



Année 2025

Thèse N°114/25

L'APPORT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION DANS  
LES CANCERS DU CAVUM  
(À propos de 36 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/04/2025

PAR

M. Oussou Anasse  
Né le 01 Mars 1997

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancers - Cavum - Chimiothérapie néo-adjuvante - Chimiothérapie concomitante - Radiothérapie

JURY

M. FETOHY MOHAMED ..... PRÉSIDENT

Professeur d'oncologie médicale

M. BAZINE AZIZ ..... RAPPORTEUR

Professeur d'oncologie médicale

M. SINAA MOHAMED ..... } JUGES

Professeur d'Anatomie pathologique

Mme. AIT BERRI MAHA ..... } JUGES

Professeur de neurologie

M. BELABBES SOUFIANE ..... } JUGES

Professeur de radiologie

# PLAN

---

<b>PLAN</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES GRAPHIQUES</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>16</b>
I. Type de l'étude .....	17
II. Critères d'inclusion .....	18
III. Critères d'exclusion .....	18
IV. Méthodes de recueil des données .....	18
1. Les données démographiques et cliniques .....	18
2. Les données anatomopathologiques .....	19
3. Le bilan radiologique .....	19
4. Le bilan biologique .....	19
5. Les traitements reçus .....	20
6. Evolution et suivi .....	20
7. Toxicité et profil de tolérance .....	20
V. Analyse statistique.....	21
1. Etude descriptive .....	21
2. Etude Analytique .....	21
<b>RESULTATS</b> .....	<b>22</b>
I. Données épidémiologique .....	23
1. Inclusions et effectif .....	23
2. Répartition selon le sexe .....	24
3. Répartition selon l'âge .....	25
4. Répartition selon le lieu de résidence .....	27
II. Données cliniques .....	28
1. Délai de consultation .....	28
2. Motif de consultation .....	28
3. Comorbidités .....	30
4. Performance status de l'O.M.S.....	30

---

III. Bilan radiologique .....	31
1. Bilan d'extension locorégional .....	31
2. Bilan d'extension à distance .....	32
IV. Données histologiques .....	33
V. Stades .....	33
1. STADE T .....	34
2. STADE N .....	35
3. STADE UICC .....	36
VI. Données thérapeutiques .....	37
1. Chimiothérapie néo adjuvante .....	37
2. Complications de la chimiothérapie .....	38
3. Radio-chimiothérapie concomitante .....	39
4. Complication de la radiothérapie .....	40
5. Efficacité de la chimiothérapie .....	40
VII. Evaluation et survie.....	42
VIII. Facteurs pronostiques.....	45
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>48</b>
I. Anatomie du nasopharynx .....	49
1. Rappels .....	49
2. Les parois et rapports du NP.....	50
a. Les parois .....	50
b. Les rapports .....	53
3. La vascularisation du NP.....	55
4. L'Innervation du cavum .....	56
5. Drainage lymphatique .....	57
II. Rappel physiologique .....	58
III. Les carcinomes nasopharyngés .....	59
1. Histologie des CNP .....	59
2. Histoire naturelle et modalités d'extension .....	64
a. L'extension locorégionale des CNP.....	64
b. Extension ganglionnaire .....	65
c. L'extension à distance .....	65

---

<b>DISCUSSION DES RESULTATS</b> .....	<b>68</b>
I. Épidémiologie des CNP et caractéristiques de la population étudiée.....	69
1. Incidence des CNP.....	69
2. Age.....	70
3. Sexe.....	71
4. Facteurs de risque.....	71
II. Diagnostic et bilan d'extension.....	79
1. Circonstances de découverte.....	79
2. Délai de diagnostic.....	81
3. Biopsie du cavum versus biopsie ganglionnaire.....	84
III. Bilan d'extension locoregionale et à distance.....	85
1. Examen clinique.....	85
2. Tomodensitométrie (TDM) du nasopharynx et du cou.....	85
3. IRM du NP.....	87
4. TDM thoracique et abdominale.....	89
5. La scintigraphie osseuse.....	89
6. TEP-FDG.....	89
7. Examens biologiques de recherche de l'EBV.....	91
8. Bilan d'extension des patients étudiés.....	91
IV. Stadification.....	92
V. Traitement.....	93
1. Traitement et résultats thérapeutiques.....	93
a. Recommandations et données de la littérature.....	93
b. La RCC.....	95
2. Les indications de la chimiothérapie néo adjuvante.....	102
VI. Complications.....	104
1. Complications de la Chimiothérapie.....	104
2. Complications de la Radiothérapie.....	104
VII. Facteurs pronostiques.....	106
1. Surveillance.....	106
2. Facteurs pronostics.....	107

<b>CONCLUSION .....</b>	<b>110</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>112</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>118</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>133</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-FU	: 5 fluoro-uracile
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
RCC	: Radiochiomiothérapie
RT	: Radiothérapie
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récurrence
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union internationale contre le cancer
CHU	: centre hospitalier universitaire
EA	: Early Antigen
EBER	: ARN précoce du virus EB
EBNA	: Antigène nucléaire du virus EB
EBV	: virus d'Epstein-Barr
Hb	: Habitant
Gy	: Gray
HLA	: antigène leucocytaire humain
Ig	: Immunoglobulines
IMRT	: Radiothérapie par modulation d'intensité
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LMP	: Protéine Membranaire Latente du virus EBV
L'UCNT	: undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal
OMS	: Organisation mondiale de la santé

<b>PDV</b>	: Perdu de vu
<b>RT</b>	: Radiothérapie
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	: Positron émission tomographie
<b>TNM</b>	: tumor node metastasis
<b>UICC</b>	: Union internationale contre le cancer
<b>USA</b>	: United States of America

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. TDM en coupe axiale : processus tissulaire du cavum étendu au niveau de la fosse nasale gauche .....	31
Figure 2. TDM coupe sagittale d'un processus du cavum (Etoile) avec début d'envahissement du sinus sphénoïdal et lyse osseuse en regard (Flèche). .....	32
Figure 3. Courbe de survie globale selon kaplan Meier .....	43
Figure 4. Courbe illustrant la survie sans récurrence.....	44
Figure 5. Coupe sagittale du pharynx, le cavum est représenté en vert.....	49
Figure 6. Vue latérale du nasopharynx.....	50
Figure 7. Vue postérieure du nasopharynx.....	52
Figure 8. Les parois du cavum.....	53
Figure 9. Schémas d'une coupe axiale passant par les espaces profonds de la face .....	54
Figure 10. Vascularisation du nasopharynx.....	55
Figure 11. Vue postérieure schématisée montrant la disposition et des nerfs dans le nasopharynx .....	56
Figure 12. Les aires ganglionnaires séparés en 6 zones selon la classification de Robbins .....	57
Figure 13. Carcinome indifférencié de type nasopharyngé image de service anatomopathologie de l'Hopital Militaire Molay Ismail de Meknès .....	61
Figure 14. carcinome indifférencié du nasopharynx en microscopie optique, en coloration HES à gauche, les marqueurs des cytokératines mise en évidence en IHC figure à de droite permettent de faire la différence avec le lymphome.....	62
Figure 15. Détection du virus EBV en IHC à gauche (mise en évidence de l'antigène LMP-1) et détection des ARN EBER en HIS sur la figure de droite .....	63
Figure 16. 17. Modalités d'extension des cancers du cavum .....	67
Figure 18. Vue endoscopique d'un carcinome du nasopharynx.....	83
Figure 19. Vue endoscopique d'un carcinome du nasopharynx image du service ORL de l'Hopital Molay Ismail de Meknès .....	83

---

Figure 20. TDM en coupes axiales: processus tissulaire du cavum avec ADP JC gauches .....	86
Figure 21. TDM coupe sagittale processus tissulaire du cavum (ETOILE) avec lyse du clivus et extension épidurale avec envahissement du pont (Hopital Millitaire My Ismail Meknes).....	87
Figure 22. IRM, coupe axiale pondérée T1 : confirme l'absence de reliquat ou récurrence tumorale et la présence de remaniements œdémateux, notamment en regard du bourrelet tubaire.....	88
Figure 23. Jeune fille de 16 ans , présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0). .....	90
Figure 24. Exemple de dosimétrie pour un UCNT du nasopharynx par une technique de IMRT en arc thérapie dynamique.... .....	95
Figure 25. arbre décisionnelle des indications thérapeutiques d'un cancer du cavum non métastatiques.....	103

---

## LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Répartition des patients selon le sexe .....	24
Graphique 2. Répartition des patients selon l'âge.....	25
Graphique 3. Répartition de la population d'étude selon la région .....	27
Graphique 4. Répartition des motif des consultations et symptômes .....	29
Graphique 5. Répartition des patients en fonction de l'état général (PS) .....	30
Graphique 6. Répartition de la population d'étude selon l'étendue de la tumeur (T).....	34
Graphique 7. Répartition de la population d'étude selon l'atteinte ganglionnaire.....	35
Graphique 8. Répartition de la population d'étude selon le stade.....	36

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition des patients selon l'année d'admission .....	23
Tableau 2. Protocole de chimiothérapie et schéma d'administration .....	38
Tableau 3. Complications de la chimiothérapie.....	38
Tableau 4. Description du mode de rechute, du traitement proposé .....	42
Tableau 5. Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale ANALYSE UNIVARIE .....	46
Tableau 6. De corrélation des facteurs pronostique a la survie sans progression .....	47
Tableau 7. Profil épidémiologique des carcinomes de nasopharynx .....	71
Tableau 8. Principaux marqueurs d'Epstein-Barr virus (EBV) utilisés pour le diagnostic .....	74
Tableau 9. HLA et Carcinome du Nasopharynx .....	76
Tableau 10. Circonstances de découverte des carcinomes nasopharyngés ..	81
Tableau 11. Répartition selon les stades UICC .....	92
Tableau 12. Essais randomisés phase II de la chimiothérapie néo adjuvante : .....	98
Tableau 13. Essais randomisés de la phase III évaluant le traitement par chimiothérapie néo adjuvante du carcinome du nasopharynx..... .....	100

# INTRODUCTION

Les tumeurs malignes du cavum sont principalement des tumeurs épithéliales, notamment les carcinomes nasopharyngés (CNP), dont la variante indifférenciée (UCNT : carcinoma indifférencié de type nasopharyngé) est la plus courante. D'autres types histologiques rares peuvent également se présenter, tels que l'adénocarcinome papillaire nasopharyngé, les lymphomes de divers grades 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'est et le sud-est de l'Asie (Plus de 70 % des nouveaux cas se situent dans ces zones), intermédiaire dans les pays méditerranéens, avec des taux d'incidence variant entre 1,5 et 9 cas pour 100 000 habitants par an, les cancers du nasopharynx sont particulièrement prévalents au Moyen-Orient et dans le pourtour méditerranéen, notamment dans les pays du Maghreb. Dans ces régions, les carcinomes nasopharyngés constituent la première tumeur ORL et représentent environ 6 % de l'ensemble des cancers[3].

Le Maroc à l'instar des autres pays nord africains se situe en zone d'endémie de l'UCNT avec une incidence considérée comme intermédiaire par l'OMS, son incidence brute est estimée à 2,2 cas pour 100000 habitants selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca 2008–2012. [4]

L'étiopathogénie des cancers du cavum découle d'une interaction complexe entre divers facteurs. Parmi eux, les facteurs viraux, en particulier le virus d'Epstein-Barr (EBV) qui est étroitement lié aux UCNT [5], jouent un rôle clé. S'ajoutent à cela les facteurs génétiques de l'hôte et les influences environnementales, telles que le tabagisme, la consommation de poissons et de viandes salés, ainsi que certaines expositions professionnelles [6].

La localisation profonde du cavum rend son examen difficile, ce qui explique que les patients restent souvent asymptomatiques pendant une longue période et consultent tardivement, contribuant ainsi à un retard diagnostique. De plus, la symptomatologie clinique est trompeuse, car elle se manifeste par des signes provenant des régions avoisinantes, telles que l'obstruction nasale, une otite moyenne séromuqueuse ou une adénopathie cervicale. Toute otite séro-muqueuse unilatérale doit faire rechercher de façon systématique une lésion au niveau du nasopharynx responsable d'une compression tubaire ou d'un envahissement tubaire [7].

La nasofibroskopie est l'examen de première intention, car elle permet de poser un diagnostic positif en réalisant des biopsies [8]. L'imagerie joue également un rôle crucial dans le processus diagnostique et thérapeutique, en offrant une évaluation détaillée nécessaire pour une prise en charge complète [9].

La réunion de concertation thérapeutique est essentielle pour établir une stratégie de traitement optimale. Les CNP, en particulier les formes indifférenciées, présentent un fort potentiel

d'envahissement ganglionnaire et de métastases (os, poumon, foie), ce qui peut entraîner des échecs thérapeutiques [10].

Les CNP sont classiquement 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 [11].

La prise en charge du cancer du cavum repose principalement sur une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie. Cependant, malgré les progrès réalisés dans ces traitements, le taux de survie à long terme reste limité, et les patients subissent souvent des effets secondaires sévères [12].

Ce travail se propose d'évaluer l'efficacité des protocoles de chimiothérapie actuels pour le cancer du cavum et de discuter des améliorations possibles pour optimiser les résultats tout en minimisant les effets indésirables.

Dans ce contexte nous avons mené une étude rétrospective évaluant cette stratégie thérapeutique sur une série de patients atteint de cancer du cavum traités par la chimiothérapie néo-adjuvante au sein de service d'oncologie de l'hôpital militaire Molay Ismail, Meknès.

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

## **I. Type de l'étude :**

Cette étude rétrospective examine 36 cas de carcinomes nasopharyngés traités par chimiothérapie néo-adjuvante au sein du service d'oncologie médicale de l'Hôpital Molay Ismail de Meknès, entre le 1er janvier 2019 et le 31 décembre 2023. Le protocole de chimiothérapie d'induction utilisé repose sur des agents à base de platine (cisplatine ou carboplatine), associés à la doxorubicine ou au 5-fluorouracile (5-FU), administrés avant le début de la radiothérapie.

L'étude portera sur les données épidémiologiques, les caractéristiques clinico-pathologiques et les évolutions cliniques des patients. Elle inclura une analyse descriptive ainsi qu'une analyse approfondie des résultats, comprenant l'évaluation de la survie et l'identification des facteurs pronostiques.

### **❖ L'objectif primaire :**

L'objectif de notre travail est d'analyser l'apport de la chimiothérapie d'induction en termes de survie et de préciser l'avenir des patients en termes de rechute locorégionale et métastatique

### **❖ Les objectifs secondaires :**

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des patients atteints de cancer du cavum traités par chimiothérapie ainsi que leur suivi à l'hôpital militaire Molay Ismail.

- Analyser les facteurs pronostiques et déterminer un groupe de patients qui bénéficierait de la chimiothérapie néo–adjuvante.

## **II. Critères d'inclusion :**

Notre étude a concerné :

- Les malades atteints d'un cancer du cavum histologiquement prouvé sur une biopsie du cavum ou d'une adénomégalie cervicale.
- Les patients ayant reçus eu une chimiothérapie néo–adjuvante suivie de radiothérapie loco–régionale +/- chimiothérapie concomitante.

## **III. Critères d'exclusion :**

La présence d'autres affections cancéreuses ou la présence de métastases constituent les critères d'exclusion de notre étude.

## **IV. Méthodes de recueil des données :**

Les différents paramètres à l'étude sont issus des dossiers sources des patients; à partir des dossiers papiers classés aux archives du service, d'une fiche d'exploitation (Annexe 2) établit pour chaque patient, une base de données Excel (Annexe 3) a été constituée comportant:

### **1. Les données démographiques et cliniques :**

L'âge, les antécédents personnels et familiaux, la date de début des symptômes, les signes révélateurs, la date du diagnostic, les données de l'examen clinique, comportant la naso–fibroscopie,

l'extension ganglionnaire régionale ainsi que l'atteinte des paires crâniennes, et le stade TNM/UICC 2002 (Annexe 4)

## **2. Les données anatomopathologiques :**

Le diagnostic histologique basé sur la biopsie du cavum ou sur la biopsie d'une adénopathie cervicale a été distingué.

Le type histologique selon la classification de l'OMS (annexe 1) qui permet de différencier les carcinomes indifférenciés de types nasopharyngé (UCNT) des carcinomes différenciés, a été précisé.

## **3. Le bilan radiologique :**

Nous avons évalué les modalités de « staging » chez les patients de cette série.

Une tomodensitométrie (TDM) du cavum et du cou, une radiographie du poumon ou un scanner thoracique, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse constituent le bilan d'extension recommandé par les différentes sociétés savantes chez les patients atteints d'un CNP stade III-IVa [13].

Le but étant d'évaluer la conformité des pratiques, relatives au bilan d'extension, au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès, aux recommandations internationales.

## **4. Le bilan biologique:**

Les données des bilans biologiques, notamment la numération formule sanguine (NFS) et la fonction rénale (urée, créatininémie), réalisés avant chaque cure ont été analysés à fin d'identifier le profil de toxicité hématologique et rénale chez les patients étudiés.

## **5. Les traitements reçus :**

Tous les malades ont eu une chimiothérapie néo–adjuvante suivie d'une radiothérapie loco–régionale +/- chimiothérapie; ainsi nous avons identifié le type de protocole de la chimiothérapie d'induction, le nombre de cycles reçus, la dose délivrée de la radiothérapie et son étalement, ainsi que le nombre de cycle et le type de chimiothérapie administrée de façon concomitante à la radiothérapie.

## **6. Evolution et suivi :**

La médiane de suivi est déterminée en calculant l'intervalle entre la date du diagnostic et la date de la dernière actualisation des données (c'est-à-dire la dernière consultation pour les patients vivants ou la date de décès pour les patients décédés).

La survie sans rechute (SSR) a été calculée à partir du premier jour du traitement jusqu'à la date d'apparition de la première récurrence locorégionale et /ou métastase à distance.

La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès.

## **7. Toxicité et profil de tolérance :**

Les événements indésirables rapportés sur les dossiers patients ont été répertoriés sur la base de données à fin d'évaluer le profil de tolérance de la chimiothérapie néo–adjuvante, et son impact sur le déroulement de la radio– chimiothérapie concomitante (RCC).

La terminologie NCI-CTCAE V4.0 (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) (annexe5) est utilisée pour la déclaration des événements indésirables (EI), une échelle de grade de sévérité est fournie pour chaque EI.

Seules les toxicités grades 3 et 4 ont été pris en considération dans cette étude.

## **V. Analyse statistique :**

L'analyse statistique comporte deux volets :

### **1. Etude descriptive :**

Mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

### **2. Etude Analytique :**

Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes, analyse de survie selon la courbe de Kaplan Meier élaborée par le logiciel SPSS, analyse univariée et multi variée de la corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale selon le logiciel SPSS.

# RESULTATS

## I. Données épidémiologique :

### 1. Inclusions et effectif:

Au cours de la période d'étude entre Janvier 2019 et octobre 2023, 36 cas de CNP prouvés histologiquement et ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction ont été admis au sein du service d'oncologie du l'hôpital Molay Ismail de Meknès.

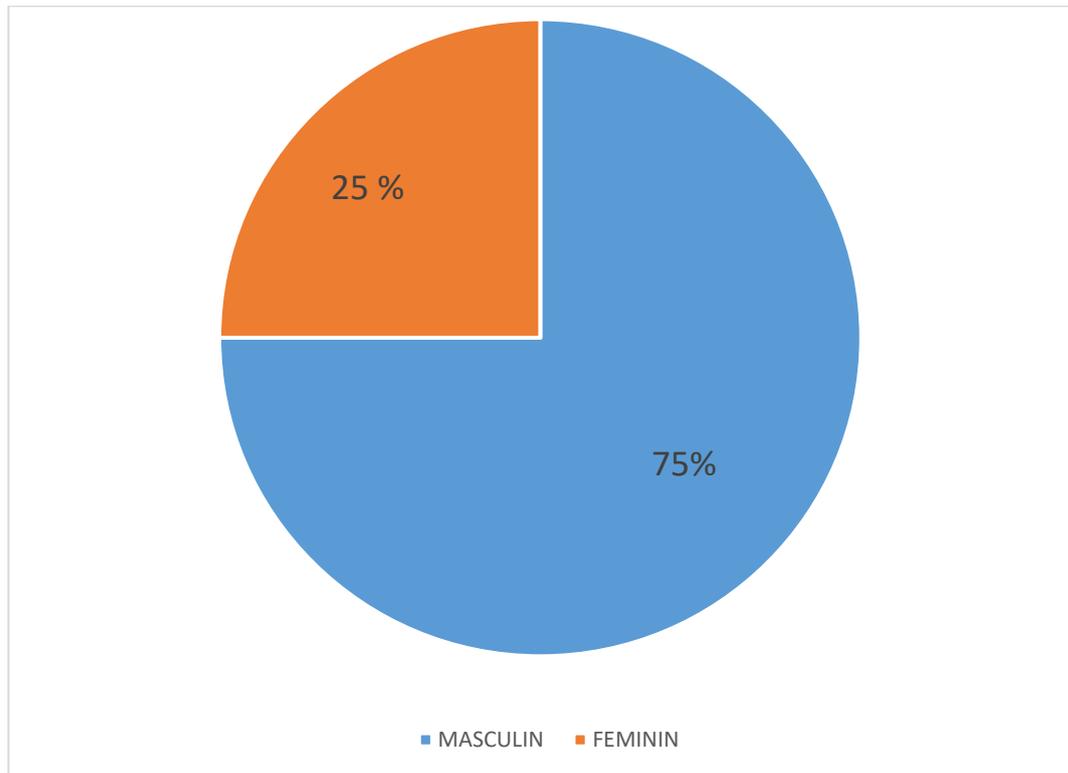
Le nombre de nouveaux cas enregistrés dans les cinq années d'étude en 2019, 2020, 2021, 2022,2023 respectivement.

Tableau 1. Répartition des patients selon l'année d'admission

Années	2019	2020	2021	2022	2023
CAS	6	8	4	9	7

## 2. Répartition selon le sexe :

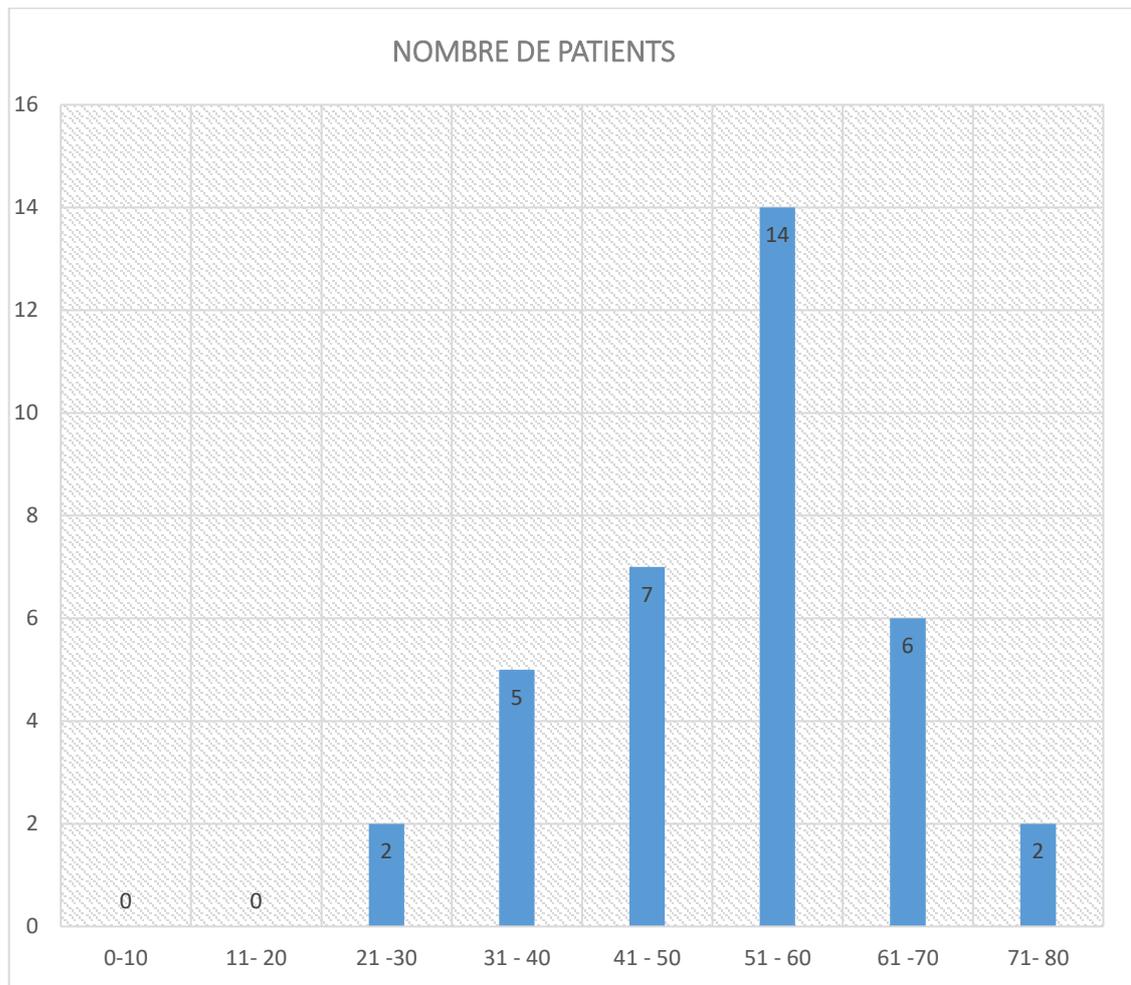
Dans notre série on note une prédominance masculine: 28 hommes (75 %) et 8 femmes (25 %) avec un sex-ratio de 2,03. (Figure 2).



*Graphique 1. Répartition des patients selon le sexe*

### 3. Répartition selon l'âge :

L'âge de nos patients varie entre 26 et 78 ans, avec une médiane de 45,5 ans et un pic de fréquence chez les patients de 51 à 60 ans (Figure 3).



*Graphique 2. Répartition des patients selon l'âge*

**❖ Facteurs de risque :**

Le tabagisme a été rapporté par 14 patients (38,8 %). La médiane en paquets-année est de 22,4, avec des extrêmes allant de 6 à 46 paquets/année.

L'alcoolisme a été rapporté par 4 patients (11 %).

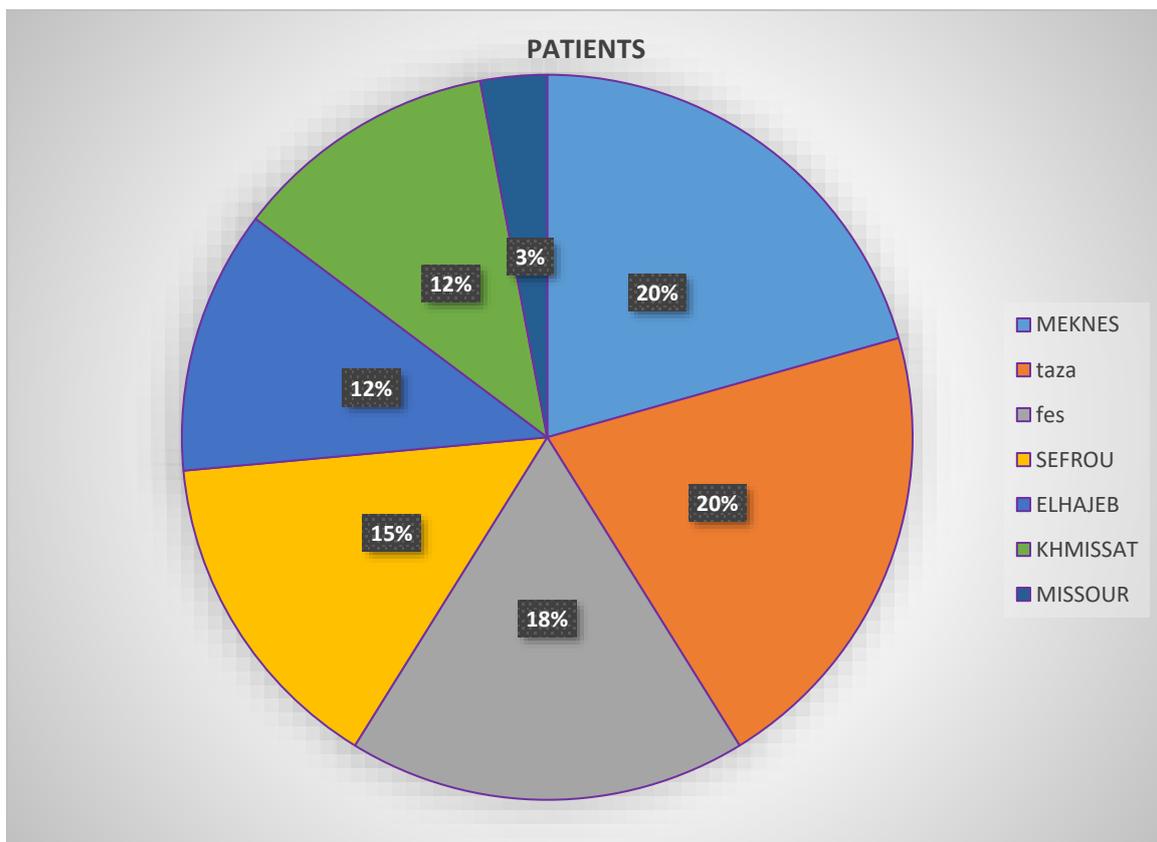
Parmi la population étudiée, nous avons identifié deux patients ayant des antécédents familiaux de premier degré de cancer du nasopharynx (CNP), ainsi que cinq patients ayant des antécédents familiaux de cancers de premier et troisième degrés (cancer du sein, cancer de la vessie, cancer du rectum, et d'autres cancers non précisés).

L'infection par le virus Epstein-Barr (EBV) et les habitudes alimentaires ne sont pas systématiquement recherchées en routine, mais ces facteurs méritent d'être étudiés de manière prospective dans la population marocaine, afin d'améliorer l'évaluation des facteurs de risque du CNP au Maroc.

#### 4. Répartition selon le lieu de résidence :

Nous avons jugé utile d'étudier la répartition de notre population de malades par région, pour essayer de dégager un certain nombre d'informations concernant certaines habitudes alimentaires et certains facteurs environnementaux.

Les patients issus de la région de Taza et Meknès sont majoritaires et ils représentent 20% des cas pour chacune, suivis de Fes qui représente 18% ; ceux qui proviennent de la ville de Sefrou 15%, El Hajeb , Khmissat représente 12% pour chacune et Missouri 3%.



*Graphique 3. Répartition de la population d'étude selon la région*

## **II. Données cliniques :**

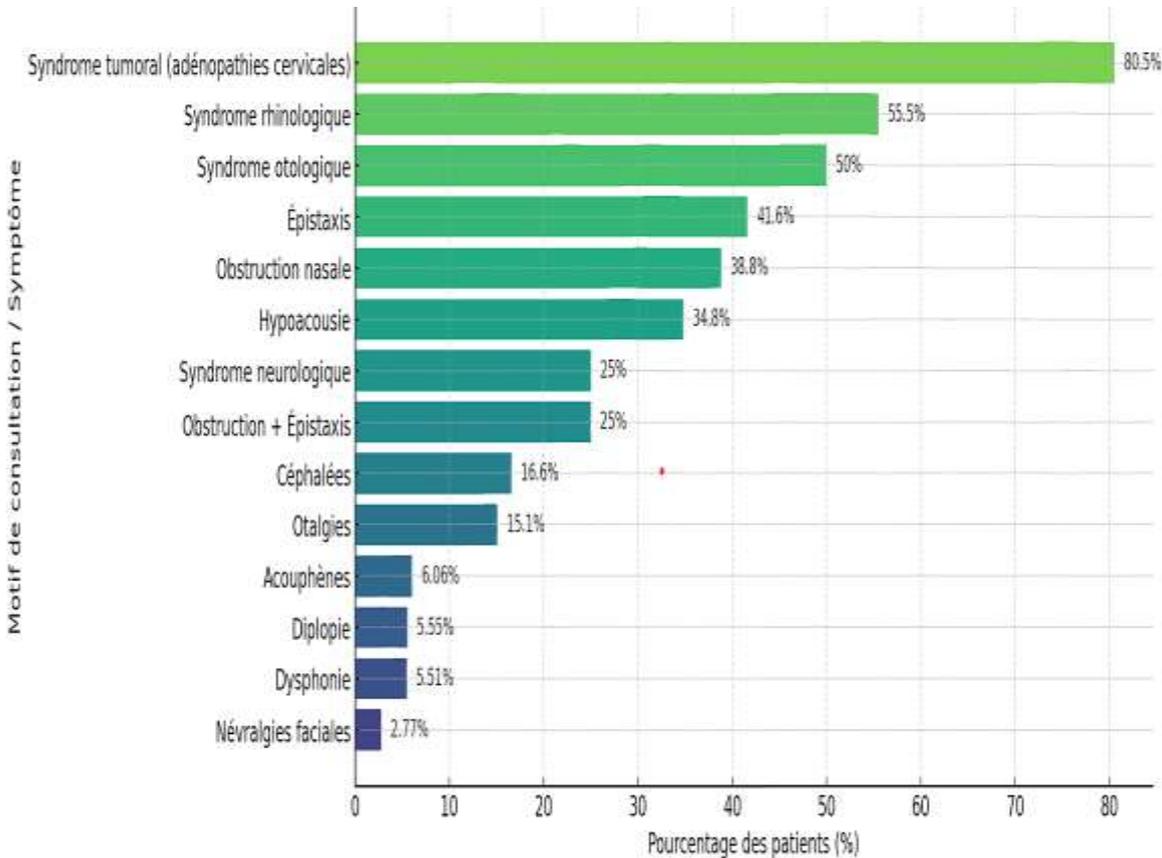
### **1. Délai de consultation :**

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation variait entre 4 mois et 12 mois, avec un délai médian de 7 mois.

### **2. Motif de consultation :**

Le motif de consultation principal dans cette série de cas est le syndrome tumoral, présenté sous forme d'adénopathies cervicales, observé dans 80,5 % des cas, soit un total de 29 patients. Un syndrome rhinologique a été constaté chez 20 patients, représentant 55,5 % des cas.

Parmi les symptômes rhinologiques, l'obstruction nasale a été retrouvée chez 38,8 % des patients, l'épistaxis chez 41,6 %, et l'association des deux symptômes a été présente chez 9 patients, soit 25 %. Le syndrome otologique a été rapporté chez 18 patients, représentant 50 % des cas, et se manifestant principalement par une hypoacousie (34,8 %), des otalgies (15,1 %) et/ou des acouphènes (6,06 %). Par ailleurs, 9 patients (25 %) ont présenté un syndrome neurologique, se traduisant par des céphalées (16,6 %), une diplopie (5,55 %), des névralgies faciales (2,77 %) ou une dysphonie (5,51 %).



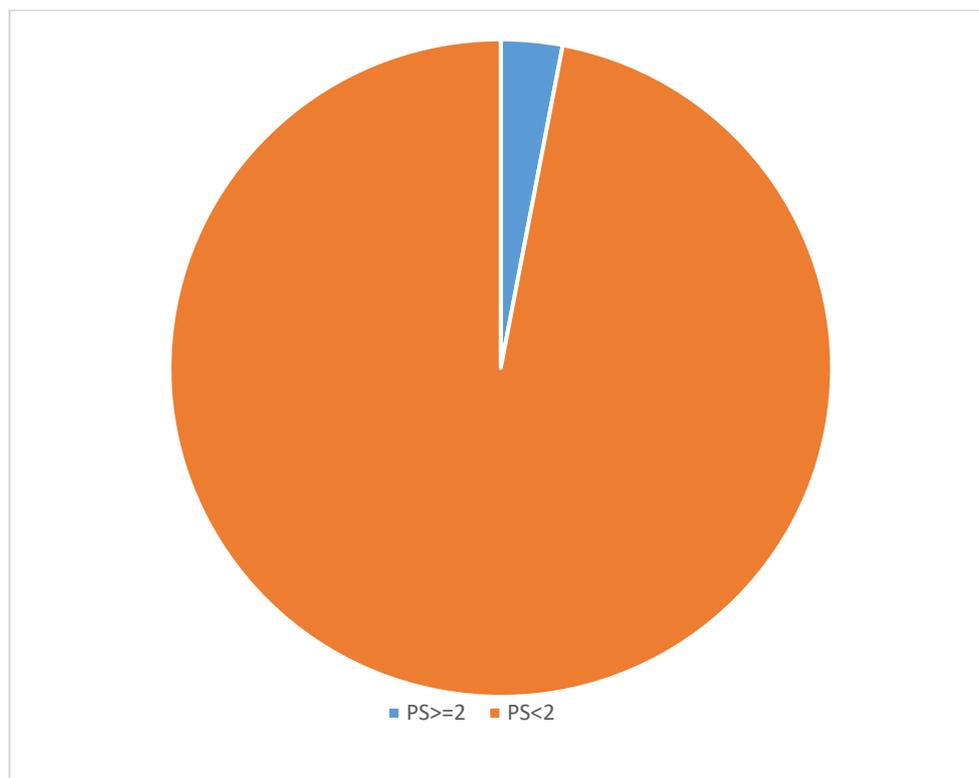
**Graphique 4. Répartition des motifs des consultations et symptômes**

### 3. Comorbidités :

Dans notre série 4 patients présentaient des antécédents médicaux soit 6% des cas dont 3 patients hypertendus et un seul patient diabétique type 2.

### 4. Performance statuts de l'O.M.S:

La majorité des patients inclus dans cette étude (97 %) avaient un PS <2; selon l'échelle de performance utilisé en oncologie pour évaluer l'état général et les activités du quotidien effectuées par les patients atteints d'un cancer (annexe 6).

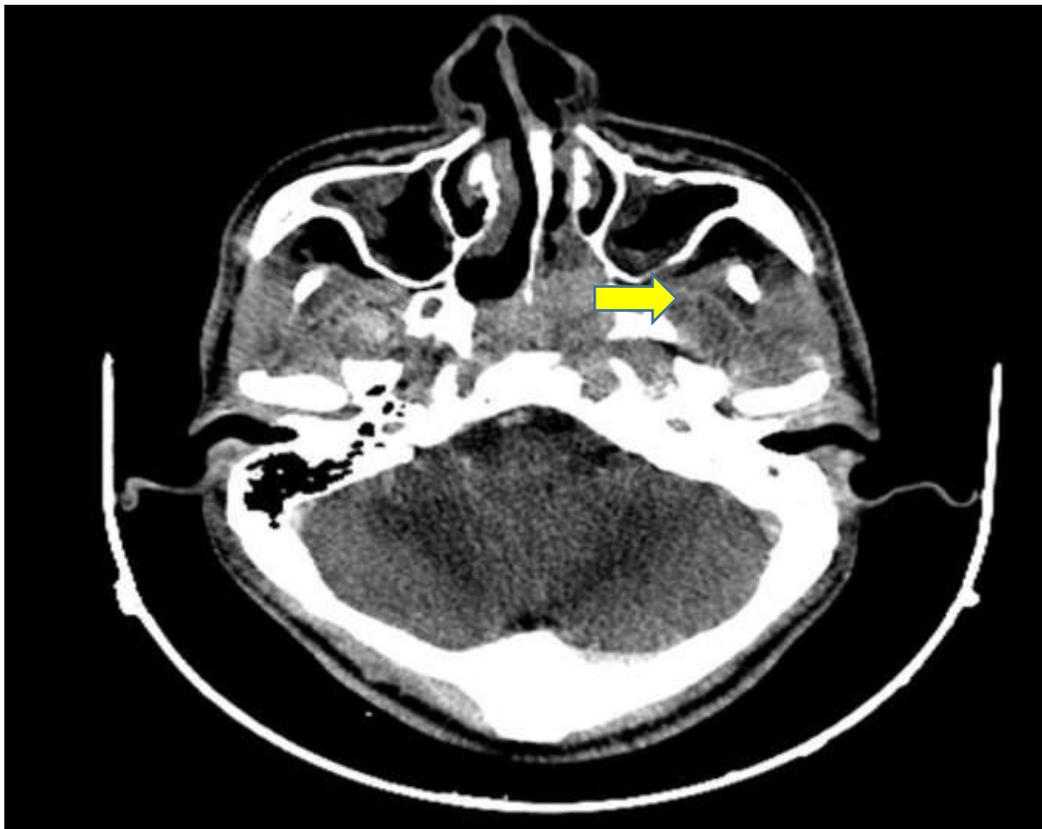


*Graphique 5. Répartition des patients en fonction de l'état général (PS)*

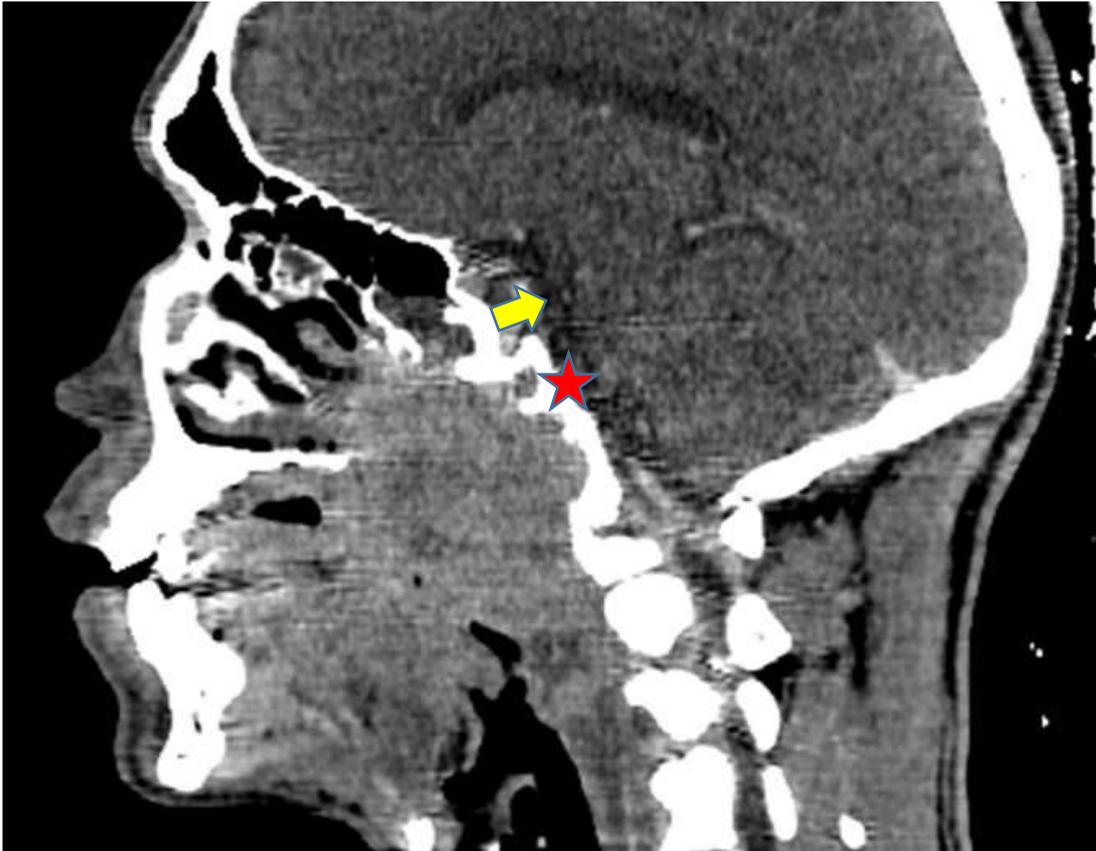
### III. Bilan radiologique :

#### 1. Bilan d'extension locorégional :

L'extension locorégionale est appréciée par une TDM et/ou une IRM du cavum et du cou. Dans notre série un scanner a été réalisé chez la quasi-totalité des cas soit 36 patients, tandis que 30 patients ont bénéficié d'une IRM. 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 (figure5 et 6)



*Figure 1. TDM en coupe axiale : processus tissulaire du cavum étendu au niveau de la fosse nasale gauche*



*Figure 2. TDM coupe sagittale d'un processus du cavum (Étoile) avec début d'envahissement du sinus sphénoïdal et lyse osseuse en regard (Flèche).*

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

Un bilan d'extension à distance, comprenant une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale ou une échographie abdominale ainsi qu'une radiographie thoracique, a été systématiquement réalisé chez tous les patients afin de détecter d'éventuelles métastases à distance. Ce bilan a été complété, selon les cas, par une scintigraphie osseuse ou une tomographie par émission de positons au fluorodéoxyglucose (TEP-FDG). Dans le cadre de notre étude, toutes les formes métastatiques ont été exclues dès le début.

#### **IV. Données histologiques**

Une confirmation anatomopathologique a été obtenue dans tous les cas, constituant ainsi le critère d'inclusion.

Dans 100 % des situations, le diagnostic a été celui d'un carcinome nasopharyngé à cellules non kératinisantes (UCNT).

Le diagnostic histologique a été établi principalement sur la base de carottes biopsiques prélevées au niveau du cavum lors d'une nasofibroscopie. En tout, 22 biopsies ont été réalisées au niveau du cavum, contre 14 biopsies des adénopathies cervicales.

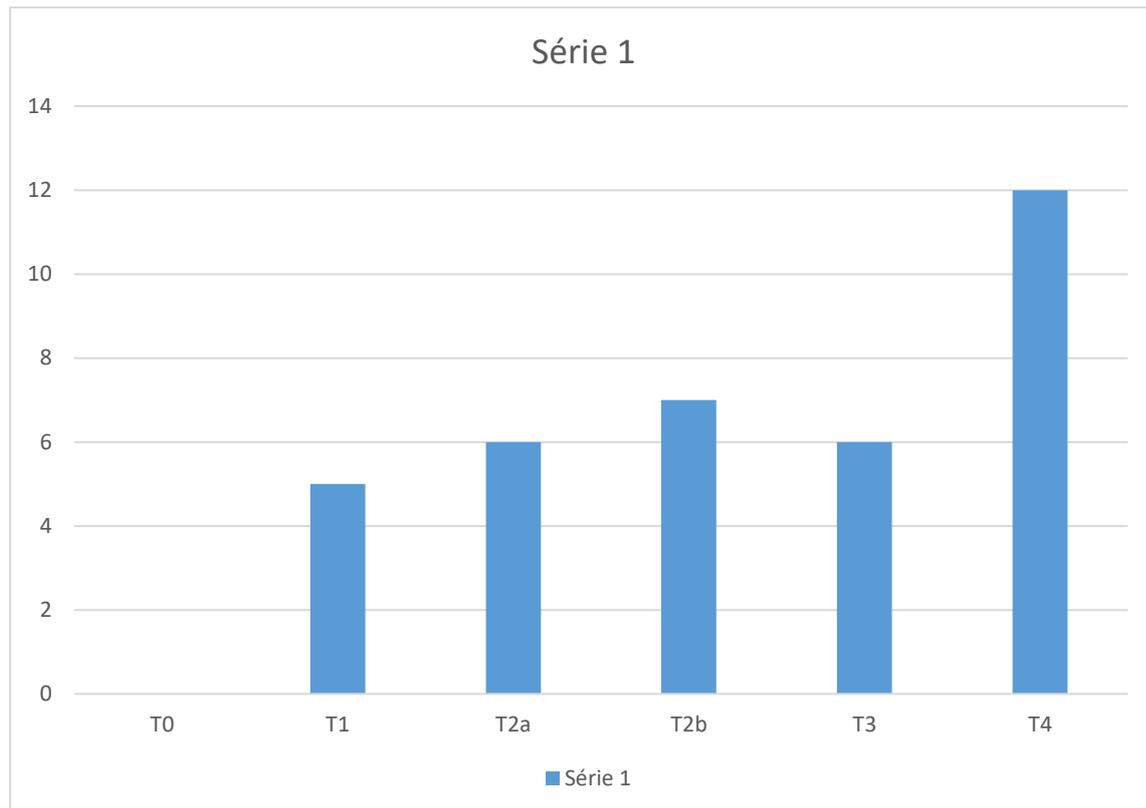
La détection du virus Epstein-Barr (EBV) a été réalisée par immunohistochimie (IHC) chez un seul patient, grâce à la mise en évidence de l'antigène LMP-1.

#### **V. Stades :**

Nous avons réalisé une stadification en nous appuyant sur les données du bilan d'extension, conformément à la classification TNM de l'UICC version 2002 (Annexe 5).

## 1. STADE T :

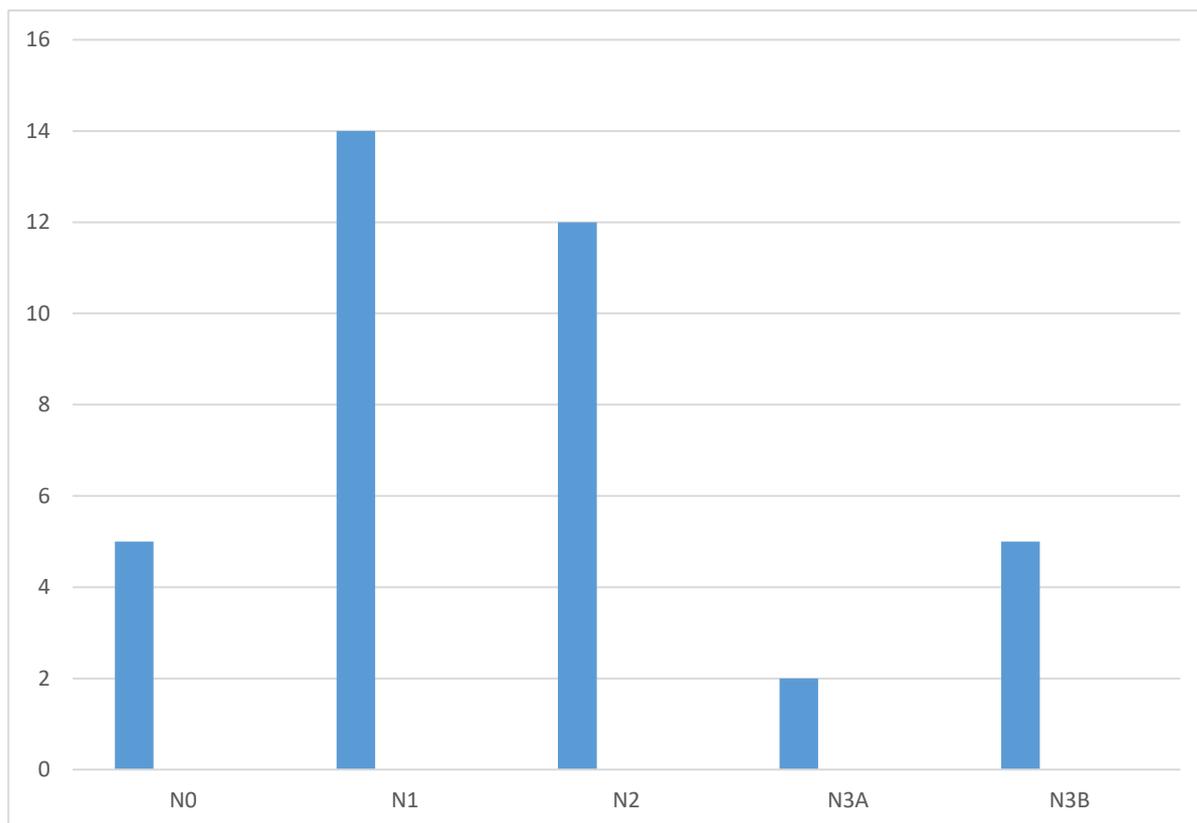
Les tumeurs T1 représente 13,88% (n=5), le stade T2 36,11% (n=13), avec 16,66 % et 19,44% de tumeurs T2a, T2b respectivement, les T3 constituent 16,6% des cas (n=6), et les T4 33,33% (n=12) (figure 7).



**Graphique 6. Répartition de la population d'étude selon l'étendue de la tumeur (T)**

## 2. STADE N :

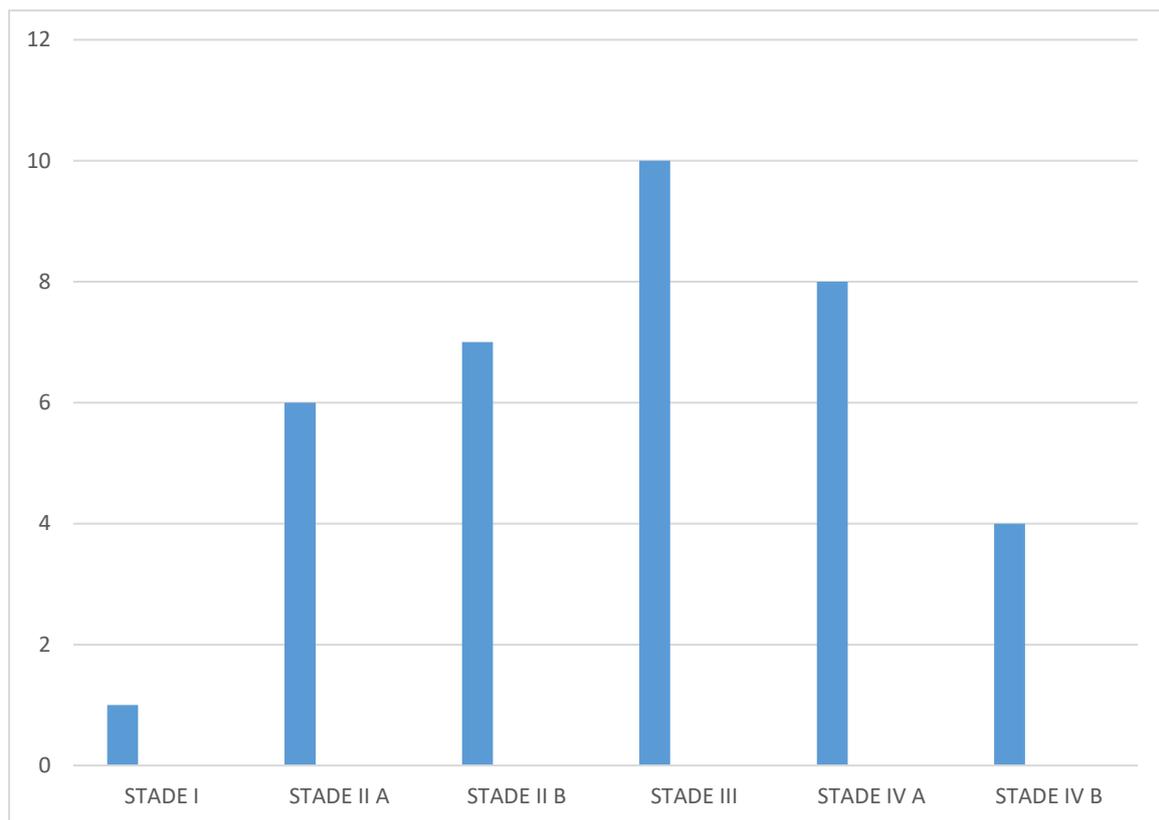
Concernant l'extension ganglionnaire (figure 8); 5 patients sont cliniquement et radiologiquement N0, cependant on note une extension ganglionnaire N1 chez 14 patients, N2 chez 12 patients et N3 chez 5 patients.



***Graphique 7. Répartition de la population d'étude selon l'atteinte ganglionnaire***

### 3. STADE UICC :

Dans cette série les stades de la maladie sont répartis comme suit; les stade I (n=1) soit 2,7%, les stades II (n=13) soit 36,1%, les stade III (n=10) soit 27,7 % des cas, les stades IVa (n=4) soit 11,11 %, et les stade IVb (n=8) soit 22,22 %. (Figure 9)



*Graphique 8. Répartition de la population d'étude selon le stade*

## **VI. Données thérapeutiques :**

La chimiothérapie joue un rôle crucial dans le traitement des cancers du cavum localement avancés et a été évaluée dans plusieurs essais cliniques, en tant que traitement d'induction, concomitant à la radiothérapie ou adjuvant. Les résultats de ces études ont été regroupés et analysés dans une méta-analyse basée sur des données individuelles.

### **1. Chimiothérapie néo adjuvante :**

Le protocole combinant la cisplatine (Cis) et la gemcitabine (GC) constitue le traitement néoadjuvant de référence pour les cancers des cellules non-pavimenteuses (CNP) de type UCNT dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknes. En effet, 94 % des patients (n = 34) ont bénéficié de cette combinaison thérapeutique. En revanche, la carboplatine associée à gemcitabine a été administrée à deux patients en raison d'une contre-indication absolue à la CDDP, à savoir une insuffisance rénale (tableau 1). Les cycles de chimiothérapie ont été administrés toutes les deux semaines, avec un total de trois cycles pour 29 patients, et deux cycles pour six autres. Un patient n'a reçu qu'un cycle d'induction avant de décéder des suites d'un décès toxique.

**Tableau 2. Protocole de chimiothérapie et schéma d'administration**

Protocole	Dose	Modalité d'administration
<b>Cisplatine + Gemcitabine</b>	Cisplatine :80mg /m <sup>2</sup> J1 et J8 Gemcitabine 1000mg /m <sup>2</sup> a j1 et j8	Toutes les 3 semaines en IV.
<b>Carboplatine + Gemcitabine</b>	Carboplatine AUC5 J1 et J8 Gemcitabine : 1000mg/m <sup>2</sup> à j1 et j8	Toutes les 3 semaines en IV.

## 2. Complications de la chimiothérapie :

Une toxicité de grade 5 (décès) a été rapportée avec un décès toxique après le premier cycle de chimiothérapie. Les principaux effets indésirables de grades 3 à 4 (G3/G4) étaient hématologiques (tableau 2). Bien que la neutropénie G3/G4 soit survenue chez 6 patients traités par l'association Cisplatine–Gemcitabine, le taux de neutropénie fébrile n'était observé que chez un seul patient .

**Tableau 3. Complications de la chimiothérapie**

Evenements	Grade 3	Grade 4
<b>Hématologique :</b>		
Neutropénie		
Neutropénie fébrile	6	3
Anémie	1	
<b>Non</b>		
<b>hématologique :</b>	1	2
Vomissement	6	
Fatigue	2	

### **3. Radio-chimiothérapie concomitante**

Tous les patients ont reçu une chimiothérapie concomitante avec la radiothérapie. Le traitement de référence dans cette étude était la cisplatine (CDDP) en monothérapie, administrée à une dose de 40 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse une fois par semaine. Cette approche a été suivie chez 92 % des patients.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale, une alternative thérapeutique a été utilisée : la carboplatine (AUC2), également administrée par perfusion intraveineuse une fois par semaine (8 % des patients).

Le nombre médian de cures administrées en parallèle avec la radiothérapie était de 5, avec des variations allant de 2 à 7 cures.

Tous les patients ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle (adaptée à la forme de la tumeur). Le protocole standard consistait à délivrer une dose totale de 70 Gy, répartie en séances de 2 Gy, 5 jours par semaine. Cette dose ciblait directement la tumeur et les ganglions atteints.

Les zones de prévention (tumeur et ganglions potentiellement touchés) ont reçu une dose de 50 Gy.

En cas de ganglions atteints, un supplément de radiothérapie par électrons a été ajouté après une première irradiation de 45 à 50 Gy par photons.

Le traitement a duré en moyenne 56 jours, avec des variations allant de 26 à 71 jours selon les cas.

#### **4. Complication de la radiothérapie:**

Les effets tardifs de la radiothérapie étaient principalement caractérisés par un dysfonctionnement salivaire, sous forme d'hyposialie, observé chez 77 % des patients. L'hypoacousie a été constatée chez 35 % des malades, le trismus a affecté 9 % des patients, et une fibrose cervicale a été notée chez 3 % des cas.

#### **5. Efficacité de la chimiothérapie :**

Dans le cadre de notre étude, nous avons analysé le rôle essentiel de la chimiothérapie dans le traitement des cancers du cavum à un stade avancé. Notre travail a consisté à évaluer son efficacité selon trois modalités d'administration :

- Avant la radiothérapie (chimiothérapie d'induction).
- En même temps que la radiothérapie (chimiothérapie concomitante).
- Après la radiothérapie (chimiothérapie adjuvante).

Les résultats que nous avons obtenus s'inscrivent dans la continuité des grandes analyses scientifiques réalisées sur le sujet et mettent en évidence plusieurs éléments clés concernant les tumeurs de stade III et IV :

L'association de la chimiothérapie concomitante à base de cisplatine avec la radiothérapie améliore la survie des patients et ralentit la progression du cancer.

L'ajout d'une chimiothérapie supplémentaire, soit en amont (néo-adjuvante avec TPF: docétaxel-cisplatine-5FU ou gemcitabine-

cisplatine), soit en aval (adjuvante avec cisplatine-5FU), permet un meilleur contrôle de la maladie. Toutefois, ces traitements entraînent des effets secondaires parfois sévères, ce qui les réserve aux formes les plus graves (stades IV localisés ou stades III avec atteinte ganglionnaire importante).

Concernant les tumeurs moins avancées, nos analyses ont confirmé que les stades I peuvent être efficacement traités par radiothérapie seule.

Les stades II présentent une plus grande hétérogénéité : les formes les plus étendues semblent mieux répondre à l'association chimiothérapie plus radiothérapie, comme l'a démontré une étude clinique que nous avons examinée.

## VII. Evaluation et survie :

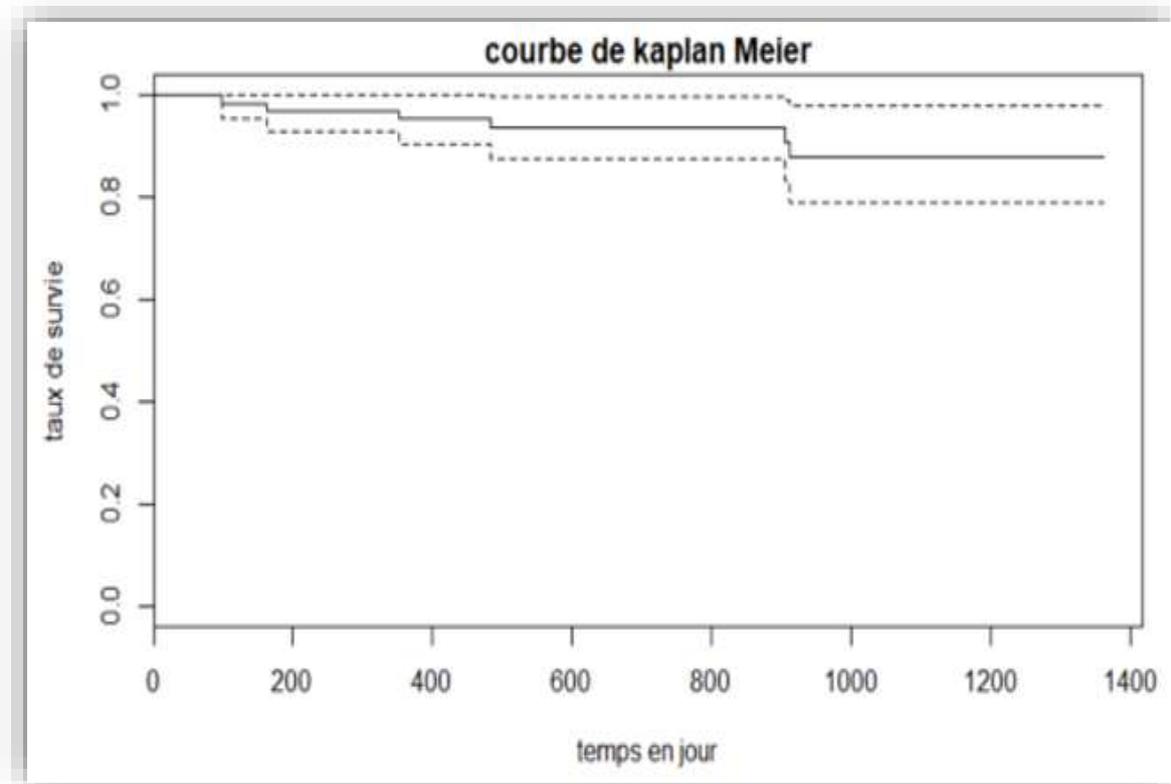
Après un suivi médian de 24 mois, avec des extrêmes allant de 4 à 45 mois, on dénombre 2 patients perdus de vue, 6 décès et 10 rechutes (voir tableau 3)

**Tableau 4. Description du mode de rechute, du traitement proposé**

Patients	sex	age	stade	Type de Rechute	Recul traitement
Patient 1	M	41	III	Rechute métastatique viscérale (Foie et poumon)	7 mois Cispl+doxo
Patient 3	F	36	IVb	Rechute métastatique viscérale (foie et poumon)	12mois Docétaxel +Zomet
Patient 2	M	48	IV	Rechute métastatique osseuse	12 mois Docétaxel +Zometa
Patient 4	M	43	IVa	Rechute métastatique viscérale (foie)	24 mois RTH palliative
Patient 5	M	37	IIb	Rechute métastatique osseuse	4 mois NP
Patient 6	M	51	III	Rechute métastatique locale	45 mois Docétaxel
Patient 7	M	44	III	Rechute métastatique locorégionale	4 mois NP
Patient 8	M	27	IIb	Rechute métastatique viscérale (foie)	8 mois Cispl+5FU
Patient 9	M	53	III	Rechute métastatique viscérae (foie et poumon)	7 mois Cispl+doxo
Patient 10	M	50	III	Rechute métastatique viscérale (foie)	5 mois Cispl+5FU

**a. Survie globale :**

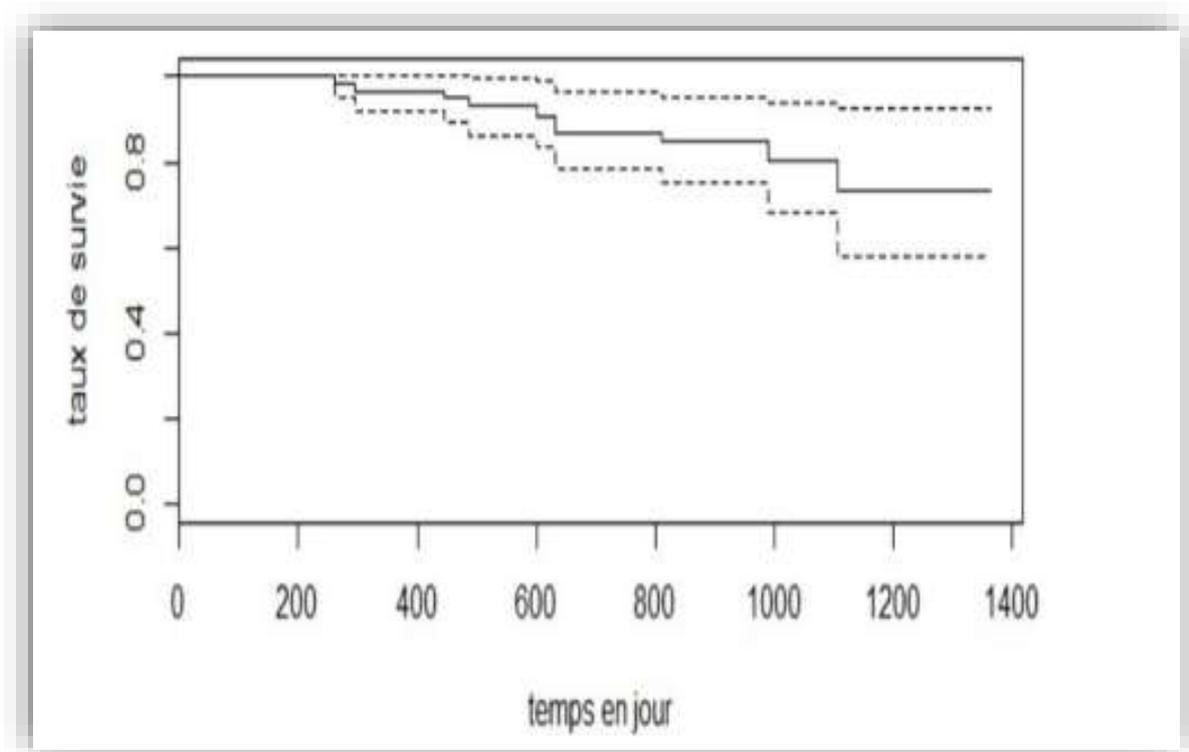
Le taux de survie globale a 2 ans avec une survie à 36 mois calculée à 88%.



*Figure 3. Courbe de survie globale selon kaplan Meier*

**b. Survie sans récurrence :**

Le taux de survie sans récurrence à 2 ans av sans récurrence à 36 mois est estimée à 73,5% (figure 11).



*Figure 4. Courbe illustrant la survie sans récurrence*

## VIII. Facteurs pronostiques :

L'analyse univariée des facteurs pronostiques a révélé une association statistiquement significative entre le score de performance (PS) et la survie globale (SG), montrant une meilleure survie chez les patients ayant un PS inférieur à 2 ( $p = 0,0006$ ).

En revanche, la survie sans progression (SSR) semble être influencée par le sexe ( $p = 0,03$ ) (tableau 5).

Toutefois, aucun de ces deux paramètres n'a été identifié comme un facteur pronostique indépendant de la SG ou de la SSR lors de l'analyse multivariée.

**Tableau 5. Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale ANALYSE UNIVARIE**

<b>Facteurs lié au patient</b>	<b>N</b>	<b>P</b>
<b>Age ( ans)</b>		
< 45	32	0.104
>= 45	34	
<b>SEX</b>		
F	8	0.809
M	28	
<b>PS</b>		
<2	34	0.000599
>=2	2	
<b>Facteurs liés au diagnostic</b>	<b>n</b>	<b>P</b>
<b>Delai diagnostique</b>		
<5 mois	16	0.506
>= 5mois	20	
<b>Site de biopsie</b>		
Cavum	30	0.830
Adénopathie cervicale	6	
<b>Facteur liés à la tumeur</b>	<b>N</b>	<b>P</b>
CN	19	0.127
N0-N1	17	
N2-N3		
<b>STADE UICC</b>		
I; II; III	24	0.203
IV	12	
<b>Facteurs liés au traitement</b>	<b>N</b>	<b>P</b>
<b>Nombre de cycles de chimiothérapie néo-adjuvante</b>	29	0.524
<b>Type de CT néo-adjuvante</b>		
CDDP néo-adj	32	0.684
Gemcitabine	4	
<b>Type de CT au cours de la RCC</b>		
CDDP concomitante	4	0.896
Gemcitabine concomitante	11	

**Tableau 6. De corrélation des facteurs pronostique a la survie sans progression**

Facteurs liés au patient		N	P
<b>Age (ans)</b>			
<45		16	0,304
>= 45		20	
<b>SEX</b>			
F		9	0.03
M		27	
<b>PS</b>			
<2		34	0.8
>=2		2	
Facteurs liés au diagnostique		N	P
<b>Facteur liés au diagnostique</b>			
<5mois		19	0.239
>=5mois		17	
<b>Site de biopsie</b>			
Cavum		28	0.647
Adénopathie cervicale		8	
Facteurs liés à la tumeur		N	P
<b>CT</b>			
T1-T2		18	0.15
T3-T4		18	
<b>CN</b>			
N0-N1		19	0.134
N2-N3		17	
<b>STADE UICC</b>			
I; II; III		24	0.06
IV		12	
Facteurs liés au traitements		N	P
<b>Nombre de cycles de chimiothérapie néo-adjuvante</b>			
2		3	0.9
3		33	
<b>Type de CT au cours de la RCC</b>			
<b>Gemcitabine concomitante</b>			
<b>CDDP concomitante</b>			
<b>Nombre de cycles de la CT au cours de la RCC</b>			
<6		16	0.8
>=6		20	

# DISCUSSION

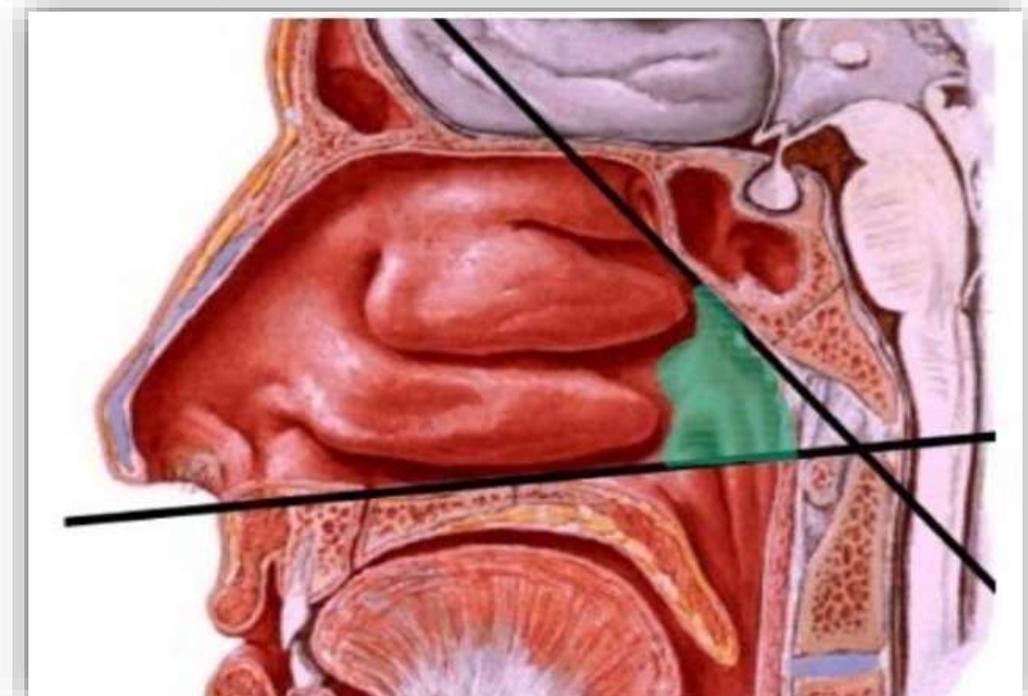
## I. Anatomie du nasopharynx :

### 1. Rappels :

Le cavum constitue un point de connexion entre la région crânioencéphalique et les espaces profonds de la face.

Il s'agit d'un conduit vertical musculo-membraneux, situé sous la base du crâne et en avant des premières vertèbres cervicales. Il communique antérieurement avec les cavités nasales via les choanes, et latéralement avec les oreilles moyennes par l'intermédiaire des trompes auditives, se prolongeant en direction caudale vers l'oropharynx (Figure 1).

Le nasopharynx (NP), de forme cubique et ouvert vers l'avant, mesure environ 40 mm de largeur, 30 à 40 mm de hauteur, et 20 mm de profondeur antéropostérieure chez l'homme adulte [13]. Il se compose de six parois.



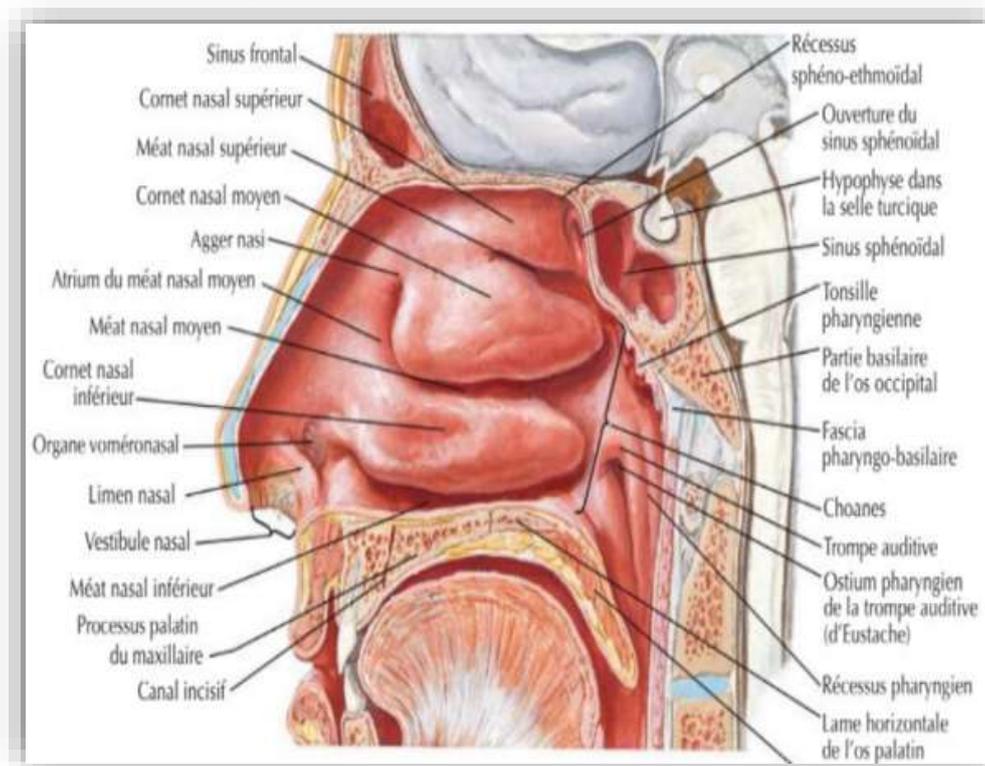
*Figure 5. Coupe sagittale du pharynx, le cavum est représenté en vert [13]*

## 2. Parois et rapports du NP: (Figures 2–6 ).

### a. Parois :

#### ❖ Paroi latérale :

Les parois latérales du cavum sont musculo-aponévrotiques, séparant le cavum des espaces parapharyngés, rétrostyliens et préstyliens. Elles sont riches en vaisseaux sanguins et en nerfs. La paroi latérale est principalement constituée par l'aile interne de l'apophyse ptérygoïde et par la trompe d'Eustache. Entre l'éminence tubaire (ou pli salpingo-pharyngien) et la paroi postérieure du nasopharynx, se trouve une dépression profonde appelée la fossette de Rosenmüller. Cette excavation présente deux versants : l'un postérieur, formé par la paroi postérieure du rhinopharynx, et l'autre antérieur, constitué par la paroi postéro-interne saillante de la trompe fibro-cartilagineuse [14].



**Figure 6. Vue latérale du nasopharynx [14]**

**❖ Paroi Antérieure**

À l'avant, le cavum communique directement avec les fosses nasales via les choanes, qui sont séparées par le septum médian [14].

**❖ Paroi Inférieure**

La paroi inférieure est constituée par la face dorsale du voile du palais, qui est inclinée en bas, presque à la verticale, et prolonge le plancher des cavités nasales. En arrière du voile du palais, l'ostium intra-pharyngien assure la communication entre le nasopharynx et l'oropharynx [14].

**❖ Paroi Supérieure**

La paroi supérieure présente un amas de follicules clos formant l'amygdale pharyngienne, qui peut s'étendre vers le bas sur toute la hauteur de la paroi postérieure du rhinopharynx. Sa surface plissée est parcourue par des crêtes irrégulières séparées par des sillons ; l'un d'entre eux, plus prononcé, est médian et antéropostérieur, tandis que les autres sont latéraux, obliques vers l'arrière et vers l'intérieur [14].

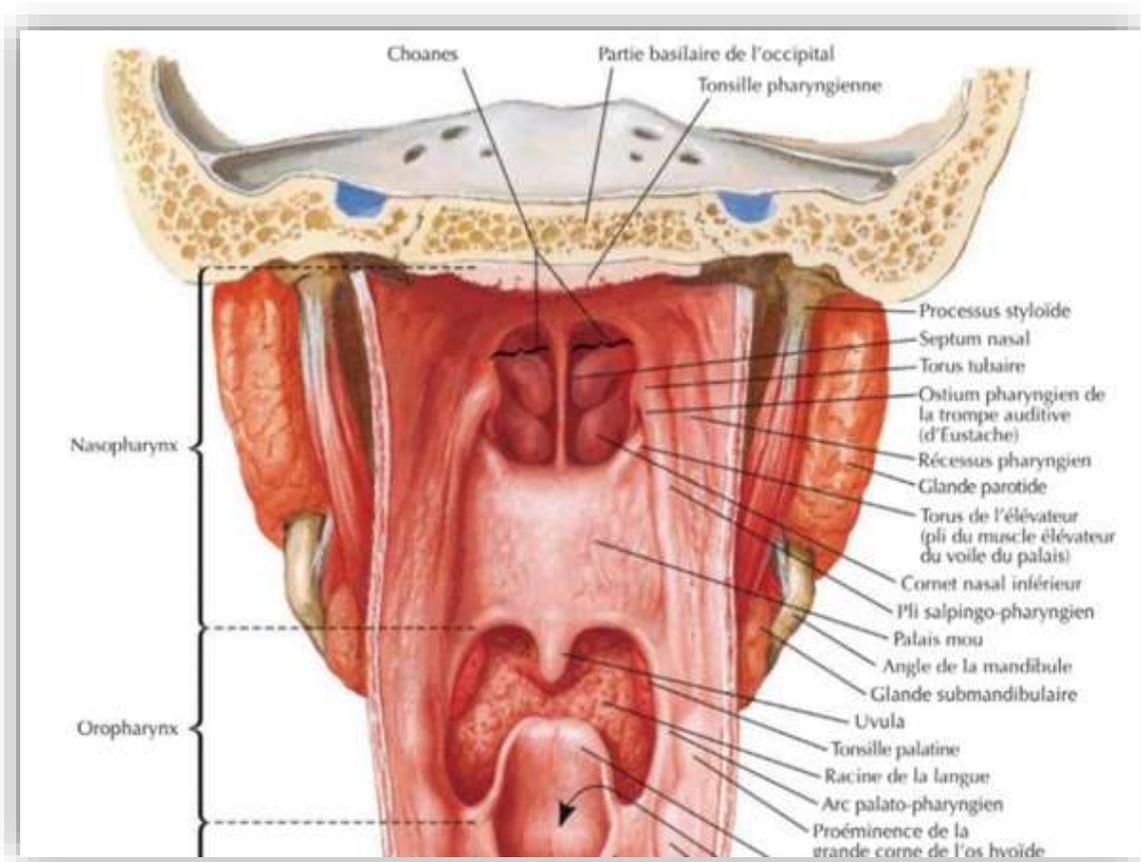
**❖ Paroi Postérieure**

La paroi postérieure, située sur la ligne médiane, est formée par la partie basilaire de l'occipital, juste en arrière du tubercule pharyngien, et par la membrane atlanto-occipitale ventrale qui fusionne avec les fascias pharyngiens et pharyngo-basilaire. Latéralement, elle est constituée des muscles longs de la tête, formant deux reliefs pariétaux et participant à la formation des

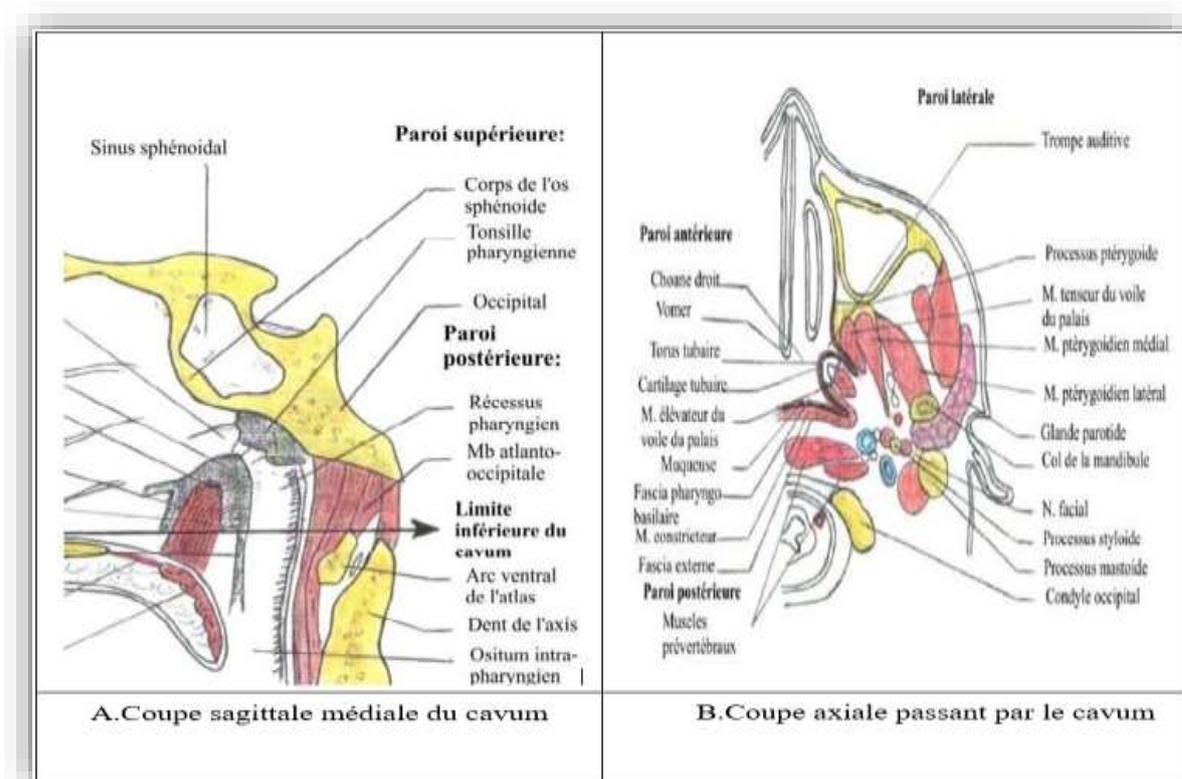
récessus pharyngiens (fossettes de Rosenmüller ) [14].

#### ❖ Paroi Postéro-Supérieure

La paroi postéro-supérieure correspond à l'apophyse basilaire de l'occipital et au ligament occipito-atloïdien antérieur. La partie supérieure, ou toit du cavum, est en relation avec le plancher du sinus sphénoïdal, et est inclinée vers le bas et l'arrière. La paroi postérieure repose sur l'aponévrose prévertébrale et sur les deux premières vertèbres cervicales, se prolongeant dans la paroi supérieure selon une courbe concave vers l'avant, plus ou moins arquée [14].



*Figure 7. Vue postérieure du nasopharynx [15]*



*Figure 8. Les parois du cavum [16]*

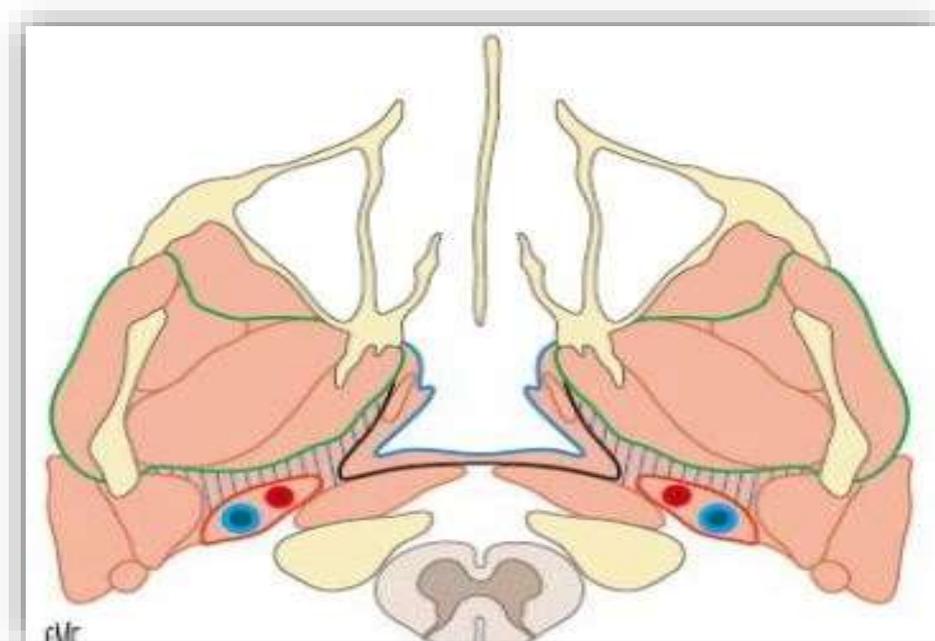
**b. Rapports :**

Les espaces profonds de la face, également appelés espaces péripharyngiens, s'organisent autour du nasopharynx et de l'oropharynx. Ils sont situés entre l'étage moyen de la base du crâne et l'os hyoïde. Ces espaces sont interconnectés et constituent des voies d'extension pour les processus inflammatoires et tumoraux pharyngés [16].

Classiquement, on distingue les espaces suivants :

- **Espaces rétrostyliens ou carotidiens droit et gauche :** Ces espaces contiennent la carotide interne, la jugulaire interne, le ganglion sous-digastrique, les quatre dernières paires de nerfs crâniens, ainsi que le ganglion cervical supérieur.

- **Espace parapharyngé ou para-amygdalien** : Cet espace contient du tissu adipeux, les artères maxillaires internes et pharyngiennes ascendante, ainsi que le plexus veineux pharyngien.
- **Espace parotidien** : Situé en position postéro-latérale.
- **Espace masticateur** : Cet espace renferme la moitié postérieure du corps mandibulaire. Il est d'une importance anatomique majeure, car il constitue un carrefour de communication entre les fosses nasales, la fosse infratemporale, l'orbite et l'étage moyen de la base du crâne [20] (Fig. 3).



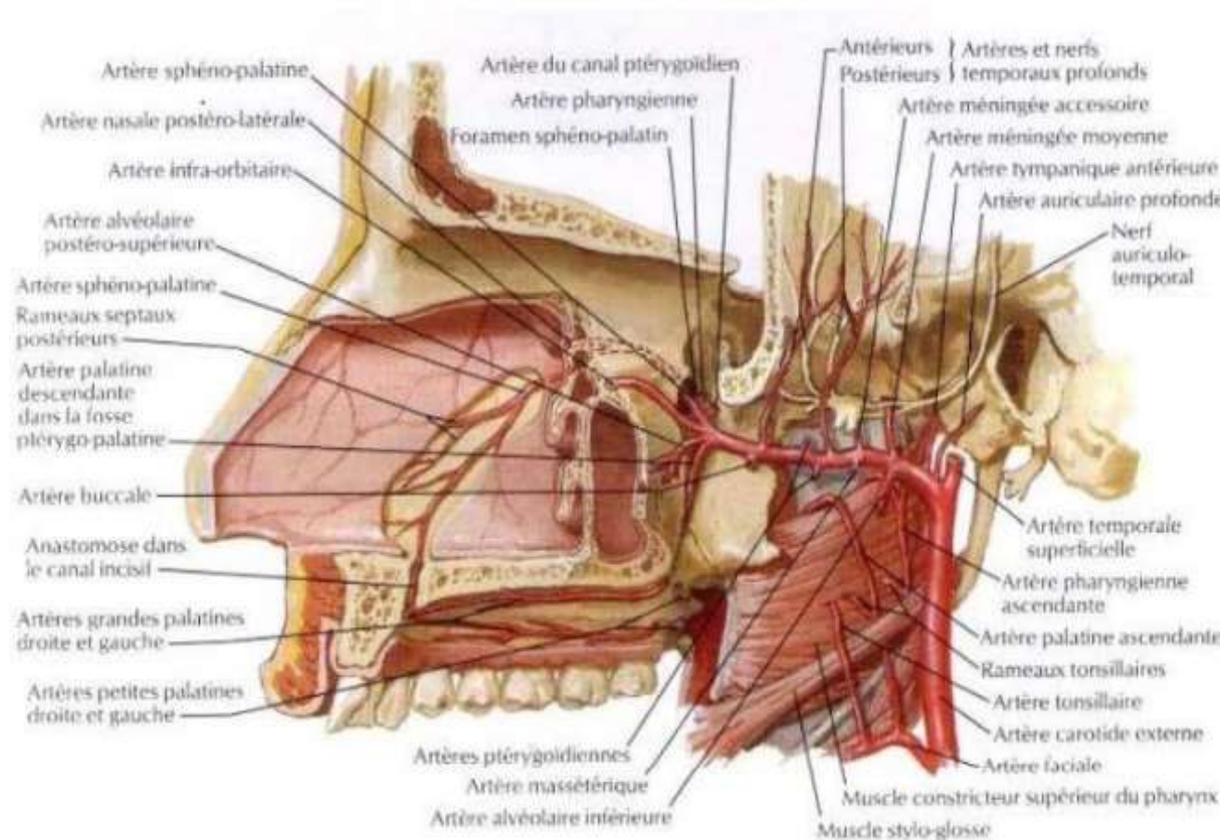
- En noir, fascia pharyngobasilaire ;
- Bleu, espaces muqueux pharyngé ;
- Vert, espace masticateur ;
- Rouge, espace carotidien ;
- Hachuré en bleu, espace parapharyngé.

*Figure 9. Schémas d'une coupe axiale passant par les espaces profonds de la face [18]*

### 3. Vascularisation du NP :

Le NP 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 [19].

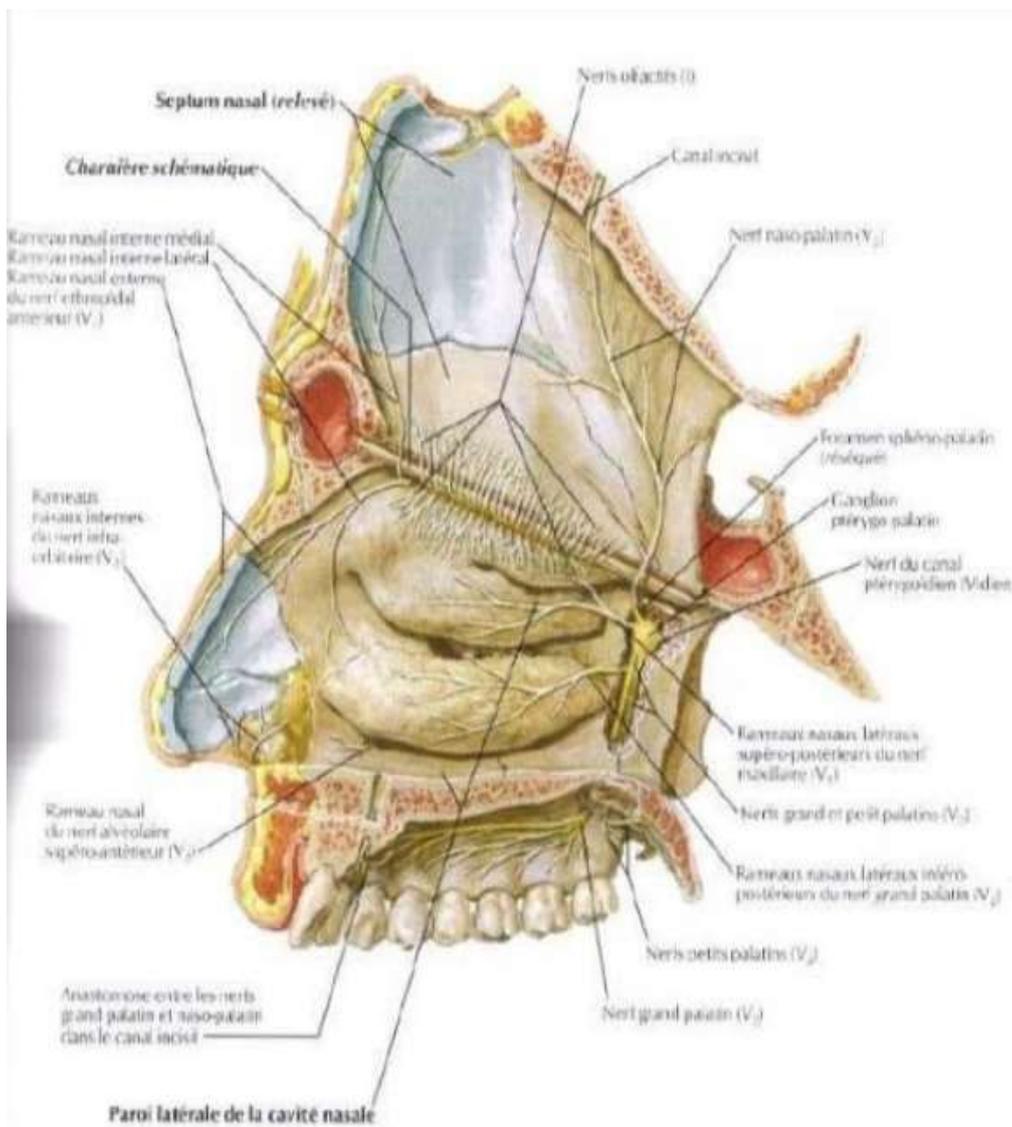
L'espace sous-muqueux contient le plexus veineux para-pharyngé avec des veines para-pharyngées qui se drainent partiellement dans la veine rétro-pharyngée et la veine faciale avant de rejoindre la veine jugulaire interne.



*Figure 10. Vascularisation du nasopharynx [16]*

#### 4. Innervation du cavum :

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien formé par les nerfs IX, X et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique, le nerf IX est prédominant à l'innervation alors que le nerf maxillaire participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx [20] (Figure 6)..

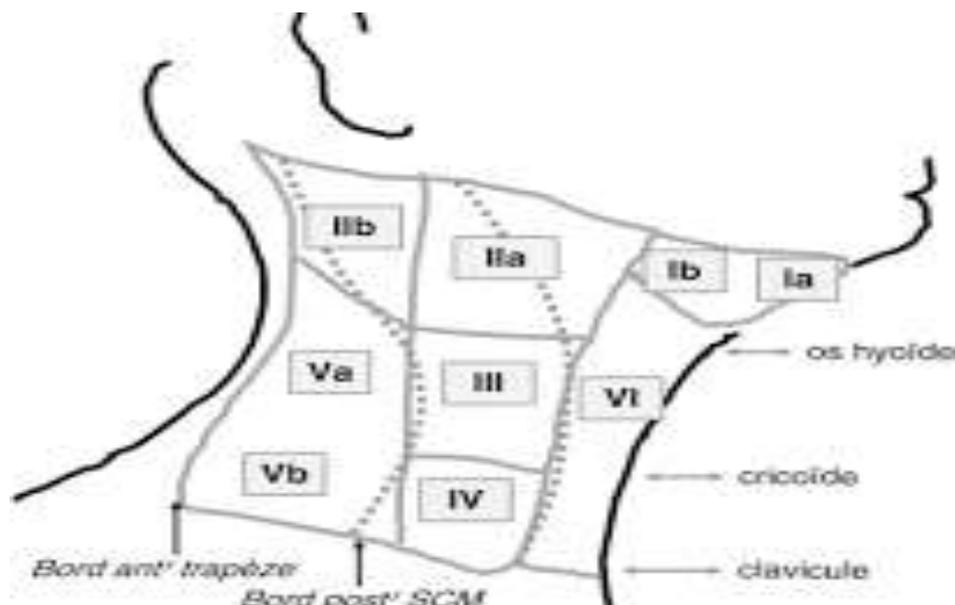


**Figure 11. Vue postérieure schématique montrant la disposition et des nerfs dans le nasopharynx [17]**

## 5. Drainage lymphatique :

Le cavum présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent (75 à 90%) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer. Compte tenu de la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales (Figure 6).

Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou, dont le premier relais est situé dans l'espace rétropharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylien antérieur). La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire avec, en particulier, un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde, caractéristique des tumeurs du nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques [20].



*Figure 12. Les aires ganglionnaires séparés en 6 zones selon la classification de Robbins [21]*

## **II. Rappel physiologique :**

Situé en profondeur sous la base du crâne, le rhinopharynx joue un rôle crucial en tant que point de jonction entre les voies respiratoires et l'oreille moyenne. Contrairement à l'oropharynx et au pharyngolarynx, qui assurent la convergence des voies respiratoires et digestives, le rhinopharynx sert exclusivement de conduit aérien. Lors de la déglutition, le voile du palais l'isole complètement de l'oropharynx, tout en permettant le passage libre de l'air durant la respiration. Le rhinopharynx a également pour fonction de drainer le mucus sécrété dans les fosses nasales et les sinus vers les voies digestives. Enfin, au cours de la déglutition, l'ouverture des trompes d'Eustache permet à l'air de pénétrer dans l'oreille moyenne, régulant ainsi la pression dans cette cavité.

### III. Les carcinomes nasopharyngés :

#### 1. Histologie des CNP :

La muqueuse du cavum est revêtue d'un épithélium de nature variable : respiratoire, pavimenteux non kératinisé ou intermédiaire. Elle renferme des glandes séromuqueuses ainsi qu'une population lymphoïde abondante en certains endroits [22].

OMS 1 : carcinome épidermoïde kératinisant.

OM 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant.

OMS 3 : Carcinome indifférencié de type naso-pharyngée.

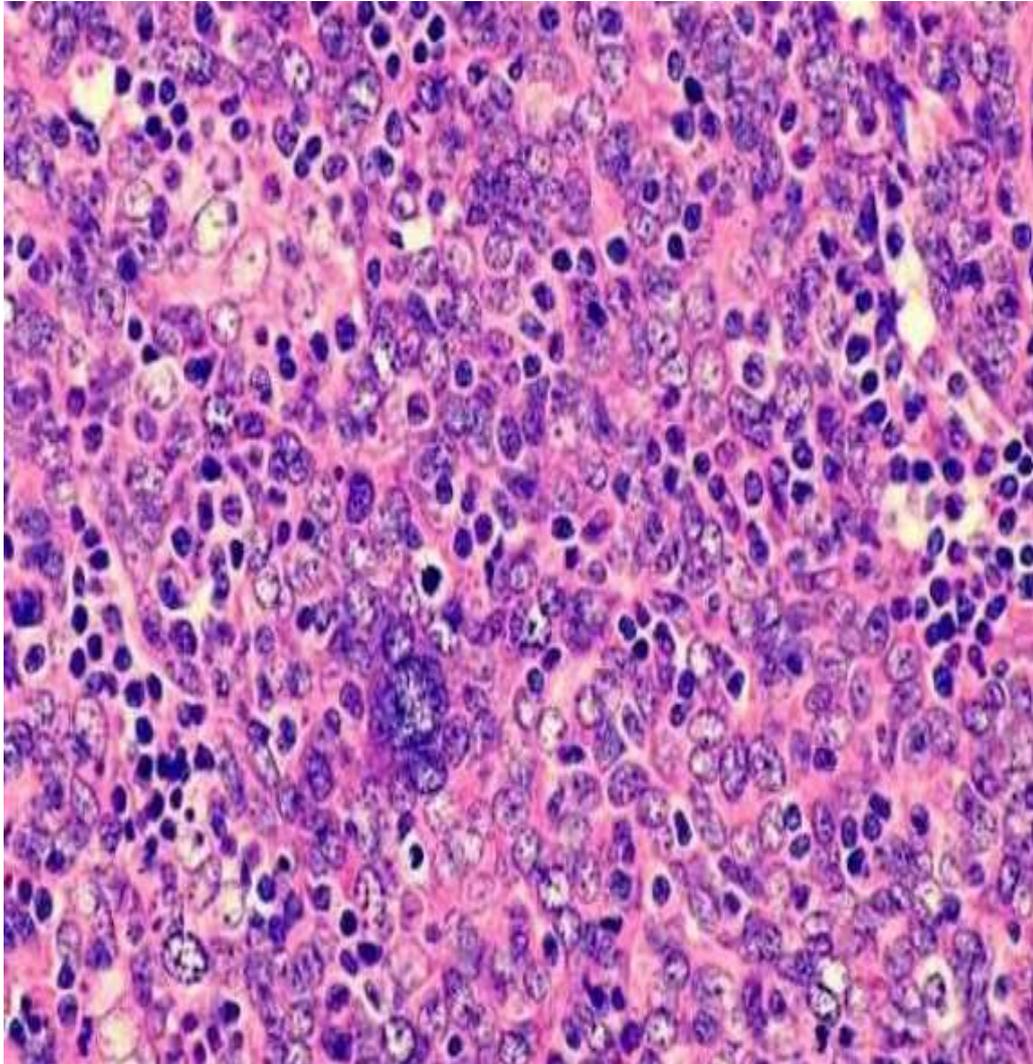
Les carcinomes épidermoïdes sont des tumeurs malignes épithéliales caractérisées par une différenciation malpighienne, reconnaissable morphologiquement par la présence de ponts d'union ou de kératine. En revanche, l'UCNT (carcinome indifférencié de type nasopharyngé) se présente sous forme de massifs de cellules tumorales de taille et de forme variables, aux contours irréguliers, avec un aspect "syncytial" et un stroma lymphoïde abondant. Les cellules tumorales sont généralement rondes, parfois fusiformes, peu cohésives, avec des limites cytoplasmiques floues. Les noyaux sont volumineux, ronds, vésiculeux, et centrés par un nucléole proéminent, plus rarement caractérisés par une chromatine dense.

En raison de la faible différenciation de la tumeur et de l'abondance des lymphocytes, le diagnostic différentiel avec un lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules, ou plus

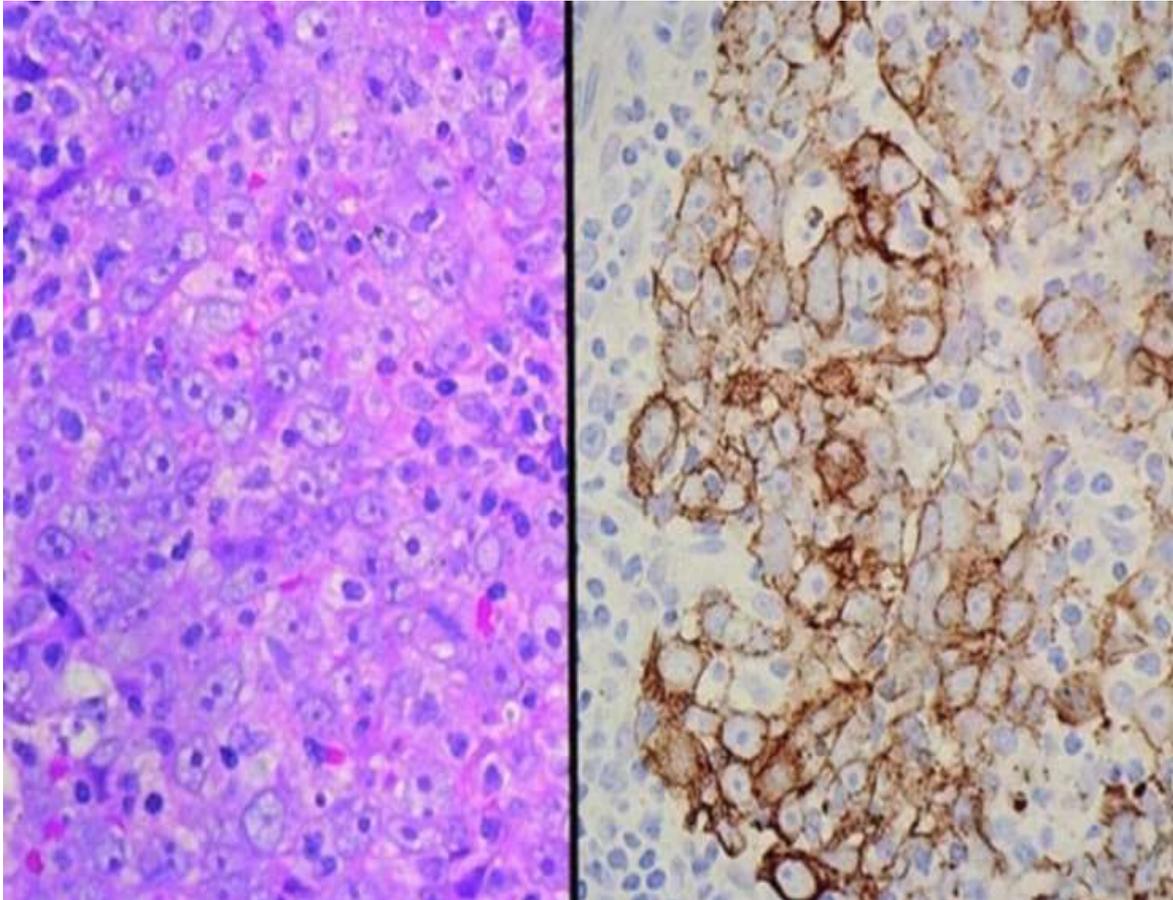
rarement avec la maladie de Hodgkin, nécessite un complément d'étude immunohistochimique pour confirmer le diagnostic d'UCNT. La mise en évidence des cytokératines (AE1/AE3) dans les cellules tumorales, associée à la négativité des marqueurs lymphoïdes (CD20/CD5), permet de conclure au diagnostic de carcinome.

La détection du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans les cellules tumorales est particulièrement utile dans le contexte d'une métastase ganglionnaire d'un carcinome peu différencié d'origine primaire inconnue, car sa positivité suggère fortement une origine nasopharyngée. Cette détection peut être réalisée par immunohistochimie, en identifiant un marquage positif de la protéine LMP-1, ou par hybridation in situ, méthode plus sensible (Figure 8).

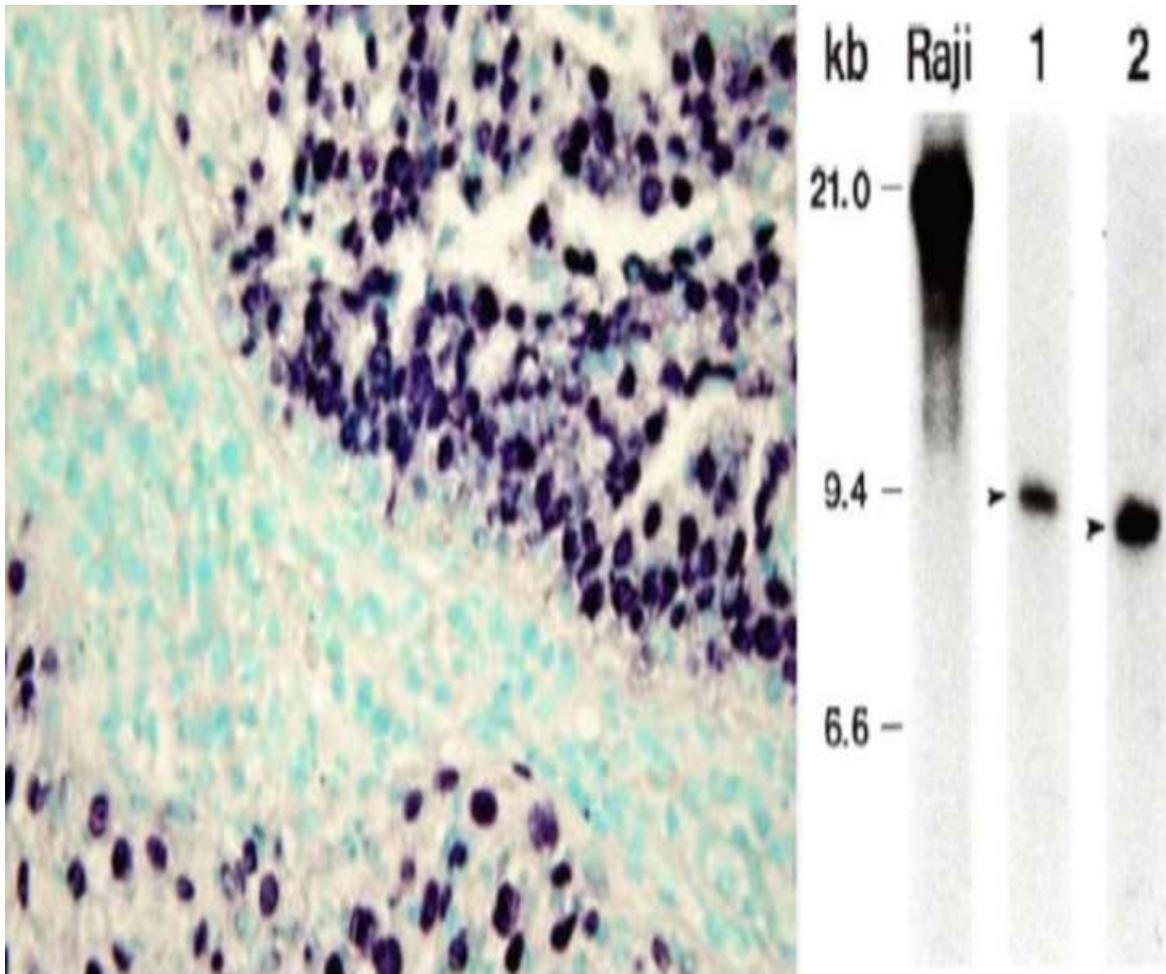
Les biopsies sont généralement de petite taille, rendant leur interprétation parfois difficile, notamment sur la biopsie initiale et surtout lors des biopsies de contrôle post-radiothérapie, en raison des remaniements cicatriciels et dystrophiques induits par le traitement. De plus, il est important de noter que le traitement peut souvent induire, au cours des récurrences ou dans les sites métastatiques, une différenciation vers un sous-type différencié [22].



*Figure 13. Carcinome indifférencié de type nasopharyngé image de service anatomopathologie de l'Hopital Militaire Molay Ismail de Meknès*



*Figure 14. carcinome indifférencié du nasopharynx en microscopie optique, en coloration HES à gauche, les marqueurs des cytokératines mise en évidence en IHC figure à de droite permettent de faire la différence avec le lymphome [23].*



*Figure 15. Détection du virus EBV en IHC à gauche (mise en évidence de l'antigène LMP-1) et détection des ARN EBER en HIS sur la figure de droite [24].*

## **2. Histoire naturelle et modalités d'extension :**

La localisation anatomique tumorale et les voies d'extension expliquent la symptomatologie des CNP et les traitements proposés.

### **a. L'extension locorégionale des CNP:**

Le carcinome du nasopharynx se développe le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller. En raison de sa localisation profonde, il est fréquemment découvert à un stade localement avancé. Les signes cliniques les plus courants sont de nature rhinologique, otologique, ou se manifestent par une déformation faciale. La tumeur s'étend progressivement, envahissant la muqueuse ou, plus souvent, se développant au niveau de la sous-muqueuse, atteignant ainsi les structures adjacentes telles que les cavités nasales (15 % des cas) et les parois latérale et postérieure de l'oropharynx (20 % des cas) (figure 9, 8).

La faiblesse de la paroi pharyngée postérieure rend l'extension vers l'espace parapharyngé extrêmement fréquente, survenant dans plus de 80 % des cas selon les études utilisant la tomodensitométrie [25]. L'érosion osseuse des structures adjacentes, y compris la base du crâne, est observée dans environ 30 % des cas. L'envahissement intracrânien est constaté dans moins de 10 % des cas.

L'extension à travers le foramen basilaire peut être associée à une atteinte des nerfs crâniens dans 10 à 20 % des cas, impliquant fréquemment le nerf V en cas d'extension vers le foramen ovale, ou les nerfs III, IV et VI en cas d'envahissement du sinus caverneux [26,27].

L'atteinte du nerf XII peut également être observée en cas de compression tumorale ganglionnaire. L'atteinte des nerfs IX, X, et XI indique généralement la présence d'une métastase ganglionnaire traversant le foramen jugulaire (également appelé trou déchiré postérieur) [29].

Le nasopharynx, en tant qu'organe médian, possède un drainage lymphatique bilatéral, sous-muqueux, et abondant, reliant les chaînes jugulo-carotidiennes, cervicales postérieures, et rétro-pharyngées. Cela explique la fréquence élevée de l'envahissement ganglionnaire, observé dans 75 à 90 % des cas selon les séries, et qui peut constituer le premier signe révélateur de la maladie dans 30 % des cas. L'envahissement bilatéral est fréquemment observé, notamment dans 50 % des cas de carcinomes indifférenciés de type nasopharyngé (UCNT), et la taille des ganglions est souvent corrélée à celle de la tumeur initiale.

#### **b. Extension ganglionnaire :**

Le drainage lymphatique de la muqueuse nasopharyngée suit plusieurs voies. Le premier relais, le plus fréquent, passe par les chaînes spinales, les chaînes jugulo-carotidiennes, et les chaînes cervicales transverses. Le second relais, moins fréquent, se fait à travers les ganglions de l'espace rétro-pharyngé, situés sous la base du crâne [28].

#### **c. L'extension à distance :**

Les cancers du cavum présentent une incidence de métastases à distance plus élevée que celle observée pour les autres carcinomes

épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (VADS). Cette incidence est étroitement liée à l'envahissement ganglionnaire. Les sites de métastases les plus courants incluent les os (70 %), les poumons, le foie, ainsi que les ganglions extrarégionaux tels que ceux du médiastin et du rétropéritoine (30 %).

Les rares études autopsiques réalisées de manière systématique indiquent un taux de disséminations métastatiques compris entre 50 et 80 %. Ce taux au moment du diagnostic initial peut varier en fonction de l'étendue du bilan réalisé. Dans les séries cliniques où le bilan est effectué en réponse aux signes d'appel, le taux de métastases à distance varie de 5 à 10 % (18).

Ce taux augmente à 30–40 % chez les patients présentant une dissémination ganglionnaire classée N3 selon la classification TNM de l'UICC de 1986 [28,30], soulignant ainsi la nécessité de réaliser un bilan d'extension systématique comprenant une scintigraphie osseuse, une échographie hépatique, une tomодensitométrie thoracique et une biopsie ostéo-médullaire [31].

D'autres signes peuvent également suggérer une dissémination métastatique possible du carcinome nasopharyngé (CNP) ou un syndrome paranéoplasique, tels que l'hippocratisme digital, le syndrome de Pierre-Marie, une fièvre prolongée ou une réaction leucémoïde, souvent associés à une masse tumorale importante et à un risque accru de maladie métastatique.

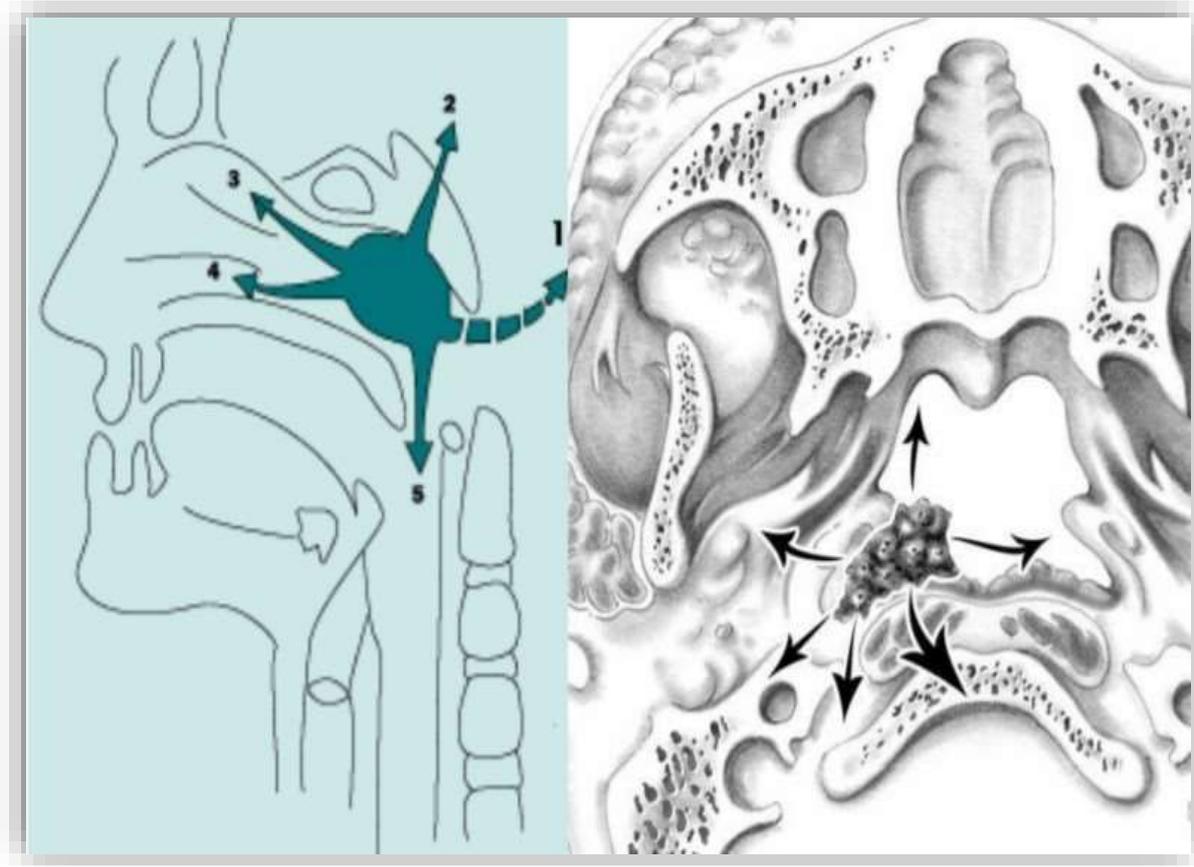


Figure 16. 17. Modalités d'extension des cancers du cavum [14]

## **DISCUSSION DES RESULTATS**

# I. Épidémiologie des CNP et caractéristiques de la population étudiée :

## 1. Incidence des CNP :

- En 2002, on estime qu'environ 80 000 cas de cancer du nasopharynx (CNP) ont été diagnostiqués à l'échelle mondiale, avec un nombre de décès dépassant les 50 000, faisant de cette pathologie le 23e cancer le plus répandu dans le monde [24].
- Cette maladie présente une distribution géographique inégale, étant particulièrement endémique dans les régions où prédomine la forme histologique indifférenciée, ou carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT). Ces zones comprennent notamment le Sud-Est asiatique et le Sud de la Chine, où l'incidence peut dépasser 30 /100 000 cas.
- En revanche, le bassin méditerranéen et les pays du Maghreb sont des régions caractérisées par une incidence intermédiaire, généralement inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants [32]. Concernant le Maroc, les données disponibles font état d'une incidence brute estimée à environ 2,2 cas pour 100 000 habitants par an. Ce cancer représente ainsi 4,1 % de l'ensemble des cancers déclarés dans le registre du cancer de la région de Casablanca (CRCR, édition 2012) [33], et 2,5 cas pour 100 000 habitants selon les données du registre des cancers de Rabat.

Selon les données de l'Institut National d'Oncologie pour l'année 1997, le cancer du nasopharynx (CNP) représentait 5 % de l'ensemble des cancers, faisant ainsi du CNP le premier cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) dans cette institution. En revanche, en Europe et aux États-Unis, cette pathologie demeure rare et sporadique, avec une incidence inférieure à 1 cas pour 100 000 habitants [34] (voir tableau 6).

## **2. Age:**

Dans la majorité des populations à faible risque, l'incidence du cancer du nasopharynx (CNP) augmente de manière monotone avec l'âge [4,35]. En revanche, dans les populations à haut risque, l'incidence atteint un pic autour de l'âge de 50 à 59 ans, avant de diminuer par la suite [36, 37], ce qui suggère qu'une exposition précoce à des agents cancérogènes pourrait jouer un rôle déterminant dans l'apparition de la maladie [38]. De plus, un pic d'incidence mineur est observé chez les adolescents et les jeunes adultes en Asie du Sud-Est, au Moyen-Orient, en Afrique du Nord et aux États-Unis [38,40], ce qui pourrait être lié à une exposition précoce à un facteur commun dans ces régions. Les données d'études menées au Maroc en 1984 révèlent un profil bimodal [41], tandis que notre série montre plutôt un profil unimodal, avec un pic d'incidence situé entre 41 et 50 ans, la médiane étant de 45,5 ans (voir tableau 6).

### 3. Sexe :

L'incidence du cancer du nasopharynx (CNP) est deux à trois fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes [42]. De façon similaire, notre série présente une prédominance masculine marquée, avec un sexe-ratio de 2,8 (voir tableau 6).

**Tableau 7. Profil épidémiologique des carcinomes de nasopharynx**

Auteurs	Pays	Nombre	Age	Sex-ratio
Clark [43]	USA	24	53	3,8
Leung [44]	Chine	1070	48	2,6
Gharbi [45]	Tunisie	2010	38	2,4
Rabat[46]	Maroc	224	44	1,8
<b>Notre série</b>	<b>Maroc</b>	<b>36</b>	<b>45,5</b>	<b>2,03</b>

### 4. Facteurs de risque :

Les études actuelles mettent en évidence l'interaction de plusieurs facteurs dans le développement du cancer du nasopharynx, incluant des facteurs viraux, génétiques, environnementaux et diététiques

#### ❖ Facteurs viraux :

Le cancer du nasopharynx (CNP) est une pathologie maligne étroitement associée au virus Epstein-Barr (EBV), de manière similaire au lymphome de Burkitt. La transmission du virus, principalement par la salive, survient plus précocement dans les

pays en développement, où les conditions de vie sont souvent caractérisées par la surpopulation et des normes d'hygiène moins strictes [47]. L'EBV infecte les cellules épithéliales nasopharyngées et demeure généralement dans sa phase de latence. Dans cette phase, le virus exprime des gènes spécifiques, notamment les EBERs (Epstein-Barr encoded RNA), l'EBNA-1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1), la LMP1 (latent membrane protein 1) et la LMP2A [48].

Des études ont démontré que les patients atteints de CNP présentent des titres élevés d'anticorps IgG et IgA dirigés contre la capsid virale EBV ainsi que contre l'antigène précoce, en plus d'une augmentation des titres d'IgG contre les antigènes nucléaires viraux latents 1 et 2 (EBNA-1, EBNA-2) [49]

Le virus Epstein-Barr (EBV) clonal a également été détecté dans des cas de dysplasie sévère ou de carcinome in situ du nasopharynx [49,50], suggérant un rôle du virus dans les stades précoces de la progression tumorale. De manière générale, les patients atteints de cancer du nasopharynx (CNP) présentent une élévation des taux d'anticorps anti-EBV ainsi qu'une charge virale EBV accrue. Cette élévation est observée avant l'apparition clinique du CNP chez les sujets à risque ou ceux présentant un CNP infra-clinique. Après traitement, le taux plasmatique d'anticorps et de charge virale diminue. Toutefois, une nouvelle ascension ou une détection persistante de ces marqueurs pourrait indiquer une rechute ou la présence d'une maladie résiduelle.

Dans notre série, la sérologie EBV a été réalisée chez un seul patient, dont le résultat s'est révélé positif. Les sérologies anti-EBV et/ou le dosage de la charge virale EBV ne sont pas des tests de routine dans le service d'oncologie médicale pour les patients atteints de cancer du nasopharynx (CNP). Toutefois, il serait pertinent de conduire une étude prospective afin d'évaluer l'intérêt diagnostique, pronostique et prédictif de ces dosages chez les patients porteurs d'un CNP EBV+. L'identification des individus sains à risque de CNP par le biais du dosage de l'EBV nécessiterait des études épidémiologiques à grande échelle. Ces travaux pourraient ouvrir la voie à la mise en place de stratégies de dépistage ou de prévention ciblées.

**Tableau 8. Principaux marqueurs d'Epstein-Barr virus (EBV) utilisés pour le diagnostic [51]**

Marqueurs	Échantillons	Méthodes
Anticorps VCA, EBNA-1,-2, EA, ZEBRA	Sérum	Sérologie IF ou Elisa
Antigènes LMP, EBNA-2, ZEBRA	Cellules (apposition ou biopsie)	Immunohistochimie
Génome viral (détection)	Salive Biopse	PCR, southern blotting PCR, hybridation in situ
Génome viral (quantification)	Lymphocytes du sang périphérique Sérum	PCR en temps réel
ARN EBER	Cellules (biopsie)	Hybridation situ
Virus infectieux	Salive	Culture sur lymphocytes
Lymphocytes infectés	Lymphocytes du sang Périphérique	Culture spontanée

**❖ Facteurs génétiques :****a. Etudes génétiques :**

Certaines indications suggèrent que la susceptibilité au cancer, en particulier celui associé à des facteurs viraux ou environnementaux, pourrait être partiellement influencée par des facteurs génétiques. De nombreuses altérations génétiques, telles que les amplifications, les délétions et les mutations, ainsi que des modifications épigénétiques, notamment l'hyperméthylation, ont été observées au niveau des gènes suppresseurs de tumeurs, principalement sur les chromosomes 3p, 9p, 11q, 13q, 14q et 16q [52].

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

Par ailleurs, certains allèles du complexe HLA ont été systématiquement associés à un risque accru de CNP. Des études réalisées sur des populations des trois régions à risque ont révélé que les spécificités antigéniques et alléliques des molécules HLA de classes I et II sont liées à un risque accru de CNP, avec des variations géographiques. En Extrême-Orient, les allèles A2, B46 et DRB103 sont associés au risque, tandis qu'en Afrique du Nord, ce sont les allèles B13, A23 et DRB105 qui sont impliqués. Cette variation géographique suggère l'existence de gènes récessifs liés à la région HLA, jouant un rôle déterminant dans le risque de CNP.

**Tableau 9. HLA et Carcinome du Nasopharynx**

Zone à risque	Séries	Allèles HLLA +	Allèles HLA
Zone à haut risque	Goldsmith [53]	A2,B14,B16	A11,B13,B22
Zone à risque intermédiaire	Dardari [54]	A10 ,B18,B13	A9
Zone à faible risque	Burt [55]	B5	A2,A4

❖ Antécédents familiaux :

La proportion de patients atteints de cancer du nasopharynx (CNP) ayant des antécédents familiaux de la maladie est de 7,2 % dans les zones à forte incidence. Une étude menée à Hong Kong rapporte un risque dix fois plus élevé de développer un cancer pour les parents de premier degré des patients atteints de CNP [56]. Dans notre série, 10 % des patients (n = 7) présentent des antécédents familiaux de cancer, parmi lesquels 3 % concernent spécifiquement le CNP.

❖ Facteurs environnementaux et diététiques :

De nombreuses études épidémiologiques et expérimentales suggèrent fortement l'implication de facteurs diététiques en tant qu'agents causaux dans l'apparition de l'UCNT. Les résultats montrent que le risque de développer la maladie est significativement associé à la consommation de produits de

conservation traditionnels contenant des nitrosamines volatiles, connues pour leurs propriétés cancérigènes, ainsi que d'autres substances similaires [57].

En Afrique du Nord, certains types d'aliments sont spécifiquement incriminés, tels que certaines préparations de viande salée (el khlii, viande séchée), particulièrement dans la région de Fès, où se situe notre étude. Une majorité de nos patients (23 %) proviennent de cette ville. D'autres produits, tels que les graisses conservées à température ambiante (beurre rance) et l'acide butyrique, sont également associés à un risque accru. Ce dernier est connu pour sa capacité à activer le virus Epstein-Barr.

L'exposition précoce à ces carcinogènes durant l'enfance semble constituer un facteur aggravant. Par ailleurs, des études de cohortes et des études de cas-témoins ont montré que l'exposition professionnelle intense à la poussière de bois ou aux chlorophénols, utilisés pour la conservation du bois, pourrait augmenter le risque de CNP [58].

#### ❖ Tabac et alcool :

Une corrélation entre le tabagisme et l'UCNT a été démontrée dans une population adulte chinoise, avec une relation étroite entre la durée du tabagisme (en années), l'intensité de l'exposition (paquets par an) et le développement du carcinome nasopharyngé [59]. Aux États-Unis, une augmentation significative du risque de carcinome épidermoïde différencié a été observée chez les gros

consommateurs d'alcool (21 verres ou plus par semaine) [60]. Dans notre série, 22 % des patients sont des fumeurs chroniques et 6 % sont alcooliques ; cependant, il n'a pas été possible d'établir une corrélation directe entre ces habitudes et l'apparition du CNP dans notre population.

Il serait pertinent de mener d'autres études dans notre contexte, visant à identifier les facteurs de risque spécifiques au CNP. Une telle approche permettrait de mieux comprendre les mécanismes de la cancérogenèse du CNP dans notre population, de caractériser les individus à risque et de les sensibiliser en vue d'un diagnostic plus précoce.

## **II. Diagnostic et bilan d'extension :**

### **1. Circonstances de découverte :**

#### **❖ Adénopathie cervicale :**

Dans notre série, le motif de première consultation est principalement l'apparition d'adénopathies cervicales (81,8 %), ce qui concorde avec les données de la littérature indiquant que 80 à 90 % des patients sont diagnostiqués lors d'un bilan d'adénopathie cervicale [61,62,63]. Ces adénopathies sont souvent localisées dans les régions hautes et postérieures, telles que les zones rétro-mandibulaires, sous-digastriques, spinales et jugulo-carotidiennes [32,52]. Elles présentent généralement les caractéristiques d'une adénopathie néoplasique: dureté, bien délimitée, indolore, adhérence aux plans sous-jacents et bilatéralisme rapide, ce qui reflète la localisation anatomique médiane du nasopharynx. Dans notre série, cependant, seulement 18,6 % des patients présentaient des adénopathies bilatérales.

#### **❖ Syndrome otologique :**

L'apparition d'une tumeur à proximité de la trompe d'Eustache entraîne une sensation d'oreille pleine, initialement intermittente, qui devient ensuite constante, accompagnée de bourdonnements d'oreilles. Toutefois, c'est principalement l'hypoacousie, souvent unilatérale, et l'apparition d'otalgies qui poussent les patients à consulter. Selon les différentes séries, les signes otologiques sont présents dans 50 à 58 % des cas de cancer du cavum [61,62].

Dans notre série, des symptômes otologiques ont été retrouvés chez 50% des patients.

❖ **Syndrome rhino-logique :**

Les signes rhinologiques sont présents dans 56 % à 67 % des cas [61,62], et sont généralement associés à un envahissement antérieur des choanes et des fosses nasales. Il s'agit d'une obstruction nasale progressive, unilatérale ou bilatérale, d'épistaxis unilatérale ou bilatérale, de rhinorrhée purulente, ainsi que d'une voix nasonnée. Dans notre série, ces signes ont été observés dans 56 % des cas.

❖ **Syndrome neurologique :**

Le syndrome neurologique résulte de la compression des nerfs crâniens, causée par l'extension du processus tumoral à la base du crâne.

La symptomatologie clinique est principalement constituée de troubles moteurs, incluant des névralgies, des parésies et des paralysies. Théoriquement, l'évolution du processus tumoral peut affecter toutes les paires de nerfs crâniens [61,62]. Dans notre série, des signes neurologiques ont été retrouvés dans 25,7 % des cas.

**Tableau 10. Circonstances de découverte des carcinomes nasopharyngés**

ETUDES	Adénopathies cervicales	Signes rhinologique	Signes otologiques	Signes neurologiques
Mouelle	90.6	62.5	53	40,6
Sonne [61]				
K.Kourelis [62]	54,3%	21,3%	21 ,4%	2 ,9%
Rabat [63]	97%	67%	58%	11%
<b>Notre série</b>	<b>81 ;8%</b>	<b>56%</b>	<b>50%</b>	<b>25 ,7%</b>

## 2. Délai de diagnostic :

Le retard de diagnostic mérite d'être souligné dans cette série. Un délai médian de 7 mois (avec une fourchette allant de 3 à 12 mois) entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic positif doit être analysé afin de déterminer les causes de ce retard et d'établir des mesures efficaces pour l'améliorer.

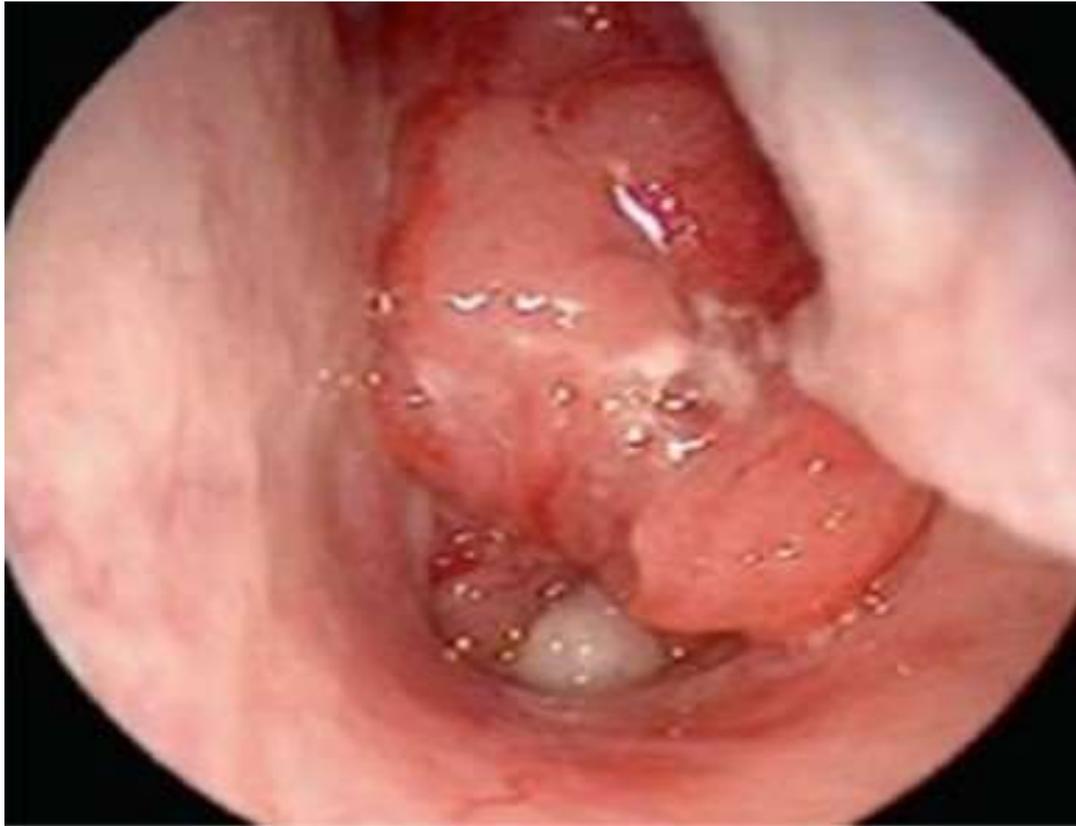
Nous avons étudié l'impact pronostique du délai de diagnostic sur la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR), en comparant les patients diagnostiqués dans les 5 mois suivant l'apparition des premiers symptômes à ceux diagnostiqués après 5 mois.

L'analyse univariée n'a pas montré de différence statistiquement significative. Toutefois, ce résultat doit être interprété avec prudence, car l'absence de significativité pourrait résulter d'un manque de puissance statistique ou d'un choix inapproprié du délai de comparaison (5 mois). Des délais plus courts auraient peut-être permis de mieux évaluer l'impact d'un diagnostic rapide sur l'évolution des patients. Il convient de noter que le choix de 5 mois pour cette comparaison a été dicté par la nécessité de garantir une distribution équilibrée des deux groupes.

❖ Examen clinique :

La découverte d'une adénomégalie cervicale haute, associée ou non à des signes otologiques ou rhinologiques, justifie un examen approfondi du nasopharynx. La nasofibroscopie souple permet une meilleure visualisation que la rhinoscopie postérieure ou antérieure au miroir, tout en ne nécessitant généralement pas d'anesthésie générale. Cet examen permet d'objectiver une lésion, le plus souvent latérale ou postéro-supérieure, d'aspect bourgeonnant ou infiltrant, d'en évaluer le volume et de réaliser des biopsies.

L'endoscopie permet également d'évaluer l'extension tumorale aux structures de voisinage [64,65]. Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un examen nasofibrosopique, avec réalisation de biopsies ayant permis de poser le diagnostic positif de CNP.



*Figure 18. Vue endoscopique d'un carcinome du nasopharynx [66]*



*Figure 19. Vue endoscopique d'un carcinome du nasopharynx image du service ORL de l'Hopital Molay Ismail de Meknes .*

### **3. Biopsie du cavum versus biopsie ganglionnaire :**

La biopsie endoscopique réalisée lors d'un examen de nasopharyngoscopie demeure le gold standard pour le diagnostic positif du cancer du nasopharynx (CNP). Pendant longtemps, la biopsie d'adénopathie cervicale a été suggérée comme un facteur pronostique défavorable, impactant négativement la survie des patients. Cependant, les dernières recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ne contre-indiquent pas la biopsie cervicale pour le diagnostic du CNP et la considèrent au même niveau que la biopsie du nasopharynx. Cette position est étayée par des études récentes, particulièrement dans le contexte de l'ère du traitement par radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) et chimiothérapie concomitante à la radiothérapie.

Ces travaux n'ont pas montré d'impact pronostique significatif entre la biopsie ganglionnaire et la biopsie du nasopharynx. En effet, une étude menée par Lv et al. a comparé la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) chez les patients ayant subi une biopsie d'adénopathie cervicale (n=416) parmi une série de 2910 patients. Les résultats ont révélé des taux de SG et de SSR comparables, avec un ratio de risque (HR) de 1,15 (IC à 95 % : 0,89-1,47; P = 0,29) pour la SG et de 1,07 (IC à 95 % : 0,81-1,40; P = 0,63) pour la SSR.

Cependant, il est intéressant de noter que la biopsie cervicale a été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de carcinome épidermoïde différencié non kératinisant [67].

### **III. Bilan d'extension locoregionale et à distance :**

#### **1. Examen clinique :**

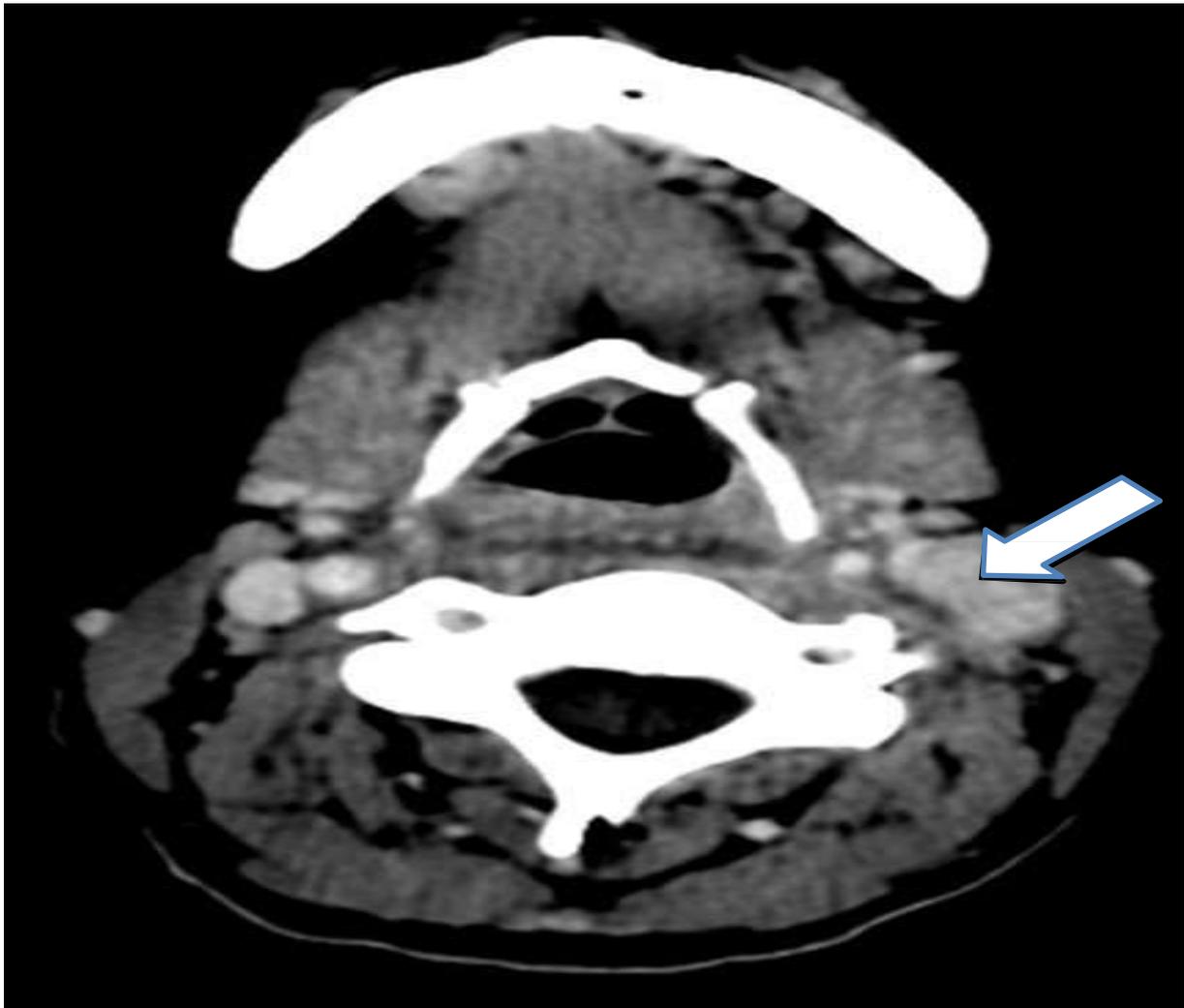
La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique en raison de la lymphophilie marquée des cancers du nasopharynx.

L'examen de l'oropharynx doit être réalisé en recherche de signes d'extension tumorale vers la paroi postérieure du pharynx, ainsi que d'éventuelles atteintes des nerfs mixtes, telles que l'absence du réflexe nauséux ou le signe du rideau. Par ailleurs, des signes évocateurs de métastases, bien que présentes au diagnostic dans moins de 10 % des cas, doivent être recherchés. Les métastases osseuses peuvent se manifester par des douleurs ou une tuméfaction, tandis que les métastases hépatiques sont suggérées par une hépatomégalie ou un ictère. Les métastases pulmonaires, quant à elles, peuvent être révélées par des douleurs thoraciques ou une gêne respiratoire [68].

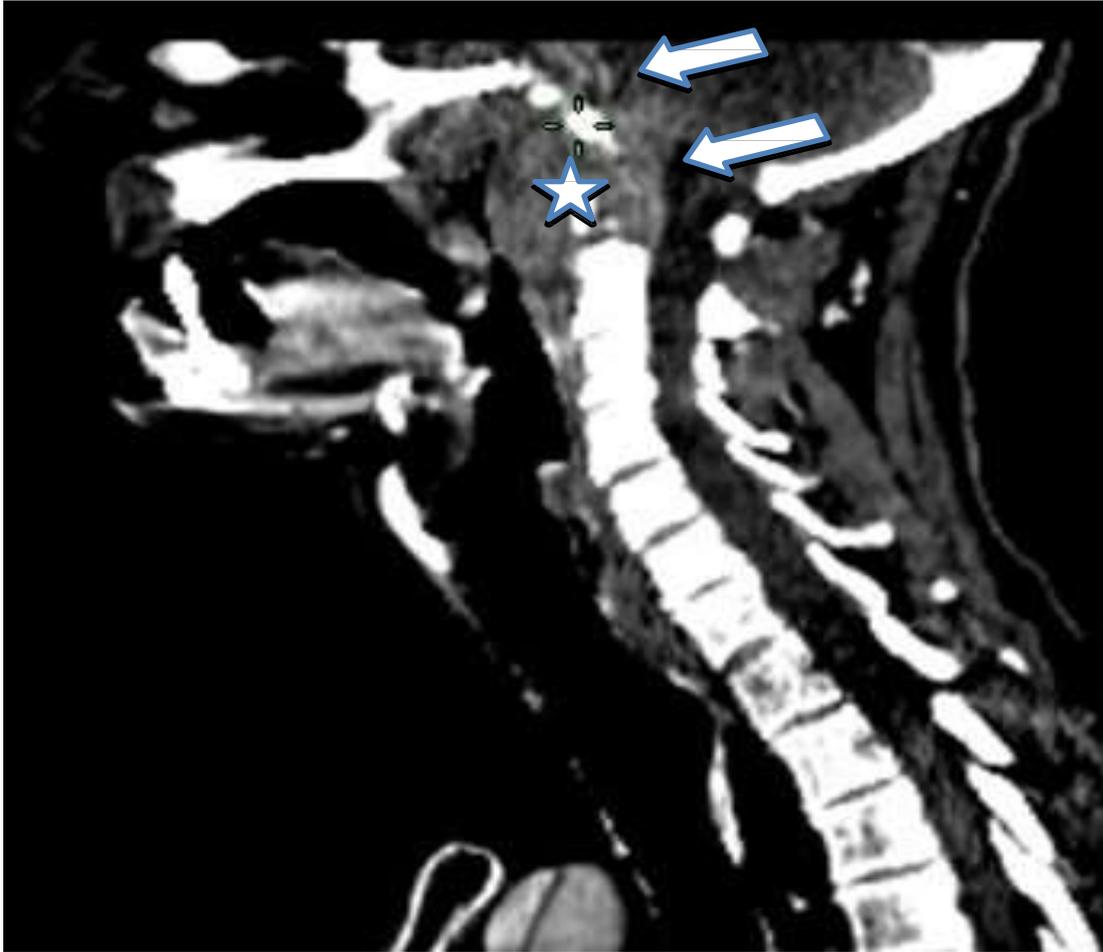
#### **2. Tomodensitométrie (TDM) du nasopharynx et du cou :**

Le scanner est souvent le premier examen réalisé, en raison de sa disponibilité. Il constitue un excellent outil pour l'exploration de l'os cortical et complète efficacement l'IRM pour évaluer les zones de lyse osseuse. Une acquisition hélicoïdale avec reconstruction dans tous les plans, associée à une injection de produit de contraste, est nécessaire pour une exploration optimale. L'examen couvre la base du crâne jusqu'aux creux susclaviculaires. Il permet une

exploration détaillée des parties molles, incluant les mesures bi-dimensionnelles de la tumeur, l'évaluation des adénopathies (en termes de taille et de localisation) (figures 20 et 21), ainsi qu'une analyse en fenêtre osseuse (figure 22).



*Figure 20. TDM en coupes axiales: processus tissulaire du cavum avec ADP JC gauches*

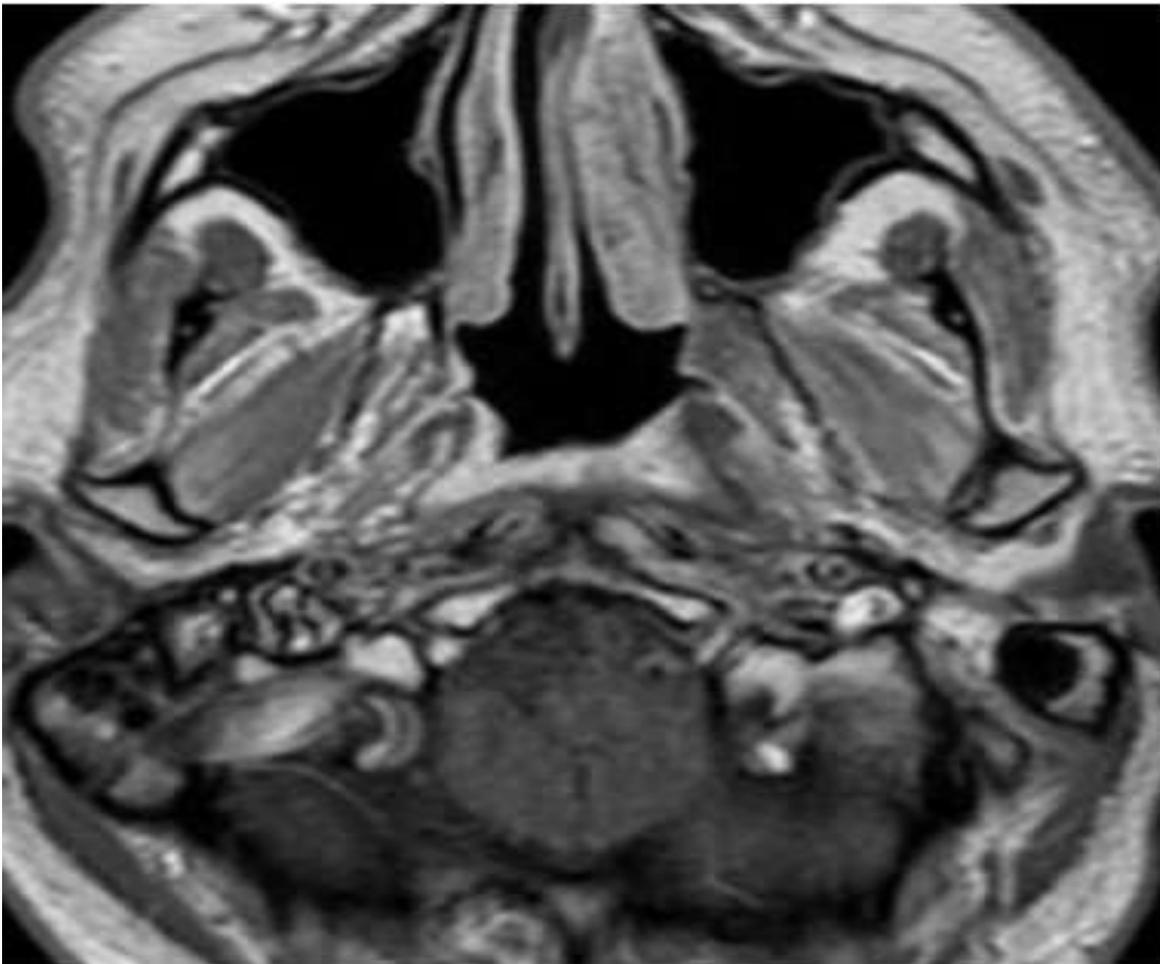


*Figure 21. TDM coupe sagittale processus tissulaire du cavum (ETOILE) avec lyse du clivus et extension épidurale avec envahissement du pont (Hopital Militaire My Ismail Meknes).*

### 3. IRM du NP:

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est de plus en plus utilisée dans le cadre du bilan diagnostique et complémentaire des cancers du nasopharynx. Elle se distingue par sa capacité à évaluer de manière plus précise l'envahissement médullaire, musculaire, péri-nerveux et intracrânien. Cet examen permet une analyse détaillée du cavum, du massif facial, de la base du crâne, ainsi que des aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires. Les principaux plans de coupe utilisés sont le plan axial transverse,

parallèle au palais osseux, et le plan coronal (figure 23). De plus, l'IRM est particulièrement efficace pour évaluer la réponse au traitement et détecter d'éventuelles récives, en permettant de différencier les tissus tumoraux des réactions inflammatoires, ainsi que de la fibrose post-radiothérapie.



*Figure 22. IRM, coupe axiale pondérée T1 : confirme l'absence de reliquat ou récive tumorale et la présence de remaniements œdémateux, notamment en regard du bourrelet tubaire.*

#### **4. TDM thoracique et abdominale**

L'examen de référence pour le bilan d'extension à distance reste le scanner. Des reconstructions multi-planaires (MPR) sont nécessaires pour explorer les différentes orientations de l'espace, ainsi que des reconstructions en fenêtre osseuse afin de détecter d'éventuelles métastases osseuses. Ces examens sont particulièrement indiqués pour les stades avancés N+ ou en présence de signes cliniques évocateurs ou de perturbations des bilans biologiques [69].

#### **5. La scintigraphie osseuse :**

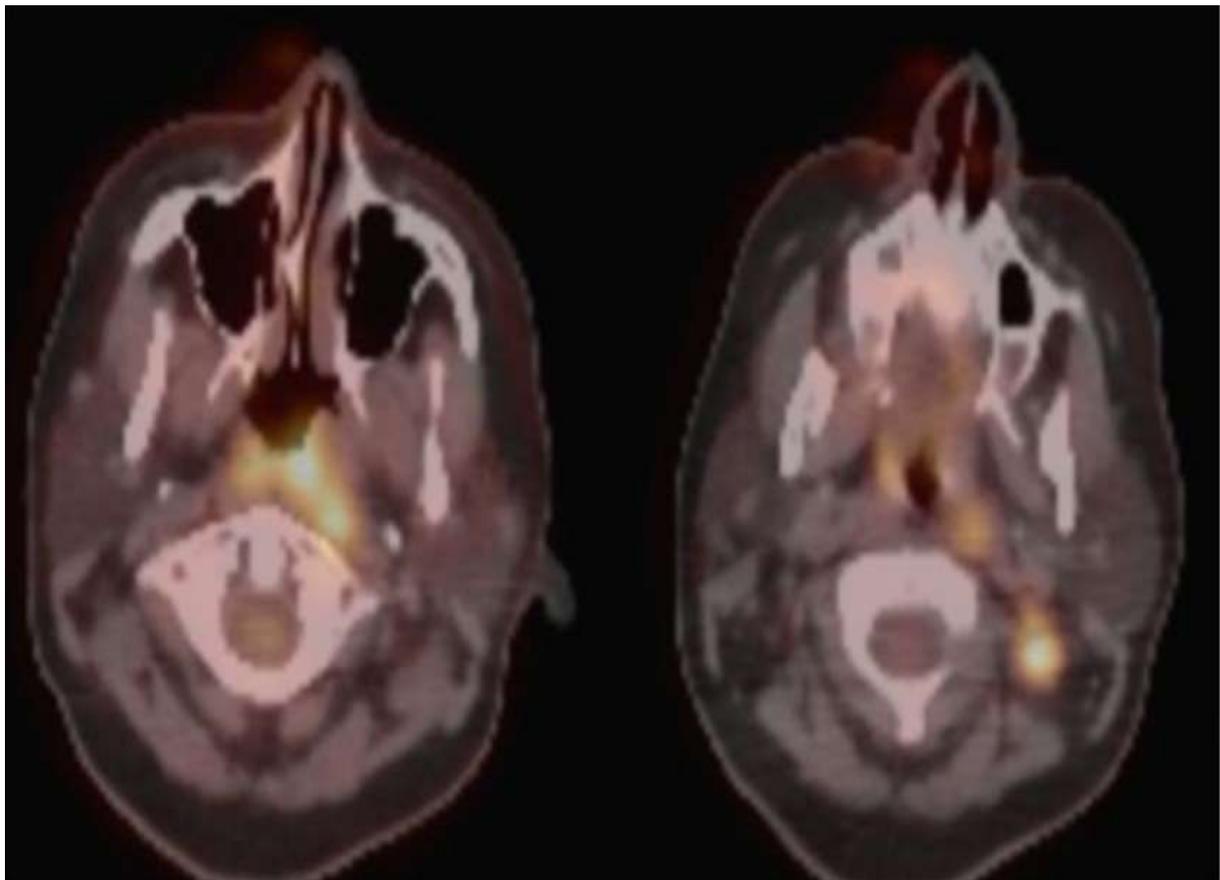
La scintigraphie osseuse permet d'évaluer l'extension tumorale locale, notamment à la base du crâne, ainsi que de détecter d'éventuelles métastases osseuses disséminées. Elle est indiquée dans les cas de tumeurs localement avancées, de ganglions lymphatiques envahis (N+) et/ou lorsqu'il existe des signes cliniques évocateurs de métastases [69].

#### **6. TEP-FDG :**

La tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) fournit un bilan d'extension ganglionnaire et à distance plus complet que les autres modalités d'imagerie. Une étude menée sur 95 patients suivis pour un cancer du rhinopharynx a démontré que la TEP permettait de détecter des métastases chez 14 patients, contre seulement quatre dans l'absence de TEP [70]. Dans une autre étude portant sur 21 patients,

le nombre de ganglions lymphatiques atteints a augmenté de 28 à 39, après l'utilisation de la TEP, ce qui a conduit à un changement de stade ganglionnaire chez quatre patients [70]. Actuellement, le traceur le plus couramment utilisé en oncologie est le  $^{18}\text{F}$ -fluoro-désoxyglucose, qui se fixe sur les cellules présentant une hyperactivité métabolique.

La TEP-FDG est également indiquée pour détecter les lésions résiduelles et les récives locorégionales dans les cancers du nasopharynx. En effet, la combinaison de la TEP et du scanner (PET-CT) présente une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de l'IRM pour la détection du tissu tumoral résiduel ou des récives.



*Figure 23. Jeune fille de 16 ans , présentant un UCNT de stade IVA (T4N2M0).  
Hypermétabolisme de la lésion du cavum et de l'adénopathie rétropharyngée  
gauche ainsi que de l'adénopathie de l'aire IIB gauche [71].*

## **7. Examens biologiques de recherche de l'EBV :**

Les tests biologiques liés à l'EBV comportent les tests sérologiques ou la PCR EBV quantitative. Ces tests ont un rôle suggéré dans le dépistage du CNP, dans le bilan initial à savoir le diagnostic positif, notamment comme aide dans le diagnostic histologique difficile conjointement avec les autres arguments cliniques et radiologiques, comme valeur pronostic et pour le bilan d'extension. Ces tests ont un rôle aussi dans le suivi post thérapeutique pour prédire les rechutes locales et les métastases [72].

Certains considèrent la PCR supérieure aux tests sérologiques en raison des valeurs de spécificité et de sensibilité diagnostiques variables d'une étude à l'autre et selon les populations étudiées des sérologies [73].

Une hétérogénéité des pratiques, ainsi que le manque d'études contrôlées randomisées sur ce sujet a été noté lors de l'analyse de la littérature.

## **8. Bilan d'extension des patients étudiés:**

Tous les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'un bilan d'extension optimal, conforme aux recommandations internationales. Cependant, le TEP-FDG n'était pas accessible dans notre contexte. La sérologie EBV n'a été réalisée que pour un seul patient.

#### IV. Stadification :

Une fois le diagnostic du cancer du nasopharynx (CNP) posé, l'étape suivante cruciale est sa classification, qui revêt une importance pronostique et thérapeutique dans le choix de la stratégie de traitement.

Dans notre étude, tous les patients ont été classés selon la classification TNM de l'UICC 2002 afin d'évaluer le stade de la maladie (Annexe 6).

Les résultats montrent que la majorité des patients inclus dans cette étude présentent des stades localement avancés (66,7% des cas en stades III–IV), ce qui justifie l'indication de la chimiothérapie néo–adjuvante. Cependant, environ un tiers (33,3%) des patients étaient classés en stades I–II et ont également bénéficié d'une chimiothérapie néo–adjuvante (tableau 10).

**Tableau 11. Répartition selon les stades UICC**

ETUDES	STADE I	STADE II	STADE III	STADE IV
Mi Kang[74]	2,9%	13,5%	33,5%	14,7%
Clark[43]	0%	0%	33,3%	66,7%
Rabat[75]	0%	1,5 %	6,4%	92,1%
<b>Notre série</b>	<b>2,7%</b>	<b>36,1%</b>	<b>27,7%</b>	<b>33.5%</b>

## V. Traitement :

### 1. Traitement et résultats thérapeutiques

#### a. Recommandations et données de la littérature:

##### ➤ La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP):

La stratégie thérapeutique et les différentes options de traitement doivent être abordées lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), afin d'élaborer un programme de soins personnalisé pour chaque patient. Cette réunion réunit les professionnels impliqués dans la prise en charge des patients atteints de Cancer Nasopharyngé (CNP), à savoir les spécialistes ORL, les anatomopathologistes, les radiothérapeutes, les oncologues médicaux et les radiologues.

#### ❖ Modalités de traitement :

##### ➤ La radiothérapie :

Le traitement local des cancers nasopharyngés (CNP) repose principalement sur la radiothérapie, en raison de leur radiosensibilité et de la difficulté d'obtenir une résection carcinologique complète au niveau de la base du crâne [76–78].

La radiothérapie doit être réalisée en modulation d'intensité (IMRT), en raison du risque élevé de complications à long terme associé à l'utilisation de techniques conventionnelles. L'IMRT permet de préserver des structures vitales telles que les glandes parotides, les organes impliqués dans la déglutition, les muscles masticateurs, les articulations temporo-mandibulaires, les lobes temporaux, les

cochlées, la moelle épinière et le tronc cérébral, réduisant ainsi la toxicité à long terme [79].

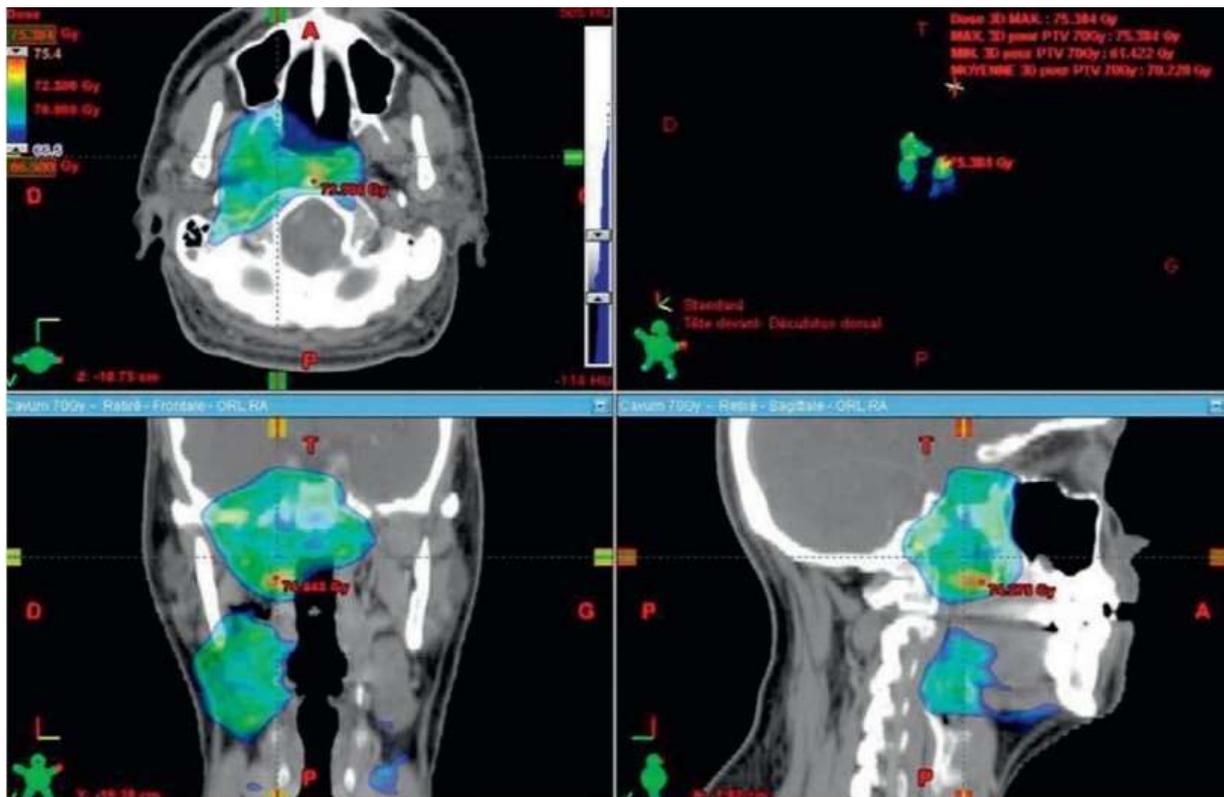
Cette technique permet également d'ajuster la distribution des doses au sein de la tumeur, en délivrant une dose hétérogène dans un volume donné, ce qui est appelé "dose painting" (Figure 24).

La radiothérapie classique pour les cancers nasopharyngés consiste à délivrer une dose totale de 70 Gy, répartie en 35 fractions de 2 Gy, sur le volume tumoral macroscopique, ainsi qu'une dose intermédiaire sur les volumes à risque intermédiaire et faible (50 à 60 Gy, selon la technique et la modalité de prescription) [79].

Il est recommandé d'inclure systématiquement l'ensemble du nasopharynx (jusqu'au bord inférieur de C1), les espaces pharyngés bilatéraux, les foramen ovale, rotundum et lacerum bilatéraux, ainsi que la partie postérieure des fosses nasales, des sinus maxillaires, des fosses ptérygopalatines, le bord antérieur du clivus et le fond du sinus sphénoïdal. En fonction de l'extension tumorale, d'autres structures peuvent être ajoutées à ces volumes de traitement, telles que l'espace masticateur ou le sinus caverneux [80].

Les volumes ganglionnaires doivent inclure, de manière bilatérale, les aires Ib-V et les aires rétropharyngées. Pour les patients présentant des atteintes ganglionnaires cervicales basses, les aires sus-claviculaires doivent également être intégrées dans le champ de traitement. Les aires ganglionnaires à haut risque (aires II, Va, rétropharyngées) peuvent être incluses, en l'absence d'envahissement, dans un volume anatomo-clinique à risque

intermédiaire, auquel une dose de 60 Gy est délivrée [81].



*Figure 24. Exemple de dosimétrie pour un UCNT du nasopharynx par une technique de IMRT en arc thérapie dynamique.*

#### b. La RCC :

Les difficultés techniques associées à la radiothérapie [82], combinées au risque de rechute métastatique, ont conduit à réévaluer l'impact de l'utilisation de la chimiothérapie, qu'elle soit administrée de manière concomitante, en situation adjuvante ou néoadjuvante.

L'efficacité de la chimiothérapie concomitante (RCC) est désormais clairement établie. L'essai pionnier de l'intergroupe INT-0099 [83] a démontré qu'une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine améliore le contrôle local et la survie globale (SG) des patients.

Les données de la méta-analyse du groupe collaborateur MAC-NPC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma) ont récemment été mises à jour. Après un suivi médian de 7,7 ans, les résultats de 4806 patients inclus dans 19 essais, dont 89 % étaient au stade III ou IV, ont révélé que l'association de chimiothérapie à la radiothérapie permettait d'améliorer la survie globale (hazard-ratio [HR] : 0,79, intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,73-0,86,  $p < 0,0001$ ), avec un bénéfice absolu à 5 ans de 6,3 % (IC 95 % : 3,5-9,1). Une interaction significative ( $p = 0,01$ ) en faveur de l'administration de chimiothérapie concomitante plus adjuvante (HR: 0,65, IC 95 % : 0,56-0,76) ou de la chimiothérapie concomitante seule (HR : 0,80, IC 95 % : 0,70-0,93) a été observée en termes de survie globale. En outre, des améliorations ont été notées concernant la survie sans rechute (SSR), le contrôle loco-régional, ainsi que le contrôle à distance [84].

#### ❖ Chimiothérapie d'induction :

Le cancer nasopharyngé est une pathologie particulièrement sensible à la chimiothérapie. Parmi les agents chimiothérapeutiques actifs, on trouve le cisplatine, le 5-fluorouracile (5-FU), la doxorubicine, l'épirubicine, la bléomycine, la mitoxantrone, le méthotrexate et les vinca-alcaloïdes.

Le rôle théorique de la chimiothérapie néoadjuvante consiste à améliorer le pronostic global en ciblant les micro-métastases et en réduisant le volume tumoral. Cette diminution du volume tumoral

permet ainsi de limiter l'étendue des champs d'irradiation en cas de réponse favorable au traitement.

Des études de phase II ont évalué la faisabilité de la chimiothérapie d'induction dans le traitement des cancers nasopharyngés (CNP). Les résultats de certaines de ces études sont présentés dans le tableau 11, et sont comparés aux données de notre propre série.

L'ensemble de ces essais met en évidence un bon profil de tolérance et des résultats carcinologiques prometteurs, bien que parfois discordants (tableau 11). Par exemple, une étude de phase II impliquant 30 patients atteints de CNP localement avancé, traités par chimiothérapie d'induction associant 5-FU et cisplatine (CDDP), suivie de radiothérapie, a montré, après une période de suivi médian de 53 mois, des taux de survie à 2, 4 et 6 ans respectivement de 80%, 71,6 % et 67,4 %. Le taux d'échec global du traitement était de 27 %. Ce traitement a été bien toléré, sans effets toxiques aigus ou chroniques significatifs [85].

Dans un autre essai de phase II mené en Grèce, 141 patients atteints de CNP ont été randomisés pour recevoir soit 3 cycles de chimiothérapie d'induction à base de CDDP, épirubicine et paclitaxel, suivis de chimiothérapie concomitante et radiothérapie (RCC), soit RCC seule. Aucun écart significatif n'a été observé entre les deux groupes de traitement en termes de survie globale (SG) (67% contre 72 %,  $p = 0,65$ ) et de survie sans progression (SSP) (65% contre 64 %,  $p = 0,71$ ) [99].

**Tableau 12. Essais randomisés phase II de la chimiothérapie néo adjuvante :**

Série	Nombre de patients	Chimiothérapie	Taux de survie
Dimery et al [66]	47	Cisplatine +5 FU	- SG 80% à 2ans - SG 67,4% à 6 ans
Garden et al [29]	18	Carboplatine +Docetaxel	SG à 74,1% à 3 ans
Azil et al [87]	NP	Cisplatine +Bléomycine+Epiru bicine	SG 66% à 4 ans
<b>Notre série</b>	<b>36</b>	<b>Cisplatine</b> <b>+Gemcitabine</b>	<b>-SG à 88% à 2,5 ans</b>

Trois grandes études de phase III randomisées ont comparé l'administration de chimiothérapie en première intention suivie de radiothérapie (RT) à RT seule dans le traitement du cancer nasopharyngé (CNP) (tableau 12). À ce jour, les résultats à long terme de ces essais randomisés montrent un bénéfice plus marqué en termes de survie sans métastases (SSM) que de survie globale (SG).

Les résultats actualisés des essais menés à Hong Kong (l'essai AOCOA et celui de Guangzhou), impliquant 784 patients traités par chimiothérapie en première intention suivie de radiothérapie versus

radiothérapie seule, ont été rapportés par Chua et al.[88]. La chimiothérapie administrée associait cisplatine, bléomycine et fluorouracile, ou cisplatine et épirubicine, avec une dose médiane de radiothérapie de 70 Gy. Après un suivi médian de 67 mois, un bénéfice significatif a été observé en termes de survie sans rechute (SSR) (50,9 % contre 42,7 %) ( $p = 0,014$ ) et de survie sans maladie (63,5 % contre 58,1 %) ( $p = 0,029$ ) en faveur du bras chimiothérapie et radiothérapie (CNA).

De plus, les auteurs rapportent une réduction nette des récurrences locorégionales de 18,3 % et des métastases à distance de 13,3 % dans le bras CNA.

- L'étude VUMCA 11,2 a également montré une réduction significative des récurrences ou de la progression tumorale, avec une diminution à la fois de la rechute locale et des métastases à distance après chimiothérapie [89].
- Récemment, Ma et al. Ont observé une amélioration notable du contrôle local après chimiothérapie néoadjuvante. Les taux de récurrence locale à 5 ans étaient respectivement de 18 % et 26 % pour les bras chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie et radiothérapie seule.

**Tableau 13. Essais randomisés de la phase III évaluant le traitement par chimiothérapie néo adjuvante du carcinome du nasopharynx**

Etude	Chimiothérapie d'induction	Bénéfice de la chimiothérapie
<b>VUMCA [89]</b> N=339 Suivi médian : 49 mois	3 cycles (toutes les 3 semaines) Cis platine 100 mg/m <sup>2</sup> J1 Bléomycine 15 mg J1 puis 12 mg / m <sup>2</sup> / J1- J5 Épirubicine 70 mg / m <sup>2</sup> J1	-une différence significative en termes de survie sans maladie en faveur du bras de la chimiothérapie (p <0,01). - La proportion de métastases locales et / ou régionales était comparable dans les deux bras. Aucune différence dans la SG n'est observée.
-Association asiatique d'oncologie clinique océanienne [88] N=334(Seulement 286/334 patients évaluable ) Suivi médian : 30 mois  -Ma et a [90] N = 456 Suivi médian :62 mois	2-3 cycles (toutes les 3 semaines): Cis platine 60 mg / m <sup>2</sup> J1 Épirubicine 110 mg / m <sup>2</sup> J1 2-3 cycles (toutes les 3 semaines): - Cis platine 100 mg / m <sup>2</sup> J1 Bléomycine 10 mg / m <sup>2</sup> J1 et J5 - 5-fluor uracile 800 mg / m <sup>2</sup> perfusion intraveineuse continue J1-J5	-Une tendance à une amélioration de la SSR en faveur du groupe chimiothérapie a été observée (taux de RFS à 3 ans: 58% vs 46%, p = 0,053), -Pas de différence significative de la SG (Taux de SG sur 3 ans: 80% vs 72%, p = 0,21). -Les taux de SG à 5 ans étaient de 63% pour le groupe CT / RT et de 56% pour le groupe RT (p = 0,11). - Le taux de SSR à 5 ans était de 49% pour le groupe RT par rapport à 59% pour le groupe CT / RT (p = 0,05)

Dans la méta-analyse de Baujat (2006), aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été observé avec la chimiothérapie d'induction. Cependant, un avantage sur la survie sans événement a été démontré dans le sous-ensemble des essais utilisant cette chimiothérapie d'induction [91].

Le groupe MAC-NPC a mené une méta-analyse en réseau sur les données individuelles de 4806 patients, issues de 19 essais cliniques, afin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique pour les patients présentant un CNP localement avancé.

Cette analyse suggère que l'ajout d'un second cycle de chimiothérapie (adjuvante ou d'induction) à la radiothérapie concomitante (RCC) améliore le taux de contrôle tumoral par rapport à la RCC seule [92].

Nous disposons actuellement de deux nouveaux essais randomisés comparant la chimiothérapie néoadjuvante au bras standard (RCC). Les deux études ont évalué le protocole TPF (docétaxel, cisplatine, 5-fluorouracile) en induction avant RCC.

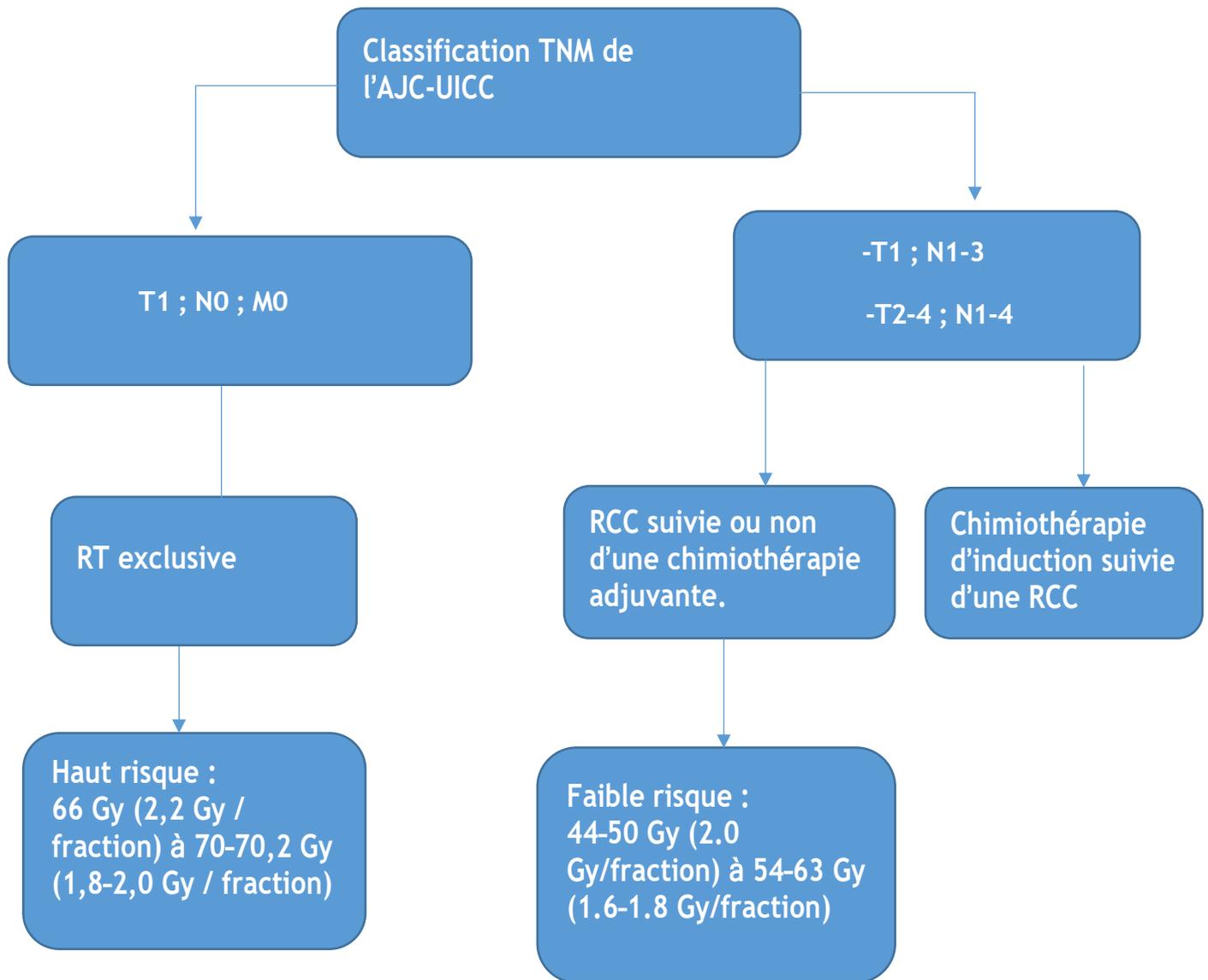
La plus grande étude a randomisé 480 patients entre chimiothérapie en première intention par le protocole TPF suivie de RCC et RCC seule. Cette étude a montré des résultats positifs, avec une amélioration de la survie sans rechute (SSR) (HR : 0,68 ; IC 95 % : 0,48-0,97) et de la survie globale (SG) (HR : 0,59 ; IC 95 % : 0,36-0,95) en faveur du bras traité par chimiothérapie d'induction [93].

Le deuxième essai, plus petit, conduit par le GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) a obtenu des résultats similaires. Il est important de noter que l'essai chinois a utilisé des doses plus faibles de chimiothérapie d'induction pour le protocole TPF (60 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel, 60 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et 600 mg/m<sup>2</sup>/j de 5-FU sur cinq jours) [94].

## **2. Les indications de la chimiothérapie néo adjuvante :**

La décision de prescrire une chimiothérapie repose sur l'évaluation du bénéfice absolu pour une population spécifique, afin d'établir un rapport bénéfice-risque. Dans ce contexte, il semble raisonnable de proposer une chimiothérapie d'induction aux patients présentant un cancer de stade IV localisé. En revanche, pour les cancers de stade III, une chimioradiothérapie concomitante pourrait être suffisante, éventuellement associée à une chimiothérapie adjuvante.

Les cancers de stade I doivent quant à eux être traités par irradiation exclusive. Le débat reste toutefois ouvert concernant les cancers de stade II, malgré les résultats d'un essai randomisé qui ont montré un avantage en faveur de la chimiothérapie concomitante [95].



*Figure 25. arbre décisionnelle des indications thérapeutiques d'un cancer du cavum non métastatiques [96]*

## **VI. Complications :**

### **1. Complications de la Chimiothérapie :**

Les effets secondaires nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénale et surtout hématologique. Dans notre série la toxicité hématologique et digestive de grade 3/4 était prédominante 10 % pour chacune.

Cependant les toxicités enregistrées ne semblent pas affecter le bon déroulement de la RCC tant sur le timing ou sur les doses totales reçues, pour la chimiothérapie concomitante un nombre médian de 7 cycles de CDDP a pu être administré. Un décès toxique suite à une neutropénie fébrile a été enregistré après à un seul cycle de chimiothérapie.

### **2. Complications de la Radiothérapie :**

Les complications post-radiques sont multiples et peuvent se manifester de manière aiguë, notamment sous forme de dysphagie, radiodermite et radiomucite. À long terme, les complications les plus fréquemment observées comprennent la radiodermite et la radiomucite chroniques, le trismus, ainsi que des complications neurologiques telles que l'hypoacousie, des atteintes oculaires, et l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Dans certains cas, la radiothérapie peut entraîner des séquelles endocriniennes, telles que l'hypothyroïdie biologique, voire des cancers secondaires pouvant se manifester 10 à 15 ans après le

traitement radiothérapique.

Des toxicités séquellaires ont également été enregistrées dans la présente série (cf. Chapitre résultats).

## VII. Facteurs pronostiques :

### 1. Surveillance :

#### ❖ But :

**Au cours du traitement :** Elle permet de rechercher et de traiter les complications liées à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

**Après le traitement :** Elle permet de détecter les complications tardives, les séquelles du traitement, ainsi que les récurrences locorégionales et les métastases.

#### ❖ Moyens :

- Examen clinique et cavoscopie : Tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, et enfin une fois par an.

IRM : La première IRM sera réalisée 8 à 12 semaines après la fin du traitement, puis une fois par an pendant 5 ans.

- Radiographie thoracique, échographie abdominale : Ces examens peuvent être réalisés une fois par an pendant 5 ans, ou indiqués en cas de signes cliniques de rechute métastatique.
- Scanner thoracique et/ou abdominal, scintigraphie osseuse ou PET scan : En cas de présomption de métastase.
- Surveillance endocrinienne : Une fois par an à vie.
- Consultation chez le dentiste : Deux fois par an à vie.

## **2. Facteurs pronostics :**

Le pronostic du cancer du cavum dépend de nombreux facteurs:

### **❖ Âge et sexe [97] :**

L'influence de l'âge au moment du diagnostic du cancer du nasopharynx reste sujette à débat. Certaines études indiquent que le pronostic est généralement meilleur chez les enfants, après avoir ajusté pour les stades de la maladie, mais d'autres études ont rapporté des résultats opposés. En revanche, il est souvent observé que les femmes présentent un pronostic plus favorable que les hommes dans la majorité des études.

### **❖ Délai de prise en charge :**

Le délai de prise en charge a été identifié comme un facteur pronostique important, comme le montrent plusieurs études publiées, notamment celle de Orbach et al. [98].

### **❖ Stade TNM :**

Le stade TNM de la classification de l'OMS est un facteur pronostique clé, qui distingue deux éléments indépendants : la taille initiale de la tumeur (T), en particulier le volume tumoral, et l'atteinte ganglionnaire (N). La plupart des études ne montrent pas de différences cliniques selon l'extension de la tumeur dans le rhinopharynx (T1 versus T2 selon la classification UICC de 1987), justifiant ainsi leur regroupement en stade T1 dans la classification de 1997. Cependant, les tumeurs classées T3 et T4 présentent un taux de rechute local plus élevé, et le pronostic varie en fonction des

structures atteintes.

Ainsi, l'atteinte des nerfs crâniens a un impact significatif sur la probabilité de contrôle local et de survie, même en l'absence d'envahissement osseux [99,100]. L'extension intracrânienne est également associée à un pronostic très défavorable, avec une faible probabilité de survie.

L'envahissement ganglionnaire cervical constitue un autre facteur pronostique majeur, influençant la survie et le contrôle locorégional. Deux éléments clés sont pris en compte : la taille des ganglions, particulièrement lorsqu'ils mesurent plus de 6 cm, et le niveau d'envahissement ganglionnaire (cervical supérieur, moyen ou inférieur).

❖ **La biopsie ganglionnaire:**

La réalisation d'une biopsie ou d'une exérèse ganglionnaire n'a pas d'impact sur l'apparition de métastases à distance.

❖ **Histologie :**

Les carcinomes bien différenciés (Type I selon l'OMS) ont un pronostic moins favorable. Cependant, dans les études chinoises, il est difficile de démontrer l'importance de ce facteur en raison de la rareté de cette forme histologique.

L'ADN circulant de l'EBV est considéré comme le facteur pronostique le plus significatif.

- Un taux très élevé avant le traitement indique un pronostic défavorable.

- La présence d'un taux détectable après le traitement est associée à une probabilité élevée de rechute.
- Une réascension du taux d'ADN peut survenir jusqu'à 6 mois avant la rechute.

Dans notre analyse des facteurs pronostiques, nous avons observé une corrélation entre le statut de performance (PS), le stade ganglionnaire et la survie des patients. Cependant, ces deux facteurs n'ont pas été confirmés par l'analyse multivariée. Pour identifier de manière plus précise les facteurs pronostiques, il serait nécessaire de disposer d'une cohorte plus large afin d'augmenter la puissance statistique.

## CONCLUSION

L'UCNT (cancer du cavum non traité) se distingue des autres cancers de la sphère ORL en raison de sa progression rapide, de son fort potentiel métastatique et de sa relation étiologique avec le virus Epstein-Barr (EBV). Cette pathologie présente une gravité particulière, principalement due à un diagnostic souvent retardé et à la fréquence élevée des rechutes métastatiques, qui restent la principale cause de décès.

Les techniques d'imagerie, telles que la scanographie et l'IRM, sont essentielles pour le bilan initial, notamment pour évaluer l'extension locorégionale. La tomographie par émission de positons (TEP) s'avère également très utile pour évaluer la réponse au traitement et détecter les récurrences.

