



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+05210111011 | +0151111111 | +0000000000
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°112/21

**CANCER DU CAVUM MÉTASTIQUE:
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES
(à propos de 15 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/03/2021

PAR

M. ELHAQYQY YOUSSEF
Né le 16 Avril 1996 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer – Cavum – Métastases – Chimiothérapie

JURY

M. FETOHY MOHAMED	PRÉSIDENT
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BAZINE AZIZ	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. CHOUMI FAICAL	} JUGES
Professeur agrégé de Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	
M. ATTIFI HICHAM	
Professeur agrégé d'ORL	
M. SINAA MOHAMED	} MEMBRES ASSOCIES
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
M. BAZINE AMINE	
Professeur assistant de Radiothérapie	
M. TOREIS MEHDI	
Professeur assistant d'Oncologie Médicale	

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES	10
INTRODUCTION	12
I. Type d'étude	15
II. Critères d'inclusion	15
III. Critères d'exclusion.....	15
IV. Recueil des données :	15
V. Saisie et analyse des données :	16
VI. Considérations éthiques :	16
VII. Fiche d'exploitation	17
RESULTATS	20
I. Données épidémiologiques :	21
A. Nombre total des patients :	21
B. Incidence des cas selon les années :	21
C. Répartition selon l'âge :	22
D. Répartition selon le Sexe :	22
E. Lieu de résidence des patients :	23
F. Répartition selon le terrain :	23
G. Antécédents familiaux :	23
II. Données cliniques :	24
A. Durée d'évolution des symptômes :	24
B. Circonstances de découverte :	24

C.	Manifestations cliniques :	25
▪	Syndrome ganglionnaire	25
▪	Syndrome Rhinologique	26
▪	Syndrome otologique.....	26
▪	Syndrome neurologique	27
▪	Altération de l'état générale et score d'OMS :	27
III.	Données paracliniques :.....	28
A.	Etude anatomopathologique :.....	28
1.	Siège de la biopsie :.....	28
2.	Type histologique :	28
B.	Etude radiologie :.....	28
1.	Bilan d'extension local	28
2.	Bilan d'extension à distance :.....	29
C.	Classification TNM :	31
IV.	Prise en charge thérapeutique.....	33
A.	Bilan de tolérance :.....	33
1.	Echocardiographie :.....	33
2.	Soins dentaires :.....	33
3.	Bilan biologique :	33
B.	Moyens thérapeutiques :	33
1.	Radiothérapie :.....	33
2.	Chimiothérapie :	33
3.	Chirurgie :.....	34
C.	Evolution et Survie Globale :	35
	DISCUSSION	36

I. Rappels fondamentaux :	37
A. Anatomie	37
1. Situation anatomique	37
2. Parois du cavum :	38
3. Rapports anatomiques	40
4. Espaces profonds de la face :	40
5. Vascularisation	42
6. Innervation	43
7. Drainage lymphatique	44
B. Anatomopathologique :	45
C. Modalités d'extension	47
II. Etude épidémiologique	49
A. Incidence	49
B. Répartition selon l'âge	50
C. Répartition selon le sexe :	50
D. Etiopathogénie :	51
III. Diagnostic clinique :	56
A. Signes cliniques révélateurs	56
B. Examen clinique :	58
C. Examens Para clinique :	61
1. Anatomopathologie	61
2. Examens Radiologique	63
a. TDM-IRM	63
b. Bilan d'extension à distance :	69
c. Classification et stadification TNM :	71
IV. Facteurs pronostique	73

A. Les facteurs liés au malade :.....	73
B. Les facteurs liés à la maladie	74
C. Facteurs liés au traitement :	75
D. Facteurs biologiques :	75
V. Prise en charge thérapeutique.....	76
A. But :.....	76
B. Moyens :	76
1. Radiothérapie :.....	76
2. Chimiothérapie	81
3. La chirurgie :.....	83
C. Les complications liées aux traitements.....	84
D. Indication.....	85
CONCLUSION	86
RESUME	88
BIBLIOGRAPHIE.....	92

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU.....	5-fluoro-uracile
A+C.....	Doxorubicine et Cisplatine.
ADN.....	Acide Désoxyribonucléique
ARN.....	Acide ribonucléique
ASCO.....	American society of clinical oncology
BEC.....	bléomycine, epirbucine et cisplatine
Bleo.....	bléomycine
C-.....	sans contraste
C+.....	avec contraste
CDDP.....	cisplastine
CHU.....	centre hospitalier universitaire
CMT.....	chimiothérapie
CT.....	chimiothérapie
CTV.....	volume tumoral anatomoclinique
EA.....	Early Antigen
EBER.....	ARN précoce du virus EB
EBNA.....	Antigène nucléaire du virus EB
EBV.....	virus d'Epstein-Barr
F.....	féminin
GTV.....	Gross Tumor Volume
Gy.....	gray
HLA.....	antigène leucocytaire humain
I.....	nerf olfactif
IARC.....	international agency for research on cancer

Ig.....	Immunoglobulines
II.....	nerf optique
III.....	nerf oculomoteur
IMRT.....	Radiothérapie par modulation d'intensité
INCSG.....	International Nasopharynx Cancer Study Group
IRM.....	imagerie par résonance magnétique
IV.....	nerf trochléaire
IX.....	nerf glosso-pharyngien
LMP.....	Protéine Membranaire Latente du virus EB
LMP.....	Protéine Membranaire Latente du virus EB
L'UCNT.	undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal
M.....	masculin
Mev.....	Méga électron volt
MTX.....	méthotrexate
MV.....	Méga volt
NFS.....	numération formule sanguine
NP.....	non précisé
OMS.....	Organisation mondiale de la santé
ORL.....	otorhinolaryngologie
PTV.....	Le volume cible prévisionnel
RCC.....	radio chimio concomitante
RO.....	réponse objective
RT.....	radiothérapie
RT.....	radiothérapie
TA.....	thoraco-abdominal
TDM.....	Tomodensitométrie

TNM.....tumor node metastasis
UICC.....union internationale contre le cancer
USA.....United States of America
V.....nerf trijumeau
V1.....nerf ophtalmique
V2.....nerf maxillaire
V3.....nerf mandibulaire
VI.....nerf abducens
VII.....nerf facial
VIII.....nerf vestibulo-cochléaire
X.....nerf vague
XI.....nerf accessoire
XII... ..nerf hypoglosse

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** Répartition des cas en fonction de sexe
- Tableau 2** La répartition des patients selon les antécédents personnels
- Tableau 3** Répartition du délai entre premier symptôme et consultation
- Tableau 4** Répartition des signes cliniques selon la circonstance de découverte
- Tableau 5** Répartition des patients en fonction de la classification TNM
- Tableau 6** Répartition des cas selon les sites métastatiques
- Tableau 7** Répartition des patients selon le Protocol chimiothérapique
- Tableau 8** Comparaison de l'âge moyen entre différentes séries
- Tableau 9** Comparaison du Sexe entre différentes séries
- Tableau 10** Comparaison des circonstances de découverte entre séries
- Tableau 11** Répartition des patients selon le type histologique
- Tableau 12** Répartition de la localisation métastatique par rapport à autres études
- Tableau 13** Comparaison de la classification TNM entre séries

LISTE DES FIGURES

- Figure 1:** Répartition des patients selon les années
- Figure 2:** Répartition des cas en fonction des tranches d'âge
- Figure 3:** La répartition des patients selon l'habitat
- Figure 4:** Répartition des patients en fonction de localisation des adénopathies
- Figure 5:** Répartitions des cas selon le syndrome Rhinologique
- Figure 6:** Répartition des cas selon le syndrome neurologique
- Figure 7:** Répartition des cas selon le statut OMS
- Figure 8:** Répartition des cas selon l'extension aux parois cavitaires
- Figure 9:** Répartition des cas selon le résultat de Rx thorax
- Figure 10:** Répartition des cas selon le résultat de l'écho abdominal
- Figure 11:** Répartition des différentes toxicités retrouvées chez nos malades
- Figure 12:** Coupe sagittale de la face montrant le Cavum
- Figure 13:** Vue postérieure de nasopharynx
- Figure 14:** Vascularisations du nasopharynx
- Figure 15:** Innervations de nasopharynx
- Figure 16:** Niveaux ganglionnaire cervicaux
- Figure 17:** Endoscopie nasale droite montrant la cloison nasale à droite et le cornet inférieur à gauche
- Figure 18:** Progression de l'endoscope le long du bord inférieur du cornet inférieur jusqu'à la découverte de la tumeur
- Figure 19:** Réalisation de biopsies profondes pour examen histologique
- Figure 20:** Carcinome indifférencié de type nasopharyngé
- Figure 21:** Carcinome épidermoïde nasopharyngé
- Figure 22:** TDM du nasopharynx en coupes axiales objectivant un épaississement

de la paroi postérolatérale droite du nasopharynx s'étendant aux choanes(a), lysant et élargissant le foramen lacerum (étoile jaune), avec extension

Figure 23: Coupe axiale tomодensitométrique après injection de produit de contraste iodé. Processus tissulaire prenant toute la lumière du Cavum, obstruant les choanes avec extension para pharyngée à droite

Figure 24: IRM du Cavum objectivant la présence d'un épaissement de la paroi supéro-latérale gauche du Cavum bien limité sans extension loco régionale classé T1.

Figure 25: Coupes axiales et coronal IRM chez un patient présentant un UCNT classé T4N2M0 stade IVA, Objectivant une extension osseuse intéressant la base du crâne et une extension intracrânienne au sein du sinus caverneux gauche.

Figure 26: Coupe sagittale en IRM en séquence SET 1 (Spin écho T1) avec injection de gadolinium et annulation de signal de graisse. Tumeur du toit et de la paroi latérale gauche du nasopharynx avec envahissement de la base du crâne et des méninges (flèche longue) plus engrainement carotidien (flèche courte)

Figure 27: Radiographie Thoracique chez un patient avec un NPC montrant un nodule pulmonaire

Figure 28: Scintigraphie osseuse montrant des foyers d'hyperfixation

Figure 29: Classification TNM-UICC 2009

Figure 30: Stadification TNM

INTRODUCTION

Les cancers du Cavum représentent une entité spécifique différente du reste des cancers de la tête et du cou. Au Maroc, le cancer du Cavum représente le deuxième cancer de la tête et du cou après le cancer du larynx.

Le diagnostic du cancer du Cavum a énormément bénéficié durant ces dernières années des progrès de l'endoscopie, de l'imagerie tomodensitométrique, par résonance magnétique et des explorations isotopiques précisant par ailleurs son extension. Le diagnostic reste tout de même tardif avec des formes évoluées, voire même métastatiques au moment du diagnostic dans moins de 5% des cas. Ce cancer présente au cours de son évolution un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales, qui expliquent une partie des échecs thérapeutiques, malgré une chimiosensibilité et une radiosensibilité marquée, qui permettent de contrôler avec une fréquence relativement élevée la tumeur primitive. [1,2]

La radiothérapie constitue le pilier du traitement de ce cancer au stade non métastatique, cependant en phase métastatique, celle-ci a été peu étudiée. Le rôle de la chimiothérapie dans cette situation est bien établi actuellement, attesté par un taux élevé de réponses objectives avec des rémissions durables et quelques longues survies. L'objectif de notre travail est analysé les aspects épidémiologiques histologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des cancers du Cavum métastatiques à travers une étude rétrospective à propos de 15 cas colligés au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès sur la période allant de 2014 à 2019.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Notre travail est une étude rétrospective ayant porté sur 15 cas étalée sur une durée de cinq ans, du 1er janvier 2014 jusqu'au 31 Décembre 2019, incluant des patients porteurs du cancer du Cavum métastatique et prises en charge au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, avec comme objectif l'analyse des différents données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutique et évolutives du cancer du Cavum chez ces patientes.

II. Critères d'inclusion

Tous les patients suivis pour le cancer du Cavum métastatique et qui ont bénéficié d'un traitement médical, qu'il s'agisse d'une chimiothérapie et/ou de radiothérapie associée ou non, à un traitement chirurgical.

III. Critères d'exclusion

Cependant, les patientes présentant les critères ci-dessous, ont été exclues de l'étude :

- Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.
- Tout patient présentant un cancer du Cavum non-métastatique.

IV. Recueil des données :

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques.

Une fiche de renseignements a été éditée pour recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude.

Cette dernière nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

V. Saisie et analyse des données :

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2010.

L'analyse des données a fait appel à une analyse descriptive qui a consisté à calculer des pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures de tendance centrale (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type, minimale, maximale) pour les variables quantitatives.

VI. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki, ainsi Les données ont été recueillies de façon anonyme.

VII. Fiche d'exploitation

IDENTITE
<ul style="list-style-type: none"> • Index du patient • Numéro de téléphone • Age • Sexe • Origine et habitat • Profession
ATCD :
<ul style="list-style-type: none"> • Personnels : – Alcool <ul style="list-style-type: none"> – Tabac – Infection ORL – Néoplasie – Régime alimentaire riche en viande et ou graisse salée – Autres • Familiaux : – Cancer du nasopharynx <ul style="list-style-type: none"> – Néoplasie dans la famille
SIGNES FONCTIONNELS
<ul style="list-style-type: none"> • Date de début : • Syndrome ganglionnaire : <ul style="list-style-type: none"> – unilatéral : droit / gauche – bilatéral • Signes rhinologiques : <ul style="list-style-type: none"> – épistaxis – obstruction nasale – autres • Signes otologiques : <ul style="list-style-type: none"> – acouphènes – hypoacousie – otalgie – otorrhée – autres • Signes neurologiques : <ul style="list-style-type: none"> – diplopie – dysphonie – autres • Signes de métastases : <ul style="list-style-type: none"> – douleurs osseuses / abdominales / thoraciques – autres • Autres signes cliniques : <ul style="list-style-type: none"> – altération de l'état général – céphalées – trismus – autres

EXAMEN CLINIQUE

- Etat buccodentaire :
 - excellent - satisfaisant - défectueux
 - Consultation et soins dentaires avant radiothérapie
- Adénopathie(s) :
 - siège - taille
- Cavoscopie :
 - siège de la lésion - aspect de la lésion

EXAMENS PARACLINIQUES

- Biopsie du nasopharynx
- Biopsie ganglionnaire
- Type histologique
- TDM du nasopharynx
- IRM du nasopharynx
- Radio pulmonaire
- Echographie abdominale
- TDM TAP
- Scintigraphie osseuse
- Sérologie EBV

CLASSIFICATION TNM :

- Tumeur primitive : -Tx -T1 -T2 -T3 -T4
- Adénopathies cervicales : - Nx -N0 -N1 -N2 -N3
- Métastase à distance : - Mx M0 -M1

STADIFICATION TNM FINALE :

- stade I -stade II -stade III -stade IV (a/b/c)

TRAITEMENT

- Radiothérapie :
 - Radiochimiothérapie concomitante
 - Radiothérapie exclusive
- Complications :
 - mucite –hyposialie –hypoacousie –radiodermite –autres

- Chimiothérapie
 - Chimiothérapie néoadjuvante
 - Radiochimiothérapie concomitante
 - Chimiothérapie exclusive
- Complications :
 - hématologiques –rénales –autres

- Chirurgie ganglionnaire

SUIVI ET EVOLUTION :

- Recul en mois
- Décès
- Rechute
- Perdu de vue

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

A. Nombre total des patients :

Nous avons colligé 15 patients présentant un cancer métastatique du Cavum durant la période d'étude de 5 ans, au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

B. Incidence des cas selon les années :

Cette étude a inclus 15 patients atteints du cancer du Cavum métastatique.

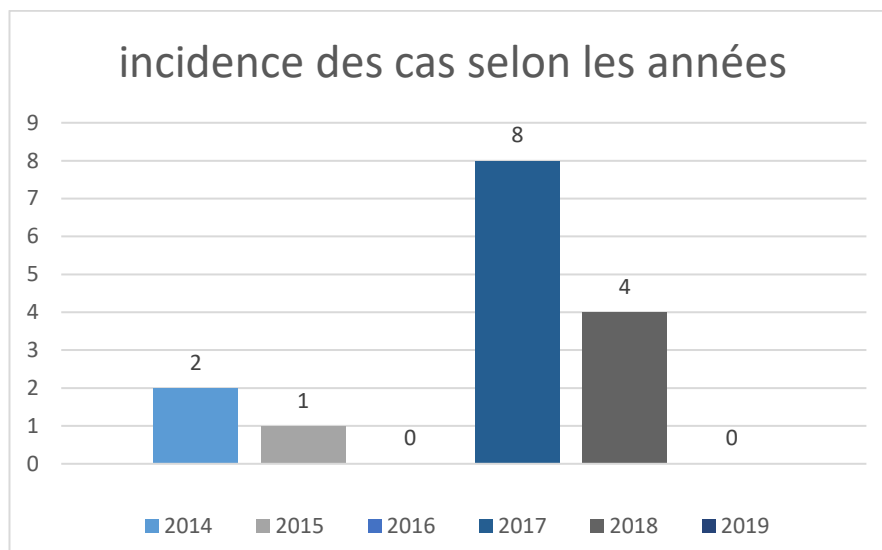


Figure 1 Répartition des patients selon les années

C. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 50 ans avec des extrêmes de 27 et 66 ans.

La tranche d'âge comprise entre 50 et 59 est la plus fréquente avec 7 cas (46%) suivie par celle de 60 et 69 ans avec 4 cas (26%). Environ 14% des patients ; soit 2 patients avaient un âge entre 20 et 29 ans et 14 % des cas repartie en un cas entre 30 et 39ans, et l'autre entre 40 et 49 ans.

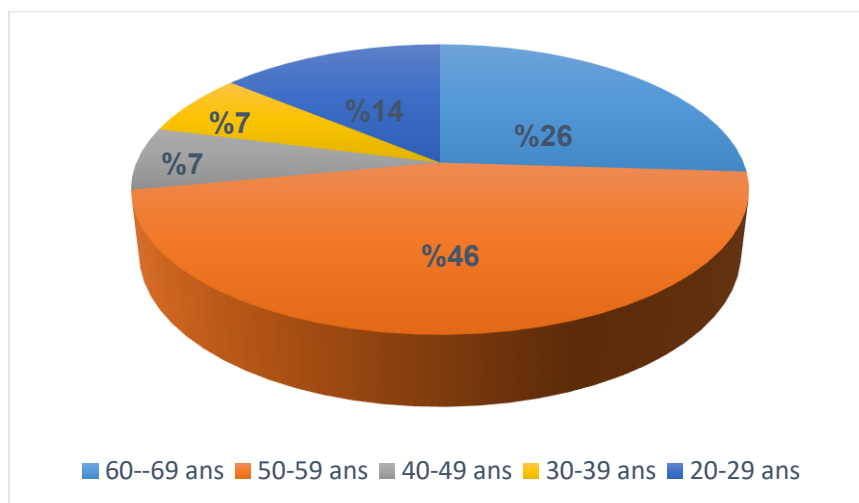


Figure 2 Répartition des cas en fonction des tranches d'âge

D. Répartition selon le Sexe :

Au cours de notre étude, on a colligé 10 hommes (70%) et 5 femmes (30%) ayant un cancer de Cavum métastatique.

