

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

ANNEE 2018

N° : 2018 - 77.



**EFFICACITE ET TOLERANCE D'UNE ASSOCIATION DE PHOTONS ET
PROTONS DANS LE CANCER DU NASOPHARYNX LOCALEMENT
AVANCE**

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITE : ONCOLOGIE-RADIOTHERAPIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE MARDI 04 SEPTEMBRE 2018

PAR ARNAUD BEDDOK

VU : LES MEMBRES DE JURY

LE PRESIDENT DE JURY,

Monsieur le Professeur CLAUDE KRZISCH

LES JUGES,

Monsieur le Professeur BRUNO CHAUFFERT

Monsieur le Professeur PHILIPPE HERMAN

Madame le Professeur JULIETTE THARIAT

LE DIRECTEUR DE THESE,

Monsieur le Docteur VALENTIN CALUGARU

REMERCIEMENTS

A MON PRESIDENT DE JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE KRZISCH
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Cancérologie – Radiothérapie
Oncopôle du CHU d'Amiens - Picardie

Je vous remercie vivement Professeur KRZISCH d'avoir accepté d'être mon président de jury de thèse. Je vous remercie également pour tous les enseignements théoriques et pratiques que vous m'avez donnés pendant ces cinq années d'internat. De la radiobiologie à la physique médicale, en passant par la nasofibroskopie, j'ai eu la chance de découvrir toutes les facettes de notre spécialité en travaillant à vos côtés.

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DE MON JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUNO CHAUFFERT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Coordonnateur régional et interrégional (Nord-Ouest) du DES d'oncologie

Je vous remercie vivement Professeur CHAUFFERT d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Le traitement des cancers de la tête et du cou est une des disciplines dont vous êtes référent et votre expertise dans ce domaine est reconnue. J'ai beaucoup apprécié pendant ces cinq années d'internat votre grande disponibilité aussi bien pour répondre aux demandes d'avis des médecins d'autres spécialités, que pour nous répondre au quotidien lorsque nous étions en salle.

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DE MON JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR PHILIPPE HERMAN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de Service

Département d'ORL, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie de la base du crâne

Chef de Pôle Neurosciences

Hôpital Lariboisière – Paris

Je vous remercie vivement Professeur HERMAN d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre expertise en chirurgie ORL et maxillo-faciale en général et dans le cancer du nasopharynx en particulier est de renommée mondiale. La plupart des patients de notre série ont d'abord été pris en charge dans votre service et cette étude n'aurait pas pu avoir lieu sans l'étroite collaboration entre votre service et le centre de protonthérapie d'Orsay.

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DE MON JURY

MADAME LE PROFESSEUR JULIETTE THARIAT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef de service
Département d'Oncologie-Radiothérapie
Centre François Baclesse / ARCHADE – Caen

Chef d'équipe
Laboratoire de physique corpusculaire IN2P3/ENSICAEN - UMR6534.
Unicaen - Normandie Université

Je vous remercie vivement Professeur THARIAT d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous avez longtemps travaillé au centre de protonthérapie de Nice et avez de ce fait une réelle expertise en ce qui concerne le traitement des cancers par cette technique d'irradiation. Je vous remercie également de m'avoir encadré pour mon mémoire de DES (soutenu en juin 2018) et pour tous les projets que nous avons en commun en ce moment.

REMERCIEMENTS

A MON DIRECTEUR DE THESE

LE DR VALENTIN CALUGARU
Praticien Spécialiste Radiothérapie

Chef de service - Institut Curie - Paris

Centre de Protonthérapie d'Orsay – Institut Curie - Orsay

Je vous remercie Docteur CALUGARU d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse de médecine. Votre travail sur les protons, aussi bien en clinique qu'au laboratoire, est reconnu mondialement. Le traitement des cancers du nasopharynx par l'association de protons et de photons est d'ailleurs l'une de vos spécialités. Je vous remercie beaucoup de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir aidé pour analyser et comprendre ces données. Je vous remercie également pour votre disponibilité et vos enseignements lorsque j'étais en inter-CHU à l'Institut Curie, aussi bien à Paris qu'à Orsay.

DEDICACES

Je dédie ce travail à mon épouse Laura. Je te remercie de m'avoir soutenu pendant ces cinq années d'internat. J'ai beaucoup de chance d'avoir une épouse avec laquelle je peux échanger aussi sur le travail. Je dédie également ce travail à nos deux enfants : Naomi et Ezra.

Je dédie ce travail à mes parents. Je vous remercie de m'avoir soutenu depuis ... le début. Vos conseils sont toujours intelligents et votre écoute parfaite.

Je dédie ce travail à mon frère Romain. Toi aussi, tu as vécu cela et tu sais que ce travail est lourd et parfois fatiguant. Tu es et tu seras toujours un exemple de réussite aussi bien pour la vie familiale que professionnelle. Merci !

Je dédie ce travail à ma grand-mère encore parmi nous et à mes grands-parents qui ne sont plus. C'est en grande partie grâce à vous, vos choix de vie que nous sommes devenus ce que nous sommes. Alors vraiment, merci beaucoup !

Je dédie ce travail à mes beaux-parents qui m'ont également beaucoup soutenu pendant ces années d'internat. Merci Franck d'avoir eu la gentillesse de relire ma thèse et de donner votre point de vue de physicien nucléaire.

Je dédie ce travail à mes amis certains de très longue date comme David, Abraham, Mickael A. et Dov, d'autres de longue date comme John (merci pour cette discussion en bas de chez moi après une soirée bien arrosée), Adriel (pour tout mais aussi pour les stats !!), Julien, Azar, Sam G, Manu, Sam B, Mickael et les autres.

Je dédie ce travail à mes co-internes avec lesquels nous avons passés de bons moments en salle ou à l'internat. C'est vraiment agréable de travailler aux côtés de personnes qui deviennent peu à peu des amis, notamment Aline, Mony, Sara, Diana, Déborah ... et les autres.

Résumé

Introduction : Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une association de protons et de photons dans la prise en charge thérapeutique de patients atteints d'un cancer du nasopharynx localement avancé de stade III-IVa.

Matériels et méthodes : De novembre 1999 à septembre 2016, dix-sept patients de stade III – IVa ont été traités au centre de protonthérapie d'Orsay. Les aires ganglionnaires cervicales bilatérales étaient traitées par des photons à la dose de 40-54 Gy. La tumeur et ses extensions microscopiques ont reçu une dose complémentaire en protons pour atteindre la dose de 70-78 Gy. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie concomitante. Le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale ont été déterminés, ainsi que les toxicités aiguës et tardives.

Résultats : Les caractéristiques des patients étaient : un âge médian de 49 ans, le sexe masculin pour 71% des cas, 88% des patients étaient stade IVa avec une majorité de T4N0M0 (82%). La médiane de suivi était de 99 mois. Le contrôle local et la survie globale actuarielle ont été respectivement 94% et 88% à 2 ans, 86% et 74% à 5 ans, 86% et 66% à 10 ans. Les toxicités aiguës de grade ≥ 3 ont été la radiomucite (35,3%), la perte de poids (17,6%) et la radiodermite (17,6%). Les toxicités tardives de grade ≥ 3 ont été la perte auditive (23,5%) et une ostéoradionécrose de l'os sphénoïde (5,9%).

Conclusion : Une association de photons et de protons est donc une bonne alternative pour le traitement des cancers du nasopharynx de stade T4N0M0 tant en terme d'efficacité que de toxicité à long terme.

Mots clefs : Radio-chimiothérapie, Protonthérapie, Cancer de la tête et du cou, cancers du nasopharynx.

Summery

Objectives: The aim of this study was to assess the treatment outcome and toxicity for patients with stage III-IVa nasopharyngeal carcinoma (NPC) treated with a combination of proton and photon beams as well as chemotherapy.

Materials and methods: Between October 1999 and March 2016, 17 patients have been treated for a stage III-IVa NPC. The median administered dose in the primary tumour volume was 70 Gy (range 70 – 78 Gy, RBE). Bilateral lymph node in the neck (I – V levels) received from 40 to 54 Gy with photon beam. The primary tumor volume including microscopically extensions received a complementary dose with proton. The end-points of the study were locoregional control, survival, and treatment-related toxicity.

Results: Patients characteristics were: median age 49, 71% male, 64% World Health Organization II, 12% Stage III, 88% Stage IVa, with a majority (82%) of T4N0M0. After a median follow-up of 99 months, there were two local relapses and two patients had developed distant metastasis. The 2-, 5- and 10-year actuarial locoregional free survival and overall survival were 94% and 88%, 86% and 74%, and 86% and 66%, respectively. The grade ≥ 3 acute adverse events were dermatitis (17.6%), mucositis (35.3%) and weight loss (17.6%). The grade ≥ 3 late adverse events were sphenoid bone radionecrosis (5.9%) and hearing loss (23.5%).

Conclusion: This study showed that photon and proton combination is a good option for the treatment of stage T4N0M0 nasopharyngeal carcinoma.

Key words: Chemoradiotherapy, Proton Therapy, Head and Neck Neoplasms, Nasopharyngeal Neoplasms.

Table des matières

I.	Introduction	11
A.	Epidémiologie.....	11
B.	Bilan diagnostique	12
C.	Anatomie	12
D.	Voies d'extension et classification TNM	14
E.	Facteurs pronostiques des cancers du nasopharynx	15
F.	Prise en charge thérapeutique des cancers du nasopharynx.....	15
II.	Matériels et méthodes.....	18
A.	Patients.....	18
B.	Modalités d'irradiation	19
1.	Préparation du traitement	19
2.	Schémas, doses et volumes d'irradiation.....	19
3.	Dose aux organes à risque (OAR)	20
C.	Modalités de chimiothérapie	22
D.	Modalités de suivi.....	22
E.	Méthodologie statistique.....	22
III.	Résultats	23
A.	Caractéristiques des patients.....	23
B.	Caractéristiques dosimétriques et compliance au traitement.....	25
C.	Contrôle local, survie sans progression et survie globale.....	27
D.	Analyse dosimétrique d'une récurrence locale.....	29
E.	Toxicités aiguës	31
F.	Toxicités tardives	31
IV.	Discussion	34
V.	Conclusion.....	39
VI.	Références	40
VII.	Annexes.....	43
A.	Annexe 1 : Classification TNM 8 ^{ème} édition	43
B.	Annexe 2 : Abréviations	44

I. Introduction

A. Epidémiologie

Le cancer du nasopharynx (également appelé rhinopharynx ou cavum) est une maladie rare dans le monde, avec une incidence annuelle de moins de 100000 cas par an. La répartition géographique de ces cancers est très hétérogène avec une zone endémique à très haut risque : le sud de la Chine et l'Asie du Sud-Est (18% de l'ensemble des cancers en Chine), ainsi que le Groenland ; une zone à risque intermédiaire : le Nord-Est de l'Afrique et le pourtour méditerranéen et une zone à faible risque qui comprend l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Océanie. En France, les patients atteints d'un cancer du nasopharynx sont majoritairement issus de la population immigrée Nord-Africaine ou Vietnamiennne (300 cas par an). Cette maladie concerne préférentiellement les hommes (ratio homme/femme : 2,3/1) âgés de plus de 50 ans, bien qu'il existe également dans les pays à fort risque endémique un pic d'incidence à 25 ans (1).

