

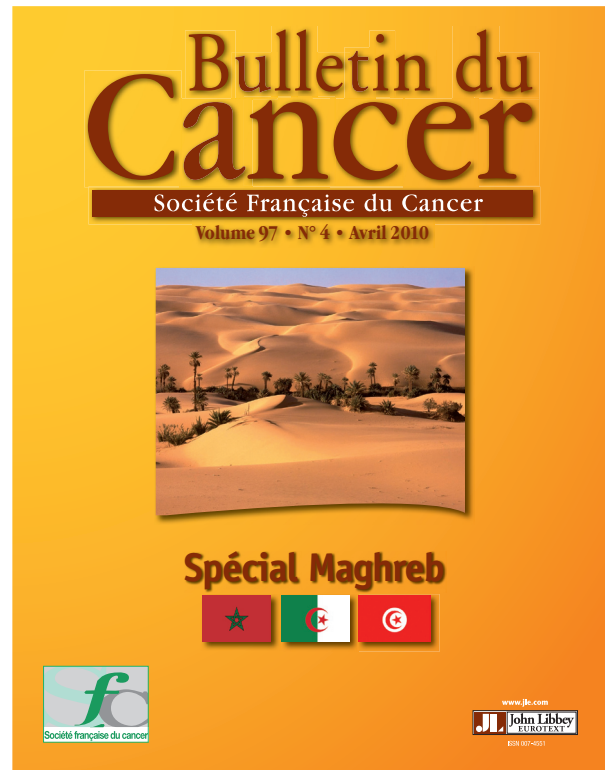


L'essentiel de l'information
scientifique et médicale

www.jle.com

Le sommaire de ce numéro

[http://www.jle.com/fr/revues/medecine/
bdc/sommaire.md?type=text.html](http://www.jle.com/fr/revues/medecine/bdc/sommaire.md?type=text.html)



Montrouge, le 03/05/2010

H. Boussen

Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article en format électronique (pdf) :

Actualités des traitements médicaux des cancers du nasopharynx

paru dans

Bulletin du Cancer, 2010, Volume 97, Numéro 4

John Libbey Eurotext

Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.

Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.

© John Libbey Eurotext, 2010

Actualités des traitements médicaux des cancers du nasopharynx

Update on medical therapies of nasopharyngeal carcinomas

Hamouda Boussen^{1,5}, Noureddine Bouaouina^{2,5}, Olfa Daldoul¹, Farouk Benna^{3,5}, Said Gritli⁴, Abderrahman Ladgham⁴

¹Institut Salah Azaïz, Service de carcinologie médicale, boulevard du 9-Avril, Bab Saadoun, Tunis, Tunisie <hamouda.boussen@rns.tn>

²CHU Farhat Hached, Service de cancérologie-radiothérapie, Sousse, Tunisie

³Institut Salah Azaïz, Service de radiothérapie, boulevard du 9-Avril, Bab Saadoun, Tunis, Tunisie

⁴Institut Salah Azaïz, Service de chirurgie cervico-faciale carcinologique, boulevard du 9-Avril, Bab Saadoun, Tunis, Tunisie

⁵Arome (Association de radiothérapie et d'oncologie de la Méditerranée), www.aromecancer.org

Tirés à part : H. Boussen

Résumé. Les carcinomes épidermoïdes (NPC) sont fréquemment indifférenciés de type UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type) et ont une incidence variable, intermédiaire pour le Maghreb et le Bassin méditerranéen, très élevée pour l'Asie du Sud-Est et faible (<1/100 000) dans les pays occidentaux. Le bilan lésionnel repose sur la rhinoscopie avec biopsie de la tumeur du nasopharynx, l'imagerie par TDM/IRM cérébro-cervicale et les examens (scintigraphie osseuse, échographie abdominale) à la recherche des métastases. La classification TNM-UICC 2002 qui a une valeur pronostique et d'orientation thérapeutique est la plus utilisée. La radiothérapie sur la tumeur primitive et ses extensions reste le traitement de référence locorégional avec un bénéfice en terme de survie globale et sans maladie de l'adjonction de la chimiothérapie première ou concomitante dans les formes à haut risque métastatique (N3, T3-4). Le pronostic dépend essentiellement du volume tumoral locorégional (T et N) ainsi que de la réponse à la chimiothérapie et radiothérapie. ▲

Mots clés : nasopharynx, carcinome, indifférencié, Epstein-Barr, TNM, radiothérapie, chimiothérapie, survie, pronostic

Introduction

Les NPC, surtout dans les zones d'endémie, à l'inverse des autres carcinomes des voies aérodigestives supérieures, touchent des patients plus jeunes (dont 5 à 10 % d'enfants âgés de moins de 18 ans), souvent non alcoolo-tabagiques avec une relation particulière avec le virus d'Epstein-Barr ou EBV [2-5]. Le NPC a une incidence élevée (10 à 30/100 000) à moyennement

Abstract. Nasopharyngeal carcinomas (NPC) are predominantly of undifferentiated type (UCNT or undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type), rare (<1/100000) and sporadic in occidental countries, but endemic in the Mediterranean area of intermediate incidence (2 to 10/100000) and highly frequent (>10/100000) in South East Asia. NPC staging is based on TNM UICC 2002 that has a prognostic and therapeutic orientation impact. Irradiation of the primitive tumor and its extensions remains the standard loco-regional treatment. The recent introduction of primary and concomitant chemotherapy leads to an improvement in terms of overall and disease-free survival, specially for high-risk-patients (T3-4 and N2-3 disease). Prognosis remain linked to T, N, histologic type and quality of response to chemotherapy and radiotherapy. ▲

Key words: nasopharyngeal, carcinoma, undifferentiated, TNM, radiotherapy, chemotherapy, survival, prognosis

élevée (3 à 10/100 000) dans les zones endémiques des pays du Sud-Est asiatique et du Maghreb, différente de celle, faible (<1/100 000), des pays européens et anglo-saxons [4-6] (tableau 1). Le potentiel métastatique (os, poumons, foie) des NPC est proche de celui des cancers évolutifs [2-4, 7].