Table 1 : Répartition des cas en fonction de sexe

Sexe	Nombre des cas	Pourcentage
Masculin	10	67%
Féminin	5	33%

E. Lieu de résidence des patients :

La majorité de nos patients étaient d'origine urbaine avec un pourcentage de 60%, répartie en 8 cas de Meknès, 3 cas Taza-Tahla, le reste de Taoujtate Missour Taounat

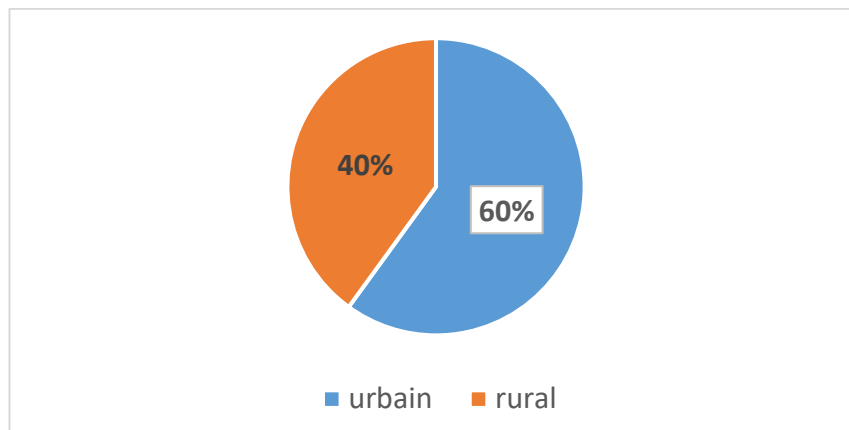


Figure 3 la répartition des patients selon l'habitat

F. Répartition selon le terrain :

Dans notre série, 06 cas soit 40% ont eu des antécédents toxiques tabagiques et alcooliques, tandis que 08 cas soit 53% ont eu une infection ORL dont la nature de l'infection est répartie entre angine et otite et 05 cas soit 34% ont eu régime alimentaire riche en viande et graisse salée

Table 2 : la répartition des patients selon les antécédents personnels

Antecedents	Nombres des cas	Pourcentage
<i>Toxiques</i>	6	40%
<i>Infections ORL</i>	8	53%
<i>Régimes alimentaires</i>	5	34%

G. Antécédents familiaux :

Deux patients ont présentés des antécédents familiaux d'infection ORL (angine a répétitions), ainsi que 06 patients présentent des néoplasies familiaux soit pulmonaire ou gynéco

II. Données cliniques :

A. Durée d'évolution des symptômes :

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation variait entre 1 et 13 mois, avec un délai moyen de 6 mois.

Table 3 : répartition du délai entre premier symptôme et consultation

DUREE	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
<i>≤ 3 mois</i>	5	33%
<i>3-6 mois</i>	4	27%
<i>≥ 6 mois</i>	6	40%

B. Circonstances de découverte :

La symptomatologie de cancer du Cavum se répartie entre signe ORL et extra ORL, et se caractérise par une liaison directe entre la situation du Cavum et ses modalités d'extension et les manifestations cliniques qui sont souvent tardives et trompeuses.

La symptomatologie est souvent en rapport avec l'envahissement des organes de voisinage, dans notre série, La totalité de nos patients était symptomatiques. Un syndrome ganglionnaire était présente dans 13 des cas soit 87%, un syndrome Rhinologique était présent dans 12 des cas soit 80%, un syndrome otologique était présent dans 9 des cas soit 60%, un syndrome neurologique était présent dans 5 des cas soit 34%. Tandis qu'une AEG était présente chez 05 cas soit 34%.

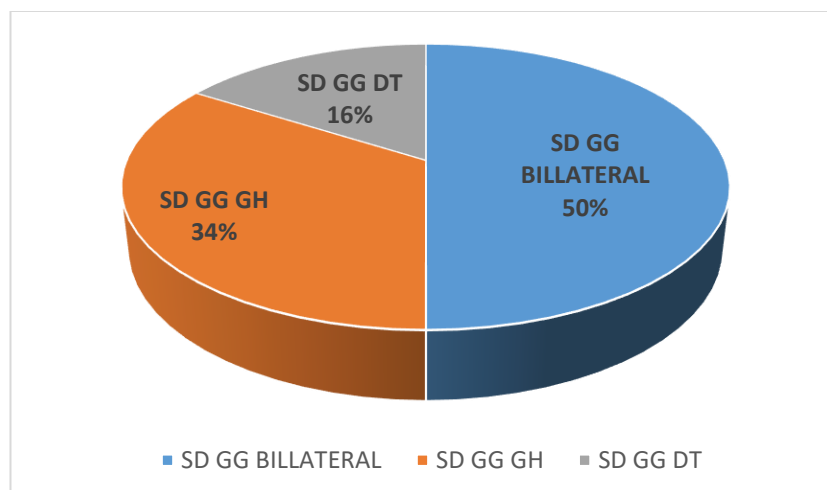
Table 4: répartition des signes cliniques selon la circonstance de découverte

Circonstance de découverte	Nombres des cas	Pourcentage
Sd ganglionnaire	13	87%
Sd Rhinologique	12	80%
Sd otologique	9	60%
Sd neurologique	5	34%
AEG	5	34%

C. Manifestations cliniques :

➤ Syndrome ganglionnaire

Le tableau clinique est polymorphe, ainsi le syndrome ganglionnaire constitue le signe fonctionnel le plus fréquent dans notre série, il est retrouvé chez 13 des cas soit 87%, dont 6 cas soit 50% sont bilatérales, 3 cas soit 16% sont droites contre 4 cas soit 34% sont gauches.

**Figure 4: repartition des patients en fonction de localisation des adenopathies**

➤ **Syndrome Rhino logique**

Les signes Rhino logiques sont aussi un motif de consultation fréquent dans notre étude, il est retrouvé chez 12 des cas soit 80%, dont 6 des cas soit 50% avaient une épistaxis, et 11 des cas soit 73,34% avaient un obstacle nasal.

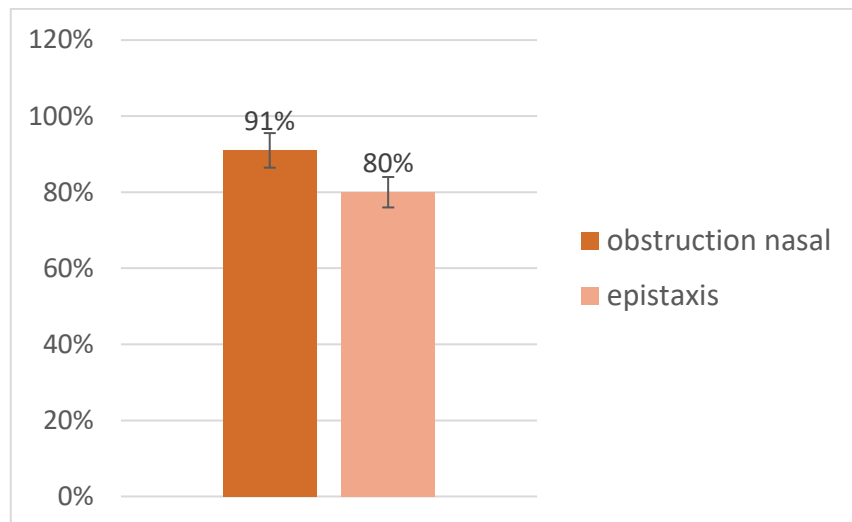


Figure 5: répartitions des cas selon le syndrome Rhino logique

➤ **Syndrome otologique**

Les signes otologiques sont aussi un motif de consultation fréquent dans notre étude, ils sont retrouvés dans 9 des cas soit 60%, dont 06 cas soit 67% avaient une hypoacousie et 04 cas soit 44% avaient une otalgie et 02 soit 22% avaient un acouphène, et un seul cas présente des otorrhées unilatérales soit 11%.

➤ **Syndrome neurologique**

Dans notre série, un syndrome neurologique était présent dans 5 cas soit 33%, dont 4 cas soit 80% avaient des céphalées et 02 cas soit 40% avaient un trismus et 01 cas soit 20% avaient une diplopie et un autre cas avait une dysphagie.

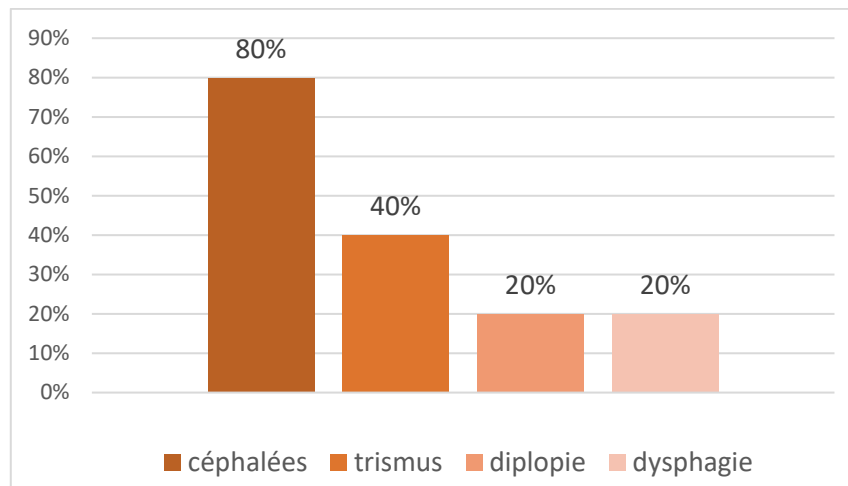


Figure 6: répartition des cas selon le syndrome neurologique

➤ **Altération de l'état générale et score d'OMS :**

Nous avons pu noter une altération de l'état générale chez la majorité de nos patients répartie en score OMS, OMS 1 chez 8 patients soit 53%, OMS 2 chez 4 patients soit 27%, OMS 3 chez 1 seul patient et OMS4 chez 2 patients

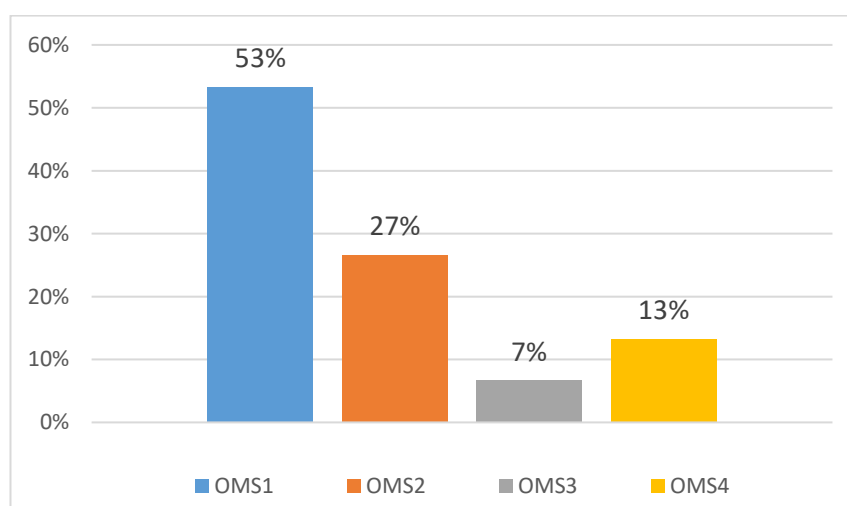


Figure 7: répartition des cas selon le statut OMS

III. Données paracliniques :

A. Etude anatomopathologique :

1. Siège de la biopsie :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une biopsie de la tumeur ou de l'adénopathie cervicale, Afin d'obtenir le diagnostic anatomopathologique

L'examen est réalisé sous anesthésie locale, la fibroscopie passe soit par voie nasale ou par voie buccale.

Chez nos patients le diagnostic a été confirmé par une biopsie du Cavum chez 13 malades (87%), et par une biopsie ganglionnaire chez 2 malades (13%).

2. Type histologique :

Chez tous les patients de notre série, la biopsie est revenue en faveur de métastase d'un carcinome indifférencié (UCNT), soit 100% de l'ensemble des biopsies

B. Etude radiologie :

1. Bilan d'extension local

- Le scanner du Cavum et cervical

Une fois le diagnostic de cancer est confirmé, un scanner du Cavum et cervical a été pratiqué chez tous les malades. Sur des coupes axiales, coronale et sagittales C- et C+, il a permis de préciser le siège de la tumeur et son extension aux structures de voisinage.

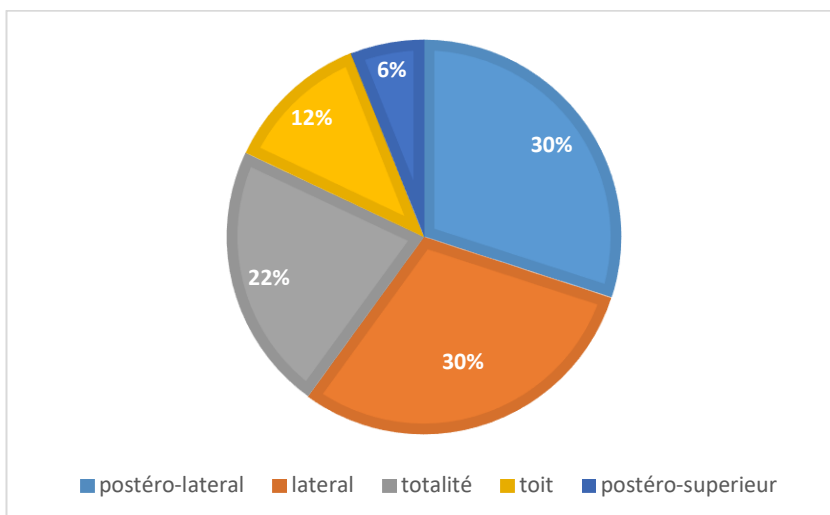


Figure 8 Répartition des cas selon l'extension aux parois cavitaires

2. Bilan d'extension à distance :

a. Radiographie thoracique :

Une radiographie thoracique a été réalisée chez tous les malades de notre série, elle était pathologique chez 4 malades soit 26,66%, présentant des métastases pulmonaires et ganglionnaires médiastinales.

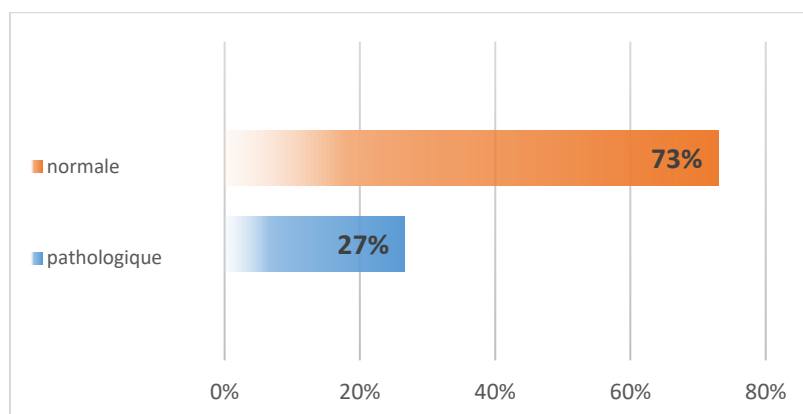


Figure 9: Répartition des cas selon le résultat de Rx thorax

b. Échographie abdominale :

L'échographie abdominale a été pratiquée chez tous les malades, et révélait chez 3 cas soit 20% des images en faveur de métastases hépatiques.

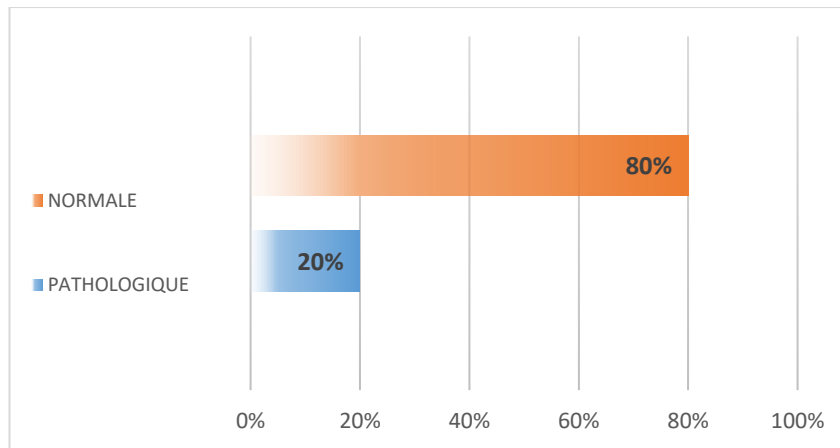


Figure 10: Répartition des cas selon le résultat de l'écho abdominal

c. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été faite chez les malades qui présentent des signes d'appel tels que des douleurs osseuses, qui est le cas chez tous nos malades, et a objectivé des foyers d'hyper fixation du produit radio actif chez 12 d'entre eux soit 80%

d. TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP):

La TDM thoraco-abdominale a été demandé chez tous les malades, on a objectivé la présence des foyers de métastases surtout hépatiques pulmonaires et osseuses chez tous nos patients, et aussi leurs tailles, les dimensions et le nombre des métastases.

C. Classification TNM :

Dans notre série, la TDM a montré chez un seul malade que la tumeur primitive se trouve avec une extension para pharyngée (T2), on a objectivé chez 7 patients, soit 46,6 % un envahissement des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus para nasaux (T3), dans 3 cas (20%) la tumeur est retrouvée avec extension endocrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypo pharynx, de l'orbite, ou avec extension à la fosse infra-temporale/l'espace masticateur (T4).

