

này, các nghiên cứu trong tương lai có thể đề xuất các chính sách đối với những lĩnh vực khác trong hoạt động quản lý kháng sinh như can thiệp trong kê đơn, thay đổi phác đồ điều trị, thay đổi trong quá trình điều trị như chuyển từ đường tiêm sang đường uống, giảm liều... và thực nghiệm các chính sách đó bằng việc sử dụng mô hình giả lập. Ngoài ra, không chỉ gói gọn ở hoạt động quản lý sử dụng kháng sinh, việc ứng dụng mô hình giả lập có thể được mở rộng trong công tác quản lý dược nói riêng và quản lý bệnh viện nói chung, trong thực nghiệm các chính sách quản trị tồn kho, quy trình cấp phát thuốc, quy trình khám chữa bệnh... Từ đó có thể đánh giá và lựa chọn các chính sách phù hợp với đơn vị.

V. KẾT LUẬN

Ứng dụng phương pháp mô hình giả lập, nghiên cứu đã đánh giá được tác động dài hạn của hai phiên bản chương trình quản lý kháng sinh pASP và nASP tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới trong thời gian 5 năm. Kết quả phân tích đã cung cấp bức tranh toàn diện về mặt các chỉ số hiệu quả và chi phí trong việc triển khai ASP; đây là cơ sở khoa học giúp nhà quản lý bệnh viện có thể đưa ra quyết định lựa chọn phiên bản phù hợp. Việc ứng dụng mô hình giả lập đã chứng minh được sự tối ưu trong việc điều chỉnh các biến số đầu vào về đặc điểm người bệnh phù hợp với thực tế và tính ứng dụng thực tiễn của phương pháp giúp tiết kiệm nguồn lực của bệnh viện. Từ đó, mở ra hướng ứng dụng mô hình giả lập để đối sánh, lựa chọn các phương án quản lý tối ưu trong hoạt động quản lý bệnh viện nói

chung và hoạt động quản lý sử dụng kháng sinh nói riêng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Minister of Health, Decision No.708/QĐ-BYT** Issuance Of "Manual For Antibiotic Stewardship In Hospitals", Hanoi, 2015 (in Vietnamese).
2. **Minister of Health, Decision No.5631/QĐ-BYT** Issuance Of "Manual For Antibiotic Stewardship In Hospitals", Hanoi, 2020 (in Vietnamese).
3. **N. T. H. Yen, H. P. Thao** (2021), Analyzing The Effectiveness Of Antimicrobial Stewardship Program Through The Day of Therapy indicator At Hospital For Tropical Diseases In Ho Chi Minh City In The Period 2016 - 2020, Vietnam Journal Of Medicine & Pharmacy, No. 19, 2021, pp. 24-29 (in Vietnamese).
4. **A. Al-Omari, A. Al Mutair, S. Alhumaid et al.,** The Impact Of Antimicrobial Stewardship Program Implementation At Four Tertiary Private Hospitals: Results Of A Five-Years Pre-Post Analysis, Antimicrobial Resistance & Infection Control, Vol. 9, No. 1, 2020, pp 95, doi: 10.1186/s13756-020-00751-4.
5. **M. R. Akpan, R. Ahmad, N. A. Shebl et al.,** A Review Of Quality Measures For Assessing The Impact Of Antimicrobial Stewardship Programs In Hospitals, Antibiotics, Vol. 5, No. 1, 2016, pp. 5, doi: 10.3390/antibiotics5010005.
6. **C. A. Chung,** Simulation Modeling Handbook: A Practical Approach, CRC Press, 2003, pp 269 - 277, <https://doi.org/10.1201/9780203496466>.
7. **Politburo, Resolution No. 46/NQ-TW** To The Protection, Care And Improvement Of People's Health In The New Situation, Hanoi, 2005 (in Vietnamese).
8. **Central Committee, Resolution No. 20-NQ/TW** On Enhancement Of Citizens' Health Protection, Improvement, And Care In New Situation, Hanoi, 2017 (in Vietnamese).

