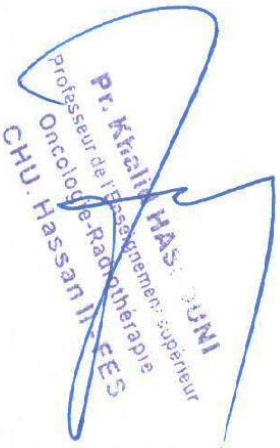
Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LES PROCEDURES DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU CAVUM ET TRAITES PAR RADIOTHERAPIE EXTERNE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE (RCMI) AU SERVICE DE RADIOTHERAPIE DU CHU HASSAN II DE FES.



MEMOIRE PRESENTE PAR :

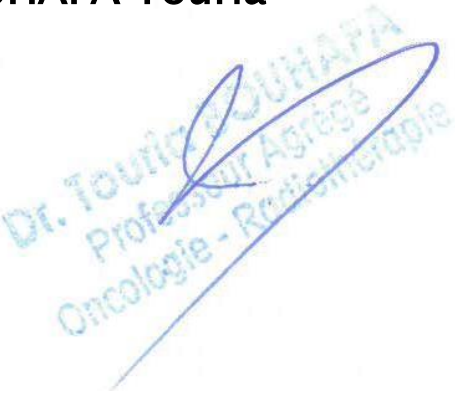
Docteur ABBOUD Fatima Zahra

Née le 17 Avril 1989 à Temara

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : RADIOTHERAPIE – Curiethérapie

Sous la direction de Professeur BOUHAFA Touria



Session Juillet 2020

LISTE DES ABREVIATIONS

RCMI : Radiotherapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy

SIB: Simultaneous Integrated Boost (complément de dose intégré simultané)

SMART: Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy ou complément de dose intégré simultané avec accélération

3DCRT: Three-dimensional conformal radiation therapy: La radiothérapie conformationelle tridimensionnelle

STP : système de planification du traitement

MLC: MultiLeaf Collimator : Colimateur Multi- Lames

OF : Output Factors (facteur d'ouverture du collimateur)

ORL : oto-rhino-laryngologie

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

PPS : programme personnalisé de soins

INCa : Institut Nationale de Cancerologie

CR : Compte Rendu

CRO : Compte Rendu Opératoire

CRH : Compte Rendu Histologique

TDM : Tomo-Densito-Métrie

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

TEP : Tomographie par Emission de Positron

RCC : Radio-Chimiothérapie Concomitante

PS : Performance Status

SFORL : Société Française d'ORL

OMS : Organisation Mondiale de Santé

GPF : Gouttières Portes Gel Fluoré

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ESMO : European Society of Medical Oncology

IMC : Indice de Masse Corporel

HR : Haut Risque

RI : Risque Intermédiaire

BR : Bas risque

GTV: Gross Tumor Volume

CTV: Clinical Target Volume

PTV: Planning Target Volume

ITV: Internal Target Volume

PRV: Planning Organ at Risk Volume

ICRU: International Commission on Radiation Units and measurements (Commission internationale des unités et mesures radiologiques)

OAR: Organes A Risque

TC: Tronc Cérébral

ME: Moelle Epinière

ATM : Articulation Temporo-Mandibulaire

DLS: Dosimetric Leaf Separation

ORN: Ostéo-Radio-Nécrose

VADS : Voies Aéro Digestives Supérieures

TSH: ThyréoStimuline Hormone

DRR : Digital Reconstructed Radiography (radiographie numériquement reconstruite)

MeV : Méga électron Volt

UM : Unité Moniteur

DSA : Distance Source Axe

NAT: Normalized Agreement Test

IGRT: Imaging Guided RadioTherapy

GORTEC: Groupe D'Oncologie Radiothérapie tète Et Cou

UCNT: Undiferenciated Carcinoma of Nasopharyngeal Tumor

OMS: Organisation Mondiale de Santé

AJCC: Ameriacan Joint Commitee on Cancer

UICC: Union internationale contre le cancer

PDC: Produit De Contraste

EEN: Extension Extra-Nodale

ADP: Adénopathie

CE: Carcinome Epidermoide

CMT: Chimiothérapie

CLR: Control Loco-Régional

CNP: Carcinome Naso-Pharyngé

HDV: Histogramme Dose Volume

TCP: Tumoral Control Probability (probabilité de contrôle tumoral)

NTCP : Normal Tissu Complication Probability (Probabilité de complication du tissu sain)

AQ : Assurance de la Qualité

CQ : Contrôle de Qualité

DST : Distance Source Tumeur

PACS : (système d'interprétation ou de stockage)

DICOM : Digitally Interchange Communication

CDDP : Cisplatine

5FU : 5Fluoro-Uracile

NPC : Naso-Pharyngeal Carcinoma

TPF : Docétaxel Ciplatine 5Fluorouracile

OS : Overall Survival (Survie globale)

DFS : Desease Free Survival (Survie sans maladie)

CTCAE : Common Terminology Criteria for Advers Event (Critères communs de terminologie pour les événements indésirables)

NCI: National Cancer Institute

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS 2

PLAN 6

I. INTRODUCTION 9

II. OBJECTIF DE LA PROCEDURE 11

III. DOMAINE DE L'APPLICATION 12

IV. MOTIF DE REALISATION DE LA PROCEDURE 13

V. DESCRIPTION DE LA PROCEDURE 13

1. Consultation d'ouverture du dossier 13

a. Accueil du patient au service de radiothérapie 13

b. Consultation préthérapeutique : préparation du dossier médical 13

c. Préparation du patient 17

i. Information du déroulement de la radiothérapie 17

ii. Consentement 18

iii. Prise en charge bucco-dentaire avant la radiothérapie 18

iv. Dépistage et PEC d'une éventuelle dénutrition 19

2. Déroulement de RCMI 20

a. Simulation = repérage 20

b. Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, OAR), des marges de sécurité et des OAR. 23

i. GTV (Gross Tumor Volume) 23

ii. CTV haut risque 27

iii. CTV risque intermédiaire 32

iv. CTV bas risque 40

v. Délimitation des volumes cibles après la chimiothérapie d'induction 48

vi. PTV (Planning Target Volume) 49

vii. Délimitation des organes à risque (OAR) 51

c. Procédure de planification du traitement 54
i. Choix de dose et fractionnement 54
ii. Définition des faisceaux 55
iii. Étude balistique, calcul de la dose et plan d'optimisation 55
d. Évaluation et validation du plan et contraintes de dose 56
e. MEP sous appareil de traitement 57
f. Déroulement et contrôle du traitement 58
g. Chimiothérapie 63
i. Drogues et protocoles 63
ii. Rôle de la chimiothérapie dans le cancer du cavum 63
iii. Chimiothérapie néo-adjuvante 64
iv. Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie 65
h. Consultation de surveillance hebdomadaire 67
i. Consultation de fin de traitement 82
j. Surveillance post thérapeutique 83
i. Objectifs 84
ii. Durée et modalités 88
VI. CONCLUSION 89
VII. ANNEXES 91
VIII. RESUME 97
IX. BIBLIOGRAPHIE 98

I. INTRODUCTION

L'IMRT utilise des modificateurs de faisceau spéciaux pour varier ou moduler l'intensité du rayonnement en fonction du champ d'émission. Le but est de manipuler le faisceau de façon à ce que, lorsque l'on tient compte de tous les rayonnements administrés, la dose se conforme étroitement à la tumeur ou au volume cible chez le patient. L'IMRT peut utiliser plusieurs faisceaux de rayonnement de tailles et d'intensités variables pour irradier une tumeur avec précision et exactitude. L'intensité de rayonnement de chaque partie du faisceau est contrôlée, et la forme du faisceau peut changer ou des faisceaux multiples peuvent être utilisés pendant chaque traitement. L'objectif de l'IMRT est de déterminer la dose de rayonnement afin d'éviter ou de réduire l'exposition des tissus sains et de limiter les effets secondaires du traitement tout en administrant une dose thérapeutique au cancer. L'IMRT permet de moduler l'intensité ou la fluence de chaque faisceau de rayonnement, de sorte que chaque champ peut avoir une ou plusieurs zones de rayonnement de haute intensité et un nombre quelconque de zones de faible intensité dans le même champ, permettant ainsi un meilleur contrôle de la distribution des doses avec la cible. En outre, avec l'IMRT, le faisceau de rayonnement peut être divisé en de nombreux " beamlets =petits faisceaux", et l'intensité de chaque beamlet peut être réglée individuellement. En modulant à la fois le nombre de champs et l'intensité du rayonnement dans chaque champ, nous avons des possibilités illimitées de sculpter la dose de rayonnement. Dans certaines situations, cela peut permettre d'administrer une dose plus élevée de rayonnement à la tumeur, ce qui peut augmenter les chances de guérison.

L'indication de radiothérapie a été posée conformément aux bonnes pratiques cliniques, notamment dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), avec remise d'un plan personnalisé de soins aux patients avant la mise en traitement. L'oncologue radiothérapeute qui prend en charge et informe le patient met en œuvre cette radiothérapie : il assure la définition des volumes d'intérêt, la prescription des doses, coordonne et dirige l'ensemble du traitement en liaison avec le radiophysicien et les autres membres de l'équipe soignante de radiothérapie.

Cette procédure traite de l'irradiation exclusive ou associée à une chimiothérapie concomitante d'un cancer du cavum.

II. OBJECTIF DE LA PROCEDURE

Notre objectif à travers ce travail est de mettre à disposition des radiothérapeutes de notre service un guide particulièrement complet des différentes procédures pouvant être réalisées pour la mise en place de la radiothérapie conformationnelle 3D avec Modulation d'Intensité (RCMI) chez un patient porteur d'un cancer du cavum. La description des différentes étapes de ces procédures est une aide précieuse pour les résidents et les médecins radiothérapeutes qui pourront ainsi définir précisément leurs besoins en termes d'étapes pratiques pour la mise en œuvre de la RCMI chez les patients avec cancer du cavum.

III. DOMAINE DE L'APPLICATION

Ce document de référence pourra être utilisé par les résidents et les médecins radiothérapeutes, devant un patient admis au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès pour prise en charge d'un cancer du cavum.

Ce guide est conçu pour permettre d'atteindre plusieurs objectifs pratiques :

- Aider les oncologues radiothérapeutes à mettre en application le principe d'optimisation des pratiques concernant l'irradiation du cancer du cavum par la technique d'IMRT.
- Optimiser et harmoniser les pratiques cliniques concernant les procédures d'irradiation du cancer du cavum avec modulation d'intensité par des recommandations validées et récentes par une méthodologie rigoureuse.

Les procédures rédigées sont développées suivant un schéma type comprenant:

- Les procédures d'accueil des patients porteurs du cancer du cavum dans notre service de radiothérapie.
- Les examens utiles à la réalisation de la radiothérapie chez les malades porteurs du cancer du cavum.
- Le choix des volumes et des doses.
- Les doses et contraintes aux Organes à Risque (OAR).
- Les procédures d'optimisation du traitement au cours de la planification des plans de traitement par IMRT des cancers du cavum.
- Les modalités de mise en place du traitement par IMRT de ces patients.
- Les procédures de suivi des patients avec cancer du cavum irradiés en IMRT pendant, à la fin et après radiothérapie.

IV. MOTIF DE REALISATION DE LA PROCEDURE

Devant l'incidence du cancer du cavum dans notre pays en étant un pays à risque intermédiaire et plus particulièrement devant le débit assez important des malades avec cancer du cavum recruté par notre service d'une part et d'autre part devant le début d'usage de l'IMRT dans notre service qui ne date pas de beaucoup (début de 2016), on s'est retrouvé devant l'obligation de standardiser les procédures suivies pour le traitement de nos malades pour assurer une prise en charge le plus optimale possible de ces malades.

V. DESCRIPTION DE LA PROCEDURE

1. Consultation d'ouverture du dossier

a. Accueil du patient au service de radiothérapie

- Accueil du patient par les hôtesses de la réception du service de radiothérapie (annexe 1).
- Enregistrement du patient (Nom+ Prénom+ IP) sur l'agenda de consultation des nouveaux malades RADTH1
- Orientation du patient aux salles de consultation

b. Consultation préthérapeutique : préparation du dossier médical

- Première rencontre du patient avec son onco-radiothérapeute traitant
- La première tâche à réaliser est de faire une observation médicale sur le système Hosix regroupant les signes, les examens cliniques et paracliniques ainsi qu'un résumé clinique montrant le stade de la maladie et le protocole thérapeutique conçu pour le patient.

L'observation médicale est basé sur :

- Interrogatoire :
  - origine géographique
  - profession
  - antécédents médicaux, comorbidités, chir, fam
  - habitudes (alcool, tabac….) pour les cancers épidermoïdes (type I de l'OMS)
  - histoire de la maladie/ délai apparition symptômes
  - traitements en cours.
- Examen clinique complet incluant un examen de la sphère ORL complet, examen des aires ggres cervicales (nombre siège caractéristiques …)
- Examen paires crâniennes
- Examen de l'état buccodentaire
- Examen de l'état général avec vérification de l'état nutritionnel
- Evaluation poids et taille
- Les comptes rendus de l'endoscopie ORL
- Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur : type histo
- Résultats du bilan d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension loco-régionale et de rechercher d'éventuelles localisations métastatiques :
  - **Extension locorégionale :**
    - **IRM cervico-faciale** :
      - Ex de choix
      - Supérieure à la TDM pour l'évaluation de l'envahissement des tissus mous para pharyngées, fascia pharyngo-

basilaire, et l'envahissement de la base du crâne et des structures nerveuses (nerfs crâniens, envahissement endocrânien), et pour différencier tumeur ≠ inflam et fibrose. Rétention sinusienne vs envahissement

- **TDM cervico faciale** :
  - Avec fenêtres osseuses, couplé à l'IRM afin de préciser l'extension osseuse. .
  - Evaluation de l'extension tumorale et ADP

- **Extension à distance** : selon les recommandations de l'ESMO – ESTRO:
  - Un bilan métastatique à distance comprenant une scintigraphie osseuse et une TDM thoraco-abdominale pourrait être indiqué pour les patients à risque (N+, surtout les stades N3) ou présentant des signes physiques anormaux ou un profil biochimique suspect de métastases.
  - L'utilisation de la tomographie par émission de positrons PET-TDM peut remplacer le bilan d'extension à distance traditionnel car il s'est avéré être le plus sensible et le plus spécifique.

- Bilan biologique récent notamment pour évaluer si une chimiothérapie concomitante peut être réalisée.
- Le stade TNM AJCC/UICC (voir le tableau 1), avec description de l'extension tumorale et ganglionnaire, si possible avec un schéma.
- Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire (RCP : voir annexe 2).

Tableau 1 : La 8ème édition de la classification TNM du cavum selon l'AJCC/AUCC de 2017

Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée	
T0	Pas de tumeur décelable, mais sérologie EVB positive des ADPs cervicales	
Tis	Carcinome in situ	
T1	Tumeur confinée au nasopharynx ou étendue à l'oropharynx et/ou aux fosses nasales, sans envahissement de l'espace parapharyngé	
T2	Extension tumorale parapharyngée et/ou infiltration des muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral et/ou des muscles prévertébraux	
T3	Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne, des sinus paranasaux, des vertèbres cervicales et/ou des apophyses ptérygoïdiennes	
T4	Tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide et/ou infiltration dépassant la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral	
Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées	
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique	
N1	Métastases ggr unilatérales et/ou métastases uni ou bilatérales rétropharyngées, ≤6cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde	
N2	Métastases ggr bilatérales, ≤6cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde	
N3	Métastases ggr > 6cm et/ou extension jusqu'à la clavicule	
M0	Pas de métastases à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	
Stade 0	Tis – N0 – M0	
Stade I	T1 – N0 – M0	
Stade II	T1– N1 – M0 **ou** T2 – N0/N1 – M0	
Stade III	T1/T2 – N2 – M0 **ou** T3 – N0/N1/N2 – M0	
Stade IV	**Stade IVA**	T1/T2/T3/T4 – N3– M0 **ou** T4–N0/N1/N2
	Stade IVB	Tous T – Tous N – M1

c. Préparation du patient

i. Information du déroulement de la radiothérapie

- Le médecin tachera d'expliquer au patient le déroulement du traitement qui commence par un scanner simulateur ou le positionnement et moyen de contention (masque thermoformé 5 points) et le déroulement sera similaire au déroulement des séances de radiothérapie ; la chronologie des séances ainsi que le nombre de séances prévisible les conseils du bon déroulement des irradiation comme le faite de se détendre et de ne pas bouger durant la séance de radiothérapie bien suivre les instructions des manipulateur à chaque étape de traitement.
- Les effets secondaires prévisibles précoces ou tardifs mineurs ou sévères (annexe 3) sont aussi expliqués de façon claire et intelligible, notamment s'ils sont de nature à modifier la décision que doit prendre le patient ou si le malade a préalablement désigné une tiers personne auxquels ses informations sont faites.
- Cependant, si pour obtenir un contrôle local optimum de la tumeur, les doses délivrées aux organes à risque exposent à une toxicité significative, il est conseillé de demander un consentement écrit et signé du patient. Un programme personnalisé de soins est rédigé et remis au patient, décrivant les diverses étapes du traitement. Dans le cadre de ce dispositif d'annonce, des soins de support peuvent être proposés (assistante sociale, conseil nutritionnel, expertise et aide psychologique) ainsi qu'un complément d'information par divers membres de l'équipe soignante avec remise et explication de divers documents d'information. Le médecin traitant est tenu informé de toutes ces décisions. L'ensemble de cette information est

clairement retracé dans le dossier du patient.

ii. Consentement (voir annexe 4):

- **Consentement éclairé** : Le consentement éclairé fait référence à l'autorisation explicite donnée par un patient par oral ou par écrit signé pour bénéficier d'un traitement, une fois qu'il a reçu suffisamment d'informations pour faire un choix éclairé.
- **Choix éclairé** : Le patient doit recevoir suffisamment d'informations pour faire un choix éclairé lorsqu'il décide d'accepter ou de refuser un traitement ou une ligne de conduite proposé par les agents de santé. Dans le cas d'irradiation du cancer du col du cavum, ces informations, qui seront répétées et confirmées juste avant la réalisation des différentes interventions, doivent inclure la signification et la disponibilité du traitement ainsi que les risques auxquels le patient s'expose s'il ne suit pas parfaitement son traitement.

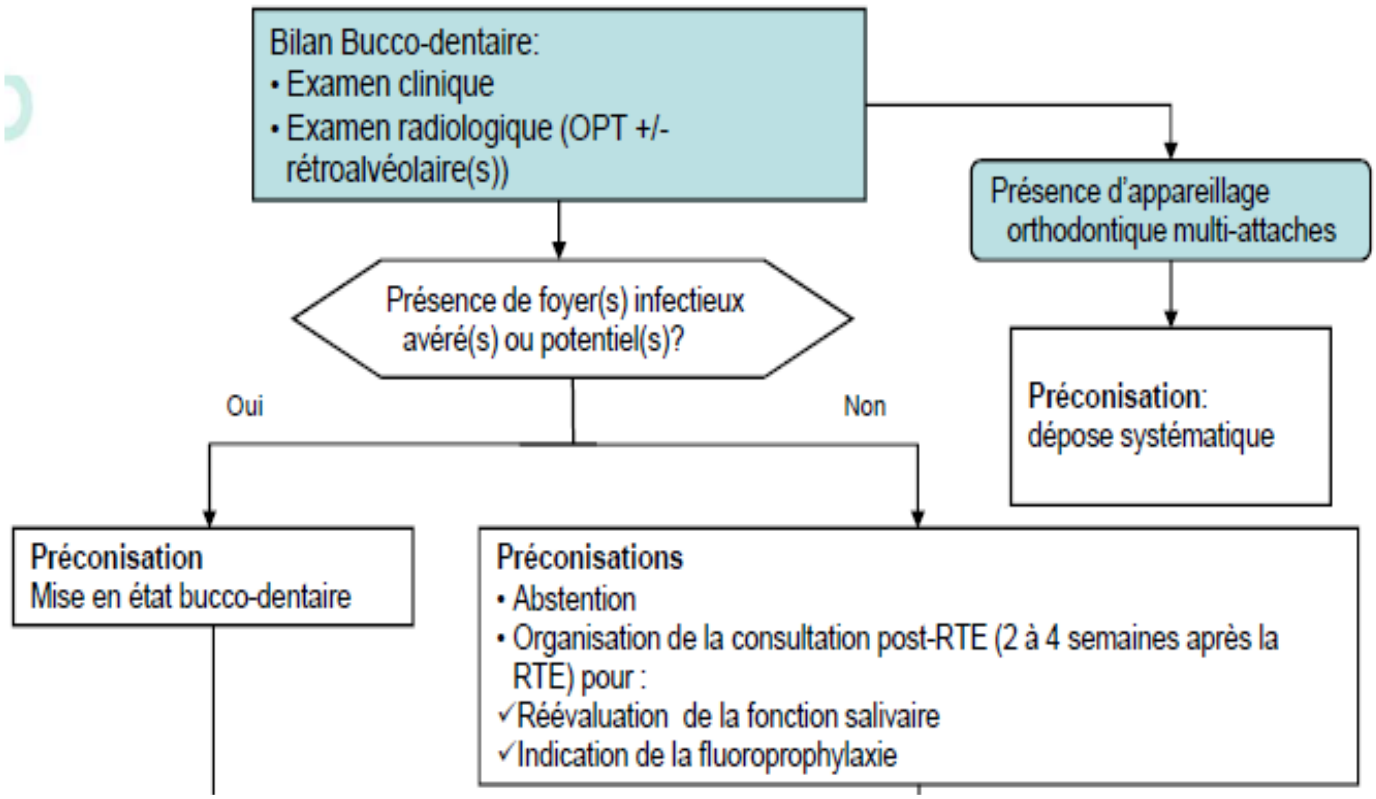
Le consentement du patient doit être obtenu avant la réalisation de la prise en charge thérapeutique.

iii. Prise en charge bucco-dentaire avant la radiothérapie :

Une prise en charge bucco-dentaire (par un chirurgien-dentiste) doit être systématique avant toute radiothérapie du cancer du cavum.

- Information du patient :

- A réaliser lors du bilan bucco-dentaire pré-RTE
- Description des effets secondaires endo-buccaux pendant et après la RTE



Prise en charge bucco-dentaire et radiothérapie du cancer du cavum: avant la radiothérapie

iv. <u>Dépistage et PEC d'une éventuelle dénutrition :</u>

- Le bilan nutritionnel doit s'intégrer dans un bilan plus général.
- Toutes les données de dépistage ou de suivi nutritionnel doivent être tracées dans le dossier du patient :
  - Pesée systématique
  - Pourcentage de perte de poids1
  - Mesure de la taille
  - Calcul de l'IMC2
  - EPA (Echelle de Prise Alimentaire) ou 2/3 des besoins énergétiques
  - Consommation d'alcool
- **Conseil diététique** : à partir de l'évaluation nutritionnelle, élaboration d'un plan de soin diététique individualisé par un diététicien et/ou un médecin

nutritionniste, en collaboration avec le patient et son entourage. Ces conseils diététiques peuvent être des mesures hygiéno-diététiques, de l'éducation nutritionnelle, ou la préconisation d'une complémentation nutritionnelle orale ou d'une nutrition artificielle.

