



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Etude rétrospective multicentrique évaluant l'impact de l'étalement de la radiothérapie dans les cancers indifférenciés du cavum non métastatiques de l'enfant et du jeune adulte de moins de 25 ans

Présentée et soutenue publiquement le 25 mars 2016 à seize heures
Au Pôle Formation

Par Anaïs JOUIN-BORTOLOTTI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Louis HABRAND

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Madame le Docteur Anne-Sophie DEFACHELLES

Madame le Docteur Sylvie HELFRE

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Sylvie HELFRE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ADN acide désoxyribonucléique

AJA Adolescents et Jeunes Adultes

AJCC American Joint Committee on Cancer

BAC Bléomycine Adriamycine Cisplatine

BEP Bléomycine Etoposide Cisplatine

BR Bas Risque

CCTIRS Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CF Cisplatine 5-Fluorouracile

CNIL Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CT Chimiothérapie

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV Clinical Target Volume

DFS Disease Free Survival (survie sans récurrence)

EBER Epstein Barr Virus

EBV Epstein Barr Virus

EI Evènement indésirable

FRACTURE groupe FRAnCais des Tumeurs Rares de l'Enfant

GTV Gross Tumor Volume

Gy Gray

HES Hematéine Eosine Safran

HIS Hybridation in Situ

HR Hazard Ratio

HR Haut Risque

IC Intervalle de Confiance

IFN Interféron

IGRT Radiothérapie guidée par l'image

IHC Immuno Histo Chimie

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

MP Maladie en Progression

MS Maladie Stable

NCI National Cancer Institute

OAR Organe à risque

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PTV Planning Target Volume

RC Réponse Complète

RCMI Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité

RCP Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RI Risque Intermédiaire

RP Réponse Partielle

RT Radiothérapie

RTCT Radiochimiothérapie

RT3D Radiothérapie Conformationnelle en 3 Dimensions.

RTE Radiothérapie Externe

SEER Surveillance, Epidemiology and End Results program

SG Survie Globale

SNG Sonde Naso Gastrique

SSRL Survie sans Récidive Locale

TEP Tomoscintigraphie par Emission de Positons

TEP-TDM Tomoscintigraphie par Emission de Positons couplé à une tomодensitométrie

TDM Tomодensitométrie

TNM Tumor Nodes Metastasis (Tumeur Ganglions Métastases)

TPF Taxotère Cisplatine 5FU

UCNT Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type

VGRP Very Good Réponse Complète (Très bonne réponse complète)

5-FU 5-Fluorouracile

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
Introduction	3
I Pré-requis : Anatomie du cavum	3
II Epidémiologie du carcinome indifférencié du cavum.....	4
III Etiologies	5
IV Histoire naturelle du carcinome indifférencié du cavum	6
A. Clinique	6
B. Classification TNM	6
C. Survie en fonction du stade.....	7
V Diagnostic du carcinome indifférencié du cavum.....	9
A. Imagerie du carcinome indifférencié du cavum	10
1. Tomodensitométrie	10
2. Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	10
3. TEP-scanner.....	12
B. Anatomopathologie des carcinomes indifférenciés du cavum	14
1. Prélèvements biopsiques	14
2. Anatomopathologie.....	14
3. Classification histologique de l'OMS.....	15
VI Traitement des carcinomes indifférenciés du cavum	17
A. Radiothérapie.....	17
1. Les indications	17
2. Volumes cibles	17
3. Dose et fractionnement	20
4. Complications et dose aux organes à risque (OAR)	21
5. Technique.....	23
B. Chimiothérapie.....	25
1. Objectif et rôle de la chimiothérapie	25
2. Chimiothérapie première	25
3. Chimiothérapie concomitante	25
4. Le traitement adjuvant par Interferon.....	26
VII Position du problème et objectifs de cette étude	26
A. Traitement actuel	26
B. Propositions de recommandations du groupe FRACTURE (SFCE)	28
C. Modalités de la prise en charge des UCNT pédiatriques.....	30
D. Toxicités aiguës et tardives	31
E. Influence de la toxicité aiguë sur l'étalement de la radiothérapie	32
F. Influence de l'étalement de la radiothérapie sur le contrôle locorégionale et à distance/facteur pronostique	32
G. Objectif principal	33
Matériels et méthodes	34
I Matériels	34
A. Recueil de données	34
Constitution du CRF	34
B. Critères d'éligibilité.....	39
1. Critères d'inclusion	39
2. Critères d'exclusion	39
C. Critères de jugement	39

D.	Objectifs de l'étude	39
1.	L'objectif principal de cette étude est :	39
2.	Les objectifs secondaires sont les suivants :	40
II	Méthodes : Analyse statistique	40
A.	Description de la population	40
B.	Etude de survie	40
C.	Etude des toxicités	41
D.	Nombre de sujets nécessaires	41
III	Démarches règlementaires	42
	Résultats	43
I	Statistiques descriptives	43
A.	Caractéristiques des patients (tableau 9)	43
B.	Caractéristiques tumorales (Tableau 10)	44
C.	Prise en charge thérapeutique	46
1.	Chimiothérapie première (Tableau 11)	46
2.	Radiothérapie (tableau 12)	47
3.	Chimiothérapie concomitante (tableau 14)	49
4.	Traitement adjuvant (tableau 15)	49
5.	Prise en charge nutritionnelle associée au traitement	50
II	Résultats pour la survie	51
A.	Caractéristiques des récurrences	51
B.	Analyse de la survie	54
C.	Facteurs pronostiques de la survie sans récurrence en analyse univariée ...	55
1.	Etalement de la radiothérapie	55
2.	Autres facteurs pronostiques	55
D.	Analyse multivariée	62
E.	Facteurs pronostiques de la survie globale	63
III	Analyse de toxicité	65
A.	Toxicités aiguës	65
1.	Toxicité aiguë de la chimiothérapie première	66
2.	Toxicité aiguë de la radio-chimiothérapie	66
B.	Toxicités tardives	70
	Discussion	73
I	Synthèse des résultats de l'étude	73
II	Comparaison de notre cohorte de patients aux données de la littérature	76
A.	Caractéristiques des patients	77
B.	Caractéristiques tumorales	78
C.	Prises en charges thérapeutiques	80
D.	Survie globale et survie sans récurrence	83
E.	Facteurs pronostiques	85
F.	Toxicités aiguës et tardives	87
III	Limites de cette étude	90
	Conclusion	93
I	Nos résultats	93
II	Vers de futures recommandations pour le traitement de l'UCNT du cavum ..	94
	Bibliographie	95
	Annexe 1 : Base Cancer du cavum pédiatrique	99

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : Classification TNM-UICC 2009	7
Tableau 2 : Survie spécifique à 5 ans en fonction du stade	9
Tableau 3: Classification OMS de l'histologie des UCNT	15
Tableau 4: Doses et fractionnements proposés dans la littérature.....	20
Tableau 5: Recommandations des doses aux OAR	22
Tableau 6: Doses de RT proposées par le groupe FRACTURE	30
Tableau 7: Comparaison des différentes doses proposées	31
Tableau 8: Définition des évènements pris en compte pour chaque type de survie..	41
Tableau 9 : Caractéristiques des patients	43
Tableau 10 : Caractéristiques tumorales.....	45
Tableau 11: Caractéristiques du traitement: chimiothérapie première.....	46
Tableau 12: Caractéristiques du traitement par radiothérapie	47
Tableau 13 : Corrélations entre la dose au site tumoral et la réponse tumorale à la CT première	48
Tableau 14: Caractéristiques du traitement: Chimiothérapie concomitante	49
Tableau 15: Caractéristiques du traitement: Traitement adjuvant	49
Tableau 16: Caractéristiques du traitement: prise en charge nutritionnelle	50
Tableau 17: Suivi des patients	51
Tableau 18: Description du mode de rechute, du traitement proposé et du devenir des patients	52
Tableau 19: nombre d'évènements et taux de survie à 3 ans	54
Tableau 20 : Facteurs pronostics de la DFS	56
Tableau 21: Caractéristiques des patients et de la maladie en fonction de l'âge	58
Tableau 22: Corrélacion entre les caractéristiques de la population et l'interféron	62
Tableau 23: Régression logistique multivariée pour les facteurs pronostiques de la DFS	63
Tableau 24: Facteurs pronostiques de la SG	64
Tableau 25: Toxicités aiguës totales (CT première, RTCT et traitement adjuvant)	65
Tableau 26: Nombre de patients ayant présenté des toxicités de grade 3 ou 4 pendant la CT première	66
Tableau 27: Nombre de toxicités aiguës de grade 3 et 4 de la RT en fonction de la CT concomitante.....	68
Tableau 28: Corrélacion entre la RT optimale et la CT concomitante	68
Tableau 29: Facteurs pronostiques de toxicité de grade 4	69
Tableau 30: Toxicités tardives	70
Tableau 31: Corrélacions entre la toxicité tardive et la technique de RT	72
Tableau 32: Principales études publiées utilisant des techniques modernes de RT .	76
Tableau 33: Caractéristiques des patients inclus dans les différentes études de la littérature	78
Tableau 34:Caractéristiques liées à la tumeur des différentes études publiées	79
Tableau 35: Filière de traitement en fonction de l'âge dans notre série	81
Tableau 36 : Caractéristiques liées au traitement des séries de la littérature.....	82
Tableau 37: Données de survie des principales séries de la littérature	84
Tableau 38:Facteurs pronostiques de la survie sans récidence et de la survie globale dans les différents essais de la littérature	85
Tableau 39: Valeur pronostique de l'étalement de la RT	86
Tableau 40: Echelle de grading de l'ototoxicité de Brock	110
Tableau 41 : Grading des toxicités selon la CTCAEv4.0	112

Figure 1: Anatomie des voies aéro-digestives selon Henry Gray.....	3
Figure 2: Focus sur le cavum.....	4
Figure 3: Incidence des UCNT dans le monde	5
Figure 4: Principales voies d'extension des UCNT	8
Figure 5 : Images scannographiques d'un UCNT de stade IVA	10
Figure 6: Exemple de fusion d'une IRM avec le scanner de centrage	11
Figure 7: IRM d'un UCNT de stade IVA.....	12
Figure 8: TEP-scanner d'un UCNT de stade IVA	14
Figure 9: carcinome indifférencié du nasopharynx en microscopie optique	16
Figure 10: Détection du virus EBV en IHC à gauche et détection d'EBV en HIS	16
Figure 11: Représentation schématisée des relations entre les différents volumes de la combinaison des marges selon l'ICRU	18
Figure 12: Délimitation des principales zones d'extension des UCNT.....	19
Figure 13: Exemple de dosimétrie en RT3D	23
Figure 14: Exemple de dosimétrie réalisée en RCMI	24
Figure 15: Description de la proposition de protocole du groupe FRACTURE.....	28
Figure 16: Courbe de la survie globale et de la Survie sans récurrence	54
Figure 17: DFS en fonction de la RT optimale/ non optimale	55
Figure 18: DFS selon l'âge.....	57
Figure 19: DFS selon le sexe.....	59
Figure 20: DFS selon le stade	59
Figure 21: DFS selon le délai de prise en charge	60
Figure 22: DFS en fonction du traitement par IFN	61
Figure 23: SG en fonction de la RT à la CT première.....	65

RESUME

Contexte : Le carcinome indifférencié du nasopharynx (CNP) de l'enfant est une tumeur rare en France dont le traitement repose sur une association de radiochimiothérapie (RTCT). L'objectif principal de l'étude, outre de faire un état des lieux du traitement du CNP depuis l'utilisation des techniques modernes de RT, est d'évaluer l'impact de l'étalement de la RT sur la survie sans récurrence (DFS).

Méthode Tous les patients de moins de 25 ans présentant un CNP non métastatique pris en charge entre 1999 et 2015 dans 7 centres de RT ont été inclus. 2 groupes de patients ont été définis, les patients ayant reçu une RT « optimale » (% de temps en plus de RT <15% et pas d'arrêt prématuré de la RT) et les patients ayant reçu une RT « non-optimale » (% de temps en plus de RT ≥15% ou arrêt prématuré de la RT).

Résultats : 95 patients d'âge médian de 15 ans [7-23ans] ont été inclus. 67% des patients ont été traités via une filière pédiatrique. 95% des patients ont bénéficié d'une CT première, 40% ont été traité par RT conformationnelle et 60% par RT conformationnelle par modulation d'intensité. La dose médiane de RT délivrée au niveau du cavum était de 65Gy [Extrêmes : 45-74Gy]. La RT délivrée était « optimale » pour 61% des patients et non optimale pour 39%. 59% des patients ont reçu une CT concomitante à la radiothérapie. 31% des patients (29/95) ont bénéficié d'un traitement adjuvant principalement par Interféron. Avec un suivi médian de 4,5ans (IC95% [3,6-5,5 ans]), la survie globale est de 94% (IC95% [85-97%]) et la DFS de 86% (IC95% [77-92%]) à 3 ans. L'étalement de la RT pour les CNP pédiatriques ne modifie pas significativement le devenir du patient (HR=0,6 [0,2-2,0], p=0,42). En analyse multivariée, seul le délai de prise en charge apparait comme facteur de risque (HR=1,2 [1,01-1,35], p=0,03).

Conclusion L'étalement de la RT n'a pas d'influencé la SG et la DFS qui sont satisfaisantes malgré un traitement très hétérogène. La dose de RT délivrée, la CT concomitante et l'utilisation d'un traitement d'entretien ne sont pas des facteurs pronostiques mais majorent les toxicités aiguës. Ces résultats encouragent une désescalade thérapeutique afin d'améliorer la qualité de vie des enfants pendant le

traitement, notamment en diminuant la dose de RT, en fonction de la réponse à la CT initiale, afin de réduire les toxicités à long terme.

INTRODUCTION

I Pré-requis : Anatomie du cavum (1)

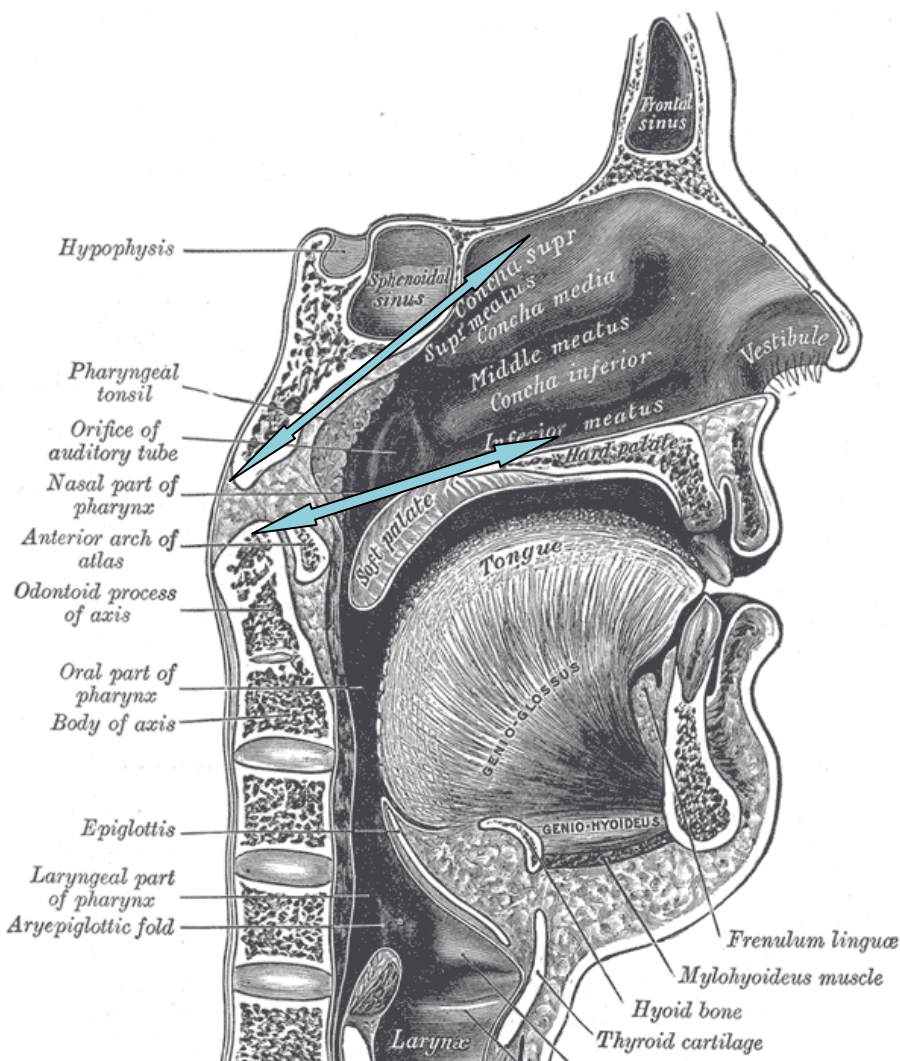


Figure 1: Anatomie des voies aéro-digestives selon Henry Gray (1918)

Le cavum est un espace de forme cubique, situé sous l'os sphénoïde qui s'étend en hauteur jusqu'au niveau du palais (limite inférieure virtuelle constituée par le redressement du voile du palais). Il est situé en arrière des fosses nasales (limite antérieure formée par les choanes) et en avant du rachis cervical (C1-C2) (figure 1). Les rapports osseux sont d'avant en arrière : le plancher du sinus sphénoïdal, le corps du sphénoïde, l'apophyse basilaire de l'occiput, le rachis cervical supérieur.

Le cavum est constitué :

- d'une couche muqueuse formée de deux replis latéraux :
 - le récessus pharyngé ou fossette de Rosenmüller (en arrière)
 - orifice tubaire de la trompe auditive un peu plus en avant
- de tissu lymphoïde
- de cellules de la notochorde
- de glandes salivaires accessoires

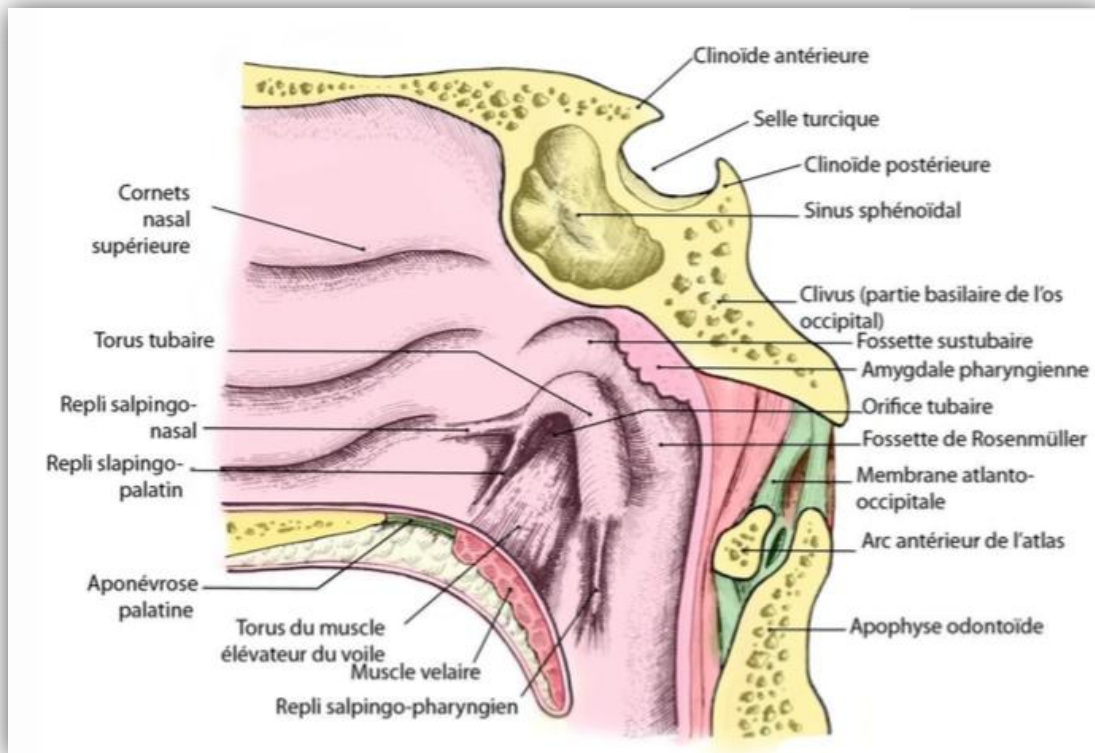


Figure 2: Focus sur le cavum

Le plan musculaire comporte:

- Le muscle constricteur du pharynx et le fascia pharyngo-basilaire
- Le muscle élévateur et tenseur du voile du palais.

II ***Epidémiologie du carcinome indifférencié du cavum***

Le carcinome indifférencié du nasopharynx est la plus fréquente des tumeurs rares de l'enfant. Elle représente environ 1% des cancers de l'enfant, mais un tiers des tumeurs malignes du cavum (les deux autres tiers étant représentés par les rhabdomyosarcomes et les lymphomes non hodgkiniens)(2).

L'incidence des UCNT varie considérablement d'une région à l'autre, avec une incidence beaucoup plus importante en Afrique du Nord et en Asie suggérant des interactions entre des facteurs de prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux comme l'exposition à l'Epstein Barr Virus (EBV) :

- Les régions à haut risque (10 à 30/100000 habitants) sont le sud de la Chine et l'Asie du Sud-est (18% de l'ensemble des cancers en Chine), le Groenland
- Les régions à risque intermédiaire (3 à 7/100000 habitants) : le nord-est de l'Afrique et le pourtour méditerranéen

- Les régions à risque faible : l'Europe, le Japon, l'Amérique du Nord et l'Océanie (<1/100000 habitants).

En France, 22 cas d'UCNT du cavum ont été déclarés dans la base française des tumeurs rares de l'enfant (Groupe FRACTURE) en 2014(3).

Dans les pays à haut risque, on observe les premiers cas d'UCNT vers 20 ans mais le pic de fréquence se situe vers 50 ans.

Dans les pays à risque intermédiaire, il existe 2 pics, le premier entre 10 et 25 ans ; le second vers 60 ans.

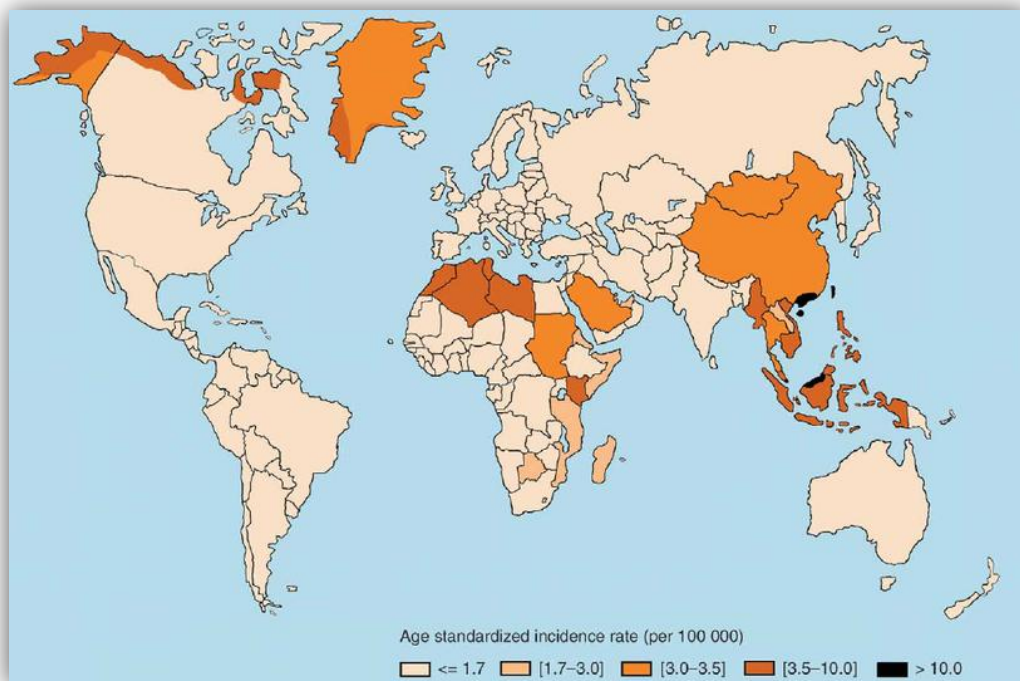


Figure 3: Incidence des UCNT dans le monde(4)

III Etiologies

L'EBV est le facteur étiologique le plus important de l'UCNT. Cette relation est mise en évidence par une sérologie anti-EBV élevée chez les patients et la présence d'ADN viral dans les noyaux des cellules tumorales.

Plusieurs données épidémiologiques et expérimentales suggèrent le rôle de facteurs diététiques dans l'étiologie des carcinomes indifférenciés du nasopharynx et, notamment, la consommation précoce de poisson séché et salé, riche en nitrosamines volatiles, carcinogènes, qui est un facteur de risque avéré d'après une étude cas-témoins (5).

D'autre part, plusieurs cas d'agrégation familiale sont rapportés dans les pays de haute incidence suggérant une prédisposition génétique. Des altérations génétiques ont été mises en évidence, touchant des zones des gènes suppresseurs de tumeur et notamment la perte d'hétérozygotie du chromosome 3. Des études cas témoins sur les antigènes de classe I et II du système HLA ont mis en évidence différents marqueurs de susceptibilité pour l'UCNT(6).

IV Histoire naturelle du carcinome indifférencié du cavum

A. Clinique

Il s'agit d'une des rares tumeurs pédiatriques d'origine épithéliale (carcinome). Classiquement, la tumeur se développe à partir de l'épithélium de la fossette de Rosenmüller pour envahir progressivement les structures de voisinage. Parmi les carcinomes du cavum, le type histologique le plus fréquemment retrouvé en pédiatrie est la forme indifférenciée (UCNT).

Cette tumeur touche principalement l'adolescent et le jeune adulte. En pédiatrie, l'âge médian de révélation se situe entre 12 et 15 ans(2).

Le signe révélateur est souvent la découverte d'adénopathies cervicales, l'atteinte du cavum passant souvent au deuxième plan. Au diagnostic, la maladie est, en effet, souvent localement avancée (58% \geq T3 et 72% \geq N3 dans la classification TNM)(2). Toutefois, les métastases sont rares au diagnostic (2/29 dans une population pédiatrique).

B. Classification TNM

La dernière classification Tumor Nodes Metastases des carcinomes du nasopharynx a été mise à jour en 2009 et est présentée dans le tableau 1.

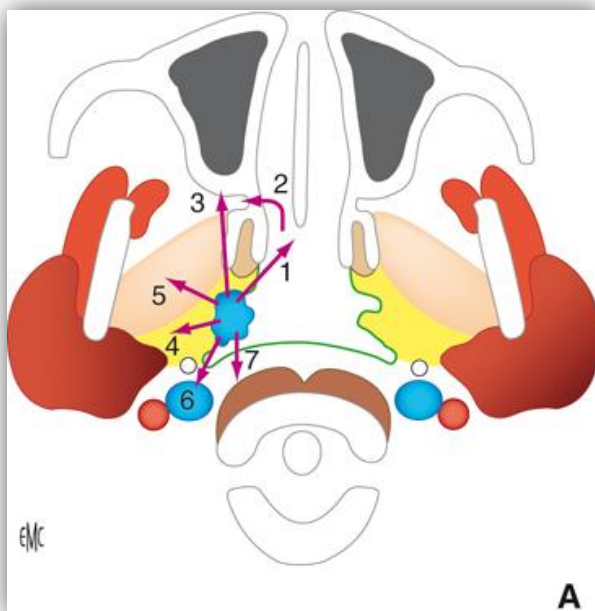
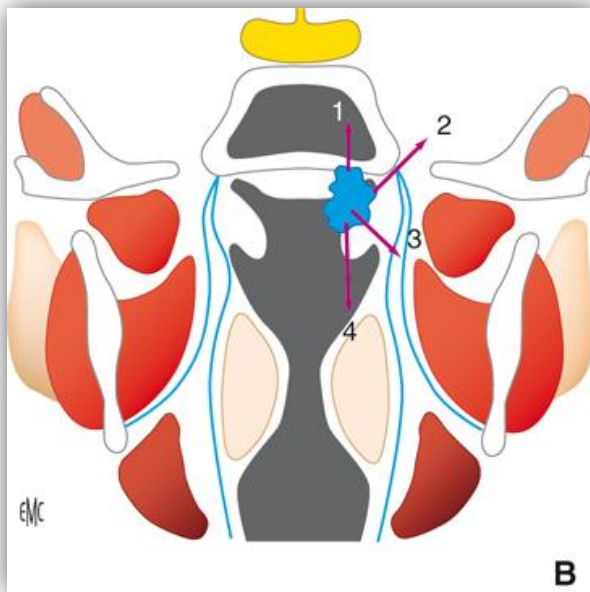
Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou étendue aux tissus de l'oropharynx et/ou à la fosse nasale
T2	Tumeur avec extension parapharyngée
T3	Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne et/ou 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
Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Atteinte unilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques 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

Tableau 1 : Classification TNM-UICC 2009(7)

Les principales voies d'extension du cancer du cavum sont :

- Les fosses nasales (15%)
- L'oropharynx (20%)
- L'espace parapharyngé (80%)
- La base du crâne (30%)
- L'espace sous-parotidien postérieur (10-15%)
- L'endocrâne (10% des cas),
 - Foramen ovale V3, foramen rond V2
 - Sinus caverneux III, IV, VI.

La figure 4 illustre les principales voies d'extension du cancer du cavum (10).



Voies d'extension du cancer du cavum.

A. Vue axiale.

1. Extension vers les fosses nasales ;
2. Extension vers la fosse ptérygopalatine à travers le foramen sphéno-palatine ;
3. Extension au processus ptérygoïde puis vers la fosse ptérygopalatine ;
4. Extension vers l'espace préstylien ;
5. Extension vers la fosse infratemporale ;
6. Extension vers l'espace rétrostylien ;
7. Extension postérieure vers l'espace rétropharyngé.

B. Vue coronale.

1. Extension supérieure vers le sinus sphénoïdal ;
2. Extension supérolatérale vers l'endocrâne à travers le foramen ovale ;
3. Extension latérale vers l'espace préstylien puis à la fosse infra-temporale ;
4. Extension inférieure vers l'oropharynx puis vers l'hypopharynx.

