



**HAL**  
open science

## Complément de dose de protons pour les cancers du nasopharynx localement évolués : une expérience de l'institut Curie

A. Beddok, L. Feuvret, G. Noël, S. Bolle, M. Deberne, H. Mammar, A. Chaze, C. Le Tourneau, F. Goudjil, S. Zefkili, et al.

### ► To cite this version:

A. Beddok, L. Feuvret, G. Noël, S. Bolle, M. Deberne, et al.. Complément de dose de protons pour les cancers du nasopharynx localement évolués : une expérience de l'institut Curie. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23, pp.304 - 311. 10.1016/j.canrad.2019.01.003 . hal-03486459

**HAL Id: hal-03486459**

**<https://hal.science/hal-03486459>**

Submitted on 20 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Complément de dose de protons pour les cancers du nasopharynx localement  
évolués : une expérience de l'Institut Curie

Boost in proton for locally advanced nasopharyngeal carcinoma : A Curie Institute  
experience

A. Beddok <sup>a,\*</sup>, L. Feuvret <sup>a,b</sup>, G. Noel <sup>c</sup>, S. Bolle <sup>d</sup>, M. Deberne <sup>e</sup>, H. Mammar <sup>a</sup>, A. Chaze <sup>f</sup>, C. Le  
Tourneau <sup>g</sup>, F. Goudjil <sup>a</sup>, S. Zefkili <sup>h</sup>, P. Herman <sup>l</sup>, R. Dendale <sup>a,h</sup>, V. Calugaru <sup>a,h</sup>

- a. Centre de Protonthérapie. Institut Curie. Campus Universitaire, 15 Rue Georges Clemenceau, Bat 101, 91400 Orsay
- b. Département de radiothérapie. CHU Pitié-Salpêtrière. 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
- c. Département de radiothérapie. Centre Paul Strauss, 3 Rue de la Porte de l'Hôpital 67065 Strasbourg
- d. Département de radiothérapie. Institut Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif
- e. Département de radiothérapie. Hôpital Lyon Sud. 165 Chemin du Grand Revoyet 69310 Pierre-Bénite
- f. Statisticien, chercheur indépendant. 75012 Paris.
- g. Département d'oncologie médicale. Institut Curie 25 rue d'Ulm 75005 Paris.
- h. Département de radiothérapie. Institut Curie 25 rue d'Ulm 75005 Paris
- i. Département d'Oto-Rhino-Laryngologie, CHU Lariboisière. 2 Rue Ambroise Paré, 75475 Paris

\* Auteur correspondant: Arnaud Beddok 11 rue de la Glacière 75013 Paris [a.beddok@gmail.com](mailto:a.beddok@gmail.com)  
0619174502

**Nombre de tableaux et de figures:** 6

**Nombre de mots:** 4676

**Titre courant:** Protonthérapie et cancer du nasopharynx

**Conflit d'intérêt:** Aucun

## Résumé

Objectif de l'étude : L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un complément de dose de protons pour les patients atteints d'un cancer du nasopharynx localement évolué.

Patients et méthodes : De novembre 1999 à septembre 2016, dix-sept patients atteints d'un cancer du nasopharynx de stade III – IVa ont été traités au Centre de Protonthérapie d'Orsay de l'Institut Curie. Les aires ganglionnaires cervicales bilatérales ont été traitées par des photons à la dose de 40-54 Gy. La tumeur et ses extensions microscopiques ont reçu une dose complémentaire de protons pour atteindre la dose de 70-78 Gy. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie concomitante. Le contrôle local, la survie sans récurrence et la survie globale ont été déterminés, ainsi que la toxicité aiguë et tardive.

Résultats : Les caractéristiques des patients étaient : un âge médian de 49 ans, le sexe masculin pour 71% des cas, 88% des cancers étaient de stade IVa avec une majorité T4N0M0 (82%). La médiane de suivi était de 99 mois. Les probabilités de contrôle local et de survie globale actuarielle ont été respectivement 94% et 88% à 2 ans, 86% et 74% à 5 ans, 86% et 66% à 10 ans. La toxicité tardive de grade  $\geq 3$  a été la perte auditive (23,5%) et une ostéoradionécrose de l'os sphénoïde (5,9%).

Conclusion : Le complément de dose de protons semble donc une bonne alternative pour le traitement des cancers du nasopharynx localement évolués, en particulier pour ceux de stade T4N0M0.

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

## Summary

Purpose: The aim of this study was to assess the treatment outcome and toxicity for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) treated with a complementary dose with proton.

Patients and methods: Between November 1999 and September 2016, 17 patients have been treated for a stage III-IVa NPC in the Proton Therapy Centre of Curie Institute. Bilateral lymph node in the neck (I – V levels) received from 40 to 54 Gy with photon beam. The primary tumor volume including microscopically extensions received a complementary dose with proton in order to reach the dose of 70 to 78 Gy. All the patients received a concomitant chemotherapy. The end-points of the study were locoregional control, survival, and treatment-related toxicity.

Results: Patients characteristics were: median age 49, 71% male, 88% Stage IVa, with a majority (82%) of T4N0M0. The median follow-up was 99 months. The 2-, 5- and 10-year actuarial locoregional free survival and overall survival were 94% and 88%, 86% and 74%, and 86% and 66%, respectively. The grade  $\geq 3$  late adverse events were sphenoid bone radionecrosis (5.9%) and hearing loss (23.5%).

Conclusion: This study showed that a complementary dose with proton seems to be a good option for the treatment of locally advanced NPC, particularly for T4N0M0.

