

Title	上咽頭癌の放射線治療における予後因子
Author(s)	茂松, 直之; 伊東, 久夫; 沖, 陽輔 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(14), p. 1050-1055
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17512
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

上咽頭癌の放射線治療における予後因子

茂松 直之¹⁾ 伊東 久夫¹⁾ 沖 陽輔¹⁾ 川田 哲也¹⁾
鈴木 天之¹⁾ 武田 篤也¹⁾ 植松 稔¹⁾
久保 敦司¹⁾ 藤井 正人²⁾ 神崎 仁²⁾

1)慶應義塾大学医学部放射線科学教室 2)同耳鼻咽喉科学教室

Prognostic Factors of Nasopharyngeal Carcinoma Treated by Radiotherapy

Naoyuki Shigematsu¹⁾, Hisao Ito¹⁾, Yosuke Oki¹⁾,
Tetsuya Kawada¹⁾, Takayuki Suzuki¹⁾,
Atsuya Takeda¹⁾, Minoru Uematsu¹⁾,
Atsushi Kubo¹⁾, Masato Fujii²⁾
and Hitoshi Kanzaki²⁾

This study was a retrospective analysis of 82 patients with histologically confirmed nasopharyngeal carcinoma, who were treated at Keio University Hospital from March 1983 to March 1993. We studied all cases (62% of them were stage IV) with regard to their prognostic factors and chronic side effects induced by radiation. All patients were received extended-field radiotherapy from the base of the skull to the supraclavicular lymph node area. The five- and ten-year overall survival rates for the entire group were 59% and 49%, respectively. Three stage I patients were alive without recurrence or metastases for more than 5 years. The ten-year survival rate stage II-III for patients (23 patients) was 78%, and for stage IV (56 patients) 37%. The five-year survival rate of patients in T2-3 group without lymph node metastasis was 88%, while it was reduced to 55% for patients with metastasis. The prognosis of T4 patients was very poor: their five-year survival rate was 37% with lymph node metastasis, and 35%, without lymph node metastasis. Patients under 46 years old showed an increased survival rate compared with patients over 46 years old. Patients who completed less than 52 days of radiation therapy found to have a better prognosis than those receiving radiation for a longer period. Our multivariate analysis indicated that age, radiation period and N-factor were statistically significant in influencing prognosis. Hearing loss occurred relatively high with 20% of cumulative incidence in our study, probably because they received radiation therapy with the extended field including bilateral middle and inner ear. Extended-field radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma might contribute to improving their cure-rate, and precise radiation planning is warranted to avoid the late complications such as hearing loss.

Research Code No. : 603

Key words : Nasopharyngeal cancer, Radiotherapy,
Prognostic factor

Received May. 29, 1996 ; revision accepted Jun. 28, 1996

1) Department of Radiology, Keio University School of Medicine

2) Department of Otolaryngology, Keio University School of Medicine

はじめに

上咽頭癌は解剖学的に口腔、鼻腔、眼窩および頭蓋底に囲まれた狭い部位に発生し、頭蓋底への浸潤やリンパ節転移も多いため、手術療法の適応が難しく、放射線療法が治療法の第一選択となることが多い¹⁾⁻⁵⁾。組織学的にも複雑で種々の悪性腫瘍の発生母地であるが、最も多くみられる扁平上皮癌の中では低分化癌がほとんどで、放射線の感受性が高く、放射線療法単独で治癒が期待できる可能性が高いといわれている¹⁾⁻⁵⁾。しかし、頸部リンパ節転移によって初めて発見されるような進行癌の比率が高いため、症例全体でみると必ずしも満足できる治療成績は得られていないのが現状である¹⁾⁻⁵⁾。本検討は過去10年間の当施設における治療成績を解析し、上咽頭癌に対する放射線治療における予後因子と、放射線による障害と考えられる難聴の発生に関して若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1982年3月より1993年3月の間に、慶應義塾大学病院放射線科を受診し、放射線治療を行った上咽頭癌患者は84例であった。本検討は過去の患者の診療記録を解析したものであるが、84例中2例は記載が不十分で病状の詳細が不明なため、今回の検討対象からは除いた。他の全例は上咽頭の生検による病理組織検索にて診断がなされ、放射線単独あるいは化学療法併用治療が行われた。今回解析の対象とした82症例の背景をTable 1に示した。患者年齢は16~83歳平均(51歳)で、男女比は68例:14例(男性83%)であった。患者の病期は1987年のUICC分類を用いてTable 2に示したが、それ以前の症例は診療記録とCT所見から再分類を行った。T因子による分類ではT1:5例, T2:29例, T3:23例, T4:25例となった。N因子ではN0が25例, N1:13例, N2:29例, N3:15例で、遠隔転移陽性のM1例はなかった。進行病期分類ではI期3例, II期9例, III期14例, IV期56例となり、IV期症例が全体の68%を占めていた。II期とIII期あるいはT2とT3はほぼ類似した予後が報告されており¹⁾⁻⁵⁾、今回は、II-III期, T2~3はそれぞれ1つの群にまとめて検討した。組織型は扁平上皮癌70例, 腺癌2例, 移行上皮癌4例, 未分化癌6例で、扁平上皮癌が最多であったが、