L'actualisation des classifications anatomo-cliniques a permis d'obtenir une meilleure stadification lésionnelle plus étroitement corrélée au pronostic [7].

Tableau 1. Profil épidémiologique des carcinomes du nasopharynx.

Auteur/Réf	Gharbi [69]	Lee [68]	Leung [70]
Nombre	2 010	4 860	1 070
Pays	Tunisie	USA	Chine
Période	1969-1985	1973-1999	1990-1998
Incidence	1,78	0,7	25
SR	2,4	2,12	2,6
Âge moyen	38	56,5	48
Extrêmes	10-70	11-75	15-86
% enfants	4	<1	3
% UCNT	>90	20	91,5

Le NPC est très radiosensible, ce qui permet un taux de contrôle locorégional satisfaisant, amélioré récemment par l'association à la chimiothérapie concomitante pour les lésions avec atteinte ganglionnaire cervicale étendue (N2-3) ou à gros volume tumoral (T4) nasopharyngé [1-4, 7].

Bilan d'extension

La radiographie du thorax, l'échographie abdominale et la scintigraphie osseuse restent des examens clés du bilan d'extension d'un NPC avec une sensibilité/spécificité de 100/100 % pour la radiographie du thorax, de 66,7/86,8 % pour la scintigraphie osseuse et de 50/99,3 % pour l'échographie abdominale croissant avec le T et le N [1, 2, 8]. La tomographie par émission de positron ou Pet-scan aura progressivement un rôle croissant dans l'évaluation de la maladie locorégionale, mais surtout pour cette maladie hautement évolutive, la détection de la maladie métastatique. Le Pet-scan a une sensibilité/spécificité de 100/90,1 % et des valeurs prédictives positive/négative de 63,6/100 % [9].

Marqueurs tumoraux

Le Cyfra 21 testé sur des patients chinois et en Tunisie, semble être un des marqueurs sériques les plus prometteurs avec une sensibilité de plus de 80 % [10].

Le dosage de la charge virale sérique par PCR de la région Bam H1-W est également une méthode intéressante avec des taux en corrélation avec l'évolution clinique [11]. La fraction libre de l'ADN viral plasmatique constitue actuellement le marqueur le plus sensible (96 %) et le plus spécifique (93 %) chez les patients

atteints de NPC pour le diagnostic et le suivi après traitement [11].

Classifications anatomo-cliniques

Plusieurs classifications existent, la plus usitée étant celle de l'AJC/UICC qui a subi plusieurs remaniements débutés en 1997. Les premières analyses critiques de la version de 1997 sont actuellement disponibles [13] et ont débouché sur une version plus récente proposée en 2002 [12] (tableau 2). Ces dernières versions semblent supérieures à celles de Ho (1978) et de l'AJC 1987 avec une meilleure définition des groupes pronostiques aussi bien pour le T que le N. L'atteinte orbitaire, celle des nerfs crâniens, l'extension endocrânienne (T4) ou la présence d'adénopathies rétropharyngées se révèlent associées à un mauvais pronostic [13, 14].

Forme particulière du NPC de l'enfant

L'enfant est atteint fréquemment dans les pays du Maghreb (jusqu'à 10 % des cas) dans les pays, à l'origine d'une répartition bimodale avec un premier

Tableau 2. Classification TNM des carcinomes du nasopharynx (UICC 1997/2002).

Stades				
0	Tis	N0	M0	
I	T1	N0	M0	
IIA	T2a	N0	M0	
	IIB	T1	N1	M0
		T2a	N1	M0
III	T2b	N0, N1	M0	
	T1	N2	M0	
	T2a, 2b	N2	M0	
	T3	N0,1,2	M0	
IVA	T4	N0, 1, 2	M0	
IVB	tt T	N3	M0	
IVC	tt T	tt N	M1	

T1 : tumeur confinée au nasopharynx ; T2 : extension vers les tissus mous de l'oropharynx et/ou des fosses nasales ; T2a : sans extension parapharyngée ; T2b : avec extension parapharyngée ; T3 : envahissement des structures osseuses et/ou des sinus paranasaux ; T4 : extension endocrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens et/ou de la fosse infratemporale et/ou hypopharynx et/ou orbite ; N0 : absence de ganglions cervicaux ; N1 : ganglions unilatéraux (< 6 cm) au-dessus des clavicules ; N2 : ganglions bilatéraux (< 6 cm) au-dessus des clavicules ; N3a : ganglions > 6 cm au-dessus des clavicules ; N3b : extension dans les creux sus-claviculaires.

pic entre 15 et 25 ans [1, 2, 14, 15]. Avant l'âge de 15 ans, le NPC plus évolutif avec présence d'un gros volume ganglionnaire et l'association fréquente à des syndromes paranéoplasiques (hippocratisme digital, fièvre spécifique, ostéarthropathie hypertrophiante pneumique). L'âge de survenue pose le problème du fait de la dose de radiothérapie utilisée, des séquelles à long terme après chimio et radiothérapie [1, 4, 15].

Traitements

La radiothérapie

La radiothérapie transcutanée reste le traitement locorégional de référence utilisant un fractionnement habituel de 1,8 à 2 Gy/séance pendant 5 jours/semaine [4, 5]. Les aires ganglionnaires sont traitées par le même faisceau latéral avec réduction à la moelle à 42-45 Gy à des doses de 50 Gy (N0) à 65-70 Gy en cas de N+ [4]. La dose minimale doit être au moins de 50 Gy, en dessous de laquelle, un taux élevé de non-stérilisation est observé [4, 16, 17]. La technique de traitement a été améliorée par l'apport de l'imagerie (TDM/IRM) et de l'informatisation en permettant de mieux définir le faisceau de traitement en 3 dimensions et les dosimétries selon l'extension tumorale [16-18]. L'utilisation de protecteurs tels que l'amifostine utilisée par voie intraveineuse de façon concomitante à la radiothérapie à la dose de 200 mg/m² en perfusion de 15-30 minutes avant l'irradiation, permet de réduire de manière significative, l'intensité et la durée de la xérostomie dans les carcinomes des voies aéro-digestives supérieures [19].

