NAZOFARENKS KANSERİ LOKAL YİNELEMELERİNDE TEKRAR IŞINLAMA

Dr. Emine Canyılmaz, Medikal Fizikçi Emel Hacıislamoğlu
Karadeniz teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet

Primer nasofarenks kanserinin tedavisinde evreye göre radyoterapi ve/veya kemoradyoterapi standart tedavilerdir. Bu tedaviler sonrasında çok iyi lokal kontrol ve sağkalım oranları elde edilmiştir. Ancak tüm bu agresif tedavilere rağmen hastaların %10-15'inde lokal nüksler gözlenmektedir. Lokal nükslerde tedavi; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir (brakiterapi, eksternal radyoterapi, radyocerrahi, veya stereotaksik radyoterapi). Potansiyel olarak daha etkili ve güvenli olan partiküler radyoterapi diğer baş boyun tümörlerinin nükslerinde olduğu gibi nazofarenks kanseri nükslerinde de başarılı bir şekilde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: *Nazofarenks karsinomu,lokal yineleme, yeniden ışınlama.*

Abstract

Radiotherapy with or concurrent chemotherapy according to stage is the standard of care for primary nasopharyngeal cancer resulting in excellent local control and overall survival rates. However, approximately %10-15 patients will suffer from local recurrence despite aggressive treatment. Currently available treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer include surgery, chemotherapy and various techniques of reirradiation like radiosurgery, fractionated stereotactic radiotherapy, brachytherapy and fractionated external beam radiotherapy. Particle therapy, which is potentially safer and more efficacious, can be used successfully in the retreatment of local recurrences of the head and neck, including locally recurrent nasopharyngeal carcinoma.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma, local recurrence, reirradiation.*

Genel Bilgiler

Uluslararası kanser araştırma ajansına göre 2018 yılında nazofarenks kanser tanısı alan vaka sayısı 129.000 olup, bu sayı 2018 yılında kanser tanısı alan vakaların %0,7'si oluşturmaktadır[1, 2]. Coğrafik olarak nazofarenks kanseri dengesiz bir dağılım göstermektedir. Yeni vakaların %70'i doğu ve güney doğu Asya'dadır[1,2]. Erkeklerde kadınlardan 3 kat daha sık görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 50'dir. Dünya sağlık örgütü nazofarenks kanserini; keratinize skuamöz hücreli, non keratinize skuamöz hücreli ve bazaloid skuamöz hücreli kanser olmak üzere 3 patolojik alt tipe ayırmaktadır. Non keratinize skuamöz hücreli kanserlerde kendi içinde diferansiye ve undiferansiye olarak ikiye ayrılmıştır[3]. Nazofarenks karsinomunun endemik tipi çoğunlukla non keratinize skuamöz hücreli olup Epstein-Barr virüsü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve diğer tiplere göre daha iyi bir prognoza sahiptir[4].

Nazofarenks anatomik olarak cerrahi bir müdahalenin oldukça zor olduğu bir lokalizasyonda bulunmaktadır. Bu nedenle 1950'li yıllardan sonra tedavisinde radyoterapi ön plana çıkmıştır. Erken evrede sadece radyoterapi uygulanırken lokal ileri evrede kemoradyoterapi standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Radyoterapi/kemoradyoterapi tedavileri ile çok iyi lokal kontrol ve uzun yaşam süreleri elde edilmiştir[5-7]. Amerika, Dani-

