

Plan

I. Table des matières

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS	3
I. Epidémiologie :	4
1. Incidence	4
2. Age et sexe :	5
3. Étiopathogénie :	5
II. Anatomie :	6
1. Situation et description :	6
2. Rapports	9
3. Vascularisation et innervation :	10
III. Anatomo-pathologie :	12
IV. Histoire naturelle et modalités d'extension :	12
V. Diagnostic positif :	14
1. Circonstances de découverte	14
2. Bilan clinique :	15
3. Examens complémentaires :	16
VI. Classification	17
VII. Facteurs pronostiques	19
VIII. Traitement :	19
1. Chirurgie	20
2. Chimiothérapie :	20
3. Radiothérapie :	21
IX. Toxicité et surveillance :	32
X. Suivi :	33
DEUXIEME PARTIE	34
I. Objectif	35
II. Matériels et méthodes :	35
1. Système de planification et machines de traitement :	35
2. Population de l'étude	38
3. Scanner de repérage et volumes d'intérêt :	38
4. Prescription des doses :	38
5. Planification du traitement :	39

6.	Evaluation des plans de traitement :.....	41
III.	Résultats	44
1.	Caractéristiques de la population	44
2.	Analyse des doses aux organes à risque :	47
3.	Analyse des doses aux volumes cibles :	48
IV.	Discussion	54
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :		62
REFERENCES		64
RESUME		70

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC	Apparent diffusion coefficient
ADN	Acide désoxyribonucléique
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
ConPAS	Conformal Parotid-Sparing technique
CTV	Clinical target volume
DAHANCA	Danish Head And Neck Cancer
DVH	Dose-Histogram-volume
EBV	Epstein-Barr Virus
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FIT	Fosse infratemporale
FPP	Fosse ptérygo-palatine
GORTEC	Groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou)
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
HPV	Human papilloma virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Index de Conformité
ICRU	International Commission on Radiation Units and measurements
IH	Index d'Homogénéité
IMPT	Intensity-modulated proton therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IRM	Imagerie par résonance magnétique
kV	kiloVolt
MAC-NPC	Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma
MeV	Méga-électron volt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OAR	Organe à risque

OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto Rhino Laryngologie
PCR	Polymerase chain reaction
PTV	Planning Target Volume
QUANTEC	Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic
RC3D	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
RCMI	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RECORAD	Recommandations en radiothérapie externe et curiethérapie
RP	Rétropharyngé
RT2D	Radiothérapie bidimensionnelle
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIB	Simultaneous integrated boost
TCP	Tumor control Probability
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomodensitométrie par émission de positon
TMC	Technique des multi-champs
TMS	Technique des multisegments
TNM	Tumor Nodes Metastasis
TPF	Taxane-Platine-5FU
TPS	Treatment planning system
TSE	Turbo Spin Echo
UCNT	Undifferentiated Carcinoma Nasopharyngeal Type
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VMAT	volumetric-modulated arc radiotherapy

LISTE DES FIGURES

Figure 1: répartition mondiale du cancer nasopharyngé en 2018.....	4
Figure 2: Coupe sagittale IRM en séquence T1.	6
Figure 3: Coupe sagittale médiale du cavum	7
Figure 4: Coupe sagittale du pharynx.....	7
Figure 5: a) Coupe axiale passant par le cavum. b) Coupe axiale en séquence T2	9
Figure 6: a) Coupe axiale TDM passant par la partie haute du nasopharynx.....	9
Figure 7: a) Coupe TDM axiale passant par la partie haute du nasopharynx. b) Coupe axiale TDM injectée passant par la partie basse du nasopharynx	10
Figure 8: Vascularisation du nasopharynx.....	11
Figure 9: Classification de Robbins.....	12
Figure 10: Voie d'extension des cancers du nasopharynx	13
Figure 11: IRM et TDM de cancers nasopharyngés.....	13
Figure 12: Répartition des adénopathies cervicales objectivées à l'IRM chez 202 patients.....	14
Figure 13: courbes de survie des tissus à réponse précoce (A) et à réponse tardive (B).....	23
Figure 14: A droite : faisceau cervico-facial latéral avec caches pour protéger la base du crâne, les yeux, la cavité orale et la moelle épinière. A gauche : réduction à la zone tumorale.	24
Figure 15: comparaison des DVH du GTV (à gauche) et de la moelle épinière (à droite) entre l'IMRT, la RC3D et la RT2D chez un patient traité pour un carcinome épidermoïde nasopharyngé T4N2M0	26
Figure 16: comparaison de la distribution des isodoses entre la RT2D, la RC3D et l'IMRT dans le traitement d'un cancer nasopharyngé T1N0M0	26

Figure 17: Comparaison des plans de traitement par 3 faisceaux de proton et 9 faisceaux de photons pour un T4N1 d'un carcinome du nasopharynx.....	27
Figure 18: Position de traitement d'un cas de cancer du nasopharynx avec masque thermoformé 5 points au centre hospitalier de Dalal Jamm.	28
Figure 19: exemple de contourage	31
Figure 20: Exemple de contourage.....	31
Figure 21: Scanner de simulation du centre hospitalier Dalal Jamm.	35
Figure 22: accélérateur linéaire du centre hospitalier de Dalal Jamm.....	36
Figure 23: Scanner simulateur du CHU Aristide Le Dantec.	37
Figure 24: accélérateur linéaire du CHU Aristide Le Dantec.	37
Figure 25: schéma de distribution des champs dans la technique multi-champs de notre étude	40
Figure 26: schéma de distribution des champs avec segments dans la technique des multisegments de notre étude.....	41
Figure 27: exemple de planification selon la technique multi-champs.....	49
Figure 28: exemple de planification selon la technique des multisegments	50
Figure 29: a) planification technique multi-champs. b) : planification technique multisegments	51
Figure 30: technique des multisegments : a) coupe axiale. b) coupe coronale. c) : DRR.	52
Figure 31: technique des multisegments : couverture du PTVN50 par l'isodose 95%	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: 8ème édition de la classification TNM des cancers du nasopharynx.....	18
Tableau 2: Regroupement en stades	18
Tableau 3: sélection des aires ganglionnaires prophylactiques dans les cancers du nasopharynx.....	30
Tableau 4: Organes à risque et contraintes de dose.....	43
Tableau 5: caractéristiques de la population d'étude.....	46
Tableau 6: doses aux organes à risque (moyenne et écart-type).....	48
Tableau 7: comparaison de la couverture des PTV ₇₀	49
Tableau 8: comparaison de la couverture des PTVN ₇₀	50
Tableau 9: comparaison de la couverture des PTVN ₅₀	51
Tableau 10: Distribution des PTV non couverte par les isodoses 90% selon le stade T, N et le volume total du PTV.....	53

INTRODUCTION

Le cancer du nasopharynx reste sans doute le plus grand défi des traitements en radiothérapie malgré les grandes avancées technologiques réalisées dans ce domaine d'une part du fait de la complexité de son anatomie et d'autre part du fait des rapports étroits avec les organes qui l'entourent.

Pour mieux répondre aux difficultés liées à son irradiation, des techniques de radiothérapie plus sophistiquées comme la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI ou *IMRT: Intensity-Modulated Radiotherapy*) et plus récemment l'arthérapie ou VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy: modulation volumétrique par arthérapie*) ont vu le jour et sont d'ailleurs actuellement reconnues comme étant le traitement standard dans les cancers de la sphère ORL. Mais, il est à souligner que ces techniques restent encore inaccessibles dans certaines régions notamment dans notre contexte, faisant de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (ou RC3D) la seule arme thérapeutique dont on dispose dans le secteur public malgré son infériorité prouvée en termes d'efficacité et surtout de toxicité.

La planification classique de RC3D consiste en une irradiation par deux faisceaux latéraux de photons jusqu'à la dose maximale permise sur la moelle épinière puis une réduction de ces faisceaux en postérieur pour la protéger. La dose est ensuite complétée au volume tumoral par l'adjonction de faisceaux d'électrons. **[27,44]**

Cette technique de planification requiert une très grande logistique par la réalisation de blocs personnalisés pour les faisceaux d'électrons entre autres ce qui constitue une énorme charge de travail. L'inconvénient majeur reste dosimétrique ; d'une part, mixer un faisceau d'électrons à un faisceau de photons crée des points chauds dans le champ des photons pouvant aller jusqu'à 125% de la dose prescrite pour une norme de 107%, entraînant ainsi une mauvaise couverture du volume à traiter et un surdosage aux organes avoisinants notamment les glandes parotides. Et d'autre part, l'utilisation de caches personnalisées augmente les incertitudes dosimétriques en créant pendant le traitement des points chauds supplémentaires voire des points froids. **[44]**

Ceci a motivé, dès le début des années 90, plusieurs auteurs parmi lesquels Kutcher et al. à étudier de nouvelles techniques de planification de RC3D basées sur l'utilisation de champs supplémentaires et/ou de leur segmentation permettant de « court-circuiter » au maximum la moelle et les autres organes à risque et de se départir de l'utilisation des électrons ; ce sont les techniques des multi-champs et plus récemment celles des

multifaisceaux qui commencent à voir le jour avec comme objectif premier d'avoir une meilleure distribution de la dose aux volumes cibles mais actuellement de plus en plus centré sur une meilleure protection des organes à risques notamment les glandes parotides. Ainsi, on parvient de mieux en mieux à améliorer les objectifs de traitement en RC3D en se rapprochant de plus en plus des résultats obtenus avec les techniques standards actuels.

[33,39]

Nous avons mené une étude rétrospective comparative qui s'est donné comme objectif de confronter les résultats dosimétriques de ces deux techniques, en l'occurrence les différences de protection des organes à risque et de couverture des volumes cibles.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

I.Epidémiologie :

1. Incidence

Les carcinomes du nasopharynx sont relativement rares comparés aux autres types de cancer ; en 2012, on rapportait 86 500 cas dans le monde soit 0,6% des cancers diagnostiqués sur la même période. [18]

Sa répartition géographique est une de ses particularités la plus caractéristique ; trois zones ont été identifiées selon l'incidence :

- Une zone endémique à haute incidence représentée par l'Asie du Sud- Est (en particulier la Chine du Sud) avec 25 à 50 cas/100 000/an et jusqu'à 80/100 000 au sein de la population d'origine cantonaise habitant la région Sud-Est de la Chine et Hong-Kong. Il représente le cancer le plus fréquent de la tête et du cou et la 6^{ème} cause de décès par cancer.
- Incidence intermédiaire (3 à 15/100 000/an) dans le bassin méditerranéen (nord de l'Afrique et Moyen-Orient) et parmi les Esquimaux d'Alaska et du Groenland.
- Incidence faible en Europe de l'Est et aux Etats-Unis (<1/100 000 habitants/an). [8,26]

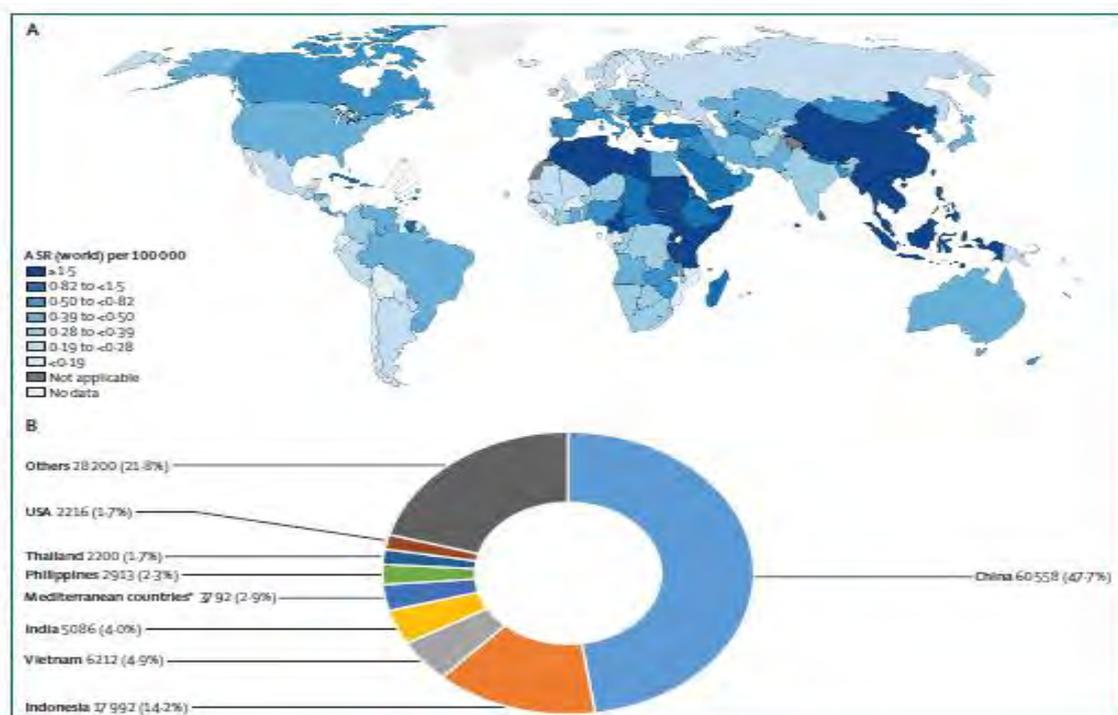


Figure 1: répartition mondiale du cancer nasopharyngé en 2018. [16]

Au Sénégal, une étude de 2017 enregistrait 91 cas de cancers nasopharyngés entre 2007 et 2016 dont 89% de carcinomes et observait à partir de 2013 une augmentation annuelle de l'incidence avec près de trois (3) fois plus de cas que les années précédentes. [48]

2. Age et sexe :

Il s'agit d'un cancer à prédominance masculine avec un ratio de 2 à 3. Il survient à tous les âges mais décrit globalement des pics d'incidence entre 40 et 50 ans variables en fonction des zones à risque. [18,26]

3. Étiopathogénie :

Des facteurs différents interviennent dans la genèse des cancers du cavum et les différentes études suggèrent une origine multifactorielle entre des facteurs viraux notamment l'infection au virus Epstein-Barr (EBV), des facteurs génétiques et environnementaux.

L'infection à EBV qui touche près de 90% de la population est responsable d'un certain nombre de cancers notamment certains lymphomes et cancers gastriques mais est aussi impliquée dans la plupart des cancers du nasopharynx. La présence de marqueurs viraux dans les cellules tumorales épithéliales et un taux élevé d'anticorps anti-EBV sont d'un grand intérêt pour le diagnostic, particulièrement dans les cancers ORL à primitif inconnu. L'essai de phase II-III NRG-HN001 est en cours pour tenter de voir si l'utilisation de cette quantification de l'ADN viral pourrait permettre la personnalisation du traitement adjuvant des cancers du nasopharynx. Est aussi incriminé le *human papillomavirus* (HPV) qui serait plutôt associé à la forme non-endémique. Du fait de la faible prévalence de cette forme non-endémique, les preuves restent limitées. Le HPV serait associé à une survie et un contrôle local plus pauvres tandis qu'avec l'EBV, les métastases à distances seraient plus fréquentes. [8,18,26,55]

La notion de prédisposition génétique est suggérée par l'existence de cas familiaux d'UCNT (*undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type*) du cavum dans les zones de forte incidence. Des études chromosomiques ont retrouvé des susceptibilités génétiques mais il est à noter qu'elles étaient davantage basées sur l'étude de groupes familiaux que sur une population à large spectre. [26,55]

Les facteurs environnementaux sont surtout alimentaires, associés à la consommation de produit de conservation traditionnel contenant des nitrosamines. L'exposition dans l'enfance semble être un facteur aggravant. Selon les régions, il s'agit de la consommation de poissons, de viande ou graisse salés ou séchés, de piment rouge (harissa) ou de saumures de fruits et

légumes. L'exposition professionnelle à la poussière de bois ou aux chlorophénols augmenteraient aussi le risque de cancer du nasopharynx. [10,18,26,55]

Le tabac multiplierait par 2 à 6 fois le risque de survenue de ce cancer. Par contre, le rôle de l'association avec l'alcool n'est pas retrouvé comme dans les autres cancers du pharynx et du larynx. [8,10,26,59]

II. Anatomie :

1. Situation et description :

Partie supérieure du pharynx, le nasopharynx est un organe impair et médian, situé au contact de la base du crâne, en arrière des choanes, au-dessus de l'oropharynx dont il est séparé par le palais mou ; et en avant des deux premières vertèbres cervicales. [4,12,55]

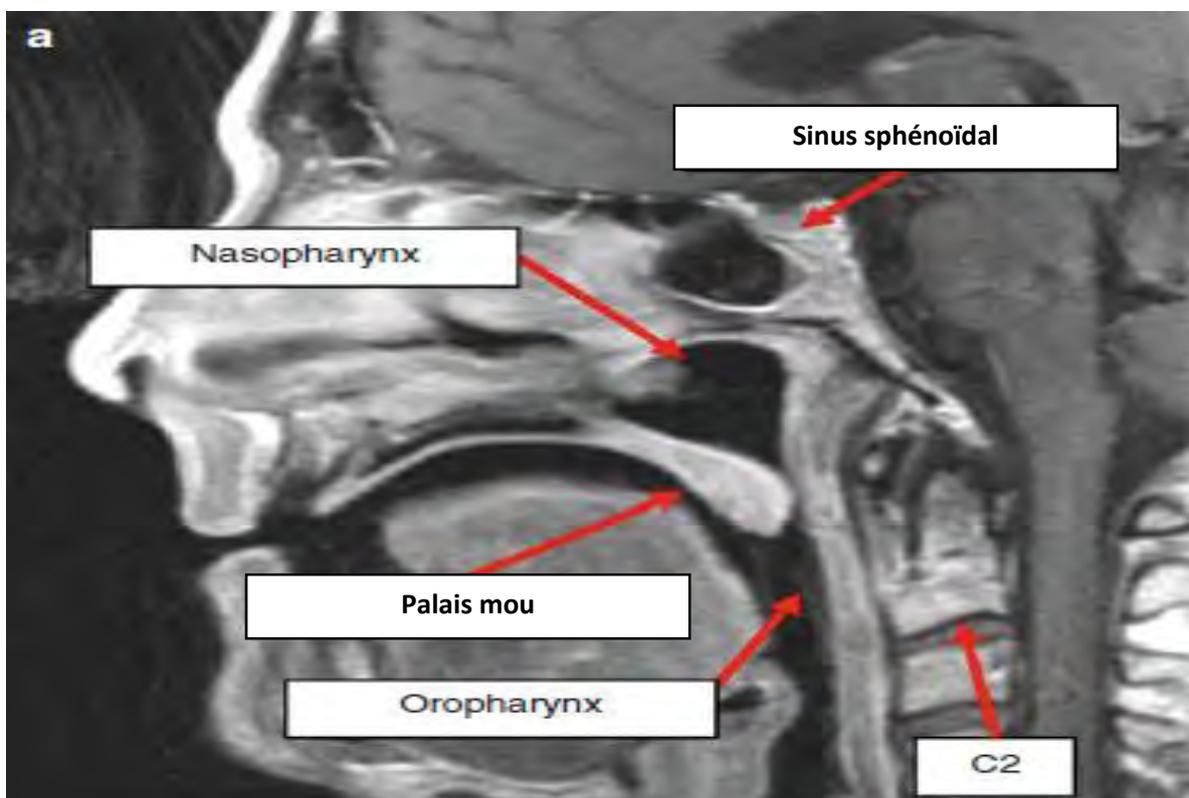


Figure 2: Coupe sagittale IRM en séquence T1. [11]

C'est une cavité cuboïde ouverte en avant qui présente six parois : [3,55]

a) Paroi supérieure (ou postéro-supérieure) :

C'est un plan osseux incliné en bas et en arrière et correspond aux deux tiers postérieurs de la face inférieure du corps de l'os sphénoïde et de la partie basilaire de l'os occipital. Elle se poursuit en légère pente par la paroi postérieure.

b) Paroi postérieure :

Elle fait suite à la paroi supérieure en arrière. Elle est constituée en haut par la partie basilaire de l'os occipital et en bas par la membrane atlanto-occipitale.

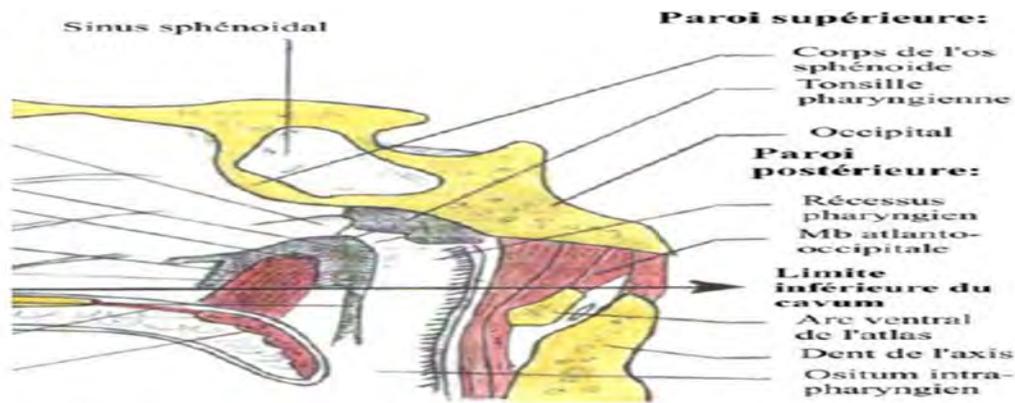


Figure 3: Coupe sagittale médiale du cavum [3]

c) Paroi antérieure :

En avant le cavum communique directement avec les fosses nasales par les choanes qui sont séparées par la cloison médiane ou septum. Entre le nasopharynx et les fosses nasales, il n'existe pas de barrières physiques.

d) Paroi inférieure :

Elle est formée par la face dorsale du voile du palais oblique en bas, presque verticale au repos, qui prolonge le plancher des cavités nasales. En arrière du voile du palais, l'ostium intrapharyngien fait communiquer le nasopharynx et l'oropharynx.