Variante de fractionnement

Plusieurs études randomisées ont montré la supériorité de la technique hyperfractionnée dans les cancers ORL par rapport à la radiothérapie classique [20, 21]. Dans les NPC, un traitement par 2 fractions de 1,6 Gy 5 j/semaine jusqu'à 38,4 Gy avec 2 semaines d'arrêt puis complément jusqu'à 70-72 Gy a été utilisée. Le taux de contrôle local à 5 ans était de 85 % vs 52 % pour le traitement classique et la survie globale à 5 ans de 85 % vs 53 %. Le contrôle local et la survie semblent également meilleurs après radiothérapie bifractionnée de 1,5 Gy par fraction à 6 heures d'intervalle, les première, cinquième et sixième semaine de

radiothérapie et une radiothérapie classique pendant les trois autres semaines pour des NPC stade IV. Les taux de survie globale et de SSR à 3 ans étaient de 73,6 % et de 92,8 % pour des doses totales de 72-74 Gy. La toxicité aiguë est plus importante qu'avec l'irradiation classique, dominée par les mucites et les radioépithélites grade III, précoces, à la fin de la première semaine [21].

L'utilisation de l'IMRT (intensity modulated radiothérapie) associée à la radiothérapie conformationnelle semble prometteuse avec un taux de contrôle locorégional de 100 % [22, 23]. Elle par rapport aux techniques conventionnelles en 2D, des avantages dosimétriques avec un plan de traitement permettant de mieux couvrir les cibles TDM/IRM et assurant une meilleure protection des organes critiques [22-24].

La dosimétrie inverse avec IMRT a été comparée chez 23 patients à la technique classique de deux ou trois faisceaux et planification en trois dimensions [25]. Les doses moyennes délivrées dans le volume cible planifié étaient respectivement de 77,3 Gy ; 67,9 Gy et 74,6 Gy [25]. Cela a permis de couvrir près de 95 % du volume tumoral par l'isodose 70 Gy avec la IMRT vs 46 % par la technique à deux faisceaux parallèles. Les doses moyennes maximales délivrées dans la moelle épinière étaient respectivement de 34,5 Gy, 49 Gy et 44 Gy. Le volume aux mandibules ou aux lobes temporaux recevant plus de 60 Gy était diminué de 10 à 15 % pour l'IMRT par rapport à la dosimétrie classique en deux ou trois dimensions.

Sultanem *et al.* [26] rapportent un taux de contrôle locorégional de 100 % avec un suivi moyen de 21,8 mois, 50 % des patients avaient une xérostomie grade I et aucun de grade 2. Les histogrammes doses-volumes ont retrouvé des doses maximales moyennes et minimales de 79,5 Gy ; 75 Gy et 56,5 Gy au niveau du GTV (gros volume tumoral) et 78,9 Gy ; 71,2 Gy et 45,5 Gy au CTV 3 % du GTV et 2 % du CTV ont reçu moins de 95 % de la dose prescrite. La survie globale à 5 ans était de 94 %.

Mc Millan *et al.* [27] estiment à 12 mois, chez 32 patients traités par IMRT la récupération d'au moins 25 % du flux salivaire à 1 an. Kam *et al.* [22] sur une série de 60 patients traités de novembre 2001 à décembre 2003, randomisés entre IMRT vs 2D, une amélioration significative du taux de xérostomie à 1 an. Il a été évalué également les taux stimulés de flux parotidien et de salive totaux. À un an, les patients traités

par IMRT avaient un taux de xérostomie sévère moindre comparativement à ceux traités par 2D (39,3 % v 82,1 % ; $p = 0,001$), de même que de meilleurs taux de flux parotidien et de salive totale.

La curiethérapie

Cette technique peut être associée à l'irradiation externe avec l'avantage d'une meilleure protection des tissus normaux en raison de son action dans ou au voisinage de la tumeur nasopharyngée [28]. Les doses varient de 6 à 24 Gy en 2 à 5 fractions après l'irradiation externe. Le taux de contrôle local de l'association radio-curiethérapie est supérieur à 90 % avec une bonne tolérance. Taheri-Tadoka *et al.* [29] rapportent leur expérience du traitement de 8 patients stades I-V par IMRT associée à une curiethérapie. Les doses prescrites au nasopharynx étaient de 72,6 Gy ; 66 Gy et 52,8 Gy en 33 fractions vs 72 Gy pour le traitement en 3D-RT. L'IMRT-Curiethérapie s'est révélée supérieure en terme de dose moyenne équivalente uniforme (67 vs 63,7 Gy, $p = 0,016$).

Résultats de la radiothérapie

Elle permet l'obtention d'un contrôle local dans plus de 75 % des cas, supérieur à 90 % pour les stades localisés [5, 7]. Après traitement par radiothérapie exclusive, la survie globale à 5 ans varie de 40 à 62 % et sans maladie de 20 à 60 % [16-18]. Les échecs après irradiation exclusive sont dominés plus par les métastases à distance que les rechutes locorégionales [4, 7, 8, 17, 18].