marka ve Hong-Kong serilerine baktığımızda 10 yıllık sağkalımlar sırasıyla %34, %37 ve %43'dür[8]. Radyoterapi tekniği olarak yoğunluk ayarlı radyoterapinin (YART) kullanılmaya başlanması ile hem lokal ve bölgesel kontrol iyileşmiş hem de akut ve geç yan etkilerde azalma sağlanmıştır[9]. Magnetik rezonans görüntüleme ve pozitron emission tomografileri gibi ileri tanı araçlarının YART ile birlikte kullanılması hem primer hastalığın hem de boyundaki patolojik lenfadenopatilerin daha doğru tanımlanmasını olanak sağlamıştır[10]. Tüm bu gelişmelere rağmen vakaların %10-15'inde rezidüel hastalık veya lokal/lökobölgesel yinelemeler gözlenmektedir[11]. 2 yıl içinde tespit edilen lokal nüks oranı %48-57, 2 ile 5 yıl arasında %35-39 ve 5 yılın üzerine ise %9-17'dir[12, 13]. Özellikle ileri T evresine sahip vakalarda lokal/lökobölgesel yinelemeler daha sık karşımıza çıkmaktadır. T4 hastalarda modern tedavi tekniklerine rağmen rekürrens oranları %15-45 arasında değişmektedir[14-16]. Bu nükslere; tümörün yüksek dozla yeterli sarılmasına rağmen tümör içindeki bazı klonojenik radyodirençli hücrelerin neden olduğu düşünülmektedir[17].

Lokal nüksü olan hastalarda beliren semptomlar çoğu zaman radyoterapi kronik yan etkilerini taklit etmekte bu da tanının gecikmesine neden olmaktadır. Lokal nüksü olan hastalar sıklıkla inatçı ağrı, kanama ve kranial sinir paralizisi gibi ciddi semptomlardan muzdariptir. Li ve ark. relaps gelişen 351 hastayı incelediklerinde, %38 burun kanaması, %36 kranial sinir paralizisi ve %31 baş ağrısı raporlamışlardır. Kulak çınlaması, burun tıkanıklığı ve işitme kaybı daha az sıklıkla gözlenirken hastaların %10'unda herhangi bir semptom gözlenmemiştir[13].

Nazofarenks kanseri lokal yinelemeleri diğer baş boyun bölgesi kanserlerinden farklı olarak kurtarma tedavileri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Lokal yinelemelerde agresif tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Bunlar cerrahi, brakiterapi veya eksternal radyoterapidir[18-21]. Nazofarenks lokal yinelemelerinde bu üç tedavi stratejisini bire bir karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Kemoterapi genellikle ilerlemiş hastalığı olan hastalarda lokal tedavi ile birlikte kullanılmaktadır. İzole relapsı olan 200 hastayı içeren bir çalışmada yaşam süresi cerrahi veya radyoterapi uygulanan hastalarda sadece kemoterapi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[22]. Cerrahi yaklaşımın tercihi tümörün boyutuna ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Primer nazofarenks bölgesindeki yinelemelerde cerrahi; teknik olarak bölgeye ulaşımın mümkün olduğu, hastanın invaziv bir prosedürü tolere edebildiği, rekürren küçük tümör varlığı (T1-T2) gibi oldukça sınırlı sayıdaki hastada yapılabilmektedir[8]. Daha öncesinde radyoterapi tedavisi görmüş dokularda cerrahi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar ve yeterli cerrahi sınırın elde edilememesi gibi durumlar da cerrahi müdahaleyi zorlayan koşullar arasında yer almaktadır. Özellikle cerrahi, bölgesel lenf nodu yinelemelerinde eş zamanlı kemoterapi ile birlikte tercih edilmektedir. İzole bölgesel yinelemelerde boyun disseksiyonu ile 5 yıllık sağkalım %41'dir[23].

Nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde yapılan yeniden radyoterapi uygulamalarında kurtarma oranlarının etkileyen en önemli faktör uygulanan radyoterapinin dozudur. Genel olarak kabul edilen görüş yeniden ışınlamada uygulan dozun 60 Gy ve üzerinde olması yönündedir. Ciddi yan etki insidansı başlangıç ve yeniden ışınlamada kulanılan dozların toplamının 100 Gy'i aştığı durumlarda anlamlı olarak artmaktadır[24]. Lokal yinelemesi olan 54 nazofarenk kanserli hastaya yeniden uygulanan 70 Gy radyoterapi sonrası %25 mortalite gözlenmiştir[25]. Özellikle T3 veyaT4 nazofarenks kanseri tanılı hastalara uygulanan başlangıç radyoterapisinde yüksek doza sadece gross tümör volümü maruz kalmayıp aynı zamanda nasofarenks mukozası, temporal lob, beyin sapı ve optik sinir/optik kiazma da maruz kalmaktadır. Bu durumda yeniden yapılan ışınlamalardaki hayatı tehdit eden geç yan etkilerin gözlenmesine sebep olmaktadır[10].

