

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



# **LE TRAITEMENT DES CANCERS DU NASOPHARYNX**

## **ETUDE RÉTROSPECTIVE DE 162 CAS**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur AMAADOUR LAMIAE**  
Née le 29 Janvier 1985 à Méknès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE**

**Sous la direction de :**  
**Professeur MELLAS NAWFEL**

Jun 2015

# PLAN :

I.	INTRODUCTION.....	3
II.	BUT :.....	4
III.	METHODES.....	4
IV.	RESULTATS.....	7
V.	DISCUSSION .....	16
VI.	CONCLUSION.....	31
VII.	REFERENCES .....	32
VIII.	ANNEXES.....	43

## LISTE D'ABREVIATION :

- CNP : Carcinome nasopharyngé.
- UCNT : Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type.
- CE : Carcinome épidermoïdes.
- ATCD : antécédents.
- TDM : tomodensitométrie.
- EBV : Epstein Barr Virus.
- VADS : Voies aéro-digestives supérieures.
- PAL : Phosphatase alcaline.
- LDH : Lactate déshydrogénase.
- ADN : acide désoxyribonucléique.
- RTH : radiothérapie.
- RCC : radio-chimiothérapie concomitante.
- IMRT : radiothérapie avec modulation d'intensité.
- TNM : Tumor, Node, Metastasis.
- FU : Fluoro-uracyle.
- SSP : Survie sans progression.
- SG : survie globale.
- PS : statut de performance.
- RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

## I- Introduction :

Les cancers du nasopharynx (CNP) ou cancers du cavum, dominés par les carcinomes épidermoïdes surtout de type indifférenciés : undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT), constituent à plusieurs titres une exception parmi les cancers des VADS. Ils ont une incidence variable : intermédiaire pour le Maghreb et le Bassin méditerranéen, très élevée pour l'Asie du Sud-Est et faible dans les pays occidentaux. Au Maroc, Ils se situent au premier rang des cancers de la sphère ORL.

Les apports considérables de l'imagerie médicale moderne, scannographie et résonance magnétique ont permis un diagnostic plus précis, une meilleure définition balistique et une détection plus précoce et plus fiable des récives.

La radiothérapie classique a amélioré le pronostic des CNP. Une meilleure sélection des patients qui doivent avoir un traitement plus agressif y a probablement contribué. L'association avec la chimiothérapie a permis en revanche une amélioration du pronostic des CNP localement évolués. La chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante a été largement utilisée pour tenter de limiter les risques de dissémination à distance, mais les résultats n'ont pas permis de conclure à son intérêt en routine. Une amélioration des taux de survie et de contrôle de la maladie a été en revanche observée dans un certain nombre d'études avec la radiochimiothérapie. En cas de rechute locorégionale, une attitude agressive peut permettre le contrôle de la maladie en l'absence de dissémination.

## II- But :

L'objectif de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques, clinico-pathologiques et pronostiques des CNP localement avancés ou métastatiques dans la région de Fès, de rapporter notre expérience dans leur prise en charge thérapeutique.

## III- Méthodes :

### 1- Type d'étude :

Nous avons revu rétrospectivement les cas de CNP, traités au service d'oncologie médicale et de radiothérapie du CHU Hassan II et de Rabat, entre Avril 2007 et Décembre 2013.

Il s'agit d'une analyse descriptive ayant porté sur les caractéristiques clinico-pathologiques et radiologiques de cette entité et les résultats thérapeutiques et pronostiques des patients atteints de CNP.

### 2- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient > 18 ans, qui présente un CNP dont le diagnostic a été porté sur l'étude anatomopathologique sur des biopsies du nasopharynx.

Tous les patients sont pris en charge aux services d'oncologie médicale et de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès ou de rabat.

### 3- Recueil des données :

Une base de données Excel a été constituée. Elle comportait :

- Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients : l'âge, le sexe, les ATCD personnels de tabagisme, d'alcoolisme, de cancers ORL, le

statut de performance, les circonstances de découvertes, le délai du diagnostic.

- Les caractéristiques de la tumeur : le type histologique, le stade de la maladie selon la classification AJCC (annexe A).
- Les modalités thérapeutiques : la radiochimiothérapie concomitante, la radiothérapie palliative, la chimiothérapie en précisant les protocoles reçus et le nombre de cure.
- Réponse au traitement :
  - § La réponse au traitement était évaluée selon les critères RECIST V1.1 (annexe B) :
  - § Le taux de réponse objective est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).
  - § Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des RP + RC + SD (stabilités).
  - § L'intervalle libre de rechute est calculé à partir de la date de la fin du traitement à la date de la rechute.
  - § La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date de début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- Le suivi :

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants soit la date du décès pour les décédés) par rapport à la date du diagnostic.

Les survies ont été définies par la période entre la date du diagnostic et la date de survenue de l'évènement progression, récurrence ou l'évènement décès.

#### 4- L'analyse statistique :

- L'analyse des données était faite par le logiciel épi-info version 3.5.2011.  
Elle a porté sur
  - § Une étude descriptive : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
  - § Une étude analytique : tests statistiques de comparaison de fréquences et de moyennes.
- La Courbe de survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Les variables étudiées incluaient les caractéristiques cliniques des patients, ainsi que les caractéristiques de la maladie tumorale. Le Chi 2 test a été effectué pour comparer les caractéristiques cliniques entre les différents groupes de patients.

Une valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative pour toutes les analyses.

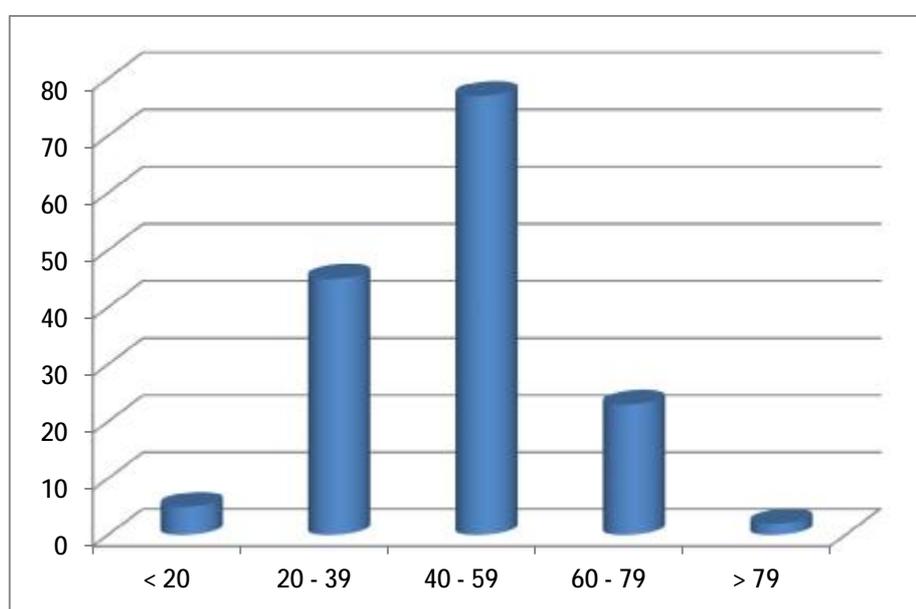
## IV- Résultats :

### 1- Données démographiques :

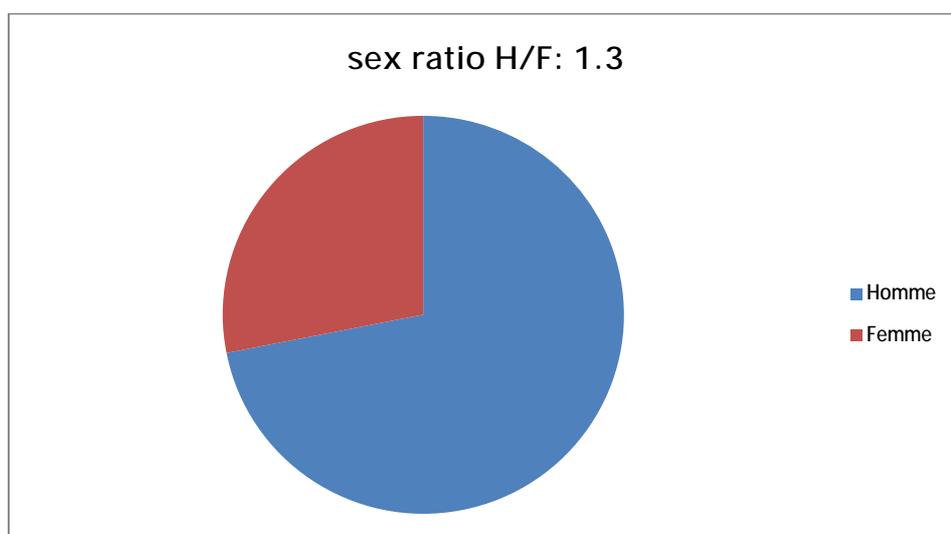
Entre Avril 2007 et Décembre 2013, nous avons admis au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès 162 cas de CNP prouvés histologiquement.

L'âge moyen de nos patients était de 46.1 ans [17-81]. La tranche d'âge la plus touchée était entre 50 et 60 ans (Graphique 1).

Une légère prédominance masculine a été notée avec un sex ratio H/F de 1.3. (Graphique 2)



Graphique 1 : Distribution des patients en fonction de la tranche d'âge.



Graphique 2 : Distribution des patients en fonction du sexe.

