



Année 2022

Thèse N° 084/22

SURVIE DES CANCERS DU CAVUM MÉTASTATIQUES AU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE DU CHU HASSAN II DE FÈS ET FACTEURS PRONOSTIQUES

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/03/2022

PAR

Mlle. Aïcha KAZMANE

Née le 17 Juillet 1996 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du cavum - Nasopharynx - Métastases - Survie - Chimiothérapie - Pronostic

JURY

M. BEN MANSOUR NAJIB.....	PRÉSIDENT
Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	
Mme. ARIFI SAMIA.....	RAPPORTEUR
Professeur Agrégé de Biologie cellulaire	
M. MAAROUFI MUSTAPHA	JUGES
Professeur de Radiologie	
Mme. BOUHAFI TOURIA.....	
Professeur de Radiothérapie	
Mme. BENBRAHIM ZINEB.....	
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale	

PLAN

PLAN.....	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	9
INTRODUCTION	10
PATIENTS ET METHODES... ..	13
I. Objectifs de l'étude.....	14
II. Type d'étude.....	14
III. Critères d'éligibilité.....	14
1. Critères d'inclusion.....	14
2. Critères d'exclusion	15
IV. Recueil des données.....	15
V. Paramètres étudiés	15
VI. Analyse statistique	16
RESULTATS	17
I. Profil épidémiologique.....	18
1. Nombre total des patients.....	18
2. Fréquence selon les années.....	19
3. Fréquence selon l'âge.....	20
4. Fréquence selon le sexe	21
5. L'origine géographique.....	22
6. Couverture sociale.....	23
7. Antécédents.....	23
II. Données cliniques	23
1. Motif de consultation....	23
2. Délai de consultation.....	23
3. Circonstances de découverte.....	24

4. Signes cliniques.....	25
III. Données paracliniques	29
1. Caractéristiques anatomopathologiques.....	29
2. Imagerie loco régionale.....	30
3. Bilan d'extension.....	30
4. Sites métastatiques.....	31
5. Type de métastases.....	32
6. Classification TNM et stade UICC.....	33
7. Bilan Biologique.....	34
8. Prise en charge thérapeutique.....	34
8.1. Radiothérapie.....	34
8.2. Chimiothérapie	34
9. Evolution.....	38
10. Survie et facteurs pronostiques ..	39
10.1. Survie globale.....	39
10.2. Survie sans progression.....	40
10.3. Facteurs pronostiques.....	41
DISCUSSION	45
I. Profil épidémiologique	46
1. Incidence et répartition géographique.....	46
2. Épidémiologie des métastases ...	48
3. Répartition selon l'âge	48
4. Répartition selon le sexe.....	49
5. Mortalité	50
6. Facteurs de risque.....	51

II. Type histologique et histoire naturelle.....	55
1. Histologie des CNP.....	55
2. Modalités d'extension tumorale, ganglionnaire et à distance.....	58
III. Modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique.....	61
1. Signes cliniques et circonstances de découverte.....	61
2. Biopsie.....	63
3. Imagerie.....	64
3.1. Imagerie loco-régionale.....	64
3.2. Bilan d'extension à distance.....	67
3.3. Bilan pré-thérapeutique.....	69
4. Classification T.N.M et stadification.....	70
5. Modalités thérapeutiques	72
5.1. Traitements systémiques.....	73
a. Chimiothérapie.....	73
b. Immunothérapie	78
c. Thérapie ciblée.....	79
d. Soins de support.....	79
5.2. Traitements locaux.....	80
a. Traitement loco-régional.....	80
b. Traitement des métastases.....	81
6. Evaluation de la réponse au traitement et suivi.....	82
IV. Analyse de la survie et facteurs pronostiques	83
1. Facteurs liés au patient.....	84
2. Facteurs liés à la maladie.....	85
3. Facteurs biologiques.....	87
4. Facteurs liés au traitement.....	88

V. Limites de l'étude.....	89
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	90
RÉSUMÉS.....	92
ANNEXES.....	98
BIBLIOGRAPHIE	114

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU	: 5-fluoro-uracile
ACIF	: Anti-complément immunofluorescence
ADP	: Adénopathie
CDDP	: Cisplatine
CE	: Carcinome épidermoïde
CMT	: Chimiothérapie
CNP	: Cancer du nasopharynx
CTLA-4	: Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique
E.T	: Écart type
EBNA	: Epstein-Barr virus nuclear antigen
EBV	: Epstein-Barr virus
ECG	: Electrocardiogramme
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
F	: Femme
Gy	: Gray
H	: Homme
IgA	: Immunoglobulines de type A
IgG	: Immunoglobulines de type G
IHC	: Immunohistochimie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDH	: Lactate déshydrogénase
MNI	: Mononucléose infectieuse
Moy.	: Moyenne
n.	: Nombre
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PAL	: Phosphatases alcalines
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
PD-1	: Programmed cell death 1
PD-L1	: Programmed death-ligand 1
PET-CT	: Tomographie par émission de positons

PS : Performans status
RT : Radiothérapie
Sd : Syndrome
SE : Spin écho
SG : Survie globale
SSP : Survie sans progression
SSR : Survie sans rechute
TAP : Thoraco–abdomino–pelvien
TDM : Tomodensitométrie
Tm : Tumeur
TNM : Tumor–Node–Metastasis
UCNT : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé
UICC : Union internationale contre le cancer
VADS : Voies aérodigestives supérieures
ZEBRA : Z Epstein–Barr virus replication activator

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 :** Fréquence du cancer du cavum métastatique
- Figure 2 :** Répartition des cas selon les années
- Figure 3 :** Répartition des patients selon la tranche d'âge
- Figure 4 :** Répartition des patients selon le sexe
- Figure 5 :** Répartition des patients selon le milieu d'origine
- Figure 6 :** Répartition des cas selon la localisation des adénopathies
- Figure 7 :** Répartition des cas selon la localisation de la douleur
- Figure 8 :** Répartition de la population d'étude selon les symptômes révélateurs
- Figure 9 :** Répartition des patients selon le score OMS
- Figure 10 :** Répartition de patients selon le type histologique
- Figure 11 :** Répartition des patients selon les sites métastatiques
- Figure 12 :** Répartition selon le type de métastases
- Figure 13 :** Répartition des patients selon la réponse à la 1^{ère} ligne de chimiothérapie
- Figure 14 :** Evolution des patients suivis pour cancer du cavum métastatique
- Figure 15 :** Survie globale de nos patients (Kaplan–Meier)
- Figure 16 :** Survie sans progression de nos patients (après 1^{ère} ligne de traitement)
- Figure 17 :** Répartition des cancers du nasopharynx dans le monde selon les niveaux d'incidence
- Figure 18 :** Répartition des nouveaux cas du cancer du nasopharynx dans le monde selon le sexe
- Figure 19 :** Répartition des cancers du nasopharynx dans le monde selon les niveaux de mortalité
- Figure 20 :** Carcinome épidermoïde bien différencié
- Figure 21 :** Schéma anatomique des voies d'extension des cancers du cavum
- Figure 22 :** Scanner en coupe axiale d'un carcinome du cavum
- Figure 23 :** IRM en coupe axiale en SE T2
- Figure 24 :** Bilan d'extension d'une tumeur du nasopharynx classée T4

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Répartition des cas selon les circonstances de découverte
Tableau 2	Répartition des cas selon le siège de la tumeur
Tableau 3	Répartition des patients en fonction de la classification TNM
Tableau 4	Répartition des protocoles de chimiothérapie
Tableau 5	Survie globale et survie sans progression
Tableau 6	Analyse de l'association entre les variables cliniques et la survie des patients
Tableau 7	Comparaison de l'âge moyen de survenue entre différentes séries
Tableau 8	Comparaison de la sex-ratio entre différentes séries
Tableau 9	Etat général des patients (OMS) selon les séries
Tableau 10	Comparaison des signes de métastases selon les séries
Tableau 11	Répartition des patients selon le type histologique
Tableau 12	Comparaison des sites métastatiques entre notre série et différentes études
Tableau 13	Comparaison des nombres de métastases
Tableau 14	Répartition selon l'extension tumorale (T)
Tableau 15	Répartition selon l'extension ganglionnaire (N)
Tableau 16	Répartition selon le type de métastase
Tableau 17	Résultats des études avec monochimiothérapie avec ou sans traitement antérieur
Tableau 18	Résultats de la bithérapie en cas de récurrence et/ou de métastases avec ou sans traitement antérieur
Tableau 19	Résultats de la polychimiothérapie (>2 molécules) en cas de récurrence et/ou de métastases
Tableau 20	Comparaison des taux de réponse selon les études
Tableau 21	Pourcentages de survie globale selon les différentes séries

INTRODUCTION

Les cancers du nasopharynx (CNP) se situent au premier rang des tumeurs de la sphère ORL au Maroc, c'est un véritable problème de santé publique à l'échelle nationale. [1]

Le cancer du cavum est une maladie assez rare et particulièrement différente des autres carcinomes des voies aérodigestives supérieures. Il se distingue par sa distribution géographique spécifique et très hétérogène avec une incidence très élevée en Asie du Sud-Est, intermédiaire au Maghreb et dans le pourtour du bassin méditerranéen, et faible dans les pays occidentaux [2]. Cette répartition géographique à travers le monde représente une des plus importantes caractéristiques de la maladie.

En raison de sa topographie lésionnelle profonde basi-crânienne peu accessible à l'examen clinique et malgré une symptomatologie d'emprunt riche mais trompeuse, ce cancer reste de diagnostic tardif et de pronostic redoutable. Toutefois, grâce aux progrès des techniques d'imagerie médicale notamment scannographiques et imagerie par résonance magnétique le diagnostic est devenu plus précis avec une meilleure description et une détection précoce et plus fiable des récives.

L'UCNT se distingue aussi par son histologie caractéristique, son étiopathogénie généralement sans rapport avec l'alcool et le tabac et sa relation avec l'EBV.

Le type histologique le plus fréquent est représenté par le « Undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type » (UCNT). Ce dernier est doté d'une très grande lymphophilie lui attribuant un potentiel élevé d'envahissement ganglionnaire, sans méconnaître sa capacité de dissémination hémotogène au niveau de l'os, du foie et des poumons.

A un stade localisé, en raison de leur topographie et leur extension locale, les cancers du nasopharynx ne sont pas accessibles à la chirurgie. La radiothérapie représente la pierre angulaire du traitement en cas de cancer localisé ou localement avancé. La prise en charge thérapeutique repose généralement sur une radio-chimiothérapie concomitante associée ou non à une chimiothérapie d'induction.

Au stade de métastases, le cancer du cavum, et malgré les avancées thérapeutiques, reste une maladie grave, rapidement mortelle, de pronostic sombre et avec un taux de survie faible. Une polychimiothérapie est le traitement standard dans ce cas. En effet le rôle de la chimiothérapie en phase métastatique est actuellement bien établi et a été attesté par un taux élevé de réponses objectives de l'ordre de 40 à 65 % souvent de courte durée, et des taux de survie globale de l'ordre de 20 –29 mois. [3,4]

Selon les données de la littérature, plusieurs facteurs pronostiques influencent la survie des patients atteints d'un cancer du cavum, notamment le stade tumoral, l'envahissement ganglionnaire et la réponse au traitement. Cependant, la présence de métastases reste le facteur le plus défavorable.

Des données nationales de vie réelle de malades atteints de CNP métastatiques manquent dans la littérature médicale. De plus, la majorité des standards thérapeutiques recommandés pour la prise en charge des patients ont été validés sur des populations asiatiques sans études confirmatoires sur la population caucasienne. Nous nous sommes donc intéressés à analyser les données de vie réelle de malades pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II, avec une description des schémas thérapeutiques adoptés et une analyse de la survie des patients atteints de CNP métastatique.

PATIENTS

ET MÉTHODES

I. Objectifs de l'étude

Le principal objectif de cette étude est de rapporter les résultats de survie des cancers du cavum métastatiques traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès et de déterminer les facteurs pronostiques associés à cette survie. Cette étude s'inscrit dans le cadre du bilan d'activité du service d'oncologie médicale et va nous permettre d'évaluer les résultats thérapeutiques dans cette pathologie fréquente et tracer un suivi de l'évolution des courbes de survie selon les années tout en les comparant aux résultats mondiaux.

Ce travail de recherche permettra aussi de dresser le profil épidémiologique de nos patients, de détailler les différents protocoles diagnostiques, thérapeutiques, ainsi que le suivi post thérapeutique à court et à long terme.

II. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur tous les patients admis pour la prise en charge d'un cancer du cavum métastatique sur une période de 4 ans qui s'étale de Janvier 2017 à Décembre 2020 au sein du centre d'oncologie du CHU Hassan II de Fès.

III. Critères d'éligibilité

1. Critères d'inclusion :

Sont inclus tous les patients présentant un cancer du cavum d'emblée ou secondairement métastatique admis au sein du centre d'oncologie du CHU Hassan II de Fès.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus les patients présentant un cancer du cavum non métastatique ainsi que les patients dont les dossiers étaient inexploitable.

IV. Recueil des données :

Les données de cette étude rétrospective ont été recueillies à partir du registre du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès, à partir de la base de données informatisée et à partir d'appels téléphoniques aux patients ou à leurs familles (le dernier contact téléphonique a été effectué en septembre 2021).

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient permettant de recueillir et d'analyser les différents paramètres cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs. (Voir annexe 1).

V. Paramètres étudiés :

Pour chaque patient nous avons donc recueilli les paramètres suivants :

- Les caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, milieu d'origine, profession, couverture médicale...)
- Les facteurs de risque et le terrain.
- Les circonstances de découverte de la maladie et les signes cliniques.
- Les résultats des examens :
 - Anatomopathologiques : Biopsie du nasopharynx, biopsie ganglionnaire, Immunohistochimie, Type histologique et classification OMS.
 - Radiologiques : Imagerie locorégionale, Bilan d'extension (radio thorax, scintigraphie osseuse, échographie abdominale, TDM cervico-TAP).

➤ Bilan biologique de référence et bilan à la fin de la première ligne de traitement.

- Le diagnostic final (Classification T.N.M, Stadification et type de métastases).
- La stratégie thérapeutique : Traitement de la tumeur primitive en cas de métastases métachrones, traitement de la rechute métastatique (Chimiothérapie première ligne, deuxième ligne, troisième ligne), radiothérapie.
- Suivi et évolution post traitement (Date de diagnostic initial, date de rechute, date de la progression, date et cause de décès, date des dernières nouvelles).

VI. Analyse statistique :

L'étude statistique aussi bien descriptive qu'analytique a été établie à l'aide du logiciel Microsoft office Excel. Les données ont ensuite été transférées puis analysées sur le logiciel SPSS. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et les variables quantitatives en moyenne $\pm$ écart type.

La survie globale ainsi que la survie sans rechute ont été analysées selon la méthode de Kaplan–Meier. Le test de Chi2 et un modèle de régression logistique ont été utilisés pour déterminer l'association entre les variables cliniques et thérapeutiques et la survie des patients.

Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

I. Profil épidémiologique :

1. Nombre total des patients :

Durant la période de notre étude allant de janvier 2017 jusqu'à décembre 2020, le service d'oncologie médicale de CHU HASSAN II de Fès a colligé 67 cas de cancer du cavum d'emblée ou secondairement métastatique ce qui correspond à 23 % de l'ensemble des tumeurs du nasopharynx tous stades.

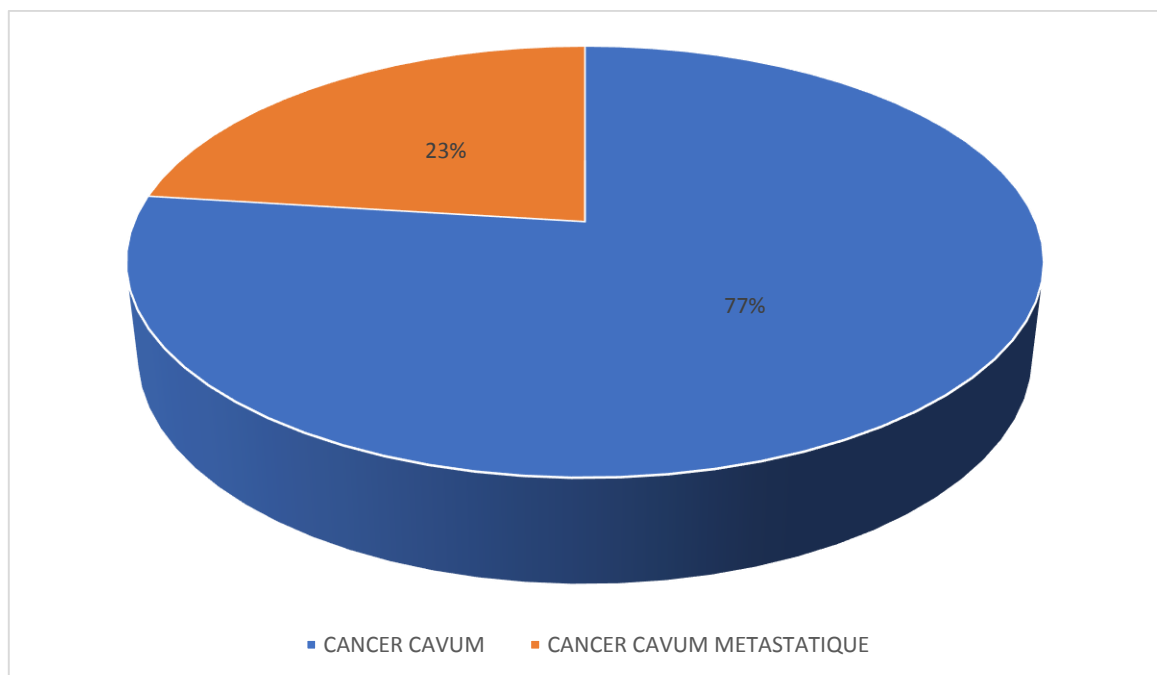


Figure 1. Fréquence du cancer du cavum métastatique

2. Fréquences selon les années :

La fréquence annuelle des nouveaux cas de cancer du nasopharynx était globalement homogène avec une légère tendance à l'augmentation et un pic de 21 cas en 2020.

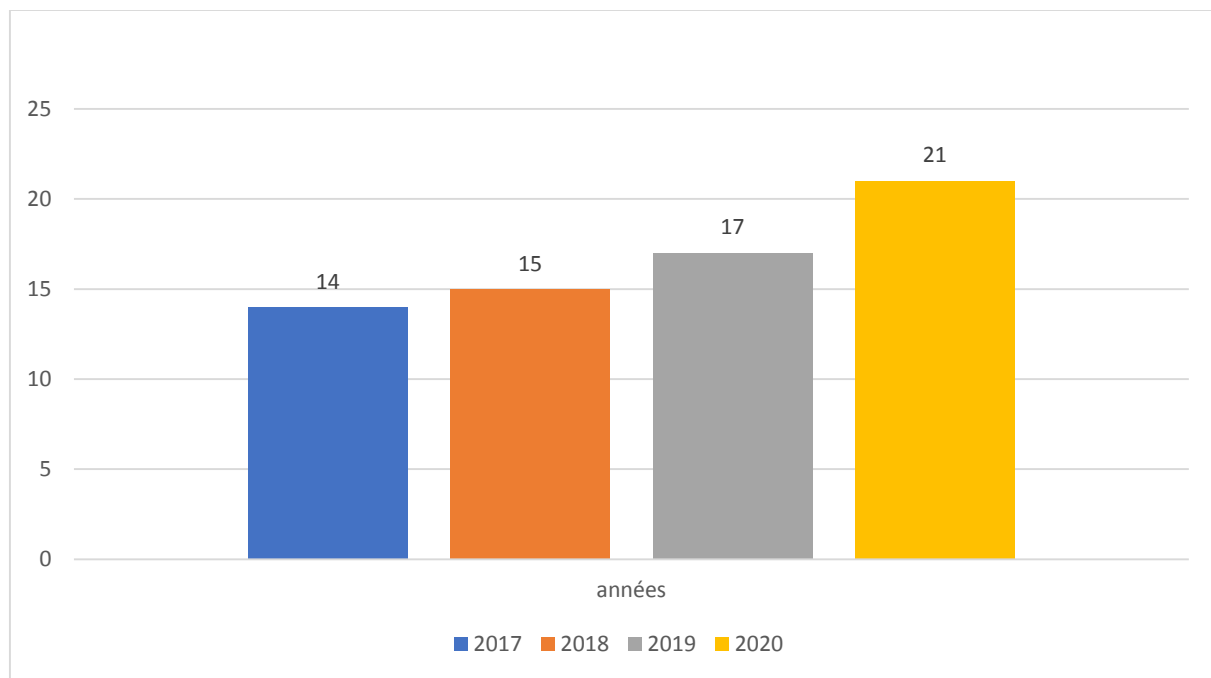


Figure 2. Répartition des cas selon les années

3. Fréquence selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients au diagnostic du cancer du cavum métastatique était de $49,2 \pm 14,3$ ans avec des extrêmes allant de 16 ans à 80 ans.

La tranche d'âge comprise entre 50 et 60 ans est la plus touchée avec une fréquence de 34,3 %.

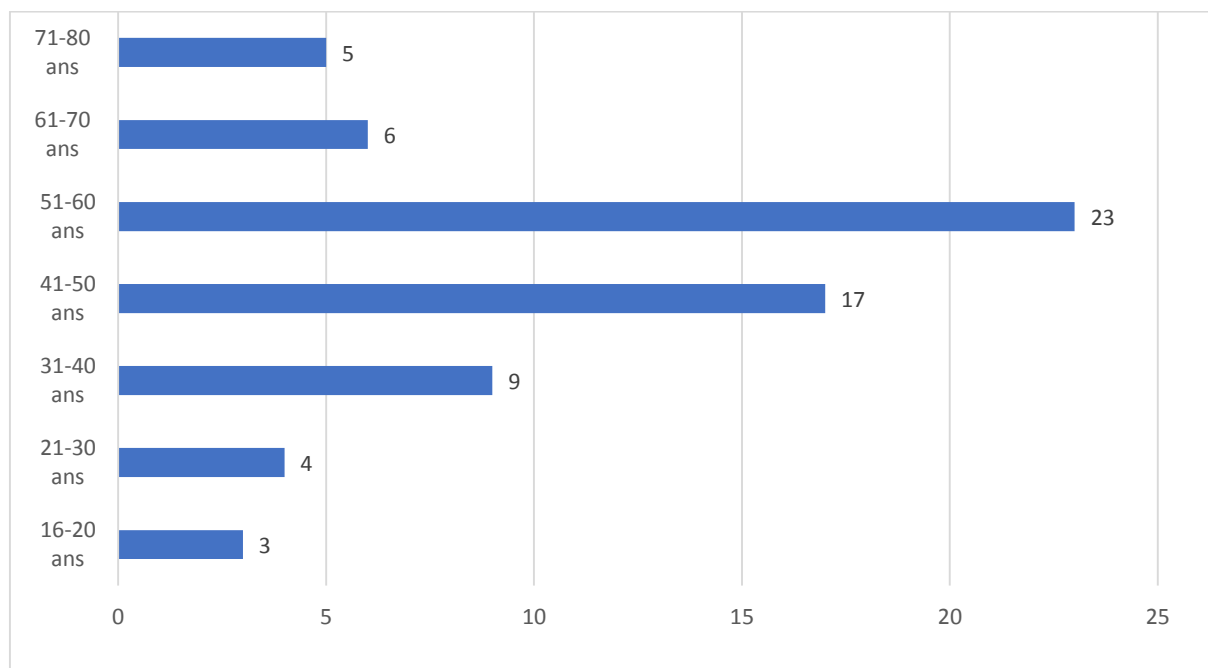


Figure 3. Répartition des patients selon la tranche d'âge (ans)

4. Fréquence selon le sexe :

Dans notre série, nous avons noté une nette prédominance masculine avec 50 hommes (74,6% des cas) contre 17 femmes (25,4% des cas). Soit une sex-ratio de 3 H / 1 F.

