

Année : 2021

Thèse N° : 104

Les cancers du cavum : Expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/06/2021

PAR

Mlle. Saloua BAALLA

Née le 17/04/1996 à Imintanoute

L' OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Cancer du cavum, épidémiologie, clinique, paraclinique, radiothérapie,
chimiothérapie, survie.

JURY

Mme. N. MANSOURI HATAB

PRESIDENTE

Professeur de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr. Y. DAROUASSI

RAPPORTEUR

Professeur d'ORL et CCF.

Mr. I.ESSADI

Professeur agrégé en Oncologie médicale.

Mr. A.AL JALIL

Professeur agrégé en ORL et CCF.

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ



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.

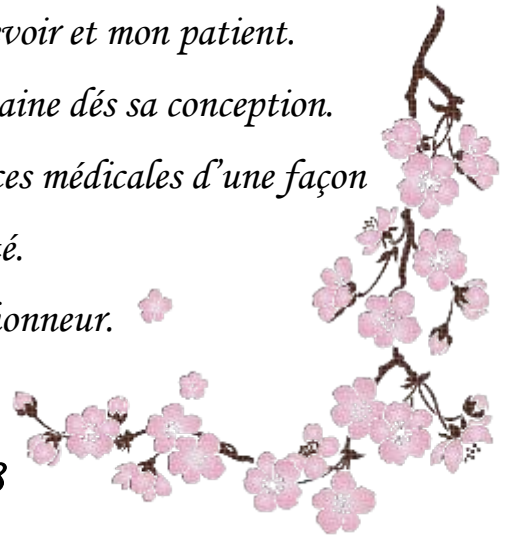
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





**LISTE DES
PROFESSEURS**



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI Secrétaire

Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie

AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
---------------	------------	---------------	------------

ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Saïd	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie

BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- ptisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOOMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUJ Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de Catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIOI Oumkeltoum	Chirurgieréparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021



DÉDICACES



Je dédie cette thèse

اللَّهُ
أَجِبُّهُ

Tout d'abord à ALLAH

Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Qui m'a inspirée et guidée dans le bon chemin, Je lui dois ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ

A ma très chère mère, Rachida AIT LAHCEN :

*A celle qui m'a donnée la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, et à qui je dois le meilleur de moi-même.
Pour pouvoir te remercier, il me faudra quelque chose de plus que des mots, car quel que soit le terme et quel que soit l'expression, rien ne saura exprimer ma reconnaissance telle que mon cœur le fera.
C'est grâce à Dieu, puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

A mon très cher père, Mohamed BAALLA :

*En témoignage de tant d'années de
sacrifices, d'encouragement et de prières.
Tu as été toujours un père exemplaire à suivre pour
ta persévérance, ton perfectionnisme et ton sérieux.
Je te remercie infiniment pour ton soutien, pour tes
mots sages et apaisants. Tu m'as toujours réconfortée
par tes mots.
Je voudrais aussi t'exprimer ma gratitude pour tout
l'aide
que tu m'as apportée et tous les conseils que tu m'as
donnés.
Je te remercie pour tous les sacrifices que tu as
consentis pour nous offrir une vie sereine.
Quoique je puisse écrire, je ne saurai t'exprimer sur
du papier ma profonde reconnaissance.
Ce modeste travail est le fruit de tes sacrifices.
Puisse Dieu, t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A la mémoire de mon cher grand-père paternel,
El Houcine BAALLA :*

*C'est avec une profonde tristesse que je vis ton
départ depuis le 12/05/2021.*

*Le destin ne m'a pas laissé le temps pour vivre ce
bonheur avec toi et pour cueillir tes bénédictions
interminables.*

*Puisse Dieu, assurer le repos de ton âme par sa
sainte miséricorde.*

Je t'aime mon grand-père.

*A mes chères sœurs Safa et Mouna,
et à mon cher frère Youness :*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon
amour, mon respect et mon affection.*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés,
vous étiez toujours présents pour me soutenir et
m'écouter.*

*vous m'avez beaucoup aidée, je vous en serai
toujours reconnaissante.*

*Je vous aime et Je vous souhaite un avenir florissant
et une vie pleine d'amour, de bonheur, de santé et de
prospérité.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés
qui nous unissent.*

A mes chers grands-parents maternels :

Votre amour, votre gentillesse et votre soutien ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

*Vos prières furent pour moi d'un grand réconfort.
Qu'il me soit permis aujourd'hui, de vous exprimer mon profond respect et mon grand amour.*

A ma chère grand-mère paternelle :

Ta gentillesse, ton amour, tes conseils ont été pour moi d'une grande aide et d'un énorme réconfort.

Ce travail est un témoignage de mon respect, mon amour et ma gratitude.

Que Dieu te procure santé, bonheur et longue vie.

A mes tantes et mes oncles, mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille, petits et grands :

Vous m'avez toujours témoigné votre affection et attachement.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

A mes amis

Je vous dédie ce travail en témoignage de ce lien unique qui nous unit. Votre amitié est précieuse pour moi et j'espère qu'elle durera à jamais.

Je tiens à vous remercier pour votre présence et votre soutien permanents et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.



REMERCIEMENTS



*A notre maître et présidente de thèse
Madame Nadia MANSOURI HATAB
Professeur de chirurgie maxillo-faciale*

*Je suis profondément reconnaissante de l'honneur
que vous me faites en acceptant de présider ce
travail.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre
amabilité ont toujours suscité en moi grande estime.*

*Veillez, chère maître, trouver dans ce modeste
travail, le témoignage de ma haute considération,
ma profonde reconnaissance et mon grand respect*

A notre maître rapporteur de thèse
Monsieur Youssef DAROUASSI
Professeur d'ORL et CCF

Votre extrême gentillesse, votre compétence, vos qualités humaines et professionnelles, votre patience, compréhension et rigueur de travail sont pour moi un exemple à suivre.

Je vous suis reconnaissante pour m'avoir fait profiter de vos recommandations, vos conseils et vos observations.

Veillez accepter, professeur, dans ce travail mes sincères remerciements et tout le respect que je vous témoigne.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur Ismaïl ESSADI
Professeur d'oncologie médicale

*Je vous suis reconnaissante de me faire l'honneur
d'apporter vos connaissances et vos
recommandations à ce travail.*

*Votre présence est pour moi, l'occasion de vous
exprimer mon admiration de votre grande
compétence et de votre généreuse sympathie.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de mon
profond respect.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur Abdelfattah Al Jalil
Professeur d'ORL et CCF

*L'honneur que vous m'accordez en statuant ce
travail, est pour moi de grande valeur.*

*Je suis vivement touchée par votre bienveillance et
la spontanéité de votre accueil.*

*Cher maître, veuillez accepter le témoignage de mon
grand respect et ma sincère admiration.*



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations :

CTH	: Chimiothérapie.
CTV	: Volume tumoral ciblé.
EA	: Early antigen.
EBER	: ARN de l'Epstein Barr virus.
EBNA	: Epstein Barr nuclear antigen.
EBV	: Epstein-Barr-virus.
EMA	: Early membran antigen.
GTV	: Volume tumoral brut.
HIS	: Hybridation in situ.
HPV	: Human-Papilloma virus.
IA	: Intelligence artificielle.
IHC	: Immunohistochimie.
IMPT	: Intensity modulated proton therapy.
IMRT	: Intensity modulated radiation therapy.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LMP1	: Latent membran protein 2.
LMP2	: Latent membran protein 1.
LPD-1	: Ligand de la PD-1.
NFS	: Numération formule sanguine.
NPC	: Carcinome nasopharyngé.
OMS	: Organisation Mondiale de Santé.
OAR	: Organes à risque.
PD-1	: Programmed cell death protein 1.
PRT	: Protonthérapie.
RCC	: Radio-chimiothérapie concomitante.

RTH : Radiothérapie.

TDM : Tomodensitométrie.

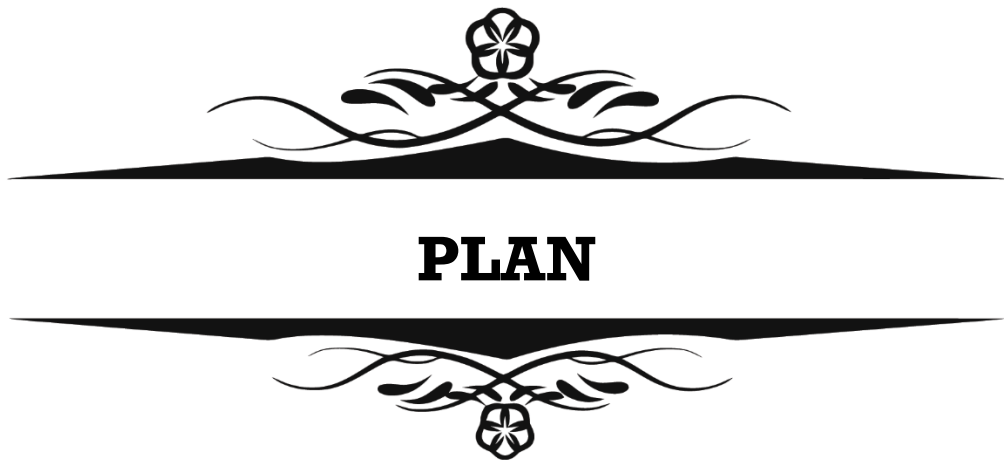
TDM-TAP : Scanner thoraco-abdomino-pelvien.

TEP-TDM : Tomographie par émission de positrons.

TNM : Tumor-node-metastasis.

UCNT : Carcinome indifférencié type nasopharyngé.

VCA : Virus capsid antigen.



PLAN

INTRODUCTION	1
RAPPELS	4
I. Rappel anatomique	5
II. Rappel anatomo-pathologique	17
III. Modalités d'extension	25
MATERIELS ET METHODES	31
I. Cadre et période de l'étude	32
II. Critères d'inclusion et d'exclusion	32
III. Méthodes	32
RESULTATS	35
I. Données épidémiologiques	36
II. Données cliniques	40
III. Données anatomo-pathologiques	48
IV. Données paracliniques	49
V. Classification TNM	59
VI. Données thérapeutiques	63
VII. Suivi des malades	70
DISCUSSION	72
I. Profil épidémiologique	73
II. Etiopathogénie	77
III. Etude clinique	84
IV. Etude anatomo-pathologique	90
V. Etude paraclinique	92
VI. Classification	95
VII. Traitement	100
CONCLUSION	110
RECOMMANDATIONS	112
ANNEXES	114
RESUMES	120
BIBLIOGRAPHIE	127



INTRODUCTION

Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

Les tumeurs malignes du cavum sont représentées essentiellement par des tumeurs d'origine épithéliale : les carcinomes nasopharyngés (NPC) dont la variante indifférenciée (UCNT : undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type) est la plus fréquente. Il existe également d'autres types histologiques rares, comme l'adénocarcinome papillaire nasopharyngé, les lymphomes de grade variable et les tumeurs des glandes salivaires. [1]

Les cancers du cavum, qui sont observés le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, représentent seulement 0,7% de l'ensemble des cancers diagnostiqués dans le monde en 2018 [2.3]. Ils se caractérisent par une répartition géographique particulière avec une incidence variable ; très élevée dans l'Asie de l'est et du sud-est (Plus de 70 % des nouveaux cas se situent dans ces zones), intermédiaire dans les pays méditerranéens, et faible dans les pays occidentaux. [30]

L'étiopathogénie des cancers du cavum est une interaction complexe entre les facteurs viraux (le virus Epstein Barr ; EBV qui est lié essentiellement aux UCNT) [4], les facteurs génétiques de l'hôte et les facteurs environnementaux tels que le tabagisme, la consommation des poissons et des viandes salaisonnés et certaines expositions professionnelles. [5]

La localisation profonde du cavum est difficile à examiner. Les patients restent longtemps asymptomatiques et consultent tardivement. La symptomatologie clinique est trompeuse, car elle entraîne des signes d'emprunts des différentes régions avoisinantes (otologique, rhinologique, ganglionnaire voire même neurologique).

La nasofibroskopie est l'exploration de première intention, car elle permet d'établir le diagnostic positif par la réalisation des biopsies. L'exploration par l'imagerie constitue une étape importante dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

La réunion de concertation pluridisciplinaire est une étape capitale dans la prise en charge thérapeutique.

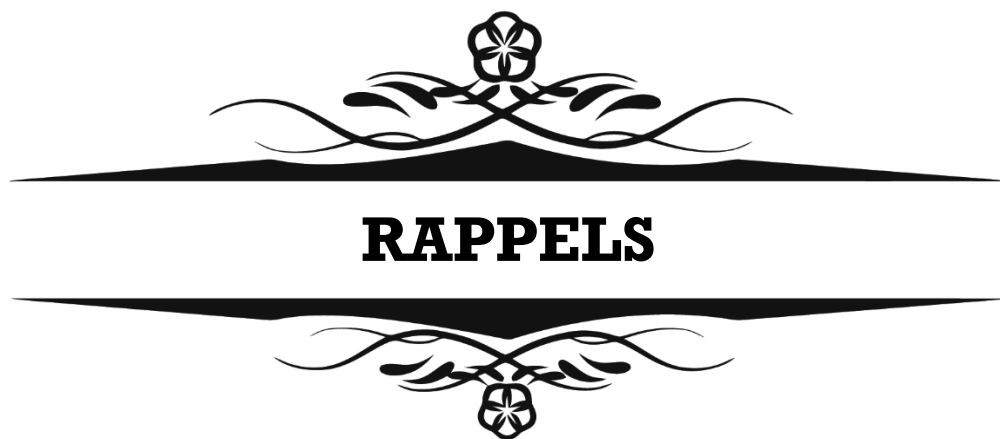
Les NPC, en particulier indifférenciés, ont un potentiel élevé d'envahissement ganglionnaire et de métastases (os, poumon, foie) à l'origine de certains échecs thérapeutiques. Ils sont radiosensibles avec un contrôle loco-régional satisfaisant amélioré par l'association de la chimiothérapie dans le traitement des tumeurs volumineuses et des atteintes ganglionnaires étendues [6].

Les objectifs de notre travail consistent à :

- Etudier le profil épidémiologique, ainsi que les différents aspects clinique, para-clinique et mettre le point sur les actualités thérapeutiques des cancers du cavum.

Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

- Privilégier l'étape de l'examen clinique chez les patients se présentant pour des signes souvent trompeurs afin d'obtenir un diagnostic précoce.



I. Rappel anatomique : [7-12]

1. Situation topographique :

Le cavum (appelé également rhinopharynx, nasopharynx ou épipharynx) est l'étage supérieur du pharynx et le carrefour entre la région crânio-encéphalique et les espaces profonds de la face. Il est exclusivement aérien et constitué d'une paroi musculo-membraneuse limitant une cavité impaire et médiane.

Cette cavité est située sous la base du crâne, en avant des deux premières vertèbres cervicales, communiquant en avant avec les cavités nasales par les choanes, latéralement avec les oreilles moyennes par les trompes d'eustaches et se continue en bas par l'oropharynx.

Le nasopharynx a schématiquement la forme d'un cube ouvert en avant d'où le terme cavum (qui signifie creux en latin), mesurant chez l'homme adulte : 40 mm de largeur, 30 à 40 mm de hauteur tandis que le grand axe antéro-postérieur mesure 20 mm. Les rapports anatomiques de cette cavité, profondément située, permettent d'expliquer une grande partie de la symptomatologie des lésions cancéreuses du cavum. (Figures 1.2)

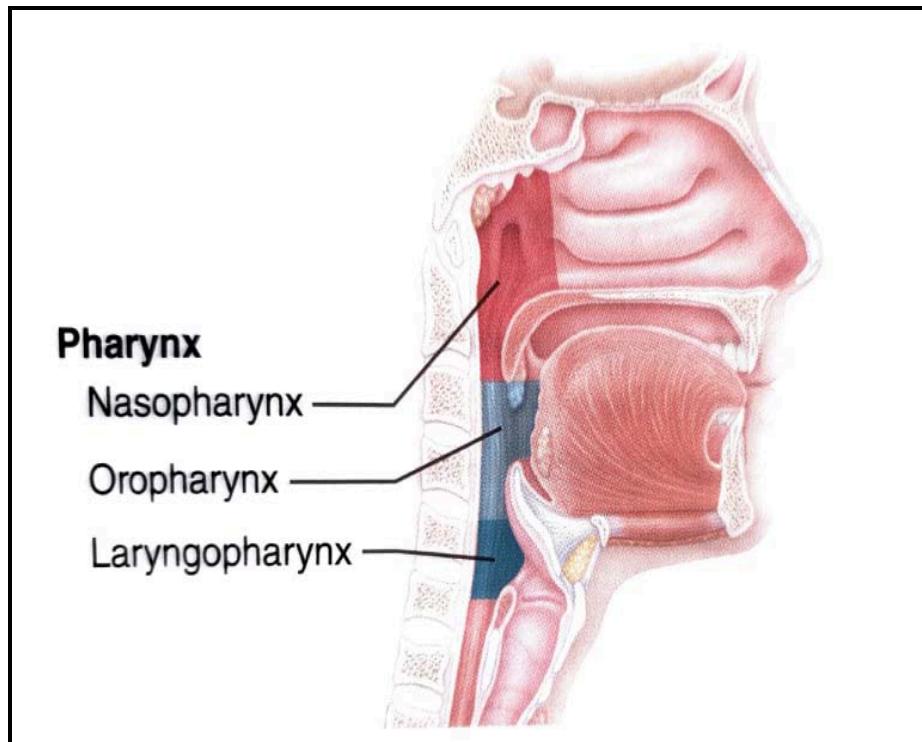


Figure 1 : Coupe médiane du nasopharynx. [7]

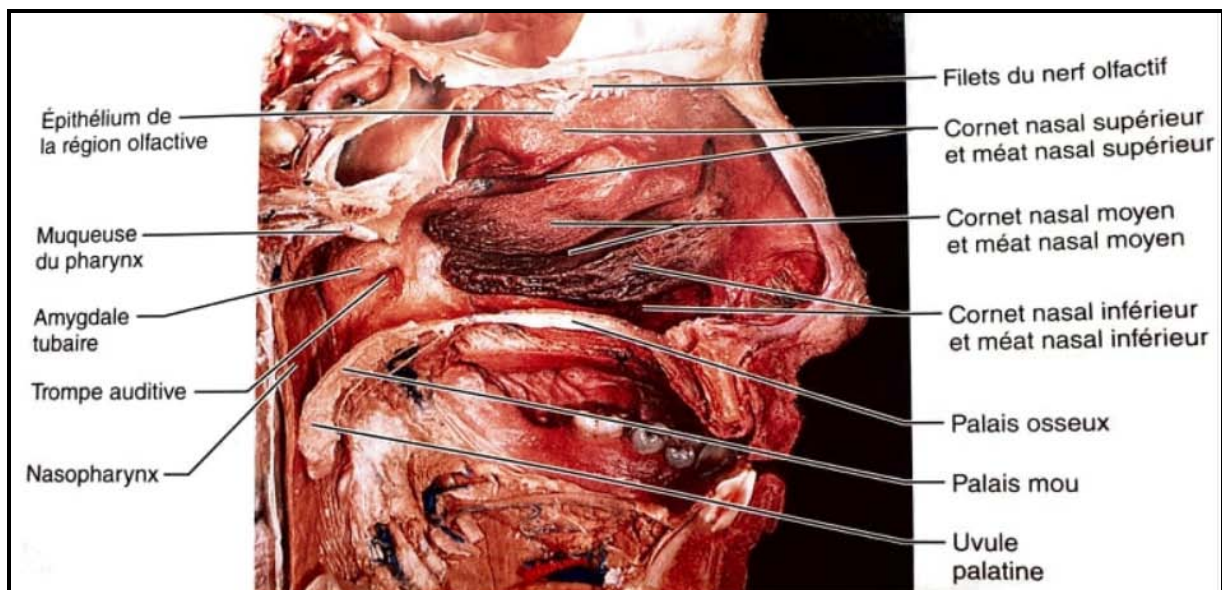


Figure 2 : Photographie de dissection anatomique du nasopharynx. [7]

2. Les parois du cavum :

Le nasopharynx présente 6 parois : (Figures 3. 4. 5)

a. Paroi supérieure :

La paroi supérieure (appelée également voûte ou fornix) est constituée d'un plan osseux incliné en bas et en arrière, qui est le corps du sphénoïde sur lequel repose le sinus sphénoïdal. Plus en arrière, la paroi se poursuit en pente douce avec le clivus (qui correspond à la soudure de la lame quadrilatère de l'os sphénoïde et de la lame basilaire de l'os occipital). Sa muqueuse renferme à ce niveau, un amas de follicules lymphoïdes appelé tonsille pharyngienne (amygdale pharyngienne). Cette paroi réalise une courbure harmonieuse avec la paroi postérieure qui devient verticale. Leur jonction est représentée par une ligne horizontale qui passe par le tubercule pharyngien de l'os occipital.

b. Paroi postérieure :

La paroi postérieure est constituée en haut par la partie basilaire de l'os occipital et en bas par la membrane atlanto-occipitale antérieure, qui fusionne avec les fascias péri-pharyngien et pharyngo-basilaire et relie la partie basilaire de l'os occipital à l'atlas. Cette membrane est recouverte latéralement par les muscles longs du cou et de la tête. Le rapport essentiel de cette paroi est la région rétro-pharyngée puis la fosse cérébrale postérieure.

c. Paroi inférieure :

Elle s'agit d'une limite virtuelle correspondant à un plan horizontal passant par le palais osseux et le bord supérieur de l'arc antérieur de l'atlas ou l'articulation atlanto-axoïdienne. Elle est formée par la face postéro-supérieure du voile du palais qui prolonge le plancher de la cavité nasale. En arrière du voile du palais l'ostium intra-pharyngien fait communiquer le nasopharynx et l'oropharynx.

d. Paroi antérieure :

En avant, le nasopharynx est limité par les choanes (séparées sur la ligne médiane par le bord dorsal du septum nasal), les sinus maxillaires et les sinus ethmoïdaux en haut.

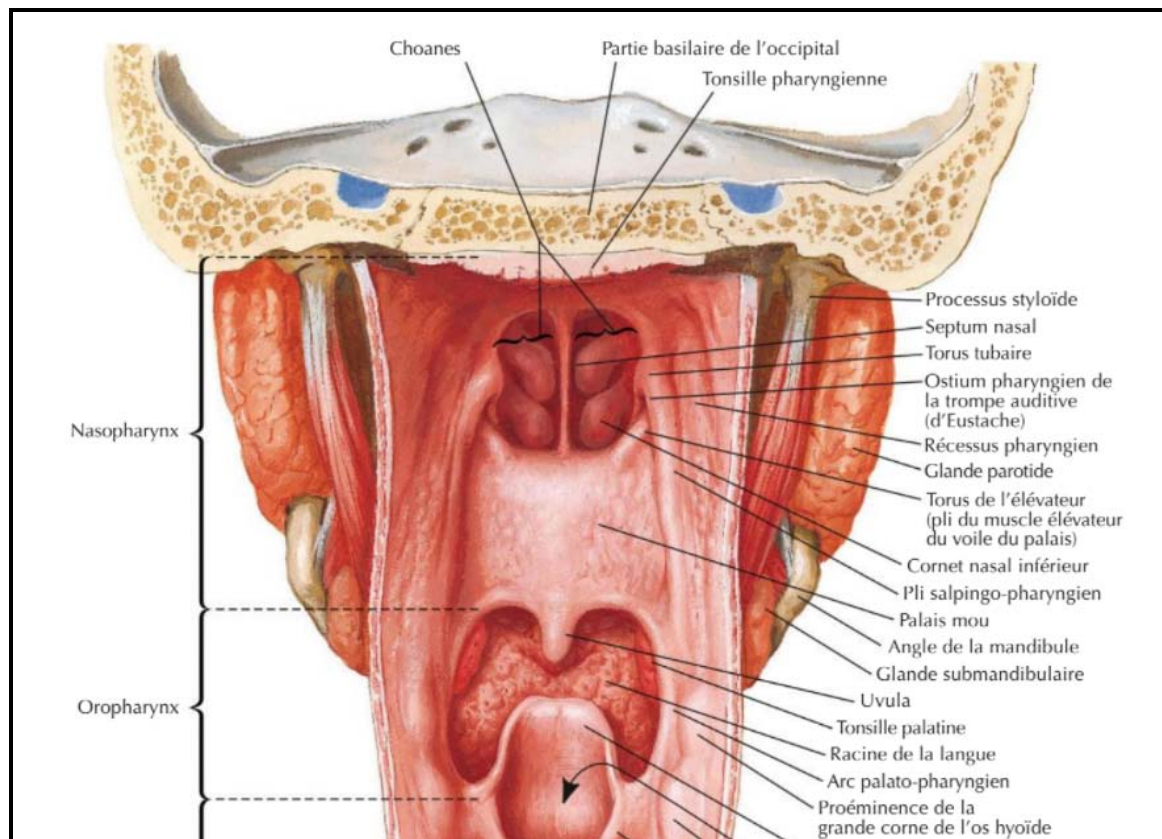


Figure 3 : Vue postérieure du nasopharynx. [8]

e. Parois latérales :

La paroi latérale est musculo-aponévrotique, sauf dans sa partie antérieure où la muqueuse est appliquée sur la face interne de la lame médiale du processus ptérygoïde, et en haut où la cloison est purement aponévrotique. Cette portion aponévrotique, traversée par l'appareil tubaire, est essentiellement formée par le fascia pharyngo-basilaire qui constitue une barrière résistante à l'extension tumorale. Ce dernier, en forme de U ouvert en avant, détermine

la configuration du nasopharynx. La muqueuse épithéliale qui délimite l'espace muqueux pharyngé, réalise deux reliefs muqueux :

- **Un relief central** : répondant à l'ostium pharyngien de la trompe auditive qui est longé par un repli musculo-muqueux postéro-supérieur appelé torus tubaire, bordé par les muscles constricteurs supérieurs du pharynx et les muscles péristaphylins interne (élevateur du voile du palais) et externe (tenseur du voile du palais).
- **Un récessus postéro latéral** : situé entre le torus tubaire et la paroi postérieure du rhinopharynx, appelé récessus pharyngé ou fossette de Rosenmüller qui est formé par la réflexion du fascia pharyngo-basilaire sur le foramen lacerum.

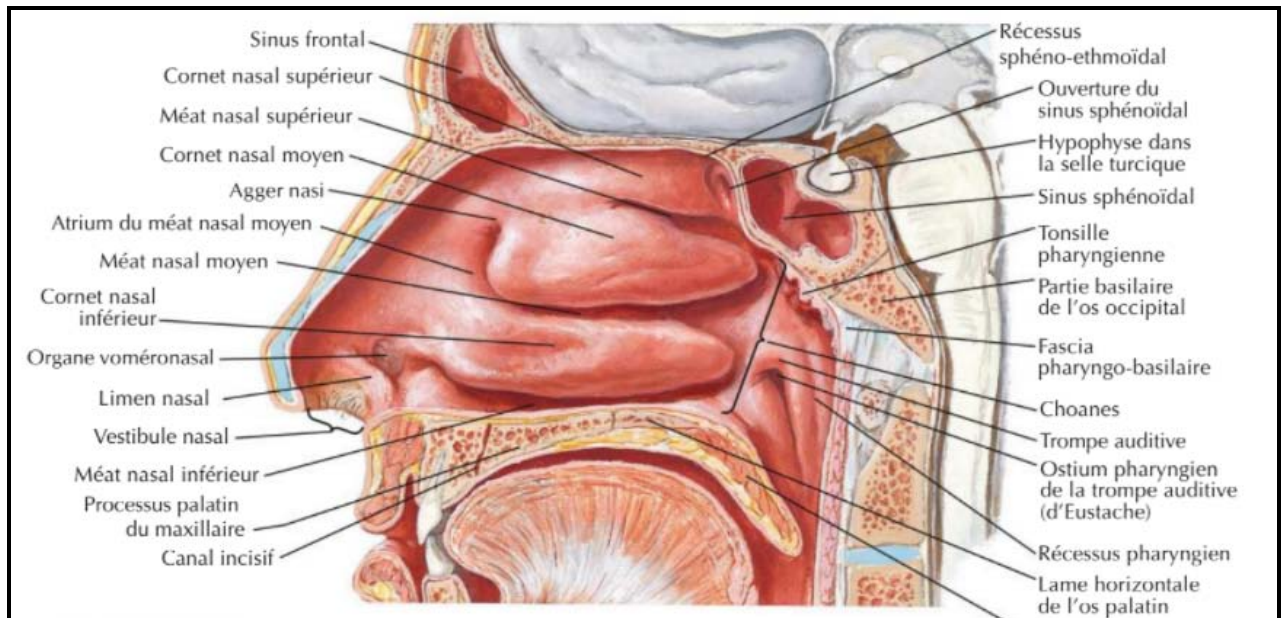


Figure 4 : Vue latérale du nasopharynx. [8]

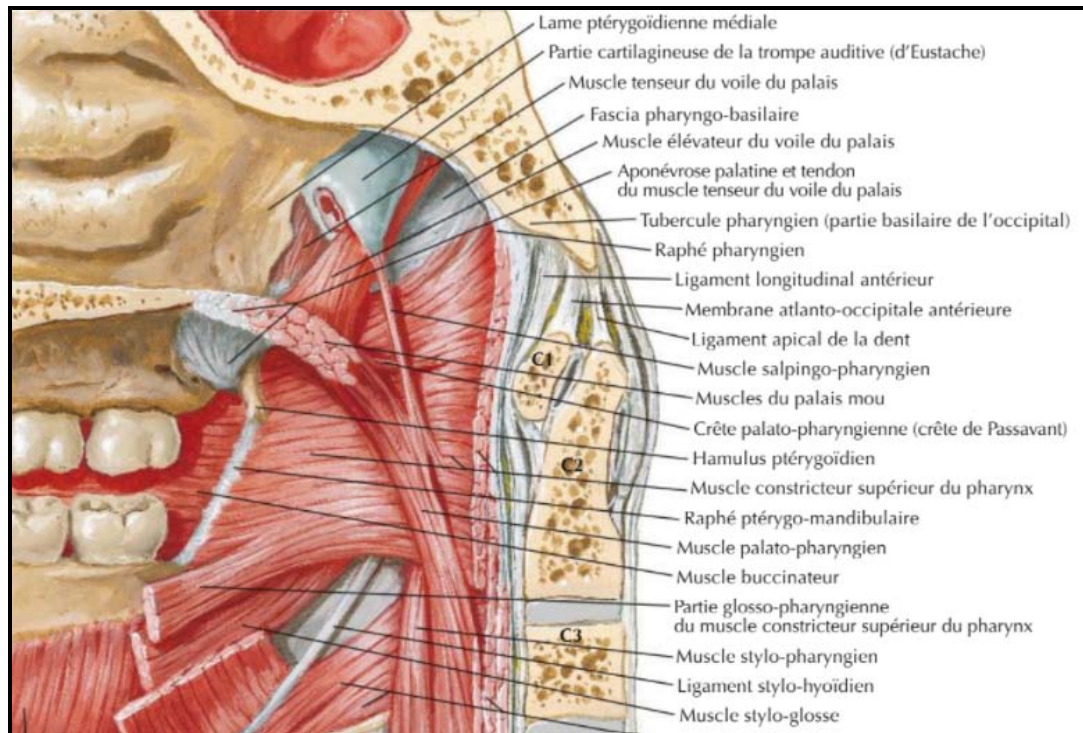


Figure 5 : Vue latérale de la paroi musculo-aponévrotique. [8]

3. Les rapports :

Le nasopharynx a des rapports étroits avec la base du crâne et avec les espaces profonds de la face (Figure 6). Ces derniers sont situés entre l'étage moyen de la base du crâne et l'os hyoïde, et constituent des voies d'extension des processus inflammatoires et tumoraux pharyngés :

✚ Espace rétro-pharyngé :

C'est un espace virtuel, situé entre le fascia pharyngo-basilaire en avant et l'aponévrose pré-vertébrale en arrière, il se prolonge en bas par l'espace rétro-viscéral du cou qui descend dans le médiastin postérieur, Il contient des éléments cellulo-graisseux et des chaînes ganglionnaires.

✚ Espace pré-vertébral :

Il est situé en arrière du fascia pré-vertébral et contient les muscles prévertébraux.

✚ **Espace latéro-pharyngé :**

Il communique en dehors avec la loge parotidienne, et divisé par le diaphragme stylien en :

- Espace rétro-stylien : il contient des vaisseaux, des nerfs crâniens (glossopharyngien IX, vague X, accessoire XI, grand hypoglosse XII) et des chaînes lymphatiques.
- Espace pré-stylien ou para-pharyngé : il est graisseux.

✚ **La fosse infra-temporale :**

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

✚ **La loge parotidienne :**

Elle est située entre la région rétro-stylienne en arrière, la région para-pharyngée en dedans et la fosse infra-temporale en avant. Elle contient la parotide, le nerf facial VII, l'artère carotide externe et la veine jugulaire externe.

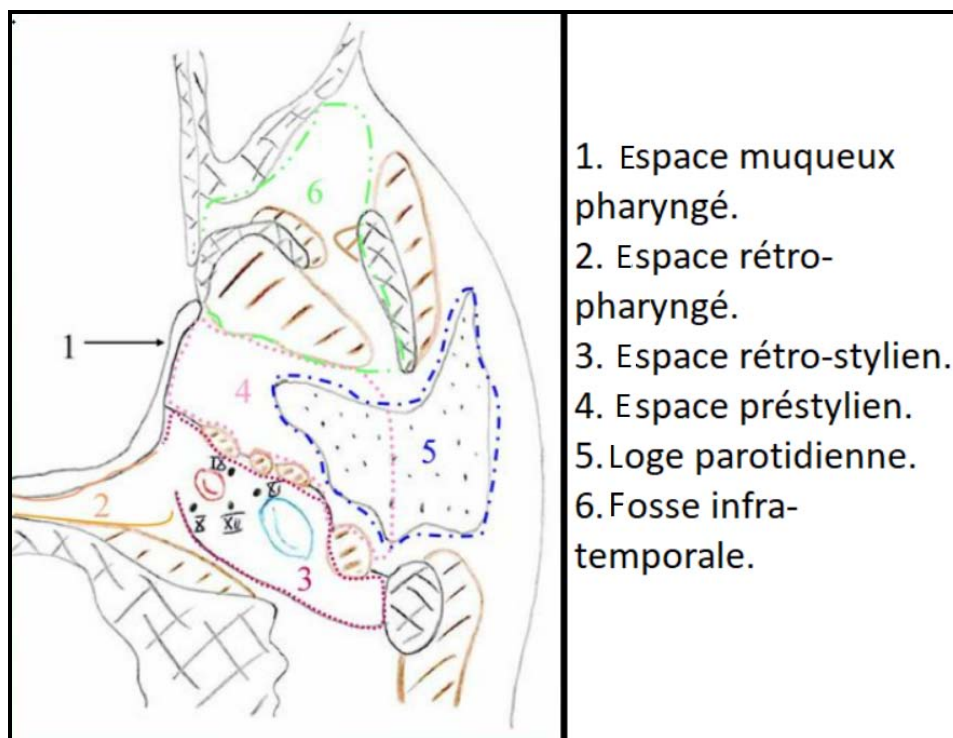


Figure 6 : Coupe transversale des espaces profonds à hauteur du cavum. [12]

Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

Le nasopharynx répond aussi ; (Figure 7)

En haut et en arrière : au corps du sphénoïde, au sinus sphénoïdal, à l'apophyse basilaire de l'os occipital, aux corps des deux premières vertèbres cervicales et par l'intermédiaire du clivus à la fosse cérébrale moyenne, le sinus caverneux, les nerfs crâniens (nerf trijumeau V et le nerf facial VII), la fosse cérébelleuse et le tronc cérébral.