## 2- Données cliniques :

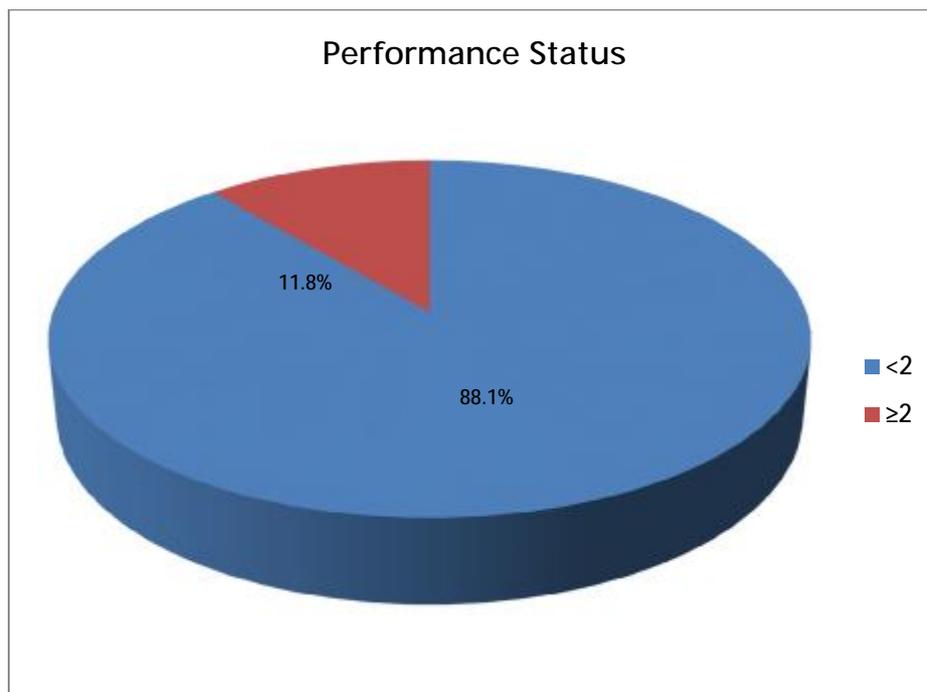
28.8% des patients étaient des tabagiques chroniques. La notion d'alcoolisme était retrouvée dans 3.9% des cas.

Des ATCD de cancers ORL étaient retrouvés dans 2.6% des cas. 84% des patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic.

Le délai diagnostique moyen était de 8 mois [5 – 13 mois].

Les signes cliniques révélateurs les plus fréquemment notés étaient : une adénopathie latéro-cervicale dans 72.8%, une épistaxis et une hypoacousie unilatérale dans 35.5% et 30.9% respectivement. Des signes neurologiques à type de diplopie et céphalées étaient au devant de la scène dans 11,8% des cas.

88.1% des patients avaient un état général conservé ( $PS \leq 1$ ) (Graphique 3).

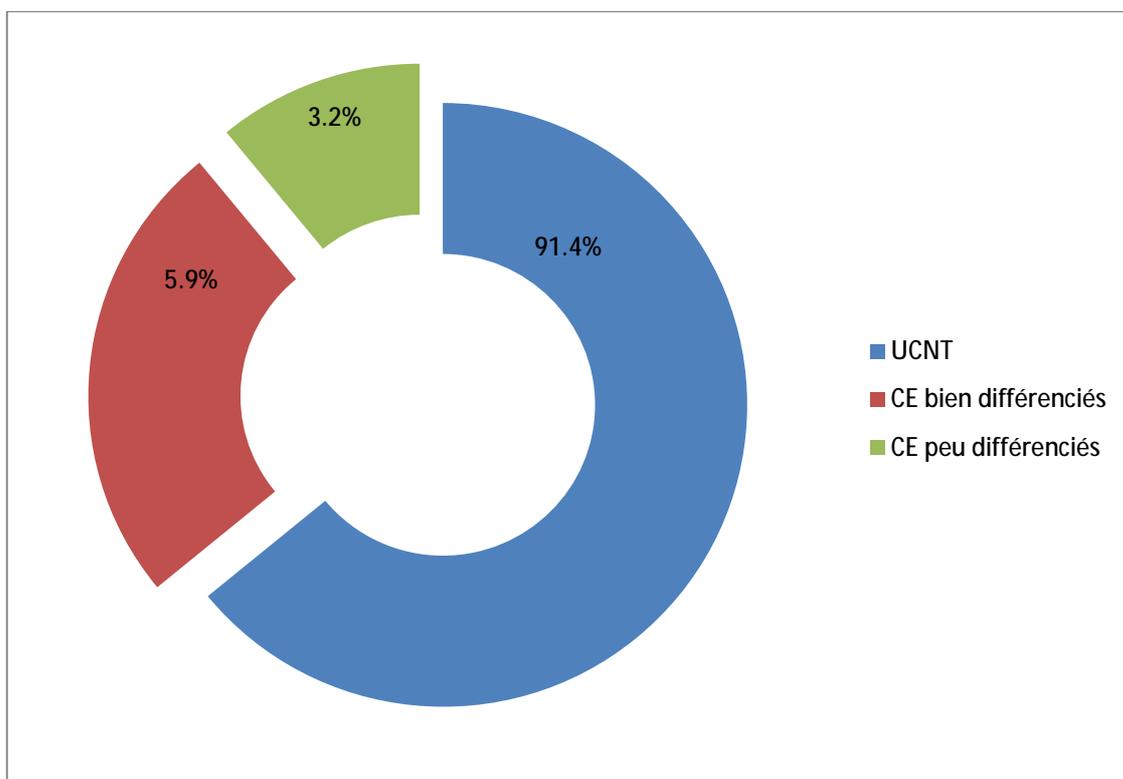


Graphique 3 : Répartition des patients en fonction de l'état général (PS)

### 3- Données pathologiques :

Les carcinomes nasopharyngés de type indifférencié (UCNT) étaient retrouvés dans 91.4% des cas, suivis des carcinomes épidermoïdes (CE) kératinisant bien différenciés dans 5.9% des cas. Les carcinomes peu différenciés représentaient 3.2% des cas répertoriés.

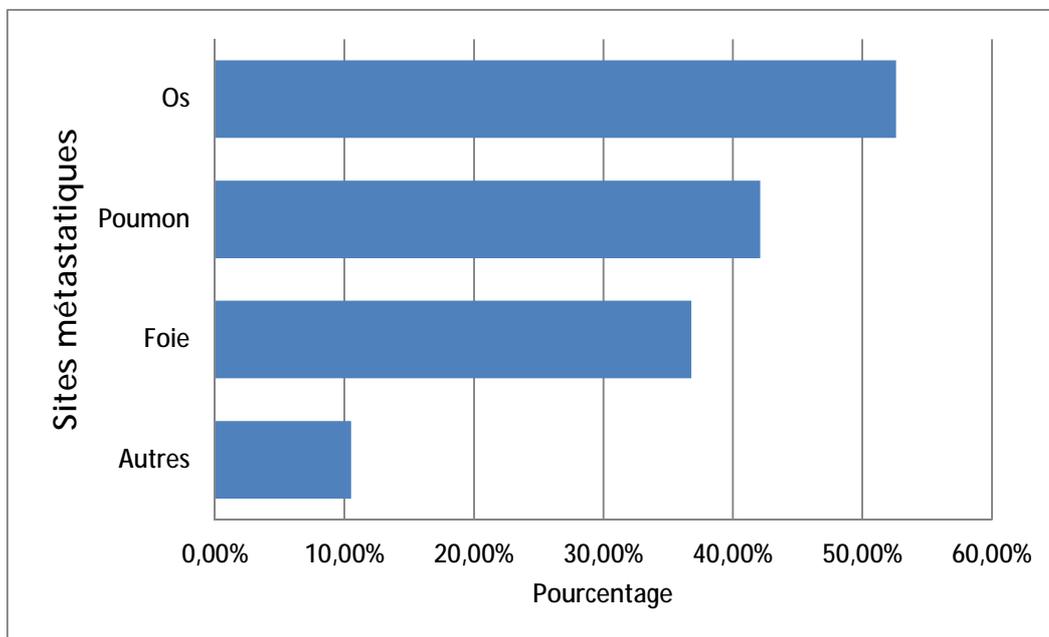
Il n'y avait aucune différence dans la proportion d'UCNT entre les deux sexes ( $p < 0.02$ ) (Graphique 4)



Graphique 4 : Répartition des patients selon le type histologique

#### 4- Données radiologiques :

- Le bilan locorégional s'est basé sur une TDM cervico-faciale. L'évaluation de l'extension de la maladie à distance a fait appel à une radio de thorax et une échographie abdominale. Dans les formes très localement avancées (T3/T4) ou avec envahissement ganglionnaire, une TDM thoraco-abdominale et une scintigraphie osseuse ont été effectuées.
- Il a été constaté que les tumeurs localisées (Stade II) représentaient 11%, les tumeurs localement avancées (Stades III-IVB) 65.6% des cas, tandis que 23.4% des CNP étaient métastatiques (Stade IVC) au moment de diagnostic, dont 39% avaient plus d'un site métastatique. Les localisations métastatiques les plus fréquemment retrouvées étaient pulmonaires, osseuses et hépatiques. La répartition des différents sites métastatiques est représentée sur le graphique 5.



Graphique 5 : Répartition des patients selon les sites métastatiques.

