



SAMiC

4^e CONGRÈS
INTERNATIONAL

14^e JOURNÉE
DE LA SAMIC

**Apport de la charge virale d'Epstein Barr Virus dans la prise en charge de
cancer du nasopharynx**

Dr Touati Rym
CHU Mustapha



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ D'ALGER 1 BENYOUCEF BENKHADDA
FACULTÉ DE PHARMACIE



THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Apport de la charge virale d'Epstein Barr Virus dans la prise en charge de cancer du nasopharynx

Présentée par le Docteur TOUATI Rym

Soutenue publiquement le : 22 janvier 2025

Devant le jury :

Pr. BENYAHIA Samir

Pr. AMHIS Wahiba

Pr. AMOURA Kamel

Pr. GOURARI Samir

Pr. MOHAMMEDI Dhakya

O.R.L, CHU Mustapha

Microbiologie, CHU Mustapha

Microbiologie, CLCC Annaba

Microbiologie, CHU Mustapha

Microbiologie, IPA

Président

Rapporteur

Membre

Membre

Membre

Plan

- Introduction
- Généralités
- Problématique
- Objectifs de l'étude
- Matériel et Méthodes
- Résultats et discussion
- Conclusion
- Recommandations et Perspectives

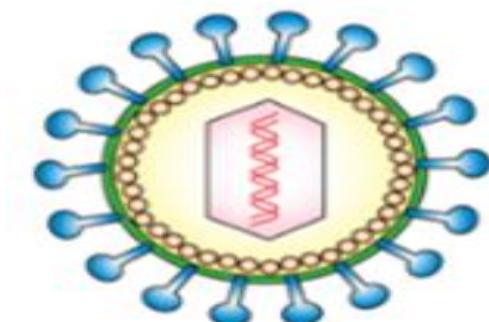
Généralités

- Le **cancer du nasopharynx** (NPC) est un carcinome épithéial, qui se distingue des autres cancers de la tête et du cou par :
 - sa répartition géographique
 - ses aspects histopathologiques
 - sa clinique insidieuse et son profil biologique (**association à l'EBV+/-**)



Généralités

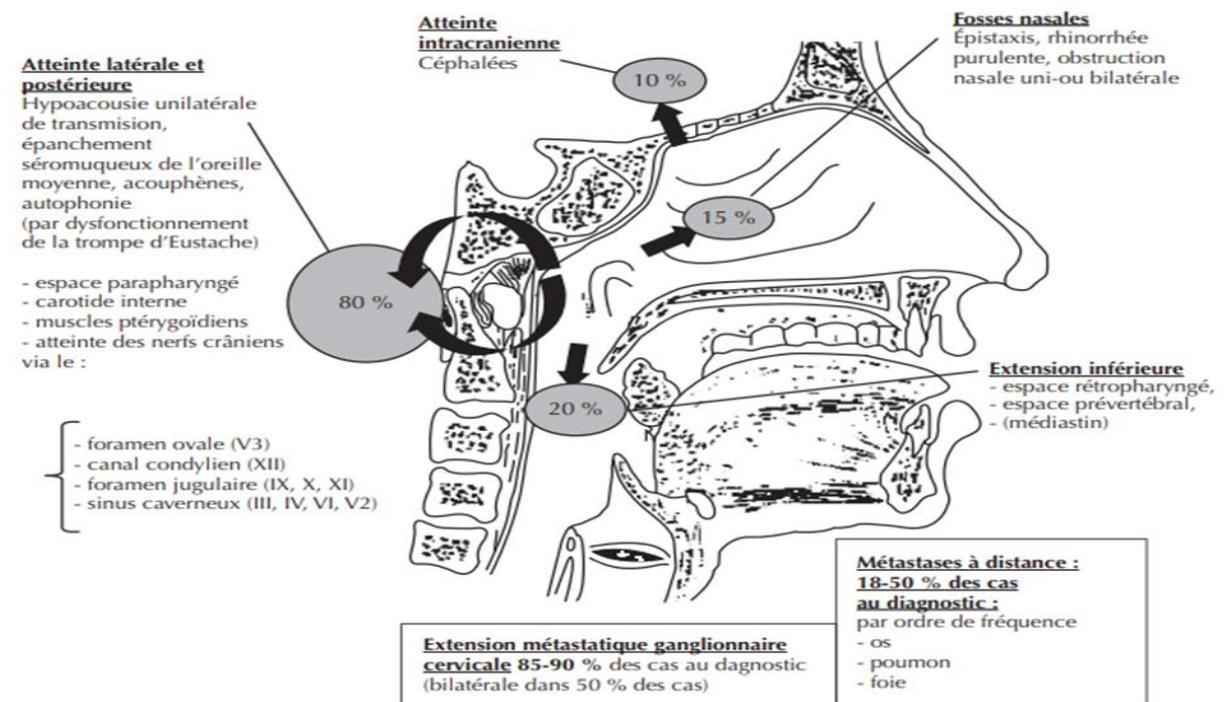
- Multifactoriel: facteurs viraux, génétiques, et environnementaux.
- association à l'**Epstein Barr Virus (EBV)** : 100% du type histologique **UCNT**, dans les régions endémiques.



Généralités

- Une des tumeurs les plus agressives des voies aéro-digestives supérieures :

- ✓ Évolutivité tumorale importante
- ✓ Potentiel métastatique locorégional élevé.



- Classification TNM (éléments pronostiques classiques)

➤Classification TNM de NPC (AJCC/UICC8 selon la 8^{ème} édition)

Tumeur primitive (T)
Tx : Tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0 : Aucune tumeur identifiée, mais présence d'adénopathie cervicales, EBV (+)
T1 : Tumeur confinée au nasopharynx ou s'étendant à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension parapharyngée
T2 : Extension parapharyngée et/ou infiltration des muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral, et/ou des muscles prévertébraux
T3 : Envahissement des structures osseuses de la base du crâne, des sinus paranasaux des vertèbres cervicales, et/ou des apophyses ptérygoïdes
T4 : Extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide et/ou infiltration vers la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral
Adénopathies cervicales (N)
Nx : Atteinte ganglionnaire non évaluée
N0 : Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1 : Métastases unilatérales et/ou métastases uni/bilatérales rétro pharyngées, ≤ 6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N2 : Métastases bilatérales, ≤ 6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage
N3 : Métastases > 6 cm et/ou située sous le bord inférieur du cricoïde
Métastases à distance (M)
M0 : Absence de métastase à distance
M1 : Présence de métastase(s) à distance



Groupement par stade:

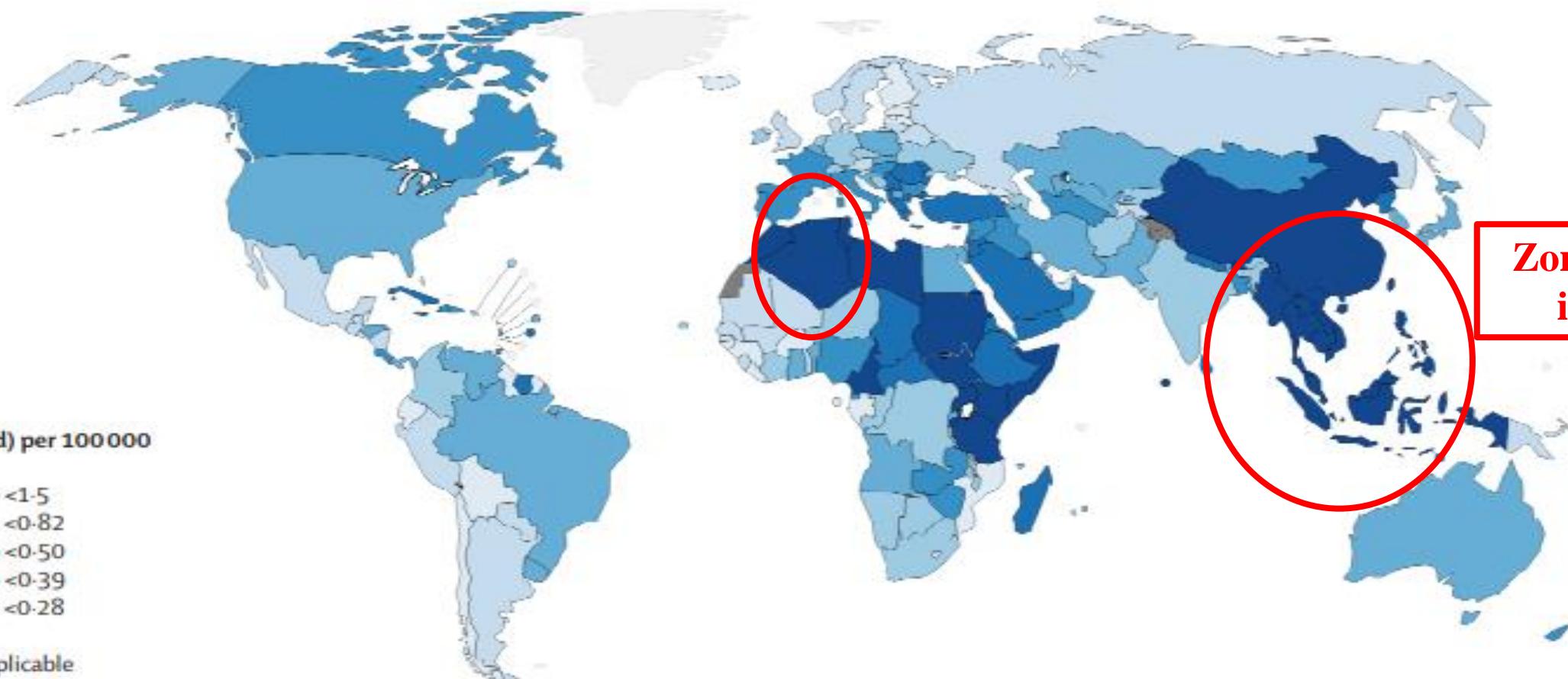
Stade 0	Tis, N0, M0
Stade I	T1, N0, M0
Stade II	T1, N1, M0 ou T2, N0-1, M0
Stade III	T0-2, N2, M0 ou T3, N0-2, M0
Stade IVA	T4, N0-2, M0 ou tous T, N3, M0
Stade IVB	Tous T, tous N, M1

Algérie

Incidence en Algérie
3,9/100 000 ♂
1,1/100 000 ♀
Registre des tumeurs d'Alger INSP
2021



region endémique



Généralités

- Le diagnostic du NPC est complexe et souvent tardif (symptômes insidieux).
- Multidisciplinaire basé sur des éléments radiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques.
- Ne possède pas de marqueurs tumoraux associés.
- L'association EBV-NPC a été mise à profit pour le diagnostic et le suivi des patients en utilisant les marqueurs virologiques de l'EBV.



Généralités

- La sérologie anti-EBV a montré ses limites (suivi des patients NPC)
- La quantification de l'ADN viral d'EBV dans le sang a été évaluée pour le diagnostic précoce, le pronostic et le monitoring thérapeutique dans les régions endémiques.

