



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 084/19

# LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU CAVUM (A PROPOS DE 141 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/04/2019

PAR

Mme. Rhalem Insaf

Née le 02 Mai 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du cavum – Chimiothérapie – Radiothérapie – Toxicité – Pronostic

JURY

M. MELLAS NAWFEL.....  
Professeur d'Oncologie Médicale

PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR

Mme. BOUHAFI TOURIA.....  
Professeur de Radiothérapie

M. MAAROUFI MUSTAPHA.....  
Professeur de Radiologie

M. BEN MANSOUR NAJIB.....  
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie

JUGES

Mme. OUALLA KARIMA.....  
Professeur Assistant d'Oncologie Médicale

Membre associé

# PLAN

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introduction.....</b>                                        | <b>8</b>  |
| <b>L'étude théorique.....</b>                                   | <b>11</b> |
| <b>Chapitre 1 : Anatomie du nasopharynx.....</b>                | <b>12</b> |
| I. Rappel anatomique.....                                       | 13        |
| a. Les parois et leurs rapports .....                           | 13        |
| b. Les espaces .....                                            | 18        |
| c. Les muqueuses .....                                          | 22        |
| d. Vascularisation et innervation.....                          | 23        |
| e. Le drainage lymphatique .....                                | 23        |
| II. Rappel anatomopathologique .....                            | 24        |
| III. Modalité d'extension .....                                 | 27        |
| <b>Chapitre 2 : le cancer du nasopharynx .....</b>              | <b>29</b> |
| I. Epidémiologie descriptive :.....                             | 30        |
| 1. Fréquence du cancer du cavum et variation géographique ..... | 30        |
| 2. Répartition selon l'âge et le sexe.....                      | 37        |
| II. Epidémiologie analytique : .....                            | 37        |
| 1. Facteurs environnementaux .....                              | 37        |
| 2. Facteurs viraux .....                                        | 39        |
| 3. Facteur génétiques .....                                     | 42        |
| III. Diagnostic.....                                            | 44        |
| IV. Les examens para cliniques.....                             | 52        |
| A. Examens radiologiques.....                                   | 52        |
| B. Etudes sérologiques anti EBV .....                           | 55        |
| C. Bilan d'extension .....                                      | 56        |
| D. Bilan pré thérapeutique.....                                 | 56        |
| V. Examen anatomopathologique .....                             | 56        |

|                                                      |            |
|------------------------------------------------------|------------|
| VI. Classification .....                             | 57         |
| VII. Facteurs pronostiques .....                     | 59         |
| a. Selon l'extension tumorale et ganglionnaire ..... | 59         |
| b. L'âge.....                                        | 60         |
| c. Le sexe .....                                     | 60         |
| d. Le type histologique .....                        | 61         |
| e. La sérologie du virus Epstein Barr .....          | 61         |
| VIII. Traitement .....                               | 61         |
| 1. But .....                                         | 61         |
| 2. Moyens.....                                       | 62         |
| a) Radiothérapie .....                               | 62         |
| b) Chimiothérapie .....                              | 68         |
| c) Thérapies ciblées et immunologie .....            | 85         |
| d) Chirurgie .....                                   | 85         |
| e) Soins de support.....                             | 86         |
| f) Gestion de toxicité :.....                        | 89         |
| 3. Indications.....                                  | 95         |
| 4. Traitement des récives.....                       | 96         |
| 5. Evolution post thérapeutique .....                | 99         |
| <b>L'étude pratique :.....</b>                       | <b>100</b> |
| <b>Chapitre 1 : matériels et méthodes.....</b>       | <b>101</b> |
| <b>Chapitre 2 : Résultats .....</b>                  | <b>108</b> |
| I. Profil épidémiologique .....                      | 109        |
| 1. L'âge .....                                       | 104        |
| 2. Le sexe .....                                     | 104        |
| 3. Les antécédents .....                             | 105        |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| II. Données cliniques .....          | 106        |
| 1. Délai de consultation .....       | 106        |
| 2. Signes cliniques .....            | 106        |
| III. Etude anatomopathologique ..... | 113        |
| 1. Siègne de la biopsie .....        | 113        |
| 2. Type histologique .....           | 113        |
| IV. Données para cliniques .....     | 114        |
| V. Classification TNM .....          | 116        |
| VI. Données thérapeutiques .....     | 118        |
| 1. La chimiothérapie .....           | 118        |
| 2. La radiothérapie.....             | 119        |
| 3. Evolution et complications .....  | 121        |
| 4. Traitement des récides .....      | 121        |
| VII. La survie.....                  | 122        |
| VIII. Discussion .....               | 123        |
| <b>Conclusion .....</b>              | <b>128</b> |
| <b>Résumé .....</b>                  | <b>131</b> |
| <b>Bibliographies .....</b>          | <b>136</b> |

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

|              |                                       |
|--------------|---------------------------------------|
| <b>5FU</b>   | 5-fluoro-uracile                      |
| <b>A+C</b>   | Doxorubicine et Cisplatine.           |
| <b>AC</b>    | Aucun changement                      |
| <b>ADN</b>   | Acide Désoxyribonucléique             |
| <b>ARN</b>   | Acide ribonucléique                   |
| <b>ASCO</b>  | American society of clinical oncology |
| <b>BEC</b>   | bléomycine, epirbucine et cisplatine  |
| <b>Bleo</b>  | bléomycine                            |
| <b>C-</b>    | sans contraste                        |
| <b>C+</b>    | avec contraste                        |
| <b>Carbo</b> | carboplatne                           |
| <b>CD</b>    | Cluster of Différenciation            |
| <b>CDDP</b>  | cisplastine                           |
| <b>CHU</b>   | centre hospitalier universitaire      |
| <b>CMT</b>   | chimiothérapie                        |
| <b>CT</b>    | chimiothérapie                        |
| <b>CTV</b>   | volume tumoral anatomoclinique        |
| <b>EA</b>    | Early Antigen                         |
| <b>EBER</b>  | ARN précoce du virus EB               |
| <b>EBNA</b>  | Antigène nucléaire du virus EB        |
| <b>EBV</b>   | virus d'Epstein-Barr                  |
| <b>F</b>     | feminin                               |
| <b>FEV</b>   | forced expiratory volume              |
| <b>FU</b>    | Fluoro-uracil                         |

|               |                                              |
|---------------|----------------------------------------------|
| <b>GTV</b>    | Gross Tumor Volume                           |
| <b>Gy</b>     | gray                                         |
| <b>Hb</b>     | Habitant                                     |
| <b>HLA</b>    | antigène leucocytaire humain                 |
| <b>I</b>      | nerf olfactif                                |
| <b>IARC</b>   | international agency for research on cancer  |
| <b>Ig</b>     | Immunoglobulines                             |
| <b>II</b>     | nerf optique                                 |
| <b>III</b>    | nerf occulo-moteur                           |
| <b>IMRT</b>   | Radiothérapie par modulation d'intensité     |
| <b>INCSG</b>  | International Nasopharynx Cancer Study Group |
| <b>IRM</b>    | imagerie par résonnance magnétique           |
| <b>IV</b>     | nerf trochléaire                             |
| <b>IX</b>     | nerf glosso-pharyngien                       |
| <b>LMP</b>    | Protéine Membranaire Latente du virus EB     |
| <b>LMP</b>    | Protéine Membranaire Latente du virus EB     |
| <b>L'UCNT</b> | undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal |
| <b>M</b>      | masculin                                     |
| <b>Mev</b>    | Méga électron volt                           |
| <b>MTX</b>    | méthotrexate                                 |
| <b>MV</b>     | Méga volt                                    |
| <b>NFS</b>    | numération formule sanguine                  |
| <b>NP</b>     | non précisé                                  |
| <b>OMS</b>    | Organisation mondiale de la santé            |
| <b>ORL</b>    | otorhinolaryngologie                         |
| <b>PDV</b>    | perdu de vu                                  |

---

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| PM   | Progression de la maladie             |
| PTV  | Le volume cible prévisionnel          |
| RC   | Réponse complète                      |
| RCC  | radio chimio concomitante             |
| RO   | réponse objective                     |
| RP   | Réponse partielle                     |
| RT   | radiothérapie                         |
| RT   | radiothérapie                         |
| TA   | thoraco–abdominal                     |
| TDM  | tomodensitométrie                     |
| TEP  | Positron émission tomographie         |
| TNM  | tumor node metastasis                 |
| UICC | union internationale contre le cancer |
| USA  | United States of America              |
| V    | nerf trijumeau                        |
| V1   | nerf ophtalmique                      |
| V2   | nerf maxillaire                       |
| V3   | nerf mandibulaire                     |
| VI   | nerf abducens                         |
| VII  | nerf facial                           |
| VIII | nerf vestibulo–cochléaire             |
| X    | nerf vague                            |
| XI   | nerf accessoire                       |
| XII  | nerf hypoglosse                       |

# **INTRODUCTION**

Le cancer du cavum se développe chez le sujet adulte dans les deux sexes mais particulièrement les hommes.

L'étiologie de ce type de cancer n'est pas clairement identifiée, il existe des facteurs épidémiologiques classiques : tabac, alcool, facteurs professionnels, facteurs nutritionnels, facteurs viraux (virus d'Epstein Barr, papilloma virus), mauvais état bucco dentaire et infection chronique, utilisation de drogues, reflux Gastro-œsophagien, radiations ionisantes et facteurs génétiques.

Les carcinomes du nasopharynx (NPC) représentent une maladie rare avec une répartition géographique ubiquitaire particulière caractérisée par trois niveaux d'incidence. Cette maladie est endémique dans les régions où prédomine la forme histologique indifférenciée ou UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type), tel que le sud-est asiatique et le sud de la Chine avec une incidence annuelle supérieure à 20 cas/100000 habitants/an. Le bassin méditerranéen et le Maghreb représentent des zones d'incidence intermédiaire (< 10 cas/100 000 habitants/an). En Europe et aux États-Unis, le NPC est une maladie plus rare et sporadique avec une incidence inférieure à 1 cas/100 000 habitants/an. Le Maroc fait partie de la zone à risque intermédiaire avec une incidence de 3,7cas/100000 habitants et par an selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca. (1)

Les cancers du nasopharynx englobent différents types histologiques : les carcinomes épidermoïdes différenciés, peu différenciés et indifférenciés, les lymphomes de grade variable et les tumeurs plus rares développées à partir des glandes salivaires accessoires (carcinomes adénoïdes kystiques, etc.). Les cancers épidermoïdes, en particulier indifférenciés, sont essentiellement radiosensibles, leur développement dans une cavité profondément située sous la base du crâne difficile d'accès, la rendent très rarement accessibles à un traitement chirurgical, d'où la place importante du traitement par chimiothérapie et radiothérapie et dans un cadre multidisciplinaire.

Dans le but d'obtenir une idée sur le profil épidémiologique du cancer du cavum, nous avons mené une étude rétrospective descriptive analytique au sein du service d'oncologie au CHU Hassan II de Fès sur une période étalée de Janvier 2010 à Décembre 2016.

# L'étude théorique

# **Chapitre 1 :** **Anatomie du nasopharynx**

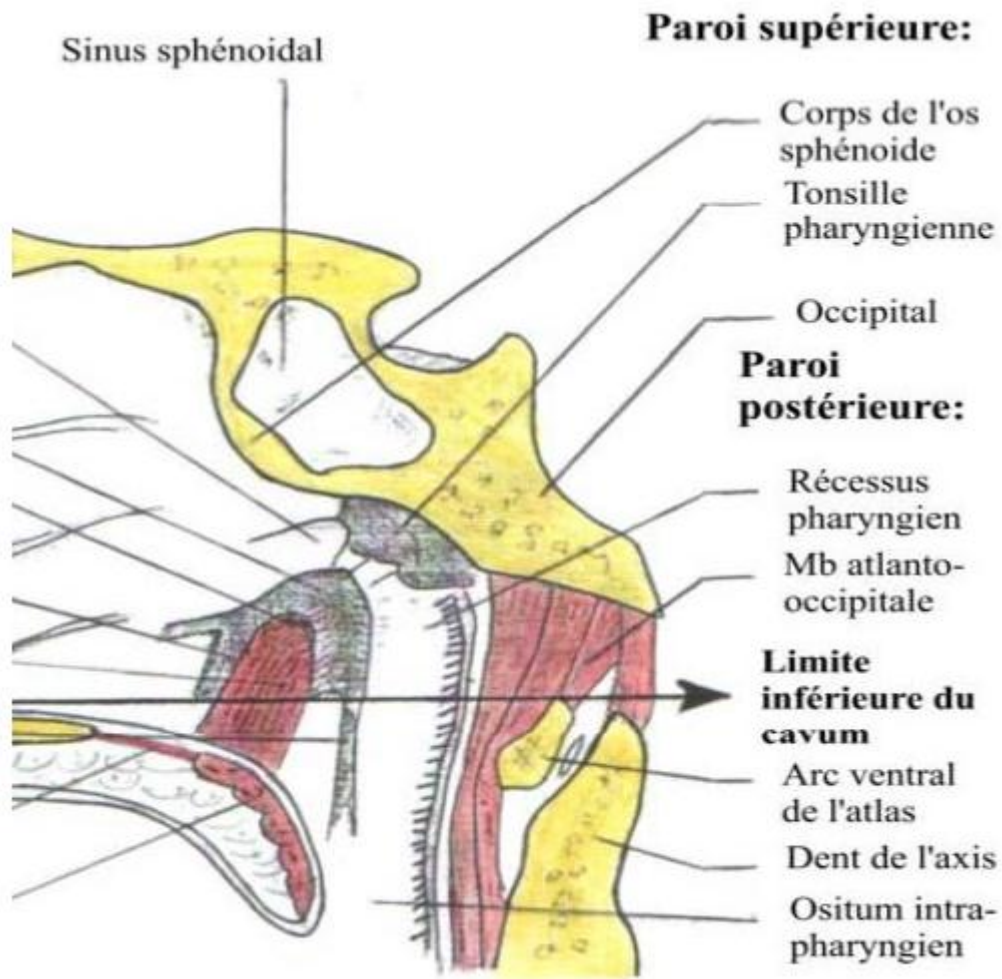
## **I. Rappel anatomique**

Le rhinopharynx appelé cavum ou nasopharynx est situé en arrière des choanes, au contact de la base du crâne, au dessus de l'oropharynx et en avant des deux premières vertèbres cervicales. C'est un organe impair et médian sous forme d'un cube. Les rapports anatomiques de cette cavité profondément située permettent d'expliquer une grande partie de la symptomatologie des lésions cancéreuses du cavum.

### **a. Les parois et leurs rapports :**

- Paroi supérieure :

Plan osseux incliné en bas et en arrière et se poursuivant en pente douce par la paroi postérieure. Correspond aux 2/3 postérieurs de la face inférieure du corps de l'os sphénoïde et de la partie basilaire de l'os occipital.



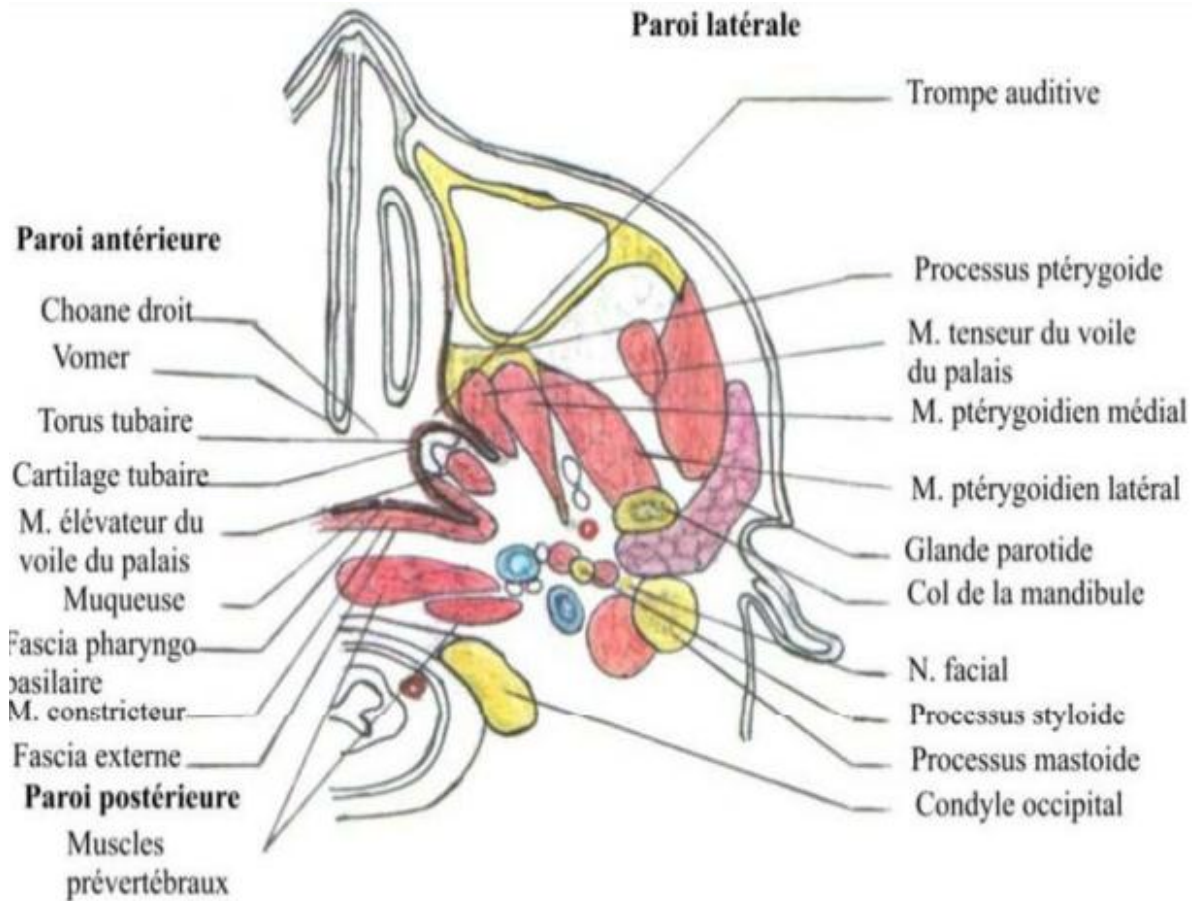
**Image 1** : coupe sagittale médiale du cavum (2)

- Paroi postérieure :

Prolonge en arrière la paroi supérieure, Constituée en haut par la partie basilaire de l'os occipital et en bas par la membrane atlanto-occipitale.

- Paroi antérieure :

Constituée par les choanes séparées sur la ligne médiane par le bord dorsal du septum nasal.



**Image 2** : coupe axiale passant par le cavum (2)

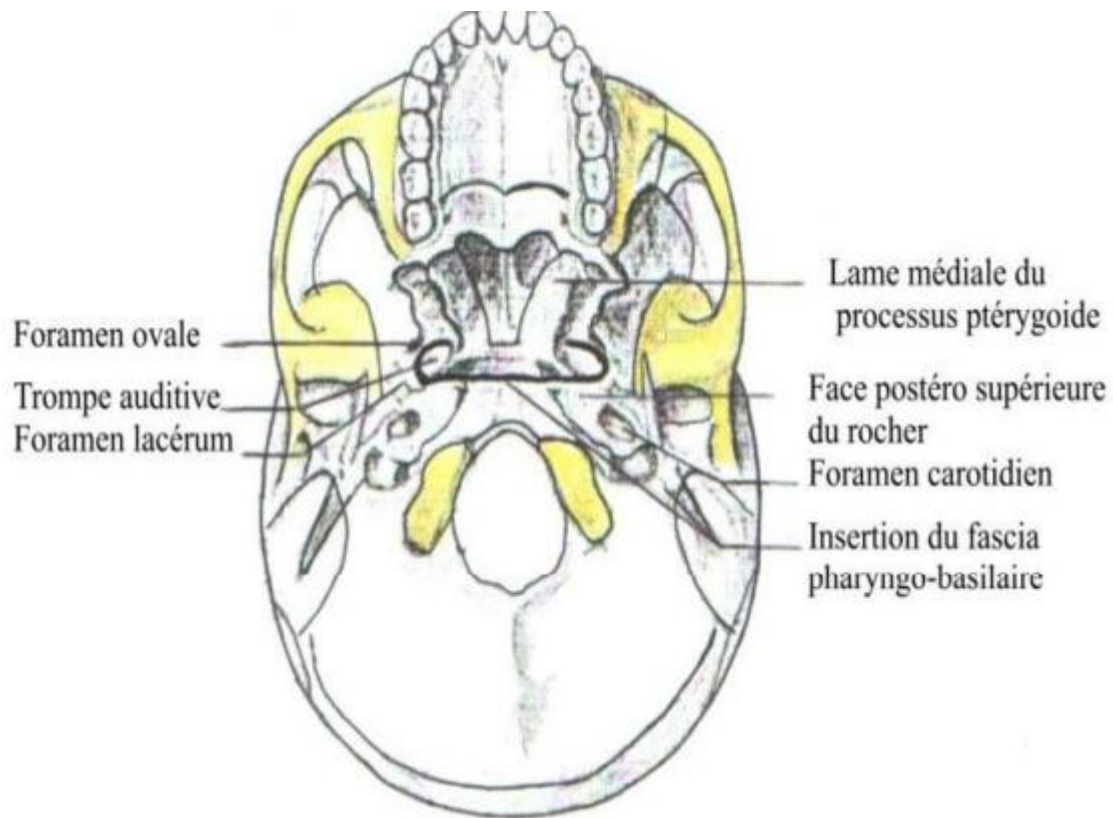
- Paroi latérale :

Structure essentiellement musculo-aponévrotique, siège de reliefs muqueux

- structure musculo-aponévrotique :

La paroi latérale est essentiellement musculo-aponévrotique sauf en avant où la muqueuse est appliquée sur le processus ptérygoïde.

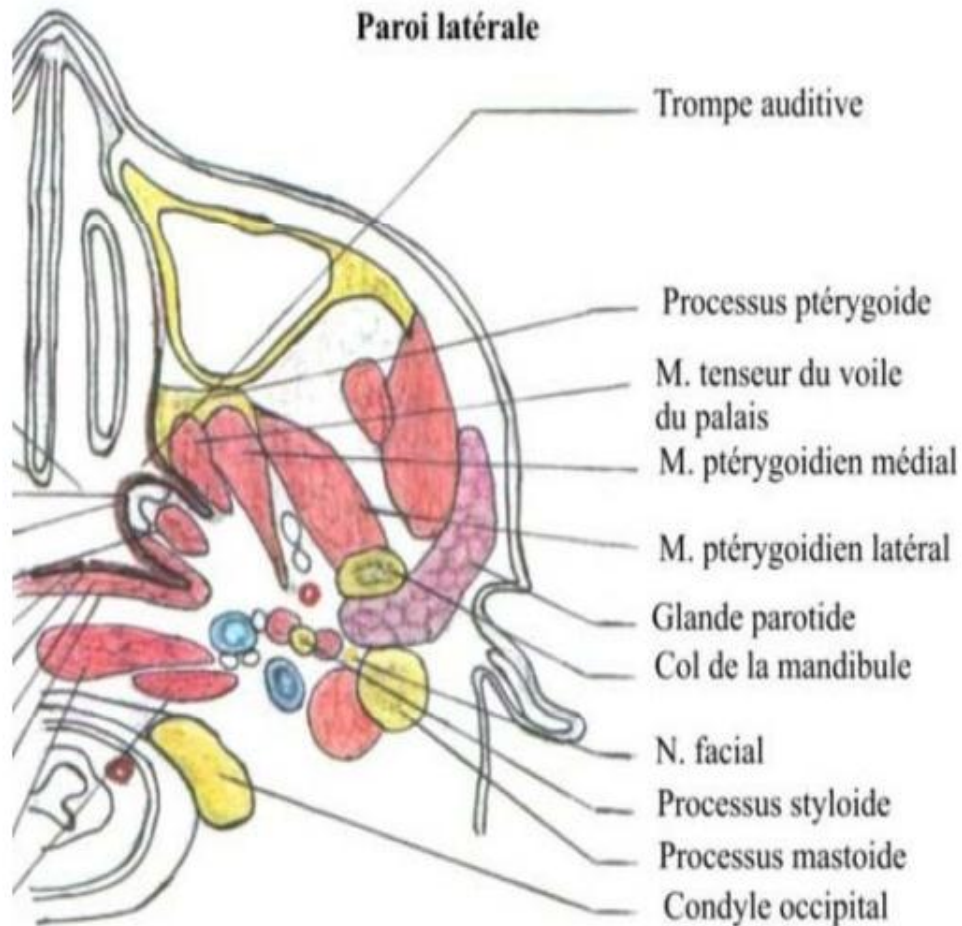
Cette partie aponévrotique est traversée par l'appareil tubaire, et essentiellement formée par le fascia pharyngo-basilaire.



**Image 3 :** schéma montrant les insertions du fascia pharyngo-basilaire sur la base du crâne (2)

➤ reliefs muqueux :

- ostium pharyngien ou orifice tubaire de la trompe auditive situé au centre de la paroi latérale
- torus tubaire : replis musculo-aponévrotique saillant au dessus et en arrière de l'ostium pharyngien
- récessus pharyngien ou fossette de Rosenmüller : située entre le torus tubaire et la paroi postérieure (siège d'environ 50% des carcinomes du nasopharynx)
- récessus sus pharyngien : situé entre le torus tubaire et la paroi supérieure



**Image 4 :** coupe axiale passant par le cavum (2)

- Paroi inférieure :

Formée par la face dorsale du voile du palais qui prolonge le plancher des cavités nasales.

En arrière du voile du palais, l'ostium intrapharyngien fait communiquer nasopharynx et oropharynx.

- ✓ Rapports anatomiques :

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

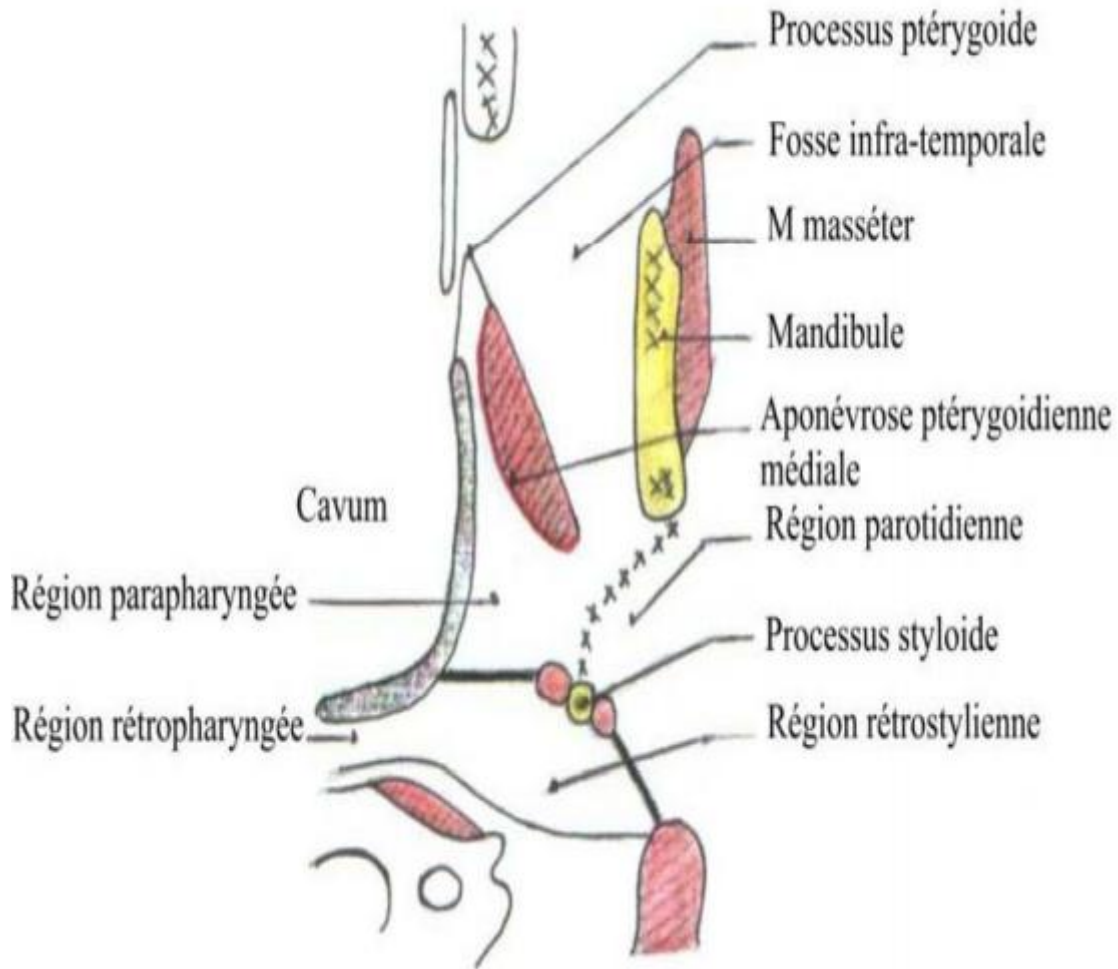
**b. Les espaces :**

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

On reconnaît classiquement :

**1- Espace rétro pharyngé :**

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



**Image 5** : coupe axiale des espaces profonds à hauteur du cavum (2)

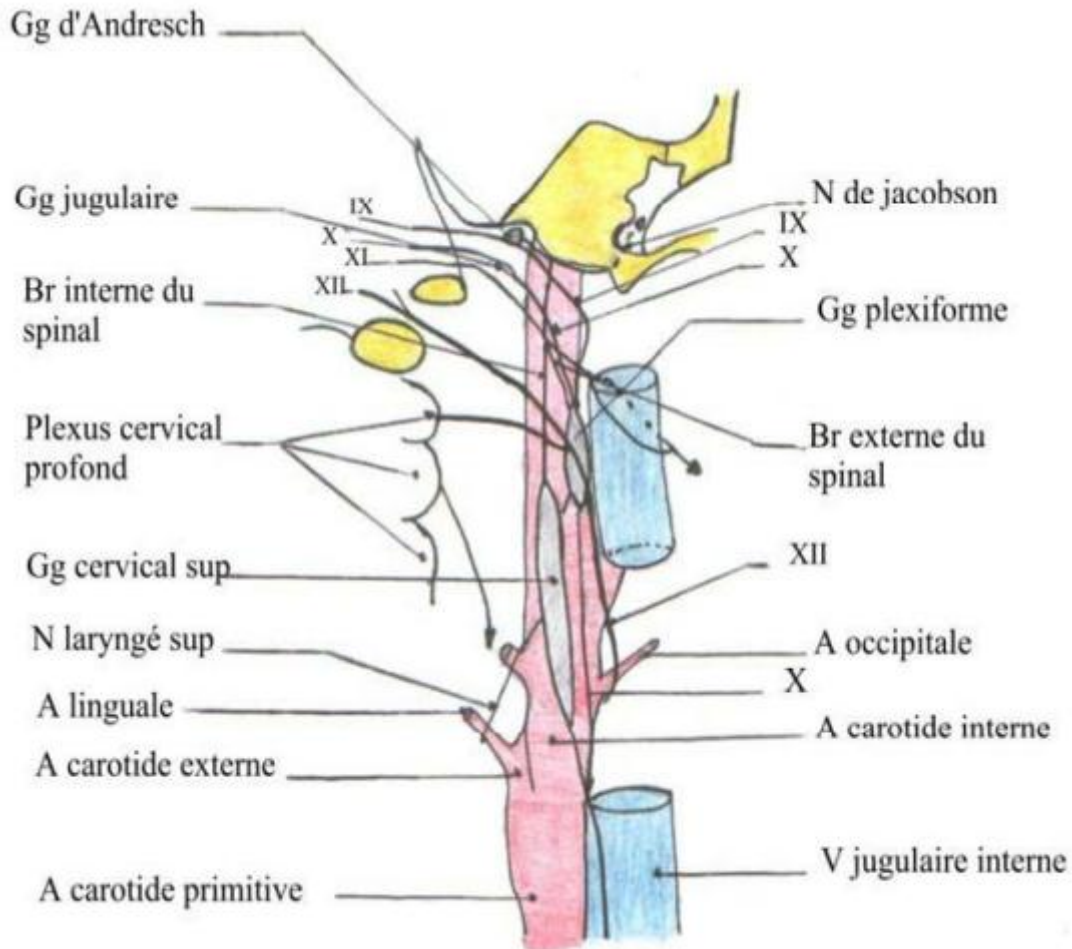
## 2– Espace pré vertébral

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

## 3– Espace latéro pharyngé

- Communique en dehors avec la loge parotidienne.
- Divisé par le diaphragme stylien en :

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

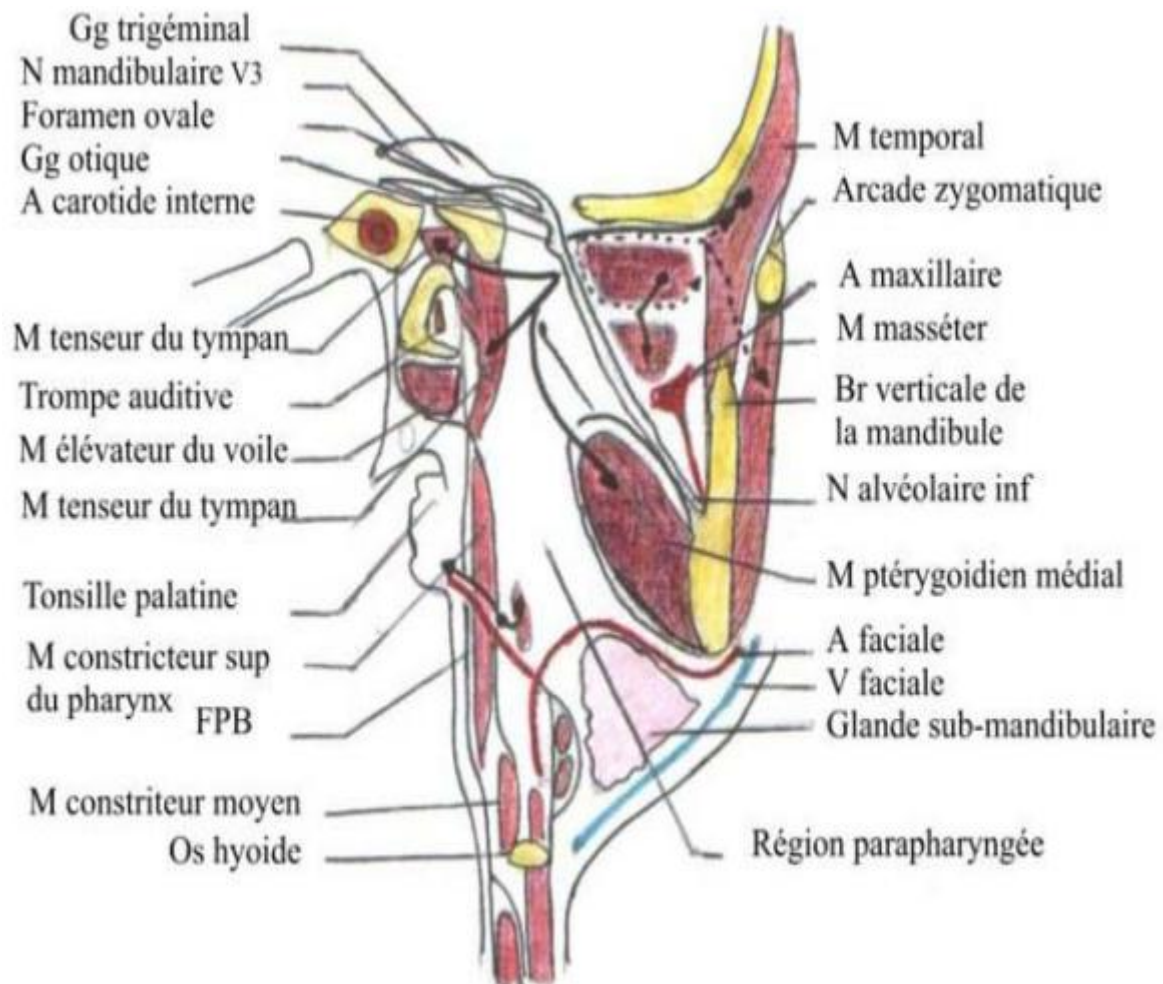


**Image 6** : vue postérieure montrant la région rétrostylienne (2)

#### 4– Fosse infra temporale / Espace masticateur :

- La fosse infra temporale est limitée en dehors par le ramus mandibulaire et par l'arcade zygomatique.
- Sa limite interne constitue la frontière externe de l'espace latéro pharyngé.

