



Original Article

Quelles particularités du carcinome indifférencié nasopharyngé métastatique ? Etude rétrospective et revue de la littérature

(What are the particularities of metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: Retrospective study and literature review?)

Author (s): F. Atif¹, Y. Chouiter²

¹Department of Medical Oncology Center, Pierre and Marie Curie, Algiers

²Department of dental pathology Hospital Center of Mustapha Bacha of Algiers

Corresponding Author: * F. Atif

Abstract:

Introduction: L' Algérie est un pays à risque intermédiaire de carcinome du nasopharynx (CNP). Il se place en deuxième position après le cancer du larynx et représente la 19ème cause de mortalité parmi les cancers. Les métastases sont fréquentes et responsables de courtes survies malgré les avancées thérapeutiques.

Objectifs: Etudier les aspects du carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) sur le plan épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif .

Matériels et methods: Cette étude rétrospective a colligé 53 UCNT métastatiques traités par chimiothérapie et radiothérapie. L'évaluation thérapeutique s'était basée sur les critères de réponse et la surveillance recherchait les effets secondaires des traitements et les signes de récurrences . L'analyse et l'exploitation des données ont été réalisées sur logiciel SPSS18.0 et la probabilité de survie globale calculée par la méthode de Kaplan–Meier.

Résultats et discussion: L'âge moyen était de 44 ans avec une prédominance masculine. Les métastases osseuses étaient au premier plan. La chimiothérapie incluant le Cisplatine était instaurée selon trois bras A, B et C avec de l'adriamycine pour A, (34%), le 5Fluoro-uracil pour B: (41%) et le Docétaxel pour C: (25%). Tous les patients de A et 60% de B ont reçu une radiothérapie (RTH) conventionnelle au niveau du cavum et des aires ganglionnaires. 30% des patients de B et tous les patients de C ont bénéficié de la radiochimiothérapie concomitante (RCC). L'irradiation des sites métastatiques osseux était réalisée dans 18%. Au stade d'emblée métastatique, le pronostic était mauvais. Les résultats étaient meilleurs dans le bras C associé à la RCC. La chimiothérapie à base de Cisplatine a permis d'obtenir des réponses objectives dans les formes métastatiques et la RCC a amélioré les résultats avec de meilleures survies.

Conclusion: Des études futures par de nouvelles molécules et techniques de radiothérapie seront nécessaires pour obtenir de meilleurs résultats.

Manuscript Information

Received Date: 04-06-2023
Accepted Date: 06-06-2023
Publication Date: 19-06-2023
Plagiarism Checked: Yes
Manuscript ID: IJCRM:2-3-8
Peer Review Process: Yes

How to Cite this Manuscript

F. Atif, Y. Chouiter. Quelles particularités du carcinome indifférencié nasopharyngé métastatique? Etude rétrospective et revue de la littérature. International Journal of Contemporary Research in Multidisciplinary. 2023; 2(3):53-58.

Keywords: Carcinome, chimiothérapie, métastase, nasopharynx, radiothérapie..

Introduction:

Le carcinome du nasopharynx (CNP) occupe la 2ème place parmi les cancers de la tête et du cou après le cancer du larynx en Algérie avec une incidence de 3,2 par 100 000 habitants par an, la classant dans les zones à risque intermédiaire et constitue la 19ème cause de mortalité par cancer (Globocan 2020).

Le diagnostic tardif est lié à la localisation difficile d'accès pour ce cancer, avec des symptômes non spécifiques et souvent trompeurs. Près de 5 à 11 % des patients sont d'emblée métastatiques [1]. En effet, les UCNT se caractérisent par une forte incidence de métastases à distance [2,3] et les valeurs peuvent être de moins de 5 % [4] à 30-40 % notamment chez les patients avec métastases ganglionnaires de type N3 [5], impliquant la réalisation systématique d'un bilan d'extension complet [6]. Les métastases synchrones sont osseuses (70%), pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires (médiastinales, rétropéritonéales) (30%). Elles s'accompagnent d'une survie significativement plus courte que ceux présentant des métastases métachrones [7].