Qu'en est-il du diagnostic virologique du NPC en Algérie ?

- IgA anti-VCA a longtemps été utilisée dans ce contexte
- Introduction récente de la PCR EBV: peu utilisée en routine dans nos laboratoires et pose des problèmes d'interprétation.



Problématique

Problématique

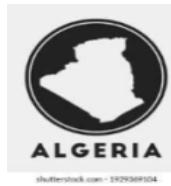
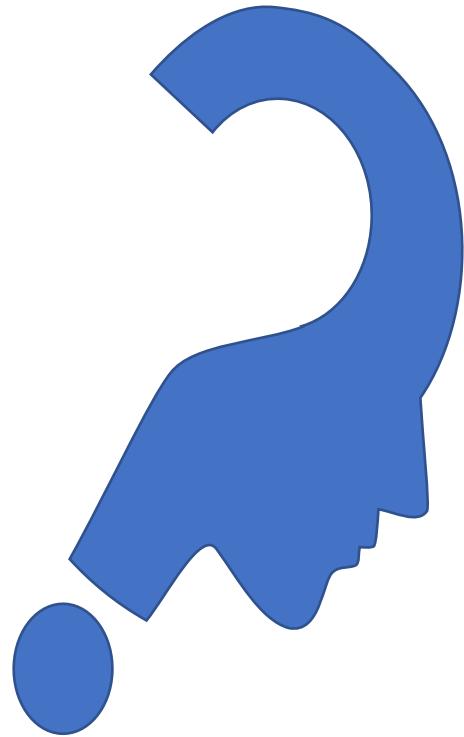


Charge virale EBV non utilisée en routine pour nos patients NPC = manque de visibilité virologique

La majorité des études, portant sur l'utilisation de l'EBV comme biomarqueur dans le NPC, ont été réalisée dans les régions à haute incidence du NPC (les pays asiatiques)

Difficultés d'interprétation de la CV EBV lors de l'introduction de ce paramètre au niveau de notre laboratoire en parallèle avec cette étude

Problématique

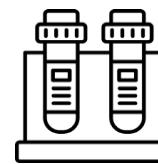
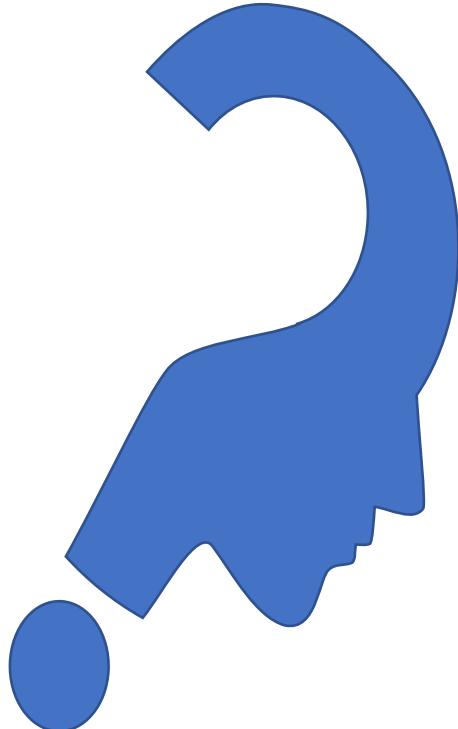


Quel est le rôle de la charge virale plasmatique dans le diagnostic et le suivi des patients et quelles sont ses limites ?

Y a-t-il une corrélation entre la CV EBV et le stade clinique du NPC/UCNT ?

Quel est l'apport de la CV EBV en cas de difficultés diagnostiques : adénopathies inaugurales, biopsies superficielles, récidive ...etc ?

Problématique



Nécessité d'utiliser des kits performants et fiables afin de pouvoir utiliser l'EBV comme biomarqueur /NPC

Kits de PCR EBV disponibles sur le marché Algérien, proviennent principalement des pays occidentaux où les NPC sont rares (destinés au greffés) !

Déterminer la Performance de ces kits sur les prélèvements de nos patients UCNT

Objectifs de l'étude

Objectifs principaux

- Déterminer la corrélation entre la charge virale de l'EBV et le stade clinique du cancer du nasopharynx type UCNT.
- Comparer la performance de trois kits de PCR en temps réel EBV, disponibles en Algérie, sur nos patients.

Objectif secondaire

- Déterminer l'apport de la charge virale EBV dans les cas où, le diagnostic par les méthodes conventionnelles, n'est pas concluant.

Matériel et Méthodes

Matériel et Méthodes

Lieu de l'étude



Le recrutement des patients s'est effectué au niveau du service d'**ORL** du **CHU Mustapha**.

Ce service est doté d'une unité spécialisée dans **la prise en charge du NPC**.

Le diagnostic virologique était réalisé au niveau de l'**unité de virologie** du **service de microbiologie** du même CHU.

Matériel et Méthodes

Période d'étude

03 années et 06 mois consécutifs entre:



Matériel et Méthodes

Type d'étude

1

Etude descriptive

Étudier corrélation entre la CV EBV et le stade clinique du NPC type UCNT et le suivi des patients

2

Etude diagnostique

Comparer des kits d'amplification de la CV EBV

3

Etude diagnostique

Evaluer l'apport de la CV EBV, en cas de diagnostic non concluant par les méthodes conventionnelles

Matériel et Méthodes

1

Étudier corrélation entre la CV EBV et le stade clinique du NPC type UCNT et le suivi des patients

2

Comparer des kits d'amplification de la CV EBV

3

Evaluer l'apport de la CV EBV, en cas de diagnostic non concluant par les méthodes conventionnelles

Matériel et Méthodes

Population de l'étude (1)

Critères d'inclusion

Patients nouvellement diagnostiqués:

UCNT confirmé (Etude anatomo-pathologique et radiologique)

Critères de non inclusion

Patients déjà sous traitement

Patients suivis en routine (traités avant le début de l'étude)

Taille de l'échantillon  **N = 116**

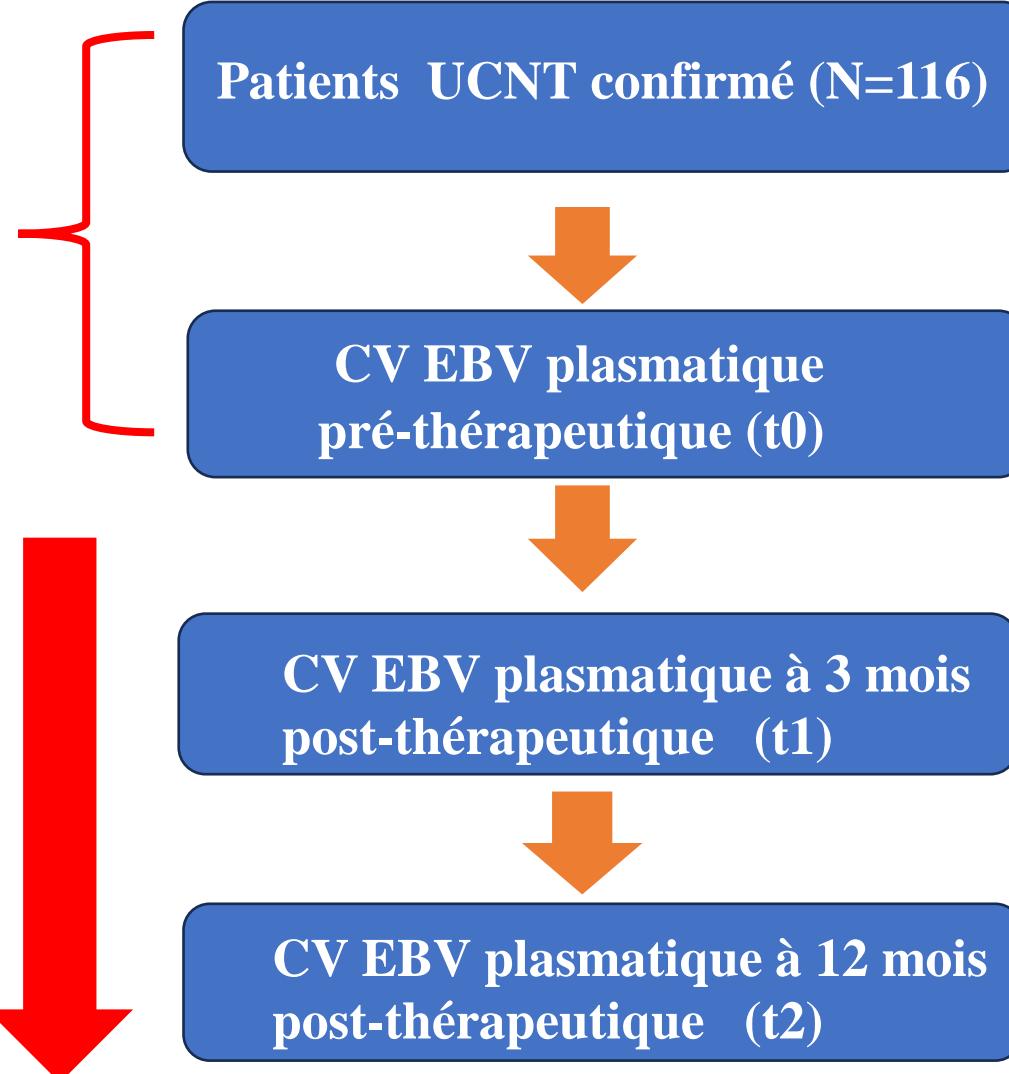
Stadification réalisée selon la **8ème édition** de la classification **TNM** de l'**AJCC/UICC8** en se basant sur l'**IRM**

Matériel et Méthodes

Protocole de l'étude (1)

Corrélation entre
CV EBV et la
classification TNM

Suivi
des
patients



Kit PCR Artus ®

Evaluation de la
réponse au TRT

Mise en évidence d'une
éventuelle récidive

Matériel et Méthodes

1

Étudier la corrélation entre la CV EBV et le stade clinique du NPC type UCNT et le suivi des patients

2

Comparer des kits d'amplification de la CV EBV

3

Evaluer l'apport de la CV EBV, en cas de diagnostic non concluant par les méthodes conventionnelles

Matériel et Méthodes

Population de l'étude (2)

