

두경부 상피세포암의 화학요법

연세대학교 의과대학 연세암센터 내과학교실 혈액종양내과
노 재 경

= Abstract =

Chemotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Jae Kyung Roh, M.D.

*Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center
Yonsei University, College of Medicine*

Systemic chemotherapy is usually regarded as the standard treatment for palliation in patients with recurrent or metastatic cancer who have failed the definite local treatment with surgery and/or radiotherapy.

Recently, with the introduction of more active chemotherapeutic agents and combinations, systemic chemotherapy is being increasingly used before or after local therapy in patients with previously untreated locally advanced head and neck cancer.

The most active agents for the head and neck cancer are methotrexate, 5-fluorouracil (5-FU), cisplatin and bleomycin. The overall response rates to each of these four drugs are 15-30% especially when used as first line therapy. But most of these responses are partial with a mean duration of 3-5 months. Various combinations with methotrexate, 5-FU, cisplatin, and bleomycin have been tried with overall response rates of 50-90%, and 10-20% of complete responses.

The introduction of chemotherapy prior to local therapy, induction chemotherapy, has been investigated with improved survivals in patients with complete response, especially pathologic, though improvement in overall survival has not been proved yet after the induction chemotherapy. Other therapeutic modalities, such as "Sandwich" chemotherapy between surgery and radiotherapy, concomittent chemo-radiotherapy and post local treatment adjuvant chemotherapy have been pursued with some hopeful results but these trials should be compared with prospective randomized Phase III trials.

To increase the response rates and enhance the survival, important work still remains ;
1. Identification of better prognostic factors, 2. Improvement in staging, 3. Development of more active and safer chemotherapeutic agents, 4. Identification of the proper sequence for the addition of chemotherapy to multimodality treatment, and 5. Testing the value of such chemotherapy in locally advanced cancer patients.

상피세포암은 두경부에서 발생하는 악성종양중 대부분을 차지하고 있으며, 서구 및 동양권에서도 흡연 및 음주등의 영향으로 점진적인 증가 추세를 보이고 있다¹⁾. 우리나라에서는 두경부암이 전체 암중 4.6%를 차지하고 있으며, 남성에서는 6.7%로 그 발생빈도가 비교적 높다 하겠다²⁾.

I, II기의 두경부 상피세포암의 경우 외과적 절제 및 방사선요법등의 근치적 국소요법 (definite local treatment, DLT)이 표준치료법으로 외과적 절제 및 방사선요법에 의해 60~90%의 2년 무병생존율과 60~65%의 완치율을 보이고 있으나, III, IV기의 진행암의 경우 적절한 국소요법을 시행하여도 2년 생존율은 30%이하에 불과하다. 30% 내외의 낮은 생존율은 주로 높은 국소재발율 (40~60%)와 원격전이 (15~25%)에 의한 것으로 두경부암으로 사망한 환자의 부검결과에서 보면 30~50%의 높은 원격전이를 보고하고 있다³⁾ 4). 진행두경부암의 경우 수술요법 및 방사선요법의 국소요법에 전신화학요법을 병용함으로써 재발율을 감소시키고 생존율을 증가시키기 위한 노력이 계속되어오고 있다⁵⁻⁸⁾.

항암화학요법은 주로 근치적 국소요법에 실패한 국소재발암 또는 전이암의 증상을 완화하고 생존율을 증가시키기위한 고식적 목적으로 사용되어 왔으나, 최근 두경부상피세포암에 효과적인 약물의 개발과 새로운 병용화학요법의 도입으로 과거에 치료받은 적이 없는 국소 진행암환자에서 국소요법전에 약물을 투여하여 치료효과를 높이려는 유도화학요법(선행화학요법, induction chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy)이 각광을 받고 있다. 수술요법 및 방사선요법에 화학요법을 복합하는 복합치료법(combined modality treatment)에 의해 두경부 상피세포암의 무병생존율 및 장기 생존율을 증가시키려는 노력은 아직도 계속되고 있으며, 아직도 확실한 결론에 이르지 못하고 있으나, 그 가능성을 위한 연구가 계속되고 있어 두경부상피세포암에서의 화학요법의 역할에 대해 기술하고자 한다.

A. 진행 두경부 상피세포암의 화학요법

근치적 국소요법후 재발되었거나, 이미 원격전이를 동반한 진행암은 국소병변(loco-regional disease) 및 전신병변으로 고려되어야 한다. 진행암의 경우 국소병변의 조절만으로는 생존율의 증가는 기대하기 어려워, 전신화학요법에 의한 국소병변 및 전신병변의 조절로 환자 생명의 질과 양을 개선할 수 있을것으로 기대하고 있다. 재발 및 전이 두경부암에서 병의 상태 및 진행정도등이 화학요법의 결과에 중요한 영향을 미치고 있다⁹⁻¹⁶⁾. 가장 중요한 요소는 종양의 양(amount of cancer, tumor burden)으로, 특히 백혈병, 악성임파종, 및 고환암등의 약물반응암에서는 종양의 양이 낮을수록 완전관해를 및 생존율이 높아지고, 두경부 상피세포암에서도 종양의 크기가 작을수록 완전관해 및 장기생존의 가능성이 높아진다. 그외 국소암의 경우가 전이암보다 치료반응율이 높아지며 골 및 뇌척수막 침범등도 예후에 악영향을 줄수 있다¹⁷⁾ 18)(Table 1). 많은 예후인자들이 화학요법의 반응에 관계하여 진행 두경부 상피세포암의 전체생존

Table 1. Recurrent and/or systemic disease : disease status questions

Amount of Disease Present
Minimal
Intermediate
Bulky
Locoregional v Systemic Disease
Persistent Disease after "Definitive" Therapy (Especially Radiotherapy)
Recurrent Cancer (Disease-Free Intervall)
Previous Response to Induction Chemotherapy
No Response to Adequate Adjuvant Chemotherapy
Measurable v Evaluable Disease
Bone Involvement
Direct Invasion
Bone Metastasis (Systemic)
With or Without Hypercalcemia
Ectopic Hyperparathyroidism
Lymphangitic Spread (Skin)
Meningeal Involvement