Le traitement de l'UCNT métastatique fait appel à la chimiothérapie car il s'agit d'un cancer chimiosensible. La radiothérapie combinée à la chimiothérapie systémique améliore les réponses objectives, la qualité de vie et augmente les survies [8]. L'objectif de ce travail était d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'UCNT d'emblée métastatique en comparant trois protocoles de chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine suivis de la radiothérapie conventionnelle ou de la RCC locorégionale.

Méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant concerné 53 patients adultes, UCNT histologiquement prouvés et métastatiques d'emblée, colligés dans le service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, entre Janvier 1994 à Décembre 2010. Le bilan d'extension a comporté un téléthorax, une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse, un scanner ou IRM du nasopharynx et de la région cervicale permettant de les classer au stade IVC selon la classification TNM/ UICC 2010. Après un examen clinique minutieux avec un PS ≤ 2 / (Statut de la Performance) et un bilan pré thérapeutique correct, les patients étaient traités par 3 bras de chimiothérapie néoadjuvante tous comportant un sel de platine associant de la *Doxorubicine* (DXR) pour le bras A, du 5 *Fluorouracile* (5FU) pour le bras B et

du *Docetaxel* (TXT) pour le bras C, à raison d'une cure tous les 28 jours au nombre de 4 à 6 cures suivies pour les patients répondeurs à la chimiothérapie d'une RTH conventionnelle ou d'une RCC locorégionale. La RTH conventionnelle a intéressé le cavum et les aires ganglionnaires cervicales à la dose de 65 à 70 Gy et pour les indemnes à la dose de 50 Gy à 55 Gy à raison de 2 Gy /séance, 5 séances/semaine, 4 à 6 semaine après le dernier cycle de chimiothérapie. La RCC consistait en l'administration de *Cisplatine* (40 mg/m² toutes les semaines) concomitamment à la RTH conventionnelle. La RTH palliative à visée antalgique ou décompressive à la dose de 25 à 30 Gy a été instaurée en cas de localisation (s) métastatique (s) osseuse(s). L'évaluation thérapeutique s'était basée sur les critères de réponse adoptés de l'OMS : *Rémission Complète* : RC ; *Réponse Partielle* : RP ; *Réponse Objective* : (RO) ; *Stabilisation* : (MS) ; *Progression de la maladie* : (PD) et pour les métastases osseuses sur la clinique par la diminution de l'intensité des douleurs et sur les résultats de recalcification de l'os à l'imagerie. La surveillance clinique, biologique et radiologique se faisait tous les trois mois pendant les deux premières années, puis tous les six mois jusqu'à la cinquième année et enfin une fois par an à la recherche des effets secondaires des traitements et la détection de récurrences ou de signes de progression de la maladie. L'analyse et l'exploitation des données ont été réalisées sur logiciel SPSS 18.0 La probabilité de survie globale a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats:

Aspects épidémiologiques et cliniques (Epidemiological and clinical aspects)

L'âge moyen de nos patients était de 44 ans, les extrêmes entre 18 et 73 ans avec deux pics de fréquence entre [18-28] et [49-58] ans. Nous avons noté une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2. Le motif de consultation était dominé par les adénopathies cervicales suivies des signes ORL puis des signes liés aux métastases à distance à type de douleurs osseuses dans 58% et abdominales dans 20%. Nos patients avaient un gros volume tumoral et ganglionnaire, des tumeurs T3 - T4 et des adénopathies N3. Les métastases selon le site étaient dominées par les localisations osseuses suivies des localisations hépatiques. L'association atteinte osseuse et hépatique était la plus fréquente et les métastases multiples prédominaient (Tableau 1).

Tableau 1: Facteurs épidémiologiques et cliniques

Histologie	Pourcentage (%)
UCNT	100
Sexe	
Masculin 36	68
Féminin 17	32
Age (ans)	
18—28 Métastase unique/ multiples	29,5 / 41
49 -58 Métastase unique/ multiples	20,5 / 27
Symptômes	
Adénopathies cervicales	47,01
Signes ORL	27,49
Signes liés aux métastases	16,11
Signes neurologiques	5,97
Autres	3,42
Etat general	
PS 1-2	100
T classification (2002)	
Métastase unique T1/T2/T3/T4	6,6 / 13,9 / 50 / 29,5
Métastases multiples T1/T2/T3/T4	0/ 36,3 / 41 / 22,7
N classification (2002)	
Métastase unique N0/N1/N2/N3	4,76/2 ,38/ 30,86/ 62
Métastases multiples N0/N1/N2/N3	4,50 /9 /13,7/ 72,8
Site métastatique	
Os	67
Foie	20
Poumon	6
Ganglionnaire	5
Moelle osseuse	2
Métastase unique	30
Métastase multiple	70