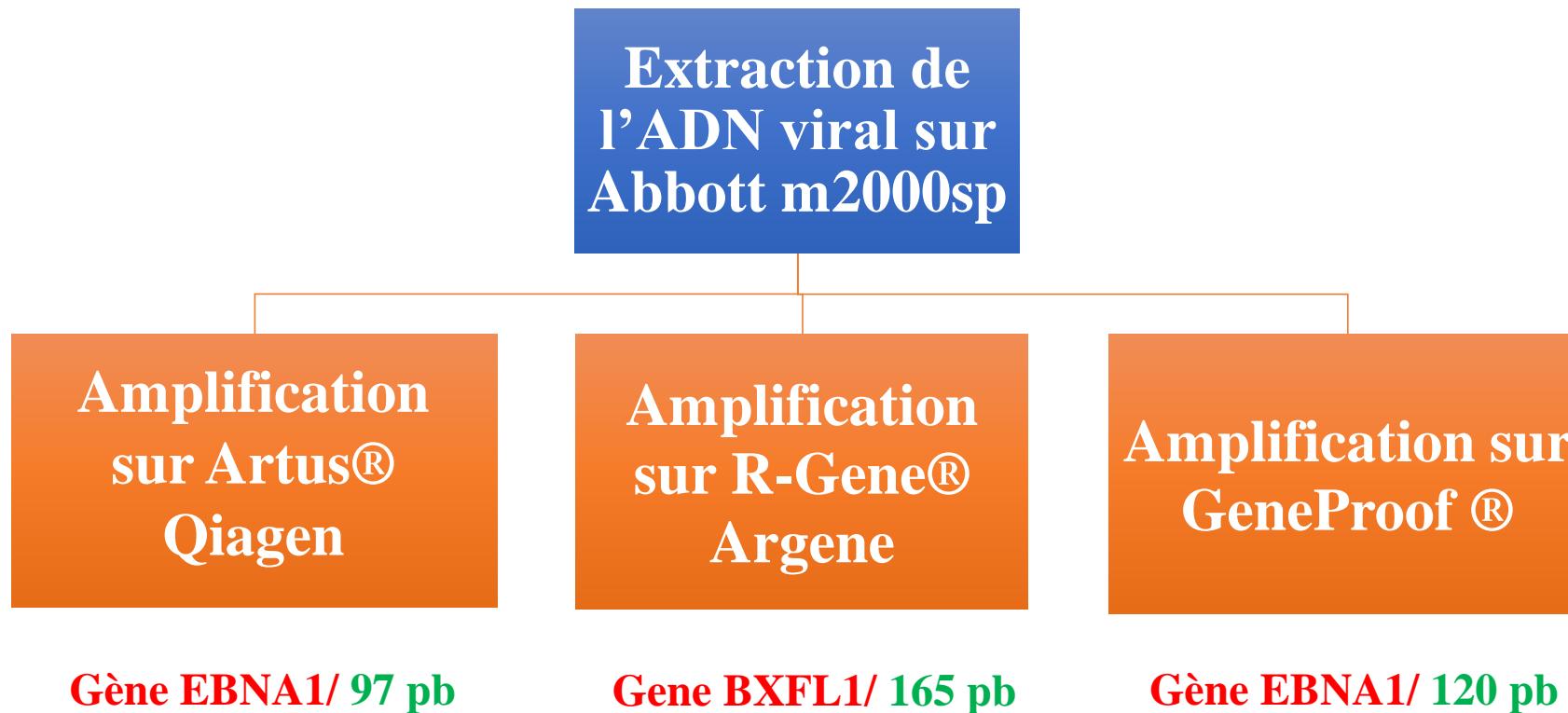
Parmi les prélèvements des 116 patients UCNT+ de la population ayant servi à l'étude de corrélation.



84 prélèvements ont été utilisés pour comparer la performance des kits de PCR EBV.

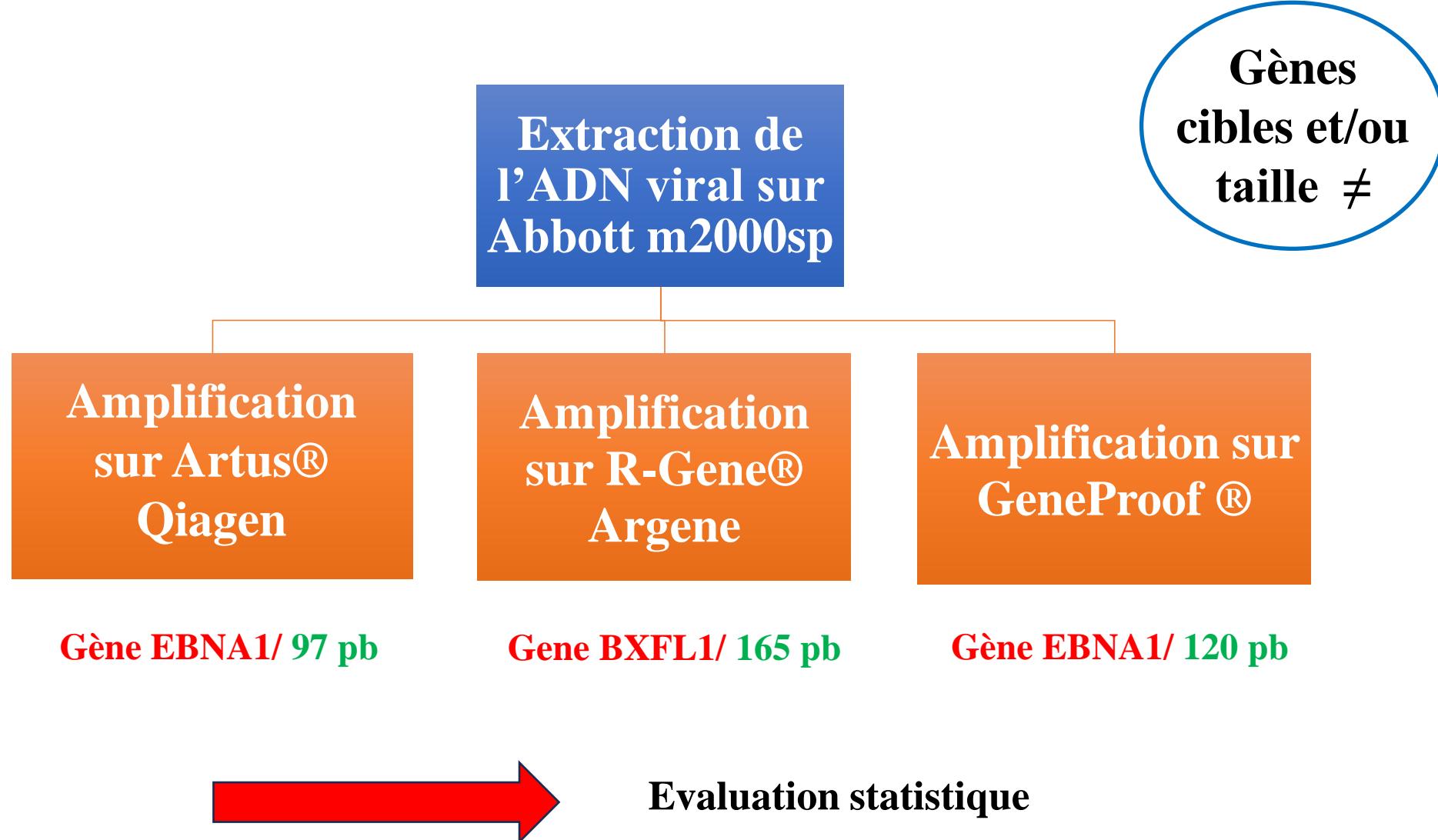
Matériel et Méthodes

Protocole de l'étude (2)



Matériel et Méthodes

Protocole de l'étude (2)



Matériel et Méthodes

1

Étudier corrélation entre la CV EBV et le stade clinique du NPC type UCNT et le suivi des patients

2

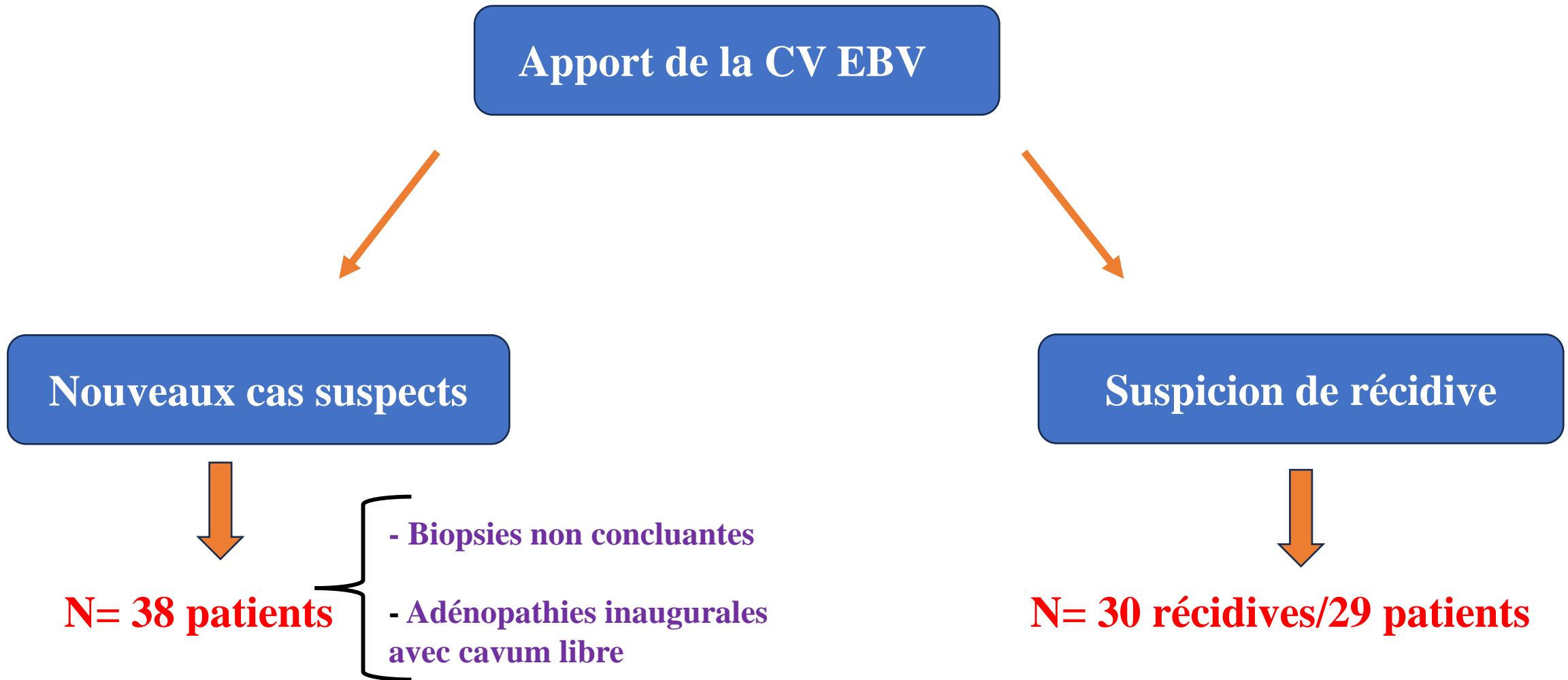
Comparer des kits d'amplification de la CV EBV

3

Evaluer l'apport de la CV EBV, en cas de diagnostic non concluant par les méthodes conventionnelles

Matériel et Méthodes

Population de l'étude (3)



Matériel et Méthodes

Protocole de l'étude (3)

- CV EBV au moment de la suspicion de l'UCNT ou de récidive.
- Suivi des patients jusqu' à l'établissement d'un diagnostic définitif confirmant ou non l'UCNT/ récidive
 - Des biopsies profondes étaient réalisées en cas de résultats non concluants lors de la biopsie initiale.

