

Đánh giá độc tính viêm niêm mạc miệng do xạ trị ngoài ung thư vòm hầu

Radiation-induced oral mucositis in nasopharyngeal cancer

Lâm Đức Hoàng, Trần Anh Hải Hà
Phạm Thị Kim Phấn, Nguyễn Thị Kim Hồng

Bệnh viện Ung bướu TP Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định mức độ và các yếu tố ảnh hưởng đến độc tính viêm niêm mạc miệng cấp do xạ trị ngoài ung thư vòm hầu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả. Bệnh nhân ung thư vòm hầu giai đoạn I đến IVa được xạ trị ngoài triệt để có hay không hoá xạ đồng thời tại Khoa Xạ trị Đầu cổ - Tai Mũi Họng - Hàm Mặt, Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh từ 01/02/2022 đến 31/10/2022. Bệnh nhân được đánh giá độc tính viêm niêm mạc miệng cấp mỗi tuần từ lúc bắt đầu xạ trị theo thang đo của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ 4.0. Các biến số liên quan đến bệnh nhân và giai đoạn bệnh, phương pháp điều trị được ghi nhận thông qua hồ sơ bệnh án. **Kết quả:** Mẫu nghiên cứu gồm 126 bệnh nhân, ghi nhận 100% trường hợp có viêm niêm mạc miệng trong suốt quá trình điều trị, trong đó tỉ lệ viêm niêm mạc miệng độ 1, độ 2, độ 3 lần lượt là 25,4%, 68,3% và 6,3%. Đa số các trường hợp viêm niêm mạc miệng bắt đầu xuất hiện từ tuần thứ hai, mức độ viêm niêm mạc miệng tăng dần về các tuần cuối của quá trình xạ trị. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có mối liên hệ giữa viêm niêm mạc miệng do xạ trị với các yếu tố liên quan đến bệnh nhân như tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc lá, đái tháo đường, BMI trước điều trị, xếp hạng bướu, xếp hạng hạch, giai đoạn bệnh hay các yếu tố liên quan đến điều trị như hoá xạ trị đồng thời, liều trung bình hốc miệng, liều tối đa hốc miệng, liều trung bình tuyến mang tai. Ngược lại, nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ viêm niêm mạc miệng độ 3 ở nhóm xạ trị kỹ thuật 3D cao hơn so với nhóm IMRT ($p=0,003$) và sụt cân $> 5\%$ trọng lượng cơ thể có tỉ lệ viêm niêm mạc độ 2 và độ 3 cao hơn nhóm sụt cân $\leq 5\%$ ($p=0,021$). **Kết luận:** Viêm niêm mạc miệng là độc tính cấp gặp ở hầu hết bệnh nhân xạ trị ngoài ung thư vòm hầu. Kỹ thuật xạ trị và mức độ sụt cân là hai yếu tố ảnh hưởng đến mức độ viêm niêm mạc do xạ trị ngoài ung thư vòm hầu.

Từ khoá: Viêm niêm mạc miệng cấp, ung thư vòm hầu, hoá xạ trị đồng thời.

Summary

Objective: In this study, we aimed at evaluating the frequency and potential risk factors affecting acute radiation-induced oral mucositis in nasopharyngeal cancer. **Subject and method:** A descriptive cross-sectional study. Between February and October 2022, one hundred twenty six patients with nasopharyngeal cancer stage I to IVa received radical external radiation therapy with or without concurrent chemoradiotherapy. They were evaluated for mucositis toxicity according to the NCI-CTC 4.0 every week from the start of radiation therapy. The variables related to the patient and the stage of the disease, the treatment method are recorded through the medical records. **Result:** All patient developed oral mucositis (grade 1 in 25.4%, grade 2 in 68.3% and grade 3 in 6.3%). Most cases of oral mucositis