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG UNG THƯ Vòm GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ TẠI VÙNG ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ HÓA CHẤT DẪN ĐẦU VÀ HÓA XẠ ĐỒNG THỜI

Phạm Tuấn Anh¹, Nguyễn Hữu Thắng¹

TÓM TẮT

Hóa chất dẫn đầu thêm vào hóa xạ đồng thời đã trở thành điều trị tiêu chuẩn mới trong ung thư vòm giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng trong thời gian

gần đây khi chứng minh được lợi ích về sống thêm. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 48 tuổi, chẩn đoán ung thư vòm giai đoạn III (T3N1M0), được điều trị bằng phác đồ gemcitabine-cisplatin theo sau là hóa xạ đồng thời với kết quả đạt được khả quan. **Từ khóa:** ung thư vòm, hoá chất dẫn đầu, gemcitabine-cisplatin

SUMMARY

A CASE REPORT OF LOCALLY ADVANCED NASOPHARYNGEAL CANCER TREATED WITH INDUCTION CHEMOTHERAPY

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Anh

Email: phamtuananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 18.12.2023

Ngày duyệt bài: 9.01.2024

FOLLOWED BY CONCURRENT CHEMORADIATION

Induction chemotherapy added to concurrent chemoradiation has recently become the new standard treatment in locally advanced nasopharyngeal cancers. We report a case of a 48-year-old female diagnosed with stage III nasopharyngeal cancer (T3N1M0), who was treated with gemcitabine-cisplatin followed by concurrent chemoradiation and achieved a promising result. **Keywords:** nasopharyngeal cancer, induction chemotherapy, gemcitabine-cisplatin

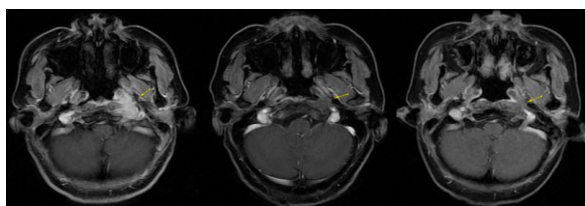
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô vòm (còn gọi là ung thư vòm) là bệnh ung thư chủ yếu của vùng vòm mũi họng, đặc trưng bởi sự phân bố theo vùng địa lý. Bệnh hiếm gặp ở Hoa Kỳ và Tây Âu, tuy nhiên lại là bệnh đặc hữu ở phía Nam Trung Quốc, nơi tỷ lệ mắc bệnh có thể lên tới 25 trường hợp trên 100.000 dân mỗi năm. Các khu vực có nguy cơ trung bình bao gồm Đông Nam Á, Bắc Phi và Trung Đông.¹ Theo GLOBOCAN 2020, trên toàn thế giới có 133.354 ca mắc mới (85,2% thuộc khu vực châu Á) và 80.008 ca tử vong.² Tại Việt Nam, ung thư vòm đứng thứ 9 về tỉ lệ mắc mới (6.040 bệnh nhân) và đứng thứ 7 về tỉ lệ tử vong (3.706 bệnh nhân).³ Xạ trị là phương pháp điều trị chính trong ung thư vòm giai đoạn tại chỗ tại vùng, với cột mốc quan trọng là sự ra đời của kĩ thuật xạ trị điều biến liều. Các bệnh nhân giai đoạn I được điều trị bằng tia xạ đơn thuần, trong khi các bệnh nhân từ giai đoạn II trở lên được hưởng lợi ích về sống thêm với điều trị hóa xạ đồng thời (HXĐT). Với xu hướng tái phát di căn xa hơn là tái phát tại chỗ tại vùng, ung thư vòm giai đoạn III-IVA cần được tăng cường điều trị toàn thân. Các bệnh nhân được điều trị bổ trợ sau hóa xạ đồng thời nhìn chung khó hoàn thành liệu trình theo dự kiến, trong khi điều trị hóa chất dẫn đầu đem lại cơ hội hoàn thành kế hoạch điều trị cao hơn. Hiện nay, nhiều hướng dẫn điều trị của các tổ chức lớn về Ung thư trên Thế giới (như NCCN, ASCO hay CSCO) đều khuyến cáo điều trị hóa chất dẫn đầu trong những trường hợp ung thư vòm giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng (giai đoạn III, IVA).