울에 영향을 줄수 있다(Table 2, 3). 가장 중요한 예후인자는 수행상태(performance status)로 화학요법에 의한 관해를 뿐아니라 화학요법의 관해 여부에 불구하고 환자의 생존율에 결정적인 역할을 한다¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾. 그리고 국소재발만을 갖는 환자에서 원격전이 및 장기전이를 동반하는 환자보다 화학요법 관해율이 높다. 환자의 종양이 크거나, 골침범, 임파절 전이에 의한 광범위한 피부병변 및 방사선 치료후 잔존암등에서는 화학요법에 의한 관해율이 낮고, 생존율도 짧다. 일차 화학요법에 반응을 보이지 않는 재발암의 경우 이차 구원화학요법에서도 그 반응율은 상당히 낮다¹²⁾¹⁵⁾. 이러한 점이 과거에 화학요법을 받은 환자에서 신약을 투여할 경우 그 반응율은 대부분 낮기 때문에 신약

의 phase II 임상연구 결과로 두경부암의 화학요법에 대한 반응율을 평가하는데 실제적으로 많은 문제점이 있다. 이러한 여러 예후인자들 때문에 여러기관에서 연구결과가 비록 같은 약물을 동일한 양과 schedule로 투여하여도 그 결과가 서로 다를수 있고, phase II 나 III 임상연구에서 여러 예후인자를 고려하여 환자를 stratify하여 포함시켜야 임상적으로 유의있는 결과를 얻을수 있다.

1. 단독화학요법

두경부 상피세포암의 화학요법은 최근 괄목할 만한 발전을 이룩하여, 화학요법이 효과적이라는 것이 증명되고 있다. 여러종류의 항암제가 단독투여시 20~40%의 종양관해를 일으킬수 있는 것으로 보고되고 있으며 특히 methotrexate(MTX)가 가장 널리 연구되어왔다. MTX는 비교적 가격이 저렴하고, 투여하기 간편하며, 비교적 독성이 낮아 아직도 재발 또는 전이 두경부암에서 표준요법제로 평가되고 있다. 최근 leucovorin을 첨가하여, 고용량 MTX의 문제점인 골수억압, 점막염, 및 신독성등을 감소시킬수 있어 여러 종양에서 시도되고 있다.

고용량 MTX는 특히 다른 약물과 병용하여도 골수저해를 감소시킬수 있어 종양관해율을 높이고 있다. 그외 cisplatin, 5-fluorouracil(5-FU) 및 bleomycin등도 재발암에서 1차 치료제로 사용할 경우 15~30%의 관해율을 보고있다³⁾(Table 4). 그러나 대부분 완전관해가 아닌 부분관해로, 관해기간도 3~5개월에 불과하여 생존기간을 증가시킬 가능성은 매우 낮다. 이차 구원 요법제로 사용할 경우는 관해율은 10%이하이고, 관해기간도 매우 짧다.

Table 2. Recurrent and/or systemic disease : prognostic factors

Good prognosis
Good Performance Status
Minimal Disease
Local Recurrence Only
No Bony Erosion
Good Response to Induction (Adjuvant) Chemotherapy
Good Response to Previous Radiotherapy
Long Disease Free Interval
Good Organ(s) Function
Complete Response to Chemotherapy

Table 3. Recurrent and/or systemic disease : prognostic factors

Poor prognosis
Poor Performance status
Bulky Disease
Systemic/Visceral Disease
Bone Metastasis and/or Hypercalcemia (and Local Bone Invasion)
Lymphangitic Spread (Skin)
Failure to Radiotherapy (Persistent Disease)
Failure to Induction (Adjuvant) Chemotherapy
Organ(s) Impairment
Less than Complete Response to Chemotherapy

Table 4. Overall response rate to most commonly used single agents in recurrent cancer

Agents	No of evaluable patients	Overall response %
Methotrexate	988	31
Bleomycin	347	21
Cisplatin	288	28
5-Fluorouracil	118	15

Table 5. Chemotherapy for recurrent head and neck cancer

Combination	No of evaluable patients	Overall response %
Cisplatin*	577	43
Cytosan	313	44
Nitrosurea	223	36
Mitomycin-C	81	57
Other	282	48

*Other than 5-FU and cisplatin

2. 병용화학요법

진행, 재발 또는 전이암에서 많은 종류의 병용화학요법이 시도되어왔다(Table 5). 병용화학요법의 전체관해율은 단독요법에 의한 관해율보다 높고, 완전관해율도 10%~40% 정도 나타나고 있으나, 관해지속기간이나 생존율의 증가는 보이고 있지 못하다³⁾. 병용화학요법시 독성도 단독요법시보다 증가하고 있다. Table 6에서와 같이 많은 전향적 Phase III 연구가 이루어져¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁹⁻²⁸⁾ 단독요법(주로 MTX)과 병용요법제를 비교하거나 또는 서로 다른 병용요법제들을 비교하고 있다. Phase III 연구중 병용화학요법이 단독요법에 비해 통계학적으로 높은 관해율을 나타낸 연구는 Vogl 등²⁴⁾과 Kish 등¹¹⁾의 연구에 불과하고 대부분은 단독요법에 비해 관해율의 증가나 생존기간의 연장을 보여주지 못하고 있다.

Eastern Cooperative Oncology Group의 Vogl 등²⁴⁾은 MTX 단독과 MTX, bleomycin 및 cisplatin의 3제 병용요법으로 단독요법의 관해율(35%)보다 높은 48%를 보고하였으며 특히 완전관해가 병용요법후 16.3%(13/80)으로 단독요법후의 완전관해율 8.4%(7/83)보다 통계학적으로 유의있는 증가를 보여주었으나, 반응지속기간이나 생존기간에 유의있는 증가는 보여주지 못하였다. Wayne State University의 Kish 등¹⁰⁾은 재발성 두경부암에 5-FU (96시간연속주입)과 cisplatin을 매 3주마다 투여하여 전체 관해율 70%(21/30)을 보고하였고, 특히 27%(8/20)라는 높은 완전관해율을 보고하여 5-FU 연속주입법에 대한 관심이 높아졌다. Kish 등¹¹⁾은 5-FU 연속주입법의 효과를 증명하기 위하여 5-FU bolus법과 비교하는 전향적 Phase III 연구

를 시행하였다. 이들은 여러 예후인자들(수행상태, 항암화학요법제 사용 여부, 방사선치료 여부, 외과적 절제 여부 및 재발암의 정도)에 따라 환자를 stratify하여 비교한 결과, infusion군(전체관해율 72%)이 bolus군(전체관해율 20%)에 비해 통계학적으로 높은 관해율을 나타냈고, 완전관해도 22%에서 유도되어 bolus군의 10%에 비해 높았다.