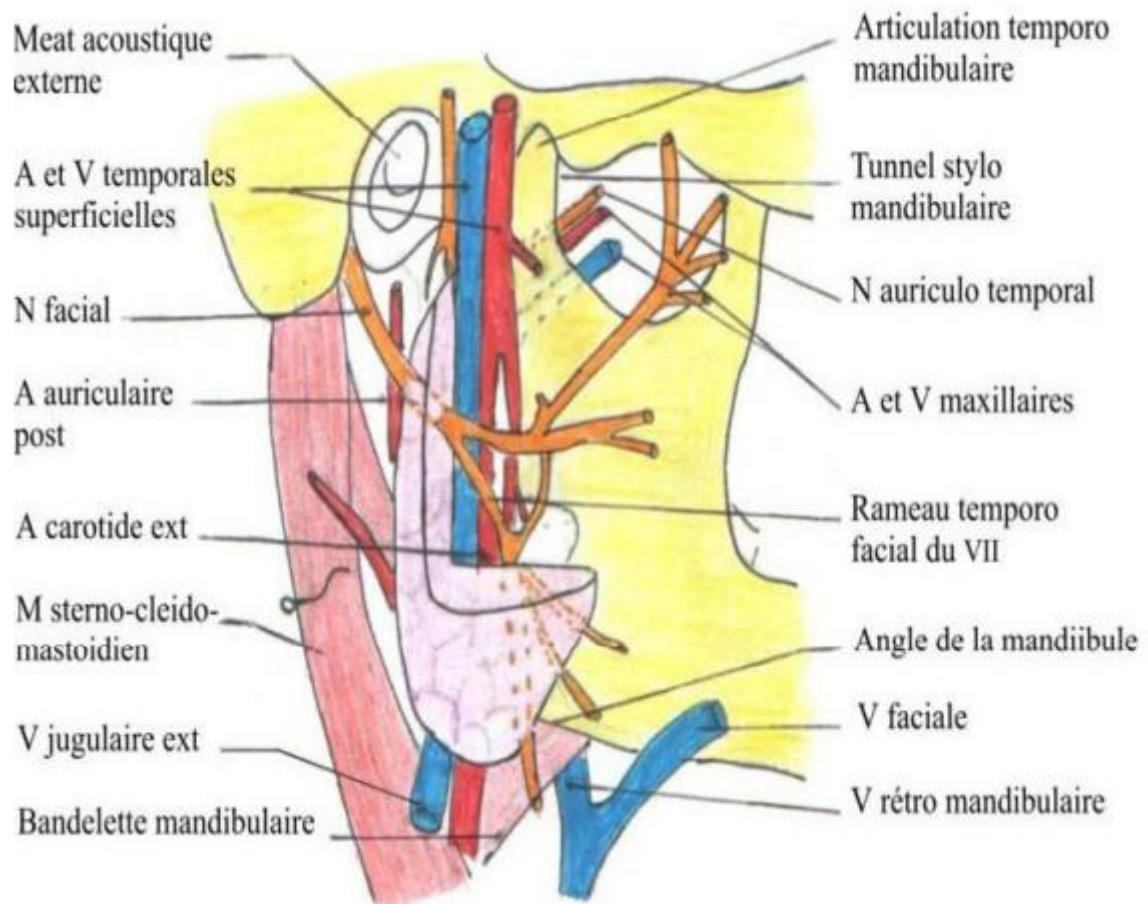
- L'espace masticateur englobe la fosse infra temporale et les structures en dehors du ramus mandibulaire et en dessus de l'arcade zygomatique.



**Image 7** : coupe verticale schématique de la fosse infra-temporale (2)

## 5- Loge parotidienne :

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



**Image 8** : vue latérale de la région parotidienne (2)

### c. La muqueuse :

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

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

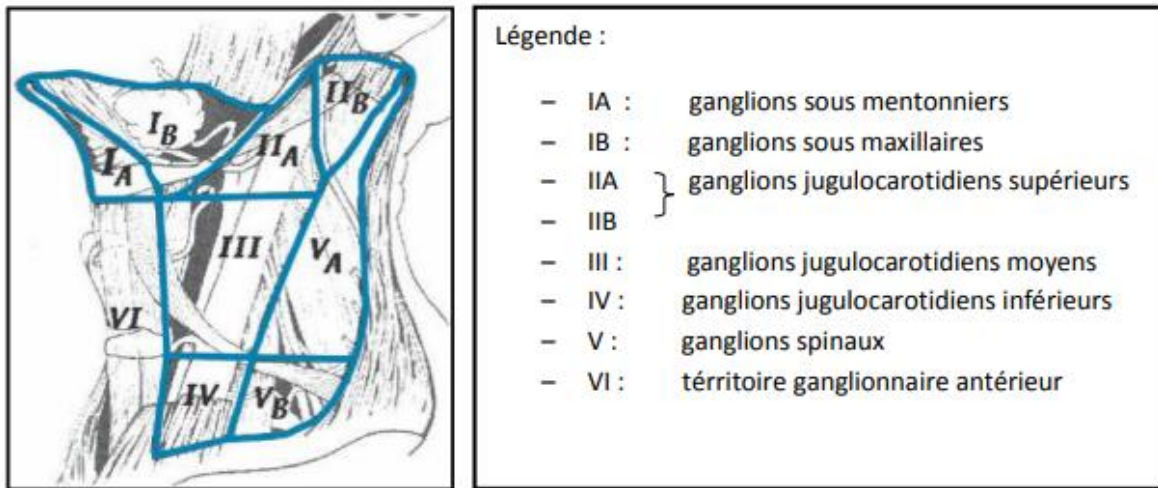
**d. Vascularisation et innervation :**

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.

Ce dernier est innervé par un plexus pharyngien formé par les nerfs IX (nerf glossopharyngien), X (nerf vague) et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le nerf maxillaire (V2) participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx.

**e. Le drainage lymphatique :**

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent et précoce (75 à 90%) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer du cavum. Vue 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 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 de nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques.



**Image 9 :** drainage lymphatique du cou (classification de Robbins KT, Atkinson JLD, Byers RM, et al.2001).

## **II. Rappel anatomopathologique :**

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

Les cancers du cavum naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, ils envahissent la muqueuse et la sous muqueuse pour atteindre les régions adjacentes : fosses nasales, oropharynx, espaces para pharyngés et la base du crâne (avec possible atteinte des nerfs crâniens).

En macroscopie c'est surtout la forme bourgeonnante qui est la plus décrite, moins fréquemment la forme infiltrante et ulcérée. Ils existent plusieurs types histologiques ; les carcinomes, les lymphomes et les autres tumeurs. (3)

## 1. Carcinomes :

Les carcinomes non glandulaires représentent plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum qu'on dénomme aussi NPC. L'ancienne classification utilisée est celle de l'OMS (1991), reconnaît 3 types histologiques (4,5) :

- Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant (type I), comparable à celui retrouvée dans les autres localisations des VADS. Ce type histologique représente 30 à 40% des NPC survenant dans les zones de faible incidence de la maladie, tandis que son incidence est extrêmement réduite dans les zones d'endémie.
- Carcinome épidermoïde non kératinisant (type II) (15 à 20% des cas)
- Carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) (type III), l'origine épidermoïde de ce type a été démontrée par microscopie électronique et en immunohistochimie.

- Microscopie :

L'UCNT se présente sous forme de massifs tumoraux de forme et de taille variables, aux contours irréguliers, d'aspect «syncitial». Les cellules tumorales sont rondes ou parfois fusiformes. Elles sont peu cohésives et leurs limites cytoplasmiques sont floues. Leur noyau est rond, volumineux, vésiculeux et centré par un nucléole proéminent, plus rarement à chromatine condensée. Ces massifs tumoraux sont pénétrés par de très nombreux lymphocytes associés à des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles, des cellules folliculaires dendritiques, voire des cellules épithélioïdes et des cellules géantes multinucléées réalisant des petits granulomes.

- Immuno-histochimie :

L'immunomarquage par une pancytokératine est souvent utile pour mettre en évidence les cellules carcinomateuses, en particulier sur les biopsies de contrôle. Il permet également, couplé à des marqueurs

lymphoïdes, de différencier l'UCNT d'un lymphome (en particulier de type immunoblastique). L'immunomarquage par EBER est surtout utile dans le cadre d'une métastase ganglionnaire sans porte d'entrée d'un carcinome peu différencié, car sa positivité suggère fortement une origine nasopharyngée.

- Cette forme histologique est la plus fréquemment, retrouvée dans la majorité des études qui rapportent une fréquence variant entre 64% et 99% (3, 6,7), selon les zones à bas ou à haut risque.
- Ces caractères histologiques des UCNT peuvent aider au diagnostic de métastase de carcinome nasopharyngé. Parfois des similitudes peuvent exister avec d'autres tumeurs malignes ou lymphomes justifiant l'intérêt des techniques immunohistochimiques et de la sérologie EBV qui utilisent des anticorps spécifiques monoclonaux et surtout polyclonaux dirigés contre un ou plusieurs déterminants antigéniques (6, 7).

## **2. Lymphomes :**

Ce sont les tumeurs non épithéliales les plus fréquentes en Europe occidentale (10% à 15%) (3). 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 (3).

### **III. Modalités d'extension :**

Les NPC naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, les voies d'extension se font essentiellement en sous muqueux ou en intra muqueux, le long des fibres musculaires, des plans fibrocartilagineux, des gaines nerveuses, dans le périoste et la cavité médullaire. (8)

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

L'extension est multidirectionnelle : en avant elle se fait vers les fosses nasales, l'étage antérieure (apophyse ptérygoïde, partie postérieure, du sinus maxillaire et cellules ethmoïdales , partie postérieure de l'orbite), latéralement, vers la trompe d'Eustache ( otite, hypoacousie) ; l'espace para pharyngé, le muscle ptérygoïde ( entraîne un trismus), l'espace rétro-stylien ( atteinte du IX,X,XI,XII), l'espace pré-stylien et sous parotidien, en haut vers la base du crâne, notamment le sinus sphénoïdal, le sinus caverneux et la fosse temporale moyenne ; en bas vers l'oropharynx le long des vaisseaux jugulaire et carotidien, en arrière vers l'espace rétro pharyngé, l'espace pré vertébral et le clivus. (8)

Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans le carcinome indifférencié (80 à 90% cas) et sont souvent bilatérales. Les ganglions sous mastoïdiens et les ganglions rétro pharyngés sont fréquemment envahis. Le

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

L'incidence des métastases est plus élevée pour les NPC, que pour les autres carcinomes des VADS. La survenue des métastases viscérales est fortement corrélée à l'envahissement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux (70%), pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires extra cervicaux (axillaires, médiastin, rétro péritoine...) (9).

# **Chapitre 2 :** **le cancer du nasopharnx**

## **I. Epidémiologie descriptive :**

### **1 .Fréquence des cancers du cavum et variations géographique :**

Selon Global cancer statistics de 2018 (GLOBOCAN), environ 129 079 cas de CNP ont été diagnostiqués dans le monde soit 0,7% et le nombre de décès est estimé à 72 987 cas soit 0,8%, ce qui en fait le 25ème cancer le plus répandu au monde (10).

Le cancer du nasopharynx est un bon exemple de la variation de répartition géographique des cancers dans le monde, dont l'incidence est de l'ordre de 0,5 à 2/100 000hs (11). On distingue trois niveaux de fréquence :

✓ Les zones géographiques à haut risque :

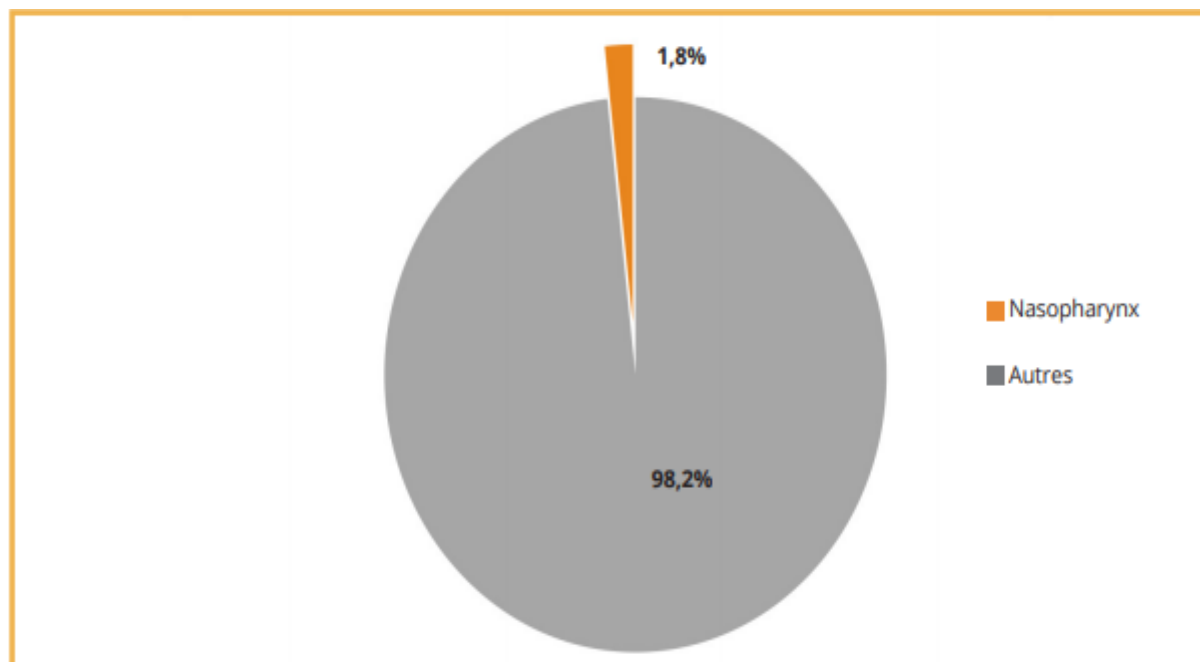
L'incidence du cancer du nasopharynx varie de 20 à 50/100 000 maxima dans le Sud-est de la Chine (Kwantung) et à Hong Kong. (12,13).

Elle est, à Hong Kong, de 20,2/100 000 chez l'homme et 7,8 chez la femme avec une baisse observée, lors de la dernière décennie, expliquée par la réduction de la consommation de poisson séché salé dans l'alimentation des enfants. (14,15)

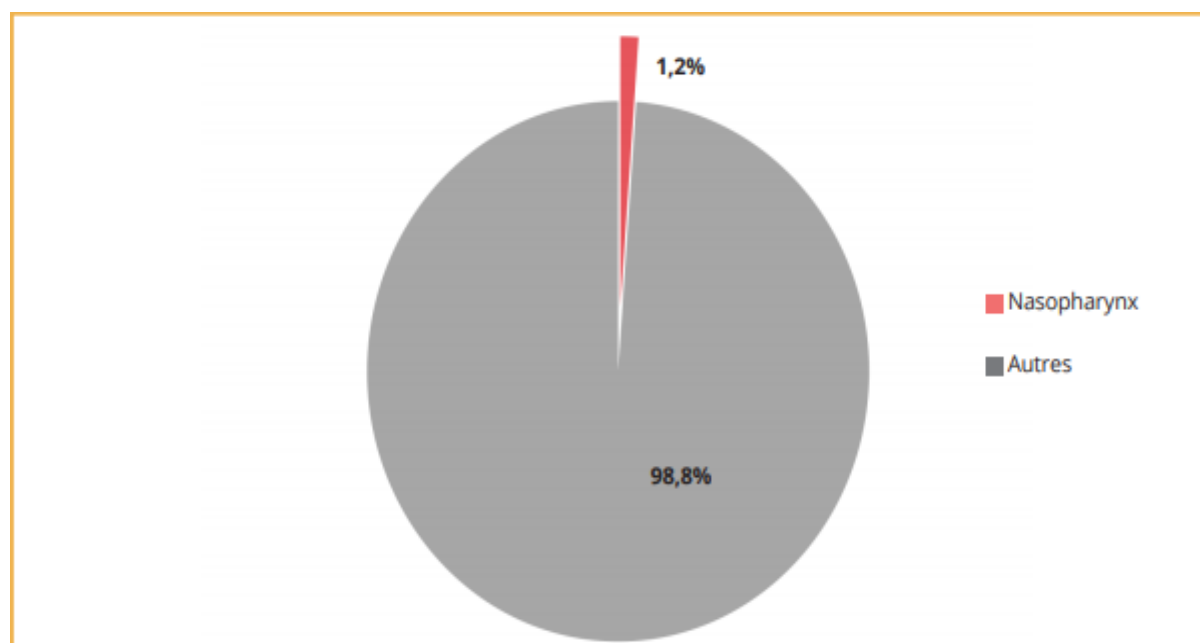
✓ Les zones géographiques à risque intermédiaire :

Des taux d'incidence intermédiaires, 3 à 7/100 000 sont retrouvés dans le Maghreb et le pays du pourtour méditerranéen. (12,16)

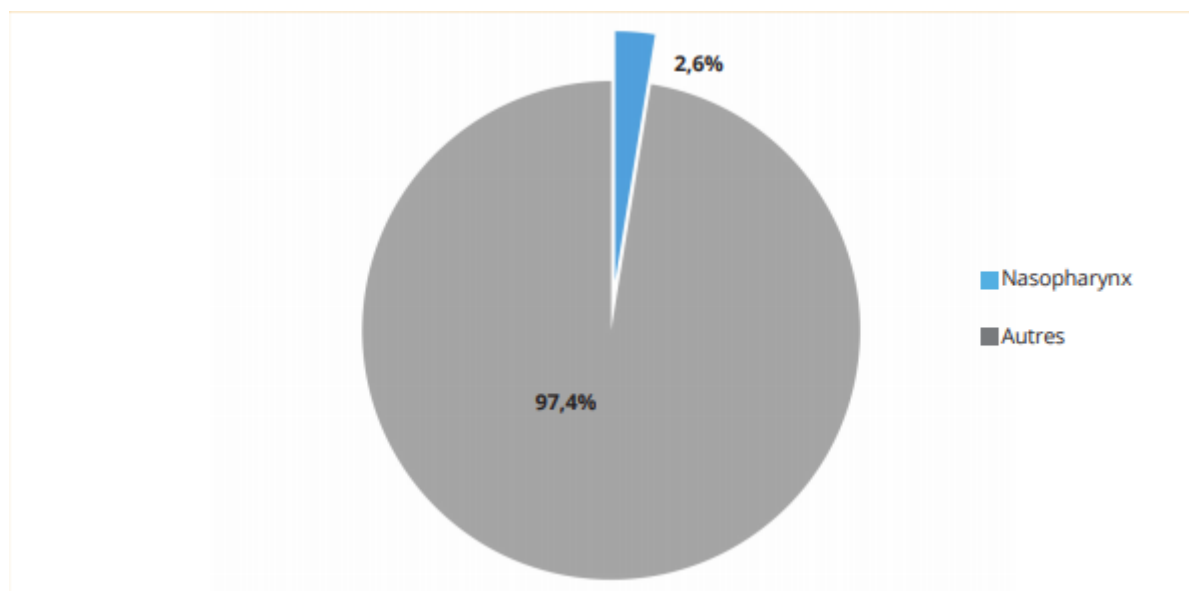
Au Maroc, la localisation Nasopharyngée du cancer représentait 1,8% des cas enregistrés entre 2008 et 2012 (17,18). Sa fréquence chez le sexe masculin était de 2,6% contre 1,2 chez les femmes. Ainsi, les patients de sexe masculin représentaient 64,2% des cas contre 35,8% de sexe féminin selon le registre du cancer de la région Grand Casablanca. Image10, image11, image12, image13.



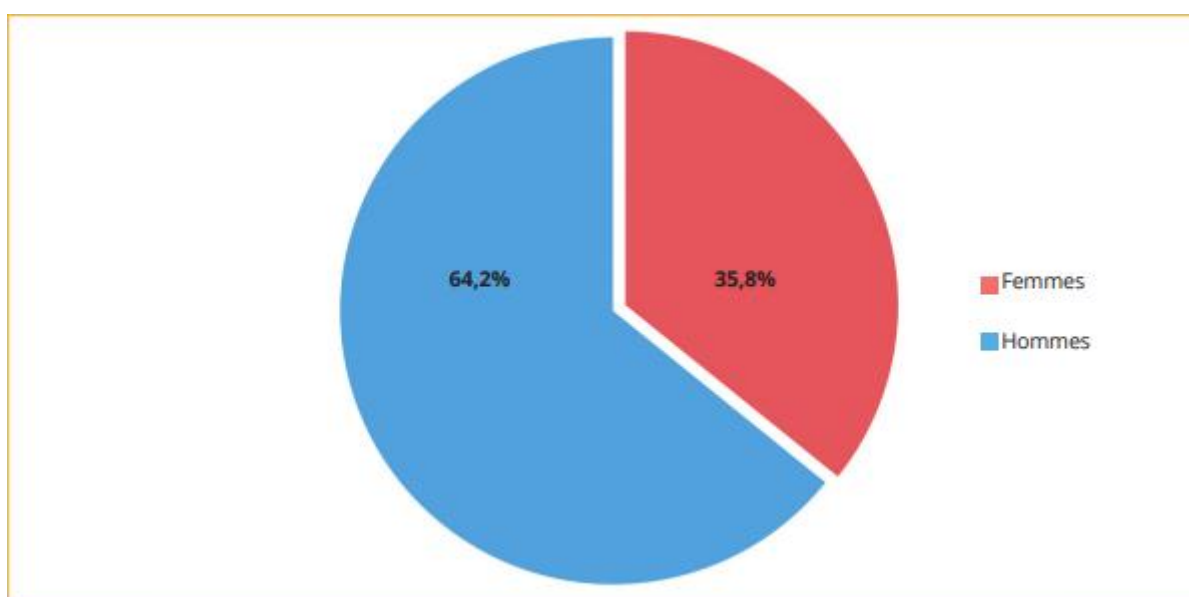
**Image 10** : FRÉQUENCE DU CANCER DU NASOPHARYNX TOUT SEXE CONFONDU, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012



**Image 11** : FRÉQUENCE DU CANCER DU NASOPHARYNX CHEZ LES FEMMES, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.



**Image 12** : FRÉQUENCE DU CANCER DU NASOPHARYNX CHEZ LES HOMMES, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.



**Image 13** : RÉPARTITION DES CAS DU CANCER DU NASOPHARYNX SELON LE SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

Un total de 433 cas ont été enregistrés entre 2008 et 2012, soit une incidence brute de 2,2 pour 100 000 habitants (1,5 pour 100 000 chez les femmes et 2,8 chez les hommes). L'incidence standardisée sur la population mondiale était de 2,3 pour 100 000 habitants (1,5 pour 100 000 chez les femmes contre 3,1 pour 100 000 chez les hommes).

**Tableau1** : INCIDENCE BRUTE, STANDARDISÉE ET CUMULÉE DU CANCER DU CAVUM, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

|                                                | Femmes | Hommes | Deux sexes |
|------------------------------------------------|--------|--------|------------|
| Nouveaux cas                                   | 155,0  | 278,0  | 433,0      |
| Incidence brute                                | 1,5    | 2,8    | 2,2        |
| Incidence standardisée sur la population Maroc | 1,5    | 2,8    | 2,1        |
| Incidence standardisée sur la population Monde | 1,5    | 3,1    | 2,3        |
| Incidence cumulée 0-64 ans                     | 0,1    | 0,2    | 0,2        |
| Incidence cumulée 0-74 ans                     | 0,2    | 0,3    | 0,2        |

Les incidences spécifiques les plus élevées étaient notées chez les femmes âgées entre 60 et 64 ans (6,3 pour 100 000 femmes) et chez les hommes ayant un âge entre 55 et 59 ans (10,3 pour 100 000 hommes).

**Tableau 2** : INCIDENCE DU CANCER DU CAVUM PAR CLASSE D'ÂGE ET PAR SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

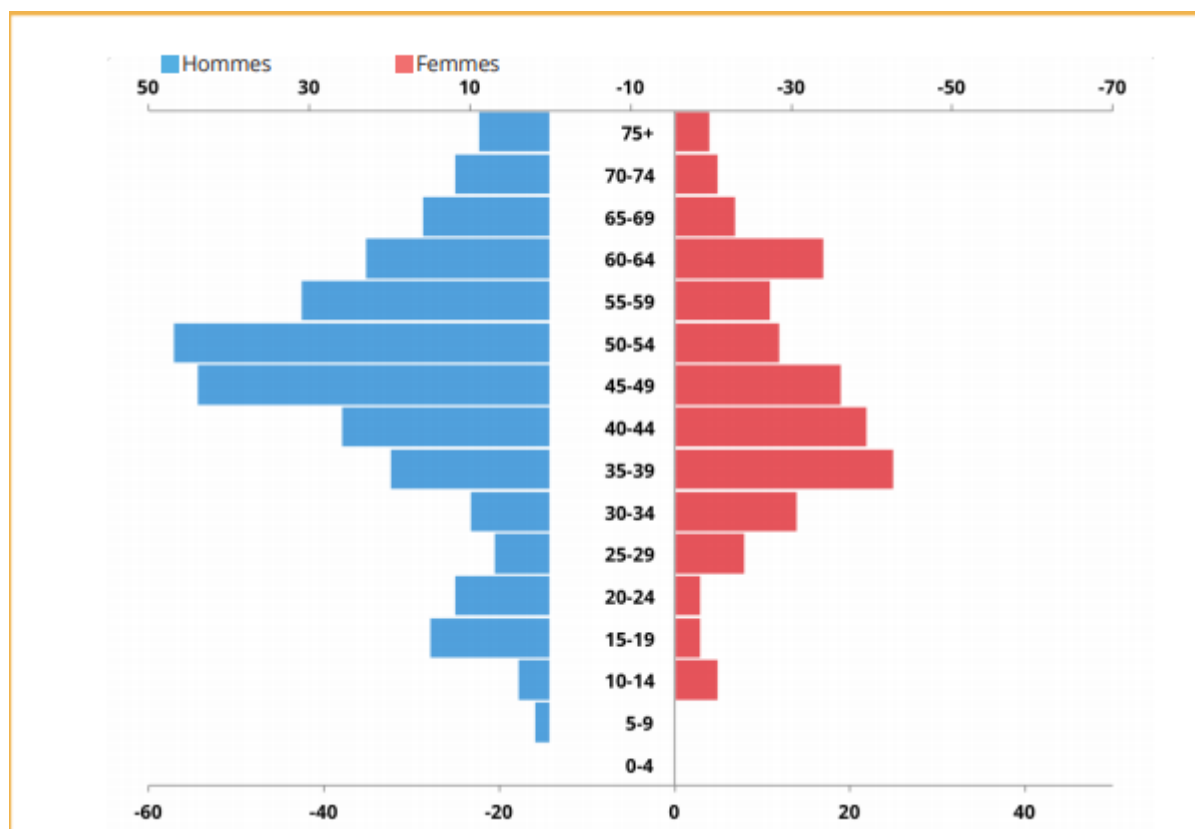
| Classes d'âge | Nombre de cas sur la période | Taux d'Incidence brute | Pourcentage |
|---------------|------------------------------|------------------------|-------------|
| <b>Femmes</b> |                              |                        |             |
| 0-4           | 0                            | 0,0                    | 0,0         |
| 5-9           | 0                            | 0,0                    | 0,0         |
| 10-14         | 5                            | 0,6                    | 3,2         |
| 15-19         | 3                            | 0,3                    | 1,9         |
| 20-24         | 3                            | 0,3                    | 1,9         |
| 25-29         | 8                            | 0,8                    | 5,2         |
| 30-34         | 14                           | 1,6                    | 9,0         |
| 35-39         | 25                           | 3,1                    | 16,1        |
| 40-44         | 22                           | 2,8                    | 14,2        |
| 45-49         | 19                           | 3,0                    | 12,3        |
| 50-54         | 12                           | 2,5                    | 7,7         |
| 55-59         | 11                           | 3,6                    | 7,1         |
| 60-64         | 17                           | 6,3                    | 11,0        |
| 65-69         | 7                            | 3,5                    | 4,5         |
| 70-74         | 5                            | 2,8                    | 3,2         |
| 75+           | 4                            | 2,0                    | 2,6         |
| Total         | 155                          | 1,5                    | 100,0       |

| Hommes |     |      |       |
|--------|-----|------|-------|
| 0-4    | 0   | 0,0  | 0,0   |
| 5-9    | 2   | 0,2  | 0,7   |
| 10-14  | 4   | 0,4  | 1,4   |
| 15-19  | 15  | 1,6  | 5,4   |
| 20-24  | 12  | 1,2  | 4,3   |
| 25-29  | 7   | 0,8  | 2,5   |
| 30-34  | 10  | 1,2  | 3,6   |
| 35-39  | 20  | 2,7  | 7,2   |
| 40-44  | 26  | 3,6  | 9,4   |
| 45-49  | 44  | 7,0  | 15,8  |
| 50-54  | 47  | 9,1  | 16,9  |
| 55-59  | 31  | 10,3 | 11,2  |
| 60-64  | 23  | 9,9  | 8,3   |
| 65-69  | 16  | 9,8  | 5,8   |
| 70-74  | 12  | 8,3  | 4,3   |
| 75+    | 9   | 5,2  | 3,2   |
| Total  | 278 | 2,8  | 100,0 |

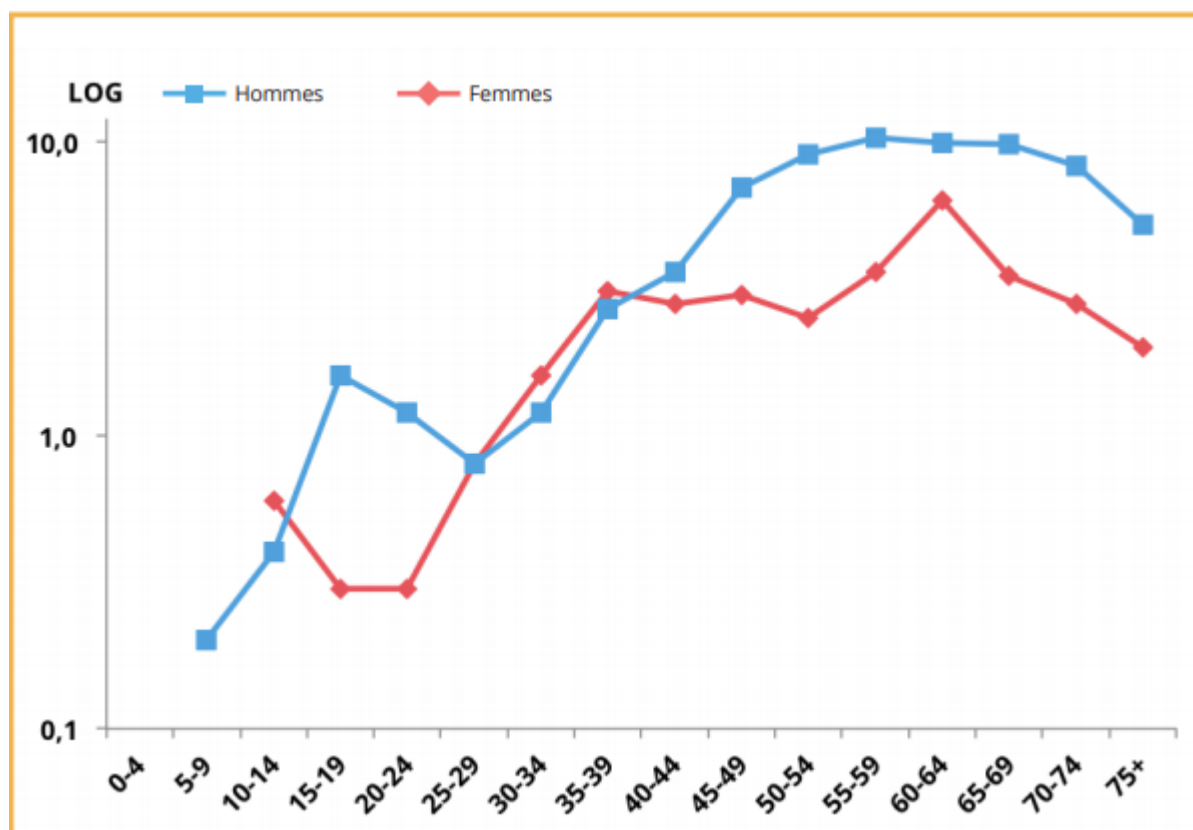
| Deux sexes |     |     |       |
|------------|-----|-----|-------|
| 0-4        | 0   | 0,0 | 0,0   |
| 5-9        | 2   | 0,1 | 0,5   |
| 10-14      | 9   | 0,5 | 2,1   |
| 15-19      | 18  | 1,0 | 4,2   |
| 20-24      | 15  | 0,7 | 3,5   |
| 25-29      | 15  | 0,8 | 3,5   |
| 30-34      | 24  | 1,4 | 5,5   |
| 35-39      | 45  | 2,9 | 10,4  |
| 40-44      | 48  | 3,2 | 11,1  |
| 45-49      | 63  | 5,0 | 14,5  |
| 50-54      | 59  | 5,9 | 13,6  |
| 55-59      | 42  | 6,9 | 9,7   |
| 60-64      | 40  | 8,0 | 9,2   |
| 65-69      | 23  | 6,3 | 5,3   |
| 70-74      | 17  | 5,3 | 3,9   |
| 75+        | 13  | 3,5 | 3,0   |
| Total      | 433 | 2,2 | 100,0 |

En analysant le nombre de nouveaux cas selon l'âge, on note que les effectifs les plus grands étaient enregistrés pour les classes allant de 50 à 54 ans et de 45 à 49 ans chez les hommes, et pour les classes allant de 35 à 39 ans et de 40 à 44 ans chez les femmes.



**Image 14 :** PRÉSENTATION DU NOMBRE DE CAS DE CANCER DU CAVUM PAR CLASSES D'ÂGE ET PAR SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012

L'image 15 montre que les taux spécifiques du cancer du Cavum étaient plus élevés chez les hommes comparativement à ceux des femmes pour les âges inférieurs à 29 ans et supérieur à 40 ans. Les taux observés chez les sujets âgés entre 29 et 40 ans étaient similaires.



**Image 15** : TAUX SPÉCIFIQUES DU CANCER DU CAVUM PAR SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

✓ Les zones géographiques à bas risque :

L'incidence du cancer du nasopharynx est faible en Europe et dans les pays occidentaux ( $I < 1/100\,000$ cas). (13)

Il est à noter que du point de vue histologique chacune de ces zones se distingue par un type pré dominant c'est ainsi que pour les zones géographiques à bas risque ce sont les formes épidermoïdes bien différenciées qui varient de 75% à 90%. Pour les zones géographique à haute fréquence ou fréquence intermédiaire, c'est les formes indifférenciées qui sont les plus rencontrées, elles varient de 80% à 90%.(17,18)

## **2. répartition selon l'âge et le sexe :**

Le cancer du nasopharynx se rencontre à tout âge avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans. Dans les pays du Sud-est Asiatique, les cancers du nasopharynx sont observés à partir de l'âge de 20ans avec un pic aux alentours de 50 ans. Dans les zones à risques intermédiaires, telles que le Maghreb, la répartition est imodale, avec un premier pic entre 10 et 24 ans et un deuxième pic à 50 ans. Dans les populations à faible risque, les cancers du nasopharynx sont observés avec deux pics de fréquence, un premier dans la tranche d'âge de 15 à 24 ans et l'autre de 65 à 74 ans. (18, 19,20)

Les cancers du nasopharynx sont plus fréquents chez l'homme avec un sex-ratio allant de 2 à 3 hommes pour 1 femme.