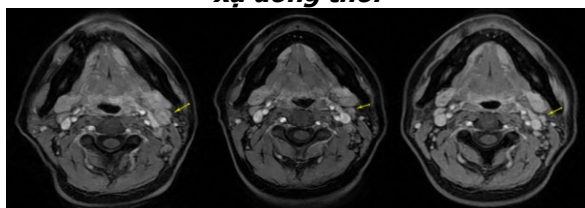
II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 48 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. Bệnh nhân đến khám và nhập khoa Điều Trị A Bệnh viện K với triệu chứng khịt máu mũi số lượng ít, kèm theo ù tai bên trái. Đánh giá thể trạng chung của bệnh nhân tốt, khám hạch ngoại vi thấy hạch cảnh cao bên trái kích thước khoảng 1,5cm, cứng chắc, còn di động được. Bệnh nhân được nội soi tai-mũi-họng, phát hiện

tổn thương u sùi trần vòm lệch trái, tăng sinh mạch, lan ra cửa mũi sau, sinh thiết tổn thương làm giải phẫu bệnh thu được kết quả: Carcinoma vảy không sừng hóa không biệt hóa. Bệnh nhân được chụp phim MRI vùng đầu-cổ, chụp cắt lớp vi tính ngực-bụng và chụp xạ hình xương đánh giá giai đoạn bệnh. MRI ghi nhận khối tổn thương vùng vòm trái kích thước 34x17mm, ngấm thuốc không đồng nhất, thâm nhiễm cơ chân bướm khẩu cái, thân và cánh xương bướm, dốc nền, hạch khoang sau hầu và hạch cảnh cao bên trái, lớn nhất kích thước 15x17mm. Cắt lớp vi tính ngực-bụng và xạ hình xương không ghi nhận tổn thương nghi ngờ thứ phát. Dựa trên thăm khám lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng trên, bệnh nhân được chẩn đoán: Ung thư vòm T3N1M0. Chúng tôi cũng thảo luận và khuyến khích bệnh nhân làm xét nghiệm định lượng nồng độ EBV-DNA trong máu để tiên lượng bệnh, kết quả: 81 copy/ml. Với giai đoạn bệnh như trên, chúng tôi quyết định điều trị ca bệnh này theo phác đồ hóa chất dẫn đầu gemcitabine-cisplatin (3 chu kỳ), sau đó đánh giá lại xét hóa xạ đồng thời. Sau chu kỳ đầu tiên, bệnh nhân dung nạp thuốc ở mức độ trung bình, gặp mệt mỏi và buồn nôn nhẹ sau điều trị 2-3 ngày. Trên xét nghiệm, bệnh nhân có hạ bạch cầu trung tính độ 3 (0,5 G/l). Biến chứng này cũng gặp tới 28% ở nhánh điều trị phác đồ tương tự trong nghiên cứu pha III của Yuan Zhang và cộng sự. Chúng tôi quyết định dự phòng hạ bạch cầu ở các chu kỳ sau bằng Filgrastim. Bệnh nhân hoàn thành 3 chu kỳ hóa chất dẫn đầu thuận lợi, không gặp thêm biến cố nào khác. Lâm sàng bệnh nhân cải thiện rõ rệt, các triệu chứng đau đầu, ù tai, khịt máu mũi biến mất hoàn toàn. Nội soi tai mũi họng chỉ quan sát thấy tổn thương trần vòm lệch trái dày nhẹ. Trên phim MRI đầu cổ, các tổn thương đạt đáp ứng một phần: tổn thương vòm giảm kích thước, còn 11x12mm, các hạch sau hầu và cảnh cao bên trái giảm kích thước, hạch lớn nhất còn 6mm. Bệnh nhân được tiếp tục hóa xạ đồng thời (hóa chất cisplatin 100mg/m² mỗi 3 tuần) theo đúng kế hoạch ban đầu. Trong giai đoạn này, dung nạp điều trị của bệnh nhân kém hơn, bệnh nhân mệt mỏi nhiều hơn, kèm theo viêm loét niêm mạc họng-miệng sau xạ trị 3 tuần. Sau 2 chu kỳ cisplatin, bệnh nhân xin dừng hóa chất. Với liều tích lũy cisplatin trong thời gian xạ trị đạt 200 mg/m², quyết định dừng hóa trị có thể chấp nhận được.



