

CARCINOMES NASOPHARYNGES LOCALEMENT AVANCES

LOCALLY ADVANCED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

A. Haddaoui, J. Ayari, M. Balti, S. Fendri, S. Ben Naser, R. Ben Mhamed*, H. H. Ben Mansour

Unité d'oncologie médicale Hôpital Militaire Tunis.

*Service d'ORL, hôpital militaire de Tunis

Faculté de médecine de Tunis - Université De Tunis El Manar

RESUME

Les carcinomes nasopharyngés représentent une entité spécifique différente des cancers de la tête et du cou. L'incidence est plus élevée en Asie du Sud-Est et en Afrique du Nord. Le pronostic reste sombre pour les stades localement avancés (IIB—IVB), plus d'un tiers des cas présenteront une récurrence locale et/ou métastatique, la survie globale à cinq ans tous stades confondus est estimée à 50—70 %.

L'objectif de ce travail est de préciser les aspects cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques chez 100 malades porteur de carcinome nasopharyngé localement avancé traités à l'Institut Salah Azaiz (ISA) et de préciser l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) ainsi que les séquelles thérapeutiques à court et à long terme.

Mots clés : carcinome nasopharyngé - chimiothérapie - radiothérapie

SUMMARY

Nasopharyngeal carcinoma represents a specific entity different from cancers of head and neck. The incidence is highest in South-East Asia and North Africa. The prognosis remains poor for locally advanced stages (IIB-IVB), more than one third of cases presented locally recurrent and / or metastatic disease, the overall five-year survival for all stages is estimated at 50-70%.

The objective of this study is to clarify the impact of neoadjuvant chemotherapy on long-term survival among 100 patients treated in Institut of Salah Azaiz by neo adjuvant chemotherapy followed by locoregional radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma, and identify prognostic factors and clinical long term effect.

Key words: nasopharyngeal carcinoma – chemotherapy - radiotherapy

INTRODUCTION

Les carcinomes du nasopharynx sont fréquents en Tunisie ; leur incidence standardisée est estimée à 5,1 nouveaux cas par 100 000 habitants par an, ce qui situe la Tunisie dans les zones à risque intermédiaire. Son étiologie reste inconnue.

Plusieurs facteurs sont incriminés dans sa cancérogénèse à savoir un facteur viral lié au virus d'Epstein Barr, un facteur environnemental et un facteur génétique. Son diagnostic est souvent tardif du fait de son développement dans un site d'accès difficile à l'examen et d'une symptomatologie souvent trompeuse. Les facteurs pronostiques sont essentiellement liés à l'extension locorégionale et à distance de la tumeur primitive.

Le traitement basé sur la radiothérapie associé ou non à une chimiothérapie concomitante a donné d'excellents résultats dans les formes localisées de bon pronostic. Bien qu'il s'agisse d'une maladie chimiosensible, la survie à long terme des formes de mauvais pronostic reste médiocre. La recherche de nouveaux facteurs pronostiques et l'introduction de nouvelles techniques radiologiques et isotopiques devraient permettre une meilleure prise en charge thérapeutique de la maladie.

L'objectif de ce travail rétrospectif est de préciser l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur la survie à long terme, les séquelles thérapeutiques et d'identifier les fac-

teurs pronostiques chez 100 malades porteurs de carcinomes nasopharyngés localement avancés traités à l'ISA par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiothérapie locorégionale.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons colligés 100 malades porteurs de carcinome nasopharyngé traités à l'ISA sur une période de 12 ans de 1999 à 2011.

Tous les malades répondent aux critères suivants :

*Un carcinome nasopharyngé (CNP) histologiquement prouvé sur une biopsie du cavum ou à un ganglion cervical.

*Age inférieur à 70 ans.

*Forme localement avancée (N2-N3) selon la classification de l'UICC / AJC (1997), non métastatique (M0).

*Ils ont tous eu une chimiothérapie néoadjuvante (3 cycles à base d'anthracycline et de sels de platine) suivie de radiothérapie locorégionale.