2. Déroulement de RCMI

a. Simulation = repérage

Avant toutes étapes de simulation l'oncologue radiothérapeute doit remplir la fiche de simulation (voir annexe 5) par les informations concernant le patient et la délivrer au manipulateur du scanner simulateur.

La simulation est réalisée après déshabillage de la zone à explorer, toute pièce métallique présente (bijoux, habits qui comporte du métal…) dans le champ d'acquisition doit être retirée, ainsi que les prothèses dentaires doivent être également enlevés.

- **Choix de la position de traitement et immobilisation**
  - Définition de la position de traitement : le patient est installé le plus confortablement possible en décubitus dorsal, bras le long du corps, tête sur un cal en position neutre et les épaules vers le bas.
  - Alignement du patient : Positionner le malade en utilisant des lasers de repositionnement ; Le laser sagittal sera placé en plein centre du patient (témoigne que le malade est bien aligné), il doit passer par le centre du menton et du sternum et par la fourchette sternale, l'ombilic. les lasers latéraux doivent passer le plus souvent par le tragus de l'oreille et le laser axial en regard de l'os hyoïde.
  - Contention : masque thermoformé, permettant l'immobilisation de la tête, le cou et les épaules (Figure 1).

- Matérialisation du repère tridimensionnel par 3 billes plombées à l'intersection du laser axial avec les lasers latéraux et le laser sagittal.
- Placement de l'isocentre : Pour réduire au minimum les déplacements d'isocentres, le médecin place un isocentre pendant la simulation au centre du volume total de traitement estimé, en particulier au centre de l'étendue supérieure/inférieure du volume. En général dans le cancer du cavum, les billes plombées sont placées à l'intersection du laser axial qui doit passer par les 2 tragus, avec les lasers latéraux qui doivent passer eus aussi par les 2 tragus des 2 cotés et le laser sagittal qui doit passer par la ligne médiane.

Figure 1 : Moyens d'immobilisation au cours de simulation dans le cancer du cavum.

- **Acquisition des données anatomiques :**
  - Scanographie, éventuellement avec injection si pas de contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé (PDC).

Une injection de produit de contraste iodé par voie veineuse périphérique est utilisée pour aider au contourage des aires ganglionnaires

FORMULE DE COCKROFT : [140 – âge (en années) x 1,04 x poids (en kg)] / créatinine (en micromole)

Précautions à prendre :

Pas de grossesse et

Pas d'allergie connue (préparation particulière).

Pas d'autres examens avec une injection dans la journée ou la veille.

NB= pas d'injection par la chambre implantable à cause de la pression.

La DFG > 45 ml/mn (valeurs chez l'adulte) si DFG<45 ml/mn réaliser une Perfusion NaCl 0,9% 1ml/kg/h pendant 24h (débutant au mieux 12h avant l'examen, au minimum 6h) si DFG < 30 ml/mn l'injection est récusée

Un médecin doit être présent à portée de voix susceptible d'intervenir immédiatement ; pas nécessairement un radiologue.

Tableau 2 : protocole de dose de PCI injecté selon le poids du patient :

	Poids	50	60	70	80	90	100	Objectif
Produits iodés	350 (mgI/ml)	90	100	120	140	155	170	**0,6gI/kg**
	370 (mgI/ml)	80	95	115	130	145	160	
	400 (mgI/ml)	75	90	105	120	135	150	

- Acquisition de la totalité des volumes d'intérêt : coupes scannographiques jointives de 3mm au maximum (C-, C+), allant du vertex jusqu'à la carène.
- **Transfert des données sur une console de contourage.**
- **fusion scanographie – IRM, PET-scanner, …etc**
- Fusion éventuelle avec d'autres imageries diagnostiques ; à type d'IRM et TEP pour aider à délimiter les volumes cibles, en particulier les régions d'intérêt qui englobent le GTV, la base du crâne, le tronc cérébral, et le chiasme optique.

b. Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, OAR), des marges de sécurité et des OAR.

Selon le rapport ICRU 83 :

i. GTV (Gross Tumor Volume):

➢ **GTV T : la tumeur primaire**

La délimitation précise de la tumeur primaire (GTV T) nécessite la synthèse des données cliniques et d'imagerie recueillies au cours de la procédure du bilan.

Cela inclut :

- un examen clinique détaillé de l'espace nasal antérieur, du nasopharynx et de la cavité buccale, avec une nasopharyngoscopie à fibres optiques et une description détaillée de l'extension et de l'infiltration tumorale.
- une IRM diagnostique à contraste amélioré réalisée dans les 2 à 3 semaines précédant la tomodensitométrie de planification et fusionnée avec la tomodensitométrie de planification. Idéalement, l'IRM devrait être acquise en position de traitement à l'aide d'un dispositif d'immobilisation de radiothérapie compatible avec l'IRM.
- une collaboration étroite avec des radiologues diagnosticiens sous-

spécialisés en oncologie de la tête et du cou, est fortement encouragée pour clarifier l'anatomie et les extensions de la maladie.

- Il peut être utile d'obtenir des informations supplémentaires à partir d'images TEP/CT, en particulier dans les cas avancés. Les volumes de PET devraient de préférence être reconstruite à l'aide d'algorithmes de segmentation indépendants de l'utilisateur [1]. De plus, les réglages de la fenêtre et du niveau de contraste peuvent modifier de manière drastique le volume cible, et donc les images de la TEP/CT peuvent être utiles pour identifier les petits ganglions lymphatiques (LN) métastases qui n'ont peut-être pas été détectées par tomodensitométrie ou IRM. Cependant, La TEP/CT ne doit servir qu'à titre indicatif, car l'absence de résolution spatiale ainsi que l'effet de volume partiel ne permettent pas d'obtenir des résultats suffisants pour la délimitation du volume cible.

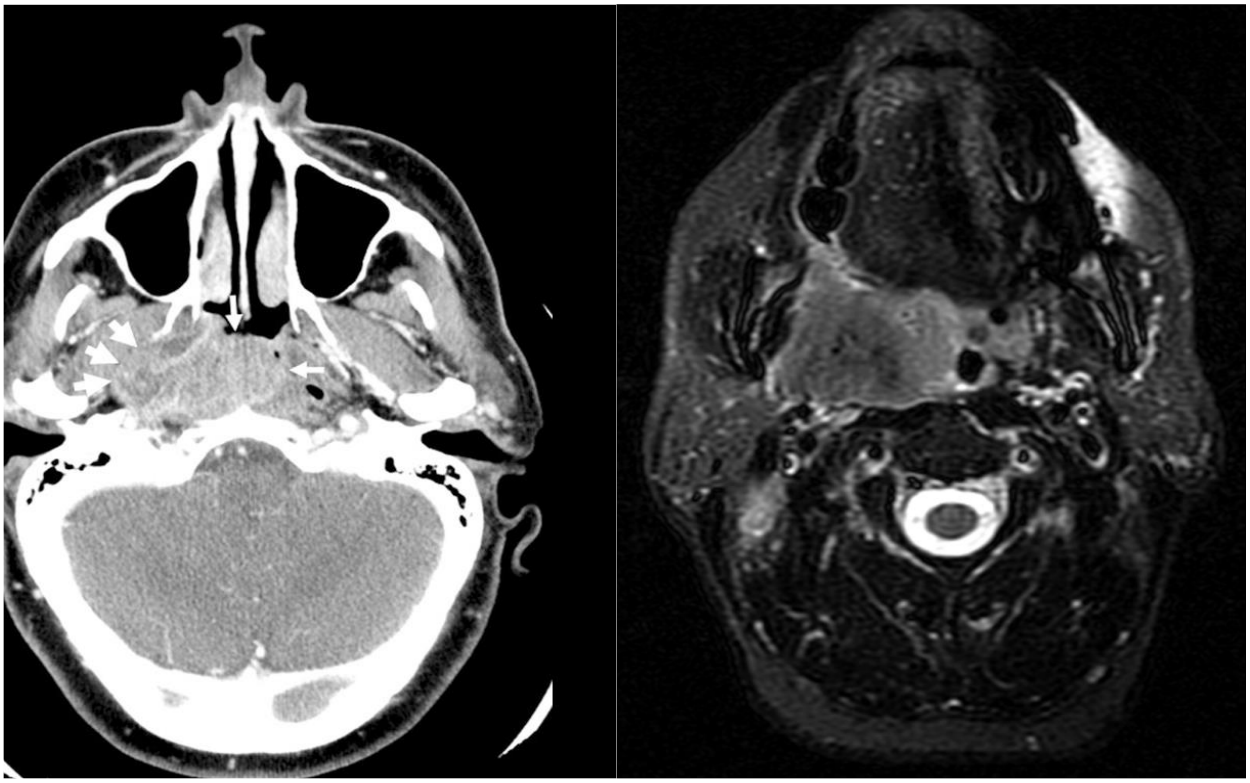


Figure 2 : à gauche coupe scannographique axiale montrant un processus tumoral du cavum, à droite même niveau de coupe en IRM mettant en évidence une infiltration de l'espace para-pharyngé droit.

- **GTV N : les adénopathies**

Pour la sélection du GTV-N, la première étape est la collecte et l'interprétation de tous les éléments de diagnostic nécessaires :

- examen clinique : la palpation cervicale recherchera les masses dures évoquant les ganglions lymphatiques du cou. Les signes d'extension extra-nodale (EEN) seront recherchés : infiltration cutanée, invasion des tissus mous avec un attachement profond au tissu musculaire sous-jacent ou aux structures adjacentes ou signes cliniques de dommages nerveux.
- l'analyse de l'imagerie diagnostique initiale : CT-scan +/ Imagerie par résonance magnétique (IRM) +/[18F]-fluoro-2-désoxy-D glucose Tomographie par émission de positrons (18FDG-PET). Seule la lecture des

rapports individuels est insuffisante et une analyse complète des images est nécessaire.

- La deuxième étape est l'analyse de la tomodensitométrie de planification, car la situation locorégionale peut avoir évolué depuis l'imagerie diagnostique initiale.
- Contrairement aux tumeurs primaires dont les extensions muqueuses ne sont visibles qu'à l'examen clinique, les métastases ganglionnaires sont mieux identifiées par imagerie (sauf pour certaines infiltrations cutanées). Contrairement à la tumeur primaire, le co-enregistrement de la planification du CT-scan avec IRM et/ou PET-scan pour délimiter le GTV-N ne fournit généralement pas d'informations supplémentaires.
- Un ganglion lymphatique est considéré comme suspect sur la base de plusieurs critères (figure 3) :
  - un plus petit diamètre transversal de plus de 10 mm (5-8 mm pour les ganglions rétropharyngés [niveau VIIa] et 12-15 mm pour les ganglions jugulaires supérieurs[niveau II]),
  - nécrose centrale quelle que soit sa taille,
  - forme arrondie plutôt qu'ovale,
  - perte des hiles graisseux,
  - extensions périphériques visibles montrant des signes de propagation extracapsulaire,
  - présence de plus de trois ganglions de taille entre 6 et 8 mm groupés [2-8].
- Un autre point concernant l'utilisation du 18FDG-PET dans le staging des ADP cervicales. 18FDG-PET doit être interprété avec prudence pour la

délimitation des métastases ganglionnaires, car le risque de faux positifs et de faux négatifs (surtout pour les métastases ganglionnaires nécrotiques) n'est pas négligeable[9,10].

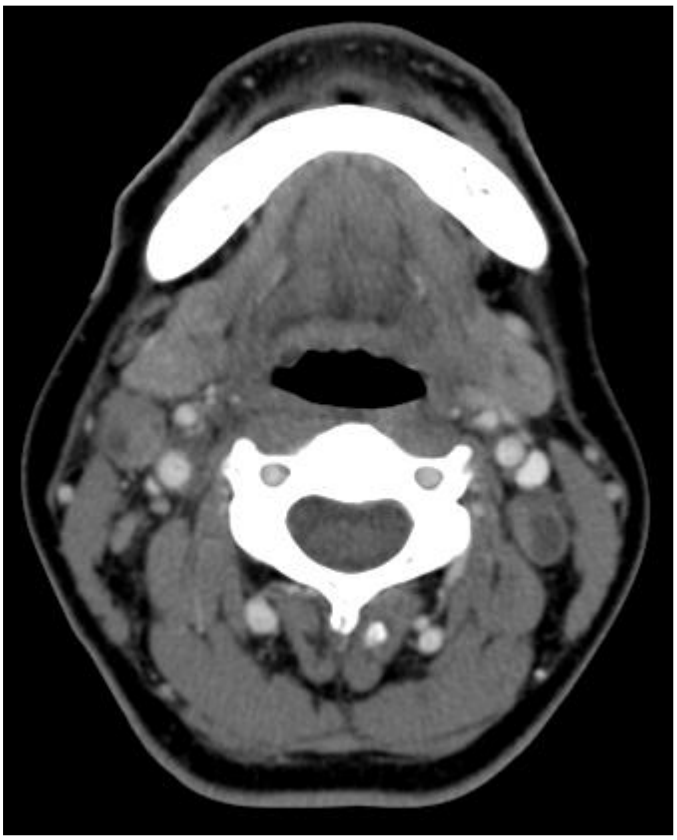


Figure 3: Adénopathie bilatérale de niveau II. Les zones focales hypodenses sur la tomodensitométrie sont compatibles avec la présence d'un changement nécrotique.

ii. <u>CTV haut risque :</u>

➢ **CTV T haut risque (CTV T HR):**

- Les carcinomes nasopharyngés ont tendance à provenir de la fosse de Rosenmüller, s'étendant sous la muqueuse avec infiltration précoce des muscles palatins dans l'espace parapharyngé. En raison de sa nature hautement infiltrante, il se propage facilement dans les zones de moindre résistance du fascia pharyngobasilaire et a tendance à s'infiltrer le long des voies neurales. Dubrulle et al [11] ont décrit les voies d'extension des

tumeurs du cavum en se basant sur l'examen de l'imagerie IRM, notant que les voies de propagation sont souvent bien définies.

- La tumeur a tendance à se propager facilement à la fosse nasale antérieurement, en raison de l'absence de barrières anatomiques. De là, la tumeur peut s'étendre jusqu'à la fosse ptérygopalatine par l'intermédiaire du foramen sphénopalatine, puis, de là, de façon supérieure dans le foramen rotundum le long du nerf maxillaire supérieur (V2) ou à travers le la fissure orbitale inférieure, puis l'apex orbital suivi de la fissure orbitale supérieure, les deux se traduisant éventuellement par une possible invasion intracrânienne. De plus, la tumeur peut aussi se propager à travers le foramen lacerum, même si elle est contenue par le fascia pharyngobasilaire, via le cartilage fibreux fermant le foramen lacerum, le long duquel un sinus caverneux et une extension intracrânienne peuvent apparaître. Latéralement, la propagation aux espaces parapharyngés peut se faire directement par le fascia pharyngobasilaire ou indirectement par le sinus de Morgagni, le point faible du fascia. De là, la tumeur peut se propager jusqu'à la fosse infratemporale, ou s'étendre le long du nerf mandibulaire (V3) dans le foramen ovale et vers le haut dans le sinus caverneux. L'extension postérolatérale dans les tumeurs plus grosses peut éventuellement impliquer le foramen jugulaire et le canal hypoglosse, ainsi que les nerfs qui les traversent.
- Justification du concept de marge d'expansion de "5 + 5 mm par rapport à la GTV pour délimiter le CTV
- Il est à noter que les données spécifiques aux cancers du cavum font défaut parce que la chirurgie n'est pas une modalité de traitement primaire. Les

recommandations actuelles sont basées sur l'extrapolation des données disponibles sur l'étendue de l'extension microscopique des tumeurs récurrentes du cavum par Chan et al [12] et des données d'autres primaires de la tête et du cou [13-17].

- Fondements d'une révision anatomique supplémentaire. Ceci est important pour le cancer du cavum en particulier à cause de l'inadéquation des données sur l'expansion géométrique. Recommandations sur l'inclusion/exclusion de structures anatomiques, tel que discuté ci-dessus en ce qui concerne les modèles communs d'extension, sont basées sur :
    - Comportement naturel connu de l'invasion tumorale.
    - Rapport anatomique complexe entre le nasopharynx et les tissus mous adjacents.
    - La crainte que, contrairement à d'autres os corticaux, la base du crâne ne constitue pas une barrière solide contre l'infiltration des cellules tumorales parce qu'elle est perforée par divers foramens et fissures.
- Recommandations et guidelines consensuelles :
    - CTV T HR = GTV T + 5 mm de marge (envisager l'exclusion du clivus s'il n'est pas impliqué). Consensus : Élevé (90%)]

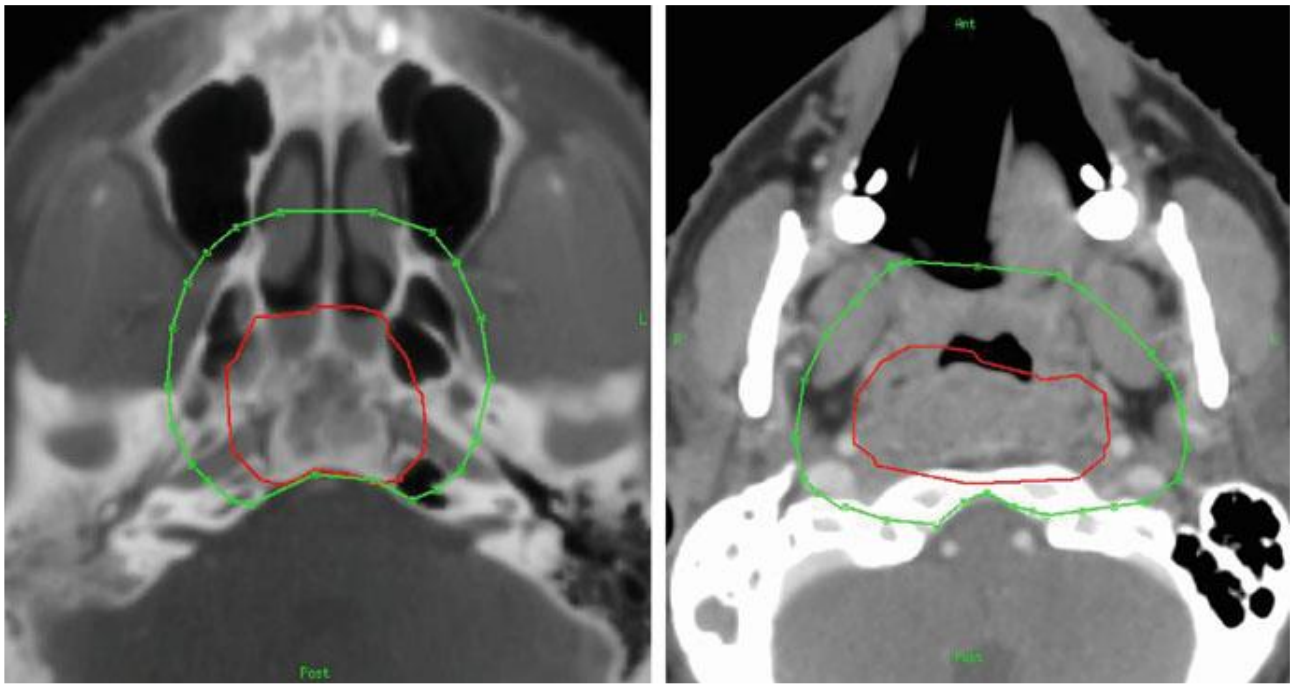


Figure 4: montrant le GTV T (rouge) entouré de CTV T HR qu'est une marge de 5mm autour du GTV T (vert)

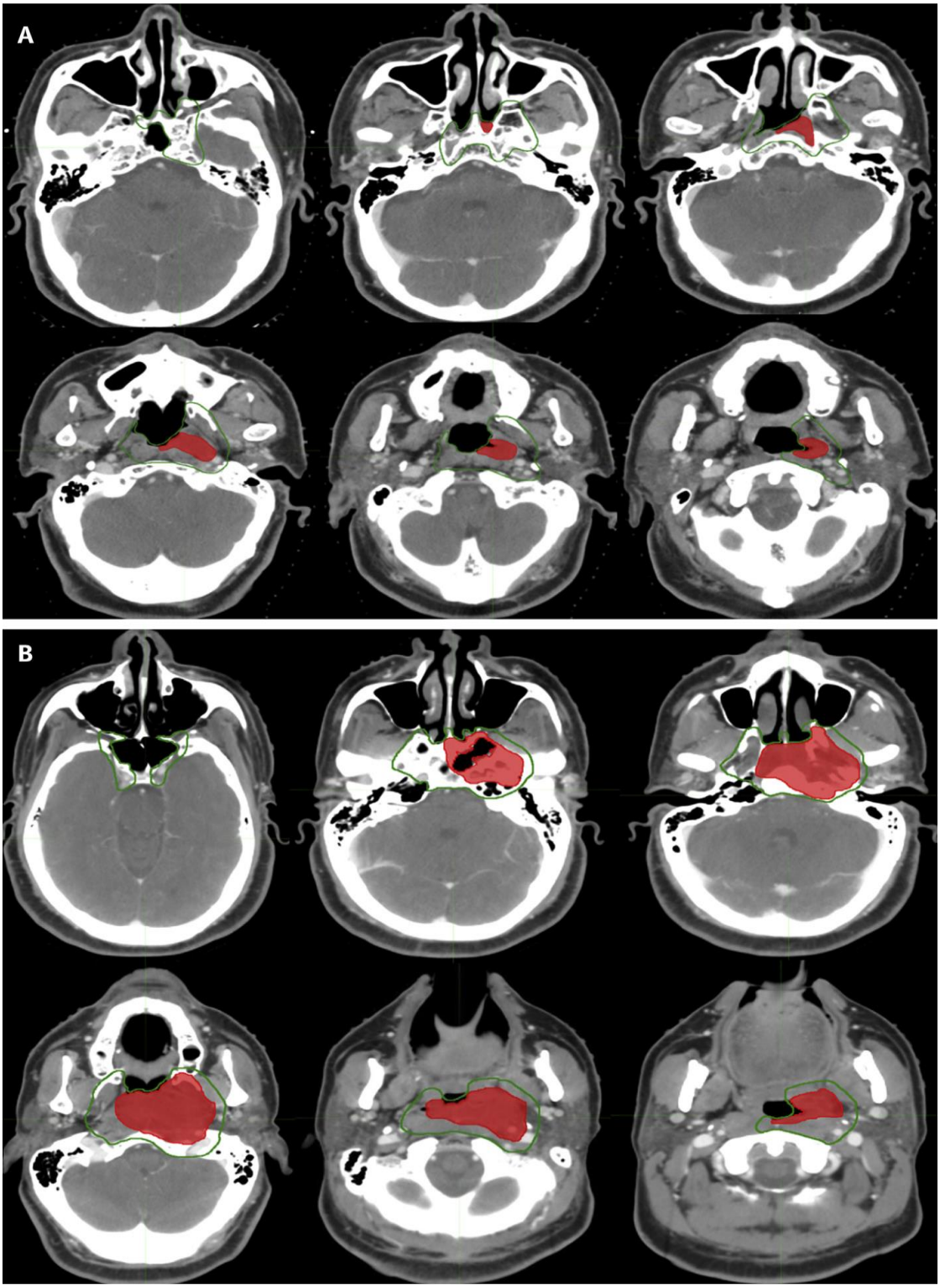


Figure 5: (A) Des coupes axiales représentatives montrant la stratégie de contourage pour un carcinome nasopharyngé à un stade précoce et (B) un cas localement avancé de carcinome nasopharyngé. Le (GTV) est en rouge et le (CTV) est délimité en vert est une marge autour du GTV.

