

**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2009**

**THESE N°: 109**

Facteurs pronostiques du carcinome  
indifférencié du cavum localement avancé

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle Soundouss RAISSOUNI**

*Née le 13 Avril 1981 à Tanger*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES**: UCNT – Facteurs pronostiques - Survie.

JURY

**Mr. B. EL GUEDDARI**

Professeur de Radiothérapie Oncologie

**Mr. H. ERRIHANI**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Mr. M. KZADRI**

Professeur d'Oto-Rino-Laryngologie

**Mr. M. ICHOU**

Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت  
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا ولسانا ذاكرا  
وبدنا على البلاء صابرا

*Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut.....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le  
respect, la reconnaissance.*

*Aussi, c'est tout simplement que :*

*Je dédie cette thèse à ...✍*

*A ma très chère Mère*

*Mme Fatima Zohra RAISSOUNI*

*Tes qualités humaines exceptionnelles ta tendresse et ton dévouement font de toi une mère exemplaire et un modèle de vertu.*

*Durant des années, tu as fait preuve de courage et de générosité, prête à tous les sacrifices pour faire de moi ce que je suis.*

*Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.*

*En choisissant cette voie, j'ai atteint mon objectif et réalisé un rêve que toi-même a longtemps caressé.*

*A toi maman, ma lumière dans les sentiers ténébreux, je dédie ce travail en gage de mon amour sans bornes.*

*Puisse Dieu te prêter longue vie et bonne santé afin que je puisse te combler à mon tour.*

*A mon très cher père*

*Dr Bachir RAISSOUNI*

*Tu as été pour moi la source à laquelle j'ai toujours puisé patience et courage. Ta tendresse et ta sagesse sont telles qu'aucune dédicace ne saurait traduire la reconnaissance et la profonde affection que je te porte.*

*Tu m'as élevée dans l'honneur, la droiture et la dignité*

*Vos conseils et vos directives étaient la lumière qui éclairait mon chemin.*

*Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.*

*Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être.*

*Puisse Dieu le tout puissant, te procurer santé, bonheur et longue vie.*

*A mes chères Sœurs Atissam et Alouf*

*A ma jumelle Ferdaous*

*Aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur mon amour,  
ma grande affection et mon profond attachement.*

*Je souhaite à chacune de vous bonheur, santé et réussite.*

*Puisse Dieu vous protéger et renforcer notre fraternité.*

*A mes chers beaux frères Naoufal et Atik,*

*Vous êtes pour moi les frères que j'ai toujours souhaité avoir.  
Je souhaite à chacun de vous bonheur, santé et réussite.*

*A ma chère grand-mère paternelle*

*Vos prières furent pour moi d'un grand réconfort.*

*En témoignage de mon respect et mon amour veuillez  
trouver ici l'expression de ma gratitude.*

*Que Dieu vous procure santé et longue vie.*

*A la mémoire de mes défunts grands pères et grand-mère  
maternelle*

*Je vous dédie ce modeste travail en regrettant que vous ne  
puissiez être avec nous,*

*Que Dieu vous garde en sa sainte miséricorde.*

*A mes tantes et oncles, leurs époux et épouses*

*Vous m'avez toujours témoigné votre affection et attachement.*

*Que ce travail soit le témoignage de l'estime et la profonde affection que j'ai pour vous.*

*A tous mes cousins et cousines.*

*Je vous dédie ce travail en guise de ma profonde affection.*

*Puisse Dieu vous combler de bonheur et de réussite.*

*A mes chères amies d'enfance*

*Samia, Wafae, Hanae, Malika*

*Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble.*

*Vous m'avez offert ce qu'il y a de plus cher : l'amitié.*

*Nous avons partagé les meilleurs moments de la vie*

*A mes chères amies*

*Hind, Ghizlane et Houda*

*A tous ceux qui me sont chers et dont j'ai omis de citer le nom.*

*A tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de  
ce travail.*

# *Remerciements*

*A notre président de thèse*  
*Monsieur le professeur Ibrahim ALKHALIL ELGUEDDARI*  
*Professeur de Radiothérapie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence du jury de thèse de ce travail.*

*Nous vous sommes très reconnaissants.*

*Vos qualités humaines et professionnelles, votre compétence nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Que ce travail soit l'expression de notre entière gratitude et de nos remerciements*

*A notre maitre et rapporteur de thèse  
Monsieur le professeur Hassan ERRIHANI  
Professeur d'Oncologie Médicale*

*Nous avons trouvé le plus grand plaisir de travailler avec vous aussi bien au service d'oncologie médicale que dans la réalisation de ce travail.*

*Merci pour votre encadrement et vos conseils, nous avons énormément appris à vos cotés.*

*Permettez-moi monsieur d'admirer en vous votre patience, votre rigueur, votre modestie et votre gentillesse.*

*Sans vous ce travail ne serait pas ce qu'il est, nous espérons avoir été à la hauteur de vos espérances.*

*Nous vous prions cher maître, de trouver ici l'expression de notre reconnaissance et profonde gratitude*

*A notre maitre et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur Mohammed KZADRI*  
*Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très reconnaissant de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire en l'assurance de notre profond respect et nos hautes considérations.*

*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le professeur M. ICHOU  
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites  
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous sommes très sensible à votre gentillesse et à votre  
accueil très aimable.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer  
notre admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus  
respectueux.*

*A mon amie le Docteur Hanane EL KACEMI*

*Merci pou le grand aide que vous m'avez donnée pour la réalisation de ce travail*

*Je vous remercie pour votre minutie et votre dévouement dans la prise en charge du registre de l'Institut National d'Oncologie, chose qui m'a beaucoup facilité la tâche dans ce travail.*

*Au Docteur Saber BOUTAYEB*

*Vos conseils m'ont été de grand aide dans la réalisation de ce travail.*

*Aucun mot ne pourrait décrire ma profonde reconnaissance*

*A mes amies Dr Ghizlane Rais et Dr Houda Mouzount*

*Je vous remercie infiniment dans l'aide que vous m'avez apporté dans l'exploitation des dossiers et dans la réalisation de ce travail*

*Au docteur Abderrahmane EL MAZGHI*

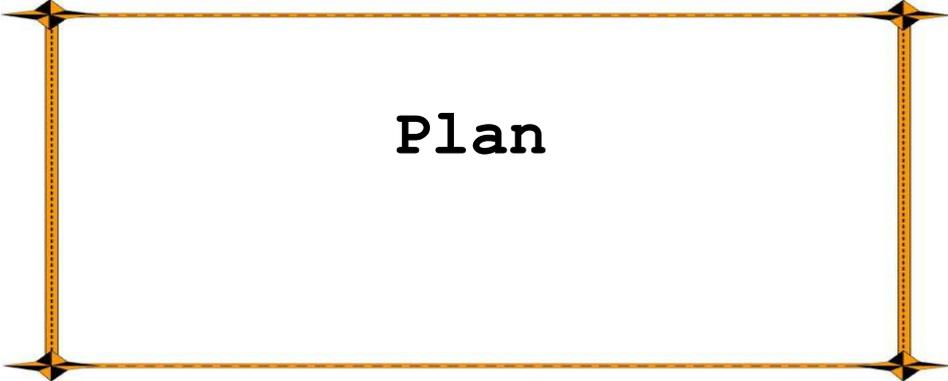
*Je tiens à vous remercier profondément pour l'aide que vous m'avez apporté pour la réalisation de ce travail.*

*Rien ne pourrait exprimer ma reconnaissance et mon respect...*

*Au Dr Kawtar EL ALAOUI*

*Merci pour votre aide dans la réalisation de l'étude statistique de ce travail.*

*Je vous prie de trouver ici l'expression de notre reconnaissance et profonde gratitude.*

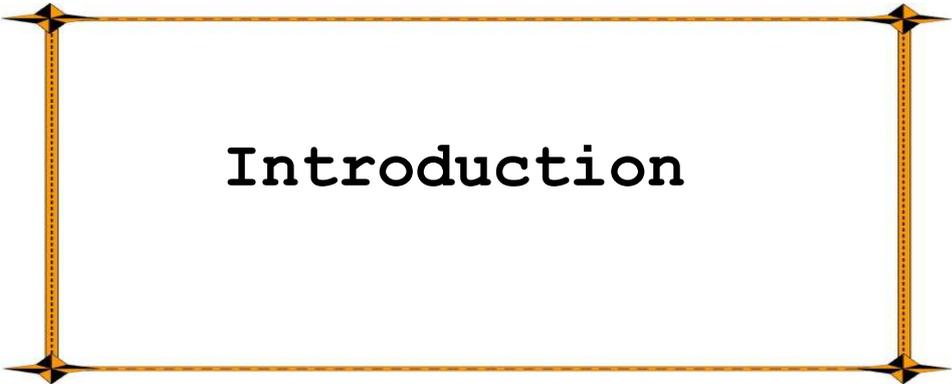


**Plan**

<b>Introduction</b> .....	1
<b>But de l'étude</b> .....	10
<b>Matériels et méthodes</b> .....	11
Patients .....	13
Exploitation des dossiers .....	14
Méthodes statistiques .....	16
<b>Résultats :</b> .....	18
A- Caractéristiques des patients .....	19
1- Répartition selon les années .....	19
2- Age et sexe .....	20
3- Symptômes révélateurs .....	21
4- Délai diagnostique .....	21
5- Classification TNM .....	22
6- Traitement .....	24
• Type de traitement .....	24
• Réponse tumorale .....	26
1. Réponse à chimiothérapie d'induction .....	26
2. Réponse à la radiothérapie .....	27
7- Echec .....	27
8- Le suivi .....	28
B- Survie .....	30
C- Corrélation des facteurs pronostiques à la survie .....	32
1. Age .....	32

2. Sexe.....	33
3. La classification T .....	34
4. L'atteinte parapharyngée .....	36
5. La classification N .....	38
6. Le stade de la maladie.....	40
7. Le type de traitement .....	42
8. L'étalement du traitement.....	44
9. Analyse multivariée .....	44
<b>Discussion .....</b>	<b>45</b>
1. Les facteurs pronostiques liés au malade.....	46
Age .....	46
Sexe.....	46
2. Les facteurs pronostiques liés au aux caractéristiques de la maladie ..	47
La classification T.....	47
Le volume tumoral.....	48
L'atteinte parapharyngée .....	49
L'atteinte de l'espace prévertébral .....	51
L'envahissement ganglionnaire .....	51
Le regroupement par stade de la classification TNM.....	52
3. Les facteurs pronostiques liés au traitement.....	53
La dose de la radiothérapie .....	53
Le type de traitement .....	53
L'étalement de la radiothérapie .....	54
4. Les facteurs biologiques .....	55

<b>Conclusion</b> .....	57
<b>Résumés</b> .....	59
<b>Bibliographie</b> .....	66
<b>Annexes</b> .....	78



# Introduction

Les tumeurs malignes du cavum sont représentées essentiellement par des tumeurs d'origine épithéliale : les carcinomes nasopharyngés (NPC) dans 85% des cas [1]. Ils sont divisés en deux classes anatomopathologiques distinctes : le carcinome épidermoïde et le carcinome indifférencié de type nasopharyngé ou UCNT (Undifferentiated Carcinoma Nasopharynx Tumor) qui est l'entité clinique la plus fréquente et qui fait l'objet de ce travail.

L'UCNT est également dit type 3 selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui est basée sur le degré de différenciation [2].

Cette classification est la suivante :

- OMS type 1: carcinome épidermoïde kératinisant, tout à fait comparable à ceux retrouvés dans les autres localisations des voies aéro-digestives supérieures.
- OMS type 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant.
- OMS type 3 : UCNT qui représente la grande majorité des cas dans les zones d'endémie. L'origine épidermoïde de ces carcinomes de type 3 a été démontrée par microscopie électronique et en immunohistochimie.

L'UCNT diffère des autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par son histologie caractéristique, son épidémiologie généralement sans rapport avec l'alcool et le tabac, et sa relation avec le virus d'Epstein-Barr (EBV). [1]

Sur le plan épidémiologique Le cancer du cavum touche préférentiellement l'adulte jeune. Sa distribution est endémique dans certaines régions du monde et son étiologie multifactorielle implique des facteurs génétiques viraux et environnementaux. Parmi ceux-ci on cite [2] :

➤ **Facteurs viraux**: L'association entre l'Epstein Barr Virus (EBV) et le NPC a été découverte de façon fortuite lors d'une enquête sérologique cas-témoin réalisée en Ouganda par Old en 1966. Elle a été depuis largement documentée par des études virales, immunologiques et moléculaires. On retrouve l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral dans les cellules tumorales du carcinome du nasopharynx. L'EBV est surtout associé avec les formes les moins différenciées du NPC, son génome est détecté dans près de 100% des types 3 de l'OMS, mais il est généralement moins fréquent dans les types 2 et surtout dans les formes différenciées kératinisantes de type 1 de l'OMS (20%). [3]

➤ **Facteurs génétiques** : L'observation de cas familiaux d'UCNT, couplée au fait que des populations chinoises d'ethnies distinctes mais par ailleurs exposées aux mêmes facteurs environnementaux, sont préférentiellement atteintes dans les zones d'endémie, suggère une prédisposition génétique pour ce cancer. Plusieurs études chromosomiques ont été faites et ayant retrouvé des susceptibilités génétiques mais il faut cependant souligner que ces susceptibilités génétiques sont davantage basées sur l'étude de groupes familiaux que sur l'étude de populations à large échelle. [4]

➤ **Facteurs environnementaux et diététiques :** des données épidémiologiques et expérimentales suggèrent fortement l'implication de facteurs diététiques comme agent causal de l'UCNT. Une série d'études cas-témoin ont en particulier suggéré que l'exposition tôt dans la vie aux salaisons et fumaisons constituait une cause importante d'UCNT dans la population chinoise [5]. Dans les populations maghrébines, l'exposition dans le jeune âge à des préparations alimentaires épicées ou contenant de la harissa est associée à une incidence élevée d'UCNT [6]. La consommation de tabac et d'alcool constituerait un facteur de risque de survenue du NPC de type 1 de l'OMS comme les autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

En effet, la distribution géographique des UCNT à travers le monde représente une des plus importantes caractéristiques de la maladie. A l'échelle mondiale, il existe trois zones [7] : (voir annexe 1)

- Une zone à très haute fréquence avec la Chine du Sud (Canton), où l'incidence est de 30 à 80/100 000 hab /an et celle du nord où l'incidence est de 2 à 3/100 000 hab /an.
- Une zone à fréquence intermédiaire (8 à 12/100 000/an) avec Taiwan, le Vietnam, la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines, les Caraïbes, le bassin méditerranéen (Maghreb et Moyen-Orient), l'Alaska et le Groenland.
- Une zone à fréquence faible en Europe et aux Etats-Unis (0,5 à 2/100 000/an)

Au Maroc, comme c'est le cas des autres pays du Maghreb, l'incidence du NPC est élevée et se situe en zone de fréquence intermédiaire. Selon le

registre du cancer du grand casablanca, l'incidence du cancer du cavum est de 1,99 nouveaux cas/100000 habitants avec un pic d'incidence entre 40 et 49 ans. [29]

A l'institut national d'oncologie les cancers du cavum occupent le 5<sup>ème</sup> rang avec une incidence annuelle de 250 nouveaux cas/ an tous types histologiques confondus.

