

# Advances in Chemotherapy of Nasal/PNS Cancer

서울보훈병원

김 봉 석

## 서론

비·부비강암(sinonasal cancer)은 예후가 아주 나쁜 암종으로 다양한 적극적인 치료에도 불구하고 질병과 연관된 사망은 대개 원발부위에서 진행이나 재발이 원인이 된다. 현재까지 수술적 절제술 및 수술 후 보조방사선요법만이 절제 가능한 병변에서 표준요법으로 남아 있다. 재건 수술기법의 발달은 해부학적으로 매우 어려운 부위의 국소 진행성 병변에 대한 적극적인 치료를 가능하게 하였으며 또한 수술 후 기능적 장애와 미용적 장애를 줄일 수 있게 하였다. 그러나 수술적 절제가 불가능한 광범위 국소 진행성 병변과 수술 후 재발한 병변 또는 첫 진단시 이미 타 장기에 전이된 병변에 대해서는 다양한 치료법에도 불구하고 절망적인 예후를 가진다. 따라서 수술적 절제가 불가능한 진행성 또는 전이성 비·부비강암에서 새로운 약제나 기법이 포함된 강력한 다양식요법(multimodality regimen)이 궁극적으로 예후를 향상시키는데 기여할 것으로 믿는다. 여기서는 비·부비강암에서 시행되었던 항암화학요법에 대한 연구를 정리하고 새로운 약제에 대한 검토와 함께 예후를 향상시킬 수 있는 치료법에 대해 논의하고자 한다.

## 해부학적 원발부위 및 조직학적 형태 분포

외국문헌을 보면 비·부비강암은 매우 드물 질환으로 전체 암발생의 1% 이내 그리고 두경부암의 약 3%를 차지하는 것으로 보고하고 있다<sup>1)</sup>. 우리나라에서는 2002년 한국중앙암등록사업 연례 보고서에 따르면 전체 암발생의 약 0.3%, 두경부암의 약 9%를 차지한다<sup>2)</sup>.

코를 통해 내시경을 사용한 접근이 진단을 위한 조직을 얻는데 가장 이상적인 방법이다. 내시경은 주위 구조물에 최소한의 장애를 주며 좋은 시야를 확보할 수 있는 안전하고 용이한 방법이다. 진단을 위해 미세침흡입술이 사용될 수 있으며, 때에 따라 개방생검이 필요할 수도 있다.

비·부비강 종양의 조직학적 형태는 매우 다양하며 Table 1에 정리하였다. 편평세포암이 전체의 50% 이상을 차지하는 가장 흔한 것이며 다음으로 선암, 선양낭성암의 순으로 외국문헌에서는 보고하고 있으나 우리나라는 그 발생 빈도에 있어서 많은 차이가 있다. 즉 편평세포암이 수위를 차지하고 있는 것은 같으나 다음으로 림프종이 차지한다. 이는 우리나라에서 발생률이 높은 비강형 T/NK-세포 림프종이 많기 때문이다. 다음으로 선양낭성암, 후신경모세포종 순이며 외국에서 비교적 흔한 선암과 미분화성 암은 극히 드물다<sup>2)</sup>.

## 화학요법

비·부비강암에서 화학요법의 역할에 대한 연구 결과는 매우 제한적이다. 그 이유는 첫째 질환의 드문 빈도, 둘째 다양한 조직학적 아형, 셋째 화학요법의 다양성, 넷째 짧은 추적관찰기간 등 때문이다. 비·부비강에 발생한 림프종과 육종에 대해서는 화학요법이 다양식요법의 중요한 요소임에는 충분한 근거가 있다. 그러나 비·부비강암의 대부분을 차지하는 편평세포암에 대해서는 전체 두경부암 환자를 포함한 연구의 일부로서만 대개 보고되고 있다. 현재까지 비·

Table 1. 악성 비·부비강 종양의 조직학적 분류

USA	Korea <sup>2)</sup>	
		N*
Squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma	100
Adenocarcinoma	lymphoma	47
Adenoid cystic carcinoma	Adenoid cystic carcinoma	25
Mucosal melanoma	Esthesioneuroblastoma	17
Esthesioneuroblastoma	Mucosal melanoma	12
Sinonasal neuroendocrine carcinoma	Undifferentiated carcinoma	7
Sinonasal undifferentiated carcinoma	Adenocarcinoma	6
Lymphoma		
Sarcoma		
Metastatic from other sites		

\* cases reported in 2002 annual report of the Korea central cancer registry

부비강암에서 고식적 치료를 넘어서 전신적 화학요법의 역할에 대해서는 앞으로의 좀 더 철저한 평가를 기다리고 있는 실정이다.