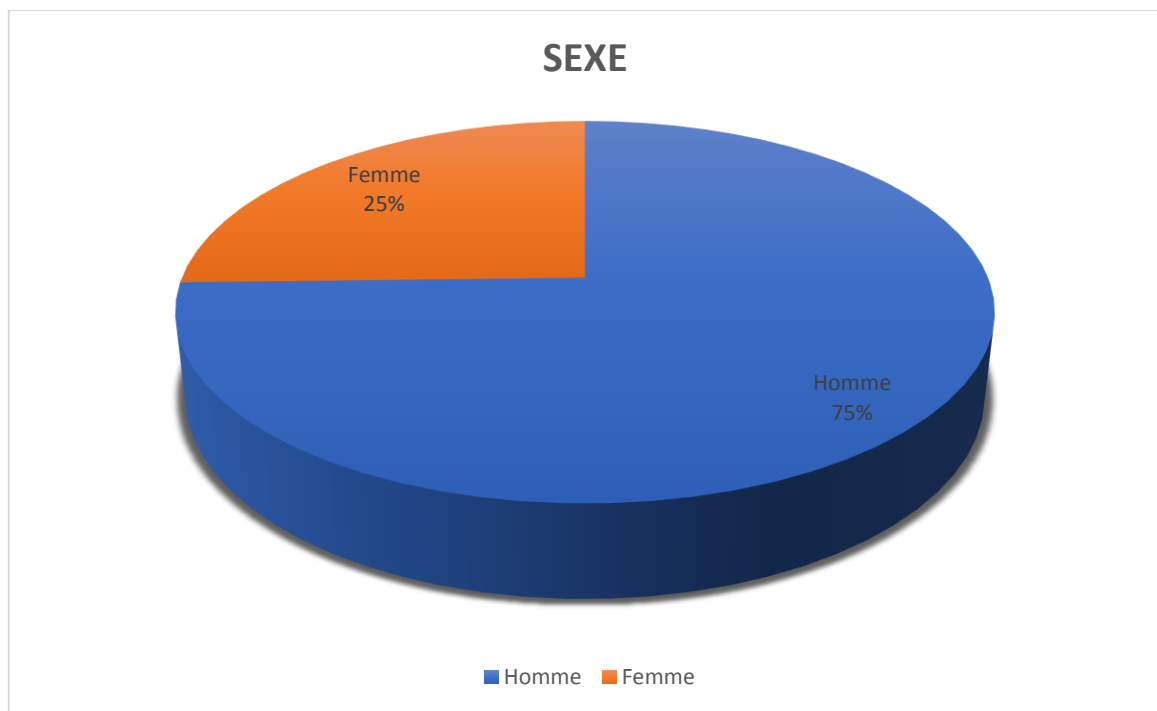


Figure 4. Répartition des patients selon le sexe

5. L'origine géographique :

La majorité de nos patients étaient d'origine urbaine avec un pourcentage de 73% contre 27% d'origine rurale.

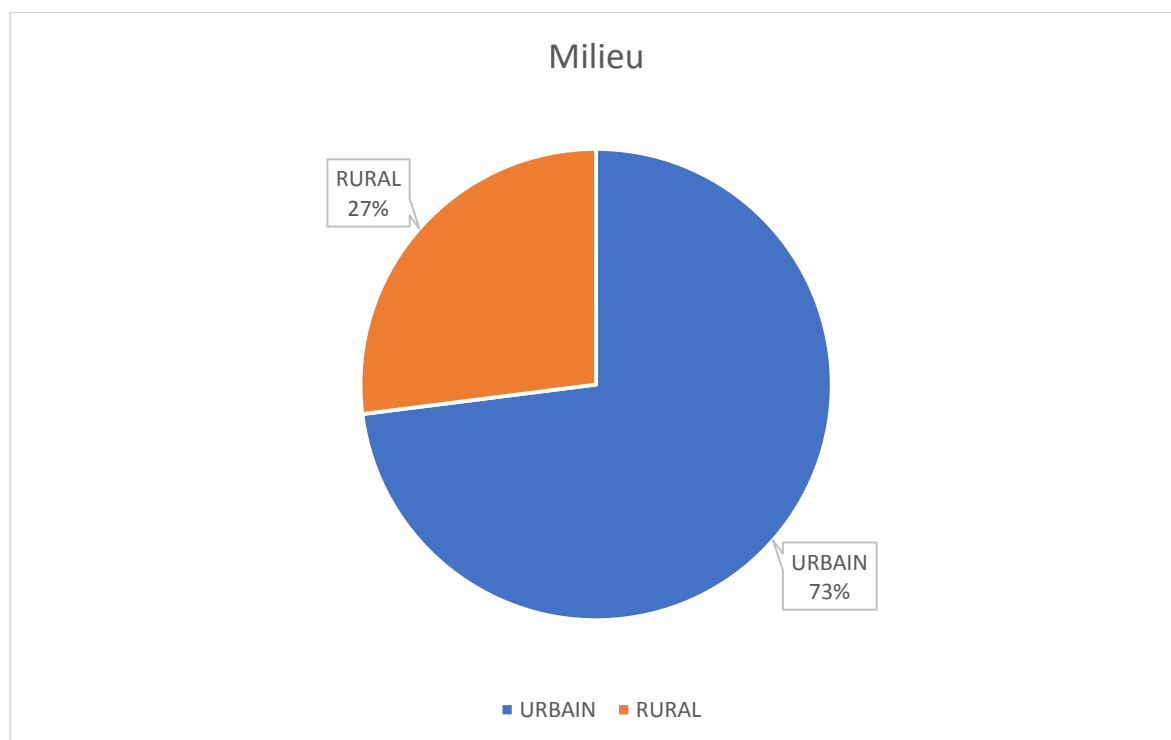


Figure 5. Répartition des patients selon le milieu d'origine

Les principales zones géographiques ayant connu le plus grand nombre de patients sont :

- FÈS la plus présente dans notre échantillon avec 22 cas.
- La province de Taounate avec 13 cas
- La province de SEFROU avec 10 cas.
- La province de TAZA avec 10 cas
- La province d'IFRANE avec 6 cas.
- MEKNES avec 3 cas

Les autres patients sont répartis selon les régions de : Er-Rachidia avec 2 cas et El Hoceima avec 1 seul cas.

6. Couverture sociale :

La majorité de nos patients bénéficiait du système de couverture sanitaire RAMED avec un pourcentage de 88%. Suivi de 4,5% pour la couverture sanitaire CNOPS, la CNSS et la mutuelle des FARs.

7. Antécédents :

7.1. Antécédents personnels :

Dans notre série, 26 cas soit 38,8% avaient des habitudes toxiques tabagiques. Un seul cas avait un antécédent toxique alcoolique.

La majorité de nos patients ne présentait pas d'antécédents pathologiques particuliers ; 2 patients étaient hypertendus sous traitement et 2 autres patients diabétiques.

7.2. Antécédents familiaux :

L'antécédent de néoplasie dans la famille était présent chez 2 de nos patients et l'antécédent de cancer du cavum dans la famille était présent chez 2 autres cas.

II. Données cliniques :

1. Motif de consultation

La majorité de nos patients se sont présentés avec des signes cliniques fonctionnels au moment du diagnostic, une découverte fortuite sur bilan radiologique de contrôle a été rapportée chez 5 cas.

2. Délai de consultation

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes révélateurs et le diagnostic de la maladie métastatique dans notre série variait entre 1 et 24 mois, avec un délai moyen de consultation de $7,85 \pm 5,71$ mois, faisant que le diagnostic soit souvent tardif.

3. Circonstances de découverte

Le tableau clinique inaugural est variable vu la situation anatomique du cavum et s'exprime par une symptomatologie d'emprunt riche qui se répartit entre signes ORL et extra ORL.

Cette symptomatologie qui est souvent en rapport avec l'envahissement des organes de voisinage rend le diagnostic difficile et tardif, elle est représentée essentiellement par 4 grands syndromes à savoir : Le syndrome rhinologique, le syndrome otologique, le syndrome neurologique et le syndrome ganglionnaire.

Dans notre série, la majorité des patients étaient symptomatiques, le syndrome ganglionnaire étant le motif de consultation le plus fréquent dans 45 cas soit un pourcentage de 67%, un syndrome neurologique dans 29 cas (43%), un syndrome rhinologique dans 28 cas (42%) et un syndrome otologique dans 24 cas (36%). Tandis que des signes de métastases étaient présents chez 19 cas (28%).

Tableau 1. Répartition des cas selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Nombre de cas	Pourcentage
Sd ganglionnaire	45	67%
Sd neurologique	29	43%
Sd rhinologique	28	42%
Sd otologique	24	36%
Sx de métastases	19	28%

4. Signes cliniques :

➤ **Syndrome ganglionnaire :**

Dans notre échantillon, le syndrome ganglionnaire est le signe fonctionnel le plus fréquent. Il est retrouvé chez 45 cas (67%) dont 20 cas (30%) sont bilatéraux et 11 cas à droite contre 11 d'autres à gauche soit 16%.

Les localisations les plus fréquentes sont : Jugulo-carotidiennes, latéro-cervicales et sous angulo-mandibulaires.

La taille de l'adénopathie la plus grande était de 20 cm chez 1 seul patient, entre 7 et 9 cm chez 5 cas, entre 3 et 6 cm chez 21 cas et ≤ 2 cm chez 7 patients.

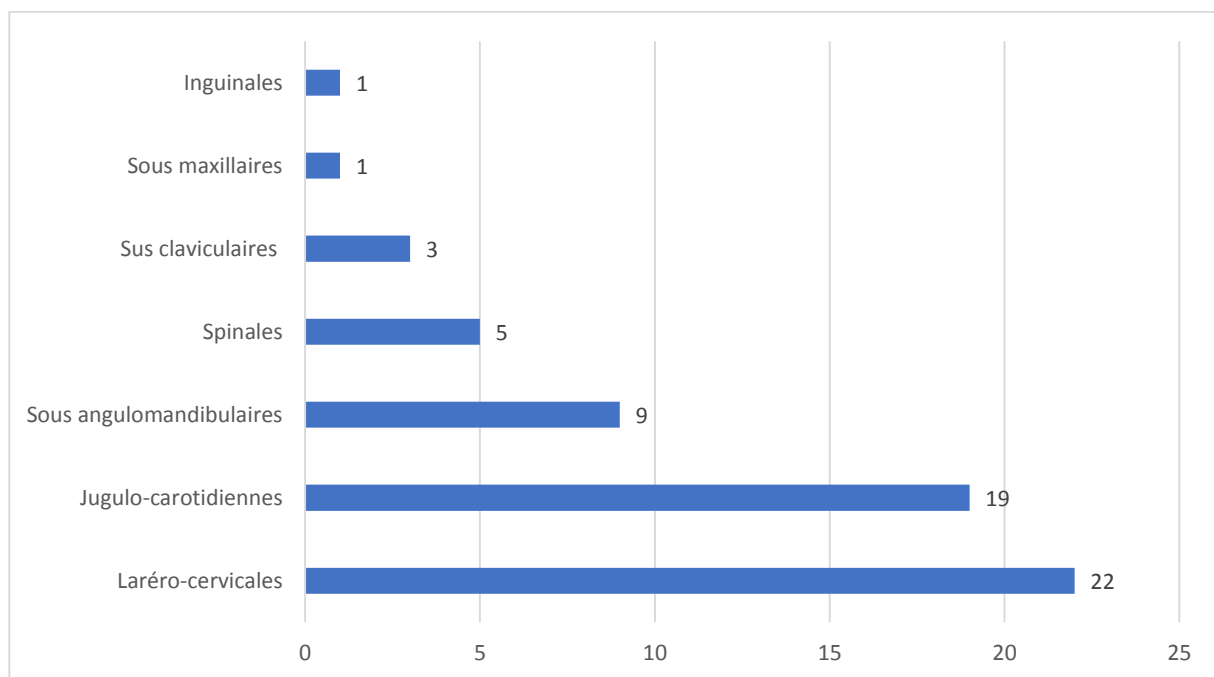


Figure 6. Répartition des cas selon la localisation des Adénopathies

➤ **Syndrome neurologique :**

En rapport avec l'extension de la tumeur vers l'endocrâne.

Les signes neurologiques sont aussi un motif fréquent de consultation, ils sont retrouvés chez 29 patients (43%). Les céphalées étant le signe le plus fréquent retrouvé chez 10 patients (15%).

➤ **Syndrome rhinologique :**

Les signes rhinologiques sont aussi fréquents que les signes neurologiques avec un total de 28 cas (42%) dont 10 cas (15%) avaient une épistaxis et 6 cas (9%) avaient une obstruction nasale et 7 cas (10%) présentaient une association épistaxis-obstruction nasale.

➤ **Syndrome otologique :**

Dans notre série, un syndrome otologique est retrouvé chez 24 patients (36%), dont 16 cas (24%) avaient une hypoacousie, 5 cas (7,5%) avaient des otalgies et 3 cas (4,5%) avaient des acouphènes.

➤ **Signes de métastases :**

Les signes de métastases étaient présents chez 19 patients (28 %) dont 15 cas (22%) présentaient des douleurs osseuses, 3 cas (4,5%) avaient des douleurs abdominales et 1 seul cas (1,5%) présentait des douleurs thoraciques.

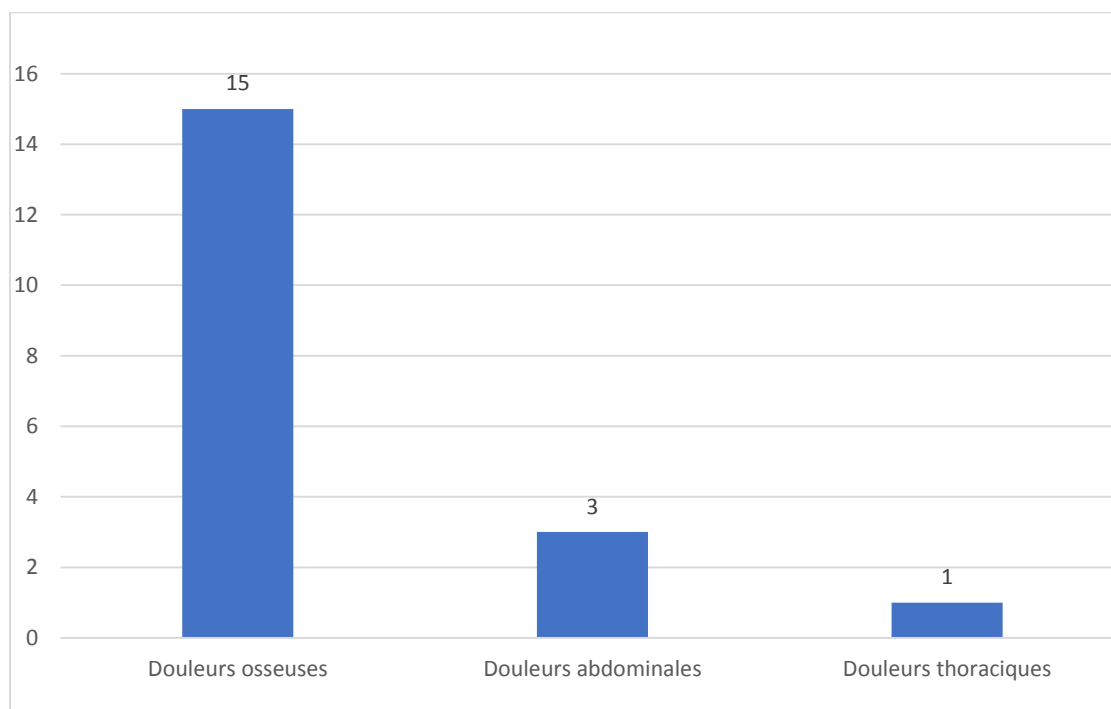


Figure 7. Répartition des cas selon la localisation de la douleur

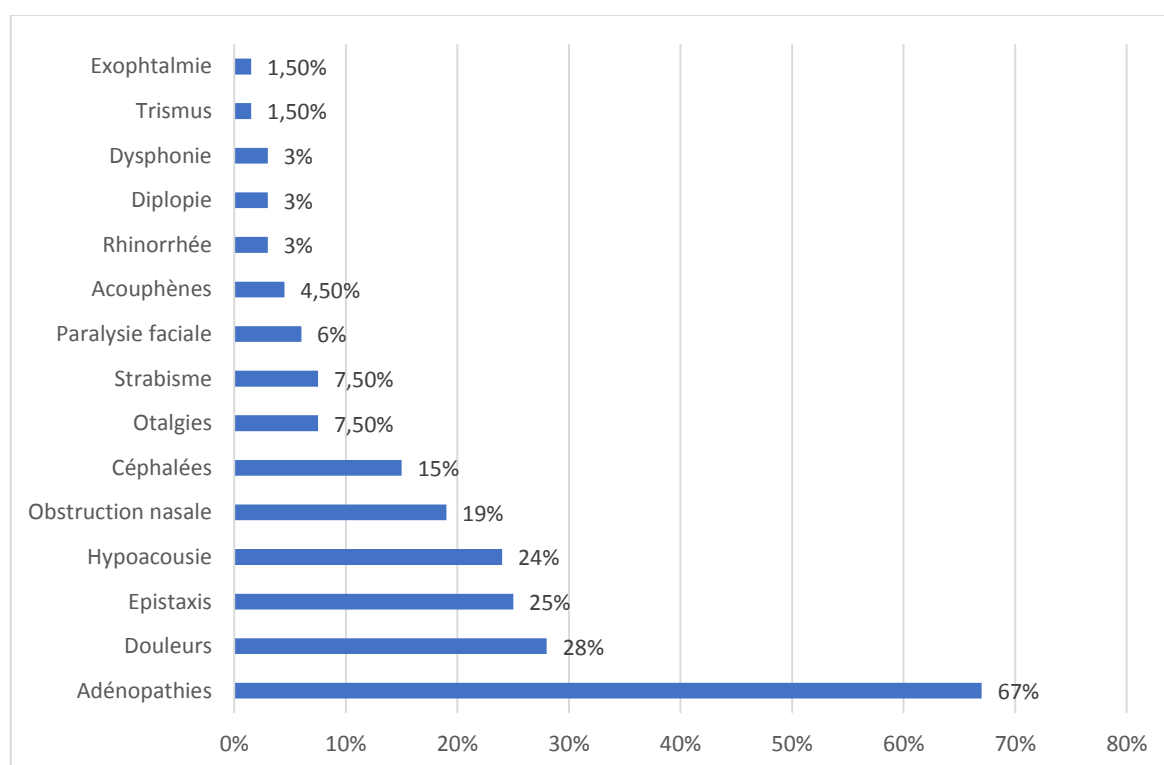


Figure 8. Répartition de la population d'étude selon les symptômes révélateurs

➤ **Altération de l'état général et PS (score OMS) :**

A travers notre étude, l'état général de nos patients a été évalué selon l'indice de performance de l'OMS. (Annexe 5)

La majorité de nos patients (plus de 80%) avaient un état général conservé avec un $PS \leq 1$.

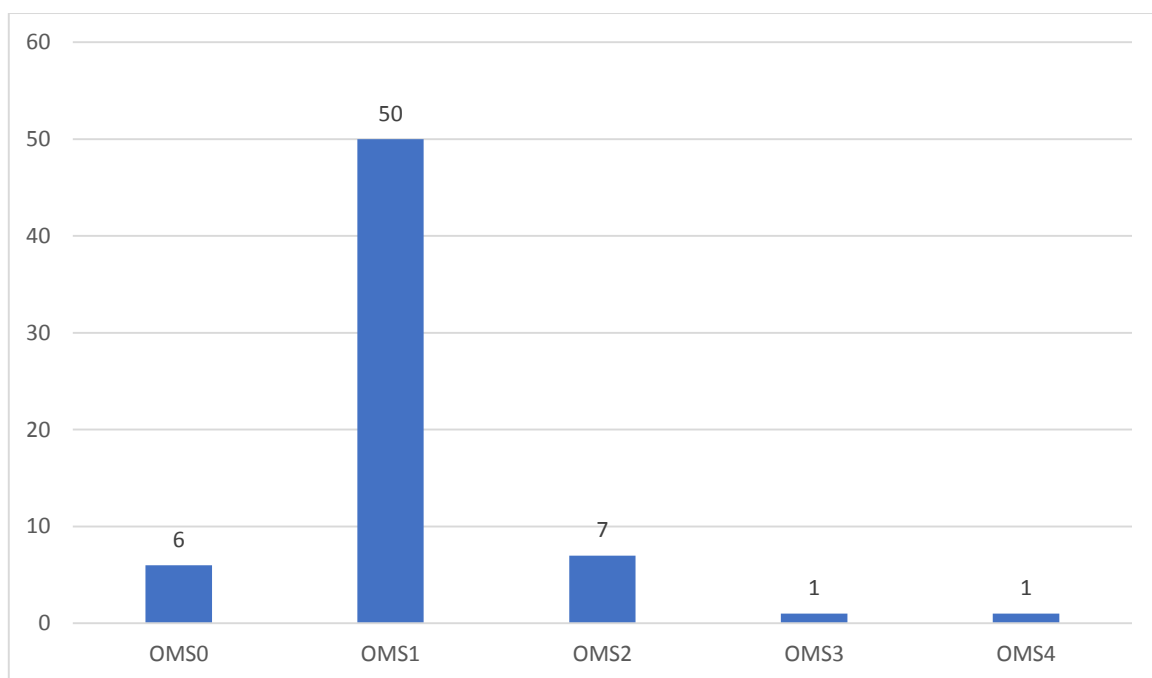


Figure 9. Répartition des patients selon le score OMS

III. Données paracliniques :

1. Caractéristiques anatomo-pathologiques :

- **Siège de la biopsie :**

Le diagnostic histologique a été confirmé sur biopsie du nasopharynx dans 78% des cas et sur biopsie ganglionnaire dans 9% des cas.

Dans 40% des cas on a eu recours à l'immunohistochimie pour confirmer le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels.

- **Type histologique et classification OMS :**

Les carcinomes nasopharyngés de type indifférencié : UCNT (Type 3) étaient retrouvés dans 94% des cas, suivis des carcinomes épidermoïdes (CE) non kératinisant (Type 2) dans 4,5% des cas. Les carcinomes épidermoïdes kératinisant (Type 1) représentaient 1,5% des cas répertoriés.

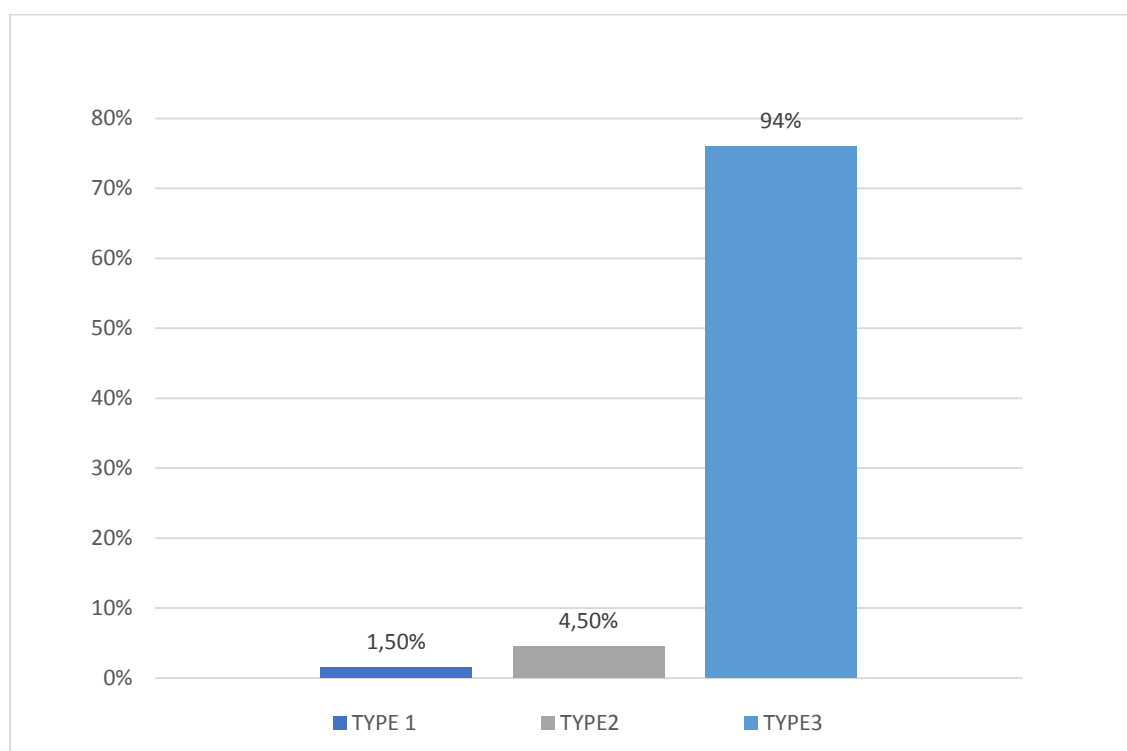


Figure 10. Répartition des patients selon le type histologique

2. Imagerie locorégionale :

Le bilan locorégional s'est basé sur une TDM cervico-faciale chez la majorité de nos patients, une IRM du cavum a été réalisé chez 7 patients.

