

국소 진행성 두경부암 환자에서의 Docetaxel과 Cisplatin 유도화학요법

서울보훈병원 내과

조은희 · 조근혁 · 송영봉 · 최익성 · 최재원 · 남승현 · 김봉석

= Abstract =

Docetaxel and Cisplatin as Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer

Eun-Hee Cho, M.D., Keun-Hyok Cho, M.D., Young-Bong Song, M.D.,
Ik-Sung Choi, M.D., Jae-Won Choi, M.D.,
Seung-Hyun Nam, M.D., Bong-Seog Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea

Objectives : To evaluate the efficacy and safety of induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin in locally advanced head and neck cancer.

Materials and Methods : Between June 1998 and December 2004, 30 patients were enrolled and among them, 20 patients were evaluable. Patients were treated with docetaxel 75mg/m² and cisplatin 60mg/m² on day 1 every 21 days.

Results : The median age was 71 (range 54-80) years old. All 20 patients were male. Nineteen patients had pathologically squamous cell carcinoma and 1 had undifferentiated carcinoma. Fourteen of 20 patients (70%) demonstrated an objective response with two (10%) achieving a complete clinical response and eleven (60%) a partial response. The median response duration was 5.3 (1.6-32.1) months and the median time to progression was 5.6 (1.4-33.8) months. The median overall survival of all patients was 14 (range 2.2-34) months. The median overall survival of responders was 17.5 (range 5-34) months and that of non-responders was 3.2 (range 2.2-23) months, but it was not statistically significant ($p=0.106$). During a total of 92 cycles, granulocytopenia worse than CTC (Common toxicity criteria) grade 2 occurred in 6%, thrombocytopenia in 2%, and anemia in 3%, respectively. Non-hematologic toxicities were minor and easily controlled.

Conclusion : The induction chemotherapy of docetaxel and cisplatin has moderate efficacy with acceptable toxicities in patients with locally advanced head and neck cancer.

KEY WORDS : Head and neck cancer · Docetaxel · Cisplatin.

서 론

국소 진행성의 두경부암은 고식적 수술이나 방사선요법과

같은 국소적인 치료를 하더라도 국소재발과 원격전이와 비
교적 높아 예후가 불량한 편으로, 원발 부위와 병기에 따라
절제가능한 병기 3과 4 기의 5년 생존율은 10~50%로 국소
요법만으로는 만족할만한 치료를 기대하기 어렵다¹⁾. 따라서
수술과 방사선치료로는 완치가 불가능하고 예후가 나쁜 국
소 진행성 두경부암 환자에서 생존율의 향상과 기관보존을
치료의 목표로 하여 유도항암화학요법 후 국소요법 혹은 복
합화학요법과 방사선치료의 병행요법이 치료의 중요한 부분

교신저자 : 김봉석, 134-791 서울 강동구 둔촌동 6-2
서울보훈병원 내과
전화 : (02) 2225-1319 · 전송 : (02) 484-8709
E-mail : seog@e-bohun.or.kr

을 차지하고 있다²⁾.

일반적으로 유도항암화학요법은 과거에 치료받지 않았던 국소 진행성 암환자에게 투여하여 원발병소의 크기를 줄여 병기를 낮추고 미세전이병소를 소멸시키므로 유도항암화학요법 전에는 불가능하였던 수술을 가능하게 하거나 방사선 치료의 효과를 증진시킬 수 있는 장점과 목적을 가지고 있다¹⁾. 특히 두경부암환자에서 유도항암화학요법은 연속으로 방사선치료를 추가함으로써 치료효과의 극대화와 함께 환자에 따라서는 기관보존을 가능하게 하여 그 역할이 크다고 할 것이다^{3,4)}. 또한 항암제에 대한 반응여부를 확인하여 국소요법 후 보조 화학요법의 약제를 선택하는 데 도움을 줄 수 있다⁵⁾.

지금까지 국소 진행성 두경부암에서 유도항암화학요법으로 가장 널리 사용하고 것은 cisplatin과 5-fluorouracil의 복합화학요법으로 최근에는 docetaxel이나 paclitaxel과 같은 taxanes계열이 두경부암에 효과가 있는 것으로 나타나 여러 임상연구들이 시행되고 있다. 진행성 두경부암을 대상으로 docetaxel을 단독으로 사용한 연구에서 전체반응률은 32%, 중앙반응지속기간은 6.5개월로 보고하였으며⁶⁾ 재발성 또는 전이성 두경부암을 포함한 다른 연구에서 docetaxel과 cisplatin의 복합화학요법으로 54%의 반응률을 보고하였다⁷⁾.