Figure 4: Principales voies d'extension des UCNT (10)

C. Survie en fonction du stade

La survie globale à 5 ans des patients atteints d'UCNT est de 75% et dépend du stade initial de la maladie, des traitements administrés, voire, de la réponse à la chimiothérapie première. D'autres critères comme l'âge ou les doses de radiothérapie administrées ne sont pas retenus comme pronostique par toutes les équipes (8,9).

Les patients avec une maladie métastatique ou en rechute ont un pronostic très défavorable malgré une association de chimiothérapie, radiothérapie et parfois de chimiothérapie à haute dose.

La survie spécifique à 5 ans en fonction du stade est rapportée dans le tableau 2.

	TNM			Survie spécifique à 5 ans (Lee et al., 2012)
Stade I	T1	N0	M0	100%
Stade II	T1	N1	M0	95%
	T2	N0, N1	M0	
Stade III	T1, T2	N2	M0	90%
	T3	N0, N1, N2	M0	
Stade IVa	T4	N0, N1, N2	M0	67%
Stade IVb	Tous T	N3	M0	68%
Stade IVc	Tous T	Tous N	M1	18%

Tableau 2 : Survie spécifique à 5 ans en fonction du stade d'après une série de 985 patients (d'âge allant de 17 à 89ans) (7)

V Diagnostic du carcinome indifférencié du cavum

En zone de haute ou moyenne endémie, ou en présence d'un patient originaire de ces zones, présentant des adénopathies hautes associées ou non à des symptômes rhinologiques et/ou otologiques, un examen clinique centré sur le cavum s'impose. Cet examen est réalisé le plus souvent au nasofibroscope souple ou en rhinoscopie postérieure au miroir. L'examen clinique visualise une lésion le plus souvent latérale ou postéro supérieure, d'aspect bourgeonnante ou infiltrante, pouvant être hémorragique. Cette étape capitale permet de visualiser la tumeur, d'apprécier son extension muqueuse et de pratiquer des biopsies à visée diagnostique. Chez les malades difficiles à explorer et notamment les enfants, la nasofibroskopie ou cavoscopie se fait au bloc opératoire sous anesthésie générale(6).

A. Imagerie du carcinome indifférencié du cavum

1. Tomodensitométrie

L'imagerie est fondamentale pour le bilan diagnostique et pré, per et post-thérapeutique du cancer du cavum. Le scanner est souvent, de part sa disponibilité, le premier examen réalisé. Une acquisition hélicoïdale, et une reconstruction dans tous les plans avec injection de produit de contraste, est nécessaire. L'examen s'effectue de la base du crâne jusqu'aux creux sus-claviculaires. Il permet l'exploration des parties molles avec mesures bidimensionnelles de la tumeur, une exploration des adénopathies (mesures et localisation des adénopathies) et une exploration en fenêtre osseuse.

Un scanner de centrage est utilisé pour la délimitation des volumes cibles en radiothérapie.

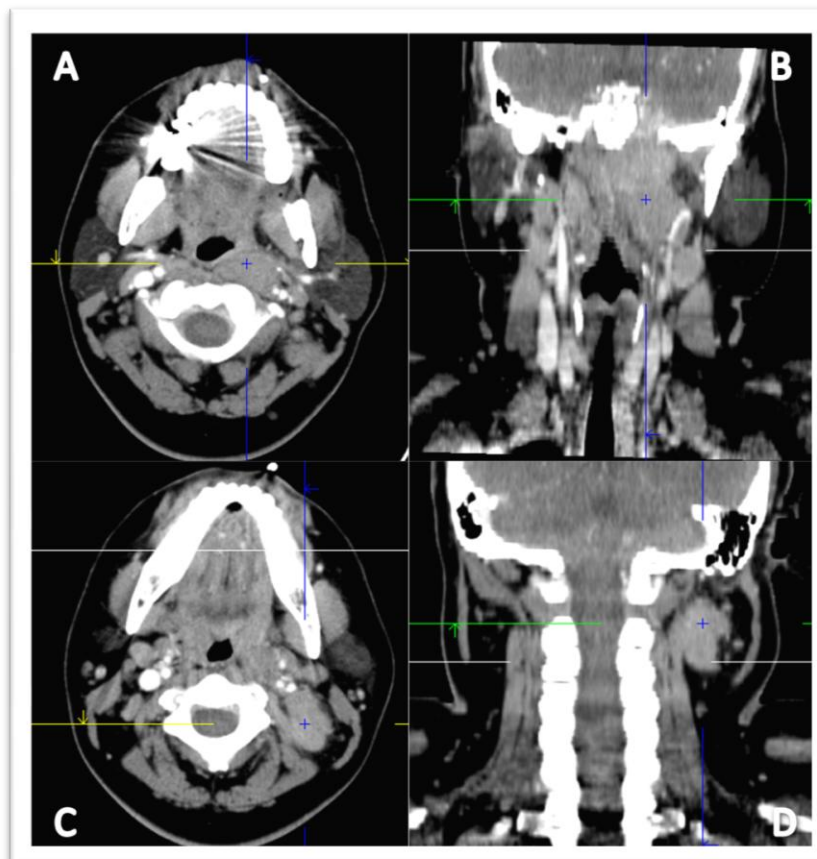


Figure 5 : Jeune fille de 16 ans, présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0). Exploration des adénopathies au scanner avec une volumineuse adénopathie rétro-pharyngée gauche (pointeur bleu des images A et B) et adénopathie du II gauche (pointeur bleu des images C, D)

2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est la technique qui offre le meilleur contraste tissulaire. Elle permet d'évaluer l'extension initiale notamment au niveau de la base du crâne. L'IRM peut

être fusionnée au scanner de centrage pour permettre une délimitation plus aisée des volumes cibles (figure 6).

L'examen doit permettre d'analyser le cavum, le massif facial, la base du crâne et les aires ganglionnaires cervicales et sus claviculaires.

Les plans de coupe de référence sont le plan axial transverse (parallèle au palais osseux) et le plan coronal.

Les séquences de référence sont les séquences T1 sans injection (analyse de la médullaire osseuse de la base du crâne), T2 (avec ou sans saturation de la graisse), et T1 après injection avec saturation de la graisse.

Avant radiothérapie, on réalise des séquences additionnelles 3D pondérées T1 et T2 dans le plan axial avec une épaisseur de coupe millimétrique destinées à être fusionnées.

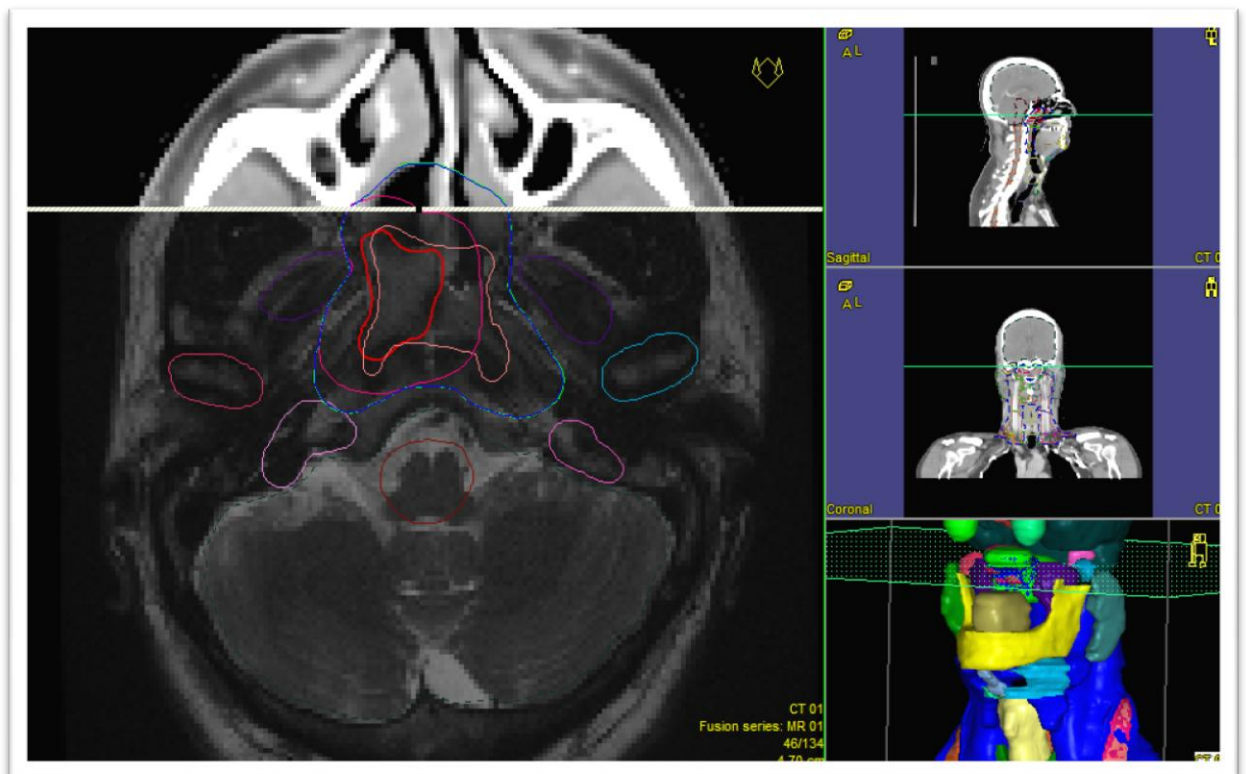


Figure 6: Exemple de fusion d'une IRM avec le scanner de centrage pour optimiser la délimitation des volumes cible pour un patient présentant un UCNT

Les principales voies d'extension des tumeurs du cavum, qui pourront être mises en évidence en IRM, sont :

- En antérieur, une extension vers la fosse ptérygopalatine, puis l'espace masticateur, la fosse infratemporale, le V2 via le

foramen rond, une extension vers la fissure orbitaire inférieure puis vers l'apex orbitaire et l'endocrâne

- En latéral, via le fascia pharyngobasilaire, vers l'espace masticateur, le V3 et le foramen ovale
- Extension postérieure vers les espaces rétropharyngés, prévertébraux, carotidiens
- Extension supérieure directe transosseuse plus rare
- Extension inférieure par voie muqueuse et sous-muqueuse.

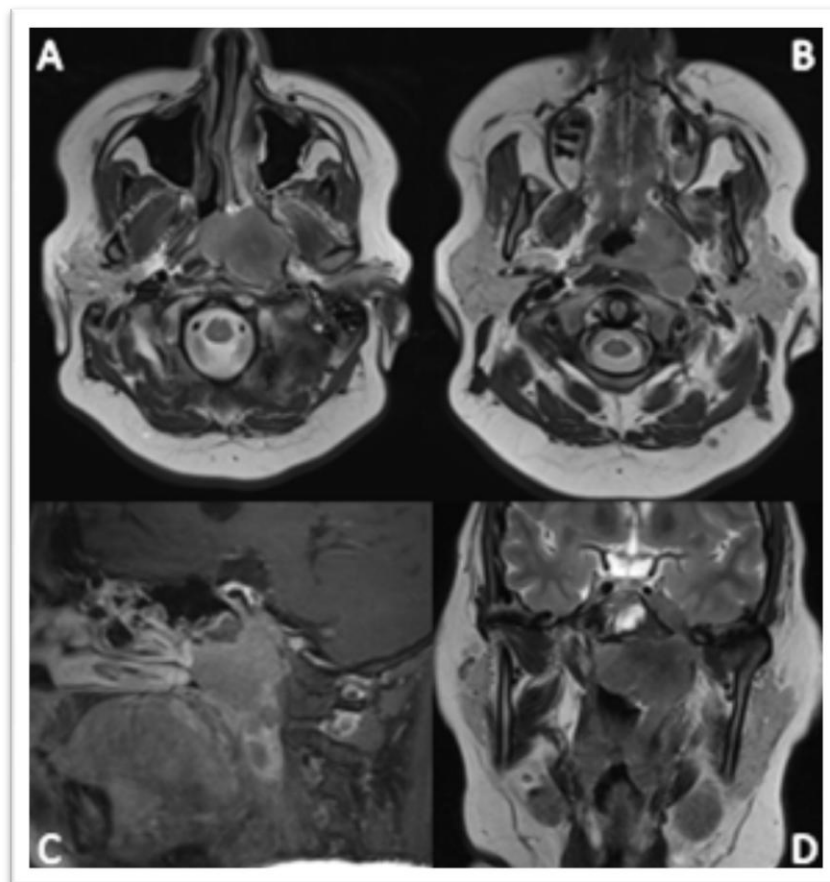


Figure 7: Même jeune fille de 16 ans que ci-dessus, présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0). L'examen permet de mettre en évidence les différentes voies d'extension dans le plan axial (A), sagittal (C) et coronal (D) avec notamment une extension osseuse en base de crâne au corps du sphénoïde et une extension intracrânienne au sein du sinus caverneux gauche. Visualisation d'une adénopathie rétropharyngée gauche dans le plan axial (B)

3. TEP-scanner

Actuellement, le 18F-fluoro-désoxyglucose est le traceur le plus utilisé en oncologie. Il présente une spécificité modérée, en raison de l'activité métabolique

présente dans les tissus non néoplasiques, comme les réactions inflammatoires. Sa sensibilité varie en fonction de la taille des lésions : les lésions de taille inférieure à 7mm peuvent être faussement négatives en raison de la résolution actuelle de la TEP qui est actuellement de 4-6mm sur les nouvelles machines.

Afin que la TEP puisse être utilisée en radiothérapie, il faut réaliser un repositionnement reproductible du patient, qui sera identique entre la TEP-TDM et le traitement, (TEP-centrage) avec l'utilisation de lasers pour vérifier l'alignement du patient, et également la réalisation d'une contention permettant une reproductibilité optimale du traitement, et ce, de façon quotidienne.

Le TEP-TDM permet de faire une meilleure stadification et de mieux cibler le traitement à la phase initiale. Après sa réalisation, 2 cas de figures sont possibles, le « down-staging » lié à la présence d'une zone suspecte sur le scanner qui ne fixe finalement pas au TEP comme par exemple au niveau d'un ganglion inflammatoire, ou le « up-staging » lié par exemple à la présence d'adénopathies hypermétaboliques ne présentant pas les critères morphologiques de malignité, ou à la présence de métastases.

Cheuk *et al.* s'est intéressé à l'apport du TEP-scanner dans le carcinome indifférencié du nasopharynx de l'enfant : il met en évidence que le TEP-scanner sous estime les extensions locales et les adénopathies régionales au diagnostic, mais permet la détection de métastases. Cependant, le TEP-scanner est sensible et spécifique pour le suivi. Il permet de statuer sur la réponse au traitement 3 à 6 mois plus précocement que l'IRM et met également en évidence qu'il n'y a, ni faux positifs, ni faux négatifs du TEP-scanner au cours du suivi(11).

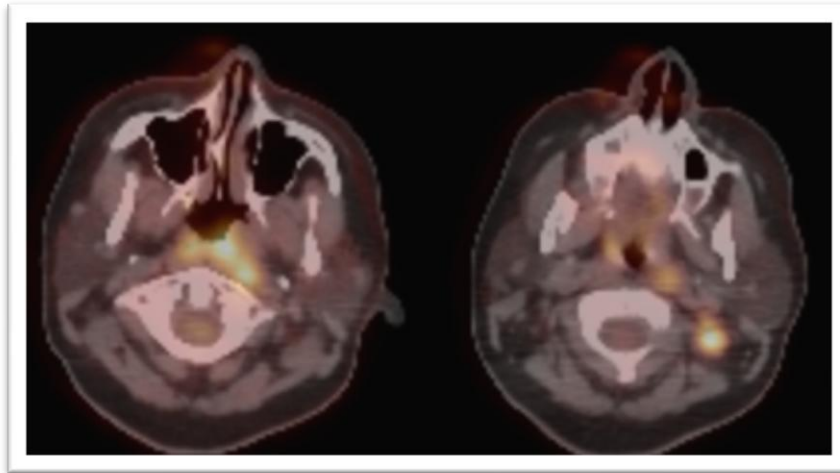


Figure 8: Même jeune fille de 16 ans que ci-dessus, présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0). Hypermétabolisme de la lésion du cavum et de l'adénopathie rétro-pharyngée gauche ainsi que de l'adénopathie de l'aire IIB gauche.

B. Anatomopathologie des carcinomes indifférenciés du cavum

1. Prélèvements biopsiques

Le diagnostic peut être porté par l'analyse cytologique d'une cytoponction ganglionnaire.

Le diagnostic histologique s'effectuera à partir de fragments biopsiques prélevés au niveau du cavum au cours d'une fibroscopie, ou à partir d'une adénectomie cervicale chirurgicale.

2. Anatomopathologie

Trois types histologiques se partagent à égalité l'étiologie des tumeurs malignes du nasopharynx de l'enfant : le carcinome indifférencié, le lymphome malin non hodgkinien et le rhabdomyosarcome.

Pour le carcinome indifférencié du cavum, l'examen histologique d'un échantillon fixé au formol comporte, outre les colorations HES, la recherche en HIS du génome de l'EBV par la sonde EBER.

Le diagnostic différentiel avec le lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules (ou plus rarement la maladie de Hodgkin), peut-être difficile surtout au niveau du cavum où les artéfacts dus à l'écrasement du prélèvement biopsique peuvent être majeurs.

L'UCNT présente une positivité pour les cytokératines (AE1/AE3), et les marqueurs des cellules lymphoïdes CD20/CD5 sont négatifs.

Une fois le diagnostic de lymphome éliminé, il convient de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un autre type de carcinome peu différencié, en particulier le NUT midline carcinoma, défini par un réarrangement du gène NUT (nuclear protein in testis) sur le chromosome 15q14. Dans la plupart des cas, NUT est impliqué dans une translocation équilibrée avec le gène BRD4 sur le chromosome 19p13.1, aboutissant à un gène de fusion BRD4-NUT (analyse réalisée sur du tissu tumoral congelé).

Le diagnostic histologique de rhabdomyosarcome est plus aisé ; en microscopie optique, on retrouvera le rhabdomyoblaste, élément cellulaire caractéristique rappelant l'origine musculaire striée. Les deux variétés histologiques sont les formes embryonnaires et les formes alvéolaires (caractérisées par la translocation spécifique t(2 ;13)). L'immunohistochimie contribue au diagnostic avec les Ac anti-vimentine qui signent la nature sarcomateuse et les Ac antimyoglobine qui sont plus spécifique des rhabdomyosarcomes.

3. Classification histologique de l'OMS

Une fois le diagnostic établi, la tumeur sera décrite selon sa différenciation en fonction de la classification OMS de 2005 :

Classification OMS	
Type 1	Carcinome épidermoïde kératinisant
Type 2	Carcinome épidermoïde non kératinisant
Type 3	Carcinome indifférencié ou UCNT ou carcinome lympho-épithélial (<i>cellules indifférenciées agencées en nappes ou isolées, de forme allongée, associées avec une composante plus ou moins importante de stroma lymphoïde</i>)

Tableau 3: Classification OMS de l'histologie des UCNT

Parmi les carcinomes du cavum, le type histologique le plus fréquemment retrouvé en pédiatrie, est la forme indifférenciée (type III dans la classification de l'OMS). Typiquement, l'histologie des UCNT de type OMS III retrouve des cellules indifférenciées agencées en nappes ou isolées, de forme allongée associées avec une composante plus ou moins importante de stroma lymphoïde.

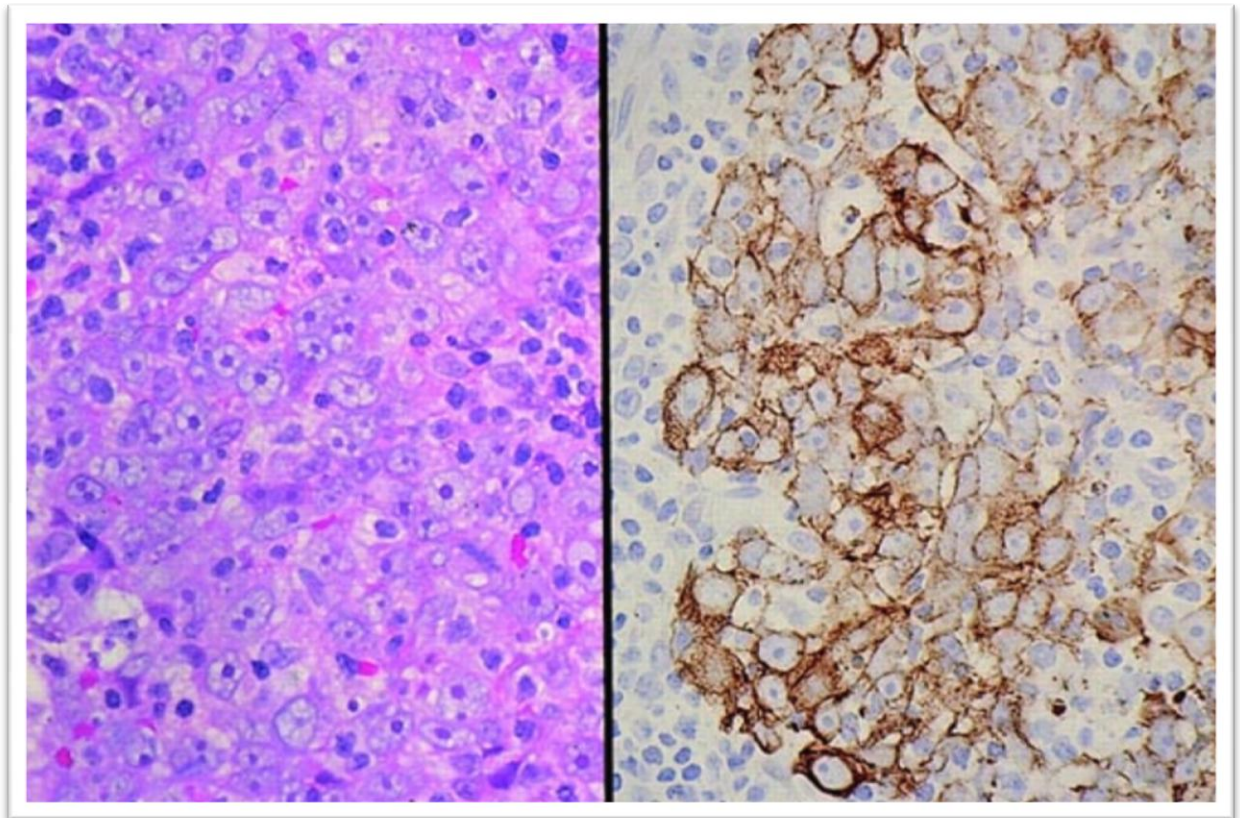


Figure 9: carcinome indifférencié du nasopharynx en microscopie optique, en coloration HES à gauche, les marqueurs des cytokératines mise en évidence en IHC (figure de droite) permettent de faire la différence avec le lymphome (12)

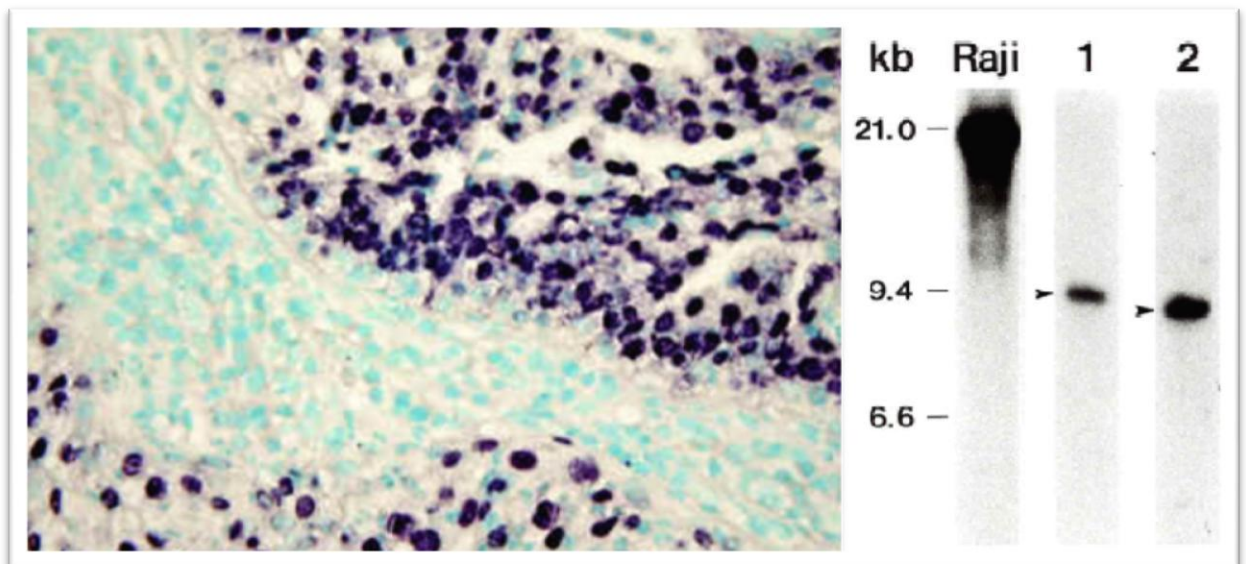


Figure 10: Détection du virus EBV en IHC à gauche (mise en évidence de l'antigène LMP-1) et détection des ARN EBER en HIS sur la figure de droite (13)

Le génome de l'EBV est fréquemment retrouvé dans les cellules tumorales et le nombre de copie est inversement proportionnel à la différenciation histologique. Ainsi, les UCNT de type III contiennent une quantité importante de génome viral détectable par hybridation in situ avec la sonde EBER 1 ou en immunohistochimie, avec

l'anticorps dirigé contre la protéine de latence (LMP1). La positivité des sérologies virales est un reflet indirect de l'infection virale à EBV. Le profil typique comporte une élévation des taux d'IgA dirigés contre l'antigène de capsid viral (VCA) ainsi qu'un taux élevé d'IgG anti EBNA.

VI Traitement des carcinomes indifférenciés du cavum

A. Radiothérapie

1. Les indications

La RT est la pierre angulaire de l'arsenal thérapeutique dans le cancer du cavum de l'enfant ou de l'adulte.

Chez l'enfant, elle est réalisée de préférence après CT première, quel que soit le stade.

Chez l'adulte, une RT exclusive est souvent retenue pour les maladies localisées de stade T1-T2, sans atteinte ganglionnaire au diagnostic. Pour les maladies localement avancées (stade III, IVA et IVB), une RTCT concomitante est réalisée. La CT première peut être retenue dans les formes localement avancées, notamment en cas d'atteinte ganglionnaire N3.

En cas de maladie oligométastatique, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, la RT sera administrée à dose curative après une CT première à visée de contrôle loco régionale et au niveau des différents sites métastatiques. En cas de maladie métastatique très évolutive, un traitement par RT palliative est souvent retenu en parallèle de la CT au niveau loco régional et au niveau des sites métastatiques symptomatiques.

2. Volumes cibles

Le GTV (Gross Tumor Volume) est le volume tumoral macroscopique objectivé à l'examen clinique et à l'imagerie.

Le CTV (Clinical Tumor Volume) est le volume cible anatomo-clinique comprenant le GTV et l'extension tumorale microscopique. Sa définition est variable selon les centres, basée sur des marges fixes et/ou sur les voies d'extension connues des cancers du cavum. Les aires ganglionnaires bilatérales sont systématiquement incluses pour les UCNT.

Le PTV (volume cible prévisionnel) est le CTV auquel on ajoute une marge prenant en compte la mobilité des organes et les incertitudes de repositionnement. Dans le

cas des UCNT, la mobilité des organes est faible puisque la tumeur se situe au niveau de la base du crâne, et les incertitudes de positionnement sont minimisées en réalisant une contention personnalisée (masque thermoformé) du patient.

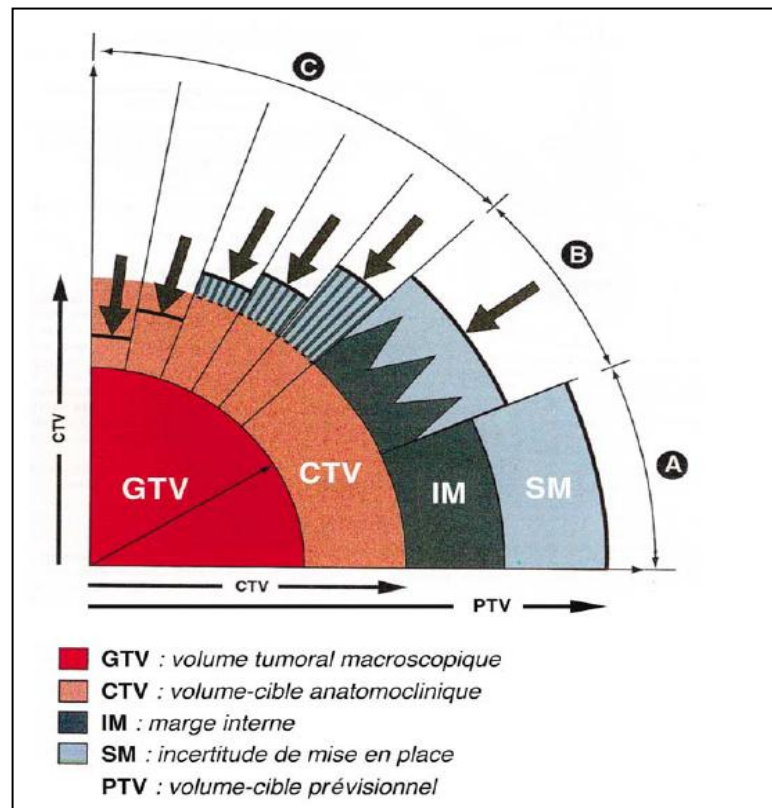


Figure 11: Représentation schématique des relations entre les différents volumes de la combinaison des marges selon l'ICRU (14)

a) Au niveau du cavum (15,16)

GTV T :

- GTVT de risque intermédiaire (RI) : volume tumoral initialement envahi objectivable à l'endoscopie, sur le scanner et l'IRM cervico-faciale avant la chimiothérapie d'induction.
- GTVT de haut risque (HR) : volume tumoral initialement envahi objectivé sur le scanner et l'IRM cervico-faciale après chimiothérapie d'induction (3 cures type A = Cisplatine-5 FU).