Ce qui a permis de préciser le siège de la tumeur et d'évaluer son extension locale. La lésion intéressait les différentes parois du cavum surtout la paroi postérieure et latérale droite.

Tableau 2. Répartition des cas selon le siège de la tumeur

Siège Tm	Processus qui envahit tout le cavum	Paroi postérieure	Paroi latérale droite	Paroi latérale gauche	Paroi supérieure	Paroi antérieure	Profil post radique (pas de Tm visible)
Nb cas	25 cas	14 cas	11 cas	5 cas	3 cas	1 cas	7 cas

3. Bilan d'extension :

L'évaluation de l'extension tumorale à distance a fait appel à une radio thorax, une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse a été demandé chez les patients présentant des signes d'appels tels des douleurs osseuses et a objectivé des foyers d'hyperfixation chez 30 d'entre eux (45%), une TDM Cervico-TAP a été effectué chez presque tous les malades (97%) et a objectivé la présence de foyers de métastases à distance chez tous nos patients.

4. Sites métastatiques :

Les localisations secondaires les plus fréquemment retrouvées dans notre série étaient ganglionnaires, osseuses, pulmonaires et hépatiques.

La majorité de nos patients présentaient des métastases multiples (>2) au moment du diagnostic (77%).

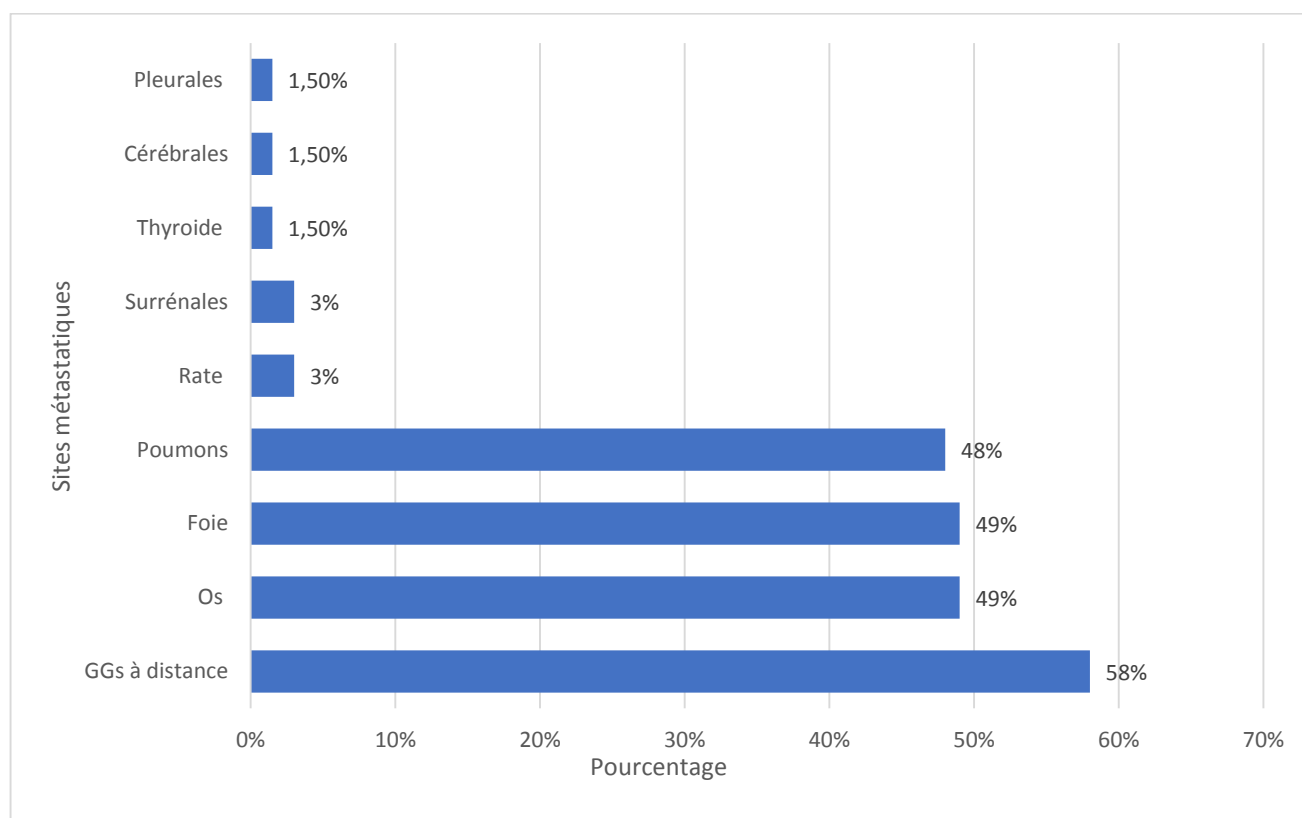


Figure 11. Répartition des patients selon les sites métastatiques

5. Type de métastases :

Dans notre série, 42 patients (62,7%) présentaient des métastases synchrones (cancer du cavum d'emblée métastatique) contre 25 patients (37,3%) qui présentaient des métastases métachrones (cancer du cavum secondairement métastatique).

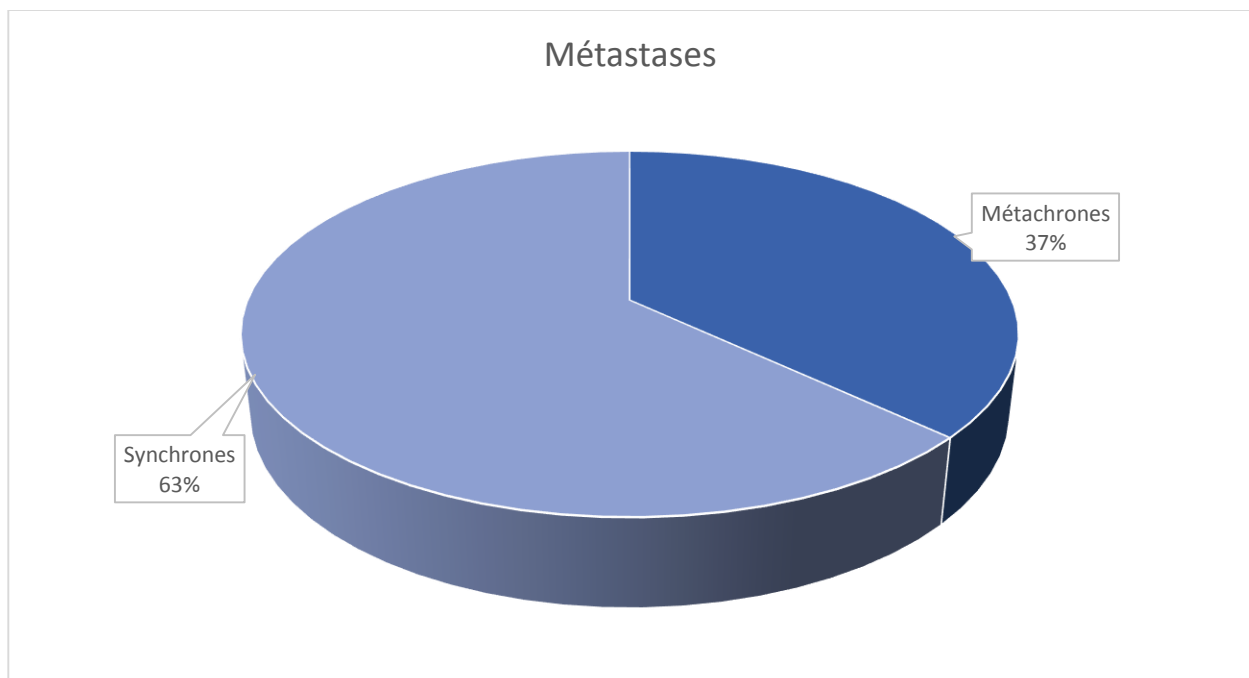


Figure 12. Répartition selon le type de métastases

En cas de métastases métachrones l'intervalle libre de rechute entre la date de fin de traitement et la date de rechute documentée variait entre 4 mois et 8 ans (96 mois) avec un intervalle moyen de 18 mois.

6. Classification T.N.M et stade UICC :

Tous nos patients ont été classés selon la classification T.N.M adoptée par l'UICC 8 ème édition (Annexe 2).

Nous avons pris en compte les données cliniques recueillies à partir de l'examen clinique du patient à son admission et celles de l'imagerie.

Ainsi, dans notre population d'étude, la tumeur a été classée T4 dans 25 cas (37%), T3 dans 22 cas (33%), T2 dans 10 cas (15%) et TX dans 10 cas (15%).

Parmi les 67 patients de notre série, 3 n'avaient pas d'adénopathies soit (4,5%), 11 cas étaient classés N1 soit (16,5%), 24(36%) étaient classés N2, 20 malades étaient classés N3 soit (30%) et 6 autres (NX).

Tous nos patients étaient métastatiques et donc classés Stade IV de l'UICC.

Tableau 3. Répartition des patients en fonction de la classification T.N.M

T.N.M	Nb de patients	Pourcentage
T1-T2	10	15%
T3-T4	47	70%
N0-N1	14	21%
N2-N3	44	66%
M1	67	100%

7. Bilan biologique :

Un bilan pré-thérapeutique comprenant une numération de la formule sanguine complète, une sérologie de l'EBV, un bilan nutritionnel : Protidémie et albuminémie, une fonction rénale : Urée et créatinine sanguine, un ionogramme sanguin, un dosage sérique de la lactico-déshydrogénase (LDH) et des phosphatases alcalines (PAL) a été demandé chez tous nos patients.

Un calcul de la calcémie corrigée ainsi qu'un calcul de la clairance de la créatinine selon la formule MDRD (avant traitement et à la fin de la première ligne) ont été faits chez nos patients.

Une moyenne de 106,4 ml/min de clairance de la créatinine (avant traitement) contre une moyenne de 89 ml/min (à la fin de la première ligne de traitement) a été observée dans notre série.

La sérologie de l'EBV a été faite chez 2 de nos patients et est revenue positive dans les 2 cas.

8. Prise en charge thérapeutique :

Dix patients ont été perdus de vue avant le début de traitement, soit un pourcentage de 15%.

8.1. Chimiothérapie :

Une chimiothérapie en 1ère ligne a été instaurée chez 57 de nos patients, 17 d'entre eux ont reçu une chimiothérapie de 2ème ligne puis dans 3 cas une chimiothérapie en 3ème ligne.

- **1 ère ligne de chimiothérapie :**

La répartition des différents protocoles de chimiothérapie administrés est représentée sur le tableau suivant :

Tableau 4. Répartition des protocoles de chimiothérapie

Protocole	Nombre de patients
Doxorubicine–CDDP	22
5FU–CDDP	17
5FU–carboplatine	6
Epirubicine–CDDP	5
Gemcitabine–CDDP	5
Docetaxel	3
Xeloda (Capécitabine)	3
Carboplatine	3
Epirubicine	2
Paclitaxel	1
Gemcitabine– Carboplatine	1
Méthotrexate	1

La majorité de nos patients ont reçu une bithérapie à base de sels de platine.

Une association de plus de 2 drogues a été indiquée chez certains de nos patients.

Le nombre total de cures reçues par nos patients variait entre 9 et 3 cures avec un nombre moyen de 4 cures, 10 de nos patients ont reçu 1 à 2 cures puis ont été perdus de vue.

Réponse :

L'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie a fait appel à des données cliniques et paracliniques (TDM cervico-TAP).

4 types de réponses ont été objectivés :

- Une réponse partielle chez 8 patients (12%).
- Une stabilité chez 6 patients (9%).
- Une progression chez 5 patients (7,5%).
- Une réponse dissociée (une progression associée à une stabilité ou une réponse partielle) chez 20 (30%) de nos patients.

Une réponse complète après la première ligne de traitement n'a été objectivée chez aucun de nos patients.

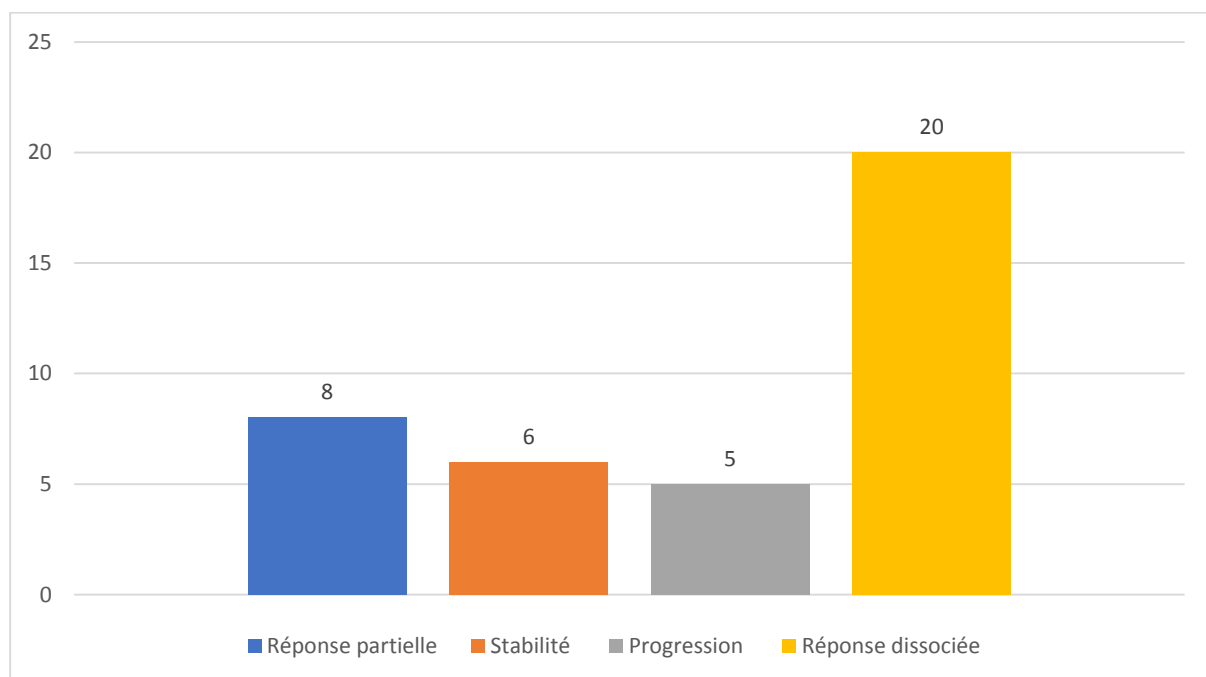


Figure 13. Répartition des patients selon la réponse à la 1 ère ligne de chimiothérapie

- **2^{ème} ligne de chimiothérapie :**

Une 2^{ème} ligne de chimiothérapie a été proposée chez 17 cas devant la progression de la maladie, 4 patients ont reçus la Gemcitabine, 8 patients ont reçu la Docetaxel, 4 patients ont reçus la Paclitaxel, la Xeloda a été associé au traitement chez 4 patients.

Trois types de réponses ont été objectivés :

- Une réponse complète dans un seul cas.
- Une stabilité chez 1 seul patient.
- Une progression chez 9 patients.

- **3^{ème} ligne de chimiothérapie :**

On a eu recours à une 3^{ème} ligne de chimiothérapie dans 3 cas, les protocoles administrés étaient : la Gemcitabine, Méthotrexate et une bithérapie Cisplatine–Doxorubicine.

8.2. Radiothérapie :

Une radiothérapie de la tumeur primitive au cours de la maladie métastatique a été recommandée chez 4 patients.

Une dose de 70 Gy a été administrée à raison d'un fractionnement de 2 Gy par semaine après 3 à 6 cures de chimiothérapie ou avec chimiothérapie concomitante.

Une radiothérapie palliative a été prescrite chez 9 patients (13%) pour des indications antalgiques dans 3 cas et une indication décompressive dans 6 cas (compression médullaire ou cérébrale).

En cas de métastases métachrones, tous nos patients avaient bénéficié d'un traitement de la tumeur primitive fait d'une chimiothérapie néoadjuvante (d'induction) associée à une radiothérapie avec chimiothérapie concomitante.

Des soins de support ont été proposés tout au long de la durée du traitement notamment des traitements symptomatiques et des soins palliatifs (ponction d'ascite, vitaminothérapie...).

9. Évolution :

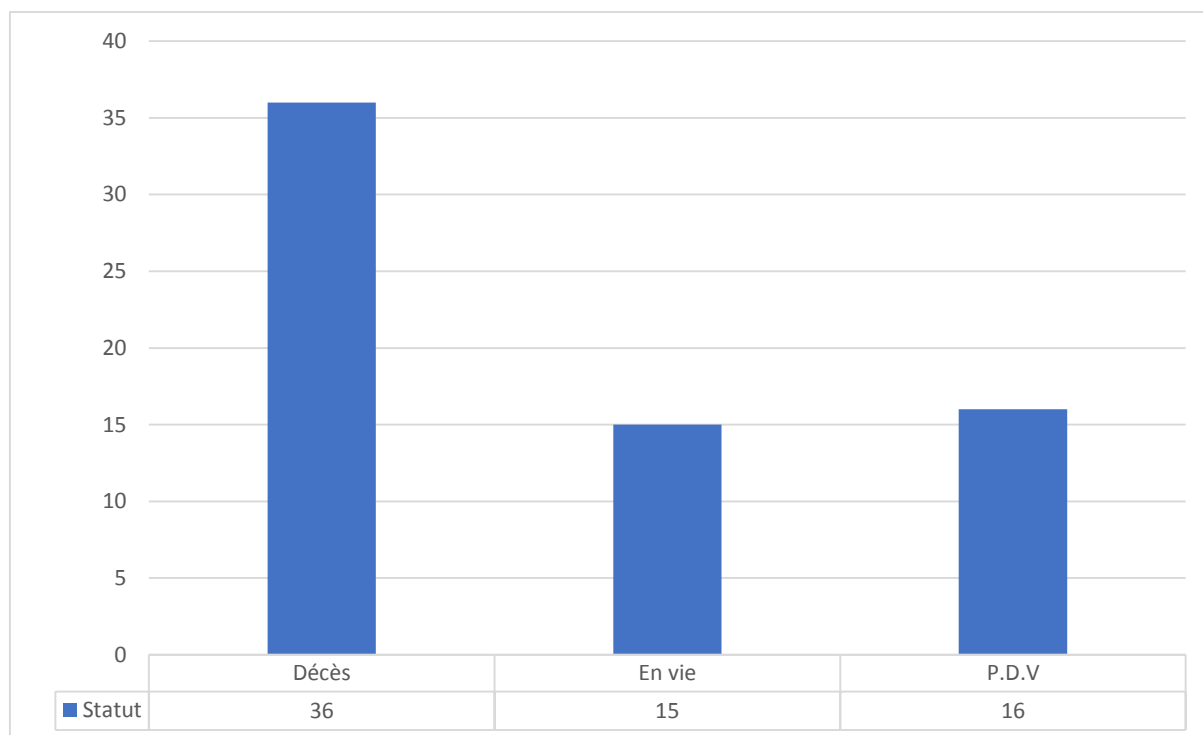


Figure 14. Évolution des patients suivis pour cancer du cavum métastatique

10. Survie et facteurs pronostiques :

10.1. Survie globale :

La survie globale de notre population d'étude était de 59% à 1 an, de 35% à 2 ans et de 32% à 4 ans (fin de l'étude).

La médiane de survie était de 17mois avec un intervalle de confiance à 95% [10 ; 24] mois.

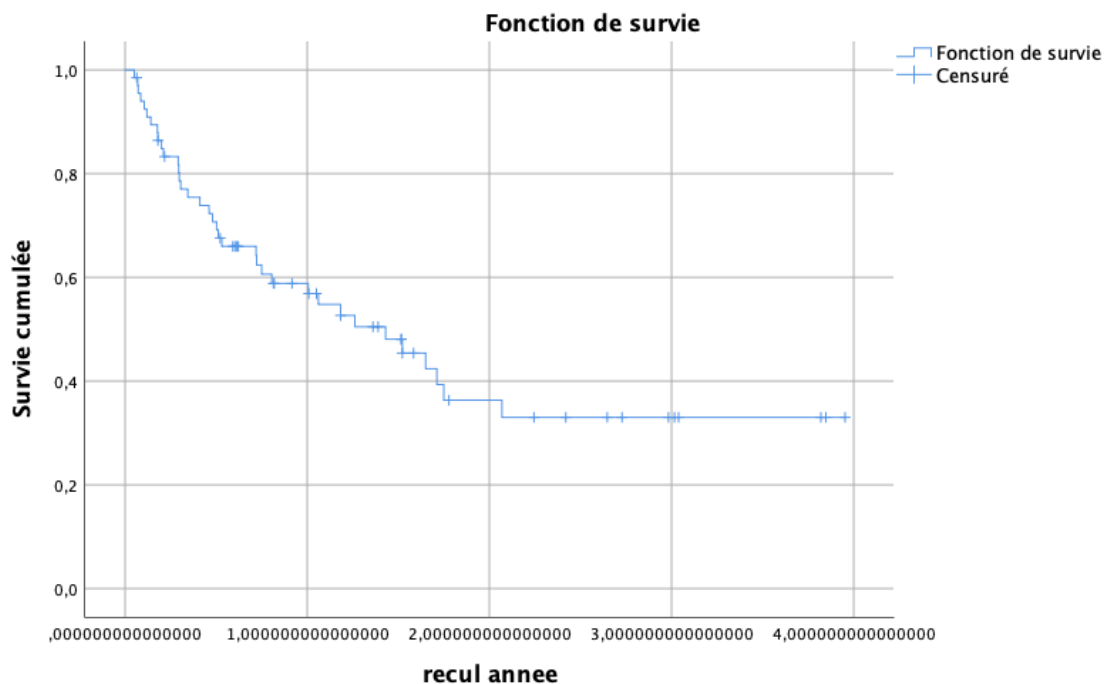


Figure 15. Survie globale de nos patients (Kaplan-Meier)

10.2. Survie sans progression :

La survie sans progression après la première ligne de traitement était de 72% à 1 an, de 38% à 2 ans et jusqu'à la fin de notre étude à 4 ans.

La médiane de SSP était de 20 mois avec un intervalle de confiance à 95% de [12 ; 27] mois.