Sur le plan pronostic plusieurs facteurs cliniques, biologiques et radiologiques affectant le contrôle local et la survie ont été étudiés avec des données parfois controversées selon les différentes séries.

Ces facteurs peuvent être liés au malade, aux caractéristiques de la maladie ou au traitement. Parmi ceux-ci on note :

- La taille et le volume de la tumeur avec l'atteinte para pharyngée, des nerfs crâniens et l'extension à l'espace prévertébral.
- L'atteinte ganglionnaire.
- L'âge et le sexe
- Des facteurs biologiques tels que la sérologie de l'EBV et le taux sérique de l'enzyme lactico-déshydrogénase (LDH)
- La dose de la radiothérapie et l'étalement du traitement ont été étudiés surtout comme facteur de contrôle local de la maladie.

Sur le plan thérapeutique le cancer du nasopharynx a la particularité d'être radiosensible. Ces tumeurs sont également chimiosensibles et ceci constitue la base logique de travaux visant à conjuguer ces deux modalités thérapeutiques [8].

La radiothérapie reste le traitement de référence locorégional compte tenu d'une part de leur radiosensibilité et d'autre part de l'impossibilité de réséquer ces tumeurs adjacentes à la base du crâne avec une marge de sécurité suffisante [2].

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 carcinomes du nasopharynx en autorisant une augmentation de la dose sur le volume tumoral et les aires ganglionnaires de drainage sans augmentation du taux de complications [9].

On distingue :

- La radiothérapie conventionnelle :

Cette technique, qui a longtemps servi de référence, utilise deux faisceaux latéraux opposés également, pondérés par photons Gamma du Co60 ou photons X d'accélérateurs linéaires de 4 à 6 MV, en fractionnement classique, habituellement de 1,8 à 2 Gray/séance, 5 jours/semaine, pour des doses de 65 à 75 Gy pour la tumeur primitive et de 50 à 70 Gy sur les aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires. Le contrôle local est habituellement obtenu dans plus de 75% des cas et la survie à cinq ans varie de 22 à 55%.

- La radiothérapie conformationnelle ou radiothérapie de conformation en trois dimensions:

Elle est fondée sur l'utilisation d'une scanographie dosimétrique et d'un logiciel de reconstruction tridimensionnelle des images scanographiques. Elle permet de conformer les faisceaux du traitement

aux volumes cibles et donc permet d'obtenir une meilleure précision thérapeutique tout en respectant les organes saints à risque [10].

La radiothérapie de conformation en 3D peut être utilisée pour réaliser un complément d'irradiation après radiothérapie classique.

- Radiothérapie par modulation d'intensité ou IMRT (*intensity modulated radiotherapy*)

La radiothérapie par modulation d'intensité représente une avancée récente dans la radiothérapie de conformation (Intensity modulated radiation IMRT). Elle permet d'établir un plan de traitement générant des distributions de doses adaptées à la conformation spatiale de la tumeur, prenant en compte les contraintes imposées aux organes à risque de voisinage. Cette technique peut permettre une escalade de dose dans le volume cible sans augmenter la toxicité aiguë [11, 12].

Les avantages dosimétriques et la faisabilité de l'IMRT sont aujourd'hui bien démontrés dans le traitement des cancers du nasopharynx, tant dans la prise en charge initiale que lors d'une récurrence locorégionale. [13,14]

La curiethérapie constitue une nouvelle avancée thérapeutique qui est utilisée dans certains cas pour compléter la dose sur le cavum.

La survenue d'un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales dans les formes localement avancées a été responsable de nombreux échecs thérapeutiques. En effet 70% des tumeurs de type indifférencié s'accompagnent d'un envahissement des structures adjacentes, des ganglions lymphatiques régionaux et de métastases à distance ce qui implique

l'utilisation d'un traitement systémique tel que la chimiothérapie dans l'arsenal thérapeutique des UCNT. [15]

Cette chimiothérapie a été utilisée en situation néoadjuvante, adjuvante et concomitante à la radiothérapie.

La recherche sur « pubmed / medline » a retrouvé 15 essais phases III randomisés sur le traitement du cancer du cavum localement avancé. Toutes ces études ont comparé l'adjonction de la chimiothérapie en différentes situations au traitement locorégional et à la radiothérapie seule.

Les protocoles de chimiothérapies différaient d'un essai à l'autre et les drogues utilisées étaient : la Bléomycine, le cisplatine, le metotrexate, la doxorubicine, l'épirubicine, la vincristine, le cyclophosphamide et le Tegafur [16].

- La chimiothérapie néoadjuvante a été testée dans 4 essais randomisés qui ont comparé la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la radiothérapie à la radiothérapie seule (VUMCA I, Japan 91, AOCOA, Guangzhou-93). Ces essais ont démontré un bénéfice en survie sans maladie (DFS : disease free survival) sans démontrer un bénéfice en survie globale. [17,18, 19]

- Pour la chimiothérapie en situation adjuvante après radiothérapie deux essais phase III randomisés (Italy-79 et TCOG-94) n'ont pas montré un bénéfice en terme de survie globale ni en DFS en comparaison avec la radiothérapie seule [20 ,21].

- La radiochimio-concomittante (RCC) : 3 études randomisées ont comparé la RCC à la radiothérapie seule (PWHQEH-94, Taiwan-93,

Guangzhou-01) ont montré un bénéfice en terme de survie globale et DFS à 2 ans et à 5 ans pour les NPC de stade III et IV [22, 23, 24, 25].

L'essai randomisé multicentrique le plus important est celui d'Al-Sharaf (IG-009) ayant comparé la RCC plus une chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie seule et qui a démontré un bénéfice important en terme de survie globale en faveur du bras RCC [26]. Ceci a permis d'opter pour la RCC comme un nouveau standard dans le traitement des UCNT localement avancés.

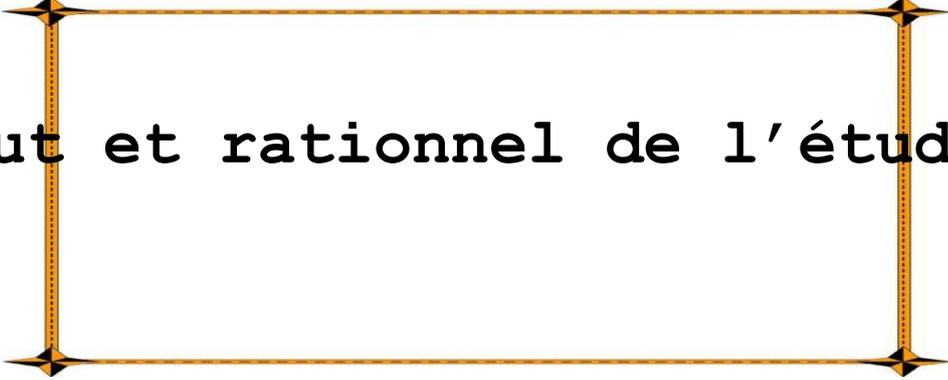
Enfin une méta-analyse récemment publiée, regroupant 8 essais randomisés parmi ceux précités (PWHQEH-94, PWH-88, VUMCA I, Japan-91, AOCOA, IG-009, TCOG-94, QMH-9) sur la chimiothérapie dans les NPC (MAC-NPC) et ayant regroupé 1753 patients supporte l'utilisation de la RCC et le bénéfice qu'elle apporte en terme de survie [27]. Voir annexe (2,3)

#### Place des thérapeutiques ciblées :

Plusieurs cibles moléculaires ont été identifiés pour les NPC, il s'agit d'expression ou de surexpression de certains facteurs tels que l'EGFR, VEGF, c-kit et HER2 [28].

Cependant, les thérapeutiques ciblées dans les NPC n'ont été testées qu'en situation de récurrence locale ou métastatique, notamment le Cetuximab qui a montré un taux de réponse à 12%. Le Gefetinib n'a pas montré de réponse objective.

Enfin, l'UCNT est une entité clinique, pathologique et thérapeutique particulière nécessitant plusieurs explorations notamment en matière pronostique et étiopathogénique surtout en pays d'endémie.



**But et rationnel de l'étude**

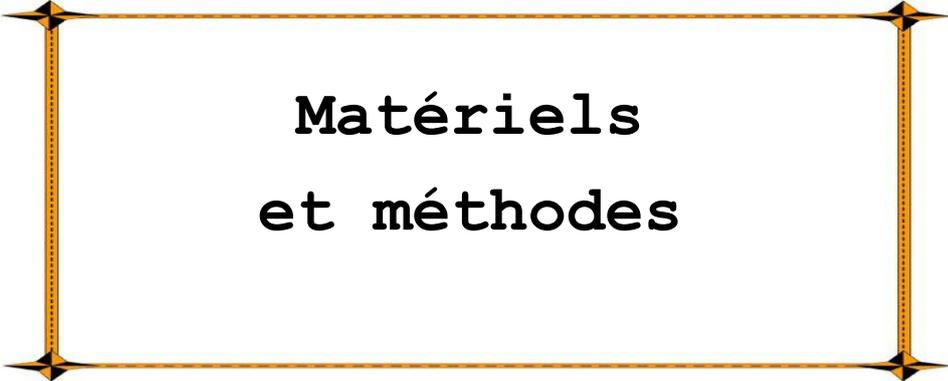
Le Maroc à l'instar des autres pays nord africains se situe en zone d'endémie de l'UCNT avec une incidence considérée comme intermédiaire par l'OMS.

La recherche sur le moteur de recherche « pubmed/ medline » en utilisant les mots clés suivant : « prognosis factors, nasopharyngeal carcinoma, Morocco », n'a pas retrouvé d'études spécifiques marocaines sur les facteurs pronostiques du cancer du cavum. Il nous semble indispensable d'étudier dans notre propre contexte ces facteurs pronostiques vu l'impact épidémiologique important de l'UCNT au Maroc.

Notre objectif primaire est d'étudier les facteurs pronostiques de l'UCNT dans la population marocaine et de les comparer aux données de la littérature.

Nos objectifs secondaires sont

- Dresser le profil épidémiologique de nos patients
- Rapporter les données de survie globale et survie sans rechute



**Matériels  
et méthodes**

## **Patients:**

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus les patients atteints d'un carcinome indifférencié du nasopharynx localement avancé et traités à l'Institut National d'Oncologie de Rabat (INO) entre janvier 2003 et Décembre 2005.

Le service d'épidémiologie clinique de l'INO a été consulté pour avoir accès au registre concernant les malades atteints d'un cancer du cavum dans la période précitée et à partir de ce registre les dossiers ont été extraits de l'archive centrale de l'INO pour l'exploitation.

### **Les critères d'inclusion**

#### Patients

- Atteints d'un carcinome indifférencié du nasopharynx prouvé histologiquement à la biopsie du cavum ou à la biopsie ganglionnaire cervicale.
- Classés du stade II au stade IVB selon la classification TNM adoptée par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer : 6<sup>ème</sup> édition) (Voir annexe 4)

### **Les critères d'exclusion**

- Une tumeur classée stade I
- Les patients métastatiques d'emblée au diagnostic (stade IVC).
- Les lymphomes malin non Hodgkinien, les maladies d'Hodgkin du cavum et les carcinomes nasopharyngés de type 1 et 2 de l'OMS.

- Les patients traités auparavant pour un autre cancer.
- Les dossiers non exploitables.

### **L'exploitation des dossiers**

Pour les patients recrutés les dossiers ont été étudiés en utilisant une fiche d'exploitation comprenant les items suivants :

#### Item 1 : Identité

- Nom du malade, numéro du dossier, numéro du téléphone
- Age , sexe et tranche d'âge

#### Item 2 : Données cliniques et paracliniques

- Date du diagnostic histologique
- Délai diagnostic
- Symptômes cliniques révélateurs
- Bilan d'extension : radiographie pulmonaire, échographie et scintigraphie osseuse
- La classification TNM et le stade TNM (UICC 6ème édition)

#### Item 3 : Données thérapeutiques

- Type de traitement
- Chimiothérapie d'induction :
  - Protocole de chimiothérapie
  - Dose de chimiothérapie administrée
  - Nombre de cures

- Toxicité
- La réponse à la chimiothérapie
- Radiothérapie
  - Délai entre la chimiothérapie d'induction et la radiothérapie
  - Date de début de la radiothérapie
  - Dose sur le cavum
  - Dose sur les ganglions sus-claviculaires et les ganglions spinaux
  - Dosimétrie
  - Etalement
  - Fractionnement
  - Champs
  - Date de Fin de traitement
  - Réponse à la radiothérapie
  - Toxicité
  - Séquelles

### Item 3 : L'évolution

- Rechute
- Nature de la rechute
- Date de la rechute

- Rechute locale ou à distance
- Réirradiation
- Chimiothérapie 2ème ligne
- Décès
- Date des dernières nouvelles
- Recul

La saisie des données a été faite automatiquement sur le logiciel Excel et le logiciel SPSS.15 pour le calcul des survies

La conservation des données sur support informatique est faite pour une éventuelle exploitation ultérieure des dossiers pour d'autres études ou analyses.

### **Méthodes statistiques**

L'étude statistique aussi bien descriptive qu'analytique a été établie à l'aide du Logiciel SPSS 15.0.

Le calcul des moyennes, écart-types, médianes, quartiles ont été mesurés pour les variables quantitatives. Les pourcentages ont été calculés pour les variables qualitatives.

Le test de khi 2, le test exact de Fisher, le test d'Anova, le test de student ont été utilisés.

La survie globale a été définie comme la période comprise entre la date du diagnostic histologique et la date du décès par n'importe quelle cause.

La survie sans rechute a été définie comme la période comprise entre la date du diagnostic histologique et la date d'apparition de la rechute, qui peut être une rechute locale ou à distance ou le décès par la maladie.

La survie a été calculée grâce à la méthode de Kaplan Meier.

Puis l'analyse univariée testant la relation de la survie à un certain nombre de critères susceptibles de l'influencer a été évalué grâce au test du Log-rank.

L'analyse multivariée de ces facteurs a été aussi réalisée.

Les dossiers des malades ont été mis à jour en avril 2009.

Les malades perdus de vue ont été appelés par téléphone pour avoir des données sur la survie.



# Résultats

Un total de 339 patients a été colligé dans la période précitées et ayant répondu aux critères d'inclusion. Pour l'ensemble des patients recrutés nous avons décrit les caractéristiques cliniques et thérapeutiques, nous avons calculé la survie globale et la survie sans rechute puis nous avons corrélé un certain nombre de facteurs pronostiques à la survie.

