

## 비인강암에서 동시 항암방사선치료와 방사선치료 단독의 비교 연구

울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학과,<sup>1)</sup> 내과,<sup>2)</sup>  
이비인후과,<sup>3)</sup> 진단병리과<sup>4)</sup>

박진홍<sup>1)</sup> · 이상욱<sup>1)</sup> · 장혜숙<sup>1)</sup> · 김성배<sup>2)</sup> · 김상윤<sup>3)</sup> · 남순열<sup>3)</sup>  
조경자<sup>4)</sup> · 김종훈<sup>1)</sup> · 안승도<sup>1)</sup> · 노영주<sup>1)</sup> · 최은경<sup>1)</sup>

= Abstract =

### Concurrent Chemoradiotherapy versus Radiation Alone in Nasopharyngeal Carcinoma

Jin-hong Park, M.D.,<sup>1)</sup> Sang-wook Lee, M.D.,<sup>1)</sup> Hyesook Chang, M.D.,<sup>1)</sup>  
Sung-Bae Kim, M.D.,<sup>2)</sup> Sang Yoon Kim, M.D.,<sup>3)</sup> Soon Yuhl Nam, M.D.,<sup>3)</sup>  
Kyung-Ja Cho, M.D.,<sup>4)</sup> Jong Hoon Kim, M.D.,<sup>1)</sup> Seung Do Ahn, M.D.,<sup>1)</sup>  
Young Ju Noh, M.D.,<sup>1)</sup> Eun Kyung Choi, M.D.<sup>1)</sup>

Department of Radiation Oncology,<sup>1)</sup> Internal Medicine,<sup>2)</sup> Otorhinolaryngology,<sup>3)</sup> Pathology,<sup>4)</sup> University of Ulsan,  
College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

**Objective** : To determine the effectiveness and toxicity of chemoradiation therapy in nasopharyngeal carcinoma by comparing with radiation therapy alone.

**Materials and Methods** : Between October 1989 and July 2000, One hundred eleven patients with newly diagnosed and histologically proven nasopharyngeal carcinoma treated in Department of Radiation Oncology, Asan Medical Center were retrospectively reviewed. Forty-five patients were treated with radiation therapy alone (Group I) and 66 patients were treated with radiation therapy and concurrent cisplatin (Group II). Cisplatin was administered once a week, on the first day of each successive week of treatment, starting on day 1 of radiation therapy and given as a intravenous bolus at a dose of 20mg/m<sup>2</sup> of body-surface area. Radiation therapy was given in doses of 1.8Gy, once a day, 5 days per week with 4MV or 6 MV photons. Initial field was received a total of 60Gy and a primary tumor and enlarged lymph nodes were boosted with an high dose intracavitary brachytherapy and 3D conformal therapy.

**Results** : The complete response rate was 86.7% in Group I, and was 90.9% in Group II. The 5 year overall survival rate for Group I was 60% and for Group II was 45% (p=0.2520). The 5 year disease free survival rate was 52% versus 45%, respectively (p=0.7507). The median follow up was 44 months versus 34 months, respectively.

**Conclusion** : Analysis of the 111 patients showed no significant difference in disease free survival and overall survival in two treatment group. This retrospective analysis did not demonstrate benefit with concurrent chemoradiation using cisplatin at a dose of 20mg/m<sup>2</sup> of body-surface area in treatment result than radiation alone.

