



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 063/18

IRRADIATION PAR MODULATION D'INTENSITÉ (IMRT) DES CANCERS DU CAVUM

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/03/2018

PAR

M. ABBOU JIHAD

Né le 24/02/1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du cavum – Radiothérapie – (IMRT) – Toxicité

JURY

M. HASSOUNI KHALID PRÉSIDENT

Professeur agrégé de Radiothérapie

M. EL MAZGHI SI ABDERRAHMAN..... RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Radiothérapie

M. SHIMI ABDELKARIM JUGE

Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

M. AMINE BAZINE.....

Professeur assistant de radiothérapie

Mme. MRABET FATIMA ZAHRA

Professeur Assistant d'Oncologie médicale

MEMBRES ASSOCIÉS

PLAN

INTRODUCTION.....	11
RAPPELS.....	13
I. Anatomie Du Cavum.....	14
II. Modalité d'extension	29
MATERIEL ET METHODES	32
I. Cadre et période de l'étude :	33
II. Critères d'inclusion et d'exclusion.	33
III. Méthode de recueil des données	33
IV. Définition des variables analysées	34
V. Analyse des données	34
VI. Considérations éthiques	34
VII. Analyse statistique	34
VIII. Fiche d'exploitation	34
RESULTATS	35
I. Statistiques descriptives	36
II. Données cliniques:	38
III. Étude anatomopathologique :	39
IV. Données para clinique :	40
V. Classifications :	41
VI. Données thérapeutiques :	43
DISCUSSION	47
I. Profil épidémiologique :	48
1.Incidence	48
2.Age:	50
3. Répartition selon le sexe.....	50
II. Dépistage.....	51
III. Examen clinique :	52
IV. Histopathologie	55

V. Radiologie	58
VI. Classification :	65
VII. Traitement :	70
1. But :	70
2. Moyens thérapeutiques et indications :	70
3. Suivi Post thérapeutique pour un cancer du cavum.	94
4. Evolution post thérapeutique	101
VIII. Perspectives d'avenir	103
CONCLUSION	105
RESUMES	107
ANNEXE	113
BIBLIOGRAPHIE	116

Liste des Abréviations

AC	: Doxorubicine et Cisplatine
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ARN	: Acideribonucléique
ASCO	: American society of clinical oncology
BEC	: Bléomycine, epirbucine et cisplatine
C-	: Sans contraste
C+	: Avec contraste
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CTV	: Volume tumoral anatomoclinique
EA	: EarlyAntigen
EBER	: ARN précoce du virus EB
EBNA	: Antigène nucléaire du virus EB
EBV	: Virus d'Epstein-Barr
F	: Feminin
FEV	: Forced expiratory volume
FSH	: Hormone folliculostimulante
FU	: Fluorouracil
GH	: Growth hormone
GTV	: Gross Tumor Volume
Gy	: Gray
Hb	: Habitant
HLA	: Antigène leucocytaire humain
I	: Nerf olfactif

IARC	: International agency for research on cancer
ICRU	: International commission on radiation units and measurements
Ig	: Immunoglobulines
II	: Nerf optique
III	: Nerf occulo-moteur
IMRT	: Radiothérapie par modulation d'intensité
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Nerf trochléaire
IX	: Nerf glosso-pharyngien
LH	: Hormone lutéinisante
UCNT	: Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal
M	: Masculin
Mev	: Mégaélectron volt
MLC	: Multileaf Collimator
MV	: Méga volt
NFS	: Numération formule sanguine
NPC	: Nasopharyngeal carcinoma
OAR	: Organe à risque
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Otorhinolaryngologie
ORN	: Ostéoradionécrose
PDV	: Perdu de vu
PM	: Progression de la maladie
PTV	: Le volume cible prévisionnel
RC	: Réponse complète
RCMI	: Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RLR	: Récidive loco-régionale
RP	: Réponse partielle
RT	: Radiothérapie
RT-CT	: Radio chimiothérapie concomitante
RTOG	: Radiation TherapyOncology Group
SCM	: Sternocléidomastoïdien
SIB	: Simultaneous integrated boost
SG	: Survie. global
SMART	: Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy
TA	: thoraco-abdominal
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Positron émission tomographie
TH	: Tomothérapiehélicoïdale
TNM	: Tumor node metastasis
UICC	: Union internationale contre le cancer
V	: Nerf trijumeau
V1	: Nerf ophtalmique
V2	: Nerf maxillaire
V3	: Nerf mandibulaire
VI	: Nerf abducens
VII	: Nerf facial
VIII	: Nerf vestibulo-cochléaire
X	: Nerf vague
XI	: Nerf accessoire
XII	: Nerf hypoglosse

Liste des Figures

Figure 1 : Anatomie des voies aéro-digestives selon Henry Gray (1918)

Figure 2 : Vue postérieure du nasopharynx

Figure 3 : Coupe sagittale du Pharynx

Figure 4 : Vascularisation du nasopharynx

Figure 5 : Innervation du nasopharynx

Figure 6 : Drainage lymphatique du pharynx : vue postérieure

Figure 7 : Les voies de drainage du cou

Figure 8 : Les niveaux ganglionnaires cervicaux

Figure 9 : Modalités d'extension des cancers du cavum

Figure 10 :_Modalités d'extension des cancers du cavum

Figure 11 :_Répartition des patients selon le sexe

Figure 12 :_Répartition des patients selon l'âge

Figure 13 :_Circonstances de découverte

Figure 14 :_Répartition des patients en fonction du T

Figure 15 :_Répartition des patients en fonction du N

Figure 16 :_Répartition des différentes Toxicités aiguës avec leurs grades

Figure 17 :_Carte de distribution du NPC dans le monde (pour 100000

Figure 18 :_Incidence spécifique du cancer du nasopharynx (CRCR 2012)

Figure 19 : Carcinome épidermoïde bien différencié

Figure 20 :_TDM Jeune fille de 16 ans, présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0).

Figure 21 : Fusion d'une IRM avec le scanner de centrage pour optimiser la délinéation des volumes cible

Figure 22 :IRM d'une fille de 16 ans présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0) montrant les voies d'extension sur le plan axial, sagittal et coronal

Figure 23 :_PET scan d'une fille de 16 ans présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0).

Figure 24 : Représentation schématique des relations entre les différents volumes de la combinaison des marges selon l'ICRU

Figure 25 : Délinéation des principales zones d'extension des UCNT

Figure 26 : Distribution de dose dans une coupe axiale lors d'une RCMI

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'année de diagnostic

Tableau 2 : Répartition des patients selon le type histologique

Tableau 3 : Résultats dosimétriques de la pTV70

Tableau 4 : Résultats dosimétriques sur les organes à risque.

Tableau 5 : Répartition du cancer du cavum chez le sujet jeune selon le sexe-ratio

Tableau 6 : Circonstances de découverte des carcinomes nasopharyngées.

Tableau 7 : Répartition des patients selon le type histologique.

Tableau 8 : Classification TNM 2009 (7^{ème} édition).

Tableau 9 : Répartition des patients selon l'extension tumorale T

Tableau 10 : Répartition des patients selon l'extension tumorale N.

Tableau 11 : Répartition des patients selon l'extension métastatique M au moment du diagnostic.

Tableau 12 : Groupement par stades du cancer du Cavum

Tableau 13 : Comparaison des stades cliniques.

Tableau 14 : Doses et fractionnements proposés dans la littérature pour le traitement des UCN

Tableau 15 : Tableau comparatif entre l'utilisation d'une association de la RCMI et la chimiothérapie dans le traitement du cancer du cavum

Tableau 16 : Recommandation des doses aux OAR

Tableau 17 : Les différentes doses d'irradiations des organes à risque dans notre étude

Tableau 18 : Tableau comparatif entre les différentes irradiations des organes à risque

Tableau 19 : Tableau comparatif entre les toxicités aiguës.

Tableau 20 : Comparatif entre les complications tardives à 3 mois

Tableau 21 : Comparaison des taux des récurrences et des métastases entre séries

INTRODUCTION

Les cancers du rhinopharynx, notamment de type carcinome indifférencié, se différencient des autres cancers des voies aérodigestives supérieures par leur distribution géographique et ethnique, leur association au virus d'Epstein-Barr et leur prise en charge thérapeutique particulière.

Le traitement des cancers du rhinopharynx est en effet rendu difficile par la proximité anatomique avec de nombreux organes critiques et la chirurgie a des indications limitées (biopsie pour diagnostic histologique initial et des rechutes).

La radiothérapie est la pierre angulaire du traitement local, en cas de cancers localement avancés, le bénéfice d'une association de radiothérapie et de chimiothérapie sur la survie globale a été démontrée, avec un bénéfice surtout en cas de chimiothérapie concomitante.

La chimiothérapie néoadjuvante a un effet sur le contrôle de la maladie sans bénéfice significatif sur la survie globale. Les progrès des techniques d'imagerie (imagerie par résonance magnétique (IRM) et tomographie par émission de positons couplée au scanner [TEP-scanner]) ont amélioré le bilan d'extension initial des cancers du rhinopharynx et permettent une plus grande précision lors de la planification de la radiothérapie.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) s'est imposée dans la pratique clinique, cette technique est basée sur l'utilisation de multiples faisceaux d'irradiation dont l'intensité et les formes sont modulées à chaque séance grâce à un collimateur multi lame. Ceci permet une meilleure couverture des zones tumorales, tout en assurant une plus grande protection des organes sains.

Nous proposons d'étudier les aspects thérapeutiques dont nous aborderons la définition des différents volumes cibles d'irradiation et le choix des volumes sains à préserver (organes à risque), les différents fractionnements et niveaux de doses possibles ainsi que les complications précoces qu'ont présenté nos 71 patients traités

par RCMI pour cancer du cavum au CHU Hassan II de Fès.

RAPPELS

I. Anatomie Du Cavum

1. Situation topographique et rapports :

Portion purement aérienne du pharynx, le nasopharynx est en relation directe avec les fosses nasales en avant, communique avec l'oreille moyenne par la trompe auditive latéralement et s'ouvre sur l'oropharynx en bas (figure 1).

Situé en avant du rachis cervical et au-dessous de la base du crâne, il possède grossièrement une forme hexagonale chez l'adulte ; chez l'enfant, il est réduit à une simple fente dont le diamètre antéropostérieur est nettement plus grand que le diamètre vertical.

La surface du cavum est en moyenne de 249,6 à 289,9 mm² [1].

Sa croissance se fait en parallèle à celle du massif facial. La partie nasale du pharynx comporte six parois.

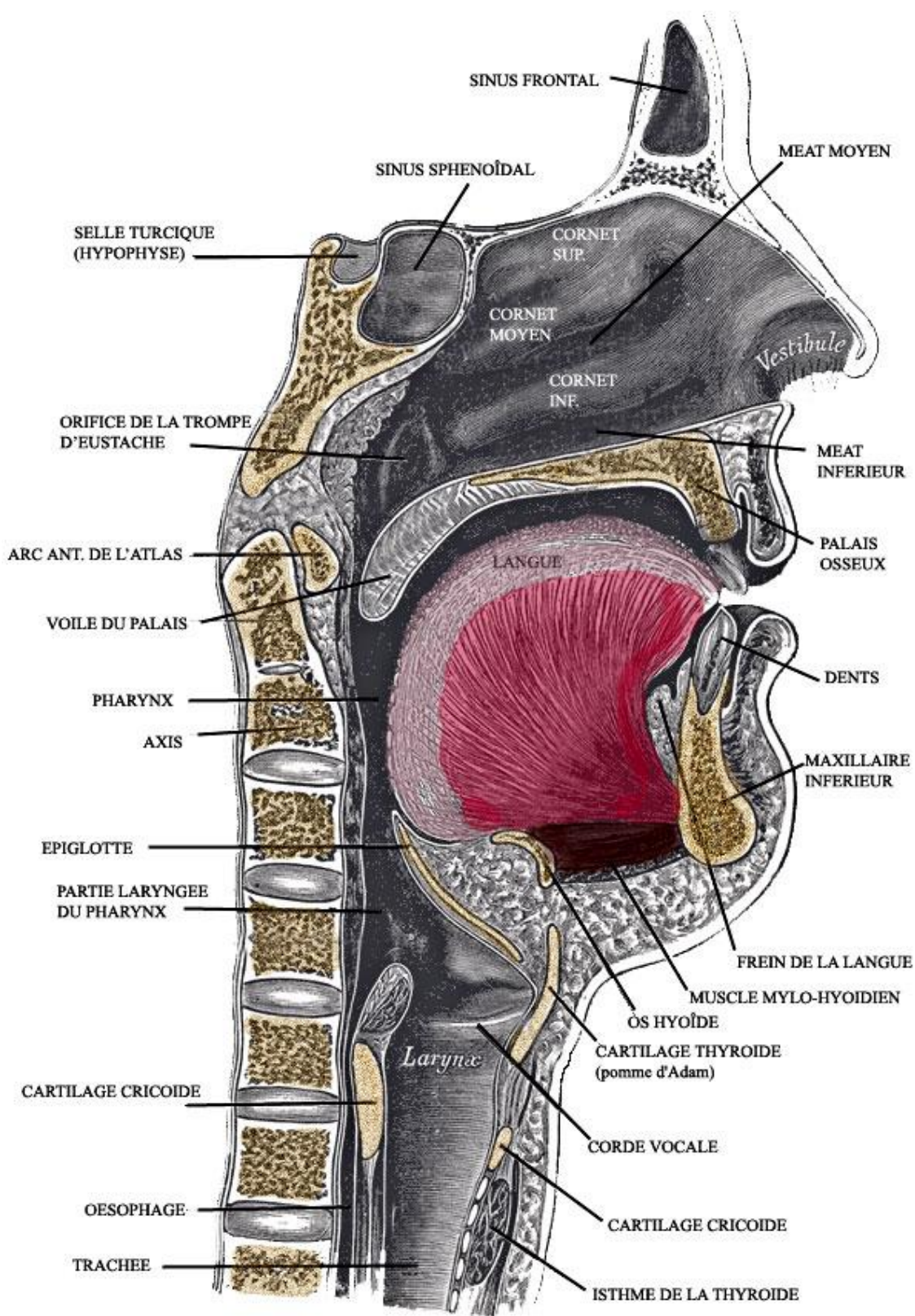


Figure 1 : Anatomie des voies aéro-digestives selon Henry Gray (1918)

2. Parois

a. Paroi supérieure et postérieure

Elles forment un plan osseux continu. La paroi supérieure, également appelée voûte ou fornix, est inclinée en bas et en arrière, réalisant une courbe harmonieuse avec la paroi postérieure qui devient verticale. Leur jonction est représentée par une ligne horizontale qui passe par le tubercule pharyngien de l'occipital.

b. Paroi supérieure

Son squelette osseux est représenté par la partie postérieure de la face inférieure du corps du sphénoïde et la partie basilaire de l'occipital. Elle se prolonge vers l'avant de part et d'autre de la cloison nasale avec la voûte des fosses nasales. Entre la paroi supérieure et la cloison nasale se trouve le pli salpingonasal, repli muqueux falciforme tendu de chaque côté de la cloison nasale au bord latéral des choanes jusqu'à l'orifice tubaire.

c. Paroi postérieure

Sur la ligne médiane, elle est formée par la partie basilaire de l'occipital, située juste en arrière du tubercule pharyngien, et par la membrane atlanto-occipitale ventrale qui fusionne avec les fascias pharyngiens et pharyngobasilaire. Latéralement, elle est formée par les muscles longs de la tête qui forment deux reliefs pariétaux; elle participe à la formation des récessus pharyngiens (ou fossette de Rosenmüller) (figure 2).

Les végétations adénoïdes (ou tonsille pharyngienne) occupent la plus grande partie de la voûte pharyngée. Elles constituent le segment dorsal de l'anneau de Waldeyer. Cette importante formation lymphoïde est développée dans l'épaisseur de la muqueuse pharyngée. Son aspect classique est atteint à l'âge de 2 à 4 ans où son développement est maximal. Elle régresse à partir de 12 à 13 ans, laissant la voûte

pharyngée lisse ou irrégulière en cas de reliquat chez l'adulte.

La paroi postérieure réalise un épais tapis de 3 à 4 mm d'épaisseur, de couleur rosée, parcouru de sillons. Le sillon médian est plus marqué et présente à son extrémité postérieure le récessus médian du pharynx, fossette médiane vers laquelle convergent les autres sillons. Au fond du récessus médian existe parfois une bourse de 5 à 10 mm, la bourse pharyngienne, due à une adhérence entre notochorde et paroi pharyngée postérieure au cours du deuxième mois de vie intra-utérine.

Le récessus médian se modifie avec l'âge et prend l'aspect soit d'une fente, soit d'un orifice béant.

La bourse pharyngienne peut persister et donner lieu à la formation de kystes : kyste de Thornwald, dont la fréquence réelle est difficile à établir [2]. Elle doit être distinguée de l'hypophyse pharyngienne, reliquat de la poche de Rathke, diverticule du stomadaeum d'origine épiblastique, qui est plus antérieure, située dans la paroi supérieure du cavum, intra-muqueuse ou dans le périoste de l'os sphénoïde.

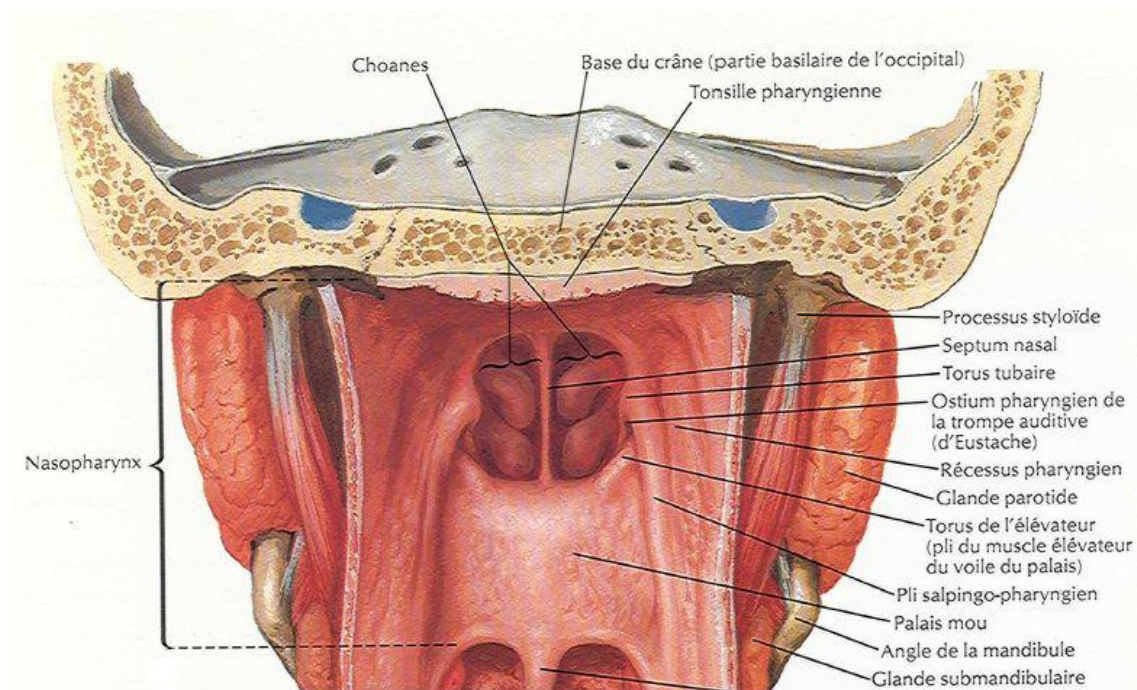


Figure 2 : Vue postérieure du nasopharynx [4]

d. Parois latérales

Elles sont musculo-aponévrotiques, sauf à leur partie antérieure où elles sont formées de la lame médiale du processus ptérygoïde.

À leur partie inférieure, elles sont formées par le muscle constricteur supérieur du pharynx dont les fibres latérales s'insèrent sur la partie inférieure du bord postérieur et le crochet (ou hamulus) de la lame médiale du processus ptérygoïde. Il est tapissé, en dedans, par le fascia pharyngobasilaire et, en dehors, par le fascia buccopharyngien qui marque la limite externe du rhinopharynx. Ces deux fascias sont épais et fusionnent à ce niveau.

Au-dessus du constricteur supérieur du pharynx, la structure musculo-aponévrotique est renforcée par une sangle musculaire, constituée du muscle élévateur du voile du palais, en dedans du fascia buccopharyngien, et du muscle releveur du voile du palais, en dehors du fascia buccopharyngien et, par conséquent, extra-pharyngé.

Les parois latérales sont centrées par l'ostium pharyngien de la trompe auditive qui est situé :

- 7 à 10 mm en arrière du cornet inférieur sur sa ligne d'insertion
- 15 à 20 mm en avant de la paroi postérieure du nasopharynx ;
- 8 à 10 mm au-dessus du voile du palais ;
- 8 à 10 mm au-dessous de la voûte du cavum.

Cet ostium forme une saillie en forme de pavillon, triangulaire à base inférieure de 5 mm de large environ, de 6 à 8 mm de haut, réduit à une simple fente au repos. Il est dirigé en bas, en dedans et en avant vers les choanes. Sa lèvre antérieure (moins saillante et plus courte que la supérieure) correspond au bord postérieur de la lame médiale du processus ptérygoïde. Elle est prolongée, en bas et en arrière, par le pli salpingo-pharyngien et, en avant, vers le voile du palais par le pli salpingo-palatin,

soulevé par le ligament salpingo-palatin qui amarre la trompe auditive au voile du palais. Elle est prolongée en avant vers les choanes par le pli salpingo-nasal.

Sa lèvre postérieure est saillante, soulevée par le torus tubaire (extrémité médiale du cartilage de la trompe auditive) ; elle est prolongée en bas par le torus de l'élévateur du voile du palais, repli oblique en bas, en avant et en dedans, formé par le relief du muscle élévateur du voile du palais, qui sépare deux sillons, l'un postérieur, le sillon salpingo-pharyngien et l'autre antérieur, le sillon salpingo-palatin, qui se poursuivent en dehors sur le plancher tubaire.

La muqueuse qui entoure l'ostium de la trompe contient des follicules lymphoïdes, la tonsille tubaire.

Le récessus pharyngien est une profonde dépression située entre la lèvre postérieure de l'ostium de la trompe et du pli salpingopharyngien et la paroi postérieure du rhinopharynx.

Sa forme est allongée verticalement ; il est prolongé en avant, au-dessus de l'ostium tubaire, par la fossette sus-tubaire et vers le bas, par la gouttière que forme la paroi pharyngée latérale en arrière de l'arc palatopharyngien.

Il possède une grande variabilité :

- Dans sa forme : gouttière, fente, poche profonde ;
- Dans ses dimensions : largeur de 4 à 8 mm, hauteur d'environ 15 mm, profondeur de 5 à 20 mm ;
- Dans son aspect : lisse ou irrégulier du fait d'une infiltration de tissu lymphoïde.

Il a deux versants, un postérieur formé par la paroi postérieure de la partie nasale du pharynx, l'autre antérieur, constitué par la paroi postéro médiale du torus tubaire ([Figure 3](#)).