Li ve ark tarafından nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde yeniden radyoterapi uygulamasına yönelik prognostik model önerilmiştir. Bu modelde sağkalım için önemli 5 prognostik faktör belirlenmiştir. Bunlar: yaş, rekürrensteki T evresi, rekürrensteki gross tümör volumu boyutu, daha önce aldığı radyoterapi sırasında gelişen grad 3 ve üzeri toksiste varlığı ve daha önce aldığı radyoterapi dozudur. Buna göre hastanın prognostik indeks puanının 250'nin altında ya da üzerinde olması hastayı genel sağkalım ve yan etki açısından iyi ve kötü riske sokmaktadır[26]. Bu model, klinisyenlere ve hastalara yeniden ışınlamaya karar verme noktasında yararlı olabilir.

Radyoterapi Teknikleri

Nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde son yıllarda radyoterapi tekniklerindeki gelişmelere paralel tedaviler uygulanmaktadır. İlk yıllarda yapılan çalışmalarda 2-boyutlu radyoterapi ve/veya brakiterapi tedavileri kullanılmıştır[27, 28]. Rekürren hastalarda 2 boyutlu radyoterapi ile yapılan çalışmalarda 5 yıllık lokal kontrol %23-40 ve genel sağkalım %28-37 arasında değişmektedir[29-31]. Bu çalışmalarda bildirilen ciddi yan etkiler oranları yüksektir. Sadece brakiterapi ile yapılan tedaviler, lokal nüksleri yüzeyel mukozada sınırlı olan ve T1

veya sınırlı T2 evreye sahip hastaları içermektedir. Brakiterapi radyoaktif altın veya İridium kullanılarak uygulanmış vebu çalışmalarda kurtarma oranları %60 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmalarda ciddi geç yumuşak doku ve kemik komplikasyonları bildirilmemiştir[32, 33]. Daha güncel bir çalışmada, lokal yineleme tespit edilen 30 hastaya, radyoaktif kaynak olarak Iodine-125'in kullanıldığı görüntü rehberliğinde brakiterapi yapılmıştır. Brakiterapi sonrası ortalama sağkalım 18 ay olarak bildrilmiştir[34].

1990 yıllarda 2 boyutlu tedaviler yerine tümörü daha iyi kapsayan ve risk altındaki organları daha iyi koruyabilen 3-boyutlu tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Lokal yinelemesi bulunan 86 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 3-boyutlu radyoterapi kullanılmış ve ortalama radyoterapi dozu 68 Gy olarak uygulanmıştır. 5 yıllık lokal bölgesel kurtarma oranı %70 olmasına rağmen 5 yıllık genel sağkalım %40 olarak bildirilmiştir. Çünkü tedavi edilen hastaların tamamında 1 veya daha fazla grad 3 ve üzeri geç toksisite gelişmiştir. Tedaviye bağlı mortalite %13 olarak raporlanmıştır[35]. 2 boyutlu ve 3 boyutlu radyoterapi ile yapılan çalışmalarda 5 yıllık semptomatik geç yan etki oranı %48-73, mortalite oranı da %2-4'dür[22, 36].

