

Title	上咽頭癌における60Gyまでの照射期間が放射線治療成績に与える影響
Author(s)	荒川, 和清; 鹿間, 直人; 佐々木, 茂 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(1), p. 41-46
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17620">https://hdl.handle.net/11094/17620</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 上咽頭癌における60Gyまでの照射期間が 放射線治療成績に与える影響

荒川 和清<sup>1),2)</sup> 鹿間 直人<sup>2)</sup> 佐々木 茂<sup>2)</sup> 篠田 充功<sup>2)</sup> 西川 敦<sup>2)</sup>  
小岩井慶一郎<sup>2)</sup> 平瀬 雄一<sup>2)</sup> 岡寄 洋一<sup>3)</sup> 小口 正彦<sup>4)</sup> 角谷 眞澄<sup>2)</sup>

1) 飯田市立病院放射線科 2) 信州大学放射線科  
3) 長野赤十字病院放射線科 4) 癌研究会附属病院放射線治療科

## Impact of Treatment Extending to 60 Gy on the Outcome of Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma

Kazukiyo Arakawa<sup>1),2)</sup>, Naoto Shikama<sup>2)</sup>,  
Shigeru Sasaki<sup>2)</sup>, Atsunori Shinoda<sup>2)</sup>,  
Atsushi Nishikawa<sup>2)</sup>, Keiichirou Koiwai<sup>2)</sup>,  
Yuichi Hirase<sup>2)</sup>, Youichi Okazaki<sup>3)</sup>,  
Masahiko Oguchi<sup>4)</sup> and Masumi Kadoya<sup>2)</sup>

**PURPOSE:** To clarify the impact of treatment duration on the outcome of nasopharyngeal carcinoma (NPC).

**MATERIALS AND METHODS:** Forty-three patients with NPC were treated with definitive radiotherapy from January 1980 through May 1996. The male-to-female ratio was 32:11, and median age was 58 years (10-78 years). According to the fifth UICC classification, 4 patients were stage I, 12 were stage II, 6 were stage III, and 21 were stage IV. Twenty-nine patients received chemotherapy. Each patient was treated to various doses according to their disease extension. Thus, treatment duration was defined as the duration from the start of radiotherapy to the end of 60 Gy. The median follow-up period was 63 months (2-164 months).

**RESULTS:** The 5-year overall and disease-free survival rates of all patients were 66% and 59%, respectively. The 5-year disease-free survival rates of the patients treated with the short treatment duration ( $\leq 8$  weeks) and those treated with the long treatment duration ( $> 8$  weeks) were 76% and 38%, respectively ( $p=0.008$ ).

**CONCLUSION:** Long treatment duration may lead to poor treatment outcome in NPC.

Research Code No.: 603.9

**Key words:** Nasopharyngeal carcinoma, Radiotherapy, Treatment duration

Received June 28, 2002; revision accepted Oct. 24, 2002

- 1) Department of Radiology, Iida Municipal Hospital
- 2) Department of Radiology, Shinshu University, School of Medicine
- 3) Department of Radiology, Nagano Red Cross Hospital
- 4) Department of Radiation Oncology, Cancer Institute Hospital, The Japanese Foundation for Cancer Research

別刷請求先  
〒395-8502 長野県飯田市八幡町438  
飯田市立病院放射線科  
荒川 和清

## はじめに

上咽頭癌の根治的治療として、上咽頭の複雑な解剖学的特性や、放射線感受性の高い扁平上皮癌または未分化癌が多く発生することより、放射線治療が第一に選択されることが一般的である。しかしながら放射線治療後の上咽頭癌では20~88%が局所から、また10~83%が領域リンパ節から再発することが報告されている<sup>1)-3)</sup>。したがって、治療成績を向上させるうえで局所および領域リンパ節の制御が重要となる。局所および領域リンパ節の制御を向上させるため、加速多分割照射の採用や密封小線源による追加照射など、局所治療の強度を上げるさまざまな工夫がなされてきた<sup>4)-6)</sup>。一方近年、上咽頭癌と同様に根治的放射線治療の良好な適応とされる子宮頸癌や早期喉頭癌、進行食道癌、進行頭頸部癌においては照射期間の延長が治療成績の低下につながることを報告されている<sup>7)-9)</sup>。今回われわれは上咽頭癌における局所および領域リンパ節制御の向上を目的に照射期間が治療成績にどのように影響するかを検討した。

