



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 365

**LA CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE ASSOCIEE
A LA CHIMIORADIODIOTHERAPIE CONCOMITANTE
DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU CAVUM
EXPERIENCE DU SERVICE DE RADIOTHERAPIE DE L'HÔPITAL
MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Wiam SIFEDDINE

Née le 15 Avril 1996 à Beni mellal

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Cancer du nasopharynx; Radiothérapie; Chimiothérapie

Membres du Jury :

Monsieur Mohamed OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Khalid HADADI

Professeur d'Oncologie-Radiothérapie

Monsieur Mohammed EL MARJANY

Professeur d'Oncologie-Radiothérapie

Monsieur Noureddine ERRAMI

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

Monsieur Saber BOUTAYEB

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Abdelhak MAGHOUS

Professeur Assistant en Oncologie-Radiothérapie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Co-Rapporteur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

البقرة: آية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohammed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahime LAKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Tawfiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Youness RAHHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohammed KARRA

**Enseignant militaire*

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAOUNI Abdelaaziz
Pr. MAAZZOUZI Ahmed Ouajdi
Pr. SATTAF Abdelatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohammed
Pr. OUAZZANI Taybi Mohammed Reda

Médecine Interne -Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Avachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



A

DIEU

*Le tout puissant, le tout puissant qui m'a toujours gardé
et guidé dans le droit chemin, ainsi qu'à son prophète
Mohamed, paix et salut sur lui.*

*Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos
pas et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et
d'en
arriver là.*

Je dédie cette thèse ...





A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé





Remerciements



A notre président de thèse

MONSIEUR le professeur OUKABLI Mohamed

Professeur d'anatomo-pathologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. . Ce travail est une occasion pour moi d'apprécier tous vos qualités humaines ainsi que et professionnelles.





A nôtre rapporteur de thèse

Monsieur le professeur : HADDADI KHALIDE

Professeur de Radiothérapie-Oncologie

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise.

Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.





À notre Juge de thèse

Monsieur le professeur AL MARJANI MOHAMED

Professeur de radiothérapie-oncologie

C'est un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre jury. Votre modestie, m'a montré la signification morale de notre profession. Puisse ce modeste travail représenter mon profond respect et témoigner de mes considérations les plus distinguées.





A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur RAMI NOUREDDINE

Professeur d'oto-rhino-laryngologie

On vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver ici, professeur, le témoignage de notre sincère reconnaissance.





A notre juge de these

Monsieur le professeur SABR BOUTAYAB

Professeur d'oncologie médicale

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de notre notre profond respect.





A notre maître et co-rapporteur de thèse

Monsieur ABDELHAK MAGHOUSS

Professeur assistant en oncologie-radiothérapie

Ce fût un grand honneur pour moi que d'être formée par vous tant pour vos qualités incontestables que pour votre support. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances, votre disponibilité et vos grandes qualités humaines. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde gratitude et grand respect.





Liste des abréviations

Abréviations

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
CIRC	: Centre internationale de recherche sur le cancer
CMT	: Chimiothérapie
CTV	: Volume tumoral anatomo-clinique
SG	: Survie globale
TDM	: Tomodensitometre
TAP	: Thoracp-abdomino-pelvienne
SSR	: Survie sans rechute
TEP	: Tomographie par emission de positron
RP	: Retro-pharyngé
UICC	: Union Internationale contre le Cancer



**Liste
des illustrations**

Liste des figures

Figure 1: vue de profil d'un embryon de 5 semaines montrant le pharynx entouré des arcs branchiaux.....	6
Figure 2: coupe anatomique sagittale du nasopharynx	7
Figure 3: vue postérieure du nasopharynx	9
Figure 4: coupe axiale passant par le nasopharynx	11
Figure 5: Régions profondes de la face	14
Figure 6: Coupe axiale des espaces à hauteur du rhinopharynx	15
Figure 7: Aspect normal du cavum à l'IRM, en coupes axiales.	16
Figure 8: un scanner cérébral montrant le cavum en coupe axiale.....	17
Figure 9: Vascularisation du nasopharynx	18
Figure 10: Innervation du nasopharynx	19
Figure 11: Les aires ganglionnaires de la région cervicale.....	21
Figure 12: Les vaisseaux et nœuds lymphatique de la tête et du cou.....	22
Figure 13: Marquage faible par la technique d'hybridation in situ d'un Carcinome bien différencié du nasopharynx (× 200). (Gharbi)	25
Figure 14: Aspect histologique typique d'un UCNT (× 200). (Gharbi 2010).	26
Figure 15: Marquage en immunohistochimie des cellules par l'Ac anti LMP (× 200).....	26
Figure 16: Marquage intense par la technique d'hybridation in situ d'un UCNT (× 200). (Gharbi 2010).....	26
Figure 17: Marquage faible par la technique d'hybridation in situ d'un Carcinome bien différencié du nasopharynx (× 200). (Gharbi)	27
Figure 18: voies d'extension locale du cancer du nasopharynx.....	30
Figure 19: les voies d'extension des cancers du cavum sur une vue de profil du cou	31

Figure 20 : Aspect histologique d'UCNT (HEx400) ,Nappes de cellules tumorales (CT) indifférenciées, aux noyaux augmentés de volume, pales, souvent nucléolés. Leurs cytoplasmes sont éosinophiles, peu abondant. Le stroma est de type lymphoïde (SL).....	48
Figure 21 : Carcinome épidermoïde bien différencié : Prolifération tumorale épithéliale malpighienne faite de cellules jointives avec formation de globes corné. (Grossissement ×400).....	49
Figure 22 : Coupe axiale TDM réalisée après injection biphasique de produit de contraste montrant un épaississement tissulaire centré sur la fossette de Rosenmüller gauche, confiné au nasopharynx (flèche).....	50
Figure 23 :IRM en coupe axiale écho de spin T2. Formation tissulaire centrée sur la fossette de Rosenmüller gauche confinée au nasopharynx (flèche). Son signal intermédiaire est de moindre intensité que le tissu lymphoïde normal.	51
Figure 24 : IRM du cavum en coupe axiale (HMIMV).....	51
Figure 25 : IRM du cavum en coupe axiale (HMIMV).....	52
Figure 26 : Magmas d'ADP cervicales gauches haut situé.....	75
Figure 27 :Vue endoscopique montrant une lésion de la paroi postérolatérale droite du cavum.....	78
Figure 28 : tumeur du cavum étendue à l'espace para pharyngé à l'IRM (T2)	83
Figure 29 :coupe tomодensitométrique axiale montrant un processus expansif du cavum.....	84
Figure 30 : L'action des rayonnements ionisants en radiothérapie	99
Figure 31 :accélérateur linéaire en radiothérapie	103
Figure 32 :Vue latérale d'un patient en position de traitement avec masque 5 points.....	104
Figure 33 :Vue de face d'un malade en position de traitement avec masque 5 points.....	105
Figure 34 : Différents volumes cibles sur des coupes scanner de simulation 3D	108
Figure 35 : Schémas de délimitations des volumes cibles et organes à risque	111

Figure 36 :schéma simplifié du déroulement de la radiothérapie	113
Figure 37 : Exemples de dosimétrie pour un CNP par arch-thérapie (HMIMV).....	114
Figure 38 : rythme de surveillance post thérapeutique des CNP	131

Liste des graphiques

Graphique 1: Répartition des patients selon les tranches d'âge :	44
Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe	45
Graphique 3 : La répartition selon les circonstances de découverte.....	46
Graphique 4 : Répartition selon type de biopsie	47
Graphique 5 : Répartition des patients selon type histologique	48
Graphique 6 : Répartition selon l'extension locale de la tumeur	53
Graphique 7 : Répartition selon l'atteinte ganglionnaire	54
Graphique 8 : Répartition selon les stades	56
Graphique 9 : La toxicité du traitement	59
Graphique 10: Un histogramme montrant l'évolution des patients.....	63
Graphique 11 : nombre des cas de cancer du cavum en 2020.....	70
Graphique 12 : Des graphiques montrant l'incidence et la mortalité du cancer du cavum selon Globocan 2020.	70
Graphique 13 : répartition selon le sexe à travers le monde	72

Liste des tableaux

Tableau 1 : la classification histologique du CNP selon l'OMS.....	24
Tableau 3 : La répartition des patients selon les tranches d'âge	44
Tableau 4 :Les signes révélateurs du cancer du cavum :.....	45
Tableau 5 :La répartition selon le type de biopsie :	47
Tableau 6 : répartition selon l'atteinte ganglionnaire.....	54
Tableau 7 : la classification TNM du cancer du cavum	Error! Bookmark not defined.
Tableau 8 : répartition selon les stades.....	56
Tableau 9 : répartition des patients selon les grades de la radiomucite	58
Tableau 10 : répartition selon le grade de la radiodermite	58
Tableau 11 : répartition selon les types de toxicité	59
Tableau 12 :répartition selon le siège de la rechute	60
Tableau 13 : les caractéristiques des patients avec rechute locale ou locorégionale	61
Tableau 14 : les caractéristiques des patients avec métastases	62
Tableau 15 : le suivi post thérapeutique de la série.....	63
Tableau 16 : comparaison du sex-ratio entre les séries	72
Tableau 17 : comparaison de la moyenne d'âge entre les séries	73
Tableau 18 : la comparaison des CDD entre les séries	77
Tableau 19 : Principaux syndromes neurologiques par atteinte des paires crâniennes.....	80
Tableau 20 :la taux d'uUCNT à travers les séries.....	86
Tableau 21 : Classification TNM-UICC 2009 (7eme édition)	91
Tableau 22 : les stades du cancer du nasopharynx.....	91
Tableau 23 :Comparaison du stade TNM entre séries	92

Tableau 24: Résultats cliniques des études utilisant la RCMI dans la prise en charge des CNP	103
Tableau 25 : les aires ganglionnaires à irradier selon le statut du N	107
Tableau 26: des contraintes de dose (QUANTEC)	110
Tableau 27: comparaison de la toxicité de la radiothérapie..... Error! Bookmark not defined.	
Tableau 28: Résumés des essais phase III, comparant une CT d'induction suivie d'une RCC Versus la RCC dans la prise en charge du CNP localement avancé.	121
Tableau 29: : Principales études randomisées comparants la RCC avec ou sans CT adjuvante à la RT seule dans le traitement des CNP localement avancés.	123
Tableau 30: Analyse des pourcentages de récidence	132
Tableau 31: Analyse des pourcentages de métastase	133



Sommaire

Introduction	1
Rappels	4
A. Rappels anatomique	5
1. Embryologie	5
2. Situation topographique et rapports	6
a. Paroi supérieure.....	7
b. Paroi inférieure	8
c. La paroi postérieure	9
d. Paroi antérieure	10
e. Parois latérales	10
f. Les espaces profondes de la face	11
3. Anatomie radiologique	15
a. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	16
b. La tomodensitométrie :TDM	16
4. la vascularisation	17
a. Artères	17
b. Veines	17
5. Innervation	18
6. le drainage lymphatique	20
B. Anatomopathologie	23
1. Macroscopie	23
2. Microscopie	24
3. Autres tumeurs	27
4. Les modalités d'extension	28
a. Locale	28
b. Extension ganglionnaire	30
c. Extension à distance	30
C. Etiopathogénie	31
1. Le facteur VIRAL	31
2. Les facteurs ENVIRONNEMENTAUX	32
3. Le facteur génétique	33

Matériel et méthodes	34
A. Cadre et période d'étude	35
B. Critères d'inclusion	35
C. Critères d'exclusion	35
D. Variables étudiées	35
F. Traitements reçus	37
1. La chimiothérapie	37
a. Néo-adjuvante	37
b. Concomitante	37
2. La radiothérapie	37
a. Le volume tumoral macroscopique	38
b. Le volume-cible anatomo-clinique	38
c. Le volume-cible prévisionnel	38
G. . L'analyse statistique	40
H. La fiche d'exploitation	41
Résultats	43
A. Résultats épidémiologiques	44
1. Age	44
2. sexe	45
B. Les symptômes cliniques	45
C. Le délai diagnostic	46
D. Résultats anatomopathologiques	47
1. La biopsie	47
2. Forme histologique	48
E. Nasofibroscopie	49
F. Bilan radiologique	49
1. Bilan locorégional	49
a. Le scanner cervico-facial	49
b. Imagerie par resonance magnetique.....	50
2. Bilan d'extension	55
a. Radiographie thoracique	55
b. Echographie abdominale	55

c. Scintigraphie osseuse	55
d. TDM thoraco-abdomino-pelvienne	55
G. Prise en charge thérapeutique	57
1. perdus de vue	57
2. Protocole thérapeutique	57
H. Evolution et complications	57
1. Complications aiguës	57
2. Complications chroniques	59
3. Rechute	60
a. Siège de rechute	60
b. Rechute locorégionale	61
c. Métastase	62
4. Evolution	62
5. La Survie	64
Discussion	68
A. Epidémiologie	69
1. La répartition dans LE MONDE	69
2. Répartition selon le sexe et l'âge	71
B. Diagnostic positif	74
1. Les circonstances de découverte	74
a. Le syndrome ganglionnaire	74
b. Le syndrome otologique	75
c. Syndrome rhinologique	75
d. Le syndrome neurologique	76
2. L'examen clinique	77
a) L'interrogatoire	77
b) Examen ORL	77
i) L'examen otoscopique	78
ii) Audiométrie	78
iii) Examen de l'oropharynx	78
c) L'examen des aires ganglionnaire	79
d) L'examen des paires crâniennes	79

3. Examens para-cliniques	80
a) Imagerie par résonance magnétique (IRM)	81
b) TDM cervico-faciale	83
4. Diagnostic de certitude	84
C. Diagnostic différentiel	86
D. Bilan d'extension	87
1. Le bilan d'extension locorégional	87
a. L'IRM du cavum.....	87
b. TDM cervico-faciale	88
c. L'extension ganglionnaire	88
2. Le bilan d'extension à distance	88
a. TDM thoraco-abdomino-pelvienne	88
b. La scintigraphie osseuse	89
c. Tomographie par émission de positons couplée au scanner	89
3. La sérologie de l'EBV	89
E. La classification	90
F. Facteurs pronostiques	92
G. Le bilan pré-thérapeutique	95
H. Le traitement	96
I. Le but	97
II. Les moyens thérapeutiques	97
1. La radiothérapie	97
a) La radiothérapie externe	99
i. Radiothérapie en deux dimensions	100
ii. Radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI)	101
b) La curiethérapie	117
2. La chimiothérapie	119
a) La chimiothérapie d'induction	119
b) La chimiothérapie concomittante.....	122
c) La chimiothérapie adjuvante	124
d) La chimiothérapie palliative	124
3. La chirurgie	125

III. Les indications thérapeutiques	125
IV. Prise en charge et accompagnement psychologique	127
V. La surveillance	129
1- But	129
2- Moyens	129
a. Surveillance clinique et iconographique	129
b. La surveillance virologique	130
3-Résultats	132
a. Rechute locale et locorégionale	132
b. Rechute metastatique	132
VI. L'évolution post thérapeutique	133
Conclusion	135
Résumés	138
Références	142

A decorative teal frame with a white background. The frame has a double-line border and rounded corners. On the left and right sides, there are teal ribbons that appear to be wrapped around the frame, with black shadows underneath them.

Introduction

Les cancers du cavum sont des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) qui regroupent les tumeurs malignes issues des structures épithéliales, lymphoïdes et conjonctives qui composent cette zone anatomique.

Le cancer du cavum ou du nasopharynx (CNP) présente plusieurs particularités le distinguant des autres tumeurs de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL), à savoir :

- Son type histologique prédominant représenté par les carcinomes indifférenciés de type nasopharyngé (UCNT).

- La répartition géographique des carcinomes du nasopharynx est surprenante et apparemment sans ressemblance avec celle d'autres tumeurs : ils sont rares dans la plupart des pays du monde, mais ils sont fréquents dans trois régions principales : l'Asie du sud-est, l'Afrique du nord et les terres arctiques (Groenland, Alaska)[1]. Au Maroc, comme dans les différents pays Maghrébine , l'incidence du carcinome du nasopharynx est élevée, l'OMS estime à 873 le nombre par an de nouveaux cas, et à 676 le nombre de décès (Ferlay et al. 2004) [2], suivant une distribution bi-modale avec un premier pic chez le sujet jeune entre 20 et 30 ans et un second pic après 60 ans. [3]

- Leur étiologie multifactorielle spécifique impliquant des facteurs génétiques, viraux et environnementaux. C'est un modèle d'interaction complexe entre plusieurs facteurs. Ainsi l'absence de l'intoxication alcool-tabagique comme facteur exogène habituel dans les cancers des VADS lui donne un caractère particulier.

- Sa situation topographique profonde en sous crânien avec une symptomatologie trompeuse responsable du retard diagnostic, d'où l'intérêt d'un examen endoscopique qui joue un rôle indiscutable dans la visualisation et la description de la tumeur ; cependant sa vraie valeur diagnostique réside dans la réalisation de biopsie de toute anomalie pour une confirmation histologique.

- Son profil thérapeutique : La radiosensibilité et la chimio sensibilité des carcinomes nasopharyngés ont constitué le fil conducteur à la révolution thérapeutique. Les progrès récents surtout la radiothérapie conformationnelle et

l'irradiation avec modulation d'intensité permettent d'assurer une meilleure probabilité de contrôle tumoral tout en limitant les effets secondaires qui altèrent la qualité de vie des patients dont la survie est importante.

Vu la proximité anatomique avec de nombreux organes critiques, le traitement du carcinome du cavum reste toujours difficile ; dont la radiothérapie représente la pierre angulaire du traitement local de ce cancer. Son association en concomitant avec la chimiothérapie dans la prise en charge des formes localement avancées a assuré une nette amélioration de la survie globale.

Dans le carcinome nasopharyngé (CNP), la place de la chimiothérapie (CMT), qui n'est pas discutée dans la maladie métastatique, est controversée pour la prise en charge initiale de la maladie.

Des essais et méta-analyses récents soulignent la nécessité d'associer la chimiothérapie à la radiothérapie (RT) : la chimio-radiothérapie concomitante (CRT) semble être désormais le traitement standard des patients dont la tumeur est localement avancée.

Par ailleurs, La chimiothérapie d'induction récente de plus en plus performante vient compléter le traitement de fond représenté par la radiothérapie, l'ajout d'une CMT d'induction reste attractif chez les patients atteints de NPC loco-régionalement avancé, en partie dans le but de réduire la tumeur primaire avant l'irradiation et en partie afin d'éradiquer les micro métastases permettant d'obtenir des taux de réponses objectives supérieurs et des réponses cliniques complètes.

L'objectif principal de cette étude rétrospective visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association d'une chimiothérapie néo adjuvante à la chimio-radiothérapie concomitante dans le traitement du cancer du nasopharynx et secondairement d'évaluer ses aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs.

A decorative teal frame with a double-line border and rounded corners. Two teal ribbons are attached to the left and right sides of the frame, each with a black shadow to give it a 3D effect.

Rappels

A. Rappels anatomique :

1. Embryologie :

Le pharynx primitif est dérivé de l'extrémité craniale l'intestin antérieur se développant à partir des arcs branchiaux et des poches pharyngiennes, situé au-dessus du diverticule trachéal. Il est entouré par les arcs branchiaux au niveau latéral et ventral

À la 5e semaine, cinq paires d'arcs branchiaux sont en place, clairement reconnaissables extérieurement. Ils sont numérotés 1, 2, 3, 4 et 6 dans l'espèce humaine le 5^e arc n'existe pas.

Chaque arc est constitué d'un bourrelet mésenchymateux recouvert d'ectoblaste à l'extérieur et d'entoblaste à l'intérieur.

Le mésenchyme des arcs branchiaux est issu du mésoblaste para-axial et des crêtes neurales. Entre les arcs se trouvent des sillons plus ou moins marqués appelés poches branchiales. Les arcs branchiaux sont séparés extérieurement par les poches branchiales ectoblastiques et intérieurement par les poches branchiales endoblastiques. Seule la première poche ectoblastique persiste et donne lieu au conduit auditif externe. Tant que les deuxième, troisième et quatrième poches ectoblastiques s'unissent de façon temporaire pour former le sinus cervical, qui disparaîtra par la suite. Les poches branchiales endoblastiques se creuseront ou se combleront, donnant des organes annexes parmi lesquels l'amygdale (ou tonsille) palatine dérivée de la deuxième poche. Le mésenchyme des arcs branchiaux donnera naissance à des éléments cartilagineux et osseux, de nerfs et d'arcs artériels (arcs aortiques reliés aux aortes ventrales et dorsales).

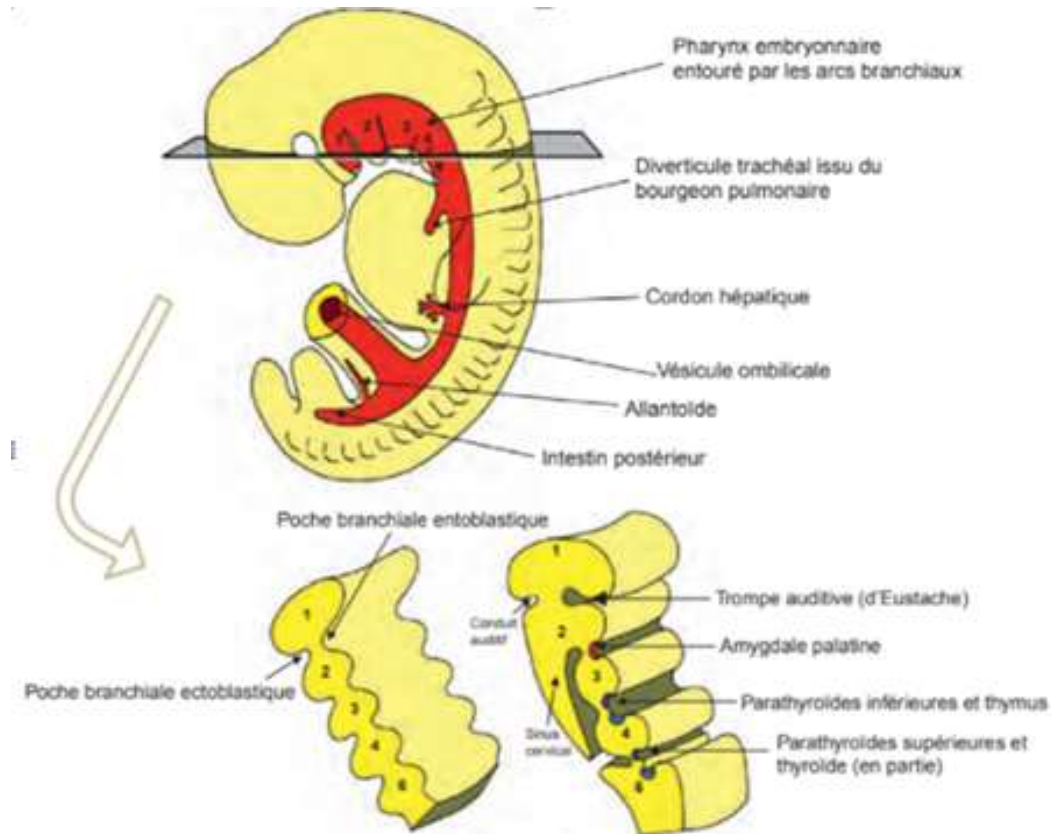


Figure 1: vue de profil d'un embryon de 5 semaines montrant le pharynx entouré des arcs branchiaux

2. Situation topographique et rapports :

Le nasopharynx forme le segment supérieur du pharynx, il s'appelle aussi le nasopharynx, épipharynx ou rhinopharynx. C'est un organe impair et médian, de forme cubique, ouvert en avant dans la cavité nasale, d'où le terme de cavum (creux en latin). Chez l'adulte, il est de 4cm de largeur, 2 cm de profondeur et 3 à 4cm de hauteur.

Situé sous la base du crâne en profondeur, le rhinopharynx constitue un carrefour important situé entre les voies respiratoires et l'oreille moyenne. Contrairement à l'hypopharynx et l'oropharynx qui constituent un carrefour des voies respiratoires et digestives, le rhinopharynx n'est qu'un conduit aérien, le voile du palais l'isolant totalement de l'oropharynx pendant la déglutition, alors qu'il laisse passer de l'air librement pendant la respiration. Il joue un rôle de drainage du mucus sécrété dans les

fosses nasales et les sinus vers le tube digestif. Enfin, l'ouverture des trompes d'Eustache, lors de la déglutition, permet à l'air de pénétrer dans l'oreille moyenne, régulant ainsi sa pression.

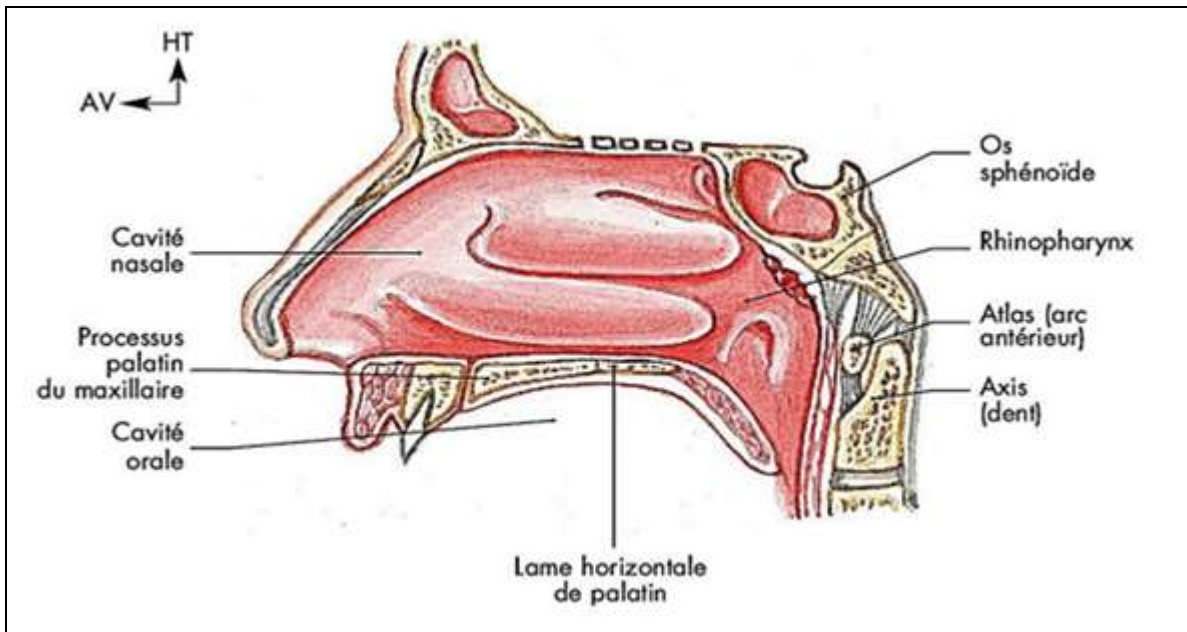


Figure 2: coupe anatomique sagittale du nasopharynx

Sa forme cubique permet de lui décrire six parois musculo-aponévrotiques:

a. *Paroi supérieure:*

Cette paroi se continue plus en arrière, en pente douce avec le clivus. Cette paroi renferme un amas de follicules clos constituant l'amygdale pharyngienne, qui mesure 3 cm de long et peut s'étendre vers le bas sur toute la hauteur de la paroi postérieure du nasopharynx. Sa surface plissée est traversée par des bourrelets irréguliers séparés les uns des autres par des sillons : l'un médian antéro-postérieur, les autres latéraux obliques en arrière et en dedans.

- L'extension des CNP se fait en haut vers le plancher du crâne ce qui explique l'atteinte des nerfs crâniens. La base du crâne est le socle sur lequel repose le cerveau.

C'est une région anatomique complexe située au fond du visage, en avant du tronc cérébral et sous le cerveau. Il a une surface interne par rapport au cerveau, et une surface externe par rapport à la colonne vertébrale et aux muscles du cou dans sa moitié postérieure. D'avant en arrière on trouve, elle est divisée en 3 étages :

- L'étage antérieur: appelé aussi éthmoïdo-frontal :Elle est composée de la partie orbito-nasale de l'os frontal, de la lame criblée de l'éthmoïde et des petites ailes du sphénoïde.
- L'étage moyen: ou sphénoïdo-temporal composé majoritairement du corps et des grandes ailes de l'os sphénoïdal, ainsi que de la majeure partie de l'os temporal.
- L'étage postérieur: formé essentiellement de l'os occipital ainsi que de la face postéro-supérieure de la portion pétreuse de l'os temporal.

Ces trois niveaux sont perforés de plusieurs trous, traversés par de multiples composants vasculaires et nerveux et tissent des liens avec le voisinage.

b. Paroi inférieure :

Elle est constituée par la face postérieure du voile du palais qui prolonge la paroi inférieure de la cavité nasale.

La paroi postérieure :

En arrière, cette paroi répond à l'espace rétro-pharyngé, aux muscles pré vertébraux, à la moitié supérieure de la dent du deuxième vertèbre cervicale, au processus basilaire de l'os occipital et l'arc antérieur de la première vertèbre cervicale.

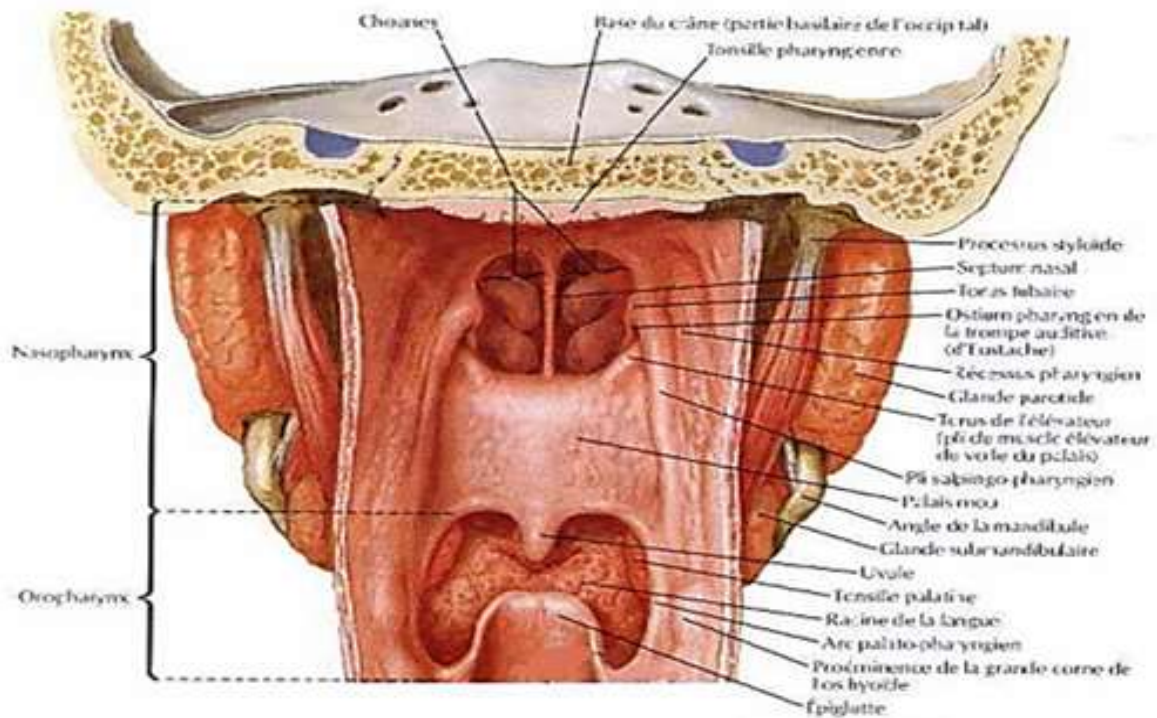


Figure 3: vue postérieure du nasopharynx

c. Paroi antérieure :

La paroi antérieure du rhinopharynx correspond aux deux orifices postérieurs de la cavité nasale dénommés choanes. Ils sont séparés sur la ligne médiane par le bord dorsal du vomer constituant la partie postérieure du septum nasal. Elle correspond à l'espace rétropharyngé d'où le cavum communique avec la fosse cérébrale postérieure.

d. Parois latérales :

Elles sont constituées en grande partie par la trompe d'eustache et l'aile interne de l'apophyse ptérygoïde.

Du fait de la projection de la trompe auditive en direction postéro-latérale dans le nasopharynx, son anneau postérieur forme un bombement sur la paroi pharyngienne c'est le petit pli salpingo-pharyngien. En arrière de cette formation tubaire se situe le récessus pharyngien ou la fossette de Rosenmüller, qui présente deux versant : le premier est postérieur formé par la paroi postérieure du cavum et le deuxième antérieur présenté par l'eminence de la trompe auditive fibro-cartilagineuse.

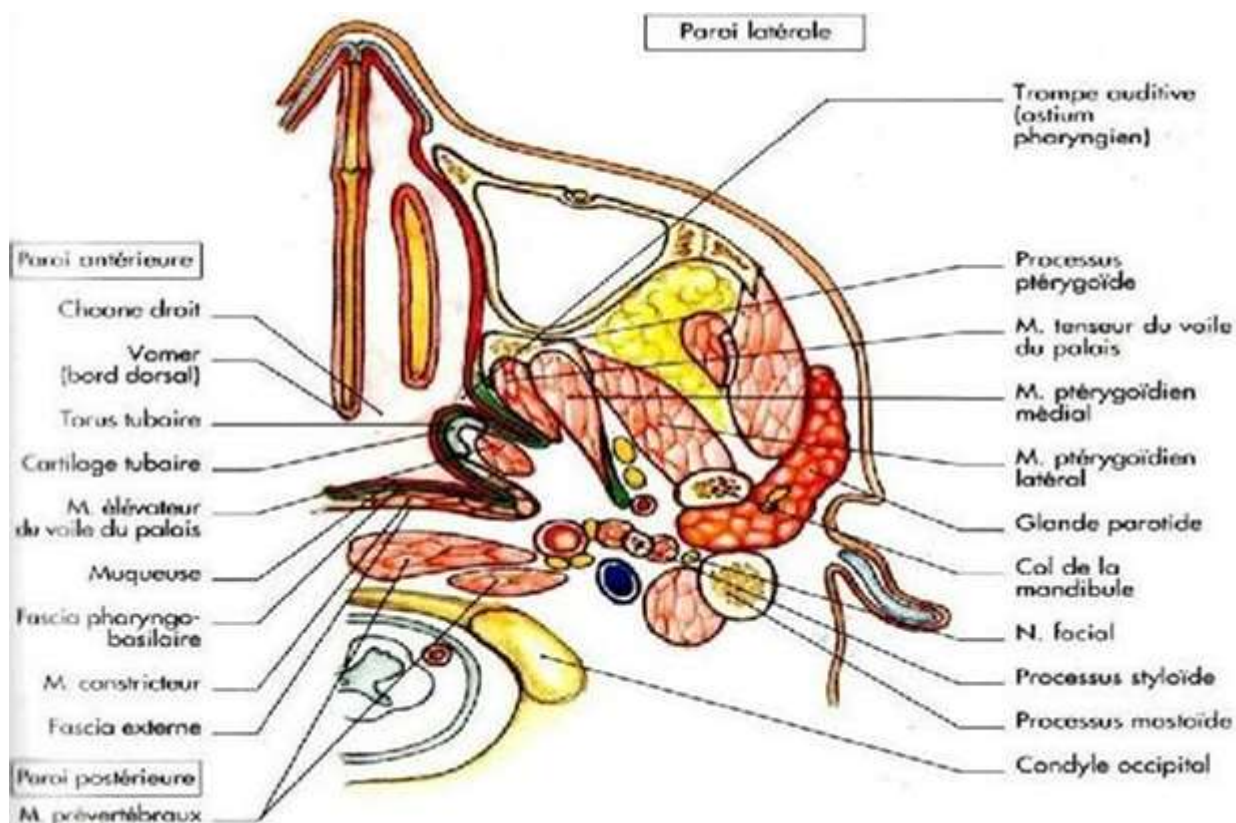


Figure 4: coupe axiale passant par le nasopharynx [4]

Le nasopharynx répond au sinus sphénoïdal et au corps du sphénoïde en haut; en avant aux fosses nasales, les sinus maxillaires et l'orbite et l'ethmoïde en haut et en avant ; en arrière à la fosse cérébrale postérieure via du clivus, plus latéralement en haut, il répond à la trompe d'Eustache et à la carotide interne, en bas surtout à la loge amygdalienne

e. Les espaces profondes de la face :

La face peut être divisée en deux étages : l'étage supérieur et l'étage inférieur, dont la limite est une ligne horizontale traversant le processus palatin de l'os maxillaire et la lame horizontale du palais. Chaque étage à son tour est composé de régions superficielles et profondes.

