

Traitements médicaux des carcinomes du nasopharynx

Sameh Tebra *, A Kallel **, Hammouuda Boussen***, Noureddine Bouaouina *

* Service de cancérologie radiothérapie. Hôpital Farhat Hached Sousse

** Centre médical Ibn Khaldoun. Hammam Sousse

*** Service médecine carcinologique. Institut Salah Azaeiz Tunis
Université de Sousse

S. Tebra, A. Kallel, H. Boussen, N. Bouaouina

S. Tebra, A. Kallel, H. Boussen, N. Bouaouina

Traitements médicaux des carcinomes du nasopharynx

Medical treatment of nasopharyngeal cancers

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°04) : 326 - 331

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°04) : 326 - 331

RÉSUMÉ

Les cancers du nasopharynx sont essentiellement de type épidermoïde (CNP) dont la forme indifférenciée de type UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type) est la plus fréquente dans les zones de moyennes ou haute incidence.

Le CNP est classiquement radiosensible et radiocurable, exception faite des formes localement évoluées classées T3-T4 pour lesquelles les résultats de la radiothérapie exclusive restent médiocres avec un taux de contrôle local de 30 à 40 % seulement versus 80 à 90 % pour les T1-T2 et une incidence de récurrences locorégionales et métastases qui reste élevée.

Les résultats sont meilleurs en terme de survie sans maladie et globale depuis l'utilisation des traitements combinés par radiochimiothérapie (cisplatine hebdomadaire) concomitantes. Ce bénéfice est confirmé par les résultats des dernières méta-analyses (T3-T4, N2-N3 versus T1-T2, N0-N1).

Ces avancées thérapeutiques et la lourdeur possible du protocole thérapeutique ne doivent pas faire oublier le risque de séquelles à long terme chez les malades guéris

SUMMARY

Nasopharyngeal cancers are essentially epidermoids (NPC) and dominated by the undifferentiated type (UCNT) in endemic areas.

The standard treatment of NPC remain external beam radiotherapy but the results are poor in T3-4 lesions locally advanced (30-40% on event-free survival vs 80-90% in T1-T2) explained by a higher rate of relapse and metastases.

Improvement of therapeutic results occurs with addition of chemotherapy to radiotherapy, specially with the concomitant scheme (weekly cisplatin), with an increase of overall and disease-free survivals for the advanced stages (Meta-analysis data). Despite these progresses, we have to evaluate the risk of long term sequelae of combined therapies in children and adolescents. We are observing however an epidemiologic transition with the increase of more localized cases in term of T and N disease.

Mots-clés

Carcinome nasopharyngé, Radiothérapie, Chimiothérapie, Concomitant, Tolérance, Séquelles

Key-words

Nasopharyngeal carcinoma, chemotherapy, radiotherapy, concomitant chemo-radiation, sequelae

Les cancers du nasopharynx sont essentiellement représentés par les carcinomes épidermoïdes du nasopharynx ou CNP dont la forme indifférenciée ou type UCNT ou undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type(1). Les CNP ont une étiopathogénie sans rapport avec le tabac et l'alcool, une relation prouvée avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) et une distribution géographique ubiquitaire particulière (1, 2, 3). On distingue trois niveaux d'incidences : haute de 15-30 cas/100000 (Sud de la Chine, Asie du Sud Est), faible de 0,5-1/100000 (Europe du nord, USA, Japon) et intermédiaire de 3 à 12/100000 dans le Bassin méditerranéen et le Maghreb (1, 2). Le CNP est classiquement radio-sensible et radio-curable pour la plupart des cas, exception faite des formes localement évoluées de type T3-T4 ou N3 (1-3). Les résultats thérapeutiques ont été améliorés depuis une vingtaine d'années par l'association à la radiothérapie de la chimiothérapie, initialement en néoadjuvant et plus récemment en concomitant de l'irradiation.

Radiothérapie externe classique

Elle constitue le traitement local standard des CNP, compte tenu de leur grande radiosensibilité et de du fait de leur proximité de la base du crâne de l'impossibilité, contrairement aux autres tumeurs des VAS, d'obtenir une résection carcinologiquement satisfaisante.

