

비인강암의 임상적 고찰과 예후인자

배창훈 · 서영중 · 예상백 · 최영호 · 김용대 · 송시연

영남대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Nasopharyngeal Cancer

Chang Hoon Bai, Young Jung Seo, Sang Baik Ye,
Young Ho Choi, Yong Dae Kim, Si Youn Song

*Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Background: Nasopharyngeal cancer is a rare disease with a relatively poor prognosis because it tends to be diagnosed at an advanced stage. The aim of this study was to establish the clinical characteristics of nasopharyngeal cancer.

Materials and Methods: The medical records of 54 patients with nasopharyngeal cancer from January 1993 to December 2002 were reviewed retrospectively. Forty one cases were male (75.9%) and thirteen were female (24.1%). The average age was of 46.9 (range 16 to 78 years) years. The majority of patients (79.6%) were diagnosed in the advanced stage. The most common complaints were a neck mass (55.5%) and the WHO type III (53.7%) was the most frequent histological type.

Results: The cumulative survival rate for a 5-year period was 46.5% and the T stage, N stage, pathologic type, and clinical stage were not significantly related to the survival rate.

Sixteen of 54 (31.5%) cases presented with a distant metastasis of the bone, lung, brain, spine, and liver, and six cases (11.1%) presented with a locoregional recurrence.

Conclusion: TNM staging is not appropriate for predicting survival rate of nasopharyngeal carcinoma patients. Therefore, a newer staging system, which includes new factors, is needed to predict the prognosis.

Key Words: Nasopharyngeal cancer

서 론

비인강암은 발병률이 10만 명 당 1명 이하로 드문 암으로 두경부 악성 종양 중 7.2-25%를 차지한다.¹⁾ 우리나라에서는 전체 악성 종양의 1% 미만으로 드물게 발생하지만 중국 남부의 광둥지방, 타이완, 필리핀 등지에서 호발한다고 알려져 있다.²⁾ 유발 인자로는 일반적인 두경부의 편평상피암종의 유발 요인인 술, 담배 보다는 HLA-A2, Sin 2 haplotype histocompatibility locus 등의 유전적 소인과 Epstein-Barr virus, 훈제 어류에서 나오는 nitrosamines 등이 알려져 있다.³⁾

비인강암은 해부학적 특징으로 인하여 조기 발견이 쉽지 않고 두개저와 인접하여 수술적 접근이 용이하지 않으며, 다른 두경부 암종에 비해 방사선치료에 반응이 좋으므로 일차적인 선택으로 방사선치료가 많이 시도되고 있다.^{4,5)} 방사선치료에 따른 5년 생존율은 32-64% 정도로 보고되고 있지만 국소재발과 원격전이 가 흔하므로 최근에는 방사선치료와 항암화학요법의 병행요법이 많이 시도되고 있다.⁶⁾ 선행화학요법을 시행하면 방사선치료만 시행한 경우보다 높은 국소 관해율, 생존율의 증가 및 원격전이율의 감소를 보인다는 보고가 있지만 이에 는 논란의 여지가 많은 실정이다.^{1,7)}

다른 두경부 악성 종양과 마찬가지로 비인강암도 병기가 진행될수록 예후가 나쁘며 특히 두개저 침범, 두개내 침범, 뇌신경 침범이 있는 경우와 하경부림프절 전이가 있는 경우, WHO 제 1형인 경우 예후가 좋지 않으며 최근에는

신생혈관형성과 C-erb2의 발현이 나쁜 예후와 관련된다는 보고도 있다.^{8,9)}

본 연구에서는 조직검사를 통하여 비인강암으로 진단된 환자를 대상으로 임상적인 특징 및 예후에 관여하는 여러 가지 인자에 관하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상은 1993년 1월부터 2002년 12월까지 10년간 영남대학교 의과대학 부속병원 이비인후과에서 조직 검사 상 비인강암으로 진단 받은 환자 중 의무기록과 전화통화를 통한 후향적 조사가 가능한 환자를 대상으로 실시하였다. 비인강암으로 진단 후 방사선치료를 시행하였거나 항암화학요법과 방사선치료를 순차적으로 시행한 환자 54명을 대상으로 하였으며, 진단은 받았지만 적절한 치료를 하지 않은 환자들은 대상에서 제외하였다. 항암화학요법은 cisplatin 100 mg을 1회 투여하고 5-fluorouracil 1200 mg을 5일에 걸쳐 5회 투여하였다. 이후 방사선치료는 7000 cGy를 시행하였다.