Il existe trois types histologiques (2):

- Les carcinomes épidermoïdes (CE) kératinisants
- Les carcinomes non kératinisants. Ce deuxième type regroupe les CE différenciés et les CE indifférenciés (*undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type, UCNT*).
- Les CE à cellules basaloïdes.

L'étiologie la plus fréquente est l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), notamment dans les régions à fort risque endémique. Il existe également des facteurs de risque environnementaux tels que le tabagisme, surtout pour les CE, et certains aliments tels que les poissons salés. La prise en charge préventive de ces facteurs de risque a d'ailleurs permis de faire diminuer l'incidence des cancers du nasopharynx ainsi que leur mortalité de 50% à Hong Kong entre 1980 et 2010 (3).

B. Bilan diagnostique

Les symptômes initiaux les plus fréquents sont peu spécifiques et regroupent l'obstruction nasale, l'épistaxis, les otites moyennes aiguës (OMA) à répétition, l'atteinte des paires crâniennes III, IV, V et VI (pour les tumeurs localement avancées) et la présence d'adénopathies cervicales.

Le bilan initial doit comporter un examen clinique spécialisé en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) avec une nasofibroscopie optique et une panendoscopie des voies aérodigestives supérieures (VADS) sous anesthésie générale. Cet examen permet de faire un bilan diagnostique précis, complet et des biopsies. Les examens d'imagerie à réaliser sont l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (scanner, TDM) pour le bilan locorégional et la tomographie par émission de positons (TEP) pour compléter le bilan locorégional et à distance (4).

C. Anatomie

La figure 1, issue de l'atlas anatomique Dr Netter, permet de bien localiser le nasopharynx et ses parois.

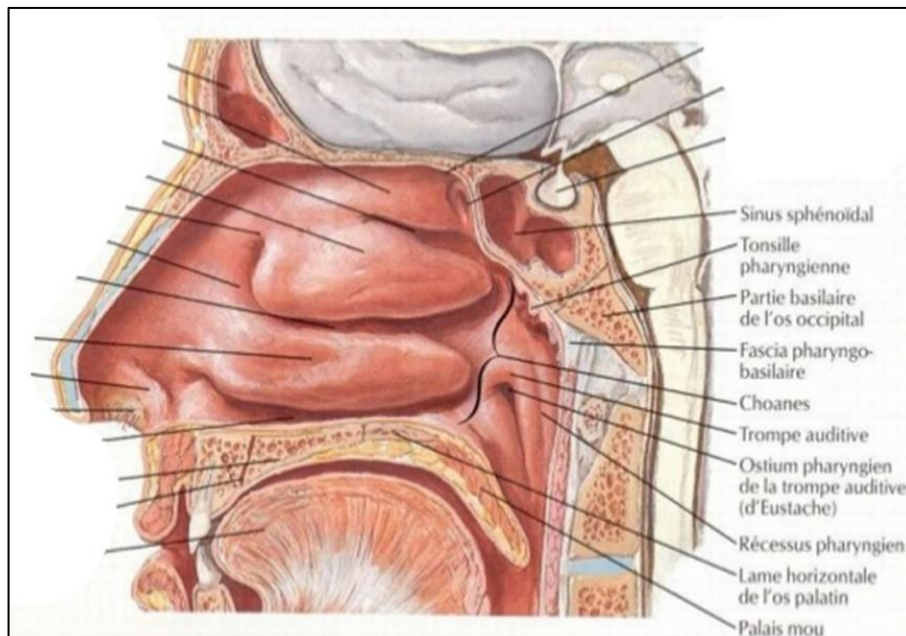


Figure 1 : Les parois du nasopharynx

La paroi antérieure correspond aux choanes, qui sont séparées sur la ligne médiane par le bord dorsal du septum nasal. La paroi postérieure comprend : en haut, la partie basilaire de l'os occipital et en bas, la membrane atlanto-occipitale. La paroi supérieure correspond aux 2/3 postérieurs de la face inférieure du corps de l'os sphénoïde et de la partie basilaire de l'os occipital. La paroi inférieure est la face dorsale du voile du palais et les parois latérales sont musculo-aponévrotiques et correspondent au fascia pharyngo-basilaire, à l'ostium pharyngien de la trompe auditive et au récessus pharyngien (fossette de Rosenmüller).

Le nasopharynx est un carrefour localisé entre plusieurs espaces profonds de la face (figure 2).

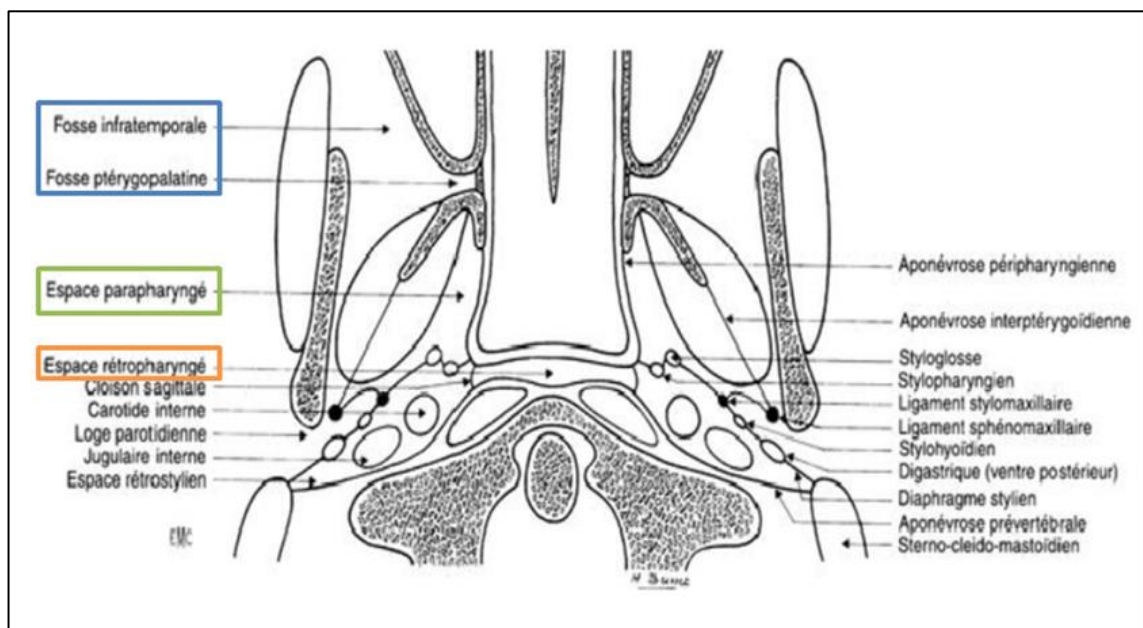


Figure 2 : Les espaces profonds de la face en rapport avec le nasopharynx

En arrière du nasopharynx se situe l'espace rétropharyngé, qui contient un tissu cellulo-graisseux et des ganglions lymphatiques, et l'espace prévertébral, qui contient les muscles prévertébraux et scalènes, le plexus brachial, le nerf phrénique, et les artères et veines vertébrales. De part et d'autre du nasopharynx, on trouve l'espace muqueux pharyngé qui contient les muscles constricteurs du pharynx supérieurs et moyens, le muscle salpingopharyngé, le muscle élévateur du voile du palais et le cartilage de la trompe d'Eustache. L'espace masticateur se trouve en avant et latéralement et contient les muscles masticateurs comme le masséter, les ptérygoïdiens.

D. Voies d'extension et classification TNM

Les descriptions anatomiques précédentes permettent de bien comprendre les voies d'extension des cancers du nasopharynx et la classification TNM de ces cancers (figure 3, (5)).