Latéralement en haut : à la trompe auditive, fossette de Rosenmüller, l'espace parapharyngé, zone de passage de l'axe carotido-jugulaire, les nerfs mixtes (IX, X, XI, XII) et le nerf sympathique.

En bas : à l'oropharynx et surtout à la loge amygdalienne.

En avant : aux fosses nasales, choanes, les sinus maxillaires, le fond des cavités orbitaires et l'éthmoïde.

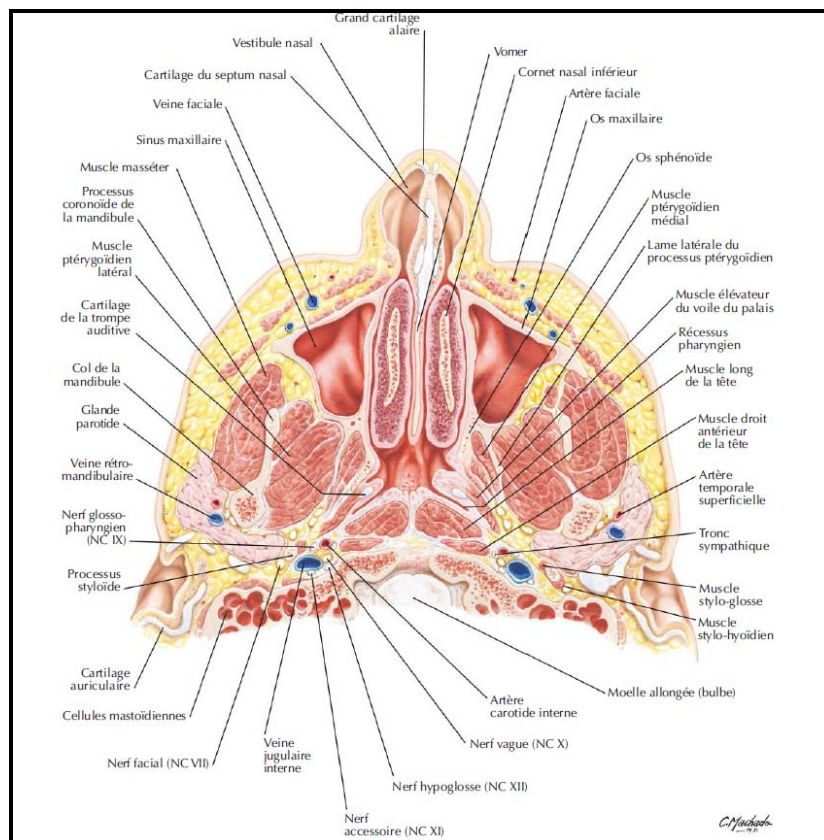


Figure 7 : Coupe transversale illustrant les rapports du cavum. [8]

4. Vascularisation :

Le nasopharynx est vascularisé par le système carotidien externe. L'apport artériel est constitué en grande partie par l'artère pharyngienne ascendante, qui alimente un réseau muqueux et sous-muqueux, mais également par des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale. (Figure 8)

L'espace sous-muqueux contient le plexus veineux péri-pharyngien qui se draine dans le plexus ptérygoïdien avant de rejoindre la veine jugulaire interne. (Figure 9)

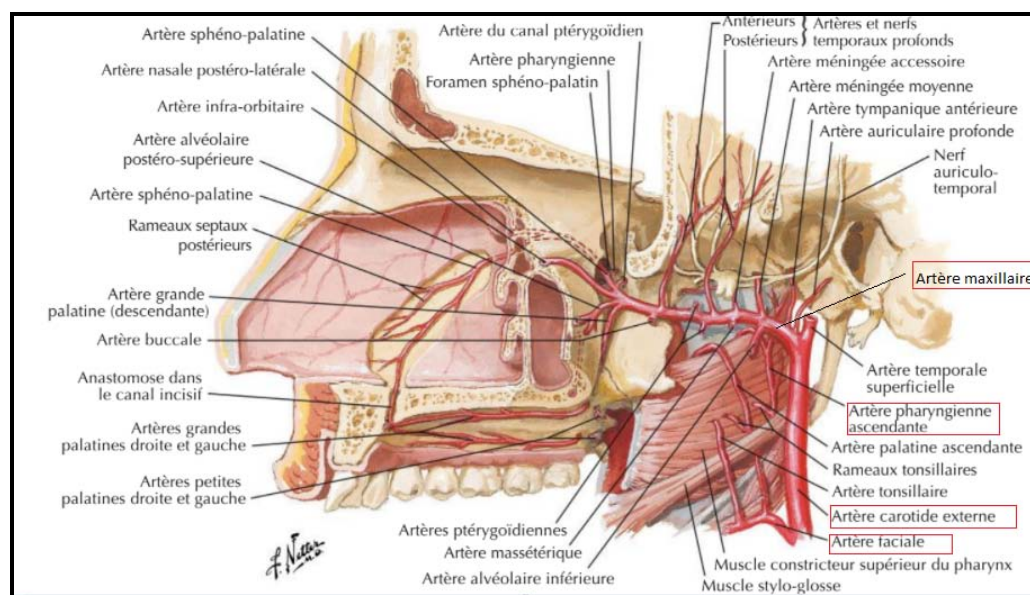


Figure 8 : Vascularisation artérielle du cavum. [8]

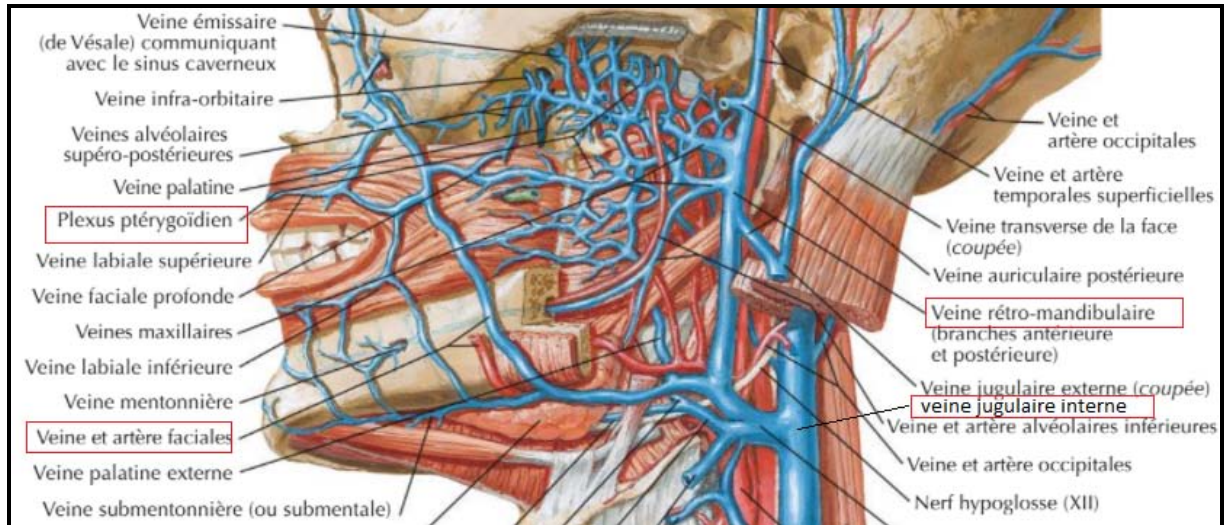


Figure 9 : Vascularisation veineuse du cavum. [8]

5. Innervation :

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien formé des branches du nerf glosso-pharyngien (IX) qui est prédominant, du nerf vague (X) et du ganglion cervical supérieur du nerf sympathique. Le nerf maxillaire (V2) participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx. (Figure 10)

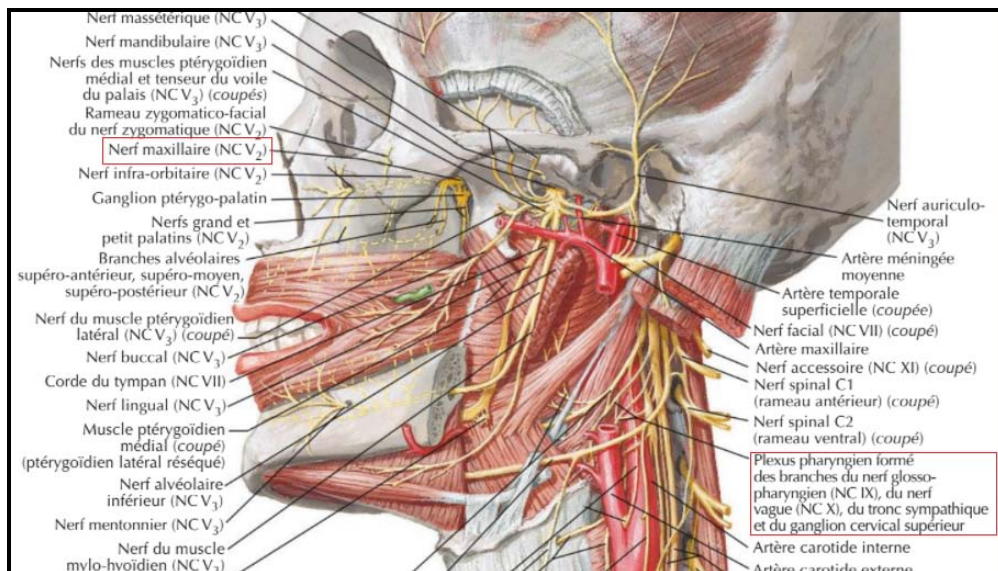


Figure 10 : Innervation du cavum. [8]

6. Drainage lymphatique :

Le nasopharynx présente un réseau lymphatique sous muqueux riche, à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent et précoce, qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer du cavum. Compte tenu de la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales.

Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou, dont le premier relais est situé dans l'espace rétro-pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens : glossopharyngien (IX), vague(X), accessoire (XI) (foramen jugulaire) et hypoglosse (XII) (canal condylien antérieur). La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence du nerf accessoire et de la veine jugulaire avec en particulier, un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde qui est caractéristique des tumeurs de nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques. (Figures 11. 12 .13)

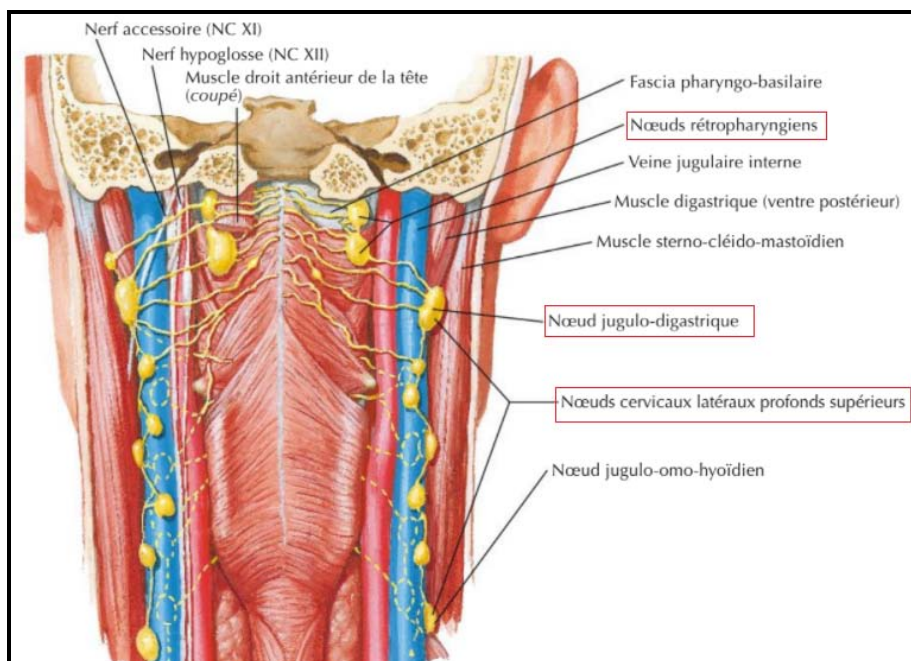


Figure 11 : Vue postérieure du drainage lymphatique du pharynx. [8]

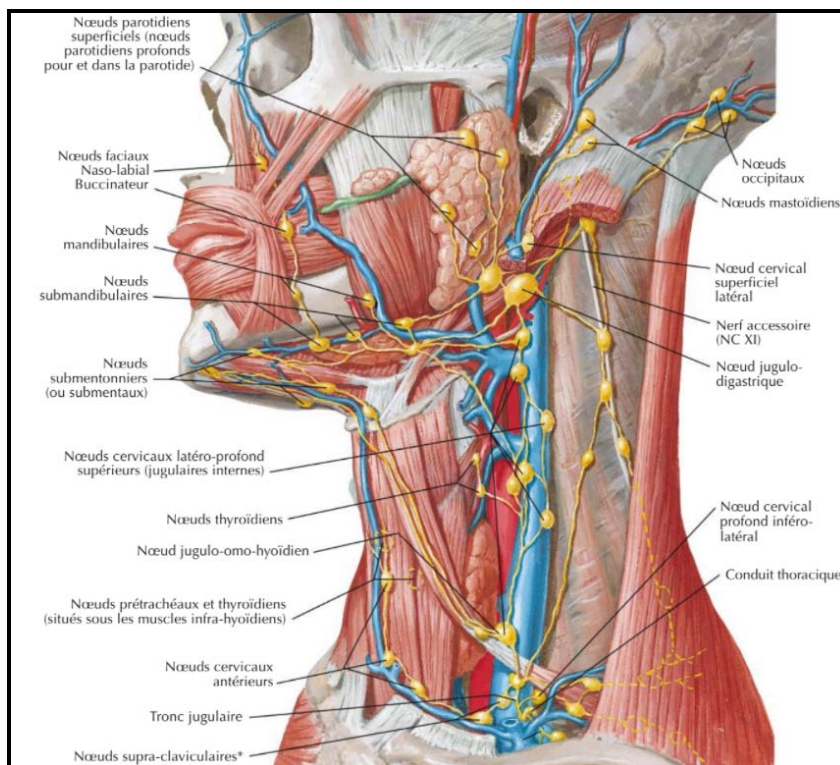
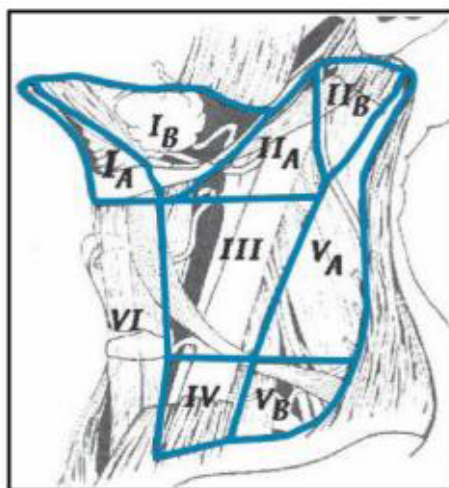


Figure 12 : Drainage lymphatique du pharynx. [8]



Légende :

- IA : ganglions sous mentonniers
- IB : ganglions sous maxillaires
- IIA } ganglions jugulocarotidiens supérieurs
- IIB }
- III : ganglions jugulocarotidiens moyens
- IV : ganglions jugulocarotidiens inférieurs
- V : ganglions spinaux
- VI : territoire ganglionnaire antérieur

Figure 13 : Drainage lymphatique du cou. [14]

7. Histologie :

La muqueuse rhinopharyngée est bordée d'un épithélium variable ; cylindrique pseudostratifié dans sa partie antéro-supérieure et malpighien non kératinisant dans sa partie postéro-inférieure et intermédiaire de transition. Le chorion est fait de glandes salivaires accessoires en grappes faites d'acini de type muqueux et séreux et de follicules lymphoïdes à centre germinatif groupés au niveau de l'amygdale pharyngée de Luschka. On retrouve également un infiltrat inflammatoire diffus composé de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules de type histiocyte-macrophage, parsemant la muqueuse et infiltrant parfois l'épithélium de surface, des cellules résiduelles des tissus embryonnaires mésoblastiques (notochorde) et du muscle élévateur du voile du palais. Le muscle tenseur du voile du palais est lui situé en dehors de l'espace muqueux (en dehors du fascia pharyngo-basilaire).

II. Rappel anatomo-pathologique :[1]

Les cancers du cavum peuvent être épithéliaux, mésenchymateux, lymphoïdes ou neuro-ectodermiques. le plus fréquent est le NPC, dont l'incidence varie considérablement d'une région à l'autre.

Les NPC naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, ils se développent au niveau de la muqueuse épithéliale, ils envahissent ensuite la sous-muqueuse pour atteindre les régions adjacentes : fosses nasales, oropharynx, espaces para-pharyngés et la base du crâne (avec possible atteinte des nerfs crâniens). Le diagnostic histologique s'effectuera à partir des fragments biopsiques prélevés au niveau du cavum au cours d'une endoscopie, ou à partir d'une lymphadénectomie cervicale chirurgicale. Les formes sous muqueuses passent inaperçues à l'endoscopie, d'où l'intérêt de l'imagerie dans ces formes qui permet d'orienter le site de biopsie pour le diagnostic histologique.

1. Carcinomes :

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. Il existe des carcinomes épidermoïdes non kératinisants, kératinisants et basaloïdes :

- OMS type 1 : carcinome épidermoïde kératinisant.
- OMS type 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant.
- OMS type 3 : carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT).

✚ Macroscopie :

La tumeur peut se présenter sous la forme d'un bourrelet lisse dans la muqueuse, d'un nodule discret et surélevé avec ou sans ulcération de surface, ou d'une masse infiltrante. Dans certains cas, il n'y a pas de lésion grossièrement visible.

✚ Microscopie :

Les carcinomes épidermoïdes bien différenciés sont rares dans les zones d'endémie et plus fréquents dans les zones de faible incidence. Ce type de carcinomes est caractérisé par une différenciation squameuse évidente avec des ponts intercellulaires et des dépôts de kératine d'aspect perlé. (Figure 14)

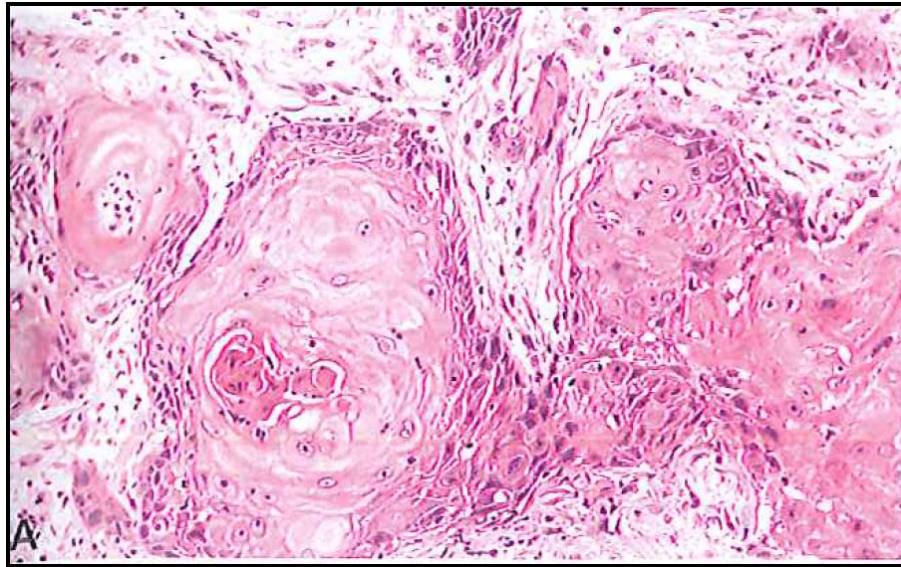


Figure 14 : Carcinome épidermoïde kératinisant bien différencié du nasopharynx. [1]

En ce qui concerne les carcinomes épidermoïdes non kératinisants, leur différenciation squameuse n'est pas nette, les cellules tumorales présentent un arrangement stratifié non syncytial et ont des contours réguliers et nets avec un aspect pavimenteux et absence de sécrétion de mucine. (Figure 15)

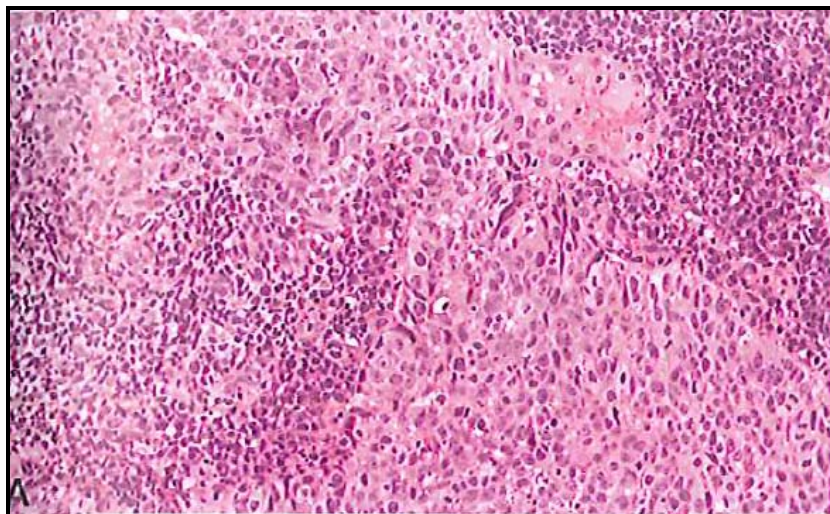


Figure 15 : Carcinome épidermoïde non kératinisant du nasopharynx. [1]

Les carcinomes épidermoïdes indifférenciés (UCNT) sont les plus fréquents en zone d'endémie, leur prolifération est lympho-épithéliale faite de cellules agencées en masses plus ou moins régulières avec des noyaux ronds ou ovales vésiculeux à nucléole proéminent. Les limites cellulaires sont indistinctes et la tumeur apparaît sous forme syncytiale. La tumeur étant indifférenciée et les lymphocytes abondants, le diagnostic différentiel avec le lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules ou plus rarement le lymphome hodgkinien nécessite un complément d'étude immunohistochimique pour confirmer le diagnostic d'UCNT. La mise en évidence des cytokératines (AE1/AE3) dans les cellules tumorales et la négativité des marqueurs lymphoïdes (CD20/CD5) permettent de retenir le diagnostic d'UCNT. (Figure 16)

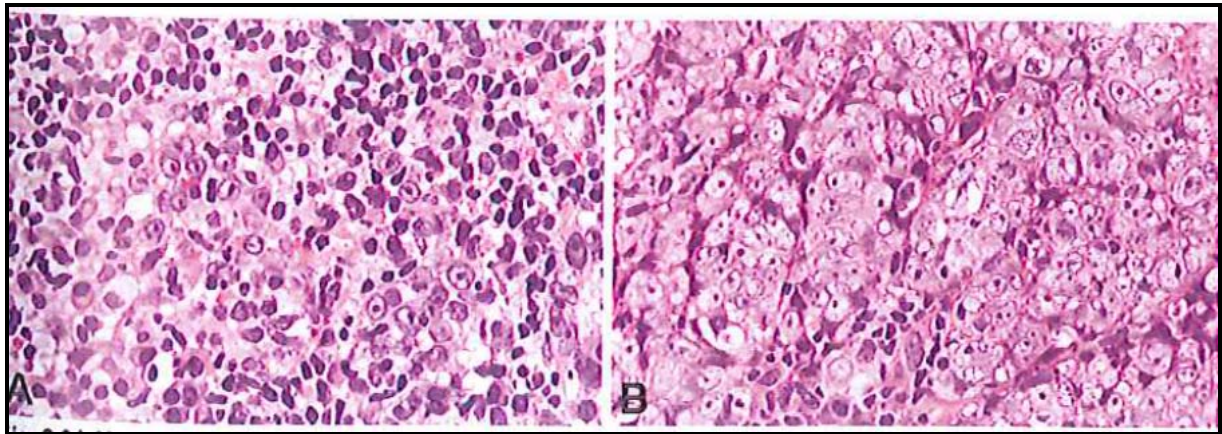


Figure 16 : Carcinome épidermoïde indifférencié du nasopharynx. [1]

La détection de l'EBV dans les cellules tumorales est surtout utile dans le cadre d'une métastase ganglionnaire d'un carcinome peu différencié à primitif inconnu, car sa positivité suggère fortement une origine nasopharyngée. Elle peut se faire par immunohistochimie (IHC) par la mise en évidence d'un marquage positif LMP-1 (latent membrane protein-1) ou par hybridation in situ (HIS). (Figures 17. 18)

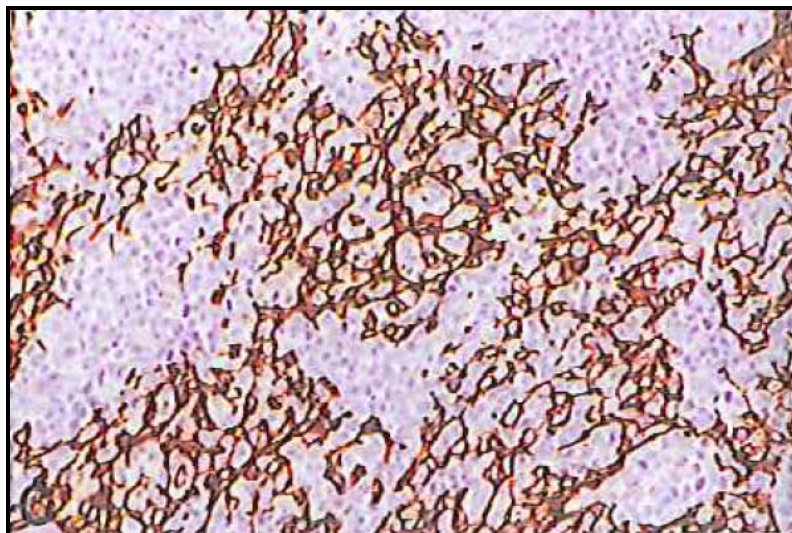


Figure 17 : Immunomarquage de cytokératines dans un UCNT. [1]

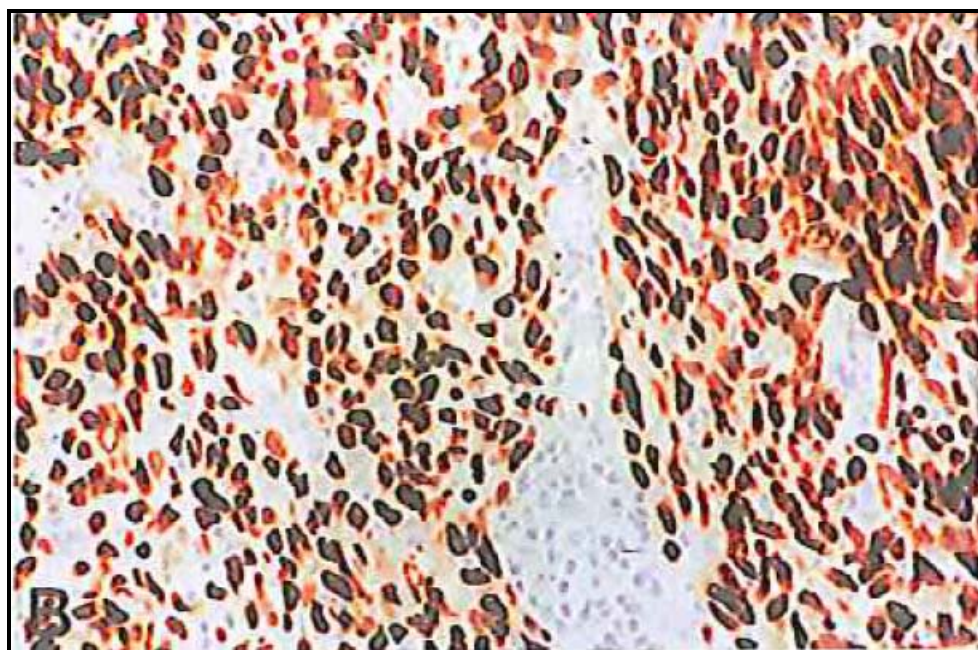


Figure 18 : Hybridation in situ des microARN d'EBV (EBER) d'un UCNT. [1]

Le carcinome épidermoïde basaloïde est morphologiquement identique aux tumeurs qui se produisent plus fréquemment dans d'autres sites de la tête et du cou et a été rarement signalé comme une tumeur primitive du nasopharynx. L'EBV peut être positif, en particulier dans les groupes ethniques à forte incidence. (Figure 19)

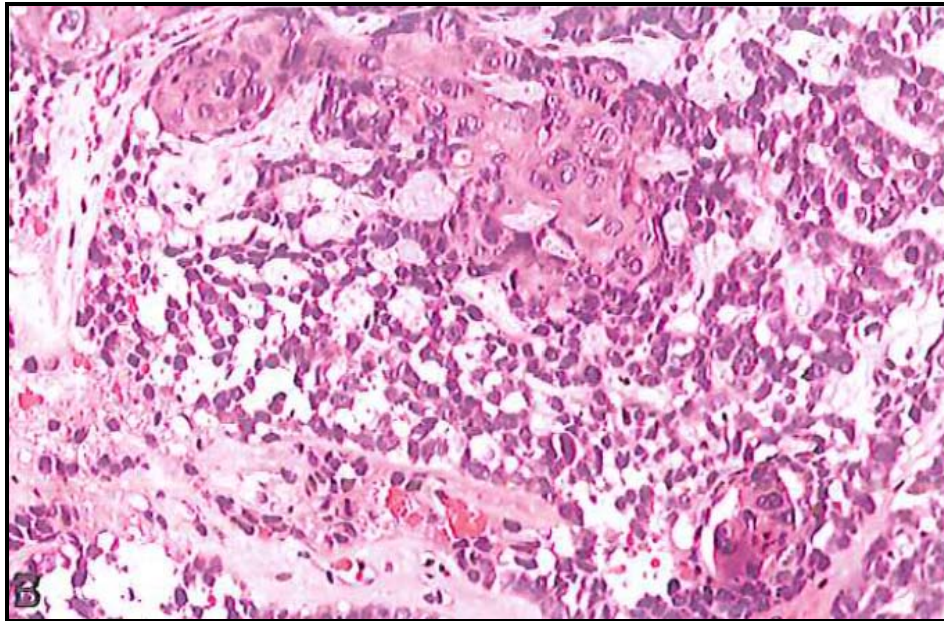


Figure 19 : Carcinome basaloïde du nasopharynx. [1]

Les biopsies sont en général de petite taille, leur interprétation peut être difficile sur la biopsie initiale et surtout sur les biopsies de contrôle après radiothérapie, en raison des remaniements cicatriciels et dystrophiques post-radiques.

2. Lymphomes :

Il s'agit souvent d'un lymphome nasosinusal et nasopharyngé d'architecture diffuse et le plus souvent constitué de grandes cellules immunoblastiques de haute malignité.

Les lymphomes nasopharyngés représentent environ 15 % de tous les lymphomes de la tête et du cou.

Le lymphome B diffus à grandes cellules est le type le plus fréquent (Figure 20), suivi des lymphomes à cellules NK et à cellules T. Les lymphomes à cellules NK et à cellules T sont plus fréquents en Asie que dans les pays occidentaux.

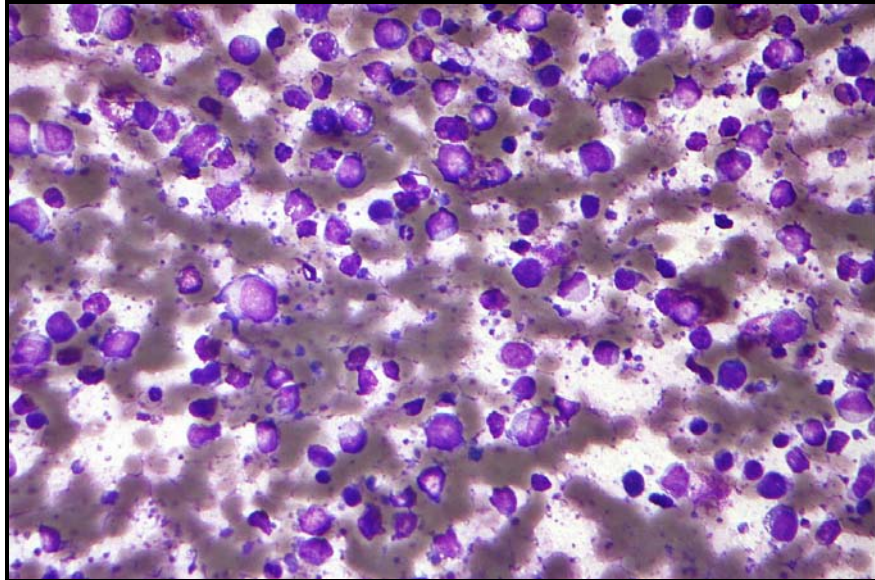


Figure 20 : Lymphome B diffus à grandes cellules. [1]

3. Adénocarcinome papillaire nasopharyngé :

L'adénocarcinome papillaire nasopharyngé est un adénocarcinome de bas grade avec une architecture papillaire prédominante. Il représente moins de 1 % des cancers du cavum, et peut être trouvé chez les patients de tout âge (9 à 64 ans). Sur le plan macroscopique, la tumeur est exophytique et apparaît papillaire, polypoïde ou nodulaire. Sur le plan microscopique, elle est composée de papilles arborisées, avec des noyaux fibro-vasculaires hyalinisés et des glandes.

Les papilles sont tapissées d'une seule couche de cellules cuboïdales à cylindriques, qui ont une quantité modérée de cytoplasme éosinophile, les noyaux sont ronds ou ovales et ont une irrégularité modérée de la membrane avec une chromatine claire. Des calcifications psammomateuses sont observées dans environ un tiers des cas. la tumeur exprime EMA (Epithelial Membrane Antigen), CK5/6 (Cytokeratin5/6), et souvent CK7 (Cytokeratin 7). (Figure 21)

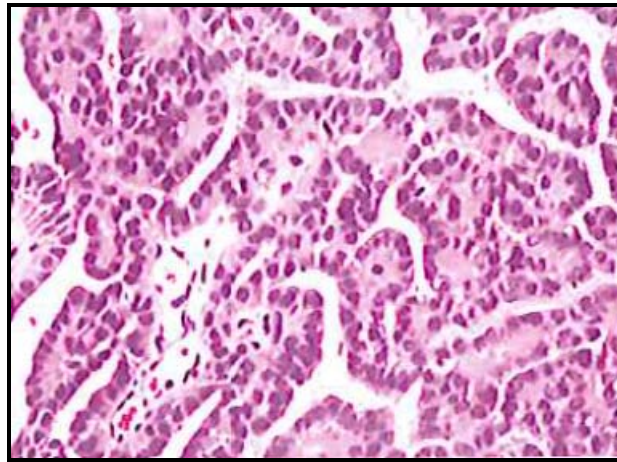


Figure 21 : adénocarcinome papillaire du nasopharynx. [1]

4. Les tumeurs des glandes salivaires :

- Le carcinome adénoïde kystique :

le carcinome adénoïde kystique est une tumeur maligne des glandes salivaires à croissance lente, composée de cellules néoplasiques épithéliales et myoépithéliales qui se présentent sous des formes tubulaires, cribriiformes et solides. Environ 2 à 8 % de ces tumeurs touchent le nasopharynx soit isolé, soit par propagation à partir du tractus nasosinusal.

5. Autres tumeurs :

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

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 rares voire exceptionnelles chez l'adulte.