Celles profondes sont centrées sur l'axe facial aérodigestif. L'étage supérieur est centré sur la cavité nasale, le rhinopharynx en arrière et l'orbite et les sinus paranasaux en avant. L'étage inférieur est centré sur la cavité orale en avant et l'oropharynx en arrière. Autour de cet axe aérodigestif se trouvent les espaces profonds de la face ; qui peuvent être divisés en :

- Des espaces postérieurs comprenant la région **rétropharyngée** et la région **rétrostylienne** ;
- Des espaces intermédiaires comprenant la région **parotidienne** et la région **parapharyngée** ;
- Un espace antérieur : **la fosse infra-temporale**.

▪ **Espace rétro-pharyngé :**

C'est un espace médian, quasiment virtuel, dont la limite antérieure est constituée par le fascia pharyngo-basilaire, et la limite postérieure par l'aponévrose pré vertébrale. Sa limite latérale correspond au bord interne de la carotide interne.

Cet espace comprend un tissu cellulo-graisseux et des chaînes ganglionnaires rétro-pharyngiennes, qui drainent essentiellement le nasopharynx et l'oropharynx [5].

▪ **Espace pré vertébral:**

Il se trouve en arrière du fascia pré vertébral et comprend les muscles pré vertébraux

▪ **Espace latéropharyngé :**

Il est séparé par le diaphragme stylien en deux zones :

○ **Espace carotidien:** c'est un espace latéral pair, il est limité:

- En avant, par le diaphragme stylien et l'apophyse styloïde, qui le séparent de l'espace pré stylien.

- En arrière, par l'aponévrose pré vertébrale.
- En haut, par la partie de la base du crâne comprenant le canal carotidien, le foramen jugulaire et le foramen de l'hypoglosse;
- En dehors, par le muscle est sterno-cléido-mastoïdien(SCM).
- En dedans avec l'espace rétro pharyngé, cet espace comprend des éléments vasculo-nerveux importants:
 - l'artère carotide interne ,qui monte verticalement jusqu'au foramen carotidien;
 - La veine jugulaire interne, venant du foramen jugulaire, est postéro latérale par rapport à l'artère, et croise le ventre postérieur du muscle digastrique
 - Des ganglions lymphatiques de la chaîne jugulaire interne, et le ganglion sous- digastrique.
 - Les quatre derniers nerfs crâniens : nerf glossopharyngien(IX), nerf vague(X), nerf spinal(XI), nerf hypoglosse(XII), et le nerf facial (VII) dans une courte portion de son trajet
 - Le ganglion cervical supérieur du sympathique.
- **Espace parapharyngé** :Les limites de cet espace sont les suivantes :
 - Antérieure: aponévrose ptérygoïdienne médiale
 - Latérale: aponévrose du lobe profond de la parotide (inconstante)
 - Postérieure: segment médial du diaphragme stylien
 - Médiale:paroi latérale du pharynx

Il contient un tissu cellulo-graisseux de forme triangulaire, l'artère maxillaire interne, l'artère pharyngienne ascendante et le plexus pharyngé veineux [6]

▪ **La fosse infra temporale :**

Elle est divisée en trois parties :

- L'espace retro-zygomato-maxillaire, occupé par le corps adipeux de la bouche et le processus coronoïde de la mandibule, sur lequel se fixe le tendon du muscle temporal ;
- La fosse ptérygopalatine, entre la tubérosité maxillaire en avant e le processus ptérygoïde en arrière, lieu de passage du nerf et de l'artère maxillaire, ou se place l'important ganglion ptérygopalatin .
- L'espace ptérygoïdien avec le processus ptérygoïde ou cheminent l'artère maxillaire et ses nombreuses branches de division, le plexus veineux ptérygoïdien les branches du nerf mandibulaire, les branches du nerf mandibulaire. Les interstices entre les muscles et les éléments vasculo-nerveux sont comblés par du tissu adipeux.

▪ **Espace parotidien :**

Il comprend des branches de division du nerf facial, l'artère carotide externe, la veine jugulaire externe et des ganglions.

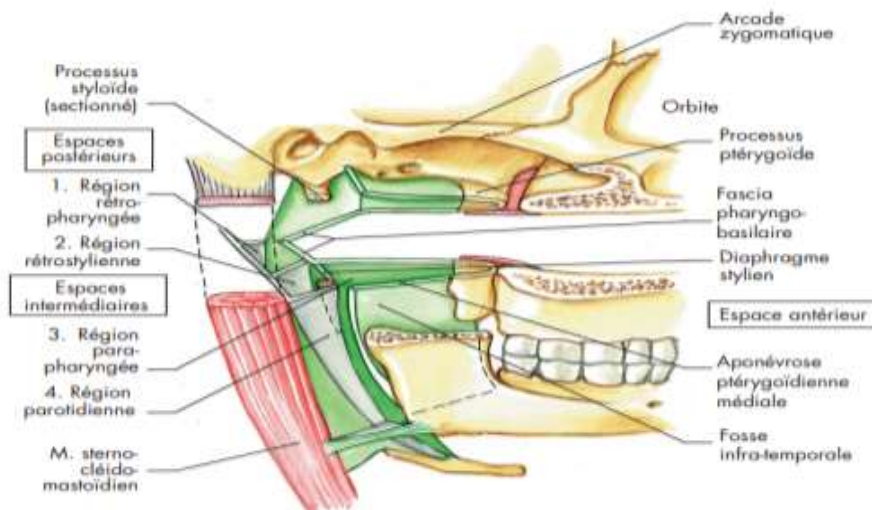


Figure 5: Régions profondes de la face

Deux cloisons séparent ces divers espaces :

- Une cloison postérieure séparant les espaces postérieurs (région rétropharyngée et la région rétrostylienne) des espaces intermédiaires (région parotidienne et la région parapharyngée) : c'est le diaphragme stylien
- Une cloison antérieure séparant les espaces intermédiaires (la région parapharyngée et la région parotidienne) de l'espace antérieur (fosse infra-temporale) : c'est l'aponévrose ptérygoidienne médiane

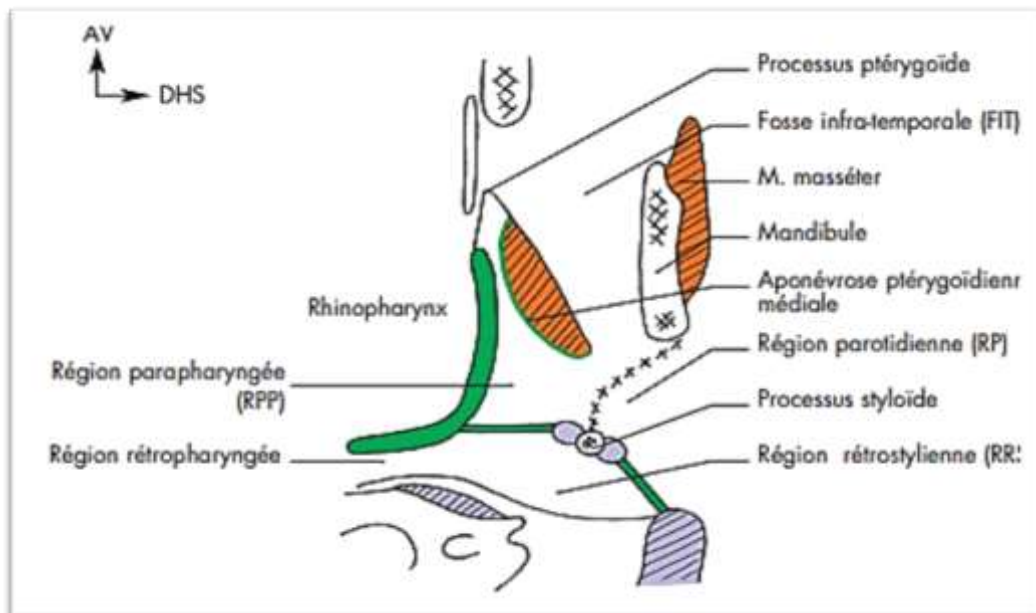


Figure 6: Coupe axiale des espaces à hauteur du rhinopharynx

3. Anatomie radiologique :

Les progrès de l'imagerie radiologique ont permis une étude plus précise des parois du nasopharynx, aussi bien leurs reliefs muqueux que les rapports de celui-ci avec les espaces profonds de la face et enfin la recherche d'éventuelles adénomegalie. L'évolution de la radiologie moderne, en particulier l'IRM ont donné l'occasion de retrouver les schémas descriptifs d'anatomie pour mieux étudier l'histoire naturelle de cancer.

a. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

C'est l'examen de choix dans l'exploration des lésions du nasopharynx, de sensibilité très supérieure au scanner du fait sa grande résolution spatiale et en contraste : elle met en évidence le processus lésionnel tumoral, le franchissement du fascia pharyngo-basilaire, éventuel extension vers les espaces profonds de l'endocrâne, ainsi son rôle primordial dans l'atteinte du ganglion retro-pharyngé qui forme le premier relais ganglionnaire. Les séquences de base utilisées sont les séquences T1 et T2 en écho de spin pondérées. L'injection du produit de contraste paramagnétique à type gadolinium à la dose de 0.2ml/kg permet de rehausser le signal des tissus pathologiques.

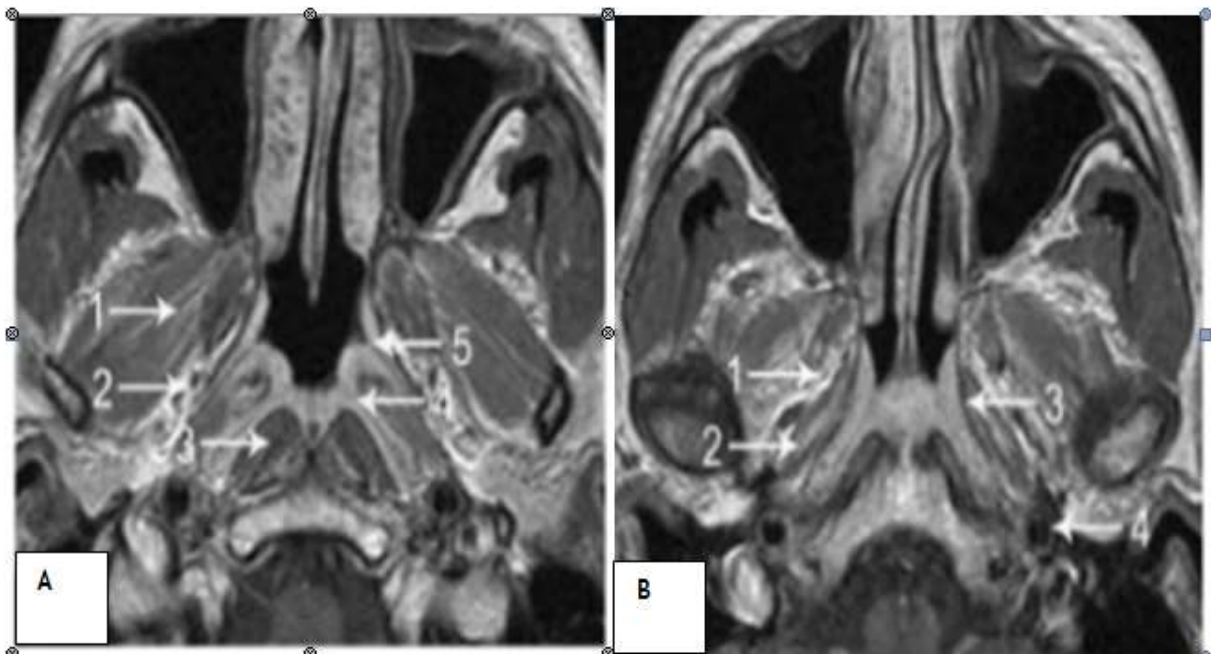


Figure 7: Aspect normal du cavum à l'IRM en coupes axiales pondérées T1 après injection de produit de contraste passant par la partie moyenne(a) et haute(b) du nasopharynx.

b. La tomодensitométrie :TDM :

Elle constitue un examen performant dans l'étude de la pathologie nasopharyngienne. Un complément essentiel à l'IRM dans l'exploration de l'os

cortical et surtout la détection précoce d'érosions osseuses dans les pathologies tumorales.

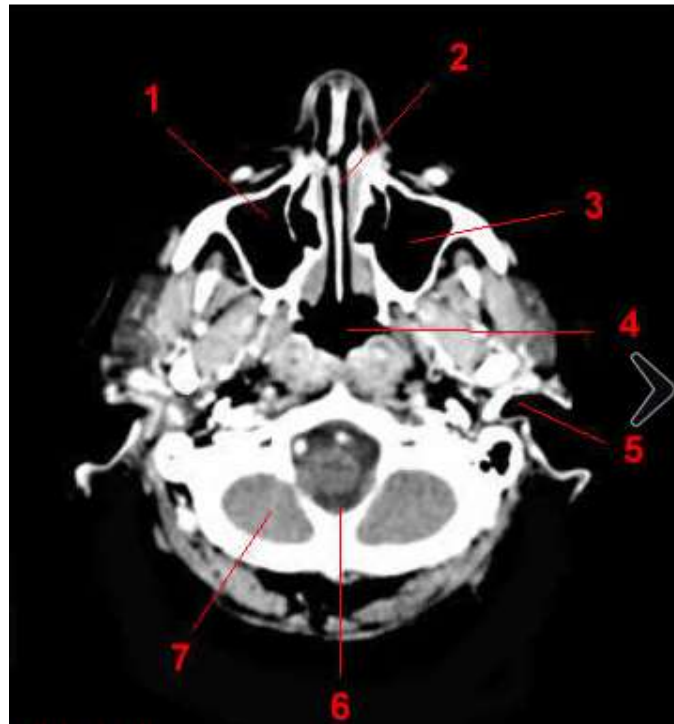


Figure 8: un scanner cérébral montrant le cavum en coupe axiale.

1 : sinus maxillaire droit. 2 : le septum nasal. 3 : sinus maxillaire gauche. 4 : Cavum. 5 : méat auditif externe. 6 : trou occipital.

7 : cervelet

4. la vascularisation :

a. Artères :

La vascularisation du rhinopharynx est assurée par le système carotide externe, par le biais des artères qui naissent essentiellement de l'artère pharyngienne ascendante et accessoirement des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale.

b. Veines :

Les veines se drainent par les veines pharyngiennes dans les veines jugulaires

internes.

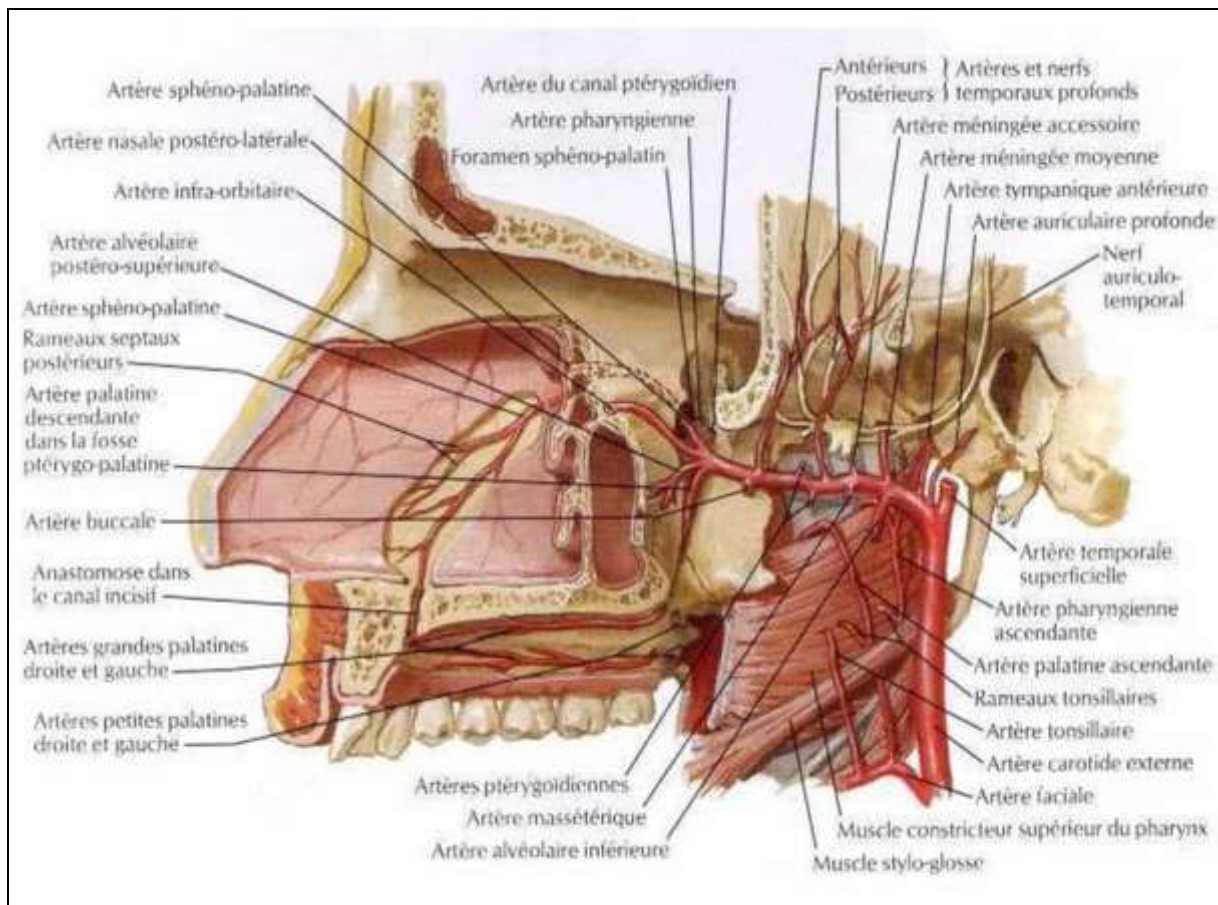


Figure 9: Vascularisation du nasopharynx [7]

5. Innervation du nasopharynx:

Les nerfs proviennent du plexus pharyngien, situé principalement sur le muscle constricteur moyen. Il est formé des branches pharyngiennes du nerf vague, du nerf glosso-pharyngien et du ganglion cervical supérieur.

- **Les neurofibres sensibles** : sont véhiculées par le nerf glosso-pharyngien (IX) ainsi que le toit du cavum est innervé par le nerf maxillaire (V2).

- **Les neurofibres motrices** : proviennent du nerf vague (X) pour les muscles constricteurs, et du nerf glosso-pharyngien (IX) pour le muscle stylo-pharyngien

L'atteinte unilatérale des nerfs glossopharyngien et vague n'entraîne aucun trouble moteur clinique.

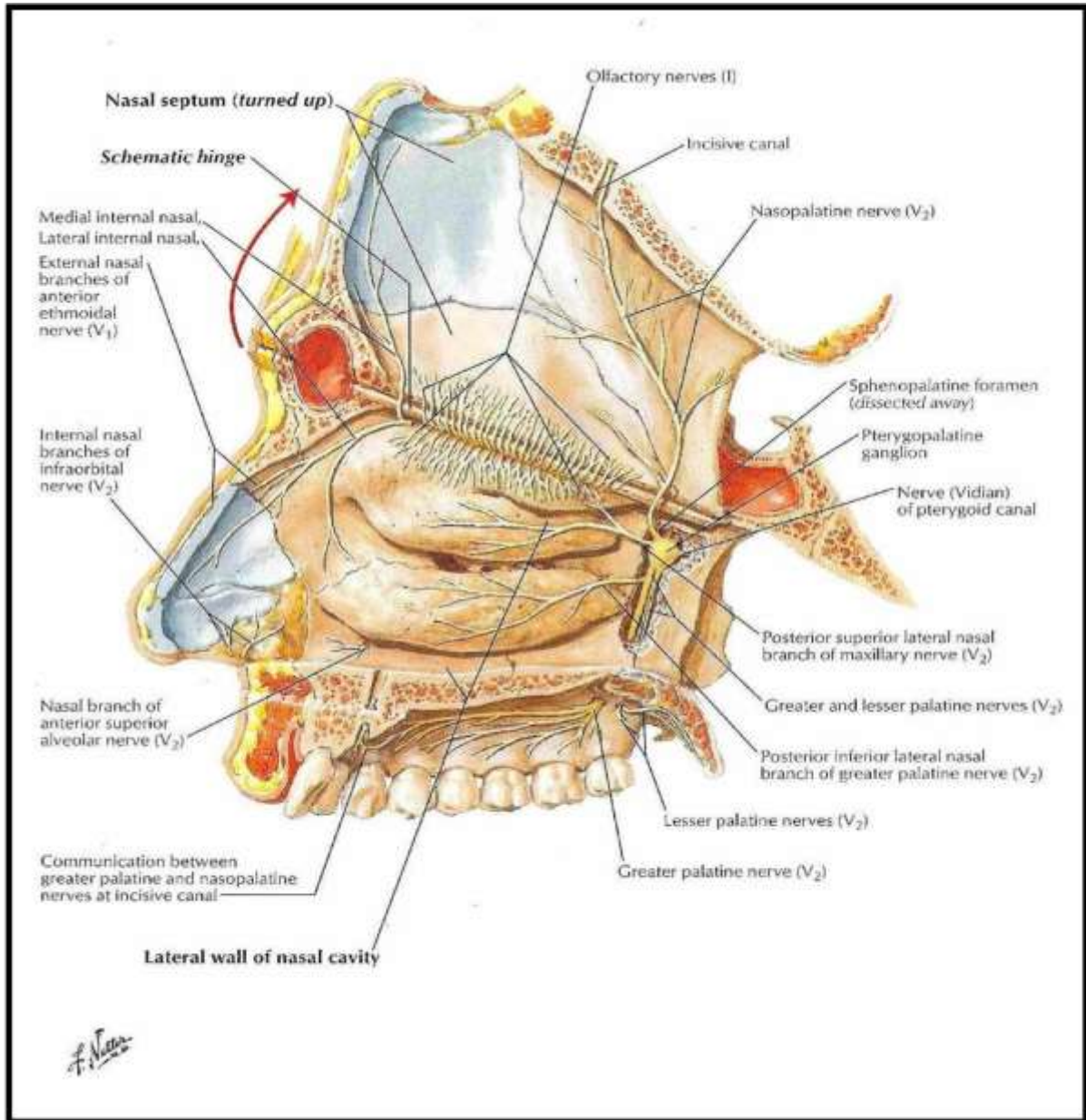


Figure 10: Innervation du nasopharynx [7]

6. le drainage lymphatique :

Le rhinopharynx possède un réseau lymphatique riche sous-muqueux qui entraîne un envahissement ganglionnaire particulièrement courant (75 à 90 %), qui peut être les premiers signes de ce cancer [8] ; ces ganglions sont souvent bilatéraux (vu la situation médiane du cavum)

Les voies de drainage lymphatiques du cavum sont identiques à celles des cavités nasales. Le réseau lymphatique est très riche au niveau des parois latérales du cavum et de son toit. En cas de cancer du nasopharynx, le drainage lymphatique se fait vers trois relais principaux (un saut de relais étant possible):

- **Le premier** se trouve dans l'espace rétropharyngé. Près des nerfs crâniens IX, X, XI et XII .Ces adénopathies sont détectées sur l'examen tomodensitométrique.
- **Le second** relais se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire (secteurs IIb et Va) avec un noeud au niveau de la pointe du mastoïdienne ; typique des cancers du cavum.
- **La troisième** voie va vers les ganglions sous-digastriques puis le reste des ganglions jugulaires internes (secteurs IIa, III et IV).

Le caractère croisé des voies lymphatiques explique la fréquence des adénopathies bilatérales en cas de cancer du nasopharynx.

La littérature rapporte plusieurs classifications des chaînes ganglionnaires cervicales dont la dernière comprend dix niveaux [9]:

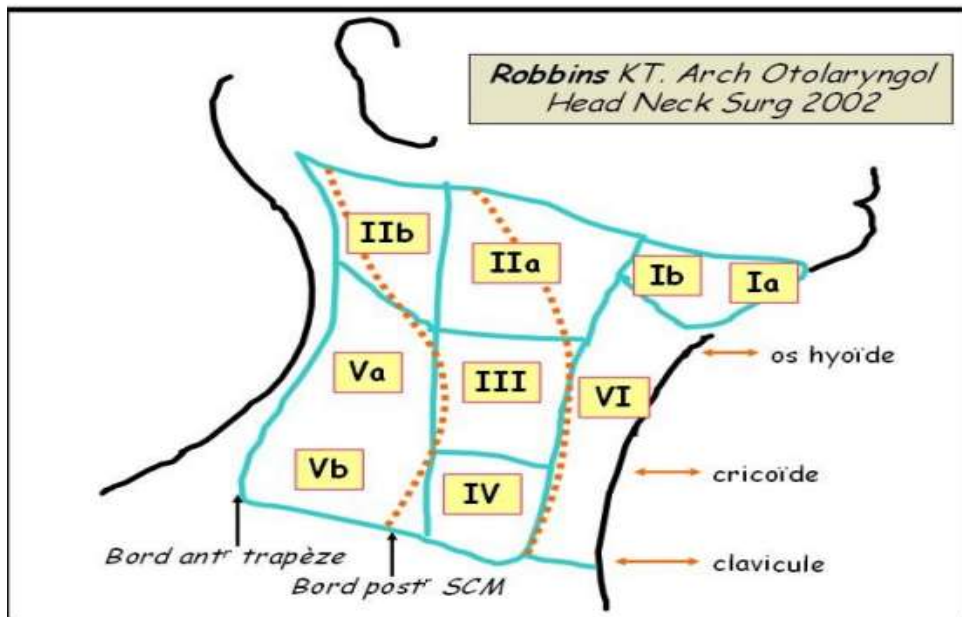


Figure 11: Les aires ganglionnaires de la région cervicale

- **Aire IA** (sub-mentale) : limitée en dehors par les muscles digastriques. Limitée en bas par l'os hyoïde.
- **Aire IB** : (rétro/sous mandibulaire): en dedans de la branche horizontale de la mandibule.
- **Aire II(a,b)** : (jugulo-carotidienne supérieure): sous le sterno-cléido-mastoïdien (SCM) de la base du crane à l'os hyoïde
- **Aire III** : (jugulo carotidienne moyenne): sous le SCM depuis l'os hyoïde jusqu'au cartilage cricoïde
- **Aire IV** : (jugulo-carotidienne inférieure): sous le SCM depuis le cartilage cricoïde jusqu'à la clavicule
- **Aire Va** : (triangle postéro-supérieur): derrière le SCM, en avant du trapèze, au-dessus de la clavicule, au-dessus du plan passant par le cricoïde.

- **Aire Vb** (triangle postéro-inférieur) : derrière le SCM, en avant du trapèze, au-dessus de la clavicule, au-dessous du plan passant par le cricoïde
- **Aire VI** (cervicale antérieure): face antéro-médiane du cou entre l'os hyoïde et le creux sus-sternal :
 - **VIa**: jugulaire antérieur
 - **VIb**: pré-laryngé, pré et para trachéal et récurrentiel
- **Aire VIIa**: rétro-pharyngé
- **Aire VIIb**: rétro-styllien
- **Aire VIII**: parotidien
- **Aire IX**: buccinateur et facial
- **Aire Xa**: rétro-auriculaire
- **Aire Xb**: occipital

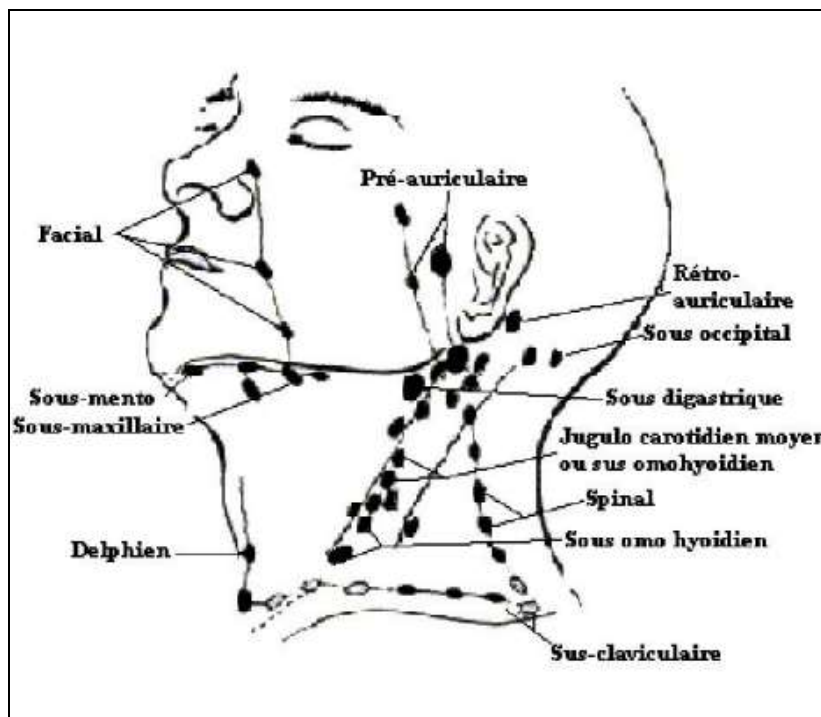


Figure 12: Les vaisseaux et nœuds lymphatique de la tête et du cou

Le groupe des nœuds lymphatiques supra-claviculaires, surtout à gauche, sont aussi parfois nommés sentinelle de Virchow ou de Troisier, surtout quand ils sont gros et palpables. Ces nœuds (ou un seul nœud) sont ainsi appelés car ils peuvent être le premier signe révélateur d'un processus malin.

B. Anatomopathologie :

1. Macroscopie :

Sur le plan macroscopique la tumeur peut se présenter sous différentes formes :

- **Forme bourgeonnante (la plus fréquente)**
- **Forme ulcéro-infiltrante**
- **Forme infiltrante sous-muqueuse :** La muqueuse peut sembler normale lorsque l'infiltration tumorale s'est déjà étalées au-delà du cavum. (il s'agit d'adénopathies tumorales sans primitif connu). Posant ainsi un problème diagnostique ; avec souvent un recours à faire des biopsies profondes après incision de la muqueuse du cavum, sous anesthésie générale, étant nécessaire pour faire le diagnostic

2. Microscopie :

Les carcinomes représentent le type histologique le plus fréquent.

La classification du CNP [10,11,12] a subi plusieurs changements. La classification actuelle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est présentée comme suit:

Tableau 1 : la classification histologique du CNP selon l'OMS

World Health Organization Classification of Nasopharyngeal Carcinoma
Nonkeratinizing carcinoma (differentiated or undifferentiated)
Keratinizing squamous cell carcinoma
Basaloid squamous cell carcinoma

La classification histologique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est la plus utilisée et repose sur le degré de différenciation morphologique des cellules épithéliales et la présence ou non de ponts intercellulaires et de kératine :

- **Le carcinome épidermoïde kératinisant (type I)** : identique à celui rencontré au niveau de la cavité buccale et les VADS et ne présente pas de particularité histologique. C'est un carcinome invasif, caractérisée par une différenciation squameuse évidente avec des ponts intercellulaires de degrés de kératinisation divers. Ce type histologique représente 30 à 40% des NPC survenant dans les zones de faible incidence de la maladie, tandis que son incidence demeure réduite dans les zones d'endémie.

- **Carcinomes épidermoïdes non kératinisants**: peuvent être subdivisés en deux sous-types :

- carcinomes **différenciés** non kératinisants(**type II**) :Les cellules tumorales présentent un arrangement stratifié pavimenteux non syncytial, dont la différenciation squameuse est flou avec présence de ponts intercellulaires mais sans kératinisation.

- carcinomes **indifférenciés** non kératinisants(**type III**) : forme la plus fréquente communément connus sous le terme de **carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT)**. L'aspect histologique est particulier, il s'agit de grandes cellules tumorales aux contours indistincts, avec de gros noyaux clairs contenant 1 ou 2 gros nucléoles, ces cellules sont arrangées en travées ou en nappes, souvent d'aspect syncytial et entourées par un stroma d'abondance lymphocytaire et légèrement fibreux.

- **Carcinomes épidermoïdes basaloïdes**: très rares.

Immunohistochimie :

Parfois, des similitudes peuvent exister avec d'autres tumeurs malignes ou lymphomes justifiant l'intérêt des techniques immuno-histochimiques par la mise en évidence de la LMP 1 ou la technique d'hybridation in situ et de la sérologie EBV qui utilisent des anticorps spécifiques monoclonaux et surtout polyclonaux dirigés contre un ou plusieurs déterminants antigéniques .

Le carcinome nasopharyngé est kératine + (CK 5/6, CK8, CK13, CK19), EMA +, ACE + ou -, EBER-1 + (100%), LMP1+(30-40 %) (56), p63+, bcl2 +. négativité de : CK4, CK7, CK14. [13].

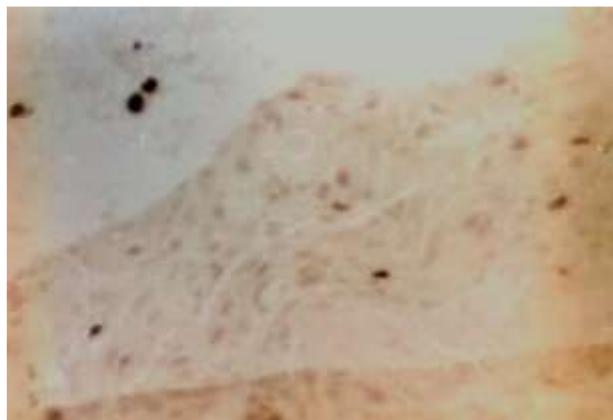


Figure 13: Marquage faible par la technique d'hybridation in situ d'un Carcinome bien différencié du nasopharynx (× 200). (Gharbi)

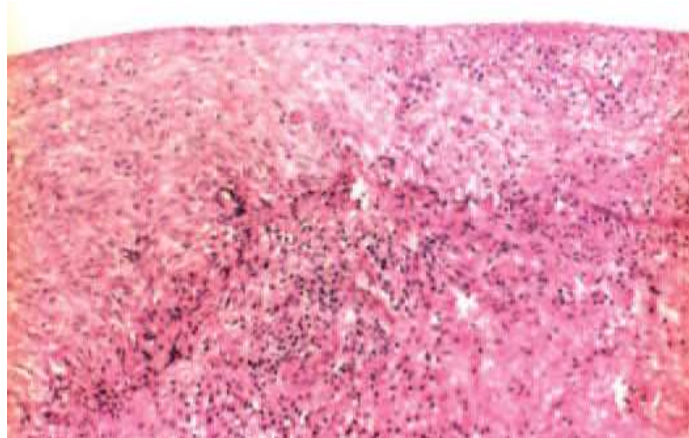
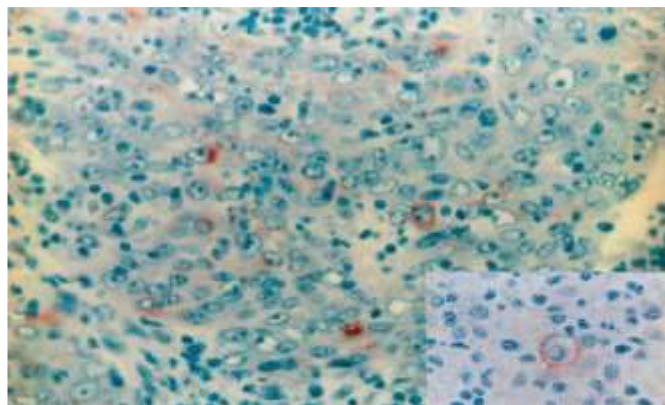


Figure 14: Aspect histologique typique d'un UCNT ($\times 200$). (Gharbi 2010).



**Figure 15: Marquage en immunohistochimie des cellules par l'Ac anti LMP ($\times 200$).
(Gharbi 2010).**

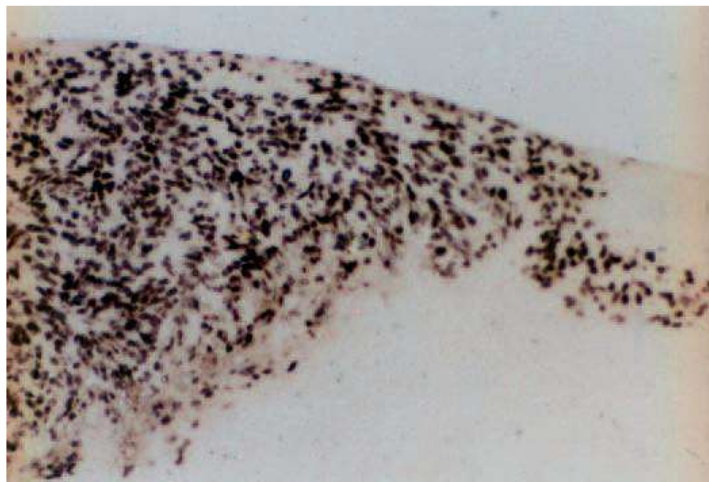


Figure 16: Marquage intense par la technique d'hybridation in situ d'un UCNT ($\times 200$). (Gharbi 2010).