➢ **CTV N haut risque (CTV N HR) :**

- En absence d'effraction extra-capsulaire (EEC) : CTV N HR = GTV N + marge de 5mm corrigée aux muscles scalènes et paravertébraux.
- En présence d'EEC : CTV N HR = GTV N + marge de 10mm corrigée aux muscles scalènes et paravertebraux.
- Épargner les tissus dermiques de 3 mm si la peau n'est pas infiltrée.

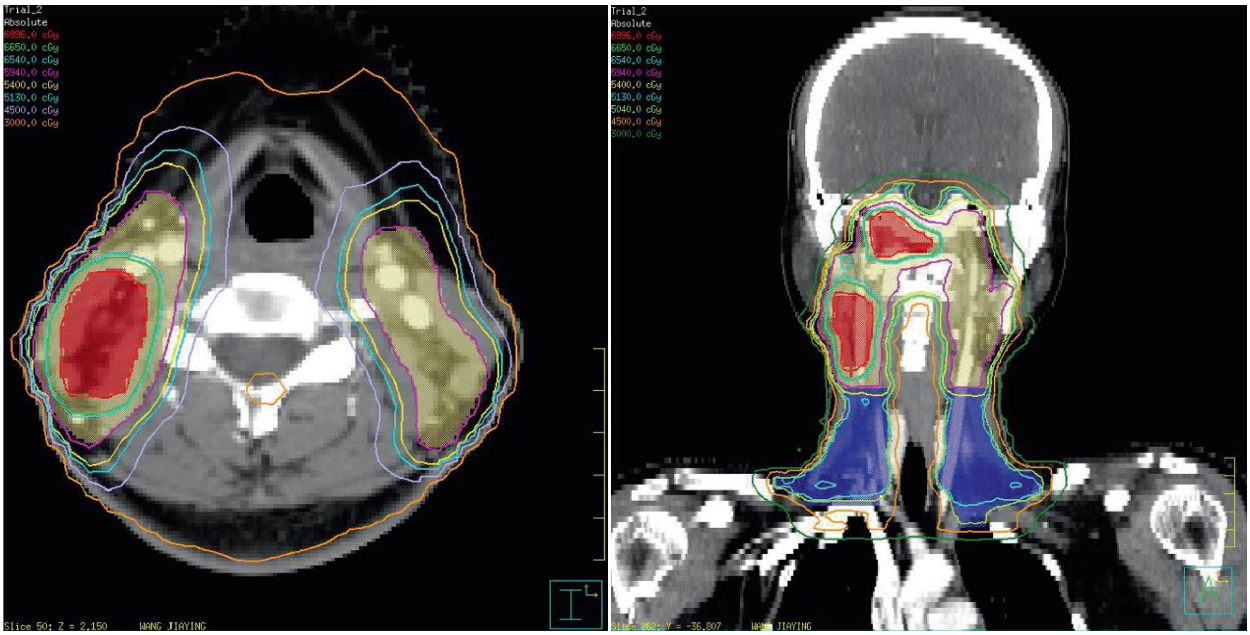


Figure 6: coupes scannographiques dans les plans axial et frontal montrant la distribution de dose en fonction des différents niveaux de risque.

iii. CTV risque intermédiaire

➢ **CTV T risque intermédiaire (CTV T RI)**

- Recommandations et guidelines consensuelles :
  - CTV T RI = CTV T HR+ marge de 5 mm [Consensus : Modéré (76 %)].
  - Ajout des structures anatomiques suivantes :
    - **Supérieurement** :
      - Inclusion du **vomer et du sinus ethmoïde** [Consensus : Élevé (90%)].

La partie postéro-inférieure du sinus ethmoïde est incluse pour assurer la couverture du vomer, qui est anatomiquement le bord supérieur du nasopharynx [18]. L'étendue de la couverture du sinus ethmoïde postérieur doit être basée sur l'atteinte de la structure adjacente - par exemple, la partie supérieure du sinus ethmoïde postérieur doit être incluse si le sinus sphénoïde est atteint. Quoi qu'il en soit, une partie substantielle de la partie supérieure du sinus ethmoïde postérieur serait couverte après une expansion de GTV T en CTV T RI si le sinus sphénoïde est impliqué. La couverture facultative des sinus ethmoïdes antérieur et moyen n'est pas nécessaire.

- **Sinus sphénoïdal** :
  - Si la maladie est classée T1 et T2 : Inclusion de la partie inférieure du sinus sphénoïde
  - Si la maladie est classée T3 et T4 : Inclusion du sinus sphénoïde entier. [Consensus : Élevé (90%)].
- **Sinus caverneux** :
  - Maladie T1 et T2 : Epargnez le sinus caverneux
  - Maladie T3 et T4 : Couvrir tout le sinus caverneux ipsilatéral. [Consensus : Élevé (86 %)]
- **Foramens de la base du crâne** :
  - inclure de façon bilatérales : le foramen ovale bilatéral, le foramen rotondum et le foramen lacerum indépendamment du stade T.
  - Épargnez le foramen jugulaire et le canal hypoglosseux s'il n'y a pas d'infiltration postéro-latérale importante de la tumeur primaire ou de grosses lymphadénopathie jugulaire. [Consensus : Élevé (86 %)]

Le foramen ovale, rotondum et lacerum en bilatéral sont des perforations de la base du crâne sujettes à l'infiltration des cellules tumorales. Dans les CPN, il a été

démontré que les tumeurs ont tendance à s'étendre rapidement par des voies privilégiées telles que ces foramens neuraux [11,19,20]. Sur la base de ce risque et de la pratique courante, nous recommandons d'inclure ces foramens de base indépendamment du stade T. Cependant, le foramen jugulaire et les canaux hypoglossiques peuvent être épargnés en l'absence d'une infiltration postérolatérale importante de la tumeur primaire ou d'une grosse lymphadénopathie jugulaire. Certains ont suggéré d'épargner le foramen ovale chez les patients de stade T précoce, en raison de la tendance observée que le NPC tend à se propager par étapes, de sorte qu'il est inhabituel d'avoir une implication d'une structure particulière sans implication préalable de la structure adjacente [19]. D'autres données sont nécessaires pour examiner cette proposition à l'avenir [21].

- **Antérieurement :**
  - Couvrir **5 mm de la cavité nasale postérieure** en avant des choanae, indépendamment de la catégorie T. Consensus : Faible (71%)]

La cavité nasale postérieure est à risque d'être atteinte par la maladie étant donné que la cavité nasale est juste à côté du nasopharynx. Il y a des divergences entre les experts quant à l'étendue de la couverture élective de la cavité nasale. Les guidelines actuelles [22-26] indiquent généralement 1/2-1/4 postérieur, et les données du Fujian Cancer Center [21] ont montré que la couverture antérieure de 5 mm à partir des choanes des fosses nasales postérieures est adéquate pour obtenir un bon contrôle tumoral sans augmentation des manques marginaux, Il est important que le radiothérapeute prenne des photographies endoscopiques pour enregistrer l'étendue de l'extension antérieure de la tumeur dans la cavité nasale, ce qui peut également servir de guide pour l'étendue du traitement.

- Inclure **5 mm du sinus maxillaire postérieur** au choix pour assurer une

inclusion adéquate de la fissure ptérygo-maxillaire et des fosses ptérygo-palatines, indépendamment du stade T. [Consensus : faible (72 %)]

La fissure ptérygo-maxillaire et les fosses ptérygo-palatines sont deux voies privilégiées supplémentaires par lesquelles le CPN peut facilement se propager [19]. Les récidives dans cette région sont difficiles à traiter et sont souvent détectées tardivement. Une fois que la tumeur touche la fosse ptérygopalatine, elle peut facilement se propager dans le foramen rotendum le long du nerf maxillaire supérieur (V2) et de la fissure orbitale inférieure, et au-delà (comme expliqué ci-dessus).

D'autres zones encore sujettes à l'invasion tumorale sont la fosse infratemporale, avec extension périneurale le long du nerf mandibulaire (V3) dans le foramen ovale, et le canal vidien le long du nerf ptérygoïdien et plus loin dans l'apex petrous [11]. La délimitation de ces deux structures n'est pas toujours simple d'un point de vue anatomique. Nous recommandons donc une couverture de 5 mm du sinus maxillaire postérieur pour s'assurer que les deux structures sont incluses dans le CTV T RI. Une autre méthode recommandée par certains experts consisterait à ne délimiter que les deux structures et à s'assurer qu'elles sont incluses dans le CTV T RI.

- **Latéralement :**
  - Couvrir le **muscle ptérygoïde de 5 + 5 mm d'expansion à partir de GTV T seulement** (c'est-à-dire l'équivalent de CTV T HR + 5 mm) et non par les limites musculaires sauf en cas d'invasion musculaire importante. Consensus : Élevé (95 %)]

Aucune des lignes directrices actuelles ne mentionne spécifiquement l'étendue de la couverture du muscle ptérygoïde médial, mais une partie importante de ce muscle sera invariablement incluse dans CTV T RI après l'expansion, car nous

couvrons de façon facultative les fosses ptérygoïdes et l'espace parapharyngé. Il n'est pas nécessaire de couvrir spécifiquement le muscle ptérygoïde latéral, même en cas d'envahissement de l'espace parapharyngé, puisqu'une expansion de 5 + 5 mm à partir du GTV T sera généralement suffisante. Cependant, le muscle entier doit être inclus s'il y a invasion du fascia/épimysium profond des muscles ptérygoïdes.

- Couvrir tout **l'espace parapharyngé**. Consensus : Élevé (86%)]. L'espace parapharyngé est un site à haut risque d'atteinte en cas de CPN, avec un taux d'incidence cumulée de 67,7% quel que soit le stade T [19]. Le consensus des experts pour une couverture complète de cet espace, quel que soit le stade T, était élevé.

- **Postérieurement** :
  - Couvrir **le tiers antérieur du clivus s'il n'est pas atteint et couvrir tout le clivus s'il l'est**. [Consensus : Élevé (86 %)].

    La principale préoccupation pour la couverture du clivus par le contour est d'assurer une couverture postérieure sans soumettre le tronc cérébral à une dose excessive de rayonnement. Pour les cas sans atteinte clivale, nous recommandons de couvrir le tiers antérieur du clivus afin d'inclure toute maladie microscopique possible [19]. Dans les cas où le clivus est envahis, le clivus entier doit être inclus, car l'infiltration de la moelle osseuse est une voie de résistance réduite pour la propagation de la maladie.

NB : Élimination des cavités d'air à l'intérieur de CTV :

L'air ne fait pas partie du volume tumoral cible et devrait théoriquement être éliminé du CTV T. L'inclusion de cavités d'air entraîne une augmentation du volume

total de traitement, une mesure imprécise du CTV et un risque accru de toxicité. Des études portant sur d'autres cancers de la tête et du cou et sur les CNP récidivants ont démontré qu'un volume tumoral plus important est associé à une plus grande toxicité et à une tolérance réduite au traitement [27,28]. De plus, d'un point de vue dosimétrique physique, l'élimination des cavités de l'air peut entraîner une sous-dose des volumes de traitement dans les régions d'interface des tissus de l'aire où les volumes cibles sont proches d'une cavité de l'air [29]. Cela est dû au phénomène de déséquilibre électronique près des interfaces des tissus de l'aire, qui entraîne une accumulation des doses de rayonnement respectivement près des régions proximales et distales de l'interface de l'aire des tissus, qui est la cause du déséquilibre électronique. Dans une étude de planification portant sur neuf patients atteints de CPN, Liu et al. [8] ont montré que la présence d'une cavité d'air induit une augmentation faible mais négligeable des doses de tumeur et d'OAR, et un effet d'accumulation de dose a été observé dans la région tumorale postérieure de la cavité d'air. Dans une autre étude de planification publiée in abstract par Lian et coll.[30], aucune différence dans la qualité dosimétrique et l'efficacité du traitement n'a été constatée en comparant les plans de tomothérapie créés avec l'utilisation de trois façons différentes d'inclure la cavité d'air dans les volumes cibles. Toutefois, les auteurs ont également souligné que la couverture cible était plus vulnérable à l'incertitude de l'installation du patient lorsqu'il y avait une réduction importante de la quantité d'air. La figure 7 donne un exemple de contourage des CTV avec ou sans élimination de l'air pour un patient atteint de CNP classé T1N1.

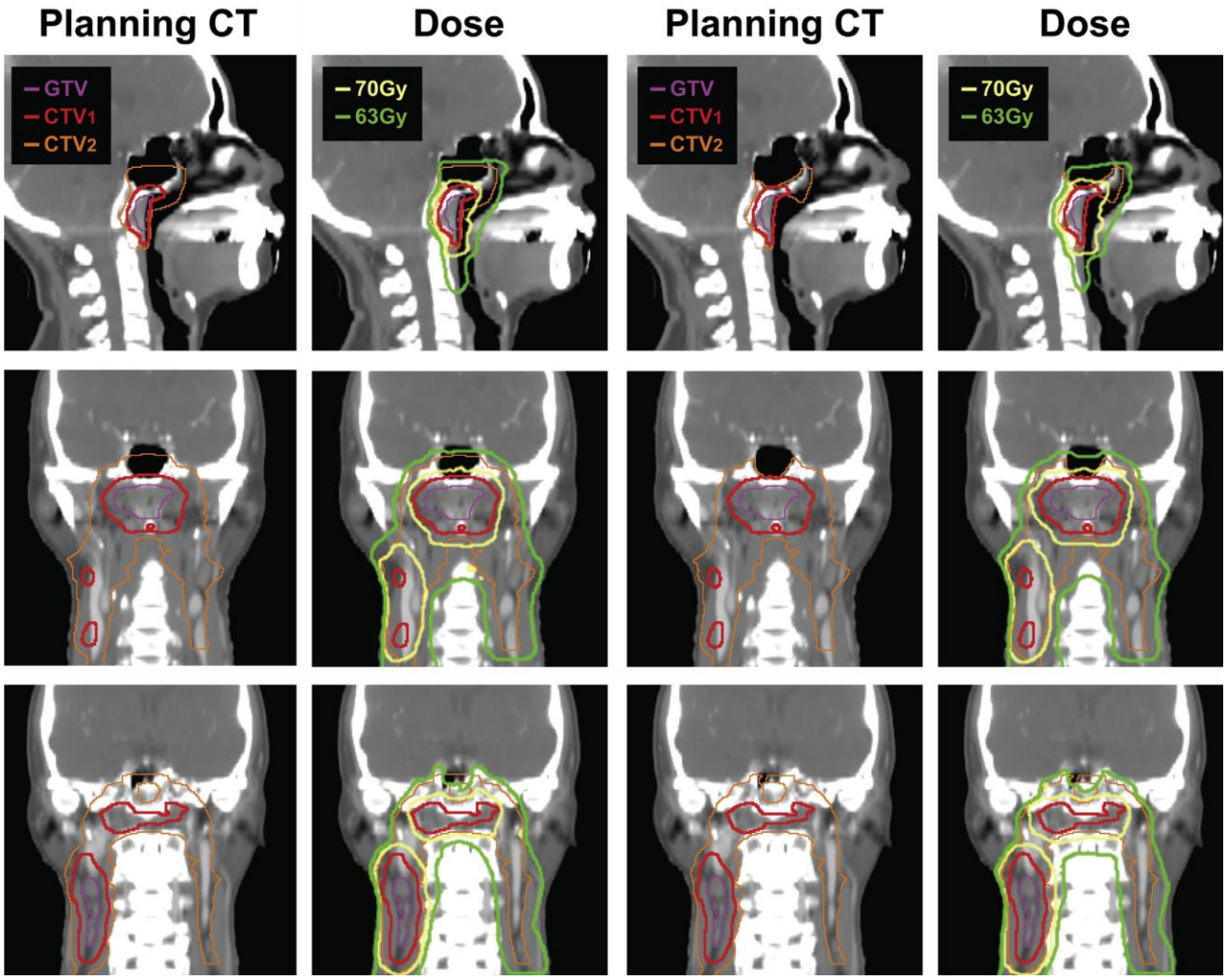


Figure 7: Un patient atteint de CNP T1N1. Les lignes magenta, rouge et orange représentent respectivement GTV, CTV-1 et CTV 2. Le profilage des volumes cibles a été effectué avec (panneau de droite) ou sans (panneau de gauche) rasage des cavités d'air.

- **CTV N risque intermédiaire (CTV N RI)**
  - Recommandations et guidelines consensuelles :
  - CTV N RI = GTV N + 10 mm (ou 15 mm si EEC) + adition anatomique pour inclure les niveaux à risque :
    - En cas de N0 : prendre en bilatéral les rétropharyngés (RP), niveau II, III & Va.
    - En cas de N+ :

- Couverture des niveaux IV et Vb si ADP confinée au niveau II
- Omettre les niveaux IV et Vb si N0 ou N1 RP uniquement.
- Couverture de l'ensemble de l'Ib : en cas de N+ de l'aire Ib, atteinte de la glande sous-mandibulaire, atteinte des structures qui se drainent vers le niveau Ib comme 1er site de drainage (cavité orale, moitié antérieure de la cavité nasale), N+ au niveau de l'aire IIA avec ECE ou N+ au niveau de l'aire IIA>2 cm

NB : *Épargner 3 mm de tissu dermique si la peau n'est pas touchée.

- Ce volume (c.-à-d. le CTV N RI) est facultatif et, à ce jour, il n'existe aucune donnée publiée suggérant que ce volume pourrait influencer l'efficacité des IMRT pour les cancers de la tête et du cou. Le concept de CTV N à risque intermédiaire repose sur la notion qu'il y aurait un risque différentiel plus élevé de maladie infraclinique à certains niveau(x) du cou non impliqués sur le plan clinique ou au(x) niveau(s) entier(s) envahis par des adénopathies; il tiendrait compte en outre de l'incertitude de délimitation qui pourrait expliquer le " sous dosage "[31]. Certains auteurs ont également proposé d'inclure les petits ganglions lymphatiques présentant des signes limites d'envahissement au CTV-N-RI [32].

iv. CTV bas risque

- CTV N bas risque (CTV N BR)
  - Recommandations et guidelines consensuelles :
  - CTV N BR = en matière du cancer du cavum ce volume cible est optionnel et est destiné pour la partie inférieure du cou non envahie par les ADP (exp : prendre le IVa dans le CTV N BR en cas de N0).

NB : *Épargner 3 mm de tissu dermique si la peau n'est pas touchée.

Tableau 3 : **Définition des aires ganglionnaires.**

Niveaux	Chaines ganglionnaires	
I	**Ia** : Groupe sous-mentonnier	
	Ib : Groupe sous-mandibulaire	
II	Groupe jugulaire supérieur	
III	Groupe jugulaire moyen	
IV	Groupe jugulaire inférieur	
	Groupe sus-claviculaire médian	
V	Triangle postérieur	**Va** : Triangle postérieur supérieur
		Vb : Triangle postérieur inférieur
		Vc : Groupe sus-claviculaire latéral
VI	Compartiment antérieur	**VIa** : jugulaire antérieur
		VIb : Groupe prélaryngés, prétrachéaux et para trachéaux
VII	Compartiment prévertébral	**VIIa** : rétropharyngés
		VIIb : rétro-styloïdiens
VIII	Groupe parotidien	
IX	Groupe bucco-facial	
X	Groupe postérieur	**Xa** : Groupe rétro-auriculaire et sus-auriculaire
		Xb : Groupe occipital

Guidelines pour la délinéation des niveaux ganglionnaires :

	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite médiane	Limite latérale
Ia	Muscle mylohyoïdien	Bord inférieur du ventre antérieur du muscle digastrique	Symphyse mentonnière	Corps de l'os hyoïde		Bord médian du ventre antérieur du muscle digastrique
Ib	Bord supérieur de la glande sous maxillaire	Bord inférieur de la glande sousmaxillaire	Symphyse mentonnière	Bord postérieur de la glande sous-maxillaire	Bord interne de la mandibule	Bord latéral ventre antérieur du muscle digastrique

	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite médiane	Limite latérale
II	Bord inférieur de C1	Bord inférieur du corps de l'os hyoïde	Bord postérieur de la glande sousmaxillaire	Bord postérieur du SCM	Bord médian du SCM	Bord médian de l'artère carotide interne
III	Bord inférieur du corps de l'os hyoïde	Bord inférieur du cartilage cricoïde	Bord antérieur du SCM	Bord postérieur du SCM	Bord médian du SCM	Bord médian de l'artère carotide interne
IVa	Bord inférieur du cartilage cricoïde	2cm au-dessus du manubrium sternal	Bord antérieur du SCM	Bord postérieur du SCM		
IVb	2cm au-dessus du manubrium sternal	Bord supérieur du manubrium sternal	Face profonde du SCM	Bord antérieur du Scalène/ Apex poumon	Bord latéral du scalène	Bord latéral du VI

	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite médiane	Limite latérale
V (Va Vb)*	Bord inférieur du corps de l'os hyoïde	Ligne passant par les vaisseaux cervicaux transverses	Bord postérieur du SCM	Bord antérieur du trapèze	Muscle scalène	Muscle peaucier/Peau
Vc	Bord inférieur de V	2cm audessous du manubrium sternal	Peau	Bord antérieur Du trapèze	Scalèn / Bord latéral du SCM	Trapèze/ clavicule

	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite médiane	Limite latérale
VIa	Bord inférieur de l'os hyoïde	Bord inférieur du manubrium sternal	Peau	Face antérieure des muscles infra-hyoïdiens		Bords antérieurs des deux SCM
VIb	Bord inférieur du cartilage thyroïde	Bord inférieur du manubrium sternal	Face postérieure des muscles infra-hyoïdiens	Face antérieure du larynx, thyroïde et trachée	Face latérale de trachée et oesophage	Les artères carotides communes des 2 côtés

	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite médiane	Limite latérale
VIIa	Bord supérieur du corps de C1	Bord inférieur du corps de l'os hyoïde	Bord postérieur des muscles constricteurs supérieur et inférieur du pharynx	Muscles longs du cou	Ligne parallèle au bord latéral des muscles long du cou	Bord médian la carotide interne
VIIb	Base du crâne	Limite supérieure du niveau II	Espace parapharyngé	Corps vertébral de C1, base du crâne	Bord médian de carotide interne	Apophyse styloïde/ lobe profond de parotide

	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite médiane	Limite latérale
VIII	Arcade zygomatique, CAE	Angle de mandibule	Bord postérieur de mandibule	Bord antérieur du SCM, ventre postérieur du muscle digastrique	Apophyse styloïde et muscle styloïde	Tissus sous-cutanés
IX	Bord inférieur de l'orbite	Bord inférieur mandibule	Tissus Sous-cutanés	Bord antérieur Des masséters	Muscle buccinateur	Tissus Sous-cutanés

