

NAZOFARENGEAL KARSİNOMLU 100 HASTANIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

A RETROSPECTIVE STUDY ON 100 NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS

Doğan ÖZCAN*, Öznur AKSAKAL**, Orhan KIZILKAYA **,
Oktay İNCEKARA**

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, nonmetastatik nazofarengeal karsinomlu 100 hastanın survi ve rekürrens paternini analiz etmektir.

Gereç ve yöntem : 1991-2003 yılları arasında tedavi edilen 100 nazofarengeal karsinomlu hasta retrospektif olarak incelendi. 24'ü yalnız radyoterapi ile tedavi edilirken, 76'sına kombine model tedavi (cisplatin bazlı 2-4 kür neoadjuvant kemoterapi ve radyoterapi) uygulanmıştı. Nazofarengeal bölgeye 66-70 Gy, lenf nodlarına 50 Gy, servikal hastalık mevcut ise tutulan alana 15-20 Gy boost dozu verilmişti.

Bulgular: AJCC 1997 evreleme sistemine göre, hastaların 20'si evre II, 47'si evre III, 33'ü evre IV'tü. Tüm hastalar skuamoz hücreli nazofarengeal karsinom tanısı almıştı (18 WHO I-II, 82 WHO III). Minimum takip süresi 2 yıldır. İndüksiyon kemoterapisine yanıt oranı %75 (%13,2 tam ve %61,8 kısmi), yanıtız olanların oranı (progresif hastalık) %7,9 ve stabil hastalık oranı %17,1'dir. Radyoterapi sonrası başarısızlık oranı %53'tür. Bunların %56,6'sı lokoregional nüks, %28,3'ü lokoregional nüks ve uzak metastaz ve %15,1'i izole metastazdır. 5 yıllık genel sağ kalım yalnız radyoterapi verilenlerde %57,1, kombine tedavi verilenlerde %57,7 idi.

Sonuç: İndüksiyon kemoterapisi nazofarengeal karsinomlu hastalarda tedavi sonuçlarını ve başarısızlık paternini değiştirmemiştir.

Anahtar kelimeler: Nazofarengeal karsinoma, radyoterapi, kemoterapi, survi

ABSTRACT

Objective: The aim of this retrospective study was to analyse the survival and recurrences patterns of 100 non-metastatic nasopharyngeal carcinoma patients.

Materials and methods: A retrospective study in 100 nasopharyngeal carcinoma patients treated between 1991 and 2003 was performed. 76 received cisplatin based neoadjuvant chemotherapy for two or four courses prior to definitive radiotherapy and 24 were treated by radical radiotherapy alone. The total dose delivered to nasopharynx, lymph nodes and servical region (if affected) was 66-70 Gy, 50 Gy and 15-20 Gy respectively.

Results: Twenty patients had stage II, 47 had stage III and 33 had stage IV disease (according to AJCC 1997 staging system). All patients were diagnosed as nasopharyngeal squamous cell carcinoma (18 WHO I-II and 82 WHO III). Minimum follow-up period was two years. Overall response after induction chemotherapy was 75% (with 13.2% complete response and 61.8% partial response). 13 patients had stable disease (17.1%), whereas 6 patients (7.9%) had progressive disease. Failure rate after radiotherapy was 53%. Locoregional recurrence was 56.6%, locoregional recurrence and distant failure was 28.3% and isolated distant failure was 15.1%. The five years overall survival was 57.1% for radiotherapy alone and 57.7% for the chemoradiotherapy.

Conclusion: Induction chemotherapy neither improved the treatment outcome nor altered the failure patterns in patients with nasopharyngeal carcinoma.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma, radiotherapy, chemotherapy, survival

Date received/Dergiye geldiği tarih: 28.12.2005

* Sivas Sultan I.I.K. Devlet Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Sivas (İletişim kurulacak yazar: dogan_ozcan@hotmail.com)

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Nazofarengeal kanserler anatomik yerleşimleri nedeniyle anrezektabl olarak değerlendirilirler ve konvansiyonel tedavi şekli radyoterapidir. Lenfatik yayılma oranının yüksekliği ile paralel olarak diğer baş boyun epidermoid kanserlerine göre sistemik yayılma oranı da yüksektir.