Table 1 Background of the Patients

Sex	male : 68 (83)	female : 14 (17)
Age	16-30 : 12 (15)	31-50 : 26 (32)
	51-70 : 39 (47)	71-83 : 5 (6)
Stage	I : 3 (4)	II : 9 (11)
	III : 14 (17)	IV : 56 (68)
Histology	squamous cell ca. : 70 (86)	adenoca. : 2 (2)
	transitional cell ca. : 4 (5)	undifferentiated ca. : 6 (7)
Radiation	50-59Gy : 6 (7)	60-69Gy : 63 (77)
	70-74Gy : 13 (16)	
Chemotherapy	none : 22 (27)	FAM-PM*1 : 40 (49)
		Cis-5FU*2 : 20 (24)

() %

*1 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin C, peplomycin

*2 cispratin, 5-fluorouracil

その内訳は、高分化型 3 例、中分化型 13 例、低分化型 54 例であった。

放射線治療はライナック 6MV-X 線を用い、1 回線量 2Gy で週 5 回照射した。照射野は進行病期にかかわらず、頭蓋底から鎖骨上窩までを含めた whole neck で開始した。頭蓋底から頸部上部リンパ節領域までは左右 2 門、頸部下部分から鎖骨上リンパ節領域までは前方 1 門で照射した。40~46 Gy 以後、原発巣部分と転移を認めたリンパ節部位に照射野を縮小した。総線量は 50~54 Gy 1 例、55~59 Gy 5 例、60~64 Gy 38 例、65~69 Gy 25 例、70 Gy 以上 13 例であった。線量が 60 Gy 未満の症例はすべて T2 以下 N0 の症例であった。70 Gy 以上の症例はほとんどが N2 以上で、60 Gy の照射時に腫瘍の縮小効果が十分でなかった場合に追加照射が行われた。

化学療法は 60 例に行われた。化学療法は腫瘍が大きく局所やリンパ節転移の制御が難しいと思われる場合に適宜併用されたが、放射線療法前 44 例、同時併用 7 例、照射終了後 9 例に行われた。放射線終了後併用群は放射線療法終了 1 カ月後に腫瘍が残存した場合に、引き続き化学療法が施行された。岡田らの開発した 5-フルオロウラシル (600mg/day p.o., 10days), ドキソルビシン (30mg i.v., x2), マイトマイシン C (5mg i.v., x2), およびペプロマイシン (5mg i.m.) による FAM-PM-R³ が 40 例、その他の化学療法としてはシスプラチ

Table 2 TNM Classification and Clinical Stage

T	N				Total	Stage
	0	1	2	3		
1	3	0	2	0	5	I : 3
2	9	4	11	5	29	II : 9
3	6	4	7	6	23	III : 14
4	7	5	9	4	25	IV : 56
Total	25	13	29	15	82	82

ンと 5-フルオロウラシル併用例が 20 例あった。

生存率は Kaplan-Meier 法⁷⁾ を用いて算出し、治療開始日を基準とし 1995 年 8 月末を最終追跡日とした。本検討では粗生存率を用い、他病死と思われる 3 例も死亡に含めている。観察期間は最長 10 年 8 カ月で、3 年以上経過したものは 43 例、中央値は 37 カ月であった。追跡不能例は III 期 1 例、IV 期 3 例の合計 4 例あり、追跡率は 95% であった。累積局所再発率と転移率を算出したが、局所再発は上咽頭または上咽頭に連続した部位と、照射野内のリンパ節に腫瘍が出現した場合とした。また、上咽頭の原因腫瘍が治療後も残存し、完全消失しなかった場合も 1 カ月後の再発と算定した。生存率、局所再発率の有意差検定は generalized Wilcoxon 法