L'interrogatoire a précisé en particulier l'âge, la date de début des symptômes et les signes révélateurs. Le bilan initial comportait : Un examen systématique du cavum, Un examen clinique précisant l'atteinte des paires crâniennes, l'extension régionale et ganglionnaire, recherchant un syndrome paranéoplasique clinique, en particulier un hippocratisme digital, des adénopathies à distance ou un gros foie.



Un bilan biologique comportant une numération de la formule sanguine (NFS), une vitesse de sédimentation (VS), un dosage sérique de la lactico-déshydrogénase (LDH) et des phosphatases alcalines (PAL).

Un bilan radiologique comportant une tomodensitométrie (TDM) du cavum, une radiographie du poumon, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse.

La classification histologique utilisée était celle adoptée par l'institut Gustave Roussy, permettant de différencier les carcinomes indifférenciés de type nasopharyngé ou UCNT reste des carcinomes «non UCNT».

Tous les malades ont eu une chimiothérapie néo adjuvante suivie d'une radiothérapie locorégionale.

La CT utilisée associait au cis-diamine-dichloroplatine II (CDDP) à dose fixe et conventionnelle (100 mg / m² / semaine), de la doxorubicine (adriamycine : ADM) dont les doses variaient de 40 à 90 mg / m² / 3 semaines.

La radiothérapie (RT), utilisée dans tous les cas, a intéressé le cavum à la dose de 70 à 75 Grays (Gy), les aires ganglionnaires cervicales atteintes aux mêmes doses et les autres aires ganglionnaires cervicales à la dose de 50 à 55 Gy; délivrée à la dose de 2 Gy par séance, à raison de 5 séances par semaine, en étalement fractionnement classique.

L'évaluation thérapeutique, faite après 3 cycles de chimiothérapie et en fin de radiothérapie était: Clinique (examen du cavum, mesure de la surface ganglionnaire); Radiologique par un scanner du cavum réalisé après 3 cycles de CT et à la fin de la RT. Les critères de réponse adoptés étaient ceux de l'OMS : Rémission complète (RC); Réponse partielle (RP); Stabilisation: si la réponse est mineure < 50%; Progression. La surveillance post-thérapeutique était trimestrielle pendant les deux premières années, puis semestrielle jusqu'à la cinquième année puis annuelle, comportant : Un interrogatoire précisant les signes fonctionnels évoquant une éventuelle rechute; un examen du cavum recherchant une récurrence locale; un examen des aires ganglionnaires et des nerfs crâniens un examen physique recherchant une hépato splénomégalie, un syndrome pleurétique, une compression médullaire, un syndrome paranéoplasique évoquant une localisation métastatique; une évaluation de l'état général des malades; un bilan radiologique comportant une TDM du cavum, une radiographie des poumons, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse et un bilan biologique comportant une NFS, une VS et un dosage sérique de la LDH et des PAL. La survie globale a été calculée à partir du premier jour du traitement jusqu'à la date de la dernière consultation ou du décès.

La survie sans rechute a été calculée à partir du premier jour du traitement jusqu'à la date d'apparition de la première récurrence locorégionale et /ou métastase à distance. Le calcul des proportions a été réalisé par le test de khi 2. Les estimations de la survie ont été faites selon la méthode de Kaplan-Meier. Pour la recherche des facteurs pronostiques en étude mono factorielle, nous avons utilisé le test du Log-Rank.

RESULTATS

Notre série comportait 100 malades porteurs de CNP avec un âge médian de 34 ans (11 – 67 ans) avec 2 pics d'incidence entre 10 et 20 ans et le second vers la 5ème décade

(Fig 1), un sex ratio à 1,7 (63 H/37 F).

