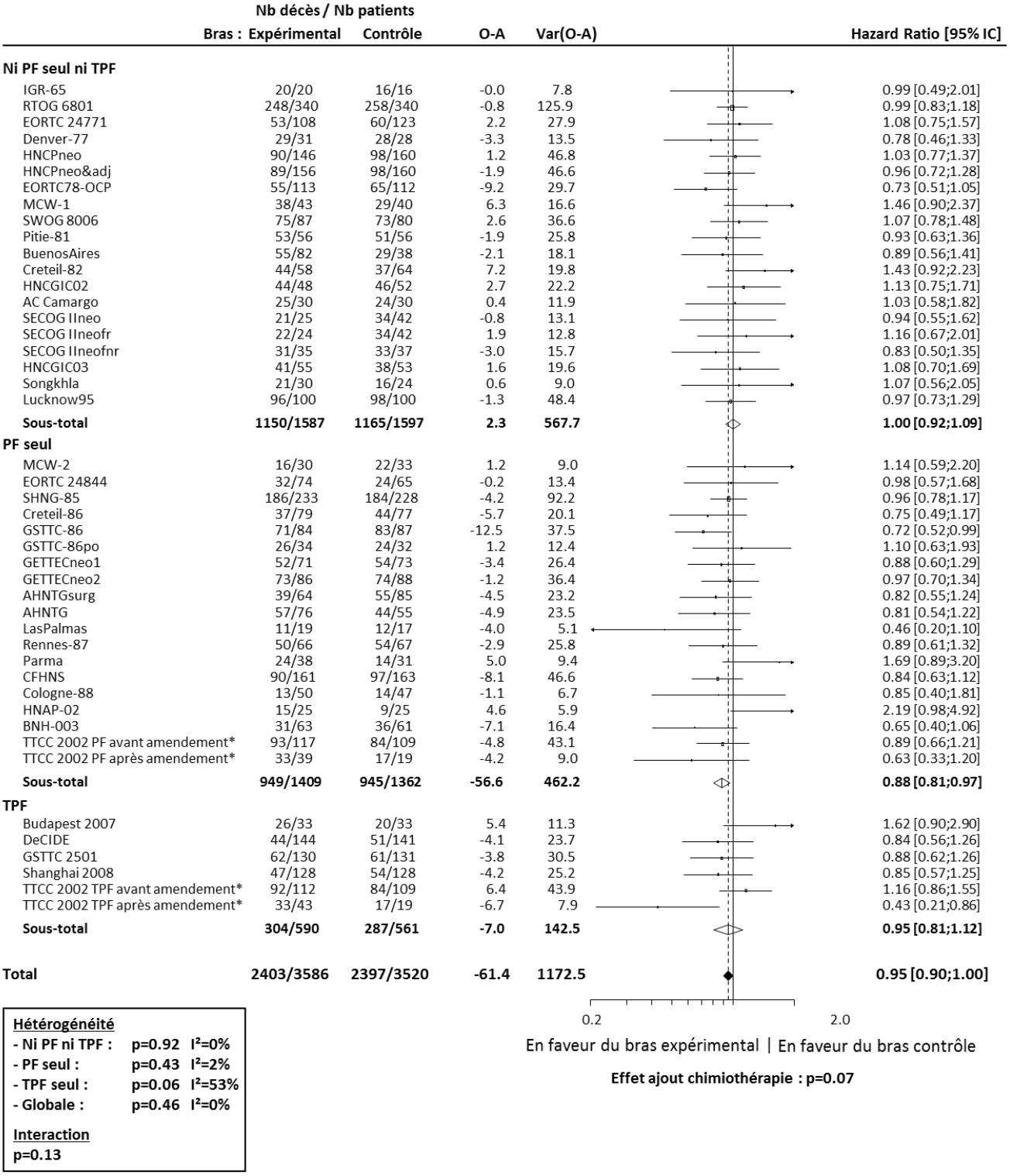
Figure S3 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie concomitante sur la survie globale (MACH-NC)



A : Attendus ; IC : Intervalle de Confiance ; O : Observés

Abréviations des essais disponibles sous la Tableau S9.