Par ailleurs, seulement 4 malades soit 26,66% où la tumeur primitive est visualisée confinée au nasopharynx, ou bien s'étend à l'oropharynx et/ou la cavité nasale sans extension para pharyngée (T1).

La TDM du Cavum et de cou nous a permis aussi de préciser l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux. Ainsi 12 malades soit 80% il y a eu une atteinte ganglionnaire cervicale bilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-claviculaire (N2). Tandis que 3 malades (20%) ont présenté des métastases dans un ganglion lymphatique > à 6cm et/ou à la fosse sus claviculaire (N3), Par ailleurs aucun cas n'était en N0 ni N1.

Table 5: Répartition des patients en fonction de la classification TNM

TNM	Nombre de patients	Pourcentage
T1-T2	5	33,34%
T3-T4	10	66,66%
N0-N1	0	0%
N2-N3	15	100%
M1	15	100%

- Site métastatique

Dans notre série, les localisations secondaires étaient faites principalement par des métastases osseuses chez 12 patients, des adénopathies à distance chez 6 patients, pulmonaires chez 4 patients, hépatique chez 3 patients, et le reste répartis en cérébrale, surrénalienne et cutané

Tableau 6 : répartition des cas selon les sites métastatiques

SITE METASTATIQUE	NOMBRE DU CAS	POURCENTAGE
Osseuse	12	80%
ADP à distance	6	40%
Pulmonaire	4	26,66
Hépatique	3	20%
Cérébrale	1	6,66
Surrénalienne	1	6,66
Cutanée	1	6,66

IV. Prise en charge thérapeutique

A. Bilan de tolérance :

1. Echocardiographie :

L'échocardiographie a été demandé systématiquement chez tous les malades ayant bénéficié d'une chimiothérapie par Doxorubicine.

2. Soins dentaires :

Tous les patients candidat à un traitement par radiothérapie ont bénéficié d'une mise en état dentaire avec détartrage, soins et extraction des dents délabrées et mobiles. La confection de gouttières fluorées a été également réalisée.

3. Bilan biologique :

Un bilan biologique comprenant une numération formule sanguine, un ionogramme complet, un bilan rénal et hépatique a été demandé chez tous nos patients.

B. Moyens thérapeutiques :

1. Radiothérapie :

La radiothérapie a été recommandée chez 10 patients soit 67% des cas parmi eux 7 patients avaient une maladie métastatique d'emblée :

- 04 Patients ont reçu une chimiothérapie suivie d'une RCC.
- 06 Patients ont reçu une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie seule

2. Chimiothérapie :

La chimiothérapie était instaurée chez tous nos patients dans 02 situations soit en première ligne chez 13 patients ou en deuxième ligne chez 7 patients

CMT 1ère ligne :

5 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de Doxorubicine associée à la Cisplatine, ainsi que 3 patients ont suivi le Protocole TPF (Docétaxel + Cisplatine + 5FU), alors que chez 4 patients 2 ont bénéficiés de Protocole Cisplatine associé à Gemcitabine et 2 autres ont bénéficiés d'une chimiothérapie à base de Doxorubicine+ Carboplatine, et un seul patient a suivis le Protocole Cisplatine associé à la Capecitabine.

CMT 2ème ligne :

3 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de docétaxel, 2 patients ont bénéficié de Capecitabine, alors que 2 autres ont suivis un Protocole fait de gemcitabine.

Tableau 7 : Répartition des patients selon le Protocole chimiothérapique

Chimiothérapie	Protocole	Nombre du patient	Pourcentage
CMT en 1ère ligne	Doxorubicine+Cisplatine	5	33,33%
	TPF	3	20%
	Cisplatine+Gemcitabine	2	13,33%
	Doxorubicine+Carboplatie	2	13,33%
	Cisplatine + Capecitabine	1	6,66%
CMT en 2ème ligne	Docétaxel	3	20%
	Capecitabine	2	13,33%
	Gemcitabine	2	13,33%

3. Chirurgie :

L'option chirurgicale n'était réalisée chez aucun patient de notre étude.

C. Evolution et Survie Globale :

Le traitement médical et surtout la chimiothérapie a été compliquée de diverses toxicités, dont les principales étaient Hématologique chez 09 patients, Digestive chez 08 patients, suivie par toxicités Neurologique chez 04 patients, Cutanée chez 03 patients, alors que 02 patients ont développé une toxicité rénale.

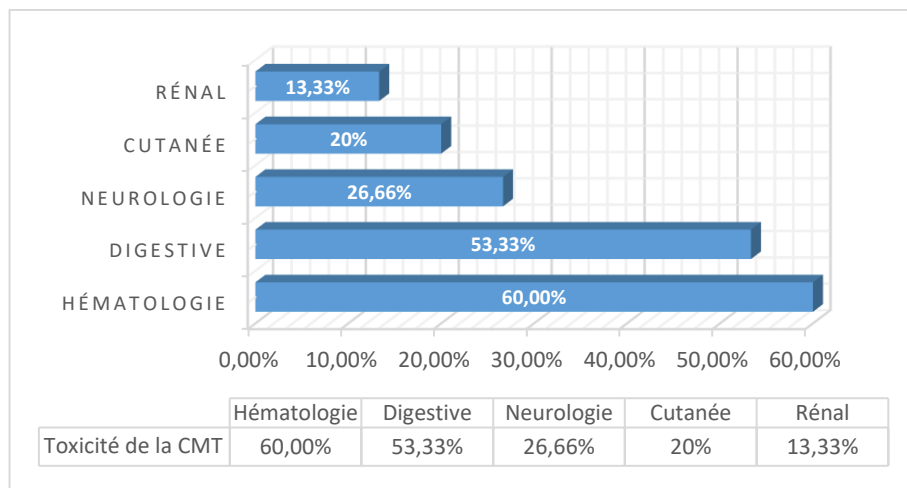


Figure 11: Répartition des différentes toxicités retrouvées chez nos malades

Parmi les 15 malades inclus dans notre série, aucun malade n'a été perdu de vue, ainsi que la moyenne de la survie globale chez les patients suivis pour un cancer du cavum métastatique au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire de Moulay Ismail de Meknès était de 20 mois et 1 semaine avec des extrêmes entre 6 mois et 36 mois.

DISCUSSION

I. Rappels fondamentaux :

A. Anatomie

1. Situation anatomique

Le cavum ou nasopharynx ou encore rhinopharynx est le segment supérieur de la cavité pharyngienne. Il est situé en arrière les choanes postérieures, au contact de la base du crâne.

C'est un organe constitué d'une paroi musculo-aponévrotique limitant une cavité impaire et médiane, il a schématiquement la forme d'un cube ouvert en avant, mesurant chez l'homme adulte : 40 mm de large, 30 à 40 mm de hauteur et 20 mm de grand axe antéropostérieur [3]

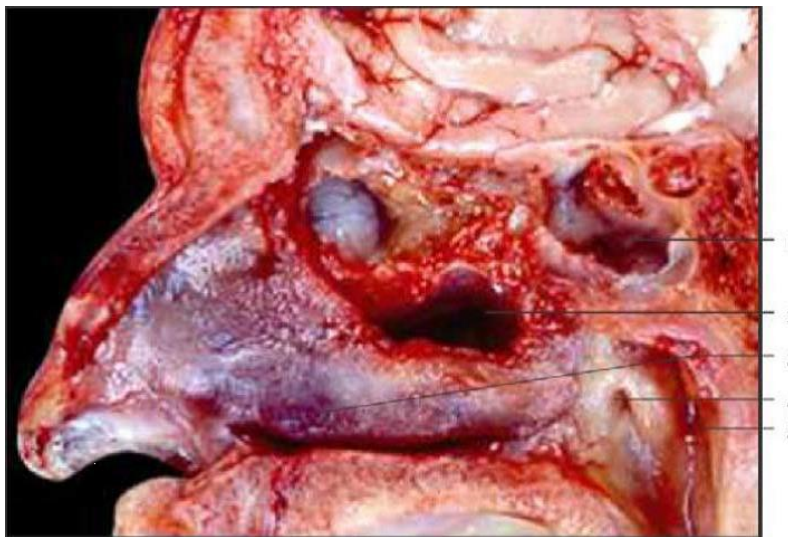


Figure 12: coupe sagittale de la face montrant le cavum [4]

1-Sphénoïde 2-Sinus maxillaire 3-Cornet inférieur 4-Orifice tubaire 5-Cavum

2. Parois du cavum :

Les rapports anatomiques de cette cavité profondément située permettent d'expliquer une grande partie de la symptomatologie des lésions cancéreuses du cavum. Il comporte 6 parois. [5]

- **Paroi antérieure**

Communique avec les fosses nasales par les choanes, séparées sur la ligne médiane par le bord dorsal du septum nasal.

- **Paroi postérieure**

Prolonge en arrière la paroi supérieure, Elle correspond à l'espace rétro pharyngé, espace virtuel situé entre l'espace muqueux pharyngé et l'aponévrose pré vertébrale. Par son intermédiaire, le rhinopharynx répond à la partie inférieure de la fosse cérébrale postérieure

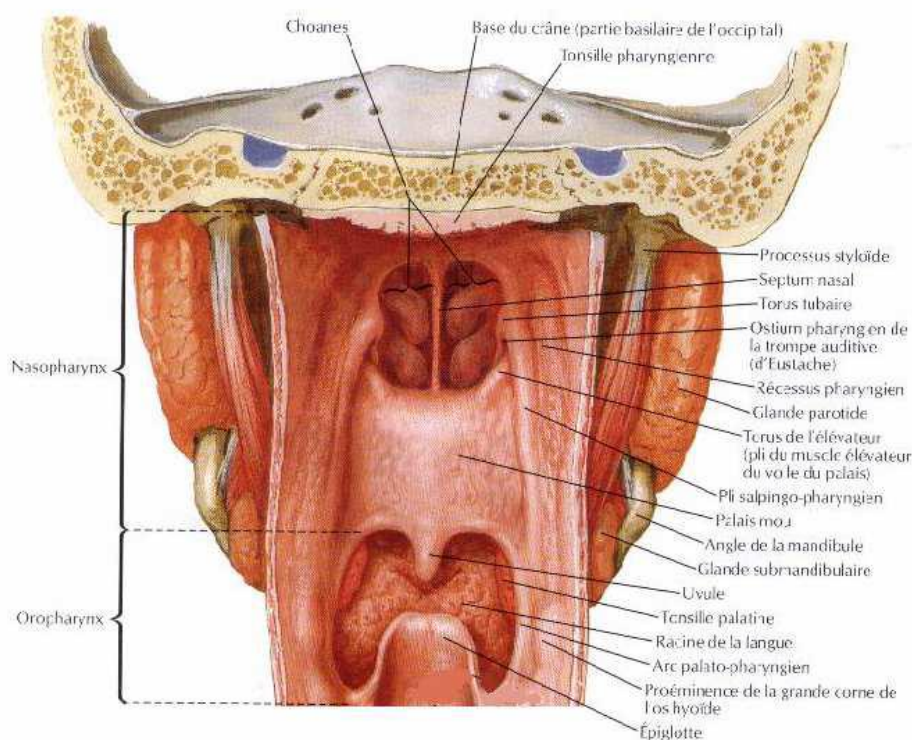


Figure 13: vue postérieure de nasopharynx [7]

- Paroi supérieure

La paroi supérieure est constituée par un plan osseux incliné en bas et en arrière constitué par le corps du sphénoïde sur lequel repose le sinus sphénoïdal. Plus en arrière, la paroi se poursuit en pente douce avec le clivus (qui correspond à la soudure de la lame quadrilatère de l'os sphénoïde et de la lame basilaire de l'os occipital). Puis plus bas, la paroi est constituée par le ligament atloïdo-occipital derrière lequel on retrouve le rachis cervical supérieur

- Paroi inférieure

Elle est formée par la face dorsale du voile du palais oblique en bas, qui prolonge le plancher des cavités nasales.

En arrière du voile du palais, l'ostium intra pharyngien fait communiquer le nasopharynx et l'oropharynx.

- Parois latérales

Elles sont musculo-aponévrotiques, sauf tout en avant où la muqueuse repose sur la face médiale de la lame médiale du processus ptérygoïde. Cette partie aponévrotique est traversée par l'appareil tubaire, est essentiellement formée par le fascia pharyngo-basilaire, qui constitue une barrière résistante à l'extension tumorale. En forme de fer à cheval ouvert en avant, cette structure épaisse et fibreuse sépare l'espace muqueux des espaces péri-pharyngés et permet de maintenir ouverte la filière aérienne.

Entre l'éminence tubaire ou pli salpingo-pharyngien et la paroi postérieure du nasopharynx se trouve une dépression profonde, c'est la fossette de Rosenmüller. Cette excavation a deux versants : l'un postérieur formé par la paroi postérieure du rhinopharynx ; l'autre antérieur constitué par la paroi postéro interne saillante de la trompe fibro-cartilagineuse.

3. Rapports anatomiques

Le nasopharynx répond :

- En haut : au corps du sphénoïde et au sinus sphénoïdal ;
- En arrière : à la fosse cérébrale postérieure par l'intermédiaire du clivus ;
- Latéralement :
 - En haut, à la trompe auditive et à l'artère carotide interne dans la loge caverneuse ;
 - En bas à l'oropharynx et surtout la loge amygdalienne ;
 - En avant aux fosses nasales, les sinus maxillaires, l'orbite et l'ethmoïde.

4. Espaces profonds de la face :

Les espaces profonds de la face ou espaces péri-pharyngiens s'organisent autour du naso- oropharynx, sont situés entre l'étage moyen de la base du crâne et l'os hyoïde. Ils communiquent entre eux et constituent des voies d'extension des processus inflammatoires et tumoraux pharyngés.

On reconnaît classiquement

a. Espace rétro pharyngé :

- Virtuel, situé entre le fascia pharyngo-basilaire en avant et l'aponévrose pré vertébrale en arrière.
- Se prolonge en bas par l'espace rétro viscéral du cou qui descend dans le médiastin postérieur.
- Contient des éléments cellulo-graisseux et des chaînes ganglionnaires.
- Contenu non individualisable en imagerie chez un sujet normal.

b. Espace pré vertébral

- Situé en arrière du fascia pré vertébral.
- Contient les muscles pré vertébraux.

c. Espace latéro pharyngé

- Communique en dehors avec la loge parotidienne.
- Divisé par le diaphragme stylien en :
 - Espace rétrostylien : vasculaire et nerveux (IX X XI XII) riche en chaînes lymphatiques. En dedans, il communique avec l'espace rétro pharyngé, par la déhiscence de la cloison sagittale.
 - Espace préstylien ou para pharyngé : graisseux, en rapport avec l'espace parotidien par le prolongement profond de la parotide.

d. Fosse infra temporale / Espace masticateur :

- La fosse infra temporale est limitée en dehors par le Ramus mandibulaire et par l'arcade zygomatique.
- Sa limite interne constitue la frontière externe de l'espace latéro pharyngé.
- L'espace masticateur englobe la fosse infra temporale et les structures en dehors du Ramus mandibulaire et en dessus de l'arcade zygomatique.

e. Loge parotidienne :

- Située entre région rétrostylienne la région para pharyngée en dedans, la fosse infra temporale en avant.
- Contenu : parotide nerf facial, artère carotide externe, et veine jugulaire externe.

5. Vascularisation

Le nasopharynx est vascularisé par le système carotidien externe. L'artère pharyngienne ascendante constitue l'apport principal d'un riche réseau sous muqueux, qui comporte également des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale. [6]

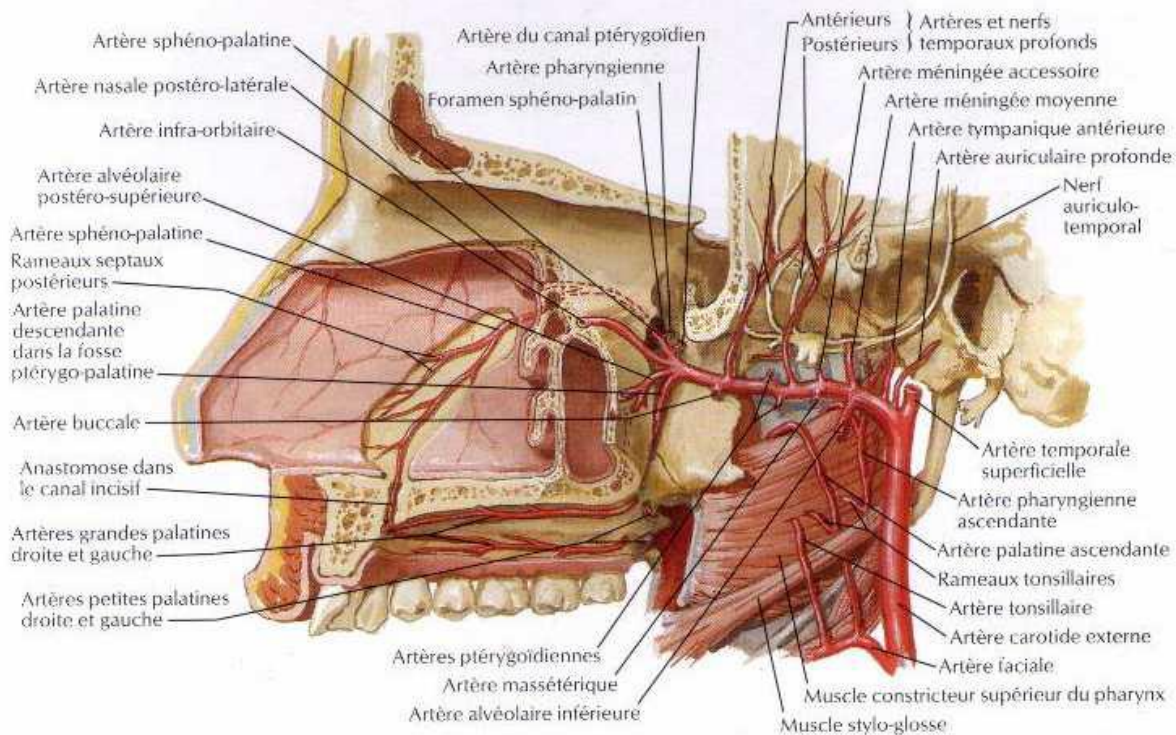


Figure 14: vascularisations du nasopharynx [7]

6. Innervation

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien formé par les nerfs IX (nerf glossopharyngien), X (nerf vague) et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le nerf maxillaire (V3) participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx. [6]

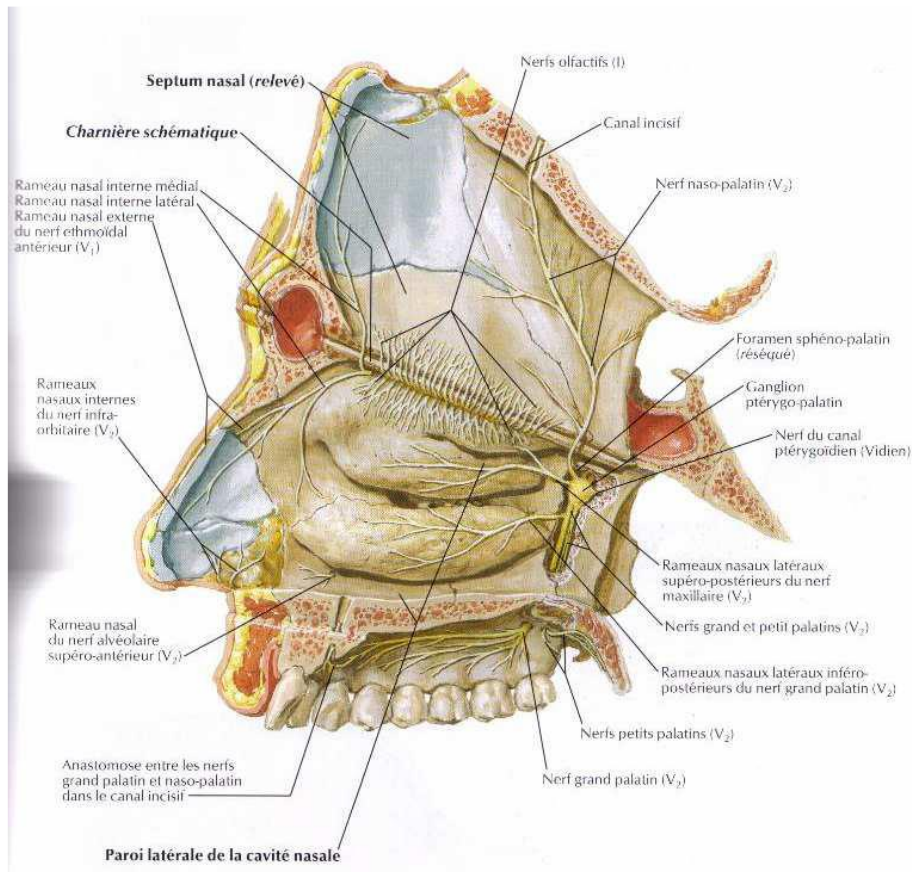


Figure 15: innervations de nasopharynx [7]

7. Drainage lymphatique

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent (75 à 90 %) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer. Compte tenu de la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales.

Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou en suivant la veine jugulaire et le nerf spinal accessoire, dont le premier relais est situé dans l'espace rétro pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylien antérieur). La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire avec en particulier, un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde, caractéristique des tumeurs du nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques. [8,9]

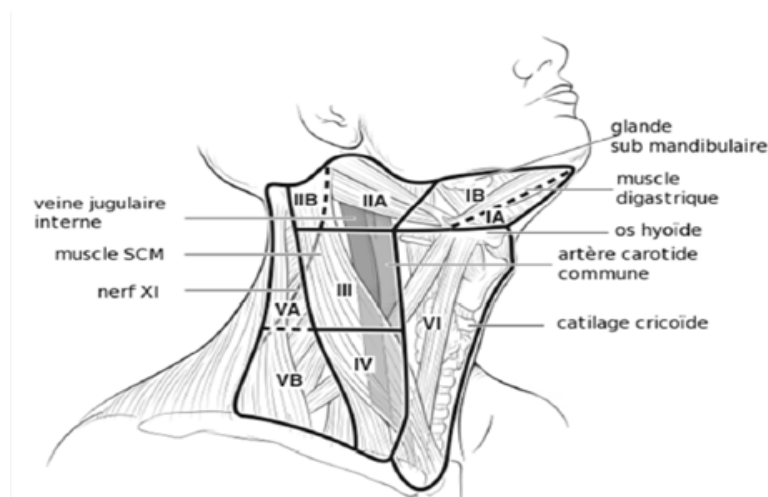


Figure 16: Niveaux ganglionnaire cervicaux [10]

- IA : ganglions sous mentonniers
- IB : ganglions sous maxillaires
- II : ganglions jugulo-carotidiens supérieurs
- III : ganglions jugulo-carotidiens moyens
- IV : ganglions jugulo-carotidiens inférieurs
- V : ganglions spinaux
- VI : territoire ganglionnaire antérieur

➤ Histologie

La muqueuse C'est un épithélium de type respiratoire présentant deux reliefs :

- Le récessus pharyngé latéral ou fossette de Rosenmüller. Le tissu lymphoïde, particulièrement développe à la face postérieure du rhinopharynx, forme les amygdales pharyngiennes.
- Le torus tubaire, siégeant en arrière de l'ostium pharyngien de la trompe d'Eustache.

B. Anatomopathologique :

La muqueuse du cavum est bordée d'un épithélium variable : respiratoire ou de type pavimenteux non kératinisant ou intermédiaire. Elle contient des glandes séromuqueuses et par place des follicules lymphoïdes abondants. Les cancers du cavum naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, ils envahissent la muqueuse et la sous muqueuse pour atteindre les régions adjacentes : fosses nasales, oropharynx, espaces para pharyngés et la base du crâne (avec possible atteinte des nerfs crâniens). En macroscopie c'est surtout la forme bourgeonnante qui est la plus décrite, moins fréquemment la forme infiltrante et ulcérée. Ils existent plusieurs types histologiques : les carcinomes, les lymphomes et les autres tumeurs. [11]

➤ Carcinome

Les carcinomes non glandulaires représentent plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum. L'ancienne classification utilisée est celle de l'OMS (1991), reconnaît 3 types histologiques :

- Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant (type I), comparable à celui retrouvé dans les autres localisations des VADS. Ce type histologique représente 30 à 40% des NPC survenant dans les zones de faible incidence de la maladie, tandis que son incidence est extrêmement réduite dans les

zones d'endémie.

- Carcinome épidermoïde non kératinisant (type II) (15 à 20% des cas)
- Carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) (type III), lié à des facteurs génétiques et à l'infection par l'EBV (Epstein-Barr virus). L'aspect histologique est particulier, caractérisé par la présence de grandes cellules tumorales aux limites indistinctes, pourvues de noyaux de grande taille, clairs renfermant de gros nucléoles associés à des lymphocytes abondants. Cette forme histologique est la plus fréquemment, retrouvée dans la majorité des études qui rapportent une fréquence variante entre 64% et 99%, selon les zones à bas ou à haut risque.

Ces caractères histologiques des UCNT peuvent aider au diagnostic de métastase de carcinome nasopharyngé. Parfois, des similitudes peuvent exister avec d'autres tumeurs malignes ou lymphomes justifiant l'intérêt des techniques immunohistochimiques et de la sérologie EBV qui utilisent des anticorps spécifiques monoclonaux et surtout polyclonaux dirigés contre un ou plusieurs déterminants antigéniques. [12.13]

➤ Lymphome

Ce sont les tumeurs non épithéliales les plus fréquentes en Europe occidentale (10% à 15%). Il s'agit souvent d'un lymphome nasosinusal, et nasopharyngé, en règle d'architecture diffuse et le plus souvent constitué de grandes cellules, souvent immunoblastiques, de haute malignité. Le lymphome T angiocentrique, principalement responsable de lésions nécrosantes nasosinuales, peut intéresser le rhinopharynx sous forme d'une muqueuse épaisse et ulcérée. Les biopsies doivent être profondes pour être contributives. Certains lymphomes T s'accompagnent d'une hyperplasie malpighienne importante pseudo tumorale. [11]

➤ Autres tumeurs

Le rhabdomyosarcome du cavum est une tumeur à différenciation musculaire striée, il est fréquent chez l'enfant.

Les adénocarcinomes et leurs variantes, ainsi que toutes les tumeurs développées à partir du tissu osseux ou de soutien peuvent se voir au niveau du cavum, mais sont très rare, voire exceptionnelles chez l'adulte. [11]

C. Modalités d'extension

Les NPC naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, les voies d'extension se font essentiellement en sous muqueux ou en intra muqueux, le long des fibres musculaires, des plans fibrocartilagineux, des gaines nerveuses, dans le périoste et la cavité médullaire. [14]

Ils se développent à travers les zones de moindre résistance et envahissent des structures plus résistantes : cartilage tubaire et le fascia pharyngobasilaire.

L'extension est multidirectionnelle :

- En avant elle se fait vers les fosses nasales, l'étage antérieur (apophyse ptérygoïde, partie postérieure du sinus maxillaire et cellules ethmoïdales, partie postérieure de l'orbite) ;
- Latéralement, vers la trompe d'Eustache (otite, hypoacousie), l'espace para pharyngé, le muscle ptérygoïde (entraînent un trismus), l'espace rétrostylien (atteinte du IX, X, XI, XII), l'espace préstylien et sous parotidien, en haut vers la base du crâne, notamment le sinus sphénoïdal, le sinus caverneux et la fosse temporale moyenne,
- En bas vers l'oropharynx le long des vaisseaux jugulaires et carotidiens, en arrière vers l'espace rétro pharyngé, l'espace pré vertébrale et le clivus,

Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans le carcinome indifférencié (80 à 90% cas) et sont souvent bilatérales. Les ganglions sous mastoïdiens et les ganglions rétro pharyngés sont fréquemment envahis. Le carcinome épidermoïde kératinisant est moins souvent métastatique, mais il a tendance à récidiver localement.

L'incidence des métastases est plus élevée pour les NPC, que pour les autres carcinomes des VADS. La survenue des métastases viscérales est fortement corrélée à l'envahissement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux (70%), pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires extra cervicaux (axillaires, médiastin, rétro péritoine...) [14]

II. Etude épidémiologique

A. Incidence

Selon Global cancer statistics de 2018 (GLOBOCAN), environ 129 079 cas de cancer du cavum ont été diagnostiqués dans le monde soit 0,7% et le nombre de décès est estimé à 72 987 cas soit 0,8%, ce qui en fait le 25ème cancer le plus répandu au monde [26].

Le cancer du nasopharynx est un bon exemple de la variation de répartition géographique des cancers dans le monde, dont l'incidence est de l'ordre de 0,5 à 2/100 000hs [27].

On distingue trois niveaux de fréquence :

- L'épicentre de haute incidence se localise en Asie du Sud-Est en particulier la chine du sud où l'incidence atteint 30 à 80 cas/100 000 habitants/an.
- Les foyers d'incidence intermédiaire incluent la Taiwan, le Vietnam, la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines, les Caraïbes, le bassin méditerranéen (Maghreb et Moyen-Orient), l'Alaska et le Groenland où l'incidence varie 8 à 12 cas/100 000 habitants/an.
- La zone de faible incidence intéresse l'Europe et aux États Unis, avec une incidence de 0,5 à 2 cas /100 000 habitants/an. [19, 20, 21]

Notre pays le Maroc appartient à une zone de risque intermédiaire avec une estimation d'incidence à environ 3,8 / 100 000 habitants / an et un tantième de 4,1%de tous les cancers déclarés par le Registre du Cancer de la Région de Casablanca (CRCR édition 2012) (22)

B. Répartition selon l'âge

Le cancer du nasopharynx se rencontre à tout âge avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans. Dans les pays du Sud-est Asiatique, les cancers du nasopharynx sont observés à partir de l'âge de 20ans avec un pic aux alentours de 50 ans. Dans les zones à risques intermédiaires, telles que le Maghreb, la répartition est bimodale, avec un premier pic entre 10 et 24 ans et un deuxième pic à 50 ans. Dans les populations à faible risque, les cancers du nasopharynx sont observés avec deux pics de fréquence, un premier dans la tranche d'âge de 15 à 24 ans et l'autre de 65 à 74 ans. [23, 24, 25]

L'âge de nos patients varie entre 27 et 66 ans, avec une moyenne d'âge de 50 ans Les tranches d'âge les plus touchées étaient entre 60-69 ans et entre 50-59 ans.

Table 8 : comparaison de l'âge moyen entre différentes séries

<i>Auteur/Reference</i>	<i>Notre série</i>	<i>Sarra Ouni [36]</i>
<i>Paye</i>	Maroc	Tunisie
<i>Année</i>	2019	2016
<i>Tranche d'âge</i>	27-66 ans	10-78 ans
<i>Age moyen</i>	50ans	49ans

C. Répartition selon le sexe :

Le sexe masculin est significativement plus touché par le cancer du cavum que le sexe féminin [26, 27, 28,29]

Dans notre série la sex-ratio pour nos patients était de 2 (10 H / 5 F) ce qui rejoint les données de la littérature

Table 9 : comparaison du Sexe entre différentes séries

<i>Auteur/Référence</i>	<i>Notre série</i>	<i>Sarra Ouni</i>
<i>Sex-Ratio</i>	2	6,1

D. Etiopathogénie :

1. Facteurs environnementaux

La contribution des facteurs environnementaux dans l'Etiopathogénie des carcinomes du nasopharynx a suscité de multiples travaux qui tendent à montrer le rôle déterminant de certaines habitudes culinaires traditionnelles. {30, 31,32}

- *Facteur alimentaire*

Une série d'études cas témoin a montré que la consommation dès le jeune âge des produits salés et fumés, constituerait une cause importante du cancer nasopharyngé dans la population chinoise. {31, 32,33}

En effet, les nitrosamines volatiles, carcinogènes présents dans ces aliments, ont été impliquées dans le développement du cancer nasopharyngé. L'exposition, très tôt dans l'enfance, à ces carcinogène alimentaires semble constituer un facteur aggravant.

D'autres substances présentes dans la cuisine traditionnelle chinoise (soja salé, légumes salés en conserve et légumes verts salés à la moutarde) et dans certaines préparations médicinales (infusions, tisanes) seraient des activateurs de l'EBV. D'autres facteurs tels que la vitamine E ou la consommation de légumes verts pourraient avoir un effet protecteur contre la survenue du NPC. {31,32}

En Afrique du Nord sont incriminées certaines préparations de viandes salées séchées (khlie...), de saumures de Harr ou piquant sous toute ses formes : poivre, hrissa (mélange d'huile d'olive, de sels de piment rouge et de varvi), sans pour autant pouvoir se prononcer sur leur signification statistique.

Dans notre contexte certains facteurs peuvent être susceptibles d'être liés à l'apparition du CNP, dont la consommation de smen (beurre fermenté), de khlii (viande séchée, salée, cuite et conservée dans de la graisse bovine fondue), de saumures, de harr ou de condiments piquants sous toutes leurs formes : poivre,

harissa (mélange d'huile d'olive, de sel, de piment rouge, d'ail et de carvi) et piment fort, sans pour autant pouvoir se prononcer sur leur signification statistique. [17]

Dans les populations maghrébines, l'exposition dans le jeune âge à des préparations alimentaires épicées ou contenant de l'harissa est associée à une incidence élevée d'UCNT. [18]

Dans notre série, l'histoire alimentaire de nos patients a révélé une consommation excessive du condiment piquant en forme purée (harissa), la viande séchée et salée, beure fermentée chez 05 malades (33,34 %) de l'ensemble des cas.

- *Facteurs toxiques :*

La consommation de tabac et d'alcool constituerait un facteur de risque de survenue du NPC de type 3 de l'OMS, mis en évidence dans les populations à très faible incidence de la maladie [19]

B-J FENG a montré via sa grande étude menée en Afrique du nord que le risque du cancer nasopharyngé est accentué par la consommation de tabac quel que soit le type histologique, de même les résultats de BENDJEMANA ont montré aussi une forte association entre la consommation d'alcool et de tabac et le risque de développer un cancer nasopharyngé. [34, 35]

Dans notre étude, la consommation alcoolo-tabagique a été constatée chez 6 malades, soit 40% de la population étudiée.

- *Facteurs génétiques :*

Le caractère malin des cellules épithéliales du CNP résulte de l'effet conjugué de plusieurs altérations du génome cellulaire et de la présence d'éléments viraux [20]

De nombreuses altérations génétiques et épi-génétiques ont été détectées, essentiellement au niveau des gènes suppresseurs de tumeur. Les plus fréquentes ont été mises en évidence au niveau des chromosomes 3, 9, 11, 13, 14 et 16 [21]

Plusieurs cas d'agrégation familiale ont été rapportés dans les zones de haute incidence suggérant une prédisposition génétique [12]. La perte d'hétérozygotie touchant le chromosome 1, très fréquente au niveau de l'épithélium normal du nasopharynx (74 %) et des lésions dysplasiques (75 %), pourrait constituer une étape précoce de la tumorigenèse des NPC [22].

AMMOR dans sa série a signalé l'antécédent d'un cancer familial chez 23% des malades sans précision de type néoplasique, alors que OUNI.S a marqué la présence de cet ATCD chez 13,73%, dans 7,84% s'agissait d'un cancer du cavum, et dans les cas restants, d'un cancer du sein, du colon et du larynx. [36, 37]

Dans notre série un cancer familial était présent chez 06 malades soit 40% des patients, les résultats précités ainsi que la nôtre ne permettent pas de considérer les antécédents familiaux de néoplasie comme facteur de risque de cancer du nasopharynx.

- *Profession :*

Notre étude n'a concerné que la population militaire et leur parenté, durant notre exploitation on n'a pas pu pratiquement mettre en évidence une exposition professionnelle particulière.

2. Facteurs viraux :

- Infection ORL

Les infections ORL répétées ont été citées comme facteur de risque selon la HAS (Haute autorité de la santé), dans notre série 8 malades soit 53,33 % ont présenté des infections ORL (angine, sinusite et otite). Le rôle pathogène de ces infections dans le cancer du nasopharynx pourrait être expliqué par une invasion fréquente des VADS spécialement le nasopharynx et la fossette de Rosenmüller rendant cette zone anatomique fragile et plus exposée aux nitrosamines. [38]

- Infection EBV :

L'EBV existe sous deux phases, latente et lytique [25] :

Pendant le cycle latent, le génome est maintenu constant, l'EBV exprime quelques protéines nucléaires ou Epstein Barr Virus nuclear antigen (EBNA) et des protéines membranaires ou latent membran protein (LMP).