## 5- Modalités thérapeutiques :

- Le traitement reçu était adapté au stade de la maladie et à l'état général des patients.
- Dans les cas de tumeurs localisées ou localement avancées, le traitement s'est basée sur une radiochimiothérapie concomitante soit exclusive (18% des cas), soit précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante (82%). En situation métastatique, 100% des patients ont reçu une chimiothérapie palliative de première ligne.
- La chimiothérapie reçue a consisté en un doublet de platine : cisplatine (87.5%) ou carboplatine (2.3%) en cas d'insuffisance rénale, associée à la Doxorubicine (73%) ou le 5 Fluoro-uracile (1.5%).
- La radio-chimiothérapie a comporté une radiothérapie à la dose de 70 Gy en 35 fractions de 1.8 gray au niveau du cavum et des sites ganglionnaires initialement atteints, associée à un cisplatine hebdomadaire 30mg/m<sup>2</sup> ou carboplatine AUC 2 en cas de contre indication au cisplatine.
- Le nombre de cure de chimiothérapie néoadjuvante était de 3 à 4 cures et un moyen de 4 cures [2-6] de chimiothérapie palliative.
- Le recul médian était de 57 mois.

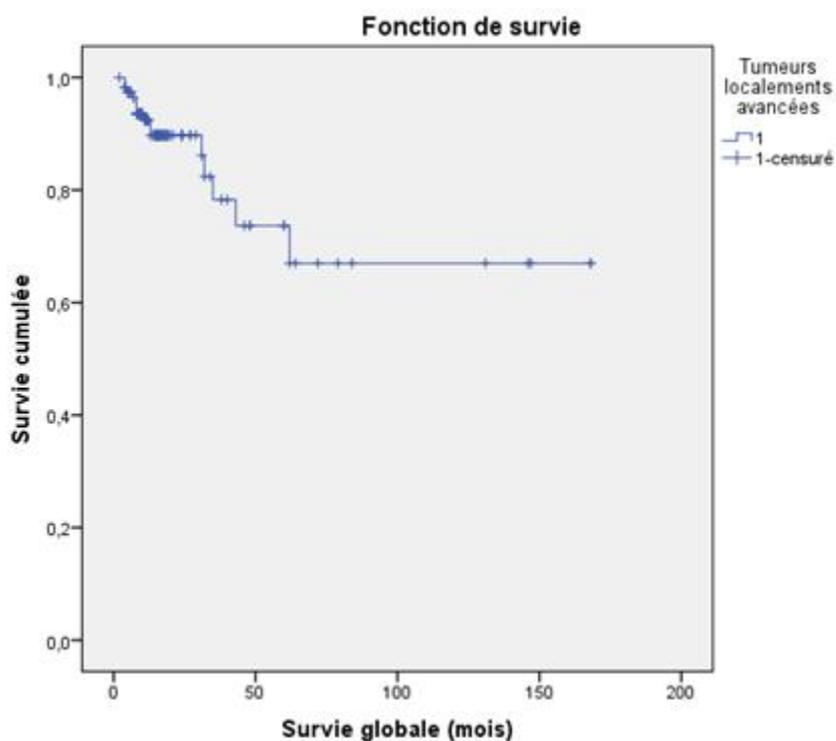
## 6- Réponse au traitement, tolérance et survies :

- Pour les tumeurs localement avancées :

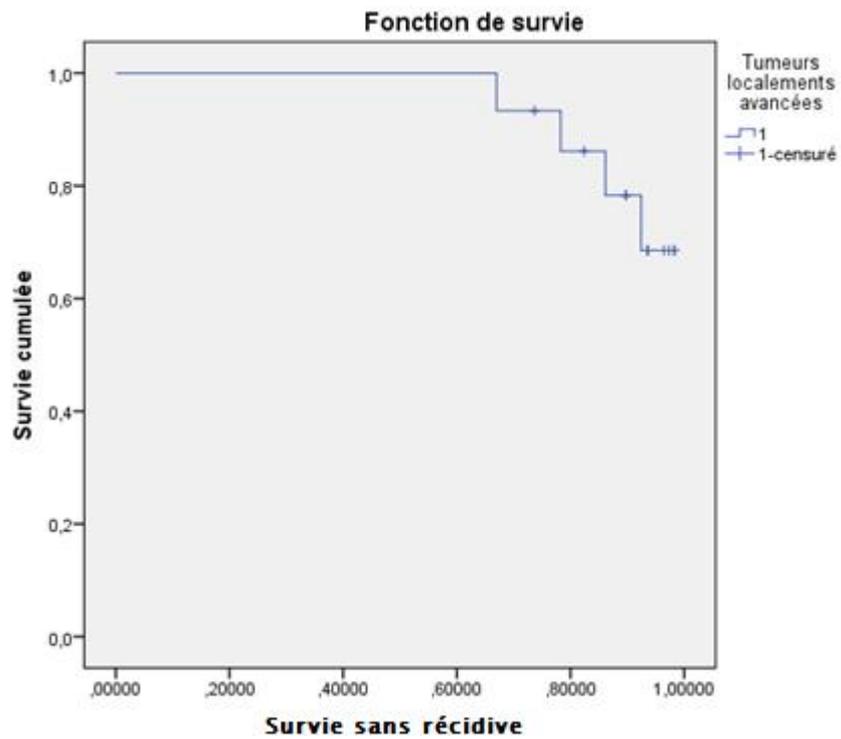
Une évaluation de l'état fonctionnel a montré que 87% des patients présentant initialement des signes fonctionnels sont devenus asymptomatiques après chimiothérapie néoadjuvante. Les malades initialement T4 avec envahissement de la base du crâne n'ont eu qu'une amélioration minime.

Le traitement était relativement bien toléré. Les toxicités observées étaient de grade 1 ou 2 dans 89% et de grade 3 ou 4 dose-limitantes dans 11% des cas. Elles étaient d'ordre digestif à type de vomissements dans 25% des cas et de mucite 17% et hématologique : anémie dans 4% des cas et neutropénie dans 8% des cas.

La survie globale était de 40 mois (Graphique 6 a) et la survie sans récurrence était de 35.2 mois (Graphique 6 b). 2 cas de décès ont été observés suite à une dissémination locorégionale de la maladie tumorale.



Graphique 6 a : Courbe illustrant la survie globale des patients en cas de tumeurs localement avancées



Graphique 6 b : Courbe illustrant la Survie sans récurrence (en mois) des patients en cas de tumeurs localement avancées

- Pour les tumeurs métastatiques :

La survie globale était de 11.4 mois (Graphique 7a) et la survie sans progression était de 8.6 mois (Graphique 7b).

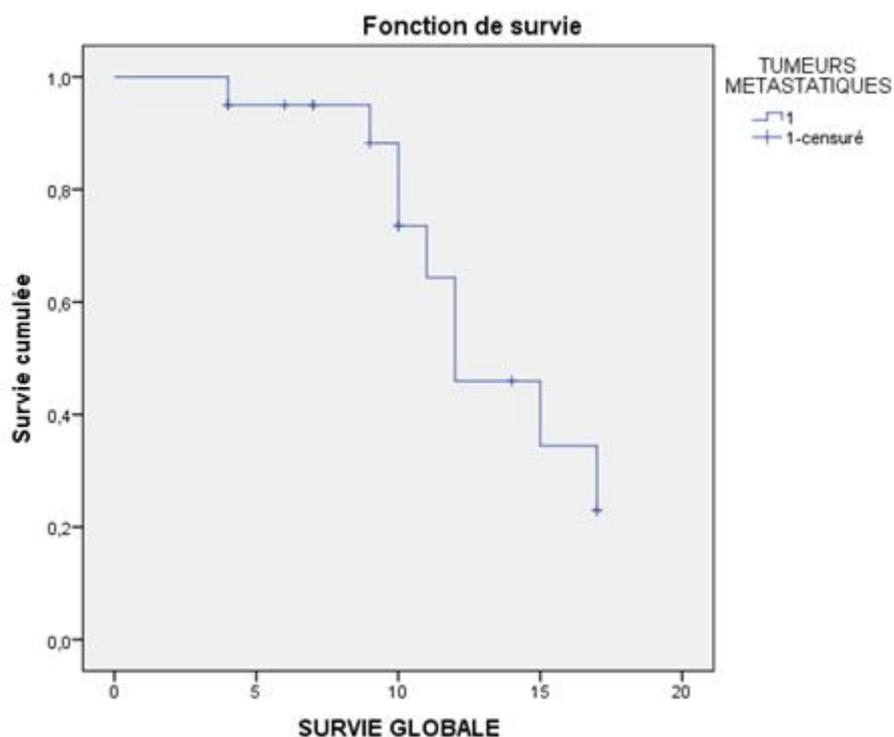
Le taux de réponse objective était de 33.3%: avec (n=5) 27.7% de réponse partielle et 5.5% (n=1) de réponse complète.

Le taux de contrôle de la maladie était de 55.5%.

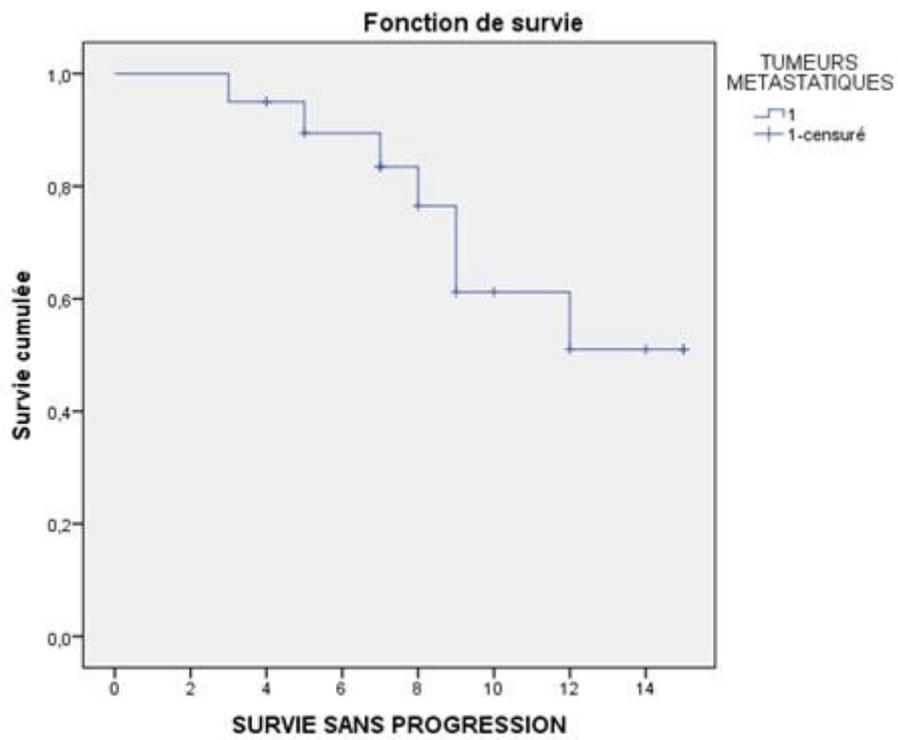
Une radiothérapie locorégionale de la maladie résiduelle était faite dans 3 cas (16.6%) après contrôle de la maladie sous chimiothérapie de première ligne.

