

Karcinom nosnega žrela: pregled uspešnosti zdravljenja na Onkološkem inštitutu

Janka Čarman in Primož Strojani

Izvelek

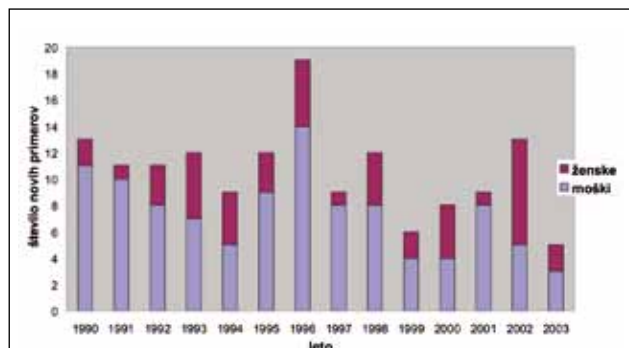
Karcinom nosnega žrela je v Sloveniji in večjem delu zahodnega sveta zelo redka vrsta malignega tumorja. Med pomembne dejavnike za njegov nastanek štejemo okužbo z virusom Epstein-Barr, genetsko nagnjenost in nekatere dejavnike okolja. Temeljno zdravljenje je obsevanje. Kemoterapija ima pomembno vlogo pri zdravljenju napredovalih stadijev bolezni, tudi oddaljenih zasevkov.

V prispevku so opisani etiologija, patologija, simptomatika, diagnostika in zdravljenje karcinoma nosnega žrela. Predstavljeni so rezultati retrospektivne analize uspešnosti zdravljenja in pomena napovednih dejavnikov pri bolnikih s to vrsto raka v Sloveniji v obdobju od 1990 do 2003.

Rezultati zdravljenja z obsevanjem z dodano kemoterapijo ali brez nje pri slovenskih bolnikih v preiskovanem obdobju so primerljivi z rezultati retrospektivnih raziskav s konvencionalnim obsevanjem v drugih delih sveta.

Uvod

Maligni tumorji nosnega žrela so v Sloveniji redki in se pojavljajo sporadično. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je v letih od 1990 do 2003 zbolelo 149 oseb, 104 moških in 45 žensk (razmerje med moškimi in ženskami je 2,3 : 1). Letna incidenca je znašala 0,3 do 1,5/100.000 moških in 0,1 do 0,8/100.000 žensk, kar nas uvršča med dežele z majhnim tveganjem za to vrsto raka (slika 1) (1).



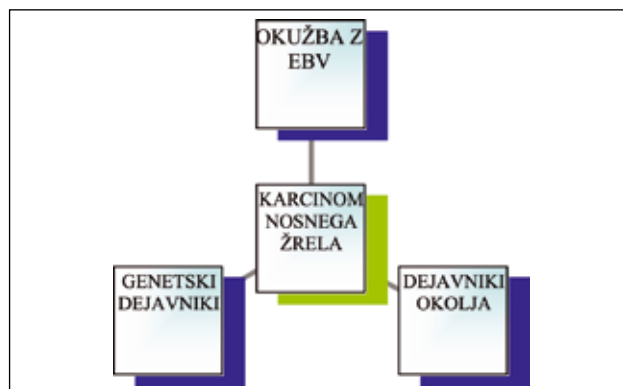
Slika 1. Število novih primerov raka nosnega žrela v Sloveniji med letoma 1990 in 2003.

V svetu se rak nosnega žrela pojavlja z značilno geografsko in rasno porazdelitvijo. V večjem delu zahodnega sveta se pojavlja sporadično, z letno incidenco manj kot 0,5 bolnika na 100.000 oseb. Med endemična območja z največjo incidenco spada provinca Guandong v južni Kitajski, katere del je tudi Hongkong, kjer predstavlja karcinom nosnega žrela kar tretjino vseh obolelih za rakom. Veliko tveganje za nastanek

karcinoma nosnega žrela imajo tudi Eskimi na Grenlandiji in Aljaski. Zmerno incidenco karcinoma nosnega žrela najdemo v nekaterih delih jugovzhodne Azije (Tajska, Vietnam, Malezija, Filipini), pri Arabcih v severni Afriki in ponekod na Bližnjem vzhodu (v Izraelu pri Judih, rojenih v severni Afriki). Ne glede na rasno pripadnost je incidenca karcinoma nosnega žrela pri moških 2- do 3-krat večja kot pri ženskah.