통계적인 분석은 누적 생존율, 병기와 조직학적 유형 등의 임상인자와 예후와의 상관관계를 알아보기 위해 Kaplan-Meier법과 Log-Rank법을 사용하였다.

결 과

전체 대상 환자 54예의 연령분포는 16세에서 78세로 평균 연령은 46.9세였으며 50대와

Table 1. Age and sex distribution of 54 patients with nasopharyngeal cancer

Age (years)	Male(%)	Female(%)	Total(%)
≤20	1 (1.9)	3 (5.5)	4 (7.4)
21-30	1 (1.9)	2 (3.7)	3 (5.6)
31-40	7 (12.9)	0 (0.0)	7 (12.9)
41-50	11 (20.4)	3 (5.6)	14 (26.0)
51-60	11 (20.4)	4 (7.4)	15 (27.8)
61-70	7 (12.9)	1 (1.9)	8 (14.8)
≥71	3 (5.5)	0 (0.0)	3 (5.5)
Total (%)	41 (75.9)	13 (24.1)	54 (100)

40대가 각각 15예, 14예로 높은 빈도를 나타내었다. 성별 분포로는 남자가 41명(75.9%) 여자가 13명(24.1%)으로 남자가 3배 가량 많았다

(Table 1).

평균 추적관찰 기간은 3개월에서 141개월까지였으며 평균 43.2개월이었다.

Table 2. Pathologic classification of patients with nasopharyngeal cancer

Pathologic classification	Number of cases (%)
Type 1 (squamous cell carcinoma)	10 (18.5)
Type 2 (nonkeratinizing carcinoma)	11 (20.4)
Type 3 (undifferentiated carcinoma)	29 (53.7)
Adenocarcinoma	2 (3.7)
Unclassified	2 (3.7)
Total	54 (100)

Table 3. Chief complaints of patients with nasopharyngeal cancer

Chief complain	Number of cases (%)
Neck mass	30 (55.5)
Headache	8 (14.7)
Ear fullness	5 (9.3)
Hearing loss	4 (7.4)
Epistaxis	2 (3.7)
Nasal obstruction	2 (3.7)
Facial numbness	1 (1.9)
Dyspnea	1 (1.9)
Chest pain	1 (1.9)
Total	54 (100)

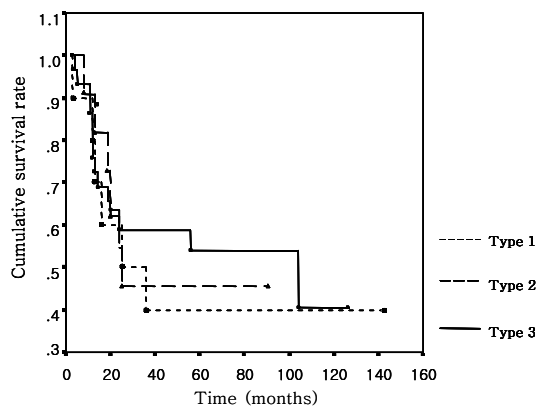


Fig. 1. Cumulative survival rates associated with histologic type. (Type 1; squamous cell carcinoma, Type 2; nonkeratinizing carcinoma, Type 3; undifferentiated carcinoma)

WHO 분류법에 의한 조직학적 유형은 제 1형이 10예(18.5%), 제 2형은 11예(20.4%), 제 3형이 29예(53.7%)였으며, 그 외 선암종이 2예(3.7%) 그리고 조직학적 유형을 정확하게 알 수 없었던 경우가 2예(3.7%)였다(Table 2).

조직학적 유형에 따른 5년 생존율은 WHO 제 1형은 40.0%, 제 2형은 45.5%, 제 3형은 54.1%로 WHO 제 2, 3형이 제 1형보다 생존율이 높은 것을 알 수 있었으나 통계학적 의의는 없었다($p=0.85$)(Fig. 1). 선암종의 경우 각각 5개월과 15개월째 사망하여 상피세포기원의 비인강암보다는 예후가 좋지 않음을 알 수 있었다.