Bolus군 및 infusion군 모두에서 완전관해가 유도된 경우 부분관해군이나 비반응군보다 생존율이 증가되어 2년이상 생존하고 있으며 대부분 약물요법을 중지한 상태로 생존하고 있다. 그러나 대부분의 환자(infusion군 78%, bolus군 90%)가 완전관해가 아닌 부분관해나 비반응군에 속하기 때문에 bolus군과 infusion군사이에 유의한 생존율의 차이는 발견되지 않았다. 완전관해가 유도된 경우 생존율 곡선상에서 2년후 부터는 곡선이 평평하게 계속되어 완치의 가능성을 강력하게 반영하고 있다(Fig.1). 많은 randomized trial등(Table 6)을 기초로 크게 3가지 방향으로 연구가 진행되고 있다. 첫째는 새로운 항암제 개발, 둘째는 5-FU infusion과 cisplatin에 대한 계속적인 연구이고, 셋째로는 randomized trial의 궁극적 목표(end point)를 완전관해를 유도하는데 역점을 두고 있다.

새로운 항암제의 적용은 1976년대부터 활발히 진행되고 있으나⁹⁾, 대상환자는 대부분 과거에 항암제를 투여받았거나, 수행상태가 나쁘거나, 종양이 거대한 경우 Phase II 연구에 포함되어 관해율이 매우 낮았다. 1980년대에 들어서는 비록 재발암이라도, 항암약물요법의 과거력이 없거나, 수행상태가 좋은 환자를 대상으로 Phase II 연구를 시행하였으나 대부분의 약물의 관해율은 낮았다. Vindesine의 경우 0~21%의 다양한 관해율이 보고되고 있으며²⁹⁻³²⁾ 이는 각 연구마다의 환자예수의 제한, 용량 및 용법의 다양성등과 각 환자의 예후인자의 다양성에 의한 것으로 사료된다. 최근 가장 가능성이 있는 약물은 CBDCA(carboplatin)이다³³⁾³⁴⁾.

Kish 등¹⁰⁾¹¹⁾의 5-FU infusion과 cisplatin 2제 병용요법의 높은 관해율(전체관해율 70%, 완전관해율 27%)은 다른 여러 연구자에 의해서도 확인되었으나³⁵⁾³⁹⁾, 비슷한 용법과 용량을 사용한 연구에서도 동일한 결과를 얻지 못한 연구자들도 있다⁴⁰⁾

41). 그러나 이는 특히 투여간격(매21일 : 매28일), 과거 항암약물치료력, 특히 5-FU와 cisplatin의 사용경력이 있는 경우 그 관해율은 현저히 낮아져 Merlano등⁴²⁾은 5-FU, cisplatin을 2차 구원요법으로 시행하였을 경우 대상 17예중 6%의 관해율만을 보고하고 있다.

국소요법후 국소재발, 원격전이가 발생되었거나, 초진시 전이암, 완치 불능암으로 내원한 환자의

경우 아직도 의학적인 큰 숙제이다. 이러한 환자 에 대한 적극적인 보조요법 ; 영양공급, 통증완화, 기도확보등의에도 적극적인 치료방법이 환자의 생명의 질과 양을 높이기 위하여 추구되어야 한다. 이러한 목적을 달성하기 위하여는 예후인자의 판별, 병기에 대한 보다 정확한 판별, 재발의 조기발견과 화학요법에 대한 완전관해의 정확한 판명 및 보다 효과적인 항암제의 개발이 중요하다 하겠다.

Table 6. Randomized trials in patients with recurrent and metastatic disease

Authors	Year	Agent	No of evaluable Patients	No		Response %	
				CR	PR		
Holoye, et al ²⁰⁾	1978	CyMBFO	22		11	50	
		CyBMF	22		13	59	
Davis, Kessler ²⁸⁾	1979	C	30		4	13	
		CBM	27		3	11	
Al-Sarraf ¹⁵⁾¹⁹⁾	1980,83	M	24	2		6	33
		COB	27	3		8	40
DeConti, Schoenfeld ¹³⁾	1981	M	81		21		26
		M(L)	80		19		24
		M(L)CyCA	76		14		18
Jacobs, et al ¹⁶⁾	1983	C	40	3		4	18
		CM	39	6		7	33
Browman, et al ²¹⁾	1983	MF	37	2		12	38
		MF	42	5		21	67
Hong, et al ²²⁾	1983	M	21	0		4	24
		C	23	1		5	29
Taylor, et al ²⁷⁾	1984	HD-M(L)	19	1		5	32
		M	18	0		4	22
Grose, et al ²³⁾	1985	M	50	3		5	16
			50	0		4	8
Vogl, et al ²⁴⁾	1985	M	83	7		22	35
		CBM	80	13		25	48
Veronesi, et al ²⁵⁾	1985	C(Low)	28	0		5	18
		C(High)	31	1		4	16
Kish, et al ¹¹⁾	1985	CF(B)	20	2		2	20
		CF(I)	18	4		9	72
Williams, et al ²⁶⁾	1986	M	98	0		16	16
		CVM	92	1		21	24

Abbreviations : Cy : Cytoxan, M : Methotrexate, B : Bleomycin, F : 5-FU, O : Oncovin, C : Cisplatin, (H) : Leucovorin, CA : ara-C, HD : high-dose, (B) : bolus, (I) : infusion, V : Velvan.

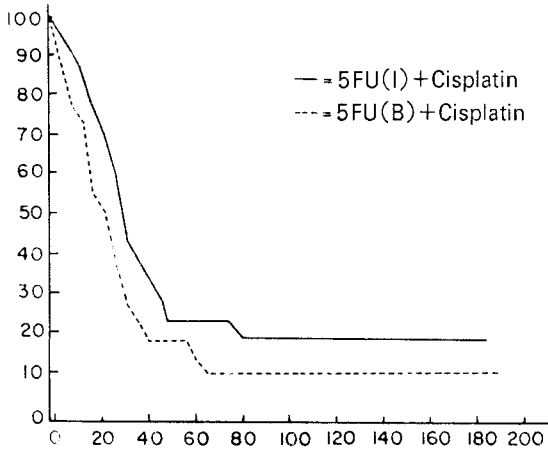


Fig 1. Overall survival in weeks of recurrent head and neck cancer patients with 5-FU(I)+cisplatin v 5-FU(B)+cisplatin.