Etiologija karcinoma nosnega žrela

Med pomembne dejavnike za nastanek karcinoma nosnega žrela štejemo okužbo z virusom Epstein-Barr (EBV), genetsko nagnjenost in nekatere dejavnike iz okolja; njihovo delovanje se med seboj prepleta (slika 2). Genetsko pogojeno nagnjenje naj bi se pod vplivom karcinogenov iz okolja (npr. nitrozaminov v slanih ribah) izrazilo v spremembah na epitelijskih celicah nosnega žrela, ki med drugim omogočajo vstop EBV vanje in vzdrževanje okužbe v teh celicah. Okužba z EBV in virusni beljakovinski produkti so poglaviti razlog za napredovanje blagih displastičnih sprememb epitelijskih celic v hudo displazijo in karcinom.



Slika 2. Etiologija karcinoma nosnega žrela.

Histopatološka razvrstitev karcinoma nosnega žrela

Leta 1978 je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO, angl. World Health Organization) uveljavila enotno razvrstitev karcinoma nosnega žrela (2):

- tip I, ploščatocelični karcinom,
- tip II, neporoženevajoči karcinom,
- tip III, nediferencirani karcinom.

Posodobljena histopatološka razvrstitev SZO uvršča karcinome nosnega žrela glede na prisotnost oz. odsotnost ploščatocelične diferenciacije, prepoznane pri svetlobnomi-kroskopskem pregledu, v dve glavni skupini: ploščatocelične karcinome in neporoženevajoče karcinome, ki pa so lahko

diferencirani ali ne (3). Razvrstitev ima prognostični pomen in bolj ustreza nekaterim značilnostim tumorjev (odgovor na zdravljenje, pogostost pojava oddaljenih zasevkov, povezanost z EBV).

Simptomi in znaki

Simptomi in znaki karcinoma nosnega žrela so nespecifični. Nosno žrelo je za klinični pregled težje dostopno, kar je verjetno razlog, da ima večina bolnikov ob diagnozi že znake napredovale bolezni. Najpogostejši znak, v približno 90 % primerov, so povečane bezgavke na vratu; ob postavitvi diagnoze jih ima 60 do 85 % oseb. V 18 do 66 % je zatrdlina na vratu tudi razlog za obisk pri zdravniku. Sledijo simptomi in znaki, povzročeni z obstrukcijo nosne votline (neprehoeden nos, izcedek iz nosu, epistaksa, nosljav govor) in ušesne troblje (bolečina v ušesu, enostranska prevodna naglušnost, dolgotrajno ali ponavljajoče se vnetje srednjega ušesa) ter nevrološki simptomi. Prizadetost možganskih živcev se pojavi pri petini bolnikov. Med tumorji glave in vratu ima prav karcinom nosnega žrela največji metastatski potencial. Najpogostejša mesta hematogenega razsoja so kosti, pljuča in jetra.

Diagnoza

Diagnostični postopki pri bolnikih s tumorji nosnega žrela so prikazani v tabeli 1.

SPLOŠNO	ANAMNEZA
	KLINIČNI PREGLED: celotnega telesa nosnega žrela vratu možganskih živcev
USMERJENE PREISKAVE	EPIFARINGOSKOPIJA (indirektna, direktna) BIOPSIJA (odvzem tkiva za histološko preiskavo) PREISKAVA SLUHA (ob kliničnih indikacijah)
LABORATORIJSKE PREISKAVE	Krvna slika Biokemične: elektroliti dušični retenti alkalna fosfataza jetrni testi Mikrobiološke: EBV (določanje EBV-DNK v serumu)
SLIKOVNE PREISKAVE	Rutinske: CT/MR glave in vratu (UZ vratu) RTG p. c. scintigrafija skeleta UZ trebuha (PET-CT – lahko nadomesti zadnje tri preiskave) Dodatne preiskave ob specifičnih indikacijah: RTG skeleta (bolečine v kosteh, patološko kopičenje po scintigrafiji) CT prsnega koša z bronhoskopijo (sum, da gre za zasevke) CT trebuha in/ali UZ-vodena punkcija (sum, da gre za zasevke)

Tabela 1. Diagnostični postopek pri bolnikih s tumorji nosnega žrela.