CTVTRI : GTVTRI + extension microscopique

Elle doit prendre en compte, au minimum, les voies d'extension communément décrites :

- En postérieur : le clivus
- En avant : le 1/3 post des fosses nasales et des sinus maxillaires et les fosses pterygomaxillaires

- En latéral : les espaces parapharyngés
- En haut : la base du crâne et sinus sphénoïdal (moitié inférieure)
- En bas : les ganglions rétropharyngés et la muqueuse oropharyngée

L'attention est portée sur l'atteinte de la base du crâne, des paires crâniennes et des sinus caverneux à prendre en compte.

PTVT (cavum) :

PTVTR= CTVRI + 3 mm de marge (atteinte initiale)

PTVTHR= GTVHR+ 3 mm de marge (résidu après 3 cures)

b) Au niveau des aires ganglionnaires (15,17)

Les CTV sont définis en fonction de l'atteinte initiale.

Aires ganglionnaires atteintes initialement (stades N1-3) = CTVN1

PTVN1 = CTVN1 + 5 mm (aires atteintes initialement)

Aires non atteintes initialement (N0) : II, III, IV, V, rétropharyngées, rétrostyliennes et sus claviculaires bilatérales (prophylaxie) = CTV N0

PTVN0 (BR) = CTVN0 + 5 mm (prophylaxie)

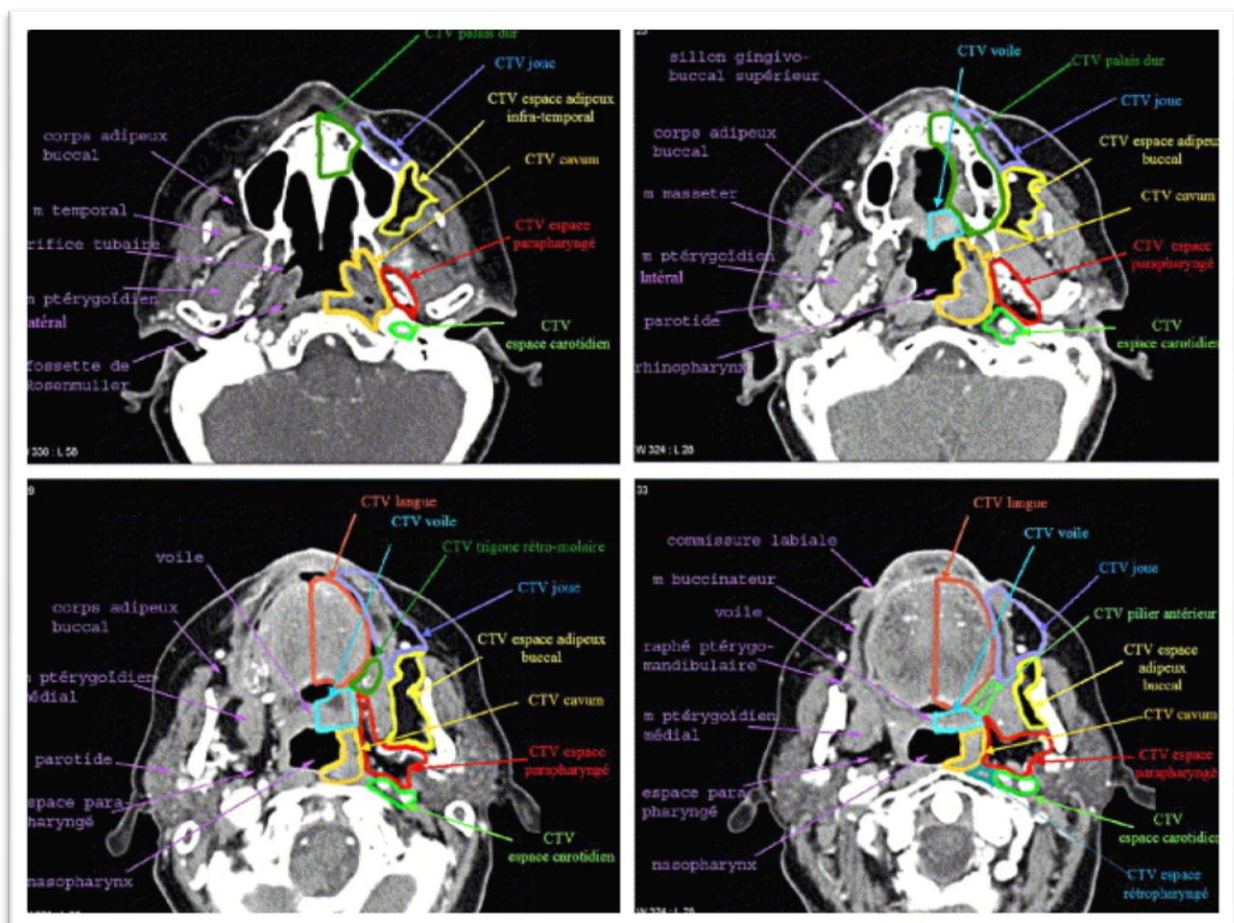


Figure 12: Délimitation des principales zones d'extension des UCNT (18)

3. Dose et fractionnement

En règle générale, 3 niveaux de dose sont administrés : une dose au PTV1 dit de haut risque (comprenant le GTV), une dose au PTV2 dit, de risque intermédiaire, et une dose au PTV 3 dit de bas risque. Les doses administrées dans les UCNT au PTV de haut risque sont classiquement de 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy chez l'adulte (19–22). De nombreuses études ont mis en évidence chez l'enfant et l'adulte une augmentation de la survie avec des doses supérieures à 66 Gy (23,24). Chez l'enfant, les fractions de 1,8Gy sont préférées aux doses de 2Gy ce qui reste un fractionnement classique. Nous sommes parfois amenés à diminuer la dose par fraction chez les très jeunes enfants, pour l'irradiation de grand volumes ou dans le cas des réirradiations ce qui n'est pas le cas pour les patients de notre étude. Les doses proposées pour les enfants seront développées dans le paragraphe VIIB.

	MSKCC (Wolden et al.)	RTOG 0225	Hong Kong (Lee et al.)	Chine (Wong et al.)
Type de plan de traitement	Boost intégré	Boost intégré/ 2 plans séquentiels	Boost intégré	Boost intégré
PTV1	70,2 Gy en 30 fractions de 2,34 Gy	70 Gy en 33 fractions de 2,12 Gy	70 Gy en 35 fractions de 2 Gy	70 Gy en 33 fractions de 2,12 Gy
PTV2	–	59,4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy	63 Gy en 35 fractions de 1,8 Gy	60 Gy en 33 fractions de 1,82 Gy
PTV3	54 Gy en 30 fractions de 1.8 Gy	50,4 Gy	56 Gy en 35 fractions de 1,6 Gy	54 Gy en 33 fractions de 1,64 Gy

Tableau 4: Doses et fractionnements proposés dans la littérature pour le traitement des UCNT (19-22)

4. Complications et dose aux organes à risque (OAR)

L'amélioration balistique a permis de diminuer la toxicité de la RT, qui reste cependant très fréquente, et qui est souvent spécifique de la pédiatrie car liée à une survie de longue durée et à un organisme encore en croissance. Les principales séquelles sont cognitives, sensorielles, endocriniennes, les retards de croissance et les cancers secondaires en territoire irradié.

L'irradiation des cancers du cavum bénéficie des nouvelles technologies car sa réalisation doit faire l'objet d'une optimisation maximale en raison de la proximité immédiate de nombreux organes nobles et des doses importantes nécessaires.

Dans le tableau ci-dessous, nous présentons les doses aux OAR concernés dans la RT des UCNT ; nous présentons les contraintes recommandées chez les adultes et les enfants ainsi que les risques principaux encourus(25–31). Certaines contraintes sont identiques à celles des adultes (chiasma, nerf optique, tronc cérébral, moelle épinière), d'autres doivent être renforcées comme la dose à l'hypophyse, à la rétine, aux oreilles internes, à la thyroïde, et aux lobes temporaux. Il faut également porter attention au fait d'irradier les os (colonne vertébrale) de manière homogène afin de ne pas induire de déformations squelettiques.

Les doses aux organes à risque doivent être respectées, si le volume tumoral le permet.

Organe critique	Dose maximale recommandée chez l'adulte	Dose maximale recommandée chez l'enfant (1.8Gy par fraction)	Risque principal
Encéphale et lobes temporaux	V60<10cm ³ et max 54 Gy au niveau des lobes temporaux	Limiter le volume irradié à plus de 55-60Gy Limiter l'irradiation de l'hippocampe au maximum	Nécrose Troubles de la mémoire
Chiasma et nerf optique	Max 54 Gy	50Gy (54 Gy si volume cible très proche)	Cécité
Tronc cérébral	Max 54 Gy	Dose moyenne : 54 Gy, voire 60 Gy en dose maximale (très ponctuelle) si la lésion est dans ou très proche du tronc	Nécrose
Moelle épinière cervicale	V45<10% et max 50Gy Max 40Gy si RTCT	45 Gy voir 50Gy en cervical	Myélite
Cristallins	Max 6 Gy	10 Gy	Cataracte
Rétine	V45<50%	40 Gy	Rétinopathie
Hypophyse	Max 50 Gy	18 Gy → 40 Gy →	Déficit en GH Autres déficits antéhypophysaires
Oreille interne et cochlée	V45<50% Max 50 Gy	35 Gy	Hypoacousie (déficit majoré en cas de Cisplatine)
Cavité buccale	Dose moyenne : 30Gy ; Dose maximale : 55 Gy	Idem	Trouble aigu : mucite Trouble chronique : sécheresse buccale
Parotide	Dose moyenne sur une parotide : 20Gy Dose moyenne aux deux parotides : 25Gy	Idem	Xérostomie, hyposialie, Troubles dentaires
Glande sous-maxillaire	Dose moyenne < 35Gy	Idem	
Bloc dentaire	–	Risque majeur si > 30 Gy Trouble significatif dès 10 Gy	Caries et altérations dentaires ;Risque majoré avec chimiothérapie et jeune âge (<7 ans)
Thyroïde	V50<50%	Pas de dose seuil Risque important d'hypothyroïdie si dose>35Gy	Hypothyroïdie Hyperthyroïdie Risque de cancer secondaire si dose max > 10 Gy
Os	–	Délivrer une dose homogène sur tout l'os	Cyphose, Scoliose, trouble de la croissance osseuse
Articulation temporo-mandibulaire	Dmax 55 Gy	Optimiser à 30Gy pour la dose max	Trismus

Tableau 5: Recommandations des doses aux OAR

5. Technique

La radiothérapie conformationnelle est une technique d'irradiation dans laquelle les faisceaux d'irradiation sont conformés au volume tumoral reconstruit en trois dimensions, en exploitant les données du scanner dosimétrique. Grâce aux collimateurs multilames, la dose souhaitée est délivrée dans un volume plus ou moins complexe, défini par le radiothérapeute sur le scanner lors de l'étape de délimitation, tout en épargnant au mieux les tissus sains et les organes à risque. Cette technique, utilisée en routine depuis les années 2000, a permis d'augmenter la dose sur le volume cible et ainsi, d'accroître l'efficacité du traitement.

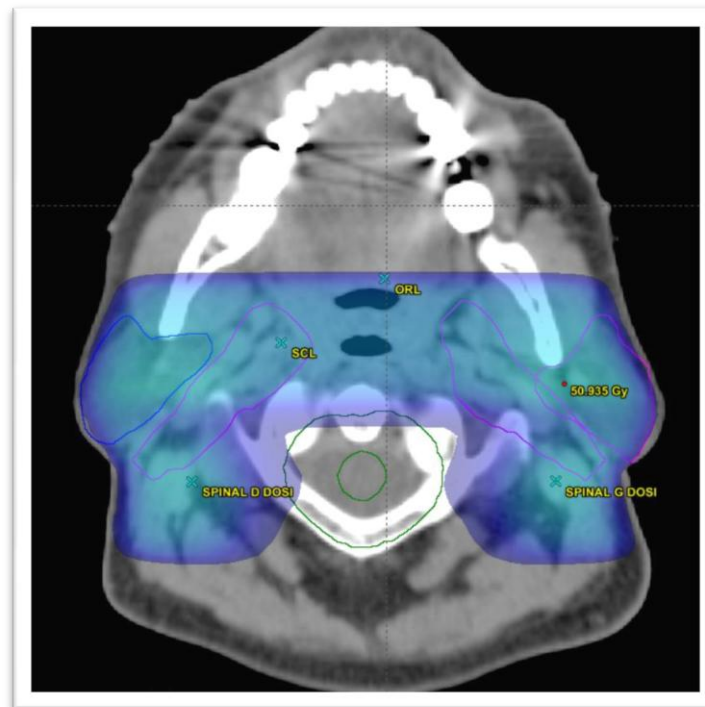


Figure 13: Exemple de dosimétrie en RT3D

La RCMI (Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité) est une radiothérapie conformationnelle 3D, dans laquelle on module la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux au cours de la séance de traitement. Cette technique nécessite de travailler avec un collimateur multilame piloté par une station de travail et un logiciel de planification inverse.

La planification inverse consiste, dans un premier temps, à définir les doses à délivrer aux volumes cibles et les contraintes à respecter aux organes à risque, pour ensuite optimiser la balistique et l'intensité des faisceaux en fonction de ces contraintes. On obtient ainsi une variation de l'intensité du rayonnement sur la cible.

Cette technique d'irradiation permet le traitement de volumes cibles complexes (par exemple concaves) enveloppant parfois les organes à risque. Elle permet de mieux protéger les tissus sains en ne les exposant qu'à des doses d'irradiation minimales. Elle permet également de faire varier la distribution de doses, au sein de la tumeur en délivrant une dose hétérogène dans un volume donné, ce que l'on appelle le dose painting.

Dans le cas du traitement du cavum, la planification inverse nous permettra de sélectionner les contraintes de dose sur les OAR et la couverture du volume cible. L'ordre de priorité sera le suivant :

- Priorité 1 : OAR tels que la moelle épinière
- Priorité 2 : couverture du volume cible et donc du PTV
- Priorité 3 : OAR à risque intermédiaire comme par exemple la mandibule, les parotides.

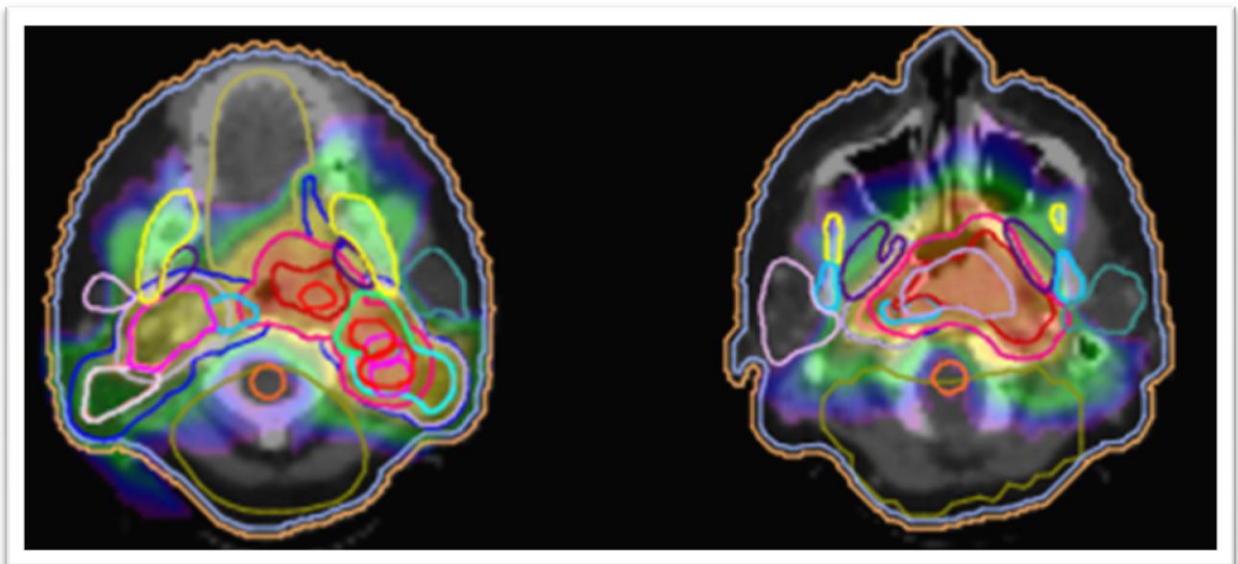


Figure 14: Exemple de dosimétrie réalisée en RCMI pour notre patiente de 16 ans atteinte d'un UCNT de stade IVA (la zone en rouge représente la zone recevant 66Gy, en vert celle recevant 54Gy et en bleu les zones recevant 40Gy)

B. Chimiothérapie

1. Objectif et rôle de la chimiothérapie

Les UCNT sont très chimiosensibles. La plupart des protocoles thérapeutiques associent plusieurs drogues cytotoxiques, dont le Cisplatine, la Bléomycine, la Doxorubicine, le 5-fluorouracil et les alcaloïdes de la pervenche(2). Ces associations conduisent à un taux élevé de réponse à la chimiothérapie première, supérieur à 75%(2). La méta analyse de Baujat *et al.*, met en évidence un bénéfice en terme de SG, de l'adjonction de la CT à la RT dans les UCNT localement avancé de l'adulte. Ce bénéfice est essentiellement observé en cas de RTCT concomitante et non de CT première(32).

2. Chimiothérapie première

La chimiothérapie première a pour objectif d'améliorer le pronostic global en traitant les micro-métastases, d'améliorer rapidement l'état clinique de l'enfant en cas de fonte tumorale importante des adénopathies cervicales et surtout, chez l'enfant de diminuer les volumes d'irradiation à haute dose en cas de bonne réponse tumorale. Il s'agit également de proposer une diminution de dose de RT en cas de très bonne réponse chez ces patients, afin de diminuer les séquelles tardives du traitement.

Chez les adultes, elle reste indiquée en cas de stade avancé (N3) ou de tumeur localement avancée (T4).

3. Chimiothérapie concomitante

Aucune étude comparant les survies des enfants traités par radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie concomitante, n'est disponible du fait de la rareté de la maladie. Toutefois, les assez bons résultats des associations de radiochimiothérapie utilisées récemment permettent de recommander celles-ci dans le traitement de cette maladie.

Chez l'adulte en revanche, plusieurs études ont montré la supériorité de l'association RTCT à la RT seule sur la SG et la DFS (33)(34) et, plus récemment, une importante méta-analyse met en évidence le bénéfice de la chimiothérapie concomitante dans les cancers du cavum avancés(35).

4. Le traitement adjuvant par Interferon (IFN)

Un traitement par Interferon β , de part son activité viro-modulatrice associée aux UCNT EBV-positif (activation de macrophages, monocytes, cellules T et cellules natural-killer), a des effets antiprolifératifs et directement cytotoxiques sur les cellules tumorales et a été décrit comme permettant d'améliorer le pronostic de ces maladies avec des survies publiées supérieures à 90%, notamment par les équipes pédiatriques allemandes(36,37).

VII Position du problème et objectifs de cette étude

A. Traitement actuel

Le traitement des UCNT du cavum en pédiatrie repose comme chez l'adulte sur l'association de la chimiothérapie à la radiothérapie.

Le bénéfice de la chimiothérapie première a été démontré dans trois études pédiatriques rétrospectives qui, malgré les faibles effectifs (entre 16 et 60 enfants), mettaient en évidence une amélioration historique du contrôle local et de la survie en utilisant une chimiothérapie première avec les techniques modernes de radiothérapie. Elles montraient des survies sans récurrence parfois supérieures à 90% à 32 mois, y compris chez des enfants ou des adolescents porteurs d'une tumeur à un stade localement avancé (38)(39).

La sensibilité de la tumeur à la radiothérapie est établie depuis longtemps et l'irradiation externe locorégionale du cavum et des aires ganglionnaires cervicales reste le traitement de référence de cette maladie avec des doses comprises entre 50 et 70 Gy (40).

L'importance des séquelles, principalement en rapport avec la radiothérapie cervico-faciale, et le bon pronostic global de cette pathologie, font, qu'à l'heure actuelle, en pédiatrie, certaines études récentes font état de la possibilité de proposer une réduction des doses de radiothérapie, au cavum ou en cervical, aux enfants dont la tumeur a bien répondu à une chimiothérapie première (41).

L'équipe italienne de Casanova *et al.* a montré que l'utilisation de doses de radiothérapie moins importantes que chez l'adulte, dans le traitement du cancer du cavum de l'enfant (dose utilisée de 70Gy), n'impactait pas le taux de rechutes locales ou loco-régionales. Le but de cette désescalade de doses est de limiter les toxicités tardives. 15 patients sur 31 analysés ont bénéficié d'une réduction de dose de la radiothérapie après une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction sans affecter la survie globale et la DFS. Leur taux de survie globale était de 80,9% à 5ans et de 79,3% en DFS à 5 ans (42).

L'équipe allemande de Buehrlen *et al.*, rapporte de très bons résultats en terme de OS et de DFS (97% et 92% respectivement à 30 mois) sur une série de 44 patients ayant bénéficié d'une réduction de dose. Tous les patients recevaient 45Gy au niveau du cavum et des aires ganglionnaires cervicales, avec un surdosage de 14,4Gy au niveau tumoral, mais qui avait été réduit à 9Gy chez 5 patients en réponse complète après chimiothérapie première. Aucun de ces patients n'a présenté de rechute(37).

Ces études mettent en évidence que dans un groupe bien défini de patients, une réduction de la dose de radiothérapie est réalisable dans le but de réduire les toxicités à long-terme. Une réduction de dose de radiothérapie même mineure de quelques grays peut améliorer les complications à long terme comme la xérostomie, la baisse d'acuité auditive et les déficits endocriniens.

B. Propositions de recommandations du groupe FRACTURE (SFCE)

Dans le cadre du groupe FRACTURE « tumeurs rares » de la SFCE, un enregistrement prospectif de ces patients est mis en place depuis 2012 pour colliger l'évolution de ces patients.

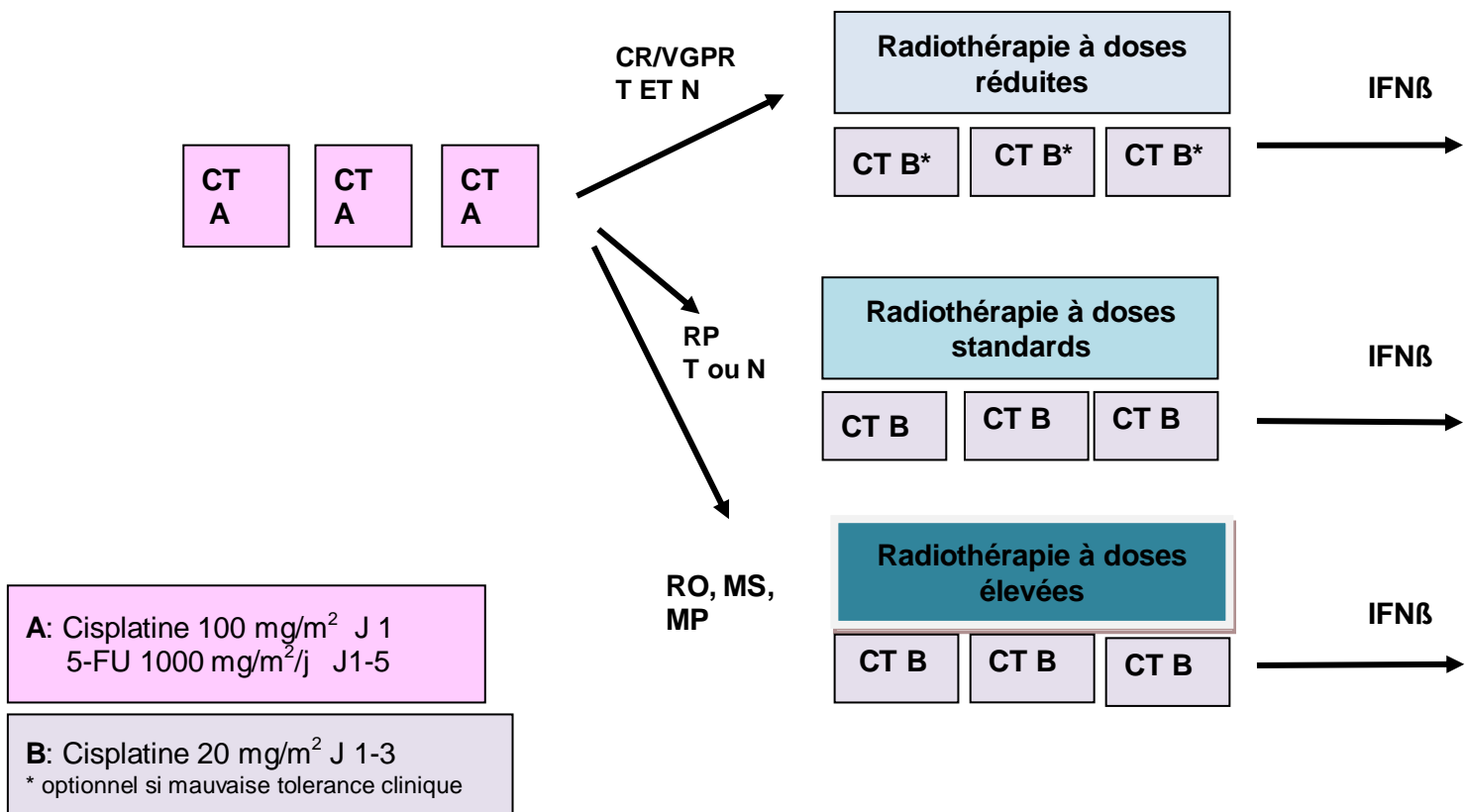


Figure 15: Description de la proposition de protocole du groupe FRACTURE pour la prise en charge des UCNT

Le schéma actuel de traitement de l'UCNT non métastatique du cavum proposé par la SFCE (recommandations rédigées par le Dr Orbach) (groupe FRACTURE) comprend :

- Une chimiothérapie première ayant pour objectifs
 - a. D'améliorer le pronostic global en traitant les micro-métastases
 - b. De diminuer les cervicalgies éventuelles et la raideur cervicale en permettant ainsi d'améliorer les conditions de la RT en permettant un meilleur positionnement de l'enfant lors de l'irradiation
 - c. De diminuer les volumes d'irradiation en cas de bonne réponse à la chimiothérapie grâce à la fonte tumorale
 - d. De proposer une diminution de doses de radiothérapie chez les patients chimio sensibles
- Une radiothérapie du nasopharynx et des aires cervico-sus claviculaires, à une dose adaptée à la réponse à la chimiothérapie première (évaluation après 2 cures) :
 - a. Les patients en réponse complète (réponse>90%) reçoivent une dose de 59,4Gy au niveau des résidus tumoraux au niveau du cavum et des aires ganglionnaires, une dose de 54 Gy au niveau du cavum et des aires ganglionnaires initialement envahies et une dose prophylactique au niveau ganglionnaire de 45Gy
 - b. Les patients en réponse partielle (50%<réponse<90%) reçoivent une dose de 59,4Gy au niveau des résidus tumoraux au niveau du cavum et des aires ganglionnaires, une dose de 54Gy au niveau du cavum et des aires ganglionnaires initialement envahies et une dose prophylactique au niveau ganglionnaire de 45Gy
 - c. En cas de réponse<50%, de maladie stable ou progressive, ces patients reçoivent d'une dose de 66,6Gy au niveau de la tumeur du cavum et des aires ganglionnaires, d'une dose de 66,6Gy au niveau du cavum et des aires ganglionnaires initialement envahies et d'une dose prophylactique au niveau ganglionnaire de 45Gy
- Une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie,
- Un traitement par Interféron pendant 6 mois en post-radiothérapie

	Tumeur résiduelle post chimiothérapie dans cavum et au niveau ganglionnaire)	Cavum et aires ganglionnaires initialement envahies en réponse (RC ou VGPR) post CT d'induction	Prophylaxie sur les aires ganglionnaires initialement saines (cervical et sus claviculaire bilatéral)
En cas de réponse > 90% (cavum et ganglions), RC, VGPR ; <u>Dose réduite</u>	59.4Gy	54Gy	45Gy (49.5/30f) (52.8/33f) (55.9/37f)
En cas de réponse [50-90%] (cavum ou ganglions), RP ; <u>Dose standard</u>	59,4Gy	54Gy	45 Gy
En cas de réponse < 50%, maladie stable ou progressive, RO, MS, MP ; <u>Dose élevée</u>	66,6Gy	66,6Gy	45 Gy

Tableau 6: Doses de RT proposées par le groupe FRACTURE

C. Modalités de la prise en charge des UCNT pédiatriques

En France, les tumeurs du cavum sont traitées dans les différents centres de références ayant l'expérience des enfants, mais les radiothérapeutes prenant en charge ces enfants ont aussi l'expérience des adultes et calquent souvent leur schéma thérapeutique sur ces derniers. Ils sont, de façon générale, réticents à réaliser une diminution de dose dans ces tumeurs. Nous pensions que la prise en charge des enfants en radiothérapie pour des UCNT était très inhomogène. C'est pourquoi nous souhaitons réaliser une étude rétrospective multicentrique pour mettre en évidence l'hétérogénéité des pratiques françaises, et ainsi trouver des arguments pour homogénéiser la prise en charge et proposer une diminution de dose en fonction de la réponse à la chimiothérapie (protocole FRACTURE), avec pour objectif la diminution des séquelles à long terme, sans impacter sur la survie locale et le contrôle de la maladie. Le tableau 7 reprend les doses proposées dans le protocole FRACTURE, les protocoles européens pédiatriques et celles des protocoles adultes.

