

Cancers du nasopharynx

●●● Par les *Professeurs M. AYAD¹, C.TAYEB²

Les cancers du nasopharynx constituent, à plusieurs titres, une exception, parmi les cancers des voies aéro-digestives supérieures ; très particuliers, principalement, par leurs caractères étiolo-épidémiologiques tout à fait singuliers. Les carcinomes du nasopharynx sont d'origine épidermoïdes et représentent 90 % des tumeurs malignes du nasopharynx. Ses liens avec le virus d'Epstein Barr (EBV) expliquent l'intérêt porté à cette tumeur et permettent d'envisager une origine virale de cette affection. D'autres facteurs génétiques et environnementaux sont à évoquer.

Le cancer du cavum pose un problème cancérologique majeur, en Asie du Sud-Est et moindre, au Maghreb. Sa fréquence est relative, chez les enfants et les sujets jeunes ; particulièrement, au Maghreb. Sa topographie et sa lente évolution expliquent la latence clinique et son diagnostic fréquemment retardé.

Cliniquement, il s'individualise par son évolution dominée par l'envahissement osseux de la base du crâne, l'extension ganglionnaire et la fréquence des métastases à distance. Les cancers du nasopharynx sont stadés selon la classification tumor-nodes-metastases (TNM)-Union internationale contre le cancer (UICC) 2009, qui a une valeur pronostique et d'orientation thérapeutique.

La radiothérapie reste le traitement de référence locorégional, avec un bénéfice, en termes 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 à la radiothérapie.

Parmi les développements passionnants dans le carcinome du nasopharynx, les anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), les nouvelles immunothérapies ciblées et les antigènes tumoraux spécifiques à l'EBV offrant des alternatives prometteuses aux patients atteints de maladie métastatique.

1. Introduction

Les carcinomes naissent, habituellement, au niveau de la fossette de Rosenmüller, dans la cavité rhinopharyngée. La tumeur se développe là où la muqueuse épithéliale repose directement sur le tissu lymphoïde. Les cellules tumorales sont d'origine épithéliale et plus ou moins intimement liées à des éléments lymphoïdes. En dépit d'une lignée cellulaire, ou tissulaire similaire, des différences distinctes existent entre le carcinome du nasopharynx et les autres tumeurs épithéliales de la région de la tête et du cou.

En **2008**, selon Globocan, qui donne l'estimation la plus précise du fardeau mondial du cancer, **84 434** nouveaux cas

de CNP ont été recensés. En **2012**, **86 500** cas du carcinome du nasopharynx ont été rapportés [1]. En Algérie, selon les données épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer [2], en **2015**, le taux d'incidence était de **5.9** cas /**100 000** habitants/an.

Comparé à d'autres types de cancer, le carcinome du nasopharynx (CNP) possède un modèle très unique, dans la répartition géographique. Outre la variation géographique, certains groupes ethniques semblent, également, avoir une prédisposition pour le CNP (le Bidayah à Bornéo, le Nagas du nord de l'Inde et les Inuits de l'Arctique) [3]. L'âge moyen de survenue des NPC varie selon la zone géographique et le type histologique indifférencié, ou non. Dans les pays du Sud-Est asiatique, les CNP sont observés à partir de 20 ans, avec un pic aux alentours de 50 ans [4-6]. L'âge moyen de survenue est, en général, de 50 ans, dans les séries asiatiques. Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes, avec un sex-ratio qui varie de 2 à 3 [7-10].

2. Pathologie et facteurs de risque

La classification histologique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est la plus utilisée et repose sur le degré de différenciation morphologique des cellules épithéliales et la présence, ou non, de ponts intercellulaires et de kératine. Les tumeurs différenciées avec des dépôts de kératine sont définies comme type I, alors que les types II et III se réfèrent, respectivement, aux non kératinisant différenciés et non différenciés. La fréquence des différents types histologiques varie en fonction de l'âge et des régions géographiques. Les carcinomes différenciés type I sont plus fréquents chez les patients âgés et dans les zones de faible incidence, alors que les indifférenciés sont plus fréquents dans les zones d'incidence intermédiaire, ou haute [11,12].

L'infection à EBV est peut-être le facteur étiologique le plus étudié, pour le CNP. Sur la base des techniques d'hybridation in-situ, le virus est détecté, exclusivement, dans toutes les cellules tumorales, mais pas dans l'épithélium nasopharyngé normal ; ce qui suggère que l'activation de l'EBV est nécessaire, dans la pathogenèse du CNP. Cette notion est soutenue par des études selon lesquelles des techniques similaires, sur des lésions pré-invasives, ont identifié la présence d'EBV, même pendant les phases initiales de la transformation maligne. [13,14]

Des travaux récents ont proposé que la dérégulation du point de contrôle du cycle cellulaire, par l'inactivation du gène p16 et la surexpression de la cycline D1, favorisent le maintien du génome viral, en favorisant la transition de la dysplasie de bas grade vers des lésions de grade supérieur [15,16]. Les délétions 3p et 9p ont, également, été suggérés comme des mécanismes de susceptibilité à l'infection EBV et ses effets en aval [17]. Les explorations faites au niveau de la région 16q12-2 suggèrent que le gène Rb2/p130 serait impliqué, exclusivement, dans le CNP de l'Afrique du Nord [18].