Pendant le cycle lytique ou productif, on observe une expression séquentielle de nombreux antigènes viraux immédiats, précoces et tardifs.

Parmi les gènes du cycle latent on peut citer (2) :

- EBNA-1 : Protéine nucléaire qui permet le maintien du génome viral à l'état épisomal chez le sujet infecté.
- EBNA-2 : Protéine nucléaire actrice des phénomènes d'immortalisation des lymphocytes B.
- EBNA-LP : Protéine nucléaire permettant la croissance des lignées lymphoblastoïdes par une augmentation de leur sensibilité aux facteurs de croissance des cellules.
- LMP-1 : Protéine membranaire essentiel à la transformation des cellules B en lignées cellulaires lymphoblastoïdes.

Parmi les gènes du cycle lytique on peut citer (2) :

- Antigènes précoces immédiats
- ZEBRA (ou EB1) : Protéine nucléaire permettant la transition du cycle latent au cycle lytique et permet également l'induction de l'expression des EA (early antigen).
- Antigènes précoces du cycle lytique
- EA (R) = restreint : Protéine cytoplasmique de fonction permettant l'induction de la réplication du génome viral.
- EA (D) = diffus : Protéine nucléaire et cytoplasmique de fonction.

- Antigènes tardifs du cycle lytique
- VCA = viral capsid antigen Protéine de structure cytoplasmique.
- LMA = late membrane antigen Protéine de structure membranaire

L'infection par l'EBV est un cofacteur associé au cancer du nasopharynx qui contribue à l'oncogenèse de celui-ci. L'augmentation des taux sériques des anticorps dirigés contre les protéines virales de l'EBV est d'un grand intérêt pour le diagnostic également pour le dépistage des cancers du nasopharynx dans les zones endémiques. [39,40]

III. Diagnostic clinique :

A. Signes cliniques révélateurs

La localisation profonde du NPC, explique la symptomatologie multi variée, due à l'envahissement des structures de voisinage, mais surtout non spécifique, faisant que le diagnostic soit souvent tardif après 7 à 11 mois [41,42], par rapport à notre série ou le délai moyen était 6 mois, et ceci s'explique par la facilité d'accès aux soins chez la population militaire avec des délais des rendez-vous de consultation appropriés.

On distingue quatre syndromes

- Un syndrome ganglionnaire
 - Un syndrome otologique
 - Un syndrome rhino logique
 - Un syndrome neurologique
 - Signes dus à l'envahissement métastatique
- Syndrome ganglionnaire

L'adénopathie cervicale constitue le motif de consultation le plus fréquent dans 60 à 90 % des cas. Ce sont des adénopathies dures, indolores, mobiles, augmentant rapidement de volume. Elles se développent habituellement dans la région sous mastoïdienne puis peuvent intéresser la chaîne jugulaire interne et la chaîne spinale ainsi que les ganglions du creux sus claviculaire. L'atteinte peut être unilatérale ou bilatérale [43, 44,45].

Dans notre série, l'adénopathie cervical est retrouvée chez 13 des cas soit 87%, dont 6 cas soit 50% sont bilatérales, 3 cas soit 16% sont droites contre 4 cas soit 34% sont gauches.

➤ 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, chez nos patients, on a distingué 9 cas soit 60%, faite d'hypoacousie,otalgie, acouphène et otorrhées.

➤ Un syndrome Rhino logique

Représentant 20% des motifs de première consultation, 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. [43] L'obstruction nasale prédomine le syndrome Rhino logique dans notre série (73.33%), ce dernier était très marqué chez 11 patients.

➤ un syndrome neurologique

Il résulte de compression des nerfs crâniens par extension de processus tumoral à la base de crane, son expression clinique est faite essentiellement de névralgie et paralysie, théoriquement le processus tumoral au cours de cette évolution peut atteindre toutes les paires crâniennes. [43, 45]

Dans notre série, un syndrome neurologique était présent dans 5 cas soit 33%, faite de céphalées, trismus et dysphagie.

➤ Signes dus à l'envahissement métastatiques :

La découverte du cancer du cavum peut se faire par la présence des signes cliniques liés à la présence de métastases au moment de la première consultation soit

- Métastases osseuse (douleurs osseuses)
- Métastases hépatiques (exploration d'un ictère, de douleurs hépatiques),

- Métastases pulmonaires (découvertes pour dyspnée ou par une radiographie pulmonaire systématique),
- Métastases cérébrales (découvertes par une crise d'épilepsie, par exemple)

Près de 40% des malades de notre série présentaient des signes cliniques liés à la présence de métastases au moment de la première consultation, faite de douleurs osseuses et hépatique

Table 10 : comparaison des circonstances de découverte entre séries

<i>Syndrome</i>	<i>Notre série</i>	<i>M.Sonne [46]</i>	<i>S.Ouni [36]</i>
<i>GANGLIONAIRE</i>	87%	90%	92,15%
<i>RHINOLOGIQUE</i>	73%	62%	56,8%
<i>OTOLOGIQUE</i>	60%	53%	41,2%
<i>NEUROLOGIQUE</i>	33%	40%	43,1%
<i>METASTATIQUE</i>	40%	–	24%

Nos résultats sont en conformité avec les séries Caméronienne de M.Sonne [46] et tunisienne de S.Ouni [36] suivant le même ordre de fréquence des syndromes, alors que pour les signes métastatiques on a objectivé une nette augmentation par rapport à la série de S.Ouni qui se focalise juste sur les cas métastatiques.

B. Examen clinique :

La présence des signes ci-devant énoncés doit inciter à un examen ORL exhaustif et soigneux :

- Examen des fosses nasales : comporte une rhinoscopie antérieure à l'aide d'un speculum à fosse nasale et une rhinoscopie postérieure (cavoscopie) à l'aide de miroir laryngé orienté vers le nasopharynx ou d'une optique (nasofibroscopie ou optique rigide) : la tumeur est le plus souvent unilatérale (sauf tumeur importante), rarement visualisée lors de la

rhinoscopie antérieure (sauf tumeur importante) mais lors de la rhinoscopie postérieure : tumeur le plus souvent bourgeonnante et de volume variable .

- Des biopsies sont effectuées lors de rhinoscopie (à la fin de l'examen clinique) sous anesthésie locale pour un examen anatomopathologique qui confirmera lui seul le diagnostic.

L'examen clinique complet s'attache particulièrement à :

- L'otoscopie : qui montre une otite séreuse homolatérale à la lésion, par obstruction directe de la trompe d'eustache par la tumeur, qui entraîne une surdité de transmission ;
- La palpation cervicale des aires ganglionnaires : à la recherche des adénopathies métastatiques ;
- L'examen neurologique : surtout concentré sur les paires crâniennes (II, III, IV, V, VI, IX, X, XI, XII) à la recherche d'un déficit signant un envahissement des espaces para pharyngés ou de la base du crâne.
- L'examen ophtalmologique à la recherche d'une trouble de l'oculomotricité avec une diplopie ou d'une exophtalmie. [47]



Figure 17: Endoscopie nasale droite montrant la cloison nasale à droite et le cornet inférieur à gauche



Figure 18: Progression de l'endoscope le long du bord inférieur du cornet inférieur jusqu'à la découverte de la tumeur



Figure 19: Réalisation de biopsies profondes pour examen histologique

C. Examens Para clinique :

1. Anatomopathologie

Afin d'obtenir le diagnostic le patient doit bénéficier d'une biopsie de la tumeur, de l'adénopathie cervicale ou la biopsie du site de métastase surtout en cas de rechute à distance.

Cependant, la biopsie du cavum per endoscopique reste l'examen le plus utilisé pour poser le diagnostic positif. Il permet de visualiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension locale, son type histologique et de la schématiser.

L'examen est réalisé sous anesthésie locale, la fibroscopie passe soit par voie nasale ou par voie buccale.

Les tumeurs épithéliales malignes représentent plus de 90% des cancers survenant au niveau du nasopharynx [48] La classification utilisée est celle de l'OMS, fondée sur le degré de différenciation :

OMS 1 : carcinome épidermoïde kératinisant

OMS 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant

OMS 3 : carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT)

Les autres types sont plus rares, que ce soit les tumeurs glandulaires, les lymphomes ou encore les tumeurs conjonctives.

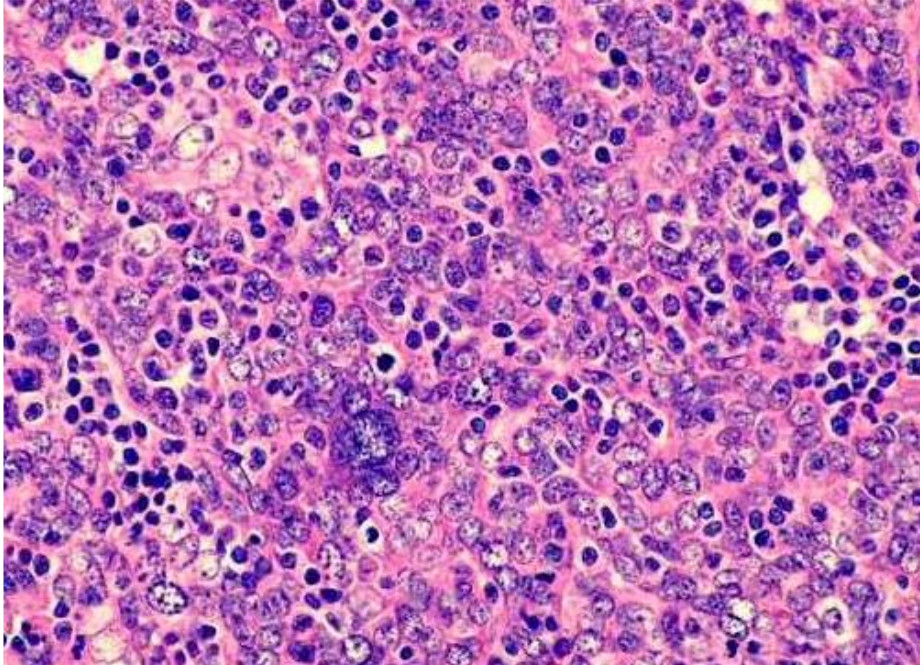


Figure 20: Carcinome indifférencié de type nasopharyngé

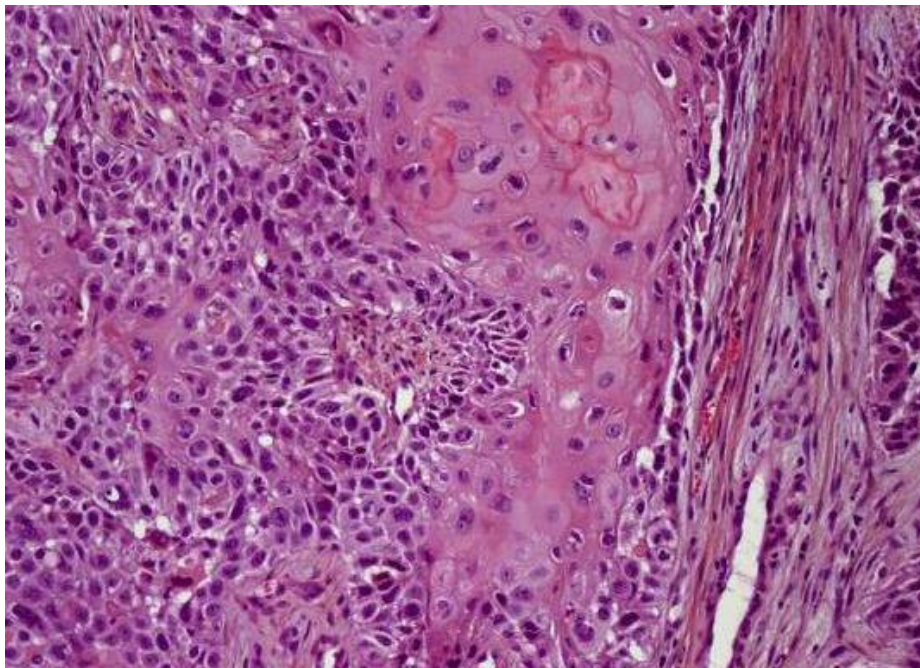


Figure 21: carcinome épidermoïde nasopharyngé

Table 11 : répartition des patients selon le type histologique

	<i>Notre Etude</i>	<i>Y.Elkholti</i>	<i>L.Saleh.Ibrahimi</i>
<i>OMS 1</i>	-	-	6%
<i>OMS 2</i>	-	9%	12%
<i>OMS 3=UCNT</i>	100%	91%	82%
<i>AUTRES</i>	-	1%	-

Notre étude a objectivé que tous les cas métastatiques sont d'origine d'UCNT, ce qui se confronte un peu près avec la littérature où l'UCNT est situé au sommet de la pyramide avec un pourcentage entre 80 et 90%.

2. Examens Radiologique

L'imagerie intervient dans l'extension tumorale locorégionale aux espaces profond et structures voisines échappant à l'examen clinique et à l'endoscopie, elle retrouve également les atteintes ganglionnaires et les métastases. Elle aide ainsi à la classification TNM du cancer du Nasopharynx et à la détermination des limites du champ d'irradiation. Elle contribue enfin à la surveillance post-thérapeutique.

a. TDM-IRM

- Tomodensitométrie (TDM) avec injection Iodée

Outil d'imagerie de pratique dans la pathologie tumorale du nasopharynx, sert à faire le bilan pré thérapeutique du cancer du cavum permettant l'évaluation du volume tumoral ainsi que l'extension locorégionale, il s'agit d'une technique irradiante avec faible résolution de contraste nécessitant l'injection de produit de contraste iodé. On réalise une acquisition hélicoïdale qui s'étend depuis le crâne jusqu'à l'orifice supérieur du médiastin afin d'explorer la base du crâne, le cavum et l'ensemble des aires ganglionnaires cervicales et pour préciser le siège de la tumeur et son extension aux structures voisines endocrâniennes, orbitaires, para pharyngées

et la base du crâne.

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 d'une lyse.

La localisation la plus fréquente est la paroi latérale du cavum, au niveau de la fossette de Rosenmüller, plus rarement la tumeur siège sur le toit du cavum. L'aspect scanographique le plus observé est celui d'une lésion bourgeonnante occupant une partie ou la totalité du cavum. Mais il peut s'agir d'un simple épaissement d'une paroi ou d'un effacement d'un des reliefs (fossette de Rosenmüller, orifice de la trompe d'Eustache) rendant le diagnostic plus difficile. [49]

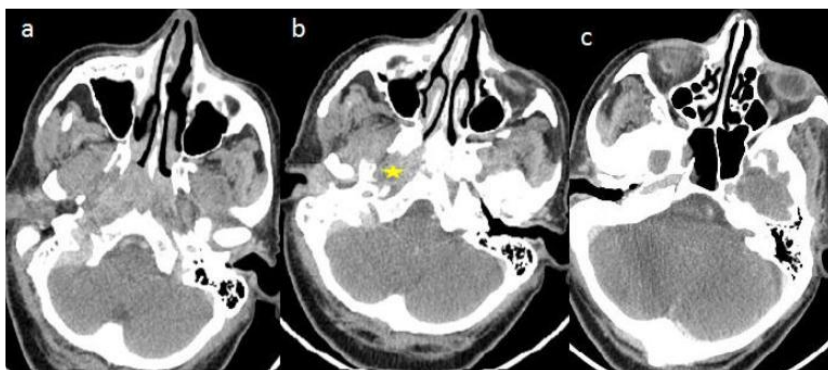


Figure 22: TDM du nasopharynx en coupes axiales objectivant un épaissement de la paroi postérolatérale droite du nasopharynx s'étendant aux choanes(a), lysant et élargissant le foramen lacerum (étoile jaune), avec extension au sein du sinus sphénoïdal droit (c)

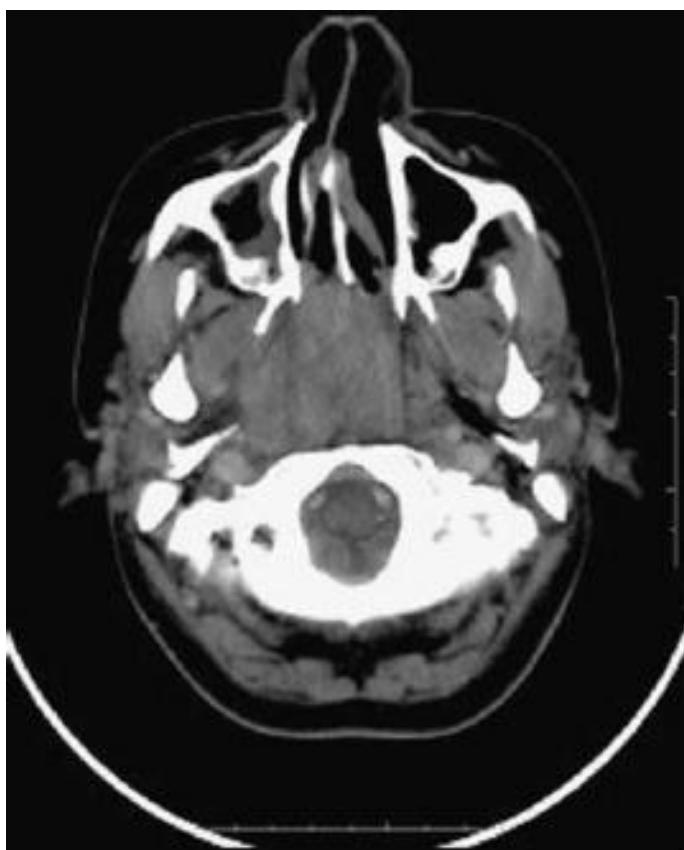


Figure 23: Coupe axiale tomodensitométrique après injection de produit de contraste iodé. Processus tissulaire prenant toute la lumière du cavum, obstruant les choanes avec extension parapharyngée à droite [50]

- IRM du cavum et cervicale

De plus en plus utilisée dans le bilan diagnostique et complémentaire. Elle apprécie moins bien l'extension au niveau de la corticale osseuse que la scanographie, mais elle est plus performante pour évaluer l'envahissement médullaire, musculaire, péri nerveux et intracrânien. En particulier L'IRM détecte bien l'extension périneurale à travers les foramens de la base du crâne, tel que le cinquième nerf crânien dans le foramen ovale [51], sans oublier son rôle majeur dans l'envahissement du ganglion rétro-pharyngé qui constitue le premier relais ganglionnaire [52].

