

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE



Thèse

Pour l'Obtention du
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
En Oncologie

Présentée et soutenue publiquement le 29/04/2025

Par **NABET AMEL**

Maître Assistante en Oncologie Médicale

**EVALUATION DE L'ASSOCIATION
GEMCITABINE/CISPLATINE EN INDUCTION DANS LES
CARCINOMES DU NASOPHARYNX LOCALEMENT
AVANCÉS DE L'ADULTE**

Jury

Présidente du jury :	Pr Beddar Leila	Faculté de médecine de Constantine 3
Membres :	Pr Benchaoui Mounira	Faculté de médecine de Constantine 3
	Pr Dib Hussein Adlane	Faculté de médecine de Sétif
	Pr Dekkoumi Adel	Faculté de médecine de Constantine3
Directeur de thèse :	Pr Filali Taha	Faculté de médecine de Constantine3

Année universitaire

2024-2025

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Taha Filali, mon directeur de thèse.

Professeur d'oncologie médicale à l'université de Constantine 3.

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour les efforts et les encouragements élaborés par votre personne pour la réalisation de ce modeste travail.

Je suis très touchée par votre soutien, votre patience et votre disponibilité au moment où j'avais besoin d'aide.

Vous nous avez fait profiter de vos riches connaissances en la matière.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre profond respect.

Merci de partager votre sagesse avec nous.

Merci d'avoir permis à ce travail de voir le jour.

Veuillez accepter mes vifs remerciements.

À Madame le professeur Beddar Leila,

Professeur en anatomie pathologique à la faculté de médecine de Constantine 3.

On vous adresse nos sincères remerciements pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Vous avez grandement contribué à la finalisation de ce travail.

Nous vous sommes reconnaissants d'apporter vos riches connaissances à l'amélioration de notre travail.

À Madame le professeur Benchaoui Mounira

Professeur en oto-rhino-laryngologie à la faculté de médecine de Constantine 3.

Nous avons apprécié l'intérêt que vous avez porté à l'élaboration de ce travail. Vos conseils, vos critiques constructives ont été précieuses et nous ont aidés à améliorer ce travail.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

À monsieur le professeur Dib Hussein Adlane

Professeur en oncologie médicale à la faculté de médecine de Sétif.

Vous avez accepté de juger cette thèse et nous vous sommes reconnaissants. Nous avons apprécié votre disponibilité, vos conseils au cours de l'élaboration de ce travail et votre extrême gentillesse.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Dekkoumi Adel

Professeur en oncologie médicale à la faculté de médecine de Constantine

3.

Vous avez accepté de juger cette thèse et nous vous sommes reconnaissants.

Nous apprécions beaucoup l'effort que vous avez accompli pour nous aider.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

À mon cher maître,

Monsieur le professeur Sadouki Mohamed,

Professeur en oncologie médicale à la faculté de médecine de Blida.

Vous êtes l'un des piliers de la spécialité, et pour moi, vous étiez plus qu'un papa.

Je vous remercie pour le parcours chaleureux que j'ai passé au sein de votre service : vous m'avez initié à l'oncologie médicale. Grâce à vous et à votre gentillesse, j'ai aimé la spécialité.

Je suis très reconnaissante pour tout ce que vous m'avez appris.

Vos connaissances, votre précision et votre pédagogie vous honorent.

Merci de partager votre sagesse avec nous. Nous espérons être à la hauteur de vos attentes.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

À mes amis et collègues du travail du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire de Constantine, particulièrement Pr Younsi Zaim pour son soutien et sa compréhension.

À mes amis et collègues du travail du service d'oncologie médicale du CHU de Constantine, particulièrement Pr Zerrouk et Dr Chirouf, pour leur soutien et leur précieuse aide dans la réalisation de ce travail.

À mes amis et collègues du travail du service d'oncologie médicale de l'hôpital Central de l'armée sans exception.

DÉDICACE

Au terme de ce parcours, je remercie mes parents. Ma mère « Djemaoune Malika » pour son sacrifice, son soutien moral et matériel. Mon défunt père « Salah », que Dieu l'accueille dans son vaste paradis.

A mon cher époux « Fouad », pour son soutien, sa présence, sa compréhension, sa tendresse et son encouragement.

A mes trésors, mes enfants « Imene », « Islem », « Aya » et « Younes » pour leurs amour et leur compréhension.

A mes sœurs « Sabah », « Yasmine », « Afaf » et à mon frère « Sofiane », vous n'avez jamais cessé de m'encourager et de me soutenir.

A mes beaux parents, ma belle famille, mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines pour leurs encouragements.

Enfin, je dédie ce travail à mes patients pour leur courage, leur gentillesse et leur confiance.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I : Historique	
I/Introduction	1
II/Problématique	2
A/Historique	3
a/Sur le plan anatomopathologique	3
b/Sur le plan clinique	4
c/Sur le plan thérapeutique	4
CHAPITRE II : Rappels	
I/Rappel anatomique	5
II/Rappel histologique	8
CHAPITRE III : Etude épidémiologique	
A/Epidémiologie descriptive	9
a/Dans le monde	9
b /En Algérie	11
B/Epidémiologie analytique	11
a/Facteurs viraux	11
b/Facteurs génétiques	12
c/Facteurs environnementaux	14
CHAPITRE IV : Carcinogénèse	16
CHAPITRE V : Étude anatomopathologique	19
A/ Macroscopie	19
B/ Microscopie	19
C/ Diagnostic différentiel anatomopathologique	22
CHAPITRE VI : Diagnostic	23
I /Circonstances de découverte	23
II /Examen clinique	26
III /Examens complémentaires	28
IV /Diagnostic différentiel	30
CHAPITRE VII: Bilan d'extension	31
I/Local	31
II/ Locorégional	31
III/A distance	31
CHAPITRE VIII: Classification TNM	33
CHAPITRE IX : Traitement	34
I/Bilan pré thérapeutique	34

II/Armes thérapeutiques	34
A/Radiothérapie	34
a/Principes de réalisation	34
b /La radiothérapie transcutanée	35
c/Radiothérapie 3D conformationnelle	36
d/IMRT	36
e/Autres	37
f/Toxicité de la radiothérapie	38
B/Chimiothérapie antimitotique	40
a/Les antimitotiques actifs dans le cancer du cavum	40
b/Radio chimiothérapie concomitante	43
c/Chimiothérapie d'induction	45
d/Chimiothérapie adjuvante	48
e/Chimiothérapie métastatique et des formes récidivantes	50
C/Chirurgie	51
D/Thérapie ciblée et thérapies innovantes	52
a/Thérapie ciblée	52
b/Immunothérapie et vaccination	54
c/Thérapie épigénétique	55
E/Soins de support et de confort	56
a/Traitements des effets secondaires et des toxicités	56
b/Traitements de la douleur	57
c/Traitements de la fatigue	58
d/Apport psychologique	58
III/Prise en charge des récidives locales et locorégionales	58
IV/Indications thérapeutiques	59
V/Surveillance	60
VI/Résultats	61
CHAPITRE X : Facteurs pronostiques et prédictifs	63

PARTIE PRATIQUE

I/Hypothèse de la recherche	70
II/Protocole de l'étude	72
A/Objectifs de l'étude	72
B/Population et méthode	72
a/Type de l'étude	72
b/Matériel à étudier	73
1/Population de l'étude	73
2/Méthodes	74
2/1/Bilan initial d'inclusion	74

2/2/Protocole de l'étude	76
2/3/Bilan de l'étude	77
2/4/Durée du traitement	78
2/5/Evaluation en fin du protocole de l'étude	78
2/6/Comment évaluer l'efficacité du traitement	78
A/ Evaluer les survies	78
B/ Evaluer la réponse au traitement	79
C/ Tolérance	79
2/7/Surveillance après la fin du traitement	79
2/8/Recueil des données	80
2/9/Exploitation des résultats	80
III/Résultats de l'étude	85
1 /Présentation descriptive de l'étude	85
1/1/Caractérisation des patients	85
1/2/Identification clinique et histologique à l'admission	91
1/3/Résultats de la chimiothérapie d'induction type Gemcitabine /Cisplatine	101
1/4/Evaluation de la tolérance après la fin du traitement Gemcitabine /Cisplatine	105
1/5/Description de la RCC	106
1/6/Résultats finaux post-thérapeutiques	109
1/7/Evaluation de la tolérance à la RCC	111
1/8/Surveillance	114
1/9/Bénéfice clinique	118
2 /Etude de la survie	118
2/1/Survie sans récidive	119
2/2/Survie globale	127
Discussion	128
Conclusion	148
Perspectives	150

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

3D : troisième dimension

ADP : adénopathie

AKT : Protéine kinase B

BARF1 : Barm H1 Reading Frame

BCL2 : Lymphome à cellule B.

BRAF : Proto-oncogène BRAF

CD : Cluster de différenciation

CDK4 : cycline dépendante kinase 4.

CDDP : Cisplatine

CK : Cytokine

C-Kit : Tyrosine-protéine kinase c

C.myc : Master regulator

CNP : Carcinome nasopharyngé

COX2 : Cyclooxygenase 2b

CT : Chimiothérapie

CI : Chimiothérapie d'induction

CTAR : Carboxy-terminal

CTCAE : Common Terminologie Critéria for adverse events

CTNNB1 : Catenin beta 1

CTV : Clinical Target Volume

EA : Early Antigen

EBERs : EBV encoded Small RNAs

EBNA : Epstein Barr Nuclear Antigen

EBV : Epstein Barr Virus

EGFR : Endothelial Growth Factor Receptor

CHU : Centre hospitalo-universitaire Benbadis de Constantine

EMA : Antigen de membrane Epithelial

ERK : Kinase liée au signal cellulaire

FDG : Fluoro-Désoxy glucose

FGF : facteur de croissance des fibroblastes

FLI1 : Freind Leukemia intégration 1 transcription factor

FNS : Formule Numération Sanguine

G : Grade

GP : Gemcitabine-Cisplatine

GSK-3b : Glycogéne Synthétase Kinase 3b

GTV : Grosse Tumor Volume

HER : Human Epidermal Growth Factor Réceptor

HIF 1 α : Hypoxia-inducible factor 1-alpha

HMB : Acide β -hydroxy- β -méthylbutirique

Ig : immunoglobuline

IARC : agence internationale de recherche sur les cancers

IGF : Facteur de croissance de l'insuline

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

JNK : Juin Kinase Terminal

KI : Enzyme Klotho

LDH : Lactate Déshydrogénase

LMP : Late membrane Protein

MAP Kinase : Mitogen-Activated protein Kinases

MITF : Facteur de transcription associé à la microptalmie

MMP1 : Matrix metalloproteinase-1

m TOR : Mechanistic target of rapamycin

MYB.NFIB : Fusion of the v-myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog (MYB) and nuclear factor I/B (NFIB) generates the MYB- NFIB transcription factor

NF : Neurofibromatose

NF-KB : Nuclear Factor

NS : Non significatif

NSE : Enolase NeuroSpécifique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie.

PET Scanner : Tomographie par émission de Positrons couplée au scanner

PI3K : Phosphotidylinositol 3 Kinases

PKR : Protéine Kinase dépendante de l'ARN

PS100 : Protéine S100

PTV : Planning Target volume

RASSF1A : Ras association domaine Family 1A

RCC : Radio-chimiothérapie concomitante

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RECIST : Response Evaluation Critéria in solid tumors

RIG1 : Analogue du gène induit par l’acide rétinoïque

RT : Radiothérapie

SG : Survie Globale

SMA : Spinal Muscular Atrophy

SSM : Survie Sans Maladie

SSMD : Survie Sans Métastases à Distance

SSP : Survie Sans Progression

SSR : Survie Sans Récidive

SSRLR : Survie Sans Rechute Locorégionale

STAT1 : transducteur de signal et l’activateur de la transduction

TDM : Tomodensitométrie

TNM : Tumor Node Métastasis

TNF α : Tumor nécrosis factor

TPF : Docétaxel /Cisplatine /5Fluoro-uracil

TR : Terminal Repeat

TRL3 : Recepteur de type Toll 3

TSHus : Thyréostimuline ultra-sensible

UCNT : Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal type

UICC : Union Internationale contre le Cancer

VCA : Antigène de la Capside Virale

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Wnt : Wingless glycoprotein

ZEBRA : Z.Epstein Barr Replication Activator.

LISTE DES TABLEAUX :

N°	Titre	Page
01	Principaux syndromes topographiques d'atteinte des nerfs crâniens associés au NPC	25
02	Résultats thérapeutiques en fonction de l'extension	36
03	Taux de réponse objective selon les différentes molécules antimitotiques	41
04	Mécanisme d'action et toxicité des différentes molécules de chimiothérapie actives dans le NPC	42
05	Principales études randomisées comparant la RCC avec ou sans chimiothérapie adjuvante à la RT seule dans le traitement des NPC localement avancés	44
06	Principales études randomisées comparant une chimiothérapie néoadjuvante à la RT Vs RT seule dans le traitement des NPC localement avancés	46
07	Principaux essais utilisant une chimiothérapie d'induction suivie d'une RCC dans la prise en charge des CNP localement avancés	47
08	Résultats de la bi et tri-chimiothérapie dans la prise en charge des CNP localement avancés	50
09	Tableau récapitulatif des différentes molécules utilisées en 3ème ligne	51
10	Répartition des patients selon l'exposition aux facteurs de risque environnementaux et professionnels 2021-2023	89
11	Différents sièges de la tumeur primitive du cavum à la nasofibroscopie 2021-2023	97
12	Examens radiologiques effectués par les patients initialement 2021-2023	98
13	Répartition du T en fonction de l'extension locorégionale 2021-2023	99
14	Atteinte ganglionnaire (N) à l'admission 2021-2023	99
15	Distribution des T et des N dans la population d'étude 2021-2023	100
16	Évaluation de la réponse clinique après 3 cures de chimiothérapie d'induction avec le protocole gemcitabine-cisplatine 2021-2023	101
17	Évaluation de la réponse endoscopique après 3 cures de chimiothérapie d'induction type gemcitabine /cisplatine 2021-2023	102
18	Réponse radiologique tumorale par IRM cavaire après 3 cures de gemcitabine-cisplatine 2021-2023	102
19	Réponse radiologique ganglionnaire par IRM cavaire après 3 cures de chimiothérapie d'induction type gemcitabine-cisplatine	103
20	Taux de réponse globale après gemcitabine/cisplatine 2021-2023	103
21	Taux de réponse en fonction des tranches d'âges 2021-2023	104
22	Taux de réponse objective en fonction du sexe 2021-2023	105
23	Taux de réponse en fonction du stade 2021-2023	105
24	Toxicité hématologique après 120 cycles de GP : 2021-2023	106
25	Toxicité non hématologique après 120 cures de GP : 2021-2023	106
26	Répartition des patients selon le type de radiothérapie reçue après GP : 2021-2023	107

27	Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie reçues en concomitance à la radiothérapie 2021-2023	108
28	Causes de report de cures avec la RCC 2021-2023	109
29	Taux de réponse globale en fin de traitement 2021-2023	109
30	Réponse thérapeutique selon les tranches d'âge 2021-2023	110
31	Réponse thérapeutique selon le sexe : 2021-2023	110
32	Réponse thérapeutique en fonction du stade 2021-2023	111
33	Toxicité digestive liée à la RCC 2021-2023	112
34	Toxicité hématologique post RCC : 2021-2023	112
35	Autres toxicités liées à la RCC 2021-2023	113
36	Toxicité tardive liée à la radiothérapie ou à la RCC : 2021-2023	114
37	Répartition des patients selon le site de rechute 2021-2023	115
38	Répartition des rechutes selon le sexe : 2021-2023	115
39	Répartition des rechutes selon les tranches d'âge : 2021-2023	115
40	Répartition des rechutes selon le tabagisme : 2021-2023	116
41	Répartition des rechutes selon le type histologique : 2021-2023	116
42	Répartition des rechutes selon T, N et le stade : 2021-2023	117
43	Répartition des rechutes selon la réponse à la chimiothérapie d'induction type GP: 2021-2023	117
44	Répartition des rechutes selon la réponse thérapeutique globale 2021-2023	118
45	Répartition des rechutes selon le fractionnement de la radiothérapie 2021-2023	118
46	Étude comparative du sex-ratio selon différentes études	129
47	Répartition de l'âge médian des patients selon les différentes études	130
48	Présentation des UCNT dans les différentes études	132
49	Répartition des T3/T4 en fonction des études	132
50	Répartition de l'atteinte ganglionnaire bilatérale en fonction des études	133
51	Répartition des stades IV selon les différentes études	134
52	Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie d'induction reçues	134
53	Réponse objective (RO) en fonction des différentes études	135
54	Répartition des toxicités hématologiques G3/G4 liées à la chimiothérapie d'induction des différents protocoles selon les études	137
55	Comparaison entre les toxicités non hématologiques G3/G4 les plus fréquentes selon les différentes études	138
56	Doses de la radiothérapie sur le cavum selon les différentes études	140
57	Durée de la radiothérapie selon les différentes études	140

58	Moyenne des cycles de chimiothérapie en concomitance avec la radiothérapie/patients selon les différentes études	141
59	Réponse objective finale post thérapeutique des différents protocoles selon les différentes études	142
60	Répartition des différentes toxicités G3/G4 post RCC selon les différentes études	143
61	Répartition des différents taux de rechutes selon les différentes études	145
62	SSR à 3 ans selon les différentes études	146
63	SSR à 1 an selon les différentes études	146

LISTE DES FIGURES :

N°	Titre	Page
01	Base du crâne, vue exocrânienne ; insertion du fascia pharyngobasilaire.	6
02	Topographie des ganglions du cou.	6
03	Recommandation des niveaux de ganglions lymphatiques	7
04	Aperçu des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du carcinome nasopharyngé (NPC).	17
05	Aspect microscopique du carcinome indifférencié du nasopharynx	20
06	Aspect microscopique d'un carcinome nasopharyngé non kératinisant.	20
07	Aspect en massif simulant un épithélium « transitionnel » observé dans le carcinome basaloïde.	21
08	Immunohistochimie d'un carcinome épidermoïde non kératinisant	21
09	Patient présentant une métastase ganglionnaire avec perméation cutanée d'un carcinome nasopharyngé.	23
10	Ptosis gauche par atteinte du III chez un patient ayant un undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type du cavum T4N2a. Collection du Pr H. Boussen.	24
11	Strabisme convergent par atteinte du VI gauche chez un patient ayant un undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type du cavum T4N1. Collection du Pr H. Boussen.	24
12	Hémiparésie de l'hémilangue gauche par atteinte du XII chez un patient ayant un undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type du cavum T4N1. Collection du Pr H. Boussen.	25
13	Dermatomyosite inaugurale chez une patiente ayant un undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type du nasopharynx T3N2a. Collection du Pr H. Boussen.	26
14	Systématisation des ganglions du cou (American Head and Neck Society).	27
15	Coupe coronale tomodensitométrique reconstruite après injection de produit de contraste iodé. Processus tissulaire du cavum étendu vers l'espace parapharyngé et carotidien droit.	28
16	Coupe coronale en imagerie par résonance magnétique en séquence SET1 avec injection de gadolinium et annulation de signal de graisse. Tumeur du toit et de la paroi latérale gauche du nasopharynx avec envahissement de la base du crâne et des méninges	29
17	Comparison of isodose distribution among 2DRT, 3DRT and IMRT in T1N0M0 NPC	36
18	Radio-chimio-épithérite grade 2 observée à une dose de 45 Gy chez un patient traité par chimio-radiothérapie concomitante. Collection du Pr H. Boussen.	39
19	Alopécie de la barbe dans les champs latéraux d'irradiation. Collection du Pr H. Boussen	39
20	Ostéosarcome radio-induit 17 ans après radiothérapie chez un homme de 58 ans	40
21	Deux mécanismes d'expression régulée positivement de PD-L1 sur les cellules de carcinome nasopharyngé positif à l'EBV.	55
22	Répartition en fonction du stade des patients atteints de NPC durant la période d'inclusion 2021-2023.	85
23	Répartition des NPC selon le sexe 2021-2023	86
24	Répartition des patients selon les tranches d'âges 2021-2023	86
25	Âge selon le sexe 2021-2023	87
26	Répartition des patients selon leur lieu de résidence 2021-2023	88
27	Répartition des patients selon l'indice de performance de l'OMS 2021-2023	92
28	Répartition selon le motif de consultation chez la population d'étude 2021-2023	93

29	Répartition selon l'unilatéralité ou la bilatéralité des symptômes révélateurs 2021-2023	93
30	Répartition des signes rhinologiques 2021-2023.	95
31	Répartition des signes otologiques 2021-2023.	95
32	Répartition des signes neurologiques 2021-2023	96
33	Répartition des patients selon les résultats de l'audiométrie 2021-2023	97
34	Répartition des tumeurs par stades de l'UICC 2017. 2021-2023	100
35	Répartition des malades selon le type de fractionnement 2021-2023	108
36	SSR avec l'étude GP suivie de RCC 2021-2023 (fonction de survie selon SPSS)	119
37	SSR selon le sexe avec l'étude GP suivie de RCC 2021-2023	120
38	SSR en fonction des tranches d'âges dans l'étude GP 2021-2023	121
39	SSR en fonction de l'âge dans l'étude GP 2021-2023< vs \geq 45 ans	121
40	SSR en fonction du tabagisme dans l'étude GP 2021-2023	122
41	SSR en fonction du T dans l'étude GP 2021-2023	123
42	SSR en fonction du N dans l'étude GP 2021-2023	123
43	SSR en fonction du stade dans l'étude GP 2021-2023.	124
44	SSR en fonction de la réponse au protocole GP 2021-2023	125
45	SSR en fonction de la réponse thérapeutique finale 2021-2023	126
46	SSR en fonction du fractionnement de la radiothérapie 2021-2023	127

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Classification anatomopathologique de l'OMS 5ème édition 2022

Annexe II : Classification TNM de la 8ème édition de l'AJCC-UICC 2017

Annexe III : Stadification 8ème édition 2017

Annexe IV : Questionnaire

Annexe V : Fiche de consentement éclairé

CHAPITRE I

I/Introduction :

Le cancer du nasopharynx, communément appelé le cavum, constitue une entité particulière au sein des tumeurs malignes ORL.

Il se singularise des autres cancers des voies aéro-digestives supérieures par certaines caractéristiques :

-sa répartition géographique est tout à fait inégale : il est particulièrement prévalent au sud-est asiatique et au Maghreb, où il constitue un problème carcinologique majeur. C'est le premier cancer ORL en Algérie selon le registre national des cancers.

-survenue à un âge jeune.

-son étiologie multifactorielle implique des facteurs génétiques, viraux et environnementaux.

-absence de relation avec les intoxications alcooloo-tabagiques.

-il est constamment associé au virus d'Epstein Barr.

-dominé par les carcinomes épidermoïdes indifférenciés.

De point de vue histologique, il se caractérise par la présence d'un infiltrat lymphocytaire très abondant.

-c'est un cancer radiocurable et chimiosensible.

La radiothérapie représente la pierre angulaire du traitement local. Son association avec la chimiothérapie en concomitance dans la prise en charge des formes localement avancées a entraîné une nette augmentation de la survie globale.

La chimiothérapie d'induction récente, de plus en plus performante, vient compléter le traitement de fond représenté par la radiothérapie, permettant d'obtenir des taux de réponse objective supérieurs et des réponses cliniques complètes sur les adénopathies cervicales et la tumeur nasopharyngée. Elle permet une nette augmentation de la survie globale et de la survie sans récidive.

II/ Problématique:

Le pronostic sombre du NPC, il y a quelques décennies, était complètement modifié grâce à l'apport des innovations d'ordre diagnostique (endoscopie et imagerie) et surtout thérapeutique (radiothérapie par modulation d'intensité).

Plusieurs options thérapeutiques sont appropriées en néoadjuvant dans le carcinome nasopharyngé. Le protocole le plus utilisé est le TPF (taxotère, cisplatine, 5-fluoro-uracil) ; néanmoins, les toxicités de la chimiothérapie comportant une taxane, surtout en administration toutes les 3 semaines, sont souvent importantes et sont responsables d'une diminution des doses ou de l'arrêt du traitement.

Peu de données étaient rapportées dans la littérature concernant l'association d'un triplet de chimiothérapie en induction suivie d'une radiochimiothérapie concomitante dans le NPC localement avancé, surtout en Afrique du Nord. L'amélioration du pronostic de ce groupe de patients doit faire l'objet d'une standardisation de leur schéma thérapeutique.

Dans ce cadre-là, une étude descriptive à recueil prospectif, la 1^{re} en Algérie, était menée afin d'apporter les données concernant l'évaluation de l'association chimiothérapie d'induction gémcitabine/cisplatine suivie de radiochimiothérapie concomitante chez des patients atteints de NPC localement avancé dans le cadre d'une expérience du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine et du centre hospitalo-universitaire de Constantine.

L'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité en termes de SSR.

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la RO et du bénéfice clinique obtenu, l'estimation de la SG et l'étude de la tolérance au traitement.

A/Historique:

a/Sur le plan anatomopathologique:

Le NPC est connu depuis des millénaires, des médecins chinois l'avaient suspecté et l'avaient décrit comme étant la maladie fatale de Shih-Yin au 18^e siècle.

Les premières descriptions histologiques en Occident remontent à 1844. Michaux était le premier pathologiste à décrire le NPC en 1845, puis en 1903, Citelli et Calamida avaient évoqué plusieurs types de carcinomes dans le NPC [1].

Depuis les travaux de Regaud et Schmincke en 1921, les avis des pathologistes divergeaient entre la nature lymphoépithéliale ou carcinomateuse de bas grade de différenciation de 1940 à 1957 [1].

Les études histopathologiques de Teoh sur les tumeurs du nasopharynx sur autopsies étaient en faveur de l'absence de lymphocytes dans les composants de la tumeur [2].

Une grande série de biopsies (1000 biopsies) était publiée par Yeh en 1962 à Taïwan avec division en 3 types histologiques : carcinome, sarcome, carcinosarcome [3].

À la même période, les NPC étaient classés en 3 groupes par Liang et Zhong : indifférencié, peu différencié, bien différencié [3].

Appelé endothélioma en 1911, Rever, Chon et Coutard l'avaient appelé lymphoépithelioma en 1921, puis carcinome à cellules transitionnelles de 1935 à 1940 [4].

En 1962, Liang et al étaient les premiers à présenter la classification internationale histopathologique des NPC et l'avaient divisé en 3 catégories : carcinome indifférencié, peu différencié, bien différencié [4].

La 1^{re} édition de la classification histopathologique des CNP de l'OMS avait paru en 1978, suivie par la 2^{de} édition en 1991, la 3^e en 2003 éditée en 2005, puis la 4^e en 2017 et la 5^e en 2022 [4].

b/Sur le plan clinique :

Le NPC était décrit pour la première fois par Durand-Fardell en 1837 [5].

Le premier cas de NPC était identifié en 1930 en Chine. L'affection était décrite comme une maladie fatale qui mettait en jeu le pronostic vital [5].

La radiothérapie était utilisée depuis 1940 [5].

Après des décennies de développement, les progrès de la radiothérapie et de l'expérience clinique avaient amélioré les taux de survie [5].

La première classification TNM remontait à 1965 à Shanghai, suivie par la deuxième en 1986, puis plusieurs modifications jusqu'à la 6^e édition en 2008 [5].

La 7^e édition avait paru en 2010, suivie par la 8^e édition en 2017 qui prédisait mieux les résultats en termes de survie [5].

c / Sur le plan thérapeutique :

La radiosensibilité du NPC était prouvée en 1926. Sargon avait publié le premier travail sur la radiothérapie conventionnelle dans le traitement du NPC, où des résultats spectaculaires étaient obtenus.

Les apports de l'imagerie moderne et les possibilités de la balistique avaient permis d'améliorer le taux de contrôle local et de diminuer les séquelles thérapeutiques parfois importantes.

La radiothérapie 3D ainsi que l'IMRT ont une meilleure SSR et SG que la radiothérapie 2D.

En 1970, le cyclophosphamide et le métotréxate étaient introduits dans le traitement du NPC, puis d'autres molécules étaient découvertes par la suite et testées, à savoir la bléomycine, le 5-FU, la doxorubicine et l'épirubicine aux alentours des années 80, avec des résultats spectaculaires au profit du cisplatine [6].

CHAPITRE II : RAPPELS

I / Rappel anatomique :

Le cavum constitue la partie supérieure du pharynx. C'est une cavité aérienne cuboïde située sous la base du crâne, en arrière des fosses nasales, en dessus de l'oropharynx, et en avant des 2 premières vertèbres cervicales. (**Figure 1**).

C'est un organe impair et médian [8].

Les parois latérales sont musculo-aponévrotiques, sa paroi antérieure est constituée par les choanes et la face postérieure du voile du palais.

Dans chaque paroi latérale s'ouvre l'orifice de la trompe d'Eustache qui fait communiquer le cavum avec l'oreille moyenne [9].

Le cavum est vascularisé par les branches collatérales de l'artère carotide externe [10].

Le réseau lymphatique cavaire est très riche au niveau du toit et des parois latérales, avec trois relais principaux (**Figures 2 et 3**).

- le premier est situé dans l'espace rétropharyngé.
- le second au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire.
- le troisième au niveau des ganglions sous-digastriques et le reste des ganglions jugulaires internes [11].

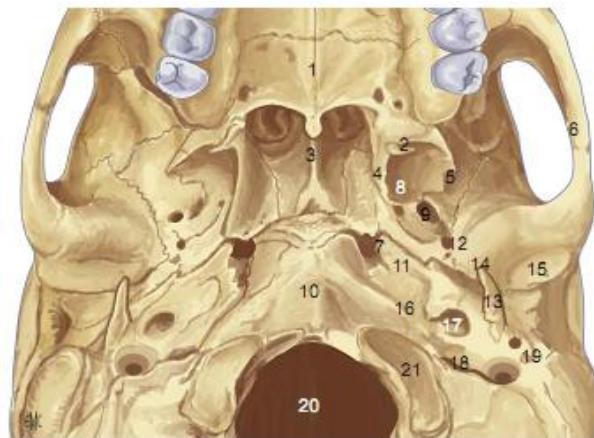


Figure 1 : Base du crâne, vue exocrânienne ; insertion du fascia pharyngobasilaire [7].

1. Lame horizontale du palatin ; 2. Massif ptérygoïdien ; 3. vomer ; 4. Lame ptérygoïdienne médiale ; 5. Lame ptérygoïdienne latérale ; 6. Processus zygomatique ; 7. Foramen déchiré ; 8. Fosse scaphoïde ; 9. Foramen ovale ; 10. Tubercule pharyngien ; 11. Sillon de la trompe auditive ; 12. Foramen épineux ; 13. Processus styloïde ; 14. Épine du sphénoïde ; 15. Fosse mandibulaire ; 16. Synchondrose pétro-occipitale ; 17. Canal carotidien ; 18. Foramen carotidien ; 19. Foramen stylomastoïdien ; 20. Foramen magnum ; 21. Condyle occipital.

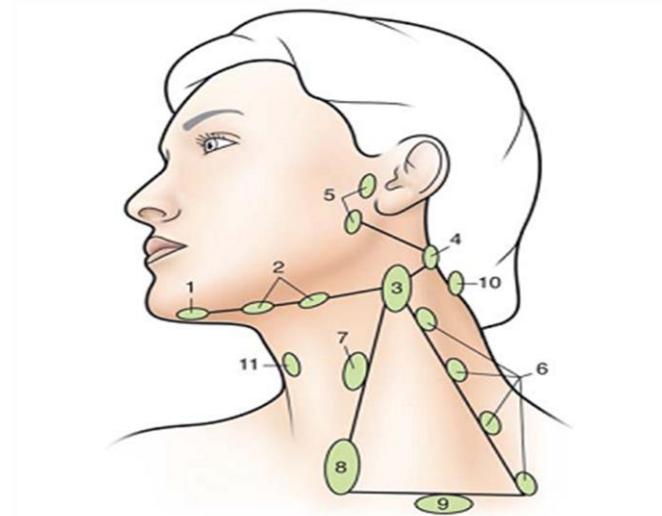


Figure 2 : Topographie des ganglions du cou [8].

1. Ganglions submentaux ; 2. Ganglions submandibulaires ; 3. Ganglions sous-digastriques ; 4. Ganglions rétroauriculaires ; 5. Ganglions intraparotidiens ; 6. Ganglions spinaux ; 7. Ganglions jugulocarotidiens moyens ; 8. Ganglions jugulocarotidiens inférieurs ; 9. Ganglions sus claviculaires ; 10. Ganglions occipitaux ; 11. Ganglion prélaryngé.

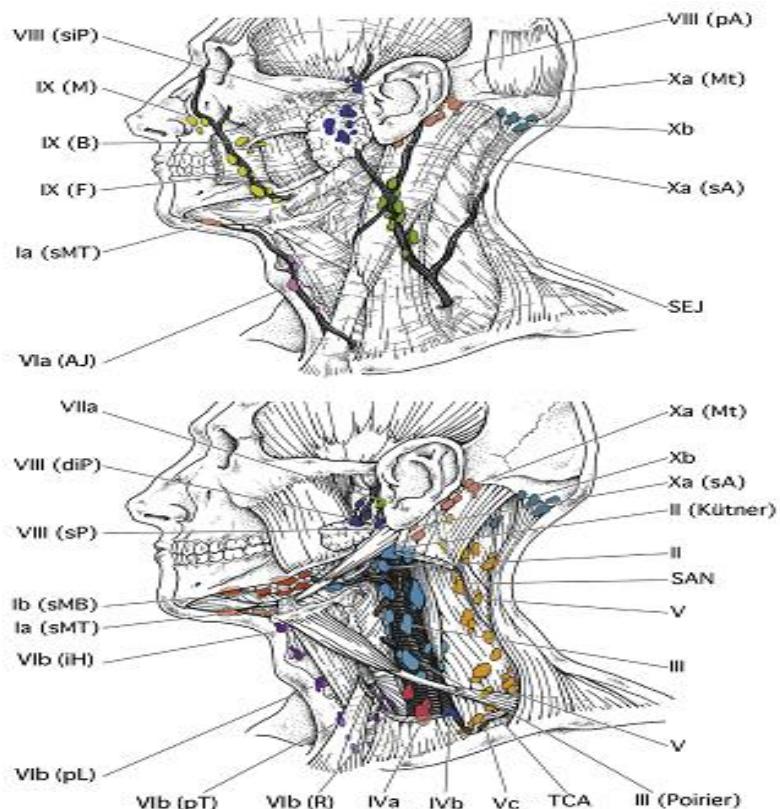


Figure 3 : Recommandation des niveaux de ganglions lymphatiques [9]

Aire IA : sub-mentale. *Aire IB* : sous-mandibulaire. *Aire II* : jugulo-carotidienne supérieure. *Aire III* : jugulo-carotidienne moyenne. *Aire IV* : jugulo-carotidienne inférieure. *Aire V* : groupe du triangle postérieur ; -*Aire Va*:Nœuds supérieurs du triangle postérieur ; -*Aire Vb*: Nœuds inférieurs du triangle postérieur ; -*Aire Vc*: groupe supra-claviculaire latéral. *Aire VI*: groupe du compartiment antérieur ; *Aire VIa*:Nœuds jugulaires antérieurs ; *Aire VIb*: Nœuds pré-angulaires, pré-trachéal et para- trachéal. *Aire VII*: Groupe de compartiment pré vertébral ; *Aire VIIa* : Nœuds rétro-pharyngés ; *Aire VIIb* : Nœuds rétro-styliens. *Aire VIII* : Groupe parotide. *Aire IX* : Groupe bucco-facial. *Aire X* : Groupe de crane postérieur ; *Aire Xa* : Nœuds rétro-auriculaires et sub-auriculaires; *Aire Xb* : Nœuds occipitaux

III / RAPPEL HISTOLOGIQUE :

La paroi du cavum est constituée de dedans en dehors de :

- muqueuse faite d'un épithélium de surface de structures variées, reposant sur une lame basale et un chorion riche en glandes et en tissu lymphoïde.

Cet épithélium est constitué de 3 types : malpighien stratifié non kératinisé dans quelques régions, pseudo-stratifié cilié de type respiratoire dans la majeure partie et aussi un épithélium intermédiaire de transition.

- fascia interne appelé fascia pharyngo-basilaire fait d'une couche conjonctive épaisse et résistante qui amarre le nasopharynx à la base du crâne et au massif fascial et sépare la muqueuse du plan musculaire.
- plan musculaire.
- fascia externe fait d'une mince couche de tissu conjonctif séparant le plan musculaire des espaces profonds de la face [10].

CHAPITRE III : ÉTUDE EPIDÉMIOLOGIQUE

A/ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

a/Dans le monde :

1/Morbidité :

1-1/Nombre de nouveaux cas :

Environ 120 434 nouveaux cas de cancer du nasopharynx étaient diagnostiqués selon Globocan 2022, soit au 23^e rang de tous les cancers, avec un sex-ratio de 2,6 [11].

1-2/Incidence :

1,5/100 000 habitants (soit 2,2/100 000 chez l'homme et 0,8/100 000 chez la femme) selon Globocan 2022.

La répartition géographique mondiale très hétérogène est représentée par 3 zones d'incidence [12].

– Zone de haute incidence :

Endémique dans la région du sud-est asiatique, maximale dans le sud-est avec une incidence allant de 20 à 80 cas pour 100 000 habitants (à Hong Kong, l'incidence est la plus élevée, elle est de 20,2 pour 100 000) [13].

L'incidence est élevée à Singapour, en Indonésie, en Malaisie, au Vietnam, au Myanmar, aux Philippines, en Thaïlande [14].

– Zone d'incidence intermédiaire :

Le Maghreb et les pays du pourtour méditerranéen, avec une incidence entre 3 et 7/100 000.

L'Afrique à elle seule représente 9 % de l'incidence mondiale.

L'Algérie est classée première des pays du bassin méditerranéen avec une incidence standardisée de 5,4 chez l'homme et 1,7 chez la femme [15], [16], [17], [18], [19].

La Tunisie est la deuxième avec 4,6 chez l'homme et 1,9 chez la femme [20], [21].

Le Maroc : 3,7 chez l'homme et 0,9 chez la femme [20], [22], [23].

– Zone de faible incidence :

Le NPC est rare et sporadique dans les pays occidentaux, avec une incidence $< 1/100 000$, en Europe 0,4/100 000 et aux États-Unis 0,7/100 000 [24], [25].

L'incidence est faible dans la plupart des pays du monde : en Afrique du Sud et centrale, dans le nord de la Chine, en Polynésie, l'incidence est de 1 à 5/100 000 habitants [14], [25].

1-3/Impact de la migration :

Les populations appartenant aux zones endémiques de haut risque et de risque intermédiaire, quand elles immigraient vers les régions de faible incidence, gardaient toujours le niveau de risque des populations locales, comme observé chez les Chinois immigré aux USA, au Canada, en Australie, ainsi que les Maghrébins immigré dans les différents pays d'Europe [26].

1-4 / Répartition selon l'âge et le sexe :

L'incidence des NPC a tendance à augmenter avec l'âge pour les populations à faible risque ; par contre, pour les populations à haut risque, la distribution est bimodale avec 2 pics : le premier chez l'adolescent de 15 à 19 ans, et le deuxième chez l'adulte de 65 à 79.

L'incidence des NPC a tendance à augmenter avec l'âge pour les populations à faible risque ; par contre, pour les populations à haut risque, la distribution est bimodale avec 2 pics : le premier chez l'adolescent de 15 à 19 ans et le deuxième chez l'adulte de 65 à 79 [22], [27].

L'incidence du NPC est 2 à 3 fois plus élevée chez l'homme par rapport à la femme [28].

Pour les pays à risque intermédiaire, la distribution de l'incidence du NPC est caractérisée par la bimodalité avec un premier pic chez les adolescents, et le deuxième à l'âge de 45-60 ans [19].

1-5 / Répartition selon l'origine ethnique :

Les taux d'incidence les plus élevés sont observés chez les Américains d'origine chinoise, suivis de loin par les Américains d'origine philippine, puis les Américains japonais, les Noirs et enfin les Blancs aux USA [29].

2 / Taux de mortalité :

Le nombre de décès imputables au NPC dans le monde avait atteint 73482 décès en 2022 (Globocan 2022).

Le taux de mortalité le plus élevé était enregistré dans 5 pays : Brunei, Indonésie, Timor-Leste, Vietnam, Singapour [30].

b / En Algérie :

Premier cancer ORL, il occupe le 13^e rang de tous les cancers, 7^e cancer chez l'homme et le 15^e chez la femme, 19^e cause de mortalité par cancer.

B/Épidémiologie analytique :

L'étiopathogénie est multifactorielle, incriminant l'interaction de divers facteurs de risques, à savoir des facteurs génétiques, viraux, environnementaux et diététiques.

a/Facteurs viraux :

L'association entre le NPC et EBV était démontrée en 1973 ; L'ADN et l'ARN viraux étaient présents dans la majorité des cellules malignes [31].

– L'infection systémique par EBV était universellement répandue dans l'espèce humaine [32].

L'association à EBV était constante pour les cancers de types II et III de l'OMS, quelle que soit l'origine géographique des patients. En revanche, pour ceux de type I, l'association à EBV était fréquente en zone d'endémie et rare dans les autres pays.

La présence d'un infiltrat lymphocytaire très abondant était une caractéristique histologique majeure des NPC, commune à ceux de types II/III et à la plupart de ceux de type I [32].

Le taux d'ADN viral représentait le meilleur marqueur pour le dépistage, le suivi thérapeutique et pronostique, en comparaison avec les taux d'anticorps anti-EBV sériques. [33]

b/Facteurs génétiques :

Le NPC résulte d'une série de modifications génétiques et épigénétiques qui amènent à la perte progressive et irréversible du contrôle de la croissance cellulaire et de la différenciation [34].

1/Association gènes et NPC :

1/1 : Gènes HLA :

Des études avaient démontré l'association entre L'HLA et le risque de survenue de NPC chez les Chinois de Singapour. La première description de l'association entre le NPC et HLA-A2 était faite en Chine [34], [35].

Une étude au Maroc était effectuée en utilisant le test standard de microlymphocytotoxicité, où l'association entre le NPC et les allèles HLA-B13, -A10, -B18 était démontrée, ainsi que le rôle protecteur de l'allèle HLA-19, avec un risque accru chez les personnes porteuses de l'allèle HLA-B17 [35], [36], [37].