III. Modalités d'extension : [8.13]

1. Extension locorégionale :

a. De proche en proche :

La première voie d'extension des tumeurs nasopharyngées est de proche en proche (Figure 22) : le cancer du nasopharynx naît souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, puis s'étend dans la sous-muqueuse en infiltrant précocement le muscle élévateur du voile du palais, ce qui limite l'ouverture de la trompe d'Eustache et peut donner une otite rétionnelle (otite séromuqueuse). Il progresse vers les points de faiblesse connus au niveau du fascia pharyngobasilaire et peut s'étendre :

- ✚ Vers l'avant : il atteint les fosses nasales (car il n'existe pas de barrière anatomique avec le nasopharynx), puis la fosse ptérygopalatine qui constitue un carrefour entre la cavité nasale et latéralement la fosse infra-temporale (avec un risque d'atteinte des muscles masticateurs et du nerf mandibulaire V3 passant entre les muscles ptérygoïdiens puis par le foramen ovale), en arrière le canal ptérygoïdien (qui relie la fosse ptérygopalatine à l'apex pétreux), en haut le foramen rotundum (avec risque d'atteinte du nerf maxillaire V2) et la fissure orbitaire inférieure.
- ✚ Latéralement : l'atteinte de l'espace para-pharyngé signe soit un passage par le sinus de Morgagni soit un franchissement direct du fascia pharyngobasilaire. À partir de l'espace para-pharyngé, la tumeur peut atteindre l'espace masticateur et la grande aile du sphénoïde.
- ✚ En arrière : la tumeur peut envahir l'espace rétro-pharyngé puis l'espace pré-vertébral et sur le côté l'espace carotidien avec un risque d'atteinte des nerfs mixtes IX, X, XI et XII.
- ✚ En bas : étant donné l'absence de barrière anatomique entre le rhinopharynx et l'oropharynx, on peut observer une extension sous muqueuse directe vers l'oropharynx au niveau des loges amygdaliennes.

- ✚ En haut : on peut observer une extension directe au clivus et à l'os sphénoïde puis au cerveau.

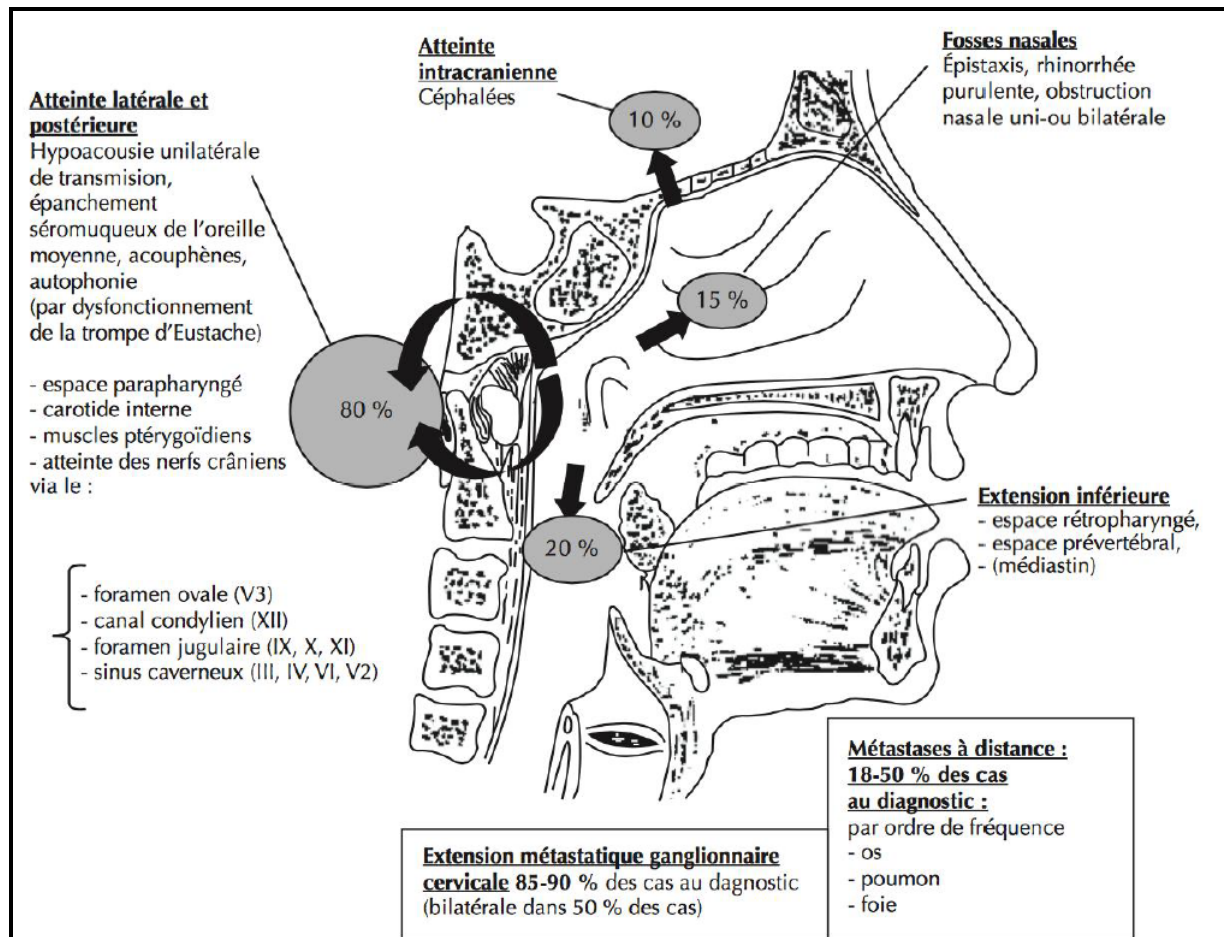


Figure 22 : Voies d'extension locale du cancer du nasopharynx. [13]

b. Par les foramens de la base de crane :

La complexité de la radiothérapie du cancer du cavum provient d'une autre voie d'extension passant par les foramens de la base du crâne. La principale voie d'atteinte du sinus caverneux passe par le foramen ovale devant le foramen lacerum. Dans 60,7 % des cas ce sont les deux foramens combinés.

En cas d'extension rhinopharyngée antérieure ou latérale, le cancer peut atteindre le foramen ovale, dans lequel passe le nerf mandibulaire V3, avant de s'étendre verticalement vers

la fosse cérébrale moyenne et vers le sinus caverneux par l'intermédiaire du ganglion trigéminal. En cas d'atteinte supérieure, l'atteinte du foramen lacerum permet également une extension de la maladie au sinus caverneux. Dans le cas du carcinome adénoïde kystique, la présentation clinique est classiquement liée aux modalités d'extension particulières de ce type histologique : les cellules tumorales ont tendance à infiltrer la gaine des nerfs adjacents et à se propager le long des nerfs, les symptômes révélateurs sont alors des douleurs ou des troubles de la sensibilité de la face. Cependant, il faut se rappeler que les symptômes sont souvent frustes, ce qui explique le retard fréquent du diagnostic.

Les examens d'imagerie complètent le bilan diagnostique, une TDM ou une IRM de la tête et du cou permettent d'apprécier au mieux les extensions locorégionales de la tumeur, et en particulier les extensions péri-nerveuses, franchissant ou non les foramens de la base du crâne, et les atteintes orbitaires. (Figures 23. 24)

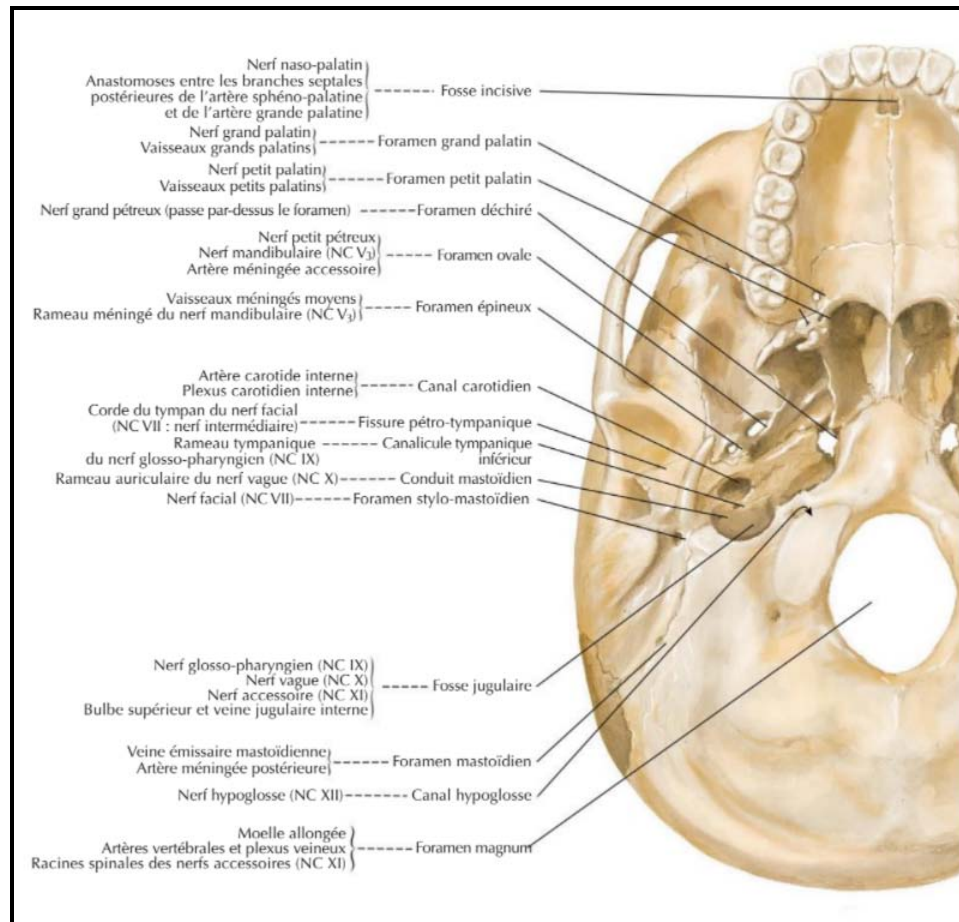


Figure 24 : vue inférieure des foramens de la base du crâne. [8]

2. Extension ganglionnaire :

Les cancers du cavum diffusent rapidement dans les ganglions régionaux qui est d'ailleurs la circonstance révélatrice prédominante. Les adénopathies cervicales sont fréquentes et le premier relais est le groupe rétro-pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylien antérieur), détectable sur la TDM et en théorie palpable par le toucher endo-buccal. La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence du nerf accessoire et de la veine jugulaire interne avec en particulier, un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde, caractéristique des tumeurs du nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques. L'atteinte des ganglions sus claviculaires est associée à un plus mauvais pronostic.

3. Extension métastatique :

Les métastases à distance sont rares au moment du diagnostic. Ils représentent la circonstance la plus fréquente des échecs thérapeutiques et sont le plus souvent osseuses axiales ou plus rarement hépatiques ou pulmonaires.



**MATÉRIELS ET
MÉTHODES**



I. Cadre et période d'étude :

Nous avons rapporté, à travers une étude descriptive rétrospective, une série de 37 cas présentant un cancer du cavum, colligés au service ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, entre janvier 2015 et décembre 2019.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude, tous les patients admis à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, chez qui un cancer du cavum a été confirmé histologiquement sur une biopsie du cavum ou une lymphadénectomie cervicale avec des dossiers complets.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude, les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable. Ainsi que les processus tumoraux sans preuve histologique de malignité.

III. Méthode :

1. Méthode de recueil des données :

Le département des archives qui se trouve au sein du service d'oncologie, ainsi que le service d'ORL ont été consultés pour avoir accès aux bases des données concernant les malades atteints d'un cancer du cavum, pendant la période précitée. Et à partir de ces deux bases, les dossiers ont été extraits pour l'exploitation, en prenant en considération les règles globales d'éthique.

Le recueil des données a été fait à partir :

- Des registres des entrants.
- Des dossiers d'hospitalisation.
- Des comptes rendus d'anatomo-pathologie.
- Des données de l'imagerie.

- Des fiches de protocoles thérapeutiques et de suivi.

2. Définition des variables analysées :

Pour la réalisation de notre travail, nous avons élaboré une fiche d'exploitation (annexe 1) établie pour chaque patient ; comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude :

- ***Les données épidémiologiques :***

Les données épidémiologiques : l'âge, le sexe, l'origine géographique.

Les données cliniques : les antécédents personnels et familiaux, le motif de consultation, la date du début des symptômes, les signes fonctionnels et les signes physiques (l'examen clinique complet y compris de la sphère ORL, des ganglions et des paires crâniennes).

- ***Les données anatomopathologiques :***

Ont été Basé sur la biopsie du cavum au cours d'une cavoscopie (après préparation des fosses nasales par une solution anesthésique et vasoconstrictrice ou sédation) ou sur l'ablation d'une adénopathie cervicale.

L'examen anatomopathologique a permis de confirmer le diagnostic et de préciser le type histologique du cancer selon la classification de l'OMS.

- ***Le bilan d'extension et classification :***

Le bilan radiologique : une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) de la tête et du cou, une radiographie du poumon et une échographie abdominale ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM-TAP), une scintigraphie osseuse et un scanner cérébral selon les signes d'appel cliniques.

Le bilan biologique : notamment la numération formule sanguine (NFS), la fonction rénale (urée, créatininémie), la fonction hépatique et l'ionogramme sanguin réalisés avant chaque cure, afin d'identifier les toxicités thérapeutiques chez ces patients.

La classification a été basée sur le stade TNM/UICC 2016 (Annexe 2).

- ***La stratégie thérapeutique :***

- Chimiothérapie (CTH) :

- Chimiothérapie d'induction (néoadjuvante), chimiothérapie adjuvante ou chimiothérapie palliative : Protocole, dose administrée, nombre des cures et leur intervalle.

- Radiothérapie (RTH) :

- Date de début de la radiothérapie, site d'irradiation (cavum, aires ganglionnaires), nombre de séances par semaine, dose délivrée par séance, date de fin de traitement.

- Chimio-radiothérapie concomitante (RCC).

- Chirurgie :

- Sur les ganglions et sur la tumeur.

- ***Les aspects évolutifs et le pronostic :***

Le suivi était clinico-radiologique : l'examen clinique, l'imagerie, l'examen anatomopathologique, le rythme, la réponse au traitement et les complications de la chimiothérapie et la radiothérapie ainsi que leurs séquelles.

3. Analyse des données :

Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation (annexe1) et ont fait l'objet d'une saisie informatique des textes et graphiques à l'aide des logiciels Word et Excel.

L'analyse statistique a fait appel au calcul des pourcentages et des moyennes à l'aide d'un tableau Excel.



RÉSULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. La fréquence :

Nous avons colligé 37 cas de cancer du cavum répondant aux critères d'inclusion de notre étude, sur une période de 5 ans s'étendant entre janvier 2015 et décembre 2019. (Tableau I)

Nous avons une augmentation du nombre des cas au fil des années. (Figure 25)

Tableau I : Répartition des patients selon l'année d'admission.

Année d'admission	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre des cas	4	4	6	11	12

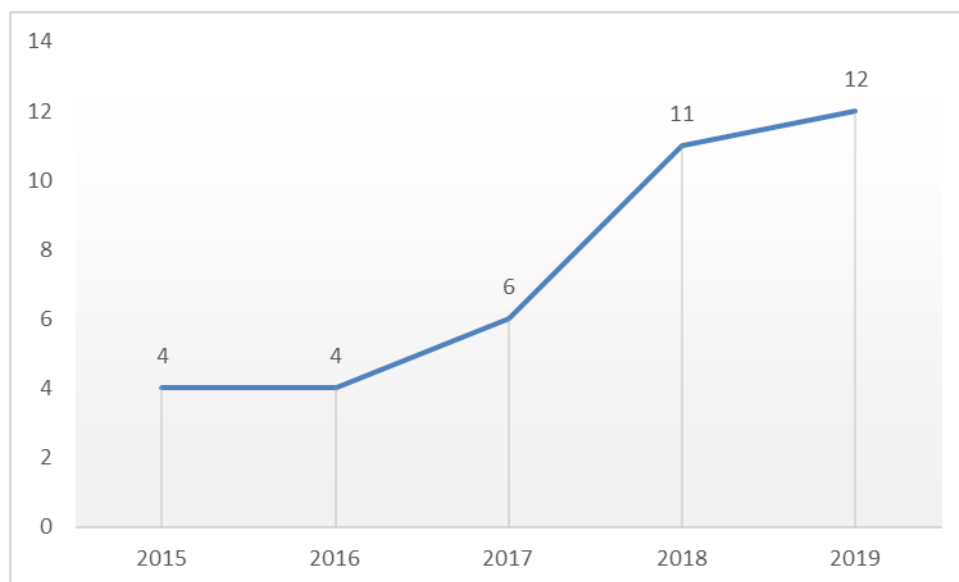


Figure 25 : Répartition des patients selon l'année d'admission.

2. Âge :

L'âge de nos patients variait entre 19 et 73 ans, avec une moyenne d'âge de 47.5 ans. La tranche d'âge la plus touchée était entre 41 et 50 ans (37.83 % des cas), suivie de la tranche d'âge entre 51 et 60 ans (27.03 % des cas). (Figure 26)

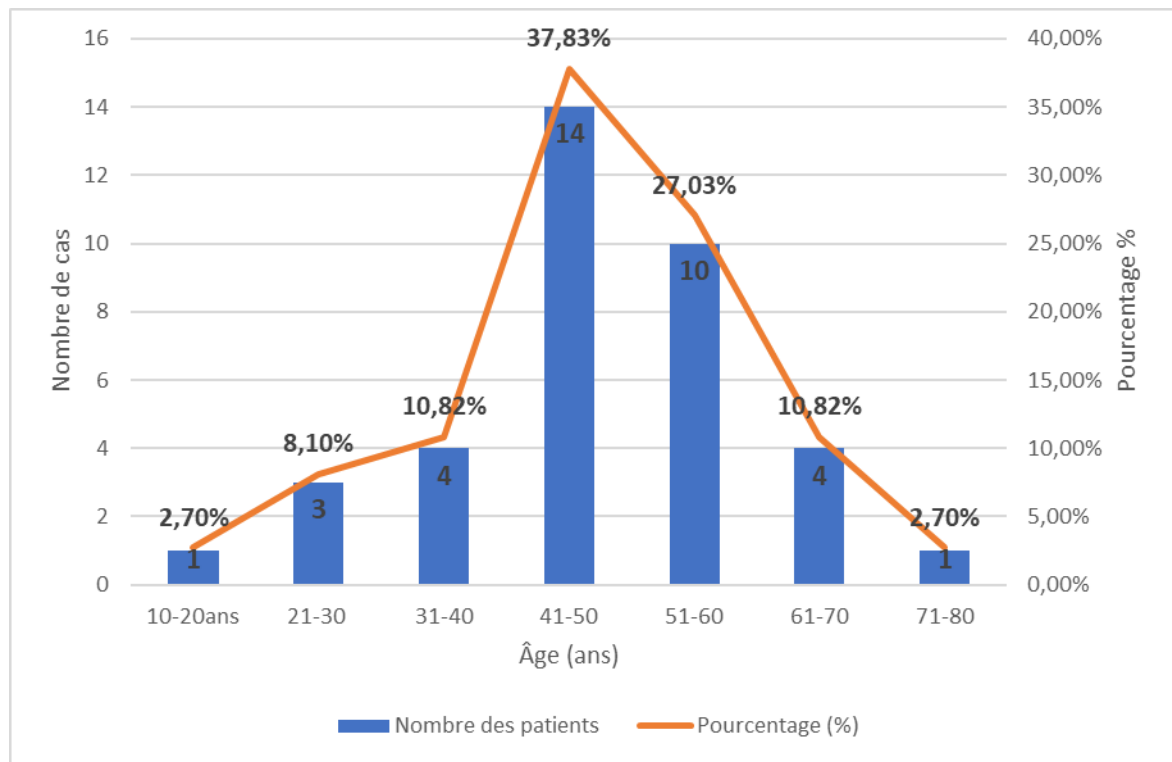


Figure 26 : Répartition des patients selon l'âge.

3. Sexe :

Dans notre série, nous avons noté une prédominance masculine avec 30 hommes (81.08 %) et 7 femmes (18.92 %), soit un sex-ratio de 4,2. (Figure 27)

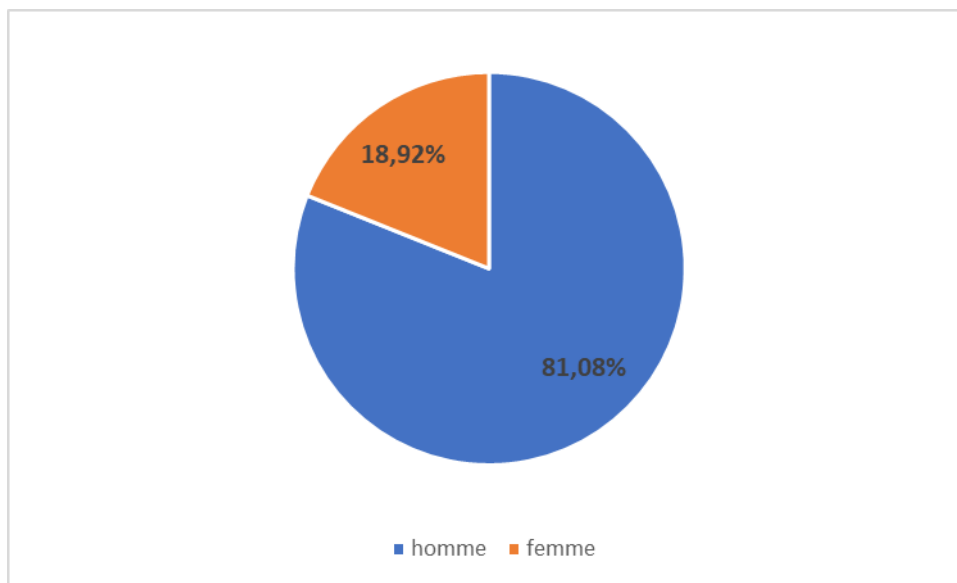


Figure 27 : Répartition des patients selon le sexe.

4. L'origine des patients :

Dans notre série, 23 patients étaient d'origine urbaine (62.16 % des cas). (Figure 28)

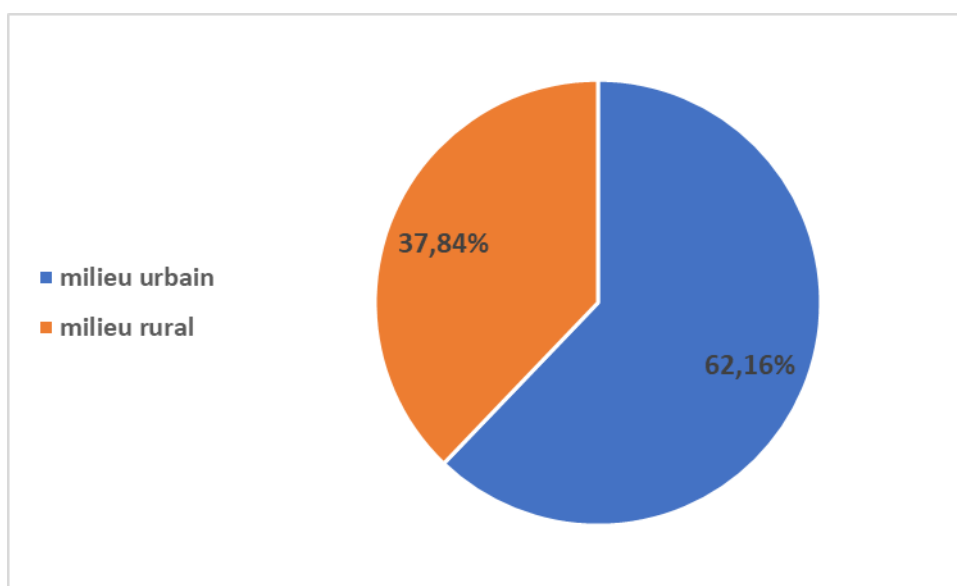


Figure 28 : Répartition selon l'origine des patients.

5. Profession :

La répartition des patients selon la profession était comme suit ;

Tableau II : Répartition des patients selon la profession.

Profession	Nombre des cas	Pourcentage (%)
Militaire en activité	17	45.94 %
Retraité militaire	11	29.73 %
Epouse, fils ou fille d'un militaire	9	24.33 %
Total	37	100 %

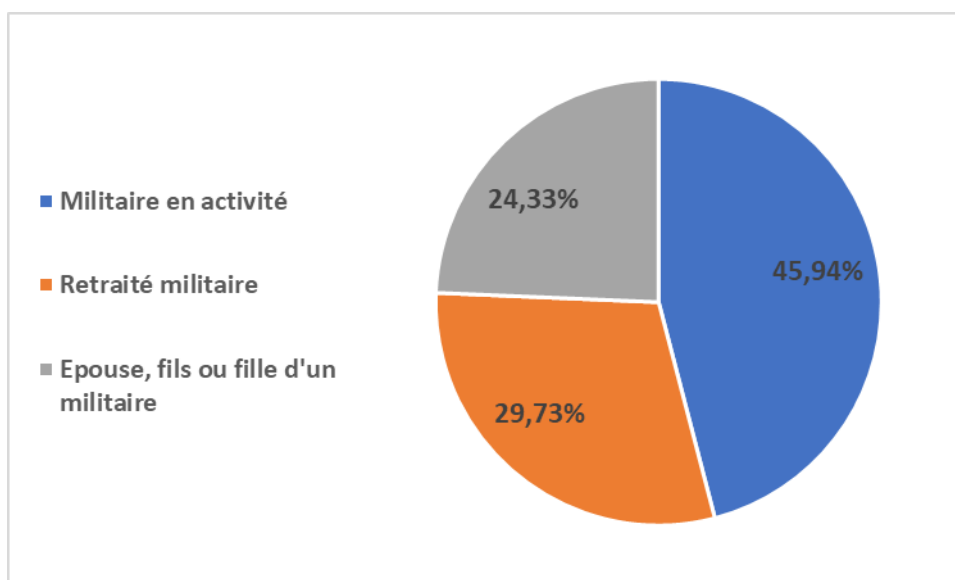


Figure 29 : Répartition des patients selon la profession.

L'ensemble de nos patients étaient sous la couverture de la mutuelle des FAR.

6. Antécédents :

Dans notre série, 19 patients (51.35 %) ont eu des antécédents tabagiques, huit patients (21.62 %) ont eu des antécédents de prise d'alcool, tandis que trois patients (8.10 %) ont eu une infection ORL dont la nature n'a pas été précisée. Quatre patients (10.81%) ont eu un antécédent familial du NPC chez un parent de premier degré. (Tableau III)

Tableau III : Répartition des patients selon les antécédents.

ATCD	Nombre de cas	Pourcentage
Tabac	19	51.35 %
Alcool	8	21.62 %
Infections ORL à répétition	3	8.10 %
Antécédent familial	4	10.81 %

II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation variait entre 1 mois et 24 mois, avec un délai moyen de 9 mois, faisant que le diagnostic soit souvent tardif. (Figure 30)

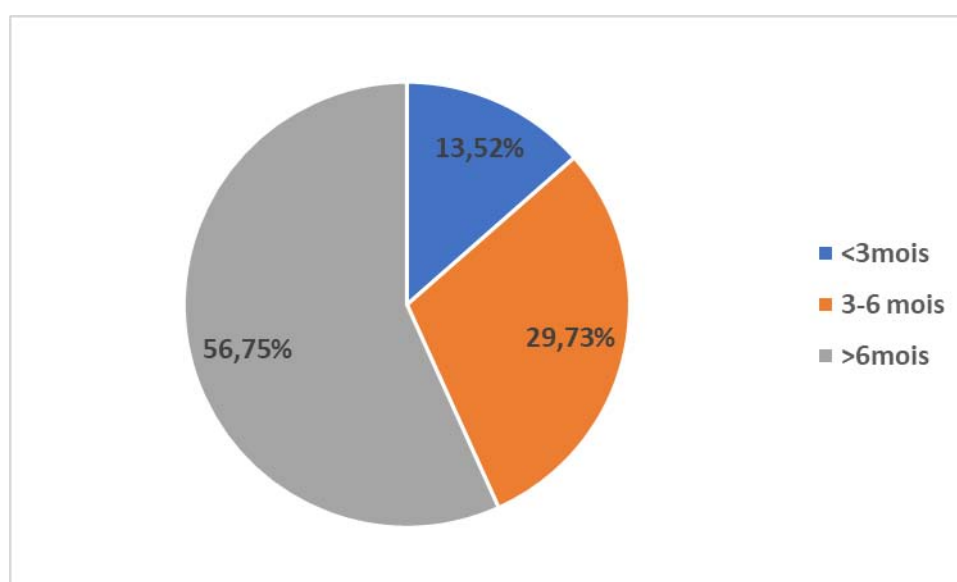


Figure 30 : Répartition des patients selon le délai de consultation.

2. Signes cliniques :

a. Signes fonctionnels :

Le tableau clinique était polymorphe. Les adénopathies cervicales ont été le motif de consultation le plus fréquent dans notre série. Elles ont été retrouvées chez 86,48 % des patients, suivies du syndrome rhinologique (59,45 %) puis le syndrome otologique (45,94 %), et en dernier le syndrome neurologique (29,72 %). (Tableau IV) (Figure 31)

Tableau IV : Répartition des patients selon les signes cliniques révélateurs.

Circonstance de découverte	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome ganglionnaire	32	86,48 %
Syndrome rhinologique	22	59,45 %
Syndrome otologique	17	45,94 %
Syndrome neurologique	11	29,72 %

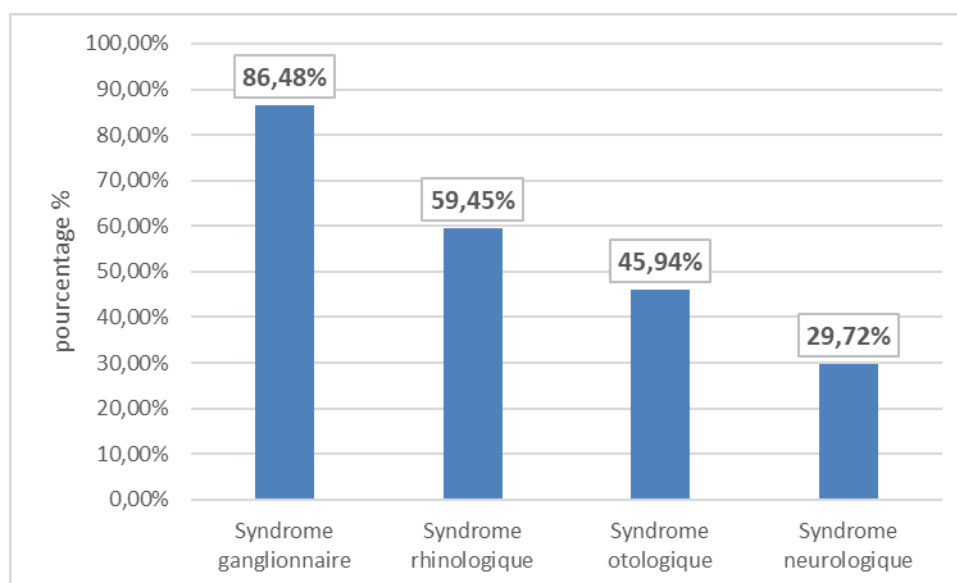


Figure 31 : Répartition des patients selon les signes cliniques révélateurs.

- **Syndrome ganglionnaire :**

Au moment du diagnostic, 86.48 % des patients ont consulté pour des adénopathies cervicales.

- **Syndrome rhinologique :**

Un syndrome rhinologique a été noté chez 22 patients (59.45 %). L'épistaxis récidivante était le signe le plus retrouvé à 40,54 % des cas (15 patients), puis l'obstruction nasale chez 12 patients (32.45 %), la rhinorrhée chez cinq patients (13.51 %) et la rhinolalie chez trois patients (8.10 %). (Figure 32)

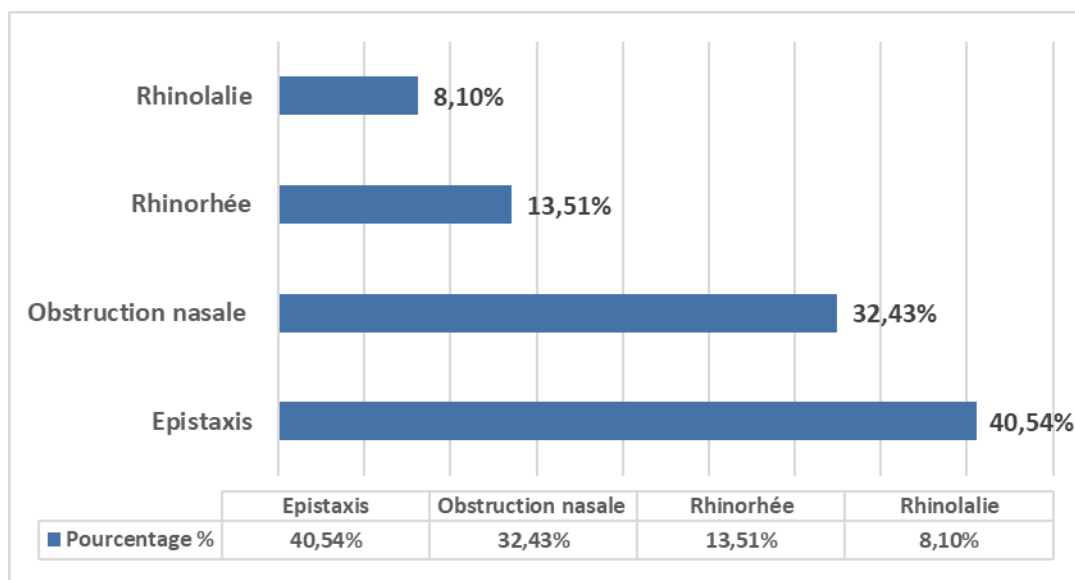


Figure 32 : Répartition des patients selon les signes rhinologiques.

- **Syndrome otologique :**

Le syndrome otologique a été signalé chez 17 patients (45.94 %) avec essentiellement une hypoacusie chez 13 patients (35.13 %), des otalgies chez sept patients (18.91 %), des

acouphènes chez six patients (16,21 %) et une sensation de plénitude d'oreille chez trois patients (8,10 %). (Figure 33)

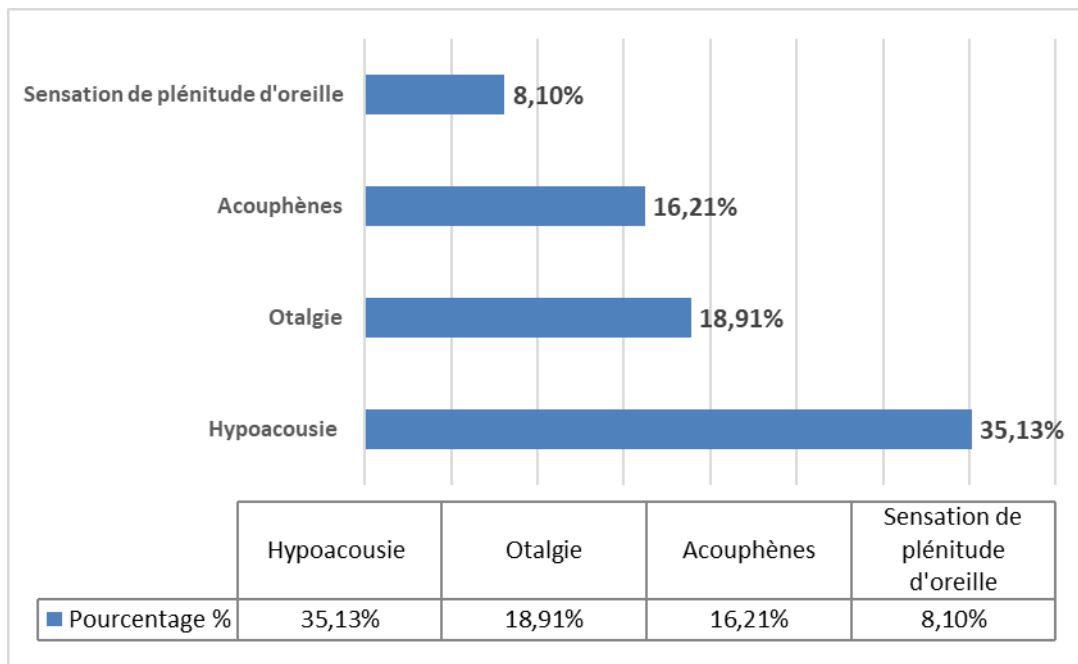


Figure 33 : Répartition des patients selon les signes otologiques.