La chimiothérapie

Ses premières utilisations remontent aux années 1980, en situation palliative, pour rattraper les échecs surtout métastatiques chez les patients traités par radiothérapie seule [4, 30]. Les drogues actives sont le cisplatine, le

5-fluorouracile, la bléomycine, le méthotrexate, et l'adriamycine et plus récemment l'ifosfamide, les taxanes et la gemcitabine [4, 6, 30, 31]. L'expérience concernant la chimiothérapie adjuvante est relativement ancienne. Il y a peu d'essais et seulement 2 études randomisées qui n'ont pas montré d'avantage en terme de survie [32, 33], notion confirmée par la méta-analyse de Baujat *et al.* [34]. La chimiothérapie adjuvante est actuellement pratiquement abandonnée du fait du risque de séquelles tardives locorégionales, surtout chez l'enfant, de type sclérose cutanée cervicale, dysmorphie faciale et retard staturo-pondéral et pubertaire [9].

La chimiothérapie première est une approche standard recommandée chez les patients ayant des adénopathies cervicales de 3 cm ou plus et chez les sujets jeunes [4, 6]. Le schéma de traitement comporte habituellement 3 cycles avant l'irradiation permettant d'obtenir des taux de réponses objectives supérieures à 75 % dont 20 à 30 % de réponses complètes cliniques plus sur les adénopathies cervicales que sur la tumeur nasopharyngée [4, 6]. Les résultats mûres de 4 essais randomisés montrent un bénéfice probable plus sur la survie sans métastases que globale [35-38] (*tableau 2*).

À Hong-Kong, les essais de chimiothérapie première ont porté sur 784 patients traités par cisplatine-bléomycine-épiadriamycine-5Fluorouracile puis radiothérapie vs radiothérapie seule avec une dose médiane de 70 Gy [36]. Le suivi médian est de 67 mois, et il existe un bénéfice significatif en terme de survie globale (78 vs 71) et sans maladie (48 vs 42 %) avec un taux de réduction des métastases de 13 % dans le bras chimio-radiothérapie. Les 3 autres essais (*tableaux 2 et 3*) montrent un avantage en terme de survie globale et sans maladie pour les patients N2-3 et T4 à gros volume tumoral.

Tableau 3. Essais randomisés de chimiothérapie première vs radiothérapie.

Réf/Auteur	Nb	Protocole	Bénéfice CT	Suivi (mois)	SGlobale/PFS(%)
[35] Chan	77	C-Fu x 2	0	28,5	80 vs 80,5 et 68 vs 72 (NS)
[36] Vumca	339	3 BEC	MTS/LR	49	60 vs 52 et 58 vs 35 ($p < 0,01$)
[37] Chua	784	cis-Epi	RFS/CL	30	78 vs 71 et 48 vs 42 (NS)
[38] Harey	80	C-Fu x 2	MTS 5 ans	65	60 vs 48 % et 55 vs 43 % (NS)

C : cisplatine ; Fu : 5-fluorouracile ; BEC : bléomycine-épiadriamycine-cisplatine ; Epi : épiadriamycine ; B : bléomycine ; MTS : métastases ; LR : locorégional ; RFS : relapse-free survival ; CL : contrôle local ; PFS : progression-free survival.

Chimio-radiothérapie concomitante

Le premier essai de chimio (cisplatine 100 mg/m² à J1, J22 et J43) et radiothérapie concomitantes suivis en adjuvant après la radiothérapie de 3 cycles de cisplatine (80/m² J1)-5-fluorouracile (1g/m² J1-4) était celui de l'Intergroup 009 qui a porté sur 185 patients. Cet essai a montré un avantage net en terme de survie globale (67 vs 37 %) et de survie sans progression (58 vs 29 %) pour le bras concomitant puis est devenu par la suite un standard thérapeutique avec cependant des problèmes dans la reproductibilité des résultats rapportés [39]. Cinq autres essais randomisés de chimio-radiothérapie concomitantes vs radiothérapie seule ont suivi [40-44] dont les résultats figurent sur les tableaux 4 et 5. La toxicité est cependant marquée par des radioépithélites et mucites à partir de la 4^e semaine de traitement.

Les doses varient dans les 6 essais randomisés de 66 à 74 Gy avec un traitement par des faisceaux latéraux

opposés avec ou sans boost parapharyngé. La chimiothérapie était à base de cisplatine sauf pour Kwong *et al.* [42].

Chimiothérapie première suivie de chimio-radiothérapie

Il s'agit d'une des approches récentes les plus prometteuses comme le démontrent les études de Oh *et al.* [45] et de Lin *et al.* [46]. Dans l'étude de Oh *et al.* [45], les 27 patients, inclus de 1990 to 1999 recevaient 3 cycles de cisplatine, 5-fluorouracile, leucovorine et interferon-alpha2b suivis de 7 cycles de 5-fluorouracile-hydroxyurée concomitantes avec la radiothérapie avec une dose médiane de 70 Gy. Le taux de réponses cliniques objectives était de 100 % dont 54,2 % de réponses complètes avec des taux de contrôle locorégional et à distance de 93 % et 92 %. La survie globale à 3 et 5 ans était respectivement

Tableau 4. Études randomisées de chimioradiothérapie concomitante.

Étude/Ref	Nb	Stades	CT	RT	CT adjuvante
Al Sarraf [39]	147	III-IV	cis 100 mg/m ² /3 sem	70 Gy	Cis-5FU x 3/3 sem x 3
Chan [40]	350	T3-T4	cis 40 mg/m ² /semaine		
Lin [41]	284	III-IV	cis 20mg/m ² -5FU		Perf 4 jours x 2
Kwong [42]	219	III-IV	UFT +/- PF/VBM		
Wee [43]	221	III-IV	cis 25mg/m ² /j x 4		

CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; cis : cisplatine ; 5FU : 5-fluorouracile ; UFT : Tegafur ; PF : cisplatine-5-fluorouracile ; VBM : vinblastine-bléomycine-méthotrexate.

Tableau 5. Études randomisées de chimioradiothérapie concomitante.

