

Cours de résidanat

Sujet : 12

Cancer du cavum

Etiopathogénie, Diagnostic, Orientations Thérapeutiques

Objectifs

1. Identifier les rapports anatomiques du cavum et ses relais de drainage lymphatique.
2. Décrire les particularités épidémiologiques du cancer du cavum.
3. Décrire les aspects anatomopathologiques du cancer du cavum.
4. Décrire les facteurs étiologiques du cancer du cavum.
5. Reconnaître à l'examen clinique les signes d'appel d'un cancer du cavum.
6. Établir le diagnostic positif d'un cancer du cavum.
7. Établir à partir du bilan d'extension clinique et paraclinique la classification TNM du cancer du cavum.
8. Réunir les éléments cliniques et paracliniques permettant d'évaluer le pronostic du cancer du cavum.
9. Préciser les moyens thérapeutiques et leurs indications dans le cancer du cavum.
10. Planifier la surveillance clinique et paraclinique d'un patient traité pour cancer du cavum.

Introduction

Le cancer du nasopharynx ou nasopharynx (CNP) est fréquent en Tunisie puisqu'il occupe la deuxième place des cancers des VADS après le cancer du larynx. Il a une place à part dans l'ensemble des cancers des VADS du fait de sa distribution géographique particulière et de sa relative fréquence chez le sujet jeune. Le type histologique le plus fréquent est représenté par le carcinome épidermoïde non kératinisant dont le prototype correspond au *carcinome indifférencié de type nasopharyngé* connu par l'usage sous l'acronyme *UCNT* (*Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type*) qui est en étroite liaison avec l'infection par le virus Epstein Barr (EBV).

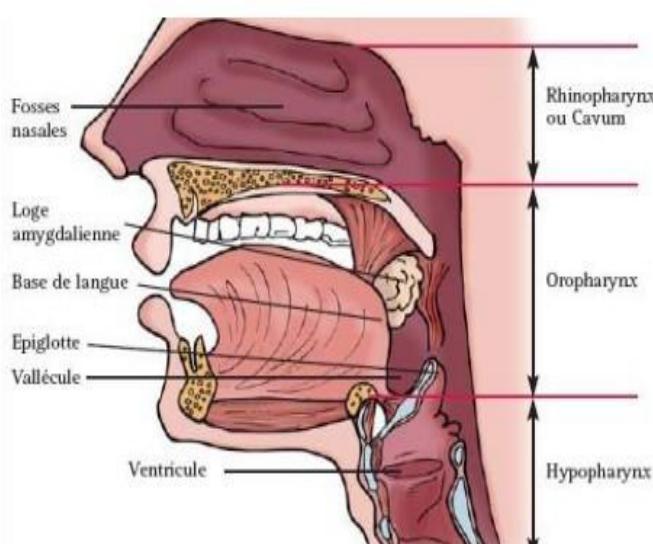
La situation profonde du nasopharynx, son accès difficile à l'examen physique, ainsi que la symptomatologie d'emprunt de son cancer, souvent trompeuse car liée à l'envahissement des structures avoisinantes, expliquent les difficultés diagnostiques.

La prise en charge du cancer du cavum a largement bénéficié de l'apport de l'endoscopie nasopharyngée et de l'imagerie qui ont permis un diagnostic précoce et un bilan d'extension précis.

Ce cancer présente un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales, ce qui explique une partie des échecs thérapeutiques malgré une radiosensibilité marquée.

1. Identifier les rapports anatomiques du cavum et ses relais de drainage lymphatique. (FIG 1)

Le cavum ou nasopharynx constitue la partie supérieure du pharynx. Il est situé sous la base du crâne, compris entre les choanes en avant et le rachis cervical haut en arrière. Il est caché à l'observateur par le rideau vélo-palatin. Sa taille et sa forme évoluent avec l'âge. Le cavum a une forme de parallélépipède. Il est vascularisé par des branches collatérales de l'artère carotide externe. Sa limite inférieure est constituée par un plan horizontal passant par le palais dur. Il s'ouvre en bas directement dans l'oropharynx. Sa paroi latérale est musculo-aponévrotique. Sa paroi antérieure est constituée par les choanes et la face postérieure du voile du palais. Sa paroi postéro-supérieure présente une formation lymphoïde (végétations adénoïdes)



1-1 Anatomie topographique

1-1-2 La paroi supérieure (FIG 2)

Elle est constituée d'une muqueuse appliquée sur l'apophyse basilaire de l'occipital et la partie adjacente du corps du sphénoïde. Elle répond :

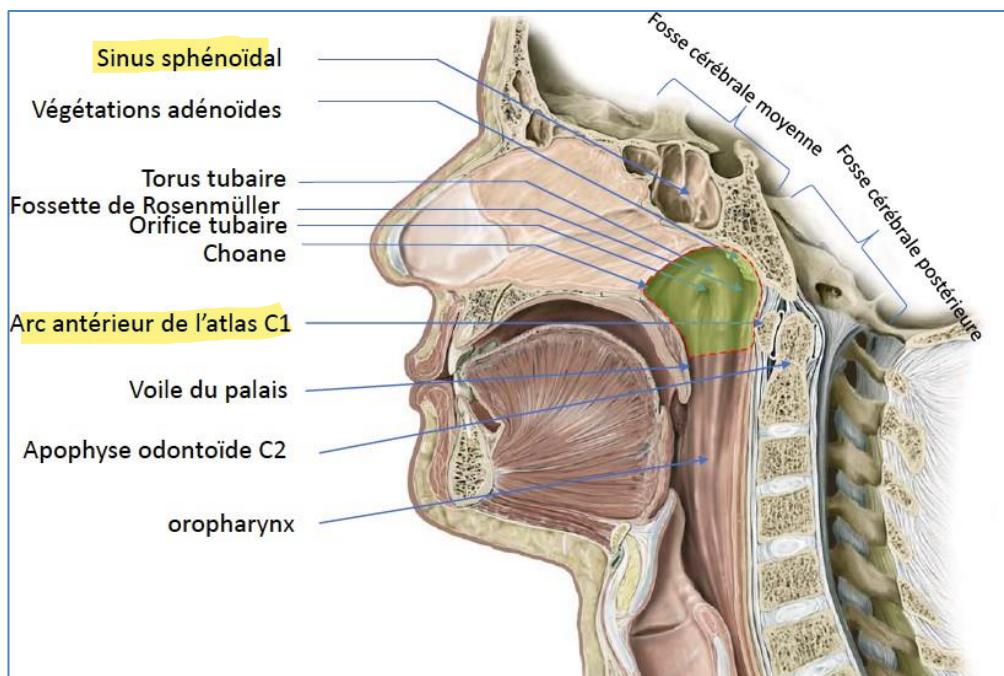
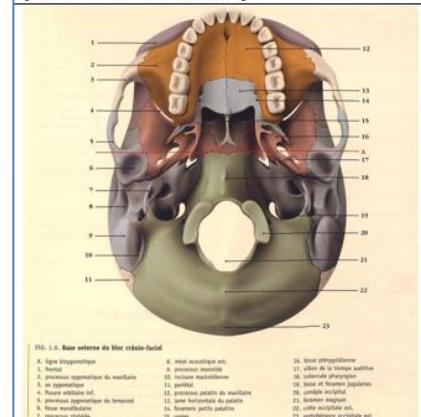
- **En haut et médialement**, au **corps sphénoïdal et au sinus sphénoïdal**
- **En haut, en avant et latéralement**, à la **fosse cérébrale moyenne** par principalement le **sinus caverneux**
- **En haut, en arrière et latéralement**, à **l'apex du rocher**

1-1-3 La paroi postérieure (FIG 2)

Elle répond en arrière et successivement :

- à **l'espace rétro-pharyngé**
- aux **muscles pré vertébraux**
- au processus **basilaire de l'os occipital** ainsi qu'à **l'arc antérieur de l'atlas**< la **moitié supérieure de la dent de l'axis**.