## **II. Epidémiologie analytique :**

L'étiologie du NPC est multifactorielle et non encore étudiée. Les données actuellement disponibles suggèrent l'interaction complexe de facteurs génétiques, environnementaux, diététiques et viraux de la maladie.

### **1.Facteurs environnementaux :**

#### **a. Facteurs alimentaires :**

La contribution des facteurs environnementaux dans l'étiopathogénie des carcinomes du nasopharynx a suscité de multiples travaux qui tendent à montrer le rôle déterminant de certaines habitudes culinaires traditionnelles. (21, 22,23)

Une série d'études cas témoin a montré que la consommation dès le jeune âge des produits salés et fumés, constituerait une cause importante d'UCNT dans la population chinoise (22, 23,24).

En effet, les nitrosamines volatiles, carcinogènes présents dans ces aliments, ont été impliqués dans le développement du cancer nasopharyngé. L'exposition, très tôt dans l'enfance, à ces carcinogène alimentaires semble constituer un facteur aggravant. D'autres substances présentes dans la cuisine traditionnelle chinoise (soja salé, légumes salés en conserve et légumes verts salés à la moutarde) et dans certaines préparations médicinales (infusions, tisanes) seraient des activateurs de l'EBV. D'autres facteurs tels que la vitamine E ou la consommation de légumes verts pourraient avoir un effet protecteur contre la survenue du NPC. (22,24)

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

La ventilation insuffisante des logements serait également un facteur de risque important.

#### **b-Médecine traditionnelle chinoise :**

L'utilisation de médecine traditionnelle chinoise est associée à une augmentation de 2 à 4 fois du risque de l'UCNT. Ces substances activeraient l'EBV latent.

#### **c-Exposition professionnelle :**

Une méta-analyse de plus de 30 études épidémiologiques a démontré que l'exposition au formaldéhyde était associée à l'UCNT. En 1995, le formaldéhyde est considéré comme un facteur étiologique possible de l'UCNT par IARC. (25)

#### **d-Tabac/Alcool :**

Plusieurs études prospectives ont révélé qu'il n'y a aucune relation entre le tabac/alcool et l'UCNT du cavum. (26)

## **2. Facteurs viraux :**

Le virus d'Epstein -Barr a été décrit en 1964 par A. Epstein et Y. Barr à partir du lymphome de Burkitt. Désormais ce virus est constamment retrouvé dans les cellules tumorales du lymphome du Burkitt endémique et du carcinome indifférencié du nasopharynx, et a été largement documenté par des études virales, immunologiques et moléculaires.

L'EBV infecte plus de 95 % des individus adultes, il persiste dans l'organisme toute la vie dans de petits foyers de réplication régulièrement localisés dans la muqueuse oropharyngée. Se transmet d'un individu à un autre par un contact étroit, tel que la salive et les transfusions sanguines.

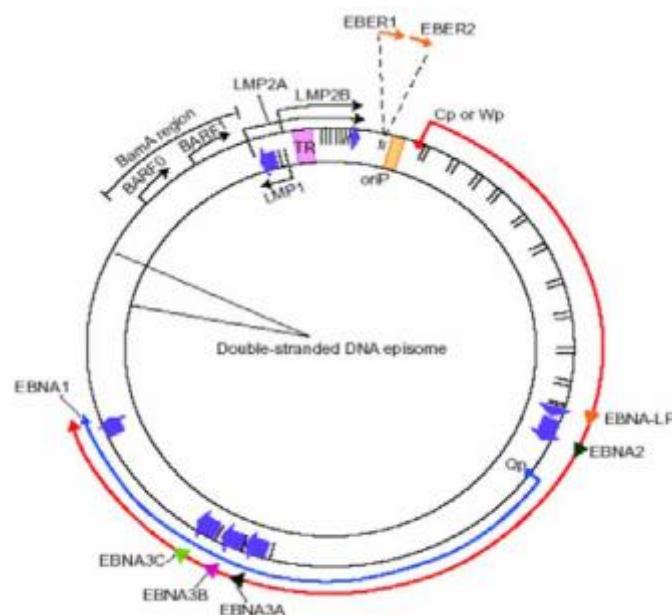
### **a-GÉNÉRALITÉS SUR LE VIRUS D'EBV :**

Le virus EBV est un gammaherpes virus ubiquitaire qui se transmet essentiellement par voie salivaire. C'est un virus à ADN double brin long de 184 kb environ. Cette molécule d'ADN est linéaire dans la particule virale, mais se circularise sous forme épisomale dans la cellule infectée. Il infecte les cellules épithéliales oropharyngées et les lymphocytes B naïfs des amygdales. La primo-infection est le plus souvent asymptomatique, mais peut se traduire aussi cliniquement par une mononucléose infectieuse. Après la primo-infection, le virus reste latent au sein des lymphocytes B mémoires. L'infection des lymphocytes se fait par des interactions de la glycoprotéine d'enveloppe gp350 avec le récepteur CD21 (récepteur de la fraction C3d du complément) et de la glycoprotéine gp42 avec les molécules HLA classe II (26). In vitro, l'infection des lymphocytes B débouche sur l'établissement de lignées lymphoblastoïdes. C'est la latence virale au sein de ces cellules qui reste la mieux étudiée.

L'ADN  $\gamma$  est sous forme épisomale et code pour des protéines de latence : six antigènes nucléaires (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C, LP) et trois protéines de membrane (LMP1, 2A, 2B).

Des transcrits sont également détectés : BART et EBER. Ce profil d'infection des lymphocytes B est appelé latence de type III. Les protéines EBNA2, EBNA3C et LMP1 jouent un rôle clé dans le processus d'immortalisation. La protéine LMP1 présente des analogies avec la molécule CD40 qui appartient à la famille des récepteurs au tumor necrosis factor (TNF) et cette protéine virale est capable d'activer la signalisation cellulaire en l'absence de ligand : cela débouche sur la synthèse de cytokines et de protéines antiapoptotiques favorisant la croissance et la différenciation des lymphocytes B. Les ARN EBER inactivent la protéine kinase PKR induite par l'interféron alpha, favorisant ainsi la persistance virale. En effet, suite à une infection virale et à la synthèse d'interféron alpha, la PKR phosphoryle le facteur d'initiation de la traduction EIF2 alpha, la synthèse des protéines virales n'est plus possible. Si la PKR est inactivée par les ARN EBER, la traduction des protéines virales peut s'effectuer et, en particulier, la synthèse de la protéine EBNA1 qui assure la persistance du génome viral de l'EBV sous forme épisomale.

Des études anciennes ont montré que la réplication virale dans les cellules épithéliales oropharyngées est une étape précoce importante dans la primo- infection à EBV, l'infection des lymphocytes B n'étant que secondaire et s'effectuant par contact direct, de cellule à cellule.



**Image 16** : le génome virale (6)

### **b-EBV ET CANCER DU CAVUM**

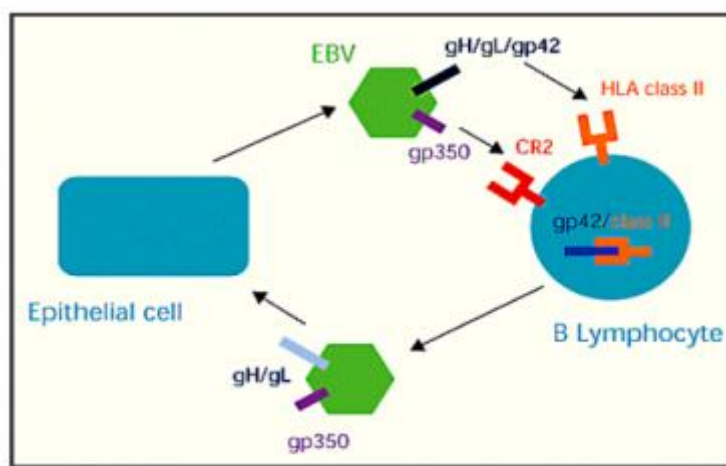
Le virus d'Epstein-Barr est un virus à ADN du groupe de Herpes.

C'est en 1966 que des Anticorps (Ac) anti EBV ont été détectés par Old dans le sérum de patients atteints d'UCNT. D'autres études ont montré des taux d'Ac antiEBV significativement élevés dans les UCNT quelque soit la race ou la zone d'endémie, comparés à la population contrôle.

Dans une étude prospective, il a été démontré qu'un taux élevé d'Ig A anti VCA (viral Capside Antigen) et d'Ac anti EBV ADN étaient des marqueurs spécifiques de l'UCNT dans les zones à forte incidence. (28) Approximativement 90% des patients adultes atteints de carcinome indifférencié du cavum (UCNT) de part le monde ont une sérologie EBV positive. La majorité des patients atteints d'UCNT ont des taux élevés d'AC anti EBVsurtout les IgA. Ainsi, la mesure du taux d'IgA anti EBV est un moyen de détection précoce du cancer du nasopharynx. (27,29)

L'infection par EBV pourrait être un agent initiateur dans le développement du cancer (Pathmanathan 1995). Une récente hypothèse avance que l'EBV joue un

rôle prépondérant dans la transformation des cellules épithéliales du nasopharynx en cellules invasives cancéreuses (Lo 2004). Si l'infection par EBV précède la multiplication du clone des cellules malignes (Raab Traub 1986), l'EBV contribuerait à la pathogénie entière du cancer du nasopharynx. (30)



**Image 17** : modèle d'infection par le virus d'Epstein Barr (6)

### 3. Facteurs génétiques :

La part des facteurs héréditaires dans ces altérations reste difficile à évaluer, par ailleurs et contrairement aux altérations génétiques qui conduisent à des formes mono génétiques majeures de prédisposition au cancer, les altérations génétiques associées à des prédispositions mineures restent mal connues.

Cependant quelques indications suggèrent que la susceptibilité à l'apparition de cancer associé à des facteurs viraux ou environnementaux pourrait en partie être influencée par des facteurs génétiques. De nombreuses altérations génétiques (amplifications génétiques, délétions, mutations) et épigénétiques (hyperméthylation) ont été détectées au niveau des gènes suppresseurs de tumeurs essentiellement sur les chromosomes 3p, 9p, 13q, 14q, et 16q. (30)

L'altération génétique la plus fréquemment détectée dans les biopsies de CNP de patients asiatiques est une délétion au niveau de la région chromosomique 3q.

Des études ont montré une fréquence importante de délétion dans la région 3q21.3, localisation où l'on a récemment identifié le gène RASSF1A qui intervient dans la répartition de l'ADN et dans le contrôle de la prolifération cellulaire dépendante de la voie Ras (32,33). De plus ce gène (RASSF1A) est inactivé par hyperméthylation de son promoteur dans 75% des tumeurs primaires.

Des délétions homozygotes du gène FHIT, localisées dans la région 3p14.2 ont également été détectées dans les tumeurs primaires (34). Le gène RAR  $\beta$ 2 localisé en position 3p24 a été impliqué dans le développement du CNP (35) il code pour le récepteur de l'acide rétinoïque et intervient dans la régulation de la prolifération et différenciation cellulaire.

Le chromosome 9 a aussi été fortement impliqué dans le CNP ; des études ont montré que 61% à 85% des CNP présentaient une perte d'hétérozygotie (LOH) au niveau de la région 9p. (36) ; des délétions homozygotes des gènes p15 p16 localisées dans la région 9p21 ont été détectées dans 40% des tumeurs primaires de CNP et l'expression p16 est perdue dans la majorité de ces tumeurs (37,38), une mutation du gène p14 a été mise en évidence dans 54% des tumeurs primaires.

Des études de cytogénétiques ont montré une délétion fréquente de la région 11q dans le CNP. Le gène TSLC1/IGSF4 localisé dans la région 11q23 code pour une molécule d'adhésion cellulaire dont l'altération pourrait perturber la prolifération cellulaire (39).

Au niveau du chromosome 16q12-2, le gène Rb2 /p130 a été impliqué exclusivement dans le CNP de l'Afrique du Nord (40). Aucun gène n'a encore été impliqué sur le chromosome 14, bien que la fréquence des LOH au niveau de la région 14q24-32, soit de 85% dans les tumeurs CNP.

#### ❖ CNP et type HLA :

Le but est de rechercher une association entre le CNP et certains allèles du système HLA, des études ont porté sur des populations appartenant aux trois régions

à risques (tableau 3). Les spécificités antigéniques et alléliques de HLA classe I et II sont associées à un risque accru de CNP variable selon l'aire géographique (40,41), en Extrême-Orient (A2, B46, DRB1\*03) et en Afrique du Nord (B13, A23, DRB1\*05) ; cette variation témoigne de l'existence de gènes récessifs en liaison avec la région HLA ayant un rôle déterminant dans le risque de NPC.

**Tableau 3** : HLA et Carcinome du Nasopharynx.

| <b>Zones à risque</b>              | <b>Pays</b>     | <b>Allèles HLA</b>               | <b>Association</b>               | <b>Références</b> |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| <b>Zones à haut risque</b>         | Sud de la Chine | * A2, B14, B46<br>*A11, B13, B22 | Positive<br>Négative             | Goldsmith [69]    |
| <b>Zone à risque intermédiaire</b> | Maroc           | * B18,B13,A10, A9                | Positive                         | Dardari[45]       |
|                                    | Tunisie         | * B13,DR3,DR15<br>A23,DR11       | Négative<br>Positive<br>Négative | Mokni[118]        |
| <b>Zone à faible risqué</b>        | USA             | * B5<br>*A2,A4                   | Positive<br>Négative             | Burt[22]          |

### **III .Diagnostic clinique :**

#### **A. Signes cliniques révélateurs :**

La topographie profonde du NPC, sous la base du crane explique la symptomatologie multi variée, due à l'envahissement des structures de voisinage, mais surtout, non spécifique faisant que le diagnostic soit souvent tardif après 8 à 10 mois (42,43). On distingue quatre syndromes :

- un syndrome ganglionnaire .
- un syndrome otologique .
- un syndrome rhinologique .
- un syndrome neurologique .
- signes dus à l'envahissement métastatique

##### **a. Syndrome ganglionnaire :**

L'adénopathie cervicale constitue le motif de consultation le plus fréquent dans 60 à 90 % des cas. Ce sont des adénopathies dures, indolores, mobiles, augmentant

rapidement de volume. Elles se développent habituellement dans la région sous mastoïdienne puis peuvent intéresser la chaîne jugulaire interne et la chaîne spinale ainsi que les ganglions du creux sus claviculaire. L'atteinte peut être unilatérale ou bilatérale (43, 44,45).

**b. 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 (42,46).

**c. 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 (43). D'autre part, en augmentant de volume, la tumeur bloque la perméabilité de la cavité nasale. Les phénomènes de stase et infections surajoutées provoquent un écoulement nasal mucopurulent parfois sanglant, l'olfaction est perturbée et la voix, progressivement devient nasonnée (44).

**d. 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 sensitivomotrices à type de névralgies, parésies et de paralysies. Théoriquement, le processus tumoral, au cours de cette évolution, peut atteindre toutes les paires crâniennes (44,45).

**e. Signes dus à l'envahissement métastatiques :**

La découverte du cancer du cavum peut se faire par sa métastase

- métastases hépatiques (exploration d'un ictère, de douleurs hépatiques),
- métastases pulmonaires (découvertes pour dyspnée ou par une radiographie pulmonaire systématique),
- métastases cérébrales (découvertes par une crise d'épilepsie, par exemple)

**B .Examen clinique :**

L'apparition d'un des signes précédemment décrits doit aboutir à un examen ORL complet notamment une rhinoscopie postérieure indirecte au miroir, et une nasopharyngoscopie qui permettra de préciser la topographie, la morphologie et le point de départ de la tumeur. L'endoscopie permet actuellement une bonne approche diagnostique en facilitant la visualisation de la tumeur et en guidant les prélèvements biopsiques (47,48).

**a. Evaluation de l'état général :**

Cette évaluation se fait selon l'index de Karnofsky ou de l'OMS et l'évaluation gériatrique.

- L'indice de karnofsky :

Il a été conçu en 1949 par ce médecin du Sloan Kettering Memorial Hospital de New York, pour mesurer l'activité du patient et ses besoins en soins médicaux. Il est bien corrélé à l'autonomie (ou à la dépendance) du patient. (49)

**Tableau 4** : indice de karnofsky (49)

| Description simple                                                                   | %    | Critères                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Peut mener une activité normale<br>Pas de prise en charge particulière               | 100% | Etat général normal – Pas de plaintes, ni signes de maladie                           |
|                                                                                      | 90%  | Activité normale – Symptômes mineurs – Signes mineurs de maladie                      |
|                                                                                      | 80%  | Activité normale avec difficultés – Symptômes de la maladie                           |
| Incapable de travailler<br>Séjour possible à la maison<br>Soins personnels possibles | 70%  | Capable de s'occuper de lui-même – Incapable de travailler normalement                |
|                                                                                      | 60%  | Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents                 |
|                                                                                      | 50%  | Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents                    |
| Incapable de s'occuper de lui-même<br>Soins institutionnels<br>Souhaitables          | 40%  | Invalide – Besoin de soins spécifiques et d'assistance                                |
|                                                                                      | 30%  | Complètement invalide – Indication d'hospitalisation – Pas de risque imminent de mort |
|                                                                                      | 20%  | Très invalide – Hospitalisation nécessaire – Traitement intensif                      |
| Etats terminaux                                                                      | 10%  | Moribond                                                                              |
|                                                                                      | 0%   | Décédé                                                                                |

**Tableau 5** : Indice de performance OMS (49)

|   |                                                                                                                                                                                          |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).                                                                                 |
| 1 | Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage). |
| 2 | Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).                                  |
| 3 | Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).  |
| 4 | Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).                                                                             |

• Evaluation gériatrique :

Cette évaluation permet d'apprécier l'âge fonctionnel du patient et son espérance de vie, et en fonction de l'évolution de la pathologie cancéreuse, de décider d'un traitement. Ainsi peut aider dans la décision thérapeutique en adaptant le traitement.

**b. Examen ORL complet :**

L'examen ORL est réalisé sous anesthésie locale, de fibroscope par voie nasale ou par voie buccale. Il permet de visualiser la tumeur et de préciser sa taille ainsi que ses extensions dont les limites sont reportées sur un schéma. Des biopsies seront réalisées pour préciser la nature de la tumeur. La lésion est le plus souvent latérale ou postéro supérieure, d'aspect bourgeonnant ou infiltrant.

La rhinoscopie postérieure sera réalisée en cas d'obstruction bilatérale des fosses nasales.

Il doit rechercher des signes d'extension vers la paroi postérieure du pharynx ou des signes d'atteinte des nerfs mixtes (absence de réflexe nauséux ou signe du rideau).

Il apprécie l'état dentaire et est complété par une radiographie panoramique dentaire afin d'évaluer les soins et les extractions dentaires nécessaires avant la radiothérapie.



Image18

Image19

Image 20

- ❖ Image 18 et 19 : Endoscopie nasale droite montrant la cloison nasale à droite et le cornet inférieur à gauche (50)
- ❖ Image 20 : Progression de l'endoscope le long du bord inférieur du cornet inférieur jusqu'à la découverte de la tumeur (50).

**c. Examen des aires ganglionnaires cervicales :**

Il doit être systématique et intéresser la région cervico faciale :

Les critères sémiologiques des adénopathies (siège, taille, limites, mobilité, adhérence) sont les éléments clés de la classification TNM.



Image 21 : mesure de la taille d'adénopathies (51)

**d. Examen neurologique des paires crâniennes :**

L'exploration des nerfs crâniens doit être systématique. Leur atteinte peut se manifester par différents syndromes en rapport avec l'extension tumorale locorégionale ou bien avec la présence de grosses adénopathies compressives.



**Image 22** : ptosis gauche par atteinte du III chez un patient ayant un cancer du cavum T4N2a. (51)



**Image 23** : strabisme convergent par atteinte du VI gauche chez un patient ayant un cancer du cavum T4N1. (51)

**Tableau 6** : principaux syndromes topographiques d'atteinte des nerfs crâniens associés au Cancer du nasopharynx. (51)

| Tableau clinique                                                   | Nerfs crâniens atteints                                               | Extension tumorale locorégionale |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Syndrome de la fissure orbitaire (fente sphénoïdale)               | III IV,VI,VI<br>Rarement le II si lésion localisée à l'apex orbitaire | Antérosupérieure                 |
| Syndrome de l'apex orbitaire                                       | II                                                                    |                                  |
| Syndrome de la paroi externe du sinus caverneux                    | III,IV,VI,VI<br>Exophtalmie fréquente                                 |                                  |
| Syndrome de l'apex pétreux                                         | V (névralgie), VI                                                     |                                  |
| Syndrome de Garcin                                                 | Atteinte extradurale unilatérale de tous les nerfs crâniens           |                                  |
| Syndrome du foramen jugulaire (trou déchiré postérieur)            | IX, X, XII                                                            | Antérosupérieure et latérale     |
| Syndrome du carrefour jugulohypoglosse (condylodéchiré postérieur) | IX, X, XI, XII                                                        | Latérale                         |
| Rétrostylien (sous-parotidien postérieur)                          | IX, X, XI, XII et sympathique                                         | Adénopathies compressives        |

#### e. Recherche des symptômes de métastases :

On recherchera des symptômes suggestifs de métastases (présentes au diagnostic dans moins de 10% des cas) surtout osseuses, par une douleur ou une tuméfaction, plus rarement hépatique devant une hépatomégalie ou ictère, ou pulmonaires devant des douleurs thoraciques ou un gêne respiratoire (52, 53,54).

L'association à un syndrome paranéoplasique présent dans le CNP est évoquée dans 5% des cas devant une fièvre, une réaction leucémoïde, un hippocratisme digital, une dermatomyosite, ou un syndrome de Pierre Marie. (55,56)

## **IV. examens para cliniques :**

### **A. examens radiologiques :**

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

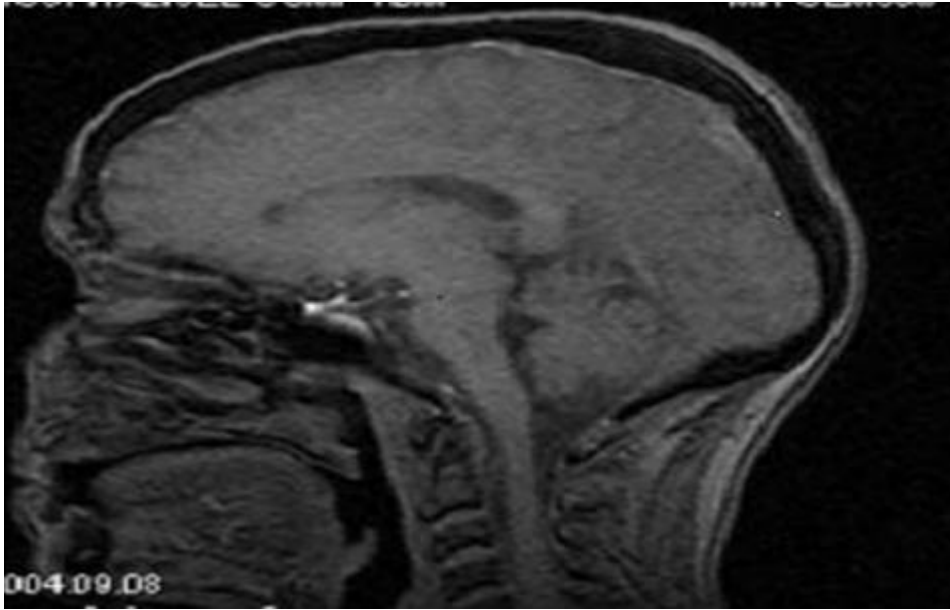
- **Imagerie par résonance magnétique IRM :**

De plus en plus utilisée dans le bilan diagnostique et complémentaire. Elle apprécie moins bien l'extension au niveau de la corticale osseuse que la scanographie, mais elle est plus performante pour évaluer l'envahissement médullaire, musculaire, péri nerveux et intracrânien. En particulier L'IRM détecte bien l'extension préineurale à travers les foramen de la base du crane, tel que le cinquième nerf crânien dans le foramen ovale (57). Elle est également plus performante pour évaluer la réponse au traitement et les récives en permettant de différencier entre tissu tumoral et réactions inflammatoires, voire fibrose post-radique. (57,58)

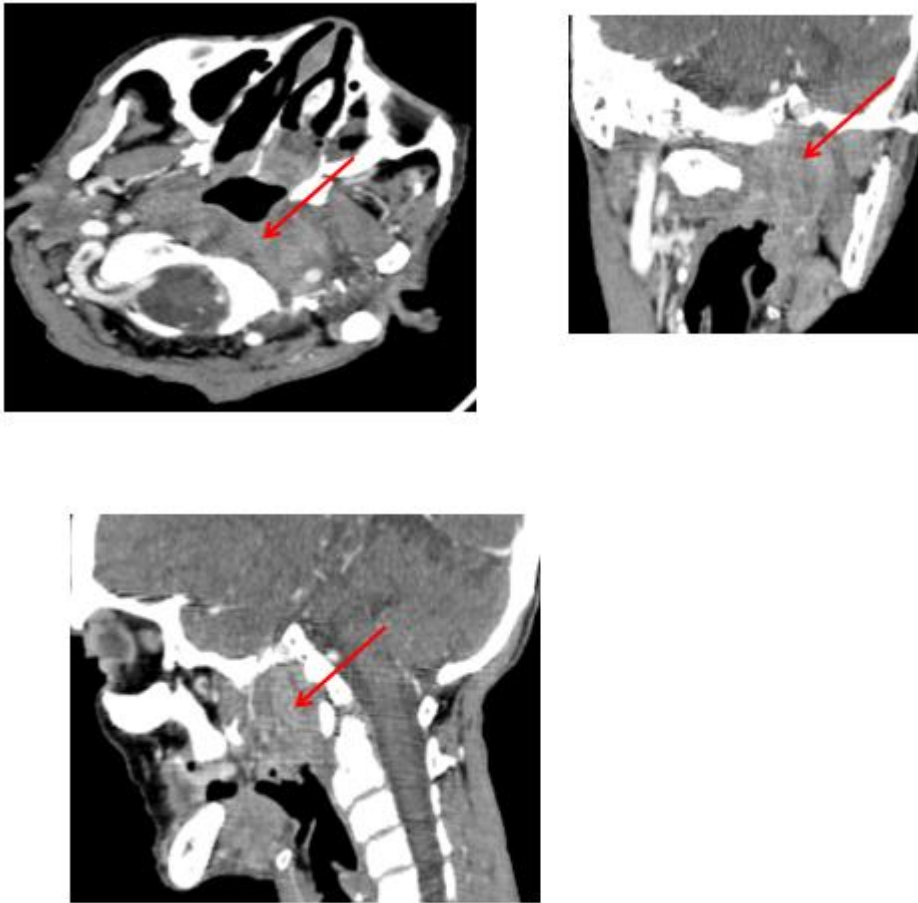
Les images sont réalisées dans trois plans orthogonaux, axiaux, sagittaux et coronaux. Les deux derniers sont particulièrement importants pour mettre en évidence une extension dans la fosse cérébrale moyenne et postérieure. Les images sont obtenues à partir des séquences pondérées en T1 et T2.

Le signal du NPC en T1 est comparable à celui du muscle. L'injection de gadolinium est très utile pour analyser les images en T1, car les NPC prennent le produit de contraste et rehaussent modérément le signal en T1, tandis que la graisse (qui est supprimée en T1) et le muscle ne le prennent pas (57, 58,59).

Sur les images pondérées en T2, le NPC généralement présente un signal intermédiaire entre le muscle (faible intensité) et celui liquides et du tissu inflammatoire (intensité élevée) (57,58).



**Image 24** : IRM en coupe sagittale montrant un épaississement en hypersignal T2 de la paroi postéro latérale gauche du cavum. (60)



**Image 25 :** Processus tumoral des parois postéro-latérales du cavum plus marqué à gauche hétérogène après injection de gadolinium venant en contact du clivus sans extension endo-cranienne avec franchissement de la barrière pharyngo-basilaire à gauche (61)

- Tomodensitométrie (TDM) avec injection iodée :

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

Des reconstructions MPR (reconstruction multi-planaires) sont nécessaires dans les différents plans de l'espace, ainsi que des reconstructions en fenêtre osseuse à la recherche d'une lyse.

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

- La tomographie par émission de positrons (TEP) :

La tomographie par émission de positron (TEP-scanner) a montré son intérêt dans la détection tumorale après radio-chimiothérapie, avec de meilleures sensibilités que les autres modalités de surveillance. Toutefois, l'examen doit être réalisé à distance du traitement au moins trois mois pour diminuer le nombre de faux positifs. Compte tenu de sa faible disponibilité, sa place reste encore à définir dans la stratégie de surveillance de ces patients. (62,63).

## **B. étude sérologique anti EBV :**

Dans certains cas (diagnostic histologique douteux, métastase sans primitif connu), il peut être utile d'établir la relation avec EBV. Ceci est réalisé par la détection des EBERs sur des coupes histologiques. Le dosage des anticorps anti-EBV : immunoglobines de type IgG et IgA anti-VCA et anti-EA est généralement effectué avant de commencer le traitement. Une élévation des titres de ces anticorps après rémission clinique complète est évocatrice de rechute. (64).

### **C. Bilan d'extension**

Les localisations secondaires des CNP sont particulièrement fréquentes durant les deux premières années suivant la fin du traitement, elles touchent par ordre de fréquence décroissante, des os (28,4%), les poumons (21,6%), et le foie (13,5%). (65)

L'imagerie du thorax préférentiellement le scanner thoracique, l'échographie abdominale et la scintigraphie osseuse restent des examens clés du bilan d'extension d'un CNP. Des études récentes ont trouvé une sensibilité et une spécificité plus élevées du PET-CT par rapport à celle de la TDM, de la scintigraphie osseuse, mais à noter la difficulté de disponibilité et le coût élevé de cette dernière. (66,67).

### **D. Bilan pré-thérapeutique :**

Le bilan pré thérapeutique comporte un bilan biologique (numération formule sanguine, ionogramme sanguin (ionogramme et créatinine), bilan hépatique, dosage de la lactaticodéshydrogénase ainsi que la phosphatase alcaline). On évalue aussi l'état cardiorespiratoire, l'état nutritionnel et l'état de la dentition cliniquement et par un cliché panoramique à la recherche de foyers infectieux dentaires dans le cadre du bilan pré radiothérapie.

Avant de démarrer le traitement par radiothérapie, il faut effectuer des soins dentaires, et confection de gouttières fluorées.

### **V. Diagnostic anatomopathologique :**

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

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

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

## VI. Classification :

La classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (68,69) est la plus couramment utilisée en Europe et en Amérique du nord, alors que la classification de Ho (70), qui en diffère significativement, est utilisée en Asie. Elles sont rapportées dans les Tableaux 7 et 8.

**Tableau 7 : Stadification N du Nasopharynx selon la classification TNM 2017 (71)**

| <b>Stade N<br/>(7<sup>ème</sup> TNM)</b> | <b>Cancer du nasopharynx</b>                                                                                                            |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nx</b>                                | Non-évaluable                                                                                                                           |
| <b>N0</b>                                | Pas d'ADP retrouvée                                                                                                                     |
| <b>N1</b>                                | ADP unilatérale(s) $\leq 6$ cm, au-dessus de la fosse supra-claviculaire<br>ET/OU ADP uni- ou bilatérales rétropharyngée(s) $\leq 6$ cm |
| <b>N2</b>                                | ADP bilatérales $\leq 6$ cm                                                                                                             |
| <b>N2a</b>                               | -                                                                                                                                       |
| <b>N2b</b>                               | -                                                                                                                                       |
| <b>N2c</b>                               | -                                                                                                                                       |
| <b>N3</b>                                | ADP $> 6$ cm<br>ET/OU localisation supra-claviculaire                                                                                   |
| <b>N3a</b>                               | ADP $> 6$ cm                                                                                                                            |
| <b>N3b</b>                               | Localisation supra-claviculaire                                                                                                         |

ADP : adénopathie

**Tableau 8 : Classification de l'AJCC et de Ho. AJCC and Ho classifications 2010**

| Stade N |                                                                                               | Stade N |                                                                                                        |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N0      | Pas d'adénopathie présente                                                                    | N0      | Pas d'atteinte ganglionnaire démontrée                                                                 |
| N1      | Adénopathie(s) cervicale(s) supérieure(s) au-dessus du larynx                                 | N1      | Adénopathie(s) unilatérale(s), ≤ 6 cm de plus grand diamètre, au-dessus du creux sus claviculaire      |
| N2      | Adénopathie(s) cervicale(s) médiane(s) située(s) entre le larynx et le creux sus claviculaire | N2      | Adénopathie(s) bilatérale(s), ≤ 6 cm de plus grand diamètre, au-dessus du creux sus claviculaire       |
| N3      | Adénopathie cervicale du tiers inférieur ou du creux sus-claviculaire                         | N3      | Adénopathie(s) > 6 cm dans sa plus grande dimension ou dans le creux sus claviculaire                  |
|         |                                                                                               | N3a     | Adénopathie(s) > 6 cm dans sa plus grande dimension                                                    |
|         |                                                                                               | N3b     | Atteinte du creux sus claviculaire                                                                     |
| Stade M |                                                                                               | Stade M |                                                                                                        |
| M0      | Absence de métastase à distance                                                               | M0      | Pas d'atteinte métastatique démontrée                                                                  |
| M1      | Présence de métastase à distance                                                              | M1      | Présence de métastase (os, poumon, foie, ganglion extra cervical.. (risque augmente avec l'atteinte N) |

**Tableau 9** : Classification de l'AJCC et de Ho 2010 (identique entre les deux systèmes). AJCCand Ho classifications (identical in two systems). (68, 69,70)

|                  |          |            |    |
|------------------|----------|------------|----|
| <b>Stade 0</b>   | Tis      | N0         | M0 |
| <b>Stade I</b>   | T1       | N0         | M0 |
| <b>Stade IIA</b> | T2a      | N0         | M0 |
| <b>Stade IIB</b> | T1       | N1         | M0 |
|                  | T2a      | N1         | M0 |
|                  | T2b      | N0, N1     | M0 |
| <b>Stade III</b> | T1       | N2         | M0 |
|                  | T2a, T2b | N2         |    |
|                  | T3       | N0, N1, N2 |    |
| <b>Stade IVA</b> | T4       | N0, N1, N2 | M0 |
| <b>Stade IVB</b> | Tout T   | N3         | M0 |
| <b>Stade IVC</b> | Tous T   | Tout N     | M1 |
|                  | Tous T   | N3         | M0 |
|                  | Tous T   | Tous N     | M1 |

## **VII. Facteurs pronostiques :**

Différents éléments permettant d'identifier les facteurs pronostiques.

### **a. L'extension tumorale et ganglionnaire :**

La classification TNM demeure l'élément principal pris en compte pour le choix thérapeutique. En effet, pour les formes non métastatiques l'atteinte ganglionnaire est de loin le facteur pronostique déterminant pour la survie aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (72).

L'existence d'une atteinte ganglionnaire simultanée au niveau cervical et rétropharyngé serait associée à un plus mauvais pronostic. De manière schématique, les stades T1–2N0–1 sont de bon pronostic, les stades T3–4, N0–1 ont un risque plus accru de récurrence locale, les stades ganglionnaires plus avancés ont en plus un risque accru de métastases à distance.

