جامعة دمشق- كلية الطب البشري
مستشفى المواساة والبيروني الجامعيين
قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة
والرأس والعنق وجراحتها

نتائج العلاج في أورام البلعوم الأنفي البشروية الخبيثة

دراسة إحصائية في وحدة الرأس والعنق بمشفى البيروني الجامعي- جامعة دمشق

Treatment Results of Nasopharyngeal Carcinoma
Statistical Study ENT department, Alberouni Hospital,
Damascus University

بحث علمي لنيل شهادة الماجستير في أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق و جراحتها

بإشراف ورئاسة
الأستاذ الدكتور
عصام الأمين

إعداد
الدكتور وائل الكسم

2014

الفهرس

الدراسة النظرية.....3
لمحة جنينية 5
تشريح البلعوم الأنفي.....5
دراسة عامة عن سرطان البلعوم الأنفي.....18
لمحة عن علاج سرطان البلعوم الأنفي 40
اختلاطات العلاج الشعاعي 50
الدراسة العملية.....56
ملخص الدراسة 56
الهدف من الدراسة 57
أهمية البحث.....57
مجموعة الدراسة والمدة الزمنية.....58
مكان الدراسة.....58
طريقة الدراسة.....58
حجم العينة.....58
استبيان الدراسة.....59
معايير القبول والإقصاء من الدراسة.....59
النتائج.....61
التحليل الإحصائي للنتائج.....70
المناقشة.....73
المقارنة مع الدراسات العالمية.....77
الخلاصة.....80
التوصيات.....81
المراجع.....83

كلمة شكر

تأتي رسالة الماجستير هذه لتتوج السنوات الأربع التي قضيناها في قسم الأذنية بمشفى المواساة الجامعي . هذه السنوات الحافلة بالعمل الدؤوب و التعاون المثمر بيننا كأطباء دراسات أو الأساتذة الأفاضل الذين كان لهم دور كبير في إيقاد شعلة المعرفة وفتح أبواب العلم أمامنا . ونخص بالشكرالمدرس الدكتور عصام الأمين الذي تفضل بالإشراف والتوجيه والمتابعة المباشرة لإنجازهذه الرسالة والتي عسى أن تكون لبنة في توثيق إنجازات قسمنا، و كفاءة عمله .

ونهاية نرجو من الله العلي القدير أن يجعل عملنا كله خالصاً لوجهه الكريم ، وخطوة في تقدم أمتنا

الدراسة النظرية

لمحة جنينية:[1-2]

يشتق البلعوم الأنفي بشكل رئيسي من المعي الابتدائي (الوريقة الجنينية الداخلية) وينفصل عن جوف الفم الابتدائي (الوريقة الجنينية الخارجية) بواسطة الغشاء البلعومي الشدقي . يتلاشى هذا الغشاء في النهاية ليصبح كل من البلعوم البدئي وجوف الفم البدئي على اتصال مباشر. يتشكل في منطقة البلعوم الأنفي جيبين رئيسين يأخذان بالنمو خارج البلعوم وهما :

- ✓ جيب راتكة :المشتق من الوريقة الخارجية
- ✓ نفير أوستاش وجوف الأذن الوسطى: المشتقان من الوريقة الداخلية

تشريح البلعوم الأنفي:[1-2-3-4]

الوصف العام للبلعوم الأنفي:

البلعوم الأنفي هو الجزء من البلعوم المتوضع إلى الخلف من جوف الأنف وفوق مستوى الوصل بين الحنك الصلب والرخو . يمتلك البلعوم الأنفي سقفاً وأرضاً وجدارين خلفي وجانبي.

يتمادى **السقف مع الجدار الخلفي** ويتشكلان من المخاطية والسمحاق المغطي للسطح الأمامي السفلي من جسم العظم الوتدي والجزء القاعدي من العظم القذالي ويسمى الاثنان معاً بـ Basosphenoid . يمتد هذا الجدار العظمي إلى الخلف حتى الحدبة البلعومية حيث يتمادى مع الصفاق البلعومي القاعدي إلى الأمام من قوس الأطلس وجسم المحور .يتوضع في الجدار الخلفي العلوي اللوزة البلعومية وهي تجمع لنسيج لمفاوي يتوضع في الغشاء المخاطي أسفل Basosphenoid . واللوزة البلعومية ذات شكل مستطيل مربع الزوايا يحوي في منتصفه

انخفاض مربع معيني الشكل يشبه الكيس يدعى بالجراب البلعومي Pharyngeal Bursa حيث تتوضع هذه الكيسة فوق الألياف العلوية لعاصرة البلعوم العلوية وتمتد عادة إلى الخلف والأعلى باتجاه العظم القذالي ويمكن أن تكون موضعاً لتشكل كيسة (Thornwaldt`s cyst) التي يمكن أن تصاب بالانتان.

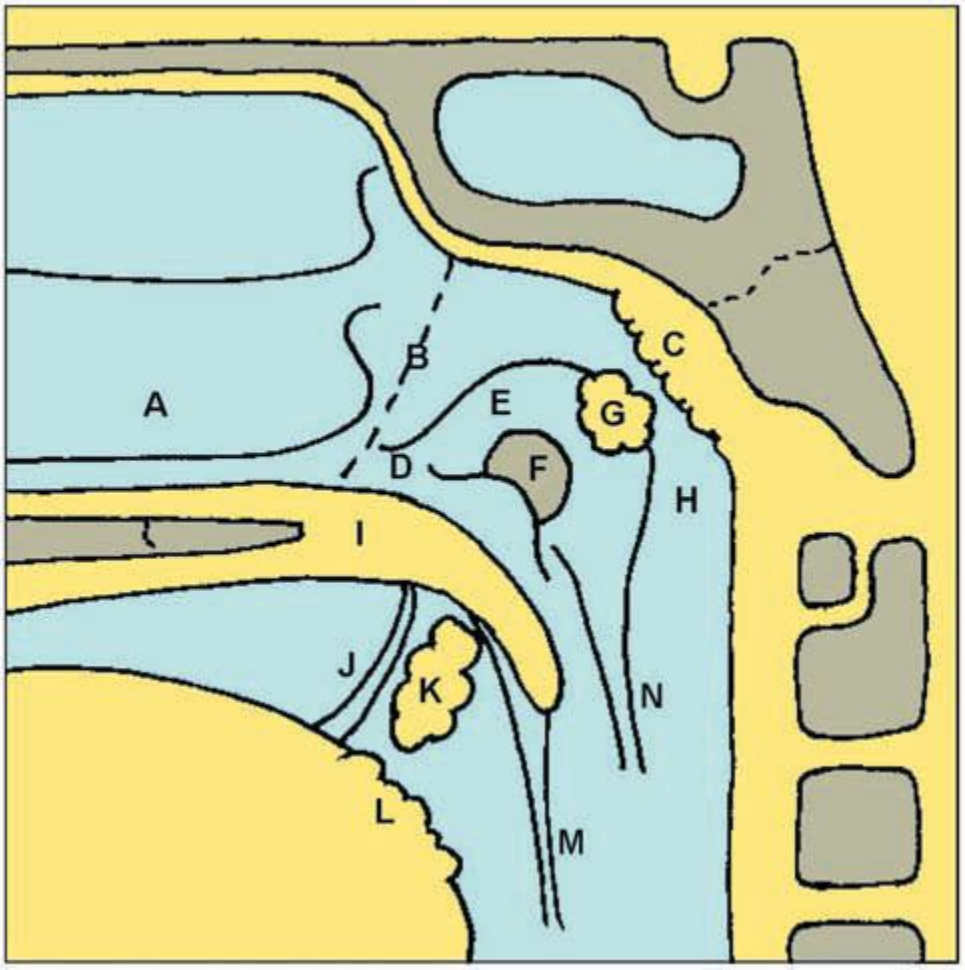
تتشكل **أرضية البلعوم الأنفي** في الأمام من السطح العلوي للحنك الرخو وتتمادى مع أرض جوف الأنف تغيب الأرضية في الخلف حيث يتصل البلعوم الأنفي سفلياً مع البلعوم الفموي عبر المضيق البلعومي.

يتميز **الجدار الجانبي** للبلعوم الأنفي بوجود الفوهة البلعومية لنفير السمع والتي تتوضع حوالي 1سم خلف النهاية الخلفية للقرين السفلي فوق مستوى الحنك الصلب [الشكل (1)] . تشكل النهاية الأنسية لغضروف النفير تبارزاً تحت مخاطية البلعوم ويكون هذا التبارز أوضح في جزئه الخلفي العلوي وأقل وضوحاً في جزئه الأمامي السفلي ، ويسمى الجزء الخلفي العلوي بالحيد النفيري Tubal Ridge ويأخذ شكل حرف J ، وتتوضع حوله اللوزة النفيرية ، يتوضع خلف وأعلى فوهة النفير انخفاض يسمى الجيب البلعومي Pharyngeal Recess أو حفرة روزنمللر(Fossa of Rosenmuller) ويسير هذا الجيب إلى الوحشي فوق الحافة العلوية عاصرة البلعوم العلوية .

يبدأ الجدار الجانبي عند المنعر ويتشكل من المخاطية المغطية للصفيحة الجناحية الأنسية ، والعضلات موترة ورافعة الحنك ، والحيد النفيري والعضلة العاصرة العلوية للبلعوم .تمتد الطية المخاطية النفيرية البلعومية للأسفل من الجزء الخلفي للحيد النفيري ، وتحتوي ضمنها على العضلة النفيرية البلعومية . تمتد الطية المخاطية الحنكية النفيرية للأمام من الجزء الأمامي من

الحيد النفيري باتجاه السطح العلوي للحنك . تشكل العضلة رافعة الحنك تبارزاً في أرضية الفوهة البلعومية لنفير السمع.

يتصل البلعوم الأنفي في الأمام مع جوف الأنف عبر المنعر وسفلياً مع البلعوم الفموي عبر المضيق البلعومي ووحشياً مع الأذن الوسطى عبر نفير السمع .



الشكل (1) : مخطط توضيحي للجدار الجانبي للبلعوم الأنفي :

A : القرين السفلي/ B:المنعر/ C: الناميات/ D :الطية الحنكية النفيرية/E :الحيد النفيري/ F:فتحة نفير السمع/ G:اللوزة النفيرية/ H:الردب البلعومي/I :الحنك الرخو/ J:الطية اللسانية الحنكية/ K:اللوزة الحنكية/L اللوزة اللسانية/M :الطية البلعومية الحنكية/ N:الطية البلعومية النفيرية

طبقات جدار البلعوم الأنفي:

يتكون جدار البلعوم الأنفي من 4 طبقات :

1- المخاطية : حيث تتمادى مخاطية البلعوم الأنفي مع بطانة جوف الأنف والنفير السمعي والبلعوم الفموي .وتوصف ثلاثة أنماط من البشرة في البلعوم الأنفي :

بشرة عمودية ذات تطبق كاذب وأهداب (من النمط التنفسي) وتحوي على خلايا كأسية وغدد مصلية مخاطية ، وتتواجد في منطقة المنعرين وعلى السقف والجزء العلوي من الجدار الخلفي .

بشرة شائكة مطبقة غير متقرنة وتتواجد في النصف السفلي من الجدارين الوحشي والخلفي وتتواصل مع بشرة البلعوم الفموي .

هناك منطقة انتقالية بين البشرتين مكونة من خلايا عمودية ذات أهداب مجهرية قصيرة .

2- الصفيحة الخاصة : وهي طبقة من النسيج الضام الوعائي تقع للأسفل مباشرة من البشرة وتحتوي على نسيج لمفي وغدد مخاطية ومصلية . تتجمع العقد اللمفية أو الناميات على الجدار الخلفي العلوي للبلعوم الأنفي . حيث تشكل الناميات مع اللوزتين الحنكيتين واللوزات اللسانية والنفيرية مايدعى بحلقة فالدير.

3- تحت المخاطية : وهي طبقة ليفية قوية تتوضع بين المخاطية والطبقة العضلية للبلعوم. حيث أنها تبطن الوجه الداخلي لعاصرات البلعوم . تتمادى في الأعلى كصفاق للعضلة العاصرة العلوية أو ما يدعى بالصفاق البلعومي القاعدي والذي يثبت البلعوم إلى قاعدة القحف .

4- الطبقة العضلية: وتتكون من طبقة عضلية خارجية دائرية تتشكل من عاصرات البلعوم العلوية والوسطى والسفلية، وطبقة عضلية داخلية طولانية تتكون من العضلات الابرية البلعومية والنفيرية البلعومية والحنكية البلعومية.

تتشكل الغلالة الخارجية من اللفافة البلعومية الشدقية (اللفافة الحشوية) وهي عبارة عن طبقة من نسيج ضام رخو تغطي السطح الخارجي للعضلات وتتصل مع الصفاق العضلي .

الأحياز اللفافية للبلعوم الأنفي :

اللفافة أمام الفقار :

وهي الطبقة العميقة من اللفافة الرقبية العميقة ، وتتشكل من طبقتين :

1- الطبقة أمام الفقار : وتمتد من قاعدة القحف إلى العصعص وتحيط بالفقرات والعضلات الشوكية.

2- الطبقة الجناحية : وتشكل الانقسام الأمامي للفافة أمام الفقار ، حيث تصل بين النواتئ المعترضة للفقرات وتمتد من قاعدة القحف إلى مستوى الفقرة الصدرية الثانية لتلتحم مع الوجه الخلفي للفافة الحشوية.

الفراغ خلف البلعوم :

ويقع بين اللفافة البلعومية الشدقية (الحشوية) في الأمام واللفافة أمام الفقار في الخلف .يمتد للأسفل من قاعدة القحف وخلف البلعوم وأنسي الغمدين السباتيين وللأمام من الفراغ أمام الفقار.

ينقسم بواسطة اللفافة الجناحية إلى قسمين أمامي وخلفي :

1. **القسم الأمامي للفراغ خلف البلعوم :**

وهو الفراغ المحدود أمامياً باللفافة البلعومية الشدقية (الطبقة الوسطى من اللفافة الرقبية العميقة) وخلفياً باللفافة الجناحية (الطبقة الأمامية من الجزء العميق للفافة الرقبية العميقة) ، ويشكل الفراغ خلف البلعوم الفعلي حيث يقع بين طبقتين مختلفتين من اللفافة الرقبية العميقة (الفراغ بين اللفافات).

يمتد الفراغ خلف البلعوم من قاعدة القحف إلى مستوى الفقرة الصدرية الثانية ، حيث تلتحم اللفافة الجناحية في الأمام مع اللفافة الحشوية ، يسمح هذا الفراغ بحركة البلعوم والحنجرة أثناء البلع .

2. القسم الخلفي من الفراغ خلف البلعوم :

يحده في الأمام اللللفافة الجناحية ومن الخلف اللفافة أمام الفقار، وهو يمتد من قاعدة القحف إلى الحجاب الحاجز.

الفراغ أمام الفقار :

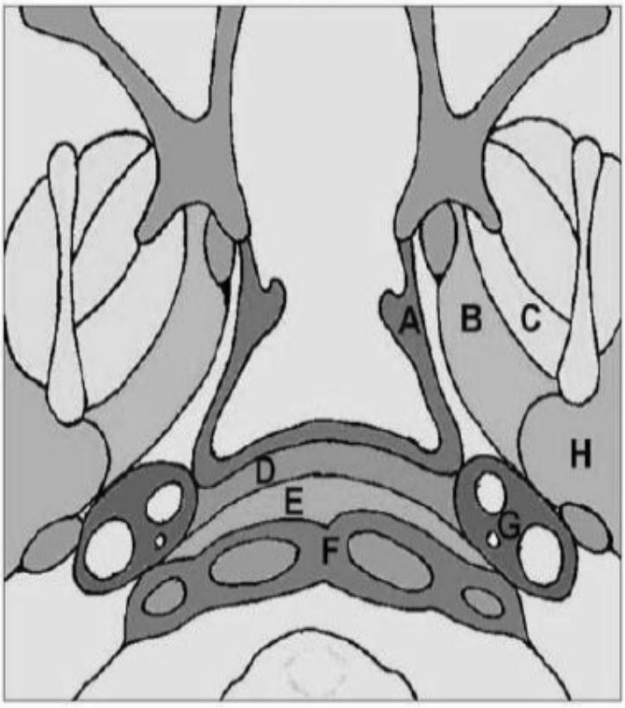
يقع إلى الخلف من اللفافة أمام الفقار ويمتد من قاعدة القحف إلى العصعص .

الفراغ جانب البلعوم :

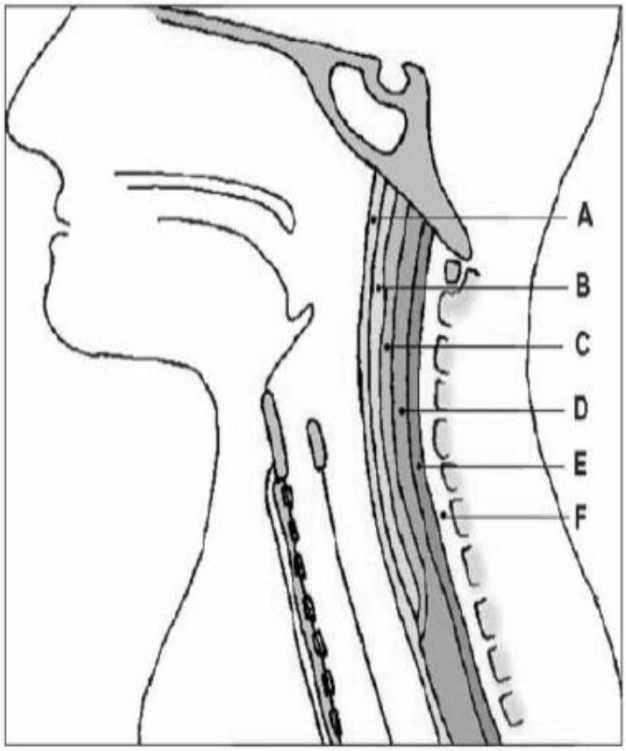
وهو حيز شحمي ليفي يتوضع للوحشي من البلعوم الأنفي . يأخذ هذا الفراغ شكل هرم مقلوب يمتد من منطقة على الوجه السفلي للعظم الصدغي بالقرب من الثقبة الممزقة إلى القرن الكبير للعظم اللامي. يتشكل الجدار الأنسي للفراغ خلف البلعوم من اللفافة البلعومية الشدقية المتوضعة على السطح الخارجي لعاصرة البلعوم العلوية ، ويتكون للأسفل من ذلك بقليل من اللفافة المتوضعة على السطح الوحشي للعضلات رافعة وموترة الحنك .

يتشكل الجدار الوحشي للفراغ جانب البلعوم من العضلة الجناحية الأنسية وفرع الفك السفلي والفص العميق للنكفة . ويشكل الغمد السباتي الجدار الخلفي في حين يقع الجزء الأمامي من الفراغ خلف البلعوم بين رافعة وموترة الحنك أنسياً والعضلة الجناحية الأنسية وحشياً.

يتمتع الفراغ جانب البلعوم بأهمية خاصة بسبب موقعه المركزي وعلاقته مع الفراغات الأخرى في العنق ؛ حيث يقع البلعوم للأنسي منه والفراغ الماضغي في الأمام والوحشي والمسافة النكفية بالوحشي والغمد السباتي في الخلف والحيز خلف البلعوم بالخلف والأنسي.



الشكل 3 مقطع عرضي للفراغات خلف البلعوم الانفي :
A -مخاطية البلعوم ، B-الجزء الأمامي من الفراغ جانب البلعوم ، C-الحيز الماضغي، D-الجزء الأمامي من الفراغ خلف البلعوم ، E- الجزء الخلفي من الفراغ خلف البلعوم ،F-الفراغ أمام الفقار، G-الجزء الخلفي من الفراغ جانب البلعوم،H-حيز النكفة



الشكل 2 مقطع سهمي للفافات والأحياز خلف البلعوم الانفي :
A -اللفافة البلعومية الشدقية ، B-الجزء الأمامي من الفراغ خلف البلعوم ، C-الطبقة الجناحية من اللفافة أمام الفقار، D-الجزء الخلفي من الفراغ خلف البلعوم ، E-اللفافة أمام الفقار،F-الفراغ أمام الفقار

عضلات البلعوم الأنفي:

العضلات البلعومية:

عاصرة البلعوم العلوية : تتوضع هذه العضلة في جدار البلعومين الأنفي والفموي، وتنشأ من القسم السفلي للحافة الخلفية للصفيحة الجناحية الأنسية والنتوء الشصي والرفاية الجناحية الفكية والنهاية الخلفية للخط الضرسي اللامي للفك السفلي والوجه الجانبي للسان. تسير ألياف العضلة نحو الخلف لتندمج مع الرفاية الجناحية الناصفة، والتي تتثبت بدورها إلى الحدبة البلعومية على الجزء القاعدي من العظم القذالي بواسطة الصفاق القاعدي البلعومي . وبالتالي لاتصل ألياف العاصرة العلوية إلى قاعدة القحف ولكنها ترتبط اليها بشكل غير مباشر عبر الصفاق . تعمل

عاصرة البلعوم العلوية كمعصرة تمنع القلس باتجاه البلعوم الأنفي ، كما أنها تقوم بحركات تمعجية تساعد في عملية البلع .

يلتحم الصفاق القاعدي البلعومي (أو مايدعى بجيب مورغاني) والذي يقع في الحيز بين العاصرة العلوية وقاعدة القحف مع اللفافة البلعومية الشدقية . ويمر نفير السمع عبر هذا الحيز . يتثبت الصفاق القاعدي البلعومي إلى الحدبة البلعومية والقسم القاعدي من العظم القذالي وصخرة الصدغي للأنسي من قناة السباتي وإلى الحافة الخلفية للصفيحة الجناحية الأنسية.

العضلة البلعومية الحنكية: تشكل هذه العضلة مع الغشاء المخاطي المغطي لها الطية الحنكية البلعومية أو السويقة الحنكية الخلفية، حيث تنشأ كحزمتين عضليتين من شراع الحنك ؛ الحزمة الأمامية وهي الأثخن تنشأ من الحافة الخلفية للحنك الصلب ومن الصفاق الحنكي وتسير إلى الخلف ثم وحشي رافعة الحنك بين الرافعة والموترة للحنك قبل أن تنزل للبلعوم ، تنشأ الحزمة الصغيرة الخلفية السفلية من الغشاء المخاطي المغطي لشراع الحنك على الخط المتوسط ملامسة لنظيرتها في الجانب المقابل ، تتحد الحزمتان عند الحافة الخلفية لشراع الحنك وتلتحمان مع العضلة النفيرية البلعومية ثم تسير إلى الأسفل والوحشي خلف اللوزة الحنكية حيث تتحد مع ألياف العضلة الابرية البلعومية وترتكز معها على الحافة الخلفية للغضروف الدرقي ، تنتهي بعض ألياف العضلة الحنكية البلعومية في الجدار الجانبي للبلعوم ملتصقة بالصفاق البلعومي. كما تمر ألياف أخرى عابرة الخط المتوسط في الخلف لتلتحم مع نظيرتها في الجانب المقابل ، تشكل هذه الألياف ما يسمى بالمعصرة الحنكية البلعومية بالقرب من الحافة العلوية للمعصرة العلوية وتؤدي هذه المعصرة إلى تشكيل حافة مدورة في جدار البلعوم عندما تتقلص عضلاته مشكلة ما يسمى حاجز باسافنت Passavint Ridge الذي يفيد في اتمام اغلاق الحنك الرخو عندما يرتفع

فاصلاً بين البلعومين الأنفي والفموي . أما وظيفة بقية ألياف الحنكية البلعومية فهي خفض شراع الحنك إلى الأسفل ومنعه من الارتفاع .

العضلة النفيرية البلعومية : تنشأ من الجزء الخلفي السفلي لنفير السمع قرب فوهته البلعومية وتتجه للأسفل لتلتحم مع العضلتين البلعومية الحنكية والعاصرة السفلية وتشكل قبل التحامها الطية النفيرية البلعومية . تقوم برفع الجدار الوحشي العلوي للبلعوم.

العضلات أمام الفقار:

تنشأ **الطويلة الرأسية** من النواتئ المعترضة للفقرات الرقبية وترتكز إلى السطح السفلي من القسم القاعدي للقذالي وتفصل البلعوم الأنفي عن المنحدر والفقرات المتوضعة للأسفل منه .

