

# Carcinome du nasopharynx

## Les icônes utilisées dans cette référence



Le texte à côté de cette icône est une conclusion

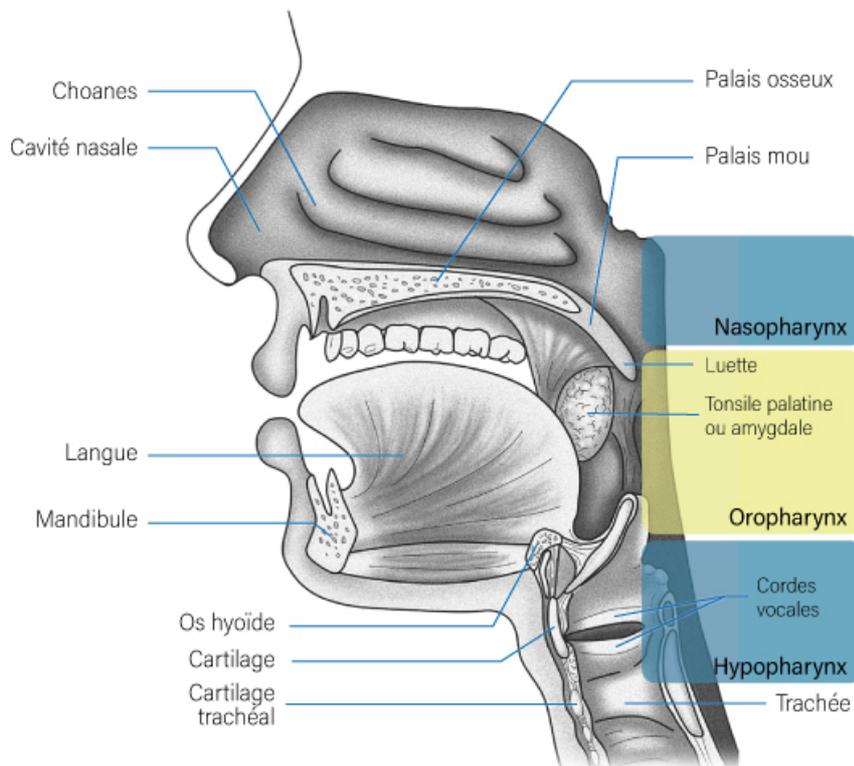


Le texte à côté de cette icône est une recommandation en fin de chapitre

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 national, pluridisciplinaire de professionnels de santé, avec l'appui méthodologique du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (**NEON**), en tenant compte des autorisations de mise sur le marché des traitements disponibles et des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science **au 16 juin 2023**.

## 1. Introduction

- Ce référentiel concerne les carcinomes du nasopharynx, qui comprennent trois variants histologiques (classification OMS de 2003) :
  - Type I : Carcinome épidermoïde différencié kératinisant
  - Type II : Carcinome épidermoïde différencié non kératinisant
  - Type III : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT : Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type)
- Les variants non-kératinisants (et donc indifférenciés) sont presque toujours liés à EBV.
- Les autres variants histologiques dont les lymphomes ne sont pas inclus dans ce référentiel.
- Le variant histologique n'a pas d'impact sur la décision thérapeutique.



## 2. Stadification

T1	Tumeur confinée au nasopharynx ou s'étendant à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension parapharyngée
T2	Extension parapharyngée et/ou infiltration des muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral, et/ou des muscles prévertébraux
T3	Envahissement des structures osseuses de la base du crâne, des sinus paranasaux des vertèbres cervicales et/ou des apophyses ptérygoïdiennes
T4	Extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx

Nx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases unilatérales et/ou métastases uni/bilatérales rétropharyngées, ≤6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N2	Métastases bilatérales, ≤6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N3	Métastases >6 cm et/ou extension jusqu'à la clavicule

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

## 3. Radiothérapie

### 3.1. Primo-traitement

#### 3.1.1. Indications

- La radiothérapie est le traitement de référence des carcinomes du nasopharynx en raison de leur localisation d'accès chirurgical difficile (à la fois en ce qui concerne la tumeur primitive et les aires ganglionnaires en particulier rétropharyngées) et de leur radiosensibilité (Blanchard, 2015) (NP1). Elle est associée à une chimiothérapie concomitante, en dehors des stades T1N0M0, en l'absence de contre-indication (Cf. chapitre "Généralités" radiochimiothérapie).

#### 3.1.2. Techniques

- Elle est réalisée avec une technique de Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) qui permet un meilleur contrôle local, régional, une meilleure survie globale ainsi que moins de toxicité salivaire qu'en radiothérapie 2D (Peng, 2012) (NP1).

#### 3.1.3. Définition des volumes

- Il existe des guidelines précis pour la délimitation de volumes cibles (Lee, 2018) (NP1).