### 1. 유도항암화학요법

원격 전이는 없지만 광범위 국소 진행성 병변으로 수술이 불가능하거나 수술 후 심각한 기능적 또는 해부학적 소실이 예상되는 경우에 유도화학요법은 시도될 수 있다. 이등<sup>3)</sup>은 국소 진행성 부비강암에 대해 수술 전 유도화학요법을 시행하여 훌륭한 장기간 결과를 보고하였다. 16명의 국소 진행성 병변을 가진 환자에게 3회의 유도화학요법 후 절제술을 시행하였고 수술 후 동시 방사선화학요법으로 보조요법을 추가하여, 10년 무병생존율 66%, 10년 전체생존율 54%를 보고하였다. 수술 후 조직학적 검사에서 5명에서 유도화학요법에 의한 완전관해를 확인하였다. Rosen 등<sup>4)</sup>은 12명의 부비강암 환자에서 유도화학요법(cisplatin+5-fluorouracil) 후 수술적 절제술과 방사선요법을 시행하였다. 55개월 추적관찰기간에서 11명이 무병생존하였다.

Brasnu 등<sup>5)</sup>은 사골동(ethmoid sinus) 전암 환자 22명에서 유도화학요법 후 절제술을 시행하여 3년 생존율, 국소조절 및 원격전이율을 각각 68%, 65% 그리고 10%로 보고하였고, cisplatin을 근간으로 한 유도화학요법에 반응이 없는 경우 국소재발률이 유의하게 높았다.

화학요법과 절제술 그리고 방사선요법이 포함된 다양식요법은 치료성적을 향상시키는 것으로 보이며, 특히 유도화학요법 후 조직학적으로 완전관해가 온 경우에는 더욱 그렇다<sup>6)19)</sup>. 또한 화학요법은 안구보존적 치료법으로 성공적으로 시도되고 있다<sup>7)</sup>.

### 2. 동맥내 화학요법(Intraarterial chemotherapy)

동맥내 화학요법은 ① 종양 부위에 고농도의 약제를 주입할 수 있고 ② 전신적 부작용을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 동맥내 화학요법은 몇 가지 요소에 의해 장애를 받을 수 있는데, 첫째 주입되는 동맥 구역을 넘어서 종양이 있는 경우, 둘째 이전 수술이나 방사선요법에 의해 종양으로의 혈류가 장애를 받는 경우, 셋째 약제가 외경동맥으로 주입되는 경우 등이다. 따라서 경동맥 화학요법을 시도한다면 수술이나 방사선요법 이전에 시행하는 것이 영양동맥의 선택적 삽관에 유리할 수 있다.

대부분의 연구들은 1970년대와 1980년대에 집중되어 있다. Sato 등<sup>8)</sup>과 Goepfert 등<sup>9)</sup>은 동맥내 5-fluorouracil 주입과 방사선요법을 함께하여 50% 이상의 2년생존율 보고하였다. 그러나 Shibuya 등<sup>10)</sup>의 보고에서는 같은 치료법으로 국소조절율과 생존기간에 향상을 보여주지 못하였고, Nerci

등<sup>11)</sup>의 무작위 연구에서도 방사선요법 단독과 비교하여 방사선요법과 함께 동맥내 methotrexate 주입이 추가적인 생존기간의 연장을 보여주지 못하였다.

1990년 전후로 cisplatin이 사용되었는데, Mortimer 등<sup>12)</sup>은 외경동맥 삽관을 통해 cisplatin(100mg/m<sup>2</sup>)을 주입하여, 25명의 환자로부터 32%의 완전반응률과 50%의 부분반응률을 보고하였다. Robbins 등<sup>13)</sup>도 고용량 cisplatin(150~200mg/m<sup>2</sup>)을 thiosulfate와 함께 투여하여 22명의 환자로부터 62%의 반응률을 보고하여 고무적인 결과를 보여주었다.