V populacijah z velikim tveganjem za karcinom nosnega žrela bi glede na veliko občutljivost in specifičnost določanje

EBV-deoksiribonukleinske kisline (EBV-DNK) v plazmi lahko predstavljalo presejalni test (4). V raziskavi kitajskih avtorjev je raven EBV-DNK sovpadala s kliničnim stadijem bolezni: srednja koncentracija EBV-DNK je bila pri bolnikih z napredovalim stadijem karcinoma nosnega žrela (stadij III do IV) približno 8-krat večja kot pri bolnikih z zgodnjim stadijem bolezni (stadij I do II). Nekatere novejšje raziskave kažejo, da koncentracija krožeče EBV-DNK odraža tumorsko breme (5). Meritev EBV-DNK po končanem zdravljenju je lahko koristno orodje za prepoznavo bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za še obstoječo bolezen in ki bi potrebovali agresivnejše oz. dodatno zdravljenje (6).

Za oceno razsežnosti bolezni so bili pri karcinomu nosnega žrela v uporabi številni razvrstitveni sistemi; na zahodu sta se najpogosteje uporabljala sistem ameriške zveze za boj proti raku (AJCC, American Joint Commission for Cancer) in evropske zveze za boj proti raku (UICC, International Union Against Cancer), v Aziji pa Hojev sistem, kar je močno oteževalo primerjanje rezultatov zdravljenja. Leta 1997 sta UICC in AJCC, ob upoštevanju nekaterih značilnosti Hojevega sistema, poenotili svoja sistema. Razvrstitev, ki je tudi ob reviziji leta 2002 ostala nespremenjena, upošteva vse bistvene napovedne dejavnike in se je uspešno uveljavila v vseh delih sveta (7).

Zdravljenje

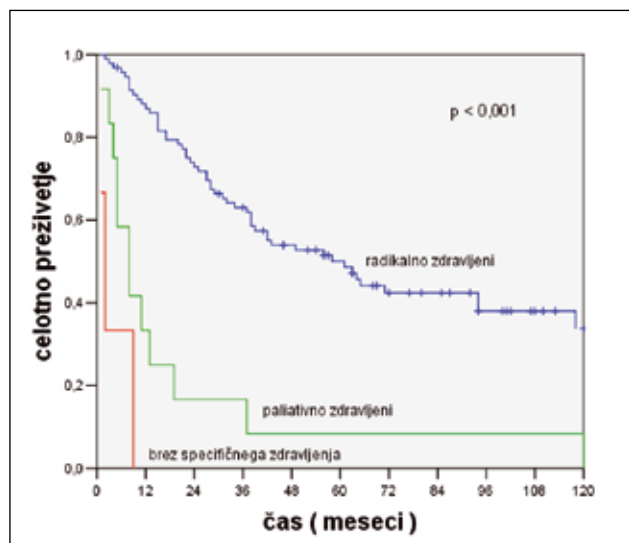
Temeljno zdravljenje je obsevanje. Kirurško zdravljenje je zaradi zapletenih anatomskih odnosov do okolnih struktur navadno izvedljivo le ob nesprejemljivo veliki obolevnosti, vendar niti takrat ne zagotavlja popolne odstranitve tumorja. Kemoterapija ima pomembno vlogo pri zdravljenju napredovalih stadijev bolezni in oddaljenih zasevkov.

Do zgodnjih devetdesetih let je bilo standardno zdravljenje karcinoma nosnega žrela obsevanje z dvodimenzionalnim načrtovanjem (t. i. konvencionalna radioterapija). Temelje tridimenzionalne konformne radioterapije (3D-CRT, angl. Three-Dimensional Conformal RadioTherapy) predstavlja razvoj sodobnih slikovnih tehnik, predvsem računalniške tomografije (CT), magnetnoresonančnega slikanja (MR) in pozitronske emisijske tomografije (PET), ki so omogočile natančnejšo določitev razširjenosti bolezni, tudi v predelih, kjer je prej niso mogli dokazati (npr. pri parafaringealnem širjenju tumorja), s tem pa ustreznije oblikovanje obsevalnih volumnov. Natančnejša zamejitev tarče in določitev lege kritičnih organov v okolici nosnega žrela povečujeta učinkovitost in varnost zdravljenja: omogočata obsevanje primarnega tumorja in prizadetih bezgavk z večjim odmerkom, z omejitvijo odmerka na okolna zdrava tkiva pa zmanjšujeta oz. preprečujeta zaplete zdravljenja. Z uporabo 3D-CRT in njene izvedenke intenziteto modulirajočega obsevanja (IMRT, angl. Intensity-Modulated RadioTherapy) se je lokalna kontrola karcinoma nosnega žrela (vsi T-stadiji) izboljšala z okoli 80 % na 90 %. Največja korist je bila ugotovljena pri lokalno napredovalih stadijih (T3, T4). Zgodnji stadiji (T1, T2) so bili ustrezno zdravljeni tudi s konvencionalnim dvodimenzionalnim obsevanjem. Pomembnejša pridobitev sodobnih obsevalnih tehnik je v teh primerih zmanjšanje pogostosti pojavljanja in stopnje resnosti poznih posledic obsevanja. Pri zelo obsežnih primarnih tumorjih, zlasti kadar so v neposredni bližini kritičnih organov, je priporočena uporaba IMRT: v primerjavi s klasičnim 3D-CRT je porazdelitev odmerka med tarčo in okolnimi zdravimi tkivi ugodnejša (8, 9).