- **Syndrome neurologique :**

Dans notre série, les signes neurologiques représentaient 29.72 % des cas. Ils ont été dominés par les céphalées rebelles aux antalgiques chez neuf patients (24.32 %). Par ailleurs nous avons retrouvé trois patients présentant une diplopie (8.10 %), des névralgies faciales chez deux patients (5.40 %), une dysphonie chez deux patients (5.40 %), une paralysie faciale chez un patient (2.70 %) et une dysphagie chez un patient (2.70 %). (Figure 34)

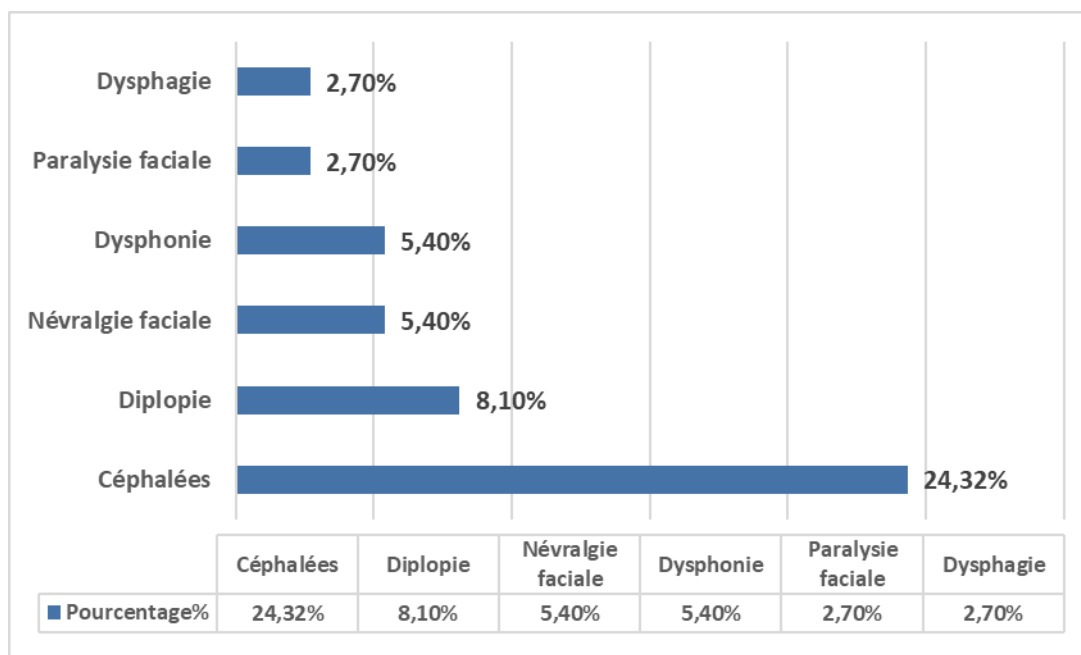


Figure 34 : Répartition des patients selon les signes neurologiques.

• **Signes généraux :**

Un seul patient a présenté un syndrome de Cushing soit 2.7 % des cas. Et trois patients ont présenté une altération de l'état général au moment du diagnostic soit 8.10% des cas.

b. **Signes physiques :**

Un examen clinique complet a été réalisé chez tous nos patients, comprenant un examen nasal avec une rhinoscopie antérieure et postérieure, un examen auditif avec une otoscopie, une audiométrie et un audiogramme. Ensuite, un examen de la cavité buccale, de l'oropharynx, des aires ganglionnaires cervicales et des paires crâniennes. Et enfin, un examen somatique général.

Une cavoscopie également a été faite chez tous nos patients afin de confirmer le diagnostic. Cette cavoscopie a permis de visualiser la tumeur, de définir sa taille et ses extensions. Et également la réalisation des biopsies pour confirmer le diagnostic et le type histologique de la tumeur. (Figures 35, 36)

✚ Aspect de la tumeur :

six patients ont présenté des tumeurs ulcérées soit 16.21 % des cas.

Onze patients ont présenté des tumeurs infiltrées (29.72 %).

Vingt patients ont présenté des tumeurs bourgeonnantes (54.05 %).



Figure 35 : Image endoscopique d'un UCNT du cavum de notre série.



Figure 36 : Image endoscopique d'un UCNT du cavum de notre série.

✚ Otoscopie :

six patients ont présenté une otite séro-muqueuse soit 16.22% des cas.

✚ Audiogramme :

Dix patients ont présenté une surdité de transmission (27.02 %) et trois patients ont présenté une surdité mixte (8.10 %). (Figure 37)

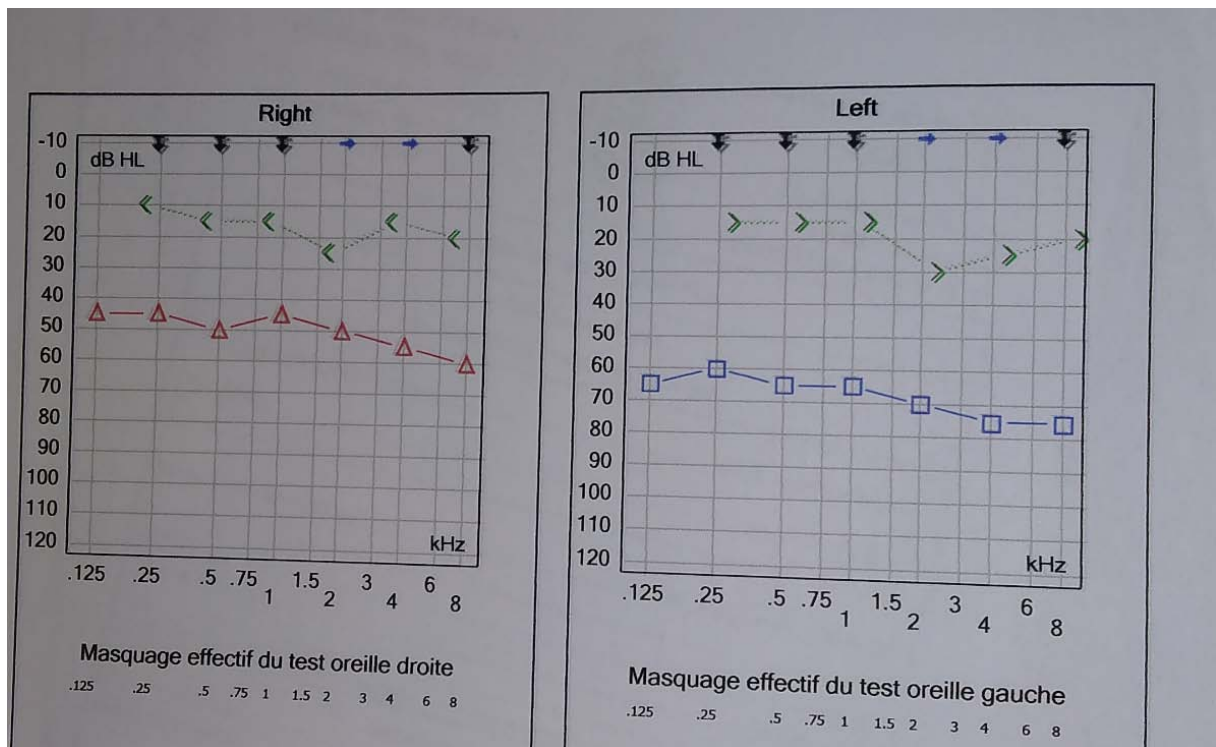


Figure 37 : Surdité de transmission chez un patient de notre série.

✚ L'examen des aires ganglionnaires :

Des adénopathies cervicales étaient présentes dans 32 cas soit 86,48 %. 21 patients avaient des adénopathies cervicales bilatérales (56.75 %), 11 patients avaient des adénopathies cervicales unilatérales (29.73 %), alors que cinq patients n'ont pas présenté un syndrome ganglionnaire (13.52 %). (Figure 38)

Le siège des adénopathies était jugulo-carotidien dans 48.65 % des cas, 18.92 % des cas présentaient à la fois des adénopathies cervicales jugulo-carotidiennes et spinales, dans 13.51 %

Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

des cas sous mandibulaires, 5.40 % des cas étaient spinales et 5.40% sus claviculaires. (Figure 39)

Chez 18 patients, la taille de l'adénopathie était entre 3 et 6 cm, soit 48.64% des cas alors que 14 patients avaient des adénopathies de moins de 3 cm, soit 37.83% des cas.

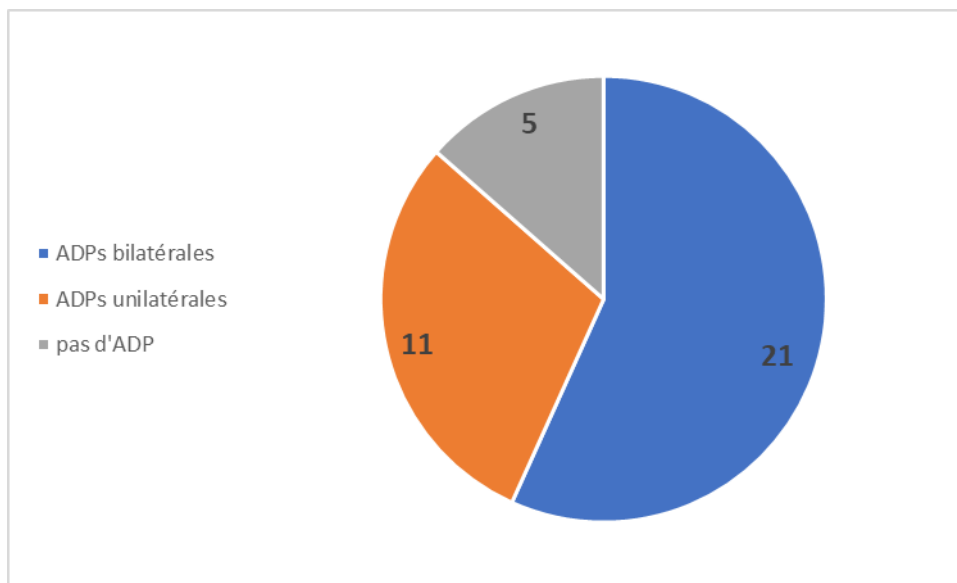


Figure 38 : Répartition des patients selon la bilatéralité des adénopathies.

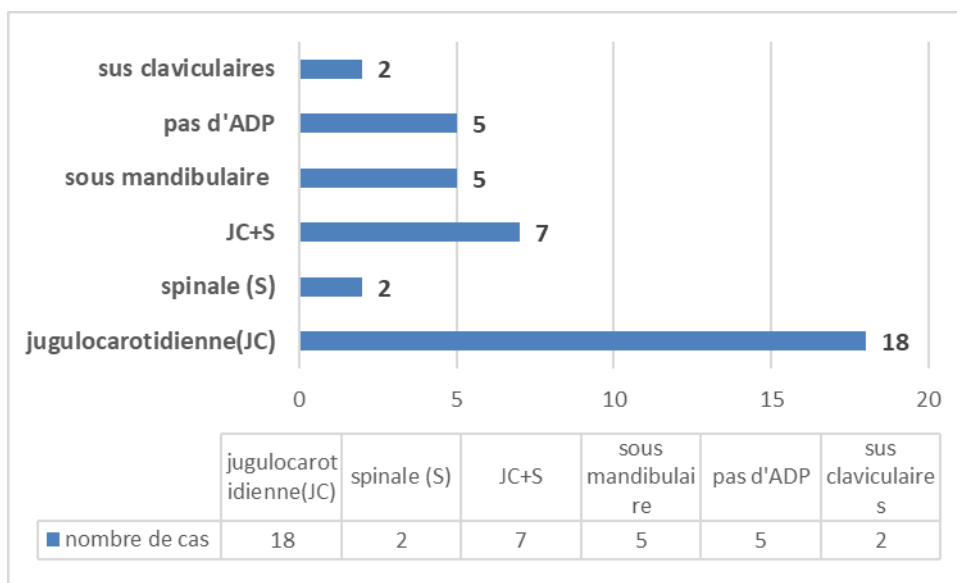


Figure 39 : Répartition des patients selon le siège des adénopathies.

III. Données anatomopathologiques :

1. Siège de la biopsie :

La confirmation du diagnostic est histologique, et se fait sur la biopsie du cavum ou sur l'ablation d'une adénopathie cervicale. Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'une biopsie du cavum à l'issue d'une cavoscopie, qui est réalisée sous anesthésie locale ou sous sédation.

2. Type histologique :

Le type histologique était un UCNT chez 35 patients soit 94.59 % des cas. On a retrouvé un lymphome type B diffus à grandes cellules chez deux patients soit 5.41 % des cas. (Figure 40)

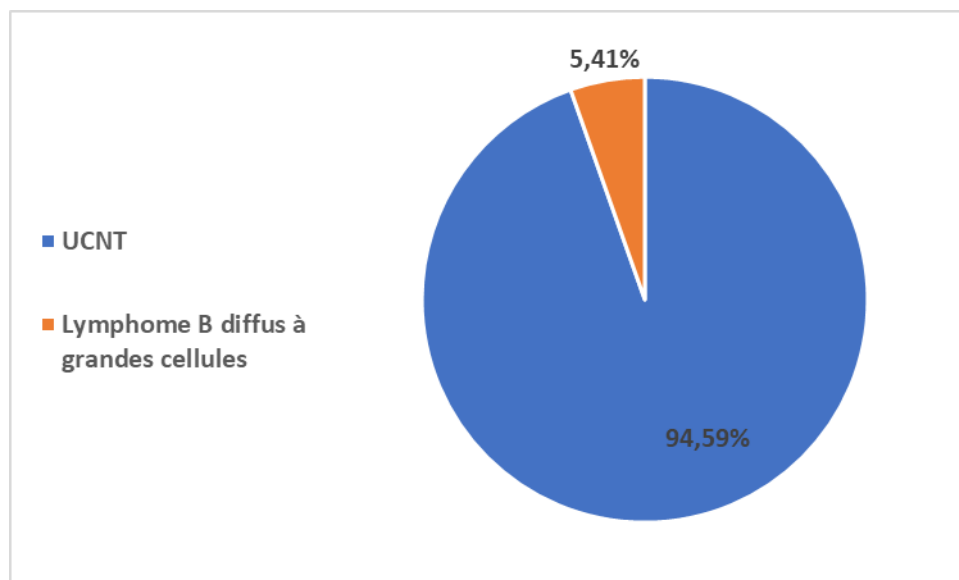


Figure 40 : Répartition des patients selon le type histologique.

IV. Données paracliniques :

1. Radiologie :

a. Bilan d'extension locorégionale :

• TDM / IRM du cavum :

Dans notre série, une TDM du cavum a été réalisé chez 24 patients (64.86 %), tandis que 13 patients ont bénéficié d'une IRM du cavum (35.14 %). Au terme de ce bilan, ont été renseignés : le siège de la tumeur, son extension aux structures de voisinage, et l'atteinte ganglionnaire lymphatique régionale.

L'imagerie a donc permis de mettre en évidence la présence d'un processus tumoral du cavum qui a touché la paroi postéro-supérieure chez 27.02 % des patients (10 cas), la paroi latérale gauche chez 21.62 % des patients (8 cas), la paroi latérale droite chez 18.92 % des patients (7 cas), la paroi postéro-latérale chez 10.82 % des patients (4 cas), le toit chez 8.10% des patients (3 cas) et la quasi-totalité du cavum chez 13.52% des patients (5 cas). (Figure 41)

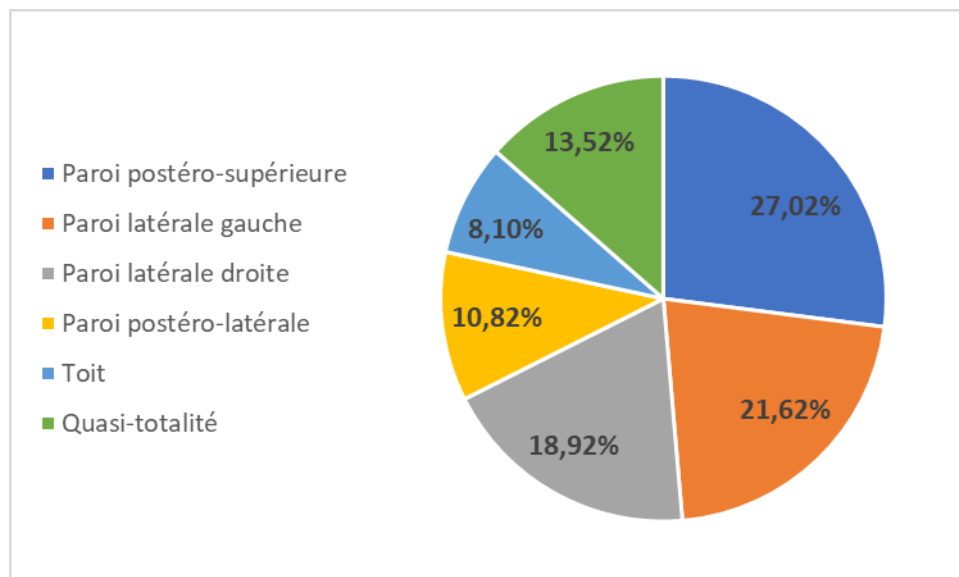


Figure 41 : Répartition des cas selon l'extension tumorale aux parois du cavum.

La figure 42 montre la répartition des patients selon l'extension locorégionale.

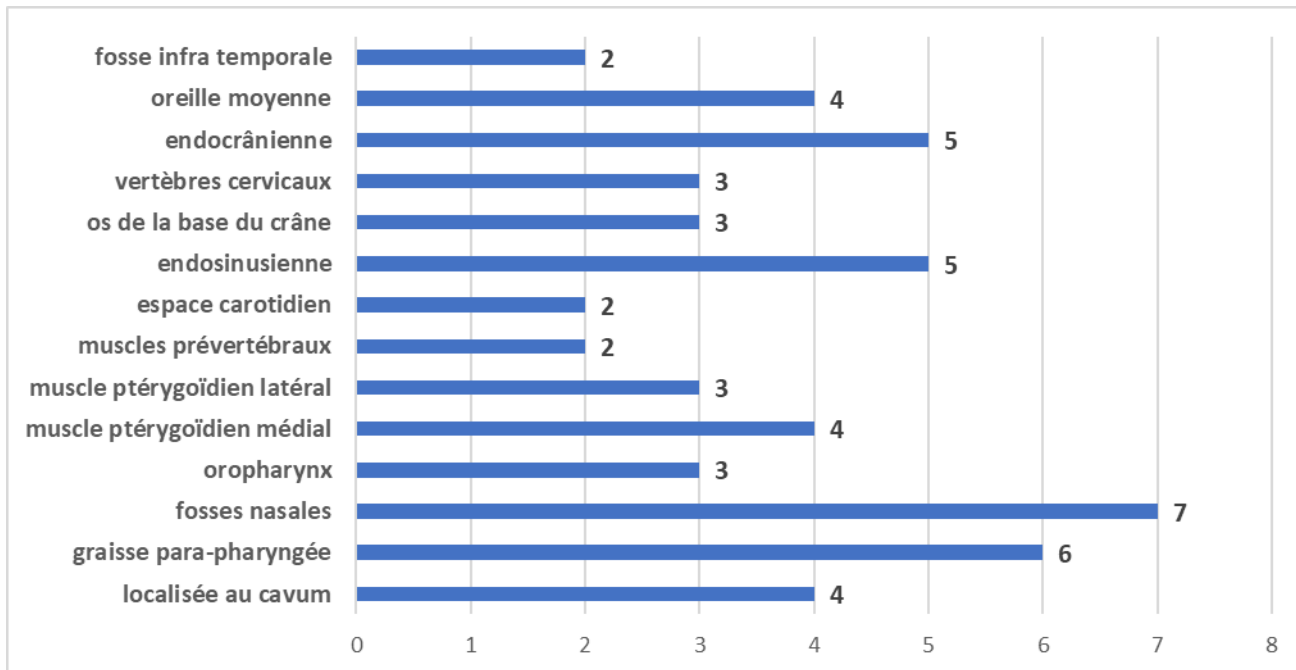


Figure 42 : Répartition des patients selon l'extension locorégionale.

Les figures 43, 44, 45, 46, 47, 48 et 49 montrent des coupes TDM réalisées chez un patient de notre série dans le cadre du bilan d'extension locorégionale (collection du service de radiologie de l'HMA).



Figure 43 : TDM en coupe axiale passant par le rhinopharynx, réalisée après une injection du produit de contraste en fenêtre parenchymateuse montrant une tumeur volumineuse du cavum centrée sur les parois postéro-supérieure et latérale surtout à droite en effaçant les replis muqueux de la paroi notamment la fossette de Rosenmüller et la trompe d'eustache (collection du service de radiologie de l'HMA).

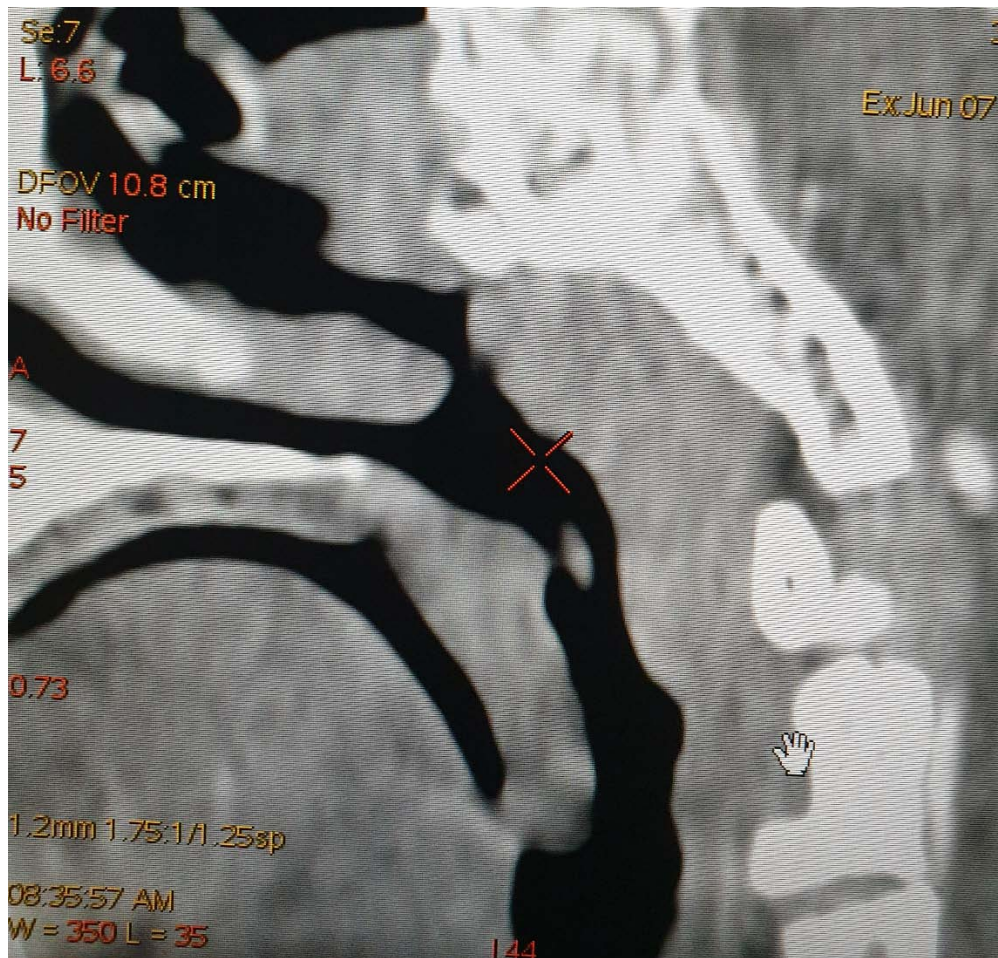


Figure 44 : TDM en coupe sagittale centrée sur le rhinopharynx en fenêtre parenchymateuse montrant un processus lésionnel tumoral de la paroi postéro-supérieure du cavum s'étendant en avant vers les fosses nasales et en bas jusqu'au limite supérieure de l'oropharynx (collection du service de radiologie de l'HMA).

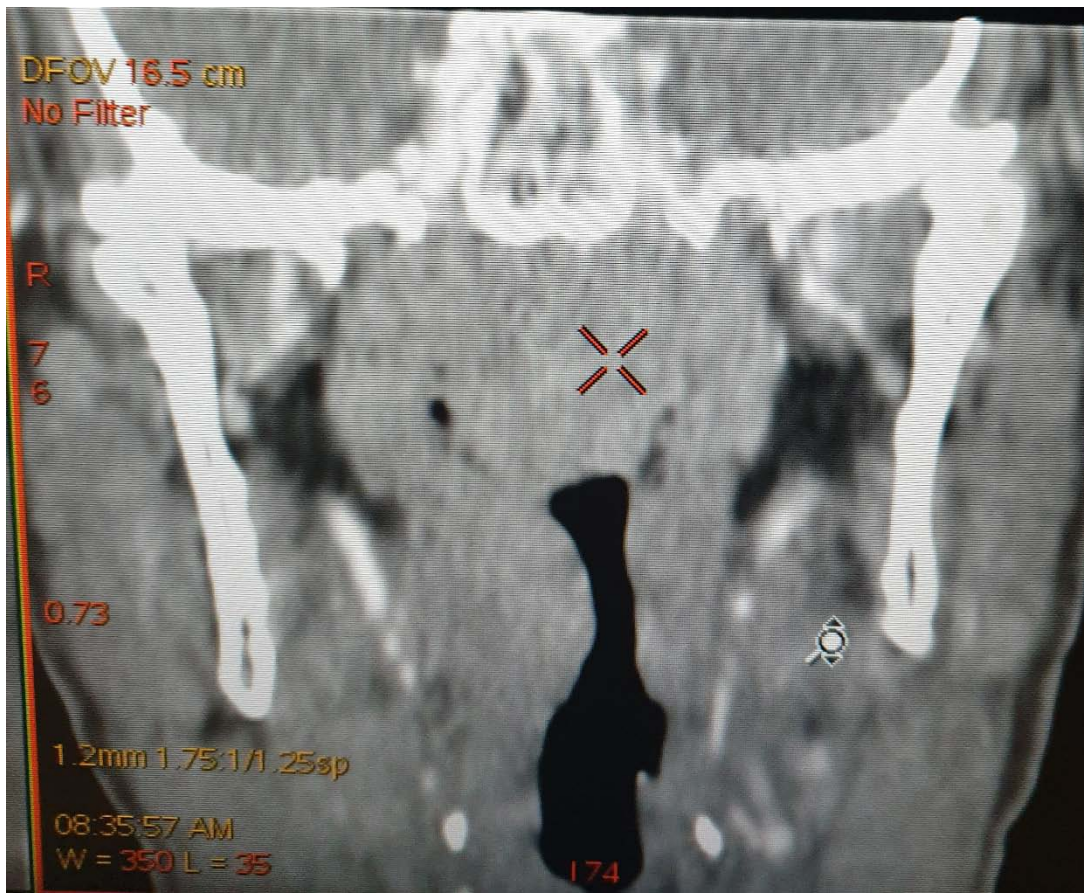


Figure 45 : TDM avec image en reconstruction coronale centrée sur le cavum qui met en évidence la présence d'un processus lésionnel tumoral de la paroi supérieure du cavum s'étendant vers les parois latérales avec prédominance à droite (collection du service de radiologie de l'HMA).

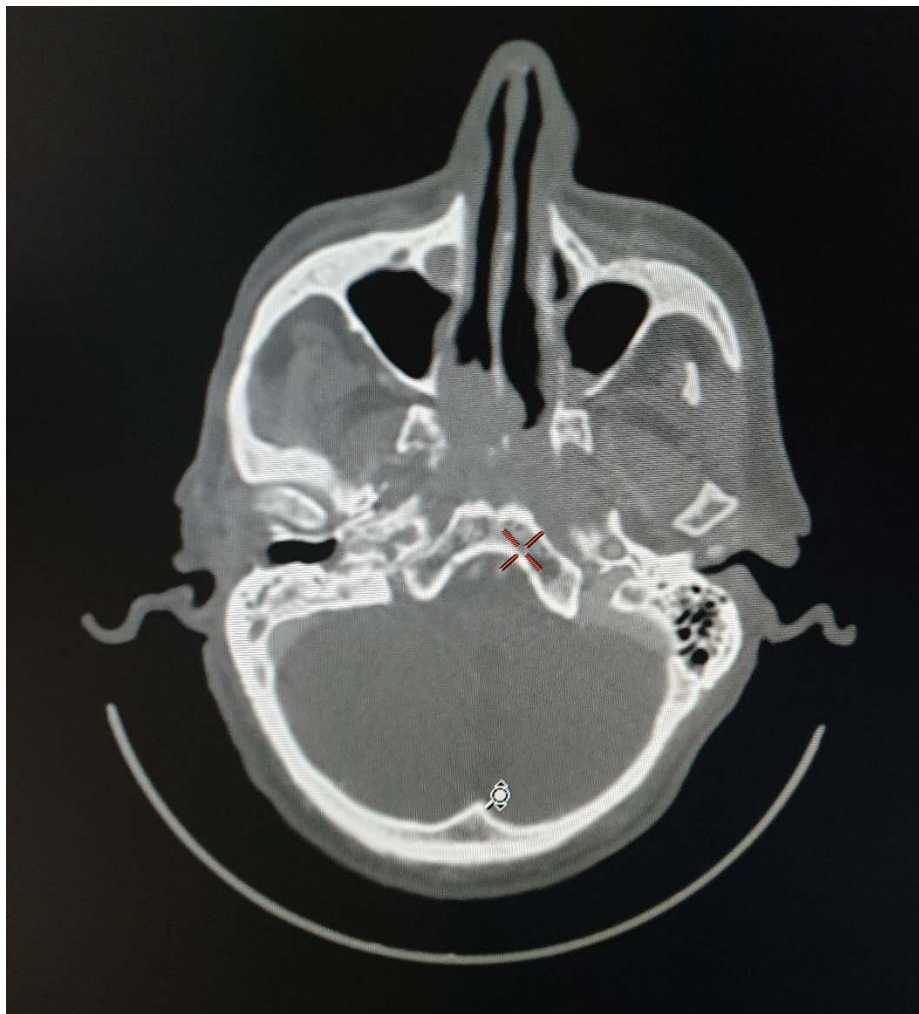


Figure 46 : TDM du cavum selon un plan axial, en fenêtre osseuse montrant un processus lésionnel tumoral du cavum érodant l'aile interne du ptérygoïde droit (collection du service de radiologie de l'HMA).



Figure 47 : TDM du cavum selon un plan sagittal en fenêtre osseuse montrant le processus lésionnel tumoral du cavum érodant le clivus (collection du service de radiologie de l'HMA).



Figure 48 : Coupe scanographique axiale, en fenêtre parenchymateuse après injection du produit de contraste montrant un processus lésionnel tumoral du cavum centré sur la paroi latérale avec de multiples adénopathies métastatiques sous angulo-maxillaires et sous mentonnières bilatérales avec prédominance droite (collection du service de radiologie de l'HMA).

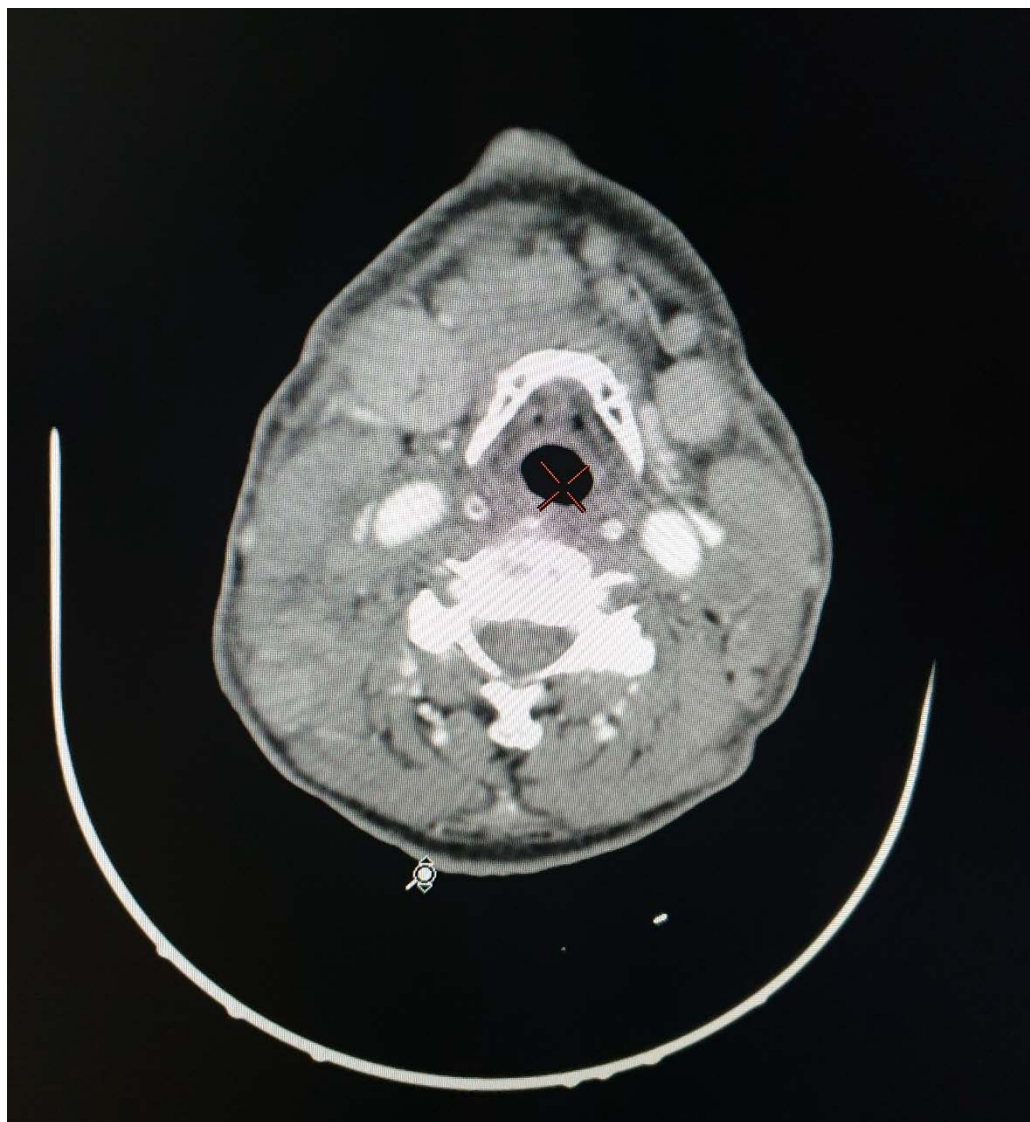


Figure 49 : Coupe scanographique axiale, en fenêtre parenchymateuse après injection du produit de contraste montrant de multiples adénopathies jugulo-carotidiennes métastatiques (collection du service de radiologie de l'HMA).

b. Bilan d'extension à distance : (Figure 50)

✚ Le couple échographie abdominale + Radiographie du thorax a été réalisé chez six patients (16.21 %) ne montrant pas de métastases.