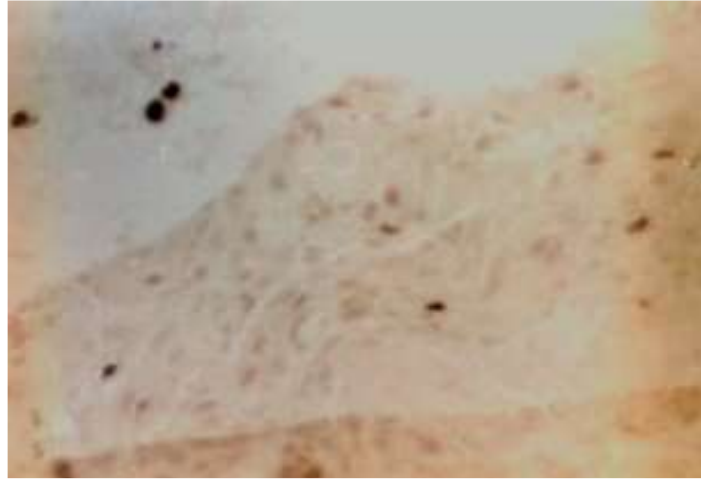


Figure 17: Marquage faible par la technique d'hybridation in situ d'un Carcinome bien différencié du nasopharynx (× 200). (Gharbi)

3. Autres tumeurs :

- **Les lymphomes :** Il s'agit des tumeurs non épithéliales les plus fréquentes ; souvent des lymphomes nasosinusiens et nasopharyngés, généralement d'architecture diffuse et le plus souvent renfermant de grandes cellules souvent immunoblastiques, de haute malignité. Le lymphome T angiocentrique, à l'origine de lésions nécrosantes naso-sinusiens, peut toucher le rhinopharynx sous forme d'une muqueuse ulcérée et épaisse. Les biopsies doivent être profondes pour être contributives. Certains lymphomes T peuvent s'associer à une hyperplasie malpighienne importante d'allure pseudo-tumorale.

- 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 : fibrosarcome, chondrosarcome, mélanomes

4. Les modalités d'extension :

La tumeur primitive présente des voies d'extension privilégiées liées à son anatomie :

- Muqueuse, vers les cavités nasales et l'oropharynx ;
- Latérale : au travers du fascia pharyngo basilaire, vers l'espace parapharyngé, puis l'espace masticateur, et l'endocrâne via les nerfs V2 et V3 (foramens rotundum et ovale) ;
- Antérieure : via la fosse ptérygo-palatine, puis la fissure orbitaire inférieure et l'apex orbitaire ou l'espace masticateur ;
- Postérieure ou supérieure : trans osseuse, dans le clivus ou le sphénoïde

a. Locale

Les carcinomes nasopharyngés prennent le plus souvent naissance dans la fosse de Rosenmüller, ils se développent à travers les zones de faible résistance et envahissent les structures plus résistantes : cartilage tubaire et fascia pharyngo-basilaire. L'extension se fait dans plusieurs sens :

- **Extension antérieure :**

Les tumeurs du nasopharynx s'étendent fréquemment en antérieur à la fosse nasale, celle-ci étant en continuité directe sans aucune barrière anatomique.

À partir de cette extension à la fosse nasale, la tumeur peut gagner facilement la fosse ptéry-gopalatine par le foramen sphéno-palatine. Le foramen sphéno-palatine est un véritable carrefour, la tumeur peut alors s'étendre :

- ✓ au foramen rond en suivant le nerf maxillaire (V2) ;
- ✓ à la fissure orbitaire inférieure puis à l'apex orbitaire ; la tumeur peut ensuite se développer dans l'orbite et même atteindre la fissure orbitaire supérieure et l'endocrine ;

- ✓ à la fosse infra temporale, en particulier à la région ptérygoïdiennes avec souvent lyse de la ptérygoïde, puis extension péri nerveuse le long du nerf mandibulaire (V3) vers le foramen ovale puis l'endocrâne.

- **Extension latérale :**

L'extension latérale aux espaces parapharyngés se fait soit directement lorsque la tumeur parvient à rompre le fascia pharyngo-basilaire, soit indirectement à travers l'orifice de la trompe d'Eustache qui est un point de faiblesse du fascia. La tumeur peut ensuite se développer plus latéralement dans la fosse infra-temporale et dans l'espace masticatoire, en infiltrant les muscles ptérygoïdes. À partir de cette région, la tumeur peut ensuite s'étendre de façon périnerveuse le long du nerf mandibulaire (V3) jusqu'au foramen ovale puis à l'endocrâne.

- **Extension postérieure :**

La tumeur du nasopharynx peut infiltrer l'espace rétropharyngé puis les muscles prévertébraux. Des formes très évoluées peuvent même donner une lyse vertébrale.

Par cette voie postérieure la tumeur peut donner une infiltration plus latérale au foramen jugulaire et au canal de l'hypoglosse, avec une extension possible mais peu fréquente à la fosse postérieure. Cette infiltration postérieure peut se manifester par une paralysie du nerf hypoglosse (XII).

- **Extension inférieure :**

Certaines tumeurs du nasopharynx présentent une extension inférieure à la muqueuse de l'oropharynx, atteignant la loge amygdalienne. Cette extension peut parfois se faire uniquement en sous-muqueux, elle est donc indétectable par endoscopie et n'est détectée que par l'imagerie.

- **Extension supérieure :**

Une extension supérieure avec lyse directe du clivus et du corps du sphénoïde est également possible, la tumeur pouvant ensuite se développer en intracrânien.

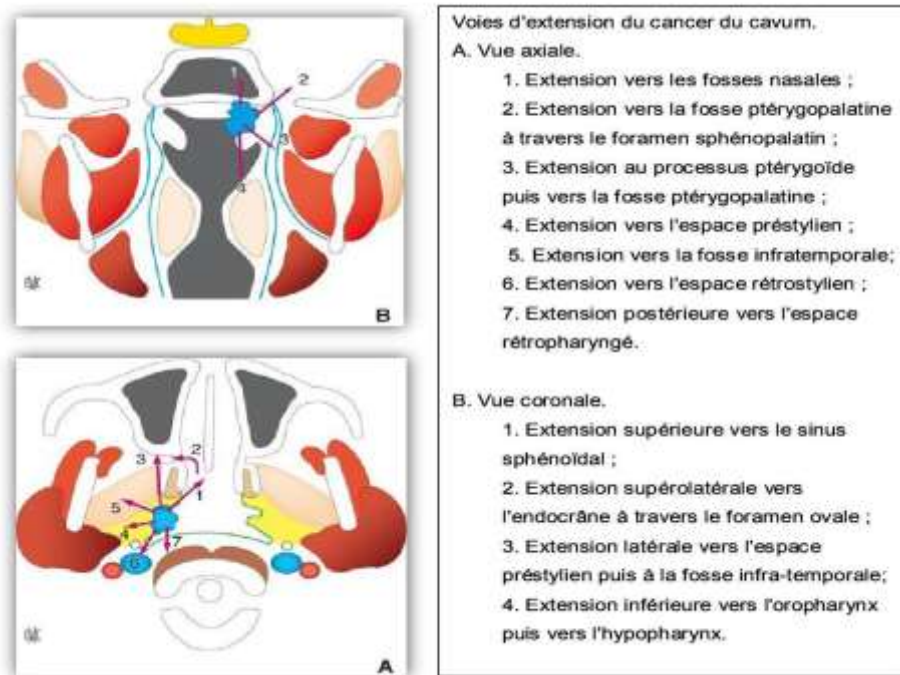


Figure 18: voies d'extension locale du cancer du nasopharynx [14]

b. Extension ganglionnaire :

Le nasopharynx est un organe médian doté d'un drainage lymphatique bilatéral riche, en conséquent l'atteinte ganglionnaires est tres courante dans l'UCNT (80 à 90% cas) et sont souvent des deux cotés avec une prédilection particulière pour les ganglions rétropharyngés et cervicaux postérieures.

c. Extension à distance

La survenue des métastases est plus élevée pour les carcinome du nasopharynx, que pour les autres cancer des voies aéro-digestives supérieures. Elles peuvent être au moment du diagnostic ou apparaitre au cours de l'évolution de la maladie. L'atteinte ganglionnaire surtout au niveau sus-claviculaire est considérée comme la principale cause des métastases viscérales. L'os (70%), poumon, foie et ganglions extra cervicaux sont les sites métastatiques les plus fréquents[2].

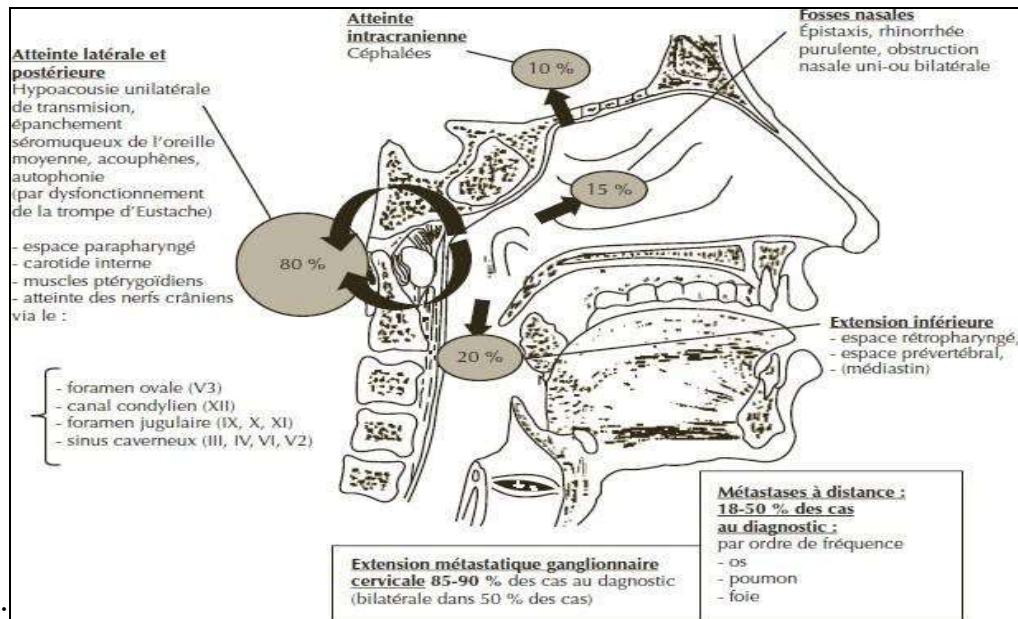


Figure 19: Schéma anatomique montrant les voies d'extensions des cancers nasopharyngés.

C. Etiopathogénie :

Plusieurs facteurs étiologiques ont été incriminés dans l'oncogénèse des cancers nasopharyngés, d'ailleurs ces derniers constituent une entité bien distincte des autres tumeurs des VADS par son étiopathogénie multifactorielle.

1. Le facteur viral : [15,16,17,18,19]

Le virus d'Epstein-Barr est un facteur de risque avéré du cancer du nasopharynx, essentiellement les CNP non kératinisants de type II et III, jouant un rôle important, de mieux en mieux expliqué par le développement de la biologie. Toutefois, le rôle du virus n'est pas exclusif, l'infection systémique par EBV est universellement répandue dans l'espèce humaine alors que la fréquence des carcinomes du nasopharynx n'est élevée que dans certains groupes de population. Ce paradoxe s'explique sans doute de deux façons :

- la diffusion dans certains groupes de population de souches d'EBV plus furtives vis-à-vis du système immunitaire ;

- le fait que l'EBV ne peut exercer d'effets oncogéniques qu'en cohésion avec d'autres facteurs de prédisposition héréditaires ou des facteurs environnementaux non-viraux.

L'EBV, virus à ADN double brin enveloppé de la famille des Herpesvirus, est associé à d'autres cancers humains, comme le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin et les cancers de l'estomac. Les cellules du CNP expriment plusieurs protéines de l'EBV aux propriétés oncogéniques. Le génome de l'EBV est retrouvé dans 90 % des tumeurs en zone endémique. L'acide désoxyribonucléique (ADN) de l'EBV et des anticorps anti-EBV sont retrouvés dans le sang périphérique chez la majorité des patients atteints de CNP. Si l'utilisation de la sérologie EBV est peu performante pour la prise en charge des patients atteints de CNP [17], la polymérase Chain reaction (PCR) EBV est utilisée de plus en plus en routine. En effet, elle comporte une valeur pronostique avant traitement, après traitement (en cas de persistance à un taux détectable), et dans le suivi, car elle précède l'apparition d'une récurrence clinique. Dans les zones endémiques, la PCR EBV est utile également pour le dépistage du CNP, qui constitue un problème de santé publique.

2. Les facteurs environnementaux :[1]

La contribution des facteurs environnementaux dans l'étiopathogénie des carcinomes du nasopharynx a été principalement développée à partir des enquêtes cas-témoins. Ces enquêtes cherchent à montrer le rôle major de certaines habitudes culinaires traditionnelles. Dans le sud de la Chine, c'est le poisson conservé par salaison qui apparaît comme le suspect principal, en particulier lorsqu'il est conditionné suivant un procédé traditionnel spécifiquement cantonnais. Le risque est encore aggravé lorsque cet aliment est consommé à une période précoce de la vie en association avec un régime pauvre en fruits et en légumes. En Afrique du Nord sont incriminés certains types de condiments (Harissa), certaines préparations de viande salée (khaliia) et les graisses conservées à température ambiante (beurre rance).

3. Le facteur génétique :

Les facteurs héréditaires restent difficiles à être évalués. Cependant, l'existence de formes familiales et la prépondérance de la CNP dans le bassin méditerranéen ont suggéré l'existence d'une susceptibilité génétique. Différents gènes pourraient être impliqués dans la susceptibilité au développement de la CNP, les plus étudiés étant les gènes du système HLA.

Une association causale a été trouvée entre certains sous-types du gène HLA (human leukocyte antigen) et le risque de cancer du nasopharynx (CIRC, 2005). Des études ont montré que les populations migrantes d'origine chinoise ou d'Afrique du Nord semblent conserver leur risque élevé, tout comme leurs enfants nés dans un nouveau pays d'accueil (CIRC, 2005).



Matériel et méthodes

A. Cadre et période d'étude :

Notre travail sous forme d'une étude rétrospective descriptive s'étale sur une durée de 7 ans allant de 2013 à 2019 et concerne 128 cas du carcinome de nasopharynx traités au service d'oncologie-radiothérapie de l'HMIMV de Rabat.

L'objectif principal est d'étudier l'expérience du service de radiothérapie au sein de l'HMIMV dans la prise en charge thérapeutique des CNP traités par chimiothérapie d'induction suivi d'une RCC.

B. Critères d'inclusion :

CNP prouvé par une biopsie du cavaire ou à la biopsie ganglionnaire cervicale et traités par chimiothérapie néo-adjuvante suivi d'une RCC.

C. Critères d'exclusion :

Ils sont éliminés tous les autres formes des tumeurs du nasopharynx et ceux qui ne sont pas traité par le protocole thérapeutique cité ci-dessus.

Les patients métastatiques dès le diagnostic ont été éliminés

D. Paramètres étudiées :

- Age
- Le sexe
- Les signes cliniques révélateurs;
- Les données de la naso-fibroscopie
- Le site de biopsie
- Le type histologique
- la classification TNM et stades

- Bilan d'extension : tomodensitometrie thoraco-abdomino-pelvienne, SO, RP et echographie abdominale.

- Les traitements reçus :
- Radiothérapie : fractions et dose
- Chimiothérapie : son type
- survie des malades
- La toxicité aigue
- La toxicité tardive
- Récidive locorégionale
- Métastases avec leurs sites

E. Traitements reçus :

Tous les patients de notre série ont reçu une chimiothérapie d'induction suivi de radio chimiothérapie concomitante.

1. La chimiothérapie :

a. Néo-adjuvante :

La chimiothérapie d'induction a été réalisée selon différents protocoles , les plus utilisés dans notre département sont : le protocole TPF associant le Docétaxel à la dose de 75 mg/m² à j1, le Cisplatine à la dose de 75 mg/m² à j1 et le 5-fluoro-uracile à la dose de 750 mg/m²/j en perfusion continue de 5 jours.

Le deuxième protocole associe la Cisplatine à la dose de 80 mg/m² à j1 et l'adreamycine à la dose de 80 mg/m² à j 1.

Les cycles ont été répétés tous les trois semaines pour totaliser trois cycles.

b. Concomitante :

Pour la chimiothérapie concomitante, le schéma utilisé est constitué du Cisplatine administré à la dose de

40 mg/m² de façon hebdomadaire durant la radiothérapie (5 à 6 cures)

2. La radiothérapie :

Tous les patients ont reçu des séances de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) par une technique rotationnelle de type arc thérapie volumétrique modulée (VMAT) en utilisant des photons de 6 MV délivrée par un accélérateur linéaire (Rapidarc varian). Le protocole le plus couramment utilisé pour la prescription de la dose de radiothérapie dans notre service est celui de boost simultané intégré modérément accéléré, qui sera détaillé dans le chapitre de

discussion.

- Les volumes cibles :

Le traitement par radiothérapie nécessite de déterminer les volumes cibles à l'aide d'un scanner de simulation. Les différents volumes à définir sont :

a. Le volume tumoral macroscopique (Gross Tumor Volume : GTV):

C'est celui qui est palpable ou visible sur l'imagerie (scanner, IRM). Il recevra logiquement la dose la plus forte, Il contient la lésion tumorale (GTV tumoral) et les ganglions atteints (GTV ganglionnaire)

b. Le volume-cible anatomo-clinique (Clinical Target Volume : CTV) :

Il comprend le GTV, ainsi que les extensions infra cliniques, non visibles sur l'imagerie, mais connues à partir de l'histoire naturelle de la maladie (atteintes ganglionnaires occultes, par exemple).

Le CTV tumoral inclut donc : en plus du cavum en totalité:

- En haut, le sinus sphénoïdal, la base du crâne
- en bas, la muqueuse de l'oropharynx.
- latéralement, les espaces parapharyngés.
- en avant, la région postérieure des fosses nasales
- en arrière, l'espace rétropharyngé et le clivus

Le CTV ganglionnaire comprend systématiquement les niveaux ganglionnaires II à V bilatéraux et les aires ganglionnaires rétropharyngées bilatérales.

c. Le volume-cible prévisionnel (Planning Target Volume : PTV)

Il comprend le CTV avec une marge de sécurité de l'ordre de 3 à 5 mm qui

permet de prendre en compte les incertitudes de positionnement, les mouvements éventuels du patient et des organes, ainsi que les problèmes en rapport avec l'homogénéité de dose à l'intérieur du volume-cible.

- **Les organes à risque : OARs**

La tumeur à irradier est entourée de tissus et d'organes sains qui reçoivent une dose +/- importante de rayonnements, à l'origine des effets secondaires observés lors d'un traitement par radiothérapie.

Ce sont le cerveau (les lobes temporaux et la fosse cérébrale postérieure), le chiasma optique, le tronc cérébral, la moelle épinière, le plexus brachial, les nerfs optiques, les cristallins, l'hypophyse, les glandes sous maxillaires, la mandibule, le larynx, la glande thyroïdienne, les parotides, cavité buccale....

- La surveillance des malades en cours de traitement se faisait de une fois par semaine pour s'assurer de la compliance au traitement et la gestion d'éventuelles toxicités aiguës (mucite, radiodermite).

- L'étalement médian de la radiothérapie dans notre étude était de 50,66.

F.. L'analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée par le SPSS 23 pour MAC(SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Le taux de survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR), ont été calculé et analysés avec la méthode de Kaplan-Meier. La survie globale a été chiffrée à partir de la date du diagnostic histologique et la date de la dernière visite ou du décès, alors que la survie sans rechute a été estimé à partir de la date du diagnostic histologique et la date de la récurrence locorégionale ou à distance.

G. La fiche d'exploitation :

Identité	
N.Dossier.....	
Sexe:	0() Masculin 1() Féminin
Age (en nombre d'années) :.....	
Signes cliniques	
Délai diagnostiques (en mois) :.....	
SD ganglionnaire : 0() Unilatéral 1() Bilatéral 2() Non	
SD rhinologique: 0() Oui 1() Non	
SD otologique : 0() Oui 1() Non	
SD neurologique : 0() Oui 1() Non	
Nasofibroscopie	
0() Oui 1() Non	
Biopsie	
0() Biopsie du cavum 1() Biopsie ganglionnaire 2() Les deux	
Histologie	
0() unct 1() Ce bien différencié 2() Ce Moy différencié 3() Ce peu différencié	

Examens para cliniques
TDM du cavum 0() Oui 1() Non
IRM du cavum 0() Oui 1() Non
Rx pulmonaire 0() Non 1() Normale 2() Métastase
Echographie abdominale: 0() Non 1() Normale 2() Métastase
Scintigraphie osseuse 0() Non 1() Normale 2() Métastase
TDMthoraco-abdominale 0() Non 1() Normale 2() Métastase
Classification TNM



Résultats

A. Résultats épidémiologiques :

1. Age :

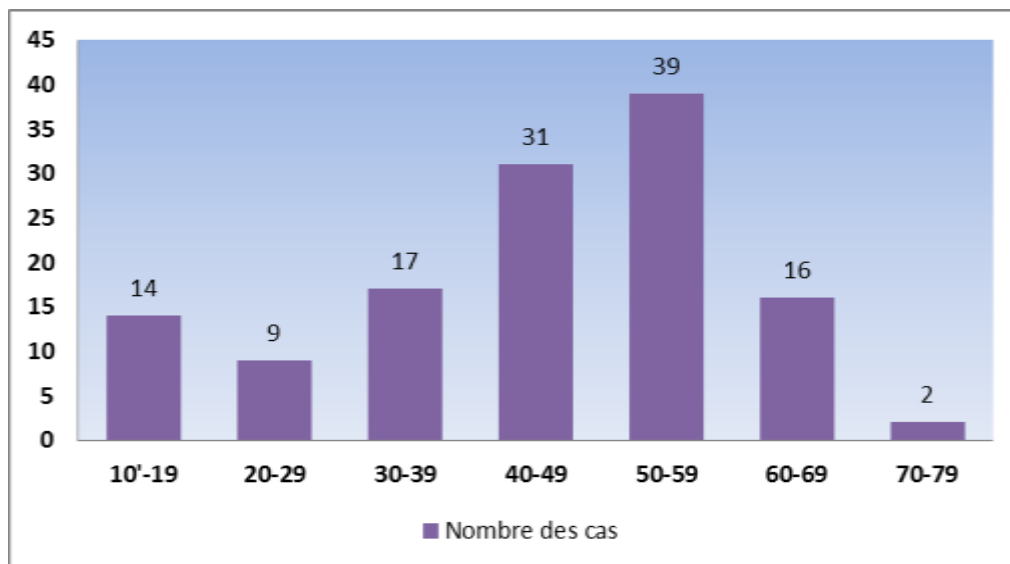
Les âges extrêmes dans notre série sont : 12 ans et 76 ans ; avec une moyenne de 45 ans.

La répartition selon l'âge est mentionnée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : La répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranches d'âge (année)	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
Nbr de patients	14	9	17	31	39	16	2	128
Pourcentage	11%	7%	13,30%	24,20%	30,40%	12,50%	1,60%	100%

On remarque que la tranche d'âge la plus atteinte par le cancer nasopharyngé concerne ceux qui sont entre 50 et 59 ans avec un pourcentage de 30.4% soit 39 patients, suivie des personnes agés entre 40-49 ans avec un pourcentage de 24.2%.

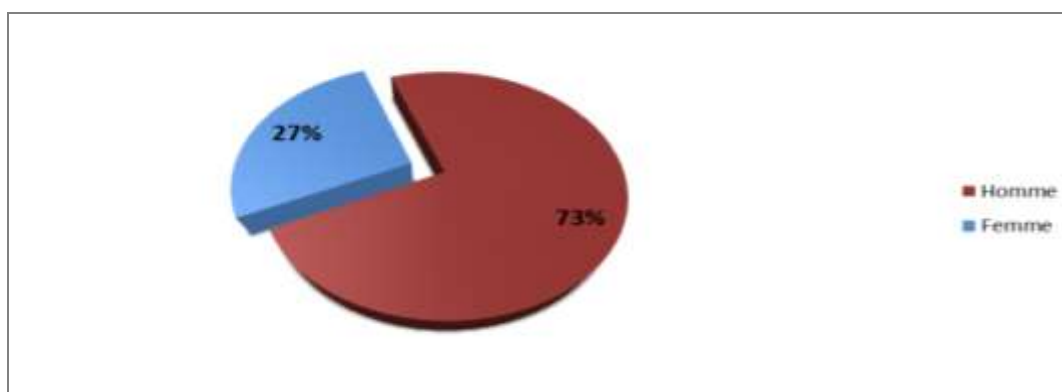


Graphique 1: Répartition des patients selon les tranches d'âge :

2. sexe :

Notre série comporte 128 patients répartie entre 34 femmes (27%) et 94 hommes (73%).

On note une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,76.



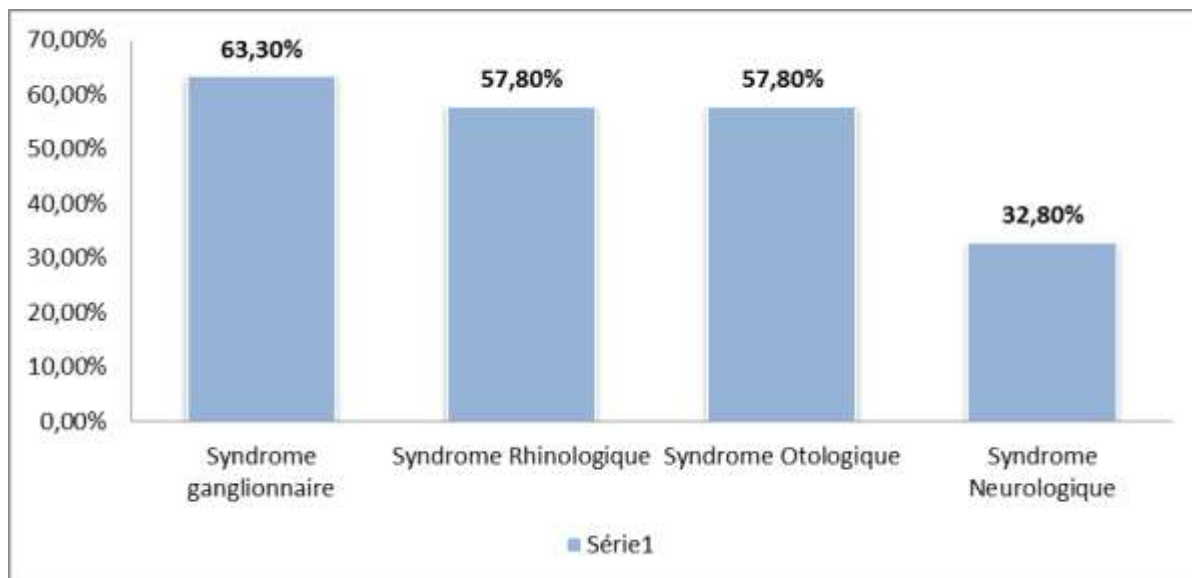
Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe

B. Circonstances de découverte : CDD

Dans notre étude, 63.3% des cas ont rapporté du syndrome gonglionnaire, suivi du syndrome otologique et rhinologique dans 57.8% des cas, et le syndrome neurologique dans 32.8%.

Tableau 3: Les CDD du cancer du nasopharynx :

Signes révélateurs		Nombre de cas	Pourcentage
SD ganglionnaire	Unilatéral	58	63,30%
	Bilatéral	23	
SD rhinologique		74	57,80%
SD Otologique		74	57,80%
SD neurologique		42	32,80%



Graphique 3 : La répartition selon les circonstances de découverte

C. Le délai diagnostic :

Le délai moyen de diagnostic est le temps écoulé entre les premiers symptômes et la première consultation médicale, dans notre série il est de 8 mois et 16 jours avec un intervalle allant 1 - 36 mois. Il est relativement prolongé ce qui explique le stade avancé dans lequel notre population consulte.

Délai diagnostic	
Minimum	1 mois
Maximum	36 mois
Moyen	8 mois 16 jours

D. Résultats anatomopathologiques :

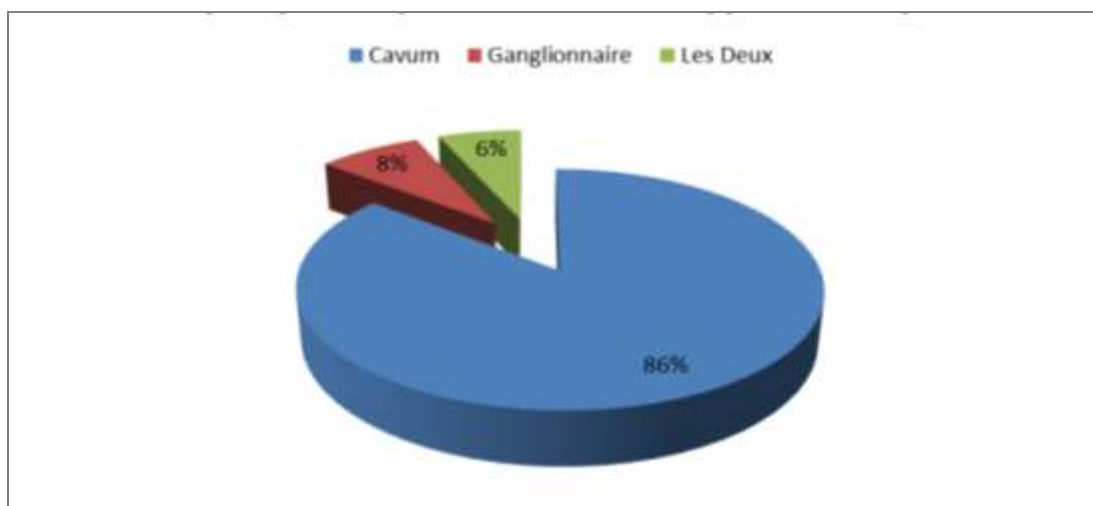
1. type de biopsie :

Pour obtenir une confirmation histologique du cancer du cavum, une biopsie de la tumeur et/ou d'adénopathie cervicale a été réalisée chez tous les patients de notre série.

Alors le diagnostic du cancer du nasopharynx est confirmé sur une biopsie du nasopharynx chez 110 patients (85.93%), sur une biopsie ganglionnaire chez 10 patients (7.81%), et sur une biopsie des deux chez 8 malades (6.25%).

Tableau 4:La répartition selon le type de biopsie :

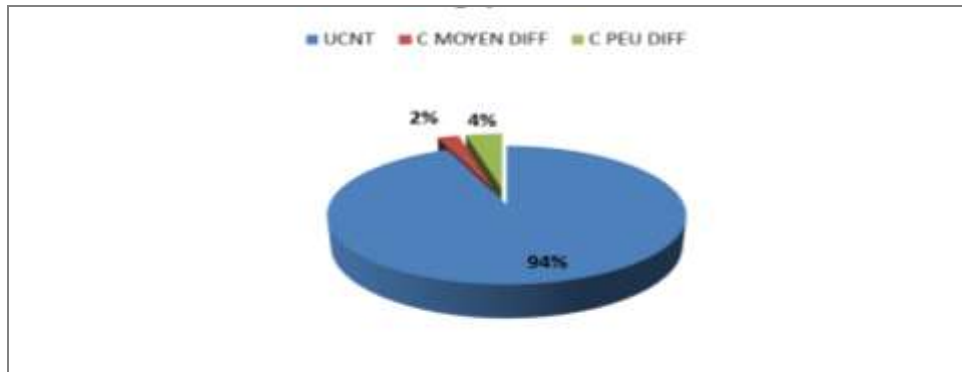
		Effectifs
Biopsie	Cavum	110
	Ganglionnaire	10
	Les Deux	8



Graphique 4 : Répartition selon type de biopsie

2. Type histologique :

Le type histologique dominant dans notre série est représenté par le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT : undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal), retrouvé dans 94% des cas (120 patients), alors que le carcinome peu différencié représente 4% et le carcinome moyennement différencié ne représente que 2% de notre population.



Graphique 5 : Répartition des patients selon type histologique

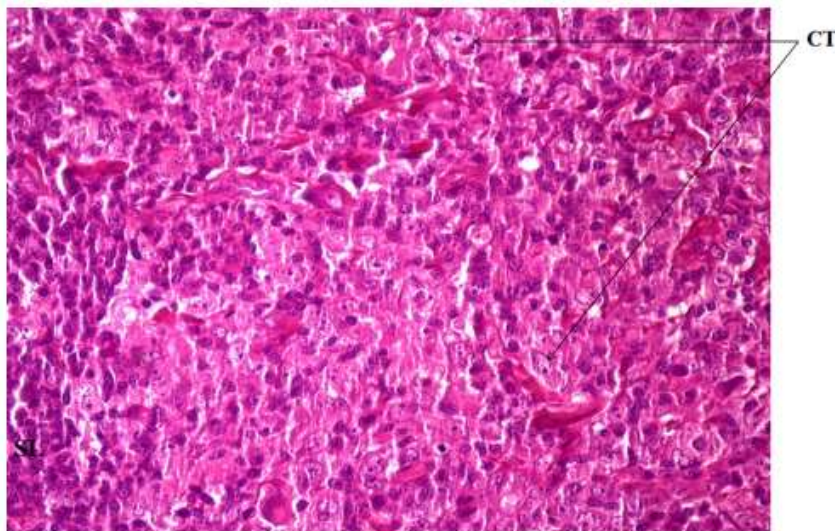


Figure 20 [162] : Aspect histologique d'UCNT (HEX400) ,Nappes de cellules tumorales (CT) indifférenciées, aux noyaux augmentés de volume, pâles, souvent nucléolés. Leurs cytoplasmes sont éosinophiles, peu abondant. Le stroma est de type lymphoïde (SL)

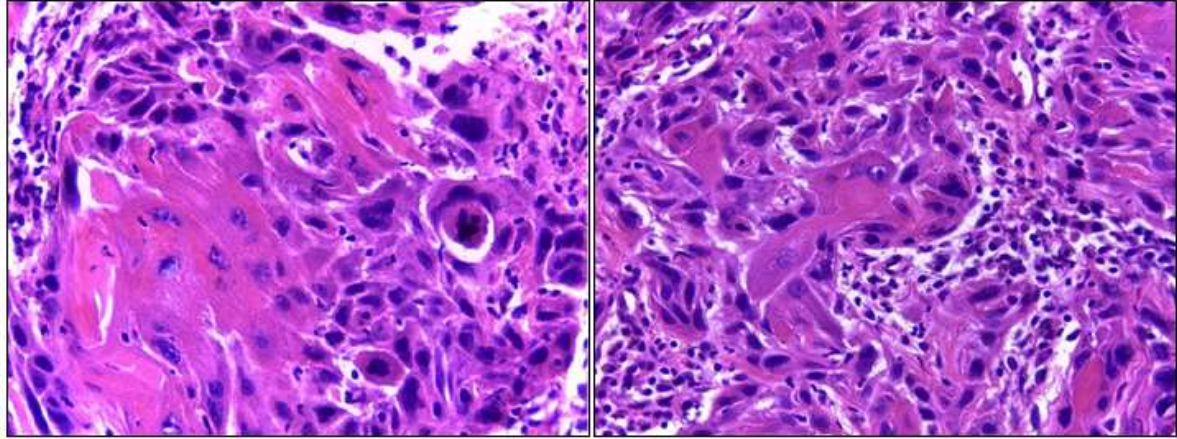


Figure 21 [163]: Carcinome épidermoïde bien différencié : Prolifération tumorale épithéliale malpighienne faite de cellules jointives avec formation de globes corné. (Grossissement $\times 400$).

E. Fibroscopie :

La nasofibroscopie a été réalisée chez 118 patients de notre série objectivant une tumeur du nasopharynx.

F. Bilan radiologique :

1. Bilan locorégional :

a. Le scanner cervico-facial :

Le diagnostic radiologique par TDM avec injection du produit de contraste iodé est effectué chez 67 patients, par la réalisation, des coupes axiales, coronales et sagittales, il a permis de déterminer le siège de la tumeur, son volume et l'appréciation de l'extension locorégionale au niveau des orbites, des fosses nasales, des sinus, intracrâniennes, para-pharyngées et de la base du crâne.