Sur le plan thérapeutique:

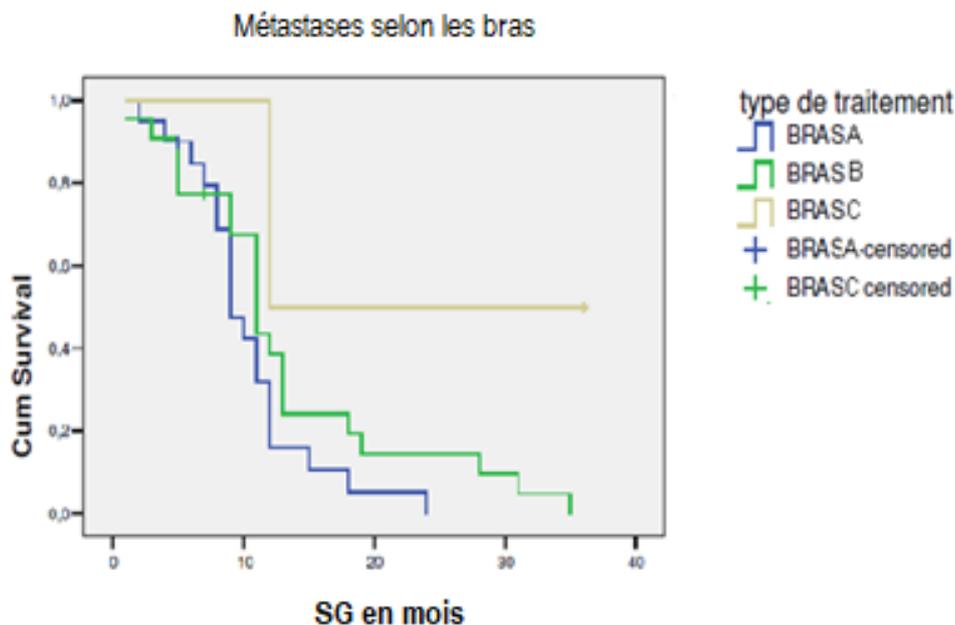
Tous nos patients ont reçu 4 à 6 cures de chimiothérapie néoadjuvante (moyenne 4 cures) et la répartition selon les bras A, B et C était respectivement de 34%; 41% et 25%. Les réponses objectives (RO) à la chimiothérapie variaient entre 25 et 41%. La RTH conventionnelle a été réalisée pour tous les patients répondeurs du bras A et pour 60% des patients du bras B. La RCC était faite chez les 30% des patients restants du bras B et pour tous les patients du bras C. La RTH palliative, à visée

Antalgique ou décompressive en cas de métastases osseuses a été indiquée chez six patients. Deux patients sur quatre ont répondu par la diminution des douleurs rebelles au traitement médicamenteux et deux autres ont bénéficié d'une RTH à visée décompressive devant une dissémination ostéoépidurale. Aucun patient du bras C n'a progressé 3 mois après la fin de la RTH. La médiane de survie était pour les bras A, B et C respectivement de 9, 11 et de 12 mois (Tableau 2) (Figure 1).