## 対象および方法

1980年1月から1996年5月までに信州大学放射線科および長野赤十字病院放射線科で根治的放射線治療が施行された上咽頭原発扁平上皮癌および未分化癌の43例を対象とした。男性は32例であり、女性は11例であった。年齢の中央値は58歳(10~78)であった。1997年UICC分類でのTおよびN病期分類の内訳をTable 1に示す。局所の評価には、理学所見およびComputed Tomography (CT) 検査を用いた。1989年以降は、Magnetic Resonance Imaging (MRI) 検査を評価に加えた。

retrospectiveな検討のために当時の診療録の記載からはT2aとT2bの区別が困難な症例を11例に認め、両者を併せてT2とした。領域リンパ節転移の評価には、理学所見、CT検査および超音波検査を用いた。頭頸部癌取り扱い規約(改訂第3版)<sup>10)</sup>にもとづく病理組織分類では、扁平上皮癌が13例であり、未分化癌が30例であった。

放射線治療の線質は4または10 MVの超高压X線、または

Table 1 Clinical stage (UICC)

	n
T stage	
T1	15
T2	13
T3	4
T4	11
N stage	
N0	12
N1	12
N2	6
N3	13
Clinical stage	
I	4
II	12
III	6
IV	21

Table 2 Chemotherapy

	n
Neoadjuvant	
CDDP+5FU	5
CDDP+PEP	1
Other	1
Neoadjuvant+Adjuvant	
CDDP+5FU	3
CDDP+PEP	1
Neoadjuvant+concurrent	
CDDP+PEP	2
CDDP+5FU+low dose CBDCA	1
Concurrent	
Low dose CDDP	1
Low dose PEP	1
Adjuvant	
CDDP+5FU	5
CDDP+PEP	6
Others	2

CDDP: cis-platinum, 5FU: 5-fluorouracil, PEP: peplomycin, CBDCA: carboplatin

コバルト60ガンマー線が用いられた。1回線量は1.5 Gyが選択された1例をのぞき、中央値2Gy(1.8-2)が用いられ、1日1回照射、週5回の通常分割照射で行われた。脊髄の耐容線量を考慮し、40~46 Gyを照射後に脊髄は照射野外に外された。照射野縮小の際に後頸部のリンパ節転移に対しては9~15MeVの電子線が用いられた。31例では局所から頸部、鎖骨上窩までが照射野に含められた。残りの12例では全身状態や年齢、病変の進展部位を考慮し、局所から中頸部までが照射野に含められた。局所への照射は左右対向2門照射にて施行され、領域リンパ節への照射として左右対向2門照射や前方1門照射、または前後対向2門照射が病変の分布に応じて選択された。外照射の総線量の中央値は70Gy(60~70.4)であった。外照射終了時に残存した局所に対し、4例では密封小線源を用いた追加照射が施行された。うち1例ではAuグレインの永久刺入にて24Gyが追加照射された。また、3例ではセシウム管を用いた低線量率腔内照射が施行された。粘膜下5mmを線量評価点とし、それぞれ5Gy/1回、9Gy/1回が投与されたが、残る1例では線量評価は不能であった。

外照射終了時に残存領域リンパ節転移を認めた症例のうち3例では頸部郭清術が施行された。

14例は放射線治療単独で治療され、29例では化学療法が併用された(Table 2)。29例中24例ではcis-platinum、5-fluorouracilおよびpeplomycinを主体とした多剤併用療法が施行されていた。24例では照射前や照射後、ないしは照射前後に化学療法が併用され、5例では照射との同時併用が施行された。導入化学療法が施行された14例のうち、9例では化学療法開始後30日以内に照射が開始され、4例では化学療法開始から照射開始まで31日以上を要した。この4例はい