1/2 : Gènes suppresseurs de tumeur : 2 entités

– Les anti-oncogènes : leur altération est récessive. Une dizaine était identifiée à l'heure actuelle : Rb, p53 ou APC étaient les plus connus [34].

– Les gènes impliqués dans l'apoptose : la disparition de ces molécules par altération de leurs gènes (Bel2 et gènes apparentés) conduisait à l'immortalisation de la cellule [34].

1/3 : Proto-oncogènes :

Plus de 50 proto-oncogènes sont connus, à savoir les gènes ras, c-myc ou c-abl [34].

Le MDM2 code pour un régulateur négatif du suppresseur de tumeur p53. Des niveaux accrus de MDM2 inactiveraient les fonctions d'arrêt apoptotique et du cycle cellulaire de p53, tout comme la délétion ou la mutation de p53 [38], [39].

1/4 : Gènes du métabolisme des xénobiotiques :

De nombreuses études avaient mis en évidence le rôle du polymorphisme des gènes codant pour les enzymes de détoxication des substances exogènes (CYP, GST, NAT) dans la susceptibilité individuelle au risque de NPC [40].

L'allèle muté C2, connu comme étant un activateur des nitrosamines et d'agents cancérogènes, augmente la probabilité d'apparition de plusieurs cancers, notamment le NPC [40].

De nombreux xénobiotiques sont potentiellement carcinogènes et font l'objet d'une métabolisation dans l'organisme par l'intervention de plusieurs enzymes.

L'enzyme CYP2 est impliquée dans l'activation métabolique de nombreux procarcinogènes tels que les nitrosamines présentes dans l'alimentation et la fumée du tabac [40], [41].

Le CYP2E1 est une enzyme de détoxication qui appartient à la phase I du métabolisme des xénobiotiques [40].

1/5 : Gènes de réparation de l'ADN :

Le polymorphisme génétique de ces gènes peut altérer la capacité de réparation de l'ADN et aboutir à l'instabilité génétique, d'où le risque de développement de cancer [34], [42].

2/Instabilité chromosomique :

De nombreuses altérations génétiques étaient mises en évidence pour le CNP au niveau des régions des chromosomes 3p, 9p, 11q, 13q, 14q et 16q, détectées essentiellement au niveau des gènes suppresseurs de tumeur. Les spécificités antigéniques et alléliques d'HLA classe I et II semblaient associées à un risque accru de CNP variable selon l'aire géographique [43].

Le gène RAR β 2, localisé en position 3p24, était impliqué dans le développement du CNP [17]. Il code pour le récepteur de l'acide rétinoïque et intervient dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire [43].

Son inactivation conduit à l'immortalisation et à la prolifération clonale des lésions génétiques multiples dans la muqueuse du cavum au cours de la phase d'initiation [44].

c/ Facteurs environnementaux :

1/ Facteurs alimentaires :

Plusieurs recherches avaient apporté des arguments en faveur d'une relation entre alimentation et cancer du cavum. En effet, un CNP sur trois pourrait être due à des facteurs nutritionnels. Les aliments communs aux populations à haut risque contiendraient des composants carcinogènes : les diméthyl-nitrosamines, retrouvées dans le poisson salé, et la N-nitrosopyrrolidine, contenue dans les épices tunisiennes, étaient des agents carcinogènes avec un tropisme pour les cellules épithéliales nasopharyngées [45], [46], [47], [48], [49].

Certains auteurs avaient aussi évoqué la possibilité d'une interaction entre les cancérogènes chimiques présents dans l'alimentation et l'EBV [50], [51], [52], [53], [54].

Les aliments incriminés étaient le smen (beurre rance), le khlii (viande séchée, salée), la harissa traditionnelle (mélange de piment rouge, d'ail), le piment fort, la toklia tunisienne et la graisse de mouton salée. [45], [48], [50], [55]

Certains auteurs avaient démontré que les poissons séchés et salés représentaient un facteur de risque du NPC chez les chinois avec majoration du risque si la consommation était hebdomadaire [45], [56].

À l'opposé, la consommation régulière et fréquente de fruits et légumes verts ainsi que les vitamines E et C serait un facteur protecteur contre le NPC [26], [57].

Certaines préparations médicinales telles que les tisanes chinoises seraient des agents activateurs de l'EBV latent [46], [58], [59].

2/Tabac et alcool :

La majorité des études étaient en faveur de l'absence de relation entre le tabagisme et le NPC, mais d'autres avaient démontré un risque allant de 2 à 6 fois plus élevé que la population non fumeuse [57].

En outre, la plupart des études n'avaient démontré aucun rôle entre l'alcoolisme et la survenue de NPC, à l'exception de 02 études : l'une en Malaisie et l'autre aux USA [52], [58].

3/Facteurs environnementaux :

Plusieurs facteurs étaient incriminés dans la survenue du NPC, à savoir :

- exposition au formaldéhyde en milieu professionnel [60].
- exposition aux poussières de bois, de marbre et de soudure [54].
- contact avec les substances chimiques (engrais chimiques, pesticides, insecticides) [51].
- exposition aux fumées domestiques (bougies d'éclairage, combustion de charbon et de bois) [51], [57].
- exposition aux fumées de combustions et de chaleur industrielle [54], [61].
- les activités professionnelles de type imprimerie, agriculture [26].

CHAPITRE IV : CARCINOGENÈSE

Pour mieux expliquer la carcinogenèse et les mécanismes de survenue du NPC, l'analyse de plusieurs articles était effectuée.

La carcinogénèse débute par une infection précoce et latente de l'EBV, comme étincelle d'une cascade d'activation et d'inhibition de plusieurs protéines et voies de signalisation [62], [63], [64].

Chou et al., en se basant sur le fait que 100 % des patients atteints de NPC présentaient une sérologie EBV positive, surtout pour le type indifférencié, avaient publié un travail qui confirmait cette notion [75].

Ces modifications étaient liées aux gènes latents de l'EBV, à savoir :

- les antigènes nucléaires de l'EBV (EBNA 1, EBNA 2, EBNA 3 a, b, c et EBNA-LP)
- petits ARN viraux non traduits.
- les protéines membranaires latentes (LMP1, LMP2A, LMP2B) (**Figure 4**).

I/Intervention de la LMP1 dans le développement du NPC :

La LMP, particulièrement la LMP1, est la première protéine à effet oncogénique prouvé dans le NPC.

Cette protéine est constituée de 06 domaines (CTAR1 et 2) capables d'activer directement les voies de signalisation à savoir : [76]

- la voie de la protéine NF-Kb.
- la voie Wnt, dont l'activation prolongée entraîne l'activation de l'AKT et la GSK-3b, aboutissant à l'accumulation de la B-caténine au niveau du noyau qui va contribuer au développement du NPC.

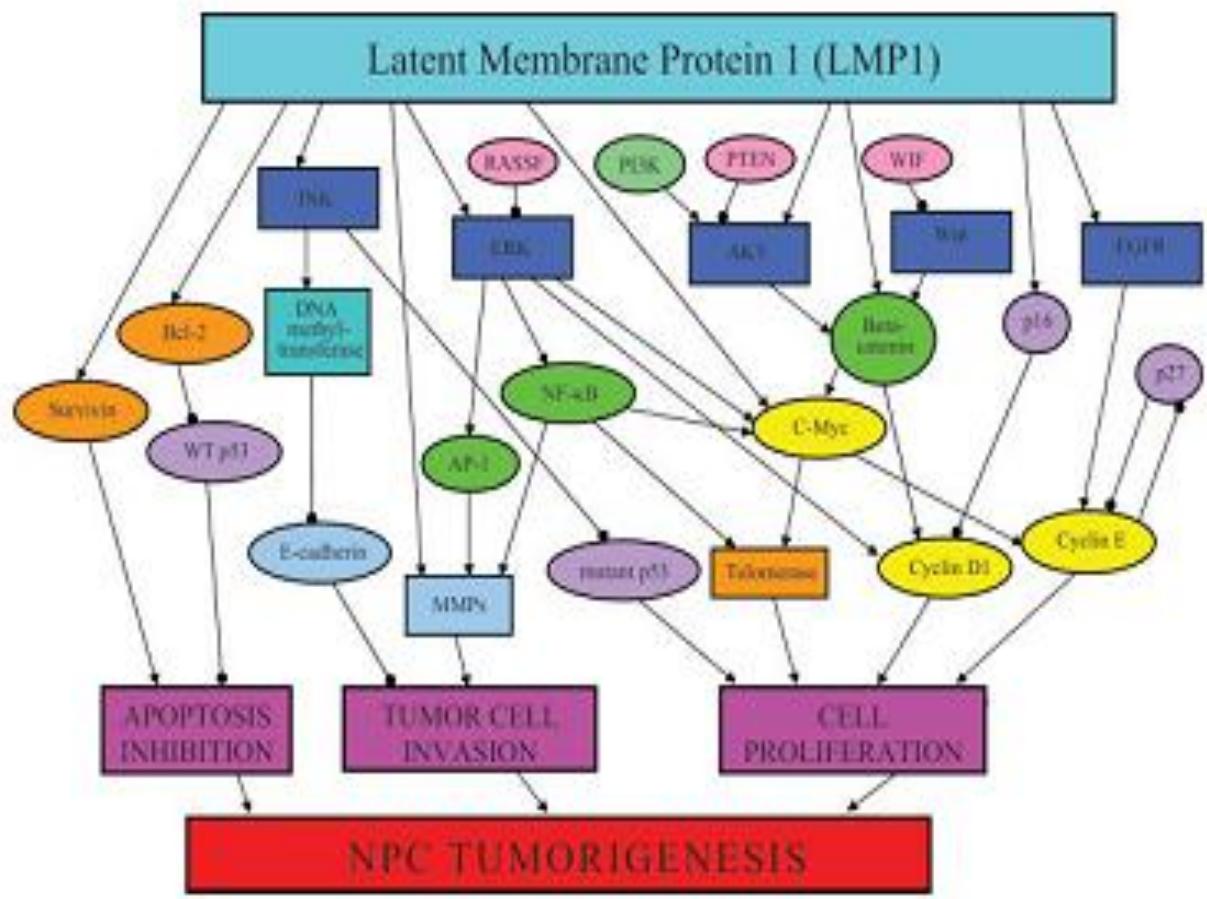


Figure 4 : Aperçu des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du carcinome nasopharyngé [64].

II / Implication de la LMP2 dans le développement du NPC :

La LMP2A, détectée dans environ 50 % des biopsies du NPC [65], [66], induit des changements dans le phénotype des cellules épithéliales, initiant un cancer avec l'élévation de la capacité de migration et d'invasion [66].

Elle active aussi la protéine Ras et par conséquent PI3K/AKT [67].

Par contre, à ce jour, peu d'études avaient abordé l'effet carcinologique de la LMP2B, hormis le fait qu'elle améliorait la motilité des cellules épithéliales [68].

III / Rôle oncologique des petits ARN viraux non traduits :

Ce sont des ARN contenant de 166 à 172 nucléotides EBER. Ces molécules interagissent avec 3 types de récepteurs intracellulaires :

- PKR : les EBER bloquent l'activation de la PKR permettant la synthèse de protéines [69].
- RIG1 et TLR3, dont les EBER interagissent avec ces 2 récepteurs et induisent la libération de l'IGF1 [70], [71].

CHAPITRE V : ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le NPC représente une tumeur maligne de l'épithélium de surface ou des cryptes de l'amygdale nasopharyngée. Ces tumeurs sont définies comme des carcinomes qui proviennent de la muqueuse nasopharyngée et présentent une différenciation squameuse [72].

Le cavum comporte 3 types d'épithéliums :

- malpighien de type stratifié non kératinisant.
- pseudo-stratifié cilié de type respiratoire.
- intermédiaire de transition.

Les tumeurs épithéliales représentent 80 % de l'ensemble des tumeurs malignes du cavum.

A/ Macroscopie :

Le NPC apparaît comme une tumeur exophytique et irrégulière avec trois formes macroscopiques à décrire :

1/forme infiltrante : la muqueuse paraît d'aspect normal, nécessite de faire des biopsies profondes.

2/forme bourgeonnante exophytique : volumineuses végétations friables et hémorragiques.

3/forme ulcérée : ulcération au centre avec bords irréguliers.

B/ MICROSCOPIE :

Les classifications antérieures de l'OMS remontent à 1921, puis elles avaient subi plusieurs remaniements jusqu'à 1978 et 1991, où le carcinome nasopharyngé était divisé en trois sous-types. La classification de 2003, éditée en 2005, divisait le carcinome nasopharyngé en fonction de ses caractéristiques histologiques.

La 4^e édition 2017 : pas ou peu de changement par rapport à la 3^e édition.

La 5^e édition OMS de 2022 n'a pas apporté de changements par rapport à la 4^e édition concernant les tumeurs du nasopharynx [73] (annexe I).

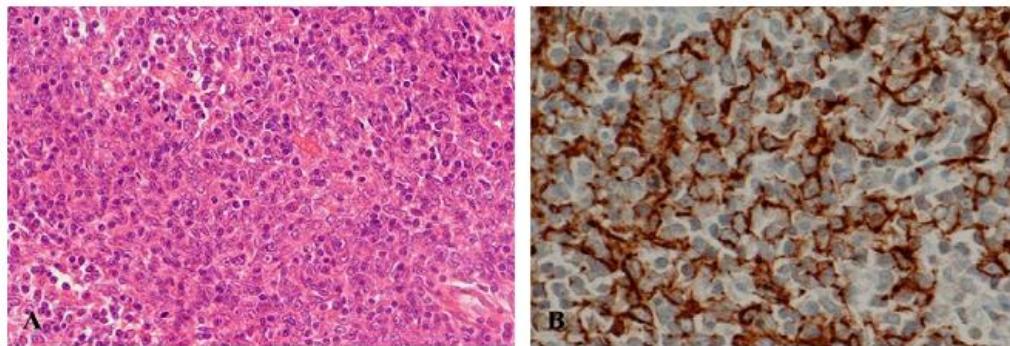


Figure 5 : aspect microscopique du carcinome indifférencié du nasopharynx [72].

- A. **Coloration Hematoxylin éosine (HE)** : Grandes cellules aux noyaux vésiculeux et aux limites cytoplasmiques indistinctes, d'architecture syncitiale et mêlées à de nombreux lymphocytes.
- B. **l'immunohistochimie** : La nature épithéliale des cellules tumorales est confirmée par la positivité intense et diffuse des cytokératines (anticorps AE1/AE3, CK5/6, KL1, P63)

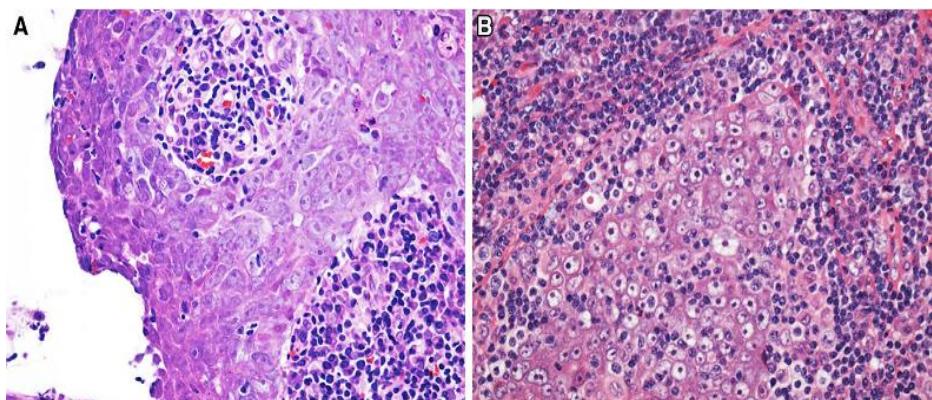


Figure 6 : Aspect microscopique d'un carcinome nasopharyngé non kératinisant [74].

A : **Coloration Hematoxylin éosine (HE)** : Prolifération syncitiale de cellules indifférenciées.

B : **Coloration Hematoxylin éosine (HE)** : Grandes cellules aux noyaux vésiculeux.

B/1 : Immunohistochimie :

L'expression de pancytokératines KL1, AE1-AE3, la CK5/6 avec une forte expression nucléaire de la P63 est constante ; (**Figure 9B**) [75], [76], (**Figures 5 et 6**).

La P53 est exprimée dans 55 % des cas, la BCL-2 dans 90 % des cas. CK7 et CD20 ne sont jamais exprimés.

La LMP1 n'est détectée que dans 30 à 40 % des cas.

L'ARN codé par l'EBV est retrouvé dans 100 % des cas par hybridation in situ dans les carcinomes non kératinisant [72].

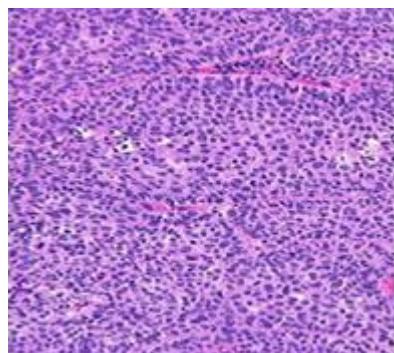


Figure 7 : Aspect en massif simulant un épithélium « transitionnel » observé dans le carcinome basaloïde [75]

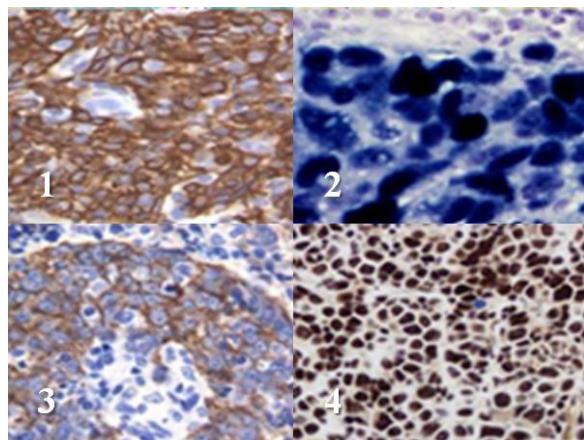


Figure 8 : Immunohistochimie d'un carcinome épidermoïde non kératinisant [75]

1 et 3 : anticorps anti CK5/6 : positivité membranaire intense et diffuse des cellules néoplasiques.

2 et 4 : technique avec sonde EBER (HIS) montrant l'intensité de diffusion du réactif au niveau du nucléole de la cellule tumorale [75].

C : Diagnostic différentiel anatomo-pathologique :

Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être posés devant l'UCNT, les plus communément retrouvés sont :

- le rhabdomyosarcome : dont la desmine, myogénine, CD56 sont positifs.
- mélanome naso-sinusien : dont HMB45, Melan-A, Thyrosinase, PS100 sont positifs [96].

CHAPITRE VI : DIAGNOSTIC

Le diagnostic du NPC reste souvent tardif, vu la situation anatomique profonde du cavum et l'accès difficile aux différents examens [98], [100].

Le diagnostic est posé devant l'association d'une adénopathie cervicale avec le trisyndrome oto-rhino-neurologique.

I/Circonstances de découverte :

A/Les adénopathies cervicales :

L'atteinte ganglionnaire est présente dans environ 75 à 90 % des cas [6], [101] (**Figure 9**).

Près de 50 % des adénopathies dépassent 6 cm de diamètre au moment du diagnostic, elles sont indolores, fréquemment adhérentes au plan profond et de consistance dure [34] [103].



Figure 9 : Patient présentant une métastase ganglionnaire avec perméation cutanée d'un carcinome nasopharyngé [77].

B/Syndrome rhinologique :

Peut être unilatéral ou bilatéral. Il représente 15 à 20 % des motifs de consultation [34].

Il se manifeste le plus souvent par des rhinorrhées claires, parfois sanguinolentes, une anosmie ou une obstruction nasale [34].

C/Syndrome otologique :

Représente 25 % des motifs de consultation, fréquemment unilatéral.

Il se manifeste par des otorrhées, des otites séro-muqueuses, des otalgies ou une surdité de transmission [101].

D/ Syndrome neurologique :

Les nerfs crâniens sont atteints dans 10 à 20 % des cas. (**Figures 10, 11 et 12**).

La symptomatologie est variable selon le nerf atteint [101] (**Tableau 1**).



Figure 10 : Ptosis gauche par atteinte du III chez un patient ayant un undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type du cavum T4N2a. Collection du Pr H. Boussen [78].



Figure 11 : Strabisme convergent par atteinte du VI gauche chez un patient ayant un undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type du cavum T4N1. Collection du Pr H. Boussen [78].

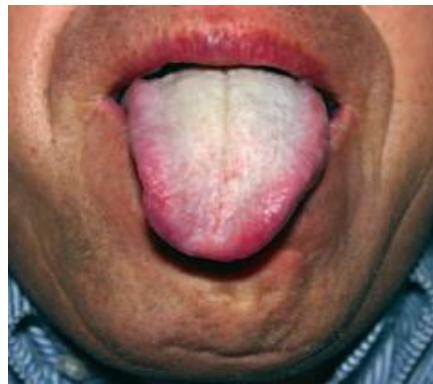


Figure 12 : Hémiplégie de l'hémilangue gauche par atteinte du XII chez un patient ayant un undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type du cavum T4N1. Collection du Pr H. Boussen [78].

Tableau 1 : Principaux syndromes topographiques d'atteinte des nerfs crâniens associés au NPC [30]

Principaux syndromes topographiques d'atteinte des nerfs crâniens associés au cancer du nasopharynx.

Tableau clinique	Nerfs crâniens atteints	Extension tumorale locorégionale
Syndrome de la fissure orbitaire supérieure (fente sphénoïdale)	III, IV, VI, VII Rarement le II si lésion localisée à l'apex orbitaire	Antérosupérieure
Syndrome de l'apex orbitaire	II	
Syndrome de la paroi externe du sinus caverneux	III, IV, VI, VII Exophthalmie fréquente	
Syndrome de l'apex pétreux	V (névralgie), VI	
Syndrome de Garcin	Atteinte extradurale unilatérale de tous les nerfs crâniens	Antérosupérieure et latérale
Syndrome du foramen jugulaire (trou déchiré postérieur)	IX, X, XII	Latérale
Syndrome du carrefour jugulohypoglosse (condylodéchiré postérieur)	IX, X, XI, XII	
Rétrostylien (sous-parotidien postérieur)	IX, X, XI, XII et sympathique	Adénopathies compressives

E/Métastases révélatrices :

Il s'agit le plus souvent de l'atteinte des organes suivants : os dans 70 % des cas, poumon, foie, ganglions non régionaux [32].

F/Syndrome paranéoplasique :

Les SPN sont dus à 02 mécanismes pathogéniques : soit immunologique par sécrétion croisée d'anticorps normaux et d'antigènes tumoraux, soit hormonal par sécrétion tumorale de polypeptides hormonaux [79].

Ils peuvent être répartis en 6 groupes : cutanés ou dermatologiques, endocriniens, hématologiques, ostéo-articulaires ou rhumatologiques, neurologiques et oculaires [80]. (**Figure 13**).



Figure 13 : Dermatomyosite inaugurelle chez une patiente ayant un undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type du nasopharynx T3N2a. Collection du Pr H. Boussen [78].

II / Examen clinique :

A/Examen des aires ganglionnaires :

Il commence par une inspection minutieuse suivie par la palpation, ce qui permet de préciser les caractéristiques de l'adénopathie (**Figure 14**).

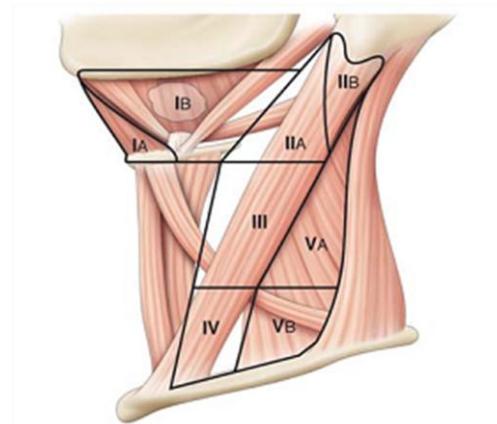


Figure 14: Systématisation des ganglions du cou (American Head and Neck Society) [8].

Groupe I : groupe ganglionnaire sous-mental (IA) et sous-mandibulaire (IB)

Groupe II : groupe ganglionnaire jugulaire supérieur : sous-digastrique (IIA) et rétro-spinal (IIB)

Groupe III : groupe ganglionnaire jugulaire moyen

Groupe IV : groupe ganglionnaire jugulaire inférieur

Groupe V : groupe ganglionnaire cervical postérieur : spinal postérieur (VA) et cervical transverse supra-claviculaire (VB)

Groupe VI : groupe ganglionnaire cervical antérieur

B/ Examen ORL :

a/Nasofibroscopie :

Examen clé pour le diagnostic du NPC, elle précise la morphologie de la tumeur, sa taille, son extension locale et permet de faire des biopsies [78] [32].

b/ Examen otoscopique :

Il est systématique et met en évidence un aspect d'otite séreuse ou séromuqueuse.

III / Examens complémentaires :

A / Tomodensitométrie cavaire :

La TDM a longtemps représenté l'examen clé du bilan préthérapeutique du NPC ; elle permet d'évaluer le volume tumoral, l'extension locorégionale, avec 100 % de sensibilité et 93,1 % de spécificité [81], [82].

Elle reste l'examen de choix pour évaluer l'atteinte osseuse, surtout la base du crâne et les ganglions régionaux (cervicaux et rétro-pharyngés) avec injection de produit de contraste iodé [83], [84], [85], [86].



Figure 15 : coupe coronale tomodensitométrique reconstruite après injection de produit de contraste iodé. Processus tissulaire du cavum étendu vers l'espace parapharyngé et carotidien droit (flèche longue) avec extension à la base du crâne et au sinus caverneux (flèche courte). Collection du Dr S. Hemissa [78].

B / Imagerie par résonance magnétique :

Elle est supérieure à la TDM pour apprécier l'extension en profondeur des processus muqueux débutants stades T1 et T2, l'extension vers la base du crâne et l'atteinte des nerfs crâniens ainsi que les extensions périneurales [85]. (**Figure 16**).

Elle est supérieure pour analyser les aspects postradiothérapie, en aidant à différencier un aspect de fibrose secondaire d'une rechute locale [87], [88].

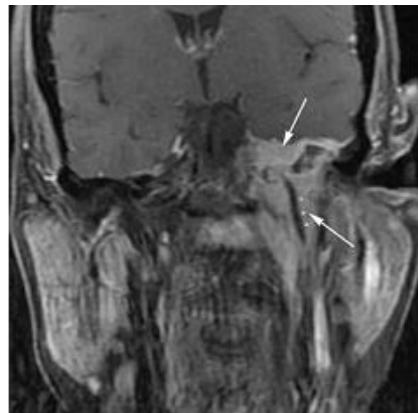


Figure 16 : Coupe coronale en imagerie par résonance magnétique en séquence SET1 avec injection de gadolinium et annulation de signal de graisse. Tumeur du toit et de la paroi latérale gauche du nasopharynx avec envahissement de la base du crâne et des méninges (flèche longue) plus engainement carotidien (flèche courte). Collection du Dr S. Hemissa [78].

C/PET-CT Tomographie par émission de positons couplée au scanner :

Cet examen est meilleur que l'IRM en termes de sensibilité et de précision pour détecter l'atteinte ganglionnaire. Il permet ainsi d'adapter la dose de la radiothérapie et le volume cible mais il reste moins sensible pour détecter l'extension locale de la tumeur primitive [89], [90], [91].

La TEP FDG couplée à la TDM sert à détecter les lésions résiduelles post-thérapeutiques ou récidivantes.

D/Sérologie virale :

Un taux élevé d'anticorps anti-EBV IgA de type EA et VCA est en faveur d'un profil évocateur d'un CNP.

Ce taux représente une valeur pronostique avant le traitement ou après chimioradiothérapie : un taux élevé est prédictif d'un plus fort risque de rechute et de décès. Récemment, la PCR EBV était démontrée comme un outil utile de dépistage du carcinome nasopharyngé dans les populations endémiques [92].

IV / Diagnostic différentiel :

A/Tumeurs bénignes :

- Angiofibrome nasopharyngien.
- Polype nasopharyngé.
- Fibrome, tératome, papillome, chordome, polype solitaire de Killian.

B/ Tumeurs malignes :

- Lymphomes, rhabdomyosarcome, mélanome, adénocarcinomes [78].

C/Autres :

- Tumeur de voisinage : exemple du paragangliome.
- Infection spécifique : tuberculose cavaire.
- kyste cavaire.
- Hypertrophie des végétations adénoïdes.

CHAPITRE VII: BILAN D'EXTENSION

Il permet d'établir une classification et une stadiification de la tumeur nasopharyngée en évaluant l'extension locale, régionale et à distance de la tumeur.

I/ Bilan d'extension locale :

Il représente l'ensemble des examens qui permettent d'explorer l'extension locale de la tumeur, à savoir :

- nasofibroscopie.
- examen clinique complet bien détaillé.
- IRM cavaire.
- TDM cervicale.

II/ Bilan d'extension locorégionale :

Il représente l'ensemble des examens qui permettent d'explorer l'extension locorégionale de la tumeur, à savoir :

- échographie cervicale qui permet de réaliser une cytoponction.
- TDM cervicale avec injection du produit de contraste.
- IRM cervicale plus performante pour explorer les ganglions rétro-pharyngés.
- PET/scanner qui est moins sensible que l'IRM pour la détection des ganglions rétro-pharyngés [93].

III / Bilan d'extension à distance :

Plusieurs guidelines détaillent le bilan d'extension, à savoir :

- en France : TEP-FDG systématique, scanner thoracique [81].
- en Bretagne : TDM thoracique, PET/scanner [94].

- aux USA : TDM thoracique ou PET/scanner [95].

CHAPITRE VIII : CLASSIFICATION TNM

La classification la plus utilisée est celle de l’AJC/UICC qui avait subi plusieurs remaniements débutés en 1997, puis une version plus récente proposée en 2002. Ces dernières versions semblent supérieures à celles de Ho (1978) et de l’AJC (1987) avec une meilleure définition des groupes pronostiques aussi bien pour le T que pour le N.

Il n'y avait pas d'amélioration dans l'étude du pronostic dans la 7^e édition 2009 par rapport à la 6^e édition [96].

La 8^e édition de l’AJCC/UICC parue en 2017 (annexe II) serait plus précise que la 7^e édition en matière de facteurs pronostiques et de distribution des stades, hormis quelques limitations telles que l'absence de différence significative en SG entre les stades I et II [97].

CHAPITRE IX : TRAITEMENT

Le but du traitement est le contrôle locorégional de la maladie et l'amélioration de la survie.

I / Bilan préthérapeutique :

- Apprécier l'état général et nutritionnel du patient.
 - Bilan biologique complet : FNS, bilan rénal, bilan hépatique, bilan protidique avec albuminémie, bilan phosphocalcique, ionogramme sanguin.
 - Bilan cardiaque avec ECG et échographie cardiaque.
 - Audiométrie.
- Soins dentaires, application de gel fluoré dans des gouttières qui sont laissées en contact pendant 5 minutes et pratiquée à vie [40], [108], [133].

II / Armes thérapeutiques :

A/Radiothérapie :

Elle est techniquement difficile du fait de la complexité des rapports anatomiques et du volume cible étroit mais cette difficulté était minimisée du fait de l'avènement de l'IMRT, ce qui avait amélioré la maîtrise du volume cible.

a/Principes de réalisation :

La radiothérapie transcutanée reste le traitement locorégional de référence.

1/Sources :

Rayons X de haute énergie des accélérateurs linéaires (4 à 6 MeV).

Protonthérapie et électrons d'énergie appropriée [100].

2/Volume cible :

Cavum + ganglions cervicaux et rétropharyngés envahis.

3/Organes critiques :

Un cache personnalisé fait au cerrobend est confectionné pour protéger les organes critiques : œil, lobes temporaux, hypophyse, tronc cérébral, dentition [78], [101].

Une dose tolérable est définie pour chaque organe.

4/Fractionnement et étalement :

Classique : 1,8 à 2 Gy/séance, 5 jours/semaine.

b/ La radiothérapie transcutanée :

Le taux de contrôle locorégional de la tumeur à 5 ans avait nettement augmenté avec cette technique [102], [103].

1/ La dose :

La dose délivrée à la tumeur est de 65 à 70 Gy.

Les aires ganglionnaires non envahies reçoivent 50 Gy, et, si N+ clinique ou scanographique, un boost est délivré au reliquat ganglionnaire pour atteindre 60 à 75 Gy.

2/Fractionnement et étalement :

Le schéma hyperfractionné consiste à délivrer 1,6 Gy deux fois par jour avec un intervalle de 4 heures pendant 12 jours. Après 38,4 Gy, un repos de deux semaines est donné pour soulager les symptômes des mycoses buccales, puis reprise jusqu'à 70 à 72 Gy pour les patients avec T4.

3/Résultats de la radiothérapie transcutanée :

Le taux de contrôle local est excellent pour les tumeurs classées T1-T2 (80 % à 90 %), plus médiocre pour les tumeurs T3 et T4 [6].

Tableau 2 : Résultats thérapeutiques en fonction de l'extension.

	<i>T1-T2/ N0-N1</i>	<i>T1-T2/ N2-N3</i>	<i>T3-T4/ N0-N1</i>	<i>T3-T4/ N2-N3</i>
Taux de contrôle local	80 %–85 %	80 %	50 %	50 %
Taux de contrôle ganglionnaire	= 100 %	80 %	≈ 100 %	80 %
Taux de dissémination métastatique	< 10 %	≥ 40 %	≈ 10 %	≥ 40 %
Taux de survie à 5 ans	80 %	45 %	40–60 %	30 %

c/Radiothérapie 3D conformationnelle :

Il s'agit d'une radiothérapie transcutanée qui permet d'améliorer le taux de contrôle local en limitant la toxicité grâce à une adéquation la plus exacte possible entre le volume cible tumoral et le volume irradié [104][146]. (**Figure 17**).

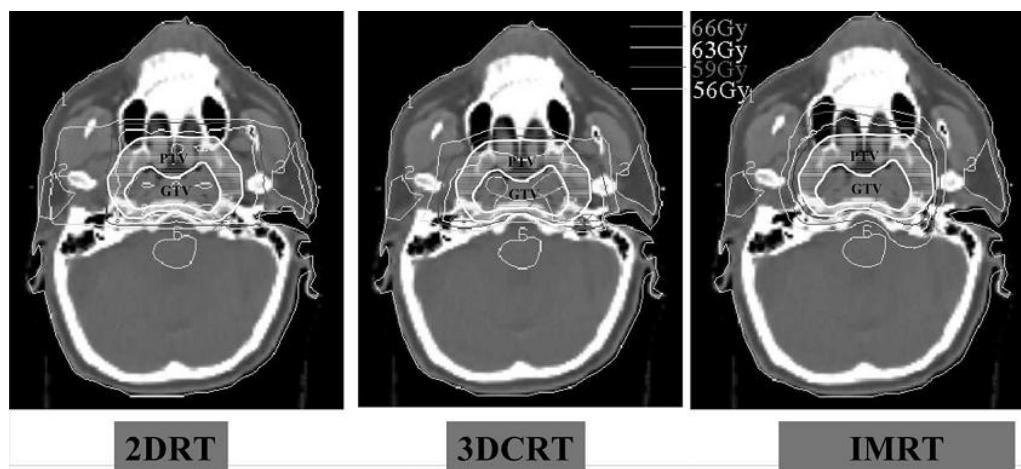


Figure 17 : Comparaison de la distribution de doses entre la RT2D, RT3D et l'IMRT dans un NPC classé T1N0M0 [104].

d/IMRT : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

Elle permet de générer des distributions de doses concaves et elle entraîne des gradients de doses par étapes entre le tissu tumoral cible et le tissu de voisinage sain. Ceci permet un meilleur contrôle locorégional. L'IMRT représente à l'heure actuelle le standard thérapeutique des NPC [105], [106].

1/Le volume cible :

Représenté par la tumeur et les aires ganglionnaires (de la base du crâne au creux sus-claviculaires).

2/Fractionnement et étalement :

-70 Gy en 35 fractions de 2 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique.

-50 Gy en 25 fractions de 2 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique.

-55,5 Gy en 30 fractions de 1,85 Gy en technique SIB (Boost Intégré Simultané)

3/Résultats :

La SG à 5 ans ainsi que le taux de contrôle local et locorégional sont supérieurs avec l'IMRT par rapport à la radiothérapie en 2D [107].

e/Autres :

1/ Curiethérapie :

Elle est systématique pour certains, dans les tumeurs classées T1 ou T2 avec extension nasale [6].

L'application fait appel à une sonde endotrachéale pédiatrique portant des sources radioactives ou un dispositif utilisant l'iridium 192.

La dose administrée varie de 6 à 24 Gy en 2 à 5 fractions après l'irradiation externe.

Malgré certaines recommandations, la curiethérapie avait continué d'être utilisée comme technique de complément ou de rattrapage [108].

2/Radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

Il s'agit d'une radiothérapie hypofractionnée délivrant une dose en une à six fractions. Elle peut être indiquée en complément thérapeutique d'un résidu tumoral après un délai de 8 à 10 semaines post-radiothérapie.

Elle peut être proposée en cas de récidive après chirurgie ou de récidive locorégionale [109], [110], [111].

f/Toxicité de la radiothérapie :

1/Toxicité aiguë :

– **Radiomucite** : débute généralement par un exanthème au-delà de 10 Gy et dysphagie après 20 à 30 Gy [6], [112].

– Radioépithelite ou radiodermite :

Atténuée par l'application de crème cicatrisante, émolliente après chaque séance. (**Figure 18**).

Une desquamation exsudative peut s'installer, par la suite s'associe à la douleur et à l'hyperesthésie.

– **Parotidite ou sous maxillite** : 5 % des cas.

– **Perte du goût ou dysgueusie** : quasi-constante.

– **hyposialie**.

2/Toxicité tardive :

– La nécrose temporaire (radionécrose cérébrale) : est une complication sévère qui se manifeste par l'œdème cérébral suivi par l'installation de la nécrose de la substance grise et/ou blanche [108], [113], [114].

– **Ostéoradionécrose** : 2,7 % des cas, elle est liée à la destruction des ostéoblastes avec des lésions vasculaires.

– **Caries dentaires** : à prévenir par l'application d'une gouttière fluorée à vie.

– **Xérostomie** : constante.

– **Trismus** : peut être sévère et serré dans 20 % des cas.

– **Obstruction nasale chronique** : à prévenir par l'instillation de sérum physiologique ou de gouttes nasales.

– **Hypoacusie** : une fibrose obstructive de la trompe d'Eustache entraîne une hypoacusie dans 60 % des cas.

– **Hypothyroïdie radioinduite** : dans 20 à 30 % des cas [115], [116], [117], [118].

– **Alopécie** : Complication très fréquente [119] (**Figure 19**)

– **Cancers radio-induits** : Il s'agit de sarcomes ou carcinomes à cellules squameuses [120], [121] (**Figure 20**).



Figure 18 : Radio-chimio-épithélite de grade 2 observée à une dose de 45 Gy chez un patient traité par chimio- (cisplatine hebdomadaire) radiothérapie concomitante. Collection du Pr H. Boussen [78].



Figure 19 : Alopécie de la barbe dans les champs latéraux d'irradiation. Collection du Pr H. Boussen [78].

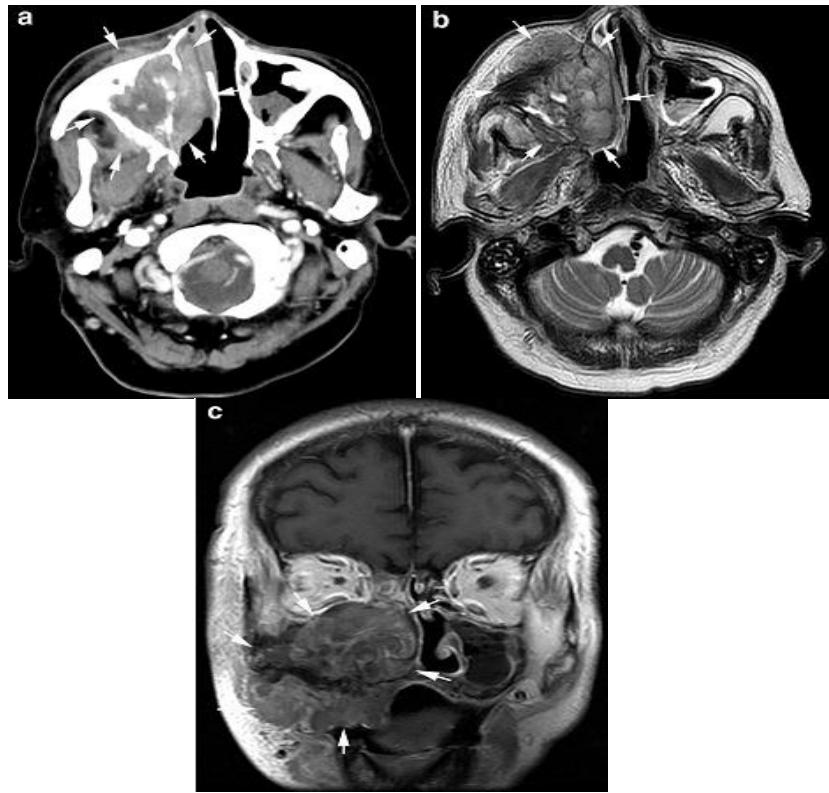


Figure 20 : Ostéosarcome radio-induit 17 ans après radiothérapie chez un homme de 58 ans [121].

B/Chimiothérapie antimitotique :

L'objectif de la chimiothérapie est d'améliorer le contrôle locorégional et d'éradiquer les micrométastases.

a/ Les antimitotiques actifs dans le NPC :

L'avènement du cisplatine remonte à 1981, puis l'arrivée de nouvelles molécules telles que la gemcitabine, l'oxaliplatine, la capécitabine, l'irinotécan, le docétaxel et le paclitaxel avait révolutionné la prise en charge du NPC (**Tableau 3**).

Tableaux 3 : Taux de réponse objective selon les différentes molécules antimitotiques

Molécule antimitotique	RO %
Carboplatine [188]	44
Gemcitabine [189]	28 à 48
La capécitabine [190]	23,5
Métoxantrone [191]	25
Oxaliplatine [192]	100
Paclitaxel [193]	22
Docétaxel [194]	37
Cyclophosphamide orale métronomique [195]	8,9
Irinotécan [196]	14

Tableau 4 : Mécanisme d'action et toxicité des différentes molécules de chimiothérapie actives dans le NPC.