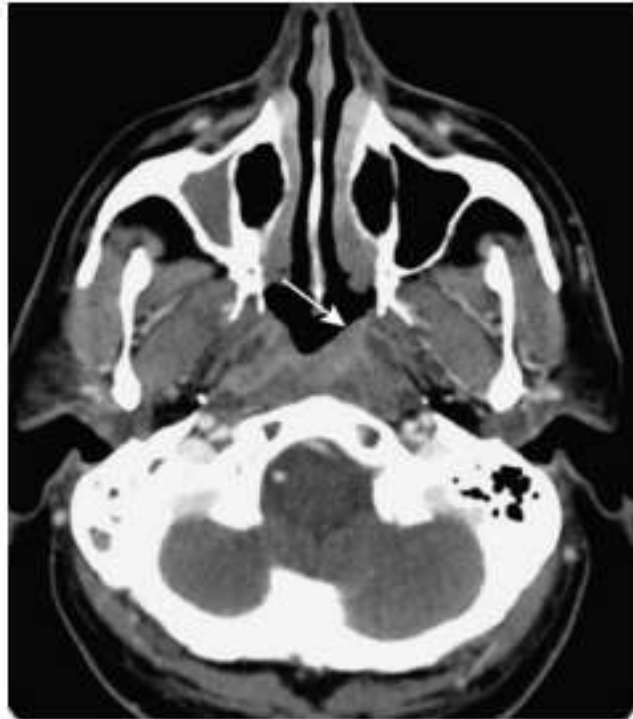


Figure 22 [164]: Coupe axiale TDM réalisée après injection biphasique de produit de contraste montrant un épaissement tissulaire centré sur la fossette de Rosenmüller gauche, confiné au nasopharynx (flèche).

b. IRM du cavum et de la région cervico sus claviculaire :

Dans le bilan initial une IRM du nasopharynx est justifiée, dans notre série il est pratiqué chez 111 patients soit 86.7% des cas.

Considéré comme l'examen de choix vu sa sensibilité et sa spécificité élevée, pour l'évaluation de l'extension locale aux espaces profonds para-pharyngé et à l'espace intracranien.

L'exploration des aires ganglionnaires est accessible à l'IRM comme au TDM mais ce premier reste le moyen le plus adapté à son exploration.

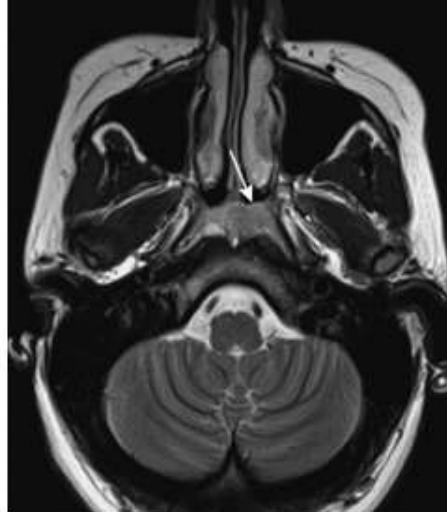


Figure 23 [165]:IRM en coupe axiale écho de spin T2. Formation tissulaire centrée sur la fosse de Rosenmüller gauche confinée au nasopharynx (flèche). Son signal intermédiaire est de moindre intensité que le tissu lymphoïde normal.



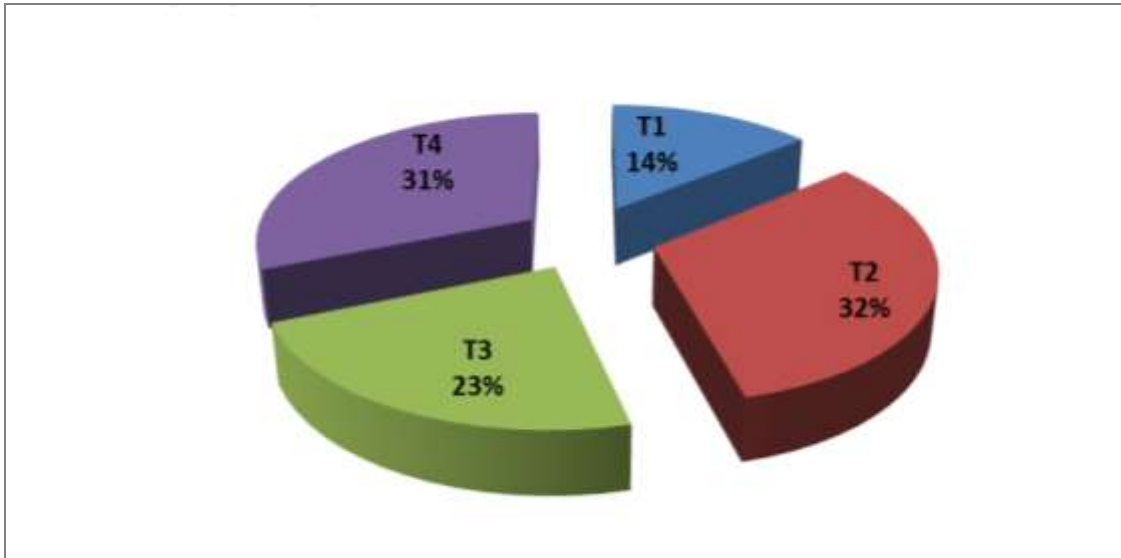
Figure 24: IRM du cavum en coupe axiale (HMIMV)



Figure 25: IRM du cavum en coupe axiale (HMIMV)

Au terme de ce bilan initial, 18 malades soit 14% se présentent avec une tumeur confinée au nasopharynx sans extension para-pharyngée (T1), et 41 malades soit 32% des cas avec une extension para-pharyngée (T2) de la tumeur primitive. Alors qu'un envahissement des structures osseuses de la base du crâne, des sinus paranasaux (T3) a été constatée chez 29 patients soit 23%.

Une extension endocrânienne et/ ou atteinte des nerfs crâniens, de l'orbite ou avec extension à la fosse infra-temporale, au niveau de l'hypopharynx, l'espace masticateur (stade T4) chez 40 patients soit 31% des cas.



Graphique 6 : Répartition selon l'extension locale de la tumeur

La TDM ou mieux IRM nous a permis aussi d'explorer l'extension tumorale au niveau ganglionnaire, avec un impact pronostique de la tumeur.

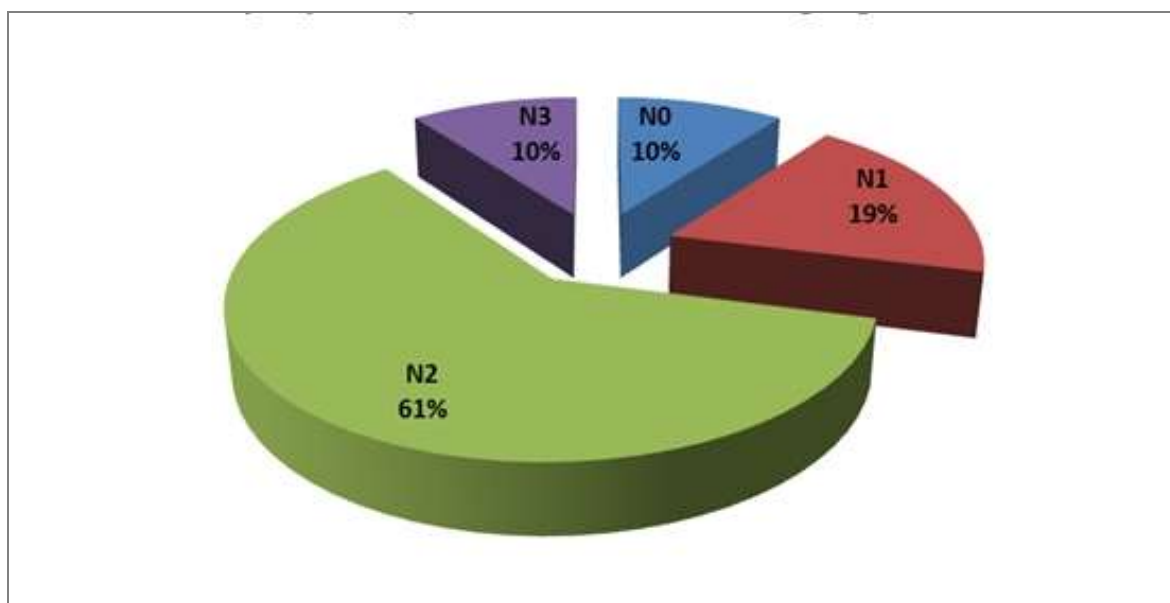
Ainsi, 24 patients (18.8%) se sont présentés avec une atteinte ganglionnaire unilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques rétropharyngiens, ≤ 6 cm dans leur plus grand axe, au-dessus du creux sus-claviculaire (N1).

-une atteinte bilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques ≤ 6 cm dans leur plus grand axe, au-dessus du creux sus-claviculaire (N2) est retrouvée dans 61% des cas.

-13 patients (voire 10.2%) ont développé des métastases dans un ganglion lymphatique > à 6cm et/ ou l'aire sus- claviculaire (stade **N3**) par ailleurs 13 malades (voire 10%) aussi étaient **N0** (sans adénopathie régionale évaluée).

Tableau 5: répartition selon l'atteinte ganglionnaire

	Effectifs	%
N0	13	10,20%
N1	24	18,8%
N2	78	60,9%
N3	13	10,2%



Graphique 7 : Répartition selon l'atteinte ganglionnaire

2. Bilan d'extension à distance :

a. Radiographie thoracique :

45 patients ont bénéficié de radiographie du thorax, revenue sans anomalie chez tous les cas.

b. Echographie abdominale :

47 malades l'ont bénéficié dans le but d'objectiver des lésions secondaires au niveau hépatique, elle était normale chez tous ces patients.

c. Scintigraphie osseuse :

Dans notre population, 108 patients ont réalisé la scintigraphie osseuse, elle n'a pas objectivé de localisations secondaires.

d. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) a été justifiée chez 94 malades.

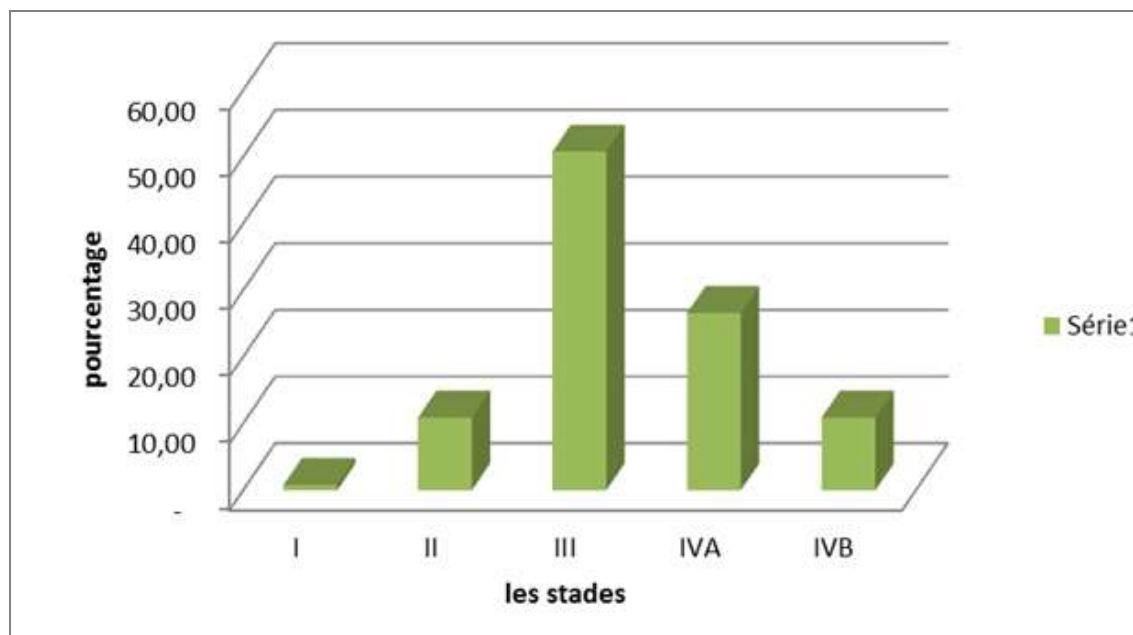
Dans le cadre de préciser la présence ou non de métastases, de déterminer leur nombre, siège, la taille, et ses dimensions

Dans notre série le scanner n'a pas montré la présence des métastases à distance.

Après le bilan d'extension, et en appliquant le système de classification par stade de l'UICC, nous avons constaté que presque 46% des tumeurs sont classées en stade III soit 59 patients, suivi du stade IVA retrouvé chez 27 patients soit 21.1%, alors que seulement 2 patients ont consulté au stade I. Les autres tumeurs sont réparties entre les différents stades comme suit :

Tableau 6: répartition selon les stades

stade	effectif	%
I	1	0,8
II	14	10,90
III	65	50,80
IVA	34	26,6
IVB	14	10,90



Graphique 8 : Répartition selon les stades

G. Prise en charge thérapeutique :

1. perdus de vue :

Aucun cas de perdus de vue a été rapporté ni avant le traitement ni au cours de celui-ci, cependant, 5.5% des cas (7 malades) ont été perdus de vue lors du suivi post thérapeutique.

2. Protocole thérapeutique :

Tous les patients inclus dans notre étude ont été traité par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radio chimiothérapie concomitante.

H. Evolution et complications :

1. Complications aiguës :

La toxicité aiguë liée à la radiothérapie était principalement représentée par la radiodermite et la radiomucite. Cette tolérance est évaluée selon les critères NCI-CTCEA version 4.

- **La radiomucite :**

La radiomucite, c'est la toxicité la plus fréquente et la plus redoutable lors d'un traitement par radio et/ou chimiothérapie, elle est retrouvée chez tous nos patients, mais 79.7% des cas soit 102 patients ayant eu une mucite de grade inférieure ou égale à 2 .

Le grade 3 est observé chez 25 malades (19.5%) et seulement un patient qui a présenté une mucite de grade 4.

Tableau 7: répartition des patients selon les grades de la radiomucite

La radiomucite	NBR de patients	Pourcentage
G1 et G2	102	79,70%
G3	25	19,50%
G4	1	0,80%
Total	128	100,00%

- **Radiodermite :**

Les grades 1 et 2 ont été observés chez 117 malades soit 91.4%, le grade 3 est retrouvé dans 8.6% des cas .Par contre le grade 4 n'est jamais été reporté dans notre population.

Tableau 8: répartition selon le grade de la radiodermite

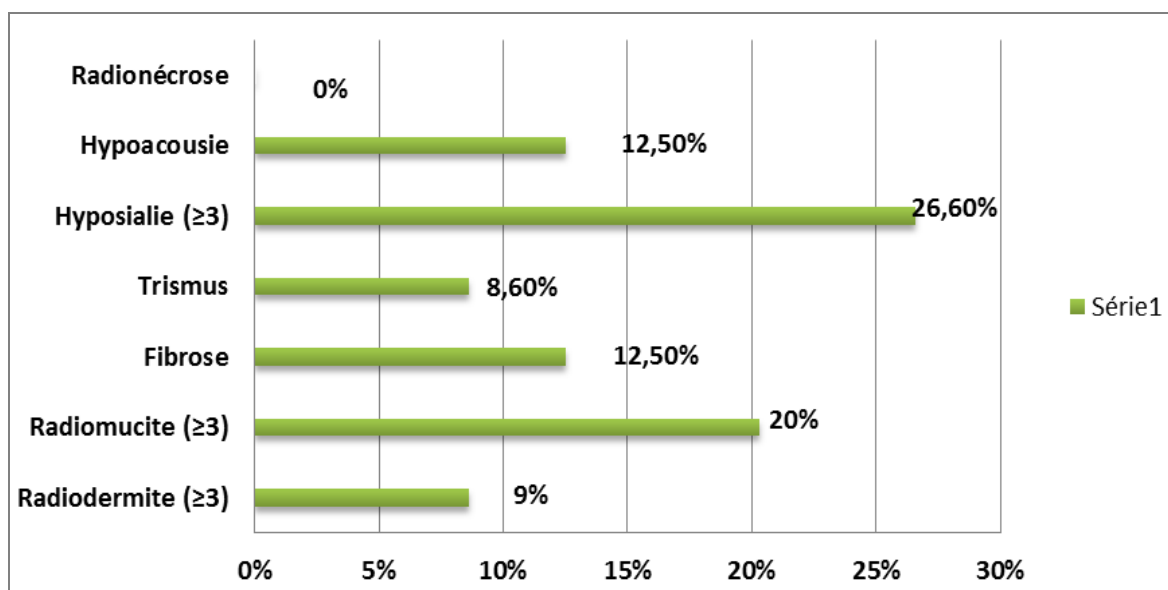
RADIODERMITE	PATIENTS	POURCENTGE
G1	117	91,40%
G2		
G3	11	8,60%
TOTAL	128	100%

2. Complications chroniques :

La toxicité tardive liée au traitement, notamment à la radiothérapie est redoutable et peut altérer la qualité de vie des patients après guérison.

Tableau 9: répartition selon les types de toxicité

Type	Nombre	%
Fibrose	16	12.5%
Trismus	11	8.6%
Hyposialie	34	26.6%
Hypoacousie	16	12.5%
Radionécrose	0	0



Graphique 9 : La toxicité du traitement

3. Rechute :

a. Siège de rechute :

Parmi 128 patients inclus dans notre étude, 7 patients (5.5%) ont présenté une récurrence locale ou locorégionale, et 16 autres soit 12.5% ont eu des métastases à distance.

Tableau 10 :répartition selon le siège de la rechute

Rechute	Effectifs	Pourcentage
Locale	4	3,10%
Régionale	2	1,60%
Locorégionale	1	0,80%
A distance	16	12,50%
Total	23	18,00%

On peut résumer les caractéristiques des patients avec récurrence locorégionale ou bien des métastases à distance, comme suit :

b. Rechute locorégionale :

Tableau 11: les caractéristiques des patients avec rechute locale ou locorégionale

Age	Sexe	Siège de rechute	Traitement
71	Masculin	Régionale	CMT
53	Masculin	Locale	Ré-irradiation + CMT
47	Féminin	Locale	
55	Masculin	Locale	
45	Masculin	Locorégionale	
30	Masculin	Locale	
55	Masculin	Régionale	

c. Métastase :

Tableau 12: les caractéristiques des patients avec métastases

Age	Sexe	Siège de la métastase	Traitement
26	Féminin	Poumon	CHIMIOThERAPIE + Radiothérapie palliative
41	Féminin		
55	Masculin		
65	Masculin	Foie	
44	Masculin	Os	
45	Masculin		
32	Féminin		
45	Masculin		
25	Masculin		
50	Féminin		
64	Masculin		
19	Masculin		
56	Masculin		
17	Féminin		
37	Masculin		
45	Masculin	Foie+Os+Poumon	

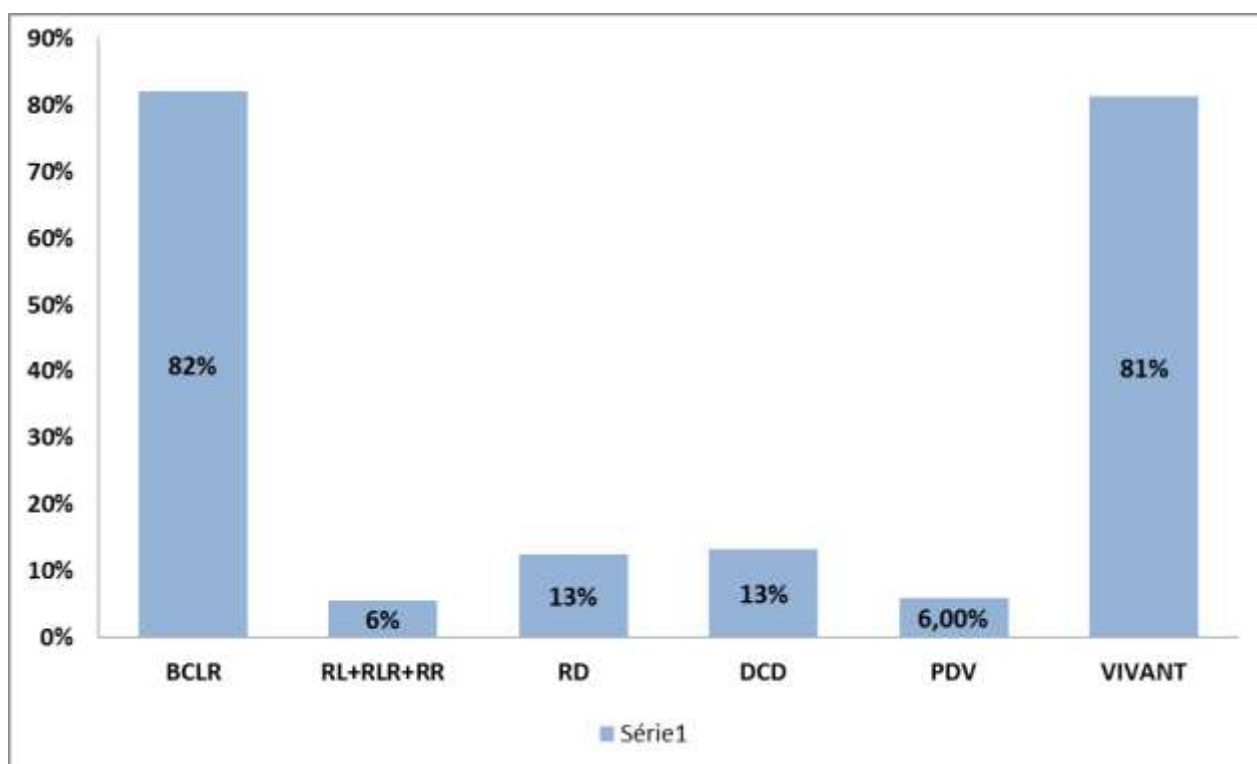
4. Evolution :

Au cours du suivi des patients de notre étude, on a observé chez 105 (82%) parmi eux un bon contrôle locorégional de la tumeur, alors que 7 malades ont présenté une rechute locale ou locorégionale et 16 autres patients ont présenté des métastases à distance.

Par ailleurs, on a constaté 17 personnes décédées, et 7 autres sont perdus de vu lors du suivi post thérapeutique.

Tableau 13 : le suivi post thérapeutique de la série

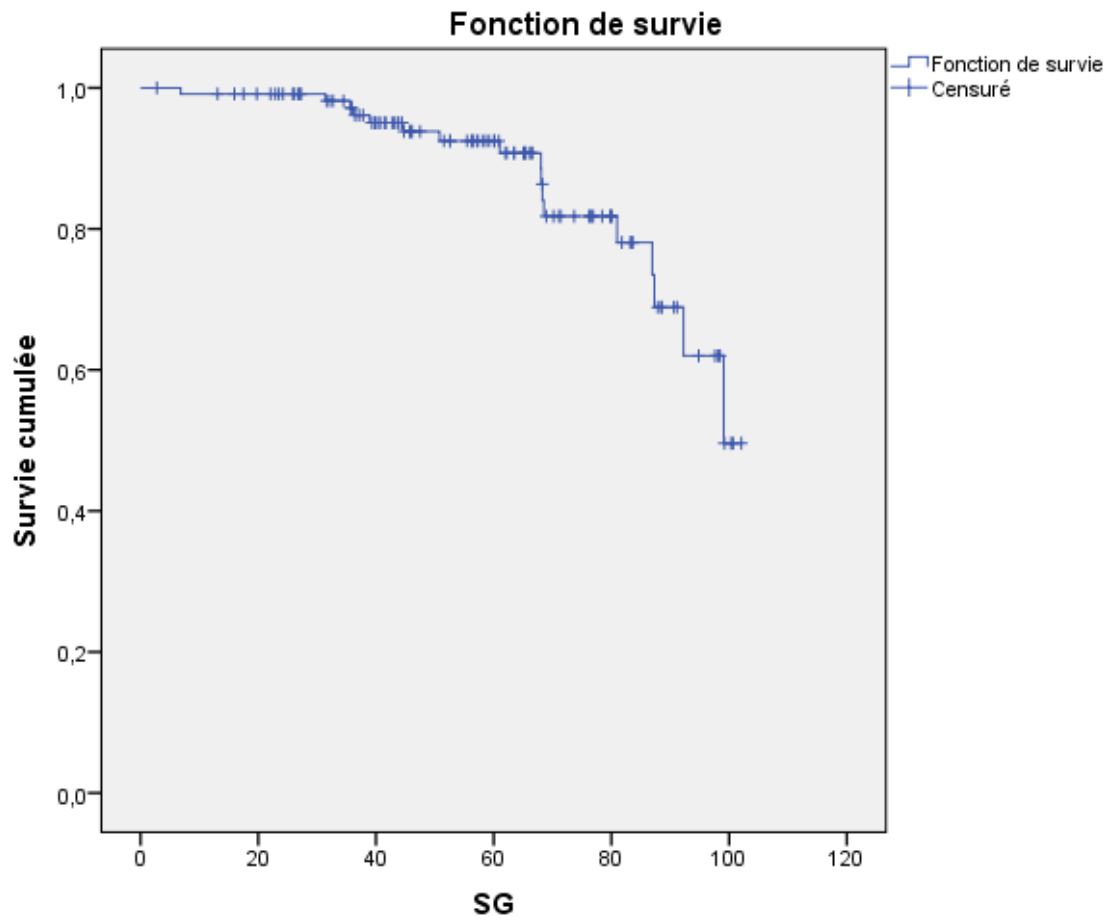
EVOLUTION	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
BCLR	105	82%
RL+RLR+RR	7	8%
RD	16	13%
DCD	17	13%
PDV	7	5,50%
VIVANT	104	81%



Graphique 10:Un histogramme montrant l'évolution des patients

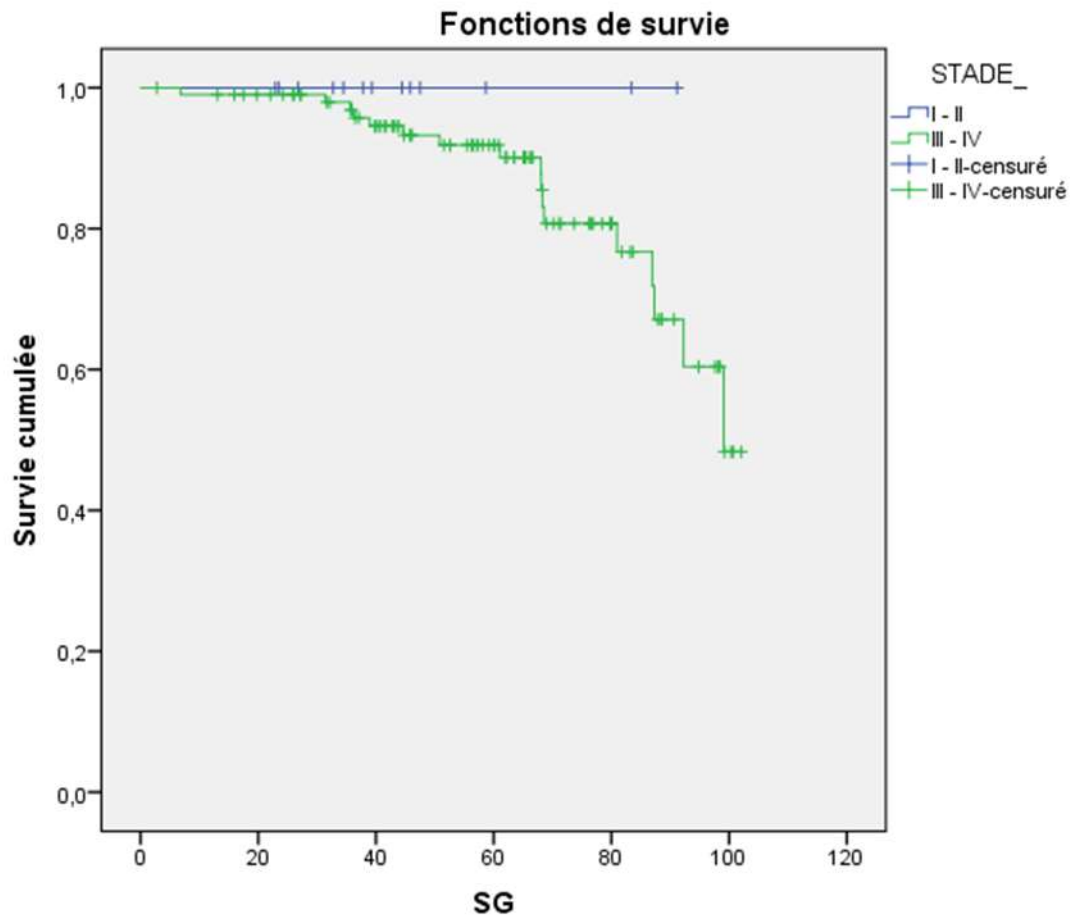
5. La Survie :

Après un recul de 57.13 ± 25.2 mois, on note une survie globale de 92.5% à 5ans et de 62% à 8ans



Survie Globale = 92,5% à 5ans, 62% à 8ans

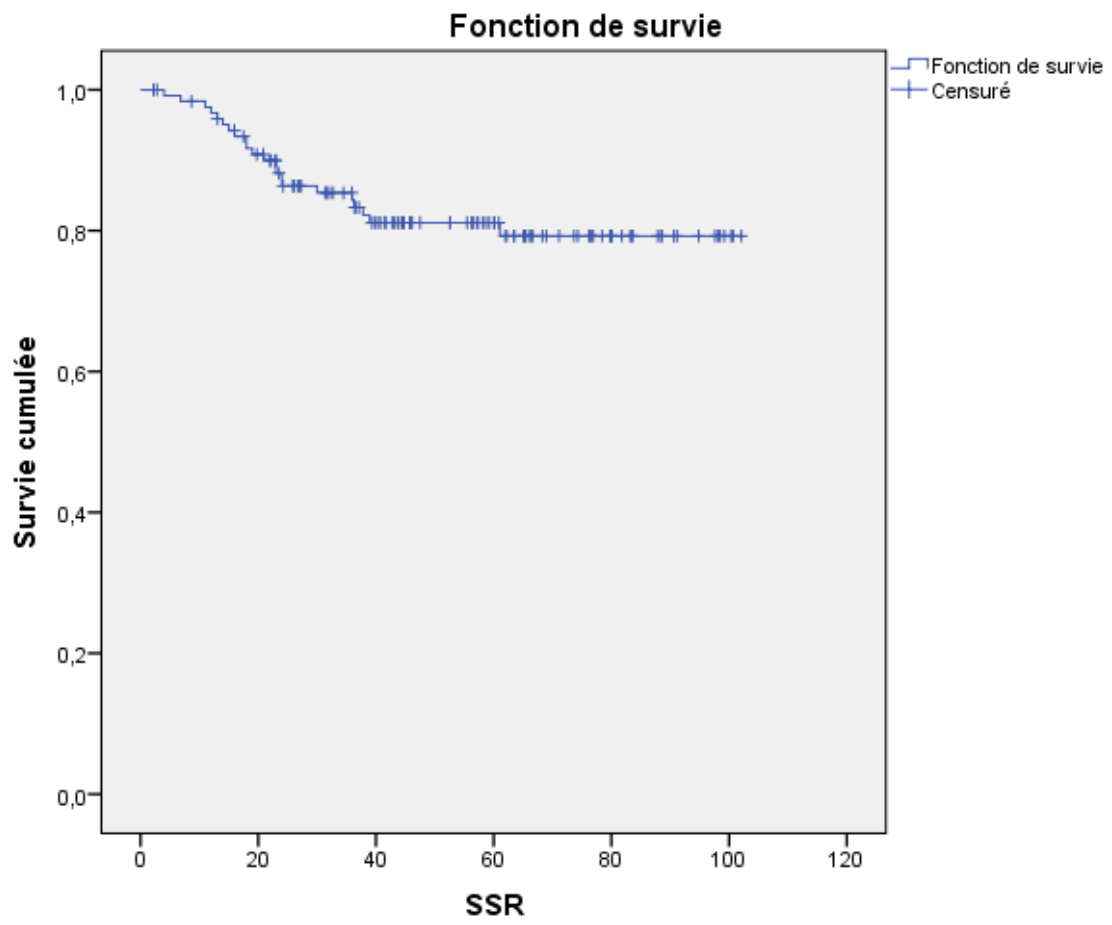
- **Survie globale selon les stades :**



SG = 100% pour les stades I - II

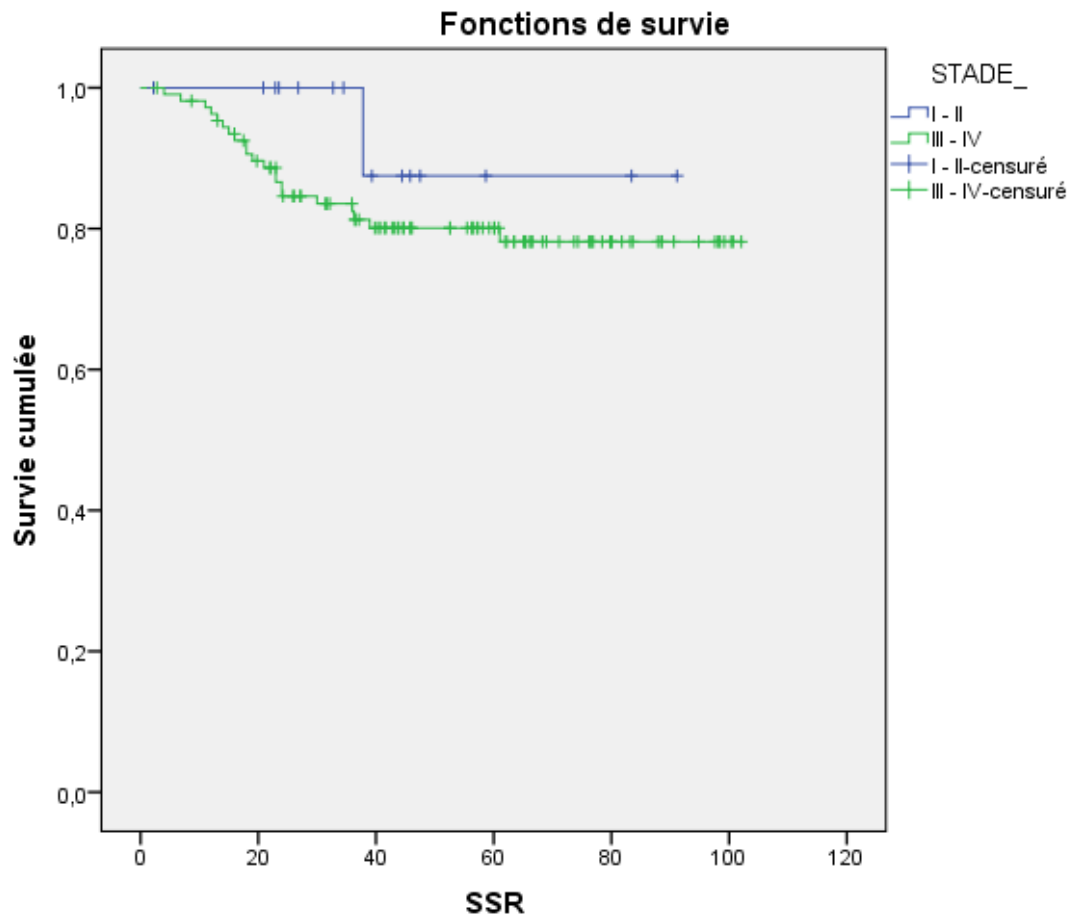
SG = 91,9% à 5ans, 60,4% à 8ans pour les stades III IV

- La survie sans rechutes :



SSR à 5ans = 81,1%

- La SSR selon les stades :



SSR à 5ans I-II = 87,5% III IV = 80,1%

A decorative teal frame with a scalloped border and two teal ribbons on the left and right sides. The word "Discussion" is centered within the frame.