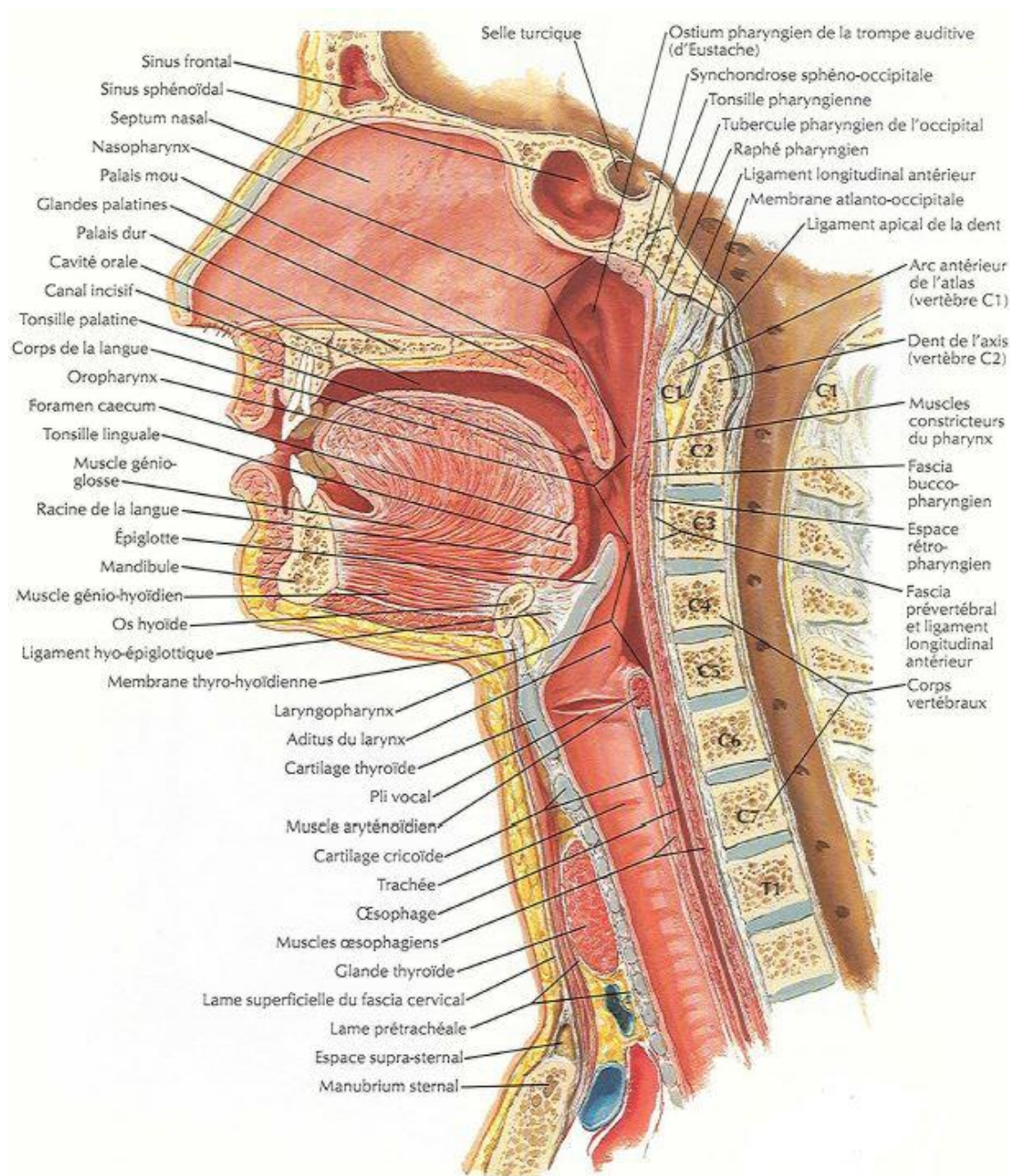


Figure 3 : Coupe sagittale du Pharynx

e. Paroi antérieure

Elle est constituée par les choanes séparées sur la ligne médiane par le bord dorsal du septum nasal.

Les choanes sont des orifices situés dans un plan oblique en bas et en avant, de section ovalaire à grand axe vertical dont les dimensions sont de 25 à 30 mm de hauteur, 13 à 15 mm de largeur et 15 mm au maximum de longueur à la partie supérieure.

Leurs limites sont formées en dehors par le bord dorsal de la lame médiale du processus ptérygoïde, en dedans par le bord postérieur du vomer, en haut par la face inférieure du corps du sphénoïde et le bord dorsal des ailes du vomer et en bas par le bord postérieur de la lame horizontale du palatin avec l'épine nasale postérieure à sa partie médiane.

f. Paroi inférieure

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

En arrière du voile du palais, l'ostium intra-pharyngien fait communiquer nasopharynx et oropharynx. Il est limité en avant par le voile et l'uvule palatine, latéralement par les arcs palato-pharyngiens, et en arrière par la paroi postérieure du pharynx. Cet orifice est fermé lors de la déglutition : le muscle constricteur supérieur du pharynx horizontalise le voile qui s'adosse à la paroi pharyngée postérieure. [3]

3. Rapports anatomiques du nasopharynx

- En haut : La paroi postéro supérieure ou toit du cavum : répond aux os de la base du crâne : clivus occipital, apex pétreux, partie postérieure du corps sphénoïdal et sinus sphénoïdal.
- En arrière et en haut : par l'intermédiaire de la base du crâne, il répond à la fosse cérébrale postérieure.
- En arrière : l'espace rétro-pharyngé, l'atlas et la moitié supérieure de l'apophyse odontoïde de l'axis avec les muscles et ligaments prévertébraux.
- Latéralement : par le diaphragme stylien, il répond au foramen lacerum et au sinus caverneux.
- En avant : il répond de haut en bas à l'orbite, l'éthmoïde, les sinus maxillaires et les fosses nasales.
- En bas : il s'ouvre directement dans l'oropharynx.
- Le Fascia pharyngo-basilaire : structure fibreuse épaisse et résistante qui constitue la seule barrière à l'extension tumorale.

4. Vascularisation :

Le nasopharynx est vascularisé par le système carotidien externe. L'artère pharyngienne ascendante constitue l'apport principal d'un riche réseau sous muqueux, qui comporte également des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale [5] (figure 4).

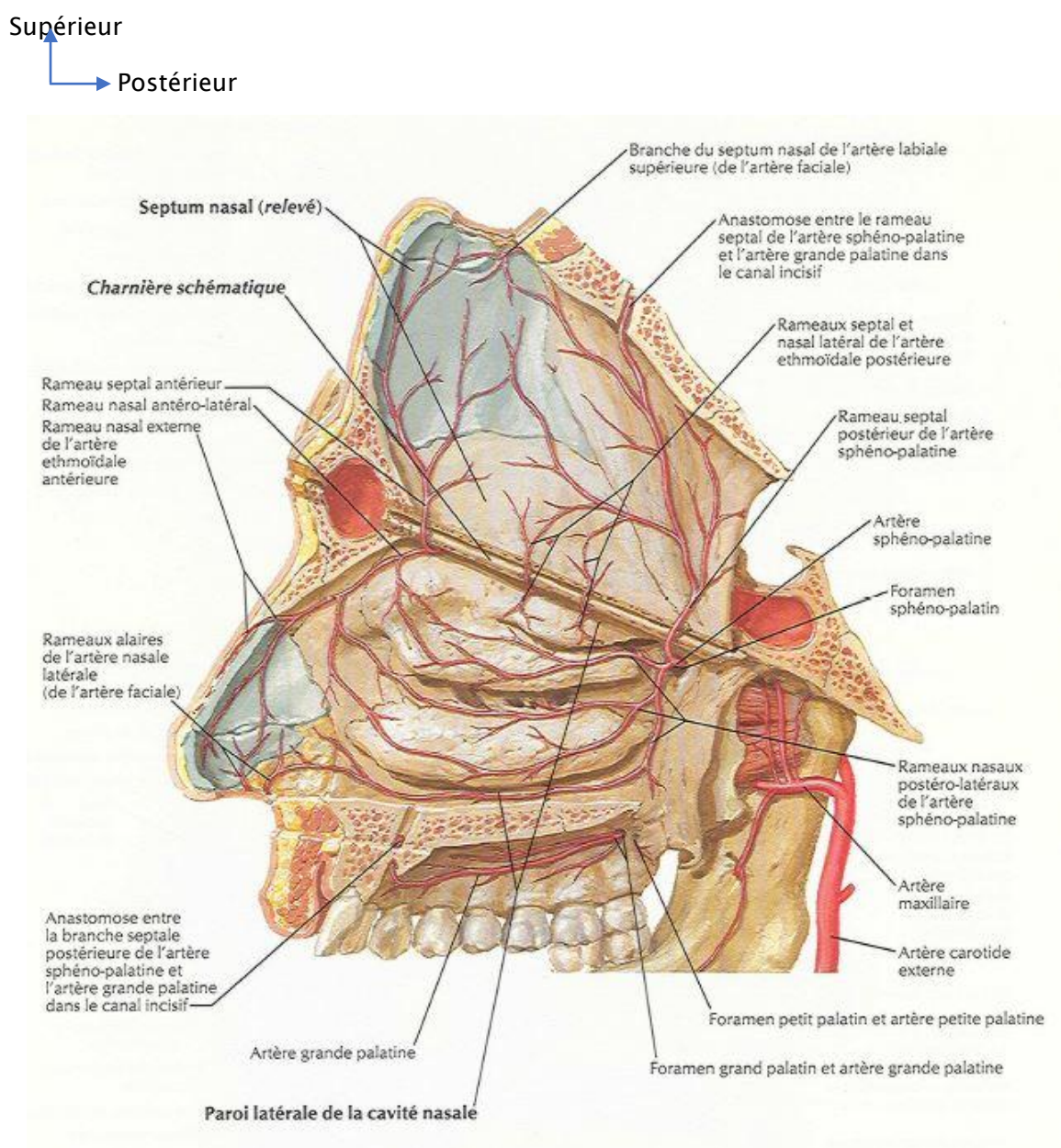


Figure 4 : vascularisation du nasopharynx [4]

5. Innervation :

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien assuré par les nerfs glossopharyngien(IX), vague(X) et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le IX est prédominant. Le nerf maxillaire (V2) participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx [6] (figure 5).

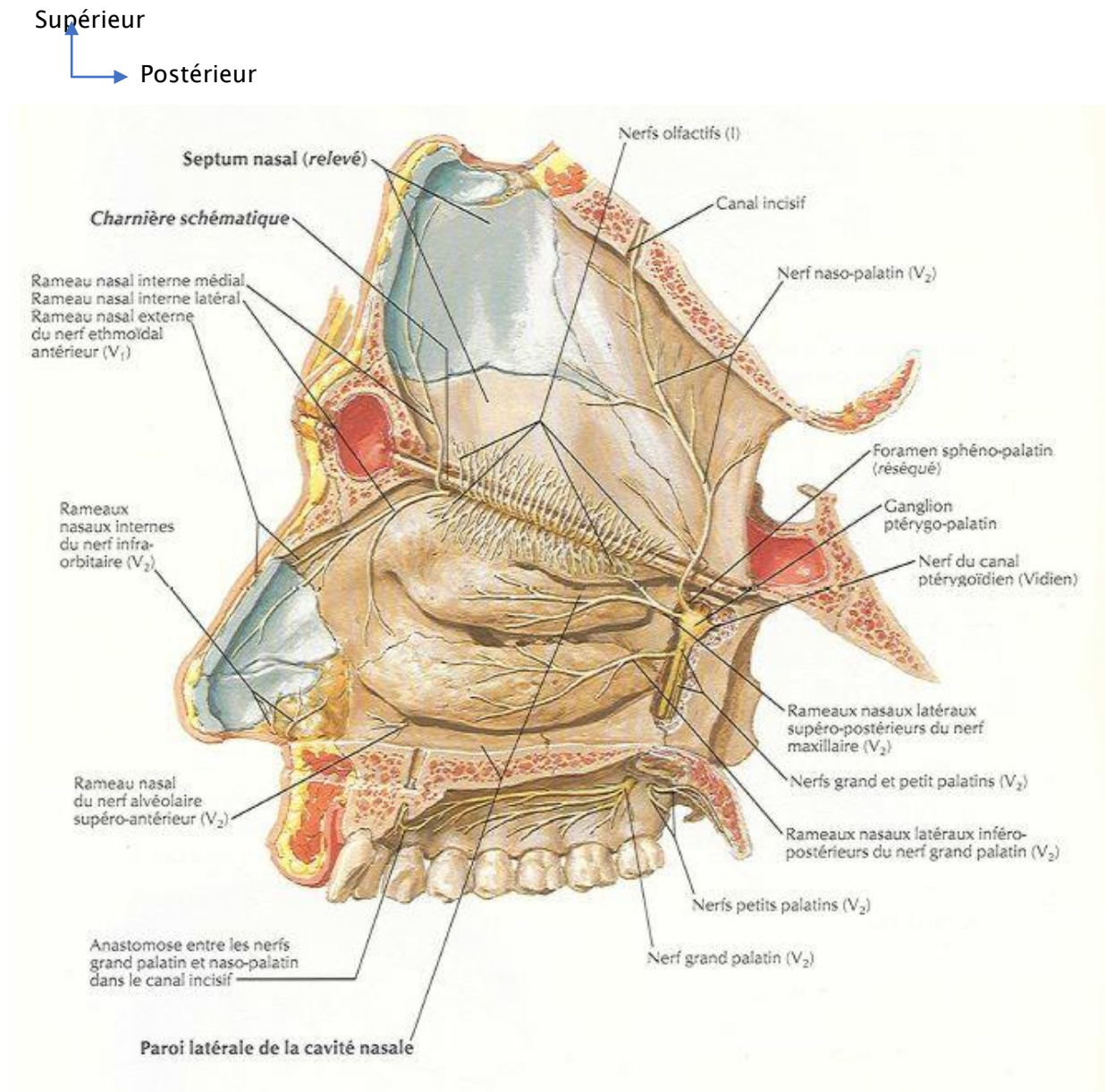


Figure 5 : Innervation du nasopharynx [4]

6. Drainage lymphatique :

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent (75 à 90 %) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer [6].

Compte tenu de la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales. Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou, dont le premier relais est situé dans l'espace rétro pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens : glossopharyngien(IX), vague(X), accessoire(XI) (foramen jugulaire) et hypoglosse (XII) (canal condylien antérieur). La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire avec en particulier, un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde, caractéristique des tumeurs du nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques.

Supérieur
 ↓
 Latéral

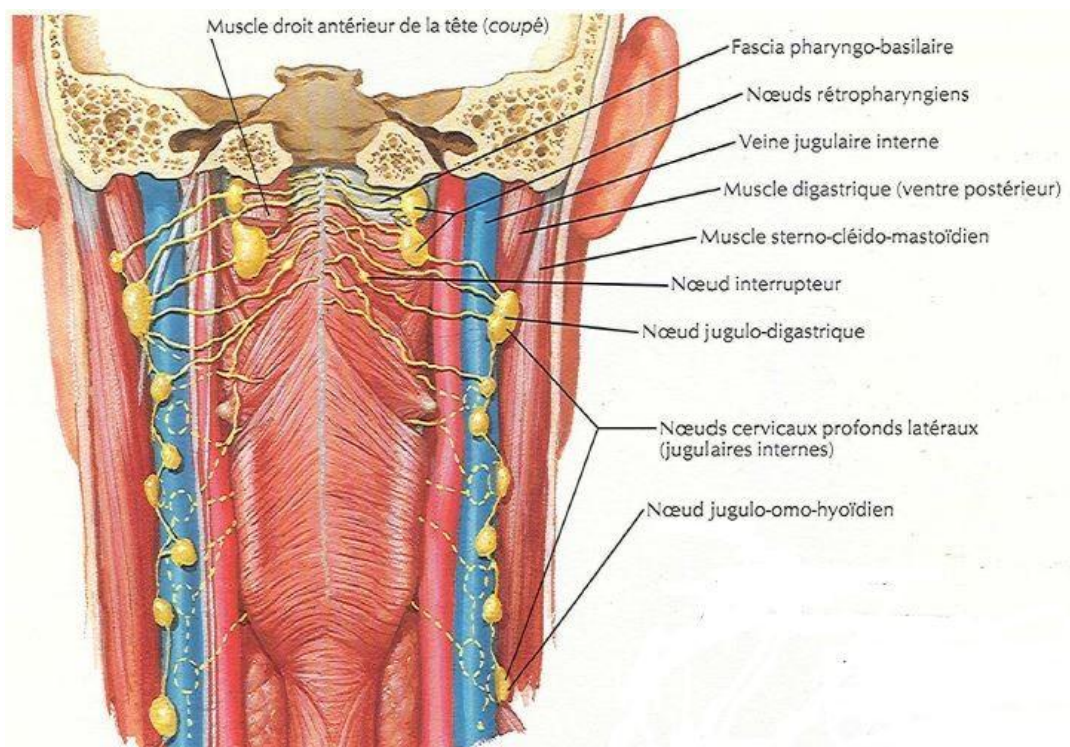


Figure 6 : drainage lymphatique du pharynx : vue postérieure

Supérieur
 ↓
 Intérieur

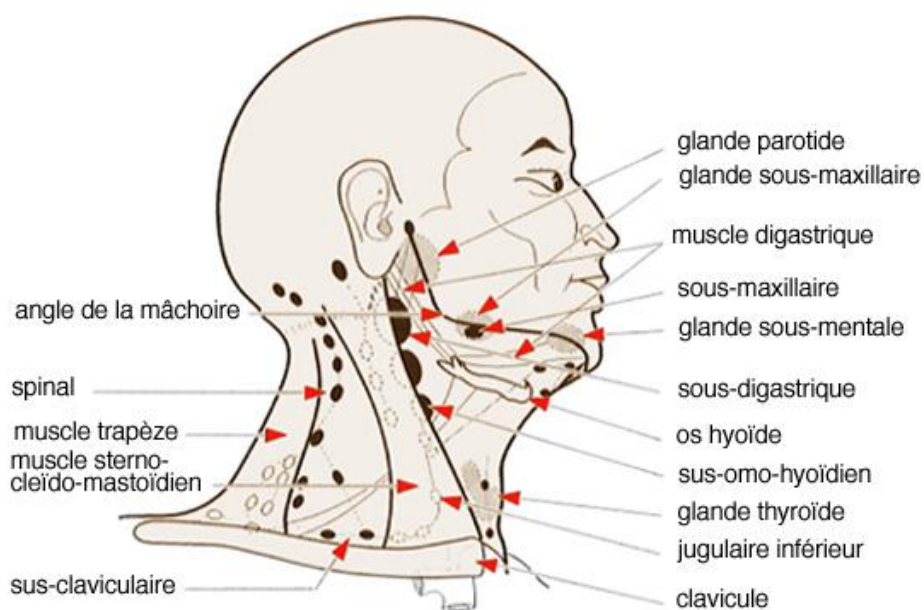


Figure 7 : les voies de drainage du cou

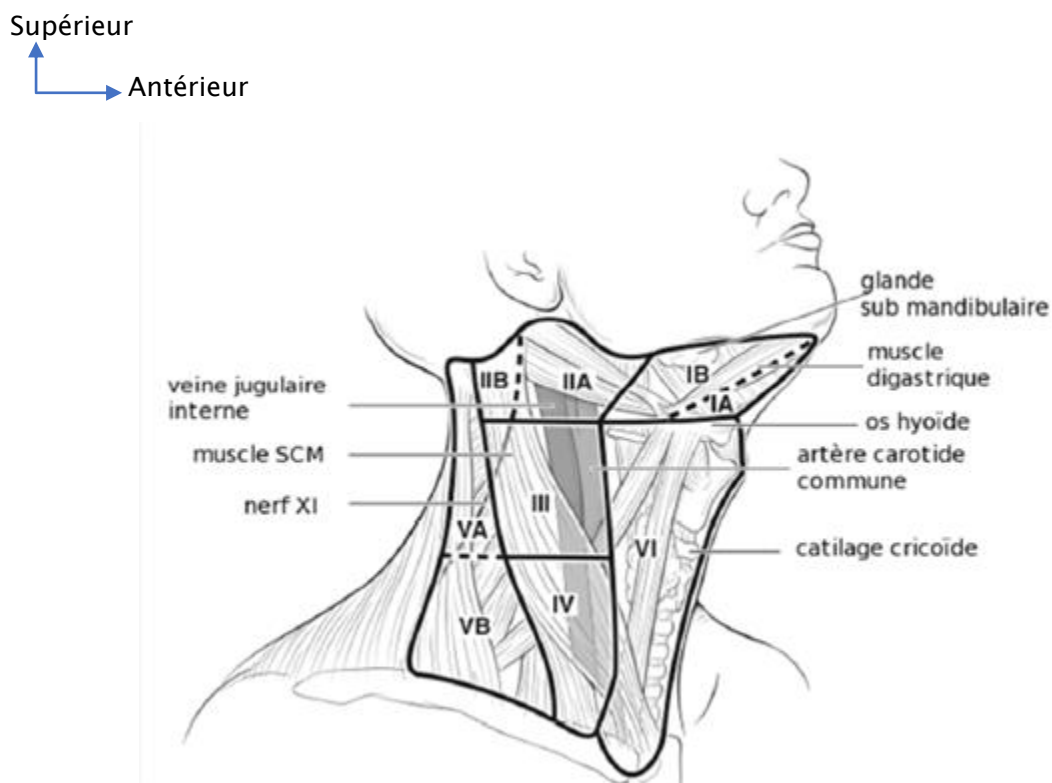


Figure 8 : les niveaux ganglionnaires cervicaux

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

II. Modalité d'extension

1. Locale :

Les parois latérales et postérieures sont limitées par un fascia qui descend depuis son insertion au niveau de la base du crâne. Les carcinomes du nasopharynx (NPC) naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller. La tumeur peut envahir la muqueuse et s'étendre dans la sous-muqueuse, puis envahir les régions adjacentes telles que la(es) cavité(s) nasale(s) (15 %) et les parois latérales ou postérieures de l'oropharynx (20 %). L'extension directe vers l'espace para pharyngé est très fréquemment observée (80 %) [13]. L'érosion osseuse des structures osseuses de la base du crâne est présente au diagnostic dans environ 30 % des cas, et peut être associée à un envahissement des nerfs crâniens IX, X, XI, et éventuellement du XII, que l'on rencontre dans 10 à 15 % des cas au diagnostic, tandis que l'extension intracrânienne peut aussi être observée (< 10 %). Parmi les autres nerfs crâniens qui peuvent aussi être envahis, on retrouve le V3 dans le foramen ovale, tandis que le III, le IV ou le VI peuvent être concernés lors de l'envahissement d'un sinus caverneux.

2. Régionale :

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous-muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent (75 à 90 %), qui peut survenir très tôt dans la maladie et constituer une circonstance de découverte assez fréquente. Compte tenu de la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales, quelle que soit la taille de la tumeur primitive. Le réseau lymphatique du nasopharynx se draine vers trois relais principaux dont le premier est situé dans l'espace rétro pharyngé, à proximité des nerfs crâniens IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylien antérieur). La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire avec, en

particulier, un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde, caractéristique des tumeurs du nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous-digastriques.

3. A distance :

L'incidence des métastases à distance est plus élevée pour les NPC, que pour les autres carcinomes des voies aérodigestives supérieures (VADS). La survenue des métastases viscérales est fortement corrélée avec l'envahissement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux (70 %), pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires extra cervicaux (axillaires, médiastin, rétropéritoine...). Les rares études mentionnant des autopsies systématiques de patients décédés de NPC indiquent une dissémination métastatique particulièrement élevée (> 50 %).

Le taux de métastases rapporté au diagnostic peut aussi varier selon la précision du bilan pré thérapeutique. Dans les séries basées sur la recherche de métastases en fonction des signes cliniques, un taux de 5 à 10 % est généralement retrouvé. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30 % chez des patients classés « N3 » (Union internationale de classification des cancers [UICC], 1997) pour lesquels un bilan pré thérapeutique complet systématique est pratiqué, comportant un scanner thoracique, une échographie hépatique, une scintigraphie osseuse [14, 15].

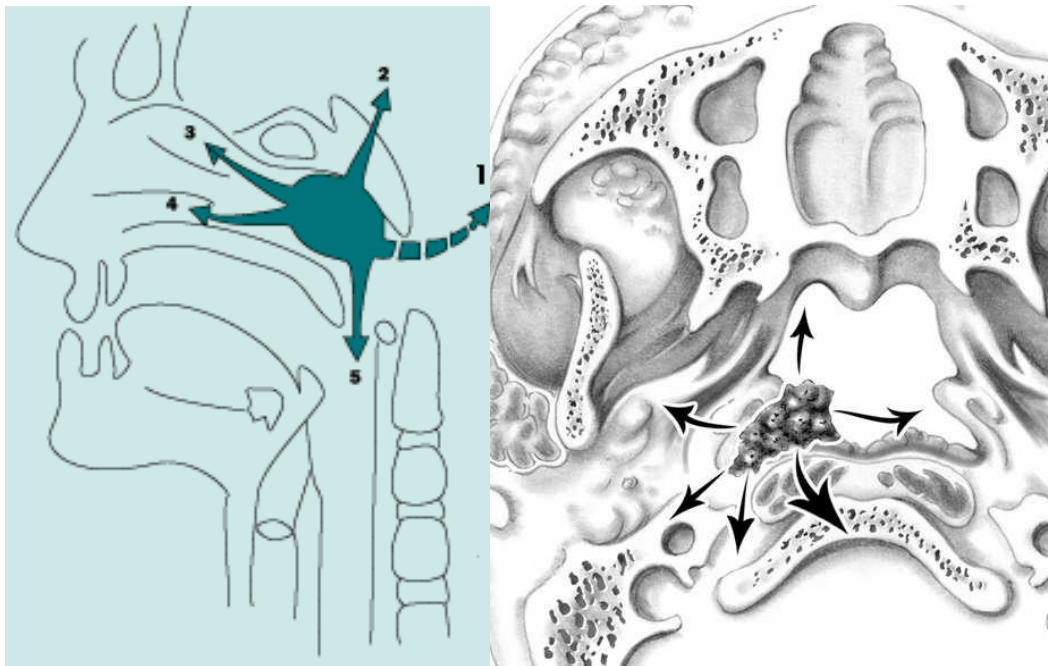


Figure 9 Figure 10

Modalités d'extension des cancers du cavum [11]

- | | |
|---------------------|--------------------|
| 1 – Oreille moyenne | 4 – Fosses nasales |
| 2 – Base du crâne | 5 – Oropharynx |

MATERIEL ET METHODES

I. Cadre et période de l'étude :

Notre étude est de type rétrospective étalée sur une période d'une année entre janvier 2016 et Décembre 2016, réalisée au service de Radiothérapie du CHU Hassan II de Fès. 71 patients ont été inclus dans cette étude.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion.