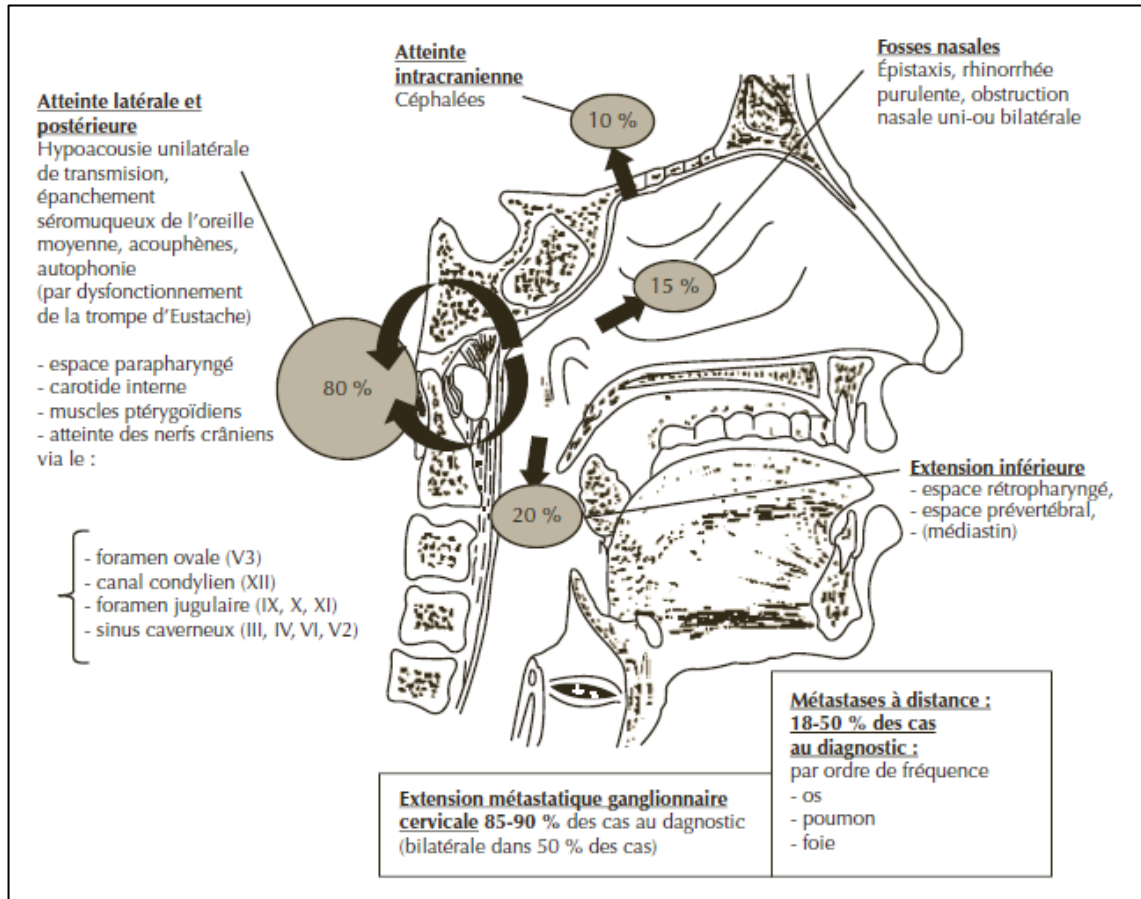


Figure 3 : Voies d'extension des cancers du nasopharynx

Il existe une extension métastatique ganglionnaire cervicale homolatérale à la lésion dans 85-90% des cas au moment du diagnostic. Les aires ganglionnaires les plus souvent envahies sont les ganglions rétropharyngés directement en arrière du nasopharynx et le niveau IIa (6). La 8^{ème} édition de la classification TNM des cancers du nasopharynx prend en compte ces extensions locales et ganglionnaires ((7), Annexe 1).

E. Facteurs pronostiques des cancers du nasopharynx

La classification TNM demeure l'élément principal pris en compte pour le choix thérapeutique. En effet, pour les formes non métastatiques, l'atteinte ganglionnaire est de loin le facteur pronostique déterminant pour la survie (6). D'autres facteurs pronostiques existent tels que le volume tumoral macroscopique, l'intensité de fixation sur la TEP, l'étalement de la radiothérapie et les interruptions de traitement et la dose de radiothérapie (5).

F. Prise en charge thérapeutique des cancers du nasopharynx

Le traitement recommandé du cancer du nasopharynx localement avancé (stades II – IVa) est la radio-chimiothérapie concomitante (RCC) (4, 8, 9).

Après une irradiation conformationnelle classique, il était fréquent d'observer de nombreuses toxicités post-radiques tardives. Ainsi, Tuan *et al.* ont rapporté en 2012 les toxicités tardives observées chez 896 patients traités entre 1992 et 1995 par irradiation exclusive pour un cancer du nasopharynx (tous stades confondus) (10). Les complications observées ont été classées en non neurologiques et neurologiques. Les complications non neurologiques étaient : la xérostomie (46%), la fibrose cervicale (22%), l'hypopituitarisme (6%), la surdité (16%), la dysphagie (15%), l'otorrhée (13%), les acouphènes (12%), une alimentation artificielle définitive par sonde nasogastrique ou sonde de jéjunostomie (8%), le trismus (6%), les seconds cancers en champ irradiés (2%) et l'ostéoradionécrose (2%). Les complications neurologiques étaient la paralysie des nerfs crâniens (en particulier XII, IX et X ; 9%), et les nécroses du lobe temporal (le plus souvent asymptomatiques, 5%). Il est intéressant de noter que les complications non neurologiques, parfois très handicapantes comme la surdité, atteignaient un taux de 85% à 20 ans. Les complications neurologiques étaient moins fréquentes mais avaient néanmoins un taux de 40% à 15 ans.

Depuis l'essai de Nutting *et al.* en 2011, la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) est devenue incontournable pour le traitement des cancers des VADS. En effet, ils ont démontré dans cet essai randomisé, que le taux de xérostomie était largement inférieur en RCMI vs. en radiothérapie conformationnelle avec respectivement un taux de xérostomie ≥ 2 , à 24 mois post traitement de 29 vs. 83% (11). Le même résultat avait également été démontré dans le cancer du nasopharynx : le taux de xérostomie de grade ≥ 2 , 24 mois après la fin du traitement

était 39 vs. 82% respectivement (12). Une étude prospective a confirmé ces résultats dans le cancer du nasopharynx et a montré que les toxicités à moyen terme étaient globalement moins fréquentes en traitant les patients en RCMI vs. en radiothérapie conformationnelle classique (13).

Concernant la chimiothérapie, Al Sarraf *et al* ont démontré en 1998 un allongement de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) dans le groupe RCC vs. radiothérapie exclusive avec respectivement une SSP à 3 ans de 69% vs. 24% et une SG à 3 ans de 76% vs. 46% (14). Ce bénéfice a été confirmé en 2015 dans une méta-analyse sur données individuelles de 19 essais randomisés, dans laquelle Blanchard *et al.* ont observé un 'Hazard Ratio' de 0.79 (0.73 – 0.86) en faveur de l'association RCC (15). L'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante (CNA) n'est pas encore bien défini bien qu'une étude récente ait montrée une diminution du risque de mortalité spécifique (16).

En 2006, Wolden *et al.* ont publié un essai rétrospectif ayant inclus de 1998 à 2006, 74 patients atteints d'un cancer du nasopharynx de tout stade avec une majorité de de stade III-IV (75%). Malgré une dose de 70 Gy au niveau du volume cible anatomoclinique (clinical target volume, CTV) à haut risque (HR), ils ont observé une récurrence locale dans le champ irradié chez 5 patients. Ceci suggérait qu'une dose supérieure serait nécessaire pour augmenter le contrôle local et la survie globale (17).

La protonthérapie est une technique d'irradiation particulière qui utilise des protons. En France, trois centres sont équipés de cette technique (l'Institut Curie à Orsay, le centre Antoine Lacassagne à Nice et le centre François Baclesse à Caen). La protonthérapie est utile principalement pour ses propriétés balistiques (18). Cet avantage apparaît clairement lorsque l'on compare la distribution de dose des photons et celle des protons sur un planning de dosimétrie. Les faisceaux de protons sont en effet caractérisés par l'absence de surdosage d'entrée, une dose homogène sur tout leur parcours, une faible pénombre latérale et surtout l'absence de pénombre distale (figure 4).

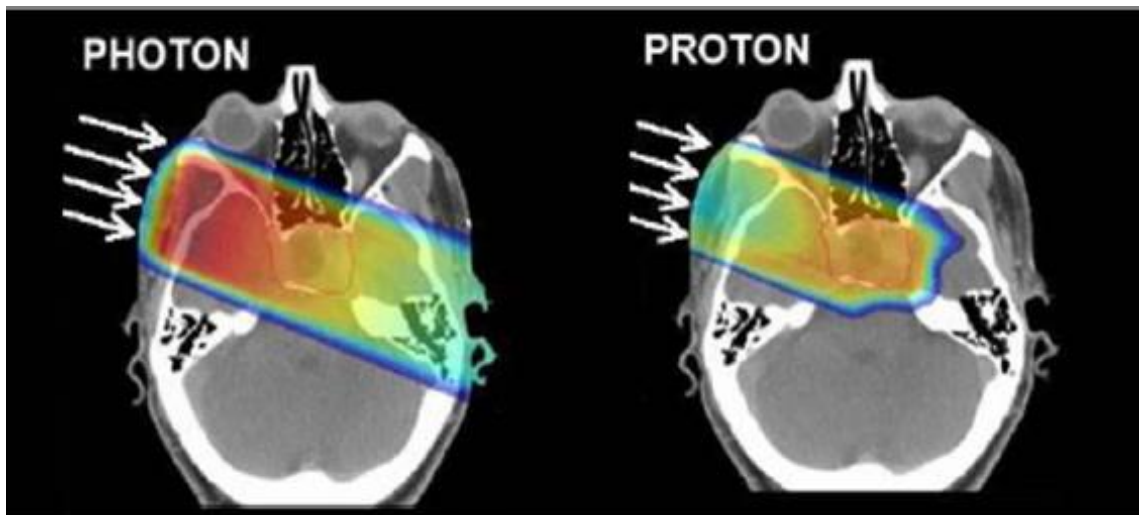


Figure 4 : Irradiation d'une tumeur encéphalique par des faisceaux de protons vs. des faisceaux de photons

Ces caractéristiques proviennent des propriétés biologiques des protons. Dans les tissus biologiques, des protons de haute énergie sont ralentis en profondeur et s'arrêtent assez brutalement, ce qui augmente leur temps d'interaction avec les électrons du milieu sur un très bref parcours, et leur permet de déposer très localement une énergie importante, par le biais d'ionisations. Le « pic de Bragg » (figure 5) en est la traduction dosimétrique : ce dépôt de dose très localisé est suivi d'une chute brutale où la dose s'annule sur quelques millimètres.

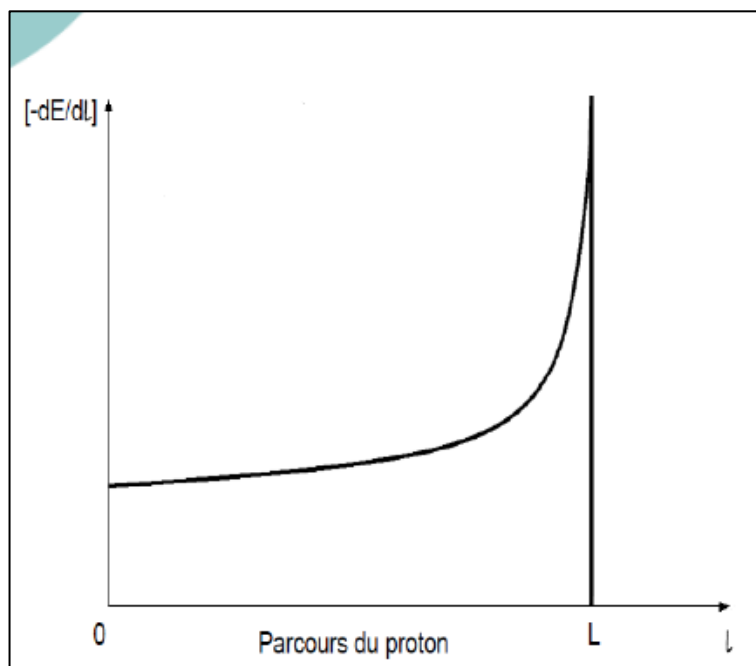


Figure 5 : Pic de Bragg

Cette technique d'irradiation est donc très utile lorsque le volume cible se trouve à proximité d'organes à risque car elle permet d'augmenter la dose dans le volume cible tout en préservant les OAR (Organes A Risques) et donc en diminuant les toxicités à long terme. Nous avons montré précédemment que le nasopharynx est une structure se trouvant au carrefour de plusieurs espaces profonds de la face, chacun contenant plusieurs OAR. Plusieurs études ont d'ailleurs montré l'avantage dosimétrique des protons sur les photons dans la prise en charge des cancers du nasopharynx. Une étude dosimétrique sur 8 patients a notamment mis en évidence que la protonthérapie permettait d'améliorer l'index de conformité et la couverture du GTV (Gross Tumoral Volume) 72 Gy tout en diminuant la dose aux organes à risque (19).