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

## Introduction

Le cancer du nasopharynx est une maladie rare dans le monde, avec une incidence annuelle de moins de 100.000 cas par an. La répartition géographique de ces cancers est très hétérogène avec une zone endémique à très haut risque : le sud de la Chine et l'Asie du Sud-Est (18% de l'ensemble des cancers en Chine), ainsi que le Groenland ; une zone à risque intermédiaire : le Nord-Est de l'Afrique et le pourtour méditerranéen et une zone à faible risque qui comprend l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Océanie. En France, les patients atteints d'un cancer du nasopharynx sont majoritairement issus de la population immigrée Nord-Africaine ou Vietnamiennne (300 cas par an). Cette maladie concerne préférentiellement les hommes (ratio homme/femme : 2,3/1) âgés de plus de 50 ans, bien qu'il existe également dans les pays à fort risque endémique un pic d'incidence à 25 ans (1). Il existe trois types histologiques prépondérants (2): Les carcinomes épidermoïdes (CE) kératinisants, les carcinomes non kératinisants qui comprennent les CE indifférenciés (*undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type, UCNT*) et les CE à cellules basaloïdes. L'étiologie la plus fréquente est l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), notamment dans les régions à fort risque endémique. Il existe également des facteurs de risque environnementaux **tels que le tabagisme, qui augmente le pouvoir carcinogène de l'EBV**, et certains aliments tels que les poissons salés et fumés.

Le nasopharynx est une région anatomique entourée de nombreux organes à risque (OAR) tels que le tronc cérébral et les nerfs crâniens en arrière, la fosse intracrânienne (les lobes temporaux notamment) en haut, l'orbite et les nerfs optiques en avant et les muscles constricteurs du pharynx et masticateurs latéralement. De ce fait la chirurgie est difficile, voire impossible, surtout pour les tumeurs localement avancées et le traitement de référence des cancers de stades II – IVa est la chimioradiothérapie concomitante (3, 4). La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est la technique recommandée pour le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) en général et des cancers du nasopharynx en particulier. **En effet, plusieurs études ont montré que cette technique permet de mieux protéger les organes à risque (parotide en particulier) tout en conservant un contrôle tumoral au moins équivalent à la technique tridimensionnelle classique (5-8).** Néanmoins, compte tenu de la localisation des cancers du nasopharynx, les toxicités tardives au niveau des OAR à proximité restent présentes. C'est

notamment le cas pour les troubles auditifs qui nécessitent un appareillage définitif pour un grand nombre de patients comme l'ont récemment montré Zheng *et al.* dans leur étude rétrospective sur 208 patients pris en charge pour un cancer du nasopharynx par RCMI (9). Il est de ce fait parfois nécessaire de dégrader la dose au niveau du volume cible à haut risque pour correctement protéger les OAR à proximité. Pourtant, le contrôle local, notamment pour les cancers localement évolués dépend de la dose délivrée au niveau de ce volume cible à haut risque. En effet, en 2006, Wolden *et al.* ont publié un essai rétrospectif ayant inclus de 1998 à 2006, 74 patients atteints d'un cancer du nasopharynx de tout stade avec une majorité de de stade III-IV (75%). Malgré une dose de 70 Gy au niveau du volume cible anatomoclinique (clinical target volume, CTV) à haut risque (HR), ils ont observé une récurrence locale dans le volume irradié chez cinq patients. Ceci suggérait qu'une dose supérieure serait nécessaire pour augmenter les taux de contrôle local et de survie globale (10). La protonthérapie, de par ses propriétés balistiques, pourrait être utile dans cette indication (11). Les faisceaux de protons sont en effet caractérisés par l'absence de surdosage d'entrée, une dose homogène sur tout leur parcours, une faible pénombre latérale et surtout l'absence de pénombre distale. Plusieurs études ont d'ailleurs montré l'avantage dosimétrique des protons sur les photons dans la prise en charge des cancers du nasopharynx. Une étude dosimétrique sur huit patients a notamment mis en évidence que la protonthérapie permettait d'améliorer l'indice de conformité et la couverture du volume tumoral macroscopique (GTV : Gross Tumoral Volume) en délivrant une dose totale de 72 Gy tout en diminuant la dose dans les organes à risque (12). **A partir de janvier 2000, le centre de protonthérapie d'Orsay a choisi d'utiliser** les protons pour apporter un complément de dose au niveau du volume cible à haut risque chez des patients atteints d'un cancer du nasopharynx localement évolué [27]. Une première étude dosimétrique comparant les histogrammes dose-volume d'une irradiation par photons seuls et d'une irradiation par photons et par protons chez cinq patients atteints d'une tumeur du nasopharynx classée T4N0M0 a montré que cette technique permettait de mieux protéger trois des organes à risque proches de la tumeur traitée : le chiasma, les nerfs optiques et les lobes temporaux (13).

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer, en utilisant la série historique des patients traités au CPO l'efficacité et les toxicités aiguës et tardives d'un complément de dose en protons pour traiter le cancer du nasopharynx localement évolué. Une analyse dosimétrique et une analyse statistique des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement ont également été

réalisées.

### Patients et méthodes

Les patients devaient être atteints d'un cancer du nasopharynx de stade III à IVa réactualisé selon la 8<sup>ème</sup> édition du TNM (14). Le diagnostic a été prouvé histologiquement chez tous les patients au moyen d'une biopsie réalisée au cours d'une panendoscopie des voies aérodigestives supérieures. Le stade initial de la maladie a été déterminé après un examen clinique spécialisé et une imagerie de la tête et du cou, une tomодensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM). Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, parfois complétée d'une tomographie par émission de positons (TEP) a permis de déterminer la présence ou non de métastases. La décision thérapeutique a été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour chaque patient.