Étude/Ref	Recul (années)	Bras	Contr LR (%)	PFS (%) / p	DMFS (%)	SG (%) / p
Al Sarraf [39]	5	CT-RT		58 (0,001)		67 (0,05)
		RT		29		37
Chan [40]	5	CT-RT		62 (0,059)		72 (0,048)
		RT		52		59
Lin [41]	5	CT-RT		72 (0,002)	79	72 (0,00)
		RT		53	70	5
Kwong [42]	3	CT-RT	80	69 (0,14)	85	87 (0,06)
		RT	72	58	71	77
Wee [43]	2	CT-RT	90	76 (0,02)	86	85 (0,1)
		RT	85	62 (0,24)	72	77 (0,76)
Lee [78]	3	CT-RT	93	69	75	78
		RT	82	61	72	79

CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; PFS : progression-free survival ; Contr LR : contrôle locorégional ; DMFS : distant metastases-free survival.

de 88 % et 77 %. Lin *et al.* [46] rapportent dans leur étude comportant du cisplatine, alterné avec 5-fluorouracile-acide folinique 73,3 % de réponses complètes sur la tumeur primitive et 71,1 % sur les ganglions cervicaux. Les taux de survie globale et sans maladie à 2 ans étaient de 92,1 et 77,5 %, respectivement. Les toxicités grade 3-4 à type de leucopénie (7,8 %), anémie (18,9 %), thrombopénie (3,3 %), nausées/vomissements (4,4 %) et perte de poids (1,1 %).

Indications thérapeutiques

CNP sans atteinte ganglionnaire cervicale : les tumeurs T1 à T3/N0 seront traitées par radiothérapie seule, étant donné les résultats thérapeutiques bons en termes de survie globale et sans maladie [1, 8].

La chimioradiothérapie concomitante, comme l'a montré l'essai de Chan [41], est l'indication de choix pour les patients ayant un gros volume tumoral nasopharyngé (T3 ou T4 avec atteinte endocrânienne) et N0, en particulier en cas d'atteinte endocrânienne avec un risque plus élevé de rechute locorégionale et à distance [47, 48].

CNP avec atteinte ganglionnaire cervicale N2-3 (Arbre décisionnel 3) : malgré une toxicité cutanéomuqueuse et digestive précoce non négligeable [39-44], le standard pour ces formes est actuellement une chimioradiothérapie concomitante. Chez ces patients, les taux de survie après radiothérapie seule varient de 60 à 25 % du fait d'un taux élevé d'échecs à distance [7, 8, 49, 50].

Patients métastatiques : dans ce groupe, l'objectif est d'obtenir une ou plusieurs rémissions les plus longues possibles [51, 52]. Des survies prolongées (> 2, voire 5 ans) peuvent être obtenues chez ceux ayant des

métastases osseuses isolées traitées par une association de chimiothérapie et irradiation de ces sites [53].

Rechutes locales et/ou régionales : les progrès thérapeutiques en termes de radio et chimiothérapie ont réduit le taux de ces rechutes [7, 54]. Les rechutes locales isolées, rares, peuvent être rattrapées par une ré-irradiation externe ou une curiethérapie [55]. La chimiothérapie permet d'obtenir des réponses le plus souvent mineures avec un impact positif sur la qualité de vie chez les répondeurs [55].

Résultats thérapeutiques

Lee JT *et al.* [56], sur une série de 4 860 patients traités aux États-Unis de 1973 à 1999, rapportent une survie à 5 ans de 35,7 % en 1973 vs 51 % dans les années 1990, probablement du fait de l'introduction de la chimiothérapie dans le protocole thérapeutique (tableau 6). Le contrôle locorégional est obtenu dans plus de 75 % des cas, les rechutes étant observées surtout en cas d'atteinte ganglionnaire N2 ou N3 [57].

Il existe incontestablement une amélioration des résultats thérapeutiques après traitement par radiothérapie seule pour les séries anciennes comparativement aux séries plus récentes de chimio première suivie de radiothérapie et plus récemment chimioradiothérapie et chimio première suivie de chimioradiothérapie. Ce gain thérapeutique est depuis une trentaine d'années de l'ordre de 30 à 40 % pour les survies globales à 5 ans, actuellement de l'ordre de 70 à 75 %. Le bénéfice sur la survie sans maladie est moindre de l'ordre de 25 à 30 % avec des chiffres autour de 70 %, bien que les séries récentes de chimioradiothérapie concomitantes manquent encore d'un recul suffisant.

Tableau 6. Évolution des résultats des CNP selon le schéma thérapeutique.

Auteur	Nb	Période	Stades(I/II/III/IV)	TRT	SG/DFS/FFS (%)
Gharbi [69]	2010	1969-89	N2-N3 > 65 %	RT, CT (10 %)	30/-/30 à 15 ans
Lee [68]	5037	1976-85	13/50/22/6	RT	43/-/34 à 10 ans
Yeh [71]	849	1983-98	III-IV	RT	59/-/52 à 5 ans
Leung [70]	1070	1990-98	10/39/28/23	RT, CT	66,5/77,2/80,9 à 5 ans
Lee [8]	2687	1996-2000	53 % III-IV	RT,CT	80/75/63 à 5 ans
Vumca [35]	339	1989-1993	N2-N3	CT → RT	60/-/58 à 5 ans
Chua [36]	784	1994-1999	III-IV	CT → RT	78/-/48 à 5 ans
Kwong [42]	219	1993-1999	III-IV	RT-CT conc	87/69/- à 3 ans
Lee [72]	348	1999-2004	III-IV	RT-CT conc	78/76/72 à 3 ans
Oh [45]	27	1990-99	III-IV	CT → CT-RT	77/86/- à 5 ans

Le gain est plus net pour les patients N2-3 et à gros volume tumoral ayant des tumeurs classées T4 avec atteinte de la base du crâne et/ou de l'endocrâne.