	Groupe FRACTURE (RC/RP/MS)	TREP (groupe italien)	GPOH (groupe allemand) (RC/RP/MS)	Exemple de protocole adulte
Tumeur résiduelle post chimiothérapie dans cavum et au niveau ganglionnaire	59,4/59,4/66,6	65	54,4/59,4/59,4	70
Cavum et aires ganglionnaires initialement envahies en réponse (RC ou VGPR) post CT d'induction	54/54/66,6	65	54,4/59,4/59,4	(63)
Prophylaxie sur les aires ganglionnaires initialement saines (cervical et sus claviculaire bilatéral)	45/45/45	45	45	56 (BI)

Tableau 7: Comparaison des différentes doses proposées dans la prise en charge des UCNT (BI=Boost Intégré)

D. Toxicités aiguës et tardives

Les toxicités aiguës et chroniques de ce traitement sont très importantes pour une majorité d'enfant. La radiothérapie peut être responsable d'un dysfonctionnement permanent des glandes salivaires (hypo- ou asialie), de surdité, d'une sclérose des tissus mous et des tissus cutanés cervicaux, de dysplasies dentaires, d'une fibrose pulmonaire, d'un trismus résiduel, d'une hypoplasie mandibulaire, d'une hypothyroïdie ou encore de seconds cancers dont, hors les proliférations malignes hématologiques, plus de 60 % se développent en territoire antérieurement irradié.

En dehors des troubles digestifs aiguës (anorexie, mucite, diarrhées, nausées et vomissements), hématologiques (neutropénie, anémie et thrombopénie), la chimiothérapie par cisplatine n'est pas dénuée d'effets indésirables à long terme : neuropathies, troubles rénaux pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique, ototoxicité représentée par l'hypo-acousie et acouphènes(2).

Des stratégies médicamenteuses ont été proposées afin de réduire les toxicités des traitements de RTCT et notamment les mucites et la xérostomie. Parmi elles, l'utilisation d'Ethyol  (amifostine) en perfusion avant les séances de radiothérapie. Cette pratique a été abandonnée ces dernières années, notamment depuis l'avènement de la RCMI, qui a été reconnue comme plus efficace pour l'épargne des glandes salivaires que l'amifostine(43). Une récente méta analyse a étudié les effets de l'amifostine, et mettait en évidence une épargne salivaire lors de son utilisation pour des patients en cours de RT, mais ne mettait pas en évidence de bénéfice pour les patients en cours de RTCT(44).

La problématique des effets secondaires tardifs est très importante dans la population pédiatrique puisque les enfants et adolescents, même en cas de maladie avancée, ont un taux de survie plus élevé par rapport à la population adulte. Ils présenteront plus d'effets secondaires, notamment ceux due à la croissance et au risque de seconds cancers.

Une récente étude américaine, met en évidence sur une série de 59 patients, une incidence cumulée de toxicités tardives à 15 ans de 84%, toutes morbidités confondues, avec une corrélation entre la dose de radiothérapie, l'âge du traitement et les nombreuses séquelles. Le risque de second cancer était de 8,5% dans cette série(11).

Dans la série italienne, 65% des patients en vie avec un suivi minimal de 24 mois présentaient des séquelles thérapeutiques(42).

E. Influence de la toxicité aiguë sur l'étalement de la radiothérapie

Les toxicités aiguës de la radiochimiothérapie sont souvent très importantes avec une mucite entraînant souvent une odynophagie, des douleurs, ainsi qu'une épidermite. Pour la CT spécifiquement, on retrouvera principalement des troubles digestifs (anorexie, mucite, nausées et vomissements), et hématologiques (neutropénie, anémie et thrombopénie). L'association de ces toxicités conduit souvent à une interruption temporaire du traitement par radiothérapie.

La série allemande mettait en évidence un taux de mucite sévère (grade supérieur ou égal à 3) de 42%. Des ototoxicités étaient rapportées chez 16% des patients après chimiothérapie adjuvante et après radiochimiothérapie chez 19% des patients(37).

F. Influence de l'étalement de la radiothérapie sur le contrôle locorégionale et à distance/facteur pronostique

De nombreuses études ont montré que l'étalement de la radiothérapie (augmentation de la durée totale de la séquence de radiothérapie, due à des arrêts majoritairement à cause de toxicités aiguës ; en général traitement s'étalant sur plus

de 7 semaines) a un impact négatif significatif sur le contrôle locorégional (analyse secondaire de l'essai TAX 324)(45), sur le contrôle à distance (rechute à distance) (46) et sur la survie globale(47). Lee *et al.* mettait en évidence chez des patients adultes atteints d'UCNT, dans une étude ancienne, que chaque jour d'arrêt de la RT augmentait le risque de récurrence locale de 5,9%(48).

G. Objectif principal

Le but de notre travail, outre faire un état des lieux du traitement de l'UCNT en France depuis l'utilisation en routine de la radiothérapie conformationnelle, a pour but d'évaluer s'il existe un impact de l'étalement de la radiothérapie sur la survie sans récurrence.

Cette étude rétrospective, avec la participation de plusieurs centres de radiothérapie pédiatrique, a pour objectif de faire un état des lieux proche de la réalité (notre étude avait pour objectif de couvrir 75% de la population pédiatrique traitée sur le territoire pour cette maladie) sur les 15 dernières années, évaluant les modalités de traitement utilisées (bénéfice de la RCMI), leur tolérance et leur efficacité.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, multicentrique, française, portant sur des patients atteints d'un cancer du cavum non métastatique (type 2 ou 3 de la classification OMS) âgés de moins de 25 ans, évaluant l'impact de l'étalement de la radiothérapie sur la survie sans récurrence.

I Matériels

A. Recueil de données

Constitution du CRF

S'agissant d'une étude observationnelle, les éléments suivants ont été recueillis :
Anonymisation des CRF, seules la première lettre du nom et la première lettre du prénom ont été recueillies, afin de pouvoir éventuellement aller rechercher des informations dans les dossiers cliniques si besoin.

La 6^{ème} version du CRF est en annexe 1.

a) Caractéristiques cliniques

- Date de naissance « format MMAA », âge lors du diagnostic.
- Sexe
- Origine géographique, le cancer du cavum ayant une répartition géographique particulière, liée aux zones d'endémie du virus EBV.
- Centre de traitement (lieu de prise en charge du patient, lieu où ils ont bénéficié de la radiothérapie)
- Prise en charge dans une filière pédiatrique ou non
- Antécédents familiaux
- Date des premiers symptômes
- Type de symptômes révélateurs : adénopathie, symptômes otologiques, symptômes rhinologiques, autres symptômes, céphalées
- Stadification TNM (d'après la 7^{ème} version de 2009)
- Stade de la maladie (de I à IVB)

- Symptômes cliniques : Trismus, obstruction nasale, épistaxis, hypoacousie, acouphènes, extension oropharyngée, extension hypopharyngée, adénopathie cervicale, céphalées

b) Caractéristiques paracliniques

- Type histologique : grade de l'OMS (1, 2 ou 3)
- Présence du génome de l'EBV en immuno histochimie
- Réalisation ou non d'un scanner
- Réalisation ou non d'une IRM (imagerie par résonance magnétique)
- Réalisation ou non d'un TEP-scanner
- Autres examens complémentaires

c) Caractéristiques du traitement par chimiothérapie première

- Chimiothérapie première ou non, si non les raisons doivent être explicitées
- Date de la première et de la dernière cure de chimiothérapie première
- Type de chimiothérapie première : Cisplatine-5FU (CP), Cisplatine (C), Taxotère-Cisplatine-5FU (TCF), ou autres (à préciser)
- Date de l'évaluation au cours de la chimiothérapie première
- Examen servant à la réalisation : Scanner, IRM, Tep-scanner
- Réponse selon les critères OMS de la tumeur primitive (critères évaluant la surface, i.e. le produit des 2 plus grandes dimensions perpendiculaires dans un même plan)
 - RC : réponse complète : réponse de plus de 90% des lésions ;
 - VGRP : très bonne réponse partielle : supérieure ou égale à 80%
 - RP : réponse partielle : réponse comprise entre 50% et 90% (sommées des plus grandes dimensions des lésions cibles, absence d'apparition de nouvelles lésions, pas de progression de lésion)
 - MS : maladie stable (ne répond ni aux critères de RP ou de MP)
 - MP : maladie en progression : augmentation égale ou supérieure à 25% (sommées des plus grandes dimensions des lésions cibles, apparition de nouvelles lésions)
- Réponse selon les critères OMS des adénopathies (selon les critères suscités)

d) Caractéristiques du traitement par radio-chimiothérapie concomitante

- Radiothérapie : date de début et de fin de la radiothérapie
- Radiothérapie de la tumeur primitive (oui/non), type de radiothérapie (conformationnelle ou RCMI), dose totale délivrée (en Gray), nombres de fractions délivrées
- Radiothérapie des adénopathies (oui/non), type de radiothérapie (conformationnelle ou RCMI), dose totale délivrée sur les adénopathies envahies (en Gray), dose totale délivrée sur les aires ganglionnaires en prophylaxie (en Gray), dose totale sur les aires ganglionnaires à risque intermédiaire (en Gray), nombres de fractions délivrées
- Arrêt de la radiothérapie au cours du traitement,
- Raison de l'arrêt de la radiothérapie (panne machine, toxicité muqueuse, infection, vacances, autres...)
- Nombre total de jours d'interruption
- Arrêt prématuré définitif de la radiothérapie (oui ou non)
- Réalisation ou non d'une chimiothérapie concomitante
- Si oui, date de la première cure de chimiothérapie concomitante, date de la dernière cure, nombres de cures délivrées, type de chimiothérapie concomitante (Cisplatine, Carboplatine, autres)

e) Recueil de la toxicité aiguë des traitements

- Les toxicités sont cotées grâce à la classification CTCAE v4, seuls les grades 3 et 4 sont retenus, le nombre d'épisodes par patient et par période (toxicité durant la chimiothérapie première puis pendant la chimiothérapie concomitante) est rapporté.
- Sont recueillies
 - Les toxicités hématologiques :_anémie, neutropénie, thrombopénie
 - Les neutropénies fébriles
 - L'insuffisance rénale
 - L'ototoxicité
 - La toxicité digestive (nausées-vomissements, diarrhées)
 - La dénutrition

- Les douleurs
- La mucite
- Autres toxicités de grade 3 et 4
- Les toxicités de la radiothérapie sont recueillies
 - Epidermite
 - Mucite
 - Douleurs
 - Dysphagie
 - Dénutrition

f) Recueil des données dosimétriques

- Dose maximale délivrée à la moelle (en Gray)
- Dose maximale délivrée au tronc cérébral (en Gray)
- Dose moyenne délivrée aux oreilles internes (en Gray)
- Dose maximale délivrée au chiasma (en Gray)
- Dose maximale délivrée au cristallin droit et gauche (en Gray)
- Dose maximale délivrée à l'hypophyse (en Gray)
- Dose moyenne délivrée à la parotide droite et gauche (en Gray)
- Dose moyenne délivrée au bloc dentaire (en Gray)
- Dose moyenne délivrée à la thyroïde (en Gray)
- Dose maximale délivrée à la vertèbre (en Gray)

g) Caractéristiques du traitement d'entretien

- Le patient a-t-il reçu ou non un traitement d'entretien
- Date de début et date de fin du traitement d'entretien
- Type de traitement d'entretien (Interféron ou autre)
- Toxicité spécifique du traitement d'entretien (les toxicités sont cotées grâce à la classification CTCAE v4, seuls les grades 3 et 4 sont retenus ainsi que le nombre d'épisodes par patient)

h) Données de survie

- Le patient a-t-il ou non présenté une rechute, si oui la date de cette dernière.

- Le site de la rechute (locale, régionale, métastatique osseux ou viscéral)
- En cas de rechute locorégionale : la récurrence est-elle dans les champs ou hors champs de la radiothérapie.
- Date des dernières nouvelles
- Etat du patient à la date des dernières nouvelles : Vivant en rémission, vivant en récurrence en cours de traitement, vivant en récurrence sans traitement, décédé
- Si décès (lié ou non à la maladie, décès toxique, second cancer ou autre)

i) Recueil de la toxicité tardive des traitements

- Les toxicités sont cotées grâce à la classification CTCAE v4 ou des échelles spécifiques pour certaines (grading de Brock pour l'hypoacousie secondaire au Cisplatine), tous les grades sont retenus, le grade maximal présenté est rapporté.
- Sont recueillies
 - La fibrose cutanée
 - La xérostomie
 - L'hypothyroïdie
 - Le déficit hypophysaire supplémenté
 - Le déficit en GH supplémenté
 - L'insuffisance rénale chronique
 - L'ototoxicité
 - L'hypogonadisme
 - Les troubles osseux (ostéoradionécrose)
 - L'hypoplasie mandibulaire
 - Le trismus résiduel
 - Anomalies dentaires nécessitant des soins dentaires
 - Odynophagie
 - Reflux intranasal
 - Second cancer
 - Fibrose pulmonaire
 - Conséquences esthétiques nécessitant une chirurgie réparatrice
 - Cataracte

B. Critères d'éligibilité

1. Critères d'inclusion

- Cancer du nasopharynx (type 2 ou 3 de l'OMS) prouvé histologiquement
- Age <25 ans
- Non métastatique
- Patient ayant bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle ou d'une radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

2. Critères d'exclusion

- Autres histologies (carcinome épidermoïde, rhabdomyosarcome, lymphome)
- Patient de stade IVC
- Opposition de la famille ou du patient à l'inclusion dans le protocole
- Absence de scanner de centrage pré-radiothérapie (technique de radiothérapie en 2 dimensions)
- Radiothérapie exclusive
- Autre cancer

C. Critères de jugement

- « **Qualité** » de la radiothérapie :

Optimale = % de temps en plus de RT <15% **et** pas d'arrêt prématuré de la RT

Non optimale = % de temps en plus de RT ≥15% **ou** arrêt prématuré de la RT

- **Le temps jusqu'à récurrence** se définit par le temps entre la date de la biopsie jusqu'à la récurrence tumorale objective

D. Objectifs de l'étude

1. L'objectif principal de cette étude est :

- d'étudier la corrélation entre l'étalement de la radiothérapie et la survie sans récurrence.

2. Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Evaluer la survie sans progression (DFS), la survie globale et la survie spécifique
 - Rechercher les facteurs pronostics de DFS et de SG
- Définir la toxicité aiguë et à long terme des traitements
- Evaluer l'impact de la prise en charge nutritionnelle
- Evaluer la corrélation entre le taux de rechute loco-régionale et de la dose de radiothérapie délivrée et donc valider si les réductions de doses préconisées dans les recommandations du protocole FRACTURE sont adaptées
- Analyser l'apport de l'interféron en traitement d'entretien dans les UCNT
- Analyser l'apport de la CT concomitante
- Valider ou redéfinir les recommandations thérapeutiques dans les UCNT pédiatriques du groupe FRACTURE et définir s'il est nécessaire ou délétère de poursuivre la chimiothérapie pendant la radiothérapie.

II Méthodes : Analyse statistique

A. Description de la population

Les caractéristiques des patients sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et % pour les variables catégorielles ; médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types pour les variables continues.

B. Etude de survie

La survie est estimée par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des délais depuis la date de biopsie. Le tableau 8 définit les événements pour chaque type de survie.

Les facteurs pronostics de la DFS seront étudiés dans un premier temps un à un avec un modèle de Cox univarié. Seuls les facteurs significatifs au seuil de $p=0.10$ en univarié et indépendants 2 à 2 sont sélectionnés pour le modèle multivarié. Celui-ci est un modèle de Cox qui sélectionne les facteurs par la méthode step-by-step

descendante au seuil $p=0.05$. L'AIC (Critère d'Information d'Akaike) permet de définir le meilleur modèle.

	Evènement et date pour le délai		Censure et date pour le délai	
SG Survie globale	Décès toute cause	Date de décès	Patients en vie	Date dernières nouvelles
SGspé Survie spécifique	Décès du cancer	Date de décès du cancer	Patients en vie ou décès d'autre cause	Date dernières nouvelles ou décès d'autre cause
DFS Survie sans récurrence	Récurrence ou décès de toute cause	Date récurrence ou décès	Patients en vie sans récurrence	Date dernières nouvelles
DFSreg Survie sans récurrence régionale	Récurrence régionale ou décès toute cause	Date récurrence régionale ou décès	Patients en vie sans récurrence régionale	Date dernières nouvelles
CL Contrôle local	Récurrence locale ou régionale ou décès toute cause	Date récurrence locale ou régionale ou décès	Patients en vie sans récurrence locale ni régionale	Date dernières nouvelles

Tableau 8: Définition des évènements pris en compte pour chaque type de survie

C. Etude des toxicités

Les facteurs pronostics des toxicités aiguës (oui ou non) sont étudiés dans un premier temps un à un avec une régression logistique univariée. Seuls les facteurs significatifs au seuil de $p=0.10$ en univarié et indépendants 2 à 2 sont sélectionnés pour le modèle multivarié. Celui-ci est une régression logistique qui sélectionne les facteurs par la méthode step-by-step descendante au seuil $p=0.05$. L'AIC (Critère d'Information d'Akaike) permet de définir le meilleur modèle.

Le seuil de significativité est fixé à $p<0.05$ pour toutes les analyses.

Le logiciel utilisé est Stata v13.1 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP) (49).

D. Nombre de sujets nécessaires

Nous avons défini le nombre de sujet nécessaire à inclure dans notre étude pour nous permettre de mettre en évidence une différence de survie sans récurrence à 3 ans entre les deux groupes (RT optimale versus RT non optimale).

Pour mettre en évidence une différence de DFS de 20% entre les deux groupes, nous partions du postulat que 30% des patients expérimenteraient une toxicité aiguë qui les ferait interrompre leur radiothérapie plus d'une semaine (les dernières études rapportaient des toxicités aiguës de grade supérieure ou égale à 3 de 42% (37))

Si on considère 2 groupes : RT optimale et RT non optimale avec un rapport 2 / 1 (i.e. 2 fois plus de patients dans le groupe radiothérapie de moins de 8 semaines), avec $\alpha=5\%$ et une puissance de 80%, pour obtenir une DFS à 3 ans de 90% dans le groupe RT normale (conforme aux derniers résultats publiés par Buehrlen *et al.*) et de 70% dans le groupe RT prolongée, le nombre de sujets que nous devions inclure était N=96.

III Démarches réglementaires

S'agissant d'une étude de recherche non interventionnelle multicentrique rétrospective, les démarches réglementaires ont été réalisées

Sur le plan éthique, le CCTIRS a émis un avis favorable le 09 janvier 2016.

Sur le plan informatique, l'autorisation de la CNIL a été demandée et devrait prochainement être accordée.

RESULTATS

I Statistiques descriptives

A. Caractéristiques des patients (tableau 9)

	n	%
Sexe		
Fille	34	36%
Garçon	61	64%
Age à la RT		
Médiane - (Extrêmes)	15	(7-23)
Origine géographique		
Française	45	54%
Afrique du Nord	21	25%
Antilles/Réunion	8	9%
Afrique	6	7%
Autre	3	3%
Total	83	100%
Centre de traitement		
Institut Curie	26	27%
Centre Oscar Lambret	12	13%
Institut Gustave Roussy	20	21%
Centre Léon Bérard	17	18%
Centre Paul Strauss	3	3%
Institut Caudius Regaud	16	17%
Institut Jean Godinot	1	1%
Filière de traitement		
Département d'Oncologie Pédiatrique	64	67%
Département d'Oncologie Médicale	31	33%
Antécédent familial	1/92	1%

Tableau 9 : Caractéristiques des patients

95 patients traités entre 1999 et 2015 dans 7 centres français de radiothérapie, ont été inclus rétrospectivement. L'âge médian était de 15 ans [7-23 ans]. Le sex-ratio est de 2 pour 1 en faveur des garçons et 67% des patients ont été traités via la

filière pédiatrique. Un seul patient présentait des antécédents familiaux de cancer du cavum chez son père et son oncle paternel. Les parents de ce patient étaient consanguins au premier degré. De plus, l'enfant, ainsi que son père, étaient atteints d'une maladie à transmission génétique, la rétinopathie pigmentaire.

B. Caractéristiques tumorales (Tableau 10)

La médiane de prise en charge des patients i.e. le temps entre les premiers symptômes et la date de la biopsie était de 4 mois. Par ordre de fréquence, les symptômes révélateurs étaient les adénopathies, les symptômes otologiques, les céphalées, les symptômes rhinologiques et les symptômes neurologiques.

La symptomatologie clinique la plus fréquemment retrouvée était, dans l'ordre, la présence d'adénopathies cervicales, une hypoacousie, des céphalées, une obstruction nasale, un trismus, une épistaxis, une extension oropharyngée, des acouphènes et une extension hypopharyngée.

La majorité des patients (88%) ont bénéficié d'une biopsie du cavum, tandis que pour 13% des patients, seul une biopsie des adénopathies a été pratiquée.

Dans 99% des cas, l'anatomopathologie mettait en évidence un carcinome indifférencié de type 3, selon l'OMS. L'immunohistochimie (le plus souvent réalisée en hybridation in situ avec une sonde EBER permettant de mettre en évidence un marquage nucléaire diffus et intense au niveau des cellules tumorales) mettait en évidence une association à l'EBV dans 98% des cas.

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner au diagnostic, 92% d'une IRM, 66% d'un TEP-scanner et 51% d'une scintigraphie osseuse.

41% des patients présentaient un cancer de stade II ou III au diagnostic, contre 59% de cas de stade IV. La majorité des patients présentaient donc une maladie avancée avec pour 27% d'entre eux un stade N3.

	n	%			
Délai de prise en charge			N du TNM		
Médiane en mois (Extrême)	3.9	(0-29)	0	8	9%
Symptôme révélateurs			1	12	13%
Adénopathie	53	58%	2	49	52%
Symptômes otologiques	27	30%	3	25	27%
Symptômes rhinologiques	27	30%	Total	94	100%
Symptômes neurologiques	10	11%	M du TNM		
Céphalées	20	22%	0	94	100%
Total	91	100%	Total	94	100%
Site de biopsie			Stade		
Cavum	56	88%	Stade II	3	3%
Adénopathie cervicale	31	49%	Stade III	36	38%
Biopsie chirurgicale	26/44	59%	Stade IVA	31	33%
Type histologique			Stade IVB	24	26%
OMS type 2	1	1%	Total	94	100%
OMS type 3	93	99%	Symptômes cliniques		
Total	94	100%	Trismus	20/87	23%
Présence de l'EBV en IHC ou en hybridation in situ	43/44	98%	Obstruction nasale	30/88	34%
T du TNM			Epistaxis	14/87	16%
1	5	5%	Hypoacousie	35/87	40%
2	21	22%	Acouphènes	8/87	9%
3	30	32%	Extension oropharyngée	9/87	10%
4	37	39%	Extension hypopharyngée	1/87	1%
X	1	1%	Adénopathie cervicale	70/90	78%
Total	94	100%	Céphalées	31/86	36%
			Bilan au diagnostic		
			TDM ORL	93/93	100%
			IRM	78/85	92%
			TEP-scanner	45/68	66%
			Scintigraphie osseuse	35/68	51%

Tableau 10 : Caractéristiques tumorales.

C. Prise en charge thérapeutique

1. Chimiothérapie première (Tableau 11)

95% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie première principalement par protocole comprenant du Cisplatine-5FU et parfois du Docétaxel (Taxotère).

9% des patients présentaient une maladie stable ou en progression à l'issue de ce traitement, tandis que 52% présentaient une réponse partielle et 45% une réponse tumorale supérieure ou égale à 80%, selon les critères OMS.

	n	%
CT première	90/95	95%
Durée CT première (jours)	N=74	
Médiane - (Extrêmes)	46	(10-116)
Nombre de cures		
1	1	1%
2	16	18%
3	57	66%
4	12	14%
6	1	1%
Total	55	100%
Type de CT		
Cisplatine-5FU	35	2%
TPF	21	9%
Cisplatin-5FU/TPF	3	2%
3 à 4 drogues parmi 5FU-Bleo-Farmorubicine-Cisplatine	15	2%
COAd-VBP	7	2%
Autres	9	2%
Réponse de la tumeur primitive après CT d'induction		
MP	1	1%
MS	8	12%
RP	36	52%
VGRP	16	23%
RC	8	12%

Tableau 11: Caractéristiques du traitement: chimiothérapie première
(Bléo= Bléomycine, COAd-VBP=Cyclophosphamide-Oncovin-Adriamycine-Vinblastine-Bléomycine-Cisplatine)

2. Radiothérapie (tableau 12)

Tous les patients ont bénéficié d'une RT. Parmi eux, 40% ont été traités selon une technique conformationnelle et 60% en RCMI. La dose médiane de RT délivrée était de 65Gy (45-74) au niveau du cavum et de 60Gy (45-72) au niveau des aires ganglionnaires. La RT délivrée était optimale (i.e. % de temps en plus de RT <15% et pas d'arrêt de la RT) pour 61% des patients et non optimale pour 39% d'entre eux. La cause principale d'arrêt de la RT était la toxicité muqueuse.

8 patients ont bénéficié de perfusions quotidiennes d'Ethyol® (amifostine) à visée d'épargne salivaire.

	n	%		
RT	95/95	100%	Dose par fraction au site tumoral	N=91
			Médiane - (Extrêmes)	2 (1.7-2.3)
Durée effective (jours)	N=89		Arrêt de la RT	16/62 26%
Médiane - (Extrêmes)	50	(29-75)	Raison	
Moyenne – écart-type	50.7	7.8	Toxicité muqueuse	14 88%
Durée théorique (jours)	N=91		Infection	1 6%
Médiane - (Extrêmes)	46.2	(35-53.2)	Autre	1 6%
Moyenne – écart-type	45.2	5.1	Nombre total de jours d'arrêt	N=7
≤8 semaines	73	82%	Médiane - (Extrêmes)	5 (3-19)
>8 semaines	16	18%	Moyenne – écart-type	7.6 5.6
Temps en plus de RT (%)	N=85		Arrêt prématuré définitif	3/15 20%
Médiane - (Extrêmes)	10	(-31-77)	Qualité de la RT	
Moyenne – écart-type	13.1	16	Optimale	52 61%
≤0%	12	14%	Non optimale	33 39%
]0,10]%	35	41%	Total	85 100%
]10,20]%	18	21%	Ethyol	8/73 11%
>20%	20	24%	Dose totale délivrée au cavum	
Site tumoral - nb fractions	N=91		Médiane - (Extrêmes)	65 (45-74)
Médiane - (Extrêmes)	33	(25-38)	Moyenne – écart-type	63.4 6.5
Moyenne – écart-type	32.3	3.3	Dose totale délivrée aux aires ganglionnaires	
Type d'irradiation			Médiane - (Extrêmes)	60 (45-72)
Conformationnelle	38	40%	Moyenne – écart-type	59.3 7.6
RCMI	57	60%		

Tableau 12: Caractéristiques du traitement par radiothérapie

Corrélations entre la réponse tumorale à la CT première et la dose de RT délivrée.

La dose totale réellement reçue au site tumoral est significativement différente en fonction de la réponse à la CT première ($p < 0.01$ au test de Wilcoxon Mann Whitney) : la dose est plus élevée lorsque la réponse est MP, MS ou RP que lorsque la réponse est RC ou VGRP (tableau 13 et figure 18).

Réponse tumorale à la CT première	RC ou VGRP	MP, MS ou RP	Total	P
Site tumoral - dose totale	N=24	N=45	N=95	<0.01
Médiane - (Extrêmes)	60 (50-70)	64 (50.4-70)	65 (45-74)	
Moyenne – écart-type	58.3 6.7	63.5 4.4	63.4 6.5	

Tableau 13 : Corrélations entre la dose au site tumoral et la réponse tumorale à la CT première

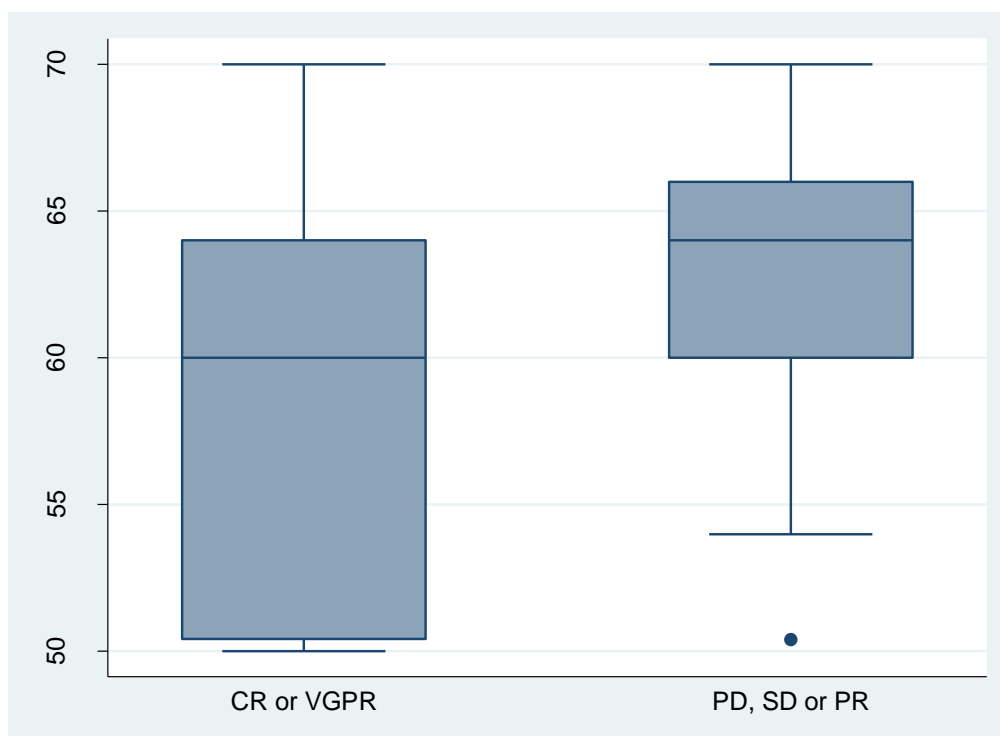


Figure 18 : Dose totale réellement reçue au site tumoral en fonction de la réponse à la CT première (CR= Réponse complète ; VGPR= Très bonne réponse partielle ; PR= Réponse Partielle ; SD= Maladie Stable ; PD=Maladie en progression)

3. Chimiothérapie concomitante (tableau 14)

La chimiothérapie concomitante était administrée soit en hebdomadaire en perfusion intra-veineuse à 30mg/m², soit toutes les deux semaines à 60mg/m², ou encore toutes les trois semaines à 100mg/m². 59% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Dans 92% des cas, le traitement était à base de Cisplatine.

	n	%
CT concomitante	55/93	59%
Nombre de cures		
1	2	4%
2	14	29%
3	25	51%
4	2	4%
5	2	4%
6	2	4%
7	2	4%
Total	49	100%
Type de CT		
Cisplatine	45	92%
Cisplatine + Carboplatine	4	8%
Total	49	100%

Tableau 14: Caractéristiques du traitement: Chimiothérapie concomitante

4. Traitement adjuvant (tableau 15)

Traitement adjuvant	29/95	31%
Type de traitement adjuvant		
Interféron	17	61%
Chimiothérapie	12	39%
Total	29	100%
Durée traitement adjuvant (mois)	N=23	
Médiane - (Extrêmes)	5.8	(0.7-6.6)

Tableau 15: Caractéristiques du traitement: Traitement adjuvant

31% des patients (29/95) ont bénéficiés d'un traitement adjuvant réparti comme décrit ci-dessous :

-61% (17/29) ont bénéficié d'un traitement par Interféron

-39% (12/29) ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie.