✚ Les autres patients ont bénéficié d'une TDM-TAP d'emblée (31 patients : 83.78 % des cas). Elle a été normale pour 26 patients. Et a objectivé au niveau thoracique des métastases pulmonaires à type des micronodules et/ou des macronodules au niveau du parenchyme pulmonaire et des adénopathies médiastinales et/ou hilaires chez cinq patients. Au niveau abdomino-pelvien, l'imagerie a révélé des métastases hépatiques chez cinq patients, des métastases osseuses chez quatre patients à type de masses pariétales au niveau des muscles fessiers érodant l'os iliaque et des masses des muscles paravertébraux érodant les vertèbres. Ainsi que des adénopathies abdominopelviennes inter-aortico-caves et iliaques chez trois patients.

✚ La scintigraphie osseuse a été réalisée chez les patients ayant des signes d'appels, à type de douleurs osseuses, ainsi elle a été pratiquée chez 8 patients. Elle a été normale chez quatre patients et a révélé des localisations secondaires osseuses chez quatre patients confirmant ainsi les données de la TDM-TAP.

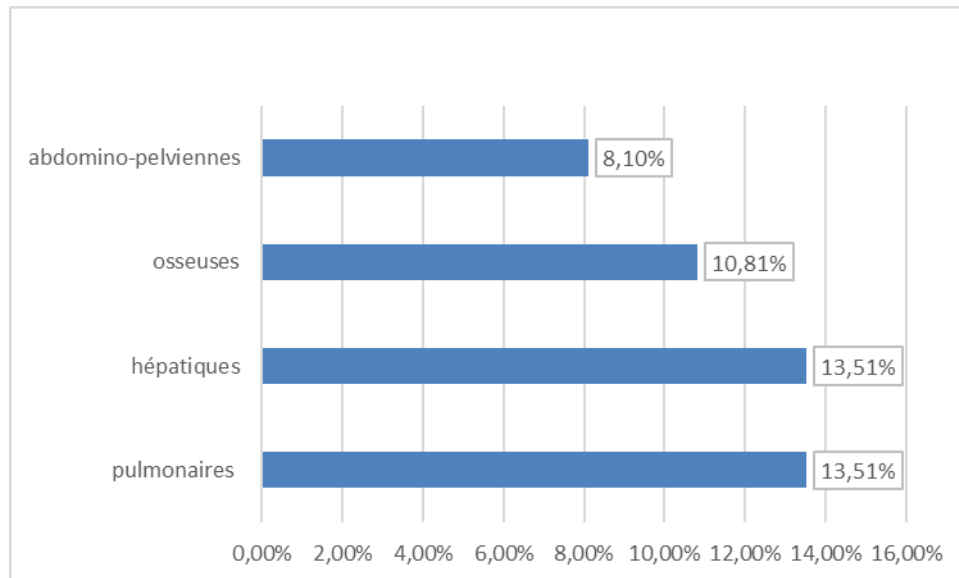


Figure 50 : répartition des patients selon les métastases à distance.

2. Biologie :

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

La NFS a objectivé une anémie chez cinq patients, une hyperleucocytose chez six patients et s'est révélée normale chez les autres patients.

Le bilan hépatique a objectivé des transaminases élevées chez trois patients.

Le bilan rénal a été anormal chez deux patients (créatinine élevée).

L'ionogramme sanguin a été anormal chez un seul patient (hyperkaliémie, hypernatrémie).

V. Classification TNM :

Les malades ont été classés selon la 8^{ème} édition (2016) de la classification TNM de l'UICC/AJCC (annexe 2).

1. T : (Figure 51)

- Quatre patients ont été classé T1 soit 10.81%.
- 9 patients ont été classé T2 soit 24.32%.
- 13 patients ont été classé T3 soit 35.13%.
- 11 patients ont été classé T4 soit 29.72%.

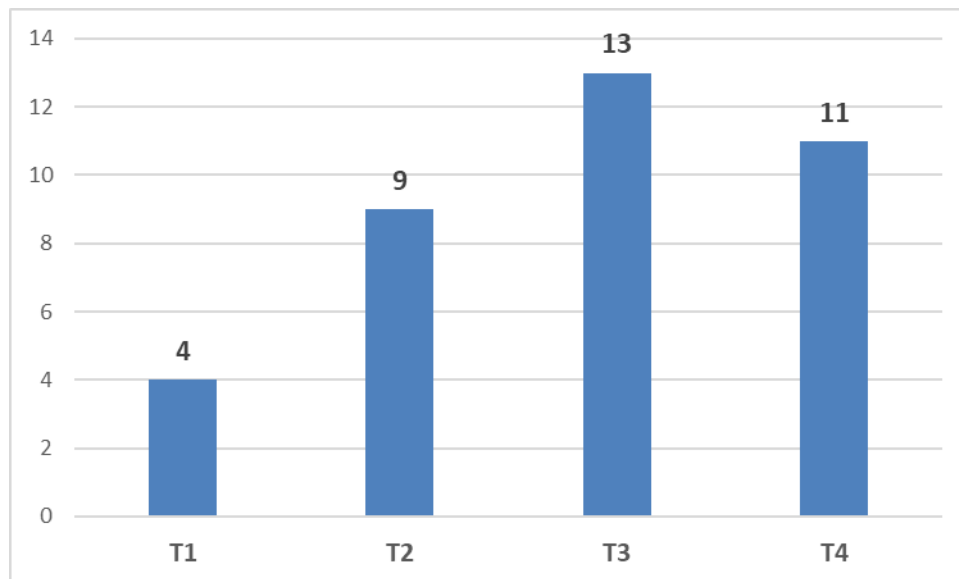


Figure 51 : Répartition des patients selon l'étendue de la tumeur primitive.

2. N : (Figure 52)

- Deux patients ont été classé N0 soit 5.40 %.
- Cinq patients ont été classé N1 soit 13.51 %.
- 17 patients ont été classé N2 soit 45.94 %.
- 13 patients ont été classé N3a soit 35.13 %.
- Deux patients ont été classé N3b soit 5.40 %.

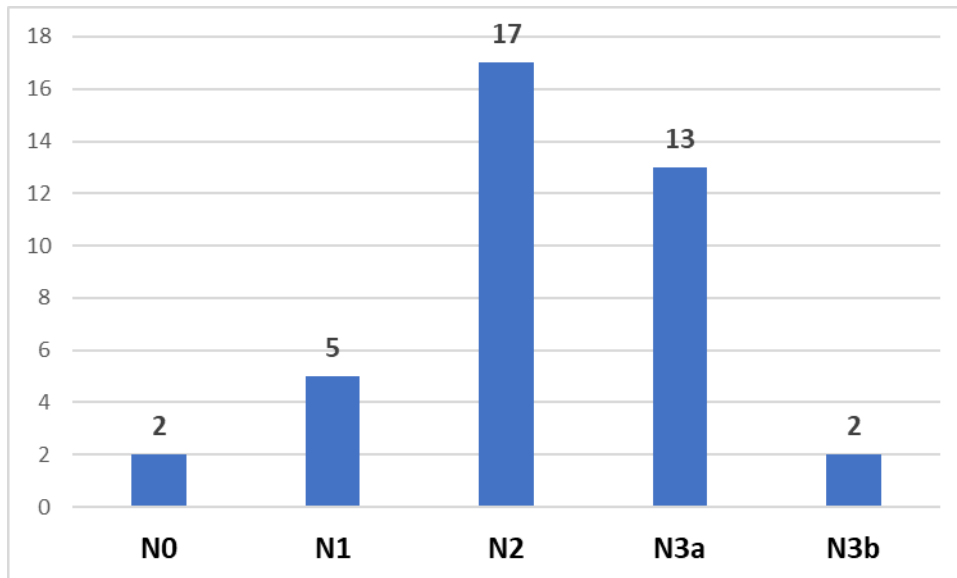


Figure 52 : Répartition des patients selon les adénopathies régionales.

3. M : (Figure 53)

- 32 patients ont été classé M0 soit 86.48 %.
- cinq patients ont été classé M1 soit 13.51 %. quatre patients ont présenté des métastases pulmonaires, abdominales et osseuses. Et un seul patient a présenté des métastases pulmonaires et hépatiques.

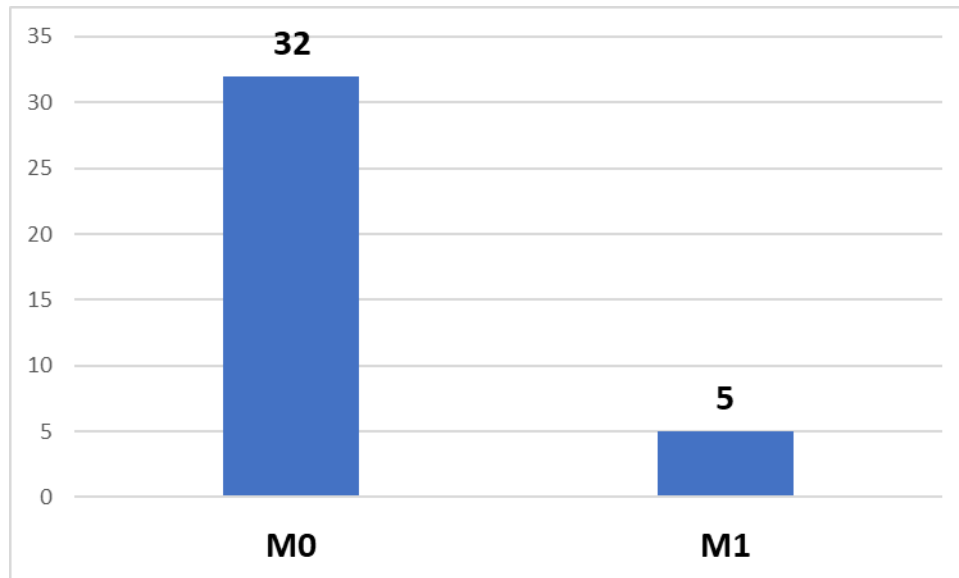


Figure 53 : Répartition des patients selon les métastases à distance.

4. Stadification :

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

- Un patient classé stade I soit 2.70 %.
- Trois patients classés stade II soit 8.10 %.
- 13 patients classés stade III soit 35.13 %.
- Trois patients classés stade IVA soit 8.10 %.
- 12 patients classés stade IVB soit 32.43 %.
- Cinq patients classés stade IVC soit 13.51 %.

Au total, 89,18 % étaient en stade avancé (III, IV), au nombre de 33 patients.

(Figure 54)

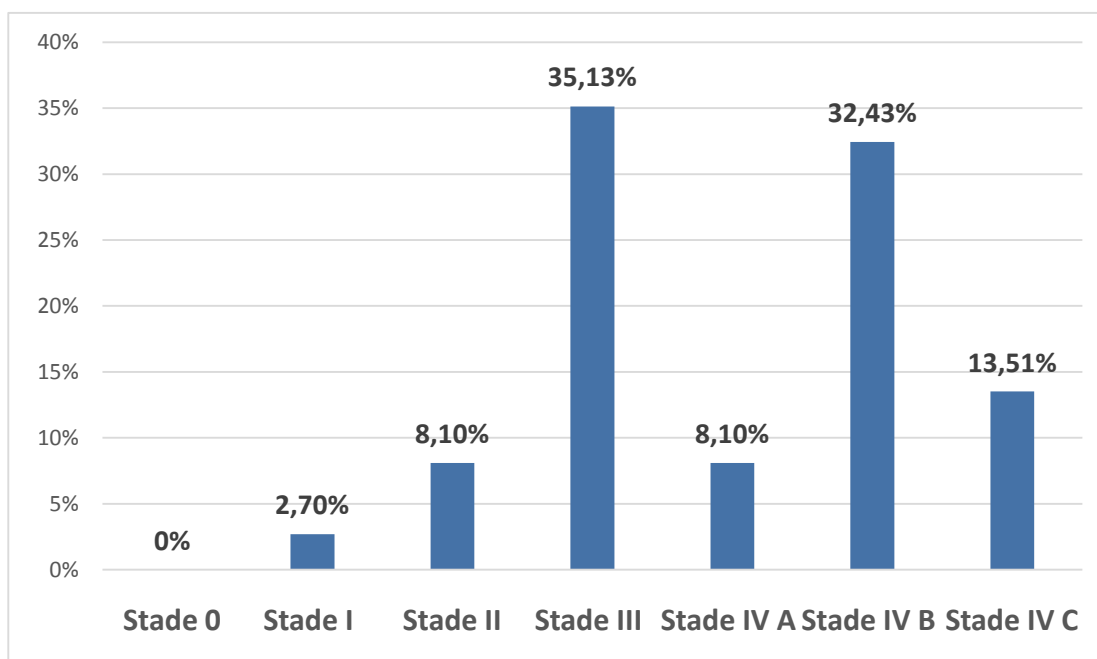


Figure 54 : Répartition des patients selon la stadification.

VI. Données thérapeutiques :

1. Indications thérapeutiques :

Dans notre série, les tumeurs T1 à T2/N0 ont été traitées par radiothérapie seule. La chimiothérapie concomitante a été administrée pour les tumeurs plus volumineuses et en cas d'atteinte ganglionnaire cervicale. Le traitement des formes métastatiques s'est basé sur une chimiothérapie palliative.

Dans notre série, deux patients ont été traités par radiothérapie seule, 30 patients par une RCC et cinq patients par chimiothérapie palliative. (Tableau V)

Tableau V : Répartition des patients selon les indications thérapeutiques.

Traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Radiothérapie seule	2	5.40 %
RCC	30	81.08 %
Chimiothérapie seule	5	13.51 %

2. Chimiothérapie :

a. Chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée chez 30 patients (soit 81.08%).

- **Protocoles :**

Les sels de platine ont été associés à d'autres drogues sont en bithérapie ou en trithérapie. Le protocole associant la cisplatine (cis-diamine-dichloro-platine II : CDDP) au docetaxel a été le protocole le plus utilisé (n=19 soit 63.34 % des patients). La doxorubicine (adriamycine : ADM) associé à la cisplatine a été utilisé chez 7 patients (23.34%). En raison d'une contre-indication absolue à la cisplatine (insuffisance rénale), la carboplatine a été administrée chez deux patients en association avec la gemcitabine ou au docetaxel (6.66%). Ainsi une trithérapie associant la cisplatine, le docetaxel et la capécitabine a été administrée chez deux patients (6.66%). (Tableau VI) (Figure 55)

- **Doses :**

- ✓ La cisplatine a été administrée à la dose de 75 /m² en perfusion J1=J21.
- ✓ Le docetaxel a été administré à la dose de 75 /m² en perfusion J1=J21.
- ✓ La doxorubicine a été administrée à la dose de 50 /m² en perfusion J1=J21.
- ✓ La carboplatine a été administrée à la dose AUC 5 /m² en perfusion J1=J21.
- ✓ La gemcitabine a été administrée à la dose de 1000 mg/m² en perfusion J1 et J8 (J1=J21).
- ✓ La capécitabine a été administrée à la dose de 500 mg/m² par voie orale (deux comprimés par jour pendant 14 jours avec arrêt dès 7 jours).

Tableau VI : Répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie.

Protocole	Nombre de cas	Pourcentage
Cisplatine + docetaxel	19	63.34 %
Cisplatine + doxorubicine	7	23.34 %
Carboplatine + docetaxel	1	3.33 %
Carboplatine + gemcitabine	1	3.33 %
Cisplatine + docetaxel + capécitabine	2	6.66 %

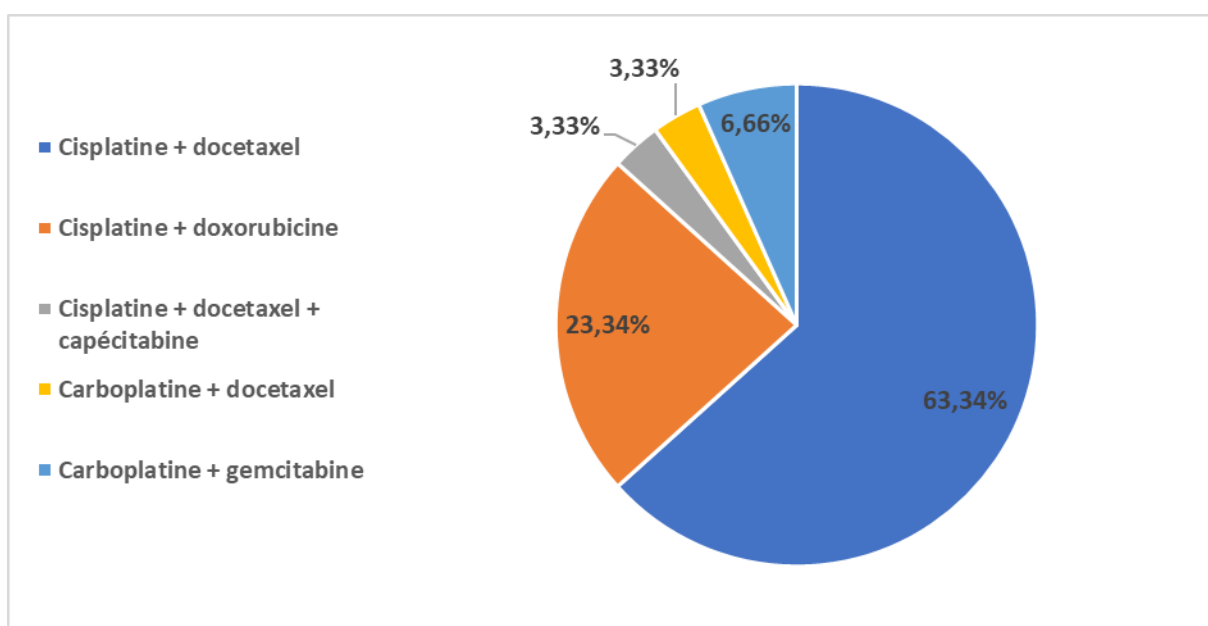


Figure 55 : Répartition des patients selon le protocole de la chimiothérapie.

b. Chimiothérapie concomitante :

30 patients ont bénéficié d'une RCC après une chimiothérapie néoadjuvante. Le protocole de référence dans cette série était la cisplatine en monothérapie administrée à la dose de 75 /m² en perfusion intraveineuse chez 28 patients (93%). En cas d'insuffisance rénale ce qui était le cas chez deux patients la carboplatine en perfusion était l'alternative thérapeutique considérée dans cette série (7%).

Le nombre médian de cures reçues était de 5 avec des extrêmes de 2 à 7.

c. Chimiothérapie palliative :

La chimiothérapie palliative a été réalisée chez 5 patients (13.51%) qui ont été atteints de cancer d'emblée métastatique. Les molécules employées étaient la cisplatine, le docetaxel et la gemcitabine.

Un nombre de cure de sept a été administrée chaque 3 semaines chez ces patients.

d. La toxicité aigüe de la chimiothérapie :

Les complications liées au traitement de chimiothérapie étaient essentiellement digestives (à type de nausées, vomissements ou dysphagie) chez 18 patients, hématologiques (représentées par une anémie, leucopénie ou pancytopénie) chez 9 patients, rénales (représentées par une insuffisance rénale) chez 4 patients, dermatologiques (représentées par épidermite et autres lésions dermiques) chez 3 patients, pulmonaires (à type de fibrose pulmonaire) chez 2 patients. Une alopécie a été décrite chez 12 patients, des troubles hydroélectrolytiques chez 5 patients et une mucite chez 4 patients. (Tableau VII) (Figure 56)

17 patients soit 48.57% n'ont pas présenté de toxicité liée à la chimiothérapie.

Tableau VII : Répartition des patients selon les complications de la chimiothérapie.

Complication	Nombre de cas	Pourcentage
Toxicité digestive	18	51.42%
Alopécie	12	34.28%
Toxicité hématologique	9	25.71%
Troubles hydroélectrolytiques	5	14.28%
Toxicité rénale	4	11.42%
Mucite	4	11.42%
Toxicité dermatologique	3	8.57%
Toxicité pulmonaire	2	5.71%

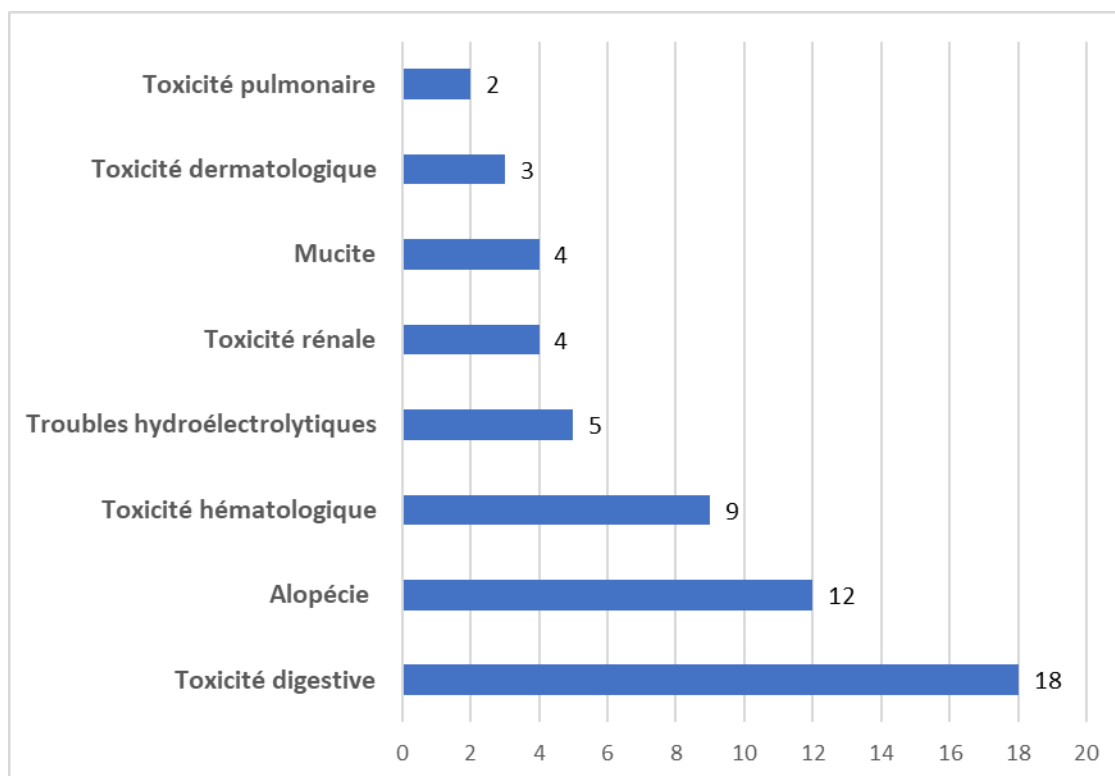


Figure 56 : Répartition des patients selon les complications de la chimiothérapie.

3. Radiothérapie :

a. Modalités :

Le traitement locorégional a été assuré par la radiothérapie externe, délivrée soit par accélérateur linéaire de 4 à 6 Mv ou par des photons gamma Cobalt 60. Les patients ont bénéficié soit d'une radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) ou conventionnelle par deux champs latéraux opposés, dont les limites ont été précisées à l'aide de l'imagerie (TDM) selon l'extension tumorale en antérieur, supérieur, inférieur et postérieur. Tous les patients ont bénéficié d'une radiothérapie, sauf 5 patients atteints de cancer d'emblée métastatique.

La dose prescrite a été de 70 Gy en fractionnement classique de 2 Gy/ séance et 5 jours/semaine sur le volume cible tumoral et ganglionnaire et 50 Gy sur les volumes

Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

prophylactiques (tumoraux et ganglionnaires). En cas d'atteinte ganglionnaire initiale un complément aux électrons a été réalisé (après la dose initiale de 45 à 50 Gy aux photons).

Le cisplatine a été donné en concomitant à la radiothérapie à la dose de 120 mg/m².

b. La toxicité aigüe de la radiothérapie :

La surveillance des malades en cours de traitement se fait pour la gestion d'éventuelles toxicités aigües, qui ont été représentées essentiellement par : une hyposialie chez 17 patients (53.12% des cas), un trismus chez 4 patients (12.5%), une rhinopharyngite post radique chez 22 patients (68.75%), une radiomucite chez 8 patients (25%), une radiodermite chez 9 patients (28.12 %), une xérostomie chez 12 patients (37.5 %) et une dysphagie chez 11 patients (34.37 %). Aucun patient n'a présenté d'ostéoradionécrose ni de radionécrose cérébrale. (Figure 57)

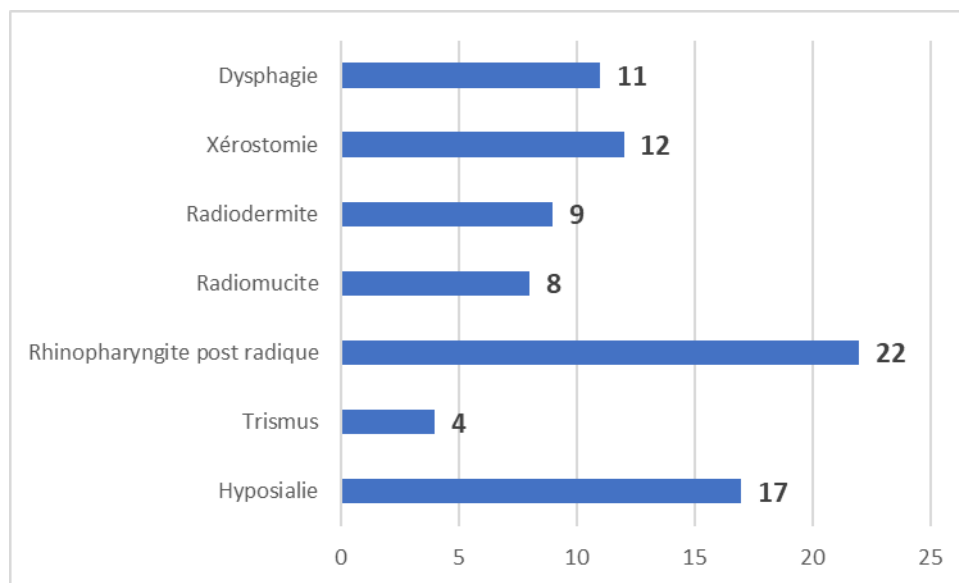


Figure 57 : Répartition des patients selon les toxicités aigües de la radiothérapie.

4. Réponse au traitement :

La réponse a été évaluée par un examen ORL avec une nasofibroscopie, ainsi que l'examen des aires ganglionnaires et une TDM demandée 3 mois après la fin du traitement. La biopsie a été faite chez les patients qui ont montré une persistance de la tumeur.

Nous avons obtenu les résultats suivants : (Figure 58)

- 14 patients en rémission complète soit 43.75%.
- Six patients en rémission partielle soit 18.75%.
- Quatre patients en stabilisation soit 12.5%.
- Quatre patients en progression soit 12.5%.
- Chez 4 patients, l'évaluation n'a pas été rapportée sur les dossiers soit 12.5%.

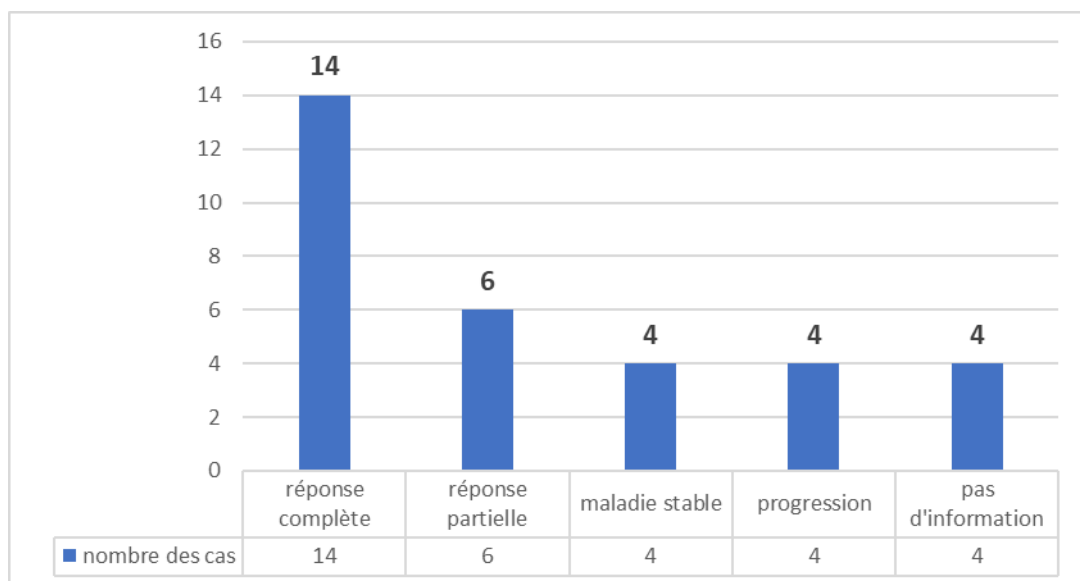


Figure 58 : Répartition des patients selon la réponse au traitement.

5. La chirurgie :

Concernant notre série, aucun patient n'a subi de chirurgie tumorale.

VII. Suivi des malades :

1. Modalités :

La réponse au traitement a été évaluée par un examen clinique avec une cavoscopie et une TDM ou IRM du cavum au 3^{ème} mois après la fin de la radiothérapie puis chaque 6 mois pendant 2 ans puis annuellement. Une cavoscopie avec biopsie a été indiquée si persistance de l'épaississement.

2. Evolution :

Après un délai moyen de 30 mois, l'évolution a été marquée par la rémission complète dans 40,54% des cas soit 15 patients, mais 8,10 % des tumeurs ont récidivés localement soit 3 patients, 5.40 % des cas ont eu des rechutes lymphatiques soit 2 patients après un délai moyen de 22 mois (7-60 mois) et 16.22 % ont eu une récurrence à distance soit 6 patients après un délai moyen de 19 mois (6 mois-37 mois). 4 patients sont décédés (10.82 %) et 7 patients perdus de vue (18.92 %). Parmi les 6 malades qui ont présenté des métastases secondaires, les localisations intéressaient le foie chez 4 patients, le poumon chez 3 patients, l'os chez 4 patients, et le cerveau chez 3 patients. (Tableau VIII) (Figure 59)

Tableau VIII : Répartition selon l'évolution.

La réponse	Nombre des cas	Pourcentage
Perdue de vue	7	18.92%
Décès	4	10.82%
Réponse complète	15	40.54%
Récidive locale	3	8.10%
Récidive lymphatique	2	5.40%
Métastases à distance	6	16.22%

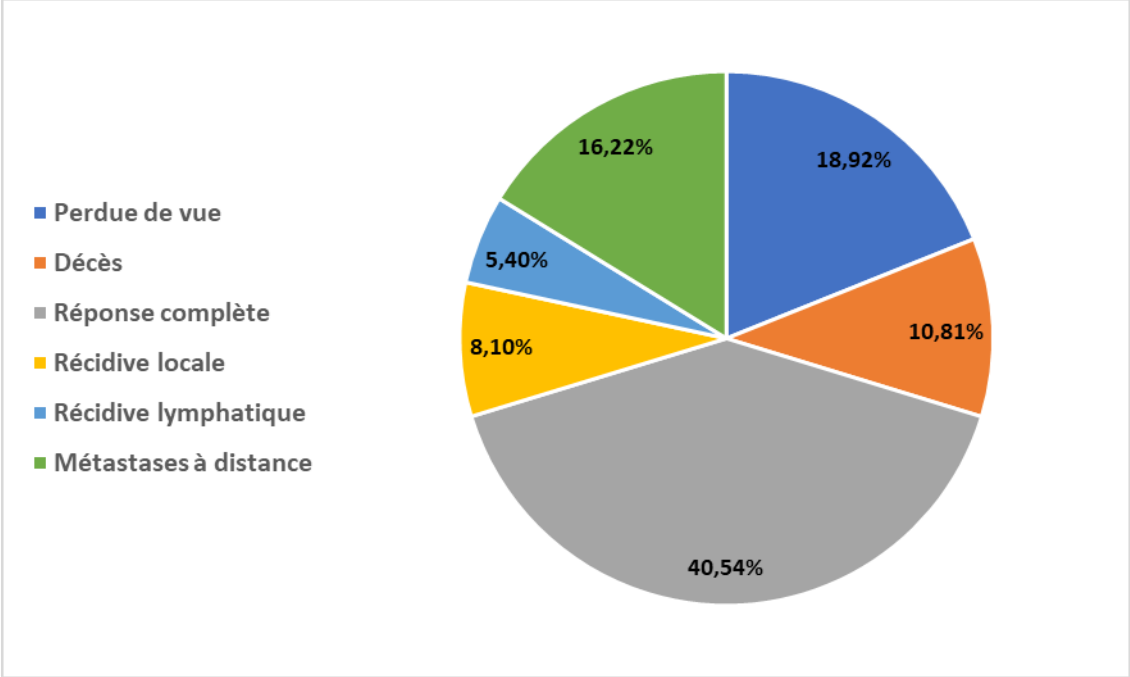


Figure 59 : Répartition des patients selon la réponse au traitement.



DISCUSSION



I. Profil épidémiologique :

1. Répartition dans le monde : (Figure 60)

Les cancers du cavum se caractérisent par une répartition géographique particulière à l'échelle mondiale. Il existe des zones avec trois niveaux d'incidence [2.3.14] :

- **Les zones à haut risque** : régions fortement endémiques, avec 25 à 36 nouveaux cas pour 100000 habitants/an, elles sont représentées par l'Asie du sud-est et de l'est.
- **Les zones à risque intermédiaire** : avec des taux d'incidence entre 3 et 8 nouveaux cas pour 100000 habitants/an, elles sont représentées par le pourtour méditerranéen (notamment les pays du Maghreb) ainsi que le cercle arctique (Alaska, Groenland), l'Afrique de l'est et certains pays du Moyen-Orient.
- **Les zones à bas risque** : Europe et Etats-Unis, le NPC avec une incidence inférieure à un nouveau cas pour 100000 habitants/an.

Dans les régions endémiques, le taux d'incidence n'a pas cessé de diminuer depuis les années 1980 à Hong Kong, avec une diminution totale d'environ 30 % sur une période de 20 ans [15]. Cette diminution d'incidence a été observée également en Asie du sud-est, en Amérique du nord et dans les pays nordiques. [16.17]

Au Maroc, l'incidence des NPC est estimée à environ 3,8 /100 000 habitants/an et représente 4,1% de tous les cancers déclarés dans le registre du cancer de la région de Casablanca (RCGC édition 2012) [18] et 2.5/100000 habitants/an selon le registre des cancers de Rabat.

Tableau IX : Incidence des cancers du cavum au Maroc.