Rekürren nazofarenks kanseri tanılı hastalarda Hsiung ve ark. yaptıkları çalışmada 3 boyutlu konformal radyoterapi ile YART teknikleri karşılaştırılmış ve YART'de hedef dokudaki doz dağılımının ve risk altındaki organların korunmasının daha iyi olduğu gösterilmiştir[37]. Ayrıca bazı klinik çalışmaların sonuçları rekürren nazofarenks kanseri tanılı hastaların yeniden ışınlanmasında YART kullanımının klinik olarak kabul edilebilir hastalık kontrolü ve toksisiteleri ile mümkün olabileceğini göstermiştir[37, 38]. Günümüzde YART lokal yinelemesi olan nazofarenks hastalarında en çok tercih edilen radyoterapi tekniği olarak karşımıza çıkmaktadır. Gross tümör volümüne 60 Gy üzerinde doz uygulandığında lokal kontrol oranları %52-86 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, serilerde geç komplikasyonlar ve tedaviye bağlı ölüm oranları arasında farklılıklar gözlenmektedir[25, 37, 39-42]. Ayrıca optimal doz, fraksiyon şeması ve risk altındaki organ dozları gibi konularda çalışmalar devam etmektedir.

Bir çalışmada lokal yinelemesi olan 31 hastaya ortalama radyoterapi dozu 54 Gy YART uygulanmış ve 5 yıllık lokal kontrol, nüks evresine göre %27-43, geç toksisite oranı da %19 olarak bildirilmiştir[37]. 151 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada yeniden ışınlamada uygulanan YART sonrası 5 yıllık sağkalım sırasıyla rekürren evre I ve II'de %71.4 ve %62,9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada uygulanan toplam radyoterapi dozu 70.4 Gy'dir. Ciddi geç yan etki olarak %19,9 radyasyon nekrozu, %13,2 işitme kaybı ve %12,6 kranial sinir paralizisi bildirilmiştir40. 70 hastanın dahil edildiği bir başka YART çalışmasında ortalama radyoterapi dozu 70 Gy olup 2 yıllık genel sağkalım %35,7 olarak raporlanmıştır. Geç yan etki oranı da %35,7 olarak bildirilmiştir41. Han ve ark tarafından yapılan bir çalışmada 239 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve gross tümör volümüne ortalama 69.94 Gy uygulanmıştır. 5 yıllık genel sağkalım %45 ve grad 5 toksisite 83 (%34,7) hastada gözlenmiştir[39]. Gross tümör volümü dozu 69.96 Gy olan bir başka YART çalışmasında 2 yıllık genel sağkalım %44, hastalarda ciddi komplikasyon nedeni ile ölüm %25 olarak raporlanmıştır[25]. Randomize bir faz 2 çalışmasında iki farklı fraksiyon şeması karşılaştırılmıştır. Bir gruba 27 fraksiyonda 60 Gy diğer gruba 34 fraksiyonda 68 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Beş yıllık genel sağkalım 60 Gy uygulanan grupta 68 Gy uygulanan gruptan daha yüksek bulunmuştur (%44,2 vs. %30,3). Tedaviye bağlı ölüm de düşük doz uygulanan grupta daha düşük olarak bildirilmiştir (%24 vs. %41)[42]. 12 çalışmayı içeren ve 1768 hastanın dahil edildiği bir meteanalizin sonuçlarına göre YART sonrası 5 yıllık sağkalım %41 ve grad 5 toksiste %33'dür. En yaygın görülen geç grad 5 yan etki olarak, mukozal nekroz, masif hemoraji, beslenmede zorluk ve radyasyon ensefalopatisi bildirilmiştir[43].