العضلات الحنكية :

العضلة رافعة الحنك : تتوضع للوحشي من المنعر ، وتنشأ ضمن البلعوم من السطح السفلي لصخرة الصدغي وبألياف قليلة من الصفيحة الأنسية لغضروف نفير السمع . وتمر فوق الحافة المقعرة العلوية لعاصرة البلعوم العلوية ومن ثم في أرض الفوهة البلعومية لنفير السمع وترتكز إلى الصفاق الحنكي . تقوم بفتح الفوهة البلعومية لنفير السمع كما ترفع شراع الحنك أثناء البلع.

العضلة موترة الحنك : وتتوضع للوحشي من نفير السمع ورافعة الحنك . تنشأ من الحفرة الزورقية في قاعدة الصفيحة الجناحية الأنسية والصفيحة الوحشية لغضروف نفير السمع وشوكة الوتدي . تقع للوحشي من الصفاق البلعومي القاعدي وتنزل للأسفل بشكل عمودي بين الصفيحة الجناحية الأنسية والعضلة الجناحية الأنسية لتنتهي بشكل وتر يلتف حول النتوء الشصي. يتجه هذا الوتر نحو الأنسي ليرتكز إلى الصفاق الحنكي . تقوم هذه العضلة بفتح النفير السمعي بشكل فاعل كما توتر الحنك الرخو أثناء البلع .

عضلات اللهاة (العضلات الداخلية للحنك الرخو): تنشأ من شوك الأنف الخلفي التابع للعظم الحنكي والصفاق الحنكي وترتكز ضمن اللهاة لتقوم بتوتير الحنك الرخو .

العضلات الماضغة :

العضلة الجناحية الوحشية : تنشأ برأسين ؛ الأول من الجناح الكبير للوتدي والثاني من السطح الوحشي للصفيحة الجناحية الوحشية . تتجه أليافها بشكل أفقي نحو الخلف لترتكز إلى عنق لقمة الفك السفلي . تقوم بفتح الفم وتساهم بتبارز الفك نحو الأمام .

العضلة الجناحية الأنسية : تنشأ في الحفرة الجناحية من السطح الأنسي للصفيحة الجناحية الوحشية والحدبة الفكية . تتجه أليافها للأسفل والخلف لترتكز إلى السطح الأنسي لفرع وزاوية الفك السفلي . وتقوم بإغلاق الفم .

النفير السمعي :

يسير النفير السمعي باتجاه الأمام والأسفل بدءاً من قسمه العظمي في صخرة الصدغي باتجاه البلعوم الأنفي . يقع القسم الغضروفي الأكبر للأنسي من الثقبتين البيضية والشوكية ووحشي الثقبة الممزقة وقناة السباتي ، وتفصله موترة الحنك عن العصب الفكي السفلي .

التروية الدموية للبلعوم الأنفي :

الشرايين :

الشريان الحنكي الصاعد : وهو فرع من الشريان الوجهي يسير للأعلى باتجاه قاعدة القحف على السطح الخارجي للبلعوم . ينعكس نحو الأنسي فوق الحافة العلوية للعاصرة العلوية. يقوم بتروية رافعة الحنك والحنك الرخو والعاصرة العلوية ونفير السمع ويتفاغر مع بقية الشرايين المروية للبلعوم الأنفي .

الشريان البلعومي الصاعد : وهو فرع من السباتي الظاهر يتجه للأعلى بشكل عمودي بين الغمد السباتي والبلعوم نحو قاعدة القحف .يعطي العديد من الفروع الثاقبة للعاصرة العلوية، ويروي جداري البلعوم الخلفي والجانبي فوق مستوى الحنك .

الشريان الرقبي الصاعد : ينشأ من الجذع الدرقي الرقبي أو من الشريان الدرقي السفلي . يدور للأعلى ويمر خلف الغمد السباتي ويتفاغر مع الشريان البلعومي الصاعد .

الشريان الفكي العلوي : وهو الفرع الانتهائي الأكبر للسباتي الظاهر . يغادر نسيج النكفة ليمر بين فرع الفك السفلي والرباط الوتدي الفكي السفلي إما عميقاً أو سطحياً من العضلة الجناحية ليدخل إلى الحفرة الجناحية الفكية . ينقسم هذا الشريان إلى ثلاثة فروع : الفكي السفلي والجناحي و الجناحي الحنكي. ينشأ الشريان السحائي الأوسط من الفرع الفكي السفلي ليمر عبر الثقبة الشوكية ويروي الأم الجافية. يعطي الفرع الجناحي عدداً من الشرايين الجناحية التي تروي العضلات الجناحية وموترة الحنك . يعطي الفرع الجناحي الحنكي أربعة فروع في الحفرة الجناحية الحنكية: الشريان الحنكي النازل والذي يتفرع بدوره إلى الشريانين الحنكيين الكبير والصغير ويقومان بتروية الحنك وشريان القناة الجناحية ويروي القسم العلوي من الحنك ونفير السمع. الفرع الثالث هو الشريان البلعومي الذي يروي القسم العلوي من البلعوم ونفير السمع والفرع الأخير هو الشريان الجناحي الوتدي ويروي القسم الخلفي من جوف الأنف .

الأوردة:

تشكل أوردة البلعوم ضفيرتين بلعوميتين وريديتين ؛ تتوضع الأولى في الطبقة تحت المخاطية والثانية خارجية وهي الضفيرة الوريدية البلعومية وتتصل هاتان الضفيرتان مع بعضهما بفروع وصالية كثيرة . تنزح الضفيرة البلعومية إلى الوريد الوداجي الباطن والوريد الوجهي الأمامي .

تسيرالأوردة بشكل مرافق لفروع الشريان الفكي العلوي لتنزح إلى الضفيرة الجناحية والتي تتلقى روافد من ثقوب قاعدة الجمجمة والعضلات الماضغة والحفرة الجناحية الحنكية والجيب الكهفي. تنزح الضفيرة الجناحية بشكل رئيسي إلى الوريد الوداجي الباطن عبر الأوردة الفكي العلوي وخلف الفك والوجهي المشترك.

النـزح اللمفي للبـلعوم:

يحتوي الحيز خلف البلعوم على مجموعتين من العقد اللمفية:

1. العقد اللمفية خلف البلعوم الأنسية والتي تغيب بعد البلوغ عادة
2. العقد اللمفية خلف البلعوم الوحشية الأكبر حجماً وتوجد لدى جميع الأعمار وتعرف بعقد Rouviere وتتواجد بين الجدار الوحشي للبلعوم والشريان السباتي

تعد العقد خلف البلعوم محطة التصريف اللمفي الأولى التي ينزح اليها البلعوم الأنفي . ينزح اللمف القادم من الجدار الوحشي للبلعوم الأنفي إما إلى العقد خلف البلعوم الوحشية أو بشكل مباشر إلى العقد الوداجية العلوية (مستوى IIb) ، وعادة ما ينزح لمف السقف والجدار الخلفي للبلعوم إلى العقد خلف البلعوم الوحشية.

غالباً ما ينزح اللمف القادم من البلعوم الأنفي إلى العقد اللمفية في كلا جانبي العنق. تصب العقد اللمفية خلف البلعوم الوحشية في العقد الوداجية العلوية (مستوى IIb) والمثلث الخلفي (المستوى Va خاصة) ، ولكنها قد تنزح أحياناً بشكل مباشر إلى العقد الوداجية المتوسطة (مستوى III) .

كما ينزح إلى العقد خلف البلعوم اللمف القادم من جوف الأنف الخلفي والجدار الخلفي للبلعوم والحنك الرخو واللوزات البلعومية ونفير السمع والأذن الوسطى.

يصب مجمل اللمف القادم من الرأس والعنق في النهاية في مجموعة العقد اللمفية الوداجية (العلوية والمتوسطة والسفلية) من العقد اللمفية الرقبية العميقة . تنزح الأوعية الصادرة عن هذه العقد إلى الجذع اللمفي الوداجي الذي يصب في الجهة اليمنى في مكان اتصال الوريد تحت الترقوة مع الوريد الوداجي الباطن ، ويصب في الأيسر في القناة الصدرية .

تعصيب البلعوم الأنفي:

يشتق التعصيب الحركي والحسي والذاتي للبلعوم من الضفيرة البلعومية ، والتي تتشكل من فروع الأعصاب اللساني البلعومي والمبهم والسلسلة الودية. تتوضع الضفيرة البلعومية إلى الأنسي من اللفافة البلعومية الشدقية على السطح الخارجي لعاصرات البلعوم.

يصدر عن الضفيرة البلعومية **التعصيب الحركي** لكل عضلات البلعوم (بالتحديد من الفرع البلعومي للمبهم) ماعدا الابرية البلعومية (التي تتعصب بالفرع العضلي للعصب اللساني البلعومي) و لجميع عضلات الحنك الرخو ما عدا موترة الحنك. يعصب الفرع الفكي السفلي للعصب مثلث التوائم موترة الحنك والجناحيتين الأنسية والوحشية. تحمل الفروع الأمامية للأعصاب الرقبية C1 وC3 التعصيب الحركي للعضلة الطويلة الرأسية .

يأتي معظم **التعصيب الحسي** من المبهم واللساني البلعومي عن طريق الضفيرة البلعومية . يعصب اللساني البلعومي القسم العلوي للبلعوم ، ويتعصب جزء صغير من البلعوم الأنفي خلف فوهة النفير من الفرع البلعومي للعصب الفكي الذي تأتي أليافه عبر العقدة الوتدية الحنكية دون أن تتصالب فيها .

تأتي الألياف **نظيرة الودية المفرزة** لغدد البلعوم الأنفي من العقدة الوتدية الحنكية وتتوضع الخلايا المركزية لهذه الألياف في العقدة اللعابية العلوية وتنتقل عبر العصب المتوسط والوجهي وتغادر من العقدة الركبية دون تصالب عبر العصب الصخري الكبير إلى عصب النفق الجناحي ومن ثم

إلى العقدة الجناحية الحنكية حيث تتصالب الألياف وتخرج عبر فروع هذه العقدة الأنفية والحنكية والبلعومية.

تأتي **الألياف الودية** للبلعوم من العقدة الودية الرقبية العلوية ومصدر هذه الألياف خلايا تتوضع في العمود الرمادي الوحشي للحبل الشوكي في القطع الصدرية من T1 إلى T3 . تصل هذه الألياف من العقدة الودية الرقبية العلوية إلى البلعوم مسايرة للأوعية الدموية.

سرطان البلعوم الأنفي Nasopharyngeal Cancer :

يحتوي البلعوم الأنفي اضافة إلى النسيج اللمفاوي انسجة غدية وضامة محاطة بعظام و غضاريف قاعدة الجمجمة لذلك يمكن أن تنشأ عدة أنماط من الأورام الخبيثة في البلعوم الأنفي ، ومن أهمها [5] :

1- البشروية : الكارسينوما الشائكة ، الكارسينوما الغدية ، الكارسينوما البشروية المخاطية ، الكارسينوما الغدانية الكيسية وأنماط أخرى .

2 – لمفاوية دموية : لمفوما خبيثة ، داء هودجكن ، الداء الشبكي الخبيث على الخط الناصف ، ورم الخلايا المصورية خارج النقي .

3- عظمية غضروفية : ساركوما عظمية ، ساركوما غضروفية .

4 – اورام النسج الرخوة : ساركوما ليفية ، ساركوما عضلية مخططة ، ساركوما وعائية.

5 – اورام أخرى : ميلانوما خبيثة ، الورم الحبلي Chordoma ، ورم الخلايا المنتشة الخبيث .

ورغم هذا التنوع الكبير في انماط سرطانات البلعوم الأنفي يبقى السرطان شائك الخلايا هو الأشيع بغض النظر عن التوزع الجغرافي والعرقي ويشكل نسبة أكثر من 90% من هذه السرطانات في معظم بلاد العالم .

الوبائيات (5-6-7-8)

التوزع الجغرافي والعرقي :

تختلف معدلات الحدوث السنوي لهذا السرطان بين الشعوب بشكل واسع ، فقد يصل المعدل في المناطق التي يتوطن فيها هذا الورم إلى 50 ضعف عن بقية دول العالم .

يشاهد معدل الحدوث الأعلى في جنوب الصين لدى شعوب Canton في مقاطعة Guangdong . وفي Hong Kong التي ينحدر 98% من الشعب فيها من عرق Canton كان معدل حدوث NPC لدى الرجال أكثر من 30 /100,000 وهو أكبر معدل حدوث في العالم .

كما يلاحظ انتشار مرتفع لـ NPC في بقية العروق في جنوب شرق آسيا (ماليزيا ، اندونيسيا ، تايلاند ، فيتنام والفلبين) اضافة إلى الأسكيمو (في كندا وألاسكا) حيث يبلغ معدل الحدوث السنوي الوسطي بين 5-10 حالات لكل 100 ألف نسمة . كما يلاحظ أيضاً أن بعض سكان شمال افريقيا وحوض البحر الأبيض المتوسط لديهم معدل حدوث أعلى من شعوب أمريكا وأوروبا ويقارب 4-8 حالات لكل 100 ألف نسمة .

أما اليابانيين والكوريين فلديهم معدل حدوث سنوي أقل من 1 لكل 100 ألف نسمة وهو مشابه للمعدل في أمريكا والغرب . وقد لوحظ أن نسبة اصابة الصينيين المولودين في أمريكا هي حوالي

20 ضعف من تلك عند القوقازيين لكن تبقى هذه النسبة أقل (حوالي النصف) من الصينيين المولودين في الصين .

الاختلاف العرقي :

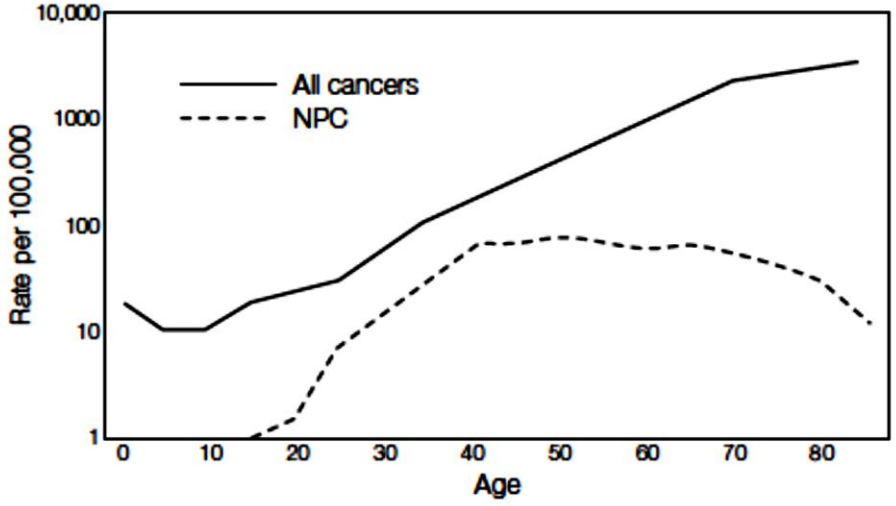
هناك اختلاف في نسبة الاصابة بكارسينوما البلعوم الأنفي في البلاد ذات العروق البشرية المتعددة كما في هاواي وماليزيا وسنغافورة حيث تكون نسبة الاصابة عالية عند الصينيين ومتوسطة عند الماليزيين ومنخفضة عند الهنود.

الجنس :

هذا السرطان أكثر شيوعاً بحوالي 2–3 مرات في الذكور عنه في الاناث . وتظهر هذه الأرجحية في كل من المناطق المتوطن وغير المتوطن فيها هذا الورم . ولا يوجد حتى الآن أي تفسير واضح لهذا التباين بين الجنسين .

العمر:

يحدث هذا السرطان بعمر أقل من بقية السرطانات. حيث يبدأ المنحنى العمري لسرطان البلعوم الأنفي بالارتفاع في العقد الثاني من العمر ليصل إلى قمته في العقد الرابع عند كلا الجنسين ثم يبدأ بالهبوط في الأعمار المتقدمة . يدل هذا التوزع العمري المميز والذي يأخذ شكل الهضبة Plateau على ان الامراضيات والعوامل المسببة لهذا السرطان ربما تختلف عن تلك في السرطانات الأخرى .



من النادر مشاهدة هذا السرطان في الأعمار الأقل من 20 سنة بين الصينيين . الا أنه يشاهد توزع عمري ثنائي الذروة في بعض الشعوب منخفضة الخطر كما في تونس والهند والعرق الأسود في أمريكا (في تونس على سبيل المثال 15 % من المرضى تحت عمر 16 سنة)[86] .

العوامل المسببة لسرطان البلعوم الأنفي

يحدث هذا السرطان نتيجة لتداخل معقد لمجموعة من العوامل الوراثية ، والخمج الباكر بفيروس EBV واعادة تفعيله والتعرض لمسرطنات بيئية .

العوامل الوراثية :

يلعب التأهب الوراثي دوراً هاماً في امراضية سرطان البلعوم الأنفي، وما يدعم وجهة النظر تلك :

- معدل الحدوث المرتفع بشكل كبير بين سكان جنوب الصين ، وبقاء هذا المعدل مرتفعاً في الأجيال اللاحقة للمهاجرين من جنوب الصين إلى مناطق ذات معدل حدوث منخفض [8].

- وجود قصة عائلية لهذا السرطان لدى الصينيين وغيرهم من الشعوب . حيث أثبتت الدراسات أن خطر حدوث هذا السرطان لدى أقارب المريض من الدرجة الأولى مرتفع وقد يصل إلى حوالي ثمانية أضعاف [9] .

استطاع الباحث Simons في العام 1975 أن يدلل على دور مستضد الكريات البيض البشري (HLA) في حدوث هذا السرطان . ومنذ ذلك الوقت تم تحديد العديد من أنماط HLA المترافقة مع NPC ، والمواقع المهمة هي (HLA - A,B,DR) والمتوضعة على الذراع القصير للصبغي السادس . أجريت العديد من الدراسات[10-11-12] حول الترابط بين مستضدات HLA وسرطان NPC بشكل واسع لدى السنغافوريين والصينيين وشعوب هونغ كونغ ، ومن أبرز ما توصلت اليه هذه الدراسات :

مورثاتHLA وسرطان البلعوم الأنفي :

يتباين توزع مورثات HLA بين مختلف الشعوب . ومن أشيع المورثات الملاحظة لدى مرضى سرطان البلعوم الأنفي (A2 ، A33 ، B46 ، B58 ، CW1 ، DR3)

يقدر الخطر النسبي لحدوث سرطان البلعوم الأنفي المرتبط بأنماط خاصة من مورثات HLA بـ 1,5 للـ A2 ، و 1,9 للـ B46 ، و 2,1 للـ B58 . أما الخطر النسبي الأكبر 3,4 فترافق مع النمط المورثي CW1 .كما تبين أن تكرار مورثة B46 يرتبط بشكل وثيق مع حدوث سرطان البلعوم الأنفي .

أنماط HLAوسرطان البلعوم الأنفي :

تؤثر أنماط محددة من HLA في عمر حدوث هذا السرطان و مدة بقيا المريض . تترافق الأنماط الفرادية A2 ، B46 ، CW1 ببدء الورم بأعمار أكبر من 30 سنة . أما أنماط

HLA : A33ِ ، B58 ، CW3 ، DR3 فهي أشيع في المرضى الشباب الأقل من 30 سنة . من جهة أخرى يترافق النمط A2 بإنذار أفضل من حيث البقيا .

تقوم جزيئات HLA بتقديم المستضدات إلى الخلايا التائية والتي تعتبر الخلايا الرئيسية في الجهاز المناعي . و لايزال هناك العديد من الفرضيات المقترحة حول تأثير أنماط HLA الفرادية المختلفة على قابلية حدوث سرطان البلعوم الأنفي . وقد اقترح أن الأفراد ذوي HLA محدد قد لايكونون قادرين على تأسيس مناعة خلوية نوعية للخمج الناجم عن فيروس EBV .

كما لوحظت بعض التبدلات المورثية على مستوى الصبغيات [13-14] .حيث تبين في الخزعات المأخوذة من مرضى سرطان البلعوم الأنفي وجود حذف ثابت في الذراع القصير للصبغيين 3 و 9 ، مما يدعم فرضية وجود مورثة كابحة لسرطان البلعوم الأنفي في هذه المواقع الجينية .وقد تبين وجود ترابط بين حدوث النقائل البعيدة والطفرة في المورثة p53 والتعبير الشاذ عن جزيئات cadherins [15]

الخمج بفيروس ابشتاين بار(EBV Infection)

افترض الباحث Liang في العام 1969 وجود علاقة بين سرطان البلعوم الأنفي و الاصابة بخمج EBV[15] . وأثبت في العام التالي ارتفاع أضداد EBV في مرضى سرطان البلعوم الأنفي بالمقارنة مع الشواهد [16] . ثم تم ايجاد مجين EBV في خلايا سرطان البلعوم الأنفي [17] . كما ساهم اكتشاف مستقبلات EBV على ظهارة البلعوم عند البشر[18] في وضع أسس الترابط الوثيق بين الخمج بهذا الفيروس وحدوث سرطان البلعوم الأنفي .

يعد EBV من الفيروسات الحلئية واسعة الانتشار وينتشر الخمج به في كافة أنحاء العالم ليصيب حوالي 95% من المجموعات البشرية مما يجعله يستحق لقب "فيروس كل الناس" . يحدث الخمج البدئي بهذا الفيروس في عمر باكر وغالباً ما يكون لاعرضياً . أما اذا تأخر حدوث

الخمج البدئي حتى سن المراهقة فقد يحدث متلازمة سريرية تدعى داء وحيدات النوى الخمجي .

يتلو الخمج البدئي حدوث انقلاب مصلي ومناعة دائمة تحول دون الإصابة مرة أخرى ، ولكن يترافق ذلك أيضاً ببقاء الفيروس في جسم المريض طوال العمر.

قد يبقى الفيروس بطريقة ما فاعلاً ويطرح مع لعاب المضيف اللاعرضي . ويعتبر الفيروس المتحرر في اللعاب مسؤولاً عن الانتقال الأفقي للمرض إلى الأشخاص غير الممنعين .

من جهة أخرى قد يبقى الفيروس هاجعاً بالشكل المورثي في مجموعة صغيرة من الخلايا اللمفاوية البائية .إما ضمن نقي العظم أو في الدم المحيطي . وقد يتم اعادة تفعيل هذه المجينات الفيروسية الكامنة في وقت ما ليعود الفيروس إلى التكاثر من جديد .

ويبدو أن هناك ضعفاً في المناعة الخلوية لدى المرضى المصابين بسرطان البلعوم الأنفي ، ويمكن الكشف عن هذا الضعف بمعايرة التحريض اللمفاوي أو السمية الخلوية للخلايا التائية . وتؤثر درجة ضعف المناعة الخلوية بشكل كبير على الإنذار [19] .

وبما أن المناعة الخلطية طبيعية لدى هؤلاء المرضى ، فإنها تقود إلى انتاج طيف واسع من الأضداد المصلية النوعية المضادة لفيروس EBV وخصوصاً من صف الغلوبولين المناعي IgA . وتتعلق العيارات التي تصل اليها بعض هذه الأضداد مع درجة تطور الورم .

وقد تبين وجود ترابط قوي بين سرطان البلعوم الأنفي و أضداد IgA المصلية المضادة لكل من المستضد المحفظي الفيروسي (VCA) والمستضد الباكر (EA) . ويبدو أن IgA المضاد للـ VCA أكثر حساسية وأقل نوعية من IgA المضاد للـ EA . وتعتبر هذه الأضداد مفيدة للغاية في تحري سرطان البلعوم الأنفي لدى المجموعات عالية الخطورة والتشخيص التفريقي في المجموعات منخفضة الخطورة[20] .

كما لوحظ ارتفاع عيارات الأضداد المعدلة للـ DNase النوعي للـ EBV في مرضى سرطان البلعوم الأنفي لتعود إلى مستواها الطبيعي أثناء هوادة الورم . وتم الحصول على نتائج واعدة باستخدام هذه الأضداد كمؤشر لتحري الورم ومراقبة تطوره بعد العلاج .

المسرطنات البيئية :

أشارت الأدلة الوبائية إلى أن الآلية المرضية لحدوث سرطان البلعوم الأنفي تتجاوز حدود الخمج الكامن بفيروس EBV لدى الجماعات المؤهبة وراثياً . إذ أن الانتشار الواسع لفيروس EBV وطول فترة الحضانة بين الخمج وحدوث الورم ، وحدوث السرطان في نسبة قليلة فقط من الجماعات المؤهبة يشير بوضوح إلى وجود عامل آخر قوي يساهم في الامراضية . ويظهر الدليل القوي على ذلك في مخطط معدل حدوث سرطان البلعوم الأنفي في هونغ كونغ خلال العقود الماضية ؛ حيث انخفض معدل الحدوث المرتبط بالعمر في كلا الجنسين بشكل حاد بنسبة تقارب 30% ويعتقد أن السبب يعود لحدوث تغيرات ملحوظة في العوامل البيئية والاجتماعية ترافقت مع انخفاض تعرض الأفراد للمسرطنات البيئية في تلك الفترة أكثر من كونه يتعلق بالتأهب المورثي و نموذج الخمج بفيروس EBV .