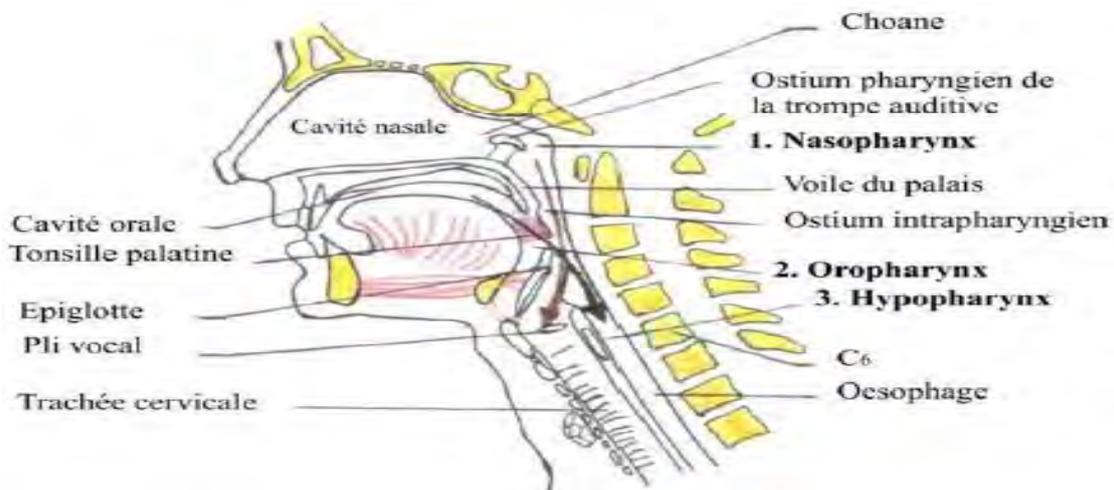


Figure 4: Coupe sagittale du pharynx [3]

e) Parois latérales :

Elles sont musculo-aponévrotiques sauf en avant où elles s'appliquent sur les processus ptérygoïdes. Elles séparent le nasopharynx des espaces parapharyngés rétro-styliens et pré-styliens et de leur contenu vasculaire et nerveux. La paroi latérale est en grande partie constituée par l'aile interne de l'apophyse ptérygoïde et la trompe d'Eustache. Entre l'éminence tubaire ou pli salpingo-pharyngien et la paroi postérieure du nasopharynx se trouve une dépression profonde, c'est la fossette de Rosenmüller. Cette excavation a deux

versants : l'un postérieur formé par la paroi postérieure du rhinopharynx ; l'autre antérieur constitué par la paroi postéro interne saillante de la trompe fibro-cartilagineuse. Les parois latérales sont le siège de plusieurs reliefs muqueux que sont :

- L'ostium pharyngien ou orifice tubaire de la trompe auditive situé au centre de la paroi latérale
- Le torus tubaire : repli musculo-aponévrotique saillant au-dessus et en arrière de l'ostium pharyngien
- Le récessus pharyngien latéral (ou fossette de Rosenmüller) : situé entre le torus tubaire et la paroi postérieure (siège d'environ 50% des carcinomes du nasopharynx) récessus sus pharyngien : situé entre le torus tubaire et la paroi supérieure.

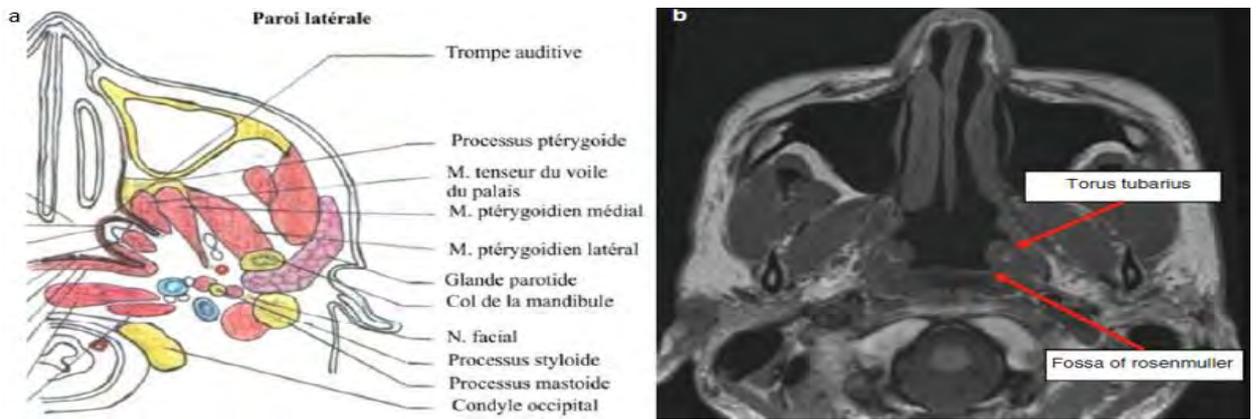


Figure 5: a) Coupe axiale passant par le cavum. b) Coupe axiale en séquence T2 (b). [3,11]

2. Rapports

Les rapports anatomiques se font avec en haut le corps du sphénoïde et le sinus sphénoïdal, en bas avec l'oropharynx par la loge amygdalienne, en avant avec les fosses nasales, les sinus maxillaires, l'orbite et l'ethmoïde ; en arrière, la fosse cérébrale postérieure par l'intermédiaire du clivus et latéralement avec les régions parapharyngée et rétrostylienne. Les rapports anatomiques de cette cavité profondément située permettent d'expliquer une grande partie de la symptomatologie des cancers du cavum. [3,55,59]

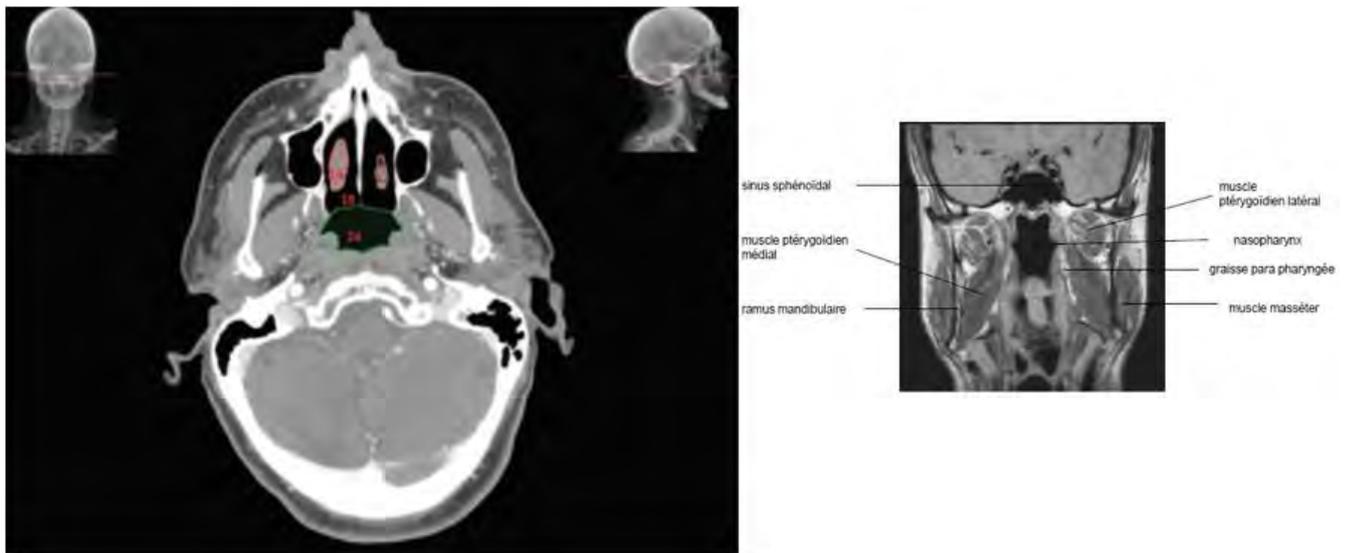


Figure 6: a) Coupe axiale TDM passant par la partie haute du nasopharynx : 14 : Cornet nasal ; 18 : Limite postérieure des cavités nasales ; 24 : Nasopharynx. b) Coupe coronale IRM pondérée en T1. [3,12]

Autour du nasopharynx, s'organisent les espaces profonds de la face situés entre l'étage moyen de la base du crâne et l'os hyoïde. Ils communiquent entre eux et constituent des voies d'extension des processus inflammatoires et tumoraux développés aux dépens des structures pharyngées. L'espace rétropharyngé est une région virtuelle située entre le fascia pharyngobasilaire en avant et l'aponévrose prévertébrale en arrière et se continue en bas par

l'espace rétroviscéral du cou qui descend vers le médiastin. Il contient des éléments cellulograsseux et les chaînes ganglionnaires rétropharyngées. L'espace prévertébral est situé en arrière du fascia prévertébral et contient les muscles prévertébraux. L'espace latéro-pharyngé, pair et symétrique, se situe en-dedans de la loge parotidienne et est divisé par le diaphragme stylien en espace rétrostylien et préstylien (ou parapharyngé). L'espace préstylien est graisseux et est en rapport avec la loge parotidienne tandis que l'espace rétrostylien est vasculo-nerveux contenant les nerfs IX, X, XI et XII et des chaînes lymphatiques. En-dedans, il communique avec l'espace rétropharyngé. L'espace masticateur englobe la fosse infratemporale et les structures en dehors du ramus mandibulaire et en dessus de l'arcade zygomatique. Il est limité en dedans par l'espace latéro-pharyngé. Et enfin, comme dernier espace, nous avons la loge parotidienne qui est située entre la région rétrostylienne en dedans et la fosse infratemporale en avant. Il contient l'artère carotide externe, la veine jugulaire externe et la glande parotide traversée par le nerf facial (VII).[3]

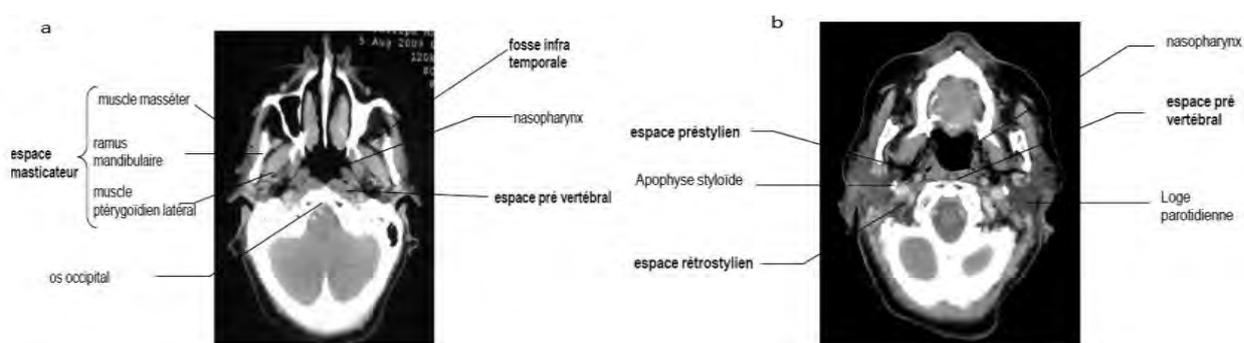


Figure 7: a) Coupe TDM axiale passant par la partie haute du nasopharynx. b) Coupe axiale TDM injectée passant par la partie basse du nasopharynx. [3]

3. Vascularisation et innervation :

La vascularisation artérielle provient de l'artère carotide externe ; l'artère pharyngienne ascendante constitue l'apport principal d'un riche réseau sous muqueux qui comporte également des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale.

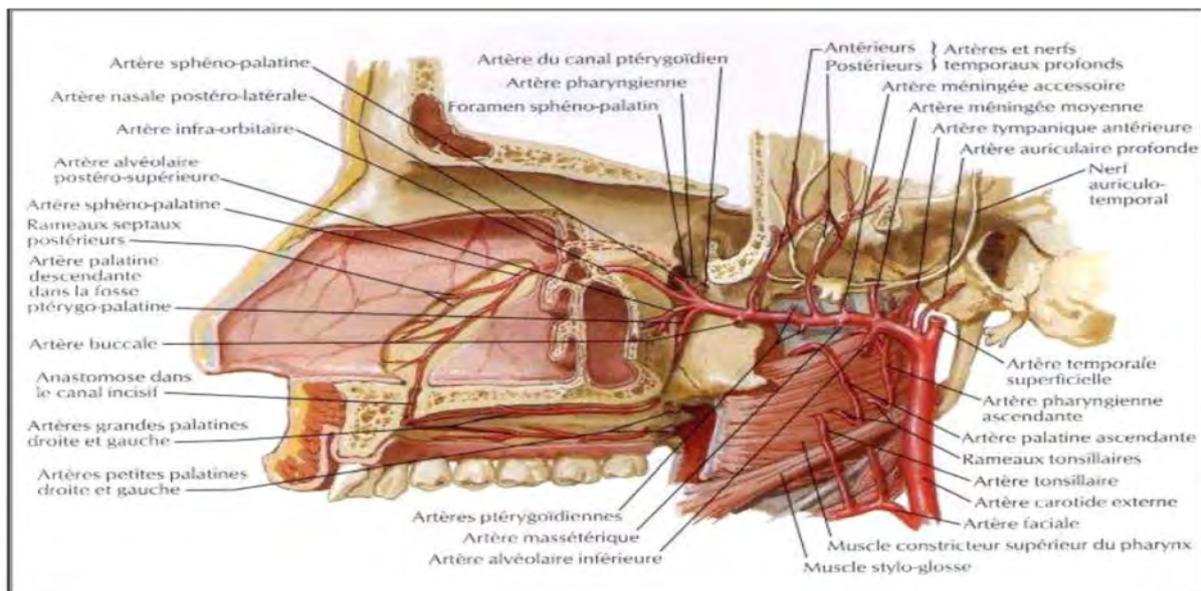
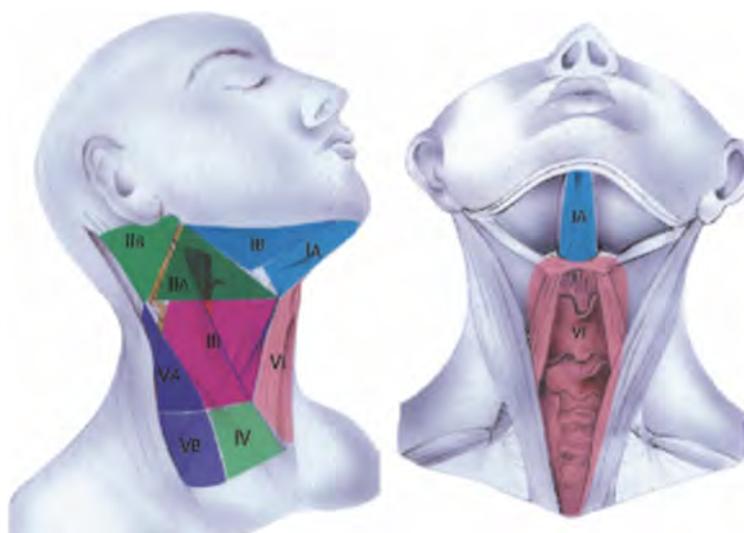


Figure 8: Vascularisation du nasopharynx [55]

Le drainage veineux se fait vers la veine jugulaire interne et l'innervation est assurée par les plexus pharyngés provenant des nerfs IX surtout mais aussi du X et des branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. L'innervation sensitive du toit du nasopharynx relève du nerf maxillaire ; le V₂. [3,55]

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux expliquant le caractère lymphophile de ses cancers ; 75 à 90% d'envahissement ganglionnaire est observé et est généralement bilatéral compte tenu de la situation médiane du cavum. Le drainage lymphatique se fait vers les nœuds lymphatiques rétropharyngés, jugulo-carotidiens supérieurs (correspondant aux aires IIa et IIb selon la classification de Robbins), moyens (III) et inférieurs (IV), le territoire spinal (V) et le territoire ganglionnaire antérieur (aire VI).

[3,10,49,55]



- IA : ganglions sous mentonniers
- IB : ganglions sous maxillaires
- IIA ganglions jugulo-carotidiens supérieurs
- IIB
- III : ganglions jugulo-carotidiens moyens
- IV : ganglions jugulo-carotidiens inférieurs
- V : ganglions spinaux
- VI : territoire ganglionnaire antérieur

III. Anato-pathologie :

Les carcinomes représentent le type histologique prédominant des cancers du nasopharynx. Ils ont été classés en 3 types histologiques selon la classification de l'OMS 2003 sur la base du degré de différenciation morphologique des cellules et la présence de ponts intracellulaires et de kératine :

- Le type I : le carcinome épidermoïde kératinisant bien différencié comparable au type histologique retrouvé dans les autres localisations des voies aéro-digestives supérieures. Il représente 30 à 40% des cancers nasopharyngés en zone de basse incidence et moins de 0,5% en zone d'endémie.
- Le type II : ce sont les carcinomes épidermoïdes non kératinisants, bien différenciés qui représentent 15 à 20% des cas.
- Type III : il s'agit du carcinome indifférencié de type nasopharyngé dit UCNT qui représente la majorité des cas en zone d'endémie. Les carcinomes nasopharyngés non kératinisants et indifférenciés, souvent intriqués au sein d'une même tumeur, sont associés dans presque 100% des cas avec l'infection à l'EBV. [26,49,59]

Le carcinome adénoïde kystique est un type histologique très rare ; il représente moins de 1% de toutes les tumeurs du cavum. [2]

IV. Histoire naturelle et modalités d'extension :

Les cancers du cavum naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller. Ils se développent à travers les zones de moindre résistance vers les structures les plus résistantes notamment le cartilage tubaire et le fascia pharyngobasilaire. L'extension se fait par expansion en avant vers les fosses nasales et l'étage antérieur (apophyses ptérygoïdes, cellules ethmoïdales, sinus maxillaire et orbite). Latéralement, elle se fait vers la trompe d'Eustache ; responsable des signes otologiques, l'espace parapharyngé, le muscle ptérygoïde (réalisant un trismus), l'espace rétrostylien (avec une atteinte des nerfs IX à XII), l'espace préstylien et sous parotidien. En haut, l'atteinte se fait vers la base du crâne par le sinus sphénoïdal, le sinus caverneux ou la fosse infratemporale. L'extension intracrânienne se fait à travers les foramens de la base du crâne. L'extension se fait en bas vers l'oropharynx et en arrière vers l'espace rétropharyngé, l'espace prévertébral et le clivus ; l'atteinte vertébrale par contigüité est extrêmement rare, conséquence d'une agressivité tumorale importante. [10,11]



A. Vue axiale. 1. Extension aux fosses nasales ; 2. extension à la fosse ptérygopalatine à travers le foramen sphéno-palatatin ; 3. extension au processus ptérygoïde puis à la FPP ; 4. extension à l'espace préstylien ; 5. extension à la fosse infratemporale ; 6. extension à l'espace rétrostylien ; 7. extension postérieure à l'espace rétropharyngé.
B. Vue coronale. 1. Extension supérieure au sinus sphénoïdal ; 2. extension supérolatérale à l'endocrâne à travers le foramen ovale ; 3. extension latérale à l'espace préstylien puis à la FIT ; 4. extension inférieure à l'oropharynx puis à l'hypopharynx.

Figure 10: Voie d'extension des cancers du nasopharynx. [26]

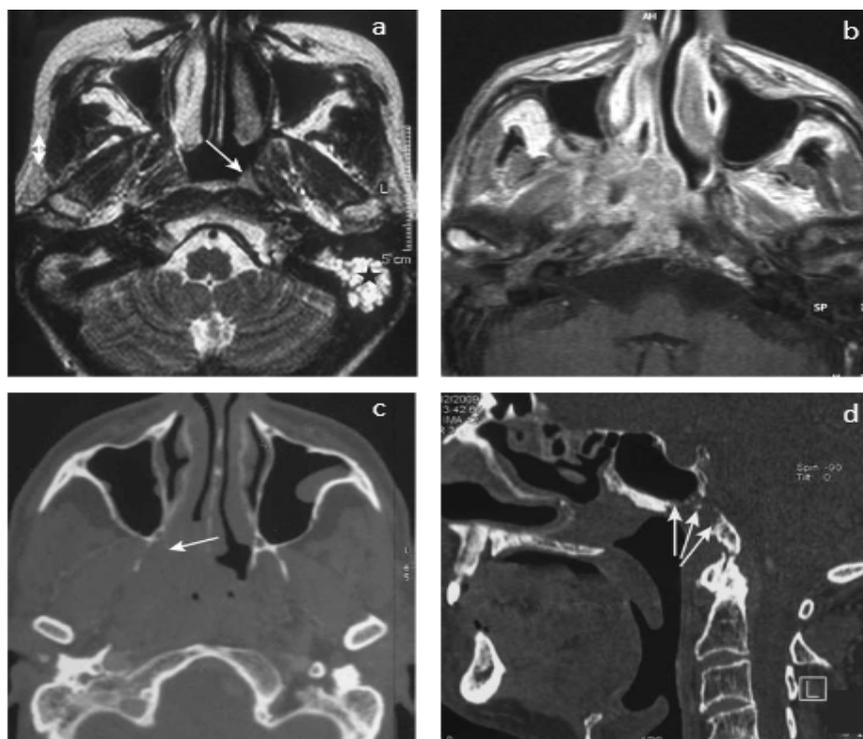


Figure 11: IRM et TDM de cancers nasopharyngés. a) IRM coupe axiale en IRM spin echo (SE) T2 : tumeur limitée au nasopharynx se traduisant par un épaississement de la fossette de Rosenmüller gauche (flèche) avec comblement des cavités oto-mastoidiennes gauches (étoile). b) Coupe axiale IRM en SE T1 injecté : tumeur du nasopharynx avec une extension antérieure à la fosse nasale, à la fosse ptérygo-palatine et au sinus maxillaire du côté droit. c) Coupe axiale TDM en fenêtre osseuse : extension antérieure avec lyse du processus ptérygoïde. d) Coupe sagittale TDM en fenêtre osseuse : extension supérieure avec une ostéolyse du clivus et de la paroi inférieure du sinus sphénoïdal (flèches). [26]

La riche vascularisation lymphatique du cavum fait de ses cancers une néoplasie hautement lymphophile. Il y a 80 à 90% de métastases ganglionnaires et elles sont bilatérales dans pratiquement la moitié des cas. Tang et al. rapportaient sur 786 patients atteints de cancers

du nasopharynx avec métastases ganglionnaires, une majorité d'envahissement des aires rétropharyngée et de l'aire II (99.7%), 31% d'atteinte des aires III et V et 9.2% des aires IV et susclaviculaires. Les aires rétropharyngées et l'aire II sont considérées comme étant les premiers relais ganglionnaires et l'envahissement se fait de façon ordonnée dans le sens cranio-caudal ; les « skip » étant exceptionnels et l'envahissement ganglionnaire controlatéral isolé inhabituel. L'atteinte ganglionnaire médiastinale est possible en cas d'adénopathie susclaviculaire. L'aire Ia est rarement atteinte. [10,11,59]

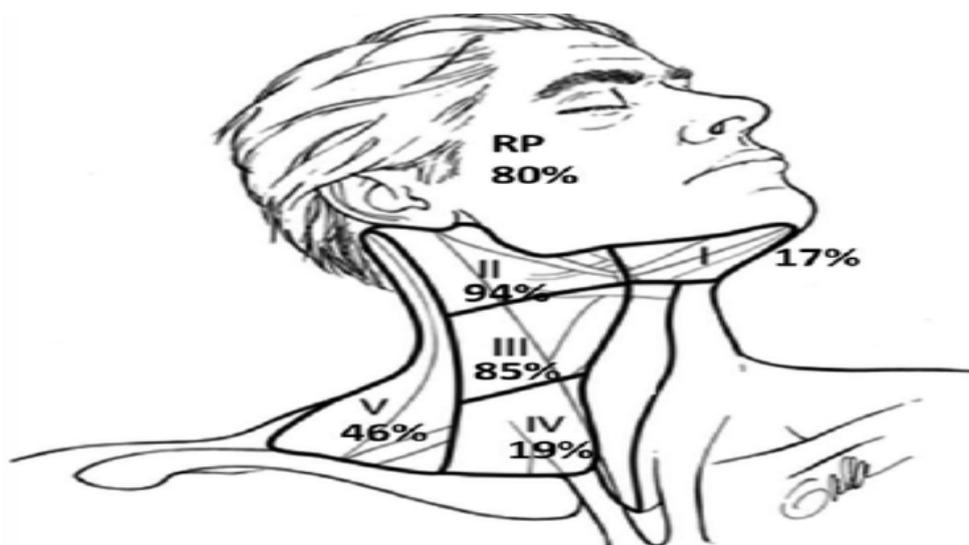


Figure 12: Répartition des adénopathies cervicales objectivées à l'IRM chez 202 patients (Ng et al. 2007 ; adapté de Jack Baskin et al. 2013). [11]

Il faut noter que 1 à 5% des patients ont des métastases à distance au diagnostic. Ces métastases hématogènes surviennent habituellement après atteinte ganglionnaire cervicale notamment cervicale basse. Les métastases les plus fréquentes sont osseuses, notamment les vertèbres thoraco-lombaires. Les autres sites habituels concernent les poumons, le foie, le médiastin supérieur et les aires ganglionnaires hilaires. Une atteinte vertébrale, pulmonaire ou encore hépatique est possible en l'absence d'envahissement ganglionnaire lorsqu'il y a atteint du sinus veineux basal. [10]

V.Diagnostic positif :

1. Circonstances de découverte

Le diagnostic est généralement tardif du fait de latence clinique et à cela, s'ajoute la symptomatologie d'emprunt liée à l'envahissement des structures avoisinantes qui donnent des signes souvent trompeurs surtout s'ils sont isolés.