Hình 1: Tổn thương vòm trên MRI trước điều trị, sau hóa chất dẫn đầu và sau hóa xạ đồng thời



Hình 2: Hạch cảnh cao trên MRI trước điều trị, sau hóa chất dẫn đầu và sau hóa xạ đồng thời

III. BÀN LUẬN

Hiện tại, với tỉ lệ mắc và tử vong cao, ung thư vòm tạo gánh nặng bệnh tật lớn tại Việt Nam. Xạ trị là phương pháp nền tảng trong điều trị ung thư vòm tại chỗ tại vùng bởi tính chất nhạy cảm với xạ trị cũng như vị trí giải phẫu không thuận lợi cho phẫu thuật. Xạ trị điều biến liều IMRT là một dấu mốc quan trọng trong điều trị ung thư vòm, vừa làm tăng hiệu quả điều trị, vừa giảm thiểu các biến chứng (khô miệng, khít hàm, tổn thương thùy thái dương) so với với các kĩ thuật xạ trị cũ như kĩ thuật 2D hay 3D.⁴ Những bệnh nhân giai đoạn I chỉ cần điều trị với tia xạ đơn thuần, trong khi những bệnh nhân từ giai đoạn II trở lên đạt được lợi ích sống thêm với phác đồ hóa xạ trị đồng thời. Cisplatin được coi là hóa chất tiêu chuẩn khi phối hợp với xạ trị.⁵ Phác đồ phổ biến là nhất là cisplatin 100 mg/m² mỗi 3 tuần, cisplatin hàng tuần (40mg/m²) cũng được chứng minh cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ.^{6,7} Tổng liều tích lũy tối ưu của cisplatin trong hóa xạ đồng thời nên lớn hơn 200 mg/m².⁸ Trong khi cisplatin chứng minh được lợi ích về kiểm soát tại chỗ tại vùng và di căn xa, hiệu quả của phác đồ hóa xạ đồng thời với carboplatin còn chưa thống nhất.^{9,10} Với những trường hợp không dung nạp được cisplatin, carboplatin cũng là một lựa chọn thay thế chấp nhận được.

Nhiều nghiên cứu cho thấy thất bại trong kiểm soát ung thư vòm giai đoạn tại chỗ tại vùng chủ yếu do di căn xa. Trong một phân tích hồi cứu trên 1.276 bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn II, III được điều trị bằng hóa xạ đồng thời với xạ trị điều biến liều IMRT (512 bệnh nhân)

hoặc xạ 2D (764 bệnh nhân), sự cải thiện về kết quả điều trị (thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS) của kĩ thuật IMRT chủ yếu là do kiểm soát tại chỗ tốt hơn (tỉ lệ sống thêm 5 năm không tái phát tại chỗ là 92,7% so với 86,8%, $p=0,007$), trong khi tỉ lệ sống thêm 5 năm không di căn xa khác biệt không có ý nghĩa thống kê (84% so với 82,6%, $p=0,395$).¹¹ Do đó, tăng cường điều trị toàn thân là cần thiết để nâng cao khả năng kiểm soát di căn xa trong ung thư vòm.

Hóa chất hỗ trợ nhìn chung khó hoàn thành liệu trình theo dự kiến. Trong thử nghiệm pha III của Lei Chen và cộng sự, tỉ lệ bệnh nhân hoàn thành đủ 3 chu kỳ hóa chất hỗ trợ với phác đồ CF (cisplatin 80 mg/m² và fluorouracil 800 mg/m²) sau hóa xạ đồng thời chỉ đạt 63%.¹² Ngược lại, hóa chất dẫn đầu đem lại cơ hội hoàn thành kế hoạch điều trị cao hơn. Một nghiên cứu pha III công bố năm 2019 so sánh giữa hóa xạ đồng thời đơn thuần và phác đồ kết hợp hóa chất dẫn đầu gemcitabine-cisplatin trên 480 bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVB (theo AJCC phiên bản 7) cho thấy gần như toàn bộ các bệnh nhân (96,7%) hoàn thành 3 chu kỳ hóa chất gemcitabine-cisplatin theo kế hoạch và 92% số bệnh nhân dung nạp được ít nhất 2 chu kỳ cisplatin 100mg/m² đồng thời với xạ trị.¹³

Vậy liệu các bằng chứng khách quan có ủng hộ lý thuyết về những ưu điểm của hóa chất dẫn đầu? Trong nghiên cứu pha III đánh giá hiệu quả của phác đồ hóa chất dẫn đầu gemcitabine-cisplatin đề cập ở trên, với thời gian theo dõi trung vị 69,8 tháng, nhóm hóa chất dẫn đầu có thời gian sống thêm toàn bộ (OS) 5 năm cao hơn rõ rệt (87,9% so với 78,8%, tỉ số nguy cơ (HR) 0,51 [95% CI, 0,34-0,78]). Nhóm điều trị hóa chất dẫn đầu gặp tỉ lệ một số độc tính sớm độ 3-4 cao hơn (hạ bạch cầu trung tính 28% so với 10,5%, hạ tiểu cầu 11,3% so với 1,3%, thiếu máu 9,6% so với 0,8%, buồn nôn 23% so với 13,9%, nôn 22,6% so với 13,9%); độc tính trên thận độ 1-2 ở nhóm này cũng thường gặp hơn (19,2% so với 11,4%). Tuy nhiên, tỉ lệ độc tính muộn ở hai nhóm không khác biệt về mặt thống kê (độc tính độ 1-2 là 84,9% ở nhóm hóa chất trước so với 87,8% ở nhóm hóa xạ đồng thời đơn thuần, độc tính độ 3-4 tương ứng là 9,2% và 11,4%), ngoại trừ độc tính thần kinh ngoại vi độ 1-2 (8,8% so với 1,7%).¹⁴ Tương tự, hóa chất dẫn đầu với phác đồ docetaxel-cisplatin-5-FU chỉnh liều (mTPF) theo sau bởi hóa xạ đồng thời cũng chứng minh lợi ích về sống thêm so với hóa xạ đồng thời đơn thuần trong nghiên cứu pha III của Wen-fei Li và cộng sự (tỉ lệ sống thêm 5

năm không tái phát 77,4% so với 66,4%, $p=0,019$; tỉ lệ sống thêm 5 năm là 85,6% so với 77,7%, $p=0,042$), trong khi tỉ lệ biến cố bất lợi giai đoạn muộn không có sự khác biệt.¹⁵ Dữ liệu dài hạn từ nghiên cứu pha III NPC-0501 với trung vị thời gian theo dõi tới 8,4 năm cũng cho thấy, so với phác đồ hóa chất hỗ trợ sau hóa xạ đồng thời, phác đồ hóa chất dẫn đầu đem lại lợi ích về cả PFS (78% so với 62%, $p=0,027$) và OS (84% so với 72%, $p=0,042$) ở những bệnh nhân điều trị với liều xạ tiêu chuẩn mà không làm tăng tỉ lệ độc tính muộn.¹⁶