ずれも2-3サイクルの化学療法が施行されていた。残る1例では開始時期は不明であった。照射後に補助化学療法が施行された17例のうち照射終了時から30日以内に補助化学療法が開始された症例は14例であり、残る3例では照射後31日以上経過してから補助化学療法が開始された。

照射開始日を観察開始日とし、生存率の算出はKaplan-Meier法を用いた<sup>11)</sup>。各症例ごとに総線量が異なるため照射期間と治療成績の解析にあたっては、60Gyが投与された時点までの期間を基準とし、照射期間が8週以下の群と8週を越えた群とに分類し検討した。単変量解析にて、年齢(≤50歳 vs. >50歳)、性、T病期(T1-2 vs. T3-4)、N病期(N0-1 vs. N2-3)、病期(stage I-II vs. stage III-IV)、投与総線量(≤65 Gy vs. >65 Gy)、照射期間(≤8週 vs. >8週)、密封小線源治療の有無、化学療法併用の有無が無病生存率に及ぼす影響を検討した。同様に単変量解析にて照射期間(≤8週 vs. >8週)が局所制御率および領域リンパ節制御率に及ぼす影響を検討した。単変量解析での2群間の有意差の検定はlog-rank testを用いた。照射期間(≤8週 vs. >8週)別に無病生存率を算出する際に他の因子の偏りが無いことを示すために $\chi^2$ 検定を用いた。晩期有害事象はRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)/European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Late Radiation Morbidity Scoring Schemeにもとづいて判定した<sup>12)</sup>。観察期間の中央値は63カ月(2~164)であった。

## 結 果

1. 生存率と、局所および領域リンパ節制御率(Table 3)  
全症例の5年累積生存率は66%であり、5年無病生存率

Table 3 Disease-free survival rates

Characteristics	n	5y-DFS (%)	p value
All patients	43	59	
Age (years)			
≤50	11	62	0.19
>50	32	57	
Gender			
Male	32	62	0.84
Female	11	50	
T stage			
T1-2	27	66	0.12
T3-4	16	48	
N stage			
N0-1	24	68	0.06
N2-3	19	47	
Clinical Stage			
I-II	16	73	0.04
III-IV	27	50	
Total dose			
≤65Gy	12	66	0.43
>65Gy	31	56	
Treatment duration to 60 Gy			
≤8 weeks	25	76	0.008
>8 weeks	18	38	
Brachytherapy			
Performed	4	75	0.85
Not performed	39	60	
Chemotherapy			
Performed	29	56	0.41
Not performed	14	64	

5y-DFS: 5-year disease-free survival rate

は59%であった(Fig. 1). 病期(stage I-II vs. stage III-IV)別の5年無病生存率はそれぞれ73%, および50%であり統計学的有意差を認めた(p=0.04). 照射期間(≤8週 vs. >8週)別の5年無病生存率はそれぞれ76%および38%であり, 統計学的に前者が有意に良好であった(p=0.008)(Fig. 2). 年齢や性, T病期, N病期, 投与総線量, 密封小線源治療の有無, および化学療法の有無は無病生存率に影響を与えていなかった. なお, 照射期間別の2群(≤8週 vs. >8週)間においては, 年齢や性, T病期, N病期, 病期, 投与総線量, 小線源治療の有無, および化学療法の有無についてそれぞれの症例数に偏りを認めなかった(Table 4).

全症例の5年局所制御率および5年領域リンパ節制御率はそれぞれ75%および86%であった. 照射期間(≤8週 vs. >8週)別の5年局所制御率はそれぞれ88%および58%であり, 前者が有意に良好であった(p=0.01). 同様にこの2群間の5年領域リンパ節制御率はそれぞれ100%および78%であり, 前者が有意に良好であった(p=0.03).