5. Prise en charge nutritionnelle associée au traitement

34% des patients ont bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle de façon prophylactique, 80% suite à l'apparition d'une symptomatologie (dysphagie, perte de poids).

En prophylactique, 35% bénéficiaient de compléments alimentaires oraux, 65% de la mise en place d'un dispositif de nutrition entérale (par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie).

En symptomatique, 36% des patients bénéficiaient d'une nutrition entérale et 33% d'une nutrition parentérale. Ces résultats apparaissent dans le tableau 16.

Suivi diététicienne	n	%
En prophylactique	20/59	34%
Type de support		
Compléments oraux	6	35%
SNG	2	11%
Gastrostomie	9	53%
Total	17	100%
En symptomatique	39/49	80%
Type de support		
Compléments oraux	13	31%
SNG	11	26%
Gastronomie	4	10%
Parentérale	14	33%
Total	42	100%

Tableau 16: Caractéristiques du traitement: prise en charge nutritionnelle (SNG= Sonde naso-gastrique)

II Résultats pour la survie

Le suivi médian est de 4,5ans (IC95% [3.6-5.5 ans]) (Extrême 0.6-18ans). 88 patients sont vivants aux dernières nouvelles, 85 sont en rémissions.

14/95 patients ont récidivé ou ont progressé, dont 7 sont décédés de leur maladie.

Rechute ou progression	14/95	15%
Rechute métastatique	10	
<i>Osseuse</i>	5	
<i>Viscérale</i>	4	
<i>Osseuse & viscérale</i>	1	
Rechute locorégionale	1	
<i>Dans les champs de la RT</i>	1	
Rechute locale	2	
Progression locorégionale	1	
Etat aux dernières nouvelles		
Décédé	7/95	7%
<i>Maladie</i>	6	
<i>Maladie et iatrogénie</i>	1	
Vivant	88/95	93%
<i>En rémission</i>	85	
<i>En cours de traitement</i>	2	
<i>Avec maladie sans traitement</i>	1	

Tableau 17: Suivi des patients

A. Caractéristiques des récidives

Le délai de rechute médian était de 8 mois [Extrêmes: 1-102 mois]. La description du délai, du mode de rechute, du traitement proposé et du devenir de ces patients est proposée dans le tableau 18.

14 patients ont présenté une poursuite évolutive (1 patient), une récurrence locale (3 patients) ou métastatique (10 patients). Parmi ces derniers, 4 sont actuellement en rémission de leur récurrence après traitement, soit 29% des patients.

Patient	Délai de récurrence ou progression	Type de rechute	Traitement	Etat aux dernières nouvelles
Patient 1	<2 mois	Progression sur un mode métastatique	Aucun	Décédé de sa maladie
Patient 2	36 mois	Rechute locale	1 ligne de CT par Cisplat-Taxotère	En vie avec maladie sans traitement
Patient 3	102 mois (8,5ans)	Rechute locale	3 lignes de CT puis réirradiation-Erbitux	Décédé de sa maladie
Patient 4	6 mois	Rechute loco-régionale	1 ligne de CT puis chirurgie puis ré irradiation (protonthérapie)	Décédé de la progression de la maladie et iatrogénie
Patient 5	4 mois	Rechute métastatique osseuse	2 lignes de CT et RT antalgique	Décédé de sa maladie
Patient 6	8 mois	3 rechutes métastatiques osseuses	Chimiothérapie	En vie en rémission
Patient 7	5 mois	Rechute métastatique osseuse	Chimiothérapie	En vie en traitement
Patient 8	1 mois	Rechute métastatique osseuse	1 ligne de CT (TPF) puis chirurgie	En vie en rémission
Patient 9	8 mois	Rechute métastatique osseuse	Chimiothérapie	En vie en traitement
Patient 10	3 mois	Rechute métastatique osseuse et viscérale	Soins palliatifs	Décédé de sa maladie
Patient 11	11 mois	Rechute métastatique viscérale (nodule pulmonaire unique)	Chirurgie et CT (Carbo-Taxol)	En vie en rémission
Patient 12	11 mois	Rechute métastatique viscérale pulmonaire (lymphangite carcinomateuse)	Chimiothérapie puis RT	En vie en rémission
Patient 13	19 mois	Rechute métastatique viscérale pulmonaire	CT par BEP puis Carbo-VP16 →RC puis à la progression CT par Carbo-Taxol	Décédé de sa maladie
Patient 14	13 mois	Rechute métastatique viscérale	–	Décédé de sa maladie

Tableau 18: Description du mode de rechute, du traitement proposé et du devenir des patients

3 patients ont présenté une rechute ou progression locale ou locorégionale,

-Le patient 2, âgé de 14 ans au diagnostic et traité dans une filière d'oncologie pédiatrique, présentait une maladie de stade IVB au diagnostic, traitée par 6 cures de CT de type BAC (Bléomycine-Adriamycine-Cisplatine), réalisée en Algérie ayant permis une réponse partielle. Il a ensuite bénéficié d'une RT à la dose de 60Gy sans CT concomitante. Il n'a pas eu de traitement adjuvant et a présenté une rechute locale 3 ans après la fin de la RT. Ce patient est celui qui présentait des antécédents familiaux d'UCNT et qui était atteint de rétinopathie pigmentaire (parents consanguins au 1er degré).

-Le patient 3 avait 19 ans au diagnostic et a été pris en charge dans une filière adulte ; il présentait une maladie de stade III, traitée par 3 cures de CT première par BAC avec une réponse partielle à l'issue. Il a ensuite bénéficié d'une RT exclusive à la dose de 66Gy en 33 fractions, puis de deux cures de CT par BAC en adjuvant. Il a présenté 9 ans après, une rechute uniquement locale (ou 2ème UCNT au niveau bourrelet tubaire; amygdale et paroi pharyngé post); Une CT a été initiée. Après 3 ligne de CT, une réirradiation en RT stéréotaxique (6*6Gy) avec de l'Erbitux en concomitant a été délivrée ce qui n'a pas empêché la poursuite évolutive de la maladie dont il est décédé.

-Le patient 4 avait 21 ans au diagnostic, a été pris en charge dans une filière adulte et présentait une maladie de stade IVB au diagnostic, traitée par 4 cures de CT de type TPF, puis RT à 70 Gy sans CT concomitante. Il n'a pas eu de traitement adjuvant. Il a présenté une rechute loco régionale 6 mois après la fin de la RT. Il a bénéficié d'une CT de rattrapage puis d'une chirurgie de rattrapage. Devant une nouvelle évolution cervicale, une réirradiation en protonthérapie a été réalisée. Le patient a continué son évolution sur un mode pluri métastatique notamment au niveau hépatique et est décédé d'une hémorragie carotidienne.

B. Analyse de la survie

La survie globale est de 94% (IC95% [85-97%]) et la survie sans récurrence est de 86% (IC95% [77-92%]) à 3 ans. Ces résultats sont illustrés en figure 16. Ces taux ainsi que ceux concernant la survie sans rechute locorégionale et le contrôle local sont consignés dans le tableau 19. Le détail du suivi des patients apparaît dans le tableau 16.

	Nb évt/total	Taux à 3 ans (IC 95%)
SG	7/95	94% (85-97%)
DFS	14/95 (15%)	86% (77-92%)
DFS locorégionale	7/95 (7%)	94% (86-98%)
CL	8/95 (8%)	94% (86-98%)

Tableau 19: nombre d'événements et taux de survie à 3 ans (Nb=nombre ; évt=événement ; CL=Contrôle loco-régional)

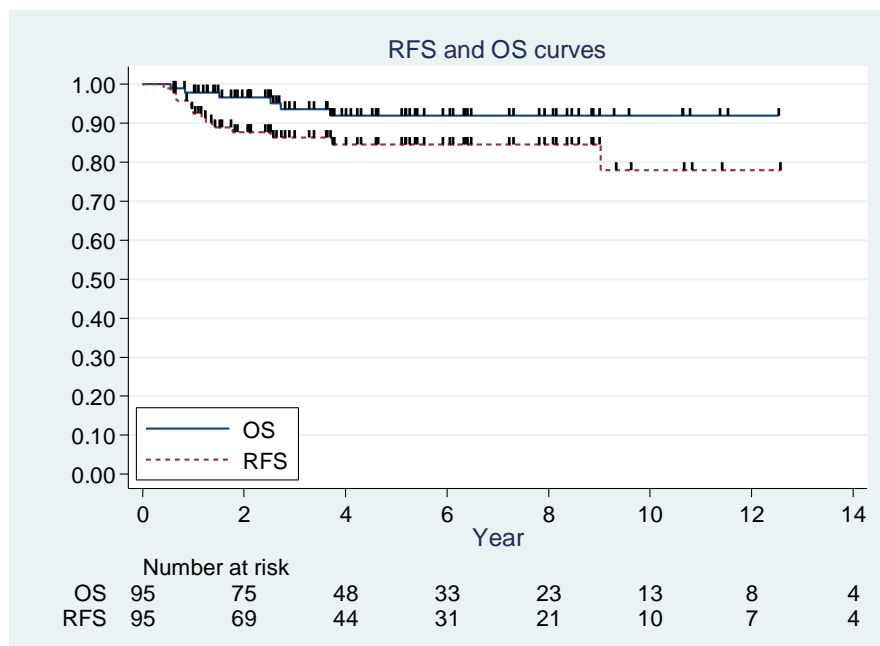


Figure 16: Courbe de la survie globale et de la Survie sans récurrence (RFS= Survie sans récurrence ; OS= Survie Globale)

Le taux de DFS et OS à 3 ans pour la population traitée par RCMI (N=57) sont respectivement de 89% (IC95%[77-95%]) et 93% (IC95%[80-98%]).

C. Facteurs pronostiques de la survie sans récurrence en analyse univariée

1. Etalement de la radiothérapie

Nous ne mettons pas en évidence de différence de survie sans récurrence entre les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie optimale et ceux ayant bénéficié d'une radiothérapie dite « non-optimale » (HR=0,6 [0,2-2,0], p=0,42), ce qui est illustré figure 17.

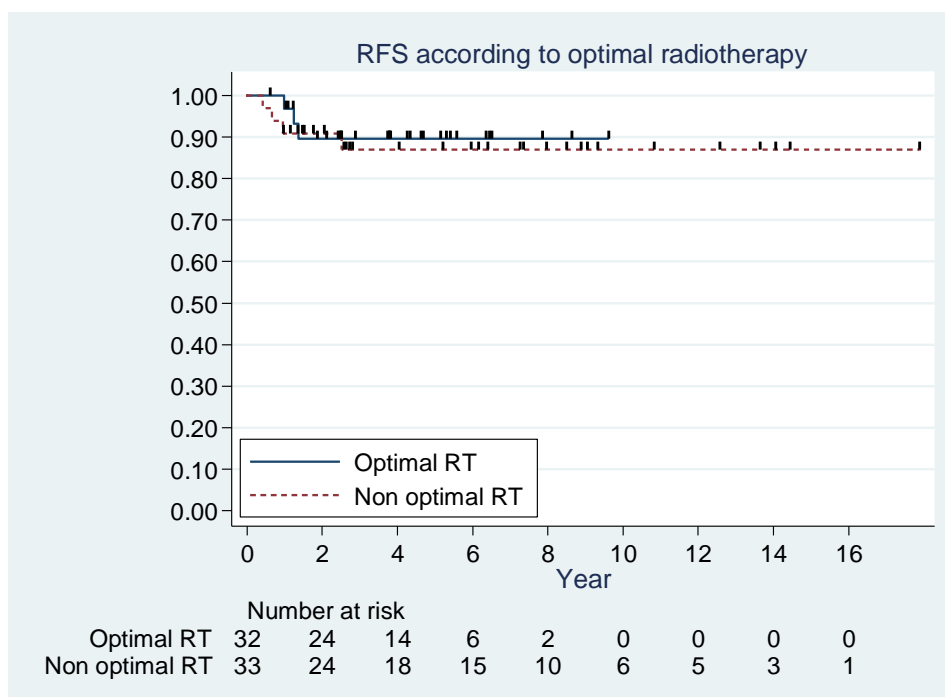


Figure 17: DFS en fonction de la RT optimale/ non optimale

2. Autres facteurs pronostiques

Les facteurs apparaissant comme pronostiques au seuil de 0,10 sont l'âge, le sexe, le stade, le délai de prise en charge. Les principaux facteurs pronostiques testés en analyse univariée sont consignés dans le tableau 20.

Facteur	Evt/N	HR (IC 95%)	P
Description population			
Age (quanti)	-	0.8 (0.7-1.0)	<u>0.04</u>
Age (quali)			
< 14 ans	7/23	3.5 (1.2-10.5)	<u>0.025</u>
≥ 14 ans	6/67	1	-
Sexe			
Fille	2/34	1	-
Garçon	12/61	3.8 (0.9-17.0)	<u>0.08</u>
Stade			
Stade II-III-IVA	7/70	1	
Stade IVB	6/24	3.1 (1.03-9.4)	<u>0.04</u>
Délai de prise en charge (quanti)	-	1.1 (1.1-1.2)	<u>0.001</u>
Délai de prise en charge (quali)			
≤ 5 mois	5/53	1	-
> 5 mois	9/42	2.6 (0.9-7.7)	<u>0.09</u>
Chimiothérapie première			
Non	1/5	1.7 (0.2-12.8)	0.63
Oui	13/90	1	
Réponse de la tumeur primitive (RECIST)			
RC ou VGRP	1/24	0.19 (0.02-1.5)	0.12
MP, MS ou RP	9/45	1	
RT			
Dose délivrée au cavum (quanti)	-	1.1 (1.0-1.2)	0.19
Dose délivrée au cavum (quali)			
≤ 60 Gy	3/32	1	-
> 60 Gy	11/63	1.9 (0.5-7.0)	0.31
Dose délivrée aux aires ggl (quanti)	-	1.1 (1.0-1.2)	<u>0.07</u>
Dose délivrée aux aires ggl (quali)			
≤ 60 Gy	5/50	1	-
> 60 Gy	9/35	2.9 (0.98-8.8)	<u>0.053</u>
Type d'irradiation			
Conformationnelle	7/38	1	-
RCMI	7/57	0.9 (0.3-2.6)	0.81
Qualité de la RT			
Optimale (<15% et sans arrêt de RT)	9/52	1	
Non optimale (≥15% ou arrêt RT)	4/33	0.6 (0.2-2.0)	0.42
Durée effective de la RT			
≤8 semaines	11/73	1	0.76
>8 semaines	2/16	0.8 (0.2-3.6)	
CT concomitante			
Non	8/38	1	-
Oui	5/55	0.5 (0.2-1.5)	0.21
Traitement d'entretien			
Non	9/66	1	
Oui	5/29	1.2 (0.4-3.6)	0.74
Interféron			
Non	14/78	1	
Oui	<u>0/17</u>	<0.01 (0.1-...)	1.00

Tableau 20 : Facteurs pronostics (le seuil de significativité retenu est p=0.10) de la DFS avec un modèle de Cox univarié (Pour les variables qualitatives, la modalité dont le HR (Hazard Ratio) vaut 1 signifie qu'il s'agit de la modalité de référence pour le calcul du HR des autres modalités)

a) L'âge

L'âge apparait comme un facteur de risque : les moins de 14 ans ont 3.5 fois plus de risques de récidiver ou de progresser que les plus de 14 ans (p=0,025) (figure 18).

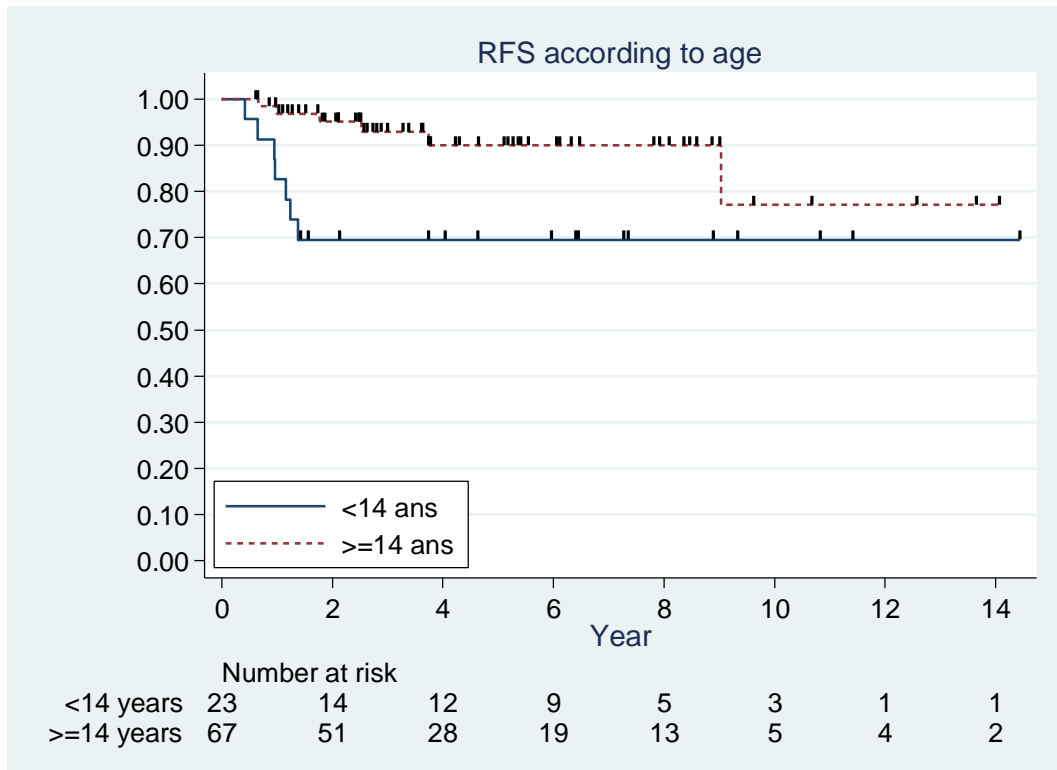


Figure 18: DFS selon l'âge

Les caractéristiques des patients et de la maladie en fonction de l'âge

Nous nous sommes interrogés quant à la comparabilité des patients de moins de 14 ans et de ceux de plus de 14 ans (tableau 21).

Il y a significativement plus de garçons chez les moins de 14 ans (83%) que chez les plus de 14 ans (57%) (P=0,04 au test de Fisher exact).

Il y a significativement plus de N3 chez les moins de 14 ans (57%) que chez les plus de 14 ans (18%) (P=0,001 au test de Fisher pour N0-N1-N2 vs N3).

Il y a significativement plus de stade IVB chez les moins de 14 ans (52%) que chez les plus de 14 ans (18%) (P=0,003 au test de Fisher exact pour stade II-III-IVA vs stade IVB).

	<14 ans (N=18)		≥14 ans (N=39)		Total (N=57)		P (Fisher ou Wilcoxon)
Sexe							<u>0.04</u>
Fille	4	17%	29	43%	33	37%	
Garçon	19	83%	38	57%	57	63%	
Total	23	100%	67	100%	90	100%	
Délai de prise en charge (mois)	N=23		N=61		N=88		0.80
Médiane - (Extrêmes)	3.9	(0.8-29)	3.6	(0-15.9)	3.9	(0-29)	
Moyenne – écart-type	6.1	6.5	4.7	3.4	5.2	4.5	
T du TNM							0.08
1	1	4%	4	6%	5	6%	1-2 vs 3 vs 4 : P=0.07
2	2	9%	18	27%	20	22%	1-2 vs 3-4 : P=0.10
3	6	26%	22	33%	28	31%	
4	13	57%	22	33%	35	39%	
X	1	4%	0	0%	1	1%	
Total	23	100%	66	100%	89	100%	
N du TNM							<u><0.001</u>
0	0	0%	5	8%	5	6%	0-1 vs 2 vs 3 : P<0.001
1	2	9%	9	14%	11	12%	0-1-2 vs 3 : P=0.001
2	8	35%	40	61%	48	54%	
3	13	57%	12	18%	25	28%	
Total	23	100%	66	100%	89	100%	
Stade							<u><0.001</u>
Stade II	0	0%	2	3%	2	2%	II-III vs IVA vs IVB
Stade III	3	13%	31	47%	34	38%	P=0.001
Stade IVA	8	35%	21	32%	29	33%	II-III-IVA vs IVB
Stade IVB	12	52%	12	18%	24	27%	P=0.003
Total	23	100%	66	100%	89	100%	

Tableau 21: Caractéristiques des patients et de la maladie en fonction de l'âge

b) Le genre

Le genre apparait comme un facteur de risque : les garçons ont 3.8 fois plus de risque de récidiver ou de progresser que les filles (p=0.08) (figure 19).

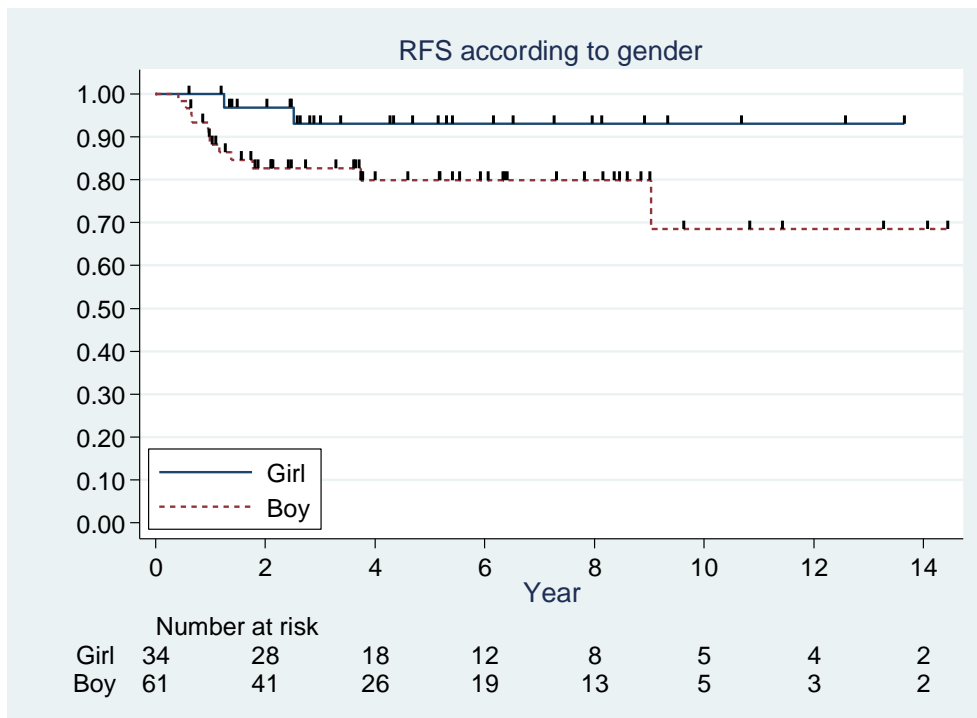


Figure 19: DFS selon le sexe

c) Le stade

Le stade apparait comme un facteur de risque : les stades IVB ont 3.1 fois plus de risques de récidiver ou de progresser que les stades II-III-IVA (p=0.04) (figure 20).

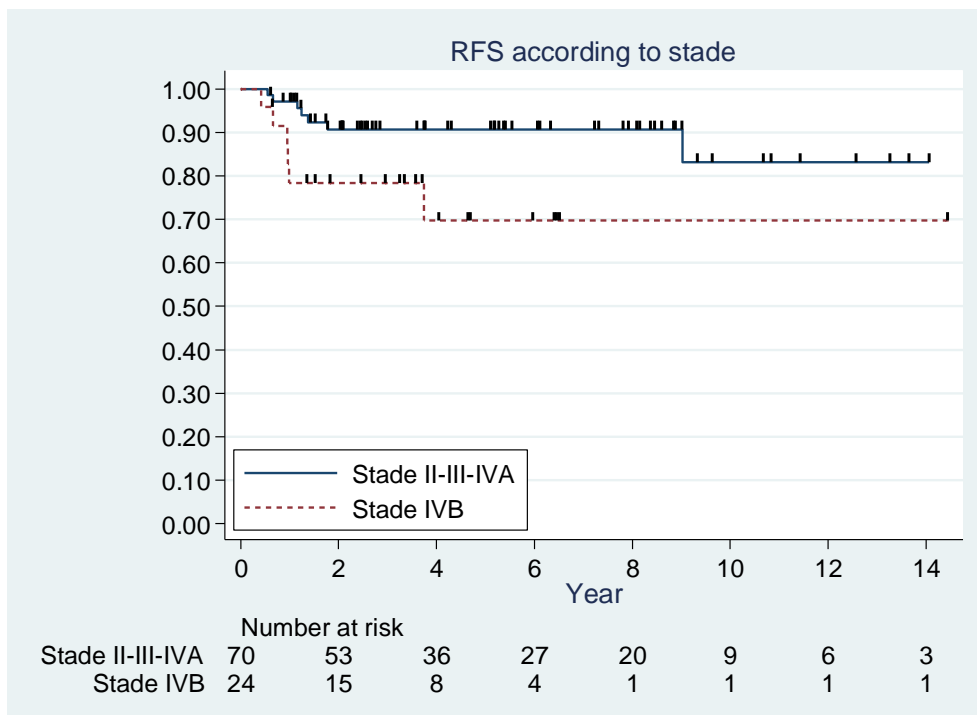


Figure 20: DFS selon le stade

d) Le délai de prise en charge

Le délai de prise en charge apparaît également comme un facteur de risque : les patients ayant un délai de prise en charge de plus de 5 mois ont 2.6 fois plus de risques de récidiver ou de progresser que les patients ayant un délai inférieur ou égal à 5 mois (p=0,09) (figure 21).

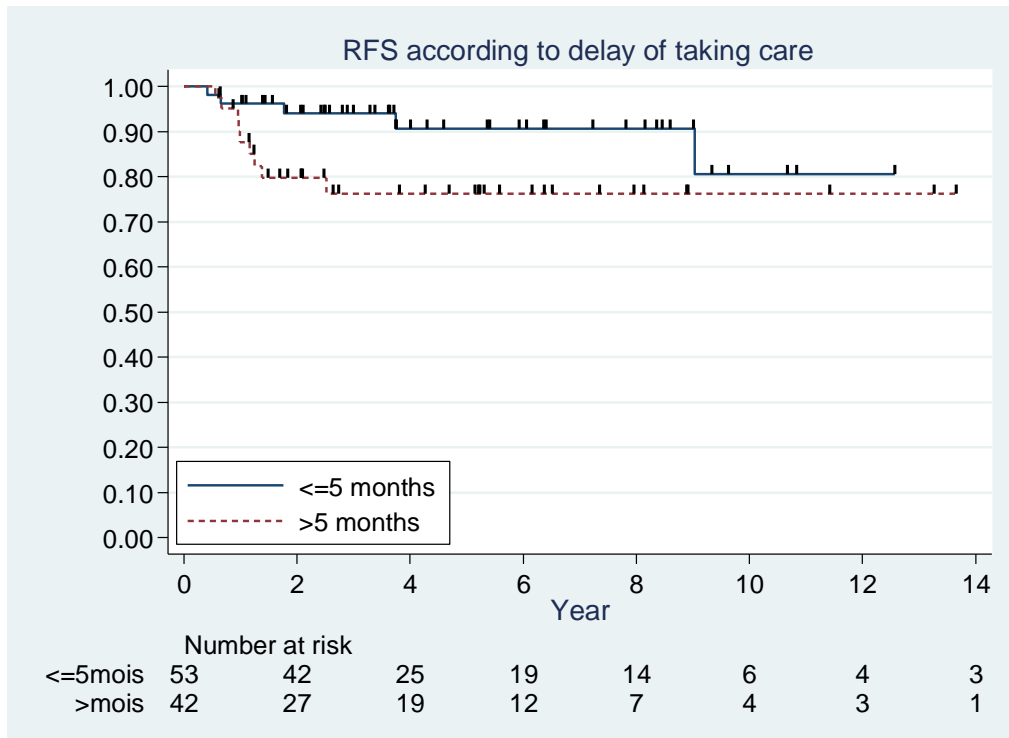


Figure 21: DFS selon le délai de prise en charge

e) Impact de l'interféron

14 des 78 patients n'ayant pas eu d'interféron ont récidivé et aucun des 17 patients ayant eu de l'interféron n'a récidivé. En raison du nombre nul d'événement chez les patients ayant eu de l'interféron, il est impossible de réaliser un modèle de Cox pour cette variable et donc d'obtenir un Hazard Ratio. En revanche, le test du log rank est possible et donne P=0,08 : la DFS est à la limite de la significativité en faveur de l'interféron (figure 22).

