

Đánh giá đáp ứng hoá xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương

To evaluate the results of concurrent chemoradiation therapy in patients with nasopharyngeal cancer at National Otolaryngology Hospital

Nguyễn Quang Trung, Tống Xuân Thắng,
Phạm Đình Khanh, Hoàng Thị Thảo

Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng hoá xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu có theo dõi trên 50 bệnh nhân ung thư vòm họng được hóa xạ trị đồng thời tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương. Thời gian điều trị từ năm 2019 đến năm 2022. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chung là 92%; đáp ứng hoàn toàn tại u là 96%; đáp ứng hoàn toàn tại hạch là 95%. Các biến chứng cấp và mạn chủ yếu ở mức độ 2. **Kết luận:** Tỷ lệ đáp ứng chung điều trị hóa xạ trị ung thư vòm họng cao; tuy nhiên thời gian theo dõi chưa dài nên chưa đánh giá được tỷ lệ tái phát, di căn sau điều trị.

Từ khóa: Ung thư vòm họng, hóa xạ trị đồng thời.

Summary

Objective: To evaluate the results of concurrent chemoradiation therapy in patients with nasopharyngeal cancer at National Otolaryngology Hospital. **Subject and method:** The retrospective study followed up on 50 patients with nasopharyngeal cancer being treated with concurrent chemoradiotherapy at National Otolaryngology Hospital. Duration of treatment is from 2019 to 2022. **Result:** Overall complete response rate was 92%; complete response in tumor was 96%; complete lymph node response was 95%. Acute and chronic complications were mainly grade 2. **Conclusion:** The overall response rate to chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal cancer is high; However, the follow-up time is not long, so the rate of recurrence and metastasis after treatment has not been evaluated.

Keywords: Nasopharyngeal cancer, concurrent chemoradiotherapy.

1. Đặt vấn đề

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là một trong những ung thư phổ biến ở châu Á như Việt Nam, miền nam Trung Quốc, Hồng Kông, Đài Loan, Singapor... Theo Globocan 2020, tại Việt Nam UTVMH là 1 trong 10 loại ung thư hay gặp và chủ

yếu ở nam giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi 8,1/100.000 dân; tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nữ giới 2,8/100.000 dân [1].

Phần lớn bệnh nhân UTVMH phát hiện ở giai đoạn xâm lấn tại chỗ hoặc tại vùng bởi vì u thường xuất hiện ở vùng hố Rosenmuller. Đây là một vị trí mà thường không biểu hiện triệu chứng trong một thời gian dài hoặc, trong một vài trường hợp đã bỏ qua chẩn đoán ở giai đoạn sớm [2]. Tuy nhiên tiên lượng cho UTVMH rất khả quan nhờ những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị.

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 9/4/2023

Người phản hồi: Nguyễn Quang Trung,

Email: trungtmh@gmail.com,

Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương

Vì sự nhạy cảm cao với xạ trị và cấu trúc giải phẫu phức tạp, xạ trị là phương pháp chính trong điều trị UTMH. Theo hướng dẫn điều trị ung thư của mạng lưới ung thư quốc gia Hoa kỳ (National Comprehensive Cancer Network- NCCN) và Hiệp hội Ung thư châu Âu (European Society for Medical Oncology-ESMO) trong UTMH giai đoạn I được xạ trị đơn thuần có lợi ích sống còn toàn bộ trên 90% trong 5 năm. Đối với giai đoạn II-IVB hoá xạ trị đồng thời kết hợp hoặc không với hoá chất hỗ trợ được chỉ định như phác đồ chuẩn trong UTMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng. Với phác đồ trên đã được chứng minh đáp ứng điều trị cao và kiểm soát tốt tại vùng đồng thời giảm được tỷ lệ di căn xa [2]. Khoảng 60-70% bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng(II-IVB) [3], và nhiều nghiên cứu pha 3 đã chứng minh rằng hoá xạ trị là tiêu chuẩn điều trị cho UTMH ở giai đoạn này. Tuy nhiên, vẫn còn tồn tại nhiều nghiên cứu khác nhau đang tranh luận.