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

Le GTV correspondait à la tumeur macroscopiquement visible sur les imageries pré-thérapeutiques. Le volume cible anatomoclinique à haut risque (CTV-HR) a inclus le GTV avec une marge isotropique de 5 à 10 mm. Le CTV à bas risque (CTV-BR) a inclus les aires ganglionnaires cervicales bilatérales

des niveaux I à V. Pour les patients traités entre 2013 et 2016, un CTV à risque intermédiaire (CTV-RI) a également été délimité. Il incluait les aires ganglionnaires rétropharyngées bilatérales et les zones à risque d'extension microscopique : le nasopharynx en totalité, l'os ethmoïde, les fosses nasales, le sinus frontal et la base du crâne. Le CTV-BR et le CTV-RI ont été traités en photons. Le CTV-HR a été traité en partie en photons puis tous les patients ont reçu un complément de dose en protons. Les doses prescrites ont été 70-78 Gy EBR (Efficacité Biologique Relative = 1,1) (1,8-2 Gy EBR/fraction) pour les CTV-HR, 63 Gy EBR(1,8 Gy EBR/fraction) pour le CTV-RI et 40-54 Gy EBR(1,8 Gy EBR/fraction) pour le CTV-BR. Tous les patients étaient irradiés une fois par jour, 5 jours par semaine. Les trois patients traités à la dose de 78 Gy EBR ont été inclus dans un essai de phase II monocentrique dont l'investigateur principal était G. Noël et visant à augmenter la dose des cancers du nasopharynx classés T2b, T3, T4 N0 M0 en utilisant une association de photons et de protons. Malheureusement, cette étude n'a pas pu aboutir faute de recrutement.

Il est par ailleurs important de noter que la technique d'irradiation en photons a beaucoup évolué à l'institut Curie entre 2000 et 2016. De ce fait, les patients traités entre 1999 et 2002 ont reçu une radiothérapie conformationnelle classique (Cobalt) avec des faisceaux de 4-6 MV pour traiter le CTV-BR, alors que les patients traités entre 2013 et 2016 ont reçu une RCMI (tomothérapie) en utilisant un boost intégré avec des faisceaux de photons de 6 MV pour traiter le CTV-BR et le CTV-RI. Pour tous les patients, le complément de dose en protons pour traiter le CTV-HR a été délivré en utilisant une technique classique de double diffusion passive ou *double scattering* (DS) des protons de 201 MeV.

Les contraintes de doses ont été adaptées à la technique d'irradiation particulière qu'est la protonthérapie. Pour certains organes, la notion de protection partielle du volume a permis effectivement une protection partielle de l'organe, si la proximité de la tumeur le justifiait (protection du tronc cérébral par exemple). Pour les autres, la totalité de la structure était protégée et les contraintes de doses étaient respectées de façon précise et systématique. Pour d'autres organes, les contraintes de doses ont été mises en balance avec le risque de récurrence de la tumeur en regard de cette protection. Les doses moyennes et maximales autorisées dans les organes à risque étaient celles du protocole d'irradiation des tumeurs de la base du crâne du CPO (rapportées dans le tableau 2 de l'article (13)).

La plupart des patients ont eu une chimiothérapie néoadjuvante et une chimiothérapie



concomitante à la radiothérapie. Aucun des patients n'a reçu de chimiothérapie adjuvante. Les différents protocoles ont été : docetaxel, 75 mg/m<sup>2</sup>, j1, cisplatine, 75 mg/m<sup>2</sup>, j1, et 5-fluoro-uracile, 750 mg/m<sup>2</sup>/24h, j1 à 5 (TPF), cisplatinen 100 mg/m<sup>2</sup>, j1, et 5-fluoro-uracile, 1000 mg/m<sup>2</sup>/24h, J1 à J5 (PF) et 5-fluoro-uracile, 1000 mg/m<sup>2</sup>/24h, Jj à j5 et Carboplatine AUC5 (aire sous al courbe), j1. Tous les patients ont eu de la chimiothérapie concomitante. Les protocoles étaient : cisplatine, 100 mg/m<sup>2</sup>, j1, j22, j43, Carboplatine AUC 5, 6 ou 7 et cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, j1 et 5-fluouracil ,1000 mg/m<sup>2</sup>/24h, j1 à j5 (PF).

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

Le logiciel R-Studio (GNU Affero General Public License v3 2007) a été utilisé pour toutes les analyses statistiques. La méthode de Kaplan–Meier a été adoptée pour calculer les probabilités de contrôle locorégional, de survie sans progression (SSP) et de survie globale. ~~Des analyses univariées et multivariées avec régression logistique ont été réalisées afin de déterminer des facteurs de risque indépendants de survie. Les variables analysées étaient : l'âge, le sexe, le temps entre le diagnostic et le début du traitement, la dose au niveau du PTV-HR, la perte de poids, et le protocole de chimiothérapie. Des tests de Student ont également été réalisés pour analyser le lien entre la dose au niveau d'un OAR et la toxicité relative à cet OAR : le lien entre la perte d'audition et la dose au niveau de l'oreille interne, le lien entre la nécrose du lobe temporal et la dose au niveau du lobe temporal. Une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.~~