Les adénopathies cervicales constituent les signes révélateurs les plus fréquents (75% à 90% selon la littérature) ; elles sont généralement volumineuses, hautes et postérieures. Les autres circonstances de découverte sont :

- Des signes rhinologiques qui sont très évocateurs lorsqu'ils sont unilatéraux. Ils peuvent être à type d'épistaxis, de rhinorrhée qui peut revêtir des formes diverses mais le plus souvent purulente et/ou sanguinolente ne cédant pas à l'antibiothérapie. On peut avoir une obstruction nasale unilatérale ou encore un nasillement. Le caractère unilatéral de ces signes doit faire évoquer une origine tumorale.
- Des signes otologiques qui consistent en une hypoacousie unilatérale progressive en rapport avec une otite séromuqueuse chronique par catarrhe tubaire ; elle est présente chez un tiers des patients et toute otite séromuqueuse unilatérale de l'adulte rend systématique l'examen du nasopharynx. En outre, sont possibles une autophonie ou encore des acouphènes. L'otorrhée et l'otalgie sont plus rares.
- Des signes neurologiques qui sont souvent le témoin d'une atteinte de la base du crâne. L'atteinte du V et du VI est la plus fréquente. Sont décrites, une diplopie par atteinte du VI, des névralgies faciales et algies pharyngées par atteinte du IX ; des céphalées, une dysphonie ou une ophtalmoplégie voire exophtalmie et dans de plus rares cas, une dysphagie ou un trismus témoin d'une extension à la fosse ptérygo-maxillaire.

Dans la majorité des cas (2/3), ces symptômes sont diversement associés, notamment les adénopathies cervicales et l'obstruction tubaire ; rendant le diagnostic aisé. [10,26]

2. Bilan clinique :

Le bilan clinique doit être systématique ; il est local, régional et est complété par un examen complet à la recherche de signes en rapport avec une métastase à distance.

L'examen au nasofibroscope souple permet une meilleure vision que la rhinoscopie au miroir et nécessite rarement une anesthésie générale. La tumeur est généralement latérale ou postéro-supérieure, d'aspect bourgeonnant ou infiltrant. Des biopsies sont réalisées en vue d'une étude anatomopathologique. Une otoscopie est systématiquement réalisée. Le bilan régional précise le siège des adénopathies, le nombre, la taille, la consistance et la fixité par rapport aux plans cutanés et aux gros vaisseaux cervicaux. L'examen des paires de nerfs crâniens avec évaluation du champ visuel et réalisation d'un fond d'œil précise l'extension aux organes de voisinage. [26]

3. Examens complémentaires :

L'IRM crânio-cervico-faciale est l'examen de première intention pour l'extension locale du cancer du nasopharynx. La TDM peut être demandée en complément de l'IRM en cas d'atteinte osseuse. Il existe actuellement un consensus pour associer un scanner centré sur la base du crâne à la recherche d'atteinte osseuse à une IRM de la base du crâne et du cou. **[26]**

La séquence en écho de spin turbo (*TSE : Turbo Spin Echo*) T2 haute résolution permet de préciser les limites de la tumeur et de déceler l'envahissement de l'espace parapharyngé, des sinus paranasaux et des ganglions rétropharyngés. La séquence T1 sans injection et sans saturation du signal de la graisse centrée sur la base du crâne décèle l'envahissement des structures osseuses. Une séquence T1 avec injection de gadolinium et saturation du signal de la graisse (*fat sat*) dans les plans axial et coronal permet l'analyse de l'extension tumorale en profondeur et en particulier l'extension péri-nerveuse et vers l'endocrâne. La séquence de diffusion avec mesure du coefficient de diffusion apparent (*ADC : apparent diffusion coefficient*) est intéressante puisqu'elle permettrait de différencier les adénopathies bénignes de celles métastatiques, fait intéressant lorsque l'on ne dispose pas du TEP scanner (Tomographie par émission de positons). **[3,26]**

Le scanner a une faible résolution en contraste ; limitant la bonne identification des structures musculaires par rapport au tissu épithélial. Mais il reste toutefois un examen couramment réalisé dans le bilan d'extension loco-régional notamment dans notre contexte où l'accessibilité de l'IRM reste encore relativement limitée. La TDM permet à la fois l'analyse des structures osseuses et des parties molles. Les coupes sont réalisées avec injection de produit de contraste et l'acquisition se fait parallèlement au plan du palais osseux depuis la citerne supra-sellaire jusqu'à la crosse de l'aorte pour inclure les aires ganglionnaires cervicales. Les parois pharyngées doivent être bien visibles avec sur les parois latérales la double clarté aérique s'insinuant dans l'orifice tubaire en avant et la fossette de Rosenmüller en arrière. En apnée, les parois sont généralement asymétriques du fait des amygdales pharyngées et tubaires ; la manœuvre de Valsalva permet de dégager ses structures et le déplissement des orifices tubaires et des fossettes de Rosenmüller. Latéralement, l'espace graisseux parapharyngé doit être individualisable. **[3,26]**

L'IRM est plus performante que la TDM pour l'exploration des ganglions rétropharyngés mais ces deux techniques sont équivalentes pour l'exploration des autres chaînes ganglionnaires cervicales. Le TEP-scanner est moins sensible que la TDM et l'IRM pour la détection des adénopathies rétropharyngées. À l'inverse, il est plus performant que l'IRM pour la détection

de métastases ganglionnaires au niveau des autres chaînes cervicales. Dans une série australienne de 2011, l'utilisation du TEP-scanner a modifié la prise en charge thérapeutique, soit en détectant des métastases à distance occultes (8 %), soit en modifiant la classification ganglionnaire (25 %). Une étude taïwanaise sur 111 patients retrouve une plus grande précision du TEP-scanner par rapport à l'IRM pour le statut ganglionnaire cervical, mais pas pour l'espace para- et rétropharyngé, la base du crâne et le sinus sphénoïdal où l'IRM était supérieure. [30,26]

Le TEP-scanner a une sensibilité et une spécificité plus élevées que le scanner et la scintigraphie osseuse pour la recherche de lésions secondaires à distance. La radiographie thoracique et l'échographie abdominale qui étaient dès lors systématiques sont dorénavant supplantées par le scanner et le TEP scanner qui étaient généralement réalisés que pour les stades III et IV. La scintigraphie osseuse est inutile s'il y a réalisation d'un TEP scanner ; en l'absence de TEP-scanner, elle est indiquée pour les tumeurs N3. [25, 26]

VI. Classification

La huitième (8^{ème}) édition (**tableau 1**) a modifié la classification sur le T et le N ; désormais, les tumeurs atteignant l'espace masticateur ne sont considérées comme T4 que si elles s'étendent au-delà de la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral. Concernant le N, la distinction entre N3a et N3b a été abolie pour une catégorie N3 unique. Pour les stades N2, on ne conserve plus que les atteintes ganglionnaires bilatérales. [8]

Tableau 1: 8ème édition de la classification TNM des cancers du nasopharynx. [8, 16]

Tx	Tumeur non identifiée
T0	Pas de primitif identifié mais adénopathie EBV positive
T1	Tumeur limitée au nasopharynx, à l'oropharynx ou à la fosse nasale sans extension parapharyngée
T2	Tumeur avec extension parapharyngée et/ou extension au ptérygoïdien médial, latéral ou aux muscles prévertébraux)
T3	Atteinte osseuse (base du crâne, vertèbre cervicale) ou des sinus paranasaux
T4	Tumeur avec extension intracrânienne ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide ou avec extension au-delà du bord latéral du muscle ptérygoïdien latéral
Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Atteinte unilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques rétropharyngés ≤ 6cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du bord inférieur du cartilage cricoïde
N2	Atteinte bilatérale de plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux ≤ 6cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du bord inférieur du cartilage cricoïde
N3	Atteinte d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux > 6cm de grand diamètre ou s'étendant au-dessous du bord inférieur du cartilage cricoïde
M0	<i>Pas de métastase à distance</i>
M1	<i>Présence de métastase à distance</i>

Tableau 2: Regroupement en stades [16]

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1		
II	T1	N1	
	T2	N0-1	
III	T1-2	N2	
	T3	N0-2	
IVA	T4	N0-2	
IVB	Tout T	N3	
IVC	Tout T	Tous N	M1

VII.Facteurs pronostiques

Selon Fang et al. l'atteinte ganglionnaire est de loin le facteur pronostique déterminant pour la survie globale et la survie sans métastase dans les stades non métastatiques ; la survie sans métastase à 3 ans était de 90,8% pour les stades N0, 82,1% pour les N1, 72,8% pour les N2 et de 40% pour les N3. La simultanéité d'une atteinte cervicale et rétropharyngée serait associée à un plus mauvais pronostic. Pour le contrôle locorégional, c'est le stade T qui est le facteur pronostique le plus déterminant avec des taux de contrôle à 3 ans de 93,8% pour les stades T1-2a et à 72,8% pour les stades T4. Les type 3 de l'OMS sont de meilleur pronostic avec un taux de récurrence à 5 ans de 60%, comparé au type 1 qui présente un taux de survie à 15%. Il existerait aussi une corrélation entre le volume tumoral et le risque de récurrence locale ; il semblerait en effet y avoir une augmentation du risque de récurrence locale de 1% pour chaque cm³ de tumeur nasopharyngée et ceci quel que soit la technique d'irradiation utilisée. Toutefois, il y a divergence sur la question ; certains auteurs comme Sakata et al. estimant que l'extension en profondeur de la tumeur avait plus de valeur pronostique que la taille tumorale. L'intensité de la fixation au TEP-scanner serait aussi un facteur indépendant de mauvais pronostic pour la survie sans récurrence locale et la survie sans maladie à cinq ans. Un taux d'ADN circulant d'EBV élevé est un facteur prédictif d'un plus fort risque de rechute et de décès ; Lin et al. retrouvait une corrélation avec la rechute à distance mais pas avec le contrôle loco-régional. Selon Wolden et al, un étalement long par interruption de traitement entraîne une réduction significative du contrôle local à 5 ans. La surexpression de l'*EGFR (Epidermal growth factor receptor)*, retrouvée dans 80% des cancers du nasopharynx, est associée à un mauvais contrôle local tandis que la surexpression du VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) est corrélée au stade métastatique. L'âge avancé serait aussi un facteur de mauvais pronostic ; dans l'étude de Fang et al, la survie globale à 3 ans chez les moins de 30 ans était 100% contre 65,8% chez les plus de 60 ans. L'âge, de même que les comorbidités, interviennent aussi dans le pronostic dans la mesure où les traitements ne pourront pas être donnés de manière optimale. [8,17,21,30,59]

VIII.Traitement :

Le cancer nasopharyngé est une tumeur hautement radiosensible. Les tumeurs localisées, classées T1-2N0, sont de bon pronostic et sont contrôlées dans plus de 90% des cas par une radiothérapie exclusive. Pour les tumeurs localement avancées, la radiochimiothérapie concomitante est le traitement standard. Les récurrences sont prises en charge par réirradiation ou par chirurgie.

1. Chirurgie

Le rapport étroit du nasopharynx avec la base du crâne rend difficile une résection chirurgicale carcinologique. De plus, la nasopharyngectomie expose à une morbidité qui reste considérable incluant une lésion des nerfs crâniens, la fuite de liquide cérébro-spinal et d'hémorragie. Il n'y a actuellement pas de place pour la prise en charge initiale de la tumeur primitive par la chirurgie. Celle-ci se discute en rattrapage dans les formes récidivantes localisées ou de tumeur résiduelle et l'approche endoscopique expose à moins de morbidité et des chances de résection complète plus favorables. La chirurgie ganglionnaire non plus n'est pas admise comme traitement dans la maladie initiale ; un curage ganglionnaire est recommandé en cas de récurrence ganglionnaire isolée parfois en association avec une curiethérapie. [30,56,59]

2. Chimiothérapie :

Avec l'essai pionnier de l'Intergroup INT-0099 publié par Al sarraf et al, il est acquis que la potentialisation de la radiothérapie par la chimiothérapie concomitante à base de sels de platine améliorait les taux de contrôle et de survie dans les cancers du nasopharyngés localement avancés. La dernière mise à jour de 2015 de la méta-analyse MAC-NPC (*meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma*) publiée par Blanchard et al. et portant sur 4806 patients de 19 essais trouvait que la chimiothérapie concomitante, en plus de la survie globale améliorait tous les critères de jugement : la survie sans progression, le contrôle loco-régional, le contrôle métastatique et la mortalité spécifique quoique associée à une augmentation de la toxicité sévère aiguë et au stade tardif de l'ototoxicité et de déficit de nerfs crâniens. [5,8,9,25]

La technique d'IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*) a amélioré l'évolution locale des cancers nasopharyngés, faisant de la récurrence métastatique la première cause d'échec (plus de la moitié des rechutes) ; soulevant la question de l'ajout d'une chimiothérapie en adjuvante ou en néoadjuvante.[7]

Les diverses études menées sur la chimiothérapie d'induction s'accordaient toutes sur l'amélioration de la survie sans maladie et de la survie sans métastase mais jusque-là, la plupart d'entre elles ne trouvaient pas de bénéfice en survie globale. Cependant, des études plus récentes ont enregistré des bénéfices pour certains groupes de patients à haut risque. [8,30,41,61]

La chimiothérapie adjuvante est bien moins tolérée que la chimiothérapie d'induction et aucun essai clinique n'a retrouvé de bénéfice. Elle reste à cet effet une recommandation de niveau 2A des dernières guidelines selon lesquelles elle devrait être réservée aux malades à risque de métastase à distance compte tenu du gain incertain et de la toxicité. Elle est souvent administrée en cas de maladie résiduelle ou de maladie avancée ou encore lorsque l'observance de la chimiothérapie concomitante n'a pas pu être satisfaisante. La perspective se dirige vers l'évaluation du taux d'ADN circulant après traitement local ; l'essai NPC-0502 est en cours pour étudier ce biomarqueur dans la décision d'un traitement adjuvant par chimiothérapie. [9,8,15,41]

La thérapie ciblée, avec les anti-EGFR tel que le cetuximab et les anti-VEGF, n'a été testée qu'en situation de récurrence locale ou métastatique chez les patients qui progressent après une à deux lignes de chimiothérapie. Il en est de même avec l'immunothérapie qui obtient de bonne réponse dans le contrôle de la maladie métastatique ; une étude multicentrique internationale de phase II évaluant le *nivolumab* dans les cancers nasopharyngés récidivants ou métastatiques retrouvait chez 44 patients un taux de réponse objective en monothérapie de 20.5% avec une probabilité de survie globale à 1 an de 59%. [8]

3. Radiothérapie :

a) Bases radiobiologiques :

La radiothérapie et son fractionnement reposent sur les cinq « R » de la radiobiologie :

- Réparation : se rapportant à la réparation de l'ADN en réponse aux lésions sublétales ou potentiellement létales de l'irradiation. Le fractionnement en radiothérapie devrait donner aux tissus normaux le temps de se réparer.
- Recombinaison génomique : qui fait référence à la redistribution des cellules dans une phase plus radiosensible du cycle cellulaire due aux points de contrôle du cycle cellulaire après une fraction de rayonnement.
- Repopulation : qui correspond à la prolifération cellulaire en cours d'irradiation. De celle-ci, repose toute la problématique des étirements longs.
- Réoxygénation : qui se rapporte à la réoxygénation des cellules hypoxiques après une fraction. La tumeur consiste en un mélange de cellules oxygénées et hypoxiques. Les cellules oxygénées sont plus radiosensibles ; de ce fait, l'oxygénation des cellules en cours d'irradiation accroît la sensibilité de la tumeur.

- Radiosensibilité : récemment rajoutée, prend en compte la différence de métabolisme, de maturité et du microenvironnement des cellules *in vivo* expliquant les différences de sensibilité entre les tissus. [25]

L'ADN est la cible primordiale pour obtenir une mort cellulaire radio-induite. Les effets ionisants des photons, qui sont actuellement le type de rayonnement le plus utilisé en radiothérapie, passent par une action indirecte et une action directe. L'action directe qui représente environ le tiers (1/3) de ses effets correspond à l'interaction directe d'un second électron (produit par l'absorption d'un photon X) avec l'ADN tandis que l'action indirecte (2/3) concerne les modifications de l'ADN découlant de l'effet des radicaux libres formés par la radiolyse de l'eau. Les lésions de l'ADN peuvent être à type de cassures monobrin et double brin ; la cassure double brin étant plus déterminante dans la mort cellulaire radio-induite. Ces cassures double brin seront à l'origine d'aberrations chromosomiques et chromatidiennes qui seront non réparables ou mal réparées, léthales ou non léthales (mutations, transformations, cancérisation). [25,53]

Plusieurs modèles mathématiques de divers degrés de complexité existent pour déterminer la survie cellulaire. Le plus utilisé est le modèle linéaire quadratique basé sur les paramètres radiobiologiques alpha (α) et beta (β) qui correspondent respectivement à la constante décrivant la pente initiale de la courbe de survie cellulaire et une constante plus petite décrivant la composante quadratique de la destruction cellulaire. La courbe de survie cellulaire reproduit la relation entre la fraction de cellules survivantes (c'est-à-dire la fraction de cellules irradiées qui conservent leur intégrité de reproduction) et la dose absorbée. Aux petites doses, les cassures double brin semblent être causées par un seul photon ou particules (comme les protons par exemple) et les aberrations sont directement proportionnelles à la doses (linéaire). Tandis qu'aux fortes doses, ces cassures sont susceptibles d'être causées par deux photons ou particules séparés et sont proportionnelles au carré de la dose (quadratique). La courbe de survie des tissus à réponse tardive (moelle épinière) et de tumeurs comme la prostate est plus incurvée que celle des tissus à réponse précoce (peau, muqueuses, intestins) et de la plupart des tumeurs (notamment les carcinomes épidermoïdes) avec un ratio α/β faible (aux alentours de 3) contre un ratio d'environ 10 pour ces derniers. (Figure 13) [25,53,59]

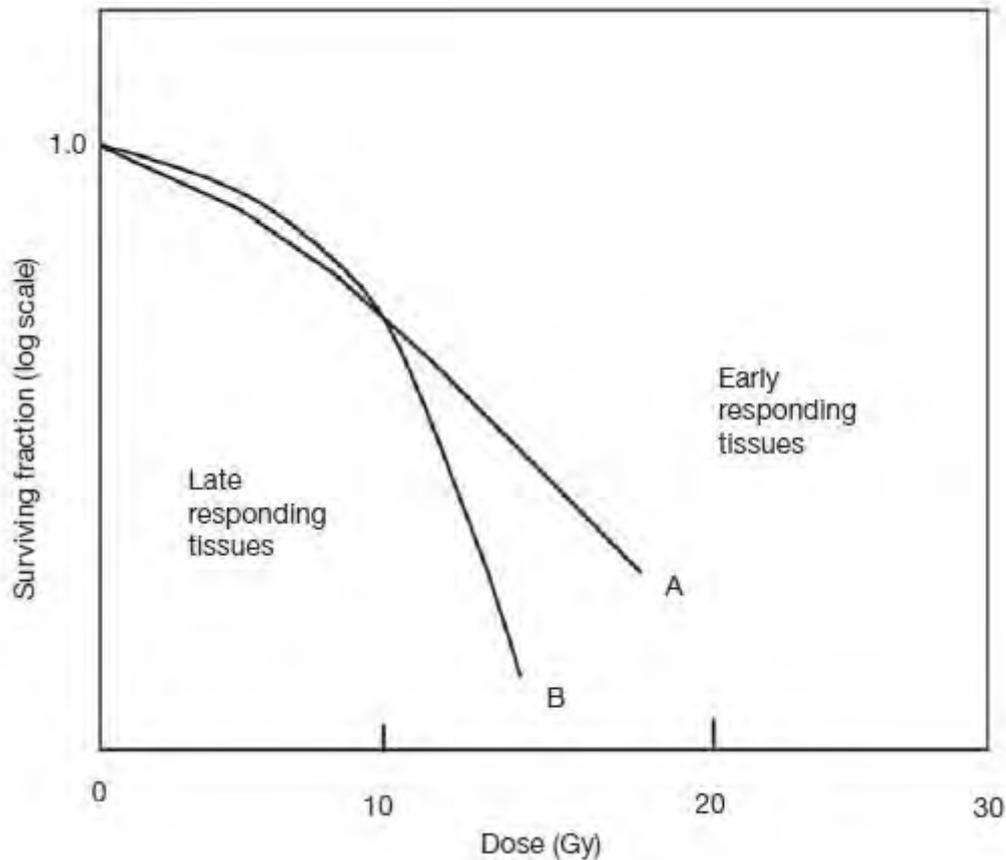


Figure 13: courbes de survie des tissus à réponse précoce (A) et à réponse tardive (B).