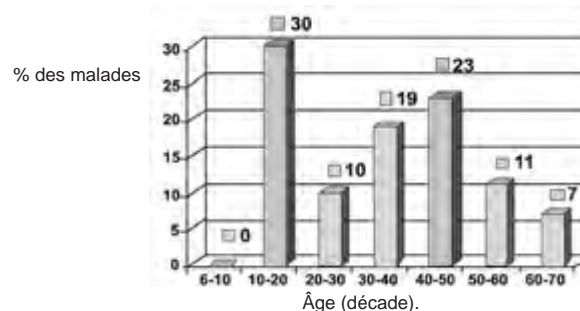


Figure 1 : Histogramme des âges
FIG 1

Le délai diagnostique variait de 1 à 24 mois avec une moyenne de 5.8 mois. Le signe révélateur le plus fréquemment retrouvé était ganglionnaire cervical (dans 97% des cas) souvent associé à des signes rhinologiques (67%), otologiques (58%) ou neurologiques (11%). 18 malades avaient un syndrome paranéoplasique clinique au moment du diagnostic. Le syndrome paranéoplasique le plus fréquemment observé était un hippocratisme digital (17%) qui se définit par une convexité des ongles en verre de montre, associé à une hypertrophie globale de la dernière phalange des doigts lui donnant l'aspect en baguette de tambour. Le diagnostic histologique basé sur une biopsie du cavum dans 93% des cas et ganglionnaire dans 7% des cas. Selon la classification histologique de l'OMS, il s'agissait d'un UCNT dans 96% des cas et non UCNT dans 4% des cas. Biologiquement une VS élevée (>40 à la 1ère heure) a été observée dans 56 % des cas, taux de LDH élevé (> à 350 UI/l) noté dans 15 % des cas, des PAL élevés (>250) dans 4% des cas et une hyperleucocytose entrant dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique biologique (> 12000 éléments blancs /mm³) rapportée dans 22% des cas. Tous les malades ont eu un scanner du cavum avant tout traitement permettant d'objectiver la tumeur et de préciser son extension locorégionale. La scintigraphie osseuse était pratiquée dans 79% des cas, 35 malades présentaient une fixation au niveau de la base du crâne. Tous les malades ont été classés selon la classification de l'UICC/AJC de 1997. Dans notre série la répartition était comme suit (Tableau 1). Selon le stade: 22 malades étaient classés IIB et III, 23 IVA et 55 IVB.

	N1	N2	N3a	N3b	TOTAL
T1	1	0	2	1	4
T2A	1	3	9	2	15
T2B	2	4	16	4	26
T3	9	3	8	2	22
T4	14	7	8	4	33
TOTAL	27	17	43	13	100

Tableau 1 : Répartition des malades selon la classification UICC/AJCC1997



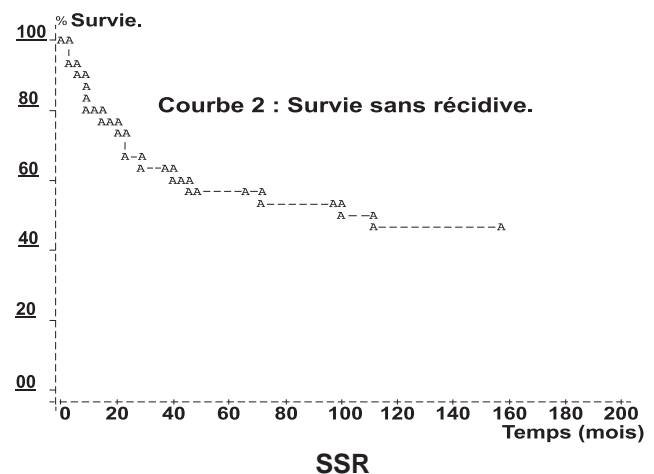
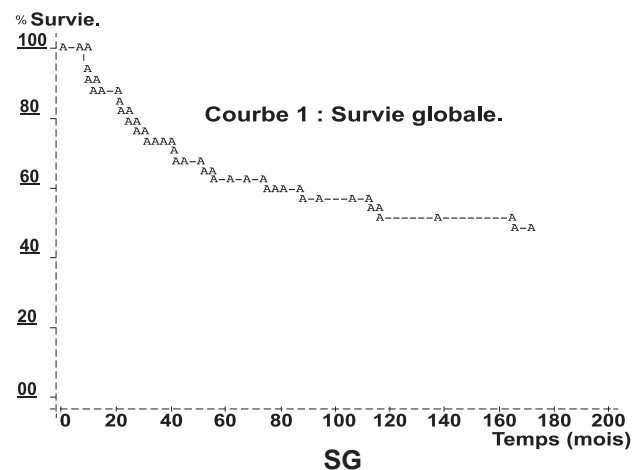
La réponse tumorale à la fin de la CNA était: 36 % de RC, 51 % de RP et 13% de progression et à la fin du traitement par RLR on a noté 73 % de RC, 23 % de RP et 4 % d'échec. La CT a été bien tolérée sur le plan hématologique et digestive. La toxicité aigüe de la radiothérapie consistait essentiellement en une radiomucite et une radiodermite qui ont été rapportées chez plus de 80% des malades dont le grade variait entre II et III. Les toxicités à long terme ont été rapportées chez la plupart des patients, les plus fréquentes étaient : Une Asialie rapportée dans 64% des cas responsable de problèmes dentaires et de déglutition; des modifications muqueuses et cutanées dans 56% des cas; Une fibrose musculaire ou myosite rapportée dans 50% des cas, responsable de : trismus par fibrose des muscles masticateurs, retrouvé dans 34% des malades. Trouble de la déglutition par fibrose des muscles constricteurs et des muscles laryngés, retrouvé dans 25% des cas. Fibrose des sterno-cléido-mastoïdiens réalisant au maximum un cou de bois, retrouvé dans 23% des cas. L'apparition d'un jabot sous-mentonnier due à un lymphoedème par sclérose des petits vaisseaux et des lymphatiques, rapporté dans 2 cas.