**A- Caractéristiques des patients:** (tableau.1)

**1-Répartition selon les années (fig.1)**

La répartition des malades était globalement homogène entre les années, nous avons retrouvé

- 115 patients en 2003
- 117 patients en 2004
- 107 patients en 2005

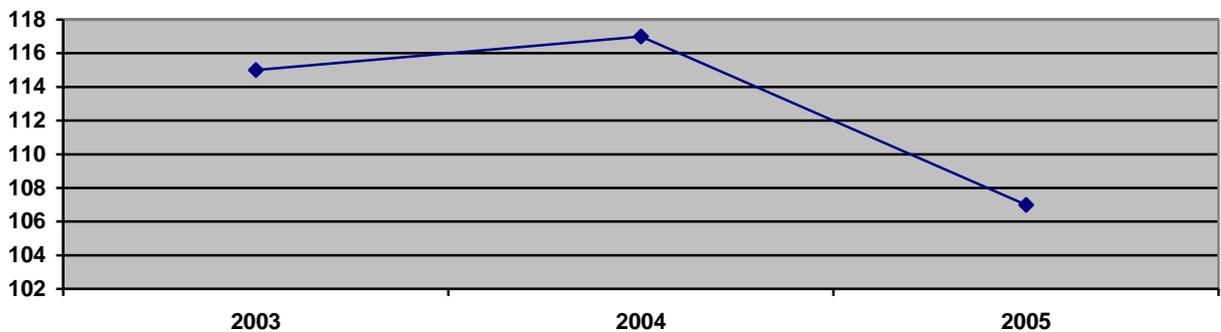


Fig.1. Répartition des patients selon les années

## 2- Age et sexe (fig.2 et 3)

Les patients recrutés pour l'étude avaient un âge médian de 43 ans, avec des extrêmes de 6 et 91 ans.

122 patients étaient de sexe féminin et 217 étaient de sexe masculin.

La répartition selon les tranches d'âge était la suivante:

- 207  $\geq$ 40 ans
- 132 < 40 ans

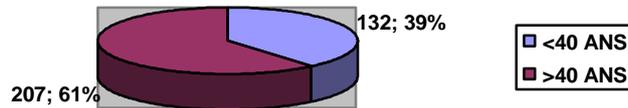


Fig.2. tranche d'âge

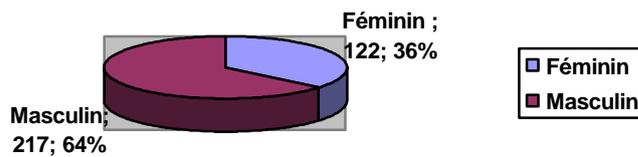


Fig.3. sex-ratio

### 3- Symptômes révélateurs (fig.4)

Le symptôme révélateur le plus souvent rencontré était le syndrome ganglionnaire qui a été retrouvé chez 268 patients ensuite le syndrome rhinologique avec l'obstruction nasale et l'épistaxis chez 213 patients, puis le syndrome otologique chez 159, les céphalées chez 150 et le syndrome neurologique chez 59 patients.

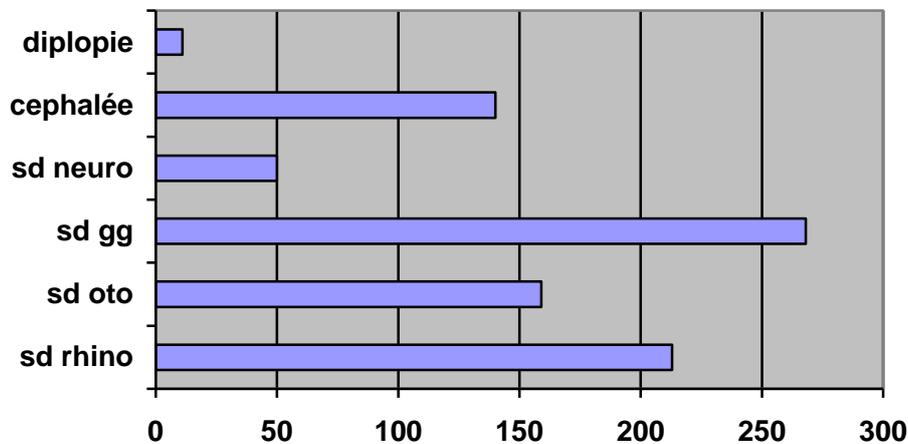


Fig.4 : symptômes révélateurs

### 4- Délai diagnostique :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes révélateurs de la maladie et la consultation était long avec un délai médian de 6 mois et des extrêmes allant de 1 à 72 mois

## 5- Stade de la maladie : classification TNM

### • La classification T : (fig.5)

Les malades ont été classés selon la classification TNM adoptée par l'UICC 6<sup>ème</sup> édition. Nous avons retrouvé :

- 42 patients classés T1
- 159 patients classés T2
- 64 patients classés T3
- 69 patients classés T4

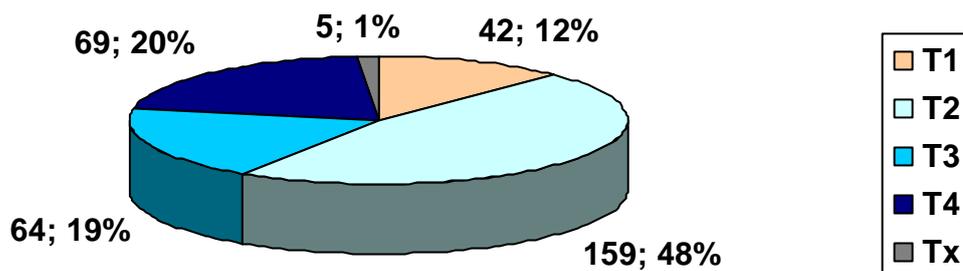


Fig.5. T selon la classification TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)

### • classification N (fig.6)

- 65 Patients classés N0
- 49 Patients classés N1
- 128 Patients classés N2
- 95 Patients classés N3

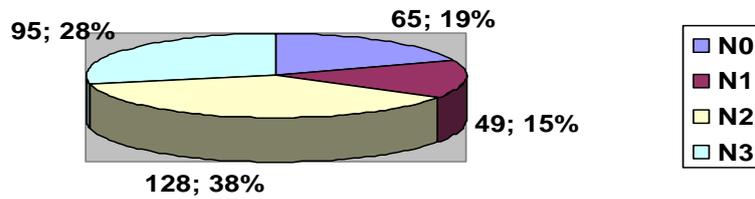


Fig.6. N selon la classification TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)

• **Le stade TNM (fig.7)**

Pour le regroupement par stade par la même classification nous avons obtenu :

- 13 patients classés stade IIA
- 57 patients classés stade IIB
- 40 patients classés stade III
- 57 patients classés stade IVA
- 96 patients classés stade IVB

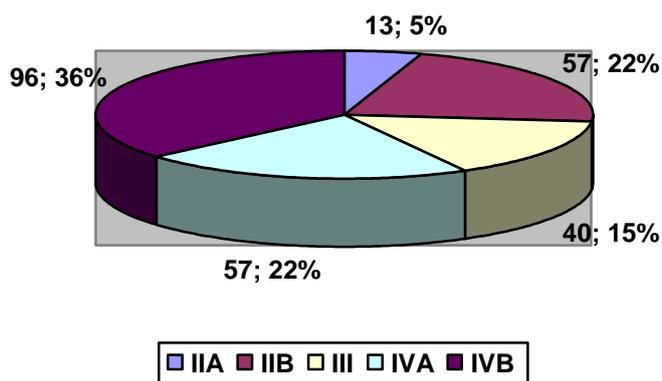


Fig.7. stade selon la classification TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)

## 6-Traitement

### ❖ *Type de traitement : (fig.8)*

Deux types de traitement ont été réalisés :

- Soit une chimiothérapie néoadjuvante avec des doublets à base de platine suivie d'une radiothérapie, réalisée chez 282 patients.
  - Le délai médian entre les deux de 37 jours (extrêmes 10 - 120 jours).
  - Les protocoles utilisés étaient:
    - Doxorubicine / cisplatine: 236 patients
    - Epirubicine / cisplatine: 20 patients
    - 5 fluorouracile/ cisplatine: 8 patients
    - Bléomycine / Epirubicine / cisplatine: 10 patients (les enfants)
    - Cyclophosphamide/ cisplatine: 2 patients
    - Oxalipatine / cisplatine: 2 patients.
    - Méthotrexate / cisplatine: 1 patient.
- Soit une chimiothérapie néoadjuvante (2 à 3 cures) suivie d'une radiochimio-concomittente avec du cisplatine réalisée chez 57 patients.

Les protocoles de chimiothérapie d'induction utilisés étaient :

- Doxorubicine / cisplatine : 54 patients
- 5 fluorouracile/ cisplatine : 2 patients
- Oxalipatine / cisplatine : 1 patient.

Le cisplatine a été donnée en hebdomadaire à la dose de 40 mg/sem

Tous les patients ont reçu une radiothérapie soit au Cobalt 60, soit à l'accélérateur linéaire (6 MV) :

- La radiothérapie conventionnelle a été faite chez 250 patients
- La radiothérapie conformationnelle a été faite chez 89 patients

La dose de 70 Gy a été délivrée sur la lésion nasopharyngée selon un fractionnement classique de 2 Gy/ séance et 5 jours/ semaine.

Les aires ganglionnaires ont reçu une dose de 45 à 50 Gy en cas d'absence d'atteinte ganglionnaire et de 70 Gy si atteinte ganglionnaire initiale (complément aux électrons après la dose initiale de 45 à 50 Gy aux photons).

L'étalement médian de la radiothérapie était de 8 semaines avec des extrêmes de 5,5 et 19 semaines.

La surveillance des malades en cours de traitement se faisait à la demande des malades pour la gestion d'éventuelles toxicités aiguës (mucite, épithélite).

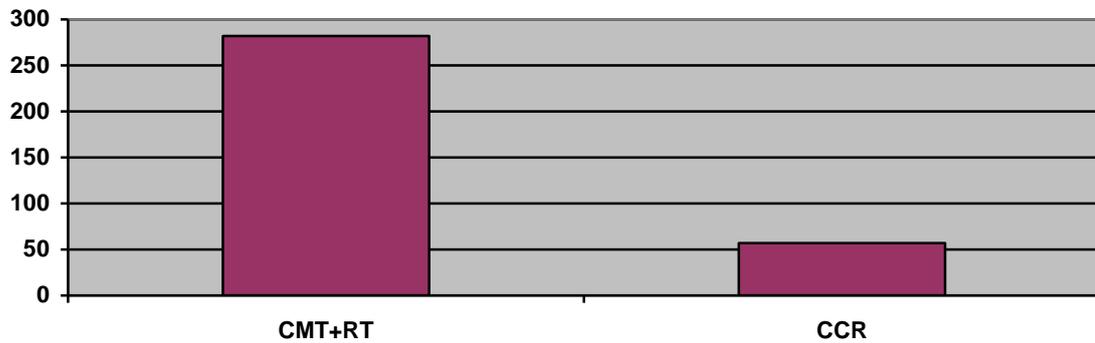


Fig.8. type de traitement

### ❖ Réponse tumorale

#### 1-Réponse à la chimiothérapie

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie a été faite cliniquement c'est-à-dire l'évaluation de la réponse ganglionnaire par la mesure de la taille des adénopathies et ceci selon les critères RECIST.

Elle n'a été faite que chez les patients ayant un statut ganglionnaire positif et donc l'évaluation n'a été faite que chez 235 patients. Nous avons obtenu :

- Réponse complète 78
- Réponse partielle 133
- Stabilisation 19
- Progression 5

## 2-Réponse à la radiothérapie

L'évaluation de la radiothérapie a été faite par l'examen du cavum au nasofibroscope, ainsi que l'examen des aires ganglionnaires, par une tomодensitométrie et par une biopsie du cavum 2 à 3 mois après la fin de la radiothérapie. Nous avons obtenu :

- Réponse complète 235
- Réponse partielle 39
- Stabilisation 3
- Progression 12
- Chez 50 patients l'évaluation n'a pas été rapportée sur les dossiers

## **7- Echec :**

Sur les 339 patients 118 ont rechuté, nous avons retrouvé :

- 43 rechutes locorégionales.
- 67 rechutes métastatiques à distance avec :
  - 31 patients ayant présenté des métastases osseuses.
  - 6 patients ayant présenté des métastases hépatiques.
  - 7 patients ayant présenté des métastases cérébrales.
  - 6 patients ayant présenté des métastases pulmonaires.
  - 3 patients ayant présenté des métastases médullaires.
  - 4 patients ayant présenté des métastases à la fois osseuses et hépatiques.

- 2 patients ayant présenté des métastases à la fois osseuses et pulmonaires.
- 1 patient a présenté des métastases à la fois pulmonaires et hépatiques.
- 8 rechutes à la fois locales et métastatiques avec :
  - 6 patients ont présenté à la fois une récurrence locale et des métastases osseuses.
  - 1 patient a présenté à la fois une récurrence locale et des métastases hépatiques.

### **8- Le suivi**

La durée du suivi médian est de 36 mois avec des extrêmes allant de 5 et 80 mois.

	<i>Nombre</i>	<i>pourcentage%</i>
Sexe		
– Féminin	122	36
– Masculin	217	64
Age <40 ans / ≥ 40 ans	132 / 207	39 / 61
Classification TNM :		
– T		
○ T1	42	12
○ T2a	60	17
○ T2b	99	29
○ T3	64	19
○ T4	69	20
– N		
○ N0	65	19
○ N1	49	15
○ N2	128	38
○ N3	95	28
– Stades :		
○ IIa	13	5
○ IIb	57	22
○ III	40	15
○ IVA	57	22
○ IVB	96	36
Traitement :		
– RCC	57	17
– RCS	282	83
Rechute	118	34
– Locorégional	43	13
– A distance	73	21
<b>RCC : radiochimio concomittente RCS : radiochimio séquentielle</b>		

**Tableau.1 : caractéristiques des patients**

## **B- Survie**

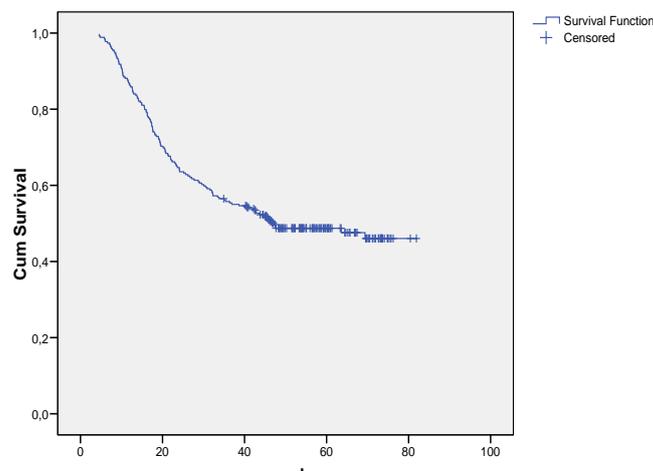
La survie globale moyenne était de 50% avec une survie médiane de 47%. (fig.9)

La survie moyenne sans rechute était de 53% avec une survie médiane de 64%. (fig.10)

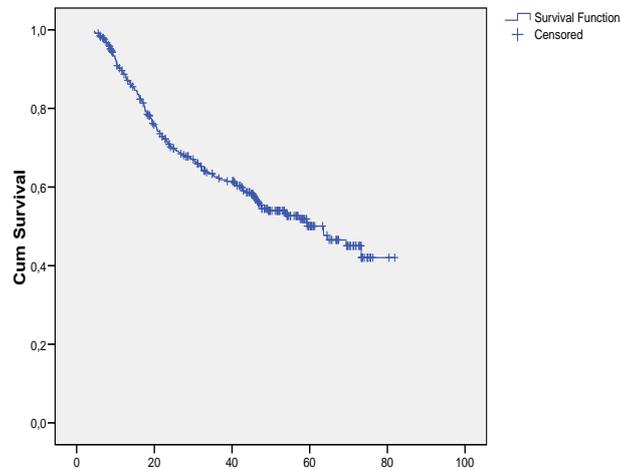
Les survies globales à 1 ans, 2 ans, 3 ans et 4 ans étaient respectivement 87,7%, 64,6%, 55,3% et 49,2%.