Molécule	Famille	Mécanisme d'action	Principaux effets indésirables
Cisplatine	Alkylants (Dérivé du platine)	Formation d'adduits de platine bifonctionnels sur l'ADN.	Néphrotoxicité : Nécrose tubulaire aiguë ou insuffisance rénale chronique. Ototoxicité ; neurotoxicité; nausées et vomissements
Carboplatine	Alkylants (Dérivé du platine)	Formation d'adduits de platine bifonctionnels sur l'ADN.	Thrombopénie, leucopénie, nausées et vomissements
Oxaliplatine	Dérivé du platine	Formation d'adduits de platine bifonctionnels sur l'ADN.	Neuropathie sensorielle périphérique, ototoxicité, nausées, vomissements, diarrhée, toxicité hématologique
5Fluoro-Uracile	Antimétabolite (antipyrimidine)	Métabolisation en FdUMP, inhibition de la thymidilate synthase Triphosphorylation en FUTP et incorporation dans les ARN	Diarrhée +++, toxicité cardiaque, érythème palmo-plantaire, leucopénie et thrombopénie, nausées, vomissements
Capécitabine	Antimétabolite (antipyrimidine)	Prodrogue du 5FU. La dernière métabolisation a lieu dans les tissus tumoraux	Erythème palmo-plantaire, nausée, diarrhée
Gemcitabine	Antimétabolite (antipyrimidine)	Métabolisation par un nucléoside kinase en nucléoside di- et triphosphate actifs qui entraînent l'inhibition de la synthèse d'ADN	Toxicité hématologique, dyspnée, nausées, vomissements, augmentation du taux de transaminases, alopecia

Paclitaxel	un poison du fuseau mitotique.	Inhibition de la dépolymérisation des microtubules et stimulation de leur polymérisation	Anorexie, nausées, vomissements, neuropathies périphériques, myalgies.
Docétaxel	un poison du fuseau mitotique	Inhibition de la Dépolymérisation Des microtubules	Hypersensibilité, Toxicité hématologique alopécie

b/ Radiochimiothérapie concomitante :

Elle améliore le contrôle locorégional, diminue le risque de micrométastases et améliore la survie.

L'intergroupe STADY avait publié en 1999 une étude randomisée de phase III qui avait comparé la radiothérapie seule vs RCC suivie de chimiothérapie adjuvante dans le traitement des NPC localement avancés, ce qui avait conclu à l'amélioration de la SSM et de la SG à 3 ans (69 vs 24 % et 78 vs 47 %) [122].

Le bénéfice en survie en faveur de la RCC était confirmé par plusieurs études. (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Principales études randomisées comparant la RCC avec ou sans chimiothérapie adjuvante à la RT seule dans le traitement des NPC localement avancés.

Auteurs	Année	Nbre	Protocole	SSM%		SG%	
				RT	RCC	RT	RCC
El Sarraf et al [197]	1999	147	P en concomitant/3 S +3PF en adj	29	58	37	67
				5 ans		5 ans	
Lin et al [198]	2003	284	P en concomitant+ 2PF	53	72	54	72
				5 ans		5 ans	
Chan et al [199]	2002 à 2005	350	P hebdo en concomitant	52	60	59	70
				5 ans		5 ans	
Wee et al [200]	2005 à 2008	201	P en concomitant/3 S +3PF en adj	46	59	49	67
				5 ans		5 ans	
Zhang et al [192]	2005	115	O hebdo en concomitant	83	96	77	100
				2 ans		2 ans	

P : Cisplatine; F : 5FU ; O : Oxaliplatin; Adj : adjuvant ; Hebdo : hebdomadaire, SSM : Survie sans maladie, SG : Survie globale.

Plusieurs autres études ont conclu à la supériorité de la RCC vs radiothérapie seule et au bénéfice de cette dernière en termes de SSM et de SG [123], [124], [125].

Dix-neuf essais étaient regroupés dans une méta-analyse de Blanchard et al. afin d'évaluer la chimiothérapie d'induction, la RCC, la chimiothérapie adjuvante chez 4806 patients atteints de NPC ; les résultats étaient en faveur de la RCC en termes de SG [126].

Huit essais randomisés regroupés dans une méta-analyse de BAUJAT avaient évalué l'impact de l'ajout de la CT à la RT chez 1753 patients présentant un NPC localement avancé revenaient en faveur d'un bénéfice en SG et de SSM [127], [206].

Une étude randomisée de phase III, chez 402 patients, avait comparé le cisplatine vs le nédaplatine en RCC ; les résultats étaient la non-infériorité en termes de SSP et de SG [129].

c/ Chimiothérapie d'induction :

Elle permet :

- d'améliorer le contrôle local de la maladie en réduisant le volume tumoral à irradier.
- de minimiser le risque de survenue de micro-métastases.
- de tester la chimiosensibilité tumorale aux différentes molécules.

Plusieurs études étaient menées afin d'établir l'impact de la chimiothérapie d'induction associée à la RT vs RT seule dans le traitement du NPC localement avancé (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Principales études randomisées comparant une chimiothérapie néoadjuvante à la RT Vs RT seule dans le traitement des NPC localement avancés

Auteur	Année	Nbre	Protocole	SSM%		SG%	
				RT	RCC	RT	RCC
Aocao+Sun Yat Sen [208]	2004	784	2-3 PFB ou 2-3 PE puis RT	58	64	58	62
				5ans		5ans	
Sen Yat Sen University (China) [209]	2001	456	2-3 PFB puis RT	49	59	56	63
				5ans		5ans	
PHW (hopital Hong Kong) [210] [211]	1995	82	2PF puis RT puis 4PF	72	68	81	80
				2ans		NS	
VUMCA [212]	1996	339	3BEC puis RT	30	39	46	40
				5ans		5ans	

PF : 5Fluoro-uracile+Cisplatine, BEC : Bléomycine+Epirubicine+Cisplatine, PE : Epirubicine+Cisplatine, PBF : Cisplatine+5FU+Bléomycine, NS : Non significatif

D'autres essais de phase II sont englobés dans le **tableau 7**.

Tableau 7 : Principaux essais utilisant une chimiothérapie d'induction suivie d'une RCC dans la prise en charge des CNP localement avancés

Auteurs	Année	Nbre	Protocole	RO%	SSP%	SG%
Benasso [213]	2000	30	3PE puis RCC	100	64	83
					3ans	3ans
Oh [214]	2002	27	3PFL+INF α Puis RCC	100	92 (3ans)	88 (3ans)
					86 (5ans)	77 (5ans)
Chan [215]	2004	31	2 TC puis RCC	97	78,5	91,8
					2ans	2ans
Kong [216]	2010	59	3DPF puis RCC	95	97	100
					1an	1an
Fountzilas [217]	2012	141	3TEP puis RCC	85	64,5	66,6
					3ans	3ans

INF α : Interferon α , PFL : Cisplatine+5FU+Leucovirine, TC : Paclitaxel+cisplatin, DFP : Docetaxel=5FU+Cisplatine, TEP : Taxotere+Epirubicine+5FU, SSP : Survie sans progression, SG : Survie globale, RO : Réponse objective.

Une méta-analyse de Tan et al., publiée en 2018 avaient colligé 2802 patients de janvier 1996 à mai 2017 [130].

Une réduction du risque de décès à 23 %, du risque de récidive à 31 %, du risque de survenue de MTS à 37 %, et 34 % de risque de survenue de rechute locorégionale était rapportée dans le bras chimiothérapie d'induction, plus significatif pour le sous-groupe avec protocole TPF [130].

Quelques essais de phase III comparant une chimiothérapie d'induction suivie de RCC vs RCC seule de 2015 à 2017 étaient revenus tous positifs pour la SSM, la SSMD, la SSR, la SG, à savoir Tan [131], Sun [132], Frikha [133].

Afin d'identifier le schéma optimal de chimiothérapie d'induction, une étude était publiée par Peng et al. en 2018 [134].

Le schéma TPF était supérieur aux autres schémas pour le N2 ; le schéma TP était suffisant si N0 ou N1 [134].

Quelques essais rétrospectifs de l'association de chimiothérapie d'induction suivie de RCC dans le traitement de NPC localement avancés ont été réalisés: Ou, en 2016, étude de l'association de 3 TPF suivis de RCC [135], Lan, en 2017, étude de l'association de 2 à 3 cures de PF ou TPF ou TP puis RCC [136], Zhang, en 2017, étude de l'association de 2 PF ou 2 TPF ou 2 TP suivis de RCC [137], Mnejja, en 2018, étude de l'association de 3 TPF suivis de RCC [138].

Les résultats étaient favorables en termes de SSP, SSR, SSMD, SSRLR, et la SG dans le bras chimiothérapie d'induction suivie de RCC vs RCC seule.

Une méta-analyse a été publiée en juillet 2022 avait comparé plusieurs protocoles de chimiothérapie d'induction. Les protocoles gemcitabine + cisplatine et TPF étaient associés aux taux de SG et de SSR les plus élevés [139].

L'essai de Zhang et al. En 2019 phase III multicentrique randomisé, avait étudié l'association gemcitabine + cisplatine en induction suivie d'une RCC vs RCC seule chez 480 patients : la médiane de survie était de 42,7 mois.

En conclusion, la chimiothérapie d'induction par gemcitabine/cisplatine suivie de RCC augmentait la SSR et la SG en comparaison avec la RCC seule [140], [141], [142], [143], [144], [145], [146].

d/Chimiothérapie adjuvante :

Elle réduit le risque de survenue de métastases à distance. Son rôle était controversé du fait de l'absence de résultats significatifs sur plusieurs essais randomisés [147], [148], [149], [150].

La chimiothérapie adjuvante par tégarfur-uracil en métronomique pendant 12 mois pouvait améliorer la SG et réduire les rechutes à distance chez les patients avec persistance

d'une sérologie positive une semaine après traitement curatif, d'après une étude cas-témoin menée par TWU et al. en 2014 [151].

e/Chimiothérapie métastatique et des formes récidivantes :

Plusieurs essais de phase II avaient testé la bichimiothérapie à base de sels de platine dans le NPC récidivant ou métastatique (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Résultats de la bi et tri-chimiothérapie dans la prise en charge des CNP localement avancés

Auteurs	Année	Nbre	Protocole	RO %	Médiiane de SSP (mois)	Médiiane de SG (mois)
Au [240]	1994	24	PF	66	8	11
Yeo W Et al [241]	1996	42	Carb+5FU	38	-	12,1
Yeo W Et al [242]	1998	27	Carbo+Pac	59	6	13,9
EH Tan [243]	1999	32	Carbo+Pac	75	7	12
Ngan RK et al [244]	2002	44	GP	73	10,6	15
Wang j [245]	2008	75	GP	42,7	5,6	9
LI YH [246]	2008	48	P+Cap	62,5	7,7	13,3
Ma BB [247]	2009	40	Oxa+G	56,1	9	19,6
Yau [248]	2012	15	P+Cap	53,8	7,3	28
Ji [249]	2012	46	P+Doc	70,2	9,6	28,5
Peng [250]	2015	73	Ned+Doc	65,8	7,9	15,7
Hsieh [251]	2015	52	GP	56,2	9,8	14,6
Zhang [252]	2016	37	Lob+Doc	67,6	9,4	18,3
Su et al [255]	1993	25	PBF	40	-	-
Tamma et al [256]	1999	26	PEBF	78	13	-
Hasbini [257]	1999	44	PEMF	52	9	14
Leong et al [258]	2008	28	Carbo+Gem+Pac	86	8	22

Carbo+5FU : Carboblatine+5Fluoro-uracile, Carbo+Pac : Carboplatine+Paclitaxel, GP : Gemcitabine+Cisplatine, P+Dox : Cisplatine+Docétaxel, P+Cap : Cisplatine+Capécitabine, Oxa+G : Oxaliplatin+Gemcitabine, Ned+Doc : Nedaplatine+Docétaxel, Lob+Doc : Lobaplatine+Docétaxel,

SSP : Survie sans progression, SG : Survie globale, RO : Réponse objective.

Les régimes triplets n'avaient pas démontré de supériorité par rapport au régime doublet [152].

L'association gemcitabine + cisplatin était le standard dans le traitement des NPC récidivants ou métastatiques en 1^{re} ligne, selon les résultats de l'étude de phase III de Zhang et al. [153].

La capécitabine ou taxanes en monothérapie étaient préférables en 2^e ligne avec une RO de 30 à 40 % [4].

Différents traitements étaient proposés en 2^e ligne selon des études de phase II (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des différentes molécules utilisées en 3^e ligne.

Auteurs	Année	Nbre	Protocole	RO%	SSP%	SG%
Chua DT et al [259]	2000	18	Ifo+5FU	56	6,5	51% à 1 an
Altundag [260]	2004	21	Ifo+Doc	33,3	7	-
Wang et al [261]	2006	39	Gem+Vin	36	5,6	11,9
Zhang et al [262]	2008	32	Gemcitabine	43,8	5,1	16
Ifo+5FU : Ifosfamide+5Fluoro-uracile, Ifo+Doc :Ifosfamide+Docétaxel, Gem+Vin : Gemcitabine+Vincristine, SSP : Survie sans progression, SG : Survie globale, RO: Réponse objective						

Aucun standard n'était retenu en 3^e ligne [154].

C/Chirurgie :

Sa place est très limitée vu les incertitudes carcinologiques. Elle peut être une alternative thérapeutique en cas de récidive locale isolée.

Wei et al. Avait mené une étude sur 246 patients ayant bénéficié de chirurgie de rattrapage. Le taux de contrôle local obtenu à 5 ans était de 74 %, la SSM à 56 % [155], [156].

En cas de récidive centrale du toit du cavum ainsi qu'une extension latérale minime, l'exérèse endoscopique pourrait être prometteuse [157], [158].

Les indications chirurgicales se limitaient à un curage cervical en cas de persistance d'ADP 3 à 4 mois après la fin de la radiothérapie et aux rares cas de récidive ganglionnaire isolée ; le taux de contrôle local était de 61 % à 5 ans, la SG à 26 % [32] [159].

Un curage ganglionnaire cervical fonctionnel pourrait fournir le même contrôle local que la dissection radicale selon des rapports récents [160], [161], [162].

D/Thérapie ciblée et thérapies innovantes :

a/Thérapie ciblée

La médiation peut se faire soit par les récepteurs du VEGF, EGFR, C-Met, C-Kit, HER2 [163], [164], [165], [166], [167] ou par des signaux mitogéniques intracellulaires.

- PI3K par amplification et mutation de PIK3CA [168].
- AKT et HIF1 α par expansion des protéines [169], [170].

Ou par génétique et épigénétique par délétion et hyperméthylation des gènes suivants : P16/DCKN2A, P14/ARF et AN-P63 [171].

La thérapie ciblée est répartie en plusieurs familles.

1/inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique :

L'EGFR est surexprimé dans 80 % des NPC, sa surexpression est associée à une baisse de la SG et de la SSM, donc à un mauvais pronostic [172], [173].

L'EBV code pour le LMP1 ; ce dernier entraîne l'activation du NF-KB et du STAT3, aboutissant à l'élévation de la BCL-3. Par conséquent, l'EGFR est activé [174], [175], [176], [177].

Le cétuximab associé à la RCC était testé dans le NPC localement avancé avec des résultats favorables en termes de survie [178], [179].

Les études de phase II étaient négatives pour l'erlotinib et le géfitinib en maintenance [177], [180], [181].

Le nimotuzumab était le seul anticorps monoclonal anti-EGFR approuvé dans le traitement des NPC dans les pays du sud-est asiatique. L'efficacité était similaire à celle du cisplatine dans la RCC [178], [179], [182], [183], [184], [185].

Le célocoxib possède une activité anti-angiogénique et antitumorale. Il était testé en association avec le nimotuzumab et le géfitinib, les résultats semblaient prometteurs [186].

2/inhibiteurs du facteur de croissance endothéial vasculaire :

Peu d'études utilisant les molécules tyrosines kinases anti-VEGF, surtout sorafénib, sunitinib, pazopanib étaient menées. Elles étaient essentiellement de phase II en 2007 et 2011 [187], [188], [189].

Étude de phase II bérvacizumab + cisplatine + radiothérapie. Trois cycles de chimiothérapie adjuvante de type CF étaient rajoutés au bérvacizumab. Les résultats suggèrent que le bérvacizumab prolongeait la SG à 2 ans à 90,9 %, la SSR à 83,7 %, la SSMD à 90,8 %, SSP à 74,7 % [190].

3/inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR :

Dans 21 à 75 % des cas, la voie PI3K/AKT/mTOR est activée dans le NPC. Cette dernière est activée par le LMP1 et 2 de l'EBV. Par conséquent, cette cascade pourrait être inhibée par l'utilisation d'un inhibiteur de cette voie.

L'éverolimus associé au cisplatine semble être prometteur.

L'activité préclinique d'un nouvel inhibiteur puissant du récepteur PI3K et m-TOR, PF-04691502, sur le NPC seul ou en association avec le cisplatine ou le paclitaxel était étudiée par Wang et al., son utilisation seule était efficace sur les NPC résistants au cisplatine [191].

4/inhibiteurs de la cycline dépendante kinase (anti-CDK) :

Les CDK jouent un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire. La cycline D1 est souvent surexprimée dans le NPC. Un inhibiteur de cette dernière est le seliciclib, dont l'utilisation entraîne l'apoptose suite à l'arrêt du cycle cellulaire [171], [192] (**Figure 21**).

b/ Immunothérapie et vaccination :

Le développement de nouvelles thérapies pour le NPC peut être basé sur l'immunothérapie adoptive en utilisant les lymphocytes T cytotoxiques de type CD8 (CD8, CTL) [193], [194].

Une approche immunothérapeutique ne ciblant que les LMP1 et 2 et l'EBNA par l'amélioration de la spécificité des lymphocytes T cytotoxiques (CTLs), notamment pour les LMP2, est utilisée pour contourner le problème d'échappement immunitaire [195].

Les vaccins à base de cellules dendritiques avaient démontré leur efficacité chez les patients avec NPC prétraités [196].

Des essais de phase II sont en cours pour tester l'efficacité des vaccins (MVA-EL) en adjuvant chez les patients atteints de NPC traités par thérapie conventionnelle avec persistance d'une charge résiduelle en ADN de l'EBV. Les résultats étaient encourageants [197], [198].

L'EBV est associé à l'expression du ligand programmé de la mort cellulaire (PD-L1) [199], [200].

L'étude KEYNOTE-028 avait démontré une activité anti-tumorale du pembrolizumab (anti-PD1) avec un profil de sécurité gérable dans le NPC métastatique [201].

Le nivolumab était évalué dans le NPC métastatique lors d'un essai de phase II, qui avait démontré que cette molécule avait une activité anti-tumorale prometteuse dans ce type de cancer. Le taux de RO était à 20,5 %, la SG à 1 an de l'ordre de 59 % [202].

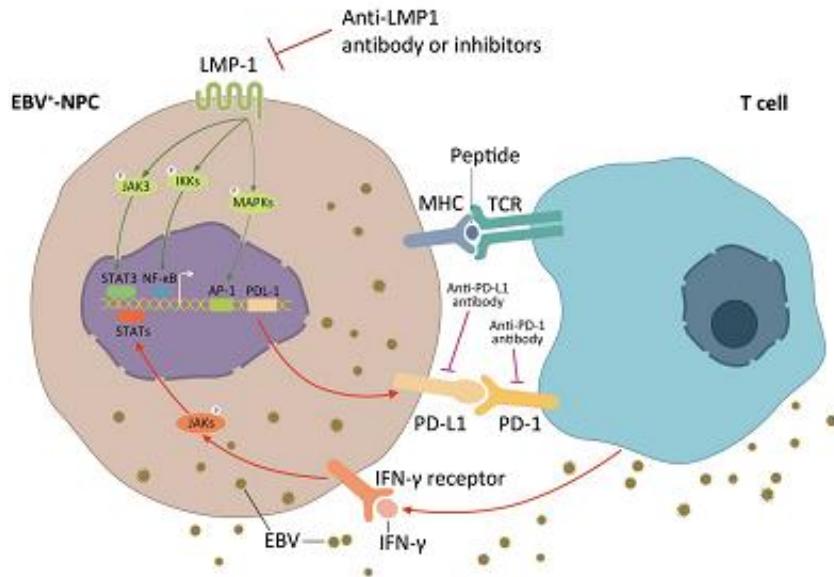


Figure 21 : Deux mécanismes d'expression régulée positivement de PD-L1 sur les cellules de carcinome nasopharyngé positif à l'EBV. PD-L1 est un facteur d'immunosuppression bien connu dans divers types de cancer. Deux mécanismes possibles de régulation de PD-L1 chez les patients avec CNP EBV positif ont été proposés : La première (résistance d'immunité innée) : l'activation de la voie oncogénique constitutive via LMP1 augmente l'expression de PD-L1 qui est indépendante des signaux inflammatoires dans le microenvironnement tumoral ; et la seconde (résistance d'immunité adaptative) : PD-L1 est induite en réponse à des signaux inflammatoires, tels que l'IFN- γ , qui sont produits lors d'une réponse immunitaire active antivirale et anti-tumorale [200].

c/ Thérapie épigénétique :

L'azactidine, qui est un inhibiteur de l'ADN méthyltransférase, avait démontré la possibilité de déméthylation de l'ADN tumoral entraînant la fragilité de la cellule tumorale [203], [204].

Des essais sont actuellement en cours pour étudier la combinaison d'un inhibiteur de l'ADN méthyltransférase et d'un inhibiteur des histones désacétylases [205].

E/Soins de support et de confort :

a/Traitement des effets secondaires et des toxicités :

1/Toxicité hématologique :

– Anémie :

Sa prise en charge dépend du taux d'hémoglobine, soit par transfusion sanguine, facteurs de croissance érythropoétique ou supplémentation en fer.

– Leuconeutropénie :

La leucopénie fébrile est la complication la plus redoutable, nécessitant la mise en route d'un antibiotique, fréquemment l'hospitalisation rapide avec facteurs de croissance.

– Thrombopénie :

Responsable d'espacement et de report de cures, nécessitant parfois le recours à la corticothérapie de courte durée, parfois des transfusions de culots globulaires [206].

2/Toxicité digestive :

– Mucite :

Le traitement se base sur des anesthésiques locaux, des bains de bouche par sérum bicarbonaté, l'hygiène bucco-dentaire et des antiseptiques [207].

– Nausées et vomissements :

L'utilisation des antagonistes aux récepteurs de la sérotonine ou sétrons permet de les prévenir, en association avec la corticothérapie à forte dose, les benzodiazépines et les antalgiques aux récepteurs à la neurokinine-1 [208].

-Diarrhée :

Sa prise en charge commence par la correction de la déshydratation selon son degré et des troubles ioniques associés.

Le lopéramide est son traitement de base à la dose de 4 mg après la première selle liquide suivie de 2 mg après chaque selle liquide sans dépasser 8 gélules par jour pendant 2 jours. Si les symptômes persistent, penser à faire la coproculture [209].

3/Syndrome main-pied :

Il est du au 5-FU et à la capécitabine. Pour le prévenir, il faut :

- utiliser des crèmes hydratantes, voire des antibiotiques locaux.
- éviter l'exposition aux températures extrêmes.

Un arrêt du traitement, voire une adaptation de doses, est parfois nécessaire [210].

4/Ototoxicité et néphrotoxicité du cisplatine :

C'est la molécule la plus néphrotoxique. La toxicité est dose-dépendante et cumulative.

La prévention se fait par une hyperhydratation préventive et un remplacement électrolytique.

La perte de l'audition est bilatérale et irréversible, nécessitant une surveillance adéquate [211].

b/Traitement de la douleur :

La prise en charge de la douleur en oncologie se fait par les antalgiques et les co-antalgiques.

Elle dépend du type de la douleur (neuropathique, nociceptive, mixte et psychogène) et de son intensité (douleur légère, modérée et sévère).

La douleur neuropathique est traitée par les neuroleptiques, les antidépresseurs et les anticonvulsivants.

La douleur nociceptive est traitée par les antalgiques selon les 3 paliers de l'OMS (palier I pour les douleurs faibles à modérées, palier II pour les douleurs modérées à sévères, palier III pour les douleurs intenses).

La douleur post-radique représente une partie intégrale de la prise en charge de la douleur en oncologie [212].

c/Traitement de la fatigue :

C'est le symptôme le plus souvent signalé par les patients cancéreux. Elle s'associe souvent avec la douleur, l'insomnie et la dépression.

Une bonne hygiène de vie, le repos, le sommeil et la relaxation peuvent améliorer la qualité de vie des patients [213].

d/Appart psychologique :

L'objectif principal est de repérer la détresse et la souffrance psychique, l'angoisse et l'état dépressif.

L'accompagnement du patient s'impose dès la consultation d'annonce et se poursuit durant tout le parcours du traitement. Il est préférable d'adresser le patient vers un psychologue, parfois un psychiatre [214], [215].

III / Prise en charge des récidives locales et locorégionales :

Le taux des récidives locales ou locorégionales varie entre 18 et 35 % selon les études [216], [217].

Toute les décisions thérapeutiques concernant les récidives est tirée et validée à la RCP [218].

Plusieurs armes thérapeutiques sont possibles : la radiothérapie externe [219], la radiothérapie stéréotaxique [220], la curiethérapie [221], la nasopharyngéctomie [155], voire le traitement par coagulation par micro-ondes [222].

Les petites lésions sont traitées par radiothérapie ou chirurgie avec des résultats similaires [223].

Hua et al. Avaient étudié les résultats et l'impact de la réirradiation par IMRT chez 151 patients avec NPC déjà irradiés durant la période allant de 2001 à 2006 avec un suivi

médian de 40 mois. Ils avaient conclu que la réirradiation par IMRT améliorait le contrôle local de la maladie [224].

Une étude a été publiée par Ghorbal et al. en 2017, sur une période de 1993 à 2013 où les patients avaient bénéficié de réirradiation de rattrapage sur récidive locale avec ou sans atteinte ganglionnaire. Ils avaient conclu que la réirradiation représentait la pierre angulaire du traitement de rattrapage des rechutes locales si la récidive apparaissait avant 18 mois, voire une année de fin de traitement initial [225].

L'incidence des complications après réirradiation variait entre 6 % et 45 %. Les complications les plus fréquentes étaient le trismus, l'hémorragie et les complications neurologiques [108].

Un taux de survie à 5 ans de 66 % si la récidive survenait après 24 mois, contre 13 % si cette dernière était survenue avant 24 mois selon les résultats obtenus lors d'un travail effectué par Wang et al. [226] et 30,1 % contre 10,8 % par Chang et al. [227].

IV/Indications thérapeutiques : selon NCCN et ESMO

Stade I : radiothérapie exclusive (grade A) [95], [228], [229], [230], [231].

Stade II : la RCC est indiquée à partir du stade II (grade A).

T2 N0 M0 : radiothérapie exclusive. Si atteinte ganglionnaire, RCC [228], [229], [230], [232].

Stade III, IVA, IVB : le traitement de référence est la RCC (grade A) [95], [228], [232].

Pour les tumeurs T3-T4 et pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire importante, la chimiothérapie d'induction associant gemcitabine-cisplatine est recommandée. (Grade A).

La chirurgie doit être proposée sur les reliquats ganglionnaires (grade A).

Elle doit être discutée en cas de reliquat tumoral opérable (Grade B).

La réirradiation en radiothérapie stéréotaxique avec un schéma fractionné doit être proposée en cas de reliquat ou de récidive tumorale (grade A) [229], [230], [231].

Stade IVC :

La chimiothérapie palliative des NPC de type I et II non liés à l'EBV est similaire à celle des autres carcinomes épidermoïdes des VADS (grade A).

Pour les autres types, la chimiothérapie palliative de première ligne de référence est l'association cisplatine + gemcitabine (grade A). En cas de contre-indication, privilégier un doublet à base de cisplatine +taxane ou 5FU (grade B). Proposer une radiothérapie locale si réponse complète sur les métastases après un maximum de 6 cures [95], [229], [230], [231].

Immunothérapie :

Les anti-PD-1 étaient évalués en phase I et II avec des résultats prometteurs en termes de taux de réponse et de SG. Ils n'ont pas d'AMM pour l'instant pour le traitement des NPC [229].

V/Surveillance :

Elle doit être alternée entre tous les spécialistes ayant contribué à la prise en charge du patient. Dans le but de :

- rechercher les récidives locales, locorégionales ou la survenue de métastases à distance.
- détecter et prendre en charge les séquelles tardives.
- évaluer le contrôle local et locorégional de la maladie.
- suivi de l'état d'hygiène bucco-dentaire.
- assurer l'apport psychologique.

8 à 12 semaines après la fin de la RCC, un examen ORL par nasofibroscopie, une IRM cavaire ainsi qu'un PET scanner sont demandés [82], [229].

- Un examen ORL avec nasofibroscopie et examen ophtalmologique sont demandés chaque trimestre pendant les 2 premières années, puis chaque semestre jusqu'à 5 ans, puis chaque année à vie.
- Une surveillance dentaire est effectuée chaque semestre à vie.
- L'IRM cavaire, le bilan thyroïdien ainsi que l'imagerie thoracique sont effectués annuellement à vie.
- La scintigraphie osseuse, la TDM thoracique et le TEP scanner ne seront demandés qu'en cas de signes d'appel [82], [229].

La sérologie EBV représente un bon marqueur pour la détection des récidives ou la survenue des métastases mais l'existence de nombreux faux positifs et faux négatifs rend l'imagerie indispensable [233].

VI/Résultats :

Stade I :

La radiothérapie exclusive permet un contrôle local à 5 ans de 91 % avec une SG à 90 % [228].

Stade II :

Des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 75 % à 78 % étaient rapportés par 2 séries historiques à ce stade [234], [235].

Une SG à 5 ans atteignant 94,5 % et une SSP à 88 % étaient rapportées lors d'une étude récente publiée par Chen et al., réalisée chez 23 patients avec NPC stade II traités par RCC [124].

Stade III, IVA, IVB :

La RCC avait permis une amélioration de la SG à 2 ans de 77 % à 81 %, et à 5 ans de 56 % à 62 % [228].

Stade IVC :

La chimiothérapie palliative à base de cisplatine peut donner des taux de réponse objective à 80 %. La médiane de survie peut atteindre 15 mois [228].

CHAPITRE X : FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS

I/Stade TNM :

A/Tumeur (T) :

– L'invasion para-pharyngée représente un facteur pronostique indépendant du NPC [236].

– La paralysie des paires crâniennes est en faveur d'une survie défavorable [237].

– Le diamètre maximum de la tumeur représente le principal facteur pronostique [238] [239].

La corrélation entre le volume tumoral et le pronostic était démontrée [239], [240].

L'adjonction du volume brut tumoral primitif à la classification TNM était proposée par Wu et al., avec une moyenne entre 19 et 49 ml. La même chose était proposée avec Guo et al., mais avec un volume tumoral à 19 ml [239], [241].

L'atteinte de l'espace prévertébral avait un pronostic similaire avec celui d'une tumeur T4 [242].

L'invasion médiane devrait définir le T2 et l'invasion latérale, le T4 [243].

Ces derniers lui avaient procuré le caractère d'un facteur pronostique dans le contrôle local, la survenue de métastases à distance, la SSM et la SG [244].

Lee et al. Avaient déterminé ce volume à 13 ml [245].

B/Atteinte ganglionnaire (N) :

Un plus mauvais pronostic était associé à l'atteinte ganglionnaire rétropharyngée et cervicale [246].

L'envahissement ganglionnaire était corrélé à la survenue de métastases, surtout l'atteinte N3.

C/Métastases à distance :

La présence d'une seule métastase, surtout bronchique, était de meilleur pronostic par rapport à la présence de plusieurs métastases [247].

Les facteurs de mauvais pronostic étaient les sites métastatiques multiples, les multiples localisations secondaires osseuses [248].

Un score pronostique avec 3 groupes chez les patients avec métastases osseuses était établi par Chen et al., afin d'optimiser le traitement adéquat pour chaque patient, avec une SG à 5 ans qui variait entre 24,6 % et 58,2 % selon le groupe à haut et bas risque [249].

II / Type histologique :

Le type histologique représentait un facteur pronostique de contrôle local, donc ce dernier était moins bon pour les tumeurs épidermoïdes ou s'il y avait infiltration lymphoïde [25].

III / Age et sexe :

Le pronostic serait meilleur chez l'enfant. Les femmes avaient probablement un meilleur pronostic selon la majorité des séries.

IV/Antécédents familiaux :

L'incidence de survenue du NPC variait entre 9,9 et 14,6 % en cas d'antécédents familiaux de cancer en zone d'endémie [250].

V/Comorbidités :

Un système d'évaluation des comorbidités chez l'adulte était utilisé par Guo et al. (ACE-27). Si le score était supérieur à 1, cette comorbidité représentait un facteur pronostique indépendant significatif de la SG et de la SSM [251].

VI/Alcoolo-tabagisme :

Les patients de sexe masculin qui ont excessivement consommé l'alcool ont un mauvais pronostic si la durée d'intoxication ≥ 20 ans [252], [253].

VII/ Coefficient de diffusion à l'IRM :

L'ADC représentait le coefficient de diffusion apparent à l'IRM. Sa valeur semblait être un paramètre pronostique. Sa valeur basse était corrélée à une tumeur peu différenciée ou indifférenciée avec un grand volume tumoral et une atteinte ganglionnaire importante [254].

VIII / Degré de fixation au TEP scanner :

SUV max-N représentait un puissant facteur pronostique indépendant de la survenue de métastases à distance, avec un seuil à 5,75. Le seuil était à 5 pour Liu et al. [255].

De ce fait, la combinaison entre ce facteur et le stade clinique semblait être utile pour guider la décision thérapeutique et prédire les résultats en termes de survie [255], [256], [257].

IX/Facteurs viraux :

A/Nombre de copies d'ADN de l'EBV :

Un taux élevé d'ADN de l'EBV chez les patients avant, pendant et après le traitement était en faveur d'un pronostic plus sombre par rapport aux patients dont le taux est indétectable, comme cela était rapporté par Wang et al. [258].

B/HPV :

La présence de l'ADN de l'HPV chez les patients atteints de NPC, seul ou associés à une infection à l'EBV, notamment dans le type histologique kératinisant, était rapportée dans plusieurs études [259].

La prévalence de l'HPV chez les patients marocains était de 34 % et de 38,8 % chez les Indiens [260].

X/Facteurs moléculaires et génétiques :

A/Surexpression de l'EGFR :

Elle était associée à un plus mauvais contrôle local et une mauvaise SSR, surtout pour les stades localement évolués.

Une méta-analyse regroupant 16 études avait conclu que la surexpression de l'EGFR était un facteur de mauvais contrôle locorégional [261].

B/Surexpression du VEGF :

Une méta-analyse incluant 16 études avait étudié la corrélation entre le niveau du VEGF sérique et la progression de la maladie chez 1345 patients avec une spécificité de 95,4 % [262].

Lu et al. Avaient démontré que la SG était plus courte pour un niveau de VEGF > 387 ng/ml et que ce dernier pourrait être un facteur de mauvais pronostic [263].

C/ Amplification du gène PIK3CA :

Les protéines PIK3CA sont des kinases lipidiques responsables de la régulation des voies de signalisation intervenant dans la prolifération cellulaire, l'adhérence et la motilité. L'amplification de ce gène dans le NPC était fréquente, de l'ordre de 21,6 %, et elle était fortement associée à l'envahissement ganglionnaire, à la survenue de métastases et à la réduction de la SG [264].

D/ Autres anomalies génétiques :

Le mauvais pronostic dans le NPC était corrélé à plusieurs aberrations génétiques, à savoir :

- mutation P53 [265], [266].
- MDM2 dont la surexpression était associée à l'invasion tumorale [266].
- ELFUE est un proto-oncogène dont la surexpression était corrélée à un mauvais pronostic [266].

- MTA1 dont la forte expression était corrélée à la baisse de la SSMD [267].
- la forte expression des PAKt, P70S6K et 4EBP1 qui sont des protéines clés de la voie de signalisation AKt/mTOR, était associée à un faible taux de survie et à un pronostic défavorable [268].

Une cohorte rétrospective multicentrique était réalisée en Chine, pour valider un nouvel outil basé sur l'expression de 13 gènes pour prédire la survenue de métastases à distance en fonction des caractéristiques cliniques avec l'ajout du statut de l'ADN de l'EBV [269].

L'expression nucléaire de la CDK4 était un marqueur potentiel de progression et de mauvais pronostic, d'après Jiang et al. [270].

L'expression de XBP1 était associée à une baisse du potentiel métastatique des NPC selon Xu et al. [271].

XI / Facteurs immunologiques :

PD1 et PDL1 jouent un rôle important dans le phénomène d'échappement immunitaire tumoral. Une surexpression du PD1 intra-tumoral était un facteur de mauvais pronostic [199].

Zhang et al. Avaient observé que la co-expression de PD1 et PDL-1, avec $PD1 > 0$ et $PDL-1 > 35$, était corrélée au pronostic défavorable [272].

La corrélation entre IL6 et le pronostic lors d'une étude avait conclu que l'augmentation du niveau de l'IL6 était corrélée à la survenue de métastases à distance [273].

Lu et al. : La concentration sérique basse de l'IL2 ou la concentration sérique élevée du TNF α étaient corrélées à un mauvais pronostic [274].

XII / Facteurs biologiques :

He et al. Avaient démontré que le taux élevé du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR), le pourcentage élevé des lymphocytes avant le traitement, et le ratio lymphocytes/monocytes (LMR) étaient corrélés à une baisse de la SG et de la SSP [275], [276].

Une hyperleucocytose $>10\times10^9/l$ et un taux de neutrophiles $>8\times10^9/l$ en prétraitemet, étaient corrélés à un mauvais pronostic [277].

Des taux élevé de LDL et de CRP en prétraitemet étaient corrélés à une faible survie [278].

HDL était un facteur de mauvais pronostic entrainant l'hyperprolifération tumorale et la chimiorésistance [279].

L'anémie semblait avoir un impact sur la survie liée au NPC [280].

XIII/Facteurs liés à la radiothérapie :

A/La dose :

Si la dose était inférieure à 66,5 gy, on assiste à l'augmentation des taux d'échec locorégional [281].

13/2: Fractionnement, étalement et interruption:

Le pronostic des patients pouvait être affecté s'il y a interruption de la radiothérapie [282].

Le temps d'interruption doit dépasser les 10 jours pour qu'il soit un facteur de mauvais pronostic significatif selon Wang et al. [283].

XIV/Facteurs prédictifs de réponse :

– Le taux plasmatique de l'ADN de l'EBV était corrélé à la réponse thérapeutique : lorsque ce dernier était faible, la réponse thérapeutique était favorable et vice versa [25].

– L'expression de l'ERCC1 pouvait être un marqueur prédictif de réponse chez les patients recevant du cisplatine, avec corrélation entre sa faible expression et une meilleure SG et SSP [284].

PARTIE PRATIQUE

I/HYPOTHESE DE LA RECHERCHE :

Le cancer du nasopharynx est un problème carcinologique majeur dans le bassin méditerranéen : c'est le premier cancer ORL en Algérie selon Globocan 2020 [11].

La radiothérapie représente la pierre angulaire du traitement local, en association avec la chimiothérapie en concomitance dans les formes localement avancées [129].

L'IMRT représente le traitement locorégional de choix. Elle permet un contrôle local de plus de 90 % avec une survie à 5 ans de 76,6 % comparativement à la radiothérapie conventionnelle [285].

L'efficacité de la chimiothérapie d'induction par rapport à la RCC était prouvée par plusieurs études, en termes de taux de SG variant entre 75 et 98 %, de SSR avec gain entre 10 et 28 % à 5 ans ainsi qu'une réduction du risque de décès de 23 à 42 % [286].

Le standard thérapeutique des cancers des VADS localement avancés, sauf les NPC, est actuellement la chimiothérapie d'induction avec le schéma TPF (taxotère + cisplatine + 5FU) suivi de RCC [287].

Un essai randomisé multicentrique de phase III réalisé par Zhang Y et al. Etait publié en septembre 2019, comparant l'association d'une chimiothérapie d'induction à base de gemcitabine/cisplatine suivie d'une RCC dans le NPC localement avancé versus RCC seule.

La conclusion était que la chimiothérapie d'induction par gemcitabine/cisplatine suivie de RCC augmente la SSR et la SG en comparaison avec la RCC seule.

Pour les tumeurs T3-T4 et pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire importante, la chimiothérapie d'induction associant gemcitabine/cisplatine était recommandée (Grade A) [263].

Le NPC localement avancé est fréquent dans les pays du Maghreb, et l'amélioration du pronostic de ce groupe de patients doit faire l'objet d'une standardisation de leur schéma thérapeutique, vu que peu de données sont disponibles dans la littérature à propos de l'association d'une bichimiothérapie en induction suivie d'une RCC.

Pour cela, on avait proposé un travail consistant en une étude descriptive à recueil prospectif, la 1^{re} en Algérie, afin de rapporter les données concernant l'évaluation de l'efficacité d'un traitement représenté par l'association chimiothérapie d'induction, particulièrement un nouveau protocole (gemcitabine/cisplatine) suivi de RCC chez des patients atteints de NPC localement avancé (stade III, VIA, VIB) dans le cadre d'une expérience du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine et du centre hospitalo-universitaire de Constantine.

II/PROTOCOLE DE L'ETUDE :

A/Objectifs de l'étude :

a)Objectif principal :

– Évaluer l'efficacité en termes de SSR d'un schéma thérapeutique d'induction utilisant une chimiothérapie d'induction type gémcitabine-cisplatine suivie d'une RCC chez des patients ayant un NPC localement avancé.

b) Objectifs secondaires :

– Évaluer le taux de RO selon les critères RECIST.

– Estimer la SG.

– Étudier la tolérance au traitement.

– Évaluer le bénéfice clinique.

B/Population et méthode :

Pour répondre à ces objectifs, une étude observationnelle était réalisée au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine et du centre hospitalo-universitaire de Constantine sur une période de 2 ans allant de mars 2021 à novembre 2023.

a)Type de l'étude :

Étude de cohorte, descriptive, à recueil prospectif, observationnelle, bicentrique, transversale.

b) Matériel à étudier :

1/Population de l'étude :

Il s'agissait de la population représentée par les militaires et leurs ayants droit provenant de tout l'est algérien pour l'hôpital militaire et des patients civils pour le CHU de Constantine :

- Service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine.
- Service d'oncologie médicale CHU BEN BADIS de Constantine.
- Service d'ORL de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine.
- Consultations d'ORL privées.