によって行い、 $p < 0.05$ の場合に有意差があると判定した。さらに諸因子について、Cox の比例ハザードモデル⁸⁾ を用いた多変量解析を行った。

結 果

1. 病期別生存率

全症例の生存率と、臨床病期あるいは TNM 分類による生存率を Fig. 1 に示した。臨床進行期の I 期は 3 例全例 5 年以上無病生存したが、II-III 期と IV 期の 10 年生存率は、それぞれ 78% と 37% となり、両群の間に明らかな差異を認めた ($p = 0.0007$) (Fig. 1 A)。同様に T2~3 と T4 を比較すると、10 年生存率は 59%、23% となり有意差がみられた ($p = 0.019$) (Fig. 1 B)。リンパ節転移の有無により分けた場合も、転移のない群は予後良好で両群の間に有意差が見られた ($p = 0.031$) (Fig. 1 C)。すなわち、臨床進行期では IV 期、TNM 分類では T4 とリンパ節転移のある場合が、他の群より予後不良となった。

T2~3 群と T4 群の患者において、リンパ節転移の有無が予後に及ぼす影響を検討し Fig. 2 に示した。T2~3 群ではリンパ節転移がない場合、10 年生存率は 74% と良好であったが、リンパ節転移陽性群では 52% となった ($p = 0.015$)。T4 群ではリンパ節転移がないと 10 年生存率 35% となったが、リンパ節転移群では 10 年生存例はなかった ($p = 0.974$)。リンパ節転移陽性群では T2~3 と T4 の間で比較しても、差異はみられなかった ($p = 0.332$)。

2. その他の因子と生存率

患者の年齢が予後に及ぼす影響は、Fig. 3 A に示した。年齢を 46 歳以下とそれを越える群に分けた場合、10 年生存率はそれぞれ 74% および 29% となり、両群の間に有意差を

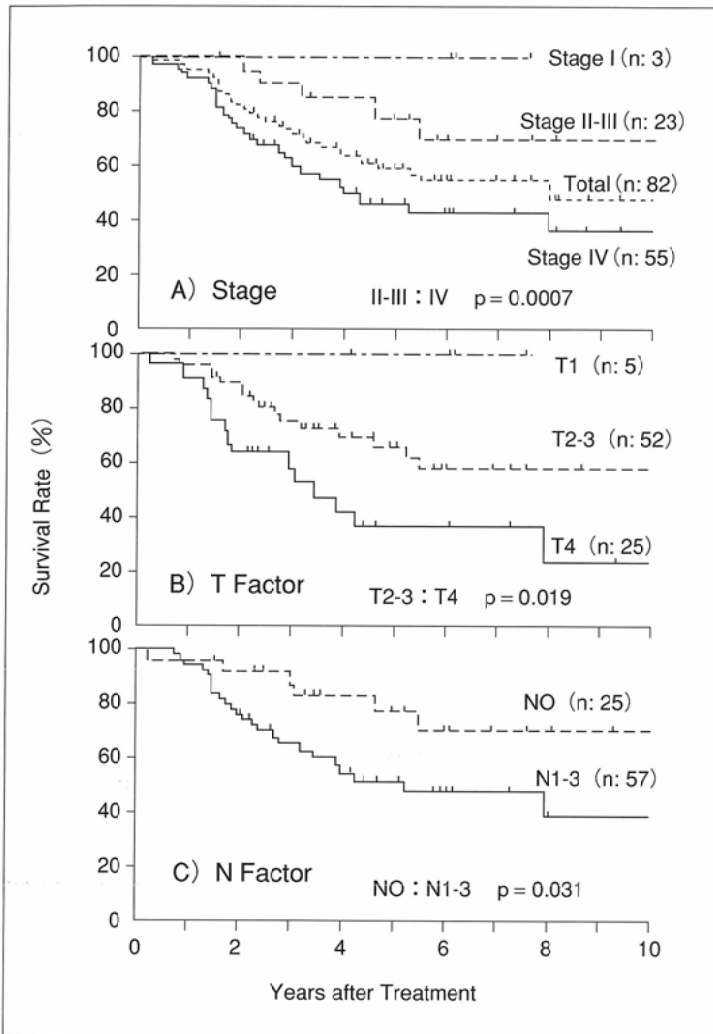


Fig.1 Survival curves of nasopharyngeal cancer patients according to the clinical stage (A), T factor (B) and N factor (C).