Glede na rezultate do sedaj objavljenih randomiziranih raziskav lahko trdimo, da dodatek kemoterapije k radioterapiji pri bolnikih z napredovalim karcinomom nosnega žrela izboljša stopnjo lokalne in področne kontrole bolezni ter celotno preživetje (10–14). Metaanalize randomiziranih raziskav kažejo, da k izboljšanju preživetja odločilno prispeva sočasna aplikacija obsevanja in kemoterapije, medtem ko je vloga in učinkovitost indukcijske in adjuvatne kemoterapije vprašljiva (15–18).

Pregled uspešnosti zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana, 1990–2003

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je v letih od 1990 do 2003 za karcinomom nosnega žrela zbolelo 126 oseb. Retrospektivno smo analizirali uspešnost zdravljenja bolnikov v tem obdobju in ovrednotili pomen nekaterih napovednih dejavnikov. Iz raziskave smo izključili bolnike, pri katerih ni šlo za primarni tumor v nosnem žrelu (9 primerov), bolnike z nepopolno dokumentacijo (3 primeri), bolnico, pri kateri je bila zdravljena ponovitev bolezni (prvo zdravljenje v tujini), in otroke, mlajše od 16 let (5 bolnikov). V analizo je bilo tako vključenih 108 bolnikov; 93 je bilo zdravljenih z namenom ozdravitve, 12 s paliativnim namenom, 3 bolniki niso prejeli specifičnega onkološkega zdravljenja (slika 3).

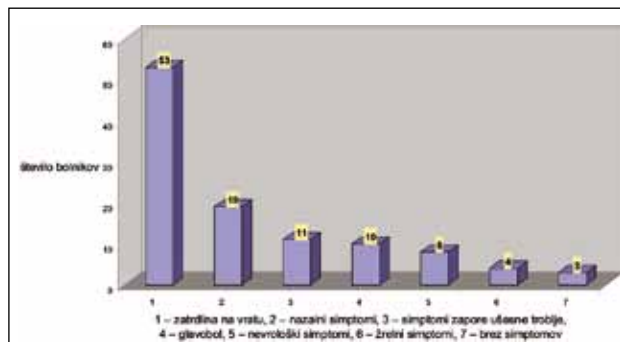


Slika 3. Celotno preživetje bolnikov, ki so bili med letoma 1990 in 2003 na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravljeni z namenom ozdravitve, s paliativnim namenom in bolnikov, ki niso bili deležni specifičnega onkološkega zdravljenja.

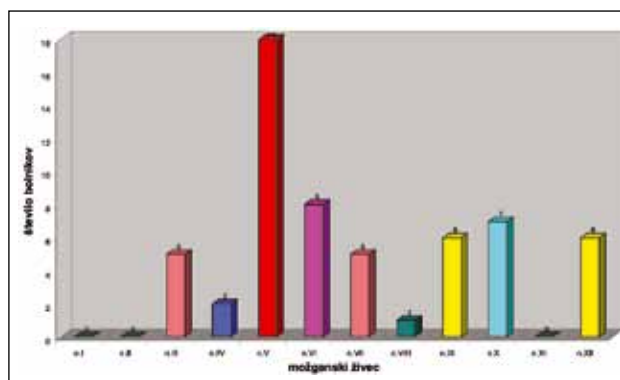
Najpogostejši razlog bolnikovega obiska pri zdravniku je bila zatrdlina na vratu, ki se je pojavila pri polovici bolnikov (53; 49,1 %). Pri 11,1 % je bil vodilni simptom slabše prehodna nosnica/-i, nekoliko redkeje glavobol (9,3 %). Drugi razlogi za obisk zdravnika so bili slabši sluh (7,4 %) in nevrolški simptomi (7,4 %), epistaksa (6,5 %), bolečine v ušesu (2,8 %), disfagija (1,9 %) in bolečine v žrelu (1,9 %). Pri 3 bolnikih je bila bolezen odkrita po naključju in so bili ob postavitvi diagnoze brez simptomov (2,8 %) (slika 4).