Les survies sans rechute à 1 ans, 2 ans, 3 ans et 4 ans étaient respectivement : 89,6%, 70,1%, 62,2% et 54,4%.

(Tableau.2)



**Fig.9 : survie globale**



**Fig.10 : survie sans rechute**

Années	SG (%)	SSR (%)
1 ans	87,7	89,6
2 ans	64,6	70,1
3 ans	55,3	62,2
4 ans	49,2	54,4

SG : survie globale, SSR : survie sans rechute

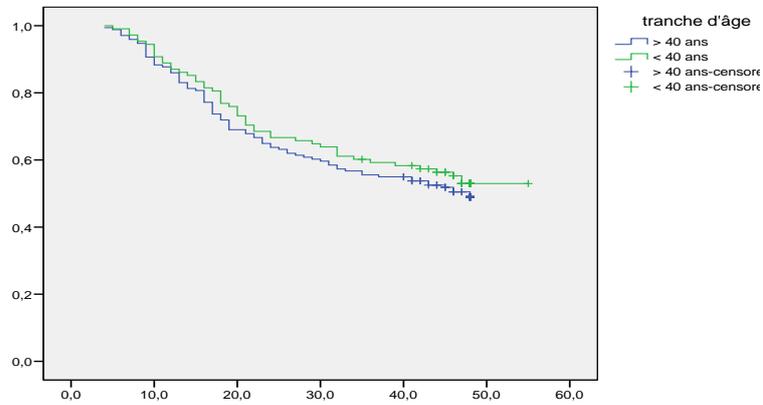
**Tableau 2 : survie globale et survie sans rechute**

## C- Corrélation des facteurs pronostiques à la survie

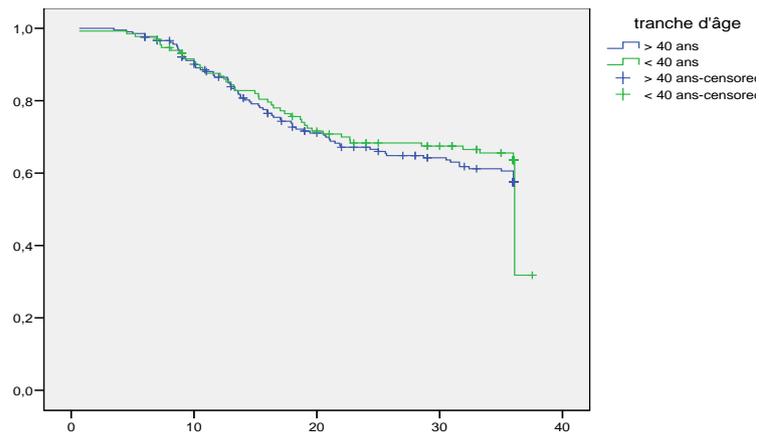
### 1-L'âge :

L'âge n'était pas un facteur pronostic affectant la survie sans rechute à 36 mois avec une différence statistiquement non significative entre les patients dont la tranche d'âge est supérieure ou égale à 40 ans et ceux dont la tranche est inférieure à 40 ans ( $p=0,37$ ). (fig.11)

D'autre part, aucune relation statistiquement significative n'a été retrouvée entre l'âge et la survie à 48 mois ( $p= 0,84$ ) (fig.12)



**Fig.12 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale à 48 mois en fonction de l'âge.**



**Fig.12 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute à 36 mois en fonction de l'âge.**

## 2- Le sexe

Les femmes avaient un meilleur pronostic par rapport aux hommes en ce qui concerne la survie sans rechute à 3 ans ( $p=0,049$ ). (fig.13) alors que ce facteur n'influait pas de manière statistiquement significative la survie globale à 48 mois ( $p= 0,08$ ). (fig.14)

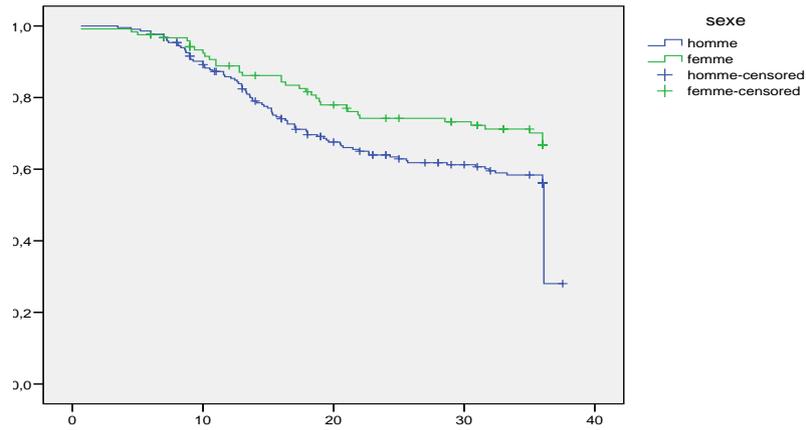


Fig.13 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute à 36 mois en fonction du sexe.

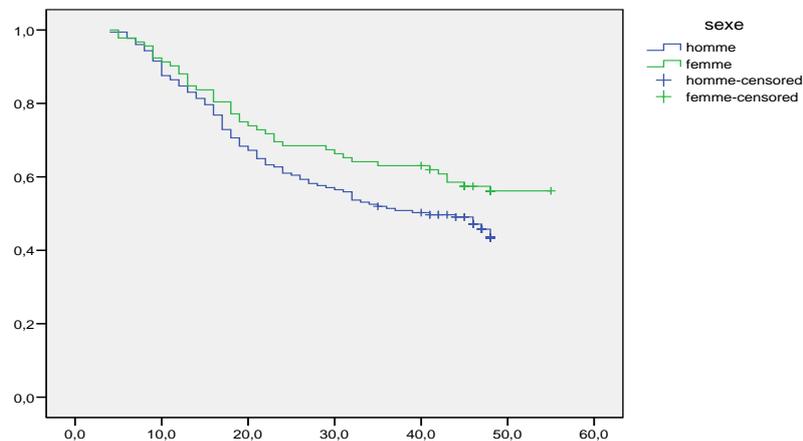
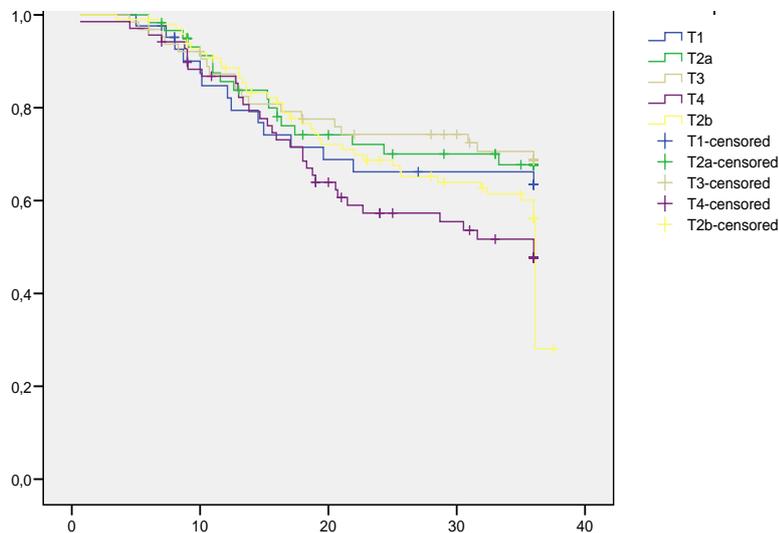


Fig.14 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale à 48 mois en fonction du sexe

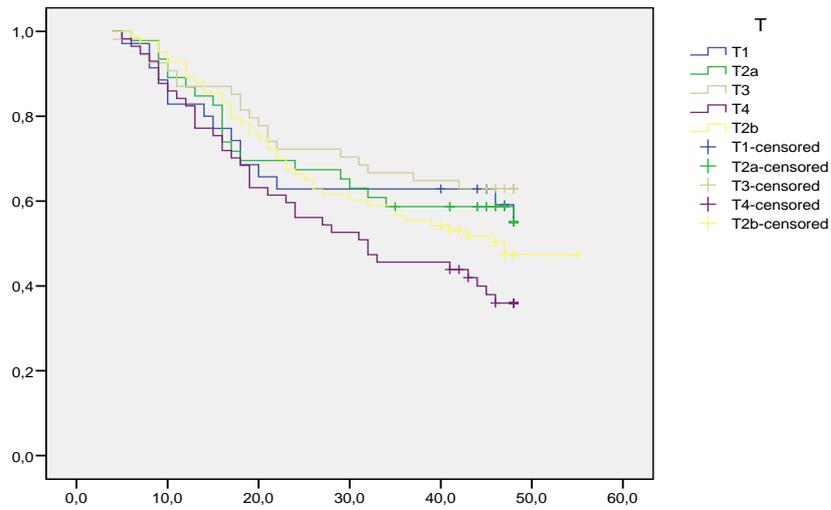
### 3- La classification T :

La classification T n'était pas un facteur pronostique de survie sans maladie à 36 mois ( $p= 0,18$ ) (fig.15), mais T4 paraissent de mauvais pronostic. (Tableau 3)

Egalement il n'y avait pas de relation statistiquement significative en terme de survie globale à 48 mois ( $p= 0,08$ ) (fig.16). Le T4 paraissait encore de mauvais pronostic. (Tableau 4)



**Fig.15 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute à 36 mois en fonction de la taille tumorale selon la classification TNM de l'UICC (6<sup>ème</sup> édition).**



**Fig.16 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale à 48 mois en fonction de la taille tumorale selon la classification TNM de l’UICC (6<sup>ème</sup> édition).**

<i>Classification T</i>	<i>SSR 1 ans (%)</i>	<i>SSR 2 ans (%)</i>	<i>SS 3 ans(%)</i>
T1	82	66	63
T2a	85	70	67
T2b	89	68	56
T3	87	73	68
T4	85	57	47

**SSR : survie sans rechute**

**Tableau 3 : Survie sans rechute à 1 ans, 2 ans et 3 ans en fonction de la taille tumorale selon la classification TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)**

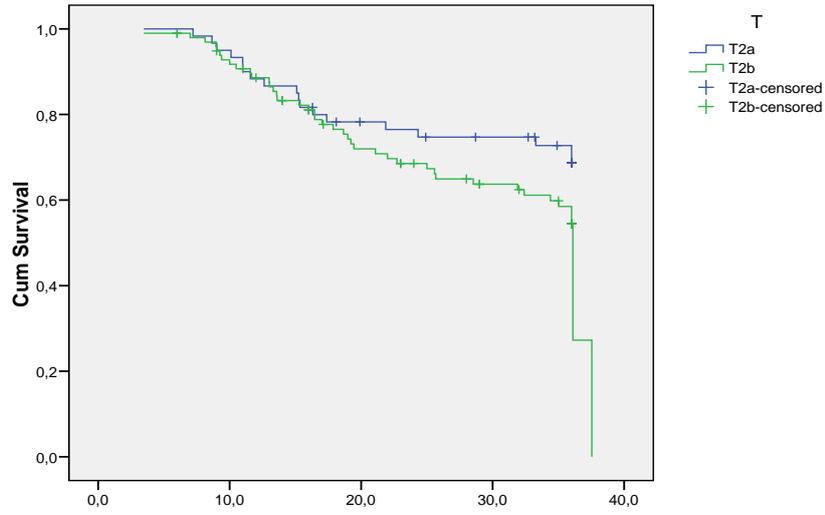
<i>Classification T</i>	<i>SG 1 ans (%)</i>	<i>SG 2 ans (%)</i>	<i>SG 3 ans (%)</i>	<i>SG 4ans (%)</i>
T1	81	63	62	55
T2a	87	67	58	55
T2b	89	66	55	47
T3	87	70	64	62
T4	81	56	42	35

*SG : survie globale*

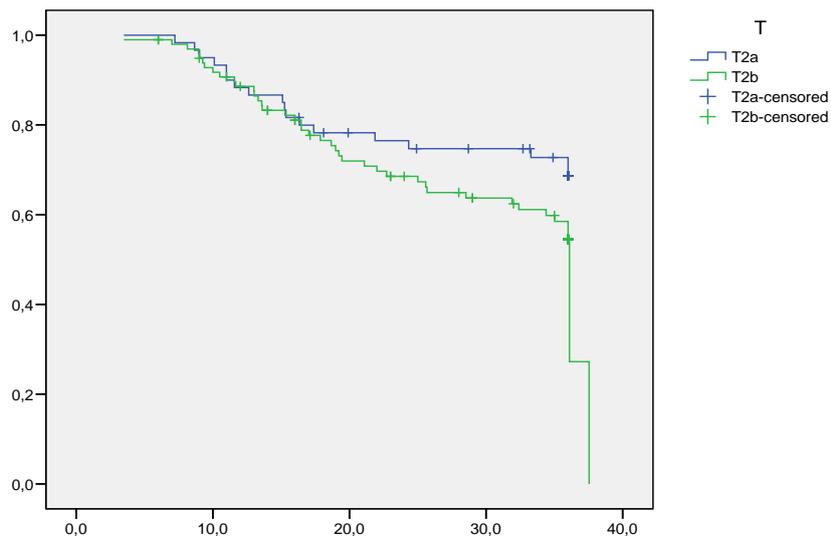
**Tableau 4 : Survie globale à 1 ans, 2 ans, 3 ans et 4 ans en fonction de la taille tumorale selon la classification TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)**

#### **4- L'atteinte parapharyngée :**

Pour l'atteinte parapharyngée dans le sous groupe du stades II, il n'y avait pas de différence significative en terme de survie sans rechute à 36 mois (p= 0,13). (**fig.17**) et il en est de même pour la survie globale à 48 mois. (fig.18)