	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite médiane	Limite latérale
Xa	Bord inférieur du CAE	mastoïde	Bord postérieur CAE/ bord antérieur mastoïde	Bord postérieur du SCM	Os temporal	Tissus Sous-cutanés
Xb	Protubérance occipitale	Bord inférieur V	Bord postérieur du SCM	Bord antérieur du trapèze	Muscles long du cou	Tissus sous cutanés

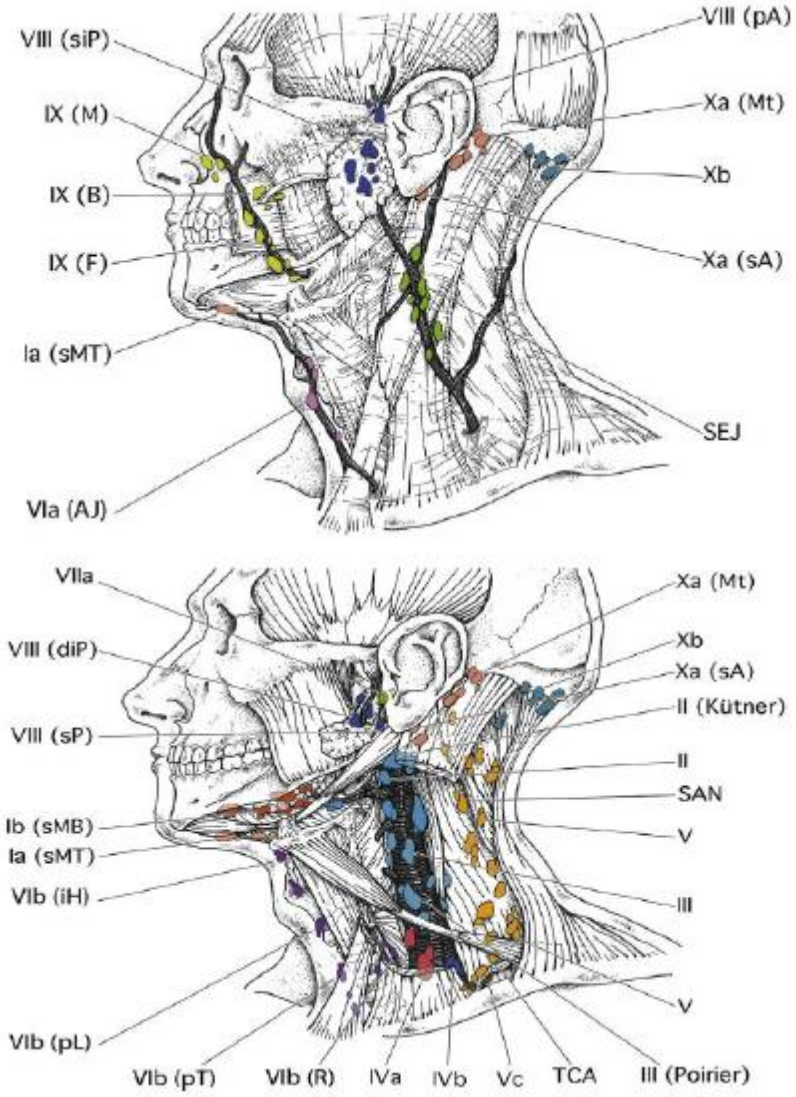


Figure 8: Groupes ganglionnaires superficiels (En haut) et profonds (En bas) de la tête et du cou. Ces groupes ont été nommés selon les niveaux ganglionnaires modifiés par Robbins. AJ : Jugulaire antérieur ; B : Buccal ; diP : Intra parotidien profond ; F : Facial ; iH : infrahyoïdien ; M : Malaire, Mt : Mastoïde ; pA : pré auriculaire ; pL : prélaryngé ; pT : prétrachéal ; R : Récurrentiel ou paratrachéal ; sA : Sus-auriculaire ; SAN : Nerf spinal accessoire ; SEJ : Jugulaire externe superficiel ; siP : Intraparotidien superficiel ; sMb : Sous-Mandibulaire ; sMt : Sous-Mentonier ; sP : Sus-parotidien ; TCA : Artère cervicale transverse.

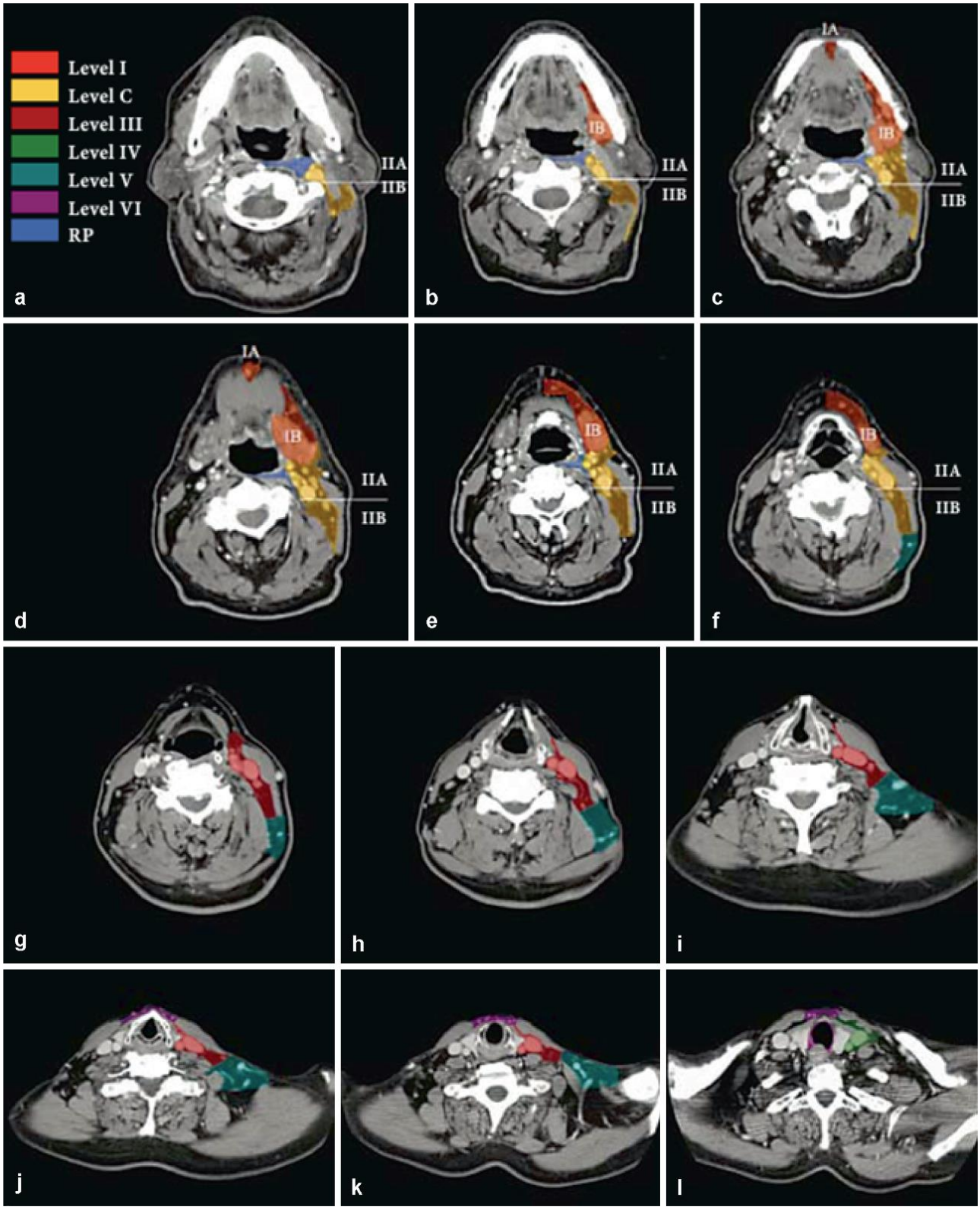


Figure 9: Volume cible clinique (CTV) des ganglions cervicaux de différents niveaux délimités sur l'image

v. Délimitation des volumes cibles après la chimiothérapie d'induction

Les guidelines pour les cancers de la tête et du cou non CNP de Salama et coll. recommandent que toutes les structures impliquées par les tumeurs avant la chimiothérapie d'induction soient incluses même si elles ne sont plus impliquées de façon importante après la chimiothérapie d'induction et que les doses de radiation ne soient pas modifiées selon la réponse [33]. La guideline internationale de Lee at al. a extrapolé le concept au CNP [34]. Elle a recommandé que pour les tumeurs dont le volume de préinduction peut être entièrement couvert jusqu'à la dose thérapeutique complète sans dépasser la tolérance maximale des OAR critiques, le volume de préinduction devrait recevoir la dose thérapeutique complète sans égard à la diminution de post-chimiothérapie d'induction. Toutefois, lorsqu'il est nécessaire de compromettre l'objectif avec le volume post-induction, le GTV de pré-induction devrait quand même être couvert par au moins CTV T RI.

Tableau 4 : Résumé des Guidelines consensuelles de 2017

CTV-P1
• GTV-P + 5-mm expansion ± anatomic editing to include the whole NP • GTV-P + 1-mm expansion for area(s) where tumor abutting critical OARs (optic chiasm, brainstem, spinal cord)
CTV-P2
• GTV-P + 10 mm expansion + anatomic editing to include: ◦ Nasal cavity –5 mm anteriorly from nasal choanae ◦ Maxillary sinuses—5 mm from posterior wall (to cover pterygomaxillary fissures and pterygopalatine fossae) ◦ Posterior ethmoid sinus—postinferior part (to cover the vomer) ◦ Skull base—cover foramina ovale, rotundum and lacerum (spare jugular foramen and hypoglossal canal if no involvement) ◦ Cavernous sinus—if T3–4 (involved side only) ◦ Pterygoid fossae ◦ Parapharyngeal spaces (whole fat space including carotid spaces, lateral border at styloid process) ◦ Sphenoid sinus (floor of sphenoid sinus if T1–2; whole sinus if T3–4) ◦ Clivus (1/3 if no invasion; whole if invasion) • GTV-P + 2 mm expansion for area(s) where tumor abutting critical OARs (optic chiasm, brainstem, spinal cord)
CTV-N1
• GTV-N (retropharyngeal or cervical) + 5 mm expansion (or 10 mm if ECE) • Spare 3 mm dermal tissues if no skin involvement
CTV-N2
• GTV-N + 10 mm (or 15 mm if ECE) + anatomic editing to include levels at risk: ◦ N0: bilateral RP, level II, III & Va ◦ N+: - Cover level IV and Vb if cervical LN involvement is confined to level II - Omit level IV and Vb if N0 or N1 based solely on RP LN involvement. - Coverage of whole Ib: if involvement of Ib LN, submandibular gland, structures that drain to level Ib as 1st echelon site (oral cavity, anterior half of nasal cavity), level IIA LN with ECE ± level IIA LN >2 cm • Spare 3 mm dermal tissues if no skin involvement

Abbreviations: *CTV-N1*, high-dose clinical target volume of lymph node; *CTV-N2*, intermediate dose clinical target volume of lymph node; *CTV-P1*, high-dose clinical target volume of primary tumor; *CTV-P2*, intermediate dose clinical target volume of primary tumor; *ECE*, extracapsular extension; *GTV-N*, gross tumor volume of lymph node; *GTV-P*, gross tumor volume of primary tumor; *LN*, lymph node; *OAR*, organ at risk; *RP*, retropharyngeal.

vi. PTV (Planning Target Volume)

La marge du PTV varie également d'une institution à l'autre [35]. La plupart des institutions ont décrit le PTV comme étant de 0,2 à 0,5 cm au-delà du CTV. L'utilisation d'une marge PTV de 0,3 à 0,5 cm serait raisonnable, car de nombreuses études publiées ont montré une efficacité à utiliser ces limites. Le guidage quotidien de l'image avec l'imagerie kV peut faciliter la réduction des marges.

- PTV HR = CTV T HR U CTV N HR + 3-5 mm
- PTV RI = CTV T RI U CTV N RI + 3-5 mm
- PTV BR = CTV N BR + 3-5 mm

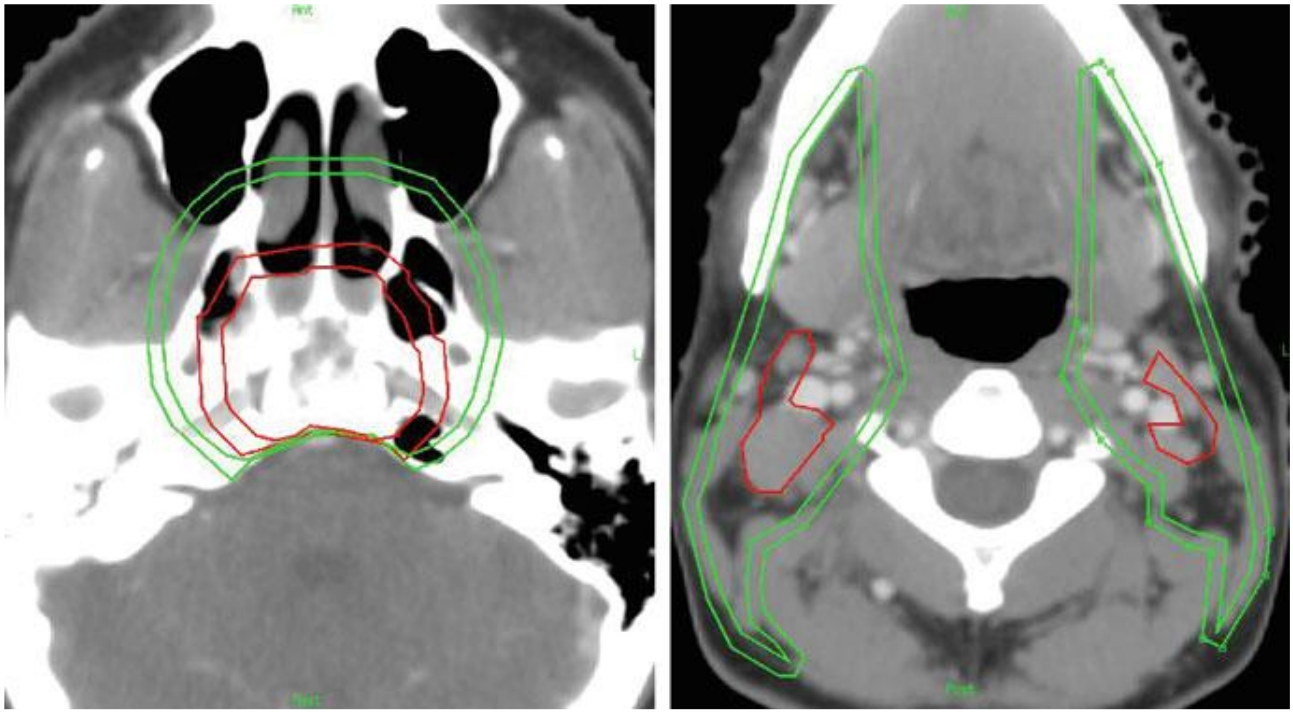


Figure 10: PTV est une marge de 0.3 cm autour du CTV

En cas de chevauchement des PTV avec les OAR, subdiviser lePTV en PTVs (selon l'ICRU 83) (voir la figure 11

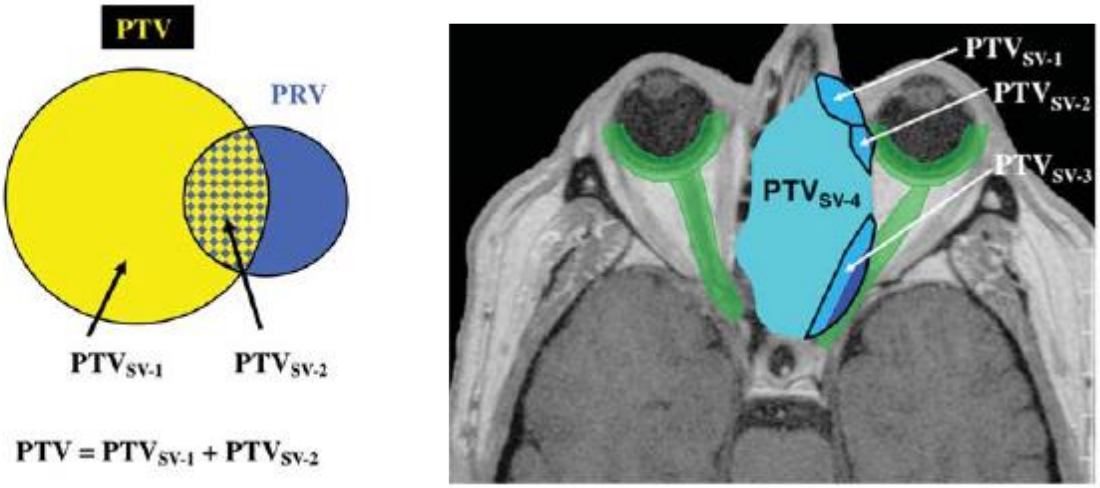


Figure 11 : subdivision du PTV chevauchant avec les OAR en PTVs.

vii. Délimitation des organes à risque (OAR)

Le nasopharynx est entouré des OAR critiques comprenant le tronc cérébral, les lobes temporaux, la moelle épinière, les nerfs optiques, le chiasme optique, la glande parotide, la glande sous-mandibulaire et la glande pituitaire. Il y a toujours un conflit d'intérêt entre la couverture adéquate de la tumeur et la protection de l'OAR. Lorsque les volumes cibles et l'OAR sont géométriquement proches, voire se chevauchent, il faut établir un équilibre entre la couverture et l'épargne tissulaire normale pendant le processus de l'optimisation du plan de traitement. Dans la prise en charge des CPN, la maladie T4 représente le plus grand défi dans les domaines suivants l'équilibre entre la couverture tumorale et le risque de dommages aux OAR environnants [36].

Une délimitation précise de l'OAR est d'une importance primordiale et peut avoir un impact direct sur les organes normaux et les organes cibles de la dose prévue et administrée. Afin d'uniformiser la pratique en matière de délimitation de l'OAR, un consensus et des lignes directrices sur la méthode de délimitation des contours ont été établis chez les patients atteints de cancer du cavum [37,38]. Les données sur la dose de tolérance maximale exacte de l'OAR demeurent rares et sont principalement fondées sur les données dosimétriques établies à l'époque de la TR classique [39]. L'analyse quantitative des effets tissulaires normaux en clinique (QUANTEC) a fourni un examen exhaustif des données tridimensionnelles publiées sur le volume et les résultats des complications tissulaires normales en fonction de la dose [40]. Toutefois, comme le soulignent les documents de QUANTEC, les modèles prédictifs actuels présentent des lacunes et d'autres données cliniques et recherches sont nécessaires. Une étude systémique récente a confirmé l'utilité de la prédiction du modèle pour l'hypothyroïdie, la mucite buccale et la xérostomie, mais l'estimation de la dysphagie et de l'œsophagite était moins cohérente.

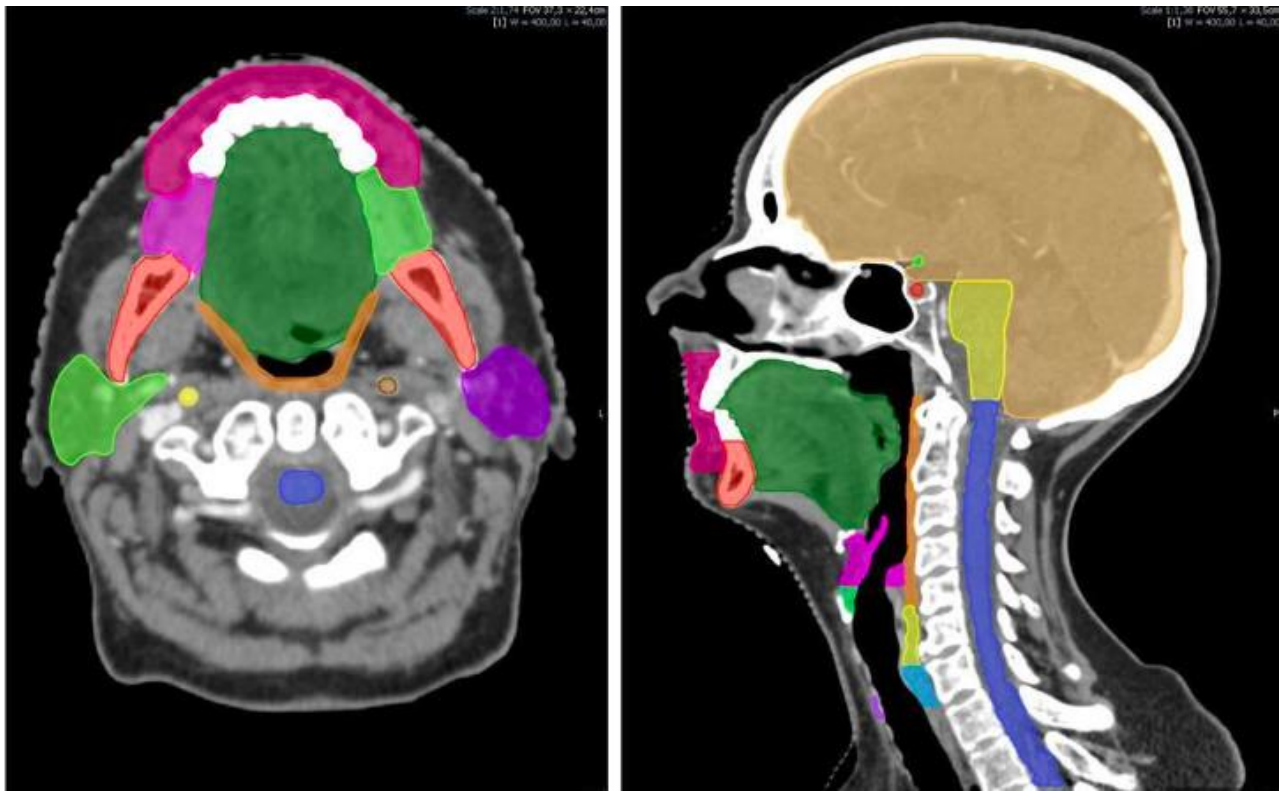


Figure 12: coupes sagittale et axiale qui montrent le contourage des Organes à risque

Tableau 5: Dose d'acceptation recommandée pour les organes à risque

	Nasopharyngeal Carcinoma Specific Protocol				
	HKU/PYNEH[87]		NRG HN001[34]		China[36]
	Goal	Acceptable	Goal	Acceptable	
Brainstem	Max		0.03 cc		Max
	≤54 Gy	≤60 Gy (For T3–4 only)	<54 Gy	≤60 Gy	≤54 Gy ≤ 1% PRV >60 Gy
Spinal cord	Max		0.03 cc		Max
	≤45Gy	≤50 Gy (For T3–4 only)	<45 Gy	≤50 Gy	≤45 Gy or ≤1% PRV >50 Gy
Optical chiasm	Max		0.03 cc		Max
	≤54 Gy	≤60 Gy (For T3–4 only)	<54 Gy	≤56 Gy	≤50 Gy or PRV ≤55 Gy
Optic nerve	Max		0.03 cc		Max
	≤54 Gy	≤60 Gy	0.03 cc ≤ 54 Gy	0.03 cc ≤ 56 Gy	≤50 Gy or PRV ≤55 Gy
Temporal lobes	1cc	Max	0.03 cc		Max
	<65 Gy	<72 Gy	<70 Gy	≤72 Gy	≤60 Gy or ≤1% vol. >65 Gy
Mandible & TM joint	≤1cc		0.03 cc		≤1cc
	>70 Gy	>75 Gy	≤70 Gy	≤75 Gy	>75 Gy or Max ≤70 Gy
Brachial plexus	≤1 cc		0.03 cc		Max
	>66 Gy		<66 Gy	≤70 Gy	≤66 Gy
Parotid glands (at least one gland)	Mean of 1 gland	50% of 1 gland	Mean of 1 gland		Mean
	<26 Gy	<30 Gy	<26 Gy	26–33 Gy	one gland: <20 Gy; both glands: <25 Gy
Pituitary	Max		Not stated		Mean
	≤60 Gy	≤65 Gy			≤50 Gy
Lens	Max		0.03 cc		Max
	≤6 Gy	≤10 Gy	<15 Gy		≤25 Gy
Eyeball	Max	Mean	0.03 cc		Max
	≤50 Gy	<35 Gy	<55 Gy		≤50 Gy
Cochlea	Mean		0.03 cc		Mean
	<50 Gy	≤55 Gy	≤55 Gy		≤45 Gy
Glottic larynx	Mean		Mean		Mean
	<45 Gy		<40 Gy		≤45 Gy
Postcricoid pharynx, esophagus (within field)	Mean		Mean		Mean
	<45 Gy		<50 Gy		≤45 Gy
Oral cavity (excluding PTV)	Mean		Mean		Mean
	<40 Gy	<50 Gy	<40 Gy		Mean ≤ 40 Gy

c. Procédure de planification du traitement

i. Choix de dose et fractionnement

Plusieurs schémas dose-fractionnement IMRT ont été utilisés pour le CPN (tableau 6). D'excellents taux de CLR supérieurs à 90 % ont été rapportés lors de l'utilisation de ces schémas thérapeutiques.