Une progression a été notée dans 38.8% (n=7) des cas.

3 cas de décès ont été observés après chimiothérapie de deuxième ligne.



Graphique 7 a : Courbes illustrant la survie globale des patients en cas de tumeurs métastatiques



Graphique 7 b : Courbe illustrant la survie sans progression des patients en cas de tumeurs métastatiques

## V- DISCUSSION :

Le cancer du nasopharynx est le cancer le plus fréquent de la tête et du cou. Il constitue à plusieurs titres une exception parmi les cancers VADS, leur répartition géographique tout à fait inégale et surprenante avec des foyers endémiques connus, leur symptomatologie d'empreinte fréquemment liée à l'atteinte des structures anatomiques voisines retardant considérablement le diagnostic avec une plus grande fréquence des cas évolués, leur caractère histologique particulier dominé par le carcinome épidermoïde de type indifférencié, leur étiologie multifactorielle associée de façon constante à l'EBV, et leur plus grande sensibilité au traitement.

### 1- Epidémiologie :

Dans le monde entier, 80.000 nouveaux cas et 50.000 décès par an sont observés [1]. Le carcinome du nasopharynx se caractérise par une distribution géographique et raciale distinctes reflétant son étiologie multifactorielle.

Aux Etats-Unis et en Europe occidentale, le CNP est rare, avec une incidence de 0.5 à 2 pour 100.000 [2,4]. En revanche, le CNP est endémique dans le sud de la Chine, y compris Hong Kong, où l'incidence peut atteindre 25 cas pour 100 000 par an. Les zones à risque intermédiaire comprennent l'Asie du Sud-Est, l'Afrique du nord et du Moyen-Orient, et de l'Arctique. Les populations qui migrent des zones de haute à faible risque conservent un risque élevé, bien que ce risque diminue généralement dans les générations successives [3].

L'incidence du CNP est deux à trois fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Dans notre série la prédominance masculine était moins marquée. Le pic d'incidence se situe entre 50 et 59 ans, et la fréquence diminue après cet âge. Dans les zones à risque intermédiaire comme le Maghreb, on note un autre pic d'incidence chez les adolescents et les adultes jeunes et un pic tardif à 50 ans; et chez les

populations à faible risque, l'incidence des CNP augmente avec l'âge [2,3]. Les données des études réalisées au Maroc en 1984 trouvent cet aspect bimodal [5,6], contrairement à notre série qui montre plutôt un aspect unimodal situé entre 50 et 60 ans.

Cette variation géographique suggère une étiologie multifactorielle à l'origine de la genèse du CNP. Dans les zones à forte prévalence, le risque semble être lié à une interaction entre plusieurs facteurs notamment : le virus d'Epstein-Barr (EBV), la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux tels que la forte consommation de conserves et de charcuterie [7,8]. En outre, l'augmentation de l'incidence chez les jeunes adultes dans les zones à risque élevé et intermédiaire suggère que l'exposition à un agent commun tôt dans la vie est un facteur en cause [2]. Aux États-Unis et en Europe, le carcinome du nasopharynx est plus communément associé à l'alcool et le tabac, qui sont des facteurs de risques classiques pour les autres tumeurs de la tête et du cou [9].

## 2- L'étude clinique :

La topographie profonde du CNP, sous la base du crâne explique la symptomatologie multivariée, due à l'envahissement des structures de voisinage mais surtout, non spécifique faisant que le diagnostic soit souvent tardif après 8 à 10 mois [9,10]. Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sont généralement des céphalées secondaires à l'atteinte des nerfs crâniens, et des tuméfactions latéro-cervicales secondaires à des métastases ganglionnaires qui sont présentes dans 75 à 90% des cas, et sont bilatérales dans 50%. La triade clinique classique associant une obstruction nasale avec épistaxis, des céphalées et une otite moyenne séreuse, est rarement retrouvée même si chacun de ces symptômes est habituellement observé.

Sur le plan endoscopique, la tumeur primitive peut se présenter sous forme d'une simple bouffissure de la muqueuse, un nodule avec ou sans ulcération à la surface, ou une masse bourgeonnante. L'érosion de la base du crâne est commune avec ou sans atteinte des nerfs crâniens notamment les III, IV, VI et VII paires. [11]

### 3- L'étude histologique :

La biopsie perendoscopique de la lésion primitive, ou des ADP latérocervicales ou bien des lésions métastatiques reste l'examen clé pour déterminer la nature lésionnelle.

L'étude histologique permet de distinguer entre 3 types histologiques selon la classification OMS des CNP ;

- OMS type 1 : carcinome épidermoïde kératinisant, qui rejoint les autres caractéristiques des autres CE des VADS, se voit surtout dans les régions du monde à faible incidence.
- OMS type 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant (15 à 20% des cas).
- OMS type 3 : UCNT (Undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type), qui se caractérise par une origine épithéliale avec stroma lymphoïde caractéristique par des lymphocytes T.

Dans notre région, les CNP type 3 de l'OMS étaient majoritaires ; aucun cas de CNP non kératinisant n'a été observé ;

#### 4- L'évaluation du terrain et staging de la maladie :

Les CNP ont tendance à disséminer précocement. En effet, des métastases à distance sont retrouvées au moment du diagnostic dans 5 à 11% des cas [12,13,14]. Les sites métastatiques les plus fréquemment observés sont l'os dans 75% des cas, le poumon, le foie et les aires ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques [14]. Les données cliniques dans notre série restent comparables à la littérature témoignant ainsi du caractère agressif des CNP chez nos patients et surtout le retard diagnostique.

L'évaluation du terrain commence par un examen physique complet, incluant l'examen des paires crâniennes une analyse sanguine évaluant l'hémogramme, les fonctions hépatique et rénale, le taux des PAL et du LDH font partie des. L'évaluation de l'extension locorégionale et à distance de la maladie se fait par une radio de thorax, une nasopharyngoscopie et un scanner ou une IRM du nasopharynx, de la base du crâne et du cou. L'IRM semble être supérieure au scanner dans l'analyse de l'invasion des tissus mous, des structures osseuses, de la base du crâne et des espaces rétropharyngés [15,16].

En cas de signes d'appel cliniques ou biologiques, ou en cas de tumeur à haut risque métastatique (envahissement ganglionnaire massif, N3), des examens radiologiques complémentaires peuvent être demandés notamment une scintigraphie osseuse, un scanner thoraco-abdominal, et/ou un PET Scan vu sa supériorité dans la détection des métastases ganglionnaires et osseuses.

Le dosage des taux plasmatiques de l'ADN circulant de l'EBV, surtout dans les populations à forte endémie, est suggéré par certains auteurs pour son rôle prédictif de réponse au traitement, et de récurrence. [15,16]

## 5- Traitement :

Le cancer du cavum se caractérise par une radiosensibilité marquée permettant essentiellement un contrôle local de la maladie. Mais la survenue d'un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales dans les formes localement avancées a été responsable de nombreux échecs thérapeutiques. En effet 70 % des tumeurs de type indifférencié s'accompagnent d'un envahissement des structures adjacentes, des ganglions lymphatiques régionaux et de métastases à distance [16]. La survie globale (SG) à 5 ans tous stades confondus est de 35 % [16]. Dans les stades avancés (III et IV) les taux de récurrence locale et/ou métastatique sont de 10 à 50 % à 5 ans.

### - Les CNP non métastatiques :

Le traitement chirurgical dans les cancers du cavum n'est pas indiqué en première intention en raison de la localisation anatomique profonde du nasopharynx et sa proximité aux structures neurovasculaires émergeant de la base du crâne. Par ailleurs, un curage ganglionnaire cervical peut être pratiqué en cas d'adénopathies résiduelles après radiothérapie, ou en cas de récurrence ganglionnaire cervicale isolée, et la nasopharyngectomie constitue une option en cas de récurrence localisée ; ainsi, la prise en charge thérapeutique par la radiothérapie externe constitue depuis longtemps le traitement standard des cancers du cavum non métastatiques, elle permet un bon contrôle locorégional avec un taux de 90% dans les stades I et taux de contrôle local pour les stades T3-T4 de l'ordre de 50 à 75 % des cas [17]. Les techniques d'irradiation en modulation d'intensité (IMRT) permettent une excellente couverture dosimétrique avec une meilleure protection des organes à risque et doivent être privilégiées [18]; une étude phase III, ayant randomisé 610 cas de CNP localisé ou localement avancé entre une RTH bidimensionnelle et une IMRT a montré un bénéfice en survie globale et une faible toxicité en faveur de l'IMRT [19]. La radiothérapie est délivrée typiquement à la dose de 70 à 72 Gray sur la tumeur et 50

Gray sur les aires ganglionnaires cervicales avec des fractions de 2 Gray cinq jours par semaine pendant 6 à 7 semaines. Mais malgré l'apport significatif de l'IMRT, les taux de rechutes à distances restent importants dans les stades localement avancés (stade III, IV). Ainsi l'introduction du traitement combiné, entre autre la chimiothérapie néoadjuvante, concomitante ou adjuvante à la radiothérapie, a permis une amélioration significative de la survie sans récurrence par un meilleur contrôle local de la maladie et le traitement des micrométastases.