**Fig.17 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute à 36 mois en fonction de l'atteinte parapharyngée**

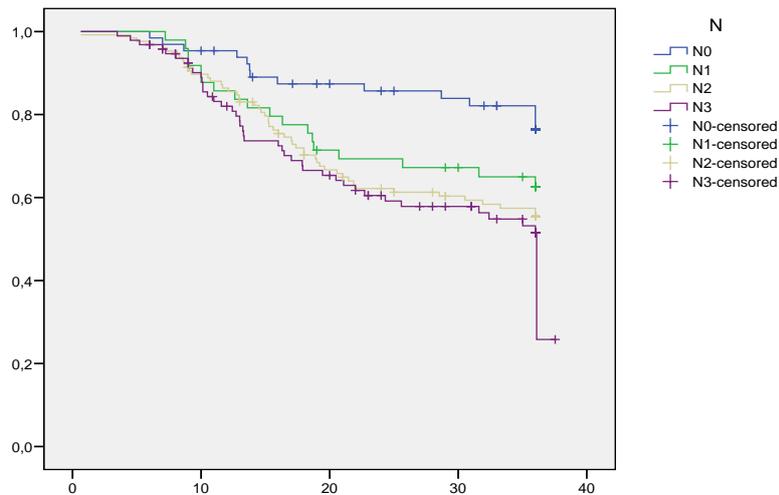


**Fig.18 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale à 48 mois en fonction de l'atteinte parapharyngée**

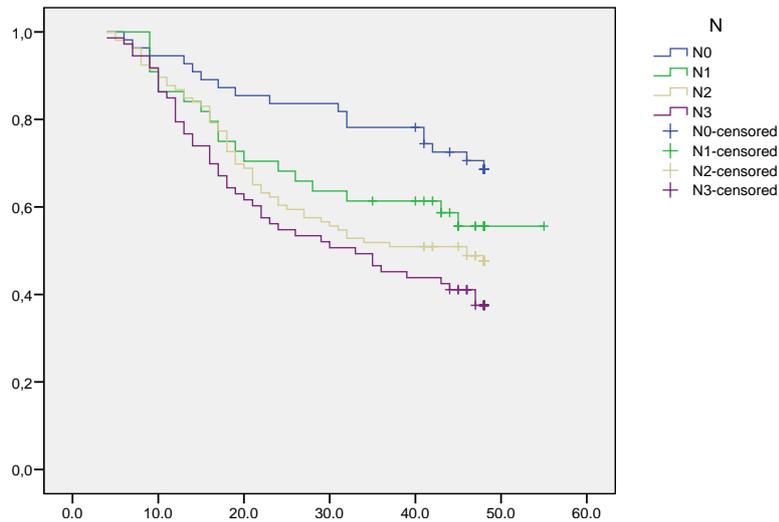
### 5- La classification N :

Le statut ganglionnaire était significatif en terme de survie sans maladie à 36 mois, favorisant ainsi les patients ayant un N0 et N1 ( $p= 0,004$ ). (fig.19) et également en terme de survie globale à 48 mois ( $p= 0,04$ ). (fig.20)

(Tableau 5 et 6)



**Fig.19 :** Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute à 36 mois en fonction de l’envahissement ganglionnaire selon la classification TNM de l’UICC (6<sup>ème</sup> édition).



**Fig.20:** Courbe de Kaplan Meier de la survie globale à 48 mois en fonction de l’envahissement ganglionnaire selon la classification TNM de l’UICC (6<sup>ème</sup> édition).

<i>Classification N</i>	<i>SSR 1 ans (%)</i>	<i>SSR 2 ans (%)</i>	<i>SS 3 ans (%)</i>
N0	94	85	76
N1	84	68	62
N2	87	62	55
N3	81	59	51

***SSR : survie sans rechute***

**Tableau 5 : Survie sans rechute à 1 ans, 2 ans et 3 ans en fonction de l'envahissement ganglionnaire selon la classification TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)**

<i>Classification N</i>	<i>SG 1 ans (%)</i>	<i>SG 2 ans (%)</i>	<i>SG 3 ans (%)</i>	<i>SG 4ans (%)</i>
N0	94	83	75	68
N1	85	68	61	55
N2	86	62	50	47
N3	84	54	45	37

***SG : survie globale***

**Tableau 6 : Survie globale à 1 ans, 2 ans, 3 ans et 4 ans en fonction de l'envahissement ganglionnaire selon la classification TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)**

## 6- Le stade TNM

Le stade TNM était également significatif en terme de survie sans rechute à 36 mois et en terme de survie globale à 48 mois ( $p= 0,02$  et  $p= 0,003$  respectivement). (fig.21 et 22)

(Tableau 7 et 8)

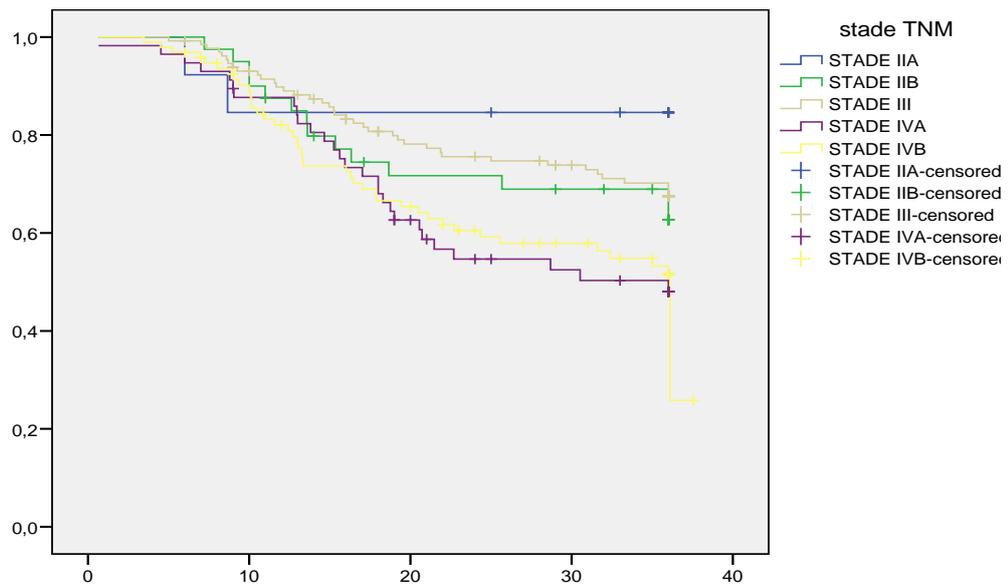


Fig.21 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute à 36 mois en fonction stade selon la classification TNM de l'UICC (6<sup>ème</sup> édition).

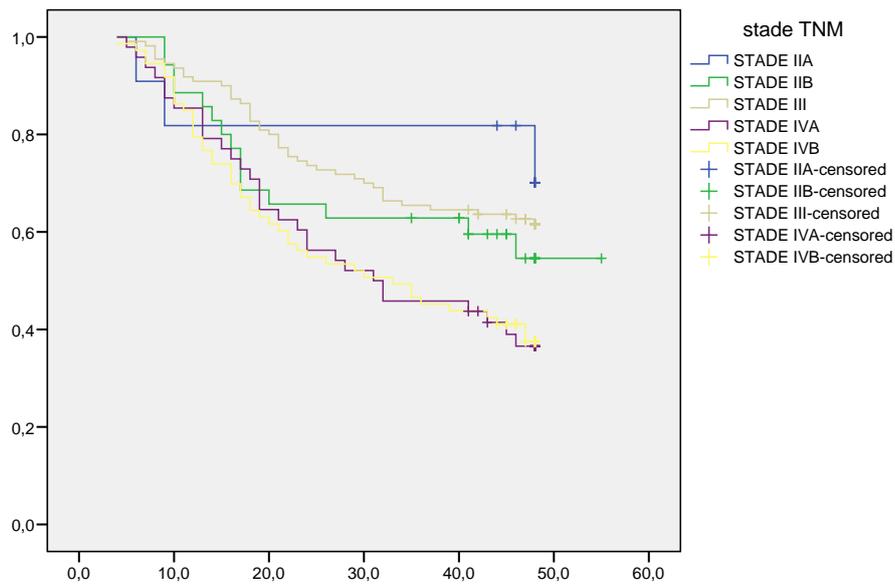


Fig.22 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale à 48 mois en fonction du stade selon la classification TNM de l'UICC (6<sup>ème</sup> édition).

<i>Stade TNM</i>	<i>SSR 1 ans (%)</i>	<i>SSR 2 ans (%)</i>	<i>SS 3 ans (%)</i>
IIA	84	-	82
IIB	87	68	62
III	90	75	67
IVA	84	54	48
IVB	82	59	51

*SSR : survie sans rechute*

Tableau 7 : Survie sans rechute à 1 ans, 2 ans et 3 ans en fonction du stade selon la classification TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)

<i>STADE TNM</i>	<i>SG 1 ans (%)</i>	<i>SG 2 ans (%)</i>	<i>SG 3 ans (%)</i>	<i>SG 4ans (%)</i>
IIA	81	-	-	70
IIB	85	63	61	54
III	90	73	63	61
IVA	82	56	45	36
IVB	84	54	45	37
<b><i>SG : survie globale</i></b>				

**Tableau 8 : Survie globale à 1 ans, 2 ans, 3 ans et 4 ans en fonction du stade selon la classification TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)**

### **7- Le type de traitement**

Le type de traitement n'était pas un facteur significatif avec absence de différence statistiquement significative entre les patients ayant reçu une chimiothérapie et radiothérapie séquentielle et ceux qui ont reçu une chimiothérapie suivie d'une radiochimiothérapie concomitante (CMT+RCC) ni en terme de survie globale ni en survie sans rechute à 3 ans (p= 0,16 et p= 0,24 respectivement). (fig.23 et 24)

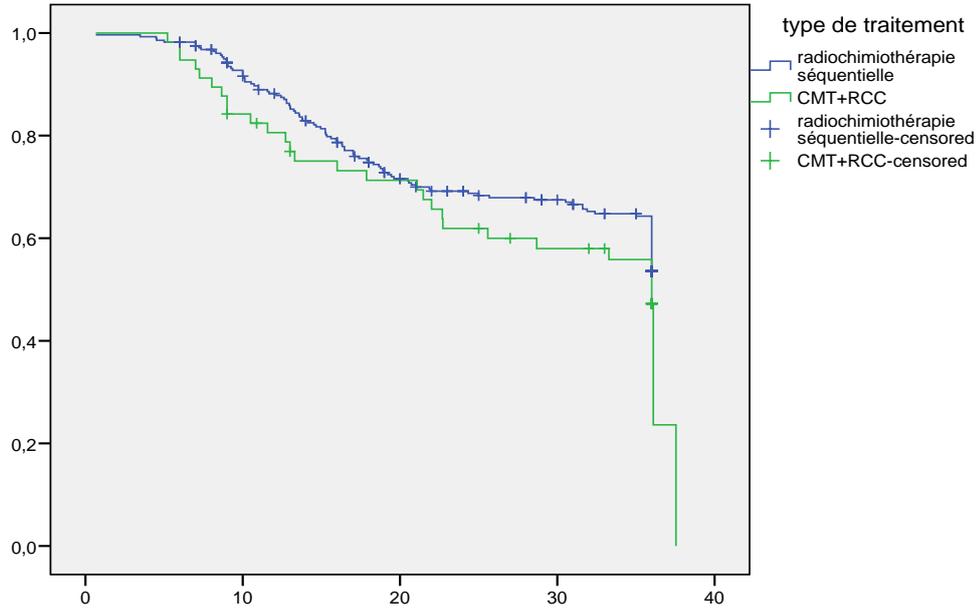


Fig.23 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute à 36 mois en fonction du type de traitement.

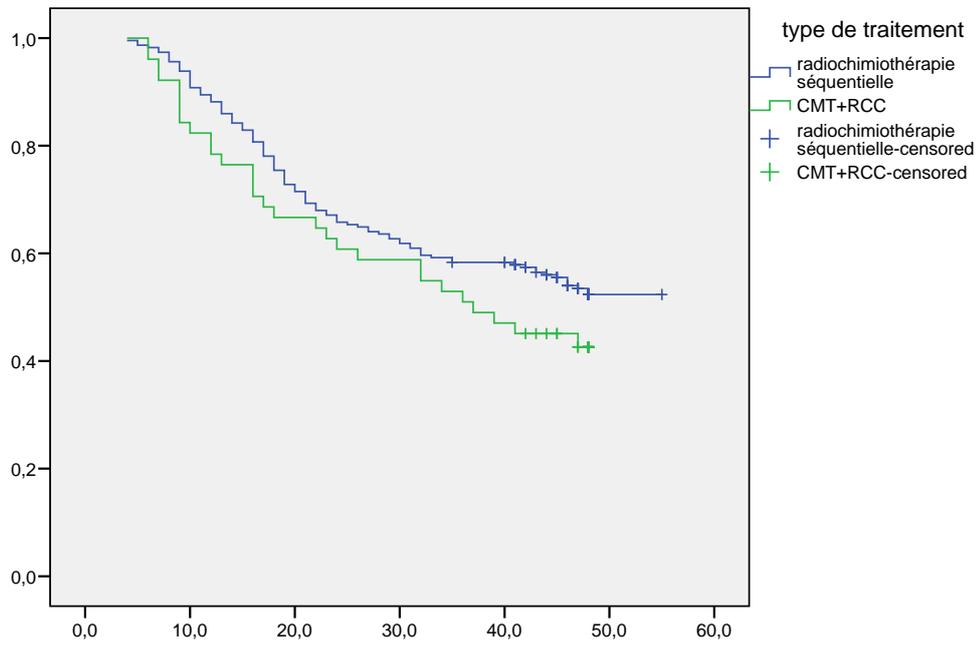


Fig.24 : Courbe de Kaplan Meier de la globale à 48 mois en fonction du type de traitement.

## **8- L'étalement de la radiothérapie**

L'étalement de la radiothérapie n'est pas un facteur significatif de survie globale à 48 mois ni en survie sans rechute ( $p= 0,28$ , et  $p=0,13$  respectivement).

## **9- L'analyse multivariée :**

L'analyse multivariée des différents facteurs pronostiques retrouvés significatifs en terme de survie sans rechute et survie globale en analyse univariée n'a pas retrouvé un facteur prédictif plus puissant entre ceux étudiés.



**Discussion**

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.

## **1- 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. [30]

L'âge ne constituait pas un facteur déterminant le pronostic de nos malades.

L'étude de Haldum et al sur une série de 357 patients a retrouvé une différence significative en terme de survie globale entre les patients dont l'âge est supérieur ou inférieur à 45 ans en faveur des plus jeunes. [31]

- **Le sexe**

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

Dans notre série le sexe féminin n'était de meilleur pronostic qu'en terme survie sans rechute et non pas en survie globale.

Haldum a retrouvé que les femmes avaient un meilleur pronostic que les hommes en terme de survie globale à 2 ans, à 5 ans et à 10 ans, et en terme de survie sans rechute à 2 ans et à 5 ans [31]

Mu-Tai Liu a également retrouvé une différence significative en terme de survie globale en faveur du sexe féminin [32]

## **2-Les facteurs liés à la maladie**

De nombreuses classifications ont été utilisées en clinique [33]. Actuellement, il n'existe pas de consensus international. Ceci rend l'analyse de la littérature et les comparaisons entre les études difficiles.

La classification la plus utilisée en Asie du sud-est est celle de Ho, dont dérive le système de Changsha utilisé en Chine [34].