B. 유도화학요법

전신전이 없는 III, IV기의 국소진행 두경부암의 경우 주로 외과적 절제 및 혹은 방사선 요법에 의존하여 왔으나 국소요법 단독만으로는 30% 내외의 2년생존율을 보이고 있어, 국소재발 및 원격전이를 감소시키기 위한 노력으로 유도화학요법이 연구되어 왔다. 성인 고형암에서 항암화학요법은 전이암 또는 국소요법후 재발암에서 완치목적이 아닌 고식적 목적을 위하여 주로 사용되어 왔으나 새로운 항암제의 개발 및 새로운 병용화학요법의

임상시도에 의하여 germ cell tumor, 소세포폐암 및 난소암등에서 완치의 가능성이 보이게 되었다. 그러나 대부분 다른 고형암에서는 항암작용이 불충분하여 근치적 절제술등의 국소요법후 보조화학요법을 시행하여 유방암 및 악성골육종등에서 국소재발 및 원격전이를 감소시킬 수 있음이 보고되고 있으며 특히 소아종양인 Wilms씨 종양, Ewing씨 육종 및 embryonal rhabdomyosarcoma등에서는 유도화학요법을 이용하는 multidisciplinary combined modality treatment로 생존율의 증가가 보고되고 있다⁴³⁻⁴⁸⁾. 성인의 경우에서도 국소진행 유방암⁴⁹⁻⁵²⁾, 악성골육종⁵³⁾⁵⁴⁾, 식도암⁵⁵⁻⁵⁷⁾ 및 사지의 high grade 악성 육종⁵⁸⁾등에서도 유도화학요법을 포함하는 combined modality treatment의 성과가 보고되고 있으며, 두경부 상피세포암에서도 연구되고 있다.

유도화학요법의 이점은 화학요법에 의해 초진시부터 존재할 가능성이 있는 미소전이암 및 국소암을 동시에 조절할 수 있다는 이론적 근거에 의한 다(Table 7-1). 진행 두경부 상피세포암의 경우 국소요법 단독으로는 국소재발율이 높아, 유도화학요법을 시행하여 국소종양의 종피의 크기를 감소시키면, 많은 경우 근치 절제율이 높아져, 국소요법에 의한 국소제어율이 높아지는 것을 기대할 수 있다. Stage II 유방암이나 악성골육종의 경우 국소요법후 60~80%의 환자에서 초기부터 존재하

Table 7-1. Induction chemotherapy-potential advantages

1. Increased effect on micrometastatic disease
 - A. Growth fraction and sensitivity to chemotherapy may be higher with early treatment
 - B. Early treatment limits development of de novo resistance
2. Decrease in local-regional tumor size may
 - A. Enhance local-regional control by surgery or radiotherapy
 - B. Increase number of technically resectable lesions
 - C. Allow decrease in extent of local treatment required
3. Creates an in vivo assay system for chemotherapy response
 - A. Facilitates evaluation of chemotherapy activity
 - B. Identifies evaluation that might benefit from adjuvant chemotherapy
 - C. Histopathologic analysis of tumor response possible
4. Avoids adverse effects of surgery/RT on delivery of adjuvant chemotherapy to persistent local-regional disease (altered vascular access)
5. Better tolerated than adjuvant chemotherapy-higher doses achievable

는 미소전이 병소에 의한 원격전이에 의하므로 국소요법전 약물요법에 의하여 미소전이 병소를 제어할수 있을 것으로 기대된다. 특히 약물요법에 의해 국소병변의 현저한 개선이 나타날 경우 후유증이 심한 인후 절제나 사지절단등을 피하고 인후나 사지를 보존할수 있는 가능성이 있다. 국소요법후 약물요법을 시행하여 객관적 종양관해를 확인할 수 있으므로 국소요법후 보조요법을 시행할 근거가 되는 in vivo 약물 감수성검사로 이용될수도 있다. 국소요법후 약물요법을 시행할 경우 수술이나 방사선요법에 의해 혈관의 차단 및 유착등으로 약물의 종양내 침투가 저하될수 있으나, 유도화학요법의 경우 약물의 침투가 용이할수 있으며 보조요법보다 적정량의 약물을 투여할수 있다. 반면 국소요법전에 약물요법을 사용할 경우, 만일 약물요법에 효과를 기대하기 어려운 경우, 국소병소에 대한 치료가 늦어져 국소진행과 더불어 원격전이가 생길수 있다(Table 7-2). 그러나 대부분 두경부 상피세포암은 병용화학요법에 의하여 높은 관해율(90%)을 보이므로 크게 우려하지

는 않고 있다. 두번째 문제점은 선행약물요법에 의하여 비록 종양관해가 유도된다고 하여도 drug-resistant cells이 남게된다. 그러나 제한된 시간동안의 약물치료가기 때문에 수술이나 방사선요법에 장애가 될 정도로 resistant cell들이 증식하지는 않기 때문에 크게 문제가 되지는 않는다. 또한나의 문제점은 유도화학요법후 국소요법을 시행함으로써 국소요법에 의한 부작용이 우려된다. 그러나 hyperalimantation과 multidisciplinary team의 적극적인 협조등의 적절한 보조 처치등에 의하여 유도화학요법에 의한 국소요법후의 기대되는 부작용을 억제할수 있다.

두경부 상피세포암에서 유도화학요법은 화학요법과 방사선요법을 동시에 시행할때의 부작용을 피하기 위하여 1970년대부터 시작되었다. 초기에는 high dose MTX와 leucovorin rescue therapy를 이용하여 유도화학요법을 시행하였으나 그 결과는 역사적 대조군과 비교할때 생존율의 향상을 보여주지 못했다^{59/60}). Cisplatin이 전이암 및 재발암에 효과적이라는 보고후, 과거 치료력이 없는 국소

Table 7-2. Induction chemotherapy-potential disadvantages

1. Delay in local treatment may
 - A. Result in tumor growth with compromise of subsequent surgery/RT
 - B. Allow dissemination of micrometastases
2. May select for drug-resistant cell lines
3. May increase toxicity of local treatment

Table 8. Complete and Overall response rates to cisplatin containing regimen in previously untreated locally advanced cancer

Agent(s)	No. of Series	No patients		Response %			
		Range	Total	CR		Overall	
				Range	Total	Range	Total
C	3	22-30	80	0-4	1	3.5*-40	28
CB	8	16-291	506	0-19	7	37-81	49
CB(V or O)	8	14-85	396	0-32	16	58-93	74
CBM	14	10-93	440	0-33	19	46-89	73
CBM(V or O)	5	21-67	227	0-35	21	48-86	67
CF	12	16-88	442	13-54	34	38-100	77
Other	9	7-162	337	4-36	23	64-100	74

Abbreviations : C : Cisplatin, B : Bleomycin, V : Vinlastin, O : Oncovin, M : Methotrexate, F : 5-Fluorouracil.

