

국소 진행성 구강암에서 선행 항암 화학 요법의 효과*

서울대학교 의과대학 내과학교실,¹⁾ 치료방사선과학교실,²⁾ 이비인후과학교실³⁾
조요한¹⁾ · 최인실¹⁾ · 이근욱¹⁾ · 오도연¹⁾ · 김병수¹⁾ · 이대호¹⁾ · 김태유¹⁾
허대석¹⁾ · 방영주¹⁾ · 우홍균²⁾ · 성명훈³⁾ · 이철희³⁾ · 김광현³⁾ · 김노경¹⁾

= Abstract =

The Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Oral Cavity Cancer

Yo-Han Joh, M.D.,¹⁾ In-Sil Choi, M.D.,¹⁾ Keun-Wook Lee, M.D.,¹⁾
Do-Youn Oh, M.D.,¹⁾ Byung Su Kim, M.D.,¹⁾ Dae Ho Lee, M.D.,¹⁾
Tae-You Kim, M.D.,¹⁾ Dae Seog Heo, M.D.,¹⁾ Yung-Jue Bang, M.D.,¹⁾
Hong-Gyun Wu, M.D.,²⁾ Myung-Whun Sung, M.D.,³⁾ Chul-Hee Lee, M.D.,³⁾
Kwang Hyun Kim, M.D.,³⁾ Noe Kyeong Kim M.D.¹⁾

Department of Internal Medicine,¹⁾ Therapeutic Radiology,²⁾ Otorhinolaryngology³⁾ Seoul National University,
College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : The role of chemotherapy in locally advanced head and neck cancer has been established in nasopharynx and larynx as definitive therapy and organ preserving therapy, respectively. Oral cavity cancers are relatively uncommon and local recurrence is the main cause of treatment failure. We planned this retrospective study to evaluate the role of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced oral cavity cancer patients.

Materials and Methods : From 1988 March to 2001 February, locally advanced, previously untreated oral cavity cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy were examined. Chemotherapy had been done in the following patients : Histologically proven squamous cell or poorly differentiated carcinoma, stage 3 or 4, and performance state 0-2 patients. Chemotherapy regimen consisted of cisplatin and infusional 5-fluorouracil. Response was evaluated after 2 cycles and in case of no response, definitive local therapy was done ; otherwise 3 cycles was done before local treatment.

Results : 48 patients were treated and 47 patients were evaluable for responses. Complete response rate was 6.4% (3/47) and partial response 80.0% (38/47), scoring overall response rate of 87.2%. Median time to progression was 27.0 months (95% CI : 0-58months) and overall 5 year survival was 54.8%. 5-year disease-free survival in the patients in remission after local treatment was 51.9%. In multivariate analysis, contributing factor to the survival were response to neoadjuvant chemotherapy and local treatment modalities. Extensive surgery was done in 10 patients and 25 patients (52.1%) was followed up with preserved function. With median follow-up of 57.0 months, 19 recurrences were detected, most of which were local or regional type.

Conclusion : Neoadjuvant chemotherapy followed by local treatment in oral cavity cancer showed high response rate and was thought to be effective therapeutic approach especially in view of organ preservation.

KEY WORDS : Oral cavity · Neoadjuvant chemotherapy · Organ preservation.

*본 논문은 1999년도 서울대학교 병원 연구비(01-1999-0060)의 지원에 의해 이루어진 것임.
교신저자 : 허대석, 110-744 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 760-2857 · 전송 : (02) 742-6689
E-mail : heo1013@plaza.snu.ac.kr

서 론

두경부를 덮고 있는 점막에서 생기는 두경부 상피성 암은 알코올 섭취, 흡연과 강하게 연관되어 있고 조직학적으로는 편평 상피암이 대부분을 차지한다는 공통점이 있으나 부위별로 고유한 해부학적, 병리학적인 특성이 있고 치료적 접근에 있어서도 약간의 차이를 보인다. 일반적으로 두경부의 암의 주된 치료로 수술 또는 방사선 치료가 쓰여 왔고 병기 1, 2기의 국소 질환인 경우 수술 또는 방사선 단독 치료가 표준이고 3, 4기의 경우, 수술과 방사선 치료를 병용하는 것이 널리 시행되고 있다¹⁾.