L'exploration doit être réalisée par une antenne tête-cou et l'examen doit comporter les séquences suivantes :

- Une séquence en écho de spin turbo (TSE) T2 haute résolution pour préciser les limites de la tumeur ;
- Une séquence T1 sans injection et sans saturation du signal de la graisse centrée sur la base d crane pour détecter une éventuelle extension tumorale aux structures osseuses ;
- Une séquence T1 avec injection de gadolinium et saturation du signal de la graisse (fat sat) dans le plan axial et coronal pour l'analyse de l'extension tumorale en profondeur et en particulier l'extension péri nerveuse et vers l'endocrâne ;
- Une séquence axiale TSE T2 pour l'étude des aires ganglionnaires. Donc Le bilan d'imagerie locorégional est au mieux réalisé en combinant un examen tomodensitométrie et une IRM cranio-cervico-faciale. [53]

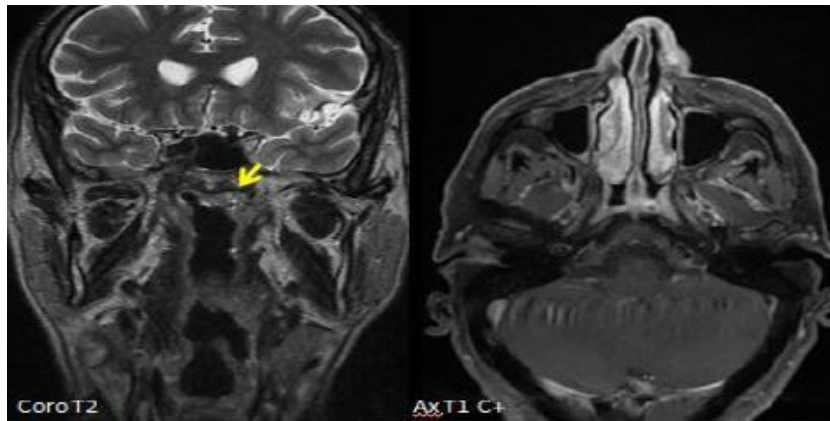


Figure 24: IRM du cavum objectivant la présence d'un épaissement de la paroi supéro latérale gauche du cavum bien limité sans extension loco régionale classé T1.

[50]

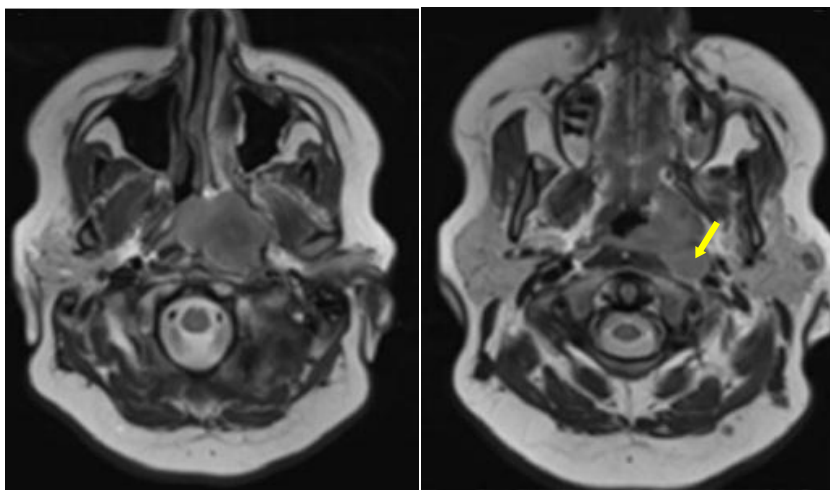


Figure 25: Coupes axiales et coronal IRM chez un patient présentant un UCNT classé T4N2M0 stade IVA, Objectivant une extension osseuse intéressant la base du crâne et une extension intracrânienne au sein du sinus caverneux gauche. [50]

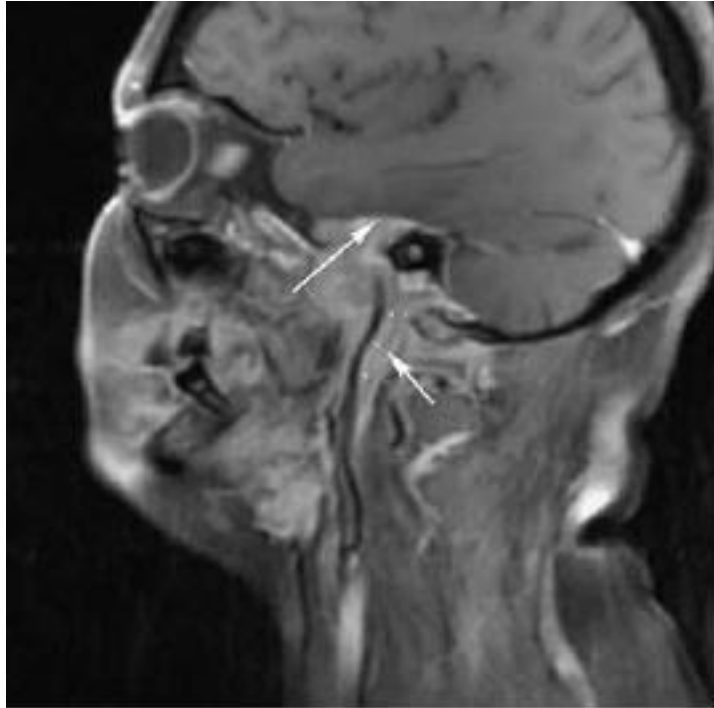


Figure 26: Coupe sagittale en IRM en séquence SET 1 (Spin écho T1) avec injection de gadolinium et annulation de signal de graisse. Tumeur du toit et de la paroi latérale gauche du nasopharynx avec envahissement de la base du crâne et des méninges (flèche longue) plus engrainement carotidien (flèche courte) [50]

Donc Le bilan d'imagerie locorégional est au mieux réalisé en combinant un examen tomodensitométrique et une IRM cranio-cervico-faciale, et cela qui a été effectué dans notre série ; la TDM était faite chez 10 malades tandis que l'IRM chez 13 malades

b. Bilan d'extension à distance :

Les tumeurs du nasopharynx sont les tumeurs de la tête et du cou donnant le plus de métastases à distance, Le potentiel métastatique est plus élevé en cas d'extension tumorale évoluée aux espaces para pharyngés ou d'adénopathies des creux sus claviculaires.

La fréquence élevée des métastases pourrait être expliquée en partie par l'anatomie du plexus veineux para pharyngé adjacent au nasopharynx. Les tumeurs étendues aux espaces para pharyngés peuvent gagner directement le système veineux responsable de localisations secondaires à distance. [57]

Les sites les plus fréquents de métastases par ordre décroissant sont l'os (20%), le poumon (13 %), le foie (9 %), et plus rarement le cerveau et la rate [56]

Pour cela un bilan d'extension est établi afin de rechercher des foyers de métastase à distance chez les sujets présentent des signes d'appel tels que douleurs osseuse, ictère ou masse hépatique, dyspnée ou hémoptysie...

Une radiographie pulmonaire de face et de profil et une échographie hépatique doivent être systématiquement demandés, alors que La scintigraphie osseuse ou la TDM cérébrale ne seront demandées qu'en présence de signes d'appel [54,55]



Figure 27: Radiographie Thoracique chez un patient avec un NPC montrant un nodule pulmonaire



Figure 28: Scintigraphie osseuse montrant des foyers d'hyperfixation

Dans notre série le bilan d'extension hématogène était basé sur le couple échographie abdominale avec radiographie du thorax chez tous nos patients objectivant chez 7 patients des images en faveur de métastases pulmonaires et hépatique et aussi la TDM-TAP et la scintigraphie était réalisée chez tous les patients (100%).

Table 12 : Répartition de la localisation métastatique par rapport à autres études

Sites métastatique	Notre Etude	S.Ouni	A.Khanfir
Osseuses	80%	94,1%	83%
Hépatique	26,7%	34,6%	28%
Pulmonaire	20%	7,8%	24%
Autre	13,34%	5,4%	-
Unique	73%	64,7%	-
Multiple	26,67%	35,2%	-

L'ordre de fréquence du site métastatique de notre série concorde parfaitement avec la littérature, la localisation osseuse était le site le plus fréquent de métastases, et aussi pour le caractère unique ou multiple par rapport à la série de S.Ouni

c. Classification et stadification TNM :

Des changements de la classification TNM ont donnée naissance à une 8ème édition [58], cependant dans notre série on a adopté la classification TNM de 2009 de l'Union for International cancer Control (l'UICC) (7ème édition) puisque la majorité de nos patients ont été classé initialement selon cette dernière

Tumeur primitive	Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
	T0	Pas de tumeur décelable
	Tis	Carcinome in situ
	T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou étendue aux tissus de l'oropharynx et/ou à la fosse nasale
	T2	Tumeur avec extension parapharyngée
	T3	Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus maxillaires
	T4	Tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite ou avec extension à la fosse sous temporale/espace masticateur
Adénopathies cervicales	Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
	N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
	N1	Atteinte unilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques rétropharyngiens, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire
	N2	Atteinte bilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire
	N3	Adénopathie(s) métastatique(s) :
	N3a	>6 cm
	N3b	au niveau du creux sus-claviculaire
Métastase(s) à distance	Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance
	M0	Pas de métastase à distance
	M1	Présence de métastase(s) à distance

Figure 29 Classification TNM–UICC 2009

Le stade global se base sur le regroupement de différentes composantes de la classification TNM

Stade	Tumeur T	Ganglions N	Métastases M
0	Tis	N0	M0
I	T1		
II	T1	N1	
	T2	N0/N1	
III	T1/T2	N2	
	T3	N0/N1/N2	
IVA	T4	N0/N1/N2	M0
IVB	Tout T	N3	M0
IVC	Tout T	Tout N	M1

Figure 30 stadification TNM

Table13 : Comparaison de la classification TNM entre séries

	Notre série	S.Ouni	I.Rhalem [59]
<i>T1-T2</i>	33,34%	45,4%	53,84
<i>T3-T4</i>	66,66%	52,4%	46,09
<i>N0-N1</i>	0%	20%	59,57
<i>N2-N3</i>	100%	80%	40,41
<i>M1</i>	100%	100%	17%

IV. Facteurs pronostique

Les facteurs pronostiques du cancer du nasopharynx ont été étudiés dans plusieurs séries surtout dans les pays d'endémie. Certains affectent le contrôle local ceux-ci ont été évalués dans des séries rétrospectives qui n'ont pas spécifiquement séparé le contrôle local du contrôle ganglionnaire et d'autres affectent la survie.

A. Les facteurs liés au malade :

- L'âge

L'influence de l'âge au diagnostic est controversée, avec un pronostic qui serait meilleur chez l'enfant après ajustement sur le stade bien que des résultats contraires ont été également rapportés. [60]

L'étude de Haldum et al sur une série de 357 patients a retrouvé une différence significative en termes de survie globale entre les patients dont l'âge est supérieur ou inférieur à 45 ans en faveur des plus jeunes. [61]

- Le sexe

Les femmes ont tendance à présenter un pronostic plus favorable dans la majorité des séries où cela a été évalué.

Haldum a retrouvé que les femmes avaient un meilleur pronostic que les hommes en termes de survie globale à 2 ans, à 5 ans et à 10 ans, et en termes de survie sans rechute à 2 ans et à 5 ans [61]

Mu-Tai Liu a également retrouvé une différence significative en termes de survie globale en faveur du sexe féminin [62]

B. Les facteurs liés à la maladie

- Le stade TNM

Le stade TNM de la classification de l'OMS est un élément pronostique capital au sein duquel on distingue trois facteurs pronostiques indépendants : la taille initiale de la tumeur (T). L'atteinte ganglionnaire (N), l'existence de métastases à distance (M) [64,65]

Les métastases ganglionnaires sont un facteur pronostique de contrôle locorégional et de survie. Il existe une forte corrélation entre la présence d'un envahissement ganglionnaire et la survenue de métastases à distance, en particulier chez les patients classes N3a. Ainsi, des adénopathies cervicales basses, ou fixées augmentent le risque métastatique. La bilatéralité de l'atteinte ganglionnaire ne semble pas constituer un facteur particulièrement défavorable [67,64]

La plupart des études ne montrent pas de différence dans l'évolution clinique selon l'extension à l'intérieur du nasopharynx (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 selon les structures envahies [67,64]

L'atteinte des nerfs crâniens présente un impact majeur sur la probabilité de contrôle local et la survie globale, qu'il y ait ou non une association avec un envahissement osseux L'extension intracrânienne est également associée avec une très faible probabilité de survie [66]

- Le type histologique

Le type histologique présente clairement un impact sur le devenir clinique avec un pronostic plus défavorable avec 37 % de survie à 5 ans, pour le NPC bien différencié. En revanche, le type III de l'OMS semble être associé à un bon pronostic avec 65% de survie à 5 ans [68,64]

C. Facteurs liés au traitement :

Le type du traitement, la dose de la radiothérapie Ainsi que l'étalement de la radiothérapie jouent un rôle important dans le pronostic de cancer du cavum, sans oublier la technique d'irradiation l'IMRT qui a permis d'atteindre des taux de contrôle locaux supérieurs à 90% tous stades confondus. [63]

D. Facteurs biologiques :

ADN de l'EBV circulante dans le sérum : semble être le facteur biologique pronostic le plus fort. Un taux élevé avant traitement est un facteur de mauvais pronostic. D'autre part un taux détectable après traitement indique la probabilité élevée de rechute. Une réascension du taux d'ADN peut précéder la rechute de 6 mois. [63]

Le taux sérique de l'enzyme lactico-deshydrogénase (LDH) a aussi fait l'objet d'étude comme facteur pronostique par plusieurs auteurs [63]. Ces facteurs biologiques n'ont pas été recherchés chez nos malades.

Au total la classification TNM reste le facteur pronostique le plus important et le plus décrit dans les différentes séries faites dans les pays d'endémie.

V. Prise en charge thérapeutique

A. But :

- Ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales.
- Réduire le risque de récurrence locale et à distance.
- Augmenter la survie.
- Maintenir la meilleure qualité de vie qu'elle soit possible.

B. Moyens :

1. Radiothérapie :

La radiothérapie externe reste le traitement de choix des carcinomes du nasopharynx. Les nombreux progrès techniques de ces dernières années et les connaissances des mécanismes de radiobiologie ont permis de faire évoluer la prise en charge des NPC en autorisant une augmentation de la dose sur le volume tumoral et les aires ganglionnaires de drainage sans augmentation du taux de complications.

➤ Technique de la radiothérapie classique :

Les techniques de radiothérapie varient d'un centre à l'autre, dans la plupart des institutions, la tumeur primitive est irradiée par deux faisceaux latéraux, opposés, d'un accélérateur linéaire de 4 à 6 MV ou d'un appareil de télé cobaltothérapie. Dans certaines institutions, un faisceau antérieur est ajouté pour uniformiser la dose dans les tumeurs qui présentent une extension vers les fosses nasales mais d'autres techniques utilisent deux faisceaux antéropostérieurs ou un arc thérapie. [69, 70,71]

- Dans le cadre des petites tumeurs ces techniques permettaient de diminuer la dose dans les glandes salivaires, les oreilles internes, le tympan et les articulations temporo-maxillaires.

- La dose totale délivrée varie de 65 Gy à 70 Gy, délivrée, par fractions de 1,8 à 2 Gy, cinq fois par semaine. Les aires ganglionnaires supérieures sont irradiées par des faisceaux latéraux qui sont réduits en arrière à la dose de 45 Gy afin de protéger la moelle.
- La partie postérieure des aires ganglionnaires supérieures est alors irradiée par des faisceaux d'électrons d'énergie variable. Les aires ganglionnaires cervicales basses et moyennes sont irradiées par un faisceau antérieur de photons en jonction avec les faisceaux latéraux.
- En l'absence d'envahissement para pharyngé latéral ou postérieur, un cache médian permet de protéger le larynx, la moelle et la partie basse du pharynx.
- Une dose dite prophylactique, en l'absence d'atteinte ganglionnaire, de 45 Gy à 50 Gy en 4,5 à 5 semaines est considérée comme suffisante mais, en cas d'envahissement, un complément de 15 à 20 Gy en 1,5 à 2 semaines est nécessaire dans les zones initialement envahies.

Des caches personnalisés sont confectionnés afin de protéger les régions anatomiques saines à distance de la maladie. Itami et al. ont défini une irradiation adaptée qui permettrait d'avoir un taux de contrôle acceptable de la tumeur primitive.

La dose délivrée dans le volume tumoral devait être d'au moins 60 Gy. Le volume irradié devait inclure le sinus sphénoïdal en totalité et la glande pituitaire ainsi que la moitié postérieure des fosses nasales. La limite postérieure devait être au niveau du bord antérieur du canal médullaire et la limite inférieure à la base de la loge amygdalienne. [72]

L'étude Sham et al. ont montré que la protection de l'hypophyse n'entraînait pas d'augmentation de la fréquence des rechutes des tumeurs en l'absence d'extension vers la base du crâne. [73]

Les carcinomes du cavum sont très radiosensibles. Pour des tumeurs classées T1-2, des taux de contrôle de l'ordre de 80 à 90 % ont été obtenus, ceux des patients atteints de tumeur localement plus évoluée ou avec de grosses adénopathies étaient de l'ordre de 40 à 60%. [74,75, 76, 77, 78, 79, 80]

➤ Amélioration du choix des faisceaux

Les photons X de haute énergie permettent une meilleure homogénéité de la dose dans le volume tumoral que les photons gamma des appareils de cobalt. L'étude Kutcher et al. ont précisé que les photons X d'énergie supérieure ou égale à 6 MV ont permis de réduire la dose d'irradiation aux organes sains par comparaison aux photons de cobalt [81].

Un des développements les plus importants de ces dernières années a été l'essor des techniques en trois dimensions. Dans le cancer du cavum, la supériorité en termes quantitatifs de la technique 3D sur la technique 2D, a été illustré sur une série de 13 patients. Les auteurs ont montré que le défaut de couverture de la tumeur par le volume entouré par l'iso dose 95 % était de 22 % par la technique 2D et de 7 % par la technique 3D.