Illustration hors cc
{base du crane vue inf}



1-1-4 Les parois latérales (FIG 3), (FIG 4)

Elles sont de composition **musculo-aponévrotique** et **comportent chacune 2 reliefs** :

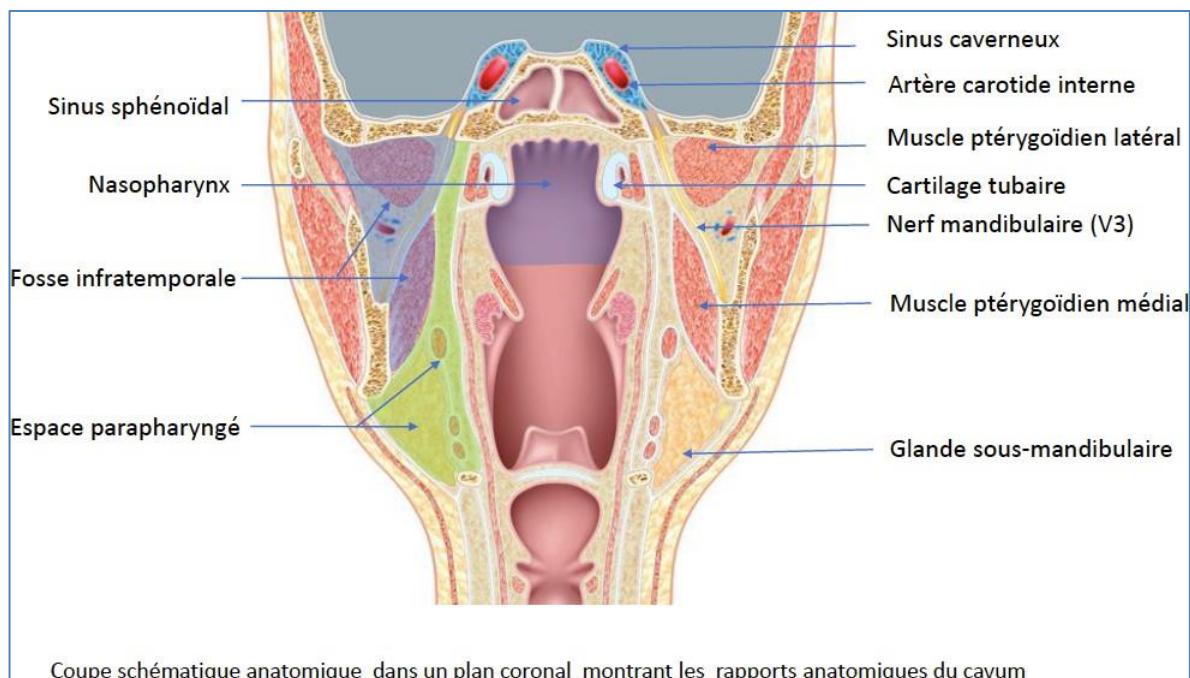
- **Un relief central** qui correspond à **l'orifice tubaire** de la trompe auditive et qui est **longé par** un repli musculo-muqueux postéro-supérieur appelé **torus tubaire**
- **Un récessus postéro-latéral**, situé entre le torus tubaire et la paroi postérieure du rhinopharynx, appelé **récessus pharyngé** ou **fossette de Rosenmüller** (siège d'environ 50% des carcinomes du nasopharynx).

La paroi latérale est délimitée en profondeur par une aponévrose solide, en forme de fer à cheval : c'est le **fascia pharyngo- basilaire** qui s'insère sous la base du crâne. Il constitue une barrière plus au moins résistante à la progression du processus tumoral. Il est interposé entre l'espace muqueux pharyngé, qui peut être examiné par endoscopie, et les espaces profonds céphaliques, uniquement accessibles à l'imagerie.

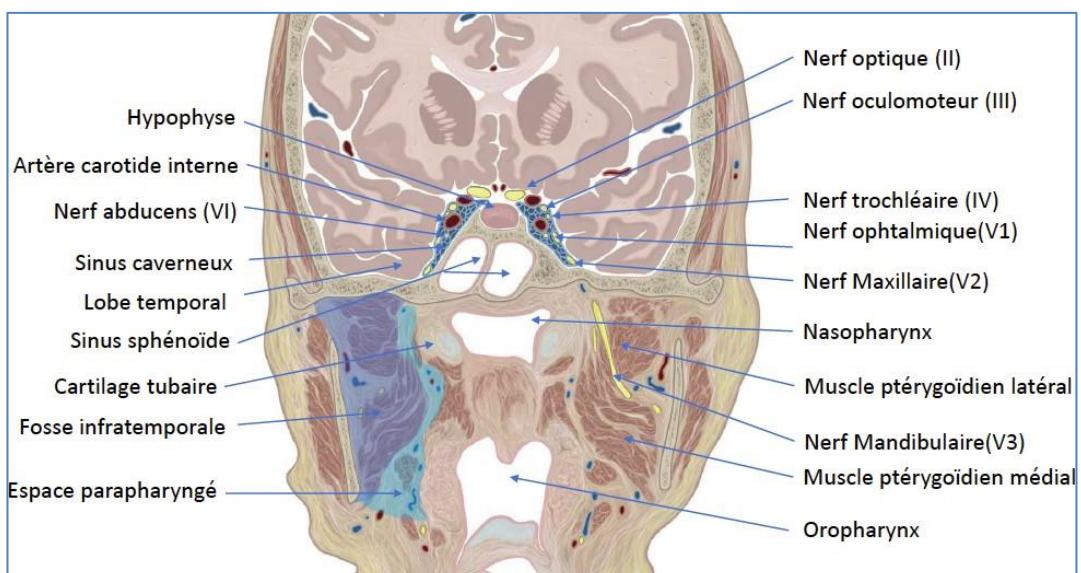
La paroi latérale répond :

Au-dessus de l'ostium tubaire, à la **trompe auditive**.

Au-dessous de l'ostium tubaire, aux **espaces profonds cervico-faciaux**, véritables voies d'extension tumorale : les **espaces parapharyngés** (préstylien et rétrostylien ou carotidien), l'espace **masticateur** et l'espace **parotidien**



Coupe schématique anatomique dans un plan coronal montrant les rapports anatomiques du cavum

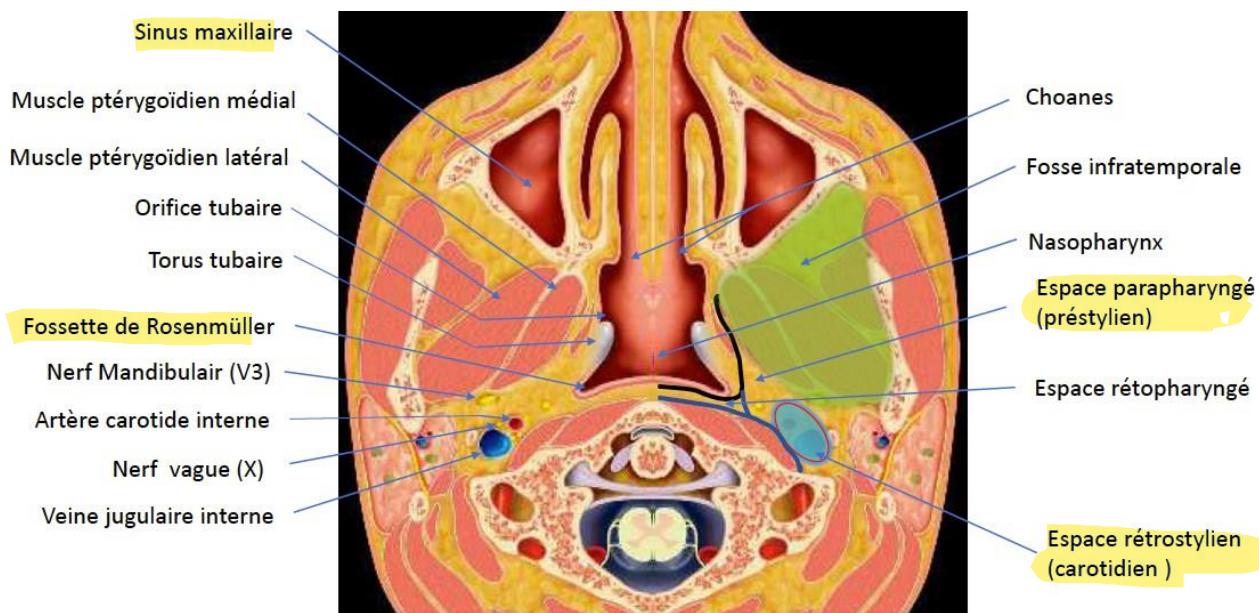


Coupe coronale passant par le nasopharynx. (Head and Neck Anatomy for Dental Medicine; THIEME 2010)

1-1-5 La paroi antérieure (FIG 5)

Constituée par les choanes et la face postérieure du voile du palais, elle répond :

- En avant et médialement, aux fosses nasales.
- En avant et latéralement, dans sa partie supérieure à l'apex orbitaire et dans sa partie moyenne et basse aux sinus maxillaires



Coupe schématique anatomique dans un plan transversal montrant les rapports anatomiques du cavum

1-2 Drainage lymphatique

Les voies de drainage lymphatiques du nasopharynx sont communes à celles des cavités nasales. Le réseau lymphatique est particulièrement riche au niveau du toit et des parois latérales. En cas de CNP, le drainage lymphatique se fait vers trois relais principaux (avec possibilité de saut de relais) :

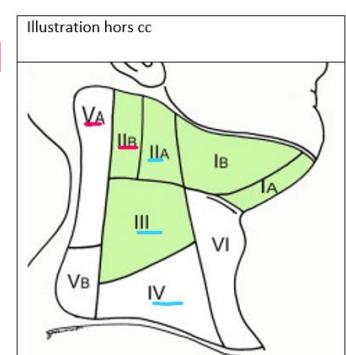
- **Le premier** cancer lymphophile adp chimiosensible localisation haute et postérieur est situé dans l'espace rétopharyngé. Ses adénopathies sont détectées uniquement sur l'imagerie (TDM ou IRM).

- La seconde voie de drainage

se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire (secteurs IIb et Va) avec en particulier un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde, caractéristique des cancers du nasopharynx.

- La troisième voie de drainage

se fait vers les ganglions sous-digastriques{IIa} puis le reste des ganglions jugulaires internes (secteurs IIIa, III et IV).



Le caractère croisé des voies lymphatiques explique la **fréquence des adénopathies bilatérales** en cas de CNP.

1-3 Anatomie clinique

La topographie profonde du cavum rend le diagnostic du cancer du nasopharynx **tardif**, avec souvent, une **symptomatologie d'emprunt par envahissement des organes de voisinage**.

1-3-1 L'extension antérieure du CNP

Elle peut être révélée par :

- **Une obstruction nasale** (souvent **unilatérale**) par envahissement d'**une cavité nasale**.
- **Un syndrome de l'apex de l'orbite** : **exophtalmie, ophtalmoplegie**.

1-3-2 L'extension postérieure du CNP

Elle peut être responsable d'un **envahissement des muscles pré-vertébraux**.

1-3-3 L'extension supérieure (endocrânienne) du CNP

Elle peut être révélée par :

- **Une ophtalmoplégie** en cas d'envahissement du **sinus caverneux** (qui contient en autres **les nerfs oculomoteurs**).
- **Un syndrome de l'apex du rocher** par **atteinte du V et du VI**.

1-3-4 L'extension latérale

Elle peut être révélée par :

- **Une hypoacusie (surdité de transmission)** ou une **otalgie**, par obstruction ou envahissement de la trompe auditive.
- **Une atteinte neurologique**, par extension vers les espaces profonds (rétrostylien essentiellement).

2. Décrire les particularités épidémiologiques du CNP

2-1 Incidence

Les carcinomes nasopharyngiens (CNP) ont une répartition géographique particulière avec :

- Des zones de faible incidence (0,5 à 2 pour 100000 par an) :
 - Europe, pays occidentaux et Etats-Unis.
- Des zones d'incidence intermédiaire (8 à 12 pour 100000 par an) :
 - pays du pourtour méditerranéen (Tunisie) et Moyen-Orient.
- Des zones d'incidence élevée (30 à 80 pour 100000 par an) :
 - Asie du sud-est

2-2 Age

L'âge moyen de survenue du CNP varie selon la zone géographique et le type histologique, indifférencié ou non

- Dans les pays à haut risque l'âge moyen est en général de 50 ans
- Dans les pays à risque intermédiaire : la répartition est bimodale, avec un premier pic entre 10 et 24 ans, et un deuxième à 50 ans. En Tunisie par exemple, les cas pédiatriques (avant 18 ans) représentent 5% des cancers nasopharyngés (tumeur épithéliale la plus fréquente en oncologie pédiatrique)
- Dans les pays à faible risque, l'âge moyen est en général supérieur à 50 ans

2-3 Sexe :

Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes, avec un sex-ratio de 2 à 3.

2-4 Répartition histologique

Les carcinomes épidermoïdes sont les CNP prédominants, quelle que soit la région considérée.

Dans les zones à forte incidence, les formes non kératinisantes représentent 80 à 90% des cas.

Dans les zones de faible incidence, la forme épidermoïde kératinisante représente 30 à 70% des cas et elle est associée à une consommation excessive de tabac et d'alcool.

3. Décrire les aspects anatomopathologiques du CNP

3-1 Formes macroscopiques

Sur le plan macroscopique, la tumeur peut avoir plusieurs formes :

- Forme **bourgeonnante** (la plus fréquente)
- Forme **ulcéro-infiltrante**
- Forme **infiltrante sous-muqueuse** : la **muqueuse** peut paraître **normale**, alors que l'infiltration tumorale s'est déjà étendue au-delà du nasopharynx (adénopathies tumorales sans primitif connu). Elle pose un **problème diagnostique** avec souvent, la **nécessité de faire des biopsies profondes, sous anesthésie générale, après incision de la muqueuse du nasopharynx, pour faire le diagnostic.**

3-2 Formes histologiques

3-2-1 Forme commune

Les carcinomes représentent la forme histologique la plus fréquente. Selon la classification de l'OMS 2017, on note 3 groupes histologiques principaux :

- ✓ **Carcinomes épidermoïdes non kératinisants** : subdivisés en deux sous-types : les **carcinomes indifférenciés**, forme la plus fréquente (communément connus sous le terme de *carcinome indifférencié de type nasopharyngé* ; UCNT) et les **carcinomes différenciés**.
- ✓ **Carcinomes épidermoïdes kératinisants**
- ✓ **Carcinomes épidermoïdes basaloïdes** : très rares.

- **Le carcinome épidermoïde kératinisant** est lié à l'exposition **tabagique**, identique à celui rencontré au niveau de la cavité buccale et ne présente pas de particularité histologique. Il est **moins sensible à la radiothérapie** que le carcinome indifférencié.

- L'**UCNT** représente environ **70% des cancers du cavum**. Il est lié à des facteurs **génétiques** et à l'infection par le **virus EBV**. Son aspect histologique est particulier, formé de **grandes cellules tumorales aux limites indistinctes**, pourvues de **noyaux de grande taille, clairs**, renfermant **1 ou 2 gros nucléoles**. Les cellules sont disposées en **nappes ou en travées** et prennent souvent un **aspect syncytial**, entourées par un **stroma lymphocytaire** abondant et légèrement fibreux. Le diagnostic peut être aidé par la détection sur coupes, de **marqueurs épithéliaux** et de **marqueurs liés à l'infection par EBV** : soit l'antigène **LMP1** par **immunohistochimie**, soit les **ARN EBER par hybridation in situ**.

Illustration hors cc

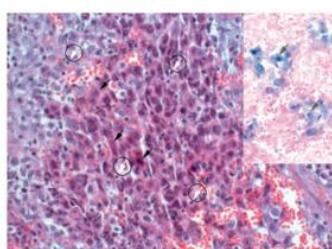


Fig. 26.2. Carcinome peu différencié non kératinisant de type nasopharyngé (ex-UCNT).
Massifs de cellules tumorales à noyaux vésiculeux, (flèches noires) avec un stroma lymphocytaire abondant (flèches blanches). En haut à droite : mise en évidence du génome de l'EBV par hybridation *in situ* dans les cellules tumorales (les cellules tumorales avec EBV ont un noyau bleuté, flèches grises).

3-2-2 Formes particulières

3-2-2-1 Tumeurs hémato-lymphoïdes :

Ce sont les tumeurs non épithéliales les plus fréquentes. Il s'agit le plus souvent de **lymphomes B diffus à grandes cellules** suivis par les **lymphomes T/NK** et les lymphomes T périphériques SAI. Des cas de **plasmocytomes** extra-osseux et de **sarcomes** myéloïdes ont été décrits dans cette localisation.

3-2-2-2 Tumeurs épithéliales glandulaires

Ce sont des **adénocarcinomes** (< 2% des CNP). Ils peuvent être :

- De type **glande salivaire**
- **Papillaires**, caractérisés par une **faible agressivité**

3-2-2-3 Tumeurs des tissus mous

Il faut signaler particulièrement le **rhabdomyosarcome**, où le **nasopharynx** constitue la 2^{ème} localisation après l'orbite chez l'enfant.

4. Décrire les facteurs étiologiques du CNP.

L'étiologie du cancer du nasopharynx est multifactorielle. Les données actuellement disponibles suggèrent l'interaction complexe de facteurs viraux, génétiques, environnementaux et alimentaires dans l'étiologie de la maladie.

4-1 Facteurs viraux

L'**EBV** est un des facteurs étiologiques les plus importants des CNP. Cette liaison repose sur :

- La présence de taux sériques élevés d'anticorps **anti-EBV de type IgA anti-EA et anti- VCA**
- La mise en évidence du **génome viral** et des marqueurs viraux dans les cellules malignes dont la **LMP1 (latent membran protein)** qui exerce un pouvoir oncogène très probable.

L'ADN viral est détecté dans près **de 100% des cas** dans les **CNP types UCNT**.

4-2 Facteurs environnementaux et alimentaires

- Les **nitrosamines volatiles**, carcinogènes présents dans les **salaisons et fumaisons** ont été impliqués dans le développement du CNP **surtout en cas de consommation précoce** dans l'enfance. **regim alimentaire pauvre en vitamine a et c**
- La consommation **d'alcool et tabac** est un facteur de risque des carcinomes épidermoïdes **kératinisants**.

4-3 Facteurs génétiques

Plusieurs observations de **cas familiaux** d'UCNT suggèrent une prédisposition génétique pour ce cancer.

5. Reconnaître à l'examen clinique les signes d'appel d'un cancer du cavum.

La situation profonde du nasopharynx, son accès difficile à l'examen, la symptomatologie d'emprunt souvent trompeuse, liée à l'atteinte des structures anatomiques voisines font de cette localisation un cancer de diagnostic difficile. Le CNP peut se révéler par :

5-1 Adénopathies cervicales

Il s'agit du principal signe révélateur, observé dans plus de 50% des cas avec apparition d'une ou plusieurs adénopathies uni ou bilatérales, le plus souvent hautes et postérieures avec atteinte spinale haute, sous mastoïdienne et sous digastrique (secteurs II et Va).

5-2 Signes rhinologiques

Ils sont présents dans 20 à 30% des cas lors de la première consultation. La symptomatologie est souvent faite d'une obstruction nasale, d'épistaxis, d'une rhinorrhée mucosanglante et parfois d'une voix nasonnée.

L'unilatéralité, l'installation progressive et la tendance à la récidive de ces symptômes, doivent inciter à pratiquer une endoscopie du nasopharynx.

5-3 Signes otologiques

Ils sont présents dans 40 à 60% des cas, et traduisent des signes de dysfonctionnement tubaire : bourdonnements d'oreille, hypoacusie et autophonie.

A un stade plus avancé, on peut retrouver une otite séro-muqueuse. Ce qui alerte c'est la prédominance unilatérale, la progression et le caractère douloureux de ces troubles.

5-4 Les signes neuro-ophtalmiques

Les signes neurologiques se voient dans 10 à 15% des cas. Ils peuvent être en rapport avec une atteinte des paires crâniennes, notamment une diplopie par atteinte du VI ou une névralgie faciale supérieure par atteinte du V. Il peut aussi s'agir d'un trismus par atteinte du trijumeau moteur ou par envahissement tumoral des muscles ptérygoïdiens. L'atteinte des autres paires crâniennes est rarement révélatrice.

Des céphalées par extension tumorale endocrânienne peuvent aussi se voir.

Une atteinte oculo-orbitaire, le plus souvent à type d'exophthalmie ou de paralysie oculomotrice, est observée dans 5% des cas.

La présence d'un de ces signes doit inciter à réaliser une endoscopie du cavum avec biopsies.

5-5 Autres circonstances de découverte

- Métastase à distance surtout osseuse
- Syndrome paranéoplasique

6. Etablir le diagnostic positif d'un cancer du cavum.

6-1 Diagnostic positif

TDD : UCNT du cavum de l'adulte (**forme la plus fréquente**)

6-1-1 Interrogatoire

L'examen ORL débute par l'anamnèse à la recherche :

- D'un contexte régional ou familial particulier de cancer du nasopharynx.
- Soit d'une symptomatologie ORL et /ou neuro-ophtalmique de début en précisant la chronologie des symptômes.

6-1-2 Examen clinique

6-1-2-1 Examen du cavum

6-1-2-1-1 Rhinoscopie antérieure

L'examen se fait après rétraction de la muqueuse par un **anesthésique local** associé à un **vasoconstricteur**. **La rhinoscopie antérieure est en général négative** sauf s'il existe une **extension importante au niveau de la fosse nasale**.

6-1-2-1-2 Endoscopie nasopharyngienne

C'est la technique de choix pour voir le nasopharynx. Elle se fait à l'aide d'une **optique** ou d'un **nasofibroscope souple**.

Cet **examen très précieux permet, de préciser le point de départ** de la tumeur, son **volume**, ses **extensions locales**, son aspect et surtout de pratiquer des **biopsies dirigées**, élément clé du diagnostic. La tumeur est souvent **d'aspect bourgeonnant**, siégeant au niveau de la **paroi postérieure, postéro-supérieure ou latérale, et saignant au contact**.

Chez l'enfant, devant une formation bourgeonnante du nasopharynx, **on doit éliminer le diagnostic de reliquat de végétation adénoïde**.

6-1-2-2 Examen otoscopique

Il est **systématique**. Il peut être normal en cas de tumeur localisée du toit, ou permettre d'évoquer le diagnostic dans les cas typiques, en mettant en évidence **un aspect d'otite séreuse**. Cette otoscopie est complétée par une **acoumétrie au diapason** à la recherche d'une **surdité de transmission** avec un **Rinne négatif et un Weber latéralisé vers le côté le plus atteint**.

6-1-2-3 Examen de la cavité buccale et de l'oropharynx

Il recherche la présence d'un **trismus**.

L'examen de la cavité buccale apprécie aussi la **mobilité de la langue** dans le cadre d'une **atteinte du nerf XII**. L'examen de l'oropharynx recherche une **extension vers la paroi postérieure du pharynx** ou

des signes d'atteinte des nerfs mixtes (**signe du rideau** et absence de **reflexe nauséens** par atteinte du **IX** et du **X**).

L'appréciation de l'**état dentaire** par l'examen de la cavité buccale est important afin d'évaluer les soins et extractions nécessaires **avant la radiothérapie**.

6-1-2-4 Examen cervical

Il recherche minutieusement des **adénopathies cervicales (présentes dans ¾ des cas)**. Toutes les chaînes ganglionnaires doivent être palpées. L'examen doit préciser le siège, la taille, le nombre, la consistance, la fixité par rapport au plan profond et superficiel et l'état de la peau en regard. **Classiquement** les **adénopathies** sont **multiples, bilatérales**, de siège **haut et postérieur, dures et fixées** par rapport au plan profond. Le résultat est toujours **consigné sur un schéma daté**.

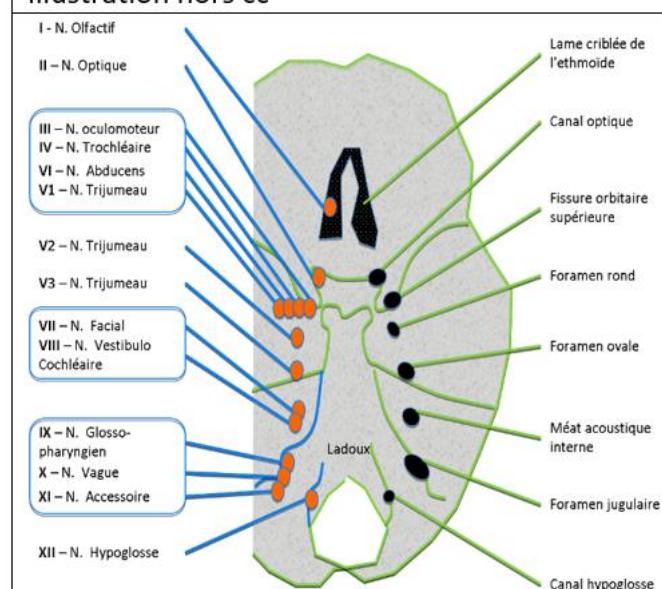
6-1-2-5 Examen neurologique et des paires crâniennes

- Les nerfs crâniens sont **atteints dans 10 à 15% des cas**, leur exploration doit être systématique.
- L'atteinte des nerfs crâniens peut se faire par **peut être isolé**
 - extension à l'**espace rétrostylien** (IX, X, XI, XII), à la **fosse infratemporale** (V3), 9 10 11 12
 - extension à travers les foramens de la base du crâne : **foramen jugulaire** (IX, X, XI), 9 10 11, **foramen condylaire{hypoglosse}** (XII), **foramen ovale** (V3)
 - extension endocrânienne avec atteinte du **sinus caverneux** (III, IV, VI, V1 et V2)

Ainsi on distingue les :

- Syndrome de la **fente sphénoïdale** : atteinte du **III, IV, VI et V1** 3 4 5 6
- Syndrome de l'**apex orbitaire** : atteinte du **III, IV, VI, V1 et II** 2 3 4 5 6 apex orb =fente sphénoïdale +2
- Syndrome de **Gradenigo-Lannois (syndrome de l'apex du Rocher)** par atteinte du **V et VI** 5-6
- Syndrome de la **paroi latérale du sinus caverneux** : atteinte du **III, IV, VI, V1 et V2** fente sphénoïde + V2
- Syndrome de **Vernet** par atteinte des **IX, X et XI**. 9-10-11
- Syndrome de **Sicard** par atteinte des **IX, X, XI et XII** sicard=Vernet + 12 9-10-11-12
- Syndrome de **Villaret** par atteinte **des IX, X, XI, XII et du sympathique** Villaret=Vernet + 12+ sympathique
- **Syndrome de Garcin** traduisant l'atteinte **unilatérale de tous les nerfs crâniens**

Illustration hors cc



6-1-2-6 Examen général

L'évaluation de l'état général du patient se fait selon l'index de Karnofsky ou de l'OMS.

Il recherche des symptômes suggestifs de métastases (< 10%) surtout osseuse révélée par une douleur ou une tuméfaction, plus rarement hépatique devant une hépatomégalie ou un ictere, ou pulmonaires devant des douleurs thoraciques ou une gêne respiratoire.

L'examen général recherche aussi un syndrome paranéoplasique qui est présent dans moins de 5% des cas. Il s'agit de l'ensemble des manifestations cliniques, radiologiques, et/ou biologiques dont l'apparition est liée au cancer. Elles évoluent et disparaissent avec lui, pouvant réapparaître lors d'une rechute ou d'une métastase. Ces syndromes sont surtout l'apanage du sujet jeune. Il peut s'agir d'une fièvre, d'une réaction leucémioïde, d'un hippocratisme digital, d'une dermatomyosite ou d'un syndrome de Pierre Marie.{ ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique}

6-1-3 Biopsie

L'examen histologique est l'élément clé du diagnostic. Il repose sur la biopsie du cavum, guidée par une vision endoscopique directe. Une biopsie négative doit être répétée plusieurs fois si une forte suspicion clinique est présente.

Parfois on a recours à une anesthésie générale, afin de pouvoir effectuer un prélèvement profond après incision de la muqueuse nasopharyngée, dans le cas de tumeurs sous-muqueuses de type infiltrant.

La biopsie est à proscrire si on suspecte un fibrome nasopharyngien (tumeur bénigne hypervascularisé qui se voit chez le sujet jeune masculin et qui se révèle le plus souvent par des épistaxis), dont l'imagerie orientera vers le diagnostic.

La biopsie ganglionnaire voir l'adénectomie est à proscrire. Elle est considérée par plusieurs auteurs comme un facteur de mauvais pronostic.

Par contre, une ponction cytologique ganglionnaire à l'aiguille fine peut aider à orienter le diagnostic devant une adénopathie cervicale d'apparence primitive.

6-2 Formes cliniques

6-2-1 Formes selon l'âge

6-2-1-1 Forme de l'enfant

L'atteinte de l'enfant est fréquente au Maghreb ce qui explique la répartition bimodale dans ces pays et le pic entre 10-24 ans.

Avant 15 ans, le CNP représente 35% des cancers ORL chez l'enfant. Il est particulièrement évolutif avec des formes à gros volume ganglionnaire et un taux élevé de syndromes paranéoplasiques. Histologiquement, il peut s'agir soit d'un :

- UCNT (40%).
- Rhabdomyosarcome (30%).
- LMNH (30%).

L'âge de survenu pose le problème des séquelles à long terme après chimio-radiothérapie.

6-2-1-2 Forme du sujet âgé

Elle est plus fréquente dans les pays occidentaux où l'âge de survenue est de l'ordre de 55 ans.

Il s'agit souvent d'un carcinome épidermoïde kératinisant avec une atteinte nasopharyngée plus volumineuse que celles des ganglions cervicaux.

6-2-2 Formes monosymptomatiques

6-2-2-1 Formes révélées par une adénopathie cervicale en apparence primitive.

Dans ce cas, le bilan comportera :

- Une TDM du cavum
- Une endoscopie avec biopsie dirigée du cavum
- Une sérologie EBV
- Idéalement un PET-scan
- La cytoponction peut être d'un grand apport diagnostique
- La cervicotomie avec biopsie ganglionnaire et examen histologique extemporané ne doit être qu'un ultime recours. Elle doit toujours être précédé d'une panendoscopie des VADS.

6-2-2-2 Formes tubaires :

Elles sont révélées par une **otite séro-muqueuse** isolée. Le diagnostic, évoqué à l'**imagerie qui met en évidence** une **forme sous muqueuse de la tumeur**, est **confirmé par l'endoscopie avec biopsie et examen anatomopathologique**.

6-2-2-3 Formes révélée par un Trismus :

Un trismus isolé doit inciter à réaliser un examen du nasopharynx, d'autant plus que ce trismus est douloureux.

6-2-2-4 Formes révélée par un syndrome paranéoplasique :

Elles sont surtout vues dans le cadre de la recherche d'une tumeur primitive du nasopharynx, devant une **dermatomyosite ou un hippocratisme digital**.

6-2-2-5 Forme révélée par une métastase à distance :

Les métastases sont **surtout osseuse (cancer ostéophile)**, plus rarement **pulmonaires ou hépatiques**.

6-2-3 Formes anatomopathologiques

6-2-3-1 Carcinome épidermoïde kératinisant du cavum

Il se voit surtout chez les **sujets âgés**. Il est **radio-résistant et de mauvais pronostic**.

6-2-3-2 Les lymphomes

Les lymphomes sont les tumeurs **non épithéliales les plus fréquentes**, à évoquer **surtout chez l'enfant**. Ils réalisent un **aspect tumoral exophytique avec une atteinte ganglionnaire précoce**. Ils sont essentiellement de type non hodgkinien.

6-2-3-3 Les sarcomes

Chez **l'enfant**, le nasopharynx représente la **deuxième localisation après l'orbite** des rhabdomyosarcomes.

7. Etablir, à partir du bilan d'extension clinique et paraclinique la classification TNM du Cancer du cavum

7-1 Bilan radiologique

Le bilan radiologique a trois objectifs :

- Diagnostique
- Bilan préthérapeutique
- Suivi post-thérapeutique

7-1-1 IRM du cavum

L'IRM est l'examen radiologique à réaliser de première intention.

Elle est supérieure au scanner pour apprécier l'extension en profondeur vers les foramina de la base du crâne et l'atteinte des nerfs crâniens ainsi que les extensions périneurales.

Elle permet de mieux apprécier le volume tumoral à irradier dans les stades avancés.

Elle est aussi supérieure dans la détection des processus muqueux débutants stade T1 et dans l'analyse des aspects post thérapeutiques, en particulier post radiothérapie, en aidant à différencier un aspect de fibrose secondaire d'une rechute locale.

7-1-2 Scanner du cavum

Il se fait en coupes axiales et coronales, allant du sommet du crâne jusqu'aux creux sus claviculaire, en fenêtres osseuse et parties molles.

Le scanner est surtout utile pour une analyse fine de l'os cortical et ainsi pour la détection précoce de l'extension osseuse de la base du crâne.

Il précise le siège de la tumeur ainsi que ses extensions aux structures de voisinage, et recherche des adénopathies rétropharyngées inaccessibles à l'examen physique ou des adénopathies cervicales infracliniques.

7-2 Bilan pré-thérapeutique

7-2-1 Bilan d'extension locorégional

- IRM du cavum +/- TDM du cavum

7-2-2 Bilan d'extension à distance

L'incidence des métastases à distance est plus élevée pour les carcinomes du nasopharynx que pour les autres carcinomes des voies aéro-digestives supérieures. La survenue des métastases viscérales est fortement corrélée à l'enveloppement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux (70%), pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires extra-cervicales. Le bilan d'extension à distance comprend :

- **Un scanner thoracique**
- **Un scanner abdominal** (ou une échographie abdominale) +/- un **angioscanner ou une IRM hépatique en cas dedoute**
- **Une scintigraphie osseuse** (+/- radiographies standards et/ou une IRM centrée sur les lésions suspectes).

Le Pet-scan ou TEP-TDM est actuellement recommandé dans les formes **localement avancées**.

C'est aussi **l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour détecter les métastases.**

7-2-3 Bilan biologique

7-2-3-1 Sérologie EBV

Une sérologie **EBV initiale est obligatoire** incluant surtout **IgA/VCA, IgG/VCA et IgA/EA**. La sérologie EBV a **trois intérêts** :

- Elle peut servir **comme moyen de dépistage** chez les patients les plus exposés en zone à haut risque.
- Elle a un **intérêt diagnostique** devant une **adénopathie cervicale apparemment primitive**
- Elle a un **intérêt pronostique** : après traitement, la **ré-ascension** des taux sériques surtout des **IgA/VCA** témoigne le plus souvent d'une **récidive locorégionale** et/ou d'une **diffusion métastatique**.

7-2-3-2 Marqueurs tumoraux

Les marqueurs sériques les plus sensibles/spécifiques sont le **Cyfra 21**

et le dosage de la **fraction libre de l'ADN viral plasmatique**.

7-2-3-3 Autres examens biologiques

Bien que **non spécifiques**, ils sont utiles, soit à la recherche d'un syndrome **paranéoplasique biologique**, soit dans un **but pré-thérapeutique** :

- **Hémogramme** à la recherche d'une **réaction leucémioïde**
- Une **VS** à la recherche d'un **syndrome inflammatoire non spécifique**
- Un bilan **rénal et hépatique** à la recherche d'une tare **contre indiquant** une éventuelle chimiothérapie
- Un dosage de **Ca²⁺, LDH, PAL** en cas de suspicion de **métastases osseuses**
- Un bilan **thyroïdien (FT4, TSH)** **de référence avant la radiothérapie**

7-2-4 Examen stomatologique

Le bilan dentaire repose sur un examen clinique stomatologique et un **cliché panoramique**.

Il aboutit à une **mise en état dentaire** avec préparation de **gouttières porte gel fluoré**.

7-2-5 Bilan cardiaque

Il comporte un examen **clinique**, un **électrocardiogramme** et une **échographie cardiaque** afin de détecter d'éventuelles anomalies cardiaques **contre indiquant une chimiothérapie**.

7-2-6 Évaluation de l'état nutritionnel

Il comprend une évaluation du poids et de la taille avec calcul du **BMI**, ainsi qu'un dosage de **l'albuminémie**.

7-2-7 Consultation d'oncofertilité

Chez les patients en âge de procréer, il existe des techniques de préservation des gamètes avant une chimiothérapie potentiellement gonado-toxique

7-2-8 Bilan audiométrique

Une **audiométrie tonale et une impédancémétrie** sont demandées à la recherche d'une **otite séro-muqueuse**.

7-2-9 Panendoscopie

Une **panendoscopie des voies aérodigestives supérieures sous anesthésie générale à la recherche d'une localisation tumorale synchrone** est **seulement indiquée en cas de cavum de type carcinome épidermoïde kératinisant**.

7-3 Classification TNM

Au terme du bilan clinique et de l'imagerie, la tumeur est classée. La classification tumor- nodes-metastases (TNM) et l'Union internationale contre le cancer (UICC) ont proposé en 2017 une actualisation de la classification du CNP, qui a une valeur d'orientation thérapeutique ainsi que pronostique.

Classification tumorale (T) :

T1 : Tumeur **confinée** au **nasopharynx** ou s'étendant vers les tissus **mous de l'oropharynx** et/ou des **fosses nasales** **sans extension parapharyngée**.

T2 : Tumeur avec **extension parapharyngée** et/ou une infiltration du **muscle ptérygoïdien médial**, du **muscle ptérygoïdien latéral** et/ou **des muscles prévertébraux**

T3 : Tumeur avec envahissement des **structures osseuses de la base du crâne**, des **vertèbres cervicales**, des **apophyses ptérygoïdes** et/ou des **sinus paranasaux**

T4 : Extension **intracrânienne** et/ou des **nerfs crâniens**, de **l'hypopharynx**, de **l'orbite**, de la glande **parotide** et/ou une infiltration **au-delà de la surface externe du muscle ptérygoïdien latéral**

Classification des adénopathies (N)

NX. Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées

N0. Pas d'adénopathies régionales métastatiques

N1. Adénopathies métastatiques **cervicales unilatérales**

et/ou Adénopathies **uni ou bilatérales rétropharyngés**,

Toutes ≤ 6 cm au-dessus du bord inférieur du cartilage cricoïde

N2. Adénopathies métastatiques **cervicales bilatérales**

≤ 6 cm, au-dessus du bord inférieur du cartilage cricoïde

N3. Adénopathies métastatiques **cervicales > 6 cm** et/ou extension **au-dessous** du bord inférieur du **cartilage cricoïde**

- (Les adénopathies médiennes sont considérées comme ipsilatérales.)

Classification des métastases(M) :

M0 absence de métastase

M1 Présence de métastases à distance

8. Réunir les éléments cliniques et paracliniques permettant d'évaluer le pronostic du cancer du cavum.

- La survie **globale** (ISA) : 44% à 5 ans ; 36% à 10 ans
- Après les protocoles de **chimio-radiothérapie concomitante**, les survies globales à 5 ans sont de l'ordre de **70 à 75%**.
- Les facteurs de mauvais pronostic sont : {**T4**, **N3**, **M1**, **Kératinisant**, **rechute**}
 - Atteinte des **paires crâniennes**
 - Extension **intracrânienne**
 - Adénopathies situées au-**dessous du bord inférieur** du cartilage cricoïde
 - Adénopathie > **6 cm**
 - Métastases à **distance**
 - Histologie type carcinome **épidermoïde** **kératinisant**
 - Une **élévation des titres d'anticorps circulants anti-EBV après une rémission** clinique (suggestive de rechute)
- Les **femmes** et les **enfants** ont tendance à présenter un pronostic **plus favorable**.

9. Préciser les moyens thérapeutiques et leurs indications dans le cancer du cavum.

Le traitement des CNP a connu au cours des années une évolution des moyens et des stratégies thérapeutiques.

Il fait appel à 3 moyens essentiels par ordre d'importance :

- la **radiothérapie**
- la **chimiothérapie**
- et dans certains cas la **chirurgie**

Tous ces moyens ont pu améliorer la survie **globale**, toutefois les **échecs locorégionaux** et surtout à **distance** restent fréquents.

La décision thérapeutique se prend au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire comportant un médecin ORL, un radiothérapeute, un oncologue et un radiologue.

9-1 Moyens thérapeutiques

9-1-1 La radiothérapie

9-1-1-1 Radiothérapie externe

- La radiothérapie externe reste le traitement locorégional de référence.
- Elle nécessite une **préparation à l'irradiation** avec des **soins dentaires**, la confection d'une **gouttière** porte gel fluoré (pour prévenir les complications tardives à type d'**ostéoradionécrose**) et des **bains de bouche systématiques** (pour prévenir la radiomucite).
- Appareils : Accélérateur linéaire (rayon X de haute énergie).

La **radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité** « **RCMI ou IMRT** » est recommandée de première intention. A défaut la **radiothérapie conformationnelle (3D)** est proposée. L'**IMRT** a permis l'amélioration de la distribution de la dose au niveau des volumes cibles et une meilleure protection des organes à risques. Elle est indiquée également en cas de réirradiation en cas de récidive locale.