### 3.2. Reliquat tumoral après radiothérapie

- Après 10 semaines post-traitement et confirmation histologique, en cas de non stérilisation, le traitement de référence est la radiothérapie stéréotaxique ou la curiethérapie avec des taux de contrôle local entre 72 et 86 % (Benhaim, 2014) (NP1). La chirurgie peut être une alternative pour un reliquat localisé.

### 3.3. Récidives locales

- Une ré-irradiation est un traitement possible des récidives locales ou des tumeurs résiduelles. Dans ce cas, le volume cible se limite au volume de la récidive locale, avec des marges adaptées en fonction de la technique.
- Il existe 4 techniques :
  - RCMI
  - Radiothérapie stéréotaxique
  - Curiethérapie
  - Protonthérapie (en cours d'évaluation)
- La probabilité de survie à 2 ans est de 11 % à 46 % selon les classes pronostiques dans les études de Chua et Shikama (Chua, 2009) (NP2) (Shikama, 2013) (NP2).
- Dans l'étude de Roeder, en radiothérapie stéréotaxique, le stade rT1, une dose de plus de 50 Gy et un traitement systémique concomitant en situation de ré-irradiation étaient associés à une meilleure probabilité de survie (Roeder, 2011) (NP3). Une toxicité tardive sévère a été rapportée dans 29 % des cas (hypoacousie, dysgueusie, perte d'odorat, neuropathie, trismus et xérostomie de grade 3).
- En radiothérapie stéréotaxique, un schéma fractionné est préférable à une séance unique tant en termes d'efficacité que de toxicité (Benhaim, 2014) (NP4).
- Pour des cancers de pronostic relativement favorable, même en situation de récidive locale, il faut limiter la dose par fraction et optimiser la balistique pour limiter la dose aux carotides (Benhaim, 2014) (NP4).
- La curiethérapie étant moins facile d'accès en France dans cette indication, la radiothérapie stéréotaxique est donc le traitement de référence pour les ré-irradiations de cancers du nasopharynx.

## 4. Place de la chimiothérapie

### 4.1. Radiochimiothérapie concomitante

- La chimiothérapie joue un rôle radiosensibilisant. L'apport de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie dans le cancer du nasopharynx localement avancé a été démontré par de nombreuses études. Il n'y a pas de bénéfice à la radiochimiothérapie concomitante pour les tumeurs T1N0. La chimiothérapie concomitante peut se discuter pour les T2N0 en fonction de l'état général du patient.
- L'une des premières études à avoir montré un tel bénéfice est celle de l'intergroupe 00-99.20 (Wee, 2005) (NP1).

Elle compare la radiothérapie seule à la radiochimiothérapie par cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> (J1, J22, J43) suivie de 3 cycles de chimiothérapie adjuvante par cisplatine-FU. Cette étude de phase III réalisée chez 193 patients avait pour objectif de comparer la survie sans progression et la survie globale chez les patients avec un cancer du nasopharynx de stade II/IV. Il s'agit d'une des premières études à montrer le bénéfice apporté par la chimiothérapie concomitante avec une augmentation significative de la survie sans récidive (de 24 % à 69 %) et de la survie globale (de 47 % à 78 %) en faveur du bras chimiothérapie.
- Plusieurs méta-analyses ont été réalisées afin de préciser l'apport de la chimiothérapie et la place de celle-ci. La méta-analyse de Blanchard, reprenant les données de 19 essais et 4806 patients, mise à jour en 2021 avec au final 7000 patients, confirme l'apport de la chimiothérapie à la radiothérapie avec une amélioration significative de la survie globale et un bénéfice de 6,3% à 5 ans. Dans cette étude, le bénéfice de la chimiothérapie sur la survie globale et sans récidive est démontré pour les traitements par radiochimiothérapie concomitante avec ou sans chimiothérapie adjuvante (Blanchard, 2021) (NP1).
- **Protocoles de chimiothérapie :**

La chimiothérapie standard utilisée est le cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> toutes 3 semaines à J1, J22 et J43 de la radiothérapie.