Tableau 2: Aspects thérapeutiques

		Pourcentage (%)
Chimiothérapie	Bras A/B/C	34 / 41 / 25
Résultats		
RC/RP/MS/PD	Bras A	0/ 41/ 17,64/ 41,36
	Bras B	2/ 23/ 15/ 60
	Bras C	0/ 25/ 25/ 50
RO	Bras A/B/C	41 /25 / 25
Radiothérapie		
RTH classique	Bras A/B/C	100 /60 /0
RCC	Bras A/B/C	0/ 30/ 100
RTH des métastases osseuses		18
PD à 3mois post RTH	Bras A/B/C	29 / 20 / 0
Survie à :		
1 an	Bras A/B/C	18 / 25/ 52
2 ans	Bras A/B/C	10 /18/ 50

Figure 1: courbe de survie globale selon les 3bras



Discussion:

Le Maghreb est considéré comme une zone à risque intermédiaire, ou le CNP atteste deux pics de fréquence, le premier entre 10 et 24 ans et le second entre 40 à 50 ans [9,10]. Dans notre série, deux pics de fréquence ont été noté dans les tranches d'âge de 18-28 ans et 48-58ans avec un âge médian égal à 44ans se rapprochant de celui décrit dans la littérature et qui était de 46 ans [11]. Le sexe masculin prédominait (sex-ratio=2) convergeant avec les données des séries publiées, où il varie entre 2 et 3,5 en faveur des hommes [10]. Les adénopathies étaient le mode de révélation clinique le plus fréquent (47,01%) et dans la

littérature, il serait présent dans plus de la moitié des cas [9]. L'envahissement ganglionnaire de type N3 était élevéchez nos patients quel que soit le type de métastase. Il serait un facteur pronostique essentiel impactant sur la survie, le contrôle locorégional de la maladie et la survenue de métastases à distance [12]. Les lésions T3 prédominaient également. Elles s'accompagnent avec les T4d'un taux de rechute locale plus élevé [12]. Dans notre série, les métastases osseuses étaient au premier plan suivies des métastases hépatiques et pulmonaires. Nos résultats étaient similaires à ceux décrits dans la littérature [13] L'UCNT est une maladie chimiosensible. Les alternatives de traitement pour la

plupart des patients métastatiques sont limitées aux chimiothérapies ± thérapies ciblées palliatives [14]. La chimiothérapie à base de platine nous a permis d'obtenir des taux de réponses objectives non négligeables quel que soit le bras de chimiothérapie avec même des rémissions complètes. Il faut signaler tout de même que les taux décrits dans la littérature étaient plus élevés [14,15] notamment avec l'emploi d'une taxane [16,17]. Cependant, les RO pour nos patients du bras C étaient plus faibles. La radiothérapie au niveau ducavum en tant qu'arme thérapeutique chez les patients métastatiques est discutée du fait de l'espérance de vie courte et des effets iatrogènes induits par la radiothérapie [15,18], rendant ses indications restreintes selon le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) et posant ainsi un grand défi pour les oncologues [18]. Parallèlement, la radiothérapie associée à la chimiothérapie à base de sels de platine, a montré une évolution meilleure du contrôle local tumoral, de la qualité de vie des patients et a permis d'acquiescer de longues survies capables d'atteindre jusqu'à 91 mois en cas de RCC locorégionale [11, 15]. Nous confirmons par nos résultats ces données. En effet, aucune progression n'a été décelée 3 mois après la fin de la RCC chez les patients du bras C avec des taux de survies globales meilleurs à 1 an et à 2 ans. Quant à la RTH des métastases osseuses, elle a été utilisée à visée antalgique pour des patients après échec du traitement médicamenteux et a permis une sédation des douleurs dans la moitié des cas et à visée décompressive en cas de dissémination ostéoépidurale. En effet la radiothérapie des métastases osseuses constitue le traitement de choix dans ces situations [18,19]. Elle apporte un contrôle meilleur de la maladie ainsi que de la qualité de vie. [3]

Conclusion:

Le CNP métastatique d'emblée, est une maladie grave dont le devenir est sombre malgré les avancées thérapeutiques actuelles. Au vue des données de la littérature et celle de notre étude, la chimiothérapie à base de *Cisplatine* associée à la RCC locorégionale à doses curatives et celle des métastases osseuses a permis d'obtenir chez nos patients UCNT des réponses objectives, d'améliorer la qualité de vie en offrant des taux de survie intéressants. Les futurs essais testant de nouvelles molécules pourraient grâce à l'emploi de thérapie innovantes et de nouvelles techniques de radiothérapie permettre de meilleurs résultats.

Remerciements:

Nous remercions l'équipe médicale et paramédicale du service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger
Toute notre gratitude aux patients inclus dans ce travail.