Les métastases restent encore un écueil thérapeutique et sont principalement osseuses ou plus rarement hépatiques ou osseuses. Leur taux varie selon les séries de 30 à 60 %.

Facteurs pronostiques

Tumeur primitive et statut ganglionnaire cervical

Liu *et al.* [58] ont évalué les facteurs pronostiques chez 83 patients dont 29 T3-T4 et 64N2-3 traités par radiothérapie seule avec IMRT chez 20 patients et combinée à une chimiothérapie concomitante chez les 63 restants. Avec un suivi de 3 à 41,5 mois, le traitement a entraîné 81/83 réponses complètes avec une survie globale et sans maladie à 3 ans de 82 et 61 %. En analyse univariée, seul le T était un facteur prédictif de la disease-free survival ($p = 0,040$). Une dose cumulative de radiothérapie sur la tumeur primitive $> 75,6$ Gy était prédictive du taux de survie spécifique 75,6 Gy ($p = 0,010$). Pour la survie globale, le stade ($p = 0,007$), le statut N ($p = 0,046$) et la dose cumulative administrée sur la tumeur primitive ($p = 0,046$) étaient les facteurs les plus significatifs.

Yeh *et al.* [59] rapportent chez 849 patients traités par radiothérapie seule de 1983 à 1998 une survie actuarielle et sans maladie à 5 ans de 59 et 52 %. L'extension parapharyngée, la présence d'adénopathies cervicales multiples et la non-stérilisation et ganglionnaire sont les facteurs les plus significatifs.

La classification actuelle TNM-UICC cerne mieux les facteurs pronostiques « classiques » des CNP que sont le N, le T (surtout pour les T4) avec une meilleure catégorisation pronostique.

Temps de doublement potentiel ou Tpot

Hui EP *et al.* [60] ont évalué la valeur pronostique du Tpot et du N chez 19 patients par technique de labeling index et cytométrie de flux. Cette étude a évalué le Tpot à 3,6 jours (0,5 à 19,9), le labeling histologique médian à 12,4 % (1,2 à 43,3 %) et le Tpot médian histologique (H-Tpot) à 2,1 jours (0,5 à 33,3). Ces deux derniers paramètres semblent corrélés au Ki67, alors

que le Tpot et le H-Tpot sont négativement liés au Ki67 et au N. En analyse univariée, le Tpot et le H-Tpot ont un impact sur la progression free survival. Le Tpot est significativement associé à la survie sans rechute locale en univarié, mais non en multivarié ou seul le N garde sa valeur pronostique connue.

Schéma thérapeutique

Farias *et al.* [61] ont étudié 173 patients ayant 53,4 % d'UCNT et 88 % de stades III-IV traités par radiothérapie (75 % des cas) ou radiochimiothérapie (25 %). La survie sans maladie à 5 ans était de 32,3 % vs 22,5 % pour le groupe radiothérapie et 61,4 % en cas de traitement combiné ($p = 0,004$). Les facteurs de mauvais pronostic se sont révélés être un âge > 40 ans ($p = 0,001$), un stade avancé ($p = 0,002$), l'atteinte de la base du crâne ($p = 0,004$) ou des os de la face ($p = 0,001$). ADN sérique viral plasmatique

Leung *et al.* [62] ont mené une étude de cohorte chez 90 patients ayant des UCNT stades I-II en évaluant le taux préthérapeutique plasmatique/sérique de l'ADN de l'EBV par polymérase chain reaction. Tous les patients ont reçu une radiothérapie exception sauf 3 qui ont eu une chimiothérapie concomitante. Avec un suivi médian de 45 mois, 12 et 7 patients, ont fait des rechutes locorégionales et des métastases. Le taux initial moyen de l'ADN viral était significativement plus élevé (13,219 copies/mL) chez les patients métastatiques vs ceux n'ayant pas rechuté (423 copies/mL). La probabilité de rechute est plus élevée à partir de taux $> 4 000$ copies/mL ($p = 0,000 1$, log-rank test) et pour les stades IIB ($p = 0,0149$).

Volume de la tumeur nasopharyngée

Le volume nasopharyngé a été évalué à partir de la somme des champs d'irradiation par Chang *et al.* [63]. Il était de 5,48 mL pour les T1, 17,95 mL pour les T2a, et 19,15 mL en cas de T2b. Un gros volume tumoral est associé à une survie sans maladie médiocre ($p = 0,000 3$). Shen *et al.* [64] ont évalué la valeur pronostique du volume tumoral chez 154 patientes, mesuré par addition des aires de traitement à partir des contours et de l'examen TDM. Le volume tumoral médian était de 14,5 mL pour les tumeurs T1, 23,3 mL pour les T2, 35,8 mL pour les T3 et 50,9 mL pour les T4 ($p < 0,05$). Avec un suivi médian de 61 mois, les taux à 5 ans de local failure-free rate, disease-free survival

existant failure-free survival étaient de 89,4 % versus 48,9 % ($p = 0,002$), 56,6 % versus 0 % ($p = 0,001$) et 66,9 % versus 16,5 % ($p = 0,0001$), respectivement pour les patients avec volume tumoral ≤ 60 mL ou > 60 mL. L'analyse multivariée a montré que le volume tumoral median était un facteur pronostique indépendant pour le taux de contrôle local (hazard-ratio de 3,568 avec $p = 0,035$).

Score pronostique

Toh et al. [65] proposent un score pronostique étudié chez 172 patients fondé sur 4 paramètres : un état général altéré (score 5), une hémoglobine $< 12g/100$ mL (score 4), un disease-free interval ≤ 6 mois (score 10) et des métastases initiales (score 1). Un score de 0 à 3 est considéré de bon pronostic avec une survie médiane de 19,6 mois vs 14,3 mois en cas de score intermédiaire (4 à 8) et 7,9 mois pour des patients ayant un score élevé (≥ 9).