認めた ($p = 0.038$). 40歳で分けると p 値は0.014とさらに小さくなったが、47歳を越える年齢で2群に分けて検討した場合は有意差は認められなかった ($p > 0.1$). 本検討の対象患者では、年齢が予後因子として有意差になる上限が46歳であった。患者構成は46歳以下群のIV期症例が32例中25例(78%)であったのに対して、47歳以上群では50例中31例(62%)となっていた。

治療期間は60Gyの照射の場合、休止期間がなく遂行できれば42日で終了する。生存率を治療期間が52日以内とそれを越える群で比較し、Fig.3 Bに示した。52日以内群は53日以上群に比べて、生存率が有意に良好であった ($p = 0.0055$)。治療期間を52日以下で2群に分けた場合も有意差となった ($p = 0.006$) が、53日以上で分けると有意差にならなかった ($p > 0.1$)。

III-IV期を対象として、照射線量を60~70Gyの間で2群に分けて生存率を比較したが、予後因子として有意差は認められなかった ($p > 0.5$)。

化学療法は60例に併用された。放射線療法との併用効果が期待できるIII-IV期70例を対象に、化学療法

の有無により予後を検討したが、化学療法併用群と非併用群の生存曲線間に差異はみられなかった ($p = 0.74$)。

その他、性別、組織型、化学療法の投与時期等についても検討したが、有意の傾向を示す因子はなかった。

TNM分類、年齢、照射期間、照射線量、併用化学療法、性別、組織型を因子とした多変量解析の結果をTable 3に示した。各因子のうち、年齢、照射期間、N因子の3因子がこの順序で予後に有意に関連する因子となった。

3. 再発および転移の発生率

82例中診療記録の記載や検索が不十分で、3例は局所再発が、5例は転移が不明であった。局所再発に関しては79(82-3)例中6例は治療後も明らかに腫瘍が残存し再増殖した。再発は26例にみられ、15例は照射野内原発巣およびその周囲、2例は照射野内頸部リンパ節のみ、9例は照射野の辺縁に再発した。全症例では10年累積局所再発率は56%、II-III期およびIV期ではそれぞれ64%、59%で両群の間に有意差がみられた ($p = 0.016$) (Fig.4 A)。

転移は77(82-5)例中15例にみられ、肺、骨、肝臓への遠隔転移であった。10年累積遠隔転移率は全体で24%となったが、II-III期は10%、IV期は34%であった ($p = 0.065$) (Fig.4 B)。NOとN1~3で転移頻度を比較すると、NO群は6%であったのに対し、N1~3群では34%となり有意に転移が多くなった ($p = 0.017$) (Fig.4 C)。再発は治療後5年以上経過しても累積頻度で新たに20%みられたが、転移は5年以内に出現し、5年以上経過して新たに出現することはなかった。

4. 障害

放射線治療による副作用には、急性障害の粘膜炎、口渇、味覚消失と慢性障害の口腔粘膜乾燥がある。これらの症状は多少程度の差があったが、全例に発生した。本検討で用いた治療法では40~46Gyまで内耳が照射野に含まれる

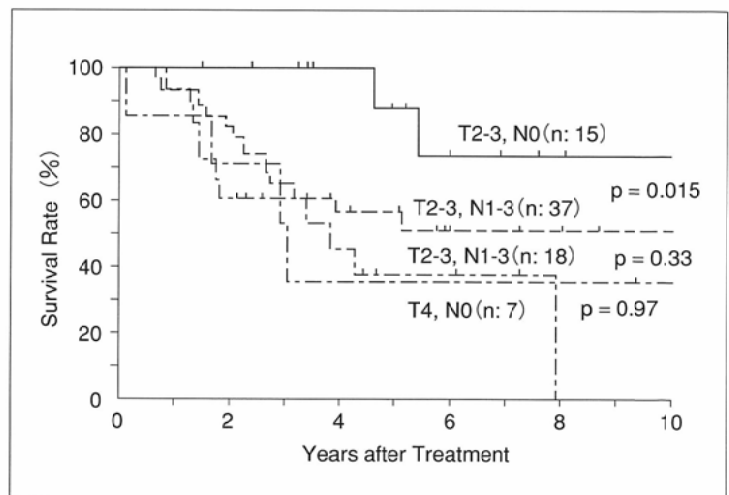


Fig.2 Survival curves for T2-3 and T4 nasopharyngeal cancer patients with or without lymph node metastasis.