1. Critères d'inclusions :

- Tous les patients traités à visée curative pour un cancer du cavum par radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

2. Critères d'exclusion :

- Les patients traités à visée palliative
- Les patients traités par autres techniques que la RCMI

III. Méthode de recueil des données

Les patients ont été recensés à partir des données des registres de consultation externe et d'hospitalisation et du plateau technique du service d'Oncologie Radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

Le recueil des données a été fait à partir :

- Des dossiers médicaux
- Des comptes rendus d'anatomopathologie
- Des données de l'imagerie
- Des fiches de protocoles thérapeutiques et de suivi

IV. Définition des variables analysées

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe 1) qui renseigne sur :

- Données épidémiologiques : âge, sexe, ATCD personnels et familiaux.
- Données cliniques.
- Données anatomopathologiques.
- Données radiologiques.
- Stratégie thérapeutique.
- Aspects évolutifs.

V. Analyse des données

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word et celle des graphiques sur le logiciel Excel.

VI. Considérations éthiques

- Le recueil des données était fait avec respect d'anonymat.

VII. Analyse statistique

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme informatisée (HOSIX).

Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation (Annexe 1) et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel « SPSS ».

VIII. Fiche d'exploitation

Annexe 1.

RESULTATS

I. Statistiques descriptives

1. Date diagnostic :

Au cours de la période d'étude entre Janvier 2016 et Décembre 2016, 71 malades ont bénéficiés au sein du service de Radiothérapie du CHU Hassan II Fès d'une radiothérapie conformationnelle par modulation de l'intensité.

La répartition des dates de diagnostic de ces cas est variable selon les années avec un maximum de cas retrouvé en 2016 (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'année de diagnostic

Années	2015	2016
Cas	17	54

2. Sexe :

Dans notre série on note une prédominance masculine :43 hommes (60,56%) et 28 femmes (39,44%) avec un sex-ratio de 1.53. (Figure 11)

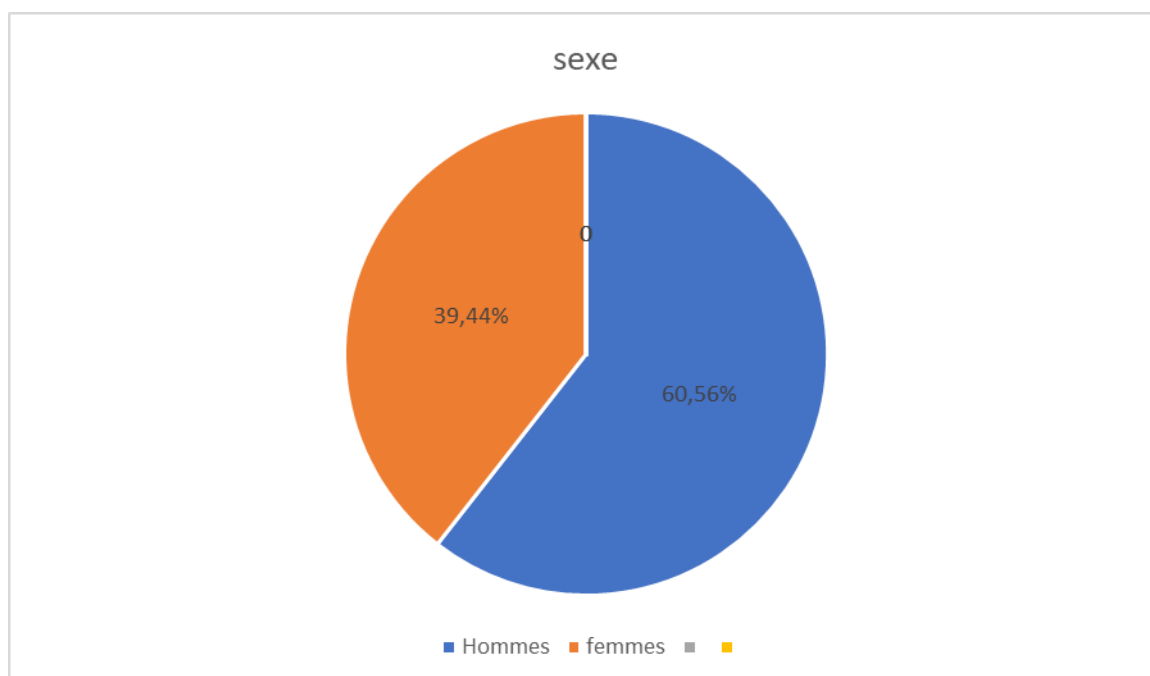


Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe

3. Âge :

L'âge de nos patients varie entre 12 et 85 ans, avec une moyenne de 45,85 ans et un pic de fréquence chez les patients de 41–50 (Figure 12).

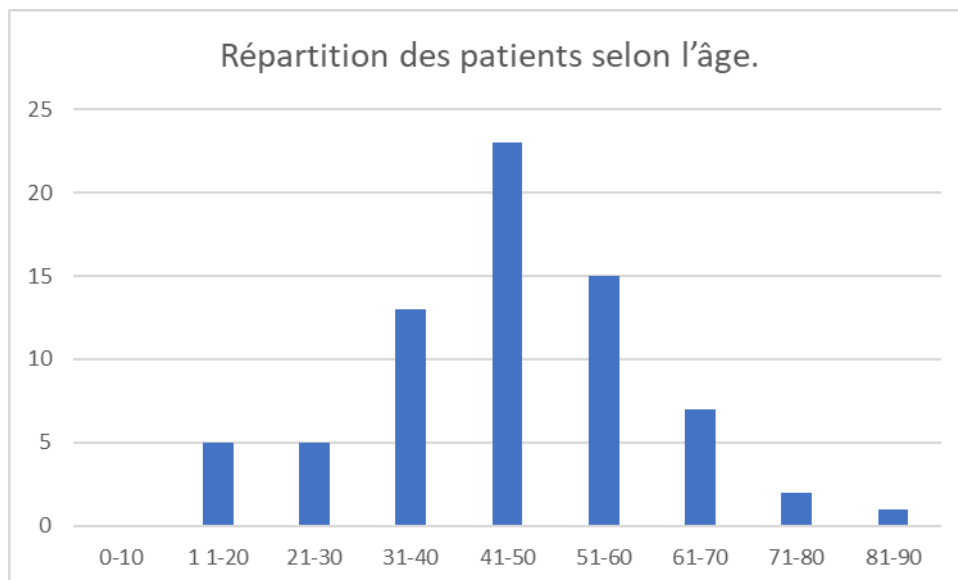


Figure 12 : Répartition des patients selon l'âge

II. Données cliniques:

1. Manifestations cliniques :

Le tableau clinique était polymorphe, les signes rhinologiques étaient le mode de révélation le plus fréquent dans notre série, elles étaient retrouvées chez 64.79% des patients, suivi de signes otologique chez 53,52% puis pour des adénopathies cervicales dans 49,29% et dernièrement pour des signes neurologiques dans 25,35% (figure 13).

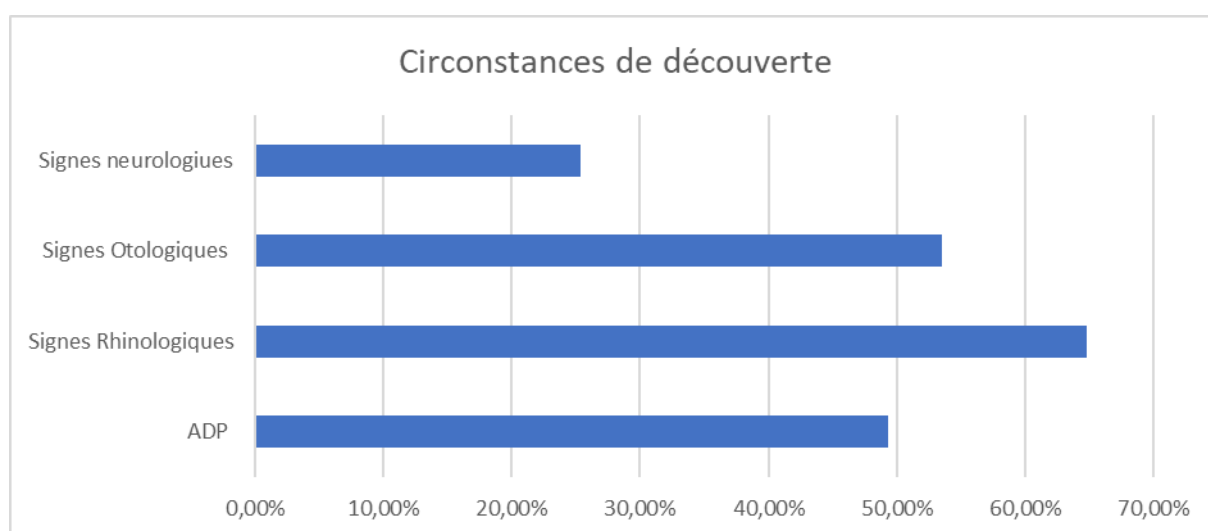


Figure 13 : Circonstances de découverte

III. Étude anatomopathologique :

1. Siège de la biopsie :

Pour confirmer le diagnostic, tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie de la tumeur par nasofibroscopie.

2. Type histologique :

L'UCNT (indifferencié carcinoma nasopharynx type) est le type histologique le plus trouvé dans notre série (94,37% des cas) (tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des patients selon le type histologique

Type histologique	UCNT	CE
Nombre	67	4
Pourcentage	94,37%	5,63%

IV. Données para clinique :

1. Radiologie :

a. Bilan d'extension local

Dans le cadre du bilan d'extension locorégional du cancer du cavum, une TDM ou une IRM du cavum et du cou, ont été pratiqués chez tous nos patients (la TDM chez 68 patients et l'IRM chez 3 patients), elles ont permis de préciser, le siège de la tumeur, son extension aux structures de voisinage, et l'atteinte des ganglions lymphatiques de voisinage.

b. Bilan d'extension à distance

Un bilan d'extension à distance fait d'une TDM thoraco-abdominale ou d'une échographie abdominale et une radiographie thoracique a été réalisé chez tous nos patients à la recherche de métastases à distances, complétés par une scintigraphie osseuse ou un PET scan selon les cas qui ont objectivé 2 métastases osseuses.

c. Biologie :

Le bilan biologique pré thérapeutique comportant un bilan hépatique, un bilan rénal, un bilan cardiaque, une NFS, un ionogramme et LDH a été réalisé chez tous les malades.

V. Classifications :

1. Classification TNM :

Nous avons utilisé la classification TNM 2009 de l'UICC (7ème édition) et nous avons retrouvé : Une tumeur classée Tx chez 1 patient soit 1,4%, Une tumeur classée T1 chez 10 patient soit 14,08%, une tumeur classée T2 chez 25 patients soit 35,21%, une tumeur classée T3 chez 18 patients soit 25,35%, et une tumeur classée T4 chez 17 patients soit 23,94% (Figure 14).

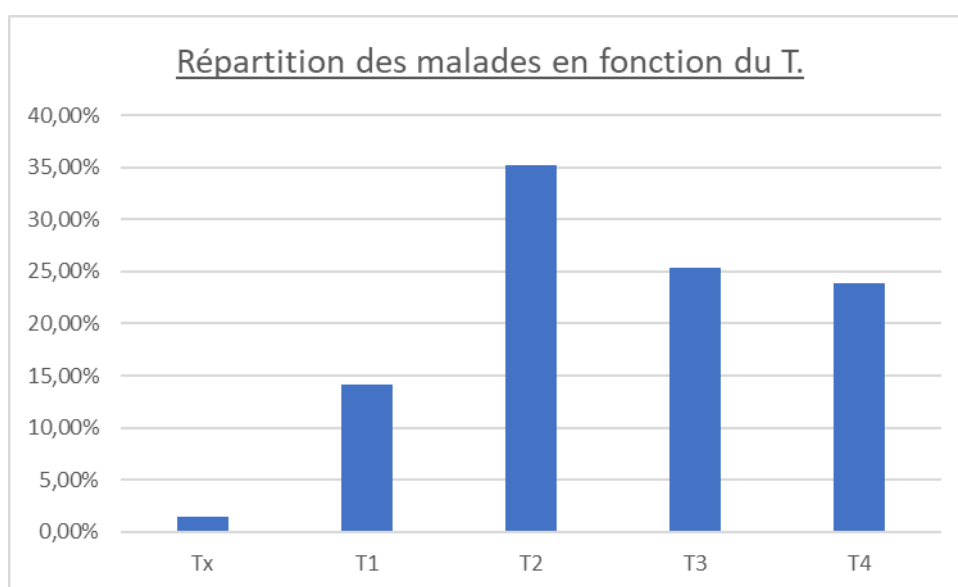


Figure 14 : Répartition des patients en fonction du T.

Parmi les 71 patients de notre série, 9 malades étaient N0 soit 12,68%, 19 malades étaient classés N1 soit 26,76%, 33 malades étaient classés N2 (46,48%) et 10 malades étaient classés N3 soit 14,08% (Figure15).

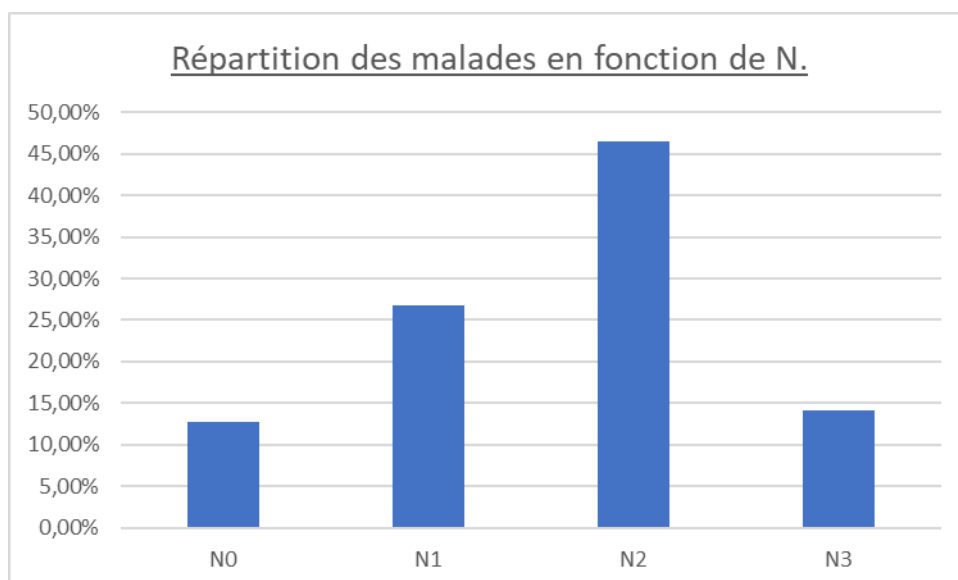


Figure 15 : Répartition des patients en fonction du N.

Pour les métastases 69 de nos patients (97%) étaient classées M0 et on a retrouvés des métastases osseuses chez 2 patients soit 3%.

2. Regroupement par stades

Les stades globaux, ou regroupement des stades, se basent sur la classification TNM (7^{ème} édition)

Dans notre étude il y avait :

- 1,5% des patients de stade I,
- 14% de stade II,
- 47% de stade III,
- Et 37,5% de stade IV dont 16 patients IVa, 9 IVb et 1 IVc

VI. Données thérapeutiques :

1. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité a été réalisée chez 100% de nos patients dont 3% ont été traités exclusivement par cette technique avec un étalement sur 54 jours en moyenne [47, 73].

La prescription de la RCMI a été réalisée selon la technique SIB (Simultaneous Integrated Boost) :

PTV HR (haut risque) : 70 GY en 35 Fraction

PTV RI (risque intermédiaire) : 63 GY en 35 Fraction

PTV BR (bas risque) : 56 GY en 35 Fraction

a. Résultats dosimétriques de la pTV70

Tableau 3 : résultats dosimétriques de la pTV70

PTV 70	Objectif	Valeurs	Les extrêmes
D 2%	75 Gy	75.128 +/- 0.9	(72,9 – 76,6)
D98%	66.55	66.05 +/- 2	(58,8 – 69,8)
D 50%		70	
Indice d'homogénéité	0	0.125 +/- 0.03	(0,08–0,3)
Indice de conformité	1	1.33 +/- 0.13	(0,96 – 1,85)
Unité moniteur		1512.7 +/- 269	(812– 2070)

- D2% : Dose maximum. – D98% : La dose minimum.
- D50% : La dose médiane est proche de la dose de prescription et très proche de la dose de référence.

b. Résultats dosimétriques sur les organes à risque :**Tableau 4 : résultats dosimétriques sur les organes à risque.**

Organe à risque (OAR)			Ecart type
Parotide homolatérale	D moyen	31,3	7,13
Parotide Controlatérale	D moyen	26,4	2,2
Moelle Epinière	D 2%	35,5	2,9
	D max	39,7	2,4
Tronc cérébral	D 2%	52,18	3,14
	D max	58,4	3,4
Cochlée homolatérale	D max	57,9	12,5
Cochlée Controlatérale	D max	62	10

2. Chimiothérapie :**a. Chimiothérapie d'induction :**

La chimiothérapie d'induction a été réalisée chez 52 patients soit (73,24%).

Le protocole le plus utilisé associe Doxorubicine et Cisplatine (AC) chez 47 patients, et le protocole BEC (Bléomycine, Epirubicine et Cisplatine) a été utilisé chez 5 enfants.

b. La radio chimiothérapie concomitante.

70 de nos patients ont bénéficiés d'une radio chimiothérapie concomitante à base de 30 mg/m² du Cisplatine (CDDP).

3. Résultats Cliniques :

a. Toxicité aigue

66 de nos patients soit 92,95 % ont présentés une toxicité aigüe dont (figure 16) :

- 31 (43,66%) ont présentés une dysphagie de grade 1.
- 39 (54,93%) d'entre eux ont présenté une épidermite dont 32 (82,05%) de grade 1 et 7 (17,95%) de grade 2
- 57 (80%) ont présentés une mucite dont 40 de grade 1 (70 %) et 15 de grade 2 (26,5%) et 2 de grade 3 (3,5%).

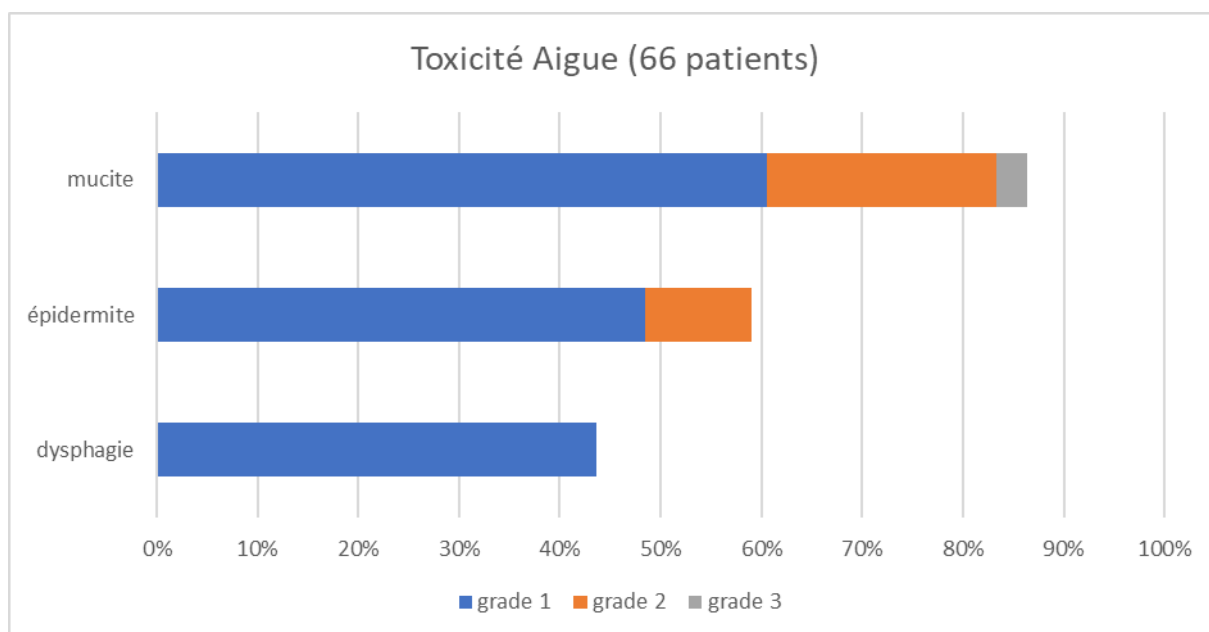


Figure 16 : Répartition des différentes Toxicités aigues avec leurs grades

b. Toxicité à 3 mois :

29,57 % de nos patients ont présentés une toxicité à 3 mois dont :

- 18 patients ont présenté une xérostomie soit 25,35 %.
- 7 patients ont présenté une hypoacousie soit 9,86 %.

c. La réponse tumorale :

Après un recul moyen de 11,4 mois :

- 93% des patients sont en Bon control locorégional, 2 patients sont en progression métastatiques.
- 0% de rechute locale.
- 100% de survie globale.

DISCUSSION

I. Profil épidémiologique :

1. Incidence :

La répartition géographique très contrastée du cancer du cavum représente une des caractéristiques de la maladie. En effet, A l'échelle mondiale, il existe 3 zones avec 3 niveaux d'incidence (Figure 17). (24, 25, 26, 27)

- Une zone à très haute fréquence représentée par l'Asie du Sud- Est en particulier la chine du sud où l'incidence atteint 30 à 80 cas/100 000 habitants/an.
- Une zone à fréquence intermédiaire : englobant la Taiwan, le Vietnam, la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines, les Caraïbes, le bassin méditerranéen (Maghreb et Moyen-Orient), l'Alaska et le Groenland où l'incidence atteint 8 à 12 cas/100 000 habitants/an.
- Une zone à faible fréquence qui correspond à l'Europe et aux Etats Unis, avec une incidence de 0,5 à 2 cas /100 000 habitants/an.

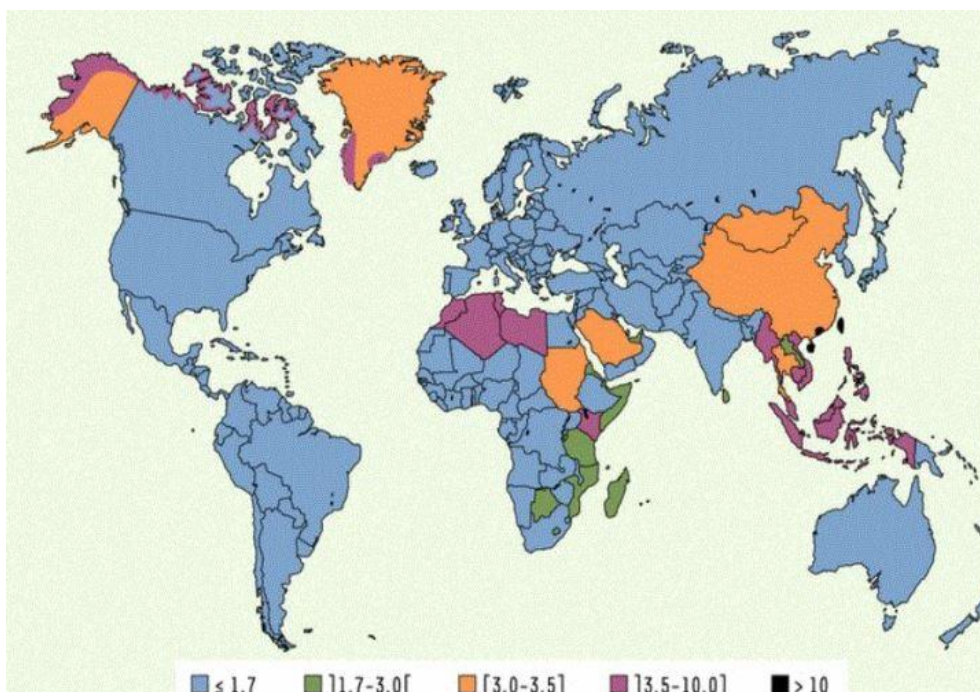


Figure 17 : carte de distribution du NPC dans le monde (pour 100000).