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 13/4/2023

Người phản hồi: Trần Anh Hải Hà, Email: trananhhaiha@gmail.com - Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

manifested from the second week, gradually increased in grades and frequency towards the last weeks of radiation therapy. In our study, neither patient-related factors such as age, gender, smoking status, diabetes mellitus, BMI before treatment, stage nor treatment-related factors such as concurrent chemoradiotherapy, oral cavity mean dose, oral cavity max dose, mean dose of both parotids were related with radiation-induced oral mucositis. In contrast, this study found that the rate of grade 3 oral mucositis in 3D radiation technique was higher than in the IMRT group ($p=0.003$) and body weight loss over 5% was the risk factor for severe oral mucositis ($p=0.021$). *Conclusion:* Oral mucositis is the acute toxicity seen in most patients receiving external radiation therapy for nasopharyngeal cancer. Radiotherapy technique and body weight loss are two factors that influence the grade of mucositis in nasopharyngeal cancer.

Keywords: Radiation-induced oral mucositis, chemoradiation therapy, nasopharyngeal cancer.

1. Đặt vấn đề

Ung thư vòm hầu là loại ung thư ít gặp trên thế giới, tỉ lệ lưu hành chung cho cả hai giới khoảng 1,2/100.000 dân. Tuy nhiên, suất độ ung thư vòm hầu rất khác nhau giữa các vùng địa lý và chủng tộc, trong đó, Việt Nam đứng thứ 5 trên thế giới về số ca mắc mới. Ở Việt Nam, ung thư vòm hầu đứng thứ 9 về suất độ và là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư vùng đầu cổ [1]. Điều trị ung thư vòm hầu đòi hỏi sự kết hợp đa mô thức, trong đó xạ trị là phương thức chính yếu trong hầu hết các giai đoạn, mang lại lợi ích về kiểm soát tại chỗ tại vùng, tuy nhiên cũng gây nên những độc tính làm ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Viêm niêm mạc miệng là biến chứng cấp tính thường gặp nhất ở bệnh nhân xạ trị vùng đầu cổ, làm giảm khả năng ăn uống và giao tiếp của bệnh nhân, tăng thời gian nằm viện và chi phí điều trị^[2]. Tình trạng viêm niêm mạc miệng do xạ trị bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố liên quan đến bệnh nhân, bệnh nền đi kèm và yếu tố liên quan điều trị như phác đồ hoá xạ đồng thời, tổng liều, phân liều và kỹ thuật xạ trị. Việc xác định các yếu tố nguy cơ, từ đó phòng ngừa, phát hiện và xử trí kịp thời viêm niêm mạc miệng là việc làm cấp thiết. Hiện tại, có nhiều hướng dẫn xử trí viêm niêm mạc miệng do xạ trị, tuy nhiên tính đồng thuận giữa các trung tâm chưa cao. Đa số các nghiên cứu hiện tại tập trung vào vấn đề điều trị ung thư, việc nghiên cứu về độc tính viêm niêm mạc miệng ở bệnh nhân xạ trị ngoài vòm hầu vẫn chưa được quan tâm đúng mức.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân ung thư vòm hầu được chẩn đoán và điều trị tại khoa Xạ trị Đầu cổ - Tai Mũi Họng - Hàm Mặt, Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ ngày 01/02/2022 đến ngày 31/10/2022 thỏa tiêu chí chọn bệnh sau:

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Carcinôm tế bào gai sừng hóa hoặc carcinôm không sừng hóa hoặc carcinôm không biệt hóa của vòm hầu.

Giai đoạn I đến IVa theo AJCC 8.

Bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị ngoài triệt để với tổng liều 66-70Gy/phân liều 2,12-2,2Gy có hay không hoá xạ đồng thời với cisplatin liều thấp mỗi tuần ($30\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần} \times 6$ chu kỳ).

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.

Bệnh nhân tuân thủ điều trị và theo dõi trong quá trình xạ trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

Ung thư vòm hầu tái phát hoặc kèm theo ung thư nguyên phát thứ hai.

Bệnh nhân có tiền căn xạ trị vùng đầu cổ.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Công cụ đo lường

Đánh giá mức độ viêm niêm mạc miệng do xạ trị theo thang đo của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ bản 4.0.

Phương pháp phân tích dữ liệu

Số liệu sẽ được mã hóa, nhập liệu và phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản 25.0.

Mối tương quan giữa các biến số được dùng phép kiểm Chi bình phương hay Fisher exact cho biến định tính và phép kiểm T-Student hay ANOVA cho biến định lượng, với chỉ số $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê

3. Kết quả

Đặc điểm lâm sàng và điều trị

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 126 trường hợp thoả tiêu chí chọn bệnh, kết quả về đặc điểm lâm sàng và đặc điểm điều trị được ghi nhận trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và điều trị

Đặc điểm		n (%)
Tuổi (trung bình ± độ lệch chuẩn)		50 ± 11
Giới	Nam	94 (74,6)
	Nữ	32 (26,4)
Hút thuốc lá	Có	51 (40,5)
	Không	75 (59,5)
BMI trước điều trị	Nhẹ cân	71 (56,3)
	Bình thường	27 (21,4)
	Thừa cân	28 (22,2)
Giai đoạn bệnh	I	4 (3,2)
	II	33 (26,2)
	III	32 (25,4)
	IV	57 (45,2)
Hoá xạ trị đồng thời	Có	51 (40,5)
	Không	75 (59,5)
Kỹ thuật xạ trị	3D	45 (36)
	IMRT	81 (64)

Trong 126 trường hợp được nghiên cứu, ghi nhận tuổi trung bình là 50 tuổi, nam giới chiếm đa số với 74,6%. Tỷ lệ bệnh nhân nhẹ cân trước điều trị chiếm đa số với 56,3%.

Hơn 70% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi được xếp giai đoạn III-IV, trong đó tỷ lệ hoá xạ trị đồng thời là 40,5%. Trong 126 trường hợp

được nghiên cứu, có 81 bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT, chiếm 64%.

Độc tính viêm niêm mạc miệng cấp

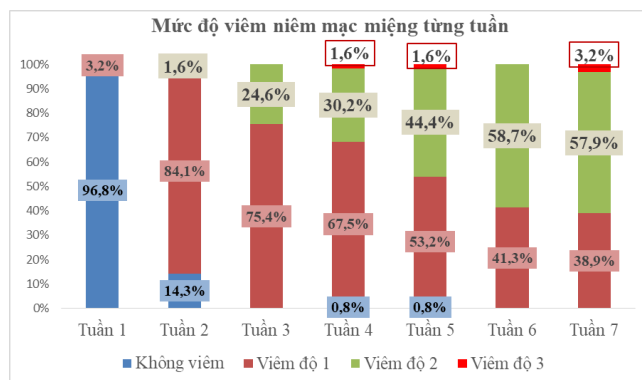
Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 100% bệnh nhân có viêm niêm mạc miệng trong quá trình điều trị, trong đó viêm độ 2 chiếm nhiều nhất với 68,3% và có 8 trường hợp viêm niêm mạc độ 3 chiếm 6,3%, không ghi nhận trường hợp nào viêm độ 4 trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 2. Phân bố theo độc tính viêm niêm mạc miệng cấp

Mức độ viêm cao nhất	Số ca	Tỉ lệ %
Độ 1	32	25,4
Độ 2	86	68,3
Độ 3	8	6,3
Tổng	126	100

Độc tính viêm niêm mạc miệng cấp theo tuần

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các trường hợp viêm niêm mạc miệng bắt đầu xuất hiện từ tuần thứ hai với viêm độ 1 chiếm 84,1%. Càng về các tuần cuối của quá trình xạ trị, mức độ viêm tăng dần đạt đến 45% bệnh nhân có viêm độ 2 vào tuần thứ năm và gần 60% bệnh nhân có viêm độ 2 ở tuần thứ 6-7 kể từ khi bắt đầu xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 8 trường hợp viêm niêm mạc miệng độ 3, trong đó 2 trường hợp đầu tiên xuất hiện từ tuần thứ tư, rải rác ở các tuần sau đó. Không có trường hợp nào viêm niêm mạc miệng độ 4 trong nghiên cứu này. Tỷ lệ và mức độ viêm niêm mạc miệng cấp được thể hiện qua Biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Mức độ viêm niêm mạc theo tuần

Các yếu tố ảnh hưởng viêm niêm mạc miệng cấp

Các yếu tố liên quan đến bệnh nhân như tuổi, giới tính, hút thuốc lá, BMI trước điều trị và các yếu tố liên quan đến điều trị như giai đoạn, phương

pháp điều trị, kỹ thuật xạ trị được đưa vào phép kiểm mối tương quan với độc tính viêm niêm mạc và được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng độc tính viêm niêm mạc miệng cấp

Yếu tố		Mức độ viêm niêm mạc cao nhất			p
		Độ 1	Độ 2	Độ 3	
Giới tính	Nam	21 (22,3%)	66 (70,2%)	7 (7,4%)	0,321
	Nữ	11 (34,4%)	20 (62,5%)	1 (3,1%)	
Hút thuốc lá	Có	14 (27,5%)	33 (64,7%)	4 (5,3%)	0,74*
	Không	18 (24,0%)	53 (70,7%)	4 (5,3%)	
BMI trước điều trị	Nhẹ cân	17 (23,9%)	49 (69%)	5 (7%)	0,762*
	Bình thường	6 (21,4%)	21 (75%)	1 (7,4%)	
	Thừa cân	9 (33,3%)	16 (59,3%)	2 (6,3%)	
Giai đoạn	I	3 (75%)	1 (25%)	0	0,400*
	II	8 (24,2)	22 (66,7%)	3 (9,1%)	
	III	9 (28,1%)	22 (68,8%)	1 (3,1%)	
	IV	12 (21,1%)	41 (71,9%)	4 (7%)	
Kỹ thuật xạ trị	3D	5 (11,1%)	34 (75,6%)	6 (13,3%)	0,003
	IMRT	27 (33,3%)	52 (64,2%)	2 (2,5%)	
Phương pháp điều trị	Hoá xạ trị đồng thời	11 (21,6%)	36 (70,6%)	4 (7,8%)	0,649*
	Xạ trị đơn thuần	21 (28%)	50 (66,7%)	4 (5,3%)	
Mức độ sụt cân	≤ 5%	20 (37,6%)	31 (58,5%)	2 (3,9%)	0,021
	> 5%	12 (16,4%)	55 (75,3%)	6 (8,3%)	

*p là giá trị của phép kiểm Fisher's Exact

Trong nghiên cứu của chúng tôi kỹ thuật xạ trị và mức độ sụt cân có tương quan có ý nghĩa thống kê với mức độ viêm niêm mạc miệng cấp. Kết quả so sánh liều xạ lên hốc miệng và tuyến mang tai giữa kỹ thuật 3D và IMRT được thể hiện trong Bảng 4. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều xạ trung bình hốc miệng của kỹ thuật 3D và IMRT xấp xỉ nhau với giá trị 40-41Gy, tương tự, không có sự khác biệt về liều tối đa hốc miệng giữa kỹ thuật 3D và IMRT ($p=0,091$). Tuy nhiên, ghi nhận liều trung bình tuyến mang tai (\pm độ lệch chuẩn) ở nhóm bệnh nhân xạ trị bằng kỹ thuật IMRT là $36,5 \pm 6,2$ Gy thấp hơn đáng kể so với nhóm xạ trị bằng kỹ thuật 3D với giá trị $61,4 \pm 14,1$ Gy ($p<0,001$).

Bảng 4. Liều xạ hốc miệng và tuyến mang tai

Cơ quan quý		Trung bình \pm Độ lệch chuẩn		p
		3D	IMRT	
Hốc miệng (Gy)	Dmean	41,8 \pm 10,6	40,3 \pm 5,3	0,401
	Dmax	68,7 \pm 13,4	72,2 \pm 2,7	0,091
Tuyến mang tai	Dmean	61,4 \pm 14,1	36,5 \pm 6,2	<0,001

4. Bàn luận

Mức độ viêm niêm mạc miệng

100% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có viêm niêm mạc miệng trong quá trình điều trị, trong đó tỉ lệ viêm độ 2 chiếm nhiều nhất với 68,3%, kết quả này tương đồng với các tác giả khác.

Bảng 5. Tỉ lệ và mức độ viêm niêm mạc miệng

Nghiên cứu	Giai đoạn	Mức độ viêm niêm mạc miệng cao nhất			Thang điểm
		Độ 1	Độ 2	Độ 3	
Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) [3]	III-IVb	13,2%	69,4%	17,4%	CTCAE 4.0
Trần Thị Kim Phượng (2018) [4]	II	14,5%	61,3%	24,2%	RTOG
Nghiên cứu này	I-IVa	25,4%	68,3%	6,3%	CTCAE 4.0

Viêm niêm mạc miệng và các yếu tố ảnh hưởng

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ viêm niêm mạc miệng độ 2 - độ 3 ở nhóm xạ trị bằng kỹ thuật IMRT thấp hơn so với nhóm xạ bằng kỹ thuật 3D (p=0,003), kết quả này tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Mahmoud (2018), Moon (2016) và các tác giả khác được mô tả trong Bảng 5.

Bảng 6. Các nghiên cứu so sánh mức độ viêm niêm mạc miệng giữa kỹ thuật IMRT và kỹ thuật 3D

Nghiên cứu	n	Giai đoạn	Tỉ lệ viêm niêm mạc độ ≥ 3		Thang điểm	p
			IMRT (%)	3D (%)		
Clavel (2012) [5]	249	III-IV	75%	77%	RTOG	0,33
Ghosh (2015) [6]	59	I-IV	0%	7%	RTOG	0,671
Mahmoud (2018) [7]	54	II-IV	70,8%	90%	RTOG	0,01
Moon (2016) [8]	1237	I-IV	23,5%	11%	RTOG	<0,001
Nghiên cứu này	126	I-IVa	2,5%	13,3%	CTCAE 4.0	0,003

Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận có sự tương quan giữa mức độ sụt cân và mức độ viêm niêm mạc miệng. Tỉ lệ viêm niêm mạc miệng độ 2 trở lên ở nhóm sụt cân > 5% và nhóm sụt cân ≤ 5% lần lượt là 80,6% và 62,4%. Ở các bệnh nhân xạ trị vùng đầu cổ nói chung và xạ trị ung thư vòm hầu nói riêng, bệnh nhân ăn uống kém do khô miệng, mất vị giác, đau miệng, loét miệng trong viêm niêm mạc miệng cấp, dẫn đến việc sụt cân. Bệnh nhân sụt cân, làm giảm lượng đạm trong máu là nguyên nhân gây chậm lành vết loét, từ đó kéo dài thêm tình trạng viêm niêm mạc miệng, tạo thành một vòng luẩn quẩn sụt cân và viêm niêm mạc miệng ở bệnh nhân xạ trị ung thư vòm hầu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về mức độ viêm niêm mạc miệng giữa 2 nhóm hoá xạ trị đồng thời và xạ trị đơn thuần, kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) và Clavel (2012). Tuy nhiên, một vài tác giả khác như Yang (2018) và Aftab (2020) ghi nhận tỉ lệ viêm niêm mạc miệng độ 3 trở lên ở nhóm hoá xạ trị đồng thời cao hơn so với nhóm xạ trị đơn thuần. Sự không tương đồng này có thể do khác biệt về lựa chọn thang điểm đánh giá mức độ viêm niêm mạc miệng giữa các nghiên cứu khác nhau là khác nhau. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Đặng Huy Quốc thịnh (2012) sử dụng cisplatin 30mg/m² da hàng tuần, trong khi đó

nguyên cứu của tác giả Yang (2018) và Aftab (2020) hoá xạ trị đồng thời với cisplatin 80-100mg/m² da mỗi 3 tuần. Phác đồ hoá xạ trị đồng thời mỗi 3 tuần gây biến chứng cấp nhiều hơn phác đồ mỗi tuần đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu.