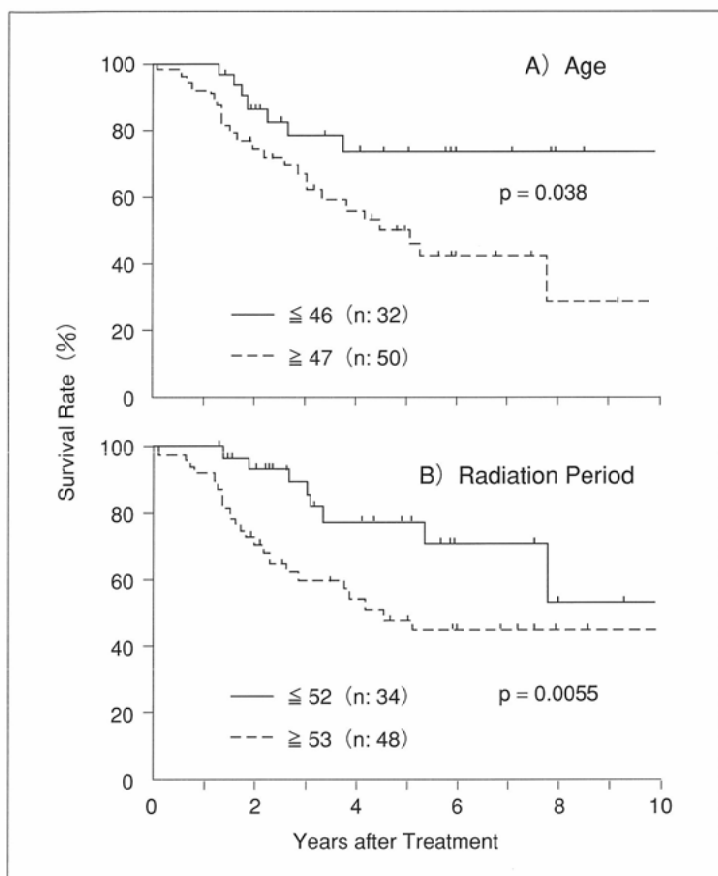


Fig.3 Survival curves of nasopharyngeal cancer patients according to age (A) and overall radiation period (B).

ため、聴力障害が発生した。難聴は 8 例にみられ、発生時期は照射後 7 カ月から 6 年にわたったが、4 例は照射後 3～4 年目に出現した。難聴の累積頻度を算出して Fig.5 に示した。難聴の種類はオーディオグラムで感音性あるいは混合性を示し、高音域から低音まで全域にわたる聴力の低下が認められた。難聴の発生と腫瘍の局在や照射線量の関係を検討したが、難聴と密接に関連する因子は明らかでなかった。

考 察

上咽頭癌は頭蓋底浸潤など原発巣の進行癌が多く、リンパ節転移の頻度も高い。また解剖学的に手術療法の適応が難しいことが多い。放射線療法は有力な治療法で、全体の 5

年生存率は 30～55% と報告されており、原発巣の制御率は 60～80%、リンパ節転移の制御率 70～98% と、局所腫瘍の制御に放射線療法が効を奏することが多い¹⁾⁻⁵⁾。したがって上咽頭癌患者では、ほとんどの場合、放射線治療が治療法選択の第一にあげられる。しかし遠隔転移の発生頻度も高く、治療時遠隔転移がない場合でも、経過観察中に 13～35% に遠隔転移が出現するとされている⁹⁾。本検討では 5 年生存率は 59%、局所制御率は 65%、経過中出現した転移頻度は 28% で従来の報告と同様であった。

68% が IV 期症例であり 10 年生存率は 37% で、I-III 期症例に比べ明らかに予後が不良であった。TNM 分類でみると、T4 で 10 年生存率 23% と極めて不良であった。また症例数の多い T2～3 では、リンパ節転移が存在すると T4 と同様予後は不良であった。リンパ節転移に関しては、転移部位(上部、中部、下部)によって予後が異なるという Ho の分類が報告されている¹⁰⁾。本検討では UICC の TNM 分類に従って予後を検討したが、リンパ節転移はやはり重要な予後因子であった。

上咽頭癌の放射線治療成績は、腫瘍進展の正確な診断の進歩による照射野の拡大、照射線量の増加、小線源による追加照射、多分割照射、化学療法の併用により著しく向上してきたとされている^{1)-3), 9), 12), 13)}。照射野の拡大により予後が改善することは、当施設でも報告した通りである¹³⁾。今回の検討では照射線量を 60～70Gy の間で各線量に分けて検討したが、線量による生存曲線の変化はみられなかった。照射線量を予後因子とする報告は、50～70Gy の範囲で検討し、60～70Gy の間では照射線量による予後の改善を認めていない²⁾。したがって、本検討結果と一致していると思われる。