## 4.2. Chimiothérapie adjuvante

- La chimiothérapie adjuvante a pour objectif de diminuer le risque de récurrence locale ou à distance.
- Il existe de nombreuses études ayant montré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante après une radiochimiothérapie concomitante par rapport à une radiothérapie seule. Dans toutes ces études, la chimiothérapie n'a été que rarement administrée en totalité, en raison de problèmes de tolérance. Dans l'étude d'Al-Sarraf, seuls 55% des patients ont reçu leur chimiothérapie adjuvante en totalité.
- L'étude de Chen a comparé le réel apport de la chimiothérapie adjuvante au traitement standard de radiochimiothérapie (Chen, 2012) (NP1). Cette étude de phase III multicentrique compare, chez 508 patients, traités en Chine pour un carcinome nasopharyngé de stade III ou IV (exceptés les patients N0) :
  - Le traitement standard par radiochimiothérapie par cisplatine (40 mg/m<sup>2</sup> par semaine)
  - Au même bras de traitement suivi de 3 cycles de chimiothérapie par cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> associé au Fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 4 jours toutes les 4 semaines.  
Les résultats actualisés à 5 ans ne montrent pas de bénéfice à l'apport d'une chimiothérapie adjuvante sur la survie sans rechute (HR = 0,88 ; IC = 0,64-1,22 ; p = 0,45) mais également sur la survie globale (HR = 0,83 ; IC = 0,57-1,22 ; p = 0,35) et ce, quels que soient les sous-groupes de patients (Chen, 2017) (NP1).
- Les toxicités durant la période de chimiothérapie adjuvante restent importantes. Chen rapporte 42 % de toxicité aiguë de grade 3-4. Par contre, il n'y avait pas de différence significative sur les toxicités retardées de grade 3-4 entre les deux bras de traitements sauf sur l'incidence de la neuropathie périphérique à la limite de la significativité (2 % dans le bras avec chimiothérapie adjuvante versus 0,5 % dans le bras sans chimiothérapie adjuvante).
- Cette étude remet donc en question l'apport de la chimiothérapie adjuvante après radiochimiothérapie pour éviter le risque de rechute chez les patients à haut risque de rechute (Stades III et IV).
- Des études ont discuté l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant un taux détectable d'ADN plasmatique EBV (pEBV) 6 semaines après la radiochimiothérapie concomitante. En effet, l'étude de Hui montre, en analyse multivariée, que le pEBV est le seul facteur pronostique indépendant et significatif pour la survie sans rechute (HR = 4,05 (95 %) ; p < 0,001) et la survie globale (HR = 4,51 (95 %) ; p < 0,001) (Hu, 2015) (NP2).
- Dans l'étude de Chan, seuls les patients avec un taux détectable d'ADN EBV plasmatique étaient randomisés pour recevoir :
  - soit une chimiothérapie adjuvante par cisplatine-gemcitabine (3 à 6 cycles)
  - Ou pas de chimiothérapie adjuvante.

Les résultats à 5 ans ne retrouvent pas de bénéfice en survie sans récurrence et en survie globale (respectivement 58,2 % bras chimiothérapie versus 57,3 % bras surveillance et 66,2 % versus 67,6 % (Chan, 2017) (NP1).

### 4.3. Chimiothérapie néoadjuvante

- L'objectif de la chimiothérapie d'induction est :
  - D'obtenir une fonte tumorale pour les volumineuses tumeurs de stade III/IV afin que la radiothérapie soit moins toxique,
  - Et de traiter précocement les éventuelles micro-métastases pour les tumeurs les plus avancées.

Les indications de chimiothérapie néoadjuvante se sont élargies (Zhang, 2019) (NP1). La chimiothérapie néoadjuvante est indiquée pour tous les stades III et IV.

- Les premières études de phases II ont montré des résultats contradictoires sur l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante.

L'étude de Hui a montré un bénéfice en survie globale de la chimiothérapie néoadjuvante (Hui, 2009) (NP2).

De la même façon, deux méta-analyses tendent à montrer que la chimiothérapie première associée à la radiochimiothérapie concomitante peut réduire le taux de métastases à distance. A l'inverse, il n'y a pas de réponse significative sur le taux de réponse ou sur la survie.

- Plusieurs études de phase III montrent le bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la radiochimiothérapie concomitante.

Il existe un bénéfice de la chimiothérapie première sur la survie sans récurrence mais pas sur la survie globale dans l'étude de Cao (Cao, 2017) (NP1) : il s'agit d'une étude de phase III randomisée incluant 476 patients.

Les patients avaient un cancer nasopharyngé T4 et/ou N2-N3 et étaient randomisés entre :

- Chimiothérapie néoadjuvante pour 2 cycles (Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> et Fluorouracile 800 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5) puis radiochimiothérapie par cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> semaine 1 et 6 de la radiothérapie,
  - Versus radiochimiothérapie seule selon les modalités sus-citées.
- L'étude de phase III de Sun multicentrique de 480 patients traités pour un cancer du nasopharynx stade III-IV sauf T 3-T4N0, a comparé :

- Une radiochimiothérapie concomitante par cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> semaine 1-4-7 de la radiothérapie
- au même traitement précédé de trois cycles de chimiothérapie TPF (docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup>, cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> et fluorouracile 600 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 5 jours).

(Sun, 2016) (NP1)

La survie sans rechute est de 80 % à 3 ans dans le bras expérimental versus 72 % dans le bras standard ( $p = 0,034$ ). De la même façon, il existe un bénéfice significatif sur la survie globale : 92 % dans le bras induction versus 80 % dans le bras radiochimiothérapie concomitante ( $p = 0,029$ ). Il n'y a pas de différence significative sur le contrôle locorégional entre les 2 bras de traitement. Pendant la radiochimiothérapie, 56% des patients du bras standard ont reçu les 3 cycles de chimiothérapie contre 30 % dans le bras induction.