선행 항암 화학 요법이 두경부 암에 있어서 가지는 역할로서 비인두암에서의 일차치료²⁾와 후두암/하인두암에서의 기관 보존³⁾이 알려져 있으나 그 이외의 부위에 있어서는 명확하지 않다.

구강암은 두경부 종양 중에서 비교적 드문 종양에 속하며 3, 4기 즉, 국소 진행성 병기인 경우 국소 재발이 주요 치료 실패 원인으로 되어 있고⁴⁾ 2년 생존율 40% 정도의 불량한 예후를 보이고 있어 이것을 극복하기 위해 선행 항암 화학 요법을 포함한 여러 가지 연구들이 이루어지고 있다. 이에 저자들은 지난 10여 년간의 구강암에서의 선행 항암 치료의 성적을 알아보하고자 본 후향적 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1988년 3월부터 2001년 2월까지 서울대병원 내과에 입원한 구강암 환자 중 이전에 치료받은 적이 없고 조직학적으로 편평 상피 세포암이거나 분화가 좋지 않은 암이면서 3, 4기의 국소 진행성 병기이고 활동도가 0~2인 환자를 대상으로 선행 항암 화학 요법이 시행되었다. 부위별로 설암, 구순암, 구강 저부(mouth floor), 잇몸, 구강 점막에 생긴 암을 통틀어서 구강암에 포함시켰다. 첫 2회의 항암 치료 후에 방사선학적 검사 및 이학적 검진으로 반응을 평가하였고 부분 관해 이상인 경우 3회까지 항암 치료 후 수술 또는 방사선 치료를 하였고 반응이 없는 경우는 바로 수술 또는 방사선 치료가 시행되었다. 항암 치료는 5-fluorouracil(5-FU) 1,000mg/m²를 하루에 12시간씩 5일간 지속 정주하고 동시에 cisplatin 20mg/m²를 하루에 1번씩 역시 5일간 투여하였다(FP regimen).

첫 항암제에 대한 반응 및 항암 치료 이후에 이루어진 국소적 치료의 종류, 재발 유무, 재발의 패턴, 무병 생존기간, 전체 생존기간을 분석하였다. 그리고 국소 치료로서 수술이 이루어진 경우 수술로 인한 기능의 손실 여부를 평가하였다. 통계적 기법으로는 첫 반응에 영향을 미치는 인자 분석에는

chi-square test를 이용하였고 생존 분석에는 intent-to-treat로 Kaplan-Meier법을 이용하였으며 log-rank test로 그 차이를 판별하였다.

결 과

1. 환자들의 특성 (Table 1)

선행 항암 화학 요법을 받은 환자는 모두 48명이었다. 환자들은 대부분(81.3%)이 남자였고 병기는 대부분(93.8%) 4기였으며 4기 중에서 T4N0-1보다는 N2이상의 림프절 전이가 있는 경우가 더 많았다(11명 vs 34명). 조직학적으로는 모두 편평 상피 세포형이었고 세부 부위는 설암이 가장 많았고(47.9%) 구강이 그 다음이었다.

2. 선행 항암 화학 요법에 대한 반응과 국소 치료 후 반응

(Table 2)

전체 48명 중 47명에서 평가가 가능하였고 완전 관해가 3명(6.4%), 부분 관해가 38명(80.8%)으로 항암 화학 요법만의 반응율은 87.2%였다. 대부분 4기이고 모두 편평 상피 세포암이었기 때문에 병기나 조직학에 따른 반응 차이는 구하지 않았고, 연령이나 활동도, 성별, T, N 병기에 따른 반응의 차이는 없었다.

국소 치료는 Fig. 1과 같이 이루어졌는데 전체적으로 수술

Table 1. Patient characteristics (n=48)

Age	57.7 (26-77)	
Sex		
M	39	81.3%
F	9	18.8%
Stage		
III	3	6.3%
IV	45	93.8%
T4N0-1	11	24.4%
TxN2-3	34	75.6%
Histology		
SqCC	48	100%
Site		
Tongue	23	47.9%
Oral cavity	14	29.2%
Mouth floor	4	8.3%
Gingiva	4	8.3%
Mandible	3	6.3%

Table 2. Response to chemotherapy followed by local treatment

	After initial chemotherapy	After local treatment
Evaluable patients	47	35
Complete remission	3 (6.4%)	26 (74.3%)
Partial remission	38 (80.8%)	6 (17.1%)
No response	6 (13.5%)	3 (8.6%)

이 22명, 방사선 치료가 19명에서 시행되었다. 국소 치료 후 반응 평가는 수술은 전 예에서 근치적 절제술이 가능했으므로 일단 완전 관해로 보았고 방사선 치료의 효과는 방사선학적 검사로 평가하였는데, 일부 환자에서는 잔여 병소의 추적 관찰 후에 평가가 가능하였다.