Technique :

- Positionnement avec contention par un masque thermo-formable
- Scanner en position du traitement (de radiothérapie)
- Détermination des volumes cibles : nasopharynx + extension tumorale + ganglions cervicaux atteints et non atteints (prophylactique)
- Détermination des champs d'irradiation
- Protection des organes à risque : moelle épinière, nerfs optiques, chiasma, yeux, tronc cérébral, hypophyse, lobes temporaux, parotides, larynx, thyroïde, denture
- Dosimétrie par un physicien puis validation du plan de traitement par le médecin

Les doses délivrées pour une radiothérapie curative :

- ✓ **70 Gy** : cavum + extension tumorale + ganglions initialement atteints
- ✓ **54 Gy** : ganglions cervicaux bilatéraux (prophylactique)

- Étalement fractionnement : Classique (++) : **1.8 – 2 Gy / séance** ; **5 séances par semaine**

9-1-1-2 Curiethérapie

- Elle ne permet que le traitement local.
- Elle peut être associée à la radiothérapie externe pour un complément lors du traitement initial ou en cas de rechute.
- Avantage : meilleure protection des tissus normaux en raison de son action dans ou au voisinage de la tumeur nasopharyngée
- Dose : 6 – 24 Gy en 2 à 5 fractions après radiothérapie externe

- Technique : sonde endotrachéale portant des sources radioactives (Iridium 192) ou applicateur moulé personnalisé

9-1-1-3 Effets secondaires de la radiothérapie

Effets aigus :

- Radiodermite
- Radiomucite
- Perte du goût et dysfonctionnement salivaire (salive épaisse et collante)

Effets tardifs :

- Fibrose / sclérose cervicale
- Alopécie en zone irradiée
- Hyposialie
- Caries dentaires
- Rhinite crouteuse
- Hypoacusie pas dysphonie
- Trismus
- Ostéoradionécrose (rare)
- Hypothyroïdie

Chez l'enfant :

- Troubles localisés de la croissance des os de la face (dysmorphie craniofaciale)
- Troubles endocriniens hypophysaires
- Cancer secondaire en territoire irradié

9-1-2 Chimiothérapie

- Les carcinomes épidermoïdes non kératinisants sont généralement très chimio-sensibles.
- Les drogues actives sont le cisplatine, le 5-fluorouracile, les taxanes et l'adriamycine et plus récemment la gemcitabine.
- Plusieurs protocoles ont été utilisés :
 - Chimiothérapie adjuvante qui a été pratiquement abandonnée.
 - Chimiothérapie néo-adjuvante (première) : c'est une approche recommandée chez les patients ayant une tumeur localement avancée avec un haut risque métastatique. Le schéma de traitement comporte habituellement trois cycles avant l'irradiation permettant d'obtenir des taux de réponses objectives supérieurs à 75% plus sur les adénopathies cervicales que sur la tumeur nasopharyngée .

Elle réduit le risque de métastases infra-cliniques et elle améliore le contrôle local et régional en réduisant le volume tumoral à traiter par radiothérapie.

- **Chimio-radiothérapie concomitante** : est actuellement le standard thérapeutique. La chimiothérapie administrée de façon concomitante à la radiothérapie est supposée augmenter l'efficacité de la radiothérapie sur la tumeur et diminuer la probabilité de métastases par son effet cytotoxique systémique. Ce protocole a montré un avantage net en terme de survie globale et de survie sans progression.

9-1-3 Chirurgie

La place de la chirurgie se limite à un complément thérapeutique en cas de régression ganglionnaire incomplète 3 à 4 mois après la fin de la radiothérapie et après avoir vérifié l'absence de métastases à distance et la négativité de l'atteinte du nasopharynx (radiologique et histologique par biopsie). Cette situation est relativement rare surtout depuis les nouvelles associations chimio-radiothérapie.

9-1-4 Autres traitements

- Traitement antalgique.
- L'utilisation de biphosphonates peut être proposée en cas de métastases osseuses ostéolytiques ou d'hypercalcémie.
- L'amifostine administré de façon concomitante à la radiothérapie diminue significativement l'intensité et la durée de la xérostomie.
- Thérapies ciblées : l'anti-epidermal growth factor (EGFR) pourrait avoir un rôle dans le futur.
- Immunothérapie : elle représente un espoir thérapeutique. Des études actuellement en cours pour certains produits (phase 2) semblent donner des résultats prometteurs dans le cas de tumeurs métastatiques ou de rechutes.
- Prise en charge nutritionnelle et psychologique.

9-2 Indications thérapeutiques

9-2-1 Les formes non métastatiques

T1N0 :

- radiothérapie exclusive

T2-4 N0, quel que soit TN1, T1-2 N2 : { N0+T>1 ou N1 ∨ T ou N2+(T=1ou2)}

T 2-3-4 + N0

T 1-2-3-4 + N1

- radio-chimiothérapie concomitante

T 1-2 +N2

Pour les carcinomes localement avancés (T3-4 N2, N3): {N2+T>2 ou N3 ∨ T}

T 3-4 N2

T 1-2-3-4 N3

- chimiothérapie néoadjuvante suivie de radio-chimiothérapie concomitante (ou suivie d'une radiothérapie seule si intolérance à la radio-chimiothérapie concomitante)

9-2-2 Les formes métastatiques

Carcinome du nasopharynx métastatique d'emblée : **3 à 6 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine puis réévaluation** : TDM/IRM du cavum + cavoscopie + Sites métastatiques 2 à 3 semaines après la fin de la chimiothérapie

- si réponse complète : radiothérapie locorégionale +/- métastases osseuses
- si réponse partielle ou progression : radiothérapie **palliative**, chimiothérapie **palliative/rattrapage, soins palliatifs**

Une radiothérapie **palliative** peut être proposée en cas de métastases osseuses hyperalgiques ou menaçantes de fractures pathologiques ou de compression médullaire.

9-2-3 Rechutes locales et /ou régionales

- **rechutes locales isolées** : ré-irradiation externe ou curiethérapie, chimiothérapie, chirurgie (décision dans un comité de concertation multidisciplinaire)
- **rechute ganglionnaire isolée** : curage ganglionnaire cervical +/- ré-irradiation

9-3 Prévention – dépistage

Le dépistage a été testé dans les zones d'endémie asiatiques chez les sujets sains et / ou des parents de patients atteints de CNP. Il se base sur :

- Le dosage des **taux sériques des anticorps anti-EBV**.
- La recherche des **protéines et de l'ADN viral** sur les produits d'écouvillonnage nasopharyngé.
- Le dosage des marqueurs sériques : **Cyfra 21, taux d'ADN sérique viral**.

L'utilisation plus courante des nasofibrosopes souples devrait considérablement augmenter l'efficacité de ce dépistage basé sur la détection sérologique avec un examen systématique du nasopharynx à chaque consultation ORL.

10. Planifier la surveillance clinique et paraclinique d'un patient traité pour cancer du cavum.

Une surveillance post-thérapeutique est obligatoire à la recherche d'éventuels échecs locorégionaux et / ou à distance et pour déterminer et traiter les séquelles post-thérapeutiques. Cette surveillance doit être prolongée car la guérison est loin d'être affirmée pour cette maladie grave.

- **Examen clinique (endoscopie du nasopharynx) :**
tous les **3 mois / 2 ans** puis tous les **6 mois / 3 ans** puis une **fois/an**
- **IRM ou TDM du nasopharynx :**
3 mois après la fin de la radiothérapie puis **une fois / an** ou devant des **signes d'appels**

- Radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse

une fois / an pendant 3 ans ou si signes d'appels

- Sérologie EBV

à trois mois de la fin du traitement puis / 6 mois si les anticorps sont élevés en préthérapeutique

- Bilan thyroidien

annuel

- Examen dentaire :

tous les 6 mois

Une prévention des caries post-radiques passe par l'application, à vie, de gel fluoré à raison de cinq minutes par jour.

Conclusion

Le CNP est une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère ORL par son évolutivité, un haut potentiel métastatique, se survenu chez les sujets jeunes et une relation étiologique avec l'EBV. Dans les zones d'endémie de fréquence intermédiaire et haute, ce cancer reste encore un problème de santé publique. Le traitement reste basé sur la radiothérapie locorégionale avec une amélioration des résultats à long terme après une combinaison radio et chimiothérapie.