化学療法は本検討でも多くの症例に併用されたが、非併用症例との間に差異はみられなかった。非併用症例が少なく、正確な比較試験ではないため結論は出せないが、化学療法の併用により治療効果が改善するとは思われなかった。化学療法を併用する目的の一つは、初回治療時に遠隔転移が不明でも、治療後間もなく 15～35% に随時遠隔転移が出現するためである。化学療法の併用により治療成績が向上したとする報告もあるが^{9), 12), 14)}、明らかな効果はみられなかったとの報告も多く^{15), 16)}、いずれとも結論は得られていない。

患者年齢は 46 歳以下の場合良好な予後が得られ、高齢者では生存率が有意に低下した。上咽頭癌の予後因子に年齢をあげ、若年者は進行癌でも予後良好とする報告は多い^{1), 2)}が、若年者の上咽頭癌が予後良好な原因については明確でない。Martin らは 10～20 歳台の上咽頭癌のみを解析し、ほとんどの組織型が未分化で放射線感受性が高いことをあげている⁴⁾。これが年齢による予後の違いにも関連するのかもしれない。

Table 3 Multivariate Analysis

Variable	Significance (p-value)	Exp (B) *1	CI *2
T factor	.2196		
N factor	.0179	1.4819	1.0799-2.0336
Age	.0000	1.0633	1.0355-1.0919
Radiation period	.0019	1.0610	1.0209-1.1027
Chemotherapy	.2146		
Histology	.3568		
Total dose	.8759		
Sex	.9152		

*1 unstandardized regression coefficients

*2 95% confidence interval

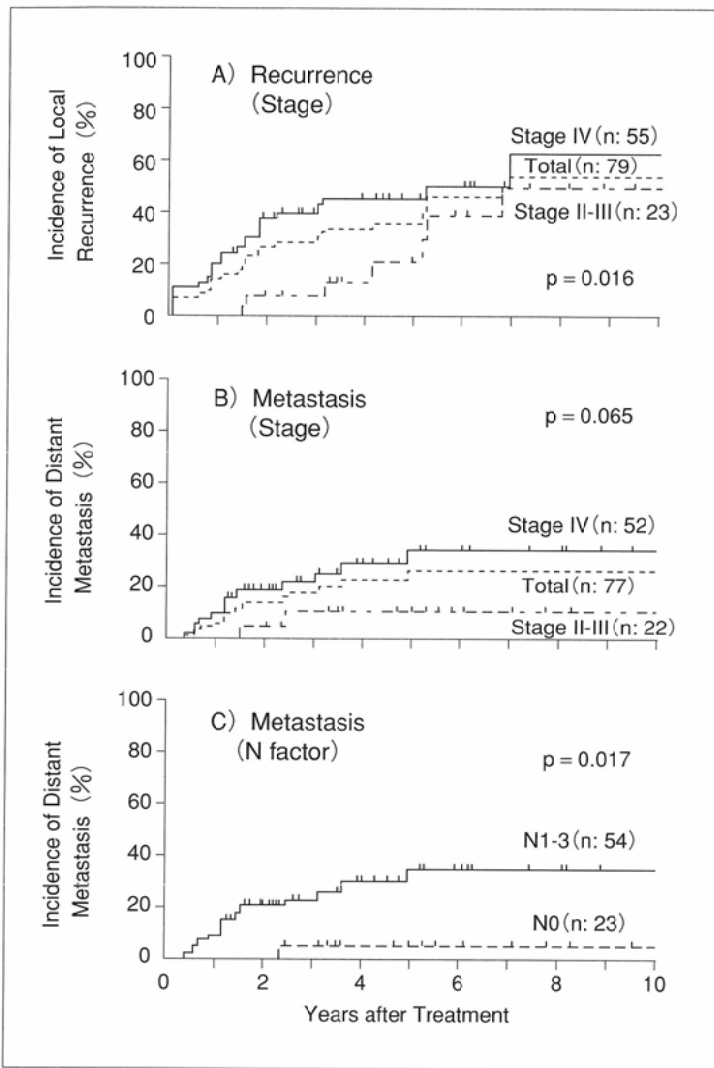


Fig.4 Cumulative incidence of local recurrence (A) and distant metastasis according to clinical stage (B) and N factor (C) for nasopharyngeal cancer patients.