Bệnh viện TMH TW bắt đầu triển khai Xạ trị trong Ung thư đầu cổ từ giữa năm 2019. Để góp phần đưa thêm kết quả của hoá xạ trị đồng thời trong UTMH, chúng tôi tiến hành đề tài “Đánh giá đáp ứng hoá xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương” với hai mục tiêu: *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư vòm mũi họng tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương; Đánh giá đáp ứng hóa xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương 2019-2021.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 50 BN được chẩn đoán UTMH giai đoạn II-IVA điều trị hóa xạ đồng thời bằng phác đồ Cisplatin ngày 1, 22, 43 tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương từ 2019 đến 2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Tuổi 18 đến 70, chỉ số toàn trạng PS <2.

Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học tại u.

Chẩn đoán UTMH giai đoạn II-IVA theo phân loại của UICC/AJCC 2017 (bao gồm các phân nhóm T1-4; N0-3; M0).

Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị lần đầu.

Không có chống chỉ định của hóa xạ đồng thời.

Các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được giải thích rõ liệu trình điều trị và tự nguyện chấp nhận theo phác đồ điều trị chuẩn.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Có thông tin về tình trạng bệnh sau điều trị qua các lần tái khám định kỳ và/hoặc qua trả lời thư theo mẫu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bỏ điều trị không phải lý do chuyên môn.

Các bệnh nhân mắc các bệnh phối hợp khác có chống chỉ định của hóa trị (tim mạch, gan, thận...).

Có bệnh lý về tâm thần, hay không tự trả lời được theo bảng câu hỏi tự điền.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt trường hợp.

Cỡ mẫu: Thuận tiện.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 8/2019 đến tháng 9/2021.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Ung bướu và Phẫu thuật đầu cổ Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương.

Thu thập số liệu: Thu thập số liệu theo bệnh án mẫu.

Xử lý số liệu: Xử lý, kiểm định các số liệu theo phần mềm SPSS 20.0 và STATA 10.0

Bảng 1. Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST 2000

Độ đáp ứng	RECIST
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Tổn thương tan hoàn toàn kéo dài ít nhất 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới
Đáp ứng một phần (PR)	Tổn thương giảm >30% kích thước và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần

Độ đáp ứng	RECIST
Bệnh ổn định (SD)	Kích thước tổn thương giảm <30% hoặc tăng lên <20%
Bệnh tiến triển (PD)	Kích thước tổn thương tăng >20% hoặc xuất hiện tổn thương mới

Đáp ứng toàn bộ (ĐƯTB) = Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần.

Bảng 2. Phân độ độc tính với hệ tạo huyết, gan, thận dựa theo CTCAE 2010

Tổ chức bị độc tính	Độ độc tính				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (G/l)	≥ 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Tiểu cầu G/l	> 150	75-149	50-74,9	25-49,9	< 25
Hemoglobin (g/l)	≥ 12	9,5-11,9	7,5-9,4	5-7,4	< 5
Bạch cầu đa nhân trung tính (G/l)	≥ 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
ALT/AST	≤ 1,25 lần bt	1,26-2,5 lần bt	2,6-5 lần bt	5,1-10 lần bt	> 10 lần bt
Creatinin	≤ 1,25 lần bt	1,26-2,5 lần bt	2,6-5 lần bt	5,1-10 lần bt	> 10 lần bt
Urea	≤ 1,25 lần bt	1,26-2,5 lần bt	2,6-5 lần bt	5,1-10 lần bt	> 10 lần bt

Chú thích: (bt: bình thường)

Bảng 3. Biến chứng xạ mạn theo RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)