D'autres complications moins fréquentes : Une nécrose muqueuse retrouvée dans 7% des cas; une ostéoradionécrose rapportée dans 10% des cas responsable d'ostéolyse étendue de la mandibule avec fracture dans la plupart des cas (8 cas) et ayant imposé une hémimandibulectomie dans 6 cas; une surdité retrouvée dans 38% des cas; une rhinite croûteuse rapportée dans 15% des cas; une atrophie vélaire responsable de trouble d'élocution rapportée dans 2 cas; une paralysie d'un ou plusieurs nerfs crâniens (surtout XII) rapportée dans 2 cas; une insuffisance hypophysaire rapportée dans 5% des cas responsable de retard staturo-pondéral; un cancer radio-induit: retrouvé dans 3% des cas dont l'histologie était en faveur d'un sarcome. 48 malades ont rechuté. Le délai de rechute moyen était de 90 mois avec des extrêmes allant de 2 à 156 mois. 50% des malades ont rechuté dans les 8ans qui ont suivi la fin du traitement. Ils s'agissaient de 19 rechutes locales et/ou régionales; 24 métastases à distance et 5 métastases avec rechute locale et/ou régionale. Le siège de métastase le plus fréquent était osseux, rapporté dans 23% des cas.

Siège des rechutes et/ou des métastases.	Nombre (%)
Loco-régionale (LR)	40 %
LR+os+foie	10 %
Os	23 %
Poumon	7 %
Os+foie	8 %
Os+foie+poumon	6 %
Médullaire	4 %
Cérébrale	2 %

Tableau 1 : Répartition des malades selon la classification UICC/AJCC 1997

Le recul moyen de nos malades était de 84.8 mois (5 – 200 mois). La survie globale était de 72% à 3ans, de 59% à 5ans et de 47% à 10ans (Courbe 1). La survie sans rechute (locale et /ou à distance) était de 63% à 3ans, de 56% à 5ans et de 47% à 10ans (Courbe 2). En analyse mono factorielle, Les facteurs pronostiques significativement péjoratifs influençant la survie retenus étaient un âge supérieur à 36ans, une réponse tumorale mineure en fin de chimiothérapie et en fin de traitement. On a noté une survie sans récurrence significativement meilleure pour les malades ayant reçu des dose d'ADM > à 25 mg/ m² / semaine. En analyse multifactorielle, les facteurs péjoratifs influençant significativement la survie étaient: l'âge > 36 ans (p = 0.06), l'extension de la tumeur primitive, la dose-intensité d'adriamycine < 50 mg/ m²/ 3 semaines et la non obtention d'une réponse objective en fin de traitement (p=0.03).



DISCUSSION

Le carcinome du nasopharynx naît le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller. Et du fait de sa localisation profonde, il est souvent découvert à un stade localement avancé. Les signes cliniques fréquemment retrouvés sont rhinologiques, otologique ou une déformation de la face.