Référence	RCGC [18]	Registre des cancers de Rabat
Nouveaux cas/ 100000 / an	3,8	2,5

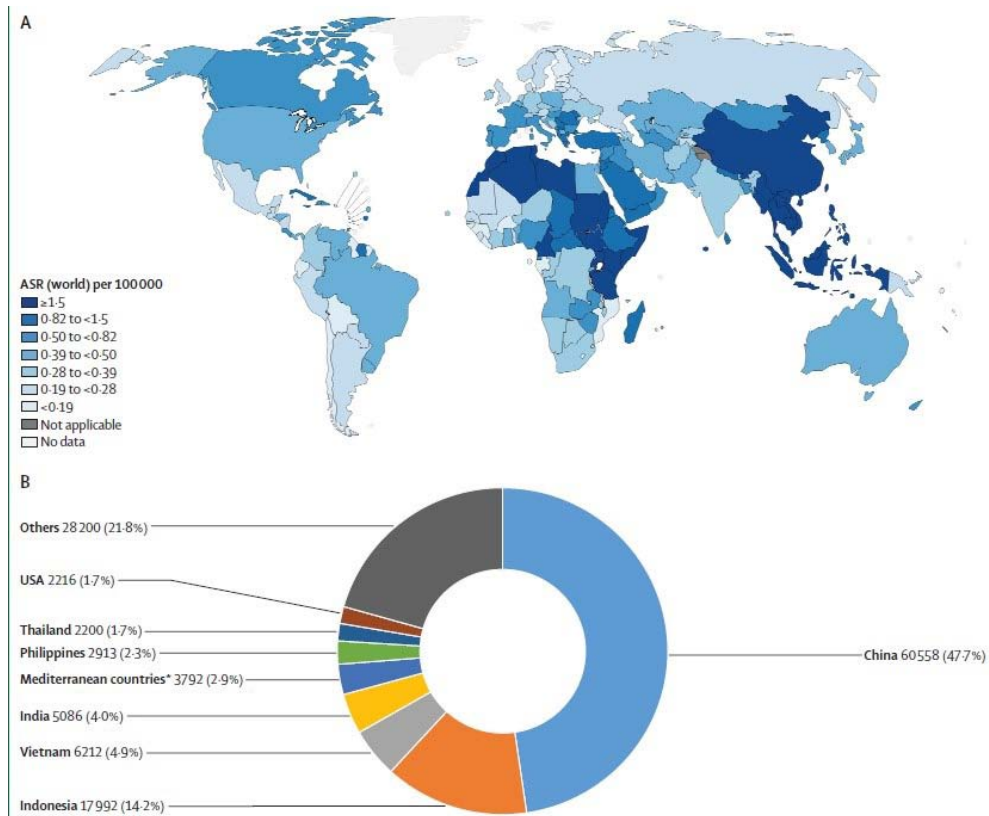


Figure 60 : Carte de distribution des NPC dans le monde. [30]

2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen diffère selon les zones d'incidence : (Figure 61)

Dans les zones à haute incidence, le pic est situé entre 50 et 59 ans, ce qui suggère l'implication de l'exposition à des agents cancérigènes tôt dans la vie. [19.20]

Dans les zones à risque intermédiaire, on observe une répartition bimodale avec un premier pic entre 10 et 25 ans et un deuxième à 50 ans [20.21]

Le pic d'incidence mineur observé chez les adolescents et les jeunes adultes en Asie du sud-est, au Moyen-Orient, en Afrique du nord et aux Etats-Unis, est cohérent avec l'exposition à un agent commun au début de la vie. [20.22]

Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

Dans les populations à faible risque, l'incidence des cancers nasopharyngés augmente de façon monotone avec l'âge. [20.23]

Les données des études réalisées au Maroc, ont trouvé également un aspect bimodal dans une étude réalisée en 2006. On observe un pic entre 20 et 29 ans et un autre entre 40 et 49 ans [24].

Concernant notre série, on a trouvé plutôt un aspect unimodal avec un pic situé entre 41 et 60 ans avec un âge moyen de 47,5 ans.

Tableau X : Comparaison de l'âge moyen entre plusieurs séries.

Série	Taghzout. H [27]	Leung. TW [28]	El kholti. Y [56]	Marnouche. EL [78]	Notre série
Âge moyen (ans)	45	48	45	44.5	47.5

3. Répartition selon le sexe :

Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes avec un sex-ratio qui varie entre 2 et 3 [25.26.30].

Nous avons noté dans notre série, une prédominance masculine avec un sex-ratio de 4.2 expliqué probablement par le recrutement chez le personnel militaire.

Tableau XI : Comparaison du sex-ratio entre plusieurs séries.

Auteur	Notre série	Taghzout 2015 [27]	Leung 2005 [28]	Haleshappa 2017 [29]	Gharbi 1996 [31]	Clark 1988 [32]
Pays	Maroc	Maroc	Chine	Inde	Tunisie	Etats-Unis
Sex-ratio	4.2	1.78	2.6	2.8	2.4	3.8
Nombre de cas	37	391	1070	143	2010	24

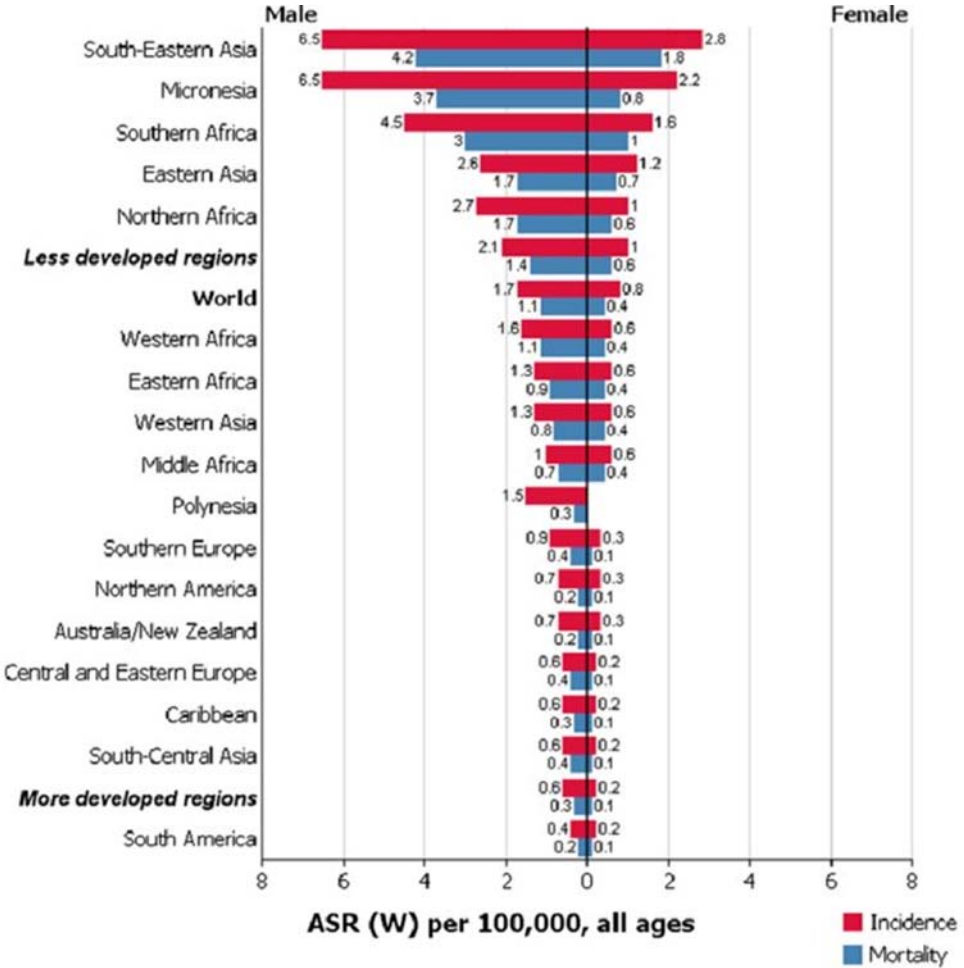


Figure 61 : Distribution des NPC dans le monde selon le sexe. [2]

II. Etiopathogénie :

La répartition géographique remarquable de l'incidence du NPC a suscité des études sur ses facteurs de risques, et il est suggéré que de multiples facteurs sont incriminés. L'infection par le virus EBV, la génétique de l'hôte et des facteurs environnementaux, contribuent au développement des NPC selon ces études. [26.30]

1. Facteurs environnementaux :

a. Habitudes alimentaires :

Le facteur diététique le plus régulièrement et fortement associé au risque du NPC, est la consommation du poisson salé, aliment de base traditionnel dans plusieurs régions où le NPC est endémique. Dans des études sur la population chinoise, le risque relatif du NPC associé à une consommation hebdomadaire, par rapport à une consommation nulle ou rare, se situait généralement entre 1,4 et 3,5. Tandis que celui associé à une consommation quotidienne variait de 1,8 à 7,5 [30.33.34.35].

Le risque du NPC est également élevé chez les chinois du sud, les asiatiques du sud-est, les africains du nord, moyen-orientaux et les natifs de l'Arctique. Ainsi que chez les chinois du nord à faible incidence et la population des Etats-Unis. Les aliments conservés dans le sel sont des aliments de base consommés tôt dans la vie dans toutes les populations endémiques du NPC. Par conséquent, ce modèle alimentaire peut expliquer en partie la distribution internationale du NPC [30.35].

En Afrique du nord, sont incriminés certaines préparations des viandes salées et grasses conservées à température ambiante. Au Maroc, c'est l'effet de la consommation de certains aliments présumés à risque, ainsi que celui de leur conservation : céréales, féculents, traked (saumures), poissons séchés, Khlii (viande épicée, séchée au soleil et cuite), Quaddid (viande préparée de la même façon que le khlii mais non cuite), smen (beurre fermenté) [36.37].

L'utilisation de médicaments traditionnels à base de plantes a également été signalée comme étant un facteur unique associé à un risque élevé du NPC chez les asiatiques. Certaines plantes médicinales chinoises peuvent contribuer au développement du NPC en induisant l'expression de l'antigène lytique de l'EBV. Contrairement aux aliments en conserve et aux plantes médicinales, la consommation de fruits frais et de légumes à feuilles, en particulier pendant l'enfance, est considérée comme un facteur de protection contre le NPC en Chine [38]

b. Habitudes toxiques :

Des facteurs de risques non alimentaires associés à un risque accru du NPC ont également été signalés. Les expositions professionnelles au formaldéhyde, la poussière de bois, les fumées et les produits chimiques ont été reconnus comme des facteurs de risques du NPC en provoquant une inflammation chronique du nasopharynx. Il a été rapporté que le tabagisme est corrélé avec le NPC bien différencié dans la population à faible risque, son association avec le carcinome indifférencié dans la zone endémique est controversée. [39.40.41]

Dans notre série, 19 cas (51.35 %) ont eu des antécédents tabagiques et 8 cas (21.62 %) ont eu des antécédents de prise d'alcool.

2. Facteurs génétiques :

Les gènes HLA de classe I codent des protéines permettant d'identifier et de présenter les antigènes étrangers, y compris les peptides codés par l'EBV, aux cellules T cytotoxiques afin de déclencher la réponse immunitaire de l'hôte contre les cellules infectées par le virus. Le degré variable de susceptibilité au NPC parmi les différentes populations ethniques peut refléter la capacité différente des haplotypes HLA à contrôler l'infection par EBV dans les populations infectées. La présence des allèles HLA spécifiques peut conduire à une réponse immunitaire cytotoxique moins efficace contre les cellules infectées et peut contribuer à une susceptibilité accrue au NPC. [26]

Les études de liaison et d'association ont permis d'identifier que les gènes de susceptibilité génétique augmentent le risque du NPC. Les gènes HLA résidant dans la région

MHC sur le chromosome 6p21 ont été largement reconnus comme des loci majorant le risque du NPC. Des études ont également signalé d'autres loci en dehors du MHC (par exemple : TNFRSF19 sur 13q12, MECOM sur 3q26, CDKN2A/2B sur 9p21, CLPTM1L/TERT sur 5p15) [19.30.42.43].

Les sites indépendants et forts dans les loci HLA-A et HLA-B/C ont été observés. Cependant, les allèles sont différents entre l'Extrême-Orient (A2, B46) et l'Afrique du nord (A23, B13). Par ailleurs, d'autres allèles sont accompagnés d'un effet protecteur notamment l'A11-B22 dans le sud de la Chine et l'A9-DR11 dans l'Afrique du nord. [44]

Cependant, plusieurs gènes non HLA, dont GABBR1 et MICA montrent également une forte association avec la susceptibilité au NPC.

Une étude récente [45] a montré que les variants hétérozygotes pathogènes germinaux de MST1R (qui codent pour un récepteur de surface cellulaire type 1 stimulant les macrophages et qui jouent un rôle clé dans la défense de l'hôte contre l'infection virale), sont fortement associés à une apparition précoce (âge ≤ 20 ans) du NPC, ce qui pourrait faciliter le dépistage au sein de la population. Plusieurs études récentes [46.47], explorant le paysage moléculaire du NPC ont permis d'identifier des modifications génomiques cruciales qui stimulent le développement et la progression de la maladie ; de multiples mutations de perte de fonction dans les régulateurs NF- κ B-négatifs, des lésions génétiques récurrentes dont la perte du locus CDKN2A/CDKN2B, amplification de CCND1, la mutation du gène TP53, les mutations dans les voies de signalisation de PI3K/MAPK, la modification de la chromatine et la réparation de l'ADN. En outre, même si l'oncoprotéine de l'EBV (latent membrane protein 1 ; LMP1) active de manière constitutive la signalisation NF- κ B, elle est identifiée dans ces études une exclusivité mutuelle entre la surexpression de LMP1 et les aberrations de la voie NF- κ B, suggérant que la dépendance somatique et virale à la signalisation NF- κ B somatique et virale contribuait à la pathogenèse du NPC. [30.48]

3. Facteur viral :

Malgré l'association étroite entre l'infection par l'EBV et le NPC, le rôle de l'infection par l'EBV dans la pathogenèse du NPC reste énigmatique. Une interaction complexe de l'EBV avec le stroma de l'hôte et l'altération génétique dans les cellules infectées de l'hôte, est probablement impliquée dans la pathogenèse du NPC. [26]

L'association de l'infection par l'EBV au NPC a d'abord été indiquée sur la base de la preuve sérologique que les patients atteints de NPC, présentaient des titres élevés d'anticorps anti EBV (IgG et IgA anti-EA (early antigen), IgG et IgA anti-VCA (viral capsid antigen) et IgG anti-EBNA), que les témoins sains. [26.49]

L'EBV infecte les cellules épithéliales nasopharyngées et se maintient le plus souvent dans sa phase de latence. Il exprime ainsi les gènes impliqués dans cette phase tels que les EBER (Epstein-Barr encoded RNA), l'EBNA 1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1) et la LMP1 (latent membrane protein 1). Toutes ces particules virales ont une activité oncogénique in vitro et sont impliquées dans le phénotype malin des cellules du NPC in vivo. Chez les jeunes patients, le taux de ces anticorps anti EBV est souvent peu élevé par rapport à celui observé chez les patients adultes témoignant ainsi le faible pourcentage de cellules tumorales entrant dans le cycle lytique de l'EBV. De même, le taux de cellules exprimant la LMP1 est beaucoup plus élevé dans cette population pédiatrique. [26.30]

L'exposition au début de la vie à l'HPV (human papilloma virus) est fortement impliquée dans le risque du NPC. La persistance d'une infection oncogène par l'HPV acquise pendant la période périnatale présente en principe une plausibilité biologique claire en tant que facteur de risque du NPC. Des études scientifiques fondamentales ont également confirmé que la co-infection par le HPV et l'EBV peut avoir un impact sur le processus de transformation néoplasique par le biais des effets coopératifs des oncoprotéines du HPV à haut risque (E6/E7) et de l'EBV (EBNA1, LMP1, LMP2, BARF1). En particulier, le type 58 du HPV était le deuxième et le troisième

plus fréquent à Hong Kong et dans l'Asie de l'est respectivement, mais restait peu commun dans le reste du monde. [50]

4. Antécédents familiaux :

L'agrégation familiale du NPC a été largement documentée dans les populations à incidence élevée, intermédiaire et faible. Ces regroupements peuvent résulter d'une susceptibilité génétique commune, des facteurs de risques environnementaux communs, ou des deux. Dans le cas du NPC, les gènes et les expositions environnementales jouent probablement un rôle combiné. En effet, dans le sud de la Chine, une analyse de ségrégation complexe du NPC familiale montre que des facteurs génétiques et environnementaux multiples expliquent plus le modèle observé d'hérédité, plutôt qu'un seul gène de susceptibilité majeur [51]. Dans les études épidémiologiques, l'excès de risque était généralement de 4 à 10 fois plus chez les personnes dont un parent de premier degré atteint d'un NPC, par rapport à ceux qui n'ont pas d'antécédents familiaux. [52]

Dans notre série 10.81% des patients ont eu un antécédent familial du NPC chez un parent de premier degré.

5. Théorie du développement du NPC :

Kwok-Wai Lo [30] a proposé cette théorie selon laquelle une infection persistante par l'EBV et des modifications génomiques progressives favorisent l'évolution clonale du NPC. (Figure 62)

L'infection persistante par l'EBV dans les cellules épithéliales mutées et la prolifération des cellules infectées sont considérées comme les conditions préalables à l'initiation de la transformation tumorigène. L'exposition chronique de la muqueuse nasopharyngée à des substances cancérigènes présentes dans l'environnement augmente les lésions de l'ADN et entraîne des modifications génétiques somatiques dans les cellules épithéliales. L'activation de l'activité télomérase sur chromosomes 3p et 9p et l'accumulation d'événements moteurs tels que

l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs RASSF1A et CDKN2A favorisent l'immortalisation des cellules atypiques, l'instabilité génomique et l'infection par l'EBV. En outre, l'inactivation de p16 et l'activation de la voie de la cycline D1 peuvent contribuer à l'indifférenciation des cellules épithéliales nasopharyngées, favorisant l'infection par l'EBV. L'expression des produits des gènes de latence de l'EBV de type II, tels que LMP1, LMP2, EBNA1, les miARN BART, les EBER et BARF1, modifie de multiples voies cellulaires, favorise la prolifération des cellules, régule le microenvironnement de l'hôte et favorise ainsi l'expansion clonale des cellules épithéliales nasopharyngées pré-invasives infectées par l'EBV. Il est important de noter que l'EBV facilite l'hyperméthylation globale, inactivant ainsi une variété de gènes liés au cancer. De plus, au cours du développement tumoral, les mutations acquises de plusieurs facteurs de régulation négatifs dans la voie de signalisation NF- κ B modifient l'activité de divers gènes liés au cancer.

Dans la progression du NPC, la perte de LMP1 peut être associée à l'acquisition des changements génétiques supplémentaires qui compensent la fonction de LMP1. D'autres altérations génétiques sont acquises au cours de la progression de la tumeur. Dans les stades avancés, des mutations dans les gènes du MHC de classe I et dans les voies de PI3K/MAPK et de remodelage de la chromatine, ainsi que des mutations somatiques de TP53, RAS et d'autres gènes peuvent être la force motrice de la récurrence locale et des métastases à distance des cellules du NPC après un traitement conventionnel.

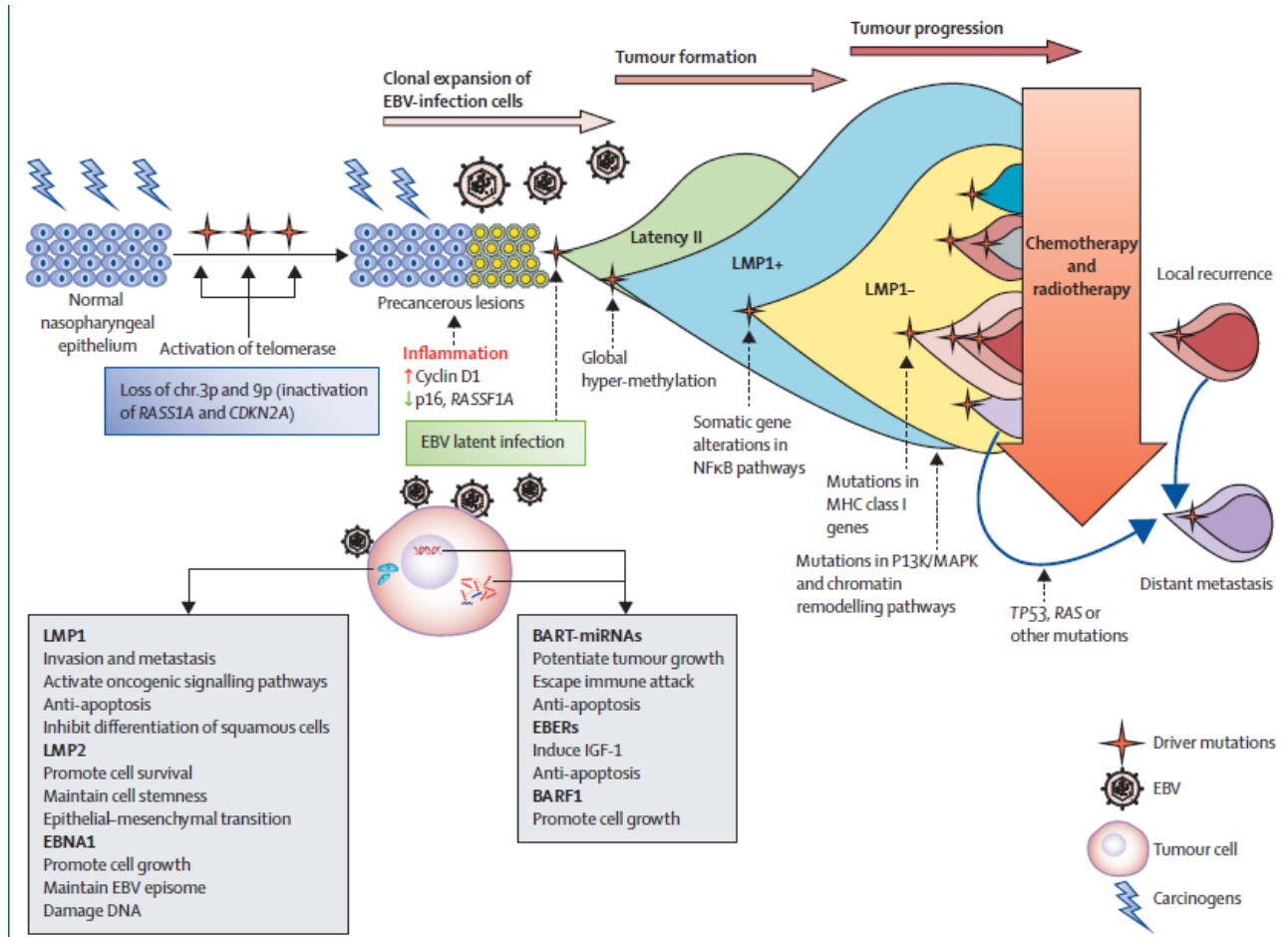


Figure 62 : Théorie des rôles de l'infection par l'EBV et des modifications génomiques dans le développement du NPC.

Le tableau X résume les possibles facteurs de risques du NPC avec leur degré de pouvoir d'association et sa consistance. [53]

Tableau XII : Répartition des facteurs de risques du NPC.

Facteur	Pouvoir d'association	Consistance d'association	Association spécifiques
EBV	Fort	Consistant	Association plus cohérente avec les NPC de types II et III
Poisson salé conservé	Moyen à fort	Consistant	Association plus forte avec la consommation au sevrage
Autres conserves	Moyen	Assez consistant	
Tabac	Faible à moyen	Assez consistant	Association plus forte avec le NPC de type I
Autres inhalants	Faible à moyen	Non consistant	
Plantes médicinales	Faible à moyen	Non consistant	
Formaldéhyde	Faible à moyen	Non consistant	
Poussières de bois	Faible à moyen	Non consistant	
Antécédent familial d'NPC	Fort	Consistant	
HLA class1 génotypes	Moyen à fort	Consistant	Associations incohérentes avec les génotypes HLA de classe II

III. Etude clinique :

La présentation clinique d'un NPC est corrélée à l'étendue de la maladie primaire et ganglionnaire. Les voies possibles d'invasion de la tumeur primaire sont la propagation antérieure dans la cavité nasale, la fosse ptérygoïde et les sinus maxillaires ; l'atteinte latérale au-delà du fascia pharyngobasilaire dans les espaces parapharyngien et infra-temporal ; et la base du crâne, le clivus et les structures intracrâniennes lorsque la maladie s'étend vers l'arrière et vers le haut. Ainsi, la présentation clinique varie en fonction des structures anatomiques touchées, allant de symptômes non spécifiques tels que, l'épistaxis, l'obstruction nasale

unilatérale et les baisses auditives à des paralysies des nerfs crâniens (III, V, VI, XII étant les plus touchés). La présence de métastases ganglionnaires cervicales est une constatation clinique fréquente dans le NPC, survenant chez environ trois quarts des patients. Les ganglions rétro pharyngiens et les ganglions jugulo-carotidiens sont respectivement premier et deuxième échelon de propagation. [19]

1. Délai moyen de consultation :

Le tableau XI compare notre série à d'autres études concernant le délai moyen de consultation des patients.

Tableau XIII : Délai moyen de consultation.

Auteur / année	Délai moyen
Lee [54] / (1998)	5 mois
El Kacemi.H [55] / (2008)	7 mois
El Kholty.Y [56] / (2008)	11 mois
Taghzout.H [27] / (2017)	9 mois
Notre série	9 mois

On remarque que le délai moyen de consultation de notre série est comparable à celui constaté par Elkholy et Taghzout [27.56]. En comparaison avec la série de Lee [54] notre délai paraît tardif, ceci pourrait être expliqué par la stratégie sanitaire suivie en Hong Kong basée sur l'éducation et la sensibilisation du public, la diffusion des informations sur la présentation clinique de ce cancer et sur les canaux de consultation les plus directs lorsque les symptômes relatifs à la maladie sont notés.

2. Les signes fonctionnels :

✚ Syndrome ganglionnaire :

Il s'agit du principal signe révélateur, observé dans plus de 50 % à 90% des cas, avec l'apparition d'une ou plusieurs adénopathies uni ou bilatérales (dans plus de 50% des cas) dures, infiltrantes, peu ou pas sensibles augmentant rapidement de volume et le plus souvent hautes et postérieures, au niveau des territoires II, III, VA ou plus rarement sus-claviculaires. [57.58]

Une étude faite aux Etats-Unis, Texas [59] a montré que les ganglions de niveau VA étaient le plus souvent hypertrophiés (54% des patients), suivis par les ganglions de niveau II (49 % des patients). Les groupes de niveau III et de niveau inférieur VA/niveau supérieur VB étaient respectivement impliqués chez 24 % et 22 % des patients. Les ganglions du niveau IV, du niveau inférieur de la VB et du niveau sub-claviculaire étaient moins souvent touchés (environ 10 à 13 %).

Dans notre série 86.48 % des patients ont consulté pour des adénopathies cervicales. Le siège des adénopathies était jugulo-carotidien dans 48.65 % des cas, 18.92 % présentaient à la fois des adénopathies jugulo-carotidiennes et spinales, dans 13.51 % sous mandibulaires, 5.40 % spinal et 5.40% sus claviculaires. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

✚ Syndrome otologique :

Ce syndrome est la conséquence d'un envahissement latéral. Présent dans 40 à 60 % des cas, souvent des signes unilatéraux à type de surdité de transmission liée une otite séro-muqueuse ; d'acouphènes ou plus rarement d'otalgies ou d'otorrhées, une sensation de plénitude de l'oreille et parfois une otite moyenne aigue unilatérale [60].

Dans notre série 45.94 % des patients ont présenté un syndrome otologique avec essentiellement une hypoacousie (35.13 %), desotalgies (18.91 %), des acouphènes (16,21 %) et une sensation de plénitude d'oreille (8.10 %). Ces données sont proches de celles de la littérature.

Syndrome rhinologique :

Le syndrome rhinologique apparaît soit au début, soit au décours de la maladie, il est la conséquence d'un envahissement tumoral antérieur des choanes et des fosses nasales. Ce syndrome se manifeste le plus souvent par l'obstruction nasale unilatérale ou bilatérale associée à des épistaxis auxquelles peut s'ajouter une rhinorrhée, une rhinolalie et/ou des douleurs nasales. Il est révélateur dans 20 à 60% des cas. [19.60]

Dans notre série, 59.45 % des patients ont présenté des signes rhinologiques. L'épistaxis récidivante était le signe le plus retrouvé à 40,54% suivi de l'obstruction nasale (32.45 %) puis une rhinorrhée (13.51 %) et une rhinolalie (8.10 %).

Syndrome neurologique :

Il résulte de la compression des nerfs crâniens par extension du processus tumoral à la base du crâne. Théoriquement, le processus tumoral, au cours de cette évolution, peut atteindre toutes les paires crâniennes. Les signes neurologiques sont observés dans 10 à 20 % des cas souvent à type de diplopie par atteinte du VI (droit externe), des algies de l'hémiface ou du pharynx par atteinte du V ou du IX, des céphalées liées à une extension endocrânienne ou une paralysie faciale. [19]

Dans notre série, les signes neurologiques représentaient 29.72% des cas, un peu plus fréquents que dans la littérature. Ils étaient dominés par les céphalées rebelles aux antalgiques (24.32 %), la diplopie (8.10 %), les névralgies faciales (5.40 %), la dysphonie (5.40 %), la paralysie faciale (2.70%) et la dysphagie (2.70 %).

Syndrome ophtalmologique :

Les signes ophtalmologiques sont rares, observés dans 5 % des cas, le plus souvent à type d'exophtalmie ou de paralysie oculomotrice. Dans notre série aucun patient n'a présenté de signe ophtalmologique.

Tableau XIV : Comparaison des signes fonctionnels entre plusieurs séries.

Série	Marnouche . EL [78]	Zrafi. WS [128]	Zheng. Y [129]	Notre série
Syndrome ganglionnaire	53 %	90 %	44,9 %	86,48 %
Syndrome rhinologique	67,5 %	35 %	42,7 %	59,45 %
Syndrome otologique	60,2 %	20 %	36,2 %	45,94 %
Syndrome neurologique	19,3 %	35 %	22,2 %	29,72 %

3. Signes physiques :

✚ Examen du cavum :

Toute adénopathie haute associée ou non à des symptômes otologiques ou rhinologiques impose un examen clinique du cavum notamment par nasofibroskopie, permettant une meilleure vision que la rhinoscopie postérieure, qui est souvent difficile à réaliser surtout chez les enfants et gênée par le réflexe nauséux.

La tumeur est le plus souvent latérale ou au niveau de la paroi postéro-supérieure [1], d'aspect surtout bourgeonnant ou infiltrant. Cet examen au nasofibroscope permet de visualiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension et de pratiquer des biopsies après une anesthésie locale ou sédation chez les patients difficile à explorer. [61.62]

Dans notre série, les tumeurs bourgeonnantes représentaient 54.05% des cas, les tumeurs infiltrantes 29.72 % des cas et les tumeurs ulcérées 16.21 % des cas.

✚ Examen auditif et otoscopie :

Il est systématique, cherchant une otite séro-muqueuse homolatérale à la lésion, par obstruction directe de la trompe d'eustache par la tumeur, qui entraîne une surdité de transmission.

Dans notre série, l'otite séro-muqueuse a été présente dans 16.22 % des cas.

✚ Audiogramme :

Permet de diagnostiquer une éventuelle surdité de transmission.

Dans notre série 10 patients ont présenté une surdité de transmission soit 27.02% des cas et 3 patients ont présenté une surdité mixte soit 8.10% des cas.

✚ Examen de la cavité buccale et de l'oropharynx :

Il recherche une extension vers la paroi postérieure du pharynx ou des signes d'atteinte des nerfs crâniens mixtes (signe du rideau et absence de réflexe nauséux). L'évaluation de l'état dentaire est capitale pour préciser les soins nécessaires avant la radiothérapie.

✚ Examen des aires ganglionnaires cervicales :

Elles sont supérieures à 3 cm dans plus de 60 % des cas. Ils sont notés sur un schéma daté et signé précisant leurs caractéristiques dont la taille, le siège et le nombre ainsi que la latéralité qui sont les éléments clés de la classification ganglionnaire. [29]

Dans notre série 48.64% des cas présentaient des adénopathies cervicales dont la taille est comprise entre 3 et 6 cm ; un peu moins que ce qui est décrit dans la littérature.

✚ Examen des paires crâniennes :

Doit être systématique. Plusieurs syndromes sémiologiques neurologiques ont été rapportés avec valeur localisatrice.[58]

Dans notre série nous avons retrouvé une diplopie chez 8.10 % des cas, une dysphonie chez 5.40 % des cas, une paralysie faciale chez 2.70% des cas et une dysphagie chez 2.70 % des cas.

✚ Examen ophtalmologique :

A la recherche d'un trouble de l'oculomotricité avec une diplopie ou d'une exophtalmie. Dans notre série aucun patient n'a présenté de signe ophtalmologique.

✚ Examen somatique :

Evaluation de l'état général et recherche des signes suggestifs de métastases surtout osseuses (douleur ou tuméfaction), hépatiques (hépatomégalie ou ictère) ou pulmonaires (douleurs thoraciques ou gêne respiratoire). La constatation d'une fièvre, d'une altération de l'état général, d'une réaction leucémoïde, d'un hippocratisme digital, d'une dermatomyosite ou d'un syndrome de Pierre Marie font évoquer l'association à un syndrome paranéoplasique qui est observé dans 1 à 7 % des NPC et dont les éléments les plus fréquents sont une dermatomyosite, un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou un syndrome de Cushing. [58.62]

Dans notre série un seul patient a présenté un syndrome de cushing soit 2.7 % des cas et trois patients ont présenté une altération de l'état général. Ce qui est concordant avec les données de la littérature.

IV. Etude anatomopathologique :

Sur le plan anatomopathologique, les tumeurs épithéliales malignes représentent plus de 90 % des cancers survenant au niveau du nasopharynx La classification utilisée est celle de l'OMS, fondée sur le degré de différenciation :[1]

- OMS 1 : carcinome épidermoïde kératinisant

Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

- OMS 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant
- OMS 3 : carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT)

Les autres types sont plus rares, soit les adénocarcinomes, les tumeurs des glandes salivaires, les lymphomes ou autres.

Notre étude a généré les mêmes constatations que la littérature où l'UCNT est situé au sommet de la pyramide avec un pourcentage de 94.59 % des cas. On a retrouvé un lymphome type B diffus à grandes cellules chez 2 patients soit 5.41 %.

Tableau XV : Comparaison des types anatomopathologiques entre plusieurs séries.

Série	Classification de l'OMS des carcinomes			Autres types anatomopathologiques
	Type I	Type II	Type III : UCNT	
El kholti. Y [56]	-	8 %	91%	Lymphome non hodgkinien (LNH) = 1%
Saleh Ibrahimy [76]	6 %	12 %	82 %	-
Marnouche. EL [78]	-	10,8 %	89,2 %	-
Notre série	-	-	94,59 %	Lymphome type B diffus à grandes cellules =5,41 %

V. Etude paraclinique :

1. Radiologie :

Constitue un élément clé de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers du nasopharynx. Elle a pour buts de conforter le diagnostic, de déterminer le point de départ et l'extension de la tumeur pour établir la classification et de guider le traitement en précisant les champs de l'irradiation.

a. Bilan d'extension locorégional :

Le but de l'imagerie est de décrire la tumeur du nasopharynx et surtout ses extensions à la base du crâne et aux espaces profonds [73]. Pour cela on utilise deux moyens :

✚ La TDM est un outil d'imagerie encore de pratique dans la pathologie tumorale du nasopharynx, pour plusieurs raisons : D'abord le coût moindre que l'IRM, en plus d'une meilleure disponibilité. La TDM reste une technique reproductible, de réalisation et d'interprétations relativement faciles et avec un temps d'examen bref. Elle permet l'analyse à la fois des structures osseuses et des parties molles et une évaluation de l'extension régionale ganglionnaire cervicale [73].