본 연구에서는 docetaxel과 cisplatin 유도항암화학요법을 사용하여 국소 진행성 두경부암에 대한 효과와 부작용을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

대상 환자는 유도 항암치료 시작 전에 병력조사, 이학적 검진, 일반혈액검사, 간 및 신 기능 검사, 심전도검사, 흉부 X-선 검사를 시행하였고, 두경부 전산화 단층촬영으로 원병소 및 전이병소의 위치, 범위, 진행정도를 결정하였다. 본 연구의 대상은 병리조직학적으로 확진된 두경부암환자로 병기는 AJCC(American joint committee on cancer, 6th edition)기준에 따라 분류하였다.

대상 환자의 선정조건은 1) 조직학적으로 진단되고 병기가 3기 이상으로 원격전이가 없는 국소 진행성 두경부암환자 또는 병기가 2기로 수술이 가능하나 수술을 거부한 환자로, 2) 수술이나 이전에 항암화학요법을 받은 경험이 없고, 3) 측정가능한 병소가 있으며, 4) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 기준으로 활동도가 0~2도에 속하고, 5) 예상 생존기간이 4주 이상이면서, 6) 첫 화학요법 시행 시 간기능 검사, 신기능 검사, 그리고 일반혈액검사 및 심전도 상 특이소견을 보이지 않는 환자의 경우로 하였다.

2. 치료방법

유도항암치료는 docetaxel 75mg/m²과 cisplatin 60mg/m²을 제 1일에 정맥 주사하였으며, 이를 매 3주 간격으로 총 6회까지 반복 투여하였다. 유도항암치료에 반응이 있었던 환자에서 방사선치료를 시행하였으며 반응이 없거나 진행한 경우 치료를 중단하였다. Cisplatin에 대한 신독성을 예방하기 위해 전날 밤부터 충분한 수액을 투여하였으며, mannitol을 cisplatin 투여 30분 전에 주사하였다. 환자는 매 3주 투약 직전마다 이학적 검사와 일반혈액 검사 그리고 일반화학 검사를 시행하였다.

3. 치료 효과의 판정 및 부작용의 평가

매회 항암화학요법 시작 전에 이학적 검진 및 흉부 방사선 검사를 시행하였으며 전산화 단층촬영은 매 2회의 치료 후에, 그리고 병의 진행이 의심될 때 시행하였으며 치료 효과의 판정을 위해 반응률과 생존율을 측정하였다. 치료에 대한 반응은 WHO기준에 따라 완전반응(complete response, CR)은 병소의 완전한 소실, 부분반응(partial response, PR)은 병소의 크기가 50%이상 줄었을 때로 하였고 50%이상 병소의 크기가 줄지 않거나 25%이상 커지지 않았을 때를 불변(no change), 25%이상 병소의 크기가 커지거나 새로운 병소가 나타났을 때를 진행(progression)으로 하였으며 불변과 진행을 합쳐 무반응(no response, NR)으로 하였다. 부작용은 CTC 등급에 따라 분석하였다. 전체 생존기간은 화학요법 개시일로부터 사망한 날까지의 기간으로 정의하였고, 무진행생존기간은 화학요법 개시일로부터 병의 진행이 확인된 날까지로 정의하였다. 반응지속기간은 유도 항암 치료에 대해 부분반응 이상의 반응이 확인된 날로부터 병의 진행이 확인된 날까지로 하였다.

4. 통계 분석

통계 분석은 2회 이상의 치료를 받은 측정이 가능한 환자를 대상으로 하여 SPSSWIN 통계프로그램(SPSS Inc, Chicago, IL, SPSS Base 11.0 for Windows)을 이용하였다. 생존기간 및 반응기간의 중앙치는 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고, 생존기간의 비교는 log-rank test를 이용하여 검정하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

1998년 6월부터 2004년 12월 31일까지 총 29명의 환자가 등록하였고, 이중 6명이 추적관찰 중 누락되었고, 1~2차 항암치료 후 호중구감소증과 폐렴으로 2명이 사망하였으며 항암치료와 무관하게 한 명이 사망하였다. 따라서 등록된 29명의 환자 중 20명의 환자가 추적 관찰되었으며, 모

두 반응률과 부작용을 측정할 수 있었다. 성별분포는 환자 모두가 남자였고, 연령분포는 54세에서 80세로, 중앙연령은 71세였다. 20명의 환자 중 병기 2기 2명, 3기 3명, 그리고 4기 15명이었다. 병소의 원발 부위는 하인두가 8예(38%)로 가장 많았으며, 조직학적으로 편평상피암이 19예(95%), 미분화암이 1예(5%)였다. 환자의 활동능력은 ECOG 기준으로 1이 17예(85%), 2가 3예(15%)였다(Table 1).