Matériel et Méthodes

Techniques utilisées



Traitement des échantillons



Prélèvement
sanguin



Centrifugation



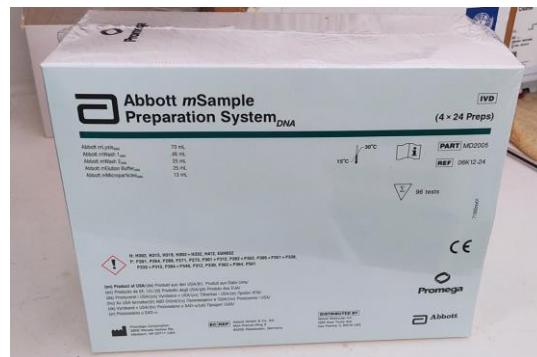
Conservation



Matériel et Méthodes

Techniques utilisées

Extraction des acides nucléiques



Même extrait servira pour
l'amplification par les 03 kits
(Aliquots)

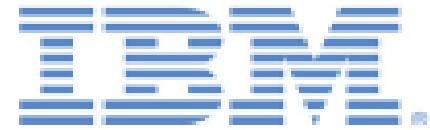
Matériel et Méthodes

Techniques utilisées

Amplification par PCR en temps réel



Analyse statistique



- Logiciel (**SPSS**) version 29.0 pour Windows (IBM Corp, Armonk, NY).
- Les **tests non paramétriques de Kruskal-Wallis H et Mann-Whitney U**: étudier l'association entre les facteurs pronostiques classiques et la CV EBV.
- **La sensibilité (SE), la spécificité (SP), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN)** : valider intrinsèquement et extrinsèquement les kits d'amplification.
- **Le taux de concordance et le Coefficient Kappa (K) de Cohen**: étudier la concordance entre les variables qualitatives.
- **Le Coefficient de détermination de Pearson**: étudier la corrélation entre les variables quantitatives.
- **L'analyse de Bland-Altman**: évaluer la concordance de la CV des échantillons positifs entre les différents kits.

Un p-value ≤ 0.05 est considéré comme significatif

Résultats

Résultats

1

Étudier corrélation entre la CV EBV et le stade clinique du NPC type UCNT et le suivi des patients

2

Comparer des kits d'amplification de la CV EBV

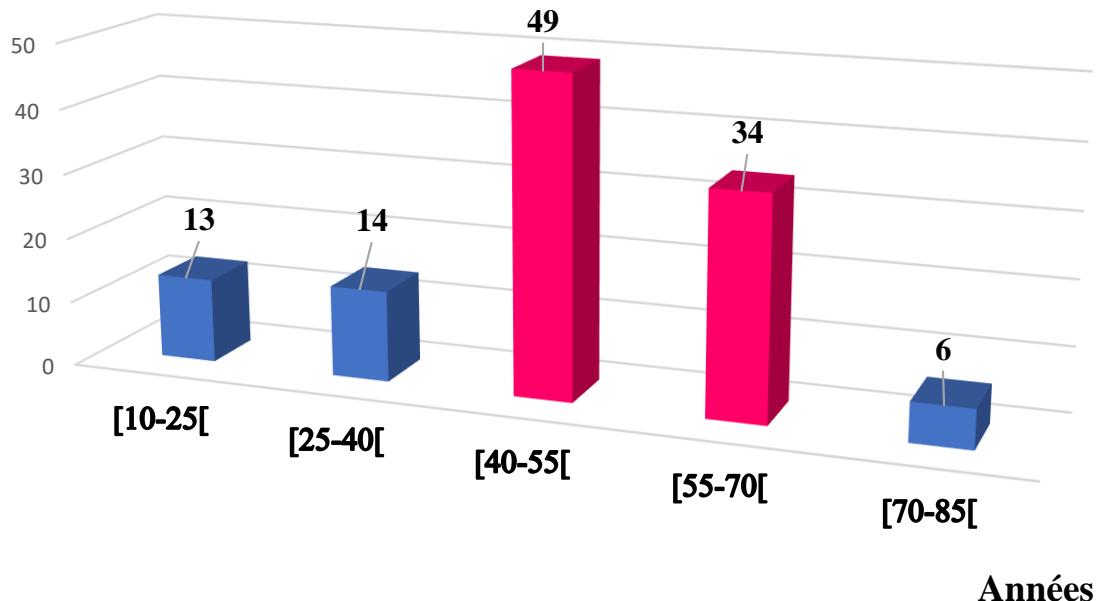
3

Evaluer l'apport de la CV EBV, en cas de diagnostic non concluant par les méthodes conventionnelles

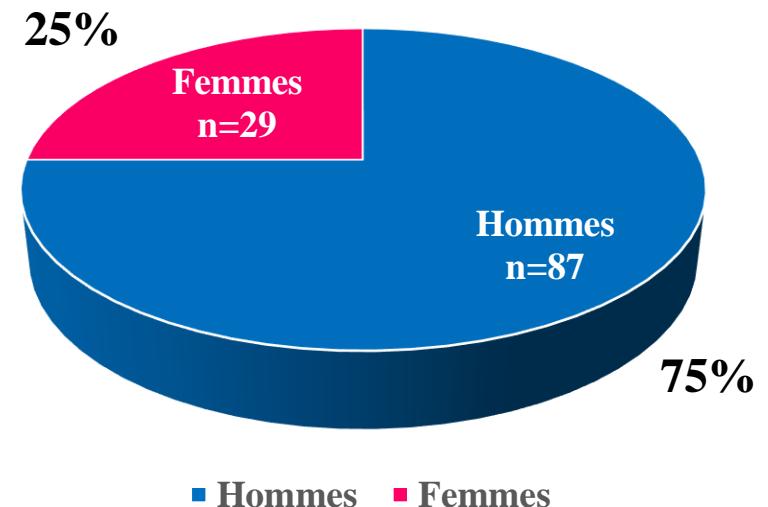
Résultats

Caractères démographiques

Nombre de patients = 116



Nombre de patients = 116

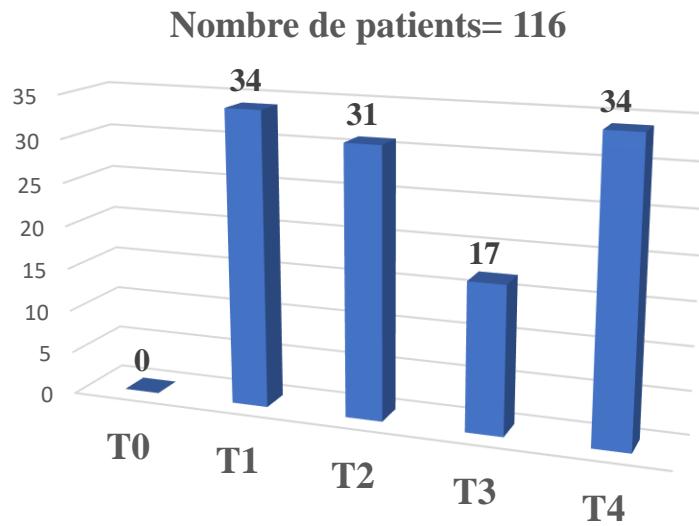


Age

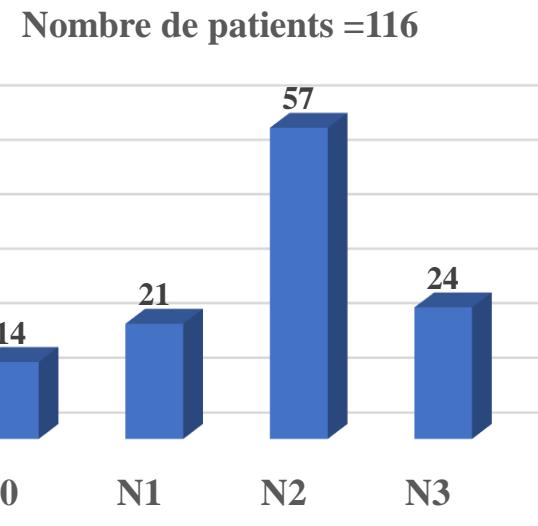
Sexe

Résultats

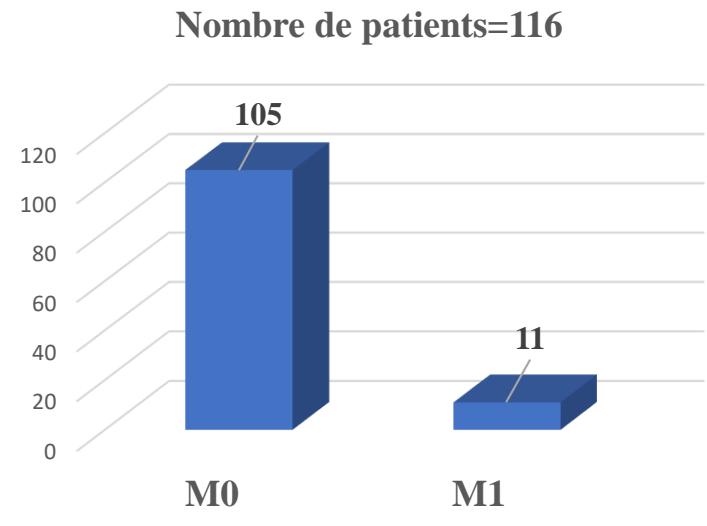
Caractéristiques radio-clinico-pathologiques