أثبتت الدراسات وجود دليل قوي على الترابط بين سرطان البلعوم الأنفي والحمية الغذائية التي تحتوي على كميات كبيرة من **السمك المملح** في المناطق التي يتوطن فيها هذا الورم في هونغ كونغ وجنوب الصين.حيث يحتوي السمك المملح على كميات كبيرة من النتروزامينات وهي عوامل مؤلكلة ذات دور معروف في تحريض حدوث الخباثات الأنفية في حيوانات التجارب [21] .

ومن المنطقي اتهام **المواد المستنشقة** بدور مسرطن كونها تصل لتماس مباشر مع مخاطية البلعوم الأنفي أثناء عبورها للسبيل التنفسي . في الحقيقة تم دراسة عدد كبير من العوامل

المسرطنة المحتملة كالغبار والأبخرة الصناعية ودخان التبغ ولم يثبت تورط أي من العوامل السابقة في المجموعات عالية الخطورة[22-23].

لاحظ Vaugham وآخرون وجود خطر ملحوظ لحدوث السرطان شائك الخلايا في البلعوم الأنفي عند التعرض المهني **للفورم ألدهيد** وأن هذا الخطر يرتبط بزيادة مدة التعرض التراكمي وليس بتركيز التعرض الأعظمي . وعلى النقيض من ذلك لم يكن هناك ترابط بين التعرض المهني للفورم الدهيد وحدوث الكارسينوما غير المتمايزة أو غير المتقرنة [24].

ترافق التعرض المهني **لأغبرة الخشب** مع تزايد خطر حدوث سرطان البلعوم الانفي وهذا ما أثبته Hildesheim في دراسة مقارنة بين 375 مريض سرطان بلعوم أنفي و375 شواهد حيث تبين وجود ترابط قوي بين التعرض لأغبرة الخشب وخطر حدوث هذا الورم والذي كان أكبر في المرضى الذين تعرضوا لهذه الأغبرة قبل سن 25 [87] .

الصفات السريرية

ما زال سرطان البلعوم الأنفي يشكل تحدياً تشخيصياً للأطباء وذلك لسببين :

- ☒ قد لا تترافق المراحل الباكرة من الورم مع أية أعراض ملحوظة ، وفي حال وجودها فإنها تكون أعراض طفيفة وغير نوعية وغالباً ما يتم تجاهلها من كل من الطبيب والمريض كونها أعراض أنفية أو أذنية أو كتل رقبية .
- ☒ صعوبة فحص البلعوم الأنفي بشكل كامل

تتعلق الأعراض بحجم وموقع الورم في البلعوم الأنفي وانتشار الورم وطبيعة النقائل البعيدة.

طرق الانتشار : إن القدرتين الارتشاحية والانتقالية الواضحتين لهذا الورم هما سبب الأعراض. ويمكن أن ينتشر الورم من الموضع البدئي في واحد أو أكثر من الاتجاهات التالية :

أمامياً : إلى جوف الأنف والجيوب الأنفية والحفرة الجناحية الحنكية وقمة الحجاج.

خلفياً : إلى المسافة خلف البلعوم وعقد Rouviere مخرباً كتلة الأطلس الجانبية .

وحشياً: إلى المسافة جانب البلعوم :

- الجزء أمام الناتئ الإبري : اصابة العصب الفكي السفلي والعضلات الجناحية و الارتشاح بالفص العميق للنكفة .
- الجزء خلف الناتئ الإبري : الضغط على الغمد السباتي ومحتوياته والارتشاح بالأعصاب القحفية الأربعة الأخيرة و الأعصاب الودية الرقبية .

علوياً : عبر جسم الوتدي وجيبه حيث يصيب البنى جانب السرجية و العصب البصري وقمة الصخرة و الثقبة الممزقة منتشراً على طول القناة السباتية إلى الجيب الكهفي مصيباً الأعصاب القحفية III، IV، V، VI .

الأعراض :

ضخامة العقد اللمفية الرقبية :

تعد ضخامة العقد اللمفية الرقبية الشكوى الأشيع وتشاهد عند حوالي 70% من المرضى [25] .

حيث يميل سرطان البلعوم الأنفي للانتقال باكراً عبر اللمف وأول ما تصاب العقد اللمفية خلف البلعوم الوحشية (عقد Rouviere) وهي غير مجسوسة . أول عقدة مجسوسة هي العقدة الوداجية العلوية (ذات البطنين) و/أو العقد القمية في المثلث الخلفي . وليس من النادر حدوث انتقال إلى الجانب المقابل . كما يمكن أن تصاب النكفة والعقد حول الغدة اذا ما انتشر الورم إلى المسافة جانب البلعوم ، ويمكن لإصابة النكفة أن تقلد ورماً نكفياً بدئياً .

الأعراض الأنفية:

يشتكي حوالي 40% من المرضى من أعراض أنفية تنفسية كسيلان الأنف المدمى وانسداد الأنف والسيلان الأنفي الخلفي ، أما الرعاف الصريح غير شائع كعرض بدئي إذ يحدث في الورم المتقدم مع أو بدون تآكل قاعدة الجمجمة . ومن الشائع خروج مخاط أو لعاب ملوث بالدم عند التقشع [25].

الأعراض الأذنية :

يعاني حوالي 30% من المرضى من أعراض أذنية كنقص السمع والطنين والالم الأذني[25] . ويعد انسحاب غشاء الطبل و التهاب الأذن الوسطى المصلي وحيد الجانب من الموجودات السريرية الشائعة . وغالباً ما يحدثان بنفس جهة موقع كتلة الورم في البلعوم الأنفي. قد تنتج سوء وظيفة نفير أوستاش عن التأثير الميكانيكي للورم أو عن ارتشاح الورم بعضلية النفير.

الأعراض العصبية :

الصداع : ويعد من الشكايات الشائعة ويشاهد عند حوالي 20% من المرضى[25]. لا يعدالصداع لوحده بالضرورة دليلاً على وجود ورم متقدم موضعياً إذ قد يكون ناجماً عن ألم راجع نتيجة إصابة الفروع الانتهائية للعصب مثلث التوائم في الأنف أو البلعوم الأنفي. ولكنه قد يكون نتيجة للتآكل العظمي في قاعدة القحف .

اصابة الأعصاب القحفية : يمكن لكل الأعصاب القحفية أن تصاب بسرطان البلعوم الأنفي مفردة أو متعددة سواء بانتشار الورم أو ضغطه ، والأعصاب القحفية السادس والخامس هما الأكثر اصابة .عند اصابة الأعصاب القحفية (من الثالث حتى السادس) معاً فهذا دليل على ارتشاح الورم بالجيب الكهفي . متلازمة هورنر(حوص، خوص ، انسدال جفن) نادرة وعادة ما تترافق مع شلل واحد او أكثر من الأعصاب القحفية الأخيرة .

الخزز :

نادر قبل العلاج الشعاعي ، ويحدث نتيجة الارتشاح المباشر بالعضلات الجناحية .

الأعراض العينية :

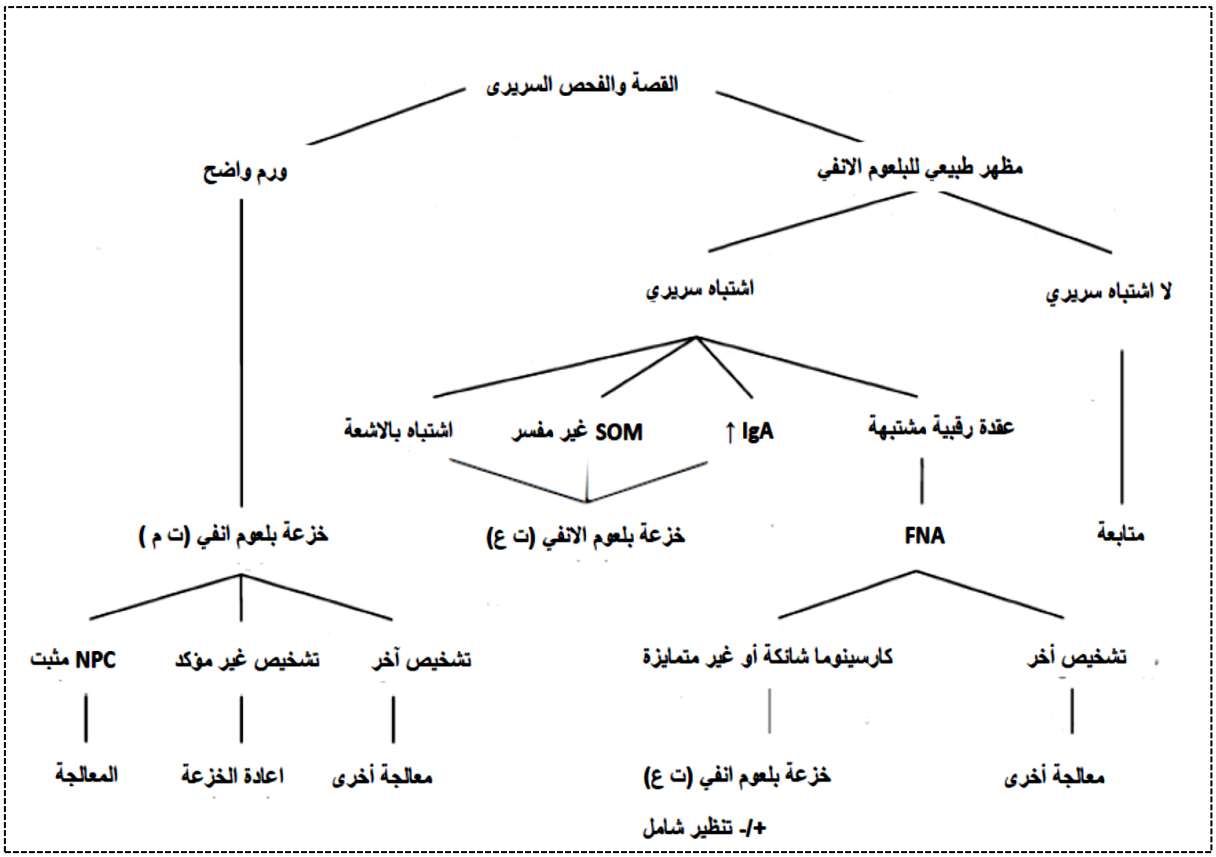
إن شلل عضلات العين عندما يترافق مع الإطراق يعد مؤشراً على الامتداد المباشر للورم إلى الحجاج . ويحدث ذلك في الحالات المهملة فقط حيث ينتشر الورم على طول الجدار الوحشي للأنف إلى الخلايا الغربالية ليصل في النهاية عبر الصفيحة القرطاسية إلى جوف الحجاج .

الانتقالات البعيدة :

تعتبر النقائل الجهازية لحظة التشخيص نادرة الحدوث وكن رغم ذلك يتوفى معظم مرضى سرطان البلعوم الأنفي في النهاية بسبب هذه النقائل . العظام والرئتين هما أكثر الأماكن شيوعاً للانتقالات الورمية يليهما الكبد .وعادة ما تكون النقائل الرئوية لا عرضية حتى وان كانت متعددة وذات حجم معتبر وتكتشف بالتصوير الشعاعي فقط . عادة ما تترافق النقائل العظمية مع آلام موضعة ويمكن تشخيصها بسهولة بواسطة ومضان العظام . النقائل الكبدية الصغيرة لا عرضية ولكنها قد تؤدي إلى انزعاج بطني عندما تصبح أكبر حجماً ، ويمكن تشخيصها بسهولة بالايكو . ومما يثير الانتباه أن النقائل الدموية إلى الدماغ نادرة جداً .

التشخيص [26-27-28]

يجب اتباع مقاربة منهجية للتشخيص بالاعتماد على الموارد والخبرات المتاحة بهدف تقليل الفترة الزمنية اللازمة للتشخيص . ويظهر الشكل التالي الخطوط العريضة للمقاربة المتبعة في التشخيص في أحد مشافي هونغ كونغ حيث يعتبر هذا الورم من الأمراض الوبائية هناك .



يعد كل من القصة الجيدة مع الفحص السريري الكامل وتنظير البلعوم الأنفي الأساس في وضع التشخيص الدقيق . في غالبية المرضى يمكن العثور على كتلة الورم في البلعوم الأنفي بالاعتماد على تلك الاجراءات والتي يجب أخذ خزعة منها بأسرع وقت ممكن . قد يبدو مظهر البلعوم الأنفي شبه طبيعي لدى أقل من 5 % من المرضى ونحتاج في هذه الحالة إلى استقصاءات اخرى لتأكيد أو نفي تشخيص سرطان البلعوم الأنفي .

القصة المرضية :

هناك طيف واسع من الأعراض التي قد يشتكي منها المريض ، والتي تكون لدى نسبة كبيرة من المرضى أعراض مبهمة وغير نوعية. فتتظاهر أعراض المراحل المبكرة من الورم(إن وجدت) في الأذن أو الأنف أو كليهما وتتضمن : نقص السمع ، الطنين ، سيلان الأنف المدمى و اللعاب

المدمى . يجب أخذ هذه الأعراض بعين الاهتمام لدى كل مريض بالغ في حال عدم وجود ما يفسرها أو بحال كونها أحادية الجانب .

ولا ننسى السؤال عن القصة العائلية للورم والمسرطنات البيئية والمهنية التي قد يتعرض لها .

الفحص السريري :

الفحص العام : يعد الفحص الكامل للرأس والعنق من الأمور الأساسية لدى جميع المرضى مع التركيز على البحث عن التهاب الأذن الوسطى المصلي وضخامات العقد الرقبية وعلامات اصابة الأعصاب القحفية . وعند وجود عقد مجسوسة يجب تقييم حجمها وموقعها بدقة كجزء من عملية التصنيف المرحلي للورم .

فحص البلعوم الأنفي : يعد البلعوم الأنفي من أحد أكثر المناطق صعوبة في الرأس والعنق من ناحية الفحص بالطرق التقليدية . ومن أهم طرق الفحص :

1. **الفحص غير المباشر بالمرآة :** وهو طريقة فحص سريعة ولكن يكتنفها العديد من العيوب منها عدم القدرة على فحص كل المرضى بسبب منعكس الغثيان عند البعض منهم ، كما أن المنظر الذي تعطيه المرآة قد لا يظهر حفرة روزنمللر بشكل كامل بسبب ميلانها نحو الخلف والأسفل .
2. **التنظير المباشر عبر الأنف :** ويمكن اجراؤه تحت التخدير الموضعي بتطبيق دكات قطنية مغموسة بمحلول الكوكائين 5% على طول أرضية الأنف أو باستخدام محلول الكزيلوكائين 4% مع الأدرينالين (10000/1) . وتوضع الدكات في كلا جانبي الأنف الأمر الذي يسمح بإجراء فحص كامل ، ويساعد في حال الرغبة بإجراء الخزعة .

المنظار المرن : يعد المنظار (3,5 أو 7,5 مم) الأكثر ملائمة لتنظير البلعوم الأنفي حيث يعطي منظراً مقبولاً ويؤمن المرونة المطلوبة لتأمل تفاصيل المنطقة ورؤية الآفات الصغيرة والتقييم المرحلي الدقيق للآفات الكبيرة .

المنظار الصلب : يمكن استخدام منظار Hopkins الصلب 5 أو 30 درجة في الفحص المباشر للبلعوم الأنفي . ولكن يصعب استخدامه في مرضى انحراف الوتيرة الشديد أو مرضى البوليبات الأنفية . كما يمكن استخدام المنظار 70 درجة للفحص عبر الفم .

المظهر العياني للورم : يأخذ سرطان البلعوم الأنفي أحد أربعة أشكال :

- ✓ كتلة مفصصة ذات حجم متباين وحواف محددة وهو الشكل الأشيع ويبدو أنه ينتشر باكراً بالطريق اللمفي ويترافق مع ضخامة العقد اللمفية .
- ✓ الشكل الارتشاحي ذو الحواف غير الواضحة ، ويشاهد هذا الشكل في المراحل المتقدمة للورم المترافقة مع غزو قاعدة القحف بدون اعطاء انتقالات للعقد اللمفية
- ✓ قد يكون كامل الورم مختفياً ضمن حفرة روزنمللر وذلك في المراحل الباكرة جداً .
- ✓ في حالات نادرة جداً قد يتوضع الورم بشكل كامل تحت المخاطية بدون أي كتلة ظاهرة في البلعوم الأنفي .

التوضع التشريحي : أكثر ما تشاهد كتلة الورم البدئي في البلعوم الأنفي على الجدار الجانبي خاصة بحفرة روزنمللر وحول فوهة النفير ، يليه الجدار الخلفي العلوي ، وقد يكون بشكل كتلة كبيرة ممتدة على أكثر من جدار.

أكثر من 80% من حالات هذا الورم أحادية الجانب ويصاب الجانبان بالتساوي .

خزعة البلعوم الأنفي :

تعد خزعة البلعوم الأنفي الخطوة التالية الأساسية في حال وجود آفات مشتبهة . ويمكن إجراؤها تحت التخدير الموضعي والمريض بوضعية الجلوس ؛ فبعد القيام بتنظير تشخيصي للبلعوم الأنفي وتحديد مكان الورم (في حال وجوده) يتم ادخال المنظار عبر الجهة المعاكسة لمكان الورم

وتأخذ الخزعة بادخال ملقط حاد ذو حجم كبير في الحفرة الأنفية الموافقة لجهة الورم . ونادراً ما يحدث رعاف ذو أهمية بعد الخزعة .

في بعض الحالات التي يكون فيها منظر البلعوم الأنفي طبيعياً مع وجود اشتباه سريري ، أو عندما تكون الخزعات السابقة تحت التخدير الموضعي غير مشخصة ، يجب القيام بالفحص والخزعة تحت التخدير العام حيث تؤخذ عدة خزعات عميقة من حفرتي روزنمللر و الجدار الخلفي للبلعوم .

وسائل التشخيص الأخرى:

تعد الخزعة الدقيقة والفحص النسيجي مفتاح التشخيص في سرطان البلعوم الأنفي نظراً لكون ما يقارب 95% من الكتل الورمية قابلة للتشخيص بتنظير البلعوم الأنفي . أما في الحالات اللانموذجية خاصة عندما يكون الورم تحت المخاطية أو الخزعات سلبية فيتطلب الأمر إجراء استقصاءات إضافية .

الفحوص المصلية :

يعد الكشف عن أضداد IgA الموجهة للمستضدات النوعية في فيروس EBV من الفحوص المساعدة في تشخيص سرطان البلعوم الأنفي[26] . يرتفع عيار أضدادIgA المضادة للمستضد المحفظي الفيروسي VCA ولكنه يفتقر إلى النوعية خصوصاً في المستويات المنخفضة . من جهة أخرى يعتبر عيار أضداد IgA الموجهة ضد المستضد الباكر EA أقل حساسية ولكنه يتمتع بنوعية عالية جداً .

تعد هذه الفحوص مفيدة في المناطق الوبائية إذ أنها قد تنبه الطبيب الممارس العام إلى ضرورة احالة المريض إلى الأخصائيين في حال كانت العيارات مرتفعة .

كما أنها قد تنبه الأخصائي لضرورة طلب فحوص أخرى وخزعة عميقة تحت التخدير العام خصوصاً في المرضى الذين يكون لديهم الفحص السريري ضمن الطبيعي .

الفحوص الخلوية :

يعد الفحص الخلوي لرشافة العقد اللمفية بالابرة الدقيقة (FNAc) مفيداً للغاية في مرضى الضخامات العقدية المشتبهة والذين لايوجد لديهم أي ورم بدئي قابل للكشف . حيث تستطيع FNA أن تميز بسهولة بين النقائل العقدية والتدرن . وفي حالة سرطان البلعوم الأنفي تكون النقائل العقدية من النمط اللامتمايز عادة ويمكن تمميزها بسهولة من قبل المشرح المرضي الخبير .

التلوينات المناعية :

تعد جميع حالات سرطان البلعوم الأنفي في المناطق الموبوءة ذات علاقة بفيروس EBV . وفي حالة الشك بالتشخيص قد يساعد التلوين الكيميائي المناعي النوعي للEBV في تأكيد التشخيص . حيث يمكن تلوين اللطاخات الخلوية المأخوذة من الخزعات النسيجية أو رشافة الإبرة الدقيقة للبحث عن المستضد النووي للفيروس (EBVNA) بواسطة الأضداد وحيدة النسيلة النوعية . حيث أن ايجابية التلوين تدل على احتمالية الإصابة بسرطان البلعوم الأنفي [27]. أما سلبية التلوين لهذا المستضد النووي فانها تنفي نظرياً احتمال وجود سرطان البلعوم الأنفي .

هناك فحص آخر أكثر سهولة وهو البحث عن الحموض الريبية النووية RNAs المشفرة بواسطة فيروس EBV (EBV-encoded RNAs) . تعبر جميع خلايا سرطان البلعوم الأنفي عن بروتينات محددة مشفرة بواسطة هذا الفيروس وذلك من خلال انتاج مجموعة من الحموض الريبية النووية داخل الخلايا الورمية . وبالتالي يمكن تأكيد تشخيص سرطان البلعوم الأنفي اذا كانت الخلايا الورمية ايجابية التلوين للـ EBV RNA .

هناك تقنية حديثة تعتمد على التهجين الموضع (in situ hybridization) للحموض الريبية النووية للفيروس (EBV RNA) ويمكن تطبيقها على الخزعات الطازجة أو المثبتة بالفورمالين[28].

تم في الآونة الأخيرة استخدام تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) لكشف الكميات القليلة من الحمض النووي الفيروسي (EBV DNA) خارج الخلوي والجائل في الدوران المحيطي وذلك على العينات المأخوذة من مصل المرضى[29] . كما تبين أن مستوى EBV DNA الجائل في الدوران يرتبط مع نكس سرطان البلعوم الأنفي[30] .

الصور الشعاعية :

نادراً مانحتاج إلى الصور الشعاعية لتحديد موقع الخزعة في الأورام المتوضعة تحت المخاطية . لكن الدور الرئيسي للأشعة يكمن في تحديد التصنيف المرحلي لأورام البلعوم الأنفي ، إضافة إلى خطة العلاج الشعاعي ، والمراقبة الدورية بعد انتهاء العلاج .

لا يوجد للصور الشعاعية البسيطة للبلعوم الأنفي أي تطبيقات سريرية ورمية في الوقت الحالي نظراً لعدم حساسيتها وعدم دقتها[31] .

يستخدم كل من الطبقي المحوري والمرنان والإيكو مجتمعة لتعطي صورة متكاملة تسهم في تدبير المريض على الوجه الأمثل.

يعد الطبقي المحوري الوسيلة الأكثر استخداماً لتقييم الورم البدئي بسبب انتشارها الواسع ؛ حيث تظهر بدقة كتلة الورم (بما فيها الأورام تحت المخاطية) ، وامتدادها الموضعي ، ويعد الوسيلة المفضلة لدى معظم الأطباء لتحري الغزو العظمي لقاعدة القحف أو أجسام الفقرات الرقبية .

يمتاز المرنان بقدرته على إظهار الأنسجة الرخوة بكل وضوح وبمقاطع متعددة . ويعتبر حالياً الوسيلة الأكثر دقة لتقييم الورم البدئي وانتشاره الموضعي المباشر . كما يميز بدقة انتشار الورم

في الفراغ جانب البلعوم وغزو الورم للغمد العصبي ، كما يعد المرنان أكثر حساسية من الطبقي المحوري في تقييم الارتشاح في نقي العظم. وتسمح المقاطع الإضافية في المستوى السهمي بتقييم المنحدر وتحديد النقائل العقدية بشكل أفضل. وبالتالي يتفوق على الطبقي المحوري في العديد من الميزات في التصنيف الموضعي والناحي لسرطان البلعوم الأنفي[32-33].

أما الإيكو فيقتصر استخدامه في الوقت الحالي على تشخيص ومراقبة النقائل الناحية والبعيدة.

كما قدم التصوير المقطعي البوزيتروني (PET scan) نتائج واعدة حيث يعتبر وسيلة استقصائية حساسة للغاية تستخدم لنفي النقائل البعيدة قبل القيام بعلاج انقاذي .