Une autre cause virale du CNP, qui peut être plus associée à la forme non-endémique, est le virus du papillome humain (HPV). Des études, à petite échelle, ont suggéré que le HPV pourrait être un facteur contribuant à la kératinisation et même au CNP non kératinisant, chez les personnes de race blanche [19-22]. Ces études suggèrent, également, que l'infection EBV et HPV sont, presque toujours, mutuellement exclusives. Néanmoins, les patients atteints de CNP non associés au virus (c'est-à-dire HPV négatifs, EBV négatives) avaient des résultats plus mauvais que les patients avec tumeurs associées au virus (tableau 1). De tels résultats apportent un argument supplémentaire à la notion que la signalisation oncogénique, non liée au virus, contribue à un phénotype tumoral plus agressif, mais les mécanismes sous-jacents exacts demeurent insaisissables.

	Épidémiologie	Survie globale	Contrôle local	Survie sans maladie
HPV-négative/ EBV-positif	régions endémiques	Supérieure	Supérieur	Faible
HPV-positif/ EBV-négatif	régions non endémiques	Modérée	Modérée	Modérée
HPV-négative/ EBV-négatif	régions non endémiques	Faible	Faible	Modérée

HPV : human papilloma virus EBV : Epstein-Barr virus
Tableau 1 : caractéristiques des différents types d'association virus-carcinome du nasopharynx

En dehors des virus, il existe, également, un intérêt substantiel pour la prédisposition génétique, en tant que facteur de risque déterminant de CNP, dans les régions endémiques. Les études ont, principalement, consisté en des comparaisons de cas-témoins, à petite échelle rapportant des associations de gènes impliqués dans les réponses immunitaires, de la réparation de l'ADN et les voies métaboliques [23, 24].

Néanmoins, avec l'apparition de la technique du séquençage du génome entier à haut débit, des études d'associations sur le génome entier de patients atteints de CNP et à haut risque, ont identifié un locus de susceptibilité, dans la région du MHC (major histocompatibility complex) du chromosome 6p21, qui code pour les gènes HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-F). Les autres locus de susceptibilité anti-HLA, qui ont, également, été identifiés par les études d'associations sur le génome entier étaient GABBR1 (chromosome 6p21), HCG9 (6p21), TNFRSF19 (13q12), MECOM (3q26), CDKN2A et CDKN2B (9p21) [25-30].

Des études épidémiologiques à grande échelle ont retrouvé des associations entre plusieurs pratiques alimentaires, sociales et un risque accru de CNP. Plus particulièrement, la consommation du poisson salé a été signalée chez les patients avec un CNP. **Plus précisément, on pense que le N-nitrosamine est le cancérigène associé et l'exposition à long terme augmente deux fois le risque de développer la maladie.** D'autres facteurs de risque ont été rapportés, qui sont la consommation de conserves, de tisanes, de soupes lentement cuites, d'alcool et le tabagisme [31].

Dans une étude de preuve de concept, l'exposition in vitro des cellules, à la nicotine, favorise la réplication EBV et

l'expression de gènes impliqués dans le cycle lytique [32].

3. Dépistage de la population, dans les zones endémiques

Compte tenu de la prévalence du CNP, dans le sud de la Chine, le dépistage de la population présente une stratégie intéressante, pour un diagnostic précoce. Des méthodes de dépistage, basées sur l'immuno-sérologie des anticorps anti-EBV (IgA anti-VCA, IgA anti-EA, IgA anti-EBNA1 et ADN-EBV, ont été étudiées [33]. Néanmoins, des taux de faux-positifs de **2 à 18%** ont été rapportés, avec des tests sérologiques seuls [34]. Une méthode prometteuse, pour réduire les taux de faux-positifs, pourrait nécessiter l'utilisation d'un test de confirmation non-invasif, après sérologie positive. Dans une étude, qui a introduit cette stratégie, la combinaison de l'anticorps IgA anti-VCA sérique et l'ADN de l'EBV circulant montre une sensibilité globale de **99%** [35]. Une étude de dépistage prospective à grande échelle (NCT02063399), pour CNP, avec utilisation de l'ADN plasmique de l'EBV, est en cours et prévoit de recruter près de **20 000** hommes en bonne santé âgés entre **40** et **60** ans.

4. Symptômes et diagnostic

La présentation clinique du CNP est en corrélation avec l'étendue de la tumeur et l'atteinte ganglionnaire. L'extension peut se faire en avant vers les fosses nasales, en bas vers l'oropharynx, en arrière vers l'espace rétro-pharyngé et en haut vers le sphénoïde et le sinus sphénoïdal. Les zones de faiblesse sont représentées par la région para-pharyngée, atteinte dans plus de 70 % des cas, la trompe d'Eustache, les choanes et les fosses nasales, l'oropharynx, ainsi que la région para-sellaire. Les zones de résistance à l'extension tumorale sont la base du crâne, les apophyses ptérygoïdes, l'orbite et les structures osseuses naso-sinusiennes. Par conséquent, la présentation clinique varie en fonction des structures anatomiques affectées, allant de symptômes non spécifiques à type d'épistaxis, obstruction nasale unilatérale et plaintes auditives, à la paralysie des nerfs crâniens (III, V, VI et le XII, qui est le plus affecté). L'adénopathie cervicale est la symptomatologie clinique la plus fréquente dans le CNP, survenant chez, environ, trois-quarts des patients, caractérisée par l'apparition d'une, ou plusieurs adénopathies uni, ou bilatérales, le plus souvent hautes et postérieures, sous-digastriques, jugulo-carotidiennes, spinales postérieures ou, plus rarement, sus-claviculaires, qui sont, en général, dures, indolores, volumineuses (près de 50% mesurent plus de 6 cm de diamètre) [31].