La radiothérapie exige au préalable une remise en état de la cavité dentaire, voire une avulsion des dents en mauvais état et la confection d'une gouttière porte gel fluoré qui sera utilisée à vie de façon biquotidienne pour la protection du système dentaire.

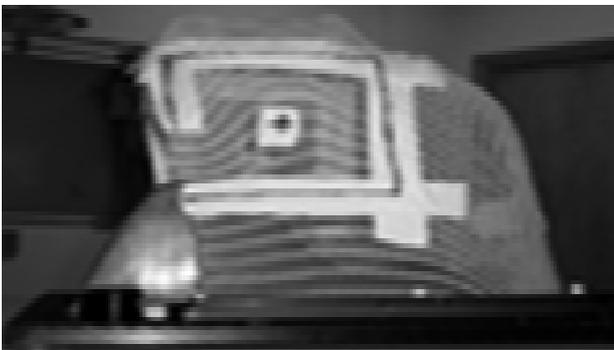
Techniques de radiothérapie transcutanée classique

La radiothérapie externe est réalisée avec une source de rayonnement, préférentiellement les photons X d'un accélérateur linéaire d'énergie de 4 à 6 MV ou gamma d'un appareil de télé-cobaltothérapie.

Classiquement, la dose totale délivrée est de 65 à 70 Gy en 6,5 à 7 semaines, en cinq fractions de 1,8 à 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

En situation de traitement, le patient est en décubitus dorsal, cou s'appuyé sur un billot, tête maintenue dans un angle de Reid entre 30° et 45° avec les épaules abaissées et les bras le long du corps. Un masque thermo formable peut être utilisé comme moyen de contention pour permettre une fixation idéale de la tête (Figure 1).

Figure 1 : masque thermo formable



Différentes techniques et champs sont utilisées selon les institutions (1, 3). Dans la majorité des cas et au premier temps du traitement, la tumeur nasopharyngée est traitée par deux faisceaux latéraux opposés iso-pondérés (Figure 2).

Figure 2 : Champ latéral



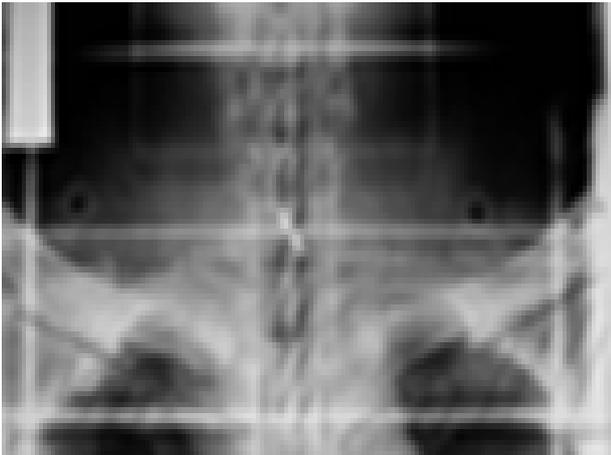
Un cache personnalisé fait au cerrobend est confectionné pour protéger les organes à risque (Figure 3) : œil, lobes temporaux, hypophyse, tronc cérébral, denture. Une marge de sécurité suffisante doit être utilisée, couvrant les extensions tumorales préalablement déterminées sur l'examen TDM et/ou IRM fait idéalement en position de traitement. Les aires ganglionnaires supérieures (rétro pharyngées, sous-digastriques et cervicales postérieures) sont irradiées par les mêmes faisceaux latéraux réduits en arrière à 42-45 Gy pour protéger la moelle.