b) Historique :

La radiothérapie est devenue la pierre angulaire du traitement du cancer nasopharyngé depuis 1965 quand une survie à 5 ans qui n'était alors que de 25% fut décrite par Moss. Elle est dirigée contre la tumeur primitive et les aires ganglionnaires bilatérales cervicales et susclaviculaires. C'est un cancer radiosensible mais sujet à une toxicité importante du fait de ses rapports étroits avec de nombreux organes à risque (OAR) majeurs tels que le tronc cérébral, le chiasma et les nerfs optiques. [45]

Durant ces décennies, le traitement des cancers du cavum a bénéficié de l'avancée technologique de la radiothérapie qui a conduit à l'amélioration de la couverture tumorale avec une épargne optimisée des structures voisines. La radiothérapie conventionnelle ou bidimensionnelle (RT2D) se basait sur les données cliniques et de la radiographie conventionnelle pour la détermination des volumes cibles. Les repères étaient osseux et conformément à la technique de Ho, étaient utilisés dans un premier temps, deux faisceaux latéraux couvrant la tumeur et les aires cervicales supérieures et un faisceau antérieur pour les aires cervicales inférieures. La deuxième phase consistait en une réduction après 40-45 Gy pour traiter la tumeur primitive et épargner la moelle épinière (**figure 14**). Des caches personnalisées étaient utilisées pour protéger les organes à risques (OAR) notamment la

cavité orale, le larynx et surtout la moelle épinière. Cette distribution « rectangulaire » de la dose implique l'irradiation d'un volume de tissu sain plus large se traduisant par un taux de toxicité accrue comme la xérostomie, la nécrose temporale surtout pour les tumeurs avancées. De plus, la distribution des doses n'était pas complètement connue. [20,23,46,59]

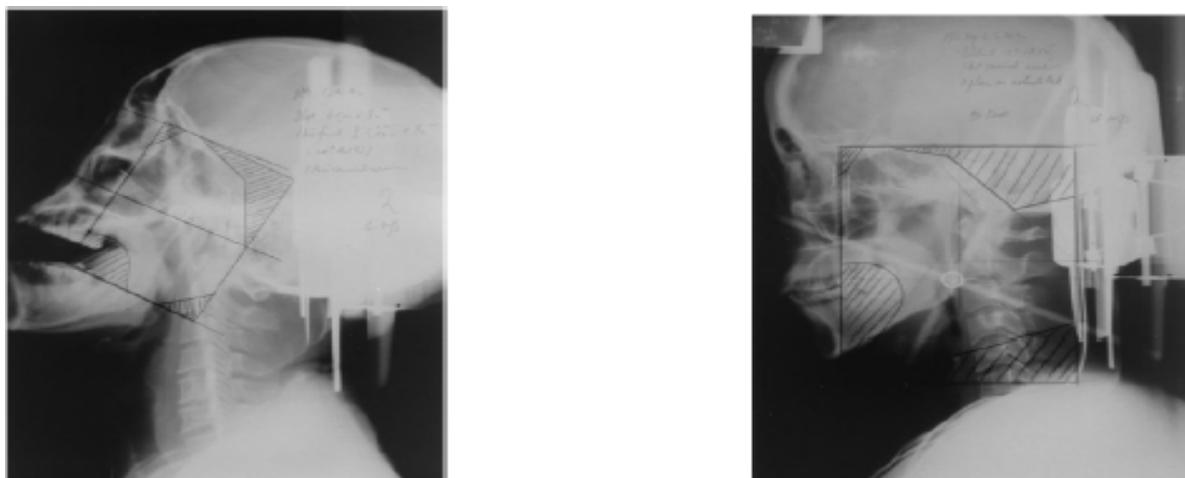


Figure 14: A droite : faisceau cervico-facial latéral avec caches pour protéger la base du crâne, les yeux, la cavité orale et la moelle épinière. A gauche : réduction à la zone tumorale. [59]

Le premier avantage de la RC3D est son association à une simulation virtuelle scanographique qui a permis de réduire les erreurs liées à la définition du volume tumoral grâce à la visualisation de ses limites réelles. Des algorithmes de calcul intégrés permettent de déterminer de façon quantitative la distribution conformationnelle de la dose reçue. Les caches personnalisées de la RT2D sont remplacées par des collimateurs multi-lames qui permettent de se « conformer » à la tumeur, rendant aisée l'utilisation de plusieurs faisceaux avec comme résultat une réduction de la dose aux tissus normaux. Et enfin, l'adjonction d'une marge de sécurité, de même que la disponibilité d'une imagerie portale ont permis de réduire les erreurs liées aux incertitudes de positionnement et aux mouvements du patient ou des organes internes. [23,38,59,60]

Avec l'avènement de la radiothérapie conformationnelle, de nouveaux concepts concernant les volumes d'intérêt sont nés ; dorénavant, la mise en traitement nécessite obligatoirement la délimitation de différents volumes selon les recommandations des rapports 50 et 62 de l'*International Commission on Radiation Units and measurements* (ICRU 50 et 62) qui sera mise à jour par l'ICRU 83 pour l'IMRT :

- GTV (*gross tumor volume*) : c'est la manifestation macroscopique de la maladie : tumeur primaire, adénopathies régionales ou les métastases à distances. Sa

détermination peut être anatomique (au scanner, IRM, à la clinique) ou fonctionnelle (ou métabolique) grâce au PET.

- CTV (*Clinical target volume*) c'est le volume tumoral microscopique ou anatomo-clinique. Il inclut le GTV et l'extension microscopique probable de la tumeur.
- PTV (*planning target volume*) : c'est un concept géométrique sur lequel le traitement est effectué. Il s'agit d'une marge de sécurité ajoutée autour du CTV pour prendre en compte le déplacement des organes internes et les erreurs de positionnement.
- Organes à risque (OAR) : il s'agit de tissus normaux avoisinants dont la sensibilité à l'irradiation peut conduire à modifier la planification du traitement selon leur « criticité ». [14,23,59]

L'IMRT est une technique de RC3D plus sophistiquée. Avec cette technique, l'intensité de l'irradiation est modulée au sein de chaque unité du faisceau (fluence) ; la délivrance de la dose est hétérogène, variable au sein du champ d'irradiation. Ceci permet non seulement d'augmenter d'avantage la dose reçue par le volume cible tout en amoindrissant encore mieux les doses aux OAR mais permet aussi de réduire la durée de traitement grâce à la possibilité du boost intégré (*SIB : Simultaneous Integrated Boost*). L'autre particularité de cette technique est la planification inversée : les doses et les contraintes ainsi que les priorités sont définies préalablement, ensuite une optimisation informatisée est effectuée calculant pour chaque faisceau sa fluence afin de répondre aux critères donnés. [4,59]

Il est établi grâce à de nombreuses études de la supériorité de la radiothérapie conformationnelle (RC3D et IMRT) sur la radiothérapie conventionnelle en l'occurrence une dose moyenne plus élevée au volume tumoral sans augmentation voire une diminution de la dose aux OAR comme en témoigne la comparaison des courbes d'isodose et de dose volume-histogramme (DVH) de l'étude de Kam et al. (**Figures 15 et 16**). Les doses reçues aux organes de voisinage sont moins importantes notamment à la moelle épinière, au tronc cérébral, aux lobes temporaux et surtout aux glandes parotides où la dose reçue est considérablement diminuée réduisant le taux de xérostomie aiguë avec une récupération significative des fonctions salivaires sur le long terme. [4,20,24,29,51,60]

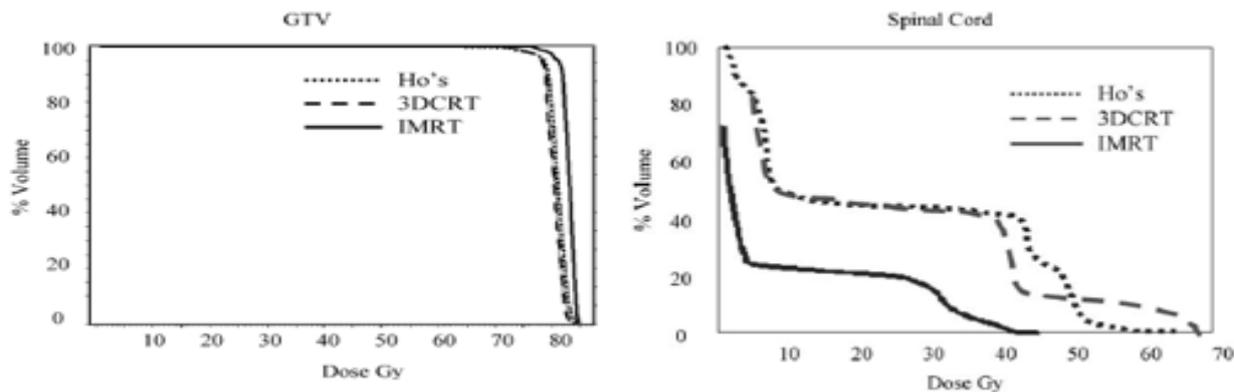


Figure 15: comparaison des DVH du GTV (à gauche) et de la moelle épinière (à droite) entre l'IMRT, la RC3D et la RT2D chez un patient traité pour un carcinome épidermoïde nasopharyngé T4N2M0. [60]

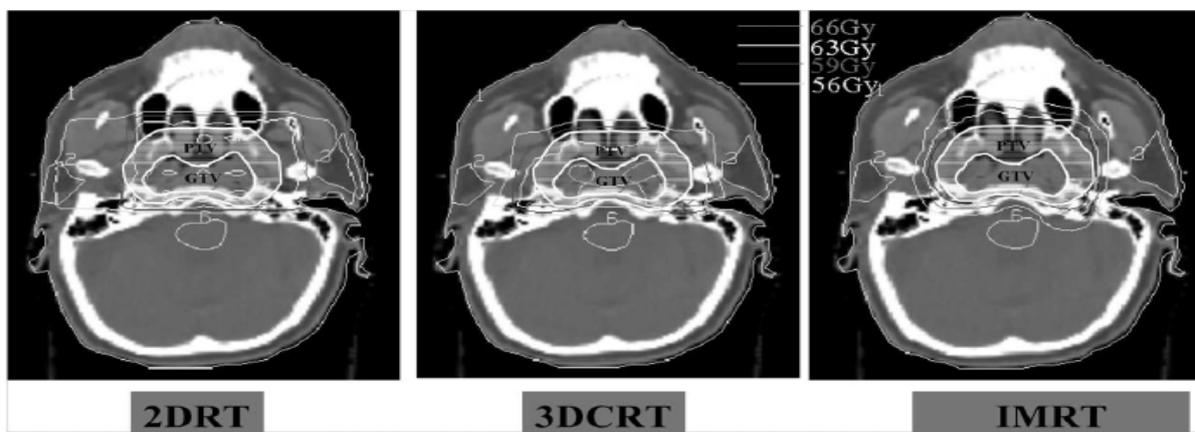


Figure 16: comparaison de la distribution des isodoses entre la RT2D, la RC3D et l'IMRT dans le traitement d'un cancer nasopharyngé T1N0M0. [60]

Comparée à la RT2D, la RC3D offre un meilleur contrôle local surtout pour les tumeurs T4. La survie globale était aussi significativement améliorée dans l'étude de Lee et al. avec une réduction de la toxicité neurologique, de la nécrose osseuse et des tissus mous. Une méta-analyse de huit études regroupant 3570 patients montraient une supériorité significative de l'IMRT en survie globale et en contrôle local à 5 ans par rapport à la RT2D et la RC3D. Cette survie était significative pour les tumeurs T3 et T4. [38,47]

L'arthérapie (ou VMAT) est une technique plus évoluée qui permet une délivrance plus rapide du traitement ; le bras de l'accélérateur effectue un mouvement de rotation unique avec une délivrance simultanée de la dose faisant gagner jusqu'à 20 minutes de temps de traitement comparativement à l'IMRT. Selon l'étude de Lu et al. Il n'y a pas de différence dans la couverture du PTV entre l'IMRT et la VMAT à 2arcs mais la VMAT épargne mieux les OAR et permet une meilleure homogénéité et une conformité de la dose. [43]

La protonthérapie (*IMPT : intensity-modulated proton therapy*) semble être prometteuse ; plusieurs comparaisons dosimétriques montrent sa supériorité par rapport à l'IMRT surtout en termes d'homogénéité de la dose et spécialement de protection des OAR avec une réduction de la dose moyenne de moitié voire trois fois moins. **(Figure 17)**. Le centre de protonthérapie d'Orsay a mené une étude sur la réponse tumorale et la toxicité de 17 cas de cancers nasopharyngés localement évolués traités par l'association de photons et de protons (les protons étant utilisés pour le boost). Cette étude montrait que les probabilités de contrôle locorégional, en survie sans progression et survie globale étaient similaires à celles des études utilisant les photons. La protonthérapie semble également être un bon recours pour les tumeurs dont l'irradiation est à forte probabilité de toxicité et son indication dans la réirradiation est en cours d'exploration avec comme résultats préliminaires l'absence de toxicité neurologique. Cependant, les études cliniques sont rares et très peu de machines sont disponibles sans compter les difficultés techniques liées à la nécessité de replanifications régulières en cours de traitement. **[6,8,46,57,58,61]**

La curiethérapie et la radiothérapie stéréotaxique sont des techniques très rarement utilisées en pratique ; elles sont réservées au complément de dose (*boost*) des petites tumeurs résiduelles. La curiethérapie en traitement exclusif comme en complément de dose n'était profitable qu'aux tumeurs précoces ; aucun bénéfice local n'a été relevé pour les tumeurs localement avancées. Le *boost* par radiothérapie stéréotaxique, en dépit d'un excellent contrôle local, expose à une toxicité neurologique et vasculaire accrue. **[58]**

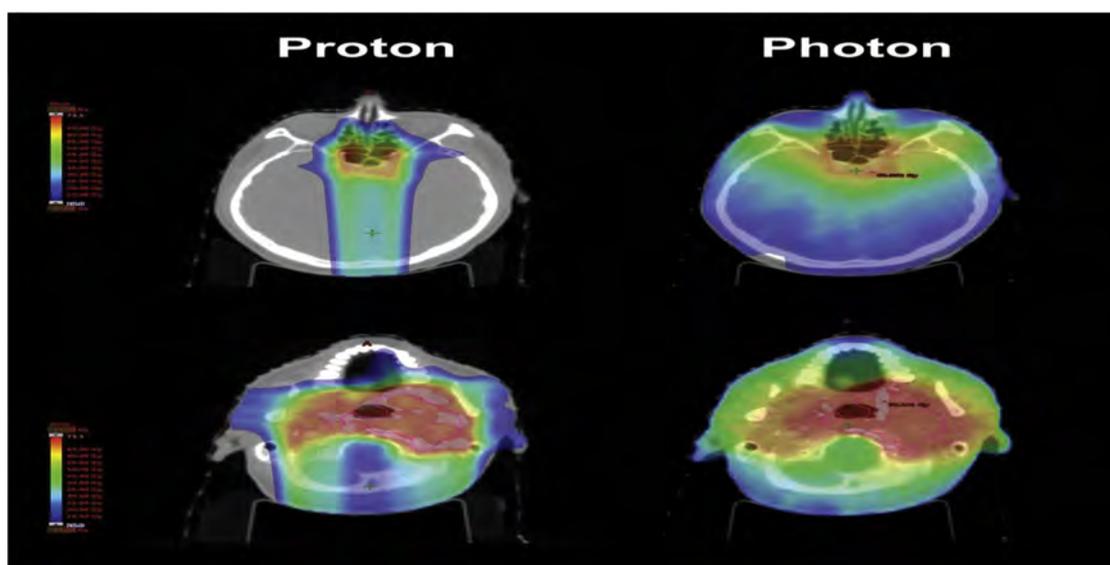


Figure 17: Comparaison des plans de traitement par 3 faisceaux de proton et 9 faisceaux de photons pour un T4N1 d'un carcinome du nasopharynx (en contour rouge le GTV tumoral primitif et ganglionnaire rétropharyngé). [58]

c) Principes de la RC3D :

i.Préparation et simulation

Le patient doit recevoir une information claire et détaillée de la procédure de traitement ainsi que des effets secondaires encourus. Une mise en état dentaire est effectuée avec confection de gouttière fluorée et en cas d'extraction dentaire, l'irradiation ne seront débutée qu'après cicatrisation.

Au cours de la simulation sera déterminée la position de traitement et réalisé le scanner de repérage sur lequel les volumes cibles seront déterminés et les calculs dosimétriques effectués. Le patient est en décubitus dorsal, mobilisé par un masque thermoformé prenant la tête et les épaules (**figure 18**). Des coupes scannographiques de tout au plus 3 mm (idéalement à 2mm) sont réalisées du vertex jusqu'à la carène ; permettant ainsi d'inclure une bonne marge par rapport aux aires ganglionnaires susclaviculaires. Des coupes injectées seront aussi réalisées en l'absence de contre-indication afin d'aider à la délimitation des aires ganglionnaires. [11,36,46]



Figure 18: Position de traitement d'un cas de cancer du nasopharynx avec masque thermoformé 5 points au centre hospitalier de Dalal Jamm.

ii.Dose et fractionnement

En radiothérapie curative des carcinomes du nasopharynx, la maladie macroscopique est traitée à 70 Gy en fractionnement classique (entre 1,8 Gy et 2 Gy par fraction). Les aires ganglionnaires prophylactiques de bas risque sont traitées à 45-50 en fractions de 2 Gy ou une dose de 44-50 Gy en fractions de 2 Gy. Un schéma de 50,4 Gy est aussi admis en fractions de 1,8 Gy. Un volume optionnel dit prophylactique intermédiaire ou haut risque est traité à 54-63 Gy en fractions de 1,6-1,8 Gy peut être proposé ; il correspond à la zone à haut risque d'envahissement microscopique. En cas de radiothérapie exclusive, il existe trois schémas : 66 Gy en fractions de 2,2 Gy, 70-70,2 Gy en 1,8-2 Gy ou 69,96 en 2,12 Gy. [11,34,40,46]

Pour éradiquer le cancer nasopharyngé, des doses au-dessus de 65 Gy sont nécessaires, cependant, l'escalade de dose ainsi que l'hypofractionnement ne sont pas actuellement admis dans les cancers nasopharyngés ; ils furent tentés avec les autres techniques telles que la stéréotaxie et la curiethérapie avec un excellent contrôle local certes mais associé à une toxicité significative. Le maximum de fractionnement admis est le schéma de 2,2 Gy par fraction utilisé dans le boost intégré en IMRT. De même l'hyperfractionnement n'a pas montré ses preuves dans le contrôle tumoral local. La NCCN (*National comprehensive cancer network*) recommande de se limiter à un fractionnement <2.12 Gy compte tenu du risque de lésions sur les structures neurologiques aux hautes fractions [18,37,58,63]

iii. Définition des volumes d'intérêt

Seront délimitées les structures suivantes :

- GTV : c'est le volume tumoral macroscopique primaire (GTVp) et ganglionnaire (GTVn). De nos jours, une fusion avec l'IRM ou le TEP scanner aide à la délimitation de ces structures. [11,36,46]
- CTV : subdivisé en plusieurs structures
 - Le CTV macroscopique (CTV₇₀) correspond à l'adjonction au GTV d'une marge de 5 mm. Cette marge peut être rapportée à 1 mm s'il y a proximité d'un OAR critique. Au niveau des adénopathies, elle est portée à 10mm s'il y a eu effraction capsulaire. Sont considérées comme pathologiques les ganglions rétropharyngés de plus de 5 mm ou cervicaux de plus de 10mm de petit axe (11 mm pour les sous-digastriques), 3 ganglions ou plus confluents et contigus de 8 à 10 mm de petit axe, des ganglions à centre nécrotique quel que soit la taille, des ganglions avec effraction capsulaire et des ganglions positifs au PET scanner quel que soit la taille.
 - Le CTV de risque intermédiaire (CTV_{RI}) qui est optionnel mais de plus en plus recommandé est un volume à haut risque de dissémination tumorale. De ce fait, il est plutôt anatomique, basé sur l'évolution naturelle de la tumeur. Une marge additionnelle de 10 mm est appliquée autour du GTVp --5mm autour du CTV₇₀-- (réduction à 2 mm s'il y a proximité avec un organe critique). Cette marge est ensuite corrigée pour inclure la totalité du nasopharynx et toutes ses zones de faiblesse. Les dernières recommandations proposent d'inclure systématiquement en haut le sinus sphénoïdal (la moitié inférieure pour les T1-2 et en totalité pour les T3-4), la partie postéro-inférieure des cellules

ethmoïdales (en vue d’englober le vomer) ; la partie postéro-supérieure est incluse en cas d’atteint du sinus sphénoïdal. Sont aussi inclus les foramens de la base du crâne (bilatéralement les foramens ovale, rotundum et lacerum). En avant, il s’agira de couvrir les 5 mm postérieurs des cavités nasales et des sinus maxillaires (permettant d’englober les fosses ptérygo-maxillaire et ptérygo-palatine). Latéralement, les limites concernent les espaces parapharyngés qui doivent être inclus en totalité quel que soit le stade. En arrière, le tiers antérieur du clivus est délimité s’il n’est pas atteint, dans le cas contraire, il est pris dans sa totalité. D’autres espaces peuvent être concernés selon l’extension tumorale notamment l’espace masticateur et le sinus caverneux pour les tumeurs T3-4. Le CTV_{RI} ganglionnaire, en plus d’une marge de 5 mm autour du CTV₇₀ ganglionnaire (possibilité de réduction à 3 mm pour les petites adénopathies et en l’absence d’effraction capsulaire), inclut bilatéralement les RP (VIIa) et rétro-styloïdiens (VIIb), les niveaux II, III et Va avec adjonction du niveau Ib s’il y a atteinte de la glande sous-mandibulaire, de la cavité orale, de la partie antérieure des fosses nasales ou une adénopathie de l’aire II avec effraction capsulaire ou supérieure à 2cm. Il n’y a pas de consensus quant à l’inclusion dans le CTV_{RI}, des aires IV et V en cas d’atteinte confinée à l’aire II ; la plupart des centres les incluent dans le volume à bas risque. [7,8,11,25,36]

- Le CTV prophylactique de bas risque (CTV_{BR}) : Les aires à inclure dans le volume ganglionnaire prophylactique ont été définies selon les dernières recommandations de Lee et al. et sont répertoriées au **tableau 3**.