Ob diagnozi so bili možganski živci prizadeti pri 26 bolnikih (24,1 %). Najpogosteje je bil prizadet n. V (pri 18 bolnikih oz. 16,7 % vseh bolnikov), nato nn. VI, X, IX in XII, III in VII,

IV, VIII. Pri nobenem izmed obravnavanih bolnikov niso bili prizadeti n. I, n. II ali n. XI (slika 5).



Slika 4. Vodilni znaki in simptomi pri bolnikih s karcinomom nosnega žrela, ki so bili med letoma 1990 in 2003 zdravljeni na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

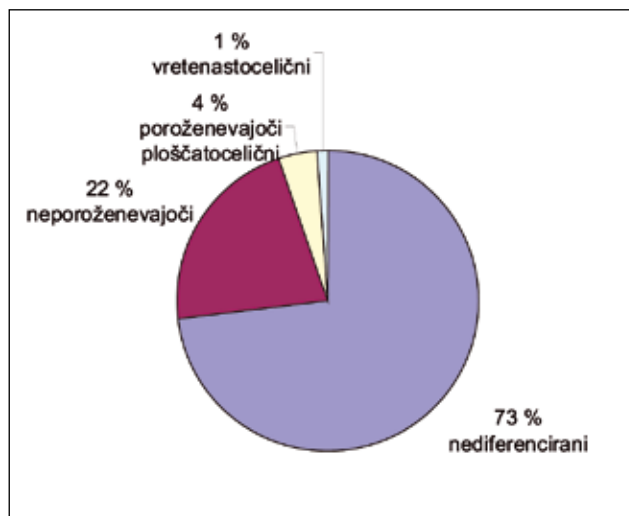


Slika 5. Prizadetost posameznih možganskih živcev ob diagnozi pri bolnikih s karcinomom nosnega žrela, ki so bili med letoma 1990 in 2003 zdravljeni na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Pet bolnikov (4,6 %) je imelo že ob postavitvi diagnoze sistemsko razširjeno bolezen. Najpogostejši so bili oddaljeni zasevki v kosteh (3 bolniki), pri posameznih bolnikih pa v pljučih, jetrih in oddaljenih bezgavkah.

Podrobneje smo analizirali bolnike, zdravljene z namenom ozdravitve. Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 2,3 : 1, srednja starost bolnikov je bila 55 let. Patohistološko je šlo najpogosteje za nediferencirani karcinom (73,1 %), v 21,5 % za neporoženevajoči karcinom, pri 4,3 % za poroženevajoči ploščatocelični karcinom; pri eni bolnici je histološki pregled bioptičnega vzorca tkiva pokazal vretenastocelični karcinom (slika 6). Majhna incidenca poroženevajočega ploščatoceličnega karcinoma pri bolnikih v naši raziskavi (le 4,3 %) je onemogočila presojo napovedne vrednosti posameznih patohistoloških tipov. To je bilo mogoče le med obema podvrstama neporoženevajočega karcinoma.

Bolniki so bili obsevani po načelih konvencionalne dvodimenzionalne radioterapije. Ker je vrednost podatka, ki ga daje skupni tumorski odmerek brez upoštevanja skupnega časa obsevanja, zaradi pomena slednjega na učinkovitost obsevanja vprašljiva (skupni čas obsevanja se je med bolniki pomembno razlikoval), smo intenzivnost obsevanja verodostojneje izrazili z izračunom t. i. izoeftivnega odmerka obsevalnega režima pri posamezniku (EQD2,T). Sistemsko



Slika 6. Histološka porazdelitev karcinomov pri bolnikih, ki so bili med letoma 1990 in 2003 na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravljeni z namenom ozdravitve.

kemoterapijo je prejelo 21 bolnikov (22,6 %): vsi sočasno z obsevanjem, 7 (7,5 %) pa tudi po končanem obsevanju.