Figure 3 : Cache en cerrobend



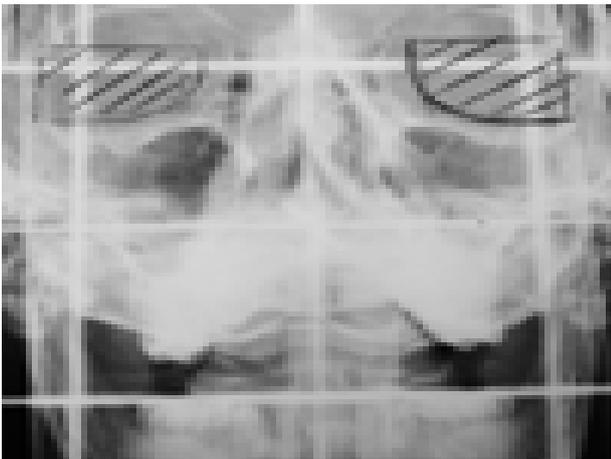
Les aires ganglionnaires cervicales basses et moyennes sont irradiées par un faisceau antérieur de photons (Figure 4), en jonction avec les faisceaux latéraux. En l'absence d'envahissement para-pharyngé latéral ou postérieur et de l'hypopharynx (rare), un cache médian permet de protéger le larynx, la moelle et la partie basse du pharynx.

Figure 4 : Champ cervical antérieur



Un troisième faisceau, nasal antérieur (Figure 5) est parfois rajouté en cas de tumeur de petit volume (T1 UICC 1997) et/ou d'extension antérieure vers les fosses nasales afin d'uniformiser la dose dans ces tumeurs. Ceci permet sans doute pour les tumeurs de petite taille de réduire la probabilité de complications, notamment le trismus, l'hypoacousie et l'hyposalie.

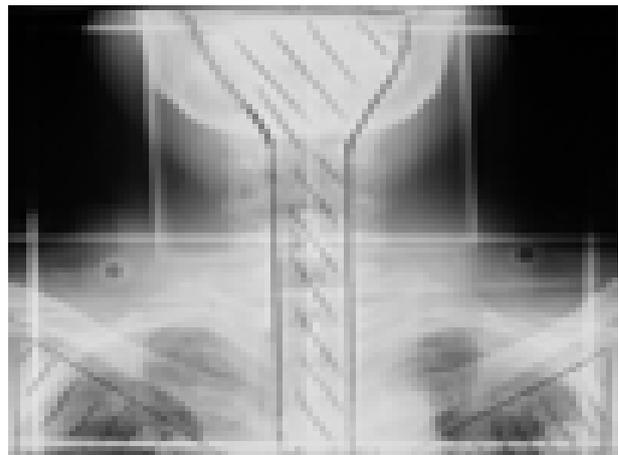
Figure 5 : champ nasal



Après exclusion médullaire, la partie postérieure des aires ganglionnaires postérieures est alors irradiée par des faisceaux d'électrons d'énergie variable : 8 à 11 MV. En cas d'adénopathies cervicales postérieures encore volumineuses après 42 à 45 Gy généralement non curables par un faisceau d'électrons pour traiter ces masses résiduelles, des techniques alternatives tels que des faisceaux de photons obliques postérieurs peuvent être nécessaires.

En cas d'envahissement ganglionnaire clinique ou scannographique, un complément d'irradiation de 15 à 20 Gy en 1,5 à 2 semaines (Figure 6) est nécessaire sur les zones initialement envahies (1, 3).

Figure 6 : Champ cervical antérieur



Des films de contrôle doivent être effectués à chaque étape du traitement avec dosimétrie informatisée pour estimer la dose et sa distribution.

Le traitement se fait à raison de 5 séances par semaine pendant sept à huit semaines et une consultation de surveillance hebdomadaire est systématique pour évaluer la réponse au traitement et les effets secondaires.

Résultats de la radiothérapie externe

Le taux de contrôle local varie de 40-90% selon le stade avec des taux de survie globale et sans maladie à 5 ans de 40-60% et de 20 à 60%. Pour les tumeurs classées T1-T2, le taux de survie à 5 ans après irradiation exclusive varie de 45-80% versus 30-60% pour les tumeurs localement plus évoluées ou avec de grosses adénopathies (3).

Dans une série de 247 carcinomes nasopharyngés traités à Sousse de novembre 1995 à décembre 2002, la survie globale était de 47% et sans maladie de 43% (4)

1/Les complications de la radiothérapie externe

Réactions aiguës :

Radiomucite :

Cette complication correspond à l'inflammation des muqueuses irradiées du cavum, des fosses nasales, des sinus maxillaires et de l'oropharynx qui débute généralement à partir de la deuxième et troisième semaine du traitement et cicatrise quelques semaines après la fin de la radiothérapie.