Cette répartition géographique est en rapport avec l'interaction complexe de facteurs étiologiques génétiques, environnementaux, diététiques et viraux : le virus d'Epstein Barr (EBV), un facteur génétique présumé lié au système HLA, et un facteur environnemental lié principalement à la nutrition (apport excessif de sel, déficit en vitamine C) [24, 28].

Au Maroc, l'incidence des NPC est estimée à environ 3,8 / 100 000 hbt / an et représente 4,1% de tous les cancers déclarés par le Registre du Cancer de la Région de Casablanca (CRCR édition 2012) [55] et 2.5/100000hb selon le registre des cancers de Rabat (figure 18).

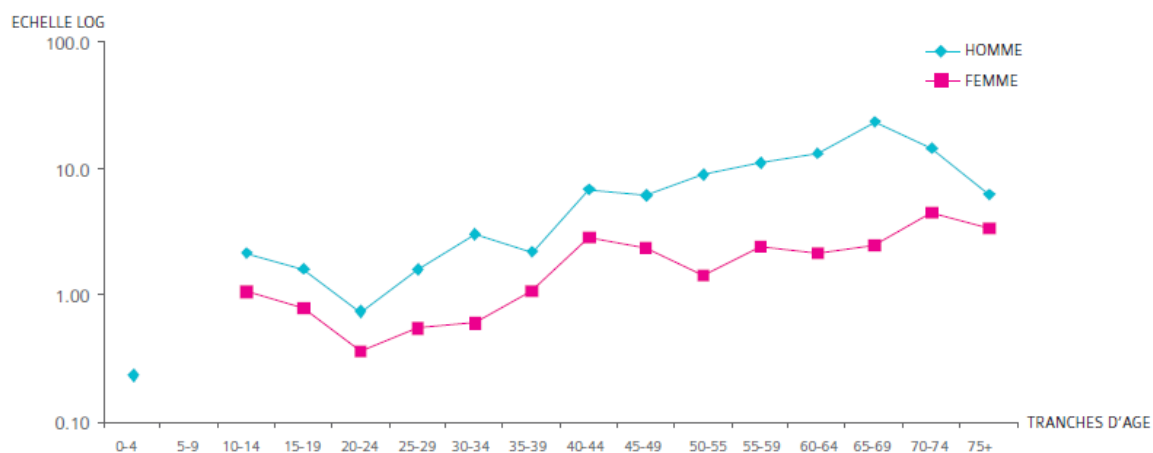


Figure 18 : Incidence spécifique du cancer du nasopharynx
Selon l'âge et le sexe, 2005-2007 (CRCR, édition 2012)

2. Age :

Dans notre série le pic de fréquence est situé entre 41 et 50 ans avec un âge moyen de 45,85 ans.

L'âge moyen de survenue du cancer du cavum au Maroc, d'après une étude épidémiologique menée par Mr. Arfaoui est de $46,6 \pm 14,82$ ans avec 31% des patients âgés de moins de 40 ans (56).

Ces chiffres contrastent de manière frappante avec les séries des régions endémiques où la fréquence du cancer du cavum chez le sujet jeune ne représente que 1 à 2% [57] alors que dans les pays du Maghreb les cancers du cavum chez le sujet jeune sont particulièrement élevés avec 20% de cancers naso-pharyngés diagnostiqués avant 25 ans en Tunisie et également 20% des cas diagnostiqués avant 20 ans en Algérie [58]. Cette incidence élevée dans les pays du Maghreb pourrait être expliquée selon Corbex et al [59] par la consanguinité qui représente 15 à 30% de tous les mariages, favorisant l'homozygotie génétique et ainsi une plus grande susceptibilité récessive.

3. Répartition selon le sexe :

Dans la majorité des séries mondiales le cancer du cavum est plus fréquent chez les sujets de sexe masculin [60, 61,62]. Cependant cette prédominance masculine s'atténue nettement chez les patients de moins de 25 ans. Cette notion est retrouvée dans les travaux de DEUTSCH [63] et SINGH [64]. Dans notre série, on note une prédominance Masculine avec un sexe-ratio de 1,53. (Tableau5).

Tableau 5 : Répartition du cancer du cavum chez le sujet jeune selon le sexe-ratio

Auteurs	Pays (année)	Nombre	Sex-ratio
Ingersoll (26)	USA (1990)	57	2,1
Zubizarita (27)	Argentine (2000)	16	4,1
Huang (28)	Chine (1990)	53	2,3
Frikha M (29)	Tunisie (2010)	74	1,17
Varan A (30)	Turquie (2009)	10	1,5
Sahraoui (31)	Maroc (1999)	65	2,1
Notre etude	Maroc (2017)	71	1,53

II. Dépistage

La sérologie anti-EBV a été utilisée pour le *screening* et le diagnostic précoce du NPC dans les zones endémiques. Zong et al [29] ont évalué 42 048 personnes asymptomatiques dans une région à haut risque d'UCNT dans le Sud-Est de la Chine. Parmi elles, 2 823 avaient une élévation des IgA anti-VCA. Un examen indirect au miroir du nasopharynx a été pratiqué une fois par an pour suivre cette population séropositive : 41 cas d'UCNT asymptomatiques ont été découverts à 2 ans, correspondant à un taux de 3 à 5 % des séropositifs. Dans la mesure où les hommes présentent une incidence deux à trois fois plus élevée que les femmes, et que le pic d'incidence entre 40 et 59 ans est supérieur à 80/100 000, les auteurs concluent que le dépistage devrait être effectué surtout dans ces cohortes à risque. L'utilisation plus courante des nasofibroscopes souples devrait augmenter considérablement l'efficacité de ce dépistage basé sur la détection sérologique.

En effet, Skinner et al [30] ont souligné l'importance d'un examen correct du nasopharynx pour détecter des tumeurs localement peu évoluées, confirmé le meilleur

rendement diagnostique de cette méthode moderne d'examen, et enfin recommandé son utilisation large dans les zones d'endémie.

III. Examen clinique :

Le NPC naît le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller : cette région anatomique doit être soigneusement examinée et une biopsie pratiquée en cas de suspicion, même en l'absence de tumeur détectable.

La topographie profonde, sous la base du crâne explique la symptomatologie riche mais souvent tardive liée à l'envahissement de structures de voisinage. Selon l'extension tumorale, le patient peut présenter au diagnostic, un ou plusieurs symptômes [31], dont aucun n'est spécifique : hypoacousie, obstruction nasale, anosmie, épistaxis, trismus (envahissement de l'espace masticateur, trouble de déglutition dû à un envahissement du (XII) ou dysphonie (X), diplopie (VIe nerf crânien) ou une masse cervicale, qui est souvent bilatérale et volumineuse.

L'évaluation clinique initiale des patients atteints d'un NPC consiste donc en un examen précis du nasopharynx par fibroscope souple associé à un bilan cervical et des nerfs crâniens [32, 33].

Dans certains cas, le diagnostic de NPC est porté devant une adénopathie sans porte d'entrée. Dans ce cas, le bilan comporte un examen du cavum au nasofibroscope, un scanner des VADS, depuis la base du crâne jusqu'à la base du cou, et une sérologie EBV.

On distingue quatre syndromes :

1. Syndrome ganglionnaire :

L'adénopathie cervicale constitue le motif de consultation le plus fréquent dans 60 à 90% des cas. Ce sont des adénopathies dures, indolores, mobiles, augmentant rapidement de volume. Elles se développent habituellement dans la région sous mastoïdienne puis peuvent intéresser la chaîne jugulaire interne et la chaîne spinale ainsi que les ganglions du creux sus claviculaire. L'atteinte peut être unilatérale ou bilatérale [65, 66,67].

Les adénopathies cervicales étaient révélatrices dans 75% dans la série de Lim [75] et de 68% pour Ayan [69].

Dans notre série, l'adénopathie cervicale a été présente chez 49,29% des patients.

2. Syndrome otologique :

L'apparition d'une tumeur dans le voisinage de la trompe d'Eustache provoque une sensation d'oreille pleine qui est intermittente au début, devient constante et s'accompagne de bourdonnements d'oreilles, mais seule l'hypoacousie souvent unilatérale et l'apparition d'otalgies sont susceptibles d'amener le malade à consulter.

A la période de plein développement de la tumeur les signes auriculaires s'aggravent en altérant complètement l'audition d'une oreille avec la fréquence des otites suppurées ou séromuqueuses unilatérales.

Selon les séries, les signes otologiques se voient dans 27 à 42% des cas de cancer du cavum [69, 73, 74]. Dans notre série, ce taux a été de 53,52%.

3. Syndrome rhinologique :

Il associe des signes apparaissant soit au début, soit au décours de la maladie, se manifeste par l'obstruction d'une narine ou par la sensation d'un corps étranger rétro nasal, à laquelle s'ajoutent de fréquentes épistaxis le plus souvent unilatérales [3]. D'autre part, en augmentant de volume, la tumeur bloque la perméabilité de la cavité nasale. Les phénomènes de stase et d'infections surajoutées provoquent un écoulement nasal mucopurulent parfois sanglant, l'olfaction est perturbée et la voix, progressivement devient nasonnée [42].

Les signes rhinologiques sont révélateurs dans 54% à 66% des cas [69, 73,74]. Dans notre série ces signes ont été retrouvés dans 64,79% des cas.

4. Syndrome neurologique :

Il résulte de la compression des nerfs crâniens par extension du processus tumoral à la base du crâne. La symptomatologie clinique est faite essentiellement de troubles moteurs à type de névralgies, parésies et de paralysies. Théoriquement, le processus tumoral, au cours de cette évolution, peut atteindre toutes les paires crâniennes [42,51].

Dans notre série les signes neurologiques ont été retrouvés dans 25,35% des cas.

Tableau 6 : Circonstances de découverte des carcinomes nasopharyngées.

Auteurs	Adénopathies cervicales	Signes rhinologiques	Signes otologiques	Signes neurologiques
Ayan (69)	68%	66%	42%	32%
Zubizareta (73)	100%	54%	27%	36%
LIM (74)	75%	–	–	25%
Notre serie	49,29%	64,79%	53,52%	25,35%

IV. Histopathologie

La muqueuse du cavum est bordée d'un épithélium variable : respiratoire ou de type pavimenteux non kératinisant ou intermédiaire. Elle contient des glandes séromuqueuses et par place des follicules lymphoïdes abondants.

Les cancers du cavum naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, ils envahissent la muqueuse et la sous muqueuse pour atteindre les régions adjacentes : fosses nasales, oropharynx, espaces para pharyngés et la base du crâne (avec possible atteinte des nerfs crâniens). En macroscopie c'est surtout la forme bourgeonnante qui est la plus décrite, moins fréquemment la forme infiltrante et ulcérée. Ils existent plusieurs types histologiques ; les carcinomes, les lymphomes et les autres tumeurs [6].

1. Carcinomes [12]

Les tumeurs épithéliales du cavum ont fait l'objet de plusieurs classifications [7] mais, actuellement, la plupart des auteurs utilisent la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui est basée sur le degré de différenciation [8] :

- OMS type 1, carcinome épidermoïde kératinisant, tout à fait comparable à ceux retrouvés dans les autres localisations des VADS. Ce type histologique rend compte de 30 à 40 % des NPC survenant dans les régions du monde présentant une très faible incidence de la maladie, tandis que son incidence est extrêmement réduite dans les zones d'endémie. En effet, dans une série de 5 037 patients en Chine du Sud-Est, seulement 0,3 % d'entre eux présentaient un type 1 de l'OMS [9] ;
- OMS type 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant (15 à 20 % des cas) ;
- OMS type 3 : UCNT qui représente la grande majorité des cas dans les zones d'endémie. L'origine épidermoïde de ces carcinomes de type 3 a été

démontrée par microscopie électronique et en immunohistochimie.

L'immunohistochimie peut également être utile pour établir le diagnostic différentiel avec certains lymphomes et d'autres tumeurs rares pouvant survenir au niveau du nasopharynx.

Une caractéristique des NPC et surtout des formes indifférenciées est l'importance de l'infiltrat lymphocytaire qui explique sa description initiale lymphoépithélioma (Schmincke et Regault, 1921). Cette infiltration lymphocytaire est constituée en majorité de cellules T [10].

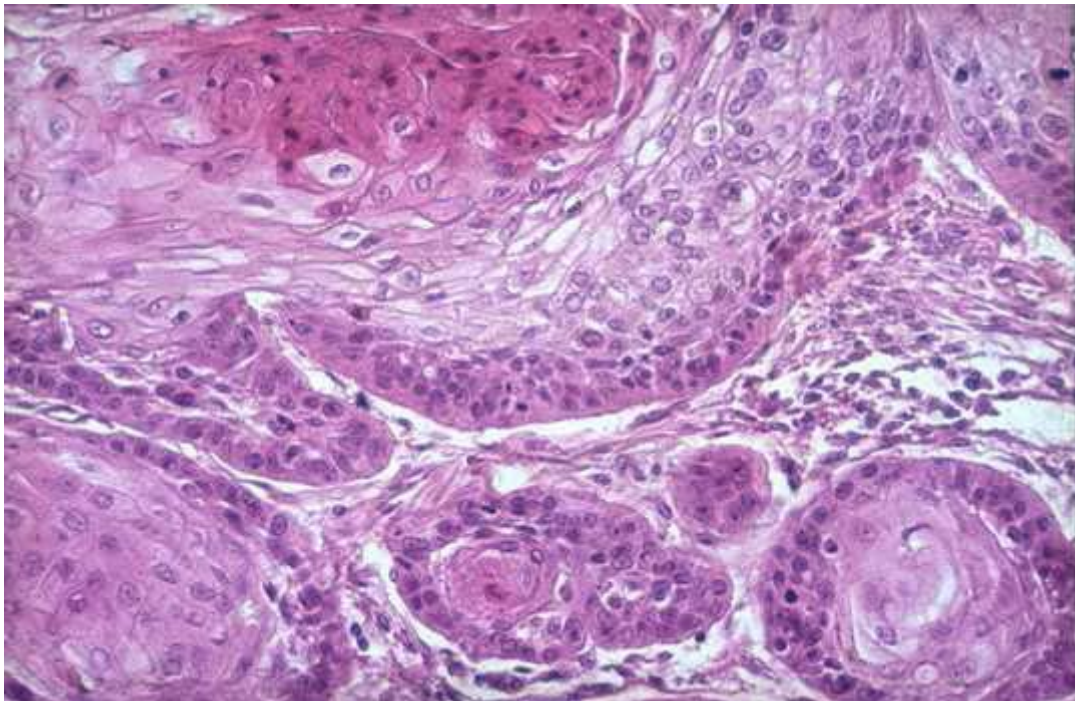


Figure 19 : carcinome épidermoïde bien différencié [11]

2. Lymphomes

Ce sont les tumeurs non épithéliales les plus fréquentes en Europe occidentale (10% à 15%) [9]. Il s'agit souvent d'un lymphome nasosinusal, et nasopharyngien, en règle d'architecture diffuse et le plus souvent constitué de grandes cellules, souvent immunoblastiques, de haute malignité.

Le lymphome T angiocentrique, principalement responsable de lésions nécrosantes nasosinusal, peut intéresser le rhinopharynx sous forme d'une muqueuse

épaisse et ulcérée. Les biopsies doivent être profondes pour être contributives. Certains lymphomes T s'accompagnent d'une hyperplasie malpighienne importante pseudo-tumorale.

3. Autres tumeurs

Le rhabdomyosarcome du cavum est une tumeur à différenciation musculaire striée, fréquent chez l'enfant (2ème localisation après l'orbite).

Les adénocarcinomes et leurs variantes, ainsi que toutes les tumeurs développées à partir du tissu osseux ou de soutien peuvent se voir au niveau du cavum, mais sont très rare, voire exceptionnelles chez l'adulte [6].

Dans les régions endémiques, tel la Chine, l'immense majorité des carcinomes du nasopharynx se classent parmi le type III qui représente entre 65 et 82 % des cas [26, 53,57] et 94,37%% des cas dans notre série.

Tableau 7 : Répartition des patients selon le type histologique.

Etudes	I	II	III
Saleh ElBrahmi (77)	6%	12%	82%
SL.Wolden (76)	5%	30%	65%
Notre étude	0%	5,63%	94,37%

V. Radiologie

1. Tomodensitométrie

L'imagerie est fondamentale pour le bilan diagnostique et pré, per et post-thérapeutique du cancer du cavum. Le scanner est souvent, de par sa disponibilité, le premier examen réalisé. Une acquisition hélicoïdale, et une reconstruction dans tous les plans avec injection de produit de contraste, est nécessaire. L'examen s'effectue de la base du crâne jusqu'aux creux sus-claviculaires. Il permet l'exploration des parties molles avec mesures bidimensionnelles de la tumeur, une exploration des adénopathies (mesures et localisation des adénopathies) et une exploration en fenêtre osseuse.

Un scanner de centrage est utilisé pour la délinéation des volumes cibles en radiothérapie.

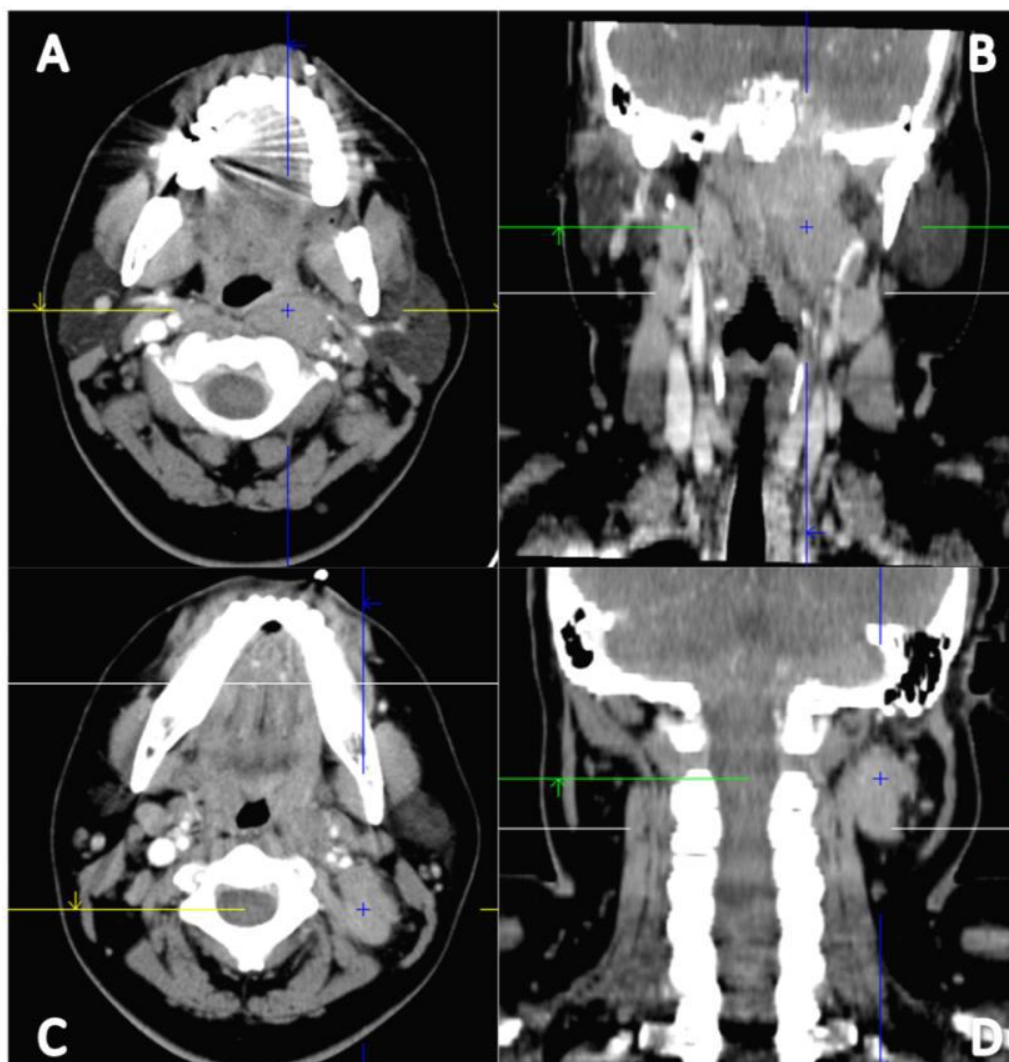


Figure 20 : Jeune fille de 16 ans, présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0).
Exploration des adénopathies au scanner avec une volumineuse adénopathie rétro-
pharyngée gauche (pointeur bleu des images A et B) et adénopathie du II gauche
(pointeur bleu des images C, D)

2. Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

L'IRM est la technique qui offre le meilleur contraste tissulaire. Elle permet d'évaluer l'extension initiale notamment au niveau de la base du crâne. L'IRM peut être fusionnée au scanner de centrage pour permettre une délinéation plus aisée des volumes cibles (figure 19).

L'examen doit permettre d'analyser le cavum, le massif facial, la base du crâne et les aires ganglionnaires cervicales et sus claviculaires.

Les plans de coupe de référence sont le plan axial transverse (parallèle au palais osseux) et le plan coronal.

Les séquences de référence sont les séquences T1 sans injection (analyse de la médullaire osseuse de la base du crâne), T2 (avec ou sans saturation de la graisse), et T1 après injection avec saturation de la graisse.

Avant radiothérapie, on réalise des séquences additionnelles 3D pondérées T1 et T2 dans le plan axial avec une épaisseur de coupe millimétrique destinées à être fusionnées.

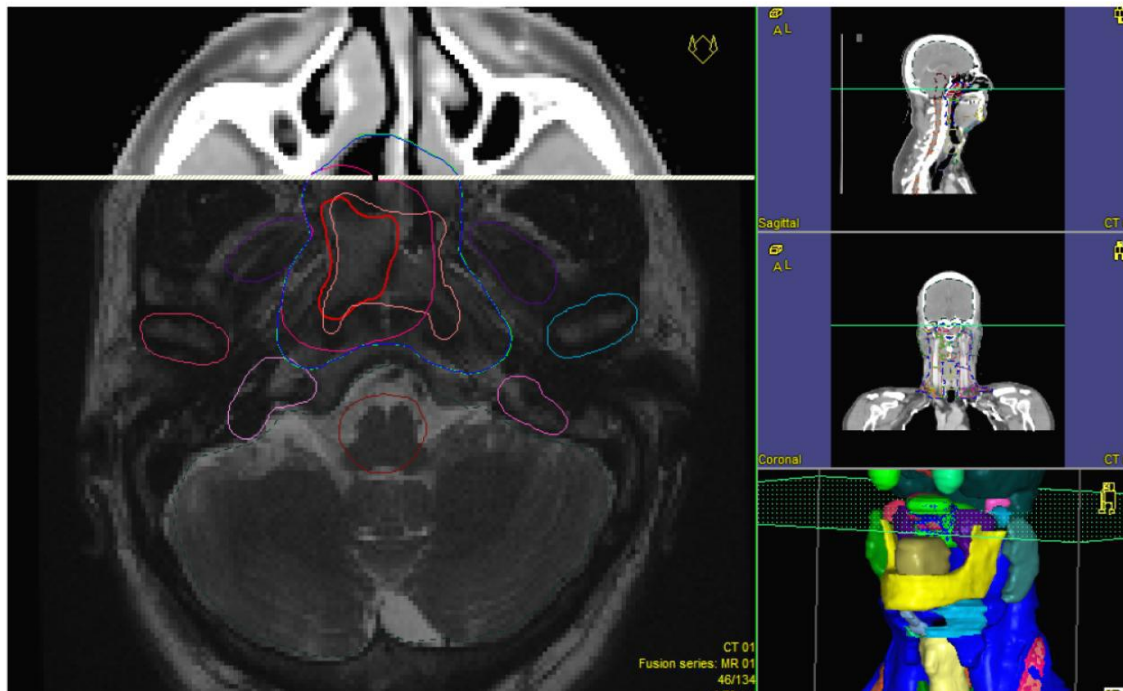


Figure 21 : Exemple de fusion d'une IRM avec le scanner de centrage pour optimiser la délinéation des volumes cible pour un patient présentant un UCNT

Les principales voies d'extension des tumeurs du cavum, qui pourront être mises en évidence en IRM, sont :

- En antérieur, une extension vers la fosse ptérygopalatine, puis l'espace masticateur, la fosse infra-temporale, le V2 via le foramen rond, une extension vers la fissure orbitaire inférieure puis vers l'apex orbitaire et l'endocrâne
- En latéral, via le fascia pharyngobasilaire, vers l'espace masticateur, le V3 et le foramen ovale
- Extension postérieure vers les espaces rétro pharyngés, prévertébraux, carotidiens
- Extension supérieure directe trans osseuse plus rare
- Extension inférieure par voie muqueuse et sous-muqueuse.

