

Carcinomes nasopharyngés

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels du réseau régional de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **5 avril 2014**.

1. Généralités

- Ce référentiel propose une **synthèse diagnostique et de prise en charge thérapeutique des carcinomes rhinopharyngés ou carcinomes nasopharyngés**.
- Le carcinome nasopharyngé est une **tumeur rare**, l'incidence est très faible en Europe occidentale <1/100 000 habitants/an. L'incidence est majeure dans certaines zones endémiques, Asie du Sud Est, Chine : 25 à 30/100 000 habitants/an. En France il s'agit d'une tumeur rare, et chaque cas doit faire l'objet d'une déclaration au registre français des tumeurs rares ([REFCOR](#)).
- Les dossiers des patients atteints de tumeurs nasopharyngées doivent faire l'objet d'une présentation systématique en RCP de recours (RCP commune CHU-ICL).
- Coordonnées des **correspondants REFCOR** en Lorraine :
 - Dr B. Toussaint (ORL, CHU Nancy) : 03 83 15 54 14
 - Dr MC. Kaminsky (Oncologue médical, Institut de Cancérologie de Lorraine) : 03 83 59 83 31

2. Bilan initial

2.1. Examen clinique

- Examen ORL complet avec examen otologique et audiogramme, ainsi qu'une impédancemétrie bilatérale.
- Examen des aires ganglionnaires superficielles et surtout cervico-sus-claviculaires bilatérales.
- Examen général avec en particulier un examen neurologique focalisé sur les paires crâniennes.

2.2. TDM cervico-faciale et thoracique

- Acquisition hélicoïdale et reconstruction dans tous les plans avec injection de produit de contraste d'emblée (hors contre-indication à l'administration de produit de contraste iodé). L'examen cervico-facial s'effectue de la base du crâne jusqu'aux creux sus-claviculaires.
- Elle comprend une exploration en fenêtre osseuse, une exploration des parties molles, les mesures bidimensionnelles de la tumeur et des adénopathies ainsi que la localisation des adénopathies mentionnées (groupe et côté).

2.3. Examen IRM du massif facial

- En complément de la TDM.
- Elle permet de définir les limites de la lésion et son extension vers la base du crâne.
- La tomodensitométrie et l'IRM sont réalisées de préférence avant les biopsies.

2.4. Morpho TEP

- Cet examen complète le bilan d'extension de la maladie : T, N et éventuelles métastases.

2.5. Examen endoscopique

- Nasofibroscopie pour le dépistage.
- Endoscopies rigides (cavoscopie) pour le guidage-biopsie sous AL ou AG si nécessaire.
- Biopsies larges à adresser (fixées, un prélèvement frais peut éventuellement être adressé au laboratoire mais ceci n'a pas de caractère obligatoire).
- Pharyngolaryngoscopie si facteurs de risque.

2.6. Bilan dentaire avec orthopantogramme

- Fait partie intégrante du bilan initial avant toute prise en charge thérapeutique avec une [remise en état dentaire](#).

3. Informations minimales pour présenter un dossier en RCP

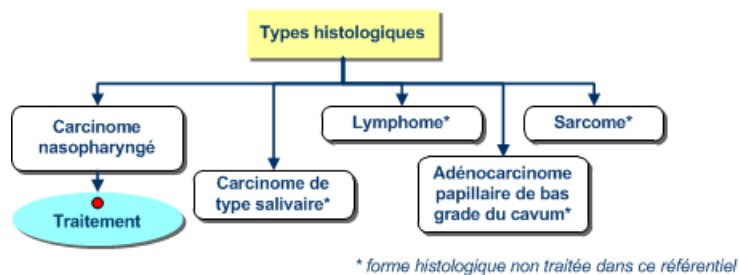
- Données socio-démographiques
- Etat général OMS
- Poids habituel et poids actuel
- Antécédents médico-chirurgicaux

- Examen clinique général et ORL
- Panendoscopie et cavoscopie
- Scanner cervico-facial et thoracique + IRM
- TEP
- Compte-rendu anatomo-pathologique (biopsies).