T



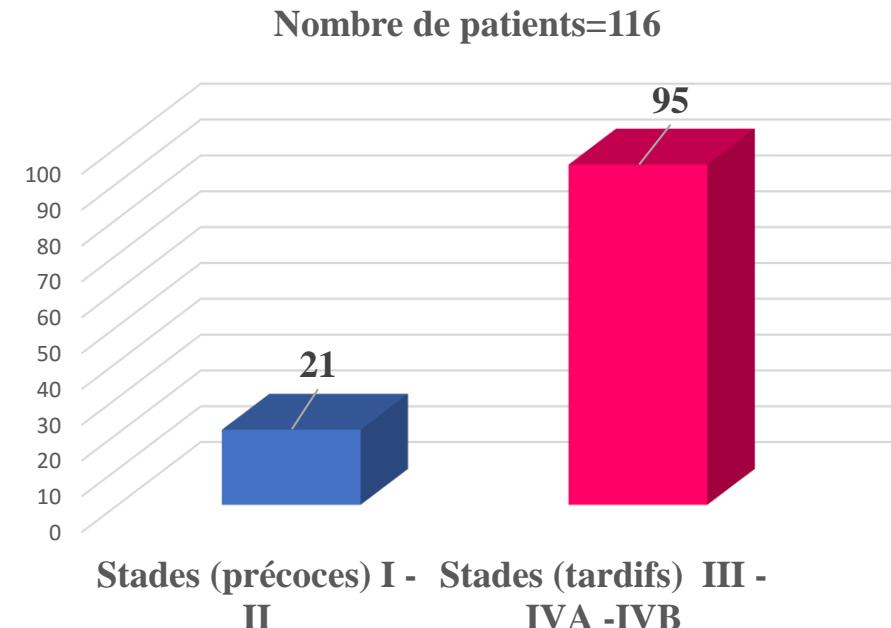
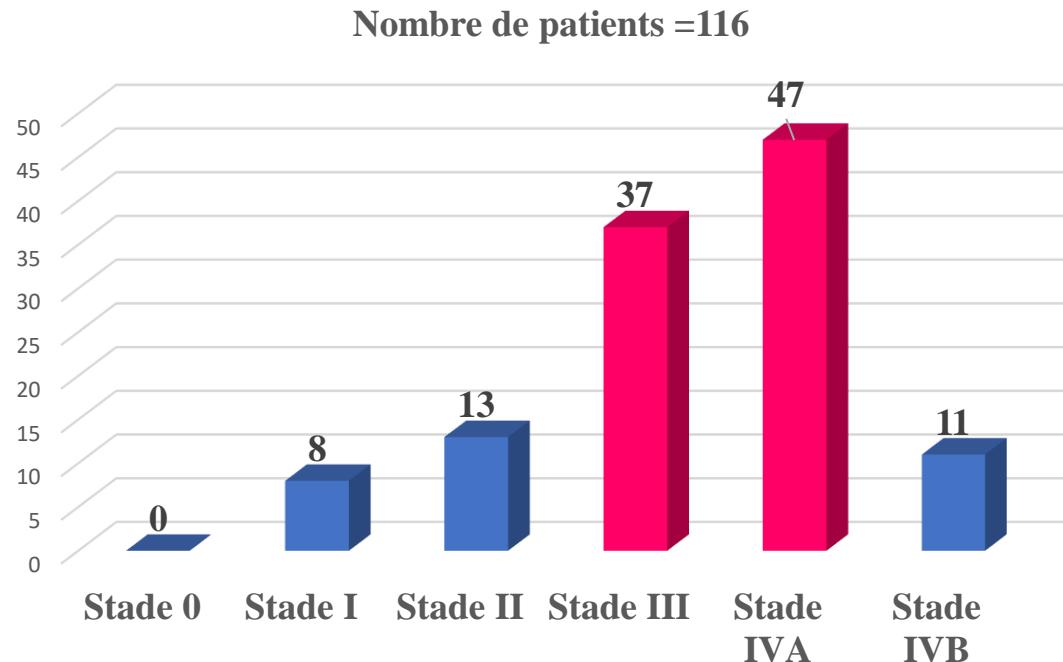
N



M

Résultats

Caractéristiques radio-clinico-pathologiques



Stade clinique au moment du diagnostic initial NPC

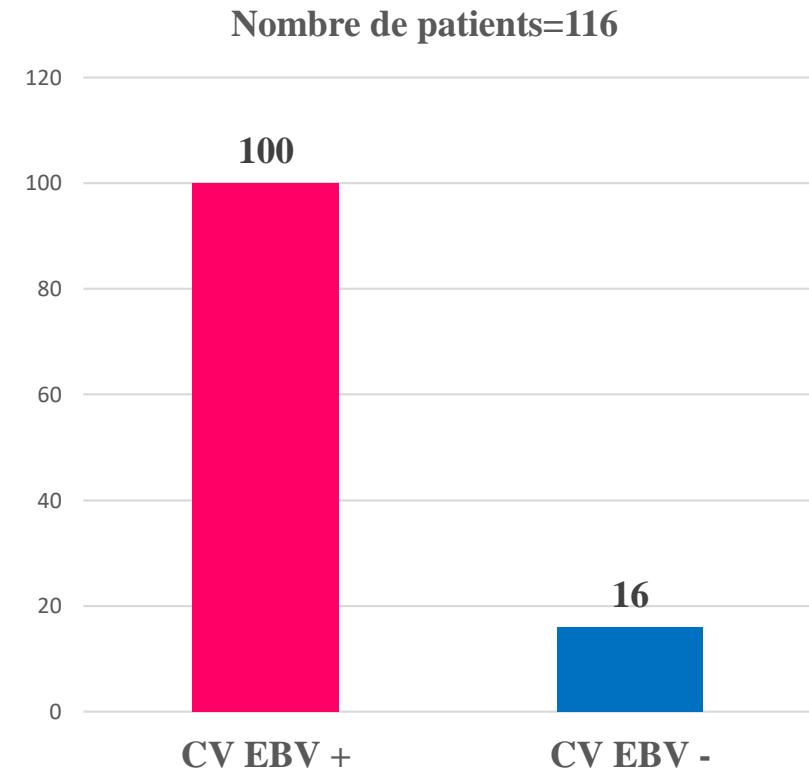


Diagnostic tardif

Résultats

Charge virale plasmatique de l'EBV

- Taux de positivité de la CV EBV=86,21%
- Médiane =8 148 copies/mL (0 - 5 607 138)



Résultats

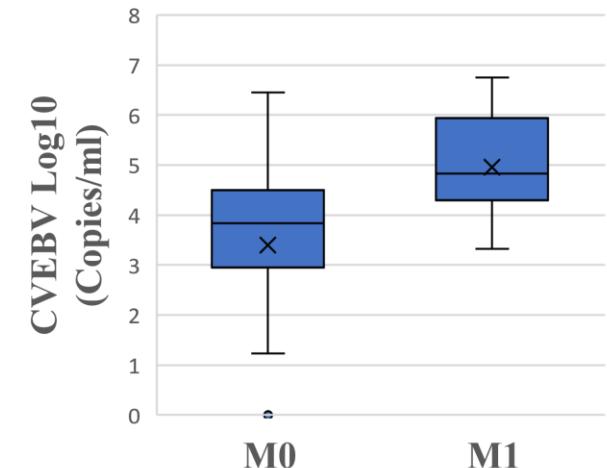
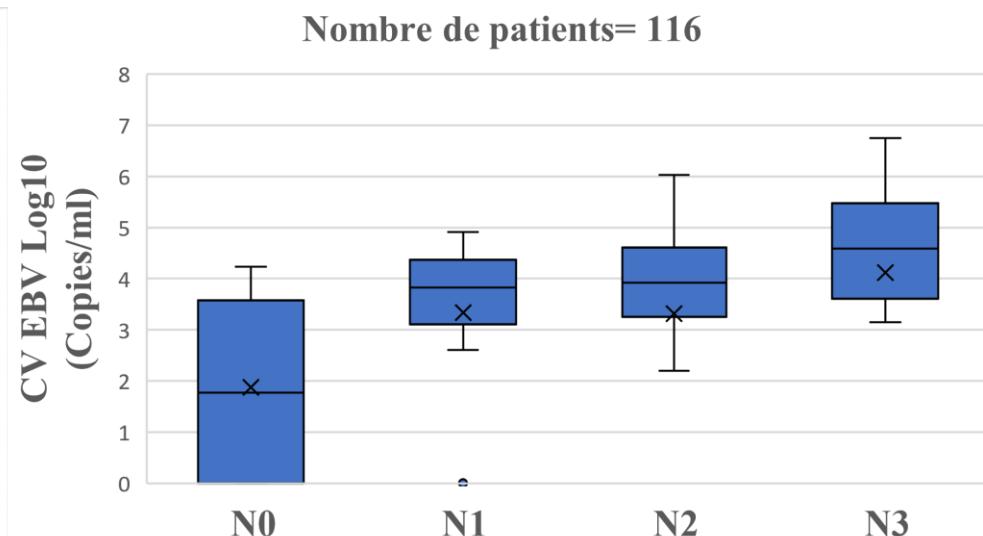
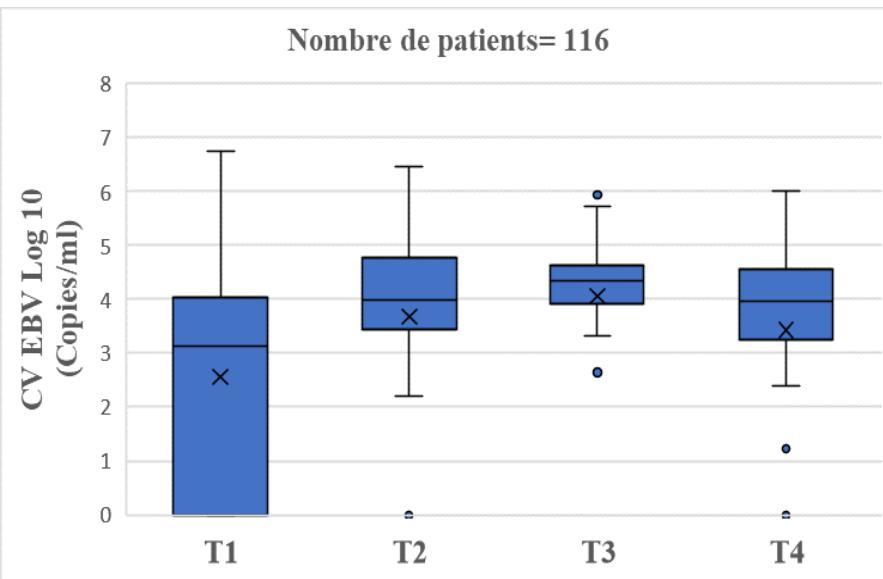
Taux de positivité CV EBV/Stade clinique

Stade	Taux de positivité de la CV
Stade I	37,50%
Stade II	84,62%
Stade III	86,65%
Stade IVA	91,49%
Stade IVB	100%



Résultats

Distribution de la CV EBV selon les facteurs pronostiques (T,N,M)



Association significative entre la **CV EBV** et :
la taille primitive de la tumeur ($p=0.01$)
l'envahissement ganglionnaire ($p<0.001$)
L'état métastasique ($p=0.001$)

Résultats

Distribution de la CV EBV selon les facteurs pronostiques (T,N,M)