L'adjonction de la chimiothérapie, dans différentes séquences par rapport à la radiothérapie dans les stades évolués a permis de réduire le risque de décès de 18% et d'augmenter la survie globale de 5 à 6% [19,20]. Ce bénéfice se manifeste par la réduction du risque de rechute à distance surtout quand la chimiothérapie est concomitante à la radiothérapie. En effet, les méta-analyses des essais randomisés, menés le plus souvent dans les régions endémiques ont confirmé le bénéfice de la radiochimiothérapie concomitante dans le contrôle locorégional de la maladie tumorale, la survie sans récurrence et dans certains essais sur la survie globale [20,21,22,23] ; Ainsi la radiochimiothérapie concomitante est le standard thérapeutique dans les CNP stades III et IVA-B.[43,86, 87].

Dans les CNP stades II, la RCC n'est pas un standard, mais elle est généralement recommandée à cause des taux élevés de rechutes à distance rencontrés dans les CNP stades II traités par radiothérapie seule [43,44]. Les données les plus en faveur d'un traitement combiné dans les cancers du nasopharynx stade II viennent d'une étude phase III ayant randomisée 230 patients diagnostiqués d'un CNP stade II, entre une RCC avec un cisplatine hebdomadaire 30mg/m<sup>2</sup> et une radiothérapie seule. Tous les patients avaient une maladie T1-2N1M0 ou T2N0M0 avec un envahissement des espaces parapharyngés [84]. Après un suivi médian de 5 ans, la survie globale et la survie sans métastases à distance s'est manifestement améliorée par la RCC Quand

la maladie était re-stadifiée selon la 10<sup>ème</sup> édition TNM, 32 cas (13%) étaient des stades III. Par contre il n'y avait pas de bénéfice statistiquement significative de la RCC sur le taux de survie sans récurrence locorégionale. Les toxicités grade 3 et 4 étaient plus marquées avec le bras RCC.

Le cisplatine est l'agent standard utilisé en concomitant à la radiothérapie. Aux états unis, il est administré à la dose de 100mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 22 et 43 suivi de 3 cycles adjuvants de cisplatine 80mg/m<sup>2</sup> au jour 1 associé au 5FU 1000mg/m<sup>2</sup> du jour 1 au jour 4 toutes les 4 semaines. Mais ce schéma reste difficile à manier dans la pratique courante et expose à une toxicité importante ; de ce fait des alternatives thérapeutiques ont été investiguées. Le carboplatine paraît avoir un meilleur profil de tolérance par rapport au cisplatine avec une efficacité similaire selon une étude phase III (Intergroup 0099 Study) qui a randomisé 206 cas de CNP localement avancés traités par une RCC suivi d'une chimiothérapie adjuvante, entre deux bras : un bras recevant le cisplatine selon le schéma précédemment décrit, et un bras recevant le carboplatine à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 8, 15, 22, 29, and 36 en concomitant à la radiothérapie suivi de 3 cycles de carboplatine AUC 5 en j1 plus 5-Fu 1000 mg/m<sup>2</sup> sur 4 jours toutes les 4 semaines [31]. Après un suivi médian de 26 mois, la SSP à 3 ans et la SG étaient comparables entre les deux bras (63 versus 61% et 78 versus 79% respectivement). Le carboplatine constitue donc une alternative appropriée chez les patients âgés, ou ayant une fonction rénale limitée ou ayant un PS supérieur à 2.

Le cisplatine hebdomadaire (40mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines) en concomitant à la radiothérapie s'est révélé plutôt efficace mais il n'a pas été directement comparé aux bolus tri-hebdomadaires. Par ailleurs, au moins deux larges essais randomisés ont montré la supériorité du cisplatine hebdomadaire en concomitant à la RTH par rapport à la radiothérapie seule, mais avec une efficacité similaire aux bolus du cisplatine [22,34,35,36].

L'utilisation de l'oxaliplatine hebdomadaire (70mg/m<sup>2</sup>) en concomitant à la radiothérapie s'est avérée être supérieure à la radiothérapie seule, mais il n'a pas été comparé directement au Cisplatine [37,38].

Le rôle des thérapies ciblées dans les CNP localement avancés, soit en concomitant à la radiothérapie ou en séquentiel se révèle encourageant. Une étude phase II a démontré la faisabilité du schéma cetuximab plus cisplatine en concomitant à l'IMRT avec un avantage en survie dans les résultats préliminaires [41]. De même le bévacizumab associé au régime classique de RCC suivie de chimiothérapie adjuvante (haute doses de cisplatine concomitant et 3 cycles de cisplatine plus 5Fu en adjuvant) semble prometteur [42]. Des recherches investigationnelles seront nécessaires pour évaluer l'apport de ces deux molécules dans les CNP localement avancés.

L'adjonction de la chimiothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie seule n'a pas montré de bénéfice en survie globale [24,25] ; une analyse poolée de deux larges essais randomisés a montré un bénéfice modeste en survie sans progression et en survie sans maladie [27,28]. Par contre, des essais phase II ont montré une amélioration significative de la survie sans progression à 3 ans et la survie globale avec la séquence chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une RCC par rapport à la RCC seule [26,30]. Le National Cancer Center de Singapore a rapporté les résultats d'un essai phase III ayant randomisé 180 cas de CNP localement avancé entre 3 cycles de chimiothérapie d'induction associant carboplatine, gemcitabine et paclitaxel suivie d'une RCC versus une RCC seule. Le traitement était généralement bien toléré mais il n'y avait pas de bénéfice statistiquement significatif de la chimiothérapie d'induction sur la survie globale à 5 ans (75% vs 78% HR 1.05, p = 0.49) ou sur la survie sans métastases à distance (60.5% versus 58.9%, HR 0.77, p = 0.55) [29].

Cependant, et en absence des études phase III comparant directement la RCC à la chimiothérapie néoadjuvante plus RCC, la chimiothérapie d'induction reste

expérimentale dans les CNP localement avancés. Dans notre série la thérapie combinée était adoptée d'abord à cause des contraintes techniques dans notre institution (longue période d'attente à cause d'un flux énorme des patients, et l'indisponibilité de ressources matérielles suffisantes) et secondairement pour assurer un contrôle locorégional de la maladie tumorale et par conséquent optimiser la réponse à la radiothérapie et éviter une évolution péjorative de celle-ci. Les résultats de notre travail soulignent l'intérêt d'un traitement d'induction dans les CNP localement avancés. Nous avons utilisé plus fréquemment le protocole cisplatine plus doxorubicine qui a montré son efficacité dans des études phases II avec un bon profil de tolérance [39,40] ; mais jusqu'au moment présent, il n'y a pas d'études comparant les différents schémas de chimiothérapie néoadjuvante.

Par ailleurs, la chimiothérapie néoadjuvante constitue une alternative à la RCC suivie d'une chimiothérapie adjuvante qui peut être proposée aux patients en bon état général (PS < 2) et ce à la lumière de l'intergroup study 0099 [31]. Mais les données les plus pertinentes sur le rôle de la chimiothérapie adjuvante étaient rapportées par une étude chinoise phase III ayant randomisé 508 cas de CNP localement avancés non métastatiques entre une RCC suivie d'une chimiothérapie adjuvante (cisplatine plus 5Fu) ou une RCC seule [85]. Après un suivi médian de 38 mois, il n'y avait pas de bénéfice statistiquement significatif en survie sans rechute. Cependant, cette étude a comme limitations : le faible effectif des patients, et l'exclusion des patients T3 ou T4 avec envahissement ganglionnaire ainsi que la variabilité des techniques de radiothérapie utilisée dans le traitement des patients.

- Les CNP métastatiques :

La chimiothérapie est le traitement de base dans la prise en charge des CNP métastatiques, les données de son efficacité ont été rapportées par plusieurs études, malheureusement les durées médianes de survie restent courtes. Le fait remarquable

est qu'aucune étude randomisée n'a comparé un bras de chimiothérapie palliative versus un bras de soins palliatifs, ou encore les différents protocoles de chimiothérapie, aussi la qualité de vie des patients a été rarement explorée, les études conduites sont tous des études rétrospectives ou de phase II. Ainsi, les études testant la chimiothérapie dans les CNP métastatiques restent difficilement comparables, faibles en effectif, non randomisées pour pouvoir conclure à la supériorité d'un protocole par rapport à un autre.

En monothérapie, les substances de chimiothérapie les plus souvent utilisés dans les anciennes séries sont le méthotrexate, la bléomycine, le 5-fluoro-uracile (5-FU), le cisplatine et le carboplatine. Les taux de réponse sont

de l'ordre de 15 à 31 % [45]. Deux essais de phase II ont spécifiquement inclus des patients atteints de cancer du cavum métastatique. Ils ont rapporté l'efficacité de deux autres substances : une anthracycline (la 4-épidoxorubicine) et la mitoxantrone avec des taux de réponse objective (RO) autour de 20 % [46,47].

Des essais cliniques plus récents ont testé d'autres molécules en monochimiothérapie : la gemcitabine, la capécitabine, le paclitaxel, le docetaxel, l'irinotecan, chez des patients traités au préalable par cisplatine [48—49] (Tableau 1). Deux molécules (gemcitabine, capécitabine) font l'objet de plusieurs données publiées avec des taux de RO intéressants, de l'ordre de 23 à 48 % et des taux de survie médiane de 7,2 à 14 mois [50—51]. Plus récemment, la première étude testant le docetaxel en monothérapie dans cette situation clinique rapporte des résultats comparables [52].