Cơ quan	Độc tính				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Xơ hóa da	Bình thường	Không triệu chứng	Xơ hóa nhẹ (da còn độ đàn hồi)	Xơ hóa trung bình (da mất độ đàn hồi)	Xơ hóa nặng (da dầy cứng, ảnh hưởng cử động của vùng cổ)
Khô miệng	Bình thường	Khô miệng nhẹ, còn cảm giác	Khô miệng mức độ vừa, giảm cảm giác	Khô miệng hoàn toàn, mất cảm giác	Xơ hoá
Khít hàm	Bình thường	Giới hạn ít	Ăn khó, khoảng cách 2 cung răng 1-2cm	Ăn rất khó, khoảng cách 2 cung răng 0,5-1cm	Không ăn uống qua đường miệng được, khoảng cách 2 cung răng <0,5cm

3. Kết quả

Bảng 4. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới

Nhóm tuổi	Nam	Nữ	Tổng số	
			Số lượng (n)	Tỷ lệ %
18-29	3	3	6	12
30-39	6	3	9	18
40-49	6	7	13	26
50-59	8	3	11	22
≥60	10	1	11	22
Tổng số	33	17	50	100

Nhận xét: Tuổi trung bình $46,5 \pm 10,5$. Nhỏ nhất là 20 tuổi, lớn nhất là 68 tuổi. Độ tuổi 40-49 gặp nhiều nhất ở cả hai giới (26%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,9/1.

Bảng 5. Thời gian phát hiện bệnh

Thời gian	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
< 3 tháng	40	80
≥ 3 tháng	10	20
Tổng số	32	100

Nhận xét: Thời gian từ khi phát hiện bệnh đến lúc nhập viện dưới 3 tháng gặp nhiều nhất (80%). 20% bệnh nhân đến viện ≥ 3 tháng từ khi phát hiện bệnh.

Bảng 6. Triệu chứng cơ năng đầu tiên

Triệu chứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đau đầu	5/50	10
Ngạt tắc mũi	6/50	12
Ù tai	14/50	28
Chảy máu mũi	15/50	30
Nổi hạch cổ	6/50	12

Nhận xét: Triệu chứng cơ năng đầu tiên hay gặp nhất là chảy máu mũi (30%) và ù tai (28%). Các triệu chứng hay gặp khác là đau đầu, ngạt tắc mũi và nổi hạch cổ.

Bảng 7. Đặc điểm u vòm qua nội soi

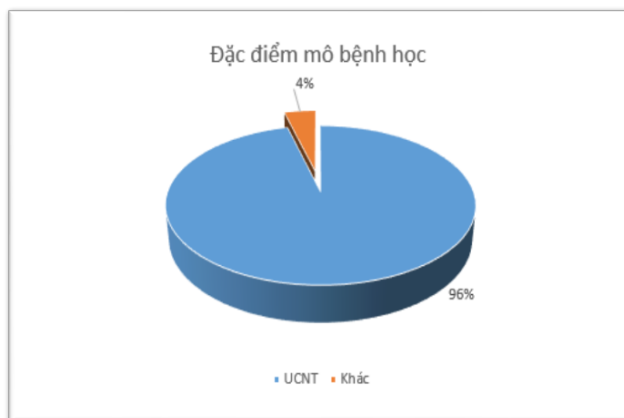
Đại thể u	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
U dạng sùi	41	82,0
U sùi+ loét	6	12,0
U dưới niêm mạc	3	6,0
Tổng	50	100

Nhận xét: U dạng sùi gặp nhiều nhất (82,0%). Phối hợp sùi loét gặp 12,0%. Dạng dưới niêm gặp ít nhất (6,0%).

Bảng 8. Vị trí, kích thước hạch cổ di căn

		Số lượng (38)	Tỷ lệ %
Vị trí	Hạch sau hầu	14	36,8
	Nhóm 1	2	5,3
	Nhóm 2	33	86,8
	Nhóm 3	3	7,9
Kích thước	< 3cm	34	89,5
	≥ 3-6cm	4	10,5

Nhận xét: Trong số 50 BN có 38 BN có nổi hạch cổ. Phần lớn hạch gặp ở vị trí nhóm 2 (86,8%). Hạch sau hầu gặp 36,8%. Hạch < 3cm, chiếm 89,5%.