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'efficacité et les toxicités aiguës et tardives d'une association de photons et de protons pour traiter le cancer du nasopharynx localement avancé. Une analyse dosimétrique et une analyse statistique des facteurs pronostics et prédictifs de réponse au traitement ont également été réalisées.

II. Matériels et méthodes

A. Patients

Les patients devaient avoir un cancer du nasopharynx, histologiquement prouvé, de stade III à IVa (selon la nouvelle classification OMS). Le diagnostic de cancer du nasopharynx a été prouvé histologiquement chez tous les patients au moyen d'une biopsie réalisée au cours d'une nasofibroscopie. Le stade initial de la maladie a été déterminé après un examen clinique précis et une imagerie de la tête et du cou, TDM ou IRM. Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, parfois complétée d'une TEP a permis de déterminer la présence ou non de métastases. Le statut de la maladie a été établi en se conformant à la 8^{ème} édition du TNM (Annexe 1). La décision thérapeutique a été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour chaque patient.

B. Modalités d'irradiation

1. Préparation du traitement

Tous les patients ont eu un scanner de simulation et la fabrication d'un système de contention personnalisé en plastique thermoformé ayant pour but d'immobiliser parfaitement la tête dans une position constante lors des étapes de simulation et de traitement. Tous les patients ont également bénéficié en amont de l'implantation sous anesthésie locale de 4 à 5 grains d'or dans la table externe du crâne. Ces grains d'or avaient pour but la mise en place précise en cours de traitement par protons, selon une procédure de repérage stéréotaxique en 3 dimensions à l'aide du logiciel Rotaplus (logiciel développé par le Centre de Protonthérapie d'Orsay). Les volumes cibles et les organes à risque (OAR) ont été délinéés coupe par coupe sur le scanner de simulation. Un recalage entre ce scanner et les éventuelles IRM et/ou TEP a permis d'améliorer cette délinéation. Pour le composant proton, des caches de protection en cerrobend personnalisés ont été utilisés pour chaque faisceau pour optimiser la conformation latérale ainsi que des compensateurs en plexiglass personnalisés et usinés pour chaque patient et pour chaque faisceau pour réaliser la conformation en profondeur. Pour tous les patients, une dosimétrie totalisant les deux composantes de l'irradiation a été effectuée. Les logiciels utilisés ont été 'Eclipse' pour la partie photons et 'Isogray' pour la partie protons.

2. Schémas, doses et volumes d'irradiation

Le volume tumoral macroscopique (Gross Tumoral Volume = GTV) correspondait à la tumeur macroscopiquement visible sur les imageries pré-thérapeutiques. Le CTV-HR a inclus le GTV avec une marge isotropique de 5 à 10 mm. Le CTV à bas risque (CTV-BR) a inclus les aires ganglionnaires cervicales bilatérales des niveaux I à V. Pour les patients traités entre 2013 et 2016, un CTV à risque intermédiaire (CTV-RI) a également été délinéé. Il incluait les aires ganglionnaires rétropharyngées bilatérales et les zones à risque d'extension microscopique : le nasopharynx en totalité, l'os ethmoïde, les fosses nasales, le sinus frontal et la base du crâne. Les patients traités entre 2013 et 2016 ont reçu une RCMI (tomothérapie) en utilisant un boost intégré avec des faisceaux de photons de 6 MV pour traiter le CTV-BR et le CTV-RI. Les patients traités entre 1999 et 2002 ont reçu une radiothérapie conformationnelle classique (Cobalt) avec des faisceaux de 4-6 MV pour traiter le CTV-BR. Le CTV-HR a été traité dans tous les cas avec des protons de 201 MV en utilisant une technique classique (*double scattering*

technique). Les doses prescrites ont été 70-78 Gy (1,8-2 Gy/fraction) pour les CTV-HR, 63 Gy (1,8 Gy/fraction) pour le CTV-RI et 40-54 Gy (1,8 Gy/fraction) pour le CTV-BR. Tous les patients étaient irradiés une fois par jour, 5 jours par semaine. Les trois patients traités à la dose de 78 Gy ont été inclus dans un essai de phase II dont l'investigateur principal était le Pr Georges Noel et visant à augmenter la dose des cancers du nasopharynx classés T2b, T3, T4 N0 M0 en utilisant une association de photons et de protons (20).

3. Dose aux organes à risque (OAR)

Les contraintes de doses ont été adaptées à la technique d'irradiation particulière qu'est la protonthérapie. Pour certains organes, la notion de protection partielle du volume a permis effectivement une protection partielle de l'organe, si la proximité de la tumeur le justifiait (protection du tronc cérébral par exemple). Pour les autres, la totalité de la structure était protégée et les contraintes de doses étaient respectées de façon précise et systématique. Pour d'autres organes, les contraintes de doses ont été mises en balance avec le risque de récurrence de la tumeur en regard de cette protection. Pour les patients traités en RCMI (entre 2013 et 2016), les contraintes de dose sont précisées dans le tableau 1.

OAR	Dose maximale
Chiasma	58 Gy (EBR)
Nerf optique controlatéral	56 Gy (EBR)
Nerf optique homolatéral	58 Gy (EBR)
Nerf optique non fonctionnel	60 Gy (EBR)
Tronc cérébral	64 Gy (EBR) dans moins de 0.5 cc. 1/3 antérieur : 64 Gy (EBR) 1/3 moyen : 55 Gy (EBR) 1/3 postérieur : 48 Gy (EBR)
Moelle épinière	1/3 antérieur : 50 Gy (EBR) 1/3 moyen : 48 Gy (EBR)
Cochlée controlatérale	56 Gy (EBR)
Cochlée homolatérale	60 Gy (EBR)
Lobes frontaux/temporaux	70 Gy (EBR) dans moins de 2 cc.

Tableau 1 : Contraintes aux organes à risque (OAR)

C. Modalités de chimiothérapie

La plupart des patients ont eu une CNA et une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Aucun des patients n'a eu de chimiothérapie adjuvante.

Les différents protocoles de CNA ont été :

- Docetaxel 75 mg/m² J1, cisplatine 75 mg/m² J1 et 5-fluouracil 750 mg/m²/24h J1 à J5 (TPF)
- Cisplatine 100 mg/m² J1 et 5-fluouracil 1000 mg/m²/24h J1 à J5 (PF)
- 5-fluouracil 1000 mg/m²/24h J1 à J5 et carboplatine AUC5 J1

Tous les patients ont eu de la chimiothérapie concomitante. Les protocoles étaient :

- Cisplatine 100 mg/m² J1, J22, J43
- Carboplatine AUC 5, 6 ou 7
- Cisplatine 100 mg/m² J1 et 5-fluouracil 1000 mg/m²/24h J1 à J5 (PF)

D. Modalités de suivi

La durée a été mesurée depuis le dernier jour du traitement jusqu'à la date du décès du patient ou sa dernière visite chez le médecin référent (radiothérapeute ou ORL). En cours de traitement, le patient était vu une fois par semaine par son radiothérapeute référent. Le suivi était ensuite réalisé conjointement avec le radiothérapeute et le chirurgien ORL. A chaque consultation, le patient bénéficiait donc d'un examen clinique spécialisé avec nasofibroscopie. Les toxicités du traitement ont été rapportées et classées selon la classification internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (CTCAE v4.0). Le patient avait également une imagerie cervico-thoracique (TDM ou IRM) tous les 3 mois pendant deux ans, puis tous les 6 mois à 1 an jusqu'au décès. Une imagerie TEP était réalisée en présence d'une récurrence locale ou à distance de façon à statuer sur le plan métastatique.

E. Méthodologie statistique

Le logiciel R-Studio (GNU Affero General Public License v3 2007) a été utilisé pour toutes les analyses statistiques. La méthode de Kaplan–Meier a été adoptée pour calculer le taux de contrôle locorégional (CLR), le taux de SSP et de SG. Des analyses univariées et multivariées avec régression logistique ont été réalisées afin de déterminer des facteurs de risque indépendants de survie. Les variables analysées étaient : l'âge, le sexe, le temps entre le diagnostic et le début du traitement, la dose au niveau du PTV-HR, la perte de poids, et le protocole de chimiothérapie.

Des tests de Student ont également été réalisés pour analyser le lien entre la dose au niveau d'un OAR et la toxicité relative à cet OAR : le lien entre la perte d'audition et la dose au niveau de l'oreille interne, le lien entre la nécrose du lobe temporal et la dose au niveau du lobe temporal. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

III. Résultats

A. Caractéristiques des patients

De 1999 à 2016, 17 patients ont été traités au centre de protonthérapie de l'Institut Curie pour un cancer du nasopharynx de stade III (2 patients) et IVa (15 patients), pour la plupart T4N0M0 (80%), par une association de photons et de protons. La plupart des patients étaient des hommes (sexe ratio H/F = 2.4/1). Les types histologiques étaient l'UCNT du nasopharynx (65% des patients) et le carcinome épidermoïde (35%). Ils étaient âgés de 19 à 72 ans avec un âge médian de 42 ans. Le stade IVa était le plus souvent lié à une atteinte endocrânienne (34%) ou des nerfs optiques (66%). Au total, 11 patients (65%) ont reçu une CNA et tous les patients ont reçu une RCC. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 2.