Tableau 6 : Schémas de dose et de fractionnement IMRT

Dose et fractionnement	Etablissement d'études et de référence			
	RTOG	Fujan	SKL	PWH
Maladie macroscopique, Gy	69.96	66-69.75	68	66.74
Maladie macroscopique, Gy/fraction	2.12	2.2-2.25	2.27	2
Région haut risque, Gy	59.4	60-60.45	60	60
Région haut risque, Gy/fraction	1.8	1.95-2	2	1.82
Région bas risque, Gy	50-54.12	54-55.8	50-54	54-60
Région bas risque, Gy/fraction	1.64-2	1.8	1.8-2	2
marge autour du GTV, mm^3	10	8-13	NA	13

Dans la dernière guideline internationale, deux à trois niveaux de dose ont été recommandés pour le traitement des CNP par IMRT : l'équivalent de 70 Gy comme dose thérapeutique complète, l'équivalent de 60 Gy à la dose prophylactique intermédiaire, et un équivalent optionnel de 50 Gy pour la partie cervicale inférieure non envahie [34]. Bien qu'une dose totale de 70 Gy en 33-35 fractions soit largement acceptée, une gamme relativement large de doses prophylactiques a été pratiquée par

différents chercheurs, et les doses différentielles optimales restent à identifier.

Le schéma utilisé dans notre service est celui de chao :

PTV HR : 70Gy en 35 fractions à raison de 2 Gy par fraction, une fraction par jour et 5 séances par semaine, étalée sur 7 semaines

PTV RI : 63 Gy en 35 fractions à raison de 1.8 Gy par fraction, une fraction par jour et 5 séances par semaine, étalée sur 7 semaines

PTV BR : 56 Gy en 35 fractions à raison de 1.6 Gy par fraction une fraction par jour et 5 séances par semaine, étalée sur 7 semaines

ii. <u>Définition des faisceaux</u>

- nombre de faisceaux élevé (> 4), en général 5-9 faisceaux sont suffisant pour la RCMI du cancre du cavum,
- incidence coplanaire et/ou non-coplanaire
- technique isocentrique, centrage automatique à l'isocentre
- délimitation du faisceau par collimateur multilame (MLC)

iii. <u>Étude balistique, calcul de la dose et plan d'optimisation</u>

- modèle de calcul tridimensionnel avec prise en compte d'hétérogénéités
- techniques d'optimisation sur la base de contraintes physiques ou radiobiologiques
- Choix de l'énergie des photons : 4 à 10 MV.
- Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
- Détermination des contraintes de dose à la tumeur et aux OAR.
- Optimisation de la balistique et des pondérations par dosimétrie inverse.

Une fois que la fonction de prescription de dose est définie par le planificateur, cette dernière est calculée. Les faisceaux de rayonnement sont divisés en petits segments de faisceaux. De petits collimateurs multi-feuilles (MLC) se déplacent à

travers les segments des faisceaux pour bloquer le faisceau de rayonnement pendant une partie de la durée du traitement, créant ainsi une modulation d'intensité d'irradiation sur le volume cible (s). L'intensité ou la fluence du faisceau par faisceau est modulée en variant la vitesse et le schéma des MLC, ce qui permet de couvrir la couverture et les contraintes de dose de la prescription de traitement spécifique. Les TPS modernes utilisent des algorithmes de calcul de dose basés sur des modèles pour fournir des calculs de dose. En général, l'algorithme de calcul de dose utilisé lors de l'optimisation utilise un processus itératif conçu pour un calcul rapide, qui sacrifie la précision pour que les itérations de la vitesse soient effectuées jusqu'à ce que les intensités du faisceau produisent une distribution de dose conforme acceptable. Une fois que les intensités de faisceau et la distribution de dose optimales sont atteintes, la séquence des lames du MLC qui générera les intensités optimisées des beamlets est calculée. Le calcul de la dose finale est effectué à l'aide d'un algorithme plus précis, comme la superposition de convolution ou la simulation de Monte Carlo pour produire le la précision de la dosimétrie finale.

d. Évaluation et validation du plan et contraintes de dose

- contrôle informatisé des paramètres
- Vérifier la distribution de dose sur toutes les coupes du scanner dosimétrique dans tous les plans (axial, sagittale et frontale) par l'oncologue-radiothérapeute traitant.
- vérification des unités moniteur (UM).
- Vérifier si les objectifs précisés selon l'ICRU 83 (voir tableau ci-dessous) concernant les courbes des volumes cibles (toutes les courbes des PTV des 3 niveaux de dose) sont atteints sur les HDV.

Target volume (OAR/PRV)	$D^{a}_{95\ \%}$	$D_{\text{near-min}}$ or $D_{98\ \%}$	$D_{\text{near-max}}$ or $D_{2\ \%}$
PTV-N and PTV-T1	≥95 % of planned absorbed dose	≥90 % of planned absorbed dose	≤107 % of planned absorbed dose

- Vérifier les doses reçues par les OAR sur les HDV : pour les organes en série vérifier la dose max ou near-max (D2%) et pour les organes en parallèles vérifier la dose reçue par volume en fonction de l'objectif précisé selon le QUANTEC.
- Calcul des unités moniteur.
- Calcul des indices : de conformité et d'homogénéité.

Indice d'homogénéité= Dnear max – Dnear min/Dmen, doit tendre vers 0

Indice de conformité= volume traité/volume irradié, doit tendre vers 1

- Validation du plan de traitement par le radiothérapeute et le radiophysicien.

CONTROLE DE U

e. MEP sous appareil de traitement

- Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement.
- Installation en salle de traitement : mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la préparation du traitement (masque 5 points). Utilisation du système de coordonnées permettant le repérage et la mise en place sous l'appareil (X/Y/Z, distance source axe/peau).
- Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.

La radiothérapie conformationnelle par faisceaux modulés en intensité pour le cancer du cavum demande un positionnement précis et reproductible durant la totalité du traitement [41,42].

Des systèmes d'immobilisation existent, tels que les masques thermoplastiques

5 points qui existent dans notre service, et sont utilisés depuis quelques années pour réduire les incertitudes de positionnement durant ces traitements.

f. Déroulement et contrôle du traitement

Il est indispensable de s'assurer que le positionnement du patient sur la table de traitement sera strictement identique à celui de la planification et de la simulation [43]. Des marques correspondant aux lasers (dans les directions transverse, sagittale et coronale) sont dessinées sur les masques thermoplastiques. Mais attention, une contention bien positionnée n'engendre pas nécessairement un patient bien placé ! En règle générale, la méthode de contrôle du positionnement du patient est fondée sur la prise d'images portales, en évaluant la superposition des structures anatomiques, comme on peut également utiliser la méthode du contrôle de la position de l'isocentre, ou utiliser la combinaison de ces deux méthodes.

- Les patients sont installés en position décubitus dorsal avec une cale adaptée à leur morphologie, placée sous la nuque.
- Les portes-masques seront eux-mêmes fixés de manière unique et rigide à la table de traitement [42]. Il est impératif d'avoir, sur chaque machine de traitement ainsi qu'au simulateur et au scanneur, le même système porte-masques et si possible la même table de traitement de manière à s'assurer du repositionnement exact du patient entre le simulateur et l'appareil de traitement.
- Le patient est contendu par son masque thermoplastique à cinq points de fixation (2 fixations sur les 2 côtés de la tête, 2 fixations sur les 2 côtés des épaules et 1 fixation au sommet de la tête).

- **Contrôle de la balistique par imagerie portale (IP):**
  - Les bons positionnements du patient et de l'isocentre sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, de façon hebdomadaire par la suite, et à chaque modification du traitement. Ils peuvent être plus fréquents en RCMI. Ces contrôles s'accompagnent du repérage laser et du renouvellement des marques de repérage en cas de menace de disparition.
  - La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou modification de faisceau.
  - Le contrôle du positionnement du patient et de l'isocentre se fait habituellement grâce à deux clichés orthogonaux. Des structures de référence sont identifiées pour calculer la déviation par rapport au plan de référence, et la corriger en fonction de la marge d'incertitude tolérée.
  - La dose résultante des imageries de contrôle doit être prise en compte dans la prescription et le compte rendu de fin d'irradiation.
  - Les images acquises en traitement se feront bien entendu lors de la première séance ainsi que de manière hebdomadaire.
  - Ces fréquences ne sont pas figées mais dépendent intimement de l'expérience acquise dans la technique de la RCMI en matière du cancer du cavum ainsi que de la confiance acquise en son équipement, et seront adaptés à la contention utilisée pour le traitement. On sera beaucoup plus vigilant sur les contrôles si la contention est souple.

Synthèse : Les recommandations du GORTEC

Méthode	*Prise d'images portales dans les incidences antérieure et latérale avant traitement.* *Matching des images portales et des DRRs correspondants sur la position des repères anatomiques suivants :* *a. Antérieures : mandibule, sinus, bas des orbites, canal médullaire, plombages de dent (si évident)* *b. Latérales : base du crâne, mandibule, symphyse mandibulaire, palais dur, mur vertébral antérieur, épineuses.* *Dose délivrée à prendre en compte dans le plan de traitement*
Fréquence	*Images portales prises les 3 premiers jours, puis hebdomadaire*
Niveau de tolérance et d'action	*a. Si **erreur > 5 mm**, images prises 3 jours consécutifs et positionnement modifié* *b. Si 3 mm < erreur < 5 mm dans un ou plusieurs plans, correction positionnement dans direction effectuée et recommencement de la procédure* *c. Si erreur < 3 mm, vérification devient **hebdomadaire***
Intervenants/délégation	*Images prises par les manipulateurs, validation des repères et décision par radiothérapeute*

- Une conséquence naturelle de la précision du positionnement du patient est l'installation de marges de sécurité. En accord avec le rapport 83 de l'ICRU, les marges de sécurité seront ajoutées au volume cible anatomoclinique (CTV) pour dessiner le volume cible prévisionnel (PTV) sur lequel le plan de traitement sera effectué. Il en va évidemment de même pour les organes à risque PRV (on distinguera alors les organes à risque différentiels des autres).
- Les erreurs de positionnement doivent être quantifiées trois jours consécutifs sur les images électroniques et le positionnement doit être modifié le jour même, si l'erreur excède **5 mm**.
- Si l'amplitude de la déviation moyenne des 3 premières mesures dans un ou plusieurs plans est supérieure à 3 mm, une correction du positionnement dans la (ou les) direction(s) est effectuée et la procédure recommence.
- Lorsque l'erreur moyenne est inférieure à **3 mm**, la vérification devient hebdomadaire avec obligation de recommencer la procédure pour toute déviation supérieure à **3 mm**.
- En revanche, les incertitudes de positionnement ne sont pas les seules marges à inclure dans le volume cible prévisionnel, mais on doit

également considérer les mouvements d'organe. Dans notre cas (cancer du cavum), les mouvements d'organe peuvent être négligés et ont un impact **insignifiant** sur des distributions de dose.

- En outre, le plan de traitement doit prendre en compte l'irradiation du patient par les images de contrôle du patient.

➢ **Dosimétrie in vivo : elle est recommandée en début de traitement pour chaque faisceau techniquement mesurable puis à toute modification de faisceau.**

- La démarche suivie pour réaliser la vérification dosimétrique de la RCMI s'effectue généralement en pratique clinique selon trois étapes :
  - choix du détecteur approprié aux mesures dosimétriques en modulation d'intensité ;
  - étalonnage du détecteur choisi dans le faisceau non modulé dans les conditions de référence ;
  - vérification de la dose délivrée dans les faisceaux modulés utilisés pour chaque traitement avec ce détecteur dans des fantômes de géométrie simple.

➢ **Délivrance du traitement :**

- Surveillance permanente au cours de la séance (caméra : voir figure 13, interphone : voir figure 14) assurée par les manipulateurs (trices) (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire).
- Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour.

Figure 13 : caméra utilisé par les manipulateurs du service de radiothérapie pour surveiller les patients à l'intérieur de la salle de traitement au cours d'irradiation.

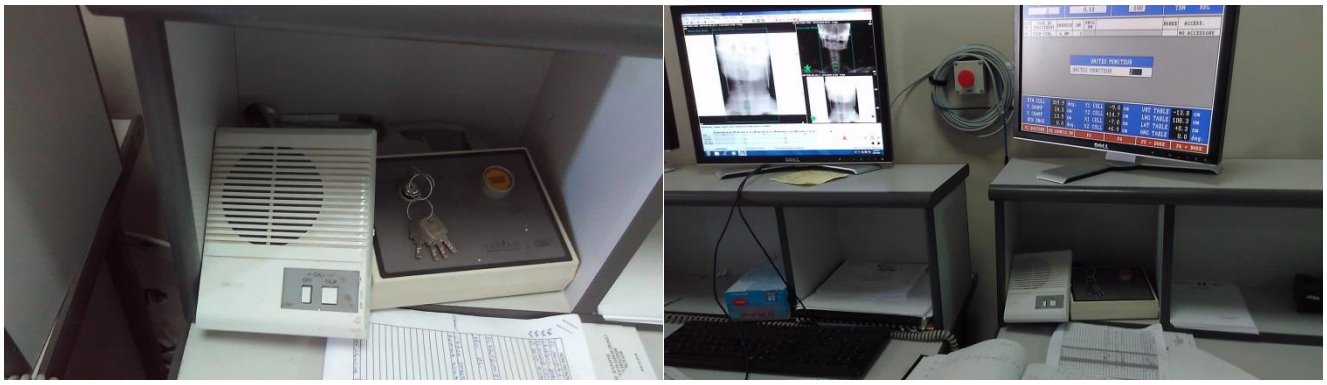


Figure 14 : interphone utilisé par les manipulateurs du service de radiothérapie pour communiquer avec les patients à l'intérieur de la salle de traitement.

- Les données de délivrance du traitement sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur fiche, ou mieux sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.

g. Chimiothérapie

i. Drogues et protocoles

- Drogues actives : CDDP, 5FU, taxanes (Docetaxel, Paclitaxel), anthracyclines (Mtx), adriamycine, Bléo, …
- Les protocoles à base de CDDP sont les plus efficaces
- CDDP + anthracyclines : RO 40-70

ii. Rôle de la chimiothérapie dans le cancer du cavum

Au moment du diagnostic initial, on a constaté que moins de 5 % des patients atteints de NPC étaient atteints de métastases à distance dans les séries modernes. Le contrôle de la tumeur primaire (contrôle local) et la prévention des métastases à distance ont été les principaux objectifs du cancer du cavum, tandis que le contrôle régional (ganglions cervicaux) est moins problématique. Avec la perspective d'un taux élevé de contrôle local réalisable par l'application d'une radiothérapie de haute précision, on s'attend à ce que les métastases à distance deviennent la cause prédominante de l'échec du traitement du cancer du cavum.

Théoriquement, le régime de chimiothérapie combinée est probablement plus efficace pour éradiquer les micro-métastases, bien qu'il puisse être pratiquement impossible d'administrer à pleine dose simultanément ou séquentiellement avec la radiothérapie. Un timing optimal des deux modalités est crucial pour le succès de ce traitement.

Bien que l'IMRT soie actuellement poursuivie pour améliorer le contrôle locorégional, la chimiothérapie systémique est la seule option disponible pour traiter directement les métastases à distance. Néanmoins, on ne peut pas exclure qu'un contrôle locorégional optimal se traduise par un meilleur contrôle des métastases à distance, et qu'un traitement visant principalement à attaquer les métastases à

distance puisse également être bénéfique pour le contrôle de la maladie locorégionale.

iii. Chimiothérapie néo-adjuvante

Les avantages de la chimiothérapie néoadjuvante (induction) dans le cancer du cavum comprennent :

- une charge tumorale plus faible des dépôts micro-métastatiques distants et donc une plus grande chance d'éradication
- une meilleure tolérance et une meilleure observance de la chimiothérapie chez les patients non traités
- test in vivo de la sensibilité à la chimiothérapie par l'évaluation de la réponse clinique d'une maladie mesurable

Les inconvénients sont les suivants :

- retard dans le traitement local définitif, favorisant la croissance de cellules résistantes et la sélection d'une résistance partielle à la radiothérapie
- repopulation tumorale accélérée. Celles-ci peuvent théoriquement réduire l'efficacité de la radiothérapie ultérieure.

Cependant, la chimiothérapie néoadjuvante peut donner une " coopération locale " au sein du lit primaire de la tumeur en tuant quelques logs de cellules avant la radiothérapie. Cet effet sera plus important à la périphérie de la tumeur où les cellules sont mieux vascularisées et accessibles à la destruction par les médicaments. La réduction du volume de la tumeur primaire après une chimiothérapie néoadjuvante peut être cruciale pour une administration optimale de la radiothérapie.

- **Protocole TPF**

Taxotère J1 : 75 mg/m²

Cisplatine J1 : 75 mg/m²

5-FU de J1 à J5 : 750 mg/m²/J

Reprise à J22. Administration de G-CSF en prophylaxie primaire.

- **Protocole Cisplatine-5FU**

Cisplatine J1 : 100 mg/m² ou cisplatine fractionné 20 mg/m² J1 à J5

5-FU 1000 mg/m²/J de J1 à J5

Reprise à J22.

- **Indications** : stade **IVa** (NCCN (v1.2020) et EHNS-ESMO-ESTRO (2012))

iv. Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie

Il y a deux mécanismes possibles par lesquels la chimiothérapie administrée en même temps que la radiothérapie pourrait affecter les métastases à distance. Le premier est un effet direct sur les micro-métastases à distance. Le second est un contrôle locorégional accru. Les données cliniques suggèrent que l'amélioration de la maîtrise locale contribue à la survie, y compris à la prévention de la DM découlant d'une maladie locorégionale non maîtrisée [44]. Une avancée majeure dans la prise en charge des CPN localement avancés a été réalisée en 1998 avec la publication de l'étude pivot de phase III randomisée Intergroupe 0099 [45]. Cette étude a utilisé la chimiothérapie concomitante et adjuvante combinée à la radiothérapie. A 3 ans, la survie sans maladie (DFS) était de 69 % dans le groupe de chimiothérapie et de 24 % dans le groupe de radiothérapie seule. La survie globale (OS) à 3 ans était de 78% contre 47%, favorisant la chimiothérapie. Cette amélioration spectaculaire de la DFS et de la SG a conduit à l'adoption de la modalité de traitement combinée comme norme de soins pour les cancers du cavum au stade avancé aux États-Unis.

Cependant, le groupe témoin de radiothérapie de l'étude intergroupe a été critiqué pour ses mauvais résultats dans un mélange histologique hétérogène de patients atteints de cancer du cavum de type I, II et III de l'Organisation mondiale de

la santé (OMS), ce qui soulève des questions quant à l'applicabilité des résultats pour les patients atteints de NPC dont l'histologie est principalement de type II et III de l'OMS dans les zones endémiques. Par la suite, plusieurs études de confirmation en Asie (Hong Kong, Taïwan et Singapour) ont confirmé et/ou appuyé le bénéfice en termes de survie de la chimioradiation concomitante (avec ou sans chimiothérapie adjuvante) dans les cas de CPN avancés dans les régions endémiques [46-54]. Il est intéressant de noter que trois des études (Hong Kong [50] , Taiwan [51] et Chine [52,54]) ont utilisé un schéma de chimiothérapie purement concomitante sans la composante adjuvante de l'intergroup, et toutes ont confirmé un avantage positif en matière de survie découlant de l'utilisation de la chimiothérapie concomitante seule.

Une méta-analyse des données individuelles de huit essais randomisés et de 1 753 patients a en outre confirmé que l'ajout de la chimiothérapie à la radiothérapie apporte un avantage significatif en termes de survie globale et de survie sans maladie. Le hasard ratio global de décès était de 0,82 (intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,71 à 0,95 ; P= 0,006), ce qui correspond à un avantage de survie absolue de 6 % à cinq ans après la chimiothérapie (de 56 % à 62 %). Une interaction significative a été observée entre le moment de la chimiothérapie et la survie globale, l'avantage le plus important étant observé lorsque la chimiothérapie était administrée en même temps que la radiothérapie.

Radiochimiothérapie concomitante : la chimiothérapie comporte l'administration de cisplatine à la dose de 100 mg/m² aux J1, J22, J43 de l'irradiation.

Radiochimiothérapie concomitante : option, le cisplatine peut être administré de façon hebdomadaire à la dose de 40 mg/m²/semaine durant la radiothérapie.

h. Consultation de surveillance hebdomadaire

- Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin :
  - Enregistrement des toxicités aiguës selon une échelle internationale validée et datée (dans notre service on utilise l'échelle **CTCAE** : voir le **tableau 7**), modification éventuelle de la dose totale et de l'étalement selon la toxicité et la réponse tumorale, traitement médical des effets secondaires.
  - Surveillance du poids (un amaigrissement important peut en outre conduire à refaire une contention et une dosimétrie).
  - Surveillance de l'observance du traitement (Radiothérapie+ Chimiothérapie) chez le patient.
  - Evaluation de la nécessité d'une nouvelle planification selon la «fonte» tumorale éventuelle.