**KEY WORDS** : Nasopharyngeal carcinoma · Radiation therapy · Chemotherapy.

## 서 론

비인강암은 해부학적 위치상 완전한 수술적 절제가 어렵고 다른 두경부 암중에 비하여 방사선에 예민하여<sup>1-5)</sup> 전통적으로 근치적 방사선 요법이 최선의 치료로 알려져 있다<sup>1-4)</sup>. 그러나 방사선 요법 단독으로 치료하면 관해율은 높으나 국소재발 및 원격전이율이 높아 전체 5년 생존율은 28~48% 정도이며<sup>6-9)</sup> 국소재발된 경우 구제방사선 치료가 용이하지 않아 저자들에 따라서 18~45%의 전체 5년 생존율을 보고하고<sup>10-13)</sup> 있다. 재발성 내지 전이성 비인강암에서 화학요법에 대한 반응이 높은 것으로 알려져 있다<sup>14-17)</sup>. 이런 결과를 바탕으로 비인강암의 방사선 치료성적을 향상시키기 위한 노력의 일환으로써 방사선 치료에 추가적으로 화학요법이 도입되어 유도화학요법, 동시 화학방사선요법, 보조화학요법의 방법으로 병용치료요법이 시도되어 왔다<sup>3,5)</sup>. 그러나 문헌보고에 따르면 치료성적의 향상을 증명하는 결과는 없고 다만 최근 intergroup에서 동시 화학방사선치료를 관한 무작위 전향적 임상 보고에<sup>27)</sup> 따르면 방사선치료 단독에 비하여 향상된 성적을 보고하여 동시 화학방사선치료가 효과적임을 시사한 바 있다. 본 저자들은 화학요법과 방사선치료의 동시병합요법의 효과를 알기 위하여 본원에서 근치적 목적으로 방사선 치료를 시행 받은 비인강암 환자들을 대상으로 동시 화학방사선치료를 받은 군과 방사선 치료 단독으로 치료를 받은 양군의 치료성적에 대한 후향적 분석을 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1989년 10월부터 2000년 7월까지 서울아산병원 방사선 종양학과에서 비인강암으로 진단받고 계획된 근치적 방사선 치료를 시행한 111명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 연구대상에 포함하기 위한 조건으로, 조직학적으로 확진 되어야 하고, 원격장기로의 전이가 없어야 하고, 이전에 방사선치료를 다른 기관에서 시행받은 과거력이 없는 환자들은 연구 대상으로 하였다. 또한 동시 항암방사선치료군에서 1999년 이후 cisplatin에 경구 5-FU를 추가로 투여하였던 군은 분석대상에서 제외하였다. 대상인원을 치료방법에 따라 분류해보면 방사선치료 단독(제 1군)으로 치료하였던 환자는 45명이었고 동시화학방사선치료(제 2군)를 시행하였던 환자는 66명이었다.

### 2. 치료방법

동시화학방사선치료를 시행 받은 군은 방사선 치료 시작

과 동시에 전체 방사선 치료기간 동안 매주 cisplatin 화학요법을 시행 받았는데 cisplatin은 체표면적 당 20mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 정주하였으며 총 3~9회(중앙값 6회)가 시행되었다. 방사선 치료시 4MV와 6MV 광자선을 사용하여 원발부위와 두개저부, 후부사골동, 접형골동, 비강후부, 상악동후부, 양측 경부 림프절, 쇄골상외에 45Gy를 조사하였고 이 때 원발부위와 상부 경부는 좌우 대칭조사영역을, 하부 경부는 전일문조사영역으로 3cm깊이에 조사하거나 posterior accessory chain 림프절종대가 있는 경우 전후 대칭조사영역을 사용하였다. 방사선치료 45Gy 시점에서 척수를 차폐하여 posterior spinal accessory chain부위는 고에너지 전자선으로 50Gy까지 조사하였다. 이후 원발부위는 조사영역을 줄여 좌우 대칭조사영역으로 60Gy까지 조사하였고 림프절종대가 있는 부위는 경우에 따라 59.4~84Gy(중앙값 74.4Gy)까지 조사하였다. 외부방사선조사를 60Gy까지 시행한 후 원발병소를 중심으로 고선량을 강내조사를 시행하였고 강내조사에 의해 효과적으로 치료할 수 없는 환자에서는 3차원 입체조형치료를 시행하였다. 원발병소의 총 방사선 조사량은 제 1군이 64.8~86.2Gy(중앙값 74.4Gy), 제 2군이 71.2~84.0Gy(중앙값 74.4Gy)였다. 양군의 총 방사선 치료기간은 제 1군이 47~169일(중앙값 61일), 제 2군이 50~186일(중앙값 64일)로 양군에서 차이 없었다.