## 2. 照射休止理由

60Gyを照射されるまでに8週を越えた18例において, 照射が途中で休止された理由の内訳は放射線性粘膜炎が11例

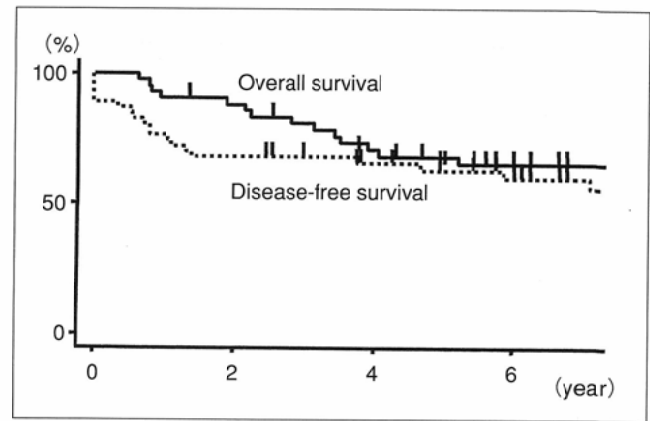


Fig. 1 Overall and Disease-free survival curves of all patients

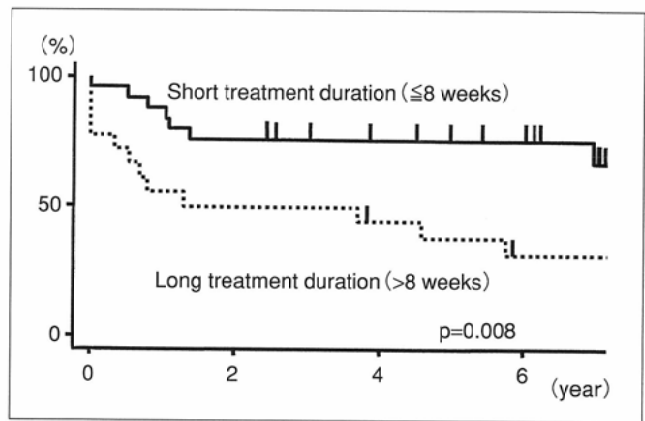


Fig. 2 Disease-free survival curves by treatment duration

であり, 放射線性粘膜炎に加え年末年始の長期休暇が重なった症例が2例であった. その他, 放射線性皮膚炎, 照射期間中に施行された抜歯後の膿瘍形成, 本人の希望, split-course radiotherapy, 意識障害を伴う低ナトリウム血症がそれぞれ1例であった(Table 5).

## 3. 再発部位

治療後, 20例で再発がみられた. 局所および領域リンパ節が初回再発部位となった症例はそれぞれ10例および5例であり, いずれも照射野内からの再発であった. 遠隔転移が初回再発部位となったのは5例であった. 遠隔転移部位の内訳は肺転移を認めた症例が3例であり, 肝転移を認めた症例が1例であり, 同時に多臓器(肺, 肝臓, 骨)にわたって転移を認めた症例が1例であった.

## 4. 救済治療

照射後の残存リンパ節転移に対し頸部郭清術が施行された3例のうち, N1症例, N2症例, N3症例がそれぞれ1例ずつであった. 3例とも郭清術後5~9年を経過した現在まで再燃を認めない.

治療終了後41カ月目に局所再発した1例はAuグレインの

Table 4 Patients characteristics according to treatment duration

Characteristic	≤8 weeks	>8 weeks	p value
Age (years)			
≤50	12	5	0.18
>50	13	13	
Gender			
Male	19	13	0.78
Female	6	5	
T stage			
T1-2	15	12	0.65
T3-4	10	6	
N stage			
N0-1	13	11	0.55
N2-3	12	7	
Clinical Stage			
I-II	9	7	0.84
III-IV	16	11	
Total dose			
≤65Gy	6	6	0.50
>65Gy	19	12	
Brachytherapy			
Performed	1	2	0.36
Not performed	24	16	
Chemotherapy			
Performed	19	10	0.16
Not performed	6	8	

永久刺入にて65Gyが再投与され、再発後11カ月を経た現在まで再燃を認めずに生存中である。64カ月目に単発性の患側領域リンパ節転移で再発した1例は頸部郭清術が行われ、再発後23カ月を経た現在まで生存中である。15カ月目に単発性の肺転移で再発した1例は肺部分切除にて治療され、再発後43カ月を経た現在まで生存中である。