Tableau 1 : Résultats des études avec une monochimiothérapie chez des patients prétraités ou non [86].

Auteur	Étude	n	Molécule	RO (%)	RC (%)	SSP med	SG med
Dugan M. et al. (1993) [12]	Ph II	108 R + M non- et prétraités	Mitoxantrone	25	n.r	4,5 mois	13 mois
Au E. et al. (1998) [13]	Ph II	24 M non traités	Paclitaxel/ 3 semaines	21,7	0	7,5 mois	12 mois
Poon D. et al. (2005) [14]	Ph II	28 M prétraités	Irinotecan	14	0	3,9 mois	11,4 mois
Foo K.F. et al. (2002) [15]	Ph II	25 M prétraités	Gemcitabine	28	4	3,6 mois	7,2 mois
		27 M non traités		48	3,7	5,1 mois	10,5 mois
Ma B.B. et al. (2002) [16]	Rétro	18 R + M non et prétraités	Gemcitabine	34	6	31 % (1 an)	48 % (1 an)
Zhang L. et al. (2008) [20]	Ph II	32 prétraités	Gemcitabine	43,8	0	5,1 mois	16 mois 63 % (1 an)
Chua D. et al. (2003) [17]	Ph II	17 R + M prétraités	Capécitabine	23,5	5,9	4,9 mois	7,6 mois
Chua D. et al. (2008) [18]	Rétro	49 R + M prétraités	Capécitabine	37	6	5 mois	14 mois 54 % (1 an)
Ciuleanu E. et al. (2008) [19]	Ph II	26 R + M prétraités	Capécitabine	48	9	14 mois	62 % (1 an)
Ngeow J.Y. et al. (2008) [21]	Ph II	30 R + M prétraités	Docetaxel hebdomadaire	37	0	5,3 mois	12,8 mois

RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; n : nombre de patients ; SSP med : survie sans progression médiane ; SG med : survie globale médiane ; n.r : non renseigné ; Ph II : phase II ; Rétro : rétrospective ; M : métastatique ; R : récurrence locale.

Auteur	Étude	n	Molécule	RO (%)	RC (%)	SSP med	SG med
Dugan M. et al. (1993) [12]	Ph II	108 R + M non- et prétraités	Mitoxantrone	25	n.r	4,5 mois	13 mois
Au E. et al. (1998) [13]	Ph II	24 M non traités	Paclitaxel/ 3 semaines	21,7	0	7,5 mois	12 mois
Poon D. et al. (2005) [14]	Ph II	28 M prétraités	Irinotecan	14	0	3,9 mois	11,4 mois
Foo K.F. et al. (2002) [15]	Ph II	25 M prétraités	Gemcitabine	28	4	3,6 mois	7,2 mois
		27 M non traités		48	3,7	5,1 mois	10,5 mois
Ma B.B. et al. (2002) [16]	Rétro	18 R + M non et prétraités	Gemcitabine	34	6	31 % (1 an)	48 % (1 an)
Zhang L. et al. (2008) [20]	Ph II	32 prétraités	Gemcitabine	43,8	0	5,1 mois	16 mois 63 % (1 an)
Chua D. et al. (2003) [17]	Ph II	17 R + M prétraités	Capécitabine	23,5	5,9	4,9 mois	7,6 mois
Chua D. et al. (2008) [18]	Rétro	49 R + M prétraités	Capécitabine	37	6	5 mois	14 mois 54 % (1 an)
Ciuleanu E. et al. (2008) [19]	Ph II	26 R + M prétraités	Capécitabine	48	9	14 mois	62 % (1 an)
Ngeow J.Y. et al. (2008) [21]	Ph II	30 R + M prétraités	Docetaxel hebdomadaire	37	0	5,3 mois	12,8 mois

RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; n : nombre de patients ; SSP med : survie sans progression médiane ; SG med : survie globale médiane ; n.r : non renseigné ; Ph II : phase II ; Rétro : rétrospective ; M : métastatique ; R : récurrence locale.

Une polychimiothérapie avec des doublets à base de sels de platine [53,54-67] donne des taux de réponse intéressants en première ligne : des RO entre 50 et 90 % et des réponses complètes (RC) de l'ordre de 5 à 30 %, ces taux étant supérieurs à ceux obtenus par le cisplatine seul (Tableau 2). En seconde ligne et après résistance aux sels de platine, les associations sans sels de platine ont été testées sans aucune étude randomisée [68—71].

Tableau 2 : Résultats des études associant deux molécules chez des patients en rechute locale et/ou métastatique, prétraités ou non [86].

Auteur	Étude	n	Protocoles	RO (%)	RC (%)	SSP med	SG med
Wang T.L. et Tan Y.O. (1991) [22]	Rétro	25M	Cisp+5-FU	76	8	n.r	n.r
Au E. et Ang P.T. (1994) [23]	Ph II	24R+M	Cisp+5-FU	66	13	8 mois	11 mois
Chi K.H. et al. (1994) [24]	Ph II	20R	Cisp+5-FU/Lv	100	15	n.r	34 mois
		15M		80	13	n.r	14 mois
Stein M. E. et al. (1996) [25]	Ph II	18R+M	Cisp+Ifos	59	15	n.r	n.r
Yeo W. et al. (1996) [26]	Ph II	42M	Carbo+5-Fu	38	17	n.r	12,1 mois
Yeo W. et al. (1998) [27]	Ph II	27R+M	Carbo+Pac	59	11	6 mois	13,9 mois
Tan E.H. et al. (1999) [28]	Ph II	32M	Carbo+Pac	75	3	7 mois	12 mois
Ciuleanu T.E. et al. (2004) [29]	Ph II	40M	Carbo+Pac	27,5	7,5	3,5 mois	11,5 mois
Ngan R.K. et al. (2002) [30]	Ph II	44R+M	Cisp+Gem	73	20	10,6 mois	15 mois
Ma B.B. et al. (2002) [16]	Ph II	14R+M	Cisp+Gem	64	14	13% (1 an)	68% (1 an)
Wang J. et al. (2008) [31]	Rétro	75R+M	Cisp+Gem	42,7	5,3	5,6 mois	9 mois
Ma B.B. et al. (2009) [32]	Ph II	40R+M	Oxali+Gem	56,1	0	9 mois	19,6 mois
McCarthy J.S. et al. (2002) [33]	Ph II	9R+M (1 <sup>re</sup> L)	Cisp+Doc	22	0	8,4 mois	76% (1an)
Chua D.T. et al. (2005) [34]	Ph II	19M (1 <sup>re</sup> L)	Cisp+Doc	62,5	6,3	5,6 mois	12,4
Li Y.H. et al. (2008) [35]	Ph II	48M (1 <sup>re</sup> L)	Cisp+Cape	62,5	6,3	7,7 mois	13,3 mois
Chua D.T. et al. (2000) [36]	Ph II	18R+M	Ifos+5-FU/Lv	56	6	6,5 mois	51% (1 an)
Huang H.Q. et al. (2002) [37]	Ph II	34R+M	Ifos+Doc	67,6	14,7	6 mois	n.r
Altundag K. et al. (2004) [38]	Ph II	21R+M	Ifos+Doc	33,3	0	7 mois	n.r
Wang CC et al. (2006) [39]	Ph II	39M (2 <sup>e</sup> –3 <sup>e</sup> L)	Gem+VNR	36	3	5,6 mois	11,9 mois

RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; SSP med : survie sans progression médiane ; SG med : survie globale médiane ; n : nombre de patients ; n.r : non renseigné ; M : métastatique, R : récidivant ; Ph II : phase II ; Rétro : rétrospective ; Cisp : cisplatine ; 5-Fu : 5-fluoro-uracile ; Ifos : ifosfamide ; Pac : paclitaxel ; Doc : docetaxel ; Gem : gemcitabine ; VNR : vinorelbine ; Oxali : oxaliplatine ; Cape : capecitabine ; Lv : Leucovorine ; L : ligne.

Parmi ces polychimiothérapies, l'association cisplatine (100mg/m<sup>2</sup>) et 5-FU en perfusion continue (1 g/m<sup>2</sup>) pendant trois à cinq jours est la plus testée dans les études anciennes, les taux de RO sont de 66 à 78 % et la survie médiane atteint les 11 à 14 mois [54-56]. Compte tenu de son activité, de sa faible myélotoxicité et de sa bonne tolérance, l'association 5FU-cisplatine est considérée comme le standard thérapeutique de première ligne dans plusieurs centres asiatiques.

Dans les études récentes, les sels de platine (cisplatine, carboplatine ou oxaliplatine) ont été associés avec d'autres molécules : la gemcitabine, le paclitaxel, le docetaxel et la capécitabine [53,59-67], les associations type paclitaxel—carboplatine [59-62], gemcitabine—cisplatine [53,59,60] ou docetaxel—cisplatine [62,63] ont été le plus testées, rapportant des résultats similaires : les taux de RO sont de 25 à 75 % et les médianes de survie de 9,5 à 15 mois, mais sans aucune étude randomisée les comparant à l'association 5FU-cisplatine.