### 3. 연구방법

치료가 끝난 후 1~2개월에 이학적 검사와 직접후두경 검사법을 시행하여 치료에 대한 반응을 관찰하였고, 2~3개월에 전산화단층촬영술이나 자기공명영상으로 추적 조사하여 객관적 종양반응을 평가하였다. 이후 3년까지는 최소 3개월마다 이학적 검사와 직접후두경, 검사법을 시행하였으며 6개월이나 1년마다 전산화단층촬영술이나 자기공명영상을 검사하였다. 이후로는 6개월마다 추적 관찰하였다. 판정기준은 임상적 혹은 객관적으로 병변의 증거가 없을 경우를 완전관해, 종괴의 용적이 50% 이상 감소한 경우를 부분관해, 종괴 용적의 50% 미만의 감소나 병소가 진행된 경우를 무반응으로 분류하여 평가하였다. 생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하여 구하였으며 양군간의 생존율에 대한 비교는 Log-Rank 방법을 이용하였다. 양군의 추적기간은 제 1군이 2~141개월(중앙값 44개월), 제 2군이 4~91개월(중앙값 34개월)이었다.

## 결 과

### 1. 환자특성

대상환자들의 특성은 Table 1과 같다. 나이, 성, 전신 수형 능력, 조직학적 유형 등은 양군에서 비교적 고르게 분포하

**Table 1.** Characteristics of patients according to radiation technique

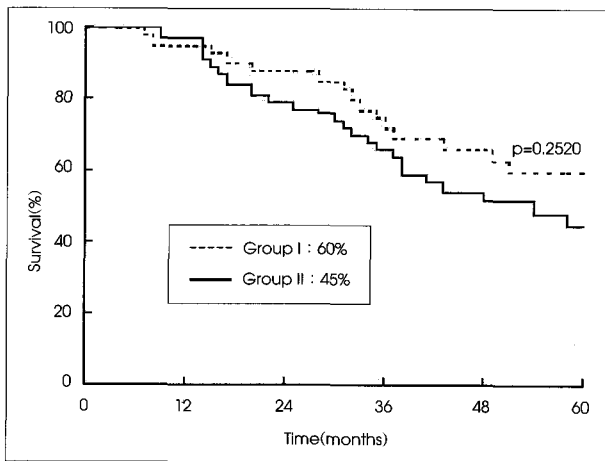
Characteristics	No. of Patients (%)		Statistical significance
	Group 1 (n=45)	Group 2 (n=66)	
Gender			NS**
Male	35 (77.8)	51 (78.5)	
Female	10 (22.2)	15 (22.7)	
Age			NS**
Range (years)	19-80	14-76	
Median (years)	44	50	
Histology			NS**
Squamous	22 (48.9)	27 (40.9)	
Undifferentiated	23 (51.1)	39 (59.1)	
Stage (AJCC*)			NS**
I	2 ( 4.4)	2 ( 3.0)	
II	12 (26.7)	12 (18.2)	
III	8 (17.8)	8 (12.1)	
IV A	14 (31.1)	14 (21.2)	
IV B	9 (20.0)	9 (13.6)	

AJCC\* : American joint committee on cancer 5th edition  
 NS\*\* : No significance, Group I : Radiation alone  
 Group II : Concurrent chemoradiation

**Table 2.** Response of radiation alone vs chemoradiation therapy for nasopharyngeal carcinoma

Response	Group I	Group II
CR	39 (86.7%)	60 (90.9%)
PR	6 (13.3%)	6 ( 9.1%)
Total	45 (100%)	66 (100%)

CR : complete response, PR : Partial response

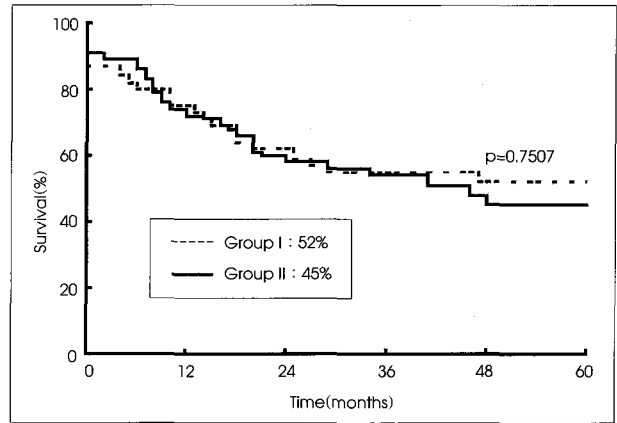


**Fig. 1.** Five-year overall survival rate according to treatment group (Group I : Radiation alone, Group II : Concurrent chemoradiation).