✚ L'IRM est la technique de choix car elle offre le meilleur contraste tissulaire, son apport est nettement supérieur à celui de la TDM dans l'évaluation de l'extension péri nerveuse, aux espaces parapharyngés, à la base du crâne et aux espaces profonds de la face, de l'endocrâne, et de la médullaire osseuse. [64.65]

L'IRM doit être réalisée par une antenne tête-cou et l'examen doit comporter les séquences suivantes :

- ❖ Une séquence en écho de spin turbo (TSE) T2 haute résolution pour préciser les limites de la tumeur.
- ❖ Une séquence T1 sans injection et sans saturation du signal de la graisse centrée sur la base de crane pour détecter une éventuelle extension tumorale aux structures osseuses.

- ❖ Une séquence T1 avec injection de gadolinium et saturation du signal de la graisse (fat sat) dans le plan axial et coronal pour l'analyse de l'extension tumorale en profondeur et en particulier l'extension péri nerveuse et vers l'endocrâne.
- ❖ Une séquence axiale TSE T2 pour l'étude des aires ganglionnaires.

✚ Actuellement, la tomographie par émission de positons (TEP-TDM) au (18F) fluorodésoxyglucose (FDG) est de plus en plus pratiquée pour la détection métastatique à distance, car elle présente une sensibilité et une spécificité supérieures à l'association scintigraphie osseuse/échographie abdominale et qu'elle permet également de préciser l'extension ganglionnaire cervicale. Elle est, par ailleurs, d'utilisation croissante pour l'évaluation de la réponse au traitement. Cependant l'accessibilité à cet examen reste pour le moment limitée. [58.65]

Dans une étude australienne de 2011 [66], la TEP-TDM a modifié la prise en charge thérapeutique en détectant des métastases à distance occultes dans 8 % des cas et en rectifiant la classification ganglionnaire dans 25 % des cas. Une étude [67] retrouve une plus grande précision du TEP-TDM par rapport à l'IRM pour le statut ganglionnaire cervical, mais pas pour les espaces péri-pharyngés, la base du crâne et le sinus sphénoïdal où l'IRM était supérieure. Les auteurs suggèrent que la TEP-TDM peut remplacer les examens d'imagerie conventionnels pour la détection métastatique à distance et que l'association de l'IRM avec la TEP-TDM est souhaitable pour le bilan d'extension initial [58]. L'utilisation croissante de l'IRM et de la TEP-TDM a eu comme conséquence une migration des classifications tumorales et une meilleure connaissance des rapports entre la tumeur et les organes critiques [68].

Dans notre série, l'évaluation de l'extension locorégionale de nos patients a été fondée sur la TDM ou L'IRM du nasopharynx ; une TDM a été réalisé chez 64.86 % des cas, tandis que 35.14 % des cas ont bénéficié d'une IRM. Concernant la TEP-TDM un seul patient a bénéficié de cet examen.

b. Bilan d'extension à distance :

Les tumeurs du nasopharynx sont les tumeurs de la tête et du cou donnant le plus de métastases à distance. Les patients présentant des adénopathies basses surtout sus-claviculaires, et les patients présentant des extensions importantes aux espaces profonds, en particulier para-pharyngés, sont ceux présentant le risque le plus élevé de métastases à distance. Les sites les plus fréquents de métastases par ordre décroissant sont l'os (20 %), le poumon (13 %) et le foie (9 %) [69].

Dans notre série, le bilan d'extension hématogène a été basé sur le couple échographie abdominale avec radiographie du thorax dans 16.21% des cas et la TDM TAP dans 83,78% des cas, alors que la scintigraphie a été réalisée dans 21.62% des cas.

Cinq malades avaient un cancer métastatique. L'ordre de fréquence du site métastatique de notre série était pulmonaire et hépatique chez 5 patients, osseux chez 4 patients.

2. Biologie :

a. La sérologie EBV :

L'évaluation des taux sériques des anticorps dirigés contre les gènes de l'EBV est d'un grand intérêt pour le diagnostic et également pour le dépistage dans les zones endémiques des NPC. Les patients atteints de ce cancer se caractérisent par une augmentation des taux d'anticorps anti-EBV et de la charge virale EBV [30]. Cette augmentation a été constatée également avant l'apparition du cancer clinique, chez les patients à risque ou atteints du carcinome infraclinique. Une fois le traitement est mis en place, il y a une diminution de ces marqueurs, et leur réaccension à distance ou des taux persistants suggèrent une rechute [46.70]. La majorité des publications évoque le profil sérologique spécifique des patients atteints du NPC, qui se caractérise classiquement par une élévation des IgG et IgA anti-EA (early antigen), IgG et IgA anti-VCA (viral capsid antigen) et IgG anti-EBNA [49.71.72]. Chez les jeunes, le taux de ces anticorps est souvent peu élevé par rapport aux adultes témoignant du pourcentage faible de

cellules tumorales entrant dans le cycle lytique de l'EBV. De même, le taux de cellules exprimant la LMP1 est beaucoup plus élevé chez les enfants. [49]

La détection par PCR de l'ADN de l'EBV après cytoponction d'un ganglion prévalent présente une forte valeur prédictive du NPC primitive et permet de concentrer la recherche au niveau du cavum. [74]

b. Bilan biologique sanguin :

Comporte un ionogramme, un bilan rénal et hépatique et également une NFS dans le cadre du bilan pré-thérapeutique.

VI. Classification TNM :

Le cancer du cavum est classé selon le système de stadification TNM (tumor-node-metastasis) crée par l'Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC). Ce système a été modifié dans la 8^{ème} édition en 2016, où la classification de la tumeur primaire et ganglionnaire. Ainsi, les groupes de stades ont été également affinés. [30.74.75]

Les tableaux XII et XIII montrent une comparaison entre la 7^{ème} édition et la 8^{ème} édition.

Tableau XVI : Comparaison des 7^{ème} (2009) et 8^{ème} (2016) éditions de la classification TNM [UICC/AJCC] pour le NPC. [30]

	7 ^{ème} édition	8 ^{ème} édition
La tumeur primitive (T)		
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée.	La tumeur primaire ne peut être évaluée.
T0	--	Aucune tumeur décelable, mais présence d'un ou plusieurs ganglions cervicaux EBV-positifs.
T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou étendue à l'oropharynx et/ou cavité nasale sans extension parapharyngée.	Tumeur limitée au nasopharynx ou étendue à l'oropharynx et/ou cavité nasale sans extension parapharyngée.
T2	Extension parapharyngée.	Extension parapharyngée, atteinte des tissus mous adjacents (muscle ptérygoïde médial et/ou latéral, muscles prévertébraux).
T3	Extension des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus paranasaux.	Extension des structures osseuses (base du crâne, vertèbre cervicale) et/ou sinus paranasaux.
T4	Extension intracrânienne, nerfs crâniens, hypopharynx, orbite, fosse infra-temporale ou espace masticateur.	Extension intracrânienne, nerfs crâniens, hypopharynx, orbite, atteinte étendue aux tissus mous (au-delà de la surface latérale du muscle ptérygoïde et de la glande parotide).
Extension aux ganglions régionaux (N)		
Nx	Les adénopathies lymphatiques régionaux ne peuvent être évaluées.	Les adénopathies lymphatiques régionaux ne peuvent être évaluées.
N0	Pas de métastase des ganglions lymphatiques régionaux.	Pas de métastase des ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Atteinte unilatérale des ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale des ganglions lymphatiques rétropharyngés, au-dessus du creux sus-claviculaire ; ≤6 cm dans leur plus grande dimension.	Atteinte unilatérale des ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale des ganglions lymphatiques rétropharyngés, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde ; ≤6 cm dans leur plus grande dimension.

Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

N2	Atteinte bilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques, ≤6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire.	Atteinte bilatérale dans un ou plusieurs ganglions lymphatiques, ≤6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde.
N3a	Adénopathie(s) métastatique(s) >6 cm dans la plus grande dimension.	Adénopathie(s) métastatique(s) >6 cm et/ou au-dessous du bord caudal du cartilage cricoïde (indépendamment de la latéralité).
N3b	Adénopathies sus-claviculaire.	--
Métastase à distance (M)		
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance.	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance.
M0	Absence de métastase à distance.	Absence de métastase à distance.
M1	Présence de métastase à distance.	Présence de métastase à distance.

Tableau XVII : Comparaison des 7^{ème} (2009) et 8^{ème} (2016) de la stadification UICC/AJCC pour le NPC. [30]

Stade	7 ^{ème} édition	8 ^{ème} édition
I	T1 N0 M0.	T1 N0 M0.
II	T2 N0-1 M0, T1 N1 M0.	T2 N0-1 M0, T0-1 N1 M0.
III	T1-3 N2 M0, T3 N0-1 M0.	T3 N0-2 M0, T0-2 N2 M0.
IVA	T4 N0-2 M0.	T4 ou N3 M0.
IVB	Tout T, N3 M0.	Tout T, tout N, M1.
IVC	Tout T, tout N, M1.	--

Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

Concernant la catégorie T : T0 est ajoutée en cas d'atteinte d'un ou plusieurs ganglions cervicaux EBV-positifs, malgré une tumeur primaire non identifiée. L'atteinte du muscle ptérygoïde médial, du muscle ptérygoïde latéral et des muscles prévertébraux est désormais classée en T2. Dans la T4, le terme original "fosse infra temporale ou espace masticateur" a été remplacé par une description spécifique de l'atteinte des tissus mous afin d'éviter toute ambiguïté potentielle. Dans la catégorie N : l'ancien critère N3b du "creux sus-claviculaire" a été remplacé par "sous le bord caudal du cartilage cricoïde". Les catégories N3a et N3b ont été fusionnées en une seule catégorie N3. Pour le regroupement des stades : les anciens stades IVA et IVB ont été fusionnés en IVA. L'ancien IVC a été reclassé en IVB.[30]

Dans notre série, certains patients ont été classés selon la 7ème édition. Le reste de patients ont été classés selon la 8ème édition. La fréquence des lésions très évoluées et même métastatiques est due effectivement au délai de consultation retardé. Cependant l'évolution de la maladie était rapide surtout au niveau ganglionnaire, d'où la fréquence des stades N2 (29,78%) et N3 (10,63%).

On a fait une comparaison avec 3 études dans le tableau XIV :

Tableau XVIII : Comparaison des stades TNM entre 4 séries.

Etude \ Stades	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Saleh-Ebrahimi. [76] (2013)	4%	24%	43%	28%
Wang.K [77] (2017)	6%	31%	33%	31%
Marnouche.El [78] (2017)	8.4%	6%	45.8%	39.7%
Notre série.	2.70%	8.10%	35.13%	54.04%

Le système actuel de stadification basé sur l'anatomie est insuffisant pour prédire le pronostic ou les avantages du traitement. De nombreuses études ont évalué l'intégration d'autres facteurs cliniques et biomarqueurs moléculaires dans le système pour mieux prédire la survie. [30]

Une étude récente [82] a proposé un nomogramme combinant la quantification de l'ADN d'EBV dans le plasma et les variables clinico-pathologiques, et a constaté qu'il permettait une prédiction pronostique plus précise pour les patients atteints du NPC. D'autres biomarqueurs, tels que la méthylation de l'ADN, les miARN (microARN) et les ARNm (ARN messenger) ont également démontré leur valeur pronostique et leurs applications cliniques potentielles dans le NPC. Un panel de six gènes hyperméthylés [83] et cinq ARNm [84] ont été associés à la survie dans le NPC. Une signature basée sur l'expression génique a récemment été proposée comme outil pronostique fiable pour les métastases à distance dans le NPC, et pourrait être en mesure de prédire quels patients pourraient bénéficier d'une chimiothérapie concomitante [82]. Avec les avancées de l'immunothérapie, la valeur pronostique de la PD-1 (programmed cell death protein 1) ou de la PD-L1 (ligand de la PD-1) a été étudiée en dépit de conclusions contradictoires [83.84], probablement en raison des différents statuts du microenvironnement immunitaire. Un nombre élevé de lymphocytes intra-tumoraux et stromaux infiltrant la tumeur (TILs) a été associé à des résultats favorables [85]. Ces biomarqueurs pronostiques liés au système immunitaire peuvent également refléter l'hétérogénéité immunitaire et orienter le futur de l'immunothérapie.[30]

VII. Traitement :

Alors que le NPC au stade précoce est traité avec la radiothérapie seule comme principal traitement curatif, la maladie locorégionale avancée nécessite la chimiothérapie associée à la radiothérapie.[30]

1. Moyens :

a. Radiothérapie :

Le NPC est très radiosensible. En effet, la radiothérapie est la principale modalité de traitement pour les patients présentant des NPC non métastatiques. Au fil du temps, les techniques de radiothérapie à base de photons ont progressé, passant de la radiothérapie conventionnelle en deux dimensions (2D) à la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (3D) puis à la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT). Le contrôle locorégional et la survie ont été améliorés par l'amélioration des propriétés dosimétriques, et la réduction des effets secondaires de l'irradiation. [30.86]

La dose de 70 Gy en fractionnement classique est actuellement consensuelle pour l'éradication de la tumeur macroscopique, ainsi que l'irradiation des sites potentiels électifs des disséminations ganglionnaires de la maladie à une dose comprise entre 46 et 60 Gy. Les territoires ganglionnaires prophylactiques doivent recevoir une dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy ou une dose de 55,5 Gy en 30 fractions de 1,85 Gy. Un volume à risque intermédiaire est parfois proposé, recevant une dose de 60 Gy en 30 fractions. [68.87]

Le bénéfice de la modification du fractionnement et la durée totale du traitement est incertain. Des études sur un régime hyperfractionné n'ont pas montré de bénéfice dans le contrôle de la tumeur mais plutôt plus de toxicité. [19.88]

Actuellement, l'IMRT est la technique la plus utilisée, puisqu'elle permet d'administrer des doses tumoricides tout en minimisant les doses aux tissus normaux adjacents ce qui est

particulièrement avantageux dans le cas du NPC [19.89] Elle a permis également de réduire les taux d'échec locorégional et d'améliorer le taux de survie [90.91.92]

Malgré les améliorations des techniques de radiothérapie, les bons résultats dépendent de la délimitation précise et de l'administration exacte de la dose au volume tumoral brut GTV (the gross tumour volume), les volumes cibles cliniques CTV (clinical target volumes) et les organes à risque OAR (organs at risk) afin de garantir une couverture maximale de la cible et de réduire les effets indésirables [93.94]. L'usage de l'intelligence artificielle (IA) avec des algorithmes d'apprentissage profond (deep learning) a récemment fait l'objet d'une étude pour automatiser la délimitation du GTV primaire et la rendre plus précise, plus cohérente et plus efficace. [95]

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une IMRT, sauf cinq patients avec une maladie d'emblée métastatique. La dose prescrite est de 70 Gy en fractionnement classique de 2 Gy par séance et 5 jours par semaine sur le volume cible tumoral et ganglionnaire et 50 Gy sur les volumes prophylactiques (tumoraux et ganglionnaires). Un complément aux électrons a été réalisé (après la dose initiale de 45 à 50 Gy aux photons chez les patients ayant une atteinte ganglionnaire initiale).

- **Radiothérapie par protons :**

Récemment, on s'intéresse de plus en plus à l'utilisation de la radiothérapie par protons (PRT) pour le traitement des cancers de la tête et du cou, y compris le NPC, afin d'atteindre les objectifs suivants : premièrement, l'augmentation de la dose pour les patients ayant des NPC avancés, dont le contrôle tumoral local est actuellement limité par l'incapacité à délivrer suffisamment de doses thérapeutiques. Deuxièmement, minimiser l'exposition des tissus normaux et réduire la toxicité par rapport à l'IMRT. Plusieurs études ont démontré que la protonthérapie à modulation d'intensité (IMPT) pouvait mieux épargner les tissus normaux tout en maintenant une livraison efficace de la dose à la cible dans le traitement du NPC [96]. Le

nombre des centres anticancéreux dans le monde permettant d'administrer la protonthérapie est encore limité [97].

b. Chimiothérapie :

• **La chimiothérapie d'induction :**

Elle est mieux tolérée que la chimiothérapie adjuvante et éradique les micrométastases plus tôt. Par conséquent, une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiochimiothérapie concomitante (RCC) représente une stratégie thérapeutique prometteuse pour le NPC à l'ère de l'IMRT.[98] Cependant, les essais randomisés ont montré des résultats discordants, probablement en raison de la taille des échantillons ou des régimes d'induction différents [99.100.101.102.103]. En 2018 les directives du NCCN (national comprehensive cancer network) ont prouvé que la chimiothérapie d'induction plus la RCC est au même niveau de la RCC plus la chimiothérapie adjuvante.[30]

Dans notre série, les sels de platine ont été utilisés de façon constante quel que soit le protocole. Ils ont été associés à d'autres drogues soit en bithérapie ou en trithérapie. Le protocole associant la cisplatine (cis-diamine-dichloro-platine II : CDDP) au docetaxel est le protocole le plus utilisé au service d'oncologie de l'hôpital militaire Avicenne puisque 63.34% des patients (19 patients) ont été traités par cette combinaison thérapeutique. La doxorubicine (adriamycine : ADM) associée à la cisplatine a été utilisée chez 7 patients (23.34%). La carboplatine a été administrée en association au docetaxel chez un patient et à la gemcitabine chez un autre patient. Ainsi, la trithérapie cisplatine, docetaxel et capécitabine a été utilisée chez deux patients (6.66%). Trois cycles de chimiothérapie ont été administrés à trois semaines d'intervalle.

• **La radio-chimiothérapie concomitante :**

Certains essais ont démontré le bénéfice en termes de survie de la RCC avec ou sans chimiothérapie adjuvante par rapport à la radiothérapie seule dans les NPC loco régionalement

avancés [99.104.105]. Par conséquent, la RCC est considérée comme le traitement de base pour les NPC loco-régionalement avancés. Les régimes de chimiothérapie concomitante varient selon les études, la cisplatine est généralement le premier choix ; des schémas sont utilisés en pratique clinique de 40 mg/m² une fois par semaine ou 80–100 mg/m² toutes les 3 semaines [106.107]. D'autres agents concurrents alternatifs incluent l'uracile, le tegafur, l'oxaliplatine et la nédaplatine. [108.109]

Dans notre série, 30 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie après la chimiothérapie néoadjuvante. Le protocole de référence était la cisplatine en monothérapie administrée à la dose de 75 /m² en perfusion intraveineuse chez 28 patients (93%). En cas d'insuffisance rénale ce qui était le cas chez 2 patients, la carboplatine a été utilisée.

- **La chimiothérapie adjuvante :**

Il reste à savoir si la chimiothérapie adjuvante après la RCC peut conférer des avantages supplémentaires en termes de survie. Les résultats préliminaires d'un essai de phase 3, les auteurs n'ont pas observé d'amélioration de la survie sans rechute à 5 ans ou de la survie globale [110.111].

- c. **Immunothérapie :**

Au fil des années, une compréhension plus approfondie de la relation entre la tumorigenèse et les dysfonctionnements immunitaires ont incité les chercheurs et les cliniciens à approfondir la question du remodelage des fonctions immunitaires et à promouvoir l'immunothérapie. La protéine PD-1 est principalement exprimée sur les cellules T activées et sert de récepteur inhibiteur pour bloquer la réponse des cellules T anti-tumorales en se liant à son ligand (PD-L1). Ces dernières années, le développement d'inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 a connu une amélioration dans les études précliniques et certains essais cliniques [112]. L'application des anticorps PD-1/PD-L1 pour traiter les NPC avancés est un fort apport, compte tenu de l'abondance des lymphocytes infiltrant les tumeurs dans les tissus tumoraux du

nasopharynx et l'expression élevée de PD-L1 (69 %) dans les NPC liés à l'EBV. Actuellement, plusieurs essais cliniques explorant le rôle des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 dans le NPC. Ceux de Hsu C [113] et de Ma Bby [114] ont révélé des taux de réponse objective de 25,9 et 20,5 % dans les cas du NPC récidivant ou métastatique. Dans le rapport de Fang et al [115], le camrelizumab (anticorps anti-PD-1) en monothérapie a montré une réponse globale de 34 %, alors qu'en association avec la gemcitabine et le cisplatine, elle est passée à 91 %. [97]

d. Chirurgie :

La nasopharyngectomie est une option thérapeutique établie pour le NPC localement récurrent. Par rapport aux approches ouvertes conventionnelles, des progrès ont été réalisés dernièrement dans les techniques mini-invasives notamment endoscopiques qui ne sont plus utilisées uniquement pour des petites récidives mais aussi pour les tumeurs plus avancées, y compris les tumeurs T3 et T4. La tumeur récurrente n'est considérée inopérable que lorsqu'elle présente une extension intracrânienne avec invasion du sinus caverneux ou de l'artère carotide interne. [116]

Dans notre série aucun patient n'a subi une chirurgie nasopharyngée.

2. Indications :

La conduite thérapeutique est épiloguée en réunion de concertation pluridisciplinaire afin d'établir un programme de soin personnalisé selon plusieurs paramètres. Des cliniciens de différentes spécialités y participent (ORL, anatomopathologie, radiologie, radiothérapie, oncologie).[54]

Schématiquement, les indications dépendent de l'extension comme suit :[117]

- Le stade I (T1-T2 N0 M0) : radiothérapie exclusive.
- Les stades II-III (T1-T3, N0-N2, M0) : RCC +/- chimiothérapie adjuvante. Une chimiothérapie néoadjuvante est proposée en cas de N1 et N2.
- Les stades IVA et IVB (T4 ou N3, M0) : chimiothérapie néoadjuvante + RCC +/- chimiothérapie adjuvante.
- Le stade IVC (M1) : chimiothérapie palliative +/- Radiothérapie sur T, N ou M.

- Les rechutes locorégionales isolées :
Si c'est une rechute tumorale confinée au cavum : radiothérapie externe (IMRT) ou curiethérapie. La nasopharyngectomie est rarement indiquée.
Si la rechute tumorale dépasse le cavum : radiothérapie externe.
Si la récurrence est ganglionnaire : curage ganglionnaire.
- Les rechutes métastatiques : chimiothérapie palliative.

Dans notre série, deux patients ont été traités par radiothérapie seule, 30 patients ont été traités par chimiothérapie d'induction suivie de RCC et cinq patients ont été traités par chimiothérapie palliative.

3. Les complications :

L'évaluation initiale post-thérapeutique comprend la surveillance des effets aigus et de la réponse tumorale. La mucite, la dysphagie, la dermatite et la xérostomie sont des effets aigus courants liés à la radiothérapie.

Les symptômes cliniques s'améliorent généralement dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement, mais certaines réactions peuvent persister, entraînant des effets tardifs conséquents.

La chimio-radiothérapie est invariablement associée à des incidences plus élevées de toxicité aiguë hématologique et non hématologique, par rapport à la radiothérapie seule [19.118.119]. Contrairement à ses avantages dans la réduction des effets tardifs, l'IMRT semble avoir un rôle limité dans l'atténuation des effets toxiques aigus. Les traitements pharmacologiques contre la xérostomie et la mucite sont souvent inefficaces, bien que des études ont suggéré un soulagement efficace de la mucite avec la palifermine (facteur de croissance recombinant des kératinocytes humains) et du rinçage à la doxépine (antidépresseur tricyclique). [19.120.121]

La surveillance des effets tardifs est un élément important dans le suivi des NPC, ces effets incluent des symptômes neurologiques, comme les lésions du lobe temporal, les neuropathies crâniennes, la plexopathie brachiale, ainsi que des effets non neurologiques, tels que des complications auditives et visuelles, fibroses des tissus mous, les difficultés d'alimentation, la xérostomie, et les endocrinopathies liées à un dysfonctionnement de la thyroïde et de l'hypophyse. Une incidence excessive de sténose de l'artère carotide, probablement liée à l'irradiation du cou a également été rapportée dans certaines séries. [19.122]

Dans notre série, les complications liées à la chimiothérapie étaient essentiellement digestives chez 18 patients, hématologiques chez 9 patients, une insuffisance rénale chez 4 patients, une dermatite chez 3 patients, une fibrose pulmonaire chez 2 patients. Une alopécie a été décrite chez 12 patients, des troubles hydroélectrolytiques chez 5 patients et une mucite chez 4 patients. Concernant la toxicité liée à l'irradiation, une hyposialie a été retrouvée chez 17 patients, un trismus chez 4 patients, une rhinopharyngite post radique chez 22 patients, une radiomucite chez 8 patients, une radiodermite chez 9 patients, une xérostomie chez 12 patients et une dysphagie chez 11 patients. Aucun patient n'a présenté d'ostéoradionécrose ni de radionécrose cérébrale.

4. Suivi post thérapeutique :

a. Buts :

- Evaluer la réponse tumorale post-thérapeutique.
- Suivre l'apparition des effets secondaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie et les traiter.
- Diagnostiquer précocement les récurrences locorégionales et métastatiques.

b. Moyens et rythme :

L'évaluation de la réponse tumorale comprend un examen clinique, une nasofibroscopie avec ou sans biopsie, la mesure du titre d'ADN EBV et l'imagerie radiologique. [19.123]

Le schéma suivant peut être proposé dans le suivi post-thérapeutique.

- Un examen clinique complet et une nasofibroscopie : tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis une fois par an.
- TDM/IRM : 8 à 12 semaines après la fin du traitement puis une fois par an pendant 5 ans.
- Radiographie thoracique, échographie abdominale ou TDM-TAP peuvent être réalisées une fois par an pendant 5 ans et en cas de signes cliniques de rechute métastatique.
- Scintigraphie osseuse ou TEP-TDM : en cas de signes de métastase osseuse.

La nasofibroscopie est limitée à l'évaluation des lésions superficielles et une biopsie positive 10 semaines après le traitement traduit très probablement une maladie résiduelle persistante. L'évaluation radiologique est nécessaire pour les lésions plus profondes à l'intérieur de la base du crâne, mais elle est limitée pour différencier entre les séquelles post-radiothérapie et la tumeur résiduelle. A cet égard, la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG est plus sensible et plus spécifique comparée à la TDM et l'IRM. [19]

L'intervalle entre le traitement primaire et le retraitement de la persistance reste un sujet controversé. Certains auteurs préconisent un traitement précoce pour prévenir une nouvelle progression, alors que d'autres recommandent d'attendre au moins 10 semaines parce que les régressions histologiques tardives peuvent se poursuivre [19.124]

La détection persistante de l'ADN d'EBV après une radiothérapie définitive est associée à une probabilité accrue de récurrence tumorale et à un pronostic défavorable. [125.126]

Dans notre série, la réponse au traitement a été évaluée par un examen clinique avec une cavoscopie et une TDM ou IRM du cavum au 3^{ème} mois après la fin de la radiothérapie, puis chaque 6 mois pendant 2 ans puis annuellement. Une cavoscopie avec biopsie a été indiquée si persistance de l'épaississement.

c. Les rechutes locales et locorégionales (RLR) :

Malgré la radiosensibilité et la chimiosensibilité des NPC, il existe un nombre non négligeable de récurrences locales et locorégionales (2.1 à 11.5%). Leur détection constitue un élément primordial dans la prise en charge du NPC. La biopsie dans ces cas contribue au mieux au diagnostic de la rechute locale et doit impliquer un bilan complet à la recherche des métastases. La suspicion des rechutes loco-régionales peut être également révélée sur le scanner devant une reprise de contraste dans une région présentant auparavant une diminution de prise de contraste, surtout s'il y a un effet de masse associé ou mieux sur l'IRM qui peut différencier une fibrose d'une rechute locale plus que les autres outils d'imagerie. Un bilan pré-thérapeutique précis est indispensable et la TEP-TDM est à discuter dans cette indication.

Le bilan pré-thérapeutique permet d'apprécier l'extension de la rechute, d'évaluer secondairement la réponse et d'adapter la stratégie thérapeutique. [30.19]

d. Les métastases :

Plusieurs facteurs favorisent une dissémination métastatique à distance notamment le stade tumoral et ganglionnaire. La plupart des rechutes métastatiques surviennent dans les trois ans suivant le traitement. Le taux de rechute métastatique varie entre 12.5% et 27.4% selon les séries. Les sites métastatiques les plus fréquents sont les os, les poumons et plus rarement le foie. [19.30]

Tableau XIX : Comparaison des taux des récurrences et des métastases entre séries.

Etude	Récidive locorégionale	Métastases à distance
Wen-Ze-Qiu [127] Chine 2017	11.5 %	27.4 %
Yan Zheng [129] Chine 2013	2.1 %	23.7 %
W.S. Zrafi [128] Tunisie 2017	2.5 %	12.5 %
Notre série	13.5 %	16.22 %

5. Facteurs pronostiques :

Le facteur principal est la classification TNM. En effet, l'atteinte ganglionnaire au niveau cervical et rétro-pharyngée serait associée à un mauvais pronostic, les stades T3, T4 avec N0, N1 ont un risque élevé de récurrence locale et les stades ganglionnaires plus avancés ont en plus un risque accru de métastases à distance. Cependant les stades T1, T2 avec N0, N1 sont de bon pronostic.

D'autres facteurs de risques peuvent être pris en compte pour affiner la discussion thérapeutique : le volume tumoral, l'intensité de la fixation au TEP-TDM, la quantité de copies de l'ADN d'EBV circulant, l'étalement de la radiothérapie, les interruptions de traitement, la dose de radiothérapie, les comorbidités et l'âge avancé des patients. En plus, la surexpression de l'epidermal growth factor receptor (EGFR) est retrouvée dans plus de 80% des cas de cancers du cavum, et elle est associée à un plus mauvais contrôle local.

La surexpression de l'excision repair cross complement (ERCC1) est liée à un risque relatif de rechute locorégionale multiplié par deux et la surexpression du vascular endothelial growth factor (VEGF) est corrélée au stade métastatique. L'amplification du gène PIK3CA est aussi associée à l'extension métastatique, l'envahissement ganglionnaire et à une réduction de la survie. [49]



CONCLUSION



Le cancer du cavum représente une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère ORL sur le plan clinique, histologique et thérapeutique. Il demeure un problème de santé publique considérable dans notre pays.

Cette tumeur est endémique dans le sud de la Chine et le sud-est de l'Asie, son incidence est intermédiaire dans le bassin méditerranéen et faible dans les pays occidentaux. Plusieurs facteurs de risques d'ordre environnemental, génétique et viral sont incriminés dans l'étiopathogénie de cette maladie.

Sur le plan anatomopathologique, l'UCNT reste le type le plus fréquent de cette affection.

Les signes d'appel les plus fréquents sont les adénopathies cervicales, les symptômes otologiques et/ou rhinologiques. Un examen clinique complet doit être réalisé suivi d'un bilan lésionnel comportant la nasofibroskopie avec réalisation de biopsies, l'imagerie par TDM, IRM ou TEP-TDM de la tête et du cou et le bilan de recherche de métastases.

L'association chimio-radiothérapie représente le meilleur moyen thérapeutique actuel. Elle permet un meilleur contrôle locorégional à des doses d'irradiation plus tolérables et un effet systémique permettant une réduction des taux de métastases à distance, les progrès récents de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, devront faire la technique de référence pour la prise en charge des malades.

Le stade avancé au moment du diagnostic, et la fréquence élevée des récurrences métastatiques, font de ce type de cancer une affection de mauvais pronostic. Les moyens d'amélioration pronostique passent d'abord par un diagnostic précoce et une amélioration des moyens thérapeutiques.

Notre travail constituait en une étude rétrospective mettant en évidence les caractéristiques cliniques, épidémiologiques, radiologiques et thérapeutiques, en plus des facteurs pronostiques et le suivi chez les patients atteints du cancer du cavum traité à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Les résultats de cette étude étaient en général compatibles avec ceux de la littérature.



RECOMMANDATIONS



Les cancers du cavum : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne, Marrakech

L'incidence des cancers du cavum a diminué progressivement dans les zones d'endémie, accompagnée d'une réduction de la mortalité, probablement due à des changements de l'environnement, à une meilleure compréhension de l'étiopathogénie, au dépistage de la population et aux progrès des techniques de diagnostic et des stratégies thérapeutiques.

Cependant, plusieurs questions sur la pathogenèse de cette maladie et la gestion clinique restent à résoudre.

La recherche sur les cancers du cavum doit se focaliser sur :

- L'exploration des mécanismes biologiques de sa pathogenèse.
- L'affinement des stratégies de dépistage et de stadification.
- L'intégration systématique de la sérologie EBV dans le bilan initial est d'une importance capitale, vu son intérêt épidémiologique et pronostique.
- L'identification des biomarqueurs liés à la stratification du risque pronostique et aux avantages du traitement.
- L'optimisation des stratégies de traitement, surtout concernant l'irradiation et ses effets secondaires.
- Développer des nouvelles thérapies principalement les thérapies ciblées.

Il faut espérer que les études en cours permettront d'identifier les connaissances, les outils et les thérapies nécessaires pour faire progresser la prise en charge de cette maladie à un niveau supérieur.

Dans notre contexte, la sensibilisation de la population et la 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 des symptômes suspects, permettront un diagnostic précoce pour améliorer la survie de nos patients.



RESUMES



Résumé :

Le cancer du cavum diffère des autres néoplasies de la tête et du cou par son histologie et épidémiologie caractéristiques et sa répartition géographique particulière.

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

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du cavum au sein du service d'ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Patients et méthodes : il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur 37 patients diagnostiqués porteurs d'un cancer du nasopharynx entre Janvier 2015 et Décembre 2019, et traités à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Résultats : Dans la même période, l'âge médian de nos patients était de 47.5 ans et variait entre 19 ans et 73 ans, la tranche d'âge la plus touchée était entre 41 et 50 ans et le sex-ratio était de 4.2 avec une prédominance masculine.

Le diagnostic était souvent tardif avec un délai de consultation moyen de 9 mois. La symptomatologie révélatrice a été dominée par les adénopathies cervicales (86,48%). Le type histologique le plus dominant était l'UCNT chez 94,59 % des cas. Cependant, la stratégie thérapeutique a été établie après discussion multidisciplinaire et en fonction du stade de la maladie.

Le traitement a été basé sur la radiothérapie seule chez 5,40% des patients qui présentaient un stade localisé précoce. Ainsi, 81.08 % des cas atteints d'un cancer au stade localement avancé ont bénéficié de la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la radiochimiothérapie concomitante. La chimiothérapie palliative a été utilisé chez 13,51 % des patients qui présentaient un cancer d'emblée métastatique. Pour les patients non métastatiques, l'évolution a été marquée par un bon contrôle loco-régional chez 40.54 % des patients, une récurrence loco-régionale chez 13.5 %, et des métastases à distance chez 16,22 %.

La durée médiane du suivi de notre série était de 30 mois.

Conclusion : Les cancers du cavum représentent une entité spécifique différente du reste des cancers de la tête et du cou. Le pronostic peut être compromis essentiellement vu la fréquence des formes localement avancées et métastatiques. Selon les données de notre étude et de celles de la littérature, la chimiothérapie à base de cisplatine en bithérapie ou trithérapie et la radiothérapie à doses curatives pour les stades non métastatiques ainsi que la chimiothérapie pour les stades métastatiques a permis d'obtenir des taux considérables de réponse objective ainsi que de longues survies. L'amélioration du pronostic de ce cancer doit passer par un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire.

Abstract :

Nasopharyngeal cancer differs from other head and neck cancers by its characteristic histology and epidemiology and its particular geographical distribution.

Morocco, like other North African countries, is an endemic area of this disease with an incidence considered as intermediate by the WHO.

The objective of our work is to study and discuss, in the light of a review of the literature, the epidemiological, clinical, radiological, therapeutic and prognostic characteristics of nasopharyngeal cancer in the ENT department of the military hospital Avicenne of Marrakech.

Patients and methods: it is a retrospective descriptive study of patients diagnosed with nasopharyngeal cancer and treated at the Military Hospital Avicenne of Marrakech between January 2015 and December 2019.