Tableau 3: sélection des aires ganglionnaires prophylactiques dans les cancers du nasopharynx.[7]

Stade N (selon la 8 ^{ème} édition de l’AJCC/UICC)	Aires à inclure dans le CTV ganglionnaire de bas risque	
	Cervicale homolatérale	Cervicale controlatérale
N0	II-V,VIIa, VIIb ¹	II-V,VIIa, VIIb ¹
N1-N2	II-V,VIIa, VIIb ^{1,2,3,4}	II-V,VIIa, VIIb ^{1,2,3,4}
N3	Ib-IVb, Va,b,c,VIIa,VIIb	Ib-IVb, Va,b,c,VIIa,VIIb

¹ les aires Iv et Vb peuvent être omis s’il n’y a pas d’envahissement cervical homolatéral du même côté.
² +Ib si atteinte de la glande submandibulaire et/ou les structures drainées par l’aire Ib et/ou adénopathie de l’aire II (>2cm et/ou suspicion d’effraction capsulaire).
³ aire Ivb si envahissement des aires III-Iva
⁴ Aire Vc si envahissement des aires Va,b.

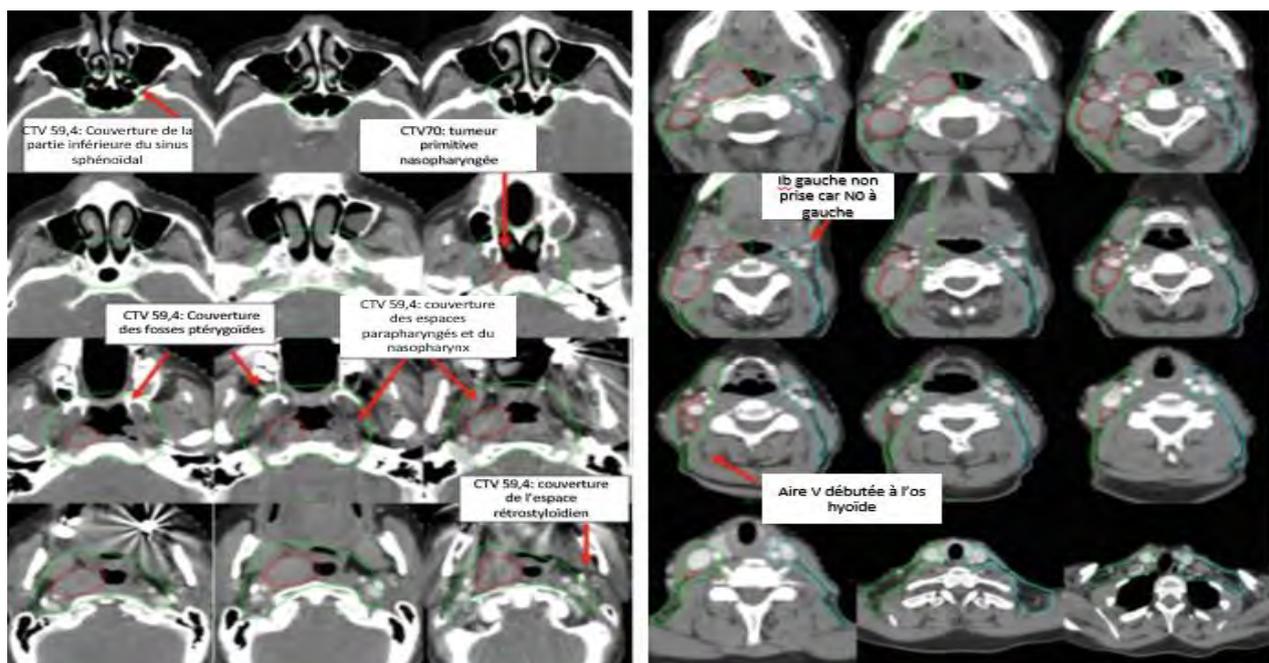


Figure 19: exemple de contourage d'un carcinome nasopharyngé T1N1 avec adénopathies ganglionnaires de l'aire II et rétropharyngée : en rouge, le GTV primitif et ganglionnaire, en vert, le CTVRI et en cyan le CTVBR. On note qu'à droite l'aire Ib a été incluse dans le CTV_{Ri} au vu de l'atteinte de l'aire II. [11]

- PTV : une marge minimale de 3 à 5 mm est considérée adéquate ; une réduction jusqu'à 3 mm voire 1 mm est permise pour le PTV₇₀ pour respecter les contraintes sur les organes à risque neurologiques. [11,25,46]

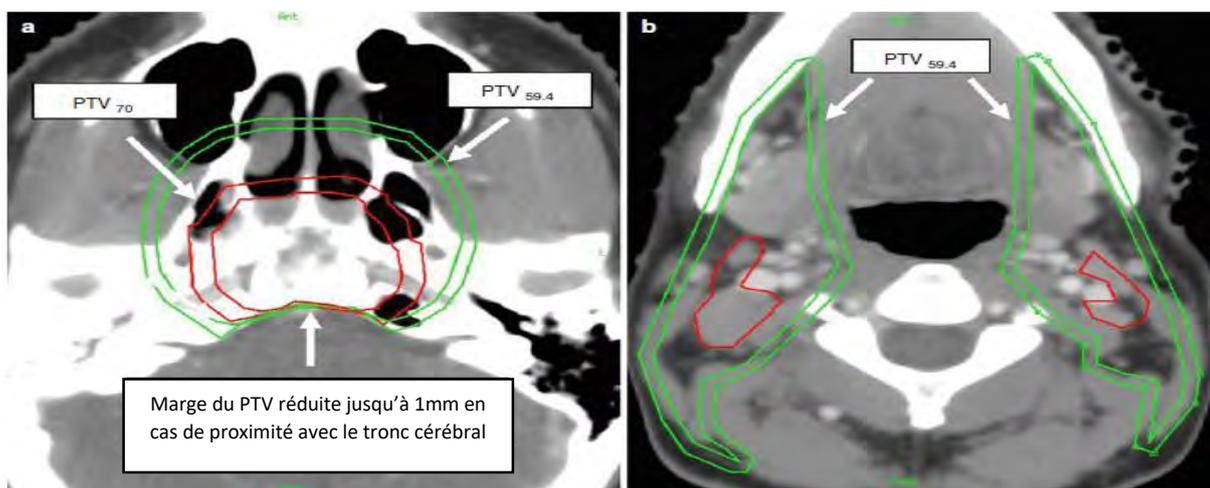


Figure 20: Exemple de contourage. En rouge, les CTV₇₀ (interne) et PTV₇₀ (plus externe) et en vert, les CTV_{Ri} (interne) et PTV_{Ri} (externe) traité ici à 59.4 Gy. Notons que les aires Ib qui ne sont pas incluses habituellement le sont dans ce cas précis pour adénopathies des aires II hautes. [11]

- Comme OAR, seront délinés principalement le tronc cérébral, la moelle épinière, les nerfs optiques, le chiasma, les cristallins, les yeux, les glandes parotides, les articulations temporo-mandibulaires, la mandibule, les cochlées. D'autres organes

sont généralement ajoutés afin de faire une optimisation dans la mesure du possible ou dans le but de répertorier la dose. Brouwer et al. ont mis à disposition pour les localisations ORL, un atlas de délimitation des organes à risque découlant d'un consensus de plusieurs écoles de radiothérapie. [14,59]

IX.Toxicité et surveillance :

Pendant le traitement, une surveillance hebdomadaire est effectuée afin de guetter la toxicité aiguë de la radiothérapie. Une attention particulière est apportée à la mucite pour deux principales raisons : elle est généralement source d'inobservance et la perte de poids qu'elle peut entraîner est susceptible de rendre la contention moins adaptée et donc engendrer des écarts dosimétriques qu'il faudra nécessairement corriger s'ils dépassent les valeurs de marge appliquées. De plus, selon l'étude de Zhang et al., le maintien d'un poids stable durant la radiothérapie permettait de prévenir l'apparition de métastases. La xérostomie aiguë et la dysphagie restent fréquentes. La radiodermite par contre est devenue moins fréquente comparée à la radiothérapie conventionnelle. [6,18]

La xérostomie est le plus fréquent effet secondaire tardif rapporté, 90 jusqu'à 100% des patients traités par une technique autre que l'IMRT avec une corrélation à l'âge avancé qui a un impact négatif sur la fonction salivaire chez les patients irradiés avec un hazard ratio de 1,04 par an. [35]

Les autres toxicités tardives les plus fréquentes sont : la fibrose cutanée, le trismus, une baisse de l'acuité auditive, majorée par l'ototoxicité des sels de platine, et à une moindre mesure un déficit neurocognitif. L'ostéo-radionécrose, la nécrose du lobe temporal, des troubles endocriniens comme l'hypopituitarisme ou l'hypothyroïdie sont plus rares. La prévalence de la sténose carotidienne était significativement augmentée chez les patients ayant subi une irradiation nasopharyngée dans la méta-analyse de Liao et al. suggérant un suivi post-traitement. Toutefois, la RT2D et la RC3D conventionnelle ont été les techniques les plus utilisées dans ces études. Les cancers secondaires ont eu une fréquence de l'ordre de 0,4 à 0,7% et se développent dans le champ d'irradiation avec un délai de 6 à 11 ans après traitement. [30,31,32,42,52,59]

La dysphagie avec risque d'infection pulmonaire par fausse route est une toxicité tardive qui compromet la qualité de vie ; un respect des doses au muscles constricteurs, au larynx et à l'œsophage doit être tenté dans la limite du possible afin d'en minimiser le risque. [34]

X.Suivi :

Le but du suivi est de détecter précocement une récurrence curable. Il est difficile de faire la part des choses entre une régression tumorale lente et une tumeur résiduelle néanmoins, l'intérêt de l'imagerie précoce réside dans le délai de mise en route d'un éventuel traitement de rattrapage qui ne doit pas dépasser les dix semaines. Une IRM d'évaluation est effectuée à deux et quatre mois après traitement puis tous les six mois à un an les cinq premières. Après confirmation d'une réponse complète, un suivi clinique avec endoscopie est recommandé tous les trois mois pendant trois ans puis tous les six mois pendant deux ans puis annuellement. Un dosage des hormones thyroïdiennes est fait une à deux fois par an en raison de l'irradiation cervicale et un suivi dentaire est effectué au moins une fois par an. La réalisation d'un bilan à distance, notamment le PET Scanner n'est pas codifié et doit être orienté par la clinique ; il peut être complémentaire avec l'IRM en cas de doute sur une récurrence-tumeur résiduelle ou un remaniement post-radique. Le dosage de l'EBV-ADN est actuellement recommandé mais sa sensibilité dépend du site de récurrence ; 95% dans les récurrences métastatiques et seulement 51% pour les récurrences locales. Le suivi est préconisé à vie.

[25,30,34,59]

DEUXIEME PARTIE :

Notre étude

I.Objectif

C'est une étude rétrospective comparative dont l'objectif était d'analyser les performances dosimétriques de deux techniques avancées de RC3D : la technique des multi-champs (TMC) et celle de la multisegmentation (TMS). Le but était de relever les différences en termes de contraintes au niveau des organes à risque et de couverture des volumes cibles.

II.Matériels et méthodes :

1. Système de planification et machines de traitement :

Cette étude fut réalisée dans les deux centres publics de radiothérapie de Dakar : le centre hospitalier (CH) de Dalal Jamm et le centre hospitalier universitaire (CHU) Aristide Le Dantec.

Le CH de Dalal Jamm dispose d'un Scanner SOMATOM de SIEMENS® ayant les caractéristiques suivantes :

- 20 Barrettes
- Diamètre du tunnel 80 cm
- Table en fibre de carbone identique à celle des accélérateurs
- Laser mobile LAP



Figure 21: Scanner de simulation du centre hospitalier Dalal Jamm.

Les traitements sont assurés par deux accélérateurs linéaires miroirs ELEKTA Synergy Platform permettant de transférer les traitements sur l'une ou l'autre machine notamment en cas de panne. Elles répondent aux caractéristiques suivantes :

- Energie Photon : 6 MV et 10MV
- Energie électron : 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 15 MeV et 18 MeV
- Table en fibre de carbone
- 80 lames
- Imageur portal kV à rayons X pour le contrôle du positionnement.
- Avec option IMRT.



Figure 22: accélérateur linéaire du centre hospitalier de Dalal Jamm.

La planification des traitements était réalisée avec le système de planification de traitement (TPS : *treatment planning system*) MONACO version 5.11. Le service de radiothérapie du CH de Dalal Jamm est doté du logiciel MOSAIQ® qui est un système d'enregistrement et de vérification en radiothérapie faisant également office de dossier médical électronique collectant les données médicales et démographiques des patients avec la possibilité de faire des rapports de statistiques sur plusieurs critères.

Les caractéristiques du scanner simulateur du CHU Aristide Le Dantec sont les suivantes :

- HITACHI Supria®
- 16 barrettes
- Le diamètre du tunnel est de 75 cm.



Figure 23: Scanner simulateur du CHU Aristide Le Dantec.

Son accélérateur linéaire est un UNIQUE™ mono-énergie 6X de VARIAN® avec option IMRT. C'est un accélérateur de 120 lames avec une table en carbone. Il dispose d'une imagerie portale embarquée kV également.



Figure 24: accélérateur linéaire du CHU Aristide Le Dantec.

Le système de planification utilisé est le TPS ECLIPSE 15.1 et le système d'information l'Aria 13.5 qui permet la collecte des données médicales.

2. Population de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur les carcinomes nasopharyngés traités aux deux centres de radiothérapie publics de Dakar du 1er janvier 2019 au 30 septembre 2020. Au décours de cette période, dix cas de carcinome du nasopharynx ont été traités dans les centres hospitaliers de Dalal Jamm et Aristide Le Dantec, respectivement 6 et 4 pour chaque centre. Huit dossiers ont été retenus pour l'étude ; cinq (05) pour le premier centre et trois (03) pour le deuxième ; les deux cas restants étant des traitements palliatifs pour impossibilité de couverture tumorale et de respect des contraintes de doses sur les organes à risque.

3. Scanner de repérage et volumes d'intérêt :

Les scanners dosimétriques des patients ont été récupérés avec conservation de la délinéation des organes à risque et des volumes cibles. Seuls les marges de PTV ont été modifiées.

Le scanner de repérage s'est fait en décubitus dorsal pour tous les patients avec un masque thermoformé à 5 points couvrant les épaules. L'épaisseur des coupes étaient comprises entre 1 et 3 mm avec la tête en hyperextension chez un (01) patient, en extension chez les neuf (09) restants.

Les images étaient réalisées avec et sans injection pour tous les cas au centre de Dalal Jamm ; au niveau du deuxième centre, conformément au protocole du service, aucun scanner n'était injecté. Les acquisitions allaient du vertex jusqu'à la carène au centre hospitalier de Dalal Jamm et jusqu'à la 3^{ème} vertèbre thoracique au CHU Aristide Le Dantec.

Le GTV était limité chez les patients qui ont eu une chimiothérapie d'induction, à la tumeur résiduelle post-chimiothérapie. Les CTV ont été obtenus en ajoutant autour du GTV primitif et ganglionnaire 5 mm de marge conformément au protocole 0615 du RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*). La marge des PTV a été uniformisée à 3 mm autour des CTV pour toute la population d'étude et les CTV ont été préalablement corrigés en excluant l'os sain et l'air avant application des marges.

La délinéation des organes à risque s'est faite selon le RECORAD (Recommandations en radiothérapie externe et curiethérapie) de 2016.

4. Prescription des doses :

La dose prescrite était de 70 Gy sur le PTV_{T70} (correspondant au volume tumoral primitif traité) et sur le PTV_{N70} en cas d'envahissement ganglionnaire et/ou d'adénopathies résiduelles (à l'appréciation du médecin radiothérapeute en charge). Le volume ganglionnaire

prophylactique (PTV_{N50}) a été traité à 50 Gy. Un fractionnement classique de 2 Gy a été utilisé chez tous les patients.

5. Planification du traitement :

Deux nouveaux plans de traitement ont été effectués sur les scanners dosimétriques des différents patients ; au total 16 plans de traitements ont été réalisés. Une équipe de trois (3) physiciennes a élaboré les plans et pour tous les patients, chaque paire de plan a été réalisée par la même physicienne.

Chaque patient a eu pour la première phase de 50 Gy une première planification utilisant une technique des multi-champs (TMC) et une seconde avec une multi-segmentation de 7 champs portant le nombre de faisceaux à 10 voire 14 en fonction de la configuration des volumes (technique des multi-segments : TMS).

Toutes les deux techniques sont mono-isocentriques. utilisant un champ postérieur (180°), deux champs postéro-obliques (150° et 220°) cachant la moelle et deux champs latéraux (270° et 90° avec une inclinaison de la table à 15°). Le champ postérieur pouvait être divisé en deux champs si la moelle épinière ne pouvait pas être complètement protégée. Une adaptation en fonction de la configuration tumorale requerrait chez certains patients une modification de l'angulation des champs voire une augmentation des points d'entrées par l'adjonction de faisceaux latéraux ou obliques antérieurs supplémentaires, faisant varier le nombre de 5 à 7 champs. Pour certains patients, le champ postérieur fut remplacé par un champ antérieur pour adapter la couverture tumorale. Un schéma type de distribution des champs pour chaque technique est donné aux **figures 24 et 25**.

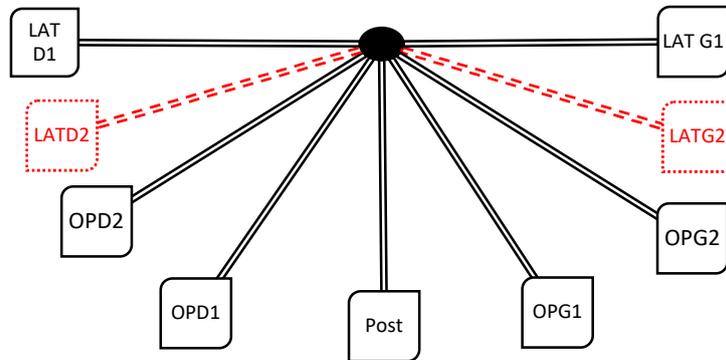


Figure 25: schéma de distribution des champs dans la technique multi-champs de notre étude. LAT D : latéral droit. LATG latéral gauche. POST : postérieur. OPD : oblique postérieur droit. OPG : oblique postérieur gauche. En rouge et pointillé : champs utilisés pour le boost.

La technique des multifaisceaux de notre étude utilise sept angles de traitement dont un antérieur, deux latéraux, deux obliques antérieurs et deux obliques postérieurs à partir desquels a été effectuée une segmentation afin de maximiser la couverture des volumes cibles et de minimiser les doses aux organes à risque. Selon les cas, jusqu'à trois segments ont été utilisés par angle en faisant varier les pondérations et les énergies et en bloquant dans certains segments tantôt la moelle ou le tronc cérébral, tantôt les deux simultanément pour améliorer leur protection. Des plans de 10 à 14 segments ont été effectués. Des énergies de 6 MeV et de 10 MeV ont été mixées au CH de Dalal Jamm, le CHU de Dantec étant mono-énergétique, n'avait utilisé que des photons de 6 MeV.

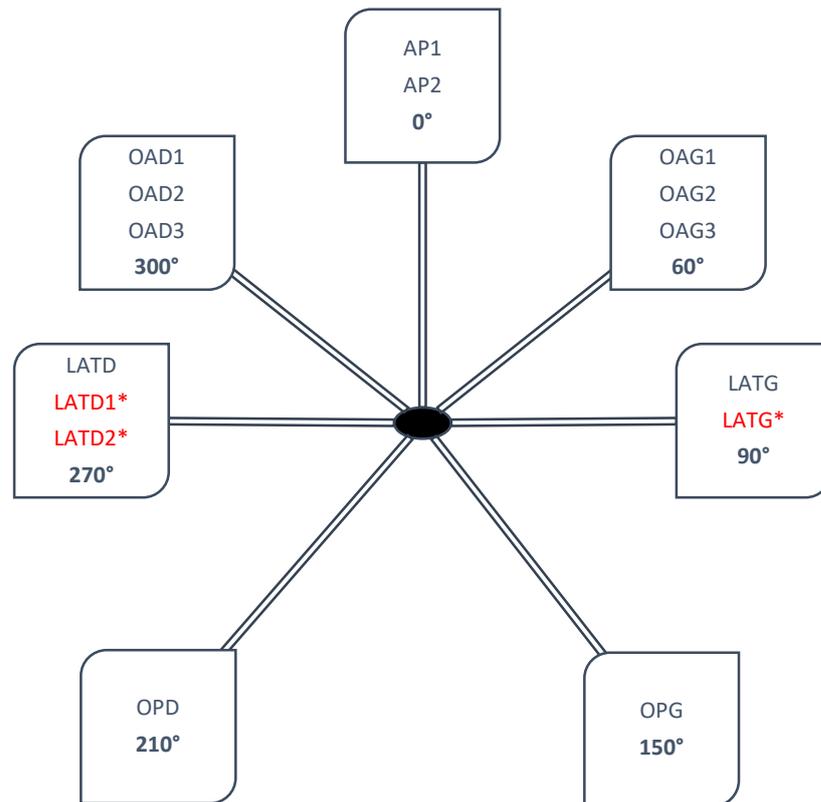


Figure 26: schéma de distribution des champs avec segments dans la technique des multisegments de notre étude. AP : antéro-postérieur. OAD : oblique antérieur droit. OAG : oblique antérieur gauche. LATD : latéral droit. LATG : latéral gauche. OPD : oblique postérieur droit. OPG : oblique postérieur gauche. En rouge avec * : faisceaux du boost.