Caractéristiques	Nb	%
Age moyen	42 (19-72)	
Sexe		
Masculin	12	71
Féminin	5	29
Statut OMS		
IV	1	6
III	1	6
II	11	64
I	4	24
Anatomopathologie classification (OMS)		
Kératinant (type I)	5	29
Non Kératinisant (type II-III)	12	71
Stade tumoral T		
T3	2	12
T4	15	88
Extension intracrânienne	5	34
Envahissement des nerfs optiques	10	66
Statut ganglionnaire N		
N0	16	94
N1	1	6
Statut OMS		
III	2	12
IVa	15	88
Chimiothérapie		
Néoadjuvante	11	65
Concomitante	17	100

Tableau 2 : Caractéristiques des 17 patients

B. Caractéristiques dosimétriques et compliance au traitement

L'étalement moyen a été 58 jours (entre 48 et 73 jours). Les histogrammes dose-volume (HDV) concernant les PTV-HR et les OAR ont été analysées. Le tableau 3 montre les différents paramètres dosimétriques obtenus après la planification du traitement.

La dose médiane, la D95% et la D5% ($\text{Gy} \pm \text{DS}$) au niveau du PTV-HR ont été respectivement de 67.3 ± 2.7 Gy, 59.4 ± 6.9 Gy et 76.5 ± 4.4 Gy. Les doses maximales obtenues au niveau du tronc cérébral et du lobe temporal controlatéral ont été 63.4 et 71.1 Gy respectivement. La dose moyenne au niveau de la parotide controlatérale a été 32,1 Gy et au niveau de la parotide homolatérale 42,6 Gy.

Structures	Dose (Gy ± DS)
PTV-HR	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	67.3 ± 2.7
D _{5%} (% ± DS)	76.5 ± 4.4
Parotide controlatérale	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	32.1 ± 10.3
Parotide homolatérale	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	42.6 ± 14.3
Oreille interne controlatérale	
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS)	58.9 ± 11.3
Oreille interne homolatérale	
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS)	70.2 ± 7.6
Canal médullaire	
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS))	48.1 ± 6.8
Tronc cérébral	
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS))	63.4 ± 2.7
Lobe temporal controlatéral	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	22 ± 15.4
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS))	71.1 ± 6.0
Lobe temporal homolatéral	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	27.5 ± 24.5
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS)	74.9 ± 3

Tableau 3 : Paramètres dosimétriques

C. Contrôle local, survie sans progression et survie globale

Le suivi médian était de 99 mois (5 – 208 mois). Parmi les 17 patients étudiés, six sont décédés au moment de l'analyse (36%). Deux de ces six patients sont décédés suite à une récurrence locale, deux sont décédés suite à une récurrence métastatique sans récurrence locale, un patient est décédé suite aux complications du traitement et un patient est décédé sans avoir récidivé. Neuf des 17 patients (47%) étaient toujours en vie en 2017 : huit étaient en vie sans maladie, un patient était en vie avec une deuxième récurrence locale en 2016 traité par chimiothérapie (12 cycles de carboplatine - 5-fluoracil). Parmi ces neuf patients, un avait récidivé au niveau pulmonaire 42 mois après la fin du traitement. Les deux autres patients ont été perdus de vue (12%). La médiane du temps précédent la récurrence des 7 patients ayant récidivés était 41 mois (41 mois pour les patients ayant récidivés localement et 40 mois pour les patients ayant récidivés à distance).

La survie globale actuarielle était de :

- à 2 ans : 88% IC95% [59% - 97%],
- à 5 ans : 74% IC95% [45% - 90%],
- à 10 ans : 66% IC95% [36% - 84%] (figure 6).

La survie sans progression actuarielle était :

- à 2 ans : 88% IC95% [59% - 97%],
- à 5 ans : 64% IC95% [33% - 83%],
- à 10 ans 64% IC95% [33% - 83%] (figure 7).

Le taux de contrôle local était :

- à 2 ans : 94% IC95% [65% - 99%],
- à 5 ans : 86% IC95% [52% - 96%],
- à 10 ans 86% IC95% [52% - 96%] (figure 8).

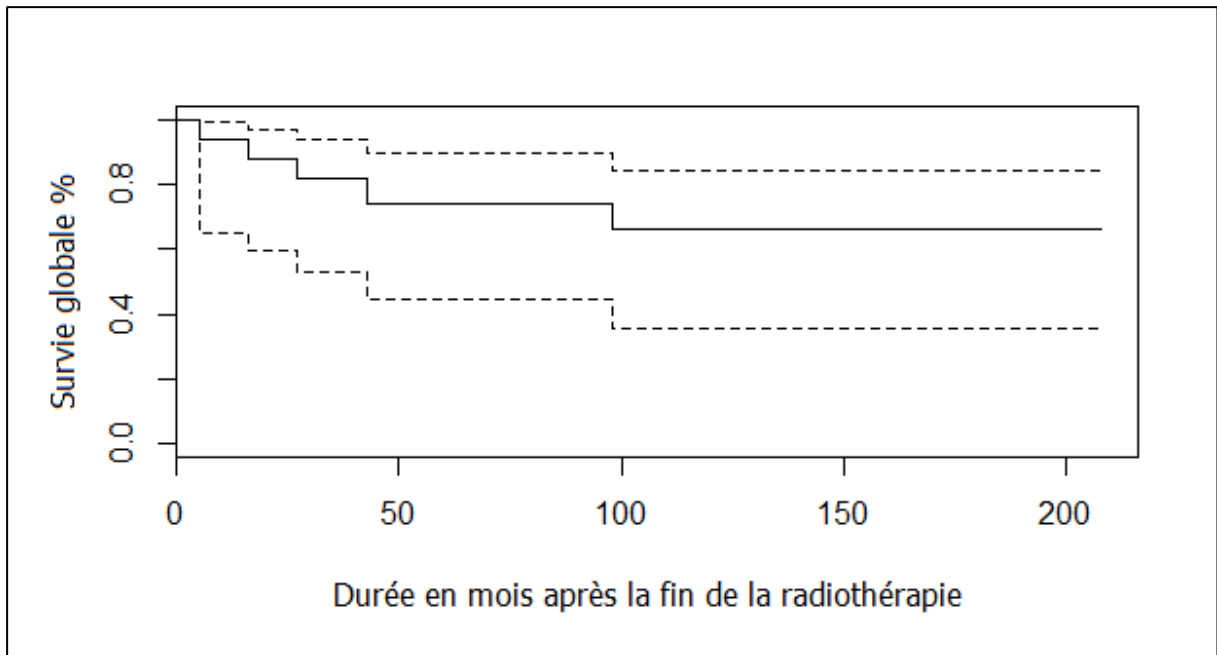


Figure 6 : Courbe de survie globale actuarielle des 17 patients

En trait continu : survie des patients. En pointillé : intervalle de confiance. On observe que la médiane de survie n'est pas atteinte. La survie actuarielle à 10 ans était 66% IC95% [36% - 84%].

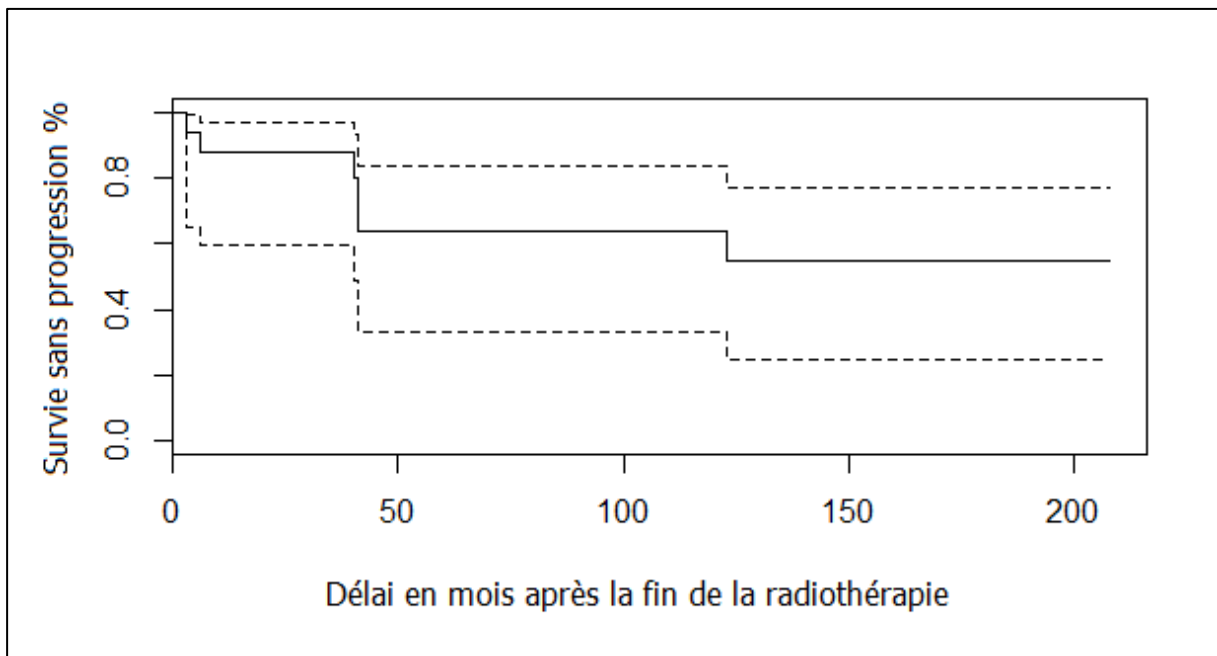


Figure 7 : Courbe de survie sans progression actuarielle des 17 patients

En trait continu : survie des patients. En pointillé : intervalle de confiance. La survie sans progression actuarielle à 10 ans était 64% IC95% [33% - 83%].