Stereotaktik radyocerrahi (SRS) veya stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT), tekrarlayan baş ve boyun lezyonlarının güncel tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü bu tedavi tekniği, tümöre yüksek doz uygularken tümör hacmi dışında hızlı bir doz düşüşü sağlayarak çevredeki risk altındaki organların daha düşük doza maruz kalmasına imkân verebilmektedir. Ancak brakiterapi ve cerrahide olduğu gibi çok sınırlı sayıdaki T1-T2 hastalara uygulayabilmek mümkün olabilmektedir[8]. SRS veya SBRT serilerine bakıldığında lokal kurtarma oranlarının %53-86 arasında olduğu görülmektedir. Ancak bu çalışmalarda ölümle sonuçlanan ciddi kanamalar rapor edilmiştir[44-49]. Özyiğit ve ark. yaptıkları çalışmada 6 Gy/ 5 fraksiyonda uygulanmış ve 2 yıllık lokal kontrol %82, ölümle sonuçlanan ciddi komplikasyon %12.5 olarak bildirilmiştir[49]. 35 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise 7.5-12 Gy/3-5 fraksiyonda uygulanmış ve 5 yıllık sağkalım %60, ölümle sonuçlanan ciddi yan etki %6 olarak raporlanmıştır[50]. Chua ve ark yaptıkları çalışmada 43 hastaya 8-18 Gy tek fraksiyonda uygulanırken bir diğer 43 hastaya 20-49 Gy/4-6 fraksiyonda uygulanmıştır. Tek fraksiyon uygulanan grupta 3 yıllık sağkalım %66 ve ölümle sonuçlanan yan etki bildirilmemiştir. Tek fraksiyon uygulanmayan grupta 3 yıllık genel sağkalım %61 ve ölümle sonuçlanan ciddi yan etki %7 olarak raporlanmıştır[45].

Parçacık Tedavisi

Nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde proton veya karbon-iyon gibi parçacık tedavileri ile yapılan yeniden ışınlamalarda, bu parçacıkların sahip olduğu fiziksel özellikler hastalara daha uygun bir tedavi seçeneği sunabilir. Proton ve karbon-iyonların en önemli özellikleri maddeyi geçerken enerjilerini hemen bırakmamaları ve enerjilerine bağlı olarak, belli bir mesafeyi geçtikten sonra madde ile etkileşmeleridir. Böylece parçacık belli bir derinlik sınırına ulaşıncaya kadar sabit dozda gider ve enerjisinin büyük bir çoğunluğunu tümörün bulunduğu mesafede bırakır. Bu durum tümörün yüksek doz alırken tümörün önünde ve arkasında bulunan dokuların çok daha düşük radyasyona maruz kalmasına olanak sağlar. Bu özellikleri de riskli organların daha fazla korunmasına fırsat verir. Lokal yinelemesi bulunan 16 hastaya uygulanan proton tedavisi sonrası 2 yıllık sağkalım %50 olarak bildirilmiştir. Bu 16 hastanın 12'si T4 evre olarak bildirilmiştir[51]. Nüks evrede T3-4 olan 11 hastaya uygulanan proton tedavisi sonrası 28 aylık izlemde lokal kontrol %45 olarak bildirilmiştir. İzlem süresinde hastaların %36'sında temporal lob nekrozu, %9'unda ise anevrizmal kanama raporlanmıştır[52]. Bu iki çalışmanın uzun dönem sonuçları yayınlanmamıştır. Nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde proton ve carbon-iyonlarla faz1-2 çalışmalar devam etmektedir[53-54].

Sistemik Tedavinin Rolü

Yüksek kanıt düzeyi olmamasına rağmen kemoterapötik ajanlar lokal nazofarenks kanseri yinelemelerinde radyoterapi ile eş zamanlı veya indüksiyon kemoterapisi şeklinde kullanılmaktadır. İndüksiyon kemoterapisinin kullanımı özellikle rekürren T3-4 hastalarda tercih edilmektedir. Böylece rekürren tümör boyutunu küçülterek risk altındaki organların yeniden ışınlama esnasında daha iyi korunabilmesi ve mikrometastazların yok edilmesi amaçlanmaktadır. Radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapide amaç radyoterapinin etkinliğin artırarak lokal kontrolü artırmaktır. Kemoterapi ile amaçlanan bu faydalar yanında neden olabileceği ağır yan etkilerde akılda tutulmalıdır. Ayrıca stereotaktik, hipofraksiyone veya akselere tedavilerle kemoterapinin eş zamanlı yada ardışık kullanımı belirsizliğini korumaktadır[55]. Sisplatin, gemstabin, 5- Florourasil ve taksanlar gibi çeşitli kemoterapi ajanları ve kombinasyonları araştırılmıştır. Anti-epidermal büyüme faktörü reseptör ajanları gibi hedefe yönelik ajanlar denenmiş olsa da altta yatan hemorajik komplikasyon riski nedeni ile anti-anjiyogenetik ajanlarla ilgili bir çalışma bildirilmemiştir. Öte yandan uzak metastazı olmayan rekurren T3-4 hastalara indüksiyon kemoterapisi (dosetaksel, sisplatin ve florourasil) sonrası radyoterapi ile eş zamanlı haftalık dosetaksel ve setuksimabın kullanıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %36 ve %64 olarak bildirilmiştir[56]. Ancak indüksiyon kemoterapisinde uygulanan rejimin hastalar tarafından toleransının az olması ve temporal lob nekrozu (%31) oranının yüksek olması çalışmanın uygulanabilirliği konusuna sınırlama getirebilir.