D'autres études ont testé des protocoles de polychimiothérapie à base de sels de platine associant plus de deux substances mais sans impact majeur en termes de survie (Tableau 3). Par exemple, dans l'essai Capable, la combinaison de cinq molécules (cisplatine, méthotrexate, bléomycine, cyclophosphamide, adriamycine) a permis d'obtenir un taux de RO très important : 80 %, dont 7 % de RC, mais au prix d'une toxicité très importante avec un taux de décès iatrogènes élevé (11 %) et sans une amélioration de la survie globale [72]. Les autres essais testant une polychimiothérapie ont rapporté le même constat, une amélioration de la RO au prix d'une toxicité importante, un taux de décès toxique de l'ordre de 11 à 13 %, sans bénéfice en SG [72-78]. L'analyse des résultats des essais publiés dans la littérature doit se faire avec prudence avant la conclusion de l'efficacité d'un protocole par rapport à un autre, ou d'une substance par rapport à une autre. En effet les études sont très hétérogènes, avec un effectif disparate incluant des patients en récurrence loco-régionale isolée ou métastatiques, prétraités ou non, en première, deuxième ou troisième ligne de traitement, ayant déjà reçu les platines ou non. De plus, il s'agit le plus souvent d'études rétrospectives ou d'essais de phase II, non randomisés.

Tableau 3 : résultats des études avec une polychimiothérapie (> 2 drogues) chez les patients en rechute locale ou métastatique [86].

Auteur	Type d'étude	n	Protocole	RO (%)	RC (%)	SSP	SG (mois)	Toxicité
Boussen H. et al. (1991) [41]	Ph II	49 R + M non et prétraités	Cisp + B + 5-FU	79	19	9,5 % (50 mois)	n.r	—
Su W.C. et al. (1993) [42]	Ph II	25 R + M	Cisp + B + 5-FU	40	3	n.r	n.r	Neutropénie Gr 3/4 : 36 % Décès toxique : 12 %
Azli N. et al. (1995) [43]	Ph II	44 R + M non- et prétraités	BEC B + Epi + Cisp	45	20	8,9 % (53 mois)	n.r	—
Siu L.L. et al. (1998) [40]	Ph I/II	17 R 44 M	Capable	41,80	23,56, 8	n.r n.r	16 14	Décès toxique 11,5 %
Taamma A. et al. (1999) [44]	Ph II	23 R + M	FBEC SFU + B + Epi + Cisp	78	39	13 % (42 mois)	n.r	Neutropénie Gr 4 : 51 % Mucite Gr3/4 : 30 % Décès toxique : 13 %
Hasbini A. et al. (1999) [45]	Ph II	44 R + M	FMEP 5-FU + M + Epi + Cisp	52	13	9 mois	14	Neutropénie Gr 3-4 : 89 % Neutropénie fébrile : 36 % Mucite Gr 3-4 : 32 % Décès toxiques (9 %)
Leong S.S. et al. (2008) [46]	Ph II	28 M	Carbo + Gem + Pac + 5-FU/Lv (maint)	86	11	8 mois	22	Neutropénie Gr 3/4 : 79 % Anémie Gr3-4 : 32 %
Huang H.Q. et al. (2008) [47]	Ph II	56 R + M	DCF Doc + Cisp + 5-FU	72,5	9,8	n.r	n.r	Neutropénie Gr2-4 : 10,5 % Neutropénie fébrile : 3,6 %

RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; SSP med : Survie Sans Progression médiane ; SG med : survie globale médiane ; n : nombre de patients ; n.r : non renseigné ; M : métastatique ; R : récidivant ; Ph II : phase II ; Rétro : rétrospective. Cisp : cisplatine ; 5-Fu : 5-fluoro-uracile ; Pac : paclitaxel ; Doc : docetaxel ; Gem : gemcitabine ; Carbo : carboplatine ; B : bléomycine ; Lv : Leucovorine ; Capable : cyclophosphamide + bléomycine + doxorubicine + cisplatine ; DCF : docetaxel + 5-FU + cisplatine ; Maint : maintenance ; Gr : grade ; Epi : épirubicine.

En première ligne métastatique, une bithérapie à base de sels de platine est généralement préconisée, l'association 5-FU—cisplatine étant celle recommandée [79]. En seconde ligne métastatique, le choix du type de chimiothérapie dépendra du traitement déjà reçu. Chez les patients prétraités par les sels de platine, il n'existe pas de standard thérapeutique, la réintroduction des sels de platine dépendra des toxicités et du délai de rechute : après un intervalle supérieur à 6-12 mois, l'utilisation d'un second doublet à base de platine avec les taxanes ou la gemcitabine semble être l'option la plus efficace, avec des RO de 22 à 75 % mais avec une contrainte de la toxicité hématologique grade 3-4 pouvant être limitante. Une monochimiothérapie par capécitabine, gemcitabine ou docetaxel devra être proposée en seconde ligne chez les patients réfractaires aux sels de platines (délai de rechute précoce inférieur à six mois) ou devant la crainte d'une toxicité importante chez des sujets fragiles [79].

Peu d'études sont disponibles concernant les thérapeutiques ciblées en situation métastatique, mais devant la surexpression de l'EGFR1 et du C-kit, des études de phase II ont été publiées.

Le gefitinib a été testé dans deux études : les résultats étant décevants sans aucune RO, avec plutôt des stabilisations; une première étude de phase II sur un faible effectif de 19 patients en récurrence locale ou métastatique, après échec de deux lignes de chimiothérapie, n'a rapporté aucune RO, avec une survie sans progression (SSP) de quatre mois et une SG de 16 mois [80], la seconde étude a été arrêtée pour manque d'efficacité, elle a concerné 15 patients avec 20 % de stabilisation, une SSP de 2,7 mois et une SG de 12 mois [81].

Un autre inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI), le sorafenib, a été testé dans une étude comprenant les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou et les carcinomes nasopharyngés métastatiques ou récidivants après au moins une ligne de chimiothérapie, avec un taux de réponse faible comparativement aux taux avec chimiothérapie [82]. Une étude phase II a testé un anticorps monoclonal : le cetuximab en association avec une chimiothérapie par carboplatine, chez 59 patients, surexprimant l'EGFR, en récurrence locale ou métastatique après un délai de 12 mois après une chimiothérapie par platine. Les réponses étaient là aussi faibles avec souvent des stabilisations (RO 11,7 %, RC 0 %, stabilisation 48,3 %), au prix d'une toxicité importante (grade 3/4 : 51,7 %), la SSP médiane était de 2,8 mois et la SG de 7,8 mois [83].

## VI- CONCLUSION :

Les CNP constituent l'un des motifs les plus fréquents de consultation au service d'oncologie du CHU Hassan II de Fès ; le retard diagnostique explique la fréquence des formes localement avancées et métastatiques. La chimiothérapie néo-adjuvante qui constituait le standard dans leur traitement, trouve toute sa place dans le traitement des CNP localement avancés vu les longs délais d'attente en radiothérapie et vu la symptomatologie invalidante que rapporte souvent nos patients, et qui était contrôlée après la chimiothérapie dans la majorité des cas. Néanmoins, les taux de rechutes observés restent très élevés dans les CNP métastatiques ce qui nous pose un problème délicat de prise en charge en l'absence de standard thérapeutique. Actuellement, nous espérons réduire les taux de rechute et les durées d'attente de traitement par des concertations pluridisciplinaires réunissant des chirurgiens ORL, des oncologues, des radiothérapeutes, et des anatomopathologistes pour assurer au mieux une bonne prise en charge de nos patients et dans les meilleurs délais possibles.

## VII- REFERENCES

- 1- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010.
- 2- Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1765.
- 3- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. In: World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon 2005.
- 4- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. In: IARC CancerBase, 5, IARC Press, Lyon 2005. Vol 2.0.
- 5- El Gueddari B. Approche épidémiologique des cancers du cavum au Maroc. *Maroc Medical Tome IV* décembre 1984.
- 6- Gherbaoui M. NPC in morroco and epidemiological Approach for the second UICC conference on cancer prevention in developing countries. Kuwait. Dec 1-4, 1984
- 7- Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, et al. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2000; 85:358.
- 8- Xu F, Xiong D, Xu Y, et al. An Epidemiological and Molecular Study of the relationship. *J Natl Cancer Inst* 19:1396.
- 9- Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD et al. Nasopharyngeal Cancer in a low risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:587.
- 10- Fandi A. Altun M. Azli N. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : Aspect épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Bull cancer* (1994) 81 ; 571-586.
- 11- Altun M. Azli N. Armand J.P. Fandi A. Cvitkovic E. Nasopharyngeal carcinoma : epidemiology, staging and treatment, *Semin. Oncol.* 1994;(21) pp.382-397.

- 12- King AD, Lam WW, Leung SF, et al. MRI of local disease in nasopharyngeal carcinoma: tumour extent vs tumour stage. *Br J Radiol* 1999; 72:734.
- 13- Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:273.
- 14- Liao XB, Mao YP, Liu LZ, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1368
- 15- Hsu MM, Tu SM. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Clinical manifestations and results of therapy. *Cancer* 1983; 52:362.
- 16- Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 1997; 350:1087.
- 17- Altun M, Fandi A, Dupuis O, et al. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:859.
- 18- Leung SF, Zee B, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:5414.
- 19- Leung SF, Zee B, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:5414.
- 20- Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1107

- 21- Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012; 104:286.
- 22- 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; 71:1356.
- 23- Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1188
- 24- Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 1998; 83:2270
- 25- Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:1350
- 26- Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:1118.

- 27- Rischin D, Corry J, Smith J, et al. Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation. *J Clin Oncol* 2002; 20:1845.
- 28- Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:242.
- 29- Tan T, Lim KW, Fong WK, et al. Randomized phase III trial of concurrent chemoradiation with or without neoadjuvant gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel in locally advanced nasopharyngeal cancer (abstract 6003). 2014 American Society of Clinical Oncology meeting.
- 30- 30- Rischin D, Corry J, Smith J, et al. Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation. *J Clin Oncol* 2002; 20:1845.
- 31- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri P, et al. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) Phase III study. Final Report (abstract #905). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001.
- 32- Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerd supaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007; 43:1399.
- 33- Li JX, Lu TX, Huang Y, Han F. Clinical characteristics of recurrent nasopharyngeal carcinoma in high-incidence area. *Scientific World Journal* 2012; 2012:719754.