**Tableau 10 :** répartition selon l'extension tumoral (T)

| Auteurs        | Nombre | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 | Tx |
|----------------|--------|----|----|----|----|----|----|
| Frikha (73)    | 74     | 1  | 4  | 14 | 25 | 29 | 1  |
| Sahraoui (74)  | 65     | 0  | 17 | 19 | 12 | 17 | 0  |
| Ingersoll (75) | 57     | 1  | 3  | 10 | 22 | 21 | 0  |

**Tableau 11** : répartition selon l'extension ganglionnaire (N)

| Auteurs        | Nombre | N0 | N1 | N2 | N3 |
|----------------|--------|----|----|----|----|
| Frikha (73)    | 75     | 4  | 18 | 28 | 23 |
| Sahraoui (74)  | 65     | 3  | 19 | 22 | 21 |
| Ingersoll (75) | 57     | 4  | 2  | 34 | 17 |

**b. Selon l'âge :**

L'influence de l'âge au diagnostic est controversée, avec un pronostic qui serait meilleur chez l'enfant après ajustement sur le stade bien que des résultats contraires ont été également rapportés. (76)

L'étude de Haldum et al sur une série de 357 patients a retrouvé une différence significative en terme de survie globale entre les patients dont l'âge est supérieur ou inférieur à 45 ans en faveur des plus jeunes. (77)

**c. Selon le sexe :**

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

Haldum a retrouvé que les femmes avaient un meilleur pronostic que les hommes en terme de survie globale à 2 ans, à 5 ans et à 10 ans, et en terme de survie sans rechute à 2 ans et à 5 ans (77)

Mu-Tai Liu a également retrouvé une différence significative en termes de survie globale en faveur du sexe féminin (78).

**d. Selon le type histologique :**

Aussi bien chez le sujet âgé que chez le sujet jeune le pronostic est meilleur pour les carcinomes indifférenciés par rapport au carcinome épidermoïde (79, 80, 81, 82)

Le taux de survie varie entre 41% et 76% pour les UCNT et entre 34% et 48% pour les carcinomes épidermoïdes (83, 84).

**e. La sérologie du virus de l'Epstein Barr :**

ADN de l'EBV circulante dans le sérum : semble être le facteur biologique pronostic le plus fort. Un taux élevé avant traitement est un facteur de mauvais pronostic. D'autre part un taux détectable après traitement indique la probabilité élevée de rechute. Une ré ascension du taux d'ADN peut précéder la rechute de 6 mois. (85)

Le taux sérique de l'enzyme lactico-deshydrogénase (LDH) a aussi fait l'objet d'étude comme facteur pronostique par plusieurs auteurs (85). Ces facteurs biologiques n'ont pas été recherchés chez nos malades.

**VIII. Traitement :****1. But :**

Les traitements du cancer du cavum ont pour but de :

- Enrayer ou de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales.
- Réduire le risque de récidence locale et à distance.
- Augmenter la survie.
- Améliorer la qualité de vie.

## 2. Moyens :

### a. Radiothérapie :

Du fait de l'impossibilité d'obtenir une résection carcinologiquement satisfaisante de ces tumeurs proches de la base du crâne et de leur radiosensibilité, le traitement local des cancers du cavum repose sur la radiothérapie.

#### - Technique de la radiothérapie classique :

Les techniques de radiothérapie varient d'un centre à l'autre (86, 87, 88). Dans la plupart des institutions, la tumeur primitive est irradiée par deux faisceaux latéraux, opposés, d'un accélérateur linéaire de 4 à 6 MV ou d'un appareil de télécobaltothérapie (86, 87). Dans certaines institutions, un faisceau antérieur est ajouté pour uniformiser la dose dans les tumeurs qui présentent une extension vers les fosses nasales [25, 105] mais d'autres techniques utilisent deux faisceaux antéropostérieurs (87) ou une arcthérapie (87).

- Dans le cadre des petites tumeurs ces techniques permettaient de diminuer la dose dans les glandes salivaires, les oreilles internes, le tympan et les articulations temporo-maxillaires.
- La dose totale délivrée varie de 65 Gy à 70 Gy, délivrée, par fractions de 1,8 à 2 Gy, cinq fois par semaine. Les aires ganglionnaires supérieures sont irradiées par des faisceaux latéraux qui sont réduits en arrière à la dose de 45 Gy afin de protéger la moelle.
- La partie postérieure des aires ganglionnaires supérieures est alors irradiée par des faisceaux d'électrons d'énergie variable. Les aires ganglionnaires cervicales basses et moyennes sont irradiées par un faisceau antérieur de photons en jonction avec les faisceaux latéraux.
- En l'absence d'envahissement parapharyngé latéral ou postérieur, un cache médian permet de protéger le larynx, la moelle et la partie basse du pharynx.

Une dose dite prophylactique, en l'absence d'atteinte ganglionnaire, de 45 Gy à 50 Gy en 4,5 à 5 semaines est considérée comme suffisante mais, en cas d'envahissement, un complément de 15 à 20 Gy en 1,5 à 2 semaines est nécessaire dans les zones initialement envahies.

Des caches personnalisés sont confectionnés afin de protéger les régions anatomiques saines à distance de la maladie. Itami et al. ont défini une irradiation adaptée qui permettrait d'avoir un taux de contrôle acceptable de la tumeur primitive. La dose délivrée dans le volume tumoral devait être d'au moins 60 Gy. Le volume irradié devait inclure le sinus sphénoïdal en totalité et la glande pituitaire ainsi que la moitié postérieure des fosses nasales. La limite postérieure devait être au niveau du bord antérieur du canal médullaire et la limite inférieure à la base de la loge amygdalienne (89). Sham et al. ont montré que la protection de l'hypophyse n'entraînait pas d'augmentation de la fréquence des rechutes des tumeurs en l'absence d'extension vers la base du crâne (90).

Les carcinomes du cavum sont très radiosensibles. Pour des tumeurs classées T1-2, des taux de contrôle de l'ordre de 80 à 90 % ont été obtenus, ceux des patients atteints de tumeur localement plus évoluée ou avec de grosses adénopathies étaient de l'ordre de 40 à 60 % (91,92, 93, 94, 95, 96, 97). Les taux de survie à cinq ans varient en fonction des séries et des stades de la maladie, de 50 à 65 % pour les patients atteints de tumeur localisée (86, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110) (tableau 12) et de 10 à 40 % pour les patients atteints de tumeur plus évoluée [111, 112, 113, 114).

**Tableau 12 : Taux de survie et de rechute locale des patients traités par irradiation exclusive**

| Séries                 | Année de publication | Nombre de patients | Taux de récurrence locale | Taux de survie globale à 5 ans (%) |
|------------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Wang et al. (111)      | 1975                 | 1035               | NP*                       | 20%                                |
| Hoppe et al. (91)      | 1976                 | 82                 | 39%                       | T1 : 76%                           |
|                        |                      |                    |                           | T2 : 68%                           |
|                        |                      |                    |                           | T3 : 55%                           |
| Shu-Chen et al. (110)  | 1980                 | 1605               | 15,7%                     | 32%                                |
|                        | 1980                 | 109                | NP                        | 40%                                |
| Marcial et al. (94)    | 1980                 | 111                | T1-2 : 9,5%               | NP                                 |
| Bedwinek et al. (116)  |                      |                    | T3 : 381%                 |                                    |
|                        |                      |                    | T4 : 54%                  |                                    |
| Mesic et al. (117)     | 1981                 | 251                | 19,5%                     | 52%                                |
| Hsu et al. (100)       | 1982                 | 1578               | NP                        | 48%                                |
| Chu et al. (98)        | 1984                 | 80                 | T1 : 24%                  | 36%                                |
|                        |                      |                    | T2 : 21%                  |                                    |
|                        |                      |                    | T3 : 63%                  |                                    |
|                        |                      |                    | T4 : 45%                  |                                    |
| Vikram et al. (97)     | 1985                 | 107                | 31%                       | NP                                 |
| Rahima et al. (109)    | 1986                 | 91                 | 18,6%                     | 62%                                |
| Budihna et al. (86)    | 1987                 | 74                 | 53%                       | 38%                                |
| Qin et al. (108)       | 1988                 | 1379               | 29%                       | 41%                                |
| Chen et al. (122)      | 1989                 | 1127               | NP                        | 30,5% à 10ans                      |
| Luo et al. (104)       | 1989                 | 1882               | A 5ans 67 à 71%           | 34,6%                              |
| Lee et al. (101)       | 1992                 | 5037               | 30%                       | 52%                                |
| Liu et al. (102)       | 1992                 | 1136               | NP                        | 52,3%                              |
| Min et al. (107)       | 1994                 | 421                | NP                        | Stade I : 89,7%                    |
|                        |                      |                    |                           | Stade II : 75,9%                   |
|                        |                      |                    |                           | Stade III : 51,3%                  |
|                        |                      |                    |                           | Stade IV : 22,2%                   |
| Eara et al. (124)      | 1997                 | 378                | NP                        | 48%                                |
| Sanguinetti et al.(96) | 1997                 | 378                | 34% à 10 ans              | 48%                                |

\*NP : non précisé

### ❖ AMÉLIORATION DE LA RADIOTHÉRAPIE

Itami et al., dans une étude sur 67 cas de cancers du nasopharynx, ont séparé les patients en fonction de la dose et de la technique d'irradiation, considérée comme adaptée ou non (cf. supra). Il y avait une différence de taux de contrôle local à trois ans entre les patients qui avaient eu une technique d'irradiation adaptée et ceux qui ne l'avaient pas eu, respectivement 81 % et 46 % ( $p = 0,007$ ) (89). Afin d'améliorer les résultats obtenus avec la radiothérapie classique plusieurs innovations ont été utilisées.

#### ❖ Balistique

Les contours Lee et al. ont comparé les résultats de plus de 5 000 patients entre deux périodes pendant lesquelles les techniques de traitement étaient différentes. Ils ont noté une augmentation des taux de contrôle local et de survie dans la période la plus récente. Une des causes principales a été l'introduction du fibroscope souple, qui a permis une meilleure visualisation tumorale, et l'utilisation de la scanographie qui a permis de mieux définir les extensions intracrâniennes et parapharyngées.

Ces données supplémentaires ont permis de mieux définir le volume tumoral macroscopique dans lequel une dose d'irradiation maximale devait être délivrée principalement au niveau para et oropharyngé (88,92, 93). Pour T. Liu, il n'y a aucun doute quant au rôle de la scanographie et de l'IRM dans l'augmentation du contrôle local des cancers du nasopharynx, dont le volume est plus sûrement défini par l'IRM.

Cette définition est un des facteurs d'augmentation, ces dernières années, du taux de contrôle local tumoral, de la diminution des effets secondaires et donc de l'augmentation de l'index thérapeutique de la radiothérapie (102).

### ❖ Amélioration du choix des faisceaux

Les photons X de haute énergie permettent une meilleure homogénéité de la dose dans le volume tumoral que les photons gamma des appareils de cobalt. Kutcher et al. ont précisé que les photons X d'énergie supérieure ou égale à 6 MV ont permis de réduire la dose d'irradiation aux organes sains par comparaison aux photons de cobalt (103).

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

L'augmentation moyenne de dose dans ce volume était de 13 % par la technique 3D comparativement à celle 2D. La probabilité de contrôle tumoral sans complication était augmentée de 15 % avec la technique 3D (127). Dans une série de neuf patients irradiés par une technique conformationnelle au Centre Alexis Vautrin, une seule tumeur a récidivé, mais seulement 20 % du volume tumoral était couvert par l'isodose 70 Gy, et pour les huit autres, au moins 90 % du volume tumoral était couvert par l'isodose 95 % (128).

La protonthérapie est une technique sous tendue par les avantages balistiques des protons, un parcours fini caractérisé par le pic de Bragg et une faible pénombre latéral des faisceaux (130). Ces caractéristiques permettent d'augmenter la dose d'irradiation dans ces tumeurs et de diminuer la dose dans les d'organes avoisinants à risque de complications tardives. La technique de protonthérapie a été comparée, dans différents organes, très favorablement aux autres techniques de radiothérapie les plus récentes, comme la radiothérapie conformationnelle 3D par photons, sans ou avec modulation d'intensité (131, 132).

Comparativement à une technique par photons seulement, Brown et al. ont montré que l'irradiation par protons pouvait augmenter la dose moyenne de 5 Gy dans le volume tumoral et diminuer de façon substantielle la dose dans les organes à risque (131).

Hunt et al. ont traité 23 patients en utilisant une dosimétrie inverse avec modulation d'intensité. Ils ont comparé la dosimétrie avec celle obtenue par une technique classique de deux ou trois faisceaux et une technique de planification en trois dimensions. Les doses moyennes délivrées dans le volume cible planifié étaient respectivement de 77,3 Gy, 67,9 Gy et 74,6 Gy. Cette amélioration a permis de couvrir près de 95 % du volume tumoral par l'isodose 70 Gy avec la technique utilisant l'irradiation par modulation d'intensité contre 46 % par la technique à deux faisceaux parallèles, mais ceci au prix d'une augmentation importante du nombre de faisceaux. Les doses moyennes maximales délivrées dans la moelle épinière étaient de 34,5 Gy, 49 Gy et 44 Gy. Le volume de mandibule ou de lobes temporaux recevant plus de 60 Gy était diminué de 10 à 15 % par la modulation d'intensité en comparaison à ceux irradiés après dosimétrie classique ou en trois dimensions. Les résultats d'une série de 30 patients atteints d'un cancer du cavum ont été rapportés avec un suivi de seulement deux ans. Le taux de contrôle local et régional était de 100 % (133).

Si la dose délivrée aux glandes salivaires était moins importante avec la modulation d'intensité, sa réduction ne permettait pas d'atteindre une dose pouvant éviter les complications salivaires (134). La distribution de dose est significativement améliorée par la modulation d'intensité par rapport au complément d'irradiation par la technique 3D, avec une meilleure couverture du volume tumoral, et une meilleure protection des tissus sains. Les « points chauds » sont plus petits et plus facilement gérables et donc l'augmentation de dose plus sécurisante (134).

### ❖ RADIOTHÉRAPIE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES

Kondziolka et Lunsford ont présenté le premier cas de traitement d'un carcinome du nasopharynx par radiochirurgie (135).

- Cmelak et al. ont rapporté les résultats d'une radiochirurgie de sept à 16 Gy en une fraction, chez 11 patients, en complément d'une irradiation classique qui avait délivré 64,8 à 70 Gy. Bien que la durée médiane de surveillance ait été courte, 18 mois, aucune tumeur n'a rechuté (136).
- Tate et al. ont présenté une mise à jour récente des résultats obtenus chez 23 patients atteints d'un cancer du nasopharynx de stade III ou IV. La dose médiane de radiochirurgie était de 12 Gy et était délivrée après une irradiation classique de dose médiane de 66 Gy. Avec une durée de surveillance de 21 mois, aucune tumeur n'a récidivé localement (137).
- Ahn et al. ont présenté les résultats de 19 patients atteints d'un cancer du cavum en complément à une irradiation classique. L'irradiation en conditions stéréotaxiques était fractionnée et a délivré une dose médiane de 16 Gy par fraction de 2 Gy en complément d'une dose médiane de 55,8 Gy délivrée par radiothérapie classique. Avec une durée de surveillance médiane de 28 mois, le taux de contrôle local était proche de 95 % (138).
- Une des limitations de la radiochirurgie est la disponibilité du matériel et de la technique dans les pays de forte endémie. Les résultats d'augmentation de dose en termes de contrôle local semblent toutefois très satisfaisants.

### **b. LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LA CHIMIORADIOTHÉRAPIE**

Alors que la radiothérapie classique est considérée comme efficace sur les tumeurs du cavum peu évoluées, les taux de contrôle local et de survie des patients atteints de cancer du nasopharynx localement évolué sont décevants (92, 93, 95, 96, 97, 112, 113). Les difficultés techniques de la radiothérapie (116, 118, 140, 141, 142)

et le risque de rechute métastatique (112), ont alors conduit à reconsidérer le rôle de la chimiothérapie.

Il était alors logique d'utiliser la chimiothérapie en situation adjuvante ou néoadjuvante ou concomittante (112, 121). Cette approche était argumentée par les résultats de grands essais randomisés ayant inclus des patients atteints de cancers de la sphère ORL et qui avaient montré une diminution du taux de dissémination métastatique (143, 144), et cet avantage a été évalué dans plusieurs études pour les cancers du cavum (87, 145, 115). Bien que l'association des sels de platine et de la radiothérapie ait augmenté les taux de survie globale des patients atteints de cancer du cavum localement évolués, le rôle de la chimiothérapie sur le contrôle local n'a pas été clairement établi (146, 147, 148, 149, 150).

- **Drogues actives** : méthotrexate, doxorubicine, bléomycine, le 5-fluoro-uracile, mitoxantrone, épirubicine, cisplatine RO= 15–31%
- Nouvelles drogues : taxanes, gemcitabine, capecitabine, carboplatine, oxaliplatine
- **Protocoles** :
  - ✓ Des taux de réponse supérieurs ont été obtenus avec des schémas combinés
  - ✓ Anciens doublets : cisplatine–5– fluoro–uracile, cisplatine–épirubicine, épirubicine–bléomycine.
  - ✓ Nouvelles doublets avec platine : gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, capecitabine
- Les études de phase II incluant le cisplatine ont montré des taux de réponses élevés (70 à 80 %) (151) :
  - ✓ Cisplatine–anthracycline : a permis d'obtenir un taux de RO allant de 40 à 75 % par rapport à celle ne contenant pas une anthracycline

- ✓ Triplet : BEC : Epirubicine, Cisplatine, Bléomycine : 45 % de RO dont 25 % de rémissions complètes (RC), 10 % des cancers métastatiques sont maintenus en RC prolongée.

#### ❖ LA CHIMIOTHÉRAPIE NEOADJUVANTE (TABLEAU 13)

Les premiers essais de chimiothérapie néoadjuvante contenant au moins un sel de platine délivraient deux ou trois cycles de chimiothérapie toutes les trois semaines. Les résultats étaient très encourageants (tableau 13) avec des taux de réponse de 53 à 98 %. La toxicité était en général acceptable (152, 153, 154, 155, 156, 157).

- Dans l'essai du Dana Farber, 24 patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante 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 de 57 % (154).
- Au Princess Margaret Hospital, 49 patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiothérapie. Le taux de réponse globale à la chimiothérapie était de 75 % mais il n'y avait pas de différence de taux de survie actuarielle ni sans maladie par rapport à une série historique (157).
- Au MD Anderson Cancer Center, 47 patients atteints d'un cancer localement évolué ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante qui a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 93,2 %. Avec une durée de surveillance médiane de 53 mois, les taux de survie globale à deux, quatre et six ans étaient respectivement de 80 %, 71,6 % et 67,4 % (155).
- Garden et al., du même institut, ont rapporté les résultats obtenus chez 65 patients atteints d'une tumeur de stade IV (AJCC), qui ont reçu une chimiothérapie d'induction délivrant deux à trois cycles de cisplatine et de 5-fluoro-uracile suivie d'une radiothérapie. Les résultats ont été comparés à ceux

de 36 patients traités par irradiation exclusive. Il y avait une augmentation significative des taux de contrôle local et de survie sans récurrence et globale à cinq ans dans le groupe qui avait reçu une chimiothérapie par rapport au groupe sans chimiothérapie, respectivement, 68 % contre 56 % ( $p = 0,02$ ), 64 % contre 37 % ( $p = 0,01$ ) et 86 % contre 56 % ( $p = 0,009$ ) (158).

- Une autre équipe du même Institut a comparé, par analyse d'appariement, les résultats obtenus chez 61 patients traités par trois cycles d'une chimiothérapie associant cisplatine et 5-fluoro-uracile suivis d'une radiothérapie et 61 patients pris dans une série de 378 traités par irradiation exclusive. Les taux de rechute métastatique à cinq ans étaient significativement différents, respectivement 19 % et 34 % ( $p = 0,019$ ), ce résultat s'est traduit par de meilleurs taux de survie sans maladie et globale dans le groupe association que dans le groupe radiothérapie exclusive, respectivement, 64 % et 42 % ( $p = 0,015$ ) et 69 % et 48 % ( $p = 0,015$ ) (149).
- À l'Institut Gustave Roussy, 39 patients atteints d'une tumeur classée N3 ont été traités par trois cycles de chimiothérapie néoadjuvante associant bléomycine, épirubicine et cisplatine (BEP) qui ont permis d'obtenir un taux de contrôle local de 98 %. Avec une durée de surveillance médiane de 50 mois, le taux de survie globale était de 64 % (153).
- Dans la même institution, 30 patients atteints d'un cancer localement évolué ont reçu deux cycles de chimiothérapie néoadjuvante associant cisplatine, 5-fluoro-uracile et bléomycine puis une radiothérapie de 70 Gy en deux parties égales séparées par une 3e cure du même protocole de chimiothérapie. La toxicité était acceptable. Avec une durée de surveillance médiane de 55 mois, le taux de survie globale était de 52 % (159).

- À l'université de Séoul, Hong et al. ont fait une analyse comparée des résultats de 55 patients atteints d'un cancer du nasopharynx de stade III ou IV, traités par un à trois cycles de chimiothérapie à base de sel de platine et de 5-fluoro-uracile suivie de radiothérapie et de 82 patients traités par irradiation exclusive. Avec une durée de surveillance de 48 mois, les taux de survie globale étaient respectivement de 71 % et 59 % ( $p = 0,04$ ), les taux de survie à cinq ans sans récurrence et sans métastase étaient supérieurs dans le groupe chimiothérapie, respectivement 63 % et 52 % ( $p = 0,04$ ), et 84 % et 66 % ( $p = 0,01$ ) (160).
- Au Prince of Wales Hospital, durant la période 1984– 1986, 407 patients qui avaient un cancer non métastatique ont reçu une chimiothérapie avec une intention curative. Cent-sept patients qui avaient de grosses adénopathies ont reçu deux à trois cycles de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et de 5-fluoro-uracile suivie de radiothérapie. Ils ont été comparés à 154 patients qui avaient des adénopathies de moins de 4 cm traités uniquement par irradiation. Les taux de réponse des adénopathies après l'un ou l'autre des traitements étaient de 93,2 %, dont 46,2 % de réponses complètes. Les patients qui avaient de gros ganglions et qui ont reçu la chimiothérapie avaient des taux de survie globale, de rechute locale, de rechute à distance, identiques à ceux qui avaient de petites adénopathies traités par une irradiation uniquement (115,161).
- Dans une autre étude rétrospective, la même équipe a comparé les résultats de 209 patients traités par deux ou trois cycles d'une chimiothérapie néoadjuvante associant cisplatine et 5-fluoro-uracile suivis d'une radiothérapie et 409 patients traités uniquement par irradiation. Ils ont montré une augmentation significative du taux de contrôle local chez les patients atteints d'un cancer de stade III ou IV qui avaient reçu une chimiothérapie. Mais cette augmentation ne

s'est pas traduite par une amélioration des taux de survie globale ou sans récurrence. Les auteurs ont expliqué les résultats par la contraction du volume tumoral sous chimiothérapie, permettant une irradiation englobant mieux la tumeur. Ces résultats encourageants en termes de contrôle local et de survie n'ont conduit qu'à deux essais randomisés qui ont comparé une chimiothérapie néoadjuvante associée à une radiothérapie et une radiothérapie exclusive.

- Devant les résultats encourageants des premières études (153), l'institut Gustave Roussy a débuté un essai multicentrique, international, prospectif qui a randomisé 339 patients atteints d'un cancer indifférencié (UCNT) classé au moins N2. Cet essai a comparé trois cycles de BEP suivie d'une radiothérapie et une radiothérapie seule. Avec une durée de surveillance médiane de 49 mois, il y avait une différence significative de survie sans maladie en faveur de la chimiothérapie ( $p < 0,01$ ), malgré un taux de mortalité lié au traitement supérieur dans ce bras (8 %) qui pouvait expliquer l'absence de bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale (171).
- Une mise à jour récente avec un délai de surveillance moyen de 74 mois a confirmé ces résultats (165). Cet essai a cependant été critiqué car les patients n'avaient pas été stratifiés en fonction de la classification de Ho. Aussi, tant que les résultats ne sont pas considérés comme définitifs, cette chimiothérapie agressive ne peut pas être considérée comme un traitement de routine (166).
- Au Queen Mary Hospital de Hong Kong, 179 patients atteints d'un cancer classé T3 (classification de Ho) N2–3 ont été randomisés entre deux ou trois cycles de chimiothérapie néoadjuvante d'une association de cisplatine et épirubicine suivis d'une radiothérapie et une radiothérapie exclusive. Avec une durée de surveillance médiane de 70 mois, il n'y avait pas de différence de taux de survie globale, sans rechute, sans rechute locale, sans rechute ganglionnaire et sans

rechute métastatique. Les taux de rechute local étaient, respectivement, de 28 % et 23 %, et ceux de rechute métastatique de 44 % et 43 % (167, 168).

Globalement, malgré les résultats encourageants en termes de réponse immédiate, principalement sur les adénopathies de gros volume, la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas permis d'améliorer clairement les taux de contrôle local ou métastatique et de survie comparativement à ceux obtenus par la radiothérapie seule. Il est cependant à noter que la chimiothérapie à base de sels de platines et d'anthracyclines a été utilisée principalement dans les carcinomes indifférenciés avec un taux de réponse complète de l'ordre de 20 %.

**Tableau 13 : Résultats des chimiothérapies néoadjuvantes**

| Série                   | Nombre de patients | Chimiothérapie                          | Taux de réponse complète (RC) et de réponse partielle (RP) à la chimiothérapie | Taux de RC à la chimiothérapie et à la radiothérapie (%) | Taux de survie                             |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Aticharkan et al.(169)  | 28                 | Cisplatine<br>5FU                       | NP                                                                             | 82%                                                      | 64%(SG)                                    |
| Azli et al.(159)        |                    | Cisplatine<br>Bléomycine<br>5 FU        | RC : 10%<br>RP : 73%                                                           | 93%                                                      | 57% (SG) à 4 ans                           |
| Bachouchi et al. (163)  | 39                 | Bléomycine<br>Epirubicine<br>Cisplatine | RC : 66%<br>RP : 32%                                                           | 100%                                                     | NP                                         |
| Clarck et al. (154)     | 24                 | A base de<br>cisplatine                 | RC : 29%<br>RP : 46%                                                           | 77%                                                      | 57% SSR à 2 ans                            |
| Dimery et al. (155,170) | 43,47              | Cisplatine                              | RC : 20,5%<br>RP : 72,7%                                                       | 86%                                                      | 80% SG à 2 ans<br>67,4% SG à 6 ans         |
| Garden et al. (158)     | 65                 | 5FU<br>Cisplatine                       | RC : 11%<br>RP : 75%                                                           | 64%                                                      | 68% SG à 5 ans                             |
| Geara et al. (202)      | 61                 | 5FU<br>Cisplatine                       | RC : 18%<br>RP : 61%                                                           | 64%                                                      | 69% SG à 5 ans                             |
| Hong et al. (150)       | 30                 | 5FU<br>Cisplatine                       | RC : 4%<br>RP : 75%                                                            | 60%                                                      | 71% SG à 4 ans                             |
| INCSG (164)             | CT+RT :<br>171     | 5FU<br>Bléomycine                       | RC : 47%<br>RP : 44%                                                           | CT-RT : 55%<br>RT seule : 34%                            | Pas de différence de<br>médiante de survie |

|                          |                  |                                                       |                                         |                              |                          |
|--------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| El Gueddari* (165)       | RT seule:<br>168 | Epirubicine<br>Cisplatine<br>Cisplatine<br>Bléomycine | Adénopathies<br>RC : 8/36<br>RP : 19/36 | p<0,01<br>82%                | 34% SG à 3               |
| Tannock et al. (150,172) | 49               | Méthotrexate<br>+/- 5FU                               | Adénopathies                            | NP                           | NP                       |
| Teo et al.(173)          | 209              | Cisplatine<br>5FU                                     | RC : 20,1%<br>RP : 62,7%                |                              |                          |
| Chua et al.** (167,168)  | CT+RT :16<br>7   | Epirubicine<br>Cisplatine                             | Tm primitive<br>RC : 6,2%<br>RP : 56%   | CT-RT : 94%<br>RTseule : 87% | SGG 3 ans CT-RT<br>78%   |
|                          | RTseule :<br>167 |                                                       | RC : 18%<br>RP : 66%                    | P<0,041                      | SG 3 ans RT seule<br>71% |

\* : essai phase II randomisé, \*\* : essai phase III randomisé

### ❖ LA CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE :

Afin de ne pas augmenter l'intervalle de temps entre le diagnostic et la radiothérapie, pierre angulaire du traitement des cancers du nasopharynx non métastatiques, une chimiothérapie adjuvante à une radiothérapie a été proposée. La plupart des études sont rétrospectives et ont inclus peu de patients.

- Rahima et al. ont comparé dans une série de 77 patients ceux qui avaient eu une radiothérapie exclusive et ceux qui en plus de l'irradiation avaient reçu six à 12 mois d'une chimiothérapie associant du cyclophosphamide, du méthotrexate, du 5-fluoro-uracile ou de la bléomycine. Il y avait une différence statistiquement significative en termes de survie globale, de survie sans récurrence et d'incidence de métastases, en faveur du groupe qui avait reçu la chimiothérapie, respectivement 61,4 % et 83,3 % ( $p = 0,02$ ), 49,7 % et 77 % ( $p = 0,05$ ) et  $p < 0,05$  (120).
- Dimery et al. ont comparé rétrospectivement 34 patients traités par une irradiation suivie d'une association de chimiothérapie incluant ou non des sels de platine à 69 patients appariés traités par une irradiation exclusive. Le taux de contrôle local était supérieur dans le groupe qui avait reçu le traitement associé à celui du groupe traité par une irradiation exclusive, respectivement 78 % et 44 % ( $p = 0,001$ ), la médiane de survie n'était pas atteinte dans le premier groupe et était de 67 mois dans le second ( $p = 0,04$ ) mais l'incidence de récurrence métastatique était identique (170).
- D'autres études rétrospectives n'ont montré aucun avantage de la chimiothérapie adjuvante (175, 176, 177).
- Un seul essai randomisé a inclus 229 traités à l'Institute Nazionale Tumori de Milan. Il n'a pas pu prouver d'augmentation des taux de contrôle local ni de survie chez les patients qui ont reçu six cycles de chimiothérapie adjuvante associant vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine. Avec une durée de surveillance médiane d'environ 42 mois, les sites de rechute étaient identiques

entre les deux groupes, avec environ 50 % de rechutes métastatiques (178). Cependant, La critique majeure de cet essai a été de ne pas avoir introduit de sels de platine dans la chimiothérapie et le délai entre la chimiothérapie et la fin de l'irradiation était probablement trop long (179).

L'utilisation de la chimiothérapie adjuvante n'a pas montré clairement de bénéfice en termes de contrôle local et de survie globale.

#### ❖ LA CHIMIORADIOTHÉRAPIE concomittante :

L'expérience de la chimioradiothérapie dans les cancers du nasopharynx a été limitée du fait du risque de mucite et de myélosuppression comme cela avait été observé dans les premiers essais de traitement concomitant dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures avec l'utilisation du 5-fluoro-uracile, du cisplatine ou de la mitomycine C.

D'autre part, deux essais de phase II de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, mais ne contenant pas de cisplatine, n'avaient pas montré d'augmentation de la durée de survie globale (180, 181).

Le cisplatine a clairement un avantage comme chimiothérapie d'association car le champ de sa toxicité ne recouvre pas celui de la radiothérapie. Un ensemble d'expériences a montré que le cisplatine inhibait la réparation des cassures sublétales ou potentiellement létales, favorisait la réoxygénation, le recrutement des cellules en phase de prolifération et radiosensibilisait les cellules hypoxiques. Le cisplatine est aussi un des médicaments les plus efficaces dans ces cancers.

- Comparant deux périodes de traitement des tumeurs du cavum, avant et après 1980, Lee et al., ont noté une amélioration des taux de survie et de contrôle local chez les patients traités après 1980 ; outre les améliorations de la balistique de la radiothérapie, une autre cause envisagée était l'apparition du cisplatine dans l'arsenal thérapeutique de cette institution (101).
- Al-Sarraf et al. ont rapporté les résultats d'un essai de phase II qui avait inclus 27 patients traités par 100 mg/m<sup>2</sup> 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 (182, 183).

- En conséquence, le Head and Neck Intergroup a randomisé 138 patients atteints d'un cancer du cavum de stade III ou IV (UICC/AJCC) entre une irradiation de 70 Gy avec des fractions quotidiennes de 2 Gy associée ou non à une chimiothérapie à base de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine toutes les 3 semaines suivie de trois cycles de chimiothérapie adjuvante associant du cisplatine et du 5-fluorouracile. La médiane de survie sans progression était de 13 mois dans le bras radiothérapie seule et de 52 mois dans le bras association. Les taux de survie globale à deux ans étaient respectivement de 55 % et de 80 % (146). Cependant, quelques critiques pouvaient être faites à cet essai interrompu prématurément après une analyse intermédiaire. Le taux de patients atteints d'une tumeur de grade 3 (indifférenciée) était de l'ordre de 45 %, ce qui correspond à une distribution des pays non endémiques car dans les pays asiatiques ce taux approche les 90 %. D'autre part, il n'est pas possible de différencier les rôles respectifs de la chimiothérapie adjuvante de celle de l'association concomitante dans les résultats.
- Cependant, d'autres études étudiant la chimiothérapie adjuvante n'ont pas montré un bénéfice et seulement 55 % des patients de cette étude ont eu la chimiothérapie adjuvante complète, ce qui pourrait laisser supposer un rôle prépondérant à la chimioradiothérapie. Sur les 193 patients entrés dans l'étude, seulement 147 ont été considérés comme éligibles pour l'analyse et une des raisons de cette inéligibilité était l'absence de panendoscopie, ce qui peut être considéré comme discutable comme moyen d'évaluer une réponse.

En complément de réponse à ces remarques, plusieurs séries ont été publiées avec un schéma thérapeutique comparable et confirmant globalement les résultats de cette première étude.

- Maoleekoonpairoj et al. ont publié des résultats de 28 patients atteints d'un cancer de stade IV. Il y avait une injection de cisplatine concomitante en moins et un cycle adjuvant en plus par rapport au protocole de Al-Sarraf et al. Avec une durée de surveillance médiane de 58 mois, les taux de survie globale à deux et quatre ans étaient de 85 % et 78 %, ces résultats étaient supérieurs à ceux obtenus avec une série historique de patients traités par une irradiation exclusive (184).
- Récemment, Tan et al. ont présenté les résultats d'une étude de faisabilité chez 57 patients atteints dans 93 % des cas d'un carcinome indifférencié. Le schéma thérapeutique était le même que celui de l'Intergroup. La chimiothérapie concomitante a pu être délivrée complètement chez 75 % des patients et la chimiothérapie adjuvante chez 63 %. Il y avait deux décès liés à la chimiothérapie. Avec une durée médiane de surveillance de 17 mois, la médiane de survie globale n'était pas atteinte mais 14 tumeurs avaient récidivé et 11 patients étaient décédés de maladie. Il n'y avait eu que deux récurrences locales (185).
- Cooper et al. ont rapporté leur expérience du protocole de l'Intergroup chez 35 patients atteints d'un cancer de stade III ou IV. Quarante-neuf pour cent des patients avaient une tumeur classée selon l'OMS de type 2 ou 3. Le taux de réponse complète était de 85 %, et les taux de survie sans récurrence et globale à trois ans, respectivement, de 93 % et 65 % (148).
- Pour des stades tumoraux identiques à ceux de l'essai de l'Intergroup, les résultats étaient comparables. Les auteurs ont conclu que, pour une population dont l'anatomopathologie des tumeurs était identique à celle des études asiatiques, les résultats de l'essai de Al-Sarraf et al. étaient superposables.