En Europe et en Amérique du Nord, la classification TNM de l'UICC, récemment modifiée, sert le plus souvent de référence [35]

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

L'atteinte des nerfs crâniens, l'extension intracrânienne et l'extension à l'espace parapharyngé ont un impact majeur sur le contrôle local et la survie globale. Le contrôle local est un facteur pronostique majeur lié à la survie globale

### **La classification T:**

Dans notre série la taille tumorale n'apparaissait pas comme un facteur pronostique avec l'absence de différence significative entre les stades T2 et T3 mais le stade T4 paraissait de mauvais pronostic.

Haldum a montré dans une série 357 dont 272 sont des NPC type 3 de l'OMS que la taille tumorale selon la classification TNM de l'UICC est un important facteur pronostic affectant significativement la survie globale à 3 ans et la survie sans maladie [31]

Ching Chih a montré que le T est un important facteur pronostic dans une série de 91 patients alors que pour les T avancés (T3, T4) dans une série de 76 malades il y a une différence en terme de survie sans maladie sans avoir une significativité sur le plan pronostic. [36]

Cheng a aussi démontré que la taille tumorale initiale affectant significativement la survie dans une série de 129 patients [37]

- **Volume tumoral**

Le volume tumoral caractérisé par le stade a été le facteur pronostique le plus fréquemment décrit. Ce volume concerne la tumeur et l'envahissement ganglionnaire locorégionale, il est calculé à partir des images scannographiques des patients en contournant la tumeur, et puis en calculant la somme des différents diamètres.

Chua et al. Ont montré dans une série de 219 patients atteints de CNP une différence statistiquement significative de taux de contrôle local à 5 ans et de survie sans maladie pour un volume tumorale supérieur à 60 CC. Il a montré également en analyse multivariée que le volume tumoral constitue un facteur indépendant de contrôle local. [38]

Sau-Tung Chu et al. Ont montré également dans une série de 100 patients qu'il y a une différence significative en terme de survie globale à 3

ans chez des patients ayant un volume tumoral supérieur ou inférieur à 15 CC en faveur des patients ayant un petit volume. [39]

Lee et al ont montré que le volume tumoral est un facteur pronostic plus discriminatif que la classification T car la différence entre les stades T1, T2 et T3, T4 n'était pas significative en terme de survie globale. [40]

Cheng a également trouvé dans une série de 129 patients qu'un volume tumoral inférieur à 20 CC ou excédant 60 CC est significatif en terme de survie globale. [37]

Le calcul du volume tumoral était impossible dans notre série, du fait de la non disponibilité d'un registre informatique des images scannographiques de nos malades.

### **Extension parapharyngée**

Anatomiquement, l'espace parapharyngé est riche en plexus veineux et on pense qu'il pourrait constituer un facteur de dissémination métastatique. (fig.25)



**Fig. 25 : Extension parapharyngée**

Cette extension est l'une des facteurs pronostiques les plus décrits avec des données controversées selon les auteurs. Elle est gradée de 0 à 3 par Sham and Choy . [41]

Dans notre série nous n'avons pas retrouvé une différence significative de l'envahissement de l'espace parapharyngé ni en terme de survie sans maladie ni survie globale

Teo et al. ont montré dans une série comprenant 903 patients avec 393 ayant une atteinte parapharyngée et dont 185 patients étaient de type histologique 3 de l'OMS, que ce facteur n'affecte ni la survie sans maladie, ni la survie globale. [42]

Wai T et al. ont montré dans une série de patients de 242 classés T2 et dont 156 avait un envahissement de l'espace parapharyngé qu'il n'y a pas de différence ni en terme de survie globale ni en terme de survie sans maladie entre les deux groupes (T2a et T2b) [43]

Une autre étude de Au et al ayant inclus 1,294 patients a retrouvé des résultats similaires a ceux de Wai T et Téo. [44]

A l'opposé Chuen HO et al ont retrouvé une différence significative de cette atteinte en terme du contrôle locale, la survie sans maladie et la survie globale. [45]

Et également Sheng et al ont retrouvé des résultats similaires a ceux de Chuen HO dans une série de 364 patients dont 132 étaient de type 3 de l'OMS. [46]

Ces données controversées selon les séries peuvent être attribuées à la différence de définition de l'espace parapharyngé entre les auteurs ainsi qu'aux limites de résolution de la tomodensitométrie dans la détection de cette atteinte et aussi la variation d'utilisation du Boost sur l'espace parapharyngé. [43]

- **L'extension à l'espace prévertébral**

On pense que du fait que la situation de l'espace prévertébral est juste en avant de la moelle cervicale, la tumeur quand elle l'infiltré elle peut pénétrer dans les veines vertébrales et perivertébrales (plexus de Batson) augmentant ainsi le risque de dissémination par voie lymphatique ou hémotogène.

Cette extension à l'espace prévertébral est généralement évaluée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'impact de cette extension sur le pronostic du NPC n'est pas bien connu et controversé [36]. Feng et al. [46] ont rapporté que cette dernière est prédictive d'apparition de métastase à distance les résultats de l'étude de Lee et al le confirme [40].

Dans notre série nous n'avons pas pu évaluer ce facteur du fait de la non réalisation systématique de l'IRM chez nos patients.

- **L'atteinte ganglionnaire**

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique majeur qui influence la probabilité de survie et le contrôle locorégional. Il existe une forte corrélation entre la présence d'un envahissement ganglionnaire et la survenue de métastases à distance, en particulier chez les patients classés N3 [3]

Dans notre série les résultats confirmaient les données de la littérature avec une atteinte ganglionnaire significative en terme de survie sans rechute et survie globale.

Haldum a clairement démontré que l'envahissement ganglionnaire était un facteur pronostic majeur en terme de survie sans maladie et en terme de globale. [31]

Egalement Chua et al ont montré dans une étude incluant 290 patients ou ils ont calculé le volume ganglionnaire que ce dernier était un facteur important affectant le contrôle à distance et la survie sans maladie [38]

Mu-Tai Liu a également démontré que le statut ganglionnaire était un important facteur pronostique de survie globale. [32]

- **Le regroupement par stade de la classification TNM**

Les mêmes auteurs qui ont étudié le volume, l'atteinte parapharyngée et le statut ganglionnaire ont étudié le regroupement de ces différents facteurs en classification TNM, étudiant ainsi la combinaison de ces derniers et sa valeur prédictive sur le pronostic.

Chen Cheng et al. ont trouvé que le stade était un facteur pronostique important en terme de survie sans rechute et survie globale alors que Lee n'a pas trouvé de différence significative. [47]

Dans notre série le stade était un facteur pronostique important mais nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le stade IIB et III.

### 3- Facteurs liés au traitement

- **Type du traitement :**

Le traitement des NPC localement est basé sur la radiothérapie et la chimiothérapie. La stratégie concomitante a montré sa supériorité par rapport à la radiothérapie seule (méta analyse de 8 essais randomisés) et constitue actuellement le nouveau standard [27].

Nous n'avons pas trouvé un bénéfice à faire la RCC par rapport au schéma séquentiel dans notre série. Ceci est dû probablement aux biais de l'étude rétrospective et le non équilibre des deux bras de traitement : le nombre des malades et les caractéristiques des patients (plus que la moitié des malades dans le groupe RCC était de stades IVA et IVB).

- **Dose de la radiothérapie**

La dose de la radiothérapie sur le cavum a fait l'objet de nombreuses études surtout comme facteur de contrôle local . Ce facteur serait d'autant plus important que la tumeur est plus évoluée localement. Bedwineck et al. n'ont pas rapporté de variation du taux de contrôle local des tumeurs classées T1 et T2 si la dose d'irradiation délivrée était supérieure à 60 Gy. Cependant ils ont montré que, pour les tumeurs classées T3 et T4 il y avait une augmentation linéaire du contrôle local de 55 Gy à 75 Gy [46].

Fang et al. ont objectivé dans leur étude une augmentation des taux de contrôle local à trois ans pour les tumeurs classées T3 et T4 avec l'augmentation de la dose délivrée. Pour celles-ci, les taux étaient de 46% et

63%, respectivement avec des doses d'irradiation inférieure et supérieure à 75,6 Gy ( $p = 0,02$ ) [47].

Pour Lee et al. le risque de rechute était de 1,16 pour les patients qui avaient reçu une dose d'irradiation comprise entre 60 et 63 Gy et de 1,86 pour ceux qui avaient reçu une dose comprise entre 55 et 59 Gy, par comparaison aux patients qui avaient eu une dose supérieure à 64 Gy ( $p = 0,008$ ) [48, 49]. Pour les mêmes auteurs, le risque de rechute locale décroissait de 9% par Gy supplémentaire dans la tumeur à partir d'une dose de 45 Gy [50]

Dans notre série tout les patients ont reçu la même dose de radiothérapie qui était 70 Gy sur le cavum et qui constitue la dose recommandée.

- **L'étalement de la radiothérapie**

Dans une revue de la littérature des résultats de différentes tumeurs oto-rhino-laryngologiques, Fowler et al. Ont montré une diminution du taux de contrôle local en fonction de l'allongement de la durée de la radiothérapie ; ces taux étaient respectivement de 86% pour 1 semaine, 74% pour 2 semaines et 65% pour 3 semaines [51].

Pour Vikram et al. L'interruption du traitement de plus de 21 jours diminuait les chances de contrôle local pour les tumeurs localement évoluées [52].

L'allongement de la durée de traitement a été aussi étudié dans des séries rétrospectives qui ont utilisé la technique de « split course ».

Pour Luo et al. la technique elle-même et l'allongement de l'arrêt du traitement entre les deux séries d'irradiation contribuaient à diminuer les taux de contrôle local et ganglionnaire [53, 54].

Pour Wolden et al, il y avait une diminution du taux de contrôle local à cinq ans, des patients qui avaient un arrêt de traitement d'au moins deux jours, 64% contre 82% en l'absence d'arrêt ( $p = 0,04$ ). [55]

#### **4- Facteurs biologiques :**

Le taux initial et les variations des titres d'anticorps circulant anti-EBV en cours de traitement ne sont généralement pas prédictifs de l'évolution à long terme. La valeur de la sérologie EBV dans le suivi des patients est également limitée, en particulier lorsque les taux d'anticorps restent élevés bien que le patient présente une longue rémission. Cependant, une fois la rémission clinique obtenue, une élévation de la sérologie est suggestive de rechute. De

Vathaire et al ont ainsi étudié une série de patients en rémission un an après radiothérapie et montré que l'augmentation du taux des IgG et IgA EA était fortement associée à un risque élevé de rechute. [56]

D'autres marqueurs viraux tels que les anticorps circulants anti-ZEBRA pourraient peut-être aussi prédire la rechute lorsqu'une augmentation se produit après une diminution post-thérapeutique initiale.

Parmi les autres marqueurs sérologiques, potentiellement pronostiques, le taux de récepteur soluble à l'IL2 serait un facteur pronostique et un facteur de réponse à la radiothérapie [57].

Le taux sérique de l'enzyme lactico-deshydrogénase (LDH) a aussi fait l'objet d'étude comme facteur pronostique par plusieurs auteurs.

Selahattin Turen et al ont montré qu'un taux élevé de LDH est un important facteur pronostique de survie sans rechute et de survie globale [58].

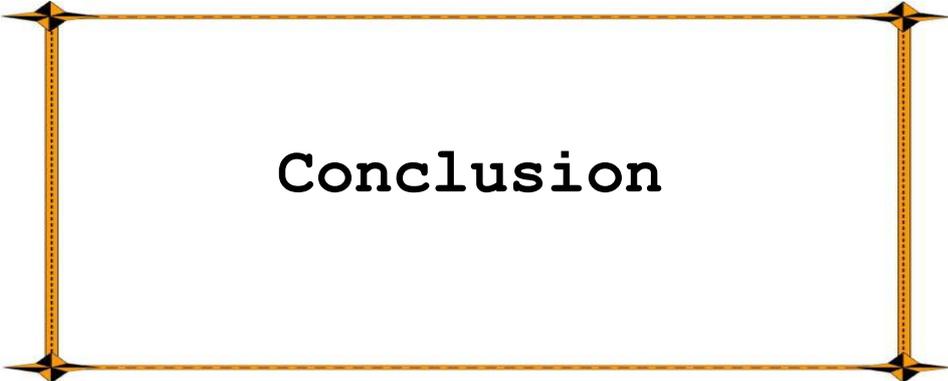
Dans une étude tunisienne faite par Boussen et al, ce taux ne constituait pas un facteur pronostic déterminant la survie. [59].

S.H. Cheng et al ont retrouvé en établissant un score pronostique des carcinomes nasopharyngés que ce taux est un facteur pronostique de contrôle local. [60].

Ces facteurs biologiques n'ont pas été recherchés chez nos malades.

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

Dans notre étude nous avons essayé de rechercher ce facteur sur une population large en recueillant le maximum d'information à partir des dossiers médicaux.



# Conclusion

Le carcinome indifférencié du cavum représente une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère ORL sur le plan, clinique, histologique et thérapeutique.

Les caractéristiques de la tumeur, notamment le volume, l'envahissement des structures adjacentes et l'atteinte ganglionnaire sont les facteurs pronostiques les plus importants et les plus décrits dans la littérature. Les facteurs liés au malade et au traitement ont également fait l'objet de plusieurs études.

Le retard diagnostique dans notre contexte, grève de façon importante le pronostic de ce cancer, favorisant ainsi l'avancement du stade de la maladie.

Notre travail constitue la première étude rétrospective nationale testant ces différents facteurs chez une large population, malgré la contrainte du manque de certaines données concernant l'exploitation des dossiers limitant ainsi le nombre de facteurs étudiés.

Les résultats de cet étude étaient en général compatibles avec ceux de la littérature déterminant ainsi les facteurs pronostiques du carcinome indifférencié du nasopharynx propre à notre population, qu'il faudrait compléter par la suite par une étude prospective des patients au long court permettant d'élucider d'autres facteurs pronostiques.

Notre centre participe à un essai multicentrique de l'EORTC qui nous permettrait de mieux étudier les facteurs pré décrits et de détecter de nouveaux facteurs afin d'améliorer notre qualité des soins.



## **Résumés**

## Résumé

L'UCNT du cavum diffère des autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par son histologie caractéristique, son épidémiologie, sa répartition géographique et sa relation avec le virus d'Epstein Barr.

Environ 70% des carcinomes nasopharyngés sont localement avancés au diagnostic.

Il existe plusieurs facteurs pronostiques cliniques, biologiques et radiologiques liés au malade, à la maladie ou au traitement, affectant la survie ont été étudiés avec des données parfois controversées selon les différentes séries.

Le Maroc à l'instar des autres pays nord africains se situe en zone d'endémie de l'UCNT avec une incidence considérée comme intermédiaire par l'OMS.

L'objectif de notre étude est d'étudier les facteurs pronostiques de l'UCNT et de dresser le profil épidémiologique dans la population marocaine.

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus 339 patients atteints d'un UCNT du cavum classés du stade II au IVB selon la classification TNM adoptée par l'UICC ( 6<sup>ème</sup> édition) et traités à l'Institut National d'Oncologie de Rabat entre janvier 2003 et Décembre 2005.

Les caractéristiques des patients ont été corrélées à la survie en analyse univariée et multivariée.

Il s'agissait de 122 femmes et 217 hommes, l'âge médian est 43 ans.