##### 5. 晩期有害事象

RTOG / EORTC late radiation morbidity scoreによるGrade 3の晩期有害事象は1例に認められた。また、同scoreでは評価困難ではあるが、日常生活に重篤な支障をきたす晩期有害事象を2例に認めた(Table 6)。症例1は60 dB以上の難聴をきたした。左右対向2門照射による外照射70Gy/35回/7週が投与されており、内耳へも同等の線量が投与されていた。この症例ではcis-platinumと5-fluorouracilによる多剤併用化学療法が導入化学療法として1サイクル、照射後に補助化学療法として3サイクル施行されていた。症例2は矯正不能な視力低下をきたした。照射開始時の視力測定は未施行であったが照射開始時は矯正なしに日常生活を過ごされていた。照射後5年の時点では右視力0.07、左視力0.06と視力が低下していた。眼底検査、蛍光造影検査、およびフリッカー検査により球後視神経炎を認め、放射線治療に伴う有害事象と判断された。この症例は左右対向2門照射による外照射70 Gy/35回/7週に加え腔内照射9Gy/1回が追加

Table 5 Reasons for split of radiotherapy

	n
Mucositis	11
Mucositis and holidays	2
Dermatitis	1
Abscess after exodontia	1
Patient's request	1
Split course radiotherapy	1
Hyponatremia with unconsciousness	1

照射されており、視交叉や視神経には外照射70 Gy/35回/7週に加え、腔内照射3 Gy/1回が追加照射されていた。照射後に補助化学療法としてcis-platinumと5-fluorouracilによる多剤併用化学療法が3サイクル施行されていた。症例3は左右対向2門照射による外照射70Gy/35回/7週に加え、腔内照射5 Gy/1回が追加照射されており、持続する湿性耳漏のために定期的な通院が必要となった。中耳には外照射70 Gy/35回/7週が投与されていたと考えられた。同時併用化学療法として低用量のcis-platinumが投与されていた。この他、日常生活に重篤な支障をきたす晩期有害事象はみられなかった。

##### 考 察

今回の検討では8週間以内に60Gyの照射を終了した群で良好な無病生存率、局所制御率、および領域リンパ節制御率が得られ、60Gyまでの照射期間が予後因子となることが示唆された。上咽頭癌の放射線治療における照射期間と治療成績との関連を示唆した報告として、Kwongらは上咽頭癌の“split course radiotherapy”において1週間以上の照射期間の延長により局所および領域リンパ節制御率、無病生存率が有意に低下すると報告している<sup>13)</sup>。また、Luoらは、照射休止期間を置かない症例では、3週以上の照射休止期間を置いた症例に比較し、累積生存率、局所制御率、遠隔転移出現率はいずれも良好であったと述べている<sup>14)</sup>。Changらはstage I-IIの上咽頭癌において、外照射と腔内照射を併用して照射する際には、総線量75 Gyを12週以内に投与した群が予後良好であることを報告している<sup>15)</sup>。

放射線治療では1回照射に比べてより治療期間を必要とする分割照射の方が有益と考えられている。その理由は分割を加えることによって正常細胞においては照射による亜致死障害からの回復や再増殖が活発になり、その一方で腫瘍細胞においては細胞周期の再分布と放射線感受性の高い酸素に富んだ細胞の出現が起こるためと考えられている<sup>16)</sup>。しかしながら放射線生物学的な臨床データから頭頸部扁平上皮癌細胞においても照射開始後、4±1週間から加速再増殖をおこすことが示されており、照射期間の延長にともなう治療成績の低下の原因のひとつは腫瘍細胞の加速再増殖であると推察されている<sup>17)</sup>。

Table 6 Patient characteristics with severe late adverse effect

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Morbidity	Hearing disturbance	Reduced visual acuity	Otorrhea
Age (years)	61	65	68
Gender	male	female	male
T stage	3	4	4
N stage	2	0	0
Clinical stage	III	IV	IV
Treatments			
External radiotherapy (Gy)	70	70	70
Brachytherapy (Gy/fx.)	0	9/1	5/1
Chemotherapy	neoadjuvant+adjuvant CDDP+5FU	adjuvant CDDP+5FU	concurrent low dose CDDP