- Une étude a comparé, sur un plus petit effectif (83 patients) :
  - Une chimiothérapie d'induction par 3 cycles de TPF (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> et Fluorouracile 750 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines) suivie d'une radiochimiothérapie par cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup>,
  - A une radiochimiothérapie (cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire) (Frikha, 2018) (NP2).

A 3 ans, on retrouve une amélioration significative de la survie sans progression (HR = 0,44 ; 95 % IC : 0,20-0,97 ;  $p = 0,042$ ) dans le bras expérimental. La survie globale était de 86,3 % dans le bras expérimental versus 68,9 % dans le bras standard (HR = 0,40 ; 95 % IC : 0,15-1,04 ;  $p = 0,05$ ). Le profil de tolérance de ce schéma d'induction est acceptable et n'a pas été responsable de plus de toxicité aiguë pendant la période de radiochimiothérapie.



- La radiochimiothérapie concomitante est le traitement de référence des cancers nasopharyngés (grade A).
- La chimiothérapie repose sur le cisplatine administré toutes les 3 semaines pendant la radiothérapie. Le cddp 40mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire est une option au cisplatine haute dose (grade A).
- Pour les tumeurs T3-T4 et pour les tumeurs avec atteintes ganglionnaires importantes, la chimiothérapie néoadjuvante associant CDDP GEMCITABINE est recommandée (grade A).

## 5. Les traitements systémiques palliatifs

- Les traitements systémiques, en dehors de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie et de la chimiothérapie d'induction, ont leur place dans la prise en charge des patients en rechute locale, non accessible à un traitement local, ou en cas d'évolution métastatique.
- En cas d'évolution oligométastatique, un choix doit être discuté entre :
  - Un traitement local (radiothérapie, radiologie interventionnelle, chirurgie) des lésions oligométastatiques,
  - Ou un traitement systémique.
- De même, en cas d'évolution pluri-métastatique nécessitant une chimiothérapie première, en cas de très bonne réponse avec persistance de quelques lésions métastatiques, un traitement local par :
  - Radiothérapie,
  - Radiologie interventionnelle
  - Ou chirurgiedoit être discuté au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- Le choix du traitement systémique dépend du type de cancer du nasopharynx :
  - Les carcinomes non kératinisants (liés à EBV) sont traités conformément à ce référentiel.
  - Les carcinomes kératinisants (non liés à EBV) sont traités par radiochimiothérapie selon les protocoles applicables aux autres localisations des VADS.

### 5.1. Traitements de première ligne

- En cas de carcinome du nasopharynx métastatique ou de rechute, non accessible à un traitement locorégional, le traitement de première ligne repose sur une association de cisplatine et gemcitabine.
- Il n'y a pas de bénéfice aux polychimiothérapies comprenant plus de deux cytotoxiques. Les protocoles combinant plus de deux cytotoxiques présentent des taux de réponse intéressants mais au prix d'une toxicité trop importante et de décès toxiques trop nombreux.
- Le schéma de référence est donc cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1, gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> J1, J8 avec J1=J21 pour 6 cycles ou jusqu'à toxicité inacceptable ou progression (Zhang, 2019) (NP1).
- En dehors de cette phase III, comparant le cisplatine-gemcitabine à cisplatine-5-Fluorouracile, les données reposent essentiellement sur des phases II.
- En cas de contre-indication au schéma cisplatine-gemcitabine :
  - Il faut privilégier un traitement avec une association de sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et d'un taxane. Le cisplatine est le cytotoxique le plus efficace pour les cancers du nasopharynx.
  - Le sel de platine sera associé de préférence à un taxane (paclitaxel ou docetaxel) ou à du 5-Fluorouracile.
  - En cas de contre-indication à une association, le traitement reposera sur une monothérapie. Les cytotoxiques actifs sont les sels de platine (cisplatine, carboplatine), les taxanes, la gemcitabine, la capécitabine ou le 5-Fluorouracile, les anthracyclines, l'irinotecan, la vinorelbine, l'ifosfamide et l'oxaliplatine.
- La durée des traitements est habituellement de 6 cycles après une réévaluation à 3 cycles. Il n'y a pas de consensus sur la durée optimale du traitement.

### 5.2. Traitements de deuxième ligne

- Si le délai entre la dernière administration de sel de platine et l'introduction de la deuxième ligne de traitement est supérieur à 6 mois, il faut discuter un traitement par association utilisant un sel de platine.
- Les cytotoxiques actifs sont les mêmes que ceux cités pour la première ligne (Choo, 1991) (NP4); Bensouda, 2011) (NP2) (Lee, 2017) (NP2).
- Les patients métastatiques en réponse après une chimiothérapie première doivent faire discuter systématiquement une radiothérapie loco-régionale de clôture (You, 2020) (NP2).