ADN de l'EBV circulant



Lésions tumorales par apoptose

CV pré-thérapeutique de l' EBV



Taille primitive de la tumeur

CV EBV pré-thérapeutique élevée reflète le degré de l'atteinte ganglionnaire



Progression de la maladie

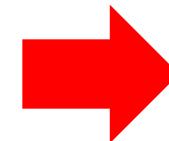
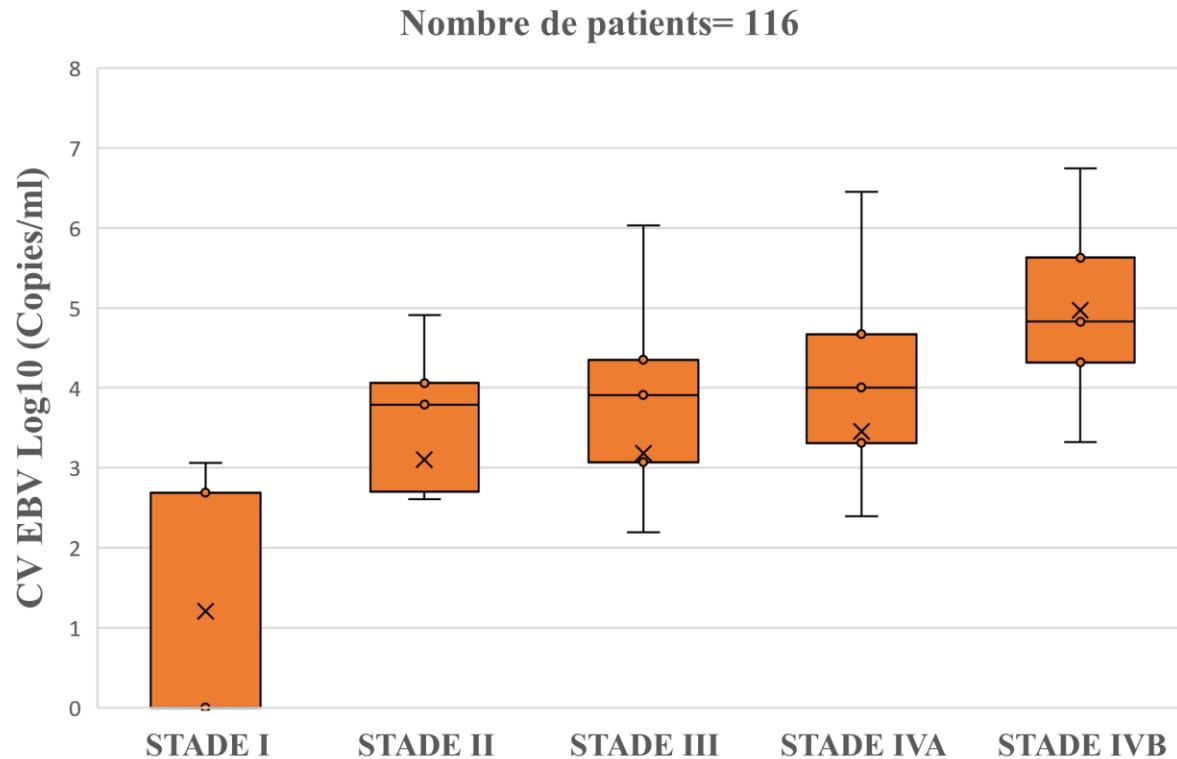
CV EBV pré-thérapeutique $> 5 \text{ Log}$



Métastase à distance

Résultats

Distribution de la CV EBV selon le stade clinique du NPC



Association significative entre la
CV EBV et le stade clinique
TNM ($p<0.001$)

Résultats

Suivi des patients

Médiane de la CV EBV à t 0 = **4046 (0-309 550 copies/ml)**

Toutes les CV EBV étaient négatives à t1 et t2
Résultats concordant à la clinique/radiologie

→ CV post thérapeutique négative:

- Origine tumorale
- Efficacité du traitement (persistance d'un reliquat tumoral se traduirait par une persistance de la CV)

Patient	CV EBV à t0 (pré thérapeutique)	CV EBV à t1 (3mois post thérapeutique)	CV EBV à t2 (12 mois post thérapeutique)
P1	403 Copies/ml	Négative	Négative
P2	690 Copies/ml	Négative	Négative
P3	6185 Copies/ml	Négative	Négative
P4	10 824 Copies/ml	Négative	/
P5	1144 Copies/ml	Négative	Négative
P6	3942 Copies/ml	Négative	Négative
P7	Négative	Négative	Négative
P8	3732 Copies/ml	Négative	/
P9	4151 Copies/ml	Négative	/
P10	18 497 Copies/ml	Négative	Négative
P11	1283 Copies/ml	Négative	/
P12	8148 Copies/ml	Négative	Négative
P13	499 Copies/ml	Négative	Négative
P14	209 Copies/ml	Négative	Négative
P15	309 550 Copies/ml	Négative	Négative
P16	1770 Copies/ml	Négative	Négative
P17	1781 Copies/ml	Négative	/
P18	1422 Copies/ml	Négative	/
P19	62 736 Copies/ml	Négative	/
P20	9607 Copies/ml	Négative	/
P21	Négative	Négative	/
P22	10 545 Copies/ml	Négative	/
P23	2831 Copies/ml	Négative	/
P24	4161 Copies/ml	Négative	/
P25	Négative	Négative	/
P26	Négative	Négative	/
P27	1664 Copies/ml	Négative	/

Résultats

1

Étudier corrélation entre la CV EBV et le stade clinique du NPC type UCNT et le suivi des patients

2

Comparer des kits d'amplification de la CV EBV

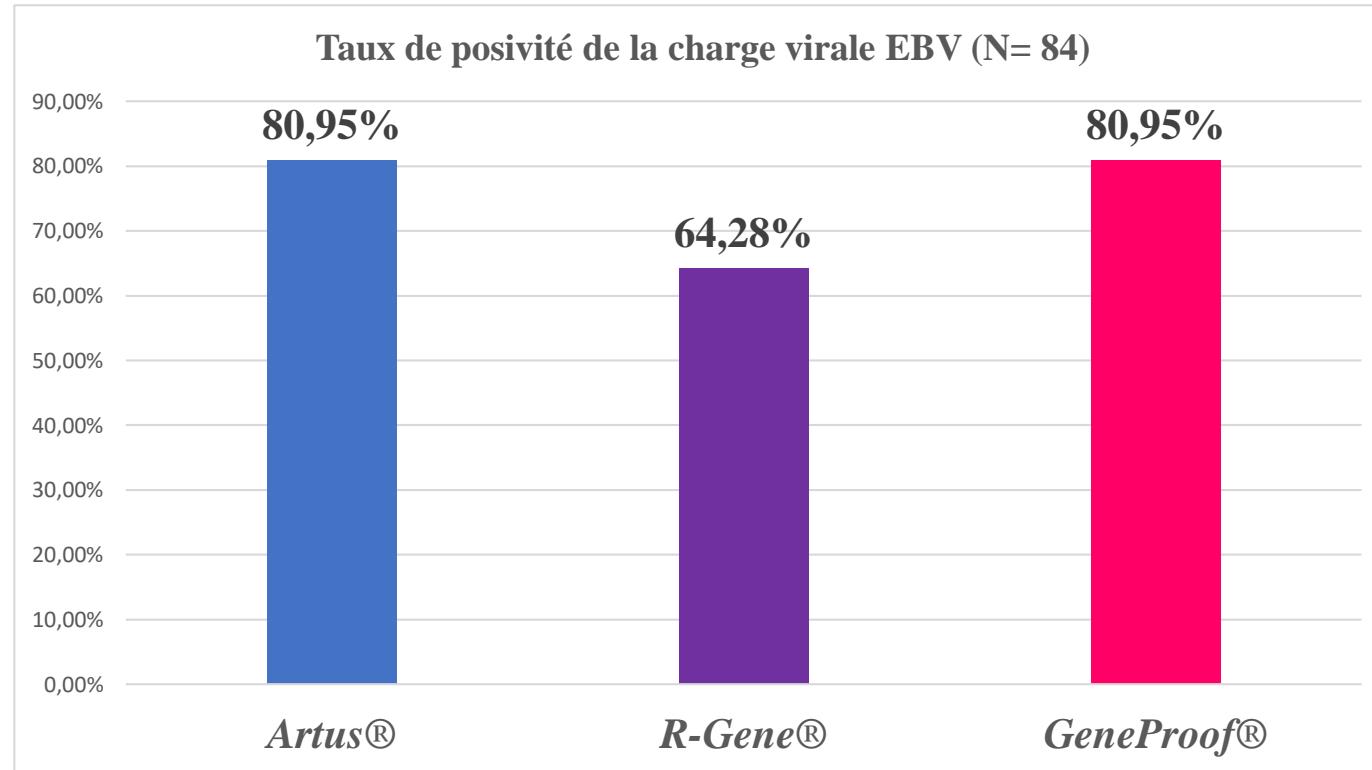
3

Evaluer l'apport de la CV EBV, en cas de diagnostic non concluant par les méthodes conventionnelles

Résultats

Comparaison des kits d'amplification de la charge virale EBV

➤ Taux de positivité de la CV EBV selon les kits utilisés



Résultats

Comparaison des kits d'amplification de la charge virale EBV

➤ Validation extrinsèque et intrinsèque des kits de PCR EBV

	Kit Artus®	Kit R-Gene®	Kit GeneProof®
Sensibilité	80,95%	64.28%	80,95%
Spécificité	95,65%	95,65%	95,65%
VPP	98,55%	98,19%	98,55%
VPN	57,89%	42,31%	57,89%

Résultats

Comparaison des kits d'amplification de la charge virale EBV

➤ Etude de la concordance entre les différents kits

Résultats qualitatifs de la CV EBV

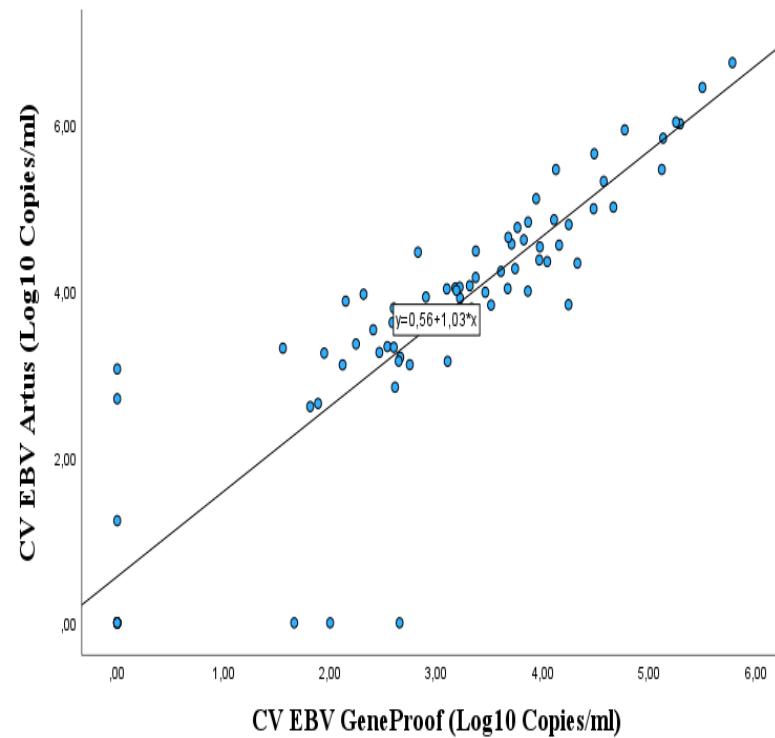
Artus®	R-Gene®	GeneProof®	N
Positive	Positive	Positive	53
Négative	Négative	Négative	13
Positive	Négative	Positive	12
Négative	Positive	Positive	00
Négative	Positive	Négative	00
Positive	Négative	Négative	02
Négative	Négative	Positive	03
Positive	Positive	Négative	01
			Total = 84

	Artus® / GeneProof®	Artus® / R-Gene®	GeneProof® / R-Gene®
Taux de concordance	92.7%	83.3%	80.9%
Coefficient Kappa (K)	0.77	0.59	0.53