Cập nhật những thay đổi trong điều trị ung thư vòm giai đoạn tại chỗ tại vùng, chúng tôi đã tiến hành lựa chọn các bệnh nhân phù hợp để điều trị phác đồ hóa chất dẫn đầu theo sau bởi hóa xạ đồng thời, trong đó có ca bệnh chúng tôi báo cáo ở trên. Bệnh nhân của chúng tôi ở giai đoạn T3N1M0, phù hợp với đối tượng bệnh nhân của các nghiên cứu pha III kể trên (giai đoạn III/IVA ngoại trừ T3N0, T4N0). Hai phác đồ hóa chất dẫn đầu được NCCN khuyến cáo hiện nay là gemcitabine-cisplatin (GC) và docetaxel-cisplatin-5-FU chỉnh liều (mTPF) với hiệu quả đã được chứng minh rõ ràng qua các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng. Phác đồ GC có ưu điểm là thời gian mỗi lần truyền ngắn, có thể gói gọn trong ngày, tuy nhiên lịch điều trị ngày 1, 8 mỗi 21 ngày có thể làm ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Phác đồ mTPF tuy có lịch điều trị đơn giản hơn (mỗi 21 ngày) nhưng một lần truyền kéo dài 5 ngày, gây bất tiện cho người bệnh; truyền hóa chất 5-FU kéo dài cũng làm tăng nguy cơ thoát mạch hóa chất, do đó cần cân nhắc đặt buồng tiêm truyền dưới da trong những trường hợp cần thiết. Sau khi thảo luận với bệnh nhân về ưu nhược điểm của từng phác đồ, chúng tôi thống nhất sử dụng hóa chất bộ đôi gemcitabine-cisplatin. Với phác đồ này, các độc tính cấp tính độ 3-4 thường gặp nhất là hạ bạch cầu hạt (28%), viêm niêm mạc (28,9%), nôn (22,6%) và buồn nôn (23%). Do đó, cần lưu ý sử dụng các thuốc dự phòng hạ bạch cầu, các thuốc chống nôn cũng như các thuốc hỗ trợ triệu chứng viêm miệng, triệu chứng dạ dày-ruột một cách thích hợp. Sau khi kết thúc hóa chất dẫn đầu, khả năng dung nạp điều trị trong giai đoạn hóa xạ đồng thời của bệnh nhân cũng có thể bị ảnh hưởng. Vì vậy, tùy từng trường hợp cụ thể, có thể dùng hóa chất sau 2 chu kỳ cisplatin 100 mg/m², hoặc chuyển sang sử dụng phác đồ cisplatin hàng tuần (40mg/m²/tuần x 5-6 tuần), dựa trên cơ sở liều tích lũy cisplatin trong hóa xạ đồng thời nên đạt tối thiểu 200 mg/m².

IV. KẾT LUẬN

Ca lâm sàng của chúng tôi bàn về một trường hợp ung thư vòm giai đoạn III (T3N1M0) được điều trị bằng phác đồ hóa chất dẫn đầu gemcitabine-cisplatin theo sau bởi hóa xạ đồng thời, đạt được đáp ứng khả quan trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Qua ca bệnh này, chúng tôi muốn nhấn mạnh vai trò của hóa chất dẫn đầu trong ung thư vòm giai đoạn tại chỗ tại vùng, cũng như cung cấp thêm một góc nhìn trên thực tế lâm sàng tại bệnh viện chúng tôi về việc lập kế hoạch điều trị, xử lý các biến cố cũng như điều chỉnh lộ trình điều trị một cách linh hoạt sao cho phù hợp với mỗi ca bệnh cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://screening.iarc.fr/doc/BB9>
2. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/4-Nasopharynx-fact-sheet>
3. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets>
4. Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2015;51(11):1041-1046.
5. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):645-655.
6. Lee AWM, Tung SY, Ng WT, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity. *Cancer.* 2017;123(21):4147-4157.
7. Chan ATC, Leung SF, Ngan RKC, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):536-539.
8. Loong HH, Ma BBY, Leung SF, et al. Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiation Oncol.* 2012;104(3):300-304.
9. Huang PY, Cao KJ, Guo X, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy plus radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2012;48(10):1038-1044.
10. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: Randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer.* 2007;43(9):1399-1406.