Figure S4 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie d'induction sur la survie globale (MACH-NC)

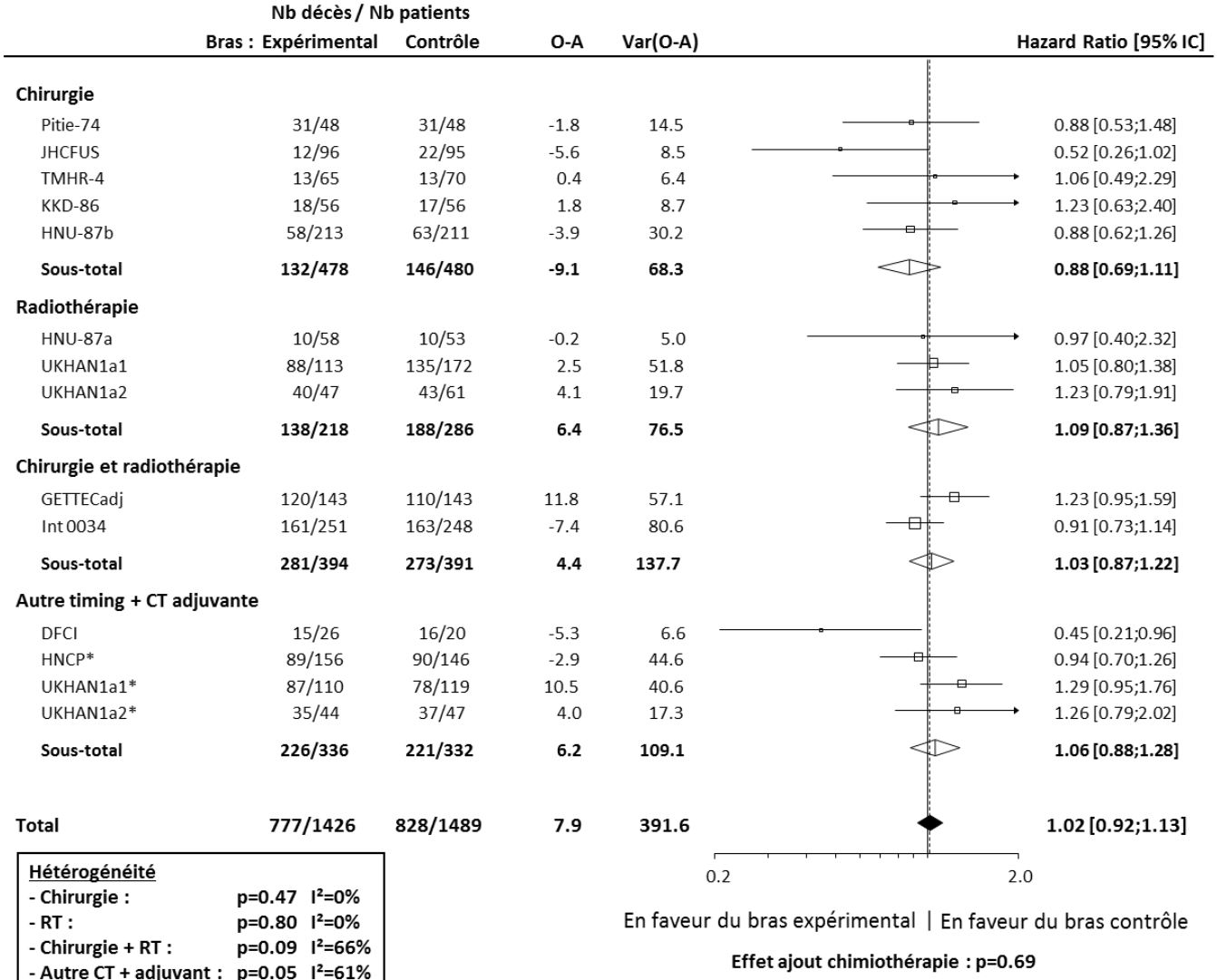


* Amendement ajoutant l'administration de G-CSF dès le premier cycle chez les patients recevant le TPF

A : Attendus ; IC : Intervalle de Confiance ; O : Observés, PF : 5-Fluorouracile + sel de platine, TPF : 5-Fluorouracile + sel de platine + taxane

Abréviations des essais disponibles sous la Tableau S8.

