

Avaliação dos fatores clínicos e do tratamento em pacientes com carcinoma indiferenciado da nasofaringe

Helma Maria Chedid¹, Sergio Altino Franzi²,
Rogério Aparecido Dedivitis³

Assessment of clinical and therapeutic factors in patients with nasopharyngeal undifferentiated carcinoma

Palavras-chave: carcinoma indiferenciado, nasofaringe, quimioterapia, radioterapia.
Keywords: nasopharynx, carcinoma, chemotherapy, radiotherapy.

Resumo / Summary

O carcinoma de nasofaringe é neoplasia rara, com incidência maior em países do Sudeste Asiático. **Objetivo:** Avaliar dados demográficos, clínicos, terapêuticos e prognósticos do carcinoma indiferenciado de nasofaringe em um serviço de referência. **Casística e Método:** Estudo retrospectivo de 46 pacientes, de janeiro de 1978 a agosto de 2000. Nenhum paciente foi previamente tratado e não apresentava tumor sincrônico e metástase à distância. **Resultados:** A idade variou de 14 a 78 anos (média, 46), sendo 35 (76%) pacientes masculinos. Todos eram de etnia caucasiana ou afro-brasileira. O tempo de história variou de 1 a 48 meses (média, 7), sendo 47% tabagistas e 33% etilistas. O sintoma mais relatado foi a presença de nódulo no pescoço (34 pacientes). Quanto ao estadiamento clínico, 22 foram estadiados como T1/T2 e 24 como T3/T4, enquanto 24 foram classificados como N2 e 16, N3. O tratamento instituído com finalidade curativa foi a radioterapia, associada à quimioterapia concomitante nos estádios III e IV. Dos 27 pacientes com seguimento após o tratamento inicial, 52% apresentavam-se vivos e livres de doença há três anos. **Conclusão:** Os pacientes eram de estágio clínico avançado, com sobrevida livre de doença em três anos de 52%.

The nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a rare cancer with a high incidence in Southern Asia. **Aim:** to study the demographic, clinical, therapeutic, and prognostic factors of nasopharyngeal undifferentiated carcinoma in a reference service. **Materials and methods:** A retrospective study was made of 46 patients from January 1998 to August 2000. The patients had no previous treatment and did not present any evidence of synchronous tumors or distance metastases. **Results:** The age ranged from 14 to 78 years (mean = 46 years); 35 (76%) patients were male. All patients were Caucasian or African-Brazilian. The onset of initial symptoms ranged from 1 to 48 months (mean = 7 months); 47% of the subjects smoked tobacco and 33% consumed alcoholic beverages. A lump in the neck was the most frequent symptom (34 patients). Twenty-two patients were clinically staged as T1/T2 and 24 patients as T3/T4; 24 patients were classified as N2, and 16 patients were staged as N3. Curative treatment consisted of radiotherapy and simultaneous chemotherapy in clinical stages III and IV. Of 27 patients that were monitored, 52% were alive with no evidence of disease after three years. **Conclusion:** All patients were in advanced clinical stages of the disease. The three-year disease-free survival rate was 52%.

¹ Especialista em Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis - Hospfel, São Paulo; Cirurgiã do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis - Hospfel, São Paulo.

² Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-Graduação em Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Docente do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis - HOSPHEL, São Paulo.

³ Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis - HOSPHEL, São Paulo.
Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da UNIFESP - Escola Paulista de Medicina, Docente do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis - HOSPHEL, São Paulo; Professor Titular de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Metropolitana de Santos; Titular do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Fundação Lusíada. Santos.

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis - HOSPHEL, São Paulo.

Endereço para correspondência: Rua Cônego Xavier 276 São Paulo SP 04231-030.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 1 de abril de 2007. cod. 3950

Artigo aceito em 22 de julho de 2007.

INTRODUÇÃO

A incidência do carcinoma de nasofaringe é rara em todo o mundo, porém, é um dos tumores malignos mais freqüentes nas populações do Sudeste Asiático. As maiores incidências são observadas em esquimós moradores do Alasca e Groenlândia e Tunísia. Mesmo entre os asiáticos que migraram aos países do Ocidente, a incidência ainda é maior do que na população de caucasianos^{1,2}. A etiologia ainda é desconhecida. Há várias hipóteses, tais como fatores genéticos relacionados ao genótipo viral HLA-A2 e HLA-Bsin²; infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV); alterações cromossômicas identificadas e fatores culturais associados à maior ingestão de peixes e alimentos em conserva ricos em nitrosamidas, que é um conhecido fator carcinogênico ambiental^{3,4}. O vírus de Epstein-Barr (EBV) encontra-se presente em células tumorais dos pacientes através de sinal do RNA⁵, sugerindo o estudo do sangue periférico, em áreas endêmicas da doença, para a detecção de anticorpos antivírus Epstein-Barr (EBV). Ao contrário de outros sítios de neoplasias malignas em cabeça e pescoço, tabagismo e etilismo parecem ser fatores de importância menor na carcinogênese desses tumores. O prognóstico dos carcinomas de nasofaringe associa-se a fatores como o estadiamento clínico inicial e os subtipos histológicos³.

A incidência ocorre em qualquer faixa etária, com predomínio dos 50 aos 60 anos, sendo mais freqüente no gênero masculino. Em algumas regiões do Sudeste da China, a incidência é de 10 a 20 por 100 mil habitantes no gênero masculino e de 5 a 10 por 100 mil no feminino⁶.

O diagnóstico da neoplasia freqüentemente é realizado em fase avançada, com sintomas e sinais de invasão de base de crânio e acometimento de pares de nervos cranianos⁷. Os sintomas iniciais prodrômicos da doença são raros e constituem-se de obstrução nasal, cefaléia, surdez e otite média. Em fases mais avançadas da doença, a invasão de estruturas próximas à base do crânio pelo tumor primário provoca acometimento mais freqüente do ramo maxilar do nervo trigêmeo e o nervo abducente⁷.

A incidência de metástase cervical na apresentação inicial é alta e costuma ser o primeiro sinal clínico da doença em 44% a 57% dos casos. Nos carcinomas indiferenciados, a bilateralidade de linfonodos cervicais atinge 50% dos casos⁸. Em estudo de mais de 5.000 pacientes com carcinoma de nasofaringe, encontraram-se 29% de metástase à distância e 17% destes com apresentação exclusiva em sítios a distância⁹.

Em relação ao tratamento inicial de escolha, é preferencialmente a radioterapia nos tumores de estádios iniciais e a associação com quimioterapia em tumores de estádios avançados^{10,11}, sendo reservada a cirurgia de resgate para as metástases cervicais volumosas. A cirurgia de resgate nos tumores primários persistentes ou recorrentes tem indicação limitada.

O objetivo deste estudo foi a avaliação dos resultados oncológicos do tratamento do carcinoma de nasofaringe em um período de 20 anos em um serviço de referência em cabeça e pescoço.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Esse estudo retrospectivo foi realizado através do levantamento de prontuários médicos de 46 pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma indiferenciado de nasofaringe, no período de janeiro de 1978 a agosto de 2000. O estudo foi aprovado pelo número 550 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Os critérios de inclusão foram pacientes sem tratamento prévio pela doença; diagnóstico histopatológico confirmado; ausência de outras neoplasias simultâneas sincrônicas; ausência de metástase à distância à apresentação clínica inicial; e tratamento inicial com intuito curativo; e os pacientes com comprovação histopatológica de carcinoma indiferenciado no período de 1978 a 1985, haja vista que até o ano de 1985 o exame de imunohistoquímica não era disponível na instituição.

O diagnóstico da doença foi realizado através do exame loco-regional e exames complementares, tais como a nasofibrolaringoscopia e a tomografia computadorizada de face. Todos os casos de carcinoma indiferenciado de nasofaringe foram diagnosticados através de exame anatomopatológico (coloração H-E) e reação de imunohistoquímica para confirmação diagnóstica, através de biópsia colhida da lesão na nasofaringe, seja pela rinoscopia posterior ou através da endoscopia naso-sinusal.

A radioterapia utilizada foi a teleterapia (unidade de cobalto e acelerador linear). A dose de radioterapia variou de 65 a 75Gy no tumor primário, sendo fracionada em 1,8Gy/dia, em cinco dias da semana. As cadeias linfonodais cervicais receberam uma dose mínima de 45Gy a 50Gy.

A quimioterapia concomitante à radioterapia foi realizada com a cisplatina (CDDP) na dose de 100 mg/m²/semana, em infusão intravenosa de uma hora. Em apenas um caso a quimioterapia foi administrada via intra-arterial.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade de acometimento da doença; gênero; etnia; apresentação clínica do paciente no momento do seu diagnóstico, tempo de história clínica desde o primeiro sintoma ou sinal até a visita ao especialista; tratamento inicial instituído; e recidivas locais, regionais e metástases à distância.

RESULTADOS

A idade dos pacientes tratados de carcinoma indiferenciado de nasofaringe variou de 14 a 78 anos, com uma média de 46 anos. Quanto ao gênero, 35 (76%) pacientes eram masculinos e 11 (23%), femininos. Em todos os pacientes avaliados, a etnia era caucasiana ou

afro-brasileira; sem nenhum descendente de indivíduos de etnia amarela.

O tempo entre a apresentação dos primeiros sintomas e a consulta ao especialista foi de sete meses, variando de um a 48 meses. Quanto aos hábitos de tabagismo e etilismo, 47% eram tabagistas e 33% eram etilistas.

Em relação aos sintomas mais comumente relatados pelos pacientes, a presença de um nódulo no pescoço foi relatada em 34 deles, seguida de episódios de sangramento nasal em 10; obstrução nasal em sete e dor e perda ponderal em três pacientes.

O estadiamento clínico foi baseado na classificação internacional dos tumores (AJC-UICC), sendo que todos os 46 pacientes foram reestadiados de acordo com a última revisão realizada em 2002. Em relação ao tumor primário, 10 casos eram T1; 12 casos T2; oito casos T3 e 16 casos T4. Em relação aos linfonodos metastáticos cervicais, cinco pacientes foram classificados em N0; sete em N1; nove em N2; e 25 em N3. Quanto ao estágio clínico (EC), nenhum paciente era de EC I e II, 16 pacientes eram de EC III e 30 eram de EC IV. Ao exame loco-regional, em 13 (28,2%) pacientes foram identificadas lesões no teto da nasofaringe. Em 24 (52,1%) pacientes, a lesão localizava-se na parede lateral. Nos nove (19,5%) pacientes restantes, a lesão primária não foi localizada durante o exame médico, sendo diagnosticada através de exames complementares.

O exame físico inicial sugeria tumor primário avançado, com invasão de base de crânio e/ou intracraniana em um total de sete (15,2%) pacientes, sendo observada paralisia do VI par de nervo craniano em três (6,5%); paralisia do IX par craniano em dois (4,3%); e paralisia do X par craniano em dois (4,3%) pacientes. Desses sete pacientes, não foram observadas paralisias de mais de um par de nervo craniano.

O tratamento instituído em todos os pacientes foi a radioterapia externa convencional; sendo que em seis (13%) casos, foi associada à quimioterapia concomitante. Em um (16,6%) caso de quimioterapia concomitante, a administração foi intra-arterial, enquanto em cinco (83,4%) casos foi indicada a quimioterapia intravenosa sistêmica.

A dose de radioterapia no tumor primário variou de 60 a 70Gy e nas cadeias linfáticas cervicais, de 34 a 50Gy. Em três dos quatro pacientes submetidos ao resgate do pescoço, foi realizada uma dose complementar (boost) no campo esvaziado no pós-operatório.

Dos 46 pacientes, foi realizado seguimento em 27 (58,7%) deles. Desses 27 pacientes, quatro (14,8%) foram submetidos à cirurgia de resgate no pescoço, pela persistência ou recidiva de linfonodo cervical palpável.

As metástases à distância foram diagnosticadas em sete (25,9%) pacientes durante o seguimento em 296 meses, apresentando controle loco-regional da doença e com acometimento de cérebro, ossos, pulmão e pele.

Dentre os 27 pacientes com seguimento após o

tratamento inicial, 52% apresentavam-se vivos e livres de doença há três anos, ou seja, a sobrevida livre de doença foi de 52% (Figura 1).

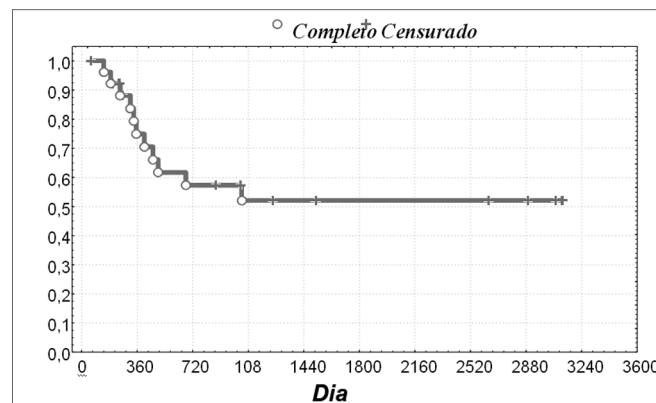


Figura 1. Distribuição da sobrevida livre de doença dos pacientes portadores de carcinoma indiferenciado de nasofaringe.

DISCUSSÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o carcinoma de nasofaringe é dividido em três tipos: tipo 1: carcinoma epidermóide ocorrendo predominantemente na população em idade adulta; tipo 2: carcinoma não-queratinizado e tipo 3: carcinoma indiferenciado. O tipo 1 corresponde a menos de 5% dos casos em áreas endêmicas, enquanto acomete 25% dos pacientes em áreas não-endêmicas. Quanto à resposta ao tratamento, o tipo 1 é menos rádio-sensível do que os demais e apresenta prognóstico ruim⁸.

Em nosso estudo, a faixa etária foi predominantemente na 5ª. década, não apresentando uma distribuição bimodal, ou seja, com um primeiro pico de incidência em adolescência e adultos jovens. Outro fator etiológico que difere da literatura é a etnia, sendo que a quase totalidade era caucasiana, sem ascendência amarela^{12,13}. Tal fato coincide com o National Cancer Institute (EUA), que demonstrou uma incidência do carcinoma de nasofaringe maior em indivíduos caucasianos e negros na idade adulta jovem em relação aos pacientes asiáticos¹⁴.

No carcinoma epidermóide das vias aéreas digestivas superiores, o tabaco e o álcool são fatores etiológicos importantes. Entretanto, nas neoplasias malignas indiferenciadas da nasofaringe, o tabaco e o álcool são menos frequentes e não são considerados fatores etiológicos¹⁵.

As modalidades terapêuticas preferenciais nos carcinomas de nasofaringe são a radioterapia e a quimioterapia. A radioterapia é a principal modalidade terapêutica nos tumores iniciais. Nos estádios clínicos avançados, associa-se a quimioterapia concomitante^{10,16}.

Atualmente, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética assumem papel relevante no pla-

nejamento da radioterapia nos tumores de nasofaringe. Assim, em estudo 275 exames de ressonância magnética encontrou-se extensão de metástases ao espaço retrofaringeo em 63,6%¹⁷, fato de importância no planejamento terapêutico.

Os efeitos adversos da radioterapia são menores com o advento de outras modalidades além da radioterapia externa convencional, como a braquiterapia e a radioterapia estereotáxica. Os efeitos adversos mais freqüentes são a xerostomia, otite média, trismo e fibrose cervical severa¹⁸.

Em estudo randomizado de 229 pacientes, não se demonstrou melhora nos índices de controle local e regional, em tumores de estádios clínicos avançados, ao utilizar-se radioterapia isolada ou quimioterapia adjuvante¹⁹. Entretanto, outro estudo randomizado do Intergroup Study 0099 demonstrou melhores índices de remissão da doença com a utilização de quimioterapia concomitante à radioterapia nos tumores em estádios clínicos avançados, com tempo livre de doença a três anos de 69% versus 24% com a radioterapia isolada¹⁰.

Por sua vez, o Asian Oceanian Clinical Oncology Association não demonstrou benefícios com a utilização de quimioterapia neoadjuvante à radioterapia em carcinomas de nasofaringe avançados. Entretanto, observaram uma menor incidência das recidivas locais e regionais, sem alteração do tempo livre de doença²⁰.

O controle da doença tem resultados variáveis na literatura. Os primeiros resultados publicados em literatura demonstraram índices de controle de 87% em T1; 94% em T2; 68% em T3 e 44% em T4, em relação ao tumor primário²¹. Publicações posteriores demonstraram melhores índices de controle local em tumores de estágio avançado, sendo de 73% e 100% em T3 e 71% e 63% em T4, respectivamente^{22,23}. Quanto ao controle da doença, considerando-se o estágio N, os resultados são semelhantes em diferentes estudos, com índices de controle de 92% e 90% para os N0; 87% e 88% para os N1 e 89% e 82% para os N3, respectivamente^{22,23}.

A recidiva local tem incidência variando de 18% a 58%. O tratamento consiste de re-irradiação ou cirurgia de resgate. A escolha entre ambas é controversa. A re-irradiação apresenta maior potencial de complicações, tais como a necrose cerebral, deficiência hipotálamo-hipofisária, surdez, retinopatia, mielite actínica transversa e disfunção de pares de nervos cranianos. Houve redução das complicações com a utilização da braquiterapia e da radioterapia estereotáxica. O controle da recidiva local com a segunda radioterapia é encontrado somente em 10% a 30% dos casos²⁴.

A recidiva regional, semelhante aos casos de persistência de doença linfonodal com o término de tratamento, apresenta índices de 8% a 34% dos casos. A principal modalidade terapêutica é o esvaziamento cervical de res-

gate, atingindo sucesso em até 66% dos casos. Entretanto, na vigência de controle regional, os pacientes costumam cursar com metástases à distância^{8,23}.

Preconiza-se o esvaziamento cervical após o tratamento inicial em todos os casos de doença linfonodal extensa prévia à radioterapia²⁵. Em uma série de 27 pacientes submetidos ao esvaziamento cervical programado, todos apresentavam linfonodos positivos ao exame anatomopatológico e com ruptura extracapsular em 84% dos casos.

A incidência de metástases hematogênicas é elevada, sendo comum sua ocorrência com o controle loco-regional da doença. A metástase à distância costuma apresentar-se em 5% a 10% dos pacientes no momento do diagnóstico. Os sítios freqüentemente comprometidos são pulmões, seguido de ossos e fígado²⁶. Em estudo de 900 pacientes, observou-se ocorrência de metástases à distância em 22,2% dos casos, durante o seguimento dos pacientes com controle local e regional da doença²⁷.

O tratamento de escolha em nosso serviço é a radioterapia exclusiva nos estádios I e II e associação de quimioterapia concomitante nos estádios III e IV. Neste trabalho, apenas seis casos foram submetidos à quimioterapia concomitante na doença avançada, pois, até o período compreendido no estudo, a quimio-radioterapia em carcinoma de nasofaringe de estádios clínicos III e IV já era preconizada como o tratamento ideal, passando a ser adotada como diretriz terapêutica nesses tumores em data posterior. Para os casos de metástases cervicais volumosas, unilaterais ou bilaterais e que dificultam o planejamento da radioterapia, utilizamos a quimioterapia neoadjuvante de 1 a 3 ciclos, com o intuito de redução do volume das metástases cervicais e, posteriormente, a radioquimioterapia. A indicação de quimioterapia neoadjuvante está alicerçada em alguns trabalhos na literatura que demonstram benefícios com sua utilização, apresentando baixos índices de toxicidade e até aumento no tempo livre de doença²⁸⁻²⁹.

A cirurgia no pescoço é reservada para os casos de linfonodos persistentes; nos casos de metástases volumosas com provável extravasamento extracapsular e que responderam ao tratamento com remissão clínica completa resgate dos linfonodos cervicais, principalmente nos casos N3 e o esvaziamento cervical de resgate nas recidivas.

CONCLUSÃO

A distribuição do carcinoma indiferenciado não obedeceu ao padrão de distribuição bimodal em faixas etárias. A distribuição do carcinoma indiferenciado não obedeceu ao padrão de distribuição bimodal em faixas etárias. Todos os pacientes tratados eram de estágio clínico avançado (III e IV), apresentando sobrevida livre de doença em 3 anos de 52%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper JS, Cohen R, Stevens RE. A comparison of staging systems for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;83:213-9.
2. Dickson RI. Nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of 209 patients. *Laryngoscope* 1981;91(3):333-54.
3. Marks JE, Philips JL, Menck HR. The national cancer data base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;83:582-8.
4. Farrow DC, Vaughan TL, Berwick M, Lynch CF, Swanson CM, Lyon JL. Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Int J Cancer* 1998;78:675-9.
5. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005;365(9476):2041-54.
6. Ho JHC. Nasopharyngeal carcinoma. *Adv Cancer Res* 1972;15:57-92.
7. Turgut M, Erturk O, Saygi S, Ozcan OE. Importance of cranial nerve involvement in nasopharyngeal carcinoma. A clinical study comprising 124 cases with special reference to clinical presentation and prognosis. *Neurosurg Rev* 1998;21(4):243-8.
8. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;26:1-23.
9. Lee AW, Poon YF, Foo W, Law SC, Cheung FK, Chan DK 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(2):261-70.
10. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Furu KK, Cooper J, Vuong T et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1310-7.
11. Lin JC, Liang WM, Jan JS, Jiang RS, Lin AC. Another way to estimate outcome of advanced nasopharyngeal carcinoma-is concurrent chemoradiotherapy adequate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):156-64.
12. Balakrishnan U. An additional younger-age peak for cancer of the nasopharynx. *Int J Cancer* 1975;15:651-7.
13. Shanmugaratnam K, Chan SH, de The G, Goh JE, Khor TH, Simons MJ et al. Histopathology of nasopharyngeal carcinoma: correlations with epidemiology, survival rates and other biological characteristics. *Cancer* 1979;44(3):1029-44.
14. Rickey LM, Olshan AF, George J, Shores CG, Zanation AM, Cannon T et al. Incidence and survival rates for young blacks with nasopharyngeal carcinoma in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(10):1035-40.
15. Ko J, Lui LT, Sheen T, Lou PJ, Hsu MM. Increased mutagen sensibility in patients with head and neck cancer is less pronounced in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:578-81.
16. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000;18(355 Suppl 9208):949-55.
17. Liu LZ, Zhang GY, Xie CM, Liu XW, Ciu CY, Li L. Magnetic resonance imaging of retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma: patterns of spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):721-30.
18. Cengiz M, Ozyar E, Esassolak M, Altun M, Akmansu M, Sen M et al. Assessment of quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients with EORTC QLQ-C30 and H & N 35 modules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1347-53.
19. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, Del Vecchio M, Marubini E, Naya M 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(9):1401-10.
20. Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S et al. Preliminary report of the Asian-Oceania 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. Asian-Oceania Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 1998;83(11):2270-83.
21. Hoppe RT, Golfinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx: eighteen years' experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976;37(6):2605-12.
22. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(4):447-53.
23. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(8):1455-59.
24. Pryzant RM, Wendt CD, Delclos L, Peters IJ. Re-treatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:941.
25. Wei WI, Ho WK, Cheng AC, Wu X, Li GK, Nicholls J et al. Management of extensive cervical nodal metastasis in nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a clinicopathological study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(12):1457-62.
26. Spano JP, Bresson P, Atlan D, Bourhis J, Pignon JP, Esteban C, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an update. *Eur J Cancer* 2003;39(5):2124-35.
27. Hsu MM, Tu SM. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Clinical manifestation and results of therapy. *Cancer* 1983;52(2):362-8.
28. Chua DT, Ma J, Sham JS, Mai HQ, Choy DT, Hong MH, et al. Long-term survival after cisplatin based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005;23:1118-24.
29. Oh JL, Vokes EE, Kies MS, Mittal BB, Witt ME, Weichselbaum RR, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2003;14:564-9.