그러나 소규모 연구에서 좋은 결과를 보고하였지만 이러한 동맥내 화학요법이 정맥을 통한 전신 화학요법보다 더 낫다는 뚜렷한 근거는 없다. LoRusso 등<sup>14)</sup>은 24명의 환자를 대상으로 cisplatin을 포함한 전신 화학요법으로 이전 치료 경험이 없는 환자와 재발 환자에서 각각 82%(완전반응률 44%)와 88%(완전반응률 38%)의 반응률을 보고하였다. 이전 치료 경험이 없는 환자에서 완전반응군, 부분반응군 및 불응군에서 중앙생존기간은 각각 21개월, 13개월 및 3개월이었고, 재발 환자에서는 각각 16개월, 13.5개월 및 5개월이었다.

Lee 등<sup>15)</sup>은 21명의 진행성 부비강암 환자에서 미세선택적 동맥내 화학요법(cisplatin, bleomycin, fluorouracil)을 시행하여 91%의 반응률(완전관해 43%, 부분관해 48%)을 보고하였다. 치료와 연관된 합병증으로는 1명의 환자가 첫 번째 동맥내 화학요법 후 전신경련을 동반한 호흡기계 합병증으로 사망하였고, 1명의 환자가 6일째 외관상 뚜렷한 소견없이 사망하였고 부검에서도 뇌를 포함하여 특이 소견은 확인되지 않았다. 1명의 환자가 뇌경색일 발생하였으나 경미한 후유증만을 나타내었다.

Papadimitrakopoulou 등<sup>16)</sup>은 전신화학요법(paclitaxel+ifosfamide)와 동맥내 cisplatin을 시행하여 국소진행성 병변으로 광범위 절제술이 필요했던 19명 환자 중 5명에서 완전반응, 6명에서 부분반응을 얻었으며 7명에서 안구보존적 수술과 방사선요법이 가능하였고 전체 환자의 88%에서 안구가 보존되었다.

### 3. 동시 화학방사선요법

과분할 방사선조사는 일반 방사선조사에 비해 방사선조사량을 10~15% 증량시킬 수 있어 조사량 증가만큼 종양에 대한 효과를 증대시킬 수 있다. Cisplatin과 fluorouracil은 두경부 편평세포암에 효과가 있으며, 방사선요법과 동시 투여할 때 종양세포에 대한 방사선 효과를 증가시키는 방사선감작약(radiosensitizer)으로 작용한다.

Choi 등<sup>17)</sup>은 cisplatin과 과분할 방사선조사를 사용한 동시 화학방사선요법을 국소 진행성 부비강암 환자 12명에 시행하여 11명(92%)에서 완전관해를 유도하였고 평균생존기간 47개월을 보고하였다. 치료를 중단하거나 용량을 조절해야 할 혈액학적 부작용은 발생하지 않았으나, 2명의 환자에서 실명을 포함한 안구 합병증이 발생하였다.

Harrison 등<sup>18)</sup>은 수술적 절제술이 불가능한 두경부암 환자 52명에게 동시 화학방사선요법을 시행하였다. 화학요법은 cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>를 사용하였으며, 방사선요법은 과분할 조사를 사용하였다. 평균 45개월의 추적관찰기간 동안 3년 국소조절율은 부비동암 환자에서 78%였다. 이러한 결과는 부비동과 두개기저 병변에 대한 광범위 절제술로 인한 후유증을 피하고, 좀 더 초기 병변 질환에서 다양식요법의 도입이 가능한 것인지에 대한 논의를 불러일으키고 있다. Bjork-Eriksson 등<sup>19)</sup>은 12명의 진행성 비·부비동암 환자에서 선행화학요법(cisplatin+5-fluorouracil) → 수술 전 방사선요법 → 제한적 수술을 시행하였다. 수술 후 조직 검사상 8명에서 종양세포를 확인할 수 없었으며 11명에서 국소조절이 가능하였다. 27개월 추적관찰기간 동안 11명의 환자가 생존하고 있다.

#### 4. 후신경모세포종(Olfactory neuroblastoma)

후신경모세포종은 비강에서 발생하는 드문 신경내분비계 종양이다. 적절한 치료법에 대한 정립된 바 없고 수술요법, 방사선요법 그리고 수술·방사선 복합요법 등이 사용되어 오고 있다. 그러나 화학요법은 그 역할에 대해서도 분명치 않으며 표준화학요법에 대해서도 정립된 것이 없다.