La tumeur s'étend de proche en proche et peut envahir la muqueuse ou croître le plus souvent au niveau de la sous muqueuse, envahissant les structures adjacentes telles que les cavités nasales (15% des cas) et les parois latérale et postérieure de l'oropharynx (20% des cas). La faiblesse du mur pharyngé postérieur rend l'extension au niveau



de l'espace para pharyngé extrêmement fréquente (plus de 80% des cas dans les études incluant la scannographie) (23). L'érosion osseuse des structures adjacentes et de la base du crâne s'observe dans environ 30% des cas. L'envahissement intracrânien est observé dans moins de 10 % des cas. L'envahissement à travers le foramen basilaire peut être associé à un envahissement des nerfs crâniens dans 10 à 20 % des cas, incluant fréquemment le nerf V en cas d'extension dans le foramen ovale, ou les nerfs III, IV et VI en cas d'envahissement du sinus caverneux (11,24).

L'atteinte du XII peut être aussi observée en cas de compression tumorale ganglionnaire. L'atteinte des nerfs IX, X et XI indique la présence d'une métastase ganglionnaire à travers le foramen jugulaire (appelé aussi trou déchiré postérieur) (16). Le nasopharynx est un organe médian à drainage lymphatique bilatéral sous-muqueux et riche, drainant la jugulaire interne, les chaînes cervicales postérieures, et les chaînes rétro pharyngées. Cela explique l'envahissement ganglionnaire très fréquent (75 à 90 % des cas selon les séries), qui peut représenter le premier signe révélateur de la maladie dans 30 % des cas. Le caractère bilatéral est fréquemment observé (50% pour les UCNT) et la taille des ganglions est souvent corrélée à celle de la tumeur initiale. Le drainage lymphatique de la muqueuse nasopharyngée se fait selon différentes modalités. Le premier relais, le plus fréquent, se fait à travers les chaînes spinales, au niveau des chaînes jugulo-carotidiennes ainsi que des chaînes cervicales transverses. Le deuxième relais, plus rare, se fait à travers les ganglions de l'espace rétro pharyngé, sous la base du crâne (11). L'incidence des métastases à distance est plus élevée pour les carcinomes du nasopharynx que pour les autres carcinomes épidermoïdes des VADS. Elle est fortement corrélée à l'envahissement ganglionnaire. Les sites les plus fréquemment envahis sont les os (70%), les poumons, le foie et les ganglions extrarégionaux (médiastin, rétro péritoine) (30%). Les rares études autopsiques réalisées à titre systématique révèlent un taux de disséminations métastatiques de l'ordre de 50 à 80%. Ce taux au diagnostic initial de la maladie peut varier en fonction du bilan d'extension réalisé. Dans les séries cliniques où ce bilan est fait en fonction des signes d'appel, le taux de métastases à distance varie de 5 à 10% (18). Ce taux passe à 30-40% chez les patients ayant une dissémination ganglionnaire classée N3 (selon la classification TNM de l'UICC de 1986) (21,25), impliquant la réalisation systématique chez ces patients d'un bilan d'extension comprenant une scintigraphie osseuse, une échographie hépatique, une scannographie thoracique ainsi qu'une biopsie ostéo-médullaire (13). Plusieurs autres signes peuvent orienter vers une dissémination métastatique probable des CNP ou un syndrome paranéoplasique tel qu'un hippocratisme digital, un syndrome de Pierre- Marie, une fièvre au long cours, une réaction leucémoïde qui sont souvent associés à une masse tumorale importante et à la possibilité d'une maladie métastatique. Du fait de l'impossibilité d'obtenir une résection carcinologique satisfaisante de ces tumeurs proches de la base du crâne et de leur radiosensibilité, le traitement local des cancers du cavum repose sur la radiothérapie (22). Cependant, le mauvais contrôle des formes détruisant la base du crâne et la survenue rapide de métastases à distance sont les 2 obstacles auxquels se heurte la radiothérapie.