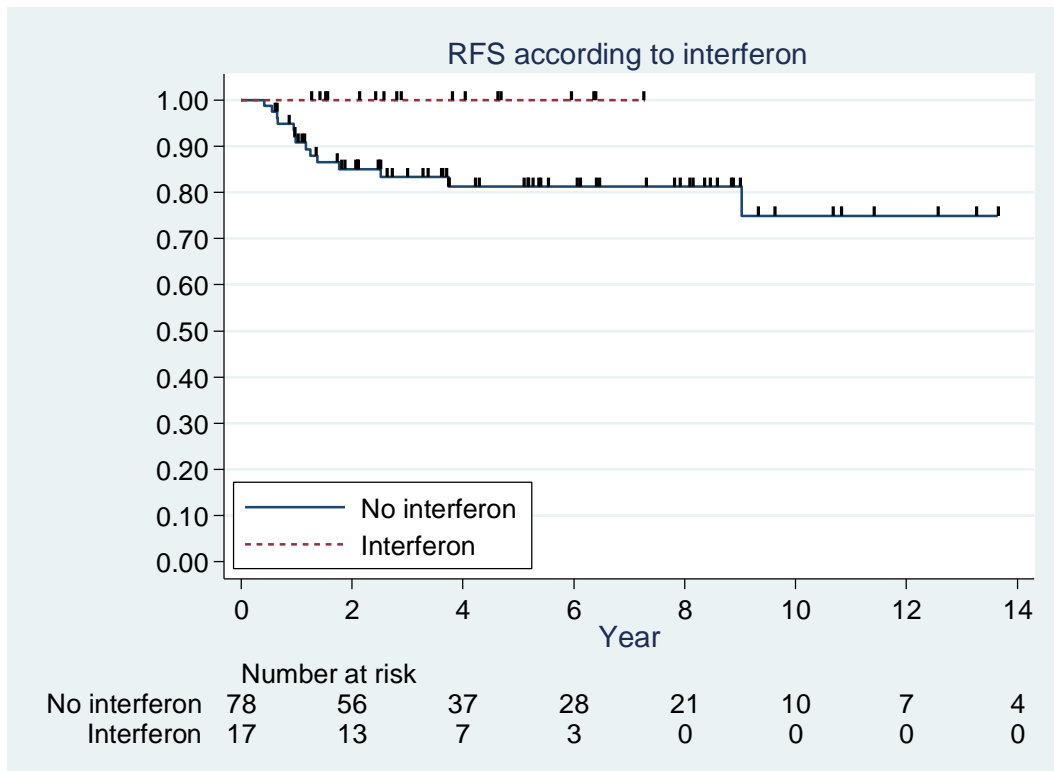


Figure 22: DFS en fonction du traitement par IFN

Les caractéristiques des patients et de la maladie en fonction du traitement par IFN

Nous nous sommes interrogés quant à la comparabilité des deux groupes (IFN versus absence d’IFN).

Il y a significativement plus de stades III dans le groupe n’ayant pas reçu d’interféron (44%) par rapport au groupe qui en a bénéficié (12%) (P=0,03 au test de Fisher exact).

Il y a significativement moins de T4 dans le groupe sans interféron (34%) par rapport au groupe avec interféron (65%) (P=0,03 au test de Fisher exact).

Il y a significativement moins de stade N1 dans le groupe sans interferon (9%) par rapport au groupe avec interféron (29%) (P=0,04 au test de Fisher exact).

Ces résultats sont consignés dans le tableau 22.

	Interféron Non		Interféron Oui		Total		P (Fisher)
Stade							II vs III vs IVA vs IVB P=0.05
Stade II	2	3%	1	6%	3	3%	II vs III vs IVA-IVB : P=0.03
Stade III	34	44%	2	12%	36	38%	III vs II-IVA-IVB : P=0.01
Stade IVA	23	30%	8	47%	31	33%	
Stade IVB	18	23%	6	35%	24	26%	
Total	77	100%	17	100%	94	100%	
T du TNM							1 vs 2 vs 3 vs 4 : P=0.075
1	5	7%	0	0%	5	5%	1-2-3 vs 4 : P=0.03
2	17	22%	4	24%	21	23%	
3	28	37%	2	12%	30	32%	
4	26	34%	11	65%	37	40%	
Total	76	100%	17	100%	93	100%	
N du TNM							0 vs 1 vs 2 vs 3 : P=0.02
0	8	10%	0	0%	8	9%	0 vs 1 vs 2-3 : P=0.04
1	7	9%	5	29%	12	13%	0-2-3 vs 1 : P=0.04
2	44	57%	5	29%	49	52%	
3	18	23%	7	41%	25	27%	
Total	77	100%	17	100%	94	100%	

Tableau 22: Corrélation entre les caractéristiques de la population et l'interféron

D. Analyse multivariée

Etant donné le faible nombre d'événements (14 événements pour la DFS), tous les résultats concernant les analyses multivariées sont à interpréter avec prudence.

Il est en effet nécessaire d'avoir 10 événements par variable pour effectuer un modèle multivarié correct.

Pour être pris en compte simultanément dans un même modèle, tous les facteurs doivent être indépendants deux à deux, un test d'indépendance entre les variables a donc été réalisé.

Trois modèles sont possibles et présentés dans le tableau 23. Les 3 modèles aboutissent, avec la méthode step-by-step, à un seul facteur significatif : le délai de prise en charge qui apparaît comme facteur de risque ($HR > 1$). Plus le délai de prise en charge augmente, plus le risque de récurrence ou de décès augmente.

Le meilleur modèle est celui bénéficiant de l'AIC le plus petit, soit le modèle n°3 (AIC=51).

Facteur pronostic	Evt/N	HR	IC-95%	P	AIC
Modèle n°1	12/84				93
Age		NS	-	-	
Délai de prise en charge		1.21	(1.1-1.2)	0.001	
Modèle n°2	13/78				99
Sexe (Fille versus garçon)		NS	-	-	
Stade (II-III-IVA vs IVB)		NS	-	-	
Délai de prise en charge		1.1	(1.1-1.2)	0.001	
Dose délivrée aux aires ganglionnaires		NS	-	-	
Interféron (non vs oui)		NS	-	-	
Modèle n°3	6/46				51
Sexe (Fille versus garçon)		NS	-	-	
Stade (II-III-IVA vs IVB)		NS	-	-	
Délai de prise en charge		1.2	(1.01-1.35)	0.030	
Interféron (non vs oui)		NS	-	-	

Tableau 23: Régression logistique multivariée pour les facteurs pronostiques de la DFS (Evt=Evènement ; N=Nombre de sujet ; HR= Hazard Ratio ; AIC=Critère d'Information d'Akaike ; IC= Intervalle de Confiance)

E. Facteurs pronostiques de la survie globale

Etant donné le faible nombre d'événements pour la survie globale (7 décès sur 95 patients), tous les résultats de cette section sont à interpréter avec prudence.

Il est en effet nécessaire d'avoir un minimum de 10 événements pour effectuer un modèle univarié correct. Dans la même optique, aucun modèle multivarié n'a pu être réalisé en raison du nombre d'événements trop faible.

Aucun facteur ne sort significatif au seuil de $P=0,05$ (tableau 24).

Seule la réponse à la CT première sort au seuil de $P=0.10$: la survie globale est meilleure chez les patients ayant une réponse RC ou VGRP par rapport aux patients ayant une réponse MP-MS ou RP ($P=0,08$ au test du logrank) (figure 23).

Facteur	Evt/N	HR (IC 95%)	P
Description population			
Age (quali)			
< 14 ans	1/23	0.51 (0.6-4.4)	0.54
≥ 14 ans	5/67	1	-
Sexe			
Fille	1/34	1	-
Garçon	6/61	3.4 (0.4-28.6)	0.25
Stade			
Stade II	0/3	<0.01 (0-...)	1.00
Stade III	2/36	1	-
Stade IVA	2/31	1.2 (0.2-8.8)	0.83
Stade IVB	2/24	1.6 (0.2-11.2)	0.65
Stade			
Stade II-III-IVA	4/70	1	-
Stade IVB	2/24	1.5 (0.3-8.5)	0.62
T du TNM			
1	1/5	4.5 (0.4-50.5)	0.22
2	0/21	<0.01 (0-...)	1.00
3	3/30	1.6 (0.3-9.8)	0.62
4	2/37	1	-
N du TNM			
0	0/8	<0.01 (0-...)	1.00
1	0/12	<0.01 (0-...)	1.00
2	4/49	1.00 (0.2-5.3)	0.97
3	2/25	1	-
Délai de prise en charge (quanti)			
Délai de prise en charge (quali)			
≤ 5 mois	-	1.0 (0.9-1.2)	0.76
> 5 mois	3/53	1	-
4/42	2.2 (0.5-9.9)	0.32	
CT néo-adjuvante			
Non	1/5	2.4 (0.3-22.1)	0.43
Oui	6/90	1	-
Réponse de la tumeur primitive (RECIST)			
RC ou VGRP	0/24	<0.01 (0-...)	Log rank : 0.08 Cox : 1.00
MP, MS ou RP	4/45	1	-
RT			
Dose délivrée au cavum (quanti)			
Dose délivrée au cavum (quali)			
≤ 60 Gy	-	1.2 (0.96-1.4)	0.11
> 60 Gy	1/32	1	-
6/63	2.9 (0.3-24.4)	0.32	
Qualité de la RT			
Optimale (<15% et sans arrêt RT)	4/52	1	-
Non optimale (≥15% ou arrêt RT)	2/33	0.6 (0.1-3.5)	0.57
CT concomitante			
Non	3/38	1	-
Oui	4/55	1.6 (0.3-8.7)	0.59
Traitement d'entretien			
Interféron			
Non	7/78	1	Log rank : 0.27
Oui	0/17	<0.01 (0-...)	Cox : 1.00

Tableau 24: Facteurs pronostiques de la SG (modèle de Cox univarié, un test du log-rank a été effectué pour les modalités n'ayant aucun évènements)

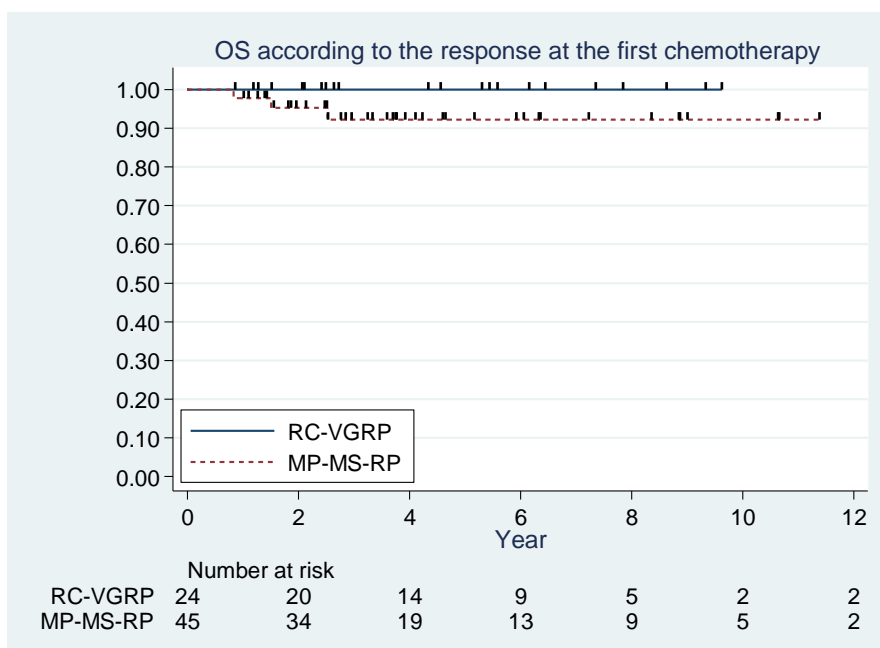


Figure 23: SG en fonction de la RT à la CT première (RC= Réponse complète ; VGRP= Très bonne réponse partielle ; RP= Réponse Partielle ; MS= Maladie Stable ; MP=Maladie en progression)

III Analyse de toxicité

A. Toxicités aiguës

Les toxicités aiguës totales concernent les toxicités enregistrées durant la CT première, la RT et/ou la CT concomitante. 70 patients ont eu au moins une toxicité aiguë totale, dont 41 de grade 3 et 29 de grade 4 (tableau 25).

Toxicité aiguë	
Non	17 20%
Oui	70 80%
Total	87 100%
Grade max toxicités aiguës	
0	17 20%
3	41 47%
4	29 33%
Total	87 100%

Tableau 25: Toxicités aiguës totales (CT première, RTCT et traitement adjuvant)

1. Toxicité aiguë de la chimiothérapie première

Les toxicités à la CT première sont disponibles pour 68 patients. 40 patients ont eu au moins une toxicité, dont 25 de grade maximal 3 et 15 de grade maximal 4. Les toxicités les plus fréquemment observées étaient les toxicités hématologiques, les neutropénies fébriles, les mucites, les nausées-vomissements et la dénutrition (tableau 26).

	Grade 0	Grade 3	Grade 4	Total
Anémie	50	8	0	58
Neutropénie	38	16	6	62
Thrombopénie	50	6	2	58
Neutropénie fébrile	47	10	1	58
Insuffisance rénale	50	4	1	55
Ototoxicité	53	3	-	56
Nausées-Vomissements	45	11	1	57
Diarrhées	53	2	0	55
Dénutrition	49	10	0	59
Mucite	38	12	7	57
Autre	38	16	9	63
Total	28	25	15	68

Tableau 26: Nombre de patients ayant présenté des toxicités de grade 3 ou 4 pendant la CT première

2. Toxicité aiguë de la radio-chimiothérapie

52/77 patients (68%) ont expérimenté au moins une toxicité liée à la RT, dont 20/31 patients (65%) n'ayant pas bénéficié de CT concomitante et 32/46 (70%) ayant bénéficié d'une CT concomitante. 17 patients ont eu un grade maximal de 4 et 35 patients un grade maximal de 3 (tableau 27).

La dépression, nécessitant souvent la mise en route d'un traitement était une toxicité fréquemment retrouvée au cours de la RTCT (11/50 patients).

CT concomitante	Non		Oui		Total		P
Toxicité	20/31	65%	32/46	70%	52/77	68%	1.00
Grade max							
Pas de toxicité	11	35%	17	34%	28	35%	0.11
Au moins un épisode de grade 3	16	48%	19	23%	35	37%	
Au moins un épisode de grade 4	3	10%	14	28%	17	21%	
Epidermite G3							0.11
0 épisode	25	81%	43	93%	68	88%	
≥ 1 épisode	6	19%	3	7%	9	12%	
Total	31	100%	46	100%	77	100%	
Epidermite G4							-
0 épisode	31	100%	50	100%	81	100%	
Total	31	100%	50	100%	81	100%	
Mucite G3							0.79
0 épisode	18	58%	29	58%	47	58%	
≥ 1 épisode	13	42%	21	42%	34	42%	
Total	29	100%	22	100%	51	100%	
Mucite G4							<u>0.01</u>
0 épisode	30	97%	39	78%	69	85%	
≥ 1 épisode	1	3%	11	22%	12	15%	
Total	31	100%	50	100%	81	100%	
Douleurs G3							<u>0.031</u>
0 épisode	27	90%	34	68%	61	76%	
≥ 1 épisode	3	10%	16	32%	19	24%	
Total	30	100%	50	100%	80	100%	
Douleurs G4							0.29
0 épisode	30	100%	46	92%	76	95%	
≥ 1 épisode	0	0%	4	8%	4	5%	
Total	30	100%	50	100%	80	100%	
Dysphagie G3							0.23
0 épisode	22	73%	29	58%	51	64%	
≥ 1 épisode	8	27%	21	42%	29	36%	
Total	30	100%	50	100%	80	100%	
Dysphagie G4							0.15
0 épisode	30	100%	45	90%	75	94%	
≥ 1 épisode	0	0%	5	10%	5	6%	
Total	30	100%	50	100%	80	100%	
Dénutrition G3							0.82
0 épisode	19	63%	30	60%	49	61%	
≥ 1 épisode	11	37%	20	40%	31	39%	
Total	30	100%	50	100%	80	100%	
Dénutrition G4							0.65
0 épisode	29	97%	46	92%	71	94%	
≥ 1 épisode	1	3%	4	8%	5	6%	
Total	30	100%	50	100%	80	100%	
Dépression G2							0.47

0 épisode	28	93%	43	86%	71	89%	0.29
≥ 1 épisode	2	7%	7	14%	9	11%	
Total	30	100%	50	100%	80	100%	
Dépression G3							
0 épisode	30	100%	46	91%	76	95%	
≥ 1 épisode	0	0%	4	9%	4	5%	
Total	30	100%	50	100%	80	100%	

Tableau 27: Nombre de toxicités aiguës de grade 3 et 4 de la RT en fonction de la CT concomitante (P = probabilité de Fisher exact ; les probabilités soulignées en rouge sont significatives au seuil de p=0,05)

Les résultats montrent que la RT était moins bien tolérée quand les patients avaient reçu une CT concomitante. En effet, les patients ayant reçu une CT concomitante expérimentaient :

- Plus d'épisodes de mucite de grade 4 (p=0.01 au test de Fisher exact)
- Plus d'épisodes de douleur de grade 3 (p=0.031 au test de Fisher exact) par rapport aux patients n'ayant pas eu de CT concomitante.

a) Corrélation entre la RT optimale et la CT concomitante

La qualité de l'étalement de la RT n'est pas significativement corrélée à la CT concomitante (tableau 28).

CT concomitante	Non	Oui	Total	P (Fisher exact)
Qualité de la RT (15%)				P=0.07
Optimale (15%)	17 49%	34 71%	51 61%	
Non optimale (15%)	18 51%	14 29%	32 39%	
Total	35 100%	48 100%	83 100%	

Tableau 28: Corrélation entre la RT optimale et la CT concomitante

b) Facteurs pronostiques de la toxicité de grade 4

Le stade IVA apparaît comme un facteur de risque de toxicité de grade 4 : un stade IVA a 2.9 fois plus de risques de présenter une toxicité de grade 4 qu'un stade II ou III (p=0,052).

L'alimentation parentérale apparaît comme facteur de risque : un patient ayant eu une alimentation parentérale a 5,3 fois plus de risques d'avoir une toxicité de G4 qu'un patient ayant eu un autre type d'alimentation (p=0,02).

L'interféron apparaît comme facteur de risque : un patient ayant reçu de l'interféron a 3,8 fois plus de risques d'avoir une toxicité de G4 qu'un patient n'en ayant pas reçu (p=0,02).

Le tableau ci-dessous présente uniquement les facteurs pronostiques de la toxicité, significatifs au seuil de $p=0,10$ d'une régression logistique univariée. Un événement (2e colonne) représente une toxicité de grade 4 (tableau 29).

Facteur	Evt/N	OR (IC 95%)	P
Description population			
Age (quanti)	-	1.0 (0.9-1.1)	0.95
Sexe			
Fille	12/31	1	-
Garçon	17/56	0.7 (0.3-1.7)	0.43
Stade			
Stade II-III	8/33	1	-
Stade IVA	14/29	2.9 (0.99-8.6)	<u>0.052</u>
Stade IVB	7/24	1.3 (0.4-4.2)	0.68
RT			
Ethylol			
Non	20/62	1	-
Oui	2/6	1.1 (0.2-6.2)	0.95
Type d'irradiation			
Conformationnelle	9/32	1	-
RCMI	20/55	1.5 (0.6-3.8)	0.43
CT concomitante			
Non	8/34	1	-
Oui	21/52	2.2 (0.8-5.8)	0.11
Soins de support associés			
Suivi diététicienne en prothylactique			
Non	13/38	1	-
Oui	11/20	2.4 (0.8-7.1)	0.13
Suivi diététicienne en symptomatique			
Non	2/9	1	-
Oui	17/39	2.7 (0.5-14.7)	0.25
Type de support symptomatique			
Autre alimentation (compl.oraux-SNG-gastronomie)	9/28	1	-
Alimentation parentérale	10/14	5.3 (1.3-22.0)	<u>0.02</u>
Gastronomie (prophylactique ou symptomatique)			
Non	21/41	1	-
Oui	3/10	0.4 (0.1-1.8)	0.24
Traitement d'entretien			
Non	16/60	1	-
Oui	13/27	2.6 (0.99-6.6)	<u>0.052</u>
Interféron			
Non	19/70	1	-
Oui	10/17	3.8 (1.3-11.5)	<u>0.02</u>

Tableau 29: Facteurs pronostiques de toxicité de grade 4

B. Toxicités tardives

95% des patients de notre analyse présentent des toxicités tardives. Les toxicités les plus fréquemment retrouvées sont la xérostomie, la fibrose, l'hypothyroïdie, l'ototoxicité et les anomalies dentaires (tableau 30).

2 patientes ont présenté un cancer en territoire irradié :

- La première patiente, âgée de 13ans lors de la prise en charge initiale, a présenté un carcinome épidermoïde de l'amygdale, 6 ans après le traitement de l'UCNT. Elle a bénéficié d'un traitement chirurgical. Deux ans plus tard, elle présentait une rechute de son carcinome épidermoïde sous forme d'une adénopathie cervicale, traitée par radiothérapie. Elle est actuellement en rémission à 5 ans de son dernier traitement.
- La deuxième patiente a présenté un carcinome épidermoïde de la base de langue 8 ans après le traitement de son UCNT (elle avait 17 ans au diagnostic). Elle a bénéficié d'un traitement par chirurgie suivie d'une curiethérapie interstitielle. Elle est aujourd'hui en vie, en rémission, 7ans après son deuxième cancer.

Toxicité tardive	69/73	95%	Ototoxicité		
Grade max total			G0	14	36%
0	4	5%	G1	14	36%
1	32	44%	G2	8	21%
2	33	45%	G3	2	5%
3	3	4%	G4	1	3%
4	1	1%	Total	39	100%
Total	73	100%	Trismus	13/30	43%
Fibrose			Anomalies dentaires	9/27	33%
G0	27	63%	Odynophagie		
G1	11	26%	G0	18	75%
G2	5	12%	G1	3	13%
Total	43	100%	G2	2	8%
Xérostomie			G3	1	4%
G0	11	20%	Total	24	100%
G1	28	52%	Reflux intra-nasal	4/22	18%
G2	15	28%	Déficit spinal	9/27	33%
Total	54	100%	Alopécie	3/19	16%
Hypothyroïdie	24/38	63%	Cancer en territoire irradié	2/73	3%
Insuffisance rénale	3/23	13%			

Tableau 30: Toxicités tardives

Corrélations entre la toxicité tardive et la technique de RT

Il y a significativement moins de patients présentant une odynophagie dans le groupe RCMI (7%) par rapport au groupe RT conformationnelle (33%) (P=0,015 au test de Fisher exact G0 vs G1-2-3). Les corrélations entre les toxicités tardives et la technique de radiothérapie sont présentées dans le tableau 31.

	RT3D		RCMI		Total		P (Fisher)
Toxicité tardive	29/32	91%	40/41	98%	69/73	95%	0.31
Grade max toxicités tardives							0.17
0	3	9%	1	2%	4	5%	
1	10	31%	22	54%	32	44%	
2	17	53%	16	39%	33	45%	
3	1	3%	2	5%	3	4%	
4	1	3%	0	0%	1	1%	
Total	32	100%	41	100%	73	100%	
Grade max fibrose							0.18
0	10	50%	17	74%	27	63%	0 vs 1-2 : P=0.13
1	6	30%	5	22%	11	26%	
2	4	20%	1	4%	5	12%	
Total	20	100%	23	100%	43	100%	
Grade max xérostomie							0.15
0	3	11%	8	30%	11	20%	0 vs 1-2 : P=0.18
1	14	52%	14	52%	28	52%	
2	10	37%	5	19%	15	28%	
Total	27	100%	27	100%	54	100%	
Grade max hypothyroïdie							0.73
0	6	43%	8	33%	14	37%	
Grade 1-2	8	57%	18	67%	24	64%	
Total	14	100%	24	100%	38	100%	
Grade max Ototoxicité							0.46
0	4	31%	10	38%	14	36%	0 vs 1-2-3-4 : P=0.73
1	4	31%	10	38%	14	36%	
2	4	31%	4	15%	8	21%	
3	0	0%	2	8%	2	5%	
4	1	8%	0	0%	1	3%	
Total	13	100%	26	100%	39	100%	
Grade max trismus résiduel							0.06
0	4	33%	13	72%	17	57%	
1	8	67%	5	28%	13	43%	
Total	12	100%	18	100%	30	100%	

Grade max anomalie dentaire							0.07
0	5	45%	13	81%	18	67%	0 vs 1-2-3 : P=0.097
Grade 1-2-3	6	55%	3	19%	9	34%	
Total	11	100%	16	100%	27	100%	
Grade max odynophagie							<u><0.01</u>
0	4	44%	14	93%	18	75%	G0 vs G1- 2-3 : <u>P=0.015</u>
1	3	33%	0	0%	3	13%	
2	1	11%	1	7%	2	8%	
3	1	11%	0	0%	1	4%	
Total	9	100%	15	100%	24	100%	
Grade max reflux intra-nasal							0.23
0	4	67%	14	88%	18	82%	0 vs 1-2 : P=0.29
Grade 1-2	2	33%	2	12%	4	18%	
Total	6	100%	16	100%	22	100%	
Second cancer							0.11
0	5	71%	13	100%	18	90%	
1	2	29%	0	0%	2	10%	
Total	7	100%	13	100%	20	100%	

Tableau 31: Corrélations entre la toxicité tardive et la technique de RT

DISCUSSION

I Synthèse des résultats de l'étude

Dans notre étude, 95 patients, traités entre 1999 et 2015, dans 7 centres français de radiothérapie, ont été inclus rétrospectivement. L'âge médian au diagnostic était de 15 ans [7-23ans], le sex ratio de 2 pour 1 en faveur des garçons et 67% des patients avaient été traité via une filière pédiatrique. Le symptôme révélateur le plus fréquent était la présence d'adénopathie, la médiane de prise en charge des patients était de 4 mois [0-29mois]. 41% des patients présentaient un cancer de stade II ou III au diagnostic, versus 59% de stade IV. La majorité des patients présentaient donc une maladie avancée avec, pour 27% d'entre eux, un stade N3.

95% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie première, principalement par protocole comprenant du Cisplatine-5FU plus ou moins du Docetaxel. 9% des patients présentaient une maladie stable ou en progression à l'issue de ce traitement, versus 52% présentaient une réponse partielle et 45% une réponse tumorale supérieure ou égale à 80%.

Tous les patients ont bénéficié d'une RT, 40% selon une technique conformationnelle et 60% en RCMI. La dose médiane de RT délivrée au niveau du cavum était de 65Gy [45-74] et de 60Gy [45-72] au niveau des aires ganglionnaires atteintes. La RT délivrée était dite « optimale » (i.e. % de temps en plus de RT <15% et pas d'arrêt de la RT) pour 61% des patients et non optimale pour 39% d'entre eux. La dose totale réellement reçue au site tumoral était significativement différente en fonction de la réponse à la CT première: la dose de RT était plus élevée en cas de réponse partielle ou maladie stable contrairement aux patients présentant une réponse tumorale supérieure ou égale à 80% à la CT première qui bénéficiaient d'une dose plus faible.

59% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, chimiothérapie à base de Cisplatine pour 92% d'entre eux.

31% des patients (29/95) ont bénéficié d'un traitement adjuvant. Parmi eux, 61% (17 patients) ont bénéficié d'un traitement par Interféron tandis que les 39% restants (12 patients) recevaient un traitement par chimiothérapie.

Avec un suivi médian de 4.5ans (IC95%[3.6-5.5 ans]), la survie globale est de 94% (IC95% [85-97%]) et la survie sans récurrence de 86% (IC95%[77-92%]) à 3 ans. Les taux de DFS et de SG à 3 ans pour la population traitée par RCMI (N=57) sont respectivement de 89% (IC95%[77-95%]) et 93% (IC 95%[80-98%]). Le délai médian de rechute était de 8 mois [1-102mois]. Parmi les 14 patients ayant présenté une poursuite évolutive ou une récurrence, 4 patients (rechutes métastatiques osseuses ou pulmonaires) sont actuellement en rémission après traitement de rattrapage.

Il n'y a pas de différence de survie sans récurrence entre les patients ayant eu une radiothérapie dite « optimale » et ceux ayant eu une radiothérapie dite « non-optimale ».

En analyse univariée, les facteurs apparaissant comme pronostiques au seuil de 0,05 sont l'âge, le stade et le délai de prise en charge. L'âge apparaît comme un facteur de risque : les moins de 14 ans ont 3,5 fois plus de risques de récidiver ou de progresser que les plus de 14 ans ($p=0,025$). Cependant, les caractéristiques de la maladie sont différentes entre les deux groupes. En effet, il y a significativement plus de stade IVB chez les moins de 14 ans (52%) que chez les plus de 14 ans (18%). 14/78 patients n'ayant pas eu d'interféron ont récidivé et aucun des 17 patients ayant eu de l'interféron n'a récidivé.

En analyse multivariée, le délai de prise en charge apparaît comme seul facteur de risque ($HR>1$). Ainsi, l'augmentation d'un mois du délai de prise en charge augmente le risque de récurrence de 20%.

70 patients ont eu au moins une toxicité aiguë totale de grade 3 ou 4 (toxicités enregistrées durant la CT première, la RT et/ou la CT concomitante), dont 41 grade 3 et 29 grade 4.

Les résultats montrent que la RT est moins bien tolérée quand les patients reçoivent une CT concomitante. En effet, les patients ayant bénéficié d'une CT concomitante ont plus d'épisodes de mucite de grade 4 ($p=0.01$) et de douleurs de

grade 3 ($p=0.031$) par rapport aux autres patients. Cependant, l'étalement de la RT n'est pas significativement corrélé à la CT concomitante.

Les facteurs pronostiques de toxicité grave (toxicité de grade 4) comprenaient le stade IVA de la maladie, l'alimentation parentérale et le fait de recevoir un traitement par IFN.

95% des patients de notre analyse présentaient des toxicités tardives. Les toxicités les plus fréquemment retrouvées étaient la xérostomie, la fibrose, l'hypothyroïdie, l'ototoxicité et les anomalies dentaires. 2 patientes ont présenté des cancers en territoire irradié. Il y avait significativement moins de patients présentant une odynophagie dans le groupe RCMI (7%) par rapport au groupe RT conformationnelle (33%) ($P=0,015$).

II Comparaison de notre cohorte de patients aux données de la littérature

La population de notre étude est comparée en priorité aux 10 séries publiées (8,9,23,37,41,42,50–53) ayant utilisé des techniques de RT moderne à savoir la RT3D ou la RCMI. La série de Frikha *et al.*, bien que récente, n'est pas incluse, les patients ayant été traités pour la majorité, en cobalthérapie (54). Ces 10 études sont présentées dans le tableau 32.