2. 반응을 및 생존기간

측정 가능한 20명의 유도화학요법에 대한 반응은 완전반응이 2명(10%), 부분반응이 12명(60%)으로 전체 반응률

은 70%(95% 신뢰구간, 47~87%)이었고 중앙 반응지속 기간은 5.3개월(1.6~32.1개월)이었다. 반응을 보였던 14명의 환자군 중에서 4명의 환자가 유도화학요법 후 방사선 치료를 거부하거나 임의 중단하여(완전반응 : 1명, 부분반응 : 3명) 총 10명의 환자가 유도화학요법 후 방사선 치료를 받았다. 이 중 완전반응을 보였던 1명의 환자는 방사선 치료 후에도 완전 반응을 보였으며, 부분반응을 보였던 9명의 환자에서 방사선 치료 후 완전반응은 1명, 부분반응은 1명이었다.

추적관찰이 가능했던 전체 20명의 두경부암환자의 생존기간은 14개월(2.2~34개월)이었고, 무진행생존기간은 5.6개월(1.4~33.8개월)이었다. 유도화학 요법에서 반응을 보인 환자들의 중앙생존기간은 17.5개월(5~34개월)이었고, 반응

Table 1. Patients characteristics

Characteristics	No. of patient (%)
Total/Evaluable	29/20
Sex	
Male/Female	20/ 0
Age (years)	
Range/Median	54-80/71
Performance status (ECOG)	
0-1	17 (80)
2	3 (20)
Histology	
Squamous cell carcinoma	19 (95)
Undifferentiated carcinoma	1 (5)
Stage	
II	2 (10)
III	3 (15)
IV	15 (75)
Primary site	
Nasopharynx	5 (25)
Hypopharynx	8 (40)
Oropharynx	3 (15)
Oral cavity	2 (10)
Larynx	2 (10)

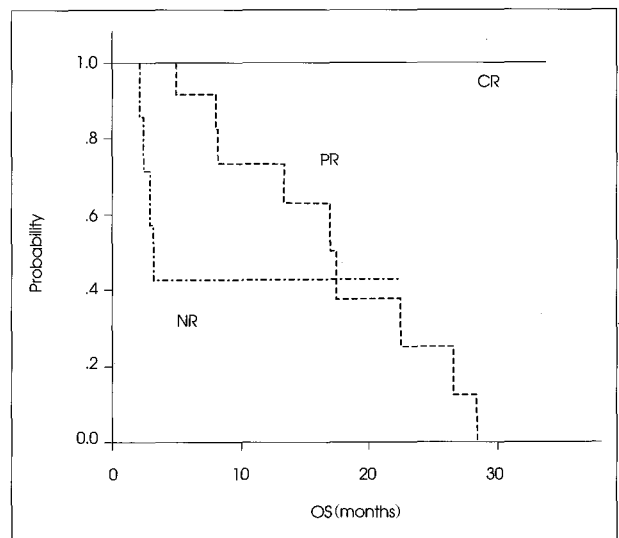


Fig. 1. Overall survival by response ($p=0.106$). CR : complete responders, PR : partial responders, NR : non-responders.

Table 2. Analysis of prognostic factors

	Response			TTP*		OS†	
	n	%	p	Median (months)	p	Median (months)	p
Age							
≤65	5	25		11		17	
>65	15	75	0.34	8.3	0.65	22	0.95
Performance status (ECOG)							
0-1	17	85		9.2		18	
≥2	3	15	0.06	7.5	0.75	3	0.37
Stage							
II	2	10		4.1		2.4	
III	3	15		14		14	
IV	15	75	0.33	8.5	0.53	18	0.08
Primary site							
Nasopharynx	5	25		11		22	
Hypopharynx	8	40		8.0		18	
Others	7	35	0.07	8.7	0.89	17	0.70