La recherche de protocoles thérapeutiques plus efficaces a remis en question l'approche radio thérapeutique première dans les formes localement évoluées. En effet Pour les tumeurs classées T1-2, des taux de contrôle de l'ordre de 80 à 90% sont habituellement obtenus avec la RT; pour les stades localisés le taux sont généralement supérieur à 90% (20). Pour les tumeurs localement évoluées ou avec de grosses adénopathies les taux de contrôle étaient de l'ordre de 40 à 60% (19), le taux de contrôle locorégional varie en fonction de certains facteurs. Il diminue en particulier avec le stade (T3, T4) (26) et le type histologique OMS I (26). Les taux de survie à 5 ans varient en fonction des séries et des stades de la maladie, de 40 à 65% pour les tumeurs localisées non métastatique (10) et de 10 à 40% pour les patients atteints de tumeurs localement avancées et /ou métastatiques (1). Les taux de récurrences locorégionales varient de 18 à 60% à 5 ans. La plupart d'entre elles surviennent dans les 3 ans qui suivent la fin de la radiothérapie. Près de 5% des récurrences locales surviennent entre 5 et 15 ans après le traitement. Les rechutes ganglionnaires sont rares dans la plupart des séries. La réapparition rapide d'une masse ganglionnaire cervicale est souvent associée à une récurrence locale et/ou l'apparition de métastases à distance (5, 14), Le taux de rechute métastatique après radiothérapie exclusive varie de 10 à 52% selon les séries. Et Actuellement la radiothérapie classique tend à être remplacée progressivement par la radiothérapie de conformation, permettant d'augmenter la précision du traitement. Avec l'augmentation de la réponse anti tumorale dans les tumeurs du nasopharynx et de la longévité des patients, de plus en plus des complications tardives apparaissent. Plusieurs auteurs (14) ont mis en évidence des séquelles salivaires, dystrophiques, dentaires, neurosensorielles, hormonales, vasculaires et osseuses.

Le cancer radio-induit est la complication la plus grave qui survient tardivement, en territoire irradié (9). Il s'agit le plus souvent de sarcomes (ostéo ou fibrosarcomes) ou de carcinomes des voies aéro-digestives supérieures survenant chez des patients jeunes sans facteurs de risque alcoolotabagiques. Dans notre série, 3 malades ont présenté un cancer secondaire dont le type histologique était en faveur d'un sarcome. La RT est donc responsable de multiples complications, mais pour la majorité, celles-ci sont compatibles avec une vie pratiquement normale. Elle comporte un risque de toxicité aiguë mais également tardive. La toxicité aiguë est dominée par les mucites et les radiodermes cervicales avec un retentissement sur l'état général et le poids (15). Les effets à long terme sont dominés par la fibrose cervicale et la xerostomie, majorés chez l'enfant chez qui peuvent s'observer des retentissements hormonaux ou staturo-pondéraux et plus rarement des cancers secondaires (9). Selon la littérature les taux de complications tardives varient avec la technique de radiothérapie. Ce taux est de 58 % pour une technique associant deux faisceaux latéraux et un antérieur, de 25% pour deux latéraux et 12% pour deux latéraux et deux obliques antérolatéraux ($p < 0,0001$). Pour Sanguinetti et al. L'incidence des complications de grade 3-4 augmente avec la dose. En conclusion, les complications de l'irradiation n'ont fait l'objet que de peu de publications. Les études d'escalade de dose et l'augmentation de la survie des patients qui pourraient en résulter laissent craindre une augmentation de leur incidence.



L'utilisation de technique d'irradiation conformationnelle ne peut alors qu'être recommandée, d'autant plus que l'âge des patients atteints de ce type de cancer est relativement bas. Cela pourrait permettre en multipliant le nombre de faisceaux et leurs trajets de distribuer moins de dose dans les tissus traversés et d'homogénéiser la dose dans la tumeur. Les objectifs seraient donc d'augmenter le taux de contrôle local et de diminuer celui de complications en améliorant les protocoles thérapeutiques par l'adjonction de la CT, afin de diminuer les surfaces à irradier. Elle constitue actuellement une approche standard recommandée chez les patients ayant des adénopathies cervicales de 3 cm ou plus et chez les sujets jeunes (6, 8).