Conclusions et perspectives

Le NPC est une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère ORL par son évolutivité, un haut potentiel métastatique et sa survenue chez des sujets jeunes sans facteurs risques « classiques » (alcoolotabagisme) et une relation étiologique avec l'EBV. La carcinogenèse semble mieux élucidée avec un rôle du précis de la LMP1 et la mutation de gènes suppresseurs au niveau des chromosomes 3 et 4.

Dans les zones d'endémie de fréquence intermédiaire (Bassin méditerranéen) et haute (Asie du Sud-Est), ce cancer reste encore un problème de santé publique. Deux marqueurs tumoraux sériques se dégagent représentés par le Cyfra 21 et le taux de l'ADN viral.

Le traitement reste fondé essentiellement sur la radiothérapie locorégionale et semble actuellement mieux codifié avec une amélioration des résultats à long terme après combinaison radio et chimiothérapie. Le protocole thérapeutique combiné doit cependant à l'avenir tenir compte du risque de séquelles surtout chez les patients jeunes ou très jeunes (enfants). Les thérapeutiques ciblées de type anti-EGFR (epidermal growth factor) [66] ou anti-angiogenèse [67] pourraient avoir un rôle dans le futur. Yuan et al. rapportent la valeur pronostique de l'expression de l'EGF et de l'IGF (Insulin Growth Factor) sur une série

de 75 patients chinois. La survie à 5 ans était de 71,4 et 66,6 % en cas de négativité des récepteurs de l'EGF et de l'IGF-vs 28,6 % et 33,3 % en cas de positivité des mêmes récepteurs. ▼

Conflits d'intérêts : aucuns.

Références

1. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005 ; 365 : 2041-54.
2. Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 382-97.
3. Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gamoudi A, Chouchane L, Benna F, et al. Carcinomes du nasopharynx. Données actuelles. *Pathologie Biologie* 2005 ; 53 : 45-51.
4. Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Chua DT, Zee BC, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 1107-16.
5. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002 ; 12 : 421-9.
6. Parkin DM, Wheelan S, Ferlay J, Raymond L. Young J eds. Cancer incidence in five continents. *IARC* 1997 ; 143 : 814-5.
7. Chan ATC, Teo PML, Huang DP. Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Oncol* 2004 ; 31 : 784-801.
8. Kumar MB, Lu JJ, Loh KS, Chong LMJ, Soo R, Goh BC, et al. Tailoring distant metastatic imaging for patients with clinically localized undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 58 : 688-93.
9. Chang JT, Chan SC, Yen TC, Liao CT, Lin CY, Lin KJ, et al. Nasopharyngeal carcinoma staging by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 501-7.
10. Jmal A, Boussen H, Abdennebi M, Gara S, Harzallah L, Gritli S, et al. Cyfra 21 dans les carcinomes indifférenciés du nasopharynx en Tunisie. *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 369-72.
11. Chan KH, Gu YL, Ng PS, Seto WH, Sham JS. EBV specific antibody-based and DNA-based assays in serologic diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2003 ; 105 : 706-9.
12. Sobin LH, Wittekind CH. "Pharynx". In : *TNM Classification of Malignant Tumors. UICC Publication*. New York : Wiley-Liss, 2002, p. 27-35.
13. Law CK, Foo W, Lau WH. In-depth evaluation of the AJCC/UICC 1997 staging system of nasopharyngeal carcinoma: prognostic homogeneity and proposed refinements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 413-26.
14. Liao XB, Mao YP, Liu LZ, Tang LL, Sun Y, Wang Y, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 1368-77.
15. Jmal A, Boussen H, Gara S, Ghanem A, Abaza H, Gara S, et al. Le cancer du nasopharynx de l'enfant en Tunisie : étude rétrospective épidémiologique, clinique et biologique à propos de 48 cas. *Bull Cancer* 2005 ; 92 : 977-81.
16. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Au GK. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2003 ; 98 : 74-80.
17. Marks JE, Bedwinek JM, Lee F, Purdy JA, Perez CA. Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma: an historical perspective. *Cancer* 1982 ; 50 : 1042-50.