Tableau 7: Caractéristiques générales des Critères terminologiques communs pour le classement des événements indésirables (CTCAE) v5.0, Publiée le: Novembre 27, 2017.

grade	Niveau de gravité	Caractéristiques généraux
Grade 1	léger	Patient asymptomatiques ou légèrement symptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; intervention non indiquée
Grade 2	Modéré	Evénement indésirable modéré, généralement symptomatique, nécessitant des interventions telles que les traitements locaux. Ils peuvent ou non interférer sur la fonction mais sans gêner les activités de la vie quotidienne.
Grade 3	Sévère ou médicalement significatif	ne mettant pas immédiatement la vie en danger ; l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation est indiquée ; handicapant ; limitation des activités de soins personnels de la vie quotidienne
Grade 4	Des conséquences qui menacent la vie	Evénement indésirable mettant en jeu le pronostic vital ou invalidant ; handicap. Une intervention urgente est indiquée
Grade 5	Décès lié à un événement indésirable	Le grade 5 (décès) n'est pas approprié pour certains événements indésirables et n'est donc pas une option

Parmi les toxicités aigues à surveiller de façon hebdomadaire durant le traitement on distingue :

- **La radiodermite (Tableau 8)**:

Tableau 8 : diagnostic, grading et PEC de la radiodermite chez les patients atteints d'un cancer du cavum et traités par IMRT dans notre service.

Timing	Scoring	Prévention	Traitement
érythème précoce transitoire dans les quelques heures suivant l'irradiation. La principale réaction érythémateuse apparaît vers la deuxième ou troisième semaine (dans les 1 à 4 semaines) de l'irradiation. Une réaction plus précoce peut être observée chez les patients ayant une peau particulièrement sensible. une desquamation sèche peut ensuite se	**CTCAE v4.3 :** **Grade** 0 : Absence de toxicité. **Grade 1** : Faible érythème ou desquamation sèche. **Grade 2** : Érythème modéré à vif ; desquamation suintante en plaques, affectant principalement les plis et replis cutanés ; œdème modéré. **Grade 3** : Desquamation suintante en plaque, affectant d'autres zones	* Laver quotidiennement la zone irradiée avec de l'eau et un savon doux (agents au pH neutre) ou une solution saline normale, puis la sécher et utiliser un hydratant à base d'eau. * Porter des vêtements larges. * Éviter les irritants de la peau tels que les parfums et les lotions à base d'alcool et la cire ou autres crèmes	**Dermatite de grade 1** : laver la peau en douceur avec un savon doux (agents au pH neutre) ou une solution saline normale comme soin de soutien pour la peau érythémateuse. La desquamation sèche est gérée en hydratant la région avec une fine couche d'onguent ou de crème non parfumée, hydrophile et sans lanoline (p. ex., Eucerin, Lubriderm) 2 à 4 fois par jour [55]. ne pas appliquer ces produits peu de temps avant la radiothérapie. ***Dermatite de grade 2-3** : en plus des mesures générales de soins de la peau, un certain nombre d'applications topiques peuvent être utiles pour réduire les symptômes. La desquamation humide est généralement gérée par des pansements qui fournissent un environnement humide idéal pour la cicatrisation de la plaie, permettant une ré-épithélialisation plus rapide, une phagocytose des bactéries, des débris extracellulaires et du matériel

développer après la troisième semaine ou après une dose cumulative de 30 Gy, qui est cliniquement caractérisée par une sécheresse, une desquamation et un prurit. Après 4-5 semaines (45-60 Gy) de traitement, une desquamation humide peut se produire, qui est caractérisée par un suintement séreux et une exposition du derme.	que les plis et replis cutanés ; saignement induit par des traumatismes ou abrasions mineurs. **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécrose cutanée ou ulcération de toute l'épaisseur du derme ; saignement spontané des sites affectés ; indication de greffe cutanée. **Grade 5** : Décès	dépilatoires. * Éviter les extrêmes de chaleur et de froid. *Éviter l'exposition au soleil et utiliser un écran solaire avec un SPF minimum de 30.	nécrotique, absorbant les sécrétions de la plaie, diminuant la douleur et protégeant la plaie contre la contamination [56-58]. Les pansements hydrocolloïdes ou hydrogels ont un intérêt traditionnel dans l'utilisation de la desquamation humide. Il faut demander aux patients de placer des compresses salines normales plusieurs fois par jour, d'appliquer un pansement après avoir nettoyé la plaie et de changer fréquemment de pansement en fonction de la gravité des lésions. ***Dermatite de grade 4** : La radiodermite de grade 4 est une complication rare. Les interventions chirurgicales sont la base du traitement. Ce grade doit être traité par l'arrêt de la radiothérapie et un débridement chirurgical, une greffe de peau de pleine épaisseur ou des lambeaux myocutanés ou pédiculaires [59].

Figure 15 : Dermatite du cou de grade 1 après radiothérapie (image à gauche) et grade 2 (image à droite) pour des cancers du cavum.

Figure 16: Dermatite de grade 3 (image à gauche) et grade 2 (image à droite).

Tableau 9 : diagnostic, grading et PEC de la radiomucite buccale chez les patients atteints d'un cancer du cavum et traités par IMRT dans notre service.

❖ Mucite buccale :

Timing	Scoring	Prévention	Traitement
En radiothérapie fractionnée classique (2 Gy par fraction par jour), un érythème des muqueuses accompagné d'un léger inconfort se produit dans les 1 à 2 semaines suivant le traitement à des doses d'environ 10 à 20 Gy [60]. Les symptômes deviennent généralement plus graves avec le traitement et	CTCAE : **Grade 0** : Pas de mucite. **Grade 1** : Erythème de la muqueuse. **Grade 2** : Plaques pseudomembraneuses de moins de 1,5cm et non confluentes. **Grade 3** : Plaques pseudomembraneuses confluentes de plus de 1,5cm. **Grade 4** : Ulcération avec nécrose	*Nettoyer les dents avec un dentifrice et une brosse à dents souple après chaque repas et au coucher [130], en utilisant un dentifrice au goût doux ou une solution de 1 cuillère à café de sel ajoutée à 4 tasses (1 pinte) d'eau (si on ne tolère pas de dentifrice) [63]. * Utilisation de la soie dentaire une fois par jour. * Le dépistage dentaire au moins plusieurs semaines avant le début du traitement, les extractions et les chirurgies majeures doivent être planifiées respectivement 10-21 jours et 4-6 semaines avant le début de la radiothérapie [64]. * Rincer la bouche deux à quatre fois par jour (1 cuillère à soupe (15 ml) de rince-bouche, agiter dans la cavité buccale pendant 30 s, puis recracher). * les rince-bouche à base d'alcool doivent être évités. * Humidifier les lèvres avec une	*Soins de bouche : Les soins buccaux comprennent toutes les mesures notées pour le maintien d'une bonne hygiène buccale (voir ci-dessus), avec modification de l'intensité et de la fréquence en fonction de la classification de la mucite [65]. * Traitement de la douleur buccale : L'analgésie systémique peut être prescrite en plus des agents topiques en cas de douleur modérée à sévère (xylocaïne, lidocaïne, en applications locales ou en bains de bouche). Le contrôle de la douleur peut encourager les patients à manger et à boire davantage et à se laver la bouche plus efficacement, ce qui se traduit par une amélioration des effets des

persistent pendant environ 2 à 3 semaines après la fin du traitement à son point culminant [61, 62].		crème hydratante. * Apport liquidien oral adéquat (apport liquidien quotidien de 8-12 tasses, 2-3 L). * Éviter l'alcool, le tabac, la caféine, les liquides ou aliments à forte teneur en sucre, les liquides et aliments très acides (p. ex. tampons de glycérine au citron, pastilles de vitamine C), les aliments chauds et épicés et les aliments croquants.	médicaments. Anti-inflammatoires (bains de bouche). * PEC des surinfections fongiques : • Antifongiques : myconazole, fluconazole, amphotéricine B • Jamais en en prophylactique, seulement en cas de mycose clinique et symptomatique.

Figure 17: Grade 1 de la mucite buccale à la deuxième semaine (14 Gy) de radiothérapie (image à gauche) et Grade 2-3 de la mucite buccale à la cinquième semaine (48 Gy) de radiothérapie (image à droite) chez un patient porteur d'un cancer du cavum.

❖ **Xérostomie :**

Tableau 10 : diagnostic, grading et PEC de la xérostomie chez les patients atteints d'un cancer du cavum et traités par IMRT dans notre service.

Timing	Scoring	Prévention	Traitement
La xérostomie radio-induite débute généralement au début de la radiothérapie pour le cancer du cavum contenant des glandes salivaires dans les champs de rayonnement. Lorsque la dose de radiation atteint 10-20 Gy avec 2 Gy par jour, ce qui correspond à la première à la deuxième semaine de traitement, il se produit une diminution de 50-60% du flux salivaire, et le patient peut commencer à ressentir une sécheresse légère à modérée de la bouche, qui peut s'aggraver progressivement au cours du traitement.	**RTOG/EORTC :** **Grade 0** : Pas de changement par rapport au niveau de référence. **Grade 1** : Légère sécheresse buccale / salive légèrement épaissie / peut avoir un goût légèrement altéré tel qu'un goût métallique / ces changements ne se reflètent pas dans l'altération du comportement alimentaire de base, comme l'utilisation accrue de liquides avec le repas. **Grade 2** : Sécheresse modérée à totale / salive épaisse et collante / goût nettement altéré. **Grade 3** : - **Grade 4** : Nécrose aiguë des glandes salivaires.	Il existe certaines approches préventives de la xérostomie radio-induite, notamment la technologie d'administration de l'IMRT (radiations plus conforme), des agents radioprotecteurs, et même des techniques chirurgicales de pré-irradiation	Les interventions thérapeutiques comprennent les soins de soutien, la supplémentation salivaire et l'utilisation de sécrétagogues salivaires procholinergiques.

Figure 18 : Xérostomie de grade 2 chez une patiente porteuse d'un cancer du cavum.

❖ Dysgueusie :

Tableau 11 : diagnostic, grading et PEC de la dysgueusie chez les patients atteints d'un cancer du cavum et traités par IMRT dans notre service.

Timing	Scoring	Prévention	Traitement
L'altération du goût est une réponse précoce et rapide à la radiation et précède souvent la mucosite. L'augmentation des seuils gustatifs commence dès le traitement avec aussi peu que 2 4 Gy et augmente de façon exponentielle avec une dose cumulative d'environ 30 Gy (3 semaines), 2 Gy par fraction. Les plaintes subjectives de goût commencent également tôt après le début du traitement, environ 1 à 2 semaines après le début du traitement [66-68]. La perception des saveurs amères et acides est plus susceptible d'être altérée que la perception des saveurs salées et sucrées [69].	CTCAE. V4.03 : **Grade 1** : Goût altéré mais pas de changement de régime. **Grade 2** : Altération du goût avec changement de régime alimentaire (par exemple, suppléments oraux) ; goût nocif ou désagréable ; perte de goût.	La prévention de la perte de goût peut être obtenue par la modification de la radiothérapie, y compris le blindage normal des tissus ou le placement de ces tissus en dehors du champ d'irradiation au moyen d'arrangements de champ ou de prothèses de repositionnement (par exemple, un abaisse-langue). Toutes les actions de prévention de la xérostomie peuvent être efficaces pour réduire la perte de goût radio-induite.	Dans la plupart des cas, le goût revient progressivement à des niveaux normaux ou presque normaux dans l'année qui suit la radiothérapie. En raison de cet aspect transitoire, il n'est généralement pas nécessaire de recourir à un traitement spécial [70], mais les cliniciens peuvent aider leurs patients en leur offrant des conseils pour améliorer leurs symptômes pénibles. Les conseils diététiques et l'éducation des patients peuvent améliorer l'état nutritionnel et prévenir la perte de poids. Les patients devraient être informés des méthodes permettant d'augmenter le goût, notamment la préparation d'aliments au goût fort et la création d'une présentation attrayante des aliments. Les patients doivent être encouragés à éviter la consommation de tabac et/ou d'alcool et à prendre en charge l'hyposalivation et une mauvaise hygiène buccale.

❖ Fatigue :

Tableau 12 : diagnostic et PEC de la fatique chez les patients atteints d'un cancer du cavum et traités par IMRT dans notre service.

Timing	Symptômes	Traitement
La fatigue peut se développer ou augmenter par rapport aux niveaux de base pendant la radiothérapie. La fatigue commence habituellement au cours de la deuxième ou de la troisième semaine de la radiothérapie. Les symptômes de fatigue s'aggravent au cours du traitement (fatigue cumulative) [71]. Plus des trois quarts de la fatigue se manifeste entre la troisième et la cinquième semaine de traitement. La fatigue est habituellement réduite graduellement après la fin du traitement pour atteindre les niveaux d'avant le traitement dans les 4 à 8 semaines suivant la fin du traitement [72]. mais chez certains patients, elle se prolonge sur plusieurs semaines (peut durer de 3 à 4 semaines à 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement) [73-79].	La fatigue liée au cancer est définie comme une sensation de fatigue ou de manque d'énergie qui est associés à des limitations fonctionnelles et à une qualité de vie altérée [80-87]. Contrairement à la simple fatigue, elle est plus débilitante et n'est pas soulagée par le sommeil ou le repos. Il interfère avec les activités de la vie quotidienne comme la préparation des aliments ou le nettoyage de la maison et conduit à un retrait des activités agréables comme les activités sociales avec les amis et la famille et même l'arrêt du traitement du cancer [74, 88]. La fonction physique objective (état de performance) [89-91] et l'état psychologique (état mental/ aspects émotionnels) [92-94] sont également affectés par la fatigue.	Tous les patients atteints de cancer du cavum doivent être soumis à un dépistage sur une certaine échelle de fatigue lors de leur visite initiale et de leur visite de suivi. Il existe diverses interventions non pharmacologiques, notamment des exercices (p. ex., exercices à domicile, exercices supervisés), l'éducation et le counseling, la thérapie du sommeil et la thérapie complémentaire. Ces interventions non pharmacologiques, seules ou en combinaison avec des approches pharmacologiques, peuvent être mises en œuvre pour la prise en charge efficace de la fatigue liée au cancer du cavum [95].

❖ **Prise en charge bucco-dentaire pendant la radiothérapie** :

- **Brossage dentaire**
  - 3 fois par jour (après les repas)
  - Brosse à dents souple, ou « post-chirurgicale » 15/100, 7/100
  - Dentifrice sans menthol
- **Nettoyage des prothèses**
  - 3 fois par jour
  - Brossage à l'eau savonneuse
- Pas d'usage des gouttières porte-gel fluoré au cours de l'irradiation.

❖ **Nausées et vomissements dus à la chimiothérapie concomitante (NVCI) :** La chimiothérapie peut provoquer les types suivants de nausées et vomissements :

Les nausées ou vomissements aigus se manifestent dans les 24 premières heures qui suivent l'administration de la chimiothérapie.

Les nausées ou vomissements tardifs se produisent plus de 24 heures après l'administration de la chimiothérapie.

- **Présentations cliniques des NVCI**
  - Anticipés : Surviennent avant la chimiothérapie
  - Aigus : Surviennent au cours des 24 premières heures de la chimiothérapie
  - Retardés : Surviennent après la 24ième heure de la chimiothérapie sans limite de fin
  - Réfractaires: NVCI malgré un traitement à priori bien mené.

- **Classification des NVCI du NCI-CTAE v 4.03*** :

Tableau 13 : **Classification des NVCI du NCI-CTAE v 4.03***

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids Hydrat IV < 24h	Apport calorique ou hydrique insuffisant Hydrat IV ou NPT ≥ 24h	-	-
Vomissements	1/24h	2 à 5/24h Hydrat IV < 24h	≥ 6/24h Hydrat IV ou NPT ≥ 24h	Risque vital	Décès

- **Traitement** :
  - **Les types de prise en charge :**
    - **Prophylaxie primaire :** Traitement préventif systématique optimal dès le 1er cycle de chimiothérapie contre les NVCI à la phase aiguë et à la phase retardée
    - **Prophylaxie secondaire** : Traitement préventif réévalué et adapté à la suite de NVCI lors du précédent cycle de chimiothérapie
    - **Traitements de secours** : Traitement à mettre en place en cas de NVCI malgré une prophylaxie bien conduite
  - **Solutions médicamenteuses :**
    - Anti-D2 : Antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2
    - Anti-5-HT3 : Antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT3) ou sétrons (classiques et palonosétron)
    - Corticoïdes

- Anti NK-1 : Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1
- Benzodiazépines (de préférence à ½ vie courte)
- Autres médicaments

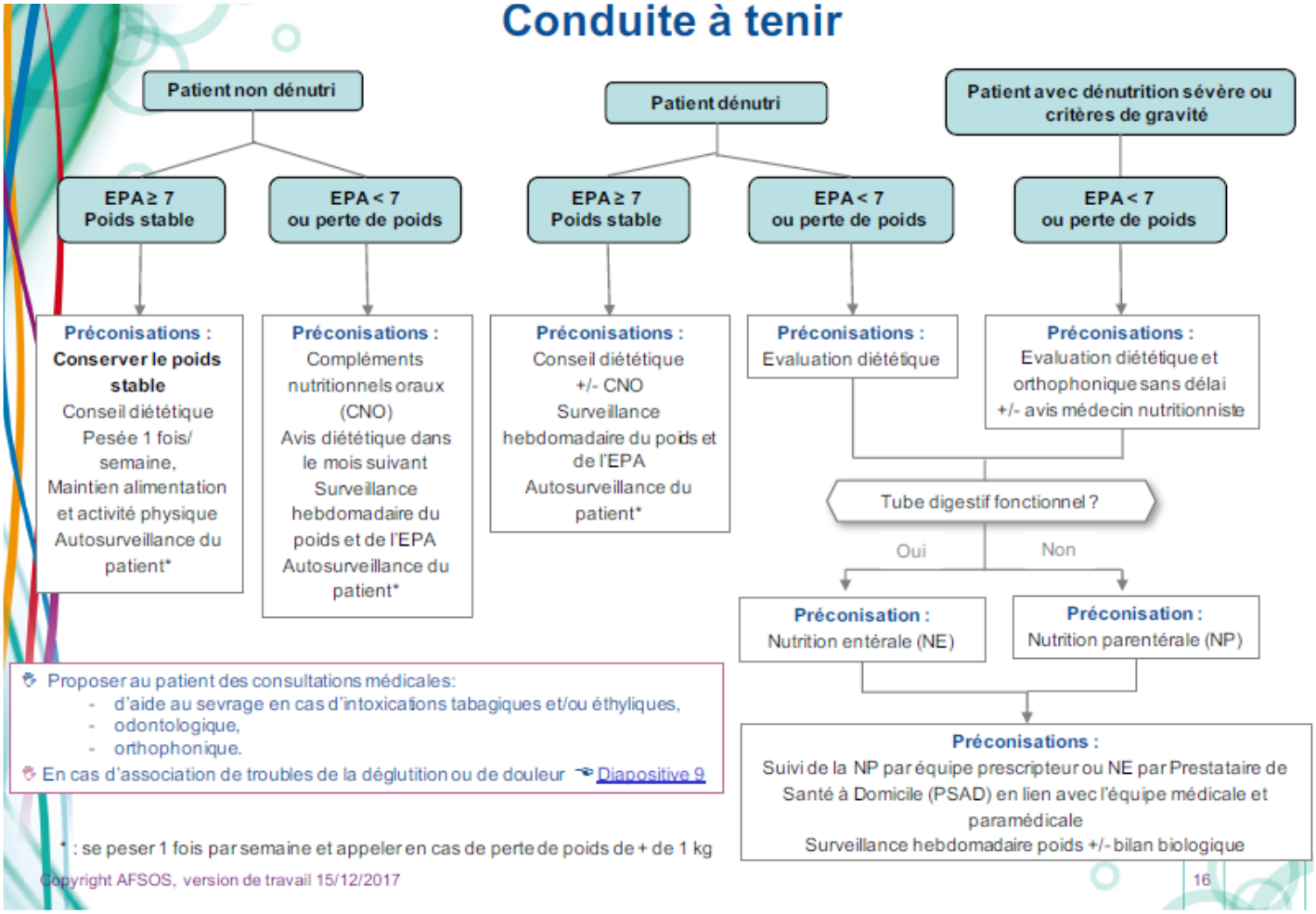
- **Solutions non-médicamenteuses : acupuncture**
  - Efficacité validée depuis 1997
  - En complément des traitements médicamenteux classiques
  - Electrostimulation supérieure à l'acupuncture simple : diminue l'incidence des vomissements aigus
  - Acupression diminue la sévérité des nausées aigües
  - Aucune donnée sur les évènements retardés
  - Points utilisés : 6MC +++ +/- 36E et 4Rp
  - Séance d'acupuncture : la veille ou quelques heures après la chimiothérapie
  - Peu d'effet indésirable : tous liés à l'électrostimulation : rash transitoire et irritation peau aux points d'électrode, choc électrique, aggravation de paresthésie chez patient porteur de neuropathie périphérique
- **Règles Hygiéno-diététiques :**
  - En cas de perte d'appétit
    - Favoriser l'hydratation : prévention de l'insuffisance rénale
    - Fractionner l'alimentation en plusieurs petits repas
    - (6 à 8 repas et collations par jour)
    - Encourager l'enrichissement de l'alimentation (beurre, sauce, jus, oeuf, crème, …)

- Encourager la prise de compléments alimentaires
- Privilégier les aliments à haute densité calorique

En cas de nausées et vomissements :

- Proposer des petits repas froids pour éviter les fortes odeurs
- Manger lentement
- Proposer des boissons au goût des patients entre les repas : eau, infusions, jus de pomme, Coca Cola® dégazé …
- Utiliser, si besoin, une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs
- Maintenir une position assise pendant 30 min après le repas; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique

- **Dénutrition :**



i. Consultation de fin de traitement

Consultation de fin de traitement par l'oncologue radiothérapeute comprenant:

- Rédaction du compte rendu d'irradiation :
  - Dose totale reçue, fractionnement, étalement
  - Date de début et date de fin d'irradiation
  - Technique de radiothérapie
  - Appareils
  - Faisceaux, énergie
  - Dose délivrée aux différents volumes cibles, ainsi qu'aux organes à risque concernés par l'irradiation

- Chimiothérapie concomitante : drogues, nombres de cures, respect de l'intervalle inter- cure, tolérance clinique et biologique

- Enregistrement des symptômes et des signes cliniques selon une échelle de toxicité.
- Ajustement et enregistrement des prises médicamenteuses.
- Insister sur soins dentaires après la radiothérapie: Port des gouttières porte-fluor à vie (commencer le port de ces gouttière dès la rémission de la radiomucite), Hygiène bucco- dentaire à poursuivre et il faut motiver les patients. Les extractions doivent être justifiées (dents infectées, fracturées, mobiles) car le risque d'ORN reste important.
- Prévision des consultations post-thérapeutiques et des examens complémentaires.
- Le compte rendu est écrit par l'oncologue radiothérapeute, enregistré dans le dossier médical.
- Donner un RDV de contrôle (après 3 mois)

j. Surveillance post thérapeutique

La surveillance des patients traités pour un cancer du cavum est un élément essentiel de leur prise en charge. Cette surveillance est jugée nécessaire par la très grande majorité des patients interrogés qui sont bien conscients de l'impact péjoratif de la récidive tumorale dans leur pronostic vital.