Le schéma thérapeutique comporte habituellement 3 cycles de CT avant l'irradiation permettant d'obtenir des taux de réponse objectives supérieures à 75% dont 20 à 30% de réponses complètes cliniques (15,16). Nous disposons à l'heure actuelle des résultats à long terme de plusieurs essais randomisés avec un bénéfice concernant plus la survie sans métastases que la survie globale. Les résultats actualisés des essais de Hong Kong (l'essai de l'AOCOA et de Guangzhou), portant sur 784 patients traités par CT première puis RT vs RT seule ont été rapporté par Chua et al (12). La CT associait cisplatine-bléomycine-épiadriamycine-5 Fluorouracile et la dose médiane de RT était de 70Gy. Avec un recul médian de 67 mois, on note un bénéfice significatif en termes de SSR (50,9% vs 42,7%) ($p = 0,014$) et de survie sans maladie (63,5% vs 58,1%) ($p = 0,029$) en faveur du bras CNA. Les auteurs rapportent également une réduction nette du taux de récurrences locorégionales et de métastases à distance de 18,3% et de 13,3% respectivement dans le bras CNA. D'autres études ont également démontré la chimio sensibilité élevée des UCNT localement avancées vis-à-vis une chimiothérapie à base de sels de platine et de taxanes (3,17). En effet, Un essai phase II (3), recrutant 66 patients durant la période juin 2002 jusqu'au mai 2003, de 6 centres maghrébins (4 du Maroc, 1 de la Tunisie et 1 d'Alger). Selon la classification de l'UICC/AJC de 1997, tous les patients étaient N2-N3, 31 stade III, 16 stade IVA et 19 stade IVB. Ils ont été traités par 3 cycles de CNA à base de cisplatine à raison de 75 mg/m² et de Docetaxel à raison de 75 mg/m² à 3 semaines d'intervalle, suivi de RT. Le taux de

réponse objective après CNA était de 92% (18% RC et 74% RP) et après RT de 97% (83,5 % RC et 13,5% RP). Avec un recul de 12 mois, 11 patients (16,6%) sont décédés dont 4 au cours du traitement lié à leur maladie. Un autre essai phase II (17) incluant 18 malades ayant un CNP localement avancé recevant 3 cycles de CNA à base de carboplatine selon l'AUC et de Docetaxel à la dose de 80 mg/m² tous les 21 jours suivi de RT. En fin de CT 2 malades étaient en RC et 14 en RP ; et en fin de traitement, 12 malades (66%) étaient en RC et 6 (33%) en RP. Avec un recul de 5 ans, 2 malades ont récidivé localement et 5 à distance. Dans notre série, les taux de réponse objective étaient de 87% (36% RC) à la fin de la CNA et de 96% (73% RC) à la fin de RT. Le taux de SG et de SSR était respectivement de 59% et 56% à 5 ans et de 47% pour les deux à 10 ans. Malgré ces résultats encourageants en termes de réponse objective et de SSM, la CNA n'a pas permis d'améliorer la SG des CNP localement avancées. Le bénéfice thérapeutique de la chimio-radiothérapie concomitante ressort des données de la dernière méta-analyse de Baujat et al (2) avec une amélioration du taux de contrôle locorégional et réduction du risque de métastases à distance par rapport au traitement séquentiel. Au vu de ces résultats, l'association de CT et RT concomitantes est actuellement un standard thérapeutique des CNP localement avancés (stade III-IV) avec atteinte ganglionnaire cervicale N2-3 ou gros volume tumoral (T3 et T4). Les thérapies ciblées pourraient également avoir un intérêt pour contourner les résistances à la chimiothérapie.

CONCLUSION

Les carcinomes du nasopharynx demeurent un sérieux problème de santé publique dans de nombreux pays. Les rechutes métastatiques et locorégionales constituaient la cause principale de décès. La radiothérapie constitue la base de traitement de ce cancer. L'adjonction de la chimiothérapie néo adjuvante ou concomitante a permis d'améliorer les résultats thérapeutiques sur le plan contrôle local et survie globale.

Cependant, des études randomisées sont nécessaires pour standardiser le traitement des carcinomes indifférenciés du nasopharynx.