- Serin et al. ont présenté les résultats d'une étude rétrospective intéressante où 70 patients atteints de cancer de tous stades ont reçu une radiothérapie externe à la dose de 60 à 70 Gy avec ou sans complément par curiethérapie et une chimiothérapie à base de cisplatine hebdomadaire. La tolérance était bonne, le contrôle locorégional complet était obtenu chez 63 patients. Les rechutes systémiques étaient les plus fréquentes, le taux de survie globale à trois ans était de 75 % (187).
- La toxicité des associations chimioradiothérapie n'est pas négligeable, celle-ci a conduit Ong et al. à arrêter un protocole associant 20 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et 1 000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluoro-uracile de j1 à j4 concomitants à l'irradiation, bien que le taux de réponse ait été de 100 % (188). La chimioradiothérapie a principalement été utilisée dans les tumeurs de stade III ou IV. Cependant, 10 à 15 % des cancers du cavum de stade I ou II récidivent localement ou à distance.
- Cheng et al. ont rapporté leur expérience dans les stades plus précoces de la maladie. Quarante-quatre patients ont reçu soit une irradiation seule soit une chimioradiothérapie. La radiothérapie était classique dans les deux bras et la chimiothérapie associait du cisplatine et du 5-fluoro-uracile, la 1<sup>re</sup> et la 6<sup>e</sup> semaine de l'irradiation, puis séquentiellement pendant deux mois après celle-ci. Onze des 12 patients traités par irradiation seule avaient une tumeur de stade I et aucun des 32 qui ont eu une chimioradiothérapie. Les taux de contrôle local et de survie sans récurrence à trois ans étaient comparables entre les deux groupes, respectivement 91,7 et 100 % et, 91,7 et 96,9 %, conduisant les auteurs à conclure que la chimioradiothérapie dans les tumeurs de stade II permettait d'obtenir des résultats identiques à ceux obtenus dans le stade I avec la radiothérapie exclusive (189).

La chimiothérapie a largement été utilisée dans les cancers du cavum, mais les conclusions sont difficiles à dessiner. Les essais randomisés sont très peu nombreux par rapport aux études de phase II et aux analyses rétrospectives. Seule la chimioradiothérapie semble être associée à un gain de survie très significatif.

D'autre part, actuellement, les résultats de chimioradiothérapie de l'essai de l'Intergroup (146) ont été acceptés par la communauté médicale et ce traitement est devenu la référence des cancers localement évolués, d'autant plus que ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes.

Cependant, dans cet essai, la chimiothérapie était concomitante et adjuvante sans que l'on puisse exactement déduire le rôle que chacune d'entre elle dans l'amélioration du pronostic. De nouveaux essais devraient se développer et principalement sous l'égide des services médicaux des pays asiatiques, où le cancer du nasopharynx est endémique.

❖ **La chimiothérapie en situation métastatique :**

- Les formes d'emblées métastatiques sont plus fréquentes que dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou mais restent assez rares : 3 à 9 % selon les séries publiées.
- Des taux de réponses élevés (70 à 80 %) ont été observés avec des associations de chimiothérapie à base de cisplatine.
- Cependant pas d'étude comparant CMT palliative à BSC ou plusieurs protocoles entre eux pour démontrer la supériorité de l'un par rapport à l'autre et la qualité de vie rarement explorée

- **En monothérapie :**
  - ✓ Séries anciennes : Méthotrexate, Bleomycine, 5FU, CDDP et Carboplatine (RO= 15–31%), 2 phases II démontrant l'efficacité de l'épirubicine, Doxorubicine et mitoxantrone(190)
  - ✓ Séries plus récentes : gemcitabine, capecitabine, Paclitaxel, irinotecan et docétaxel
  - ✓ Après échec des sels de platine gemcitabine, capecitabine et docétaxel RO= 23–48% (190)
- **Polychimiothérapie :**
  - ✓ Doublets à base de platine (RO= 50–90%) et (RC= 5–31%)
  - ✓ En 2<sup>ème</sup> ligne après échec des sels de platine, ont été testées sans aucune étude randomisée les associations sans sels de platine
  - ✓ L'association la plus testée en polychimiothérapie 5FU (1g/m<sup>2</sup> 3–5j) et CDDP 100mg/m<sup>2</sup> avec RO= 66–78% et SM= 11–14 mois. Constitue le standard en première ligne chez plusieurs centres asiatiques
  - ✓ **A l'American Society of Clinical Oncology (ASCO 2016) :** essai comparant chimiothérapie 5FU–CDDP ou Gemcitabine–CDDP pour CNP en récurrence ou métastatique : plus de thrombopénie et leucopénie avec gemcitabine , bénéfice en SSP et en SG dans bras gemcitabine et en terme de réponse objective et taux de contrôle tumoral → gemcitabine + cisplatine devenu un standard en 1<sup>ère</sup> ligne.(101)
- **Polychimiothérapie > 2 drogues**
  - ✓ Essai CAPABLE (CDDP, doxorubicine, bleomycine, méthotrexate, edx) : RO 80%, RC 7%, très toxique, pas de bénéfice sur la SG
  - ✓ D'autres essais de poly CMT : résultats similaires

- **Donc, en situation métastatique :**

- ✓ Protocoles à base de platine standard en première ligne (5FU+CDDP +++)
- ✓ Antracyclines, et bleomycine sont actifs
- ✓ Triplets à base de platine augmentent la RO mais très toxique.
- ✓ Paclitaxel et gemcitabine + cisplatine augmentent RO
- ✓ En 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne : gemcitabine meilleure RO

➤ **LES TRAITEMENTS DE RATTRAPAGE DES RECHUTES DES CANCERS DU CAVUM :**

Les cancers du nasopharynx diffèrent des autres carcinomes de la sphère ORL par leur capacité à rechuter tardivement. Vingt-deux pour cent des patients souffrent d'une rechute au-delà de cinq ans, un long suivi est donc nécessaire pour les détecter (101). Cependant, peu de méthodes permettent de détecter ces rechutes précocement.

Les rechutes peuvent aussi apparaître précocement, Lee et al. ont noté 53 % de récurrences sur 4 157 patients traités pour une tumeur du cavum, le délai médian de rechute après traitement était de 1,4 ans, 83 % des rechutes avaient lieu avant trois ans (101).

Les traitements de rattrapage des récurrences locales des cancers du cavum peuvent entraîner de longues survies (191, 192, 193, 194, 195, 196). Cependant, le traitement optimal reste à établir. Dans tous les cas, ces traitements ne peuvent pas répondre uniquement à des règles générales et doivent être adaptés à chaque cas, prenant en compte l'extension de la maladie récidivante, les doses précédemment délivrées, les volumes irradiés, la condition générale du patient et le matériel disponible dans chaque centre.

Le taux de rechute métastatique peut atteindre 50 % et pour près de 20 % des patients il s'agit du seul site de récurrence de la maladie (87, 62, 145). Plusieurs facteurs favoriseraient ces rechutes, le stade tumoral initial (186, 200, 201), le stade ganglionnaire initial, d'autant plus qu'il est élevé (87, 186, 198, 199), l'extension préstyloïdienne ou l'envahissement parapharyngé (186).

**c. Thérapies ciblées et immunologie :**

- Expression de l'EGFR, VGFR, c-kit constituent des cibles thérapeutiques potentielles.
- Essais ph II chez patients lourdement prétraités.
- Cétuximab + carboplatine : n=59 patients surexprimant EGFR en récurrence locale ou métastatique, prétraitement par platines : RO faible, très toxique, SSP=2,8 mois et SGm=7,8 mois.
- Gefitinib : 2 phase II, résultats décevants.
- Sorafenib : taux de réponse faible.
- Vaccination antivirale : vaccin préventif (EBV) en cours d'investigation.
- *Les anticorps anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PDL1 (durvalumab, avelumab) : le récepteur PD1 (programmed-death-1) à la surface des cellules T interagit avec les ligands PDL1 et PDL2 (programmed-death ligand-1/2) présents dans les tissus périphériques et sur les cellules tumorales ce qui inhibe l'activité cytotoxique de la cellule T. Les anti-PD1 et anti-PDL1 bloquent cette interaction inhibitrice. (204)*

**d. La chirurgie :**

La chirurgie a aussi été utilisée avec succès dans le traitement de patients en situation de rechute sélectionnés. Différentes approches chirurgicales ont été utilisées, trans-palatine, trans-maxillaire, ou trans-cervicale. Les résultats de la chirurgie ne sont donc pas meilleurs que ceux obtenus avec la réirradiation. Bien que le traitement des récurrences des cancers du nasopharynx par chirurgie ne soit pas clairement défini, la chirurgie reste le traitement de choix dans les cas de récurrences ganglionnaires, donc la place de la chirurgie dans le traitement des carcinomes du nasopharynx est très réduite. (205,206)

**e. Soins de support :**

La représentation sociale du cancer demeure associée à la mort, à la douleur, à l'impuissance et à l'incertitude quant à l'avenir. Des épisodes dépressifs peuvent survenir à l'annonce du diagnostic, à l'arrêt du traitement, lors d'une récurrence. Les effets indésirables des traitements chimiothérapeutiques ou radiothérapies surtout chez le sujet jeune peuvent favoriser l'émergence d'épisodes dépressifs, dans un contexte de l'handicap physique et de restriction des activités et/ou des relations sociales, dans un contexte de douleur chronique et de fin de vie.

La prise en charge psychologique de ces malades passe par une connaissance du ressenti du patient et de l'impact du cancer sur la vie quotidienne sans oublier une meilleure information et des explications adaptées.

Certes, l'annonce du diagnostic est un véritable traumatisme, mais lorsque les soins sont terminés, le patient doit retrouver sa vie. C'est ensuite que commence le véritable travail de deuil de cette vie avant le cancer, une période où la personne a le plus besoin de soutien. Retrouver la continuité de sa vie, l'estime de soi et le plaisir de vivre est un travail long, qui nécessite l'aide d'un professionnel.

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

- **Nutrition :**

Une surveillance étroite de l'état nutritionnel est recommandée chez les patients qui ont :

- ❖ Une perte de poids significative : (Perte de poids de 5% sur 1 mois précédent ou de 10% sur 6 mois); et / ou
- ❖ difficulté à avaler en raison de la douleur ou de la tumeur avant le traitement.

Tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des risques nutritionnels et doivent recevoir des conseils en nutrition d'un diététiste et / ou d'un traitement mis en accusation au moyen de diverses interventions nutritionnelles, telles que l'alimentation par sonde ou support de nutrition par voie intraveineuse (mais uniquement si le support entéral n'est pas réalisable).

L'évaluation fonctionnelle avant et après le traitement, y compris l'état nutritionnel, doit être effectuée à l'aide d'outils d'évaluation subjectifs et objectifs. Tous les patients devraient recevoir des conseils diététiques au début du traitement, en particulier avec les traitements basés sur la radiothérapie. Les suivis réguliers avec la diététiste doivent être poursuivis au moins jusqu'à ce que le patient ait atteint un niveau de référence nutritionnellement stable après le traitement. Pour certains patients présentant des problèmes nutritionnels chroniques, ce suivi doit être permanent.

- Agents modulateurs de l'os :

Le remodelage osseux est un processus dynamique et cellulaire par lequel la matrice osseuse minéralisée est constamment résorbée et reformée, de sorte à assurer tout au long de la vie trois fonctions majeures : l'adaptation de la géométrie et de la masse osseuses aux contraintes de la croissance, de la locomotion et de l'exercice ; la réparation des micro-dommages intra-osseux ainsi que l'homéostasie calcique pour laquelle le squelette sert de réservoir. Dans les conditions normales, le remodelage osseux maintient un bilan minéral neutre, à savoir que la quantité d'os reformé équivaut à la quantité d'os soustrait par résorption. Néanmoins, cet équilibre peut être modifié à la faveur d'un gain net de masse osseuse.

Plusieurs traitements pharmacologiques sont disponibles pour traiter les patients à risque élevé de fractures. On retrouve l'hormonothérapie de substitution, les bisphosphonates, le dénosumab, les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques et la calcitonine.

**Tableau 14** : Comparaison des effets osseux des bisphosphonates et du dénosumab

(207)

| Caractéristiques                                                                                                           | Bisphosphonates                                                                             | Dénosumab                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cible</b>                                                                                                               | Ostéoclastes matures (multinucléés)                                                         | Précurseurs et ostéoclastes matures                                                                        |
| <b>Mode d'action</b>                                                                                                       | Inhibition de la FPPS, altération du cytosquelette, inhibition de la résorption             | Antagoniste de RANK ligand, inhibitions du développement, de l'activation et de la survie des ostéoclastes |
| <b>Classe thérapeutique</b>                                                                                                | Agent chimique                                                                              | Anticorps                                                                                                  |
| <b>Mode d'administration</b>                                                                                               | Oral ou i.v.                                                                                | S.c.                                                                                                       |
| <b>Demi-vie biologique</b>                                                                                                 | Semaines à années (dépend de la durée d'administration)                                     | 6 mois (rebond du remodelage à l'arrêt du traitement)                                                      |
| <b>Effets sur le remodelage osseux (CTX)</b>                                                                               | -50 à -70%                                                                                  | -70 à -80%                                                                                                 |
| <b>Effets sur la densité minérale osseuse</b>                                                                              | Colonne lombaire > col du fémur                                                             | > Alendronate, y compris au radius                                                                         |
| <b>Efficacité antifracturaire</b>                                                                                          | Vertébrale: -40 à -70%<br>Non vertébrale: 0 à -25%                                          | Vertébrale: -70%<br>Non vertébrale: -20%                                                                   |
| <b>Effets secondaires principaux</b>                                                                                       | Oral: intolérance digestive<br>i.v.: fièvre, hypocalcémie, altération de la fonction rénale | En cours d'évaluation                                                                                      |
| FPPS: farnésyl pyrophosphate synthase; CTX: marqueur biochimique de la résorption; i.v.: intraveineuse; s.c.: sous-cutané. |                                                                                             |                                                                                                            |

**f. Gestion de toxicité :*****1.1. Liée à la chimiothérapie :***

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

**1.1.1.Toxicité hématologique :**

**Anémie et transfusions :** La plupart des chimiothérapies entraîne à la longue une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire (cisplatine notamment), dont la correction peut nécessiter des transfusions.

**Thrombopénie et transfusions plaquettaires :** Certains antimitotiques ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes (déticène, carboplatine). En général, on connaît le moment de survenue de ces thrombopénies, et on fera pratiquer les numérations sanguines de façon à détecter suffisamment tôt l'hypoplaquettose dangereuse.

**Leucopénie :** La leucopénie n'est pas en soi un problème majeur, si elle est de courte durée. Il faut éviter les possibilités de contaminations externes ou internes (visiteurs, enfants, propreté, etc.).

La survenue d'une fièvre constitue, par contre, une urgence. Elle doit faire pratiquer une numération formule sanguine, et s'il existe une leucopénie faire proposer une hospitalisation rapide pour éviter les chocs septiques rapidement irréversibles.

**1.1.2.Toxicité digestive :**

Les agents cytotoxiques affectent très souvent le système gastro-intestinal pouvant contribuer à un amaigrissement et une cachexie du patient. L'anorexie,

survenant au cours du cancer et souvent aggravé par le traitement, est la principale cause de morbidité et de mortalité des patients. (208)

**Constipation** : Elle est souvent du aux traitements associé tel que les morphiniques et les antiémétiques.

**Diarrhées** : Eliminer une étiologie infectieuse (parasitaire, fungique) et carcinomateuse. Les diarrhées peuvent être précoces (dans les 25 heures suivant le traitement) ou tardives et conduire à une hydratation majeure source de mortalité. (208)

**Toxicité cardiaque :**

- **Toxicité cardiaque du 5FU :**

Le 5 FU est un anti métabolite faisant partie de très nombreux protocoles de chimiothérapie notamment dans le cadre des tumeurs ORL (cisplatine–5FU). (208)

**Clinique** : Cette toxicité aigue revêt plusieurs formes cliniques : angor, ischémie silencieuse, troubles de rythme (ESV), insuffisance cardiaque globale, voir mort subite. Sa fréquence s'est accrue pouvant atteindre 10% et est plus fréquente ne perfusion prolongée, principalement en association avec le cisplatine.

- **Toxicité cardiaque liée aux anthracyclines :**

Il existe trois types de cardiotoxicité aux anthracyclines :

- De façon très rare des phénomènes per-thérapeutiques, probablement sous estimés, sont des troubles du rythmes transitoires à type de tachycardie ventriculaire en salve ou des troubles de conduction.
- La complication la plus fréquente survient environ dans l'année suivant chimiothérapie sous la forme d'une dysfonction diastolique du ventricule gauche suivie dans les cas les plus sévères d'une diminution de la fonction systolique.

- Une cardiotoxicité peut apparaître plusieurs années après le traitement sous la forme d'arythmies et d'anomalies d'éjection du ventricule.

### **1.1.3. Toxicité rénale :**

L'administration de certaines chimiothérapies peuvent induire des tubulopathies. Les sels de platines, l'ifosfamide, le méthotrexate à haute dose, les nitrosourées peuvent provoquer des insuffisances rénales aiguës ou chroniques. (208) La cisplatine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë anurique par tubulopathie (nécrose contournées distales et collecteurs) dans les 24 heures après son administration pour des doses > 50mg/m<sup>2</sup>.

### **1.1.4. Toxicité neurologique :**

L'apparition de manifestations neurologiques au cours d'un traitement par chimiothérapie doit faire évoquer plusieurs possibilités : une étiologie liée à la maladie cancéreuse (méningite carcinomateuse, syndrome paranéoplasique, métastases, compression médullaire), troubles ioniques, infections intercurrentes ou une étiologie iatrogène.

- ❖ Les neuropathies périphériques
- ❖ Syndrome cérébelleux
- ❖ Les encéphalopathies
- ❖ Méningites aseptiques

### **1.1.5. Ototoxicité :**

Cisplatine, vincristine, moutardes azotées, vinblastine, carboplatine, bléomycine ont été décrits comme ototoxiques.

- Le cisplatine est le produit antinéoplasique le plus ototoxique. La surdité est irréversible et s'accompagne d'acouphènes transitoires ou permanents. Pour les autres produits, des cas isolés d'acouphènes et de baisse d'audition ont été rapportés.

### **1.1.6.Alopécie :**

Le degré d'alopécie est variable et directement dépendant de la drogue cytotoxique utilisée, de sa demi-vie et de son mode d'utilisation, bolus ou continue.  
(208)

Les chimiothérapies induisant une alopécie sévère : Cyclophosphamide, Ifosfamide, 5FU, daunorubicine, doxorubicine, bléomycine, vindésine.

Alopécie modérée : Thiotépa, méthotrexate, vinblastine, étoposide, hydroxyurée.

**Traitements préventifs:** Avertir et prévenir les patients de cette complication difficile du point de vue psychologique, social et familial, proposer aux patients de couper ses cheveux pour éviter les chutes par plaques inesthétique, une nutrition équilibrée essentielle, l'ajout de vitamine E ou d'autres suppléments est inutile.

### **4.2. Liée à la radiothérapie :**

La toxicité aigue survient dans les premières semaines de la radiothérapie, et peut durer plusieurs semaines après la fin de l'irradiation. Les effets secondaires aigus pendant l'irradiation sont constants, mais leur intensité et leur durée varient selon la dose et la proportion de volume de l'organe concerné par l'irradiation.

#### **4.2.1.Mucites :**

##### **Clinique :**

Cette complication engendre : Douleurs, Problèmes nutritionnels, Risque d'hospitalisation intercurrente en cas d'aphagie, Surcroit d'infection systémique par destruction de la barrière muqueuse.

##### **Traitement préventif :**

- Confections de gouttières fluorées avant des séances de radiothérapies sur la sphère ORL à appliquer 12 heures par jours à vie.

- Prescriptions de bains de bouches par bicarbonates de sodium 14/000 et d'amphotéricine B suspension (ne pas mélanger les 2 produits, ne pas les avaler) 3 à 6 fois par jour après chaque repas.

#### **4.2.2.Troubles des glandes salivaires :**

La xérostomie est une complication principalement de la radiothérapie de la sphère ORL. Le dysfonctionnement des glandes salivaires sont aussi à l'origine de surinfection buccale par diminution de la sécrétion des IgA. Cette complication est également décrite par certains patients après une chimiothérapie. (208)

**Traitement préventif :** Utilisation de méthode d'irradiation conformationnelle en essayant d'épargner du champ d'irradiation les glandes lacrymales lors du traitement de cancer de la sphère ORL.

#### **4.2.3.Radiodermite :**

La radio dermite se présente dans un premier degré sous la forme d'un érythème. La destruction des cellules basales épidermiques se traduit par un aspect de desquamation sèche.

Une crème cicatrisante émolliente et sans alcool no parfum, appliquée après les séances, permet d'atténuer ces effets. (208)

#### **4.2.4.Dysgeusie :**

En cours de chimiothérapie, les patients décrivent fréquemment un changement de goût. Les aliments non plus la même saveur, deviennent insipide. Un goût métallique, une amertume sont décrits. (208)

**Traitement symptomatique :** Bains bouche, sucre des pastilles à la menthe avant les repas, proposer des aliments ayant beaucoup de goût, traitement de la mucite.

#### **4.2.5. Troubles endocriniens :**

Sont liés à l'irradiation hypothalamo-hypophysaire, génératrice d'un déficit En hormone de croissance (209). Ils sont essentiellement hypophysaires (210), les troubles apparaissent à partir d'une dose seuil de 20 à 30 Gy en fonction de l'âge des patients.

#### **4.2.6. Ostéoradionécrose :**

C'est une nécrose osseuse consécutive à une dénudation de la gencive, une carie ou à des extractions dentaires sur un terrain irradié.

#### **4.2.7. Cancers radio-induits :**

Les tumeurs secondaires peuvent être observées après un délai tardif pouvant atteindre 25ans et sont dominées surtout par les sarcomes de l'os ou des parties moelles, des carcinomes de la thyroïde et de la peau (210, 211)



**Image 26:** xérostomie radio induite (212)



**Image 27 :** caries dentaires secondaires à la radiothérapie (212)

### 3. Les indications :

a. **Stades localisés : T1 N0 M0 :** RTE seule 70 Gy sur la tumeur et 45 Gy sur ADP

b. **Stades localement avancés T1, N1–N3 ou T2–T4 N0 :**

- RCC 70 Gy sur tumeur, 65–70 Gy ADP C'aux électrons 15–20 Gy si N+
- Option :
  - CMT d'induction+RCC surtout si T4 et N3, la diminution de la taille tumorale ne doit pas influencer le champ d'irradiation
  - RCC+ Chimiothérapie adjuvante
- Schéma de chimiothérapie néoadjuvante : 5FU–CDDP, Docetaxel–CDDP, Docetaxel–CDDP–5FU, cisplatine–epirubicine–paclitaxel, RCC avec cisplatine ou carboplatine
- Schéma de chimiothérapie adjuvante : RCC par cisplatine+5FU–cisplatine

c. **Stades métastatiques :**

- Le choix dépend du traitement antérieur et toxicité antérieures
- 1<sup>ère</sup> ligne sans CMT antérieure ou RCC par CDDP : doublets à base de platine, 5FU platine le plus utilisé, gemcitabine–CDDP, doxorubicine–CDDP, epirubicine–CDDP et docetaxel–CDDP ou carboplatine, gemcitabine–vinorelbine ou monothérapie : CDDP, carboplatine, docetaxel, 5FU, méthotrexate, gemcitabine, capecitabine, vinorelbine
- 2<sup>ème</sup> ligne ou prétraités par sels de platine : pas de standard
- Réintroduction des sels de platines dépend du PS, toxicité antérieures et délai de rechute :
  - 6–12 mois : 2<sup>ème</sup> doublet à base de platine+ taxanes ; capecitabine ou gemcitabine

- < 6 mois : patient fragile, OMS=2, monothérapie à base de gemcitabine, capecitabine ou docetaxel
- OMS=3-4 : proposer BSC

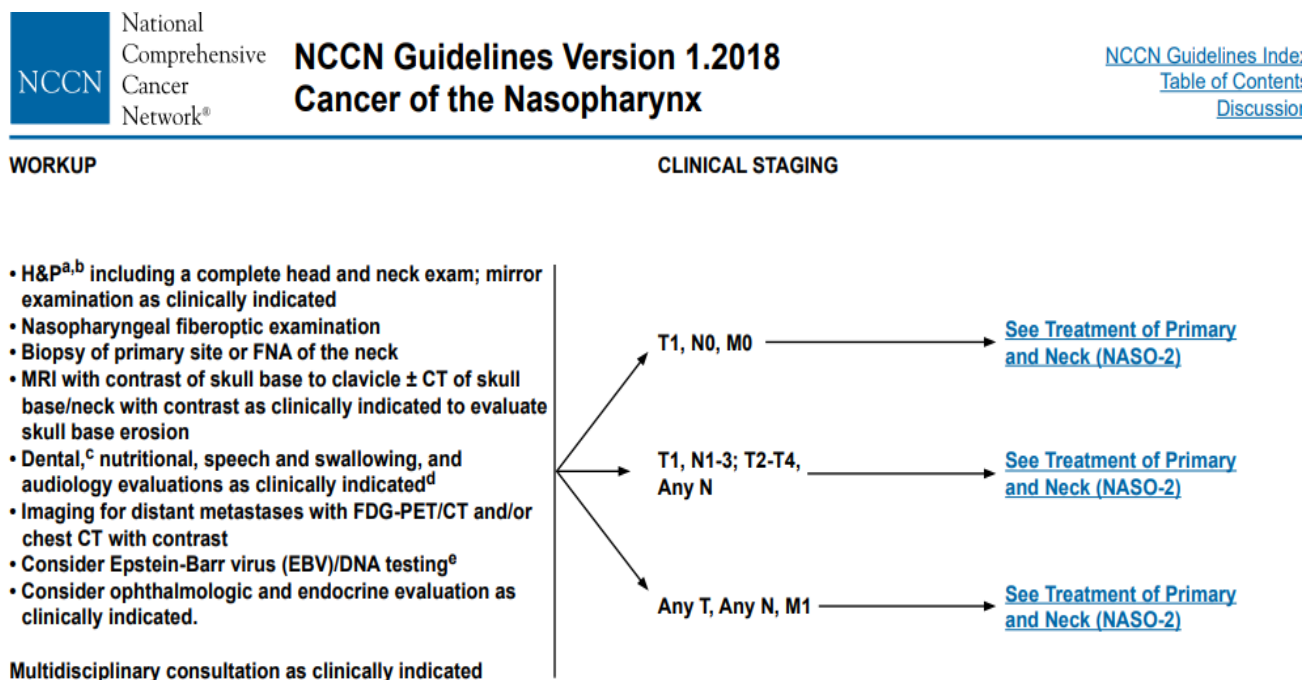
#### 4. Traitement des récurrences :

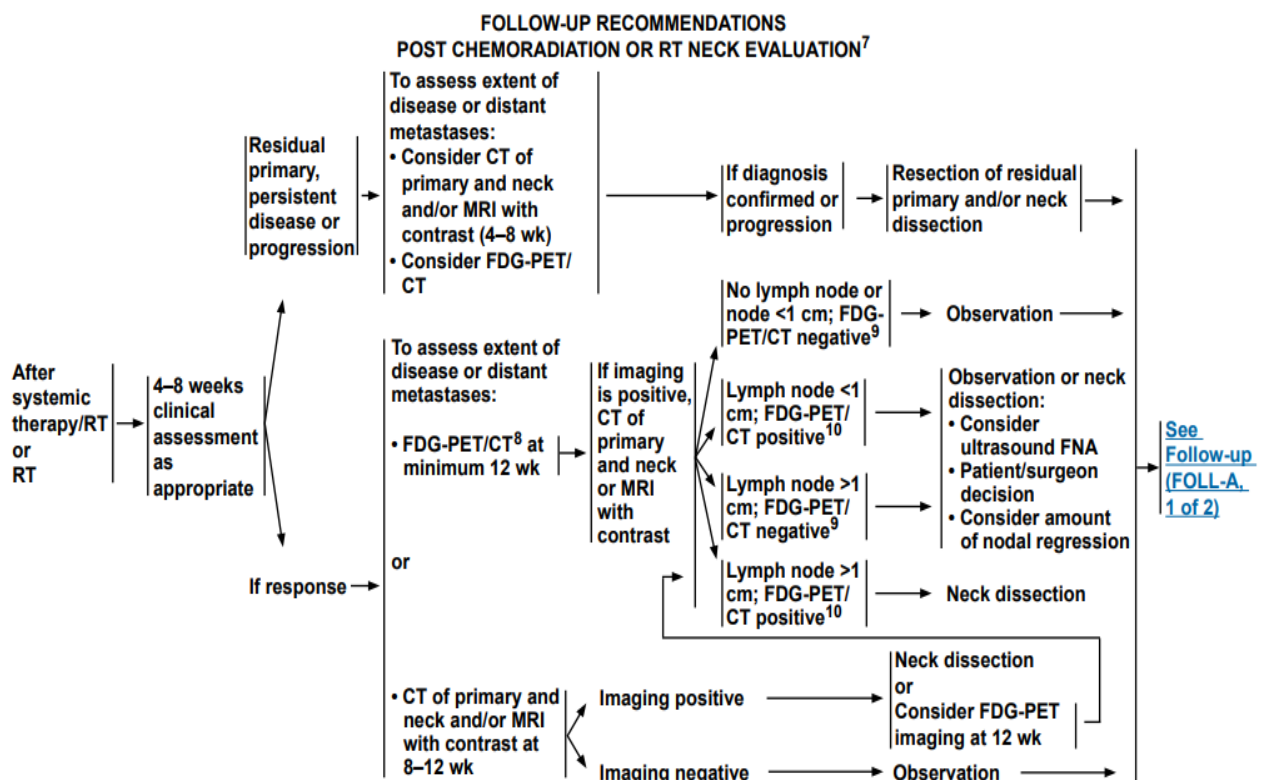
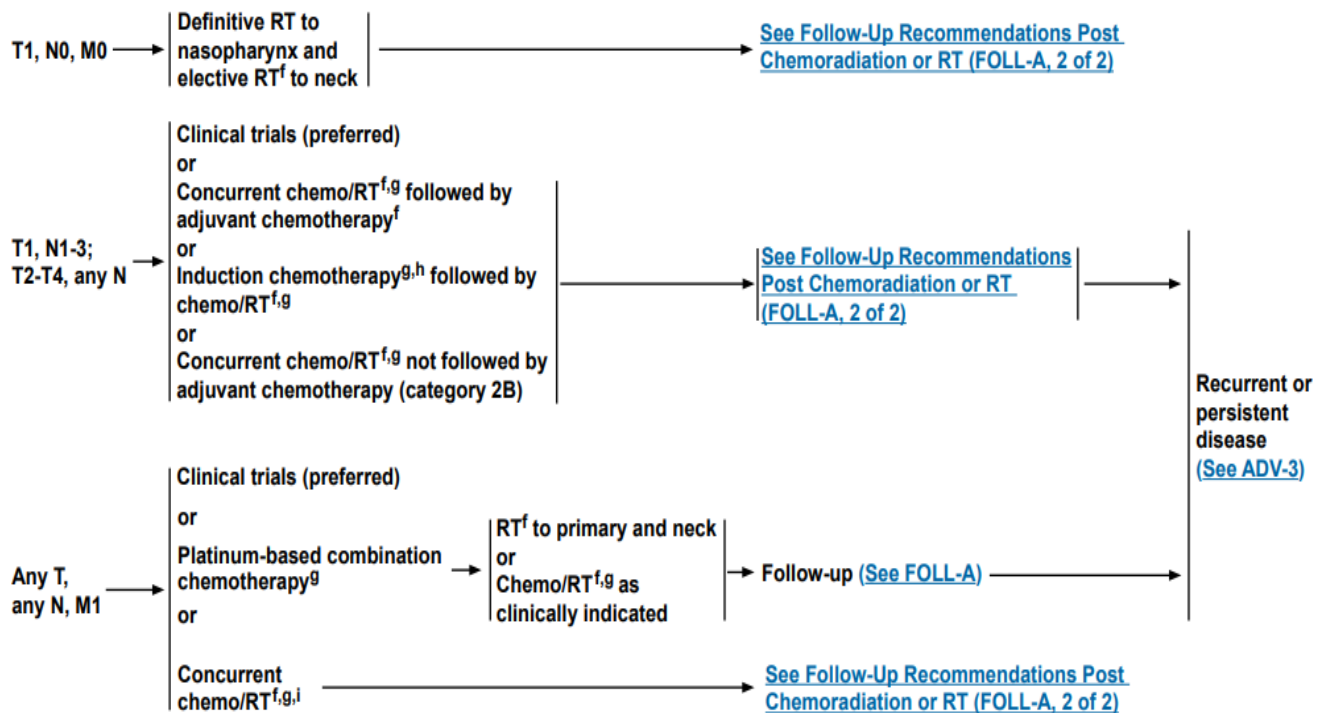
- Le risque de récurrence 13-30% à 2ans, type de récurrence : locale, ganglionnaire, locorégionale et métastatique
  - **Récurrence locorégionales :**
- Un traitement peut être considéré à visée curative en l'**absence** de **métastases** à distance, **d'invasion endocrânienne** ou de **destruction** importante de la **base du crâne** (survie à 3 à 5 ans de 10 à 50 %)
- Traitement optimal doit être adapté à chaque patient, prenant en compte l'extension de la maladie, dose délivrée précédemment PS et matériel disponible
- Bilan pré-thérapeutique précis est indispensable : TEP e à discuter dans cette indication (extension de la rechute + réponse TTT).
- Approches thérapeutiques : chirurgie, ré irradiation externe, curiethérapie, chimio-radiothérapie.
- 2 situations :
  - Récurrences locale ganglionnaire isolée ou ganglionnaire résiduel :
    - ✓ Évidement cervical+/- curithérapie si ganglion résiduel
    - ✓ Radiothérapie externe
  - Récurrence nasopharyngienne locale : chirurgie rarement réalisable
    - ✓ rT3-T4 : réirradiation en association avec chimiothérapie (RCC)  
DT=60 Gy par RT 3D ou IMRT
    - ✓ rT1-T2 : curithérapie ou radiochirurgie stéréotaxique

- ✓ rT1 : résection endoscopique, électrocoagulation, destruction par laser

➤ **Récidives à distance :**

- Comme pour le traitement des formes d'emblée métastatiques, la chimiothérapie est la thérapeutique de référence.





<sup>7</sup>Adapted with permission from Kutler DJ, Patel SG, Shah JP. The role of neck dissection following definitive chemoradiation. Oncology 2004;18:993-998.

<sup>8</sup>If a FDG-PET/CT is performed and negative for suspicion of persistent cancer, further cross-sectional imaging is optional.

<sup>9</sup>PET negative = No or low-grade uptake, felt not suspicious for disease.

<sup>10</sup>PET positive = PET suspicious for disease.