4. Formes anatomo-pathologiques

4.1. Prélèvements adressés au laboratoire

- Les prélèvements permettent :
 - le diagnostic histologique
 - la recherche d'EBV en hybridation *in situ*.
- Lors des biopsies initiales, une partie des prélèvements pourra être congelée et adressée à l'état frais (optionnel). Ce matériel pourra être utile en cas de diagnostic différentiel difficile (sarcome, LMNH).



4.2. Classification OMS 2003 des tumeurs malignes du nasopharynx

- La classification OMS définit 3 types histologiques :
 - **Type I** : carcinome kératinisant bien différencié : il est caractérisé par une différenciation squameuse évidente (carcinome épidermoïde) avec des ponts intercellulaires et des dépôts de kératine. Ce type est beaucoup plus fréquent dans les pays occidentaux
 - **Type II** : carcinome différencié non kératinisant : la différenciation squameuse n'est pas nette, il n'existe aucune évidence de kératinisation
 - **Type III** : carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) ^[1] : les cellules tumorales représentent un aspect syncytial et sont déposées en amas irréguliers au sein d'un stroma lymphoïde ancien carcinome lymphoépithélial.
- Les carcinomes non kératinisants et indifférenciés sont beaucoup plus fréquents dans les zones à risque intermédiaire et élevé où ils sont le plus souvent associés à l'infection par EBV.

1. ↑ Les **carcinomes nasopharyngés** (NPC) sont des tumeurs malignes malpighiennes présentant divers degrés de différenciation. Ces tumeurs ont fait l'objet de plusieurs classifications.

La classification OMS 2003 regroupe sous l'entité "carcinome nasopharyngé non kératinisant" le type II (carcinome différencié non kératinisant) et le type III (carcinome indifférencié de type nasopharyngé UCNT). Ces deux sous-types histologiques - souvent intriqués au sein d'une même tumeur - sont associés dans presque 100 % des cas avec l'EBV, qui pourra être recherché par hybridation *in situ* ou méthode immunohistochimique.

5. Classifications

5.1. Classification TNM - UICC 2009 (7ème édition)

Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou étendue aux tissus de l'oropharynx et/ou à la fosse nasale
T2	Tumeur avec extension parapharyngée*
T3	Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus maxillaires
T4	Tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite ou avec extension à la fosse sous-temporale/espace masticateur
	* L'extension parapharyngée consiste en une infiltration tumorale postéro-latérale à travers le fascia basilo-pharyngé

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 rétropharyngiens, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire	
N2	Atteinte bilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire	
N3	Adénopathie(s) métastatique(s) :	
	N3a	>6 cm
	N3b	au niveau du creux sus-claviculaire
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance	
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

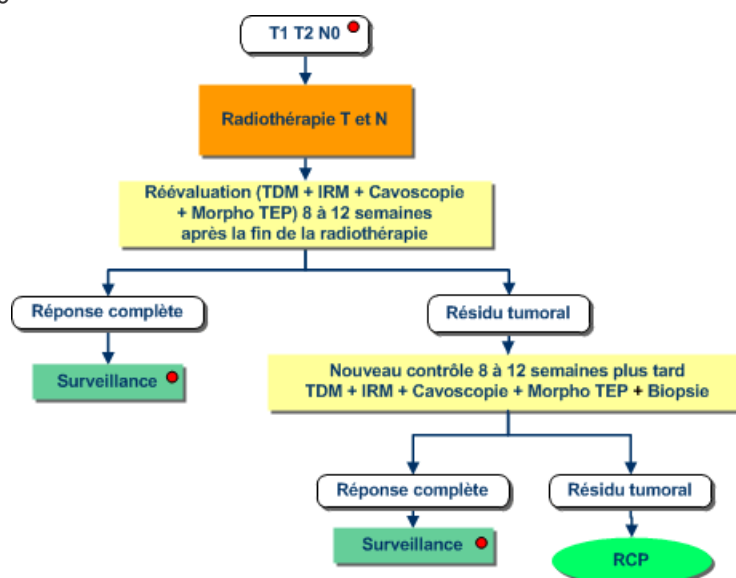
5.2. Groupement par stades

	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T1	N1	M0
	T2	N0,N1	M0
Stade III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stade IVA	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IV B	tous T	N3	M0
Stade IV C	tous T	tous N	M1

