



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015111+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 236/18

LA CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION DANS
LE TRAITEMENT DU CANCER DU CAVUM
(à propos de 66 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/11/2018

PAR

Mlle. TALBI OUMAIMA

Née le 19 Août 1993 à Settat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer – Nasopharynx - Chimiothérapie d'induction-Radiothérapie - Pronostic -Survie

JURY

M. MELLAS NAWFEL.....	PRÉSIDENT
Professeur d'Oncologie Médicale	
Mme. ARIFI SAMIA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Biologie cellulaire	
M. BEN MANSOUR NAJIB	JUGES
Professeur agrégé d'Oto-rhino-laryngologie	
Mme. BOUHAFI TOURIA	
Professeur agrégé de Radiothérapie	
Mme. HAMMAS NAWAL.....	
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	

PLAN

PLAN	1
ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	9
MATERIELS ET METHODES	13
A. Type de l'étude	14
B. Les objectifs	14
C. Critères d'inclusion	15
D. Critères d'exclusion	15
E. Méthodes de recueil des données	15
1. Les données démographiques et cliniques.....	15
2. Les données anatomopathologiques	15
3. Le bilan radiologique.....	16
4. Le bilan biologique	16
5. Les traitements reçus	16
6. Evolution et suivi.....	17
7. Toxicité et profil de tolérance	17
F. Analyse statistique	17
1. Etude descriptive	17
2. Etude Analytique.....	18
RESULTATS	19
I. Profil épidémiologique de la population étudiés	20
1. Inclusions et effectif	20
2. Répartition selon le sexe	20

3. Répartition selon l'âge.....	21
4. Facteurs de risque	22
5. Répartition selon le lieu de résidence	23
II. Données cliniques.....	24
1. Délai de consultation	24
2. Motif de consultation	24
3. Comorbidités	24
4. Performance status de l'O.M.S	25
III. Bilan radiologique	26
1. Bilan d'extension locorégional.....	26
2. Bilan d'extension à distance.....	27
IV. Données histologiques	28
V. STADES.....	28
a. Stade T.....	28
b. Stade N	29
c. Stade UICC	30
VI. Données thérapeutiques.....	31
1. Chimiothérapie néo adjuvante.....	31
2. Complications de la chimiothérapie	32
3. chimiothérapie concomitante	32
4. Radiothérapie.....	33
5. Complication de la radiothérapie.....	33

VII. Evaluation et survie	34
1. Survie globale	35
2. Survie sans récurrence.....	35
VIII. Facteurs pronostiques	36
DISCUSSION.....	40
I. Anatomie du nasopharynx.....	41
A. Rappels	41
1. Les parois du NP.....	42
2. La Vascularisation du NP.....	45
3. L'innervation du cavum.....	45
4. Drainage lymphatique.....	45
II. Rappel physiologique.....	47
III. Les carcinomes nasopharyngés.....	47
1. Histologie des CNP	47
2. Histoire naturelle et modalités d'extension.....	51
L'extension locorégionale des CNP	51
Extension ganglionnaire	52
L'extension à distance.....	52
B. Discussion des résultats	54
I. Epidémiologie des CNP et caractéristiques de la population de l'étude.....	54
1. Incidence des CNP	54
2. Age	55

3. Sexe	55
4. Facteurs de risque	56
Facteurs viraux	56
Facteurs génétiques	59
Antécédents familiaux	60
Facteurs environnementaux et diététiques	60
1.5. Tabac et alcool.....	61
II. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION.....	62
1. Circonstances de découverte	62
Adénopathie cervicale	62
Syndrome otologique	62
Syndrome rhino logique.....	62
Syndrome neurologique	63
Délai de diagnostic	63
Examen clinique	64
Biopsie du cavum versus biopsie ganglionnaire	65
III. Bilan d'extension locoregionale et à distance	67
1. Examen clinique.....	67
2. TDM du NP et du cou	67
3. IRM du NP.....	71
4. TDM thoracique et abdominale	72
5. La scintigraphie osseuse	72

6. TEP-FDG.....	72
7. Examens biologiques de recherche de l'EBV	73
8. Bilan d'extension des patients étudiés	74
IV. Stadification	75
V. Traitement.....	76
1. Traitement et résultats thérapeutiques	76
Recommandations et données de la littérature	76
Les indications de la chimiothérapie néoadjuvante	85
VI. Complications	86
1. Complications de la Chimiothérapie.....	86
2. Complications de la Radiothérapie.....	86
VII. Facteurs pronostiques	87
1. Surveillance	87
2. Facteurs pronostics	88
CONCLUSION	90
RESUMES	92
RÉSUMÉ.....	93
SUMMARY.....	94
ANNEXES.....	96
BIBLIOGRAPHIE	107

ABREVIATIONS :

5-FU	: 5 fluoro-uracile
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
RCC	: Radiochimiothérapie
RT	: Radiothérapie
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récurrence
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union internationale contre le cancer
CHU	: centre hospitalier universitaire
EA	: Early Antigen
EBER	: ARN précoce du virus EB
EBNA	: Antigène nucléaire du virus EB
EBV	: virus d'Epstein-Barr
Hb	: Habitant
Gy	: Gray
HLA	: antigène leucocytaire humain
Ig	: Immunoglobulines
IMRT	: Radiothérapie par modulation d'intensité
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LMP	: Protéine Membranaire Latente du virus EBV
L'UCNT	: undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDV	: perdu de vue
RT	: radiothérapie

- TDM** : tomodensitométrie
- TEP** : Positron émission tomographie
- TNM** : tumor node metastasis
- UICC** : union internationale contre le cancer
- USA** :United States of America

INTRODUCTION

Le carcinome nasopharyngé (CNP) évolue à partir des cellules épithéliales du nasopharynx ; L'entité la plus fréquente est l'UCNT .Trois facteurs paraissent impliqués dans l'étiologie de ce cancer : le virus d'Epstein Barr (EBV), un facteur génétique présumé lié au système HLA et un facteur environnemental lié principalement à la nutrition. (1)

On distingue trois niveaux d'incidences : Les régions fortement endémiques, avec 15 à 30 nouveaux cas annuels pour 100 000 habitants, sont représentées par l'Alaska et le Groenland, ainsi que les provinces sud de la République Populaire de Chine et les pays du sud-est asiatique, où le cancer du cavum constitue le premier cancer de l'homme et représente environ le 1 /5 de l'ensemble des tumeurs malignes, les $\frac{3}{4}$ de l'ensemble des cancers des voies aéro-digestives supérieures.(2)

Les zones à risque intermédiaire, avec des taux d'incidence qui varient entre 1,5 et 9 cas pour 100 000 habitants /année, sont représentées par le Moyen Orient, le pourtour méditerranéen, notamment les pays du Maghreb où les cancers du nasopharynx sont particulièrement fréquents et représentent la première tumeur ORL et 6% de l'ensemble des cancers de la région.(3)

En Europe et aux États-Unis, le CNP est une maladie plus rare et sporadique avec une incidence inférieure à 1 cas/100 000 habitants/an.

Le Maroc à l'instar des autres pays nord africains se situe en zone d'endémie de l'UCNT avec une incidence considérée comme intermédiaire par l'OMS, son incidence brute est estimée à 2,2 cas pour 100000 habitants selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca 2008-2012. (4)

Une distinction est faite entre trois sous-groupes histologiques différents (Annexe 1): le carcinome épidermoïde kératinisant (type OMS 1) souvent lié au tabagisme, se rapprochant des épidermoïdes classiques de voies aéro-digestives supérieures (VADS), le carcinome épidermoïde non kératinisant (type OMS 2) et le

carcinome indifférencié de type nasopharyngien (UCNT) (type OMS 3), qui représente la forme histologique la plus fréquente des cancers du cavum aux pays du Maghreb.

Les manifestations cliniques sont très variables, les principaux signes d'alerte étant une anosmie, une obstruction nasale, une otite moyenne séromuqueuse ou une adénopathie cervicale. Toute otite séro-muqueuse unilatérale doit faire rechercher de façon systématique une lésion au niveau du nasopharynx responsable d'une compression tubaire ou d'un envahissement tubaire.

L'endoscopie est l'exploration de première intention, elle permet d'établir le diagnostic positif au moyen de prélèvements biopsiques.

La scanographie et l'IRM sont reconnues comme étant des techniques d'imagerie complémentaires pour le bilan initial (extension locorégionale). La tomographie par émission de positon au fluoro-désoxy-glucose (TEP-FDG) confirme son intérêt dans l'évaluation de la réponse au traitement et la détection des récives. (5)

Le cancer du cavum est considéré dans notre pays comme un problème de santé publique préoccupant. Il est souvent pris en charge à des stades avancés (T3T4-N1-N3) ce qui entraîne une fréquence élevée des rechutes locales (récive) ou à distance (métastase) à plus ou moins long terme.

Le CNP est classiquement radio-sensible et radio-curable pour la plupart des cas. Les résultats thérapeutiques ont été améliorés depuis une vingtaine d'années par l'association à la radiothérapie de la chimiothérapie concomitante.

La chimiothérapie d'induction avant radio-chimiothérapie ne constitue pas un traitement standard, mais la grande chimiosensibilité des cancers du cavum explique sa large utilisation. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer cette stratégie.

La présente étude, évalue de façon rétrospective cette stratégie thérapeutique sur une série de malades atteints de cancer du cavum traités par chimiothérapie néo-

adjuvante, avant la radiothérapie, au niveau du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

MATERIELS ET METHODES

A. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 66 cas de carcinomes nasopharyngés non métastatiques traités par une chimiothérapie néo adjuvante au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre janvier 2015 et octobre 2016. Le protocole de chimiothérapie d'induction administrée est à base de platine (cisplatine ou carboplatine) en association avec la Doxorubicine ou le 5- Fluorouracile (5FU), 2 à 3 cures sont administrées avant la radiothérapie. Les données épidémiologiques, les caractéristiques clinico-pathologiques et évolutives seront étudiés. Cette étude comportera un volet descriptif et un autre analytique incluant l'étude de survie et des facteurs pronostiques.

B. Les objectifs :

L'objectif primaire :

L'objectif de notre travail est d'analyser l'apport de la chimiothérapie d'induction en termes de survie et de préciser l'avenir des patients en termes de rechute locorégionale et métastatique

Les objectifs secondaires :

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des patients atteints de cancer du cavum traités par chimiothérapie première suivie de radiothérapie au CHU Hassan II.
- Analyser les facteurs pronostiques et déterminer un groupe de patients qui bénéficierait de la chimiothérapie néo-adjuvante.

C. Critères d'inclusion :

Notre étude a concerné :

- les malades atteints d'un cancer du cavum histologiquement prouvé sur une biopsie du cavum ou d'une adénomégalie cervicale
- Les patients ayant reçus eu une chimiothérapie néo adjuvante suivie de radiothérapie loco-régionale +/- chimiothérapie concomittante.

D. Critères d'exclusion :

La présence d'autres affections cancéreuses ou la présence de métastases constituent les critères d'exclusion de notre étude.

E. Méthodes de recueil des données :

Les différents paramètres à l'étude sont issus des dossiers sources des patientes; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net. A partir d'une fiche d'exploitation (Annexe 2) établit pour chaque patient ,une base de données Excel (Annexe 3)a été constituée comportant:

1. Les données démographiques et cliniques :

L'âge, les antécédents personnels et familiaux, la date de début des symptômes, les signes révélateurs, la date du diagnostic, les données de l'examen clinique, comportant la naso-fibroscopie, l'extension ganglionnaire régionale ainsi que l'atteinte des paires crâniennes, et le stade TNM/UICC 2002 (Annexe 4)

2. Les données anatomopathologiques :

Le diagnostic histologique basé sur la biopsie du cavum ou sur la biopsie d'une adénopathie cervicale a été distingué.

Le type histologique selon la classification de l'OMS (annexe 1), qui permet de différencier les carcinomes indifférenciés de type nasopharyngé (UCNT) des

carcinomes différenciés, a été précisé.

3. Le bilan radiologique :

Nous avons évalué les modalités de « staging » chez les patients de cette série.

Une tomodensitométrie (TDM) du cavum et du cou, une radiographie du poumon ou un scanner thoracique , une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse constituent le bilan d'extension recommandé par les différentes sociétés savantes chez les patients atteints d'un CNP stade III-IVa. (6)

Le but étant d'évaluer la conformité des pratiques, relatives au bilan d'extension, au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II, aux recommandations internationales.

4. Le bilan biologique:

Les données des bilan biologiques, notamment la numération formule sanguine (NFS) et la fonction rénale (urée, créatininémie), réalisés avant chaque cure ont été analysées à fin d'identifier le profil de toxicité hématologique et rénale chez les patients étudiés.

5. Les traitements reçus :

Tous les malades ont eu une chimiothérapie néo adjuvante suivie d'une radiothérapie loco-régionale +/- chimiothérapie; ainsi nous avons identifié le type de protocole de la chimiothérapie d'induction, le nombre de cycles reçus, la dose délivrée de la radiothérapie et son étalement, ainsi que le nombre de cycle et le type de chimiothérapie administrée de façon concomitante à la radiothérapie.

6. Evolution et suivi :

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.

La survie sans rechute (SSR) a été calculée à partir du premier jour du traitement jusqu'à la date d'apparition de la première récurrence locorégionale et /ou métastase à distance.

La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès

7. Toxicité et profil de tolérance

Les événements indésirables rapportés sur les dossiers patients ont été répertoriés sur la base de données à fin d'évaluer le profil de tolérance de la chimiothérapie néo-adjuvante, et son impact sur le déroulement de la radio-chimiothérapie concomitante (RCC).

La terminologie NCI-CTCAE V4.0 (National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events) (annexe5) est utilisée pour la déclaration des événements indésirables (EI), une échelle de grade de sévérité est fournie pour chaque EI.

Seules les toxicités grades 3 et 4 ont été pris en considération dans cette étude.

F. Analyse statistique :

L'analyse statistique comporte deux volets :

1. Etude descriptive :

Mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%)

2. Etude Analytique :

Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes, analyse de survie selon la courbe de Kaplan Meier élaborée par le logiciel SPSS , analyse uni variée et multi variée de la corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale selon le logiciel SPSS.

RESULTATS

I. Profil épidémiologique de la population étudiés :

1. Inclusions et effectif:

Au cours de la période d'étude entre Janvier 2015 et octobre 2016, 66 cas de CNP prouvés histologiquement et ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction ont été admis au sein du service d'oncologie du CHU Hassan II de Fès.

Le nombre de nouveaux cas enregistrés est comparable entre les deux années d'étude avec 36 et 30 cas en 2015, 2016 respectivement.

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'année d'admission

Années	2015	2016
CAS	36	30

2. Répartition selon le sexe :

Dans notre série on note une prédominance masculine : 49 hommes (74 %) et 17 femmes (26 %) avec un sex-ratio de 2,8. (Figure 2).

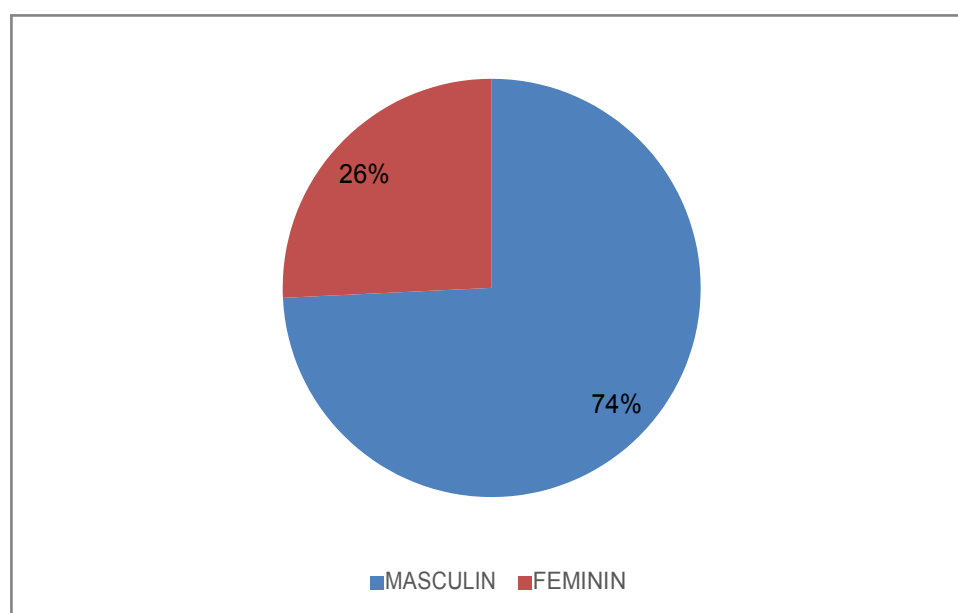


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

3. Répartition selon l'âge :

L'âge de nos patients varie entre 19 et 76 ans, avec une médiane de 45,5 ans et un pic de fréquence chez les patients de 41 à 50 ans (Figure 3).

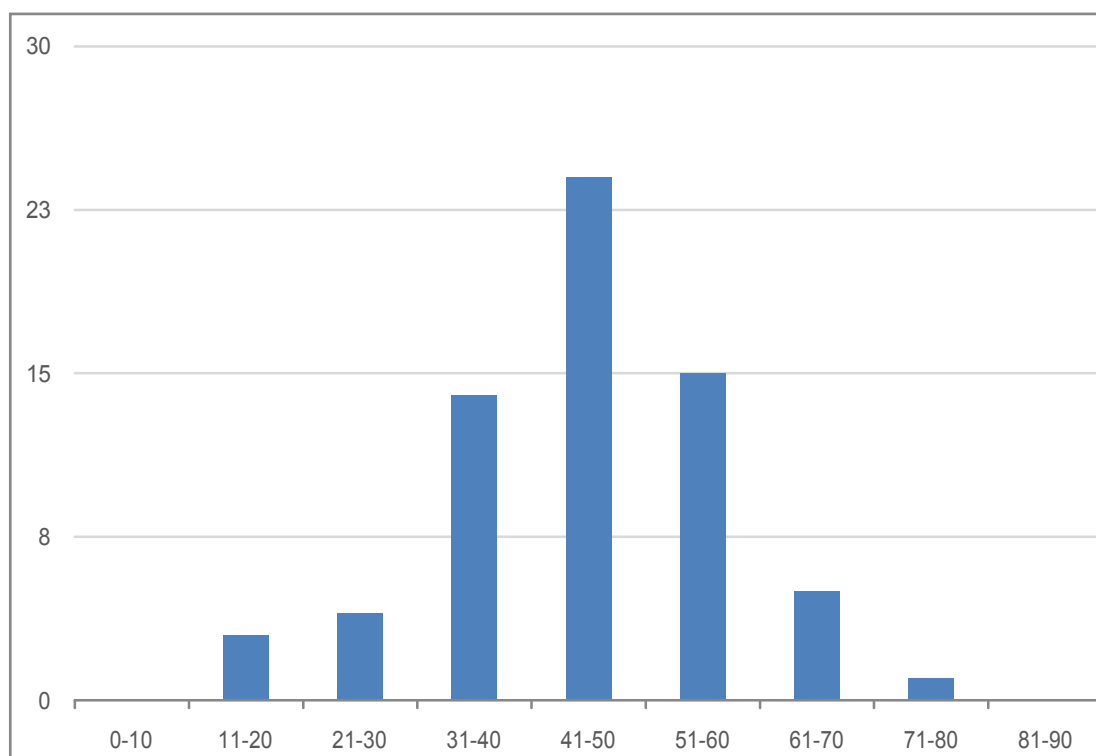


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge

4. Facteurs de risque :

Le tabagisme a été rapporté par 14 malades (22%). La médiane en paquets années est de 22.4 avec des extrêmes de 6 à 46 paquets/année.