* : time to progression, † : overall survival

Table 3. Toxicities of docetaxel and cisplatin chemotherapy

NCI CTC*	1	2	3	4
Hematologic toxicities(% of total 92 cycles)				
Leukopenia	21(23)	9(10)	4(4)	2(2)
Granulocytopenia	8(9)	6(7)	4(4)	2(2)
Thrombocytopenia	4(4)	0	2(2)	0
Anemia	51(55)	20(22)	3(3)	0
Non-hematologic toxicities(% of total 20 patients)				
Nausea/Vomiting	7(35)	2(10)	0	0
Diarrhea	7(35)	2(10)	0	0
Stomatitis	5(25)	1(5)	0	0
Alopecia	10(50)	7(35)	0	0
Neuropathy	3(15)	0	0	0
Myalgia	2(10)	0	0	0
Pruritus	1(5)	0	0	0

* : National cancer institute common toxicity criteria

을 보이지 않은 환자들의 중앙생존기간은 3.2개월(2.2~23개월)로, 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.106$, Fig. 1).

예후인자를 알아보기 위해 환자의 연령, 활동능력, 병기, 원발병소 등에 따라 반응률과 생존율을 비교하였으며 통계적으로 의미있는 예후인자는 없었다(Table 2).

3. 부작용

대상환자는 총 92회 화학요법을 시행받았으며 혈액학적 부작용으로는 NCI(National cancer institute) 독성기준 2등급 이상인 빈혈이 24회(26%)에서 관찰되었으며, 2등급 이상의 백혈구 감소증과 혈소판 감소증이 각각 14회(15%), 2회(2%)였다. 감염으로 인한 입원은 3명이었으며, 세 명 모두 호중구 감소성 폐렴이었고, 두 명은 폐렴으로 인한 패혈증으로 사망하였으며, 한 명은 곧 회복되었다. 비혈액학적인 부작용으로는 2등급이상의 오심과 구토가 2명(10%)의 환자에서 보였으며 설사가 2명(10%)에서 있었고 그 외의 부작용은 경미하였다(Table 3).

고 찰

두경부암은 국소적 침윤이나 경부의 림프절 전이가 주된 전파경로로, 초기 두경부암(1, 2기)에 있어 수술과 방사선 요법은 우수한 장기적인 치료율(60~80%)과 생존율을 보인다⁸⁾. 반면에 3기나 4기이면서 원격전이가 없는 절제 가능한 두경부암환자는 전통적으로 수술과 수술 후 방사선 요법이 주된 치료였으나 최근에는 수술 전 유도화학요법을 시행하거나 수술 후 방사선 요법과 병용하여 화학요법을 시행하고 있다. 이러한 환자에 있어 4년 국소치료 실패율은 통상 30% 이하이고, 수술과 관련된 구음이나 연하의 기능적인 손실이 흔하며, 4년 생존율은 약 44~48%로 알려져 있다⁹⁾.

국소 전이로 인하여 수술이 불가능한 국소 진행성 두경부

암의 치료는 크게 방사선 요법과 항암제에 의한 화학요법으로 대별하는 데, 그 중에서 근치적 방사선 요법이 표준요법이나 이는 국소치료효과는 우수한 반면 국소재발 및 원격 전이가 흔하여, 근래에는 항암화학요법과의 병용치료에 대한 연구가 활발하게 이루어져 왔다. 이러한 항암화학요법과 방사선요법의 병행치료에는 크게 항암화학요법과 방사선요법의 동시투여와 유도항암요법후의 연속적인 방사선의 투여 방법이 있다.

과거에 두경부암에 있어 화학요법은 초기에 수술이나 방사선 치료가 불가능한 국소 재발성이나 전이성 두경부 편평상피 암의 표준 완화치료였으나, 근래에 들어서 cisplatin이 두경부암의 치료에 사용된 이후 치료효과가 향상되어 단독 투여 시 31~50%의 높은 반응률을 나타내었고⁵⁾¹⁰⁾, cisplatin을 주축으로 한 복합화학요법은 반응률을 더욱 높여, 중요한 치료요법의 하나가 되었다. 최근의 화학요법은 이전의 완화 목적을 넘어 진행성 두경부암의 근치적 치료에 중요한 한 부분을 차지하고 있으며, 유도화학요법이나 방사선치료와 병행하는 화학요법이 전통적인 수술과 방사선치료에 비해 동등하거나 향상된 생존율과 기관 보존율을 보이고 있다.⁸⁾