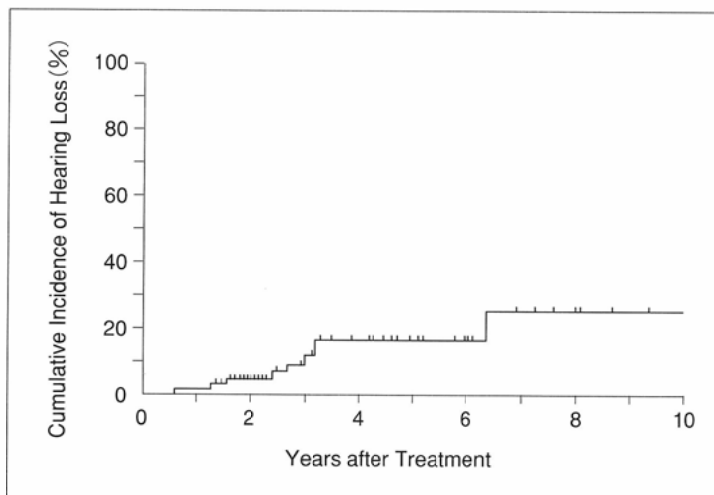


Fig.5 Cumulative incidence of hearing loss of nasopharyngeal cancer patients treated with radiation therapy.

治療期間は近年予後因子として注目されており、治療期間が遷延すると腫瘍の再増殖により、治療効果が低下すると報告されている¹⁷⁾。照射初期は放射線により腫瘍の増殖が

抑制されているが、一定期間を経過すると急速に再増殖が起こり、殺細胞効果に拮抗するためと考えられる。本検討では53日以内に治療を完遂できた群は、53日を越える群に比べて予後が良好であった。しかし、今回の検討では治療期間遷延群の臨床進行病期をみると、予定通り完遂できた群に比べて明らかに進行症例が多く、腫瘍の再増殖の問題を論じるには対象が適当でないかもしれない。

進行病期やその他の因子を用いた多変量解析では、年齢、治療期間、N因子の順に予後に有意に関連する因子となった。多変量解析による予後因子として、臨床進行期、年齢、照射線量、リンパ節転移などが報告されている^{1),2)}。本検討において、年齢とN因子は独立した予後因子と考えられ、また治療期間に関しては上述の理由から多少の問題があるが、多変量解析によっても予後因子と考えられた。

放射線治療が成功しなかった場合、その原因を局所再発と遠隔転移に分けることが出来る。局所再発には治療後腫瘍が残存して再増殖する場合、腫瘍消失後照射野内・照射野外に再発する場合がある。本検討では残存8%、局所再発率および遠隔転移率はそれぞれ35%、28%となった。本検討結果でもみられ、Leeらも指摘しているが、5~10年経過しても再発が出現する点は興味深い。治療後5年以上経過して出現する再発は、Leeらは全体の約10%としているが、本検討では20%以上におよんだ。これが真に再発か二次癌かは不明である。最近、頭頸部では二次癌の発生が多く報告され、下咽頭癌では治療後5~10年の経過で、根治例の約20~25%に二次癌が見られるとされている¹⁸⁾。上咽頭癌でも二次癌の可能性が考えられ、再発と二次癌の鑑別は今後の課題と思われる。

上咽頭癌患者の予後は照射野の拡大や照射線量の増加により改善したが^{2),3),13)}、照射野の拡大は腫瘍制御とともに正常組織の障害を引き起こす可能性が高くなる。実際の上咽頭癌の放射線治療による重篤な障害として、中枢神経や脳神経障害がある。Leeは上咽頭癌治療後の障害が31%にみられ、7%は重症障害であったと報告している¹⁹⁾。障害の出現時期は遅く、治療後障害が出現する中央値は5年で、10年以上たっても新たな障害が出現すると述べている。おもに報告されている障害は側頭葉壊死と内分泌機能障害であるが、症状が明確でなくわかりにくいとしている。聴力障害も8%にみられたと報告している。Mesicらの報告では聴力障害は7%であったとしている²⁰⁾。本検討では聴力障害が約20%の患者に発生し、過去の報告より非常に多かった。累積出現頻度を算出したことが一因となっていると思われるが、腫瘍制御率の向上のため拡大照射野を用い、40~44Gyまで両側中・内耳が照射野内に含まれこと

も原因と思われる。障害の出現時期としては、照射終了後早期に発現する症例もあるが、2年以上経過してから発現する場合も多く、患者が高齢者の場合は加齢的な変化か、放射線障害か不明瞭になる。聴力障害の原因としては多くの因子が考えられるが、本検討では聴力障害と照射線量や照射方法、腫瘍の局在の間に明らかな関連はなかった。最近、回転中心をずらした多門回転照射 (asymmetric arc technique) により、中枢神経や中・内耳への照射は避けて、上咽頭癌腫瘍のみに局限して照射する方法が提唱されている²¹⁾。また、上咽頭癌に積極的に小線源治療を適応し、局所制御の改善と障害を減少する試みもある²²⁾。十分考慮すべき課題と思われる。