*32% of the patients had improved disease 25-49% response.

진행암에서 cisplatin 병용요법이 시도되었으며 Table 8에서와 같이 cisplatin 단독요법에 의해 30% 내외의 관해율이 나타났고, cisplatin 병용요법에 의해서는 60% 이상의 높은 관해율을 보여주고 있다. Cisplatin 병용요법은 bleomycin이나 5-FU infusion으로 대별될 수 있으며, 두종류 병용요법 모두 높은 관해율을 나타내고 있으나, 5-FU infusion과 병용한 경우에서 완전관해율이 높은 것으로 보고되고 있다⁶¹⁾. 두종류 병용요법의 독성은 비교적 수용할만하고 대부분 가역적이다. Bleomycin의 독성은 발열, 오한, 피부발진 및 폐독성이며, 5-FU infusion의 독성은 위장관계통의 점막염과 말초혈관의 정맥염이 주로 나타난다.

여러 임상연구 결과, 유도화학요법후 완전관해가 유도된 경우는 부분관해나 비반응군에 비해 현저한 생존율의 향상을 보이고 있으며⁶²⁻⁶³⁾, 연세암센터에서 시행한 연구에서도 완전관해군의 생존율 향상이 보고되었고, 특히 유도화학요법후 완전관해군중 잔류암이 없는 것이 병리적으로 확인된 환자군은 잔류암이 있는 임상 완전관해군에 비해 현저한 생존율의 향상을 보여주고 있다⁶⁴⁾. 유도화학요법후 완전관해를 기대할 수 있는 요인은 T & N 병기이고 특히 임파절 침범의 정도가 가장 중요한 요인이다. 그러나 최근까지도 randomized Phase III 연구결과 유도화학요법을 시행받은 환자군의 생존율이 국소요법만을 받은 환자군의 생존율 보다 향상 되었다는 보고는 거의없고 유도화학요법후 완전관해군에서의 생존율 향상이 증명되었다⁶¹⁾. 절제가능한 국소 진행암의 경우는 유도화학요법에 완전관해가 가능할 수 있는 환자군을 선택할 수 있는 예후인자의 정립이 필요하겠다. 특히 근치적 절제후 기능상실등의 문제가 있는 후두암에서는 유도화학요법과 근치적 방사선치료에 의해 외과적 절제술에 상당하는 생존율이 보고되고 있어⁶⁵⁾, 이 분야에 대한 계속적인 추구가 필요하겠다.

C. 외과적 절제술후 방사선요법전 항암화학요법 ("Sandwich" Chemotherapy)

과거 치료력이 없는 수술가능한 국소진행 두경부암의 경우 복합치료요법의 순서 및 timing은 매우 중요하며 계속 추구되어야 한다. 앞에서 기술

한 선행화학요법을 수술가능한 국소진행암에 적용할 경우 다음과 같은 문제점들이 제기될수 있다.

1) 선행화학요법후, 특히 완전관해가 유도된 환자군에서 더 이상의 치료-수술 및 방사선요법-를 거부할 가능성이 높다.

2) 화학요법후 완전관해가 유도된 환자에서는 초진시 계획했던 수술요법의 방법 및 범위가 조절될 가능성이 있다.

3) 선행화학요법을 받은 군이나 받지않은 군 모두에서 외과적 절제에 의해 암세포 침윤이 없는 수술절단면을 얻을수 있으며, 양군 모두에서 국소 재발의 가능성은 존재한다.

4) 선행화학요법의 효과는 stage IV 보다 stage III 종양에서 높으므로, 수술후 미세잔류암만이 있는 경우도 마찬가지로 높은 관해율을 기대할수 있다. 이러한 이유들로 Wayne State University에서는 외과적 절제후 5-FU infusion과 cisplatin 병용요법을 3회 시행후 방사선요법을 시행하였다⁶⁶⁾. RTOG(1981)는 5-FU infusion, cisplatin 병용요법을 선행화학요법으로 또는 중간 "sandwich" 요법으로 비교하여 특히 stage IV 및 수행상태가 나쁜 환자군에서 중간 "sandwich" 요법의 결과가 좋은 것으로 보고되어⁶⁷⁾, Head and Neck Cancer Intergroup (1-0034)에서는 절제가능 국소진행 두경부암에서 외과적 절제후 방사선 단독요법군과 약물요법 시행후 방사선요법을 추가하는 randomized Phase III trial을 진행하고 있다.

D. 화학, 방사선 동시 병용요법 (Synchronous Combined Chemo-radiotherapy)

1960년대 후반부터 화학요법과 방사선요법을 동시에 병용하는 치료법이 시도되기 시작하였다⁹⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾. 특히 초진시 외과적 절제가 불가능한 국소진행 두경부암의 치료법으로 화학, 방사선 동시 병용요법이 시도되고 있으나, 아직도 여러 문제점들이 해결되어야 하겠다.

1) 가장 효과적인 화학요법제의 선택, 2) 방사선요법을 동시 시행시 화학요법제 투여시기와 용량, 3) 화학방사선요법의 동시 시행으로 인한 독성의 증가에 따른 양 치료법의 시행의 지연등으로 동시 병용요법의 효과를 정확하게 판정하기 위하여는 randomized prospective 연구가 필요한 상태

Table 9. Chemotherapeutic agents used concurrently with radiotherapy in advanced cancers

Methotrexate
Hydroxyurea
5-Fluorouracil
Bleomycin
Cisplatin
Combined Agents
Bleomycin, vincristine, and methotrexate (BVM)
Bleomycin, and methotrexate
Bleomycin, Adriamycin,* and 5-FU
Bleomycin, and cytoxan
Bleomycin, cytoxan, and vincristine
Mitomycin-C, and 5-FU
Cisplatin, and 5-FU

*Adriamycin (Adria Laboratories, Columbus, OH)

이다.