1980년대 초에 5-fluorouracil과 cisplatin을 이용한 유도화학요법이 소개된 이래로 현재 국소 진행성 두경부암환자에 있어서 5-fluorouracil과 cisplatin을 이용한 유도화학요법은 표준 유도화학요법으로 쓰이고 있으며 총 반응률은 60~80%이고, 완전 반응률은 높게는 30~54%까지 알려져 있다¹¹⁻¹⁵⁾. 절제가 불가능하고 이전에 치료받지 않은 두경부암환자 61명을 대상으로 한 Weever 등에 의한 연구에 따르면 유도화학요법으로 5-fluorouracil과 cisplatin을 총 3주기 동안 투여했을 때 96%의 반응률을 보였으며, 이 중 54%가 완전반응을 보였다¹³⁾.

유도화학요법의 치료결과에 영향을 미칠 수 있는 여러 인

자들은 환자의 연령, 성별, 활동능력, 원발병소, 병기 등이 있고, 이 중 원발병소와 병기가 가장 중요하다고 알려져 있다. 일반적으로 비인강암과 구강암이 다른 부위의 두경부암보다 높은 반응을 보이며, 진단 당시의 병기가 낮을수록 유도화학요법의 반응이 높다¹¹⁾. 또한 두경부암 환자에서 cisplatin을 포함한 복합항암요법에 의한 치료 효과는 다음 치료 순서인 방사선 치료의 효과를 미리 예측할 수 있는데 화학요법을 투여 후 반응이 없는 환자는 방사선치료에 반응이 없을 가능성이 커서 다른 치료를 고려해야 한다¹¹⁾.

국내에서의 cisplatin과 5-fluorouracil의 유도화학요법에 대한 결과를 보면, 1995년 김 등¹¹⁾에 의한 연구에서 국소 진행성 두경부암 환자 70명 중 50명(83%)에서 반응하였으며(완전반응 30%), 제 3기 환자에서는 완전 반응률이 50%를 보였고, 방사선 치료를 마친 후 유도화학요법에서 부분 반응을 보인 환자 27명 중 14명(52%)에서 완전반응을 얻었으며, 무반응군에서는 방사선 치료 후에도 반응이 없었다. 또한 박 등¹⁴⁾에 의한 국소 진행성 두경부암 환자 19명을 대상으로 한 연구에 따르면, cisplatin과 5-fluorouracil 유도화학요법 후 방사선 치료를 병행한 결과에서는 반응률이 79%로 17명의 방사선 단독 치료군의 47%에 비해 유의한 결과를 보였다. 또 다른 국내연구로, 병기가 3, 4기인 국소 진행성 두경부암환자 27명을 대상으로 한 5-fluorouracil과 cisplatin 유도화학요법에서 전체 반응률은 59%로 이 중 완전반응은 1예(3.7%), 부분반응은 15예(55%)였다¹⁵⁾.

Docetaxel은 반합성 taxoid 물질로 tubulin 중합반응의 촉진자로 작용하여 실험실내와 생체내를 포함한 전임상시험에서 다양한 암에 효과가 있다고 알려져 있으며 전이성 두경부암환자에서 단일항암화학요법으로 뚜렷한 반응을 보고하고 있다. 초기의 EORTC 제 2상 연구에 의하면 주로 전이성 두경부암환자 40명을 대상으로하여 docetaxel 단독요법으로 치료하였을 때 32%의 반응율을 보였다⁶⁾. 지금까지의 연구를 토대로 docetaxel은 제 2상 연구에서 27~42%의 반응율을 보였으며, 두경부 편평상피암에 있어 효과적인 항암제로 알려져 있다⁷⁾.

이를 토대로 최근에 두경부암에서 효과가 있다고 알려진 cisplatin과 docetaxel의 복합화학요법이 시도되었는데 Schöfski 등⁷⁾의 1999년 EORTC 제 2상 연구에서 따르면, 국소 진행성 혹은 재발이나 전이성 두경부암을 가진 31명의 환자 중 6명이 완전반응 그리고 16명이 부분반응을 보여, 총 54%의 반응율을 보였으며, 중앙 반응지속기간은 18개월이었다. 또한 Forastiere 등¹⁶⁾의 1998년 연구에 따르면 docetaxel과 cisplatin의 복합화학요법을 투여한 12명의 국소진행성 혹은 재발이나 전이성 두경부암환자에서 42%의 반응율을 보였으며 완전 반응을 보인 환자는 없었다. 국내에서의 한 보고에 의하면 진행성 두경부암환자 31명을 대상으로 docetaxel

70mg/m²과 cisplatin 75mg/m²을 사용한 복합화학요법 제 2상 임상시험에서 전체 반응률은 52%로 완전반응은 32%, 부분반응은 19%였고, 혈액학적 부작용으로는 23%에서 CTC 3등급 이상의 호중구 감소증이 있었으며 3등급 이상의 빈혈은 6.5%이었고 비혈액학적 부작용으로 CTC 3등급 이상의 구내염은 13% 발견되었다¹⁷⁾.