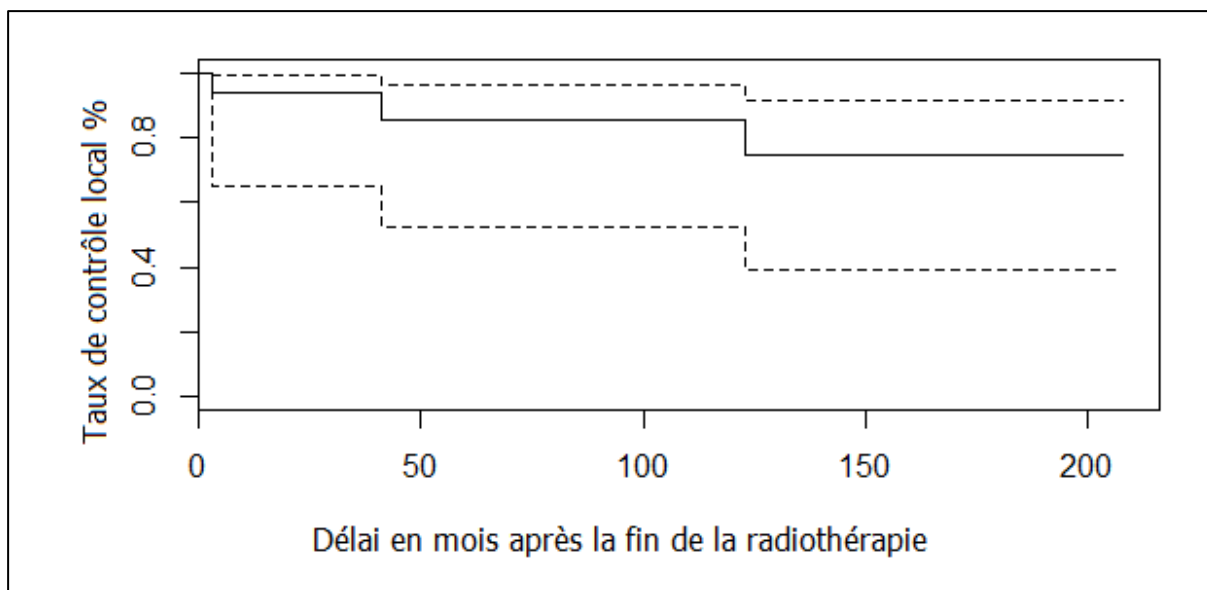


Figure 8 : Courbe représentant le taux de contrôle local des 17 patients

En trait continu : survie des patients. En pointillé : intervalle de confiance. Le taux de contrôle local à 10 ans était 86% IC95% [52% - 96%].

D. Analyse dosimétrique d'une récurrence locale

Une analyse dosimétrique précise a été réalisée chez un des trois patients ayant récidivé localement. Une fusion entre l'image TEP ayant montré la récurrence locale et le scanner de dosimétrie montrant la dose planifiée au niveau des volumes cibles a montré que la récurrence avait eu lieu précisément dans la partie du volume cible qui ne recevait pas 100% de la dose totale prescrite (Figure 9). L'objectif de cette réduction de dose a dû être la protection de certains OAR tels que les articulations temporo-mandibulaires bilatérales (responsables d'un trismus lorsqu'elles sont irradiées à fortes doses). Cet exemple montre bien l'importance de délivrer la totalité de la dose prescrite dans le volume cible, et l'intérêt particulier des protons dans cette indication. Les autres récurrences locales n'ont pas pu être analysées de la même façon compte tenu d'un manque de données (ce sont des patients ayant été traités en 2000).

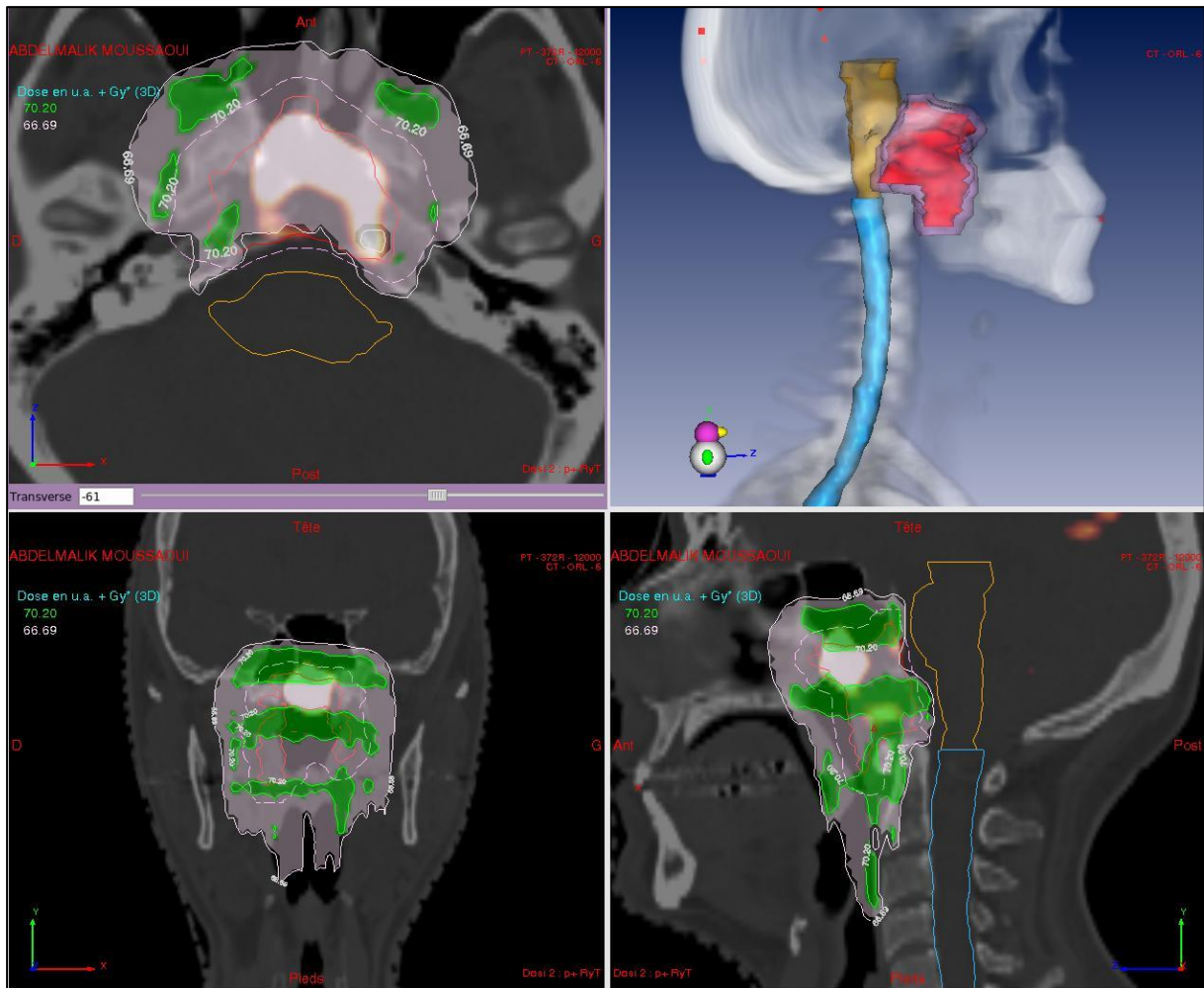


Figure 9 : Analyse dosimétrique d'une récurrence locale.

Images recalées : TDM de positionnement et première TEP post traitement. Structures : Rouge : GTV, rose : CTV, orange : tronc cérébral, bleu : canal médullaire. Isodoses : rose pâle : 95%, vert : 100%. Le foyer hypermétabolique montrant la zone de récurrence se situe dans le volume qui ne recevait pas 100% de la dose.

E. Toxicités aiguës

Onze patients (64,7%) ont présenté une toxicité de grade ≥ 3 . La perte de poids, la radiomucite et la radiodermite ont été les toxicités aiguës les plus fréquentes de notre cohorte. Les résultats sont détaillés dans le tableau 4. Un patient a été hospitalisé pour une courte période (10 jours) pendant la radiothérapie car il présentait une dysphagie sévère nécessitant une nutrition parentérale (perte de poids de 16%). La radiothérapie a également été suspendue chez deux autres patients pendant une courte période de cinq et six jours du fait d'une radiomucite sévère très douloureuse et une OMA récidivante nécessitant la pose d'un aérateur transtympanique. Les patients ont perdu en moyenne 7,6% de leur poids initial (0 – 16%) durant la radiothérapie. Une sonde nasogastrique a été posée avant le début du traitement chez deux patients. Six patients ont eu une OMA et chez cinq d'entre eux, un aérateur transtympanique a été posé.

F. Toxicités tardives

La xérostomie (70,6%) et la perte d'audition (52,9%) ont été les toxicités tardives les plus fréquentes. Les résultats sont également détaillés dans le tableau 4. Un des 17 patients a présenté une ostéoradionécrose de l'os sphénoïde. Le diagnostic de radionécrose des lobes temporaux a été fait sur l'IRM cérébrale chez six (35%) patients. Cinq des six patients étaient asymptomatiques et l'image a régressé sous corticoïdes. Le sixième patient présentait des troubles de l'équilibre qui se sont améliorés sous corticoïdes. Deux patients ont également présenté une atteinte des paires crâniennes (qui n'existaient pas au diagnostic). Un patient a présenté un anévrysme de la carotide. Trois patients ont présenté une dysfonction endocrinienne, nécessitant une supplémentation par hormone thyroïdienne pour deux patients. Neuf des 17 patients (53%) ont eu une perte auditive dont 4 (24%) ont eu la pose d'un appareil auditif.

De plus, un des 17 patients, traité entre octobre et décembre 2013 à la dose prescrite de 70 Gy, est décédé quatre mois après la fin du traitement suite aux complications de ce dernier. Sur la première imagerie post radiothérapie, on observait une nécrose complète de la lésion tumorale. Par contre, on observait également une nécrose des tissus adjacents, avec une inflammation qui entraînait un œdème de la face. Le traitement habituel des radionécroses par bolus de corticoïde, acétate d'alpha-tocophérol et pentoxifylline, n'a pas fonctionné, et le

patient est rapidement décédé. Il s'agissait d'un patient présentant de nombreuses comorbidités (Infection au VIH, VHB, VHC, alcool-tabagique actif).

Par ailleurs, une analyse statistique a permis de montrer que la distribution de la médiane de dose au niveau des lobes temporaux était significativement différente ($p = 0,04$) entre les patients qui présentaient une nécrose des lobes temporaux et ceux qui n'en présentaient pas. Une régression logistique a permis de confirmer que la dose médiane au niveau des lobes temporaux avait un impact sur le risque de nécrose temporal. Finalement nous avons déterminé que le risque de développer une nécrose au niveau des lobes temporaux était significativement très bas si les doses médiane et maximale au niveau des lobes temporaux étaient respectivement inférieures à 41 Gy et 78 Gy.