L'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie constitue actuellement la meilleure option thérapeutique disponible. Nos résultats indiquent que la chimiothérapie d'induction présente un bon profil de tolérance et des résultats prometteurs en termes de contrôle tumoral. À ce stade, il paraît donc raisonnable de recommander cette approche thérapeutique pour les patients atteints de cancer du cavum non métastatique.

## RÉSUMES

## RÉSUMÉ

Le cancer du nasopharynx (CNP) se caractérise par sa progression rapide, son fort potentiel métastatique et sa forte association avec le virus Epstein-Barr (EBV). Notre étude a porté sur 36 cas de CNP localement avancé non métastatique, traités par chimiothérapie d'induction au service d'Oncologie médicale de l'hôpital Militaire Molay Ismail de Meknès, entre janvier 2019 et Décembre 2023.

Les patients avaient entre 26 et 78 ans, avec une moyenne de 45,5 ans, et un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 51 à 60 ans. Le ratio hommes/femmes était de 2,03 (28 hommes, 8 femmes). Le diagnostic était souvent posé tardivement, la symptomatologie la plus fréquente étant l'adénopathie cervicale (81,8 % des cas). Le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) était le seul type histologique observé. À l'heure du diagnostic, 13,88 % des patients étaient au stade I, 36,11 % au stade II, 16,6 % au stade III et 33,33 % au stade IV.

Tous les patients ont reçu un traitement combinant chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie associée à une chimiothérapie (radio-chimiothérapie). Dix patients ont présenté des rechutes locales et lymphatiques, tandis que huit ont développé des métastases. La survie à 36 mois était de 88 %.

Le cancer du cavum représente un problème de santé publique majeur dans notre pays, en raison de son diagnostic tardif, souvent

à des stades localement avancés (T3T4–N1N2). Dans notre étude, la chimiothérapie néo–adjuvante a été le traitement standard, et elle a prouvé son efficacité dans le contrôle de la maladie chez la majorité des patients, soulignant son rôle crucial dans le traitement des CNP localement avancés.

## SAMMURAY

Nasopharyngeal cancer (NPC) is characterized by its rapid progression, high metastatic potential, and strong association with the Epstein–Barr virus (EBV). Our study involved 36 cases of locally advanced non–metastatic NPC, treated with induction chemotherapy at the Medical Oncology Department of the Military Hospital Moulay Ismail in Meknes, between January 2019 and December 2023.

The patients were between 26 and 78 years old, with an average age of 45.5 years, and a peak frequency in the age group of 51 to 60 years. The male to female ratio was 2.03 (28 men, 8 women). Diagnosis was often made late, with the most common symptom being cervical lymphadenopathy (81.8% of cases). Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (UCNT) was the only histological type observed. At the time of diagnosis, 13,88 % of patients were at stage I, 36.11% at stage II, 16.6% at stage III, and 33.33% at stage IV.

All patients received a combination treatment of induction chemotherapy followed by radiotherapy with chemotherapy (chemoradiotherapy). Two patients experienced local and lymphatic relapses, while eight developed metastases. The 36–month survival rate was 88%.

Cavum cancer represents a major public health issue in our country, due to its late diagnosis, often at locally advanced stages (T3T4–N1N2). In our study, neoadjuvant chemotherapy was the

standard treatment and proved to be effective in controlling the disease in the majority of patients, highlighting its crucial role in the treatment of locally advanced NPC.

## ملخص

يتميز سرطان البلعوم الأنفي (CNP) بتطوره السريع، وإمكاناته العالية للانتشار النقائلي، وارتباطه القوي بفيروس إبشتاين-بار (EBV). تناولت دراستنا 36 حالة من سرطان البلعوم الأنفي في مراحل متقدمة محليًا وغير نقائلية، تم علاجها بالعلاج الكيميائي الاستهلاكي في قسم الأورام الطبية بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس، خلال الفترة الممتدة من يناير 2019 إلى ديسمبر 2023.

تراوح عمر المرضى بين 26 و78 عامًا، بمتوسط عمر 45.5 عامًا، مع ذروة انتشار في الفئة العمرية بين 51 و60 عامًا. بلغ معدل الذكور إلى الإناث 2.03 (28 رجلاً و8 نساء). غالبًا ما تم تشخيص المرض في مراحل متأخرة، حيث كانت أكثر الأعراض شيوعًا هي اعتلال العقد اللمفاوية العنقية (بنسبة 81.8% من الحالات). وكان الورم السرطاني غير المتميز من النوع البلعومي (UCNT) هو النمط النسيجي الوحيد الذي تم رصده. عند التشخيص، كان 13.88% من المرضى في المرحلة الأولى، و36.11% في المرحلة الثانية، و16.6% في المرحلة الثالثة، و33.33% في المرحلة الرابعة.

خضع جميع المرضى للعلاج الكيميائي الاستهلاكي قبل العلاج الإشعاعي الكيميائي المتزامن، مع تسجيل استجابة سريرية وإشعاعية لدى جميع المرضى. وخلال المتابعة، أظهر عشرة مرضى انتكاسات محلية ولفاوية، بينما طور ثمانية آخرون نقائل سرطانية. وبلغت نسبة البقاء على قيد الحياة بعد 36 شهرًا 88%.

يُشكل سرطان البلعوم الأنفي تحديًا صحيًا عالميًا رئيسيًا في بلدنا، نظرًا لتشخيصه المتأخر، غالبًا في مراحل متقدمة محليًا (T3T4-N1N2) في دراستنا، كان العلاج الكيميائي الاستهلاكي هو العلاج القياسي قبل العلاج الإشعاعي الكيميائي المتزامن، وأثبتت فعاليته في السيطرة على المرض لدى غالبية المرضى، مما يؤكد دوره الحاسم في معالجة حالات سرطان البلعوم الأنفي المتقدمة محليًا

# ANNEXES

**Fiche d'Exploitation****I. Identité**

1. Numéro de Dossier : .....
2. Identifiant Patient (IP) : .....
3. Numéro de téléphone : .....
4. Sexe :
  - 1  Masculin
  - 2  Féminin
5. Âge (en années) : .....
6. Origine : .....
7. Région de Résidence : .....
8. Rural/Urban : .....

**II. Antécédents (ATCD)****Personnels :**

1. Infectieux ORL :
  - Oui
  - Non
2. Tabagisme :
  - Oui
  - Non
3. Alcoolisme :
  - Oui
  - Non
4. Autres :
  - 1  Pas d'ATCD

- 2  Présence d'un ATCD : .....

**Familiaux :**

1. **Historique familial de cancer :** .....

**III. Signes Cliniques**

1. **Date de début (en mois) :** .....

2. **Adénopathies :**

- Sous-mentonnière
- Sous-mandibulaire
- Jugulocarotidienne
- Sus-claviculaire
- Spinale
- Autres : .....

3. **Symptômes rhinologiques :**

- Obstruction nasale
- Épistaxis
- Rhinorrhée
- Aucun
- Autres : .....

4. **Symptômes otologiques :**

- Otorrhée
- Acouphènes
- Hypoacousie
- Aucun
- Autres : .....

**5. Symptômes neurologiques :**

- Céphalées
- Douleur faciale
- Trismus
- Dysphonie
- Trouble de la déglutition
- Aucun

**IV. Biopsie****1. Biopsie du cavum :**

- Faite
- Non faite

**2. Biopsie ganglionnaire :**

- Faite
- Non faite
- **Type histologique :**
  - Type I : Carcinome épidermoïde kératinisant
  - Type II : Carcinome épidermoïde non kératinisant
  - Type III : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT)
- **IHC :** .....
- **Date du diagnostic :** .....

**V. Examens Paracliniques****1. TDM du cavum :**

- Faite pour tous les patients
- Non faite

**2. Radiographie pulmonaire :**

- Normale
- Métastase
- Autre : .....

**3. Échographie abdominale :**

- Normale
- Métastase
- Autre : .....

**4. Scintigraphie osseuse :**

- Normale
- Métastase
- Non faite

**5. TDM thoraco-abdominale :**

- Faite
- Non faite

**6. IRM :**

- Faite
- Non faite

**7. PET Scan :**

- Faite
- Non faite

**8. Bilan biologique pré-thérapeutique :**

- Réalisé pour tous les patients

## VI. Classification TNM

### 1. T :

- T1
- T2a
- T2b
- T3
- T4

### 2. N :

- N0
- N1
- N2
- N3a
- N3b

### 3. M :

- M0
- M1
- M2

### 4. Stade :

- I
- IIA
- IIB
- III
- IVA
- IVB

## VII. Chimiothérapie

### 1. Type de traitement :

- Chimiothérapie d'induction

### 2. Protocole : .....

### 3. Dose administrée : .....

### 4. Nombre de cures : .....

### 5. Première cure : .....

### 6. Dernière cure : .....

### 7. Complications :

- Hématologiques
- Rénales
- Digestives

### 8. Réponse :

- RC
- RP
- Stabilisation
- Progression

## VIII. Radiothérapie

### 1. Type :

- RCC
- Radiothérapie exclusive

### 2. Dose par séance (Gy) : .....

### 3. Réponse à la radiothérapie :

- RC
- RP

**4. Complications :**

- Mucite
- Hyposialie
- Hypoacousie
- Radiodermite
- Problèmes dentaires
- Fibrose cervicale
- Trismus
- Autres : .....

**IX. Suivi Post-Thérapeutique**

1. **Date de dernier suivi :** .....

2. **Récidive locorégionale :**

- Oui
- Non

3. **Délai de récurrence (en mois) :** .....

4. **Site de récurrence :**

- Cavum
- ADP droite
- ADP gauche
- ADP bilatérales

5. **Traitement de la récurrence :**

- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie + Radiothérapie

**6. Métastases :**

- Oui
- Non

**7. Date de rechute métastatique :** .....

**8. Site de métastases :**

- Os
- Foie
- Poumon
- Autres : .....





**ANNEXE 4: CLASSIFICATION TNM ET UICC 7ème Edition**

Classification T des cancers du nasopharynx selon UICC 2002	
T1	Limité aux nasopharynx
T2a	Extension à l'oropharynx et /ou fosses nasales
T2b	Extension aux espaces parapharyngés
T3	Extension aux structures osseuses ou aux sinus de la face
T4	Extension intracrânienne et / ou atteinte des nerfs crâniens, de la fosse infratemporale ,de l'hypopharynx ou de l'orbite.
Classification N des cancers du nasopharynx selon UICC 2002	
N0	Absence de ganglions cervicaux
N1	Ganglions unilatéraux <6 cm au dessus des clavicules
N2	Ganglions bilatéraux <6 cm au dessus des clavicules
N3a	Ganglions > 6 cm au dessus des clavicules
N3b	Extension dans les creux sus claviculaires.
Classification M des cancers du nasopharynx	
M0	Pas de métastases
M1	métastases à distances

**ANNEXE 5 :**

**Grade 1** : doux; asymptomatique ou légère symptômes; clinique ou diagnostique observations seulement; intervention non indiqué

**Grade 2** : modéré; intervention minimale, locale ou non invasive indiquée; limiter les ADL instrumentales adaptées à l'âge.

**Grade 3** :Grave ou importante sur le plan médical, mais pas immédiatement en danger de mort; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation indiquée; désactivation; limiter les soins auto-administrés ADL

**Grade 4** : conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée.

**Grade 5** : Décès

**Annexe 6 : Performans status de l'OMS**

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui

L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant.

**Annexe 7 : Stade UICC**

Stade 0	Tis		N0	M0
Stade I	T1		N0	M0
Stade II	T1		N1	M0
	T2		N0,N1	M0
Stade III	T1,T2		N2	M0
Stade IVA	T4		N0,N1,N2	M0
Stade IVB	Tous	T	N3	M0
Stade IVC	Tous	T	Tous N	M1

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 
- [1] AK. El Naggar, 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: Globalcan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68: 394-424.
- [3] Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, C. Mathers, D.M. Parkin, M. Piñeros and al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: Globalcan sources and methods. Int. J. Cancer 2018; 144: 1941-1953.
- [4] Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC) Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Edition 2012
- [5] LS. Young, CW. Dawson. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. Chin J Cancer 2014; 33: 581-90.
- [6] 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.
- [7] J. TUN ORL – N° 30 JUIN – DECEMBRE 2013
- [8] Mpressa EM (1) Njifou NA (2), Lingom LD (2) Kuifo C (3), Njock LR (2) La Nasofibroskopie au Service d'ORL de l'Hôpital Général de Douala : Indications et Résultats à Propos de 848 Cas Health Sci. Dis: Vol 20 (2) March - April 2019
- [9] Hachette. ENCYCLOPEDIE – ENCYCLOPEDIE -SANTÉ DE A à Z SANTÉ DE A à Z SANTÉ DE A à Z.Scanner ou tomographie 5:173-174. n.d.

- 
- [10] JST, Cheung YK, Chan FL, Choy D. Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases.. BJR 1990;63:202-5.
- [11] Chen Y-P, Chan ATC, Le Q-T, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 2019;394:64-80.
- [12] Ahmad A and S. Stefani, Distant metastases of nasopharyngeal carcinoma: a study of 256 males patients. J Surg Oncol 1986; 33: 184-197.
- [13] Cohen. F, Monnet. O, Casalonga. F, Jacquier. A, Vidal. V, Bartoli. JM roulin.A journal radiology 2008,89:95667
- [14] Jean C., Jorg H., Michèle D., Christine GC., Olivier P. Valérie R. Le mensuel de référence.ORL. 24-28 ; 2003.
- [15] H. Frank, MD. Netter. Atlas d'anatomie humaine, la 6ème édition.
- [16] Chevalier JM., Boufils P. Le rhinopharynx et la trompe auditive. Anatomie ORL. 3(10) : 8-11 /226-285 ; 1998.
- [17] Marcy PY., et al. Volumes cibles en radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou. Cancer/radiothérapie. (9): 240-250 ; 2005
- [18] Charada L., Hendaoui L., et al. Imagerie du Nasopharynx normal. EMC - 632- 650-A- 10 ; 2010.
- [19] Arfaoui A, Soulaymani A, Quayou A, Habib F, Choulli M. Le cancer du cavum au maroc : étude épidémiologique sur l'échantion. Antropo2007 ;14 :75-82.
- [20] Frankh-Netter MD. Atlas d'anatomía humain. (5) : 258-263 ; 2011.
- [21] Robbins KT. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002.
- [22] Juin 2014 - Cours national SFjRO - P Blanchard

- 
- [23] Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2002 Mar;15(3):229-54.
- [24] Michels. Carcinome du cavum [Internet]. Available from: [anabible.webethan.org](http://anabible.webethan.org).
- [25] Sham JST, Choy D. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma on local control and short-term survival. *Head Neck* 1991; 13: 298-310
- [26] Burgere J, Bataini P, Ghavanne G et al. Tumeurs malignes du nasopharynx (cavum). *Encycl Med Chir (Paris), Oto-rhino-laryngol*, 20590A10 1983.
- [27] UICC TNM Atlas. Guide illustré de la classification des tumeurs malignes. Springer, 26-30.
- [28] Wolden SL, M.J. Zelefsky MJ, M.A. Hunt MA et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1229-1234.
- [29] Johnson FM, Garden AMD, Palmer JL et al. A Phase II Study of Docetaxel and Carboplatin as Neoadjuvant Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma with Early T Status and Advanced N Status. *CANCER* 2004; 100
- [30] Noel G, Dessard DianaB, Vignot S, Mazon JJ. Les traitements des cancers du nasopharynx: revue de la littérature. *Cancer/ Radiother* 2002; 6: 59-84.
- [31] Eschwége F, El Gueddari B, Bourkhis J. Carcinomes du nasopharynx. Aspects cliniques, indications et résultats de la curithérapie. Etat de la question en 2001. *Cancer/ Radiother* 2001; 5 (suppl 1): 189s-94s.

- 
- [32] Fandi A, Altun M, Azli N et al. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. *Semin Oncol* 1994; 21: 382–397
- [33] PH, Connelly RR, Easton JM. Demographic patterns for nasopharyngeal carcinoma in the United States. *Int J Cancer* 1980;26:741–8
- [34] Bouaouina N, Kabbaj O, Bouzouita K, Boussen H, Ghannem H, Harrabi K, et al. Le cancer du cavum de l'enfant. *Cancer radiother* .2000 ;S4,162S
- [35] Lee JT ,KO CY. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States ? *Otolaryngo Head Surg* 2005;132:303\_8?
- [36] Zong YS, Zhang RF, He SY, Qiu H. Histopathologic types and incidence of malignant nasopharyngeal tumors in Zhongshan County. *Chin Med J (Engl)* 1983;96:511–6
- [37] Lee AW, Foo W, Mang O, et al. 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 .
- [38] Shanmugaratnam K. Nasopharynx. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., editors. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1982. p. 536–5
- [39] Balakrishnan U. An additional younger-age peak for cancer of the nasopharynx. *Int J Cancer* 1975;15:651–7
- [40] Nguyen MQ, Nguyen CH, Parkin DM. Cancer incidence in Ho Chi Minh City, Viet Nam, 1995–1996. *Int J Cancer* 1998;76:472–9.
- [41] busson P.ooka T cobrex M;carcinomes nasopharyngés :de l'epidemiologie à la thérapeutique 2004,20 ;4 :11\_7

- 
- [42] El Gueddari B. Approche épidémiologique des cancers du cavum au Maroc maroc medical
- [43] Clark JR1, Norris CM Jr, Dreyfuss AI, Fallon BG, Balogh K, Anderson RF Jr, Chaffey JT, Andersen JW, Miller D
- [44] Leung TW, Tung SY, Sze WK, Wong FC, Yuen KK, Lui CM, et al. Treatment results of 1 070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck* 2005;27:555–65
- [45] Gharbi MK, Gritli S, Boussem H, Benna F, Ben Abdallah M, El MayA, et al. Retrospective study of 2 010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institute Salah Azaiz from 1969 to 1988. *Proceedings ASCO* 1996;15:197 (American society of Clinical Oncology).
- [46] Bakkali H. le carcinome du nasopharynx a propos de 224. thèse N 261 , année 2000. Rabat.
- [47] Mueller NE, AS Evans, London WT. Virus. Dans: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., éditeurs. *Epidémiologie et prévention du cancer*. 2e éd. New York: Oxford University Press; 1996. p. 502–31.
- [48] Chan KH, Gu YL, Ng F, Ng PS, Seto WH, Sharm JS. EBV specific antibody based and DNA-based assays in serologic diagnosis of NPC. *Int J Cancer* 2003;105:706–9.
- [49] Yeung WM, Zong YS, Chiu CT et al. Portage du virus d'Epstein-Barr par un carcinome nasopharyngé in situ . *Int J Cancer* 1993 ; 53 :746 –50)
- [50] Pathmanathan R, Prasad U, R Sadler, K Flynn et Rab-Traub N. Proliférations clonales de cellules infectées par le virus Epstein-Barr dans des lésions préinvasives liées à un carcinome du nasopharynx. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 693 –8

- 
- [51] Jmel A, Abdennebi M, Boussen H, Gara S, Bendjemana K, Essafer S, et al. Apport du CYFRA 21-1 sérique au diagnostic initial de cancer du nasopharynx en Tunisie. Étude prospective à propos de 41 cas. Bull Cancer 2004 (sous presse).
- [52] Boussen H. Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancers du nasopharynx. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-RhinoLaryngologie, 20- 590-A-10, 2007:23p
- [53] Goldsmith DB, West TM, Morton R. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese: a meta-analysis. Clin Otolaryngol 2002;27:61-7
- [54] Dardari R, Khyatti M, Jouhadi H, Benider A, Ettayebi H, Kahlain A, et al. Study of La chimiothérapie d'induction dans le traitement du cancer du cavum Thèse N° : 236/18 Mlle. TALBI OUMAIMA 112 human leukocyte antigen class 1 phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma Int J Cancer 2001;92:294-7.
- [55] Burt RD, Vaughan TL, McKnight B, Davis S, Beckmann AM, Smith AG, Nisperos B, Swanson GM, Berwick M. Associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:879-87.
- [56] Lee AWM, Sze WM, Au JS et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area: The Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1107-16.
- [57] Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma of the nasopharynx 2002,12 :421\_9.

- 
- [58] Boussen H, Mebaza A, Nasr C, Khalfallah S, Gamoudi A, Mezlini A, et al. .report of 8 cases and literature review .Arch Dermatol 2005
- [59] Feng BJ, Jalbout M, Ben Ayoub W, Khyatti M, Dahmoul S, Ayad M, et al. Dietary risk for nasopharyngeal carcinoma in Maghrebian countries. Int J Cancer 2007 ; 121 : 1550-5
- [60] 68 Correspondances en Onco-Théranostic -Vol. II- n° 2 - avril-mai-juin 2013
- [61] Mouelle S.A. Essomba B.M Fouda.A. Ndoum.P.Aspects évolutifs des cancers du cavum traités à l'hôpital général de Douala. Medecine d'Afrique noir 2001-48 (3): 97-101.
- [62] Kourelis K1, Tsue T, Girod D, Tawfik O, Sykes K, Shnayder Y.
- [63] Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksmā M, Budach V. CT-based delineation of lymph node levels and related CT Vs in the node-negative neck : DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG, consensus guidelines. Radiother.Oncol 2003 ;69 :227-236.
- [64] Chan JKC, Bray F, McCaron P, Foo W, Lee AWM, Yip T, et al. Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. WHO classification of tumours, pathology and genetics, head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005
- [65] Gharbi MK, Gritli S, Boussen H, Benna F, Ben Abdallah M, El MayA, et al. Retrospective study of 2 010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institute Salah Azaiz from 1969 to 1988. Proceedings ASCO 1996;15:197(American society of Clinical Oncology).

- 
- [66] Jeannel DBG, Hubert J. Nasopharyngeal carcinoma : An epidemiological Approach to Carcinogenesis. *Cancer survival* 1999;33:125–55
- [67] *Ann Surg Oncol.* 2017 Sep;24(9):2580–2587
- [68] Parkin DM, Lin CY, Chen TM, Kang CJ, Ng SH, Chen IH, et al. Nasopharyngeal carcinoma with cranial nerve palsy
- [69] ESMO/ACF cancer de la tete et du cou \_v2015;1
- [70] Chang JT, Lin CY, Chen TM, Kang CJ, Ng SH, Chen IH, et al. Nasopharyngeal carcinoma with cranial nerve palsy: the importance of MRI for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1354–60.
- [71] Hendaoui L et al Imagerie des cancers du rhinopharynx 32\_50A11
- [72] Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016;387(10022):1012–24. \*\*\*\*Lee AWM, Lin JC, Ng WT. Current management of nasopharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(3):233–44.).
- [73] (Karray-Hakim H, Ayadi W, Feki-Berrajah L. 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):1–5.)
- [74] Kang M, Zhou P, Long J, Li G, Yan H, Feng G, Liu M, Zhu J, Wang R.
- [75] Bakkali H. Le carcinome du nasopharynx a propos de 224 cas. Thèse N 261, année 2000. Rabat.
- [76] Toumi, N., Frikha, M., Siala, W., Khabir, A., Karray, H., Boudawara, T Daoud, J. (2010). Les cancers du cavum juvéniles : aspects anatomocliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs. *Bulletin du Cancer*, 97(4), 427–433.

- 
- [77] Mertens, R., Granzen, B., Lassay, L., Bucsky, P., Hundgen, M., Stetter, G., & Gademann, G. (2005). Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer*, 104(5), 1083–1089.
- [78] P. Philippe-Chomette, D. Orbach, H. Brisse, Y. Aigrain, D. Berrebic, A. El Ghoneimi. Rhabdomyosarcoma of the genitourinary sinus in children. *Annales d'urologie* 40 (2006) 280–296
- [79] Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients, *J Clin Oncol*, 2007, vol. 25(pg. 4873–4879)
- [80] Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients, *J Clin Oncol*, 2007, vol. 25(pg. 4873–4879)
- [81] Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guide-line for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2018;126:25–36.
- [82] El Omrani, A., Khouchani, M., El Morjani, T., Mharech, A., & Tahri, A. (2011).
- [83] Étude clinique et résultats thérapeutique du carcinome du cavum chez l'enfant. *Cancer/Radiothérapie*, 15(6), 590.
- [84] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemo-radiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*

- 1998;16:1310-7.
- [85] Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16:645-55)
- [86] Dimery IW, Peters LJ, Goepfert H, et al: Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 11:1919-1928, 1993
- [87] Jean Marc Chevalier, Pierre Boufils. Le rhinopharynx et la trompe auditive. *Anatomie ORL* 3,8-11/226- 285,1998,10
- [88] Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. AsianOceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer study Group. *Cancer* 1998;83:2270-2283
- [89] Anonymous. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in Stage IV ( $\geq N2$ , M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group: Vumca I Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:463-469
- [90] Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced

- nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1350–1357.
- [91] Baujat B1, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, Kwong DL, Al-Sarraf M, Chi KH, Hareyama M, Leung SF, Thephamongkhol K, Pignon JP; MAC–NPC Collaborative Group.
- [92] Ribassin–Majed L, Marguet S, Lee AWM, Ng WT, Ma J, Chan ATC, et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35:498–505)
- [93] [93]. SunY, LiW–F, ChenN–Y, ZhangN, HuG–Q, XieF–Y, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1509–20
- [94] Frikha M, Auperin A, Tao Y, Elloumi F, Toumi N, Blanchard P, et al. A randomized trial of induction docetaxel–cisplatin–5FU followed by concomitant cisplatin–RT versus concomitant cisplatin–RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006–02). *Ann Oncol* 2018;29:731–6)
- [95] Chen Q–Y, Wen Y–F, Guo L, Liu H, Huang P–Y, Mo H–Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1761–70
- [96] NCCN Guidelines Version 2.2018 Head and Neck Cancers
- [97] Deam Martin, Shah K, Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 991–999.

- [98] Orbach D, Brisse H, Helfre S, Klijanienko J, Bours D, Mosseri V, et al. Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: Radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Apr;50(4):849–53.
- [99] Godtfredsen E. Ophthalmic and neurologic symptoms of malignant nasopharyngeal tumors. *Acta Otolaryngol[suppl]* 1944;59.
- [100] Stillwagon G, Lee DJ, Moses H, Kashima H, Harris A, Johns M. Response of cranial nerve abnormalities in nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy. *Cancer* 1986;57:2272–2274.



أطروحة رقم 25/114

سنة 2025

## مساهمة العلاج الكيميائي التحريضي في سرطانات الجوف (بصدد 36 حالة)

### الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/04/10

من طرف

السيد أنس وسو

المزداد في 01 مارس 1997

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

#### الكلمات المفتاحية

السرطانات - البلعوم الأنفي - العلاج الكيميائي المساعد الجديد - العلاج الكيميائي المصاحب - العلاج الإشعاعي

#### اللجنة

- السيد محمد الفتوحى ..... الرئيس  
أستاذ في الأنكولوجية الطبية
- السيد عزيز بازين ..... المشرف  
أستاذ في الأنكولوجية الطبية
- السيد محمد سيناء .....  
أستاذ في علم التشريح المرضي
- السيدة مها أيت بري .....  
أستاذة في علم الأمراض العصبية
- السيد سفيان بلعباس .....  
أستاذ في علم الأشعة
- أعضاء {