**Image 28 :** Diagramme résumant la prise en charge actuelle du carcinome nasopharyngé selon le national comprehensive cancer Network. (213)

## 5. Evolution post thérapeutique :

La surveillance clinique post thérapeutique doit se faire tous les 3 mois pendant 2 ans puis tout les 6 mois pendant cinq an, ensuite une fois par an, une nasofibroscopie si possible , doit être pratiquée à 3 mois , puis tout 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 ya des signes d'appel osseux.

| FOLLOW-UP RECOMMENDATIONS <sup>1</sup>                                                                                                                                                                      |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| (based on risk of relapse, second primaries, treatment sequelae, and toxicities)                                                                                                                            |  |
| • H&P exam (including a complete head and neck exam; and mirror and fiberoptic examination): <sup>2</sup>                                                                                                   |  |
| ‣ Year 1, every 1–3 mo                                                                                                                                                                                      |  |
| ‣ Year 2, every 2–6 mo                                                                                                                                                                                      |  |
| ‣ Years 3–5, every 4–8 mo                                                                                                                                                                                   |  |
| ‣ >5 years, every 12 mo                                                                                                                                                                                     |  |
| • Imaging:                                                                                                                                                                                                  |  |
| ‣ Post-treatment, consider repeating pre-treatment baseline imaging of primary (and neck, if treated) within 6 mo of treatment (category 2B).                                                               |  |
| ‣ Chest CT with or without contrast as clinically indicated for patients with smoking history ( <a href="#">See NCCN Guidelines for Lung Cancer Screening</a> ).                                            |  |
| ‣ Further reimaging as indicated based on worrisome or equivocal signs/symptoms, smoking history, and areas inaccessible to clinical examination.                                                           |  |
| ‣ Routine annual imaging (repeat use of pretreatment imaging modality) may be indicated in areas difficult to visualize on exam.                                                                            |  |
| • Thyroid-stimulating hormone (TSH) every 6–12 mo if neck irradiated.                                                                                                                                       |  |
| • Dental evaluation <sup>3</sup> for oral cavity and sites exposed to significant intraoral radiation treatment.                                                                                            |  |
| • Consider EBV DNA monitoring for nasopharyngeal cancer (category 2B).                                                                                                                                      |  |
| • Supportive care and rehabilitation:                                                                                                                                                                       |  |
| ‣ Speech/hearing and swallowing evaluation <sup>4</sup> and rehabilitation as clinically indicated.                                                                                                         |  |
| ‣ Nutritional evaluation and rehabilitation as clinically indicated until nutritional status is stabilized. <sup>4</sup>                                                                                    |  |
| ‣ Ongoing surveillance for depression ( <a href="#">See NCCN Guidelines for Distress Management</a> ).                                                                                                      |  |
| ‣ Smoking cessation <sup>5</sup> and alcohol counseling as clinically indicated.                                                                                                                            |  |
| • Integration of survivorship care and care plan within 1 year, complementary to ongoing involvement from a head and neck oncologist ( <a href="#">See NCCN Guidelines for Survivorship</a> ). <sup>6</sup> |  |

**Image 29** : Le suivi post thérapeutiqueselon le national compréhensif cancer Network. (213)

# **L'ETUDE PRATIQUE**

# **CHAPITRE1 :**

# **MATERIEL ET METHODES**

**Patients :**

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus les patients atteints d'un carcinome du nasopharynx traités dans le service d'oncologie au sein du centre hospitalier universitaire de Fès durant la période comprise entre janvier 2010 et Décembre 2016.

Le département des archives qui se trouve au sein du service d'oncologie a été consulté pour avoir accès aux bases de données concernant les malades atteints d'un cancer du cavum dans la période précitée par le biais d'un logiciel spécialisé "Hosix", qui utilise comme support les dossiers des patients sous la forme informatisée.

Le total initial retrouvé entre 2010 à 2016 est de 162 patients atteints d'un cancer du nasopharynx prouvé histologiquement, qui a été réduit à 141 patients en répondant aux critères d'exclusion (voir ci-dessous).

**5. Critères d'inclusion :**

- Cancer du cavum histologiquement confirmé.

**6. Critères d'exclusion :**

- les patients atteints de cancer du cavum dont les dossiers sont inexploitables.
- les patients sans preuve histologique.

**Variables étudiées**

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

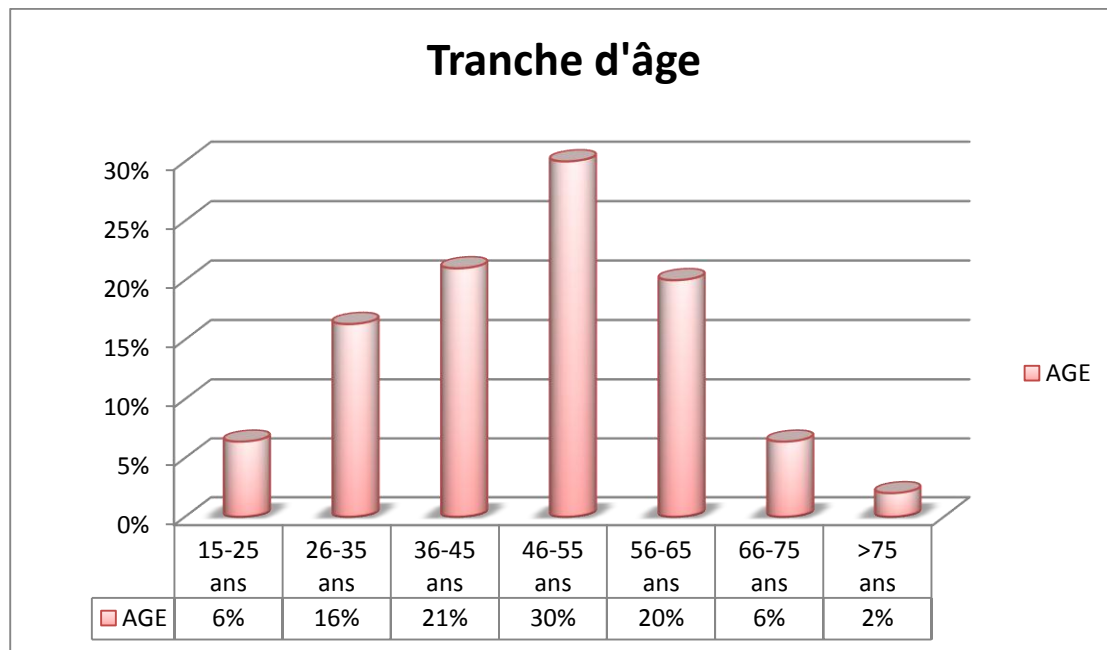
- ❖ Les données épidémiocliniques : L'âge, le sexe, les ATCD personnels et familiaux, les données cliniques.
- ❖ Le diagnostic positif : Les données anatomopathologiques.
- ❖ Le bilan d'extension et classification : Les examens paracliniques.
- ❖ La stratégie thérapeutique.
- ❖ Les aspects évolutifs et le pronostic.

## **CHAPITRE 2 : RESULTATS**

## I. Profil épidémiologique :

### I.1. Age :

La moyenne d'âge chez nos patientes était de 49 ans avec des extrêmes de 16 et 83 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 46ans et 55 ans.



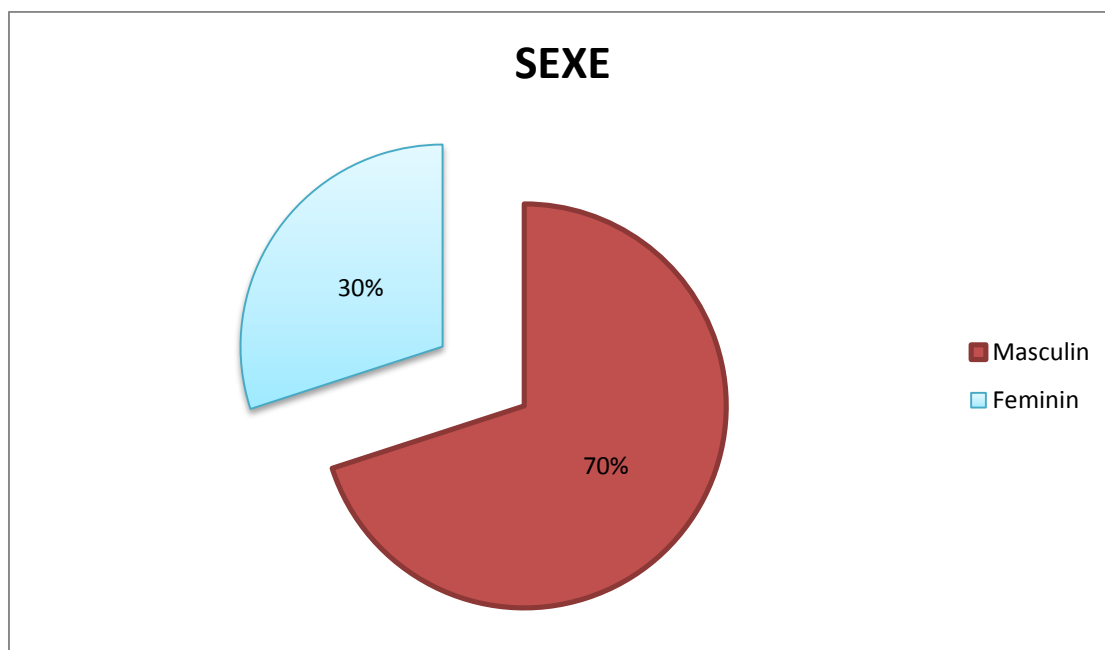
**Figure 1 : Répartition de la population selon l'âge.**

### I.2. Sexe :

Au cours de notre étude, on a colligé 100 hommes (70%) et 41 femmes (30%) ayant un cancer de cavum.

**Tableau 15 : Répartition de la population selon le sexe**

| Sexe     | Nombre de cas | Pourcentage % |
|----------|---------------|---------------|
| masculin | 100           | 70 %          |
| Féminin  | 41            | 30 %          |



**Figure 2 : répartition de notre population en fonction de sexe**

### **I.3 Antécédents :**

Dans notre série, 57 cas soit 40,42% ont eu des antécédents tabagiques, 09 cas soit 6,38% ont eu des antécédents de prise d'alcool, tandis que 05 cas soit 3.54% ont eu une infection ORL dont la nature de l'infection n'a pas été précisée.

**Tableau 16 : facteur de risque du cancer du cavum**

| ATCD          | Nombre de cas | Pourcentage % |
|---------------|---------------|---------------|
| Tabagique     | 57            | 40,42 %       |
| Alcool        | 09            | 6,38 %        |
| Infection ORL | 05            | 3.54%         |

## **II. Données cliniques :**

### **II.1.Délai de consultation :**

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation variait entre 2 mois et 36 mois, avec un délai moyen de 19 mois. Faisant que le diagnostic soit souvent tardif.

### **II.2. Signes cliniques :**

La symptomatologie de cancer du cavum se caractérise par une liaison directe entre la situation du cavum et ses modalités d'extension et les manifestations cliniques qui sont souvent tardives et trompeuses. La symptomatologie est souvent en rapport avec l'envahissement des organes de voisinage.

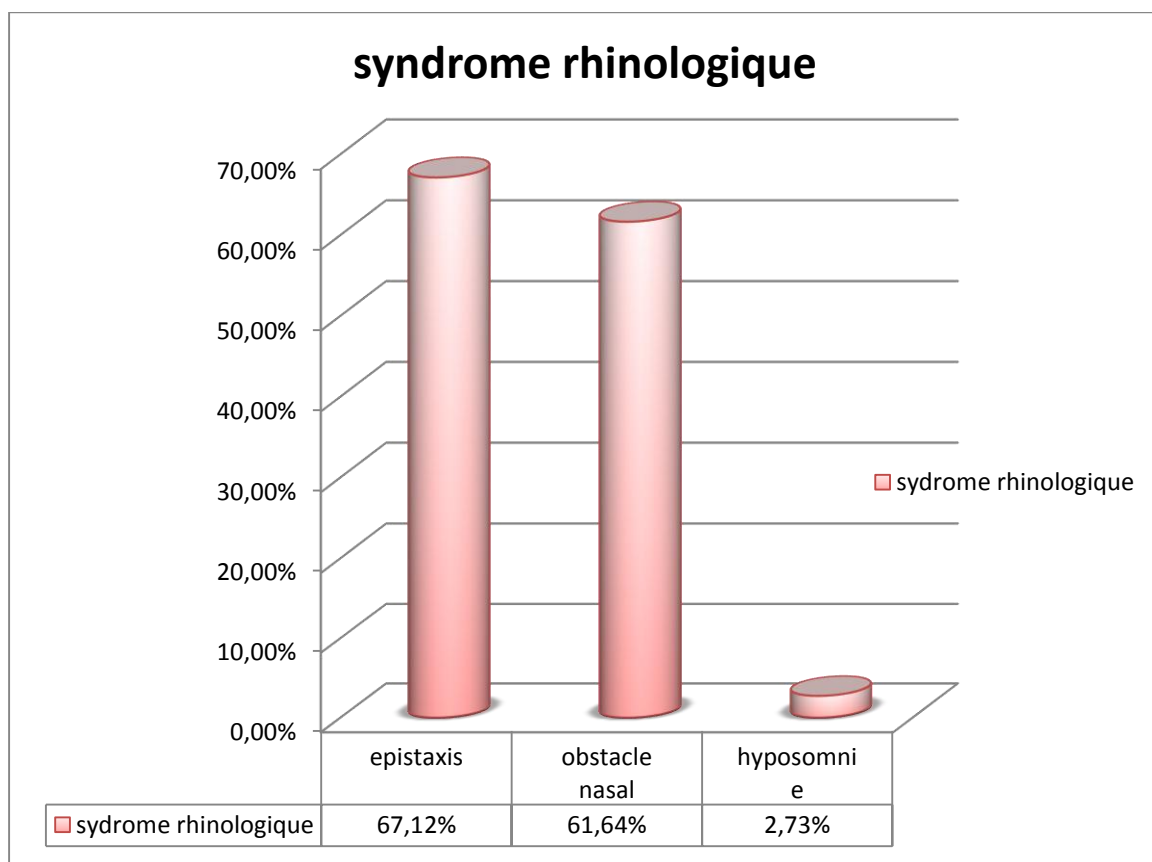
Dans notre série, une tuméfaction latéro-cervicale était présente dans 84 des cas soit 59,57%, un syndrome rhinologique était présent dans 73 des cas soit 51,77%, un syndrome otologique était présent dans 47 des cas soit 33,33%, un syndrome neurologique était présent dans 31 des cas soit 21,98% et un syndrome ophtalmologique dans 17 des cas soit 12,05%. tandis que une AEG était présente chez 08 cas soit 5,67%.

**Tableau 17 :** Signes cliniques révélateurs.

| <b>Circonstance de découverte</b> | <b>Nombre de cas</b> | <b>Pourcentage %</b> |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Tuméfaction latéro-cervicale      | 84                   | 59,57%               |
| Syndrome rhinologiques            | 73                   | 51,77%               |
| Syndrome otologiques              | 47                   | 33,33%               |
| Syndrome neurologiques            | 31                   | 21,98%               |
| Syndrome ophtalmologiques         | 17                   | 12,05%.              |
| AEG                               | 08                   | 5,67%.               |

**Manifestations cliniques :**

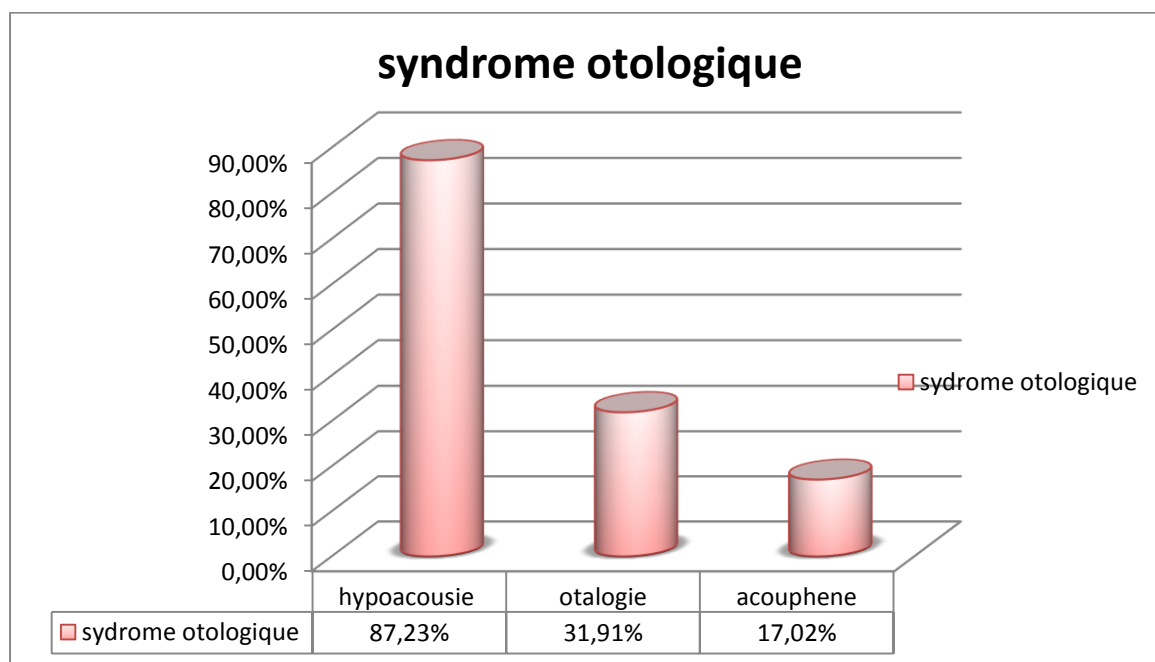
Le tableau clinique est polymorphe, ainsi le syndrome rhinologique constitue le motif de consultation le plus fréquent dans notre série, il est retrouvée chez 73 des cas soit 51,77%, dont 49 des cas soit 67,12% avaient une épistaxis, 45 des cas soit 61,64%, avaient un obstacle nasal et 02 cas soit 2,73% avaient une hyposomnie.



**Figure 3:** syndrome rhinologique

### Syndrome otologique

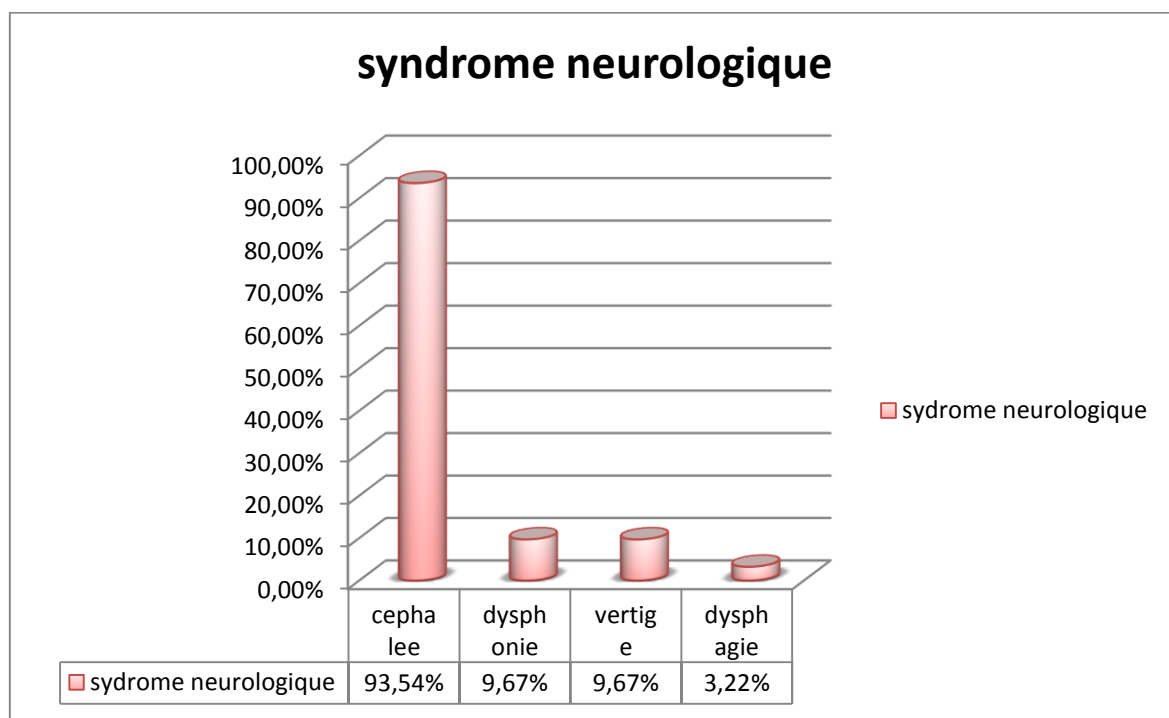
Les signes otologique sont aussi un motif de consultation fréquent dans notre étude, ils sont retrouvés dans 47 des cas soit 33,33%, dont 41 cas soit 87,23% avaient une hypoacousie et 15 cas soit 31,91% avaient une otalgie et 08 soit 17,02% avaient un acouphène.



**Figure4 : syndrome otologique**

### Syndrome neurologique

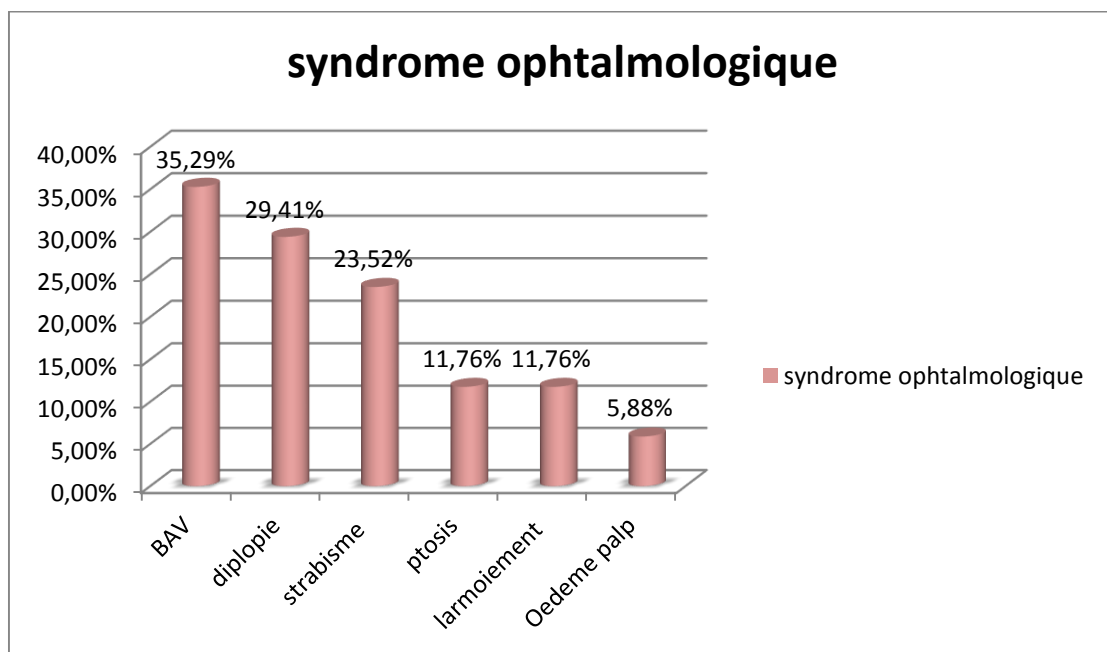
Dans notre série, un syndrome neurologique était présent dans 31 des cas soit 21,98%, dont 29 cas soit 93,54% avaient des céphalées et 03 cas soit 9,67% avaient une dysphonie et 03 cas soit 9,67% avaient des vertiges et un seul cas soit 3,22% avait une dysphagie.



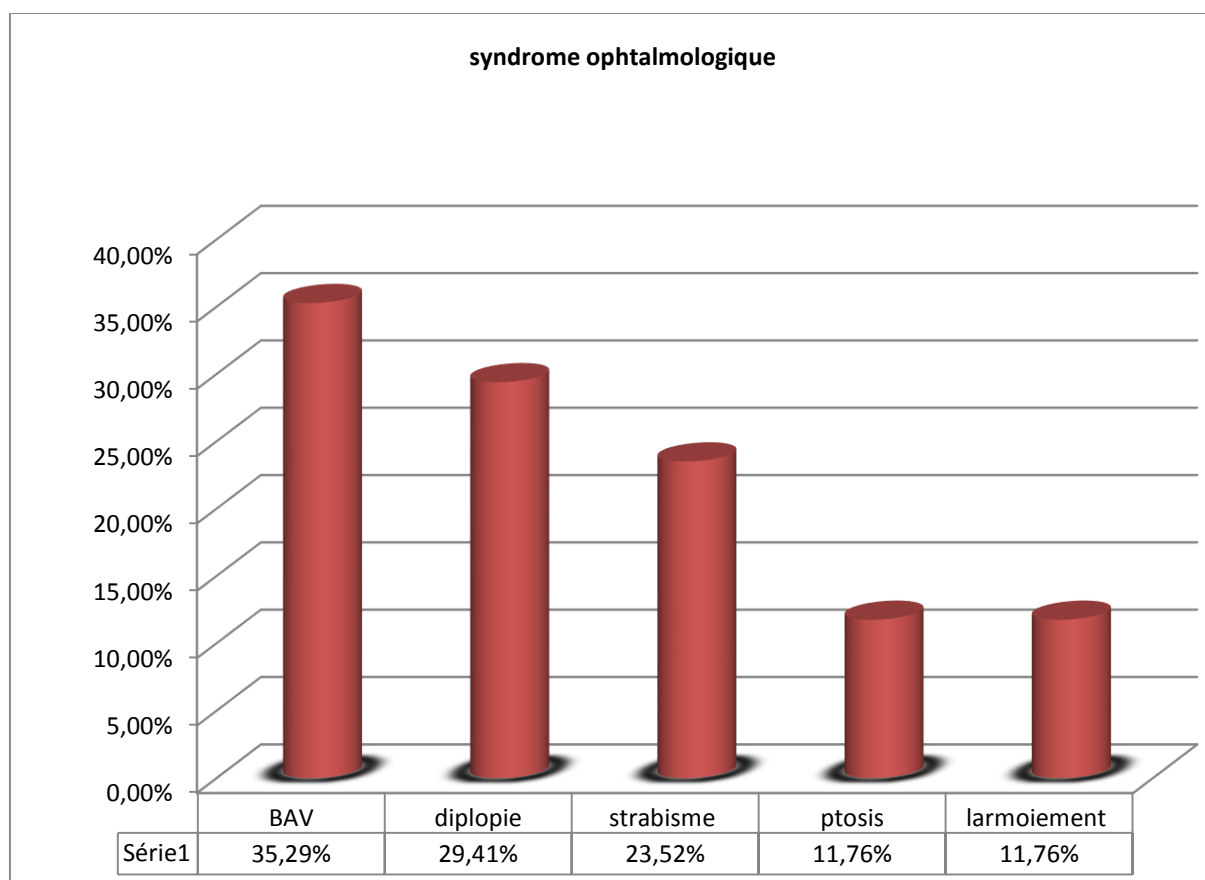
**Figure5 : syndrome neurologique**

### Syndrome ophtalmologique :

Dans notre série, un syndrome ophtalmologique était présent dans 17 des cas soit 21,98%, dont 06 cas soit 35,29% avaient une BAV et 05 cas soit 29,41% avaient une diplopie et 04 cas soit 23,52% avaient un strabisme et 02 cas soit 11,76% avaient un ptosis et 02 cas soit 11,76% avaient un larmoiement et un seul cas soit 5,88% avait un œdème palpébrale.



**Figure 6 et 7 syndrome ophtalmologique**

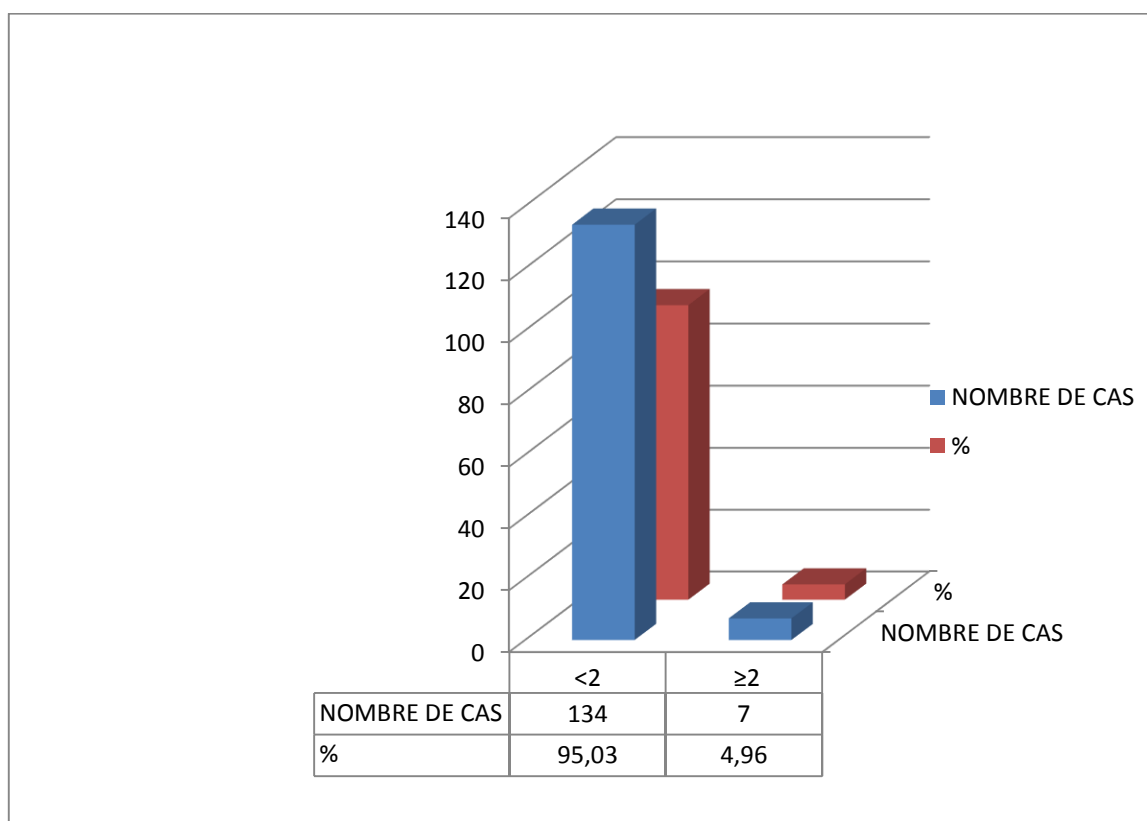


**Les signes physiques :**

134 cas avaient un statut OMS inférieur à 2 soit 95,08% contre 7 patientes avaient un statut OMS supérieur ou égale à 2 soit 4,96 %.

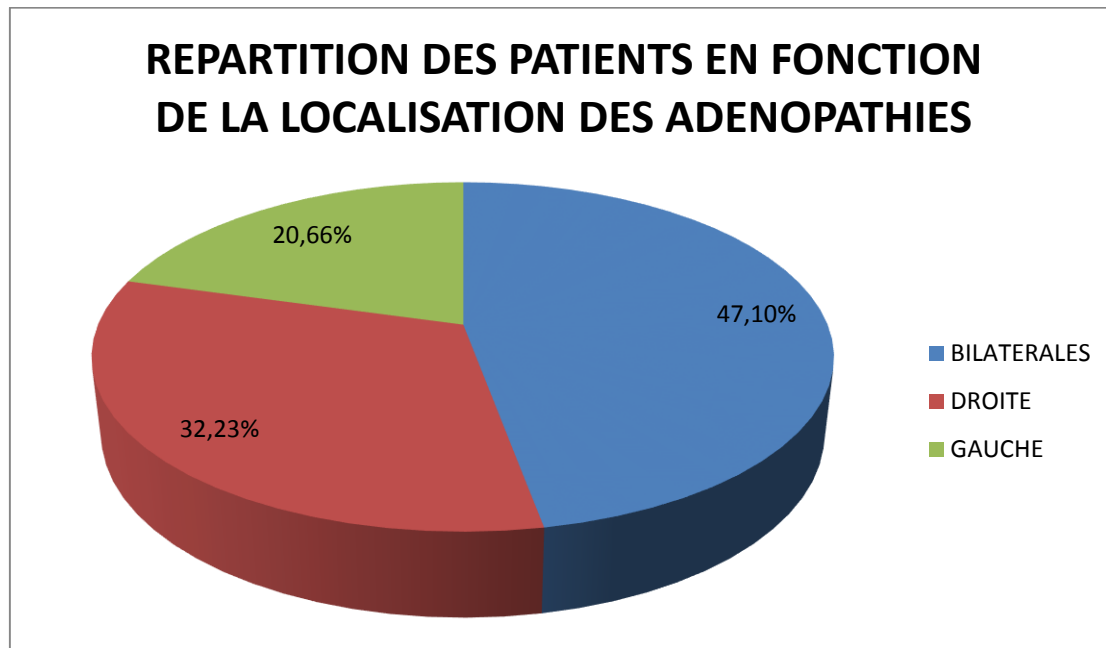
**Tableau 18 : répartitions des patientes selon statut OMS**

| Score | Nombre de cas | Pourcentage % |
|-------|---------------|---------------|
| 0     | 30            | 21,27         |
| 1     | 88            | 62,41         |
| 2     | 7             | 4,96          |
| 3     | 0             | 0             |
| 4     | 0             | 0             |

**Figure 8 : répartition des patients selon le statut OMS**

**Examen des aires ganglionnaires :**

Il a objectivé 121 cas soit 85,81% qui présentent des ADP, dont 57 cas soit 47,10% sont bilatérales, 39 cas soit 32,23% sont droites contre 25 cas soit 20,66% sont gauches.



**Figure 9:** Répartition des patients en fonction de la localisation des adenopathies

### **III . Etude anatomopathologique :**

#### **III.1. Siège de la biopsie :**

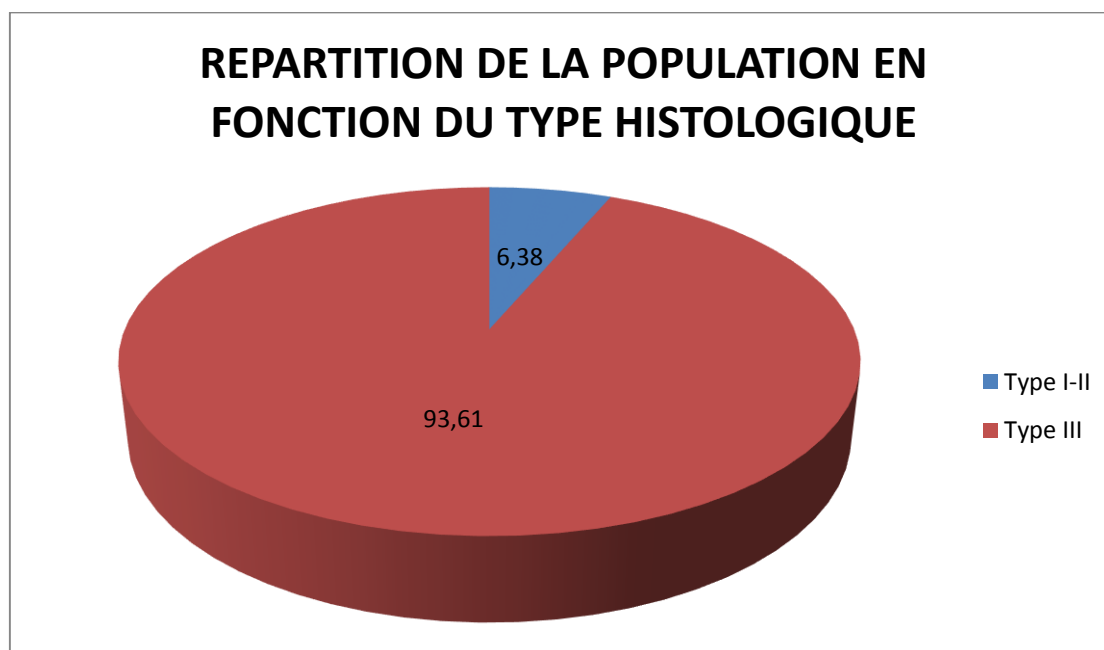
Afin d'obtenir le diagnostic anatomopathologique, tous les patients de notre série ont bénéficié d'une biopsie de la tumeur ou de l'adénopathie cervicale.

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

Chez nos patients le diagnostic a été confirmé par une biopsie du cavum chez 126 malades (89.36%), et par une biopsie ganglionnaire chez 15 malades (10.63%).

#### **III.2.Type histologique :**

Chez 132 malades la biopsie est revenue en faveur de métastase d'un carcinome indifférencié (UCNT), soit 93.61% de l'ensemble des biopsies, Alors que pour 9 malades soit 6.38% la biopsie est revenue en faveur de carcinome épidermoïde.