Discussion

A. Epidémiologie :

1. La répartition dans le monde : [1, 20,21]

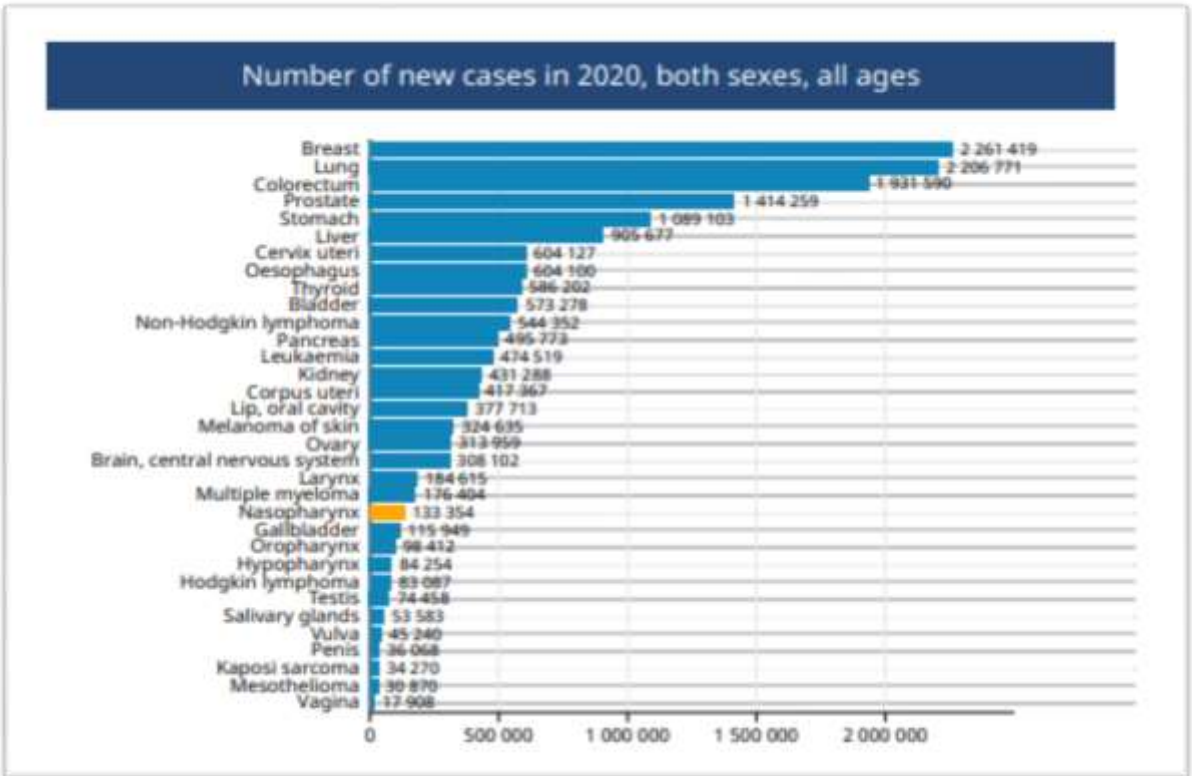
Le carcinome nasopharyngé se caractérise par une distribution géographique distincte et est particulièrement prévalent en Asie de l'Est et du Sud-Est.

Les tendances épidémiologiques de ces dix dernières années ont montré que son incidence a diminué progressivement et que la mortalité a été considérablement réduite, Ces résultats reflètent probablement des changements dans le mode de vie et de l'environnement de l'Homme.

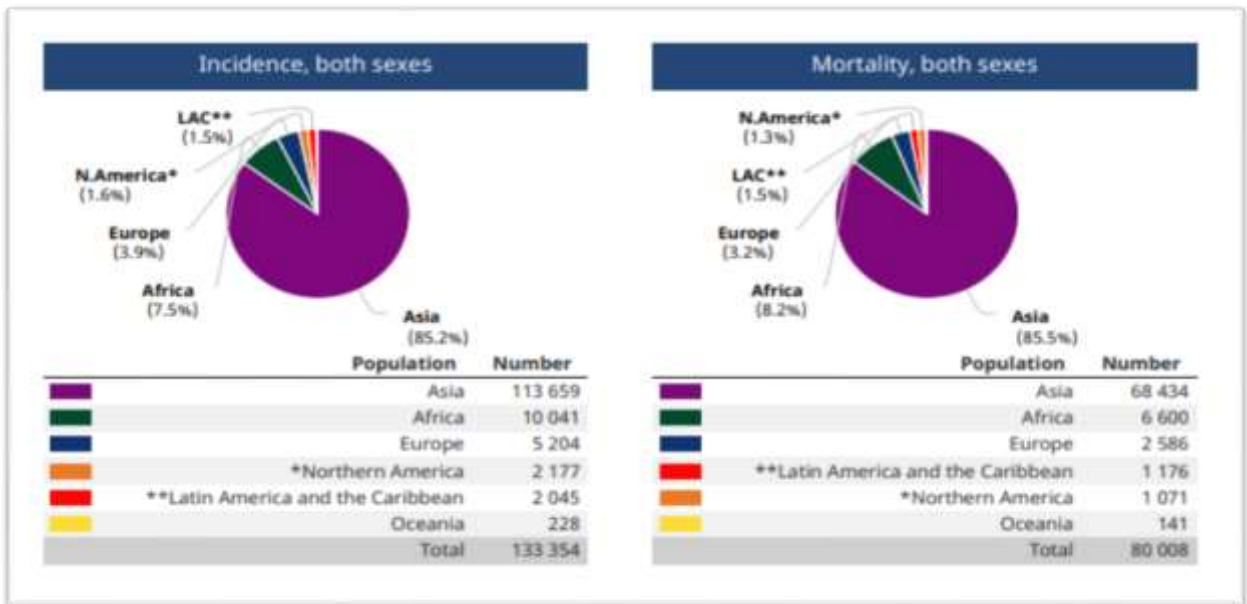
Les CNP sont rares dans la plupart des pays du monde, notamment en Europe et en Amérique du nord (incidence moins de 1/100 000/an. Les foyers à forte incidence se trouvent en Extrême-Orient, principalement dans le sud de la Chine. Ainsi, dans la région de Canton, l'incidence est de 25-50/100 000/an .Il existe également des zones d'incidence intermédiaire (de l'ordre de 4 à 8/100 000/an). L'exemple le plus classique est celui de l'Afrique du nord.

Les données épidémiologiques de GLOBOCAN du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ont montré que le nombre total de nouveaux cas de cancer du nasopharynx (CNP) dans le monde était de 133 354 et le nombre total de décès de 80 008 au cours de l'année 2020. Ce cancer a une répartition géographique asymétrique et surprenante: 85.2 % des nouveaux cas sont survenus en Asie et 7.5 % en Afrique. En termes de nombre réel de nouveaux patients, il est particulièrement prévalent en Chine, l'Indonésie, le Vietnam, l'Inde et la Malaisie.

Au Maroc, une incidence standardisée sur la population Marocaine a été estimée de 2.6/ 100000 habitant pour les hommes et de 1.5/ 100000 habitant pour les femmes, selon le registre du cancer du 2009 à 2012 du rabat.

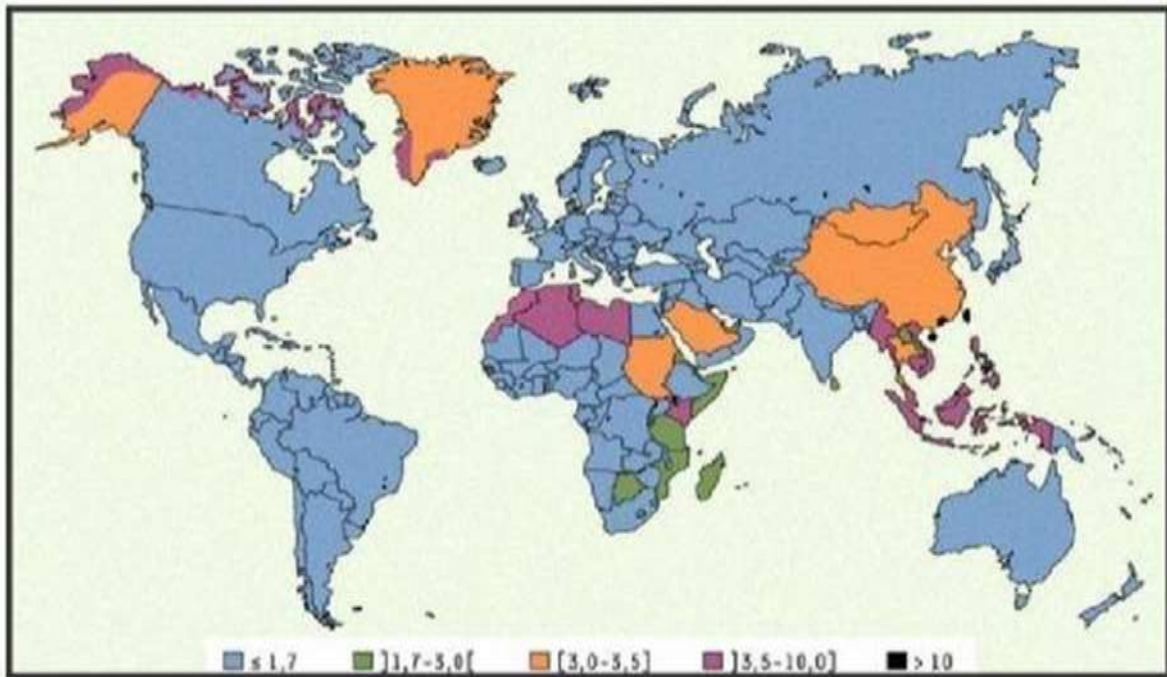


Graphique 11 : nombre des cas de cancer du cavum en 2020



Graphique 12 : Des graphiques montrant l'incidence et la mortalité du cancer du cavum selon Globocan 2020.

Cette répartition géographique peut être expliquée par l'interaction complexe de multiples facteurs étiologiques génétiques, environnementaux, diététiques et viraux.



Répartition mondiale des cancers du cavum (pour 100 000 habitant) : Centre international de recherche sur le cancer

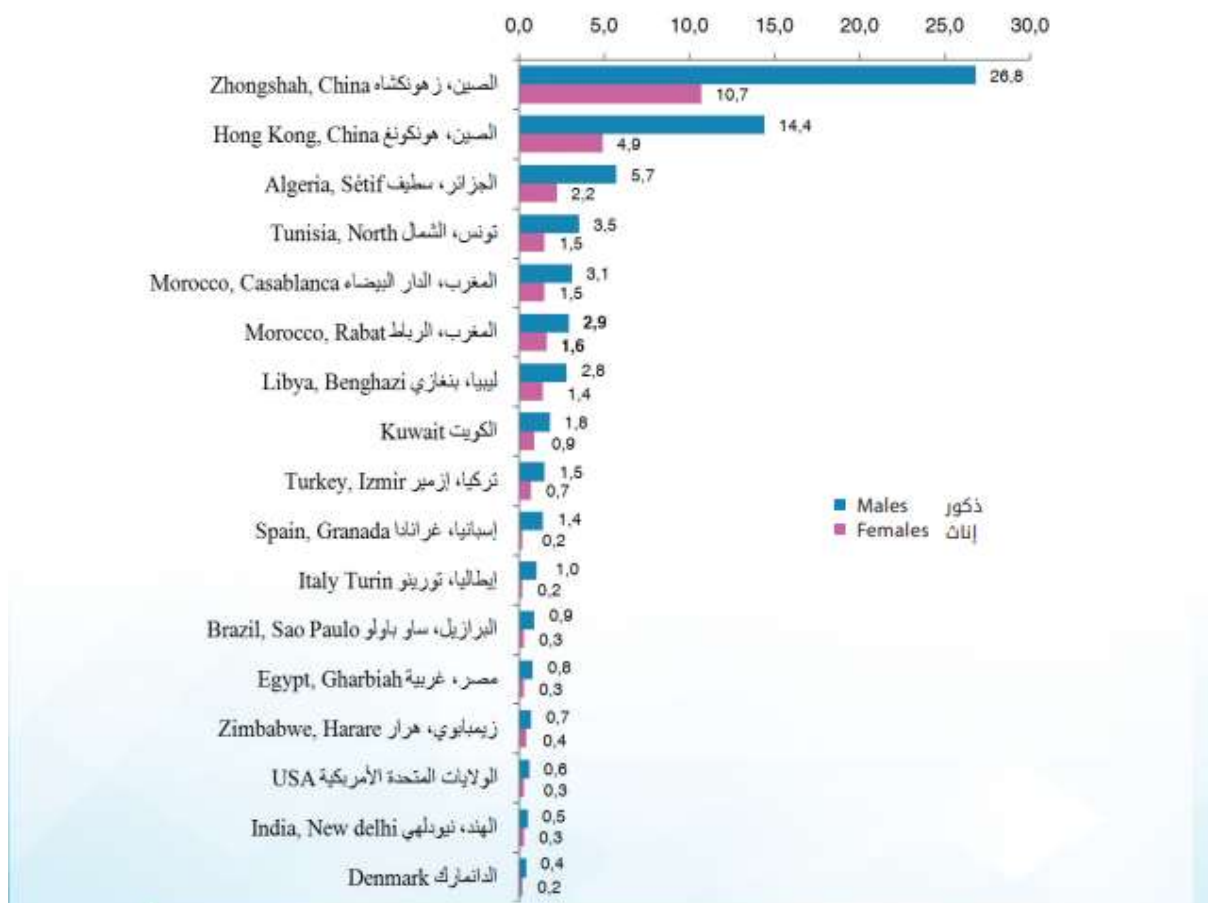
2. Répartition selon le sexe et l'âge :

La fréquence des carcinomes du nasopharynx est plus importante chez l'homme avec un sexe ratio qui varie entre 2 et 3.5, ce qui concorde avec notre étude où on note une nette prédominance masculine (73%) avec un sexe ratio :2.76

Tableau 14 : comparaison du sex-ratio entre les séries

AUTEUR	SEX-RATIO
MEHDAJI (22)	2,3
YAMOUNI (23)	2,1
FRIKHA (24)	2,3
LEUNG.T (25)	2,6
EL KHOLTI (26)	3,37
KHANFIR.A (27)	3,1
ADHAM.M (28)	2,4
NOTRE SERIE	2,76

Incidence of nasopharyngeal cancer: comparison with registries^a



Graphique 13 : répartition selon le sexe à travers le monde

Registre du cancer Rabat : 2009-2012

La distribution en selon l'âge se diffère, selon la zone d'incidence concernée : dans les pays à faible risque, l'incidence augmente avec l'âge, au même titre que les zones à haut risque ; l'incidence augmente après 30 ans avec un pic entre 40—59 ans puis diminue. (29,30)

Dans les zones à risque intermédiaire, 2 pics de fréquence ont été constatés : le 1er chez les adolescents et les jeunes adultes et le 2ème vers l'âge de 60 ans ce qui donne un aspect bimodal (30, 31, 32,33). L'exemple le plus classique est celui de l'Afrique du nord dont le Maroc fait partie la distribution selon l'âge est bimodale avec un pic d'incidence principal autour de la cinquantaine (80 % des patients) et un pic secondaire entre 10 et 20 ans (forme juvénile)(1,20,34).

Dans notre série, la tranche d'âge dominante est comprise entre 50 et 59 ans inclus 39 patients soit 30.4%, l'âge moyen est de 45 ans.

Tableau 15 : comparaison de la moyenne d'âge entre les séries

AUTEUR	ANNEE	MOYENNE D'AGE
LEUNG.T (25)	2005	48
KHANFIR.A (27)	2006	41,5
EL KHOLTY.Y (26)	2008	45
RAISSOUNI (37)	2013	43
TAGHZOUT.H (39)	2017	46
MARNOUCH.EL (38)	2017	44,5
REGISTRE RABAT	2009-2012	51,2
NOTRE SERIE	2021	45

On remarque que nos résultats s'harmonisent avec ceux d'ELKHOLTI, MARNOUCHE et TAGHZOUT, et s'approchent des autres.

B. Diagnostic positif :

1. Les circonstances de découverte :

La situation anatomique profonde du nasopharynx et son accès difficile à l'examen clinique font que ce cancer demeure cliniquement silencieux pendant une longue période.

Il s'agit d'une symptomatologie d'emprunt où on constate un trépied symptomatique associant des adénopathies cervicales, un syndrome rhinologique et un syndrome otologiques auxquels peuvent s'associer à des signes neurologiques, beaucoup plus rares mais parfois évocateurs.

Ces signes, non spécifique, qui attirent l'attention et qui s'inscrivent dans un de ces syndromes mentionnés prennent toute leur valeur au début surtout quand ils sont unilatéraux, un caractère spécifique et fondamentale des CNP, mise en évidence par l'interrogatoire.

a. Le syndrome ganglionnaire :

Le cancer du nasopharynx est très lymphophile en raison de son riche réseau lymphatique sous-muqueux, de ce fait l'existence de ganglions volumineux indépendants de la taille de la tumeur primitive est la règle.(35)

L'apparition des adénopathies cervicales unilatérales ou bilatérales est rapportée dans 75 % des cas (36). Ce sont souvent de type métastatique dures, infiltrantes, volumineuses, hautes et postérieures dont le siège peut être sous-digastrique, jugulo-carotidien, spinal ou plus rarement sus-claviculaire.

Dans notre étude, le syndrome ganglionnaire était le motif de consultation le plus fréquent, ce qui concorde avec les données de la littérature, il a été observé chez 63.3% des cas de notre série.



Figure 26: Magmas d'ADP cervicales gauches haut situé.

b. Le syndrome otologique :

Les signes otologiques souvent de caractère unilatéraux sont rapportés dans 60 % des cas [36]. Ils sont en rapport avec une obstruction de la trompe d'Eustache par la tumeur.

→ Une otite séro-muqueuse (OSM) surtout lorsqu'elle est unilatérale chez l'adulte doit lui faire bénéficier d'un examen systématique du nasopharynx.

Dans notre étude, 57.8% des patients ont rapporté un syndrome otologique fait de ces signes susmentionnés.

c. Syndrome rhinologique:

Il fait partie du trépied des symptômes, conséquence d'un envahissement tumoral antérieur des choanes et des fosses nasales. Les signes d'ordre rhinologiques sont évocateurs lorsqu'ils sont du caractère unilatéral, Il est à l'origine d'environ 20% des motifs de consultation, et est à type de : [36,40]

- D'une obstruction nasale unilatérale ou bilatérale
- Une anosmie ou une modification de voie (nasonée)
- Epistaxis répétées de faible abondance ou lorsqu'elle unilatérale
- Une rhinorrhée souvent colorée non soulagée par le traitement symptomatique..
- Une sinusite maxillaire unilatérale réactionnelle est possible.

Dans notre population, 57.8% des patients ont présenté ces différents signes rhinologique, souvent à type d'obstruction nasale unilatéral et/ou d'epistaxis.

d. Le syndrome neurologique :

Les signes neurologiques, révélateurs dans 10% des cas [41], sont le témoin d'une extension à la base du crâne, aux espaces profonds de la face ou à la loge caverneuse. L'interrogatoire et l'examen clinique peuvent trouver :

- Une céphalée isolée,
- Amaurose par atteinte du II
- Une diplopie par atteinte du VI,
- Une ophtalmoplégie par une atteinte du III, IV et V1 ou une exophtalmie,
- Une névralgie faciale par atteinte du V
- Une algie du pharynx par atteinte du IX
- Et dans de rares cas, dans les formes évoluées, une dysphagie ou un trismus par extension à l'espace masticateur

L'atteinte neurologique chez nos malades était de 32.8% des cas.

Pour étayer ce raisonnement, nous avons jugé opportun de reporter quelques données de la littérature et les comparer à notre résultat concernant les signes

révélateurs du CNP :

Tableau 16 : la comparaison des CDD entre les séries

SERIES	MARRAKECH [42]	ALGERIE [43]	CAMEROUNE [44]	NOTRE SERIE
SYNDROMES	POURCENTAGE %			
syndrome ganglionnaire	88	38,2	82,5	63,3
syndrome rhinologique	73,3	28,9	86,9	57,8
syndrome otologique	73,3	17,2	76,4	57,8
syndrome neurologique	58,6	15,7	39,9	32,8

2. L'examen clinique :

a) L'interrogatoire :

Minutieux, complet, il doit rechercher :

- La présence des comorbidités
- Les antécédents personnels et familiaux de néoplasie
- Le début de la symptomatologie
- Les facteurs incriminés dans la survenue du cancer du nasopharynx : le mode de vie et les habitudes alimentaires.
- Les signes fonctionnels locaux ou régionaux
- Les signes généraux (Fièvre, amaigrissement, asthénie et anorexie)

b) Examen ORL :

Il repose sur la nasofibroscopie qui a remplacé la Rhinoscopie postérieure au miroir. Cette dernière reste toujours indiquée en cas d'obstruction nasale bilatérale, mais le clinicien trouve constamment des difficultés à la réaliser chez les enfants, les

patients à reflex nauséeux ou en cas de trismus serré.

Actuellement, dans les zones de moyenne à forte incidence des CNP, la survenue d'une adénopathie cervicale dans le cadre d'un syndrome otologique ou rhinologique rend l'examen endoscopique du nasopharynx indispensable [45,46]. Il objective le siège de la lésion, le plus souvent latérale ou postéro-supérieure, son aspect, sa taille, ses extensions voir même une localisation synchrone et de faire des biopsies pour une confirmation histologique.



Figure 27:Vue endoscopique montrant une lésion de la paroi postérolatérale droite du cavum.

i) L'examen otoscopique :

Il permet de mettre en évidence une otite séreuse, parfois l'examen est normal lorsque la lésion est localisée au toit du cavum.

ii) Audiométrie :

A la recherche d'une surdité de transmission (ST) parfois associé.

iii) Examen de l'oropharynx :

Il met en évidence l'extension vers la paroi postérieure du pharynx ou bien

l'atteinte des nerfs mixtes qui se manifestent par l'absence du réflexe nauséux ou signe du rideau. Il permet également d'apprécier l'état buccodentaire, complété par un cliché panoramique dentaire afin d'évaluer les nécessités pour une éventuelle radiothérapie.

c) L'examen des aires ganglionnaire :

La palpation de la région cervicofaciale représente le temps essentiel de l'examen clinique, le patient est examiné assis, le médecin se plaçant derrière le sujet. Il doit préciser les caractères de l'ADP :

- Le siège exact
- Le nombre et le volume
- Le caractère isolé ou groupé
- L'uni ou la bilatéralité
- La consistance (Molle, dure ou ferme)
- La sensibilité (Douloureuse ou non)
- La mobilité par rapport au plan superficiel et profond.

Les résultats de la palpation des aires ganglionnaire doivent figurer sur un schéma bien précis et daté pour le suivi du patient.

d) L'examen des paires crâniennes :

L'examen des nerfs crâniens doit être systématique. Leur atteinte peut se manifester par plusieurs tableaux cliniques liés à l'extension tumorale locorégionale ou bien en rapport avec la présence de volumineuses adénopathies compressives. On distingue de nombreux syndromes dont les plus importants sont résumés dans ce tableau :

Tableau 17 [47] : Principaux syndromes neurologiques par atteinte des paires crâniennes

<i>Syndromes neurologique</i>	<i>Nerfs crâniens atteints</i>	<i>Sémiologie</i>
Syndrome de la fente sphénoïdale	III, IV, V et VI	Ophtalmoplégie complète, ptosis et paralysie de l'accommodation.
Syndrome du sinus caverneux	III, IV, V et VI	Syndrome de la fente sphénoïdale + exophtalmie unilatérale et des signes de la paralysie du sympathique.
Syndrome de Foster-Kennedy	II	Atrophie et stase papillaire controlatérale.
Syndrome de l'apex orbitaire	II	Scotome central et signes d'atrophie au fond d'œil.
Syndrome du plancher de l'orbite et syndrome de la fosse ptérygopalatine	III, IV, V, VI et nerf maxillaire supérieur	
Syndrome du trou déchiré postérieur = Syndrome du foramen jugulaire = Syndrome de Vernet	IX, X et XI	Troubles de la phonation, de la déglutition et régurgitation des liquides par le nez.
Syndrome chondylodéchiré postérieur = Syndrome de Collet Sicard	IX, X, XI et XII	Signes du syndrome de Vernet avec paralysie du XII.

3. Examens para-cliniques :

L'imagerie optimale constitue un élément clé dans le bilan diagnostique initial locorégional et à distance du cancer du nasopharynx. Indispensable pour le staging qui permet la planification du protocole thérapeutique. Selon les recommandations officielles pour le bilan d'extension des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) : un bilan initial du cancer du cavum doit comporter une TDM cervico-thoracique et une IRM du nasopharynx [48]. Ce bilan doit être réalisé à distance des biopsies, en particulier pour les petites tumeurs. En effet, la réaction inflammatoire après la biopsie pourrait faussement majorer la description tumorale. L'examen doit donc être réalisé au mieux avant, ou à défaut, dix à quinze jours après les biopsies pour les tumeurs de petite taille [49].

a) Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Avec son excellente résolution de contraste, l'IRM est devenue le gold standard de l'imagerie dans le diagnostic du CNP, notamment en matière d'évaluation de l'extension locorégionale de la tumeur vers le tissu mou.

L'exploration du cavum par l'IRM doit être réalisée à l'aide d'une antenne tête-cou pour couvrir les aires ganglionnaires de la base d crane à la base du cou , Les plans de coupes utilisés ne doivent pas changer au cours des IRM de surveillance post thérapeutique, à savoir un plan axial, parallèle au palais et un plan coronal perpendiculaire à celui-ci.

Le protocole d'IRM de routine doit comprendre des séquences d'acquisition rapide en pondération spin écho T1 et T2 sans injection de produit de contraste et sans saturation de graisse et des séquences ,en pondération T1 après injection de chélates de Gadolinium et saturation de graisse

Il est prouvé que L'IRM est supérieure à l'endoscopie dans le diagnostic du CNP dans les formes précoces ou à développement sous-muqueux dans les espaces profonds de la face [50] L'IRM permet de différencier un épaissement tumoral d'une hyperplasie bénigne avec une spécificité de 93%.

Dans une étude publiée par King en 2015 [51], portant sur une série de 246 patients chez lesquels un cancer du cavum était suspecté, l'IRM avait une sensibilité de 100 % et une spécificité de 92 %. Elle a permis le diagnostic de cancers du nasopharynx chez 12 % des malades de cette population avec une endoscopie qui est revenue normale.

L'apport de l'IRM est supérieur à celui de la tomodensitométrie (TDM) dans l'évaluation de l'extension tumorale péri nerveuse et à la base du crâne en détectant l'infiltration de la médullaire osseuse. Dans une étude rapportée par Liao et al. [52], portant sur 420 patients atteints d'un CNP et explorés par une IRM et une TDM cervicales, l'IRM avait permis de corriger la stadification T établie par la TDM dans 49,8 % des cas. L'IRM a également objectivé une extension endocrânienne chez 16 % des patients alors qu'elle n'était mise en évidence par la TDM que dans 4,8 % des cas.

Elle est permet également de différencier entre tissu tumoral et réactions inflammatoires, voire fibrose post- radique.

Dans notre série 86.7% des cas ont réalisé une IRM du cavum et qui est revenue en faveur d'un carcinome nasopharyngé.



Figure 28: tumeur du cavum étendue à l'espace para pharyngé à l'IRM (T2)

b) TDM cervico-faciale :

La TDM demeure largement utilisée en pratique clinique dans de nombreux pays dans le cadre du bilan pré thérapeutique du cancer du cavum, tant pour l'évaluation de celle de l'extension locorégionale..

La TDM du cavum est une technique d'irradiation avec l'injection de produit de contraste iodé. Elle est de faible résolution en contraste ne limitant une bonne identification des structures musculaires par rapport au tissu lympho-épithélial et aux fascias mais elle possède d'une bonne résolution spatiale longitudinale. La TDM est parfois sujette à des artefacts d'origine dentaire pouvant être très gênants. Le scanner permet à la fois d'analyser des structures osseuses et celles des parties molles.

Une TDM C+ est réalisée de façon systématique. Les coupes millimétriques d'excellente qualité dans tous les plans permettent une analyse très fine des os et des forams de la base du crâne à la recherche d'érosions de l'os cortical, de véritables zones de lyse osseuse ou d'élargissement d'un foramen de la base [53,54]. A l'heure actuelle, il existe un consensus dans l'exploration du CNP associant un scanner hélicoïdal à une IRM de la base du crâne et du cou.

Dans notre série, la TDM a été réalisée chez 52% des patients.



Figure 29: coupe tomodensitométrie axiale montrant un processus expansif du cavum

4. Diagnostic de certitude :

Le diagnostic de certitude du CNP repose sur l'étude anatomopathologique des prélèvements effectués soit au niveau du cavum soit au niveau des ADP complété par une étude immunohistochimique.

Biopsie du cavum : au cours d'une nasofibroscopie, la réalisation des biopsies est facile lorsque la tumeur est bourgeonnante, par contre dans les formes infiltrantes où macroscopiquement on ne visualise aucune lésion le résultat histologique peut être négatif. Dans ce cas , on a recours, parfois, à une incision sous anesthésie générale de la muqueuse nasopharyngée .

Biopsie ganglionnaire ; n'est pas recommandée pour le diagnostic positif. Cependant on a recours à cette biopsie devant des biopsies cavaires revenues négatives en complétant par un examen immuno-histochimique.

Une simple biopsie sans exérèse totale de l'ADP est proscrite. La cytologie ganglionnaire peut être demandée en cas de biopsie négative du cavum mais elle n'a de valeur que lorsqu'elle est positive.

Le recours à l'**immunohistochimie** n'est pas toujours classique dans le CNP, cependant elle peut s'avérer utile en cas de confusion histologique avec les autres pathologies ou en cas de biopsie-exérèse ganglionnaire.

Dans notre série, 84% des patients ont réalisé une biopsie du cavum ,8% des cas ont fait une biopsie ganglionnaire alors que 6% ont réalisé une biopsie des deux sites.

Le type histologique :

Les carcinomes représentent plus de 90 % des cancers survenant au niveau du cavum.

Les autres types de tumeurs sont plus rares, que ce soit les tumeurs glandulaires, les lymphomes ou encore les tumeurs du tissu conjonctif..

Notre étude a généré les mêmes constatations que la littérature où l'UCNT est situé au sommet de la pyramide avec un pourcentage de 94%, sans déclinier la présence notable de 4% des carcinomes épidermoïdes peu différencié, et chez 2% cas de carcinome epidermoide moyennement différencié.

Tableau 18 :la taux d'uUCNT à travers les séries

	RABAT: 2009-2012 (55)	MEKNES [56]	EL KHOLTI (26)	NOTRE SERIE
UCNT	93,4%	93,02%	91%	94%

C.Diagnostic différentiel : se pose le plus souvent avec :

- Fibrome nasopharyngien : Surtout chez l'enfant, de sexe masculin. C'est une tumeur très vascularisée. La biopsie est proscrite et le diagnostic sera suspecté par l'endoscopie et confirmé par l'artériographie péri-opératoire.

- Autres tumeurs bénignes :
 - Polype solitaire de Killian, qui naît dans le sinus maxillaire.
 - Kyste du cavum.
 - Reliquat embryonnaire.
 - Une hypertrophie des végétations adénoïdes.
 - Infection spécifique : Aspect bourgeonnant et ulcérant de la tuberculose du cavum.
 - Tumeurs de voisinage responsables d'un comblement de la lumière du cavum ou déforment ses parois (Exemple : Paragangliome cervical) et l'imagerie permet de préciser le point de départ.

D. Bilan d'extension :

L'objectif de ce bilan est d'évaluer l'extension locale, régionale et à distance du cancer du nasopharynx afin d'établir une stratification de la tumeur, d'adapter la conduite thérapeutique et de juger l'efficacité du traitement donné.

Il comporte un examen clinique complet à la recherche des signes d'appel type osseux (une douleur ou une tuméfaction ou fractures pathologique), abdominal (hépatomégalie ou ictère ou ascite), ou pulmonaires (des douleurs thoraciques ou une gêne respiratoire...), cet examen est complété par des explorations endoscopiques ORL dont un examen au nasofibroscope.

1. Le bilan d'extension locorégional :

- a. **L'IRM du cavum** pour explorer les espaces profonds de la face, de l'endocrâne et de la médullaire osseuse grâce à des séquences spécifiques (T1 avec ou sans injection gadolinium, Fat sat, T2 TSE)

- **TDM cervico-faciale** pour explorer l'os cortical de la base du crâne et des vertèbres.

b. L'extension ganglionnaire : L'atteinte des ganglions cervicaux est très fréquente dans le CNP. Les premiers ganglions atteints sont les ganglions rétropharyngés dans 65% des cas. Le bilan de l'extension ganglionnaire comportera :

- Une échographie cervicale qui est performante et permet la réalisation d'une cytoponction, mais n'offre pas une exploration complète du cou
- Un scanner du cou avec injection du produit de contraste, possédant une excellente résolution temporelle et spatiale
- L'IRM du cou est plus performante que le scanner pour l'exploration des ganglions rétropharyngés mais équivalente au scanner pour l'exploration des autres sites ganglionnaires
- PET Scanner (18FDG) moins sensible que l'IRM pour la détection des ganglions rétropharyngés mais plus performant que cette dernière pour la détection des métastases ganglionnaires des autres sites.

2. Le bilan d'extension à distance :

a. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Les patients avec une importante extension locale en profondeur et atteinte ganglionnaire ont un potentiel élevé de métastases à distance d'où la nécessité de compléter le bilan TDM locorégional par une coupe thoracoabdominale à la recherche d'éventuelles localisations secondaires. De nombreuses reconstructions MPR (reconstruction multi-planaires), ainsi que des reconstructions en fenêtre osseuse sont réalisées à la recherche d'une lyse osseuse.

Dans notre série, 79.7 % soit 102 patients ont réalisé une TDM thoraco-

abdomino-pelvienne, et elle n'a pas montré de localisations secondaires.

b. La scintigraphie osseuse :

En cas de signes d'appel type douleur osseuse , une scintigraphie paraît nécessaire a la recherche des localisation métastatique.

Dans notre série, 93.8% soit 120 malades ont fait une sintigraphie ossauses , et est revenue sans anomalies.

c. Tomographie par émission de positons couplée au scanner :

La TEP-TDM est moins efficace que l'IRM pour le bilan d'extension locorégionale d'une tumeur identifiée [57,58]. Deux méta-analyses [59,60] ont montré que les performances de la TEP TDM et de l'IRM semblent complémentaires pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire (IRM plus sensible pour le territoire rétropharyngé et TEP pour les aires latérocervicales). Ces mêmes études montrent que la TEP au fluoro-désoxy-glucose (FDG) présente d'excellentes performances pour la recherche de métastases à distance en explorant l'ensemble du corps. Cet examen permet l'évaluation thérapeutique dans le cadre de le recherche de la maladie résiduelle.

Au terme de ce bilan :

Les métastases à distance du NPC sont particulièrement fréquentes par rapport aux autres tumeurs cervicales. Par ordre croissant, elles touchent le foie (13,5%), les poumons (21,6%) et les os (28,4%) [61].

3. La sérologie de l'EBV :

La sérologie EBV est d'une grande valeur diagnostique dans les zones à haut risque, et est également utile pour contrôler l'efficacité du traitement et rechercher les récidives.

Pour une tumeur primitive non visualisée en endoscopie ou en sous muqueux,

avec un taux élevé des anticorps anti- EBV (Ac anti-EBV IgA ou IgG) on permet d'orienter le diagnostic d'UCNT évoqué sur une biopsie ganglionnaire.

La sérologie anti-EBV n'est pas utilisée en pratique courante dans notre département.

E. La classification :

La classification TNM a subi des changements qui ont donné naissance à une 8^{ème} édition de 2017, cependant dans notre série on a adopté la classification TNM de 2009 de l'Union for International Cancer Control (l'UICC) (7^{ème} édition) puisque la majorité de nos patients ont été classés initialement selon cette dernière.

Tableau 19 : Classification TNM-UICC 2009 (7eme édition)

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

5. La stratification du cancer du cavum : (62)

Tableau 20 : les stades du cancer du nasopharynx

	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T1	N1	M0
	T2	N0,N1	M0
Stade III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stade IVA	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IV B	tous T	N3	M0
Stade IV C	tous T	tous N	M1

Tableau 21: Comparaison du stade TNM entre séries

STADES				
ETUDES	I	II	III	IV
RABAT 2009-2012 (55)	–	19,6%	39,2%	41,2%
FRIIKHA (24)	0%	10,8%	28,3%	59,45%
MARAKECH (42)	0%	6,6%	26,6%	66,67%
NOTRE ETUDE	0,80%	10,90%	50,80%	37,5%

Dans notre série 50.8% des malades ont consulté à un stade III et 37.5 en stade IV, ce qui s'harmonise aussi avec les différentes séries où les patients consultent à des stades avancés.

F. Facteurs pronostiques :

Il est important d'identifier les patients atteints d'un CNP avec un risque de rechute précoce après traitement initial. Plusieurs facteurs influencent le pronostic, parmi ces facteurs :

1. Les facteurs liés au malade :

- **L'âge :**

L'influence de l'âge au moment du diagnostic est controversée, le pronostic étant meilleur chez les enfants [63].

L'étude de Haldum et al sur une série de 357 patients a trouvé une différence significative en termes de survie globale entre les patients de plus et de moins de 45 ans en faveur des patients les plus jeunes [64]

Les comorbidités et l'âge avancé des patients influent sur le pronostic dans la mesure où les traitements ne pourront pas être appliqués de manière optimale sur le plan carcinologique

- **Le sexe :**

Les femmes ont un pronostic plus favorable que les hommes.