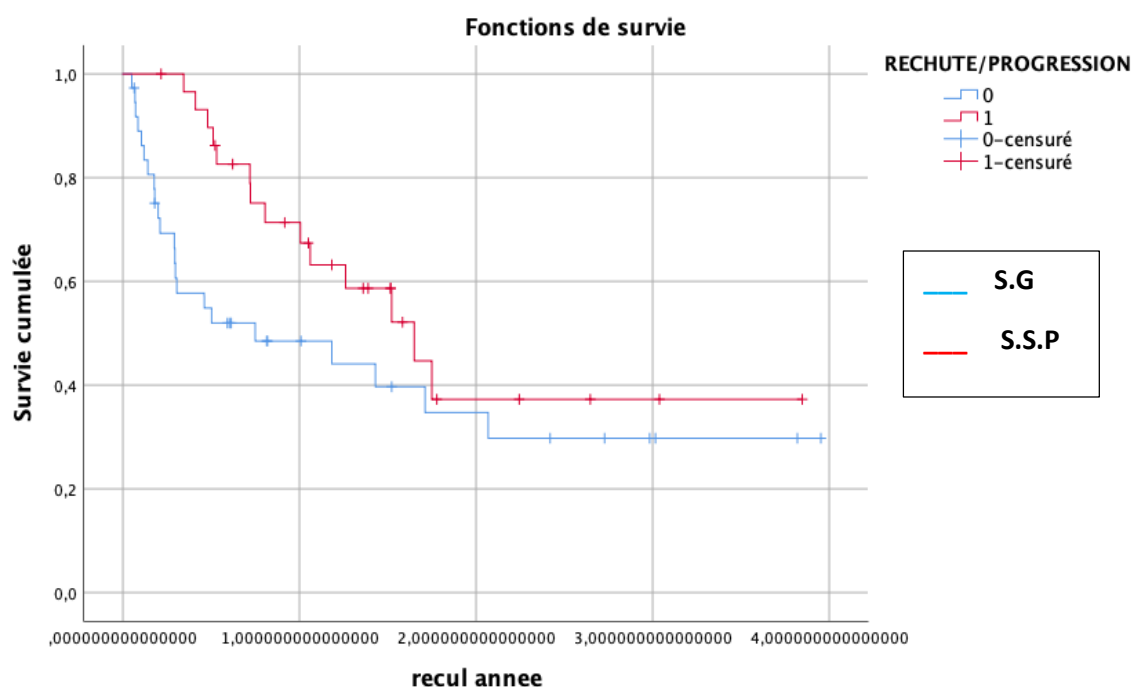


Figure 16. Survie sans progression de nos patients (après 1 ère ligne de ttt)

Tableau 5. Survie globale et survie sans progression

Année	SG (%)	SSP (%)
1 an	59%	72%
2 ans	35%	38%
3 ans	32%	38%
4 ans	32%	38%

10.3. Facteurs pronostiques :**Tableau 6. Analyse de l'association entre les variables cliniques et thérapeutiques et la survie des patients.**

Facteurs pronostiques (variables)	Survie		p-value
	Oui	Non	
Délai de consultation (mois) moy. ± E. T	7.07±5.96	7.79±4.85	0.622
Intervalle libre de rechute (mois) moy. ± E. T	7.03±20.09	8.50±14.98	0.734
Type de métastases - Métachrones - Synchrones n. (%)	9 (29%) 22 (71%)	16(44.4%) 20(55.6%)	0.216
Nombre de métastases - ≤2 - >2 n. (%)	8 (25.8%) 23 (74.2%)	7 (19.4%) 29 (80.6%)	0.569
Site de métastases - OS - GANGLIONS - VISCERES n. (%)	16 (51.6%) 18 (58.1%) 27 (87.1%)	19 (52.8%) 22 (61.1%) 32 (88.9%)	1 0.8091
T. (Stade Tumoral) -T2 -T3 -T4 -TX n. (%)	6 (19.4%) 10 (32.3%) 11 (35.5%) 4 (12.9%)	4 (11.1%) 12(33.3%) 14 (38.9%) 6 (16.7%)	0.808
N. (Envahissement ganglionnaire) -N0 -N1 -N2 -N3 -NX n. (%)	1(3.2%) 6(19.4%) 15(48.4%) 6(19.4%) 3(9.7%)	2(5.6%) 5(13.9%) 9(25.0%) 17(47.2%) 3(8.3%)	0.144
T initiale -T1 -T2 -T3 -T4 n. (%)	1(3.2%) 1(3.2%) 2(6.5%) 2(6.5%)	0 6(16.7%) 2(5.6%) 2(5.6%)	0.374

N initiale –N0 –N1 –N2 –N3 n. (%)	0 3(9.7%) 3(9.7%) 0	2(5.6%) 5(13.9%) 1(2.8%) 2(5.6%)	0.270
M initiale –M0 –M1 n. (%)	6(19.4%) 0	10(27.8%) 0	0.567
OMS (PS) 0–1 ≥ 2 n. (%)	27(93.1%) 2(6.9%)	29(80.6%) 7(19.4%)	0.172
Biopsie –Ganglionnaire –Autre (Nasopharynx, métastase) –Pas de biopsie n. (%)	5(16.1%) 23(74.2%) 3(9.7%)	1(2.8%) 29(80.6%) 6(16.7%)	0.142
Biopsie initiale (groupe rechute) –Oui –Non n. (%)	7(87.5%) 1(12.5%)	15(100%) 0	0.348
Lymphopénie –Oui –Non n. (%)	14(70%) 6(30%)	14(87.5%) 2(12.5%)	0.257
Anémie –Oui –Non n. (%)	17(70.8%) 7(29.2%)	17(68%) 8(32%)	1
Thrombocytose –Oui –Non n. (%)	5(21.7%) 18(78.3%)	3(13%) 20(87%)	0.699
Hyperleucocytose –Oui –Non n. (%)	4(17.4%) 19(82.6%)	7(30.4%) 16(69.6%)	0.491

Calcémie corrigée –Normale –Hypocalcémie –Hypercalcémie n. (%)	10(32.3%) 2(6.5%) 0	9(25%) 2(5.6%) 2(5.6%)	0.558
PAL –Normales –Elevées n. (%)	3(75%) 1(25%)	3(100%) 0	1
Clairance de la créatinine (après la 1 ère ligne) –Normale –Diminuée (<90ml/min) n. (%)	9(39.1%) 14(60.9%)	12(57.1%) 9(42.9%)	0.365
Carboplatine n. (%)	4(12.9%)	5(13.9%)	1
Cisplatine n. (%)	23(74.2%)	19(52.8%)	0.082
5-FU n. (%)	11(35.5%)	9(25%)	0.426
Doxorubicine n. (%)	10(32.3%)	11(30.6%)	1

Délai de consultation :

Le délai moyen de consultation était de 7.07 ± 5.96 mois dans le groupe survie contre 7.79 ± 4.85 mois dans le groupe décès. Toutefois, La relation entre le délai de consultation et la survie des patients dans notre série n'était pas statistiquement significative ($p=0.622 > 0.05$).

Intervalle libre de rechute :

L'intervalle libre de rechute en cas de métastases métachrones a été défini comme la période comprise entre la date de fin de traitement (de la tumeur primitive) et la date de diagnostic de la rechute métastatique.

La moyenne de rechute était plus prolongée dans le groupe de patients décédés. Cependant, aucune relation statistiquement significative n'a été retrouvée ($p>0.05$).

Classification T :

La classification T n'avait pas de relation statistiquement significative en termes de survie ($p=0.808$), mais T4 paraissait de mauvais pronostic.

Classification N :

Le statut ganglionnaire n'était pas significatif en termes de survie ($p=0.144$), mais les patients ayant un stade N2 semblaient plus favorisés.

OMS (PS.) :

L'indice de performance OMS n'influence pas de manière significative la survie de nos patients ($p=0.172$).

Protocole thérapeutique :

Le protocole de chimiothérapie reçu n'était pas un facteur significatif avec absence de différence statistiquement significative entre nos patients en termes de survie. Pourtant les patients ayant reçu de la Cisplatine semblaient plus favorisés ($p=0.082$).

DISCUSSION

I. Profil épidémiologique :

1. Incidence et répartition géographique :

Selon les statistiques de GLOBOCAN 2020 (Global cancer observatory) 133 354 nouveaux cas de cancer du cavum ont été diagnostiqué dans le monde soit 0,7% des cancers ; le nombre de décès est estimé à 80008 cas soit 0,8%. Le CNP occupe ainsi la 22ème place parmi l'ensemble des cancers. [5]

Dans le monde, l'incidence standardisée du cancer du cavum en 2020 est de l'ordre de 1.7 cas pour 100 000 hab. [6]

Le carcinome du nasopharynx (CNP) est une maladie assez rare avec une répartition ubiquitaire et très hétérogène. Cette distribution géographique à travers le monde représente une des plus importantes caractéristiques de la maladie. En effet, à l'échelle mondiale, on peut distinguer trois zones avec trois niveaux d'incidence : [2,7]

- Zones géographiques à haut risque :

Le sud-est Asiatique et en particulier le sud de la Chine et à Hong Kong où la maladie sévit à l'état endémique. Une mention particulière doit être faite pour les Inuits au Groenland et les Esquimaux en Alaska.

L'incidence atteint 20 à 30 cas pour 100 000 habitants.

Le CNP constitue 18% de l'ensemble des cancers en République populaire de Chine et le premier des cancers des VADS ; il existe des sous-groupes à très haut risque tels que les hommes de 44 à 55 ans de la région de Canton au sud de la Chine (Incidence : 100 à 120 nouveaux cas pour 100 000 hab.)

- Zones géographiques à risque intermédiaire :

L'Afrique du nord principalement le nord-est africain (Le Maghreb) et le pourtour du bassin méditerranéen.

L'incidence dans les trois pays du nord de l'Afrique (Maroc, Algérie et Tunisie) varie de 5 à 7 cas pour 100 000 hab.

Au Maroc, selon GLOBOCAN 2020, 879 nouveaux cas ont été recensés soit 1,5%, le CNP occupe donc le 17eme rang avec un nombre de décès estimé à 537 cas et une incidence d'environ 3.7 cas pour 100 000 hab. [8]

Selon le registre du cancer de la région du grand Casablanca entre la période de 2008 à 2012, le cancer du cavum représente 1.79% de l'ensemble des cancers au Maroc avec une incidence estimée à 1.99 nouveaux cas /100 000 habitants et un pic d'incidence entre 40 et 49 ans. [1]

- Zones géographiques à bas risque :

En Europe, aux Etats unis, au Japon et en Océanie le CNP est une maladie rare et sporadique avec une incidence de 0,5 à 2 cas pour 100 000 hab.

Il représente 0.25 à 0.5% de l'ensemble des cancers et la majorité des cas observés concerne une population immigrée nord-africaine ou asiatique.

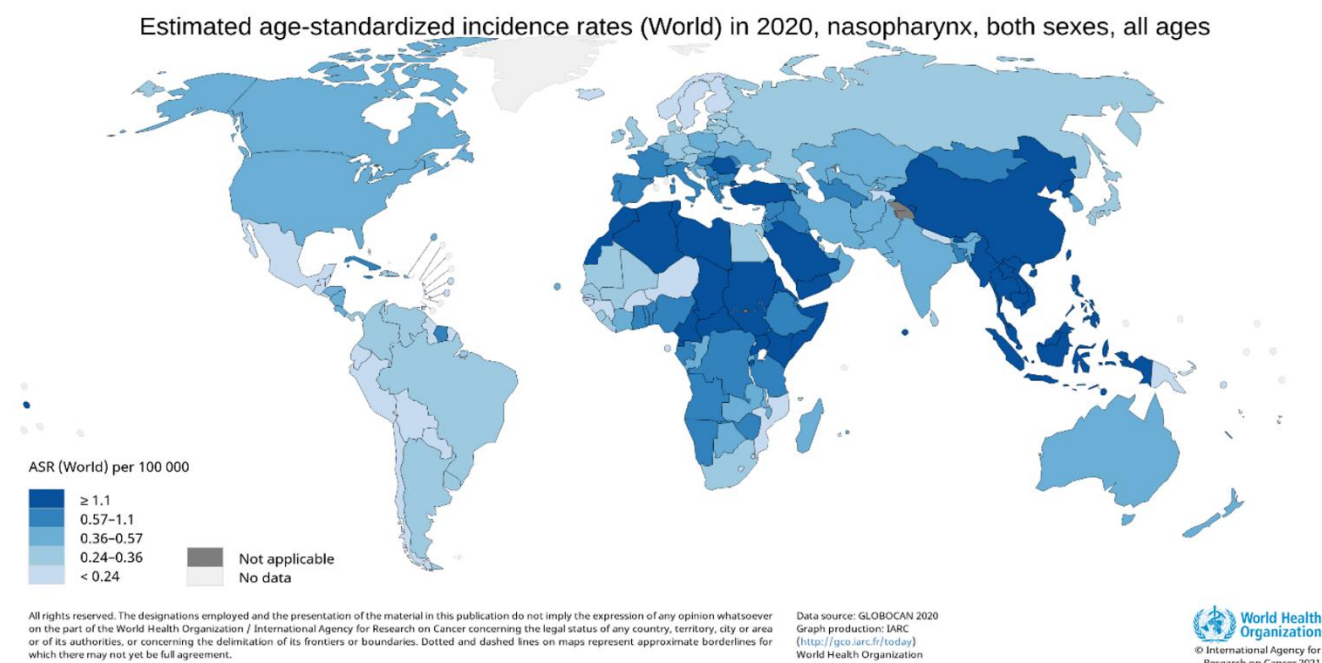


Figure 17. Répartition des cancers du nasopharynx dans le monde selon les niveaux d'incidence (Globocan 2020)

2. Épidémiologie des métastases

Les métastases à distance sont fréquentes dans les CNP, avec des taux très élevés dans les séries d'autopsies, variant entre 38 et 87%. [9]

Lors du diagnostic initial, des métastases sont découvertes chez seulement 5 à 15 % des patients. Il s'agit principalement de métastases découvertes au cours de l'évolution de la maladie. Le taux global de métastases est de 25 à 30 %. [10]

Dans notre série on a recueilli 297 cas de cancer du cavum durant une période de 4 ans (2017–2020), dont 67 cas ont présenté des métastases à distance soit 23% et dont les formes d'emblée métastatiques représentent 14% des cas ce qui est concordant avec les données de la littérature mondiale.

3. Répartition selon l'âge :

Le cancer du nasopharynx se rencontre à tout âge avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans. Dans la plupart des populations à faible risque l'incidence a tendance à augmenter progressivement avec l'âge. En revanche, dans les groupes à haut risque, le cancer du cavum est caractérisé par une distribution bimodale avec un premier pic chez le jeune adolescent de 15–19 ans et un deuxième pic chez l'adulte âgé de 65–79 ans.

Dans les pays à risque intermédiaire, notamment dans le Maghreb, la distribution est bimodale également avec un pic entre 10 et 25 ans et un deuxième entre 45 et 60 ans. [11]

De manière intéressante, cette distribution bimodale n'est pas retrouvée dans les séries marocaines. En effet, selon l'étude épidémiologique menée par Arfaoui en 2007, l'âge moyen de survenue du cancer du cavum est de $46,6 \pm 14,82$ ans avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans (25,8% des cas) [12]

Pour les séries faites sur les formes métastatiques l'âge moyen des patients était de 46 ans. [13, 14]

Notre étude reproduit la même distribution en fonction de l'âge avec un seul pic de fréquence compris entre 50 et 60 ans.

Tableau 7. Comparaison de l'âge moyen de survenue entre différentes séries

Etudes	Année	Pays	Pic de fréquence	Age moyen	Ages extrêmes
Sarra Ouni [13]	2016	Tunisie	41–60 ans	49 ans	10–78 ans
Khanfir A. [14]	2006	Tunisie	15–25 ans 35–55 ans	41.5 ans	13–73 ans
Yeh T. [15]	2006	Taiwan	–	53 ans	20–86 ans
Notre étude	2020	Maroc	50–60 ans	49 ans	16–80 ans

4. Répartition selon le sexe :

Dans presque toutes les populations étudiées, y compris notre étude, et quelle que soit la région géographique ou le degré de différenciation ; l'incidence du CNP est plus élevé chez les hommes que chez les femmes avec une sex-ratio de 2 à 3 H / 1 F. [16]

Tableau 8. Comparaison de la sex-ratio entre différentes séries

Etude	Nombre de cas	Sex-Ratio
Sarra Ouni [13]	51	6.2
Khanfir A. [14]	95	3,1
Notre série	67	3

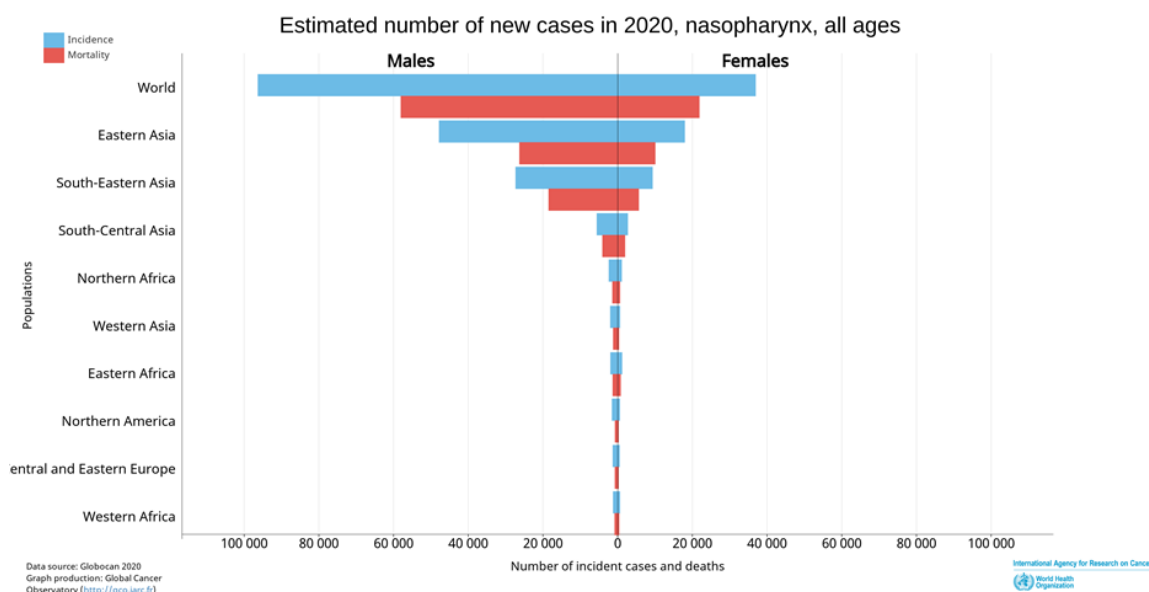


Figure 18. Répartition des nouveaux cas du cancer du nasopharynx en 2020 selon le sexe

5. Mortalité :

En 2020, 80 008 décès par cancer du cavum ont été enregistrés dans le monde, répartis en 58 094 décès chez les hommes et 21 914 décès chez les femmes avec une sex-ratio de 2.65 et donc un taux de mortalité par CNP plus faible chez les femmes (selon Globocan 2020).

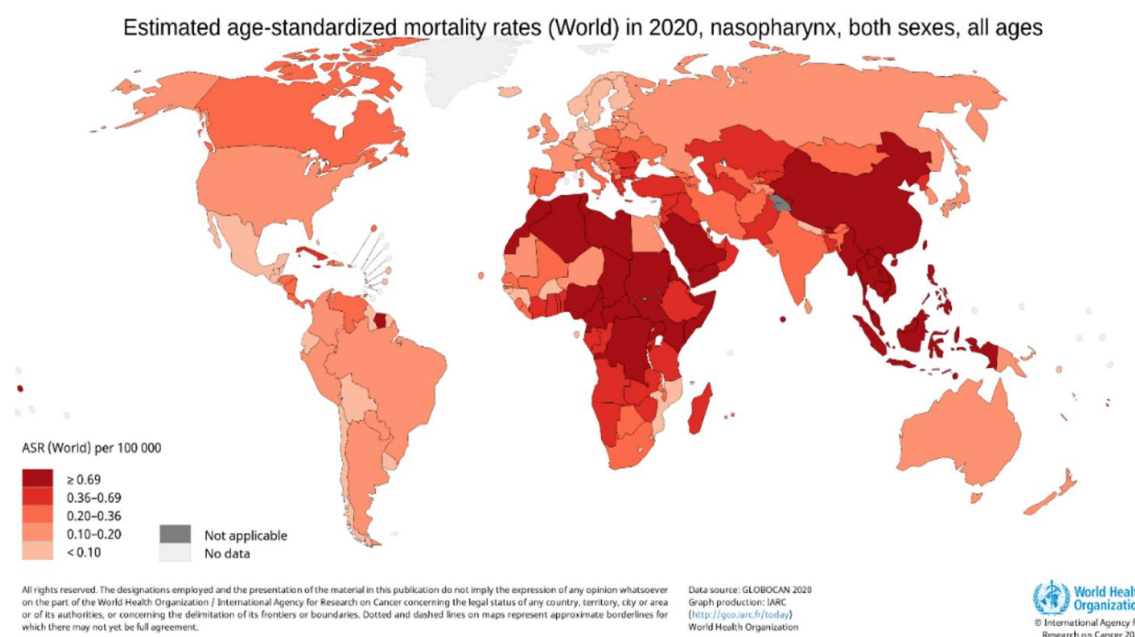


Figure 19. Répartition des cancers du nasopharynx dans le monde selon les niveaux de mortalité (Globocan 2020)

Les taux de mortalité les plus élevés sont enregistrés dans les pays suivants : L'Indonésie, La Malaisie, Le Laos, Le Vietnam, Le Myanmar et Les Philippines.

Selon Globocan 2020, le Maroc figure aussi parmi les pays ayant les taux de mortalité les plus élevés dans le monde avec une incidence estimée à plus de 0.69 décès pour 100.000 hab.

Nous rapportons dans cette étude les résultats de survie d'une population du nord est du Maroc, cependant des données de mortalité nationale plus fiable, nécessiteraient la mise en place d'un registre nationale avec des données de survie des patients.

6. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer du cavum sont multiples, son étiopathogénie est multifactorielle et non encore élucidée impliquant une interaction complexe entre plusieurs facteurs : génétiques, viraux, environnementaux et diététiques.

Notre étude n'a pas pour objectif de rechercher les facteurs de risque de CNP dans cette population, cependant nous décrivons la fréquence des différents facteurs connus.

6.1. Facteurs génétiques :

Le CNP se caractérise par un ensemble d'anomalies chromosomiques et d'altérations génomiques durant son développement et sa progression, essentiellement au niveau des gènes suppresseurs de tumeurs.

L'existence de facteurs génétiques est suggérée aussi par la liaison entre certains groupes HLA et le carcinome nasopharyngé comme : **HLA-A2 et HLA-B-Sin2** (Singapour) chez le sujet chinois ; ou **HLA-B5** pour des populations algériennes.

Le caractère ethnique est souligné par le fait qu'en région à haut risque telle que la partie sud de la Chine, certaines ethnies sont entièrement préservées tandis que d'autres présentent une forte incidence (province du Guangdong). [17]

Ainsi, l'observation de cas familiaux suggère une prédisposition génétique au cancer du cavum. Dans notre étude, 2 malades présentaient un cancer du cavum familial et 2 autres avaient un antécédent de néoplasie familiale.

La persistance d'un risque élevé après une implantation dans une région à faible risque est un autre argument. La diminution de ce risque dans une telle situation d'émigration souligne un probable rôle environnemental associé.

2.2. Facteurs liés à l'environnement :

L'exposition prolongée à certains facteurs environnementaux serait impliquée dans la survenue du CNP :

- **Origine alimentaire** : Plusieurs études épidémiologiques incriminent l'alimentation comme facteur étiologique de ce cancer. En effet, ce sont les nitrosamines (substances cancérigènes qui affectent plus particulièrement les cellules épithéliales nasopharyngées) qui sont incriminées dans la genèse des CNP. Ils sont retrouvés à des taux élevés dans les poissons séchés et salés (mode de conservation très utilisé en République populaire de Chine).

Dans les populations maghrébines, la consommation d'aliments à base de viandes séchées et salées « Khlia, Kaddid », d'aliments épicée ou contenant « l'harissa », des saumures et des mets contenant du « Smen » exposent à un risque élevé de CNP. [18]

- **Facteurs inhalés** : certains baumes et huiles à base d'extrait d'euphorbiacées, utilisés intensivement par la médecine chinoise traditionnelle dans le traitement des troubles rhinologiques, sont suspectés. [17]

L'exposition professionnelle au formaldéhyde, aux fumées de combustion et à la poussière de bois avaient démontré un excès de risque du CNP.

- **L'alcool et le tabac** : ne constituent pas des facteurs favorisant les carcinomes nasopharyngés, quel que soit le degré de différenciation ou la région géographique considérée. [17]

Dans notre série, une consommation alcoolo-tabagique a été notée chez 26 cas soit 38,8% de la population étudiée. Cependant, leur association au CNP ne peut être mesurée. Des études ayant comme objectif l'identification des facteurs prédisposants aux CNP dans notre population doivent être menées.

2.3. Facteurs viraux :

L'Epstein-Barr virus

La relation entre l'EBV et le carcinome pharyngé indifférencié (type OMS 2 et 3) est bien établie et existe quelle que soit la région géographique. La preuve de cette relation est double : au sein du tissu tumoral par la mise en évidence du EBV ; et le profil sérologique.

Le virus d'Epstein-Barr est un Herpesviridae qui a été décrit en 1964 par Epstein et Barr dans les cellules du lymphome de Burkitt, il se transmet par voie salivaire et infecte plus de 90% de la population adulte.

Les patients atteints du cancer du rhinopharynx se caractérisent par une augmentation des taux d'anticorps anti-EBV et de la charge virale EBV. Cette a été constatée avant l'apparition du cancer clinique également, chez les sujets à risque ou atteints de carcinome infraclinique. Une fois le traitement mis en place, on note une diminution de ces marqueurs, et leur réascension à distance ou des taux persistants suggérerait une rechute. [19]

La majorité des publications évoque le profil sérologique spécifique des patients porteurs d'un carcinome pharyngé indifférencié, qui se caractérise classiquement par l'élévation des anticorps IgA anti-VCA (marqueurs relativement spécifiques des carcinomes nasopharyngés), les publications citent également l'élévation des taux d'IgG anti-VCA et anti-EA (marqueurs relativement sensibles). [20,21]

Ces sérologies constituent une aide diagnostique précise quand la tumeur primitive est sous muqueuse ou bien non visualisée en endoscopie et précisément dans les régions à haut risque.