3. 관해 유지기간과 생존 기간 (Fig. 2, 3)

전체 환자의 time to progression (TTP), 즉 첫 항암 치료를 시작한 날로부터 국소 치료 후 재발할 때까지의 기간의 중앙값은 27개월이었고 반응 유무에 따라 각각 27개월과 9개월이었으나 통계적인 유의성을 갖지는 못했다. ($p=0.84$) 이는 비반응군의 숫자(6명)가 너무 적었기 때문으로 보인다. 국소 치료 후 완전 관해를 얻은 환자들은 그 시점부터의 5년 무병 생존율이 57.9%를 보였다. 그 외에 TTP에 영향을 주는 인자는 국소 치료로서 수술을 받은 경우가 방사선 치료를 받은 경우보다 관해 유지기간이 길었고 이는 통계적으로 유의하였다 ($p=0.02$).

전체 환자의 5년 생존율은 54.8%를 보였다. 생존기간에 영향을 미치는 인자로 다변수 분석에 의하면 국소 치료의 종

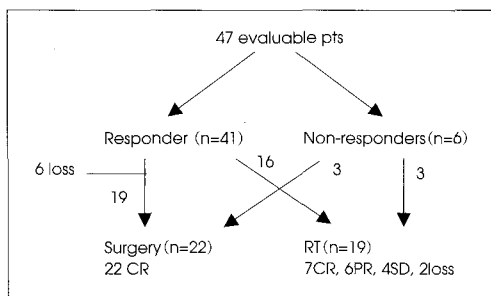


Fig. 1. Treatment flow.

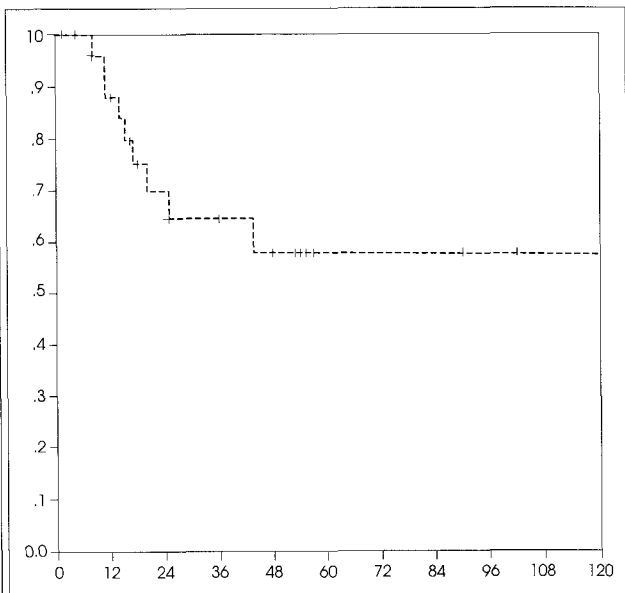
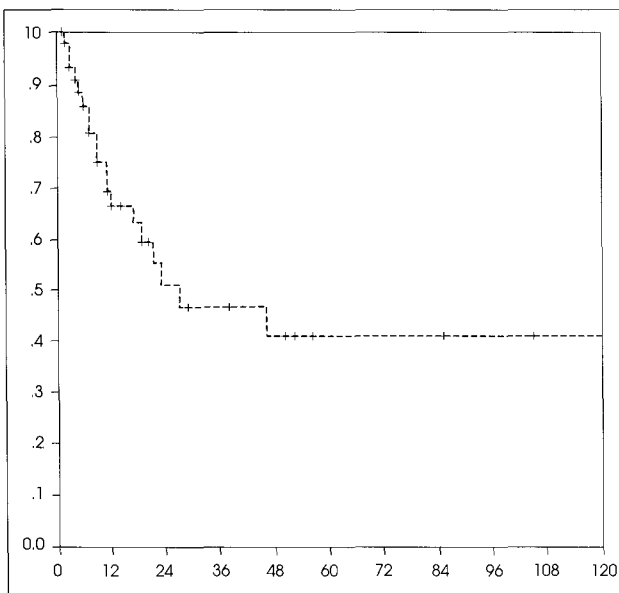