Les patients avaient bénéficiés d'un examen clinique, radiologique, anatomo-pathologique et biologique avec un recrutement selon des critères d'inclusion et d'exclusion.

1/1/Critères d'inclusion :

- Patients ayant un NPC avec preuve histologique.
- Stades localement avancés selon la classification TNM (8^e édition 2017) : stade III, IVA, IVB.
- Patients de tout sexe.
- Patients âgés de 18 à 70 ans.
- Indice de performance OMS ≤ 2 .
- Patients non prétraités.
- Fonctions biologiques : NFS correcte : PNN $\geq 1500/\text{m}^2$, plaquettes $\geq 100\ 000/\text{m}^2$, Hb $\geq 9 \text{ g/dl}$.
- bilan hépatique correct : BT $\leq 2,5 \text{ LSN}$, PA $\leq 2,5 \text{ LSN}$, TGO et TGP $\leq 2,5 \text{ LSN}$.
- bilan rénal correct : créatinémie de 130 $\mu\text{mol/l}$, clairance à la créatinine $\geq 60 \text{ ml/min}$ calculée par la formule CDK-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration).
- Fonction cardiaque normale.
- Consentement éclairé : information des patients sur le traitement et les effets secondaires et signature d'un formulaire (ANNEXE V).

1/2/ Critères de non-inclusion :

- Grossesse et/ou allaitement.
- Antécédents de chimiothérapie, radiothérapie ou de chirurgie de la tête et du cou.
- Traitement avec d'autres antimitotiques expérimentaux.
- Infection évolutive intercurrente.
- Maladie métastatique.
- Affection cancéreuse intercurrente.
- Patients en cours de dialyse pour insuffisance rénale terminale.
- Neuropathie périphérique sévère.
- Contre-indication définitive à l'usage des corticoïdes.
- Suivi clinique impossible pour des raisons psychologiques, familiales, sociales ou géographiques.

1/3 Nombre de patients:

Il se calcule à partir de la formule spéciale des études descriptives ci-dessous :

$$n = P (1 - P) Z^2 / I^2.$$

n = taille d'échantillon requise.

z = niveau de confiance à 95% (valeur type de 1,96).

p = prévalence estimative de la maladie dans la population.

i = précision de l'étude. Marge d'erreur à 5% (valeur type de 0,05).

Le nombre de sujets nécessaire est de 40 patients.

2 : Méthodes :

2/1 : Bilan initial d'inclusion :

Examen clinique : il commençait par un interrogatoire minutieux en précisant :

- âge et date de naissance.
- profession et facteurs de risque.

- antécédents personnels et familiaux de néoplasie, notamment celle du cavum.
- date de début des symptômes et circonstances de découverte.
- ensemble des symptômes.

L'examen physique permettait d'apprécier l'état général du patient et son indice de performance (OMS).

L'étape clé de la prise en charge du NPC était l'examen ORL basé sur la nasofibroscopie.

L'examen à l'otoscope était indispensable.

La clôture de l'examen physique était faite par un examen somatique minutieux appareil par appareil.

Examen morphologique :

- TDM du cavum avec injection du produit de contraste.
- IRM cavaire avec injection du produit de contraste.
- TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse dans le cadre du bilan d'extension (TEP-scanner si possible).
- TDM cérébrale en cas de symptomatologie neurologique.

Bilan préthérapeutique :

- FNS complète.
- Bilan rénal (urée, créatinémie sanguine)
- Bilan hépatique (bilirubinémie, phosphatases alcalines, transaminases)
- Ionogramme sanguin.
- Bilan nutritionnel (albuminémie et protidémie)
- Soins dentaires avec remise en état avant la radiothérapie.
- Bilan cardiaque : ECG, échographie cardiaque.
- Audiogramme.

Au terme de ce bilan, la tumeur était classée selon la classification TNM 2017 de l’UICC (ANNEXE II).

Les patients étaient informés sur le traitement attribué et avaient signé la fiche de consentement.

2/2 : Protocole de l'étude

Trois (3) cycles de chimiothérapie d’induction de type gemcitabine-cisplatine étaient administrés aux patients toutes les trois semaines de la manière suivante :

Cisplatine : 80 mg/m² dans 250 ml de NaCl 0,9 %, perfusion de 1 h 30 min à J1.

Gemcitabine : 1 g/m² de surface corporelle en J1+ J8, perfusion IV de 30 min.

Une hyperhydratation préalable était réalisée par perfusion de 2 litres de solution contenant au minimum 80 mmol/l de chlorure de sodium en 6 heures. Une autre hydratation et une diurèse adéquate étaient maintenues 24 heures après l’administration du cisplatine.

La chimiothérapie d’induction était suivie d’une radiochimiothérapie concomitante à la dose de 66 à 70 Gy sur la tumeur, de 50 Gy sur les ganglions cervicaux non envahis avec un boost de 16 Gy sur les ganglions cervicaux envahis. Cette radiothérapie était associée au cisplatine hebdomadaire à la dose de 40 mg/m² tout au long de la radiothérapie.

La gemcitabine est une molécule radiosensibilisante, c'est-à-dire qu'elle potentialise les effets bénéfiques et indésirables de la radiothérapie. Son association avec cette dernière était contre-indiquée.

Cette radiosensibilité se présente par des manifestations cutanées ou musculaires sévères telles que la fibrose musculaire, la fibrose œsophagienne. Ce qui justifie un intervalle d’au moins 4 semaines entre la chimiothérapie par gemcitabine et la radiothérapie.

Avant la cure du cisplatine et lorsque la clairance à la créatinine du patient est < 60 ml/min, on pouvait substituer le cisplatine par la carboplatine AUC 2 durant ce cycle.

2/3 : Bilan de l'étude :

2/3/1 : En pré-cure :

- Évaluer l'état général du patient, prise du poids, avec examen clinique complet.
- Évaluer la tolérance de la chimiothérapie et rechercher les effets secondaires liés au traitement.
- Évaluer la toxicité selon les critères de toxicité NCI-CTCAE version 4.0.
- Bilan biologique complet : FNS, bilan rénal, bilan hépatique, ionogramme.
- Évaluer l'intensité de la douleur et son évolution avec le traitement si elle existait initialement.

2/3/2 : En inter-cure :

Les patients étaient informés sur les différentes toxicités et les effets secondaires liés aux molécules de chimiothérapie, une FNS au nadir (qui coïncide avec le J8) post-chimiothérapie était demandée, ou en cas de fièvre, et se présenter au service d'oncologie médicale ou au pavillon des urgences pour prise en charge.

2/3/4 : Réévaluation après les 3 cures de chimiothérapie d'induction :

- Examen ORL complet et nasofibroscopie pour identifier le changement de la forme de la tumeur.
- IRM cavaire en réalisant une étude comparative avec l'IRM initiale selon les critères RECIST.

3 situations étaient possibles en termes de cette évaluation radio-clinique :

1/Réponse objective ou stabilité :

Les patients dans ce cas étaient adressés en radiothérapie pour RCC dans un meilleur délai de 4 semaines, maximum 6 semaines.

2. Progression locorégionale :

Tumeur non chimiosensible, adresser en radiothérapie pour RCC.

3/Progression ou métastases à distance :

Chimiothérapie de première ligne par des anthracyclines ou taxanes associée à des biphosphonates si métastases osseuses.

2/4 : Durée du traitement :

Le traitement était étalé sur une période de 9 semaines pour la chimiothérapie (3 cures chaque 3 semaines), suivi de 4 à 6 semaines au maximum de repos pour entamer la RCC pendant 6 à 7 semaines.

2/5 : évaluation en fin du protocole de l'étude

À réaliser 2 à 3 mois après la fin de la radiothérapie :

- apprécier l'état général du patient et la tolérance à la radiothérapie.
- recherche de toxicité tardive liée à la radiothérapie.
- examen clinique complet.
- nasofibroscopie avec examen ORL complet.
- IRM du cavum avec étude comparative.
- bilan biologique complet, bilan rénal, hépatique et FNS.

2/6 : Comment évaluer l'efficacité du traitement :

Cette évaluation était faite selon les critères d'efficacité et de tolérance du traitement.

A/ Évaluer les survies :

– **Survie globale** : représente l'intervalle de temps depuis le début du traitement à la date du décès.

– **Survie sans récidive** : représente l'intervalle de temps depuis le début du traitement jusqu'à la date de la rechute.

– **Survie sans maladie** : calculée de la date de début du traitement à la date de survenue du premier évènement (récidive locorégionale, rechute métastatique ou autre).

– **Survie sans métastases** : allant de la date de début du traitement à la date de survenue de métastases.

B/ Évaluer la réponse au traitement :

L'évaluation radiologique était faite selon les critères RECIST :

- réponse complète (RC) : disparition totale des lésions.
- réponse partielle (RP) : diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles.
- stabilité (ST) : ni régression suffisante pour parler d'une réponse partielle, ni progression suffisante pour parler d'une maladie progressive.
- progression (PD) : progression $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles ou apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions.

C/ Tolérance :

La tolérance au traitement était évaluée par un interrogatoire minutieux, un examen clinique et un bilan biologique.

- Grade 0 : pas de toxicité.
- Grade 1 : toxicité mineure.
- Grade 2 : toxicité modérée, qui ne retentit pas sur l'état général.
- Grade 3 : toxicité sévère, altérant significativement l'état général.
- Grade 4 : toxicité très sévère, dégradant l'état général et imposant l'arrêt du traitement.

2/7 : Surveillance après la fin du traitement :

Les patients ayant répondu au traitement étaient suivis régulièrement en consultation de façon trimestrielle les 2 premières années, puis semestrielle jusqu'à 5 ans, puis annuelle à vie.

- Un examen ORL était effectué avant chaque consultation.
- IRM cavaire ou, à défaut, TDM cavaire était effectuée annuellement ou en cas de signes d'appels en faveur de récidive.
- Consultation semestrielle en stomatologie.
- Bilan thyroïdien semestriel, et si perturbation, adresser en endocrinologie pour corriger l'hypothyroïdie.

2/8 : Recueil des données:

Un questionnaire sous forme d'une fiche uniforme sert pour le recueil des données, qui sont codées en mode binaire (0/1), et pour les réponses multiples, les données sont codées en progressions géométriques. (ANNEXE IV)

2/9 : Exploitation des résultats:

Un contrôle à la saisie avec le module check du programme qui permet la réduction des incohérences et les incompatibilités dans la définition de la variable et le respect des critères d'éligibilité, puis l'analyse et la saisie statistique des données étaient réalisées sur le logiciel Epi data.

La correction des données incohérentes et le complément des données manquantes étaient réalisés par un tri à plat.

L'analyse descriptive des données était basée sur la transformation des variables.

La mise en tableau et l'analyse étaient effectuées par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles.

L'analyse des données était faite à l'aide d'un logiciel informatique Epi info VERSION 7.1.3 du 7 novembre 2013.

On avait utilisé le logiciel SPSS version 11.5 pour l'étude des courbes de survie et les calculs statistiques.

2/9/1 : Analyse univariée:

Elle est faite par le calcul des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives, des caractéristiques de tendances centrales ou de dispersion : les intervalles de confiance (IC : 95 %), l'écart type (σ), la moyenne (m), la médiane (m_e), la variante (σ^2) pour le risque $\alpha = 0,05$ pour les variables quantitatives.

L'intervalle de confiance autour de la médiane (m_e) a été calculé selon la formule suivante :

$$IC = m_e \pm 1,58 (q3 - q1) / \sqrt{n}.$$

q1 : la valeur du premier quartile de la distribution.

q3 : la valeur du troisième quartile de la distribution.

n : nombre de patients.

L'intervalle de confiance autour de la moyenne (m) a été calculé selon la formule suivante :

$$IC = m \pm 1,96 \delta / \sqrt{n}.$$

δ : l'écart type.

H_a différence significative entre les 2 groupes si les IC 95 % "chevauchent".

H_0 Différence significative entre les 2 groupes si les IC 95 % sont "disjoints".

On considère comme "outlier" une valeur anormalement élevée ou basse et s'écartant de la distribution.

On obtient les limites comme suit :

Seuil supérieur "Outlier" = $q3 + 1,5 \times \text{intervalle interquartile}$

Seuil inférieur "Outlier" = $q1 - 1,5 \times \text{intervalle interquartile}$

Avec intervalle interquartile = $P_{75} - P_{25}$ ou $q3 - q1$.

Valeur "Outlier" extrême ou exceptionnelle $> q3 + 3 (q3 - q1)$

Valeur "Outlier" lointaine $> q3 + 1,5 (q3 - q1)$

2/9/2 : analyse bivariée

Elle permet la recherche de l'association entre 2 variables indépendantes ou entre une variable dépendante et d'autres variables indépendantes.

Pour la comparaison des pourcentages, on utilise le test χ^2 .

Pour la répartition 2 à 2 ou plus de variables quantitatives, on utilise la méthode d'analyse de variances ANOVA, basée sur le test F de SNEDECOR.

Pour les principaux facteurs de risque, on calcule les odds ratios à partir des tableaux à double contingence.

Le seuil de signification retenu est fixé à $p < 0,05$ et les résultats sont présentés à 95 % d'IC.

2/9/3 : Analyse de la survie:

L'analyse de la survie était réalisée par la méthode de Kaplan-Meier.

On note parmi les indicateurs de survie :

- médiane de survie.
- moyenne de survie.
- fonction de survie : probabilité cumulée globale.

2/9/4 : Analyse multivariée :

Elle est utile pour l'analyse multifactorielle, utilisant une variable à expliquer, présentée sous forme binaire (0/1) et des variables explicatives qualitatives présentées sous forme binaire, puis régression logistique binaire.

Le logiciel SPSS version 2.0 et le MEDCALC étaient utilisés pour obtenir l'analyse multifactorielle.

Régression logistique binaire :

Elle est étalée sur plusieurs étapes :

- choix des variables explicatives.
- analyse de la distribution des variables qualitatives selon les différentes modalités.
- étude de l'existence d'une relation linéaire entre chacune des variables quantitatives explicatives et la variable dépendante.

Pour parvenir au meilleur modèle final, nous appliquerons les méthodes suivantes : stepwise, enter, forward, backward.

La régression logistique binaire permettait de calculer des odds ratios ajustés et leurs IC pour chacun des facteurs étudiés. Les facteurs de confusion étaient calculés par ajustement.

Application du modèle de Cox pour l'étude de la survie :

L'analyse multifactorielle par la régression Cox était le modèle d'analyse multivariée qui avait permis d'estimer à partir de nos données d'observation l'effet d'une variable sur la survenue d'un décès, et ce après ajustement sur les autres variables explicatives de décès (survie).

Ce modèle est semi-paramétrique, c'est-à-dire que la fonction de survie ou de survenue de l'occurrence n'est pas modélisée, seul l'effet d'une variable sur la survenue de l'occurrence est modélisé. En plus, il s'agit d'un modèle à risque multiplicatif, c'est-à-dire que la présence d'un facteur à identifier multiplie le risque de survenue de décès ou de l'occurrence par rapport au risque basal selon un coefficient de régression estimé (HR). Ce risque est constant au cours du temps : il s'agit du modèle de régression à risque potentiel constant.

On commençait par estimer les facteurs prédictifs de la survenue du décès dans un premier temps.

Pour les variables retenues dans le modèle de régression de Cox par rapport à l'hypothèse :

-le rapport des risques instantanés (HR) représente le rapport des fonctions de risque instantané de la survenue d'un décès ou de la probabilité de survie selon les facteurs prédictifs.

-le logiciel SPSS, par la méthode, estime un β avec un écart type, ce qui nous donne un HR=avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % avec un seuil de signification p ; autrement dit, en cas où p est significatif, le facteur étudié multiplie le risque instantané de survenue de décès par rapport à celui des femmes.

-le test statistique avec test d'hypothèse nulle contre l'hypothèse alternative. Le test étant significatif au seuil de 5 %, on peut dire que le risque de survenue de décès à une durée donnée est augmenté de façon significative chez les sujets exposés par rapport aux non-exposés à ce facteur de risque, et on pourra remarquer dans cette situation que la valeur 1 est exclue de l'IC à 95 % ; dans le cas contraire, 1 est compris dans l'intervalle.

Pour les variables non retenues dans ce modèle par rapport à l'hypothèse :

-en cas de facteurs quantitatifs ou de facteurs soumis à un score : le HR correspond à l'augmentation du risque instantané d'un facteur associé à une augmentation d'une unité.

Ceci avait pour conséquence qu'un accroissement de 1 unité de la valeur du facteur correspond à une augmentation du risque instantané d'un facteur de risque identique, que l'on passe de 0 à 1 ou de 3 à 4.

De la même façon, le modèle obtenu permet d'estimer simultanément les valeurs des paramètres pour plusieurs variables en méthodes multivariées ou multivariables si nous introduisons les n variables dans le modèle pour l'individu i tel que :

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta x_1 Z_{1i} + \beta x_2 Z_{2i} + \beta x_3 \dots)$$

III/RESULTATS DE L'ETUDE :

1 / Présentation descriptive de l'étude :

1/1 : Caractérisation des patients :

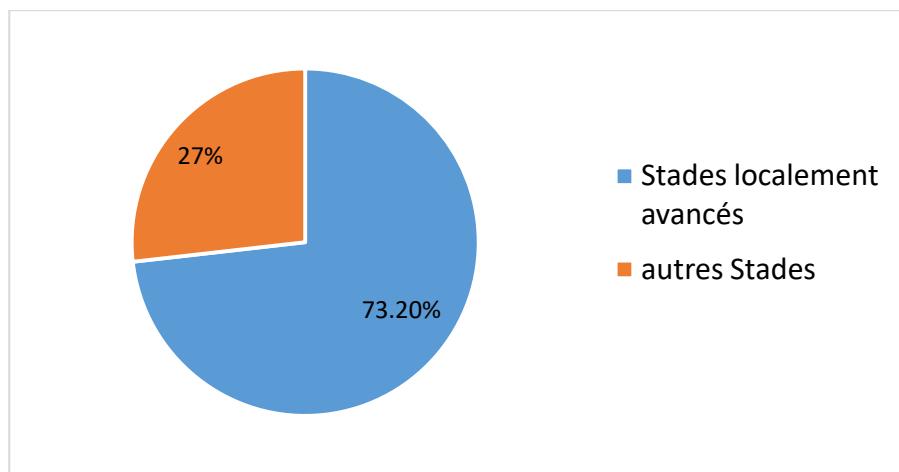
La période de recrutement des patients s'était étalée entre mars 2021 et mai 2023. 60 patients étaient colligés au sein des services d'oncologie médicale de l'hôpital militaire universitaire de Constantine et du centre hospitalo-universitaire de Constantine, tous stades confondus.

Quarante patients étaient éligibles aux critères d'inclusion.

Le reste des patients était exclu de l'étude du fait de critères de non-inclusion à savoir le stade métastatique.

Le stade localement avancé de tous les patients colligés représentait 73,2 % des cas par rapport aux stades localisés ou métastatiques durant les deux années d'inclusion (**Figure 22**).

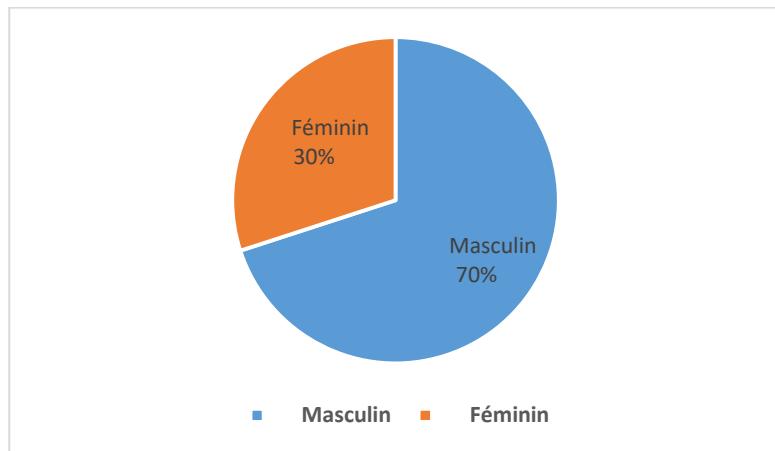
Figure 22 : Répartition en fonction du stade des patients atteints de NPC durant la période d'inclusion 2021-2023.



1/1/1 : Répartition des NPC selon le sexe :

La population d'étude comportait 28 hommes (70 %) et 12 femmes (30 %) avec un sex-ratio à 2,3 (**Figure 23**).

Figure 23 : Répartition des NPC selon le sexe 2021-2023



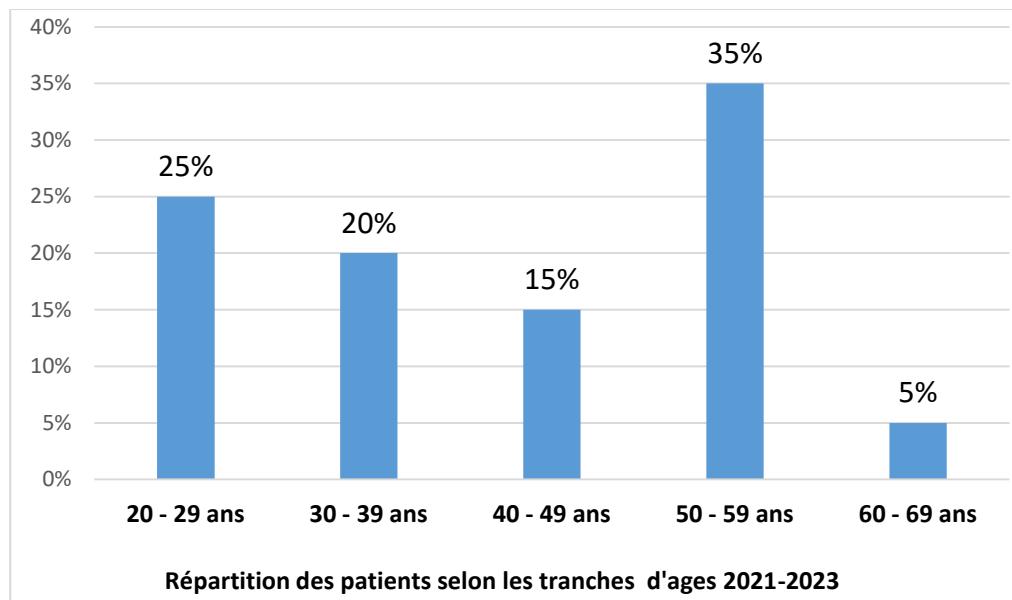
1/1/2 : Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients au diagnostic était de $42,55 \pm 1,9$ ans, avec des extrêmes d'âges allant de 20 ans à 63 ans, avec une étendue de 43 ans.

La médiane d'âge était de 44,5 ans.

Le mode de l'âge était de 50 ans.

Figure 24 : Répartition des patients selon les tranches d'âges 2021-2023



On constate que la courbe selon les tranches d'âges était unimodale, avec un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge de 50 à 59 ans, qui représentait 42,5 % de notre population (**Figure 24**).

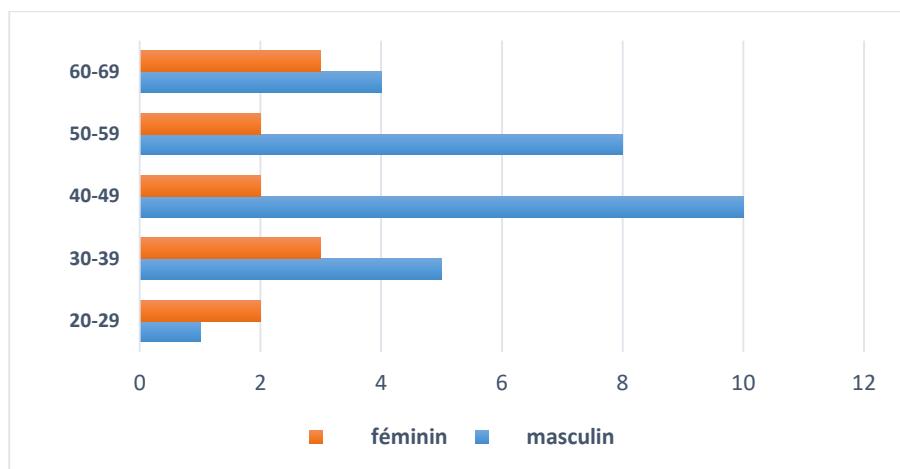
1/1/3 : Répartition selon l'âge et le sexe :

L'âge moyen chez l'homme était de $40,36 \pm 14,59$ ans avec des extrêmes d'âges allant de 20 à 63 ans et une médiane de 38,5 ans.

L'âge moyen chez la femme était de $47,67 \pm 7,66$ ans avec des extrêmes d'âges allant de 44 à 57 ans et une médiane de 49,5 ans.

Pas de différence significative selon l'âge et le sexe.

Figure 25 : âge selon le sexe 2021-2023



L'observation des résultats de la corrélation des tranches d'âge avec le sexe montre que la plupart des tranches d'âges présentaient une prédominance masculine, à l'exception de la tranche d'âge la plus jeune de (20-29) ans où on notait la prédominance féminine avec 2 femmes pour 1 homme, ce qui représentait 3,5 % de la population masculine et 16 % de la population féminine (**Figure 25**).

64 % des NPC étaient retrouvés chez les hommes entre 40 et 60 ans, par contre 41 % entre 20 et 40 ans chez les femmes.

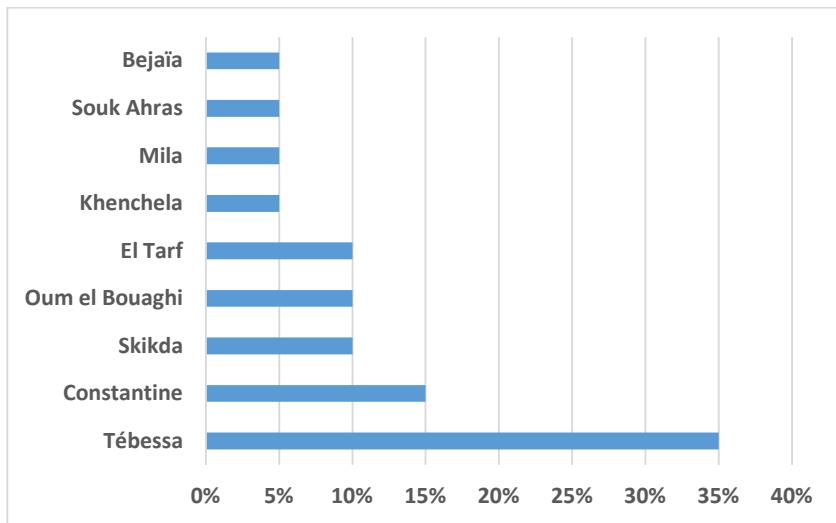
Après l'âge de 60 ans, sa survenue était rare.

Les médianes d'âges ne différaient pas significativement entre les 2 sexes.

1/1/4 : Répartition selon le lieu de résidence

La répartition des patients selon leur lieu de résidence semblait utile afin de dégager un certain nombre d'informations concernant les habitudes alimentaires et les facteurs environnementaux.

Figure 26 : Répartition des patients selon leur lieu de résidence 2021-2023



La wilaya la plus touchée par le NPC dans notre étude était la wilaya de Tébessa avec 14 cas soit 35% de la population d'étude, suivie par la wilaya de Constantine avec 6 cas soit 15% de la population (**Figure 26**).

1/1/5 : Répartition selon la profession

La population d'étude avec profession à risque était représentée par l'ensemble des patients qui étaient soit :

- exposés aux substances toxiques telles que les fumées dégagées par les engins (camions, tracteurs), les blanchisseries, les fours, les usines, le contact avec du textile, peinture, la poussière de marbre, la soudure ou de bois.
- en contact avec des substances chimiques (insecticides, produits de laboratoires chimiques, engrains, pesticides) ;

Les patients étaient exposés de manière fréquente, voire quotidienne, à ces facteurs de risque dans leur milieu professionnel.

80 % de nos patients étaient exposés aux facteurs de risque environnementaux (**Tableau10**).

Les professions les plus exposées étaient :

- chauffeur, coiffeur, peintre, couturier, soudeur, agriculteur.

Tableau 10 : Répartition des patients selon l'exposition aux facteurs de risque environnementaux et professionnels 2021-2023.

Profession	Nombre	%
Exposé	32	80
Non exposé	8	20

1/1/6 : Répartition selon les antécédents

1/1/6/1 : Antécédents personnels

– Antécédents personnels d'un autre cancer

Aucun patient n'avait rapporté la notion d'antécédent personnel de cancer.

– Antécédents d'une affection de la sphère ORL

Dominés par les sinusites avec angines à répétition chez 12 patients, soit 30 % de la population, suivies par des otites à répétition retrouvées chez 6 patients.

– Antécédents médicaux

6 de nos patients avaient des antécédents personnels de diabète de type 2 et d'hypertension artérielle.

Le reste des patients n'avaient pas d'antécédents personnels notables, soit 36 patients et 90 % de la population d'étude.

– Antécédents chirurgicaux

Aucun antécédent chirurgical n'était retrouvé chez nos patients, surtout les chirurgies de la sphère ORL ou les chirurgies cervicales.

1/1/6/2 : Antécédents familiaux de cancer :

- NPC : aucun de nos patients n'avait d'antécédents de cancer du cavum dans la famille.
- Autres cancers : un seul patient avait rapporté la notion de cancer du sein chez sa tante maternelle.

Aucun autre antécédent familial de cancer n'était rapporté dans notre population d'étude.

1/1/7 : Répartition selon les habitudes de vie

1/1/7/1 : Tabac

16 patients, soit 40 % de notre population d'étude, étaient fumeurs actifs, exclusivement la population masculine.

12 patients, soit 30 % de notre population d'étude, étaient fumeurs passifs, essentiellement des femmes.

Le nombre de paquets/années exprime l'intensité d'exposition. Il est défini par le nombre de paquets consommés par jour, multiplié par le nombre d'années de consommation.

La consommation globale était de 18 paquets/an, allant de 4 à 60 paquets/an.

1/1/7/2 : Alcool

Deux de nos patients avaient rapporté la notion de consommation occasionnelle d'alcool, en association avec le tabagisme actif, soit 5 % de notre population d'étude.

1/1/7/3 : Facteurs alimentaires

Plusieurs aliments étaient incriminés dans la survenue de cette pathologie.

– Aliments épicés :

Environ 80 % de nos patients étaient exposés à la consommation d'aliments épicés, à savoir :

- harissa : 30 patients, soit 75 %.
- épices (poivre noir) : 28 patients, soit 70 %.
- piment fort : 20 patients, soit 50 %.

– Aliments fumés et saumurés :

Ces aliments étaient préparés en utilisant un bain de saumure ou du sel sec afin de les conserver.

Cette habitude alimentaire était retrouvée chez 50 % de notre population d'étude, soit 20 patients, y compris le kadid ou khliaa qui était consommé par 16 patients, soit 40 % de la population d'étude.

– Aliments riches en graisse

Le beurre rance ou smen était consommé par 45 %, soit 18 patients de la population d'étude.

1/2 : Identification clinique et histologique à l'admission :

1/2/1 : Caractères généraux :

1/2/1/1 : Délai diagnostique :

Le délai diagnostique est défini par la période qui s'étend entre la première constatation de symptômes et le diagnostic positif (histologique).

Le délai moyen au diagnostic était de $8,5 \pm 8,6$ mois avec des extrêmes allant de 1 mois jusqu'à 36 mois. De ce fait, la majorité de nos patients étaient diagnostiqués à un stade localement avancé.

1/2/1/2: Délai à la prise en charge au sein du service d'oncologie médicale :

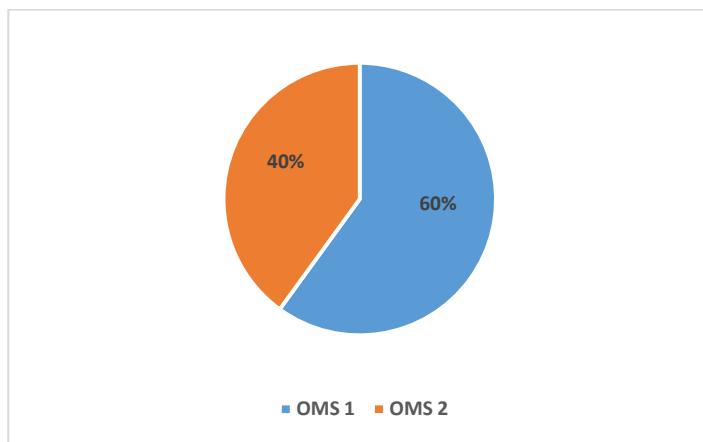
Le délai moyen de la prise en charge à notre niveau après validation du dossier à la réunion de concertation pluridisciplinaire était de $33,5 \pm 19,1$ jours, avec des extrêmes allant de 9 jours à 100 jours (3 patients perdus de vue après l'annonce du diagnostic).

1/2/1/3 : répartition des patients selon l'indice de performance :

L'évaluation de l'état général de la santé et des activités quotidiennes des patients était faite à l'aide de l'indice de performance de l'OMS.

Au moment de l'inclusion, environ 60 % des patients étaient en bon état général, avec un OMS estimé à 1 (**Figure 27**).

Figure 27 : Répartition des patients selon l'indice de performance de l'OMS 2021-2023



1/2/2 : Caractères cliniques :

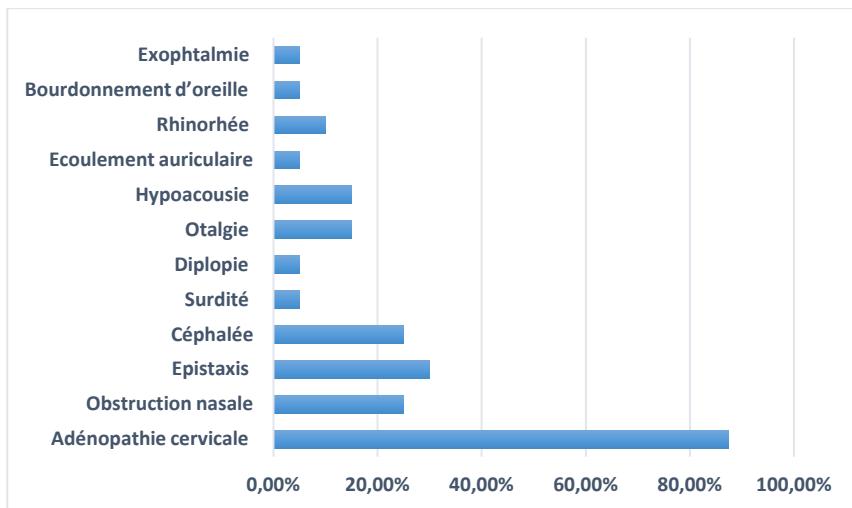
1/2/2/1:Tableau clinique :

1/2/2/1/1:Motif de consultation :

Les 2 motifs les plus fréquents de consultation étaient les adénopathies cervicales chez 87,5% des patients en première position suivie d'épistaxis chez 30% des patients, puis les céphalées et l'obstruction nasale unilatérale chez 25% des patients (**Figure 28**).

Figure 28 : Répartition selon le motif de consultation chez la population d'étude

2021-2023

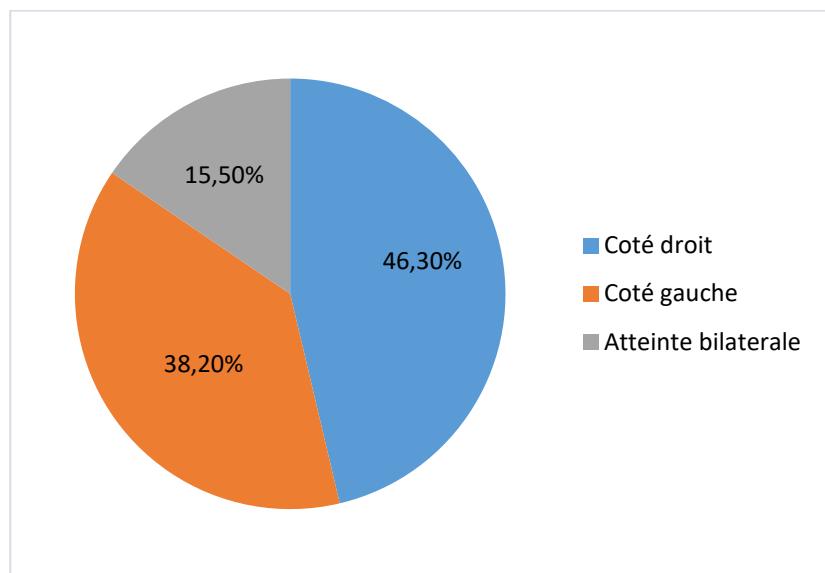


1/2/2/1/2 : Unilatéralité et bilatéralité des symptômes révélateurs :

84,5 % des patients de notre population d'étude avaient rapporté la notion d'unilatéralité des symptômes avec proportion presque égale à gauche et à droite (**Figure 29**)

Figure 29 : Répartition selon l'unilatéralité ou la bilatéralité des symptômes révélateurs

2021-2023



1/2/2/2 : Signes fonctionnels et examen clinique initial :

1/2/2/2/1 : Syndrome ganglionnaire :

Les adénopathies cervicales étaient retrouvées chez 87,5 % de la population d'étude, soit 35 patients, de façon bilatérale chez 59,1 % des patients.

L'étude des adénopathies était basée sur leur nombre, leur siège et leurs caractéristiques cliniques (consistance, fixité, dimensions).

Le nombre d'adénopathies retrouvées à l'examen clinique variait entre 1 et 4, avec en moyenne 2 adénopathies par patient, douloureuses dans 30,4 % des cas, fixées au plan profond dans 50,8 %, de consistance dure dans 60 % des cas.

La localisation et la dimension les plus importantes étaient prises en considération dans notre étude.

La chaîne jugulocarotidienne était atteinte dans 73 % des cas. La proportion était égale entre l'atteinte du site supérieur et moyen. L'association de l'atteinte des sites jugulocarotidiens, sus-claviculaires et spinaux était retrouvée dans 35 % des cas.

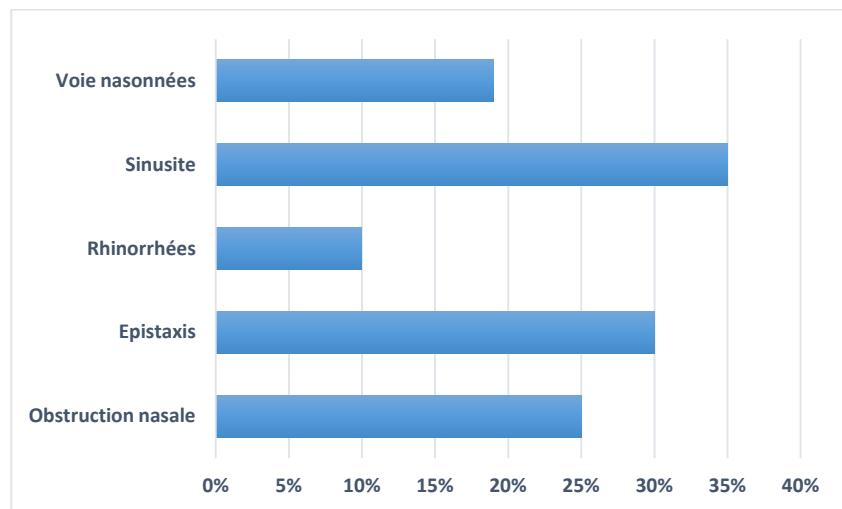
1/2/2/2/2 : syndrome rhinologique

Les signes rhinologiques étaient retrouvés chez 26 patients, soit 65 % de notre population d'étude. Fréquemment, on avait l'association des symptômes.

L'épistaxis et l'obstruction nasale étaient en première position, avec 30 % pour l'épistaxis et 25 % pour l'obstruction nasale.

Le reste des signes rhinologiques rapportés par les patients en association avec des signes majeurs sont illustrés sur la **figure 30**.

Figure 30 : Répartition des signes rhinologiques 2021-2023.

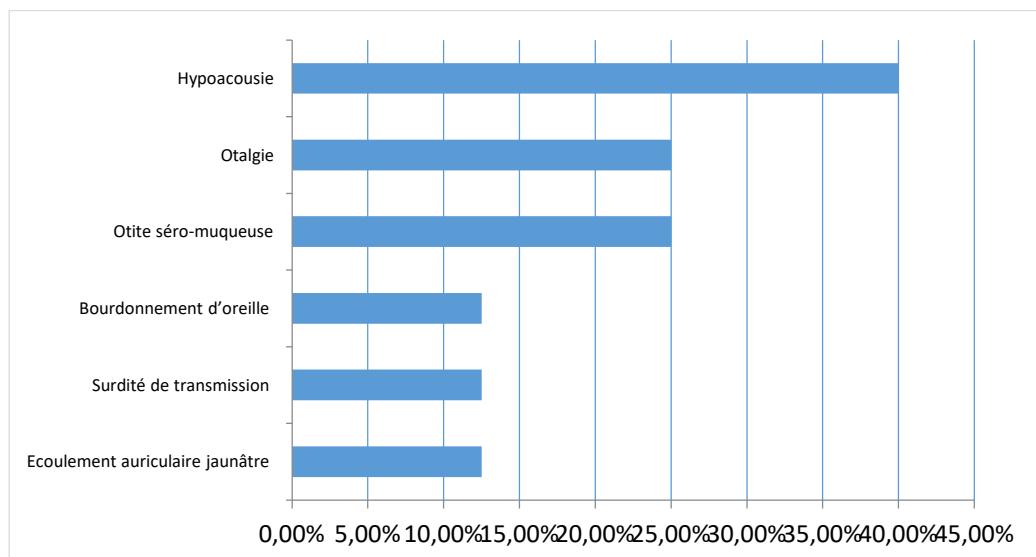


1/2/2/2/3 : Syndrome otologique :

Les signes otologiques étaient retrouvés chez 68 % de la population d'étude en association à d'autres signes cliniques.

L'hypoacusie, le plus souvent unilatérale, dominait le tableau clinique, retrouvée chez 40 % des patients, suivie d'otalgie et d'otite séro-muqueuse chez 25 %. (Figure 31).

Figure 31 : Répartition des signes otologiques 2021-2023.