Ashly 등<sup>20)</sup>은 재발한 소아환자를 대상으로 경구 etoposide(VP-16)를 사용하여 7명 중 6명에서 부분반응을 보고하였고, Chamberlain<sup>21)</sup>은 구개내 전이가 있는 6명의 환자에서 복합화학요법을 시행하여 4명에서 부분반응을 유도하였으나 병의 진행으로 모두 사망하였고 중앙반응기간은 9개월 중앙전체생존기간은 10.5개월을 보고하였다. Dunkel 등<sup>22)</sup>은 재발성 후신경모세포종 환자에서 고용량 화학요법과 자가조혈모세포이식을 시행하여 3년 무진행생존율과 전체생존율을 각각 34%와 46%로 보고하여 재발성 환자에서도 고용량요법으로 일부에서 장기간 생존의 가능성을 시사하였다.

버지니아 대학에서 수술 전 유도요법으로 방사선요법±화학요법을 시행하여 34명 환자 중 2/3에서 유의한 종양 감소를 보고하였다. 10년 전체생존율은 54%였고, 유도요법에 의한 반응이 질병과 연관된 사망과 역관계가 있었다<sup>23)</sup>.

Kim 등<sup>24)</sup>은 Kadish 병기 B와 C 환자 11명에서 유도화학요법(etoposide, ifosfamide 그리고 cisplatin, VIP)으로

9명(82%)에서 반응을 유도하였고, 이 중 2명은 완전반응을 보였다. 치료와 연관된 사망은 없었고, 중앙전체생존기간은 18개월이었으며 4명은 무병생존 중이다.

후신경모세포종은 cisplatin을 근간으로 한 화학요법에 비교적 높은 반응률을 보이지만 화학요법 단독으로는 장기간 반응을 유지할 수 없는 것으로 판단된다. 아직 cisplatin을 포함한 표준요법이 정립되지 않았고 고용량 화학요법에 대해서도 더 연구가 필요하며 유도요법 후 수술적 절제와 이후 보조 화학요법 또는 동시 화학방사선요법 등에 대한 체계적인 연구가 필요하다.

#### 5. 미분화성암(Undifferentiated carcinoma)

비·부비동 미분화성 암은 매우 나쁜 예후를 가지며, 대개 증상 발현이 늦고 부비동 조직의 심한 파괴나 안구 및 두개기저 침범이 흔하다<sup>25)</sup>. Gallo 등<sup>26)</sup>은 증상발현에서 진단까지 평균 4개월 정도로 종양세포의 빠른 분열과 공격성을 보고하였다. 5년 생존율은 15.5%로 매우 불량하며 경부림프절 전이나 안구침범이 있을 경우 예후는 더욱 불량하였다. 비강에 발생한 경우가 부비동에서 보다 예후가 더 좋았는데 이는 좀 더 빠른 발견과 수술 등의 치료가 초기에 이루어졌기 때문으로 판단된다. 인디애나 대학 보고<sup>27)</sup>에서는 환자의 대부분이 광범위 국소진행성 병변을 가지고 있었고, 복합치료에도 불구하고 모두 치료에 실패하였고, 평균생존기간은 11.5개월이었다.

비·부비동 미분화성 암은 복합치료에도 불량한 예후를 보여, 강력한 다양식요법이 모든 환자에 적용되어야 할 것으로 판단된다. 이를 위해서는 발병이 매우 드문 만큼 체계적 양식에 따른 다기관 전향적 연구가 필요할 것이다.

#### 6. 새로운 치료법

전이성 혹은 재발성 두경부 편평세포암에서 PF(5-fluorouracil+cisplatin)는 표준화학요법으로 사용되고 있으며 methotrexate나 cisplatin 등 단독요법에 비해 반응률은 높으나 생존기간의 연장으로는 연결되지 못한다. 최근 수술적 절제술이 불가능한 국소진행성 두경부 편평세포암에 대해 유도화학요법 후 방사선요법을 시행하였는데, 유도화학요법으로 TPF(taxotere+PF)가 PF에 비해 반응률, 무진행생존기간 및 전체생존기간의 유의한 향상을 가져왔다<sup>28)</sup>.

두경부 편평세포암의 대부분(80~100%)에서 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)의 과발현이 있으며, 이러한 과발현은 불량한 예후와 관계가 있다. 따라서 EGFR은 치료에 대한 훌륭한 표적이 될 수 있으며, 최근 이것을 표적으로 한 약제가 개발되어 치료에 시도되고 있다. Cetuximab(C225, Erbitux<sup>®</sup>)은 EGFR에 작용하는 단클

론향체로 국소진행성 두경부 편평세포암에서 방사선요법에 추가하여 방사선 단독요법에 비해 생존율의 향상시켰다<sup>29)</sup>.

새로운 세포독성 약제들과 분자표적 물질들이 두경부 편평 세포암에서 방사선요법 혹은 화학요법에 추가하여 생존율의 향상을 기대하는 시도가 지속되고 있다. 이러한 경우가 비·부비동 편평세포암에도 적용할 수 있는지는 의문이지만 새로운 약제나 분자표적 물질을 사용한 시도는 치료의 발전을 위한 하나의 길이 될 수 있다고 본다.

### 맺 음 말

비·부비동암은 낮은 발생 빈도와 다양한 조직학적 소견 등으로 구체적인 자연경과에 대한 고찰도 없으며 따라서 표준으로 삼을 만한 치료법 역시 정립되어 있지 않다. 현재까지 절제 가능한 병변에 대해 근치적 수술 및 방사선요법이 표준치료법으로 여겨지고 있으며, 수술적 절제술이 불가능한 국소진행성 병변에 대해서는 유도화학요법 후 수술 및 방사선요법이 다수 시도되고 있다. 유도화학요법으로는 정맥내 복합화학요법, 동맥내 화학요법 등이 있으며 수술전 동시 화학방사선요법이 사용될 수도 있다. 지금까지 소규모의 후향적 연구만이 보고되고 있어 어느 것이 어느 것보다 더 좋은지는 알 수 없다. 더구나 전이성 혹은 재발성 병변에 대해서는 더 더욱 그렇다.

비·부비동암 치료 결과의 향상을 위해서는 수술, 방사선요법, 화학요법 및 분자표적물질 등을 포함한 다양식요법을 사용하는 체계적 양식에 따른 다기관 전향적 연구가 선행되어야 한 것으로 사료된다.

### References

- 1) Maghami E, Kraus: *Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. Exper Rev Anticancer Ther.* 2004;4 (3):411-424
- 2) Central Cancer Registry Center in Korea. Ministry of health and welfare, republic of Korea. Annual report of the central cancer registry in Korea (2002.1-2002.12). 2003.
- 3) Lee MM, Vokes EE, Rosen A, Witt ME, Weichselbaum RR, Haraf DJ: *Multimodality therapy in advanced paranasal sinus carcinoma: superior long-term results. Cancer J Sci Am.* 1999; 5 (4):219-223
- 4) Rosen A, Vokes EE, Scher N, Haraf D, Weichselbaum RR, Panje WR: *Locoregionally advanced paranasal sinus carcinoma. Favorable survival with multimodality therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:743-746
- 5) Brasnu D, Laccourraeye O, Bassot V, Laccourreya L, Naudou P, Roux FX: *Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy and combined resection for ethmoid sinus adenocarcinoma reaching and/or invading the skull base. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:765-768
- 6) Licitra L, Locati LD, Cavina R, Garassino I, Mattavelli F, Pizzi N, Quattrone P, Valagussa P, Gianni L, Bonadonna G, Solero CL, Cantu G: *Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. Ann Oncol.* 2003;14 (3):367-372
- 7) Nishino H, Ichimura K, Tanaka H: *Results of orbital preservation for advanced malignant maxillary sinus tumors. Laryngoscope.* 2003;113:1064-1069
- 8) Sato Y, Morita M, Takahashi HO, Watanabe N, Kirikae I: *Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. Cancer.* 1970;25:571-597
- 9) Goepfert H, Jesse RH, Lindberg RD: *Arterial infusion and radiation therapy in the treatment of advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. Am J Surg.* 1973;126:464-468
- 10) Shibuya H, Suzuki S, Horiuchi J, Takagi M, Okuyama T, Suzuki H, Takeda M: *Reappraisal of trimodal combination therapy for maxillary sinus carcinoma. Cancer.* 1982;50:2790-2794
- 11) Nervi C, Arcangeli G, Badaracco G, Cortese M, Morelli M, Starace G: *The relevance of tumor size and cell kinetics as predictors of radiation response in head and neck cancers: a randomized study on the effect of intraarterial chemotherapy followed by radiotherapy. Cancer.* 1978;41:900-906
- 12) Mortimer JE, Taylor ME, Schulman S, Cummings C, Weymuller E Jr, Laramore G: *Feasibility and efficacy of weekly intraarterial cisplatin in locally advanced (stage III and IV) head and neck cancers. J Clin Oncol.* 1998;6:969-975
- 13) Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, Vicario D, Seagren S, Shea M, Hanchett C, Los G, Howell SB: *Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol.* 1994;12 (10):2113-2120
- 14) LoRusso P, Tapazoglou E, Kish JA, Ensley JF, Cummings G, Kelly J, al-Saraf M: *Chemotherapy for paranasal sinus carcinoma: a 10 year experience at Wayne State University. Cancer* 1988;62:1-5
- 15) Lee YY, Dimery IW, Van Tassel P, De Pena C, Blacklock B, Goepfert H: *Superselective intra-arterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;115:503-511
- 16) Papadimitrakopoulou VA, Ginsberg LE, Garden AS, Kies MS, Glisson BS, Diaz EM Jr, Clayman G, Morrison WH, Liu DD, Blumenschein G Jr, Lippman SM, Schommer D, Gillenwater A, Goepfert H, Hong WK: *Intraarterial cisplatin with intravenous paclitaxel and ifosfamide as an organ-preservation approach in patients with paranasal sinus carcinoma. Cancer.* 2003;98: 2214-2223
- 17) Choi KN, Rotman M, Aziz H, Potters L, Stark R, Rosenthal JC: *Locally advanced paranasal sinus and nasopharynx tumors tumors treated with hyperfractionated radiation and concomitant*