내원 시의 주증상은 경부 종물을 주소로 내원한 경우가 30예(55.5%)로 가장 많았으며, 삼출성 중이염이나 청력감소 등의 이과적 증상을 주소로 내원한 환자가 9예(16.7%), 두통을 주소로 내원한 환자가 8예(14.7%), 비폐쇄나 비출혈 등의 비과적 증상을 주소로 내원한 환자가 4예(7.4%), 이외에 편측의 안면부의 감각이상, 복시를 주소로 내원한 환자가 각각 1예(1.9%)였으며, 나머지 1예(1.9%)의 경우 늑골의 전이소견이 먼저 나타난 후 비인강암이 원발 부위인 것을 알 수 있었다(Table 3).

원발 부위의 발생 위치는 Rosenmüller fossa를 포함한 측벽에서 35예(64.8%)가 발생하였으며, 후상벽에서 16예(29.6%) 그리고 초진 시 종양이 양측으로 넓게 퍼져 있어 원발 부위를 정확히 알 수 없었던 경우가 3예(5.6%)였다. 초진 시 뇌신경 침범이 있었던 경우는 8예(14.8%)로 제 5, 6번 뇌신경의 침범이 각각 5예로 가장 많았으며, 제 7, 8, 11, 12번 뇌신경 침범은 각각 1예, 제 9, 10번 뇌신경 침범은 각각 2예였다. 뇌신경 침범 증상을 동반한 환자는 그렇지 않은 환자군에 비하여 생존율이 낮

았으나 통계학적 유의성은 보이지 않았다($p=0.10$).

원격전이는 17예(31.5%)에서 발생하였으며 골전이 8예로 가장 많았으며, 폐전이 6예, 뇌전이 5예, 척추전이 2예, 간전이 1예가 있었다. 치료 중 발생한 원격전이의 경우 예후가 매우 좋지 않으며, 뇌전이 이후 방사선치료를 통해 완치한 1예를 제외하고는 모두 사망하였다.

병기 분류는 2002년 미국 암연합위원회(AJCC)의 병기분류법에 의거하여 후향적으로 다시 분류하였다. I기는 1예(1.9%), IIa기는 1예(1.9%), IIb기는 9예(16.6%), III기는 21예(38.9%), IVa기는 15예(27.8%), IVb기는 5예(9.2%), IVc기는 2예(3.7%)였다. I, II기의 초기 병기군은 20.4%였으며 III, IV기의 진행된 병기군은 79.6%로 비인강암은 발견 시 대개 진행된 병기임을 알 수 있었다(Table 4).

Kaplan-Meier법에 의한 전체적인 5년 누적 생존율은 46.5%였으며(Fig. 2) 병기에 따른 5년 누적 생존율은 I, II기의 경우 58.3%, III, IV기의 경우 44.2%로 III, IV기의 생존율이 높

Table 4. Stage distribution of 54 patients with nasopharyngeal cancer(AJCC, 2002)

Stage	Number of cases(%)
I	1 (1.9)
IIa	1 (1.9)
IIb	9 (16.6)
III	21 (38.9)
IVa	15 (27.8)
IVb	5 (9.2)
IVc	2 (3.7)
Total	54 (100)

고 찰

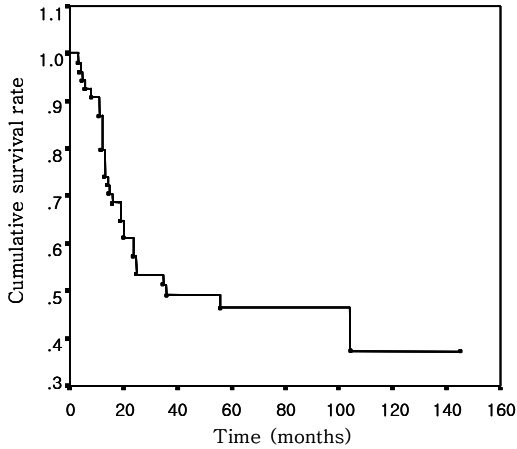


Fig. 2. Cumulative survival rate of 54 patients of nasopharyngeal carcinoma.

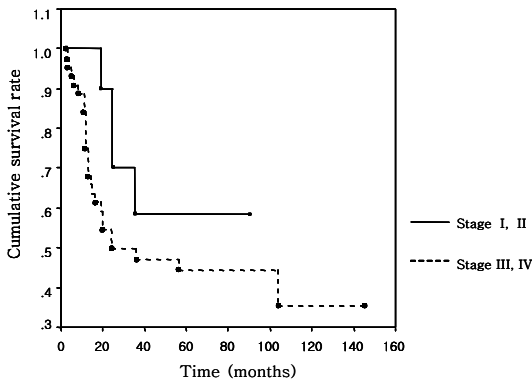


Fig. 3. Cumulative survival rates associated with clinical stage.

은 것을 알 수 있었으나 통계학적 의의는 없었다($p=0.26$)(Fig. 3). T stage 및 N stage에 따른 생존율의 차이도 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.09, 0.9$).

원발 부위의 완전관해 후 6예(11.1%)에서 국소 재발이 있었으며, 다시 방사선치료를 시행하거나 항암화학요법과 방사선치료를 병행하여 치료하였다. 이 중 1예 만이 다시 완전관해상태를 유지하고 있지만 나머지 5예의 경우 골, 뇌, 폐 등의 원격 전이가 발생하여 사망하였다.

비인강암은 비인강을 덮고 있는 상피세포에서 기원하며 임상적, 병리학적 관점에서 다른 두경부 악성 종양과는 많은 차이를 보인다. 질병 초기에는 특이한 증상이 없으며, 경부림프절 종창, 청력감소, 이충만감, 비폐색, 비출혈 등의 증상을 간과함으로써 진단이 늦어지게 된다. 본 연구에서도 I, II기의 초기 병기군은 11예(20.4%)인데 반해 III, IV기의 진행된 병기군은 33예(79.6%)로 초진 시 진행된 병기인 경우가 많았다.

비인강암은 10대에서 70대까지 다양한 연령층에서 발생하고, 40-50대에서 가장 많이 발생하며, 남녀 성비는 2.2-3.4:1로 보고되고 있다.^{4,5)} 본 연구에서도 연령분포는 16-78세까지였으며, 40대와 50대가 각각 14예, 15예로 전체 환자의 53.8%를 차지하였고 남자가 여자보다 3.5배 정도 많았다.

비인강암의 진단에는 자세한 병력청취와 두경부의 철저한 이학적 검사 및 조직검사가 중요하다. 비인강암의 호발부위인 Rosenmüller fossa 부위는 국소마취 하 내시경적 생검을 시행하며 진단이 확실하지 않을시 전신마취 하 조직검사가 필요한 경우도 있다. 혈청학적 검사로 Epstein-Barr virus의 IgA antiviral capsid antigen과 IgA antibodies to early antigen에 대한 검사는 민감도와 특이도가 높아 초기 진단에 도움을 줄 수 있다. WHO 제 1형에서는 16%에서 증가하며 제 2, 3형에서는 85%에서 높게 나타나 특히 WHO 제 2, 3형에 대한 특이도가 높다.¹⁰⁾

비인강암의 병리조직학적 분류에 의하면 호발지역인 중국 광둥지방 등지에서는 제 3형이

가장 많이 발생하며 미국이나 유럽에서는 제 1형이 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 한국에서는 Kim 등⁶⁾은 미분화암이 53.7%로 가장 많았고 하였으며, Lim 등¹²⁾은 제 2형인 비각질화 편평상피암이 51.2%로 가장 많으며, 미분화암은 31.7%라고 보고하였다. 본 연구에서는 미분화암이 53.7%로 가장 많았으며, 제 1형(18.5%)과 제 2형(20.4%)은 비슷한 빈도수를 나타내었다.

비인강암의 조직학적 유형에 따른 생존율은 제 1형이 제 2, 3형에 비하여 2-3배 정도 생존율이 낮다고 알려져 있지만 본 연구에서는 큰 차이를 보이지는 않았다.⁸⁾

T stage에 따른 생존율의 차이는 없다고 알려져 있으며, N stage는 생존율의 차이가 있다는 보고가 많지만 그렇지 않다는 보고도 있다.^{13,14)} 본 연구에서도 T stage와 N stage는 통계학적으로 유의할만한 생존율의 차이는 나타내지 못하였다. 림프절 전이 중 특히 하경부 림프절에 전이가 있는 경우 예후가 좋지 않다는 보고가 많으며, 증상의 종류가 7가지 이상이거나 증상이 나타나서 치료를 시작할 때까지의 시간이 길고 ADCC 역치가 1:960 이하이면 예후가 나쁘다는 보고가 있다.^{15,16)}

최근에는 종양의 C-erbB2의 발현이 나쁜 예후와 관련된다는 보고가 있다.⁹⁾ 또한 미세혈관 밀도(microvessel density)가 예후에 관여한다는 보고가 있지만 통계학적인 의의를 보이지 않는다는 보고도 있다.^{9,17)} 뇌신경의 침범이나 두개내 침범은 생존율에 반비례관계를 갖는 것으로 보고되고 있으며^{6,18)} 특히 본 연구에서는 두통을 주소로 내원한 환자 8예 중 4예에서 뇌신경 침범소견이 있었고 추적관찰 도중 전례에서 뇌전이, 골전이, 폐전이 등의 원격전으로 사

망하여 예후가 좋지 않다는 것을 알 수 있었다. 따라서 비인강암 환자 중 두통을 주소로 내원한 환자의 경우 초기에 두경부뿐만 아니라 뇌기저부까지의 철저한 방사선학적 검사를 시행 후 뇌기저부까지 침범소견이 있다면 방사선 치료 시 이를 포함하는 것이 중요하다고 할 수 있겠다.

비인강암은 수술로써 접근이 어려우며 방사선치료에 잘 반응하여 방사선치료가 주치료법이다. 특히 WHO 제 1형 보다는 WHO 제 2, 3형에서 방사선치료가 효과적이며, 전체 방사선 조사량은 하루 조사량이 2 Gy인 경우 종양의 크기에 따라 66 Gy에서 70 Gy정도가 필요하다. 비인강암의 경우 경부림프절의 전이가 없어도 반드시 경부를 치료영역에 포함시켜야 하며, 임상적으로 림프절전이를 보이지 않는 경부에 대한 선택적 방사선조사로 환자의 생존율을 증가시켰다는 보고가 있다.¹⁹⁾ 최근에는 3차원적으로 방사선량을 종양에만 집중시키는 입체조영(conformal radiation) 및 과분할 방사선 조사와 같은 치료법의 개발로 인해 좀 더 정밀한 방사선치료가 가능하게 되었다.^{19,20)} 방사선치료에 대한 국소 반응률은 보고자마다 다르지만 약 80% 정도로 상당히 좋은 편이나 전체적인 5년 생존율은 29~70%정도이다.²¹⁻²³⁾ 완전관해 후 약 25~52%에서 국소재발하며 20%에서 원격전으로 나타난다고 알려져 있다. 재발한 비인강암의 경우 가능하다면 다시 방사선 치료를 시행하는 것이 원칙이다. 방사선 재치료의 성적은 20~40% 정도에서 성공한다고 알려져 있으며, 경부림프절의 경우 이보다 낮다.^{18,24)} 본 연구에서는 완전관해 후 6예에서 재발 소견을 보였으며 항암화학요법과 방사선치료로 다시 완전관해에 이른 환자는 1예에 불과

하고 나머지 5예에서는 모두 원격전이로 인하여 사망하였다. 방사선 재치료가 불가능하거나 재치료 후에도 재발한 경우에는 원발 종양과 경부전이를 모두 수술로 절제할 수 있다. 재발한 암의 경우 예후가 좋지 않으므로 조기에 발견하는 것이 중요하며 정기적인 추적관찰 시 비인강점막에 궤양이 보이거나 비인두가 좁아 보인다면 재발을 의심하고 자기공명영상을 실시하는 것이 도움이 된다. 자기공명영상에서 이상한 병변이 보이나 방사선치료에 따른 섬유조직인재발암인지 확실치 않을 때는 PET가 도움이 될 수 있으며, 수년 이후에도 원격전이의 가능성이 있으므로 정기적인 흉부 방사선촬영, 복부 초음파 검사 및 골주사를 실시하여 조기에 발견하는 것이 중요하다.

비인강암의 치료에 있어 원격전이를 예방하기 위해 전신적 항암제 투여가 이용되고 있다. Cisplatin과 5-fluorouracil을 주축으로 하는 선행화학요법(neoadjuvant therapy)은 방사선치료 전 미세 원격전이암을 제거하고 종양의 크기를 줄이기 위해 시행한다. 많은 연구에서 방사선치료만 받은 군과 선행화학요법과 방사선치료를 시행한 군 사이에 통계학적으로 생존율의 유의한 차이가 없다고 하였다.^{6,25,26)} 그러나 al-Sarraf 와 McLaughlin⁵⁾은 cisplatin을 이용한 항암제와 방사선치료를 동시에 시행한 후 cisplatin과 5-fluorouracil을 이용한 3회의 보조적 항암요법을 시행함으로써 종양의 진행억제 및 환자의 3년 생존율을 증가시켰다고 하였다. 본 연구에서는 치료방법으로 대개 선행화학요법 시행 후 방사선치료를 시행하였으며 방사선치료만 단독으로 시행한 예는 많지 않아 직접적으로 생존율을 비교하기는 불가능하였다. 최근에는 항암화학요법과 방사선 동시치료가 생

존율 향상에 도움이 된다는 보고가 많이 있지만 아직까지는 이견이 있는 상태이다.

요 약

본 연구에서는 1993년 1월부터 2002년 12월까지 10년간 비인강암으로 진단받은 환자 54예를 환자의 의무기록과 전화상담을 통하여 후향적으로 분석하여 비인강암의 임상적인 특징과 생존율에 미치는 인자에 대하여 알아보고자 하였다.

환자의 연령분포는 16~78세로 평균 연령은 46.9세였다. 40대(26.0%)와 50대(27.8%)에서 호발하였으며, 남자가 여자보다 3.5배 많았다. 경부 종물을 주소로 내원한 환자가 30예(55.5%)로 가장 많았으며, 조직학적 유형은 WHO 제 3형이 29예(53.7%)로 가장 많은 분포를 나타내었다. 조직학적 유형에 따른 5년 생존율은 제 1형은 40.0% 제 2형은 45.5% 제 3형은 54.1%였다.

비인강암의 발생위치는 Rosenmüller fossa를 포함한 측벽에서 35예(64.8%)로 가장 많이 발생하였다. 진단 시 III, IV기의 진행된 병기군이 79.6%로 비인강암은 비교적 늦게 발견됨을 알 수 있었다. 전체적인 5년 누적 생존율은 46.5%였으며, 초기 병기군과 진행된 병기군의 5년 누적 생존율은 각각 58.3%, 44.2%로 초기 병기군의 생존율이 높은 것을 알 수 있었으나 통계학적 의의는 없었다.

원격전이의 경우 17예(31.5%)에서 발생하였으며 골, 폐, 뇌, 척추, 간 등의 순서였다. 원발부위의 완전관해 후 6예(11.1%)에서 국소재발하여 다시 방사선치료를 시행하거나 항암화학요법과 방사선치료를 병행하여 치료하였다.

이상의 결과에서 보면 비인강암은 50대의 남자에서 호발하며, 국내에서는 WHO 제 3형이 가장 빈발한다는 것을 알 수 있었다. 또한 TNM 병기는 비인강암의 생존율을 예측하는데 적절하지 않다고 생각되며, 생존율과 연관된 인자를 찾기 위해 향후 더 많은 연구가 시행되어야 하며 그에 따라 새로운 분류법이 제시되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Chan AT, Teo PM, Leung TW, Johnson PJ. The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998 Mar 15;82(6):1003-12.
2. Simons MJ, Shanmugaratnam K. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. The biology of nasopharyngeal carcinoma. UICC technical report series 1982;71:21-54.
3. Simons MJ, Wee GB, Goh EH, Chan SH, Shanmugaratnam K, Day NE, et al. The immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma. IV. Increased risk of Chinese of nasopharyngeal carcinoma associated with a Chinese-related HLA profile (A2, Singapore 2). *J Natl Cancer Inst* 1976 Nov;57(5):977-80.
4. Ali H, al-Sarraf M. Nasopharyngeal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999 Aug;13(4):837-47.
5. al-Sarraf M, McLaughlin P. Nasopharyngeal carcinoma: choice of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Oct 15;33(3):761-3.
6. Kim HS, Lee BJ, Kim SY. Clinical characteristics and treatment results of nasopharyngeal cancer. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 1998 Feb;41(2):251-6.
7. Maoleekoonpaioj S, Phromratanapongse P, Puttanuparp S. Phase II study: concurrent chemo-radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Med Assoc Thai* 1997 Dec;80(12):778-84.
8. Shanmugaratnam K, Chan SH, de-The G, Goh JE, Khor TH, Simons MJ, et al. Histopathology of nasopharyngeal carcinoma: correlations with epidemiology, survival rates and other biological characteristics. *Cancer* 1979 Sep;44(3):1029-44.
9. Roychowdhury DF, Tseng A Jr, Fu KK, Weinburg V, Weidner N. New prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma. Tumor angiogenesis and C-erbB2 expression. *Cancer* 1996 Apr 15;77(8):1419-26.
10. Neel HB 3rd, Pearson GR, Taylor WF. Antibody-dependent cellular cytotoxicity. Relation to stage and disease course in North American patients with nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1984 Nov;110(11):742-7.
11. Liu T. Issues in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999 Jun;31(1):55-69.
12. Lim SC, Cho JS, CHO Y, Kim PS, Lee JK, Seo DJ. Prognostic significance and treatment outcomes of combination of radiotherapy and chemotherapy in nasopharyngeal cancer. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 2002 Sep;45(9):897-901.
13. Baker SR, Wolfe RA. Prognostic factors in nasopharyngeal malignancy. *Cancer* 1982 Jan 1;49(1):163-9.
14. Johansen LV, Mestre M, Overgaard J. Carcinoma of the nasopharynx: analysis of treatment results in 167 consecutively admitted patients. *Head Neck* 1992 May-Jun;14(3):200-7.
15. Neel HB 3rd. A prospective evaluation of patients with nasopharyngeal carcinoma: an overview. *J Otolaryngol* 1986 Jun;15(3):137-44.

16. Neel HB 3rd, Taylor WF. Epstein-Barr virus-related antibody. Changes in titers after therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990 Nov;116(11):1287-90.
17. Lim SC, Cho Js, Na AS, Kim PS, Cho HH, Moon SJ. Prognostic significance of the microvessel density in nasopharyngeal carcinoma. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 2002 Oct;45(10):980-3.
18. Sham JS, Choy D, Wei WI, Yau CC. Value of clinical follow-up for local nasopharyngeal carcinoma relapse. *Head Neck* 1992 May-Jun;14(3):208-17.
19. Lee AW, Sham JS, Poon YF, Ho JH. Treatment of stage I nasopharyngeal carcinoma: analysis of the patterns of relapse and the results of withholding elective neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Dec;17(6):1183-90.
20. Sultanem K, Shu HK, Xia P, Akazawa C, Quivey JM, Verhey LJ, et al. Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Oct;48(3):711-22.
21. Hsu MM, Huang SC, Lynn TC, Hsieh T, Tu SM. The survival of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982 May-Jun;90(3 Pt 1):289-95.
22. Huang SC, Lui LT, Lynn TC. Nasopharyngeal cancer: study III. A review of 1206 patients treated with combined modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 Oct;11(10):1789-93.
23. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, Tucker SL, Ang KK, Morrison WH, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar;37(5):985-96.
24. Sham JS, Cheung YK, Choy D, Chan FL, Leong L. Cranial nerve involvement and base of the skull erosion in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1991 Jul 15;68(2):422-6.
25. Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, 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. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer* 1998 Dec 1;83(11):2270-83.
26. Zhang EP, Liang PG, Li ZQ, Cai GL, Chen YF, Cai MD, et al. 10-year survival of nasopharyngeal carcinoma. A report of 1,302 cases. *Chin Med J* 1987 May;100(5):419-24.