6. Arbres de décision

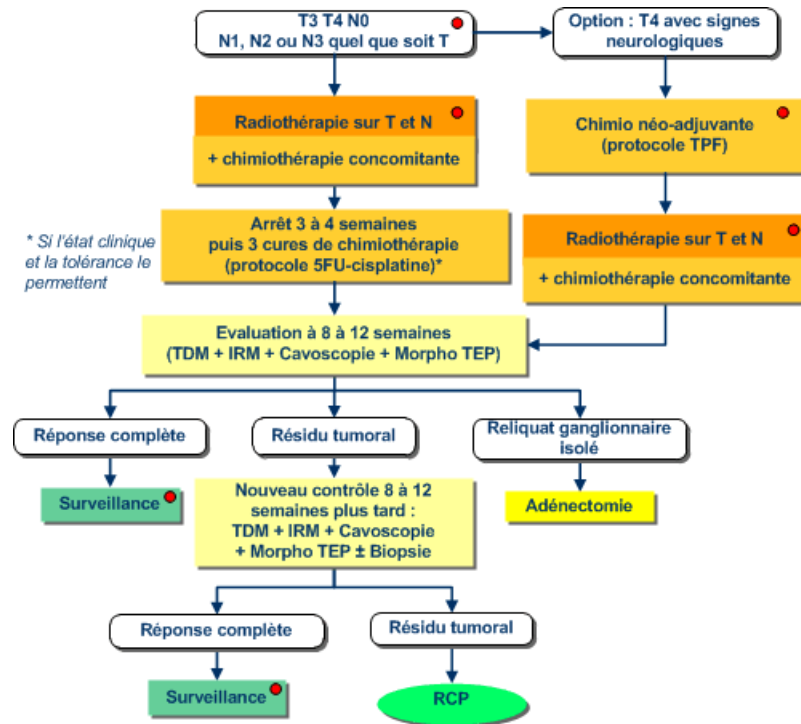
6.1. Carcinomes nasopharyngés (NPC)

6.1.1. Stade T1, T2 N0

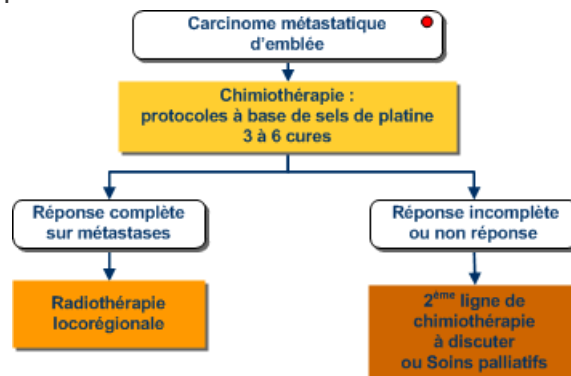


- En cas de résidu tumoral après traitement, une biopsie est indispensable pour confirmer le diagnostic et engager un traitement de rattrapage.

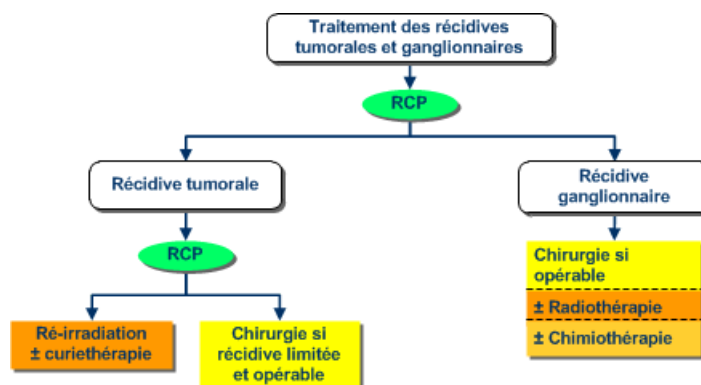
6.1.2. Stades T3 T4 N0 ou N1 N2 N3 quel que soit T