التصنيف النسيجي :

يعد تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO لأورام البلعوم الأنفي[34] اعتماداً على مظهرها بالمجهر الضوئي الأكثر استخداماً ؛ حيث يقسم كارسينوما البلعوم الأنفي إلى نمطين :

النمط الأول : الكارسينوما شائكة الخلايا المتقرنة (I) WHO :

وهي مشابهة لبقية الكارسينومات شائكة الخلايا في الرأس والعنق . وتتميز بكثرة تشكيل الكيراتين مع وجود جسور بين الخلايا ودرجات مختلفة من التمايز ويمكن تقسيمها إلى ثلاث درجات : جيدة التمايز (G1) متوسطة التمايز (G2) وسيئة التمايز (G3)

النمط الثاني: الكارسينوما غير المتقرنة: وتقسم إلى نوعين :

- الكارسينوما المتمايزة **WHO (II)** : أو الكارسينوما غير المتقرنة وتتميز بندرة الكيراتين وبكون خلاياها متعددة الأشكال وواضحة الحدود مع وجود ارتشاح لمفاوي.
- الكارسينوما غير المتمايزة**WHO (III)** : أو ما كان يدعى سابقاً بالورم البشروي اللمفاوي الخبيث Malignant Lymphepithlioma وتمتاز بوجود تباين كبير

بأحجام الخلايا وعدم وضوح حدودها واحتوائها على نوى بيضوية بارزة اضافة إلى الارتشاح اللمفاوي الكثيف.

يشكل النمط الثاني أكثر من 90% من الحالات في المناطق التي يتوطن فيها سرطان البلعوم الأنفي[35] ، وهو مرتبط بفيروس EBV حيث يوجد لدى مرضى هذا النمط عيارات مصلية مرتفعة من أضداد EBV ، كما يمكن الكشف عن EBV-DNase ضمن الخلايا الورمية بالاضافة إلى الدوران المحيطي لهؤلاء المرضى.

أما في المناطق منخفضة الحدوث بالنسبة لسرطان البلعوم الأنفي فإن 52% من الأورام أو أكثر من النمط الأول . وهذه الأورام لا ترتبط بخمج EBV [36] وانما بالخمج بفيروس HPV.

عموماً ، أورام النمط الأول أقل عدوانية من أورام النمط الثاني ولكنها أقل حساسية للعلاج الشعاعي . كما أن إنذار أورام النمط الأول اسوأ بالمقارنة مع النمط الثاني .

التصنيف المرحلي :

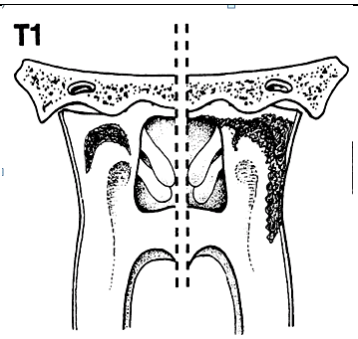
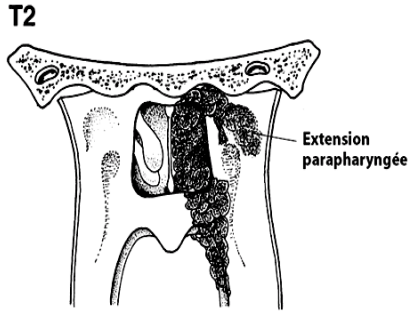
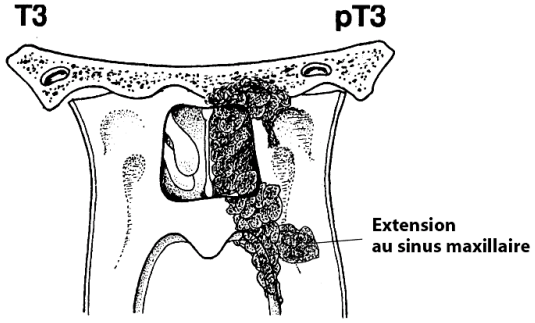
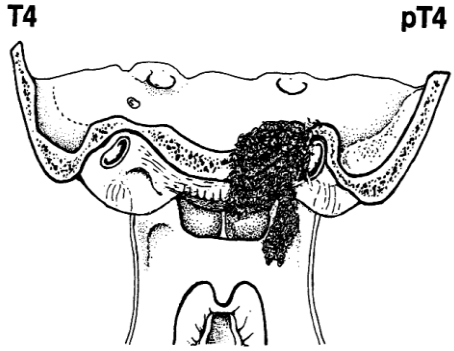
بعكس بقية سرطانات الرأس والعنق ، لا يتطلب التصنيف المرحلي لسرطان البلعوم الأنفي اللجوء إلى التقييم تحت التخدير العام . انما يحتاج إلى كل من : فحص سريري شامل وتنظير الطريق التنفسي العلوي و الصور الشعاعية (CT أو MRI) مجتمعة قبل الخضوع للمعالجة . اضافة إلى فحوص أساسية أخرى لنفي وجود نقائل بعيدة وتشمل صورة الصدر البسيطة واختبارات وظائف الكبد. أما الفحوص الإضافية (كومضان العظام وايكو الكبد) فيوصى القيام بها في المرضى الذين لديهم أعراض موجهة أو تحاليل مخبرية غير طبيعية أو مرضى الأورام المتقدمة.

التصنيف حسب نظام TNM لتصنيف أورام البلعوم الأنفي لـ UICCو AJCC (الطبعة السابعة 2010)

الورم البدئي (T) :

Tx: لا يمكن تقييم الورم البدئي T0: لا يوجد دليل على وجود الورم

Tis: سرطانة في المكان (لابدة)

الورم والتوضيح	الرسم التوضيحي
T1: الورم محصور في البلعوم الأنفي أو البلعوم الفموي أو جوف الأنف	
T2: الورم يمتد إلى الفراغ جانب البلعوم	
T3: اصابة الورم للبنى العظمية (قاعدة القحف ±الجيوب جانب الأنفية)	
T4: غزو الورم لأحد البنى التالية (امتداد داخل القحف ، الأعصاب القحفية ، الحفرة تحت الصدغية ، البلعوم الحنجري ، الحجاج ، الحيز الماضغي) .	

العقد اللمفية الناحية (N) :

Nx: لا يمكن تقييم العقد اللمفاوية الناحية.

N0: لا يوجد نقائل ناحية.

N1: نقائل لمفاوية رقبية احادية الجانب فوق الحفرة فوق الترقوة وقطرها الأكبر يساوي أو أقل من 6 سم.

N2: نقائل لمفاوية رقبية ثنائية الجانب فوق الحفرة فوق الترقوة وقطرها الأكبر يساوي أو أقل من 6 سم.

N3a: نقائل لمفاوية رقبية وقطرها الأكبر يتجاوز 6 سم.

N3b : نقائل لمفية إلى الحفرة فوق الترقوة .

النقائل البعيدة M:

Mx: لا يمكن تقييم وجود نقائل بعيدة.

Mo: لا يوجد نقائل بعيدة.

M1: يوجد نقائل بعيدة.

تصنيفات المراحل STAGING:

المرحلة 0	**Tis**	**N0**	**M0**
المرحلة I	**T1**	**N0**	**M0**
المرحلة II	**T1**	**N1**	**M0**
	T2	**N0,1**	**M0**
المرحلة III	**T1, T2**	**N2**	**M0**
	T3	**N0,1,2**	**M0**
المرحلة IV A	**T4**	**N0,1,2**	**M0**
المرحلة IV B	**Any T**	**N3**	**M0**
المرحلة IV C	**Any T**	**Any N**	**M1**

معالجة سرطان البلعوم الانفي

يعد سرطان البلعوم الأنفي من الأورام شديدة الحساسية للأشعة ، ويبقى العلاج الشعاعي حجر الأساس في معالجة الورم البدئي ونقائله الموضعية وذلك بغض النظر عن مرحلة الورم . ويبدو أن اضافة العلاج الكيماوي لمرضى الأورام المتقدمة يحس من النتائج الإجمالية للعلاج . يستخدم العلاج الجراحي في الوقت الراهن كعلاج انقاذي فقط للنكس الموضعي والناحي للورم .

العلاج الأولي :

العلاج الشعاعي :

يعد العلاج الشعاعي الخارجي مرتفع الفولتاج طريقة العلاج البدئية الأنسب . ويتم إعطاؤه عبر ثلاثة حقول شعاعية اثنان جانبيان متقابلان وآخر أمامي بحيث تغطي هذه الحقول كامل منطقة البلعوم الأنفي والعقد اللمفية خلف البلعوم و كامل العقد الرقبية الأمامية والخلفية و عقد المثلث فوق الترقوة في الجهتين. يتم إعطاء تشعيع انتخابي للعنق في أغلب أنظمة العلاج العالمية نظراً للمعدل المرتفع لحدوث نقائل خفية إلى العقد اللمفية [37- 38] . وتعد الحماية الجيدة للتراكيب الحيوية الهامة اضافة إلى الأنسجة المحيطة السليمة من الأمور الأساسية . ويمكن إعطاء جرعة داعمة للفراغ جانب البلعوم عند وجود استطباب وذلك بزيادة حقل التعرض الجانبي الخلفي .

تتراوح جرعة العلاج الشعاعي بين 65 -75 غراي للورم البدئي و 65-70 جراي للعقد اللمفية المصابة ، أما في حال سلبية العقد اللمفية فتعطى جرعة وقائية انتخابية تتراوح بين 50-60 غراي . ويتم تقسيم الجرعات بحيث لا يتجاوز مقدار الأشعة المعطاة في الجلسة الواحدة 2 غراي

. وتستمر المعالجة دون انقطاع لمدة 5–6 جلسات يومية في الأسبوع لمدة إجمالية تصل إلى 6 أسابيع[39] .

يعد العلاج الشعاعي وحده كافياً في المراحل الباكرة (I-II) من الورم . ولايوجد حتى الآن دليل مثبت على أي تحسن بإضافة العلاج الكيماوي في هاتين المرحلتين. أما بالنسبة للأورام المتقدمة وغير المعطية للنقائل (III ←IVb) يبدو أن العلاج الكيماوي المشترك مع العلاج الشعاعي يحسن من النتائج الإجمالية.

يمكن بإعطاء الجرعات السابقة من العلاج الشعاعي السيطرة على أورام (T1+T2) بنسبة 75–90% من الحالات و 50–75% من الحالات لأورام (T3+T4) [40–42]. كما تتم السيطرة على العقد اللمفية في 90% من الحالات لـ N0 و N1 . ولكن معدل السيطرة يهبط إلى 70% بالنسبة لـ N3 و N4 [42].

العلاج الشعاعي معدل الشدة Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)

هو الجيل الأحدث من العلاج الشعاعي ثلاثي الأبعاد حيث يتم هنا تجزئة الحزمة الشعاعية إلى عدة حزيمات Beamlets بحيث يتم التحكم بشدة كل حزيمة وهو ما يسمح بالتقليل من مقدار الأشعة التي تصل إلى الأنسجة المحيطة بالورم مع إعطاء جرعة أعلى للورم.

ويتمتع هذا العلاج بالعديد من المزايا وأهمها :

- ✓ أصبح بالإمكان عدم تعريض الغدد اللعابية وخاصة النكفية للجرعات العالية من الأشعة والحفاظ بالتالي على الوظيفة الإفرازية للعاب بعد العلاج الشعاعي .
- ✓ يمكن لـ IMRT في حالة الأورام الكبيرة الممتدة إلى القرب من الأعضاء الحيوية الهامة أن تحقق اختلاف مهم بين الجرعة الشعاعية المعطاة للورم والجرعة الواصلة للعضو الحيوي

بحيث يعطى الورم جرعة عالية دون تجاوز جرعة التحمل للأعضاء الهامة مما يحسن من السيطرة الموضعية على الورم .

- ✓ تسمح IMRT بإعطاء جرعات مختلفة إلى عدة نقاط من الورم في الوقت نفسه ، وبالتالي يمكن للنقاط المختلفة من الورم الهدف أن تتلقى جرعات مجزأة مختلفة في نفس الجلسة من الأشعة (تجزئة ضمن التجزئة) .
- ✓ لا حاجة لإعطاء جرعات داعمة لعلاج الورم باستخدام IMRT ، وبالتالي يمكن تقصير مدة العلاج الشعاعي وجعله أكثر فاعلية .

أظهرت الدراسات المختلفة أن علاج سرطان البلعوم الأنفي باستخدام تقنية IMRT قد حقق سيطرة موضعية ممتازة تجاوزت 90% [43-48] ، حتى لدى مرضى الأورام المتقدمة (T3 و T4) أيضاً[49] . كما أظهرت الدراسات أهمية IMRT في الحفاظ على وظيفة الغدد اللعابية وتحسين نوعية الحياة لدى مرضى العلاج الشعاعي [50-52].

العلاج الكيماوي :

يقسم العلاج الكيماوي حسب زمن إعطائه نسبة للعلاج الشعاعي إلى : أولي أو مرافق أو متمم . يعتقد أن العلاج الكيماوي يلعب دوراً في زيادة الحساسية للأشعة ويساعد في التقليل من فرصة حدوث النقائل البعيدة . ونظراً للنتائج المتضاربة المعروضة حوله في الأدب الطبي ؛ فإنه من الصعب بمكان تقييم فائدته ووضع النظام الأمثل لخطة العلاج الكيماوي. ومن أشيع العناصر الكيميائية المستخدمة في العلاج 5-FU ± cisplatin .

العلاج الكيماوي الأولي : يستخدم للتقليل من حجم كتلة العقد اللمفية بحيث يمكن بعدها تطبيق العلاج الشعاعي التقليدي. ولم تبدي الدراسات أي تحسن ملحوظ في البقيا الإجمالية لهذا النوع من العلاج.

العلاج الكيماوي المرافق : تم الحصول على النتائج الأفضل بتطبيق العلاج الشعاعي الكيماوي المتزامن concurrent المعتمد على cisplatin ؛ حيث أظهرت دراستين منفصلتين من الطور III تحسناً في البقيا قصيرة الأمد الخالية من المرض لفترة متابعة بلغت 3 سنوات وسطياً[53-54]. كما تم الحصول على نتائج مشابهة عن طريق المراجعة المنهجية Meta analysis على نفس الموضوع [55].

العلاج الكيماوي المتمم Adjuvent : أظهرت بعض الدراسات نتائج مشجعة باستخدام العلاج الكيماوي المتمم المعتمد على cisplatin ، حيث أظهرت دراسة سرطان البلعوم الأنفي الدولية ميلاً لتحسن البقيا الخالية من المرض باستخدام هذا النمط من العلاج [56] . كما تم الحصول على نتائج مماثلة في دراسات منظمة الأورام السريرية في آسيا والمحيط الهادي[57].

أشيع الاختلاطات السمية المترافقة مع استخدام cisplatin هي : نقص السمع الحسي العصبي و اعتلال الأعصاب المحيطي .

خطة المتابعة :

تعد مراقبة تطور الورم عن كثب أثناء وبعد العلاج من الأمور الضرورية بحيث يمكن اكتشاف فشل المعالجة في وقت باكر مما يساعد على القيام بعلاج انقاذي ناجح .

تحدث معظم حالات النكس في السنوات الثلاث الأولى ، وقد ذكرت بعض حالات النكس المتأخر [58-59] . يجب متابعة المريض بعد انتهاء العلاج الأولي كل شهرين على الأقل في السنة الأولى وكل أربعة أشهرفي السنتين الثانية والثالثة . وكل ستة أشهر بعد ذلك .

يعد التنظير الأنفي المتكرر وسيلة جيدة لتقييم ومتابعة استجابة الورم موضعياً للعلاج . كما يجب إجراء رنين مغناطيسي كل 6-12 شهر خلال السنوات الأولى بعد المعالجة لتقييم البلعوم

الأنفي وقاعدة الجمجمة . كما قد نحتاج إلى التصوير الشعاعي لتقييم نكس النقائل العقدية إذ أن العنق يصبح بعد التشعيع متليفاً وصعب الفحص . يمكن لصورة الصدر البسيطة المجراة كل سنة في السنوات الأولى بعد المعالجة أن تنبه لوجود نقائل رئوية . ولا حاجة للمسح الروتيني للجسم بحثاً عن نقائل في المرضى اللاعرضيين .

ومن العوامل التي تسهم في سوء الإنذار حسب دراسة Lee [60] :

التقدم في العمر ، الجنس الذكري ، شلل الأعصاب القحفية ، مستوى وتثبت العقد اللمفية .

العلاج الانقاذي

مايزال هناك الكثير من الجدل حول العلاج الانقاذي لسرطان البلعوم الأنفي . ويمكن تحقيق النتائج الأفضل بتضافر جهود أطباء العلاج الشعاعي مع أطباء الأورام اضافة إلى جراحي الرأس والعنق . وقد تكون فائدة المريض والسيطرة على ورمه على حساب نوعية حياته ؛ لذلك يستطب العلاج الانقاذي في الحالات المنتقاة بعناية فقط مع تقييم كل حالات الفائدة والخطر وعرضها على المريض ليسهم في قرار خطة العلاج الانقاذي.

وبما أن مرضى الأورام المتقدمة موضعياً وناحياً لديهم أيضاً خطر كبير لحدوث نقائل بعيدة ، فإن اعادة التصنيف المرحلي للورم من الأمور الأساسية قبل البدء بأي علاج .

البقايا الورمية :

يمكن معالجة الورم المتبقي المحدود بالبلعوم الأنفي بجرعات شعاعية إضافية أو بعملية استئصال البلعوم الأنفي . ويعتمد اختيار العلاج الأفضل على المعالجة الأولية التي أعطيت للمريض والخبرات والامكانيات المتاحة .

يمكن إعطاء جرعة شعاعية خارجية في حال لم يتم تجاوز جرعة التحمل للأنسجة الطبيعية أثناء العلاج الاولي. ويترافق ذلك بزيادة خطر حدوث الاختلاطات الشعاعية .

تعد المعالجة الكثية Brachytherapy أفضل من العلاج الشعاعي التقليدي حيث يتم اعطاء الجرعة المطلوبة عبر زرعات توضع ضمن البلعوم الأنفي ذات مجال شعاعي ضيق ومراضة أقل. هناك العديد من تقنيات المعالجة الكثية نذكر منها الزرعات عبر الحنكية لذرات الذهب المشعة [61] والعلاج الشعاعي ضمن الجوف [62-63] .وعادة ما نحتاج إلى جرعة شعاعية تتراوح بين 10-30 غراي لتغطية كامل كتلة الورم مع أقل كم من الحواف الهامشية. إلا أن الجرعة

الفعالة للمعالجة الكثبية تتناقص بسرعة ، مما يجعل هذا النوع من المعالجة يقتصر على الأورام صغيرة الحجم (T1 وT2) .

يجب استخدام العلاج الشعاعي المجسم Stereotactic Radiotheraby [64] بدلاً من المعالجة الكثبية في حالة الأورام الكبيرة أو المتوضعة بالقرب من الأعضاء الهامة حيوياً كالعصب البصري.

تبقى الجراحة الانقاذية للورم المتبقي من الخيارات الممكنة وذلك في حال إعطاء الجرعة الشعاعية القصوى أو في حال كانت الأورام كبيرة الحجم بشكل لا يمكن معه اعطاء جرعات شعاعية اضافية .

النكس الموضعي :

يعامل النكس الموضعي خلال السنة الأولى بعد العلاج البدئي معاملة الورم المتبقي .

تعد اعادة التشعيع الطريقة الأكثر استخداماً لمعالجة النكس الموضعي وذلك بالتشعيع الخارجي أو بالمعالجة الكثبية أو بكليهما . ولكن يبقى معدل نجاح العلاج الانقاذي باستخدام طريقة اعادة التشعيع غير مرضياً ويترافق باختلاطات وإمراضيات كثيرة[66] .

يترافق كل من التصنيف المرحلي المتقدم للورم الناكس وقصر فترة الشفاء من نهاية علاج الورم حتى ظهور النكس بإنذار سيء. يجب الأخذ بعين الاعتبار اضافة العلاج الكيماوي في المرضى ذوي فترة الشفاء القصيرة .

العلاج الانقاذي للنكس الناحي :

يعد العلاج الشعاعي لوحده أو بالمشاركة مع العلاج الكيماوي المتمم فعالاً في السيطرة على النقائل العقدية البدئية في العنق .

أما بالنسبة للنقائل العقدية في العنق (سواء كانت عقد غير شافية أو نكس عقدي) فإن تجريف العنق الجراحي يعد الخيار العلاجي الأفضل لها بحال عدم وجود نكس مزامن في أماكن أخرى . ويمكن إجراء العلاج الانقاذي للعنق باعادة التشعيع في المرضى غير اللائقين أو الرافضين للجراحة .

تتراوح معدلات السيطرة الناحية المسجلة لمدة 5 سنوات باستخدام اعادة التشعيع بين 14–28% [67–68] مقارنة بحوالي50 – 70 % بالتجريف الجراحي الانقاذي[69–70] .

الجراحة :

تلعب الجراحة دوراً محدوداً في التدبير الاجمالي لسرطان البلعوم الأنفي يقتصر على الدور المتمم لبقية طرق العلاج . يمكن للجراحة الانقاذية أن تبقى ذات دور علاجي شافي للورم المتبقي أو الناكس في البلعوم الأنفي أو العنق (حتى مع فشل بقية طرق العلاج الأخرى في السيطرة على الورم) على أن يتم انتقاء المرضى بشكل دقيق مع اعادة تصنيف الورم ونفي وجود نقائل بعيدة في الرئة أو العظام أو الكبد. ويعد مسح كامل الجسم بالـPET scan طريقة التشخيص المفردة الأكثر حساسية لتحري النقائل البعيدة . أما بالنسبة للتشخيص الدقيق للورم موضعياً وناحياً فيعد MRI الخيار المفضل ويستخدم CT كبديل عنه .

الجراحة الانقاذية للورم الموضعي :

تعد الجراحة الانقاذية للورم المتبقي أو الناكس في البلعوم الأنفي من العمليات الصعبة لعدة أسباب :

1. لا يمكن لأي من المقاربات الجراحية المتبعة أن تحقق كشف كافي لمنطقة البلعوم الانفي والفراغ جانب البلعوم .
2. هذه الجراحة عادة ما تتلو جرعات كبيرة من العلاج الشعاعي .
3. يصعب قبل الكشف الجراحي تحديد امتداد الورم بشكل دقيق عبر الطرق السريرية أو الشعاعية .
4. لا يمكن أثناء العمل الجراحي تمييز الحواف الورمية عن النسج المشعة وقد لا يمكن إجراء خزعة مجمدة للحواف العظمية.
5. يصعب إجراء الاستئصال الكتلي الواسع بسبب قرب الورم من قاعدة القحف والغمد السباتي.

بغض النظر عن كل هذه الصعوبات ، وفي الحالات المنتقاة بشكل جيد ، يترافق استئصال البلعوم الأنفي مع معدل وفيات منخفض ومراضة مقبولة ويمكن أن يكون شافياً .

مضادات الاستطباب المطلقة للجراحة : اصابة أي من قاعدة القحف أو الأعصاب القحفية أو الشريان السباتي الباطن .

أما بالنسبة للنكس المتزامن في كل من البلعوم الأنفي والعنق فهو **مضاد استطباب نسبي** كون هؤلاء المرضى لديهم احتمال حدوث نقائل بعيدة ايضاً .

المقاربات الجراحية للبلعوم الأنفي :

يعكس التنوع الكبير للمقاربات الجراحية المختلفة للبلعوم الانفي الموصوفة في الكتب المرجعية الصعوبات الكبيرة للجراحة في هذه المنطقة . ويختلف مقدار الكشف الجراحي باختلاف المقاربة المتبعة . ويعتمد اختيار هذه المقاربة على امتداد الورم وخبرة الجراح والامكانيات المتوفرة .