REFERENCES

1. Ahmad A and S. Stefani, Distant metastases of nasopharyngeal carcinoma: a study of 256 males patients. *J Surg Oncol* 1986; 33: 184–197.
2. AL-Amro A, Al-Rajhi N, EL-Seebaie et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 2005; 62: 508-513.
3. Baujat B, Audrey H, Bourhis J et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma; an individual patient data meta-analysis of eight randomised trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 47-56.
4. Ben Ayed F, Benider A, Bouras N, Samlali R, Bachouchi M, Cohen-Scali S, Kerboua E et al. Neoadjuvant Docetaxel and Cisplatin in Locally Advanced Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase II International Study. Presented at the 29th ESMO Congress, 29 October–2 November 2004.
5. Bourhis J, Schwaab G. Cancer du nasopharynx (cavum). *Encycl Med Chir (Paris), Oto-Rhino-laryngol*, 20590 A 10 1999.
6. Boussen H, Bouaouina N, Mokni Baizig et al. Carcinomes du nasopharynx. Données actuelles. *Pathologie Biologie* 2005; 53: 45-51.
7. Boussen H, Cvitkovic E, Azli N et al. Chemotherapy of metastatic and/or recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma with cisplatin, bleomycin and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1675-81.
8. Boussen H, Gritli S, Kalfallah S, FB Ayed et al. Chimiothérapie première avant irradiation locorégionale dans les carcinomes du nasopharynx (CNP). Résultats à long terme ET comparaison de 2 protocoles. Congrès de la société française d'ORL. Tunis 8-9 décembre 2005.
9. Boussen H, Kochbati L, Maalej M et al. Cancers métachrones de la tête ET du cou après traitement pour carcinome indifférencié du nasopharynx. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2004; 121: 282-5.
10. Budihna M, Furlan L and Smid L. Carcinoma of the nasopharynx: results of radiation treatment and some prognostic factors. *Radiat Oncol* 1987; 8: 25–32.
11. Burgere J, Bataini P, Ghavanne G et al. Tumeurs malignes du nasopharynx (cavum). *Encycl Med Chir (Paris), Oto-rhino-laryngol*, 20590A10 1983.
12. Cvitkovic E, Boussen H, Armand JP. Nasopharyngeal cancer, undifferentiated type: the medical oncologist view point. In: Muggia FM, ed. *Cancer chemotherapy: concepts, clinical investigations and therapeutic advances*. Norwell: MA Kluwer, 1989, 175-211.
13. Eschwège F, El Gueddari B, Bourhis J. Carcinomes du nasopharynx. Aspects cliniques, indications et résultats de la curithérapie. Etat de la question en 2001. *Cancer/ Radiother* 2001; 5 (suppl 1): 189s-94s.
14. Faivre S, Jannot F, Armand JP. Optimal management of nasopharyngeal carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 231-5.
15. Fandi A, Altun M, Azli N et al. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. *Semin Oncol* 1994; 21: 382-397.
16. Johnson FM, Garden AMD, Palmer JL et al. A Phase II Study of Docetaxel and Carboplatin as Neoadjuvant Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma with Early T Status and Advanced N Status. *CANCER* 2004; 100.
17. Lee A.W.M, Poon Y.F, Foo W et al. Retrospective analysis of 5 037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-85: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 261–270.
18. Lee AWM, Law SCK, Foo W et al. Nasopharyngeal carcinoma: local control by megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1993; 66: 528–536.
19. Lee AWM, Sze WM, Au JS et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area: The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1107-16.
20. Micheau C, Boussen H, Kljanienko J. Bone marrow biopsies in patients with undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type. *Cancer* 1987; 60: 2459-64.
21. Noel G, Dessard DianaB, Vignot S, Mazon JJ. Les traitements des cancers du nasopharynx: revue de la littérature. *Cancer/ Radiother* 2002; 6: 59-84.
22. Sham JST, Cheung YK, Choy D, Chan FL, Leong L. Nasopharyngeal carcinoma: CT evaluation of patterns of tumor spread. *AJNR* 1991; 12: 265-70.
23. Sham JST, Choy D. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma on local control and short-term survival. *Head Neck* 1991; 13: 298-310.
24. UICC TNM Atlas. Guide illustré de la classification des tumeurs malignes. Springer, 26-30.
25. Wolden SL, M.J. Zelefsky MJ, M.A. Hunt MA et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1229–1234.