Toxicités	Nombre de patients par grade (%)			
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Toxicités aiguës				
Perte de poids	3 (17.6%)	5 (29.4%)	6 (35.2%)	3 (17.6%) ^a
Moyenne (Kg, ± ds) = 5.5 ± 4.5				
Moyenne (% , ± ds) = 7.6 ± 5.6				
Mucite	1 (5.9%)	5 (29.4%)	5 (29.4%)	6 (35.3%)
Dermatite	4 (23.5%)	5 (29.4%)	5 (29.4%)	3 (17.6%)
OMA	11 (64.7%)	1 (5.9%)	5 (29.4%) ^b	0
Toxicités tardives				
Neuropathie crânienne	15 (88.2%)	2 (11.8%)	0	0
Nécrose des lobes temporaux	11 (64.7%)	5 (29.4%)	1 (5.9%)	0
Dysthyroïdie	14 (82.4%)	3 (17.6%)	0	0
Perte d'audition	8 (47%)	1 (5.9%)	4 (23.5%) ^c	4 (23.5%) ^d
Xérostomie	5 (29.4%)	9 (52.9%)	3 (17.6%)	0
Domages oculaires	13 (76.5%)	1 (5.9%)	3 (17.6%)	0
Ostéoradionécrose	16 (94.1%)	0	0	1 (5.9%)

Tableau 4 : Incidence des toxicités aiguës et tardives

Le grade des toxicités correspond à celui de la classification internationale des toxicités tardives (*Common Terminology for Cancer Adverse Events* (Version 4.0)).

^a Perte de poids de grade 3 : perte $\geq 20\%$ du poids initial ; indication à une nutrition artificielle entérale (sonde nasogastrique ou de jéjunostomie)

^b Inflammation de l'oreille moyenne de grade 2: Otite séreuse, indication à un traitement médical par tympanostomie

^c Baisse d'audition de grade 2 : Ne nécessite pas d'intervention médical

^d Baisse d'audition de grade 3: Nécessite un intervention médical ou un appareille auditif

IV. Discussion

Notre travail a donc montré que l'association de photons et de protons dans le cancer du nasopharynx localement avancé, en particulier les T4N0MO, permet d'obtenir un très bon CLR, une SG et une SSP à long terme (plus de 10 ans pour certains patients) sans toxicités aiguës et tardives majeures.

Chan *et al.* ont rapporté en 2012 l'expérience réalisée à l'hôpital général du Massachusetts de l'utilisation de la protonthérapie dans la prise en charge des cancers du nasopharynx (21). Entre 2006 et 2012, 23 patients ont reçu une RCC comprenant une première phase en photons et une deuxième phase en protons. Après un suivi médian de 28 mois, la SG et la SSP actuarielles à 2 ans étaient respectivement 100% et 90%. Lewis *et al.* ont également récemment rapporté l'expérience du centre médical MD Anderson, où 9 patients ont reçu une protonthérapie avec modulation d'intensité pour un cancer du nasopharynx localement avancé (22). Après un suivi médian de 24,5 mois, le taux de CLR, la SSP et la SG ont été estimés à 100%, 89% et 89% respectivement. Le taux de CLR, la SSP et la SG observés dans notre étude étaient légèrement moins bons que ceux observés dans ces deux précédentes études. Ces différences pourraient être dues au fait que notre cohorte a inclus une majorité de patients présentant une maladie initialement localement plus avancée (88% des patients étaient T4), par rapport aux deux précédentes séries. D'ailleurs, Chan *et al.* avaient rapporté sous forme de résumé, en 2004, les premiers résultats observés à l'hôpital général du Massachusetts concernant l'utilisation de la protonthérapie pour la prise en charge des cancers du nasopharynx (23). Tous les patients étaient initialement classés T4 et 50% avaient un envahissement ganglionnaire (N+). Entre 1990 et 2002, ces 17 patients ont reçu une RCC avec une première phase en photons et une deuxième phase en protons. Après un suivi médian de 43 mois, le taux de CLR, la SSP et la SG actuariels à 3 ans étaient 92%, 75% et 74% respectivement.

De plus, le taux de CLR, la SSP et la SG observés dans notre série ont été au moins aussi bons que ceux observés dans les études utilisant uniquement des photons (17, 24). Il est intéressant à ce sujet de noter les résultats rapportés par Wu *et al.* concernant l'expérience du centre anti-cancéreux de Jiangsu (25). Entre 2004 et 2008, 614 patients ont reçu une RCMI pour la prise en charge d'un cancer du nasopharynx localement avancé. Après un suivi médian de 112,7 mois, le taux de CLR, la SSP et la SG à 5 et 10 ans ont été respectivement 91% et 89%, 82% et 80% et 83% et 73%. Cependant, dans leur analyse de sous-groupe des patients classés initialement T4, le taux de CLR à 5 ans et 10 ans n'étaient que de 83% et 79%.

La comparaison entre ces différentes études est résumée dans le tableau 5. Ces observations montrent que l'association photons et protons est une bonne option pour le traitement des patients classés T4N0.

Le tableau 6 résume les toxicités observées dans différentes études dans lesquelles les patients atteints d'un cancer du nasopharynx étaient traités par photons, protons ou une association des deux. Zhang *et al.* ont récemment démontré que maintenir un poids stable durant toute la durée de la radiothérapie permettait de prévenir l'apparition de métastases (26). Dans notre cohorte, le pourcentage de perte de poids médian entre le début et la fin de la radiothérapie était de 7,6%, légèrement plus élevé que les 6% observés dans les études de Lewis *et al.* et de Holliday *et al.* (22, 27). Cette différence pourrait être due à l'utilisation moins fréquente de la sonde nasogastrique dans notre étude (18% vs. 33% et 20% respectivement). D'ailleurs, dans l'étude de Chan *et al.*, 48% des patients ont bénéficié de la pose rapide d'une sonde nasogastrique et seulement 38% ont souffert d'une perte de poids (21).

Dans notre étude, la xérostomie (70,6%) et la surdité (52,9%) ont été les toxicités tardives les plus fréquentes. Néanmoins, la fréquence de la xérostomie était soit comparable soit plus basse que celle observée par d'autres auteurs en RCMI ou en protons (17, 22, 25). La fréquence des surdités de grade 3 dans notre série (24%) était similaire aux résultats obtenus par Chan (29%) (21). La perte d'audition a été plus fréquente que dans d'autres études utilisant la RCMI (7, 9). Cependant les populations n'étaient pas tout à fait les mêmes et il est bien connu que la protection de l'oreille interne dépend du stade tumoral initial.

Par ailleurs, les nécroses au niveau des lobes temporaux étaient également plus fréquentes dans notre série : 35% vs. 29% et 20% dans les études de Chan *et al.* et Holliday *et al.* respectivement (21, 27). Néanmoins, l'équipe du centre médical MD Anderson utilisait la protonthérapie avec modulation d'intensité qui permet sans doute une meilleure protection que la protonthérapie classique, notamment au niveau des lobes temporaux. De plus, les contraintes de doses au niveau du lobe temporal ont été décrites pour l'utilisation de la RCMI, avec une limite de 69 Gy dans un volume de 0.5 cm³. Dans notre série, tous les patients dont la dose médiane était supérieure à 41 Gy ont développé une nécrose d'au moins un lobe temporal. Un patient a souffert d'une nécrose des lobes temporaux alors que la dose médiane était de 27 Gy. Néanmoins pour ce patient, la dose maximale au niveau du lobe temporal était de 79 Gy et nous avons conclu que le risque de développer une nécrose au niveau des lobes temporaux était nul si la dose médiane ne dépassait pas 41 Gy et que la dose maximale ne dépassait pas 78 Gy.

La principale force de notre étude est le très long suivi médian, qui nous a permis de montrer que les résultats obtenus en termes d'efficacité et de toxicité, 2 ans et 5 ans après la fin du traitement sont maintenus jusqu'à une durée de plus de 10 ans. Les principales limites sont le petit nombre de patients inclus et l'hétérogénéité des techniques utilisées pour la partie photons : radiothérapie classique tridimensionnelle pour les premiers patients traités (2000-2003) et RCMI (tomothérapie) pour les derniers patients inclus (2013-2016).

	Technique	Stade ^a	Nb patients	Nb T3/T4	CLR				SSP				SG			
					2 a.	3 a.	5 a.	10 a.	2 a.	3 a.	5 a.	10 a.	2 a.	3 a.	5 a.	10 a.
Al-Sarraf <i>et al.</i> (1998) (14)	3D RT	III - IVB	78	57 (73%)		–	–	–	–	69%	–	–	–	78%	–	–
Wolden <i>et al.</i> (2006) (17)	RCMI	I - IV	74	38 (51%)	–	91%	–	–	–	67%	–	–	–	83%	–	–
		T3/T4	38		–	83%	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Kim <i>et al.</i> (2012) (24)	RCMI avec boost intégré	IIB - IVB	53	24 (45.2%)	–	92%	92%	–	–	78%	71%	–	–	86%	82%	–
Wu <i>et al.</i> (2017) (25)	RCMI	I - IV	614	382 (62.2%)	–	–	91%	89%	–	–	82%	80%	–	–	83%	73%
		T4	163		–	–	83%	79%	–	–	–	–	–	–	–	–
Chan <i>et al.</i> (2004) (23)	X + protons	T4Nx	17	100%	–	92%	–	–	–	75%	–	–	–	74%	–	–
Chan <i>et al.</i> (2012) (21)	X + protons	III-IV	23	56%	–	–	–	–	90%	–	–	–	100%	–	–	–
Lewis <i>et al.</i> (2016) (22)	RCMI protons	II - IVA	9	3 (33.3%)	100%	–	–	–	89%	–	–	–	89%	–	–	–
Beddok <i>et al.</i> (2018)	X + protons	III-IVA	17	100%	94%	94%	86%	86%	88%	80%	64%	64%	88%	86%	74%	66%

Tableau 5: Devenir des patients atteints d'un cancer du nasopharynx localement avancé dans précédentes études

^a : En accord avec la 8^{ème} édition du TNM

	Technique	Perte de poids (% de patients)		Perte de poids (% de poids)	SNG	Perte d'audition		Xérostomie		Nécrose du lobe temporal
		Tout grade	grade \geq 3			Tout grade	grade \geq 3	Tout grade	grade \geq 3	
Al-Sarraf <i>et al.</i> (1998) (14)	3D-RT	37%	6.4%	–	–	33%	12%	–	–	–
Wolden <i>et al.</i> (2006) (17)	RCMI	–	–	–	–	–	15%	75%	0%	0%
Kim <i>et al.</i> (2012) (24)	RCMI	–	–	–	–	–	–	64%	0%	–
Wu <i>et al.</i> (2017) (25)	RCMI	–	–	–	–	50%	5%	79%	1%	11%
Chan <i>et al.</i> (2004) (23)	X + protons	–	–	–	–	–	–	–	–	29%
Chan <i>et al.</i> (2012) (21)	X + protons	38%	–	–	48%	–	29%	–	0%	–
Holliday <i>et al</i> (2015) (27)	RCMI PT	–	–	6%	20%	–	–	–	–	20%
Lewis <i>et al.</i> (2016) (22)	RCMI PT	89%	22%	6%	33%	–	–	89%	0%	–
Beddok <i>et al.</i> (2018)	X + protons	88%	18%	8%	18%	52%	24%	70%	0%	35%

Tableau 6 : Tolérance de la radiothérapie dans le cancer du nasopharynx

V. Conclusion

Cette étude a montré que l'association de photons et de protons est une bonne option pour le traitement des cancers du nasopharynx localement avancés, notamment T4N0M0. Le taux de contrôle local, la survie sans progression et la survie globale à 5 ans et à 10 ans ont été respectivement de 86% et 86%, 64% et 64% et 74% et 66%. Les toxicités de grade ≥ 3 n'ont pas été fréquentes. Pour confirmer ces résultats, une étude prospective devrait être menée avec un nombre bien plus important de patient.