Pour la deuxième phase de boost à 70 Gy, le même nombre de champs (2 à 6) était utilisé dans l'un ou l'autre plan pour chaque patient ; pour deux patients seules les pondérations changeaient et pour deux autres les angulations et les pondérations des faisceaux du boost ont été modifiées du fait de la participation des faisceaux de la première phase de 50 Gy. Les champs du boost ganglionnaire et du volume tumoral primitif étaient distincts pour un seul des patients.

6. Evaluation des plans de traitement :

Les plans de traitement ont été évalués à partir des courbes de doses-histogramme volume (DVH : dose-volume histogram) des PTV et des organes à risque. En outre, pour les PTV, ont été évaluées la couverture par les isodoses 90% et 95% soient les isodoses 63 et 66.5 Gy pour les PTV traités à 70 et 45 et 47.5 Gy pour les PTV traités à 50 Gy. Le but de la planification était d'avoir une dose la plus homogène possible avec une dose à la moelle et au tronc cérébral conforme aux contraintes requises. L'objectif fixé était d'avoir aux 95% des PTV au moins 95%

de la dose prescrite soit 66,5 Gy et 47,5 Gy ($D_{95\%} \geq 95\%$). Une $D_{95\%}$ entre 90-95% était admise dans le cas échéant.

Les PTV ont été évalués en termes de couverture, de conformité et d'homogénéité. A partir des DVH, ont été recueillies les doses moyennes (D_{moy}), les doses minimales (D_{min}) et les $D_{95\%}$, ainsi que les $V_{95\%}$ et $V_{107\%}$. La conformité était évaluée par l'index de conformité (IC) qui, selon la RTOG est le rapport entre volume recevant 95% sur le volume total traité. Une valeur égale à 1 représente une couverture idéale de dose calculée au volume tumoral. Cela signifie qu'il n'existe pas de « sous dosage » dans le volume tumoral. Une valeur supérieure à 1 signifie que le volume irradié est supérieur au volume cible et implique donc l'irradiation de tissu sain. Une valeur inférieure à 0,8 représente une déviation majeure de la couverture sachant que cet index n'a de valeur que si la couverture est satisfaisante. L'homogénéité de la dose était appréciée par l'index d'homogénéité (IH) qui est le ratio $D_{95\%}$ sur $D_{5\%}$ ($D_{95\%}$ étant la dose reçue par 95% des PTV et la $D_{5\%}$ celle reçue par 5% des PTV). Plus cette valeur est proche de 1, mieux est l'homogénéité de la dose.

Pour les OAR, ont été relevées les doses maximales à la moelle épinière, au tronc cérébral, au chiasma, aux nerfs optiques et à la mandibule et les doses moyennes correspondant aux cochlées, aux parotides et à la mandibule. Pour les parotides et la moelle épinière ont également été relevés les V_{45} .

La validation des contraintes aux contraintes aux OAR a été basée sur les recommandations de la RECORAD 2016 qui sont répertoriées au **tableau 4**.

Tableau 4: Organes à risque et contraintes de dose.

Organe	Contraintes de dose usuelles	Notes et autres contraintes publiées
Articulation temporo-mandibulaire	$D_{max} = 50 \text{ Gy}$	Risque de trismus au-delà de 50 Gy
Cavité buccale	$V_{20Gy} < 80\%$ $V_{30Gy} < 46\%$	
Chiasma	$D_{max} = 54 \text{ Gy}$ $D_{1\%} < 45 \text{ Gy}$	$V_{50Gy} \leq 10\%$ Risque de cécité au-delà de 54 Gy
Cochlée	$D_{moyenne} \leq 40-45 \text{ Gy}$ Si conservation audition primordiale : $D_{moyenne} \leq 35 \text{ Gy}$	$D_{moyenne} \leq 10 \text{ Gy}$ Risque de surdité si $D_{max} > 60 \text{ Gy}$
Glande lacrymale		$D_{moyenne} < 32 \text{ Gy}$
Glande parotide	$D_{moyenne} \leq 26 \text{ Gy}$	$V_{15Gy} < 66-67\%$ - $V_{30Gy} < 43-45\%$ - $V_{45Gy} < 24-26\%$
Glande sous-maxillaire		$D_{moyenne} < 32 \text{ Gy}$
Hippocampes	2 hippocampes + 5 mm : $D_{max} < 16 \text{ Gy}$ Sommes des 2 hippocampes $D_{40\%} < 7,3 \text{ Gy}$	
Hypophyse	$D_{max} = 45-50 \text{ Gy}$	
Larynx	$D_{max} < 63-66 \text{ Gy}$ $D_{moyenne} < 43,5 \text{ Gy}$	Risque de dysfonction vocale pour des doses $> 60-65 \text{ Gy}$. Risque d'œdème laryngé pour des doses $> 45 \text{ Gy}$. $V_{50Gy} < 27\%$
Lobe temporal		Risque de nécrose $< 5\%$ à 5 ou 10 ans si : BED entre 108 et 119 Gy
Mandibule	$D_{max} < 65 \text{ Gy}$ $D_{moyenne} < 60 \text{ Gy}$	Risque de radionécrose de 5% à 5 ans si : $D_{moyenne} > 60-65 \text{ Gy}$ chez un patient édenté et $> 60 \text{ Gy}$ chez un patient non édenté
Moelle épinière	$D_{max} \leq 50 \text{ Gy}$ Si association chimio-radiothérapie $D_{max} \leq 45 \text{ Gy}$	Risque de myélite radique $D_{max} = 50-50,4 \text{ Gy}$ Si association avec la Chimiothérapie : $D_{max} = 40-45 \text{ Gy}$
Muscles constricteurs du pharynx		$V_{40Gy} < 90\%$ - $V_{50Gy} < 80\%$ - $V_{60Gy} < 70\%$ - $V_{65Gy} < 50\%$ Muscles constricteurs inférieurs : $V_{40Gy} \leq 41\%$ Risque de dysphagie si $D_{moyenne} > 45-66 \text{ Gy}$
Nerf optique		$D_{25\%} < 60 \text{ Gy}$ - $D_{1\%} < 54 \text{ Gy}$ - $V_{<50-60Gy} = 5-30\%$ Risque de cécité à 5 ans de $0-5\%$ si $D_{max} = 50-60 \text{ Gy}$, 50% : $D_{max} = 65 \text{ Gy}$. Risque de 5% de neuropathie à 10 ans si $D_{max} > 60 \text{ Gy}$. Risque de névrite inhabituel à 5 ans : $3-7\%$ si $D_{max} = 55-60 \text{ Gy}$, $7-20\%$: $D_{max} > 60 \text{ Gy}$
Œil	$V_{30Gy} < 50\%$ $V_{50Gy} < 30\%$	
Plexus brachial	$D_{max} < 60-66 \text{ Gy}$	
Thyroïde		$D_{moyenne} < 30 \text{ Gy}$ - $V_{50Gy} < 30\%$
Tronc cérébral	Tronc cérébral $D_{max} = 54 \text{ Gy}$	$D_{max} = 64 \text{ Gy}$ (surface)

Dx : dose dans le volume x ; Vx : volume recevant la dose x ; BED : biological effective dose. Les doses Dmax et Dmoyenne correspondent aux définitions du rapport 62 de ICRU et non pas à celles qui doivent être utilisées selon le rapport 83 en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Pour une augmentation de la dose par fraction entre 2 et 6 Gy, une correction selon le modèle linéaire quadratique en utilisant un rapport a/b adéquat est nécessaire. Par « contrainte usuelle », il faut entendre contrainte ayant fait l'objet d'un consensus des auteurs et relecteurs. L'absence de contrainte usuelle traduit une incertitude sur le choix parmi les données publiées. Des doses plus élevées peuvent être discutées dans la situation d'une réirradiation, avec prudence, après l'accord éclairé du patient, informé du risque de complications majoré, accepté au vu du bénéfice attendu.

Les PTV_{T70} et GTV_T correspondaient aux PTV et GTV du volume primitif (traité à 70 Gy), le PTV_{N50} aux PTV du volume ganglionnaire prophylactique traité à 50 Gy. Les GTV_N et PTV_{N70} représentaient les volumes ganglionnaires pathologiques traités à 70 Gy.

III. Résultats

1. Caractéristiques de la population

La classification utilisée était celle de la huitième édition de l'*UICC/AJCC (Union for International Cancer control/American Joint Committee on Cancer)*. Les caractéristiques des patients sont résumées au **tableau 5**.

L'âge médian était de 37 ans avec une moyenne d'âge de 38 ans pour des extrêmes de 13 et 68 ans. La population était majoritairement féminine avec un sex ratio de 0,6. Les malades étaient vus avec une moyenne de durée d'évolution de 14 mois.

La masse cervicale était le motif de consultation le plus fréquent (62,5%). Les signes otologiques, présents chez 75% des patients, étaient majoritairement à type d'otalgie (66.6%). L'hypoacousie était aussi rapportée par 66.6% des patients et était associée à l'otalgie dans 75% des cas. Des acouphènes étaient retrouvés chez un seul patient.

Les signes rhinologiques étaient présents dans 75% des cas avec une épistaxis chez 50% des patients et 37.5% d'obstruction nasale.

La moitié des patients présentaient un signe neurologique dont 50% à type de céphalées. Un des patients présentait un trismus (25% des signes neurologiques). Un seul cas de symptomatologie oculaire avait été rapporté associant diplopie et douleurs oculaires sur un tableau de strabisme divergent. Un cas d'odynophagie fut aussi relevé.

Une panendoscopie a été réalisée chez tous les patients par le service ORL référent à l'exception d'un patient. L'examen clinique retrouvait des adénopathies dans 87.5% des cas ; 42.85% à droite, 14.28% à gauche et bilatérales dans 42.85%.

Toutes les biopsies étaient faites sur le cavum à l'exception d'un patient pour qui le diagnostic fut posé sur l'étude anatomo-pathologique d'une biopsie ganglionnaire. L'UCNT était le type histologique le plus fréquent (50%).

Il n'y avait pas d'intoxication alcoolique ni tabagique chez nos patients et à l'exception d'un cas de cancer à localisation cérébrale chez un des patients, aucun antécédent familial de cancer nasopharyngé n'a été retrouvé. Les habitudes alimentaires n'ont pas été précisées. Aucun des patients n'a eu de sérologie virale de l'EBV.

Tous les patients ont eu un scanner du nasopharynx et cervical injecté. La tumeur était confinée au nasopharynx dans 25% des cas (T1). Une extension endo-nasale était retrouvée chez deux patients mais elle était associée à une atteinte hypopharyngienne ou parapharyngée. Cette extension parapharyngée concernait 35% des patients et consistait en une atteinte des muscles ptérygoïdes médiaux. Un cas d'atteinte de l'espace prévertébral fut noté. L'envahissement de l'hypopharynx était retrouvé chez 2 patients. Il y avait une atteinte de la fosse infratemporale chez un patient. Aucun patient ne présentait un envahissement osseux ou une extension intracrânienne.

Le scanner cervical a retrouvé une atteinte ganglionnaire chez tous les patients, jugulo-carotidienne chez 75% des patients et de même qu'une bilatéralité de l'atteinte ganglionnaire chez 75% d'entre eux. L'atteinte des aires I et II était retrouvée chez 62,5% des patients, celle de l'aire III chez 37.5%. Les adénopathies étaient susclaviculaires (aire IV) chez 2 patients (25%). Il n'y avait qu'un seul cas de localisation spinale (V) ou parotidienne (VIII) et des adénopathies rétropharyngées étaient retrouvées chez 3 patients. La taille maximale des adénopathies rapportées était de 4.5cm.

Aucun des patients colligés n'a effectué une IRM du cavum. Le bilan d'extension à distance consistait en un scanner thoraco-abdominal qui n'a pas pu être réalisé chez 2 des patients.

La chimiothérapie d'induction a été réalisée chez cinq patients (62,5%) avec une monochimiothérapie au cisplatine chez un patient. En poly-chimiothérapie les protocoles utilisés étaient le Carboplatine-Taxol chez deux patients ainsi que le Cisplatine-Taxol, le Cisplatine-Epirubicine individuellement pour les deux patients restants.

Après chimiothérapie d'induction, une imagerie d'évaluation de la réponse tumorale n'a pas été effectuée avant planification de la radiothérapie. L'indication d'une chimiothérapie concomitante au cisplatine était posée chez tous les patients.

Tableau 5: caractéristiques de la population d'étude.

Caractéristiques des patients	Nombre et pourcentage (%)
Age (années)	
≤22	3 (37,5)
23-40	1(12,5)
41-60	3 (37,5)
>60	1 (12,5)
Moyenne (extrêmes)	38,25 (13-68)
Sexe	
Masculin	3 (37,5)
Féminin	5 (62,5)
Durée d'évolution	14 mois [3-24]
Stade T	
T ₁	2 (25)
T ₂	3 (37,5)
T ₃	0 (0)
T ₄	3 (37,5)
Stade N	
N ₀	0 (0)
N ₁	1 (12,5)
N ₂	4 (50)
N ₃	3 (37,5)
Stade M	
M ₀	6 (75)
M _x	2 (25)
Profil histologique	
Type 1	2 (25)
Type 2	2 (25)
Type 3	4 (50)
Chimiothérapie d'induction	
Oui	5 (62,5)
Non	3 (37,5)

2. Analyse des doses aux organes à risque :

Les données recueillies sur les organes à risque à partir de l'analyse des DVH sont résumées au niveau du **tableau 6** avec les moyennes des différentes valeurs recueillies et les écart-types correspondants.

Avec la technique des multisegments, la moyenne des doses à la moelle était de 43 Gy contre 45 Gy pour la technique des multi-champs avec des extrêmes respectifs de 37,27-48,81 Gy et 42,33-49,37 Gy. Toutefois, l'objectif était d'avoir une dose inférieure ou égale à 45 Gy à la moelle épinière conformément aux contraintes en cas d'association à une chimiothérapie ; chez 3 patients, cette contrainte était dépassée dans les deux techniques. L'analyse du volume recevant 45 Gy (V_{45}) chez ces derniers montrait une moyenne de 0,29 cm³ pour la TMC et de 0,07 cm³ pour la TMS.

Au niveau du tronc cérébral, les doses passaient en moyenne de 55 Gy à 52 Gy avec la technique des multisegments avec des maxima de 56 Gy et 59 Gy chez deux patients contre 68 Gy dans la TMC.

Les D_{max} au chiasma étaient de 28 Gy dans la technique des multi-champs et de 26 Gy dans celle des multisegments. Les contraintes sur le chiasma n'étaient pas respectées chez deux patients et une récupération fut possible par la technique des multisegments chez un de ces deux patients. Le patient pour qui la contrainte n'a pas pu être limitée à 54 Gy avait une D_{max} à 68 Gy (contre 71 Gy dans la TMC) et il fut le seul patient qui présentait une D_{max} aux deux nerfs optiques >60 Gy ; à droite 72,4 Gy pour la TMC et 68 Gy pour la TMS et à gauche, elle passait de 66 à 65 avec la TMS. Il était classé T4N2 et n'avait pas eu de chimiothérapie d'induction.

Les glandes parotides n'ont pu être épargnées par aucune des deux techniques. On remarque toutefois que les doses étaient plus faibles avec la technique des multisegments avec à droite une D_{moy} à 59,9 Gy (extrêmes entre 43,58 et 70,73) contre 63,59 Gy (53,9-73,3 Gy). A gauche, ses valeurs étaient respectivement de 60,41 Gy (45,4-70,2) et 64,31 (58,57-67,9).

Au niveau des cochlées, les D_{moy} étaient respectivement pour la TMC et la TMS à droite la D_{moy} de 44 Gy et 40 Gy et de 40 et 36 Gy à gauche pour des D_{max} respectives de 50 et 53 Gy et de 48 Gy et 51. Avec la technique des multifaisceaux, les contraintes aux D_{max} étaient dépassées selon la RECORAD (>60 Gy) chez 2 patients et de façon bilatérale chez l'un d'eux tandis que la D_{moy} était supérieure à 45 Gy chez 3 patients avec un maximum de 60,3 Gy.

A la mandibule, les doses maximales étaient dépassées pour les deux techniques mais les doses moyennes restaient inférieures à 60 Gy chez tous les patients à l'exception d'un seul qui présentait des D_{moy} respectives de 66 Gy et 64 Gy dans la TMC et la TMS.

Tableau 6: doses aux organes à risque (moyenne et écart-type).

Organes à risque	TMC		TMS	
	D_{max} (Gy)	D_{moy} (Gy)	D_{max} (Gy)	D_{moy} (Gy)
Moelle épinière	45,68 ±2,09		43,82 ±4,78	
Tronc cérébral	55,24 ±7,91		52,62 ±4,02	
Chiasma	28,76 ±25,18		26,61 ±24,40	
Nerf optique droit	28,14 ±22,48		27,77 ±22,44	
Nerf optique gauche	24,32 ±23,78		23,43 ±22,92	
Parotide droite		63,59 ±6,19		59,90 ±9,35
Parotide gauche		64,31 ±3,06		60,41 ±6,48
Mandibule	80,32 ±3,84	47,01 ±11,60	79,71 ±3,65	53,38 ±6,25
Cochlée droite	53,51 ±14,81	44,53 ±18,12	50,22 ±11,83	40,46 ±13,74
Cochlée gauche	51,76 ±13,40	40,30 ±14,76	48,91 ±11,63	36,21 ±10,34
	V_{45} (%)		V_{45} (%)	
Moelle épinière	0,29 cm ³ ±0,03		0,07 cm ³ ± 0,03	
Parotide droite	93,68 ±10,83		87,97 ±17,66	
Parotide gauche	97,02 ±2,49		91,09 ±11,93	

3. Analyse des doses aux volumes cibles :

Les volumes moyens du GTV_T et du PTV_{T70} étaient de 48.76 cm³ et 138 cm³. Les moyennes des volumes ganglionnaires étaient de 13,92 cm³ pour le GTV_N et 88,32 cm³ pour le PTV_{N70} . Pour le volume ganglionnaire prophylactique (PTV_{N50}) cette moyenne volumétrique était à 321,63 cm³. La moyenne de la somme des PTV était de 514 cm³ avec une médiane de 488 cm³ et un écart-type de 111 cm³.

Les valeurs moyennes des données collectées à partir des DVH des PTV et du calcul des IH et IC sont répertoriées **aux tableaux 7-9**.

La couverture des 95% du PTV_{T70} (D95%) par les 95% de la dose (66,5Gy) n'était atteinte que chez quelques patients ; 3 patients avec la technique des multi-champs et chez 2 patients avec les multisegments (exemple à la **figure 27**). Sept patients avaient une couverture satisfaisante des volumes cibles par l'isodose 90% dans la TMC contre 5 dans la TMS avec une moyenne respective des D_{95%} de 65,1 et 64,15 Gy (93% et 91%). Il n'y avait pas de différence notable pour les doses moyennes et les points chauds (appréciés par la V_{107%}). La conformité et l'homogénéité de la dose ne subissaient pas changement majeur avec la technique des multisegments.

Tableau 7: comparaison de la couverture des PTV_{T70}.

Paramètres	TMC	TMS
D_{moy} (Gy)	72,27 ±2,51	72,17 ±2,6
D_{95%} (Gy)	65,1 ±1,94	64,15 ±2,27
D_{min} (Gy)	47,28 ±6,45	44,37 ±6,50
V_{95%} (%)	91,82 ±3,89	89,48 ±6,04
V_{107%} (%)	30,30 ±22,97	28,36 ±22,91
Index de conformité	0,91 ±0,03	0,89 ±0,06
Index d'homogénéité	0,83 ±0,03	0,81 ±0,03

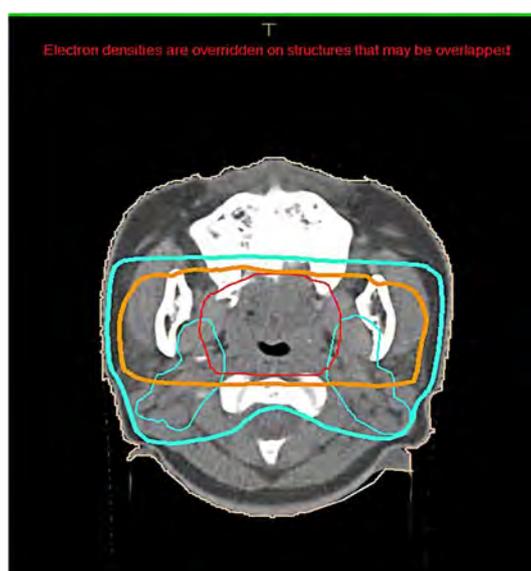


Figure 27: exemple de planification selon la technique multi-champs. L'isodose 66,5 Gy (en orange) couvre parfaitement le PTV_{T70} (rouge).

L'analyse des isodoses retrouvait les lacunes de couverture dans les parties proximales et latéro-postérieures du volume tumoral, en regard de la moelle épinière et du tronc cérébral pour les deux techniques. (Figure 28)

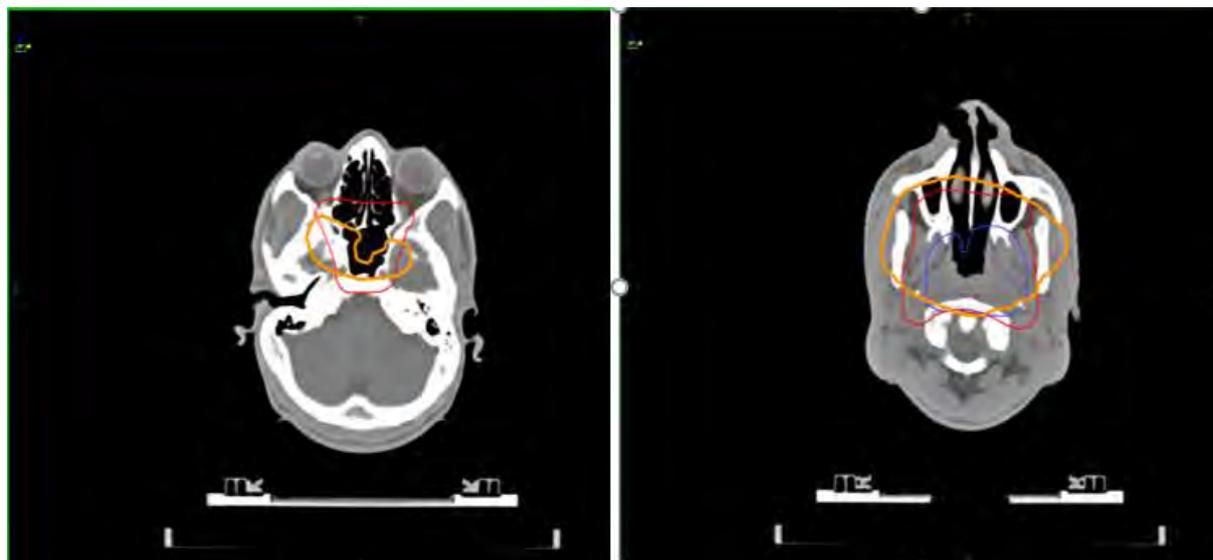


Figure 28: exemple de planification selon la technique des multisegments. Lacunes de couverture par l'isodose 66,5 Gy (en orange) aux zones crâniale et postéro-latérales du PTV₇₀ (en rouge).