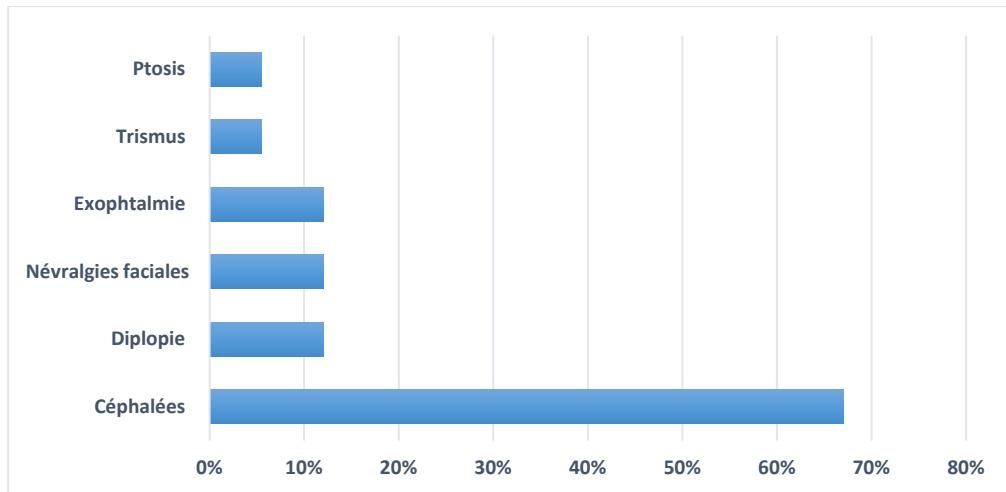


1/2/2/2/4 : syndrome neurologique

45 % de la population d'étude avaient rapporté la notion de signes neurologiques, à savoir les céphalées en première position avec 67 % des cas, suivies de diplopie et de névralgies faciales dans 12 % pour chaque signe.

Les autres signes neurologiques sont représentés dans la figure suivante (**Figure 32**)

Figure 32 : Répartition des signes neurologiques 2021-2023



Le syndrome ganglionnaire (87,5 %) et le syndrome rhinologique (65 %) étaient les plus fréquemment constatés.

Les céphalées et l'hypoacusie étaient les plus fréquents des deux autres syndromes.

1/2/3 : Caractères paracliniques

1/2/3/1 : Description des examens ORL :

1/2/3/1/1 : Nasofibroscopie :

Un examen ORL était effectué pour tous les patients, en commençant par la nasofibroscopie, où la tumeur était visualisée dans 100 % des cas (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Différents sièges de la tumeur primitive du cavum à la nasofibroscopie 2021-2023

Siège	nombre	%
Toit du cavum	8	20
Paroi latérale gauche du cavum	10	25
Paroi latérale droite du cavum	14	35
Atteinte des fosses nasales	8	20
Total	40	100

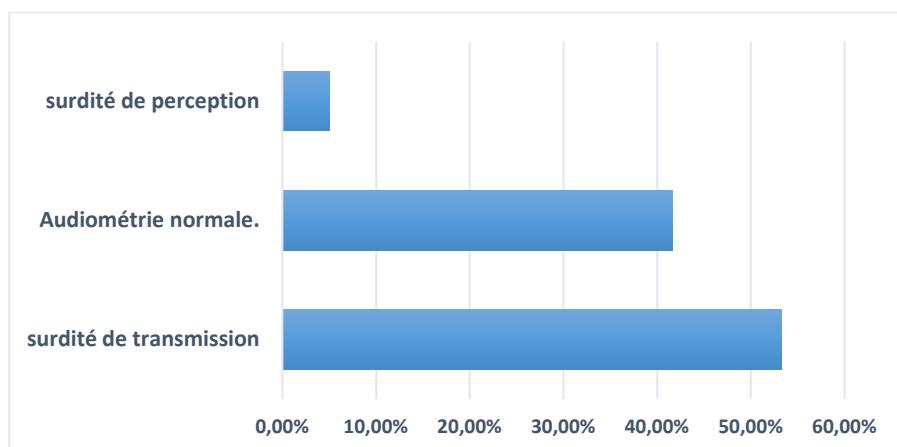
L'aspect macroscopique le plus retrouvé était la forme bourgeonnante dans 95,1 % des cas, suivie de la forme infiltrante dans 3,7 % et de la forme ulcérante dans 1,2 %.

Des patients avaient présenté des tumeurs saignant au contact du nasofibroscopie de l'ordre de 42 %. Une biopsie systématique était effectuée chez tous les patients.

1/2/3/1/2 : Audiométrie :

La surdité de perception était retrouvée chez 2 patients, soit 5 % de la population d'étude, alors que la surdité de transmission était retrouvée chez 53,3 % de la population. (Figure 33).

Figure 33 : Répartition des patients selon les résultats de l'audiométrie 2021-2023



1/2/3/2 : Examens radiologiques :

90 % de nos patients avaient bénéficié des 2 examens combinés, à savoir TDM et IRM cavaire. Deux patients, à savoir 5 %, n'avaient bénéficié que de la TDM cavaire, et 2 autres que de l'IRM cavaire (**Tableau 12**).

Il serait préférable de combiner les 2 examens à chaque fois que possible.

Tableau 12 : examens radiologiques effectués par les patients initialement 2021-2023

Examens radiologiques	Nombre	%
IRM seule	2	5
TDM seule	2	5
TDM+IRM	36	90
Total	40	100

1/2/3/2/1 : TDM du cavum :

Était effectuée chez 38 patients, soit 95 % de notre population d'étude.

La localisation tumorale gauche était retrouvée dans 40 % des cas, 8 patients avaient une tumeur confinée au nasopharynx. Le reste des patients avaient une tumeur étendue à l'hypopharynx avec extension endocrânienne voire osseuse.

La taille moyenne de la tumeur était de $36,8 \pm 19,3$ mm avec des extrêmes allant de 16 à 74 mm.

La taille moyenne des adénopathies était de $37,5 \pm 22,72$ mm avec des extrêmes allant de 8 à 84 mm.

1/2/3/2/2 : IRM du cavum :

Elle était effectuée chez 38 patients, soit 95 % de notre population d'étude.

Dans 42 % des cas, l'atteinte cavaire était prédominante à gauche, avec extension tumorale aux différentes structures avoisinantes objectivée dans 74,3 % des cas.

La taille moyenne de la tumeur était de $32,5 \pm 20,5$ avec des extrêmes allant de 8 à 74 mm.

La taille moyenne des adénopathies était de $31,82 \pm 21,64$ mm avec des extrêmes allant de 7 à 84 mm.

1/2/4: Classification TNM initiale et stadification du NPC :

La classification avait pris en compte les données recueillies sur les dossiers ORL ainsi que l'examen clinique à l'admission du patient au sein du service et sur les examens radiologiques (**Tableau 13**).

1/2/4/1 : Tumeur :

La classification des tumeurs était basée sur les données cliniques et radiologiques.

Tableau 13 : Répartition du T en fonction de l'extension locorégionale 2021-2023

T	Nombre	%
T0	0	0
T1	2	5
T2	14	35
T3	10	25
T4	14	35
Total	40	100

1/2/4/2 : Adénopathies :

L'atteinte ganglionnaire était retrouvée chez 100 % de notre population d'étude, de façon bilatérale chez 50 %, soit 20 patients, et unilatérale chez 2 patients, soit 5 % de la population d'étude (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Atteinte ganglionnaire (N) à l'admission 2021-2023

N	Nombre	%
N0	0	0
N1	2	5
N2	20	50
N3	18	45
Total	40	100

1/2/4/3 : Distribution des tumeurs en fonction des N :

55% des patients avaient une tumeur classée N2 (**Tableau 15**).

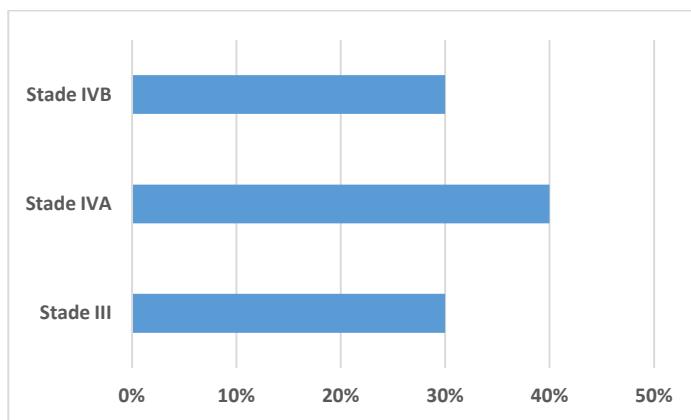
Tableau 15 : Distribution des T et des N dans la population d'étude 2021-2023

T/N	T0	T1	T2	T3	T4	Total	%
N0	0	0	0	0	0	0	0
N1	0	0	0	2	0	2	5
N2	0	2	6	4	10	22	55
N3	0	2	8	4	2	16	40
Total	0	4	14	10	12	40	100

1/2/4/4 : Répartition selon le stade :

40 % des patients étaient classés stade IVA, alors que pour les stades III et IVB, la répartition des tumeurs était de façon égale soit 30% (**Figure 34**).

Figure 34 : Répartition des tumeurs par stades de l'UICC 2017. (2021-2023)



1/2/5 : Caractéristiques histologiques :

1/2/5/1 : Type histologique :

L'UCNT était retrouvé chez 100 % de la population d'étude, soit les 40 patients.

1/2/5/2 : Biopsie ganglionnaire :

La biopsie ganglionnaire était effectuée chez 7 patients, soit 17,5 % de la population d'étude, après avoir obtenu des résultats non contributifs à plusieurs reprises par biopsie cavaire.

Toutes ces biopsies avaient conclu à une métastase d'un carcinome indifférencié.

Le recours à l'étude immunohistochimique était nécessaire chez quatre patients (CD20 négatif, CD30 négatif, EMA positif) pour faire le diagnostic différentiel avec un lymphome.

1/3 : Résultats de la chimiothérapie d'induction de type gemcitabine/cisplatine :

1/3/1 : Observance à ce protocole :

Tous les patients inclus dans notre étude avaient bénéficié de 3 cures de chimiothérapie d'induction de type gemcitabine-cisplatine tous les 21 jours.

De ce fait, le nombre total de cures réalisées chez nos patients était de 120 cures.

1/3/2 : Taux de réponse clinique :

Elle représente l'évaluation clinique de la réponse des adénopathies cervicales.

30 patients, soit 75 % de la population d'étude, avaient présenté une disparition complète des adénopathies (réponse clinique complète), une réponse partielle était objectivée chez 8 patients, soit 20 % de la population d'étude, 2 patients en stabilité lésionnelle, soit 5 % (**Tableau 16**).

Le taux de RO clinique après 3 cures était estimé à 95 % (réponse complète + réponse partielle).

Aucune progression n'était objectivée.

Tableau 16 : Évaluation de la réponse clinique après 3 cures de chimiothérapie d'induction avec le protocole gemcitabine-cisplatine 2021-2023

Réponse clinique	Nombre	%
Complète	30	75
Partielle	8	20
Stabilité	2	5
Total	40	100

1/3/3 : Taux de réponse endoscopique :

C'est l'évaluation de la disparition ou de la persistance de la tumeur après 3 cures à l'aide du nasofibroscope (**Tableau 17**).

18 patients, soit 45 % de la population d'étude, avaient une réponse macroscopiquement complète.

Tableau 17 : Evaluation de la réponse endoscopique après 3 cures de chimiothérapie d'induction type gemcitabine /cisplatine 2021-2023

Réponse endoscopique	Nbre	%
Disparition	18	45
Persistance	22	55

1/3/4 : Taux de réponse radiologique à l'IRM :

L'IRM cérébrale était demandée chez tous les patients après les 3 cures de chimiothérapie d'induction afin d'évaluer radiologiquement la réponse tumorale ainsi que les adénopathies préexistantes selon les critères RECIST.

Sur les 40 tumeurs évaluables, une réponse partielle était retrouvée chez 60 % des patients, aucune progression tumorale n'était retrouvée, avec un taux de réponse objective de 87,5 % (**Tableau 18**).

Tableau 18 : Réponse radiologique tumorale par IRM cavaire après 3 cures de gemcitabine-cisplatine 2021-2023

Réponse tumorale radiologique	Nbre	%
Complète	11	27,5
Partielle	24	60
Stabilité	5	12,5
Total	40	100

Pour les 40 patients ayant des adénopathies prévalentes initialement à l'IRM, une réponse partielle était retrouvée chez 52,5 % de notre population d'étude avec une réponse objective de 87,5 % sans aucune progression observée (**Tableau 19**).

Tableau 19 : Réponse radiologique ganglionnaire par IRM cavaire après 3 cures de chimiothérapie d'induction de type gemcitabine-cisplatin

Réponse ganglionnaire radiologique	Nbre	%
Partielle	21	52,5
Complète	14	35
Stabilité	5	12,5
Total	40	100

1/3/5 : taux de réponse globale après gemcitabine/cisplatin :

Après 3 cures de chimiothérapie d'induction, une réponse partielle était objectivée chez 77,5 % de la population d'étude avec un taux de RO à 92,5 % (**Tableau 20**).

Aucune progression n'était constatée.

Tableau 20 : Taux de réponse globale après gemcitabine/cisplatin 2021-2023

Réponse	Nbre	%
Complète	6	15
Partielle	31	77,5
Stabilité	3	7,5
Total	40	100

1/3/6 : Taux de réponse en fonction des tranches d'âge :

Les meilleurs taux de réponse partielle étaient observés chez la population âgée de 50 à 59 ans (**Tableau 21**).

Les taux de réponse étaient indépendants des tranches d'âges selon le test d'homogénéité ou d'association (chi 2) P=NS (non significatif).

Tableau 21 : Taux de réponse en fonction des tranches d'âges 2021-2023

Tranches d'âge \ Réponse	Complète	Partielle	Stabilité	Total
20-29	2 (20,0)	6 (60,0)	2 (20,0)	10 (100,0)
30-39	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)	8 (100,0)
40-49	1 (16,6)	4 (66,6)	1 (16,6)	6 (100,0)
50-59	3 (21,4)	10 (71,4)	1 (7,14)	14 (100,0)
60-69	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Total	6 (15)	31 (77,5)	3 (7,5)	40 (100,0)

1/3/7 : Taux de réponse en fonction du sexe :

Le taux de réponse objective chez les hommes était de 96,4 % et de 91,6 % chez les femmes (**Tableau 22**).

On avait conclu à l'absence de relation statistiquement significative entre les taux de réponses après GP et le sexe.

P=NS (non significatif).

Tableau 22 : Taux de réponse objective en fonction du sexe 2021-2023

Réponse Sexe	Complète	Partielle	Stabilité	Total
Homme	3 (10,7)	24 (85,7)	1 (3,5)	28 (100,0)
Femme	3 (25,0)	8 (66,6)	1 (8,3)	12 (100,0)
Total	6 (15,0)	31 (77,5)	3 (7,5)	40 (100,0)

1/3/8 : Taux de réponse en fonction du stade :

Le taux de réponse objective était de 83,3 % pour le stade III, de 93,7 % pour le stade IVA, de 91,6 % pour le stade IVB (**Tableau 23**).

On avait conclu à l'absence de relation statistiquement significative entre la réponse au GP et le stade de la maladie.

P=NS.

Tableau 23 : Taux de réponse en fonction du stade 2021-2023

Réponse Stade	Complète	Partielle	Stabilité	Total
III	1 (8,3)	9 (75,0)	2 (16,6)	12 (100,0)
IVA	3 (18,7)	12 (75,0)	1 (6,25)	16 (100,0)
IVB	1 (8,3)	10 (83,3)	1 (8,3)	12 (100,0)

1/4 : Évaluation de la tolérance après la fin du traitement gemcitabine/cisplatine :

Tous les patients étaient évalués sur les 120 cycles de chimiothérapie reçus.

Les critères de l'OMS étaient utilisés pour évaluer la tolérance à ce protocole.

1/4/1 : Toxicité hématologique :

La toxicité G3-G4 était décrite seulement pour la neutropénie dans 1 % des cycles. (Tableau 24).

Tableau 24 : Toxicité hématologique après 120 cycles de GP : 2021-2023

Toxicité	G1/G2 %	G3/G4 %
Neutropénie	4	0,8
Neutropénie fébrile	0,5	0
Anémie	7,8	0
Thrombopénie	1,5	0

1/4/2 : Toxicité non hématologique :

Pour la toxicité digestive, les nausées et les vomissements étaient constants chez tous les patients.

Pour les autres toxicités (Tableau 25).

Tableau 25 : Toxicité non hématologique après 120 cures de GP : 2021-2023

Toxicité	G1/G2 (%)	G3/G4 (%)
Nausées	94,1	5,9
Vomissements	85,4	4,2
Diarrhée	30,2	0,6
Constipation	1,6	0,2
Mucite	25,3	0,9
Alopécie	40	0
Insuffisance rénale	1,6	0
Syndrome main-pied	0	0
Neuropathie périphérique	3,6	0
Acuité auditive	1,6	0

1/5 : Description de la RCC :

Tous nos patients avaient reçu la radiothérapie soit en concomitance avec la chimiothérapie à base de sel de platine, soit seule chez une seule patiente qui n'avait pas toléré la toxicité de la chimiothérapie concomitante (**Tableau 26**).

Tableau 26 : Répartition des patients selon le type de radiothérapie reçue après GP : 2021-2023

Radiothérapie	Nbre	%
RCC	39	97,5
Exclusive	1	2,5
Total	40	100

75 % des patients avaient bénéficié de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT ou RCMI), 25 % avaient bénéficié de la radiothérapie conformationnelle en 3D.

Le délai moyen entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie était $\pm 1,85$ semaines avec des extrêmes allant de 4 à 8 semaines.

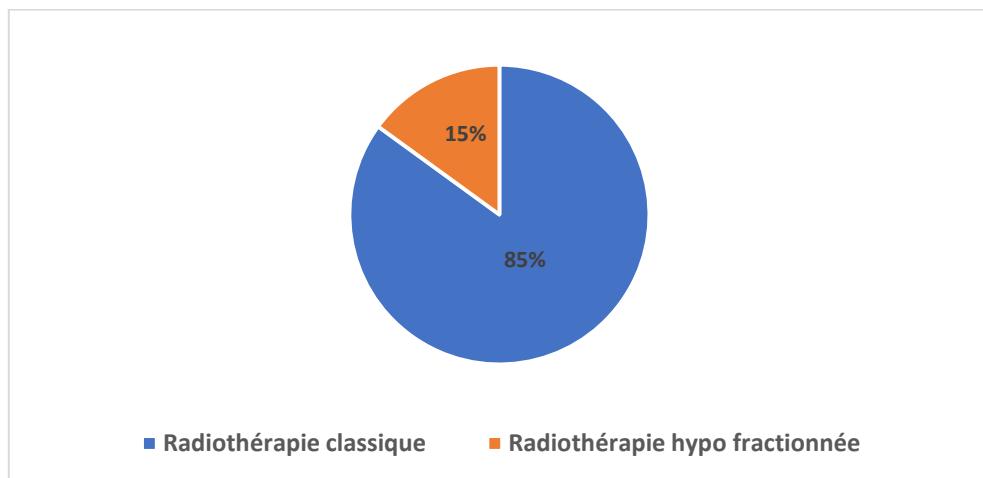
La durée moyenne de la radiothérapie était de $51,9 \pm 0,2$ jours, avec des extrêmes allant de 6 à 7 semaines.

La radiothérapie sur le cavum était délivrée à la dose moyenne de $65,7 \pm 0,18$ gy, avec des extrêmes allant de 64 à 70 gy.

La radiothérapie sur les ganglions cervicaux était délivrée à la dose de $55,8 \pm 1,5$ gy avec des extrêmes allant de 45 gy en cas d'absence d'adénopathies à 66 gy en cas de surimpression (boost) sur les adénopathies atteintes.

La radiothérapie avec fractionnement classique était réalisée pour la majorité des patients (2 Gy/fraction). Six patients avaient bénéficié de radiothérapie hypofractionnée réalisée pour les patients stables après GP ou volume important du processus (**Figure 35**).

Figure 35 : Répartition des malades selon le type de fractionnement 2021-2023



237 cycles de chimiothérapie hebdomadaire en concomitance avec la radiothérapie étaient effectués avec du cisplatine ou du carboplatine selon la fonction rénale du patient pendant toute la durée de la radiothérapie.

La moyenne des cycles de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie était de 6 cycles/patient avec des extrêmes allant de 3 à 7 cycles (**Tableau 27**).

Tableau 27 : Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie reçues en concomitance avec la radiothérapie 2021-2023

Nbre de patients	Nbre de cycles de chimiothérapie	%
15	7	37,5
12	6	30
9	5	22,5
3	4	7,5
1	3	2,5

Dans la majorité des cas, le cisplatine était utilisé en concomitance avec la radiothérapie, alors qu'en cas d'insuffisance rénale légère, ce dernier était substitué par la carboplatine. Les leucopénies non fébriles étaient les causes principales de report de cures (**Tableau 28**).

15 cures étaient reportées.

Tableau 28 : Causes de report de cures avec la RCC 2021-2023

Toxicité	Nbre de cures reportée	%
Leuconeutropénie non fébrile	8	53,3
Leuconeutropénie fébrile	3	20
Fatigue	2	13,3
Anémie	2	13,3
Total	15	100

1/6 : Résultats finaux post-thérapeutiques :

Après un délai moyen post-thérapeutique de $3,2 \pm 0,3$ mois, l'évaluation finale était réalisée, c'est-à-dire après 3 cures de GP survie de RCC pour tous les patients.

Tableau 29 : Taux de réponse globale en fin de traitement 2021-2023

Taux de réponse	Nbre	%
Complète	22	55
Partielle	14	35
Stabilité	3	7,5
Progression	1	2,5
Réponse objective	36	90
Total	40	100

40 patients, soit 100 % de notre population d'étude, étaient évaluables avec un taux de réponse objective de 90 % et 1 patient avait progressé (**Tableau 29**).

1/6/1 : Évaluation du taux de réponse finale en fonction des tranches d'âges :

Le seul cas de progression était observé chez un patient âgé de 20 ans, donc appartenant à la tranche d'âge de 20 à 29 ans (**Tableau 30**).

Les meilleurs taux de réponse objective étaient observés chez la tranche d'âge de 30-39 ans, suivie de la tranche d'âge de 20-29 ans et de 50-59 ans à pourcentage égal.

Tableau 30 : Réponse thérapeutique selon les tranches d'âge 2021-2023

Tranche	Complète	Partielle	Progression	Stabilité	Total
20-29	6 (54,5)	3 (27,2)	1 (9,0)	1 (9,0)	11 (100,0)
30-39	6 (60,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	10 (100,0)
40-49	3 (42,8)	3 (42,8)	0 (0,0)	1 (14,2)	7 (100,0)
50-59	6 (66,6)	3 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (100,0)
60-69	1 (33,3)	2 (66,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Total	22 (55,0)	14 (35,0)	1 (2,5)	3 (7,5)	40 (100,0)

1/6/2 : Évaluation thérapeutique selon le sexe :

La seule progression était enregistrée chez un homme (**Tableau 31**).

Le taux de réponse objective chez les hommes était de 85,6 %, et chez les femmes, il avait atteint les 100 %.

Tableau 31 : Réponse thérapeutique selon le sexe : 2021-2023

Sexe	Complète	Partielle	Progression	Stabilité	Total
Homme	13 (46,4)	11 (39,2)	1 (3,5)	3 (10,7)	28 (100,0)
Femme	9 (75,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)
Total	22 (55,0)	14 (35,0)	1 (2,5)	3 (7,5)	40 (100,0)

1/6/3 : Évaluation du taux de réponse finale en fonction du type histologique

Pour notre population d'étude, 100 % des patients présentaient des UCNT.

1/6/4 : évaluation du taux de réponse finale en fonction du stade

Le taux de réponse objective selon le stade était de (**Tableau 32**).

- 83,3 % pour le stade III.
- 87,4 % pour le stade VIA.
- 100 % pour le stade VIB.

Tableau 32 : Réponse thérapeutique en fonction du stade 2021-2023

Réponse Stade	Complète %	Partielle %	Progression %	Stabilité %	Total %
III	5 (41,6)	5 (41,6)	1 (8,3)	1 (8,3)	12 (100,0)
VIA	11 (68,7)	3 (18,7)	0 (0,0)	2 (12,5)	16 (100,0)
VIB	6 (50,0)	6 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)
Total	22 (55,0)	14 (35,0)	1 (2,5)	3 (7,5)	40

1/7 : Évaluation de la tolérance à la RCC :

1/7/1 : Toxicité aiguë :

Le nombre de cycles de cisplatine reçus en concomitance avec la radiothérapie pour la totalité des patients était de 237 cycles.

Les différentes toxicités étaient évaluées d'après les critères de toxicités de NCI-CTCEA version 4.0.

La toxicité la plus rapportée par les patients était la toxicité digestive, essentiellement les mucites G1, G2 dans 80 % des cas, suivie de nausées et de vomissements et de la radiodermite rapportée par 82 % des patients.

La toxicité la plus redoutable au cours de la RCC est la mucite de G3 et G4, elle était retrouvée chez 5 % de la population d'étude, aboutissant à une altération de la qualité de vie ainsi qu'à une dénutrition des patients responsable de reports de cures (**Tableau 33**).

Tableau 33 : Toxicité digestive liée à la RCC 2021-2023

Toxicité digestive	G1/G2 %	G3/G4 %
Nausées	79,3	2,9
Vomissements	60,9	1,2
Mucites	71,2	6,2
Constipation	7,2	0,4
Diarrhées	5,8	0,0

La toxicité hématologique était négligeable, avec absence de toxicité majeure G3/G4, à l'exception de 02 cas de leuconeutropénie, une fébrile et l'autre afébrile de grade mineur (**Tableau 34**).

Tableau 34 : Toxicité hématologique post-RCC : 2021-2023

Toxicité hématologique	G1/G2 %	G3/G4 %
Anémie	3,9	0,0
Neutropénie	7,4	0,2
Thrombopénie	2,4	0,1
Neutropénie fébrile	1,1	0,0

Tableau 35 : Autres toxicités liées à la RCC 2021-2023

Toxicité	G1/G2 %	G3/G4 %
Rénale	9,9	0,2
Neuropathie périphérique	9,4	0,0
Auditive	0,5	0,0

La toxicité rénale, otologique ainsi que la neuropathie périphérique étaient à craindre et à prévenir lors de l'usage du cisplatine (**Tableau 35**).

1/7/2 : Toxicité tardive :

La toxicité tardive la plus fréquemment retrouvée au cours du suivi de notre population d'étude était la xérostomie. Cette complication était quasi-constante chez tous nos patients.

À moindre degré, la sinusite était objectivée chez 8 patients après la radiothérapie. (**Tableau 36**).

L'hypothyroïdie postradique était retrouvée chez 15 % des patients. Ces patients étaient adressés chez l'endocrinologue pour traitement hormonal substitutif type lévothyrox, ajustement de dose et suivi régulier.

Le bilan thyroïdien était effectué à chaque consultation, avec un délai moyen d'apparition de l'hypothyroïdie de $10 \pm 0,4$ mois.

Tableau 36 : Toxicité tardive liée à la radiothérapie ou à la RCC : 2021-2023

Toxicité	Nbre	%
Xérostomie	40	100,0
Baisse de l'acuité auditive	9	23,0
Sinusite	8	20,0
Hypothyroïdie	6	15,0
Céphalées	6	15,0
Voie nasonnée	2	5,0
Acouphènes	2	5,0
Neuropathie périphérique	2	5,0
Trismus	2	5,0
Oedème laryngé	1	2,5

1/8 : Surveillance :

Tous nos patients étaient vus régulièrement en consultation selon le rythme conventionnel (trimestriel les 2 premières années, puis semestriel jusqu'à 5 ans et annuel à vie).

Un bilan endoscopique (nasofibroscopie) et radiologique (IRM cavaire) étaient effectués selon le rythme précédent.

Le délai moyen de consultation était de : $3,2 \pm 0,2$ mois.

La date de la dernière inclusion dans l'étude était le 01/06/2022

Date de point : 01/01/2024

Le suivi médian était de : 18 mois.

1/8/1 : Évaluation:

Chez les 40 patients évaluables inclus dans notre étude ayant bénéficié de 3 cures de chimiothérapie d'induction type gemcitabine/cisplatine suivies de RCC ou de radiothérapie seule, 6 patients avaient rechuté pendant le suivi, soit 15 % des patients.

La durée moyenne de récidive était de $13,6 \pm 6,4$ mois après la fin du traitement.

La rechute la plus précoce était survenue à 12 mois du début du traitement et la plus tardive à 36 mois.

2 patients avaient rechuté sur le plan ganglionnaire, on note également 02 rechutes locales (cavum), une (01) rechute osseuse et une (01) rechute multiviscérale (**Tableau 37**).

Tableau 37 : Répartition des patients selon le site de rechute 2021-2023

Siège de la rechute	Nbre	%
Ganglionnaire	2	5
Cavum	2	5
Multiviscérale	1	2,5
Os	1	2,5
Total	6	15

Les rechutes étaient traitées par chimiothérapie de première ligne métastatique du type taxotère/cisplatine ou carboplatine si la fonction rénale était altérée, en association aux biphosphonates si atteinte osseuse.

Les rechutes avaient intéressé 4 hommes et 2 femmes (**Tableau 38**).

Tableau 38 : Répartition des rechutes selon le sexe : 2021-2023

Sexe	Nbre	%
Homme	4	10,0
Femme	2	5,0

Tableau 39 : Répartition des rechutes selon les tranches d'âges : 2021-2023

Tranches d'âges	Nbre	%
20-29	2	5,0
30-39	2	5,0
40-49	1	2,5
50-59	1	2,5
60-69	0	0,0

Les résultats pour les tranches d'âges étaient non significatifs (**Tableau 39**)

Tableau 40 : Répartition des rechutes selon le tabagisme : 2021-2023

Paramètres	Nbre	%
Tabac		
Fumeur	4	10,0
Non fumeur	2	5,0

La notion de tabagisme actif était retrouvée chez les 4 hommes (**Tableau 40**)

Tableau 41 : Répartition des rechutes selon le type histologique : 2021-2023

Histologie	Nbre	%
UCNT	6	15,0

100 % des rechutes étaient des UCNT (**Tableau 41**).

Les patients ayant rechuté avaient des tumeurs soit T4, soit N3 (tumeurs localement avancées) ; ces patients avaient des réponses majoritairement partielles après la fin du traitement (**Tableau 42**).

Tableau 42 : Répartition des rechutes selon T, N et le stade : 2021-2023

Classification	Nbre	%
<u>Tumeur</u>		
<u>T0</u>	0	0,0
<u>T1</u>	0	0,0
<u>T2</u>	1	2,5
<u>T3</u>	1	2,5
<u>T4</u>	4	10,0
<u>Atteinte</u>		
<u>ganglionnaire</u>	0	0,0
<u>N0</u>	0	0,0
<u>N1</u>	2	5,0
<u>N2</u>	4	10,0
<u>N3</u>		
<u>Stades</u>		
<u>III</u>	2	5,0
<u>IVA</u>	2	5,0
<u>IVB</u>	2	5,0

Tableau 43 : Répartition des rechutes selon la réponse à la chimiothérapie d'induction type GP : 2021-2023

Réponse au GP	Nbre	%
Complète	1	2,5
Partielle	5	12,5
Stabilité	0	0,0

Les patients ayant rechuté après la fin du traitement (chimiothérapie d'induction suivie de RCC ou radiothérapie seule) étaient majoritairement des patients dont la réponse au protocole de notre étude GP était partielle (**Tableau 43**).

Les patients ayant rechuté avaient une réponse partielle (**Tableau 44**).

Tableau 44 : Répartition des rechutes selon la réponse thérapeutique globale 2021-2023

Réponse finale	Nbre	%
Complète	1	2,5
Partielle	3	7,5
Stabilité	1	2,5
Progression	1	2,5

Tableau 45 : Répartition des rechutes selon le fractionnement de la radiothérapie 2021-2023

Le taux de récidive diffèrait selon que les patients ont reçu la radiothérapie classique ou hypofractionnée (**Tableau 45**).

Fractionnement	Nbre	%
Classique	4	10,0
Hypofractionnée	2	5,0

1/8/2 : Décès :

Aucun décès toxique suite au traitement n'était enregistré au cours du suivi jusqu'au jour de la date de point.

1/9 : Bénéfice clinique :

Afin de juger la réponse thérapeutique, un critère indirect était utilisé : c'est le bénéfice clinique. Ce bénéfice était observé chez les patients stables et les patients répondeurs.

Aucune progression n'était enregistrée chez nos patients après la fin de la chimiothérapie d'induction par le protocole GP, donc un bénéfice clinique de 100 %.

Une seule progression parmi les 40 patients évaluables était enregistrée après la fin de la RCC. Ceci était en faveur de la chimiosensibilité des UCNT.

Ce bénéfice pouvait aussi être évalué par rapport à la douleur liée à l'atteinte ganglionnaire retrouvée initialement chez 8 patients, soit 20 % de la population d'étude, et qui avait totalement disparu après chimiothérapie d'induction. Un patient avait une

désobstruction nasale complète après la première cure de chimiothérapie d'induction de type GP.

2 / Étude de la survie :

2/1 : Survie sans récidive :

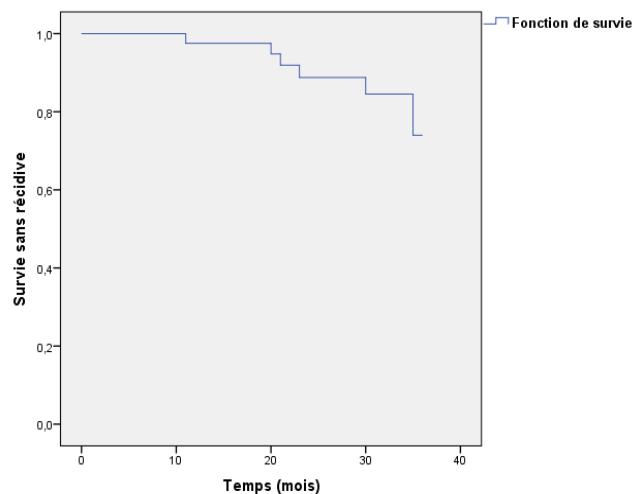
Elle représente l'intervalle de temps, entre la date de début du traitement et la date de la rechute documentée (soit par biopsie, imagerie ou nasofibroscopie).

Cet intervalle est exprimé en mois. Cette analyse de SSR est exprimée en intention de traiter.

La moyenne de la survie sans récidive dans notre population d'études était de $33,74 \pm 9,3$ mois avec des extrêmes allant de 31,9 mois à 35,5 mois.

La survie sans récidive était estimée à 97,5 % à 1 an et à 74 % à 3 ans. La médiane de la survie sans récidive n'était pas atteinte pour notre population d'étude d'après l'analyse de cette survie selon la méthode de Kaplan-Meier (**Figure 36**).

Figure 36 : SSR avec l'étude GP suivie de RCC 2021-2023



2/1/1 : Survie sans récidive selon le sexe :

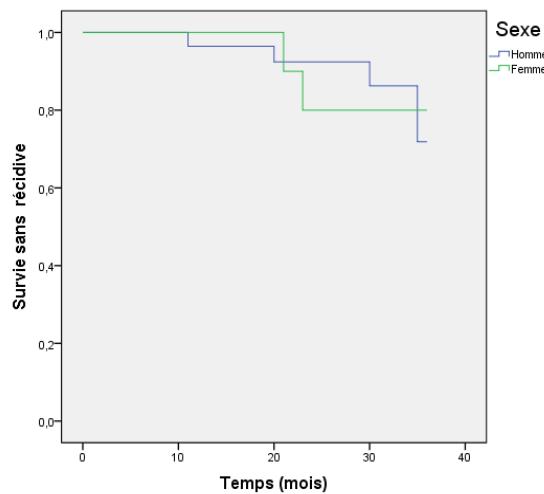
La moyenne de la SSR chez l'homme était de $33,95 \pm 1,09$ mois.

La moyenne de la SSR chez la femme était de $33,2 \pm 1,7$ mois.

La médiane de SSR n'était pas atteinte chez les deux sexes.

La différence n'était pas significative en comparant les 2 courbes de survie et en appliquant le test de log-rank avec $P = 0,84 (>0,05)$ (**Figure37**)

Figure 37 : SSR selon le sexe avec l'étude GP suivie de RCC 2021-2023

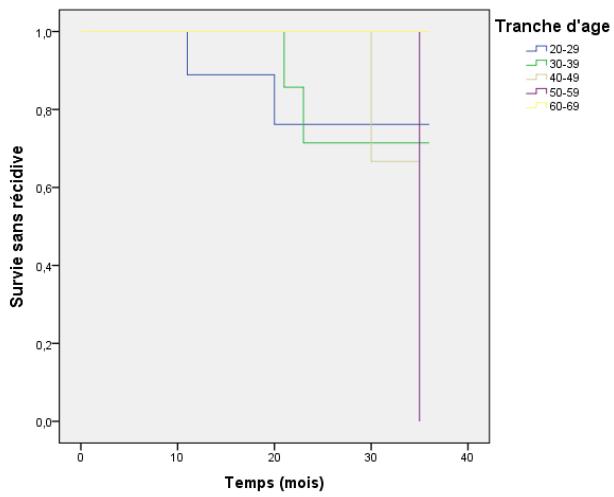


2/1/2 : Survie sans récidive en fonction des tranches d'âge :

Une meilleure SSR était observée chez les patients appartenant à la tranche d'âge de 50 à 59 ans avec une moyenne de 35 mois, par contre elle était la plus médiocre chez les patients appartenant à la tranche d'âge de 30 à 39 ans avec une moyenne de 23 mois.

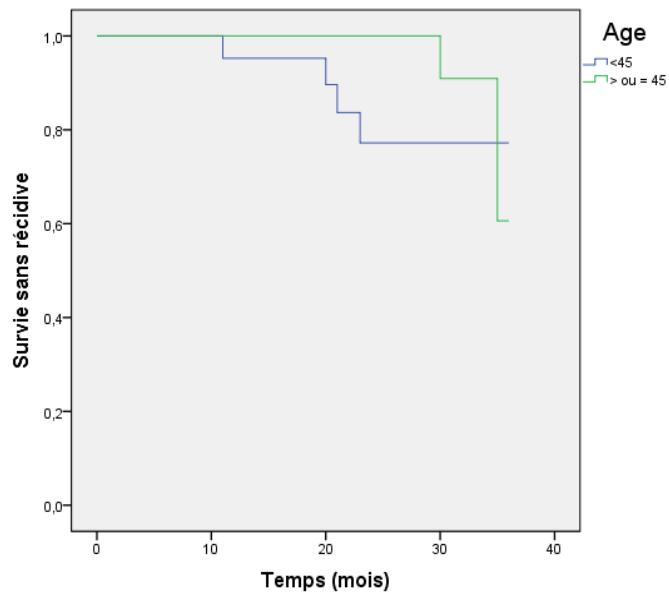
Il n'y avait pas de différence significative entre les différentes tranches d'âges en comparant les différentes courbes de SSR et cela après application du test de Log-Rank $P=0,84 (>0,05)$ (**Figure 38**).

Figure 38 : SSR en fonction des tranches d'âges dans l'étude GP 2021-2023



La SSR à 3 ans chez les patients de moins de 45 ans était de 77,2 %, par contre elle était de 60,6 % chez les patients âgés de plus de 45 ans. La comparaison des courbes de SSR chez les patients de plus de 45 ans versus moins de 45 ans n'avait pas montré de différence significative après application du test de log -rank avec $P = 0,4 (>0,05)$ (**Figure 39**)

Figure39 : SSR en fonction de l'âge dans l'étude GP 2021-2023< vs ≥ 45 ans

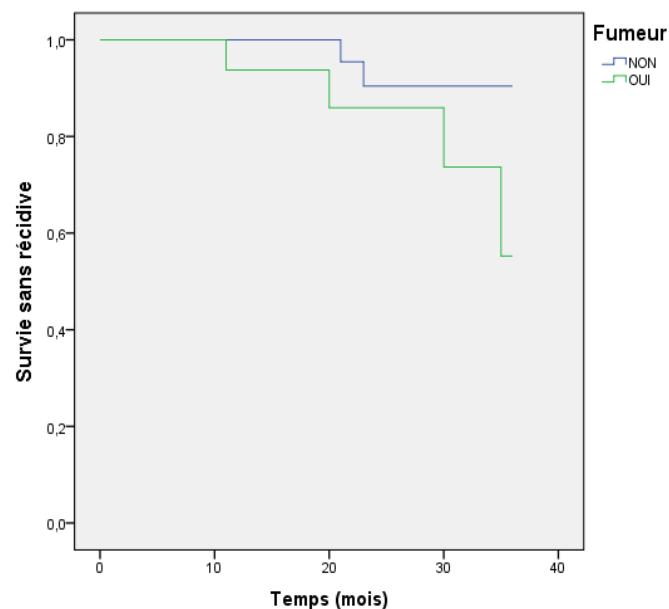


2/1/3 : Survie sans récidive en fonction du tabagisme :

La SSR chez les non-fumeurs était de $34,66 \pm 0,8$ mois, par contre elle était de $32,26 \pm 1,8$ mois chez les fumeurs. Donc, on pouvait conclure qu'elle était meilleure chez les non-fumeurs (**Figure 40**).

La comparaison des courbes de SSR chez les fumeurs versus les non-fumeurs n'avait pas montré de différence significative après application du test de log -rank avec $P = 0,1 (>0,05)$.

Figure 40 : SSR en fonction du tabagisme dans l'étude GP 2021-2023



2/1/4 : Survie sans récidive en fonction de la classification T et N :

Aucune rechute n'était observée chez les patients avec une tumeur localisée T1.

Les patients avec une tumeur localisée avaient une meilleure SSR par rapport à ceux ayant une tumeur localement avancée (**Figure 41 et 42**).

Aucune rechute n'était observée chez les patients avec atteinte ganglionnaire N1.

La comparaison des courbes de SSR selon T et N n'avait pas montré de différence significative après application du test de Log Rank avec $P=0,2 (>0,05)$ pour le T et $P=0,3 (>0,05)$ pour le N.