Petletno in 10-letno celotno preživetje je bilo 49,7-odstotno in 33,5-odstotno, za bolezen specifično preživetje 59-odstotno in 55,2-odstotno. Preživetje brez lokalne ponovitve bolezni je bilo 77,7-odstotno in 71,9-odstotno, preživetje brez področne ponovitve bolezni 95,5-odstotno in 92,4-odstotno, preživetje brez lokalne in hkrati brez področne ponovitve bolezni pa 73,7-odstotno. Preživetje brez sistemske ponovitve bolezni je bilo 77,3-odstotno in 74,8-odstotno, preživetje brez ponovitve bolezni kjer koli pa 59,3-odstotno.

Najpomembnejši neodvisni dejavniki za napoved preživetja so navedeni v nadaljevanju.

- Starost bolnikov. Bolniki, ob diagnozi stari 55 let ali manj, so imeli značilno daljše celotno preživetje, za bolezen specifično preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni kjer koli kot starejši bolniki.
- Izoefektivni odmerek. Večji izoefektivni odmerek je napovedoval boljše preživetje brez ponovitve bolezni kjer koli. Analiza podskupin je pri mlajših bolnikih (ob diagnozi starih 55 let ali manj) pokazala korist večjega izoefektivnega odmerka EQD2,T za celotno preživetje in za preživetje brez bolezni kjer koli.
- N-stadij bolezni. To je bil statistično značilen dejavnik za napoved preživetja brez sistemske ponovitve bolezni in preživetja brez področne ponovitve bolezni.
- Patohistološki tip tumorja. Prisotnost nediferencirane neporoženevajočega karcinoma je napovedovala ugodnejše preživetje brez lokalne ponovitve bolezni in preživetje brez lokalne in področne ponovitve bolezni, kot če je šlo za diferenciran neporoženevajoči karcinom.
- Čas od pojava simptomov do diagnoze. Bolniki, pri katerih je bil ta čas daljši od 3 mesecev, so imeli slabše preživetje brez lokalne ponovitve bolezni.

T-stadij bolezni, skupni TNM-stadij, dodatek kemoterapije in uporaba CT in/ali MR-slikanja glave in vratu ob diagnozi pri bolnikih v naši raziskavi niso imeli (pričakovanega) napovednega vpliva na preživetje.

Primerjava naših rezultatov zdravljenja z drugimi raziskavami v svetu je težavna zaradi razlik v kliničnih in patohistoloških značilnostih bolnikov, uporabe različnih razvrstitvenih sistemov, dostopnosti sodobnih diagnostičnih metod (predvsem CT in MR), razlik v načinu zdravljenja in obravnavanem obdobju. Reprezentativen prikaz učinkovitosti zdravljenja karcinoma nosnega žrela s konvencionalno radioterapijo (sicer primerljivimi rezultati) predstavljata največji retrospektivni raziskavi z neendemičnega in endemičnega območja:

- Združene države Amerike – M. D. Anderson Cancer Center, Houston (1954–1992, 378 bolnikov) (19, 20) in
- Hongkong – Queen Elisabeth Hospital (1976–1985, 5037 bolnikov) (21).

Analiza preživetja pri naših bolnikih je pokazala primerljive oz. celo nekoliko boljše rezultate kot omenjeni raziskavi.

Dobljeni rezultati so hkrati pričakovano boljši od rezultatov zdravljenja tovrstnih bolnikov v Sloveniji med letoma 1963 in 1978 (tabela 2) (22).

Avtor (obdobje)	Cp	BSp	BBLp	BBPp	BBLPp	BBSp	BBp
Geara/Sang. (1954–1992)	48 %	53 %	71 %	84 %			
Lee (1976–1985)		52 %	66 %	67 %		62 %	
Budihna (1963–1978)	41 %*						
OI (1990–2003)	49,7 %	59 %	77,7 %	95,5 %	73,7 %	77,3 %	59,3 %

Cp – celotno preživetje; BSp – za bolezen specifično preživetje; BBLp – preživetje brez lokalne ponovitve bolezni; BBPp – preživetje brez področne ponovitve bolezni; BBLPp – preživetje brez lokalne in področne ponovitve bolezni; BBSp – preživetje brez sistemske ponovitve bolezni; BBp – preživetje brez ponovitve bolezni kjer koli.

* Iz analize so bili izključeni bolniki z nerazvrščenim ploščatoceličnim karcinomom.