### 5.3. Thérapies ciblées

- Aucune thérapie ciblée n'a d'AMM dans le cadre de la prise en charge des cancers du nasopharynx. Les principales thérapies ciblées évaluées sont les inhibiteurs de l'EGFR et les anti-angiogéniques.
- Les anti-EGFR ont été essentiellement évalués en combinaison avec la radiothérapie et la chimiothérapie cytotoxique. Les résultats des combinaisons avec la chimiothérapie sont assez décevants, en dehors de la dernière phase II combinant le nimotuzumab avec le cisplatine et le 5-Fluorouracile.
- Les anti-angiogéniques ont une certaine activité mais au prix d'une toxicité importante, notamment hémorragique. La sélection des patients métastatiques avec des lésions à distance des gros vaisseaux permet de limiter les toxicités (Chan, 2005) (NP4) ; Zhao, 2019 (NP4) ; (Hui, 2018) (NP4).

### 5.4. Immunothérapie

- Les anti PD-1 ont été évalués en phase I et II avec des résultats prometteurs en termes de taux de réponse et de survie globale. Ils n'ont pas d'AMM pour l'instant pour le traitement des cancers du nasopharynx (Hsu, 2017) (NP2) ; (Ma, 2018) (NP2) ; (Delord, 2017) (NP2).

### 5.5. Cas particulier des patients d'emblée métastatiques

- Le choix du traitement systémique dépend du type de cancer du nasopharynx (Sun, 2019) (NP2) :
  - Pour les carcinomes non kératinisants (liés à EBV) : le traitement repose sur une association cisplatine-gemcitabine.
  - Pour les carcinomes kératinisants (non liés à EBV) : le protocole de chimiothérapie proposé est le protocole TPF (docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> J1, cisplatine 75mg/m<sup>2</sup> J1, 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> J1-5), 4 à 6 cycles en fonction de la tolérance.
- En cas de bonne réponse, une radiothérapie de clôture sur le T et le N sera proposée ainsi qu'un éventuel traitement local des lésions métastatiques résiduelles (Zou, 2017) (NP2) ; (You, 2020) (NP2).

## 6. Place de la chirurgie

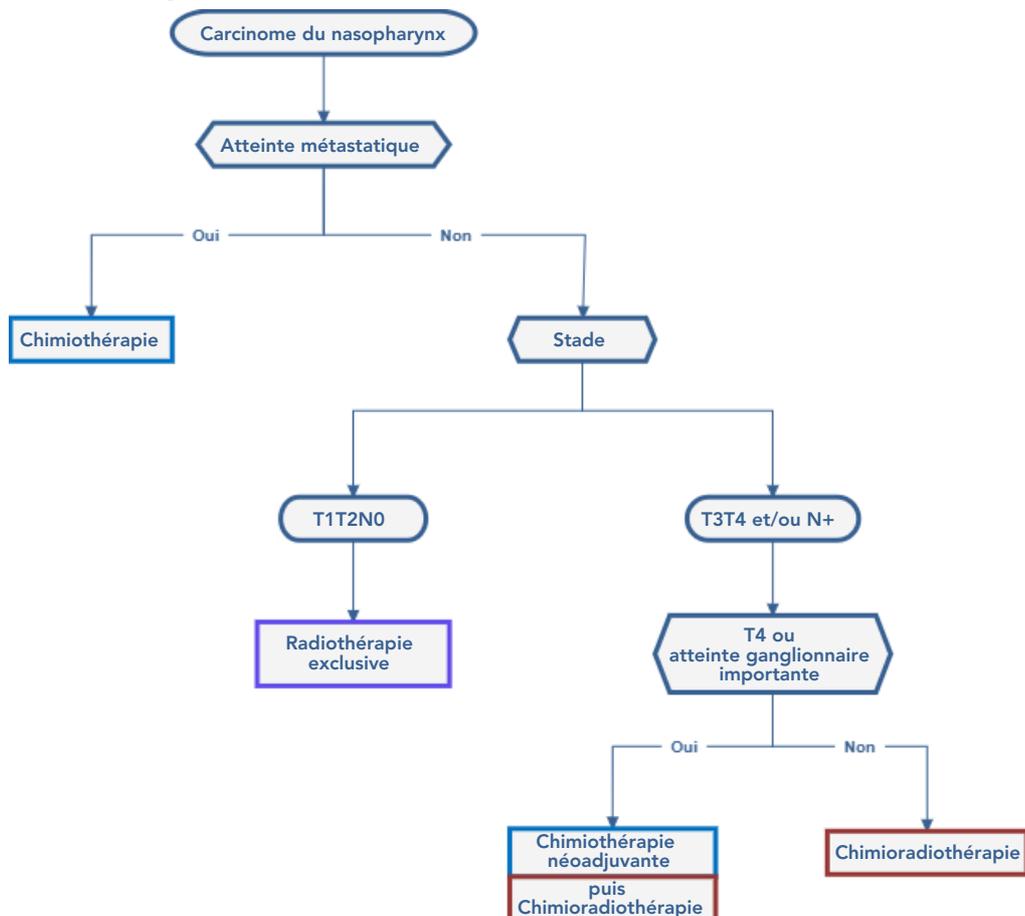
- La chirurgie peut être proposée en rattrapage en cas de reliquat tumoral après radiothérapie ou récurrence. Il peut s'agir d'une récurrence locale, locorégionale ou régionale.
- En cas de récurrence locale, la difficulté d'accès au site tumoral et la nécessité d'obtenir des marges d'exérèse R0 nécessite une évaluation rigoureuse de l'opérabilité avant tout geste chirurgical. La décision se fera au cas par cas. La chirurgie est faite idéalement par voie endoscopique (Na'ara, 2014) (NP1).
- Dans des cas sélectionnés, la chirurgie peut avoir un intérêt : Dans une étude randomisée portant sur 200 patients, comparant chirurgie endoscopique ou radiothérapie en IMRT, Liu a montré une supériorité de la chirurgie en survie globale à 3 ans (86 % versus 68 % ; p = 0,0015) (Liu, 2021) (NP1).
- L'étude de You conclut à la supériorité de la chirurgie sur le T (lorsqu'elle est faisable) sur la ré-irradiation You (2015) (NP1).
- Une méta-analyse a évalué 779 patients opérés d'une chirurgie de rattrapage pour une récurrence locale. Les patients provenaient de 17 études. La récurrence tumorale était classée rT1-2 dans 83 % des cas et rT3-4 dans 16,6 %. Une récurrence ganglionnaire associée était présente chez 11,2 % des patients. La survie globale et sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 51,2 % et 63,4 %. La survie globale à 5 ans était meilleure pour les patients traités par chirurgie suivie d'une ré-irradiation post-opératoire que pour les patients traités par chirurgie uniquement (63 % contre 39 % ; p = 0,05) (Na'ara, 2014) (NP1).
- Une ré-irradiation post-chirurgie de rattrapage peut s'envisager au cas par cas.
- Pour les reliquats ganglionnaires, une étude rétrospective de 153 patients opérés, post-radiothérapie ou les récurrences ganglionnaires, a montré qu'aucun patient ne présentait de récurrence locale. La survie globale à 3 ans était de 57,2 % et à 5 ans de 40,6 %. La médiane de survie était de 49 mois (Wang, 2016) (NP4).