Haldum et MU-Tai ont trouvé à travers de leurs études que les femmes avaient un meilleur pronostic que les hommes en termes de SG (OS) à 2 ans, 5 ans et 10 ans, et en termes de SSR à 2 ans et 5 ans [64,65].

2. Les facteurs liés à la maladie :

La classification TNM demeure le facteur pronostique capital et 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 [66]. L'existence d'une atteinte ganglionnaire simultanée au niveau cervical et rétro pharyngé 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.

– volume tumoral : c'est un facteur non négligeable ayant un impact pronostique des tumeurs malignes, il contourne la tumeur et son envahissement ganglionnaire locorégionale, obtenu à partir des images scannographiques des malades.

plusieurs études ont montré une relation directe entre le volume tumoral du CNP et le pronostic de la maladie avec une baisse du taux de survie à cinq ans ainsi qu'un risque plus élevé de métastases pour les tumeurs les plus volumineuses [67-68]. Cela a amené plusieurs équipes [68,69,70,71] à recommander l'inclusion à l'avenir de ce facteur dans la classification TNM des cancers du nasopharynx comme dans la majorité des tumeurs cervicales, plutôt elle est basée sur l'extension tumorale aux espaces anatomiques situés autour du nasopharynx, ce qui conditionne le contrôle local et la survie globale

Il semble exister une augmentation du risque de récurrence locale de 1 % pour chaque cm³ de volume de tumeur nasopharyngée en plus, quelle que soit la technique d'irradiation, y compris en IMRT [72]. Récemment, certains auteurs ont montré que le poids pronostique du volume tumoral macroscopique (GTV) est supérieur au stade tumoral T dans la prédiction de la survie sans rechute et de la survie globale [73] ;

L'évaluation du volume de la tumeur permet également de définir précisément le champ d'irradiation, d'évaluer l'efficacité du traitement et de sélectionner les patients présentant de grosses tumeurs pour des traitements plus agressifs.

3. Les facteurs biologiques:

Quantité de copies d'ADN d'EBV circulant dosable dans le sang avant et après traitement : elle pourrait être utilisée au diagnostic et pour la surveillance [74]. Le taux initial et les variations des titres d'anticorps circulant anti-EBV pendant de traitement ne sont généralement pas prédictifs des résultats à long terme. La valeur de la sérologie EBV dans le suivi des patients est également limitée, en particulier lorsque les taux d'anticorps restent malgré une longue période de rémission. Cependant, une fois la rémission clinique obtenue, une élévation de la sérologie est un signe de rechute.

Selon plusieurs auteurs, le taux sérique de l'enzyme lactique déshydrogénase (LDH) a également été étudié comme facteur pronostique..

4. Les facteurs liés au traitement :

Le protocole thérapeutique, la dose délivrée ainsi que l'étalement de la radiothérapie jouent un rôle majeur dans le pronostic de l'UCNT, en particulier la technique d'irradiation IMRT qui a amélioré les taux de contrôles locaux > 90%, tous stades confondus.

a. Etalement de la radiothérapie et interruptions de traitement :

Une diminution significative du contrôle local à cinq ans est rapportée en cas d'interruption de traitement [75] Dans une revue de la littérature sur différentes

tumeurs de la sphère ORL, Fowler et al. ont montré une diminution du taux de contrôle local avec l'augmentation de la durée de la radiothérapie ; ces taux étaient 86%, 74% et 65% pour 1, 2 et 3 semaines respectivement.

b. La dose de radiothérapie :

La marge entre la couverture dosimétrique optimale de la tumeur et la protection des organes à risque étant très faible. La dose doit être supérieure à 66 Gy en fractionnement conventionnel [76]. Cette dose peut être augmentée à plus de 70 Gy, voire 80 Gy ; depuis l'avènement des nouvelles techniques d'irradiation, notamment la curiethérapie qui est de pratique courante en Asie.

Au total, la classification TNM reste le facteur pronostique le plus important et le plus décrit dans les différentes séries réalisées dans les pays endémiques de cancers du cavum.

G. Le bilan pré-thérapeutique :

Le bilan préthérapeutique est indispensable avant le début du traitement et doit comporter :

- Appréciation de l'état général et nutritionnel du patient
- Bilan biologique complet : NFS, bilan rénal, bilan hépatique, ionogramme, bilan protidique, bilan phosphocalcique
- Bilan audiométrique et ophtalmologique si besoin
- Bilan cardiaque avec une échocardiographie
- Profil sérologique anti-EBV si possible ayant un intérêt pronostique, constituant une valeur de référence valable pour le suivi du patient
- Examen de la cavité buccale et la remise en état dentaire avant la radiothérapie qui comprend :

- Panoramique dentaire afin de faire un bilan général de la dentition
- Détartrage
- Soins des caries
- Extraction dentaire pour les dents délabrées
- Conservation des dents saines pour la réhabilitation prothétique ultérieure
- Confection de gouttières fluorées pour application quotidienne de 5 minutes de gel fluoré à vie.

H. Le traitement :

La radiothérapie est le gold standard dans le traitement du cancer du cavum qui reste à la fois chimiosensible et radiosensible, constituant ainsi la base de travaux visant à combiner ces deux modalités thérapeutiques. Les formes localisées sont contrôlées par la radiothérapie seule dans 90% des cas avec un pronostic très favorable, contrairement aux formes localement avancées d'où l'intérêt d'ajouter une chimiothérapie à cette radiothérapie.

La place de la chirurgie cavaire est limitée mais peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire lorsqu'elle est possible en cas de rechute locale. Le curage ganglionnaire doit être proposé si persistance des adénopathies en post-traitement conventionnel ou en cas de récurrence ganglionnaire.

I. Le but :

Les différents traitements utilisés ont pour objectif de :

- Assurer le control locorégional et Eviter les récurrences et les métastases
- Guérison sans séquelles
- Amélioration de la survie.

II. Les moyens thérapeutiques :

1. La radiothérapie :

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements (on dit aussi rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants.

Les traitements sont le plus souvent réalisés à l'aide d'un accélérateur linéaire d'électrons qui fonctionne en mode photons ou électrons. Le plus fréquent, les électrons sont utilisés pour générer des photons (rayons X). Les sources radioactives comme les bombes au cobalt d'autrefois ont en effet laissé la place aux accélérateurs de particules qui permettent de réguler et de diriger précisément l'énergie du rayonnement. En faisant varier l'angle du bras de l'accélérateur, on fait varier l'angle d'attaque des rayons, c'est ainsi en combinant plusieurs angles d'attaque, les rayons peuvent être mieux focalisés sur la tumeur.

Les photons irradient tout au long de leur parcours, au-delà et en deçà de la tumeur à traiter. Tout l'art de la radiothérapie consiste à concentrer l'irradiation dans la

tumeur et à épargner les organes à risques (OAR) et autres tissus sains environnant. Dans ce sens, des logiciels avancés permettent de calculer avec précision le dépôt d'énergie des rayonnements à partir d'une image radiographique du patient.

La radiothérapie moderne implique une préparation minutieuse en plusieurs étapes. Les volumes à traiter et les organes à risque doivent être localisés avec précision dans l'espace grâce à l'imagerie de positionnement. Le même positionnement précis du patient entre la phase d'imagerie de positionnement et les séances de radiothérapie proprement dites doit être assuré au moyen de dispositifs de contention et de marquage. Le traitement doit donc être planifié avant chaque séance de radiothérapie. Lors de la planification, à partir des données d'un "scanner dosimétrique", il s'agit d'estimer les doses à recevoir dans l'espace et de délimiter les volumes cibles et à risque.

- **Le mode d'action :**

Les rayonnements ionisants interagissent avec la matière vivante en stimulant des réactions physico-chimiques. Les effets nocifs des rayonnements ionisants sur l'homme ont été rapidement élaborés après la découverte des rayons X et de la radioactivité. Cela a conduit au développement de la radiothérapie, qui vise à neutraliser les cellules cancéreuses par de fortes doses de rayonnements ionisants ciblées sur la masse tumorale.

En radiothérapie, les rayons X ou les photons vont détruire les cellules cancéreuses en fragmentant leur ADN, on observe alors une activation et une modification fonctionnelle et/ou structurelle des cellules irradiées. Les cellules finissent par mourir..

C'est pour ces caractéristiques que les rayonnements ionisants sont utilisés dans les stratégies thérapeutique des tumeurs, à visée curative.

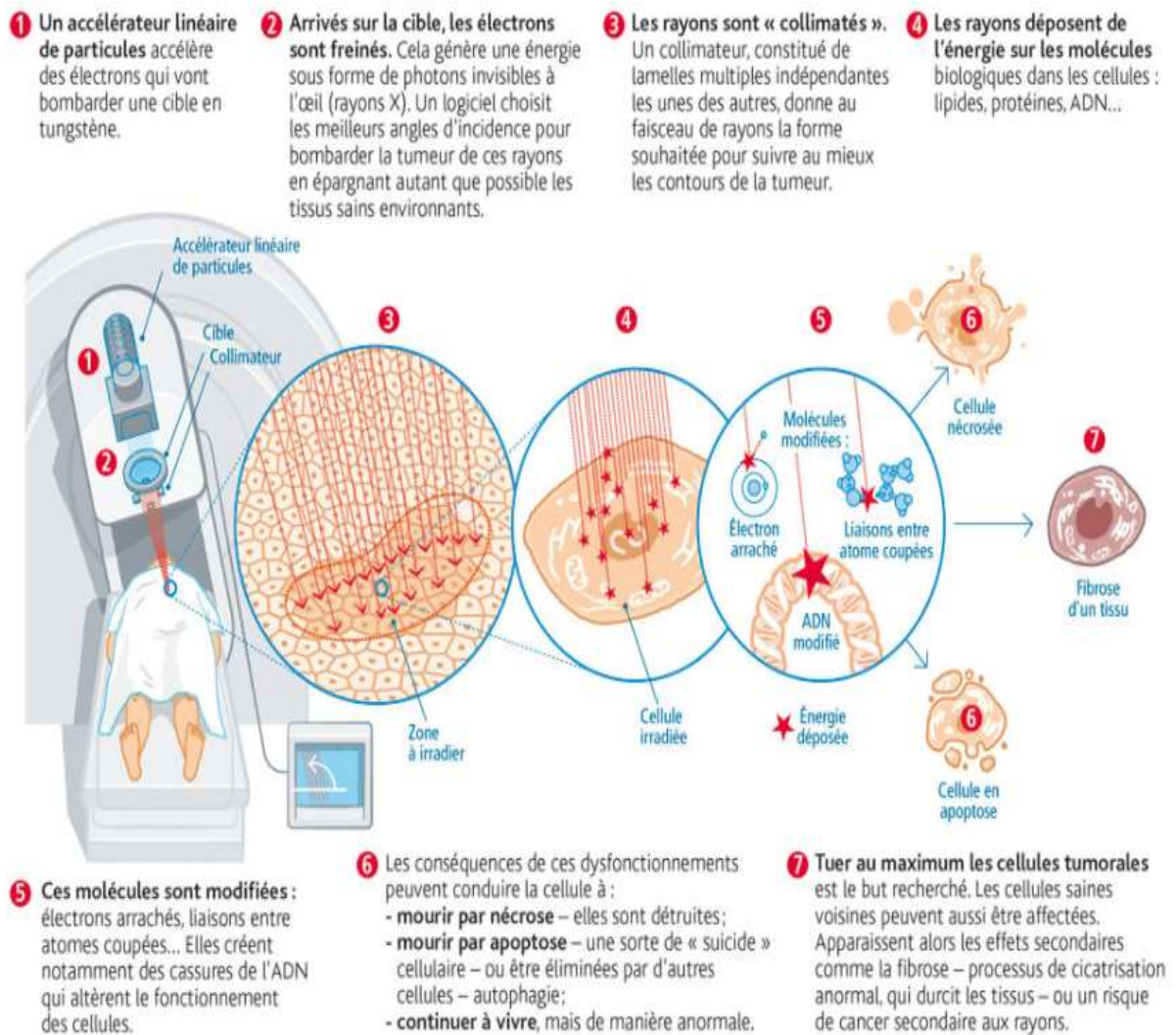


Figure 30: L'action des rayonnements ionisants en radiothérapie

a) La radiothérapie externe :

i. Radiothérapie en deux dimensions :

Cette technique, qui a longtemps été utilisée comme référence, utilise deux faisceaux latéraux opposés, également pondérés par des photons de rayons X provenant d'accélérateurs linéaires. Les faisceaux latéraux doivent englober la tumeur visible sur le scanner et/ou l'IRM, généralement avec des marges de sécurité de 1,5 à 2 cm. Un faisceau nasal antérieur complémentaire peut être utilisé en cas d'extension antérieure de la tumeur. Les faisceaux latéraux couvrent également les ganglions lymphatiques cervicaux. La radiothérapie conventionnelle est progressivement remplacée par la radiothérapie conformationnelle 3D, qui donne une description plus globale de la distribution de la dose dans l'ensemble des tissus.

Avec la radiothérapie 2D, T1 et T2 ont été contrôlés dans environ 75-90% des cas, mais ce taux est tombé à 50-75% pour T3 et T4. Dans ce dernier cas, le taux de contrôle local est passé de 58 à 79 % avec la radiothérapie conformationnelle

La technique de radiothérapie externe la plus utilisée aujourd'hui est la radiothérapie conformationnelle 3D (tridimensionnelle). Cette technique permet de faire correspondre au mieux le volume vers lequel les rayons sont dirigés (de le conformer) au volume de la tumeur.

Elle utilise des images 3D de la tumeur et des organes avoisinants obtenues par scanner, parfois combinées à d'autres moyens d'imagerie (IRM, TEP, etc.). Un logiciel permet de simuler virtuellement la forme des faisceaux d'irradiation et la distribution des doses, toujours en 3D. Cela permet de délivrer des doses efficaces d'irradiation tout en limitant l'exposition des tissus sains.

Leibel et al ont démontré la supériorité de la RT 3D sur la RT 2D, permettant une amélioration du contrôle local de 15%, grâce à la délivrance d'une dose moyenne plus élevée au volume tumoral tout en épargnant les tissus sains [77].

Les volumes cibles du cavum sont généralement complexes, sont proches de multiples organes à risque. Cette distribution spatiale des structures fait de la radiothérapie des cancers du nasopharynx un véritable défi, d'où l'intérêt d'utiliser la radiothérapie conventionnelle ou rotationnelle à modulation d'intensité (IMRT) pour irradier ce type de cancer.

ii. Radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) :

Cette technique d'irradiation est apparue au début des années 2000. Elle repose sur l'utilisation de faisceaux qui ne sont plus homogènes, mais dont l'intensité est variable. Cette hétérogénéité peut être représentée par une association de nombreux petits éléments de faisceau d'intensité différente, qui seraient additionnés pour former un faisceau de traitement. L'intérêt principal de la modulation d'intensité est de pouvoir mieux cibler l'irradiation, tout en épargnant davantage les organes à risque (OAR) autour de la tumeur. En augmentant le nombre d'incidences de traitement, il est possible de traiter des volumes aux formes complexes et de réduire considérablement les doses reçues par les OAR, et donc les effets secondaires de la radiothérapie.

L'IMRT est une évolution récente de la radiothérapie conformationnelle. Elle permet d'établir un plan de traitement générant des distributions de dose adaptées à la conformation spatiale de la tumeur, en tenant compte des contraintes imposées aux organes voisins à risque. Cette technique peut permettre une escalade de dose dans le volume cible sans augmenter la toxicité aiguë [77,78]. Les avantages dosimétriques et la faisabilité de l'IMRT sont maintenant bien démontrés dans le traitement des cancers du nasopharynx, tant dans la prise en charge initiale [79,80,81] que lors de récurrence locorégionale [82].

Deux modes d'irradiation sont disponibles : Statique (faisceaux fixes) et dynamique (faisceaux rotatifs) appelé arc thérapie.

L'Arc thérapie volumétrique modulée (VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy) est une nouvelle technique IMRT introduite par Karl Otto en 2008. Durant la

séance, le bras de l'accélérateur effectue un ou plusieurs arcs de 360 degrés autour du patient, ce qui permet de délivrer une dose continue sur un arc, contrairement à l'IMRT classique qui utilise plusieurs séries de faisceaux fixes.

Les bénéfices de cette technique en termes de couverture du volume cible, de contrôle local et d'amélioration de la qualité de vie ont été approuvés pour des patients tous stades confondus, dans des études rétrospectives et prospectives ainsi que dans des essais randomisés. Cette technique est devenue un gold standard dans le traitement du cancer du nasopharynx.

L'IMRC est supérieure à la RT 2D en termes d'amélioration du contrôle locorégional avec un taux de contrôle local de 91% pour les tumeurs T3 et 81,5% pour les tumeurs T4, contre 80% pour les tumeurs T3 et 62,2% pour les tumeurs T4 avec la RT 2D, ainsi que pour la survie globale à 5 ans qui est de 79,6% pour l'IMRC contre 67,1% pour la RT 2D.[83]

Guo et al ont traité 205 patients atteints d'un CNP par cette technique avec une dose de 68-70 Gy. Le contrôle locorégional a été amélioré par cette technique (92,1%) ainsi que la SSMD (86,8%) et la SG (97%) [84]

Tous les patients de notre série ont été traités par L'Arc thérapie volumétrique modulée (VMAT).

Les résultats cliniques des différentes études utilisant la RCMI dans le traitement du CNP sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 22: Résultats cliniques des études utilisant la RCMI dans la prise en charge des CNP

Auteur	Année	Nbre	Dose RT	Taux de CL (%)	Taux de CR (%)	Taux de CLR (%)	SSMD (%)	SG (%)
Sultanem ⁽⁹⁴⁾	2000	35		100 4ans	100 4ans	-	57 4ans	94 4ans
Lee ⁽⁹⁵⁾	2002 NR	67		97 4ans	- 4ans	98 4ans	66 4ans	88 4ans
Kwong ⁽⁹⁶⁾	2004 NR	33 (Petites Tumeurs)	68-70 Gy	100 3ans	92,3 3ans	-	100 3ans	100 3ans
Kam ⁽⁹⁷⁾	2004 NR	63	66 Gy ± Boost	92 3ans	98 3ans	-	79 3ans	90 3ans
Kwong ⁽⁹⁸⁾	2006 NR	50 Localement Avancé	76Gy	-	-	95,7 2ans	94,2 2ans	92,1 2ans
Wolden ⁽⁹⁹⁾	2006 NR	74	70Gy	91 3ans	93 3ans	-	78 3ans	83 3ans
Lin ⁽¹⁰⁰⁾	2009 NR	323	66Gy- 69,75 Gy	95 3ans	98 3ans	-	90 3ans	90 3ans

RT : Radiothérapie ; CL : Contrôle local ; CR : Contrôle régional ; CLR : Contrôle locorégional; SSMD : Survie sans maladie à distance ; SG : Survie globale ; RCMI : Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité.

- **appareils et rayonnement** : accélérateur linéaire , photon X : 6-18 MV

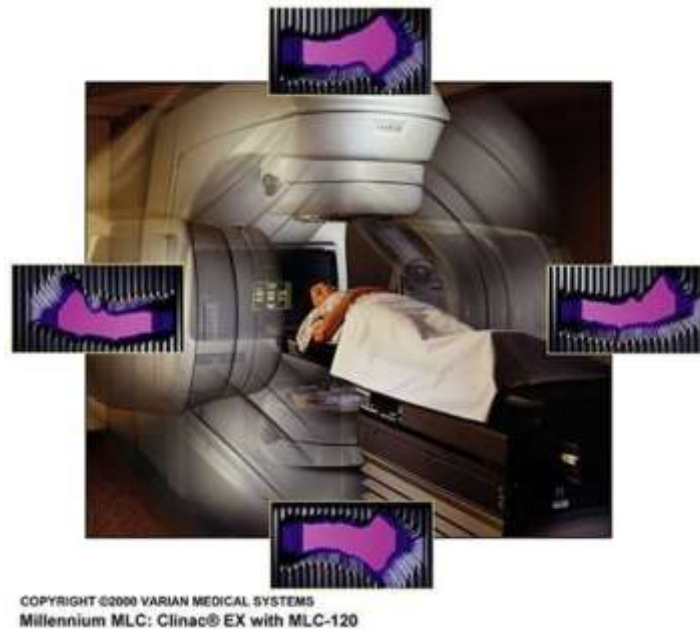


Figure 31 :accélérateur linéaire en radiothérapie

- Préparation du patient :

C'est un temps indispensable et consiste à l'arrêt de l'alcool et le tabac, l'amélioration de l'état dentaire avec la prescription de solution alcaline et bain de bouche.

- Position et contention :

Les patients sont traités en décubitus dorsal, bras allongé le long du corps, épaules dégagés. Il est indispensable de disposer d'une technique d'immobilisation stricte et reproductible. Un masque thermo- formé (cinq points) est réalisé sur le patient en position de traitement, englobant la tête, le cou et si possible les épaules

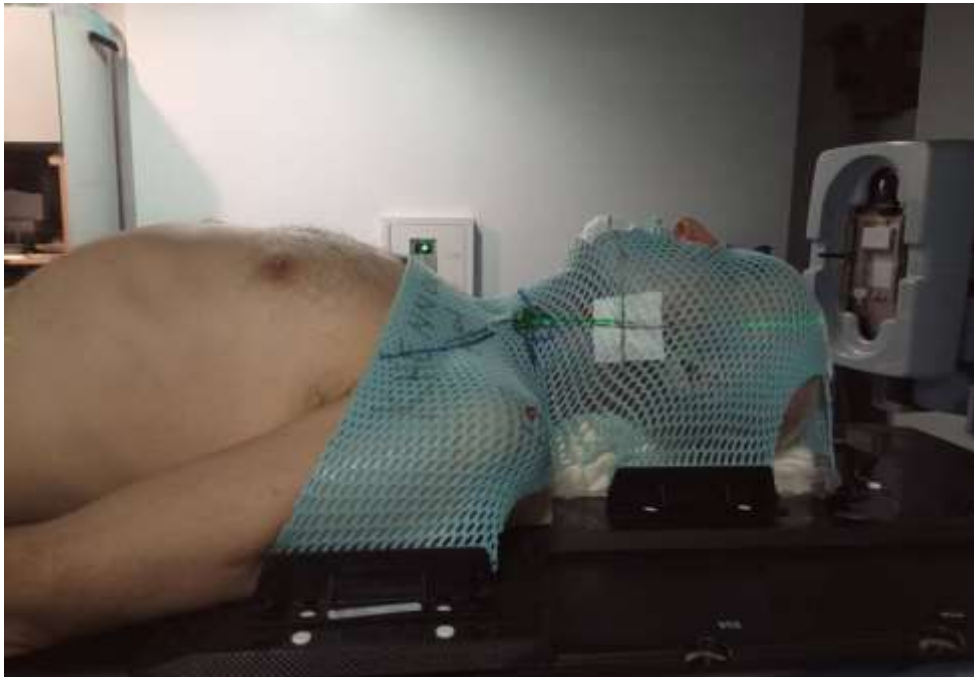


Figure 32



Figure 33

- Acquisition des données anatomiques :

L'imagerie médicale est indispensable pour l'acquisition des données anatomiques et pour apprécier les limites géométriques des volumes tumoraux et leurs rapports avec les organes de voisinage. Le scanner est le standard pour l'acquisition des données anatomiques en réalisant des coupes fines tous les 2,5 - 3 mm avec (C+) du vertex à la bifurcation trachéale, après l'alignement du patient avec 3 lasers muraux et mise en place du masque. Une association du scanner et de l'IRM s'avère recommandée.

- Les volumes cibles :

La technique d'irradiation 3D type arc-thérapie nécessite un repérage premier des volumes tumoraux objectivables (GTV), des volumes cibles anatomo-cliniques (CTV), des organes à risque (OAR) avec une étude dosimétrique informatisée permettant la

mise en place des faisceaux d'irradiation. Ces techniques de simulation virtuelle basées sur des coupes du scanner, nécessitent des logiciels de planimétrie (ou dosimétrie) spécifiques : TPS (Treatment Planning System) utilisant notamment la fonction Beam Eye View (BEV) qui permet le positionnement virtuel des faisceaux..

➤ **VOLUME CIBLE TUMORAL :**

• **Volume tumoral macroscopique : *Gross tumour volume = GTVt***

Le volume tumoral macroscopique est communément défini comme des lésions tumorales objectivables par l'examen clinique, endoscopique et les moyens d'imagerie disponibles (TDM/IRM).

• **Volume cible anatomo-clinique tumoral : *Clinical Target volume = CTVt***

C'est le volume macroscopique avec une marge de sécurité autour de ce volume, donc $CTV = GTV + 5 \text{ à } 10 \text{ mm}$. On distingue le CTVt haut risque et le CTVt à risque intermédiaire :

Le volume cible anatomo-clinique tumorale doit contenir les voies d'extension tumorale [85, 86, 87, 88,89, 90, 91, 92,93] :

- **En haut :** au moins la moitié inférieure du sinus sphénoïdal et l'étage moyen de la base du crâne.
- **En bas :** il doit couvrir les extensions dans la muqueuse oropharyngée .En bas et en arrière, le volume cible anatomique-clinique de la tumeur se confond avec l'espace ganglionnaire rétropharyngé.
- **Latéralement :** CTVt doit couvrir les espaces para-pharyngés
- **En avant :** il comprend la partie postérieure des fosses nasales.
- **En arrière :** la moitié antérieure du clivus ou en totalité si envahi, en plus des espaces pré-vertébraux

- **Volume cible prévisionnel (*Planning target volume = PTV*):**

Il est défini à partir du volume cible anatomo-clinique et d'une marge de sécurité prenant en compte toutes les incertitudes liées au patient, à la mise en place et à l'équipement, donc $PTV = CTV + 5 \text{ mm}$. Ces marges peuvent ne pas avoir la même importance dans toutes les directions. Ce dernier peut être limité dans certaines directions à 1 mm à cause de la tolérance des organes à risque.

➤ **LE VOLUME CIBLE GANGLIONNAIRE**

- **Volume cible macroscopique (GTVn)**
- **Volume cible anatomoclinique (CTVn)**
- **Volume cible prévisionnel (PTV N) : CTV + une marge de 5mm.**

Tableau 23

Nodal classification (AJCC 1997)	Levels to be included in the CTV	
	Ipsilateral neck	Contralateral neck
N0	RP + II-III-Va	RP + II-III-Va
N1	RP + Ib-II-III-IV-V	RP + Iba-II-III-IV-V
N2	RP + Ib-II-III-IV-V	RP + Ib-II-III-IV-V
N3	RP + Ib-II-III-IV-V ± adjacent structures based on clinical and radiological findings	RP + Ib-II-III-IV-V

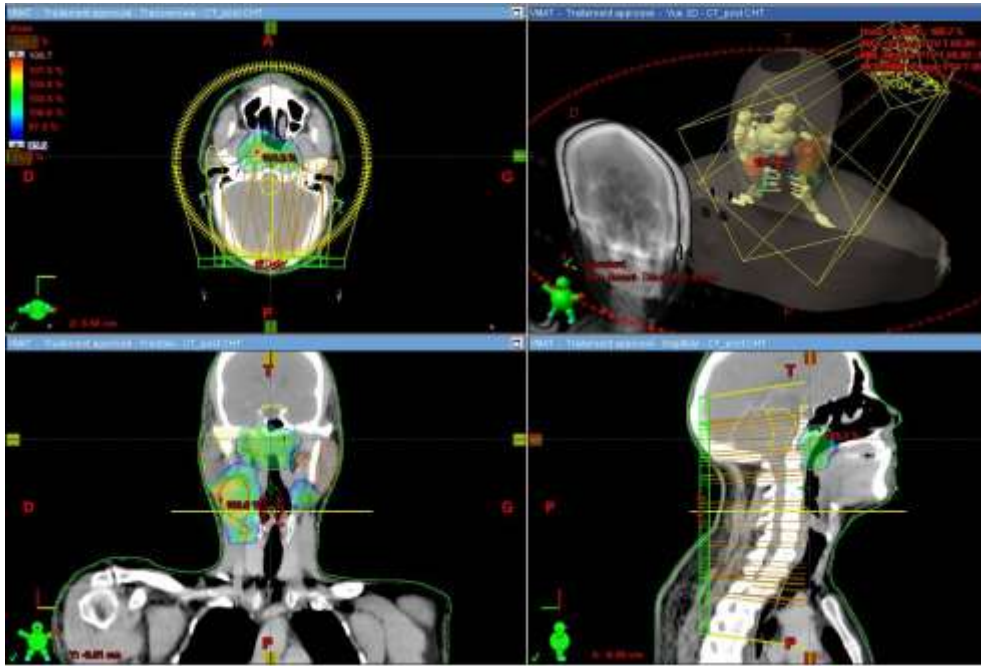


Figure 34

- **Les organes à risque(OAR) et contraintes de dose :**

Ces niveaux de dose peuvent être dépassés si cela est justifié, pour le contrôle local de la tumeur et la survie du patient, après information et accord de ce dernier. Ils doivent être appliqués en tenant compte des comorbidités du patient et des traitements associés qui peuvent augmenter le risque de complications.

- Tronc cérébral : à éviter. Dose maximale de 50 Gy. Sur un volume très limité, la dose pourra atteindre 55 Gy.
- Nerf optique, Chiasma : Dose maximale de 54 Gy.
- Moelle épinière cervicale : Dose maximale de 45 Gy en fractionnement habituel. Dans certains cas, cette dose peut être dépassée sur un petit volume soumis à une dosimétrie 3D avec contournage de la moelle, histogramme dose-volume et contrôle du positionnement.
- Cerveau (lobe temporal) : Dose maximale de 60 Gy.
- Œil : Dose moyenne < 35 Gy.
- Cristallin: Dose la plus basse possible.
- Parotide controlatérale : Sa protection est importante pour permettre le maintien à moyen terme d'une fonction salivaire satisfaisante.

Dose moyenne inférieure à 30 Gy.

- Parotide homolatérale : Dose la plus faible possible.
- Articulation temporo-mandibulaire (ATM) et mandibule : Dose maximale inférieure à 65Gy.Sur un petit volume, la mandibule peut recevoir une dose voisine de celle délivrée au volume cible.
- Conduit auditif, oreille moyenne et interne :Dose maximale de 50-55 Gy si l'extension loco régionale le permet.

- Langue (hors PTV) :Dose maximale de 55 Gy.
- Larynx sain :Dose maximale de 20 Gy dans toute partie du volume quand l'extension locorégionale le permet.
- Thyroïde : Organe à contourer et dose à documenter pour le suivi à long terme du patient.

Tableau 24

Critical structures	Constraints
Brainstem	Max <54 Gy or 1 % of PTV cannot exceed 60 Gy
Optic nerves	Max <54 Gy or 1 % of PTV cannot exceed 60 Gy
Optic chiasm	Max <54 Gy or 1 % of PTV cannot exceed 60 Gy
Spinal cord	Max <45 Gy or 1 cm ³ of the PTV cannot exceed 50 Gy
Mandible and TMJ	Max <70 Gy or 1 cm ³ of the PTV cannot exceed 75 Gy
Brachial plexus	Max <66 Gy
Temporal lobes	Max <60 Gy or 1 % of PTV cannot exceed 65 Gy
Other normal structures	Constraints
Oral cavity	Mean <40 Gy
Parotid gland	(a) Mean ≤26 Gy in one gland (b) Or at least 20 cm ³ of the combined volume of both parotid glands will receive <20 Gy (c) Or at least 50 % of one gland will receive <30 Gy
Cochlea	V55 <5 %
Eyes	Mean <35 Gy, Max <50 Gy
Lens	Max <25 Gy
Glottic larynx	Mean <45 Gy
Esophagus, postcricoid pharynx	Mean <45 Gy

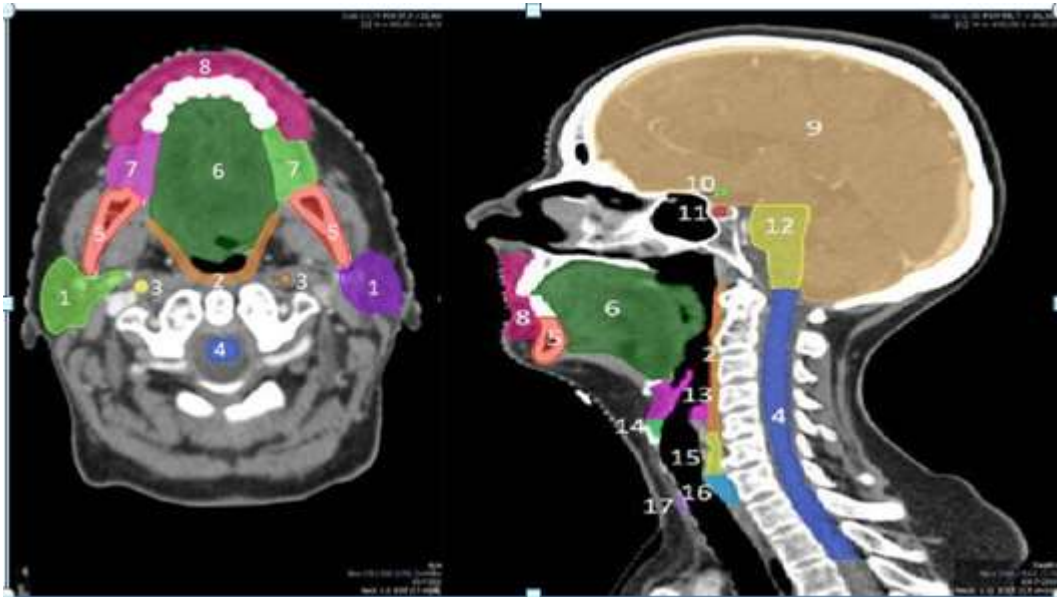


Figure 35 [103]

– **Prescription de la dose** : selon deux protocoles :

- **Traitement en Boost Simultané intégré (SIB)** :

- **Traitement en Boost Simultané intégré modérément accéléré** :

Nos patients inclus dans l'étude ont été traités selon Le boost intégré simultané modérément accéléré.

- **Dosimétrie et validation du plan de traitement** :

- Inséré et donner un nom au plan
- Déterminer les volumes d'intérêt (GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité.
- Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation:
 - * Choix de l'énergie des photons
 - * Géométrie du plan : nombre d'arcs, orientation des arcs, rotation

collimateur...

- * Taille et la rotation du collimateur (30° à 45°)
- * Les objectifs dose-Volume pour les volumes prévisionnels et volumes d'optimisation
- * Détermination des contraintes de dose à la tumeur et aux OAR.
- Représentation graphique des doses :
 - * Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS.
 - * Calcul des histogrammes dose-volume.
 - * Calcul des unités moniteur.
- Vérification dosimétrique spécifique pour chaque phase du traitement par le radiophysicien (par film, imageur, fantôme...).

- Le transfert automatisé par un système informatique d'enregistrement et de vérification des paramètres vers les appareils de traitement est indispensable.
- La délivrance du traitement avec une surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs(trices) (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire).
- Le traitement donné est vérifié et écrit sur une fiche après chaque séance, ou mieux sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.
- Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin pour l'enregistrement des toxicités aiguës, selon une échelle internationale validée et datée, modification éventuelle de la dose totale et de l'étalement selon la toxicité et la réponse tumorale, une prescription du traitement médical des effets secondaires.