- infusion cisplatin. Cancer. 1991;67:2748-2752*
- 18) Harrison LB, Raben A, Pfister DG, Zelefsky M, Strong EW, Shar JP, Spiro RH, Shaha A, Kraus DH, Schantz SP, Carper E, Bodansky B, White C, Bosl G: *A prospective phase II trial of concomitant chemotherapy and radiotherapy with delayed accelerated fractionation in unresectable tumors of the head and neck. Head Neck. 1998;20 (6):497-503*
  - 19) Bjork-Eriksson T, Mercke C, Petruson B, Ekholm S: *Potential impact on tumor control and organ preservation with cisplatin and 5-fluorouracil for patients with advanced tumors of the paranasal sinuses and nasal fossa. A prospective pilot study. Cancer. 1992;70 (11):2615-2620*
  - 20) Ashley DM, Meier L, Kerby T, Zalduondo FM, Freidman HS, Gaffar A, Kun L, Duffner PK, Smith S, Longee D: *Response of recurrent medulloblastoma to low-dose oral etoposide. J Clin Oncol. 1996;14:1922-1927*
  - 21) Chamberlain MC: *Treatment of intracranial metastatic esthesioneuroblastoma. J Clin Oncol. 2002;20:357-358*
  - 22) Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, Rosenblum M, Garvin JH Jr, Bostrom BC, Goldman S, Sender LS, Gardner SL, Li H, Allen JC, Finlay JL: *High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. J Clin Oncol. 1998;16:222-228*
  - 23) Rolin ES, Sheehan JP, Chenelle AG, Munoz E, Larner J, Phillips CD, Cantrell RW, Laws ER Jr, Newman SA, Levine PA, Jane JA: *The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the university of Virginia experience. Neurosurgery. 1998;42:1029-1037*
  - 24) Kim DW, Ho YH, Kim JH, Wu HG, Rhee CS, Lee CH, Kim TY, Hea DS, Bang YJ, Kim NK: *Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastomas. Cancer accepted August. 10, 2004*
  - 25) Deutsch BD, Levine PA, Stewart FM, Frierson HF Jr, Cantrell RW: *Sinonasal undifferentiated carcinoma: a ray of hope. Otolaryngol Head Neck Surg. 1993;108:697-700*
  - 26) Gallo O, Graziani P, Fini-Storchi O: *Undifferentiated carcinoma of the nose and paranasal sinuses. An immunohistochemical and clinical study. Ear Nose Throat J. 1993;72 (9):593-595*
  - 27) Righi PD, Francis F, Aron BS, Weitzner S, Wilson KM, Gluckman J: *Sinonasal undifferentiated carcinoma: a 10-year experience. Am J Otolaryngol. 1996;17 (3):167-171*
  - 28) Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, Stewart S, Gorlia T, Degardin M, Schollen K, Bernier J: *Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) versus docetaxel plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:A5508*
  - 29) Bonner JA, Giralt J, Harari PM, Cohen R, Jones C, Sur RK, Rabin D, Azarnia N, Needle MN, Ang KK: *Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. 2004;23:A5507*