였으며 병기 분포 (Table 2) 또한 양군에서 의미 있는 차이가 없었고 병기 3기 이상의 국소적으로 진행된 경우가 제 1군은 68.8%, 제 2군이 68.9%로 비슷한 분포를 보였다.

## 2. 생존율

전체 환자의 5년 생존율은 전체 생존율은 52.0%, 무병생



**Fig. 2.** Five-year disease free survival rate according to treatment group (Group I : Radiation alone, Group II : Concurrent chemoradiation).

**Table 3.** Patterns of first site of failure

Failure site	Group I (n=39)	Group II (n=60)
LR only	5 (12.8%)	9 (15.0%)
DM only	9 (23.1%)	14 (23.3%)
DM+LR	1 ( 2.6%)	3 ( 5.0%)

LR : Local-regional failure, DM : Distant metastases

존율이 48.7%, 국소제어율이 68.1%였다. 치료방법에 따른 전체 5년 생존율은 제 1군이 60.3%, 제 2군이 44.7%로 제 1군이 높게 관찰되었으나 양군의 통계학적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다 ( $p=0.2520$ , Fig. 1). 5년 무병 생존율은 제 1군이 51.9%, 제 2군이 45.4% ( $p=0.7507$ , Fig. 2), 5년 국소 제어율은 제 1군이 71.2%, 제 2군이 64.7%로 ( $p=0.8164$ ) 역시 양군의 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다. 최종치료에 대한 반응은 제 1군이 완전관해 86.7%, 부분관해 13.3%였고 제 2군이 완전관해가 90.9%, 부분관해가 9.1%로 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

## 3. 치료실패양상

추적기간 중 치료 실패양상은 Table 3과 같다. 양군에서 치료 후 완전관해를 보인 제 1군 39명과 제 2군 60명의 최초 치료 실패양상을 관찰하였을 때 제 1군은 5명 (12.8%)에서 제 2군은 9명 (15.0%)에서 국소 재발하였으며 원격전이는 제 1군이 9명 (23.1%), 제 2군이 15명 (25.0%)이었다. 또한 국소 재발과 원격전이가 동시에 관찰된 환자는 제 1군이 1명 (2.6%)이었고 제 2군이 3명 (5.0%)으로 치료 실패양상에서 양군의 유의한 차이는 없었다. 원격전이 후 국소 재발을 보인 환자는 양군 모두 관찰되지 않아서 전체 국소 재발은 제 1군이 6명 (15.4%), 제 2군이 12명 (20%)이었다.

## 4. 치료 독성

방사선치료 시 부작용은 Table 4, 5와 같다. 급성 부작용에서 RTOG 기준에 따라 분류하였을 때 grade 2 이상의 피부부 제 1군이 20명 (44.4%), 제 2군이 48명 (72.7%)으로

**Table 4.** Acute toxicities of radiation alone vs chemoradiation therapy for the nasopharyngeal carcinoma

Complication	Group I (n=45)	Group II (n=66)
Skin*	20 (44.4%)	48 (72.7%)
Mucositis <sup>†</sup>	6 (13.3%)	18 (27.3%)

\* : More than RTOG grade II, † : More than RTOG grade III

**Table 5.** Late complications of radiation alone vs chemoradiation therapy for nasopharyngeal carcinoma

Complication	Group I (n=45)	Group II (n=66)
Xerostomia*	41 (91.1%)	60 (90.9%)
Trismus <sup>†</sup>	3 ( 6.7%)	5 ( 7.6%)
Lhemitte's sign	4 ( 8.9%)	3 ( 4.5%)
Neurosensory damage	5 (11.1%)	6 ( 9.1%)
Chronic otitis media	3 ( 6.7%)	3 ( 4.5%)
Blindness	1 ( 2.2%)	0 ( 0%)

\* : More than RTOG grade II, † : RTOG grade I

제 2군이 많았으며 점막염은 grade 3 이상이 각각 6명(13.3%), 18명(27.3%)으로 역시 제 2군이 많았다. 만성 부작용 중 grade 2 이상의 구강건조증은 제 1군이 41명(91.1%)이었고 제 2군이 60명(90.9%)으로 양군에서 모두 빈번하였다.