Bảng 7. Hoá xạ trị đồng thời và viêm niêm mạc miệng

Nghiên cứu	n	Giai đoạn	Tỉ lệ viêm niêm mạc độ ≥ 3		Thang điểm	p
			Hoá xạ trị đồng thời (%)	Xạ trị đơn thuần (%)		
Đ.H.Q.Thịnh (2012) [3]	235	III-IVb	24,8%	9,6%	CTCAE 4.0	0,081
Clavel (2012) [5]	249	III-IV	77%	75%	RTOG	0,33
Yang (2018) [9]	198	II-IVb	38,8%	16,8%	CTCAE 3.0	<0,001
Aftab (2020)[10]	124	II-III	24,2%	8,1%	CTCAE 3.0	0,004
Nghiên cứu này	126	I-IVa	7,8%	5,3%	CTCAE 4.0	0,649

5. Kết luận

Nghiên cứu của chúng tôi rút ra được vài kết luận như sau:

100% bệnh nhân có viêm niêm mạc miệng, độ 2 chiếm nhiều nhất với 68,3%. Tỉ lệ và mức độ viêm tăng dần trong quá trình xạ trị.

Tỉ lệ viêm niêm mạc miệng độ 2 và độ 3 của kỹ thuật IMRT (66,7%) thấp hơn so với kỹ thuật 3D (88,9%).

Sự cân > 5% có tương quan với mức độ viêm niêm mạc.

Tài liệu tham khảo

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2021) *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- Chen YK, Hou HA, Chow JM, Chen YC, Hsueh PR, Tien HF (2011) *The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 30(6): 753-759. doi:10.1007/s10096-010-1148-z.
- Thịnh ĐHQ (2012) *Hóa-xạ trị đồng thời carcinôm vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ-tại vùng*. Đại học Y Dược TP. HCM.
- Trần Thị Kim P (2018) *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn II tại Bệnh viện K*.
- Clavel S, Nguyen DH, Fortin B et al (2012) *Simultaneous integrated boost using intensity-modulated radiotherapy compared with conventional radiotherapy in patients treated with concurrent carboplatin and 5-fluorouracil for locally advanced oropharyngeal carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(2): 582-589. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.061
- Ghosh-Laskar S, Yathiraj PH, Dutta D et al (2016) *Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results*. Head Neck 38(1): 1481-1487. doi:10.1002/hed.24263.
- Mahmoud M Abdallah SAA, Doaa A Mohammed, Ahmed M Gaballah (2018) *Three-dimensional conformal versus intensity modulated radiation therapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma*. The Egyptian Journal of Hospital Medicine 71(7): 3492-3499.
- Moon SH, Cho KH, Lee CG, Keum KC, Kim YS, Wu HG, Kim JH, Ahn YC, Oh D, Lee JH (2016) *IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: Survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROG*

- 11-06). *Strahlenther Onkol* 192(6):377-385. English. doi: 10.1007/s00066-016-0959-y.
9. Yang Q, Zhao TT, Qiang MY et al (2018) *Concurrent Chemoradiotherapy versus Intensity-modulated Radiotherapy Alone for Elderly Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Pre-treatment Epstein-Barr Virus DNA: A Cohort Study in an Endemic Area with Long-term Follow-up*. *J Cancer* 9(17): 3023-3031. doi:10.7150/jca.26145.
10. Aftab O, Liao S, Zhang R et al (2020) *Efficacy and safety of intensity-modulated radiotherapy alone versus intensity-modulated radiotherapy plus chemotherapy for treatment of intermediate-risk nasopharyngeal carcinoma*. *Radiat Oncol* 15(1): 66. doi:10.1186/s13014-020-01508-4.