L'alcoolisme a été rapporté par 4 malades (6%).

Dans la population étudiée nous avons répertorié deux patients, ayant un antécédent familial de premier degrés de CNP, et cinq 5 patients ayant un antécédent familial de 1er et de 3ème degrés de cancer autre que CNP (cancer du sein, cancer de vessie, cancer de rectum et d'autres non précisés).

L'infection à l'EBV et les habitudes alimentaires ne sont pas rechercher systématiquement en routine et méritent d'être étudiier de façon prospective sur la population marocaine pour une meilleure évaluation des facteurs de risque des CNP au Maroc.

5. Répartition selon le lieu de résidence :

Nous avons jugé utile d'étudier la répartition de notre population de malades par région, pour essayer de dégager un certain nombre d'informations concernant certaines habitudes alimentaires et certains facteurs environnementaux.

Les patients issus de la région de Fès sont majoritaires et ils représentent 23% des cas, suivis de Taounate et TAZA qui représentent 18% ; ceux qui proviennent de la ville de Sefrou , El Hoceima , Meknès représentent 8% pour chacune

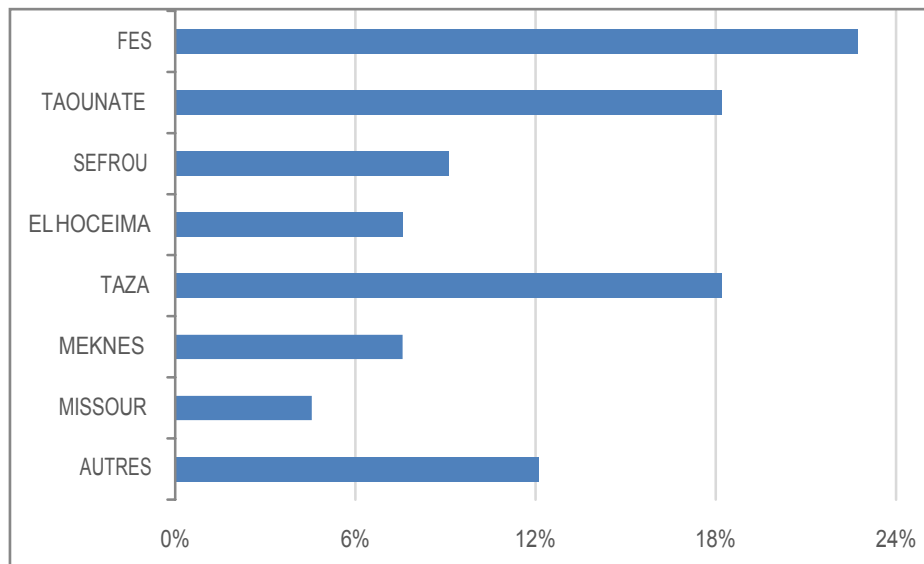


Figure 3: Répartition de la population d étude selon la région

II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation variait entre 3 mois et 12 mois, avec un délai médian de 7 mois

2. Motif de consultation :

Le motif de consultation prédominant dans cette série est le syndrome tumoral sous forme d'adénopathies cervicales avec 81,8 % des cas soit un nombre totale de patients de 54.

Un syndrome rhinologique était noté chez 37 personnes soit 56% des cas. L'obstruction nasale représente 39,3%, l'épistaxis 42,4% et l'association des 2 symptômes a été retrouvée chez 17 patients soit 25,7%.

Le syndrome otologique était signalé chez 33 malades soit 50 % avec essentiellement une hypoacousie (34 ,8%), des otalgies (15,1%) et ou des acouphènes (6,06%)

17 patients (25,7%) avaient un syndrome neurologique fait de céphalées (18,18 %), une diplopie (4,54 %), des névralgies faciales (3,03 %) ou une dysphonie (1,51 %)

3. Comorbidités :

Dans notre série 4 patients présentaient des antécédents médicaux soit 6% des cas dont 3 patients hypertendus et un seul patient diabétique type 2.

4. Performance status de l'O.M.S:

La majorité des patients inclus dans cette étude (97 %) avaient un PS <2; selon l'échelle de performance utilisé en oncologie pour évaluer l'état général et les activités du quotidien effectuées par les patients atteints d'un cancer (annexe 6).

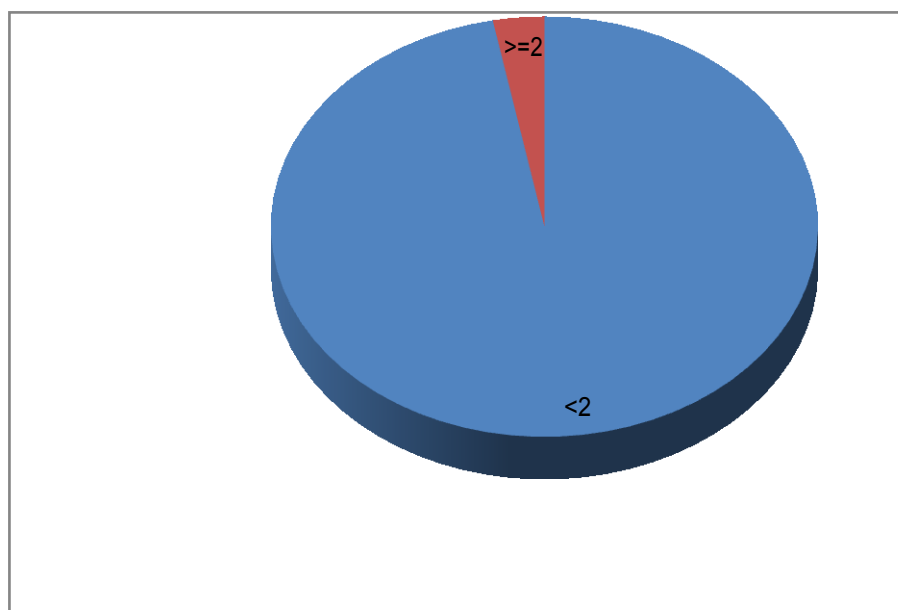


Figure 4: Répartition des patients en fonction de l'état général (PS)

III. Bilan radiologique :

1. Bilan d'extension locorégional :

L'extension locorégionale est appréciée par une TDM et/ou une IRM du cavum et du cou. Dans notre série un scanner a été réalisé chez la quasi-totalité des cas soit 63 patients, tandis que 3 patients ont bénéficié d'une IRM. Au terme de ce bilan, ont été renseignés: le siège de la tumeur, son extension aux structures de voisinage, et l'atteinte ganglionnaire lymphatique régionale (figure5 et 6)



Figure5 :TDM en coupe axiale :processus tissulaire du cavum étendu au niveau de la fosse nasale gauche (CHU HASSAN II)

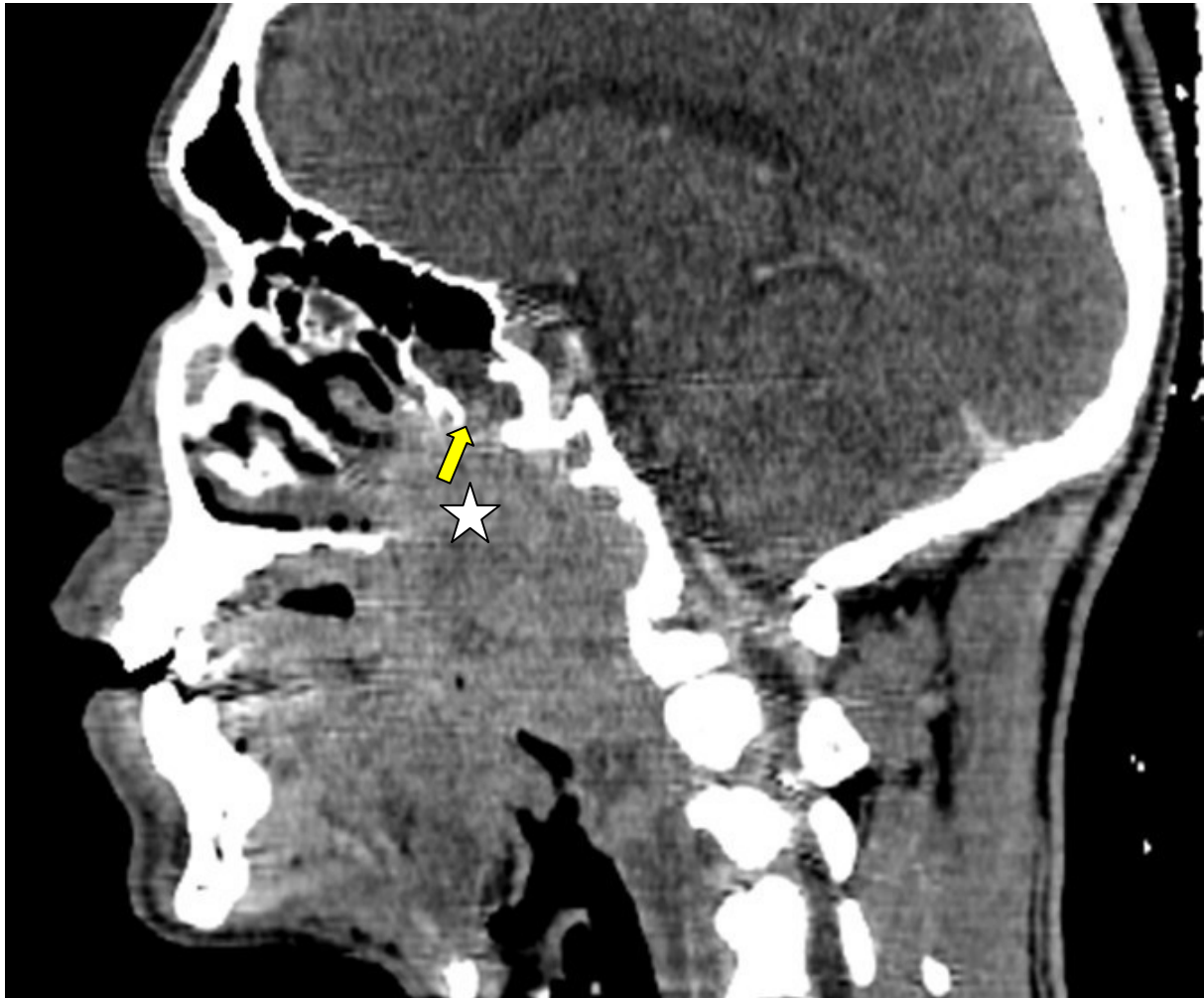


Figure 6 : TDM coupe sagittale d'un processus du cavum (Etoile) avec début d'envahissement du sinus sphénoïdal et lyse osseuse en regard (Flèche) (CHU HASSANII)

2. Bilan d'extension à distance :

Un bilan d'extension à distance fait d'une TDM thoraco-abdominale ou d'une échographie abdominale et une radiographie thoracique a été réalisé chez tous nos patients à la recherche de métastases à distances, complétés par une scintigraphie osseuse ou un TEP-FDG selon les cas. Dans notre étude, nous avons exclus toutes les formes métastatiques d'emblée.

IV. Données histologiques

La confirmation anatomopathologique a été faite dans tous les cas (critère d'inclusion).

Il s'agit d'un UCNT dans 100 % des cas.

Le diagnostic histologique a été posé essentiellement sur des carottes biopsiques prélevées au niveau du cavum au cours d'une nasofibroscopie. À noter 52 biopsies au niveau du cavum versus 14 biopsies d'adénopathies cervicales.

La Détection du virus EBV en immunohistochimie (IHC) a été réalisée chez un seul patient par la mise en évidence de l'antigène LMP-1.

V. STADES :

Nous avons pu procéder à une stadification basée sur les données du bilan d'extension selon la classification TNM de l'UICC 2002. (annexe 5)

a. Stade T :

Les tumeurs T1 représente 14% (n=19), le stade T2 37,8% (n=25) avec 20 % et 18% de tumeurs T2a, T2b respectivement. les T3 constituent 20% des cas (n=13), et les T4 29% (n=19) (figure 7).

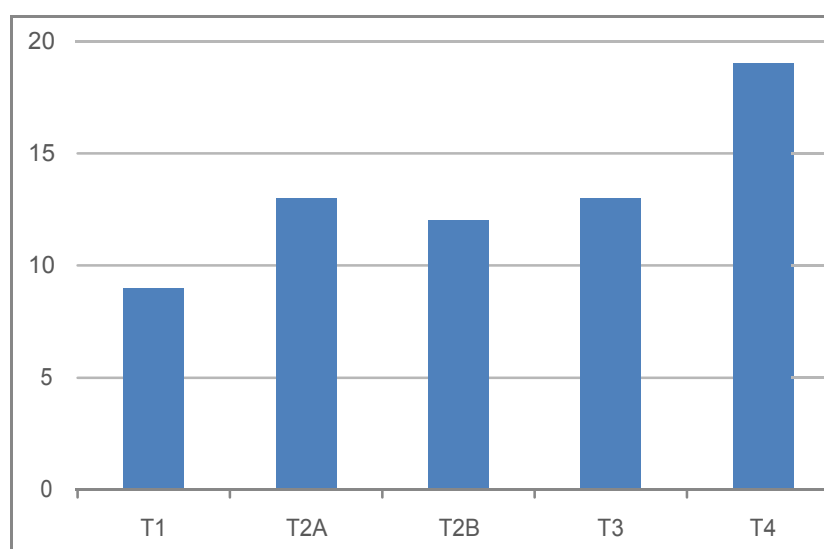


Figure 7: Répartition de la population d'étude selon l'étendue de la tumeur (T)

b. Stade N :

Concernant l'extension ganglionnaire (figure 8); 8 patients sont cliniquement et radiologiquement N0, cependant on note une extension ganglionnaire N1 chez 31 patients, N2 chez 24 patients et N3 chez 3 patients.

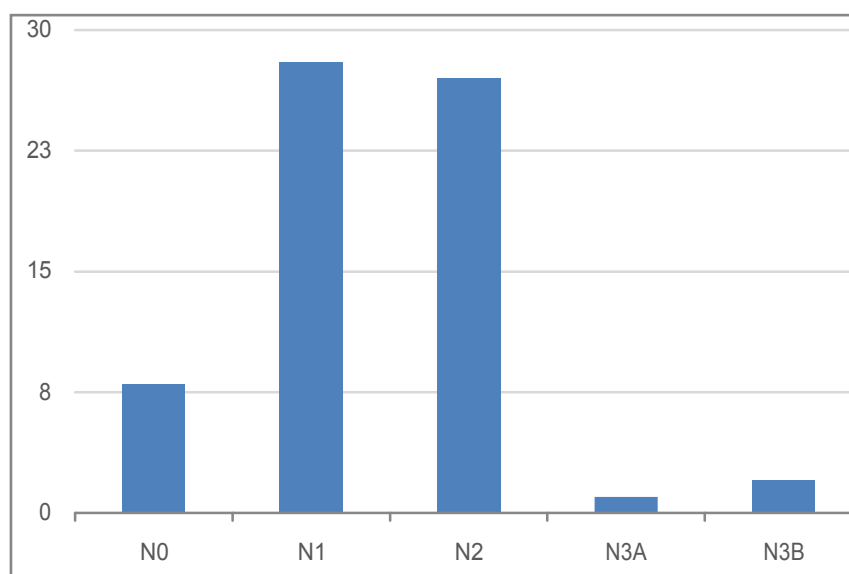


Figure 8 : Répartition de la population d'étude selon l'atteinte ganglionnaire

c. Stade UICC :

Dans cette série les stades de la maladies sont répartie comme suit; les stade I (n=1) soit 1,5%, les stades II (n=21) soit 32%, les stade III (n=24) soit 36,3 % des cas, les stades IVa (n=17) soit 25,75 %, et les stade IVb (n=3) soit 4,54 %. (Figure 9)

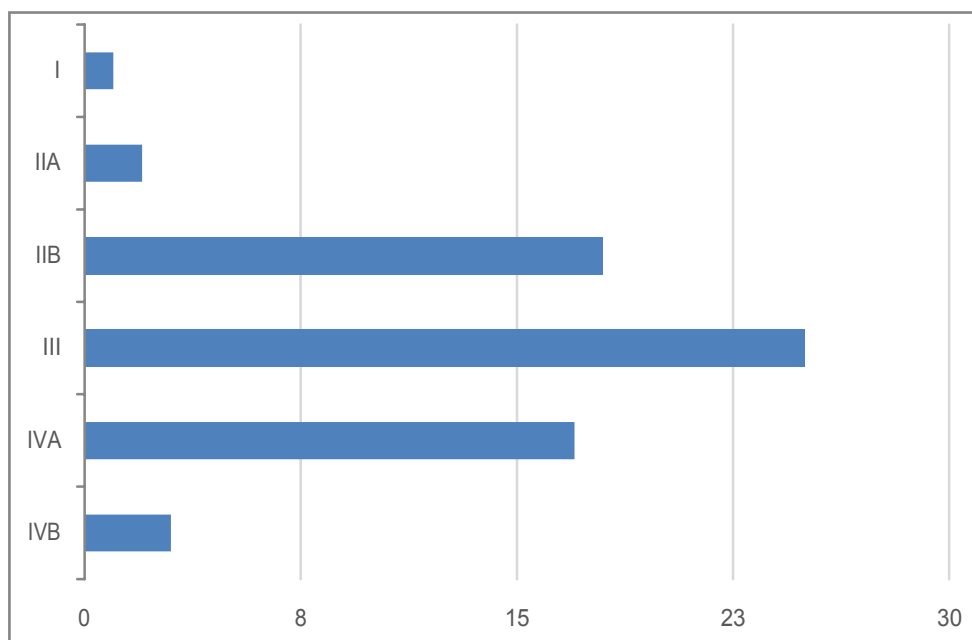


Figure 9 : Répartition de la population d'étude selon le stade

VI. Données thérapeutiques :

1. Chimiothérapie néo adjuvante :

Le protocole associant la cis-diamine-dichloroplatine II (CDDP) à la doxorubicine (adriamycine : ADM) est le protocole de référence pour le traitement néoadjuvant des CNP de type UCNT dans le service d'oncologie médicale du CHU Hassan 2, puisque 94% des patients (n=63) ont été traités par cette combinaison thérapeutique. La carboplatine associées à l'ADM a été administrée chez 3 malades en raison d'une contre indication absolue à la CDDP (insuffisance rénale). (tableau 1).

Les cycles de chimiothérapie ont été répétés toutes les 3 semaines pendant 3 cycles chez 59 patients et pendant 2 cycles chez 7 patients. Un patient n'a reçu qu'un seul cycle d'induction puis décédé (décès toxique).