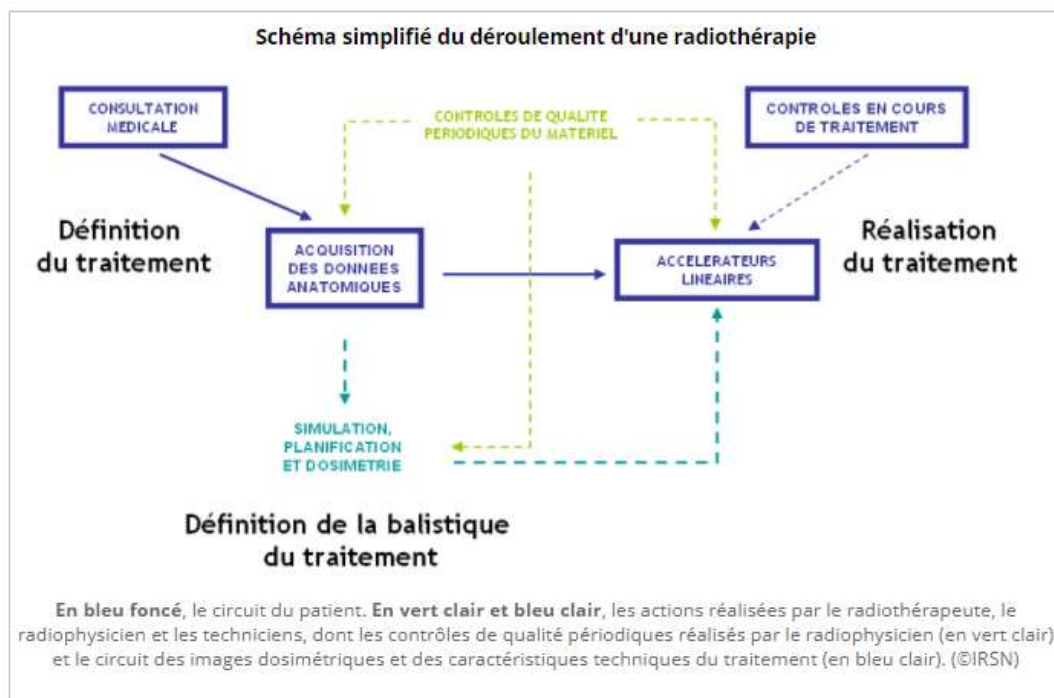


Figure 36 :schéma simplifié du déroulement de la radiothérapie

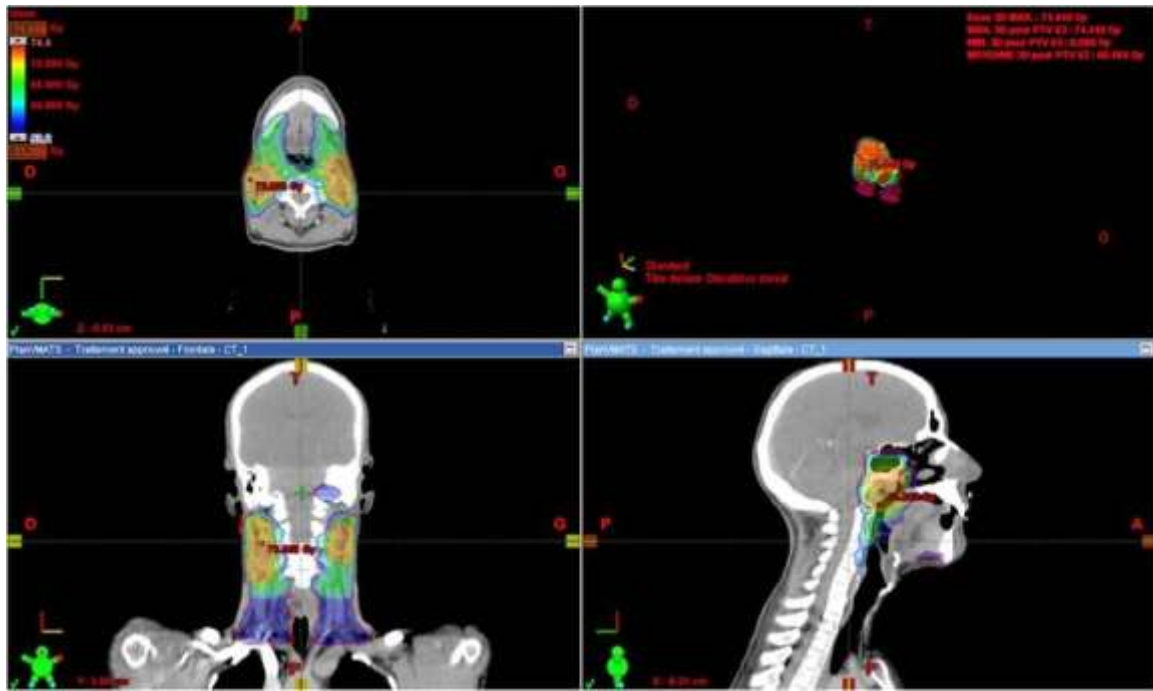


Figure 37

- **Les complications :**[104,105,106]

La radiothérapie seule ou associée à la chimiothérapie comporte un risque de toxicité aigüe et tardif pouvant altérer la qualité de vie des patients.

➤ **la toxicité aigüe :**

Les premières manifestations apparaissent vers la 3^{ème} semaine, elles sont dominées par les réactions cutanées et muqueuses qui sont pratiquement constantes .

- **la radiomucite :** débute généralement par un exanthème de grade inférieur ou égale à 3, rarement de grade IV, une dysphagie oblige les patients de modifier leur alimentation, en la mixant ou en favorisant une alimentation semi-liquide.

Dans notre série, 127 patients avaient une radiomucite de grade inférieur ou égale à 3 alors qu'un patient avait une mucite de grade 4.

- **La radiodermite :** se présente dans un premier degré sous la forme d'un

érythème au niveau de la région cervicale superficielle, la destruction des cellules basales épidermiques se traduit par un aspect de desquamation sèche d'où la nécessité d'introduire une crème cicatrisante émollissante et sans alcool ni parfum, appliquée après les séances, permet d'atténuer ces effets.

A un stade plus avancé, exceptionnellement une desquamation exsudative traduit l'incapacité de réparation de l'épiderme, accompagné de douleurs et de l'hyperesthésie au moindre contact, à ce stade, des applications régulières d'éosine aqueuse aident à la cicatrisation.

Dans notre série, 117 patients avaient une dermite de grade un ou 2, et 11 patients de grade 3

Alors que personne n'avait une dermite de grade 4.

➤ **La toxicité tardive :**

Les taux de complications tardives change avec la technique de radiothérapie. Ce taux varie en fonctions des faisceaux et de la dose utilisée. Elles sont irréversibles. En radiothérapie bidimensionnelle, l'importante taille des champs et les doses délivrées assez importantes nécessaires pour le traitement étaient responsable d'un taux de complication élevées. De ce fait la recommandation d'utiliser les techniques d'irradiation conformationnelle (IMRT) est de l'ordre qui ont permis une nette diminution de ces effets secondaires.

- **La xérostomie :** C'est une sécheresse buccale due à une hyposialie qui est présente dans 80% des cas secondaire à l'irradiation des parotides. Elle est constante, génératrice de trouble de la déglutition et du goût et d'une altération de l'hygiène bucco-dentaire, Quand elle persiste elle entraîne des dommages dentaires pouvant aboutir à long terme à une ostéoradionécrose.

- **L'hypoacousie :** C'est une complication fréquente, en relation le plus souvent avec une otite séreuse secondaire à la fibrose obstructive de la trompe d'Eustache.

l'utilisation d'un aérateur trans-tympanique peut apporter une amélioration de la symptomatologie.

- **Le trismus** : lié à la fibrose du muscle ptérygoïde ou de l'ATM, il peut être sévère et serré dans moins de 20% des cas

- **Sclérose sous-cutanée du cou** : très rare

- **Dysfonctionnement des nerfs crâniens** : par fibrose cicatricielle des tissus sur leur trajet (IX et XII)

- **Diminution de l'acuité visuelle** : par proximité de l'orbite, du chiasma ou des nerfs optiques.

- **Hypopituitarisme et hypothyroïdie** surviennent dans environ 1 à 6% des cas.

- **Caries dentaires** : Prévenues par l'utilisation régulière et systématique à vie de gouttières fluorées [107].

- **Cancers radio-induits** : le potentiel carcinologique des radiations ionisantes est démontré mais le pronostic reste sombre, peuvent être observées après un délai tardif pouvant aller jusqu'à 25 ans et sont dominées surtout par les sarcomes de l'os ou des parties molles, des carcinomes de la thyroïde et de la peau. [108,109]

- **Osteo-radionécrose** : Touche 2,7% des patients, soit au niveau de la base du crane ou au niveau de la mandibule, due à la destruction des ostéoblastes associés à des lésions vasculaires. [110]

b) La curiethérapie :

La curiethérapie est la plus ancienne des techniques thérapeutiques de la radioactivité. Elle consiste à placer des sources radioactives, de façon temporaire ou permanente, en contact direct avec la zone à traiter. Ces sources émettent des rayonnements qui détruisent les cellules cancéreuses. La dose de rayonnement diminue très rapidement à mesure que l'on s'éloigne de la source radioactive. La dose est donc très élevée dans la zone à traiter et diminue dans les tissus sains. Cela permet de limiter les effets secondaires.

C'est la technique d'irradiation la plus conformationnelle permettant de délivrer une forte dose sur un petit volume en un temps plus court. [113]

Les éléments radioactifs le plus souvent utilisés lors d'une curiethérapie sont l'iridium¹⁹², le césium¹³⁷ ou l'iode 125. Ces sources peuvent se présenter sous différentes formes : de grains, de fils ou de micro-sources, en fonction de la nature du radioélément. Elle était d'abord intra-cavitaire avec le radium puis intra-tumorale avec l'implantation permanente de sources radioactives d'iode 125 ou d'or radioactif [114].

Depuis l'apparition du premier radioélément (radium), la curiethérapie est utilisée dans le traitement des CPN, mais ces indications demeurent limitées en raison de la difficulté d'irradier la totalité de la tumeur, située en profondeur, ne laissant qu'une faible dose l'atteindre.

La curiethérapie endocavitaire peut être utilisée comme technique de boost pour les petites tumeurs après radiothérapie externe, notamment pour certaines lésions superficielles, et est également utilisée dans certains cas comme traitement des rechutes localisées sans envahissement de la base du crâne après radiothérapie externe. [115]

1ere étape :

Radiographies ou tomographies orthogonales sur lesquelles sont attribués des points pour la tumeur et le tissu sain ou les contours de ce dernier..

2ème étape : étude dosimétrique :

La dose par fraction est généralement de 3Gy : 2 – 3/jour à 6h d'intervalle.

Prescription de la dose : On prend généralement des marges de 2 cm de la tumeur, la longueur à traiter dépend de l'extension de la tumeur.

La curiethérapie semble être un traitement d'appoint efficace pour améliorer le contrôle local de la tumeur et la survie des patients atteints de NPC, mais la possibilité d'une distribution optimale de la dose obtenue par les techniques de RT externe conformationnelle à modulation d'intensité laisse peu de place à la curiethérapie comme traitement de première ligne dans la gestion du cancer du cavum.

2. La chimiothérapie :

Le traitement des CNP a énormément évolué ces dernières décennies, grâce à l'avènement de la chimiothérapie qui a potentialisée le traitement par radiothérapie, cette dernière permet le contrôle local de 80-90 % des cas de T1-T2 et 50-75 % des cas de T3-T4 en radiothérapie classique [116,117]. Les taux de survie à 5 ans varient de 50 à 65 % pour les tumeurs localisées et de moins de 45 % pour les tumeurs localement évoluées. Cependant, le taux de récurrence à distance pour les tumeurs localement avancés est de 10 à 15 % à deux ans et de 34 % à quatre ans [118,119]. Le risque de dissémination métastatique est actuellement demeure la principale cause de mortalité. Il est donc nécessaire d'y associer des traitements systémiques efficaces.

Cette association (radiothérapie + chimiothérapie) est devenue le standard du traitement du CNP localement avancé, avec une amélioration nette de la survie globale sauf que la situation de son intégration reste toujours un sujet controversé.

Des chercheurs s'appuient sur des essais pour tester la stratégie optimale d'intégration de cette chimiothérapie en situation néoadjuvante, concomitante ou adjuvante. Elle vise à améliorer le contrôle local de la tumeur et à éradiquer la maladie micro-métastatique, voire métastatique.

Dans notre série, tous les patients sont traités par une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie.

a) La chimiothérapie d'induction :

L'intérêt de la chimiothérapie d'induction est d'obtenir à la fois une réduction du volume tumoral avant le début de la radiothérapie et de traiter précocement une extension micro métastatique.

Elle est généralement mieux tolérée que la chimiothérapie adjuvante, ce qui permet de respecter la dose-intensité (dose et nombre de cycles). Les arguments négatifs sont que l'on risque de ne pas réaliser le traitement de référence qu'est la

radio chimiothérapie en cas de toxicité limitante. Les résultats d'un grand nombre d'anciennes études non randomisées sont en faveur d'une bonne réponse immédiate, en particulier si les tumeurs sont de grande taille, mais sans effet clairement établi sur la survie.

Malgré les progrès accomplis par la radiochimiothérapie concomitante dans le traitement des carcinomes nasopharyngés localement évolués, environ 30 % des patients rechutent selon un mode métastatique à distance et 10 à 20 % en locorégional [126,127]. Les essais randomisés et méta-analyses publiés jus-qu'aux années 2000 [120–125] ont montré un gain significatif en termes de survie sans maladie mais pas en survie globale avec la chimiothérapie néoadjuvante à la radiothérapie exclusive. Les molécules de chimiothérapie utilisées étaient le cisplatine, le 5-FU et l'épirubicine. Afin d'améliorer ces résultats thérapeutiques, plusieurs études ont essayé d'évaluer l'intérêt d'associer une chimiothérapie première incluant avant le traitement standard par RCC et cela en agissant de façon plus précoce sur les métastases infraclinique.

Dans une étude randomisée de phase II, Hui et al., ont comparé une chimiothérapie néoadjuvante associant le cisplatine et le docétaxel suivie de chimioradiothérapie (cisplatine 40 mg/m²/semaine) à la même chimioradiothérapie. Les résultats ont été prometteurs avec une amélioration significative de la survie globale à 3 ans en faveur du bras chimiothérapie néoadjuvante (94,1 % vs 67,7 %, p = 0,012) [128].

Le plus grand essai, conduit par le centre Sun Yat Sen de Guangzhou [145], a randomisé 480 patients et démontré que l'ajout de TPF avant la chimioradiothérapie concomitante améliorerait la probabilité de survie sans récurrence (HR : 0,68 ; 0,48–0,97) et la survie globale (0,59 ; 0,36–0,95).

Trois méta-analyses d'essais de phase II ont été publiées [130-131]. Toutes ces méta-analyses ont montré un gain significatif en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante en termes de survie sans métastases à distance mais sans impact significatif en termes de survie globale ni de survie sans rechutes locorégionales.

Plus récemment, trois essais randomisés de phase III ont montré une amélioration significative de la survie sans maladie à 3 ans et de la survie sans métastases à distance à 3 ans avec la chimiothérapie néoadjuvante [145,146]. Cependant, les résultats en termes de survie globale étaient discordants : l'étude de Sun et al. et de Frikha et al. [145,146] ont retrouvé un bénéfice significatif en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante.

Cette différence de résultats serait liée à la différence de protocole de chimiothérapie utilisé (TPF vs PF) et du nombre de cycles (3 cycles vs 2 cycles).

Notre série rejoint les données de la littérature avec un taux de survie globale de 92.5% à cinq ans et un taux de survie sans récurrence à cinq ans de 81.1%.

Tableau 25: Résumés des essais phase III, comparant une CT d'induction suivie d'une RCC Versus la RCC dans la prise en charge du CNP localement avancé.

Auteurs	Année	Nbre	Protocole	SSM(%)		SSMD (%)		SSR(LR) (%)		SG(%)	
				CT/RCC	RCC	CT/RCC	RCC	CT/RCC	RCC	CT/RCC	RCC
Tan ⁽¹⁴⁴⁾	2015	180	3GCP puis RCC (Phebdo)	75 P=0,36	67	84 P=0,547	80	-	-	94 3ans P=0,49	92
Sun ⁽¹⁴⁵⁾	2016	480	3TPF puis RCC	80 3ans P=0,034	72	90 3ans P=0,031	83	92 3ans P=0,12	89	92 3ans 0,029	86
Frikha ⁽¹⁴⁶⁾	2017	83	3TPF puis RCC (P hebdo)	74 3ans P=0,042	57	-	-	-	-	86 3ans P=0,05	69
Cao ⁽¹⁴⁷⁾	2017	476	2PF puis RCC	82 3ans P=0,028	74	86 3ans P=0,056	82	94 P=0,4	91	88 P=0,8	89

SSM :Survie sans récurrence ; SSMD :Survie sans métastase à distance ; SSR(LR) : Survie sans rechute locorégionale ; SG :Survie globale ; CT/RCC : Chimiothérapie suivie d'une radiochimiothérapie concomitante
 PF : Cisplatine+5 Fluoro-Uracil ; TPF : Taxotère+Cisplatine+5 Fluoro-Uracil ; GCP : Gemcitabine+Carboplatine+Paclitaxel

b) La chimiothérapie concomitante:

Le rationnel d'utilisation d'une chimiothérapie concomitante à la RT est d'améliorer le contrôle locorégional et de diminuer la probabilité de la survenue des micro-métastases par son effet cytotoxique systémique. Ce contrôle locorégional apporte sûrement un bénéfice significatif en survie des patients.

Le schéma de radiochimiothérapie concomitante dans le cancer du cavum devient le standard de traitement pour les stades localement avancés à partir de 1999 suite à l'étude de l'intergroupe 0099, considérée comme le premier essai qui a montré une amélioration importante dans les taux de survie avec le traitement combiné dans le cancer du cavum localement avancé . Les patients ont été randomisés entre recevoir une chimio radiothérapie concomitante ou une radiothérapie seule :

Le South West Oncology Group (SWOG) a coordonné une étude inter- groupe multicentrique randomisée à laquelle participaient le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Cet essai de phase III, fait entre mai 1989 et décembre 1995, avec 193 cas atteints du CNP à un stade avancé (III ou IV), comparait une radiothérapie externe classique de 70 Gy en sept semaines seule à une association de chimiothérapie (cisplatine, 100 mg/m², délivrés tous les trois semaines) et de radiothérapie concomitante de 70 Gy en sept semaines suivie par trois cures de chimiothérapie adjuvante par cisplatine (80 mg/m² à j1) et 5-fluoro-uracile (1000 mg/m², délivrés en continu de j1 à j4) toutes les quatre semaines.

L'étude a conclu à une large supériorité du bras avec chimiothérapie dans lequel on retrouvait une augmentation de 30 % de taux de survie globale à trois ans ($p < 0,001$) chez les 150 patients éligibles pour l'étude [132]. Cependant, les taux de survie globale et sans rechute du bras de référence (radiothérapie seule) étaient inhabituellement bas par rapport à la littérature

D'autres études randomisées plus récentes réalisées en zone endémique allaient dans le même sens [133,148]. De décembre 1993 à avril 1999, 284 patients atteints de carcinome du nasopharynx de stade III ou IV, ont été inclus dans une comparaison entre radiothérapie externe seule de 70 - 74 Gy en sept à huit semaines et chimio-radiothérapie concomitante par cisplatine (20mg/m²/j) et 5-fluoro-uracile (400 mg/m²/j) en perfusion de 96 heures la première et la cinquième semaines de radiothérapie. Le taux de survie globale à cinq ans était de 72,3 % dans le bras avec chimio- thérapie contre 54,2 % dans le bras avec radiothérapie seule (p = 0,002).

Les auteurs ont conclu donc que la chimioradiothérapie concomitante était supérieure à la radiothérapie seule dans le traitement des carcinomes du nasopharynx évolués, désormais alors le gold standard pour le traitement des carcinomes nasopharyngés.

Par la suite plusieurs études surtout asiatiques ont confirmé le bénéfice en survie de cette RCC :

Tableau 26: : Principales études randomisées comparants la RCC avec ou sans CT adjuvante à la RT seule dans le traitement des CNP localement avancés.

Auteurs	Année	Nbre	Protocole	SSM (%)		SG (%)	
				RT	RCC	RT	RCC
Chan et al (134, 135)	2002 et 2005	350	P hebdo en concomitant	52	60	59	70
				5 ans		5 ans	P<0,05
Lin et al (136)	2003	284	P en concomitant+ 2 PF	53	72	54	72
				5 ans		5 ans	P<0,01
Kwong et al (137)	2004	219	Uracile en concomitant+ PF en adj alterné avec 6 VMB	58	69	77	87
				3 ans		3 ans	
Wee et al (138, 139)	2005 et 2008	221	P en concomitant/3S +3 PF en adj	46	59	49	67
				5 ans		5 ans	P=0,0077
Lee et al (140, 141)	2005 et 2009	348	P en concomitant/3S +3 PF en adj	55	67	64	68
				5 ans		5 ans	
Zhang et al (142)	2005	115	O hebdo en concomitant	83	96	77	100
				2 ans		2 ans	P=0,01
Chen et al (143)	2008	316	P hebdo en concomitant + 3PF en adj	73	85	80	90
				2 ans		2 ans	P=0,003

P:Cisplatine, VMB: Vincristine +Méthotrexate + Bléomycine, PF:cisplatine+5FU.

Hebdo : hebdomadaire. Adj : adjuvant.

c) La chimiothérapie adjuvante :

Le but d'utiliser une CT adjuvante dite de consolidation est de diminuer la probabilité de métastase à distance, sauf que la difficulté de cette technique après radio chimiothérapie est la tolérance et l'observance.

C'est un sujet controversé, avec des résultats discordants vu que le résultat de plusieurs études n'était pas significatif, car sur 8 essais randomisés qui ont testé la CT adjuvante seul 2 étaient positifs.

La méta-analyse de BAUJAT en 2006 qui a essayé de préciser la meilleure séquence de la CT dans le traitement des CNP localement avancés, soit en concomitant, soit en induction ou en adjuvant, a confirmé que le bénéfice en SG était seulement dans le groupe bénéficiant d'une RCC et que le groupe de la CT adjuvante ne montrait pas de bénéfice thérapeutique significatif [149].

Cependant, l'impact de la chimiothérapie adjuvante fait toujours débat avec des résultats tantôt négatifs et tantôt positifs, mais aucun avantage évident n'apparaît à l'heure actuelle pour l'utilisation de cette chimiothérapie.

d) La chimiothérapie palliative :

Les rechutes locorégionales et /ou métastatiques sont traitées par les doublets de sels de Cisplatine qui ont montré un énorme intérêt dans ce sens. On trouve des taux de réponses élevés (70 à 80 %) [150]. Cependant les taux de réponse rapportés, selon les différentes études, dans les combinaisons sans cisplatine sont souvent plus faibles. [132]

3. La chirurgie :

La place de la chirurgie dans le traitement des carcinomes nasopharyngés est très limitée. Etant donné la topographie profonde du nasopharynx et sa proximité avec la base du crâne sont responsables de difficultés techniques (abord, accessibilité de la tumeur, exposition limitée du champ opératoire) et d'incertitudes carcinologiques (qualité de la résection, marges de sécurité). Les indications de la chirurgie se limitent donc à un complément thérapeutique par curage ganglionnaire cervical en cas de persistance d'adénopathies trois à quatre mois après la fin de la radiothérapie et aux rares cas de récidives ganglionnaires isolées, il est définitif dans la plupart des cas, en éliminant le nerf spina, le muscle sterno- cléido- mastoïdien et la veine jugulaire interne permettant ainsi un bon contrôle local de 66% .

III. Les indications thérapeutiques :

– Stade 1 : précoce

Les CNP au stade précoce sont traités par radiothérapie (RT) seule, avec un bon contrôle locorégional. Des taux de survie globale à cinq ans de 90% pour le stade I ont été signalés.

Les données des études rétrospectives suggèrent que les résultats se sont améliorés grâce aux progrès de la planification et de l'administration de la RT. L'amélioration de la stadification, en particulier l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) plutôt que de la tomодensitométrie (TDM), semble également y avoir contribué ; cette amélioration peut refléter une migration du stade résultant d'une meilleure imagerie avant traitement autant qu'une amélioration réelle du traitement.

Un nombre important de patients présentant un stade précoce de la maladie n'a pas été inclus dans les essais de chimiothérapie d'induction, de chimiothérapie adjuvante ou de chimioradiothérapie concomitante, et on ne sait pas si ce groupe bénéficie d'un traitement combiné.

– **Stade II : intermédiaire**

Les stratégies de traitement combinées sont généralement recommandées pour les maladies de stade II en raison des taux élevés d'échec à distance observés chez ces patients. Radio chimiothérapie concomitante plus ou moins chimiothérapie adjuvante est souvent indiquée. Une chimiothérapie néoadjuvante est proposée en cas de N1 et N2.

– **Stade III, IVA, IVB : avancés**

Une approche combinée incluant une chimioradiothérapie simultanée est la norme de traitement pour les patients atteints de carcinome nasopharyngé avancé non métastatique (stades III, IVA et IVB).

Cette approche permet également l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante après une chimio-radiothérapie simultanée ou, dans certains cas, une chimiothérapie d'induction avant une chimio-radiothérapie concomitante.

La chimiothérapie d'induction suivie d'une chimio radiothérapie concomitante est l'approche préférée pour les patients présentant un carcinome nasopharyngé plus avancé et pouvant recevoir un traitement plus intense. La chimiothérapie d'induction peut réduire la charge tumorale et permettre des champs d'irradiation plus petits [151].

Certains experts choisissent le traitement d'induction pour les tumeurs primaires de grande taille (lésions T4), pour les maladies ganglionnaires avancées (N3, ou de localisation supra-claviculaire), ou lorsqu'il n'est pas possible d'administrer un traitement complet de RT parce que la tumeur touche les structures critiques environnantes (OAR).

– **Stade IVC :**

Chimiothérapie palliative plus ou moins Radiothérapie sur T, N ou M

– **Traitement des rechutes locorégionales isolées:**

1. Tumorale :

✓ Limitée au nasopharynx : radiothérapie par modulation d'intensité ou bien la curiethérapie. La nasopharyngectomie est rare.

✓ Au-delà ldu nasopharynx: radiothérapie avec chimiothérapie.

2. Ganglionnaire : le curage chirurgical est indiqué

– **Traitement des rechutes métastatiques :** CMT palliative.

La décision thérapeutique doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire avant le début du traitement.

IV. Prise en charge et accompagnement psychologique :

La perception sociale du cancer reste toujours associée à la mort, à la souffrance, et au doute concernant le futur. Des épisodes dépressifs peuvent survenir à l'annonce du diagnostic, à l'arrêt du traitement, lors d'une récurrence, et les effets indésirables des traitements de chimio ou de radiothérapie peuvent aggraver ce tableau clinique.

Parce qu'il n'est pas toujours possible de faire face tout seul à la maladie, il ne faut pas hésiter à solliciter un soutien psychologique, c'est ainsi le patient cancéreux nécessite une prise en charge psychologique ; Cette prise en charge doit s'effectuer tout au long de la maladie par le corps médical et l'équipe soignante ; depuis l'annonce du diagnostic qui est un véritable traumatisme, pendant la période du traitement où le patient est vite confronté aux effets secondaires des traitements, Les principaux problèmes seront liés à l'impact de ces traitements sur la vie quotidienne, mais aussi

dans la gestion des changements corporels (perte des cheveux, perte ou prise du poids, impact sur la féminité et la sexualité notamment du fait de certains soins ou chirurgies) et bien après la période d'hospitalisation que la malade soit en rémission ou guéri, il ne peut pas toujours retourner à ses activités professionnelles ayant besoin d'un temps de convalescences, de récupération et de réadaptation, de plus, Cette période s'accompagne de préoccupations liées à la peur de la récurrence, et ce dans un contexte où le patient se sent seul, car les proches sont souvent moins soutenant ; ils essaient eux-mêmes de reprendre le cours de leur vie et les soignants qui l'ont accompagné ne sont plus aussi présents.

C'est ainsi, la psycho-oncologie est née de ces constats et consiste à faire de la préoccupation du confort moral du patient et de la qualité de la relation avec lui une partie intégrante du projet de soins en cancérologie. L'objectif principal est de prévenir et de réduire au maximum la souffrance psychologique du patient, améliorant ainsi sa qualité de vie, ses relations familiales ou amicales et son adhésion au traitement.

V. La surveillance :

1- But :

Il faut souligner l'importance d'une surveillance systématique des CNP afin d' :

- Apprécier l'efficacité et la tolérance des moyens utilisés
- Détecter les récurrences locales et les métastases à distance

2- Moyens :

a. Surveillance clinique et iconographique :

Les recommandations reposent sur une surveillance clinique et paraclinique étroite avec :

- **Une consultation médicale avec nasofibroscopie** : chaque trois mois pendant 3 ans après, tous les 6 mois pendant 2 ans ensuite une fois chaque année; comportant un examen du cavum recherchant une récurrence locale; un examen des aires ganglionnaires et des nerfs crâniens, un examen physique recherchant une hépatosplénomégalie, un syndrome pleurétique, une compression médullaire, un syndrome paranéoplasique évoquant une localisation métastatique; avec une évaluation de l'état général des malades
- **IRM** : le premier cliché sera effectué deux à trois mois après la fin du traitement puis une fois chaque année pendant cinq ans
- **Radiographie thoracique, échographie abdominale** : ne sont pas systématiques, indiquées en cas de signes cliniques de métastases à distance.
- **Scanner thoracique et/ ou abdominal, scintigraphie osseuse**: si signes d'appels à distance.

- **La place du TEP-scanner** dans la surveillance n'est pas précisée et doit être orientée par les signes cliniques, un examen de référence post-thérapeutique à trois mois étant réalisable.
- **Surveillance endocrinienne** : une fois chaque année à vie
- **Consultation chez le dentiste** : deux fois chaque année à vie .

En cas les lésions précancéreuses, une surveillance étroite et rapprochée s'avère indispensable, avec biopsies au moindre doute en cas de réapparition des celles-ci

Insister sur la nécessité d'arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique, diminuant ainsi le risque de survenue d'une 2eme localisation.

b. La surveillance virologique :

La surveillance virologique est toujours associée à des résultats d'imagerie. Une étude rapportée en 2011 a conclu la faisabilité et la bonne valeur prédictive positive (VPP) de niveaux élevés d'ADN EBV dans le sang dans la détection de la récurrence, suivis d'un PET scan pour la localisation des sites de récurrence [152]. Dans une autre étude publiée en 2013, les taux d'ADN d'EBV ont été relevés dans le suivi sur quatre ans et demi de 389 patients traités pour cancers du cavum localisés [153]. Les taux sont devenus détectables par PCR chez 95 % des 63 patients qui ont développé une maladie métastatique, chez environ 50 % des patients présentant une récurrence locale.

L'auteur concluait que la détection des taux d'ADN d'EBV était un bon marqueur pour détecter les métastases mais que l'existence de faux positifs (pour des cas de lymphomes associés à une infection virale EBV par exemple) ou de faux négatifs rendait l'imagerie indispensable pour compléter l'interprétation.

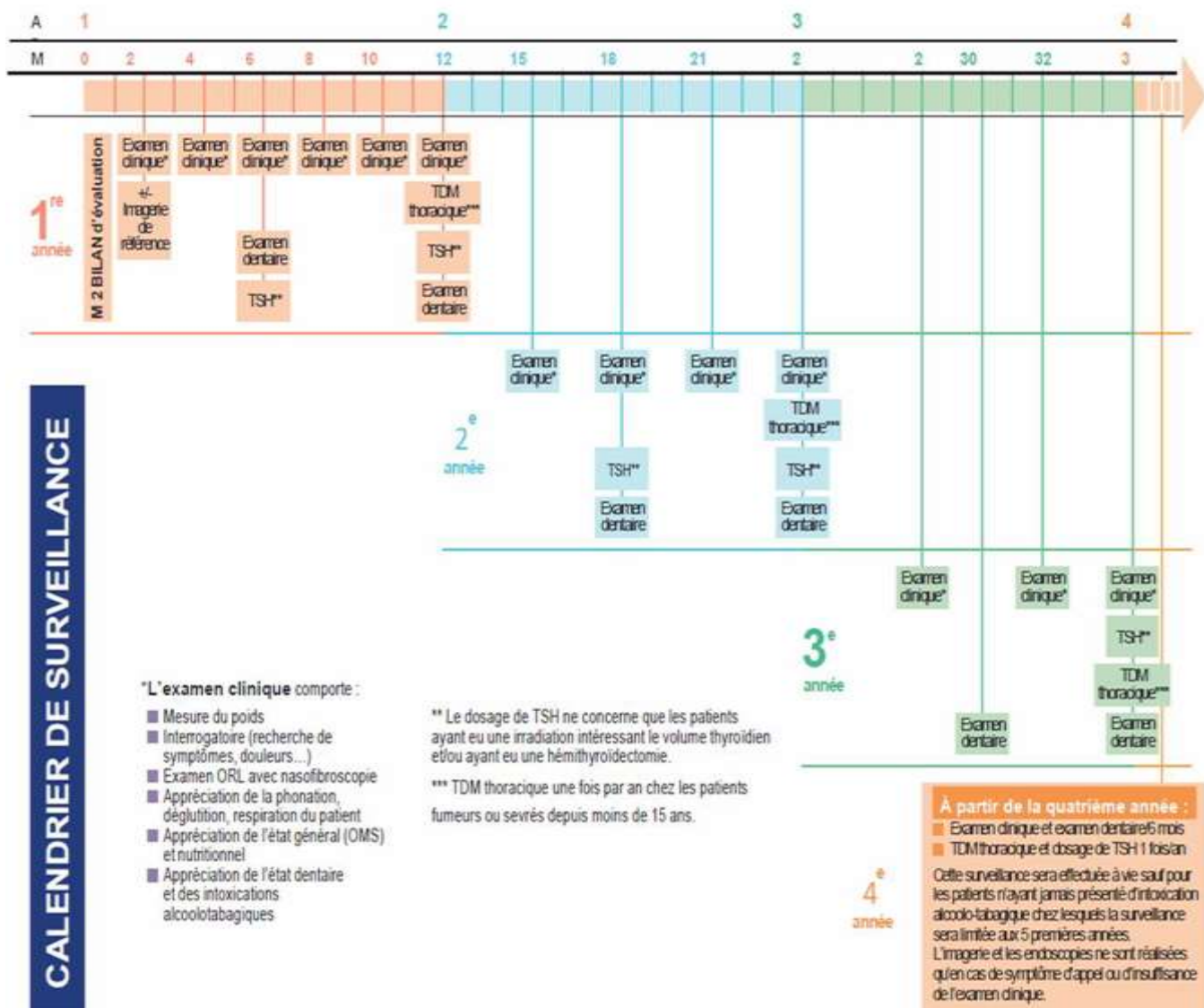


Figure 38 : rythme de surveillance post thérapeutique des CNP

3-Résultats :

a. Récidive locale et locorégionale :

Il existe un nombre important de récurrences locales et locorégionales (13 à 30 %) surviennent dans les deux ans après le traitement initial [154] pourtant les CNP sont chimio et radisensibles.

Le taux des récurrences locorégionales est de 5.5% (voire 7 malades) dans notre population.

Tableau 27 :

Etudes	Récidive locoregionale
Friikha[24]	1.5%
Marakech[42]	13.33%
Mouaden [158]	15.12%
Notre étude	5.5%

▪ Traitement des récurrences locorégionales :

Le traitement des récurrences repose sur la chirurgie, la ré- irradiation, et la chimiothérapie. Ces deux dernières sont le traitement de référence dans la récurrence locorégionale des CNP. La chirurgie est cependant limitée pour les rechutes ganglionnaires cervicales [154,155].

Dans notre série, six patients sont traités par chimiothérapie +ré-irradiation, et un seul patient traité par une chimiothérapie exclusive.

b. Métastases :

Le taux de survenue des métastases à distance varie entre 9 et 48% selon les séries. Il est lié au stade tumoral et surtout au stade ganglionnaire [156]. Les os, les poumons et plus rarement le foie sont les sites les fréquemment touchés [157]

12.5% des patients ont eu une rechute à distance dans notre population.

Tableau 28: Comparaison des taux des métastases entre séries

Etudes	Metastases
Friikha[24]	22%
Marakech[42]	16%
Mouaden[158]	18.72%
Notre série	12.5%

- **Traitement des métastases :**

La chimiothérapie est le gold standard pour le traitement des métastases des carcinomes nasopharyngés. Plusieurs combinaisons à base de Cisplatine ont montré des taux importants de survie à long terme [64,159].

Tous les patients métastatiques inclus dans notre étude ont bénéficiés d'une chimiothérapie + radiothérapie palliative.

VI. L'évolution post thérapeutique :

Dans une série contemporaine de 868 patients atteints de carcinome nasopharyngé et traités par radiothérapie avec modulation d'intensité, avec ou sans chimiothérapie, les taux de survie globale à cinq ans chez les patients atteints d'une maladie de stade I, II, III et IVA/B étaient respectivement de 100,0, 94,3, 83,6 et 70,5%. [160]

Outre les facteurs pronostiques que sont le stade tumoral (T) et ganglionnaire (N), les taux d'ADN du virus d'Epstein-Barr (EBV) avant et après le traitement ont une signification pronostique, des taux plus élevés conférant un plus mauvais pronostic, stade par stade. Les taux de survie à cinq ans en fonction du regroupement des stades de la tumeur, des ganglions et des métastases (TNM) et des taux d'ADN d'EBV avant le traitement sont les suivants [161] :

- Stade I, II, low DNA (<4000 copies/mL) – 91 %

- Stade I, II, high DNA (≥ 4000 copies/mL) – 64 %
- Stade III, IVA/IVB , low DNA – 66 %
- Stade III, IVA/IVB, high DNA – 54 %

Dans notre étude, après un recul moyen de 57.13 ± 25.2 mois :

- La survie globale et selon les stades :

	Survie globale	SG:stade I+II	SG: stade III+IV
5 ans	92,50%	100%	91,90%
8 ans	62%	-	60,40%

- La survie sans rechutes : à 5ans

SSR	Stade I+II	Stade III+IV
81,10%	87,50%	80,10%



Conclusion

Le cancer du cavum demeure un grand problème de santé publique dans plusieurs pays, notamment le Maroc. La compréhension des mécanismes pathologiques et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique requièrent la contribution de multiples disciplines médicales et biologique.

le profil épidémiologique reflète l'incrimination de plusieurs facteurs de risque d'ordre environnemental, génétique et viral qui participent à l'étiopathogénie de cette maladie.