**Figure 10:** répartition de la population en fonction du type histologique

## **IV . Données paracliniques :**

### **Le scanner du cavum et cervical :**

Il a été pratiqué chez tous les malades. Sur des coupes axiales, coronale et sagittales C- et C+, il a permis de préciser le siège de la tumeur et son extension aux structures de voisinage.

### **Bilan d'extension à distance :**

#### **1. Radiographie thoracique :**

Une radiographie thoracique a été réalisée chez tous nos malades, elle était pathologique chez 8 malades soit 5.67 %, présentant des métastases pulmonaires ou ganglionnaires médiastinales.

#### **2. Echographie abdominale :**

L'échographie abdominale a été pratiquée chez tous les malades, et révélait chez 6 cas soit 4,25 % des images hépatiques en faveur de métastases.

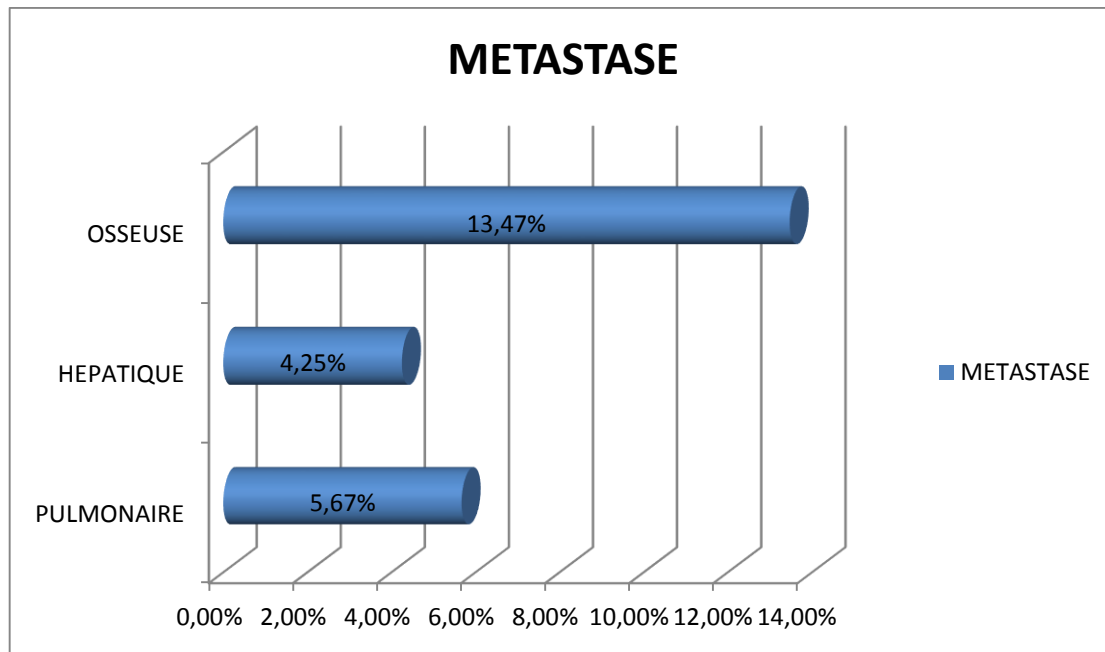
#### **3. TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) :**

La TDM thoraco-abdominale a été demandé chez 86 malades (61%).

L'objectif étant de préciser la présence ou pas de métastases, leur siège, la taille, les dimensions et le nombre des métastases.

#### 4. Scintigraphie osseuse :

Elle a été pratiquée chez 89 cas soit 63,12%. Des lésions osseuses d'allure secondaire ont été retrouvées dans 19 cas soit 13,47 %.



**Figure 11** : répartition des patients selon les métastases à distance.

#### 5. Bilan biologique :

Le bilan biologique pré thérapeutique comportant un bilan hépatique, un bilan rénal, un bilan cardiaque, NFS, ionogramme a été réalisé chez tous les malades, afin d'évaluer le terrain du patient.

## **V. Classification TNM :**

Dans notre série, la TDM a montré chez 60 malades, soit 42.5% des cas que la tumeur primitive se trouve avec une extension para pharyngée (T2), elle a objectivé chez 42 patients (29.78%) un envahissement des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus para nasaux (T3), dans 23 cas (16.31%) la tumeur est retrouvée avec extension endocrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypo pharynx, de l'orbite, ou avec extension à la fosse infra-temporale/l'espace masticateur (T4).

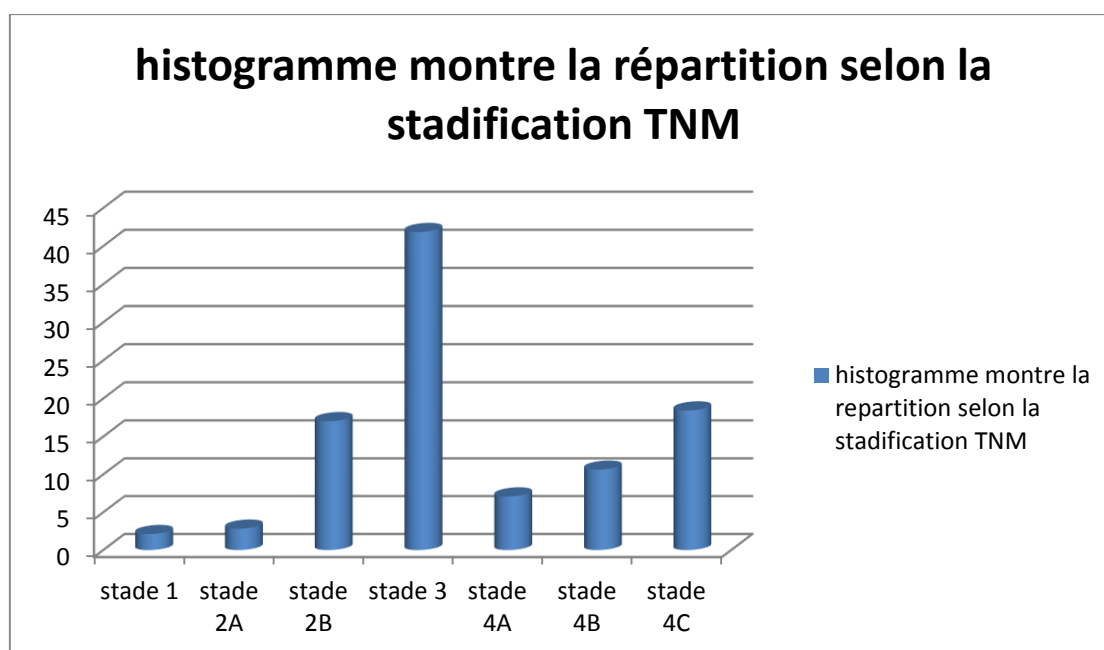
Par ailleurs, seulement 16 malades soit 11.34% où la tumeur primitive est visualisée confinée au nasopharynx, ou bien s'étend à l'oropharynx et/ou la cavité nasale sans extension para pharyngée (T1).

La TDM du cavum et cervicale nous a permis aussi de préciser l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux. Ainsi, 64 patients (45.39%) ont eu une atteinte ganglionnaire cervicale unilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension, au-dessus de la fosse sus-claviculaire, et/ou unilatérale ou bilatérale des ganglions lymphatiques rétro-pharyngiens de 6cm ou moins, dans sa plus grande dimension (N1). Chez 42 malades soit 29,78% il y a eu une atteinte ganglionnaire cervicale bilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-claviculaire (N2). Tandis que 15 malades (10.63%) ont présenté des métastases dans un ganglion lymphatique > à 6cm et/ou à la fosse sus-claviculaire (N3), Par ailleurs 20 cas (14.18%) étaient N0.

**Tableau19 :** répartition de la population en fonction de de classification TNM

| Classification |    | Nombre | Pourcentage |
|----------------|----|--------|-------------|
| T              | T1 | 16     | 11.34%      |
|                | T2 | 60     | 42.5%       |
|                | T3 | 42     | 29.78%      |
|                | T4 | 23     | 16.31%      |
| N              | N0 | 20     | 14.18%      |
|                | N1 | 64     | 45.39%      |
|                | N2 | 42     | 29,78%      |
|                | N3 | 15     | 10.63%      |

Le bilan d'extension locorégional a permis de stadifier les malades selon la stadification TNM, ainsi 3 malades ont consulté au stade I (2,12%), 28 au stade II (19,85%), alors que 59 malades ont consulté au stade III, soit 41,84 % et 51 malades au stade IV (36,17 %)

**Figure 12 :** répartition selon la classification TNM

## **VI. Données thérapeutiques :**

### **VI.1. Perdus de vue :**

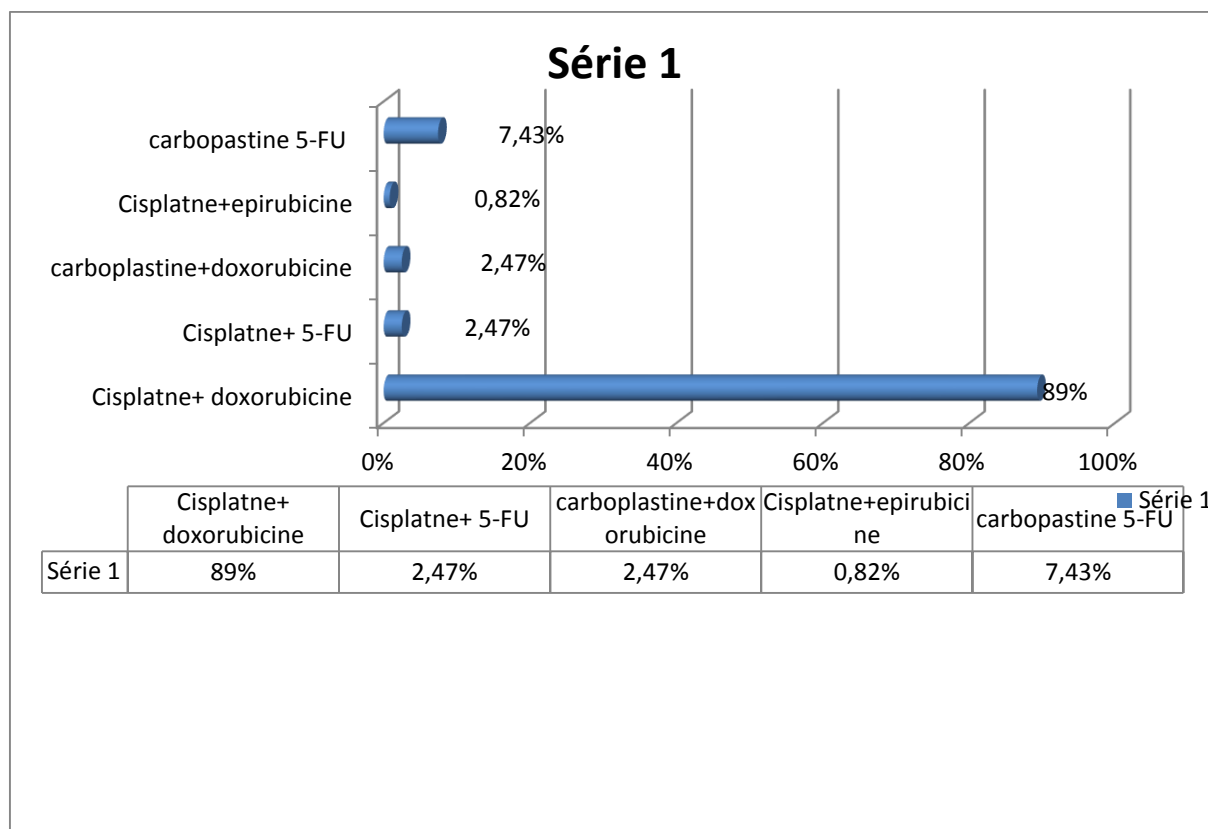
L'évaluation des résultats thérapeutiques était difficilement exploitable vu le grand nombre des patients perdus de vue, 30 ont été perdu de vue après ou au cours de traitement (21,27 %), 17 ont été perdus de vue avant traitement (12, 05 %), ce qui ramène l'effectif des dossiers complets à 94.

**Tableau 20** : montrant le nombre de cas perdu de vue

| Perdus de vus    | Nombre de patients | pourcentage |
|------------------|--------------------|-------------|
| Avant traitement | 17                 | 12, 05 %    |
| Apres traitement | 30                 | 21,27 %     |
| Total            | 47                 | 33,32 %     |

### **VI.2.Chimiothérapie :**

La chimiothérapie a été instaurée chez 121 cas soit 85,81 % dont 108 cas soit 89,30% ont bénéficié de chimiothérapie à base de cisplatine 80 mg /m<sup>2</sup> associée à la doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en IV, 3 cas soit 2,47% ont bénéficié de chimiothérapie à base de cisplatine associée au 5-FU et 3 cas soit 2,47% aussi ont bénéficié de chimiothérapie à base de carboplastine associé à la doxorubicine et un seul cas soit 0,82% a bénéficié de chimiothérapie à base de cisplatine associé à l'épirubicine et 09 cas soit 7,43% a bénéficié d'une chimiothérapie à base de carboplastine 5-FU.



**Figure13 :** Description de la chimiothérapie

### VI.3. Radiothérapie :

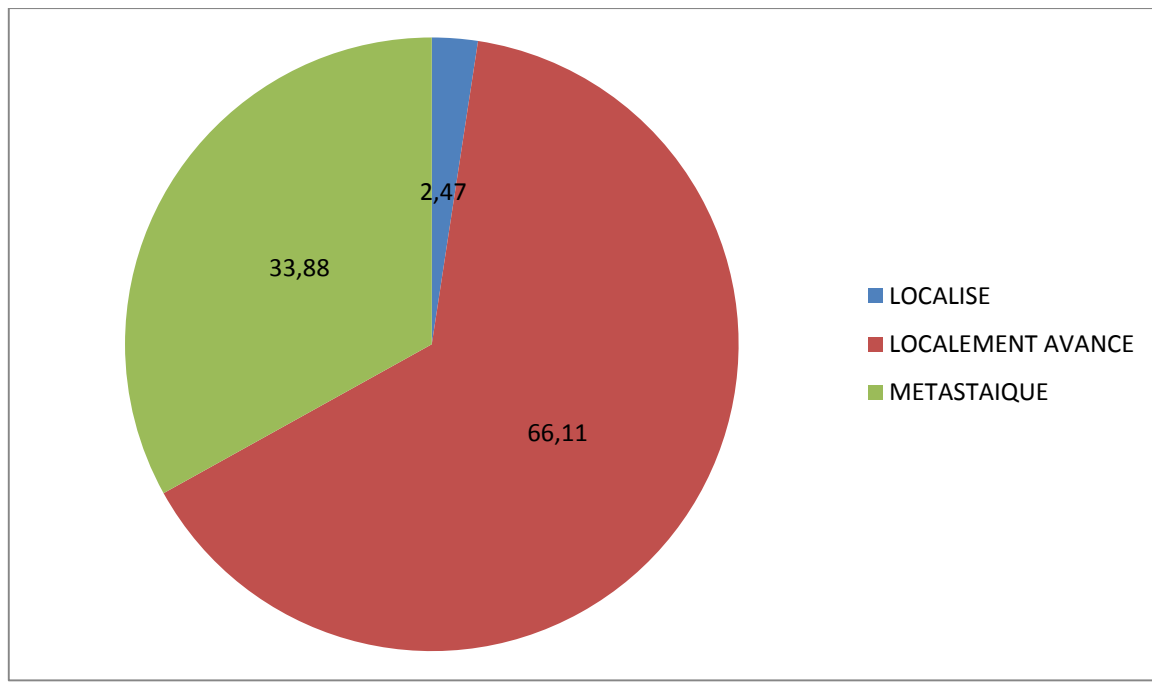
66,11% des patients évaluable ont bénéficié d'une radio chimiothérapie concomitante, sauf 2.47% ayant bénéficié d'une radiothérapie exclusive, du fait du stade localisé de la maladie.

Tous les patients ont reçu une radiothérapie de type conformationnelle avec des photons 6 MV.

La dose prescrite est de 70 Gy en fractionnement classique de 2 Gy/ séance et 5 jours/semaine sur le volume cible tumoral et ganglionnaire et 50 Gy sur les volumes prophylactiques (tumoraux et ganglionnaires). Si atteinte ganglionnaire initial un complément aux électrons (après la dose initiale de 45 à 50 Gy aux photons) a été réalisé.

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

#### Indication thérapeutiques en fonction de stades



**Figure 14 :** Les indications thérapeutiques en fonction du stade

**Tableau 21 :** traitement en fonction du stade

| Traitement           | Nombre | Pourcentage |
|----------------------|--------|-------------|
| Radiothérapie seule  | 03     | 2,47%       |
| RCC                  | 80     | 66,11%      |
| Chimiothérapie seule | 41     | 33,88%      |
| Total                | 121    | 100%        |

## **VI.4. Evolution et complications**

La réponse au traitement a été évaluée par un examen ORL avec une nasofibroskopie, et par une TDM du cavum.

Ce tableau résume l'évolution de nos patients

**Tableau 22 :** Tableau résume l'évolution de nos patients.

| <b>L'évolution</b>        | <b>Nombre de cas</b> | <b>Pourcentage</b> |
|---------------------------|----------------------|--------------------|
| Bon control loco-regional | 51                   | 41%                |
| Récidive loco régionale   | 11                   | 8,87%              |
| Récidive à distance       | 21                   | 16,93%             |
| Perdu de vue              | 30                   | 24,19%             |
| Décès                     | 11                   | 8,87%              |

Les séquelles tardives de la radiothérapie et de la chimiothérapie étaient dominées par le dysfonctionnement salivaire à type d'hyposalivie chez 77% des cas, un effet digestif chez 46% des malades, l'hypoacousie chez 35% des malades, un effet hématologique chez 29% des malades, une radiodermite notée chez 17% des malades.

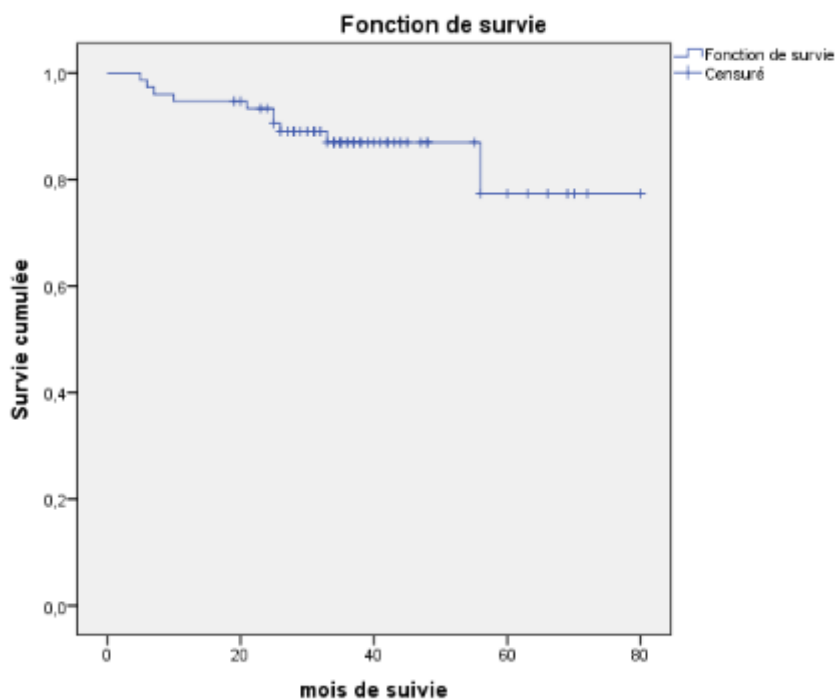
## **VI.5. Traitement de récurrence**

32 soit 25,8% de nos patients ont présenté des récurrences dont 11 (8,87%) la récurrence était loco régionale et 21 (16,93%) la récurrence était à distance

18 soit 56% ont bénéficié radio-chimiothérapie concomitante contre 10 patients soit 31% ont bénéficié d'une chimiothérapie seule et 4 patients soit 12% ont bénéficié d'une radiothérapie seule.

## VII. La survie :

La durée du suivi de notre série avait des extrêmes allant de 3 et 80 mois, La survie médiane était de 69,675mois.



**Figure 15 :** la probabilité de la survie globale chez nos patients.

**Tableau 23 :** la médiane de survie avec l'intervalle de confiance.

| Moyenne <sup>a</sup> |             |                                |                   |
|----------------------|-------------|--------------------------------|-------------------|
| Estimation           | Erreur std. | Intervalle de confiance à 95 % |                   |
|                      |             | Limite inférieure              | Limite supérieure |
| 69,675               | 3,252       | 63,300                         | 76,050            |

## **VIII. Discussion :**

Les carcinomes du nasopharynx sont responsables d'un taux de mortalité élevé dans plusieurs régions du monde.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur des patients traités au sein du CHU Hassan II de Fès, au service d'oncologie médicale, sur une période étalée de Janvier 2010 à Décembre 2016.

Notre étude a montré que le cancer du cavum trouve son maximum de fréquence chez les patients entre 46 et 55 ans avec un âge moyen de 49ans, ceci est en accord avec les données sur le registre des cancers du grand Casablanca (2008–2012) .(214,215) et concorde également avec les données mondiales qui rapportent que la distribution en fonction de l'âge est différente selon la zone d'incidence. Dans les pays à faible risque, l'incidence augmente avec l'âge et dans les zones à haut risque, l'incidence augmente après 30ans avec un pic entre 40–59 ans puis diminue. (216,217)

Dans notre population, 70% des patients sont des hommes avec un sexe ratio de 2,43 (H/F). L'étude dans le registre des cancers du grand Casablanca retrouve aussi que les fréquences sont élevées chez les hommes (214,215), et à l'échelle mondiale, l'incidence de l'UCNT est également plus élevée chez l'homme avec un sex-ratio de 2 à 3. Cette prédominance masculine est retrouvée à la fois dans les zones à haut et faible risque (216,217)

La contribution des facteurs environnementaux dans l'étiopathogénie des carcinomes du nasopharynx a été étudiée, cette enquête tendent à montrer le rôle déterminant de certaines habitudes toxiques qui sont parmi les facteurs favorisant de la NPC, nous avons constaté dans notre population que le tabagisme représente 40,42%, de plus 6,38% avaient pour antécédents une notion de consommation de l'alcool.

La symptomatologie clinique de ce type de cancer est très variée, l'apparition d'une adénopathie cervicale est le principal symptôme car nous avons retrouvé qu'il représente 59,57% de l'ensemble des symptômes. Cependant les symptômes rhinologiques étaient également fréquents avec un taux de 51,77% principalement représentés avec l'épistaxis et l'obstruction nasale. Plusieurs auteurs Boussen et al. 2008, Fandi et al, 1994 ainsi que Levendag et al, 1998 rapportent qu'au moment du diagnostic 70 à 80% des patients ont des adénopathies, parmi lesquelles près de 50% mesurant 6cm de diamètre (218, 219, 220)

La biopsie cavaire permet la confirmation du diagnostic car elle est pratiquée chez la majorité des patients (89,36%) soit d'emblée ou suite à une biopsie ganglionnaires (10,63%) par l'intermédiaire de la cavoscopie ou la nasofibroscopie.

Les carcinomes indifférenciés du type UCNT sont les types histologiques les plus dominants dans notre population avec 93,61% ce qui concorde avec la littérature selon American Society of Clinical Oncology qui rapporte que la forme indifférenciée ou UCNT est la plus fréquente dans les zones d'incidence haute ou intermédiaire, représentant plus de 80 à 99% des cas (220).

Le cancer du cavum se développe à partir de la fossette de Rosenmüller. La tumeur se développe dans la muqueuse ou sous muqueuse vers les cavités nasales ou les parois latérales et postérieures, cela explique l'extension parapharyngée observée chez 42 patients (29.78%) un envahissement des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus paranasaux, dans 23 cas (16.31%) la tumeur est retrouvée avec extension endocrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, ou avec extension à la fosse infra-temporale/l'espace masticateur (T4).

L'analyse des 141 patients présentant un cancer du nasopharynx nous a permis de constater que 65 malades (46,09%) avaient une tumeur étendue en dehors du rhinopharynx (29,78% pour les T3 et 16,31% pour les T4).

La fréquence des lésions très évoluées voir même métastatique est due effectivement au retard apporté au diagnostic du nasopharynx. Cependant l'évolution de la maladie est rapidement systémique surtout au niveau ganglionnaire, les N2 (29,78%) et les N3 (10,63%).

La radiothérapie reste le traitement de référence locorégional pour les stades non métastatiques, la radiothérapie délivre classiquement une dose de 70 Gy avec un fractionnement habituel de 1,8 à 2 Gy par séance et par jour, 5 jours par semaine. Le traitement se fait aux photons gamma ou X des accélérateurs linéaires de haute énergie (4 à 6 MeV).

La chimiothérapie dans les cancers du cavum a d'abord démontré son efficacité dans les formes récidivantes et métastatiques. Le cancer du cavum type UCNT s'est révélé être une tumeur très chimiosensible.

Des monochimiothérapies furent d'abord utilisées : le méthotrexate (MTX), la bléomycine, le 5-fluorouracile (5FU), la doxorubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone et le cisplatine (CDDP).

Ce dernier a été introduit dans les années 80 et a permis d'obtenir des résultats très encourageants (221).

Dans un deuxième temps, des polychimiothérapies contenant le cisplatine furent proposées, d'abord testées dans les formes récidivantes et métastatiques puis en néo-adjuvant dans les formes localement évoluées.

La chimiothérapie d'induction trouve sa place dans les cancers du cavum localement évolués, vu le bénéfice démontré en terme de survie sans récurrence (SSR) comparativement à la radiothérapie seule.

La valeur de la chimiothérapie adjuvante a été testée, montrant l'absence de bénéfice lié à son utilisation.

Ainsi à l'ère actuelle est à la radio-chimiothérapie concomitante qui a démontré sa supériorité à la radiothérapie seule en terme de survie globale (SG), supplantant la chimiothérapie néoadjuvante suivie de radiothérapie et constituant ainsi le nouveau standard thérapeutique.

Par ailleurs de nouvelles drogues efficaces sont introduites ces dernières décades incluant les taxanes, la gemcitabine, la capécitabine, l'irinotecan.

Les stades localisés avec petites tumeurs T1 sans envahissement ganglionnaires sont traités par la radiothérapie conventionnelle seule en classique.

Dans notre série cette indication a été appliquée chez 03 malades soit 2,47% de la population totale, pour les stades localement avancés (T2-T4, ou N+) le traitement le plus utilisé est une radiochimiothérapie concomitante précédée ou non d'une chimiothérapie d'induction à base de Cisplatine avec doxorubicine ou 5FU, et ceci a été appliqué dans notre série sur 80 malades soit 66,11%, enfin 41 patients à un stade métastatique ont bénéficié d'une chimiothérapie seule soit 33,88% de la population globale.

Dans la chimiothérapie néoadjuvante ; le protocole associant le cisplatine (CDDP) à la doxorubicine (adriamycine : ADM) est le protocole de référence pour le traitement néoadjuvant des CNP de type UCNT dans le service d'oncologie médicale du CHU Hassan 2, puisque 85,95% des patients (n=104) ont été traités par cette combinaison thérapeutique faite de à base de cisplatine 80 mg /m<sup>2</sup> associée à la doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>. La carboplatine associée à l'ADM a été administrée chez 4 malades (3,30%) en raison d'une contre indication absolue à la CDDP (insuffisance rénale).

Tous les patients ont bénéficiés d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Le protocole de référence dans cette série est la CDDP en monothérapie administrée à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse (IV) de façon hebdomadaire. En cas d'insuffisance rénale la carboplatine AUC2 en perfusion (IV) hebdomadaire est l'alternative thérapeutique considérée dans cette série.

Tous les patients ont reçu une radiothérapie de type conformationnelle, la dose prescrite est de 70 Gy en fractionnement classique de 2 Gy/ séance et 5 jours/ semaine sur le volume cible tumoral et ganglionnaire et 50 Gy sur les volumes prophylactiques (tumoraux et ganglionnaires). Si atteinte ganglionnaire initial un complément aux électrons (après la dose initiale de 45 à 50 Gy aux photons) a été réalisé. L'étalement médian de la radiothérapie était de 56 jours avec des extrêmes de 26 et 71 jours.

La chirurgie locale ou cervicale n'a pas été une option thérapeutique pour les malades.

Etant donnée la complexité de la région anatomique traitée, les complications potentielles tardives sont nombreuses, le tableau suivant (tableau24) retrace les manifestations séquellaires observées chez nos malades en comparaison avec d'autres études.

**Tableau 24** : les manifestations séquellaires par rapport à d'autres études.

| <b>Séries</b><br><b>Complications</b> | <b>Notre étude</b> | <b>Rabat (222)</b> | <b>INCSG (223)</b> | <b>Mouelle Sonne (224)</b> |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|
| Dysfonctionnement salivaire           | 77%                | 57%                | 100%               | 100%                       |
| Hypacousie                            | 35%                | 4,4%               | 0%                 | 12%                        |
| Radiodermite                          | 17%                | 0,7%               | 8%                 | 100%                       |
| Trismus                               | 0%                 | 3%                 | 0%                 | 22%                        |

# **CONCLUSION**

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

Le cancer du cavum est une tumeur relativement fréquente dans notre pays.

Le stade avancé au moment du diagnostic, et la fréquence élevée des récurrences métastatiques, font de ce type de cancer une affection de mauvais pronostic d'où l'intérêt d'améliorer le pronostic et le diagnostic précoce.

Le scanner et l'IRM sont reconnus comme étant des techniques d'imagerie complémentaires pour le bilan initial (extension locorégionale) ainsi que l'imagerie thoracique et la scintigraphie osseuse pour le bilan d'extension à distance. La TEP confirme son intérêt dans l'évaluation de la réponse au traitement et la détection des récurrences ou en cas de doute sur la nature secondaire d'une lésion.

Le traitement repose sur la radiothérapie pour les stades très localisés (T1N0) et sur l'association chimiothérapie et radiothérapie, essentiellement dans les formes localement évoluées. Cependant, les récurrences métastatiques représentent un mode d'échec fréquent et précoce. Même si la dose d'irradiation optimale demeure un sujet de controverses, les doses élevées sont associées à d'excellents taux de contrôle local avec cependant une majoration des séquelles tardives qui risquent d'affecter la qualité de vie des jeunes patients.

Les techniques innovantes de radiothérapie, notamment la radiothérapie conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité, semblent prometteuses et pourraient pallier aux problèmes de toxicité tout en conservant un excellent taux de contrôle local.

L'amélioration des résultats actuels devrait passer par la réduction des échecs à distance d'où le rôle majeur de la chimiothérapie. Pour les stades métastatiques le rôle de la chimiothérapie dans cette situation est bien établi actuellement, attesté par

un taux élevé de réponses objectives avec des rémissions durables et quelques longues survies.

Des modalités thérapeutiques innovantes devraient être expérimentées telles que les nouvelles molécules de chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

Notre travail constitue une étude rétrospective mettant en évidence les caractéristiques cliniques, épidémiologiques, radiologiques, thérapeutiques, les facteurs pronostiques et les lésions chez les patients atteints du cancer du cavum traité au CHU Hassan II de Fès.

Les résultats de cette étude étaient en général compatibles avec ceux de la littérature, qu'il faudrait compléter par la suite par une étude prospective pour mieux codifier la prise en charge thérapeutique de ces patients.

## **Résumé :**

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

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

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques au sein du service d'oncologie médicale au CHU Hassan II de Fès.

**Patients et méthodes :** il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 141 patients diagnostiqués porteurs d'un cancer du Nasopharynx entre Janvier 2010 et Décembre 2016 et traités au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

**Résultats :** Dans la même période, l'âge médian était de 49 ans et variait entre 16 ans et 83 ans, la tranche d'âge la plus touchée est de 46 à 55 ans, le sexe-ratio était de 2,43 (H/F).

Le diagnostic est souvent tardif avec une symptomatologie révélatrice dominée par les adénopathies cervicales (85,81%). Le type histologique le plus dominant était l'UCNT chez 93,61% des cas. La stratégie thérapeutique était établie après discussion multidisciplinaire et en fonction du stade de la maladie.

Le traitement était basé sur la radiothérapie seule (2,47%) qui avaient un stade localisé précoce, ainsi que sur la radio-chimiothérapie concomitante dans 66,11% des cas qui avaient un stade localement avancé et sur la chimiothérapie palliative chez 33,88% des patients qui étaient d'emblée métastatiques. Pour les patients non métastatiques, l'évolution a été marquée par un bon contrôle loco-régional chez 41%, une récurrence loco-régionale chez 8,87%, et des métastases à distance chez 16,93%.

La durée du suivi de notre série avait des extrêmes allant de 3 et 80 mois, La survie médiane était de 69,67 mois

**Conclusion :** Les carcinomes nasopharyngés représentent une entité spécifique différente du reste des cancers de la tête et du cou. Le pronostic peut être compromis essentiellement vu la fréquence des formes localement avancées et métastatiques.

Au vu des données de notre étude et de celles de la littérature, la chimiothérapie à base de cisplatine et la radiothérapie à doses curatives pour les stades non métastatiques ainsi que la chimiothérapie pour les stades métastatiques a permis d'obtenir des taux élevés de réponse objective ainsi que de longues survies.

L'amélioration du pronostic de ce cancer doit passer par un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire.

## **Abstract**

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

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

The aim of our study is to investigate the epidemiological, clinical, radiological, therapeutic particularities and to determine prognostic factors correlated with outcome and pathological features at the department of medical oncology at Hassan II university hospital of Fez.

**Patients and methods :** This is a retrospective study including 141 patients diagnosed

With nasopharyngeal carcinoma in the period between January 2010 and December 2016 and treated at the department of Medical Oncology at Hassan II university hospital of Fez.

**Results :** During the study period, the median age was 49 years (range 16 – 83 Years old), and the most affected age group was the 46–55 years group. The sex ratio was 2.43 (H/F).

The diagnosis was often delayed with a revealing symptomatology dominated by cervical lymphadenopathy (85,81%). The therapeutic strategy was established based on the staging of patients and after a multidisciplinary board meeting. Treatment was based on chemotherapy (2,47%) as well as the concomitant radiochemotherapy (66.11). The evolution has been marked by a good loco-regional control in 41%, loco regional recurrence in 8.87%, and distant metastases in 16.93%.

The follow-up duration of our population has an extremes ranging from 3 to 80 months. Median survival was 69.67 months

**Conclusion :** Nasopharyngeal carcinomas represent a specific entity different from the rest of the head and neck cancers. The prognosis can be compromised mainly because of the frequency of locally advanced and metastatic forms.

Based on our data and literature, cisplatin-based chemotherapy and curative radiation therapy for non-metastatic stages as well as chemotherapy for metastatic stages yielded high levels of objective response as well as long survivals.

The improvement of the prognosis of this cancer must go through an early diagnosis and multidisciplinary care.