Ces sérologies sont aussi utilisées pour : le dépistage des sujets à risque en Asie permettant ainsi des diagnostics plus précoces et ainsi un meilleur pronostic ;

Aussi pour la surveillance et le pronostic des CE indifférenciés : la chute des taux d'IgA et IgG anti-VCA/EA après traitement est un élément favorable ; la persistance de taux élevé signe au contraire un échec thérapeutique ; c'est surtout la ré-élévation de ces taux qui est intéressante car elle signe une récurrence tumorale avant même que celle-ci soit détectable cliniquement ou sur imagerie.

Plus récents et d'usage moins courant, nous signalons les anticorps anti-transactineur Zebra.

Leur taux est élevé dans 92% des CE indifférenciés, 84% des MNI et 50% des lymphomes de Burkitt. L'augmentation de ce taux précède d'au moins 6 mois la découverte clinique d'une métastase pulmonaire ou hépatique.

Cependant, des taux élevés sur une seule sérologie ne constituent pas un élément pronostique et c'est seulement la variation de ces taux après traitement qui aura une valeur pronostique.

Le seul élément de départ pouvant signifier un mauvais pronostic correspond à la déficience de l'immunité cellulaire à médiation T (ADCC) : reflété par un taux faible des IgG anti-EBNA.

Si la relation entre l'EBV et le carcinome épidermoïde indifférencié est bien établie, le rôle physiopathologique exact de l'EBV n'est pas connu. De plus, l'origine de cette réactivation virale constatée dans les carcinomes épidermoïdes indifférenciés n'est pas définie. [17]

L'infection par le virus EBV et les habitudes alimentaires ne sont pas des tests de routine et ne font pas l'objet d'investigations systématiques. Ils méritent donc d'être étudiés prospectivement dans la population marocaine pour une meilleure évaluation des facteurs de risque du CNP dans notre contexte.

II. Type histologique et histoire naturelle :

1. Histologie des CNP :

L'UCNT est de loin le sous type histologique prédominant dans notre série.

En effet, 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 ulcérate.

On distingue donc trois types histologiques de tumeurs malignes du cavum chez l'adulte ; les épithéliomas (les plus fréquents) ; le lymphome malin non hodgkinien (beaucoup moins fréquent) et les autres tumeurs malignes (rares). [22]

Carcinome épidermoïde :

Les carcinomes représentent plus de 90% des cancers qui surviennent au niveau du cavum surnommés aussi épithéliomas (NPC). La classification de l'organisation mondiale de la santé distingue trois types de carcinomes épidermoïdes : CE bien différencié kératinisant (Type I) 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 ; CE non kératinisant (Type II) 15 à 20% des cas ; CE indifférencié nasopharyngé dit UCNT (Type III). [17]

Ce dernier type est fortement majoritaire plus des deux tiers des carcinomes ; il présente en microscopie optique un aspect histologique particulier caractérisé par la présence de cellules tumorales de grande taille aux limites floues disposés en amas irréguliers au sein d'un stroma lymphoïde, posant parfois le problème de diagnostic différentiel avec un lymphome. Ces caractéristiques histologiques des UCNT peuvent aider au diagnostic de métastases de carcinomes nasopharyngés.

Il en ressort que dans les régions endémiques, la majorité des carcinomes nasopharyngés sont classés type III selon la répartition OMS et représentent plus de 90% des cas selon les différentes études contre 94% des cas dans notre série. [23,24]

Tableau 11. Répartition des patients selon le type histologique

Etudes	I	II	III(UCNT)
Khanfir A. [14]	–	–	92%
Zeng L. [24]	–	3%	97%
Notre série	1.5%	4.5%	94%

Les techniques immunohistochimiques sont parfois indispensables au diagnostic (surtout les types 2 et 3) en utilisant des anticorps monoclonaux :

- anti-kératine : positif uniquement en cas de carcinome ;
- ou spécifiques de l'antigène nucléaire du virus Epstein-Barr (EBNA) mis en évidence au sein des cellules épithéliales par des techniques
- d'immunofluorescence (test ACIF « anti-complément immunofluorescence »).

Des techniques de biologie moléculaire permettent de mettre en évidence la présence d'ADN viral pour EBV dans les cellules tumorales par hybridation in situ des acides nucléiques ou par PCR. [17]

Dans notre série on a eu recours à l'immunohistochimie chez 40% des patients soit pour confirmer le diagnostic en cas de confusion histologique avec d'autres pathologies soit en cas de biopsie exérèse ganglionnaire.

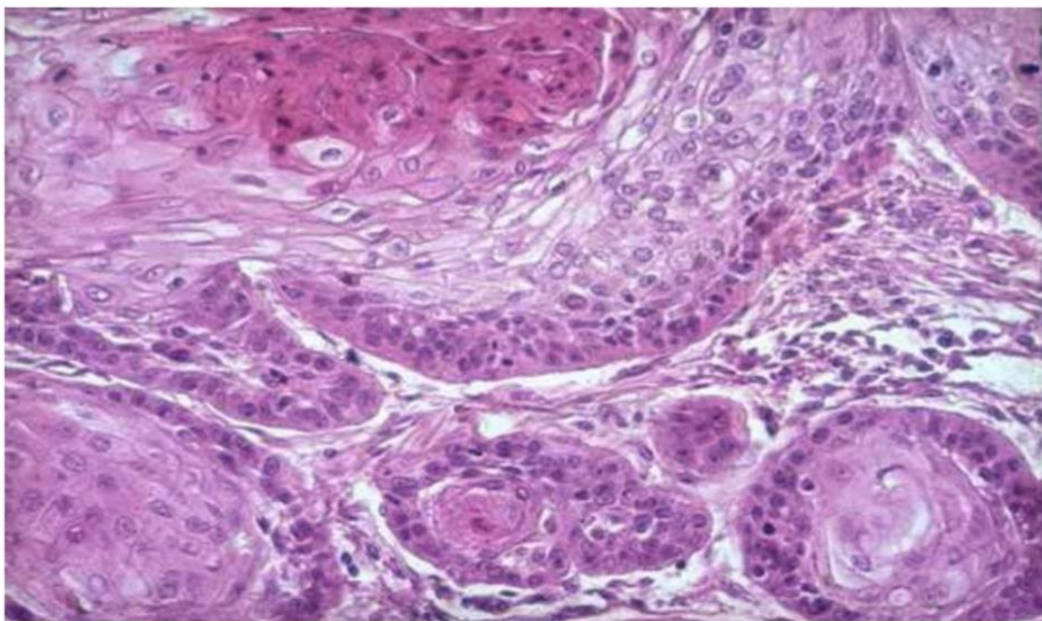


Figure 20. Carcinome épidermoïde bien différencié [17]

Lymphome malin non hodgkinien :

En microscopie optique, le lymphome malin non hodgkinien est caractérisé par une prolifération monomorphe de cellules lymphoïdes malignes.

Un prélèvement étudié à l'état frais permet la réalisation d'une cytologie et le phénotypage immunologique indispensable pour la décision thérapeutique ; et la réalisation du caryotype des cellules tumorales.

Au niveau du nasopharynx, il s'agit le plus souvent d'un lymphome de haut grade de malignité, à grandes cellules de phénotype B. [17]

Autres types histologiques :

Les autres types histologiques retrouvés dans les tumeurs du rhinopharynx sont : les adénocarcinomes, les tumeurs malignes d'origine salivaire (cylindrome ou carcinome adénoïde kystique, les mélanomes, les sarcomes (très rares), les plasmocytomes et les craniopharyngiomes.

Le rhabdomyosarcome du cavum est une tumeur à différenciation musculaire striée, fréquente chez l'enfant. [17]

Ainsi la tumeur maligne du cavum de l'adulte est majoritairement non glandulaire, non lymphoïde, de type épithélial, peu ou pas différenciée.

4. Modalités d'extension tumorale, ganglionnaire et à distance :

Les points de départ du CNP sont multiples, mais le plus souvent naissent au niveau de la fossette de Rosenmüller. Il se propage en sous muqueux avec infiltration précoce des muscles palatins puis continue son extension vers les zones de moindre résistance pour envahir les structures les plus résistantes après.

L'extension est multidirectionnelle et peut combler partiellement ou totalement le cavum : [25]

- En avant : vers la fosse nasale puisqu'il n'existe pas de barrière anatomique qui sépare entre les deux. Ainsi la tumeur peut facilement infiltrer la fosse ptérygopalatine et se propager vers l'orbite et la fosse infra-temporale.
- Latéralement : vers les trompes d'Eustaches, l'espace parapharyngé pour atteindre ensuite le muscle ptérygoïde, le foramen ovale et le sinus caverneux.
- En haut : vers la base du crâne à travers le foramen lacerum et le foramen ovale la tumeur s'étend en intracrânien après lyse osseuse ; l'extension peut se faire aussi vers le clivus et le sinus sphénoïdal.
- En postérieur : vers l'espace rétropharyngé, les muscles pré vertébraux et le clivus.
- En inférieur : vers l'oropharynx et la loge amygdalienne.

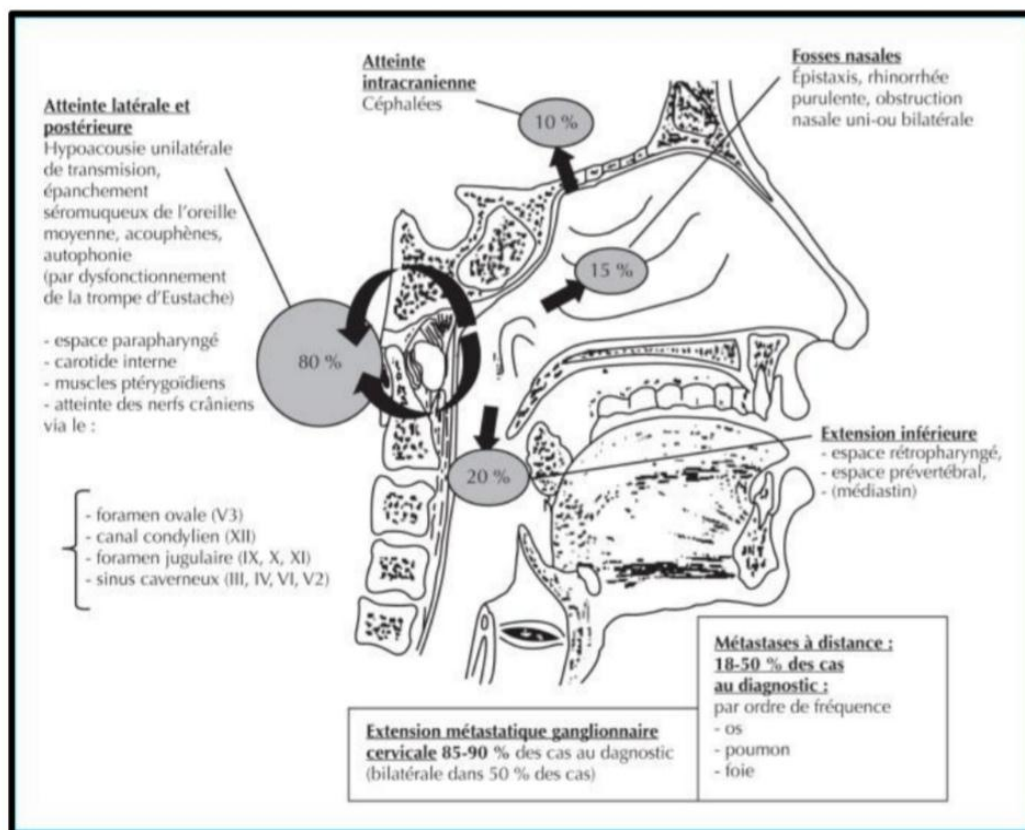


Figure 21. Schéma anatomique des voies d'extension des cancers du cavum [26]

Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans les carcinomes épidermoïdes indifférenciés (dans 85 à 90% des cas). Ils se propagent du haut niveau cervical vers le bas et sont souvent bilatérales (plus de 50% des cas).

Les ganglions sous mastoïdiens et les ganglions rétropharyngés sont les plus fréquemment envahis.

Le carcinome épidermoïde kératinisant est moins souvent métastatique mais il a tendance à récidiver localement.

La progression à distance se fait essentiellement par voie hématogène et lymphatique. L'os représente le site métastatique le plus fréquent dans les CNP (dans 70% des cas) suivi par les métastases pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires à distance (axillaires, médiastinales, rétro péritonéales). [27]

De rares études mentionnant la réalisation systématique d'autopsies de patients décédés par un CNP indiquent une dissémination métastatique particulièrement élevée (> 50% des cas).

La fréquence de métastases rapportée au diagnostic peut varier aussi selon la précision du bilan pré-thérapeutique. Dans les séries basées sur la recherche de métastases ; un taux de 5 à 10% a été retrouvé. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30% chez les patients classés (N3). [28]

Les résultats de notre étude reflètent bien ce mode d'extension qui est maintenant bien établie dans la littérature médicale.

III. Modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique :

1. Signes cliniques et circonstances de découverte :

La topographie profonde du nasopharynx et son accès difficile à l'examen clinique font que le cancer du cavum reste cliniquement silencieux pendant une longue période. [29] Les premiers signes cliniques ne sont pas spécifiques, la symptomatologie est riche et multivariée due essentiellement à l'envahissement des structures de voisinage. Ce qui explique les longs délais de consultation et le diagnostic souvent tardif surtout en absence de signe évocateur de cancer. [30]

L'évaluation initiale des patients atteints d'un CNP consiste en un examen clinique précis ; une nasofibroscopie associée à un examen des aires ganglionnaires, un bilan cervical, un examen des paires crâniennes ainsi qu'une évaluation de l'état général. [31, 32]

Tableau 9. Etat général des patients (OMS) selon les séries

Etudes	PS 0–1	PS ≥ 2
Khanfir A. [14]	53%	47%
Toumi N. [33]	69%	31%
Notre série	84%	14%

Selon les différentes études menées à ce jour, le délai moyen de consultation varie entre 8 et 10 mois. [7 ; 34]

Dans notre série, le délai entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic de la maladie métastatique variait entre 1 et 24 mois, avec un délai moyen de consultation d'environ 7,85 mois. Ce retard diagnostic dans notre contexte mérite d'être souligné.

Les circonstances de découverte des carcinomes nasopharyngés sont multiples :

L'adénopathie ganglionnaire cervicale représente le motif principal de consultation dans 60 à 90% des cas. [7] Ces adénopathies sont haut situées dans le territoire sous-digastrique, spinal haut et jugulocarotidien ou sus claviculaire, de distribution unilatérale ou bilatérale, de consistance dure, indolore, souvent adhérentes au plan profond et augmentant rapidement de volume. [35,36]

Selon notre étude, l'atteinte ganglionnaire a été présente chez 67% des cas dont 30% était bilatérale et 32% unilatérale.

Le syndrome otologique représente 25 à 60% des motifs de consultation, souvent unilatéral il est en rapport avec l'obstruction de la trompe d'Eustache par la tumeur. [37,38] Dans notre série, il était présent chez 36% des patients à type d'hypoacousie de transmission, acouphènes, otalgies et sensation de plénitude de l'oreille.

Le syndrome rhinologique est à l'origine d'environ 20 à 50% des cas, conséquence de l'envahissement tumoral en antérieur atteignant ainsi les fosses nasales et les choanes. [39] Il se manifeste par une obstruction le plus souvent unilatérale ou la sensation d'un corps étranger rétro nasal, fréquemment associé à des épistaxis. [40] Dans notre série, ces signes ont été retrouvés dans 42% des cas.

Le syndrome neurologique révélateur dans 10 à 35% des cas, il a été retrouvé chez environ 43% des cas de notre série ce qui représente un pourcentage plus élevé de ce qui a été décrit dans les revues de littérature mondiale. Il témoigne d'un envahissement des nerfs crâniens par extension tumorale à travers la base du crâne responsable le plus souvent de céphalées, qui constituent un signe d'appel important pour le diagnostic des carcinomes nasopharyngés dans 25% des cas selon [35,36] ils sont présents chez 15 % de nos patients, de névralgies et de paralysie faciale.

La triade clinique classique associant : obstruction nasale avec épistaxis ; céphalées et otite moyenne séromuqueuse est rarement retrouvée même si chacun de ces symptômes est habituellement observé.

Les signes de métastases à distance peuvent être des signes évocateurs de cancer du cavum qui est caractérisé par un taux élevé de dissémination métastatique. Les douleurs osseuses représentaient le motif de consultation le plus fréquent en cas d'envahissement métastatique selon les différentes études. [41, 13,14]

Dans notre série, les signes d'appels liés à la présence de métastases au moment de la première consultation étaient présents chez 28% des formes métastatiques.

Tableau 10. Comparaisons des signes de métastases selon les séries

Etudes	Signes métastases	Douleurs osseuses	Douleurs abdominales	Douleurs thoraciques
Sarra Ouni	24%	91,66%	8,33%	–
Khanfir A.	–	64,5%	12%	26%
Notre série	28%	78,95%	15,79%	5,26%

2. Biopsie :

La biopsie du cavum est l'examen clé pour poser le diagnostic de certitude du CNP mais aussi pour documenter la rechute métastatique. D'après nos résultats seulement 13.4% des patients ont bénéficié d'une preuve histologique pour leur rechute métastatique ce qui suggère que la biopsie des rechutes n'est pas systématique. La sélection des cas à biopsier dépendrait de l'intervalle libre de rechute et de la présentation clinique. En l'absence de biomarqueurs pronostiques ou prédictif de réponse dans ces situations, la biopsie au moment de la rechute n'est nécessaire que pour poser le diagnostic histologique de rechute et écarter des diagnostics différentiels.

3. Imagerie :

3.1. Imagerie locorégionale :

L'imagerie constitue un élément clé pour la prise en charge diagnostique en pré, per et post- thérapeutique. Elle a pour but de déterminer avec précision le point de départ et l'extension de la tumeur afin d'établir une stadification.

La TDM cervico-faciale reste, par sa disponibilité, l'examen réalisé en première intention aussi bien pour l'évaluation du volume tumoral que pour l'appréciation de l'extension locorégionale. La TDM du cavum est une technique irradiante, de faible résolution elle nécessite l'injection de produit de contraste iodé. C'est une technique reproductible, de réalisation et d'interprétation, relativement facile et nécessitant un temps d'examen bref. Elle permet l'analyse à la fois des structures osseuses et des parties molles. Le protocole technique actuellement préconisé dans l'exploration du nasopharynx consiste à réaliser une acquisition hélicoïdale avec reconstitution dans tous les plans de l'espace ainsi que des reconstructions en fenêtre osseuse. [42,43]

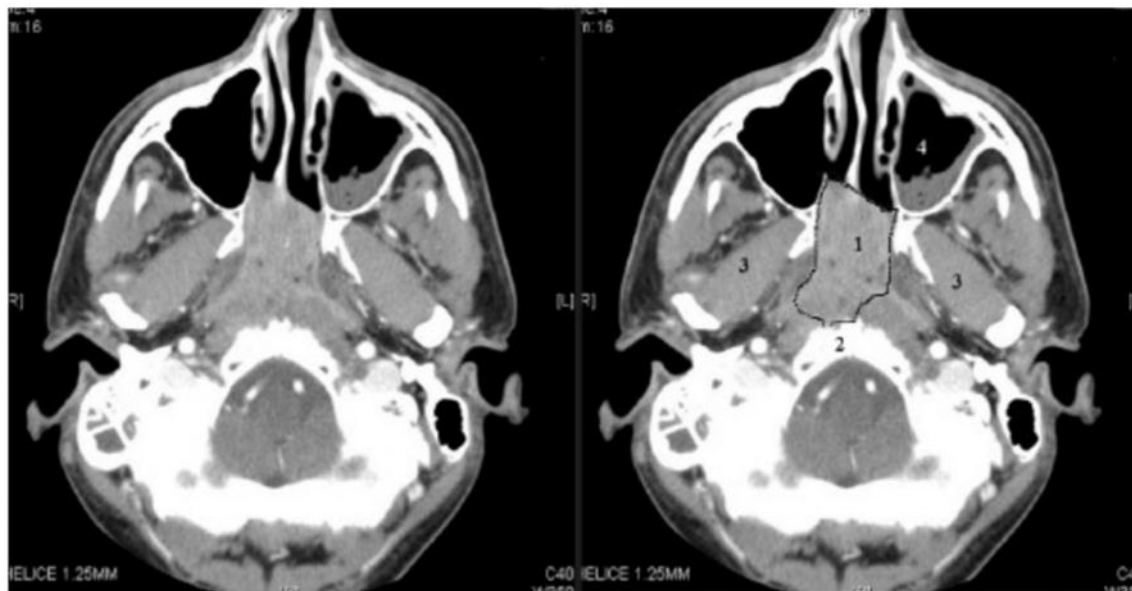


Figure 22. Scanner en coupe axiale d'un carcinome du cavum

(1) tumeur du cavum, (2) le clivus, (3) les muscles ptérygoïdiens, (4) sinus maxillaire gauche.

L'apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) semble être supérieur à celui de la tomodensitométrie dans l'évaluation de l'extension tumorale péri nerveuse ou intra spongieuse du cancer du cavum. L'examen IRM comporte des plans axial, coronal et sagittal et comporte : une séquence T2 en écho de Spin Turbo de haute résolution pour délimiter la tumeur, une séquence T1 sans injection de produit de contraste centrée sur la base du crâne pour évaluer les structures osseuses, une séquence T1 avec injection de Gadolinium pour analyser l'extension tumorale en profondeur vers l'endocrâne et une séquence axiale T2 pour apprécier les aires ganglionnaires. [44,45]

Dans notre série, la majorité de nos patients ont bénéficié d'une TDM cervico-faciale. Une IRM du cavum a été réalisée chez 7 de nos patients.

La localisation la plus fréquente est la paroi latérale du cavum, au niveau de la fossette de Rosenmüller, plus rarement au niveau du toit du cavum. [46] Chez nos patients, un pourcentage de 37% présentait un processus tumoral qui envahissait toutes les parois du nasopharynx, 24% avaient une localisation latérale et 10% ne présentaient pas de tumeur visible.

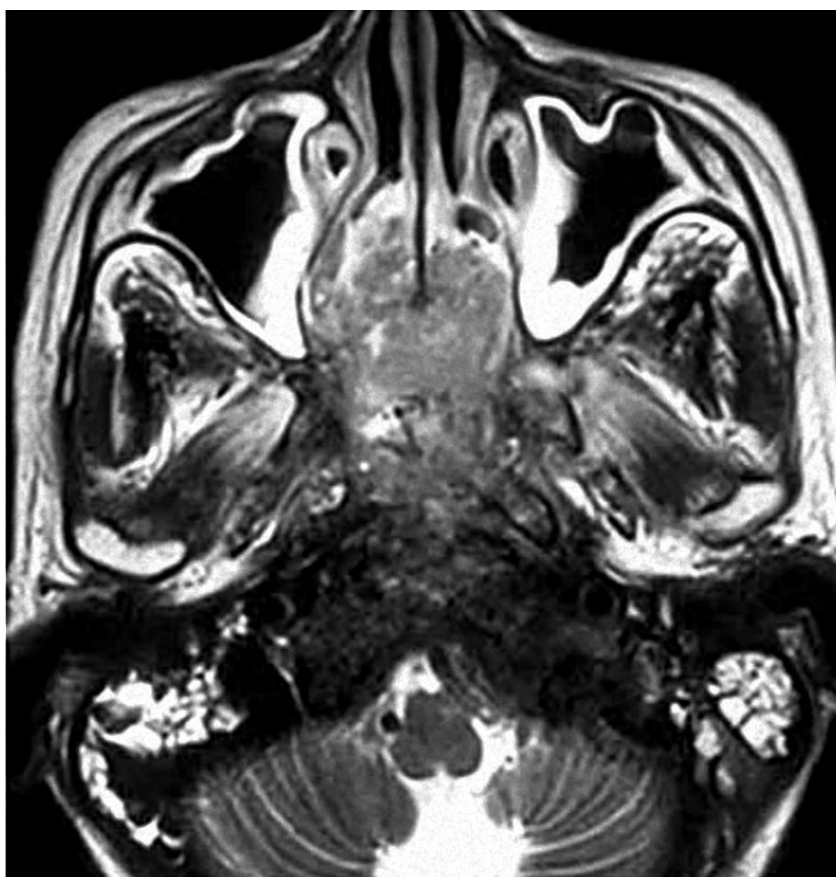


Figure 23. IRM, coupe axiale en SE T2. Volumineuse tumeur du nasopharynx avec une extension antérieure aux deux fosses nasales [47]

3.2. Bilan d'extension à distance

Les localisations secondaires à distance des CNP sont particulièrement fréquentes, comparativement aux autres tumeurs cervicales. [48,49] Elles touchent par ordre de fréquence décroissant l'os 70%, suivi des viscères (foie 30% ; poumons 18%) et à moindre mesure les ganglions lymphatiques extra-cervicaux (axillaires, médiastinaux, pelviens, inguinaux). [50] Le pronostic dépend de la localisation : une atteinte hépatique et/ou médullaire est généralement de mauvais pronostic, tandis qu'une métastase osseuse isolée peut être associée à une longue survie. [51]

Le potentiel métastatique est plus élevé en cas d'extension tumorale évoluée aux espaces parapharyngés ou d'adénopathies des creux sus claviculaires (N3b) ; d'où l'intérêt de réaliser ce bilan d'extension. [52]



Figure 24. Bilan d'extension d'une tumeur du nasopharynx classée T4.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux. Nodule pulmonaire excavé en rapport avec une localisation secondaire. [47]

L'imagerie conventionnelle pour la détection de métastases à distance comporte : une radiographie du thorax, une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse, complétées par une TDM-TAP. [53,54]

Des études récentes ont trouvé une sensibilité et une spécificité plus élevée du PET-CT pour la recherche de métastases par rapport à celles de la TDM, de la scintigraphie osseuse et de la tomographie par émission de positon. [55,56] Il est également utile dans le bilan d'extension ganglionnaire et pour la surveillance des patients traités. Le PET-CT reste toutefois d'accès encore limité. [57,58]

Dans notre étude, le bilan d'extension était basé sur la TDM-TAP associée à une scintigraphie osseuse en cas de signes d'appels. Les différentes localisations métastatiques sont détaillées dans le tableau suivant. Elles étaient dominées par l'atteinte ganglionnaire à distance et l'atteinte osseuse.