Figure 41 : SSR en fonction du T dans l'étude GP 2021-2023

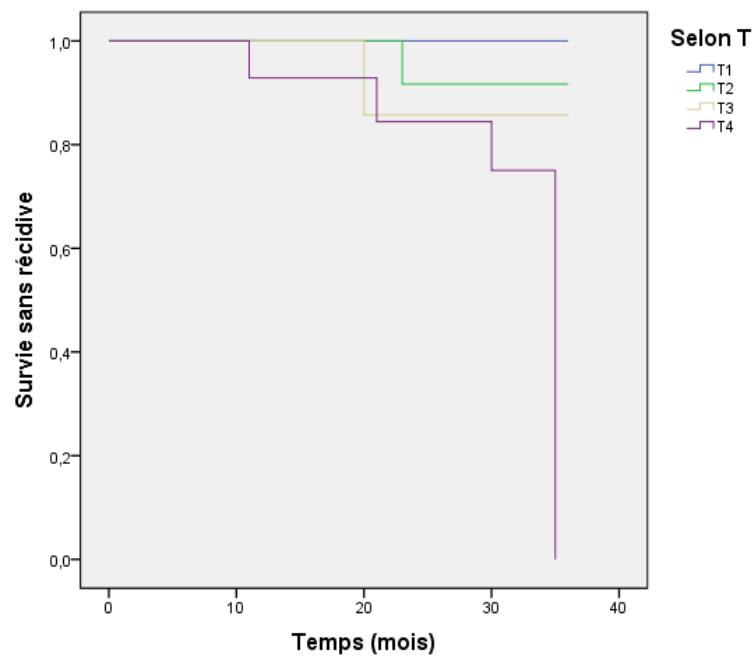
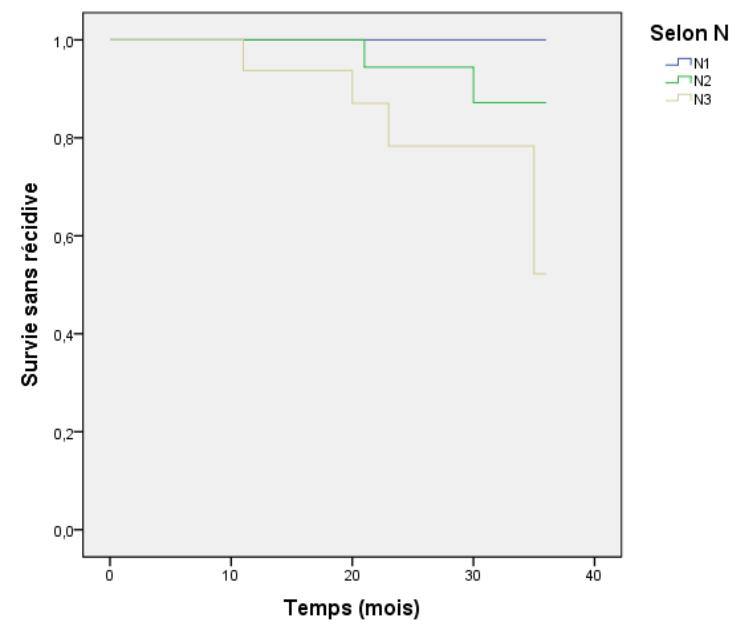


Figure 42 : SSR en fonction du N dans l'étude GP 2021-2023



2/1/5 : Survie sans récidive en fonction du stade :

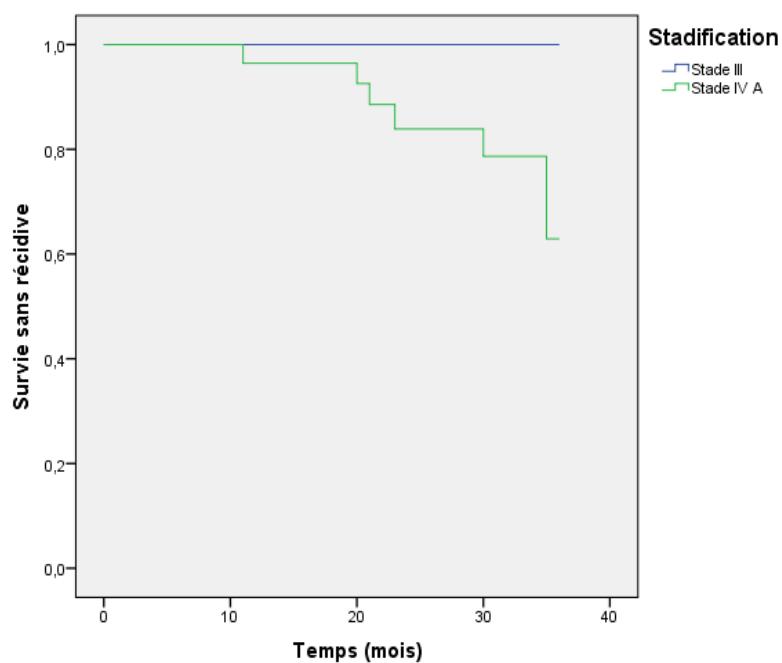
La moyenne de SSR pour le stade III était de $32,7 \pm 1,2$ mois, par contre elle était de $33,6 \pm 1,5$ mois pour le stade IVA.

Pour le stade IVB, elle était de $33,3 \pm 1,6$ mois.

La meilleure SSR était observée chez les patients avec stade IV (IVA et IVB à des résultats presque similaires) par rapport à ceux avec un stade III (**Figure 43**).

La comparaison des courbes de SSR selon le stade n'avait pas montré de différence significative après application du test de Log Rank avec $P = 0,8 (>0,05)$.

Figure 43 : SSR en fonction du stade dans l'étude GP 2021-2023.



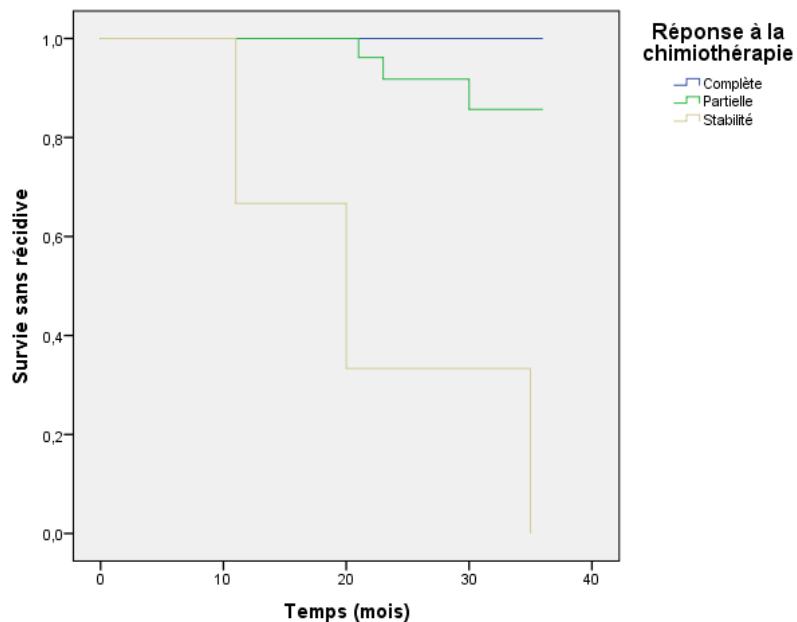
2/1/6 : Survie sans récidive en fonction de la réponse au protocole GP :

Une meilleure SSR était observée chez les patients avec réponse complète après 3 cures de chimiothérapie d'induction type GP par rapport aux patients avec réponse partielle (**Figure 44**).

Cette dernière était meilleure par rapport aux patients avec stabilité après la fin de la chimiothérapie d'induction de type GP.

La comparaison des courbes de SSR selon la réponse au protocole GP avait montré une différence significative après application du test de log -rank avec $P=0,0 (<0,05)$.

Figure 44 : SSR en fonction de la réponse au protocole GP 2021-2023

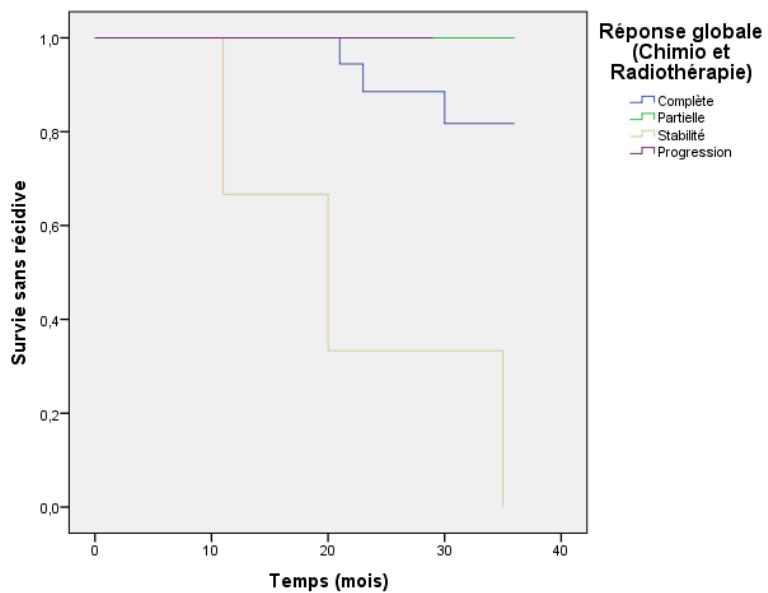


2/1/7 : Survie sans récidive en fonction de la réponse thérapeutique finale :

La moyenne de la SSR chez les patients avec une réponse complète était de $28,59 \pm 6,5$ mois et de $27,43 \pm 5,4$ mois pour les patients avec réponse partielle ; par contre, elle chutait jusqu'à $22 \pm 12,1$ mois pour les patients avec stabilité lésionnelle.

La comparaison des courbes de SSR selon la réponse thérapeutique finale avait montré une différence significative après application du test de Log Rank avec $P=0,0 (<0,05)$ (**Figure 45**).

Figure 45 : SSR en fonction de la réponse thérapeutique finale 2021-2023

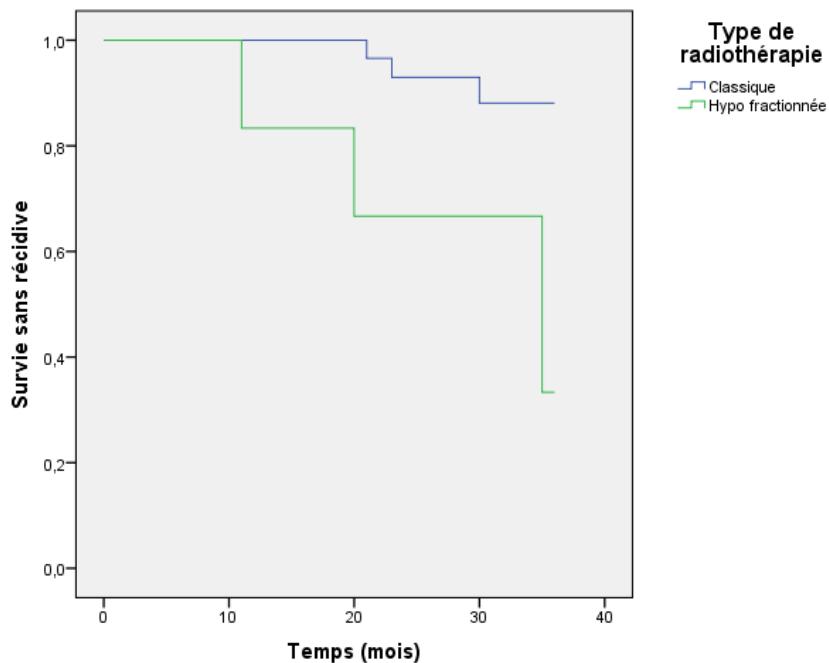


2/1/8 : Survie sans récidive en fonction du fractionnement de la radiothérapie :

La moyenne de SSR chez les patients ayant bénéficié de radiothérapie avec fractionnement classique (2 gy/séance) était de $34,72 \pm 5,9$ mois versus $28,83 \pm 9,6$ mois pour les patients ayant bénéficié de radiothérapie hypofractionnée (3 gy/séance) avec une médiane de 21,5 mois.

La comparaison des courbes de SSR selon le fractionnement de la radiothérapie avait montré une différence très significative après application du test de log -rank avec $P = 0,009 (<0,05)$ (**Figure 46**).

Figure 46 : SSR en fonction du fractionnement de la radiothérapie 2021-2023



2/2 : Survie globale :

C'est la durée de survie des patients exprimée en mois entre la date de début du traitement et la date du décès ou la date de point pour les patients encore en vie.

Le taux de survie globale était exprimé à 1 an et à 3 ans.

Vu qu'aucun patient n'était décédé durant notre travail, une étude de la survie globale ne pouvait pas être réalisée.

DISCUSSION

40 patients atteints de NPC localement avancé remplissant les critères d'inclusion étaient recrutés dans notre travail durant une période étalée sur 2 ans allant de mars 2021 à mai 2023 au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine et du centre hospitalo-universitaire de Constantine.

Nos patients avaient reçu 3 cures de chimiothérapie d'induction de type gemcitabine/cisplatine suivie de RCC.

Des schémas d'études similaires étaient retrouvés lors de la recherche bibliographique, à savoir un essai de phase III réalisé par Zhang Y et al. en 2019 discutant du même protocole dont les résultats préliminaires étaient positifs. Ce qui avait abouti à la standardisation du protocole [406].

Le protocole le plus utilisé en Algérie est le TPF (docétaxel/cisplatine/5FU). Ce dernier n'était pas dénué de risque et il était accompagné d'une toxicité importante, surtout G3/G4, avec nécessité d'administration de facteurs de croissance ainsi qu'une hospitalisation pendant 5 jours.

Suite aux résultats encourageants de l'essai de phase III de Zhang Y et al., on avait jugé utile de réaliser un travail évaluant le protocole gemcitabine/cisplatine en induction pour la première fois en Algérie en le comparant au TPF [229].

Une étude comparative des résultats de notre travail avec les études utilisant le TPF, GP suivi de RCC était réalisée [229].

Un travail évaluant le protocole TPX (Capécitabine au lieu de 5 FU) était effectué pour la première fois en Algérie par Kehili en 2019 à l'ouest algérien [288].

Les résultats de ce travail étaient comparés avec les nôtres [288].

Le stade localement avancé de tous les patients colligés représentait 73,2 % des cas par rapport aux stades localisés ou métastatiques durant les deux années d'inclusion.

Le même taux était retrouvé à l'ouest en 2019 par Kehili, à savoir 80,4 % [288].

Un deuxième travail était réalisé toujours à l'ouest algérien par Madouri qui avait étudié l'association RCC dans la stratégie thérapeutique des NPC en 2012, où le stade localement avancé avait atteint 90 % [289].

Ce pourcentage reflétait le retard diagnostique important qui pouvait être lié à plusieurs causes.

- la méconnaissance de cette pathologie et de ses signes d'alarme par les différents praticiens lors des différentes consultations.
- négligence des signes cliniques et manque d'éducation sanitaire des patients.

Le sex-ratio était à 2,3 avec 70 % d'hommes et 30 % de femmes dans notre étude.

Cette prédominance masculine était rapportée dans plusieurs travaux antérieurs effectués en Algérie et au Maghreb aboutissant à des résultats concordants avec la littérature, avec un sex-ratio variant entre 2,12 et 2,6 [288], [289].

Ce sex-ratio ne différait pas chez la population du sud-est asiatique avec une forte prédominance masculine à raison de 2 à 3 hommes pour une femme [14].

La sex-ratio rapportée dans l'étude de Zhang était de 3 [140] (**Tableau 46**).

Tableau 46 : Étude comparative du sex-ratio selon différentes études

Sexe	Frikha [133] Nbre : 42	Kehili [288] Nbre : 76	Madouri [289] Nbre : 200	Ou[135] Nbre : 58	Zhang[140] Nbre : 24	Notre Etude Nbre : 40
Homme	70	72	68	69	182	70
Femme	30	28	32	31	60	30
Sex-ratio	2,3	2,6	2,12	2,2	3	2,3

Dans les zones à risque intermédiaire, comme dans notre pays, la distribution de l'âge était bimodale, rapportée par les auteurs tunisiens lors des différentes études [19].

La distribution de l'âge était bimodale pour les zones à haut risque, avec 2 pics : le premier chez l'adolescent de 15 à 19 ans et le 2^e chez l'adulte de 65 à 79 ans [14], [27].

L'âge moyen des patients de notre étude au moment du diagnostic était de $42,55 \pm 1,9$ an avec des extrêmes d'âge allant de 20 ans à 63 ans et une médiane de 44,5 ans.

Les mêmes résultats étaient rapportés par l'étude Kehili où l'âge moyen était de $45,6 \pm 2,6$ ans [288].

Frikha avait rapporté un âge médian de 46 ans lors d'une étude tunisienne ; le même chiffre était rapporté par Zhang lors d'une étude chinoise, donc concordant avec nos résultats [133].

Mnejja rapportait également un âge médian de 42,2 ans, concordant avec notre étude lors d'un travail tunisien [138] (**Tableau 47**).

Ou et al., lors d'une étude franco-chinoise, rapportait par contre un âge médian plus avancé de 49 ans au sein de la population asiatique [135].

Tableau 47 : Répartition de l'âge médian des patients selon les différentes études

Etude	Mnejja [138]	Zhang [140]	Frikha [133]	Kehili [288]	Ou [135]	Notre Etude
Age médian	42,2	46	46	$45,6 \pm 2,6$	49	$42,55 \pm 1,9$

Pour étudier la corrélation du tabac avec la survenue ou l'aggravation de NPC, plusieurs études étaient effectuées, parmi lesquelles celle de Chen et al. qui avait démontré que la SSR et la SG étaient plus basses chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs [264].

Guo et al. avaient effectué un travail sur 400 patients avec NPC. Presque la moitié de la population d'étude était des fumeurs. Ils avaient conclu à l'absence d'influence du tabac sur la SSR et la SG chez les fumeurs [252].

40 % de nos patients, soit 16 hommes, étaient fumeurs actifs avec une moyenne de 18 paquets/an. Cet échantillon n'était pas représentatif pour juger de l'influence du tabagisme dans la survenue du NPC.

Des études complémentaires seraient souhaitables afin de déterminer la relation du tabagisme avec la survenue du NPC puisque les résultats étaient discordants avec la littérature. Donc, une remise en cause de la pathogénèse était nécessaire.

Les adénopathies cervicales étaient le motif de consultation le plus fréquent durant notre travail, retrouvées chez 87,5 % des patients, suivies par l'épistaxis à 30 %, les céphalées et l'obstruction nasale dans 25 % des cas.

Les résultats rapportés par des travaux nationaux antérieurs, telle que l'étude de Kehili, retrouvaient l'atteinte ganglionnaire comme le premier motif de consultation avec un pourcentage de 82 % [288], [289].

Wang et al. avaient rapporté la prédominance des symptômes otologiques dans 41 % des cas, suivie par l'atteinte ganglionnaire dans 40 %, rhinologique dans 32 % des cas, puis neurologique dans 16 % des cas lors d'un travail effectué en Californie qui représentait une zone de faible incidence. Ce travail avait porté sur 101 malades [290].

L'atteinte ganglionnaire était retrouvée chez 76 % des patients, suivie par l'atteinte auditive dans 62 % des cas puis neurologique dans 46 % des cas lors d'une étude rétrospective portant sur 5000 patients qui était effectuée à Hong Kong [46].

Les résultats de notre étude rejoignaient ceux de la littérature concernant l'atteinte ganglionnaire retrouvée chez 70 à 80 % [32].

Le délai moyen au diagnostic était de $8,5 \pm 8,6$ mois, ce qui était concordant avec les résultats de Kehili où ce dernier était de $7 \pm 8,2$ mois, et relativement long de $9,74 \pm 0,4$ mois pour l'étude Madouri [288], [289].

Ce retard diagnostique était lié à la symptomatologie trompeuse et à la lenteur d'évolution qui pouvaient désorienter le diagnostic et évoquer d'autres affections, et aussi à la méconnaissance et à la négligence des patients.

Un examen ORL complet associé à une nasofibroscopie était effectué pour la totalité des patients. La tumeur était visualisée et le diagnostic était posé dans 100 % des cas grâce à cette dernière qui avait permis de faire des biopsies de la tumeur et de poser le diagnostic de certitude.

Les carcinomes indifférenciés étaient retrouvés chez la totalité de nos patients, soit 100 %. Ce qui rejoignait les données de la littérature où les UCNT représentaient l'entité

histologique la plus fréquente dans les pays endémiques, à savoir le sud-est asiatique et les pays du pourtour méditerranéen [133], [288], [289].

Cette entité histologique devenait de moins en moins fréquente dans les pays non endémiques en se basant sur les résultats de l'étude japonaise de Komatsu [291] (**Tableau 48**).

Tableau 48 : Présentation des UCNT dans les différentes études

Etude	Pays	Période	Pourcentage des UCNT %
Ou [135]	France-Chine	1999-2012	78
Frikha [133]	France-Tunisie	2009-2012	90
Komatsu [291]	Japon	1999-2008	52,4
Kehili [288]	Algérie	2015-2017	92,1
Madouri [289]	Algérie	2010-2012	92
Notre étude	Algérie	2021-2023	100

Les tumeurs étendues sur le plan locorégional, soit les T3 et T4, avaient représenté 60 % de l'ensemble des tumeurs lors de notre étude, avec prédominance des T4 de l'ordre de 60 %, ce qui confirmait le retard diagnostique (**Tableau 49**).

Tableau 49 : Répartition des T3/T4 en fonction des études

Etude	Pays	Année	(T3/T4) %
Ou [135]	France- Chine	1999-2012	66
Frikha [133]	France-Tunisie	2009-2012	55
Mnejja [138]	Tunisie	2004-2009	59,4
Raiissouni [292]	Maroc	2003-2005	39,1
Zeng [293]	Chine	2009-2014	76,8
Zhang [140]	Chine	2013-2016	92,5
Kehili [288]	Algérie	2015-2017	73,7
Notre étude	Algérie	2021-2023	60

Les résultats concernant la répartition des tumeurs localement avancées dans les pays du pourtour méditerranéen étaient relativement similaires. Ce qui reflétait le retard diagnostique dans ces pays [138], [288], [292] (**Tableau 50**).

L'atteinte ganglionnaire bilatérale était retrouvée chez 50 % de nos patients.

Tableau 50 : Répartition de l'atteinte ganglionnaire bilatérale en fonction des études

Etude	Année	Pays	N2 %
Ou [135]	1999-2012	France-Chine	52
Lee [294]	2006-2012	Chine	63
Zeng [293]	2009-2014	Chine	57
Raiissouni [292]	2003-2005	Maroc	37,7
Mnejja [138]	2004-2009	Tunisie	37,5
Zhang [140]	2013-2016	Chine	41,7
Kehili [288]	2015-2017	Algérie	35,5
Notre étude	2021-2023	Algérie	50

En analysant le tableau, on pouvait conclure que l'atteinte ganglionnaire bilatérale était plus fréquente dans les pays endémiques où elle dépassait les 50 %, probablement en rapport avec le retard diagnostique par rapport aux pays du pourtour méditerranéen [135], [294], [293] (**Tableau 51**).

Nos résultats un peu discordants avec la littérature étaient en rapport avec le retard diagnostique. Nos patients étaient majoritairement des militaires qui trouvaient des difficultés d'accès aux différents examens complémentaires.

70 % de nos patients étaient classés au stade IV (IVA + IAB).

Tableau 51 : Répartition des stades IV selon les différentes études

Etude	Année	Pays	IV (IVA+IVB) %
Lee [294]	2006-2012	Chine	29
Mnejja [138]	2004-2009	Tunisie	65,6
FangZhang [295]	2012-2014	Chine	38
Zhang [140]	2013-2016	Chine	54,2
Boukerche [296]	2009	Algérie	56
Kehili [288]	2015-2017	Algérie	75
Notre étude	2021-2023	Algérie	70

Une étude multicentrique menée en Algérie, en Tunisie et au Maroc avait objectivé un stade IV à 53 % [297].

Tous les patients inclus dans notre étude avaient bénéficié de 3 cures de chimiothérapie d'induction de type gémcitabine/cisplatine tous les 21 jours (**Tableau 52**).

Tableau 52 : Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie d'induction reçues

Etude	Nbre de patients	1 cure %	2 cures %	3 cures %
Mnejja [138]	32	6,3	15,6	78,1
Kong [298]	116	0	11,2	88,8
Zeng [293]	58	0	19	81
Ou [135]	106	-	-	93
Kawahira[299]	28	0	8	92
Zhang [140]	242	2	1,23	96,7
Frikha [133]	83	-	-	95
Kehili [288]	76	2,6	2,6	94,7
Notre étude	40	0	0	100

Les résultats de notre étude concernant le nombre de cures de chimiothérapie d'induction reçues par les patients reflétaient leur observance ainsi que la faible toxicité de notre protocole par rapport aux autres.

100 % des patients avaient reçu toutes les cures. Ce taux rejoint les résultats de certaines études, comme celle de Kehili, Frikha, au pourtour méditerranéen, Kawahira, Ou au sud-est asiatique. Tous les patients avaient bénéficiés d'un examen clinique après chaque cure afin d'évaluer la réponse des adénopathies cervicales à la chimiothérapie d'induction [133], [135], [288], [299].

Après la fin des 3 cures de chimiothérapie d'induction, tous les patients avaient bénéficiés d'une IRM d'évaluation après 3 à 4 semaines de la fin du traitement afin d'évaluer son efficacité.

Le taux de réponse objective obtenu dans notre étude était de 95 % avec un bénéfice clinique à 100 % sans aucune progression enregistrée, témoignant ainsi de la chimiosensibilité du NPC (**Tableau 53**).

Ces résultats étaient concordants avec les données de la littérature concernant la réponse objective avec le protocole TPF ou TPX dans des études de phase II et III [135], [295], [299].

Tableau 53 : Réponse objective (RO) en fonction des différentes études

Etude	Nbre patients	RO %	Stabilité %	Progression %	Clinique %	Bénéfice
Ou [135]	58	95	5	0	100	
FangZhang [295]	57	96,6	3,5	0	100	
Kawahira [299]	12	100	0	0	100	
Toumi [300]	32	90	-	-	-	
Frikha [133]	42	87,5	-	-	-	
Zhang [140]	242	94,5	4,2	1,3	-	
Kehili [288]	73	91,7	8,2	0	100	
Notre étude	40	95	5	0	100	

Le nombre total de cures réalisées chez nos patients était de 120 cures, avec quelques reports suite à la toxicité hématologique responsable de la limitation d'administration de la chimiothérapie.

La toxicité G3-G4 était décrite seulement pour la neutropénie dans 1 % des cycles.

Aucune neutropénie fébrile n'était décrite durant notre travail.

Les anémies G1/G2 étaient fréquentes, de l'ordre de 8 %.

Il n'y avait pas de toxicités G3/G4 pour la thrombopénie (**Tableau 54**).

En comparant la toxicité hématologique G3/G4 de notre protocole avec celle des différentes études, on peut conclure qu'il était beaucoup moins toxique que les autres protocoles [133], [134], [296].

Tableau 54 : Répartition des toxicités hématologiques G3/G4 liées à la chimiothérapie d'induction des différents protocoles selon les études

Etude	Pays	Nbre de patients	Protocole de l'étude	Toxicité G3/G4	%
Boukerche [296]	Algérie	25	TPX	Anémie	8
				Thrombopénie	0
				Neutropénie	8
Frikha [133]	Tunisie	40	TPF	Anémie	0
				Thrombopénie	0
				Neutropénie	27,5
Peng [134]	Chine	1572	TPF	Neutropénie fébrile	7,5
				Anémie	2,4
				Thrombopénie	2,4
Kehili [288]	Algérie	76	TPX	Neutropénie	45
				Anémie	0
				Thrombopénie	0
Zhang [140]	Chine	242	GP	Neutropénie	2,6
				Neutropénie fébrile	1,3
				Anémie	9,6
Notre Etude	Algérie	40	GP	Thrombopénie	11,3
				Neutropénie	28
				Neutropénie fébrile	0,4
				Anémie	0
				Thrombopénie	0
				Neutropénie	0,8
				Neutropénie fébrile	0

Le schéma TPX était de loin moins toxique que le schéma TPF, probablement en rapport avec la toxicité du 5FU administré sur 5 jours en le comparant avec la capécitabine qui restait moins toxique que le 5FU [288], [296].

Notre schéma GP était encore moins toxique que les 2 autres, à savoir TPF et TPX [133], [134].

Mais nos résultats étaient discordants avec ceux de Zhang pour le protocole GP où il avait rapporté un taux beaucoup plus élevé que celui de notre étude concernant la toxicité G3 ou G4, surtout pour les neutropénies [140].

On n'avait pas eu recours à l'usage des facteurs de croissance durant notre travail.

Les nausées et les vomissements étaient les principales toxicités non hématologiques rapportées par nos patients. Les nausées étaient présentes chez 100 % des patients, les vomissements de l'ordre de 89,6 %, et l'alopécie chez 40 % des patients (**Tableau 55**).

L'alopécie et les nausées étaient réversibles chez tous nos patients après l'arrêt du traitement.

Les toxicités G3/G4 étaient dominées par les nausées et les vomissements.

Tableau 55 : Comparaison entre les toxicités non hématologiques G3/G4 les plus fréquentes selon les différentes études

Etude	Pays	Protocole	Nombre de Patients	Nausées Vomissements G3/G4 %	Mucite G3/G4 %
FangZhang [295]	Chine	TPF	57	19,2	4
Peng [134]	Chine	TPF	1572	5,1	2,1
Zhang [140]	Chine	GP	242	23	28,9
Kehili [288]	Algérie	TPX	73	10,7	1,8
Notre étude	Algérie	GP	40	10,1	0,9

Les nausées et les vomissements G3/G4 étaient presque similaires entre les 2 protocoles TPX et GP, mais le taux était différent pour le protocole TPF [134], [140].

Les mucites étaient minimes avec notre protocole en le comparant avec le TPX où le taux doublait et avec le TPF où il augmentait encore plus [288], [295].

Les toxicités rapportées par l'étude de Zhang étaient beaucoup plus importantes que celles de notre série [140].

Les molécules utilisées dans notre étude donnaient beaucoup moins de mucite, pratiquement pas de diarrhée G3/G4, et aucun syndrome main-pied n'était enregistré.

Notre protocole était loin d'être toxique par rapport au protocole le plus communément utilisé, à savoir TPF [133].

Le délai moyen entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie était de $5,12 \pm 1,85$ semaines avec des extrêmes allants de 4 à 8 semaines. Ce délai était acceptable en le comparant avec d'autres études, à savoir celle de Toumi en Tunisie qui était de 30 jours et celle de Kawahira au Japon qui était de 33 jours [299] [300].

Le délai moyen pour l'étude de Zhang était de 25 jours [140].

Tous nos patients avaient effectué la radiothérapie dans les délais, sauf quelques patients qui atteignaient 8 semaines d'intervalle, donc on n'avait pas rencontré de problèmes par rapport au rendez-vous de la radiothérapie.

La majorité de nos patients avaient bénéficié de la radiothérapie dans différentes structures, à savoir :

- l'hôpital central de l'armée à Alger.
- centre hospitalo-universitaire de Constantine.
- centre anti-cancer d'Annaba.
- clinique Athéna à Constantine et clinique de Sidi Abdellah : IMRT dans le cadre de la convention pour les patients affiliés à la caisse de sécurité sociale.

La radiothérapie effectuée dans le délai avait permis de tirer bénéfice de la chimiothérapie d'induction pour la totalité de nos patients.

La radiothérapie sur le cavum était délivrée à la dose moyenne de $65,7 \pm 0,18$ gy, avec des extrêmes allants de 64 à 70 gy dans notre étude (**Tableau 56**).

La radiothérapie sur les ganglions cervicaux était délivrée à la dose de $55,8 \pm 1,5$ gy, avec des extrêmes allants de 45 gy en cas d'absence d'adénopathies à 66 gy en cas de surimpression (boost) sur les adénopathies atteintes dans notre travail, ce qui était concordant avec les données de la littérature [299], [301].

Tableau 56 : Doses de la radiothérapie sur le cavum selon les différentes études

Etude	Pays	Nombre de patients	Dose de la RT Gy
Kawahira [299]	Japan	12	70
Komatsu [291]	Japan	21	67,4
Al-Wassia [301]	Arabie-Saoudite	35	68
Kehili [288]	Algérie	68	66,2±0,24
Notre étude	Algérie	40	65,7±0,18

La durée moyenne de la radiothérapie était de $51,9 \pm 0,2$ jours, avec des extrêmes allants de 6 à 7 semaines dans notre étude, ce qui rejoignait les données de la littérature [133], [135] (Tableau 57).

Tableau 57 : Durée de la radiothérapie selon les différentes études

Etude	Pays	Nombre de patients	Durée moyenne de la RT (jours)
Kawahira [299]	Japan	12	50
Frikha [133]	Tunisie	40	53,1
Kehili [288]	Algérie	68	53,7±2,2
Ou [135]	France-Chine	58	49
Notre Etude	Algérie	40	51,9±0,2

100 % des patients avaient reçu la radiothérapie après chimiothérapie d'induction, soit en concomitance avec la chimiothérapie à base de sel de platine, soit exclusivement chez une seule patiente qui n'avait pas toléré la toxicité de la chimiothérapie concomitante.

237 cycles de chimiothérapie hebdomadaire en concomitance avec la radiothérapie étaient effectués avec du cisplatine ou du carboplatine selon la fonction rénale du patient pendant toute la durée de la radiothérapie.

La moyenne des cycles de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie était de 6 cycles/patient avec des extrêmes allant de 3 à 7 cycles (Tableau 58).

Le cisplatine était administré de façon hebdomadaire à la dose de 40 mg/m².

Nos résultats étaient concordants avec la littérature en réalisant une observation du nombre moyen des cycles de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie/patient selon différentes études [298], [300].

Tableau 58 : Moyenne des cycles de chimiothérapie en concomitance avec la radiothérapie/patients selon les différentes études

Etude	Pays	Nombre de patients	Moyenne des cycles/patients
Frikha [133]	Tunisie	40	7
Toumi[300]	Tunisie	32	7
Kong [298]	Chine	59	5
Kehili [288]	Algérie	68	5
Notre Etude	Algérie	40	6

Après un délai moyen post-thérapeutique de $3,2 \pm 0,3$ mois, l'évaluation finale de notre protocole d'étude à raison de 3 cures de chimiothérapie d'induction de type GP suivi de RCC était réalisée.

Le taux de réponse objective était de 90 % dans notre étude, avec réponse complète dans 55 % des cas, rejoignant ainsi les données de la littérature [296], [300].

Le taux de réponse objective variait entre 95 et 100 % dans les pays d'endémie selon certaines études et avait atteint 100 % dans l'étude de Zhang avec le protocole GP [140] (**Tableau 59**).

30 patients, soit 75 %, avaient bénéficiés de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT ou RCMI), qui représentait le standard dans la prise en charge des NPC ; 10 patients, soit 25 %, avaient bénéficié de la radiothérapie conformationnelle en 3D.

Tableau 59 : Réponse objective finale post-thérapeutique des différents protocoles selon les différentes études.

Etude	Pays	Nombre de Patients	RO %	Stabilité %	Protocole	Progression %	Bénéfice Clinique %
Toumi [300]	Tunisie	32	93,5	-	TPF	-	-
Boukerche [296]	Algérie	25	88	8	TPX	4	96
Kawahira [299]	Japan	12	100	0	TPF	0	100
Zhang [140]	Chine	242	97,9	1,7	GP	0,4	-
Ou [135]	France-Chine	58	95	0	TPF	0	100
Kehili [288]	Algérie	60	86,6	10	TPX	3,4	96,6
Notre étude	Algérie	40	90	7,5	GP	2,5	100

15 cures de chimiothérapie étaient reportées durant la RCC, et les leuco-neutropénies non fébriles étaient les principales causes. La majorité des toxicités étaient de G1/G2.

La toxicité hématologique était négligeable. Pas de toxicité majeure G3/G4, à l'exception de 2 cas de leuconeutropénie, une fébrile et l'autre non fébrile, de grade mineur (**Tableau 60**).

Tableau 60 : Répartition des différentes toxicités G3/G4 post-RCC selon les différentes études

Toxicité	Toumi [300] 32 TPF	Kong [298] 59 TPF	Kawahira [299] 12 TPF	Kehili [288] 60 TPX	Notre Etude 40 GP
Anémie	15,6	1,7	0	0	0
Thrombopénie	3,1	6,8	0	0,3	0,1
Neutropénie	9,4	1,7	33	0,3	0,2
Neutropénie Fébrile	6,3	0	0	0	0
Nausées et Vomissements	22	23,7	16	4,6	4,1
Mucite	47	44,1	67	7	6,2
Toxicité rénale	-	-	0	0,3	0,2

L'hétérogénéité des résultats notée dans les différentes études était fort probablement liée aux différentes techniques utilisées dans la radiothérapie, ainsi qu'à la différence des populations d'études [298], [299].

La complication précoce G1/G2 la plus fréquente de la RCC était la mucite radio-induite observée chez 71,2 % de nos patients. Ce taux était superposable aux taux retrouvés dans l'étude de Toumi de 72 % [300].

La radiodermite précoce G1/G2 était rapportée par 82 % de nos patients, ce qui concordait avec les résultats de l'étude japonaise de Kawahira [299].

La toxicité tardive le plus fréquemment retrouvée au cours du suivi de nos patients était la xérostomie. Cette complication était quasi-constante, ce qui concordait avec les données de la littérature où ce taux avait atteint 100 % dans l'étude de Kong et 92 % dans l'étude de Kawahira [298], [299].

La toxicité auditive de type accouphènes était observée chez 5 % de nos patients, alors que la baisse de l'acuité auditive à la fin du traitement était objectivée chez environ 23 % des patients.

Ces chiffres étaient discordants avec les données de la littérature concernant la toxicité auditive, à savoir l'étude de Kawahira (404) où ce taux avait atteint 58 % et 6 % dans l'étude de Kong [298].

L'hypothyroïdie post-radique était retrouvée chez 15 % des patients. Ces chiffres étaient concordants avec les données de la littérature où le taux d'hypothyroïdie variait entre 20 et 30 % selon les différentes études [115], [116], [117], [118].

Le délai moyen d'apparition de l'hypothyroïdie dans notre étude était de $10 \pm 0,4$ mois, ce qui était concordant avec les données de la littérature où ce dernier était de 12 mois [115], [116], [117], [118].

Le bilan thyroïdien était effectué à chaque consultation.

Ces patients étaient adressés en endocrinologie pour un traitement hormonal substitutif type lévothyrox, ajustement de dose et suivi régulier.

Le taux de neuropathie périphérique était faible dans notre étude, de l'ordre de 5 %, discordant avec celui de la littérature qui avait atteint 42 % dans l'étude de Kawahira [299].

Cette complication témoignait de la toxicité tardive des molécules, surtout le cisplatine, mais le taux le plus élevé de cette toxicité avec le TPF ou DCF était lié probablement à l'effet cumulé de la toxicité neurologique des autres molécules, à savoir le docétaxel et la capécitabine [288].

La radiothérapie sous tous ces types, en 3D ou IMRT, n'était pas dénuée de risque de complications précoces ni tardives en comparant les études et notre travail où 75 % des patients avaient bénéficié d'IMRT [288].

Après un suivi médian de 18 mois, 15 % des patients avaient rechuté, 10 % sur le plan locorégional et 5 % à distance (**Tableau 61**).

D'après Mnejja, 30 % des patients avaient rechuté à distance et 10 à 20 % sur le plan locorégional [138].

Tableau 61 : Répartition des différents taux de rechutes selon les différentes études

Etude	Pays	Nbre	Protocole	Taux de rechute %
Mnejja [138]	Tunisie	32	TPF	3,3
Zhang [140]	Chine	242	GP	14,7
Zeng [293]	Chine	58	TPF	
		55	GP	24,8
Kehili [288]	Algérie	76	TPX	15,8
Peng [134]	Chine	1572	TPF	17,2
Komatsu [291]	Japon	21	-	9,5
FangZhang [295]	Chine	57	TPF	15
Al-wassia [301]	Arabie Saoudite	35	TPF	37
Kong [298]	Chine	59	TPF	8,4
Notre Etude	Algérie	40	GP	15

Le taux de rechute diffèreait selon les différentes études et selon leur délai médian de suivi.

Le délai moyen de récidive était de $13,6 \pm 6,4$ mois après la fin du traitement pour notre population d'étude, ce qui était concordant avec l'étude de Kong où ce dernier était de 14,3 mois [298].

Le taux de SSR à 3 ans dans notre travail était de 74 % en intention de traiter, moindre par rapport à l'étude de Zhang et Zeng où les taux étaient respectivement de 85,3 et 84,5 % avec le protocole GP et moindre également avec les études ayant utilisé le TPF ou le TPX, à l'exception de l'étude de Kehili où ce dernier était de 69 % [133], [291].

Ceci pourrait être expliqué par le suivi médian court qui était seulement de 18 mois. (Tableau 62).

Tableau 62 : SSR à 3 ans selon les différentes études

Etude	Notre Etude	GP	Kehili [288]	TPX	Kawahira [299]	TTF	Frikha [133]	Zhang [140]	GP	Zeng [293]	TPF/GP	Peng [134]	TPF	Komatsu [291]
SSR à 3 ans %	74	69	79	73,9	85,3	84,5	81,6	77						

La survie sans récidive était estimée à 97,5 % à 1 an en intention de traiter dans notre travail, ce qui était concordant avec l'ensemble des études [288], [298] (**Tableau 63**).

Tableau 63 : SSR à 1 an selon les différentes études

Etude	Notre Etude
Kehili [288]	97,5 à 1 an

La SSR était étudiée selon différents facteurs pouvant impacter le pronostic de patients avec NPC localement avancé, à savoir : l'âge, le sexe, la classification T, N, la stadification, la réponse à la chimiothérapie d'induction de type GP, la réponse globale au traitement et le fractionnement de la radiothérapie.

Cette SSR était étudiée en analyse univariée et multivariée.

L'analyse univariée avait conclu que la réponse thérapeutique après chimiothérapie d'induction par le protocole GP ainsi que la réponse thérapeutique globale après chimiothérapie d'induction et RCC et le fractionnement de la radiothérapie avaient une influence significative sur la SSR avec ($P=0,0$, $P=0,0$ et $P=0,009$ respectivement) (**Figures 44, 45, 46**).