Résultats

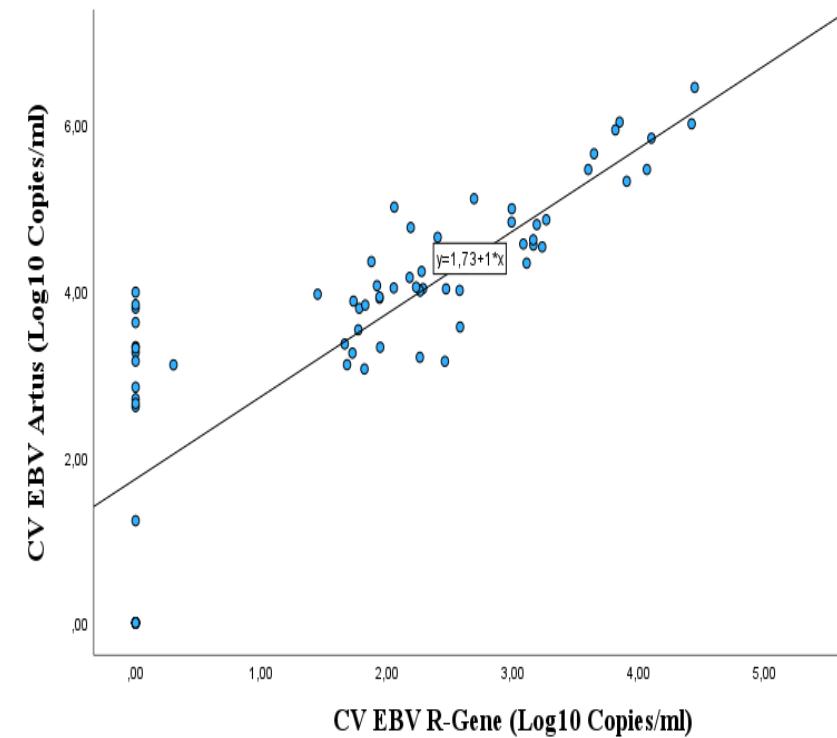
Comparaison des kits d'amplification de la charge virale EBV

➤ Etude de la corrélation entre les différents kits



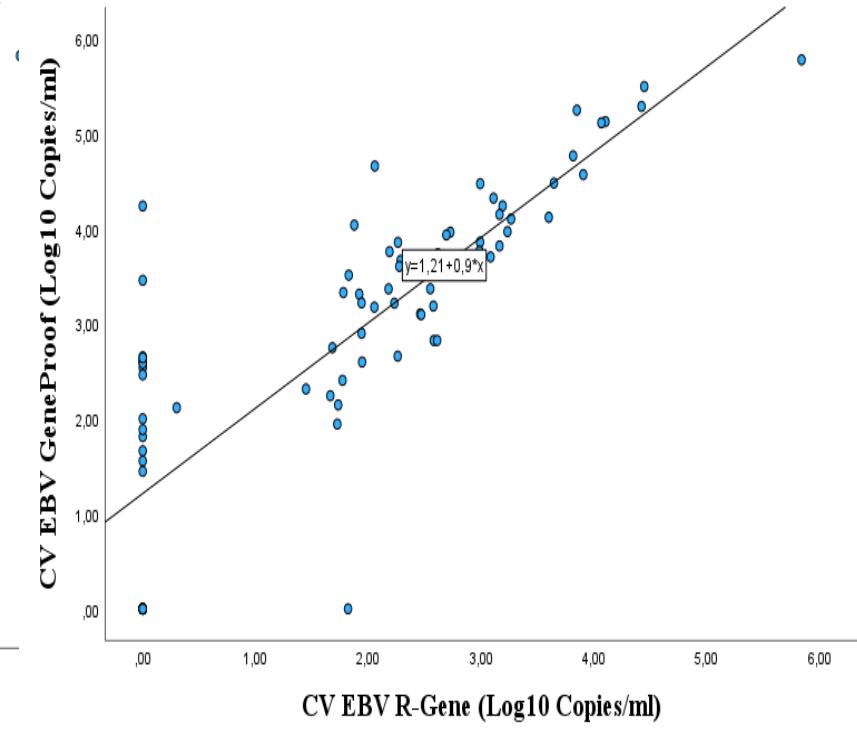
Artus® /GeneProof®

R² = 0,83 (p<0,001)



Artus®/R-Gene®

R² = 0,69 (p<0,001)



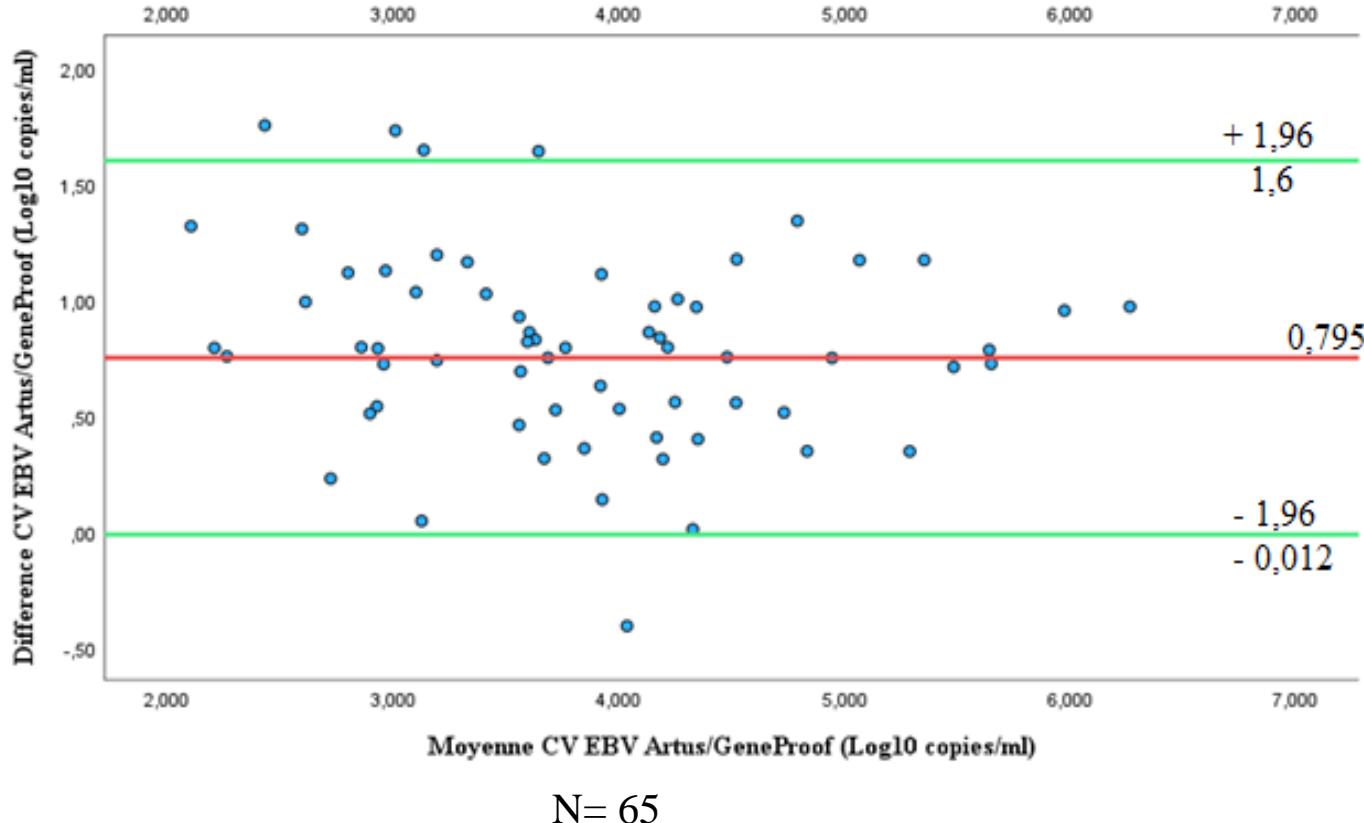
GeneProof®/R-Gene®

R² = 0,67 (p<0,001)

Résultats

Comparaison des kits d'amplification de la charge virale EBV

- Analyse de Bland-Altman des résultats positifs entre différents kits d'amplification (Artus® et GeneProof®)

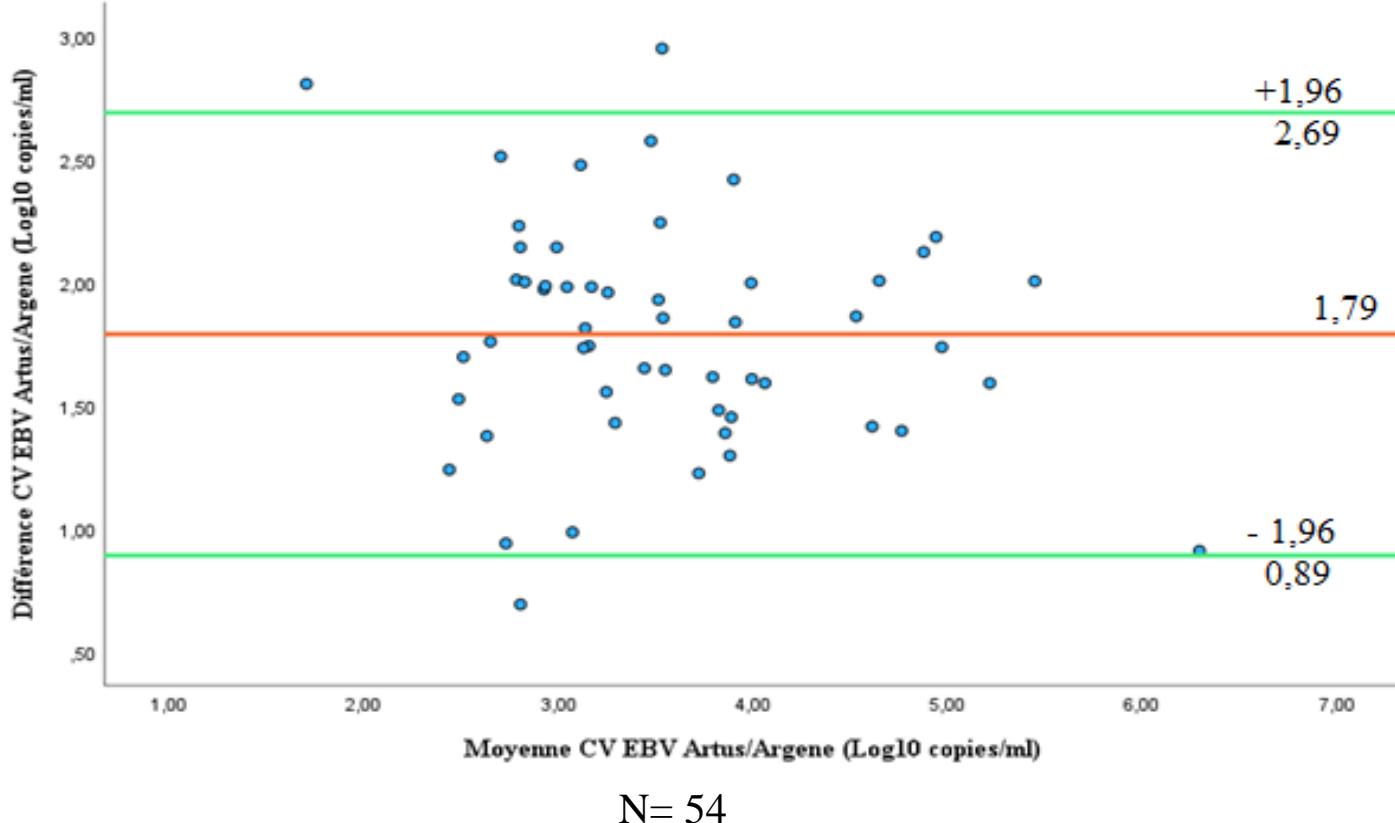


La différence moyenne entre les CV EBV (log10 copies/ml) est de **0,79 log** avec un écart type de 0,411

Résultats

Comparaison des kits d'amplification de la charge virale EBV

- Analyse de Bland-Altman des résultats positifs entre différents kits d'amplification (Artus® et R-Gene®)



La différence moyenne entre les CV EBV (\log_{10} copies/mL) est de **1,79 log** avec un écart type de 0,461,

Résultats

Comparaison des kits d'amplification de la charge virale EBV

Nos résultats montrent :

- Une **bonne concordance et une très bonne corrélation** entre les résultats des kits de PCR **Artus® /GeneProof®**.
- La performance du kit **R-Gene®** est faible en cas du NPC type UCNT.