Aucune des deux techniques n'avait permis d'avoir une bonne couverture des adénopathies traitées à 70 Gy : la D_{95%} des PTV_{N70} était respectivement à 80% et 78% pour la TMC et la TMS (Figure 29). Cet objectif n'était atteint que chez 1 patient dans la TMC. La couverture à 90% de la dose aussi ne concernait qu'un seul patient dans chaque technique. De ce fait, les index d'homogénéité et de conformité n'ont pas été évalués.

Tableau 8: comparaison de la couverture des PTV_{N70}.

Paramètres	TMC	TMS
D _{moy} (Gy)	67,4 ±7,05	66,46 ±5,89
D _{95%} (Gy)	56,38 ±7,60	55,24 ±7,34
D _{min} (Gy)	37,29 ±18,50	36,37 ±15,62
V _{95%} (%)	62,37 ±33,12	55,58 ±26,20
V _{107%} (%)	21,51 ±29,18	24,11 ±23,63
Index de conformité	-	-
Index d'homogénéité	-	-

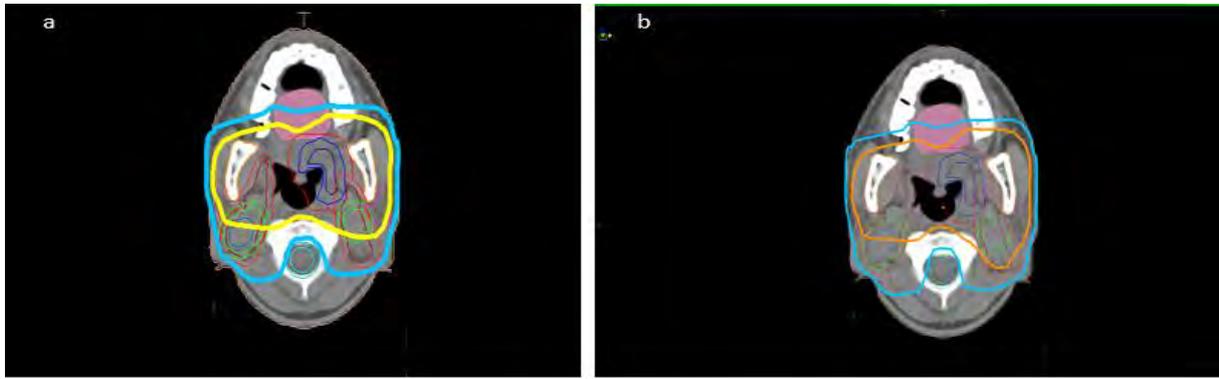


Figure 29: a) planification technique multi-champs. b) : planification technique multisegments. Chez le même patient, on note une bonne couverture du PTV_{T70} (en rouge) par l'isodose 63 Gy (90%) (en jaune et orange) mais le PTV_{N70} (contour vert externe) est insuffisamment couvert en postérieur.

La couverture des volumes ganglionnaires prophylactiques, de même que la conformité et l'homogénéité des doses étaient similaires dans les deux techniques. Les D_{95%} étaient similaires et aux alentours de 91% de la dose prescrite (soit 45,5 Gy).

Tableau 9: comparaison de la couverture des PTVN₅₀.

Paramètres	TMC	TMS
D _{moy} (Gy)	59,18 ± 2,61	51,87 ± 2,09
D _{95%} (Gy)	45,81 ± 2,20	45,77 ± 2,79
D _{min} (Gy)	14,61 ± 13,77	14,38 ± 12,01
V _{95%} (%)	91,63 ± 4,05	90,65 ± 5,20
V _{107%} (%)	64,22 ± 14,21	62,1 ± 12,49
Index de conformité	0,91 ± 0,04	0,90 ± 0,05
Index d'homogénéité	0,59 ± 0,04	0,60 ± 0,04

Une couverture des PTV_{N50} ≥ 47,5 Gy (95% de la prescription) était relevée chez 25% des patients dans l'une comme l'autre technique. La couverture par l'isodose 90% (45 Gy) était effective chez 62,5% des patients du côté de la TMC et 50% pour la TMS. **(Figure 30)**

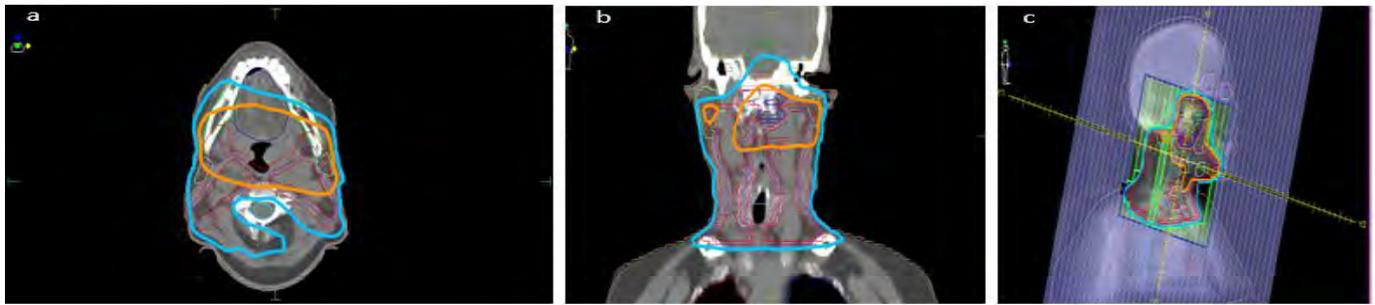


Figure 30: technique des multisegments : a) coupe axiale. b) coupe coronale. c) : DRR. Couverture totale du PTVN50 (contour orange fin) par l'isodose 45 Gy (bleu cyan).

Les lacunes de couverture étaient localisées au niveau sus-claviculaire (aire IV), spinal (aire V) et la partie postéro-latérale des aires ganglionnaires hautes. **(Figure 31).**

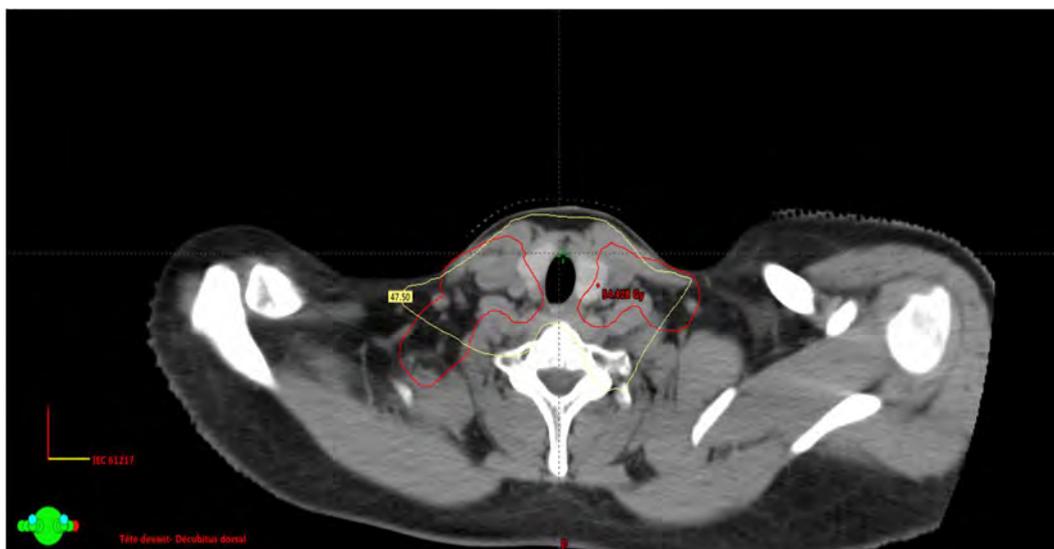


Figure 31: technique des multisegments : couverture du PTVN50 par l'isodose 47,5 Gy (95% de la dose prescrite). Lacune de couverture à la partie distale des aires spinales.

Les insuffisances de couverture ne semblaient pas être liées au volume des PTV traités ni au stade T. Elle semblait plutôt être corrélée à l'extension régionale de la tumeur avec une couverture moins satisfaisante chez les patients N2-3 comme en atteste des données du **tableau 10.**

Tableau 10: Distribution des PTV non couverte par les isodoses 90% selon le stade T, N et le volume total du PTV.

	TMC					TMS				
	T1 (%)	T2	T3	T4	Total	T1	T2	T3	T4	Total
PTV _{T70}	1	0	-	0	1 (100%)	1	1	-	1	3
PTV _{N70}	1	1	-	2	4	1	2	-	1	4
PTV _{N50}	1	1	-	1	3	1	1	-	2	4
	N0	N1	N2	N3	Total	N0	N1	N2	N3	Total
PTV _{T70}	-	0	0	1	1	-	0	0	3	3
PTV _{N70}	-	-	3	1	4	-	-	2	2	4
PTV _{N50}	-	1	2	0	3	-	1	1	2	4
	PTV _{total} <480 cm ³		PTV _{total} >480 cm ³			PTV _{total} <480 cm ³		PTV _{total} >480 cm ³		
PTV _{T70}	1		0		1	2		1		3
PTV _{N70}	1		3		4	2		2		4
PTV _{N50}	1		2		3	2		2		4

IV. Discussion

Clinico-épidémiologique :

L'incidence du cancer du nasopharynx est plus élevée chez l'homme autant dans la zone d'incidence à haut risque que la zone à faible risque ; avec notre population d'étude la répartition était inversée avec un ratio de 0,6. Ce ratio était de 1,5 dans une population sénégalaise portant sur 81 cas de carcinomes nasopharyngés enregistrés entre 2007 et 2016 **[48,51]**

Les pics d'âge du cancer nasopharyngé sont variables selon les différentes zones à risque définies. Dans les pays à haut risque, le cancer du nasopharynx est observé autour de 20 ans avec un pic autour de 50 ans. Dans les pays à risque intermédiaire et faible, la répartition est bimodale avec un premier pic entre 10 et 25 et un second vers 50 ans dans la zone à risque intermédiaire. La zone à faible risque à laquelle nous appartenons selon les données de 2018 de l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*), décrit deux pics qui se situent l'un entre 15 et 24 ans et l'autre entre 65 et 75 ans. Notre premier pic d'âge correspondait à ces données (entre 13 et 22 ans), par contre le second pic survenait à une tranche d'âge plus jeune : entre 41 et 60 ans. Avec une moyenne de 38 ans, nous présentions une population plus jeune que celle retrouvée dans la littérature : quatre (4) études marocaines relevaient une moyenne à 43 ans et une étude chinoise à 46 ans. Ces données sur l'âge correspondaient à l'étude sénégalaise précédemment énoncée où l'âge moyen était de 35 ans. **[16,18,26,48]**

Le délai entre la découverte des premiers signes et la consultation était relativement long : entre 3 et 24 mois avec une moyenne de 14 mois faisant que le diagnostic était globalement tardif dans notre population.

Le motif de consultation le plus retrouvé était la masse cervicale (62.5%) comme décrit dans la littérature avec 54 % dans une étude suisse et jusqu'à 97,5% dans une étude marocaine. De même dans la littérature, les signes rhinologiques et otologiques étaient retrouvés chez la majorité des patients ; avec 97,52% d'obstruction nasale dans l'étude marocaine et 58% de signes otologiques avec également l'hypoacousie au-devant de la scène. Ce pourcentage était plus faible dans l'étude suisse : respectivement de 42 et 50%. Les taux de manifestations neurologiques décrits dans les deux études précédentes étaient relativement les mêmes avec une prédominance des céphalées mais avec une atteinte de nerfs crâniens plus fréquente dans notre population (37,5% contre 19% et 8% dans les études suisse et marocaine). **[55,59]**

Les carcinomes représentent le type histologique prédominant dans les cancers du nasopharynx quel que soit la zone géographique. Dans les zones d'incidence haute et intermédiaire, ce sont plutôt les formes indifférenciées qui dominent (80 à 90%) alors que chez les populations à bas risque, les épidermoïdes bien différenciés varient entre 75 et 90%. Dans notre étude, il y avait une répartition égale entre les formes différenciées (types 1 et 2) et indifférenciées (50%). **[18,26]**

Nous n'avons pas identifié de facteur de risque dans notre population. Toutefois, la sérologie virale de l'EBV n'a pas été réalisée. Pourtant, son génome est détecté dans près de 90% des types 3 de l'OMS, moins fréquent dans les types 2 et surtout les types 1. Jusque-là, l'utilité du titrage des anticorps anti-EBV spécifiques était limitée. Récemment, la PCR (*polymerase chain reaction*) de l'EBV a été démontrée comme un outil utile au dépistage du cancer nasopharyngé dans les pays endémiques. Depuis quelques années, le taux de copies d'ADN de l'EBV quantifié par PCR s'est avéré être un facteur pronostique et un élément de suivi post-thérapeutique. **[8,18,55]**

Tous nos patients avaient réalisé un scanner cervico-facial, cependant, aucun d'eux n'avait réalisé d'IRM du nasopharynx. Le bilan d'imagerie est en effet désormais basé sur cet examen qui est indispensable pour les extensions périnerveuses. Une étude rapportée par Lioa et al. portant sur 420 cas de nasopharynx a montré que la réalisation d'une IRM a permis de redresser la stadification chez près de la moitié des patients et de retrouver une atteinte endocrânienne chez 16% des patients alors qu'elle n'était objectivée au scanner que dans 4,8% des cas. De plus, une fusion des images de l'IRM permet une meilleure précision dans la délimitation du volume tumoral macroscopique (*GTV*). **[11,26,46]**

Le bilan d'extension à distance était aussi limité à un scanner thoraco-abdominal ; la scintigraphie osseuse et le TEP-scanner n'étaient pas disponibles. L'association d'une scintigraphie osseuse avec une TDM abdominale est indiquait chez les patients à haut risque métastatique en l'occurrence ceux qui ont un envahissement ganglionnaire massif (N3) ; ce qui est le cas de 37,5% de nos patients. Par ailleurs, l'étude australienne de 2011 révélait que pour la détection des métastases à distance, le TEP pouvait remplacer les examens d'imagerie conventionnels tels que le scanner cervico-facial et thoraco-abdominal associé éventuellement à une scintigraphie osseuse et que l'association IRM + TEP-scanner est souhaitable pour le bilan d'extension initial. **[30, 46,55]**

Thérapeutique :

La chimiothérapie d'induction a été réalisée chez 62,5% de notre population. Elle était initialement controversée en termes de survie globale mais devient une indication de plus en plus courante dans la prise en charge des stades avancés appuyée par des études récentes comme celle du GORTEC (groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou) et le plus grand essai mené au centre Sun at Sen de Guangzhou. Une amélioration de la probabilité de survie sans récurrence et la survie globale ont été notées par ses dernières grâce à la chimiothérapie d'induction aux taxanes selon le protocole TPF. Au vu des discordances avec les études les plus anciennes et dans le but de mieux définir les indications d'une chimiothérapie d'induction, Du et al. , par le biais d'une analyse multivariée ont identifié les facteurs de risque suivants : l'envahissement ganglionnaire N2 ou N3, le taux d'EBV ADN >4000 copies/mL, le taux d'albumine sérique ≤ 46 g/L et un taux de plaquettes $>300\ 000/\text{mm}^3$; permettant de définir deux groupes de patients ; un premier groupe de faible risque ayant 0 à 1 facteur de risque et un deuxième groupe de haut risque ayant plus de deux facteurs de risque. Les résultats de cette étude montrent que seuls les groupes à haut risque profitaient de la chimiothérapie néoadjuvante ; leurs survies sans progression et sans rechute métastatique s'en trouvaient significativement améliorées. Par ailleurs, du point de vue pratique, la chimiothérapie d'induction permet dans certains cas d'une part de minimiser les contraintes dosimétriques généralement liées par un volume ganglionnaire important ou une extension intracrânienne et d'autre part les incertitudes dosimétriques liées à une fonte tumorale en cours de radiothérapie ; de plus, plusieurs études notent une amélioration du taux de réponse de 76,5 à 82 % après chimiothérapie d'induction de cancers nasopharyngés localement avancés et une diminution du volume tumoral de 55,6 à 22,9 cc. **[9,30,41,61]**

La supériorité de l'IMRT dans les cancers de la tête et du cou n'est plus à prouver ; grâce à elle, il est devenu possible d'avoir une bonne couverture des tumeurs complexes ou localement avancées de la tête et du cou sans dépasser les limites aux organes à risque. Néanmoins, la complexité technique et la difficulté à l'accès qui vont de pair avec cette technique ont conduit plusieurs groupes de physiciens et de radiothérapeutes à développer maintes techniques dans le but d'améliorer les performances dosimétriques de la RC3D. L'objectif de cette étude était de relever les bénéfices potentiels de la technique de multi-segmentation comparée à la technique des multi-champs. Un gain était relevé au niveau des organes à risque sans changement majeur dans la couverture des volumes cibles.

Les doses reçues par la moelle épinière et le tronc cérébral étaient plus faibles grâce à la multi-segmentation et les résultats obtenus étaient concordants avec la littérature. En effet, Lee et al. avec la technique de la multi-segmentation testée chez 5 patients retrouvaient des doses respectives de 44 Gy pour la moelle et 54 Gy pour le tronc cérébral contre 43 Gy et 52 Gy dans notre étude. [39]

Dans l'impossibilité de se limiter à 45 Gy sur la moelle épinière, le RTOG jugeait acceptable d'avoir des doses jusqu'à 50 Gy mais uniquement pour les tumeurs T3-4 et un maximum de 50 Gy ne devait pas être donné sur plus d'1cm³ de la moelle. Ces contraintes étaient plus restreintes avec le groupe de DAHANCA (*Danish Head And Neck Cancer*) ; un maximum de 48 Gy était permis ou pas plus de 45 Gy sur 0,1cm³ du volume spinal. La technique de la multi-segmentation répondait parfaitement à ces normes volumétriques chez tous les patients. [37]

Huang et al, chez 6264 patients traités pour un carcinome nasopharyngé retrouvaient une augmentation significative de lésion du tronc cérébral qu'à partir d'une D_{max} de 67,4 Gy comparé aux patients ayant reçu une dose en-dessous de cette valeur. Toutefois, les auteurs ont conclu que des études plus poussées seraient nécessaires pour confirmer ces données. Un consensus d'experts spécialisés dans les carcinomes nasopharyngés retenait une dose idéale entre 50-58 Gy et un maximum admis de 54 à 64 Gy. Dans notre étude, deux des patients qui étaient au-dessus de cette valeur de 67,4 Gy avec la TMC ont pu être ramenés à 56 et 59 Gy. [37]

Le QUANTEC (*Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic*) situe la probabilité de neuropathie optique pour une D_{max} ≥55 Gy au chiasma ou aux nerfs optiques ; elle serait augmentée de 3 à 7% entre 55 et 60 Gy et deviendrait supérieure à 7-20% au-delà de 60 Gy. Un consensus d'experts fixait la dose maximale au chiasma à 56 Gy et à 62 Gy aux nerfs optiques. Un seul de nos patients n'avait pas eu un respect des contraintes malgré un amoindrissement de la dose par la TMS. Ce même patient une dose aux nerfs optiques supérieures à 62 Gy. Ce patient n'ayant pas initialement eu une chimiothérapie d'induction, celle-ci pourrait être proposée avant mise en traitement. Ceci a été suggéré par Yang et al. qui par le biais d'une étude randomisée sur 212 cas de carcinome du nasopharynx ont trouvé qu'à 3 ans, ni le contrôle loco-régional ou à distance ni la survie globale n'étaient compromis lorsqu'on se limitait en post-chimiothérapie à traiter la tumeur résiduelle à l'IRM et qu'en amont la toxicité sur les OAR s'en trouvait améliorée de même que la santé globale. L'IMRT serait également sans doute profitable, d'emblée ou en post-induction, à ce type de patient

chez qui la RC3D est dans l'incapacité de protéger les structures optiques ; El Ghoneimy et al retrouvaient une diminution significative des doses au chiasma et aux nerfs optiques par l'IMRT comparé à la RC3D. La protonthérapie en complément de dose garde également tout son intérêt dans ces tumeurs localement avancées. En effet, l'analyse dosimétrique comparant les DVH d'une irradiation par photons seuls et l'association de photons et protons chez 5 patients présentant une tumeur nasopharyngée T4N0M0 avait permis de mieux protéger trois organes proches de la tumeur à traiter : les lobes temporaux, et surtout le chiasma et les nerfs optiques. **[6,20,37]**

Le bénéfice escompté n'a pas été obtenu avec les glandes parotides ; dans la littérature, on obtenait généralement une meilleure protection. D'ailleurs, c'était généralement l'objectif premier dans les techniques avancées de RC3D. Dans l'étude de Lee et al. la D_{moy} était certes à 32 Gy (pour un objectif fixé autour de 26 Gy) mais associée à un respect de la V_{45} ; les parotides étaient complètement exclues de l'isodose 45 Gy. Ces valeurs de D_{moy} étaient deux fois plus élevées dans notre étude pour des V_{45} allant de 52 à 100% du volume parotidien pour un maximum admis de 26% et ce dépassement des contraintes concernait concomitamment les deux parotides. Il en était de même avec l'étude menée par Herassi et al. qui comparait quatre techniques avancées de RC3D dans l'irradiation de cancers du nasopharynx et de l'oropharynx parmi lesquelles une technique utilisant les multi-champs et la technique des multisegments comme décrite par Lee et al. Leurs résultats étaient concordants avec celle de l'étude précédemment énoncée. Mais il est à signaler que pour cette dernière étude décrite, l'analyse des données ne concernait qu'une première phase de prescription à 54 Gy. Portaluri et al. parmi 49 cas de cancers de la tête et du cou rapportaient des D_{moy} aux parotides plus élevées chez les 6 cas de cancers nasopharyngés et qui se rapprochaient assez des résultats de notre étude ; près de 52 Gy (± 9). Toutefois, la technique utilisée était du *field-and-field* qui, pourtant, dans l'étude de Herassi et al. comparée aux multisegments, faisait mieux en termes de protection des parotides avec un D_{moy} à 26 Gy contre 32 Gy. **[27,39,54]**

La réduction de la fonction salivaire survenait à partir de 10-15 Gy de D_{moy} avec une réduction significative au-delà de 40 Gy avec une récupération progressive après irradiation. Cependant, certaines données de la littérature suggèrent que la xérostomie est complète et irréversible au-delà de 50 Gy. Cette protection des glandes parotides reste primordiale quand on sait que la fonction salivaire a un impact important sur la qualité de vie des patients. A cet effet, des techniques de protection des parotides ont été développées, testées par plusieurs études avec des résultats assez concluants ; notamment la technique de ConPas (*conformal Parotid-*

Sparing technique) décrite en 2005 par Wiggeraad et al. qui permettait une protection optimale des parotides avec une $D_{moy} < 26\text{Gy}$ à la dose de prescription de 70 Gy chez dix patients. Il est à signaler que dans cette étude le profil tumoral des patients était assez différent du nôtre ; avec 80% de N_0 , le reste étant des N_1 . **[19,62]**

La plupart des études n'avaient pas spécifié le profil tumoral de leurs patients mais le dépassement des contraintes aux parotides chez nos patients s'explique par la bilatéralité de l'envahissement ganglionnaire chez la majorité de notre population (75%) et dans des aires à proximité des parotides (62,5% dans l'aire II et 37,5% dans l'aire III) faisant que les parotides étaient incluses dans les PTV ganglionnaires. D'autre part, nos patients présentaient des tumeurs larges avec des PTV du primitif proches des glandes parotides.