Geç Yan Etkiler

Geç toksisiteler, nazofarenks kanseri lokal yinelemelerinde yeniden ışınlanma için ana engelleyici faktördür. Karotid Blowout (KBO) yeniden ışınlama sonrası en çok korkulan yan etki olup tedaviye bağlı ölümlerde ilk sırayı almaktadır[55]). McDonald ve ark yaptıkları derlemede yeniden ışınlama yapılmış baş boyun kanseri tanılı 1554 hasta değerlendirmiş ve karotid Blowout oranı %2.6 olarak raporlamışlardır. Ancak KBO gelişen hastalardaki ölüm oranı %76 olarak bildirilmiştir[57]. Nazofarenks kanseri lokal yinelemeleri sonrası yeniden ışınlama yapılan serilere bakıldığında KBO oranı %0-25 arasında değiştiği görülmektedir. KBO neden olan en önemli faktör yeniden ışınlamada verilen radyoterapi dozudur[55]). Temporal lob nekrozu, yaşamı tehdit eden bir başka geç toksisitedir. Başlangıç aşamasında asemptomatik olmakla birlikte ilerleyen aşamalarda baş ağrısı, baş dönmesi, hafıza kaybı, epilepsi, bilinç seviyesinde değişiklikler ve ara sıra intrakraniyal kanamaya neden olabilmektedir. Yeniden ışınlama sonrası insidans çok daha yüksek olup tek fraksiyonda uygulanan radyoterapi sonrası bu oran %7-35'dir.Temporal lob nekrozu riski; fraksiyon dozu, toplam doz, radyoterapi tekniği ve iki tedavi arasındaki süreye bağlıdır[55]). Mukozal nekroz ve kafa tabanı osteoradyonekrozu yeniden ışınlama sonrası en yaygın görülen komplikasyondur. Klinik olarak hastalar kötü koku, yoğun baş ağrısı ve kanama semptomlarına sahiptirler. Bildirilme oranı %6,3-40,6 arasında değişmektedir[55]). Trismus, bozulmuş faringeal peristaltizm ve alt kranial sinir nöropatisi, malnütrisyon ve aspirasyona neden olan yutma problemlerine yol açabilir. Raporlanan ciddi trismus oranı %17'dir. Bir diğer görülen geç yan etkide işitme kaybı olup görülme oranı %12-22 arasında değişmektedir[55]).

KAYNAKLAR

(1) *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA Cancer J Clin, 2018; 68: 394-424.*

(2) *Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al: Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. https://gco.iarc.fr/today (accessed Dec 28, 2018).*

(3) *Wang HY, Chang YL, To KF, et al: A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma, Chin J Cancer, 2016; 35: 41.*

(4) *Young LS, Dawson CW: Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma, Chin J Cancer, 2014; 33: 581-90.*

(5) *Xiao WW, Han F, Lu TX, et al: Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74:1070-1076.*

(6) *Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri PG, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase II randomized intergroup study 0099, J Clin Oncol, 1998,16:1310-1317.*