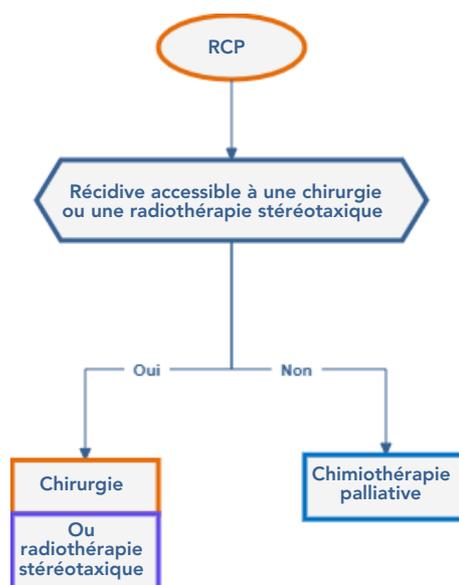
- Le bilan d'extension initial des carcinomes du nasopharynx comporte, en plus du bilan standard des cancers des VADS, une TDM cervico-thoracique incluant la base du crâne (coupes fines), une IRM ORL, une TEP au FDG et un bilan endocrinien (dosage ACTH, cortisol, IGF-1, TSH, T4L, Prolactine, LH, FSH, testostérone ou oestradiol) (grade A).
- Le bilan endocrinien est recommandé en post-radiothérapie puis une fois par an (grade B).
- La radiothérapie est le traitement standard des cancers du nasopharynx non métastatiques, elle doit être réalisée avec une technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (grade A).
- Une chimioradiothérapie concomitante avec cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines est indiquée à partir du stade II (grade A).
- La chimiothérapie néoadjuvante est recommandée pour les tumeurs T4-N0 ou pour les tumeurs avec atteintes ganglionnaires importantes (grade A).
- La chirurgie doit être proposée sur les reliquats ganglionnaires (grade A). Elle doit être discutée en cas de reliquat tumoral opérable (grade B).
- La réirradiation en radiothérapie stéréotaxique avec un schéma fractionné, doit être proposée en cas de reliquat ou récurrence tumorale (grade A).
- La chimiothérapie palliative des cancers du nasopharynx de type I et type II non liés à l'EBV est similaire à celle des autres carcinomes épidermoïdes des VADS (grade A).
- Pour les autres types, la chimiothérapie palliative de première ligne de référence est l'association cisplatine-gemcitabine (grade A). En cas de contre-indication, il faut privilégier un doublet à base de sels de platine et taxanes ou 5-Fluorouracile (grade B).