Tableau 12. Comparaison des sites métastatiques entre notre série et différentes études

Etudes	Os	Poumons	Foie	ADPs extrarégionales	Surrénales	Cerveau	Autres
Khanfir A.	83%	24%	28%	24%	2%	2%	5%
Sarra Ouni	94,1%	7,8%	34, 6%	–	–	–	5,8%
Zeng L.	67%	15%	32%	12%	–	–	–
Notre étude	49%	48%	49%	58%	3%	1,5%	6%

Tableau 13. Comparaison des nombres de métastases

Etudes	Métastase unique	Métastases multiples (≥ 2)
Khanfir A.	54,7%	45,3%
Sarra Ouni	64,7%	35,2%
Zeng L.	22%	78%
Notre étude	–	100%

La présence de métastases multiples (≥ 2) chez tous les patients de notre série avec un pourcentage de 100% peut être expliquée par le pouvoir de dissémination très élevé des CNP et par les retards de consultation et de diagnostic.

3.3. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan de référence comprend :

- Une numération de la formule sanguine complète, une sérologie de l'EBV, un bilan nutritionnel, une fonction rénale, un ionogramme sanguin et un bilan hépatique.
- Un ECG et une échocardiographie voire une consultation de cardiologie (patients candidats à la Doxorubicine).
- Un audiogramme.
- Un bilan stomatologique chez les patients candidats à une radiothérapie. [59]

4. Classification T.N.M et stadification :

Un système de classification bien précis est nécessaire pour définir le pronostic, déterminer le traitement approprié et évaluer les résultats post-thérapeutiques.

Plusieurs classifications ont été utilisées ; cependant, il n'existe pas de consensus international concernant l'utilisation d'une seule classification ce qui rend difficile la comparaison entre les séries ainsi que l'analyse de la littérature. [60,61]

Tous nos patients ont été classés selon la 8^{ème} édition de la classification T.N.M de l'UICC (Annexe 2).

La survenue de métastases est liée essentiellement à la taille tumorale (T) et surtout à l'atteinte des ganglions lymphatiques ; elle est plus fréquente dans les tumeurs classées T3-4 ou N2-3 et chez les patients présentant le type histologique UCNT. [52]

Selon l'extension tumorale :

Le cancer du cavum se caractérise par la fréquence des formes localement avancée, les stades T3 et T4 représentent ainsi entre 30 et 90% selon les différentes séries. [14,15] Dans notre série 70% des tumeurs étaient classés T3-T4.

Tableau 14. Répartition selon l'extension tumorale (T)

Etudes	T1	T2	T3	T4	Tx
Yeh T. [15]	19%	30%	23%	28%	–
Notre étude	–	15%	33%	37%	15%

Selon l'extension ganglionnaire

Selon les différents auteurs, environ 40 à 80% des cas présentaient des ganglions cervicaux stade N2–N3. [13,15] Dans notre série, 66% des malades étaient classés N2–N3.

Tableau 15. Répartition selon l'extension ganglionnaire (N)

Etudes	N0	N1	N2	N3	NX
Yeh T.	10%	21%	39%	30%	–
Notre étude	4,5%	16,5%	36%	34%	9%

Selon l'extension métastatique

Tous les cas de notre série étaient métastatiques et donc classés M1.

Lors du diagnostic initial, les métastases ne sont découvertes que chez 5 à 7% des patients. [10] Il s'agit principalement de métastases métachrones découvertes au cours de l'évolution de la maladie (30 à 60%), généralement dans les 3 à 5 ans suivant le traitement. Le taux global des métastases est de 25 à 30%. [62]

Contrairement aux données de la littérature, nous présentons dans notre série de 67 patients une prédominance des cas (42 patients) atteints d'un cancer du nasopharynx métastatique au moment du diagnostic (métastases synchrones) contre 25 cas secondairement métastatique (métachrones).

Ce taux élevé de cancers d'emblée métastatique peut encore une fois être expliqué par les longs délais de consultation et de diagnostic.

Tableau 16. Répartition selon le type de métastases

Etudes	Métastases synchrones	Métastases métachrones
Khanfir A.	36%	64%
Nabil T.	45,5%	54,5%
Notre étude	63%	37%

La stadification T.N.M. finale (Annexe 3) se base sur le regroupement des différentes composantes de la classification T.N.M. Dans notre série, tous nos patients étaient classés stade IVC.

5. Modalités thérapeutiques :

Intérêts :

- Améliorer la qualité de vie
- Contrôler les symptômes
- Ralentir l'évolution de la maladie
- Prolonger la survie

Moyens :

- Chimiothérapie
- Immunothérapie
- Thérapie ciblée
- Radiothérapie

Indications :

Pour les patients présentant des métastases à distance lors du diagnostic d'un cancer du cavum, la stratégie de traitement optimale reste un sujet de débat. [62,63] Notamment en ce qui concerne le traitement multimodal et la sélection des patients pour les traitements locaux ou pour des stratégies personnalisées en termes de traitements systémiques.

5.1. Traitements systémiques :

a. Chimiothérapie :

Sur le plan thérapeutique, la chimiothérapie palliative représente le traitement de base dans la prise en charge des formes métastatiques. Les essais thérapeutiques ont prouvé son efficacité selon plusieurs études, pourtant les médianes de survie restent courtes. [64]

Les résultats des polychimiothérapies à base de sels de platine se sont avérés supérieurs à ceux des monochimiothérapies ou des polychimiothérapies sans sels de platine, en termes de réponses objectives et de réponses complètes de longue durée. [65–71] Toutefois, les études sur la chimiothérapie dans le CNP métastatique sont difficiles à comparer ; il existe peu d'études randomisées qui ont comparé des protocoles bras à bras mais jamais aux soins de support.

En monothérapie, les drogues le plus souvent utilisées sont le 5-Fluoro-Uracile, le Cisplatine, le Carboplatine, la Gemcitabine, la Capécitabine, le Méthotrexate, la Bléomycine et les taxanes. Avec des taux de réponse compris entre 15 et 31%. [72] Des essais cliniques récents incluant des patients atteints de cancer du cavum métastatique ont testé les molécules suivantes en monochimiothérapie : la Gemcitabine, la Capécitabine, le Paclitaxel, le Docetaxel et l'Irinotecan, chez des patients préalablement traités par la Cisplatine [73–80] (Tableau 17) ; 2 molécules (Gemcitabine et Capécitabine) ont fait l'objet de plusieurs études avec des taux d'efficacité (OR) intéressants de l'ordre de 23 à 48% et une survie moyenne entre 7.2 et 14 mois. [75,79] Un autre essai de phase II a spécifiquement objectivé l'efficacité de la Mitoxantrone avec un O.R autour de 20%.

Plus récemment, une première étude sur le Docetaxel en monothérapie a rapporté des résultats comparables [80].

Tableau 17. Résultats des études avec monochimiothérapie avec ou sans traitement antérieur [64]

Author	Study	n	Molecule	OR (%)	CR (%)	med PFS	med OS
Dugan M et al., 1993 [12]	Ph II	108 R + M pretreated and not	Mitoxantrone	25	n.r	4.5 months	13 months
Au E et al., 1998 [13]	Ph II	24 M non-treated	Paclitaxel/3 sem	21.7	0	7.5 months	12 months
Poon D et al., 2005 [14]	Ph II	28 M pretreated	Irinotecan	14	0	3.9 months	11.4 months
Foo KF et al., 2002 [15]	Ph II	25 M pretreated 27 M non-treated	Gemcitabine	28 48	4 3.7	3.6 months 5.1 monthss	7.2 months 10.5 months
Ma BB et al., 2002 [16]	Retro	18 R + M pretreated and not	Gemcitabine	34	6	31% (1 year)	48% (1 year)
Zhang L et al., 2008 [20]	Ph II	32 pretreated	Gemcitabine	43.8	0	5.1 months	16 months 63% (1 year)
Chua DT et al., 2003 [17]	Ph II	17 R + M pretreated	Capecitabine	23.5	5.9	4.9 months	7.6 months
Chua D et al., 2008 [18]	Retro	49 R + M pretreated	Capecitabine	37	6	5 months	14 months 54% (1year)
Ciuleanu E et al., 2008 [19]	Ph II	26 R + M pretreated	Capecitabine	48	9	14 months	62% (1 year)
Ngeow JY et al., 2008 [21]	Ph II	30 R + M pretreated	Weekly Docetaxel	37	0	5.3 months	12.8 months

OR: Objective response; CR: Complete response; n: Number of patients; med PFS: Median progression-free survival; med OS: median overall survival; n.r: not recorded; Ph II: Phase II; Retro: Retrospective; M: Metastatic; R: Recurrent.

- **1^{ère} ligne de chimiothérapie :**

Une polychimiothérapie avec des doublets à base de sels de platine en première ligne a donné des taux de réponse intéressants avec un OR de 50 à 90% et une rémission complète de 5 à 30% [81–83]. Ces taux étaient supérieurs à ceux obtenus avec le Cisplatine isolé. (Tableau 18)

La bithérapie associant 5FU–Cisplatine était pendant très longtemps le protocole de référence [84]. Un essai thérapeutique comparant l'association Cisplatine–Gemcitabine à la 5FU–Cisplatine a démontré une efficacité supérieure de la Gemcitabine–CDDP sur une série de critères cliniques y compris la survie sans progression, et le taux de patients obtenant une réponse objective d'après Zhang L [4], ainsi l'association gemcitabine– cisplatine devient le standard thérapeutique en première ligne métastatique.

Tableau 18. Résultats de la bithérapie en cas de récurrence et/ou de métastases avec ou sans traitement antérieur [64]

Author	Study	n	Protocol	OR (%)	CR (%)	med PFS	med OS
Wang T.L. et al., 1991 [22]	Retro	25 M	Cisp + 5FU	76	8	n.r	n.r
Au E. et al., 1994 [23]	Ph II	24 R + M	Cisp + 5FU	66	13	8 months	11 months
Chi KH et al., 1994 [24]	Ph II	20 R 15 M	Cisp + 5FU/Lv	100 80	15 13	n.r n.r	34 months 14 months
Stein ME et al., 1996 [25]	Ph II	18 R + M	Cisp + Ifos	59	15	n.r	n.r
[5pt] Yeo W et al., 1996 [26]	Ph II	42 M	Carbo + 5Fu	38	17	n.r	12.1 months
Yeo W et al., 1998 [27]	Ph II	27 R + M	Carbo + Pac	59	11	6 months	13.9 months
Tan EH et al., 1999 [28]	Ph II	32 M	Carbo + Pac	75	3	7 months	12 months
Ciuleanu TE et al., 2004 [29]	Ph II	40 M	Carbo + Pac	27.5	7.5	3.5 months	11.5 months
Ngan RK et al., 2002 [30]	Ph II	44 R + M	Cisp + Gem	73	20	10.6 months	15 months
Ma BB et al., 2002 [16]	Ph II	14 R + M	Cisp + Gem	64	14	13% (1 year)	68% (1 year)
Wang J et al., 2008 [31]	Retro	75 R + M	Cisp + Gem	42.7	5.3	5.6 months	9 months
Ma BB et al., 2009 [32]	Ph II	40 R + M	Oxali + Gem	56.1	0	9 months	19.6 months
McCarthy et al., 2002 [33]	Ph II	9 R + M (1 st l)	Cisp + Doc	22	0	8.4 months	76% (1 year)
Chua.DT et al., 2005 [34]	Ph II	19 M (1 st l)	Cisp + Doc	62.5	6.3	5.6 months	12.4
Li YH et al., 2008 [35]	Ph II	48 M (1 st l)	Cisp + Cape	62.5	6.3	7.7 months	13.3 months
Chua DT et al., 2000 [36]	Ph II	18 R + M	Ifos + 5FU/Lv	56	6	6.5 months	51% (1 year)
Huang HQ et al., 2002 [37]	Ph II	34 R + M	Ifos + Doc	67.6	14.7	6 months	n.r
Altundag K et al., 2004 [38]	Ph II	21 R + M	Ifos + Doc	33.3	0	7 months	n.r
Wang CC et al., 2006 [39]	Ph II	39 M (2 nd –3 rd l)	Gem + VNR	36	3	5.6 months	11.9 months

L'association de plus de deux drogues s'est avérée plus efficace mais au prix d'une toxicité élevée avec un taux de décès iatrogène important et sans amélioration de la survie globale [85]. (Tableau 19)

Tableau 19. Résultats de la polychimiothérapie (>2 molécules) en cas de récurrence et/ou de métastases [64]

Author	Type of study	n	Protocol	OR (%)	CR (%)	PFS	OS	Toxicity
Boussen H., et al 1991 [41]	Ph II	49 R + M pretreated and not	Cisp + B + 5FU	79	19	9.5% (50 months)	n.r	---
Su W., et al 1993 [42]	Ph II	25 R + M	Cisp + B + 5FU	40	3	n.r	n.r	Neutropenia Gr 3/4: 36% Toxic death: 12%
Azli N., et al 1995 [43]	Ph II	44 R + M pretreated and not	BEC B + Epi + Cisp	45	20	8.9% (53 months)	n.r	---
Siu LL., et al 1998 [40]	Ph I/II	17 R 44 M	CAPABLE	41 80	23.5 6.8	n.r n.r	16 months 14 months	Toxic death 11.5%
Taamma A., et al 1999 [44]	Ph II	23 R + M	FBEC 5FU + B + Epi + Cisp	78	39	13% (42 months)	n.r	Neutropenia Gr4 51% Mucitis Gr3/4 30% Toxic death: 13%
Hasbini A., et al 1999 [45]	Ph II	44 R + M	FMEP 5FU + M + Epi + Cisp	52	13	9 months	14 months	Neutropenia Gr 3–4: 89% Febrile neutropenia: 36% Mucitis Gr 3–4 32% Toxic death (9%)
Leong SS., et al 2008 [46]	Ph II	28 M	Carbo + G + Pacli + 5FU/Lv (maint)	86	11	8 months	22 months	Neutropenia Gr 3/4: 79% Anemia Gr3–4: 32%
Huang HQ., et al 2008 [47]	Ph II	56 R + M	DCF (Doc + Cisp + 5FU)	72.5	9.8	n.r	n.r	Neutropenia Gr2–4: 10.5% Febrile neutropenia: 3.6%

OR: Objective response; CR: Complete response; med PFS: Median progression-free survival; med OS: median overall survival; n: Number of patients; n.r: not recorded; M: Metastatic; R: Recurrent; Ph II: Phase II; Retro: Retrospective; Cisp: Cisplatin; 5Fu: 5-Fluorouracil; Ifos: Ifosfamide; Pac: Paclitaxel; Doc: Docetaxel; G: Gemcitabine; Carbo: Carboplatin; B: Bleomycine; Cape: Capecitabine; Oxali: Oxaliplatin; VNR: Vinorelbine; Lv: Leucovorin; CAPABLE: Cyclophosphamide + Bleomycin + Doxorubicin + Cisplatin; DCF: Docetaxel + 5FU + Cisplatin; Maint: Maintenance; Gr: Grade.

Dans notre série, 77% de nos patients ont reçu un traitement à base de sels de platine. Les protocoles les plus utilisés étaient : Doxorubicine–CDDP (33%) ; 5 FU–CDDP (25%) ; 5 FU–Carboplatine (9%) ; Epirubicine–CDDP et Gemcitabine–CDDP (7,5%). Une monothérapie a été instaurée chez 5 patients qui présentaient une rechute métastatique et les protocoles étaient : la Gemcitabine, la Capécitabine, le Méthotrexate et le Docetaxel.

Pour le nombre des cycles de chimiothérapie, il est important que les patients bénéficient d'un nombre suffisant de cures. Néanmoins, il n'existe pas encore de consensus quant au nombre optimal de cycles de chimiothérapie. Dans une étude rétrospective portant sur 20 survivants sans maladie à long terme atteints d'un CNP métastatique, rapportée par Fandi et al. [62] les résultats ont montré qu'environ 6 cycles de chimiothérapie étaient nécessaires.

- **2^{ème} ligne de chimiothérapie et au-delà :**

Il n'existe pas de traitement standard en seconde ligne ; des associations sans sels de platines si résistance ont été testées sans aucune étude randomisée et le choix du type de traitement dépendra du protocole déjà reçu, de l'état général du patient et des toxicités antérieures [84]

Dans notre série, les protocoles les plus utilisés étaient essentiellement des monochimiothérapies à base de : Gemcitabine, Paclitaxel, Docetaxel ou Capécitabine.

En effet, pour bénéficier d'une deuxième voir troisième ligne de chimiothérapie plusieurs critères doivent être pris en compte comme l'état général des patients, les comorbidités associés et la réponse à la première ligne.

De façon intéressante, nous observons dans notre étude qu'un malade sur 4 était éligible à une chimiothérapie de deuxième ligne.

Cela peut être expliqué en partie par l'agressivité et la progression rapide de la pathologie et par conséquent l'altération de l'état général de nos patients.

Ainsi une optimisation de la prise en charge et de l'accès aux soins dans les meilleurs délais possibles est nécessaire.

b. Immunothérapie :

L'immunothérapie est une approche thérapeutique qui agit sur le système immunitaire pour prévenir, contrôler ou lutter contre une pathologie.

Dans le cas de cancer, l'immunothérapie ne vise pas directement la tumeur, mais stimule les cellules immunitaires impliquées dans la reconnaissance et la destruction des cellules cancéreuses. Elle consiste à éduquer le système immunitaire pour qu'il puisse reconnaître et attaquer des cellules spécifiques et par conséquent, renforcer la réponse immunitaire.

L'immunothérapie anticancéreuse se présente sous diverses formes, notamment les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de points de contrôle (anti PD-1, PDL-1, CTLA-4), la vaccination anti-tumorale, les anticorps bispécifiques, le transfert cellulaire adoptif (CAR-T), les virus infectant les tumeurs, les cytokines et les adjuvants.

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge de certains cancers et selon de nombreux essais, elle est maintenant la norme de soins dans plusieurs cancers métastatiques. [86]

Le cancer du cavum est apparemment sensible à l'immunothérapie et de nombreuses études confirment l'efficacité des inhibiteurs de la PD-1 et de la PDL-1 (programmed cell death protein 1). [87-89]

Le toripalimab est un anticorps monoclonal spécifique de la protéine PD-1. Une étude récente de phase III, randomisée, comparant le toripalimab et un placebo plus chimiothérapie, a montré une augmentation de la survie sans progression (11,7 versus 8 mois) ; ce qui est rarement le cas avec l'immunothérapie, et qui se traduit

également en augmentation de survie globale avec une réduction de 40 % du risque de décès.[90]

Certes, les données de survie ne sont pas matures et nécessitent plus de recul mais les résultats obtenus restent très prometteurs.

Ainsi, le toripalimab pourrait devenir le prochain standard de première ligne, et plusieurs études sont en cours pour placer l'immunothérapie dans le traitement des CNP.

c. Thérapie ciblée :

Les principales thérapies ciblées étudiées en cas de métastases sont les anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) et les anti-angiogéniques, mais les résultats n'étaient pas satisfaisants. Des inhibiteurs de la tyrosine kinase ont aussi été testé (le Gefitinib et le Sorafenib) dans des études incluant des carcinomes nasopharyngés métastatiques ou récidivants. Cependant, les taux de réponse étaient faibles comparativement aux taux avec chimiothérapie. [91, 92]

d. Soins de support :

La prise en charge d'un cancer doit être multidisciplinaire et s'intéresser particulièrement au côté psychologique des patients. Elle nécessite des soins de support, notamment pour : soulager la douleur, les effets secondaires du traitement et les problèmes nutritionnels.

- **Rôle des bisphosphonates :**

Des études récentes ont démontré l'efficacité spécifique des bisphosphonates dans les métastases osseuses du CNP. [93]

Dans notre série, un traitement par bisphosphonates (Zometa®) a été associé chez 7 de nos patients porteurs de métastases osseuses à distance.

5.2. Traitements locaux :

a. Traitement loco-régional :

La radiothérapie représente le traitement de choix des carcinomes du nasopharynx non métastatique. Dans les formes métastatiques, l'application de la radiothérapie au niveau du site tumoral primitif, soit le cavum, a été longtemps controversée [94]. Il est généralement considéré comme inutile de traiter la tumeur primitive pour les patients présentant des métastases à distance en raison de leur courte espérance de vie. Toutefois grâce aux progrès des techniques d'irradiation, ainsi que l'efficacité des combinaisons de chimiothérapie à base de platine, certaines études ont montré que le contrôle local de la tumeur, tributaire de l'action de la radiothérapie, a amélioré la qualité de vie des patients et a permis d'obtenir de longues survies qui peut aller jusqu'à 91 mois en cas d'association de radio-chimiothérapie. [95] En effet, selon l'étude de Yeh et al. [94], portant sur 125 cas de CNP d'emblée métastatique, colligés entre Mars 1993 et Septembre 2001, la radiothérapie cervico-faciale ressortait comme un facteur pronostique indépendant, influençant la survie globale des patients. Ainsi, les données fournies par cette étude ont appuyé l'idée que la radiothérapie au niveau du site tumoral offrait un certain bénéfice aussi bien en termes de contrôle locorégional que de survie. De même, dans une autre étude menée par Zeng et al. [96] et portant sur 234 cas de CNP métastatique dont 140 traités par chimiothérapie suivie d'une radiothérapie cervico-faciale, les auteurs ont montré que la radiothérapie a amélioré significativement la survie des patients, avec un taux de survie à 3 ans de 59,6%. Une dose de 70 Gy est généralement recommandée répartie en une fraction de 2 Gy quotidienne, 5 fois par semaine pendant 6 à 7 semaines.

Il en ressort que pour les patients métastatiques d'emblée, une radiothérapie de la tumeur primitive au cours de la maladie métastatique peut être indiquée après contrôle de la maladie métastatique, permettant ainsi un meilleur contrôle de la maladie et une meilleure qualité de vie. [97]

Dans notre série, 4 patients ont reçu une radiothérapie de la tumeur primitive.

La radiothérapie peut également être indiquée à titre palliatif. Son objectif est de soulager les symptômes tels que la douleur, la compression... [96] En effet, en cas de métastases osseuses la radiothérapie constitue le traitement de choix. Elle a pour but de soulager les douleurs osseuses, de prévenir les fractures sur os pathologique, de consolider les tassements vertébraux et de lever les compressions nerveuses [14]. Elle permet ainsi une amélioration des symptômes chez 80% des cas et une sédation de la douleur chez presque la moitié des patients [98]. Neuf patients de notre série ont bénéficié d'une radiothérapie palliative pour une indication antalgique ou décompressive.

b. Traitement des métastases :

Le traitement chirurgical des métastases peut être discuté en cas de maladie oligo-métastatique. En effet, une résection des métastases peut être recommandée en cas de lésions limitées ; un bon contrôle des résultats a été rapporté. [99] D'autres études prospectives randomisées sont nécessaires afin de valider cette approche.