Nazofarengeal kanserler genel olarak radyosensitiv olmakla birlikte uzun süredir yapılan araştırma ve çalışmalarda kemoterapiye de duyarlı olduğu gösterilmiştir. En aktif sitotoksik ajanlar cisplatin, 5-fluorouracil, bleomisin, epirubicin ve metotreksat'tır. Erken evre lezyonlar için tek başına radyoterapi ile yüksek survi oranları elde edilirken, ileri olgularda lokal relaps ve uzak metastazlar sebebiyle kontrol oranları kötüdür.

Neoadjuvan veya indüksiyon kemoterapisini takiben definitif radyoterapi birçok faz II ve faz III çalışmada araştırılmıştır. Elde edilen veriler yalnız radyoterapi uygulaması ile karşılaştırıldığında toplam sağ kalım avantajı ortaya çıkmamış (2, 5- 8, 11, 14, 19) kemoterapiye yüksek cevap oranı (%75-98) ile birlikte (2, 5 - 11, 14, 19) yalnız radyoterapiye göre daha uzun metastazsız survi (5, 12, 15) ve hastalısız sağ kalım oranında artış gözlenmiştir (5, 14). Bu çalışmada nazofarengeal kanserlerin tedavisinde uyguladığımız neoadjuvant kemoterapi ve radyoterapi uygulamasına ait veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 1991-Aralık 2003 tarihleri arasında S.B. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ŞEEAH) Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran ve burada tedavi edilen nazofarengeal karsinomlu 100 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek uygulanan tedavilere yanıt oranları lokal kontrol ve sağ kalım üzerine etkileri incelendi.

Tüm hastaların fiberoptik endoskopi ile nazofarenks incelemesi ve biyopsisi ŞEEAH KBB Kliniğince sağlanmıştır. Evrelemede nazofarenks ve boynun bilgisayarlı tomografisi kullanılmıştır. Tedavi öncesi inceleme fizik muayene, tam kan sayımını, biyokimya profilini, metastatik inceleme göğüs radyografisi ve karaciğerin ultrasonografisini içerir.

Neoadjuvant kemoterapi 3 siklus uygulanıp cevap oranları değerlendirilmiş, bir ay sonra da radyoterapiye başlanmıştır. Uygulanan protokoller şöyledir:

1. Cisplatin, 5-FU, Bleomycin, Methotrexate/ 21 gün
2. Cisplatin, 5-FU (kontinü infüzyon), IFN a2a/ 28 gün
3. Cisplatin, 5-FU (kontinü infüzyon)/ 28 gün
4. Cisplatin, Etoposid, 5-FU (kontinü infüzyon)/ 28 gün

Işınlama Tekniği

Hastaların tümüne eksternal radyoterapi Co60 teleterapi cihazlarıyla ve SSD 80 cm'de uygulanmıştır.

Primer tümör ve üst servikal bölge ışınlamalarında karşılıklı paralel iki lateral alan ve alt servikal ile supraklavikuler bölge için tek ön saha kullanılmaktadır. Lateral alanların tedavisinde tümör dozu orta hatta hesaplanmaktadır. Ön saha derinliği ise klinik olarak palpabl lenf nodu varlığına göre 0,5-3 cm olacak şekildedir.

Günlük doz tek fraksiyonda 200 cGy olup haftada 5 fraksiyon uygulanır. Toplam 5000 cGy'e ulaşıldığında primer bölge küçültülür. Genellikle 7-8 cm'lik alanlardan yine paralel ve karşılıklı olarak boost tekniği ile 200 cGy'lik dozlar ile 2 haftada 10 fraksiyon daha verilerek toplam 7000 cGy'e tamamlanır.

Servikal bölge için palpabl lenf nodu olan hastalara ilk 5000 cGy sonrası hastalıklı boyun tarafına AP-PA karşılıklı iki paralel alandan 1500-2000 cGy ek doz verilmektedir. Boyun hastalığı olmayanlarda 5000 cGy elektiv radyoterapi uygulanmaktadır.

BULGULAR

Hastaların Genel Özellikleri

Kliniğimize başvuruda bulunan toplam 127 hastanın 19'unda uzak metastaz tespit edildiğinden palyatif tedavi verilmiş ve tüm verilerin dışında tutulmuştur. Ayrıca 2'sinin nazofarengeal lenfoma histopatolojisine sahip olması, 4'ünün tedaviyi tolere edememesi, 2'sinin genel durumunun tedaviye uygun olmaması nedeniyle yalnız palyatif tedavi uygulandığından çalışma dışı bırakılmıştır.

100 hastaya küratif tedavi verilmiştir. Bunların 31'i kadın, 69'u erkektir. Erkek/kadın oranı 2,22'dir. En genç hasta 10, en yaşlısı 81 yaşındadır. Yaş ortalaması 44 yıl, median yaş 46 yıldır. Evrelemede 1997 AJCC evreleme sistemi kullanılmıştır. Hastaların genel özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Olguların histolojik incelemesinde 10'u keratinize epidermoid karsinom, 8'i nonkeratinize epidermoid karsinom ve 82'si indifferansiyel karsinom histopatolojisine sahiptir.

100 hastanın nazofarenks bölgesine uygulanan toplam doz 66-70 Gy'dir. 24 hastaya yalnız radyoterapi verilirken 76'sına 2-4 kür neoadjuvant kemoterapi sonrası radyoterapi uygulanmıştır. Kemoterapiye tam yanıt 10'unda (%13,2),

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	Yalnız Radyoterapi	Kemoterapi ve Radyoterapi	Toplam
Toplam	24	76	100
Kadın	7	24	31
Erkek	17	52	69
Evre 2	9	11	20
Evre 3	9	38	47
Evre 4	7	26	33
Tx	-	8	8
T1	-	1	1
T2	11	18	29
T3	6	29	35
T4	7	20	27
N0	6	5	11
N1	7	28	35
N2	8	32	40
N3	3	11	14
WHO I	5	5	10
WHO II	2	6	8
WHO III	17	65	82

Tablo 2. Hastaların başvuru sırasında var olan semptomlar

Semptomlar	Hasta sayısı	%
Boyunda kitle	80	80
Burun tıkanıklığı	34	34
Epistaksis	22	22
İşitme kaybı	21	21
Tinnitus	15	15
Kranial sinir defisiti	12	12

Tablo 3. Hastaların takibinde gelişen nüks ve uzak metastaz özellikleri

Nüks	RT	KT-RT	Toplam
Lokal	7	12	19
Lokal+Nodal	1	7	8
Lokal+Metastaz	1	6	7
Lokal+Nodal+Met.	2	6	8
Nodal	1	2	3
İzole Metastaz	2	6	8
TOPLAM	14	39	53
Kemik Metastazı	2	9	11
Akciğer Metastazı	1	5	6
Kemik+Akciğer	2	4	6

kısmi yanıt 47'sinde (%61,8), progressif hastalık 6'sında (%7,9) ve stabil hastalık 13'ünde (%17,1) gözlenmiştir. Başvuru sırasında var olan semptomlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Lokal ve sistemik başarısızlık

Minimum iki yıllık takip sonrası 53 hastada klinik başarısızlık gözlenmiş ve %90 oranda ilk iki yıl içinde ortaya çıkmıştır. Lokal nüks 19 (%35,9), nodal 3 (% 5,6), lokal ve nodal 8 (%15,1), lokal ve uzak metastaz 7 (%13,2), lokoregional ve uzak metastaz 8 (%15,1), uzak metastaz 8 (%15,1) orandadır. 5 yıllık uzak metastazsız yaşam %65,2, lokoregional nüksüz yaşam %53'tür. Nüks ve uzak metastaz özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur.

T ve N evresine göre nüks dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. En büyük başarısızlık oranları T3-4 ve N3 vakalarda gözlenmiştir.

Tablo 4. T ve N evresine göre nüks dağılımları

Nüks	RT	%	KT-RT	%	Toplam	%
Tx	-	-	-	2	25	25
T2	2	18,2	3	16,6	5	25
T3	4	66,6	11	37,9	15	42,8
T4	5	71,4	13	65	18	66,6
N0-1	-	-	-	-	-	-
N2	2	25	8	21,8	10	25
N3	2	66,6	7	54,5	9	64,3

Sağ kalım

Tüm hastalar dikkate alındığında 5 yıllık survi oranı %59,1'dir. Sırasıyla 3 ve 5 yıllık survi oranları yalnız radyoterapi uygulananlarda %63,6 ve %57,1, sekansiyel kemoterapi ve radyoterapi uygulananlarda %60,3 ve %57,7'dir. 3 ve 5 yıllık survi oranları yalnız radyoterapi ve kombine tedavi uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. İstatistiksel değerlendirmede 3 yıllık sonuçlar 85 hasta, 5 yıllık sonuçlar 66 hasta üzerinden elde edilmiştir.

Evrelere göre sağ kalım değerlendirmesinde evre II hastalar evre III ve IV'e göre daha iyi sonuçlara sahiptirler. Evrelere göre sağ kalım oranları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Evrelere göre sağ kalım oranları

Evre	3 yıl survi %	5 yıl survi %
Evre II	85	83,3
Evre III	61,1	58,3
Evre IV	41,3	41,6

Toksosite

Tüm hastalarda kemoterapiye bağlı çeşitli komplikasyonlar gelişmiştir. 1 hasta febril nötropeni nedeniyle kaybedilmiştir. Bulantı-kusma %57,9, halsizlik %64,5, alopesi %84,2, myelosupresyon %43,4, nöropati %10,5, nefrotoksisite %7,9 ve kardiyotoksisite (5-Fluorouracil'e bağlı) %5,3 oranda gözlenmiştir.

Akut radyoterapi komplikasyonları; %61 mukozit, %46 yutma güçlüğü ve ağız kuruluğu, %40 tat değişikliği ve %24 cilt reaksiyonlarından ibarettir. Kronik komplikasyon olarak %100 kserostomi, %31 yutma güçlüğü, %11 diş çürümesi, %7 yumuşak doku fibrozu, %5 trismus ve %4 radyasyon myeliti gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Hastaların çoğunluğunu büyük primer tümör (T3-4) veya nodal tutulum (N2-3) olan ileri vakalar oluşturmaktadır. Bu hastalar 1980 öncesinde yalnız radyoterapi ile tedavi edilmekteydi. Radyoterapi sonrasında lokoregional ve sistemik başarısızlık oranları yüksek olması nedeniyle kemoterapi değişik uygulama yöntemleri ile tedaviye ilave edildi (adjuvant, neoadjuvant, konkomitant)(1).

Neoadjuvant kemoterapi çoğu yeni protokolde üç kür veya daha fazla uygulama şeklindedir. Birçok çalışmada yüksek cevap oranları bildirilmesine rağmen (%75-98) beklendiği gibi uzak metastaz oranlarında azalma elde edilememiştir. Tespit ettiğimiz 5 yıllık uzak metastazsız yaşam oranı (%65,2) benzer yayınlarla uyumlu bulunmuştur(7,15,19).

Neoadjuvant kemoterapinin bir başka amacı nazofarenks ve boyunda tümör yükünü azaltırken lokoregional kontrol oranlarında iyileşme sağlamasıdır. Lokal ileri hastalıkta en büyük sorun lokoregional kontroldeki yetersizliktir. Kafa tabanı ve fasial kemiklerin invazyonu, servikal nod seviyesi ve bulky servikal nodal tutulum uzak metastaz ve survide anlamlı belirleyiciler olup kötü sonuçlar ile birlikte-dir(10,12,22). Birçok çalışma lokoregional kontrol ve relapsız yaşam oranlarında neoadjuvant kemoterapi lehinde iyileşme olduğunu ortaya koymuştur(5,8,10,12,15,19). Bu faydanın özellikle N2-3 veya bulky (6 cm'den büyük) nod varlığında belirginleştiği belirtilmiştir. İncelememizde 5 yıllık lokoregional nüksüz yaşam oranı %53'tür. Çeşitli çalışmalarda bu oranlar %50,9-64 arasında bildirilmiştir (5,6,8,12,14,15,19).

Uzak metastaz ve lokoregional kontrol üzerine beklenen olumlu etkilerin doğal olarak sağ kalım oranlarını iyileştirmesi ümit edilmiş, bunu iddia eden az sayıda çalışmanın yanında çoğunluğunda yalnız radyoterapi uygulananlara göre neoadjuvant kemoterapi kolları istatistiksel anlamlı sağ kalım farkı sağlamamıştır. İncelememizde 5 yıllık sağ kalım oranı %59,1'dir. Bu alanda yapılan çok sayıda çalışmanın verileri de %55-71 oranda 5 yıllık sağ kalım sonuçları göstermiştir (5,6,8,10-12,14,15,19,20,22).

Retrospektif incelememizde elde edilen veriler bize, lokal ileri nazofarenks kanserlerinde neoadjuvant kemoterapi ve radyoterapi protokolü ile, literatürde de çok sayıda örneği olan ve ancak belli bir sınıra kadar etkinliği gösterilen sonuçları vermiştir.

Bu tür vakalarda tedavi sonuçlarını iyileştirmek için uzun bir süredir farklı fraksiyonasyon çalışmalarının yanında konkomitant kemoradyoterapi uygulamaları ağırlık kazanmıştır. Akut komplikasyonlarda artış görülmesine rağmen konkomitant yaklaşım ile sağ kalım oranlarında artış olduğu (5 yıl survi faydası %20), benzer şekilde bu faydanın lokal kontrol ve uzak metastaz üzerinde de izlendiği gösterilmiştir(3,4,13,16-18,21).

KAYNAKLAR

1. Al-Sarraf M, Reddy MS. Nasopharyngeal carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3:21-32.
2. Chan AT, Teo PM, Leung TW, Leung SF, Lee WY, Yeo W, Choi PH, Johnson PJ. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:569-577.
3. Cheng SH, Yen KL, Jian JJ, Tsai SY, Chu NM, Leu SY, Chan KY, Tan TD, Cheng JC, Hsieh CY, Huang AT. Examining prognostic factors and patterns of failure in nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy: impact on future clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:717-726.
4. Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY, Yen KL, Chu NM, Chan KY, Tan TD, Cheng JC, Leu SY, Hsieh CY, Huang AT. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1323-1330.
5. Chua DT, Ma J, Sham JS, Mai HQ, Choy DT, Hong MH, Lu TX, Min HQ. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:1118-1124.
6. Chua DT, Sham JS, Wei WI, Ho WK, Au G, Choy D. Control of regional metastasis after induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2002; 24:350-360.
7. Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, Wootiprux V, Cheirsilpa A, Azhar T, Reksodiputro AH. 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; 83:2270-2283.
8. Chua DT, Sham JS, Choy D, Kwong DL, Au GK, Kwong PW, Yau CC, Cheng AC, Wan KY. Patterns of failure after induction chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: the Queen Mary Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1219-1228.
9. Daniilidis J, Constantinidis J, Fountzilias G. Combined radiochemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma HNO 2001; 49:732-738.
10. Farias TP, Dias FL, Lima RA, Kligerman J, de Sa GM, Barbosa MM, Goncalves FB Jr. Prognostic factors and outcome for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:794-799.
11. Fonseca E, Cruz JJ, Rodriguez CA, Gomez-Bernal A, Martin A, Sanchez P, Nieto A, Soria P, Vega MJ, Munoz A, Pardal JL. Neoadjuvant chemotherapy with continuous infusion of cisplatin and 5-fluorouracil, with or without leucovorin, for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Infus Chemother* 1996; 6:217-220.
12. Geara FB, Glisson BS, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, Lippman SM, Clayman GL, Goepfert H, Peters LJ. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a matched cohort study. *Cancer* 1997; 79:1279-1286.
13. Gruner A, Grabenbauer GG, Rodel C, Weidenbecher M, Martus P, Iro H, Sauer R. Nasopharyngeal carcinoma: only irradiation or simultaneous radiochemotherapy? *Strahlenther Onkol* 1999; 175:591-596.
14. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, Nishioka T, Nishio M, Suzuki K, Saitoh A, Oouchi A, Fukuda S, Himi T. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma.

- cinoma. *Cancer* 2002; 94:2217-2223.
15. Hong S, Wu HG, Chie EK, Bang YJ, Heo DS, Kim KH, Sung MW, Park CI. Neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with radiation therapy alone in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:901-905.
 16. Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:219-223.
 17. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004; 22:4604-4612.
 18. Ma BB, Chan AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103:22-31.
 19. Ma J, Mai HQ, Hong MH, Min HQ, Mao ZD, Cui NJ, Lu TX, Mo HY. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:1350-1357
 20. Ozyar E, Gurkaynak M, Yildiz F, Atahan IL. Non-metastatic stage IV nasopharyngeal carcinoma patients: analysis of the pattern of relapse and survival. *Radiother Oncol* 2004; 72:71-77.
 21. Rischin D, Corry J, Smith J, Stewart J, Hughes P, Peters L. Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation. *J Clin Oncol* 2002; 20:1845-1852.
 22. Teo PM, Chan AT, Lee WY, Leung TW, Johnson PJ. Enhancement of local control in locally advanced node-positive nasopharyngeal carcinoma by adjunctive chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:261-271.