6.2. Carcinome métastatique d'emblée

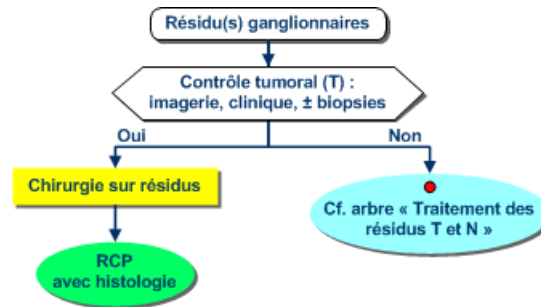


6.3. Récidives tumorales et ganglionnaires, et traitements de rattrapage des résidus tumoraux



- En cas de récurrence tumorale après traitement, une biopsie est indispensable pour confirmer le diagnostic et engager un traitement de rattrapage.

6.4. Traitement des résidus ganglionnaires (lors de l'évaluation post-thérapeutique)



6.5. Traitement des évolutions métastatiques

7. Soins dentaires

- **Avant tout traitement**, une remise en état dentaire est indispensable avec détartrage, soins et extractions de toutes les dents délabrées et mobiles (Cf. également référentiel sur les [soins dentaires](#)).
- En cas de **radiothérapie externe**, on ne conserve dans les champs que les dents parfaitement saines. Le patient devra s'astreindre à une fluoroprophylaxie quotidienne et non limitée dans le temps.
- En cas de **curiethérapie**, la zone irradiée devra être saine, sans problème dentaire.

8. Traitement

8.1. Radiothérapie

- La radiothérapie externe peut être :
 - associée concomitamment à une chimiothérapie
 - délivrée de façon **exclusive** :
 - pour des tumeurs T1 T2 N0
 - en cas de contre-indication à une chimiothérapie
 - en traitement palliatif à visée symptomatique (SPLIT-COURSE, hypofractionnement). Rarement pour ce type de pathologie.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est recommandée car elle permet une couverture optimale des volumes cibles et une réduction de la dose délivrée aux tissus sains. Le bénéfice clinique de la RCMI est démontré pour les patients traités pour un cancer ORL en termes de réduction de la toxicité. Elle utilise des **rayonnements X** de 4 à 6 MV.
- La radiothérapie externe pourra être réalisée en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard. En technique RCMI, la technique du boost intégré (SIB, *Simultaneous Integrated Boost*) peut être proposée.
- La RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard délivre les **doses** suivantes :
 - T et N palpable : 70 Gy / 35 fr / 7 semaines
 - N0 : 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines
- Si la RCMI est délivrée en mode SIB, il est recommandé d'utiliser des schémas de prescription de dose proposés dans la littérature.
- L'**étalement** joue un rôle essentiel et doit être respecté. L'apparition d'une mucite ou d'une dysphagie ne doit pas interrompre le traitement sauf exception argumentée et impose une prise en charge nutritionnelle et symptomatique. Il en est de même pour les dermites, qui justifient une prise en charge cutanée étroite.

8.2. Chimiothérapie

8.2.1. Lors du traitement initial

- Radiochimiothérapie concomitante : la chimiothérapie comporte l'administration de cisplatine à la dose de 100 mg/m² aux J1, J22, J43 de l'irradiation.
- Radiochimiothérapie concomitante : option, le cisplatine peut être administré de façon hebdomadaire à la dose de 40 mg/m²/semaine durant la radiothérapie.

- L'option d'une chimiothérapie première ou néo-adjuvante n'est validée par aucune étude de phase III. L'administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée en cas de tumeur localement très avancée (le volume tumoral compromettant la réalisation d'une radiothérapie optimale d'emblée) et/ou si le patient présente des signes neurologiques (atteinte des paires crâniennes). La chimiothérapie néo-adjuvante est basée sur l'administration de sels de platine (cisplatine) (Cf. [protocoles](#)), 3 cycles avant réalisation du traitement locorégional.
- L'administration d'une chimiothérapie adjuvante après radiochimiothérapie est validée par une étude de phase III. Elle consiste en l'administration de 2 ou 3 cycles d'une association cisplatine 5-FU.