Tableau 2 : Protocole de chimiothérapie et schéma d'administration

Protocoles	Doses	Modalités d'administration
Cis platine +Doxorubicine	Cis platine 80 mg /m2 Doxorubicine 50 mg/m2	Toutes les 3 semaines en IV.
Carboplatine +Doxorubicine	AUC5 Carboplatine AUC5 Doxorubicine 50 mg/m2	Toutes les 3 semaines en IV.

2. Complications de la chimiothérapie :

Une toxicité de grade 5 (décès) a été rapportée avec un décès toxique après le premier cycle de chimiothérapie. Les principaux effets indésirables de grades 3 à 4 (G3/G4) étaient hématologiques (tableau 2). Bien que la neutropénie G3/G4 soit survenue chez 12 patients traités par l'association CDDP-ADM, le taux de neutropénie fébrile n'était observé que chez un seul patient .

Evénements	Grade 3	Grade 4
-Hématologiques		
Neutropénie	12	3
Neutropénie fébrile	2	
Anémie	1	2
-Non hématologiques		
Vomissements	5	
Fatigue	2	

3. chimiothérapie concomitante :

Tous les patients ont bénéficiés d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Le protocole de référence dans cette série est la CDDP en monothérapie administrée à la dose de 40 mg/m² en perfusion intraveineuse (IV) de façon hebdomadaire (92%). En cas d'insuffisance rénale la carboplatine AUC2 en perfusion (IV) hebdomadaire est l'alternative thérapeutique considérée dans cette série (8%).

Le nombre de cures médians reçus en concomitance à la radiothérapie est de 5 avec des extremes de 2 à 7.

4. Radiothérapie :

Tous les patients ont reçu une radiothérapie de type conformationnelle ,la dose prescrite est de 70 Gy en fractionnement classique de 2 Gy/ séance et 5 jours/ semaine sur le volume cible tumoral et ganglionnaire et 50 Gy sur les volumes prophylactiques (tumoraux et ganglionnaires).

Si atteinte ganglionnaire initial un complément aux électrons (après la dose initiale de 45 à 50 Gy aux photons) a été réalisé.

L'étalement médian de la radiothérapie était de 56 jours avec des extrêmes de 26 et 71 jours.

5. Complication de la radiothérapie:

Les séquelles tardives de la radiothérapie étaient dominées par le dysfonctionnement salivaire à type d'hyposialie chez 77% des cas, l'hypoacousie chez 35% des malades, le trismus noté chez 9% des malades, et une fibrose cervicale chez 3% des patients.

VII. Evaluation et survie :

Après un recul médian de 24 mois avec des extremes de 4 à 45 mois on note 20 perdus de vue, 6 décès et 10 rechutes (tableau 3).

Tableau 3: Description du mode de rechute, du traitement proposé

PATIENT	AGE	SEXE	STADE	TYPE DE RECHUTE	RECU TRAITEMENT
Patient 1	43	M	III	Rechute métastatique viscérale(FOIE+poumon)	13mois CDDP+5FU
Patient 2	26	M	IVB	Rechute métastatique osseuse	12mois Docétaxel +Zometa
Patient 3	32	M	IIB	Rechute métastatique viscérale (Foie)	9mois CDDP+5FU
Patient 4	19	M	IVA	Rechute métastatique viscérale (poumon+Foie)	24mois RTHpalliative
Patient 5	41	M	IIB	Rechute métastatique pulmonaire	45mois Docétaxel
Patient 6	26	M	III	Rechute métastatique osseuse	4 mois NP
Patient 7	47	M	III	Rechute locorégionale	8 mois Cispl+5FU
Patient 8	43	M	III	Rechute locale	7mois Cispl+doxo
Patient 9	46	M	III	Rechute métastatique viscérale (Poumon)	5mois Cispl+5FU
Patient 10	43	M	III	Rechute métastatique viscérale(FOIE+poumon)	7 mois CDDP+5FU

1. Survie globale :

La survie médiane n'était pas atteinte dans notre population avec avec une survie à 30 mois calculée à 88%..

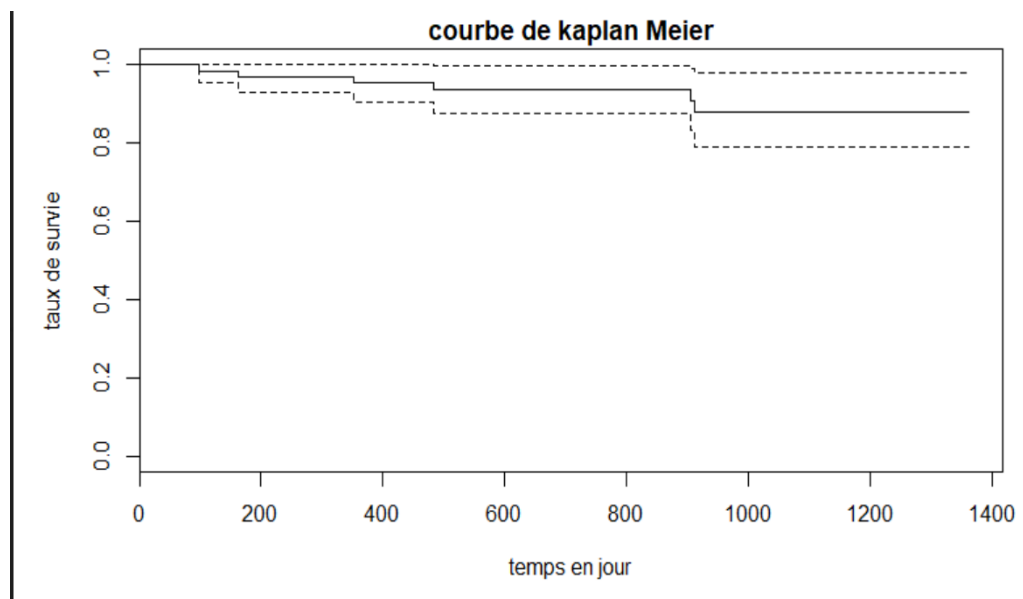


Figure 10 : courbe de survie globale selon Kaplan Meier

2. Survie sans récurrence :

La médiane de survie sans récurrence n'était pas atteinte dans notre population. A 36 mois la SSR est estimée à 73,5% (figure 11).

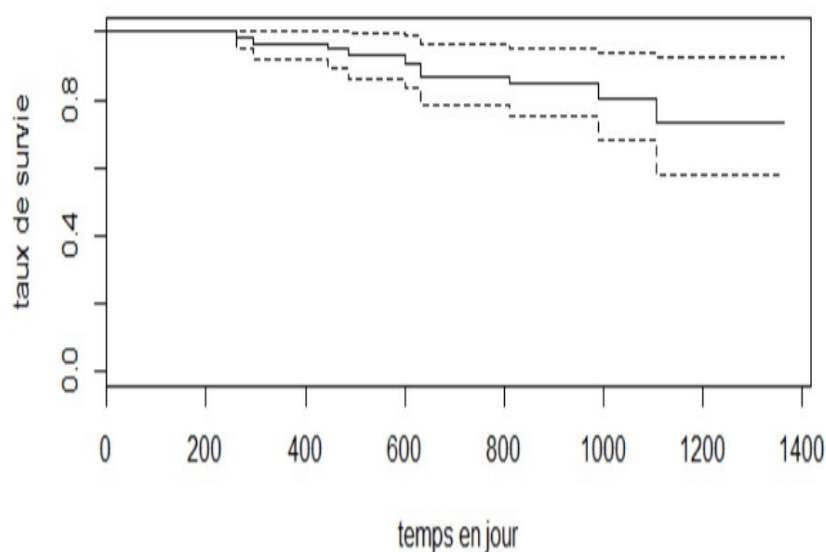


Figure 11 : Courbe illustrant la survie sans récurrence

VIII. Facteurs pronostiques :

L'analyse uni-variée des facteurs pronostiques, une association statistiquement significative entre le PS et la SG a été noté, avec une meilleure survie des patients ayant un PS <2 (p=0,0006). Tandis que la SSR serait influençait par le sexe (p=0,03) (tableau 5).

Cependant aucun des ces deux paramètres ne sort comme facteur pronostique indépendant de la SG, ni de la SSR en analyse multi-variée.

Tableau 4 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale

Facteurs liés au patients	N	P
Age (ans)		
< 45	32	0.104
>=45	34	
Sexe		
F	17	0.809
M	49	
PS		
<2	64	0.000599
>=2	2	
Facteurs liés au diagnostic	N	P
Délai diagnostique		
<5 mois	29	0.507
>=5 mois	37	
Site de biopsie		
Cavum	52	0.831
Adénopathie cervicale	14	
Facteurs liés à la tumeur	N	P

CT			
T1-T2	34		0.712
T3-T4	32		
CN			
N0-N1	39		0.127
N2-N3	27		
Stade UICC			
I; II ; III	46		0.203
IV	20		
Facteurs liés au traitement			
	N		P
Nombre de cycles de chimiothérapie néo-adjuvante			
	4		0.524
2	59		
3			
Type de CTNEOAJ			
CDDP NEOAJ			0.684
CARBO NEOAJ	62		
	4		
Type de CT au cours de la			
RCC	7		0.896
CARBO CONCO	21		
CDDP CONCO			
Nombre de cycles de la CT au cours de la RCC			
<6	20		0.334
>=6	26		

Tableau 5 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie sans progression

Facteurs liés au patients	N	P
Age (ans)		
< 45	32	0,304
>=45	34	
Sexe		
F	17	0.03
M	49	
PS		
<2	64	0.8
>=2	2	
Facteurs liés au diagnostic	N	P
Délai diagnostique		
<5 mois	29	0.239
>=5 mois	37	
Site de biopsie		
Cavum	52	0.647
Adénopathie cervicale	14	
Facteurs liés à la tumeur	N	P
CT		
T1-T2	34	0.14
T3-T4	32	

CN			0.127
N0-N1	39		
N2-N3	27		
Stade UICC			
I; II ; III	46		0.06
	20		
IV			
Facteurs liés au traitement	N		P
Nombre de cycles de chimiothérapie néo-adjuvante			0.9
2	4		
3	59		
Type de CT NEOADJ			
CDDP NEOADJ			
CARBO NEOADJ	62		0.5
	4		
Type de CT au cours de la			0.71
RCC	7		
	21		
CARBO CONCO			
CDDP CONCO			
Nombre de cycles de la CT au cours de la			0.82
RCC	20		
<6	26		
>=6			

DISCUSSION

I. Anatomie du nasopharynx :

A. Rappels

Le cavum constitue un carrefour entre la région crânioencéphalique et les espaces profonds de la face.

Il s'agit d'un conduit musculo membraneux vertical situé sous la base du crâne, en avant des premières vertèbres cervicales, communiquant en avant avec les cavités nasales par les choanes, latéralement avec les oreilles moyennes par les trompes auditives et se continue en bas par l'oropharynx.(Figure 12)

Le nasopharynx (NP) est de forme cubique ouvert en avant, mesurant chez l'homme adulte environ 40 mm de large, 30 à 40 mm de hauteur et 20 mm de grand axe antéropostérieur (6) et présente à décrire six parois :

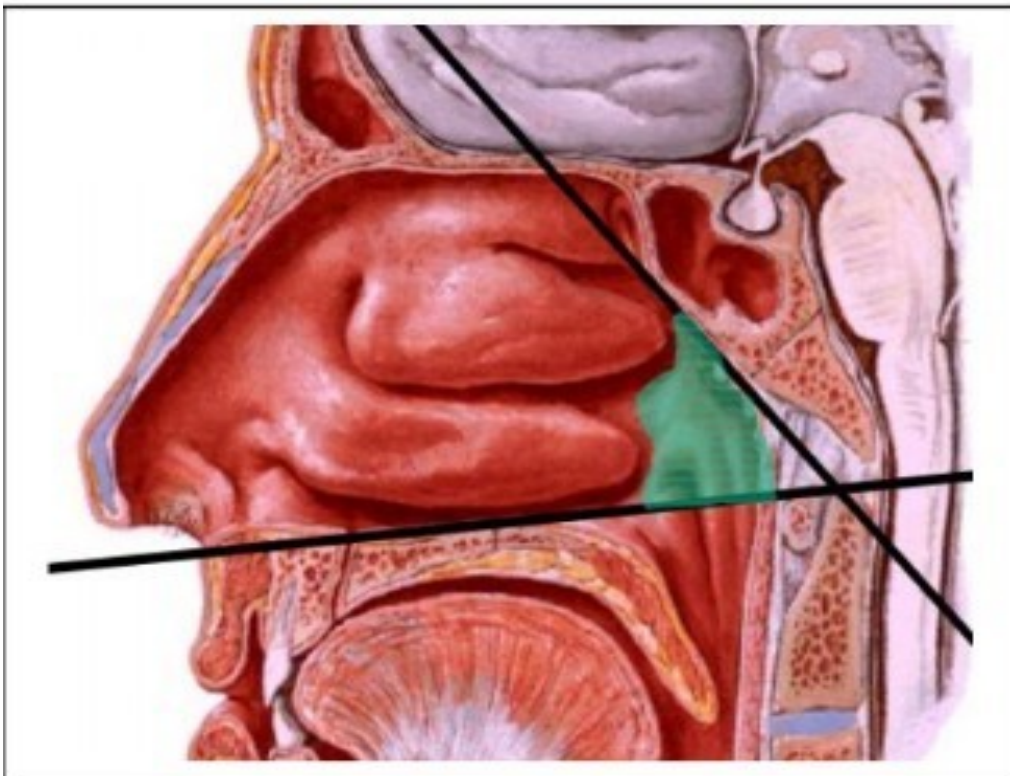


Figure 12: coupe sagittale du pharynx, le cavum est représenté en vert [6]

1. Les parois du NP :

- a. Paroi supérieure et postérieure : essentiellement osseuse, répond à l'apophyse basilaire de l'occipital et au ligament occipital atloïdien antérieur. La paroi supérieure, également appelée voûte ou fornix, est inclinée en bas et en arrière, réalisant une courbe harmonieuse avec la paroi postérieure qui devient verticale. Leur jonction est représentée par une ligne horizontale qui passe par le tubercule pharyngien de l'occipital.
- b. La paroi supérieure : ou toit répond au plancher du sinus sphénoïdal et au clivus recouvertes d'un épais périoste .Sa muqueuse renferme à ce niveau un amas de follicules lymphoïdes appelé tonsille pharyngienne et de deux reliefs médiaux en rapport avec les reliquats embryonnaires.
- c. La paroi postérieure : La paroi postérieure prolonge en arrière la paroi supérieure. Elle est constituée en haut de la partie basilaire de l'os occipital et en bas de la membrane atlanto-occipitale qui relie la partie basilaire de l'os occipital à l'atlas. Cette membrane est recouverte latéralement par les muscles longs du cou et longs de la tête. Le rapport essentiel de cette paroi est la région rétro pharyngée puis la fosse cérébrale postérieure.

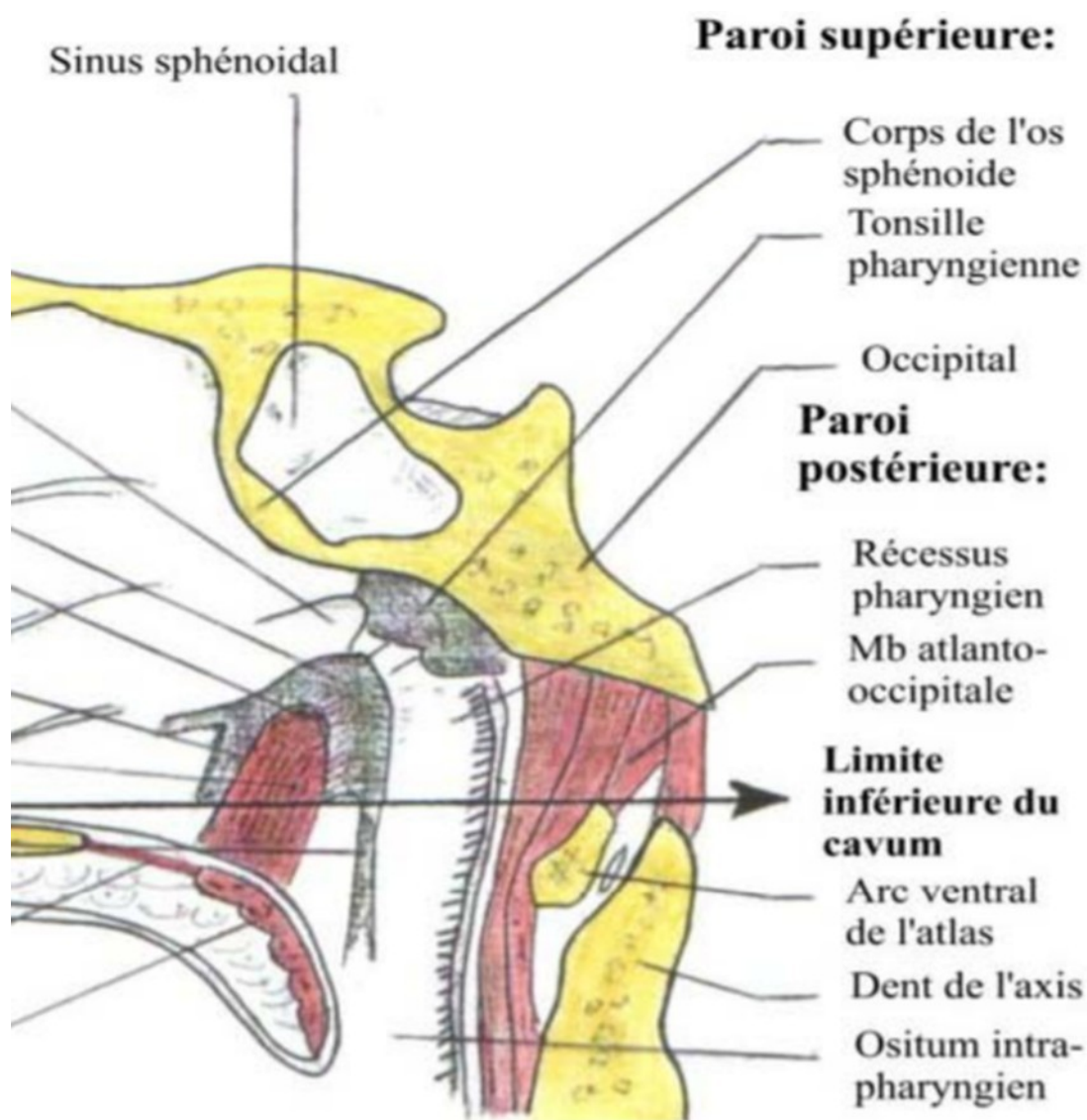


Figure 13 : Coupe sagittale médiale du cavum (7)

La paroi antérieure : La paroi antérieure du rhinopharynx correspond aux deux orifices postérieurs de la cavité nasale dénommés choanes. Ils sont séparés sur la ligne médiane par le bord dorsal du vomer constituant la partie postérieure du septum nasal.