Fig. 2. Time to progression in all patients (A) and duration of remission in CR-patients after neoadjuvant chemotherapy followed by local treatment (B). Median time to progression was 27.0 months (95% CI : 0-58months) and median duration of remission in CR-patients was not reached and 5 year disease-free survival was 57.9%.

류와 선행 항암 화학 요법에 대한 반응 유무가 odds ratio 각각 9.1, 7.8을 보였고 그 값은 각각 통계적으로 유의하였다. 허부 부위로서 설암과 기타 부위로 나누어 분석하여도 전체 생존율이나 TTP는 차이가 없었다 ($p=0.92, 0.67$).

4. 재발의 패턴 (Table 3)

추적 도중 재발이 확인된 것은 19명이었었다. 18명에서 재발의 부위가 평가되었고 1명은 탈락으로 평가가 이루어지지 못했다. 5명은 수술 후의 재발이었고 13명은 방사선 치료 후의 재발이었다. 2명은 국소 치료를 받지 않은 후 재발하였

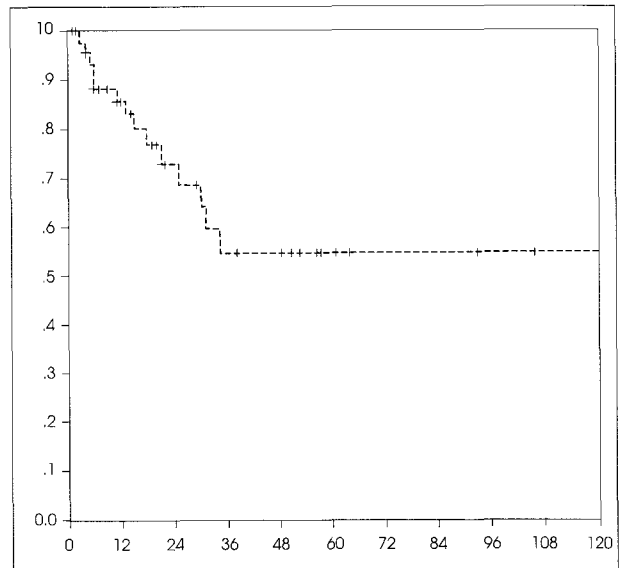


Fig. 3. Overall survival of oral cavity cancer Overall 5 year survival was 54.8%. In multivariate analysis, contributing factor to the survival were response to neoadjuvant chemotherapy and local treatment modalities.

Table 3. Patterns of failure (n=18)

Pattern	n	%
Local	12	66.7%
Locoregional	4	22.2%
Regional	1	5.6%
Systemic	1	5.6%

다. 1예에서만 전신적인 것이었고 나머지 17예는 모두 국소적인 것이었다. 재발에 영향을 미치는 인자는 국소 치료의 종류-방사선 치료 후에 재발이 더 많았다-와 국소 치료 이후의 완전 관해 여부였다.

5. 기관 보존

수술과 방사선 치료를 받은 환자들 41명 중 10명은 추적 중 광범위 절제술에 의하여 기능적 장애가 왔다고 평가되었다. 그 이외의 환자들은 수술에 의한 기능적 장애가 없었다. 설암에서 이루어진 hemiglossectomy의 경우 대부분 재건술(reconstruction)에 의해 기능 보존이 가능한 것으로 보였고 반대로 상악 또는 하악 절제술은 기능적 장애가 온 것으로 보였다. 기관 보존 실패와 관련된 인자는 통계적으로 유의한 것이 없었다.

6. 원발 부위와 경부 림프절의 반응 차이

선행 항암 요법에 대한 원발 부위와 경부 림프절의 반응은 차이를 보였는데 원발 부위의 반응률이 주변 림프절보다 높았고(87.2% vs 62.8%) 그 차이는 통계적으로 유의하였다 ($p < 0.02$).