L'augmentation moyenne de dose dans ce volume était de 13 % par la technique 3D comparativement à celle 2D. La probabilité de contrôle tumoral sans complication était augmentée de 15 % avec la technique 3D. [82] Dans une série de neuf patients irradiés par une technique Conformationnelle au Centre Alexis Vautrin, une seule tumeur a récidivé, mais seulement 20 % du volume tumoral était couvert par l'iso dose 70 Gy, et pour les huit autres, au moins 90 % du volume tumoral était couvert par l'iso dose 95 % [83]

La proton thérapie est une technique sous tendue par les avantages balistiques des protons, un parcours fini caractérisé par le pic de Bragg et une faible pénombre latérale des faisceaux [84]. Ces caractéristiques permettent d'augmenter la dose d'irradiation dans ces tumeurs et de diminuer la dose dans les d'organes avoisinants à risque de complications tardives. La technique de proton thérapie a été comparée, dans différents organes, très favorablement aux autres techniques de radiothérapie les plus récentes, comme la radiothérapie Conformationnelle 3D par photons, sans ou avec modulation d'intensité [85, 86].

Comparativement à une technique par photons seulement, l'étude Brown et al. ont montré que l'irradiation par protons pouvait augmenter la dose moyenne de 5 Gy dans le volume tumoral et diminuer de façon substantielle la dose dans les organes à risque. [85]

L'étude Hunt et al. ont traité 23 patients en utilisant une dosimétrie inverse avec modulation d'intensité. Ils ont comparé la dosimétrie avec celle obtenue par une technique classique de deux ou trois faisceaux et une technique de planification en trois dimensions. Les doses moyennes délivrées dans le volume cible planifié étaient respectivement de 77,3 Gy, 67,9 Gy et 74,6 Gy. Cette amélioration a permis de couvrir près de 95 % du volume tumoral par l'iso dose 70 Gy avec la technique utilisant l'irradiation par modulation d'intensité contre 46 % par la technique à deux faisceaux parallèles, mais ceci au prix d'une augmentation importante du nombre de faisceaux.

Les doses moyennes maximales délivrées dans la moelle épinière étaient de 34,5 Gy, 49 Gy et 44 Gy. Le volume de mandibule ou de lobes temporaux recevant plus de 60 Gy était diminué de 10 à 15 % par la modulation d'intensité en comparaison à ceux irradiés après dosimétrie classique ou en trois dimensions. Les résultats d'une série de 30 patients atteints d'un cancer du cavum ont été rapportés avec un suivi de

seulement deux ans. Le taux de contrôle local et régional était de 100 % [87] Si la dose délivrée aux glandes salivaires était moins importante avec la modulation d'intensité, sa réduction ne permettait pas d'atteindre une dose pouvant éviter les complications salivaires [88].

La distribution de dose est significativement améliorée par la modulation d'intensité par rapport au complément d'irradiation par la technique 3D, avec une meilleure couverture du volume tumoral, et une meilleure protection des tissus sains. Les « points chauds » sont plus petits et plus facilement gérables et donc l'augmentation de dose plus sécurisante [88].

➤ RADIOTHÉRAPIE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES

L'étude Kondziolka et Lunsford ont présenté le premier cas de traitement d'un carcinome du nasopharynx par radio chirurgie (89).

Cmelak et al. ont rapporté les résultats d'une radio chirurgie de sept à 16 Gy en une fraction, chez 11 patients, en complément d'une irradiation classique qui avait délivré 64,8 à 70 Gy. Bien que la durée médiane de surveillance ait été courte, 18 mois, aucune tumeur n'a rechuté. [91]

Tate et al. ont présenté une mise à jour récente des résultats obtenus chez 23 patients atteints d'un cancer du nasopharynx de stade III ou IV. La dose médiane de radio chirurgie était de 12 Gy et était délivrée après une irradiation classique de dose médiane de 66 Gy. Avec une durée de surveillance de 21 mois, aucune tumeur n'a récidivé localement. [92]

L'étude Ahn et al. ont présenté les résultats de 19 patients atteints d'un cancer du cavum en complément à une irradiation classique. L'irradiation en conditions stéréotaxiques était fractionnée et a délivré une dose médiane de 16 Gy par fraction de 2 Gy en complément d'une dose médiane de 55,8 Gy délivrée par radiothérapie classique. Avec une durée de surveillance médiane de 28 mois, le taux de contrôle

local était proche de 95 % [93]

Une des limitations de la radio chirurgie est la disponibilité du matériel et de la technique dans les pays de forte endémie. Les résultats d'augmentation de dose en termes de contrôle local semblent toutefois très satisfaisants.

2. Chimiothérapie

Pendant longtemps, la première ligne de traitement consistait en une chimiothérapie associant Cisplatine et 5-fluorouracile. Un essai thérapeutique publié par Zhang et al. a permis d'asseoir l'association Cisplatine et gemcitabine comme standard de traitement dans cette situation. Cet essai avait inclus 362 patients, suivis pour une médiane de 19,4 mois et randomisés entre une chimiothérapie par 5FU-cisplatine et gemcitabine-Cisplatine. L'utilisation de gemcitabine permettait d'améliorer la survie sans progression, avec un hazard ratio (HR) à 0,55 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,44-0,68 ; $p < 0,0001$) et également la survie globale (survie médiane : 29,1 versus 20,9 mois ; HR : 0,62 ; IC 95 % : 0,45-0,84) [94]. Il n'y a pas de traitement standard en deuxième ligne et au-delà, mais des molécules comme les Taxanes, le Carboplatine, le 5FU, les Antracyclines, l'Irinotecan, la Vinorelbine, l'Ifosfamide et l'Oxaliplatine conservent une activité.

Aucune thérapie ciblée n'a son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de la prise en charge des CNP. Les principales thérapies ciblées évaluées sont les inhibiteurs de l'epidermal growth factor Receptors (EGFR) et les anti-angiogéniques. Les anti-EGFR ont été essentiellement évalués en combinaison avec la radiothérapie et la chimiothérapie cytotoxique. Les résultats des combinaisons avec la chimiothérapie sont assez décevants, en dehors de la dernière phase II combinant le Nimotuzumab avec le Cisplatine et le 5FU. Les anti-angiogéniques ont une certaine activité mais au prix d'une toxicité importante, notamment hémorragique. La sélection des patients métastatiques avec des lésions à distance des gros vaisseaux

permet de limiter les toxicités. Le carcinome du nasopharynx apparaît très sensible à l'immunothérapie et de nombreux traitements sont en cours de développement, qu'ils ciblent les voies de contrôle immunitaire de manière générale, ou bien le cancer ou l'EBV de manière spécifique. À ce jour, des phases 2 non randomisées ont été publiées, qui confirment la bonne efficacité des inhibiteurs de programmed cell death 1 (PD1) [95,96]

Des essais randomisés sont en cours en deuxième ligne de traitement (Keynote 122, NCT02611960) ou en première ligne de traitement en association avec la chimiothérapie par Cisplatine+Gemcitabine (NCT03581786 et NCT03707509).

En cas d'évolution oligométastatique, un traitement local (radiothérapie, radiologie interventionnelle, chirurgie) des lésions oligométastatiques doit être discuté avec le traitement systémique.

- Cas particulier du patient oligométastatique synchrone

Dans la situation oligométastatique (métastase hépatique, pulmonaire ou osseuse en petit nombre, en général <3), le traitement associe une chimiothérapie première, de « type métastatique », par exemple une association gemcitabine-Cisplatine (plutôt qu'un TPF, réservé à la situation d'induction). En cas de bonne réponse locale et métastatique, le traitement se poursuit par une radiothérapie de la tumeur primitive et des aires cervicales à doses pleines, suivie du traitement local des oligométastases, si celles-ci sont encore accessibles. L'attitude de traitement du primitif en cas de carcinome du nasopharynx métastatique est supportée par un essai présenté au congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019, dans lequel 126 patients présentant une réponse partielle ou complète après trois cycles de chimiothérapies par Cisplatine et 5FU étaient randomisés entre poursuite de la chimiothérapie (trois cycles) uniquement et poursuite de la chimiothérapie (trois cycles) puis radiothérapie au niveau locorégional. Cet essai a montré un bénéfice en

survie globale (HR : 0,42 [0,23-0,77] ; p = 0,004) et survie sans progression (HR : 0,36 [0,23-0,57] ; p < 0,001) en faveur de la radiothérapie locale. Les taux de survie à deux ans étaient respectivement de 76,4 % dans le bras radiothérapie locorégionale contre 54,5 % dans le bras contrôle [97]

3. La chirurgie :

La chirurgie a une place possible mais réduite dans le traitement de rattrapage. Certaines équipes asiatiques ont une expérience importante en termes de nasopharyngectomie, imposant cependant une voie double oto-rhino-laryngologique et neurochirurgicale [112].

Elle peut être également indiquée pour un curage conservateur ou radical en cas de reliquat ganglionnaire cervical après traitement ou de rechute ganglionnaire isolée confirmée par un bilan d'extension à distance négatif.

- Soins de support :

La représentation sociale du cancer demeure associée à la mort, à la douleur, à l'impuissance et à l'incertitude quant à l'avenir. Des épisodes dépressifs peuvent survenir à l'annonce du diagnostic, à l'arrêt du traitement, lors d'une récurrence.

Les effets indésirables des traitements chimiothérapeutiques ou radiothérapies peuvent favoriser l'émergence d'épisodes dépressifs, dans un contexte de handicap physique et de restriction des activités et/ou des relations sociales, dans un contexte de douleur chronique et de la fin de vie.

La prise en charge psychologique de ces malades passe par une connaissance du ressenti du patient et de l'impact du cancer sur la vie quotidienne sans oublier une meilleure information et des explications adaptées. Certes, ce besoin se heurte à la pénurie de médecin et notamment d'oncologue : difficile d'accorder le temps nécessaire à chacun. Certes, l'annonce du diagnostic est un véritable traumatisme, mais lorsque les soins sont terminés, le patient doit retrouver sa vie. C'est ensuite

que commence le véritable travail de deuil de cette vie avant le cancer, une période où la personne a le plus besoin de soutien, retrouver la continuité de sa vie, l'estime de soi et le plaisir de vivre est un travail long, qui nécessite l'aide d'un professionnel.

La prise en charge médicale et psychologique s'inscrit dans le cadre d'une approche multidisciplinaire de la maladie, qui repose sur une bonne articulation entre soignants psychiatres, psychologues, somaticiens. Cette articulation a pour objectif d'échanger des informations, de permettre aux soignants d'exprimer et de gérer leurs propres difficultés, de permettre au patient de recevoir une information aussi pertinente que possible à propos de sa maladie et de son pronostic, et d'élaborer une stratégie thérapeutique commune. [113]

C. Les complications liées aux traitements

1. Liée à la chimiothérapie

Les toxicités des chimiothérapies sont multiples et très variables selon les classes thérapeutiques employées. De plus, les risques de toxicités augmentent avec les poly chimiothérapies et certains effets secondaires sont souvent inacceptables par le patient. Les toxicités aiguës mettent parfois en jeu le pronostic vital.

- ✓ Toxicité hématologique : Anémie normocytaire ou macrocytaire, Thrombopénie, Leucopénie
- ✓ Toxicité digestive : anorexie, vomissement, trouble intestinal tels que diarrhée ou constipation
- ✓ Toxicité rénale : insuffisances rénales aiguës ou chroniques, tubulopathie et néphropathies
- ✓ Toxicité neurologique : Les neuropathies périphériques, Syndrome cérébelleux, Les encéphalopathies et les Méningites aseptiques
- ✓ Autres : toxicité otologique et alopecie

2. Liée à la radiothérapie :

La toxicité aigüe survient dans les premières semaines de la radiothérapie, et peut durer plusieurs semaines après la fin de l'irradiation. Les effets secondaires aigus pendant l'irradiation sont constants, mais leur intensité et leur durée varient selon la dose et la proportion de volume de l'organe concerné par l'irradiation, cependant les complications notées plus fréquent était Mucites, Troubles des glandes salivaires, Radio thermite, Troubles endocriniens, dysgueusie, Ostéoradionécrose et les Cancers radio-induits [114,115,116,117]

D. Indication

En Stades métastatiques le choix dépend du traitement antérieur et toxicité antérieures

- 1ère ligne sans CMT antérieure ou RCC par CDDP : doublets à base de platine, 5FU platine le plus utilisé, gemcitabine-CDDP, Doxorubicine-CDDP, épirubicine-CDDP et Docétaxel-CDDP ou Carboplatine, gemcitabine-Vinorelbine ou monothérapie : CDDP, Carboplatine, Docétaxel, 5FU, Méthotrexate, gemcitabine, Capecitabine, Vinorelbine
- 2ème ligne ou prétraités par sels de platine : pas de standard
- Réintroduction des sels de platines dépend du PS, toxicité antérieures et délai de rechute :
 - ✓ 6-12 mois : 2ème doublet à base de Platine+ Taxanes ; Capecitabine ou gemcitabine
 - ✓ < 6 mois : patient fragile, OMS=2, monothérapie à base de gemcitabine, Capecitabine ou docétaxel
 - ✓ OMS=3-4 : proposer BSC

CONCLUSION

Les carcinomes du nasopharynx (CNP) sont d'origine épidermoïde et représentent 90% des tumeurs malignes nasopharyngées. Ils sont divisés en deux entités clinicohistologiques distinctes : le carcinome épidermoïde et le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT). Ce dernier a la plus grande prévalence à travers le monde.

L'UCNT se distingue des autres carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (VADS) par ses caractéristiques histologiques, son épidémiologie non liée à l'intoxication alcool-tabagique et sa relation directe avec le virus d'Epstein-Barr (EBV). Sa distribution est endémique dans certaines régions du monde (forte en Asie du Sud-Est, moyenne en Afrique du Nord). Son étiologie est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, viraux et environnementaux.

Contrairement aux autres tumeurs de la tête et du cou, le cancer du nasopharynx est caractérisé par un taux élevé de récurrences locales ou locorégionales et de dissémination métastatique, environ un tiers des cas rechuteront localement ou avec une dissémination métastatique. En phase métastatique, le rôle de la chimiothérapie est actuellement bien établi et a été attesté par un taux élevé de réponses objectives avec des rémissions durables et quelques longues survies.

RESUME

Résumé

Les cancers du cavum représentent une entité spécifique différente du reste des cancers de la tête et du cou. Au Maroc, le cancer du cavum représente le deuxième cancer de la tête et du cou après le cancer du larynx.

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 15 cas de cancer du cavum métastatique, colligés au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de cinq ans allant du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2019.

Il s'agissait de 10 hommes (70%) et de 5 femmes (30%) dont l'âge moyen des patients était de 50 ans avec des extrêmes de 27 et 66 ans. Le diagnostic est souvent tardif avec une symptomatologie révélatrice dominée par les adénopathies cervicales (87%). Le type histologique le plus dominant était l'UCNT chez tous les cas. 80% nos patients avaient des localisations osseuses secondaires, associées dans 26,66% des cas à des métastases extra-osseuses (poumon, foie, ganglions...).

Le traitement était basé sur la chimiothérapie palliative, à base d'un sel de platine en première ligne, administrée chez 86,7% de nos patients. Une chimiothérapie de deuxième ligne a été introduite chez 46,7% des patients. La radiothérapie sur le cavum a été réalisée chez 66,7% des patients dont 7 patients étaient d'emblée métastatiques.

La moyenne de la survie globale de nos patients était de : 20 mois et 1 semaine avec des extrêmes entre 6 mois et 36 mois.

Abstract

Cavum cancers represent a specific entity different from the rest of head and neck cancers. In Morocco, cavum cancer is the second most common cancer of the head and neck after laryngeal cancer.

We conducted a retrospective study of 15 cases of metastatic cavum cancer collected in the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes over a five-year period from January 1, 2014 to December 31, 2019.

The patients were 10 men (70%) and 5 women (30%) with an average age of 50 years with extremes of 27 and 66 years. Diagnosis is often late with a revealing symptomatology dominated by cervical adenopathy (87%). The most dominant histological type was UCNT in all cases. 80% of our patients had secondary bone localizations, associated in 26.66% of cases with extra-bone metastases (lung, liver, lymph nodes...).

The treatment was based on palliative chemotherapy, with platinum salt as first-line treatment, administered in 86.7% of our patients. Second-line chemotherapy was introduced in 46.7% of patients. Cavum radiotherapy was performed in 66.7% of patients, of which 7 patients were metastatic at the outset.

The average overall survival of our patients was: 20 months and 1 week with extremes between 6 months and 36 months.

ملخص

تمثل سرطانات البلعوم الأنفي كيان محدد مختلف عن بقية سرطانات الرأس والرقبة. في المغرب، يعتبر سرطان البلعوم الأنفي ثاني سرطان يصيب الرأس والرقبة بعد سرطان الحنجرة. لقد أجرينا دراسة بأثر رجعي على 15 حالة من سرطان البلعوم الأنفي المنتشر، تم جمعها في قسم الأورام الطبية في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس على مدى خمس سنوات من 1 يناير 2014 إلى 31 ديسمبر 2019.

يتعلق الأمر بعشرة رجال (70%) وخمس نساء (30%) بمتوسط عمر يبلغ 50 سنة تتراوح أعمارهم بين 27 و66 عاماً. وغالبا ما يتأخر التشخيص على ظهور أعراض كاشفة تتجلى في اعتلال العقد اللمفاوية الرقبية (87%). وكان النوع النسيجي الأكثر هيمنة هو UCNT في جميع الحالات. وكان لدى 80% من مرضانا نقائل عظمية ثانوية، مرتبطة في 26.66% من الحالات بحالات نقائل خارج العظام (الرئة، الكبد، العقد اللمفاوية وما إلى ذلك...)

واستند العلاج إلى العلاج الكيميائي المسكن، القائم على الملح البلاطيني من الدرجة الأولى، والذي تم توفيره إلى 86.7% من مرضانا. تم إدراج العلاج الكيميائي من الدرجة الثانية في 46.7% من المرضى. تم إجراء العلاج الإشعاعي للبلعوم الأنفي في 66.7% من المرضى، 7 منهم كانوا يعانون من سرطان منتشر منذ البداية.