La paroi inférieure: formée de la face dorsale du voile du palais qui prolonge le plancher des cavités nasales. En arrière du voile du palais l'osmium intra pharyngien fait communiquer le NP et l'oropharynx

Parois latérales : La paroi latérale est musculoaponévrotique, sauf dans sa partie antérieure où la muqueuse est appliquée sur la face interne de l'aile médiane de l'apophyse ptérygoïde, et en haut où la cloison est purement aponévrotique. Cette portion aponévrotique, traversée par l'appareil tubaire, est essentiellement formée par le fascia pharyngobasilaire qui constitue une barrière résistante à l'extension tumorale. Ce dernier, en forme de U ouvert en avant, détermine la configuration du nasopharynx.

La muqueuse épithéliale qui délimite l'espace muqueux pharyngé réalise 2 reliefs muqueux :

- **Un relief central** : répondant à l'orifice tubaire de la trompe auditive qui est longé par un repli musculo muqueux postéro supérieur appelé torus tubaire bordé par les muscles constricteurs supérieurs du pharynx et les muscles péri staphylins interne (élevateur du voile) et externe (tenseur du voile).
- **Un récessus postéro latéral** : situé entre le torus tubaire et la paroi postérieure du rhinopharynx, appelé récessus pharyngé ou fossette de Rosenmüller qui est formé par la réflexion du fascia pharyngobasilaire sur le foramen lacerum.

2. La Vascularisation du NP

Le NP est vascularisé par le système carotidien externe. L'apport artériel est constitué, en grande partie, par l'artère pharyngienne ascendante, qui alimente un réseau muqueux et sous-muqueux, mais également par des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale(8). L'espace sous-muqueux contient le plexus veineux para pharyngé avec des veines para pharyngées qui se drainent partiellement dans la veine rétro pharyngée et la veine faciale avant de rejoindre la veine jugulaire interne.

3. L'innervation du cavum :

L'innervation motrice du nasopharynx est assurée par les nerfs crâniens IX (nerf glossopharyngien) et X (nerf vague), sauf pour le muscle péri staphylin interne innervé par la 3^e branche du V (V3). L'innervation sensitive est assurée par le nerf maxillaire (V2).(9)

4. Drainage lymphatique :

Le NP possède un réseau lymphatique sous muqueux très important responsable de la dissémination lymphatique des CNP .Le drainage lymphatique du nasopharynx se fait vers les ganglions rétro

Pharyngés qui constituent le premier relais, puis vers les chaînes cervicales

Profondes représentées par trois groupes correspondant aux tserritoires :

Sous-digastrique et spinal haut (groupe II).

Sus-omohyoïdien (groupe III).

Spinal et sus-claviculaire (groupe V).(8)

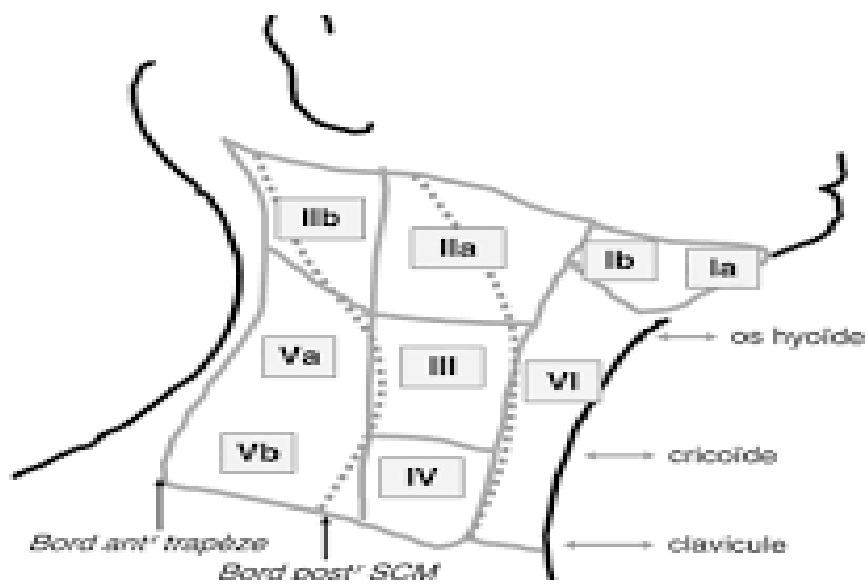


Figure14 : les aires ganglionnaires séparés en 6 zones selon la classification de **Robbins (10)**

II. Rappel physiologique :

Situé profondément sous la base du crane, le rhinopharynx est un carrefour important entre les voies respiratoires et l'oreille moyenne. Contrairement à l'oropharynx et au pharyngolarynx qui constituent un carrefour des voies respiratoires et digestives, le rhinopharynx n'est qu'un conduit aérien, le voile du palais l'isolant totalement de l'oropharynx lors de la déglutition alors qu'il laisse librement passer l'air lors de la respiration. Son rôle est également de drainer le mucus sécrété dans les fosses nasales et les sinus vers les voies digestives. Enfin, lors de la déglutition, l'orifice des trompes d'Eustache, en s'ouvrant, permet à l'air de pénétrer vers l'oreille moyenne, en régulant ainsi sa pression.

III. Les carcinomes nasopharyngés :

1. Histologie des CNP

La muqueuse du cavum est bordée d'un épithélium variable; respiratoire ou de type pavimenteux non kératinisé ou intermédiaire. Elle contient des glandes séromuqueuses et par place une population lymphoïde abondante. (11)

Les tumeurs épithéliales malignes représentent plus de 90% des cancers du cavum. La classification de l'OMS basée sur le degré de différenciation distingue 3 types (11):

OMS type 1: carcinome épidermoïde kératinisant

OMS type 2: carcinome épidermoïde non kératinisant

OMS type 3: carcinome indifférencié de type naso-pharyngée

Quand deux sous-types sont retrouvés sur le même prélèvement, le carcinome est classé selon le sous-type prédominant.

Les carcinomes épidermoïdes sont des tumeurs malignes épithéliales avec une différenciation malpighienne reconnue morphologiquement par la présence de ponts d'union ou de kératine. Alors que l'UCNT se présente sous forme de massifs de cellules tumorales de forme et de taille variables, aux contours irréguliers, d'aspect «syncitial» avec un stroma lymphoïde abondant. Les cellules tumorales sont rondes ou parfois fusiformes. Elles sont peu cohésives et leurs limites cytoplasmiques sont floues. Leur noyau est rond, volumineux, vésiculeux et centré par un nucléole proéminent, plus rarement à chromatine .

La tumeur étant peu différenciée et les lymphocytes abondants, le diagnostic différentiel avec le lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules (ou plus rarement la maladie de Hodgkin) nécessite un complément d'étude immunohistochimique pour confirmer le diagnostic d'UCNT .

La mise en évidence de cytokératines (AE1/AE3) dans les cellules tumorales et la négativité de marqueurs lymphoïdes (CD20/CD5) permettent de retenir le diagnostic de carcinome.

La détection de l'EBV dans les cellules tumorales est surtout utile dans le cadre d'une métastase ganglionnaire d'un carcinome peu différencié à primitif inconnu, car sa positivité suggère fortement une origine nasopharyngée. . Elle peut se faire par immunohistochimie par la mise en évidence d'un marquage positif LMP-1 ou par hybridation in situ (plus sensible) (figure 16).

Les biopsies sont en général de petite taille et leur interprétation peut être difficile, sur la biopsie initiale et surtout sur les biopsies de contrôle après radiothérapie, en raison des remaniements cicatriciels et dystrophiques post radiques.

Par ailleurs, il faut savoir que le traitement induit souvent, au cours des récives ou dans les sites métastatiques, une différenciation vers un sous-type différencié. (11).

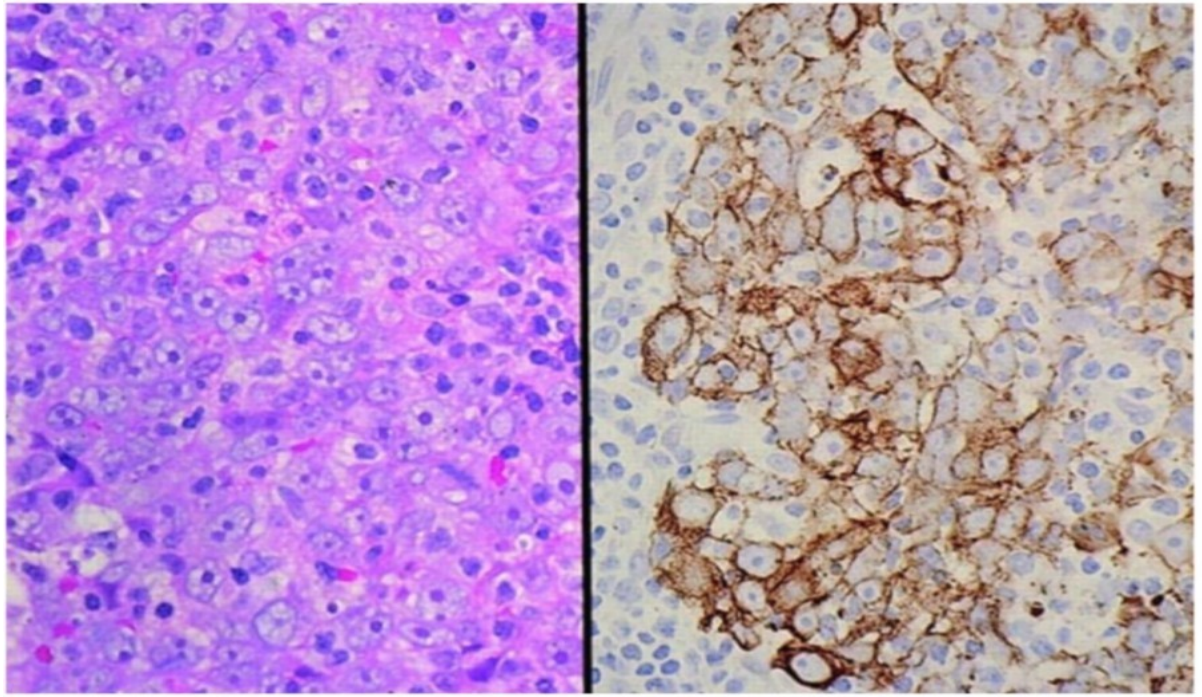


Figure 15: carcinome indifférencié du nasopharynx en microscopie optique, en coloration HES à gauche, les marqueurs des cytokératines mise en évidence en IHC (figure de droite) permettent de faire la différence avec le lymphome (12)

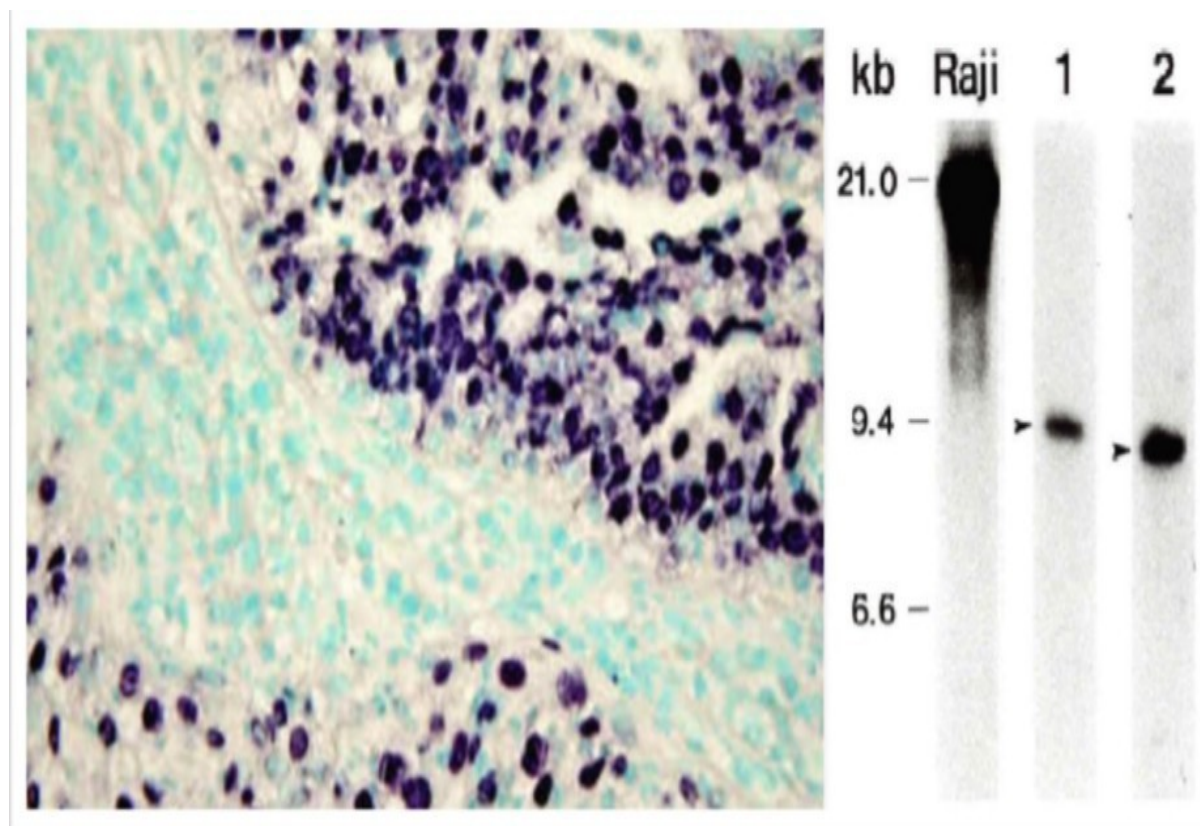


Figure 16: Détection du virus EBV en IHC à gauche (mise en évidence de l'antigène LMP-1) et détection des ARN EBER en HIS sur la figure de droite (13)

2. Histoire naturelle et modalités d'extension :

La localisation anatomique tumorale et les voies d'extension expliquent la symptomatologie des CNP et les traitements proposés

L'extension locorégionale des CNP:

Le site d'origine tumoral de prédilection est le récessus pharyngé latéral et le torus tubaire. Mais les lésions peuvent également naître du toit ou de la face postérieure du cavum, plus rarement du versant rhinopharyngé du palais mou. (14)

L'extension locorégionale est multidirectionnelle (figure 16). Les voies d'extension se font essentiellement le long des muqueuses et de la sous-muqueuse ; le long des muscles et insertions musculaires, des plans fibrograisseux et périmusculaires ; le long des gaines vasculaires et nerveuses et à travers les foramens osseux et le long des surfaces périostées.(15)

Les cancers du cavum s'étendent vers les points de faiblesses [15]. Ainsi l'extension se fait en avant vers les fosses nasales (obstruction nasale, épistaxis, anosmie), vers la fosse ptérygopalatine avec un risque d'atteinte des muscles masticateurs et du nerf mandibulaire V 3. En bas l'extension se fait vers l'oropharynx . En arrière et en haut les CNP s'étendent vers la base du crâne et le sinus caverneux (douleur, paralysie des nerfs crâniens (V, VI, VII, IX, X et XI et du nerf hypoglosse XII). Latéralement l'extension se fait vers les espaces parapharyngés et la fosse infratemporale (atteinte du V3, trismus). L'envahissement intra-crânien est l'apanage des tumeurs très localement avancées.

Le cartilage non ossifié de la trompe auditive et de la partie inférieure du foramen lacerum, et le fascia pharyngobasilaire ou aponévrose pharyngée constituent des barrières anatomiques à l'extension des CNP.

Extension ganglionnaire :

Le rhinopharynx est un organe médian à drainage lymphatique bilatéral. ce qui fait que l'envahissement ganglionnaire est très fréquent au moment du diagnostic avec une prédilection particulière pour les ganglions rétropharyngés et cervicaux postérieures .L'extension ganglionnaire est homolatérale dans 85–90 % des cas, bilatérale dans environs 50 % des cas (16-18). Il est peu fréquent d'observer des métastases ganglionnaires controlatérales isolées. Dans un cas sur trois, l'envahissement ganglionnaire est le premier signe révélateur de la maladie (19).

L'extension à distance :

L'incidence des métastases à distance est plus élevée comparé aux autres carcinomes de la sphère ORL. Elles sont synchrones au diagnostic dans 3 % des cas et peuvent survenir dans 18 à 50 % des cas au cours de l'évolution de la maladie. L'incidence de métastases à distance est corrélée à un envahissement ganglionnaire important, surtout sus-claviculaire. Le squelette est le site le plus fréquemment envahi (70 %), suivi par les poumons et le foie (17)

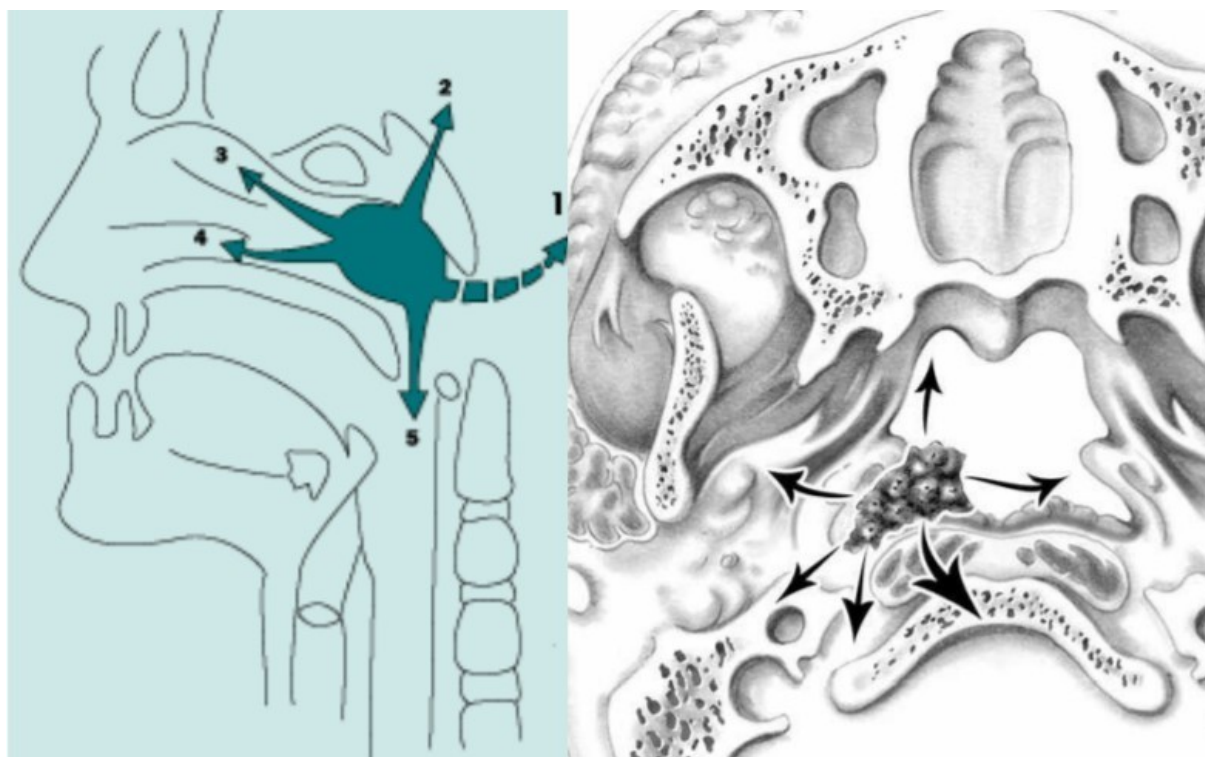


Figure 17 Figure 18 :Modalités d'extension des cancers du cavum [17]

B. Discussion des résultats :

I. Epidémiologie des CNP et caractéristiques de la population de

l'étude :

1. Incidence des CNP :

- En 2002, environ 80 000 cas de CNP ont été diagnostiqués dans le monde et le nombre de décès est estimé à plus de 50 000, ce qui en fait le 23ème cancer le plus répandu au monde (13).
- Cette maladie est endémique dans les régions où prédomine la forme histologique indifférenciée ou UCNT, tel que le sud Est asiatique et le sud de la chine avec une incidence supérieure à 30/100 000 cas.
- Le bassin méditerranéen et le Maghreb représentent des zones d'incidence intermédiaire inférieure à 10/100000 cas (20). Au Maroc, l'incidence brute est estimée à environ 2.2 / 100 000 cas / an et représente 4,1% de tous les cancers déclarés par le Registre du Cancer de la Région de Casablanca (CRCCR édition 2012) [22] et 2.5/100000 habitants selon le registre des cancers de Rabat.