La surveillance est idéalement alternée conjointement par les oto-rhino-laryngologistes, oncologues médicaux et radiothérapeutes qui ont participé au bilan et au traitement de la maladie. Elle fait intervenir de nombreux soignants dans la rééducation et la prise en charge globale de ces patients.

La surveillance ne se contente pas de rechercher une récidive, mais évalue le contrôle de la maladie, les séquelles douloureuses et fonctionnelles du traitement et leur prise en charge, les conséquences psychologiques et leur répercussion sur la qualité de vie, la survenue de métastases et de deuxièmes localisations.

i. Objectifs:

❖ **Bilan carcinologique d'évaluation post-traitement**

L'évaluation post- thérapeutique est un volet essentiel dans la prise en charge du cancer du cavum. La première consultation après la phase thérapeutique a pour objectifs :

- D'évaluer la réponse au traitement et le stade de cicatrisation,
- De dépister une non stérilisation, un reliquat tumoral ou ganglionnaire,
- De prévenir, détecter et traiter les complications liées aux traitements.
- D'apprécier la tolérance et de juger du retentissement à la fois physiologique et psychologique du patient une fois la phase thérapeutique terminée,
- De mettre en œuvre une prise en charge des addictions (alcool et tabac).

❖ **Dépistage des récidives locales (cavum), régionales (aires ggr) et des localisations métastatique**

Le diagnostic précoce des récidives locorégionales qui débute 6 mois après la fin du traitement initial a pour but de proposer un traitement curatif.

❖ **Dépistage des métastases et des seconds cancers**

Le risque d'un second cancer est plus important chez les patients longs survivants ayant un ATCD d'irradiation pour cancer du cavum.

Les examens radiologiques sont orientés par la symptomatologie clinique.

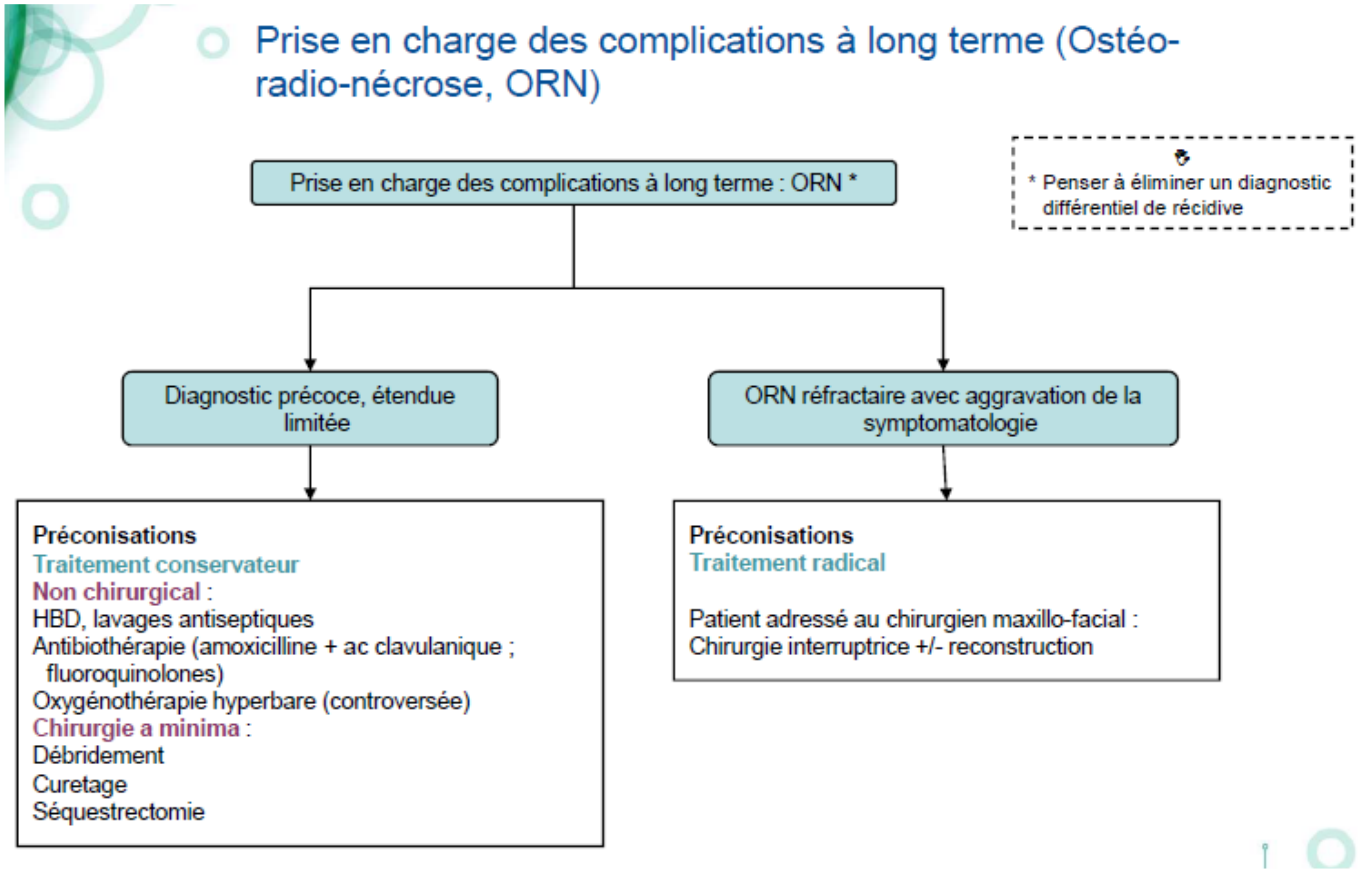
❖ **Objectifs non carcinologiques de la surveillance**

L'évaluation non carcinologique de la surveillance des patients traités pour un cancer du cavum comprend :

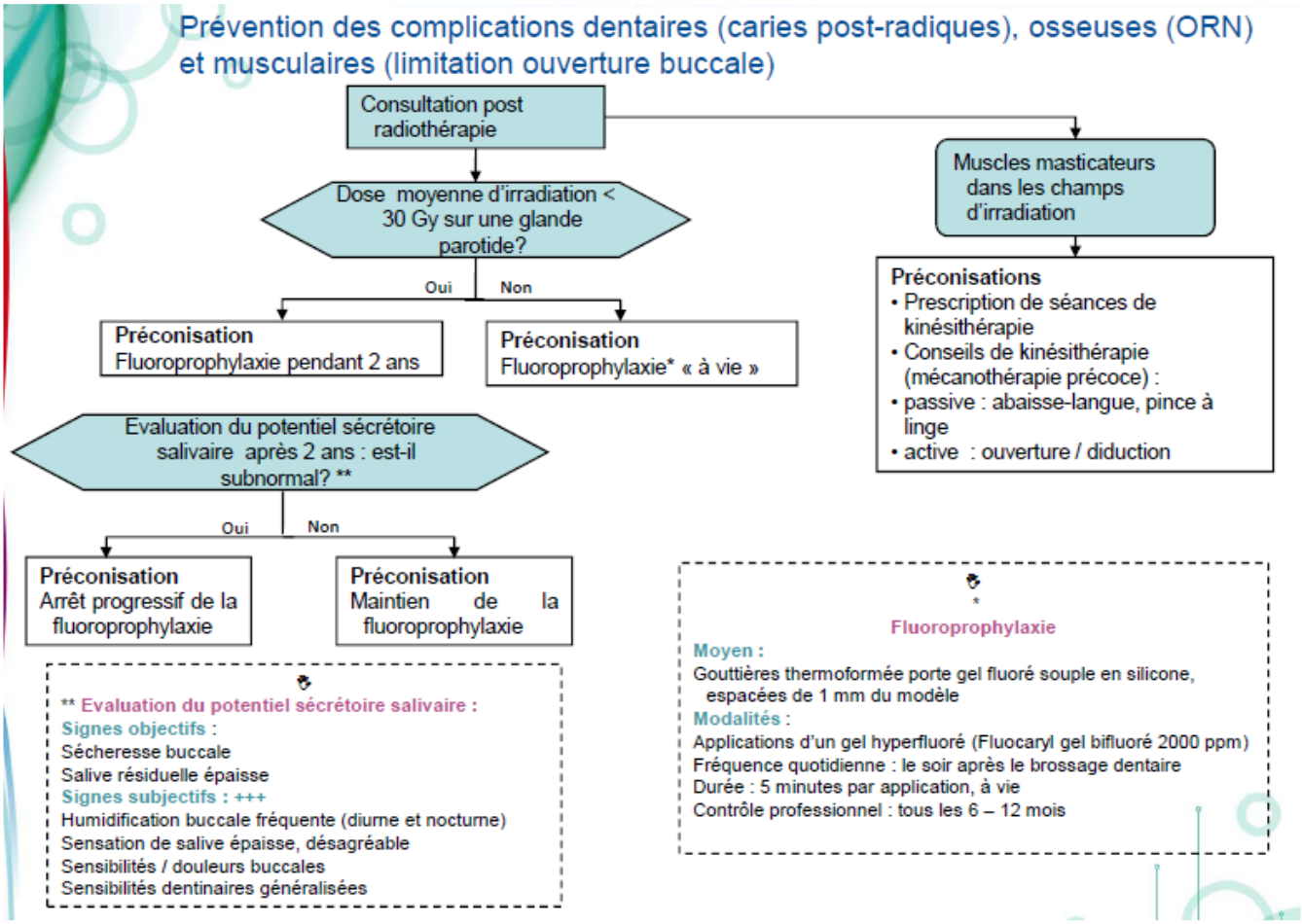
- d'évaluer les fonctions physiologiques et les séquelles des traitements;
- de proposer un traitement de ces séquelles ;
- d'apporter un soutien psychologique nécessaire au patient ;
- d'assurer le suivi lié au terrain socio- économique souvent défavorisé.
- la vérification de l'hygiène dentaire et de la compliance à la fluoroprophylaxie
- assurer un suivi nutritionnel (perte de poids, dénutrition, gastrostomie, SNG) en coordination avec une diététicienne
- une prise en charge de la douleur ou d'autres symptômes

❖ **Détection des séquelles et réactions tardives**

- Hyposialie : une séquelle inévitable et son intensité est d´autant plus grande que le volume des glandes salivaires irradiées est important. Elle apparait dès que la dose de radiothérapie atteint 40 Gy dans les deux parotides.
- Mycoses : Le risque de mycose est permanent. Bains de bouche bicarbonate, antifongique uniquement si besoin.
- Complications dentaires: Contrairement aux autres complications, les lésions carieuses ne sont pas le résultat de l'effet direct de l'irradiation sur les dents, mais la conséquence des conditions cariogènes créées par l'hyposialie à la suite de l'irradiation des glandes salivaires
- Ostéoradionécrose mandibulaire: C'est une complication majeure secondaire à l'effet direct de l'irradiation sur le tissu osseux



- Limitation d'ouverture buccale (trismus) : adresser le patient pour rééducation et éventuel injection de toxine botulique.
- Ulcérations torpides et nécroses muqueuses : A distinguer d'une récidive nécessitant un " œil expérimenté " pour éviter les gestes agressifs.



- Réhabilitation prothétique adaptée après radiothérapie :

  - **Problématique** :

  Fragilité de la muqueuse irradiée : risque d'irritation, brèche muqueuse

  Instabilité des prothèses (contexte anatomique post-chirurgical, hypo-asialie)

  - **Moyens** :

  Prothèses atraumatiques (re basages souples, contrôles réguliers)

  Recours aux ancrages implantaires

  Réhabilitation prothétique adaptée après radiothérapie

- **Implantologie en territoire irradié** :

  Données scientifiques floues

  Evaluation du rapport Bénéfice / Risque :

  Bénéfice : amélioration des fonctions oro- faciales (meilleure rétention des

prothèses), amélioration esthétique

Risque : ORN

Recours possible : en cas d'échec constaté ou prévisible de la prothèse classique (mandibulectomie +/- reconstruction)

ii. Durée et modalités

Le suivi doit être régulier et prolongé sur plusieurs années, il dépend du stade auquel le cancer a été diagnostiqué et du traitement administré, en règle général il repose sur:

Examens	Rythme de surveillance
Examen clinique **examen ORL** **examen ophtalmologique**	Tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois par an jusqu'à 10 ans
Surveillance dentaire	Régulière : consultation bi-annuelle chez un dentiste pour un patient denté
Scanner ORL-thoracique	A 3 mois de la fin des traitements (scanner de référence pour le suivi ultérieur mais également évaluation de la réponse aux traitements) puis à 1 an et tous les ans ensuite
Dosage de TSH	1 fois par an si la thyroïde est dans les champs d'irradiation
TEP scanner	A discuter si doute clinique ou scanographique en cas de récidive tumorale suspectée
IRM massif-facial	1 fois par an

VI. CONCLUSION

La radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) est une forme avancée de techniques d'irradiation conformationnelle qui peut générer des distributions de dose hautement optimisées avec des gradients de dose importants. Dans le cancer du cavum des études ont démontré les avantages de l'IMRT pour améliorer la couverture des cibles et diminuer les doses délivrées aux organes à risque (OAR) en particulier dans cette situation clinique où des volumes cibles concaves entourent des OAR adjacents nobles (surtout le tronc cérébral et la ME), cette approche permet d'épargner davantage les diverses structures tissulaires normales telles que les glandes salivaires, les nerfs optiques, les lobes temporaux, l'appareil auditif, le tronc cérébral et les muscles constricteurs du pharynx, tout en améliorant le contrôle de ces tumeurs du cavum.

Dans ce guide les procédures de planification du traitement de l'IMRT chez les patients avec cancer du cavum est examiné d'un point de vue pratique. Ce processus comporte plusieurs phases, comme suit :

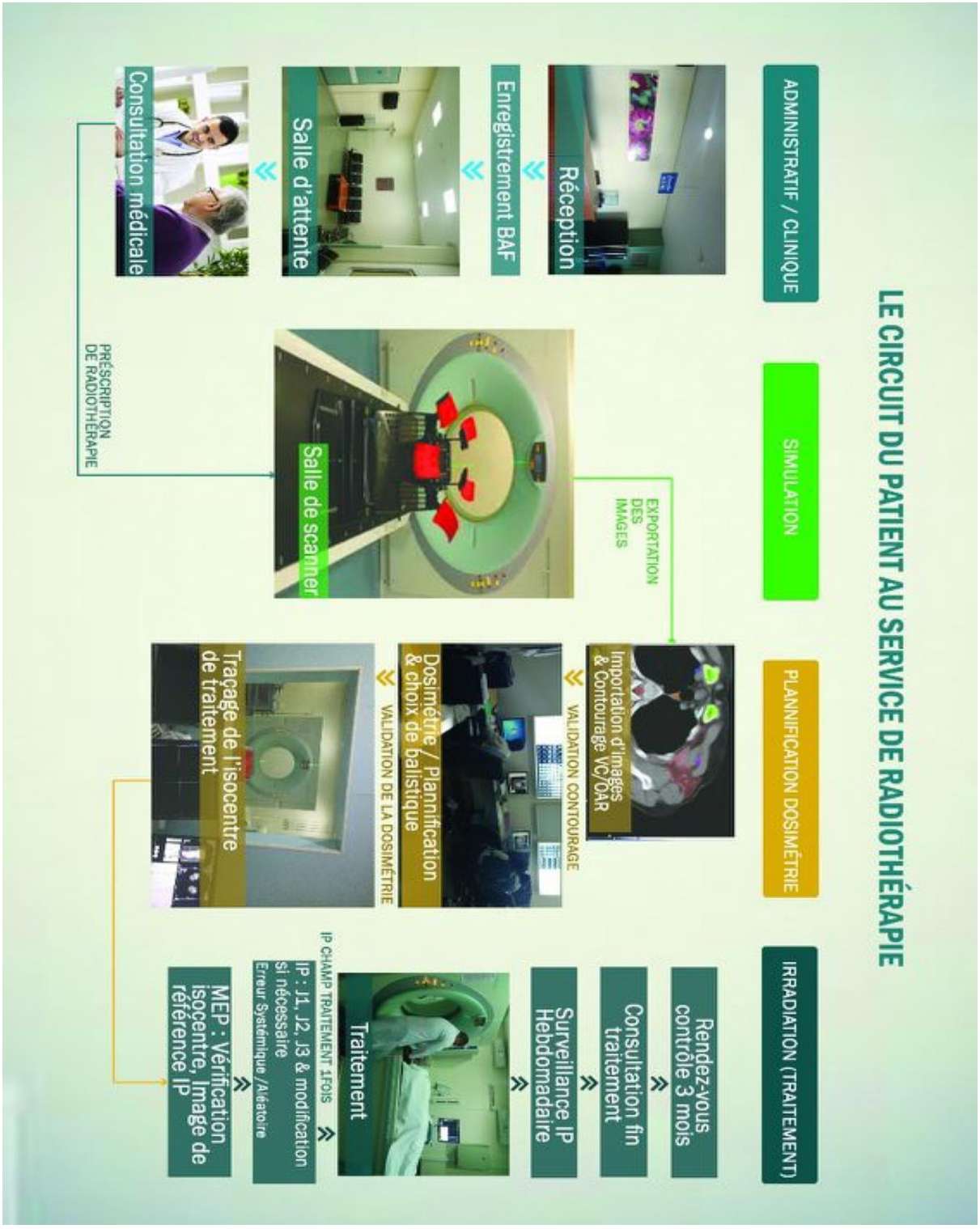
1. délimitation des volumes cibles et des OARs sur des images tridimensionnelles (3D).
2. optimisation de la distribution de la dose de rayonnement par planification inverse.
3. génération de séquences de lames suivie du calcul des distributions de dose.
4. Evaluation des résultats de la planification. Des cycles supplémentaires d'optimisation itérative seraient nécessaires avec des modifications de contraintes qui définissent la fonction objective jusqu'à ce que des objectifs de planification satisfaisants aient été atteints.

5. MEP des patients sous machine de traitement.
6. Control de qualité du traitement.
7. Surveillance des patients au cours d'irradiation.
8. Consultations de control après irradiation de ces patients.

La Commission internationale des unités et mesures de rayonnement (ICRU) a abordé la question de la définition des volumes et de la spécification de la dose pour la radiothérapie en publiant le rapport 50 de l'ICRU en 1993 et son supplément 62 en 1999. Le dernier rapport de l'ICRU (ICRU 83) décrit des informations actualisées visant à normaliser les techniques et les procédures de prescription, d'enregistrement et de notification de l'IMRT en utilisant les progrès technologiques croissants. Il convient de noter que la plupart des protocoles utilisés dans des essais cliniques antérieurs ou en cours peuvent encore être basés sur des rapports antérieurs. Par conséquent, la définition d'une spécification cohérente du volume et de la dose pour la planification du traitement de l'IMRT doit être traduite en même temps que l'ICRU 83. Les descriptions de ce chapitre ont été adaptées de manière adéquate en fonction des récentes modifications des recommandations.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Le parcours du patient de l´information au traitement au service de radiothérapie CHU Hassan II Fes



Annexe 2 : Fiche Réunion de concertation Pluridisciplinaire ORL

CHU HASSAN II

R.C.P

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
De cancérologie ORL
CHU Hassan II - Fès -

22

- Date :
- Nom du médecin référent :
- Hôpital / Service :
- Nom et prénom du patient :
- Age : Sexe : IP :

- Localisation :
- Résultat anatomopathologique :

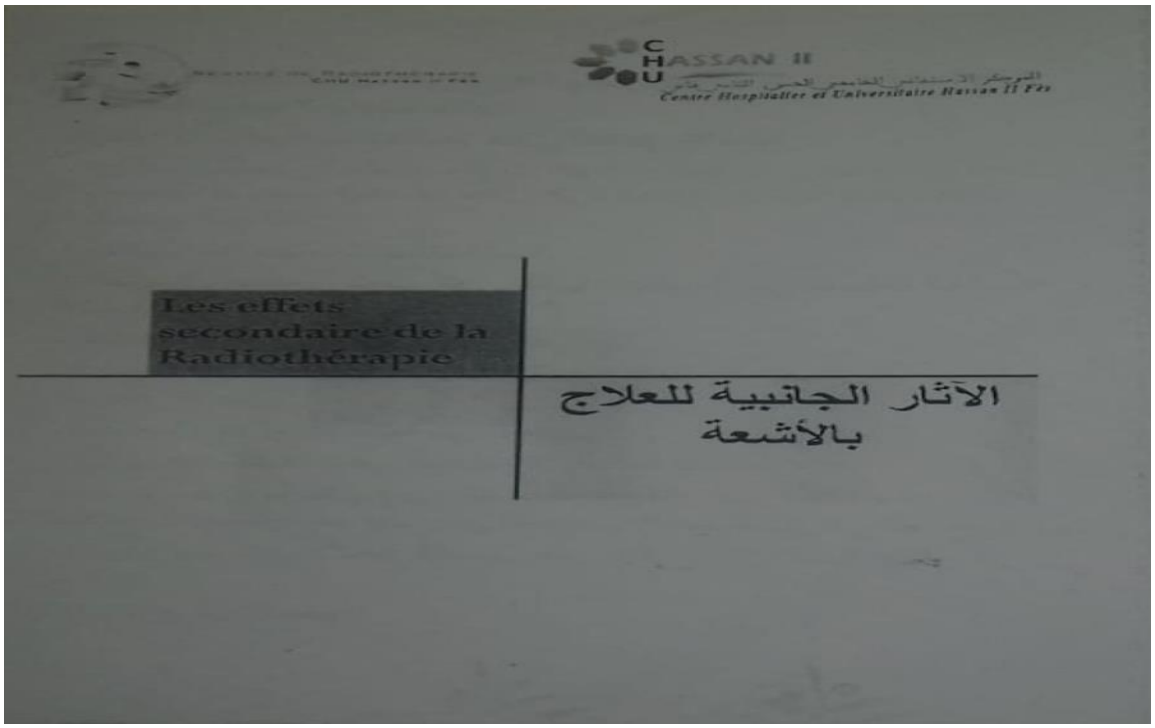
- ATCD :
- Histoire de la maladie actuelle :

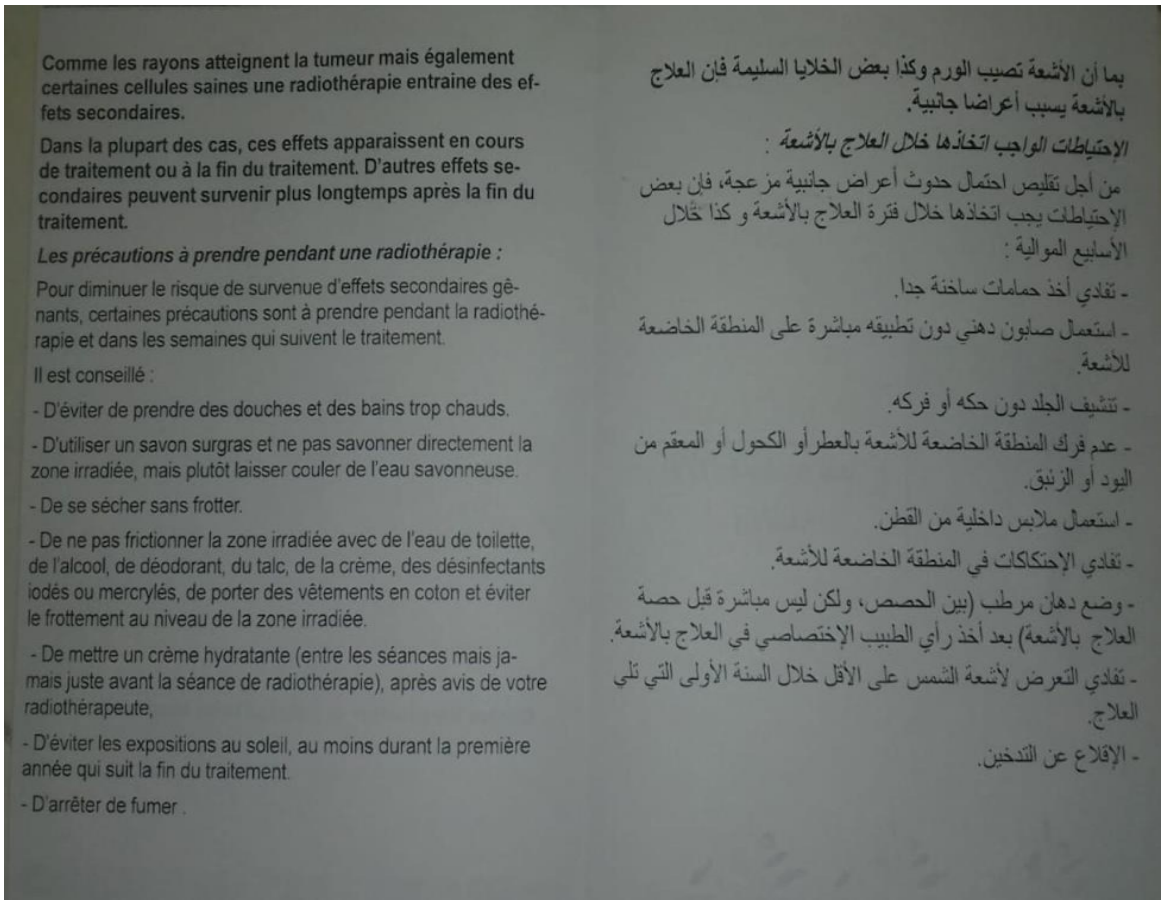
- Signes fonctionnels :
- Examen cervico-sus-claviculaire :
- Endoscopie :
- Bilan d'extension :
- Traitement :

- Question(s) posée(s) au RCP :

- Décision de la RCP :

Annexe 3 : Carnet expliquant les toxicités aigue de la radiothérapie et les moyens de prévention





Comme les rayons atteignent la tumeur mais également certaines cellules saines une radiothérapie entraine des effets secondaires.