5. Evaluation de la réponse au traitement et suivi :

Un scanner de contrôle a été réalisé après tous les 3 cycles de chimiothérapie, puis tous les 2 à 3 mois pendant le suivi.

Une réponse objective a été définie selon des critères cliniques et radiologiques d'évaluation des tumeurs solides RECIST (Annexe 6). L'évaluation des métastases osseuses était basée sur les taux de recalcifications objectivés sur la tomодensitométrie et la diminution de concentration dans l'os entier.

Dans notre série, plusieurs de nos patients (30%) présentaient une réponse dissociée associant deux types de réponses.

Tableau 20. Comparaison des taux de réponses selon les études

Etudes	Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité	Progression
Fandi A.	10%	15%	30%	45%
Zeng L.	–	56%	34%	10%
Notre étude	1,5%	25%	20%	32%

IV. Analyse de la survie et facteurs pronostiques :

Le pronostic du cancer du cavum au stade métastatique reste particulièrement sombre, en effet selon les différentes séries, la médiane de survie globale se situait entre 10 et 22 mois. [13, 14, 94, 96]

Dans notre série, la médiane était de 17 mois, un résultat proche de toutes les séries.

Les taux de survie globale à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans varient selon les séries ; cette variation peut s'expliquer par le caractère hétérogène des patients inclus dans les études suivantes menées sur des populations très différentes.

Tableau 21. Pourcentages de survie globale selon les différentes séries

Etudes	SG à 1 an	SG à 2 ans	SG à 3 ans	SG à 5 ans
S. Ouni	–	29%	–	10%
Y. Tang	39%	14%	–	–
L. Zeng	82,2%	51,3%	34,1%	–
Khanfir A.	40%	26%	15%	–
Toumi N.	40%	14,5%	7,2%	1,2%
Notre étude	59%	35%	32%	–

Les facteurs pronostiques du cancer du nasopharynx ont largement été étudiés dans plusieurs séries surtout dans les pays d'endémie. Ainsi, la détermination des facteurs pronostiques de survie chez les patients présentant un cancer du cavum métastatique pourrait contribuer à la gestion de la prise en charge, du traitement et à l'exploration de nouvelles pistes de recherche. [96, 100]

1. Facteurs liés au patient :

1.1. L'âge :

Des résultats contradictoires concernant la signification pronostique de l'âge ont été rapportés dans la littérature. Bien que selon certaines études il existait une différence significative en termes de survie globale chez les patients (une nette corrélation entre l'augmentation de l'âge et la diminution de survie) [101,102] ; d'autres études n'ont pas réussi à démontrer son importance pronostique [103,104].

1.2. Le sexe :

Selon la majorité des études, les femmes ont tendance à présenter un meilleur pronostic en termes de survie globale que les hommes. [105]

1.3. Le délai diagnostic :

A cause de sa situation anatomique profonde et de sa symptomatologie riche et non spécifique ; le cancer du cavum reste de diagnostic tardif. D'après Engbang J.P et al. (2021) un retard de diagnostic de plus de 12 mois est un facteur pronostique associé à une faible survie. En effet, selon la série de Jouin Bortolotti (2016) le délai de diagnostic semble être le seul facteur de risque affectant la survie globale. [106] Dans notre série, la moyenne de consultation était de 7 mois ce qui explique le retard de diagnostic et le stade avancé de nos patients.

1.4. Le statut de performance (OMS) :

Selon Lei Zeng, les patients avec un bon état de performance initial (OMS 1) ont survécu plus longtemps que ceux dont l'état de performance était médiocre (OMS 3-4). Dans notre série, l'indice de performance OMS n'influence pas la survie de nos patients.

2. Facteurs liés à la maladie :

2.1. Le stade T.N.M :

La stadification T.N.M constitue le facteur pronostic le plus important, tant pour la maladie métastatique d'emblée que pour les rechutes.

On distingue donc deux facteurs pronostiques indépendants : la taille initiale de la tumeur (T) et l'atteinte ganglionnaire (N).

- **La classification T :**

Selon les séries, la taille tumorale d'après la classification TNM de l'UICC est un facteur pronostic très important affectant significativement la survie globale et la survie sans rechutes.

Dans notre série, le stade T n'apparaissait pas comme facteur significatif mais le stade T4 paraissait de mauvais pronostic.

- **La classification N :**

L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostic majeur qui influence la 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 classés N3. [107]

Dans une étude de Lin et al. (2012) portant sur 170 patients atteints d'un cancer du cavum métastatique, il a été constaté que le stade T ($p=0.01$) et le stade N ($p=0.02$) représentaient des facteurs significatifs en termes de survie.

Toutefois, une tumeur métastatique classée (IVc) reste de pronostic défavorable, quels que soit le T, le N, le site ou le nombre de métastases. [108]

2.2. Le type histologique :

Il a été rapporté que le type non kératinisant (indifférencié) présente de meilleurs résultats en termes de survie que le sous type kératinisant. [109]

Ainsi, le carcinome bien différencié (Type I de l'OMS) présente un pronostic défavorable. Cependant, la mise en évidence de ce facteur est difficile compte tenu de la rareté de ce type histologique.

2.3. La biopsie ganglionnaire :

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

2.4. Le type de métastases :

Comparés aux métastases synchrones, les patients atteints de métastases métachrones étaient 1,7 fois plus fréquents. Les deux groupes diffèrent par l'hétérogénéité de leur survie. D'après la série de Khanfir A. (2007) les métastases métachrones contribuent significativement à la diminution des taux de survie ($p < 0.001$)

En revanche, selon Zeng et al. 2016, il faut noter que la survie globale des patients métastatiques synchrones était nettement inférieure à celle des patients métachrones même s'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux.

2.5. Le nombre de métastases :

Les patients qui présentent une métastase unique semblent favorisés par rapport à ceux avec plusieurs métastases.

Selon plusieurs études (Chan et al. 2011 et Lee et al. 2008), plus le nombre de métastases est élevé plus le pronostic est défavorable.

Dans notre série, le nombre de métastases n'était pas statistiquement significatif pourtant un nombre > 2 paraissait de mauvais pronostic.

2.6. Le site de métastases :

Selon Fandi et al. l'atteinte médullaire liée aux métastases osseuses est un facteur de pronostic défavorable.

Aussi, la présence de métastases hépatiques était considérée comme facteur de mauvais pronostic d'après plusieurs études. Une étude réalisée par Pan et al. (2012) suggère que les patients présentant des métastases pulmonaires et/ou des lésions uniques ont un pronostic plus favorable que les patients présentant des métastases multiples localisées dans d'autres sites anatomiques.

2.7. Intervalle libre de rechute :

Le pronostic à long terme des patients atteint d'un CNP reste peu satisfaisant à cause des taux élevés de récurrence locorégionale et de rechute métastatique (8 à 58%).

D'après l'étude de Khanfir A. (2007), dans le groupe de métastases métachrones 70,5% des cas ont rapporté une rechute métastatique

dans la première année suivant la fin du traitement. La médiane de rechute était de 9 mois (3–78 mois). Dans notre série, 44 % de patients présentant des métastases métachrones ont rapporté une rechute métastatique durant la première année. La médiane de rechute était de 19 mois (3–109 mois).

Selon Xun Cao et al. L'intervalle libre de rechute n'était pas un facteur pronostic statistiquement significatif. Toutefois, un ILR > 1 an semblait de meilleur pronostic.

3. Facteurs biologiques :

Plusieurs paramètres biologiques au niveau sérique des patients atteints d'un CNP, peuvent influencer le pronostic notamment :

- La sérologie de l'EBV semble être le critère biologique le plus important. Un taux initialement élevé est un facteur de mauvais pronostic ; d'une autre part la persistance d'un taux détectable à la fin du traitement ou une réascension est un indice en faveur de rechute. [110]
- Le taux de LDH a aussi fait l'objet de plusieurs études ; selon certains auteurs il représente un facteur pronostique influençant la survie des patients. [111]
Ainsi, des niveaux sériques élevés de la LDH avant le traitement sont corrélés à une faible survie.

- L'anémie semble affecter la survie liée au cancer surtout chez les CNP. [112]
- Le taux de leucocytes avant le traitement : D'après He et al un taux élevé du ratio neutrophiles/lymphocytes était significativement associé à une diminution de la SG et la SSP chez les patients atteints d'un CNP. [113] Aussi, une hyperleucocytose $> 10 \times 10^9/l$ et un taux de neutrophiles $> 8 \times 10^9/l$ dans le sérum des patients atteints d'un CNP avant le traitement sont corrélés à un mauvais pronostic en termes de SG et de SSP. De même un pourcentage élevé de lymphocytes avant traitement est un facteur de mauvais pronostic. [114]

4. Facteurs liés au traitement :

4.1. Le protocole de chimiothérapie

Les avantages de la chimiothérapie systémique ont été démontrés dans certaines études et considérés comme la seule option potentiellement curative. Les schémas à base de sels de platine permettent d'obtenir des taux de réponse élevés. [115] Des études comparant différents protocoles ont été menées ; selon Zhang et al. L'utilisation de Gemcitabine en comparaison à la 5 FU permettait d'améliorer la survie globale ainsi que la survie sans progression.

4.2. La radiothérapie :

L'association d'une radiothérapie de la tumeur primitive après contrôle de la maladie métastatique a fait l'objet de plusieurs études. Il est revenu comme facteur de bon pronostic améliorant la survie globale des patients dans certaines étude. En effet, dans l'étude de Yeh et al [15], la radiothérapie cervico-faciale ressortait comme un facteur pronostique indépendant, influençant la survie globale des patients ($P=0,001$). De même, selon Zeng et al, la radiothérapie a amélioré significativement la survie des patients, avec un pourcentage de 59,6% à 3 ans. [24]

L'analyse des facteurs pronostiques dans notre série n'a pas pu identifier une corrélation entre les variables étudiées et la survie des patients. La mise en évidence de facteurs pronostiques significatifs nécessite une cohorte plus large afin d'augmenter la puissance statistique.

V. Limites de l'étude :

La principale limite de l'étude provient de sa nature rétrospective et des biais associés à ce type de méthodologie. En effet, nous avons rencontré quelques difficultés en relation avec l'exploitation des dossiers liés à des données insuffisantes, notamment en ce qui concerne les données biologiques telles que la sérologie EBV, qui est un facteur pronostique majeur associée au cancer du nasopharynx. De plus, la taille de l'échantillon ($n=67$) est relativement faible ne permettant pas une bonne évaluation des facteurs pronostiques de survie, un des objectifs principaux de notre étude. Ce faible effectif est dû en grande partie au focus sur le stade métastatique et aux critères très sélectifs d'inclusion des cas notamment pour les données de survie.

CONCLUSIONS

ET PERSPECTIVES

Le cancer du nasopharynx est une entité spécifique qui se distingue des autres cancers de la sphère ORL par son profil évolutif particulier, marqué par un taux élevé de métastases. Au stade métastatique, le cancer du cavum est une maladie grave et rapidement mortelle malgré les avancées thérapeutiques.

Notre étude s'inscrit dans le cadre du bilan d'activité du service d'oncologie médicale, ce qui nous a permis d'avoir un recul important sur les pratiques au sein du service.

Les modalités de prise en charge diagnostique ainsi que thérapeutique étaient dans l'ensemble conformes aux recommandations internationales. Toutefois, la prise en charge de nos patients pose encore beaucoup de problèmes liés essentiellement au retard diagnostique et à l'abandon thérapeutique. Il apparaît, donc, important de travailler sur le circuit patient et mettre en place un système de détection précoce pour faciliter l'accès aux soins dans les meilleurs délais possibles.

Nos résultats thérapeutiques en termes de réponse et de survie étaient concordants avec ceux de la littérature ; confirmant le pronostic sombre et l'agressivité du stade métastatique de la maladie.

Cependant, grâce aux innovations récentes en matière d'immunothérapie et de thérapies ciblées, une amélioration significative du pronostic des patients atteints d'un cancer du cavum métastatique est très probable dans les années à venir. Il semble donc intéressant de mener encore plus d'études dans ce sens.

RÉSUMÉS

Résumé

Le cancer du cavum n'est pas une affection rare dans notre pays, c'est un véritable problème de santé publique à l'échelle nationale. Il se caractérise par sa distribution géographique très hétérogène, son étiopathogénie multifactorielle et sa capacité de dissémination élevée.

L'objectif de notre étude est de rapporter les résultats de survie des cancers du cavum métastatiques et de déterminer les facteurs pronostiques associés à cette survie.

Nous avons mené une étude rétrospective à propos de 67 cas de cancer du cavum métastatique, colligés entre 2017 et 2020 dans le service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

Il s'agissait de 50 hommes et 17 femmes avec un âge médian de 49 ans (16–80 ans).

Le diagnostic est souvent tardif ; le délai de consultation variait entre 1 et 24 mois avec une moyenne de 7 mois.

La symptomatologie clinique était dominée par les adénopathies cervicales et la douleur.

Le type histologique était dominé par l'UCNT chez 94% des cas.

Les métastases synchrones (63%) étaient plus fréquentes que les métastases métachrones (37%) dans notre série.

L'atteinte ganglionnaire à distance (58%) et l'atteinte osseuse (49%) représentaient les sites métastatiques les plus fréquents.

Le traitement était basé sur une chimiothérapie palliative à base de sels de platine chez la majorité de nos patients associée ou non à une radiothérapie de la tumeur primitive.

Les médianes de survie globale et de survie sans progression de nos patients étaient respectivement de 17 et 20 mois avec un pourcentage de survie de 32% à la fin de l'étude.

Le pronostic des CNP demeure sombre vu la fréquence des récives métastatiques, les longs délais de consultation, la taille et l'extension tumorale.

Une prise en charge pluridisciplinaires dans les meilleurs délais possibles ainsi qu'une standardisation du protocole thérapeutique pourrait améliorer le pronostic des patients.

Abstract

Nasopharyngeal cancer is not a rare condition in our country, it is a real national public health problem. It is characterized by its very heterogeneous geographical distribution, its multifactorial pathogenesis, and its high rate of dissemination.

The aim of our study is to report the survival results of metastatic nasopharyngeal cancers and to determine the prognostic factors associated with this survival.

We conducted a retrospective study about 67 cases of metastatic nasopharyngeal carcinoma, collected between 2017 and 2020 in the medical oncology department of Hassan II University Hospital in Fez.

They were 50 men and 17 women with a median age of 49 years (16– 80 years).

The diagnosis was often belated; the delay of consultation varied between 1 and 24 months with an average of 7 months.

The clinical symptomatology was dominated by cervical lymphadenopathy and pain.

The histological type was dominated by UCNT in 94% of cases.

Synchronous metastases (63%) were more frequent than metachronous metastases (37%) in our series.

Distant lymph node involvement (58%) and bone involvement (49%) were the most common sites of metastasis.

Treatment was palliative platinum-based chemotherapy in the majority of our patients, with or without radiotherapy of the primary tumor.

The median overall survival and progression-free survival of our patients were respectively 17 and 20 months with a survival percentage of 32% at the end of the study.

The prognosis of NPC remains bleak given the frequency of metastatic recurrences, the long consultation times, size, and tumor extension.

A multidisciplinary approach in the shortest possible time as well as a standardization of the treatment protocol could improve the prognosis of patients.

ملخص

سرطان البلعوم الأنفي ليس حالة نادرة في بلدنا، إنه مشكلة صحية عامة حقيقية. يتميز بتوزيعه الجغرافي غير المتجانس، وتسببه المرضي متعدد العوامل، ومعدل انتشاره العالي.

الهدف من دراستنا هو الإبلاغ عن نتائج البقاء على قيد الحياة لسرطان البلعوم الأنفي المنتشر وتحديد العوامل الإنذارية المرتبطة بهذا البقاء على قيد الحياة.

لقد أجرينا دراسة بأثر رجعي حول 67 حالة من حالات سرطان البلعوم المنتشر، تم جمعها بين عامي 2017 و2020 في قسم الأورام الطبية بمستشفى الحسن الثاني الجامعي في فاس.

تمكنا من إدراج 50 رجلاً و17 امرأة بمتوسط 49 عاماً (16-80 عاماً).

كان التشخيص في كثير من الأحيان متأخراً. تراوح زمن الاستشارة بين شهر واحد و24 شهراً بمتوسط 7 أشهر.

سيطر تضخم العقد اللمفية العنقية والألم على الأعراض السريرية.

كما سيطر سرطان البلعوم غير المتميز على النوع النسيجي في 94٪ من الحالات.

كانت النقائل المتزامنة (63٪) أكثر تواتراً من النقائل المنتشرة (37٪) في سلسلتنا.

كانت إصابة العقدة الليمفاوية البعيدة (58٪) وتأثر العظام (49٪) هي المواقع الأكثر شيوعاً للورم الخبيث.

استند العلاج على العلاج الكيميائي المسكن القائم على البلاتين عند غالبية مرضانا، مع أو بدون علاج إشعاعي للورم البدني.

كان متوسط البقاء على قيد الحياة والبقاء على قيد الحياة بدون تقدم لمرضانا على التوالي 22 و25 شهراً مع نسبة بقاء

32 ٪ في نهاية الدراسة.

لا يزال تشخيص سرطان البلعوم قاتماً نظراً لتكرار الانتكاسات المنتشرة وأوقات الاستشارة الطويلة وحجم وتمدد الورم.

يمكن أن يؤدي اتباع نهج متعدد التخصصات في أقصر وقت ممكن بالإضافة إلى توحيد بروتوكول العلاج إلى تحسين

تشخيص المرضى.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION :
“Cancers du cavum métastatiques”

1- IDENTITE :	N° de dossier(I.P) :
Nom et prénom :	
Sexe :	Age :
Origine et habitat :	
Rural ☐	Urbain ☐
Adresse :	
Profession :	
Couverture sociale :	
N° de téléphone :	
2- ATCDs :	
<u>Personnels :</u>	
Habitudes toxiques : alcool ☐ Tabac ☐	
Infections O.R.L :	
Atcd de néoplasie :	
Régime alimentaire : (riche en viande salée, beurre fermenté, piment fort)	
Autres :	
<u>Familiaux :</u> Atcds de cancer du cavum ou de néoplasie dans la famille	
OUI ☐	NON ☐
Autres :	

3-SIGNES CLINIQUES :

Date de début : (pour la maladie métastatique+++)

Délai de consultation (entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic) :

Circonstances de découverte :

Signes rhinologiques : épistaxis ☐ obstruction nasale ☐
rhinorrhée ☐

autres :

Signes otologiques : acouphènes ☐ hypoacousie ☐
otalgies ☐ otorrhée ☐

autres :

Signes neurologiques : diplopie ☐ dysphonie ☐ céphalées ☐
trismus ☐ troubles de la déglutition ☐

autres :

Signes de métastases : Oui ☐ Non ☐
douleurs osseuses ☐
douleurs abdominales ☐ douleurs thoraciques ☐

autres :

Syndrome ganglionnaire :
unilatérale ☐ (droite/gauche) bilatérale ☐

taille : localisation :

Autres signes cliniques : (AEG, fièvre, douleurs)

+ Examen clinique/O.R.L :

Nasofibroscopie :

PS(OMS) :

Poids : IMC :

4-EXAMENS PARACLINIQUES :

Etude anatomo-pathologique :

Biopsie du nasopharynx ☐

Date :

Biopsie ganglionnaire ☐

Date :

Résultats et Type histologique :

Nasopharynx :

Ganglions :

Immunohistochimie

LMP1

CK

EBV

Classification OMS

Type I ☐

Type II ☐

Type III ☐

IMAGERIE loco-régionale :

TDM cavum ☐

IRM cavum ☐

- Siège Tm :
- Extension locale :

+BILAN D'EXTENSION :

Radio Thorax

Scintigraphie osseuse

Echographie abdominale

TDM Cervico-TAP

- Métastase(s) :

Site:

Nombre :

Unilatérales ☐

Bilatérales ☐

BILAN BIOLOGIQUE de référence (avant traitement) :

NFS :

HB

GB

PNN

Lymphocytes

Plaquettes

Sérologie de l'EBV :

LDH :

PAL :

Protidémie :

Albuminémie :

Calcémie corrigé :

Clairance de la créatinine =

Bilan fin de la première ligne de traitement :

Clairance de la créatinine =

AUTRES :

5- DIAGNOSTIC FINAL :**CLASSIFICATION T.N.M :**

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

Stadification T.N.M Finale :

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

Métastase(s) :

métachrones ☐

synchrones ☐

En cas de métastases métachrones

- Biopsie : oui non
- Date de diagnostic initiale :
- Date de fin de traitement :
- Date de la rechute : + Préciser l'intervalle libre de rechute (fin traitement-date de la rechute documentée)
- Stade au moment du diagnostic initiale TNM et UICC :

Localisations :

6-TRAITEMENT : Tm Ivc + métastases1. Métastases synchrones :CHIMIOTHÉRAPIE :

Protocole :

Première ligne :

Type de Protocole

5FU – CDDP ☐

Gemcitabine –CDDP ☐
 Doxorubicine – CDDP ☐
 Epirubicine-CDDP ☐
 5FU-carboplatine ☐
 Gemcitabine-carboplatine ☐
 Doxorubicine-carboplatine ☐
 Epirubicine-CDDP ☐
 Carboplatine monothérapie ☐
 Gemcitabine monothérapie ☐

 Autre :

Nombre total de cures :

 Réponse :

 1. Réponse objective :

 + Réponse complète ☐
 + Réponse partielle ☐
 + Stabilité ☐
 Date de la meilleure réponse : / / et après cures de CT
 + Progression ☐
 Date de la progression :

Chimiothérapie deuxième ligne : oui non

 PS (oms) :

 Protocole :

 Gemcitabine ☐

 Paclitaxel ☐

 Xeloda (capécitabine) ☐

Navelbine ☐

Méthotrexate ☐

Autres :

Nombre de cures :

Réponse au traitement RC ☐ RP ☐ SD ☐ PD ☐

Date de la progression :

>3^{ème} ligne : oui non

Protocole :

Complications et Effets indésirables : +/-

RADIOTHÉRAPIE de la tumeur primitive : oui non

RT de la Tm Ivc au cours de la maladie métastatique

Dose :

Étalement/Fractionnement :

Durée + Nombre de séances :

Date de fin de la radiothérapie :

Timing de la radiothérapie : Date :

D'emblée ☐

Après 02-03 cures de CMT ☐

Après 06 cures de CMT ou plus ☐

Exclusive ☐

Avec chimiothérapie concomitante ☐

Protocole :

2. En cas de métastases métachrones

Traitement de la tumeur primitive :

Chimiothérapie néo-adjuvante oui non

Protocole :

5FU – CDDP ☐

Gemcitabine –CDDP ☐

Doxorubicine – CDDP ☐

Epirubicine-CDDP ☐

5FU-carboplatine ☐

Gemcitabine-carboplatine ☐

Doxorubicine-carboplatine ☐

Epirubicine-CDDP ☐

Nombre de cures :

Chimiothérapie adjuvante Oui non

Protocole :

Nombre de cures :

RTE Oui non

Exclusive ☐

Avec CMT concomitante ☐

Type de CMT :

Nombre de cures :

Traitement de la rechute métastatique

CHIMIOTHÉRAPIE :

Protocole :

Première ligne

Type de protocole :

5FU – CDDP ☐

Gemcitabine –CDDP ☐

Doxorubicine – CDDP ☐
 Epirubicine-CDDP ☐
 5FU-carboplatine ☐
 Gemcitabine-carboplatine ☐
 Doxorubicine-carboplatine ☐
 Epirubicine-CDDP ☐
 Carboplatine monothérapie ☐
 Gemcitabine ☐

 Paclitaxel ☐

 Xeloda (capécitabine) ☐

 Navelbine ☐

 Méthotrexate ☐

 Autres :.....

 Nombre total de cures :

 Réponse :
 1. Réponse objective :
 +Réponse complète
 +Réponse partielle
 +Stabilité
 Date de la meilleure réponse : et après cures de CT
 +Progression
 Date de la progression :

Chimiothérapie deuxième ligne oui non

 PS(oms) :

 Protocole :

 Gemcitabine ☐

 Paclitaxel ☐

 Xeloda (capécitabine) ☐

Navelbine ☐

Méthotrexate ☐

Autres :.....