## Résultats

De 1999 à 2003, puis de 2013 à 2016, 17 patients en tout ont été traités au centre de protonthérapie de l'Institut Curie pour un cancer du nasopharynx de stade III (deux patients) et IVa (15

patients), pour la plupart T4N0M0 (80%). La plupart des patients étaient des hommes (*sex ratio* H/F = 2.4/1). Les types histologiques étaient l'UCNT du nasopharynx (65% des patients) et le carcinome épidermoïde (35%). Ils étaient âgés de 19 à 72 ans avec un âge médian de 42 ans. Le stade IVa était le plus souvent lié à une atteinte endocrânienne (34%) ou des nerfs optiques (66%). Au total, 11 patients (65%) ont reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante et tous les patients ont reçu une chimioradiothérapie concomitante. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

L'étalement moyen a été 58 jours (entre 48 et 73 jours). Les histogrammes dose-volume (HDV) concernant les PTV-HR et les OAR ont été analysées. Le tableau 2 montre les différents paramètres dosimétriques obtenus après la planification du traitement. La dose médiane, la D95% et la D5% (Dx% : dose dans X % du volume) (Gy  $\pm$  DS [déviatoin standard]) au niveau du PTV-HR ont été respectivement de 67.3  $\pm$  2.7 Gy, 59.4  $\pm$  6.9 Gy et 76.5  $\pm$  4.4 Gy. Les doses maximales obtenues au niveau du tronc cérébral et du lobe temporal controlatéral ont été respectivement de 63.4 et 71.1 Gy. La dose moyenne au niveau de la parotide controlatérale a été 32,1 Gy et au niveau de la parotide homolatérale 42,6 Gy.

Le suivi médian était de 99 mois (5 – 208 mois). Parmi les 17 patients étudiés, six sont décédés au moment de l'analyse (36%). Deux de ces six patients sont décédés suite à une récurrence locale, deux sont décédés suite à une récurrence métastatique sans récurrence locale, un patient est décédé suite aux complications du traitement et un patient est décédé sans avoir récidivé. Neuf des 17 patients (47%) étaient toujours en vie en 2017 : huit étaient en vie sans maladie, un patient était en vie avec une deuxième récurrence locale en 2016, prise en charge par chimiothérapie (12 cycles de Carboplatine - 5-fluoro-uracile). Parmi ces neuf patients, un avait récidivé au niveau pulmonaire 42 mois après la fin du traitement. Les deux autres patients ont été perdus de vue (12%). La médiane du temps précédent la récurrence des sept patients ayant récidivés était 41 mois (41 mois pour les patients en situation de récurrence locale et 40 mois pour les patients en situation de récurrence métastatique). Les probabilités de survie globale à 2, 5 et 10 ans étaient respectivement de : 88% (IC95% [intervalle de confiance à 95 %] : 59% - 97%), 74% (45% - 90%) et 66% (36% - 84%) (figure 1A). Les probabilités de survie sans progression à 2, 5 et 10 ans étaient respectivement de 88% (59% - 97%), 64% (33% - 83%) et 64% (33% - 83%). Les probabilités de contrôle local à 2, 5 et 10 ans étaient respectivement de 94% (65% - 99%), 86% (52% - 96%) et 86% (52% - 96%) (figure 1B).

~~L'étude multivariée n'a pas permis de conclure que l'une des variables analysées (l'âge, le sexe, le~~

temps entre le diagnostic et le début du traitement, la dose au niveau du PTV-HR, la perte de poids, et le protocole de chimiothérapie) n'était un facteur de risque indépendant de survie.

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

La xérostomie (70,6%) et la baisse d'audition (52,9%) ont été la toxicité tardive la plus fréquente. Les résultats sont également détaillés dans le tableau 3. Un des 17 patients a été atteint d'une ostéoradionécrose de l'os sphénoïde. Le diagnostic de radionécrose des lobes temporaux a été fait sur l'IRM cérébrale chez six (35%) patients. Cinq des six patients étaient asymptomatiques et l'image a régressé sous corticoïdes. Le sixième patient souffrait de troubles de l'équilibre qui se sont améliorés sous corticoïdes. Deux patients ont également souffert d'une atteinte des paires crâniennes (qui n'existaient pas au moment du diagnostic) : une du nerf hypoglosse (XII) et une du nerf trijumeau (V2). Un patient a été atteint d'un anévrysme de la carotide. Trois patients avaient une dysfonction endocrinienne, nécessitant une supplémentation par hormone thyroïdienne pour deux patients. Neuf des 17 patients (52,9%) ont eu une baisse d'audition dont 4 (24%) ont eu la pose d'un appareil auditif. De plus, un des 17 patients, traité entre octobre et décembre 2013 à la dose prescrite de 70 Gy, est décédé quatre mois après la fin du traitement suite aux complications de ce dernier. Sur la première imagerie post radiothérapie, on observait une nécrose complète de la lésion tumorale. Par contre, on observait également une nécrose des tissus adjacents, avec une inflammation qui entraînait un œdème de la face. Le traitement habituel des radionécroses par bolus de corticoïde, acétate d'alphatocophérol et pentoxifylline, n'a pas fonctionné, et le patient est rapidement décédé. Il s'agissait d'un patient présentant de nombreuses maladies associées (Infection par les virus de l'immunité humaine et des hépatites B et C, alcool-tabagique actif).

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

## Discussion

Notre étude a donc évalué le devenir et la toxicité aiguë et tardive de 17 patients traités au CPO par une association de photons et de protons (complément de dose en protons) pour un cancer du nasopharynx localement évolué.