Auteurs	Journal	Année	Nombre de patients	Type d'étude	Pays
Buehrlen <i>et al.</i>	Cancer	2012	45 patients	prospectif	Allemagne
Casanova <i>et al.</i>	Cancer	2012	46 patients	prospectif	Italie
Orbach <i>et al.</i>	Pediatr Blood Cancer	2008	34 patients	rétrospectif	France
Casanova <i>et al.</i>	Cancer Chemother Pharmacol	2015	76 patients	prospectif/ essai de phase 2	International
Khalil and Anwar	Journal of the Egyptian Cancer Institute	2015	30 patients	rétrospectif	Egypte
Yan <i>et al.</i>	Pediatric Otorhinolaryngology	2013	185 patients	rétrospectif	Chine
Guo <i>et al.</i>	Head and Neck	2015	95 patients	rétrospectif	Chine
Liu <i>et al.</i>	Radiation Oncology	2014	158 patients	rétrospectif	Chine
Tao <i>et al.</i>	Chinese Journal of Cancer	2013	34 patients	rétrospectif	Chine
Laskar <i>et al.</i>	IJROBP	2008	36 patients	prospectif	Inde

Tableau 32: Principales études publiées utilisant des techniques modernes de RT

A. Caractéristiques des patients

Le tableau 33 compare les caractéristiques des patients des 10 séries publiées et celles de notre série. Le sex-ratio dans notre étude est aux alentours de 2/1, ce qui est retrouvé dans la majorité des études.

L'âge médian de 15 ans au diagnostic est également cohérent avec les données des différentes séries publiées.

La série de Orbach *et al.* et la série Italienne ont des âges médians inférieurs mais n'ont inclus que des enfants (pas de patients de plus de 18ans)(41,42), ce qui peut expliquer ces résultats. Les séries chinoises ont un âge médian légèrement supérieur, ce qui est cohérent avec l'incidence connue des UCNT dans les pays à haut risque.

Un seul patient de notre analyse présentait deux antécédents familiaux d'UCNT. Une étude suédoise s'est intéressée au risque de cancer chez les apparentés du premier et du deuxième degré des patients, adultes et enfants, atteints d'UCNT. On y retrouve des risques relatifs supérieurs de développer des UCNT, des cancers du larynx, des cancers thyroïdiens, que le reste de la population générale ainsi qu'un risque augmenté de développer un cancer des glandes salivaires chez les apparentés du premier degré (55).

Auteurs	Sex-ratio (garçon/fille)	Age médian (Extrêmes)
Buehrlen <i>et al.</i>	2,2	15ans (8-20 ans)
Casanova <i>et al.</i>	1,7	13ans (9-17 ans)
Orbach <i>et al.</i>	3,25	12,5ans (8-16 ans)
Casanova <i>et al.</i>	2,6	16ans (9-21 ans)
Khalil and Anwar	3,2	14ans (8-18 ans)
Yan <i>et al.</i>	2,5	17ans (8-20 ans)
Guo <i>et al.</i>	1,7	Age médian>18ans (<25ans)
Liu <i>et al.</i>	3	16ans (8-20 ans)
Tao <i>et al.</i>	2,4	16ans (8-20 ans)
Laskar <i>et al.</i>	3,5	14 ans (5-18 ans)
Notre étude	1,8	15ans (7-23ans)

Tableau 33: Caractéristiques des patients inclus dans les différentes études de la littérature

B. Caractéristiques tumorales

Le tableau 34 compare les caractéristiques tumorales dans les 10 études publiées et la nôtre. L'histologie des tumeurs des patients inclus dans les différentes séries est très largement composée de carcinomes indifférenciés dits de type 3 de la classification OMS (ou UCNT). La plupart des études rapportent une majorité de patients présentant une maladie localement avancée à savoir une majorité de stade IV, ce qui est conforme à notre série puisque 59% de nos patients présentaient une maladie de stade IVA ou IVB.

A noter que l'étude de Casanova *et al.* et celle de Yan *et al.*, ont inclus des patients métastatiques au diagnostic (stade IVC), ce qui n'est pas le cas des 8 autres séries et de notre étude, ce qui peut avoir un impact non négligeable sur les données de survie, puisque comme le montre Lee *et al.*, la SG à 5 ans chute de 68% à 18% du stade IVB au stade IVC (patients métastatiques)(7).

Auteurs	N	Anatomopathologie	Stade de la maladie
Buehrlen <i>et al.</i>	45	42 type3 3 type2	1 stade II/44 stades III-IVB
Casanova <i>et al.</i>	46	46 type3	6 stades II/35 stades III-IVB et 5 stades IVC
Orbach <i>et al.</i>	34	32 type3 2 type2	34 stades IV
Casanova <i>et al.</i>	76	67 type3 8 type2	4 stades II/ 29 stades III/ 42 stades IV
Khalil and Anwar	30	-	1 stade II/29 stades III-IVB
Yan <i>et al.</i>	185	126 type3 3 type2	16 stades I-II/ 163 stades III-IVB/ 5 stades IVC
Guo <i>et al.</i>	95	95 type3	57 stades III/18 stades IVA/ 20 stades IVB
Liu <i>et al.</i>	158	134 type3 3 type2	9 stades II/ 60 stades III/89 stades IV
Tao <i>et al.</i>	34	33 type3 1 type2	1 stade I/ 14 stades III/ 19 stades IV
Laskar <i>et al.</i>	36	36 type3	4 stades II/ 10 stades III/ 22 stades IV
Notre étude	95	94 type3 1 type2	3 stades II/ 36 stades III/ 31 stades IVA/ 24 stades IVB

Tableau 34:Caractéristiques liées à la tumeur des différentes études publiées

C. Prises en charges thérapeutiques

Les prises en charge thérapeutiques des séries publiées et de notre étude sont exposées dans le tableau 36. Mises à part les 4 études prospectives et/ ou essais cliniques(23,37,42,50), le traitement des patients est très hétérogène.

Dans la majorité des séries, la plupart des patients bénéficient d'une CT première, toujours à base de Cisplatine, et souvent de 5-FU.

Les doses de RT sont hétérogènes dans les études elles-mêmes et d'une série à l'autre avec des doses médianes au niveau du cavum allant de 59 à 72Gy.

Dans notre série, les doses délivrées sont très hétérogènes allant de 45 à 74Gy au niveau du cavum et de 45 et 72 Gy au niveau des adénopathies, il apparaît important d'homogénéiser nos pratiques et de proposer des recommandations de doses qui pourront être suivies par tous.

Le plus souvent, une minorité de patients recevaient de la CT concomitante. Dans l'essai de Laskar *et al.*, aucun patient ne recevait de CT concomitante(23).

La plupart des patients des différentes études, excepté dans la série allemande(37), ne recevaient pas de traitement adjuvant. Quand c'était le cas, les patients recevaient de la CT à base de Cisplatine principalement. En dehors de la série allemande où tous les patients bénéficiaient d'IFN, seuls 5 patients des 95 patients de la série de Guo *et al.* ont reçu de l'IFN.

Concernant les techniques de RT utilisées, les patients étaient traités exclusivement en RCMI dans 2 séries (9,53). Seule la série allemande traitait les patients exclusivement par RT3D. Les 7 autres séries ainsi que la nôtre, présentent des résultats de patients traités par les 2 techniques. A noter que certains patients des séries de Orbach *et al.* et de Liu *et al.* étaient traités en RT 2D.

Dans notre étude, 67% des patients ont été traités via une filière pédiatrique et 33% via une filière d'Oncologie médicale.

La majorité des jeunes adultes (18-25 ans) ont été traités via une filière adulte (tableau 35) or, de nombreuses études ont montré que les adolescents et jeunes adultes (AJA) connaissaient une amélioration de leur survie lorsqu'ils étaient traités via une filière pédiatrique pour certaines pathologies(56). Cela est possiblement dû à leur place de parents pauvres de l'oncologie. En effet, les AJA ont moins souvent été inclus dans des essais cliniques et n'ont donc pas bénéficié des progrès réalisés en oncologie pédiatrique ou en oncologie médicale adulte (57)(58). De nombreux départements d'oncologie pédiatrique ont mis en place des prises en charges médico-psycho-sociales spécifiques à cette population(59).

Une étude aux Etats-Unis s'est intéressée spécifiquement à la survie des AJA atteints de tumeurs rares et, en particulier, d'UCNT (la série comprenait 25 patients atteints d'UCNT) et n'a pas mis en évidence de différence significative de survie globale à 10 ans en fonction du département de prise en charge (oncologie médicale adulte versus oncologie pédiatrique)(60). Cependant, il apparaît important que ces patients soient pris en charge dans des structures spécifiques aux vues de la lourdeur des traitements et des toxicités tardives importantes qui nécessitent un suivi spécialisé à long terme.

Age lors du traitement	Filière de traitement pédiatrique	Filière de traitement adulte
De 0 à 15 ans	37	0
De 15 à 18 ans	20	5
De 18 à 25 ans	7	21
Total	64	28

Tableau 35: Filière de traitement en fonction de l'âge dans notre série

Auteurs	N	CT première	Dose de RT			Technique de RT	CT concomitante	Traitement adjuvant
			CTV T	CTV N+	CTV N0			
Buehrlen et al.	45	3 cycles de Cisplat-5FU	54-59,4 Gy	59,4Gy	45	RT3D	Cisplatine	Interferon
Casanova et al.	46	3 cycles de Cisplat-5FU	60-65Gy	65	45	RT3D/RCMI	Cisplatine	–
Orbach et al.	34	COAd-VBC	59,4Gy	60	47	RT2D/RT3D/RCMI	19/34 Vindesine et Cyclophosphamide	CT
Casanova et al.	76	50 patients TPF/ 25 patients Cisplat-5FU	–	–	–	RT3D/RCMI	Cisplatine	–
Khalil and Anwar	30	3 cycles de Cisplat-5FU pour 80% des patients	52,2-70Gy (médiane 60 Gy)		–	–	Cisplatine chez 23% des patients	CT chez 41% des patients
Yan et al.	185	CT comprenant du Cisplatine chez 114 patients	68Gy(39-84Gy)	60Gy (36-74)	–	RT3D/RCMI	Cisplatine chez 83 patients	CT chez 6 patients
Guo et al.	95	Cisplatine-(paclitaxel ou Gemcitabine)	69,75Gy (60,2-79,75Gy)	68,2Gy (48,6-77,7)	–	RCMI	Cisplatine pour 52%	CT ou IFN pour une minorité (5 patients)
Liu et al.	158	Cisplat-5FU pour 24 (15,2%)patients	70-72Gy	70-72Gy	50-60Gy	RT 2D/ RT 3D/ IMRT	Cisplatine pour 43 patients (27,2%)	CT par Cisplatine-5FU pour 20 (12,7%) des patients
Tao et al.	34	3 cycles de Cisplat-5FU pour 21 patients	64-68Gy	60-64Gy	52-54Gy	RCMI	Cisplatine pour 25 d'entre eux	CT par Cisplatine-5FU pour 2 patients
Laskar et al.	36	2 cycles de Cisplat-Bleo-MTX	71,8Gy	-	62,8 Gy	RT3D/RCMI	Non	2 cycles de Cisplat-Bleo-MTX
Notre étude	95	Cisplat-5FU±Docetaxel pour 95% des patients	65Gy (45-74)	60Gy (45-72)	-	RT3D/RCMI	Cisplatine pour 59% des patients	IFN pour 17 patients et CT pour 12 patients

Tableau 36 : Caractéristiques liées au traitement des séries de la littérature

D. Survie globale et survie sans récurrence

Notre essai, avec 95 patients, est la plus importante série européenne publiée ces 20 dernières années. Seules les séries chinoises (8,9,52,53) sont de taille plus importantes, du fait d'une incidence de la maladie beaucoup plus importante dans un territoire très densément peuplé.

Le tableau 37 résume les SG et DFS estimées dans les 10 séries. Dans notre cohorte, la survie globale à 3 ans de 94% [85-97%] est très satisfaisante. Seule la série allemande avait une SG plus importante estimée 97% à 3 ans(37). Cependant, cette série est une série prospective avec des critères d'inclusion stricts et notamment l'absence de traitements cytostatiques préalables. De plus, tous les patients ont bénéficié du même traitement comprenant de la CT première, une RTCT suivie d'un traitement par IFN et ce traitement était administré dans des centres de référence d'oncologie pédiatrique. Au contraire, dans notre série, 4 patients avaient débuté leur traitement dans d'autres pays, voire pour une autre maladie. C'est notamment le cas de l'un d'entre eux, qui avait été traité initialement pour une maladie de Hodgkin.

Concernant la DFS, de nouveau, seule la série allemande retrouve une DFS à 30 mois de 92%, supérieure à celle de notre série qui est de 86% [77-92%] à 3 ans.

Les taux de DFS et SG à 3 ans pour la population traitée par RCMI (N=57) sont respectivement de 89% (IC 95%[77-95%]) et 93% (IC 95%[80-98%]), ce qui est parfaitement en accord avec les résultats des séries chinoise de Tao *et al.* et Guo *et al.*, qui sont les seules comprenant des patients exclusivement traités en RCMI(9,53).

Auteurs (année)	N	Suivi médian (en année)	SG	RFS
Buehrlen <i>et al.</i>	45	2,5 ans	97% à 30m	92% à 30m
Casanova <i>et al.</i>	46	>2 ans	80,9% à 5ans	79,3% à 5ans
Orbach <i>et al.</i>	34	7 ans et 3 mois	75% à 5 ans	73% à 5 ans
Casanova <i>et al.</i>	76	3 ans	78-85,7% à 3 ans	
Khalil and Anwar	30	5 ans	76,9% à 5 ans	63,3% à 5 ans
Yan <i>et al.</i>	185	5 ans	78% à 5 ans	–
Guo <i>et al.</i>	95	3,5 ans	90,8% à 4 ans	79,1% à 4 ans
Liu <i>et al.</i>	158	5 ans	82,6% à 5 ans	
Tao <i>et al.</i>	34	4,3 ans	88,2% à 5 ans	85,3% à 5 ans
Laskar <i>et al.</i>	36	2 ans	71,3% à 2 ans	60,6% à 2 ans
Notre étude	95	4,5 ans	94% à 3 ans	86% à 3 ans

Tableau 37: Données de survie des principales séries de la littérature

E. Facteurs pronostiques

Auteurs	N	Facteur pronostic de la DFS	Facteur pronostic de l'OS
Buehrlen et al.	45	–	–
Casanova et al.	46	–	Métastases au Dg
Orbach et al.	34	Délai de prise en charge (>4mois) Réponse à la CT première (univariée)	Délai de prise en charge (>4mois) (univariée)
Casanova et al.	76	–	–
Khalil and Anwar	30	Étalement de la RT (>50 jours) et stade T4 (multivariée)	Hb<11g/dL (multivariée)
Yan et al.	185	–	Le stade T et le stade N (univariée)
Guo et al.	95	Le stade clinique, le stade N, la CT conco (univariée) le stade N (multivariée)	Le stade clinique, le stade No (univariée) le stade N (multivariée)
Liu et al.	158	–	le stade T4 et le stade IV (multivariée)
Tao et al.	34	–	–
Laskar et al.	36	Stade N3 et le stade T durée prolongée (plus de 52 jours) de la RT (multivariée)	–
Notre étude	95	Délai de prise en charge (uni et multi variée) Age (<14ans), stade (univariée)	–

Tableau 38: Facteurs pronostiques de la survie sans récurrence et de la survie globale dans les différents essais de la littérature

En analyse univariée, les facteurs apparaissant comme pronostiques au seuil de 0,05 dans notre étude sont l'âge, le stade et le délai de prise en charge.

L'âge apparaît comme un facteur de risque : les moins de 14 ans ont 3.5 fois plus de risques de récidiver ou de progresser que les plus de 14 ans ($p=0,025$). Ce résultat est surprenant, car dans la majorité des séries dans lesquelles l'âge est énoncé comme facteur pronostique, c'est au contraire, un âge élevé qui est considéré comme facteur de mauvais pronostic (61). Cependant, dans notre série, les caractéristiques de la maladie sont différentes entre les deux groupes. En effet, il y a significativement plus de stade IVB chez les moins de 14 ans (52%) que chez les plus de 14 ans (18%), ce qui ressort également de façon régulière dans les autres études (61,62).

Le stade clinique, ou stade TNM, est fréquemment retrouvé comme facteur pronostique dans les différentes études comme le montre le tableau 38 (9,23,51,52).

En analyse multivariée, le délai de prise en charge apparaît comme seul facteur de risque ($HR>1$). Ainsi, l'augmentation d'un mois du délai de prise en charge augmente le risque de récurrence de 20%. Le délai de prise en charge est un facteur pronostique qui a déjà été mis en évidence dans les séries publiées, notamment dans celle de Orbach *et al.*(41).

Valeur pronostique de notre variable d'intérêt : l'étalement de la radiothérapie

Auteurs	N	Impact pronostic de l'étalement de la RT	Variable étudiée
Khalil and Anwar	30	Oui sur la DFS	Etalement de plus ou moins 50 jours
Laskar <i>et al.</i>	36	Oui sur la DFS	Etalement de plus de 52 jours
Notre étude	95	Non (sur la DFS)	Etalement de la RT augmenté de 15% et/ou arrêt de la RT
		Non (sur la DFS)	Etalement de plus de 56 jours

Tableau 39: Valeur pronostique de l'étalement de la RT

Nous ne mettons pas en évidence de différence de survie sans récurrence entre les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie optimale et ceux ayant reçu une radiothérapie dite « non-optimale ».

Deux études avaient mises en évidence un impact de la durée de la RT sur la survie sans progression, une première étude avec un seuil à 50 jours (51), une deuxième avec un seuil de 52 jours (23). Dans notre étude, la durée médiane de traitement étant de 50 jours, l'augmentation de 15% de la durée, revient à prendre un seuil médian de 57 jours (ou de 8 semaines), ce qui est cohérent avec les autres études.

Nous avons également testé la durée de la RT de plus ou moins 8 semaines (56 jours) en tant que facteur pronostique, et nous n'avions pas retrouvé de différence significative entre les deux bras.

F. Toxicités aiguës et tardives

Dans notre série, une majorité de patients (70 patients) ont présenté au moins une toxicité aiguë totale de grade 3 ou 4 (toxicités enregistrées durant la CT première, la RT et/ou la CT concomitante), ce qui est globalement cohérent avec les séries européennes rapportant les toxicités aiguës (37,42,50). Les séries chinoises et la série de Laskar *et al.* rapportent des taux de toxicités aiguës de grade 3 ou 4 plus faible, bien que les régimes de CT soient globalement les mêmes.

Nos résultats montrent que la RT est moins bien tolérée quand les patients ont reçu une CT concomitante. En effet, les patients ayant bénéficié d'une CT concomitante connaissent plus d'épisodes de mucite de grade 4 ($p=0,01$) et plus d'épisodes de douleurs de grade 3 ($p=0,031$) par rapport aux autres. L'essai de Guo *et al.* met en évidence que les patients bénéficiant d'une CT concomitante à la RT présentaient significativement plus de mucite de grade 3-4 que les autres (28 vs 11%, $p=0,04$). Il ne retrouvait pas non plus de bénéfice significatif sur la DFS ou la SG de la CT concomitante.

Dans notre étude, les facteurs pronostiques de toxicité grave (toxicité de grade 4) étaient le stade IVA de la maladie, l'alimentation parentérale et le fait de recevoir un traitement par IFN. Nous n'avons pas retrouvé de facteurs pronostiques de toxicité dans les autres études. Il est logique que le stade IVA, qui regroupe des maladies qui sont localement avancées présentent plus de toxicité que les autres (ce sont des stades T4 donc le volume irradié dit de haut risque et plus important).

L'alimentation parentérale est retrouvée comme facteur pronostic de toxicité puisque les patients présentant des toxicités graves, au point de ne plus pouvoir s'alimenter, sont mis sous nutrition parentérale. Cependant, cette dernière reste elle-même pourvoyeuse de nombreuses toxicités graves. Nous expliquons le fait que l'IFN soit retrouvé comme facteur pronostique de toxicité par le fait que tous les patients ayant reçu de l'IFN aient également reçu de la CT concomitante à la RT, qui comme nous l'avons vu majore les toxicités aiguës du traitement.

95% des patients de notre analyse présentaient des toxicités tardives. Ce qui est globalement retrouvé dans les séries de la littérature. Les toxicités les plus fréquemment retrouvées étaient la xérostomie, la fibrose, l'hypothyroïdie, l'ototoxicité et les anomalies dentaires. Cheuk *et al.*, retrouve, dans sa série rétrospective de 59 patients de moins de 20 ans traités aux Etats-Unis avant 2004, une incidence cumulée de complications tardives à 15 ans très importante de 84%. Il rapportait 4 cas de cancers secondaires : 2 cas de carcinome basocellulaire de la région cervico-faciale à 23 et 27ans du premier diagnostic, 1 cas de carcinome muco-épidermoïde parotidien 2 ans après l'UCNT et un cas de tumeur du tronc cérébral 24 ans après le diagnostic. Un patient a également présenté de multiples carcinomes dont un adénocarcinome colorectal, un carcinome épidermoïde maxillaire, un adénocarcinome œsophagien dans un contexte de mutation p53 (11).

2 patientes de notre analyse ont présenté des cancers en territoire irradié 6 et 8 ans après leur traitement. Liu *et al.* est la seule étude récente qui rapporte 6 cas de second cancer en territoire irradié apparus de 3 à 10 ans après la RT, dont 2 fibrosarcomes et 1 chondrosarcome(8). Les autres séries, récemment publiées ne rapportent pas de cas de cancer secondaire, probablement du fait d'un suivi médian encore trop court. L'étude de Sultan *et al.*, réalisée à partir de la base SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) décrivait 4 cas de cancer secondaire chez des patients traités pour un UCNT avant l'âge de 20ans, 3 cas d'ostéosarcome développés dans la région cervico-faciale 7, 11 et 20 ans après le premier traitement et un cas de lymphome non hodgkinien 3 ans après le diagnostic d'UCNT(61).

Auteurs	Toxicités aiguës de grade 3-4	Toxicités chroniques
Buehrlen et al.	53% de mucite pdt CT 1 ^{ère} 8% d'infection sévère pdt CT 1 ^{ère} 42% de mucite pdt RTCT 19% d'ototoxicité pdt RTCT	14% d'ototoxicité 25% d'hypothyroïdie
Casanova et al.	1 décès (pneumonie non en AF) nombreuses mucites de grade 3	Toutes 65% 54% d'hypothyroïdie 50% de xérostomie 38% de fibrose cervicale 35% de trismus 27% d'ototoxicité 23% de déficit en GH 23% de caries
Orbach et al.	1 décès d'infection	6/17 hypothyroïdie 4/17 xérostomie 6/16 de fibrose cervicale 5/17 trismus 3/15 ototoxicité 2/15 de déficit en GH 9/16 de caries
Casanova et al.	Toutes toxicités confondues : 41/76 patients	—
Khalil and Anwar	—	47% de fibrose cervicale 38% d'ototoxicité 56% de dents cariées 25% de trismus 18% d'hypothyroïdie
Yan et al.	—	47% de xérostomie 24% de fibrose cervicale 28% d'ototoxicité 12% de trismus
Guo et al.	20% de mucite 4% d'épidermite 15% de toxicité hémato	48% de xérostomie 27% d'ototoxicité 41% de fibrose cervicale pas de cancer secondaire
Liu et al.	-	55/58 xérostomie 52/57 fibrose cervicale 30/57 ototoxicité 30/59 hypothyroïdie 2 patients aveugles 2 patients en cophose 6 patients avec second cancer
Tao et al.	6% d'épidermite 30% de mucite	16/24 xérostomie 5/24 fibrose cervicale 17/24 ototoxicité pas de second cancer
Laskar et al.	9/36 épidermite 12/36 mucite 9/36 odynophagie	34/36 xérostomie 7/36 fibrose cervicale 5/36 ototoxicité
Notre étude	Toutes toxicités confondues : 70/95 patients Dont 42% de mucite 12% d'épidermite	43/54 xérostomie 16/43 fibrose cervicale 25/39 ototoxicité 24/38 hypothyroïdie 13/30 trismus 2 patients avec second cancer

Tableau 40: Comparaison des toxicités aiguës et chroniques

Les rechutes étant précoces, avec un temps médian d'apparition de 8 mois, la surveillance paraclinique pourrait être allégée après 3 ans de recul. Par contre, il paraît impératif de poursuivre la surveillance clinique au long cours par le radiothérapeute afin d'évaluer les séquelles au long cours du traitement. La surveillance en nasofibroscopie par les soins de l'ORL est également indispensable, afin de détecter le plus précocement possible un second cancer au niveau de la muqueuse oro-pharyngée très fragilisée. De même, la prévention du tabagisme paraît fondamentale dans cette population à risque de présenter un cancer secondaire.

Dans notre série, il y avait significativement moins de patients présentant une odynophagie dans le groupe RCMI (7%) par rapport au groupe RT conformationnelle (33%) ($P=0.015$).

Laskar *et al.*, met en évidence que les patients traités par RCMI présentent significativement moins d'odynophagie de grade 3, de mucite de grade 3 et d'épidermite de grade 3 que les patients traités en RT conventionnelle. Il met aussi en évidence que le temps médian de développement de toutes ces toxicités aiguës est significativement allongé chez les patients traités en RCMI par rapport à ceux traités en RT3D, facteur que, nous, n'avons pas étudié (23).

III Limites de cette étude

Nous avons choisi d'étudier l'influence de la qualité de la RT sous la forme d'un critère composite, intégrant l'étalement de la RT et son arrêt prématuré. L'étalement de la RT était calculé comme le temps en plus de RT par rapport à l'étalement idéal possible à raison de 5 séances de RT par semaine. Nous avons choisi le seuil de 15%, car la majorité des patients ayant un traitement délivré en 30 séances, ce qui nous fait une durée de RT de 6 semaines, un allongement de cette durée de 15% équivaut à un allongement de plus de 6 jours soit d'une semaine ce qui nous paraissait cliniquement pertinent. Les deux autres études ayant étudié ce critère (23,51) ont étudié la durée globale de la RT, supérieure ou non à 50 et 52 jours respectivement. Il ne nous semblait pas opportun d'utiliser ce critère en raison du fait

que la dose de RT était modulée en fonction de la réponse à la CT première, et que les enfants bénéficiant d'une réduction de dose pouvait avoir une augmentation de l'étalement de la RT de plus d'une semaine, sans forcément dépasser la barre des 7 ou 8 semaines.

La principale limite de notre étude vient de son caractère rétrospectif et des biais liés à ce type de méthodologie, en particulier les biais de sélection et de suivi.

Cependant, obtenir un niveau de preuve plus élevé avec la problématique de l'étalement et de la qualité de la radiothérapie serait difficile. En effet, réaliser un observatoire prospectif serait très complexe en raison de la rareté de la pathologie, et donc, du nombre de patients et de la durée de suivi nécessaire. De plus, une étude contrôlée randomisée ne serait pas acceptable.

Le principal biais de sélection vient du fait que les patients ont été recrutés par le biais des radiothérapeutes du GFRP (Groupe Français de Radiothérapie Pédiatrique), ce qui signifie que tous les patients de notre étude proviennent d'un centre de référence, et, pour la grande majorité (91/95) des 5 centres de radiothérapie français traitant le plus grand nombre d'enfant en France (Villejuif, Paris, Lyon, Lille et Toulouse) ; ce qui peut ne pas être représentatif de la population générale porteuse d'un UCNT. Cependant, la prise en charge de toute tumeur solide de l'enfant doit se faire dans un Centre de référence afin d'optimiser le devenir du patient.

De plus, notre étude est multicentrique et les caractéristiques globales de notre population sont similaires aux données décrites dans la littérature, ce qui limite les risques de biais de sélection.

Les patients exclus de l'analyse sont uniquement ceux qui présentaient des critères de non inclusion initialement définis, ce qui limite encore le biais de suivi. Cependant, notre recueil comporte de nombreuses données manquantes, notamment celles concernant les toxicités aiguës des différentes étapes du traitement et les toxicités à long terme. Certains résultats sont donc à interpréter avec prudence.

Une autre limite de notre étude est la longue période de recrutement (1999 à 2015) associée à l'évolution de la prise en charge de la pathologie. On pense

notamment à l'évolution de l'imagerie diagnostique (avènement du TEP-scanner et perfectionnement de l'IRM) et à l'évolution technique de la RT avec le développement de la RCMI. Cependant nos critères d'inclusion imposaient que les patients soient traités en RT conformationnelle ou en RCMI et aient donc bénéficié d'un scanner de centrage. De plus, cette longue période de recrutement nous permet d'avoir un nombre de patients important avec une longue durée de suivi. Il faut aussi noter que 60% des patients de notre série ont été traités en RCMI.

Nous n'avons pas non plus analysé de façon exhaustive certains paramètres liés à la radiothérapie (dose au CTV tumoral de risque intermédiaire et/ou de bas risque, dose au CTV ganglionnaire de risque intermédiaire ou de bas risque) et en particulier, la définition des volumes cibles. Cependant, ces paramètres n'ont jamais démontré pour les UCNT pédiatriques de valeur pronostique particulière. De plus, nous avons analysé la plupart des facteurs reconnus ou discutés de la littérature comme ayant une valeur pronostique et nous avons identifié dans notre série les facteurs pronostiques majeurs de la DFS.

CONCLUSION

I Nos résultats

Dans les limites de cette étude rétrospective multicentrique, l'étalement de la RT pour les UCNT pédiatrique ne modifie pas significativement le devenir du patient.

La prise en charge des enfants et AJA présentant un UCNT en France est hétérogène, néanmoins la SG et la DFS sont très satisfaisantes. La majorité des rechutes se font sur un mode métastatique et les patients traités à dose plus faible de RT n'apparaissent pas plus à risque de rechute locorégionale. Le principal facteur pronostique de la DFS est le délai de prise en charge des patients.

Les patients présentent de nombreuses toxicités de haut grade au cours du traitement et expérimentent de nombreuses toxicités au long terme.

La chimiothérapie concomitante ne modifie pas le devenir des patients, par contre, elle majore de façon significative le risque de toxicités aiguës sévères. L'interféron paraît être un traitement intéressant et tend à améliorer la DFS.

Nous mettons en évidence que le traitement par RCMI permet de diminuer de façon significative les toxicités à long terme.