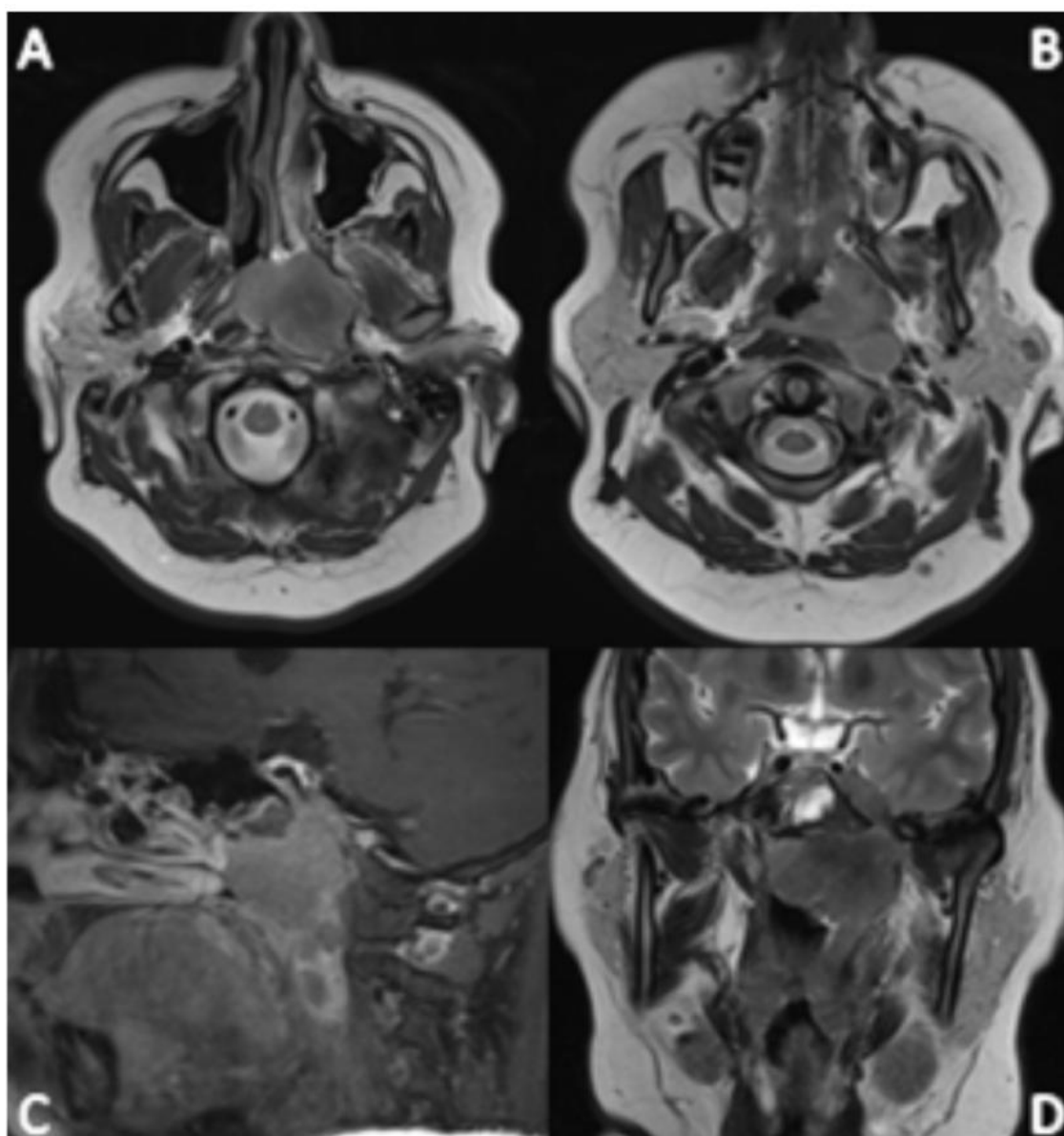


Figure 22 : Même jeune fille de 16 ans que ci-dessus, présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0). L'examen permet de mettre en évidence les différentes voies d'extension dans le plan axial (A), sagittal (C) et coronal (D) avec notamment une extension osseuse en base de crâne au corps du sphénoïde et une extension intracrânienne au sein du sinus caverneux gauche. Visualisation d'une adénopathie rétro pharyngée gauche dans le plan axial (B)

3. TEP-scanner

Actuellement, le 18F-fluoro-désoxyglucose est le traceur le plus utilisé en oncologie. Il présente une spécificité modérée, en raison de l'activité métabolique présente dans les tissus non néoplasiques, comme les réactions inflammatoires. Sa sensibilité varie en fonction de la taille des lésions : les lésions de taille inférieure à 7mm peuvent être faussement négatives en raison de la résolution actuelle de la TEP qui est actuellement de 4-6mm sur les nouvelles machines.

Afin que la TEP puisse être utilisée en radiothérapie, il faut réaliser un repositionnement reproductible du patient, qui sera identique entre la TEP-TDM et le traitement, (TEP-centrage) avec l'utilisation de lasers pour vérifier l'alignement du patient, et également la réalisation d'une contention permettant une reproductibilité optimale du traitement, et ce, de façon quotidienne.

Le TEP-TDM permet de faire une meilleure stadification et de mieux cibler le traitement à la phase initiale. Après sa réalisation, 2 cas de figures sont possibles, le « down-staging » lié à la présence d'une zone suspecte sur le scanner qui ne fixe finalement pas au TEP comme par exemple au niveau d'un ganglion inflammatoire, ou le « up-staging » lié par exemple à la présence d'adénopathies hypermétaboliques ne présentant pas les critères morphologiques de malignité, ou à la présence de métastases.

Cheuket al. S'est intéressé à l'apport du TEP-scanner dans le carcinome indifférencié du nasopharynx de l'enfant : il met en évidence que le TEP-scanner sous-estime les extensions locales et les adénopathies régionales au diagnostic, mais permet la détection de métastases. Cependant, le TEP-scanner est sensible et spécifique pour le suivi. Il permet de statuer sur la réponse au traitement 3 à 6 mois plus précocement que l'IRM et met également en évidence qu'il n'y a, ni faux positifs, ni faux négatifs du TEP-scanner au cours du suivi (37).

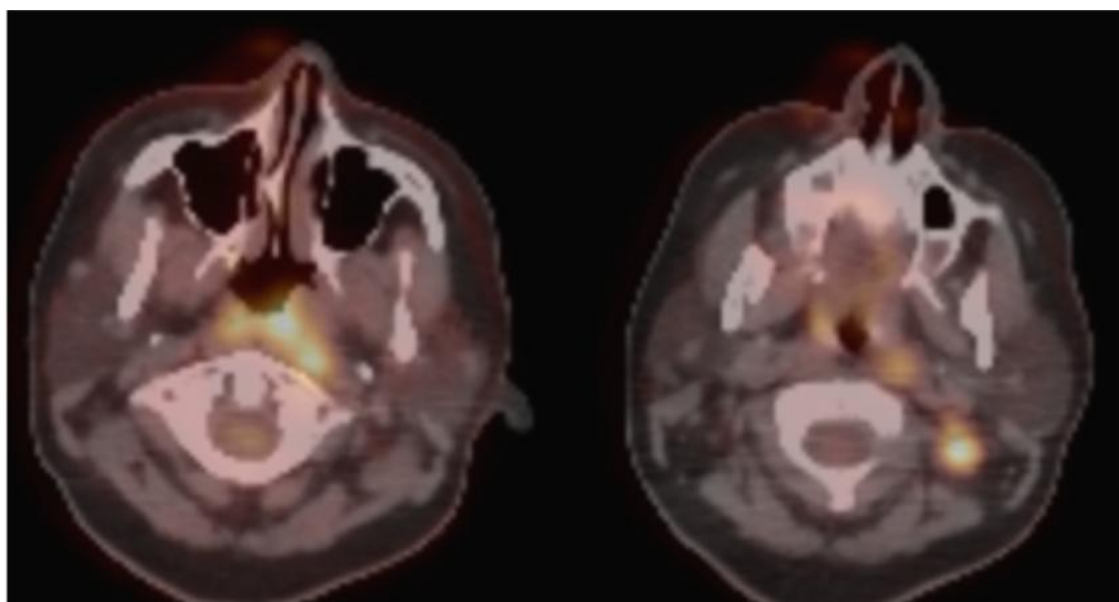


Figure 23 : Même jeune fille de 16 ans que ci-dessus, présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0). Hypermétabolisme de la lésion du cavum et de l'adénopathie rétro-pharyngée gauche ainsi que de l'adénopathie de l'aire IIB gauche.

VI. Classification :

Plusieurs classifications ont été utilisées, il n'existe pas un consensus international concernant l'utilisation d'une seule classification, ce qui rend difficile l'analyse de la littérature et la comparaison entre les séries publiées [76, 77, 78].

Dans notre étude on a adopté la classification TNM de l'UICC 2009 pour évaluer le stade de la maladie (tableau 7).

1. Classification TNM

La dernière classification Tumor Nodes Metastases des carcinomes du nasopharynx a été mise à jour en 2017 (8^{ème} édition).

Tableau 8 : Classification TNM 2009 (7^{ème} édition).

T : la tumeur primitive du nasopharynx	Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée	
	TO	Pas de tumeur décelable	
	Tis	Carcinome in situ	
	T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou étendue aux tissus de l'oropharynx et/ou à la fosse nasale	
	T2	Tumeur avec extension para pharyngée	
	T3	Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus maxillaires	
	T4	Tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite ou avec extension à la fosse sous-temporale/espace masticateur	
N : les ganglions lymphatiques	Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées	
	N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique	
	N1	Atteinte unilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques rétropharyngiens, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire	
	N2	Atteinte bilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire	
	N3	Adénopathie(s) métastatique(s) :	
		N3a	>6 cm
		N3b	Au niveau du creux sus-claviculaire
M : Métastase	Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance	
	MO	Pas de métastase à distance	
	M1	Présence de métastase(s) à distance	

a. L'Extension tumorale T.

Le cancer du cavum du sujet jeune se caractérise par la fréquence des formes localement évoluées, les stades diffèrent selon les différentes séries [76 ; 77 ; 79].

Dans notre série, la majorité des cancers ont été classés T2 (35,21%) (Tableau 8).

Tableau 9 : Répartition des patients selon l'extension tumorale T

Etudes	Tx	T0	T1	T2	T3	T4
Saleh Elbrahmi (77)	0%	0%	14%	49%	16%	20%
LinKong (79)	0%	0%	33.8%	11.7%	24.7%%	14.3%
L.Wolden(76)	0%	0%	20%	28%	20%	31%
Notre étude	1,4%	0%	14,08%	35,21%	25,35%	23,94%

b. L'extension ganglionnaire :

Selon les différents auteurs [76 ; 77 ; 29], entre 23% et 43% des patients avaient des ganglions cervicaux N2.

Dans notre étude 46,48% des tumeurs étaient classées N2 (tableau 9).

Tableau 10 : Répartition des patients selon l'extension tumorale N.

Etudes	N0	N1	N2	N3
Saleh Elbrahmi (77)	20%	24%	43%	12%
L.Wolden (76)	22%	31%	23%	24%
Frikha (29)	5.40%	24.32%	37.83%	31.08%
Notre Etude	12.68%	26.76%	46.48%	14.08%

c. L'extension métastatique :

Le pourcentage des métastases révélées au moment du diagnostic varie de 2 à 16% selon les séries [26 ; 29 ; 80].

Dans notre étude deux patients étaient métastatiques au moment du diagnostic soit 3% (tableau 10).

Tableau 11 : Répartition des patients selon l'extension métastatique M au moment du diagnostic.

Etudes	M0	M1	Mx
Ingersoll (26)	100%	0%	0%
Mouden (80)	80.6%	6%	13.4%
Frikha (29)	93.24%	6.75%	0%
Notre étude	97%	3%	0%

2. Selon le stade clinique de la maladie.

Les stades globaux, ou regroupement des stades, se basent sur la classification TNM.

Tableau 12 : Groupement par stades du cancer du Cavum

	TNM		
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Stade III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stade IVa	T4	N0. N1. N2	M0
Stade Ivb	Tous T	N3	M0
Stade IVc	Tous T	Tous N	M1

37,5% de nos patients ont consulté au stade IV de leur maladie (tableau 12). Ce retard diagnostic trouve son explication dans l'insuffisance de L'infrastructure sanitaire, le niveau socioéconomique des malades qui est souvent bas et la méconnaissance de cette affection maligne, l'adénopathie cervicale métastatique est souvent prise pour une tuberculose surtout chez le sujet jeune.

Tableau 13 : comparaison des stades cliniques.

Etude	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Saleh Elbrahmi (77)	4%	24%	43 %	28%
L.Wolden(76)	7%	16%	30%	47%
Frikha (78)	0%	10,81%	28,37%	59,45%
Notre etude	1,5%	14%	47%	37,5%

VII. Traitement :

La radiothérapie est la pierre angulaire de l'arsenal thérapeutique dans le cancer du cavum de l'enfant ou de l'adulte.

Chez l'enfant, elle est réalisée de préférence après chimiothérapie première, quel que soit le stade.

Chez l'adulte, une RT exclusive est souvent retenue pour les maladies localisées de stade T1-T2, sans atteinte ganglionnaire au diagnostic. Pour les maladies localement avancées (stade III, IVA et IVB), une radio-chimiothérapie concomitante est réalisée. La chimiothérapie première peut être retenue dans les formes localement avancées, notamment en cas d'atteinte ganglionnaire N3.

En cas de maladie oligo- métastatique, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, la radiothérapie sera administrée à dose curative après une CT première à visée de contrôle locorégionale et au niveau des différents sites métastatiques. En cas de maladie métastatique très évolutive, un traitement par RT palliative est souvent retenu en parallèle de la CT au niveau loco régional et au niveau des sites métastatiques symptomatiques. [29 ; 78].

1. But :

Les différents traitements utilisés ont pour objectif de :

- Stériliser la tumeur et ses extensions
- Eviter les récurrences et les métastases

2. Moyens thérapeutiques et indications :

2.1. Chimiothérapie :

a. Objectif et rôle de la chimiothérapie

Les UCNT sont très chimio sensibles. La plupart des protocoles thérapeutiques associent plusieurs drogues cytotoxiques, dont le Cisplatine, la Bléomycine, la

Doxorubicine, le 5-fluorouracil et les alcaloïdes de la pervenche (2). Ces associations conduisent à un taux élevé de réponse à la chimiothérapie première, supérieur à 75%(49). La méta analyse de Baujat *et al.*, met en évidence un bénéfice en termes de SG, de l'adjonction de la CT à la RT dans les UCNT localement avancé de l'adulte. Ce bénéfice est essentiellement observé en cas de RTCT concomitante et non de CT première (50).

b. Chimiothérapie néo-adjudante :

La chimiothérapie néo-adjudante a pour objectif d'améliorer le pronostic global en traitant les micro-métastases, d'améliorer rapidement l'état clinique de l'enfant en cas de fonte tumorale importante des adénopathies cervicales et surtout, chez l'enfant de diminuer les volumes d'irradiation à haute dose en cas de bonne réponse tumorale. Il s'agit également de proposer une diminution de dose de RT en cas de très bonne réponse chez ces patients, afin de diminuer les séquelles tardives du traitement.

Chez les adultes, elle reste indiquée en cas de stade avancé (N3) ou de tumeur localement avancée (T4).

Cette stratégie était basée sur les résultats encourageants observés chez l'adulte avec amélioration significative du taux de survie sans maladie avec chimiothérapie néoadjuvante [81 ; 82].

Dans l'essai du Dana Farber, 24 patients atteints de tumeurs de stade IV ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante à base de Cisplatine suivie de radiothérapie. La durée de surveillance médiane était de 42 mois. Le taux de réponse globale à la chimiothérapie était de 75 % et le taux de survie sans maladie à deux ans était de 57 % [81].

Plusieurs essais randomisés de phase III ont compris 2 à 4 cures de chimiothérapie première à base de cisplatine (épirubicine/ cisplatine et bléomycine) ou (5FU/cisplatine et bléomycine) ou (5FU et cisplatine). Les résultats étaient en faveur du

bras chimiothérapie d'induction versus radiothérapie seule en termes de survie sans événement mais sans bénéfice sur la survie globale.

La méta-analyse de Baujat(2006) confirme ces données : la chimiothérapie d'induction diminue les rechute locorégionales de 24% et les rechutes à distance de 35%, améliorant la survie sans événement de façon significative mais sans bénéfice sur la survie globale.

Plusieurs essais de phase II comprenant cette fois-ci une chimiothérapie d'induction suivie d'une radio chimiothérapie concomitante ont été publiés avec des résultats encourageant.

Les protocoles de chimiothérapie sont divers, comprenant (cisplatine/épirubicine/5FU) ou (5FU/cisplatine) mais aussi de nouvelles drogues telles que l'association (Gemcitabine/cisplatine), (carboplatine/paclitaxel) et (cisplatine/docetaxel). Ce dernier protocole suivi de radiochimiothérapie avec du cisplatine hebdomadaire à la dose de 40 mg/m² a permis une augmentation significative de la survie globale à 3 ans (94%) vs 68% dans le bras radiothérapie seule (118).

Dans notre série, la chimiothérapie néo-adjuvante était utilisée chez 52 patients soit (73,24%). Le protocole le plus utilisé associe la Doxorubicine et Cisplatine (AC) chez 47 patients, le reste des patients ont reçu BleomycineEpirbucine et Cisplatine (BEC) chez 5 enfants.

c. Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie :

Le premier essai de chimiothérapie (Cisplatine 100 mg/m² à J1, J22 et J43) et radiothérapie concomitantes suivies en adjuvant après la radiothérapie de 3 cycles de Cisplatine (80/m²J1) –5–Fluorouracile (1g/m² J1–4) était celui de l'Inter group 009 qui a porté sur 185 patients. Cet essai a montré un avantage net en termes de survie globale (67 vs 37 %) et de survie sans progression (58 vs29 %) pour le bras

concomitant puis est devenu par la suite un standard thérapeutique avec cependant des problèmes dans la reproductibilité des résultats rapportés [85].

Le Cisplatine a clairement un avantage comme chimiothérapie d'association car le champ de sa toxicité ne recouvre pas celui de la radiothérapie. Al-Sarraf et al ont rapporté les résultats d'un essai de phase II qui avait inclus 27 patients traités par 100 mg/m² de Cisplatine toutes les trois semaines concomitamment à la radiothérapie. Les effets secondaires étaient tolérables sans arrêt de la radiothérapie. Par comparaison à un groupe historique, les taux de survie sans maladie, de survie globale et de dissémination métastatique étaient meilleurs dans le groupe étudié [85].

Plusieurs études ont montré la supériorité de l'association RTCT à la RT seule sur la SG et la DFS (51) (52) et, plus récemment, une importante méta-analyse met en évidence le bénéfice de la chimiothérapie concomitante dans les cancers du cavum avancés (50).

Dans notre étude, la chimiothérapie concomitante était réalisée chez 98,59% des patients, par la Cisplatine 30 mg/m².

2.2. Radiothérapie :

La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) ou *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) constitue une évolution majeure dans le traitement des cancers de la tête et du cou dans la mesure où elle conduit potentiellement à améliorer l'index thérapeutique en augmentant la dose délivrée au volume tumoral tout en réduisant celle apportée aux organes sains.

La radiothérapie des cancers ORL cumule les obstacles à l'obtention d'un index thérapeutique régulièrement favorable :

- Tumeurs souvent volumineuses et/ou peu radiosensibles nécessitant de délivrer des doses thérapeutiques élevées, égales ou supérieures à 70Gy en 35 fractions et sept semaines de traitement pour les lésions macroscopiques

et au moins égales à 50Gy en 25 fractions et cinq semaines pour ce qui est de la maladie microscopique ;

- Configurations lésionnelles souvent balistiquement complexes, très éloignées de formes géométriques simples ;
- Présence d'un grand nombre d'organes sains à risque dans les volumes devant être traités.

La majorité des améliorations techniques dans l'utilisation thérapeutique des rayons X a pour but de réduire l'importance de ces obstacles qu'il s'agisse de la délimitation des tumeurs ou de la distribution de la dose congruente avec le volume, la forme et l'extension tumorales. Les progrès considérables de l'informatique appliquée à la médecine ont permis des améliorations notables de la qualité et de la précision de l'imagerie médicale. Ces capacités accrues ont été très rapidement utilisées par la radiothérapie, technique thérapeutique balistique bénéficiant naturellement de l'amélioration de la visibilité des cibles qu'elle traite. Il est donc devenu progressivement possible de représenter en volume (« 3D ») les cibles tumorales et les organes sains à risque et d'adapter en conséquence la distribution de la dose : l'ensemble des techniques correspondant à cette démarche est connu sous le nom de radiothérapie dite « conformationnelle 3D », qui constitue le standard actuel le plus répandu. Plus récemment, d'autres avancées se sont faites jour, dont la RCMI, qui n'est en fait qu'une évolution sophistiquée de la radiothérapie conformationnelle 3D.

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité a été réalisée chez 100% de nos patients dont 3% ont été traités exclusivement par cette technique avec un étalement sur 54 jours en moyenne [47, 73].

a. Les moyens techniques

La RCMI utilise des accélérateurs linéaires dotés de collimateurs multilames dont le mouvement des lames est asservi par un logiciel spécifique ; schématiquement, il

existe deux solutions techniques :

- Soit une succession de positions fixes (cinq à sept en général) de l'accélérateur réparties sur un cercle entier ou un arc de cercle ; l'irradiation dite alors « step and shoot » est délivrée lors de chaque position avec modulation de l'intensité par l'interposition des lames du collimateur ;
- Soit une irradiation pendant la rotation sur un arc de cercle avec modulation continue de l'intensité, dite IMRT « dynamique » (VMat, Elekta ; Rapid'Arc, Varian) qui réduit sensiblement les temps de traitement.

Un appareillage particulier dédié permet une irradiation à intensité modulée également circulaire mais associée simultanément à une translation horizontale de la table de traitement et donc du patient ce qui aboutit à une irradiation hélicoïdale ; cette technique dite de tomothérapie (*TomoTherapy, Hi·Art System*) comporte en outre un dispositif d'imagerie embarquée (scanner) qui permet de suivre en permanence la cible.

Enfin, il existe un appareillage nouveau, véritable « couteau suisse » de la radiothérapie (Novalis TX, Varian) qui permet de réaliser des irradiations stéréotaxiques en dose unique (radiochirurgie) ou en doses fractionnées (radiothérapie stéréotaxique). Les cibles concernées sont alors de petit volume et de topographie soit exclusivement cérébrale (*Gamma knife, Elekta*) soit cérébrale et extracérébrale (*Cyberknife, Accuray*). Ces appareils, à l'exception du *Gamma knife*, peuvent délivrer des irradiations en modulation d'intensité comme les appareils précédemment décrits.

Un article récent passe en revue les différents moyens techniques aujourd'hui disponibles pour délivrer une irradiation en modulation d'intensité [117].

b. Rationnel de l'utilisation de l'Intensity Modulated Radiotherapy en oncologie cervico-faciale

La technique de RCMI (ou IMRT) apporte trois avantages thérapeutiques

potentiels éventuellement cumulés :

- La préservation relative des tissus sains ;
- L'amélioration de la couverture tumorale ;
- L'escalade de dose à la tumeur.

Les cancers ORL sont, à l'évidence, susceptibles de bénéficier de ces trois apports potentiels de l'IMRT compte tenu de leur gravité élevée, de la présence d'organes sains multiples et de l'éventualité fréquente de configurations balistiques complexes :

- Nécessité d'améliorer le contrôle des tumeurs localement avancées (stades II et III) en mettant en place une stratégie d'escalade de dose ;
- Présence dans les volumes traités, de multiples organes sains à risque dont l'irradiation peut être responsable de complications graves ou de séquelles fonctionnelles majeures ;
- Configuration irrégulière des volumes-cibles tumoraux avec la possibilité de lésions concaves entourant des organes sains d'importance majeure (adénopathies rétropharyngées, extensions ganglionnaires postérieures.)

Les premiers traitements en RCMI datent de la fin des années 1990, ce qui permet aujourd'hui d'avoir une évaluation assez correcte de leur efficacité thérapeutique, bien qu'il n'existe pas à ce jour, en ORL, d'essai comparatif démontrant définitivement les avantages potentiels de la technique ; toutefois, il est probable qu'une technique permettant d'obtenir des gradients de dose abrupts au sein du volume irradié est adaptée à la configuration anatomique particulière des régions traitées en oncologie ORL qui sont étroites et conduisent à une proximité, souvent millimétrique, entre les lésions tumorales et les organes à risque.