المقاربات الأمامية :

1. خزع الأنف الجانبي Lateral Rhinotomy : تكشف هذه المقاربة كل من الحفرة الأنفية والمنعر بشكل جيد ويمكن استخدامها مفردة أو بالمشاركة مع مقاربات أخرى لزيادة الكشف واستئصال الأورام المتوضعة أمامياً .
2. عبر الأنف وعبر الفك العلوي Transnasal Transmaxilla : يفضل إجراء خرع أنف جانبي أو شق Webber Ferguson عند استخدام هذه المقاربة . يمكن استئصال الفك العلوي أنسياً أو بشكل شبه تام لتأمين الكشف الجراحي المطلوب . ويمكن عبر هذه المقاربة الوصول إلى البلعوم الأنفي والمعقد الوتدي الغربالي الموافق والحفرة الجناحية الحنكية والنهاية الانسية للحفرة تحت الصدغية .
3. تعرية الوجه الناصفة Medfacial Degloving : وهي عبارة عن مقاربة ثنائية الجانب عبر الأنف وعبر الفك العلوي يتم اجراؤها عبر شق تحت شفوي مما يساهم في اخفاء الندبة . يتم كشف وتعرية العصب تحت الحجاج في الجهتين ، ومن ثم تعرية منتصف الوجه بالمستوى تحت السمحاق حتى جذر الأنف . يمكن تأمين مدخل جراحي جيد إلى البلعوم الأنفي عبر الاستئصال الأنسي للفك العلوي . يمكن الوصول إلى كل من الحفرة الجناحية الحنكية والحفرة تحت الصدغية في الجهتين وذلك بتوسيع حدود استئصال الفك العلوي . ولكن يبقى الكشف الجراحي للفراغ جانب البلعوم محدوداً .
4. خزع العظم من نمط Le Fort I : ويتم اجراؤه عبر شق تحت الشفة وخزع معترض لعظم الفك العلوي يمر عبر الجيبين الفكيين الأمر الذي يسمح بإجراء كسر وتبعيد نحو الأسفل لكامل الحنك الصلب وأرضية الجيبين الفكيين وتأمين مدخل إلى قاعدة القحف المركزية والبلعوم الأنفي [71] . لا يتم استئصال أي من عظام الوجه ولا يوجد أي ندبات مرئية على الوجه .

5. تدوير الفك العلوي Maxillary Swing :وهي أحد أكثر المقاربات المستخدمة شيوعاً حيث تؤمن كشف البلعوم الأنفي والمناطق المحيطة به من الجهة الأمامية الجانبية . يتم إجراء شق Weber Fergusson Longmire ويفصل الفك العلوي كاملاً بمستوى قاعدته العظمية ثم يدار وحشياً مع الحفاظ على العضلة الماضغة وشريحة الخد[72-73]. يمكن عبر استئصال القسم الخلفي من الوتيرة الأنفية الوصول إلى الجهة المقابلة . كما يمكن بعدها الحصول على كشف جراحي كافٍ للتسليخ بين الشريانين السباتيين مما يسمح باستئصال محدود لقاعدة القحف . بعد استئصال الورم تتم اعادة الفك العلوي وتثبيته إلى عظام هيكل الوجه .

المقاربات السفلية:

1. عبر الحنك Trans platal : يتم تأمين المدخل إلى البلعوم الأنفي برفع الشريحة المخاطية السمحاقية الحنكية عن الحنك الصلب وفصله عن الحنك الرخو . ويمكن استئصال الحافة الخلفية من الحنك الصلب عند الحاجة . مع الانتباه للحفاظ على السويقة الوعائية العصبية الحنكية الكبرى وابقاؤها متصلة مع الأنسجة الرخوة للحنك . يمكن الحصول على كشف واسع باستئصال الحنك الرخو مع ما لايقل عن نصف الحنك الصلب ويغلق العيب الناجم بالتعويضات السنية . يصعب بهذه المقاربة تدبير الورم الممتد خارج حدود البلعوم الأنفي .
2. تدوير الفك السفلي Mandibular Swing : وهي مقاربة عبر الحنك وعبر الفك السفلي وعبر العنق وتتم بإجراء شق Frazier ورفع كل الأنسجة الرخوة (الجلد والعضلة الماضغة والغدة النكفية) عن عظم الفك السفلي . يتم قطع الجزء المركزي من الفرع الصاعد متضمناً النتوء المنقاري واستئصاله لتسهيل الكشف والوقاية من الضرز بعد العمل الجراحي . تقطع العضلتان الجناحيتان الأنسية والوحشية مما يؤمن المدخل إلى البلعوم الأنفي . يمكن استئصال الورم الممتد إلى الحفرة الجناحية الحنكية والفراغ جانب البلعوم للأمام والأنسي من الشريان السباتي الباطن والحنك الرخو والوزتين ككتلة واحدة . يجب ترميم الفراغ الميت والضياع المخاطي الناجم عن استئصال الورم وقد نحتاج لإجراء خزع رغامى وقائي .

المقاربة الجانبية :

وفيها يتم الدخول إلى البلعوم الأنفي والمناطق المجاورة عبر الحفرة تحت الصدغية [74].وهي مقاربة خطيرة كونها تستلزم تجنب إصابة العديد من البنى الحساسة كالعصب الوجهي والغمد السباتي. وتستخدم بشكل رئيسي عند امتداد الورم للوحشي إلى الفراغ جانب البلعوم.

الجراحة الانقاذية للنقائل العقدية في العنق :

يعد تجريف العنق الجذري العلاج الأنسب للنكس العقدي الناحي. وقد أظهرت الدراسات ضرورة القيام بتجريف العنق الجذري وذلك للأسباب التالية : (1) عادة ما تصاب عدة عقد معاً (2) تنتشر هذه العقد على نطاق واسع من المستوى I حتى المستوى V (3)كما أن معدل حدوث الانتشار خارج المحفظة في العقد اللمفية مرتفع [75] .

عند ارتشاح الورم بالجلد يتم استئصاله وترميم العيب الناتج بشرائح عضلية جلدية كالشريحة الصدرية الدالية أو الصدروية الكبرى . وفي حال الشك بكون حواف الاستئصال مصابة يجب وضع قثاطر المعالجة الكثبية الخلالية . بحيث تطبق المعالجة الكثبية بعد العمل الجراحي للسيطرة الافضل على الورم [76] . وفي حال عدم الحاجة إلى هذه المعالجة بناء على نتائج التشريح المرضي يمكن إزالة هذه القثاطر بدون أن تتسبب بأي أذية للمريض .

يتحمل المرضى ذوي نسبة المراضة المنخفضة تجريف العنق الجذري بشكل جيد ويمكن تحقيق نسبة سيطرة على الورم في العنق لديهم تقدر بحوالي 70% [77].

الورم المنتشر :

مما لاشك فيه أن مرضى الورم المنتشر (المرحلة IVc) لن يستفيدوا من أي نوع من العلاج كون معدل البقيا الوسطي لديهم لا يتجاوز ستة اشهر . وعادة ما يقتصر الأمر على تخفيف الأعراض لديهم مع أو بدون إعطاء علاج شعاعي ملطف. يمكن إعطاء العلاج الكيماوي في المرضى اللائقين صحياً (خصوصاً بحال كان لدى المريض أعراض شديدة وكان تواقاً للعلاج) حيث يمكن في بعض الحالات أن يأخذ تطور الورم شوطاً زمنياً طويلاً مما يساهم في إطالة البقيا [78] .

يجب معالجة مرضى النقائل البعيدة المعزولة الناكسة علاج تلطيفي فقط، ويستثنى من ذلك مرضى النقائل الرئوية المحدودة بدون وجود ورم فعال لديهم ، حيث يمكن باستخدام العلاج الهجومي الكيماوي الجراحي المشترك تحقيق معدل بقيا طويل لديهم [79].

اختلاطات العلاج الشعاعي:

وتقسم إلى اختلاطات حادة وتحت حادة ومتأخرة[80]:

الاختلاطات الحادة:

يحدث **جفاف الفم** لدى جميع مرضى العلاج الشعاعي بسبب تواجد الغدد اللعابية الصغيرة والكبيرة ضمن الحقل الشعاعي وعادة ما يظهر بعد الجرعات القليلة الأولى من الاشعة .

ومن الاختلاطات الأخرى التهاب مخاطيات البلعوم الفموي ، تبدل الاحساس الذوقي، التهاب الأدمة والحاصات في المنطقة المشعة وهذه الاختلاطات شائعة وتظهر لدى جميع المرضى تقريباً .

باستثناء جفاف الفم تتحسن هذه الاختلاطات البكرة خلال فترة عدة أسابيع بالعلاج الداعم . ويحصل لدى نسبة هامة من المرضى جفاف فم دائم طيلة الحياة مع الميل لتراجع شدته بمرور الوقت .

الاختلاطات تحت الحادة:

تحدث الاختلاطات تحت الحادة لدى مايقارب 20-30% من المرضى وأكثر ما تصيب الأذن والأنف .

يعد **التهاب الأذن الوسطى المصلي** من أكثر الاختلاطات الأذنية شيوعاً اضافة إلى التهاب الأذن الوسطى الحاد والتهاب الأذن الخارجية . يجب معالجة التهاب الأذن الوسطى المصلي بشكل محافظ حيث أظهرت الادلة أن وضع أنابيب التهوية أثناء أو بعد العلاج الشعاعي يترافق بمعدل مرتفع لحدوث السيلان والألم الأذني [81] .

ومن الاختلاطات الشائعة **في الأنف** اضطراب الشم والقشور الأنفية والتهاب الجيوب والالتصاقات داخل الأنف . عادة مايكون **اضطراب الشم** عابراً ويحدث لدى عدد لا بأس به من المرضى بعد نهاية العلاج الشعاعي ويشفى ببطء خلال فترة عدة أشهر.

تعد **القشور الأنفية** وأعراض **التهاب الجيوب** (السيلان الأنفي الغزير وكريه الرائحة) من الاختلاطات الشائعة جداً بعد العلاج الشعاعي وقد يحتاج الأمر إلى غسولات أنفية متكررة بمحلول ملحي معادل التواتر اضافة إلى استخدام الصادات الحيوية خلال السنوات القليلة الأولى بعد العلاج الشعاعي للسيطرة على هذه الأعراض . تعد الالتصاقات الصغيرة بين مهاميز الوتيرة والقرينات الأنفية شائعة الحدوث ولاتحتاج أي علاج . وقد تحث ندبات كبيرة في منطقة المنعر أو قريباً منه خصوصاً لدى مرضى الأورام المتقدمة موضعياً والتي تحتاج لجرعات شعاعية أكبر . تعد الجراحة التنظيرية فعالة جداً في علاج هذه الالتصاقات والندبات ولكن يجب إرجاؤها لفترة لا تقل عن ستة أشهر بعد العلاج الشعاعي إلى حين نضوج هذه الندبات الالتصاقية ؛ إذ أن المحاولات الباكرة غالباً ما تترافق مع اعادة تشكل هذه الالتصاقات .

الاختلاطات المتأخرة:

تظهر الاختلاطات المتأخرة بعد فاصل زمني يتراوح من عدة أشهر إلى عدة سنوات بعد العلاج الشعاعي . ويتأثر معدل حدوثها بتقسيم الجرعة وأوقات إعطائها بغض النظر عن جرعة الإشعاع الإجمالية [82] ويقارب عادة 30% من المرضى [83].

وتطول قائمة هذه الاختلاطات فقد يحدث **الضرز وصلابة العنق** نتيجة التليف المترقي في الأنسجة الرخوة .

قد يؤدي التنخر الشعاعي العظمي لقاعدة القحف الأمامية والجانبية إلى حدوث **التهاب جيوب وذات عظم معندان** على العلاج وقد يؤدي أحياناً إلى التهاب سحايا صاعد خطير.

قد ينتج عن **اضطراب المحور الوطائي النخامي** عوز في العديد من الهرمونات مما يتطلب معالجة هرمونية معيضة طيلة الحياة .عادة ما تكون أعراض وعلامات هذه الاضطرابات الهرمونية غير ظاهرة وتتطلب خبرة سريرية واسعة لتشخيصها .

أحد أكثر الاختلاطات صعوبة **نخر الفص الصدغي** حيث يمكن أن يحدث بعد 10 سنوات أو أكثر من العلاج الشعاعي ويترافق مع تبدلات غير ملحوظة في السلوك والذاكرة . وقد تتظاهر الحالات الصريحة بنوبات صرعية وفي الحالات الأشد بأعراض وعلامات فرط التوتر القحفي .

تحدث **شلول الأعصاب القحفية** المتأخرة في واحد أو أكثر من الأعصاب القحفية الأربعة الأخيرة وعادة ماتحدث بعد عدة سنوات من العلاج الشعاعي البدئي وتتظاهر برتة وعسرة بلع مترقية ، ويعد العصب تحت اللساني أكثر الأعصاب إصابة. عندما يشتكي المريض من شلول متأخرة في الأعصاب القحفية يجب نفي حدوث نكس ورمي ويتطلب ذلك إجراء MRI .

قد تحدث **خباثات محرضة بالأشعة** بعد فترة طويلة قد تصل إلى 10 سنوات أو أكثر من إنهاء العلاج الشعاعي ويبلغ معدل حدوثها الإجمالي حوالي 1% [84] . وأكثر الخباثات حدوثاً هي الساركوما العظمية في الأنف والجيوب و الكارسينوما شائكة الخلايا لجوف الفم واللسان . ويعد إنذار هذه الخباثات المحرضة بالأشعة سيئاً للغاية .

اضافة إلى العديد من الاختلاطات الأخرى كضعف الوظيفة الادراكية والصمم الحسي العصبي .... الخ .

وبالإجمال يصعب تدبير هذه الاختلاطات كونها مترقية مع الزمن .، وتشكل السبب الرئيسي للمراضة الشديدة (7%) والوفيات (3%) المرتبطة بالعلاج الشعاعي [85].

طرق المعالجة الأخرى :

المعالجة المعززة ضوئياً Photodynamic Therapy [86-87]:

ماتزال الخبرة باستخدام العلاج المعزز ضوئياً PDT كوسيلة انقاذية لسرطان البلعوم الأنفي الناكس أو المتبقي محدودة في بعض المراكز الكبرى حول العالم. وهي من طرق العلاج البديل المثيرة للاهتمام نسبة للطرق التقليدية للمعالجة الإنقاذية كونها تعمل على مبدأ مختلف وقد تبقى فعالة حتى عند فشل بقية المقاربات .

يعتمد التأثير القاتل للورم في PDT على التفعيل الليزري لمحسس ضوئي يعطى للمريض ويتم قبطه من خلايا الورم بشكل انتقائي ويحتبس ضمنه .

استخدم **الجيل الأول** من معالجة PDT خليط من مشتقات البورفرين الدموي haematoporphyrin derivatives (HPD) وضوء ليزري أحمر بطول موجة 360 نانومتر من منبع ليزر (pumped-dye laser) .وتم الحصول على نتائج مشجعة باستخدام هذا العلاج في الصينوهونغ كونغ.

اعتمد **الجيل الثاني** على خليط من محسس ضوئي (m-THPC) يفعل بليزر أحمر ذي طول موجة 652 نانومتر من منبع diode laser وكانت النتائج أفضل وزمن المعالجة المطلوب لا يتعدى الدقيقتان مقارنة مع 30 دقيقة للجيل الأول .

المعالجة المناعية Immunotherapy [88-89]:

رغم كون فكرة تطوير لقاح مضاد للـ EBV يساهم في الوقاية من جميع الأمراض المرتبطة بهذا الفيروس من الأفكار المثيرة للاهتمام والبحث ، إلا أنها ما تزال تواجه العديد من الصعوبات :

- يجب إعطاء مثل هذا اللقاح للأطفال الرضع بين 6–12 شهر من العمر عندما ينتهي تأثير المناعة المنفعلة الآتية من الأم وقبل حدوث الخمج الطبيعي.
- لايمكن تطوير لقاح حي مضعف من الفيروس كونه يترافق مع حدوث أخماج كامنة.
- لا يمكن صنع لقاح من أجزاء من الفيروس بسبب صعوبة تحديد الجزء المسؤول الجزء الواجب استخدامه في فيروس معقد التركيب مثل EBV .

تعمل الدراسات البحثية على استخدام احدى مقاربتين إما مستضداتEBV البنيوية أو محددات الخلايا اللمفية التائية السامة من مستضدات خمج كامن للـ EBV كمواد مستمنعة ويبدو أن هذه الأخيرة ذات نتائج واعدة أكثر بالنسبة لسرطان البلعوم الأنفي .

الدراسة العملية

الملخصAbstract

الهدف من الدراسة: تقييم الخواص الوبائية ونتائج العلاج لأورام البلعوم الأنفي البشروية الخبيثة بمستشفى البيروني الجامعي

التصميم: دراسة إحصائية تراجعية .

المكان : قسم أمراض الأذن و الأنف و الحنجرة و جراحة الرأس و العنق- وحدة الرأس والعنق - مشفى البيروني الجامعي-جامعة دمشق .

المواد والطرق :تمت دراسة 37 مريض شخّص لهم ورم بلعوم أنفي بشروي خبيث مثبت بالخزعة بين2010/1/1 – 2007/ 1/1، تراوحت أعمارهم بين (12-73) بمعدل عمر وسطي 43,35 سنة ،وتوزعوا كالتالي(25 ذكور ، 12 إناث) بمعدل (2,1 ذكور:1 إناث) .غالبية المرضى (15 مريض40,5%) كانوا في المرحلة IV ، و29,7% كانوا مرحلة III،27,5% كانوا مرحلة II،2,7% كانوا مرحلة I .وكانت العقد إيجابية لدى 32 مريض(84%).نمط التشريح المرضي السائد كان الكارسينوما غير المتمايزة WHO III (28 مريض75,8%). تلقى 4 مرضى (10,8%) علاج شعاعي مفرد ، في حين تلقى بقية المرضى علاج شعاعي كيماوي مشترك اعتمد بشكل أساسي على cisplatin . وتراوحت الجرعة الشعاعية المعطاة بين 45-70 غراي. وتمت متابعتهم لثلاث سنوات من حيث السيطرة الموضعية والناحية وعدم ظهور نقائل بعيدة لحساب معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي وتحديد عوامل الإنذار المؤثرة في السيطرة على الورم.

النتائج : خلال فترة متابعة 3 سنوات حدث نكس موضعي عند 8 مرضى (21,6%) ونكس عقدي ناحي عند 4 مرضى (10,8%) ونكس موضعي ناحي عند 7 مرضى (18,9%) ونقائل بعيدة عند 8 مرضى(21,6%) . وكانت نسبة السيطرة على الورم 67,5% و 35,1%و 27% خلال السنوات الثلاث الأولى . باستخدام اختبار Long-Rank لتحليل العوامل المؤثرة على البقيا الخالية من الفشل العلاجي . تبين أن كل من العمر (العمر أقل من 40 مقابل العمر أكثر من 40 ؛ P=0,017) والأورام الباكرة (T1+T2مقابلT3+T4؛P=0,001) وتصنيف النقائل العقدية (N0+N1 مقابل N2+N3؛ P=0,016)والتصنيف المرحلي الباكر (I+II مقابل III+IV؛p=0,001) عوامل إنذارية مهمة إحصائياً . في حين لم يتمتع كل من الجنس و تصنيف التشريح المرضي والجرعة الشعاعية والعلاج الكيماوي المشارك بتأثير هام إحصائياً على معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي.

الاستنتاج: سلطت هذه الدراسة بعض الضوء على الخصائص الوبائية والسريرية لسرطان البلعوم الأنفي في سوريا . وأظهرت أن طريقة العلاج المتبعة لدينا ذات نسبة سيطرة منخفضة على الورم ولا ترقى للمستوى العالمي بالإضافة إلى ذلك لم تظهر الدراسة وجود فارق هام إحصائياً في جرعة العلاج الشعاعي المعطاة أو إضافة العلاج الكيماوي إلى خطة العلاج، ولذا يجب إعادة النظر في العلاج الشعاعي والكيماوي لدينا والتكنيك ونظام الجرعات المعطى وإجراء دراسات أخرى تقدمية أوسع وأشمل.

الكلمات المفتاحية: سرطان البلعوم الأنفي ، نتائج العلاج ، عوامل الإنذار.

الهدف من الدراسة:

دراسة تراجعية للمرضى المصابين بسرطان البلعوم الأنفي في الشعبة الأذنية في مشفى البيروني الجامعي وتهدف إلى التعرف على الخصائص الوبائية والسريرية لهذا الورم في سوريا ومعرفة نتائج العلاج من حيث النكس والسيطرة على الورم ودراسة تأثير العوامل المختلفة على الاستجابة للعلاج و مقارنة النتائج مع دراسات عالمية .

أهمية البحث:

يمتاز سرطان البلعوم الأنفي بكونه يختلف عن بقية سرطانات الرأس والعنق من حيث خصائصه الوبائية و أنماطه النسيجية وطرق المعالجة وعوامل الانذار. ويعد هذا الورم شائع نسبياً في دول حوض البحر الأبيض المتوسط والشرق الأوسط وشمال إفريقيا .

تعد المعالجة الشعاعية المفتاح الأساسي لعلاج سرطان البلعوم الأنفي في جميع مراحله وهي كافية لوحدها في المراحل المبكرة . ويبرز دور العلاج الكيماوي المشارك في المراحل المتقدمة الإنقاذي. وللجراحة دور هام في العلاج الإنقاذي وبالأخص في مرضى البقايا العقدية بعد العلاج.

لذلك فقد برزت الحاجة لإجراء دراسة تبين نتائج علاج سرطان البلعوم الأنفي والوقوف على واقع أنظمة العلاج الشعاعي والكيماوي والجراحي في الشعبة الأذنية بمشفى البيروني الجامعي

تصميم الدراسة:

دراسة سريرية إحصائية تراجعية للمرضى المصابين بورم بلعوم أنفي بشروي خبيث والمعالجين في مشفى البيروني الجامعي.

مجموعة الدراسة والمدة الزمنية:

جميع المرضى المصابين المصابين بورم بلعوم أنفي بشروي خبيث والمعالجين في مشفى البيروني الجامعي بين 1-1-2007 و 1-1-2010 .

مكان الدراسة :

مستشفى البيروني الجامعي – قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحتها

طريقة الدراسة :

تم جمع البيانات التفصيلية بالاعتماد على أضابير المرضى حول :

- هوية المريض الشخصية والعادات الشخصية
- الأراض السريرية التي راجع بها المريض
- توصيف الورم وتحديد مرحلته وتصنيفه النسيجي.
- نوع العلاج الشعاعي وجرعة الأشعة المعطاة للمريض
- العلاج الكيماوي في حال إعطائه ونوع هذا العلاج
- متابعة المريض بعد العلاج
- النكس في حال حدوثه
- العلاج الجراحي للمرضى الناكسين
- حساب معدلات البقيا الخالية من الفشل العلاجي خلال مدة الدراسة

لم نتمكن من معرفة الساحات الشعاعية المعطاة خلال المعالجة بسبب عدم تواجد بطاقة العلاج الشعاعي لدى العديد من المرضى

حجم العينة البدئي:

46 مريض.

معايير القبول في الدراسة :

1- ورم بلعوم أنفي بشروي خبيث مثبت تشخيصه بالتشريح المرضي .
2- علاج المريض بقصد الشفاء .

معايير الإقصاء من الدراسة :

1- وجود نقائل بعيدة لحظة التشخيص.
2- مريض تلقى أي نوع من العلاج خارج مركز مستشفى البيروني
3- المرضى الذين لديهم كارسينوما غير مميزة من خزعة عقد رقبية مع سلبية خزعة البلعوم الأنفي
4- مرضى أورام البلعوم الأنفي غير البشروية (الساركومات ، اللمفومات ....)

الاستبيان الملحق بالدراسة :

استمارة الدراسة
نتائج العلاج نتائج العلاج في أورام البلعوم الأنفي البشروية الخبيثة

رقم الاستمارة:

معلومات شخصية:

الاسم: العمر: الجنس: O ذكر O أنثى
السكن: الهاتف: رقم الإضبارة:

تاريخ دخول مشفى البيروني :

عوامل الخطورة:

التدخين : الكحول: قصة عائلية للورم :

الأعراض السريرية :

☐ كتلة عنق ☐ حس امتلاء أذني ☐ سيلان أذني ☐ رؤية غيمية ☐ ضزز
☐ رعاف/سيلان أنف مدمى ☐ نقص سمع ☐ صداع ☐ لعاب مدمى ☐ ألم أذني
☐ انسداد أنف ☐ طنين ☐ شفع ☐ أخرى

الوسائل الاستقصائية المستخدمة:

التنظير بالمنظار الليفي المرن:

التنظير تحت التخدير العام وأخذ خزعات:

الطبقي المحوري:

التشريح المرضي (WHO):

كارسينوما بلعوم أنفي : ☐ Type I ☐ Type II ☐ Type III

غير ذلك :

تصنيف الورم حسب *AJCC* :

تصنيف الورم البدئي T: □ T1 □ T2 □ T3 □ T4

تصنيف النقائل العقدية N : □ N0 □ N1 □ N2 □ N3

النقائل البعيدة M: □ M0 □ M1 □ العظام □ الرئة □ الكبد □ أخرى

التصنيف المرحلي (STAGING) :

□ **مرحلة 1** □ **مرحلة 2** □ **مرحلة 2** □ **مرحلة 3** □ **مرحلةa 4** □ **مرحلة b4** □ **مرحلة 4c**

المعالجة الشعاعية

نوع العلاج الشعاعي المجرى : □ Cobalt □ Liner accelator

الجرعة المعطاة: عدد الجلسات الشعاعية :

العلاج الكيماوي

نوع العلاج الكيماوي :

□ neoadjuvant بدئي □ concurrent متزامن □ adjuvant متمم □ لا علاج كيماوي

أدوية العلاج الكيماوي : □ cisplatin □ 5 fu □ أخرى :.