## ملخص

يختلف سرطان البلعوم الأنفي عن سرطانات الخلايا الحرشفية الأخرى في الرأس والرقبة من خلال الأنسجة المميزة وعلم الأوبئة والتوزيع الجغرافي وعلاقتها بفيروس إبستين بار

المغرب، مثله مثل بلدان شمال إفريقيا الأخرى، يقع في منطقة مستوطنة في سرطان البلعوم مع حدوث حالات تعتبر بسيطة من قبل منظمة الصحة العالمية

الهدف من دراستنا هو التحقيق في الخصائص الوبائية والسريرية والإشعاعية والعلاجية وتحديد العوامل النذرية المرتبطة بالنتائج والسمات المرضية في قسم الأورام في مستشفى الحسن الثاني بجامعة فاس

**المرضى والطرق:** هذه دراسة بأثر رجعي من 141 مريضاً تم تشخيصهم بسرطان البلعوم الأنفي بين يناير 2010 وديسمبر

2016 وتم علاجهم في قسم علاج الأورام في مستشفى جامعة الحسن الثاني في فاس

**النتائج:** في نفس الوقت، كان متوسط العمر 49 عاماً وتراوح بين 16 و83 عاماً، وكانت الفئة العمرية الأكثر تضرراً 46 إلى 55 عاماً، وكانت نسبة الجنس 2.43

غالبًا ما يكون التشخيص متأخرًا مع ظهور أعراض مرضية يهيمن عليها اعتلال عقد لمفية في العنق (81،85٪). كان النوع النسيجي الأكثر شيوعًا هو سرطان غير متميز من نوع البلعوم الأنفي الاستراتيجي العلاجية بعد مناقشة متعددة التخصصات يتوقف على مرحلة المرض

استند العلاج على العلاج الإشعاعي وحده (2.47 ٪) الذي كان في مرحلة موضعية مبكرة، وكذلك على العلاج الإشعاعي المصاحب في 66.11 ٪ الذين لديهم مرحلة متقدمة محليا وعلى العلاج الكيميائي الملطفة في 33.88 ٪. المرضى الذين كانوا النقيلي من البداية. بالنسبة للمرضى غير المنتشر، تميزت الدورة بمراقبة محلية جيدة في 41 ٪، وتكرار موضعي إقليمي في 8.87 ٪، وأورام ٪.نقيلة بعيدة في 16،93 مريضاً

كانت مدة متابعة سلسلة أعمالنا متطرفة تتراوح من 3 إلى 80 شهرًا، وبلغ متوسط البقاء على قيد الحياة 69.67 شهرًا

**الخلاصة:** تمثل سرطان البلعوم الأنفي كيانًا مختلفًا عن بقية سرطانات الرأس والعنق. يمكن المساس بالتشخيص بشكل رئيسي بسبب تكرار الأشكال المتقدمة محليًا

استنادًا إلى أدبنا وبياناتنا، أسفر العلاج الكيميائي القائم على سيسبلاتين والعلاج الإشعاعي للمراحل غير النقيلية وكذلك العلاج الكيميائي للمراحل النقيلي عن مستويات عالية من الاستجابة الموضوعية. وكذلك الناجين طويلة

يجب أن يتم تحسين تشخيص هذا السرطان من خلال التشخيص المبكر والرعاية متعددة التخصصات

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Le registre des cancers de la région du grand Casablanca
2. Jean Marc Chevalier, Pierre Boufils. Le rhinopharynx et la trompe auditive. Anatomie ORL3,8-11/226- 285,1998,10c
3. 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.
4. Lee AW, Chan DK, Fowler JF. Staging nasopharyngeal carcinoma: evaluation of N by HO and UICC/AJCC sytems. Union Internationale contre le cancer. American Joint Comitee for cancer.Clin Oncol(R.Coll Radiol) 1996;8(3): 146-54.
5. Ho JHC, Huang DP, Fong YY. Salted fish and nasopharyngeal carcinoma in southern Chinese. Lancet 1978 ; 2 :626.
6. Busson P, Ooka T, Corbex M. Carcinomes nasopharyngés associés au virus EB: de l'épidémiologie à la thérapeutique. Médecine sciences 2004;20(4):11-7.
7. Fandi A, Alturn M, Azli N. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspect épémiologique, clinique et thérapeutiques. Bull cancer 1994 ;81 :571-586.
8. Bouhris J, Schwaab G. Cancer du nasopharynx (cavum). Encycl Méd Chir( Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie 1999 ;20-590-A-10,14p.
9. Sham J.S.T, Cheung Y.K, Chan F.L, Choy D. Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases. Br. J. Radiol 1990;202-205.
10. file:///C:/Users/PC/Downloads/globocan%202018.pdf
11. Muir CS WWatherhouse J. M. T C ancer incidence in five continents Vol V I ARC Sci. Publ 1987
12. Lee AW, SzeWM, Au JS, Leung SF, Chua DT, ZeeBC, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area : The Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ;61 :1107-16
13. Lee JT, Ko CY. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United Stated. Otolaryngol Head Neck Surg 2005 ; 132 ;3003-8.

14. Parkin DM, Wheelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. Lyon : IARC 1997 ;143 :814-5.
15. Chan AT, Teo PM, Huang DP. Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. Semin Oncol 2004 ;31 :784-801.
16. Jmal A, Boussen H, Gara S, Ghanem A, Abaza H, Gara S, et al. Le cancer du nasopharynx de l'enfant en Tunisie : étude rétrospective épidémiologique, clinique et biologique à propos de 48 cas. Bull Cancer 2005 ;92 :977-81.
17. Wei W, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 2005 ;365 :2041-54
18. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Semin cancer Biol 2002 ;12 :421-9.
19. Haugen M, Bray F, Grotmol T, Tretli S, Aalen OO, Møller TA. Family model of bimodal age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma in low-risk population. Biostatistics 2009 ;10 :501-14.
20. Friberg JT, Melbye M. Cancer patterns in Inuit populations. Lancet Oncol 2008 ;9 :892-900.
21. Ammor S, Baali A, Hubert A, Cherkaoui M. Approche épidémiologique du cancer du rhinopharynx dans la région de Marrakech. Antropo 2003;5:39-47.
22. Yu M.C, Yuan J.M. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Semin.Cancer Biol 2002;12:421-429.
23. Poirier S, Ohshima H, The G, Hubert A, Bourgadi MC, Bartsch H. Volatile nitrosamine levels in common foods from Tunisia, south China and Greenland, high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer 1987;15(39):293-296.
24. Busson P, Ooka T, Corbex M. Carcinomes nasopharyngés associés au virus EB: de l'épidémiologie à la thérapeutique. Médecine sciences 2004;20(4):11-7.

25. Partanen T(1993) Formaldehyde exposure and respiratory cancer---a metaanalysis of the epidemiologic evidence Scand J. Work Environ. Health 11 :409—
26. Santemaghreb.com ; le guide de la santé et de la médecine en Algérie : <http://www.santemaghreb.com/algerie/cavum.htm>
27. Young LS, Rickinson AB. Epstein–Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer 2004 ; 4 : 757–68.
28. Klibi J, Niki T, Riedel A, et al. Blood diffusion and Th1 suppressive effects of galectin–9–containing exosomes released by Epstein–Barr virus–infected nasopharyngeal carcinoma cells. Blood 2009 ; 113 : 1957–66.
29. Chou J, Lin YC, Kim J, et al. Nasopharyngeal carcinoma: review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. Head Neck 2008 ; 30 : 946–63.
30. Lo AKF, To KF, Lo KW, et al. Modulation of LMP1 protein expression by EBVencoded microRNAs. PNAS 2007 ; 104 : 16164–9.
31. HuiAB, Lo KW, Leung SF, Teo P, Fung MK, To KF, et al. Detection of reccurent chromosomal gains and losses in primary nasopharyngeal carcinoma by comparative genome hybridisation. Int J Cancer 1999 ;82 :498–503.
32. Lo KW, Kwong J, Hui AB, Chan SY, To KF, Chan AS, et al. High frequency of promoter hypermethylation of RASFIA in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res 2001 ;61 :3877–81
33. Leman MI, Minna JD. The 630–kb lung cancer homozygous deletion region on human chromosome 3p21.3 : identification and evaluation of the resident candidate tumor suppressor genes. Cancer Res 2000 ;60 :6116–33 The International Lung Cancer Chromosome 3p21.3 Tumor Suppressor Gene Consortium.
34. Croce CM, Sozzi G, Huebner K, Role of FHIT in human cancer . J Clin Oncol 1999 ;17 :1618–24

35. Kwong J, et al. Promotor hypermethylation of multiple genes in nasopharyngeal carcinoma. Clin Cancer Res 2002 ;8 :131–7
36. Wong N, Hui Ab Fan B, Lo KW, pang E, Leung SF, Huang DP, Johnson PJ. Molecular cytogenetic characterization of nasopharyngeal carcinoma cell lines and xenografts by comparative genomic hybridization and spectral karyotyping. Cancer Genet Cytogenet 2003 ;140 :124–32.
37. Huang DP. Lo KW. Van Hasselt CA. Woo JK, Choi PH Leung SF, et al. A region of homozygous deletion on chromosome 9p21–22 in primary nasopharyngeal carcinoma .cancer Res 1994 ;54 :4003–6
38. Lo KW, Huang DP, Lau KM p16 gene alterations in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res 1995 ;55 :2039–43.
39. Kuranochi M, Fukuhara H, Nobukuni T, Kanbe T, Maruyama T, Ghosh HP, et al. TSLC is a tumor-suppressor gene in human nonsmall-cell lung cancer . Nat Genet 2001 ;27 :427–30
40. Claudio PP, Howard CM, Fu y, Cinti C, Califano L, Micheli P, Mercer EW, Caputi M, Giordano A . Mutations in the retinoblastomarelated gene RB-p130 in primary nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res 2000 ;60 :8–12
41. Goldsmith DB, West TM, Morton R. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese : a meta-analysis. Clin Otolaryngeal 2002 ;27 :61–7.
42. Fandi A, Alturn M, Azli N. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspect épémiologique, clinique et thérapeutiques. Bull cancer 1994 ;81 :571–586.
43. Altun M, Azli N, Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. Semin. Oncol 1994;21:382–397.
44. Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gamoudi A, Chouchane L. Les carcinomes du nasopharynx:données actuelles. Pathologie Biologie 2004;11:15–22.

45. 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.
46. HO JH. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978 ;4 :183–188.
47. 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.
48. 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
49. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. *Cancer*, 1984 May 1;53(9):2002–7.
50. Jean C, Jorg H, Michèle D, Christine G.C, Olivier P, Valéric R. Impact internat. Le mensuel de référence. *ORL*. 2003.
51. Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancers du nasopharynx. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-Rhino-Laryngologie, 20–590–A–10, 2007 :23p.
52. LeeAW, SzeWM, Au JS, Leung SF, Chua DT, Zee BC, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area : The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ;61 :1107–16.
53. Parin DM, Wheelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J, Cancer incidence in five continents. Lyon : IARC 1997 ;143 :814–5.
54. Marandas.P, Marandas.N, Cancers du Nasopharynx *Rev Prat* 2000 ;50 :1556–61

55. Boussen H, Mebazaa A, Nasr C, Khalfallah S, Gamoudi A, Mezlini A, et al. Dermatomyositis and nasopharyngeal carcinoma Report of 8 cases and literature review. Arch dermatol 2006 ;42 :112-3.
56. Mebazaa A, Boussen. H, Nouria. R, Rokbani. L, Ben Osman-Dhahri.A, Bouaouina. N , et al. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia : a multicenter national retrospective study of 20 cases. J Am Acad Dermatol 2003 ;48 :530-4.
57. Chong VF, Fan YF. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CTP. Radiology 1997;202:463-470.
58. Bouhris J, Schwaab G. Cancer du nasopharynx (cavum). Encycl Méd Chir( Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie 1999 ;20-590-A-10,14p.
59. Ng SH, Chang JT, Chan SC, Ko S.F, Wang HM, Liao CT. Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET, Eur. Imaging 2004;13:1073-1080.
60. Image IRM du CHU Hassan II Fes
61. image TDM du CHU Hassan II Fes
62. Harnsberder HKK, Glastonbury CM, Michel MA, Koch BL, Diagnostic Imaging : Head and Neck. Amirsys. European on nuclear medecine. 115-121 ;2010.
63. Fong D, Bhatia KS, Yeung D, King AD. Diagnostic accuracy of diffusion weighted MR imaging for nasopharyngeal carcinoma, head and neck lymphoma and squamous cell carcinoma at the primary site. Oral Oncol. 46(8) :603 ;2010
64. Henry S, Scacaze C, Berrajeh L, Karray H, Drira M, Hammami A, Icart J, Mariame B. in nasopharyngeal carcinoma bearing patients, tumors and lymphocytes are infected by different EpsteinBarr virus strains Inst J. cancer. 91 : 698-704 ; 2001
65. Chen CY, Han F, Zhao C, Lu LX, Sun Y, Liu XF, et al. Treatment results and late complications of 556 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. Br J Radial 2009 ;82 :452-8.

66. Yen Tc, Chang Jt, Ng Sh, Chang Yc, Chang Sc, Lin Kj, et al. The value of 18F-FDG PET in the detection of stageM0 carcinoma of the nasopharynx. J Nucl Med 2005 ;46:405–10.
67. Chua ML, Ong SC, Wee JT, Ng DC, Gao F, Tan TW, et al. Compariosn of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma . Head Neck 2009 ;31 : 346–54.
68. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Handbook: Springer-Verlag New York Inc.; 2009.
69. Greene FL, Compton CC, Cancer AJCo, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP. AJCC cancer staging atlas: Birkhäuser; 2006
70. Teo PM, Leung SF, Yu P, Tsao SY, Foo W, Shiu W. A comparison of Ho's, International Union Against Cancer, and American Joint Committee stage classifications for nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1991;67:434–9
71. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01718758/document>
72. Ho FCH, Tham IWK, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. BMC Cancer 2012 ; 12 : 98.
73. Frikha M, Toumi.N, Ghorbel.L, Ben Salah.H, Khabir.A, Karray.H, Gargouri.R, Boudawara.T, Ghorbel.A, Daoud.J Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune: aspects anatomocliniques, thérapeutiques et particularités évolutives. Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14 :169–175.
74. 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.
75. Ingersoll L, Woo SY, Donaldson S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in the young: a combined M.D. Anderson and Stanford experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 881– 887.

76. Dean Martin WM, Shah KJ. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:991–999
77. Haldun S, . Erkal Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome *Radiotherapy and Oncology* 61 (2001) 247–256
78. Mu–Tai Liu1. Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(10)501–508
79. 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.
80. Brugere J, Coupez D, Point D. Cancer du nasopharynx. *Rev.Prat* 1978;28(31):2399–2408.
81. Strojan P, Benedik M.D, Krageu B, Jereb B. Combined radiation and chemotherapy for advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma in children. *Med.Pediatr.Oncol* 1997;28(5):366–9.
82. 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.
83. Brugère J., Bataini P., Chavanne G., Laurent M. Tumeurs malignes du nasopharynx (Cavum). *Encycl. Méd. Chir (Paris), Oto–rhino–laryngologie*, 20590 A, 11–1983.
84. Strojan P, Benedik M.D, Krageu B, Jereb B. Combined radiation and chemotherapy for advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma in children. *Med.Pediatr.Oncol* 1997;28(5):366–9.
85. Manuel de Cancérologie/société Marocaine de cancérologie /2013. pp: 250–253
86. Budihna M, Furlan L, Smid L. Carcinoma of the nasopharynx : results of radiation treatment and some prognostic factors. *Radioth Oncol* 1987 ; 8 : 25–32

87. Chatani M, Teshima T, Inoue T, Azuma I, Yoshimura H, Oshitani T, et al. Radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma : retrospective review of 105 patients based on a survey of Kansai Cancer Therapist Group. *Cancer* 1986 ; 57 : 2267–71.
88. Lee AWM, Poon YF, Foo W, Law SCK, Cheung FK, Chan DKK, et al. Retrospective analysis of 5 037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–85 : overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 261–70.
89. Itami J, Anzai Y, Nemoto K, Yasuda S, Aruga T, Hatano K. Prognostic factors for local control in nasopharyngeal cancer (NPC) : analysis by multivariate proportional hazard models. *Radioth Oncol* 1991 ; 21 : 233–9.
90. Sham J, Choy D, Kwong PWK, Cheng ACK, Kwong DLW, Yau CC, et al. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma : shielding the pituitary may improve therapeutic ratio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 29 : 699–704.
91. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx. Eighteen years experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976 ; 37 : 2605–12.
92. Lee AW, Law SC, Foo W, Poon YF, Cheung FK, Chan DK, et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985 ; Survival after local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 26 : 773–82.
93. Lee AWM, Law SCK, Foo W, Poon YF, Chan DKK, Tung SY. Nasopharyngeal carcinoma : local control by megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1993 ; 66 : 528–36
94. Marcial VA, Hanley JA, Chang C, Davis LW, Moscol JA. Split course radiotherapy of carcinoma of the nasopharynx : results of a national collaborative clinical trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6: 409–14

95. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al. Carcinoma of the nasopharynx : Factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 271–80.
96. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, Tucker SL, Ang KK, Morrison WH. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone : determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 : 985–96.
97. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx : I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 ; 11 : 1455–9.
98. Chu AM, Flynn MB, Achino E, Mendoza EF, Scott RM, Jose B. Irradiation of nasopharyngeal carcinoma : correlations with treatment factors and stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984 ; 10 : 2241–9.
99. Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, Morrison WH, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone : determinants of distant metastasis and survival. *Radiother Oncol* 1997 ; 43 : 53–61.
100. Hsu MM, Huang SC, Lynn TC, Hsieh T, Tu SM. The survival of patients with nasopharyngeal carcinomas. *Otolaryngol Head neck Surg* 1982 ; 90 : 289–95.
101. Lee AWM, Poon YF, Foo W, Law SCK, Cheung FK, Chan DKK, et al. Retrospective analysis of 5 037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–85 : overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 261–70.
102. Liu TF. Trends in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 469–71.
103. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H, Brown AP, Burnman C, Cheng E, et al. Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21 : 169– 82.

104. Luo RX, Tang QX, Guo KP, Huang YW, Hu ZX. Comparison of continuous and split-course radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma—an analysis of 1446 cases with squamous cell carcinoma grade 3. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 ; 30 : 1107–9
105. Marcial VA, Hanley JA, Chang C, Davis LW, Moscol JA. Split course radiotherapy of carcinoma of the nasopharynx : results of a national collaborative clinical trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6: 409–14.
106. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopaharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 ; 7 : 447–53.
107. Min H, Hong M, Ma J, Zhang E, Zheng Q, Zhang J, et al. A new staging system for nasopharyngeal carcinoma in China. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 30 : 1037–42.
108. Qin DX, Hu Y, Yan J, Xu G, Cai W, Wu X, et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988 ; 61 : 1117–24
109. Rahima M, Rakowsky E, Barzilay J, Sidi J. Carcinoma of the nasopharynx. An analysis of 91 cases and a comparison of differing treatment approaches. *Cancer* 1986 ; 58 : 843–9.
110. Shu–Chen H. Nasopharyngeal cancer a review of 1605 patients treated radically with cobalt 60. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 ; 6 : 401–7.
111. Wang DC, Cai WM, Hu YH, Gu XZ. Long-term survival of 1 035 cases of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1988 ; 61 : 2338–41.
112. Ahmad A, Stefani S. Distant metastases of nasopharyngeal carcinoma : a study of 256 males patients. *J Surg Oncol* 1986 ; 33 : 184–97.
113. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx. Eighteen years experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976 ; 37 : 2605–12

114. Teo PML, Leung SF, Yu P, lee WY, Shiu W. A retrospective comparison between different stage classifications for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol* 1991 ; 64 : 901–8.
115. Teo PML, Tsao SY, Shiu W, Leung WT, Tsang V, Yu P, et al. A clinical study of 407 cases of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 17 : 51
116. Bedwinek JM, Perez CA, Keys DJ. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1980 ; 45 : 2725–9.
117. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopaharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 ; 7 : 447–53.
118. Chu AM, Flynn MB, Achino E, Mendoza EF, Scott RM, Jose B. Irradiation of nasopharyngeal carcinoma : correlations with treatment factors and stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984 ; 10 : 2241–9.
119. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx : I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 ; 11 : 1455–9.
120. Rahima M, Rakowsky E, Barzilay J, Sidi J. Carcinoma of the nasopharynx. An analysis of 91 cases and a comparison of differing treatment approaches. *Cancer* 1986 ; 58 : 843–9.
121. Qin DX, Hu Y, Yan J, Xu G, Cai W, Wu X, et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988 ; 61 : 1117–24.
122. Chen WZ, Zhou DL, Luo KS. Long-term observation after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 311–4.
123. Min H, Hong M, Ma J, Zhang E, Zheng Q, Zhang J, et al. A new staging system for nasopharyngeal carcinoma in China. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 30 : 1037–42

124. Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, Morrison WH, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone : determinants of distant metastasis and survival. *Radiother Oncol* 1997 ; 43 : 53–61.
125. Liu T. Issues in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Critical Rev Oncol Hemat* 1999 ; 31 : 55–69.
126. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H, Brown AP, Burnman C, Cheng E, et al. Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21 : 169– 82
127. Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, Fass DE, Burman CM, Hunt MA, et al. Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 20 : 823–33.
128. Pommier P, Lapeyre M, Ginestet C, Buchheit I, Sunyach MP, Chapet O, et al. Radiothérapie conformationnelle des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer Radiother.* 1999;3: 414–24.
129. Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH, et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 1229–34
130. Urie MM, Sisterson JM, Koehler AM, Goitein M, Zoesman J. Proton beam penumbra : effects of separation between patient and beam modifying devices. *Med Phys* 1986 ; 13 : 734–41.
131. Brown AP, Urie MM, Chisin R, Suit HD. Proton therapy for carcinoma of the nasopharynx : a study in comparative treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 1607–14
132. Glimelius B, Isacson U, Blomquist E, Grusell E, et al. Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumours. *Acta Oncologica* 1999 ; 38 : 137–45.132.                    116

133. Wolden SL, Zelefsky MJ, Pfister DG. Improving radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma : a 3D boost is not enough. Proc Int Conf on Head and Neck Cancer 2000 ; 5 : 15.
134. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K, et al. Treatment planning and delivery of intensitymodulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 49 : 623–32.
135. Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for squamous cell carcinoma of the nasopharynx. Laryngoscope 1991 ; 101 : 519–22.
136. Cmelak AJ, Cox RS, Adler JR, Fee WE Jr, Goffinet DR. Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 37 : 997–1003.
137. Tate DJ, Adler JR, Chang SD, Marquez S, Eulau SM, Fee EW, et al. Stereotactic radiosurgical boost following radiotherapy in primary nasopharyngeal carcinoma : impact on local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 ; 45 : 915–21.
138. Ahn YC, Lee KC, Kim DY, Huh SJ, Yeo IH, Lim DH, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for extracranial head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 48 : 501–5.
139. Teo PML, Leung SF, Yu P, lee WY, Shiu W. A retrospective comparison between different stage classifications for nasopharyngeal carcinoma. Br J Radiol 1991 ; 64 : 901–8.
140. En-Pee Z, Pei-Gun L, Kuang-Long C. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma : Prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989 ; 16 : 301–5
141. Fu KK. Prognostic factors of carcinoma of the nasopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980 ; 6 : 523–6.

142. Jian JJ, Cheng SH, Prosnitz LR, Tsai SY, Tsai MJ, Huang AT. T classification and clivus margin as risk factors for determining locoregional control by radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998 ; 82 : 261–7
143. Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, Fallon BG, Miller D, Fabian RL, et al. An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1987;5:10–20.
144. Head and neck Contract Program. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. *Cancer* 1987 ; 60 : 301–11.
145. Teo PML, Tsao SY, Leung SF. Afterloading intracavitary radiation treatment of nasopharyngeal carcinoma. Description of a technique and preliminary treatment results. *Acta Oncol* 1989 ; 28 : 525– 30.
146. 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.
147. Chua DTT, Sham JST, Choy D, Kwong DLW, Au GKH, Kwong PWK. Patterns of failure after induction chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : the Queen Mary Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 1219–28.
148. Cooper JS, Lee H, Torrey M, Hochster H. Improved outcome secondary to concurrent chemoradiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx : Preliminary corroboration of the intergroup experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 861–6
149. Geara FB, Glisson BS, Sanguinetti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. Results of a matched cohort study. *Cancer* 1997 ; 79 : 1279–86.

150. Hong S, Wu HG, Chie EK, Bang YJ, Heo DS, Kim KH, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with radiation therapy alone in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 901–5.
151. [https://streaming-canal-u.fmsh.fr/vod/media/canalu/documents/\\_/progr.cours.rt\\_orl\\_le\\_mans.juin.2014.pdf](https://streaming-canal-u.fmsh.fr/vod/media/canalu/documents/_/progr.cours.rt_orl_le_mans.juin.2014.pdf)
152. Atichartakarn V, Kraiphibul P, Clongsusuegk P, Pochanugool L, Kulapaditharom B, Ratanatharathorn V. Nasopharyngeal carcinoma : result of treatment with cis-diamminedichloro-platinum II, 5 fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 461–9.
153. 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.
154. 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 Otol Rhinol Laryngol* 1987 ; 96 : 608–14.
155. Dimery IW, Peters LJ, Goepfert H, Morrisone WH, Byers RM, Guillory C. effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1919–28.
156. Galligioni E, Carbone A, Tirelli U, Veronesi A, Trovo MG, Magri MD. Combined chemotherapy with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and radiotherapy for advanced lymphoepithelioma. *Cancer Treat Rep* 1982 ; 66 : 1207–10.

157. Tannock I, Paine D, Cummings B, Hewitt K, Panzarella T. Sequential chemotherapy and radiation for nasopharyngeal cancer : absence of long term benefit despite a high rate of tumor control to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5: 629–34.
158. Garden AS, Lippman SM, Morrison WH, Glisson BS, Ang KK, Geara F, et al. Does induction chemotherapy have a role in the management of nasopharyngeal carcinoma ? Results of treatment in the era of computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 36 : 1005–12
159. 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 ; 28A : 1792–7.
160. Hong S, Wu HG, Chie EK, Bang YJ, Heo DS, Kim KH, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with radiation therapy alone in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 901–5.
161. Teo PML, Tsao SY, Leung SF. Afterloading intracavitary radiation treatment of nasopharyngeal carcinoma. Description of a technique and preliminary treatment results. *Acta Oncol* 1989 ; 28 : 525– 30.
162. Teo PML, Chan ATC, Lee WY, Leung TWT, Johnson PJ. Enhancement of local control in locally advanced node-positive nasopharyngeal carcinoma by adjunctive chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 43 : 261–71.
163. 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.

164. International Nasopharynx Cancer Study Group : VUMCA I trial. Preliminary results of a randomised trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV ( $\geq$  N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma : a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 35 : 463–9.
165. 54 El-Guedari B. Final results of the VUMCA I trial comparing neoadjuvant chemotherapy (CT) (BEC) plus radiotherapy (RT) to RT alone in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (UCNT). *Proc ASCO* 1998 ; 17 : 1482.
166. Chan ATC, Teo PML, Leung TWT, Johnson PJ. The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998 ; 82 : 1003–12.
167. Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, et al. Preliminary report of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with loco regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998 ; 83 : 2270–83.
168. Chua DTT, Sham JST, Choy D, Kwong DLW, Au GKH, Kwong PWK. Patterns of failure after induction chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : the Queen Mary Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 1219–28.
169. Atichartakarn V, Kraiphibul P, Clongsusuegk P, Pochanugool L, Kulapaditharom B, Ratanatharathorn V. Nasopharyngeal carcinoma : result of treatment with cis-diamminedichloro-platinum II, 5 fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 461–9.
170. Dimery IW, Legha SS, Peters LJ, Goepfert H, Oswald MJ. Adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1987 ; 60 : 943–9.

171. International Nasopharynx Cancer Study Group : VUMCA I trial. Preliminary results of a randomised trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV ( $\geq$  N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma : a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 35 : 463–9.
172. Tannock IF. Chemotherapy for nasopharyngeal cancer : the CAPABLE regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, methotrexate and bleomycin). *Proc ASCO* 1996 ; 15 : 916.
173. Teo PML, Chan ATC, Lee WY, Leung TWT, Johnson PJ. Enhancement of local control in locally advanced node-positive nasopharyngeal carcinoma by adjunctive chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 43 : 261–71.
174. Dimery IW, Legha SS, Peters LJ, Goepfert H, Oswald MJ. Adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1987 ; 60 : 943–9.
175. Khoury GG, Paterson IC. Nasopharyngeal carcinoma : a review of cases treated by radiotherapy and chemotherapy. *Clin Radiol* 1987 ; 38 : 17–20.
176. Tsujii H, Kamada T, Tsuji H, Takamura A, Matsuoka Y, Usubucchi H, et al. Improved results in the treatment of nasopharyngeal carcinoma using combined radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1989 ; 9 : 1668–72.
177. Zhang EP, Lian PG, Cai KL, Chen YF, Cai MD, Zheng XF, et al. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma : prognostic factors on a 10-year follow-up of 1302 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 301–5.
178. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, Del Vecchio M, Marubini E, Nava M, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer : results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1401–10.
179. Fu KK. combined radiotherapy and chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Sem Radiat Oncol* 1998 ; 8: 247–53.

180. Souhami L, Rabinowits M. Combined treatment in carcinoma of the nasopharynx. *Laryngoscope* 1988 ; 98 : 881–3.
181. Turner SL, Tiver KW. Synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27 : 371–7
182. Al-Sarraf M. Chemotherapeutic management of head and neck cancer. *Cancer Metast Rev* 1987;6: 191–8.
183. Al-Sarraf M. Head and neck cancer : chemotherapy concepts. *Semin Oncol* 1988 ; 15 : 70–85.
184. Maoleekoonpairroj S, Phomratanapongse P, Puttanuparp S. Phase II study : concurrent chemo–radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Med Assoc Thailand* 1997 ; 80 : 778–84.
185. Tan EH, Chua ET, Wee J, Tan T, Fong KW, Ang PT, et al. Concurrent chemotherapy followed by adjuvant chemotherapy in Asian patients with nasopharyngeal carcinoma : toxicities and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 597–601.
186. Chua DTT, Sham JST, Kwong DLW, Choy DTK, Au GKH, Wu PM. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. A significant factor in local control and distant metastasis. *Cancer* 1996 ; 78 : 202–10.
187. Serin M, Erkal HS, Cakmak A. Radiation therapy and concurrent cisplatin in management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinomas. *Acta Oncologica* 1999 ; 38 : 1031–5.
188. Ong YK, Tan EH, Wee J, Goh CB, Fong KW, Lee KS, et al. Concurrent chemoradiation in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type. *Ann Acad Med Singapore* 1999 ; 28 : 525–8.

189. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL, Jian JJ, Chu NM, Chan KY, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2040–5
190. Lee AWM, Cheng LO, Ng SH, Tse VKC, Au OSK, Poon YF. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 1990 ; 42 : 24–31.
191. Choy D, Sham JS, Wei WI, Ho CM, Wu PM. Transpalatal insertion of radioactive gold grain for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 25 : 505–12.
192. Leung TW, Tung SY, Wong VY, et al. High dose rate intracavitary brachytherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol* 1996 ; 35 : 43–7.
193. Pryzant RM, Wendt CD, Delclos L, Peters LJ. Re-treatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 22 : 941–7.
194. Vikram B, Mishra S. Permanent iodine-125 (I-125) boost implants after external radiation therapy in nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 28 : 699–701.
195. Wang CC. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma Treatment techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987 ; 13 : 953–6.
196. Yan JH, Hu YH, Gu XZ. Radiation therapy of recurrent nasopharyngeal carcinoma. Report on 219 patients. *Acta Radiol Oncol* 1983 ; 22 : 23–8.
197. Bedwinek JM, Perez CA, Keys DJ. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1980 ; 45 : 2725–9.
198. Frezza G, Barbieri E, Emiliani E, Silvano M, Babini L. Patterns of failure in nasopharyngeal cancer treated with megavoltage irradiation. *Radioth Oncol* 1986 ; 5 : 287–94.

199. Teo PML, Tsao SY, Leung SF. Afterloading intracavitary radiation treatment of nasopharyngeal carcinoma. Description of a technique and preliminary treatment results. *Acta Oncol* 1989 ; 28 : 525– 30
200. Teo PML, Kwan WH, Lee WY, Leung SF, Johnson PJ. Prognosticators determining survival subsequent to distant metastasis from nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1996 ; 77 : 2423–31.
201. Teo PML, Kwan WH, Leung SF, Leung WT, Chan A, Choi P, et al. Early tumor response and treatment toxicity after hyperfractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol* 1996 ; 69 : 241–8
202. Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, Morrison WH, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone : determinants of distant metastasis and survival. *Radiother Oncol* 1997 ; 43 : 53–61.
203. Tannock I, Paine D, Cummings B, Hewitt K, Panzarella T. Sequential chemotherapy and radiation for nasopharyngeal cancer : absence of long term benefit despite a high rate of tumor control to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5: 629–34.
204. Ingersoll L, Woo SY, Donaldson S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in the young: a combined M.D. Anderson and Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 881– 887.
205. 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.
206. 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.

207. Meadows A.T, Silber J. Delayed consequences of therapy for childhood cancer. *Ca C.J.C* 1985 ;85 :271–286.
208. Dupuis O, Julieron M. Attal L, et al. Radiothérapie accéléré : premiers resultants dans une série de carcinomes des VADS localement très évolués. *Ann otolaryngol Chir Cervico Fac* 1996;113:251–60.
209. Turner S.L, Tiver K.W. Synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:371–7.
210. Boussen H. Bououina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancers du nasopharynx. EMC (elservier Masson SAS, Paris), Oto–Rhino–Laryngologie,20–590–A–10,2007 :23p.
211. Monographie de la région du Grand Casablanca [www.hcp.ma/file/105438/](http://www.hcp.ma/file/105438/).
212. Annuaire statistique de la région du Grand Casablanca. [http://www.hcp.ma/downloads/Annuaire-statistiques-regionaux\\_t11956.html](http://www.hcp.ma/downloads/Annuaire-statistiques-regionaux_t11956.html)
213. NCCN Guidelines Version 2.2018 Head and Neck Cancers
214. Boussen ., et al. Les carcinomes du nasoparynx : données actuels. *Nasopharyngeal carcinoma Recent data Paathologie biologie.* 53 : 45–51 ;2005.
215. teo PC., Schmitz Pl., Jansen PP., et al. Fractionated high–dose–rate brachytherapy in primarycarcinoma of the nasopharynx *J Clin Oncol.* 16 : 221–320 ;1998.
216. HUBERT (A.), ROBERT LAMBLIN (J.) 1986, Cancer du rhinopharynx au Groenland, Facteurs alimentaires et autres facteurs socio–culturels, in D. Lemonnier, Y. Inglebeck (éds), *Les malnutritions dans les pays du Tiers–Monde*, INSERM, vol. 136, p. 495–500.
217. HUBERT (A.), ROBERT LAMBLIN (J.) 1988, Apport de l'anthropologie aux enquêtes épidémiologiques : le cas du cancer du rhinopharynx, *Bull. et Mém. de la Soc. d'Anthropologie de Paris*, série XIV, 5, 1–2 : 35–46 .

218. Gharbi MK. Gritli S. Boussen H. BennaF, Ben Abdallah M. El May A. et al. Rétrospective study of 2010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institute Salah Azaiz from 1969 to 1988. Proceedings ASCO 1996;15:197 (American Society of Clinical Oncology).
219. Bakkali H. le carcinome du nasopharynx a propos de 224. thèse N 261 , année 2000. Rabat.
220. Al Sarraf M. Decker DA. Drelichman A. Superiority chemoradiotherapy Vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: preliminary results of intergroup.0099 (SWOG, RTOG, ECOG), Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1996; 15:882.
221. Mouelle S.A. Essomba B.M Fouda.A. Ndoum.P. Aspects évolutifs des cancers du cavum traités à l'hôpital général de Douala. Medecine d'Afrique noire 2001–48 (3): 97–101.
222. H .M'rabti, Y, Sbiti, H. Errihani, La chimiothérapie dans les cancers du cavum Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2006 ; 123,2,59–64
223. Bakkali H. le carcinome du nasopharynx a propos de 224. thèse N 261 , année 2000. Rabat.
224. Al Sarraf M. Decker DA. Drelichman A. Superiority chemoradiotherapy Vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: preliminary results of intergroup.0099 (SWOG, RTOG, ECOG), Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1996; 15:882.
225. Mouelle S.A. Essomba B.M Fouda.A. Ndoum.P. Aspects évolutifs des cancers du cavum traités à l'hôpital général de Douala. Medecine d'Afrique noire 2001–48 (3): 97–101.