Dans le même temps, les effets secondaires et les complications de la radiothérapie des cancers ORL sont parmi les plus graves et les plus invalidants ; les

effets aigus, perthérapeutiques, sont quasi constants mais en règle générale transitoires, les effets tardifs survenant plusieurs mois ou années après sont en règle définitifs et peu améliorables. La liste des effets tardifs potentiels est particulièrement longue allant des dégâts neurologiques exceptionnels mais gravissimes à l'épilation cutanée cervico-faciale banale. La xérostomie est de loin le plus fréquent des effets secondaires, entraînant une détérioration marquée de la qualité de vie, gênant l'élocution, la déglutition, le goût et favorisant la survenue de complications septiques dento-mandibulaires.

c. Les indications en cancérologie ORL

Elles découlent des avantages apportés par la RCMI.

Irradiations exclusives (tumeur en place)

Si l'objectif majeur est à la préservation des tissus sains comme le parenchyme salivaire, la RCMI est particulièrement adaptée lors du traitement des carcinomes de l'oropharynx ou du cavum. S'il s'agit de préserver le tissu nerveux, la technique est bien adaptée lors de l'irradiation des sinus de la face, de la base du crâne et du cavum.

L'objectif thérapeutique dominant peut être la couverture optimale d'un volume tumoral complexe comme lors de l'irradiation des carcinomes des cavités naso-sinusiennes, du cavum ou des aires ganglionnaires rétropharyngées et/ou spinales. Enfin, le projet thérapeutique peut comporter un objectif d'escalade de dose ce qui est le cas pour les tumeurs localement avancées de stades II et III non opérées ; l'IMRT permet, en effet, de délivrer un *boost* concomitant, c'est-à-dire une dose plus élevée dans le volume tumoral macroscopique que dans les autres zones irradiées au cours de la même séance. Au total, les tumeurs sus-hyoïdiennes constituent en général une bonne indication de RCMI souvent pour les trois raisons précédentes réunies.

d. Limites et contraintes de la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité

Les écarts de dose générés par la technique de RCMI au sein du volume irradié comportent des risques évidents liés à :

- L'impossibilité de déterminer avec une précision millimétrique l'extension tumorale notamment infraclinique ;
- Les difficultés à obtenir, malgré les systèmes de contention actuels, une immobilité parfaite du patient au cours d'une séance qui dure habituellement entre 15 et 20 minutes ;
- Les mouvements viscéraux liés à la respiration et à la déglutition ;
- La réduction du volume tumoral et/ou la modification de la morphologie du patient, notamment en raison d'un amaigrissement pendant le traitement.

Il est donc nécessaire de définir des marges autour des volumes d'intérêt qui atténuent en partie les conséquences des variations de dose trop brutales. Pour ce qui est des mouvements, de multiples techniques sont en cours de développement pour passer à une radiothérapie conformationnelle dite « 4D » où il est possible de suivre en permanence pendant la séance le déplacement de la cible.

Cela n'est pas indispensable lors du traitement des tumeurs ORL. Enfin, la radiothérapie dite « adaptative » reconstruit après chaque séance la dose délivrée effectivement au volume-cible en tenant compte de sa modification morphologique en cours de traitement ce qui permet d'apporter les corrections nécessaires à la séance suivante.

e. Amélioration du contrôle tumoral par la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité.

Dans la mesure où la distribution de dose apportée par la technique est régulièrement plus adéquate que celle constatée lors d'une irradiation « classique »,

notamment pour les tumeurs proches de la base du crâne, il est très vraisemblable que le contrôle tumoral en est amélioré. Les résultats publiés à ce jour vont dans ce sens.

Toutefois, la plupart des données ne sont pas issues d'essais randomisés mais uniquement de comparaisons rétrospectives ; or, dans le même temps, les moyens disponibles pour la définition des volumes-cibles se sont très sensiblement améliorés : scanner, IRM et TEP scanner, ces avancées pouvant expliquer à elles seules les améliorations constatées [88]. Malgré ces réserves, il apparaît aujourd'hui comme hautement probable que l'IMRT donne de meilleurs résultats que la radiothérapie conformationnelle classique pour les tumeurs cavum. D'autres séries rétrospectives plus récentes confirment ces résultats initiaux comme celle de Daly [89] portant sur 107 patients traités par IMRT et chimiothérapie concomitante pour un cancer de l'oropharynx avec un taux de contrôle local à trois ans de 92 % au prix de 6 % de complications tardives de grade 4 et au-delà.

Dans notre étude après un recul moyen de 11,4 mois, 93% des patients sont en bon control locorégional, 2 patients sont en progression métastatiques.

f. Fractionnements altérés et radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité

Il a été amplement démontré que l'hyperfractionnement quotidien et/ou l'accélération du traitement améliorerait le niveau de contrôle local des carcinomes ORL tout en réduisant les complications tardives. Ainsi, l'essai de phase III du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a rapporté une amélioration par rapport à un traitement standard monofractionné quotidien de 8 % [90].

L'introduction de l'IMRT, comme d'ailleurs des associations radiochimiothérapiques, a entraîné une diminution très importante des indications d'hyperfractionnement dans la mesure où les conséquences logistiques de plusieurs séances quotidiennes avec cette technique sont quasi insurmontables pour la plupart

des services [91—92].

Une façon élégante d'allier ces deux voies thérapeutiques est de choisir la technique dite du *boost* concomitant ou *simultaneous integrated boost* (SIB) [93]. L'IMRT permet en effet de délivrer au cours de la même séance des doses différentes à différentes zones du volume irradié et d'apporter ainsi des doses supérieures à 2 Gy aux volumes tumoraux ou aux zones à haut risque d'envahissement alors que dans le même temps la dose délivrée aux zones de risque tumoral microscopique est inférieure ou égale à 2 Gy (Tableau 13). Toutefois, il n'existe pas aujourd'hui de preuve formelle de son efficacité supérieure ni à une irradiation classique ni à une irradiation en IMRT sans *boost* concomitant.

Tableau 14 : Doses et fractionnements proposés dans la littérature pour le traitement des UCN (86, 87)

	MSKCC (Wolden et al.)	RTOG 0225	Hong Kong (Lee et al.)	Chine (wong et al.)
Type de plan de traitement	Boost intégré	Boost intégré / 2 plans séquentiels	Boost intégré	Boost intégré
PTV1	70,2 Gy en 30 fractions de 2,34 Gy	70 Gy en 33 fractions de 2,12GY	70 Gy en 35 fractions de 2 Gy	70 Gy en 33 fractions de 2,12 GY
PTV2	–	59,4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy	63 Gy en 35 fractions de 1,8 Gy	60 Gy en 33 fractions de 1,82 Gy
PTV3	54 Gy en 30 fractions de 1.8 Gy	50,4 Gy	56 Gy en 35 fractions de 1,6Gy	54 Gy en 33 fractions de 1,64GY

Dans notre étude La prescription de la RCMI a été réalisée selon la technique SIB (Simultaneous Integrated Boost) :

PTV HR (haut risque)	: 70 GY en 35 Fraction
PTV RI (risque intermédiaire)	: 63 GY en 35 Fraction
PTV BR (bas risque)	: 56 GY en 35 Fraction

g. Association de la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité à la chimiothérapie

L'association radio chimiothérapique, notamment concomitante a permis d'obtenir une amélioration du taux de contrôle local ainsi qu'une diminution plus discutée de la dissémination métastatique [94—95]. Cependant, ces gains sont obtenus au prix d'une majoration de la toxicité générale mais aussi locale ; la question est de savoir si la RCMI majore ou non ces réactions locales parfois telles qu'elles peuvent compromettre la faisabilité de l'association radio chimiothérapique.

Une étude publiée par le MSKCC de New York n'a pas trouvé de différence majeure avec une irradiation classique associée à une chimiothérapie [96]. Enfin, l'association avec les thérapeutiques dites ciblées ne paraît pas soulever de difficultés particulières si ce n'est la majoration de la mucite aiguë notamment lors de la réalisation simultanée à l'administration de cetuximab d'une technique de *boost* concomitant [97,98].

Dans notre étude comme cité auparavant 98,59% ont bénéficiés d'une chimiothérapie concomitante à la RCMI.

Tableau 15 : Tableau comparatif entre l'utilisation d'une association de la RCMI et la chimiothérapie dans le traitement du cancer du cavum.

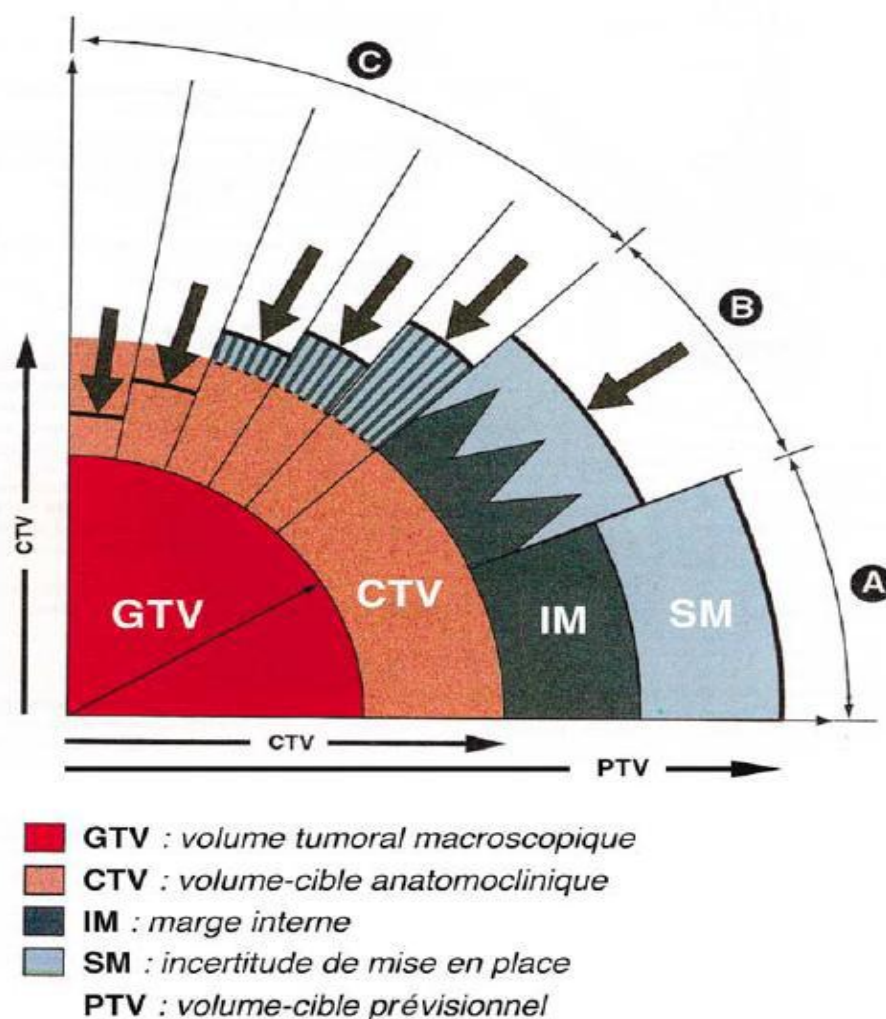
Etudes	Nombre (pays/année)	Pourcentage
Saleh El Brahmi	49 (Allemagne / 2013)	100%
HAO YAN	124 (Chine / 2017)	100%
Notre étude	71 (Maroc / 2017)	98,59%

h. Volumes cibles

Le GTV (Gross Tumor Volume) est le volume tumoral macroscopique objectivé à l'examen clinique et à l'imagerie.

Le CTV (ClinicalTumor Volume) est le volume cible anatomoclinique comprenant le GTV et l'extension tumorale microscopique. Sa définition est variable selon les centres, basée sur des marges fixes et/ou sur les voies d'extension connues des cancers du cavum. Les aires ganglionnaires bilatérales sont systématiquement incluses pour les UCNT.

Le PTV (volume cible prévisionnel) est le CTV auquel on ajoute une marge prenant en compte la mobilité des organes et les incertitudes de repositionnement. Dans le cas des UCNT, la mobilité des organes est faible puisque la tumeur se situe au niveau de la base du crâne, et les incertitudes de positionnement sont minimisées en réalisant une contention personnalisée (masque thermoformé) du patient.



Scénario A : on retrouve le volume-cible anatomoclinique constitué par le volume tumoral macroscopique et la marge correspondant à un envahissement subclinique. Avec la marge interne et la marge liée aux incertitudes de mise en place et de l'appareillage, on détermine un volume-cible prévisionnel qui, dans ce cas, est maximal puisque les deux marges sont ajoutées simplement.

Scénario B : pour éviter d'irradier un volume cible prévisionnel trop grand (tolérance des tissus sains), on peut considérer une combinaison quadratique des marges, supposant des relations statistiques entre les incertitudes sur lesquelles reposent les marges, à mettre en évidence et à évaluer dans la mesure du possible.

Scénario C : ce cas correspond à des situations où la présence d'organes à risques conduit à admettre un niveau de probabilités plus élevé pour les risques liés aux incertitudes portant à la fois sur les aspects anatomocliniques et les aspects techniques.

Figure 24 : Représentation schématique des relations entre les différents volumes de la combinaison des marges selon l'ICRU (14)

Il a été défini un GTV T et N : (volume tumoral macroscopique),

- CTV HR T = GTVT + zone à haut risque d'extension microscopique péritumorale. (5 mm selon la zone anatomique et les barrières anatomiques naturelles).
- CTV HR N = GTVN + 5mm pour tenir compte du risque d'effraction capsulaire
- CTV RI : tissus adjacents aux CTV HR + aires ganglionnaires à haut risque
- CTV BR : aires ganglionnaires à risque
- Les volumes cibles prévisionnels :
 - ❖ PTV 70,
 - ❖ PTV 63.
 - ❖ PTV 56.

Ont été réalisés par expansion automatique d'une marge de 5 mm autour des volumes cibles anatomocliniques

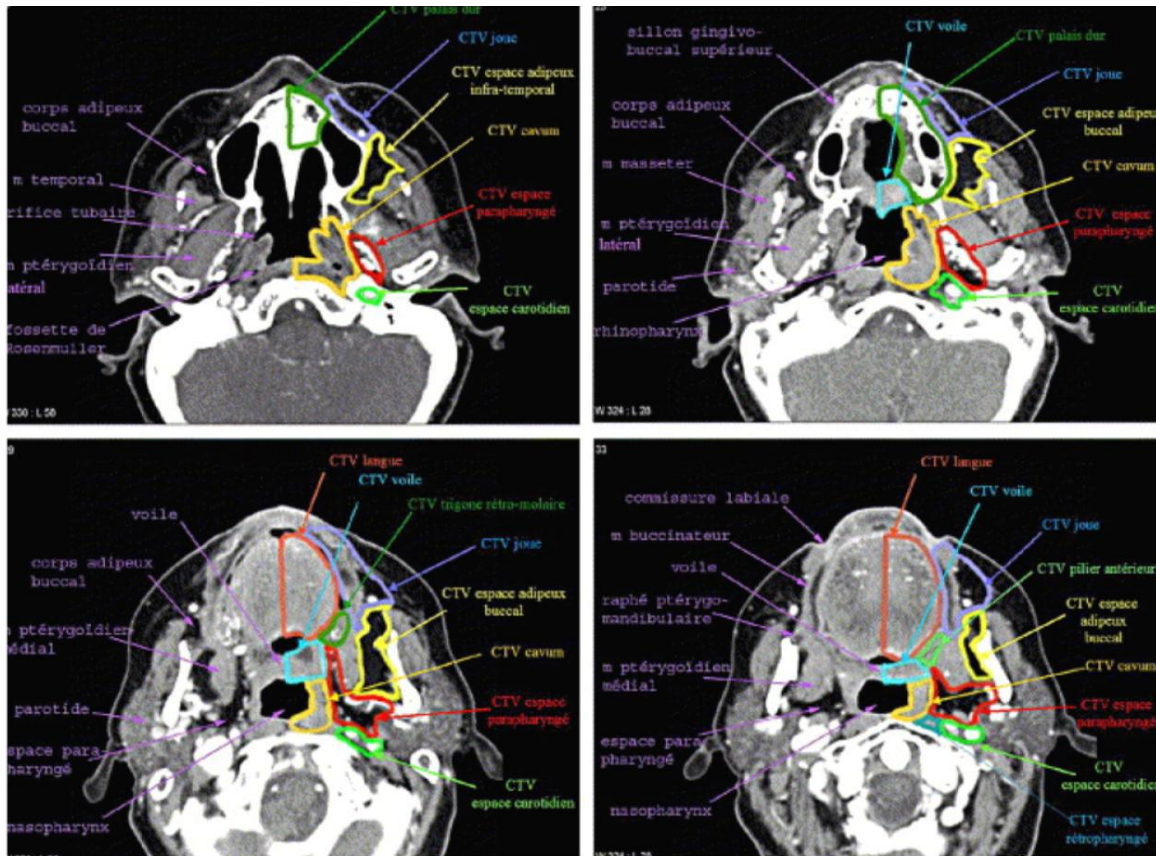


Figure 25 : Délimitation des principales zones d'extension des UCNT (18)

Planification inverse et transfert des données

- Le calcul de dose ainsi que l'optimisation de la fluence des faisceaux ont été réalisés à l'aide du système de planification de traitement Eclipse (VarianMedicalSystems) et du module d'optimisation inverse DVO®.
- L'algorithme d'optimisation, par un processus itératif, recherche le minimum d'une fonction objectif qui décrit l'écart entre :
 - La distribution de dose obtenue pour une modulation donnée
 - La distribution de dose prescrite, décrite par des contraintes de dose aux volumes d'intérêts

Objectifs et contraintes de doses :

- La prescription de dose se fait à 50% du volume cible prévisionnel,
 - ➡ Soit $D50\% = 95\%$ de la dose prescrite
- Les contraintes de dose sur les volumes cibles correspondent à la $D98\%$, $D95\%$, $D50\%$ et la $D2\%$.
- Ces points permettent également de calculer l'homogénéité d'un plan défini par le rapport 83 de l'ICRU :
 - Indice d'homogénéité IH :
$$\frac{D2\% - D98\%}{D50\%}$$
 - Valeur optimale : 0
- Indice de conformité : volume traité/volume du PTV

i. **La protection salivaire et des organes sains à risque par la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité.**

À l'heure actuelle, on ne dispose que de comparaisons historiques mais qui témoignent toutes d'une diminution importante du taux de xérostomie sévère ; par exemple, la série de l'UCSF publiée en 2002 [99] pour les cancers du cavum portant sur 67 patients avec une médiane de suivi de 31 mois montre que le taux de xérostomie de grade 2 est de 64 % à trois mois mais uniquement de 2,4 % à deux ans, l'absence totale de xérostomie atteignant 66 % [100,101]. Il est aujourd'hui admis que la protection du parenchyme salivaire et donc la diminution du risque de xérostomie est un des apports positifs de la technique de RCMI qui améliore indiscutablement la qualité trophique endobuccale, diminue le risque infectieux et réduit les lésions dentaires tardives [101—102]. Le seul essai randomisé publié à ce jour est celui de Nutting et al. [103], dont les résultats publiés récemment confirment un effet protecteur salivaire marqué de la RCMI par rapport à la radiothérapie conformationnelle dite « classique ». La dose moyenne de 26 Gy aux glandes salivaires apparaît comme le maximum acceptable si l'on veut obtenir une protection salivaire

substantielle ([Figure 24](#)).

Il faut toutefois admettre que le degré de conservation du flux salivaire n'est pas directement corrélé avec le confort décrit par le patient, une préservation objective importante du flux salivaire pouvant s'accompagner d'un vécu beaucoup moins positif par le patient. Par ailleurs, Claus et al. ont publié les résultats du traitement par IMRT de 47 patients porteurs de cancers des sinus de la face avec une réduction importante des effets secondaires palpébro-oculaires aigus et subaigus, le délai de suivi étant trop court pour évaluer les effets secondaires neurologiques [\[104,105\]](#). Enfin, les travaux d'Eisbruch et al. [\[106\]](#) suggèrent que l'épargne relative des muscles constricteurs du pharynx par la technique de RCMI serait susceptible d'améliorer le confort de déglutition à long terme.

Dans le tableau ci-dessous, nous présentons les doses aux OAR concernés dans la RT des UCNT ; nous présentons les contraintes recommandées chez les adultes et les enfants ainsi que les risques principaux encourus (47-48).

Il faut également porter attention au fait d'irradier les os (colonne vertébrale) de manière homogène afin de ne pas induire de déformations squelettiques.

Tableau 16 : recommandation des doses aux OAR (47-48).

Organe critique	Dose maximale recommandée chez l'adulte	Dose maximale recommandée chez l'enfant (1.8Gy par fraction)	Risque principal
Encéphale et lobes temporaux	V60<10cm ³ et max 54 Gy au niveau des lobes temporaux	Limiter le volume irradié à plus de 55-60Gy Limiter l'irradiation de l'hippocampe au maximum	Nécrose Troubles de la mémoire
Chiasma et nerf optique	Max 54 Gy	50Gy (54 Gy si volume cible très proche)	Cécité
Tronc cérébral	Max 54 Gy	Dose moyenne : 54 Gy, voire 60 Gy en dose maximale (très ponctuelle) si la lésion est dans ou très proche du tronc	Nécrose
Moelle épinière cervicale	V45<10% et max 50 Gy Max 40Gy si RCTC	45 Gy voir 50Gy en cervical	Myélite
Cristallins	Max 6 Gy	10 Gy	Cataracte
Rétine	V45<50%	40 Gy	Rétinopathie
Hypophyse	Max 50 Gy	18 Gy →	Déficit en GH
		40 Gy→	Autres déficits antéhypophysaires
Oreille interne et cochlée	V45<50% Max 50 Gy	35 Gy	Hypoacousie (Déficit majoré en cas de Cisplatine)

Cavité buccale	Dose moyenne : 30Gy Dose maximale : 55 Gy	Idem	Trouble aigu : mucite Trouble chronique : Sécheresse buccale
Parotide	Dose moyenne sur une parotide : 20Gy Dose moyenne aux deux parotides : 25Gy	Idem	Xérostomie, hyposialie, Troubles dentaires
Glande sous-maxillaire	Dose moyenne < 35Gy	Idem	
Bloc dentaire	–	Risque majeur si > 30 Gy Trouble significatif dès 10 Gy	Caries et altérations dentaires ; Risque majoré avec chimiothérapie et jeune âge (<7ans)
Thyroïde	V50<50%	Pas de dose seuil Risque important d'hypothyroïdie si dose>35Gy	Hypothyroïdie Hyperthyroïdie Risque de cancer secondaire si dose max > 10 Gy
Os		Délivrer une dose homogène sur tout l'os	Cyphose, Scoliose, trouble de la croissance osseuse
Articulation temporo-mandibulaire	Dmax 55 Gy	Optimiser à 30Gy pour la dose max	Trismus

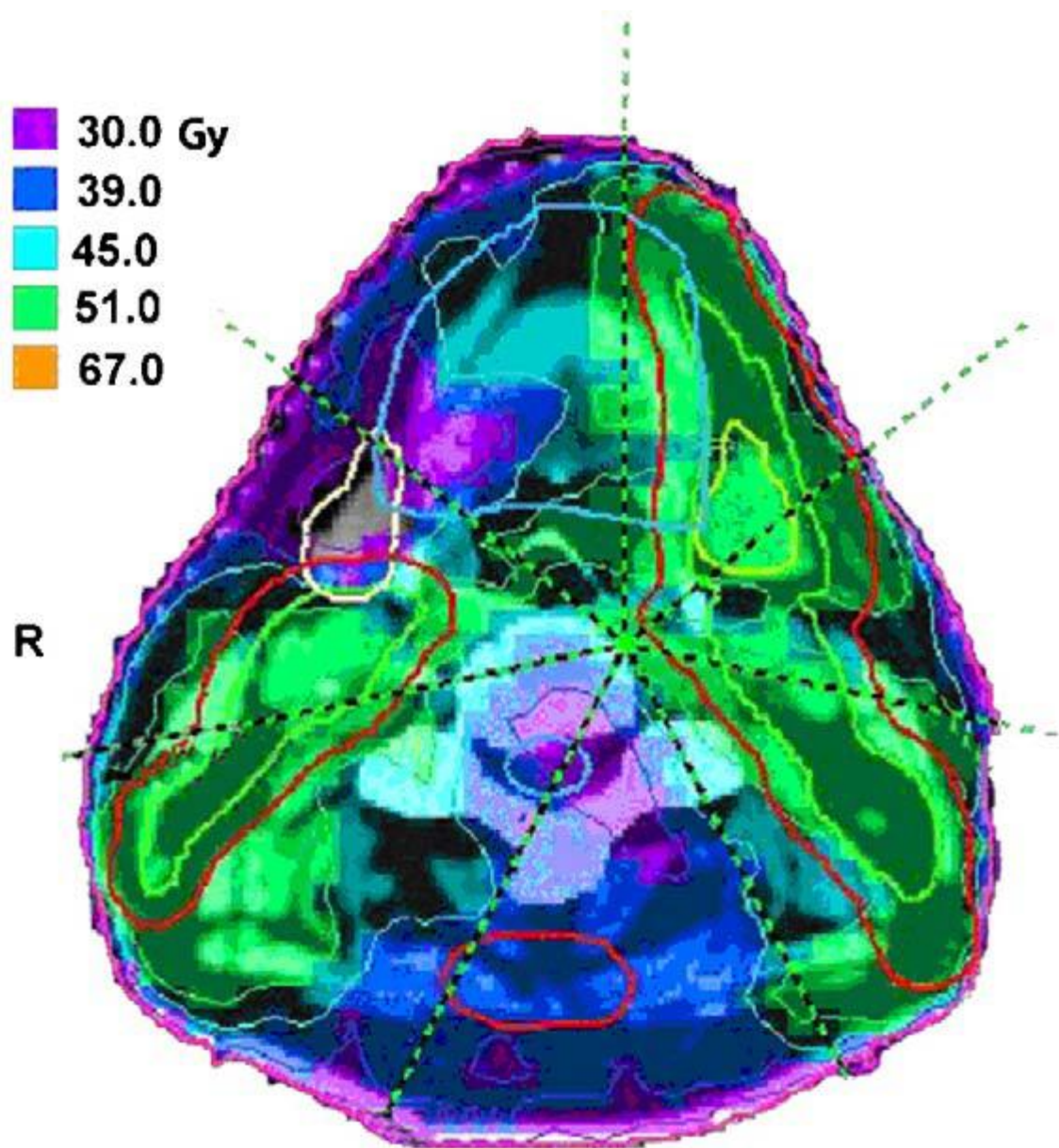


Figure 26 : Distribution de dose dans une coupe axiale lors d'une radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité/ *IntensityModulatedRadiotherapy* pour carcinome du rhinopharynx montrant la dose délivrée aux glandes salivaires principales.