Le diagnostic aux stades avancés et les rechutes métastatiques fréquentes font de ce cancer une pathologie grave et un fardeau sanitaire et social lourd.

Le scanner et l'IRM sont indispensable pour le bilan initial . La TEP confirme son intérêt dans l'évaluation de la réponse au traitement et la détection des récives. Le couplage de la TEP à la scanographie et à l'IRM semble donc prometteur dans ce domaine.

En ce qui concerne le traitement, la place de la chirurgie reste très réduite la radiothérapie est la pierre angulaire du traitement, les avantages dosimétriques majeurs de la RCMI et surtout l'arc thérapie tant dans le traitement initial que lors des récives locorégionales, en feront probablement la technique de référence pour la prise en charge de cette pathologie

Pour les petites tumeurs sans atteinte ganglionnaire ni métastatique, la radiothérapie externe seule donne d'excellents taux de contrôle local. Pour les tumeurs localement évoluées et/ou avec atteinte ganglionnaire sans métastase viscérale, la meilleure stratégie thérapeutique demeure actuellement l'association d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie concomitante (RCC). Il reste à définir quel est le meilleur schéma de chimiothérapie.

De nombreuses études sur le cancer du cavum sont en cours dans ce sens,. La place des chimiothérapies séquentielles n'est pas été clairement établie : la chimiothérapie d'induction semble présenter des avantages en termes de contrôle de la maladie à distance, ce que tenteront de prouver les essais randomisés et les méta-analyses.

Suite à son fort potentiel métastatique Il est nécessaire donc de rechercher les moyens d'optimisation du pronostic passant par :

- Un diagnostic précoce, par sensibilisation de la population et généralisation de l'information concernant la présentation clinique de la maladie avec l'explication des modalités d'accès directement aux soins en cas d'apparition d'un ou des symptôme(s) suspects de cette affection

- Le développement des modalités thérapeutiques innovantes notamment les thérapies ciblées malgré son apport qui est toujours difficile à prévoir.

- La coopération interdisciplinaire et la collaboration multi-institutionnelle pour offrir aux patients le meilleur traitement contre la maladie.

- Enfin l'intégration systématique de la sérologie EBV dans le bilan initial est d'une importance capitale, vu son intérêt épidémiologique et pronostique.

Enfin faudrait-il savoir identifier de façon sensible et spécifique les sujets à haut risque de rechute,notamment à distance, est nécessaire pour optimiser les indications de cette chimiothérapie néoadjuvante afin d'augmenter le bénéfice tout en réduisant les toxicités.

A decorative teal frame with a double-line border and rounded corners. Two teal ribbons are attached to the left and right sides of the frame, each with a black shadow to give a 3D effect.

Résumés

Résumé

Titre : La chimiothérapie néo-adjuvante associée à la radio-chimiothérapie concomitante dans le traitement du cancer du cavum– Expérience du service d'oncologie-radiothérapie HMIMV de Rabat

Auteur : SIFEDDINE Wiam

Mots clés : cancer du cavum, CTH néo-adjuvante, radiothérapie

But : L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'expérience du service de radiothérapie au sein de l'HMIMV dans la prise en charge thérapeutique des CNP traités par chimiothérapie d'induction suivi d'une RCC.

Matériel et méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective-analytique sur une durée de 7 ans entre 2013-2019. L'étude inclut Tous les patients atteints d'un cancer du nasopharynx traités par chimiothérapie néo-adjuvante suivie de RCC. Ceux métastatiques d'emblée au moment du diagnostic ont été éliminés. La radiothérapie type arc-thérapie est la technique utilisée.

Résultats: cent vingt-huit patients atteints du carcinome nasopharyngé ont été traités dans notre service. L'âge moyen était de 45 ans avec un sex-ratio H/F 2.76. La principale CDD était le Sd ganglionnaire dans 63.8% avec le type prédominant est l'UCNT dans 94 % des cas. Les tumeurs ont été classées selon l'(UICC) au stade I : 0.8 %, au stade II 10,9%, au stade III à 50.8%, stade IVa à 26.6%et stade IVb à 10.9%. Avec un protocole thérapeutique à base de la chimiothérapie néo adjuvante suivie d'RCC, les rechutes locorégionales étaient présentes dans 5.5% et les métastases à distance dans 12.5% des cas .La survie globale était 92.5% à 5 ans, et 62% à 8 ans avec une SSR à 81.1% à 5 ans.

Conclusion: Le cancer du nasopharynx est une maladie complexe, mais des progrès ont été accomplis grâce à des percées en radiothérapie et en biologie moléculaire. La maladie à un stade précoce peut répondre à la radiothérapie seule avec un bon contrôle local. Pour les stades avancés, la chimio-radiothérapie concomittante est la base du traitement. L'adjonction de la chimiothérapie néo adjuvante a permis d'améliorer les résultats thérapeutiques sur le plan de contrôle local et survie globale. Cependant, des études randomisées sont nécessaires pour standardiser le traitement des carcinomes indifférenciés du nasopharynx.

Abstract

Title: Neo-adjuvant chemotherapy associated with concomitant radiochemotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer - Experience of the oncology-radiotherapy department HMIMV Rabat -

Author: SIFEDDINE Wiam

Keywords: nasopharyngeal cancer, neo-adjuvant chemotherapy, radiotherapy

Goal: The main objective of this work is to study the experience of the radiotherapy department within the HMIMV in the therapeutic management of CNP treated by induction chemotherapy followed by RCC.

Material and methods: This is a retrospective-analytical study spanning a period of 7 years between 2013-2019. All patients with nasopharyngeal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by RCC were included. Those metastatic from the start at the time of diagnosis were excluded. VMAT-type radiotherapy is the technique used in all of our patients.

Results: 128 patients with nasopharyngeal cancer were treated in our department. The average age was 45 years with a sex ratio M / F 2.76. The main sign diagnostic was lymph node syndrome in 63.8% with the predominant histological type is UCNT in 94% of cases. Tumors were classified according to (UICC) stage I: 0.8%, stage II 10.9%, stage III 50.8%, stage IVa 26.6% and stage IVb 10.9%. With a therapeutic protocol based on neoadjuvant chemotherapy followed by RCC, locoregional relapses were present in 5.5% and distant metastases in 12.5% of cases. Overall survival was 92.5% at 5 years, and 62% at 8 years with an RFS was 81.1% at 5 years.

Conclusion: Nasopharyngeal cancer is a complex disease, but progress has been made thanks to breakthroughs in radiation therapy and molecular biology. Early stage disease can respond to radiation therapy alone with good local control. For advanced stages, concomitant chemoradiotherapy is the basis of treatment. The addition of neoadjuvant chemotherapy made it possible to improve the therapeutic results in terms of local control and overall survival. However, randomized studies are needed to standardize the treatment of undifferentiated carcinomas of the nasopharynx.

ملخص

العنوان : العلاج الكيميائي المساعد الجديد مع العلاج الكيميائي الإشعاعي المصاحب في علاج سرطان البلعوم الأنفي - تجربة مصلحة العلاج بالأشعة بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط -

المؤلف: سيف الدين وثام

الكلمات الأساسية: سرطان البلعوم الأنفي ، العلاج الكيميائي, العلاج بالأشعة

الغرض : الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو دراسة تجربة قسم العلاج بالأشعة في وصف البروتوكول العلاجي: بالعلاج الكيميائي المساعد المرتبط بـ RCC في علاج سرطان البلعوم الأنفي.

المواد والطرق : هذه دراسة تحليلية بأثر رجعي تمتد على فترة 7 سنوات بين 2013-2019 تم خلالها علاج جميع المرضى المصابين بسرطان البلعوم الأنفي بالعلاج الكيميائي المساعد الجديد يليه العلاج الإشعاعي المصاحب, تم استبعاد المرضى الذين لديهم ورم خبيث بعيد في وقت التشخيص. العلاج الإشعاعي باستخدام قوس التضمين الحجمي VMAT هو التقنية المستخدمة عند جميع مرضانا.

نتائج: تم علاج 128 مريضا مصابا بسرطان البلعوم في قسمنا. متوسط العمر هو 45 سنة مع نسبة الجنس 2.76. معظم الأعراض الرئيسية يتجلى في تضخم العقد اللمفاوية بنسبة 63.8%. النوع النسيجي السائد هو UCNT بنسبة 94% من الحالات. تم تصنيف الأورام وفقا لتصنيف اللجنة المشتركة الأمريكية (UICC) المرحلة الأولى 0.8% ، المرحلة الثانية 10.9% ، المرحلة الثالثة 50.8% ، المرحلة IVa 26.6% والمرحلة IVb 10.9%. باستخدام بروتوكول علاجي قائم على العلاج الكيميائي المساعد الجديد متبوعا بالعلاج الإشعاعي المصاحب ، كانت الانتكاسات الموضعية موجودة في 5.5% والنقائل البعيدة في 12.5% من الحالات. كان البقاء على قيد الحياة بشكل عام 92.5% في 5 سنوات ، و 62% في 8 سنوات مع البقاء على قيد الحياة دون انتكاسة طيلة 5 سنوات يصل إلى نسبة 81.1%.

الخلاصة: يعتبر سرطان البلعوم الأنفي مرضاً معقداً ، ولكنه ومع إحراز التقدم في مجالي العلاج بالأشعة و البيولوجيا الجزيئية, فإنه يمكن للمرض في مرحلته المبكرة أن يستجيب للعلاج الإشعاعي وحده مع تحكم محلي جيد للمرض , أما بالنسبة للمراحل المتقدمة للمرض ، فإن العلاج الكيميائي الإشعاعي المصاحب هو أساس العلاج , أتاحت إضافة العلاج الكيميائي المساعد الجديد تحسين النتائج العلاجية من حيث التحكم الموضعي والبقاء على قيد الحياة بشكل عام. ومع ذلك ، فهناك حاجة لدراسات أخرى من أجل توحيد علاج الأورام السرطانية للبلعوم الأنفي .



Références

- [1] Jeannel DBG, Hubert A. Nasopharyngeal Carcinoma: An Epidemiological Approach to Carcinogenesis. *Cancer Surv* 1999;33:125–55.
- [2] Arfawi A., Soulaïmani A., Quyou A., Habib F., Choulli M. K., 2007, Le cancer du cavum au Maroc. Etude épidémiologique sur l'échantillon: Centre d'oncologie Al Azhar de Rabate, 14, 75- 82.
- [3] Khabbir A, Kaarray H, Roddriguez S et al. Epstein barr virus latent membrane protein 1 abundance correlates with patient age but not with metastatic nasopharyngeal carcinomas. *Virology* 2005; 2:39.7
- [4] BONFILS.P, Anatomie Oto Rhino Laryngologique, Flammarion (2^e édition), 482page, 2005
- [5] LAFITTE.F, MARTIN-DUVER NEUIL.N, BRUNET.E, WILLIAMS.M, HÉRAN.F, PIEKARSKI.J.D, CHIRAS.J, of *Neuroradiology* Vol 24, N° 2, p 98, Septembre 1997.
- [6] MICHEAU(Antoine), HOA(Denis), Atlas d'anatomie des espaces profonds de la face et du cou en imagerie en coupes (TDM) en ligne, www.imaio.com/fr/e-Anatomy/Tete-et-cou/Espaces-face-cou-TDM , 22 Décembre 2017.
- [7] FRANC H .NETTER, MD, Atlas of human anatomy, Elsevier Masson (4^e édition), July 7 2006.
- [8] BOUCHET.A, CUILLERET.J, Anatomie topographique : descriptive et fonctionnelle, tome 2 : le cou, le thorax, Elsevier Masson (2^e édition) ,655-685, 1999.

- [9] Delinéation of the neck nodes levels for the head and neck tumors: A 2013 update. consensus guidelines Vincent Grégoire, Kian Ang, Wilfried budach, Cai Crau, Marc Hamoir, Johannes A. Langendijk, Anne Lee, Quynh-Thu Le, Chris, Benoit Lengele.
- [10] Shanmu-garatnam K, Sobin L: Histological typing of upper respiratory tract tumors: international typing of tumors.1978.OMS Geneva
- [11] Sobin LH, Shanmugaratnam K: WHO classification of upper aerodigestive tract diseases.1991.Springer-VerlagBerlin
- [12] Barnes L, Eveson J, Reichart P, et. al.: OMS classification of tumors: pathology and genetics of VADS tumors.2005.IARC PressLyon, Francepp. 88-91.
- [13] Moulin G.Nasopharyngeal carcinoma.J Radiol. 2008 ;89(7):956-67
- [15] Busson P, Keryer C, Ooka T, Corbex M. EBV-associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus-targeting strategies. Trends Microbiol 2004;12:356–60.
- [16] Lo K-W, Chung GT-Y, To K-F. Deciphering the molecular genetic basis of NPC through molecular, cytogenetic, and epigenetic approaches. Semin Cancer Biol 2012;22:79–86.
- [17] Chan KC, Woo JK, King A, Zee BC, Lam WK, Chan SL, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr Virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. N Engl J Med 2017;377:513–22.
- [18] Coghill AE, Pfeiffer RM, Proietti C, Hsu W-L, Chien Y-C, LekieffreL, et al. Identification of a novel, EBV-based antibody risk stratification signature for early detection of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan.Clin Cancer Res 2018;24:1305–14.

- [19] Lam WK, Chan KC, Lo YM. Plasma Epstein-Barr virus DNA as an archetypal circulating tumour DNA marker. *J Pathol* 2019;247:641–9
- [20] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153–6.
- [21] Yuu MC, Yuann JM. Epidemiology of NPC. *Semin Cancer Biol* 2002;12:421–9
- [22] Mehadji M. Les carcinomes du nasopharynx dans l'Ouest Algérien. Thèse de doctorat en Sciences Médicales. Oran 1984
- [23] Yamouni M. Etude de l'association Docétaxel-Cisplatine dans le traitement des carcinomes indifférenciés du cavum localement évolués stade IVA, IVB. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Année 2004.
- [24] Frlikha M, AupPerin A, , et al. A randommized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by RCC versus concomitant CMT-RT in nasopharyngeal carcinoma *Ann Oncol.* 1 mars 2018;29(3):731-6
- [25] LEUNNG.TW, TUNNG SY, SZE.WWK, WONNG.FC, YUENN.KK, LUI.CM, et al Treatment results of 1070 patients with NPC an analysis of Survival patterns , *Head Neck*;27:555-65, 2005.
- [26] ELKHOLTI.Y, DERHEM.N, RIDDA.H et al, Cancer d u C a v u m dans la ré g i o n d e Marrakech, Expérience du service d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech , *Posters / Cancer /Radiothérapie* 12 :713-753 , 2008.
- [27] KHANFIR.A, FRIKHA.M, GHORBEL.A, DRIRA .M, KARRAY.A, DAOUD.J, Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Clinical Study and Therapeutic results of 95 cases , *Cancer /Radiothérapie, Science Direct*, 10 545–549, 2006

- [28] ADHAM.M et al, Nasopharyngeal Carcinoma in Indonisia Épidémiology , Incidence, Signs and Symptoms at présentation, Chin J Cancer, Volume 31 issue 4, pp185-196, 2012.
- [29] BOUWINA.N, KABAJ.O, BOUSEN.H, GHANEM.H, HARABI.I , Le cancer du cavum de l'enfant, cancer-radiothérapie, 54:162s, 2000.
- [30] ALTTUN.M, AZZLI.N, ARMMOND J.PP, FANDDI.A, CcVITKOVIC.E, CNP: épidémmiology, s nt. Semmin. Oncol, 21:382-397. 1994.
- [31] Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008-2012.
- [32] BOUSEN.H, BOUWIINA.N, GAMMOUDI.A, CHOUCCHANNE.L, BENNA.F, Les CNP: Données Actuelles , 53(1) : 45-51, 2005.
- [33] FLOURY.B, BISSTON.MC, MONTBARRBON.X, POMIER.P, Cancers du nasopharynx l'Adulte, Cancer-Radiothérapie, Elsevier Mason, 14:S23-33, 2010.
- [34] Khabir A, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, Drira MM, Laplanche A, et al. Similar BCL-X but different BCL-2 levels in the two age groups of north African nasopharyngeal carcinomas. Cancer Detect Prev 2003;27:250–5
- [35] El Guedari B, Borkhis J. CNP Aspects cliniques, indications et résultats de la radiothérapie externe et de la curiethérapie État de la question en 2001. Cancer/Radiothérapie. nov 2001;5:189s-194s.
- [36] Sham JS, Poon YF, Wei WI, Choy D. Nasopharyngeal carcinoma in young patients. Cancer 1990;65:2606–10.
- [37] Raissouni S, Rais G, Lkhoyaali S, Aitelhaj M, Mouzount H, Mokrim M, et al. Clinical prognostic factors in locally advanced nasopharyngeal carcinoma in Moroccan population. 2013;(14):10

- [38] MARNOUCHE (Elamin), ELMARJANI (Mohamed), BAZINE (Rachid), LAYLA (Issam), ANDALOUSSI (Khalid), BAZINE (Amine), ZAGHBA (Noha), HADADI (Khalid), SIFAT (Hassan), MANSOURI (Hamid), *Diagnostic, Therapeutic and Evolutionary Characteristics of Nasopharyngeal Cancer in Morocco*,
- [39] TAGHZOUT.H, HAFIDI.K, ALAMI.Z, ELMAZGHIA, BOUHAFAT, HASSOUN.K, *Cancer du cavum chez l'adulte (à propos de 391 cas) : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques*, *Abstracts / Cancer/Radiothérapie* 21 : 681–724,2017
- [40] Boussen H. Bouaouina N. Mokni- Baizig N. Gamoudi A. Chouchane L. *Les carcinome du nasopharynx/ données actuelles. Pathologie Biologie* 2004;11 : 15- 22
- [41] Haddaoui A, Ayari J, Balti M, Fendri S, Naser SB, Mhamed RB, et al. *CARCINOMES NASOPHARYNGES LOCALEMENT AVANCES LOCALLY ADVANCED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA*. 2013;6.
- [42] Dr meryem belfquih , *cancer du nasopharynx chez le sujet jeune marrakech N :68 Année 2017*
- [43] dr khili hakima these *Carcinomes du nasopharynx localement avancés de l'adulte à l'Ouest Algérien 2019 Répartitions des signes révélateurs. Oncologie Médicale EHUO. Années 2015-2017.tabelau 35*
- [44] *Prognosis and Survival of Nasopharyngeal Cancer in Cameroon* , *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2021, 10, 6-19
- [45] Weeii WII, Sham JS. *Nasopharyngeal carcinoma. Lancet* 2005;365:2041–54.
- [46] Boussen H. Bouaouina N, Gammoudi A, Mokkni N, Bena F, BoussenI, et al.

Cancers du nasopharynx. EMC Oto-rhino-laryngologie, 20-590-A-10, 2007 : 23p.

- [47] Viader F, Carluer L, De la Sayette V, le Doze F, Bonnet AL. Atteintes multiples des nerfs crâniens. EMC neurologie. Volume 9 , N° 2. Année 2012.
- [48] Remy Barbe, Gabriel Garcia, Laurent Dercle, Nizar Labaied, Haitham Mirghani, PierreBlanchard, Odile Casiraghi, Corinne Balleyguier, François Bidault, Samy Ammari. 8e édition de la classification TNM des tumeurs de la tête et du cou : nouveautés et mises à jour.
- [49] F Dubrulle, R Souillard, D Chevalier, P Puech. Imagerie en cancérologie du larynx et de l'hypopharynx. Journal de radiologie Vol 89, N° 7-8-C2 - juillet-août 2008 pp. 998-1012.
- [50] King AD, Vlantis AC, Bhatia KS, Zee BC, Woo JK, Tse GM, et al. Primary nasopharyngeal carcinoma: diagnostic accuracy of MR imaging versus that of endoscopy and endoscopic biopsy. Radiology 2011;258:531–7.

- [51] King AD, Vlantis AC, Yuen TW, Law BK, Bhatia KS, Zee BC, et al. Detection of nasopharyngeal carcinoma by MR imaging: diagnostic accuracy of MRI compared with endoscopy and endoscopic biopsy based on long-term follow-up. *AJNR Am J*
- [55] registre de rabat 2009-2012
- [56] PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DU CANCER DU NASOPHARYNX au niveau de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 43 cas) these N°094/19
- [57] King AD, Ma a B, Yau YY, Zee B, Leung SF, Wong JK, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. *Br J Radiol* 2008;81:291–8
- [58] Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JT, Liao CT, Ko SF, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:538.

- [59] Shen G, Zhang W, Jia Z, Li J, Wang Q, Deng H. Meta-analysis of diagnostic value of 18F-FDG PET or PET/CT for detecting lymph node and distant metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol* 2014;87:20140296.
- [60] Balamurugan A, Vellayappan BA, Soon YY, Earnest A, Zhang Q, Koh WY, et al. Accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the staging of newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Oncol* 2014;48:331–8.
- [61] 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 Radiol* 2009;82:452–8
- [62] <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/carcinomes-nasopharynges>
- [63] Shen G, Zhang W, Jia Z, Li J, Wang Q, Deng H. Meta-analysis of diagnostic value of 18F-FDG PET. or PET/CT for detecting lymph node and distant metastases in patients with CNP. *Br J Radiol* 2014;87:20140296.
- [64] Balamurugan A, Vellayappan BA, Soon YY, Earnest A, Zhang Q, Koh WY, al.
- [65] F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the staging of newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Oncol* 2014;48:331–8.
- [66] 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
- [67] Chu ST, Wu PH, Chou P, Lee CC.. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:115–20.

- [68] Zhou JY, Chong VF, Kkhoo JB, Chann KIL, Huang J. The relationship between CNP tumor volume and TNM classification: quantitative analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:169–74.
- [69] Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Tai KS, Wu PM, Lo M, et al. Volumetric analysis of tumor extent of CNP and correlation with treatment outcome. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys* 1997;39:711–9.
- [70] Chong VF, Zhou JY, Khoo JBB, Huang, Limm TK. CNP tumor volume *Radiolog* 2004;231:914–21
- [71] Chong VF, Zhou JY, Koo JBB, Chann KaL, Huang J. Correlation between MR imaging-derived NPC volume and TNM classification *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:72–6
- [72] Szze WwM, Le AWMM, Yau TK, et al. Primary tumor volume of NPC: prognostic significance for local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 59 : 21-7.
- [73] Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2461-70
- [74] Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2461-70
- [75] Woldeen SIL, Zelfsky MMJ, Hunnt MAA, et al. Failure of a three Dimension conformal boost to improve radiotherapy for NPC. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001 ; 49 : 1229-34.

- [76] Ng WT, Lee MCH, Hung WM, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after IMRT for cancer of cavum. *Int J Radiation Oncolo Biolo Physi* 2011 , 79 , 420_8.
- [77] Leibel S, Kutcher G, Harrison L. Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:823–33.
- [78] Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:195– 205.
- [79] Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig, et al. Treatment planning and delivery of intensity- modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:623–32
- [80] Kam MK, Chau RM, Suen J, Choi PH, Teo PM. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:145–57.
- [81]] Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa P, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1–3.
- [82] Lu TX, Mai WY, Teh BS, Zhao C, Han F, Huang Y, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58: 682–7.

- [83] Peng G, Wang T, Yang K, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* sept 2012;104(3):286-93.
- [84] Guo R, Tang L-L, Mao Y-P, Zhou G-Q, Qi Z-Y, Liu L-Z, et al. Clinical Outcomes of Volume-Modulated Arc Therapy in 205 Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: An Analysis of Survival and Treatment Toxicities. Williams BO, éditeur. *PLOS ONE.* 6 juill 2015;10(7):e0129679.
- [85] Lin R, Slater J, Yonemmoto L, Grove R, Teich-man S, Watt D. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy dose volume histogram analysis. *Radiology* 1999; 213:489-494.
- [86] Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991 ; 14 : 5- 8.
- [87] Ma L, Guo Q, Zhang Y, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy on quality of life in patients with nasopharyngeal cancer: a cross-sectional study. *Head Neck Oncol* 2013 ; 5 : 8.
- [88] Ng WT, Lee MCH, Hung WM, et all. Clinical outcomes and patterns of failure
- [89] Kwong DLW, Sham JST, Leung LHT, Cheng ACK, Ng WM, Kwong PWK, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* févr 2006;64(2):374-81.
- [90] Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity- modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: Update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol.* janv

2006;64(1):57-62.

- [100] Lin S, Pan J, Han L, Zhang X, Liao X, Lu JJ. Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Reduced-Volume Intensity-Modulated Radiation Therapy: Report on the 3-Year Outcome of a Prospective Series. *Int J Radiat Oncol.* nov 2009;75(4):1071-8
- [101] Grégoire V, Daisne JF, Bauvois C, Coche E, Duprez T, Hamoir M, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck neoplasms. *Cancer Radiother* 2001;5:614- 28.
- [102] Gregoire V, Scalliet P, Ang KK. *Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy*: Springer; 2004
- [103] Charlotte L. Brouwer et al. Consensus Delineation Guidelines for Head and Neck OARs / *Radiotherapy and Oncology* 117 (2015) 83–90
- [104] Yeh Sa, Tang Y, Lui Cc, Huang Ey. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:672-9.
- [105] Lee AW, Lau WH, Tung SY, Chua DT, Chappell R, Xu L, et al. Prospective randomised study on therapeutic gain achieved by addition of chemotherapy for T1-4N2 nasopharyngeal carcinoma :NPC-9901 trial by the Hong kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:6966-75.
- [106] Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V. CT-based delineation of lymph node levels and related CT Vs in the node-negative neck : DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG, consensus guidelines. *Radiother. Oncol* 2003 ;69 :227- 236.
- [107] Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancers du nasopharynx. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol.* janv 2007;2(1):1-23.

- [108] Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, et al. Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:859-864.
- [109] Turner SL, Tiver KW. Synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:371-7.
- [110] Chong J, Hinckley LK, Ginsberg LE. Masticator Space Abnormalities Associated with Mandibular Osteoradionecrosis: MR and CT Findings in Five Patients. 2000;4.
- [111] ASPECTS EVOLUTIFS DES CANCERS DU CAVUM TRAITES A L'HOPITAL GENERAL DE DOUALA A. MOUELLE SONE*, M. ESSOMBA BIWOLE*, A. FOUUDA**, P. NDOM***
- [112] Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial Qi Yang , Su-Mei Cao, Ling Guo, Yi-Jun Hua, Pei-Yu Huang, Xiao-Long Zhang, Mei Lin, Rui You 2019
- [113] Bénézy K, Huguet F. Nouvelles techniques de radiothérapie des tumeurs de la face et du cou : état des lieux et perspectives. *Oncologie*. mai 2015;17(5-6):225-31.
- [114] Noël G, Dessard-Diana B, Vignot S, Mazon JJ. Les traitements des cancers du nasopharynx : revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2002;6(2):59-84.
- [115] Lin R, Slater J, Yonemoto L, Grove R, Teichman S, Watt D. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy dose volume histogram analysis. *Radiology* 1999; 213:489-494.

- [116] Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991 ; 14 : 5- 8.
- [117] Ma L, Guo Q, Zhang Y, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy on quality of life in patients with nasopharyngeal cancer: a cross-sectional study. *Head Neck Oncol* 2013 ; 5 : 8.
- [118] Ng WT, Lee MCH, Hung WM, et all. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 79 : 420-8
- [119] Lee AWM, Ng WT, Chan YH, Sze H, Chan C, Lam TH. The battle against nasopharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 2012 ; 104 : 272-8
- [120] Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, BerkhofJ, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *JClin Oncol* 2004;22:4604–12.

- [121] YaNng AK, Liu TR, Guo X, Qi GL, Chenn FJ, GuoZM, et al. RCC vs radiotherapy alone for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Zhonghua Erbi Yanhou Toujing Waike Zazhi* 2008;43:218–23.
- [122] Baujat B, Audry H, Bourhis CMT in locally advanced CNP J, Chan AT, OnatH, Chua DT.: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int JRadiat Oncol Biol Phys* 2006;64:47–56.
- [123] Chan ATC, Teo PML, Leung TW, Leung SF, LeeWY, Yeo W, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:569–77.
- [124] Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumit-sawan 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 locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;83:2270–83.
- [125] Cvitkovic E, Eschwege F, Rahal M, et al. Preliminary results of trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in Stage IV (N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:463–9.
- [126] Lee AWM, Lin JC, Ng WT. Current management of nasopharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:233–44.

- [127] Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Leung TW, Chua DT, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1107–16.
- [128:] Hui EP, Ma BB, Leung SF, King AD, Mo F, Kam MK, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:242–9.
- [129] Ou-Yang PY, Xie C, Mao YP, Zhang Y, Liang XX, Su Z, et al. Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2013;24:2136–46.
- [130] Chen YP, Guo R, Liu N, Liu X, Mao YP, Tang LL, et al. Efficacy of the additional neoadjuvant chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy for patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2015;6:883–92.
- [131] Song Y, Wang W, Tao G, Zhou X. Survival benefit of induction chemotherapy in treatment for advanced nasopharyngeal carcinoma – a time-to-event meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;51:764–9.
- [132] 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.
- [133] Chann AtT, Teo PmM, Ngaan RiK, Leung TTW, Lau WHH, Zee B, et al. RCC compared with RT in advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2038–44.

- [134] Chan ATC, Teo PML, Ngan RK, Leung TW, Lau WH, Zee B, et al. Concurrent Chemotherapy-Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Progression-Free Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 15 avr 2002;20(8):2038-44.
- [135] Nasopharyngeal Carcinoma: Progression-Free Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 15 avr 2002;20(8):2038-44. *Natl Cancer Inst*. 6 avr 2005;97(7):536-9.
- [136] Nasopharyngeal Carcinoma: Progression-Free Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 15 avr 2002;20(8):2038-44.
- [137] Kwong DLW, Sham JST, Au GKH, Chua DTT, Kwong PWK, Cheng ACK, et al. Concurrent and Adjuvant Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: A Factorial Study. *J Clin Oncol*. juill 2004;22(13):2643-53.
- [138] Wee JJ, Tann EH, Tai BC, Wong HB, Leonng SS, Tan T, et al. Randomized Trial of RT alone Vs RCC Followed by Adjuvant CMT /International Union Against Cancer Stage III and IV NPC of the Endemic region. *J Clin Oncol*. 20 septembre 2005;23(27):6730-8.
- [139] Wee J. 4th FY Khoo Memorial Lecture 2008 Nasopharyngeal Cancer Workgroup – The Past, The Present and The Future. 2008;37(7):9.
- [140] Lee AWM, Lau WH, Tung SY, Chua DTT, Chappell R, Xu L,
- [141] Lee AWM, Tung SY, Chua DTT, Ngan RKC, Chappell R, Tung R, et al. Randomized Trial of Radiotherapy Plus Concurrent-Adjuvant Chemotherapy vs Radiotherapy Alone for Regionally Advanced NPC. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010;102(15):1188-98.
- [142] Zhang L, Zhao C, Peng P-J, Lu L-X, Huang P-Y, Han F, et al. Phase III

- Study Comparing Standard Radiotherapy With or Without Weekly Oxaliplatin in Treatment of Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Preliminary Results. *J Clin Oncol.* 20 nov 2005;23(33):8461-8.
- [143] Chenn Y, Liu M-Z, Liang S-B, Zong J-F, Mao Y-P, Tang L-L, et al. Preliminary Results. of a Prospective Randomized. Trial Comparing RCC Plus Adjuvant CMT With RTH in Patients With Locoregionally Advanced NPC in China. *Int J Radiat Oncol.* août 2008;71(5):1356.-64.
- [144] Tan T, Lim W-T, Fong K-W, Cheah S-L, Soong Y-L, Ang M-K, et al. Concurrent Chemo-Radiation With or Without Induction Gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel: A Randomized, Phase 2/3 Trial in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* avr 2015;91(5):952-60.
- [145] Suun Y, Li W-F, Chenn N-Y, Zhang N, Hu G-Q, Xie F-Y, et al. Induction CMT plus RCC versus RCC alone in advanced NPC: a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* november 2016;17(11):1509-20.
- [146] Friikha M, Aupperin A, Tao Y, Eloumami F, Toumi N, Blanchard P, et al. A randomized trial of induction docetaxel–cisplatin–5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol.* 1 mars 2018;29(3):731-6.
- [147] Carcinomes indifférenciés du nasopharynx à Dakar, une zone supposée non endémique : à propos de 13 cas .A.M. Gaye· F.G. Mouamba · M.J. Diemé · D. Niang · I. Thiam · C.M.M. Dial annee 2018
- [148] Carcinomes du nasopharynx localement avancés de l’adulte à l’Ouest Algérien
Dr Kehili Hakima collection Dr KADRI
- [149] Imagerie des cancers du nasopharynx : L. Charrada-Ben Farhat, E. Menif, A.

Zrig, M. Mahersi, K. Farid,M.H. Bouhaouala, L. Hendaoui 2018

- [162] Imagerie des cancers du nasopharynx : L. Charrada-Ben Farhat, E. Menif, A. Zrig, M. Mahersi, K. Farid,M.H. Bouhaouala, L. Hendaoui 2018 Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004329.pub2>
- [150] Choo R, Tannockl. Chemotherapy for recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx: a review of the Princes Margaret hospital experience. *Cancer* 1991; 68:2120-2124
- [151] Rodriguez-Galindo C, Krailo MD, Krasin MJ, et al. Treatment of Childhood Nasopharyngeal Carcinoma With Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0331 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37:3369.
- [152] Wang WY, Twu CW, Lin WY, *et al.* Plasma Epstein-Barr virus DNA screening followed by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in detecting posttreatment failures of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2011 ; 117 : 4452-9.

- [153] Hsu CL, Chann SC, Chang KP, *et al.* Clinical scenario of EBV DNA follow-up in patient of treated localized nasopharyngeal carcinoma. 2013 ; 49 : 620-5.
- [154] Rodriguez-Galindo C, Krailo MD, Krasin MJ, *et al.* Treatment of Childhood Nasopharyngeal Carcinoma
- [155] With Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0331 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37:3369.
- [156] Wang WY, Twu CW, Lin WY, *et al.* Plasma Epstein-Barr virus DNA
- [160] Sun X, Su-S, Chenn C, *et al.* Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiother Oncol* 2014; 110:398.
- [161] Leung SF, Zee B, Ma BB, *et al.* Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:5414.
- [162] Carcinomes indifférenciés du nasopharynx à Dakar, une zone supposée non endémique : à propos de 13 cas .A.M. Gaye· F.G. Mouamba · M.J. Diemé · D. Niang · I. Thiam · C.M.M. Dial annee 2018
- [163] Carcinomes du nasopharynx localement avancés de l'adulte à l'Ouest Algérien *Dr Kehili Hakima collection Dr KADRI*
- [164] Imagerie des cancers du nasopharynx : L. Charrada-Ben Farhat, E. Menif, A. Zrig, M. Mahersi, K. Farid,M.H. Bouhaouala, L. Hendaoui 2018
- [165] Imagerie des cancers du nasopharynx : L. Charrada-Ben Farhat, E. Menif, A. Zrig, M. Mahersi, K. Farid,M.H. Bouhaouala, L. Hendaoui 2018

Serment d'Hippocrate



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

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





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2021

رقم: 365

العلاج الكيميائي المساعد الجديد مع العلاج الكيميائي الإشعاعي المصاحب في علاج سرطان البلعوم الأنفي تجربة مصلحة العلاج بالأشعة بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة ونأم سيف الدين

المزودة في 15 أبريل 1996 ببني ملال

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان البلعوم الأنفي؛ العلاج الكيميائي؛ العلاج الإشعاعي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد محمد أوقبلي
مشرف	أستاذ في علم التشريح الدقيق السيد خالد حدادي
عضو	أستاذ في علم الأورام والعلاج بالأشعة السيد محمد المرجاني
عضو	أستاذ في علم الأورام والعلاج بالأشعة السيد نور الدين الرامي
عضو	أستاذ في أمراض الأذن، الأنف والحنجرة السيد صابر بوطيب
مساعد مشرف	أستاذ في علم الأورام الطبية السيد عبد الحق ماغوس
	أستاذ مساعد في علم الأورام والعلاج بالأشعة