Cette étude apporte des éléments majeurs aux données médicales. Il s'agit de la plus large série européenne rapportée sur le sujet avec un recul important et utilisant des techniques de RT récentes. De plus, elle concerne une population relativement homogène, présentant des critères de sélection stricts, et notamment l'absence de patients métastatiques.

Des études complémentaires semblent nécessaires pour déterminer la place de la chimiothérapie concomitante et celle de l'Interféron dans la prise en charge thérapeutique des UCNT en pédiatrie.

II Vers de futures recommandations pour le traitement de l'UCNT du cavum

Sur le plan pratique, une réunion du comité des tumeurs rares pédiatriques FRACTURE est organisée le 8 avril 2016, en présence des oncopédiatres et des radiothérapeutes du GFRP, lors de laquelle ces résultats seront exposés. L'objectif de la réunion est d'écrire les recommandations de prise en charge des UCNT en pédiatrie et chez les AJA, et plus particulièrement, de déterminer les doses de RT proposées en fonction de la réponse à la CT première, de déterminer la place de la CT concomitante et du traitement adjuvant par IFN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pearce JMS. Henry Gray's Anatomy. Clin Anat N Y N. 2009 Apr;22(3):291–5.
2. Rouge M-È, Brisse H, Helfre S, Teissier N, Freneaux P, Orbach D. [Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma in adolescent and children]. Bull Cancer (Paris). 2011 Mar;98(3):337–45.
3. Orbach, Daniel.
http://sfce.sfpediatrie.com/sites/default/files/la_lettre_de_la_base_de_donnees_2014_mode_de_compatibilite.pdf.
4. Pierre Busson CK. Busson P, Keryer C, Ooka T, Corbex MEBV-associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus-targeting strategies. Trends Microbiol 12(8): 356-360. Trends Microbiol. 2004;12(8):356–60.
5. Poirier S, Bouvier G, Malaveille C, Ohshima H, Shao YM, Hubert A, et al. Volatile nitrosamine levels and genotoxicity of food samples from high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma before and after nitrosation. Int J Cancer J Int Cancer. 1989 Dec 15;44(6):1088–94.
6. Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancers du nasopharynx. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. 2007 Jan;2(1):1–23.
7. Lee AWM, Ng WT, Chan LK, Chan OSH, Hung WM, Chan CC, et al. The strength/weakness of the AJCC/UICC staging system (7th edition) for nasopharyngeal cancer and suggestions for future improvement. Oral Oncol. 2012 Oct;48(10):1007–13.
8. Liu W, Yi J, Gao L, Huang X, Luo J, Li S, et al. Nasopharyngeal Carcinoma in Childhood and Adolescence: A Single Institution's Experience of 158 Patients. Int J Radiat Oncol. 2014 Sep 1;90(1, Supplement):S525.
9. Guo Q, Cui X, Lin S, Lin J, Pan J. Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: Analysis of 95 patients treated with combined chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Head Neck. 2015 Apr 13;
10. L. Hendaoui, A. Askri, L. Charrada-Ben Farhat, A. Saadi, M.-H. Bouhaouala, H. Saadaoui, W. Said, N. Dali. Imagerie des cancers du nasopharynx. EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale 2010:1-16 [Article 32-650-A-11].
11. Cheuk DKL, Billups CA, Martin MG, Roland CR, Ribeiro RC, Krasin MJ, et al. Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2011 Jan 1;117(1):197–206.
12. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2002 Mar;15(3):229–54.
13. Michels. Carcinome du cavum [Internet]. Available from: anabile.webethan.org
14. Berthelsen AK, Dobbs J, Kjellén E, Landberg T, Möller TR, Nilsson P, et al. What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice? Cancer Imaging. 2007 Jun 8;7(1):104–16.
15. Fleury B, Biston MC, Montbarbon X, Pommier P. Cancers du cavum de l'adulte. Cancer/Radiothérapie. 2010 Nov;14, Supplement 1:S23–33.

16. Pommier P, Lapeyre M, Ginestet C, Buchheit I, Sunyach MP, Chapet O, et al. Radiothérapie conformationnelle des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. 1999 Sep 10;3(5):414–24.
17. Grégoire V, Daisne JF, Bauvois C, Coche E, Duprez T, Hamoir M, et al. Sélection et délimitation des volumes–cibles anatomocliniques ganglionnaires dans les tumeurs de la sphère cervico-maxillo-faciale. *Cancer/Radiothérapie*. 2001 Oct;5(5):614–28.
18. Marcy P-Y, Zhu Y, Bensadoun R-J. Volumes cibles en radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou: Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) des carcinomes du cavum : aspects pratiques de la délinéation des volumes cibles et des organes critiques. *Cancer/Radiothérapie*. 2005 Jun;9(4):240–50.
19. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1;64(1):57–62.
20. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3684–90.
21. Wang W, Yang H, Hu W, Shan G, Ding W, Yu C, et al. Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 1;77(2):617–21.
22. Kam MKM, Wong FCS, Kwong DLW, Sze HCK, Lee AWM. Current controversies in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Oral Oncol*. 2014 Oct;50(10):907–12.
23. Laskar S, Bahl G, Muckaden M, Pai SK, Gupta T, Banavali S, et al. Nasopharyngeal Carcinoma in Children: Comparison of Conventional and Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Nov 1;72(3):728–36.
24. Ahern V, Jenkin D, Banerjee D, Greenberg M, Payne D. Nasopharyngeal carcinoma in the young. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1994;6(1):24–30.
25. Berger A, Bensadoun R-J. Dose de tolérance des tissus sains : la mandibule. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4–5):295–300.
26. Berges O, Belkacemi Y, Giraud P. Dose de tolérance des tissus sains : la thyroïde. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4–5):307–11.
27. Claude L, Laprie A. [Which dose constraints on which critical organs in paediatric radiation therapy?]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2015 Oct;19(6-7):484–8.
28. Fleury B, Lapeyre M. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'oreille. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4–5):284–9.
29. Haberer S, Assouline A, Mazon J-J. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : encéphale et hypophyse. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4–5):263–8.
30. Marchand V, Dendale R. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'œil. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4–5):277–83.
31. Ortholan C, Benezery K, Bensadoun R-J. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4–5):290–4.
32. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1;64(1):47–56.

33. al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, Mohiuddin M, Herskovic A, Ager PJ. Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a radiation therapy oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1990 Aug;8(8):1342–51.
34. Kwong DLW, Pow EHN, Sham JST, McMillan AS, Leung LHT, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer*. 2004 Oct 1;101(7):1584–93.
35. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):645–55.
36. Mertens R, Granzon B, Lassay L, Bucsky P, Hundgen M, Stetter G, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). *Cancer*. 2005 Sep 1;104(5):1083–9.
37. Buehrlen M, Zwaan CM, Granzon B, Lassay L, Deutz P, Vorwerk P, et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer*. 2012 Oct 1;118(19):4892–900.
38. Sahraoui S, Acharki A, Benider A, Bouras N, Kahlain A. Nasopharyngeal carcinoma in children under 15 years of age: a retrospective review of 65 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 1999 Dec;10(12):1499–502.
39. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Jun 1;35(3):485–92.
40. Lee AWM, Sze WM, Au JSK, Leung SF, Leung TW, Chua DTT, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):1107–16.
41. Orbach D, Brisse H, Helfre S, Klijanienko J, Bours D, Mosseri V, et al. Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: Radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Apr;50(4):849–53.
42. Casanova M, Bisogno G, Gandola L, Cecchetto G, Di Cataldo A, Basso E, et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. *Cancer*. 2012 May 15;118(10):2718–25.
43. Rudat V, Münter M, Rades D, Grötz KA, Bajrovic A, Haberkorn U, et al. The effect of amifostine or IMRT to preserve the parotid function after radiotherapy of the head and neck region measured by quantitative salivary gland scintigraphy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2008 Oct;89(1):71–80.
44. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(5):e95968.
45. Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, Sarlis NJ, Haddad RI, Holupka EJ, et al. Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: a subset analysis of TAX 324. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5):e813–8.
46. Kim DH, Kim WT, Lee JH, Ki YK, Nam JH, Lee BJ, et al. Analysis of the prognostic factors for distant metastasis after induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2015 Jan;47(1):46–54.
47. Cannon DM, Geye HM, Hartig GK, Traynor AM, Hoang T, McCulloch TM, et al. Increased local failure risk with prolonged radiation treatment time in head and neck

- cancer treated with concurrent chemotherapy. *Head Neck*. 2014 Aug;36(8):1120–5.
48. Lee AW, Chan DK, Fowler JF, Poon YF, Foo W, Law SC, et al. Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1995 Jul;36(1):24–31.
49. Stata v13 [Internet]. Available from: www.stata.com/manuals13/u.pdf
50. Casanova M, Özyar E, Patte C, Orbach D, Ferrari A, Veyrat-Follet C, et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Feb;77(2):289–98.
51. Khalil EM, Anwar MM. Treatment results of pediatric nasopharyngeal carcinoma, NCI, Cairo University experience. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 2015 Sep;27(3):119–28.
52. Yan Z, Xia L, Huang Y, Chen P, Jiang L, Zhang B. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents in an endemic area: a report of 185 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Sep;77(9):1454–60.
53. Tao C-J, Liu X, Tang L-L, Mao Y-P, Chen L, Li W-F, et al. Long-term outcome and late toxicities of simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy in pediatric and adolescent nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2013 Oct;32(10):525–32.
54. Frikha M, Toumi N, Ghorbel L, Ben Salah H, Khabir A, Karray H, et al. [Pediatric nasopharyngeal carcinoma: Anatomoclinic aspects, therapeutic results and evolutive particularities]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Jun;14(3):169–75.
55. Liu Z, Fang F, Chang ET, Ye W. Cancer risk in the relatives of patients with nasopharyngeal carcinoma—a register-based cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2015 May 26;112(11):1827–31.
56. Shaw PH, Reed DR, Yeager N, Zebrack B, Castellino SM, Bleyer A. Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology in the United States: A Specialty in Its Late Adolescence. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Apr;37(3):161–9.
57. Downs-Canner S, Shaw PH. A comparison of clinical trial enrollment between adolescent and young adult (AYA) oncology patients treated at affiliated adult and pediatric oncology centers. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Dec;31(12):927–9.
58. Keegan THM, Ries LAG, Barr RD, Geiger AM, Dahlke DV, Pollock BH, et al. Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults. *Cancer*. 2016 Feb 5;
59. Ferrari A, Thomas D, Franklin ARK, Hayes-Lattin BM, Mascarini M, van der Graaf W, et al. Starting an adolescent and young adult program: some success stories and some obstacles to overcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Nov 10;28(32):4850–7.
60. Cash T, Qayed M, Ward KC, Mertens AC, Rapkin L. Comparison of survival at adult versus pediatric treatment centers for rare pediatric tumors in an adolescent and young adult (AYA) population in the state of Georgia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar 1;62(3):456–62.
61. Sultan I, Casanova M, Ferrari A, Rihani R, Rodriguez-Galindo C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):279–84.
62. Richards MK, Dahl JP, Gow K, Goldin AB, Doski J, Goldfarb M, et al. Factors Associated With Mortality in Pediatric vs Adult Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2016 Jan 14;1–7.

ANNEXE 1 : BASE CANCER DU CAVUM PEDIATRIQUE

PATIENT

NOM |__| PRENOM |__|

(Première lettre du Nom et première lettre du prénom)

Mois/Année naissance (DATNAI) : |__|_| / |__|_|_|_|_|

SEXE : fille(1) garçon(2)

Origine géographique (ORIGEO): (1) française, (2) Afrique du Nord, (3) Italie/Espagne, (4) asiatique, (5) Antilles, (6) Réunion, (7) Afrique, (8) autres |__|

Centre de traitement : |_____| (1) Institut Curie, (2) Centre Oscar Lambret, (3) Institut Gustave Roussy, (4) Centre Léon Bérard, (5) Institut régional du Cancer Montpellier, (6) Institut de Cancérologie de Lorraine, (7) Centre Paul Strauss, (8) Centre La Timone, (9) Institut Caudius Regaud, (10) ICO René Gauducheau, (11) Département d'outre-mer, (12) autres |_____|

Filière de traitement |__| (1) DOP (Département d'oncologie pédiatrique), (2) DOM (département d'oncologie médicale)

Dossier présenté en web conférence technique de radiothérapie: oui (1) non (0)

ATCD familiaux de cancer du cavum: oui (1) non(0),

si oui, préciser le nombre de cas et le lien familial (parent 1^{er} degré, 2^{ème} degré...):

|_____|

MALADIE

Date des premiers signes cliniques (DAT1SYMP): |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_|

Symptômes révélateurs (SYMREV) : (0) non précisé, (1) adénopathie cervicale, (2) symptôme otologique, (4) symptômes rhinologiques, (8) symptômes neurologiques, (16) autres symptômes céphalées (32) |__|

Date de biopsie (DATBIOP) : |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_|

Biopsie de cavum (SITE_BIOP)(1) , d'une adénopathie(2) ,des 2 (3) |__|

Biopsie chirurgicale (TYPE_BIOP) oui (1) non(0)

Type histologique (ANAPATH) :

OMS type 1 (carcinome épidermoïde kératinisant) (1)|__|,

OMS type 2 (carcinome épidermoïde non kératinisant) (2)|__|,

OMS type 3 (UCNT) (3) |__| ,

non déterminé (0) |__|

Présence du génome de l'EBV en IHC : (0) pas recherché, (1) OUI, (2) NON |__|

Stade TNM (7^{ème} version, de 2009): T |__|

N |__|

M |__|

Stade : |__| (stade I =1 ; stade II=2 ; stade III=3 ; stade IVA=4 ; stade IVB=5)

SYMCLIN (symptômes cliniques) : oui (1) non(0)

Si oui : TRISMUS : oui (1) non(0)

OBSTR (obstruction nasale) : oui (1) non(0)

EPIS (épistaxis) : oui (1) non(0)

HYPO (hypoacousie) : oui (1) non(0)

ACOU (acouphène) : oui (1) non(0)

EXTORO (extension oropharyngée) : oui (1) non(0)

EXTHYP (extension hypopharyngée) : oui (1) non(0)

Adénopathie cervicale : oui (1) non(0)

Céphalées : oui (1) non(0)

TDM : oui (1) non(0)

IRM : oui (1) non(0)

Scintigraphie osseuse : oui (1) non(0)

TEP-scanner : oui (1) non(0)Sérologie EBV : oui (1) non(0)

Autre examen en pré-thérapeutique : |__| (1) Ponction lombaire, (2) Bilan médullaire, (3) scanner TAP, (4) autres |_____|

Traitement premier

Chimiothérapie première: oui non,

si non : pourquoi, préciser

Date 1^{ère} cure CT néo-adjuvante : |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_|

Date dernière cure CT néo-adjuvante : |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_|

Nombre de cures : |__|

Type de CT néo-adjuvante : |__| (Cisplatine-5FU(CP) ; Cisplatine (C) ; Taxotère-Cisplatine-5FU (TPF) ; 5FU-Bléo-Farmorubicine (5BF), 5FU-Bléo-Farmorubicine-Cisplat (5BFC), 5FU-Farmorubicine-Cisplat (5FC), autres : préciser

Date évaluation en cours de CT néo-adjuvante : |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_|

Nombres de cures avant évaluation en cours de CT néo-adjuvante : |__|

Examen servant à la réévaluation :

scanner : oui (1) non(0)IRM : oui (1) non(0)Tep-scanner : oui (1) non(0)

Réponse selon les critères de l'OMS de la tumeur primitive: |__|_|

Réponse selon les critères de l'OMS des adénopathies: |__|_|

(RC : réponse complète : réponse de plus de 90% des lésions ;

VGRP : très bonne réponse partielle : supérieure ou égale à 80%

RP : réponse partielle : réponse comprise entre 50% et 90% (sommées des plus grandes dimensions des lésions cibles, absence d'apparition de nouvelles lésions, pas de progression de lésion)

MS : maladie stable (ne répond ni au critère de RP ou de MP

MP : maladie en progression : augmentation égale ou supérieure à 25% (sommées des plus grandes dimensions des lésions cibles, apparition de nouvelles lésions).

Radio-chimiothérapie concomitante (RTCT)

Radiothérapie oui (1) non(0)

Si oui : Date de début : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Date de fin : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Type d'irradiation (TECH_RT): Conformationnelle (1) RCMI (2)

Dose totale planifiée au niveau du cavum (DOSE_RT_PLAN_T): |_|_|_|_|,|_| Gy

Au niveau des aires ganglionnaires (DOSE_RT_PLAN_N):

|_|_|_|,|_| Gy

Dose effectivement délivrée :

Site tumoral : oui non

Dose totale : |_|_|_|_|,|_| Gy

Nb fractions : |_|_|

Aires ganglionnaires: oui non

Dose totale sur N+ : |_|_|_|_|,|_| Gy

Autre niveau de dose (prophylactique sur N0) : |_|_|_|_|,|_| Gy

Autre niveau de dose (prophylactique, risque intermédiaire sur N0) :

|_|_|,|_| Gy

Nb fractions : |_|_|

Arrêt de la RT oui non

Raison arrêt RT : |_|_| toxicité muqueuse (1), infection (2), panne machine (3), vacances (4), autres (5) (préciser |_____|)

Nombre total de jours d'interruption : |_|_|

Arrêt prématuré définitif de la RT oui non

Utilisation d'un traitement radioprotecteur de type Ethyol : oui non

Chimiothérapie concomitante oui non

Si oui : Date de la 1^{ère} cure : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Date de la dernière cure : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Nombre de cures : |__|

Type de chimiothérapie : |__| Cisplatine (1) ; Carboplatine (2) ;
autres (3) si autres, préciser |_____|

Soins de supports associés :

Suivi diététicienne mis en place en prophylactique : oui non

Type de support : |__|

Compléments oraux (0) ; SNG (1) ; Gastrostomie (2) ; Parentérale (3)

Suivi diététicienne mis en place car patient symptomatique: oui non

Type de support : |__|

Compléments oraux (0) ; SNG (1) ; Gastrostomie (2) ; Parentérale (3)

1^{er} bilan d'évaluation post-thérapeutique

Date du bilan : |__|/|__|/|__|

Type d'examen : |__| IRM (1), TDM (2), TEP-scanner (3)

Réponse selon les critères de l'OMS de la tumeur primitive: |__|

Réponse selon les critères de l'OMS des adénopathies: |__|

(RC : réponse complète : réponse de plus de 90% des lésions ;

RP : réponse partielle : réponse comprise entre 50% et 90% (sommes des plus grandes dimensions des lésions cibles, absence d'apparition de nouvelles lésions, pas de progression de lésion)

MS : maladie stable (ne répond ni au critère de RP ou de MP)

MP : maladie en progression : augmentation égale ou supérieure à 25% (sommes des plus grandes dimensions des lésions cibles, apparition de nouvelles lésions).

Eventuel traitement de rattrapage :

Curage ganglionnaire : oui non

Toxicité aiguë

Grade maximum selon classification CTCAE v4, uniquement grade 3 et 4, nb d'épisodes par patient et par période (première et concomitante)

Toxicité de la chimiothérapie première :

Hématologique

Anémie nombre d'épisode de grade 3 grade 4
 Neutropénie nombre d'épisode de grade 3 grade 4
 Thrombopénie nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Neutropénie fébrile (NF) nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Insuffisance rénale (IR) nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Ototoxicité (OTO) nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Toxicité digestive

Nausées-vomissements nombre d'épisode de grade 3 grade 4
 Diarrhées nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Dénutrition nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Mucite nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Autres (préciser |_____|) nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Toxicité de la chimiothérapie concomitante :

Hématologique

Anémie nombre d'épisode de grade 3 grade 4
 Neutropénie nombre d'épisode de grade 3 grade 4
 Thrombopénie nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Neutropénie fébrile nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Insuffisance rénale nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Ototoxicité nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Toxicité digestive

Nausées-vomissements nombre d'épisode de grade 3 grade 4
 Diarrhées nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Dénutrition nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Mucite nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Autres (préciser |_____|) nombre d'épisode de grade 3 grade 4

Toxicité de la radiothérapie :

Epidermite grade 3 |__| grade 4 |__|
Mucite grade 3 |__| grade 4 |__|
Douleurs | grade 3 |__| grade 4 |__|
Dysphagie grade 3 |__| grade 4 |__|
Dénutrition grade 3 |__| grade 4 |__|
Dépression : grade 2 |__| grade 3 |__| grade 4 |__|
Autres : |_____| grade 3 |__| grade 4 |__|

Toxicité de la chimiothérapie adjuvante ou traitement adjuvant (IFN) :**Hématologique**

Anémie nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|
Neutropénie nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|
Thrombopénie nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|

Neutropénie fébrile nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|

Insuffisance rénale nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|

Ototoxicité nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|

Toxicité digestive

Nausées-vomissements nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|
Diarrhées nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|

Dénutrition nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|

Mucite nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|

Autres (préciser |_____|) nombre d'épisode de grade 3 |__| grade 4 |__|

Dosimétrie

Dose max à la moelle (Gy) : |__|

Dose max au tronc cérébral (Gy) : |__|

Dose moyenne oreille interne droite (Gy) : |__|

Dose moyenne oreille interne gauche (Gy) : |__|

Dose max au chiasma (Gy) : |__|

Dose max au cristallin droit (Gy) : |__|

Dose max au cristallin gauche (Gy) : |__|

Dose moyenne à l'hypophyse (Gy) : |__|

Dose max à l'hypophyse (Gy) : |__|

Dose moyenne à la parotide droite(Gy) : |__|

Dose moyenne à la parotide gauche (Gy) : |__|

Dose moyenne au bloc dentaire (Gy) : |__|

Dose moyenne à la thyroïde (Gy) : |__|

Dose max à la thyroïde (Gy) : |__|

Dose moyenne lobe temporal droit (Gy) : |__|

Dose max lobe temporal droit (Gy) : |__|

Dose moyenne lobe temporal gauche (Gy) : |__|

Dose max lobe temporal gauche (Gy) : |__|

Dose max à la vertèbre (Gy) : |__|

Homogénéité de la dose au niveau des vertèbres : oui non

Dose moyenne ATM droite (Gy) : |__|

Dose moyenne ATM gauche (Gy) : |__|

Traitement d'entretien ou chimiothérapie adjuvante

Traitement d'entretien oui non

Si oui : Date de début : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|

 Date de fin : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|

Type de traitement d'entretien : |_|_| (1=interféron, 2=autre)

Si 2, préciser |_____|

OU

Chimiothérapie adjuvante oui non

Si oui : Date de début : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|

 Date de fin : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|

Nombres de cures : |_|_|

Type de chimiothérapie : |_____|

Survie

Rechute oui non

Si oui : Date de rechute : |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_|_|

Site de la rechute :

locale (1)

régionale (2)

aires ganglionnaires concernées (RECHUT_LOC): |__|

récidive hors champs de la radiothérapie (1)

récidive dans les champs de la radiothérapie (2)

métastatique (3)

(RECHUT_META) : |__| (1) osseux, (2) viscéral

Date des dernières nouvelles: |__|_| / |__|_| / |__|_|_|_|_|

Etat aux dernières nouvelles :

- Vivant : oui (1) non (0)

|__| En rémission (1), en cours de traitement (2), avec maladie sans traitement(3)

|__| Cause du décès : maladie-(1), second cancer (2), toxique(3), autres (4)

Si autres, préciser |_____|

Toxicité tardive

Mettre le grade maximal (de 1 à 5) selon la classification CTCAEv4.

Fibrose cutanée cervicale oui (si oui, grade maximal |__|) non

Xérostomie oui (si oui, grade maximal |__|) non

Hypothyroïdie oui (si oui, grade maximal |__|) non

Déficit hypophysaire supplémenté oui (si oui, grade maximal |__|) non

Déficit en GH supplémenté oui (si oui, grade maximal |__|) non

Déficit en testostérone **supplémenté** oui (si oui, grade maximal |__|) non

Déficit cognitif oui (si oui, grade maximal |__|) non

Insuffisance rénale chronique oui (si oui, grade maximal |__|) non

Ototoxicité (grading de brock) oui (si oui, grade maximal |__|) non

Hypogonadisme oui (si oui, grade maximal |__|) non

Trouble osseux (ostéoradionécrose) oui (si oui, grade maximal |__|) non

Hypoplasie mandibulaire oui (si oui, grade maximal |__|) non

Trismus résiduel oui (si oui, grade maximal |__|) non

Anomalies dentaires nécessitant des soins dentaires oui (si oui, grade maximal |__|) non

Odynophagie oui (si oui, grade maximal |__|) non

Reflux intra nasal oui (si oui, grade maximal |__|) non

Second cancer oui (si oui, type de cancer |_____|) non

Fibrose pulmonaire oui (si oui, grade maximal |__|) non

Conséquence esthétique |__|, nécessité de chirurgie réparatrice O/N

Cataracte |__|

Troubles de la statique osseuse oui (si oui, grade maximal |__|) non

Déficit spinal oui (si oui, grade maximal |__|) non

Alopécie oui (si oui, grade maximal |__|) non

Bilateral Hearing Loss	Grade
< 40 dB at all frequencies	0
≥ 40 dB at 8kHz only	1
≥ 40 dB at 4kHz and above	2
≥ 40 dB at 2kHz and above	3
≥ 40 dB at 1kHz and above	4

Tableau 40: Echelle de grading de l'ototoxicité de Brock

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
-	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death related to AE.
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Neutrophil Count Decreased	<LLN - 1500/mm3; <LLN - 1.5 x 10e9 /L	<1500 - 1000/mm3; <1.5 - 1.0 x 10e9 /L	<1000 - 500/mm3; <1.0 - 0.5 x 10e9 /L	<500/mm3; <0.5 x 10e9 /L	-
Platelet Count Decreased	<LLN - 75,000/mm3-	<75,000 - 50,000/mm3	<50,000 - 25,000/mm3;	<25,000/mm3	-
Febrile Neutropenia	-	-	ANC <1000/mm3 with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Dysphagia	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing	Severely altered eating/swallowing; tube feeding or TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Oral pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs;	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs ; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Fatigue	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL	-	-
Dermatidis	Faint erythema or	Moderate to brisk	Moist desquamation in	Life-threatening	Death

radiation	dry desquamation	erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated	
Anorexia	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake altered without significant weight loss or malnutrition; oral nutritional supplements indicated	Associated with significant weight loss or malnutrition (e.g., inadequate oral caloric and/or fluid intake); tube feeding or TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Trismus	Decreased ROM (range of motion) without impaired	Decreased ROM requiring small bites, soft foods or purees	Decreased ROM with inability to adequately aliment or hydrate orally	-	-
Treatment related secondary malignancy	-	-	- Non life-threatening secondary malignancy	Acute life-threatening secondary malignancy; blast crisis in leukemia	Death
Tumor pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care - ADL	-	-
Depression	Mild depressive symptoms	Moderate depressive symptoms; limiting instrumental ADL	Severe depressive symptoms; limiting self care ADL; hospitalization not indicated	Life-threatening consequences, threats of harm to self or others; hospitalization indicated	Death

Tableau 41 : Grading des toxicités selon la CTCAEv4.0

AUTEUR : Nom : JOUIN-BORTOLOTTI

Prénom : Anaïs

Date de Soutenance : le vendredi 25 mars 2016

Titre de la Thèse : Etude rétrospective multicentrique évaluant l'impact de l'étalement de la radiothérapie dans les cancers indifférenciés du cavum non métastatiques de l'enfant et du jeune adulte de moins de 25 ans

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Oncologie Radiothérapie

DES + spécialité : Oncologie Radiothérapie

Mots-clés : Carcinome indifférencié du cavum, pédiatrie, radiothérapie

Résumé :

Contexte : Le carcinome indifférencié du nasopharynx (CNP) de l'enfant est une tumeur rare en France dont le traitement repose sur une association de radio chimiothérapie (RTCT). L'objectif principal de l'étude, outre de faire un état des lieux du traitement du CNP depuis l'utilisation des techniques modernes de RT, est d'évaluer l'impact de l'étalement de la RT sur la survie sans récurrence (DFS).

Méthode : Tous les patients de moins de 25 ans présentant un CNP non métastatique pris en charge entre 1999 et 2015 dans 7 centres de RT ont été inclus. 2 groupes de patients ont été définis, les patients ayant reçu une RT « optimale » (% de temps en plus de RT <15% et pas d'arrêt prématuré de la RT) et les patients ayant reçu une RT « non-optimale » (% de temps en plus de RT ≥15% ou arrêt prématuré de la RT).

Résultats : 95 patients, d'âge médian de 15 ans [7-23ans], ont été inclus. 67% des patients ont été traités via une filière pédiatrique. 95% des patients ont bénéficié d'une CT première, 40% ont été traité par RT conformationnelle et 60% par RT conformationnelle par modulation d'intensité. La dose médiane de RT délivrée au niveau du cavum était de 65Gy [Extrêmes : 45-74Gy]. La RT délivrée était « optimale » pour 61% des patients et non optimale pour 39%. 59% des patients ont reçu une CT concomitante à la radiothérapie. 31% des patients (29/95) ont bénéficié d'un traitement adjuvant principalement par Interféron. Avec un suivi médian de 4,5ans (IC95% [3,6-5,5 ans]), la survie globale est de 94% (IC95% [85-97%]) et la DFS de 86% (IC95% [77-92%]) à 3 ans. L'étalement de la RT pour les CNP pédiatriques ne modifie pas significativement le devenir du patient (HR=0,6 [0,2-2,0], p=0,42). En analyse multivariée, seul le délai de prise en charge apparaît comme facteur de risque (HR=1,2 [1,01-1,35], p=0,03).

Conclusion : L'étalement de la RT n'a pas influencé la SG et la DFS qui sont satisfaisantes malgré un traitement très hétérogène. La dose de RT délivrée, la CT concomitante et l'utilisation d'un traitement d'entretien ne sont pas des facteurs pronostiques mais majorent les toxicités aiguës. Ces résultats encouragent une désescalade thérapeutique afin d'améliorer la qualité de vie des enfants pendant le traitement, notamment en diminuant la dose de RT, en fonction de la réponse à la CT initiale, afin de réduire les toxicités à long terme.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

Asseseurs : Monsieur le Professeur Jean-Louis HABRAND

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Madame le Docteur Anne-Sophie DEFACHELLES

Madame le Docteur Sylvie HELFRE