A l' institut nationale d'oncologie pour l'année 1997, la fréquence était de 5 % par rapport à tous les cancers, représentant ainsi le premier cancer des VADS .En Europe et aux Etats Unis, le CNP est une maladie rare et sporadique avec une incidence inférieure à 1/100000. (21) (tableau 6)

2. Age:

Dans la plupart des populations à faible risque, l'incidence du CNP augmente de façon monotone avec l'âge (23- 24). En revanche, dans les groupes à haut risque, l'incidence atteint son maximum vers l'âge de 50 à 59 ans et diminue par la suite (25, 26), suggérant l'implication d'une exposition à des agents cancérogènes tôt dans la vie (27). De même, le pic d'incidence mineur observé chez les adolescents et les jeunes adultes en Asie du Sud-Est, au Moyen-Orient / Afrique du Nord et aux États-Unis (28- 29) correspond à l'exposition à un agent commun au début de la vie . Les données des études réalisées au Maroc en 1984 trouvent un aspect bimodal (30), contrairement à notre série qui montre plutôt un aspect uni modal situé entre 41 et 50 ans avec une médiane de 45,5 ans. (tableau6).

3. Sexe :

L'incidence du CNP est deux à trois fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (31). De même dans notre série on a noté une nette prédominance masculine avec un sexe- ratio de 2,8.(tableau 6)

Tableau 6 : Profil épidémiologique des carcinomes de nasopharynx

Auteurs	Pays	Nombre	Age	Sex-ratio
Clark (32)	USA	24	53	3,8
Leung [33]	Chine	1070	48	2,6
Gharbi [34]	Tunisie	2010	38	2,4
Rabat(35)	Maroc	224	44	1,8
Notre série	Maroc	66	45,5	2,8

4. Facteurs de risque :

Les différentes études actuellement menées incriminent l'interaction de plusieurs facteurs, des facteurs viraux, des facteurs génétiques, et des facteurs environnementaux et diététiques.

Facteurs viraux :

Le CNP est une affection maligne liée au virus EBV comme le lymphome de Burkitt, La transmission, principalement par la salive, survient plus tôt dans les pays en développement, où les conditions de vie sont surpeuplées et moins hygiéniques (36). L'EBV infecte les cellules épithéliales nasopharyngées et se maintient le plus souvent dans sa phase de latence. Il exprime ainsi les gènes impliqués dans cette phase tels que les EBERs (Epstein-Barr encoded RNA), l'EBNA 1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1), LMP1 (latent membrane protein 1) et la LMP2A [37].

Des études ont montré que les patients atteints de CNP avaient des titres d'anticorps IgG et IgA anti-capside viraux EBV et antigène précoce élevés, ainsi qu'une augmentation d'IgG contre les antigènes nucléaires viraux latents 1 et 2 (EBNA-1, EBNA-2). (38)

Le virus EBV clonal a également été détecté dans des cas de dysplasie sévère ou de carcinome in situ du nasopharynx (38 , 39), indiquant un rôle pour le virus dans les stades précoces de la progression tumorale.

De façon général, les patients atteints de CNP se caractérisent par une augmentation des taux d'anticorps anti EBV et de la charge virale EBV. Cette augmentation est objectivée avant l'apparition du CNP chez les sujets à risque ou atteints d'un CNP infra-clinique. Le taux plasmatique diminue après traitement son ré-ascension ou sa détection persistante suggèrerait une rechute ou une maladie résiduelle.

Dans notre série, la sérologie EBV était faite pour un seul patient qui est revenu positive.

Les sérologies anti-EBV et/ou le dosage de la charge virale de l'EBV chez les patients atteints de CNP ne constituent pas des tests de routine au service d'oncologie médicale. Cependant, il serait intéressant de mener une étude prospective à fin d'évaluer l'intérêt diagnostique, pronostique et prédictif de ces dosages chez les patients atteint de CNP EBV+.

L'identification des sujets sains à risque de CNP par le dosage de l'EBV nécessite des étude de population à grande échelle. Des mesures de dépistage ou de prévention pourraient alors être proposées .

Tableau 7: Principaux marqueurs d'Epstein-Barr virus (EBV) utilisés pour le diagnostic de cancer du nasopharynx (40)

Marqueurs	Échantillons	Méthodes
Anticorps VCA, EBNA-1,-2, EA, ZEBRA	Sérum	Sérologie IF ou Elisa
Antigènes LMP, EBNA-2, ZEBRA	Cellules (apposition ou biopsie)	Immunohistochimie
Génome viral (détection)	Salive Biopsie	PCR, southern blotting PCR, hybridation in situ
Génome viral (quantification)	Lymphocytes du sang périphérique Sérum	PCR en temps réel
ARN EBER	Cellules (biopsie)	Hybridation situ
Virus infectieux	Salive	Culture sur lymphocytes
Lymphocytes infectés	Lymphocytes du sang Périphérique	Culture spontanée

Facteurs génétiques :

a. Etudes génétiques :

Quelques indications suggèrent que la susceptibilité à l'apparition de cancer associé à des facteurs viraux ou environnementaux pourrait en partie être influencée par des facteurs génétiques. De nombreuses altérations génétiques (amplifications génétiques, délétions, mutations) et épigénétiques

(hyperméthylation) ont été détectées au niveau des gènes suppresseurs de tumeurs essentiellement sur les chromosomes 3p, 9p, 11q, 13q, 14q, et 16q [41]. L'altération génétique la plus fréquemment détectée dans les biopsies de CNP de patients asiatiques est une délétion au niveau de la région chromosomique 3q.

De même, certains allèles *HLA* ont été systématiquement associés au risque de CNP ; des études ont porté sur des populations appartenant aux trois régions à risques. Les spécificités antigéniques et alléliques de HLA classe I et II sont associées à un risque accru de CNP variable selon l'aire géographique, en Extrême-Orient (A2, B46, DRB1*03) et en Afrique du Nord (B13, A23, DRB1*05) ; cette variation témoigne de l'existence de gènes récessifs en liaison avec la région HLA ayant un rôle déterminant dans le risque de CNP.

Tableau 8 : HLA et Carcinome du Nasopharynx

Zones à risque	Séries	Allèles HLA +	Allèles HLA -
Zone à haut risque	Goldsmith (42)	A2,B14,B16	A11,B13,B22
Zone à risque intermédiaire	Dardari (43)	A10 ,B18,B13	A9
Zone à faible risque	Burt (44)	B5	A2,A4

Antécédents familiaux :

La proportion de patients atteints de cancer du cavum ayant des antécédents familiaux de CNP était de 7,2% dans les zones à forte incidence ; une étude de HONG KONG rapporte un risque 10 fois plus élevé de cancers pour les parents du premier degré. (45).

Dans notre série 10% (n=7) présentent des ATCD de cancer dans la famille. dont 3% sont des CNP.

Facteurs environnementaux et diététiques :

De nombreuses études épidémiologiques et expérimentales suggèrent fortement l'implication de facteurs diététiques en tant qu'agent causal de l'UCNT . Les résultats montrent que le risque de la maladie est significativement associé à la consommation de produit de conservation traditionnel contenant des nitrosamines volatiles qui sont cancérigènes ainsi que d'autres produits. (46)

En Afrique du nord certains types d'aliments sont incriminés, certaines préparations de viande salée (el khlii=viande séchée) repas traditionnel de la région de Fès où est menée notre étude, avec une majorité de patients (23%) provenant de cette ville.et les graisses conservées à température ambiante (le beurre rance), l'acide butyrique. Ce dernier est connu par sa capacité d'activer le virus d'Epstein Barr. L'exposition très tôt dans l'enfance à ces carcinogènes semble constituer un facteur aggravant. Des études de cohortes et de cas témoins ont également montré que l'exposition professionnelle intense à la poussière de bois ou aux chlorophénols, produits permettant la conservation du bois, augmenterait le risque de cancer du nasopharynx .(47)

Tabac et alcool :

Une corrélation entre le tabac et l'UCNT a été démontré dans une population adulte chinoise, avec une relation étroite entre la durée du tabagisme (années), l'intensité de l'exposition (paquets/an) et le développement du carcinome nasopharyngé (48) . Aux Etats Unis une augmentation significative du risque a été observée chez les plus gros consommateurs d'alcool (21 verres ou plus par semaine) uniquement pour les carcinomes épidermoïdes différenciés (49).

Notre série compte 22% de fumeurs chroniques et 6% d'alcooliques cependant leur association au CNP ne peut être mesurée.

D'autres études fixant comme objectif l'identification des facteurs de risques prédisposant au CNP doivent être menées dans notre contexte pour une meilleure compréhension de la cancérogenèse du CNP dans notre population, une caractérisation des sujets à risque de ce cancer et de pouvoir les identifier à fin de les sensibiliser au vu d'un diagnostic plus précoce.

II. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION :

1. Circonstances de découverte :

Adénopathie cervicale:

Le motif de première consultation dans notre série est l'apparition d'adénopathies cervicales (81,8%) ce qui concorde bien avec les données de la littérature stipulant que 80 à 90% des patients sont diagnostiqués à l'occasion d'un bilan d'adénopathie cervicale (50, 51,52).

Il s'agit souvent d'adénopathies hautes et postérieures rétro mandibulaires, sous digastriques, spinales et jugulo-carotidiennes. (20,41) et présentent tous les caractères d'une adénopathie néoplasique, elle est dure, bien limitée indolore, adhère aux plans sous jacents, rapidement bilatérales (localisation anatomique médiane du NP). Dans la présente série seulement 18,6 % avait des adénopathies bilatérales .

Syndrome otologique :

L'apparition d'une tumeur dans le voisinage de la trompe d'Eustache provoque une sensation d'oreille pleine qui est intermittente au début, devient constante et s'accompagne de bourdonnements d'oreilles, mais seule l'hypoacousie souvent unilatérale et l'apparition d'otalgies sont susceptibles d'amener le malade à consulter. Selon les séries, les signes otologiques se voient dans 50 à 58% des cas de cancer du cavum [50,51]. Notre série retrouve des taux similaires (50 %).

Syndrome rhino logique :

Les signes rhino logiques sont révélateurs dans 56% à 67% des cas [50 ,51]. Il est en rapport avec l'envahissement antérieur des choanes et des fosses nasales. Il s'agit d'une obstruction nasale uni ou bilatérale d'apparition progressive, d'épistaxis uni ou bilatérales, de rhinorrhée purulente ou de voix nasonnée. Dans notre série ces signes ont été retrouvés dans 56% des cas.

Syndrome neurologique :

Il résulte de la compression des nerfs crâniens par extension du processus tumoral à la base du crâne. La symptomatologie clinique est faite essentiellement de troubles moteurs à type de névralgies, parésies et de paralysies. Théoriquement, le processus tumoral, au cours de cette évolution, peut atteindre toutes les paires crâniennes [50,51]. Dans notre série les signes neurologiques ont été retrouvés dans 25,7% des cas.

Tableau 9 : Circonstances de découverte des carcinomes nasopharyngés.

ETUDES	Adénopathies cervicales	Signes rhino logiques	Signes otologiques	Signes neurologiques
Mouelle Sonne(50)	90.6	62.5	53	40,6
Rabat (52)	97%	67%	58%	11%
K.Kourelis (51)	54,3%	21,3%	21 ,4%	2 ,9%
Notre série	81 ;8%	56%	50%	25 ,7%

Délai de diagnostic :

Le retard de diagnostic dans cette série mérite d'être souligné. Un délai médian de 07 mois [3-12] entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic positif doit être analysé à fin de déterminer les causes de ce retards et mettre en place des mesures efficaces pour l'améliorer.

Nous avons étudié l'impact pronostique du délai de diagnostic sur la SG et la SSR en comparant les patients diagnostiqués < 5 mois par rapport au premier symptôme, versus ceux diagnostiqués après 5 mois depuis l'apparition du première signe clinique. L'analyse uni-varié ne montre pas de différence statistiquement significative, mais ce résultat doit être interprété avec prudence. En effet, l'absence de significativité pourrait être liée à un manque de puissance statistique ou à un mauvais choix des délais à comparer (5mois), des délais plus précoces seraient peut être plus pertinents pour mettre en évidence l'impact de diagnostic rapide sur le devenir des patients. . Noter que notre choix de délai de 5 mois à été dicté par l'effectif à fin de balancer les deux groupes à comparer .

Examen clinique :

La découverte d'une adénomégalie cervicale haute associée ou non à des signes otologiques ou rhino logiques rend nécessaire l'examen du nasopharynx .L'examen au nasofibroscopie souple permet une meilleure vision que la rhinoscopie postérieure et antérieure au miroir et ne nécessite pas généralement d'anesthésie générale. Il objective une lésion le plus souvent latérale ou postéro supérieure, d'aspect bourgeonnant ou infiltrant, précise son volume et permet de pratiquer des biopsies.

L'endoscopie permet d'évaluer l'extension tumorale aux structures de voisinage (14 , 34). Tous les patients de cette série ont bénéficié d'un examen nasofibroscopique avec réalisation de biopsies ayant portés le diagnostic positif de CNP.



Figure 19: Vue endoscopique d'un carcinome du nasopharynx (53)

Biopsie du cavum versus biopsie ganglionnaire:

La biopsie endoscopique lors d'un examen de nasopharyngoscopie est le gold standard pour le diagnostic positif du CNP.

La biopsie d'adénopathie cervicale a été longtemps suggérée comme facteur pronostique impactant négativement la survie des patients. Cependant les dernières recommandations du national comprehensive cancer network (NCCN) ne contre indique pas la biopsie cervicale pour le diagnostic positif du CNP et le recommande au même niveau que la biopsie du NP. Cette recommandation est basée sur des études récentes qui se sont intéressées à la question , notamment à l'ère du traitement par la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) et la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Ces études ne montrent pas d'impact pronostique de la biopsie ganglionnaire versus la biopsie du NP. Lv.Jw et al. rapportent des SG et SSR comparables entre les patients ayant eu une biopsie d'adénopathie cervicale (n=416) sur une série de 2910 de patients inclus avec un hazard ratio [HR], 1.15; 95% [IC]

0.89-1.47; P = 0.29 pour la SG et HR, 1.07; 95% IC 0.81-1.40; P = 0.63 pour la SSR.

Toutefois de façon intéressante, la biopsie cervicale est un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de Carcinome épideroïme différencié non-keratinisant. (54)

III. Bilan d'extension locoregionale et à distance :

1. Examen clinique :

La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique étant donné la grande lymphophilie de ces cancers , L'examen de l'oropharynx doit chercher des signes d'extension vers la paroi postérieure du pharynx ou des signes d'atteinte des nerfs mixtes (absence de réflexe nauséux ou signe du rideau). On recherchera des signes suggestifs de métastases (présentes au diagnostic dans moins de 10 % des cas) surtout osseuses, par une douleur ou une tuméfaction, plus rarement hépatique devant une hépatomégalie ou ictère, et/ou pulmonaires devant des douleurs thoraciques ou une gêne respiratoire [55].

2. TDM du NP et du cou :

Le scanner est souvent, de part sa disponibilité, le premier examen réalisé. Le scanner, performant pour l'exploration de l'os cortical, est un parfait complément de l'IRM pour apprécier les zones de lyse osseuse ,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 susclaviculaires. Il permet l'exploration des parties molles avec mesures bi-dimensionnelles de la tumeur, une exploration des adénopathies (mesures et localisation) (figure 20 et 21) et une exploration en fenêtre osseuse (figure 22).



Figure 20 : TDM en coupes axiales: processus tissulaire du cavum avec ADP JC gauches.



Figure 21 : TDM coupe sagittale processus tissulaire du cavum (ETOILE) avec lyse du clivus et extension épidurale avec envahissement du pont (CHU HASSAN II)



Figure 22 : TDM coupe axiale fenêtre osseuse lyse des processus ptérygoïdes médiaux. Processus tumoral du cavum (étoile) envahissant les choanes (Flèche)(CHU HASSAN II FES)

3. IRM du NP:

De plus en plus utilisée dans le bilan diagnostique et complémentaire. Elle est plus performante pour évaluer l'envahissement médullaire, musculaire, péri nerveux et intracrânien. 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 (figure 23). Elle est également plus performante pour évaluer la réponse au traitement et les récives en permettant de différencier entre tissu tumoral et réactions inflammatoires, voire fibrose post-radique.

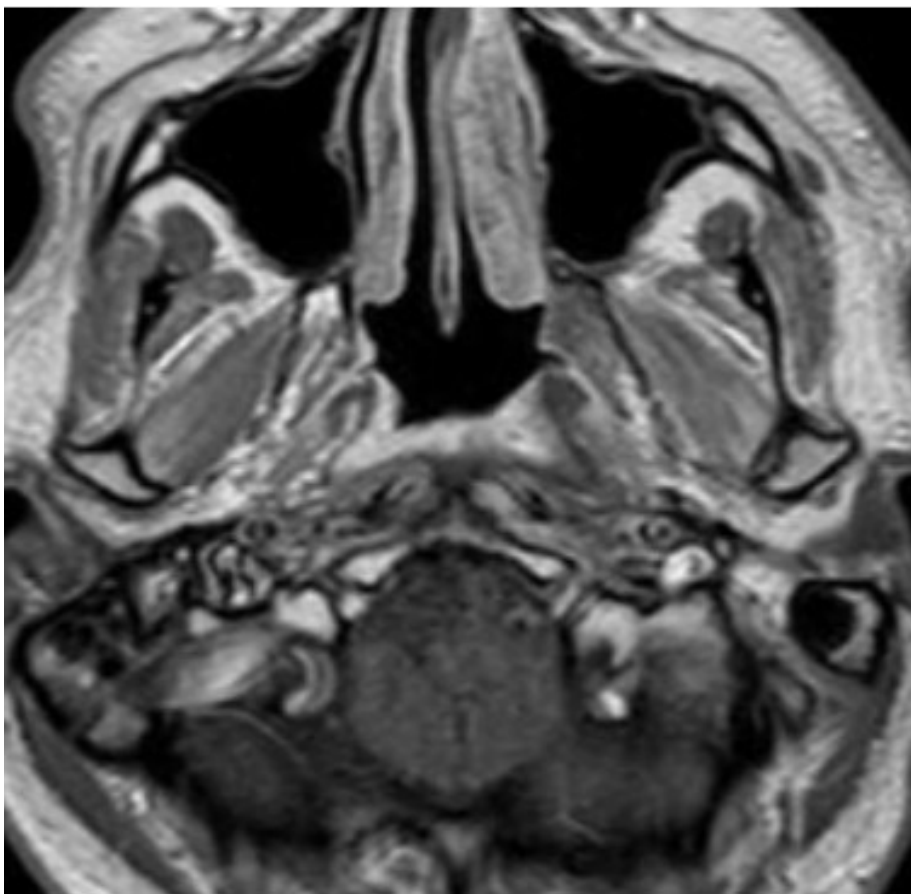


Figure 23 : IRM, coupe axiale pondérée T1 : confirme l'absence de reliquat ou récive tumorale et la présence de remaniements œdémateux, notamment en regard du bourrelet tubaire.