Results: A total of 37 patients were included in our study. The median age of our patients was 47.5 years and ranged from 19 to 73 years, the most affected age group was 41 to 50 years. A male predominance was observed with a sex ratio of 4.1.

The diagnosis was often late with an average delay of 9 months. The revealing symptomatology was dominated by neck lymphadenopathies (86.48%). The most dominant histological type was UCNT in 94.59% of cases. The therapeutic strategy was established after multidisciplinary discussion according to the stage of the disease.

Treatment was based on radiotherapy alone in 5.40% of patients who had a localized stage. On the other hand, 81.08% of the cases had a locally advanced stage and benefited from neoadjuvant chemotherapy followed by concomitant radio-chemotherapy. Palliative chemotherapy was used in 13.51% of cases who had metastatic disease. For non-metastatic patients, the evolution was marked by good loco-regional control in 40.54% of patients, loco-regional recurrence in 13.5 %, and distant metastases in 16.22%. The median follow-up time in our series was 30 months.

Conclusion: Nasopharyngeal cancers represent a specific entity different from the rest of head and neck cancers. The prognosis may be compromised mainly due to the frequency of

locally advanced and metastatic forms. According to the data of our study and those of the literature, chemotherapy based on cisplatin in bitherapy or tritherapy and radiotherapy with curative doses for non-metastatic stages as well as chemotherapy for metastatic stages has allowed to obtain considerable objective response rates as well as long survival. Early diagnosis and multidisciplinary management are essential to improve the prognosis of this cancer.

ملخص:

يختلف سرطان البلعوم الأنفي عن سرطانات الرأس والرقبة الأخرى من خلال طبيعة نسيجية خاصة وتوزيعه الجغرافي الاستثنائي.

المغرب، مثله مثل بلدان شمال إفريقيا الأخرى، يمثل منطقة مستوطنة لسرطان البلعوم الأنفي مع معدل اكتشاف حالات جديدة يعتبر وسيطاً من قبل منظمة الصحة العالمية.

الهدف من دراستنا هو مناقشة الخصائص الوبائية والسريرية والإشعاعية والعلاجية والعوامل النذرية المرتبطة بهذا المرض في قسم جراحة الأنف والحجرة في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش على إثر ما جاء في الدراسات السابقة.

المرضى والطرق: هذه دراسة بأثر رجعي من 37 مريضاً تم تشخيصهم بسرطان البلعوم الأنفي بين يناير 2015 وديسمبر 2019 وتم علاجهم في المستشفى العسكري ابن سينا.

النتائج: كان متوسط العمر 47.5 عاماً وتراوح بين 19 و73 عاماً، وكانت الفئة العمرية الأكثر تضرراً 41 إلى 50 عاماً، وكانت نسبة الجنس 4.1 لفائدة الذكور.

غالباً ما كان التشخيص متأخراً مع معدل وسطي 9 أشهر قبل استشارة طبيب. ظهور الأعراض مرضية هيمن عليها اعتلال العقد لمفية في العنق 86.48%. كان النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو سرطان غير متميز من نوع البلعوم الأنفي بنسبة 94.59%.

الاستراتيجية العلاجية بعد مناقشة متعددة التخصصات تتوقف على مرحلة المرض.

استند العلاج على العلاج الإشعاعي وحده في 5.40% من الحالات الذي كانت في مرحلة موضعية مبكرة، وكذلك على العلاج الإشعاعي المصاحب لعلاج كيميائي في 81.08% الذين لديهم مرحلة متقدمة محلياً وعلى العلاج الكيميائي في 13.51% من المرضى الذين كانوا في مرحلة المرض المنتشر منذ البداية. بالنسبة للمرضى بالسرطان غير المنتشر، تميزت النتائج بسيطرة محلية جيدة في 40.54% من الحالات، ورجوع موضعي إقليمي في 13.5% وأورام منتشرة بعيداً في 16.22% من الحالات. كانت مدة متابعة سلسلة المرضى في المتوسط 30 شهراً.

الخلاصة: يمثل سرطان البلعوم الأنفي كياناً مختلفاً عن بقية سرطانات الرأس والعنق. يتأثر مستقبل المرضى بشكل رئيسي بسبب الحالات المتقدمة محلياً والمنتشرة بعيداً.

استناداً إلى بياناتنا وبيانات الدراسات السابقة، أسفر العلاج الكيميائي القائم على سيسبلاتين والعلاج الإشعاعي للمراحل غير المنتشرة وكذلك العلاج الكيميائي للمراحل المنتشرة عن مستويات عالية من الاستجابة الموضوعية. وكذلك الناجين طويلاً. يجب أن يتم تحسين تشخيص هذا السرطان من خلال التشخيص المبكر والرعاية متعددة التخصصات.



Annexe 1 : Fiche d'exploitation.

I. Profil épidémiologique :

1. L'année du diagnostic :

2. Age :

3. Sexe : homme femme

4. Origine :

5. Profession :

6. Mutuelle :

7. Antécédents :

Tabagisme : OUI NON

Alcoolisme : OUI NON

Antécédent d'infection ORL à répétition : OUI NON

Antécédent de végétations adénoïdes : OUI NON

Habitudes alimentaires (ingestion des nitrosamines) : OUI NON

Antécédent de cancer du cavum familial et/ou personnel : OUI NON

Infection EBV : OUI NON

II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

2. Signes fonctionnels :

a. Syndrome ganglionnaire :

• Siège :

Adénopathie haute jugulo carotidienne haute : OUI NON

Adénopathie sous mandibulaire : OUI NON

Adénopathie spinale : OUI NON

Adénopathie sus-claviculaire : OUI NON

Autres :

• Caractère : Unilatérale :

Bilatérale :

multiples :

• Taille :

b. Syndrome otologique :

Hypoacousie : OUI NON

Acouphènes : OUI NON

Otalgie : OUI NON

Sensation de plénitude de l'oreille : OUI NON

Autres :

c. Syndrome rhinologique :

Obstruction nasale unilatérale : OUI NON

Epistaxis récidivante : OUI NON

Rhinorrhée : OUI NON

Rhinolalie : OUI NON

Autres :

d. Syndrome neurologique :

Céphalées rebelles aux antalgiques : OUI NON

Diplopie : OUI NON

Trismus : OUI NON

Dysphonie : OUI NON

Dysphagie : OUI NON

Névralgie faciale : OUI NON

Paralysie faciale : OUI NON

3. Signes physiques :

a. Examen ganglionnaire :

b. Rhinoscopie antérieure et postérieure :

c. Nasofibroscopie :

Macroscopie : Ulcération :

Bourgeonnement :

Infiltration :

Autres :

d. Otoscopie : Otite séro-muqueuse : OUI NON

Rétraction tympanique : OUI NON

e. Audiogramme : Surdité de transmission : OUI NON

Surdité de perception : OUI NON

Surdité mixte : OUI NON

f. Examen neurologique :

g. Examen général :

III.  tude anatomopathologique :

1. Cavoscopie sous sédation/ anesthésie locale avec des biopsies :

a. Siège de la biopsie :

Biopsie du cavum :

Biopsie ganglionnaire :

b. Type histologique :

Carcinome épidermoïde kératinisant :

Carcinome épidermoïde non kératinisant :

UCNT (carcinome indifférencié de type nasopharyngé) :

Autre : adénocarcinome :

Lymphome malin :

c. Étude histochimique :

Anticorps anti VCA type IgG:

Anticorps anti VCA type IgA:

Anticorps anti EA type IgG:

IV. Données paracliniques :

1. Biologie :

NFS + PQ :

Bilan hépatique : ASAT :

ALAT :

Bilan rénale : Urée :

Créatinine :

Ionogramme sanguin :

Bilan cardiaque :

Bilan stomatologique :

2. Imagerie :

TDM tête et cou :

IRM tête et cou :

TEP-TDM :

Radiographie pulmonaire :

Échographie abdominale :

TDM-TAP :

TDM cérébrale :

Scintigraphie osseuse :

V. Classification TNM :

T :

T1 :

T2 :

T3 :

T4 :

N :

Nx :

N0 :

N1 :

N2 :

N3a :

N3b :

M :

Mx :

M0 :

M1 :

VI. Données thérapeutiques :

1. Radiothérapie :

a) Intensity modulated radiation therapy (IMRT) : OUI NON

Site irradiée : Site tumoral : Aires ganglionnaires :

Dose délivrée pour chaque site :

Site tumoral :

Aires ganglionnaires :

Nombre de séances :

Dose délivrée par séance :

b) Autres types de radiothérapies :

2. Chimiothérapie:

a) Type:

• Chimiothérapie néo adjuvante : OUI NON

• Chimiothérapie palliative : OUI NON

b) Protocole : Cisplatine + Docetaxel :

Cisplatine + Doxorubicine :

Carboplatine + Docetaxel :

Autres :

• Nombre de cures et leur intervalle :

3. Chimio-radiothérapie concomitante : OUI NON

4. Chirurgie : OUI NON

Sur les ganglions :

Sur la tumeur :

VII. Suivi des malades post thérapeutique :

1. Clinique :

SF :

SP (cavoscopie) :

2. Imagerie :

• TDM :

• IRM :

• TEP-TDM :

3. Stratégie et rythme de la surveillance :

Consultation avec examen clinique et cavoscopie chaque 3 à 6 mois pendant 2 ans puis annuellement :

TDM OU IRM chaque 3 à 6 mois pendant 2 ans puis annuellement :

4. Réponse au traitement :

Rémission complète :

Rechute / récurrence : Locale :

Lymphatique :

Métastases à distance :

Perdue de vue :

Décès :

5. Complications de la RCC :

Neurologique : radionécrose cérébrale :

Non neurologique : Ostéoradionécrose :

Mucite :

Dermite :

Hyposialie :

Rhinopharyngite post-irradiation :

Trismus :

Vomissements ou autres toxicité digestive :

Toxicité pulmonaire :

Alopécie :

Toxicité hématologique :

Toxicité rénale :

Troubles hydroélectrolytiques :

Annexe 2 : Classification TNM 8^{ème} édition, 2016 :

Tumeur	
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée.
T0	Aucune tumeur décelable, mais présence d'un ou plusieurs ganglions cervicaux EBV-positifs.
T1	Limitée au nasopharynx ou étendue à l'oropharynx et/ou cavité nasale sans extension para-pharyngée.
T2	Extension para-pharyngée, atteinte des tissus mous adjacents (ptérygoïde médial, ptérygoïde latéral, muscles prévertébraux).
T3	Extension des structures osseuses (base du crâne, vertèbre cervicale) et/ou sinus paranasaux.
T4	Extension intracrânienne, nerfs crâniens, hypopharynx, orbite, atteinte étendue aux tissus mous (au-delà de la surface latérale du muscle ptérygoïde et de la glande parotide).
Adénopathies	
Nx	Les adénopathies lymphatiques régionaux ne peuvent être évaluées.
N0	Pas de métastase des ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Atteinte unilatérale des ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale des ganglions lymphatiques rétro pharyngés, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde ; ≤6 cm dans leur plus grande dimension.
N2	Atteinte bilatérale dans un ou plusieurs ganglions lymphatiques, ≤6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde.
N3	Adénopathie(s) métastatique(s) >6 cm et/ou au-dessous du bord caudal du cartilage cricoïde (indépendamment de la latéralité).
Métastases	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance.
M0	Absence de métastase à distance.
M1	Présence de métastase à distance.



BIBLIOGRAPHIE

1. **AK. El Naggari, JKC. Chan, JR. Grandis, T. Takata, PJ. Slootweg.**
WHO classification of head and neck tumors.
2017.
2. **F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, RL Siegel, LA Torre, A Jemal.**
Global cancer statistics 2018: Global cancer estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
CA Cancer J Clin 2018; 68: 394-424.
3. **J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, C. Mathers, D.M. Parkin, M. Piñeros and al.**
Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: Global cancer sources and methods.
Int. J. Cancer 2018; 144: 1941-1953.
4. **LS. Young, CW. Dawson.**
Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma.
Chin J Cancer 2014; 33: 581-90.
5. **NR. Chattopadhyay, P. Das, K. Chatterjee, T. Choudhuri.**
Higher incidence of nasopharyngeal carcinoma in some regions in the world confers for interplay between genetic factors and external stimuli.
Drug Discoveries & Therapeutics 2017; 11: 170-180.
6. **JC. Lin, JS. Jan, CY. Hsu, WM. Liang, RS. Jiang, WY Wang.**
Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival.
J Clin Oncol 2003; 21: 631-37.
7. **EE. Marieb, K. Hoehn.**
Anatomie et physiologie humaines, la 9^{ème} édition.
8. **H. Frank, MD. Netter.**
Atlas d'anatomie humaine, la 6^{ème} édition.
9. **I. Fauquet, F. Bonodeau, L. Descildre, L. Ceugnart, G. Hurtevent-Labrot.**
Radioanatomie des espaces profonds de la face : une approche simplifiée.
Centre Oscar Lambret 2006.
10. **P. Bonfils, JM. Chevallier.**
Anatomie ORL 4^{ème} édition.
Paris : Flammarion 14 : 402.
11. **KT. Robbins, JLD. Atkinson, RM. Byers.**
Lymph node classification.
2001.
12. **P. Kamina.**
Anatomie clinique Tome II 2^{ème} édition.
Paris : Maloine. 1990 ; 8 : 403.
13. **P. Jardel, J. Thariat, P. Blanchard, F. Elloumi, N. Toumi, RJ. Bensadoun and al.**
Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx).
Bull Cancer 2014; 101: 445-54.

- 14. J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo.**
Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012
Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globalcan 2012.
Int J Cancer 2015; 136; 359–386.
- 15. AW. Lee, W Foo, O. Mang.**
Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980–99): an encouraging reduction in both incidence and mortality.
Int J Cancer 2003; 103: 680–5.
- 16. LL. Tang, WQ. Chen, WQ. Xue and al.**
Global trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma.
Cancer Lett 2016; 374: 22–30.
- 17. KR. Wei, RS. Zheng, SW. Zhang, ZH. Liang, ZM. Li, WQ. Chen.**
Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China, 2013.
Chin J Cancer 2017 ; 36 : 90.
- 18. Registre des cancers de la région du grand casablanca (RCGC) : association lalla Salma de lutte contre le cancer.**
Edition 2012.
- 19. ML. Chua, JT. Wee, EP. Hui, AT. Chan.**
Nasopharyngeal carcinoma.
Lancet 2016 ; 387 : 1012–1024.
- 20. ET. Chang, HO. Adami.**
The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15(10): 1765–77.
- 21. MC. Yu, JM. Yuan.**
Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma.
Seminars in Cancer Biology 2002; 12: 421–429.
- 22. . JT. Lee, CY. Ko.**
Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States?
Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132: 303–8.
- 23. F. Bray, M. Haugen, TA. Moger, S. Tretli, O. Aalen and T. Grotmol.**
Age–incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low–risk populations and etiologic implications.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(9): 1055–9965.
- 24. N. Bouras, A. Tahri, S. Ammor, A. Baali, F. Tahiri.**
Nutritional and environmental risk factors of nasopharyngeal carcinoma in Morocco.
Journal of Clinical Oncology 2006; 24: 15535–15535.

- 25. W. Chen, R. Zheng, PD. Baade.**
Cancer statistics in China, 2015.
CA Cancer J Clin 2016; 66: 115-32.
- 26. SW. Tsao, YL. Yip, CM. Tsang, PS. Pang, VMY. Lau, G. Zhang and al.**
Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma.
Oral Oncology 2014 ; 50 : 330-338.
- 27. H. Taghzout, K. Hafidi, Z. Alami, A. Elmazghi, T. Bouhafa, K. Hassouni.**
Cancer du cavum chez l'adulte (à propos de 133 cas) : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.
2015.
- 28. TW. Leung, SY. Tung, WK. Sze, FC. Wong, KK. Yuen, CM. Lui and al.**
Treatment results of 1 070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns.
Wiley Inter Science 2005.
- 29. RA. Haleshappa, AH. Thanky, L. Kuntegowdanahalli, GB. Kanakasetty, L. Dasappa.**
Epidemiology and outcomes of nasopharyngeal carcinoma: Experience from a regional cancer center in southern India.
Jul-Sep 2017 ;6(3) :122-124.
- 30. YP. Chen, ATC. Chan, QT. Le, P. Blanchard, Y. Sun, J. Ma.**
Nasopharyngeal carcinoma.
Lancet 2019; 394: 64-80.
- 31. MK. Gharbi, S. Gritli, H. Boussem, F. Benna, M. Ben Abdellah, E. Maya and al.**
Retrospective study of 2010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institue Salah Azaiz from 1969 to 1988.
1996.
- 32. J R. Clark, B G. Fallon, A I. Dreyfuss, C M. Norris, J W. Anderson, T J. Ervin and al.**
Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer. 1988; 3 :35-44.
- 33. J. Zou, Q. Sun, S. Akiba.**
A case-control study of nasopharyngeal carcinoma in the high background radiation areas of Yangjiang, China.
J Radiat Res 2000 ; 41 : 53-62.
- 34. X. Guo, RC. Johnson, H. Deng.**
Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China.
Int J Cancer 2009; 124: 2942-47.

- 35. SW. Tsao, YL. Yip, CM. Tsang.**
Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma.
Oral Oncol 2014; 50: 330–8.
- 36. L. Gallicchio, G. Matanoski, XG. Tao.**
Adulthood consumption of preserved and non preserved vegetables and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review.
Int J Cancer 2006; 119: 1125–35.
- 37. S. Ammor, A. Baali, A. Hubert, M. Cherkaoui.**
Epidemiological approach of the nasopharyngeal carcinoma in the region of Marrakech.
Antropo 2003 ; 5 : 39–47.
- 38. C. Lin, SM. Cao, ET. Chang, Z. Liu, Y. Cai, Z. Zhang.**
Chinese nonmedicinal herbal diet and risk of nasopharyngeal carcinoma: A population-based case-control study.
Cancer 2019.
- 39. ET. Chang, Z. Liu, A. Hildesheim.**
Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: a population-based case-control study in southern China.
Am J Epidemiol 2017; 185: 1272–80.
- 40. L. Mengjuan, FU. Zhenming, P. Li, Z. Nie.**
Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies.
BMJ Open 2017; 7: e016582.
- 41. CM. Thompson, RC. Grafström.**
Commentary: mechanistic considerations for associations between formaldehyde exposure and nasopharyngeal carcinoma.
Environmental Health 2009; 8: 53.
- 42. JX. Bei, XY. Zuo, WS. Liu, YM. Guo, YX. Zeng.**
Genetic susceptibility to the endemic form of NPC.
Chin Clin Oncol 2016; 5: 15.
- 43. JX. Bei, Y. Li, WH. Jia.**
A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci.
Nat Genet 2010; 42: 599–603.
- 44. N. Toumi, M. Frikha, W. Siala, A. Khabir, H. Karray, T. Boudawara and al.**
Juvenile nasopharyngeal carcinoma: anatomoclinic, biologic, therapeutic and evolutive aspects.
Bull Cancer 2010; 97:4.
- 45. W. Dai, H. Zheng, AK. Cheung.**
Whole-exome sequencing identifies MST1R as a genetic susceptibility gene in nasopharyngeal carcinoma.
Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113: 3317–22.

- 46. DC. Lin, X. Meng, M. Hazawa.**
The genomic landscape of nasopharyngeal carcinoma.
Nat Genet 2014; 46: 866-71.
- 47. YY. Li, GT. Chung, VW. Lui.**
Exome and genome sequencing of nasopharynx cancer identifies NF- κ B pathway activating mutations.
Nature Commun 2017 ; 8 : 14121.
- 48. L. Zhang, KD. MacIsaac, T. Zhou.**
Genomic analysis of nasopharyngeal carcinoma reveals TIME-based subtypes.
Mol Cancer Res 2017; 15: 1722-32.
- 49. YC. Chien, JY. Chen, MY. Liu, HI. Yang, MM. Hsu, CJ. Chen.**
Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men.
N Engl J Med 2001; 26 :1877-82.
- 50. YH. Chan, CM. Lo, HY. Lau, TH. Lam.**
Vertically transmitted nasopharyngeal infection of the human papillomavirus: Does it play an etiological role in nasopharyngeal cancer.
Oral oncology 2014; 1368-8375.
- 51. WH. Jia, A. Collins, YX. Zeng.**
Complex segregation analysis of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, China: evidence for a multifactorial mode of inheritance (complex segregation analysis of NPC in China).
Eur J Hum Genet 2005 ; 13 : 248-52.
- 52. Z. Liu, ET. Chang, Q. Liu.**
Quantification of familial risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-incidence area.
Cancer 2017; 123: 2716-25.
- 53. ET. CHANG, HO. ADAMI.**
The Enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1765-77.
- 54. AWM. Lee, WM. Ko, W. Foo, P. Choi, Y. Tung, J. Sham and al.**
Nasopharyngeal carcinoma—time lapse before diagnosis and treatment, Hong Kong.
Academy of Medicine 1998; 4 :132-136.
- 55. H. Elkacemi, K. Hassouni, L. Kanouni, A. Elmghari, H. Bendouro, L. Bekkouch and al.**
Les carcinomes du nasopharynx à l'institut national d'oncologie de Rabat.
Posters /Cancer / Radiothérapie 2008.
- 56. Y. Elkholy, N. Derhem, H. Rida.**
Cancer du cavum dans la région de Marrakech, Expérience du service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech.
Posters / Cancer /Radiothérapie 2008 ; 12 :713-753.

57. **H. Boussen, N. Bouaouina, N. Mokni-Baizig, A. Gamoudi, L. Chouchane, F. Benna and al.**
Carcinomes du nasopharynx. Données actuelles.
2005.
58. **J. Thariat, P. Blanchard, F. Elloumi, N. Toumi.**
Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx).
Bull Cancer 2014; 101: 445-54.
59. **C. Sophia, R. Nadeem, N. Lee.**
Nasopharyngeal carcinoma.
Surg Oncol Clin 2015; 24: 547-561.
60. **E. Marnoucha, M. Elmarjany, R. Razine, A. Maghous.**
Diagnostic, therapeutic and evolutionary characteristics of nasopharyngeal cancer in Morocco.
J Cancer Sci Ther 2017; 9:5.
61. **J.K.C. Chan, F. Bray, P. McCaron, W. Foo, A.W.M. Lee, T. Yip.**
Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharyngeal carcinoma.
Lyon IARC Press 2005.
62. **C. Toro, A. Rinaldo, CE. Silver, M. Politi, A. Ferlito.**
Paraneoplastic syndromes in patients with nasopharyngeal cancer.
Auris Nasus Larynx 2009; 36: 513-20.
63. **J.S. Sham, Y.K. Cheung, FL. Chan, D. Choy.**
Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases.
Br J Radiol; 1990; 63: 202-5.
64. **AD. King, AC. Vlantis, RK. Tsang.**
Magnetic resonance imaging for the detection of nasopharyngeal carcinoma.
AJNR 2006; 27:1288-91.
65. **P. Maingon, P. Blanchard, F. Bidaul, L. Calmel.**
Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma.
SFRO 2016; 1278-3218.
66. **ASP. Agenas, E. Romagna, A. Puglia.**
FDG-PET/CT for cancer staging.
2012.
67. **V. panel, F. Hucheta, S. Paychab, A. Balogovaa, K. Halimia, F. Pascala and al.**
(¹⁸F) PET/CT for the detection of bone metastases of prostate cancer. Description of Fluprostatic trial for comparison to whole-body MRI in this indication.
2009; 33: 388-397.
68. **A.L Braccini, G. Haberer-Guillerm, D. Azria, R.Garrel, G.Pierre.**
Radioanatomy of rhinopharyngeal carcinoma.
2013; 17: 715-723.

69. R. Feinmesser, I. Miyazaki, R. Cheung.

Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma by DNA Amplification of Tissue Obtained by Fine-Needle Aspiration.

N Engl J Med 1992; 326:17-21.

70. AWM. Lee, JC. LIN, N.G. Wt.

Current management of nasopharyngeal cancer,

Semin Radiat Oncol 2012; 22: 233-44.

71. Ministry of Health of Singapore.

Cancer screening, Singapore: MOH, 2010.

72. H. Karray, W. Ayadi, L. Feki.

Mise au point sur les marqueurs du virus d'Epstein-Barr utilisés pour le diagnostic primaire du cancer du cavum et la détection de rechute ou métastases après traitement.

Rev Tun Infectiol 2009; 3 :1-5.

73. HR. Harnsberger.

Squamous cell carcinoma of nasopharynx, Head and neck.

Collection Diagnostic Imaging - Amirsys, III 2004: 1-16

74. MB. Amin.

American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer. 2017.

75. LL. Tang, YP. Chen, YP. Mao.

Validation of the 8th edition of the uicc/ajcc staging system for nasopharyngeal carcinoma from endemic areas in the intensity-modulated radiotherapy era.

J Natl Compr Canc Netw 2017; 15: 913-9.

76. L. Saleh-ebrahimi, F. Zwicker, M. Muentner, M. Bischof.

Intensity modulated radiotherapy (IMRT) combined with concurrent but not adjuvant chemotherapy in primary nasopharyngeal cancer - a retrospective single center analysis,

Radiation Oncology 2013.

77. K. Wang, S. Austin, S. Chen, D. Sonne, D. Gurushanthaiah.

Nasopharyngeal carcinoma diagnostic challenge in a nonendemic setting: our experience with 101 Patients.

2017.

78. E. Marnouche, M. Elmarjani, R. Bazine, I. Lalya, K. Andaloussi, A. Bazine and al.

Diagnostic, therapeutic and evolutionary characteristics of nasopharyngeal cancer in Morocco.

2017.

79. LQ. Tang, CF. Li, J. Li.

Establishment and validation of prognostic nomograms for endemic nasopharyngeal carcinoma.

J Natl Cancer Inst 2016; 108.

- 80. W. Jiang, N. Liu, XZ. Chen.**
Genome-wide identification of a methylation gene panel as a prognostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma.
Mol Cancer Ther 2015; 14: 2864-73.
- 81. N. Liu, NY. Chen, RX. Cui.**
Prognostic value of a microRNA signature in nasopharyngeal carcinoma: a microRNA expression analysis.
Lancet Oncol 2012; 13: 633-41.
- 82. XR. Tang, YQ. Li, SB. Liang.**
Development and validation of a gene expression-based signature to predict distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective, multicentre, cohort study.
Lancet Oncol 2018 ; 19 : 382-93
- 83. W. Fang, J. Zhang, S. Hong.**
EBV-driven LMP1 and IFN-gamma up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: implications for oncotargeted therapy.
Oncotarget 2014; 5: 12189-202.
- 84. T. Ono, K. Azuma, A. Kawahara.**
Prognostic stratification of patients with nasopharyngeal carcinoma based on tumor immune microenvironment.
Head Neck 2018; 40: 2007-19.
- 85. YQ. Wang, YP. Chen, Y. Zhang.**
Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in non disseminated nasopharyngeal carcinoma: a large-scale cohort study.
Int J Cancer 2018; 142: 2558-66.
- 86. J. Co, MB. Mejia, JM. Dizon.**
Evidence on effectiveness of intensity-modulated radiotherapy versus 2-dimensional radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis and a systematic review of the literature.
Head Neck 2016; 38: E2130-42.
- 87. K.H. Aua, RKC. Ngana, WY. Alice, MC. Darren, WT. Poonc.**
Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: A report of 3328 patients (HKNPCSG 1301 study).
- 88. J. Daoud, N. Toumi, W. Siala.**
Results of a prospective randomised trial comparing conventional radiotherapy to split course bifractionated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2007; 85: 17-23.
- 89. JK. Tuan, TC. Ha, WS. Ong.**
Late toxicities after conventional radiation therapy alone for nasopharyngeal carcinoma.
Radiother Oncol 2012; 104: 305-11.

90. N. Lee, J. Harris, AS. Garden.

Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225.
J Clin Oncol 2009; 27: 3684-90.

91. IW. Tham, SW. Hee, RM. Yeo.

Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy—the National Cancer Centre Singapore experience.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75: 1481-86.

92. AW. Lee, WT. Ng, LL. Chan.

Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer—success and setback in the intensity modulated radiotherapy era.
Radiother Oncol 2014; 110: 377-84.

93. AW. Lee, WT. Ng, JJ. Pan.

International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma.
Radiother Oncol 2018; 126: 25-36.

94. Y. Sun, XL. Yu, W. Luo.

Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy.
Radiother Oncol 2014; 110: 390-97.

95. L. Lin, Q. Dou, YM. Jin.

Deep learning for automated contouring of primary tumor volumes by MRI for nasopharyngeal carcinoma.
Radiology 2019; 291: 677-86.

96. Z. Taheri-Kadkhoda, T. Bjork-Eriksson, S. Nill, JJ. Wilkens, U. Oelfke.

Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons.
Radiat Oncol 2008 ; 3 : 4.

97. XS. Sun, XY. Li, QY. Chen, LQ. Tang, HQ. Mai.

Nasopharyngeal carcinoma special feature: Review Article. Future of Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma.
J Radiol 2019; 92: 20190209.

98. L. Ribassin-Majed, S. Marguet, AW. Lee.

What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: An individual patient data network meta-analysis?
J Clin Oncol 2016; 35: 498-505.

- 99. AW. Lee, RK. Ngan, SY. Tung.**
Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma.
Cancer 2015; 121: 1328-38.
- 100. WF. Li, NY. Chen, N. Zhang.**
Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial.
Int J Cancer 2019; 45: 295-305.
- 101. Y. Sun, WF. Li, NY. Chen.**
Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomized controlled trial.
Lancet Oncol 2016; 17: 1509-20.
- 102. SM. Cao, Q. Yang, L. Guo.**
Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase III multicentre randomized controlled trial.
Eur J Cancer 2017; 75: 14-23.
- 103. YP. Chen, LL. Tang, Q. Yang.**
Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in endemic nasopharyngeal carcinoma: individual patient data pooled analysis of four randomized trials.
Clin Cancer Res 2018; 24: 1824-33.
- 104. L. Chen, CS. Hu, XZ. Chen.**
Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial.
Lancet Oncol 2012 ; 13 : 163-71.
- 105. L. Chen, CS. Hu, XZ. Chen.**
Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial.
Eur J Cancer 2017; 75: 150-8.
- 106. H. Peng, L. Chen, Y. Zhang.**
Prognostic value of the cumulative cisplatin dose during concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a secondary analysis of a prospective phase III clinical trial.
Oncologist 2016; 21: 1369-76.

107. **JW. Lv, ZY. Qi, GQ. Zhou.**
Optimal cumulative cisplatin dose in nasopharyngeal carcinoma patients receiving additional induction chemotherapy.
Cancer Sci 2018 ; 109 : 751–63.
108. **LQ. Tang, DP. Chen, L. Guo L.**
Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II–IVB nasopharyngeal carcinoma: an open–label, non–inferiority, randomised phase 3 trial.
Lancet Oncol 2018 ; 19 : 461–73.
109. **X. Wu, PY. Huang, PJ. Peng.**
Long–term follow–up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma.
Ann Oncol 2013; 24: 2131–36.
110. **ATC. Chan, EP. Hui, RKC.**
Analysis of plasma Epstein–Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high–risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial.
J Clin Oncol 2018; JCO2018777847.
111. **L. Zhang, Y. Huang, S. Hong.**
Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open–label, phase 3 trial.
Lancet 2016; 388: 1883–92.
112. **N. Larbcharoensub, K. Mahaprom, C. Jiarpinitnun, N. Trachu, N. Tubthong, P. Pattaranutaporn and al.**
Characterization of PD–L1 and PD–1 Expression and CD8+ Tumor–infiltrating Lymphocyte in Epstein– Barr Virus–associated Nasopharyngeal Carcinoma.
Am J Clin Oncol 2018; 41:1204–10.
113. **C. Hsu, SH. Lee, S. Ejadi, C. Even, RB. Cohen.**
Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death–ligand 1–positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE–028 Study.
J Clin Oncol 2017; 35: 4050–6.
114. **M. Bby, WT. Lim, BC. Goh, EP. Hui, KW. Lo, A. Pettinger, NR. Foster.**
Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the mayo clinic phase 2 consortium (NCI–9742).
J Clin Oncol 2018; 36: 1412–8.
115. **W. Fang, Y. Yang, Y. Ma, S. Hong, L. Lin, X. He.**
Camrelizumab (SHR–1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single–arm, phase 1 trials.
Lancet Oncol 2018 ; 19 : 1338–50.

116. **WKJ Lam, JYK. Chan.**
Recent advances in the management of nasopharyngeal carcinoma.
Faculty Rev 2018; 7: 1000 –1829.
117. **H. Boussen, N. Bouaouina, A. Gamoudi, N. Mokni, F. Benna, I. Boussen and al.**
Cancers du nasopharynx.
EMC ORL 2007; 23: 590.
118. **AM. Zhang, Y. Fan, XX. Wang.**
Increased treatment-related mortality with additional cisplatin-based chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with standard radiotherapy.
Radiother Oncol 2012; 104: 279-85.
119. **X. Sun, S. Su, C. Chen.**
Long-term outcomes of intensitymodulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities.
Radiother Oncol 2014; 110: 398-403.
120. **HE. Kim, CJ. Schneider.**
Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study.
J Clin Oncol 2011 ; 29 : 2808-14.
121. **JL. Leenstra, RC. Miller, R. Qin.**
Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]).
J Clin Oncol 2014; 32: 1571-77.
122. **CS. Li, U. Schminke, TY. Tan.**
Extracranial carotid artery disease in nasopharyngeal carcinoma patients with post-irradiation ischemic stroke.
Clin Neurol Neurosurg 2010; 112: 682-86.
123. **RL. Hong, CY. Lin, LL. Ting.**
Comparison of clinical and molecular surveillance in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after primary therapy: the potential role of quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA.
Cancer 2004; 100: 1429-37.
124. **Y. Chen, Y. Sun, SB. Liang.**
Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China.
Cancer 2013; 119: 2230-38.

125. **WY. Wang, CW. Twu, HH. Chen.**
Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels.
Cancer 2013; 119: 963-70.
126. **LQ. Tang, QY. Chen, SS. Guo.**
The impact of plasma Epstein-Barr virus DNA and fibrinogen on nasopharyngeal carcinoma prognosis: an observational study.
Br J Cancer 2014; 111: 1102-11.
127. **Wen-Zequi.**
A retrospective study comparing the outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional conventional radiotherapy for the treatment of children and adolescent nasopharyngeal carcinoma.
J Cancer Res Clin Oncol 2017; 143: 1563-1572
128. **WS. Zrafi.**
Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type in children: Clinical features and outcome.
European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases.
2017
129. **Z. Yan , L. Xia, Y. Huang, P. Chen, L. Jiang, B. Zhang.**
Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents in an endemic area: A report of 185 cases.
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2013; 77 :1454-1460.

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَعَنْ وَفِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا اتِّجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

سنة 2021 أطروحة رقم 104
سرطان البلعوم الأنفي: تجربة قسم الأذن والأنف والحنجرة
بالمستشفى العسكري ابن سينا مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/06/30

من طرف

الآنسة سلوى بعلا

المزداة في 17 / 04 / 1996 بلمنتانوت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان البلعوم الأنفي، علم الأوبئة، الفحوصات ةيري رسل، الفحوصات التكميلية، العلاج الإشعاعي، العلاج الكيميائي، النجاة.

اللجنة

الرئيسة

السيدة ن. المنصوري حطاب

أستاذة في جراحة الوجه والفكين.

المشرف

السيد ي. يس اوردا

أستاذ في جراحة الأنف والأذن والحنجرة.

الحكام

السيد إ. السعدي

أستاذ في علم الأورام.

السيد ع.ف. الجالي

أستاذ في جراحة الأنف والأذن والحنجرة.