Conflits d'intérêt:

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

Lettre de motivation :

Nous auteur principal et co-auteur de cet article attestons:

Que le manuscrit n'a pas été soumis pour publication dans un autre journal, que nous acceptons que l'article soit publié dans l' International Journal of Contemporary Research in Multidisciplinary et que nous validons la version soumise de l'article.

References :

1. Lee AW, Ma BB, Ng WT, Chan AT (2015) Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective. *J Clin Oncol* **33**: 3356–3364.
2. Lee AW, Ng WT, Chan YH, Sze H, Chan C, et coll. (2012) The battle against nasopharyngeal cancer. *Radiother Oncol* **104**: 272–278. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Wei WI, Sham JS (2005) Carcinome nasopharyngé. *Lancet* **365**: 2041-2054. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Boussem H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N BF. Cancers du nasopharynx. *EMC, Oto-Rhino-Laryngologie*. 2007;(2):1–23. [[Google Scholar](#)]
5. Micheau C, Boussem H, Klijanienko J. Bone marrow biopsies in patients with undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type. *Cancer* **1987**; **60**: 2459-64. 11-UICC TNM Atlas. *Guide illustré de la classification des tumeurs malignes*. Springer, 26-30.
6. Cohen F, Monnet O, Casalonga F, Jacquier A, Vidal V, Bartoli JM, et al. Cancer du nasopharynx. *J Radiol*. 2008;(7-8):956–67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Teo PM, Kwan WH, Lee WY, Leung SF, Johnson PJ (1996) Prognosticators determining survival following to distant metastasis from nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* **77**: 2423-2431
8. Bensouda Y, Kaikani W, Ahbeddou N, Rahhali R, Jabri M, Mrabti H, et al. Treatment for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis (Elsevier Masson SAS)*. 2011;128(2):79–85.
9. Boussem H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gamoudi A, Chouchane L, Benna F, et al. Les carcinomes du nasopharynx: Données actuelles. *Pathol Biol*. 2005;53(1):45–51.
10. Muir CS, Waterhouse J, Mack T., 1987. Cancer incidence in five continents. Lyon, JARC Scientific publication 88.
11. Lin S, Tham IWK, Pan J, Han L, Chen Q LJ. Combined high-dose radiation therapy and systemic chemotherapy improves survival in patients with newly diagnosed metastatic nasopharyngeal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2012;(35):474–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Kaasa S, Kragh-Jensen E, Bjordal K, Lund E, Evensen JF, Vermund H et al. Prognostic factors in patients with

- nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol* 1993; 32: 531-536
13. Tan EH, Khoo KS, Wee J, Fong KW, Lee KS, Lee KM, et al. Phase II trial of Paclitaxel and Carboplatin in Asian patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. 1999;(10):235–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 14. Fandi A, Bachouchi M, Azli N, Taamma A, Boussem H, Wibault P, et al. Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *J Clin Oncol*. 2000;(18):1324–30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 15. Yeh S-A, Tang Y, Lui C-C HE-Y. Treatment Outcomes of Patients with AJCC Stage IVC Nasopharyngeal Carcinoma: Benefits of Primary Radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;(36):132–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 16. Leong SS, Wee J, Rajan S, Toh CK, Lim WT, Hee SW, Tay MH, Poon D, Tan EH (2008) Triplet combination of gemcitabine, paclitaxel, and carboplatin followed by maintenance 5-fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* **113**: 1332–1337.
 17. Chen CW, Wang FH, An X, Luo HY, Wang ZQ, Liang Y, Zhang L, Li YH (2013) Triplet combination with paclitaxel, cisplatin and 5-FU is effective in metastatic and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* **71**: 371–378.
 18. Khanfir A, Frikha M, Ghorbel A, Karray H, Dirra MM, Daoud J. Les cancers métastatiques du nasopharynx: étude clinique et résultats thérapeutiques de 95 cas. *Cancer/Radiothérapie*. 2006; 10(8):545–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 19. Cohen Solal-Le Nir C FJ. Place de la radiothérapie dans le traitement des métastases osseuses. *Bull Cancer*. 1992 ; (79):177–82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Creative Commons (CC) License

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license. This license permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.