Figure S5 : Effet de l'ajout de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale (MACH-NC)



A : Attendus ; CT : Chimiothérapie ; IC : Intervalle de Confiance ; O : Observés

Abréviations des essais disponibles sous la Tableau S10.

L'effet de la chimiothérapie dans le groupe chirurgie par rapport aux autres est non significatif (test d'interaction : p=0.16)

université PARIS-SACLAY

ECOLE DOCTORALE N°570
Santé Publique (EDSP)

Titre : Apport clinique des méta-analyses dans les cancers ORL localement avancés

Mots clés : Méta-analyse, essais randomisés, données individuelles, cancer ORL, radiothérapie, chimiothérapie

Résumé : La radiothérapie et la chimiothérapie sont deux des traitements recommandés pour traiter les cancers ORL localement avancés. La radiothérapie conventionnelle consiste en l'administration de 70 Grays en 35 fractions sur 7 semaines (fractionnement dit « conventionnel »). La chimiothérapie peut être administrée avant (induction), en même temps (concomitant) ou après (adjuvant) le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie). Des essais randomisés ont étudié l'efficacité d'une modification du fractionnement et d'autres l'ajout d'une chimiothérapie à un traitement locorégional. Les méta-analyses sur données individuelles consistent à recueillir les bases de données de ces essais, les vérifier et ensuite les analyser ensemble, permettant ainsi des analyses plus poussées comme la variation de l'effet selon des caractéristiques des essais ou des patients. Cette thèse avait pour objectifs l'analyse de :

1/ La première actualisation de la méta-analyse MARCH (34 essais, 11 969 patients) afin de déterminer si la radiothérapie à fractionnement modifié était plus efficace que le fractionnement conventionnel sur la survie. Une analyse de la toxicité a également été réalisée. La question secondaire était de savoir si le fractionnement modifié seul était plus efficace que le fractionnement conventionnel associé à une chimiothérapie concomitante.

2/ La seconde actualisation de la méta-analyse MACH-NC (105 essais, 19 511 patients) afin d'estimer l'efficacité de l'ajout d'une chimiothérapie à un traitement locorégional. La question secondaire concernait la comparaison de l'efficacité de l'ajout d'une chimiothérapie concomitante à celui d'une chimiothérapie d'induction.

Title: Meta-analyses to study new treatments' effects on patients' outcomes in locally advances dead and neck cancer

Keywords: Meta-analysis, randomized trials, individual participant data, head and neck cancer, radiotherapy, chemotherapy

Abstract: Radiotherapy and chemotherapy are both recommended treatments for locally advanced head and neck cancers. During conventional radiotherapy, 70 Grays are given in 35 fractions over 7 weeks (called « conventional fractionation »). Chemotherapy may be given before (induction), at the same time (concomitant) or after (adjuvant) locoregional treatment (surgery and/or radiotherapy). Many randomized clinical trials studied the efficacy of altered fractionated radiotherapy and others studied the addition of chemotherapy to locoregional treatment. Individual patient data meta-analysis consists in the collection of the databases of the trials, the check and the analysis, together. It allows to perform advanced analyses like variation of the treatment effect over trials' or patient's characteristics. The objectives of the present work were the analyses of:

1/ The first update of the MARCH meta-analysis, which included 34 trials (from 1979 to 2010) and 11,969 patients in order to study the efficacy of altered fractionated radiotherapy compared to conventional fractionation. A toxicity analysis has also been performed. A secondary question was the efficacy of altered fractionation alone compared to conventional fractionation plus concomitant chemotherapy.

2/ The second update of the MACH-NC meta-analysis, which included 105 trials (1965-2010) and 19,511 patients in order to study the efficacy of the addition of chemotherapy compared to locoregional treatment. A secondary question was the efficacy of the addition of concomitant chemotherapy compared to the addition of induction chemotherapy.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France