La radiomucite est constante et nécessite une prévention systématique des surinfections par les bains de bouche associés à des antiseptiques locaux.

Radioépithélite :

Elle se manifeste le plus souvent au cours de la troisième ou quatrième semaine du traitement et débute par un érythème, une hyperpigmentation ou une fine desquamation. A ce stade, on recommande aux patients de supprimer les facteurs irritants (parfum, savon parfumé, rasoir mécanique, frottement).

En fin de radiothérapie, on peut observer des lésions d'épithélite exsudative liée à une destruction de l'épiderme.

Les complications tardives :

- Hyposalie : L'irradiation des glandes salivaires entraîne l'hyposalie plus ou moins sévère allant jusqu'à l'asialie

définitive.

- Sclérose cutanée : Graduée en 4 stades selon la classification du Radiotherapy Oncology Group.
- Hypoacousie : La surdité est le plus souvent de transmission en rapport avec une otite séro- muqueuse.
- Ost oradion crose maxillaire : Elle est rare et touche le plus souvent le maxillaire inférieur, consécutive à une dénudation de la gencive, une carie ou des extractions dentaires en territoire irradié. Son délai d'apparition varie de quelques semaines à plusieurs années et le traitement peut nécessiter une hémimandibulectomie ou un traitement en caisson hyperbare.
- Trismus : il est du   la fibrose des muscles masticateurs et / ou de l'articulation temporo-mandibulaire, plus ou moins intense et relié à la dose de radiothérapie (> 70 Gy)
- Panhypopituitarisme : Les signes cliniques sont relativement rares; et les anomalies hypophysaires biologiques plus fréquentes.
- Tumeurs secondaires : Elles sont exceptionnelles avec un délai moyen de survenue supérieure à 5 ans, dominées par les sarcomes en territoire irradié (5,6)

2/ Modification du fractionnement

Le traitement par la radiothérapie classique est associé à des taux élevés de récidive locorégionale justifiant l'utilisation d'autres modes de fractionnements.

L'irradiation hyper fractionnée accélérée a été utilisée dans les NPC depuis 1979 est associée à une meilleure tolérance des tissus sains à réponse tardive et une meilleure efficacité antitumorale liée au raccourcissement de l'étalement.

Plusieurs études sur les cancers ORL avaient montré un bénéfice de la radiothérapie hyper fractionnée et une supériorité des résultats par rapport à la radiothérapie classique.

Wang et al ont rapport  les résultats de l'irradiation bi fractionnée chez soixante patients atteints de cancer du cavum comparés rétrospectivement avec ceux de 58 patients traités par irradiation exclusive. La technique a comporté un traitement par 2 fractions de 1.6Gy / jour, 5j/Semaine jusqu'à 38,4 Gy, 2 semaines d'arrêt puis complément jusqu'à 64 Gy pour les tumeurs T1, T2 et 70-72 Gy pour les T4. Le taux de contrôle local à 5 ans était de 85% pour l'irradiation bi fractionnée vs 52% pour l'irradiation classique (p=0,001) et la survie globale à 5 ans de 85% vs 53% (7).

Lin et al (8) ont rapport  des taux élevés de contrôle local et survie après radiothérapie bi-fractionnée de 1.5 Gy/fraction à 6 heures d'intervalle, les premières cinquième et sixième semaine de radiothérapie puis radiothérapie classique pendant les trois autres semaines pour des CNP stade IV.

Les taux de survie globale et sans récidive à 3 ans étaient de 73,6% et 92,8% pour des doses totales de 72-74 Gy.

Le taux de récidive locale et survie globale étaient similaires dans une étude randomisée comparant la radiothérapie hyper-fractionnée au traitement classique (8). La toxicité aiguë semble plus importante qu'avec l'irradiation classique, dominée par les mucites et les radio pith lites grade III, précoces, dès la fin de la première semaine de radiothérapie (9).

L'irradiation hyper fractionnée n'a pas pu permettre

d'augmenter de façon définitive le taux de survie globale contrairement au taux de contrôle local qui a pu être élevé et les taux plus élevés de complications ont limité son développement.