Dans notre étude les patients ont bénéficié d'une irradiation des organes à risque réparties comme suit :

Tableau 17 : les différentes doses d'irradiations des organes à risque

Dans notre étude.

OAR			Ecart type
Parotide homolatérale	D moyen	31,3	7,13
Parotide Controlatérale	D moyen	26,4	2,2
Moelle Epinière	D 2%	35,5	2,9
	D max	39,7	2,4
Tronc cérébral	D 2%	52,18	3,14
	D max	58,4	3,4
Cochlée homolatérale	D max	57,9	12,5
Cochlée Controlatérale	D max	62	10

Tableau 18 : Tableau comparatif entre les différentes irradiations des organes à risque

OAR Etudes	Parotide	Moelle Epinière	Tronc cérébral	Cochlée
Kwong et al.	Dmoy = 20Gy	Dmax= 46 Gy	Dmax= 56 Gy	Dmax= 58 Gy
Ng et al.	Dmoy = 26Gy	Dmax= 45 Gy	Dmax= 54 Gy	Dmax= 60 Gy
RTOG 0225	Dmoy = < 26Gy	Dmax= 45 Gy	Dmax= 54 Gy	-
RTOG 0615	Dmoy = < 26Gy	Dmax= 45 Gy	Dmax= 54 Gy	-
Notre etude	Dmoy = 28.85Gy	Dmax= 39.7 Gy	Dmax= 58.4 Gy	Dmax= 60 Gy

j. Les inconvénients de la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité.

L'IMRT/RCMI délivre donc une irradiation fortement inhomogène dans le volume de traitement et les transitions entre les zones recevant des doses élevées et celles ne devant recevoir que des doses modérées ou faibles sont particulièrement étroites. De ce fait, toute approximation géométrique peut conduire à la non-protection de l'organe sain à risque ou, plus grave, à une récurrence tumorale locale. Le « contournage » sur les coupes scanner des volumes lésionnels, de leurs extensions préférentielles et des organes à risque voisins constitue donc une étape fondamentale supposant une pratique régulière intégrant l'ensemble des données fournies par l'examen clinique, endoscopique, peropératoire ainsi que par les données de l'imagerie multimodalité et, le cas échéant, les éléments anatomopathologiques. Toutefois, l'essentiel des récurrences après RCMI rapportées dans la littérature récente se situe au sein du volume traité et notamment dans le volume macroscopique initial (GTV) et beaucoup plus rarement dans des topographies marginales [102,107,108].

En revanche, lors du traitement de tumeurs très évoluées et notamment quand il existe de volumineuses adénopathies cervicales dont la présence ouvre des voies de drainage aberrantes, le souci de protection d'organes à risque comme par exemple les parotides expose à l'éventualité de récurrences dans les territoires volontairement sous-dosés [109].

Cette phase médicale initiale de délimitation ou de contournage occupe plusieurs heures (un à trois) et est ensuite suivie d'une phase essentiellement physique à la charge des radiophysiciens et des dosimétristes également longue, notamment en raison de la mise en œuvre d'un programme exigeant d'assurance qualité. Enfin, lors du traitement proprement dit, les contrôles positionnels sont plus fréquents que lors d'une irradiation classique, quotidiens au début puis pluri-hebdomadaires, les

fluctuations des contraintes géométriques au cours du traitement même (amaigrissement, œdème, fonte tumorale, etc.) devant également être prises en compte en raison des forts gradients de dose caractéristiques de la technique.

Compte tenu de la variété et de la qualité des ressources humaines et matérielles que met en œuvre la technique de RCMI, son coût de réalisation est sensiblement plus élevé que celui d'une irradiation classique sans que la tarification actuelle n'en tienne réellement compte [110].

Enfin, la RCMI est susceptible d'augmenter le risque de cancers radio-induits. On sait que la radiothérapie augmente de façon faible mais réelle le risque de seconds cancers ; ce risque a été précisément évalué pour les patients traités pour cancer dans l'enfance ou l'adolescence. L'IMRT entraînant une augmentation substantielle des volumes tissulaires irradiés à faible dose, une augmentation du risque de cancers radio-induits est une éventualité plausible bien que non démontrée. S'il s'agit là d'un élément susceptible de faire éviter la technique de RCMI lors du traitement d'un enfant, il n'est toutefois pas en mesure de constituer un frein à sa prescription dans le traitement des cancers ORL de l'adulte.

3. Suivi Post thérapeutique pour un cancer du cavum.

a. La toxicité aiguë

La radiothérapie des voies aérodigestives supérieures est marquée par une toxicité aiguë principalement liée aux tissus à cinétique de renouvellement rapide, de rapport élevé [92]. Il s'agit principalement de l'épiderme et des muqueuses digestive et respiratoire.

L'épidermite aiguë, dose-dépendante, apparaît vers la troisième semaine de traitement et n'est habituellement pas limitative. Elle peut toutefois nécessiter des soins locaux quotidiens si elle atteint le grade 3 de l'échelle Common TerminologyCriteria forAdverse Events (CTCAE). Sa cicatrisation doit survenir deux à trois semaines après l'arrêt du traitement en respectant les précautions d'usage (rasage électrique, limitation de l'exposition solaire). En cas d'association concomitante hebdomadaire de radiothérapie et de cétuximab, des épidermites de grade 3 nécessitant une interruption du traitement ont été décrites. Ces réactions cutanées nécessitent une surveillance étroite et un traitement préventif associant hydratation cutanée et tétracyclines, jusqu'à l'arrêt ducétuximab si l'épidermite de grade 3 apparaît précocement (avant50 Gy) [93].

Malgré l'avancée technique de la RCMI, la mucite reste inévitable et plus importante lors de l'association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie. Une mucite de grades 2 ou 3 survient progressivement à partir de la troisième semaine de traitement et nuit à la qualité de l'alimentation. Elle nécessite des soins de support associant antalgiques et support nutritionnel adapté (compléments alimentaires, sonde nasogastrique voire gastrostomie). Cette mucite doit cicatriser en quatre à six semaines après la fin du traitement, nécessitant la poursuite des soins de support pendant cette période post-thérapeutique.

Une consultation un mois environ après la fin du traitement (en cas d'association thérapeutique) permet d'évaluer la cicatrisation de l'épidermite et de la mucite. En cas de facteurs de gravité comme une perte de poids supérieure à 10 %, la pose tardive d'une sonde alimentaire, une déshydratation, la nécessité d'une interruption de traitement ou des douleurs mal contrôlées, une, voire deux consultations plus rapprochées peuvent être nécessaires.

b. Évaluation de la réponse

L'évaluation de la réponse aux traitements est clinique et para-clinique. En plus de l'examen clinique général, l'examen spécifique de la sphère ORL avec nasofibroscopie est indispensable. Le premier bilan carcinologique clinique est recommandé environ 2 mois après la fin de la radiothérapie. À cette date, l'épidermite et la mucite doivent être cicatrisées et l'alimentation orale en cours de reprise. Le bilan para clinique est réalisé environ 3 mois après la fin du traitement [94]. Il comprend au moins une scanographie cervicothoracique après injection, en coupes millimétriques. Une imagerie par résonance magnétique (IRM), plus spécifique pour évaluer le massif facial et la base du crâne, est un complément utile pour les localisations sus-hyoïdiennes en particulier pour le cavum et les fosses nasales et para nasales [111]. La tomographie par émission de positons au (18F)-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) doit être réalisée au minimum quatre à six mois après la fin de la radiothérapie. Elle présente notamment un intérêt pour les cancers du cavum [112] ou en cas de persistance ou d'apparition d'une ou plusieurs adénopathies cervicales de 10 à 15 mm de petit axe, mais ne fait pas partie du bilan systématique en raison de sa faible valeur prédictive positive [95]. Une fixation pathologique au-delà de quatre mois indique une adénectomie de clôture si le cancer primitif est contrôlé [96]. L'échographie cervicale par un opérateur entraîné peut être une aide chez les patients non opérés [94]. L'imagerie doit être revue si possible par un praticien ayant réalisé le bilan d'extension

initial ou la prise en charge thérapeutique, afin de bien différencier les évolutions tumorales des modifications anatomiques post-thérapeutiques.

Dans notre série 66 de nos patients soit 92,95 % ont présentés une toxicité aigüe dont :

- 31 (43,66%) ont présentés une dysphagie de grade 1.
- 39 (54,93%) d'entre eux ont présenté une épidermite dont 32 (82,05%) de grade 1 et 7 (17,95%) de grade 2
- 57 (80%) ont présentés une mucite dont 40 de grade 1 (70 %) et 15 de grade 2 (26,5%) et 2 de grade 3 (3,5%).

Tableau 19 : Tableau comparatif entre les toxicités aigües.

Etudes	Dysphagie	Epidermite	Mucite
Saleh El brahmi 77	57%	18%	14%
Wen-Ze Qiu 113	–	31.6%	4.3%
Fernando F.de darruda 114	78%	48%	92%
Notre etude	43.66%	54.93%	80%

Le suivi précoce permettra de proposer un traitement à visée curative de sauvetage en cas de poursuite évolutive locale ou locorégionale rattrapable.

Les principaux facteurs de risque de récurrence locale sont une taille tumorale initiale supérieure à 4 cm, un statut ganglionnaire supérieur à N1 (probabilité de survie sans progression à cinq ans de 41 % au stade T3–4 contre 72 % au T1–2 et de 43 % au stade N2–3 contre 72 % au stade N1) [97], l'absence d'infection par les papillomavirus humains (probabilité de survie globale à trois ans de 57 % contre 82 %) [98], l'absence de sevrage alcoolique (probabilité de survie sans progression à deux ans de 40 % contre 65 %) et tabagique (probabilité de survie sans progression à deux ans de 43 % contre 73 %) [99], et le grade histologique élevé.[100].

c. Toxicité tardive

La toxicité tardive est liée aux tissus à cinétique de renouvellement lente avec un ratio bas. Il s'agit principalement des glandes salivaires, des tissus sous-cutanés, des vaisseaux, des tissus nerveux et de l'os.

Elle est le plus souvent irréversible et peut avoir un fort impact sur la qualité de vie du patient, notamment en cas de rémission complète avec reprise d'activité professionnelle ou sociale. L'examen clinique et les investigations para cliniques doivent s'attacher à une évaluation des séquelles tardives et de leur impact sur la vie quotidienne des patients.

La xérostomie, la fibrose sous-cutanée, la douleur selon ses composantes nociceptive et neuropathique sont gradées à chaque consultation selon une échelle reproductible comme celle de la CTCAE ou celle du Radiation TherapyOncology Group-European Organisation for ResearchandTreatment of Cancer (RTOG-EORTC).

La prise en charge doit être pluridisciplinaire et personnalisée, selon le symptôme prépondérant et les priorités du patient. Elle doit prendre en compte son statut social notamment si la reprise d'activité professionnelle est envisagée ou réalisée.

c.1. La Douleur

Immédiatement après le traitement, les douleurs liées à la mucite sont fréquentes et disparaissent en quatre à six semaines, voire plus en cas de chimioradiothérapie [34]. La persistance d'une douleur doit en premier lieu évoquer une reprise évolutive tumorale. Cependant, les remaniements radio-induits comme l'œdème, la fibrose sous-cutanée, les attitudes vicieuses post-chirurgicales et l'atrophie musculaire peuvent être à l'origine de douleurs d'intensité variée. Ces douleurs peuvent être en partie prévenues par des soins de supports adaptés en cours de traitement.

En l'absence de signe clinique et radiologique de présence tumorale, une prise en charge pluridisciplinaire comprenant une kinésithérapie de rééducation, des règles hygiéno-diététiques et un sevrage éthylo-tabagique peut permettre de limiter les douleurs post-thérapeutiques. Les paliers du traitement antalgique ainsi que la forme galénique doivent être adaptés. Les douleurs neuropathiques post-radiothérapie ou post-chimiothérapie sont également fréquentes et le questionnaire DN4 (score douleur neuropathique sur quatre questions) peut être utile pour les dépister.

En cas de douleurs rebelles, un suivi spécialisé par un algologue et un suivi psychologique peuvent s'avérer nécessaires.

c.2. Réhabilitation nutritionnelle

Si une sonde nasogastrique ou une gastrostomie a été mise en place pendant le traitement, la reprise rapide d'une alimentation orale doit être encouragée.

La sonde doit être retirée dès la reprise de poids amorcée, après la première évaluation clinique, pour limiter le risque de dysphagie persistante suite à l'atrophie musculaire de la filière digestive haute.

Même si la RCMI permet de limiter leur survenue, le déficit salivaire radio-induit, la limitation de l'ouverture buccale, la dysgueusie, les troubles de sensibilité et l'atrophie musculaire peuvent être à l'origine de difficultés à la reprise alimentaire et de fausses routes.

Une prise en charge par un kinésithérapeute ou un orthophoniste peut être utile, voire un examen de déglutition sous nasofibroscopie ou une radioscopie de déglutition [1]. Si les muscles masticateurs sont inclus dans le faisceau d'irradiation, la mécanothérapie doit être introduite précocement afin de prévenir l'apparition d'un trismus.

Si nécessaire, une réhabilitation prothétique peut améliorer le confort du patient, néanmoins celle-ci doit être atraumatique et réalisée avec prudence sur une muqueuse

fragilisée.

c.3. Hygiène buccale

L'hyposialie concerne 57 à 83 % des patients après radiothérapie des voies aérodigestives supérieures et a un impact important sur la qualité de vie. La RCMI diminue le risque d'hyposialie radio-induite à distance. En cas de gêne importante, des sialogogues comme la pilocarpine ou l'anétholtrithione peuvent être utilisés mais leur effet est limité et ils comportent souvent des effets secondaires cholinergiques ou digestifs désagréables. Les substituts salivaires sont quant à eux d'efficacité médiocre.

Des médecines alternatives comme l'acupuncture ou l'auriculothérapie peuvent être proposées. L'hyposialie radio-induite majore le risque carieux, et à la suite de la remise en état dentaire avant le traitement, une consultation dentaire semestrielle puis annuelle avec détartrage régulier est indispensable. Les soins dentaires doivent être réalisés avec précaution. L'application d'un gel hyper fluoré (2000 ppm) aide à maintenir un état dentaire satisfaisant et doit être réalisée à l'aide de gouttières thermoformées souples, en silicone, quotidiennement après le brossage des dents et durant cinq minutes. Cette fluoroprophyllaxie doit être débutée dès la mucite cicatrisée et prolongée le plus souvent à vie.

Dans le cas des dents incluses dans le volume irradié, les soins dentaires doivent être particulièrement précautionneux car il y a un risque d'ostéoradionécrose mandibulaire, majoré par la dénudation liée à la mucite, l'hyposialie et l'hypovascularisation radio-induite. Le nombre de séances de soins dentaires invasifs doit être limité au maximum, l'anesthésie intraseptale et intraligamentaire sont contre-indiquées.

Toute chirurgie orthodontique doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire. En ce qui concerne les implants en territoire irradié, leur nécessité doit être évaluée au cas par cas en raison du risque de défaut d'ostéo-intégration et

du risque de radionécrose selon la dose reçue Malgré les précautions prises et si la dose à l'os est supérieure à 35 Gy, une ostéoradionécrose peut survenir.

Une exposition osseuse, une fracture mandibulaire spontanée ou une douleur persistante doivent systématiquement faire suspecter une radionécrose et conduire à la réalisation d'un panoramique dentaire et d'une scanographie. Le traitement de l'ostéoradionécrose peut comporter une cure chirurgicale et une antibiothérapie adaptée en dose et en durée. Un traitement de deuxième ligne par pentoxifylline, vitamine E et clodronate au long cours concomitant à une antibiothérapie longue a montré un bénéfice significatif en termes de réduction de l'exposition osseuse et de réduction de la douleur.

Tableau 20 : comparatif entre les complications tardives à 3 mois

Etudes	Nombre patients	Xérostomie	Hypoacousie
Salef El Brahmi	47	30%	10%
Fangzheng Wang	257	8.6%	30.74%
L.Wolden	74	74%	48%
Notre étude	71	25.35%	10%

4. Evolution post thérapeutique

La surveillance clinique post thérapeutique doit se faire tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant cinq ans, ensuite une fois par an.

Une nasofibroscopie si possible, doit être pratiquée à 3 mois, puis tous les 6 mois si réponse complète.

Une TDM de contrôle doit être pratiquée à 6 mois puis une fois par an, généralement la prise du produit de contraste diminue dans 3 à 6 mois, une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique, doivent être pratiquées une fois par an.

La scintigraphie osseuse ne sera demandée que s'il y a des signes d'appel osseux.

a. Les rechutes locales et locorégionales (RLR) :

Malgré la radiosensibilité et la chimiosensibilité des carcinomes du nasopharynx, il existe un nombre non négligeable de récurrences locales et locorégionales (2.1% à 11.5%). En effet, la survenue des rechutes dans les 24 mois suivant le traitement est une particularité des carcinomes du nasopharynx juvéniles. Leur détection constitue un élément primordial dans la prise en charge du NPC.

Dans notre série, 93% des patients sont en Bon control locorégional. La biopsie sous endoscopie si possible contribue au mieux au diagnostic de la rechute locale et doit impliquer un bilan complet à la recherche de métastase.

La suspicion des RLR peut être également révélée sur le scanner devant une reprise de contraste dans une région présentant auparavant une diminution de prise de contraste, surtout s'il y a un effet de masse associé.

L'IRM quant à elle seule peut trouver son intérêt pour différencier mieux une fibrose d'une rechute locale ; Un bilan pré thérapeutique précis est indispensable et la

TEP est certainement à discuter dans cette indication. Il permet d'apprécier l'extension de la rechute et d'évaluer secondairement la réponse et d'adapter la stratégie thérapeutique.

b. Les métastases :

Plusieurs facteurs favoriseraient une dissémination métastatique à distance notamment le stade tumoral et ganglionnaire. La plupart des rechutes métastatiques sont dans les trois ans suivant le traitement. Le taux de rechute métastatique varie entre 12.5% et 27.4% selon les séries (tableau 23). Les sites métastatiques les plus fréquents sont les os, les poumons et plus rarement le foie. Dans notre série, nous avons évalué 3% de métastases (2 patients)

Tableau 21 : comparaison des taux des récurrences et des métastases entre séries

Etudes	Récidive locorégionale	Métastase à distance
Wen-Ze-Qiu [113] Chine 2017	11.5%	27.4%
Yan Zheng [116] Sud de chine 2013	2.1%	23.7%
W.S.Zrafi [115] Tunisie 2017	2.5%	12.5%
Notre série Maroc	7%	15%

VIII. Perspectives d'avenir

Une prise en charge concertée, complète et transversale des cancers du cavum.

Les patients présentant un cancer du cavum doivent bénéficier d'une prise en charge concertée, complète et transversale réunissant les équipes chirurgicales, médicales et paramédicales. En effet, toutes les équipes concernées (anatomopathologistes, biologistes, chirurgiens, nutritionnistes, oncologues, radiologues, radiothérapeutes...) travaillent ensemble pour offrir aux patients les meilleurs traitements contre la maladie.

Ce traitement est constitué d'une radiothérapie et chimiothérapie, auquel s'ajoute une prise en charge multidisciplinaire transversale de soins dits de support (nutrition, kinésithérapie, algologie, addictologie, ...).

La radiothérapie

La Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité (RCMI) permet à la fois de mieux irradier la tumeur et de mieux épargner les tissus sains de proximité. Ces travaux ont permis le déploiement de cette nouvelle technique d'irradiation pour les cancers des VADS qui est devenue aujourd'hui le standard. Les études à venir vont évaluer la place de la radiothérapie stéréotaxique (irradiation de très haute précision) dans les lésions métastatiques en combinaison avec la chimiothérapie.

Des projets sont aussi en cours quant à l'optimisation de la dose d'irradiation, en affinant le volume d'irradiation en fonction des données biologiques de la tumeur évaluées par TEPscanner à l'initiation et en cours de traitement.

La chimiothérapie

Les différentes stratégies de chimiothérapie sont passées en revue à travers de nombreuses études. De nouveaux protocoles de chimiothérapie sont ainsi évalués soit

en combinant différentes molécules éprouvées soit en intégrant de nouvelles molécules à des phases précoces de leur développement.

Les traitements médicaux bénéficient des progrès réalisés en biologie sur la compréhension des mécanismes de cancérisation. Cela a permis l'émergence de thérapie dites ciblées, qui en prenant en compte les particularités biologiques de chaque tumeur, permettent de proposer des traitements « à la carte » au patient.

Les soins de support et la nutrition

La prise en charge transversale avec l'intégration des soins oncologiques de support qui accompagnent le patient (et ses proches) tout au long de son parcours thérapeutique demeure un pilier important dans la prise en charge du patient.

CONCLUSION

Le cancer du cavum est une affection fréquente et demeure un sérieux problème de santé publique dans de nombreux pays et notamment au Maroc.

Des facteurs génétiques, environnementaux, diététiques et viraux ont été incriminés dans sa genèse.

La gravité de cette affection est due à un diagnostic souvent tardif et la fréquence des rechutes métastatiques qui constituent la principale cause de mauvais pronostic malgré l'excellent contrôle locorégional de ces cancers.

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

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

Nous mettons en évidence que le traitement par RCMI permet de diminuer de façon significative les toxicités à long terme, les progrès récents de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, devront faire la technique de référence pour la prise en charge de nos malades.

RESUMES

RESUME

Le cancer du cavum est une pathologie fréquente dans notre pays et se caractérise par sa répartition géographique particulière, sa radiosensibilité et son retentissement sur la qualité de vie des patients.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une évolution majeure de la radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D) qui constitue le standard technique actuel de la radiothérapie des cancers ORL et plus particulièrement du cancer du Cavum. C'est une radiothérapie conformationnelle dans laquelle on module la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux au cours des séances.

L'Objectif de ce travail est de décrire la méthode de RCMI utilisée dans notre service et de rapporter les résultats de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du Cavum traités par irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité.

Notre étude est de type rétrospective étalée sur une période d'une année entre janvier 2016 et Décembre 2016, réalisée au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès. 71 patients ont été inclus dans cette étude.

Au cours de cette période l'âge de nos patients varie entre 12 et 85 ans, avec une moyenne de 45,85 ans et un pic de fréquence chez les patients entre 41 et 50 ans, le sex ratio était de 1,53 (43H/28F).

Le tableau clinique était polymorphe, les signes rhinologiques étaient le mode de révélation le plus fréquent chez 64.79% des patients.