المتابعة

هل تابع المريض العلاج بشكل كامل؟ □ نعم □ لا

سبب التوقف عن العلاج؟

هل حدث نكس ؟□ نعم □لا

نوع النكس؟ □موضعي □ ناحي □ نقائل بعيدة

توصيف النكس:

هل حدثت الوفاة لدى المريض؟ □نعم □ لا السبب المباشر للوفاة:

المراقبات:

الفترة بعد العلاج	النكس الموضعي	النكس الناحي (ضخامات عقدية في العنق)	التشريح المرضي بعد النكس
6 أشهر			
سنة			
سنتان			
3 سنوات			

النتائج

إحصائيات عامة :

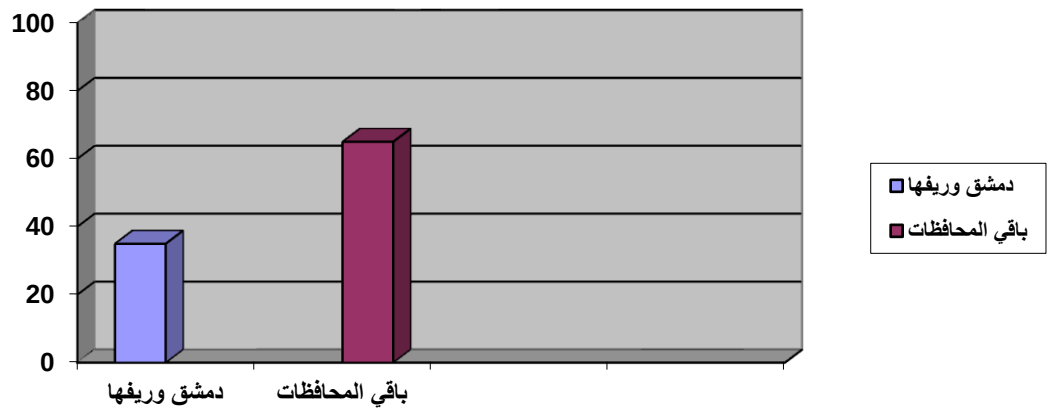
دخل الشعبة الأذنية في مشفى البيروني خلال مدة الدراسة (ثلاث سنوات) 46 مريض مصاب بسرطان البلعوم الأنفي ومشخص بالتشريح المرضي . وتم إقصاء 4 مرضى من الدراسة لم نتمكن من إكمال بياناتهم لعدم وجودها في الأضابير وعدم القدرة على التواصل معهم عبر الهاتف و5 لم يحققوا معايير القبول (3 وجود نقائل بعيدة لحظة التشخيص و 1 مريض تلقى علاج شعاعي خارج مشفى البيروني و1 مريض شخص لديه كارسينوما غدية كيسية) ليبقى عدد مرضى الدراسة 37 مريض.

التوزع الديموغرافي للمرضى:

المنطقة	عدد المرضى	النسبة المئوية
دمشق و ريفها	13	%35
المنطقة الوسطى	6	%15
المنطقة الشرقية	4	%11
المنطقة الشمالية	3	%10
المنطقة الجنوبية	6	%15
المنطقة الساحلية	5	%14

.

و مما يظهر أن هناك 13 مريض (35%) من محافظة دمشق وريفها فيما هناك 24 (65%) مريض من المحافظات الأخرى.



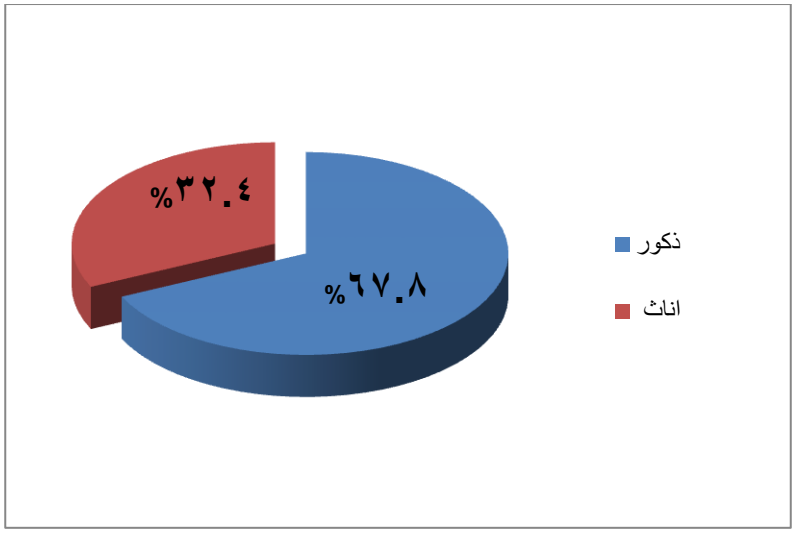
مخطط (1) توزع المرضى حسب المحافظات

التوزع حسب الجنس:

يشكل الذكور 25 مريض (67.8%)

تشكل الإناث 12مريضة (32.4 %)

الإناث	الذكور
12	25
%32,4	%67,8



مخطط (2) توزع المرضى حسب الجنس

الفئات العمرية:

أكبر مريض أجري له علاج لسرطان البلعوم الأنفي كان عمره 73 سنة .

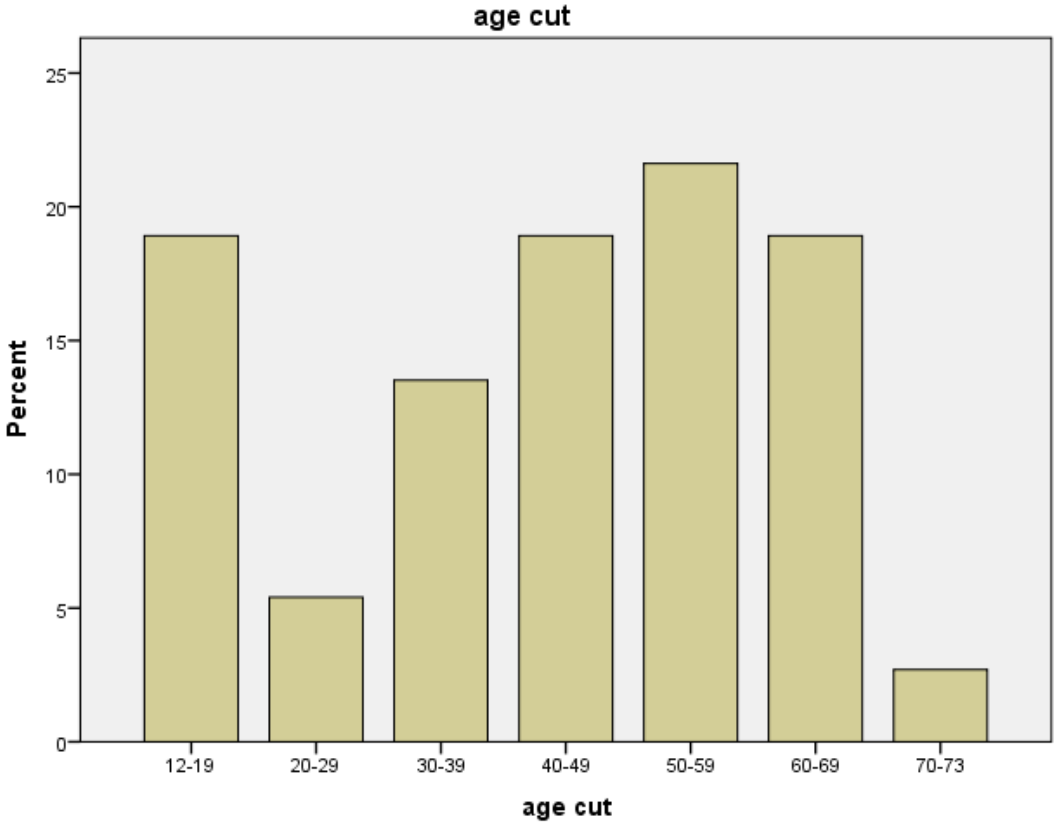
أما أصغر مريض أجري له علاج 12 سنة

العمر الوسطي للمرضى 43,35 ± 18,62 سنة .

وتوزع المرضى حسب العمر وفقا لما يلي :

الفئات العمرية	19-12	29-20	39-30	49-40	59-50	69-60	73-70
عدد المرضى	7 (%18,91)	3 (%8,10)	5 (%13,51)	7 (%18,91)	8 (%21,62)	7 (%18,91)	1 (%2,70)

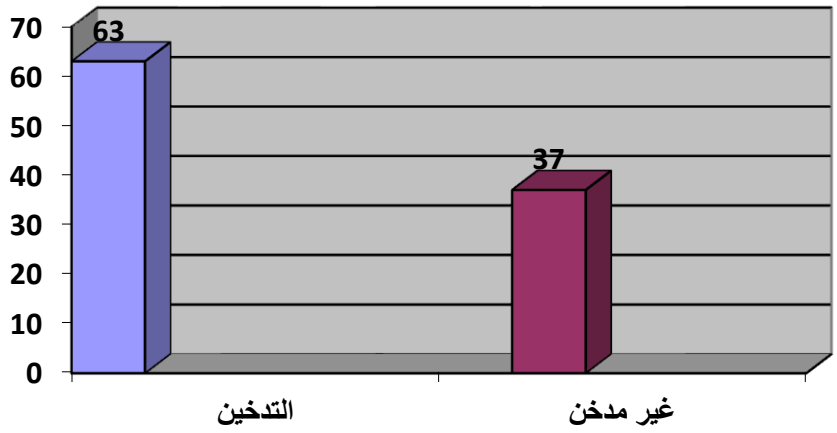
الجدول (2) توزع المرضى حسب الفئات العمرية



مخطط(3) توزع المرضى حسب الفئات العمرية

قصة التدخين :

63% من المرضى (23 مريض) كانوا مدخنين، في حين 37% من المرضى (14 مريض) كانوا غير مدخنين .

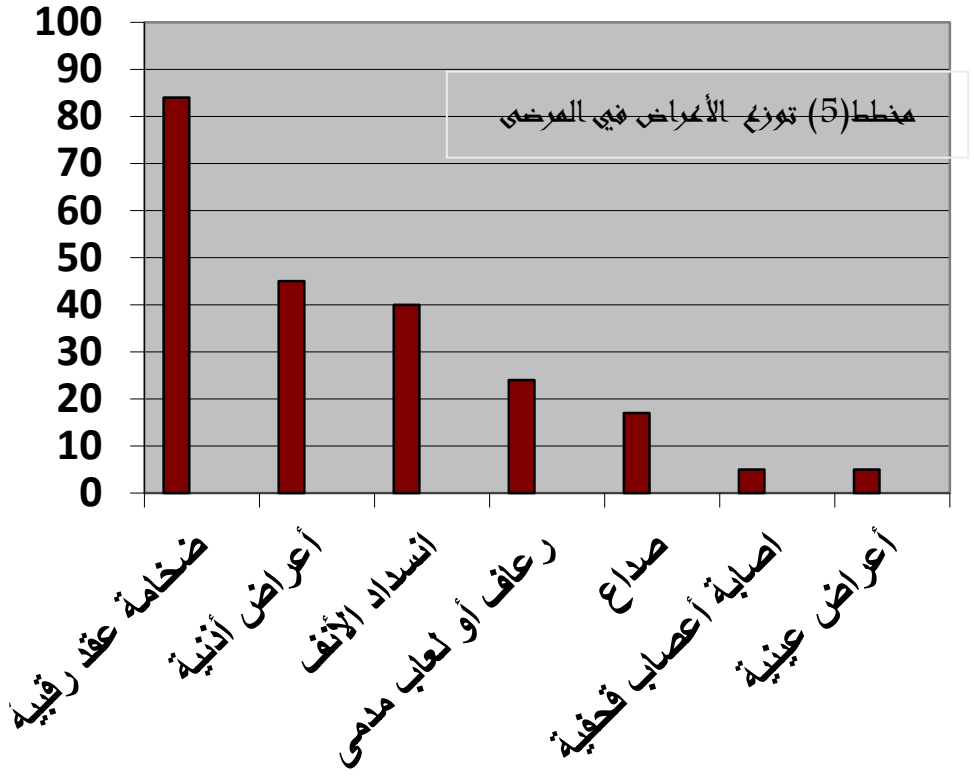


مخطط(4) توزع المرضى حسب التدخين

الأعراض التي راجع بها المرضى :

تختلف الأعراض التي راجع بها مريض سرطان البلعوم الأنفي وهي بالإجمال :

العرض	ضخامة عقد رقبية	أعراض أذنية	انسداد الأنف	رعاف أو لعاب مدمى	صداع	اصابة أعصاب قحفية	أعراض عينية
نسبة المرضى	%84	%45	%40	%24	%17	%5	%5



شكل الورم عيانياً : الجدول (3)

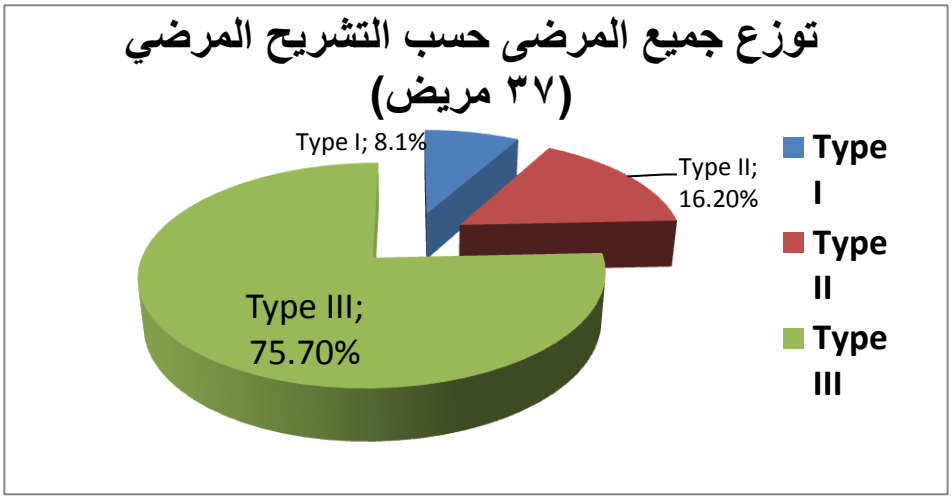
شكل الورم	كتلة مفصصة واضحة الحواف	اندفاع جدار البلعوم مع سلامة المخاطية	امتلاء البلعوم الأنفي مع امتداد للبلعوم الفموي	منظر طبيعي للبلعوم الأنفي	لم يذكر شيء
عدد المرضى	13	7	8	3	7
النسبة	%35,13	%18,92	%21,62	%8,10	%18,91

الموقع التشريحي للورم البدئي : الجدول (4)

المكان	الجدار الجانبي	الجدار الخلفي العلوي	كتلة كبيرة ممتدة
عدد المرضى	18	11	8
النسبة	%48,64	%29,72	%21,62

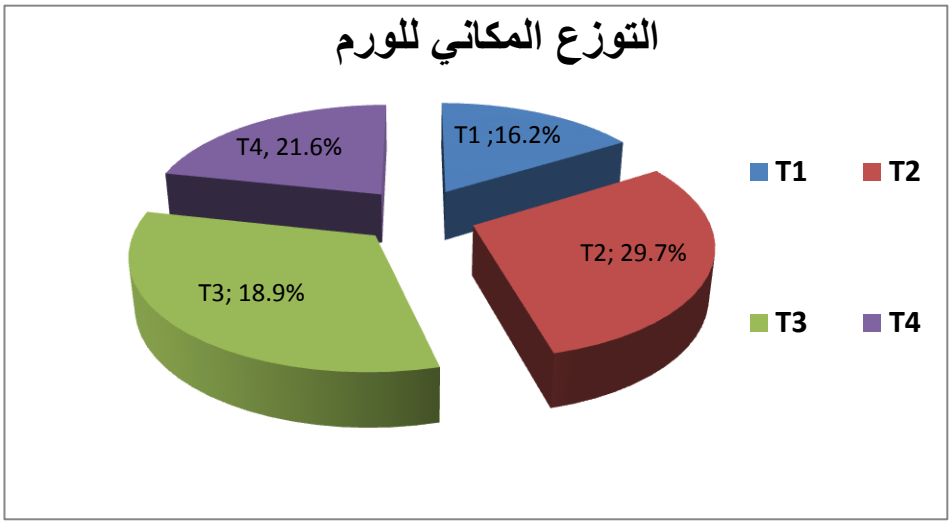
تصنيف التشريح المرضي حسب (WHO) : الجدول (5)

النمط النسيجي	Type I	Type II	Type III
عدد المرضى	3	6	28
النسبة	%8,1	%16,2	%75.7



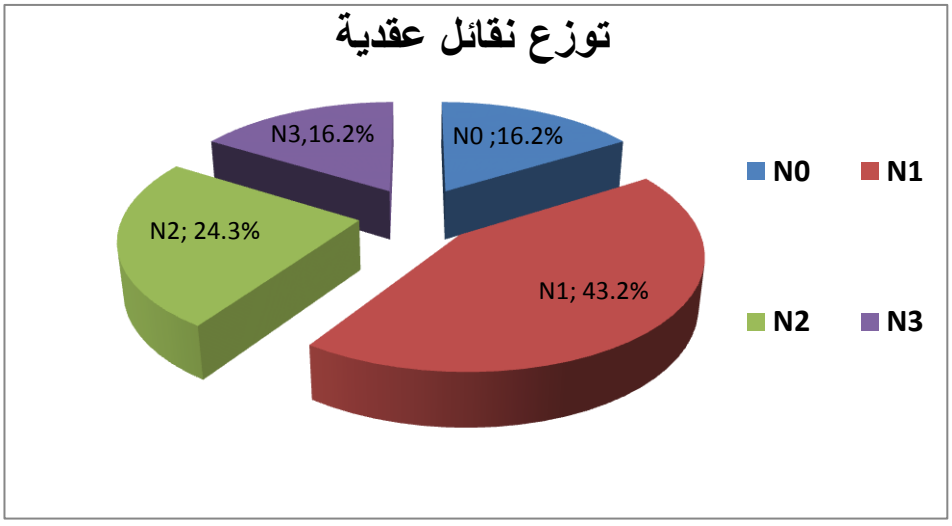
تصنيف الورم البدئي (T): الجدول (6)

المرحلة T	T1	T2	T3	T4
العدد	6	11	12	8
النسبة	%16.2	%29.7	%32.4	%21.6



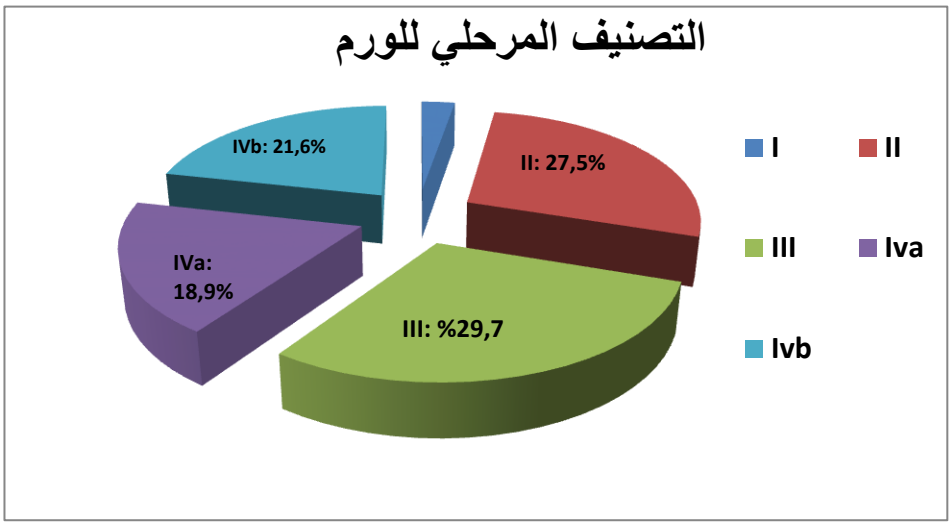
تصنيف النقائل العقدية للعنق(N): الجدول (7)

المرحلةN	N0	N1	N2	N3
العدد	6	16	9	6
النسبة	%16.2	%43.2	%24.3	%16.2



التصنيف المرحلي (STAGING): الجدول (8)

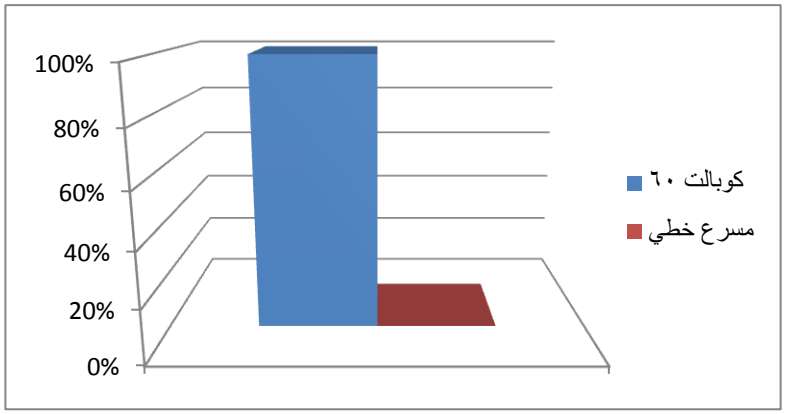
المرحلة	I	II	III	IVa	IVb
العدد	1	10	11	7	8
النسبة	%2.7	%27.5	%29.7	%18.9	%21.6



خطة العلاج والمتابعة :

الجهاز المستخدم في العلاج الشعاعي:

جميع المرضى تمت معالجتهم بجهاز كوبالت 60



مخطط (5) توزع المرضى حسب الجهاز المستخدم في المعالجة الشعاعية

الجرعة الشعاعية المعطاة للمرضى:

تلقى جميع المرضى معالجة شعاعية أولية حيث تراوحت الجرعة المعطاة بين 45 – 70 غري مقسمة على 5 جلسات أسبوعياً بكل جلسة 2 غري ولمدة من 6– 8 أسابيع .

العلاج الكيماوي :

تلقى أربعة مرضى فقط (10,8%) علاج شعاعي مفرد ، أما بقية المرضى (89,2%) فقد تلقوا علاج شعاعي كيماوي مشترك ؛ حيث طبّق العلاج الكيماوي البدئي Neoadjuvant لدى 10 مرضى (27%) و العلاج الشعاعي الكيماوي المتزامن Concurrent لدى 9 مرضى (24,3%) والعلاج الكيماوي المتمم Adjuvant لدى 14 مريض (37,8%) . واعتمد العلاج الكيماوي المطبق بشكل أساسي على cisplatin و 5-Fu .