La plupart des cancers de notre série (15/17) étaient de stade T4N0M0. La difficulté de traiter les aires ganglionnaires en protons vient du fait que la technique de protonthérapie utilisée au CPO pour cette indication est la technique classique de double diffusion passive (*double scattering*, DS) qui ne permet pas l'irradiation de grands champs (maximum 20 cm) et la bonne maîtrise des éventuelles erreurs du positionnement du rachis cervical. **L'utilisation des techniques modernes de type *Pencil Beam Scanning* (PBS) et la modulation d'intensité du faisceau de protons (IMPT) permettront sans doute de palier à ce problème et de traiter tous les patients atteints d'un cancer du nasopharynx localement avancé quel que soit leur statut ganglionnaire (N1-N3 inclus). Ces techniques innovantes permettront également de faire la totalité du traitement par protons, en non plus seulement le boost. Ceci permettra d'utiliser au mieux les propriétés physiques des protons.** Néanmoins, avec les protons, les incertitudes de distribution de dose dans les interfaces tissu - air sont très importantes (15) et leurs conséquences graves quand le faisceau se termine dans un organe à risque sensible à l'irradiation (voies optiques, tronc cérébral ou moelle épinière en l'occurrence). Les variations pendant et entre les fractions des distributions de doses de protons dans les interfaces tissu - air sont mieux maîtrisées avec la technique DS par rapport aux techniques PBS ou IMPT, donnant dans ce cas précis un plan de traitement plus robuste. Par ailleurs, **quelle que soit la technique**, la traversée des cavités aériennes comme les sinus de la face par les protons est toujours une problématique, une simple

sinusite en cours d'irradiation entraînerait une modification aléatoire du contenu des sinus et donc un risque de modification du parcours des protons ainsi que la dose délivrée dans le volume tumoral et les OAR.

Tous les patients de notre étude ont reçu une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie et 65% des patients (tous traités entre 2000 et 2003) ont eu une chimiothérapie néoadjuvante. Al Sarraf *et al.* ont démontré en 1998 un allongement de la survie sans progression et de la survie globale avec la chimioradiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie exclusive avec respectivement des probabilités à 3 ans de 69% contre 24% et de 76% contre 46% (16). Ce bénéfice a été confirmé en 2015 dans une méta-analyse sur données individuelles de 19 essais randomisés, dans laquelle Blanchard *et al.* ont observé un 'Hazard Ratio' de 0.79 (0.73 – 0.86) en faveur de l'association RCC (17). L'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante pour les carcinomes épidermoïdes et les UCNT du cavum n'est pas encore bien défini. **Néanmoins, deux études récentes ont montré qu'une chimioradiothérapie néoadjuvante par TPF permettrait d'allonger la survie globale et la survie sans récurrence, sans augmenter le risque de toxicité à long terme (18, 19).**

Par ailleurs, il existe peu d'équipes ayant testé une association de photons et de protons pour traiter ces cancers du nasopharynx localement avancés. Chan *et al.* ont rapporté en 2012 l'expérience réalisée à l'hôpital général du Massachusetts de l'utilisation de la protonthérapie dans la prise en charge des cancers du nasopharynx (20). Entre 2006 et 2012, 23 patients ont reçu une chimioradiothérapie concomitante comprenant une première phase en photons et une deuxième phase en protons. Après un suivi médian de 28 mois, les probabilités de survie globale et sans progression à 2 ans étaient respectivement 100% et 90%. Lewis *et al.* ont également récemment rapporté l'expérience du centre médical MD Anderson, Cancer Centre où 9 patients ont reçu une protonthérapie avec modulation d'intensité pour un cancer du nasopharynx localement évolué (21). Après un suivi médian de 24,5 mois, les probabilités de contrôle locorégionnel, de survie sans progression et de survie globale ont été estimées respectivement à 100%, 89% et 89%. Celles observées dans notre étude étaient légèrement moins bonnes que celles observées dans ces deux précédentes études. Ces différences pourraient être dues au fait que notre cohorte a inclus une majorité de patients atteints d'une maladie initialement localement plus évoluée (88% de stade T4), par rapport aux deux précédentes séries. D'ailleurs, Chan *et al.* avaient rapporté sous forme de résumé, en 2004, les premiers résultats observés à l'hôpital général du Massachusetts concernant

l'utilisation de la protonthérapie pour la prise en charge des cancers du nasopharynx (22). Tous les cancers étaient initialement classés T4 et 50% atteignaient les ganglions. Entre 1990 et 2002, ces 17 patients ont reçu une chimioradiothérapie concomitante avec une première phase en photons et une deuxième phase en protons. Après un suivi médian de 43 mois, les probabilités de contrôle locaorégional de survie sans progression et de survie globale à 3 ans étaient de 92%, 75% et 74% respectivement. De plus, celles observées dans notre série ont été au moins aussi bonnes que celles observées dans les études utilisant uniquement des photons (10, 23). Il est intéressant à ce sujet de noter les résultats rapportés par Wu *et al.* concernant l'expérience du centre anti-cancéreux de Jiangsu (24). Entre 2004 et 2008, 614 patients ont reçu une RCMI pour la prise en charge d'un cancer du nasopharynx localement évolué. Après un suivi médian de 112,7 mois, les probabilités de contrôle local, de survie sans progression et de survie globale à 5 et 10 ans ont été respectivement de 91% et 89%, 82% et 80% et 83% et 73%. Cependant, dans leur analyse de sous-groupe des patients atteints d'initialement T4, le taux de CLR à 5 ans et 10 ans n'étaient que de 83% et 79%. La comparaison entre ces différentes études est résumée dans le tableau 4. Ces observations montrent que le *boost* en protons semble être une bonne option pour le traitement des patients classés T4N0.