여러 화학요법제가 단독 또는 병용으로 방사선요법과 복합되어 왔다(Table 9). 가장 흔히 사용된 단독제제는 hydroxyurea, MTX 및 bleomycin이나 아직까지도 randomized trial에서는 그 효과가 입증되지 못하고 MTX, bleomycin 및 5-FU에 의한 구강점막염 때문에 방사선요법에 장애가 되고 있다.⁹⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾. 최근 cisplatin이 두경부 상피암에 효과적이고, 구강점막염을 일으키지 않고, 방사선요법의 sensitizer로 작용할수 있어 각광을 받고 있어, 수술전 cisplatin과 방사선요법을 동시 병용하여 높은 관해율을 나타내고, 절제 불가능한 국소진행 병소에서도 효과적으로 보고되고 있다.⁶²⁾⁶⁹⁾. Wayne State University에서는 수술후 화학방사선 동시 병용요법을 보조요법으로 연구하여, 5-FU infusion, cisplatin을 방사선요법을 동시병용하여 높은 관해율을 보고하고 있어⁷⁰⁾, 특히 절제불가능한 국소진행 두경부암의 치료에 중요한 치료법으로 이용될 수 있겠으나 동시 병용시 독성 증가에 따른 적절한 치료의 지연 및 항암효과 및 방사선 sensitizer로서의 작용을 갖는 가장 효과적인 약물의 개발 및 선택이 계속 추구하고 해결되어야 할 과제이다.

E. 국소요법후 보조화학요법

동물실험 결과에서는 화학요법은 종양의 양(burden)이 낮을수록 효과적이다⁷¹⁾. 마찬가지로 인간에서도 국소요법에 의해 원발병소를 제거하고 남은 미세 잔류암을 제어하는데 화학요법이 효과적이다. 그러나 두경부암의 경우 단독요법제(MTX, cisplatin)을 국소요법후 투여하는 randomized trial들의 결과는 부정적이다. 그러나 Ervin 등⁷²⁾은 cisplatin, bleomycin 및 MTX 3제 병용요법에 의해서 무병생존율 및 전체 생존율의 증가를 보고하고 있어, 미세잔류암의 제어에 상당한 역할을 할수 있을 것으로 기대되나 이에 대한 계속적인 연구가 필요한 상태이다.

결 론

두경부 상피세포암에서 항암화학요법은 단독 또는 병용으로 국소요법후 재발암이나 전이암에 고식적 목적을 위하여 시도되어 왔으나, 최근 복합 치료방법의 도입으로 수술요법 및 방사선요법과 복합하여 두경부암의 근치율을 노력의 일환으로 추구하고 있다.

원격전이 없는 국소진행암의 경우 국소요법에 선행하여 화학요법을 시행하여 선행화학요법후 완전관해 유도군에서 비완전관해군에 비하여 생존율의 향상이 관찰되고, 후두암의 경우 선행화학요법과 방사선요법을 병용하여 완전 후두절제술군과 비교하여 생존율 및 근치율의 저하없이 후두기능을 보존할 수 있는 방법으로 보고되고 있으나 아직까지도 선행화학요법군이 비선행화학요법군에 비해 완치율 및 생존율의 현저한 향상을 가지고 있지 못하다.

선행화학요법외에, 중간 "Sandwich" 화학요법, 화학방사선 동시 병용요법 및 국소요법후 보조화학요법을 시행하여 희망적인 결과를 얻고 있으나, 아직도 randomized phase III 연구를 통하여 계속 추구되어야 하겠다.

특히 계속적인 연구를 통하여 1) 예후인자에 대한 확립, 2) 병기 결정방법의 개선, 3) 더욱 효과적이고 안전한 항암화학요법제의 개발, 4) 화학요법과 국소요법에 의한 복합 치료방법의 개선이 더

육 강조되고 추구되어야 하겠다.

References

- 1) Blitzer PH : *Epidemiology of head and neck cancer. Semin Oncol* 15 : 2-9, 1988
- 2) Ministry of Health and Social Affairs : *Five years report for cancer register programme in the Republic of Korea. J Korea Cancer Asso* 21 : 150-216, 1988
- 3) Al-Sarraf M : *Head and Neck Cancer ; Chemotherapy concepts. Semin Oncol* 15 : 70-85, 1988
- 4) Hong WK, Shasphay SM : *Treatment of previously untreated stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Otolaryngol Clin N Am* 13 : 521-528, 1980
- 5) Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R : *Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. Head Neck Surg* 6 : 720-723, 1984
- 6) Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R : *Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. Head Neck Surg* 6 : 724-729, 1984
- 7) Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R : *Failure at distant site following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. Head Neck Surg* 6 : 730-733, 1984
- 8) Ervin TJ, Clark JR, Wechselbaum RR : *Multimodality treatment of advanced squamous carcinoma of head and neck. Semin Oncol* 12 : 71-78, 1985
- 9) Al-Sarraf M : *Chemotherapy strategies in squamous cell carcinoma of the head and neck. CRC Crit Rev Oncol Hematol Hematol* 1 : 323-355, 1984
- 10) Kish JA, Weaver A, Jacobs J, et al : *Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer. Cancer* 53 : 1819-1824, 1984
- 11) Kish JA, Ensley JF, Jacobs J, et al : *A randomized trial of cisplatin(CACP) and 5-fluorouracil (5-FU) infusion and CACP+FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer* 56 : 2740-2744, 1985
- 12) Amer MH, Al-Sarraf M, Vaitkevicius VK : *Factors that affect response to chemotherapy and survival of patients with advanced head and neck cancer. Cancer* 43 : 2202-2206, 1979
- 13) DeConti RC, Schoenfeld D : *A randomized prospective comparison of intermittent methotrexate with leucovorin and a methotrexate combination in head and neck cancer. Cancer* 48 : 1061-1072, 1981
- 14) Amer MH, Izbicki RM, Vaitkevicius VK, Al-Sarraf M : *Combination chemotherapy with cisdiaminedichloroplatinum, oncovin and bleomycin (COB) in advanced head and neck cancer. Cancer* 45 : 217-223, 1980
- 15) Drelichman A, Cummings G, and Al-Sarraf M : *A randomized trial of the combination of cisplatin, oncovin and bleomycin (COB) v methotrexate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer* 52 : 399-403, 1983
- 16) Jacobs C, Meyers F, Hendrickson C, et al : *A randomized phase III study of cisplatin with or without methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck ; A Northern California Oncology Group study. Cancer* 52 : 1563-1569, 1983
- 17) Won C, Decker DA, Drelichman A, et al : *Hypercalcemia in head and neck carcinoma ; Incidence, etiology and prognosis. Cancer* 52 : 2261-2263, 1983
- 18) Redman BG, Tapazoglou E, Al-Sarraf M : *Meningeal carcinomatosis in head and neck cancer ; Report of six cases and review of literature. Cancer (in press)*
- 19) Al-Sarraf M : *The cost and clinical value of combination cisplatin, oncovin and bleomycin (COB) v methotrexate in patients with advanced head and neck epidermoid cancer. Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : 354, 1980(abstr)
- 20) Holoye PY, Byers RM, Gard DA, et al : *Combi-*