Nombre de cures :

Réponse au traitement : RC ☐ RP ☐ SD ☐ PD ☐

Date de la progression :

>3^{ème} ligne : oui non

Protocole :

Radiothérapie palliative : oui ☐ non ☐

Indication :

Antalgique ☐

Fracture ☐

Décompressive ☐ (compression médullaire, autres :)

7-SUIVI ET ÉVOLUTION :

- Date de diagnostic initial :
- Date de diagnostic de la rechute métastatique :

Date de la progression après première ligne

Date de la progression après une deuxième ligne

Date de la progression après une troisième ligne

- Date de décès :

Date : / / cause :

Date des dernières nouvelles : / /

Evolution :

ANNEXE 2

T : tumeur primitive	
T1	Tumeur confinée au nasopharynx ou s'étendant à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension para pharyngée.
T2	Extension para pharyngée et/ou infiltration des muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral, et/ou des muscles pré vertébraux.
T3	Envahissement des structures osseuses de la base du crâne, des sinus para nasaux des vertèbres cervicales, et/ou des apophyses ptérygoïdiennes.
T4	Extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide et/ou infiltration vers la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral.
TX	Tumeur primitive non évaluable.
N : adénopathies	
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Métastases unilatérales et/ou métastases uni/bilatérales rétro pharyngées, ≤ 6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde.
N2	Métastases bilatérales, ≤ 6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde.
N3	Métastases > 6 cm et/ou extension jusqu'à la clavicule.
NX	Atteinte ganglionnaire non évaluable.
M : métastases	
M0	Pas de métastases.
M1	Métastases à distance.

Classification T.N.M des carcinomes du nasopharynx selon l'UICC (8 ème édition).

ANNEXE 3

Tableau. Classification par stades du cancer du nasopharynx

Stade	Tumeur	Métastases gg. régionales	Métastases à distance
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
IVB	Tout T	N3	M0
IVC	Tout T	Tout N	M1

Les cancers de la tête et du cou sont classés par stade en fonction de leur taille et de la localisation de la tumeur primitive (T), du nombre et de la taille des métastases ganglionnaires cervicales (N) et des éléments en faveur de métastases à distance (M).

ANNEXE 4

Classification de l'OMS des tumeurs du nasopharynx

TYPE 1 : carcinome épidermoïde kératinisant, bien à moyennement différencié (SC–NPC).

Caractérisé par une différenciation squameuse évidente avec des ponts intercellulaires et des dépôts de kératine.

TYPE 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant mature anaplasique (NK–NPC).

La différenciation squameuse n'est pas nette, il n'existe aucune évidence de kératinisation.

TYPE 3 : carcinome épidermoïde indifférencié nasopharyngé dit « UCNT » (Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type).

Les cellules tumorales représentent un aspect syncitial et sont déposées en amas irréguliers au sein d'un stroma lymphoïde ancien carcinome lymphoépithélial.

ANNEXE 5

ECHELLE O.M.S

Indice de performance (P.S)

- 0 :** Asymptomatique, activité normale.
- 1 :** Symptomatique, activité physique diminuée mais ambulatoire.
- 2 :** Symptomatique, alité moins de 50% de la journée
- 3 :** Symptomatique, alité plus de 50% de la journée
- 4 :** Alitement permanent, grabataire.

Annexe 6

Critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Les réponses des lésions cibles sont classées en :

- Réponse complète (CR) : disparition de toutes les lésions cibles ;
- Réponse partielle (PR) : diminution d'au moins 30% des lésions cibles par rapport à l'examen initial ;
- Progression (PD) : progression $\geq 20\%$ par rapport à la plus petite somme mesurée depuis le début du traitement ;
- Stabilité (SD) : c'est une diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle pour définir une progression tumorale.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.irc.ma/registres-observatoires/registre-des-cancers/registre-populationnel/registre-des-cancers-du-grands-Casablanca> (Période 2008-2012)
2. **Fandi A, Altun M, Azli N.** Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Bull cancer 1994 ; 81 :571-586.
3. **Jin Y, Shi YX, Cai XY, et al.** J Cancer Res Clin Oncol 2012 ; 138 : 1717-25.
4. **Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, YU G, Jia J, et al.** Gemcitabine plus cisplatine versus fluorouracil plus cisplatine in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter, randomized, open-label, phase III trial. Lancet 2016 ; 388 : 1883-92.
5. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/4-Nasopharynx-fact-sheet.pdf> (Globocan 2020)
6. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table/2020>
7. **Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E.** Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. Semin. Oncol 1994 ; 21 :382-397.
8. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-fact-sheets.pdf>
9. **Fong KW, Chua EJ, Chua ET et al.** Patient profile and survival in 270 computer tomography-staged patients with nasopharyngeal cancer treated at the Singapore general hospital. Ann Acad. Med Singapore 1996; 25: 341-6
10. **Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik N.** Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 271-80
11. **Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T.** Age-Incidence curves of Nasopharyngeal Carcinoma Worldwide: Bimodality in low-risk populations and Aetiologic implications Prev. 1 sept 2008; 17(9) :2356-65

12. **Arfaoui A, Soulaymani A, Quyou A, Habib F, Choulli M.** Le cancer du cavum au Maroc. Etude épidémiologique sur l'échantillon : Centre d'oncologie Al Azhar de Rabat. Antropo 2007 ; 14 : 75–82
13. **Sarra Ouni, Samia Belajouza Kanoun, Abir Ben Neffeti, Wassim Kermani, Mohammed Abdelkefi, Noureddine Bouaouina et al.** Cancer du cavum d'emblée métastatique : étude clinique et pronostique (à propos de 51 cas). CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie–2018
14. **Khanfir A, Frikha M, Ghorbel A, Karray H, Drira M, Daoud J.** (2006) Les cancers métastatiques du nasopharynx : étude clinique et résultats thérapeutiques de 95 cas, 10(8), 545–549.
15. **Shyh–An Yeh, Yeh Tang, Chun–Chung Lui and Eng–Yen Huang** Treatment Outcomes of Patients with AJCC Stage IVC Nasopharyngeal carcinoma: Benefits of Primary Radiotherapy, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan. Jpn J Clin Oncol 2006 ; 36(3)132–136
16. **Pastor M, Lopez Pousa A, Del Barco E, Perez Segura P, Astorga BG, Castelo B et Al.** SEOM clinical guideline in nasopharynx cancer (2017). Clin.Transl Oncol.janv 2018; 20(1) :84–8
17. **Jean C, Jorg H, Michèle O, Christine G, Olivier P, Valérie R.** Impact internat. Le mensuel de référence ORL 2003
18. **S. Ammor, A. Baali, A. Hubert et M. Cherkaoui** Facteurs alimentaires et environnementaux de risque du cancer du rhinopharynx dans la région de Marrakech 13(3–4) ; 2001
19. **Périé S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy O, Baujat B.** Epidémiologie et anatomie des cancers ORL. Bull cancer 2014; 101(5) :405–11
20. **Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC.** Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 2016; 387 (10022) :1012–24

21. **Lee AWM, Lin JC, Ng WT.** Current management of nasopharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012 ; 22(3) :233–44
22. **Schwaab G, Micheau C, Eschwège F et Lengrand D.** Les carcinomes du nasopharynx : Etude anatomo-clinique, clinique, traitement et résultats. Lemerle, Masson, Paris 1993, pp. 88–89
23. **Dora L, Kwong W, Nicholls J et al.** Correlation of endoscopic and histologic findings before and after treatment for NPC. *Head Neck*; 23, 1: 34–41,2001
24. **Lei Zeng, Yun–Ming Tian, Ying Huang, Xue–Ming Sun, Feng–Hua Wang, Xiao–Wu Deng, Fei Han, Tai–Xiang Lu.** Retrospective Analysis of 234 Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Distant Metastasis at Initial diagnosis: Therapeutic Approaches and Prognostic Factors. September 2014 | Volume 9 | Issue 9 | e108070
25. **Dubrulle F, Souillard R, Hermans R.** Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. *EUR Radiol.* 14 sept 2007 ; 17(10) : 2622–30
26. **Jardel P, Thariat J, Blanchard P, Elloumi F, Toumi N, Bensadoun R–J, et al.** Nasopharyngeal cancers, an overview. *Bull cancer Paris.* Mai 2014(5)
27. **Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al.** Cancers du nasopharynx. *EMC–O.R.L.* janv. 2007 ; 2(1) :1–23
28. **Cvitkovic E, Boussen H, Armand JP.** Nasopharyngeal cancer, undifferentiated type: the medical oncologist viewpoint. In 1989: 175
29. **Wang K.** Nasopharyngeal carcinoma diagnostic challenge in a nonendemic setting: Our experience with 101 patients. *Perm J.* 2017
30. **Fles R, Bos ACRK, Supriyarti, Rachmawati D, Waliyanti E, Tan IB et al.** The role of Indonesian patients health behaviors in delaying the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Public Health*, déc. 2017
31. **Sham JS, Wei WI, Kwan WH, Chan CW, Kwong WK, ChoyD.** Nasopharyngeal carcinoma: pattern of tumor regression after radiotherapy. *Cancer* 1990; 65: 216–220

32. **Wei WI, Sham JS, Zong YS, Choy D, Ng MH.** The efficacy of fiber optic endoscopic examination and biopsy in the detection of early nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 3127–3130
33. **Toumi Nabil, Ennouri Sana, Charefeddine Ilhem, Daoued Jamel, Khanfir Afef** (2020) Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*.
34. **Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD et al.** Nasopharyngeal Cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996 ; 5 :587.
35. **Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gamoudi A, Chouchane L.** Les carcinomes du nasopharynx : données actuelles. *Pathologie Biologie* 2004 ; 11 : 15–22.
36. **Haddaoui A, Ayari J, Balti M, Fendri S, Naser SB, Mhamed RB, et al.** Carcinomes nasopharyngés localement avancés. 2013 ; 6.
37. **Rachidi S.** UCNT du cavum. A propos de 121 cas et revue de la littérature Maroc. Année 2016.
38. **Mokni N, Benna F, Boussen H, Gamoudi A, Boussen I et al.** Cancers du nasopharynx. *EMC– Oto–Rhino–Laryngol.* Janv. 2007 ; 2(1) : 1–23.
39. **Brugère J, Bataini P, Chavanne G, Laurent M.** Tumeurs malignes du nasopharynx (Cavum). *Encycl. Méd. Chir. (Paris), Oto–rhino–laryngologie*, 20590 A, 11–1983.
40. **Fakhry N, Rossi ME, Reyre A.** Anatomie descriptive, radiologique et endoscopique du pharynx. *EMC– Oto– rhino– laryngologie* 2014 ; 9(2) : 1–14 {Article 20–491}
41. **Azli N, Fandi A, Bachouchi M, Rahal M, Lianes P, Wibault P, et al.** Final report of a phase II study of chemotherapy with bleomycin, epirubicin and cisplatin for locally advanced and metastatic or recurrent undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type. *Cancer J Sci Am.* 1995; 1:222–9.
42. **Cohen F, Monnet O, Casalonga F, Jacquier A, Vidal V, Bartoli JM, et al.** Cancer du nasopharynx. *J Radiol* 2008; 89 :956–67

43. **Manavis J, Sivridis L, Koukourakis MI.** Nasopharyngeal carcinoma: the impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease. *Clin Imaging* 2005; 29: 128–33.
44. **Chong VF, Ong CK.** Nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Radiol* 2008; 66; 437–47.
45. **Bourguignat E, Bourjat P, Lavayssière R, Sigal R.** Éthmoïde, sinus maxillaire, cavum. In : Lavayssière R, Vannetzel JM, Cadée AE, editors. *TDM et IRM en cancérologie de l'adulte*. Paris: Vigot; 1997. P.174–91.
46. **King AD, Vlantis AC, Tsang RK et al.** Magnetic resonance imaging for the detection of nasopharyngeal carcinoma, *AJNR*; 27: 1288–91; 2006.
47. **L. Hendaoui, A. Askri, L. Charrada–Ben Farhat, A. Saadi, M–H. Bouhaouala, H. Saadaoui, W. Said, N. Dali.** Imagerie des cancers du nasopharynx. *EMC*; 32–650–A–11
48. **Dubrulle F, Souillard R, Hermans R.** Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. *Eur Radiol*. 14 sept 2007 ; 17(10) : 2622–30.
49. **Xu C, Zhang Y, Peng L, Liu X, Li W–F, Sun Y. et al.** Optimal modality for detecting distant metastasis in primary nasopharyngeal carcinoma during initial staging: A systemic review and Meta-analysis of 1774 Patients. *J Cancer*. 2017; 8(7): 1238–48.
50. **Ahmad A, Stefani S.** Distant metastases of nasopharyngeal carcinoma. A study of 256 male patients. *J Surg Oncol* 1986; 33: 194–7.
51. **Ong YK, Heng DM, Chung B. et al.** Design of a prognostic index score for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1535–41.
52. **Teo PM, Kwan WH, Lee WY, Leung SF, Johnson PJ.** Prognostic factors determining survival subsequent to distant metastasis from nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2423–31.
53. **Schwaab G, Bouhris.** Cancer du nasopharynx (cavum). *Encycl. Med. Chir. Elsevier, Pans, Oto–rhino–laryngologie*, 20–590–A–10, 1999, pp.14

54. **Sham. JS, Cheung YK, Chan. FL, Choy D.** Nasopharyngeal carcinoma pattern of skeletal metastases. *Br. J. Radiol.* 63: 202–5,1990, pp.202–205
55. **Chua ML, Ong SC, Wee JT, Ng DC, Gao F, Tan TW et al.** Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009; 31: 346–54.
56. **Yen TC, Chang JT, Ng SH, Chang YC, Chan SC, Lin KJ. et al.** The value of 18F–FDG PET in the detection of carcinoma of the nasopharynx. *J Nucl Med* 2005; 46; 405–10.
57. **King AD, Ma BB, Yau YY, Zee B, Leung SF, Wong JK. et al.** The impact of PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. *Br J Radiol* 2008; 81: 291–8
58. **Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JT, Liao CT, Ko SF. et al.** Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 ; 36 :538
59. **Maingon P, Giraud P, Pointreau Y.** Chapitre commun à la prise en charge et à la procédure de préparation des traitements des cancers de la tête et du cou. *Cancer/Radiothérapie.* Sept 2016; 20: S96–8.
60. **Suzanne L, Wolden, M.D. William C. Chen B.S, David G. Pfister M.D. Dennis H. Kraus, M.D. Sean L. Berry B.S, and Michael J. Zelefsky, M.D.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1; 6(1) ; 57–62. Epub 2005 Jun 2. Intensity modulated radiation therapy for nasopharynx cancer: Update of the memorial Sloan–kettering experience.
61. **Noel G, Dessard, Diana B, Vignot S, Mazron JJ.** Treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Radiother* 2002; 8 :20.
62. **Fandi A, Bachouchi M, Azli N, et al.** Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1324–30.

63. **Setton J, Wolden S, Caria N, Lee N.** (2012) Definitive treatment of metastatic nasopharyngeal carcinoma: Report of 5 cases with review of literature. *Head Neck* 34: 753–757.
64. **Y. Bensouda, W. Kaikani, N. Ahebeddou, R. Rahhali, M. Jabri, H. Mrabti, H. Boussen, H. Errihani.** Treatment for metastatic nasopharyngeal carcinoma. Elsevier Eur. Ann. of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases (2011) 128, 79–85.
65. **Wang TL, Tan YO.** Cisplatin and 5-fluorouracil continuous infusion for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad. Med Singapore* 1991; 20 :601–3.
66. **Au E, Ang PT.** A phase II trial of 5-fluorouracil and cisplatinium in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 1994; 5 :87–9.
67. **Chi KH, Chan WK, Cooper DL, et al.** A phase II study of outpatient chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 247–52.
68. **Yeo W, Leung TW, Leung SF, Teo PM, Chan AT, Lee WT, et al.** A phase II study combination of Paclitaxel and carboplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2027–31.
69. **Ma BB, Tannock IF, Pond GR, Edmonds MR, Siu LL.** Chemotherapy with gemcitabine-containing regimens for locally recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002; 95 :2516–23.
70. **Ngan RK, Yiu HH, Lau WH, et al.** Combination gemcitabine and cisplatin chemotherapy for metastatic or recurrent nasopharyngeal carcinoma: report of phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13 :1252–8.
71. **Li YH, Wang FH, Jiang WQ, et al.** Phase II study capecitabine and cisplatin combination as first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62 :539–95.

72. **Ma BB, Chan AT.** Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103 :22–31.
73. **AU E, Tan EH, Ang PT.** Activity of Paclitaxel by three-hour infusion in Asian patients with metastatic undifferentiated nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 327–9.
74. **Poon D, Chowbay B, Cheung YB, Leong SS, Tan EH,** Phase II study of irinotecan (CPT-11) as salvage therapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 576–81.
75. **Foo KF, Tan EH, Leong SS et al.** Gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type. *Ann Oncol* 2002; 13: 150–6.
76. **Chua DT, Sham JS, Au GK.** A phase II study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. *Oral Oncol* 2003; 39 :36.
77. **Chua D, Wei WI, Sham JS et al.** Capecitabine monotherapy for recurrent and metastatic nasopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 244–9.
78. **Ciuleanu E, Irimie A, Ciuleanu TE, Popita V, Todor N, Ghilezan N.** Capecitabine as salvage treatment in relapsed nasopharyngeal carcinoma: a phase II study. *J BUON* 2008; 13: 37–42.
79. **Zhang L, Zhang Y, Huang PY, Xu F, Peng PJ, Guan ZZ.** Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 33–8.
80. **Ngeow J, Lim WT, Leong S et al.** Docetaxel is effective in heavily pretreated patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2010.
81. **Wang J, Li J, Hong X, Tang W, Hu X, Wang B, et al.** Retrospective case series of gemcitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2008; 44 : 464–70.

82. **McCarthy JS, Tannock IF, Degendorfer P, Panzarella T, Furlan M, Siu LL.** A phase II trial of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2002; 38: 686–90. PMID: 12167421.
83. **Li YH, Wang FH, Jiang WQ, et al.** Phase II study of capecitabine and cisplatin combination as first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemoter Pharmacol* 2008; 62: 539–44(Epub 2008 Jan).
84. **Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al.** Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v187— 9.
85. **Boussen H, Cvitkovic E, Wendling JL, Bachouchi M, Mahjoubi R, Kalifa C.** Chemotherapy of metastatic and/or recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma with cisplatin, bleomycin, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1991; 9:1675—81.
86. **Anna M. Wilkinson, MSc MD.** L'immunothérapie. *Can Fam Physician.* 2021 Jul ; 67(7) : e174–e177.
87. **Marie Lecoq, Aurélie Poncin, Brieuc Sautois,** Place de l'immunothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. *Rev Med Liège* 2021; 76: 5–6: 398–402.
88. **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.
89. **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 II Consortium (NCI–9742). *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 1412–8.

90. **Mai, HQ., Chen, QY., Chen, D. et al.** Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial. *Nat Med* 27, 1536–1543 (2021).
91. **Ma B, Hui EP, King A, et al.** A phase II study of patients with metastatic or locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma and evaluation of plasma Epstein–Barr virus DNA as a bio marker of efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62:59—64 [Epub 2007 Aug 29].
92. **Elser C, Siu LL, Winkquist E, et al.** Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 :3766—73.
93. **Zhao Y, Liao H, Hou X, Sun J, Guo Y, Li S, et al.** A prospective, open label, randomized phase II trial to evaluate the changes of bone resorption marker after administration of zoledronic acid in nasopharyngeal cancer patients with bone metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27(15s).
94. **Yeh S–A, Tang Y, Lui C–C HE–Y.** Treatment Outcomes of Patients with AJCC Stage IVC Nasopharyngeal Carcinoma: Benefits of Primary Radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2006 ;(36) :132–6.
95. **Setton J, Wolden S, Caria N LN.** Definitive treatment of metastatic nasopharyngeal carcinoma: Report of 5 cases with review of literature. *Head Neck.* 2012 ;(34): 753–7.
96. **Zeng L, Tian Y–M, Huang Y, Sun X–M, Wang F–H, Deng X–W et al.** Retrospective Analysis of 234 Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Distant Metastasis at Initial Diagnosis: Therapeutic Approaches and Prognostic Factors. *PLoS One.* 2014 ;(9): e108070.
97. **Wei WI, Sham JST.** Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2005 ;(365) :2041–54. P
98. **Cohen Solal–Le Nir C FJ.** Place de la radiothérapie dans le traitement des métastases osseuses. *Bull Cancer.* 1992 ;(79) :177–82.

99. **Cheng LC, Sham JS, Chiu CS, Fu KH, Lee JW, Mok CK.** Surgical resection of pulmonary metastases from nasopharyngeal carcinoma. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 71–3.
100. **Ab Hamid Siti–Azrin, Bachok Norsa’adah and Nyi Nyi Naing et al.** Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma patients in a tertiary referral hospital: a retrospective cohort study. *BMC Research Notes* (2017) 10: 705.
101. **Neel HB, Taylor WF, Pearson GR.** Prognostic determinants and a new view of staging for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94:529–37.
102. **Grandi C, Boracchi P, Mezzanotte G, Squadrelli M, Marubini E, Molinari R.** Analysis of prognostic factors and proposal of a new classification for nasopharyngeal cancer. *Head Neck* 1990; 12:31–40.
103. **El–Sherbeiny E, Rashwan H, Lubis SH, Choi VJ.** Prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma treated in Hospital Kuala Lumpur. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(7) : 1739–43.
104. **Dickson RI, Flores AD.** Nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of 134 patients treated between 1971 and 1980. *Laryngoscope* 1985; 95:276–83.
105. **Haldun S, Erkal J.** Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome *Radiotherapy and Oncology* 61; (2001): 247–256.
106. **Jean Paul Engbang, Amadou Njifou, Thérèse Daphnée Tjomb, Maurice Mpressa, Louis Richard Njock** Prognosis and Survival of Nasopharyngeal Cancer in Cameroon. *Scrip International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2021, 10, 6–19.
107. **Chua, D.T., et al.** (1997) Volumetric Analysis of Tumor Extent in Nasopharyngeal Carcinoma and Correlation with Treatment Outcome. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 39, 711–719.

108. **Fang, F., Leung, S. and Chen, H.** (1999) Computed Tomography Findings of Bony Regeneration after Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma with Skull Base Destruction Implications for Local Control. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 44, 305–309.
109. **Lee JT, Ko CY.** Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States. *Otolaryngol– Head Neck Surg.* Févr. 2005; 132(2) :303–8.
110. **Liu M, Fang S, Huang W, Wang H, Tian Y, Huang R, et al.** Clinical characteristics, and prognostic value of pre-treatment plasma Epstein Barr virus DNA in locoregional recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med.* 2019 ; 8 : 4633–43.
111. **Liu Y–Y, Lin S–J, Chen Y–Y, Liu L–N, Bao L–B, Tang L–Q, et al.** High density lipoprotein cholesterol as a predictor of poor survival in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 12 Jul. 2016; 7(28).
112. **Li J, Chen S, Peng S, Liu Y, Xing S, He X, et al.** Prognostic nomogram for patients with nasopharyngeal incorporating hematological biomarkers and clinical characteristics. *Int J Biol Sci.* 2018 ; 14(5) : 549–56.
113. **Su Z, Mao Y–P, OuYang P–Y, Tang J, Xie F–Y.** Initial hyperleukocytosis and neutrophilia in nasopharyngeal carcinoma : Incidence and prognostic impact. Busson P. éditeur. *Plos One*, 3 sept 2015; 10(9): e0136752.
114. **He J–R, Shen G–P, Ren Z–F, Qin H, Cui C, Zhang Y. et al.** Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal. *Head and Neck*, déc. 2012; 34(12) : 1769–76.
115. **Zheng W, Zong J, Huang C, Chen J, Wu J, Chen C et al.** Multi-modality treatment may improve the survival rate of patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma with good performance status. *Plos One.* 2016 ; 11 : e0146771.



أطروحة رقم 22/084

سنة 2022

سرطان البلعوم الأنفي : البقاء على قيد الحياة والعوامل الإنذارية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/09

من طرف

الآنسة عائشة قزمان

المزدادة في 1996/07/17 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان البلعوم - البلعوم الأنفي - النقائل - البقاء على قيد الحياة - العلاج الكيميائي - التكهون

اللجنة

السيد نجيب بنمنصور..... الرئيس

أستاذ في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة

السيدة أريفي سامية..... المشرف

أستاذة مبرزة في بيولوجيا الخلية

السيد مصطفى المعروفي.....
أستاذ في علم الأشعة
السيدة بحافة ثريا.....
أستاذة في علم المعالجة بالأشعة
السيدة زينب بنبراهيم.....
أستاذة مبرز في الأنكلوجيا الطبية

الأعضاء