Le tableau 5 résume la toxicité observée dans différentes études dans lesquelles les patients atteints d'un cancer du nasopharynx étaient traités par photons, protons ou une association des deux. Zhang *et al.* ont récemment démontré que maintenir un poids stable durant toute la durée de la radiothérapie permettait de prévenir l'apparition de métastases (25). Dans notre cohorte, le pourcentage de perte de poids médian entre le début et la fin de la radiothérapie était de 7,6%, légèrement plus élevé que les 6% observés dans les études de Lewis *et al.* et de Holliday *et al.* (21, 26). Cette différence pourrait être due à l'utilisation moins fréquente de la sonde nasogastrique dans notre étude (respectivement 18% contre 33% et 20%). D'ailleurs, dans l'étude de Chan *et al.*, 48% des patients ont bénéficié de la pose rapide d'une sonde nasogastrique et seulement 38% ont souffert d'une perte de poids (20). Dans notre étude, la xérostomie (70,6%) et la baisse d'audition (52,9%) ont été les toxicités tardives les plus fréquentes. Néanmoins, la fréquence de la xérostomie était soit comparable soit plus basse que celle observée par d'autres auteurs avec la RCMI ou la protonthérapie (10, 21, 24). La fréquence des surdités de grade 3 dans notre série (24%) était similaire aux résultats obtenus par Chan *et al.* (29%) (20). La baisse d'audition a été plus fréquente que dans d'autres études utilisant la RCMI (7, 9). Cependant les populations n'étaient pas tout à fait

les mêmes et il est bien connu que la protection de l'oreille interne dépend du stade tumoral initial. Par ailleurs, les nécroses au niveau des lobes temporaux étaient également plus fréquentes dans notre série : 35% vs. 29% et 20% dans les études respectivement de Chan *et al.* et Holliday *et al.* (20, 26). Néanmoins, l'équipe du centre médical MD Anderson Cancer Center utilisait la protonthérapie avec modulation d'intensité qui permet sans doute une meilleure protection que la protonthérapie classique, notamment au niveau des lobes temporaux. Le fort taux de baisse d'audition et de nécrose des lobes temporaux de notre série peut aussi s'expliquer par le fait qu'une grande partie de nos patients ont été traités pour la composante photons en technique tridimensionnelle classique avec du Cobalt, dans les années 2000. Cette ancienne technique permettait une protection de ces organes à risque beaucoup moins bonne qu'en RCMI.

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

Cette étude a donc montré qu'un complément de dose en protons est une bonne option pour le traitement des cancers du nasopharynx localement évolué, notamment de stade T4N0M0. Vue l'évolution des techniques de radiothérapie il serait désormais intéressant de comparer le devenir des patients récemment pris en charge par RCMI pour la partie photons, suivie par un *boost* de protons, avec les résultats obtenus dans la littérature pour les cancers localement évolués par les séries de patients traités par une irradiation exclusive photons avec modulation d'intensité. Vu l'augmentation du nombre des centres de protonthérapie et donc de l'accessibilité à la technique de protons, il serait également très intéressant de débiter une étude prospective multicentrique de façon à confirmer l'avantage du boost en protons, notamment en ce qui concerne les toxicités à long terme.

## Références

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Stelow EB, Wenig BM. Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. *Head and neck pathology*. 2017;11(1):16-22.
3. Simo R, Robinson M, Lei M, Sibtain A, Hickey S. Nasopharyngeal carcinoma: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology*. 2016;130(S2):S97-s103.
4. Maingon P, Blanchard P, Bidault F, Calmels L. [Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2016;20 Suppl:S104-9.
5. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):127-36.
6. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(31):4873-9.
7. Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;104(3):286-93.
8. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;66(4):981-91.
9. Zheng Y, Han F, Xiao W, Xiang Y, Lu L, Deng X, et al. Analysis of late toxicity in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity modulated radiation therapy. *Radiation oncology (London, England)*. 2015;10:17.
10. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(1):57-62.
11. Mazal A, Habrand JL, Delacroix S, Datchary J, Dendale R, Desjardins L, et al. [Protontherapy: basis, indications and new technologies]. *Bulletin du cancer*. 2010;97(7):831-46.
12. Taheri-Kadkhoda Z, Bjork-Eriksson T, Nill S, Wilkens JJ, Oelfke U, Johansson KA, et al. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiation oncology (London, England)*. 2008;3:4.
13. Noel G, Boisserie G, Dessard-Diana B, Ferrand R, Hasboun D, Gasowski M, et al. [Comparison with dose-volume histograms of two conformal irradiation techniques used for the treatment of T2N0M0 nasopharyngeal cancer, one with association of photons and protons and another with photons alone]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2002;6(6):337-48.
14. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(2):122-37.
15. Urie M, Goitein M, Wagner M. Compensating for heterogeneities in proton radiation therapy. *Physics in medicine and biology*. 1984;29(5):553-66.



16. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1310-7.
17. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):645-55.
18. Frikha M, Auperin A, Tao Y, Elloumi F, Toumi N, Blanchard P, et al. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(3):731-6.
19. Sun Y, Li WF, Chen NY, Zhang N, Hu GQ, Xie FY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1509-20.
20. Chan A, Adams JA, Weyman E, Parambi R, Goldsmith T, Holman A, et al. A Phase II Trial of Proton Radiation Therapy With Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2012;84(3):S151-S2.
21. Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, Hernandez M, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head & neck*. 2016;38 Suppl 1:E1886-95.
22. Chan AW, Liebsch LJ, Deschler DG, Adams JA, Vrishali LV, McIntyre JF, et al. Proton radiotherapy for T4 nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14\_suppl):5574-.
23. Kim JW, Cho JH, Keum KC, Kim JH, Kim GE, Lee JY, et al. IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for nasopharyngeal cancer: plan evaluation and treatment outcome. *Japanese journal of clinical oncology*. 2012;42(12):1152-60.
24. Wu LR, Liu YT, Jiang N, Fan YX, Wen J, Huang SF, et al. Ten-year survival outcomes for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: An analysis of 614 patients from a single center. *Oral oncology*. 2017;69:26-32.
25. Zhang W, Chen Y, Chen L, Liu X, Sun Y, Li Y, et al. Importance of maintaining body weight for prevention of distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma: An alternative workflow for cancer-risk assessment. *Journal of Cancer*. 2017;8(12):2269-76.
26. Holliday EB GA, Rosenthal DI, Fuller CD, Morrison WH, Gunn GB, Phan J, Beadle BM, Zhu XR, Zhang X, Hanna E, Glisson BS, Hutcheson KA, El-Naggar AK, Hong JH, Hung TM, Uzel EK, Lewis G, Frank SJ. Proton Therapy Reduces Treatment-Related Toxicities for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Case-Match Control Study of Intensity-Modulated Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Therapy. *International Journal of Particle Therapy*. 2015;2(1):19-28.
27. 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 Radiother*. 2018 Oct;22(6-7):492-495.

Tableau 1 : Caractéristiques des 17 patients

Caractéristiques	Nb	%
<b>Age moyen</b>	42 (19-72)	
<b>Sexe</b>		
Masculin	12	71
Féminin	5	29
<b>Karnofsky Performance Status</b>		
30%	1	6
50%	1	6
80%	11	64
90%	4	24
<b>Anatomopathologie classification (OMS)</b>		
Kératinant (type I)	5	29
Non Kératinisant (type II-III)	12	71
<b>Stade tumoral T<sup>a</sup></b>		
T3	2	12
T4	15	88
Extension intracrânienne	5	34
Envahissement des nerfs optiques	10	66
<b>Statut ganglionnaire N<sup>a</sup></b>		
N0	16	94
N1	1	6
<b>Statut OMS<sup>a</sup></b>		
III	2	12
IVa	15	88
<b>Chimiothérapie</b>		
Néoadjuvante	11	65
Concomitante	17	100

<sup>a</sup> Selon la 8<sup>ème</sup> édition du TNM (14)

Tableau 2 : Paramètres dosimétriques

<b>Structures</b>	<b>Dose (Gy ± DS)</b>
<b>PTV-HR</b>	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	67.3 ± 2.7
D95% (% ± SD)	59.4 ± 6.9
D <sub>5%</sub> (% ± DS)	76.5 ± 4.4
<b>Parotide controlatérale</b>	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	32.1 ± 10.3
<b>Parotide homolatérale</b>	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	42.6 ± 14.3
<b>Oreille interne controlatérale</b>	
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS)	58.9 ± 11.3
<b>Oreille interne homolatérale</b>	
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS)	70.2 ± 7.6
<b>Canal médullaire</b>	
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS))	48.1 ± 6.8
<b>Tronc cérébral</b>	
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS))	63.4 ± 2.7
<b>Lobe temporal controlatéral</b>	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	22 ± 15.4
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS))	71.1 ± 6.0
<b>Lobe temporal homolatéral</b>	
Moyenne de la dose médiane (Gy ± DS)	27.5 ± 24.5
Moyenne de la dose maximale (Gy ± DS)	75 ± 3

DS : déviation standard ; Dx% : dose dans X % du volume.

Tableau 3 : Incidence de la toxicité aiguë et tardive

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

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

<sup>a</sup> Perte de poids de grade 3 : perte ≥ 20% du poids initial ; indication à une nutrition artificielle entérale (sonde nasogastrique ou de jéjunostomie)

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

<sup>c</sup> Baisse d'audition de grade 2 : Ne nécessite pas d'intervention médical

<sup>d</sup> Baisse d'audition de grade 3: Nécessite un intervention médical ou un appareille auditif

OMA : Otite moyenne aiguë

Tableau 4: Devenir des patients atteints d'un cancer du nasopharynx localement évolué dans précédentes études  
 CLR : contrôle locorégional ; SSP : survie dans progression ; SG : survie globale ;3D RT : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

	Technique	Stade <sup>a</sup>	Nb patients	CLR					SSP					SG					
				Nb T3/T4	2 a.	3 a.	5 a.	10 a.	2 a.	3 a.	5 a.	10 a.	2 a.	3 a.	5 a.	10 a.			
Al-Sarraf <i>et al.</i> (1998) (16)	3D RT	III - IVB	78	57 (73%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wolden <i>et al.</i> (2006) (10)	RCMI	I - IV T3/T4	74	38 (51%)	-	91%	-	-	-	-	67%	-	-	-	-	83%	-	-	-
Kim <i>et al.</i> (2012) (23)	RCMI avec boost intégré	IIB - IVB	53	24 (45.2%)	-	92%	92%	-	-	-	78%	71%	-	-	-	86%	82%	-	-
Wu <i>et al.</i> (2017) (24)	RCMI	I - IV T4	614	382 (62.2%)	-	-	91%	89%	-	-	-	82%	80%	-	-	-	83%	73%	-
Chan <i>et al.</i> (2004) (22)	X + protons	T4Nx	17	100%	-	92%	-	-	-	-	75%	-	-	-	-	74%	-	-	-
Chan <i>et al.</i> (2012) (20)	X + protons	III-IV	23	56%	-	-	-	-	-	-	90%	-	-	-	-	100%	-	-	-
Lewis <i>et al.</i> (2016) (21)	RCMI protons	II - IVA	9	3 (33.3%)	100%	-	-	-	-	-	89%	-	-	-	-	89%	-	-	-
Beddok <i>et al.</i> (2018)	X + protons	III-IVA	17	100%	94%	94%	86%	86%	-	-	88%	80%	64%	64%	88%	86%	74%	66%	66%

<sup>a</sup>. En accord avec la 8<sup>ème</sup> édition du TNM (14). Abréviations : a. = années, CLR : contrôle locorégional, SSP : survie sans progression, SG : survie globale.