(7) *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, 23:6730-6738.*

(8) *Nancy Lee, Nadeem Riaz, Roger Ove, Marsha Laufer Reyngold, Robert L. Foote, and James A. Bonner: Nasopharyngeal Carcinoma, Leonard Gunderson, Joel Tepper, Clinical Radiation Oncology, 4th ed. Elsevier: WB Saunders; 2016. p.629-48*

(9) *Zhang B, Mo Z, Du W, et al: 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: 1041-46.*

(10) *Kong L, Lu JJ: Reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal cancer: history, advances, and promises for the future, Chin Clin Oncol, 2016; 5 (2): 26.*

(11) *Lee AW, Ma BB, Ng WT, Chan AT: Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective, J Clin Oncol, 2015; 33: 3356-3364.*

(12) *Lee AW, Foo W, Law SC, et al: Recurrent nasopharyngeal carcinoma: the puzzles of long latency, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 44: 149-156.*

(13) *Li JX, Lu TX, Huang Y, Han F: Clinical characteristics of recurrent nasopharyngeal carcinoma in high-incidence area, Sci World J,2012, 719754.*

(14) *Lee AW, Ng WT, Chan LL, et al: Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer--success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era, Radiother Oncol, 2014, 110:377-384.*

(15) *Sun X, Su S, Chen C, et. al:Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. Radiother Oncol, 2014, 110: 398-403.*

(16) *Setton J, Han J, Kannarunimit D, et al: Long-term patterns of relapse and survival following definitive intensity-modulated radiotherapy for non-endemic nasopharyngeal carcinoma, Oral Oncol, 53:67-73.*

(17) *Weichselbaum RR, Beckett MA, Schwartz JL, et al: Radioresistant tumor cells are present in head and neck carcinomas that recur after radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 15: 575-9.*

(18) *Wei WI: Cancer of the nasopharynx: functional surgical salvage, World J Surg, 2003, 27: 844-848.*

(19) *Chua DT, Wei WI, Sham JS, Au GK: Capecitabine monotherapy for recurrent and metastastic nasopharyngeal cancer, Jpn J Clin Oncol, 2008, 38: 244-249.*

(20) *Wu SX, Chua DT, Deng ML, et. al: Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69: 761-769.*

(21) *Law SC, Lam WK, Ng MF, et al: Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mould brachytherapy: an effective means of local salvage. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002, 54: 1095-1113.*

(22) *Yu KH, Leung SF, Tung SY, et al: Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group, Head Neck, 2005; 27: 397-405.*

(23) *Liu YP, Li H, You R, et al: Surgery for isolated regional failure in nasopharyngeal carcinoma after radiation: Selective or comprehensive neck dissection; Laryngoscope; 2019; 129: 387-95.*

(24) *Pryzant RM, Wendt CD, Delclos L, Peters LJ: Retreatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 22: 941-947.*

(25) *Chen HY, Ma XM, Ye M, et al: Effectiveness and toxicities of intensity-modulated radiotherapy for patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, PLoS One, 2013; 8: e73918.*

(26) *Li YQ, Tian YM, Tan SH, et al: Prognostic model for stratification of radioresistant nasopharynx carcinoma to curative salvage radiotherapy, J Clin Oncol, 2018; Jco2017755165.*

(27) *Wang CC: Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma-treatment techniques and Results, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987, 13: 953-956.*

(28) *Teo PM, Kwan WH, Chan AT, et al: How successful is high-dose (> or = 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys,1998, 40:897-913.*

(29) *Oksuz DC, Meral G, Uzel O, Cagatay P, Turkan S: Reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results and prognostic factors, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 60: 388-94.*

(30) *Hwang JM, Fu KK, Phillips TL: Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 41: 1099-111.*

(31) *Leung TW, Tung SY, Sze WK, et al: Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 48: 1331-8.388-94.*

(32) *Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, et al: Long term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma, Cancer, 2001; 91: 1105-1113.*

(33) *Law SC, Lam WK, Ng MF, et al: Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mold brachytherapy: an effective means of local salvage. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 54: 1095-1113.*