고 찰

두경부 종양에서의 선행 항암 화학 요법의 시도는 기존의 국소 치료에 병합하여 국소 치료의 효과를 높이고 이로 인한 기능적 보존 및 나아가 재발 방지를 통한 사망률의 감소를 목표로 하는 것인데, 역사적으로 보았을 때 1970년대 후반 Randolph 등에 의해 cisplatin과 infusional bleomycin 병합요법이 20%의 완전 관해와 함께 70%의 반응률을 보임으로써 효과적인 병합치료의 가능성을 보였고⁵⁾, 이후 1980년대에 들어 cisplatin과 infusional 5-FU 병합 요법이 여러 반복된 임상시험에서 평균 77%의 반응률과 34%의 완전 관해율을 보여 표준 치료로 자리잡게 되었다⁶⁻⁷⁾.

국내에서도 두경부 종양에서의 cisplatin과 infusional 5-FU⁸⁾, carboplatin과 5-FU⁹⁾, 그리고 bleomycin, vincristine, mitomycin-C, cisplatin 복합 화학 요법¹⁰⁾의 치료 성적을 완전 관해율 0~10%, 부분 관해율 70~80%와 함께 24개월 전후의 생존기간으로 보고한 바 있다.

이후 국소 치료와 선행 항암 화학 요법 후 국소 치료를 비교한 3상 연구들이 이루어졌는데 생존율의 증가를 증명한

연구는 없었으나, 그 동안 이루어진 많은 연구들이 환자 수가 적거나, 비교적 효과가 약한 regimen을 사용하거나, 여러 원발 부위가 섞여 있는 등의 문제점을 갖고 있었다.

구강암의 경우 개개의 허부 부위별로도 종양의 특성이 조금씩 달라서 치료방법이 조금씩 달라지며 병변의 위치상 언어, 연하 등 기능적 측면까지 고려한 치료 전략이 필요하다. 그러나, 전체 두경부 종양에서와 마찬가지로 수술과 방사선 치료를 병기에 따라 단독, 또는 병합하는 것이 표준 치료이다¹¹⁾.

구강암에 있어서 선행 항암 요법의 성적을 살펴 보면, 따로 연구된 것이 많지 않으나 Mazon 등에 의하면 131명의 병기 2, 3, 4기 구인두암/구강암 환자를 대상으로 선행 항암 화학 요법을 한 경우와 국소 치료만 한 경우를 비교하였을 때 생존율 개선이나 재발 양상의 변화 등 더 나은 성적을 보이지 못한 것으로 보고하였다. 다만 제 2기 환자가 포함되어 있는 점과 항암제가 bleomycin, cisplatin을 주축으로 하였고 항암 치료군에서 반응률이 상대적으로 낮았던 점이 문제점으로 지적되고 있다¹²⁾. 그러므로 현재까지는 선행 항암 화학 요법의 생존율의 증가가 증명되지는 않았으나 향후 잘 고안된 대규모의 다기관 연구가 필요하다고 생각되고 있다.

본 연구는 과거 10여년간 구강암에서의 선행 항암 화학 요법의 치료 성적을 정리한 것으로서 우선 반응률을 보면 전체 반응률이 82.7%로 높았으나 상대적으로 완전 관해율은 낮았다. 이전의 연구에 의하면 선행 항암 화학 요법의 이익은 완전 관해군에서만 보여 완전 관해가 가장 중요한 것으로 되어 있는데 본 연구에서는 낮은 완전 관해율에 비해 비교적 양호한 장기 생존율을 보고하고 있다. 이는 우선 흔히 알려진 대로 항암제에 대한 반응 평가에서 원발 종양이나 림프절이 부종이나 섬유화 등으로 남아 있어 부분 관해로 평가되었을 가능성이 있고 둘째로 2 cycle 이후의 낮은 완전 관해율이 3 cycle 이후에는 더 상승하였을 가능성이 크다. 이는 다른 연구들에서도 보고되고 있다⁷⁾.