Tabela 2. Primerjava 5-letnega preživetja bolnikov s karcinomom nosnega žrela med izbranimi raziskavami.

Sklep

Rezultati zdravljenja z obsevanjem in časovni okviru ponovitve bolezni pri bolnikih v naši raziskavi so bili primerljivi z rezultati retrospektivnih raziskav drugih avtorjev, kjer so bili bolniki zdravljeni s konvencionalnim obsevanjem. V tem pogledu smo s preteklim delom lahko zadovoljni. Najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik celotnega preživetja je bila starost bolnikov, neodvisni napovedni vpliv na posamezne vrste preživetja pa so imeli tudi izoefektivna doza, N-stadij bolezni, patohistološki tip karcinoma in čas od pojava simptomov do diagnoze. T-stadij in skupni TNM-stadij bolezni, dodatek kemoterapije in uporaba CT, MR-slikanja glave in vratu ob diagnozi v naši raziskavi niso imeli sicer pričakovanega napovednega vpliva na preživetje.

Upoštevač lastne in tuje izkušnje sklepamo, da bi bilo lokalno in področno kontrolo bolezni v prihodnje mogoče izboljšati z doslednejšo uporabo sočasne aplikacije radioterapije in kemoterapije in/ali z aplikacijo večjih odmerkov obsevanja. Slednje je izvedljivo z vključitvijo brahiterapije v načrt zdravljenja (pri manjših površinskih tumorjih) ali z

uporabo sodobnih obsevalnih tehnik (z uporabo tridimenzionalne konformne radioterapije, intenziteto modulirajočega obsevanja, stereotaktičnega obsevanja). Predvsem se je kot izjemno učinkovita izkazala intenziteto modulirajoča radioterapija, ki v primerjavi s tridimenzionalnim konformnim obsevanjem omogoča ugodnejšo porazdelitev odmerka med tarčo in okolnimi zdravimi tkivi, kar se odraža v pomembno večjem deležu lokalne in področne kontrole bolezni, daljšem preživetju bolnikov ter tudi izboljšani kakovosti življenja po zdravljenju (8, 9, 23–26).

Še vedno pa ostaja nerešeno vprašanje sistemske ponovitve bolezni, ki velja za neozdravljivo. Izboljšanje rezultatov si lahko obetamo z novimi načini kombiniranja radioterapije in sistemskega zdravljenja (npr. z indukcijsko kemoterapijo) in z uporabo novejših kemoterapevtskih agensov oz. tarčnih zdravil.

Viri

1. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1990–2003. Poročilo RR št. 32–45. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1993–2006.
2. Batsakis JG, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: carcinoma of the nasopharynx, part 11. *Head Neck Surg* 1981; 3: 511–24.
3. Lo YMD, Chan LYS, 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.
4. Ma BBY, King A, Lo YMD et al. Relationship between pretreatment level of plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor burden, and metabolic activity in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (3): 714–20.
5. Lo YMD, Chan LYS, Chan ATC et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 5452–5.
6. Shanmugaratnam K. *Histological Typing of Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1991. p. 32–3.
7. Sobin LH, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th ed. New York: Wiley Liss, 2002.
8. Wu VW, Kwong DL, Sham JS. Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 71: 201–6.
9. Hsiung CY, Yorke ED, Chui CS et al. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 638–47.
10. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310–7.
11. Wee J, Tan EH, Tai BC et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6730–8.
12. Chen Y, Liu MZ, Liang SB et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1356–64.
13. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 631–7.
14. Zhang L, Zhao C, Peng PJ et al. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8461–8.
15. Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Results of a meta-analysis of 1528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2002; 25 (3): 219–23.
16. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4604–12.
17. Baujat B, Audry H, Bourhis J et al. MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (1): 47–56.
18. Ma BB, Chan ATC. Systemic treatment strategies and therapeutic monitoring for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6 (3): 383–94.
19. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 985–96.
20. Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival. *Radiother Oncol* 1997; 43: 53–61.
21. Lee AWM, 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.
22. Budihna M, Furlan L, Šmid L. Carcinoma of the nasopharynx: results of radiation treatment and some prognostic factors. *Radiother Oncol* 1987; 8: 25–32.
23. Fang FM, Chien CY, Tsai WL et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy – a longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 356–64.
24. Lee N, Xia P, Quivey JM et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 12–22.
25. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 57–62.
26. Kam MK, Teo PM, Chau RM et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1440–50.