## 7. Arbres décisionnels

### 7.1. Prise en charge initiale



## 7.2. Récidive locale



## 8. Bibliographie

- Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri PG, Fu KK et al.  
Chemoradiotherapy versus Radiotherapy in Patients with Advanced Nasopharyngeal Cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099.  
*J Clin Oncol.* 1998 ; 16 : 1310-7.
- Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, et al.  
Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2011 ; 96 (8) : 2330-2340.
- Appelman-Dijkstra NM, Malgo F, Neelis KJ, et al.  
Pituitary dysfunction in adult patients after cranial irradiation for head and nasopharyngeal tumours.  
*Radiother Oncol.* 2014 ; 113 (1) : 102-107.
- Benhaïm C, Lapeyre M, Thariat J.  
Stereotactic irradiation in head and neck cancers.  
*Cancer Radiother.* 2014 ; 18 (4) : 280-296.
- Bensouda Y, Kaikani W, Ahbeddou N, et al.  
Treatment for metastatic nasopharyngeal carcinoma.  
*Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011 ; 28 (2) : 79-85.
- Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al.  
Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis.  
*Lancet Oncol.* 2015 ; 16 (6) : 645-655.
- Blanchard P, Lee AWM, Carmel A, et al.  
Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC) : An update on 26 trials and 7080 patients.  
*Clin Transl Radiat Oncol.* 2021 ; 32 : 59-68.
- Cao SM, Yang Q, Guo L, et al.  
Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : A phase III multicentre randomised controlled trial.  
*Eur J Cancer.* 2017 ; 75 : 14-23.
- Chan, ATC., Hui, Edwin, P., Ngan, RKC. et al.  
A multicenter randomized controlled trial (RCT) of adjuvant chemotherapy (CT) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) with residual plasma EBV DNA (EBV DNA) following primary radiotherapy (RT) or chemoradiation (CRT)  
*Journal of Clinical Oncology.* 2017 ; 35 ; 15<sub>suppl</sub>, 6002-6002.
- Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al.  
Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy : A Randomized Controlled Trial  
[published online ahead of print, 2018 Jul 10].  
*J Clin Oncol.* 2018 ; JCO2018777847
- Chan AT, Lo YM, Zee B, et al.  
Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma.  
*J Natl Cancer Inst.* 2002 ; 94 (21) : 1614-1619.
- Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al.  
Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma.  
*J Clin Oncol.* 2005 ; 23 (15) : 3568-3576.

- Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al.  
Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
*Ann Oncol.* 2012 ; 23 Suppl 7 : vii83-vii85.
- Chan SC, Yeh CH, Yen TC, et al.  
Clinical utility of simultaneous whole-body 18F-FDG PET/MRI as a single-step imaging modality in the staging of primary nasopharyngeal carcinoma.  
*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 ; 45 (8) : 1297-1308.
- Chen L, Hu CS, Chen XZ, 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 (2) : 163-171.
- Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al.  
Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial.  
*Eur J Cancer.* 2017 ; 75 : 150-158.
- Chen WS, Li JJ, Hong L, et al.  
Comparison of MRI, CT and 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of local and metastatic of nasopharyngeal carcinomas : an updated meta analysis of clinical studies.  
*Am J Transl Res.* 2016 ; 8 (11) : 4532-4547. Published 2016 Nov 15.
- Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al.  
Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial.  
*Lancet.* 2021 ; 398 (10297) : 303-313
- Choo R, Tannock I.  
Chemotherapy for recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx. A review of the Princess Margaret Hospital experience.  
*Cancer.* 1991 ; 68 (10) : 2120-2124.
- Chua DT, Hung KN, Lee V, Ng SC, Tsang J.  
Validation of a prognostic scoring system for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated by stereotactic radiosurgery.  
*BMC Cancer.* 2009 ; 9 : 131. Published 2009 Apr 29.
- Delord JP, Hollebecque A, De Boer JP, De Greve J et al.  
An open-label, multicohort, phase I/II study to evaluate nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) nasopharyngeal carcinoma (NPC).  
*J Clin Oncol.* 2017 ; 35 (15\_suppl) : 6025.
- Fan CY, Lin CS, Chao HL, et al.  
Risk of hypothyroidism among patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy : A Population-Based Cohort Study.  
*Radiother Oncol.* 2017 ; 123 (3) : 394-400.
- Frikha M, Auperin A, Tao Y, 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).  
*Ann Oncol.* 2018 ; 29 (3) : 731-736.
- Haute Autorité de Santé.  
Recommandation Pour La Pratique Clinique, RCP Organisation Du Parcours Initial de Soins En Cancérologie Des VADS.  
2009.
- Hong S, Zhang Y, Yu G, et al.  
Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study.  
*J Clin Oncol.* 2021 ; 39 (29) : 3273-3282.
- Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al.  
Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma : Results of the KEYNOTE-028 Study.  
*J Clin Oncol.* 2017 ; 35 (36) : 4050-4056.
- Hui EP, Ma BB, Chan KC, et al.  
Clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA and ERCC1 single nucleotide polymorphism in nasopharyngeal carcinoma.  
*Cancer.* 2015 ; 121 (16) : 2720-2729
- Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al.  
Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma.  
*J Clin Oncol.* 2009 ; 27 (2) : 242-249.
- Hui EP, Ma BBY, Loong HHF, Mo F et al.  
Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Axitinib in Nasopharyngeal Carcinoma: A Preclinical and Phase II Correlative Study.  
*Clinical Cancer Research.* 2018 ; 24 : 1030-1037.
- Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al.  
International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma.