- 34- Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:536.
- 35- 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; 20:2038.
- 36- 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; 23:8461.
- 37- Wu X, Huang PY, Peng PJ, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24:2131.
- 38- Wu X, Huang PY, Peng PJ, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24:2131.
- 39- Al Amro and al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jun 1;62(2):508-13.
- 40- Airoidi M, Gabriele AM et al. Induction chemotherapy with cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in locally advanced nasopharyngeal carcinoma observed in non endemic population. *Radiother Oncol*. 2009 Jul;92(1):105-10.

- 41- Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23:1287.
- 42- 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.
- 43- 43- Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii83.
- 44- Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1761.
- 45- Ma BB, Chan AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005;103:22—31.
- 46- Shiu WCT, Tsao SY. Efficacy of 4'-epidoxorubicin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Clin Trial J* 1989;26:419.
- 47- Dugan M, Choy D, Ngai A, et al. Multicenter phase II trial of mitoxantrone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma in Southeast Asia: an Asian-Oceanian Clinical.
- 48- Au E, Tan EH, Ang PT. Activity of paclitaxel by three-hour infusion in Asian patients with metastatic undifferentiated nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 1998;9:327—9.
- 49- Ngeow J, Lim WT, Leong S, et al. Docetaxel is effective in heavily pretreated patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2010 [PMID: 20716628].

- 50- Foo KF, Tan EH, Leong SS, et al. Gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type. *Ann Oncol* 2002;13:150—6.
- 51- Zhang L, Zhang Y, Huang PY, Xu F, Peng PJ, Guan ZZ. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:33—8.
- 52- Ngeow J, Lim WT, Leong S, et al. Docetaxel is effective in heavily pretreated patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2010 [PMID: 20716628].
- 53- Ma BB, Tannock IF, Pond GR, Edmonds MR, Siu LL. Chemotherapy with gemcitabine-containing regimens for locally recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2516—23.
- 54- Wang TL, Tan YO. Cisplatin and 5-fluorouracil continuous infusion for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad Med Singapore* 1991;20:601—3.
- 55- Au E, Ang PT. A phase II trial of 5-fluorouracil and cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 1994;5:87—9.
- 56- Chi KH, Chan WK, Cooper DL, et al. A phase II study of outpatient chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1994;73:247—52.
- 57- Stein ME, Ruff P, Weaving A, Fried J, Bezwoda WR. A phase II study of cisplatin/ifosfamide in recurrent/metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma among young blacks in southern Africa. *Am J Clin Oncol* 1996;19:386—8.

- 58- Yeo W, Leung TW, Leung SF, Teo PM, Chan AT, Lee WY, et al. Phase II study of the combination of carboplatin and 5-fluorouracil in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;38:466—70.
- 59- Yeo W, Leung TW, Chan AT, et al. A phase II study combination of paclitaxel and carboplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 1998;34:2027—31.
- 60- Tan EH, Khoo KS, Wee J, et al. Phase II trial of a paclitaxel and carboplatin combination in Asian patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10:235—7.
- 61- Ciuleanu TE, Fountzilas G, Ciuleanu E, Plataniotis M, Todor N, Ghilezan N. Paclitaxel and carboplatin in relapsed or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase II study. *J BUON* 2004;9:161—5.
- 62- Ngan RK, Yiu HH, Lau WH, et al. Combination gemcitabine and cisplatin chemotherapy for metastatic or recurrent nasopharyngeal carcinoma: report of a phase II study. *Ann Oncol* 2002;13:1252—8.
- 63- Wang J, Li J, Hong X, Tang W, Hu X, Wang B, et al. Retrospective case series of gemcitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2008;44:464—70.
- 64- Ma BB, Hui EP, Wong SC, et al. Multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma— correlation with excision repair cross-complementing-1 polymorphisms. *Ann Oncol* 2009;20:1854—9 [Epub 2009 Jun23].
- 65- McCarthy JS, Tannock IF, Degendorfer P, Panzarella T, Furlan M, Siu LL. A Phase II trial of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2002;38:686—90.

- 66- Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase II study of docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2005;41: 589—95.
- 67- Li YH, Wang FH, Jiang WQ, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin combination as first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:539—44 [Epub 2008 Jan].
- 68- Chua DT, Kwong DL, Sham JS, Au GK, Choy D. A phase II study of ifosfamide, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma previously treated with platinum chemotherapy. *Eur J Cancer* 2000;36:736—41.
- 69- Huang HQ, Zhou ZM, Li YH, et al. Preliminary results of Ifosfamide and doxorubicin regimen in treatment of patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ai Zheng* 2002;21:409—11.
- 70- Altundag K, Aksoy S, Gullu I, et al. Salvage ifosfamidexorubicin chemotherapy in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma pretreated with Cisplatin-based chemotherapy. *Med Oncol* 2004;21:211—5.
- 71- Wang CC, Chang JY, Liu TW, Lin CY, Yu YC, Hong RL. Phase II study of gemcitabine plus vinorelbine in the treatment of cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2006;28:74—80.
- 72- Boussem H, Cvitkovic E, Wendling JL, Bachouchi M, Mahjoubi R, Kalifa C. Chemotherapy of metastatic and/or recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma with cisplatin, bleomycin and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1991;9:1675—81.

- 73- Su WC, Chen TY, Kao RH, Tsao CJ. Chemotherapy with cisplatin and continuous infusion of 5-fluorouracil and bleomycin for recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Oncology* 1993;50:205—8.
- 74- Azli N, Fandi A, Bachouchi M, et al. Final report of a phase II study of chemotherapy with bleomycin, epirubicin, and cisplatin for locally advanced and metastatic/recurrent undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type. *Cancer J Sci Am* 1995;1:222—9.
- 75- Taamma A, Fandi A, Azli N, et al. Phase II trial combining mitomycin with 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in recurrent and metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *Ann Oncol* 1999;10:421—5.
- 76- Hasbini A, Mahjoubi R, Fandi A, et al. Phase II trial combining mitomycin with 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in recurrent and metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *Ann Oncol* 1999;10:421—5.
- 77- Leong SS, Wee J, Rajan S, et al. Triplet combination of gemcitabine, paclitaxel, and carboplatin followed by maintenance 5-fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2008;113:1332—7.
- 78- Huang HQ, Cai QQ, Lin XB, et al. Preliminary result of multicenter clinical trial on the docetaxel, 5-Fu and DDP in the treatment of advanced, recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2008;30:314—6.
- 79- Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v187—9.

- 80- Chua DT, Wei WI, Wong MP, Sham JS, Nicholls J, Au GK. Phase II study of gefitinib for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2008;30:863—7.
- 81- Ma B, Hui EP, King A, et al. A phase II study of patients with metastatic or locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma and evaluation of plasma Epstein-Barr virus DNA as a biomarker of efficacy. *Cancer ChemotherPharmacol* 2008;62:59—64 [Epub 2007 Aug 29].
- 82- Elser C, Siu LL, Winkvist E, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3766—73.
- 83- Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3568—76.
- 84- Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1761.
- 85- Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:163.
- 86- Treatment of early stage and locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Uptodate 2014.
- 87- Treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. Uptodate 2014.

## VIII – ANNEXES:

### Annexe A : Classification TNM des cancers du cavum (AJCC, 7th Edition 2010)

**Table 1. Primary Tumor (T)<sup>a</sup>**

TX	Primary tumor cannot be assessed.
T0	No evidence of primary tumor.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor confined to the nasopharynx, or tumor extends to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal extension. <sup>b</sup>
T2	Tumor with parapharyngeal extension. <sup>b</sup>
T3	Tumor involves bony structures of skull base and/or paranasal sinuses.
T4	Tumor with intracranial extension and/or involvement of cranial nerves, hypopharynx, orbit, or with extension to the infratemporal fossa/masticator space.

**Table 2. Regional Lymph Nodes (N)<sup>a, b</sup>**

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed.
N0	No regional lymph node metastasis.
N1	Unilateral metastasis in cervical lymph node(s), $\leq 6$ cm in greatest dimension, above the supraclavicular fossa, and/or unilateral or bilateral, retropharyngeal lymph nodes, $\leq 6$ cm in greatest dimension. <sup>c</sup>
N2	Bilateral metastasis in cervical lymph node(s), $\leq 6$ cm in greatest dimension, above the supraclavicular fossa. <sup>d</sup>
N3	Metastasis in a lymph node(s) <sup>c</sup> $> 6$ cm and/or to supraclavicular fossa. <sup>d</sup>
N3a	$> 6$ cm in dimension.
N3b	Extension to the supraclavicular fossa. <sup>d</sup>

**Table 3. Distant Metastasis (M)<sup>a</sup>**

M0	No distant metastasis.
M1	Distant metastasis.

Table 4. Anatomic Stage/Prognostic Groups<sup>a</sup>

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IVB	Any T	N3	M0
IVC	Any T	Any N	M1

1- Lésion cible mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disparition de toutes les lésions cibles</li> <li>Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) &lt; 10 mm</li> </ul>
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$ , en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement



2- Lésion cible non mesurable

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u></li> <li>Petit axe de tous les ganglions &lt; 10 mm, <u>et</u></li> <li>Normalisation des marqueurs tumoraux</li> </ul>
Non Réponse complète Non Progression	<ul style="list-style-type: none"> <li>Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u></li> <li>Absence de normalisation des marqueurs tumoraux</li> </ul>
Progression	Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

### 3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression