

Role of Chemotherapy and Organ Preserving Approaches in the Management of Oropharyngeal Cancer

성균관대학교 의과대학 혈액-종양내과학교실

박 근 칠

개 요

일반적으로 두경부 악성종양은 구강(oral cavity), 인두(pharynx), 후두(larynx) 등 여러 부위에서 발생하는 종양을 총칭하는데 그 조직학적 특성이나 항암화학요법에 대한 반응이 유사하고 공통적인 위험인자(common risk factors)를 가지고 있기 때문에 전신요법인 항암화학요법을 사용하는 종양내과의 입장에서는 외과나 치료방사선에서처럼 해부학적 구분이 별로 중요치 않은 관계로 각 부위별(site-specific)에 따른 연구가 별로 많지 않은 실정이다. 한편 항암화학요법은 그 자체로 근치적 치료법이 아니고 보조 치료법이며, 또한 기관보존의 개념은 비교적 최근에 도입된 새로운 개념이다. 따라서 본란에서는 국소 진행성 두경부 악성 종양에서의 일반적인 항암화학요법의 역할을 살펴 보면서 특히 구인두암에 관한 별도의 자료가 있는 경우 이를 함께 살펴 보고자 한다.

구인두암(oropharyngeal cancer)은 tonsil 혹은 base of tongue에서 가장 흔히 발생하는데 이 부위는 pain receptor가 없기 때문에 별 증상이 없는 경우가 많아서 대부분 진행된 상태에서 진단을 받게 된다. 즉 진단 당시 50% 정도의 환자가 T3 혹은 T4 병변이고 70~80%에서 임프절 전이가 되어있는 상태로 진단되어 대부분 Stage III, IV에 해당한다. 이러한 국소진행성 구인두암의 치료로서는 수술 및 수술후 방사선요법이 보편적으로 시도되어 왔으나 이러한 치료 전략은 주지하는 바와 같이 기능적 외형적 후유증(functional/cosmetic deficits)이 심각할 뿐더러(특히 T3/T4 병변의 경우), N2-3 병변의 경우 흔히 예상되는 미세 원격전이 병소(occult distant micrometastases)에 대한 치료가 제대로 이루어지지 못하므로 그 치료 성적이 매우 불량하였다. 일부 보고에 의하면 3년 생존율이 51%로 보고되나 27%에서 국소 재발, 31%에서 원격전이로 재발하는 등 그

성적이 만족스럽지 못할 뿐 아니라 59%의 환자에서 국소 치료후 음식 섭취에 장애가 발생하는 등 기능적 후유증이 흔히 발생하였다. 이에 국소조절의 향상과 원격전이의 감소와 더불어 기능적 기관 보존(functional organ preservation/function)을 위한 노력의 일환으로 전신 요법인 항암화학요법을 병용 시도하는 연구가 꾸준히 계속되어 오고 있다.

진행성 두경부 악성 종양에서 항암화학요법

1. 일반적 원칙

지난 20여년간 국소 진행성(locally advanced ; T3, T4 병변, N1, N2 병변) 두경부 악성종양 환자에서 항암화학요법의 적용에 대해 다양한 연구가 진행되어 왔다. 이러한 연구의 목적은 국소 병변의 치료 성적을 향상시키고, 타 장기로의 원격전이를 방지하며, 국소적 치료법에 따른 이환율(morbidity)을 낮추고, 수술시 손실될 수 있는 장기의 기능을 최대한 보존하며 궁극적으로는 생존기간을 향상시키고자 하는데 있다.

한편 구인두암의 경우에도 성공적인 치료를 위해서는 2가지 상반된 목적을 달성하여야 한다. 즉 암병소의 완전한 제거와 더불어 치료후 장기의 손상을 최소화(organ preservation)함으로써 기능(speech, swallowing, nonstomal breathing) 유지를 위하여 국소요법(외과적 절제술 혹은 방사선치료)에 항암화학요법을 병용 시행하는데 이에는 다음과 같은 3가지 방법이 있다. 첫째는 수술 또는 방사선 치료 등의 국소적 치료 이전에 항암화학요법을 시행하는 방법으로 유도화학요법(induction chemotherapy) 또는 신보조화학요법(neoadjuvant chemotherapy)이라 한다. 둘째는 수술 후 보조화학요법(adjuvant chemotherapy)이 있으며, 셋째로 항암화학요법과 방사선요법을 병용하는 방법(combined chemoradiotherapy)이 있다.

2. 유도 항암화학요법(Induction or neoadjuvant chemotherapy)

1) 유도 항암화학요법의 제3상 임상연구

최근까지 여러 연구에서 유도 항암화학요법을 시행한 군과 유도 항암화학요법 없이 수술 또는 방사선치료만을 받은 군 사이의 치료성적과 생존기간을 비교하여 유도 항암화학요법의 효과를 입증하고자 다수의 제 3 상 임상연구가 시도 보고되었다. 특히 1980년대 중반이전에는 유도 항암화학요법을 시행함으로써 국소 및 전신 재발을 줄이고 생존율을 향상시키고자 하는데 그 목적이 있었는데, 1980년대 중반 이후에는 후두나 하인두의 기능보존을 위한 유도 항암화학요법의 개념이 도입되었다. Table 1에 현재까지의 유도 항암화학요법의 제 3 상 비교연구의 결과가 요약되어 있는데, 탁월한 반응율에도 불구하고 일부 보고에서 타장기로의 전이가 감소된 결과를 보였을 뿐 불행히도 아직까지는 생존기간의 연장을 보인 경우는 없었다. 여러 보고들의 생존기간을 종합 분석한 meta-analysis에서도 유도 항암화학요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이에 생존율의 유의한 차이는 없었다. 따라서 현재 유도 항암화학요법의 유일한 적응증은 후두 혹은 하인두암에서 후두 보존 목적으로 수술을 대체하고자 하는 경우이다.

2) 장기의 기능 보존(Organ preservation)

절제 가능한 국소 진행성 두경부 악성종양의 표준치료가 근치적 수술임에는 이론의 여지가 없으나 대부분의 환자는 근치적 수술 후에 기능적, 정신적 및 사회적 삶의 질에서 엄청난 변화를 경험하게 된다. 이러한 삶의 질을 보존하고자 하는 노력의 일환으로 후두나 하인두의 기능 보존을 위한 연구가 80년대 중반 이후 여러 연구자들에 의해 발표되었다. 1991년 Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group에서 332명의 후두암환자를 대상으로 후두 제거술후

방사선치료를 받은 환자군과 3회의 유도 항암화학요법 후 방사선치료(또는 구제적 후두제거술)를 시행한 환자군을 비교하였는데 3회의 유도 항암화학요법 후 49%의 완전 반응율을 포함하여 98%의 반응율을 보였으며 64%의 환자에서 후두 기능보존이 가능하였다. 유도 항암화학요법을 시행한 군에서는 국소 재발율(20% 대 7%)이, 후두 절제술을 시행한 군에서는 타 장기 전이율(17% 대 11%)이 각각 높았으나, 무병 생존율이나 전체 생존율은 두 군간에 차이가 없었다. Spaulding등은 Veterans Administration larynx preservation study 의 장기간 관찰 및 예후 인자를 분석하여 관해유도 화학요법의 유효성과 안전성을 확인하였고 이어서 계속된 방사선치료나 수술로 인한 질병율(morbidity)을 증가시키지 않는다고 보고하였다. 평균 46개월 추적관찰 결과 3년 생존율은 53%로 후두절제술후 방사선 조사군과 큰 차이가 없었다. 관해유도 화학요법에 완전 반응한 군에서 장기 무병 생존 가능성이 높았고 특히 조직학적으로 완전관해된 군에서 무병 생존율이 훨씬 좋았다. 관해유도 화학요법에 반응하지 않는 환자에서도 즉각적인 구제 수술의 시도로 생존기간의 손실은 없었다. 이 연구로 기관 보존의 측면에서는 어느 정도 목표를 달성한 것 같으나 완치율을 높이기 위한 노력은 계속되어야 할 것이다. 한편 EORTC에서는 202명의 하인두 악성종양환자를 대상으로 수술과 유도 항암화학요법 후 방사선치료의 성적을 전기한 VA study와 동일한 무작위 비교 시험 결과 역시 생존율의 차이는 없었고 유도 항암화학요법군에서 치료 후 후두 보존이 가능(35% at 5-year)하고 또한 원격전이를 줄일 수 있음이 확인되었고 후두기능을 보존한 상태의 3년 무병 생존율은 28%이었다. 즉 유도 항암화학요법 후 방사선치료의 시행으로 생존율의 차이 없이 후두기능을 보존할 수 있어 **보존적 수술이 불가능한 후두 또는 하인두 악성종양 환자의 경우 최근 표준치료의 하나로 자리잡아가고 있다.**

Table 1. 국소 진행성 두경부 악성종양에서 유도항암화학요법의 제 3 상 임상연구

연구자	항암화학요법	대상자수	결과
Toohill 1987	PF	60	생존율 차이 없음
Carugati 1988	PBMtx	120	생존율 차이 없음
Schuller 1988	PBMtxF	158	타장기 전이율 감소, 생존율 차이 없음
H & N Contracts 1990	PB	443	타장기 전이율 감소 N2 병기에서는 생존율 증가
VA study 1991	PF	332	타장기 전이율 감소, 생존율 차이 없음 후두만을 대상으로 후두 기능보존(64%)
Jaulerry 1992	PFV	108	생존율 차이 없음
Depondt 1993	CarbF	324	생존율 차이 없음
Paccagnella 1994	PF	237	타장기 전이율 감소 수술이 불가능한 환자에서 생존율 증가 및 국소 재발 감소
Martin 1995	PF	75	생존율 차이 없음
Dalley 1995	PF	280	생존율 차이 없음
Lefebvre 1996(EORTC)	PF	202	타장기 전이율 감소, 생존율 차이 없음 하인두만을 대상으로 후두기능보존(42%)

3. 보조 항암화학요법(Adjuvant chemotherapy)

보조 항암화학요법의 목적은 수술이나 방사선 치료후 남아있는 미세 잔류병변(microscopic residual lesion)을 제거하는데 있다. 두경부 악성종양의 경우도 근치적 수술이나 방사선치료 후 약 20% 정도의 환자에서 타 장기로의 전이가 나타나며 이론적으로 보조 항암화학요법의 대상이 되지만 현재까지의 임상연구결과를 보면 수술 후 보조 항암화학요법을 시행한 경우 고위험군에서 원격전이를 줄일 수 있었으나 생존기간에는 차이가 없었다. Head and Neck Intergroup 연구 결과를 살펴보면 수술 후 보조 항암화학요법 및 방사선치료를 시행한 군을 수술 후 방사선치료만 시행한

군과 비교하면 무병 생존율(38% 대 46%)이나 전체 생존율(44% 대 48%), 국소 재발율(29% 대 26%)은 차이가 없었고 타 장기로의 전이는 보조 항암화학요법을 시행한 군에서 유의하게 적었다(15% 대 23%). 따라서 현재로서는 절제 부위에 잔류암세포가 있거나 림프절 전이가 많은 경우 등 고위험군의 경우 수술이나 방사선치료 후 보조 항암화학요법은 원격전이를 감소시키고 나아가 국소재발이나 생존율의 향상을 기대하여 방사선요법과 더불어 일부 시도되고 있으나, 그렇지 않은 경우에는 보조 항암화학요법이 반드시 적용되지는 않는다.

Table 2. 국소 진행성 두경부악성종양에서 항암화학요법과 방사선 병용치료성적의 비교 연구

연구자	병용 방법	대상자수	결과
SECOG 1986	Con. VMB±F/RT	136	동시치료군에서 무병생존율의 증가, 전체생존율 차이 없음
	Seq. VMB±F→RT	131	
Adelstein 1990	Con. FP/RT	24	동시치료군에서 무병생존율 증가, 전체생존율은 차이 없음
	Seq. FP→RT	24	
Merlano 1991	Alt. VMB/RT	61	교대치료군에서 완전관해를, 무병생존 전체생존율 모두 증가
	Seq. VMB→RT	55	
Merlano 1992	Alt. FP/RT	80	교대치료군에서 완전 관해를 증가 및 국소 재발율 감소, 생존율 증가
	RT	77	
Taylor 1995	Con. FP/RT	108	동시치료군에서 국소재발율 감소, 생존율에는 차이 없음
	Seq. FP→RT	107	
Wendt 1998	Con. LFP/RT(bid)	130	동시치료군에서 무병생존율 및 전체 생존율 증가
	RT(bid)	140	
Intergroup study 1998	Con. P/RT→FP	78	병용치료군에서 생존율 증가(비인두암)
	RT	69	

Table 3. Randomized trials of concurrent multiagent chemotherapy and radiotherapy as compared with radiotherapy alone in stage III or IV disease

Study	Yr	No of patients	Type of cancer studied	Chemotherapy drugs	Total dose of radiotherapy	Local and regional control			Survival*		
						Chemoradiotherapy and radiotherapy	Radiotherapy alone	p value	Chemoradiotherapy and radiotherapy	Radiotherapy alone	p value
						% of patients			% of patients		
Calais et al. ¹⁰¹	1999	226	Oropharyngeal	Carboplatin, fluorouracil	70Gy	66	42	0.03	51	31	0.02
Merlano et al. ¹⁰²	1996	157	Unresectable	Cisplatin, fluorouracil	60-70Gy	64	32	0.038	24	10	0.01
Adelstein et al. ¹⁰³	2000	295	Unresectable	Cisplatin	70Gy	-	-	-	37	20	0.02
				Cisplatin, fluorouracil	60-70Gy split	-	-	-	29	20	0.13
Wendt et al. ¹⁰⁴	1998	270	Unresectable	Cisplatin, fluorouracil, leucovorin	70Gy (1.8Gy twice daily), split	36	17	<0.004	48	24	<0.001
Brizel et al. ¹⁰⁵	1998	116	Resectable and unresectable	Cisplatin, fluorouracil	70-75Gy (125cGy twice daily)	70	44	0.01	55	37	0.07
Al-Sarraf et al. ¹⁰⁶	1998	147	Nasopharyngeal	Cisplatin	70Gy	-	-	-	78	47	0.002

* : Survival data are for three years for all studies except that by Merlano et al., for which they are for five years

4. 항암화학요법과 방사선요법의 병용(Combined modality therapy)

방사선요법과 항암화학요법의 병용은 국소 진행성 두경부 악성종양환자의 치료효과를 향상시킬 수 있는 가장 기대되는 전략의 하나이다. 항암제가 방사선 효과를 증강시키는 기전은 방사선에 의한 세포손상 회복의 방해, 세포의 동기화(tumor cell synchronizaton), 또한 방사선이나 항암제에 대한 내성 출현의 방지 등에 의한다고 알려져 있다. 항암화학요법과 방사선치료의 병용은 두가지 요법을 순차적으로 시행하는 경우(sequential or neoadjuvant chemoradiotherapy), 동시에 시행하는 경우(concurrent chemoradiotherapy), 교대로 시행하는 경우(alternating chemoradiotherapy)의 3가지 방법이 있다. 각각의 방법을 비교 연구한 다수의 제 3상 임상연구가 보고되었는데 방사선단독군에 비해서는 항암화학요법과 방사선치료를 병용(동시 혹은 교대적용)한 경우에 대다수에서 완전반응율, 국소 재발율, 생존율 등의 향상이 관찰되었고, 순차적 시행보다 동시에 혹은 교대로 항암화학요법-방사선요법을 시행하는 경우에 완전반응율, 국소 재발율, 무병생존율 등의 향상이 확인되었는데 특히 동시 병용군에서 생존율의 향상이 뚜렷하다(Table 2, 3).

1) Meta-analyses(MACH-NC)

1965년에서 1993년까지 발표된 63개의 Randomized trial을 분석하여 항암화학요법의 추가가 생존 기간의 향상에 미치는 영향을 조사한 결과 두경부 편평상피세포암 환자에서 항암화학요법의 병용으로 국소치료만 시행하는 경우에 비하여 5년 생존율이 4% 향상됨을 보고하였다. 이는 주로 동시 항암화학-방사선 병용요법에 기인하였고, 관해유도 혹은 보조화학요법은 생존 기간의 향상에 기여하지 못하였다. 한

편 후두암이나 하인두암에서 후두보존을 위한 3상 연구(수술 vs 유도항암화학요법) 분석에서는 통계적으로 유의하지는 않았으나 오히려 대조군 즉 수술군에 비해 관해유도 화학요법군에서 생존 기간의 감소(6% at 5 years)가 관찰되었다.

2) Intergroup trial (INT R91-1)에서는 Stage III, IV의 후두암 환자를 대상으로 동시 항암화학-방사선 병용 요법, 관해유도 항암화학요법-방사선요법, 및 방사선요법 단독군의 3군으로 나누어 무작위 비교 연구하였다. 동시 병용군에서 관해유도요법군이나 방사선단독요법군에 비해 후두 보존율이 높았다(88% vs 74% vs 69% at 2-year). 즉 동시 병용요법으로 후두절제율을 50% 이상 감소시킬 수 있어 수술을 피하고 후두보존을 위한 좋은 한가지 방법이라고 할 수 있겠다. 그러나 항암화학요법을 사용한 두 군 모두 방사선 단독요법군보다 무병 생존(disease-free survival)은 우수하나 전체 생존(overall survival)이 향상되었다는 증거는 없으며 특히 동시 병용요법은 상당한 독성이 수반되므로 향후 사망원인, 후두 기능, 삶의 질, 구제수술의 성공률 등에 대한 분석이 이루어지기 전까지는 아직은 표준요법으로 받아들이기는 이른 실정이다.

3) 구인두암

Calais 등은 226명의 Stage III, IV 구인두암 환자를 대상으로 방사선단독 및 항암화학-방사선 동시병용군을 비교한 결과 동시병용군에서 무병생존 및 전체 생존 기간의 유의한 향상을 관찰하였고 이외에도 다수의 무작위 3상 연구에서 동시 병용요법으로 방사선요법 단독군에 비해 국소조절율이 20~30% 이상 향상됨이 확인 보고됨으로써 생존기간의 향상에 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 결과에 근거하여 수술적 절제가 가능한 진행성(Stage III, IV)

Table 4. Sequential chemoradiotherapy trials

Trials	Induction chemotherapy	Concomitant chemoradiation	Adjuvant chemotherapy	Surgery
TAX 324, phase III	PF/TPF every 3 weeks × 3	Weekly carboplatin +SFX	None	MRND for advanced neck disease and for primary salvage
University of Chicago, phase II (49)	C/P weekly × 6	Paclitaxel, 5-FU, hydroxyurea+HF-XPT	None	MRND for advanced neck disease and for primary salvage
University of Pennsylvania, phase II (50)	C/P every 3 weeks × 2	Paclitaxel weekly+SFX	C/P every 3 weeks × 2	MRND for advanced neck disease and for primary salvage
MPCRN, phase II (51)	C/P every 3 weeks, continuous infusion 5-FU days 1-42	C/P weekly+SFX	None	MRND for advanced neck disease and for primary salvage
ECOG 2399, phase II	C/P every 3 weeks × 2	Weekly paclitaxel+SFX	None	MRND for advanced neck disease and for primary salvage
University of Michigan, phase II (52)	PF × 1	Cisplatin every 3 weeks +SFX	Paclitaxel every 3 weeks × 2	MRND for advanced neck disease and for primary salvage

C/P : carboplatin/paclitaxel, HF-XRT : hyperfractionation radiotherapy, MPCRN : Minnie Pearl Cancer Research Network, MRND : modified radical neck dissection, PF : cisplatin+5-fluorouracil(5-FU), SFX : standard fractionation radiotherapy, TAX : taxotere, TPF : docetaxel+cisplatin+5-FU

구인두암 환자에서 비수술적 치료를 고려할 경우 항암화학요법-방사선요법의 동시 병용요법이 표준 치료법으로 자리 잡게 되었으나 아직까지는 수술과의 무작위 비교 연구가 없을 뿐만 아니라 이와 같은 다각적 집약치료법은 상당한 부작용이 수반되기 때문에 모든 환자에서 일률적으로 적용될 수는 없다. 즉 활동 능력 상태(performance status)가 양호하고 치료 기간중 적절한 사회적 심리적 지지 체계가 갖추어진 환자를 대상으로 경험있고 유능한 치료팀의 존재가 필수적이다. 한편 근치적 수술이 불가능한 경우에는 항암화학요법-방사선요법의 동시 병용요법이 방사선 단독 요법에 비해 유의한 국소 조절율 및 무병 생존 기간의 연장이 확인되어 표준 치료법으로 고려되나 이 역시 활동 능력상태가 불량하거나 적절한 지지요법을 기대할 수 없는 경우에는 방사선 단독 요법이 보다 적절한 선택이 될 수 있겠다.

한편 유도 항암화학요법에 이어서 항암화학-방사선요법 동시 시행을 적용하는 치료전략도 최근 다수 시도 보고되고 있다. 동시 병용요법의 경우 국소 조절은 우수하나 원격전이율 효과적으로 줄이지 못하는데 유도 항암화학요법의 시행으로 이를 줄이고 또한 유도화학요법에 반응하지 않는 경우 이른 시간내에 구제 수술을 시행함으로써 환자의 치료 기회를 최대한 보장할 수 있는 등의 장점이 있다. 다수의 연구에서 국소 재발율과 원격 전이율, 생존율의 향상 등 매우 고무적인 결과가 보고되어 향후 기대가 되고 있는 새로운 치료 전략이다.

References

- 1) Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA : *Tumors of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses, Nasopharynx, Oral Cavity, and Oropharynx*. In : DeVita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 6th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2001 : 811-817
- 2) DeNittis AS, Machtay M, Rosenthal DI, et al : *Advanced Oropharyngeal Carcinoma Treated with Surgery and Radiotherapy : Oncologic Outcome and Functional Assessment*. *Am J Otolaryngol*. 2001 ; 22 : 329-335
- 3) Koch W, Trotti A, Sidransky D : *Head and Neck Cancers*. *N Engl J Med*. 2001 ; 345 : 1890-1900
- 4) Haddad R, Tishler RB, Norris CM, et al : *Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil (TPF)-Based Induction Chemotherapy for Head and Neck Cancers and the Case for Sequential, Combined-Modality Treatment*. *The Oncologist*. 2003 ; 8 : 35-44
- 5) The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group : *Induction Chemotherapy Plus Radiation Compared With Surgery Plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer*. *N Engl J Med*. 1991 ; 324 : 1685-1690
- 6) Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT, the Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group : *Tumor response, toxicity and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma*. *J Clin Oncol*. 1994 ; 12 : 1592-1599
- 7) Merlano M, Vitale V, Rosso R, et al : *Treatment of Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck with Alternating Chemotherapy and Radiotherapy*. *N Engl J Med*. 1992 ; 327 : 1115-1121
- 8) Lefebvre J-L, Chevalier D, Lubinski B, et al : *Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer : Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial*. *J Natl Cancer Inst*. 1996 ; 88 : 890-899
- 9) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group : *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data*. *Lancet*. 2000 ; 355 : 949-955
- 10) Wolf GT : *Commentary : Phase III Trial to Preserve the Larynx : Induction Chemotherapy and Radiotherapy Versus Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy Versus Radiotherapy-Intergroup Trial R91-11*. *J Clin Oncol*. 2001 ; 19 (Suppl) : 28s-31s
- 11) Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al : *Randomized Trial of Radiation Therapy Versus Concomitant Chemotherapy and Radiation Therapy for Advanced-Stage Oropharynx Carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*. 1999 ; 91 : 2081-2206
- 12) Forastiere AA, Trotti A : *Editorials. Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy : a Strategy That Improves Locoregional Control and Survival in Oropharyngeal Cancer*. *J Natl Cancer Inst*. 1999 ; 91 : 2065-2066
- 13) Machtay M, Rosenthal DI, Hershock RD, et al : *Organ Preservation Therapy Using Induction Plus Concurrent Chemoradiation for Advanced Resectable Oropharyngeal Carcinoma : A University of Pennsylvania Phase II trial*. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3964-3971
- 14) Giralt JL, Gonzalez J, del Campo JM, et al : *Pereoperative Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy in Advanced Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx*. *Cancer* 2000 ; 89 : 939-945
- 15) 박근철 : *두경부암의 항암화학요법*. In : 이비인후과학회 편 (eds). *이비인후과학*. 두경부외과학. 일조각. 2002 : 341-352