## 고 찰

지금까지 비인강암에서 방사선치료 후 국소재발과 원격전이 줄이기 위하여 방사선 치료와 화학요법의 병합에 관한 많은 수의 후향적<sup>22-25)31)34-37)</sup>, 전향적<sup>20)21)26-28)38)</sup> 연구가 시도되어 왔다. 비인강암에서 시도된 방사선치료와 화학요법의 병합요법은 유도화학요법 후 방사선 치료와 동시 화학방사선치료가 주류를 이루었는데<sup>3)</sup> 유도 화학요법의 경우에는 그 임상결과가 보고에 따라서 다양하며, 아직 통계학적으로 유의한 생존율의 향상을 보여준 무작위 전향적 임상보고는 없었다. 물론 전향적 임상보고의 결과에서 생존율의 향상을 입증하지 못하였다는 사실로써 유도화학요법의 유용도를 단정지을 수는 없으나, 일반적으로 여러 보고들에서 공통된 결과를 얻지 못하였다는 점과 무작위 전향적 연구결과와 통계학적 유용도를 고려할 때 유도화학요법이 비인강암의 표준요법이 되기 어려울 것으로 생각된다.

그러나 동시 화학방사선요법의 경우 최근 Intergroup 0099 study에서<sup>27)</sup> 통계학적으로 유의한 생존율의 향상을 보고하여 비인강암에서 동시 화학방사선요법의 효과는 어느 정도 증명하였다 할 수 있겠다. 동시 화학방사선요법은 근치적 치료의 지연, 환자의 추가적 근치적 치료의 거부, 방사선 치료와의 교차 내성, 생존된 클론의 accelerated repopulation 등의 유도화학요법의 단점<sup>18)19)</sup> 극복할 수 있는 장점이 있으나 화학요법과의 병용치료로 인한 치료독성의 증가와 이

에 따르는 치료 순응도가 문제점으로 지적되어 왔다<sup>3)</sup>. 이러한 문제점을 극복하면서 비인강암의 치료성적을 증가시킬 수 있는 적절한 화학요법제의 투여시기와 용량, 횟수 등을 알기 위하여 지금까지 많은 저자들이 비인강암<sup>27)31)34-37)</sup> 혹은 두경부암 전체를<sup>29)30)32)33)</sup> 대상으로 동시 화학방사선요법의 가능성을 연구하였다. 비인강암 환자를 대상으로 한 무작위 전향연구에서 동시 화학방사선치료의 역할이 규정된 것은 최근에 동시화학요법으로 고농도 cisplatin을 사용하고 방사선치료 후 보조 화학요법으로 3회의 cisplatin과 5-FU를 사용한 Intergroup Study 0099이다<sup>27)</sup>. Al-Sarraf 등은 전체 대상인원 147명을 분석하여 하여 동시 화학방사선치료 후 보조화학요법군과 방사선치료 단독군을 비교하였는데 화학요법으로는 cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>을 방사선치료 1, 22 그리고 43일째 투여하였고, 66%의 환자에서는 방사선치료 후 cisplatin과 fluorouracil의 보조화학요법을 총 3회 시행하였다. 양군의 완전관해율은 비슷하나 동시 화학방사선 치료군의 국소 재발 및 원격전이가 감소하였고, 3년 무진행 생존율 및 전체 생존율에서 동시 화학방사선치료군이 통계적으로 유의하게 향상된 결과를 보였다. 그러나 Intergroup 0099 study의 결과는 무작위 전향적 연구를 통하여 동시 화학요법의 가능성을 제시하였다는 점에서는 의미가 있으나 아직 비인강암에서 일반적인 표준요법으로 적용되기에는 충분한 근거가 되지 못하고 있다. Intergroup 0099 study의 결과는 지역적으로 비인강암이 주로 분포하는 동양권과는 다른 서양권의 인구를 대상으로 시행된 연구이며, 거의 모든 환자에서 WHO III의 조직학적 분류를 보여주는 동양권의 인구와는 연구대상의 특성에서 차이를 보여주고 있다<sup>3)</sup>. 방사선치료 단독만을 시행한 Hong Kong지역에서의 임상결과는 Intergroup 0099 study의 동시 화학방사선치료군과 비슷한 성적을 보고하고 있어 방사선치료 방법의 차이에 따른 문제점도 제기되고 있다<sup>4)</sup>. 따라서 Intergroup 0099 study의 결과를 일반적으로 적용하려면 동양권의 인구를 대상으로 한 무작위 전향적 연구가 필요한 실정이며 현재 진행되고 있는 Hong Kong 지역의 임상연구<sup>28)</sup> 결과가 기대된다. 두경부 암 전체를 대상으로 한 무작위 전향적 연구로서는 Jeremic 등<sup>29)</sup>이 국소적으로 진행된 두경부의 상피성 암에서 방사선치료와 병용된 저용량의 cisplatin이나 carboplatin이 탁월한 작용을 한다고 보고한 바 있다. 이들은 저용량의 cisplatin이나 carboplatin의 투여가 동시 화학방사선군의 치료 독성은 증가시키지 않으면서 전체 생존율, 국소재발율을 향상시킴을 보고하고 원격전이를에서도 감소하는 추세를 관찰하였다. 그러나 이 보고 또한 10% 가량만이 비인강암으로써 순수한 비인강암에 있어 적용될 수 있는가는 문제점으로 남아 있다.