생존율에 영향을 끼치는 인자 분석에서 항암제에 대한 반응과 함께 국소 치료의 종류가 있었는데 재발 유무에 있어서도 국소 치료의 종류에 따라 유의한 차이를 보였고 재발 유무가 생존에 미치는 영향 역시 뚜렷하였다. 결국 생존 기간의 차이는 재발율의 차이에 의한 것으로 볼 수 있는데 수술군과 방사선 치료군 사이에 원발 부위의 분포나 선행 항암 화학 요법에 대한 반응의 차이가 없어 국소 치료 방법으로는 수술이 먼저 추천되고 방사선 치료를 보조적 또는 구제 요법으로 하는 것이 고려될 수 있다고 본다. 향후 이에 대한 검토가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 전체 환자 중 10명만이 광범위 절제술을 받아서 비교적 양호한 기관 보존의 성적을 보였는데 이러한 선

행 항암 화학 요법을 통한 기능 보존의 개념은 후두암/ 하인두암의 성대 보존에서 출발하여 점차 범위가 넓어지고 있는 추세이다. 구강암 79명이 포함된 300명을 대상으로 한 3상 연구에서 역시 선행 항암 화학 요법 5-FU와 carboplatin 후 국소 치료를 국소 치료 단독과 비교하였는데 25개월 추적에서 국소 재발율이 35%와 25% (p=0.04)로 항암 요법 군이 많았으나 생존율에는 차이가 없었다. 그러나 보존적 치료가 가능했던 비율이 각각 57%와 24%로 이는 통계적으로 유의하였다. (p=0.001) 결론적으로, 선행 항암 요법을 통해 생존율의 증가는 없었으나 수술을 연기하거나 회피함으로써 기관의 기능을 유지할 수 있었음을 보고하고 있다¹³⁾. 이러한 선행 항암 화학 요법을 통한 보존적 치료는 활발히 시도되고 있으며 향후 그 결과를 제시할 필요가 있으리라 생각된다.

본 연구에서 항암 치료에 대한 원발 부위의 반응에 비해 림프절의 반응이 낮았던 결과를 볼 수 있었는데, 남아 있는 경부 림프절에 대한 치료법으로서 Dagum 등은 48명의 두경부암 환자에서 항암-방사선 치료 후 경부 광청술에서 병리학적으로 경부 림프절의 병변이 남은 경우 그렇지 않은 경우보다 예후가 불량함을 보였고 항암-방사선 치료 후 임상적으로 경부의 병변이 남은 경우 경부 광청술이 필요함을 지적하였다¹⁴⁾. 경부 림프절의 경우 치료 후 부종, 섬유화 등과 잔여 병변을 방사선학적으로 구별하기 어렵고 림프절의 반응 유무를 원발 부위의 반응으로부터 예측하기도 어려우므로 이러한 상황에서 이런 접근을 고려해 볼 수 있겠다.

선행 항암 화학 요법과 더불어 최근에 활발히 연구되는 분야는 항암-방사선 동시(concomitant) 치료인데 전반적으로 독성의 증가와 함께 유의한 생존율의 증가를 보고하고 있다. 25개의 전향적 연구를 메타 분석한 한 보고에 의하면 표준적 국소 치료에 항암 화학 요법을 추가하는 것이 독성의 증가와 함께 생존율의 증가를 가져오며 특히 동시 투여군에서 효과가 크다고 하였다¹⁵⁾.

또, Gilles 등은 222명의 구인두암 환자를 대상으로 방사선 치료 단독과 항암-방사선 동시 치료를 비교한 3상 연구에서 유의한 생존율의 증가를 보고하였고 이는 주로 국소 부위의 재발을 줄이는 효과에 의한 것이었다. 다만 동시 치료군에서 백혈구 감소증과 feeding tube가 33%에서 필요할 정도의 심한 점막염 등 유의한 독성의 증가가 관찰되었다¹⁶⁾.

Taylor 등은 215명의 진행성 두경부암 환자에서 항암-방사선 동시 치료와 순차적(sequential) 치료를 비교하였는데 동시 치료군에서 유의한 국소 재발의 감소를 보였으나 생존율의 증가를 보이지는 못했고 이는 두경부암 외의 다른 원인에 의한 사망이 많았던 것 때문이었다. 역시, 동시 치료군에서 점막염을 포함한 독성의 증가로 보존적 치료가 더 필요하였다¹⁷⁾.

이상과 같이 항암-방사선 동시 치료는 향후 유망한 치료로 생각되나 점막염을 포함한 독성이 유의하게 증가하므로 개개 환자의 상태에 따라 적절한 치료법의 선택이 필요하다고 하겠다.