وكان متوسط البقاء الإجمالي لمرضانا: 20 شهراً وأُسبوعاً 1 مع فترات قصوى تتراوح بين 6 أشهر و36 شهراً.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancers du nasopharynx. s.l. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhinolaryngologie, 2007. p. 23p. Vol. 20-590-A-10.*
2. *Yu MC, Yuan JM... Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Semin Cancer Biol 2002.*
3. *Marcy PY, Zhu Y, Bensadoun RJ. Volumes cibles en radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) des carcinomes du cavum : aspects pratiques de la délinéation des volumes cibles et des organes critiques. Cancer Radiother 2005 ;*
4. *Jean C. Jorg H. Michele D. Christine G.C. Olivier P.Valéric R. Impact internat. Le mensuel de référence. ORL. 2003.*
5. *A.L. Braccini, S. Haberer-Guillermb, D. Azriaa, R. Garrel, G. Pierre, Y. Augée, P. Boisselier. Radioanatomy of rhinopharyngeal carcinoma. 2013, pp. 716 - 717.*
6. *Crépy C. Anatomie cervico-faciale. Volume 1 : tome 3. Pp. 258-263.*
7. *Frankh-Netter MD. Atlas d'anatomie humaine.*
8. *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.*
9. *Nq WT, Yan TK, Yung RW, Sze WM, Tsang AH, Law AL, et al. Screening for family members of patients with nasopharyngeal carcinoma. 2005 ;*
10. *classification de Robbins KT, Atkinson JLD, Byers RM, et al.2001.*
11. *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.*
12. *Lee AW, Chan DK, Fowler JF. Staging nasopharyngeal carcinoma: evaluation of N by HO and UICC/AJCC syetems. Union Internationale contre le cancer. American*

- Joint Comitee for cancer.Clin Oncol(R.Coll Radiol) 1996;8(3): 146 54.*
13. *Ho JHC, Huang DP, Fong YY. Salted fish and nasopharyngeal carcinoma in southern Chinese. Lancet 1978 ; 2 :626.*
 14. *Bouhris J, Schwaab G. Cancer du nasopharynx (cavum). Encycl Méd Chir (Elsevier,Paris), Oto-rhino-laryngologie 1999 ;20-590-A-10,14p.*
 15. *Ammor S, Baali A, Hubert A, Cherkaoui M. Approche épidémiologique du cancer du rhinopharynx dans la région de Marrakech. . 2003.*
 16. *Poirier S, Ohshima H, De The G, Hubert A, Bourgadi MC, Bartsch H. Volatile nitrosamine levels in common foods from Tunisia, South China and Greenland, high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma. s.l.: Int J Cancer, 1987.15, 39:293-6.*
 17. *Ho JHC, Huang DP, Fong YY. Salted fish and nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese. 1978.*
 18. *Jeannel D, Hubert A, Devathaire F. Diet living conditions and NPC in Tunisia. 1990.*
 19. *Chow WH, McLaughlin JK, Hrubec Z, Nam JM, Blot WJ. Tobacco use and nasopharyngeal carcinoma in a cohort of US veterans. 1993.*
 20. *N., Raab-Traub. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. 2002, pp. 431-441.*
 21. *Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, GamoudiA, Chouchane L, Benna F, et al. Carcinomes du nasopharynx. Données actuelles. 2005.*
 22. *Chan AT, Teo PM, Huang DP. Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. 2004.*
 23. *Desgrange, Alj S. Ouazzani H. Tahiri M. Nejmi S. Noir Le. Les cancers du cavum au Maroc. 1980*
 24. *Chan KH., Gu YL, Ng F, Ng PS , Seto WH , Sham JS, et al. EBV specific*

- antibodybased and DNA-based assays in serologic diagnosis of NPC. 2003.*
25. *KhabirA, GhorbelA, Daoud J, Frikha M, DriraMM,LaplancheA, et al. Similar BCL-X but different BCL-2 levels in the two age groups of North African nasopharyngeal carcinomas. 2003;*
26. *file:/C:/Users/PC/Downloads/globocan%202018.*
27. *Muir CS WWatherhouse J. M. T C ancer incidence in five continents Vol V I ARC Sci. Publ 1987*
19. *FANDI.A, ALTUN.M, AZLI.N, Carcinome indifférencié du nasopharynx : aspect épidémiologique, clinique et thérapeutique, Bull cancer, 81: 571-586. 1994.*
20. *BOUAOUINA.N, KABBAJ.O, BOUZOUITA.K, BOUSSEN.H, GHANNEM.H, HARRABI.I, Le cancer du cavum de l'enfant, cancer-radiothérapie, 54 :162s, 2000.*
21. *ALTUN.M, AZLI.N, ARMOND J.P, FANDI.A, CVITKOVIC.E, Nasopharyngeal Cancer: épidémiology, staging and treatment. Semin. Oncol, 21:382-397. 1994.*
22. *Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008-2012*
23. *Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Semin cancer Biol 2002; 12:421-9.*
24. *Haugen M, Bray F, Grotmol T, Tretli S, Aalen OO, Moger TA. Fraitly modelin of bimodal age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma in low-riskk population. Biostatistics 2009; 10:501-14.*
25. *Friborg JT, Melbye M. Cancer patterns in inuit populations. Lancet Oncol 2008; 9:892-900.*
26. *WEI.WI, SHAM.JS. Nasopharyngeal Carcinoma, Lancet, 365:2041-54, 2005.*
27. *LEE.AW, SZEWM.AU JS, LEUG.SF, CHUA.DT, ZEE.BC, et al. Treatment results for Nasopharyngeal Carcinoma in the modern area: The Hong Kong expérience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61:1107-16, 2005.*

28. CHAN.AT, TEO.PM, HUANG.DP, *Pathogenesis and Treatment Nasopharyngeal Carcinoma. Semin Oncol, 31:784–801, 2004.*
29. LEE.JT, KO.CY, *Has Survival Improved For Nasopharyngeal Carcinoma in the United States, Otolaryngol Head Neck Surg, 132:3003–8, 2005.*
30. Ammor S, Baali A, Hubert A, Cherkaoui M. *Approche épidémiologique du cancer du rhinopharynx dans la region de Marrakech. Antropo 2003; 5:39–47.*
31. Yu M.C, Yuan.J.M. *Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Semin.Cancer Biol 2002; 12:421–429.*
32. Poirier S, Ohshima H, The De G, Hubert A, Bourgadi MC, Bartsch H. *Volatile nitrosamine levels in common foods from Tunisia, south China and Greenland, high–risk areas for nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer 1987 ; 15(39) :293–296.*
33. Busson P, Ooka T, Corbex M. *Carcinomes nasopharyngés associés au virus EB : de l'épidémiologie à la thérapeutique. Médecine sciences 2004 ; 20(4) :11–7.*
34. FENG. B–J, KHYATTI .M, BEN–AYOUB. W, DAHMOUL.S, AYAD.M, MAACHI.F, BEDADRA.W, ABDOUN.M, MESLI.S, BAKKALI.H, JALBOUT.M, HAMDI–CHERIF.M, BOUALGA.K, BOUAOUINA.N, CHOUCANE.L, BENIDER.A, BEN–AYED.F, GOLDGAR.DE, CORBEX.M, *Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa, British Journal of Cancer, 2009.*
35. BENDJEMANA.K, SATTAK.D, ADJABI.A. MIALI.S. AIDDOUDI.A, KADRI, *Étude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord–Est algérien, Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer, pp 59–62, February 2011.*
36. OUNI.S, BOUAOUINA.N, BELAJOUZA KANOUN.S, BEN NEFFETI.A, KERMANI.W, ABDELKEFI.M, *Cancer du Cavum d'Emblée Métastatique, The Pan African*

Médical Journal, ,15 Mars 2018.

37. *AMMOR.S, BAALI.A, HUBERT.A, CHERKAOUI.A, Food and environmental factors of risk for NPC in Morocco and their geographical distribution, 2005.*
38. *Haute Autorité de la Santé, Examens biologiques de recherche du virus EpsteinBarr dans la prise en charge du carcinome indifférencié du rhinopharynx, 2016.*
39. *HAUGEN.M, BRAY.F, GROTMOL.T, TRETLI.S, AALEN.OO, MOGER.TA. Faitly modelin of bimodal age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma in low-risk population. Biostatistics, 10:501-14, 2009.*
40. *NG. 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, 113:998-1001, 2005.*
41. *ELKACEMI.H, HASSOUNI.K, KANOUNI.L, ELMAZGHI.A, BENDOURO.H, BEKKOUCH.L, IRAQUI.M, KEBDANI.T, BENJAAFAR.N, ELGUEDARRI.B.K, Les Carcinomes du Nasopharynx à l'Institut National d'Oncologie de Rabat, Posters /Cancer / Radiothérapie, 2008.*
42. *ELKHOLTI.Y, DERHEM.N, RIDA.H et al, Cancer du Cavum dans la région de Marrakech, Expérience du service d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech, Posters / Cancer /Radiothérapie 12 :713-753, 2008*
43. *Boussen H. Bouaouina N. Mokni-Baizig N. Gamoudi A. Chouchane L. Les carcinomes du nasopharynx/ données actuelles. Pathologie Biologie 2004; 11: 15-22*
44. *Altun M. Azli N. Armand J.P. Fandi A. Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer epidemiology, staging and treatment, Semin. Oncol. 1994 ; (21) pp. 382-397.*
45. *Perez CA. Devineni VR. Marcial-vega V. Marks JE. Simpson JR et Kucik N.*

- Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 23 (1992), pp. 271–280.*
46. 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.*
47. ALBERT (Sébastien), BOZEC (Hervé), REUSSIR L'INTERNAT : ORL ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE, Ellipses, Juillet 2002.
48. DORA.L. KWONG.W, NICHOLLS. J et al, *Corrélation of endoscopic and histologic findings before and after treatment for NPC. Head Neck; 23, 1:34–41, 2001*
49. KING. AD, VLANTIS.AC, TSANG.RK et al. *Magnetic resonance imaging for the detection of nasopharyngeal carcinoma, AJNR; 27:1288–91, 2006.*
50. M. KARIM ; L'APPORT DE L'IRM DANS LE CANCER DU CAVUM Thèse N° : 068/19 FMPF
51. Chong VF, Fan YF. *Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CTP. Radiology 1997 ; 202 :463–470.*
52. Cohen. F, Monnet. O, Casalonga. F, Jacquier. A, Vidal. V, Bartoli.JM roulin. A *journal radiology 2008,89 :95667.*
53. SIGAL.R, *Tumeurs du nasopharynx, In : Boujrat.B, Veillon.F, editors, Imagerie radiologique de la tête et du cou, Paris : Vigot, p375–88, 1995.*
54. Bouhris). Schwaab G. *cancer du nasopharynx (cavum). Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20–590–A–10, 1999, 14p.*
55. Sham J.S.T. Cheung Y.K. Chan EL Choy D. *Nasopharyngeal carcinoma pattern of skeletal metastases. Br. J. Radiol. 63 (1990). pp. 202–205.*
56. SHAM. JS, CHEUNG. YK, CHAN. FL, CHOY. D. *Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases, Br J Radiol ; 63 : 202–5 ,1990*
57. CM., Glastonbury. *Nasopharyngeal carcinoma: the role of magnetic resonance*

imaging in diagnosis, staging, treatment, and follow-up. 2007.

58. LAMBIEL (Silvia), DULGUEROV (Pavel), *Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale, Rev Med Suisse ; volume 13. 1684-1689, 2017.*
59. *La prise en charge du cancer du cavum ; service d'oncologie CHU FES, FMPF Thèse N°084/19 rhalem insaf*
- 60-Dean Martin WM, Shah KJ. *Carcinoma of the nasopharynx in young patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:991-999*
- 61-Haldun S, . *Erkal Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome Radiotherapy and Oncology 61 (2001) 247-256*
- 62-Mu-Tai Liu1. *Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma Jpn J Clin Oncol 2003; 33(10)501-508*
- 63- *Manuel de Cancérologie/société Marocaine de cancérologie /2013. Pp : 250-253*
64. Perez CA. Devineni VR. Marcial-Vega V. Marks JE Simpson JR et Kucik N. *Carcinoma of the nasopharynx Factors affecting prognosis, Int. Radiat Oncol Biol Phys. (1.992 nn 271- a 280*
65. Shams Chua D.T. Nicholls JM. Au G.K *Extent of nasopharyngeal carcinoma Involvement inside the nasopharynx. Lack of prognostic value on local control. Cancer 1992 69: 854-859.*
66. EL Gueddari B. Gherbaoui M. *Etude's immunovirologiques dans le cancer du nasopharynx. Archives de l'institut Pasteur du Maroc n6-1991*
67. Bouhris J. SchwaabG. *Cancer du nasopharynx (cavum). Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-590-A-10.1999, 14p*
68. Schwaab G Micheau C Eschwege F et Lengrand D. *Les carcinomes du nasopharynx Etude anatomo-clinique, clinique, traitement, résultats, Lemerle, Masson, Paris*

(1993).pp. 88-89

69. Budihna M, Furlan L, Smid L. Carcinoma of the nasopharynx: results of radiation treatment and some prognostic factors. *Radioth Oncol* 1987 ; 8 : 25-32
70. Chatani M, Teshima T, Inoue T, Azuma I, Yoshimura H, Oshitani T, et al. Radiationtherapy for nasopharyngeal carcinoma: retrospective review of 105 patients based on a survey of Kansai Cancer Therapist Group. *Cancer* 1986; 57: 2267-71.
71. Lee AWM, Poon YF, Foo W, Law SCK, Cheung FK, Chan DKK, et al. Retrospective analysis of 5 037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-85 : overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 261-70.
72. Itami J, Anzai Y, Nemoto K, Yasuda S, Aruga T, Hatano K. Prognostic factors for local control in nasopharyngeal cancer (NPC): analysis by multivariate proportional hazard models. *Radioth Oncol* 1991; 21: 233-9.
73. Sham J, Choy D, Kwong PWK, Cheng ACK, Kwong DLW, Yau CC, et al. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: shielding the pituitary may improve therapeutic ratio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 699-704.
74. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx. Eighteen years' experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976; 37: 2605-12.
75. Lee AW, Law SC, Foo W, Poon YF, Cheung FK, Chan DK, et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985 ; Survival after local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 773-82.
76. Lee AWM, Law SCK, Foo W, Poon YF, Chan DKK, Tung SY. Nasopharyngeal carcinoma: local control by megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1993; 66: 528-36

77. Marcial VA, Hanley JA, Chang C, Davis LW, Moscol JA. Split course radiotherapy of carcinoma of the nasopharynx: results of a national collaborative clinical trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 ; 6: 409-14
78. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 271-80.
79. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, Tucker SL, Ang KK, and Morrison WH. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 985-96.
80. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1455-9.
81. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H, Brown AP, Burnman C, Cheng E, et al. Threedimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 169- 82.
82. Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, Fass DE, Burman CM, Hunt MA, et al. Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 823-33.
83. Pommier P, Lapeyre M, Ginestet C, Buchheit I, Sunyach MP, Chapet O, et al. Radiothérapie conformationnelle des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer Radiother.* 1999;3: 414-24.
84. Urie MM, Sisterson JM, Koehler AM, Goitein M, Zoesman J. Proton beam penumbra: effects of separation between patient and beam modifying devices. *Med Phys* 1986; 13: 734-41.
85. Brown AP, Urie MM, Chisin R, Suit HD. Proton therapy for carcinoma of the nasopharynx: a study in comparative treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol*

Phys 1989; 16: 1607-14

86. *Glimelius B, Isacsson U, Blomquist E, Grusell E, et al. Potential gains using highenergy protons for therapy of malignant tumours. Acta Oncologica 1999; 38: 137-45.132.*
87. *Wolden SL, Zelefsky MJ, Pfister DG. Improving radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a 3D boost is not enough. Proc Int Conf on Head and Neck Cancer 2000; 5: 15.*
88. *Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K, et al. Treatment planning and delivery of intensitymodulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 623-32.*
89. *Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for squamous cell carcinoma of the nasopharynx. Laryngoscope 1991; 101: 519-22.*
90. *Cmelak AJ, Cox RS, Adler JR, Fee WE Jr, Goffinet DR. Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 997-1003.*
91. *Tate DJ, Adler JR, Chang SD, Marquez S, Eulau SM, Fee EW, et al. Stereotactic radiosurgical boost following radiotherapy in primary nasopharyngeal carcinoma: impact on local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 915-21.*
92. *Ahn YC, Lee KC, Kim DY, Huh SJ, Yeo IH, Lim DH, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for extracranial head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 48 : 501-5.*
94. *Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 388:1883-92.*

95. Hsu C, Lee S-H, Ejadi S, Even C, Cohen RB, Le Tourneau C, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death–ligand 1–Positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE–028 study. *J Clin Oncol* 2017; 35:4050–6.
96. Ma BB, Lim W-T, Goh B-C, Hui EP, Lo K-W, Pettinger A, et al. Antitumor activity of Nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol* 2018; 36:1412–8.
97. Chen M, You R, You-Ping L, Huang P-Y, Zou X, Shen G-P, et al. 11080 Chemotherapy plus local–regional radiotherapy versus chemotherapy alone in primary metastatic nasopharyngeal carcinoma: a randomized, open-label, phase III trial. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5)
98. Lee AWM, Cheng LO, Ng SH, Tse VKC, Au OSK, Poon YF. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 1990 ; 42 : 24–31.
99. La prise en charge du cancer du cavum Thèse N°084/19 Mme. Rhalem insaf fmpf p83 ,84
100. Dupuis O, Julieron M. Attal L, et al. Radiothérapie accéléré : premiers resultants dans une série de carcinomes des VADS localement très évolués. *Ann otolaryngol Chir Cervico Fac* 1996; 113:251–60.
101. Turner S.L, Tiver K.W. Synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:371–7.

-
102. *Boussen H, Bououina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancers du nasopharynx. EMC (elservier Masson SAS, Paris), Oto-Rhino- Laryngologie, 20-590-A-10,2007 :23p.*
103. *Monographie de la région du Grand Casablanca www.hcp.ma/file/105438.*

أطروحة رقم 21/112

سنة 2021

سرطان البلعوم الأنفي:
تجربة مصلحة الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 15 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/03

من طرف

السيد الحقيقي يوسف
المزداد في 16 أبريل 1996 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

السرطان - البلعوم الأنفي - النقائل - العلاج الكيميائي

اللجنة

الرئيس السيد الفتوح محمد

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

المشرف السيد بازين عزيز

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

أعضاء { السيد شومي فيصل

أستاذ مبرز في جراحة الوجه والفكين

..... السيد عاطفي هشام

أستاذ مبرز في جراحة الأنف والحنجرة

..... السيد سيئاء محمد

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

أعضاء مشاركة { السيد بازين أمين

أستاذ مساعد في علم المعالجة بالاشعة

..... السيد طريس مهدي

أستاذ مساعد في الأنكولوجيا الطبية