Biểu đồ 1. Đặc điểm mô bệnh học

Nhận xét: Hầu hết BN có thể mô bệnh học là loại ung thư biểu mô không biệt hóa: chiếm 96,0%. Có 2 trường hợp là ung thư biểu mô vảy sừng hóa.

Bảng 9. Đáp ứng sau điều trị

Đáp ứng		Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Tại U	Hoàn toàn	48/50	96
	Một phần	2/50	4
Tại Hạch	Hoàn toàn	36/38	95
	Một phần	2/38	5
Chung	Hoàn toàn	46/50	92
	Một phần	4/50	8

Nhận xét: Trong 50 BN nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) tại u đạt 96%; ĐUHT tại hạch đạt 95%.

Bảng 10. Độc tính cấp sau hóa xạ trị

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm bạch cầu	19	38,0	6	12,0	16	32,0	9	18,0	0	0
Giảm bạch cầu hạt	27	54,0	14	28,0	5	10,0	4	8,0	0	0
Giảm huyết sắc tố	33	66,0	16	32,0	1	2,0	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	46	92,0	2	4,0	0	0	0	0	0	0
Viêm da	0	0	21	42	27	54	2	4	0	0
Viêm niêm mạc	0	0	7	14	34	68	9	18	0	0
Nôn	23	46	9	18	15	30	3	6	0	0
AST/ALT	49	98	0	0	0	0	1	2	0	0

Nhận xét: Hạ bạch cầu độ 2 gặp nhiều nhất (32,0%). Hạ bạch cầu hạt chủ yếu gặp độ 1 (28,0%). Thiếu máu gặp ở 34,0%, trong đó chủ yếu gặp thiếu máu độ 1 (32,0%). Giảm tiểu cầu chỉ gặp 4,0% BN và chỉ gặp độ 1. 100% BN có viêm da và viêm niêm mạc, chủ yếu gặp độ 2 (viêm da 54,0%; viêm niêm mạc 68,0%). Nôn gặp ở 54,0% BN, độ 2 gặp nhiều nhất (30,0%). Không gặp độc tính độ 4 ở các cơ quan. Không gặp độc tính trên thận. Độc tính trên gan duy nhất gặp 1 BN độ 3.

Bảng 11. Biến chứng muộn

Biến chứng	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Khô miệng	3	6,0	18	36,0	20	40,0	9	18,0	0	0
Xơ hoá da	24	48,0	16	32,0	9	18,0	1	2,0	0	0
Khít hàm	41	82,0	8	16,0	1	2,0	0	0		0

Nhận xét: Phần lớn BN gặp biến chứng khô miệng (94%); trong đó độ 2 gặp nhiều nhất (40%). Xơ hóa da gặp 48,0%; chủ yếu độ 1 (32,0%). Khít hàm gặp 18,0%, chủ yếu là độ 1 (16,0%). Không gặp biến chứng nào ở độ 4.

4. Bàn luận

UTVMH có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Tuy nhiên đối với tất cả các khu vực tuổi hay gặp từ 45-79. Theo Wei (2010), ở Trung Quốc, tỷ lệ mắc tăng nhanh ở độ tuổi 20-29, sau đó đạt đỉnh cao ở độ tuổi 60-64 [5]. Ở các nước như Việt Nam, Thái Lan, Malaysia, hay gặp độ tuổi trung niên (45-60) [5]. NC của chúng tôi, cũng gặp đỉnh cao ở độ tuổi 40-59 (26-22%), không có sự khác biệt về lứa tuổi được chẩn đoán ở giai đoạn II –IVA so với các giai đoạn khác ở các nghiên cứu [5], [7].

Về giới, tỷ lệ nam/nữ là 1,9/1, tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ của một số tác giả trong nước, như 2,7/1 theo Ngô Thanh Tùng [8], 2/1 theo Lê Chính Đại [9], đây cũng là tỷ lệ thường gặp theo các tác giả trên thế giới (2/1-3/1) [5].

Các nghiên cứu cho thấy, BN UTVMH thường đến viện trong khoảng thời gian 3-6 tháng kể từ khi phát hiện bệnh. Theo Ngô Thanh Tùng (2001), tỷ lệ BN đến viện từ khi phát hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện từ 3-6 tháng chiếm 31,1%, 7-12 tháng là 32,2%, dưới 3 tháng chỉ gặp 24,3% [9]. Trong NC khác ở các giai đoạn muộn hơn (III, IVA, IVB), thời gian BN đến viện phổ biến từ 3-6 tháng. Bùi Vinh Quang: < 3 tháng là 36%, 3-6 tháng: 40% [6]. Trong NC của chúng tôi, số BN đến viện dưới 3 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên gặp nhiều hơn (80,0%), vì BN thường đến khám về các triệu chứng về Tai Mũi Họng.

Triệu chứng cơ năng đầu tiên có thể gặp ở các BN UTVMH là đau đầu, ù tai, ngạt tắc mũi, chảy máu mũi, nổi hạch cổ. Tuy nhiên, theo các NC, xét chung

cho tất cả các giai đoạn hoặc riêng cho giai đoạn từ III-IVB, phần lớn các BN xuất hiện triệu chứng đầu tiên là nổi hạch cổ. Theo Ngô Thanh Tùng, triệu chứng nổi hạch cổ là 53,7% [8]; Lê Chính Đại: 56,17% [9], Bùi Vinh Quang: 60,3% [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nổi hạch cổ chỉ chiếm 12,0%, chủ yếu là chảy máu mũi và ù tai chiếm 30,0% và 28,0% cũng là do các BN đi khám về các vấn đề Tai Mũi Họng.

Qua nội soi chúng tôi phát hiện được tổn thương đại thể của u vòm có 3 loại là dạng sùi, phôi hợp sùi loét và thể dưới niêm. Trong đó, dạng sùi chiếm tỷ lệ cao nhất là 82,0%, phù hợp với các nghiên cứu khác như Ngô Thanh Tùng (58,9%) [8], Lê Chính Đại (77,17%) [9], Bùi Vinh Quang (85,7%) [6]. Theo các nghiên cứu, rất hiếm gặp dạng loét đơn thuần, tỷ lệ này chỉ chiếm khoảng 1%.

Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ di căn hạch sau hầu chiếm khoảng 70-80%, như Bùi Vinh Quang (2012): 53,1% [6]; Chen (2012): 69,4% [3]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy di căn hạch sau hầu chiếm tỷ lệ thấp hơn (36,8%), có thể do trong nghiên cứu này tỷ lệ sử dụng MRI để phát hiện tổn thương tại vòm và hạch cổ chưa được cao nên còn bỏ sót hạch sau hầu.

Vị trí của di căn hạch cổ thường gặp nữa là hạch nhóm II và III. Theo Ng (2004), tỷ lệ di căn hạch nhóm II là 95,5% [8]; tỷ lệ này theo Lê Chính Đại là 66,41% [9] và theo Bùi Vinh Quang là 83,7% [6]; Ho (2012): 70,4% [7]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự, di căn hạch nhóm II là (86,8%), hạch nhóm III là 7,9%, nhóm I chỉ gặp 5,3%.

Kết quả điều trị

UTVMH thể mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô không biệt hoá có đáp ứng điều trị rất tốt với hoá, xạ trị. Như theo nghiên cứu trên BN UTVMH giai đoạn III-IVB, các tác giả cũng cho kết quả tương tự, như Chen (2008): 84,5% [3]; Lê Chính Đại (2007):

74,2% [9]. Tỷ lệ đáp ứng của chúng tôi: Đáp ứng chung: ĐUHT là 92,0%, đáp ứng một phần là 8,0%. Tỷ lệ đáp ứng tại u: ĐUHT 96,0%, đáp ứng một phần 4,0%. Tỷ lệ đáp ứng tại hạch: ĐUHT là 95,0%, đáp ứng một phần là 5,0%.