CDDP: cis-platinum, 5FU: 5-fluorouracil

60Gyまでの照射期間が8週を越えた理由のうち、放射線性粘膜炎が11例と最多を占めた。粘膜炎の程度は当時の診療録の記載においては急性期有害事象のscoringがなされておらず、詳細な検討はできなかった。今後は照射期間と治療成績の相関を十分に認識し、安易な休止期間を置かぬよう放射線性粘膜炎に対する対症療法をこれまで以上に充実すべきと思われた。

stage I-II群とstage III-IV群間に無病生存率に有意差が認められたものの、T病期別(T1-2 vs. T3-4)の無病生存率に有意な傾向を認めなかった。今回、T病期が治療成績に関与しなかった要因としては、照射野内再発を認めた15例中10例が局所再発であったことから、理学所見およびCT検査を用いたT病期の決定では局所病変の浸潤程度を過小評価してしまい、照射野および照射線量が不十分となっていた可能性がある。組織コントラスト能に優れ、多方向からの撮像が可能なMRIは、局所病変の進展範囲の評価に有用であると報告されており<sup>18)</sup>、今後はMRIを併用した病期診断が望まれる。

投与総線量や密封小線源治療の有無は無病生存率に影響を与えていなかった。1980年代、われわれは50Gy~60 Gyが照射された時点で完全寛解を得ていた症例には60 Gy~66 Gyの投与にて照射を終了としていた。また照射終了時に残存した原発巣に対する追加照射も外照射終了時の治療効果によって症例毎に検討され、施行されていた。治療中ないし治療直後の治療効果に合わせて放射線治療内容を決定・変更されてきたために、投与総線量や密封小線源治療の有無が無病生存率に影響を与えなかったと考えられる。

今回の検討では化学療法の治療成績への影響は明らかにはならなかった。複数のランダム化比較試験の結果からは照射前ないし照射後の化学療法併用により無病生存率が改善することが示されているが、累積生存率の改善は認められていない<sup>19)-22)</sup>。化学療法を放射線治療と同時期に行った場合には、累積生存率を含め優れた治療成績が報告されており<sup>23)-25)</sup>、Intergroup studyの結果からも化学療法と放射線治療の同時併用は有効と考えられている<sup>26)</sup>。われわれの検討における

20例の再発症例のうち、初回再発部位が照射野内であった症例は15例であり、局所および領域リンパ節制御の向上が累積生存率や無病生存率の向上につながると考えられる。今後は局所および領域リンパ節制御の向上のために積極的に化学療法の同時併用を検討する必要があると思われる。しかしながら、化学療法を同時併用し、治療強度を上げることで抗腫瘍効果の増強が期待できる一方で照射期間中の急性反応も増加し、放射線治療の継続が困難になることが予想される。放射線治療の安易な休止を避けるべく、綿密な治療戦略に則った十分な全身管理が重要である。

上咽頭癌では、放射線治療後の救済目的での頸部リンパ節郭清術の有用性が示唆されている<sup>27), 28)</sup>。照射後に残存したリンパ節転移に対して頸部リンパ節郭清術を施行された3例は、いずれも再燃を認めず生存中である。また、頸部リンパ節に初回再発を認めた5例のうち1例では頸部リンパ節郭清術が施行され、術後23カ月を経た現在、再燃を認めずに生存中である。救済目的での頸部リンパ節郭清は今回の検討症例においても有用であったと考えられる。

重度の晩期合併症を認めた3例中2例では聴器毒性を認めた。上咽頭に対する外照射の際、照射方法として回転照射や原体照射を選択した症例はなく、全例において中耳や内耳に60~70 Gyが投与されていた。現在われわれは今回の検討における晩期有害事象の発生をふまえ、中耳や内耳への線量を減らすべく積極的に回転照射や原体照射を選択している。また、重度の晩期合併症を認めた3例中2例では外照射後にセシウム管による腔内照射が追加照射されていた。腔内照射はいずれも1回のみ施行されていた。外照射70Gyに腔内照射を追加させる必要がある際には、腔内照射の分割を増やし、晩期合併症に対し配慮すべきと思われる。