Dans la plupart des cas, ces effets apparaissent en cours de traitement ou à la fin du traitement. D'autres effets secondaires peuvent survenir plus longtemps après la fin du traitement.

Les précautions à prendre pendant une radiothérapie :

Pour diminuer le risque de survenue d'effets secondaires gênants, certaines précautions sont à prendre pendant la radiothérapie et dans les semaines qui suivent le traitement.

Il est conseillé :

- D'éviter de prendre des douches et des bains trop chauds.
- D'utiliser un savon surgras et ne pas savonner directement la zone irradiée, mais plutôt laisser couler de l'eau savonneuse.
- De se sécher sans frotter.
- De ne pas frictionner la zone irradiée avec de l'eau de toilette, de l'alcool, de déodorant, du talc, de la crème, des désinfectants iodés ou mercrylés, de porter des vêtements en coton et éviter le frottement au niveau de la zone irradiée.
- De mettre un crème hydratante (entre les séances mais jamais juste avant la séance de radiothérapie), après avis de votre radiothérapeute,
- D'éviter les expositions au soleil, au moins durant la première année qui suit la fin du traitement.
- D'arrêter de fumer .

بما أن الأشعة تصيب الورم وكذا بعض الخلايا السليمة فإن العلاج بالأشعة يسبب أعراضا جانبية.

الإحتياطات الواجب اتخاذها خلال العلاج بالأشعة :

من أجل تقليص احتمال حدوث أعراض جانبية مزعجة، فإن بعض الإحتياطات يجب اتخاذها خلال فترة العلاج بالأشعة و كذا خلال الأسابيع الموالية :

- تفادي أخذ حمامات ساخنة جدا.
- استعمال صابون دهني دون تطبيقه مباشرة على المنطقة الخاضعة للأشعة.
- تنشيف الجلد دون حكه أو فركه.
- عدم فرك المنطقة الخاضعة للأشعة بالعطر أو الكحول أو المعقم من اليود أو الزئبق.
- استعمال ملابس داخلية من القطن.
- تفادي الإحتكاكات في المنطقة الخاضعة للأشعة.
- وضع دهان مرطب (بين الحصص، ولكن ليس مباشرة قبل حصة العلاج بالأشعة) بعد أخذ رأي الطبيب الإختصاصي في العلاج بالأشعة.
- تفادي التعرض لأشعة الشمس على الأقل خلال السنة الأولى التي تلي العلاج.
- الإقلاع عن التدخين.

Annexe 4 : Fiche de consentement

CHU HASSAN II
Centre Hospitalier et Universitaire Hassan II Fès

موافقة خطية على العلاج بالأشعة

أنا الموقع (ة) أسفله الإسم العائلي والشخصي ..... الحامل (ة) للبطاقة الوطنية رقم..... ،
المزداد (ة) بتاريخ .....

أو والد (ة) الوصي (ة) القانوني (ة) على المريض.....

اعطي موافقتي على العلاج بالأشعة المقترح من طرف الطبيب ، وأشهد أن:

- الطاقم الطبي قام بإطلاعي على جميع المعلومات المتعلقة بالعلاج
- قمت بالإطلاع على إمكانية حدوث عوارض جانبية ناتجة عن العلاج وأن الطاقم الطبي سيقوم بقدر الإمكان بتقليص إمكانية حدوثها
- الطاقم الطبي أجاب عن كل الأسئلة المتعلقة بالعلاج
- الطاقم الطبي اقترح علي المتابعة والمراجعة اللازمة بعد العلاج

فاس في .....

توقيع المريض أو الوصي (ة) القانوني (ة) :

Annexe 5 : Fiche de simulation

Médecin senior .....
Médecin résident .....

Fiche de simulation

Nom et prénom .....
IP .....
Date de la simulation .....

Diagnostic : .....

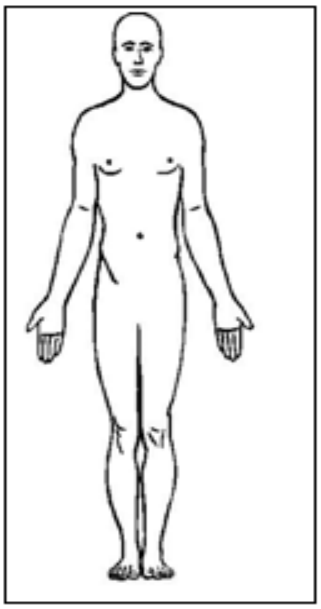
Zone à simuler

ORL ○ Encéphale ○ Thorax ○ Abdomen ○

Pelvis ○ Membre ○ Rachis ○ Autre…

Positionnement

Décubitus dorsal ○ **Décubitus ventral** ○



Positionnement des bras

Le long du corps ○ Sur le thorax ○
Au dessus de la tête ○ Autre position….

Masque de contention :
Oui ○ Non ○

Si oui : 3 points ○ 5 points ○

Préparation vésicale :
Oui ○ Non ○

Injection du produit du contraste

Oui ○ Non ○

Fonction rénale .....
Allergie au produit de contraste Oui ○ Non ○

Fiche to do-liste

Nom et Prénom : ……

IP : ……

Localisation : ……

1ᵉʳETAPE

Taches		Validation
Système d'information (Hosix)	Journal clinique	☐
	anapath	☐
	Consentement éclairé	☐
Bilan d'extension		☐
Fiche RCP		☐
Simulation	Avec inject PC	☐
	Sans inject PC	☐
Inscription sur Aria /Mosaiq	Photo	☐
	Données patients	☐
Validation du contourage		☐
Prescription médicale	Curatif	☐
	palliatif	☐

Taches		Validation
Planification du traitement	3 D	☐
	IMRT	☐

2ème ETAPE

PHYSICIEN :……

3éme ETAPE :

Taches	Validation
Validation du plan	☐

CHEF D'EQUIPE : ……

4éme ETAPE :

Taches	Validation
Mise en place	☐

MEDECIN : ……

PHYSICIEN : ……

MEDECIN TRAITANT :……

MANIPULATEUR :……

VIII. RESUME

Les procédures de la RCMI lors de l'irradiation du cancer du cavum au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès

Le développement de la Radiothérapie Conformationnelle 3D avec Modulation d'Intensité (RCMI) représente une avancée significative par rapport à la Radiothérapie Conformationnelle 3D (RTC3D) classique car elle permet de délivrer la dose prescrite à la tumeur de façon sélective, en protégeant les organes sensibles situés à proximité, ce qui diminue considérablement les risques d'effets secondaires. Selon les localisations, elle a actuellement deux objectifs principaux : 1)réduire la dose aux organes à risque (cas des parotides en ORL et pour les tumeurs situées près de la base du crâne particulièrement le cancer du nasopharynx, cette approche (la RCMI) offre des moyens de réduire le risque de complications neurales au long terme et de dysfonctionnement hypophysaire chez les patients traités), 2)permettre une escalade de dose de façon à obtenir un contrôle optimal de la tumeur avec une toxicité minimale aux tissus normaux.

L'utilisation de la RCMI exige l'optimisation des différentes étapes élémentaires de chaque phase en associant matériel de haut niveau technologique et procédures précises. Tous les moyens utilisés, c'est-à-dire les équipements, les matériels, les logiciels de calcul, nécessitent des vérifications rigoureuses selon des protocoles clairement établis. La mise en œuvre de cette technique complexe nécessite également des contrôles de qualité rigoureux suivant des procédures strictes de façon à contrôler la sécurité et la précision des traitements appliqués aux patients.

Le but de ce mémoire est de proposer un guide pour les procédures à suivre pour l'usage de la RCMI chez les patients admis pour irradiation du cancer du nasopharynx.

IX. BIBLIOGRAPHIE

[1] Hatt M, Lee JA, Schmidtlein CR, et al. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: report of AAPM task group No. 211. Med Phys 2017;44:e1-e42.

[2] Delouya G, Igidbashian L, Houle A, Bélair M, Boucher L, Cohade C, et al. 18FFDG- PET imaging in radiotherapy tumor volume delineation in treatment of head and neck cancer. Radiother Oncol 2011;101:362-8.

[3] Mack MG, Rieger J, Baghi M, Bisdas S, Vogl TJ. Cervical lymph nodes. Eur J Radiol 2008;66:493-500.

[4] Nakamura T, Sumi M. Nodal imaging in the neck: recent advances in US, CT and MR imaging of metastatic nodes. Eur Radiol 2007;17: 1235-41.

[5] Thiagarajan A, Caria N, Schöder H, Iyer NG, Wolden S, Wong RJ, et al. Target volume delineation in oropharyngeal cancer: impact of PET, MRI, and physical examination. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:220-7.

[6] Payabvash S, Meric K, Cayci Z. Differentiation of benign from malignant cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer using PET/CT imaging. Clin Imaging 2016;40:101-5.

[7] Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, Glastonbury CM. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. AJR Am J Roentgenol 2013;200:W17-25.

[8] van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, van der Waal I, Valk J, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. Radiology 1990;177:379-84.

[9] Rohde M, Dyrvig A-K, Johansen J, Sørensen JA, Gerke O, Nielsen AL, et al. 18Ffluoro- deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2014;50:2271-9.

[10] Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2008;100:712-20.

[11] Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. Eur Radiol 2007;17:2622-30.

[12] Chan JY, Wong ST, Wei WI. Whole-organ histopathological study of recurrent nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope 2014;124:446-50.

[13] Campbell S, Poon I, Markel D, et al. Evaluation of microscopic disease in oral tongue cancer using whole-mount histopathologic techniques: implications for the management of head-and-neck cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:574-81.

[14] Yuen PW, Lam KY, Chan AC, Wei WI, Lam LK. Clinicopathological analysis of local spread of carcinoma of the tongue. Am J Surg 1998;175:242-4.

[15] Fleury B, Thariat J, Barnoud R, et al. Microscopic extensions of head and neck squamous cell carcinomas: impact for clinical target volume definition. Cancer Radiother 2014;18:666-71.

[16] Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology 2004;233:93-100.

[17] Ligtenberg H, Jager EA, Caldas-Magalhaes J, et al. Modality-specific target definition for laryngeal and hypopharyngeal cancer on FDG-PET, CT and MRI. Radiother Oncol 2017;123:63-70.

[18] McHanwell S. Pharynx. In: Standring S, Gleeson M, editors. Gray's anatomy. Elsevier; 2016. p. 572-5.

[19] Liang SB, Sun Y, Liu LZ, et al. Extension of local disease in nasopharyngeal carcinoma detected by magnetic resonance imaging: improvement of clinical target volume delineation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:742-50.

[20] Li WF, Sun Y, Chen M, et al. Locoregional extension patterns of nasopharyngeal carcinoma and suggestions for clinical target volume delineation. Chin J Cancer 2012;31:579-87.

[21] Lin S, Pan J, Han L, Zhang X, Liao X, Lu JJ. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced volume intensity modulated radiation therapy: report on the 3 year outcome of a prospective series. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1071-8.

[22] Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Phase II trial 0225. J Clin Oncol 2009;27:3684-90.

[23] Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. Lancet Oncol 2012;13:172-80.

[24] Ng WT, Lee MC, Hung WM, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:420-8.

[25] NRG-HN001: Randomized phase II and phase III studies of individualized treatment for nasopharyngeal carcinoma based on biomarker Epstein Barr Virus (EBV) Deoxyribonucleic Acid (DNA). Available from: <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol-Table>.

[26] Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R, et al. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology - head and neck working group. Radiat Oncol 2014;9:264.

[27] Lee AW, Sze H, Ng WT. Is selective neck irradiation safe for node-negative nasopharyngeal carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:902-3.

[28] Chen JZ, Le QT, Han F, et al. Results of a phase 2 study examining the effects of omitting elective neck irradiation to nodal levels IV and Vb in patients with N (0-1) nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:929-34.

[29] Li JG, Yuan X, Zhang LL, et al. A randomized clinical trial comparing prophylactic upper versus whole-neck irradiation in the treatment of patients with node-negative nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2013;119:3170-6.

[30] van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. Radiology 1990;177:379-84.

[31] Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). Cancer Radiother 2011;15:555-9.

[32] Gregoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. Radiother Oncol 2003;69:227-36.

[33] Salama JK, Haddad RI, Kies MS, et al. Clinical practice guidance for radiotherapy planning after induction chemotherapy in locoregionally advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75(3):725e733.

[34] Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2018;126(1):25e36.

[35] 2010 Nasopharyngeal Carcinoma Intensity Modulated Radiotherapy Target and Dose Design Guidelines. Expert consensus. Chin J Radiat Oncol 2011;20:267-69 [in Chinese]. Available from: <http://zhfszlxzz.yiigle.com/CN113030201120 04/424433.htm>.

[36] Ng WT, Lee MC, Chang AT, et al. The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT. Oral Oncol. 2014;50(5):506e512.

[37] Sun Y, Yu XL, Luo W, et al. Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. Radiother Oncol. 2014;110(3):390e397.

[38] Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. Radiother Oncol. 2015;117(1):83e90.

[39] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(1):109e122.

[40] Brodin NP, Kabarriti R, Garg MK, Guha C, Tome WA. Systematic review of normal tissue complication models relevant to standard fractionation radiation therapy of the head and neck region published after the QUANTEC reports. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(2):391e407.

[41] Barillot I. Vérification du positionnement des patients traités par modulation d'intensité au niveau de la sphère ORL. EPU de St Cloud du 23 au 25 avril 2004, 387-400.

[42] Gilbeau L, Octave-Prignot M, Loncol T, Renard L, Scalliet P, GregoireV. Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. Radiother Oncol 2001;58:155-62.

[43] Hurmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; reviewof current clinical practice. Radiother and Oncol 2001;58:105-20.

[44] Kwong D, Sham J, Choy D. The effect of locoregional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: an analysis of 1301 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30(5):1029-1036.

[45] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16(4):1310-1317.

[46] Kwong DL, Sham JS, Au GK et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. J Clin Oncol 2004; 22(13):2643-2653.

[47] Wee J, Tan EH, Tai BC et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. J Clin Oncol 2005; 23(27):6730-6738.

[48] Lee AW, Lau WH, Tung SY et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. J Clin Oncol 2005; 23(28):6966-6975.

[49] Chan AT, Teo PM, Ngan RK et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002; 20(8):2038-2044.

[50] Chan AT, Leung SF, Ngan RK et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Journal of the National Cancer Institute 6 2005; 97(7):536-539.

[51] Lin JC, Jan JS, Hsu CY et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. J Clin Oncol 2003; 21(4):631-637.

[52] Zhang L, Zhao C, Peng PJ et al. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. J Clin Oncol 2005; 23(33):8461-8468.

[53] Chen Y, Liu MZ, Liang SB et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(5):1356-1364.

[54] Chen QY, Wen YF, Guo L et al. Concurrent Chemoradiotherapy vs Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: Phase III Randomized Trial. Journal of the National Cancer Institute 2011.

[55] Johns C (2012) Management of radiodermatitis. University of Pennsylvania School of Nursing oncolink

[56] Hymes SR, Strom EA, Fife C (2006) Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. J Am Acad Dermatol 54:28-46

[57] Mendelsohn FA, Divino CM, Reis ED, Kerstein MD (2002) Wound care after radiation therapy. Adv Skin Wound Care 15:216-224

[58] Gray M (2004) Preventing and managing perineal dermatitis: a shared goal for wound and continence care. J Wound Ostomy Continence Nurs 31(1):2-12

[59] Radiation dermatitis. Available from www.https://www.uptodate.com/contents/radiation-dermatitis#H63768201

[60] Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L (2003) Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. Cancer Nurs 26(3):222-229

[61] Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet F, Barasch A et al (2008) Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. Cancer 113(10):2704-2713

[62] Hilderley L (1997) Principles of teletherapy. In: Hassey-Dow K, Bucholtz J (eds) Nursing care in radiation oncology, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, PA, pp 6-20

[63] Supportive P, Board PCE. Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation (PDQ®). 2016.

[64] Devi S, Singh N (2014) Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. Nat J Maxillofac Surg 5(2):117

[65] ORAL MUCOSITIS - BC Cancer Agency [Internet] (2013) Available from www.bccancer. bc.ca/nursing

[66] Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfaro F, Villa S, Balzarini A et al (1998) A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. Cancer 82(10):1938-1945

[67] Mossman KL, Henkin RI (1978) Radiation-induced changes in taste acuity in cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 4(7-8):663-670

[68] Faramarzi E, Mahdavi R, Mohammad-Zadeh M, Ghaeammaghami J (2007) Incidence of eating problems, taste changes and food preference of cancer patients during radiotherapy. Res J Biol Sciences 2(5):551-556

[69] Toljanic JA, Saunders VW (1984) Radiation therapy and management of the irradiated patient. J Prosthet Dent 52(6):852-858

[70] Tomita Y, Osaki T (1990) Gustatory impairment and salivary gland pathophysiology in relation to oral cancer treatment. Int J Oral Maxillofac Surg 19(5):299-304

[71] Schwartz AL, Nail LM, Chen S et al (2000) Fatigue patterns observed in patients receiving chemotherapy and radiotherapy. Cancer Investig 18:11-19

[72] Dhruva A, Dodd M, Paul S, Cooper B, Lee K, West C et al (2010) Trajectories of fatigue in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. Cancer Nurs 33(3):201-212

[73] Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL, Cole SW (2003) T-cell homeostasis in NPC survivors with persistent fatigue. J Natl Cancer Inst 95:1165-1168

[74] Hofman M, Ryan J, Figueroa-Moseley C, Jean-Pierr P, Morrow G (2007) Cancer-related fatigue: the scale of the problem. Oncologist 12(Suppl 1):4-10

[75] Fatigue and cancer fatigue. Available from http://chemocare.com/chemotherapy/side-effects/ fatigue-and-cancer.aspx

[76] Side effects of radiation therapy. Canadian Cancer Society. Available from http://www.cancer. ca/en/cancer-information/diagnosis-andtreatment/ radiation-therapy/side-effects of-radiationtherapy/? region=on

[77] Janaki MG, Kadam A, Mukesh S, Nirmala S, PonniA RBS, Rajeev AG (2010) Magnitude of fatigue in cancer patients receiving radiotherapy and its short term effect on quality of life. J Cancer Res Ther 6(1):22-26

[78] Bower JE, Ganz PA, Desmond KA et al (2000) Fatigue in NPC survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. J Clin Oncol 18:743-753

[79] Bower JE, Ganz PA, Desmond KA et al (2006) Fatigue in long-term NPC survivors: a longitudinal investigation. Cancer 106:751-758

[80] Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, Haes JC (1998) Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment. Br J Cancer 78:907-912

[81] Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF et al (1998) Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. Br J Cancer 78(7):899-906

[82] Cella D (1998) Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. Semin Oncol 25:43-46

[83] Wagner LI, Cella D (2004) Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. Br J Cancer 91:822-828

[84] Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L (1994) The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. Can Nurse 17:367-378

[85] Curt GA (2001) Fatigue in cancer. BMJ 322:1560

[86] Miaskowski C, Lee KA (1999) Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. J Pain Symptom Manag 17(5):320-332

[87] Lovely MP, Miaskowski C, Dodd M (1999) Relationship between fatigue and quality of life in patients with glioblastoma multiforme. Oncol Nurs Forum 26:921-925

[88] Hwang SS, Chang VT, Cogswell J, Kasmis BS (2002) Clinical relevance of fatigue levels in cancer patients at a Veterans Administration Medical Center. Cancer 94(9):2481

[89] Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F (2005) Fatigue, psychological distress, coping resources, and functional status during radiotherapy for uterine cancer. Oncol Nurs Forum 32:633–640

[90] Mallinson T, Cella D, Cashy J et al (2006) Giving meaning to measure: linking self-reported fatigue and function to performance of everyday activities. J Pain Symptom Manag 31:229–241

[91] Brown DJ, McMillan DC, Milroy R (2005) The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. Cancer 103:377–382

[92] Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM et al (2000) Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. Oncologist 5:353–360

[93] Tchekmedyian NS, Kallich J, McDermott A et al (2003) The relationship between psychologic distress and cancer-related fatigue. Cancer 98:198–203

[94] Stone P, Richards M, A'Hern R et al (2000) A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. Ann Oncol 11:561–567

[95] Wanchai A, Armer JM, Stewart BR (2011) Nonpharmacologic supportive strategies to promote quality of life in patients experiencing cancer-related fatigue: a systematic review. Clin J Oncol Nurs 15(2):203–214