18. Teo PML, Yu P, Lee WY, *et al.* Significant prognostic factors after primary radiotherapy in 903 non-disseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 36 : 291-304.
19. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, *et al.* Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control and survival after radiotherapy for head and neck cancer: 2-year follow-up of a prospective randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 985-90.
20. Wang CC. Accelerated hyperfractionation radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx. Techniques and results. *Cancer* 1989 ; 63 : 2461-7.
21. Lin JC, Chen KY, Jan JS, Hsu CY. Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 36 : 1127-36.
22. 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 ; 25 : 4873-9.
23. Lee N, Xia P, Quivey JM. Intensity modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the USCF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 12-22.
24. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG. Intensity-modulated radiation therapy for nasopharynx-cancer: update of the memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 57-62.
25. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiotherapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 623-32.
26. Sultanem K, Shu HK, Xia P. Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 711-22.
27. Mc Millan AS, Pow EH, Kwong DL. Preservation of quality of life after intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: results of prospective longitudinal study. *Head Neck*, 2006 ; 28 : 712-22.
28. Ng T, Richards GM, Emery RS, Ho G, Yung R, Cheng A, *et al.* Customized conformal high-dose brachytherapy boost for limited-volume nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2005 ; 61 : 754-61.
29. Taheri-Kadkhoda Z, Pettersson N, Björk-Eriksson T, Johansson KA. Superiority of intensity-modulated radiotherapy over three-dimensional conformal radiotherapy combined with brachytherapy in nasopharyngeal carcinoma: a planning study. *Br J Radiol* 2008 ; 81 : 397-405.
30. Faivre S, Janot F, Armand JP. Optimal management of nasopharyngeal carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2004 ; 16 : 231-5.
31. Ma BB, Chan AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005 ; 103 : 22-31.
32. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, Del Vecchio M, Marubini E, Nava M, *et al.* Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1401-10.
33. Prasad U, Wahid MI, Jalaludin MA, Abdullah BJ, Paramsothy M, Abdul-Kareem S. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients treated with adjuvant chemotherapy subsequent to conventional radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 648-55.
34. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, *et al.* Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 47-56.
35. Chan AT, Teo PM, Leung TW. A prospective randomized study of adjuvant to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 33 : 569-77.
36. Chua DT, Ma J, Sham JS, Mai HQ, Choy DT, Hong MH, *et al.* Long term survival after cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1118-24.
37. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial: preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin-epirubicin-bleomycin) plus radiotherapy vs radiotherapy alone in stage IV(V>N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 36 : 1005-12.
38. Hareyama M, Sakata K, Shirato H. A prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 2217-23.
39. Al-Sarraf M, Le Blanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, *et al.* Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1310-7.
40. Chan AT, Ngan R, Teo P. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2005 ; 97 : 536-9.
41. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 631-7.
42. Kwong DL, Sham JS, Au GK, Chua DT, Kwong PW, Cheng AC, *et al.* Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2643-53.
43. Wee AW, Lau WH, Tung SY. Prospective randomised study on therapeutic gain achieved by addition of chemotherapy for T1-4N2 nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6966-75.
44. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, *et al.* Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6730-8.
45. Oh JL, Vokes EE, Kies MS, Mittal BB, Witt ME, Weichselbaum RR, *et al.* Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 564-9.
46. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Jiang RS, Wang WY. Outpatient weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: high complete response and low toxicity rates. *Br J Cancer* 2003 ; 27 : 187-94.
47. Ma J, Mai HQ, Hong MH, Min HQ, Mao ZD, Cui NJ, *et al.* Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1350-7.
48. Qin D, Hu Y, Yan J, Xu GZ, Cai WM. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988 ; 61 : 1117-24.
49. Yee D, Hanson J, Lau H, Siever J, Gluck S. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in the modern era: analysis of outcomes and toxicity from a single center in a nonendemic area. *Cancer J* 2006 ; 12 : 147-54.
50. Leung TW, Tung SW, Sze WK. Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck* 2005 ; 27 : 555-65.
51. Boussen H, Cvitkovic E, Wendling JL, Azli N, Bachouchi M, Mahjoubi R, *et al.* Chemotherapy of metastatic and/or recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma with cisplatin, bleomycin and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1675-81.

52. Wang CC, Chang JY, Liu TW. Phase II study of gemcitabine plus vinorelbine in the treatment of cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2006 ; 28 : 74-80.
53. Fandi A, Bachouchi M, Azli N, Taamma A, Boussen H, Wibault P, et al. Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1324-30.
54. Lee AWM, Poon YF, Foo W. 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 : 261-70.
55. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, Hui EP, Liu TW. Multicenter phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 20 : 3568-76.
56. Lee JT, Ko CY. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States. *Otolaryngol Hed Neck Surg* 2005 ; 132 : 3003-8.
57. Lee AW, Foo W, Mang O, Sze WM, Chappell R, Lau WH, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-99): an encouraging reduction in both incidence and mortality. *Int J Cancer* 2003 ; 103 : 680-5.
58. Liu MT, Hsieh CY, Chang TH, Lin JP, Huang CC, Wang AY. Prognostic factors affecting the outcome of nasopharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003 ; 33 : 501-8.
59. Yeh SA, Tang Y, Lui CC. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 672-9.
60. Hui EP, Poon TC, Teo PM, Mo F, Zee B, Leung SF, et al. A prospective study of pre-treatment cell kinetics and clinical outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003 ; 69 : 53-62.
61. Farias TP, Dias FL, Lima RA, Kligerman J, De Sa GM, Barbosa MM, et al. Prognostic factors and outcome for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 ; 129 : 794-9.
62. Leung SF, Chan AT, Zee B, Ma B, Chan LY, Johnson PJ, et al. Pretherapy quantitative measurement of circulating Epstein-Barr virus DNA is predictive of post-therapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type. *Cancer* 2003 ; 98 : 288-91.
63. Chang CC, Chen MK, Liu MT, Wu HK, Hwang KL. Effect of primary tumour volumes in early T-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Otolaryngol* 2003 ; 32 : 87-92.
64. Shen C, Lu JJ, Gu Y, Zhu G, Hu C, He S. Prognostic impact of primary tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma treated by definitive radiation therapy. *Laryngoscope*, 2008 ; 118 : 1206-10.
65. Toh CK, Heng D, Ong YK, Leong SS, Wee J, Tan EH. Validation of a new prognostic index score for disseminated nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1382-7.
66. Yuan Y, Zhou X, Song J, Qiu X, Li J, Ye L, et al. Expression and clinical significance of epidermal growth factor receptor and type 1 insulin-like growth factor receptor in nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008 ; 117 : 192-200.
67. Foote RL, Weidner N, Harris J, Hammond E, Lewis JE, Vuong T, et al. Evaluation of tumor angiogenesis measured with microvessel density as a prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma: results of RTOG 9505. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 745-53.
68. Lee JT, Ko CY. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States. *Otolaryngol Hed Neck Surg* 2005 ; 132 : 3003-8.
69. Gharbi MK, Gritli S, Boussen H, Benna F, Ben Abdallah M, El May A, et al. Retrospective study of 2010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the insitute Salah Azaiz from 1969 to 1988. *Proceedings ASCO* 1996 ; 15 : 197 (American society of Clinical Oncology).
70. Leung TW, Tung SW, Sze WK. Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck* 2005 ; 27 : 555-65.
71. Yeh SA, Tang Y, Lui CC. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 672-9.
72. Lee AW, Lau WH, Tung SY. Prospective randomised study on therapeutic gain achieved by addition of chemotherapy for T1-4N2 nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6966-75.