4. TDM thoracique et abdominale

Reste l'examen de référence pour le bilan d'extension à distance. des reconstructions MPR (reconstruction multi-planaires) sont nécessaires dans les différents plans de l'espace, ainsi que des reconstructions en fenêtre osseuse à la recherche de métastases osseuses. Elles sont surtout indiquées pour les stades avancés N+ ou si signes d'appel cliniques ou des perturbations des bilans biologiques. (56)

5. La scintigraphie osseuse :

Une scintigraphie osseuse permet également d'apprécier l'extension tumorale locale à la base du crâne et la recherche de métastases osseuses disséminées. Indiquée pour les tumeurs localement avancées, les N+ et/ou signe d'appel (56)

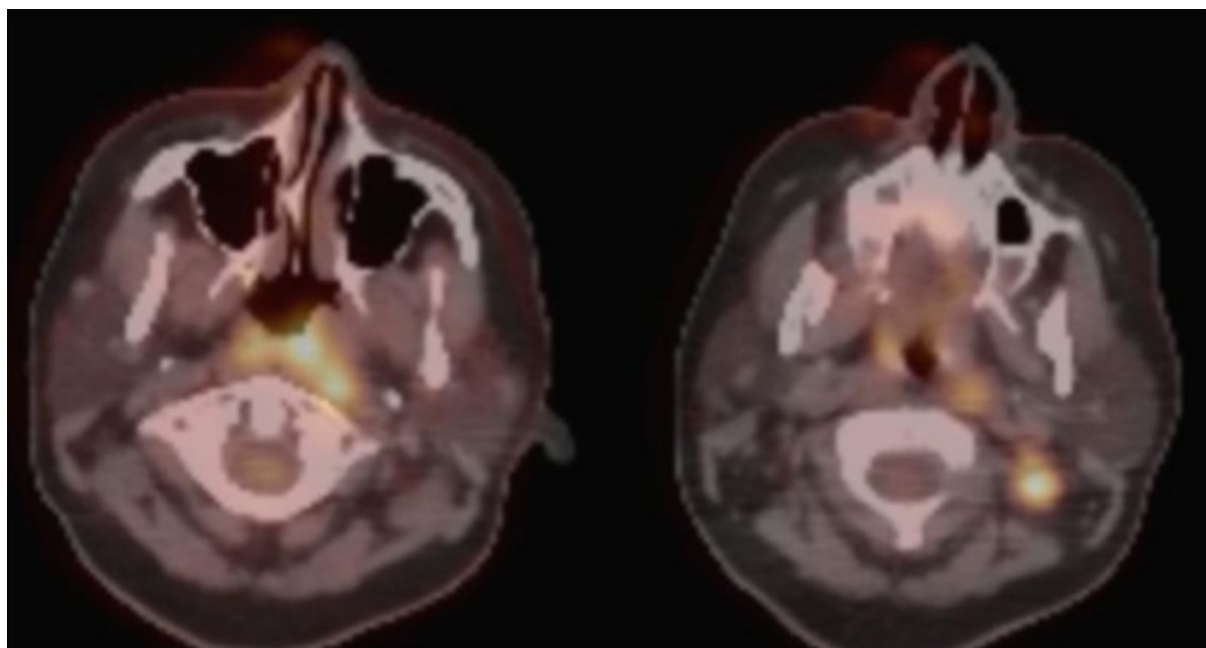
6. TEP-FDG :

La TEP permet d'établir un bilan d'extension à distance et ganglionnaire plus exhaustif que les autres moyens d'imagerie.

Dans une étude sur 95 patients suivis pour cancer du rhinopharynx, la TEP a décelé des métastases chez 14 patients contre quatre en l'absence de TEP [57]. Dans une autre étude sur 21 patients, le nombre de ganglions atteints est passé de 28 avec la scanographie et l'IRM à 39 avec la TEP, ce qui a changé le stade ganglionnaire chez quatre patients [57].

Actuellement, le 18F-fluoro-désoxyglucose est le traceur le plus utilisé en oncologie .Ce métabolite se fixe sur les cellules en hyperactivité métabolique.

La technique est indiquée aussi pour détecter les lésions résiduelles et les récurrences locorégionales des cancers du nasopharynx. En effet, la PET-CT a une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de l'IRM pour la détection du tissu tumoral résiduel ou d'une récurrence .



**Figure 24 : jeune fille de 16 ans , présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0).
Hypermétabolisme de la lésion du cavum et de l'adénopathie rétropharyngée gauche
ainsi que de l'adénopathie de l'aire IIB gauche .(58)**

7. Examens biologiques de recherche de l'EBV

Les tests biologiques liés à l'EBV comportent les tests sérologiques ou la PCR EBV quantitative. Ces tests ont un rôle suggéré dans le dépistage du CNP, dans le bilan initial à savoir le diagnostic positif, notamment comme aide dans le diagnostic histologique difficile conjointement avec les autres arguments cliniques et radiologiques, comme valeur pronostic et pour le bilan d'extension. Ces tests ont un rôle aussi dans le suivi post thérapeutique pour prédire les rechutes locales et les métastases .(59)

Certains considèrent la PCR supérieure aux tests sérologiques en raisons des

valeurs de spécificité et de sensibilité diagnostiques variables d'une étude à l'autre et selon les populations étudiées des sérologies (60)

Une hétérogénéité des pratiques, ainsi que le manque d'études contrôlées randomisées sur ce sujet a été noté lors de l'analyse de la littérature.

8. Bilan d'extension des patients étudiés:

Les patients inclus dans notre étude ont tous eu un bilan d'extension optimal en conformité avec les recommandations internationales. Le TEP-FDG n'est cependant pas un examen accessible dans notre contexte. La sérologie de l'EBV a été réalisée chez un seul patient.

IV. Stadification :

Une fois le diagnostic du CNP posé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification; celle-ci à un intérêt pronostique et thérapeutique pour le choix de la stratégie thérapeutique.

Dans notre étude tous les malades ont été classés selon la classification TNM de l'UICC 2002 pour évaluer le stade de la maladie (Annexe 6).

Les patients inclus dans cette études sont essentiellement des stades localement avancés 66,7% (stade III-IV) ce qui expliquerait l'indication ce chimiothérapie néo-adjuvante, cependant on note environ un tiers (33,3%) de patients de stade I-II ayant bénéficié de CT néo-adjuvante (tableau 10).

Tableau 10 : Répartition selon les stade UICC

_ETUDES	STADE I	STADE II	STADE III	STADE IV
Mi Kang(61)	2,9%	13,5%	33,5%	14,7%
Clark(24)	0%	0%	33,3%	66,7%
Rabat(62)	0%	1,5 %	6,4%	92,1%
Notre série	2%	32%	36%	31%

V. Traitement :

1. Traitement et résultats thérapeutiques

Recommandations et données de la littérature:

La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP):

La stratégie et les différentes alternatives thérapeutiques doivent être discutés en RCP afin de proposer au patient un programme personnalisé. Cette réunion est réalisée en présence des différents intervenants dans la prise en charge des patients atteints de CNP (ORL, anatomopathologiste, radiothérapeute, oncologue médical et radiologue)

Modalités de traitement:

La radiothérapie :

Le traitement local des CNP repose sur la radiothérapie du fait de leur radiosensibilité et de la difficulté d'une résection carcinologique satisfaisante au niveau de la base du crâne (63,64-65) .

La radiothérapie doit être réalisée en modulation d'intensité (IMRT) en raison du risque élevé de complication à long terme en cas de traitement conventionnel. En effet, l'utilisation d'IMRT permet de protéger les glandes parotides, les structures de la déglutition, les muscles masticateurs et les articulations temporo-mandibulaires, les lobes temporaux, les cochlées, la moelle épinière et le tronc cérébral, limitant ainsi la toxicité à long terme (66).

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 la dose painting (figure 24)

La radiothérapie délivre classiquement une dose de 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy sur le volume tumoral macroscopique et une dose intermédiaire sur les volumes à risque intermédiaires et faibles (50 à 60 Gy selon la technique et la modalité de prescription) (66). Il est ainsi recommandé d'inclure systématiquement dans le NP en totalité (jusqu'au bord inférieur de C1), les espaces pharyngés bilatéraux, les foramen ovale, rotundum et lacerum bilatéraux, la partie postérieure des fosses nasales, des sinus maxillaires et les fosses ptérygopalatines, le bord antérieur du clivus, le fond du sinus sphénoïde. Selon l'extension tumorale, d'autres espaces peuvent être inclus dans ces volumes de traitement, notamment l'espace masticateur ou le sinus caverneux (67)

Les volumes ganglionnaires inclut de façon bilatérale les aires Ib-V et retropharyngés. Pour les patients avec atteintes ganglionnaires cervicales basses il faut inclure les aires sus-claviculaires. Les aires ganglionnaires à haut risque (II, Va, rétropharyngées) peuvent être incluses, en l'absence d'envahissement, dans un volume anatomo-clinique à risque intermédiaire dans lequel une dose de 60 Gy est délivrée (68).

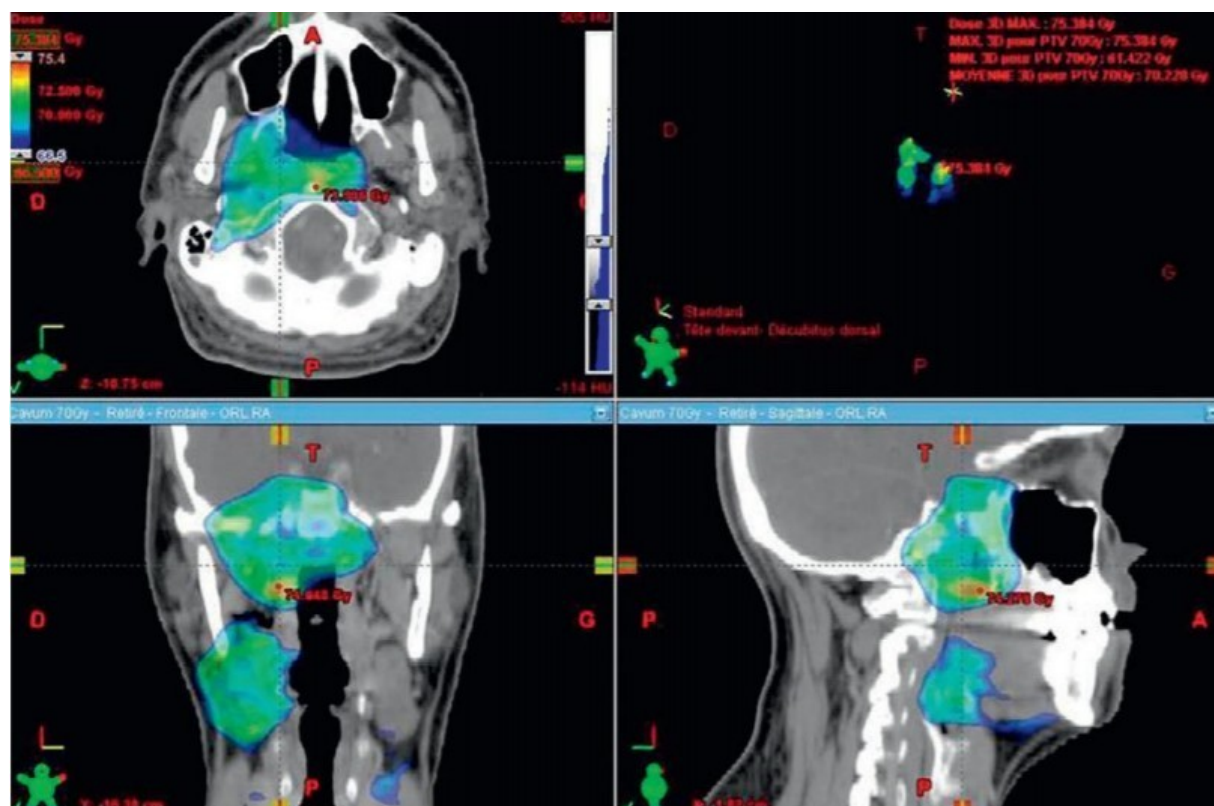


Figure 24 : Exemple de dosimétrie pour un UCNT du nasopharynx par une technique de IMRT en arc thérapie dynamique

La RCC :

Les difficultés techniques de la radiothérapie (69) additionné au risque de rechute métastatique ont incité à revoir l'impact de l'utilisation de la chimiothérapie en concomitant, en situation adjuvante, et/ou néo adjuvante.

La place de la RCC est maintenant bien démontrée. En effet l'essai pionnier de l'intergroupe INT- 0099 (70.) montre qu'une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine améliore le contrôle local et la SG des patients.

Les données de la méta-analyse du groupe collaborateur MAC-NPC (meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma) ont été récemment actualisées.

Après un suivi médian de 7,7 années, les données de 4806 patients inclus dans 19 essais, dont 89 % stade III ou IV montrent que l'association de chimiothérapie à la radiothérapie augmente la survie globale (hazard-ratio [HR] : 0,79, (IC 95%) : 0,73–0,86, $p < 0,0001$; avec un bénéfice absolu à 5 ans de 6,3 %, IC 95 % : 3,5–9,1). Une interaction significative ($p = 0,01$) en faveur de l'administration de la chimiothérapie concomitante plus adjuvante (HR : 0,65, 0,56–0,76) ou concomitante seule (HR : 0,80, 0,70–0,93) a été objectivé en termes de survie globale. Noter une amélioration aussi de la SSR, le contrôle loco-régional, et le contrôle à distance (71).

La chimiothérapie d'induction :

Le CNP est une maladie très chimio-sensible. Les agents de chimiothérapie actifs sont le cisplatine, le 5-FU, la doxorubicine, l'épirubicine, la bléomycine, la mitoxantrone, le méthotrexate et les vincaalcaloïdes.

Le rôle théorique d'une chimiothérapie néo-adjuvante est d'améliorer le pronostic global en traitant les micro-métastases, et diminuer le volume tumoral pour réduire les champs d'irradiation en cas de bonne réponse.

Des études de phase II ont évalué la faisabilité d'une chimiothérapie d'induction dans le traitement des CNP. Nous rapportons les résultats de certaines de ces études dans le tableau 11 tout en les comparant aux résultats de notre série.

L'ensemble de ces essais montre un bon profil de tolérance et des résultats carcinologiques prometteurs mais parfois discordant (tableau 11).

En effet, une étude de phase II incluant 30 patients atteints d'un CNP localement évolué ont reçu un traitement de chimiothérapie d'induction associant 5-FU et CDDP suivis d'une radiothérapie démontrent avec une période de suivi médiane de 53 mois, des taux de survie à 2, 4 et 6 ans de 80%, 71,6% et 67,4%; le taux d'échec global du traitement était de 27%. Le traitement a été bien toléré et sans effets toxiques aigus ou chroniques importants. (72)

Un autre essai de phase II en Grèce incluant 141 patients atteints d'un CNP randomisés entre 3 cycles de chimiothérapie d'induction à base de CDDP, épirubicine et paclitaxel, suivie d'une RCC versus RCC seule n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes de traitement en terme de SG (67% contre 72%, $p = 0,65$) et de SSP (65% contre 64%, $p = 0,71$) [73].

Tableau 11 : Essais randomisés phase II de la chimiothérapie néo adjuvante

Série	Nombre de patients	Chimiothérapie	Taux de survie
Dimery et al (53)	47	Cisplatine +5 FU	- SG 80% à 2ans - SG 67,4% à 6 ans
Garden et al (74)	18	Carboplatine +Docetaxel	SG à 74,1% à 3 ans
Azil et al (7)	NP	Cisplatine +Bléomycine+Epiru bicine	SG 66% à 4 ans
Notre série	66	Cisplatine +Doxorubicine	-SG à 88% à 2,5ans

Trois grandes études de phase III randomisées comparant la chimiothérapie première suivie de radiothérapie versus RT seul dans CNP ont été rapportées.(tableau 12).

Nous disposons à l'heure actuelle des résultats à long terme de ces essais randomisés avec un bénéfice concernant plus la survie sans métastases que la survie globale. Les résultats actualisés des essais de Hong Kong (l'essai de l'AOCOA et de Guangzhou), portant sur 784 patients traités par Chimiothérapie première puis RT versus RT seule ont été rapporté par Chua et al (75). La Chimiothérapie associait cisplatine, de bléomycine et de fluorouracile, ou de cisplatine et d'épirubicine et la dose médiane de RT était de 70Gy.

Avec un recul médian de 67 mois, on note un bénéfice significatif en termes de

SSR (50,9% vs 42,7%) ($p = 0,014$) et de survie sans maladie (63,5% vs 58,1%) ($p = 0,029$) en faveur du bras CNA.

Les auteurs rapportent également une réduction nette du taux de récurrences locorégionales et de métastases à distance de 18,3% et de 13,3% respectivement dans le bras CNA.

- L'étude VUMCA 11,2 a montré une réduction significative du récurrence ou progression tumorale, avec une réduction à la fois de la rechute locale et des métastases à distance après la chimiothérapie. (76)
- Récemment, Ma et al4 a également montré une amélioration significative du contrôle local après chimiothérapie néo adjuvante ; les taux de récurrence locale sur 5 ans étaient de 18% et 26% respectivement pour les bras chimiothérapie d'induction suivi de radiothérapie et radiothérapie seule.

Tableau 12 : Essais randomisés de la phase III évaluant le traitement par chimiothérapie néo adjuvante du carcinome du nasopharynx

Etude	Chimiothérapie d'induction	Bénéfice de la chimiothérapie
<p>VUMCA (76) N=339 Suivi médian : 49 mois</p>	<p>3 cycles (toutes les 3 semaines) Cis platine 100 mg/m² D1 Bléomycine 15 mg J1 puis 12 mg / m² / J J1-J5 Épirubicine 70 mg / m² J1</p>	<p>-une différence significative en termes de survie sans maladie en faveur du bras de la chimiothérapie (p <0,01). - La proportion de métastases locales et / ou régionales était comparable dans les deux bras. Aucune différence dans la SG n'est observée.</p>
<p>Association asiatique d'oncologie clinique océanienne (75) N=334(Seulement 286/334 patients évaluable) Suivi médian : 30 mois Ma et a (77) N = 456 Suivi médian :62 mois</p>	<p>2-3 cycles (toutes les 3 semaines): Cis platine 60 mg / m² J1 Épirubicine 110 mg / m² J1 2-3 cycles (toutes les 3 semaines): Cis platine 100 mg / m² J1 Bléomycine 10 mg / m² J1 et J5 5-fluor uracile 800 mg / m² perfusion intraveineuse continue J1-J5</p>	<p>-Une tendance à une amélioration de la SSR en faveur du groupe chimiothérapie a été observée (taux de RFS à 3 ans: 58% vs 46%, p = 0,053), -Pas de différence significative de la SG (Taux de SG sur 3 ans: 80% vs 72%, p = 0,21). -Les taux de SG à 5 ans étaient de 63% pour le groupe CT / RT et de 56% pour le groupe RT (p = 0,11). - Le taux de SSR à 5 ans était de 49% pour le groupe RT par rapport à 59% pour le groupe CT / RT (p = 0,05)</p>

Dans la méta-analyse de Baujat (2006), aucune preuve de bénéfice sur la survie globale n'a été observée avec la chimiothérapie d'induction. Par contre Un avantage sur la survie sans événements a toutefois été démontré dans le sous-ensemble d'essais utilisant la chimiothérapie d'induction (78).

Le groupe MAC-NPC a conduit une méta-analyse en réseau sur les données individuelle de 4806 patients inclus dans 19 essais cliniques à fin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique pour les patients ayant un CNP localement avancé. Cette analyse, suggère que l'ajout d'un deuxième temps de chimiothérapie (adjuvant ou induction) à la RCC améliore le taux de contrôle tumoral par rapport à la RCC seule. (79)

Nous disposons actuellement de deux nouveaux essais randomisés comparant la CT néo-adjuvante au bras standard (RCC). Les deux études ont évalué le TPF (docetaxel, cisplatine, 5-fluoro-uracile) en induction avant RCC. La plus grande a randomisé 480 patients entre chimiothérapie première par le protocole TPF suivie de RCC et RCC seule. Cette étude est positive avec une amélioration de la SSR (HR : 0,68 ; 0,48–0,97) et de la SG (0,59 ; 0,36–0,95) en faveur du bras traité par CT d'induction (80)

Le deuxième essai, plus petit conduit par le GORTEC (groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou) a obtenu les mêmes résultats . Il est important de rappeler que l'essai chinois a utilisé des plus petites doses de chimiothérapie d'induction pour le TPF (60 mg/m² de docetaxel et cisplatine et 600mg/m²/j pour le 5-FU sur cinq jours) (81)

1.2. Les indications de la chimiothérapie néo adjuvante

La décision de prescrire une chimiothérapie tient compte du bénéfice absolu pour une population donnée, afin de déterminer un rapport bénéfice-risque. À ce stade, il semble donc logique de proposer cette induction aux patients atteints de cancer de stade IV localisé. Pour les cancers de stade III, la chimio radiothérapie concomitante pourrait être suffisante +/- CT adjuvante. Les cancers de stade I doivent être traités par irradiation exclusive et le débat n'est pas clos pour ceux de stade II, malgré un essai randomisé positif en faveur de la chimiothérapie concomitante (82).

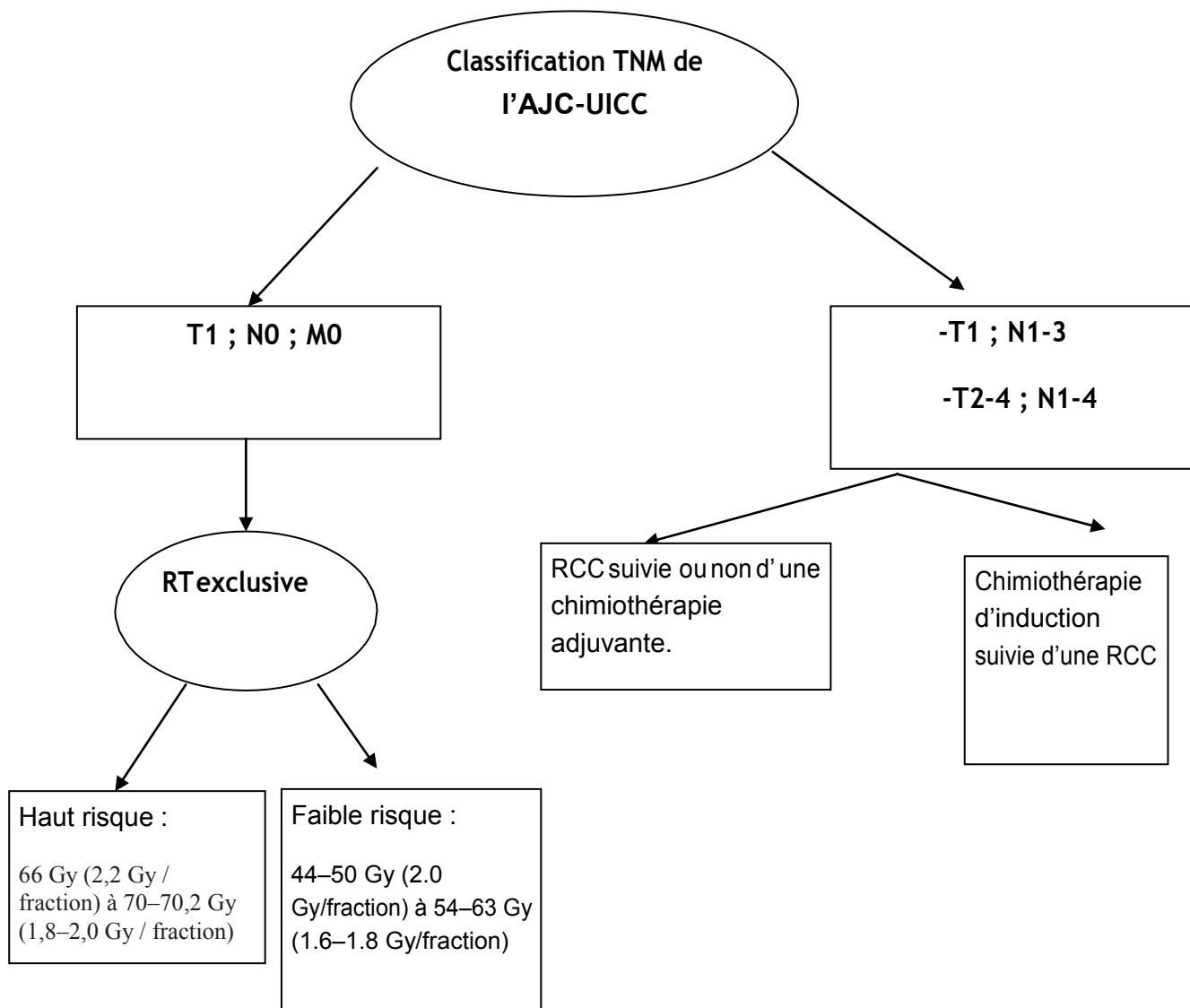


Figure 30: arbre décisionnelle des indications thérapeutiques d'un cancer du cavum non métastatique. (83)

VI. Complications :

1. Complications de la Chimiothérapie :

Les effets secondaires nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénale et surtout hématologique.

Dans notre série la toxicité hématologique et digestive de grade 3/4 était prédominante 10 % pour chacune. Cependant les toxicités enregistré ne semblent pas affecter le bon déroulement de la RCC tant sur le timing ou sur les doses totales reçues, pour la chimiothérapie concomitante un nombre médian de 7 cycles de CDDP a pu être administré. Un décès toxique suite à une neutropénie fébrile a été enregistré après à un seul cycle de chimiothérapie.

2. Complications de la Radiothérapie :

Les complications post radiques sont diverses, elles peuvent être aiguës à type de dysphagie, radiodermite, radiomucite

Tardivement, les complications les plus fréquentes sont la radiodermite et radiomucite chronique, le trismus ainsi que les complications neurologiques (hypoacousie, atteinte oculaire) et l'ostéoradionécrose mandibulaire

Dans certains cas, la radiothérapie peut laisser des séquelles à type de troubles endocriniens (hypothyroïdie biologique) voir des cancers secondaires (10 à 15 ans après la radiothérapie).

Des toxicités séquellaires ont été enregistrées dans la présente série (cf. Chapitre résultats)

VII. Facteurs pronostiques :

1. Surveillance :

But :

Au cours du traitement : Elle permet de rechercher et de traiter les complications liées à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

Après le traitement : Elle permet de détecter les complications tardives et les séquelles de traitement, ainsi que les récurrences locorégionales et les métastases.

Moyens :

- Examens clinique et cavoscopie: tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an.

IRM : la première IRM sera réalisée 8 à 12 semaines après la fin du traitement puis une fois par an pendant 5 ans -

- Radiographie thoracique, échographie abdominale : peuvent être réalisées une fois par an pendant 5 ans ou indiquées en cas de signes cliniques de rechute métastatique.
- Scanner thoracique et/ou abdominal, scintigraphie osseuse ou Pet scan : en cas de présomption de métastase. - Surveillance endocrinienne : 1 fois par an à vie
- Consultation chez le dentiste : 2 fois par an à vie.

2. Facteurs pronostics :

Le pronostic du cancer du cavum dépend de nombreux facteurs :

- **Age et sexe : (84)**

L'influence de l'âge au diagnostic est controversée, avec un pronostic qui serait meilleur chez l'enfant après ajustement aux stades, bien que des résultats contraires aient également été rapportés. Les femmes ont tendance à présenter un pronostic plus favorable dans la majorité des séries.

- **Délai de prise en charge :**

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.(85)

- **Stade TNM :**

Le stade TNM de la classification de l'OMS est un élément pronostique capital au sein duquel on distingue deux facteurs pronostiques indépendants : la taille initiale de la tumeur (T) et notamment le volume tumoral, l'atteinte ganglionnaire (N) .

La plupart des études ne montrent pas de différence dans l'évolution clinique selon l'extension à l'intérieur du rhinopharynx (T1 versus T2 UICC 1987) justifiant le regroupement de ces stades dans la classification (UICC 1997) en stade T1. Bien que le taux de rechute locale soit clairement plus élevé pour les lésions classées T3 et T4, on note pour ces stades des différences de pronostic en fonction des structures envahies .Ainsi, l'atteinte des nerfs crâniens présente un impact majeur sur la probabilité de contrôle local et la survie, qu'il y ait ou non une association avec un envahissement osseux [86-87]. L'extension intracrânienne est également associée à une très faible probabilité de survie

L'envahissement ganglionnaire cervical est un facteur pronostique majeur qui influence la probabilité de survie et le contrôle locorégional dont deux éléments sont important la taille supérieure à 6cm et le niveau d'envahissement ganglionnaires

(cervical supérieur, moyen et inférieur).

- **La biopsie ganglionnaire:**

La réalisation d'une biopsie exérèse ganglionnaire n'influence pas la survenue de métastase à distance.

- **Histologie :**

Les carcinomes bien différenciés (Type I de l'OMS) présentent un pronostic défavorable. Dans les séries chinoises l'importance de ce facteur est difficile à mettre en évidence, compte tenu de la rareté de cette forme histologique.

• **L'ADN circulant de l'EBV:** le facteur pronostic le plus fort.

- Taux très élevé avant traitement est un facteur de mauvais pronostic
- Taux détectable après traitement = probabilité élevée de rechute
- Réascension du taux d'ADN peut précéder la rechute de 6 mois

L'analyse des facteurs pronostiques dans notre série a pu identifier une corrélation entre le statut PS, le stade ganglionnaire et la survie des patient cependant ces deux facteurs non pas été confirmé en analyse multi-variée. La mise en évidence de facteur pronostiques nécessite une cohorte plus large pour augmenter la puissance statistique.

CONCLUSION

L'UCNT est une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère ORL par son évolutivité, son haut potentiel métastatique et sa relation étiologique avec l'EBV. La gravité de cette affection est due à un diagnostic souvent tardif et la fréquence des rechutes métastatiques qui constituent la principale cause de décès.

La scanographie et l'IRM sont reconnues comme étant des techniques d'imagerie complémentaires pour le bilan initial (extension locorégionale). La TEP confirme son intérêt dans l'évaluation de la réponse au traitement et la détection des récives.

L'association chimio-radiothérapique représente le meilleur moyen thérapeutique actuel .

Nous mettons en évidence que le traitement par chimiothérapie d'induction montre un bon profil de tolérance et des résultats carinologiques prometteurs ; à ce stade il semble donc logique de proposer cette stratégie thérapeutique aux patients atteints de cancer de cavum non métastatique .

RESUMES

RÉSUMÉ

Le cancer du nasopharynx se distingue des autres cancers de la sphère ORL par son évolutivité, un haut potentiel métastatique, et sa relation étiologique avec l'EBV.

Notre étude a concerné 66 cas de cancers du cavum localement avancés non métastatiques traités par chimiothérapie d'induction colligés au service d'Oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre janvier 2015 et octobre 2016.

Au cours de cette période l'âge de nos patients varie entre 19 et 76 ans , avec une moyenne de 45,85 ans et un pic de fréquence chez les patients entre 41 et 50 ans, le sexe ratio était de 2,8 (49H/17F).

Le diagnostic est souvent tardif avec une symptomatologie révélatrice dominée par l'adénopathie cervicale (81.8%).

Le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) était le seul type histologique retrouvé. Au diagnostic 2% des patients étaient de stade I, 32% de stade II, 36% de stade III, et 31% de stade IV .

Le traitement *était basé sur* la chimiothérapie d'induction suivi d'une radiochimiothérapie chez tous les patients. Deux patients ont été atteints d'une rechute locale, lymphatique ; 8 patients ont développés des métastases. La survie à 30 mois était de 88%.

Le cancer du cavum est considéré dans notre pays comme un problème de santé publique préoccupant ; cette préoccupation particulière est due au fait que le plus souvent la prise en charge ne se fait qu' à des stades localement avancés de ces atteintes (T3T4-N1N2) ; La chimiothérapie néo-adjuvante constituait le standard dans leur traitement dans notre étude et trouve toute sa place dans le traitement des CNP localement avancés vu que la maladie était contrôlée après la chimiothérapie dans la majorité des cas.

SUMMARY

Nasopharyngeal cancer is distinguished from other cancers of the ENT field by its evolution, a high metastatic potential, and its etiological relation with EBV .

Our study concerned 66 cases of locally advanced non-metastatic cavity cancer treated with induction chemotherapy collected at the medical oncology department of the CHU HASSAN II in Fez between January 2015 and October 2016 .

During this period the age of our patients varies between 19 and 76 years, with an average of 45.85 years and a peak frequency in patients between 41 and 50 years, the sex ratio was 2.8 (49H / 17F).

The diagnosis is often late with symptoms indicative of cervical lymphadenopathy (81.8%).

Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (UCNT) was the only histological type found. At diagnosis 2% of patients were stage I, 32% stage II, 36% stage III, and 31% stage IV

Treatment was based on induction chemotherapy followed by chemotherapy radio in all patients. Two patients had local, lymphatic relapse; 8 patients developed metastases. Survival at 30 months was 88% .

Cavum cancer is considered in our country as a serious public health problem; this particular concern is due to the fact that, most often, care is only taken at locally advanced stages of these attacks ; Neo-adjuvant chemotherapy was the standard in their treatment in our study and found its place in the treatment of locally advanced NPCs since the disease was controlled after chemotherapy in the majority of cases .

ملخص

مَشْطِ انْمِهَو اَلْفَ تَفِيح مَشْطَا ا اَلْف اَلْرُ اَنْحُد رَطِبِ رِي اَنْدَدِ
ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا

اَنْفِر ناس. اَلْقَوَانْفِندِ تَشُس ا
ا ا ح

اَرْد دساص ب 66 حانج مَشْطِ اَنْدِيفِ اَنْدِهِي اَلْفَ اَنْرَفْدِ بِحِها اَنْغِ اَنْقِةً
ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا

اَنْ اَنْح نان الج اَنْ اَنْرَحْشُصْ ناصه اَلْ اَنْكِهَوِ اَنْطِهِ نانْشِكْ اَلصْرِشْفاؤُ اَنْدِايِ
ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا

اَنْحِضْ اَنْ اَنْفاسِ تَشُ اَلْفِ 2015 اَلْ اَنْرِش 2016.
ا ا ا ا ا ا ا ا ا

دَشَاحْدِ اَنْشِى اَنْشِى فَا اَنْشِحْ ناصه 19 76 صُحْ ناصه 45,85 صُحْ رُشُجْ
ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا a

دَشُدْدِ اَنْشِى 41 50 صُحْ اَنْشِحْ اَنْدِ اَنْصِم اِنِى 2,8 (49' سخال يقاتم 17 ايشأج).
ا ا ا ا ا ا ا ا ا ا a

اَرَاْشِ اَنْرَشِصِغ اَنْ اَنْشِى اَنْشِى فَا اَنْشِحْ اَنْ اَلْ اَلْ اَنْشِحْ اَنْ اَنْشِحْ اَنْ اَنْشِحْ
ا ا ا ا ا a ا ا ا a

81,8 % .

اَنْشِحْ اَنْشِطَا اَنْغِ اَنْ اَنْرِ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ
ا ا ا ا ا a ا a a a a

اَنْرَشِصِكْ اَنْشِ 2 % ي اَنْشِصِ فَا اَنْشِحْ اَلْنِى، 32 % فَا اَنْشِحْ اَنْشِحْ 36 % فَا
ا ا ا a ا a ا a a

اَنْشِحْ اَنْشِحْ، 31 % فَا اَنْشِحْ
اَنْشِحْ اَنْشِحْ

اَنْ اَلْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ اَنْ
ا ا ا a ا a ا a ا a ا a ا a a

ANNEXES

ANNEXE 1 : classification OMS type histologique(1991)

- **OMS type 1**, carcinome épidermoïde kératinisant
- **OMS type 2** : carcinome épidermoïde non kératinisant (15 à 20 % des cas)
- **OMS type 3** : UCNT

ANNEXE 2: Fiche d'exploitation**I. Identité**

1. NDossier.....
2. IP.....
3. N de tél :
4. Sexe : 1 Masculin 2 Féminin
5. Age(en nombre d'années):.....
6. Origine :.....
7. Région de résidence :.....
8. Rural /Urbain :.....

II. ATCD

Personnels :

- 1.Tabac : 1 Oui 2 Non 3 Sevré
- 2.Alcool : 1 Oui 2 Non 3 Sevré
- 3.Infection ORL : 1 Oui 2 Non
- 4.Autres : 1 Pas d'ATCD
- 2 Présence d'un ATCD :.....

Familiaux :.....