Résultats

Comparaison des kits d'amplification de la charge virale EBV

- Les 03 kits utilisés ciblent une région à copies uniques, dont la taille des gènes cibles est de **97pb**, **120pb** et **165pb** respectivement pour les kits **Artus®**, **GenePoof®** et **R-Gene**
- Plus la taille du gène cible est petite, meilleure est la sensibilité de détection
- Dans le cas du NPC, l'ADN circulant de l'EBV se trouve sous forme de petits fragments < 82 pb

Résultats

1

Étudier corrélation entre la CV EBV et le stade clinique du NPC type UCNT et le suivi des patients

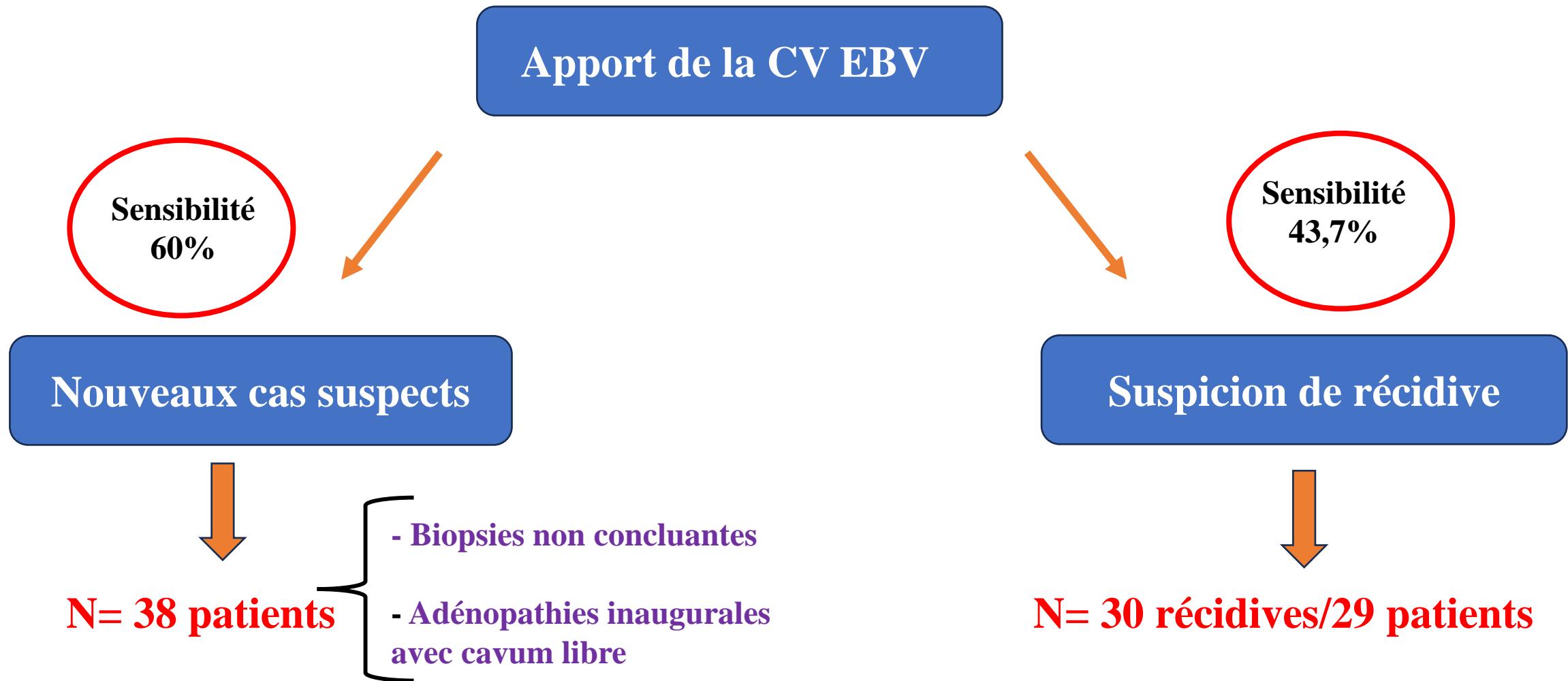
2

Comparer des kits d'amplification de la CV EBV

3

Evaluer l'apport de la CV EBV, en cas de diagnostic non concluant par les méthodes conventionnelles

Résultats



Limites de l'étude

Les contraintes rencontrées dans la réalisation de ce travail se résument :

- Aux difficultés rencontrées lors du suivi virologique des patients, liées principalement aux **malades perdus de vue**.
- Le **nombre restreint de patients recrutés dans le cadre de diagnostic initial non concluant** de NPC et ceux consultants pour suspicion de récidive (la récidive n'est pas fréquente), pouvant sous-estimer la sensibilité des kits de PCR utilisés dans ce contexte.

Conclusion

Conclusion

Ce travail a permis de:

- Déterminer un **taux élevé de positivité** de la CV EBV en cas du NPC type UCNT en Algérie (**86,21%**).
- Mettre en évidence **une forte corrélation** entre la CV pré-thérapeutique de l'EBV et **les facteurs pronostiques classiques** du NPC; la taille primitive de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire et l'état métastasique.
- Démontrer qu'une **CV négative** en **post-thérapeutique** constitue un biomarqueur fiable de l'efficacité du traitement.

Conclusion

Ce travail a permis de :

- Démontrer que **la taille du gène cible** est un facteur essentiel et déterminant de **la performance des kits d'amplification de l'ADN viral**.
- Prouver la contribution de la CV EBV à la validation du diagnostic dans les cas cliniquement et/ou radiologiquement douteux.
- Instaurer **une forte collaboration clinico-biologique** permettant une prise en charge optimale des patients.

Recommandations

Recommandations

Au laboratoire



- Pour le **diagnostic virologique** du NPC, choisir un kit d'amplification qui cible une région de petite taille (<100 pb), et/ou qui cible un gène qui contient des séquences répétées (BamHI-W) .

Recommandations

En ORL / Oncologie

- Utiliser la **CV EBV** comme **facteur pronostique** complémentaire à la stadification TNM en Algérie
- Réaliser systématiquement une **CV EBV** en **pré-thérapeutique** pour tous les patients ayant un NPC.
- Utiliser la **CV EBV** comme **outil non invasif** pour **le suivi des patients**, dans le but de confirmer la guérison et de détecter précocement un reliquat tumoral ou une éventuelle récidive

Perspectives

Perspectives de l'étude

- **Evaluation de nouvelles techniques de biologie moléculaire, tel que, le NGS.**
- **Utilisation de nouveaux biomarqueurs de l'EBV : ARN BARTs.**
- **Participation aux travaux d'harmonisation internationale, quant à l'utilisation de l'EBV comme biomarqueur dans le NPC.**
- **Evaluation du Cut-off proposé pour l'amélioration de détection des métastases à distance sur un plus grand échantillon**
- **Elargir l'utilisation de la CV EBV à d'autres tumeurs potentiellement associée à l'EBV.**

Remerciements

PrAmhis, Pr Benyahia, Pr Gourari,Pr Amoura ,Pr Mohammedi, Dr Idjahnine, Dr Derouas, Pr Ouar, Pr Oukrif, Dr Benadda, Dr Abdelaziz, Dr Benali, Mme Djaballah, Mme Kourane, Mme Bourguieg, Mme Boudiffa, Mme Boufekane, Mme Boudjada, Mme Slimi, Dr Ahnia,Dr Kadi, Dr Salhi, Dr Djebline,Dr Djelil, Dr Zerrouki.

Références bibliographiques

- Zhang X, et al. Implication of viral microRNAs in the genesis and diagnosis of Epstein-Barr virus-associated tumors. *Oncol Lett.* oct 2019;18(4):3433-42
- Lupo et al. Main Targets of Interest for the Development of a Prophylactic or Therapeutic Epstein-Barr Virus Vaccine. *Front Microbiol.* 2021;12:701611.
- Shah AB et al. Nasopharyngeal Carcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;mars 2024
- Bouguermouth Aet al. Existence d'un profil particulier pour les marqueurs sérologiques et moléculaires du virus d'Epstein-Barr chez les jeunes algériens porteurs d'un carcinome nasopharyngé. Atelier Nord-Sud sur les carcinomes nasopharyngés, 4-6 Décembre 2003, Institut Gustave Roussy, Villejuif- France
- Cantù et al. Nasopharyngeal carcinoma. A “different” head and neck tumour. Part A: from histology to staging. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* avr 2023;43(2):85-98.
- Ricardo T et al. Epstein-Barr Virus Mediated Signaling in Nasopharyngeal Carcinoma Carcinogenesis. *Cancers.* sept 2020;12(9):2441.
- Ahmed N, Abusalah MAHA, Farzand A, Absar M, Yusof NY, Rabaan AA, et al. Updates on Epstein–Barr Virus (EBV)-Associated Nasopharyngeal Carcinoma: Emphasis on the Latent Gene Products of EBV. *Medicina (Mex).* 20 déc 2022;59(1):2.
- Kim et al. Current State of PCR-Based Epstein-Barr Virus DNA Testing for Nasopharyngeal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* avr 2017.
- Miller et al . Comparison of Real-Time PCR and Digital PCR for Detection of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Mol Diagn JMD.* juill 2023;25(7):490-501.
- Zhang et al . Implication of viral microRNAs in the genesis and diagnosis of Epstein-Barr virus-associated tumors. *Oncol Lett.* oct 2019;18(4):3433-42
- Suryani L et al. Precision Medicine for Nasopharyngeal Cancer—A Review of Current Prognostic Strategies. *Cancers.* janv 2024;16(5):918.

Merci pour votre attention