동시 화학방사선 치료에 사용된 화학요법제는 저자에 따

라 종류와 용법에 있어서 다양하나 최근의 경향은 cisplatin이나 carboplatin을 기본으로 한 화학요법제를 사용하고 있다<sup>27-37)</sup>. 두경부암 전체를 대상으로 한 RTOG 84-06에서는 매주 저용량의 cisplatin(20mg/m<sup>2</sup>)을 사용하였으나 3주간격으로 3회의 100mg/m<sup>2</sup>의 cisplatin을 사용하였던 RTOG 81-17의 임상결과 보다 낮은 성적을 보였으며<sup>30)</sup> Intergroup 0099 study<sup>27)</sup>에서는 3회의 cisplatin과 fluorouracil의 보조요법을 시행하였다. 동양권의 경우 Cheng 등<sup>31)</sup>은 1일에 cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>과 1일에서 5일까지 fluorouracil 600mg/m<sup>2</sup> 용법을 방사선 치료기간 1주와 6주에 시행하였으며 2회의 cisplatin과 fluorouracil의 보조요법을 시행하여 intergroup 0099 study 보다 향상된 임상결과와 높은 순응도를 보였고 치료독성에 있어서는 비슷한 결과를 보였다. 본 연구에서는 cisplatin을 매주 20mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 치료방법 별 전체 5년 생존율은 제 1군이 60%, 제 2군이 45%로(p=0.2520) 제 1군이 높게 관찰되었으나 양군의 통계학적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았으며 5년 무병 생존율은 제 1군이 52%, 제 2군이 45%(p=0.7507) 역시 양군의 통계학적 유의성은 관찰되지 않아 연구 계획에서 cisplatin의 투여량이 작았던 것이 아닌지 모르겠다.