III. Signes cliniques

8. Date de début(en mois) :.....

9. Adénopathies :

1 Oui 2 Non 3 Droite 4 Gauche 5 Bilatérales 6 < 3cm 7 3-6 cm 8 > 6cm 9 Fistulisée 10 Spinale 11 Jugulocarotidienne 12 Sus claviculaire 10. Sx rhino logiques : 1 Obstruction nasale 2 Epistaxis 3 Rhinorrhée 4 Sans 11. Sx otologiques : 1 Otorrhée 2 Acouphènes 3 Hypoacousie 4 Sans

12. Sx neurologiques :

1 Céphalées 2 Douleur faciale 3 Trismus 4 Dysphonie 5 Trouble de déglutition 6 Sans **IV. Biopsie**Biopsie du cavum : 1 faite 2 non faite Biopsie ganglionnaire : 1 faite 2 non faite

Type histologique

Type I : carcinome épidermoïde kératinisant

Type II : carcinome épidermoïde non kératinisant

Type III : carcinomes indifférenciés de type nasopharyngé (UCNT)

IHC :.....

Date du diagnostic :

V. Examens para cliniques

TDM du cavum faite pour tous les malades :.....

.....

.....

13. Rx pulmonaire :

1 Normale 2 Métastase 3 Autre

14. Echographie abdominale :

1 Normale 2 Métastase 3 Autre

15. scintigraphie osseuse :

1 Normale 2 Métastase 3 Non faite

16. TDM thoraco-abdominale :

1 faite 2 non faite

17. IRM :

1 faite 2 non faite

18. PET Scann :

1 faite 2 non faite

18. Bilan biologique pré thérapeutique est fait pour tous les malades

VI. Classification TNM :19. 1 T1 2 T2a 3 T2b 4 T3 5 T4 20: 1 N0 2 N1 3 N2 4 N3a 5 N3b 21: 1 M0 2 M1 3 M2

22. Stade:

1 I 2 IIA 3 IIB 4 III 5 IVA

VII. Chimiothérapie

24. Type de traitement : Chimiothérapie d'induction
25. Protocole :.....
- 26 .Dose de chimiothérapie administrée :.....
27. Nombre de cures:.....
28. Première cure :.....
29. Dernière cure :.....
30. complications de la chimioTTT :
- Hématologiques : 1Oui 2 Rénales 3 Digestives
31. Réponse :
- 1 RC 2 RP 3 Stabilisation 4 Progression

VIII. Radiothérapie

32. type : 1 RCC 2 RadioTTT exclusive
33. Dose par séance (gy) :.....
34. Réponse à la radioTTT : 1 RC 2 RP
35. Complications Radio TTT : 1 Mucite 2 Hyposialie 3 Hypoacousie
- 4 Radiodermite 5 Dentaires 6 Fibrose cervicale 7Trismus
- 8 Sans 9 Autres

IX. Suivi post thérapeutique

- 36 .DDN :.....
37. Récidive locorégional: 1Oui 2 Non
38. Délai de récidence locorégional (en mois) :.....
- 39.Site de récidence :

1 Cavum 2 ADP droite 3 ADP gauche 4 ADP bilatérales

40. Traitement de récurrence : 1 ChimioTTT 2 RadioTTT

3 ChimioTTT+radioTTT

41. Métastases : 1 Oui 2 Non

42. Date de rechutes métastatiques :

42. Site de métastases : 1 Os 2 Foie 3 Poumon

Annexe 3 :

NOM	IP	TEL	SEXE	AGE	RAMEE	CNOPS	CNSS	PAYANT	SANS COUVERTURE	LIEU DE RESIDENCE	UR	PROFESSION	COMORBIDITES	ATCD CHIRURGICAUX
CT	CN	STADE UICC	CARBO NEOADI	CDDP NEOADI	2 CYCLES	3CYCLES	TOXICITE	HEMATOLOGIQUE	DIGESTIF	GRADE 3 4	TYPE DE RADIOTHERAPIE	CARBO CONCO	CDDP CONCO	NUMERO DE LIGNE DE CHIMIO CONCO
ATCD FAMILIAUX	ALCOOLISME	TABAGISME (paquet/an)	AUTRES	DO	DUREE DE CONSULTATION (mois)	STRUCTURE GANGLIONNAIRE	LOCALISATION	SIGNES OTOLOGIQUES	HYPOACOUSIE	OTALGIE	ACOUPHÈNES	SIGNES RHINOLOGIQUES	EPISTAXIS	OBSTRUCTION NASALE
SIGNES NEUROLOGIQUES	CEPHALEES	DIPLOPIE	DYSPHONIE	NEURALGIE FACIALE	AUTRES	PS	NASOFIBROSCOPIE	ASPECT ENDOSCOPIQUE	TIMING NF	BIOPSIE DE CAVUM	BIOPSIE DES ADP CERVICALES	TYPE HISTOLOGIQUE	IHC	EBV /LMP

ANNEXE 4:CLASSIFICATION TNM ET UICC 7ème Edition

Classification T des cancers du nasopharynx selon UICC 2002	
T1	Limité aux nasopharynx
T2a	Extension à l'oropharynx et /ou fosses nasales
T2b	Extension aux espaces parapharyngés
T3	Extension aux structures osseuses ou aux sinus de la face
T4	Extension intracrânienne et / ou atteinte des nerfs crâniens, de la fosse infratemporale ,de l'hypopharynx ou de l'orbite.
Classification N des cancers du nasopharynx selon UICC 2002	
N0	Absence de ganglions cervicaux
N1	Ganglions unilatéraux <6 cm au dessus des clavicules
N2	Ganglions bilatéraux <6 cm au dessus des clavicules
N3a	Ganglions > 6 cm au dessus des clavicules
N3b	Extension dans les creux sus claviculaires.
Classification M des cancers du nasopharynx	
M0	Pas de métastases
M1	métastases à distances

ANNEXE 5 :

Grade 1 : doux; asymptomatique ou légère symptômes; clinique ou diagnostique observations seulement; intervention non indiqué

Grade 2 : modéré; intervention minimale, locale ou non invasive indiquée; limiter les ADL instrumentales adaptées à l'âge.

Grade 3 : Grave ou importante sur le plan médical, mais pas immédiatement en danger de mort; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation indiquée; désactivation; limiter les soins auto-administrés ADL

Grade 4 : conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée.

Grade 5 : Décès

Annexe 6 : Performans status de l'OMS

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui

L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant.

Annexe 7 : Stade UICC

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T1	N1	M0
	T2	N0,N1	M0
Stade III	T1,T2	N2	M0
Stade IVA	T4	N0,N1,N2	M0
Stade IVB	Tous T	N3	M0
Stade IVC	Tous T	Tous N	M1

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Schwaab G, Micheau C, Eschwège F et Lengrand D. Les carcinomes du nasopharynx : Etude anatomo-clinique, clinique, traitement, résultats. Lemerle, Masson, Paris 1993, pp.88-89.
- (2) Stewart et Kleihues, 2003 ,Yu, 1990, Muir et al 1987, WHO 1979
- (3) Fandi A, Alturn M, Azli N. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspect épidémiologique, clinique et thérapeutiques. Bull cancer 1994 ;81 :571-586
- (4) . Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC) Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Edition 2012
- (5) Chua AM, Flynn MB , Achino E, Mendoza EF ,scott RM ,Jose B, Irradiation of nasopharyngeal carcinoma
- (6) Cohen. F, Monnet. O, Casalonga. F, Jacquier. A, Vidal. V, Bartoli. JM roulin. A journal radiology 2008,89:95667
- (7) Jean Marc Chevalier, Pierre Boufils. Le rhinopharynx et la trompe auditive. Anatomie ORL3,8-11/226- 285,1998,10
- (8) Arfaoui A, Soulaymani A, Quyou A, Habib F, Choulli M. Le cancer du cavum au maroc : étude épidémiologique sur l'échantion. Antropo2007 ;14 :75-82.
- (9) Schwaab G, Micheau C, Eschwège F et Lengrand D. Les carcinomes du nasopharynx : Etude anatomo-clinique, clinique, traitement, résultats. Lemerle, Masson, Paris 1993, pp.88-89
- (10) : Robbins KT. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002.
- (11) Juin 2014 – Cours national SFjRO – P Blanchard
- (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) Chan JKC, Bray F, McCaron P, Foo W, Lee AWM, Yip T, et al. Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. WHO classification of tumours, pathology and genetics, head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005
- (15) Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. *Eur Radiol* 2007;17:2622–30.
- (16) Haugen M, Bray F, Grotmol T, Tretli S, Aalen OO, Moger TA. Fraitly modelin of bimodal age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma in low-risk population. *Biostatistics* 2009;10:501-14.
- (17) Jean C, Jorg H, Michèle D, Christine G.C, Olivier P, Valéric R. Impact internat. Le mensuel de référence ORL. 2003.
- (18) Nq WT, Yan TK, Yung RW, Sze WM, Tsang AH, Law AL, et al. Screening for family members of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2005;113:998-1001.
- (19) Feng BJ, Huang W, Shugart YY, Lee MK, Zhang F, Xia JC, et al. Genoma-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4. *Nat Genet* 2002;31:395-9
- (20) Fandi A, Altun M, Azli N et al. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. *Semin Oncol* 1994; 21: 382-397
- (21) Bouaouina N, Kabbaj O, Bouzouita K, Boussen H, Ghannem H, Harrabi K, et al. Le cancer du cavum de l'enfant. *Cancer radiother* .2000 ;S4,162S
- (22) Levine PH, Connelly RR, Easton JM. Demographic patterns for nasopharyngeal carcinoma in the United States. *Int J Cancer* 1980;26:741–8
- (23) Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC) Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Edition 2012. (17)

- (24) Lee JT ,KO CY. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States ? *Otolaryngo Head Surg* 2005;132:303_8?
- (25) Zong YS, Zhang RF, He SY, Qiu H. Histopathologic types and incidence of malignant nasopharyngeal tumors in Zhongshan County. *Chin Med J (Engl)* 1983;96:511–6
- (26) Lee AW, Foo W, Mang O, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-99): an encouraging reduction in both incidence and mortality. *Int J Cancer* 2003;103:680 .
- (27) Shanmugaratnam K. Nasopharynx. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., editors. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1982. p. 536–5 .
- (28) Balakrishnan U. An additional younger-age peak for cancer of the nasopharynx. *Int J Cancer* 1975;15:651–7
- (29) Nguyen MQ, Nguyen CH, Parkin DM. Cancer incidence in Ho Chi Minh City, Viet Nam, 1995-1996. *Int J Cancer* 1998;76:472–9.
- (30) busson P.ooKa T cobrex M;carcinomes nasopharyngés :de l epidemiologie à la thérapeutique 2004,20 ;4 :11_7
- (31) El Gueddari B.Approche epidemiologique des cancers du cavum au Maroc maroc medical tome IV décembre 1984
- (32) Clark JR¹, Norris CM Jr, Dreyfuss AI, Fallon BG, ,Balogh K, Anderson RF Jr, Chaffey JT, Andersen JW, Miller D
- (33) Leung TW, Tung SY, Sze WK, Wong FC, Yuen KK, Lui CM, et al.Treatment results of 1 070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck* 2005;27:555-65

- (34) Gharbi MK, Gritli S, Boussen H, Benna F, Ben Abdallah M, El MayA, et al. Retrospective study of 2 010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institute SalahAzaiz from 1969 to 1988. Proceedings ASCO 1996;15:197(American society of Clinical Oncology).
- (35) Bakkali H. le carcinome du nasopharynx a propos de 224. thèse N 261 , année 2000. Rabat.
- (36) Mueller NE, AS Evans, London WT. Virus. Dans: Schottenfeld D, Frau umeni JF, Jr., éditeurs. Epidémiologie et prévention du cancer. 2e éd. New York: Oxford University Press; 1996. p. 502–31.
- (37) Chan KH, Gu YL, Ng F, Ng PS, Seto WH, Sharm JS. EBV specific antibody based and DNA-based assays in serologic diagnosis of NPC. *Int J Cancer* 2003;105:706-9.
- (38) Yeung WM, Zong YS, Chiu CT et al. Portage du virus d'Epstein-Barr par un carcinome nasopharyngé *in situ* . *Int J Cancer* 1993 ; 53 :746 –50)
- (39) Pathmanathan R, Prasad U, R Sadler, K Flynn et Rab-Traub N. Proliférations clonales de cellules infectées par le virus Epstein-Barr dans des lésions préinvasives liées à un carcinome du nasopharynx. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 693 –8
- (40) Jmel A, Abdennebi M, Boussen H, Gara S, Bendjemana K, Essafer S, et al. Apport du CYFRA 21-1 sérique au diagnostic initial de cancer du nasopharynx en Tunisie. Étude prospective à propos de 41 cas. *Bull Cancer* 2004 (sous presse).
- (41) Boussen H. Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancers du nasopharynx. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-RhinoLaryngologie, 20-590-A-10, 2007:23p.
- (42) Goldsmith DB, West TM, Morton R. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese: a meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2002;27:61-7
- (43) Dardari R, Khyatti M, Juhadi H, Benider A, Ettayebi H, Kahlain A, et al. Study of

- human leukocyte antigen class 1 phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma *Int J Cancer* 2001;92:294-7.
- (44) Burt RD, Vaughan TL, McKnight B, Davis S, Beckmann AM, Smith AG, Nisperos B, Swanson GM, Berwick M. Associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:879-87.
- (45) - Lee AWM, Sze WM, Au JS et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area: The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1107-16.
- (46) Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma of the nasopharynx 2002,12 :421_9.
- (47) Boussem H, Mebaza A, Nasr C, Khalfallah S, Gamoudi A, Mezlini A, et al. report of 8 cases and literature review. *Arch Dermatol* 2005
- (48) Feng BJ, Jalbout M, Ben Ayoub W, Khyatti M, Dahmoul S, Ayad M, et al. Dietary risk for nasopharyngeal carcinoma in Maghrebian countries. *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 1550-5
- (49) 68 Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. II - n° 2 - avril-mai-juin 2013
- (50) Mouelle S.A. Essomba B.M Fouda.A. Ndoum.P.Aspects évolutifs des cancers du cavum traités à l'hôpital général de Douala. *Medecine d'Afrique noire* 2001-48 (3): 97-101.
- (51) Kourelis K¹, Tsue T, Girod D, Tawfik O, Sykes K, Shnyder Y.
- (52) Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V. CT-based delineation of lymph node levels and related CT Vs in the node-negative neck : DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG, consensus guidelines. *Radiother.Oncol* 2003 ;69 :227-236.

- (53) Jeannel DBG, Hubert J. Nasopharyngeal carcinoma : An epidemiological Approach to Carcinogenesis. *Cancer survival* 1999;33:125-55
- (54) *Ann Surg Oncol*. 2017 Sep;24(9):2580-2587
- (55) Parkin DM, Lin CY, Chen TM, Kang CJ, Ng SH, Chen IH, et al. Nasopharyngeal carcinoma with cranial nerve palsy
- (56) ESMO/ACF cancer de la tête et du cou _v2015;1
- (57) Chang JT, Lin CY, Chen TM, Kang CJ, Ng SH, Chen IH, et al. Nasopharyngeal carcinoma with cranial nerve palsy: the importance of MRI for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1354-60.
- (58) Hendaoui L et al Imagerie des cancers du rhinopharynx 32_50A11
- (59) Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016;387(10022):1012-24. ****Lee AWM, Lin JC, Ng WT. Current management of nasopharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(3):233-44.
- (60) (Karray-Hakim H, Ayadi W, Feki-Berrajah L. Mise au point sur les marqueurs du virus d'Epstein-Barr utilisés pour le diagnostic primaire du cancer du cavum et la détection de rechute ou métastases après traitement *Rev Tun Infectiol* 2009;3(1):1-5.)
- (61) Kang M, Zhou P, Long J, Li G, Yan H, Feng G, Liu M, Zhu J, Wang R.
- (62) Bakkali H. Le carcinome du nasopharynx a propos de 224 cas. Thèse N 261, année 2000. Rabat.
- (63) Toumi, N., Frikha, M., Siala, W., Khabir, A., Karray, H., Boudawara, T Daoud, J. (2010). Les cancers du cavum juvéniles : aspects anatomocliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs. *Bulletin du Cancer*, 97(4), 427-433.
- (64) Mertens, R., Granzen, B., Lassay, L., Bucsky, P., Hundgen, M., Stetter, G., & Gademann, G. (2005). Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer*, 104(5), 1083-1089.

- (65) P. Philippe-Chomette ,D. Orbach, H. Brisse,Y. Aigrain, D. Berrebic, A. El Ghoneimi. Rhabdomyosarcoma of the genitourinary sinus in children. *Annales d'urologie* 40 (2006) 280– 296
- (66) Kam MK ,Leung SF Zee B , et al. Prospective randomized study of intensity modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients, *J Clin Oncol* , 2007, vol. 25(pg. 4873-4879)
- (67) Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2018;126:25–36.
- (69) El Omrani, A., Khouchani, M., El Morjani, T., Mharech, A., & Tahri, A. (2011). Étude clinique et résultats thérapeutique du carcinome du cavum chez l'enfant. *Cancer/Radiothérapie*, 15(6), 590.
- (70) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemo-radiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998;16:1310–7.
- (71) 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;16:645–55)
- (72) Dimery IW, Peters LJ, Goepfert H, et al: Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 11:1919-1928, 1993
- (73) . Fountzilas G, Ciuleanu E, Bobos M, Kalogera-Fountzila A, Eleftheraki AG, et al. (2012) Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Ann*

Oncol 23: 427-435

- (74) Johnson FM, Garden AMD, Palmer JL et al. A Phase II Study of Docetaxel and Carboplatin as Neoadjuvant Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma with Early T Status and Advanced N Status. *CANCER* 2004; 100.
- (75) Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. AsianOceania Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer study Group. *Cancer* 1998;83:2270-2283
- (76) Anonymous. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in Stage IV ($\geq N2$, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group: Vumca I Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:463-469
- (77) Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1350-1357.
- (78) Baujat B¹, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, Kwong DL, Al-Sarraf M, Chi KH, Hareyama M, Leung SF, Thephamongkhol K, Pignon JP; MAC-NPC Collaborative Group.

- (79) Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, Ng WT, Ma J, Chan ATC, et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35:498–505)
- (80) Sun Y, Li W-F, Chen N-Y, Zhang N, Hu G-Q, Xie F-Y, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1509–20
- (81) Frikha M, Auperin A, Tao Y, Elloumi F, Toumi N, Blanchard P, et al. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol* 2018;29:731–6)
- (82) Chen Q-Y, Wen Y-F, Guo L, Liu H, Huang P-Y, Mo H-Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1761–70
- (83) NCCN Guidelines Version 2.2018 Head and Neck Cancers
- (84) Deam Martin, Shah K, Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 991-999.
- (85) 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.
- (86) Godtfredsen E. Ophthalmic and neurologic symptoms of malignant nasopharyngeal tumors. *Acta Otolaryngol[suppl]* 1944;59.

- (87) Stillwagon G, Lee DJ, Moses H, Kashima H, Harris A, Johns M. Response of cranial nerve abnormalities in nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy. *Cancer* 1986;57:2272-2274.
- (88) Lee AW, Ng SH, Ho JH, Tse VK, Poon YF, Tse CC, et al. Clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1988;61:1535-42.