Độc tính của phác đồ

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu khác, có tỷ lệ độc tính độ 3-4 thấp hơn so với các độ khác: hạ bạch cầu gặp ở 62,0% số BN, chủ yếu là độ 2 (32,0%), độ 3 gặp 18,0% và không có độ 4. Với hạ bạch cầu hạt gặp ở 46,0%, chủ yếu gặp độ 1 (28,0%), độ 2 là 10,0% và độ 3 là 8,0%, không có trường hợp độ 4. Thiếu máu gặp ở 34,0%, trong đó chủ yếu gặp thiếu máu độ 1 (32,0%). Tương đương nghiên cứu của Jagdis (2014): hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu: 4,4%; 3,6% so với 6,7% và 0%; Tao (2014) hạ bạch cầu, thiếu máu, hạ tiểu cầu: 8,2%; 2,7%; 6,8% so với 6,2%; 0%, 3,7% (p=0,312; 0,233; 0,583).

Các độc tính muộn khác cũng gặp chủ yếu ở độ 2 do sử dụng kỹ thuật xạ IMRT nên các biến chứng muộn cũng được khống chế nhiều.

5. Kết luận

UTVMH gặp ở cả hai giới, trong đó nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ 1,9/1. Độ tuổi hay gặp nhất là độ tuổi 40-59 (26,22%). Triệu chứng cơ năng đầu tiên và khám lâm sàng hay gặp nhất là chảy máu mũi, ù tai chiếm 30,0% và 28,0%. Thời gian từ khi phát hiện bệnh đến khi nhập viện chủ yếu dưới 3 tháng (71,0%).

Tỷ lệ đáp ứng chung: ĐUHT là 92,0%, đáp ứng một phần là 8,0%. Tỷ lệ đáp ứng tại u: ĐUHT 96,0%, đáp ứng một phần 4,0%. Tỷ lệ đáp ứng tại hạch: ĐUHT là 95,0%, đáp ứng một phần là 5,0%.

Độc tính đối với hệ tạo huyết độ 3: Giảm bạch cầu là 18,0%; giảm bạch cầu hạt là 8,0%. Độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3: Viêm da là 4,0%; viêm niêm mạc là 18,0%; nôn là 6,0%. Không gặp độ 4. Biến chứng muộn: khô miệng độ 3 là 18,0%. khít hàm độ 1-2 là 18,0%; xơ hóa da độ 1-2 là 48,2%. Các biến chứng muộn không gặp độ 4.

Tài liệu tham khảo

1. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
2. Chua ML, WJ, Hui EP, Chan AT (2016) *Nasopharyngeal carcinoma*. Lancet.
3. Chen L, Mao YP, Xie FY, Liu LZ, Sun Y, Tian L, Tang LL, Lin AH, Li L, Ma J (2012) *The seventh edition of UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma is prognostically useful for patients treated with intensity-modulated radiotherapy from an endemic area in China*. Radiother. Oncol 104: 331-337.
4. Bing-Jian Feng (2013) *Descriptive, environmental and genetic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma*. *Nasopharyngeal Carcinoma: Keys for Translational Medicine and Biology*. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, NewYork 778: 23-41.
5. Wei KR, Yu YL, Yang YY, Ji MF, Yu BH, Liang ZH, Reng X (2010) *Epidemiological trends of nasopharyngeal carcinoma in China*. Asian Pac J Cancer Prev 11(1): 29-32.
6. Quang BV (2012) *Nghiên cứu điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0) bằng hóa xạ trị gia tốc 3 chiều (3D) theo hình dạng khối u*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Xu T, Hu C, Wang X, Shen C (2011) *Role of chemoradiotherapy in intermediate prognosis nasopharyngeal carcinoma*. Oral Oncol 47(5): 408- 413.
8. Ngô Thanh Tùng (2015) *Ung thư vòm mũi họng. Xạ trị một số bệnh ung thư đầu mặt cổ*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 95-127.
9. Lê Chính Đại (2007) *Nghiên cứu điều trị phối hợp hóa-xạ trị và xạ trị đơn thuần bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0)*. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
10. Chen Y, Liu MZ, Liang SB, Zong JF, Mao YP, Tang LL, Guo Y, Lin AH, Zeng XF, Ma J (2008) *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 71(5): 1356-1364.