8.2.2. En cas de rechute ganglionnaire non accessible à un traitement local et/ou de maladie métastatique (métastases à distance)

- Administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine couplée à d'autres molécules (taxoïdes (docétaxel ou paclitaxel), gemcitabine, 5-FU...). Le cisplatine peut être remplacé par du carboplatine en cas de contre-indication. Il n'y a pas de standard thérapeutique dans ces situations. La chimiothérapie est associée aux traitements de support adéquats, elle peut être associée à certains traitements locaux (radiothérapie antalgique par exemple).

8.2.3. Protocoles

- Protocole TPF
 - Taxotère J1 : 75 mg/m²
 - Cisplatine J1 : 75 mg/m²
 - 5-FU de J1 à J5 : 750 mg/m²/J
 - Reprise à J22. Administration de G-CSF en prophylaxie primaire.
- Protocole Cisplatine-5FU
 - Cisplatine J1 : 100 mg/m² ou cisplatine fractionné 20 mg/m² J1 à J5
 - 5-FU 1000 mg/m²/J de J1 à J5
 - Reprise à J22.

8.3. Place de la chirurgie

- La place de la chirurgie reste actuellement discutée car elle entraîne des séquelles impactant fortement la qualité de vie des patients (rhinolalgie, otite chronique...).
- La nasopharyngectomie de type 1 est une résection limitée à la paroi postéro-supérieure du nasopharynx. Le type 2 inclut une résection étendue vers le sinus sphénoïde. Le type 3 consiste à réséquer le toit, la paroi postérieure et la paroi latérale du rhinopharynx grâce à un abord endoscopique transmaxillaire et transptérygoïdien dont la limite postérolatérale est représentée par la carotide interne. Un antécédent d'irradiation doit conduire à interposer un lambeau locorégional de couverture lors d'une nasopharyngectomie de type 3.

9. Surveillance

- La surveillance est idéalement alternée conjointement par les chirurgiens ORL, oncologues médicaux et radiothérapeutes qui ont participé au bilan et au traitement de la maladie. Elle fait intervenir de nombreux soignants dans la rééducation et la prise en charge globale de ces patients.
- La surveillance ne se contente pas de rechercher une récurrence, mais évalue le contrôle de la maladie, les séquelles douloureuses et fonctionnelles du traitement et leur prise en charge, les conséquences psychologiques et leur répercussion sur la qualité de vie, la survenue de métastases et de deuxième localisations.
- Les **objectifs de la surveillance** consistent :
 - en la prise en charge des effets secondaires et des séquelles
 - en un soutien psychologique
 - à une aide au sevrage alcool-tabagique (si nécessaire)
 - à la vérification de l'hygiène dentaire et de la compliance à la fluoroprofylaxie
 - au dépistage des deuxième localisations ORL et au diagnostic des récurrences locorégionales
 - à assurer un suivi nutritionnel (perte de poids, dénutrition, gastrostomie, SNG) en coordination avec une diététicienne
 - à une prise en charge de la douleur ou d'autres symptômes.
- Ce **tableau résume la surveillance à effectuer** après traitement et rémission complète :

Examens

Rythme de surveillance

Examen clinique	Tous les 3 mois pendant 2 ans
examen ORL	puis tous les 6 mois pendant 3 ans
examen ophtalmologique	puis 1 fois par an jusqu'à 10 ans
Surveillance dentaire	Régulière : consultation bi-annuelle chez un dentiste pour un patient denté A 3 mois de la fin des traitements
Scanner ORL-thoracique	(scanner de référence pour le suivi ultérieur mais également évaluation de la réponse aux traitements) puis à 1 an et tous les ans ensuite
Dosage de TSH	1 fois par an si la thyroïde est dans les champs d'irradiation
TEP scanner	A discuter si doute clinique ou scanographique en cas de récurrence tumorale suspectée
IRM massif-facial	1 fois par an

- Les marqueurs sanguins ou la sérologie EBV n'ont aucun intérêt.

10. Essais cliniques

- [Accès au listing des essais cliniques en Lorraine \(Mai 2014\)](#)
- [Essais cliniques en ligne sur le site de l'INCa](#)