Tableau 5 : Tolérance de la radiothérapie dans le cancer du nasopharynx

3D-RT : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ; PT : protos.

Technique	Perte de poids (% de patients)		Perte de poids (% de poids)		SNG	Perte d'audition		Xérostomie		Nécrose du lobe temporal
	Tout grade	grade ≥ 3	Tout grade	grade ≥ 3		Tout grade	grade ≥ 3	Tout grade	grade ≥ 3	
Al-Sarraf <i>et al.</i> (1998) (16)	37%	6.4%	–	–	–	33%	12%	–	–	–
Wolden <i>et al.</i> (2006) (10)	–	–	–	–	–	–	15%	75%	0%	0%
Kim <i>et al.</i> (2012) (23)	–	–	–	–	–	–	–	64%	0%	–
Wu <i>et al.</i> (2017) (24)	–	–	–	–	–	50%	5%	79%	1%	11%
Chan <i>et al.</i> (2004) (22)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	29%
Chan <i>et al.</i> (2012) (20)	38%	–	–	–	48%	–	29%	–	0%	–
Holliday <i>et al.</i> (2015) (26)	–	–	6%	–	20%	–	–	–	–	20%
Lewis <i>et al.</i> (2016) (21)	89%	22%	6%	–	33%	–	–	89%	0%	–
Beddok <i>et al.</i> (2018)	88%	18%	8%	–	18%	52%	24%	70%	0%	35%

Figure 1 : Courbes de survie globale actuarielle et du contrôle locorégional

Fig. 1: Kaplan-Meier plot of overall survival (A) and loco-regional control (B)

En trait continu : survie des patients. En pointillé : intervalle de confiance.

Dotted line: 95% Confidence Interval

Tableau 1 : Caractéristiques des 17 patients

Table 1: Baseline characteristics of the 17 patients with NPC

<sup>a</sup> Selon la 8<sup>ème</sup> édition du TNM (13)

<sup>a</sup> According to the 8<sup>th</sup> AJCC/UICC staging system (13)

Tableau 2 : Paramètres dosimétriques

Table 2: Radiotherapy dosimetric parameters

Tableau 3 : Incidence des toxicités aiguës et tardives

Table 3: Incidence of major acute and late toxicities

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

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

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

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

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

All the items were scored according to the Common Terminology for Cancer Adverse Events (Version 4.0).

a Weight loss grade 3:  $\geq$ 20% from baseline; tube feeding or TPN indicated

b Middle ear inflammation grade 2: Serous otitis, medical intervention indicated like tympanostomy

c Hearing loss grade 2: hearing loss but hearing aid or intervention not indicated

d Hearing loss grade 3: hearing loss with hearing aid or intervention indicated

e Retinitis or cataract

Tableau 4: Devenir des patients atteints d'un cancer du nasopharynx localement avancé dans précédentes études

Table 4: Previous studies examining the outcome of patients treated by radiotherapy for a nasopharyngeal carcinoma

<sup>a</sup> : En accord avec la 8<sup>ème</sup> édition du TNM (13). Abréviations : a. = années, CLR : contrôle locorégional, SSP : survie sans progression, SG : survie globale.

DMFS: Distant metastasis free survival, OS: Overall survival, \_ : not available, y. : years, Nb: number

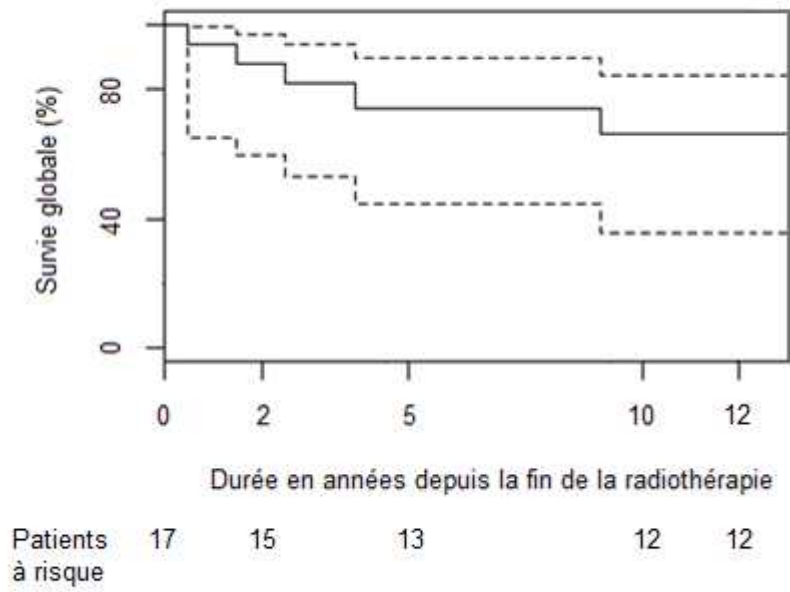
<sup>a</sup> According to the 8th AJCC/UICC staging system

Tableau 5 : Tolérance de la radiothérapie dans le cancer du nasopharynx



Table 5: Previous studies examining the incidence of late toxicity

**A**



**B**