동시 화학방사선치료는 치료 효과면에서는 우수하나 화학요법의 병용으로 인한 높은 치료 부작용이 문제점으로 지적되어 왔다. 고용량의 cisplatin을 사용한 Intergroup 0099 study<sup>27)</sup>의 경우 3급과 4급의 치료 독성이 동시 화학방사선 치료군에서 빈번하였으며, 치료 수행도에 있어서는 동시 화학방사선 치료군이 방사선 치료 단독군에 비하여 낮았다(120/147명 vs 63/69명). 본 연구에서는 매주 저용량의 cisplatin을 사용하여 2급 이상의 피부염이 제 1군이 20명(44.4%), 제 2군이 48명(72.7%)으로 제 2군이 많았고, 점막염은 3급 이상이 각각 6명(13.3%), 18명(27.3%)으로 역시 제 2군이 많았다. 그러나 총 방사선 치료기간은 제 1군이 47~169일(중앙값 61일), 제 2군이 50~186일(중앙값 64일)로 양군이 비슷하였고 동시 화학방사선치료로 인한 치료독성으로 계획된 치료를 마치지 못한 예는 거의 관찰되지 않아 본 연구에서의 cisplatin의 용량과 용법은 치료독성에 있어 치료 수행도에 유의한 영향을 미치지 않았다.

## 결 론

비인강암에서 매주 cisplatin(20mg/m<sup>2</sup>)을 이용한 동시 항암방사선요법은 방사선치료 단독으로 치료한 결과와 비교하여 치료성적을 증진시키지 못하였다. 따라서 본 연구자들은 현재의 치료방법은 마감하고 cisplatin의 용량을 40mg/m<sup>2</sup>으로 증가시키고 oral 5-FU 제제를 이용한 새로운 항암요법을 시도하고 있다.

**중심 단어 :** 비인강암 · 방사선 치료 · 항암화학요법.

## References

- 1) Perez CA : *Principles and practice of radiation oncology*. In : Perez CA *Nasopharynx*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1998 : 990
- 2) Wei WI : *Nasopharyngeal cancer : Current status of management*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 ; 127 : 766-769
- 3) Chan ATC, Teo PML, Leung TWT, Johnson PJ : *The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer*. 1998 ; 82 : 1003-1012
- 4) Chan ATC, Teo PML, Johnson PJ : *Controversies in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma*. *Curr Opin Oncol*. 1998 ; 10 : 219-225
- 5) Fu KK : *Combined radiotherapy and chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma*. *Semin Radiat Oncol*. 1998 ; 8 : 247-253
- 6) Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA : *Carcinoma of the nasopharynx : Eighteen years' experience with megavoltage radiation therapy*. *Cancer*. 1976 ; 37 : 2605-2612
- 7) Qin DX, Hu YH, Yan JH, et al : *Analysis of 1379 patient with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation*. *Cancer*. 1988 ; 61 : 1117-1124
- 8) Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al : *Carcinoma of nasopharynx treated by radiotherapy alone : determinants of local and regional control*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 ; 37 : 985-996
- 9) Wang CC, Meyer JE : *Radiotherapeutic management of the carcinoma of the nasopharynx : An analysis of 170 patients*. *Cancer*. 1971 ; 28 : 566-570
- 10) Prizant RM, Wendt CD, Delclos L, Peters LJ : *Re-treatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992 ; 22 : 941-947
- 11) Fu KK, Newman H, Phillips TL, et al : *Treatment of locally recurrent carcinoma of the nasopharynx*. *Radiology*. 1975 ; 117 (2) : 425-431
- 12) Wang CC : *Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma Treatment technique and results*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 ; 13 : 953-956
- 13) Yan JH, Hu YH, Gu XZ : *Radiation therapy of recurrent nasopharyngeal carcinoma : Report on 219 patients*. *Acta Radiol Oncol*. 1983 ; 22 : 23-28
- 14) Decker DA, Drelichman A, Al-sarraf M, Crissman J, Reed ML : *Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma : a ten-year experience*. *Cancer*. 1983 ; 52 : 602-605
- 15) Al-Kourainy K, Crissman J, Ensley J, Kish J, Kelly J, Al-saffaf M : *Excellent response to cis-platinum-based chemotherapy in patients with recurrent or previously untreated advanced nasopharyngeal carcinoma*. *Am J Clin Oncol*. 1988 ; 11 : 427-430
- 16) Choo R, Tannock I : *Chemotherapy for recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx : A review of the Princess Margaret Hospital experience*. *Cancer*. 1991 ; 68 : 2120-2124
- 17) Bachouchi M, Cvitkovic E, Gasmi J, et al : *High complete res-*