- Lee AW, Ma BB, Tong Ng WT, Chan AT et al.  
Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective.  
*J Clin Oncol. 2015 ; 33 (29) : 3356-3364.*
- Lee JY, Sun JM, Oh DR, et al.  
Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer : A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02).  
*Radiother Oncol. 2016 ; 118 (2) : 244-250.*
- Leung SF, Zee B, Ma BB, et al.  
Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma.  
*J Clin Oncol. 2006 ; 24 (34) : 5414-5418.*
- Liu YP, Wen YH, Tang J, et al.  
Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma : a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial.  
*Lancet Oncol. 2021 ; 22 (3) : 381-390*
- Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al.  
Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma : An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742)  
*J Clin Oncol. 2018 ; 36 (14) : 1412-1418.*
- Miao, J., Wang, L., Tan, SH., Li, JG. et al.  
Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized controlled phase III trial.  
*Journal of Clinical Oncology. 2021 ; 39 ; 15\_suppl, 6005-6005.*
- Na'ara S, Amit M, Billan S, Cohen JT, Gil Z.  
Outcome of patients undergoing salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma : a meta-analysis.  
*Ann Surg Oncol. 2014 ; 21 (9) : 3056-3062.*
- Peng G, Wang T, Yang KY, 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.  
*Radiother Oncol. 2012 ; 104 (3) : 286-293.*
- Ratnasingam J, Karim N, Paramasivam SS, et al.  
Hypothalamic pituitary dysfunction amongst nasopharyngeal cancer survivors.  
*Pituitary. 2015 ; 18 (4) : 448-455.*
- Roeder F, Zwicker F, Saleh-Ebrahimi L, et al.  
Intensity modulated or fractionated stereotactic reirradiation in patients with recurrent nasopharyngeal cancer.  
*Radiat Oncol. 2011 ; 6 : 22.*
- Shikama N, Kumazaki Y, Tsukamoto N, et al.  
Validation of nomogram-based prediction of survival probability after salvage re-irradiation of head and neck cancer.  
*Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43 (2) : 154-160.*
- Simo R, Robinson M, Lei M, Sibtain A, Hickey S.  
Nasopharyngeal carcinoma : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines.  
*J Laryngol Otol. 2016 ; 130 (S2) : S97-S103.*
- Société Française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire.  
Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie  
*2018.*
- Sun XS, Liu LT, Liu SL, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients with de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a retrospective cohort study based on Epstein-Barr virus DNA level and tumor response to palliative chemotherapy.  
*BMC Cancer. 2019 ; 19 (1) : 92.*
- Sun Y, Li WF, Chen NY, et al.  
Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial.  
*Lancet Oncol. 2016 ; 17 (11) : 1509-1520.*
- Tang M, Jia Z, Zhang J.  
The evaluation of adding induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis.  
*Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 ; 278 (5) : 1545-1558.*
- Wang M, Xu Y, et al.  
Prognostic significance of residual or recurrent lymph nodes in the neck for patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy.  
*J Cancer Res Ther. 2016 ; 12 (2) : 909-914.*
- Wang SY, Lou JL, Chen J, Zhang SZ, Guo L.  
Salvage surgery for neck residue or recurrence of nasopharyngeal carcinoma after primary radiotherapy : options of surgical methods and regions.  
*World J Surg Oncol. 2016 ; 14 : 89.*

- Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, et al.  
Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety.  
*J Clin Oncol.* 2005 ; 23 (27) : 6730-8.
- Yang Q, Cao SM, Guo L, et al.  
Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial.  
*Eur J Cancer.* 2019 ; 119 : 87-96.
- Yang Y, Qu S, Li J, et al.  
Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st) : a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial.  
*Lancet Oncol.* 2021 ; 22 (8) : 1162-1174.
- You R, Zou X, Hua Y-J, et al.  
Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma – A case-matched comparison.  
*Radiother Oncol.* 2015 ; 115 (3) : 399-406.
- You R, Liu YP, Huang PY, et al.  
Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial.  
*JAMA Oncol.* 2020 ; 6 (9) : 1345-1352.
- Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al.  
Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma.  
*N Engl J Med.* 2019 ; 381 (12) : 1124-1135.
- Zhao C, Miao J, Shen G, et al.  
Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma after radical radiotherapy: a multicentre, open-label, phase II clinical trial.  
*Ann Oncol.* 2019 ; 30 (4) : 637-643.
- Zou X, You R, Liu H, et al.  
Establishment and validation of M1 stage subdivisions for de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma to better predict prognosis and guide treatment.  
*Eur J Cancer.* 2017 ; 77 : 117-126.