Pour la classification TNM, 42 patients étaient classés T1, 159 T2, 64 T3 et 69 T4, 65 N0, 49 N1, 128 N2 et 95 N3.

L'atteinte ganglionnaire était un important facteur pronostique affectant la survie ( $p= 0,02$ ), Le stade T paraissait également affectait significativement le pronostique des patients en défaveur du stade T4

L'atteinte parapharyngée ne constituait pas un facteur pronostique dans notre série

L'âge ne paraissait pas être un facteur pronostique alors que le sexe n'était significatif qu'en terme de survie sans rechute en favorisant les femmes.

Le type de traitement par radiothérapie et chimiothérapie de manière séquentielle ou concomitante ne constituait pas un facteur pronostique.

L'étalement de la radiothérapie n'était un facteur significatif en terme de survie sans rechute.

Nos résultats concordaient parfaitement avec les données de la littérature et donc il s'avère nécessaire de mener des études prospectives dans notre contexte pour mieux les étudier.

## Summary

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a distinct form of head and neck cancer that differs from other malignancies of the upper aerodigestive tract in pathology, epidemiology and its relationship with Epstein Barr virus.

Approximately 70% of patients with NPC present with locally advanced tumours at diagnosis.

Many clinical, biological and radiological prognostic factors of this disease were studied with controversial findings, those ones could be related to patient, disease or therapeutic issues.

As the other North African countries, Morocco is an endemic country of this disease with intermediate incidence according to the OMS.

The aim of our study is to determine prognostic factors correlated with outcome and epidemiological features in Moroccan population.

It's a retrospective study of 339 patients with newly diagnosed undifferentiated nasopharyngeal carcinoma, classified from stage II to stage IVB according to the TNM classification adopted by the UICC (6th edition) collected between January 2003 and December 2005, in the national institute of oncology of Rabat.

Patient characteristics were described then were correlated to survival by univariate then multivariate analysis.

They were 92 males and 112 females, with a median age of 43years. For the TNM classification 42 patients had T1 tumors, 159 T2, 64 T3 and 69 T4, for lymph node staging 65 patients had N0, 49 N1, 128 N2 and 95 N3.

T stage and lymph node involvement were both a significant prognostic factors of survival favouring those with early-stage. The type of treatment sequential or concomitant chemoradiation and age didn't appear to affect significantly the outcome while the sex was a significant prognostic factor of survival.

Our results were similar to those of the literature data, prospective studies are needed to confirm them.

## ملخص

يختلف سرطان البلعوم الأنفي اللامتفاضل عن باقي السرطانات البشراوائية للرأس والعنق، من الناحية النسيجية، الإبيديمولوجية، التوزيع الجغرافي وكذلك بصلته بفيروس "أبشتين بار".

حوالي 70% سرطانات البلعوم الأنفي متقدمة محليا عند التشخيص.

هناك مجموعة من العوامل التكهنية السريرية، البيولوجية والإشعاعية المرتبطة سواء بالمريض أو بخصائص المرض أو متعلقة بالعلاج التي تم دراستها في مجموعة من المراكز والتي أثارت الجدل في بعض الأحيان.

يعتبر المغرب على غرار باقي دول شمال إفريقيا منطقة وسيطة الوباء حسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية.

إن الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو رصد العوامل التكهنية لسرطان البلعوم الأنفي وكذلك إعطاء صورة عن إبيديمولوجية هذا المرض عند الساكنة المغربية.

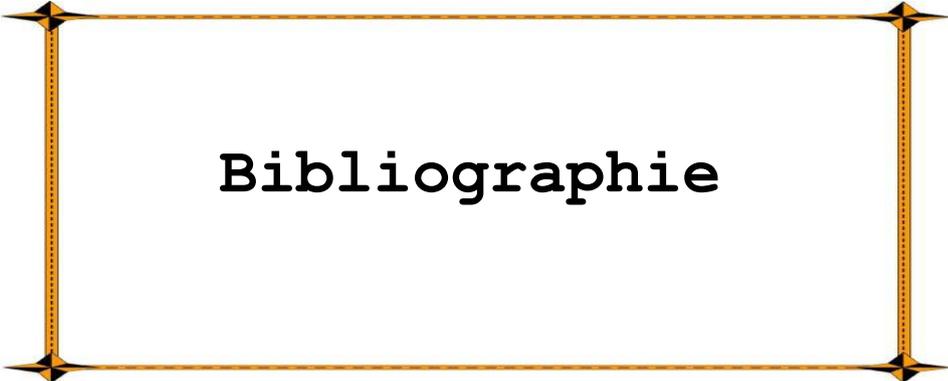
يتعلق الأمر بدراسة استيعادية حول 339 مريض مصاب بداء سرطان البلعوم الأنفي اللامتفاضل مصنفيين ما بين المرحلة الثانية والرابعة "ب" حسب تصنيف « TNM » المعتمد من طرف الاتحاد الدولي لمكافحة السرطان (الطبعة السادسة)، والذين تلقوا العلاج بالمركز الوطني للأنكولوجيا بالرباط ما بين يناير 2003 وديجنبر 2005.

لقد تم وصف خصائص المرضى ثم تم ربطها بمدة البقاء على قيد الحياة حسب التحليل الإحصائي الأحادي المتغير والمتعدد المتغير.

لقد تم رصد 122 امرأة و17 رجل. متوسط العمر هو 43 سنة. في ما يخص تصنيف « TNM » فقد وجدنا أن 42 مريضا ينتمون إلى تصنيف الحجم الأول (T1)، 159 إلى الثاني (T2)، 64 إلى الثالث (T3) و 69 إلى الرابع (T4). أما فيما يتعلق بالتصنيف حسب إصابة العقد اللمفاوية فقد وجدنا أن 65 مريضا غير مصاب (N0)، 49 ينتمون إلى التصنيف الأول (N1)، 128 إلى الثاني (N2) و 95 إلى الثالث (N3).

أثناء تحليلنا وجدنا بأن إصابة العقد اللمفاوية وكذلك حجم الورم عاملين هاميين مؤثرين بنسبة ملحوظة على البقاء على قيد الحياة. أما فيما يتعلق بإصابة المواقع المحادية للبلعوم فقد وجدنا أنها لا تؤثر سلبا على تطور المرض. بالنسبة إلى عامل الجنس فقد لاحظنا أنه يؤثر على البقاء على قيد الحياة دون انتكاسة. ولقد لاحظنا أيضا أن نوع العلاج

الكيميائي والإشعاعي سواء المتزامن أو المتتابع لا يؤثر في تطور المرض، بينما امتداد  
المدة الزمنية للتعرض الإشعاعي يعد عاملا مهما فيما يخص الانتكاسة المحلية.  
تعد النتائج التي توصلنا إليها مطابقة تماما للبيانات الموجودة في الدراسات المثيلة.  
وأخيرا نقترح دراسات ترقبية لتأكيد هذه النتائج .



## **Bibliographie**

- [1] **H. M'Rabti, Y, Sbiti, H. Errihani**, La chimiothérapie dans les cancers du cavum .*Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2006; 123, 2, 59-64
- [2] **J Bourhis G Schwaab**. Cancer du nasopharynx . *Encycl Méd Chir Oto-rhino-laryngologie* 1999, 20-590- A-10 p14
- [3] **Liebowitz D**. Nasopharyngeal carcinoma : The Epstein-Barr virus association. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 376-381-
- [4] **Levine PH, Pocinki AG, Madigan P**, Familial nasopharyngeal carcinoma in patients who are not chinese. *Cancer* 1992; 70: 1024-1029
- [5] **Yu MC, Garabrant D, Huang TB**, Occupation and other non dietary risks factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou, China. *Int J Cancer* 1990; 45:1033-103
- [6] **Jeannel D, Hubert A, Devathaire F**. Diet living conditions and NPC in Tunisia. *Int J Cancer* 1990; 46: 421-425
- [7] **Stewart B. W., Kleihues P.**, World Cancer Report chap. *Head and neck cancer 2003. p322.*

- [8] **Tsuji H, Kamada T, Tsuji H, Takamura A.** Improved results in the treatment of nasopharyngeal carcinoma using combined radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1989; 63: 1668–72.
- [9] **S. Rivera a,\* , C. Keryer P. Busson,** Les carcinomes du nasopharynx: de la biologie à la clinique, *Cancer/Radiothérapie* 2005; 55–68
- [10] **Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J,** CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG, consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69:227–36.
- [11] **Leibel S, Kutcher G, Harrison L.** Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:823–33.
- [12] **Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R.** The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:195–205.

- [13] **Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS**, Treatment planning and delivery of intensity modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:623–32.
- [14] **Kam MK, Chau RM, Teo PM**. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:145–57.
- [15] **Berrino F, Capocaccia R, Esteve J**, Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare-II Study. Lyon: International Agency for Research on cancer. *Lyon: IARC press, 1999*
- [16] **Mark Agulnik a, Joel B**. Nasopharyngeal carcinoma: Current management, future directions and dental implications Epstein, *Oral Oncology* (2008) 44, 617– 627
- [17] Preliminary results of a randomized trial comparing néoadjuvante chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV(PN2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial,. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996

- [18] **Hareyama M, Sakata K, Shirato H**, A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002; 94(8):2217–23.
- [19] **Ma J, Mai HQ, Hong MH**, Results of a prospective randomized trial comparing néoadjuvante chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(5):1350–7.
- [20] **Rossi A, Molinari R, Boracchi P**, Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988; 6(9):1401–10.
- [21] **Chi KH, Chang YC, Guo WY**, A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5):1238–44.
- [22] **Chan AT, Leung SF, Ngan RK**, Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7): 536 9.

- [23] **Chan AT, Teo PM, Ngan RK.** Concurrent chemotherapy–radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(8): 2038–44.
- [24] **Zhang L, Zhao C, Peng PJ.** Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *J Clin Oncol* 2005 ;23(33):8461–8.
- [25] **Lin JC, Jan JS, Hsu CY.** Phase III study of concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003;21(4): 631–7.
- [26] **Lee AW, Tung SY, Chan AT.** Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1):142–51.

- [27] **Baujat B, Audry H, Bourhis J.** Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1):47–56.
- [28] **Fandi A, Bachouchi M, Azli N, Boussen H.** Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1324–30.
- [29] **Y.Elkholti, N.Derhem, A.Tahri,** Le cancer du cavum à Marrakech: Etude épidémiologique au Centre hospitalier Mohammed VI service d'oncologie *EMC* 2007
- [30] **Dean Martin WM, Shah KJ.** Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:991-999
- [31] **Haldun S., Erkal** Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome *Radiotherapy and Oncology* 61 (2001) 247–256
- [32] **Mu-Tai Liu1.** Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(10)501–508

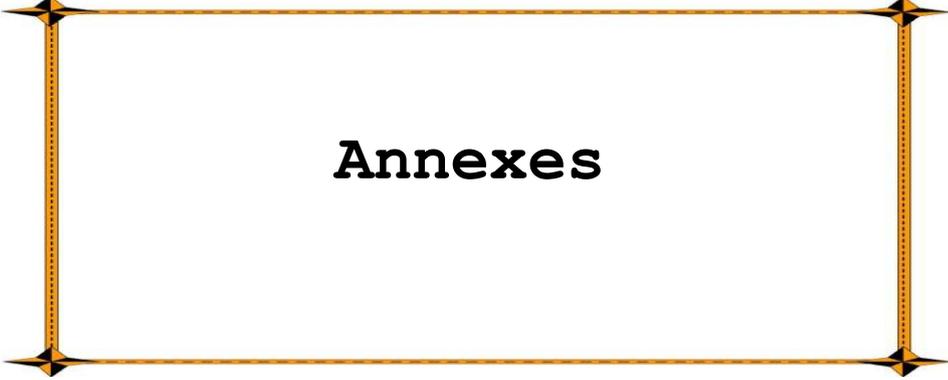
- [33] **Anonyme.** TNM/UICC classification des tumeurs malignes, Cinquième édition. Eds Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind Ch. : *Springer-Verlag Paris ; 1998*
- [34] **Ho JH.** Stage classification of nasopharyngeal carcinoma: a review. *IARC Sci Publ 1978; 20:99–113.*
- .
- [35] **Huang SC, Lui LT, Lynn TC.** Nasopharyngeal cancer : study III. A review of 1206 patients treated with combined modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 1:1789–93.*
- [36] **Ching Chih Lee , Hsu-Chueh Ho b, Moon-Sing Lee.** Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: Significance for survival. *Auris Nasus Larynx 35 (2008) 376–380*
- [37] **CC cheng,** the effect of primary tumor volume in advanced T staged nasopharyngeal carcinoma; *head and neck 2002*
- [38] **CHUA, F.R.C.R.,\* JONATHAN S.T. DANIEL T.** Volumetric analysis of tumor extent in nasopharyngeal carcinoma and correlation with treatment outcome *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 39, No. 3, pp. 71 I-719, 1997

- [39] **Sau-Tung Chu Sau-Tung Chu<sup>1</sup>, Pi-Hsiung Wu<sup>1</sup>, Yu-Yi Hou<sup>1</sup>;** Primary Tumor Volume of Nasopharyngeal Carcinoma: Significance for Recurrence and Survival *journal of chinese medical association* 2008-
- [40] **Ching-Chih Lee ab; Sau-Tung Chu c; Hsu-Chueh Ho.** Primary tumor volume calculation as a predictive factor of prognosis in nasopharyngeal carcinoma *Acta otolaryngologica* 2008
- [41] **Sham JS, Choy D.** Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma on local control and short term survival. *Head Neck* 1991;13:298
- [42] **P. Tea\*, W.Y. Lee, P. YuTeo** - The prognostic significance of parapharyngeal tumour involvement in nasopharyngeal carcinoma *Radiotherapy Oncology* 1996; 09-221
- [43] **Wai T. NG, F.R.C.R., Siu h. chan, f.r.c.r.** Parapharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma: still a significant factor in era of modern radiotherapy? *J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2008Vol. 72, No. 4, pp. 1082–1089

- [44] **Au JS, Law CK, Foo W, et al.** In depth evaluation of the AJCC/UICC 1997 staging system of nasopharyngeal carcinoma: Prognostic homogeneity and proposed refinements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:413-426
- [45] **Chueh Ho a; Moon-Sing Lee b; Shih-Hsuan Hsiao.** Prognostic influence of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma. *Acta otolaryngologica* 2008
- [46] **Bedwinek JM, Perez CA, Keys DJ.** Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1980 ; 45 : 2725-9.
- [47] **Fang FM, Leung SW, , Chen HC, et al.** Computed tomography findings of bony regeneration after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma with skull base destruction implications for local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 44 : 305-
- [48] **Lee AW, Law SC, Foo W,** 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.
- [49] **Lee AWM, Law SCK, Foo W, Poon YF.,** Nasopharyngeal carcinoma : local control by megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1993 ; 66 : 528-36.