La naso-fibroscopie est l'examen de routine, dans le diagnostic d'une tumeur du nasopharynx. Cette étape capitale permet de visualiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension et de pratiquer la biopsie à la pince, pour un diagnostic pathologique et dans le cas rare où aucune tumeur n'est visible, des biopsies à l'aveugle, ou guidées par radiologie, ou les deux, sont faites, si l'indice de suspicion est élevé. Les diagnostics différentiels d'une tumeur maligne du nasopharynx sont le lymphome, le plasmocytome extra-médullaire, le mélanome, le rhabdomyosarcome et le carcinome adénoïde kystique.

La morphologie microscopique du CNP est constituée d'aspects histologiques caractéristiques ; mais, parfois, la

distinction entre le sous-type indifférencié et le lymphome pourrait être difficile. Dans de tels cas, les marqueurs immunohistochimiques spécifiques à différents types de tumeurs (l'antigène leucocytaire commun, protéine S100, mélanome MNF116, le marqueur pan-cytokeratin) et l'hybridation in situ EBV encoded RNAs sont des examens utiles, afin de confirmer un diagnostic de cancer du nasopharynx [37,38].

5. Stadification et pronostic

Plusieurs classifications existent, la plus usitée est celle de l'AJC/UICC, qui a subi plusieurs remaniements débutés en 1997, mise à jour en 2009, qui permet une meilleure individualisation des groupes pronostiques et l'orientation du protocole thérapeutique, selon le risque de récurrence local et/ou métastatique (annexe) [39].

6. Imageries

L'imagerie optimale est cruciale pour la stadification et la planification, en radiothérapie, du CNP. L'IRM fournit une meilleure résolution que le scanner en termes d'évaluation des espaces para-pharyngés, de l'infiltration médullaire, d'une maladie intracrânienne et les ganglions cervicaux profonds. L'avènement de l'IRM fonctionnelle ajoute une dimension biologique. Les paramètres de cellularité (diffusion) et de perfusion ont été corrélés au stade clinique du CNP [40]. De même, la tomographie par émission de positons au ¹⁸F-FDG fournit des paramètres métaboliques (la valeur maximale d'absorption standardisée et la glycolyse totale des lésions), qui pourraient être interprétés, pour représenter la biologie tumorale et prédire les résultats cliniques [41,42]. Elle est, également, sensible et précise, pour la détection des métastases ganglionnaires, mais n'a pas la résolution des tissus mous de l'IRM, pour l'évaluation de la tumeur primitive [43,44].

En termes de staging de métastases à distance, plusieurs études ont conclu que le ¹⁸F-FDG -PET est nettement plus sensible (70-80% versus 30%) et précis (> 90% vs 83-88%) que le bilan conventionnel (téléthorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse) [45,46]. Dans l'évaluation des métastases osseuses, le ¹⁸F-FDG est considérablement plus sensible. Ainsi, l'IRM et ¹⁸F-FDG-PET sont recommandés comme modalités de stadification chez les patients atteints de stade III, IVA, ou IVB TNM du CNP.

7. La radiothérapie, dans prise en charge de carcinome du nasopharynx

La radiothérapie est le traitement principal et curatif du CNP. Dans les centres où la technologie de radiothérapie moderne est disponible, la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) est la méthode préférée. Cette technique permet de moduler l'intensité des faisceaux de radiations, au cours de la séance. Elle présente des avantages majeurs : la dose de rayons est concentrée sur le volume de la tumeur cancéreuse, épargnant, ainsi, les tissus et organes sains. Le bénéfice, pour le patient, est double. D'une part, les effets secondaires de la radiothérapie sont moins importants et d'autre part, le risque de récurrence de la tumeur est réduit.

Une analyse de **1593** patients, qui ont été traités, dans un seul centre, avec des techniques de radiothérapie progressives

(radiothérapie 2D, radiothérapie 3D et IMRT), sur deux décennies (1994 à 2010), a montré une augmentation de la survie sans maladie et de la survie globale, pour les patients qui ont reçu IMRT (survie sans maladie : 85% avec IMRT vs 81% avec la radiothérapie 3D et 78% avec radiothérapie 2D; survie globale : 80% avec IMRT contre 73% avec la radiothérapie 3D et 71% avec la radiothérapie 2D) [47].

La dose de radiations délivrée se mesure en Gray (Gy). Lorsque la radiothérapie est administrée seule, le schéma le plus couramment utilisé est 2 Gy en une fraction unique par jour, cinq jours par semaine, pendant sept semaines. Cependant, les schémas de radiothérapie alternatifs visant à réduire la durée totale de traitement, pour les cancers de la tête et du cou, ont été évalués. L'accélération du traitement (administrer la même dose totale dans un laps de temps plus court) devrait réduire la reprise de croissance de la tumeur entre les séances, entraînant, ainsi, une amélioration du contrôle local de la maladie. Pour les schémas dits hyperfractionnés, deux à trois fractions sont administrées tous les jours, avec une dose réduite par fraction comprise entre 1,1 et 1,2 Gy. La réduction de la dose par fraction peut diminuer le risque de toxicité tardive, malgré une augmentation de la dose totale. L'accélération et l'hyper-fractionnement peuvent être associés, en particulier pour les schémas dont la durée de traitement globale est réduite.

Puisque la radio-chimiothérapie concomitante est le traitement standard établi pour le CNP localement avancé, les résultats de l'étude NPC-9902 sont certainement particuliers et la question reste de savoir si la modification du fractionnement améliorera le résultat thérapeutique, par rapport à la chimiothérapie combinée. L'essai NPC-0501 était une étude conçue, en partie, pour cette énigme clinique [48]. Les résultats préliminaires suggèrent que ce type de fractionnement accéléré ne fournit pas de bénéfice thérapeutique, chez les patients présentant une maladie avancée recevant une chimiothérapie concomitante, par rapport au fractionnement conventionnel (HR pour la survie sans progression de 1•13, IC 95% 0• 82-1•54).

8. La chimiothérapie, dans une maladie non-métastatique

La stratégie d'associer la chimiothérapie avec la radiothérapie est un autre progrès important, dans le traitement du CNP localement avancé. Depuis la publication de l'essai INT-0099, plusieurs essais ont démontré les avantages du contrôle de la maladie et de la survie rapportés avec la chimio-radiothérapie, établissant, désormais, ce traitement comme norme, dans ce sous-groupe (tableau 2) [49-57]. Les régimes d'association ont varié entre les études ; mais, pour la plupart, le cisplatine était la chimiothérapie de choix. En termes de dosage, soit 30-40 mg / m² une cure par semaine, ou 100 mg / m² tous les 3 semaines, est une pratique acceptée; cependant, ces dosages n'ont jamais été comparés prospectivement. L'association d'autres agents comme l'uracile, le tégafer et l'oxaliplatine donnent des résultats similaires au cisplatine [55,56].

Dans l'ensemble, les méta-analyses examinant les effets de la chimio-radiothérapie, dans le CNP, ont rapporté des estimations de HR de 0•64-0•79 pour la survie globale,

0•67-0•71 pour la survie sans progression et 0•59-0•73 pour le contrôle locorégional, en faveur de la chimio-radiothérapie, par rapport à radiothérapie seule [58-60]. Pour les stades II TNM du CNP, Chen et ses collègues [57] ont rapporté un bénéfice, en termes de survie globale, avec la chimio-radiothérapie, par rapport à radiothérapie seule. Néanmoins, parce que le contrôle local reste excellent avec la radiothérapie seule, dans ce sous-groupe, certains centres préfèrent restreindre la chimio-radiothérapie aux personnes ayant un haut risque potentiel de métastase à distance (volumineuses adénopathies, uniques, ou unilatérales 4-6 cm).

Une partie de la controverse actuelle est le rôle de la chimiothérapie d'induction et de la chimiothérapie adjuvante. En ce qui concerne la chimiothérapie adjuvante, les analyses observées dans des essais spécifiques de chimiothérapie adjuvante ont montré que le traitement adjuvant, après la radiothérapie, était mal toléré [49-51,57]. En plus, plusieurs essais ont été réalisés, dans le but d'étudier les avantages du traitement adjuvant et n'ont pas montré d'avantage de survie

[54,61]. Ces résultats contredisent les conclusions d'autres analyses rétrospectives, qui ont suggéré une amélioration de la survie et une réduction de métastase à distance, lorsque deux cycles, ou plus, de chimiothérapie adjuvante ont été administrés [51,62].

La chimiothérapie d'induction était, autrefois, considérée comme une stratégie potentiellement plus réalisable et efficace d'intensification du traitement, que le traitement adjuvant. Cependant, les premières études de phase 3 évaluant diverses combinaisons de chimiothérapie d'induction, avant la radiothérapie seule, ont été, pour la plupart, peu concluantes.

En général, malgré les suggestions d'un meilleur contrôle de la maladie, aucune étude n'a rapporté une amélioration de la survie globale, bien qu'une méta-analyse des essais de l'Asan Océanie Clinicat Oncologie Association (ALCOA) ait rapporté un bénéfice dans la survie sans métastases, chez les patients avec la maladie T1-2N0-1[63].

Chemotherapy		Number of patients	Overall survival		Progression-free survival		Distant metastasis-free survival		Locoregional control	
			Chemotherapy vs radiotherapy	HR (95% CI); p value	Chemotherapy vs radiotherapy	HR (95% CI); p value	Chemotherapy vs radiotherapy	HR (95% CI); p value	Chemotherapy vs radiotherapy	HR (95% CI); p value
Concomitant and adjuvant Chemotherapy										
AL-Sarraf et al⁶³	Concurrent cisplatin, adjuvant cisplatin plus fluorouracil	147	67% vs 37%	NR; p=0.001	58% vs 29%	NR; p<0.001	NR	NR	NR	NR
Wee et al⁶⁴	Concurrent cisplatin, adjuvant cisplatin plus fluorouracil	221	67% vs 49%	0.60 (0.41-0.87); p=0.0077	59% vs 46%	0.67 (0.46-0.97); p=0.032	55% vs 45%	NR; p=0.0013	NR	NR
Lee et al⁶⁵	Concurrent cisplatin, adjuvant cisplatin plus fluorouracil	348	68% vs 64%	0.81 (0.58-1.13); p=0.22	62% vs 53%	0.72 (0.53-0.98); p=0.035	74% vs 68%	0.82 (0.56-1.21); p=0.32	88% vs 78%	0.45 (0.25-0.79); p=0.005
Chen et al⁶⁶	Concurrent cisplatin, adjuvant cisplatin plus fluorouracil	316	72% vs 62%	0.69 (0.48-0.99); p=0.043	68% vs 57%	0.65 (0.46-0.92); p=0.015	80% vs 71%	0.65 (0.42-1.02); p=0.058	89% vs 85%	0.59 (0.31-1.14); p=0.112
Concomitant Chemotherapy only										
Lin et al⁶⁷	Cisplatin plus fluorouracil	284	72% vs 54%	NR; p=0.0022	72% vs 53%	0.65 p=0.0012	79% vs 70%	NR; p=0.0577	90% vs 73%	NR; p=0.0009
Chan et al⁶⁸	Cisplatin	350	70% vs 59%	0.71 (0.5-1.0); p=0.049	60% vs 52%	0.74 (0.54-1.0); p=0.06	62% vs 48%	0.65 (0.37-1.2); p=0.15	80% vs 50%	0.45 (0.21-1.0); p=0.051
Kwong et al⁶⁹	Uracil plus tegafur	219	81% vs 73%	NR; p=0.075	68% vs 54%	NR p=0.038	84% vs 71%	NR; p=0.02	78% vs 71%	NR; p=0.22
Wu et al⁷⁰	Oxaliplatin	115	73% vs 60%	0.54 (0.31-0.94); p=0.028	NR	NR	75% vs 63%	0.52 (0.29-0.94); p=0.027	78% vs 75%	0.61 (0.29-1.29); p=0.190
Chen et al^{71†}	Cisplatin	230	95% vs 86%	0.30 (0.12-0.76); p=0.007	88% vs 78%	0.45 (0.23-0.88); p=0.017	95% vs 84%	0.27 (0.10-0.74); p=0.007	93% vs 91%	0.61 (0.25-1.51); p=0.29

NR : non reporté, * : Valeurs approximatives, †Essai chez des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx de stade II.
Tableau 2 : Essais de phase 3 de chimio-radiothérapie concomitante versus radiothérapie seule (résultats sur 5 ans)

9. Surveillance et toxicité

L'évaluation initiale post-traitement implique la réponse tumorale et le suivi des effets secondaires aigus. Les effets secondaires précoces communs, liés à la radiothérapie, comprennent la mucite, la dysphagie, la radiodermite et la xérostomie. Généralement, ces effets secondaires s'améliorent dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement, mais dans le cas de réactions de grade 3 ou 4, ceux-ci peuvent persister, conduisant à des effets secondaires tardifs.

L'association radio-chimiothérapie est invariablement associée à une toxicité aiguë hématologique et non-hématologique plus élevée, comparée à la radiothérapie seule [64,65].

L'évaluation de la réponse tumorale comprend l'examen clinique, la naso-fibroscopie, avec ou sans biopsie, le taux d'ADN de l'EBV et l'imagerie [66]. La naso-fibroscopie est limitée à évaluer les lésions superficielles et la biopsie doit être faite 10 semaines après le traitement, pour apprécier la persistance d'une maladie résiduelle persistante [67]. Pour des lésions plus profondes de la base du crâne, l'évaluation radiologique est nécessaire, posant, parfois, un problème diagnostique entre une fibrose post-radiothérapie et une tumeur résiduelle. Pour cela, le ¹⁸F-FDG-PET est l'examen le plus sensible et le plus spécifique, comparé à la TDM et l'IRM [68,69]. Toutefois, les caractéristiques de l'IRM (temps de diffusion et perfusion) peuvent, potentiellement, évaluer et distinguer la réponse précoce au traitement, la maladie résiduelle et la fibrose post-traitement [70-72].

La surveillance des effets secondaires tardifs est un élément essentiel, dans le suivi des patients traités pour un CNP. Ces effets comprennent les troubles neurologiques, tels que les lésions du lobe temporal, les neuropathies crâniennes, le syndrome de Lhermitte et du plexus brachial, ainsi que des effets non-neurologiques, tels que les complications auditives et visuelles, la fibrose des tissus mous, les troubles de la déglutition et du goût et les endocrinopathies liées à l'insuffisance thyroïdienne et hypophysaire [73,74].

10. Prise en charge de la maladie résiduelle, ou récidivante

Les récidives locales, dans le nasopharynx, peuvent être rattrapées avec une chirurgie, ou une radiothérapie. En principe, les petites tumeurs rT1-2 peuvent être traitées par chirurgie, curiethérapie, radio-chirurgie stéréotaxique, alors que les lésions rT3-4 sont mieux traitées avec une radiothérapie externe, de préférence l'IMRT.

Généralement, les tumeurs qui réapparaissent dans l'année sont réputées radio-résistantes et la chirurgie est recommandée, si la résection, avec des marges adéquates, est réalisable. Dans tous les cas, il faut faire preuve de prudence en cas de ré-irradiation, afin d'éviter des complications tardives graves.

11. Prise en charge des métastases à distance

Le traitement des patients atteints d'un CNP métastatique (stade IVC) a évolué, dirigé vers un traitement personnalisé pour ce groupe de patients [75]. Il est reconnu que les résultats

des patients avec CNP métastatique sont hétérogènes et la survie à long terme est possible. La stratification de ce type de patients peut être faite sur la base de caractéristiques cliniques telles qu'une seule métastase d'un poumon, une oligo-métastase, une rechute métachrone et l'absence de métastases hépatiques [76,77]. Chez les patients avec de telles caractéristiques favorables, une approche curative, impliquant une radio-chimiothérapie au site primaire et un traitement chirurgical de l'oligo-métastase, pourrait être proposée, après concertation dans des comités, tels les RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) [78,79].

12. Les thérapies moléculaires ciblées

L'inhibiteur du récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR), ou facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) a montré une efficacité clinique, chez les patients réfractaires, après chimiothérapie à base de sel platine. Dans une étude de phase 2, l'utilisation du cetuximab (anticorps monoclonal, qui bloque l'activation de l'EGFR), chez des patients avec un CNP stade IVC prétraités, des réponses mesurables ont été notées chez 12%, avec 48% présentant une maladie stable [80]. De même, le sunitinib (un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases) administré chez les patients qui ont progressé après traitement, a montré une modeste réponse clinique [81,82]. Le Nimotuzumab, associé à la radio-chimiothérapie, dans les CPN localement avancés, a montré un bénéfice en termes de survie sans récurrence locale, survie sans métastases à distance et la survie globale [83,85].

13. Immunothérapie

La présence constante d'EBV, dans les cellules de CNP, ouvre la possibilité d'exploiter les cellules T du système immunitaire, pour cibler ces cellules à travers la reconnaissance de l'expression des antigènes viraux (EBNA1, protéines latentes de la membrane 1 [LMP1] et LMP2). Le transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du LMP2 et les vaccins, à base de cellules dendritiques, contre les épitopes du LMP2, sont des exemples d'immunothérapies, qui ont montré une efficacité clinique, chez les patients lourdement prétraités pour un CNP [86-88].

AdE1-LMPpoly est un vaccin polysaccharidique basé sur un vecteur à adénovirus, qui code pour les épitopes antigéniques de EBNA1, LMP1 et LMP2, et les premiers essais cliniques, chez les patients porteurs d'un CNP récidivant, ou métastatique, a montré une forte puissance dans l'expansion rapide des cellules T autologues [89]. L'étude NATELLA est un autre essai de phase 1, qui a pour but d'étudier les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la LMP1 et à la LMP2, dans une maladie récidivante, ou réfractaire (NCT00516087). Un essai clinique multicentrique de phase 2 évaluant le nivolumab (anti-PD1) dans le CNP récidivant, ou métastatique, est en cours.

14. Conclusions et perspectives

Les études épidémiologiques réalisées, au cours des dernières années, continuent de révéler une diminution progressive de l'incidence du CNP et une réduction substantielle de la mortalité [90,91]. Ces tendances sont, probablement, le résultat d'une meilleure compréhension de la pathogenèse et

des facteurs de risque de la maladie, ainsi que les mécanismes biologiques. Les progrès du traitement (radiothérapie et chimiothérapie) ont, également, eu un effet énorme sur l'amélioration des résultats cliniques, aboutissant à une survie à long terme, chez les patients présentant un CNP. La prochaine décennie de recherche du CNP se concentrera sur l'amélioration du programme du dépistage actuel, les stratégies de traitement et le développement de nouvelles

thérapies, pour les patients avec une maladie réfractaire récurrente, après traitement ■

*Professeurs M.AYADI, C.TAYEBZ

1 : Service de radiothérapie-oncologie, CLCC Blida.

2 : Service de radiothérapie-oncologie, HCA Alger.

Références bibliographiques

- [1] Globocan. International Agency for Research on Cancer (IARC)
- [2] Les cancers en Algérie. Données Épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer, 2015. Hamdi Cherif M, Bouharati K, Kara L, Rouabah H, Hammouda D, Fouatih Z.
- [3] Wee JT, Ha TC, Loong SL, et al. Is nasopharyngeal cancer really a "Cantonese cancer"? *Chin J Cancer* 2010; 29: 517-26.
- [4] Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002; 12: 421-9.
- [5] Chan AT, Teo PM, Huang DP. Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Oncol* 2004; 31: 784-801.
- [6] Wei WJ, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365: 2041-54.
- [7] Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gamoudia, Chouchane L, Benna F, et al. Carcinomes du nasopharynx. Données actuelles. *Pathol Biol* 2005; 53: 45-51.
- [8] Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Chua DT, Zee BC, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: The Hong.
- [9] Lee JT, Ko CY. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 3003-8.
- [10] Lee AW, Foo YL, 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. Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1107-16.
- [11] Chan JKC, Bray F, McCarron P, et al. Nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al, eds. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press, 2005: 85-97.
- [12] Nicholls JM. Nasopharyngeal carcinoma: classification and histological appearances. *Adv Anat Path* 1997; 4: 71-84.
- [13] Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, Flynn K, Raab-Traub N. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 693-98.
- [14] Chan AS, To KF, Lo KW, et al. High frequency of chromosome 3p deletion in histologically normal nasopharyngeal epithelia from southern Chinese. *Cancer Res* 2000; 60: 5365-70.
- [15] Lo KW, Chung GT, To KF. Deciphering the molecular genetic basis of NPC through molecular, cytogenetic, and epigenetic approaches. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 79-86.
- [16] Tsang CM, Yip YL, Lo KW, et al. Cyclin D1 overexpression supports stable EBV infection in nasopharyngeal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E3473-82.
- [17] Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 757-68.
- [18] Claudio PP, Howard CM, Fu Y, Cinti C, Califano L, Micheli P, et al. Mutations in the retinoblastoma-related gene RB2/p130 in primary nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2000; 60: 8-12.
- [19] Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. *Head Neck* 2010; 32: 562-67.
- [20] Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population. *Head Neck* 2014; 36: 511-16.
- [21] Lin Z, Khong B, Kwok S, et al. Human papillomavirus 16 detected in nasopharyngeal carcinomas in white Americans but not in endemic Southern Chinese patients. *Head Neck* 2014; 36: 709-14.
- [22] Stenmark MH, McHugh JB, Schipper M, et al. Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 580-88.
- [23] Bei JX, Jia WH, Zeng YX. Familial and large-scale case-control studies identify genes associated with nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 96-106.
- [24] Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors and nasopharyngeal carcinoma risk: a review of epidemiological association studies, 2000-2011: Rosetta Stone for NPC: genetics, viral infection, and other environmental factors. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 107-16.
- [25] Tse KP, Su WH, Chang KP, et al. Genome-wide association study reveals multiple nasopharyngeal carcinoma-associated loci within the HLA region at chromosome 6p21.3. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 194-203.
- [26] Bei JX, Li Y, Jia WH, et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 599-603.
- [27] Zhao M, Cai H, Li X, et al. Further evidence for the existence of major susceptibility of nasopharyngeal carcinoma in the region near HLA-A locus in Southern Chinese. *J Transl Med* 2012; 10: 57.
- [28] Tang M, Lautenberger JA, Gao X, et al. The principal genetic determinants for nasopharyngeal carcinoma in China involve the HLA class I antigen recognition groove. *PLoS Genet* 2012; 8: e1003103.
- [29] Hsu WL, Tse KP, Liang S, et al. Evaluation of human leukocyte antigen-A (HLA-A), other non-HLA markers on chromosome 6p21 and risk of nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e42767.
- [30] Chin YM, Mushiroda T, Takahashi A, et al, and the Malaysian NPC Study Group. HLA-A SNPs and amino acid variants are associated with nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese. *Int J Cancer* 2015; 136: 678-87.
- [31] Guo X, Johnson RC, Deng H, et al. Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of southern China. *Int J Cancer* 2009; 124: 2942-47.
- [32] Xu FH, Xiong D, Xu YF, et al. An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein-Barr virus activation. *J Natl Cancer Inst*; 104: 1396-410.
- [33] Yu KJ, Hsu WL, Pfeiffer RM, et al. Prognostic utility of anti-EBV antibody testing for defining NPC risk among individuals from high-risk NPC families. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1906-14.
- [34] Cao SM, Liu Z, Jia WH, et al. Fluctuations of Epstein-Barr virus serological antibodies and risk for nasopharyngeal carcinoma: a prospective screening study with a 20-year follow-up. *PLoS One* 2011; 6: e19100.
- [35] Leung SF, Tam JS, Chan AT, et al. Improved accuracy of detection of nasopharyngeal carcinoma by combined application of circulating Epstein-Barr virus DNA and anti-Epstein-Barr viral capsid antigen IgA antibody. *Clin Chem* 2004; 50: 339-45.
- [36] Tang L, Mao Y, Liu L, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. *Cancer* 2009; 115: 680-88.
- [37] Lo YM, Chan LY, Lo KW, et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 1188-91.
- [38] Shao JY, Li YH, Gao HY, et al. Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 1162-70.
- [39] Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. 2010. Pharynx. *TNM Online* 2010; 30-38.
- [40] Lai V, Li X, Lee VH, et al. Nasopharyngeal carcinoma: comparison of diffusion and perfusion characteristics between different tumor stages using intravoxel incoherent motion MR imaging. *Eur Radiol* 2014; 24: 176-83.
- [41] Chang KP, Tsang NM, Liao CT, et al. Prognostic significance of ¹⁸F-FDG PET parameters and plasma Epstein-Barr virus DNA load in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med* 2012; 53: 21-28.
- [42] Yang Z, Shi Q, Zhang Y, et al. Pretreatment (18) F-FDG uptake heterogeneity can predict survival in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma, a retrospective study. *Radiat Oncol* 2015; 10: 4.
- [43] Lim TC, Chua ML, Chia GS, et al. Comparison of MRI, CT and ¹⁸F-FDG-PET/CT for the detection of intracranial disease extension in nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Oncol* 2012; 4: 49.
- [44] Vellayappan BA, Soon YY, Earnest A, et al. Accuracy of (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the staging of newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Oncol* 2014; 48: 331-38.
- [45] Chua ML, Ong SC, Wee JT, et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009; 31: 346-54.
- [46] Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Accuracy of whole-body FDG-PET and FDG-PET/CT in M staging of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2013; 82: 366-73.

- [47] Lee AW, Ng WT, Chan LL, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer—success and setback in the intensity modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 2014; 110: 377–84
- [48] Lee AW, Ngan RK, Tung SY, et al. Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemo-radiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2015; 121: 1328–38.
- [49] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC), Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) phase III study: final report. 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; San Francisco, CA, USA; May 12–15, 2001. Abstract 905.
- [50] Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy 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: 6730–38.
- [51] Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1188–98.
- [52] Chen Y, Sun Y, Liang SB, et al. Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemo-radiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. *Cancer* 2013; 119: 2230–38.
- [53] Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 631–37.
- [54] Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 536–39.
- [55] Kwong DL, Sham JT, Au GK. Five-year update on a randomized factorial study on concurrent and adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (suppl): S15–16.
- [56] Wu X, Huang PY, Peng PJ, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 2131–36.
- [57] Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemo-radiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1761–70.
- [58] Zhang L, Zhao C, Ghimire B, et al. The role of concurrent chemo-radiotherapy in the treatment of loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma among endemic population: a meta-analysis of the phase III randomized trials. *BMC Cancer* 2010; 10: 558.
- [59] Chen YP, Wang ZX, Chen L, et al. A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemo-radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemo-radiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2015; 26: 205–11.
- [60] Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al, and the MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015; 16: 645–55.
- [61] Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemo-radiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy alone in patients with loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicenter randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 163–71.
- [62] Lin CC, Chen TT, Lin CY, et al. Prognostic analysis of adjuvant chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Future Oncol* 2013; 9: 1469–76.
- [63] Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: subgroup analysis of two phase III trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1300–06.
- [64] Zhang AM, Fan Y, Wang XX, et al. Increased treatment-related mortality with additional cisplatin-based chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with standard radiotherapy. *Radiother Oncol* 2012; 104: 279–85.
- [65] Sun X, Su S, Chen C, et al. Long-term outcomes of intensity modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiother Oncol* 2014; 110: 398–403.
- [66] Hong RL, Lin CY, Ting LL, et al. Comparison of clinical and molecular surveillance in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after primary therapy: the potential role of quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. *Cancer* 2004; 100: 1429–37.
- [67] Kwong DL, Nicholls J, Wei W, et al. The time course of histologic remission after treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1446–53. [68] Yen RF, Hung RL, Pan MH, et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting residual/recurrent nasopharyngeal carcinomas and comparison with magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98: 283–87.
- [69] Liu T, Xu W, Yan WL, et al. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. *Radiother Oncol* 2007; 85: 327–35.
- [70] Chen Y, Liu X, Zheng D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for early response assessment of chemo-radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Magn Reson Imaging* 2014; 32: 630–37.
- [71] Hong J, Yao Y, Zhang Y, et al. Value of magnetic resonance diffusion-weighted imaging for the prediction of radio-sensitivity in nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149: 707–13.
- [72] Lai V, Li X, Lee VH, et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging: comparison of diffusion and perfusion characteristics between nasopharyngeal carcinoma and post-chemoradiation fibrosis. *Eur Radiol* 2013; 23: 2793–801.
- [73] Lam WW, Yuen HY, Wong KS, et al. Clinically under-detected asymptomatic and symptomatic carotid stenosis as a late complication of radiotherapy in Chinese nasopharyngeal carcinoma patients. *Head Neck* 2001; 23: 780–84.
- [74] Li CS, Schminke U, Tan TY. Extra-cranial carotid artery disease in nasopharyngeal carcinoma patients with post-irradiation ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 682–86.
- [75] Chan OS, Ngan RK. Individualized treatment in stage IVC nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2014; 50: 791–97.
- [76] Hui EP, Leung SF, Au JS, et al. Lung metastasis alone in nasopharyngeal carcinoma: a relatively favorable prognostic group. A study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. *Cancer* 2004; 101: 300–06.
- [77] Pan CC, Lu J, Yu JR, et al. Challenges in the modification of the M1 stage of the TNM staging system for nasopharyngeal carcinoma: a study of 1027 cases and review of the literature. *Exp Ther Med* 2012; 4: 334–38.
- [78] Pan CC, Wu PH, Yu JR, et al. Comparative survival analysis in patients with pulmonary metastases from nasopharyngeal carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Eur J Radiol* 2012; 81: e473–77.
- [79] Zeng L, Tian YM, Huang Y, et al. Retrospective analysis of 234 nasopharyngeal carcinoma patients with distant metastasis at initial diagnosis: therapeutic approaches and prognostic factors. *PLoS One* 2014; 9: e108070.
- [80] Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3568–76.
- [81] Hui EP, Lui VW, Wong CS, et al. Preclinical evaluation of sunitinib as single agent or in combination with chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Invest New Drugs* 2011; 29: 1123–31.
- [82] Hui EP, Ma BB, King AD, et al. Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation. *Ann Oncol* 2011; 22: 1280–87.
- [83] Nimotuzumab combined with concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective analysis Zhi-gang Liu, Yu Zhao, Jiao Tang, Yu-juan Zhou, Wen-juan Yang, Yan-fang Qiu, and Hui Wang *Oncotarget*. 2016 Apr 26; 7(17): 24429–24435.
- [84] Radiation plus concurrent nimotuzumab versus CDDP in locally advanced nasopharyngeal cancer: Results of a phase III randomized trial. Lin Kong, Qin Lin, Chaosu Hu, Tingting Xu, Xiyi Liao, Chunying Shen, *Show More JCO.2017.35.15_suppl.6079*
- [85] Nimotuzumab combined with cisplatin plus fluorouracil chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma after radical radiotherapy: A multicenter, open-label, phase II clinical trial. Chong Zhao, Jingjing Miao, Guanzhu Shen, Jin-Gao Li, Ning Zhang, Mei Shi, *Show More JCO.2017.35.15_suppl.6028*
- [86] Louis CU, Straathof K, Bolland CM, et al. Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with loco-regional nasopharyngeal carcinoma. *J Immunother* 2010; 33: 983–90.
- [87] Chia WK, Wang WW, Teo M, et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus-ΔLMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23: 997–1005.
- [88] Chia WK, Teo M, Wang WW, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Mol Ther* 2014; 22: 132–39.
- [89] Smith C, Tsang J, Beagley L, et al. Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy. *Cancer Res* 2012; 72: 1116–25.
- [90] Lee AW, Foo W, Mang O, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980–99): an encouraging reduction in both incidence and mortality. *Int J Cancer* 2003; 103: 680–85.
- [91] Cao SM, Simons MJ, Qian CN. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China. *Chin J Cancer* 2011; 30: 114–19.