Les cochlées, quoique moins exposées avec la TMS, subissaient aussi un dépassement des doses chez certains de nos patients selon la RECORAD 2016 pour qui, une D_{moy} n'excédant pas les 35 Gy était nécessaire pour une conservation auditive avec un risque de surdité qui survient pour une D_{max} de plus de 60 Gy. Cependant, Bandhare et al. relevaient une baisse de l'acuité auditive chez 37% des patients à 5 ans pour une $D_{moy} > 60,5$ Gy contre 3% chez les patients qui ont reçu une dose inférieure à celle-ci. Contrairement à la TMC, avec la TMS, aucun patient n'excédait cette limite. L'accord d'expert préconise toutefois avec une recommandation de priorité moyenne une $D_{moy} \leq 45$ Gy et une dose maximale de 55Gy. **[35,37,50]**

La dose à la mandibule était aussi au-delà des contraintes établies ($D_{max} \leq 65$ Gy). Cependant, la D_{moy} était inférieure à 60 Gy, limite au-dessus de laquelle il est décrit un risque de radionécrose à 5%. De plus, Gomez et al. ne relevaient pas de cas d'ostéonécrose de la mandibule pour un maintien des D_{max} à moins de 70Gy. **[37,50]**

S'agissant de la couverture des volumes cibles, il n'y avait pas de différence majeure entre les deux techniques dans notre étude. Certains auteurs comme Herassi et al. trouvaient une amélioration de la couverture par la TMS par rapport aux autres techniques avancées de RC3D avec une $D_{95\%}$ du PTV traité à 54 Gy de 98% ; correspondant dans notre étude au $D_{95\%}$ du PTV_{N50} qui était de 91% pour la même technique. **[27]**

Au vu de la difficulté du respect de la couverture des PTV établie par l'ICRU nous nous sommes limités chez la plupart des patients à 90% de la dose prescrite au 95% du volume du PTV au lieu des 95% de la dose. En RC3D, la plupart des études normalisaient leurs plans de traitement à ce même niveau avec comme argument avancé la probabilité du contrôle tumoral local

(TCP : *Tumor control Probability*) qui stipule qu'il y a une probabilité de contrôle tumoral à 75% pour les tumeurs uniformément irradiées à la dose de prescription et que cette probabilité ne diminuerait que 0 à 3% en cas de surdosage compris entre 90 et 95% de la dose prescrite. D'ailleurs, Eisbruch et al. avec une technique de multisegments, notaient une impossibilité de respecter cette couverture chez 5% des patients de leur étude avec dans certains cas des sous dosages à moins de 90% de la dose. Cette notion de validation du traitement à 90-95% de la dose de prescription sur 95% du PTV devient toutefois de plus en plus caduque ; en effet, en 2019 des experts travaillant sur le carcinome nasopharyngé ont donné comme recommandations de couvrir 100% du PTV à au moins 95% de la prescription ou 99% du PTV à au moins 93% de la dose rendant pour ainsi dire plus obsolète qu'elle ne l'est la prise charge des cancers nasopharyngés par la RC3D. **[19,37]**

Cette insuffisance de couverture qui était hautement plus marquée aux volumes ganglionnaires pathologiques ne semblait pas être liée à l'expansion volumétrique des PTV ni au stade T. En effet, dans une technique utilisant les multi-champs dans des cancers ORL, une étude suisse présentant une moyenne volumétrique du PTV total supérieure à la nôtre (880 ± 140 contre $514\text{cm}^3 \pm 111$) avec les 4/5^{ème} des patients qui étaient des stade T4, observait une couverture des PTV à 50 Gy proche de la nôtre avec une D_{moy} à 100,7% mais la limite supérieure des PTV était l'espace parapharyngé (base du crâne) chez la quasi-totalité des patients. D'autres paramètres telle que la hauteur des PTV devraient donc être pris en compte comme le suggère Hsiung et al. qui ont trouvé comme facteur anatomique défavorable dans la couverture en RC3D une hauteur du volume cible >7cm ou venant au contact des yeux (chevauchement > 0cm) ; la partie inférieure des volumes cibles restant au moins et dans la plus part des cas la limite des aires susclaviculaires chez tous les cas de cancer nasopharyngé. Cette étude suisse relevait aussi les sous-dosages à la partie postérieure des PTV chez la quasi-totalité des patients mais notait une bonne couverture des chaînes spinales. Couvrir cette partie postérieure du PTV impliquait de surdoser la moelle épinière et/ou le tronc cérébral. Hsiung et al. préconisaient d'opter pour l'IMRT plutôt que la RC3D s'il y avait un chevauchement antéro-postérieur du volume cible avec la moelle >1cm ou >0,6 cm avec le tronc cérébral ou une distance entre volume cible et tronc cérébral <0,1 cm. **[22,28]**

En effet, avec l'IMRT, la couverture tumorale était améliorée notamment au rétropharynx, à la base du crâne et la partie médiale des volumes ganglionnaires ; zones qui étaient rarement couvertes dans notre étude. Pirkzall et al. estimaient à 36% l'amélioration de la couverture des volumes cibles par l'IMRT et celle de la conformité à 10%. **[4,20,22,28]**

Par ailleurs, cette lacune de couverture semblait être liée à l'extension ganglionnaire notamment pour les PTV traités à 70 Gy. En effet, elle était plus fréquente chez les patients N2-N3 malgré une chimiothérapie d'induction chez plus de la moitié des patients.

L'homogénéité et la conformité des doses étaient respectées. On ne notait pas de différence de point chaud comme l'attestait de la similitude des $V_{107\%}$.

**CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS :**

L'irradiation des carcinomes nasopharyngés reste un vrai défi ; malgré la radiosensibilité du type non-kératinisant qui est la forme la plus fréquente, des doses élevées sont nécessaires pour éradiquer la maladie et la marge entre contrôle local optimal et protection des organes à risque demeure étroite même avec les techniques de modulation d'intensité actuelles.

Notre travail prouve la faisabilité de la technique des multisegments dans nos services et suggère qu'elle permet de mieux protéger les organes à risque sans compromettre la couverture des doses. A l'exception de la mandibule, un gain a été enregistré au niveau de tous les organes à risque notamment les structures nobles tels que la moelle épinière, le tronc cérébral et les structures optiques enregistrant des gains non négligeables surtout au niveau des éléments nerveux.

Cette technique est à individualiser et optimiser pour chaque patient en priorisant les potentiels sites de récurrence et une étude sur une cohorte plus importante permettrait de mieux comprendre les failles que nous avons découvertes et de profiter davantage de cette technique de planification qui semble assez prometteur pour toutes les localisations cancéreuses de la tête et du cou. Ces techniques de RC3D restent d'actualité malgré les avancées technologiques. En effet, en dépit de leur supériorité, la faisabilité des techniques de modulation d'intensité reste parfois discutable car très complexes, demandant davantage de vérification de plans, d'assurance qualité et un temps de traitement plus long.

Il n'en demeure pas moins que la transition vers l'IMRT reste une priorité à atteindre. En effet, malgré la faiblesse de notre population, les résultats sur la couverture des ganglions pathologiques suggèrent une incapacité de la RC3D à prendre en charge de façon optimale les stades avancés présents dans notre contexte d'exercice. Par ailleurs, malgré une meilleure protection des OAR prioritaires, certains organes à risque peinent toujours à être épargnés de façon optimale en l'occurrence la mandibule et les glandes parotides et à une moindre mesure les cochlées.

A cela, s'ajoute le fait que les nouvelles recommandations sur la couverture des volumes cibles sont, en règle générale, impossibles à respecter avec la RC3D notamment pour les tumeurs avancées.

La chimiothérapie d'induction garde tout son intérêt dans les tumeurs à extension ganglionnaire massive et devrait permettre de réduire davantage ces lacunes de couverture et de diminuer en parallèle les doses reçues par les tissus sains.

Et enfin, l'évolution des techniques de RC3D a ouvert un éventail de possibilités techniques qui ne demandent qu'à être explorées ; chacune avec ses objectifs dosimétriques propre guidant le choix à adopter en fonction de l'extension tumorale chez chaque patient.

REFERENCES

1. Abbasi AN, Hafiz A, Ali N, Khan KA. Plan Dose Evaluation of Three Dimensional Conformal Radiotherapy Planning (3D-CRT) of Nasopharyngeal Carcinoma (NPC): Experience of a Tertiary Care University Hospital in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10):5989-93.
2. Afani L, Errihani H, Benchaffai I, Lalami Y. Carcinome adénoïde kystique du nasopharynx, une entité clinique rare en quête d'innovations thérapeutiques : cas clinique et revue de la littérature. *Cancer Radiother.* 2016;1-5.
3. Ainab I, Ouardi F, El Benna N, Abedlouafi A. Radio-anatomie du cavum. 2017; Service de radiologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.
4. Al Zayat DM, Attalla EM, Abouelenein HS, Fadel S, Khalil W. Dosimetric comparison if intensity-modulated radiotherapy versus 3D conformal radiotherapy in patients with head-and neck cancer. *Physica Medica.* 2015;31:S1-14.
5. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1310-7.
6. Beddok A, Feuvret L, Noël G, Bolle S, Deberne M, Mammar H, et al. Complément de dose de protons pour les cancers du nasopharynx localement évolués : une expérience de l'institut Curie. *Cancer/Radiothérapie.* 2019;23:304-11.
7. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiotherapy and Oncology.* 2019;134:1-9.
8. Blanchard P, Nguyen F, Moya-Plana A, Pignon JP, Even C, Bidault F, et al. Nouveautés dans la prise en charge des carcinomes nasopharyngés. *Cancer/Radiothérapie.* 2018;22:492-5.
9. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;1-11.
10. Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder C. Decision making in radiation oncology. Springer. 2011;1.
11. Brady LW, Combs SE, Lu JJ. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. Springer. 2015.
12. Bridge P, Tipper DJ. CT Anatomy for Radiotherapy. M&K Publishing; 2011.
13. Chau RMC, Teo PML, Choi PHK, Cheung KY, Lee WY. Three-dimensional dosimetric evaluation of a conventional radiotherapy technique for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology.* 2001;58:143-53.
14. Chavaudra J, Bridier A. Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62. *Cancer/Radiother.* 2001;5:472-8.
15. Chen L, Hu C-S, Chen X-Z, Hu G-Q, Cheng Z-B, Sun Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:163-71.

16. Chen Y-P, Chan ATC, Le Q-T, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019;394:64–80.
17. Cheng SH, Tsai SY, Horng C-F, Yen KL, Jian JJ, Chan K-Y, et al. A prognostic scoring system for locoregional control in nasopharyngeal carcinoma following conformal radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2006;66(4):992–1003.
18. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2016;387:1012–24.
19. Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK, Ship JA, Haken RT, Pu AT, et al. Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1998;41(3):559–568.
20. El-Ghoneimy, EG, Hassan MA, El-Bestar MF, Othman OM, Hashem WB, Mashhour KN. A dosimetric comparative study between conformal and intensity modulated radiation therapy in the treatment of primary nasopharyngeal carcinomas: The Egyptian experience. *Pan Arab Journal of Oncology*. 2012;5(2):22-8.
21. Fang F-M, Chien C-Y, Tsai W-L, Chen H-C, Hsu H-C, Lui C-C, et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. Intensity-modulated radiotherapy-a longitudinal study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2008;72(2):356–364.
22. Fogliata A, Cozzi L, Bieri S, Bernier J. Critical appraisal of a conformal head and neck cancer irradiation avoiding electron beams and field matching. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1999;45(5):1331–1338.
23. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in intensity modulated radiation therapy (ICRU report No. 83). *Cancer/Radiothérapie*. 2011;15:555–559.
24. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2012;(104):343-8.
25. Hansen EK, Roach III M. *Handbook of evidence-based radiation oncology*. Springer. Vol. 3rd Edition. 2018.
26. Hendaoui L, Askri A, Charrada-Ben Farhat L, Saadi A, Bouhaouala M-H, Saadaoui H, et al. Imagerie des cancers du nasopharynx. In: *Le manuel du résident Imagerie oncologique*. Tsunami. 2010.
27. Herrassi MY, Bentayeb F, Malisan MR. Comparative study of four advanced 3d-conformal radiation therapy treatment planning techniques for head and neck cancer. *Journal of medical physics*. 2013;38(2):98-105.
28. Hsiung C-Y, Yorke ED, Chui C-S, Hunt MA, Ling CC, Huang E-Y, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2002;53(3):638–647.
29. Ibrahim M, Attalla E, El Naggat M, Elshemey W. Dosimetric comparison between three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in

- the treatment of different stages of nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2018;1-6.
30. Jardel P, Thiariat J, Blanchard P, Elloumi F, Toumi N, Bensadoun R, et al. Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx). *Bull Cancer*. 2014;101(5):445-54.
 31. Jen Y-M, Shih R, Lin Y-S, Su W-F, Ku C-H, Chang C-S, et al. Parotid gland-sparing 3-dimensional conformal radiotherapy results in less severe dry mouth in nasopharyngeal cancer patients: a dosimetric and clinical comparison with conventional radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2005;75:204–209.
 32. Khaldi H, Rachida Madouri, Zoubir Ahmed Fouatih, , Ahmed Fethi Dali-Youcef. Radiothérapie externe du cancer du cavum dans l’ouest algérien : résultats et perspectives. *JESPN*. 2018;19:59-66.
 33. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H, Brown AP, Burman C, Cheng E, et al. Three-Dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 15 mai 1991;21(1):169-82.
 34. Lee A, Lung M, Ng W. *Nasopharyngeal carcinoma: From etiology to clinical practice*. 1^{re} éd. 2019. 394 p.
 35. Lee AWM, Ng WT, Hung WM, Choi CW, Tung R, Ling YH, et al. Major late toxicities after conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: patient and treatment related risk factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2009;73(4):1121–1128.
 36. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;126:25-36.
 37. Lee AW, Tong Ng W, Pan JJ, Chiang C-L, Poh SS, Choi HC, et al. International guideline on dose prioritization and acceptance criteria in radiation therapy planning for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2019;105(3):567-80.
 38. Lee AWM, Ng Tong W, Chan LLK, Hung WM, Chan CCC, Sze HCK, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer – Success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiotherapy and oncology*. 2014;110:377-84.
 39. Lee N, Akazawa C, Akazawa P, Quivey JM, Tang C, Verhey LJ, et al. A forward-planned treatment technique using multisegments in the treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2004;59(2):584-94.
 40. Lee VHF, Lam KO, Lee AWM. Standard of care for nasopharyngeal carcinoma (2018-2020). In: *Nasopharyngeal cancer: from etiology to practice* [Internet]. Elsevier. 2019. p. 205-30. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814936-2.00010-9>
 41. Li P-J, Mo H-Y, Luo D-H, Hu W-H, Jin T. The efficacy of induction chemotherapy in the treatment of stage II nasopharyngeal carcinoma in intensity modulated radiotherapy era. *Oral Oncology*. 2018;85:95-100.
 42. Liao W, Zheng Y, Bi S, Zhang B, Xiong Y, Li Y, et al. Carotid stenosis prevalence after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2019;133:167-75.

43. Lu S, Wang C, Chen L, Lee J, Wen S, Wu J, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison with tomotherapy and step-and-shoot IMRT. 2010;78(3):S816.
44. Lukarski D, Krstevska V, Petkovska S. A treatment planning comparison of two different 3D conformal techniques for irradiation of head and neck cancer patients. In p. 44-9.
45. Luo W, Ye L, Zhan Y, He Z, Li F, Liu M. Effectiveness of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Treating Early Primary Nasopharyngeal Carcinoma. 2010;33(6):604-8.
46. Maingon P, Blanchard P, Bidault F, Calmels L. Radiothérapie des cancers du nasopharynx. *Cancer Radiother.* 2016;
47. Moon SH, Cho KH, Lee C-G, Keum KC, Kim Y-S, Wu H-G, et al. IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. Survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROG 11-06). *Strahlenther Onkol.* 2016;192:377-385.
48. Mouamba FG. Etude épidémiologique-pathologique des carcinomes du nasopharynx à Dakar: a propos de 81 cas. [Dakar]: Université Cheikh Anta Diop; 2017.
49. Mouden K. UCNT du cavum chez l'enfant: expérience du centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Rabat. [CHU Ibn Sina,Rabat]: Mohammed V; 2012.
50. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie.* 2016;20S:S36-S60.
51. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:127-36.
52. Peponi E, Katinioti K, Tasiou I, Capizzello A, Tzallas G, Siontis G, et al. 3D conformal radiotherapy in primary nasopharyngeal cancer: effectiveness and prognostic factors. *JBUON.* 2015;20(2):514-20.
53. Podgorsak EB. Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. IAEA. 2005. 696 p.
54. Portaluri M, Fucilli FIM, Castagna R, Bambace S, Pili G, Tramacere F, et al. Three-Dimensional Conformal radiotherapy for locally advanced (stage II and worse) head-and-neck cancer: dosimetric and clinical evaluation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2006;66(4):1036-43.
55. Rachidi S. UCNT du cavum (à propos de 121 cas) et revue de la littérature. [Fès, Maroc]: Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2016.
56. Salom MC, Lopez F, Pacheco E, Muñoz G, García-Cabo P, Fernández L, et al. Salvage Surgery in the Treatment of Local Recurrences of Nasopharyngeal Carcinomas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018;69(6):339-44.
57. Sun X-S, Li X-Y, Chen Q-Y, Tang L-Q, Mai H-Q. Future of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol.* 2019;92(20190209).
58. Sze HCK, Au KH, Chiang CL, Chang ATY, Kam MKM, Ng WT. Advances in radiotherapy. In: *Nasopharyngeal cancer: from etiology to practice* [Internet]. Elsevier. 2019. p. 263-79. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814936-2.00012-2>

59. Taheri-Kadkhoda Z. Nasopharyngeal carcinoma: past, present and future directions. [Department of Oncology Institute of Clinical Sciences, Sweden]: Göteborg University; 2007.
60. Teo PML, Ma BBY, Chan ATC. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-transition from two-dimensional to three-dimensional methods. *Radiotherapy and Oncology*. 2004;73:163–172.
61. Tong Ng W, Corry J, Langendijk JA, Lee AWM, Mäkitie A, Mendenhall WM, et al. Current Management of Stage IV Nasopharyngeal Carcinoma without Distant Metastasis. *Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews*. 2020;
62. Wiggeraad, R, Mast M, Santvoort JV, Hoogendoorn M, Struikmans H. ConPas: a 3-D conformal parotid gland-sparing irradiation technique for bilateral neck treatment as an alternative to IMRT. *Strahlenther Onkol*. 2005;181:673–82.
63. Wu VWC, Chan ZHF, Kung SWS, Chau CKF, Fu KCK, Yip KKY. Dose analysis of three 3-D conformal radiotherapy techniques used in booster treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2000;2(1):27-36.

RESUME

Objectifs : comparer les performances dosimétriques de deux techniques avancées de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans la radiothérapie curative des carcinomes nasopharyngés

Méthodologie : il s'agit d'une étude rétrospective comparative portant sur huit cas de carcinomes nasopharyngés traités entre le 1er janvier 2019 et 30 septembre 2020. Deux nouvelles planifications ont été réalisées sur les scanners dosimétriques préexistants chez chaque patient. A la première phase de 50 Gy qui englobait la totalité des volumes cibles ont été effectuées une technique multi-champs comprenant 5 à 7 champs et une autre technique de multisegmentation avec 10 à 14 segments. Le complément de dose à 70 Gy aux volumes tumoraux primitifs et ganglionnaires a été effectué par l'adjonction de 2 à 6 champs qui gardaient respectivement pour chaque patient le même nombre dans les deux techniques. Chaque plan a été soigneusement adapté à la configuration tumorale et à l'anatomie du patient avec des angulations et des pondérations spécifiques. Une analyse dosimétrique a été effectuée à partir des dose-histogramme-volume et la couverture par les isodoses ainsi que le calcul des index de conformité et d'homogénéité.

Résultats : les contraintes aux organes à risque notamment à la moelle épinière, au tronc cérébral, au chiasma, aux nerfs optiques, aux parotides et aux cochlées étaient diminuées par la technique des multisegments. La couverture des PTV par les isodoses 90 et 95% étaient similaires. Il en était de même avec les $D_{95\%}$ et index de conformité et d'homogénéité. On avait une similitude des doses moyennes et minimales ainsi que des $V_{107\%}$.

Conclusion : la technique de segmentation semble mieux protéger les organes à risque sans compromettre la couverture des volumes cibles ni altérer la distribution des doses au sein de ces volumes.

Mots clés : carcinome nasopharyngé, radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, multi-champs, multisegments.