## ま と め

照射期間の延長は上咽頭癌における無病生存率や局所および領域リンパ節制御率の低下をまねくものと考えられた。

## 文 献

- 1) Petrovich Z, Cox JD, Middleton R, et al: Advanced carcinoma of the nasopharynx. 2. Pattern of failure in 256 patients. *Radiother Oncol* 4: 15–20, 1985
- 2) Lee AWM, Law SCK, Foo W, et al: Nasopharyngeal carcinoma: Local control by megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 66: 528–36, 1993
- 3) Frezza G, Barbieri E, Emiliani E, et al: Patterns of failure in nasopharyngeal cancer treated with megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 5: 287–294, 1986
- 4) Teo PML, Kwan WH, Leung SF, et al: Early tumor response and treatment toxicity after hyperfractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol* 63: 241–248, 1996
- 5) Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, et al: Long term results of gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 91: 1105–1113, 2001
- 6) Teo PM, Leung SF, Lee WY, et al: Intracavitary brachytherapy significantly enhances local control of early T-stage nasopharyngeal carcinoma: the existence of a dose-tumor-control relationship above conventional tumoricidal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 445–458, 2000
- 7) Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, et al: Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1275–1288, 1995
- 8) Hayakawa K, Mitsushashi N, Akimoto T, et al: The effect of overall treatment time of radiation therapy on local control of T1-stage squamous cell carcinoma of the glottis. *Laryngoscope* 106: 1545–1547, 1996
- 9) Nishimura Y, Okajima K, Hiraoka M. Optimal Overall treatment time in fractionated radiotherapy for head and neck Cancers, Esophageal cancer, and uterine cervical cancer. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 8: 303–315, 1996
- 10) 頭頸部癌取り扱い規約. 日本頭頸部腫瘍学会編, 改訂第3版. 2001年. 金原出版, 東京
- 11) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53: 457–481, 1958
- 12) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341–16, 1995
- 13) Kwong DL, Sham JS, Chua DT, et al: The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 703–710, 1997
- 14) Luo RX, Tang QX, Huag YW, et al: Comparison of continuous and split-course radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. An analysis of 1446 cases with squamous cell carcinoma grade 3. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 1107–1109, 1994
- 15) Chang JT, See LC, Liao CT, et al: Early stage nasopharyngeal carcinoma: radiotherapy dose and time factors in tumor control. *Jpn J Clin Oncol* 28: 207–213, 1998
- 16) Withers HR. The 4 R's of radiotherapy. In Ilett JT, Alder H, eds. *Advances in Radiation Biology*, vol 5, p241. New York, Academic, 1975
- 17) Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 27: 131–146, 1988
- 18) Chon VFH, Fan YF, Mukherji SK. Carcinoma of the nasopharynx. *Semin Ultrasound CT* 19: 449–462, 1998
- 19) International Nasopharynx Cancer Study Group. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV ( $\geq N2, M0$ ) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 463–469, 1996
- 20) Chua DTT, Sham JST, Choy D, et al: Preliminary Report of the Asian-Oceanian 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. *Cancer* 83: 2270–2283, 1998
- 21) Ma J, Mai HQ, Hong MH et al: Results of a Prospective Randomized Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radiotherapy With Radiotherapy alone in Patients With locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *J Clin Oncol* 19: 1350–1357, 2001
- 22) Rossi A, Molinari R, Boracchi P, 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* 6: 1401–1410, 1988
- 23) Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY, et al: Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1323–1330, 2000
- 24) Cheng SH, Jian SY, Tsai KY, et al: Prognostic features and treatment outcome in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma following concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 755–762, 1998
- 25) Cooper JS, Lee h, Torrey M, et al: Improved outcome secondary to concurrent chemoradiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx: preliminary corroboration of the intergroup experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 861–866, 2000
- 26) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16: 1310–1317, 1998
- 27) 兵頭政光, 湯本英二: 上咽頭癌の治療成績 追加手術の有用性について. *日耳会報* 101: 1227–1233, 1998
- 28) Wei WI, Lam KH, Ho CM, et al: Efficacy of radical neck dissection for the control of cervical metastasis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Am J Surg* 160: 439–442, 1990