결론

국소 진행성 구강암에서의 선행 항암 화학 요법에 이은 국소 치료는 높은 반응률과 함께 완전 관해군의 5년 무병 생존율 57.9%로 우수한 치료 효과를 보였다. 아울러 이들 환자 중 24%에서만 광범위 절제술이 요구되어 기관 보존의 가능성을 보였다. 향후 생존율의 향상을 위해 동시 항암-방사선 요법 등 보다 효과적인 항암 치료의 방법에 대한 연구가 계속 필요하다고 생각된다.

중심 단어 : 구강암에서의 선행 항암 화학 요법.

References

- 1) Gray LC, Scott ML, George EL, Waun KH : *Head and neck cancer In : Robert CB, Donald WK, Raphael EP et al : Cancer Medicine 5th Ed B.C. London : Decker Inc., 2000 : 1179-1180*
- 2) Sarraf MA, LeBlanc M, Giri PG, et al : *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer : phase III randomized Intergroup study 0099 J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 1310-1317*
- 3) VA Laryngeal Cancer Study Group : *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group N Engl J Med. 1991 ; 324 : 1685-1690*
- 4) Schuller DE, Stein DW, Metch B : *Analysis of treatment failure patterns. A Southwest Oncology Group Study Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1989 ; 115 (7) : 834-836*
- 5) Wittes R, Heller K, Randolph V, et al : *cis-Dichlorodiamminoplatinum (II)-based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer. Cancer Treat Rep. 1979 ; 63 (9-10) : 1533-1538*
- 6) Rooney M, Kish J, Jacobs J, Kinzie J, et al : *Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin Cancer. 1985 ; 55 (5) : 1123-1128*
- 7) Weaver A, Fleming S, Ensley J, et al : *Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-fluorouracil before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer Am J Surg. 1984 ; 148 (4) : 525-529*
- 8) Bang YJ, Yoon SS, Park KC, Lee JH, Kim ST : *Noadjuvant Chemotherapy with 5-Fluorouracil Infusion and Cisplatin Followed by Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck*

- Cancer J Korean Cancer Assoc.* 1988 ; 20 : 82-89
- 9) Cho EK, Lee WS, Jung CW, Lee KS, Kim WS : *Combination Chemotherapy with 5-Fluorouracil and Carboplatin for Advanced Head and Neck Cancer J Korean Cancer Assoc.* 1996 ; 28 : 94-103
 - 10) Park KC, Heo DS, Choi DH, Lee SJ, Kim NK : *Combination of bleomycin, vincristine, mitomycin-C, and cisplatin (BOMP) prior to radiotherapy for the treatment of advanced head and neck cancer J Korean Med Assoc.* 1985 ; 28 : 265-274
 - 11) Gray LC, Scott ML, George EL, Waun KH : *Head and neck cancer In : Robert CB, Donald WK, Raphael EP, et al Cancer Medicine 5th Ed B.C. London : Decker Inc., 2000 : 1184-88*
 - 12) Mazon JJ, Martin M, Brun B, et al : *Induction chemotherapy in head and neck cancer : results of a phase III trial. Head Neck.* 1992 ; 14 (2) : 85-91
 - 13) Depondt J, Gehanno P, Martin M, et al : *Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin/5-fluorouracil in head and neck. Oncology.* 50 Suppl 1993 ; 2 : 23-27
 - 14) Dagum P, Pinto HA, Newman JP, et al : *Management of the clinically positive neck in organ preservation for advanced head and neck cancer. Am J Surg.* 1998 ; 176 (5) : 448-452
 - 15) S El-Sayed and N : *Nelson Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region : A meta-analysis of prospective and randomized trials. J Clin Oncol.* 1996 ; 14 : 838-847
 - 16) Gilles Calais, Marc Alfonsi, Etienne Bardet, Christian Sire, et al : *Randomized Trial of Radiation Therapy Versus Concomitant Chemotherapy and Radiation Therapy for Advanced-Stage Oropharynx Carcinoma J Natl Cancer Inst.* 1999 ; 91 : 2081-2086
 - 17) SG Taylor, AK Murthy, JM Vannetzel, et al : *Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer J Clin Oncol.* 1994 ; 12 : 385-395