- nation chemotherapy of head and neck cancer. Cancer 42 : 1661-1669, 1978*
- 21) Browman GP, Archibald SD, Young JDM, et al : *Prospective randomized trial of one-hour sequential v simultaneous methotrexate plus 5-fluorouracil in advanced and recurrent squamous cell head and neck cancer J Clin Oncol 1 : 787-792, 1983*
 - 22) Hong WK, Schaefer S, Issell B, et al : *A prospective randomized trial of methotrexate v cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 52 : 206-210, 1983*
 - 23) Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, et al : *Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region ; A Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep 69 : 577-581, 1985*
 - 24) Vogl SE, Schoenfeld DA, Kaplan BH, et al : *A randomized prospective comparison of methotrexate with a combination of methotrexate, bleomycin and cisplatin in head and neck cancer. Cancer 56 : 432-442, 1985*
 - 25) Veronesi A, Zagonel V, Tirelli U, et al : *High-dose v low-dose cisplatin in advanced head and neck squamous carcinoma ; A randomized study. J Clin Oncol 3 : 1105-1108, 1985*
 - 26) Williams SD, Velez-Garcia E, Essessee I, et al : *Chemotherapy for head and neck cancer. Comparison of Cisplatin+Vinblastin+Bleomycin v methotrexate. Cancer 57 : 18-23, 1986*
 - 27) Taylor SG, McGuire WP, Hauck WW, et al : *A randomized comparison of high dose infusion methotrexate v standard dose weekly therapy in head and neck squamous cancer. J Clin Oncol 2 : 1006-1011, 1984*
 - 28) Davis S, Kessler W : *Randomized comparison of cisplatin v cisplatin, bleomycin and methotrexate in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Chemother Pharmacol 3 : 57-59, 1979*
 - 29) Demenge C, Richard JM : *Chimiothérapie des carcinomas des voies aerodigestives par le sulfate de vindisine. Essai thérapeutique phase II. Ann Otolaryngol 101 : 119, 1984*
 - 30) Haas CD, Fabian CJ, Stephens RL, Kish J : *Vindisine in head and neck cancer. A southwest oncology group phase II pilot study. Invest New Drugs 1 : 339, 1984*
 - 31) Vogl SE, Carnacho FJ, Kaplan BM, et al : *Phase II trial of vindesine in advanced squamous cell cancer of the head and neck. Cancer Treat Rep 68 : 559-560, 1984*
 - 32) Hornedo-Muguiro J, So M, Spaulding MB, et al : *Phase II trial of carboplatin (CBDCA) in aerodigestive malignancies. Proc Am Soc Clin Oncol 4 : 136, 1986(abstr)*
 - 33) Kish J, Ensley J, Al-Sarraf M, et al : *Activity of CHIP and CBDCA (platinum analogs) in recurrent epidermoid cancer of the head and neck (HNC). Proc Am Soc Clin Oncol 4 : 130, 1985 (abstr)*
 - 34) Amrein PC, Weitzman SA : *Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck with cisplatin and 5-fluorouracil. J Clin Oncol 3 : 1632-1639, 1985*
 - 35) Rowland KM, Taylor SG IV, O'Donnell MR, et al : *Cisplatin/5-fluorouracil infusion chemotherapy in advanced recurrent cancer of the head and neck. An ECOG pilot study. Proc Am Soc Clin Oncol 3 : 184, 1984(abstr)*
 - 36) Sridhar KS, Hirsh R, Fountzilias G, et al : *Sequential cisplatin (DDP) and 5-fluorouracil (5-FU) in advanced squamous cell head and neck cancer. Proc Am Assoc Cancer Res 25 : 180, 1984 (abstr)*
 - 37) Raymond MG, Lyman GH : *Treatment of unresectable/recurrent epidermoid carcinoma of the head and neck (ECHN) with cisplatin plus 5-fluorouracil infusion. Proc Am Soc Clin Oncol 4 : 133, 1985(abstr)*
 - 38) Fossier VP, Paccagnella A, Venturelli E, et al : *Cisplatin (CDDP)+5-fluorouracil (5-FU) 120*