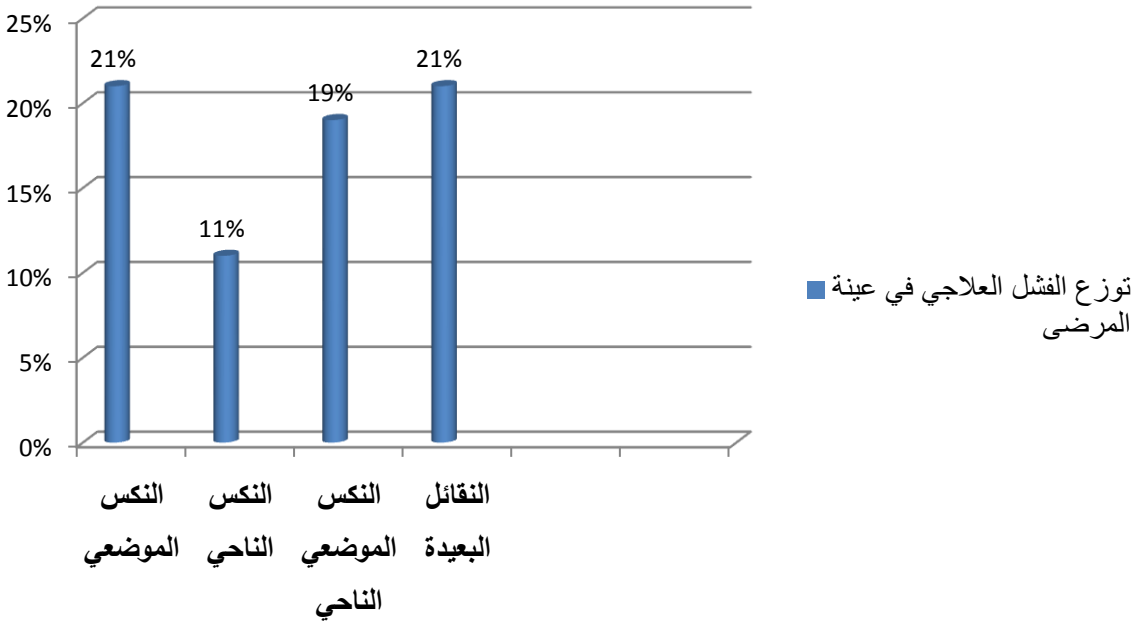
نتائج العلاج:

تم تعرفة الفشل العلاجي بظهور نكس موضعي أو ناحي أو نقائل بعيدة لدى عينة المرضى خلال فترة المتابعة. يظهر **الجدول(9)** التالي نسبة السيطرة على الورم ونسبة الفشل العلاجي خلال سنوات المتابعة الثلاث :

	السنة الأولى	السنة الثانية	السنة الثالثة
السيطرة على الورم	25 مريض (67,5%)	13 مريض (35,1%)	10 مريض (27%)
الفشل العلاجي	12 مريض (32,5%)	24 مريض (64,9%)	27 مريض (73%)

حصل الفشل العلاجي لدى 73% من المرضى ويظهر **الجدول (10)** التالي أسباب الفشل العلاجي :

النكس الموضعي	النكس الناحي	النكس الموضعي الناحي	النقائل البعيدة
8 مرضى (21,6%)	4 مرضى (10,8%)	7 مرضى (18,9%)	8 مرضى (21,6%)



ظهرت النقائل البعيدة لدى 8 مرضى حيث ظهرت النقائل العظمية لدى 3 مرضى و النقائل الرئوية لدى 3 مرضى و نقائل الكبد لدى مريضين .

العلاج الجراحي الإنقاذي :

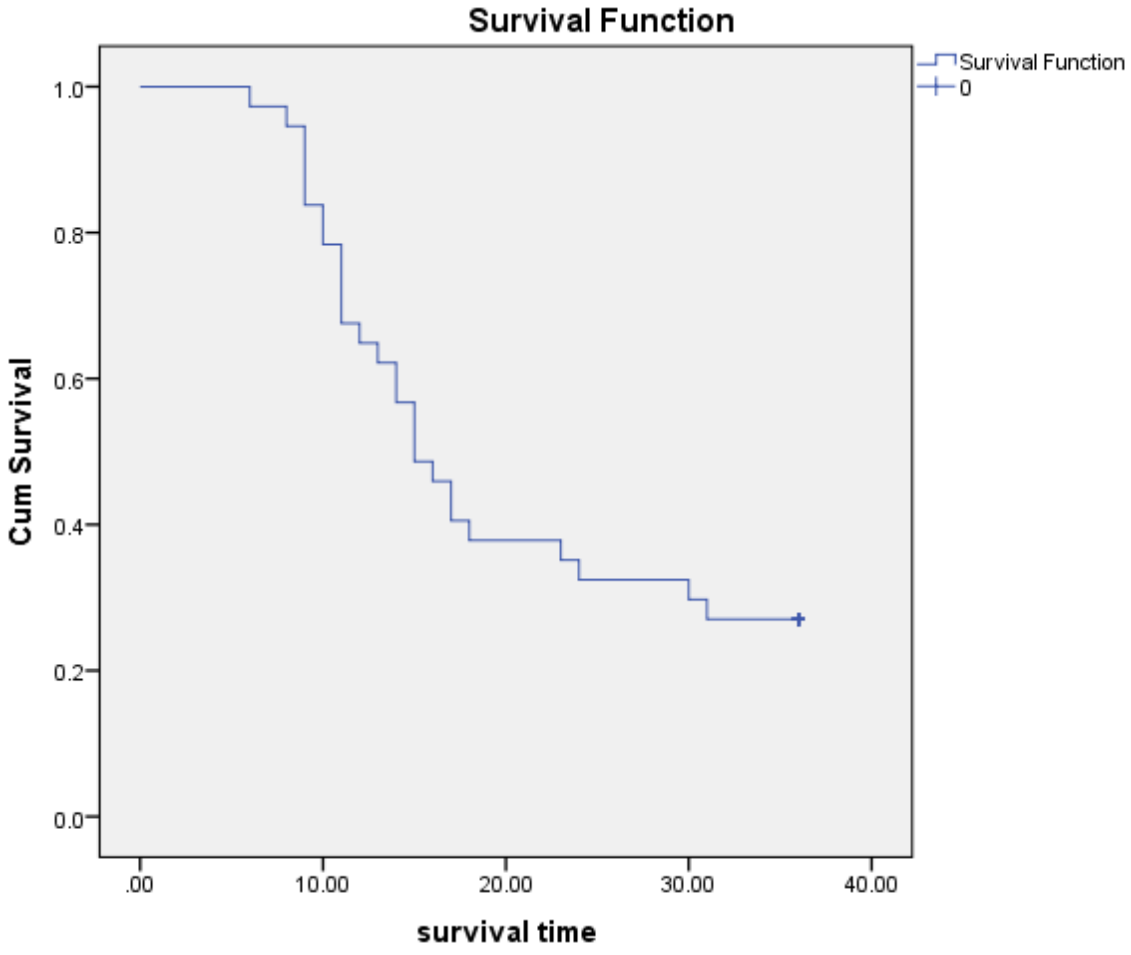
لم يتم إجراء أي عملية استئصال للبلعوم الأنفي Nasopharyngectomy لدى مرضى النكس الموضعي .

واقتصر العلاج الجراحي على تجريف العنق الجذري لمرضى النكس الناحي المعزول المؤهلين صحياً للعمل الجراحي تحت التخدير العام والذين بلغ عددهم 3 مرضى (من أصل 4 مع نكس ناحي معزول) ولم يلاحظ أي نكس لديهم خلال فترة المتابعة .

التحليل الإحصائي لنتائج العلاج في سرطان البلعوم الأنفي:

تم استخدام برنامج SPSS 20 للتحليل الإحصائي لنتائج العلاج حيث تم حساب البقيا الخالية من الفشل العلاجي (Disease Free Survival) لمدة ثلاث سنوات طبقاً لطريقة Kaplan mayar . وتمت المقارنة بين معدلات البقيا وتحديد عوامل الإنذار المهمة في البقيا باستخدام اختبار Long-Rank وتم اعتماد قيمة P value أصغر من 0.05 للأهمية الإحصائية للمتغيرات المختلفة .

يظهر المخطط التالي معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي الإجمالي في عينة الدراسة (37 مريض) خلال فترة المتابعة (36 شهر) والذي بلغ 27% :



تأثير المتغيرات المختلفة على البقيا الخالية من الفشل العلاجي :

تم تقييم العوامل الإنذارية المختلفة المؤثرة على الاستجابة ومعدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي وهي :

عمر المريض – الجنس – نمط التشريح المرضي – تصنيف الورم البدئي – حالة العقد اللمفية – التصنيف المرحلي للورم – جرعة العلاج الشعاعي المعطاة للمريض–

تأثير عمر المريض :

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين عمريتين (تحت 40 سنة و فوق 40 سنة) وكانت النتائج كالتالي :

المجموعة العمرية	عدد المرضى	نسبة السيطرة على الورم	المدة الوسطية لحدوث الفشل العلاجي	P value
العمر< 40 سنة	14	7مرضى(50%)	25,8 شهر	0,017
العمر ≥ 40 سنة	23	3 مرضى (13%)	16,7 شهر	

الجدول 11

تأثير جنس المريض :

الجنس	عدد المرضى	نسبة السيطرة على الورم	المدة الوسطية لحدوث الفشل العلاجي	P value
ذكر	25	5 مرضى(20%)	19,6 شهر	0,489
أنثى	12	5 مرضى (41,7%)	21,5 شهر	

الجدول 12

تأثير نمط التشريح المرضي لسرطان البلعوم الأنفي:

التشريح المرضي حسب WHO	عدد المرضى	نسبة السيطرة على الورم	المدة الوسطية لحدوث الفشل العلاجي	P value
Type I	3	1 مريض(33,3%)	21,3 شهر	0,318
Type II	6	5 مرضى (16,7%)	14,8 شهر	
Type III	28	20 مريض(28,6%)	21,1 شهر	

الجدول 13

تأثير تصنيف الورم البدئي T :

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين : تمثل الأولى الأورام الباكرة والثانية الأورام المتقدمة

الجدول 14

الورم البدئي	عدد المرضى	نسبة السيطرة على الورم	المدة الوسطية لحدوث الفشل العلاجي	P value
T1+T2	17	9 مرضى(52,9%)	27,2 شهر	0,001
T3+T4	20	1 مريض (5 %)	14,2 شهر	

تأثير مرحلة النقائل العقدية N :

الجدول 15

النقائل العقدية	عددالمرضى	نسبة السيطرة على الورم	المدة الوسطية لحدوث الفشل العلاجي	P value
N0+N1	22	8 مرضى(36,4%)	23,3 شهر	0,016
N2+N3	15	2 مريض(13,3 %)	15,4 شهر	

تأثير التصنيف المرحلي للورم :

الجدول 16

STAGING	عدد المرضى	نسبة السيطرة على الورم	المدة الوسطية لحدوث الفشل العلاجي	P value
I	1	1 مريض(100%)	_	0,01
II	10	6 مرضى (16,7%)	14,8 شهر	
III	11	4 مريض(28,6%)	21,1 شهر	
IV	15	0	11,9 شهر	

تأثير مقدار الجرعة الشعاعية المعطاة للمريض :

الجدول 17

الجرعة الشعاعية	عددالمرضى	نسبة السيطرة على الورم	المدة الوسطية لحدوث الفشل العلاجي	P value
< 60 غراي	11	4 مرضى(36,4%)	22,3 شهر	0,37
> 60 غراي	26	6 مريض(23,1 %)	19,3 شهر	

تأثير إضافة العلاج الكيماوي لخطة العلاج:

العلاج الكيماوي	عددالمرضى	نسبة السيطرة على الورم	المدة الوسطية لحدوث الفشل العلاجي	P value
لا	4	3 مرضى(75%)	30,5 شهر	0,75
نعم	33	7 مرضى(21,2 %)	18,9 شهر	

الجدول 18

المناقشة :

- **من المخطط رقم (1)** نلاحظ أن غالبية المرضى هم من خارج مدينة دمشق وريفها حيث أن المراجعين من دمشق وضواحيها 13 مريض (35%) أما المرضى الذين جاؤوا من باقي المحافظات فعددهم 24 مريض (65%) ، وهذا يسبب صعوبة لدى المرضى في المتابعة المتكررة بعد العلاج وفي الالتزام أيضاً بالعلاج حيث أن فترة العلاج طويلة من 6–8 أسابيع ولا تحتاج لإقامة ضمن المشفى.
- **من المخطط (2)** التوزع بين الجنسين نجد أن سرطان البلعوم الأنفي أشيع لدى الذكور (67,8%) وبمعدل 2 ذكور : 1 إناث و هذا ما يتوافق مع النسب العالمية .
- **من المخطط (3)** نلاحظ الشكل ثنائي الذروة لمخطط توزع الفئات العمرية . حيث أن (18,9%) من المرضى هم تحت عمر 20 سنة في حين تظهر الذروة الثانية بين العقدين الرابع والسادس ، ليتناقص حدوث الورم بشكل ملحوظ بعد ذلك . يشاهد هذا النمط من التوزع العمري في الكثير من شعوب شمال إفريقيا[86] والشرق الأوسط[88] . يحدث سرطان البلعوم الأنفي بعمر أقل من بقية أورام الرأس والعنق الخبيثة مما يجعله ينعكس بتأثيرات اجتماعية واقتصادية سلبية على المريض وأسرته.
- **من المخطط (4)** نلاحظ أن 63 % من المرضى كانوا من المدخنين مع العلم أن الدراسات العالمية لا تعد التدخين من عوامل الخطر لحدوث سرطان البلعوم الأنفي .
- **من المخطط (5)** سرطان البلعوم الأنفي من التنشؤات الصامتة سريرياً ويتجلى بأعراض غير نوعية . أظهرت دراستنا أن كتل العنق هي العرض الأكثر شيوعاً حيث ظهر لدى (84%)من المرضى ، يليها الأعراض الأذنية (الإمتلاء الأذني أو نقص السمع أو الطنين أو الألم الأذني) يليها انسداد الأنف ، وشوهد الصداع لدى 17% من المرضى ، في حين سجلت حالتان لشلل العصب القحفي السادس في العينة المدروسة .

- **من المخطط(6)** نلاحظ أن كل المرضى تمت معالجتهم بجهاز الكوبالت60 ولم يعالج أي مريض بالمسرع الخطي علماً أن العديد من المراكز على مستوى العالم استبدلت جهاز الكوبالت بالمسرع الخطي 4–6 ميغافولت.
- **من الجدول (3)** أظهر تنظير البلعوم الأنفي أن الشكل الأشيع للورم كان كتلة مفصصة واضحة الحواف لدى (35%) من المرضى . وكان المنظر العياني طبيعياً لدى 3 مرضى .
- **من الجدول (4)** أشيع مكان لتوضع سرطان البلعوم الأنفي كان على الجدار الجانبي (48,64%) ثم الجدار الخلفي العلوي . في حين أخذ الورم شكل كتلة كبيرة تملأ البلعوم الأنفي لدى (21,62%) من المرضى .
- **من الجدول (5)** نلاحظ أن أشيع أنماط التشريح المرضي لهذا الورم حسب تصنيف WHO كان النمط الثالث (الكارسينوما غير المتمايزة) والتي شوهدت لدى (75,7%) من المرضى . ويعتبر هذا النمط أكثر استجابة للعلاج الشعاعي وذو علاقة وثيقة بالخمج بفيروس EBV .
- **من الجدول (6و7و8)** غالبية المرضى (70,2%) تم تشخيصهم في مراحل متقدمة من الورم. مريض واحد فقط (2,7%) تم تشخيصه في المرحلة الأولى (I) و 10 مرضى (27,5%) في المرحلة الثانية . 11 مريض(29,7%) في المرحلة (III) ، 7مرضى (18,9%) كانوا في المرحلة (IVa) و8 مرضى (21,6%) في المرحلة (IVb) . يضاف إلى ذلك 3 مرضى لديهم نقائل بعيدة لحظة التشخيص (مرحلة IVc) لم يدخلوا في العينة المدروسة .
- **من الجدول (9)** بلغ معدل السيطرة على الورم والبقيا الخالية من الفشل العلاجي خلال فترة متابعة بلغت ثلاث سنوات (27%) فقط . وهبطت نسبة السيطرة على الورم من (67,5%) إلى (35,1%) إلى (27%) خلال السنوات الثلاث على التوالي . نعترف بمعدل البقيا المنخفض في دراستنا بالمقارنة مع الدراسات العالمية وقد يعود ذلك إلى كون (70%) من المرضى بمراحل متقدمة من الورم (مرحلة 3+4) كما أن نسبة مهمة منهم لم يتلقى الجرعة المثلى من الأشعة بسبب ظهور الاختلاطات لديهم أو قلة مطاوعتهم . اضافة إلى اختلاف نظام العلاج الكيماوي المشارك المطبق بين مريض وآخر وكون (24,3%) منهم فقط قد تلقى العلاج الشعاعي الكيماوي المتزامن والذي يعد النظام العلاجي الأمثل للمراحل المتقدمة من الورم والذي أثبت فاعليته في زيادة معدلات البقيا.
- **من الجدول (10)** بلغ معدل الفشل العلاجي في العينة المدروسة (73%) . حيث ظهر النكس الموضعي في البلعوم الأنفي لدى (21,6%) من المرضى ، والنكس الناحي في العنق لدى (10,8%) من المرضى ، في حين ظهر لدى (18,9%) من المرضى نكس

موضعي وناحي متزامن . أما النقائل البعيدة فقد ظهرت لدى (21,6%) من المرضى وأشيع الأماكن هي العظام والرئتين.

- ❖ **من الجدول (11)** تم دراسة العمر كعامل مؤثر على معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي في عينة الدراسة . بلغ عدد المرضى الذين تقل أعمارهم عن 40 سنة 14 مريض حصل الفشل العلاجي لدى 50% منهم خلال فترة وسطية بلغت 25,8 شهر . في حين حصل الفشل العلاجي لدى 87% من أصل 23 مريض تجاوزت أعمارهم 40 عاماً خلال فترة وسطية بلغت 16,7 شهر . وبالمقارنة الإحصائية لمعدلات البقيا الخالية من الفشل العلاجي تبين أن العمر عامل إنذاري مهم في السيطرة على الورم حيث كانت (P value = 0,017)
- ❖ **من الجدول (12)** تم دراسة الجنس كعامل مؤثر على معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي في عينة الدراسة . حيث بلغ متوسط البقيا الخالية من الفشل العلاجي 19,6 شهر و 21,5 شهر للذكور والإناث على التوالي . ولم يبدي الاختبار فرق إحصائي مهم (P value = 0,489) وبالتالي لم يكن لجنس المريض دور هام في معدلات السيطرة على الورم .
- ❖ **من الجدول (13)** تم دراسة نمط التشريح المرضي للورم حسب تصنيف WHO كعامل مؤثر على معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي في عينة الدراسة . حيث بلغ متوسط البقيا الخالية من الفشل العلاجي 21,3 شهر و 14,8 شهر و 21,2 شهر للأنماط I و II و III على التوالي . ولم يبدي الاختبار المطبق أي فرق إحصائي مهم (P value= 0,318) وبالتالي لم يكن لنمط الورم النسيجي دور في معدلات السيطرة على الورم في العينة المدروسة.
- ❖ **من الجدول (14) و (15) و (16) :**
  - ✓ تصنيف الورم البدئي T : بلغ متوسط البقيا الخالية من الفشل العلاجي عند تشخيص الورم في مرحلة مبكرة (T1+T2) 27,2 شهر مقابل 14,2 شهر للأورام المتقدمة (T3+T4) . وتمتع التصنيف T بتأثير إنذاري مهم إحصائياً في السيطرة على الورم (P value= 0,001)
  - ✓ تأثير مرحلة النقائل العقدية N : بلغ متوسط البقيا الخالية من الفشل العلاجي عند تشخيص الورم قبل أن يعطي نقائل رقبية أو عندما يعطي نقائل لمفية لجهة واحدة أقل من 6 سم (N0+N1) 23,5 شهر مقابل 15,4 شهر للنقائل الرقبية المتقدمة (N2+N3) . وتمتع التصنيف N بتأثير إنذاري مهم إحصائياً في السيطرة على الورم (P value= 0,016)
  - ✓ كما كان التصنيف المرحلي لسرطان البلعوم الأنفي وفق AJCC عامل إنذار مهم إحصائياً في السيطرة على الورم (P value= 0,001)

- **من الجدول (17)** تم دراسة تأثير الجرعة الشعاعية الكلية المعطاة للمريض على معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي في عينة الدراسة . بلغ متوسط البقيا الخالية من الفشل العلاجي لدى المرضى الذين تلقوا جرعة شعاعية أقل من 60 غراي 22,3 شهر مقابل 19,3 شهر للمرضى الذين تلقوا جرعة أكبر من 60 غراي . ولم تؤثر الجرعة الشعاعية الكلية بشكل هام إحصائياً في دراستنا على معدل السيطرة على الورم حيث كانت (P value= 0,37)
- **من الجدول (18)** تم دراسة تأثير إضافة العلاج الكيماوي للنظام العلاجي للمريض على معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي في عينة الدراسة . بلغ عدد المرضى الذين لم يتلقوا العلاج الكيماوي 4 مرضى فقط وكان متوسط البقيا الخالية من الفشل العلاجي لديهم 30,5 شهر مقابل 18,9 شهر لبقية المرضى الذين تلقوا العلاج الكيماوي . وأظهر الإختبار الإحصائي أن لا تأثير هام إحصائياً العلاج الكيماوي الشعاعي المشترك في تحسين معدل السيطرة على الورم (P value= 0,75)

المقارنة مع الدراسات العالمية

❖ **في دراسة بعنوان سرطان البلعوم الأنفي في الشرق الاوسط . أجريت في مشفى الجامعة الأمريكية في بيروت ونشرت عام 2005**

Nasopharyngeal cancer in the Middle East: experience of the American University of Beirut Medical Center. Geara FB, Nasr E, Tucker SL, Brihi E, Zaytoun G, Hadi U, Salem Z, El Saghir N, Issa P, Shamseddine A. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Apr 1;61(5):1408-15.

حيث ضمت الدراسة 151 مريض مصابين بسرطان البلعوم الأنفي بين عامي 1966–1998 عولجوا بقصد الشفاء وتمت متابعتهم لفترة وسطية بلغت 3 سنوات ، حيث يظهر الجدول التالي تصميم ونتائج الدراسة ومقارنتها مع دراستنا

		دراسة Geara	دراستنا
عدد المرضى		151 مريض	37 مريض
توزع الجنس		111 ذكور(2,7 : 1)	25 ذكور (2,1 : 1)
العمر الوسطي للمرضى		45 سنة (11–75)	43,35 سنة (12–73)
التصنيف المرحلي	I + II	13% من المرضى	29,7% من المرضى
	III	%27	%29,7
	IV	%60	%40,6
ايجابية العقد الرقبية		%77	%84
نمط التشريح المرضي	WHO I	37% من المرضى	24% من المرضى
	WHO II+III	%63	%76
جرعة الأشعة المعطاة		47 –73 غراي	50 –70 غراي
العلاج الكيماوي المشارك		75 مريض (50%)	33 مريض (89,2%)
معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي		%46	%27
العوامل المؤثرة على البقيا الخالية من الفشل العلاجي			
العمر		0,05 < P	0,017 = P
الجنس		0,05 < P	0,05 < P
نمط التشريح المرضي		0,05 < P	0,05 < P
التصنيف T		0,02 =P	0,001 =P

التصنيف N	P= 0,01	P= 0,016
جرعة العلاج الشعاعي	P > 0,05	P > 0,05
العلاج الكيماوي المشارك	P > 0,05	P > 0,05

نستنتج من المقارنة السابقة تشابه الخواص الوبائية لسرطان البلعوم الأنفي بين المرضى في منطقة الشرق الأوسط والتي تعتبر من المناطق متوسطة الحدوث لهذا الورم .

غالبية المرضى في الدراستين تم تشخيصهم في المراحل المتقدمة من المرض (III+IV) كما يلاحظ أن الكارسينوما غير المتمايزة هي النمط التشريحي الأشيع في منطقة الشرق الأوسط.

من ناحية العوامل الإنذارية في السيطرة على الورم : لم يكن للعمر أي تأثير هام إحصائياً على معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي في الدراسة اللبنانية على عكس دراستنا .

كلتا الدراستان لم تجدا أي دور هام إحصائياً للجنس أو نمط التشريح المرضي أو جرعة العلاج الشعاعي أو العلاج الكيماوي المشارك في معدل البقيا .

أكدت كلتا الدراستان على أهمية التشخيص الباكر للورم (تصنيف T وتصنيف N) في زيادة معدل السيطرة على الورم بفارق إحصائي مهم.