(34) *Shen X, Li Y, Zhang Y, Kong J, Li Y: An analysis of brachytherapy with computed tomography-guided permanent implantation of Iodine-125 seeds for recurrent nonkeratin nasopharyngeal carcinoma, Onco Targets Ther, 2015; 8: 991-997.*

(35) *Zheng XK, Ma J, Chen LH, Xia YF, Shi YS:Dosimetric and clinical results of three-dimensional conformal radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Radiother Oncol, 2005; 75: 197-203.*

(36) *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.*

(37) *Chua DT, Sham JS, Leung LH, Au GK: Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy, Radiother Oncol, 2005; 77: 290-4.*

(38) *Lu TX, Mai WY, Teh BS, et al: Initial experience using intensitymodulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 58: 682-7.*

(39) *Han F, Zhao C, Huang SM, et al: Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012; 24: 569-576.*

(40) *Hua YJ, Han F, Lu LX, et al: Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity modulated radiotherapy, Eur J Cancer, 2012; 48: 3422-3428.*

(41) *Qiu S, Lu J, Zheng W, et al: Advantages of intensity modulated radiotherapy in recurrent T1-2 nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study, BMC Cancer, 2014; 14:797.*

(42) *Tian YM, Zhao C, Guo Y, et al: Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensitymodulated radiotherapy: a phase 2, single-center, randomized controlled trial, Cancer, 2014; 120: 3502-3509.*

(43) *Leong YH, Soon YY, Lee KM et al: Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis, Head Neck, 2018; 40 (3): 622-631.*

(44) *Chua DT, Sham JS, Hung KN, et al: Stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma, Head Neck, 1999; 21: 620-626.*

(45) *Chua DT, Wu SX, Lee V, Tsang J: Comparison of single versus fractionated dose of stereotactic radiotherapy for salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma: a matched-cohort analysis, Head Neck Oncol, 2009; 1: 13.*

(46) *Dizman A, Coskun-Breuneval M, Altinisik-Inan G, et al:Reirradiation with robotic stereotactic body radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma, Asian Pacific J Cancer Prevent, 2014; 15: 3561-3566.*

(47) *Chen HJ, Leung SW, Su CY: Linear accelerator based radiosurgery as a salvage treatment for skull base and intracranial invasion of recurrent nasopharyngeal carcinomas, Am J Clin Oncol, 2001; 24: 255-258.*

(48) *Leung TW, Wong VY, Tung SY: Stereotactic radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009; 75: 734-741.*

(49) *Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, et al: A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011; 81: e263-e268.*

(50) *Seo Y, Yoo H, Yoo S, et al: Robotic system-based fractionated stereotactic radiotherapy in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Radiother Oncol, 2009; 93: 570-4.*

(51) *Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, et al: Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy-dose-volume histogram analysis, Radiology, 1999; 213: 489-94.*

(52) *Feehan PE, Castro JR, Phillips TL, et al: Recurrent locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with heavy charged particle irradiation, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992 ;23: 881-4.*

(53) *Kong L, Hu J, Guan X, et al:. Phase I/II trial evaluating carbon ion radiotherapy for salvaging treatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. J Cancer. 2016; 7(7): 774-83.*

(54) *Kong L, Gao J, Hu J, et al: Phase I/II trial evaluating concurrent carbon-ion radiotherapy plus chemotherapy for salvage treatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma, Chin J Cancer, 2016; 35(1): 101.*

(55) *Wai Tong Ng, Oscar SH Chan, Henry CK Sze, Anne WM Lee: Nasopharyngeal Carcinoma, LW Brady, JJ Lu. Re-Irradiation: New Frontiers, second edition, Springer: Switzerland; 2017. p170-180.*

(56) *Ng WT, Ngan RKC, Kwong DLW, et al: Prospective, multicenter, phase 2 trial of induction chemotherapy followed by bio-chemoradiotherapy for locally advanced recurrent, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018; 100(3): 630-638.*

(57) *McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA:Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review, Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012; 82: 1083-1089.*