- hour infusion in patients with recurrent and disseminated head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 4 : 150, 1985(abstr)
- 40) Creagan ET, Ingle JN, Schutt AJ, et al : A phase II study of cisdiaminedichloroplatinum and 5-fluorouracil in advanced upper aerodigestive neoplasms. *Head Neck* 6 : 1020-1023, 1984
 - 41) Dasmahaparta KS, Citrin P, Hill GJ, et al : A prospective evaluation of 5-fluorouracil plus cisplatin in advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 3 : 1486-1489, 1985
 - 42) Merlano M, Conte PF, Tatarek R, et al : Ineffectiveness of 5-fluorouracil and cisplatin as a second line chemotherapy in head and neck cancer. *Tumori* 70 : 267, 1984
 - 43) Green DM, Jaffe N : Wilms' tumor-model of a curable pediatric malignant solid tumor. *Cancer Treat Rev* 5 : 143-172, 1978
 - 44) Green DM, Jaffe N : The role of chemotherapy in the treatment of Wilms' tumor. *Cancer* 44 : 52-57, 1979
 - 45) D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, et al : The treatment of Wilms' tumor. Results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 47 : 2302-2311, 1981
 - 46) Donaldson SS : The value of adjuvant chemotherapy in the management of sarcomas in children. *Cancer* 55 : 2184-2197, 1985
 - 47) Raney R, Beverly J, Schnaufer L, et al : Soft tissue sarcoma in childhood. *Simin Oncol* 1 : 57-64, 1974
 - 48) Green DM, Jaffe N : Progress and controversy in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer Treat Rev* 5 : 7-27, 1978
 - 49) Zylberberg B, Salat-Baroux J, Ravina JH, et al : Initial chemotherapy in infiltrating ca in the breast. *Cancer* 49 : 1537-1543, 1982
 - 50) Loprinzi CL, Carbone PP, Tormey DC, et al : Aggressive combined modality therapy for advanced local-regional breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2 : 157-163, 1984
 - 51) Fastenberg NA, Buzdan AV, Montague ED, et al : Management of inflammatory ca of the breast : A combined modality approach. *Am J Clin Oncol* 8 : 134-141, 1985
 - 52) Sherry MM, Johnson DH, Page DL, et al : Inflammatory ca the breast : Clinical review and summary of the Vanderbilt experience with multimodality therapy. *Am J Med* 79 : 355-364, 1985
 - 53) Rosen G, Nirenberg A : Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma : A five-year follow-up (T-10) and preliminary report of new studies (T-12). In Wagener DJ, Blijham GH, Smeets JBE, Wils JA (eds) : *Primary Chemotherapy in Cancer Medicine*, pp 39-51. New York, Alan R, Liss, 1985
 - 54) Eckardt JJ, Eilber FR, Grant TT, et al : Management of stage II B osteogenic sarcoma : Experience at the University of California, Los Angeles. *Cancer Treat Symp* 3 : 117-130, 1985
 - 55) Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, Vaitkevicius VK : Combined preoperative chemotherapy and radiation therapy for cancer of the esophagus : The Wayne State University, Southwest Oncology Group and Radiation Therapy Oncology Group Experience. *Semin Oncol* 11 : 178-185, 1984
 - 56) Advani SJ, Saikia TK, Swaroop S, et al : Anterior chemotherapy in esophageal cancer. *Cancer* 56 : 1502-1506, 1985
 - 57) Resbeut M, Le Prese-Fleury E, Ben-Hassel M, et al : Treatment by combined vincristine-methotrexate plus folinic acid rescue and cisplatin before radiotherapy. *Cancer* 56 : 1246-1250, 1985
 - 58) Eilber FR, Guiliano AE, Huth J, et al : Limb salvage for high-grade soft tissue sarcoma of the extremity : Limb salvage for high-grade soft tissue sarcoma of the extremity : Experience at the University of California, Los Angeles. *Cancer Treat Symp* 3 : 49-57, 1985
 - 59) Tarpley JL, Chretien PB, Alexander JC, et al : High-dose methotrexate as a preoperative adjuvant in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck : A feasibility study and clinical

- trial. *Am J Surg* 130 : 147-152, 1975
- 60) Hande KR, Chretien PB, Elias EG, et al : *Thirty-six hour preoperative high-dose methotrexate infusion in patients with squamous carcinoma of the head and neck. Med Pediatr Oncol* 6 : 39-45, 1979
- 61) Al-Kourainy K, Crissman J, Ensley J, et al : *Achievement of superior survival of histologically negative v histologically positive clinically complete responders to cisplatinum (CACP) combinations in patients with locally advanced head and neck cancer. Proc Am Cancer Res* 26 : 164, 1985
- 62) Al-Sarraf M, Marcial V, Mowry P, et al : *Superior local control with combination of high-dose cisplatinum and radiotherapy. An RTOG study. Proc Am Assoc Cancer Res* 26 : 169, 1985(abstr)
- 63) Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al : *Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three course induction therapy with 120 hours 5-FU infusion and cisplatinum. Cancer* 55 : 1123-1128, 1985
- 64) 이화영 · 노재경 · 정현철 · 박용준 · 서창욱 · 김귀연 · 노준규 · 홍원표 · 박정수 · 이충국 · 이의용 · 김병수 : 국한성 진행 두경부 상피세포암에 대한 선행화학요법과 국소치료 및 유지화학요법의 병용치료 효과. 제 15회 대한 암학회 학술대회 초록집 22, 1989
- 65) Hong WK, Wolf GT, Fisher S, Spaulding M, Endicott J, Lramore G, Hillman R, McClatchey K, Fye C : *Laryngeal preservation with induction chemotherapy and radiotherapy in the treatment for advanced laryngeal cancer; Interior survival data of VACSP #268. Proc Am Soc Clin Oncol* 8 : 167, 1989
- 66) Al-Sarraf M, Kinzie J, Jacobs J, et al : *New way of giving chemotherapy as part of multidisciplinary treatment for patients with head and neck cancers. Preliminary report. Proc Am Soc Clin Oncol* 23 : 134, 1982(abstr)
- 67) Al-Sarraf M, Pajak T, Laramore G : *Timing of chemotherapy as part of definitive treatment for patients with advanced head and neck cancer. An RTOG study. Proc Am Soc Clin Oncol* 4 : 141, 1985(abstr)
- 68) Fazekos JT, Sommer C, Kramer S : *Tumor regression and other prognostic fators in advanced head and neck cancers. Int J Rad Oncol Biol Phys* 9 : 957-959, 1983
- 69) Jacobs C : *The use of chemotherapy in combination with radiotherapy in the treatment of head and neck squamous cancers, in Wolf GI (ed) : Head and Neck Oncology. Boston, Martinus Nijhoff 1984, pp265-286*
- 70) Taylor SG IV, Murthy AK, Showel JL, et al : *Improved control in advanced head and neck cancer with simultaneous radiation and cisplatin/5-FU chemotherapy. Cancer Treat Rep* 69 : 933-939, 1985
- 71) Griswald DP Jr : *The potential for murine tumor models in surgical adjuvant chemotherapy. Cancer Chemother Rep* 5 : 187-204, 1975
- 72) Ervin TJ, Clark JR, Weichelbaum RR, Fallon BG, Miller D, Fabian RL, Posner MR, Norris CM, Tuttle SA, Schoenfeld DA, Price KN, Frei E III : *An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol* 5 : 10-20, 1987