- ponse in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin and cisplatin before radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1990 ; 82 : 616-620
- 18) Hong WK, Bromer R : *Chemotherapy in head and neck cancer.* *N Engl J Med.* 1983 ; 308 : 75-79
  - 19) Lin JC, Jan JS, Hsu CY : *Pilot study of concurrent chemotherapy and radiotherapy for stage VI nasopharyngeal cancer.* *Am J Clin Oncol.* 1997 ; 20 (1) : 6-10
  - 20) International Nasopharyngeal Cancer Study Group : *Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV ( $\geq N_2$ , M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma : A Positive effect on progressionfree survival.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 ; 35 : 463-469
  - 21) Chua DT, Sham JS, 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.* 1998 ; 83 : 2270-2283
  - 22) Dimery IW, Peters LJ, Geopfert H, et al : *Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma.* *J Clin Oncol.* 1993 ; 11 : 1919-1982
  - 23) Tannock I, Payne D, Cummings B, Hewitt K, Panzarella T : *Sequential chemotherapy and radiation for nasopharyngeal cancer. Absence of long-term benefit despite a high rate of tumor response to chemotherapy.* *J Clin Oncol.* 1987 ; 5 : 629-634
  - 24) Teo PML, Chan ATC, Lee WY, Leung TW, Johnson PJ : *Enhancement of local control in locally advanced node-positive nasopharyngeal carcinoma by adjuvantive chemotherapy.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 ; 43 : 261-271
  - 25) Atichartakan V, Kriphebul P, Clongsusuek P, Pochanugool L, Kulapaditharom B, Ratanatharathorn V : *Nasopharyngeal carcinoma : Result of treatment with cis-diamminedichloroplatinum II, 5 fluorouracil and radiation therapy* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 ; 14 : 461-469
  - 26) Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al : *A prospective randomized study of chemotherapy adjuvantive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 ; 33 : 569-577
  - 27) Al-sarraf M, LeBlanc M, Giri P, et al : *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer : Phase III randomized Intergroup Study 0099.* *J Clin Oncol.* 1998 ; 16 : 1310-1317
  - 28) Chan AT, Teo PM, Ngan RK, et al : *A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy-radiotherapy with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma.* *Proc ASCO.* 2000 ; 19 : 415a
  - 29) Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N : *Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck : a prospective randomized trial.* *Radiother Oncol.* 1997 ; 43 : 29-37
  - 30) Marcial VA, Pajak TF, Mohiruddin M, et al : *Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck : Long term results of the Radiation Therapy Oncology Group study 81-17.* *Cancer.* 1990 ; 66 : 1861-1868
  - 31) Cheung SH, Jian JJ, Tsai SY, et al : *Long term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 ; 48 : 1323-1330
  - 32) Wendt TG, Grabenbauer GC, Rodel CM, et al : *Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer : A Randomized multicenter study.* *J Clin Oncol.* 1998 ; 16 : 1318-1324
  - 33) Al-Sarraf M, Pajak TF, Marcial VA, et al : *Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in in-operable squamous cell carcinoma of the head and neck. RTOG study.* *Cancer.* 1987 ; 59 : 259-265
  - 34) Tan EH, Chua ET, Wee J, et al : *Concurrent chemotherapy followed by adjuvant chemotherapy in asian patients with nasopharyngeal carcinoma : toxicities and preliminary results.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 ; 45 : 597-601
  - 35) Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, Mohiuddin M, Herskovic A, Ager PJ : *Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma : A Radiation Therapy Oncology Group study.* *J Clin Oncol.* 1990 ; 8 : 1342-1351
  - 36) Cooper JS, Lee H, Torrey M, Hochster H : *Improved outcome secondary to concurrent chemoradiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx : Preliminary corroboration of the intergroup experience.* *Int J Radiat Oncol Phys.* 2000 ; 47 : 861-866
  - 37) Parliament M, Jha N, Smith C, et al : *Concurrent weekly carboplatin and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma : report of a joint phase II study.* *Radiother Oncol.* 2001 ; 58 : 131-136
  - 38) Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al : *Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in loco-regional nasopharyngeal cancer : Result of a 4-year multicenter randomized study.* *J Clin Oncol.* 1988 ; 6 : 1401-1410