3/ Amélioration des paramètres techniques et de balistique de l'irradiation

La curiethérapie :

La curiethérapie intra cavitaire ou intra tumorale avec l'implantation permanente de sources d'iode 125 ou d'or a été utilisée en complément après radiothérapie externe comme « boost » pour les reliquats tumoraux de petite taille (10,11)

Son avantage est de délivrer une dose élevée au contact de la tumeur nasopharyngée permettant de respecter au mieux les tissus sains de voisinage.

Teo et al (12) ont rapport  un taux de 93% de rémission complète après curiethérapie chez 171 patients qui avaient un reliquat tumoral après radiothérapie externe « classique ».

La curiethérapie à haut débit de dose (4-6 fractions de 3 Gy) a été utilisée en complément d'une radiothérapie externe chez 42 patients, avec une dose totale de 73-95 Gy selon le stade tumoral. La survie sans rechute à 3 ans était de 86% vs 60% (p=0,004) sans boost (13). La curiethérapie a été utilisée également comme traitement de rattrapage des récidives tumorales avec un taux de contrôle local d'environ 50% (14). Cette option thérapeutique représente un traitement de complément efficace pour améliorer le contrôle local tumoral et la survie des patients atteints de cancer du cavum.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Elle peut être utilisée comme boost après radiothérapie classique avec une première observation rapportée par Kondziolka et Lunsford (15).

Cmelak et al ont rapport  les résultats d'une radio-chirurgie de 7- 16 Gy en une fraction chez 11 patients en complément d'une irradiation classique à la dose moyenne de 64 Gy avec obtention d'un taux de contrôle local de 100% avec un recul moyen de 18 mois (16). Tate et al ont utilisé une dose médiane de radio chirurgie de 12 Gy après irradiation classique de 66 Gy. Il n'a pas été observé de récidive après un recul de 21 mois (17).

La radiothérapie conformationnelle

Le but de la radiothérapie conformationnelle est d'assurer une bonne couverture du traitement sur la tumeur par l'isodose 70Gy en réduisant autant que possible la dose aux organes à risque situés à proximité. Elle permet d'homogénéiser la dose au niveau du volume cible anatomo-clinique (18).

Elle peut être réalisée pour le complément tumoral après une radiothérapie conventionnelle.

L'IMRT ou intensity modulated radiotherapy

Elle est associée à la radiothérapie conformationnelle et a en théorie un avantage par rapport à la radiothérapie classique et conformationnelle, assurant une couverture du volume cible avec moins de préjudice pour les tissus voisins normaux.

L'utilisation de L'IMRT semble prometteuse avec un taux de contrôle locorégional de 100% (19 ,20) Dans la série de Sultanem et al (21) portant sur 35 patients, le contrôle locorégional était de 100% avec un suivi moyen de 21.8 mois. A 24 mois après le traitement 50 % des patients évaluables

avaient une xérostomie grade 1 et aucun n'avait de xérostomie grade 2. L'analyse des histogrammes doses-volumes ont conclu à des doses maximales moyennes et minimales de 79.5 Gy , 75 Gy ,et 56.5 Gy au niveau du GTV (volume tumoral macroscopique) et 78.9 Gy ,71.2 Gy et 45.5 Gy au CTV CTV (volume tumoral microscopique). La survie globale à 4 ans était de 94 %

En moyenne uniquement 3 % du GTV et 2 % du ont reçu moins de 95% de la dose prescrite. Cette IMRT a permis de diminuer la dose délivrée aux glandes salivaires et aux organes sains de voisinage (20, 22)

4/ Combinaisons radio- chimiothérapie

Les taux d'échec locorégionaux après radiothérapie des tumeurs localement évoluées varient de 20% à 40%, la dissémination métastatique restant fréquente, en particulier en cas d'envahissement ganglionnaire (N2-N3-UICC 1987) (23).

Les types histologiques 2 et 3 de l'OMS sont généralement plus chimiosensibles dans les formes localement évoluées et également en situation métastatique.

Les agents actifs de chimiothérapie sont le cisplatine, la bléomycine, la doxorubicine, l'epirubicine, la 5 fluorouracile, le methotrexate. La chimiothérapie a été utilisée en situation néoadjuvante, adjuvante, et concomitante de la radiothérapie.