Le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) est le type histologique prédominant dans 94,37% des cas, 1,5% des patients étaient de stade I, 14% de stade

II, 47% de stade III, et 37,5% de stade IV dont 16 patients IVa, 9 IVb et 1 IVc.

Sur le plan thérapeutique 52 de nos patients ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction, 70 de nos patients ont bénéficié d'une radio chimiothérapie concomitante à base de 30 mg/m² du Cisplatine (CDDP) hebdomadaire, La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité a été réalisée chez tout de nos patients selon la technique du boost intégré simultané (SIB).

66 de nos patients soit 92,95 % ont présenté une toxicité aigüe dont 43.66% ont présenté une dysphagie, 54,93% une épidermite et 80% une mucite.

Et 29,57 % de nos patients ont présenté une toxicité à 3 mois dont 25,35 % une xérostomie et 9,86 % une hypoacousie.

Après un recul moyen de 11,4 mois, 93% des patients sont en bon control locorégional, 2 patients (2,81%) sont en progression métastatiques.

Nous mettons en évidence que le traitement par RCMI permet de diminuer de façon significative les toxicités à long terme, les progrès récents de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, devront en faire la technique de référence pour la prise en charge de nos malades.

SUMMARY

Nasopharyngeal cancer is a frequent pathology in our country and is characterized by its particular geographical distribution, its radio sensitivity and its impact on the quality patient's life.

Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is a major evolution of 3D conformal radiotherapy (RC3D), it's current technical standard of radiotherapy for ORL cancers and more specifically nasopharyngeal cancer. It's a conformational radiotherapy in which one we modulate the fluence (quantity of photons per unit of surface) of the bundles during the sessions.

The objective of this study is to describe the IMRT method used in our department and to report the results of this experience in the management of patients with nasopharyngeal cancer treated by Intensity-modulated radiation therapy.

This is a retrospective study of 71 patients diagnosed carriers of a nasopharyngeal cancer between January 2016 and December 2016 and treated at the department of Radiotherapy of the university hospital of Fez.

In the same period, the age of our patients varies between 12 and 85 years, with an average of 45.85 years, the most affected age group is 41 to 50 years, the sex ratio was 1,53 (43M/28W).

The rhinological signs were the main revealing symptomatology in in 64.79% of patients.

undifferentiated carcinoma (UCNT) was the predominant histological type in 94.37% of cases, 1.5% of patients were stage I, 14% stage II, 47% stage III, and 37.5% stage IV including 16 patients IVa, 9 IVb and 1 IVc.

Therapeutically 52 of our patients have been treated by an induction chemotherapy, a weekly concomitant radio chemotherapy based on 30 mg/m² of

cisplatin for 70 patients and an Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using the simultaneous integrated boost (SIB) technique for all our patient.

66 of our patients (92.95%) had acute toxicity, of which 43.66% had dysphagia, 54.93% an epidermitis and 80% mucositis.

And 29.57% of our patients had a toxicity at 3 months including 25.35% xerostomia and 9.86% hypoacusis.

After an average follow-up of 11.4 months, 93% of patients are in good locoregional control, 2 patients (2.81%) are in metastatic progression.

The treatment with IMRT can significantly reduce long-term toxicities, the Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) will be the reference technique for the care of our patients.

الملخص

سرطان البلعوم الأنفي شائع في المغرب، يتصف بتوزيعه الغير متساوي و استجابته للعلاج بالأشعة و تأثيره على حياة المرضى

العلاج الإشعاعي معدل الكثافة هو تطور في مجال العلاج بالأشعة وهو يشكل المعيار التقني الحالي للعلاج الإشعاعي لسرطان الأنف والأذن والحنجرة وخاصة سرطان البلعوم الأنفي. هو علاج إشعاعي يقوم بتغيير كثافة الأشعة (كمية الفوتونات لكل وحدة من المساحة) خلال كل حصة.

الهدف من هذا العمل هو وصف هذه التقنية المستعملة في مصلحتنا والإبلاغ عن نتائج التجربة في علاج المرضى المصابين بسرطان البلعوم الأنفي بهذه التقنية.

قمنا بإجراء دراسة استرجاعية في مصلحة العلاج بالأشعة بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس وذلك في الفترة الممتدة يناير 2016 إلى دجنبر 2016. خلال هذه الفترة، تم علاج 71 مريضا مصاب بسرطان البلعوم الأنفي أعمارهم تتراوح بين 12 و 85 سنة، أكبر شريحة أصيبت بالمرض هي تلك المحصورة أعمارها بين 45.85 و 41 سنة، متوسط العمر سنة موزعون كالتالي 43 : رجل 28 / امرأة معدلهم 53،

أعراض المرض الأكثر ترددا تتمثل في أمراض الأنف بنسبة 64.79 من مرضانا

يعتبر سرطان البلعوم الأنفي الغير المتميز من نوع هو النوع السائد لذا 94.37% من الحالات، 1.5%

قامو بإستشارة طبية في المرحلة الأولى، 14% في المرحلة الثانية، 47% في الثالثة و 37.5% في الرابعة

استفاد 52 من مرضانا من العلاج الكيميائي الحث بينما استفاد 70 مريض من نظام العلاج الكيميائي

المصاحب للأشعة على أساس 30 مغ/متر مربع Cisplatin (CDDP) من أسبوعيا . إستفاد كل مرضانا من العلاج الإشعاعي معدل الكثافة بإستخدام تقنية التعزيز المتزامن (SIB)

66 من مرضانا اي ما يعادل نسبة 92.95 % تعرضوا لتأثير جانبي حاد ، 43.66 % منهم عانوا من عسر البلع ، 54.93 % التهاب الجلد و 80 % التهاب الغشاء المخاطي.

و 29.57 % من مرضانا تعرضوا لمضاعفات بعد 3 أشهر حيث ان 25.35 % اصابوا بجفاف الفم و 9.86 % بنقصان السمع.

بعد متابعة متوسطة لمدة 11.4 شهرا ، 93% من المرضى يخضعون إلى سيطرة محورية جيّدة ، في حين انتشر السرطان لدى مريضين (2.81%).

تجدر الإشارة الى أن العلاج ب IMRT يمكن أن يقلل إلى حد كبير من المضاعفات على المدى الطويل ، والتطورات الأخيرة في العلاج الإشعاعي عن طريق تعديل الكثافة ، سيجعله تقنية مرجعية لعلاج مرضانا.

ANNEXE

Annexe 1 :**Identité**

- 1- Numéro identification du patient
- 2- Sexe :
- 3- Age :

Signes cliniques

- 4- Date de but de la maladie :
- 5- Adénopathies
- 6- Signes Rhinologiques
- 7- Signes otologiques
- 8- Signes neurologiques

Biopsie :

- 9- Biopsie du Cavum :
- 10- Biopsie ganglionnaire

Examens paracliniques :

- 11- TDM du cavum + cou
- 12- Radio pulmonaire
- 13- Echographie abdominale
- 14- Scintigraphie osseuse
- 15- TDM thoraco abdominale
- 16- IRM du cavum + cou
- 17- Le bilan biologique pré thérapeutique réalisé chez tous nos malades

Classification

- 18- Regroupement par stades :
 - Stade I : - Stade II : - Stade III : - Stade IV (a/b/c) :

19– Selon la classification TNM :

- Tx : – T1 : – T2 : – T3 : –T4 :
- Nx : – N0 : – N1 : – N2 : – N3 :
- Mx : – M0 : – M1 :

Chimiothérapie :**20– Chimiothérapie d'induction :****21– Radio–Chimiothérapie concomitante :****Radiothérapie****22– Type :**

- a– Radio chimiothérapie concomitance b– Radiothérapie exclusive

23– Etalement en jours :**24– Réponse à la radiothérapie :**

- RC – RP – PEV

25– Complication de la radiothérapie :

- Mucite – Hyposialie – Hypoacousie
- Epidermite – Dentaires – Fibrose cervicale – Trismus
- Sans

Suivi et évolution**26– Recul en mois :****27– Control locorégional : – Bon : – Rechute :****28– Contrôle à distance : – Bon – Rechute :**

BIBLIOGRAPHIE

1. Josephson GD, Duckworth L, Hossain J. Proposed definitive grading system tool for the assessment of adenoid hyperplasia. *Laryngoscope* 2011;121:187-93.
2. Miyahara H, Matsunaga T. Tornwaldt's disease. *Acta Otolaryngol [suppl]* 1994;517:36-9.
3. 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-A-10].
4. Crépy C. Anatomie cervico-faciale. Volume 1 : tome 3. pp.258-263.
5. Arfaoui A, Soulaymani A, Quyou A, Habib F, Choulli M.
Le cancer du cavum au maroc : étude épidémiologique sur l'échantion.
Antropo 2007 ;14 :75-82.
6. Schwaab G, Micheau C, Eschwège F et Lengrand D.
Les carcinomes du nasopharynx : Etude anatomo-clinique, clinique, traitement, résultats. Lemerle, Masson, Paris 1993, pp.88-89.
7. Micheau C, Boussen H, Klijanienko J. Bone marrow biopsies in patients with undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type. *Cancer* 1987 ; 60 : 2459-2464
8. World Health Organisation. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication. 48, Geneva, 1979
9. Lee AW, Poon YF, Foo W, Law SC, Cheung FK, Chan DK et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985 : Overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 : 261-270
10. Gallo O, Bianchi S, Giannini A, Gallina E, Libonati GA, Fini-Storchi O. Correlations between histopathological and biological findings in nasopharyngeal carcinoma and its prognostic significance. *Laryngoscope* 1991 ; 101 : 487-493

11. Jean C, Jorg H, Michèle D, Christine G.C, Olivier P, Valéric R.Impact internat. Le mensuel de référenceORL. 2003.
12. Cancer de l'oropharynx – 02/09/13 [20–595–A–10] – Doi : 10.1016/S0246–0351(13)33487–4
13. Sham JS, Cheung YK, Choy D, Chan FL, Leong L. Nasopharyngeal carcinoma: CT evaluation of patterns of tumorspread. AJNR 1991 ; 12 : 265–270
14. Cvitkovic E, Bachouchi M, Boussen H, Busson P, RousseletG, Mahjoubi R et al. Leukemoid reaction, bone marrow invasion,fever of unknown origin, and metastatic pattern in thenatural history of advanced undifferentiated carcinoma of nasopharyngealtype: a review of 255 consecutive cases. JClin Oncol1993 ; 11 : 2434–2442.
15. Cvitkovic E, Boussen H, Armand JP. Nasopharyngeal cancer,undifferentiated type: the medical oncologist view point.In :Muggia FM ed. Cancer chemotherapy : Concepts, clinicalinvestigations and therapeutic advances. Norwell : MAKluwer, 1989 : 175–211.
16. Casalonga F, Monnet O, Vidal V, Jacquier A, Le Coroller T, Varoquaux A, Champsaur P, Bartoli J–M, Moulin G.IRM de la filière naso–oro–pharyngée, de l'hypopharynx et des espaces profonds de la face : technique, résultats normaux et indications.EMC 32–619–A–10
17. Plantet MM, Piekarski JD, HAGAY C, Mahé E et Le Doussal V. Imagerie du pharynx. EMC, Radiodiagnostic IV – Appareil digestif : 33–040–A–10 ,1997, p 40.
18. Glastonbury CM. Nasopharyngeal carcinoma: the role of magnetic resonance imaging in diagnosis, staging, treatment, and follow–up. Top MagnReson Imaging 2007;18:225–35.

19. King AD, Vlantis AC, Tsang RK et al. Magnetic resonance imaging for the detection of nasopharyngeal carcinoma. *AJNR* 2006; 27:1288–91.
20. Huang TB. Cancer of nasopharynx in childhood. *Cancer* 1990 ; 66 : 968–71
21. Cannon T, Zanation AM, Lai V, Weissler MC. Nasopharyngeal carcinoma in young patients: a systematic review of racial demographics. *Laryngoscope* 2006 ; 116 : 1021–6.
22. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 35 : 485–92.
23. Berry MP, Smith CR, Browen TC. Nasopharyngeal carcinoma in the young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 ; 6 : 415–21.
24. Fandi A, Altun M, Azli N. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspect épidémiologique, clinique et thérapeutiques. *Bull cancer* 1994 ;81 :571–586.
25. Bouaouina N, Kabbaj O, Bouzouita K, Boussen H, Ghannem H, Harrabi I. Le cancer du cavum de l'enfant *Cancer radiother*2000;54:162s
26. Altun M, Azli N, Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. *Semin. Oncol* 1994;21:382–397.
27. Stewart et Kleihues, 2003 ,Yu, 1990, Muir et al 1987, WHO 1979
28. Boussen H, Bouaouina N, Daldoul O, Benna F, Gritli S, Ladgham A. Update on medical therapies of nasopharyngeal carcinomas. *Bull Cancer* 2010 ; 97 : 417–26
29. Zhang EP, Liang PG, Li ZQ et al. Ten-year survival of nasopharyngeal carcinoma. A report of 1302 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 301–305.
30. Skinner SW, VanHasselt CA, Tsao SY. Nasopharyngeal carcinoma: modes of presentation. *Ann OtolRhinolLaryngol*1991 ; 100 : 544–551
31. VanHasselt CA, John DG. Diagnosing nasopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 1994; 104 : 103–104

32. Sham JS, Wei WI, Kwan WH, Chan CW, Kwong WK, ChoyD. Nasopharyngeal carcinoma: pattern of tumor regressionafter radiotherapy. Cancer 1990 ; 65 : 216–220
33. Wei WI, Sham JS, Zong YS, Choy D, Ng MH. The efficacy offiberoptic endoscopic examination and biopsy in the detectionof early nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1991 ; 67 :3127–3130
34. Habrand JL et al. Abstract in proceeding SIDP medical andpediatric oncology. XXVe Congress, San Francisco, 1993
35. Walter MA, Menarguez J, Peiper ST. EBV detection in neckmetastases by polymerase chain reaction. Laryngoscope1992 ; 102 : 481–485.
36. Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, Freeman JL, NoyekAM, Dosch HM. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma byDNA amplification of tissue obtained by fine–needle aspiration. N Engl J Med 1992 ; 326 : 17–21
37. Cheuk DKL, Billups CA, Martin MG, Roland CR, Ribeiro RC, Krasin MJ, et al. Prognostic factors and long–term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2011 Jan 1;117(1):197–206.
38. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. Mod Pathol Off J U S Can AcadPathol Inc. 2002 Mar;15(3):229–54.
39. Michels. Carcinome du cavum [Internet]. Available from: anabile.webethan.org
40. Fleury B, Biston MC, Montbarbon X, Pommier P. Cancers du cavum de l'adulte. Cancer/Radiothérapie. 2010 Nov;14, Supplement 1:S23–33.
41. Pommier P, Lapeyre M, Ginestet C, Buchheit I, Sunyach MP, Chapet O, et al. Radiothérapie conformationnelle des cancers des voies aérodigestives supérieures. Cancer/Radiothérapie. 1999 Sep 10;3(5):414–24.

42. Grégoire V, Daisne JF, Bauvois C, Coche E, Duprez T, Hamoir M, et al. Sélection et délimitation des volumes-cibles anatomocliniques ganglionnaires dans les tumeurs de la sphère cervico-maxillo-faciale. *Cancer/Radiothérapie*. 2001 Oct;5(5):614-28.
43. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1;64(1):57-62.
44. Kam MKM, Wong FCS, Kwong DLW, Sze HCK, Lee AWM. Current controversies in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Oral Oncol*. 2014 Oct;50(10):907-12.
45. Laskar S, Bahl G, Muckaden M, Pai SK, Gupta T, Banavali S, et al. Nasopharyngeal Carcinoma in Children: Comparison of Conventional and Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Nov 1;72(3):728-36.
46. Ahern V, Jenkin D, Banerjee D, Greenberg M, Payne D. Nasopharyngeal carcinoma in the young. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1994;6(1):24-30.
47. Berger A, Bensadoun R-J. Dose de tolérance des tissus sains : la mandibule. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4-5):295-300.
48. Ortholan C, Benezery K, Bensadoun R-J. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul;14(4-5):290-4.
49. Rouge M-È, Brisse H, Helfre S, Teissier N, Freneaux P, Orbach D. [Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma in adolescent and children]. *Bull Cancer (Paris)*. 2011 Mar;98(3):337-45.
50. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-

- analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1;64(1):47–56.
51. al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, Mohiuddin M, Herskovic A, Ager PJ. Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a radiation therapy oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1990 Aug;8(8):1342–51.
52. Kwong DLW, Pow EHN, Sham JST, McMillan AS, Leung LHT, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer.* 2004 Oct 1;101(7):1584–93.
53. Mertens R, Granzen B, Lassay L, Bucsky P, Hundgen M, Stetter G, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). *Cancer.* 2005 Sep 1;104(5):1083–9.
54. Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B, Lassay L, Deutz P, Vorwerk P, et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer.* 2012 Oct 1;118(19):4892–900.
55. Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC)
Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Edition 2012
56. Arfaoui A, Soulaymani A, Quyou A, Habib F, Choulli M. Le cancer du cavum au maroc : étude épidémiologique sur l'échantillon. *Antropo* 2007;14:75–82.
57. Chunying Shen, Yunsheng Gao, Tingting Xu, Xiaoshen Wang, Hongmei Ying, Chaosu Hu. Carcinoma of the Nasopharynx in Young Patients: a Single Institution Experience *Clinical Oncology* 2009;21: 617–622
58. Hamdi-Cherif M, Laouamri S. Cancer du nasopharynx: épidémiologie et facteurs de risque. *Eurocancer* 2009;36:263–266.

59. Corbex M. Environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma in North Africa. Case-control study of nasopharyngeal carcinoma in Maghreb. Presented at the East-West symposium on nasopharyngeal cancer. Toronto, Canada, June 14-16; 2005
60. Martin D, Shah K.J. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1994 ;28 : 991-999.
61. Lobo-Sanahuja F, Garcia I, Carranza A, et al. Treatment and outcome of undifferentiated carcinoma of the nasopharynx in childhood: a 13-year experience. *Med Pediatr Oncol*. 1986;14:6-11.
62. Fernandez CH, Cangir A, Samaan NA, Rivera RA. Nasopharyngeal carcinoma in children. *Bull cancer* 1976;37:2787-2791.
63. Deutsch M, Mercardo R, Parsons A. Cancer of the nasopharynx in children. *Cancer* 1978;41:1128-33.
64. Singh W. Nasopharynx carcinoma in Caucasian children, a 25 years study. *The journal of laryngology and otology* 1987;101:1248-1253.
65. Altun M, Azli N, Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. *Semin. Oncol* 1994;21:382-397.
66. Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gamoudi A, Chouchane L. Les carcinomes du nasopharynx: données actuelles. *Pathologie Biologie* 2004;11:15-22.
67. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1992;23:271-280.
68. Huang T.B. Cancer of the nasopharynx in childhood. *Cancer* 1990;66:968-971.
69. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:485-492.

70. Brugère J., Bataini P., Chavanne G., Laurent M. Tumeurs malignes du nasopharynx (Cavum). *Encycl. Méd. Chir (Paris), Oto-rhino-laryngologie*, 20590 A, 11–1983.
71. Sahraoui S, Acharki A, Benider A, Bouras N, Kahlain A. Nasopharyngeal carcinoma under 15 year of age, a retrospective review of 65 patients. *Ann. Oncol* 1999;10:1499–1502.
72. Huang T.B. Cancer of the nasopharynx in childhood *Cancer* 1990;66:968–971.
73. Zubizarita P.A, D'antonio G, Rsalowski et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single institution experience with combined therapy. *Cancer* 2000;89(3):690–695.
74. Lim LH, Goh CH, Loong SL, Khin LW. Nasopharyngeal carcinoma in young patients. *Int J Clin Oncol* 2003;57(10):871–4.
75. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF, Chang Lai SP. Comparison of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in detection of cervical lymph node metastases of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:1130–1134
76. 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;64(1):57–62. Epub 2005 Jun 2. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience.
77. Ladan Saleh-Ebrahimi, Felix Zwicker, Marc W Muentner, Marc Bischof, Katja Lindel, Juergen Debus, Peter E Huber, and Falk Roeder. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) combined with concurrent but not adjuvant chemotherapy in primary nasopharyngeal cancer – a retrospective single center analysis *Radiat Oncol*. 2013; 8: 20.

78. Noël G, Dessard, Diana B, Vignot S, Mazeron JJ.
Treatment of nasopharyngeal carcinoma.
Cancer Radiother 2002; 6:59–84
79. [Lin Kong](#), [Lei Wang](#), [Chunying Shen](#), [Chaosu Hu](#),¹ [Lei Wang](#), and [Jiade J. Lu](#). Salvage Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Locally Recurrent Nasopharyngeal Cancer after Definitive IMRT: A Novel Scenario of the Modern Era Sci Rep. 2016; 6: 32883.
80. Mouden K. UCNT chez l'enfant : Expérience du centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de rabat.
Thèse n° :193, année 2012. Rabat.
81. Clark JR, Norris CM, Dreyfuss AI, Fallon BG, Balogh K, Anderson RF. Nasopharyngeal carcinoma: the Dana-Farber Cancer Institute experience with 24 patients treated with induction chemotherapy and radiotherapy. Ann OtolRhinolLaryngol 1987; 96:608–14.
82. Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, Gasmi J, Cortes-Funes H, Houssen H. High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin, and cisplatin before radiotherapy.
J Natl Cancer Inst 1990; 82:616–20.
83. Azli N, Armand JP, Rahal M, Wibault P, Boussen H, Eschwege F, et al. Alternating chemo-radiotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil plus bléomycine by continuous infusion for locally advanced undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type.
Eur J Cancer 1992; 28:1792–7.

84. Tsuji H, Kamada T, Takamura A, Matsuoka Y, Usubichi H. Improved results in the treatment of nasopharyngeal carcinoma using combined radiotherapy and chemotherapy, TNM, Classification of malignant tumors. Sixth Edition. UICC 2003: 33–37.
85. Al Sarraf M, Le Blanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310–7.
86. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1;64(1):57–62.
87. Kam MKM, Wong FCS, Kwong DLW, Sze HCK, Lee AWM. Current controversies in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Oral Oncol.* 2014 Oct;50(10):907–12.23. Laskar S, Bahl
88. Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1229—34.
89. Daly ME, Le QT, Maxim PG, et al. Intensity-modulated radio-therapy in the treatment of oropharyngeal cancer: clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:1339—46.
90. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyper-fractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7—16.

91. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the radiologist. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1—546.
92. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111—21.
93. Mohan R, Wu Q, Manning M, et al. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:619—30.
94. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92—8.
95. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091—8.
96. De Arruda FF, Puri DR, Zhung J, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:363—73.
97. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567—78.
98. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010 ;11:21—8.

99. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2002;53:12—22.
100. Chao KS, Deasy JO, Markman J, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2001;49:907—16.
101. Lin A, Kim HM, Terrell JE, et al. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head and neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:61—70.
102. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients: A prospective randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol*2005; 23: Abstract 5501.
103. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentrerandomised controlled trial. *Lancet Oncology*2011;12:127—36.
104. Claus F, Boterberg T, Ost P, et al. Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: treatment results for 47 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1089—94.
105. Claus F, Boterberg T, Ost P, et al. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? *Radiother Oncol* 2002;64:205—8.

106. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head and neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425—39.
107. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:312—21.
108. Sanguineti G, Culp LR, Endres EJ, et al. Are neck nodal volumes drawn on CT slices covered by standard three-field technique *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:725—42.
109. Cannon DM, Lee NY. Recurrence in region of spared parotid gland after definitive intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ;70:660—5.
110. Bonastre MJ, Noël E, Bensadoun RJ, et al. Le coût de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers ORL : l'étude STIC 2002. *Bull Cancer* 2006;9:1026—32.
111. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310—7.
112. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937—44.
113. Wen-ZeQiu :A retrospective study comparing the outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional conventional radiotherapy for the treatment of children and adolescent nasopharyngeal carcinoma *J Cancer Res Clin Oncol* (2017) 143:1563–1572

114. FERNANDO F. DE ARRUDA, INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF OROPHARYNGEAL CARCINOMA: THE MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER EXPERIENCE Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 64, No. 2, pp. 363–373, 2006
115. Zrafi WS, et al. Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type in children: Clinical features and outcome. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases (2017). [dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.03.002).
116. Z. Yan et al. / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 77 (2013) 1454–1460 .
117. Thariat J, Guevara N, Marcy PY, et al. Préservation salivaire et nouvelles techniques d'irradiation externe de la tête et du cou. Ann Fr ORL Path Cervicofaciale 2010;127:255—62.
118. J.-P. Pignon, B. Baujat, J. Bourhis
Apport des méta-analyses sur données individuelles au traitement des cancers ORL Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 31–36