Une meilleure SSR était observée chez les patients avec réponse objective après la fin du traitement ainsi que chez les patients ayant bénéficié de radiothérapie avec fractionnement classique (2 Gy/séance).

L'analyse multivariée par régression de Cox avait permis d'identifier 2 facteurs indépendants de la SSR, qui sont l'utilisation d'une radiothérapie hypofractionnée avec un $P=0,02$ et l'absence de réponse locale ou régionale au traitement avec un $P=0,09$ selon les résultats de notre étude.

L'âge ≥ 50 ans, T3 et T4, l'atteinte ganglionnaire N3, et le stade localement avancé étaient les principaux facteurs pronostiques dans les différentes études [133], [134].

Zeng avait conclu que l'atteinte ganglionnaire N3 était le principal facteur pronostique indépendant de la SSR en analyse multivariée [293].

Fang Zhang avait conclu que l'âge ≥ 50 ans était un facteur pronostique indépendant de la SSR avec $P = 0,03$ ainsi que le stade IV comme facteur prédictif de la SSR avec $P = 0,01$ en analyse multivariée par régression de Cox [295].

T et N étaient des facteurs pronostiques de SSR en analyse univariée selon Kong, alors que seulement le N était un facteur pronostique de la SSR en analyse multivariée [298].

Selon les résultats de notre étude, le sexe et l'âge n'avaient pas d'influence sur la SSR, de même pour l'étude de Kehili [288].

CONCLUSION

Le NPC constitue une entité particulière au sein des tumeurs malignes ORL.

C'est un cancer radiocurable et chimiosensible.

La radiothérapie représente la pierre angulaire du traitement local ; celle-ci a bénéficié d'énormes avancées thérapeutiques. Son association avec la chimiothérapie en concomitance dans la prise en charge des formes localement avancées avait entraîné une nette augmentation de la SG.

La chimiothérapie d'induction récente, de plus en plus performante, vient compléter le traitement de fond représenté par la radiothérapie, permettant d'obtenir des taux de RO supérieurs. Elle permet une nette augmentation de la SG et de la SSR.

Le pronostic, qui était sombre il y a quelques décennies, était complètement modifié grâce aux innovations diagnostiques et thérapeutiques, surtout l'IMRT.

Pour cela, on avait mené un travail afin d'évaluer un nouveau protocole utilisé pour la première fois en Algérie, qui est gémcitabine-cisplatine en induction dans le NPC localement avancé chez l'adulte jeune dans l'Est algérien.

Ce protocole était déjà utilisé en Chine en 2019 et était testé avant cette date, ce qui avait permis de le standardiser, mais il n'a jamais été utilisé en Algérie, faisant l'originalité de ce travail.

On avait réalisé une étude épidémiologique de cohorte, descriptive, à recueil prospectif, observationnelle, multicentrique dont les objectifs étaient les suivants :

- profil épidémiologique des patients avec NPC.
- étudier les moyens nécessaires pour un diagnostic plus précis.
- éclaircir les causes du retard diagnostique en précisant les délais diagnostiques et le délai de PEC thérapeutique afin de réduire ce retard.
- étudier l'efficacité et la tolérance de notre protocole d'étude.

L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 44,5 ans, ce qui était concordant avec les données de la littérature concernant le jeune âge et la prédominance masculine.

Dans la majorité des cas, une alimentation riche en nitrosamines et une exposition professionnelle étaient retrouvées.

Ces données incitaient à déclencher une enquête épidémiologique visant à déterminer l'impact de la consommation de ces aliments imprégnés dans la tradition de certaines régions de l'Algérie afin de les éradiquer de la gastronomie nationale.

Le retard diagnostique était quasi-constant chez tous les patients, ce qui pouvait être dû au volet professionnel, familial, mais surtout au manque de sensibilisation.

L'ignorance des symptômes et du tableau clinique de ce cancer et surtout leur évolution lente intervenaient dans ce retard diagnostique.

Le standard thérapeutique du NPC est la radiochimiothérapie concomitante. Des études complémentaires seraient nécessaires afin de déterminer le rôle de la chimiothérapie d'induction dans la stratégie thérapeutique et d'établir les meilleurs protocoles thérapeutiques.

Le protocole gemcitabine/cisplatine avait démontré son efficacité avec une moindre toxicité, une augmentation du taux de réponse objective ainsi qu'une meilleure SSR.

Ce cancer avait prouvé sa grande chimiosensibilité après les 3 cures de chimiothérapie d'induction, marquée par une réponse spectaculaire chez la quasi-totalité des patients, parfois dès la première cure, illustrée par la réduction de la taille des adénopathies cervicales.

Notre étude était limitée par le recul très court de 18 mois.

Une analyse univariée et multivariée était réalisée afin d'analyser la SSR en fonction de différents facteurs influençant le pronostic du NPC.

Cette SSR était étudiée en fonction de l'âge, du sexe, du tabagisme, de la classification T et N, de la stadification, de la réponse initiale après 3 cures de chimiothérapie d'induction et de la réponse globale après RCC et selon le fractionnement de la radiothérapie.

Ces données recueillies à partir de notre étude viennent s'ajouter aux données de la littérature concernant cette affection singulière, surtout pour les cas avancés, essentiellement sur le plan clinique et étiopathogénique, exprimant ainsi notre volonté d'apporter un plus pour le domaine de la science.

PERSPECTIVES

Nos patients sont suivis régulièrement, et nous prévoyons de poursuivre l'exploitation des résultats de leur suivi en consultation jusqu'à 5 ans et plus, et ceci dans l'objectif de :

- rechercher la toxicité tardive liée au traitement après un recul important.
- détecter le plus précocement possible les rechutes tardives par un suivi au long cours selon un calendrier bien établi.
- apporter un support psychologique.
- sur le plan professionnel, il faut penser à proposer des postes aménagés à la reprise du travail.
- déterminer la SSR à 5 ans, voire plus, en assurant un suivi le plus long possible des patients.

Nous envisageons d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'un NPC en créant un circuit bien établi et bien tracé dès le diagnostic par une équipe pluridisciplinaire, réunissant l'oncologue, le radiothérapeute, le médecin ORL, le dentiste et le psychologue.

Il convient également de généraliser l'IMRT pour ce type de cancer, qui demeure idéale en termes de spécificité et de réduction de la toxicité.

On préconise d'introduire ce protocole thérapeutique dans l'habitude du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire de Constantine.

Le profil de toxicité était très acceptable jusqu'à la date de point.

Ce protocole est déjà utilisé au service d'oncologie médicale de l'hôpital central de l'armée depuis 2022, avec un profil de toxicité acceptable et une meilleure gestion des places pour l'hospitalisation des patients.

Il faut sensibiliser la population concernant les facteurs de risque et les signes cliniques de ce cancer à plusieurs niveaux, en s'aidant des médias et des associations.

Il serait souhaitable que notre protocole thérapeutique soit reproduit par plusieurs services d'oncologie médicale en augmentant le nombre de patients inclus, ce qui permettrait de confirmer les résultats préliminaires de notre étude.

Aussi, la création d'un réseau Est spécial cancer du nasopharynx serait d'une utilité fondamentale afin d'exploiter nos résultats et d'unifier notre prise en charge.

Il serait souhaitable de sensibiliser les médecins du travail pour effectuer des visites périodiques concernant l'exposition professionnelle au formaldéhyde, pour délimiter un seuil de tolérance.

Il convient de déclencher une enquête épidémiologique visant à déterminer l'impact de la consommation des aliments incriminés qui sont imprégnés dans la tradition de certaines régions d'Algérie afin de les éradiquer de la gastronomie nationale.

Il serait utile de créer des campagnes de sensibilisation des jeunes et d'information sur les signes et la prise en charge de ce cancer, et solliciter des associations de patients cancéreux pour aider à les réaliser.

La détermination de la morbi-mortalité de ce cancer est nécessaire par des registres et des enquêtes nationales qui devraient être déclenchés en Algérie avec actualisation de toutes les anciennes données.

Il serait souhaitable d'augmenter l'activité des campagnes de sensibilisation en informant la population générale sur l'ensemble des facteurs de risque de survenue de ce cancer.

Une formation médicale continue pour les médecins généralistes est importante et nécessaire pour attirer leur attention vers ce type de cancer et vers la nécessité de demander un examen ORL spécialisé avec nasofibroscopie par excès devant toute adénopathie cervicale isolée ou associée à d'autres signes ORL, comme l'obstruction nasale.

ANNEXE I :

5^e édition de la classification OMS 2022

Type 1 : carcinome épidermoïde non kératinisant

- Indifférencié (UCNT)
- Bien différencié

Type 2 : carcinome épidermoïde kératinisant

Type 3 : carcinome épidermoïde basaloïde

ANNEXE II :

Classification TNM 8^e édition UICC AJCC 2017

T : tumeur primitive

TX : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.

T0 : pas de signe de tumeur primitive.

Tis : pas de signe de tumeur primitive.

Nasopharynx

T1 : tumeur limitée au nasopharynx ou étendue à l'oropharynx et/ou à la fosse nasale sans extension parapharyngée.

T2 : tumeur avec extension à l'espace parapharyngé et/ou infiltration du muscle ptérygoïdien médian, du muscle ptérygoïdien latéral, et/ou des muscles prévertébraux.

T3 : Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne, des vertèbres cervicales, des structures ptérygoïdiennes et/ou des sinus paranasaux.

T4 : tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite de la glande parotide et/ou infiltration au-delà de la face latérale du muscle ptérygoïdien latéral.

N : Adénopathies régionales:

NX : renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

N0 : pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

N1 : atteinte unilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques rétropharyngiens, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde.

N2 : atteinte bilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde.

N3 : atteinte d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques > 6 cm et/ou extension au-dessous du bord caudal du cartilage cricoïde.

Note : les ganglions médians sont considérés comme homolatéraux.

M : Métastases à distance.

M0 : pas de métastase à distance.

M1 : présence de métastase(s) à distance.

Nasopharynx

1. Paroi postéro-supérieure : s'étend du niveau de jonction du palais osseux et du palais mou à la base du crâne.

2. Paroi latérale : y compris la fossette de Rosenmüller.

3. Paroi inférieure : elle est formée par la face supérieure du palais mou (voile du palais).

Note : le rebord des orifices choanaux, y compris le bord postérieur de la cloison nasale, est inclus avec les fosses nasales.

Les catégories pN correspondent aux catégories N.

Annexe III :

Stadification 8^e édition 2017

Stade 0 : Tis – N0 – M0

Stade I : T1 – N0 – M0

Stade II : T1 – N1 – M0 T2 – N0/N1 – M0

Stade III : T1/T2 – N2 – M0 ; T3 – N0/N1/N2 – M0

Stade IVA : T4 – N0/N1/N2 – M0

Stade IVB : tous T – N3 – M0

Stade IVC : tous T – tous N – M1

Annexe IV:

Questionnaire

- Année
- No de dossier
- Nom
- Prénom
- Sexe : Féminin : 1 ; Masculin : 2
- Date de naissance : Age (ans) :
- Lieu de naissance :
- Origine :
- Profession :
- Situation familiale : Célibataire : 1 ; Marié(e) : 2 ; Divorcé(e) : 3 ; Veuf (Ve) : 4
- Niveau socio-économique : Bas : 1 ; Moyen : 2 ; Bon : 3
- Adresse (Wilaya) :
- No de Tel personnel et/ou contact
- Milieu d'habitation : Urbain : 1 ; Rural : 2
- Poids :
- Taille :
- BMI (kg/m²) :
- Surface corporelle (SC) m² :

Diagnostic et hospitalisation :

- Date de début des symptômes :

- Date de diagnostic :

- Date d'hospitalisation :

Antécédents :

• Personnel :

Médicaux :

- Otite à répétition : Oui : 1 ; Non : 2

- Angines à répétition : Oui : 1 ; Non : 2

- Autres infections ORL fréquentes : Oui : 1 ; Non : 2

–Maladies immunitaires : Oui : 1 ; Non : 2

Chirurgicaux :

–Etat de la dentition (Indice CAO) :

C: A : O :

–Fréquence carieuse :

–Antécédents de cancer : Oui : 1 ; Non : 2

Si Oui Type :

•Familiaux :

Médicaux : OUI : 1 ; Non : 2

Chirurgicaux : OUI : 1 ; Non : 2

Notion de cancer familial du CNP : OUI : 1 ; Non : 2

Vaccination : OUI : 1 ; Non : 2 ; NP : 9

Histologie de la tumeur

Carcinome épidermoïde ou malpighien différencié kératinisant 1

Carcinome épidermoïde ou malpighien différencié non kératinisant 2

Carcinome épidermoïde indifférencié appelé c.nasopharyngien UCNT 3

Facteurs de risque

Facteurs environnementaux

Substances chimiques : oui : 1 ; NON : 2 ; NP : 9

Substances toxiques : oui : 1 ; NON : 2 ; NP : 9

Fumées domestiques : oui : 1 ; NON : 2 ; NP : 9

Facteurs alimentaires

Tabac : oui : 1 ; NON : 2 ; NP : 9 Nbre : P/A

Alcool : oui : 1 ; NON : 2 ; NP : 9 Durée (Années)

Tabac à chiquer (Cheema) : oui : 1 ; NON : 2 ; NP : 9 Durée (Années)

Chicha : oui : 1 ; NON : 2 ; NP : 9 Durée (Années)

Epices : oui : 1 ; NON : 2 ; NP : 9 si Oui Type :

Harissa : oui : 1 ; NON : 2 ; NP : 9 si Oui Type :

Aliments conservés :

Poissons séchés et salés

Kaddid

Kheliaa

Beur rance (Smen)

Fumaisons (viandes)

Signes généraux (OMS) :

Amaigrissement : oui : 1 ; NON : 2 si Oui perte (Kg) :

Asthénie : oui : 1 ; NON : 2

Anorexie : oui : 1 ; NON : 2

Circonstances de découverte : symptômes révélateurs

1Adénopathie 2Neurologique 3Otologique 4Rhinologique

Examen clinique :

Nasofibroscopie

Macroscopie : Ulcérante Infiltrante Végétante

Extension aux fosses nasales : OUI : 1 ; NON : 2

Histologie (biopsie) : UCNT CBD (bien différencié)

Classification :

T :

N:

M:

Stadification : I II III Iva IVb

Bilan pré thérapeutique :

Iva

IVb

Bilan pré thérapeutique :

FNS correcte : 1

turbé : 2 (quelle anomalie)

Bilan rénal

Perturbé : 2 (quelle anomalie)

Bilan hépatique correcte : 1

Perturbé : 2 (quelle anomalie)

Traitements

Chimiothérapie d'induction (gemcitabine/cisplatine)

C1 : Date	Tolérance (toxicité)	Type	Grade
C2 : Date	Tolérance (toxicité)	Type	Grade
C3 : Date	Tolérance (toxicité)	Type	Grade

Evaluation post C3 (3 CURES)

Clinique : Nasofibroscopie

Macroscopie : Ulcérante Infiltrante Végétante

Extension aux fosses nasales : OUI : 1 ; NON : 2

Examen des Adénopathies

Réponse complète1 R. partielle2 Stabilité3 Progrésion4

Radiologique :

IRM : Date

Volume tumoral (mm) Echelle RECIST

Réponse complète1 R. partielle2 Stabilité3 Progrés4

Dimension des adénopathies (mm) Echelle RECIST

Réponse complète1 R. partielle2 Stabilité3 Progrés4

Radiochimiothérapie concomitante :

Date de début :

Délai CT-RT (s)

Lieu :

Date fin de TRT :

Tolérance :

Bi

OMS

Signes fonctionnels :

Signes physiques :

Adénopathies : OUI : 1 ; NON : 2

Nas fibroscopie (Tumeur): Persistante 1 Disparition 2

Date :

Signes radiologiques :

IRM : Date RECIS Délai CT-RT (semaines) :

Lieu : Public (1) Privé (2)

Date fin de TRT :

Tolérance :

Bilan post Traitement

Date :

OMS : 0 1 2 3 4

Signes fonctionnels :

Signes physiques :

Adénopathies : OUI : 1 ; NON : 2

Nasofibroscopie (Tumeur): Persistante 1 Disparition 2

Date :

Signes radiologiques :

IRM : Date RECIST (Tumeur+ADP)

Tolérance tardive à la Radiothérapie

Hypersialie 1 Sécheresse buccale 2 Trismus 3 Céphalées 4 Œdème Laryngé 5

Ostéoradionécrose 6 Fibrose sous cutanée 7

Evolution et Suivi

Décès : OUI : 1 ; NON : 2

Rémission : OUI : 1 ; NON : 2

Hypothyroïdie post Radiothérapie : OUI : 1 ; NON : 2

Rechute : OUI : 1 ; NON : 2

T (Tumeur+ADP)

Tolérance tardive à la Radiothérapie

Hypersialie 1 Sécheresse buccale 2 Trismus 3 Céphalées 4 Œdème Laryngé 5
Ostéoradionécrose 6 Fibrose sous cutanée 7

Evolution et Suivi

Décès : OUI : 1 ; NON : 2

Rémission : OUI : 1 ; NON : 2

Hypothyroïdie post Radiothérapie : OUI : 1 ; NON : 2

Rechute : OUI : 1 ; NON : 2

Annexe V :

Fiche de consentement éclairé

Formulaire de Recueil de Consentement Eclairé

(Fait en 2 exemplaires : un exemplaire est remis au patient, l'autre est conservé à notre niveau)

De : M., Mme, Mlle

Nom :

Prénom :

Adresse :

Le docteur..... [Nom, prénom, cachet, signature] m'a proposé de participer à une étude intitulée : Évaluation de l'association gemcitabine/cisplatine en induction dans le cancer du nasopharynx localement avancé de l'adulte dont le promoteur est le professeur... (Coordonnées)

J'ai reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt et le déroulement de l'étude, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de ces informations et j'ai reçu des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant entre les informations reçues et ce consentement avant de prendre ma décision.

Signature du médecin

Signature du patient

BIBLIOGRAPHIE:

- [1] P. Busson, *Nasopharyngeal carcinoma: keys for translational medicine and biology*, vol. 778. Springer Science & Business Media, 2013.
- [2] « teach tb. epidermoid carcinoma of the nasopharynx among chinese : a study of 31 necropsies J pathol bacterial .
- [3] S. Yeh, « A histological classification of carcinomas of the nasopharynx with a critical review as to the existence of lymphoepitheliomas », *Cancer*, vol. 15.
- [4] S. E. T. Sharif, N. Zawawi, A. I. Yajid, N. M. Shukri, et I. Mohamad, « 5 - Pathology classification of nasopharyngeal carcinoma », in *An Evidence-Based Approach to the Management of Nasopharyngeal Cancer*.
- [5] J. Zong, Q. Huang, Q. Guo, et J. Pan, « Evolution of the Chinese staging system for nasopharyngeal carcinoma »
- [6] F. Eschwège, B. El Gueddari, et J. Bourkhis, « Carcinomes du nasopharynx Aspects cliniques, indications et résultats de la radiothérapie transcutanée et de la curiethérapie État de la question en 2001 ».
- [7] E. Masson, « Imagerie du pharynx normal : anatomie, méthode d'exploration, aspects normaux et variantes », EM-Consulte.
- [8] E. Masson, « Adénopathie cervicale : conduite à tenir », EM-Consulte.
- [9] V. Grégoire *et al.*, « Delineation of the neck node levels for head and neck tumors.
- [10] E. Masson, « Imagerie du nasopharynx normal », EM-Consulte. Consulté le: 19 septembre 2023.
- [11] « Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.
- [12] E. T. Chang, W. Ye, Y.-X. Zeng, et H.-O. Adami, « The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*
- [13] S.-M. Cao, M. J. Simons, et C.-N. Qian, « The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China », *Chin. J. Cancer*.
- [14] S. W. Tsao *et al.*, « Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma ».
- [15] « global cancer statistics 2022 globocan estimates of incidence and mortality worldwide in algeria - Recherche Google ». Consulté le: 19 septembre 2023.
- [16] P. D. Hammouda, « REGISTRE DES TUMEURS D'ALGER ».
- [17] E. Masson, « Cancer du nasopharynx en Algérie », EM-Consulte.
- [18] M. H. Cherif, L. Kara, S. Atoui, et F. Boudefar, « Epidemiological data on cancer in eastern and south-eastern Algeria ».
- [19] K. Bendjemana, D. Satta, K. Adjabi, A. Miali, S. Aiddoudi, et A. Kadri, « Étude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord-Est algérien ».
- [20] R. Zanetti, M. A. Tazi, et S. Rosso, « New data tells us more about cancer incidence in North Africa ».
- [21] « registre des cancers nord-tunisie 2004 2006 - Recherche Google ». Consulté le: 7 novembre 2023.
- [22] « Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2013-2017.pdf ».
- [23] A. Soumia, B. Abdellatif, et H. Annie, « Approche épidémiologique du cancer du rhino-pharynx dans la région de Marrakech ».
- [24] K.-O. Lam *et a* « Global Pattern of Nasopharyngeal Cancer: Correlation of Outcome With Access to Radiation Therapy ».
- [25] J. T. Lee et C. Y. Ko, « Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States »

- [26] E. T. Chang et H.-O. Adami, « The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma »
- [27] F. Bray, M. Haugen, T. A. Moger, S. Tretli, O. O. Aalen, et T. Grotmol, « Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiological implications »,
- [28] P. Bossi *et al.*, « Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† »
- [29] R. D. Burt, T. L. Vaughan, et B. McKnight, « Descriptive epidemiology and survival analysis of nasopharyngeal carcinoma in the United States ».
- [30] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, et A. Jemal, « Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries ».
- [31] « Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma | Molecular Pathology ».
- [32] S. Rivera, C. Keryer, P. Busson, et P. Maingon, « Les carcinomes du nasopharynx : de la biologie à la clinique ».
- [33] H. Fan *et al.*, « Laboratory markers of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma: a comparison of viral load and serologic tests for Epstein-Barr virus ».
- [34] T. Soussi, « Génétique et cancer: aspects fondamentaux et cliniques ».
- [35] D. B. Goldsmith, T. M. West, et R. Morton, « HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese: a meta-analysis »
- [36] R. Dardari *et al.*, « Study of human leukocyte antigen class I phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma ».
- [37] « HLA Associations with Nasopharyngeal Carcinoma: Ingenta Connect ». Consulté le: 20 septembre 2023.
- [38] T. Iwakuma et G. Lozano, « MDM2, An Introduction ».
- [39] L. Chen et J. Chen, « MDM2-ARF complex regulates p53 sumoylation », *Oncogene*, vol. 22.
- [40] E. Masson, « Polymorphisme génétique du cytochrome P450 2E1 et le risque du cancer du nasopharynx »
- [41] A. Hildesheim *et al.*, « CYP2E1 Genetic Polymorphisms and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma in Taiwan ».
- [42] « Full article: The xeroderma pigmentosum group C gene polymorphisms and genetic susceptibility of nasopharyngeal carcinoma ».
- [43] E. Masson, « Les carcinomes du nasopharynx : données actuelles », EM-Consulte.
- [44] K. W. Lo, K. F. To, et D. P. Huang, « Focus on nasopharyngeal carcinoma ».
- [45] F. Petersson, « Nasopharyngeal carcinoma: A review ».
- [46] J.-M. Yuan, X.-L. Wang, Y.-B. Xiang, Y.-T. Gao, R. K. Ross, et M. C. Yu, « Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China »
- [47] « Volatile nitrosamine levels in common foods from tunisia, south china and greenland, high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma (NPC) »
- [48] D. Barrett *et al.*, « Past and Recent Salted Fish and Preserved Food Intakes Are Weakly Associated with Nasopharyngeal Carcinoma Risk in Adults in Southern China ».
- [49] D. C. Farrow, T. L. Vaughan, M. Berwick, C. F. Lynch, G. M. Swanson, et J. L. Lyon, « Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population »
- [50] A. OUDIDI, H. HACHIMI, et M. EL ALAMI, « Cancer du cavum », *Lett. Oto-Rhino-Laryngol.*
- [51] « Environmental and dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Zangwu County, Guangxi, China | British Journal of Cancer ».

- [52] R. W. Armstrong, P. B. Imrey, M. S. Lye, M. J. Armstrong, M. C. Yu, et S. Sani, « Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: Salted fish and other dietary exposures »
- [53] « Traditional Cantonese diet and nasopharyngeal carcinoma risk: a large-scale case-control study in Guangdong, China | BMC Cancer ».
- [54] S. Ammor, A. Baali, M. Cherkaoui, et A. Hubert, « Facteurs alimentaires et environnementaux de risque du cancer du rhino-pharynx au Maroc et leur répartition géographique »
- [55] « Diet, living conditions and nasopharyngeal carcinoma in tunisia—a case-control study - Jeannel - 1990 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library ».
- [56] H. Feng, Y. Zhou, L. Wang, Y. Wang, S. Zhou, et F. Tian, « Consumption of processed food and risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis ».
- [57] D.-L. Chen et T.-B. Huang, « A case-control study of risk factors of nasopharyngeal carcinoma »
- [58] « Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat | International Journal of Epidemiology
- [59] « Occupational and other non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou, China - Yu - 1990 - International Journal of Cancer.
- [60] I. A. for R. on Cancer, « IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ».
- [61] X. Guo *et al.* « Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China ».
- [62] « Carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma: an alternate hypothetical mechanism | Cancer Communications
- [63] « Nasopharyngeal Carcinoma Signaling Pathway: An Update on Molecular Biomarkers ».
- [64] « Nasopharyngeal carcinoma—Review of the molecular mechanisms of tumorigenesis
- [65] « Expression of the Epstein–Barr virus (EBV)-encoded latent membrane protein 2A (LMP2A) in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma
- [66] « Epstein-Barr Virus-Encoded LMP2A Induces an Epithelial–Mesenchymal Transition and Increases the Number of Side Population Stem-like Cancer Cells in Nasopharyngeal Carcinoma | PLOS Pathogens ».
- [67] « Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 2A Mediates Transformation through Constitutive Activation of the Ras/PI3-K/Akt Pathway
- [68] « The EBV-encoded latent membrane proteins, LMP2A and LMP2B, limit the actions of interferon by targeting interferon receptors for degradation | Oncogene ».
- [69] « Role of EBERs in the Pathogenesis of EBV Infection - ScienceDirect »
- [70] « Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from toll-like receptor 3 | Journal of Experimental Medicine.
- [71] « Epstein–Barr virus-encoded small RNA induces insulin-like growth factor 1 and supports growth of nasopharyngeal carcinoma-derived cell lines
- [72] « Tumeurs malignes indifférenciées à cellules rondes des cavités naso-sinusielles et du nasopharynx - ScienceDirect ».
- [73] A. Agarwal *et al.*, « Update from the 5th Edition of the WHO Classification of Nasal, Paranasal, and Skull Base Tumors: Imaging Overview with Histopathologic and Genetic Correlation »
- [74] « Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx

- [75] L. D. R. Thompson, « Update on Nasopharyngeal Carcinoma », *Head Neck Pathol.*
- [76] T. D. Bourne *et al.* « p 63 Expression in Olfactory Neuroblastoma and Other Small Cell Tumors of the Sinonasal Tract »
- [77] « Item-126-Adénopathie-superficielle-de-l'adulte-et-de-l'enfant-cervicale.pdf ».
- [78] E. Masson, « Cancers du nasopharynx », EM-Consulte.
- [79] H. Dhouib, J. Moalla, M. Mnejja, S. Kallel, M. Sellami, et A. Ghorbel, « LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES ASSOCIES AU CANCER AU CAVUM : A PROPOS DE 3 CAS ».
- [80] C. Toro, A. Rinaldo, C. E. Silver, M. Politi, et A. Ferlito, « Paraneoplastic syndromes in patients with nasopharyngeal cancer »
- [81] « Référentiel-régional-VADS-VF.pdf ».
- [82] A. Rueda Domínguez *et al.* « SEOM-TTCC clinical guideline in nasopharynx cancer (2021) »
- [83] A. A. K. A. Razek et A. King, « MRI and CT of Nasopharyngeal Carcinoma »
- [84] G. Zheng, Q. Zeng, P. Wu, et C. Yuan, « Computed tomography in the management of nasopharyngeal carcinoma »
- [85] A. Juliano et G. Moonis, « Computed Tomography Versus Magnetic Resonance in Head and Neck Cancer »
- [86] J. Manavis, L. Sivridis, et M. I. Koukourakis, « Nasopharyngeal carcinoma: The impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease »
- [87] « Nasopharyngeal carcinoma - The Lancet ».
- [88] X.-B. Liao *et al.*, « How Does Magnetic Resonance Imaging Influence Staging According to AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma Compared With Computed Tomography »
- [89] V. Lai et P. L. Khong, « Updates on MR imaging and 18F-FDG PET/CT imaging in nasopharyngeal carcinoma »
- [90] B.A. Vellayappan *et al.*, « Accuracy of ¹⁸ F-flurodeoxyglucosepositron emission tomography/computed tomography in the staging of newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis ».
- [91] G. Shen *et al.*, « Advantage of PET/CT in Target Delineation of MRI-negative Cervical Lymph Nodes In Intensity-Modulated Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma »
- [92] P. Blanchard *et al.*, « Nouveautés dans la prise en charge des carcinomes nasopharyngés »,
- [93] « Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma | SpringerLink »
- [94] « ThesaurusORL2015.pdf ». Consulté le: 29 septembre 2023.
- [95] D. Adelstein *et al.*, « NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers »
- [96] « Comparison of TNM staging systems for nasopharyngeal carcinoma, and proposal of a new staging system »
- [97] P.-Y. OuYang *et al.*, « Validation and comparison of the 7th and 8th edition of AJCC staging systems for non-metastatic nasopharyngeal carcinoma, and proposed staging systems from Hong Kong, Guangzhou, and Guangxi »
- [98] A. M. Mackie, J. B. Epstein, J. S. Y. Wu, et P. Stevenson-Moore, « Nasopharyngeal carcinoma: the role of the dentist in assessment, early diagnosis and care before and after cancer therapy »
- [99] P. Maingon, P. Giraud, et Y. Pointreau, « Chapitre commun à la prise en charge et à la procédure de préparation des traitements des cancers de la tête et du cou »
- [100] H. Shu-Chen, « Nasopharyngeal cancer: A review of 1605 patients treated radically with cobalt 60 »

- [101] L. Tang *et al.*, « The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma »
- [102] M. Palazzi *et al.*, « Improved outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy »
- [103] T.-W. Leung *et al.*, « Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: An analysis of survival and failure patterns »
- [104] P. M. L. Teo, B. B. Y. Ma, et A. T. C. Chan, « Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma—transition from two-dimensional to three-dimensional methods ».
- [105] E. Masson, « Traitement du carcinome du nasopharynx : de la radiothérapie conventionnelle à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité »
- [106] M. A. Hunt *et al.*, « Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer ».
- [107] S.-F. Su *et al.*, « Long-Term Outcomes of Early-Stage Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy Alone »
- [108] G. Noël, B. Dessard-Diana, S. Vignot, et J. J. Mazeron, « Les traitements des cancers du nasopharynx : revue de la littérature », *Cancer/Radiothérapie*.
- [109] J. A. Vargo *et al.*, « Adjuvant stereotactic body radiotherapy ± cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer »
- [110] E. F. Lartigau *et al.*, « Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer ».
- [111] C. Benhaïm, M. Lapeyre, et J. Thariat, « Boost et réirradiation stéréotaxiques des cancers des voies aérodigestives supérieures », *Cancer/Radiothérapie*
- [112] B. Fleury, M. C. Biston, X. Montbarbon, et P. Pommier, « Cancers du cavum de l'adulte »
- [113] S. L. Wolden, W. C. Chen, D. G. Pfister, D. H. Kraus, S. L. Berry, et M. J. Zelefsky, « Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: Update of the Memorial Sloan-Kettering experience »
- [114] A. E. Mazghi, I. Lalya, K. Loukili, H. E. Kacemi, T. Kebdani, et K. Hassouni, « Radionécrose cérébrale chez des patients irradiés pour cancers du nasopharynx: à propos de 3 cas », *Pan Afr. Med.*
- [115] « Hypothyroidism After Therapy for Larynx and Pharynx Carcinoma | Thyroid ».
- [116] K. Nishiyama, E. Tanaka, Y. Tarui, K. Miyauchi, et K. Okagawa, « A prospective analysis of subacute thyroid dysfunction after neck irradiation ».
- [117] R. J. Sinard *et al.*, « Hypothyroidism After Treatment for Nonthyroid Head and Neck Cancer »
- [118] Z. Lin, L. Chen, Y. Fang, A. Cai, T. Zhang, et V. W. C. Wu, « Longitudinal study on the correlations of thyroid antibody and thyroid hormone levels after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma with radiation-induced hypothyroidism »
- [119] D. L. Kwong *et al.*, « Sensorineural hearing loss in patients treated for nasopharyngeal carcinoma: a prospective study of the effect of radiation and cisplatin treatment »
- [120] N. Lee *et al.*, « Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience »
- [121] Q. Yang *et al.*, « Radiation-induced sarcomas of the head and neck in post-radiation nasopharyngeal carcinoma »
- [122] M. Al-Sarraf *et al.*, « Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. »
- [123] A. W. M. Lee *et al.*, « Randomized Trial of Radiotherapy Plus Concurrent-Adjuvant Chemotherapy vs Radiotherapy Alone for Regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma »

- [124] Q.-Y. Chen *et al.*, « Concurrent Chemoradiotherapy vs Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: Phase III Randomized Trial »
- [125] Y. Chen *et al.*, « Preliminary Results of a Prospective Randomized Trial Comparing Concurrent Chemoradiotherapy Plus Adjuvant Chemotherapy With Radiotherapy Alone in Patients With Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma in Endemic Regions of China »
- [126] P. Blanchard *et al.*, « Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis »
- [127] B. Baujat *et al.* « Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma »
- [128] C.-J. Tao *et al.* « Comparison of Long-Term Survival and Toxicity of Cisplatin Delivered Weekly versus Every Three Weeks Concurrently with Intensity-Modulated Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma »
- [129] L.-Q. Tang *et al.* « Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial »
- [130] T. H. Tan *et al.* « Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: A systematic review and meta-analysis »
- [131] T. Tan *et al.* « Concurrent Chemo-Radiation With or Without Induction Gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel: A Randomized, Phase 2/3 Trial in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma »
- [132] Y. Sun *et al.* « Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial »
- [133] M. Frikha *et al.*, « A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02) ».
- [134] H. Peng *et al.* « Optimizing the induction chemotherapy regimen for patients with locoregionally advanced nasopharyngeal Carcinoma: A big-data intelligence platform-based analysis » [135] D. Ou *et al.*, « Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by concurrent chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in locally advanced non-endemic nasopharyngeal carcinoma »
- [136] M. Lan *et al.*, « Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in nasopharyngeal carcinoma patients with cervical nodal necrosis »
- [137] J. Zhang *et al.* « Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy vs. concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective cohort study »
- [138] W. Mnejja *et al.* « La chimiothérapie néoadjuvante associée à la chimioradiothérapie concomitante dans le traitement du cancer du nasopharynx : expérience du Sud-Tunisien »
- [139] B.-C. Wang, B.-H. Kuang, X.-X. Liu, G.-H. Lin, et Q. Liu, « Induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis »
- [140] Y. Zhang *et al.*, « Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma »
- [141] T. Liu *et al.*, « A comparison of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine versus docetaxel plus cisplatin in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a propensity score matching analysis »

- [142] W. Fangzheng *et al.*, « Gemcitabine/cisplatin induction chemotherapy before concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy improves outcomes for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma »
- [143] Y. Liu, L. Yang, S. Zhang, et B. Lin, « The efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy with induction chemotherapy vs. concurrent chemoradiotherapy alone for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a systematic-review and meta-analysis »
- [144] Q.-Y. Zhu *et al.*, « Advances in pathogenesis and precision medicine for nasopharyngeal carcinoma »
- [145] J. Yang *et al.*, « Real-World Cost-Effectiveness Analysis of Gemcitabine and Cisplatin Compared to Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Induction Chemotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma »
- [146] B.-C. Wang, B.-Y. Xiao, G.-H. Lin, C. Wang, et Q. Liu, « The efficacy and safety of induction chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in nasopharyngeal carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis »
- [147] A. Rossi *et al.*, « Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. »
- [148] K.-H. Chi *et al.*, « A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients »
- [149] L. Chen *et al.*, « Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial »
- [150] Y. Chen *et al.*, « Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China »
- [151] C.-W. Twu *et al.*, « Metronomic Adjuvant Chemotherapy Improves Treatment Outcome in Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Postradiation Persistently Detectable Plasma Epstein-Barr Virus Deoxyribonucleic Acid »
- [152] A. Taamma *et al.*, « Phase II trial of chemotherapy with 5-fluorouracil, bleomycin, epirubicin, and cisplatin for patients with locally advanced, metastatic, or recurrent undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type »
- [153] L. Zhang *et al.*, « Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial »
- [154] V. H. F. Lee *et al.*, « Metronomic oral cyclophosphamide as third-line systemic treatment or beyond in patients with inoperable locoregionally advanced recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma »
- [155] W. I. Wei, J. Y. W. Chan, R. W. M. Ng, et W. K. Ho, « Surgical salvage of persistent or recurrent nasopharyngeal carcinoma with maxillary swing approach — Critical appraisal after 2 decades »
- [156] A. C. Vlantis, H. S. Chan, M. C. F. Tong, B. K. H. Yu, M. K. M. Kam, et C. A. van Hasselt, « Surgical salvage nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors »
- [157] A. S. Ho, M. J. Kaplan, W. E. Fee Jr., M. Yao, J. B. Sunwoo, et P. H. Hwang, « Targeted endoscopic salvage nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma »
- [158] M.-Y. Chen *et al.*, « Endoscopic nasopharyngectomy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma »

- [159] L. Zhang, Y. Zhu, Y. Wang, C. Huang, Y. Wu, et Q. Ji, « Salvage Surgery for Neck Residue or Recurrence of Nasopharyngeal Carcinoma: A 10-Year Experience »
- [160] A. Khafif, A. Ferlito, R. P. Takes, et K. Thomas Robbins, « Is it necessary to perform radical neck dissection as a salvage procedure for persistent or recurrent neck disease after chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer »
- [161] W.-C. Lo *et al.*, « Salvage Treatment for Isolated Regional Failure of Nasopharyngeal Carcinoma after Primary Radiotherapy »
- [162] L.-J. He *et al.*, « Ultrasound-guided fine needle aspiration of retropharyngeal lymph nodes after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a novel technique for accurate diagnosis »
- [163] M. Fujii, T. Yamashita, R. Ishiguro, M. Tashiro, et K. Kameyama, « Significance of epidermal growth factor receptor and tumor associated tissue eosinophilia in the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma »
- [164] S. M. Krishna, S. James, et P. Balaram, « Expression of VEGF as prognosticator in primary nasopharyngeal cancer and its relation to EBV status »
- [165] « Close correlation between CXCR4 and VEGF expression and their prognostic implications in nasopharyngeal carcinoma »
- [166] G. Bar-Sela, A. Kuten, S. Ben-Eliezer, E. Gov-Ari, et O. Ben-Izhak, « Expression of HER2 and C-KIT in Nasopharyngeal Carcinoma: Implications for a New Therapeutic Approach »
- [167] J. Yan, Y. Fang, B.-J. Huang, Q.-W. Liang, Q.-L. Wu, et Y.-X. Zeng, « Absence of evidence for HER2 amplification in nasopharyngeal carcinoma »
- [168] A. Fendri *et al.*, « PIK3CA amplification is predictive of poor prognosis in Tunisian patients with nasopharyngeal carcinoma »
- [169] W. K. Yip, V. C. S. Leong, M. A. Abdullah, S. Yusoff, et H. F. Seow, « Overexpression of phospho-Akt correlates with phosphorylation of EGF receptor, FKHR and BAD in nasopharyngeal carcinoma »
- [170] C. M. L. Chan *et al.*, « Cyclooxygenase-2 expression in advanced nasopharyngeal carcinoma—a prognostic evaluation and correlation with hypoxia inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor »
- [171] A. B.-Y. Hui *et al.*, « Array-Based Comparative Genomic Hybridization Analysis Identified Cyclin D1 as a Target Oncogene at 11q13.3 in Nasopharyngeal Carcinoma »
- [172] B. B. Y. Ma *et al.*, « Prognostic significance of tumor angiogenesis, Ki 67, p53 oncoprotein, epidermal growth factor receptor and HER2 receptor protein expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma—a prospective study »
- [173] D. T. T. Chua, J. M. Nicholls, J. S. T. Sham, et G. K. H. Au, « Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy »
- [174] Y. Tao *et al.*, « Nuclear accumulation of epidermal growth factor receptor and acceleration of G1/S stage by Epstein–Barr-encoded oncoprotein latent membrane protein 1 »
- [175] N. Ma *et al.*, « Reactive nitrogen species-dependent DNA damage in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: The relation to STAT3 activation and EGFR expression »
- [176] N. J. Thornburg et N. Raab-Traub, « Induction of Epidermal Growth Factor Receptor Expression by Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1 C-Terminal-Activating Region 1 Is Mediated by NF- κ B p50 Homodimer/Bcl-3 Complexes »
- [177] D. T. T. Chua, W. I. Wei, M. P. Wong, J. S. T. Sham, J. Nicholls, et G. K. H. Au, « Phase II study of gefitinib for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma »

- [178] B. B. Y. Ma *et al.*, « A phase II study of concurrent cetuximab–cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma »
- [179] W.-X. Xia *et al.*, « Combining cetuximab with chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A propensity score analysis »
- [180] B. Ma *et al.*, « A phase II study of patients with metastatic or locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma and evaluation of plasma Epstein–Barr virus DNA as a biomarker of efficacy »
- [181] B. You *et al.*, « A Phase II Trial of Erlotinib as Maintenance Treatment After Gemcitabine Plus Platinum-based Chemotherapy in Patients With Recurrent and/or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma »
- [182] F. Wang *et al.*, « Efficacy and safety of nimotuzumab with neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma »,
- [183] L. Kong *et al.*, « Radiation Plus Concurrent Nimotuzumab Versus Cisplatin-Based Chemotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Cancer: An Interim Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial »
- [184] J. Huang *et al.*, « Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and nimotuzumab for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results from a phase II clinical trial »
- [185] Z. Li *et al.*, « Nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy benefits patients with advanced nasopharyngeal carcinoma »
- [186] J. Huang *et al.*, « Radiosensitivity enhancement by combined treatment of nimotuzumab and celecoxib on nasopharyngeal carcinoma cells »
- [187] C. Elser *et al.*, « Phase II Trial of Sorafenib in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck or Nasopharyngeal Carcinoma »
- [188] E. P. Hui *et al.*, « Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation »
- [189] W.-T. Lim *et al.*, « A Phase II Study of Pazopanib in Asian Patients with Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma »
- [190] N. Y. Lee *et al.*, « Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 2 multi-institutional trial »
- [191] C. H. Wong *et al.*, « Preclinical evaluation of the PI3K-mTOR dual inhibitor PF-04691502 as a novel therapeutic drug in nasopharyngeal carcinoma »
- [192] W.-S. Hsieh *et al.*, « Pharmacodynamic Effects of Seliciclib, an Orally Administered Cell Cycle Modulator, in Undifferentiated Nasopharyngeal Cancer »
- [193] A. Masmoudi *et al.*, « Epstein-Barr virus-targeted immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma »
- [194] S. P. Lee *et al.*, « CTL Control of EBV in Nasopharyngeal Carcinoma (NPC): EBV-Specific CTL Responses in the Blood and Tumors of NPC Patients and the Antigen-Processing Function of the Tumor Cells1 »
- [195] A. I. Bell *et al.*, « Analysis of Epstein–Barr virus latent gene expression in endemic Burkitt’s lymphoma and nasopharyngeal carcinoma tumour cells by using quantitative real-time PCR assays »
- [196] C. U. Louis *et al.*, « Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma »
- [197] G. S. Taylor *et al.*, « Dual Stimulation of Epstein-Barr Virus (EBV)-Specific CD4+- and CD8+-T-Cell Responses by a Chimeric Antigen Construct: Potential Therapeutic Vaccine for EBV-Positive Nasopharyngeal Carcinoma »

- [198] E. P. Hui *et al.*, « Phase I Trial of Recombinant Modified Vaccinia Ankara Encoding Epstein–Barr Viral Tumor Antigens in Nasopharyngeal Carcinoma Patients »
- [199] M.-C. Hsu *et al.*, « Increase of programmed death-1-expressing intratumoral CD8 T cells predicts a poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma »
- [200] W. Fang *et al.*, « EBV-driven LMP1 and IFN- γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy »
- [201] C. Hsu *et al.*, « Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1–Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study »
- [202] B. B. Y. Ma *et al.*, « Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742) »
- [203] Q. Tao et K. D. Robertson, « Stealth technology: how Epstein–Barr virus utilizes DNA methylation to cloak itself from immune detection »
- [204] A. Chan *et al.*, « Azacitidine Induce Demethylation of the Epstein-Barr Virus Genome in Tumors »
- [205] A. R. A. Razak, L. L. Siu, F.-F. Liu, E. Ito, B. O’Sullivan, et K. Chan, « Nasopharyngeal carcinoma: The next challenges »
- [206] D. Moussata, « Prise en charge des principaux effets secondaires de la chimiothérapie cytotoxique »
- [207] E. B. C. Avritscher, C. D. Cooksley, et L. S. Elting, « Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis »
- [208] K. Jordan, H. J. Schmoll, et M. S. Aapro, « Comparative activity of antiemetic drugs »
- [209] A. B. Benson *et al.*, « Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea »
- [210] J. D. Webster-Gandy, C. How, et K. Harrold, « Palmar–plantar erythrodysesthesia (PPE): A literature review with commentary on experience in a cancer centre »
- [211] N. Pabla et Z. Dong, « Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies »
- [212] K. C. P. Vissers *et al.*, « 23. Pain in patients with cancer »
- [213] O. Froger, « La fatigue en oncologie : une expérience de pratique simulée basée sur la Théorie de gestion des symptômes ».
- [214] J. Sicard et F. Veron, « Le congrès mondial du cancer sous le regard du pharmacien d’officine »
- [215] R. Aim *et al.*, « Membres du groupe de travail ».
- [216] M.-X. Zhang *et al.*, « Intensity-modulated radiotherapy prolongs the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional two-dimensional radiotherapy: A 10-year experience with a large cohort and long follow-up »
- [217] T. Xu, J. Tang, M. Gu, L. Liu, W. Wei, et H. Yang, « Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Clinical Dilemma and Challenge »
- [218] L. Zhang, Q.-Y. Chen, H. Liu, L.-Q. Tang, et H.-Q. Mai, « Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma »
- [219] S. Qiu, S. Lin, I. W. K. Tham, J. Pan, J. Lu, et J. J. Lu, « Intensity-Modulated Radiation Therapy in the Salvage of Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma »
- [220] D. T. Chua, S.-X. Wu, V. Lee, et J. Tsang, « Comparison of single versus fractionated dose of stereotactic radiotherapy for salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma: a matched-cohort analysis »
- [221] T.-W. Leung *et al.*, « Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma »

- [222] H.-Q. Mai *et al.*, « Endoscopic microwave coagulation therapy for early recurrent T1 nasopharyngeal carcinoma »
- [223] W. I. Wei et D. L. Kwong, « Recurrent nasopharyngeal carcinoma: surgical salvage vs. additional chemoradiation »
- [224] Y.-J. Hua *et al.*, « Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity modulated radiotherapy »
- [225] L. Ghorbal *et al.*, « Aspects anatomocliniques et thérapeutiques des récidives locales des carcinomes du nasopharynx »
- [226] C. C. Wang, « Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma-treatment techniques and results »
- [227] J. T.-C. Chang *et al.*, « Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma »
- [228] R. Simo, M. Robinson, M. Lei, A. Sibtain, et S. Hickey, « Nasopharyngeal carcinoma: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines »
- [229] « ONCOLOGIK _Carcinome du nasopharynx_référence 2023.pdf ».
- [230] S. Liao *et al.*, « The Effects of Different Induction Chemotherapy Cycles and Adjuvant Chemotherapy on the Survival Outcomes of Patients With Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma »,
- [231] J. Yang *et al.*, « Efficacy and Safety of Concurrent Chemoradiotherapy Combined With Induction Chemotherapy or Adjuvant Chemotherapy in Patients With Stage II–IVA Nasopharyngeal Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis and Meta-Analysis »
- [232] A. T. C. Chan *et al.*, « Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† »
- [233] C.-L. Hsu *et al.*, « Clinical scenario of EBV DNA follow-up in patients of treated localized nasopharyngeal carcinoma »
- [234] G. Ozyigit *et al.*, « A Retrospective Comparison of Robotic Stereotactic Body Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for the Reirradiation of Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma »
- [235] Y. Seo *et al.*, « Robotic system-based fractionated stereotactic radiotherapy in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma »
- [236] H.-C. Ho *et al.*, « Prognostic influence of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma »
- [237] H.-Y. Mo *et al.*, « Prognostic value of pretreatment and recovery duration of cranial nerve palsies in nasopharyngeal carcinoma »
- [238] S.-B. Liang *et al.*, « Prognostic significance of maximum primary tumor diameter in nasopharyngeal carcinoma »
- [239] W. Xiao *et al.*, « Prognostic Significance of Tumor Volume in Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Salvage Intensity-Modulated Radiotherapy »
- [240] S.-B. Liang *et al.*, « Prognostic value of total tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy »
- [241] R. Guo *et al.*, « Is primary tumor volume still a prognostic factor in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma »
- [242] G. Zhou *et al.*, « Prognostic Value of Prevertebral Space Involvement in Nasopharyngeal Carcinoma Based on Intensity-Modulated Radiotherapy »
- [243] G.-Y. Zhang *et al.*, « Prognostic Value of Grading Masticator Space Involvement in Nasopharyngeal Carcinoma according to MR Imaging Findings »
- [244] Z. Wu, Y. Su, R.-F. Zeng, M.-F. Gu, et S.-M. Huang, « Prognostic value of tumor volume for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy »
- [245] C.-C. Lee *et al.*, « Clinical application of tumor volume in advanced nasopharyngeal carcinoma to predict outcome »

- [246] P. Jardel *et al.* « [Nasopharyngeal cancers, an overview] »
- [247] J.-X. Li, S.-M. Huang, B.-X. Wen, et T.-X. Lu, « Prognostic Factors on Overall Survival of Newly Diagnosed Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma »
- [248] A. Khanfir, M. Frikha, A. Ghorbel, M. M. Drira, et J. Daoud, « Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma »
- [249] C. Chen *et al.* « A Prognostic Score for Nasopharyngeal Carcinoma with Bone Metastasis: Development and Validation from Multicenter »
- [250] S.-M. Cao, S.-H. Chen, C.-N. Qian, Q. Liu, et Y.-F. Xia, « Familial nasopharyngeal carcinomas possess distinguished clinical characteristics in southern China »
- [251] R. Guo *et al.* « Comorbidity predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma: Development and validation of a predictive score model »
- [252] S.-S. Guo *et al.* « The impact of smoking on the clinical outcome of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy »
- [253] Y.-P. Chen *et al.* « Alcohol drinking as an unfavorable prognostic factor for male patients with nasopharyngeal carcinoma »
- [254] A. Razek, *Nasopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Correlation of Apparent Diffusion Coefficient Value with Prognostic Parameters*. 2009.
- [255] W.-S. Liu *et al.*, « The Role of Pretreatment FDG-PET in Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy »
- [256] Y.-N. Jin *et al.*, « Prognostic value of primary gross tumor volume and standardized uptake value of 18F-FDG in PET/CT for distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma »
- [257] H. Cho *et al.*, « Lymph Node With the Highest FDG Uptake Predicts Distant Metastasis-Free Survival in Patients With Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma »
- [258] W.-Y. Wang *et al.*, « Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels »
- [259] A. D. Singhi, J. Califano, et W. H. Westra, « High-risk human papillomavirus in nasopharyngeal carcinoma »
- [260] N. Laantri *et al.*, « Human papillomavirus detection in moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma »
- [261] W. Sun, G. Long, J. Wang, Q. Mei, D. Liu, et G. Hu, « Prognostic role of epidermal growth factor receptor in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis »
- [262] F. Wang, L. Peng, Y. Wang, et X. Liu, « A Meta-Analysis of Vascular Endothelial Growth Factor for Nasopharyngeal Cancer Prognosis »
- [263] X. Lv *et al.*, « Prospective validation of the prognostic value of elevated serum vascular endothelial growth factor in patients with nasopharyngeal carcinoma: More distant metastases and shorter overall survival after treatment »
- [264] C. Chen, L.-J. Shen, B.-F. Li, J. Gao, et Y.-F. Xia, « Smoking is a poor prognostic factor for male nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy »
- [265] G. G. Sun, J. Zhang, X. B. Ma, Y. D. Wang, Y. J. Cheng, et W. N. Hu, « Overexpression of Wild-Type p53-Induced Phosphatase 1 Confers Poor Prognosis of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma » [266] P. Zhang *et al.*, « p53, MDM2, eIF4E and EGFR expression in nasopharyngeal carcinoma and their correlation with clinicopathological characteristics and prognosis: A retrospective study »
- [267] T. Yuan *et al.*, « Expression of MTA1 in nasopharyngeal carcinoma and its correlation with prognosis »
- [268] W. Wang *et al.*, « Activation of Akt/mTOR Pathway Is Associated with Poor Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma »

- [269] X.-R. Tang *et al.*, « Development and validation of a gene expression-based signature to predict distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective, multicentre, cohort study »
- [270] Q. Jiang *et al.*, « Nuclear expression of CDK4 correlates with disease progression and poor prognosis in human nasopharyngeal carcinoma »
- [271] T. Xu *et al.*, « Novel biomarkers of nasopharyngeal carcinoma metastasis risk identified by reverse phase protein array based tumor profiling with consideration of plasma Epstein–Barr virus DNA load »
- [272] J. Zhang *et al.*, « Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma »
- [273] L. Ke *et al.*, « A prognostic model predicts the risk of distant metastasis and death for patients with nasopharyngeal carcinoma based on pre-treatment interleukin 6 and clinical stage »
- [274] K. Lu *et al.*, « Prognostic Role of Serum Cytokines in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma »
- [275] J.-R. He *et al.*, « Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma »
- [276] J. Li *et al.*, « A Large Cohort Study Reveals the Association of Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio with Favorable Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma »
- [277] Z. Su, Y.-P. Mao, P.-Y. OuYang, J. Tang, et F.-Y. Xie, « Initial Hyperleukocytosis and Neutrophilia in Nasopharyngeal Carcinoma: Incidence and Prognostic Impact »
- [278] L. Q. Tang *et al.*, « Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels Predict Decreased Survival for Nasopharyngeal Carcinoma Patients in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era »
- [279] Y.-Y. Liu *et al.*, « High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of poor survival in patients with nasopharyngeal carcinoma »
- [280] J. Li *et al.*, « Prognostic nomogram for patients with Nasopharyngeal Carcinoma incorporating hematological biomarkers and clinical characteristics »
- [281] W. T. Ng *et al.*, « Clinical Outcomes and Patterns of Failure After Intensity-Modulated Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma »
- [282] S. L. Wolden *et al.*, « Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma »
- [283] W. Wang, M. Feng, Z. Fan, J. Li, et J. Lang, « Clinical Outcomes and Prognostic Factors of 695 Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy »
- [284] S. H. Chan *et al.*, « Can the Analysis of ERCC1 Expression Contribute to Individualized Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma »
- [285] J. B. Mesic, G. H. Fletcher, et H. Goepfert, « Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx »
- [286] S.-M. Cao *et al.*, « Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase III multicentre randomised controlled trial »
- [287] A. Fortin, C. S. Wang, et É. Vigneault, « Influence of Smoking and Alcohol Drinking Behaviors on Treatment Outcomes of Patients With Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck »
- [288] K. H. Hakima, « Carcinomes du nasopharynx localement avancés de l'adulte à l'ouest Algérien Chimiothérapie d'induction suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante»

- [289] « Place de l'association radiothérapie chimiothérapie concomitante dans la stratégie thérapeutique des cancers du cavum Dr Madouri.pdf ».
- [290] K. H. Wang, S. A. Austin, S. H. Chen, D. C. Sonne, et D. Gurushanthaiah, « Nasopharyngeal Carcinoma Diagnostic Challenge in a Nonendemic Setting: Our Experience with 101 Patients»
- [291] M. Komatsu *et al.* « Comparison of Concurrent Chemoradiotherapy versus Induction Chemotherapy Followed by Radiation in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma »
- [292] S. Raissouni *et al.* « Clinical prognostic factors in locally advanced nasopharyngeal carcinoma in Moroccan population », n° 14, 2013.
- [293] Z. Zeng *et al.*, « Assessment of Concurrent Chemoradiotherapy plus Induction Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel versus Gemcitabine and Cisplatin »
- [294] A. W. M. Lee *et al.*, « Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma »
- [295] W. Fangzheng *et al.*, « Addition of 5-fluorouracil to first-line induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin before concurrent chemoradiotherapy does not improve survival in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma »
- [296] A. Boukerche *et al.* « Chimiothérapie néoadjuvante avec cisplatine, docétaxel et capécitabine suivie de chimioradiothérapie concomitante dans les cancers localement évolues du cavum : résultats préliminaires »
- [297] F. Ben Ayed *et al.*, « Neo-adjuvant docetaxel and cisplatin in locally advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a phase II international study »
- [298] L. Kong, Y. Zhang, C. Hu, Y. Guo, et J. J. Lu, « Effects of induction docetaxel, platinum, and fluorouracil chemotherapy in patients with stage III or IVA/B nasopharyngeal cancer treated with concurrent chemoradiation therapy: Final results of 2 parallel phase 2 clinical trials »
- [299] M. Kawahira *et al.*, « Survival benefit of adding docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma with nodal Stage N2–3 »
- [300] E. Masson, « TPF induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long term results of a Tunisian series »
- [301] R. Al-Wassia *et al.*, « Outcomes of Saudi Arabian Patients With Nasopharyngeal Cancer Treated With Primarily Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy »
- [302] Lee SP, Chan ATC, Cheung ST, Thomas WA, CroomCarter D, Dawson CW, et al. CTL Control of EBV in Nasopharyngeal Carcinoma (NPC): EBV-Specific CTL Responses in the Blood and Tumors of NPC Patients and the Antigen-Processing Function of the Tumor Cells1.
- [303] Bell AI, Groves K, Kelly GL, Croom-Carter D, Hui E, Chan ATC, et al. Analysis of Epstein–Barr virus latent gene expression in endemic Burkitt’s lymphoma and nasopharyngeal carcinoma tumour cells by using quantitative real-time PCR assays.
- [304] Louis CU, Straathof K, Bollard CM, Ennamuri S, Gerken C, Lopez TT, et al. Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma. J Immunother Hagerstown Md 1997.

- [305] Taylor GS, Haigh TA, Gudgeon NH, Phelps RJ, Lee SP, Steven NM, et al. Dual Stimulation of Epstein-Barr Virus (EBV)-Specific CD4+ and CD8+ T-Cell Responses by a Chimeric Antigen Construct: Potential Therapeutic Vaccine for EBV-Positive Nasopharyngeal Carcinoma.
- [306] Hui EP, Taylor GS, Jia H, Ma BBY, Chan SL, Ho R, et al. Phase I Trial of Recombinant Modified Vaccinia Ankara Encoding Epstein-Barr Viral Tumor Antigens in Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Cancer Res.*
- [307] Hsu MC, Hsiao JR, Chang KC, Wu YH, Su IJ, Jin YT, et al. Increase of programmed death-1-expressing intratumoral CD8 T cells predicts a poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma.
- [308] Fang W, Zhang J, Hong S, Zhan J, Chen N, Qin T, et al. EBV-driven LMP1 and IFN- γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy.
- [309] Hsu C, Lee SH, Ejadi S, Even C, Cohen RB, Le Tourneau C, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1–Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study.
- [310] Ma BBY, Lim WT, Goh BC, Hui EP, Lo KW, Pettinger A, et al. Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium.
- [311] Tao Q, Robertson KD. Stealth technology: how Epstein–Barr virus utilizes DNA methylation to cloak itself from immune detection.
- [312] Chan A, Tao Q, Robertson K, Flinn I, Mann R, Klencke B, et al. Azacitidine Induces Demethylation of the Epstein-Barr Virus Genome in Tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.*
- [313] Razak ARA, Siu LL, Liu FF, Ito E, O’Sullivan B, Chan K. Nasopharyngeal carcinoma: The next challenges.
- [314] Moussata D. Prise en charge des principaux effets secondaires de la chimiothérapie cytotoxique. *Hépato-Gastro Oncol Dig.*
- [315] Avritscher EBC, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis.
- [316] Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol.*
- [317] Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea.
- [318] Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar–plantar erythrodysesthesia (PPE): A literature review with commentary on experience in a cancer centre.
- [319] Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies.
- [320] Vissers KCP, Besse K, Wagemans M, Zuurmond W, Giezeman MJMM, Lataster A, et al. 23. Pain in patients with cancer.
- [321] Froger O. La fatigue en oncologie : une expérience de pratique simulée basée sur la Théorie de gestion des symptômes.
- [322] Sicard J, Veron F. Le congrès mondial du cancer sous le regard du pharmacien d’officine. *Actual Pharm.*
- [323] Aim R, Colonna S, Nicolas D, Parent D, Valque H, Vincent C, et al. Membres du groupe de travail.
- [324] Zhang MX, Li J, Shen GP, Zou X, Xu JJ, Jiang R, et al. Intensity-modulated radiotherapy prolongs the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional two-dimensional radiotherapy: A 10-year experience with a large cohort and long follow-up.

- [325] Xu T, Tang J, Gu M, Liu L, Wei W, Yang H. Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Clinical Dilemma and Challenge.
- [326] Zhang L, Chen QY, Liu H, Tang LQ, Mai HQ. Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma.
- [327] Qiu S, Lin S, Tham IWK, Pan J, Lu J, Lu JJ. Intensity-Modulated Radiation Therapy in the Salvage of Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol.*
- [328] Chua DT, Wu SX, Lee V, Tsang J. Comparison of single versus fractionated dose of stereotactic radiotherapy for salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma: a matched-cohort analysis.
- [329] Leung TW, Tung SY, Sze WK, Sze WM, Wong VYW, Wong CS, et al. Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol.*
- [330] Mai HQ, Mo HY, Deng JF, Deng MQ, Mai WY, Huang XM, et al. Endoscopic microwave coagulation therapy for early recurrent T1 nasopharyngeal carcinoma.
- [331] Wei WI, Kwong DL. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: surgical salvage vs. additional chemoradiation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.*
- [332] Hua YJ, Han F, Lu LX, Mai HQ, Guo X, Hong MH, et al. Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity modulated radiotherapy.
- [333] Ghorbal L, Elloumi F, Siala W, Khabir A, Ghorbel A, Frikha M, et al. Aspects anatomocliniques et thérapeutiques des récidives locales des carcinomes du nasopharynx. *Cancer/Radiothérapie.*
- [334] Wang CC. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma-treatment techniques and results.
- [335] Chang JTC, See LC, Liao CT, Ng SH, Wang CH, Chen IH, et al. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.*
- [336] 370 ONCOLOGIK _Carcinome du nasopharynx_référence 2023.pdf.
- [337] Liao S, Diao Y, Ling Q, Xiong Z, Deng W, Zhang P, et al. The Effects of Different Induction Chemotherapy Cycles and Adjuvant Chemotherapy on the Survival Outcomes of Patients With Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma.
- [338] Yang J, Liang ZG, Jiang YT, Chen KH, Li L, Qu S, et al. Efficacy and Safety of Concurrent Chemoradiotherapy Combined With Induction Chemotherapy or Adjuvant Chemotherapy in Patients With Stage II–IV A Nasopharyngeal Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis and Meta-Analysis.
- [339] Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- [340] Hsu CL, Chan SC, Chang KP, Lin TL, Lin CY, Hsieh CH, et al. Clinical scenario of EBV DNA follow-up in patients of treated localized nasopharyngeal carcinoma. *Oral Onc.*
- [341] Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, Yildiz F, Gurkaynak M, Zorlu F, et al. A Retrospective Comparison of Robotic Stereotactic Body Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for the Reirradiation of Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol.*
- [342] Seo Y, Yoo H, Yoo S, Cho C, Yang K, Kim MS, et al. Robotic system-based fractionated stereotactic radiotherapy in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.*
- [343] Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK, Lee CC, et al. Prognostic influence of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma.

- [344] Mo HY, Sun R, Sun J, Zhang Q, Huang WJ, Li YX, et al. Prognostic value of pretreatment and recovery duration of cranial nerve palsy in nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol.*
- [345] Liang SB, Deng YM, Zhang N, Lu RL, Zhao H, Chen HY, et al. Prognostic significance of maximum primary tumor diameter in nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer.*
- [346] Xiao W, Liu S, Tian Y, Guan Y, Huang S, Lin C, et al. Prognostic Significance of Tumor Volume in Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Salvage Intensity-Modulated Radiotherapy.
- [347] Liang SB, Teng JJ, Hu XF, Yang XL, Luo M, Fang XN, et al. Prognostic value of total tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy.
- [348] Guo R, Sun Y, Yu XL, Yin WJ, Li WF, Chen YY, et al. Is primary tumor volume still a prognostic factor in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma.
- [349] Zhou G qun, Mao YP, Chen L, Li WF, Liu LZ, Sun Y, et al. Prognostic Value of Prevertebral Space Involvement in Nasopharyngeal Carcinoma Based on Intensity-Modulated Radiotherapy.
- [350] Zhang GY, Huang Y, Cai XY, Chen XP, Xu T, Wu J, et al. Prognostic Value of Grading Masticator Space Involvement in Nasopharyngeal Carcinoma according to MR Imaging Findings.
- [351] Wu Z, Su Y, Zeng RF, Gu MF, Huang SM. Prognostic value of tumor volume for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy.
- [352] Lee CC, Huang TT, Lee MS, Hsiao SH, Lin HY, Su YC, et al. Clinical application of tumor volume in advanced nasopharyngeal carcinoma to predict outcome.
- [353] Li JX, Huang SM, Wen BX, Lu TX. Prognostic Factors on Overall Survival of Newly Diagnosed Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.*
- [354] Khanfir A, Frikha M, Ghorbel A, Drira MM, Daoud J. Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma.
- [355] Chen C, Wu JB, Jiang H, Gao J, Chen JX, Pan CC, et al. A Prognostic Score for Nasopharyngeal Carcinoma with Bone Metastasis: Development and Validation from Multicenter.
- [356] Cao SM, Chen SH, Qian CN, Liu Q, Xia YF. Familial nasopharyngeal carcinomas possess distinguished clinical characteristics in southern China. *Chin J Cancer Res.*
- [357] Guo R, Chen XZ, Chen L, Jiang F, Tang LL, Mao YP, et al. Comorbidity predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma: Development and validation of a predictive score model.
- [358] Guo SS, Huang PY, Chen QY, Liu H, Tang LQ, Zhang L, et al. The impact of smoking on the clinical outcome of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy.
- [359] Chen YP, Zhao BC, Chen C, Lei XX, Shen LJ, Chen G, et al. Alcohol drinking as an unfavorable prognostic factor for male patients with nasopharyngeal carcinoma.
- [360] Razek A. Nasopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Correlation of Apparent Diffusion Coefficient Value with Prognostic Parameters. 2009.
- [361] Liu WS, Wu MF, Tseng HC, Liu JT, Weng JH, Li YC, et al. The Role of Pretreatment FDG-PET in Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.*

- [362] Jin YN, Yao JJ, Wang SY, Zhang WJ, Zhou GQ, Zhang F, et al. Prognostic value of primary gross tumor volume and standardized uptake value of 18F-FDG in PET/CT for distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma.
- [363] Cho H, Kim SH, Kim H, Koh YW, Kim SH, Choi EC, et al. Lymph Node With the Highest FDG Uptake Predicts Distant Metastasis-Free Survival in Patients With Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Nucl Med*.
- [364] Wang WY, Twu CW, Chen HH, Jiang RS, Wu CT, Liang KL, et al. Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels. *Cancer*.
- [365] Singhi AD, Califano J, Westra WH. High-risk human papillomavirus in nasopharyngeal carcinoma.
- [366] Laantri N, Attaleb M, Kandil M, Naji F, Mouttaki T, Dardari R, et al. Human papillomavirus detection in moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. *Infect Agent Cancer*.
- [367] Sun W, Long G, Wang J, Mei Q, Liu D, Hu G. Prognostic role of epidermal growth factor receptor in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Head Neck*.
- [368] Wang F, Peng L, Wang Y, Liu X. A Meta-Analysis of Vascular Endothelial Growth Factor for Nasopharyngeal Cancer Prognosis.
- [369] Lv X, Xiang YQ, Cao SM, Qian CN, Li NW, Guo L, et al. Prospective validation of the prognostic value of elevated serum vascular endothelial growth factor in patients with nasopharyngeal carcinoma: More distant metastases and shorter overall survival after treatment.
- [370] Chen C, Shen LJ, Li BF, Gao J, Xia YF. Smoking is a poor prognostic factor for male nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy.
- [371] Sun GG, Zhang J, Ma XB, Wang YD, Cheng YJ, Hu WN. Overexpression of Wild-Type p53-Induced Phosphatase 1 Confers Poor Prognosis of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Pathol Oncol Res*.
- [372] Zhang P, Wu SK, Wang Y, Fan ZX, Li CR, Feng M, et al. p53, MDM2, eIF4E and EGFR expression in nasopharyngeal carcinoma and their correlation with clinicopathological characteristics and prognosis: A retrospective study.
- [373] Yuan T, Zhang H, Liu B, Zhang Q, Liang Y, Zheng R, et al. Expression of MTA1 in nasopharyngeal carcinoma and its correlation with prognosis. *Med Oncol*.
- [374] Wang W, Wen Q, Xu L, Xie G, Li J, Luo J, et al. Activation of Akt/mTOR Pathway Is Associated with Poor Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma.
- [375] Tang XR, Li YQ, Liang SB, Jiang W, Liu F, Ge WX, et al. Development and validation of a gene expression-based signature to predict distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective, multicentre, cohort study.
- [376] Jiang Q, Mai C, Yang H, Wu Q, Hua S, Yan C, et al. Nuclear expression of CDK4 correlates with disease progression and poor prognosis in human nasopharyngeal carcinoma. *Histopathology*.
- [377] Xu T, Su B, Huang P, Wei W, Deng Y, Sehgal V, et al. Novel biomarkers of nasopharyngeal carcinoma metastasis risk identified by reverse phase protein array based tumor profiling with consideration of plasma Epstein-Barr virus DNA load.
- [378] Zhang J, Fang W, Qin T, Yang Y, Hong S, Liang W, et al. Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Med Oncol*.
- [379] Ke L, Xiang Y, Xia W, Yang J, Yu Y, Ye Y, et al. A prognostic model predicts the risk of distant metastasis and death for patients with nasopharyngeal carcinoma based on pre-treatment interleukin 6 and clinical stage. C

- [380] Lu K, Feng X, Deng Q, Sheng L, Liu P, Xu S, et al. Prognostic Role of Serum Cytokines in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Onkologie*.
- [381] He JR, Shen GP, Ren ZF, Qin H, Cui C, Zhang Y, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*.
- [382] Li J, Jiang R, Liu WS, Liu Q, Xu M, Feng QS, et al. A Large Cohort Study Reveals the Association of Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio with Favorable Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma.
- [383] Su Z, Mao YP, OuYang PY, Tang J, Xie FY. Initial Hyperleukocytosis and Neutrophilia in Nasopharyngeal Carcinoma: Incidence and Prognostic Impact.
- [384] Tang LQ, Hu DP, Chen QY, Zhang L, Lai XP, He Y, et al. Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels Predict Decreased Survival for Nasopharyngeal Carcinoma Patients in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era.
- [385] Liu YY, Lin SJ, Chen YY, Liu LN, Bao LB, Tang LQ, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of poor survival in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*.
- [386] Li J, Chen S, Peng S, Liu Y, Xing S, He X, et al. Prognostic nomogram for patients with Nasopharyngeal Carcinoma incorporating hematological biomarkers and clinical characteristics.
- [387] Ng WT, Lee MCH, Hung WM, Choi CW, Lee KC, Chan OSH, et al. Clinical Outcomes and Patterns of Failure After Intensity-Modulated Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma.
- [388] Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH, et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol*.
- [389] Wang W, Feng M, Fan Z, Li J, Lang J. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of 695 Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy. *BioMed Res Int*.
- [390] Chan SH, Cheung FMF, Ng WT, Choi CW, Cheung KN, Yiu KH, et al. Can the Analysis of ERCC1 Expression Contribute to Individualized Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma? *Int J Radiat Oncol*.
- [391] Fortin A, Wang CS, Vigneault É. Influence of Smoking and Alcohol Drinking Behaviors on Treatment Outcomes of Patients With Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck.
- [392] Hakima KH. Carcinomes du nasopharynx localement avancés de l'adulte à l'ouest Algérien Chimiothérapie d'induction suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante.
- [393] Place de l'association radiothérapie chimiothérapie concomitante dans la stratégie thérapeutique des cancers du cavum Dr Madouri.
- [394] Komatsu M, Tsukuda M, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi T, Takahashi M, et al. Comparison of Concurrent Chemoradiotherapy versus Induction Chemotherapy Followed by Radiation in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma.
- [395] Raissouni S, Rais G, Lkhoyaali S, Aitelhaj M, Mouzount H, Mokrim M, et al. Clinical prognostic factors in locally advanced nasopharyngeal carcinoma in Moroccan population.
- [396] Zeng Z, Yan RN, Tu L, Wang YY, Chen PR, Luo F, et al. Assessment of Concurrent Chemoradiotherapy plus Induction Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel versus Gemcitabine and Cisplatin.
- [397] Lee AWM, Ngan RKC, Tung SY, Cheng A, Kwong DLW, Lu TX, et al. Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from

concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma.

[398] Fangzheng W, Chuner J, Lei W, Fengqin Y, Zhimin Y, Quanquan S, et al. Addition of 5-fluorouracil to first-line induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin before concurrent chemoradiotherapy does not improve survival in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*.

[399] Boukerche A, Yahia A, Yamouni M, Belmiloud H, Madouri R, Cherigane M, et al. Chimiothérapie néoadjuvante avec cisplatine, docétaxel et capécitabine suivie de chimioradiothérapie concomitante dans les cancers localement évolus du cavum : résultats préliminaires.

[400] Ben Ayed F, Benider A, Bouras N, Samlali R, Bachouchi M, Cohen-Scali S, et al. Neo-adjuvant docetaxel and cisplatin in locally advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a phase II international study. I

[401] Kong L, Zhang Y, Hu C, Guo Y, Lu JJ. Effects of induction docetaxel, platinum, and fluorouracil chemotherapy in patients with stage III or IVA/B nasopharyngeal cancer treated with concurrent chemoradiation therapy: Final results of 2 parallel phase 2 clinical trials.

[402] Kawahira M, Yokota T, Hamauchi S, Onozawa Y, Ogawa H, Onoe T, et al. Survival benefit of adding docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma with nodal Stage N2–3.

[403] Masson E. EM-Consulte. TPF induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long term results of a Tunisian series.

[404] Al-Wassia R, Abusanad A, Awad N, Marzouki H, Alkhayyat S, Al-Khatib T, et al. Outcomes of Saudi Arabian Patients With Nasopharyngeal Cancer Treated With Primarily Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy.

First and last name : NABET Amel
Title: Evaluation of the gemcitabine/cisplatin combination
Induction therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinomas in adults
Thesis for the Doctorate in Medical Sciences in Oncology

ABSTRACT

Introduction: Nasopharynx Cancer (NPC) is multifactorial and specific by its heterogeneous and geographical spread out and continually increasing in Algeria. It is different from other types of head and neck cancers that were revealed lately. Treatment in advanced forms is mainly based upon concomitant chemoradiotherapy (CCR). The addition of neoadjuvant chemotherapy remains a recommended approach to increasing local control rates.

The objective of our study is to evaluate the efficacy of the Gemcitabine-Cisplatin induction regimen followed by a CCR in terms of survival without recurrence (SWR), overall survival (OS), and objective answer rating, as well as tolerance to treatment.

Patients and methods: A prospective study was performed by the medical oncology department of HMRU Constantine and the medical oncology department of CHU Constantine within a period of two years (2021-2023) on patients suffering from a locally advanced NPC (stage III, IVA, IVB).

Data entry was performed on EPI data software, and analysis was performed on SPSS version 20. The determination of answer rating is based on RECIST criteria and tolerance according to NCI-CTCAE version 4.0 criteria.

Results: 40 patients were concerned by that study within that period. The average patient's age was around their 40s with a sex ratio of 2.3, and the average time to diagnosis was around 8 months. The gonglionic syndrome is the main reason for the consultation (87.5 %). Undifferentiated carcinoma is the only histological type (100 %). The majority of tumors are classified as T2 and T4 (35 %), N2 (50 %), and stage IVA (40 %). The one-year and three-year recurrence-free survival rates are 97.5 % and 74 %, respectively, in intention to treat, and the OS was not calculated because there were not deaths in our study. Objective response rating after induction CT is 95% without any progression, associated with G3/G4 toxicity, dominated by nausea (5.9 %) and vomiting (4.2 %). The multivariate Cox regression analysis showed two variables related to the occurrence of relapse. The overall therapeutic response after treatment ($P=0.09$) and splitting of radiotherapy ($P=0.02$).

Conclusion: Survival results originated from our study, showing great hopes with high objective response ratings and an acceptable safety profile. However, a longer follow-up is needed and necessary to better evaluate the effectiveness and efficiency of this new therapeutic approach.

Keywords: Nasopharyngeal Cancer, induction chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy.

Thesis director: Professor Filali Taha

University year: 2024-2025

اللقب و الاسم : نابت امال

العنوان: تقييم تركيبة جيمسيتابين/ سيسبلاتين في العلاج الحثي لسرطان البلعوم الأنفي المتقدم محلياً عند البالغين

أطروحة للحصول على شهادة دكتوراه في العلوم الطبية في علم الأورام

ملخص

المقدمة : يتميز سرطان البلعوم الأنفي بتوزيعه الجغرافي غير المتجانس وبكونه متعدد العوامل. الإصابة بهذا السرطان في إرتفاع متواصل في الجزائر. وهذا يعود غالباً إلى الكشف عنه في وقت متأخر مما يميزه عن باقي سرطانات الجهاز الهوائي الهضمي العلوي.

إن علاج الأشكال المتقدمة يستند على الجمع بين العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي، كما أن إضافة العلاج الكيميائي قبل العلاج المصاحب تعتبر النهج الموصى به لزيادة معدلات الرقابة المحلية.

إن دراستنا تهدف إلى تقييم فعالية علاج كيميائي جديد "جيمسيتابين - سيسبلاتين" قبل العلاج الإشعاعي المصاحب للعلاج الكيميائي من حيث البقاء على قيد الحياة ، البقاء بدون إنتكاس، الإستجابة الموضوعية للعلاج ومدى إحتماله.

طرق العمل : هذه العملية تعتبر مستقبلية، تمت في مصلحتين وهما مصلحة علم الأورام بالمستشفى الجامعي بقسنطينة و مصلحة علم الأورام بالمستشفى العسكري الجهوي الجامعي بقسنطينة على مدى سنتين 2021- 2023 للمرضى الذين يعانون من سرطان البلعوم الأنفي في مرحلة متقدمة من المرض (IVB, IVA, III).

إدخال البيانات يتم على برنامج البيانات Epidata وتحليلها على برنامج SPSS V2.0، كما أن تحديد معدلات الإستجابة يستند إلى معايير RECIST ومعدل التسمم بمعيار NCI.CTCAE-4.0.

النتائج: لقد تم علاج 40 مريضاً أثناء فترة الدراسة. متوسط عمر المرضى $1,9 \pm 42,55$ سنة، مع معدل الجنس 2,3. متوسط وقت التشخيص هو $8,6 \pm 8,5$ أشهر. السبب الرئيسي للفحص هو الغدد الملفاوية 87,5% النوع النسيجي غير المتمايز كان الأكثر شيوعاً 100%. غالبية الأورام صنفت T2 و T4، 35% N2، 50% N1 و المرحلة IV A 40%. نسبة البقاء بدون إنتكاس في السنة الأولى و الثالثة هي 97,5% و 74% على التوالي و نسبة البقاء على قيد الحياة لم يتم تقديرها بسبب عدم وجود وفيات. نسبة الإستجابة الموضوعية بعد العلاج الكيميائي الجديد هي 95% دون أي تقدم في المرض. أما نسبة التسمم من الدرجة الثالثة و الرابعة سيطر عليها الغثيان 5,9%، التقيؤ 4,2%. وجد تحليل الإنحدار متعدد المتغيرات كوكس، إثنين من المتغيرات المتعلقة بحدوث الإنكاس: تجزئة العلاج الإشعاعي (P=0,02) والإستجابة الشاملة بعد العلاج (P=0,09).

الاستنتاج: إن نتائج البقاء بدون إنتكاس أو البقاء على قيد الحياة من دراستنا واعدة مع معدل الإستجابة الموضوعية عالي و معدل التسمم مقبول للعلاج الكيميائي. مع ذلك هناك حاجة إلى متابعة أطول لتقدير فعالية هذا النهج العلاجي الجديد بشكل أفضل.

الكلمات المفتاحية: سرطان البلعوم الأنفي، العلاج الكيميائي الأول، العلاج الإشعاعي.

مدير الأطروحة: الأستاذ فيلالي طه

العام الجامعي: 2025-2024

Nom et Prénom : NABET Amel

Titre : Évaluation de l'association gencitabine/cisplatine En induction dans les carcinomes du nasopharynx localement avancés de l'adulte

Thèse en vue de l'Obtention du diplôme de doctorat en sciences médicales en Oncologie

RESUMÉ

Introduction : Le cancer du cavum est particulier par sa répartition géographique hétérogène et son étiologie multifactorielle. Son incidence est en augmentation en Algérie. Il se singularise des autres cancers des voies aérodigestives supérieures par l'absence de relation avec l'alcoo-tabagisme, sa chimiosensibilité et sa radiocurabilité.

Les formes localement avancées sont traitées essentiellement par radio-chimiothérapie concomitante (RCC). L'ajout d'une chimiothérapie d'induction reste recommandé dans le but d'augmenter le taux de contrôle local.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité du schéma gencitabine-cisplatine en induction, suivi d'une RCC, en termes de survie sans récidive (SSR), de survie globale (SG), de taux de réponse objective et de tolérance.

Patients et méthodes : Étude prospective, bicentrique, réalisée au niveau du service d'oncologie médicale de l'HMRUC et du service d'oncologie médicale du CHUC sur une période de deux ans (2021-2023) concernant les patients atteints de CNP localement avancé (stade III, VIA, VIB).

La saisie des données est réalisée sur le logiciel Epi data et l'analyse sur SPSS v20. Les taux de réponse sont déterminés selon les critères RECIST et la tolérance selon les critères NCI-CTCAE version 4.0.

Résultats : 40 patients ont été colligés. La moyenne d'âge des patients est de $42,55 \pm 1,9$ ans avec un sex-ratio de 2,3. Le délai moyen au diagnostic est de $8,5 \pm 8,6$ mois. Le principal motif de consultation a été le syndrome ganglionnaire retrouvé dans 87,5 % des cas. Le seul type histologique retrouvé est le carcinome indifférencié à 100 %. La majorité des tumeurs sont classées T2 et T4 (35 %), N2 (50 %), stade IVA (40 %). La SSR à 1 an et 3 ans est respectivement de 97,5 % et 74 % en intention de traiter. La SG n'est pas estimée vu l'absence de décès durant notre étude. Le taux de réponse objective après chimiothérapie d'induction est de 95 % sans aucune progression. Cette dernière est associée à une toxicité G3/G4 dominée par les nausées (5,9 %), vomissements (4,2 %). L'analyse multivariée par régression de Cox retrouve deux variables liées à la survenue de rechute, le fractionnement de la radiothérapie ($P=0,02$) et la réponse thérapeutique globale après traitement ($P=0,09$).

Conclusion : les résultats de survie de notre étude sont prometteurs, avec un taux de réponse objective important et un profil de toxicité acceptable. Afin d'évaluer l'efficacité de cette nouvelle approche thérapeutique, un suivi plus long est nécessaire.

Mots clés : cancer du cavum ; chimiothérapie d'induction ; radiochimiothérapie concomitante.

Directeur de thèse : Professeur Filali Taha

Année universitaire : 2024-2025