4 .1 Chimiothérapie néoadjuvante :

Elle a pour buts théoriques de diminuer la fréquence des métastases infra cliniques et d'augmenter le taux de contrôle local par le biais d'une réduction du volume tumoral avant radiothérapie. Les taux de réponses objectives vont de 75% à 98% dont 10 % à 66% de réponses complètes (24).

Nous disposons actuellement des résultats de quatre études randomisées, comparant une chimiothérapie néo adjuvante plus radiothérapie, à une radiothérapie seule. Les résultats relativement concordants montrent l'absence de bénéfice sur la survie globale mais une amélioration de la survie sans rechute en faveur du traitement combiné, particulièrement chez les patients avec adénopathies volumineuses (25). Les deux autres études sont négatives (26,27).

Une analyse de deux études phase III a trouvé une augmentation de survie sans récurrence et de la survie sans maladie en faveur du groupe chimiothérapie (28).

4 .2 Chimiothérapie adjuvante :

L'objectif principal de ce type d'approche est la réduction du taux de métastase à distance. Nous disposons des résultats de deux études randomisées, comparant une radiothérapie versus radiothérapie suivie de chimiothérapie et chimiothérapie néoadjuvante, radiothérapie et chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie seule sans différence significative en terme de survie et de survie sans maladie (29,30).

Références

1. Boussen H, Bouaouina N. Cancer du nasopharynx (cavum). Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Oto-rhinolaryngologie, 20-590-A-10, 1999,23p
2. Boussen .H, Bouaouina .N, Mokni-Baizig .N, et al. Carcinomes du nasopharynx: données actuelles. Pathol Biol.2005; 53:45-51.
3. Eschwège F, B. El Gueddari, Bourkhis. J. Carcinomes du nasopharynx, Aspects cliniques, indications et résultats de la

4. 3 Radio chimiothérapie concomitante :

La chimiothérapie concomitante de la radiothérapie est en théorie supposée augmenter l'efficacité thérapeutique sur la tumeur et diminuer la probabilité de métastases par son effet cytotoxique systémique.

La première étude randomisée ayant montré une différence significative en terme de survie globale en faveur de la chimiothérapie est celle de l'Intergroup qui a évalué l'adjonction à la radiothérapie d'une chimiothérapie à la fois concomitante et adjuvante (31). Cependant la différence des taux de survie globale et sans rechute observée entre les deux bras est surprenante, et l'inclusion a comporté une grande proportion de types histologiques OMS 1 et 2. Depuis deux autres études randomisées évaluant l'adjonction à la radiothérapie d'une chimiothérapie à la fois concomitante et adjuvante ont été publiées, dont une a montré une amélioration de la survie pour la première et limite pour la deuxième. Par ailleurs toutes ses études n'ont pas montré d'amélioration en survie sans rechute (32,33). L'étude de chimiothérapie néo adjuvante suivie de radio- chimiothérapie concomitante a rapporté d'excellent résultat en terme de survie avec une toxicité acceptable et un recul qui reste insuffisant (34). Trois études randomisées ayant comparées une radiothérapie seule à une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante, ont trouvé une amélioration en survie (33, 35,36), une seule étude à trouvée une amélioration de la survie sans récurrence (36). Une première méta analyse de l'ensemble des études randomisées avec chimiothérapie, a trouvé un avantage significatif en survie en faveur de la chimiothérapie. La chimiothérapie néo adjuvante entraîne une réduction significative du taux de rechute locorégionale sans bénéfice en survie globale. Il n'y a pas de bénéfice à l'adjonction de chimiothérapie adjuvante (37). Une deuxième méta analyse ayant inclus 8 essais randomisés et 1753 patients, a conclu à un bénéfice absolu en survie globale et sans récurrence à 5 ans respectivement de 6 % et 10 % (38). Dans ces deux méta analyses ce bénéfice est plus important avec la chimiothérapie concomitante.

CONCLUSION

La radiothérapie constitue le traitement de base du cancer du cavum plus au moins associée à la chimiothérapie. La modification de certains paramètres techniques et balistiques de la radiothérapie permet d'améliorer les résultats thérapeutiques. L'association radio chimiothérapie permet l'amélioration des taux de survie globale et du contrôle local.

radiothérapie transcutanée et de la curiethérapie. Etat de la question en 2001. Cancer Radiothérapie 2001; 5 (S1): 189-194.