- **في دراسة أخرى بعنوان خبرة 7 سنوات في سرطان البلعوم الأنفي أجريت في مشفى جامعة Memorial في كندا**

Nasopharyngeal cancer in Newfoundland and Labrador: 7-year experience Dawn Armstrong MD; Erin Powell MD; Melanie Seal MD; Stewart Rorke MD; Kara Laing MD؛Pradip Ganguly MD; Craig Pochini MD; Farah McCrate MSc; Joy McCarthy MD , 2011 Canda , 2011 Parkhurst, publisher of Oncology Exchange

حيث ضمت الدراسة 32 مريض مصابين بسرطان البلعوم الأنفي عولجوا بقصد الشفاء بالأشعة لوحدها أو بعلاج شعاعي كيماوي مشترك والجدول التالي يوضح المقارنة مع دراستنا :

		دراسة Armstrong	دراستنا
عدد المرضى		32 مريض	37 مريض
التوزع حسب الجنس		22 ذكور(2,2 : 1)	25 ذكور (2,1 : 1)
العمر الوسطي للمرضى		56 سنة (18−78)	43,35 سنة (12−73)
التدخين		%71,9	%63
التصنيف المرحلي	I + II	%28,2 من المرضى	%29,7 من المرضى
	III	%21,9	%29,7
	IV	%50	%40,6
ايجابية العقد الرقبية		%75	%84
نمط التشريح المرضي	WHO I	%78,1 من المرضى	%24 من المرضى
	WHO II+III	%21,9	%76
العلاج الكيماوي المشارك		18 مريض (%56,3)	33 مريض (%89,2)
النكس الموضعي والناحي		%31,3 من المرضى	%40,5 من المرضى
النقائل البعيدة		% 31,3	%21,6
نسبة السيطرة على الورم خلال أول سنة		%68,8 من المرضى	%67,5 من المرضى
تأثير العلاج الكيماوي المشارك على البقيا الخالية من الفشل العلاجي		P = 0,35	P = 0,75

نستنتج مما سبق اختلاف بعض الخواص الوبائية لسرطان البلعوم الأنفي بين منطقة وأخرى . حيث لا يشاهد التوزع ثنائي الذروة في الغرب ويكون معدل الحدوث الاكبر للورم بين العقدين الخامس والسادس . كما يلاحظ شيوع الكارسينوما شائكة الخلايا المتمايزة في الغرب والتي عادة ما تكون غير مرتبطة بالخمج بفيروس EBV عكس المناطق التي يتوطن بها هذا الورم .

بالنسبة لمعدل التوزع بين الجنسين فهو ثابت على نطاق العالم وأشيع عند الذكور ويتراوح بين (2−3 : 1) .

يبقى سرطان البلعوم الأنفي من الأورام الصامتة سريرياً التي يتأخر تشخيصها حيث يلاحظ أن غالبية المرضى (>70%) يشخصون في المراحل المتقدمة من المرض . مما يفسر تدني نسبة السيطرة على الورم والنسبة المرتفعة لظهور النكس أو النقائل .

يلاحظ أن معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي خلال أول سنة متشابه بين الدراستين . وذلك رغم كون 78% من المرضى في الدراسة الكندية لديهم كارسينوما شائكة الخلايا والتي تعتبر أقل حساسية للعلاج الشعاعي الكيماوي من الكارسينوما غير المتمايزة الأشيع في دراستنا .

كما هو الحال في دراستنا لم تحمل إضافة العلاج الكيماوي إلى الخطة العلاجية أي أهمية إحصائية كعامل إنذار مؤثر على معدل البقيا العلاجية الخالية من المرض .

الخلاصة :

- ساهمت هذه الدراسة في إلقاء الضوء على الخواص الوبائية لسرطان البلعوم الأنفي في سوريا وأهمها : التوزع العمري ثنائي الذروة ، نسبة الحدوث عند الذكور ضعفي الإناث ، الكارسينوما غير المتمايزة هي نمط التشريح المرضي الأشيع .
- قلة عدد المرضى المراجعين في المراحل المبكرة من سرطان البلعوم الأنفي في سوريا والتأخر الواضح في تشخيص الورم في المراحل المبكرة
- أشيع مكان لسرطان البلعوم الأنفي هو الجدار الجانبي للبلعوم بشكل كتلة مفصصة واضحة الحواف .
- نسبة نجاح العلاج في السيطرة على الورم هي 52,9% في المراحل الباكرة (T1+T2) و5% فقط في المراحل المتأخرة (T3+T4) وهي منخفضة جداً ولا ترقى إلى المستوى المطلوب والمثبت في العديد من الدراسات العالمية (75–90 % للمراحل الباكرة و 50–75% في المراحل المتأخرة).
- لا يوجد في دراستنا أي تأثير هام إحصائياً لجنس المريض أو نمط التشريح المرضي أو جرعة العلاج الشعاعي أو اضافة العلاج الكيماوي على معدل البقيا.
- أثبتت دراستنا أن العمر الأقل من 40 سنة و المراحل الباكرة من تصنيف TNM عوامل إنذار مهمة في تحديد معدل البقيا الخالية من الفشل العلاجي.

التوصيات :

- التقييم الدقيق للمريض من ناحية القصة المرضية والفحص السريري والدراسة المتأنية لامتداد الورم و ذلك بتنظير البلعوم الأنفي المباشر تحت التخدير الموضعي أو العام و أخذ خزعات متعددة من المناطق المشتبهة هي أمور إلزامية من أجل ضمان التقييم و العلاج الجيد للمريض بشكل يناسب حالته.
- اجراء دراسات أخرى حول الترابط المعقد والمثير للجدل بين فيروس EBV و سرطان البلعوم الأنفي . وأهمية معايرة الأضداد المصلية لهذا الفيروس في الكشف المبكر عن سرطان البلعوم الأنفي ومراقبة تطور الورم بعد المعالجة.
- معالجة مرضى سرطان البلعوم الأنفي تتطلب فريق متكامل(Multidisciplinary team) يتضمن جراح رأس و عنق ، معالج شعاعي ،معالج كيماوي ، طبيب أورام ،أخصائي اجتماعي مع طبيب نفسي. ويجب أن يجتمع الجراح مع الشعاعي والمعالج الكيماوي بغية تقييم كل حالة على حدة واتخاذ القرار المناسب.
- الانتباه دائماً أن للنقيلة في العنق مصدر بدئي غالباً يجب البحث عنه بعناية وذلك بالأساليب السريرية و الفحوصات المتممة من مناظير و صور شعاعية.
- ضرورة الكشف المبكر عن سرطان البلعوم الأنفي بسبب ارتفاع نسبة الشفاء بالمراحل الباكرة للمرض و ذلك بنشر الوعي الصحي بكافة الوسائل الإعلامية المتاحة وخاصة التلفزيون أو النشرات وبشكل دوري ليتم تثقيف العاملين في الوسط الطبي وخاصة الصيادلة والأطباء العامين الذين يلجأ إليهم المرضى عادة في المرحلة الأولى لضرورة إحالة كل المرضى في الحالات التالية إلى طبيب اختصاصي وهي:
  - ✓ ضخامة عقد لمفية في العنق غير مستجيبة على العلاج لمدة أكثر من 3 أسابيع.
  - ✓ أعراض أذنية أحادية الجانب (نقص سمع توصيلي ، حس ثقل بالأذن) لمدة أكثر من 3 أسابيع.
- إعادة النظر في العلاج الشعاعي المستخدم لدينا وفي الأجهزة المستخدمة وفي التخطيط الشعاعي المتبع والساحات المعالجة عبر فريق متكامل من المعالجين الشعاعيين وإجراء دورات حول العلاج الشعاعي والتقنيات المستخدمة في إعطاء الجرعات وخاصة أن الفنيين هم من يقوموا بإعطاء الجلسات للمرضى.
- أهمية استخدام طرق العلاج الشعاعي الحديثة لعلاج سرطان البلعوم الأنفي والذي يمتاز بموقعه التشريحي القريب من العديد من البنى الحيوية الهامة. ومن اهم هذه الطرق العلاج الشعاعي معدل الشدة (IMRT) والذي يسهم في إيصال الجرعة العالية المطلوبة

من الأشعة إلى النسيج الورمي وحماية الأعضاء الحيوية المجاورة وتقليل اختلاطات العلاج الشعاعي.

- نؤكد على طلاب الدراسات العليا بانتهاج الجدية و المسؤولية لدى كتابة بيانات المريض بذكر كافة الموجودات السريرية وعدم إهمال أي معلومة قد تكون مفيدة في التقييم وفي خطة المعالجة.
- توضيح سير المرض و العلاج وتوقعات النجاح و مقاطعتها مع تطلعات المريض وطموحاته وتبيان ذلك للمريض و أسرته والشرح الجيد للمريض وبيان جدوى المعالجة واختلاطاتها ليسهم المريض في اتخاذ القرار العلاجي خاصة في الحالات الناكسة.
- اعتماد التدقيق الإحصائي و الاختبارات الإحصائية الحديثة لتقييم النتائج في رسائل الماجستير و الاستعانة بقسم الإحصاء في ذلك لجعل الدراسات تتماشى مع النتائج العالمية و التأكيد على أهمية الدراسات التقدمية وتفضيلها على الدراسات التراجعية من حيث النتائج والدقة العلمية .
- إن عدم توفر المعلومات اللازمة في أضابير المرضى وبياناتهم الشخصية كاملة وقلة مراجعة المرضى بعد العمل الجراحي يؤكدعلى صعوبة إجراء دراسة دقيقة بالطريقة التراجعية و بالتالي أهمية التأكيد على الدراسات التقدمية من خلال استمارات بحث علمي توضع مسبقاً من قبل الباحث قبل البدء بإجراءات بحثه العلمي.

قائمة المراجع

1. **Standring S (ed.). Gray's anatomy, 39th edn. London: Churchill Livingstone, 2005: 464-5**
2. **Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery 7th edition 2008.**
3. **Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA,et,eds.Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 5th edition . Vol 3 .St.Louis ; Mosby,2010.**
4. **Bailey, Byron J.: Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 3rd Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 2001**
5. **Ho JH . Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma . Gann Manograph on Cancer Research.; 18 : 49- 61 .**
6. **Muir CS, Waterhouse J, Mack T, Powell J , Whelan SL (eds). Cancer incidence in five continents, IARC Scientific Publication No 88. Lyon : IARC, 1 987.**
7. **Collins SL. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. In: Ballenger JJ, Snow JB Jr., eds. Otorhinolaryngology: head and neck surgery. 15th ed. Media, Pa.: Williams & Wilkins, 1996:249–368, and Vasef MA, Ferlito A, Weiss LM. Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106:348–56.**
8. **Buell P. The effect of migration on the risk of nasopharyngeal cancer among Chinese. Cancer Research. 1974; 34 : 1189-91 .**
9. **Ung A, Chen CJ, Levine PH, et al: Familial and sporadic cases of Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Anticancer Res 1999; 19:661-665.**
10. **Chan SH , Day NE, Ku naratnam N, Chua KB, Simons MJ. HLA and nasopharyngeal carcinoma in Chinese-a further study. International Journal of Cancer. 1983 ; 3 2 :171 -6.**
11. **Chan SH, Chew CT, Prasad U , Wee GB, Srinivasa n N, Kunaratnam N. HLA and nasopharyngeal carcinoma in Malays. British Journal of Cancer. 198 5 ; 5 1 : 389-92.**
12. **Chan SH. Etiology of nasopharyngeal carcinoma . Annals of the Academy of Medicine of Singapore. 1990 ; 1 9 : 201 -7.**
13. **Huang DP, Lo KW, Choi PH , Ng AY, Tsao SY, Yiu GK et al. Loss of heterozygosity on the short arm of chromosome 3 in nasopharyngeal carcinoma . Cancer Genetics and Cytogenetics. 1991 ; 54 : 91 -9.**
14. **Huang DP, Lo KW, van Hasse lt CA, Woo JKS, Choi PHK, Leung SF et al. A region of homozygous deletion on chromosome 9 p 2 1 -22 in primary nasopharyngeal carcinoma . Cancer Research. 1994; 54 : 4003-6.**
15. **Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol 2002;13:1007-1015.**
16. **Henle W, Henle G, Ho HC, Burtin P, Cachin Y, Clifford P et al. Antibodies to Epstein - Barr virus in nasopharyngeal carcinoma , other head and neck neoplasms and control groups. Journal of National Cancer Institute. 1970 ; 44 :225-32.**
17. **Zur Hausen H , Schulte- Holthausen H , Klein G, Henle W, Henle G , Clifford P et al. EBV DNA in biopsies of Burkittt um ours and anaplastic carcinoma of the nasopharynx. Nature. 1970; 228 : 1056-8.**

18. **Young LS, Clark D, Sixbey JW, Richinson AB. Epstein – Barr virus receptors on human pharyngeal epithelium . Lancet. 198 6 ; 1 : 240-2.**
19. **Chan SH , Levine PH , de-The GB , Mulroney SE, Lavoue M F,Glen SP et al. A comparison of the prognostic value of antibody-dependent lymphocyte cytotoxicity and other EBV antibody assays in Chinese patients with nasopharyngeal carcinoma . International Journal of Cancer. 1979 ; 23 : 181 -5.**
20. **Henle G , Henle W. EBV specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of NPC. International Journal of Cancer. 1992; 17 : 1 -7.**
21. **Yu MC, Ho JHC, Lai SH, Henderson BE. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma : report of a case control study in Hong Kong. Cancer Research. 1986 ; 46 : 956-61 .**
22. **Henderson BE, Louie E , Jing JS, Buell P, Gardner MB . Risk factors associated with nasopharyngeal carcinoma . New England Journal of Medicine. 1976 ; 295 : 1101 -6.**
23. **Mabuchi K, Bross DS, Kessler II . Cigarette smoking and nasopharyngeal carcinoma Cancer. 1985 ; 55 : 2874-6.**
24. **Vaughan TL, Stewart PA, Teschke K, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL et al. Occupational exposure to form aldehyde and wood du stand nasopharyngea l carcinoma . Occupational and Environmental Medicine. 2000 ; 57 : 376-84.**
25. **Skinner DW, van Hasselt CA, Tsao SY. Nasopharyngeal carcinoma : a study of the modes presentation . Annals of Otology. Rhinology and Laryngology. 1991 ; 100 : 544-51 .**
26. **Tam JS, Murray HGS. Nasopharyngeal carcinoma and Epstein - Barr virus-associated serological markers. Ear Nose and Throat Journal. 1990; 69 : 261 -6 .**
27. **Huang DP, Ho HC, Henle W, Henle G , Saw D, Lui M. Presence of EBNA i n nasopharyngeal carcinoma and control patient tissues related to EBV serology.**
28. **Wu TC, Mann RB, Epstein JI , Mac Mahon E, Lee WA, Charache P et al. Abundant expression of EBER l small nuclear RNA in nasopharyngeal carcinoma : a morphologically distinctive target for detection of Epstein - Barr virus in formalin -fixed paraffin -embedded carcinoma specimens. American Journal of Pathology.1991 ; 138 : 1461 -9.**
29. **Lo YM, Chan LY, Lo KW, Leung SF, Zhang J, Chan AT et al. Quantitative analysis of cell - free Epstein - Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma . Cancer Research. 1 999 ; 59 : 1 1 88-9 1 .**
30. **Lo YM, Chan LY, Chan AT, Leung SF, Lo KW, Zhang Jet al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell -free Epstein - Barr virus DNA and tumour recurrence in nasopharyngeal carcinoma . Cancer Research. 1999 ; 59 :5452-5.**
31. **Waldron J , Kreel L, Metreweli C, Woo JKS, Van Hasselt CA. Comparison of plain radiographs and computed tomographic scanning in nasopharyngeal carcinoma .Clinical Radiology. 1992 ; 45 : 404-6.**
32. **Olmi P, Fallai C, Colagrande S, Giannardi G. Staging and follow up of nasopharyngeal carcinoma : magnetic resonance imaging versus computerized tomography.International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 1995 ; 3 2 : 79 5-800.**

33. **Lam WW, King AD, Ahuja AT, Metreweli C. Imaging . In : van Hasselt CA, Gibb AG (eds). Nasopharyngeal carcinoma,2nd edn . Hong Kong : The Chinese University Press, 1999 :127-60.**
34. **World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors , 2005**
35. **McGuire U, Lee JC. The histopathologic diagnosis of nasopharyngeal carcinoma . Ear Nose and Throat Journal.1990 ; 69 : 229-36.**
36. **Dickson R I , Flores AD. Nasopharyngeal carcinoma : an evaluation of 134 patients treated between 1971 - 1980. Laryngoscope. 1985 ; 95 : 276-88.**
37. **Lee AW, Sham JS, Poon YF, Ho JH . Treatment of stage I nasopharyngeal carcinoma : analysis of the patterns of relapse and the result of with holding elective neck irradiation. International Journal of Radiation Oncology,Biology and Physics. 1989 ; 17 : 1183 -90.**
38. **Zhang EP, Lian PG, Cai KL, Chen YF, Cai MD, Zheng XF et al. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma :prognostic factors based on a 10-year follow- up of 1032 patients. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 1989 ; 16 : 301 -5.**
39. **Lee AW, Sham JS, Teo PM, Lau WH, Tung SY. Nasopharyngeal Carcinoma : Management Guidelines, Clinical Co-ordination Committee (Clinical Oncology) , Hospital Authority, Hong Kong , February, 2000.**
40. **Chua DT, Sham JS, Wei WI, Ho WK, Au GK. The predictive value of the 1997 American Joint Committee on Cancer stage classification in determining failure patterns in nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2001;92:2845–2855**
41. **48. Lee AW, Poon YF, Foo W, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: overall survival and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:261–270**
42. **49. Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. Am J Clin Oncol 1991;14:5–8**
43. **Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 May ;53(1):12-22.**
44. **Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Jan 1;64(1):57-62.**
45. **Kam MK, Teo PM, Chau RM, Cheung KY, Choi PH, Kwan WH, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys.**
46. **Wei WI et al.: Current Management Strategy of Nasopharyngeal Carcinoma 2004 Dec 1;60(5):1440-50.**
47. **Kwong DL, Pow EH, Sham JS, McMillan AS, Leung LH, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. Cancer. 2004 Oct 1;101(7):1584-93.**

48. **Tham IW, Hee SW, Yeo RM, Salleh PB, Lee J, Tan TW, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy-the national cancer centre singapore experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Dec 1;75(5):1481-6.**
49. **Kwong DL, Sham JS, Leung LH, Cheng AC, Ng WM, Kwong PW, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Feb;64(2):374-81.**
50. **Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH,et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 15;66(4):981-91.**
51. **Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. J Clin Oncol. 2007 Nov 1;25(31):4873-9.**
52. **McMillan AS, Pow EH, Kwong DL, Wong MC, Sham JS, Leung LH,et al. Preservation of quality of life after intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: results of a prospective longitudinal study. Head Neck. 2006 Aug;28(8):712-22.**
53. **AI-Sarraf M, Le Blanc M, Giri PGS, Fu KK, Cooper J, Vuong Tet al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomised Intergroup Study 0099. Journal of Clinical Oncology. 1 998 ; 16 : 1310-7.**
54. **Ch an AT, Teo PM, Ngan R K, Leung TW, Lau WH , Zee B et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : progression -free survival analysis of a phase III randomized trial . Journal of Clinical Oncology. 2002 ; 20 : 2038-44.**
55. **Huncharek M , Kupel nick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma : results of a meta- analysis of 1 ,528 patients from six randomized trials. American Journal of Clinical Oncology. 2002 ; 25 : 219-23.**
56. **International Nasopharynx Cancer Study Group : VUMAI trial . Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin , epirubicin ,bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV(> o r = N 2 , MO) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma : a positive effect on progression -free survival .International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 1996; 35: 463-9.**
57. **Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thong prasert Set 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 . Asian - Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. Cancer. 1998 ; 83 :2270-83**
58. **Wang CC. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment techniques and results.International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 1987; 13: 953–6.**

59. **Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK et al. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: the puzzles of long latency. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 1999; 44: 149–56.**
60. **Lee AW. Staging and prognostic factors in NPC – the HK experience. Proceedings of the UICC Workshop on Nasopharyngeal Cancer. Singapore: Armour Publishing, 1998: 77–9.**
61. **Olmi P, Fallai C, Colagrande S, Giannardi G. Staging and follow up of nasopharyngeal carcinoma: magnetic resonance imaging versus computerized tomography. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 1995; 32: 795–800.**
62. **Lam WW, King AD, Ahuja AT, Metreweli C. Imaging. In: van Hasselt CA, Gibb AG (eds). Nasopharyngeal carcinoma, 2nd edn. Hong Kong: The Chinese University Press, 1999:127–60.**
63. **Gregor RT, Valdes Olmos RA, Koops W, Balm AJM, Hilgers FJM, Hoefnagel CA. Preliminary experience with thallous chloride TI 201-labelled single-photon emission computed tomography scanning in head and neck cancer. Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 1996; 122:509–14.**
64. **Ho JH. Nasopharynx. In: Halman KE (ed.). Treatment of cancer. London: Chapman and Hall, 1982: 249-67.**
65. **Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edn. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002: 33–45.**
66. **Lee AW, Sham JS, Poon YF, Ho JH. Treatment of stage I nasopharyngeal carcinoma: analysis of the patterns of relapse and the result of withholding elective neck irradiation. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 1989; 17: 1183–90.**
67. **Yan JH, Hu YH, Gu XZ. Radiation therapy of recurrent nasopharyngeal carcinoma: report on 219 patients. Acta Radiologica. Oncology. 1983; 22: 23–8.**
68. **Zhang EP, Liang PG, Li ZQ, Cai GL, Chen YF, Cai MD et al. Ten year survival of nasopharyngeal carcinoma: a report of 1,302 cases. Chinese Medical Journal. 1987; 100: 419–24.**
69. **Tu GY, Hu YH, Xu GZ, Ye M. Salvage surgery for nasopharyngeal carcinoma. Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 1988; 114: 328–9.**
70. **Wei WI, Lam KH, Ho CM, Sham JST, Lau SK. Efficacy of radical neck dissection for the control of cervical metastases after radiotherapy for nasopharyngeal cancer. American Journal of Surgery. 1990; 160: 439–42.**
71. **Belmont JR. The Le Fort I osteotomy approach for nasopharyngeal and nasal fossa tumours. Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 1988; 114:751–4.**
72. **Wei WI, Lam KH, Sham JS. New approach to the nasopharynx: the maxillary swing approach. Head and Neck. 1991; 13: 200–7.**
73. **Wei WI, Ho CM, Yuen PW, Fung CF, Sham JS, Lam KH. Maxillary swing approach for resection of tumours in and around the nasopharynx. Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 1995; 121: 638–42.**

74. **Fisch U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumours. Laryngoscope. 1983; 93: 36–44.**
75. **Wei WI, Ho CM, Wong MP, Ng WF, Lau SK, Lam KH. Pathological basis of surgery in the management of postradiotherapy cervical metastasis in nasopharyngeal carcinoma. Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 1992; 118: 923–30.**
76. **Wei WI, Ho WK, Cheng ACK, Wu X, Li GKH, Nicholls J et al. Management of extensive cervical nodal metastasis in nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a clinic pathological study. Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2001; 127: 1457–62.**
77. **Yen KL, Hsu LP, Sheen TS, et al: Salvage neck dissection for cervical recurrence of nasopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123:725-729.**
78. **Fandi A, Bachouchi M, Azli N, Taamma A. Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. Journal of Clinical Oncology. 2000; 18: 1324–30.**
79. **Cheng LC, Sham JS, Chiu CS, Fu KH, Lee JW, Mok CK. Surgical resection of pulmonary metastases from nasopharyngeal carcinoma. Australasian and New Zealand Journal of Surgery. 1996; 66: 71–3.**
80. **Lee AW. Complications of radiation therapy. In: van Hasselt CA, Gibb AG (eds). Nasopharyngeal carcinoma, 2nd edn. Hong Kong: The Chinese University Press, 1999:255–75.**
81. **Skinner DW, van Hasselt CA. A study of the complications of grommet insertion for secretory otitis media in the presence of nasopharyngeal carcinoma. Clinical Otolaryngology. 1991; 16: 480–2.**
82. **Teo PM, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH et al. Final report of a randomized trial on alteredfractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 2000; 48:1311–22.**
83. **Lee AW, Law SC, Ng SH, Chan DK, Poon YF, Foo W et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complications following megavoltage irradiation. British Journal of Radiology. 1992; 65: 918–28.**
84. **Huang SC. Nasopharyngeal cancer: a review of 1605 patients treated radically with cobalt 60. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 1980;6: 401–7.**
85. **Haghbin M, Kramer S, Patchefsky AS. Carcinoma of the nasopharynx: a 25-year study. American Journal of Clinical Oncology. 1985; 8: 384–92.**
86. **Le carcinome du nasopharynx chez l'enfant tunisien :étude rétrospective épidémiologique, Clinique et biologique, à propos de 48 cas : Bull Cancer 2005 ; 92 (11) : 977-81**
87. **Hildesheim A, Dosemeci M, Chan CC, Chen CJ, Cheng YJ, Hsu MM et al (2001) Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 10:1145–1153**
88. **Treatment Results of 84 Patients With Nasopharyngeal Carcinoma in Childhood, Jordan , Pediatr Blood Cancer 2006;46:454–458**