VI. Références

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Stelow EB, Wenig BM. Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. *Head and neck pathology*. 2017;11(1):16-22.
3. Lee AW, Ng WT, Chan YH, Sze H, Chan C, Lam TH. The battle against nasopharyngeal cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;104(3):272-8.
4. Simo R, Robinson M, Lei M, Sibtain A, Hickey S. Nasopharyngeal carcinoma: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology*. 2016;130(S2):S97-s103.
5. Jardel P, Thariat J, Blanchard P, Elloumi F, Toumi N, Bensadoun RJ, et al. [Nasopharyngeal cancers, an overview]. *Bulletin du cancer*. 2014;101(5):445-54.
6. Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. *BMC cancer*. 2012;12:98.
7. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Current treatment options in oncology*. 2017;18(7):40.
8. Falck J, Coates J, Jackson SP. Conserved modes of recruitment of ATM, ATR and DNA-PKcs to sites of DNA damage. *Nature*. 2005;434(7033):605-11.
9. Maingon P, Blanchard P, Bidault F, Calmels L. [Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2016;20 Suppl:S104-9.
10. Tuan JK, Ha TC, Ong WS, Siow TR, Tham IW, Yap SP, et al. Late toxicities after conventional radiation therapy alone for nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;104(3):305-11.
11. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):127-36.

12. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(31):4873-9.
13. Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;104(3):286-93.
14. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1310-7.
15. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):645-55.
16. Zhang J, Peng H, Chen L, Li WF, Mao YP, Liu LZ, et al. Decreased Overall and Cancer-Specific Mortality with Neoadjuvant Chemotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated by Intensity-modulated Radiotherapy: Multivariate Competing Risk Analysis. *Journal of Cancer*. 2017;8(13):2587-94.
17. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(1):57-62.
18. Mazal A, Habrand JL, Delacroix S, Datchary J, Dendale R, Desjardins L, et al. [Protontherapy: basis, indications and new technologies]. *Bulletin du cancer*. 2010;97(7):831-46.
19. Taheri-Kadkhoda Z, Bjork-Eriksson T, Nill S, Wilkens JJ, Oelfke U, Johansson KA, et al. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiation oncology (London, England)*. 2008;3:4.
20. Noel G. Augmentation de dose délivrée dans les cancers du cavum classés T2b, T3, T4 N0 M0 par une irradiation de photons et de protons. Etude de phase II. Protocole CPO 00 C1. Non publié 2001.

21. Chan A, Adams JA, Weyman E, Parambi R, Goldsmith T, Holman A, et al. A Phase II Trial of Proton Radiation Therapy With Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2012;84(3):S151-S2.
22. Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, Hernandez M, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head & neck*. 2016;38 Suppl 1:E1886-95.
23. Chan AW, Liebsch LJ, Deschler DG, Adams JA, Vrishali LV, McIntyre JF, et al. Proton radiotherapy for T4 nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14_suppl):5574-.
24. Kim JW, Cho JH, Keum KC, Kim JH, Kim GE, Lee JY, et al. IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for nasopharyngeal cancer: plan evaluation and treatment outcome. *Japanese journal of clinical oncology*. 2012;42(12):1152-60.
25. Wu LR, Liu YT, Jiang N, Fan YX, Wen J, Huang SF, et al. Ten-year survival outcomes for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: An analysis of 614 patients from a single center. *Oral oncology*. 2017;69:26-32.
26. Zhang W, Chen Y, Chen L, Liu X, Sun Y, Li Y, et al. Importance of maintaining body weight for prevention of distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma: An alternative workflow for cancer-risk assessment. *Journal of Cancer*. 2017;8(12):2269-76.
27. Holliday EB GA, Rosenthal DI, Fuller CD, Morrison WH, Gunn GB, Phan J, Beadle BM, Zhu XR, Zhang X, Hanna E, Glisson BS, Hutcheson KA, El-Naggar AK, Hong JH, Hung TM, Uzel EK, Lewis G, Frank SJ. Proton Therapy Reduces Treatment-Related Toxicities for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Case-Match Control Study of Intensity-Modulated Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Therapy. *International Journal of Particle Therapy*. 2015;2(1):19-28.

VII. Annexes

A. Annexe 1 : Classification TNM 8^{ème} édition

T	Tumeur primitive
T0	Absence de tumeur mais infection ganglionnaire cervicale par EBV
T1	Tumeur confinée au nasopharynx, ou extension à l'oropharynx et/ou la cavité nasale sans extension parapharyngée
T2	Envahissement de l'espace parapharyngé et/ou envahissement des tissus mous adjacents (muscles ptérygoïdien médial, latéral ou prévertébral)
T3	Infiltration des os de la base du crâne, des vertèbres cervicales, et/ou des sinus paranasaux.
T4	Extension intracrânienne, envahissement des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide, infiltration massive du muscle ptérygoïdien latéral
N	Envahissement ganglionnaire
N1	Envahissement ganglionnaire cervical unilatéral et/ou rétropharyngé uni ou bilatéral de moins de 6 cm, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde (niveau I, II, III, V).
N2	Envahissement ganglionnaire cervical bilatéral de moins de 6 cm, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde.
N3	Envahissement ganglionnaire cervical uni ou bilatéral, de plus de 6 cm et/ou s'étendant sous le bord caudal du cartilage cricoïde (niveau IV).
M	Métastases à distance
M1	Présence de métastases

B. Annexe 2 : Abréviations

- CE : carcinome épidermoïde
- CLR : contrôle locorégional
- CNA : chimiothérapie néoadjuvante
- CTV : clinical target volume (volume cible anatomo-clinique)
- CTV-BR : CTV à bas risque
- CTV-HR : CTV à haut risque
- CTV-RI : CTV à risque intermédiaire
- DS : déviation standard
- EBR : Equivalence biologique relative
- EBV : Epstein Baar Virus
- GTV : Gross Tumoral Volume (volume tumoral macroscopique)
- HDV : histogramme dose volume
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- OAR : Organes à risque
- OMA : Otite moyenne aiguë
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologique
- RCC : radio-chimiothérapie concomitante
- RCMI : radiothérapie avec modulation d'intensité
- SG : survie globale
- SSP : survie sans progression
- TDM : tomodensitométrie
- TEP : tomographie par émission de positon
- UCNT: undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type
- VADS : Voies Aérodigestives Supérieures

Résumé

Introduction : Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une association de protons et de photons dans la prise en charge thérapeutique de patients atteints d'un cancer du nasopharynx localement avancé de stade III-IVa. **Matériels et méthodes :** De novembre 1999 et septembre 2016, dix-sept patients de stade III – IVa ont été traités au centre de protonthérapie d'Orsay. Les aires ganglionnaires cervicales bilatérales étaient traitées par des photons à la dose de 40-54Gy. La tumeur et ses extensions microscopiques ont reçu une dose complémentaire en protons pour atteindre la dose de 70-78Gy. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie concomitante. Le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale ont été déterminés, ainsi que les toxicités aiguës et tardives. **Résultats :** Les caractéristiques des patients étaient : un âge médian de 49 ans, le sexe masculin pour 71% des cas, 88% des patients étaient stade IVa avec une majorité de T4N0M0 (82%). La médiane de suivi était de 99 mois. Le contrôle local et la survie globale actuarielle ont été respectivement 94% et 88% à 2 ans, 86% et 74% à 5 ans, 86% et 66% à 10 ans. Les toxicités aiguës de grade ≥ 3 ont été la radimucite (35,3%), la perte de poids (17,6%) et la radiodermite (17,6%). Les toxicités tardives de grade ≥ 3 ont été la perte auditive (23,5%) et une ostéoradionécrose de l'os sphénoïde (5,9%). **Conclusion :** Une association de photons et de protons est donc une bonne alternative pour le traitement des cancers du nasopharynx de stade T4N0M0 tant en terme d'efficacité que de toxicité à long terme.

Mots-clefs : Radio-chimiothérapie, Protonthérapie, Cancer de la tête et du cou, cancers du nasopharynx.

Summary

Objectives: The aim of this study was to assess the treatment outcome and toxicity for patients with stage III-IVa nasopharyngeal carcinoma (NPC) treated with a combination of proton and photon beams as well as chemotherapy. **Materials and methods:** Between October 1999 and March 2016, 17 patients have been treated for a stage III-IVa NPC. The median administered dose in the primary tumour volume was 70 Gy (range 70 – 78 Gy, RBE). Bilateral lymph node in the neck (I – V levels) received from 40 to 54 Gy with photon beam. The primary tumor volume including microscopically extensions received a complementary dose with proton. The end-points of the study were locoregional control, survival, and treatment-related toxicity. **Results:** Patients characteristics were: median age 49, 71% male, 64% World Health Organization II, 12% Stage III, 88% Stage IVa, with a majority (82%) of T4N0M0. After a median follow-up of 99 months, there were two local relapses and two patients had developed distant metastasis. The 2-, 3-, 5- and 10-year actuarial locoregional free survival and overall survival were 94% and 88%, 94% and 86%, 86% and 74%, and 86% and 66%, respectively. The grade ≥ 3 acute adverse events were dermatitis (17.6%), mucositis (35.3%) and weight loss (17.6%). The grade ≥ 3 late adverse events were sphenoid bone radionecrosis (5.9%) and hearing loss (23.5%). **Conclusion:** This study showed that photon and proton combination is a good option for the treatment of stage T4N0M0 nasopharyngeal carcinoma. **Key words:** Chemoradiotherapy, Proton Therapy, Head and Neck Neoplasms, Nasopharyngeal Neoplasms.