要 旨

1982年3月より1993年3月の間に慶應義塾大学病院放射線科を受診し、放射線治療をうけた上咽頭癌患者(IV期症例

68%)82例について治療成績を検討した。全体の5年生存率は59%であった。臨床病期別ではII-III期とIV期、TNM分類ではT2~3とT4、N0とN1~3の間に生存率の有意差を認めた。T2~3群はリンパ節転移がない場合は5年生存率が88%であったが、リンパ節転移が出現すると55%となった。T4はリンパ節転移の有無にかかわらず5年生存率は35%、37%と不良であった。その他の予後に関連する因子として、患者年齢と治療期間が有意であった。多変量解析の結果は、年齢、治療期間、N因子が有意に予後に関連する因子となった。本検討では拡大照射野が用いられ、中・内耳が照射野に含まれ、聴力障害が累積頻度で20%に見られた。上咽頭癌の治療成績向上のため、拡大照射野が用いられるようになったが、今後は障害減少のための工夫が必要である。

本研究の一部は伊藤テルミー研究助成金によったことを記して謝意を表します。

文 献

- 1) Tang SGJ, Lin FJ, Chen MS, et al: Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: A multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1143-1149, 1990
- 2) Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al: Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 271-280, 1992
- 3) Lee AWM, Law SCK, Foo W, et al: Nasopharyngeal carcinoma: local control by megavoltage irradiation. *Brit J Radiol* 66: 528-536, 1993
- 4) Martin WD, Shan K: Carcinoma of the nasopharynx in the young patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 991-999, 1994
- 5) Altun M, Fandi A, Dupuis O, et al: Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 859-877, 1995
- 6) 岡田康司: マウス可移植性腫瘍を用いたSequential Chemotherapy (FAM-R治療)の実験的研究。日耳鼻会報 86: 735-748, 1983
- 7) Kaplan ES, Meier P: Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958
- 8) Cox DR: Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 34: 187-220, 1972
- 9) Turner SL, Tiver KW: Synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 371-377, 1993
- 10) Ho JHC: Stage classification of nasopharyngeal carcinoma: a review. In: De The G, Eto Y, eds. *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*, IARC Scientific Publications No. 20. Lyon. International Agency for Research on Cancer: 99-113, 1978
- 11) Ho JHC, Lau WH: Clinical staging of NPC. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV eds. *Nasopharyngeal carcinoma, cancer campaign, vol.5*. Stuttgart and New York: Gustav Fischer Verlag: 318-320, 1981
- 12) Atichartakarn R, Kraiphikul P, Clongsusuek P, et al: Nasopharyngeal carcinoma: result of treatment with cis-diammine-dichloroplatinum II, 5 fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 461-469, 1988
- 13) Yamashita S, Kondo M, Inuyama Y, et al: Improved survival of patients with nasopharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 307-312, 1986
- 14) Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, et al: High complete response in advanced naso-pharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin and cisplatin before radiotherapy. *JNCI* 82: 616-620, 1990
- 15) Reifuss M, Skolyszewski J, Radkowski A: Poorly differentiated naso- and oropharyngeal carcinoma. A retrospective comparison between the results of radiotherapy alone and radiotherapy plus adjuvant methotrexate. *Acta Oncol* 30: 39-43, 1991
- 16) Tannock I, Payne D, Cummings B, et al: The Princess Margaret Head and Neck Group. Sequential chemotherapy and radiation for nasopharyngeal cancer. absence of long-term benefit despite a high rate of tumor response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 5: 629-634, 1987
- 17) Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B: The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 27: 131-146, 1988
- 18) Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, et al: Second malignancies in patients who have head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 449-456, 1989
- 19) Lee AWM, Law SCK, Ng SH, et al: Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complications following megavoltage irradiation. *Brit J Radiol* 65: 918-928, 1992
- 20) Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H: Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 447-453, 1981
- 21) Grimard L, Szanto J, Girard A, et al: Asymmetric arc technique for posterior pharyngeal wall and retropharyngeal space tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31: 611-615, 1995
- 22) Vikram B, Mishra S: Permanent Iodine-125 (I-125) boost implants after external radiation therapy in nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 699-701, 1994