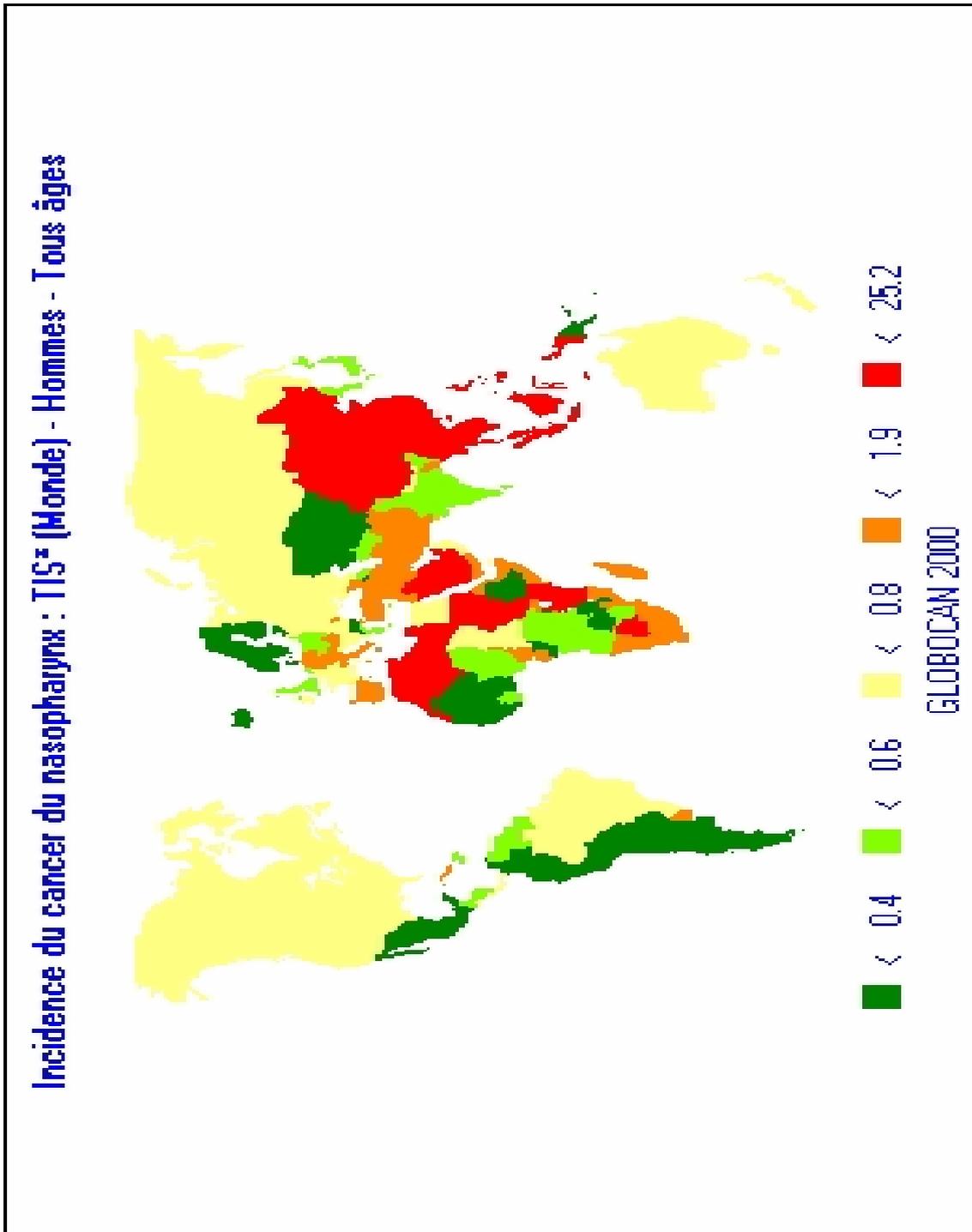
- [50] **Lee AWM, Chan DKK, Fowler JF**, Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma. *Radioth Oncol* 1995 ; 36 : 24-31.
- [51] **Fowler JF, Lindstrom MJ**. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 457-67.
- [52] **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.
- [53] **Luo RX, Tang QX, Guo KP, Huang YW, Hu ZX**. Comparison of continuous and split-course radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-an analysis of 1446 cases with squamous cell carcinoma grade 3. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 ; 30 : 1107-9.
- [54] **Luo RX, Tang QX, Huang YW, Liao YP, Mou XD, Hu ZX**. Comparison of continuous and split-course radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1989; 16: 307-10.
- [55] **Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH, et al**. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 1229-34

- [56] **De Vathaire F, Sancho-Garnier H , Schwaab G, Ho JH et al.** Prognostic value of EBV markers in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma (NPC): a multicenter follow-up study. *Int J Cancer* 1988 ; 42 : 176-181
- [57] **Lai KN, Ho S, Leung JC, Tsao SY.** Soluble Interleukin-2 receptors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1991; 67 : 2180-2185
- [58] **Selahattin Turen <sup>a</sup>; Enis Ozyar <sup>b</sup>; Kadri Altundag <sup>c</sup>; Ibrahim Gullu .** Serum Lactate Dehydrogenase Level is a Prognostic Factor in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Chemoradiotherapy. *Cancer investigation* 2007
- [59] **Jmal A, Boussen H, Ghanem A, Abaza H, Gara S, Douik H,** Serum lactate dehydrogenase and its isoenzymes in nasopharyngeal carcinoma in Tunisia] *Bull Cancer.* 2005 ;92(11):977-81
- [60] **S.H. CHENG , Stella Y. Tsai, M.D.Cheng-Fang.** Prognostic scoring system for locoregional control In nasopharyngeal carcinoma following Conformal radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 992–1003, 2006



**Annexes**

Annexe 1



## Annexe 2

Table 2 Randomized trials of chemotherapy with radiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced nasopharyngeal cancer		
Trial name	No. of pts	Treatment arms
<i>Neoadjuvant chemotherapy + RT vs. RT alone</i>		
VUMCA I	a: 171 b: 168	a: B 15 mg D1, 12 mg/m <sup>2</sup> /d D1–5, E 70 mg/m <sup>2</sup> D1, and P 100 mg/m <sup>2</sup> D1 every 21 days × 3 → RT b: RT
Japan-91	a: 40 b: 40	a: P 80 mg/m <sup>2</sup> D1 and F 800 mg/m <sup>2</sup> /d D2–5 every 21 days × 2 → RT b: RT
AOCCA	a: 167 b: 167	a: P 60 mg/m <sup>2</sup> D1 and E 110 mg/m <sup>2</sup> D1 every 21 days × 2–3 → RT b: RT
Guangzhou-93	a: 224 b: 225	a: P 100 mg/m <sup>2</sup> D1, B 10 mg/m <sup>2</sup> D1 and 5, and F 800 mg/m <sup>2</sup> /d D1–5 every 21 days × 2–3 → RT b: RT
<i>Concurrent chemotherapy + RT vs. RT alone</i>		
Taiwan-93	a: 141 b: 143	a: P 20 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 and F 800 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 on weeks 1, 5 + RT b: RT
PWHQEH-94	a: 174 b: 176	a: P 40 mg/m <sup>2</sup> weekly + RT b: RT
Guangzhou-01	a: 59 b: 56	a: O 70 mg/m <sup>2</sup> weekly + RT b: RT
<i>Adjuvant chemotherapy + RT vs. RT alone</i>		
Italy-79	a: 113 b: 116	a: RT → V 1.2 mg/m <sup>2</sup> D1, C 200 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 and A 40 mg/m <sup>2</sup> D1 every 28 days × 6 b: RT
TCOG-94	a: 77 b: 77	a: RT → P 20 mg/m <sup>2</sup> D1, F 2200 mg/m <sup>2</sup> D1, and L 120 mg/m <sup>2</sup> D1 weekly × 9 b: RT
<i>Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy + RT vs. RT alone</i>		
PWH-88	a: 37 b: 40	a: P 100 mg/m <sup>2</sup> D1 and F 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D2–4 every 21 days × 2 → RT → P 100 mg/m <sup>2</sup> D1 and F 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D2–4 every 21 days × 4 b: RT
<i>Concurrent and adjuvant chemotherapy + RT vs. RT alone</i>		
IG-0099	a: 93 b: 92	a: P 100 mg/m <sup>2</sup> D1, 22, 43 + RT → P 80 mg/m <sup>2</sup> D1 and F 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 week 11, 15, 19 b: RT
SQNP01	a: 111 b: 109	a: P 25 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 week 1,4,7 + RT → P 20 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 and F 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 week 11, 15, 19 b: RT
NPC9901	a: 172 b: 176	a: P 100 mg/m <sup>2</sup> D1, 22, 43 + RT → P 80 mg/m <sup>2</sup> D1 and F 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 week 11, 15, 19 b: RT
NPC9902	a: 51 b: 44 c: 52 d: 42	a: P 100 mg/m <sup>2</sup> D1, 22, 43 + RT → P 80 mg/m <sup>2</sup> D1 and F 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 week 11, 15, 19 b: P 100 mg/m <sup>2</sup> D1, 22, 43 + AF RT → P 80 mg/m <sup>2</sup> D1 and F 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D1–4 week 11, 15, 19 c: AF RT d: RT
QMH-95	a <sub>1</sub> : 57 a <sub>2</sub> : 53 a <sub>3</sub> : 54 b: 55	a <sub>1</sub> : UFT 600 mg/d + RT → P 100 mg/m <sup>2</sup> D1 and F 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D1–3 alternating with V 2 mg, B 30 mg, and M 150 mg/m <sup>2</sup> every 21 days × 6 a <sub>2</sub> : UFT 600 mg/d + RT a <sub>3</sub> : RT → P 100 mg/m <sup>2</sup> D1 and F 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D1–3 alternating with V 2 mg, B 30 mg, and M 150 mg/m <sup>2</sup> every 21 days × 6 b: RT
P = cisplatin, F = fluorouracil, B = bleomycin, E = epirubicin, V = vincristine, O = oxaliplatin, C = cyclophosphamide, A = adriamycin, L = leucovorin, M = methotrexate, UFT = uracil-tegafur, D = day, AF = accelerated fractionation a (a <sub>1</sub> , a <sub>2</sub> , a <sub>3</sub> ) = combined therapy arm, b = radiotherapy alone arm.		

## Annexe 3

**Table 3** Overall survival and disease-free survival in randomized trials of chemotherapy with radiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced nasopharyngeal cancer

Trial name	Treatment arm	OS	DFS	Median F/U
<i>Neoadjuvant chemotherapy + RT vs. RT alone</i>				
VUMCA I	a	3 yr – 60%	3 yr – 52% * $p < .01$	49 mo
	b	54%	32%	
Japan-91	a	5 yr – 60%	5 yr – 55%	49 mo
	b	48%	43%	
AOCOA	a	3 yr – 78%	3 yr – 48%	30 mo
	b	71%	42%	
Guangzhou-93	a	5 yr – 63%	5 yr – 59% * $p = .05$	62 mo
	b	56%	49%	
AOCOA-Guangzhou-93	a	5 yr – 64% * $p = .029$	5 yr – 51% * $p = .014$	67 mo
	b	58%	43%	
<i>Concurrent chemotherapy + RT vs. RT alone</i>				
Taiwan-93	a	5 yr – 72% * $p < .01$	5 yr – 72% * $p < .01$	65 mo
	b	54%	53%	
PWHQEH-94	a	N/A	2 yr – 76%	33 mo
	b	N/A	69%	
	a	5 yr – 70% * $p < .05$	5 yr – 60%	65 mo
	b	59%	52%	
Guangzhou-01	a	2 yr – 100% * $p = .01$	2 yr – 96%	24 mo
	b	77%	88%	
<i>Adjuvant chemotherapy + RT vs. RT alone</i>				
Italy-79	a	5 yr – 55%	5 yr – 54%	49.5 mo
	b	61%	50%	
TCOG-94	a	4 yr – 59%	4 yr – 58%	43 mo
	b	67%	56%	
<i>Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy + RT vs. RT alone</i>				
PWH-88	a	2yr – 80%	2 yr – 68%	28.5 mo
	b	81%	72%	
<i>Concurrent and adjuvant chemotherapy + RT vs. RT alone</i>				
IG-0099	a	3 yr – 76% * $p < .001$	3 yr – 66% * $p < .001$	32.4 mo
	b	46%	26%	
	a	5 yr – 67% * $p < .001$	5 yr – 58% * $p < .001$	60 mo
	b	37%	29%	
SQNP01	a	2 yr – 85% * $p = .02$	2 yr – 76%	N/A
	b	77%	62%	
NPC9901	a	3 yr – 77%	3 yr – 67%	25 mo
	b	76%	61%	
NPC9902	a	3 yr – 87%	3 yr – 73%	33 mo
	b	88%	88%	
	c	73%	63%	
	d	83%	65%	
QMH-95	a <sub>1</sub>	3 yr – 89%	3 yr – 70%	32.5 mo
	a <sub>2</sub>	84%	69%	
	a <sub>3</sub>	71%	54%	
	b	83%	61%	

a (a<sub>1</sub>, a<sub>2</sub>, a<sub>3</sub>) = combined chemotherapy/radiotherapy arm, b = radiotherapy alone arm OS = overall survival; DFS = disease-free survival. \* statistically significant result ( $p \leq 0.05$ ).

## Annexe 4

### Classification UICC TNM (UICC 6<sup>ème</sup> édition)

- T1 : tumeur limitée au nasopharynx
- T2 : extension tumorale aux tissus mous de l'oropharynx et/ou la fosse nasale
  - T2a : sans extension parapharyngée
  - T2b : avec extension parapharyngée
- T3 : invasion tumorale des structures osseuses et/ou des sinus maxillaires.
- T4 : tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de la fosse sous temporale, de l'hypopharynx, de l'orbite ou de l'espace masticateur.
- 
- N0 : pas de signes d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1: atteinte unilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques < 6 cm dans son plus grand diamètre, au dessus du creux sus-claviculaires.
- N2 : atteinte bilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques, < 6 cm dans son plus grand diamètre, au dessus du creux sus-claviculaires.
- N3 : atteinte d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques
  - N3a > 6 cm
  - N3b dans le creux sus-claviculaire
  
- M0 : pas de métastase
- M1 : présence de métastases à distance
  
- Stade I = T1 N0 M0
- Stade II A = T2a N0 M0
- Stade II B = T1 N1 M0
  - T2a N1 M0
  - T2b N0,N1 M0
- Stade III = T1 N2 M0
  - T2a, T2b N2 M0
  - T3 N0, N1, N2 M0
- Stade IVA = T4 N0, N1, N2 M0
- Stade IVB = tous T, N3 M0
- Stade IVC = tous T, tous N M1

# Serment

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم ابقر اط

## بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

العوامل التكهنية لسرطان البلعوم  
الأنفي اللا متفاضل المتقدم محليا

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :.....  
من طرف

الآنسة : سندس الريسوني

المزادة في: 13 أبريل 1981 بطنجة

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان البلعوم الأنفي - عوامل تكهنية - البقاء على قيد الحياة.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: إبراهيم الكداري  
أستاذ في المعالجة بالأشعة  
السيد: حسن الريحاني

مشرف

أستاذ في الأورام الطبية  
السيد: محمد القزادري  
أستاذ في أمراض الأذن، الأنف والحنجرة  
السيد: محمد إيشو  
أستاذ مبرز في الأورام الطبية

أعضاء

{