4. Tebra.Mrad.S, Makni.A , Bannour.N, et al. Le cancer du cavum : aspects épidémiologiques, cliniques et résultats thérapeutiques. Cancer Radiothérapie 2005 ; 9: 351-574
5. Boussen .H; Gritli S; Touati et al. Ostéosarcome secondaire après traitement pour carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT).

- Bull Cancer 1997;84:1115-8.
6. Kong L, Lu JJ, Hu C et al. The risk of second primary tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma after definitive radiotherapy. *Cancer* 2006; 107:1287-93.
 7. Wang CC. Accelerated hyperfractionation radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx. Techniques and results. *Cancer* 1989;63: 2461-7.
 8. Lin JC, Cenky Y, Hou CY. Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1127-36.
 9. Teo PML, Kwan WH, Leung SF, et al. Early tumor response and treatment toxicity after hyperfractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol* 1996; 69: 241-8.
 10. Jen YM, Lin YS, Su WF, et al. Dose escalation using twice-daily radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: does heavier dosing result in a happier ending. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2002 ; 54:14-22.
 11. Slevin NJ, Wilkinson JM, Filby HM, Gupta NK. Intracavitary radiotherapy boosting for nasopharyngeal cancer. *Br J Radiol* 1997; 70: 412- 4.
 12. Teo PML, Leung S F, Lee WY, Zee B. Intracavitary brachytherapy significantly enhances local of early stage nasopharyngeal carcinoma: the existence of a dose- tumor -control relationship above conventional tumoricidal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 446-58
 13. Teo PML, Leung S F , Choi P, Lee WY, Johnson PJ. After loading radiotherapy for local persistence of nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol* 1994; 67: 181- 5.
 14. J M Ardiet, R Coquard, D Peiffert, X Montbarbon, M Pernot, JP Gérard. Curiethérapie de rattrapage des cancers ORL. *Bull Cancer /Radiother* 1995; 82:199-202.
 15. Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Laryngoscope* 1991; 101: 519- 22.
 16. Cmelak AJ, Cox RS, Adler JR, et al . Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 997 -1003.
 17. Tate DJ, Adler JR, Chang SD, et al. Stereotactic radio surgical boost following radiotherapy in primary nasopharyngeal carcinoma: impact on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 915 - 21.
 18. Kutcher GJ, Fuks Z, Brenner H, et al. Tree- dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 169 -82.
 19. Kam MK, Chau RM, Suen J, Choi PH, Teo PM. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:145-57.
 20. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, et al. Treatment planning and delivery of intensity modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:623-632.
 21. Sultanem K, Shu HK, Xia P et al. 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: 711-722.
 22. Porceddu S, Hop G, Will J et al. Intensity-modulated radiotherapy: examples of its utility in head and neck Cancers. *Australas Radiol.* 2004; 48:51-7.
 23. Lee AW, Poon YF, Foo W, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: Overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 261- 70.
 24. 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> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 463 -69.
 25. Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with loco regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2217–23.
 26. Chua DT, Sham JST, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2270- 83.
 27. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, et al. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2217–23.
 28. 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; AUG 1; 65: 1300–6.
 29. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, 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.
 30. Chi KH, Chang YC, Guo WY, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1238- 44.
 31. Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri S, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-17.
 32. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Phase III randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with AJCC/UICC (1997) stage 3 and 4 nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstract 5500): 487.
 33. Lee AWM, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:6966-75.
 34. Oh JL, Vokes EE, Kies MS, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 564 - 69.
 35. Chan AT, Leung SF, Ngan R, et al. Overall survival after concurrent cisplatin- radiotherapy versus radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Nat Cancer Inst.*2005; 97:536-9.
 36. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. 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- 37.
 37. Langendijk JA, Leemans R, Buter J, Soltman B. A Meta-analysis of the addition of chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:4604-12.
 38. Baujat B, Audry H, Bourhis JY, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an in dividual patient data meta-analysis of eight randomised trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65:958- 9.