저자들은 국소 진행성 두경부암환자에서 유도화학요법으로 docetaxel 75mg/m²과 cisplatin 60mg/m²을 제 1일에 정맥 주사하였으며, 이를 매 3주 간격으로 투여하였는데, 이는 선행연구에서 사용한 용량인 docetaxel 70~100mg/m²과 cisplatin 75~120mg/m² 보다 작거나 하한 용량으로, 이는 대상환자의 연령분포는 54세에서 80세이고 중앙연령은 71세로 선행연구보다 비교적 고령환자군을 대상으로 하였기에 부작용을 줄이고자 용량을 감량하여 투여하였다.

저자들의 연구에서는 국소 진행성 두경부암환자에서 유도화학요법으로 docetaxel과 cisplatin을 사용하여 20명 중 2명(10%)에서 완전반응을 보였으며 12명(60%)에서 부분 반응을 보여 전체 반응률은 70%이었으며 부작용은 골수억제로 인한 3등급이상의 백혈구 감소증이 6회(6%)의 치료에서 나타났으며 비혈액학적 부작용은 비교적 경미하였다. 또한 유도화학요법에 영향을 끼치는 인자를 알아보기 위해 환자의 연령, 병기, 활동능력, 원발병소에 따라 치료의 반응률과 생존율을 살펴보았을 때 의미있는 예후인자는 보이지 않았다.

본 연구는 대상 환자의 수가 20명으로 적고 추적 기간이 짧은 제한점을 가지고 있으나 docetaxel과 cisplatin의 유도화학요법으로 국소 진행성 두경부암환자에서 새로운 치료가능성을 보여주고 있으며 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요하리라 판단된다.

결 론

본 연구에서는 국소 진행성 두경부암 환자에서 유도화학요법으로 docetaxel과 cisplatin 복합화학요법은 높은 반응을 보였으며 부작용에 있어서는 감내할 만하였다. 향후 많은 환자를 대상으로 하여 장기간의 추적기간을 포함한 전향적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

중심 단어 : 국소 진행성 두경부암 · 유도화학요법 · docetaxel · Cisplatin

References

- 1) Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, Kohler M, Fee WE: *Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced*

- resectable head and neck cancer. A report from the northern california oncology group. *Cancer*. 1987;60 (6) :1178-1183
- 2) Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR: *Multidisciplinary treatment of advanced squamous carcinoma of the head and neck*. *Semin Oncol*. 1985;12 (4 Suppl 6):71-78
 - 3) 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 (24):1685-1690
 - 4) Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D: *Head and neck cancer*. *N Engl J Med*. 2001;345:1890-1900
 - 5) Amer MH, Al-sarraf M, Vaitkevicius VK: *Factors that affect response to chemotherapy and survival of patients with advanced head and neck cancer*. *Cancer*. 1979;43:2202-2206
 - 6) Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al: *Docetaxel (Taxotere): An active drug for treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Ann Oncol*. 1994;5:533-537
 - 7) Schöfski P, Catimel G, Planting AST, et al: *Docetaxel and cisplatin: An active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase II study of the EORTC Early Clinical Studies Group*. *Ann Oncol*. 1999;10:119-122
 - 8) Lamont EB, Vokes EE: *Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *Lancet Oncol*. 2001;2:261-269
 - 9) Laramore GE, Scott CB, Al-sarraf M, et al: *Adjuvant chemotherapy for respectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on intergroup study 0034*. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1992;23:705-713
 - 10) Wittes R, Heller K, Randolph V, et al: *Cis-diamminedichloroplatinum(II)-based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer*. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:1533-1538
 - 11) Kim HK, Han JY, Kang JH, et al: *Induction chemotherapy using 5-FU and cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer*. *Korean J Medicine*. 1995;49:484-491
 - 12) Vokes EE, Weichelbaum RR, Lippman SM, Hong WK. *Head and neck cancer*. *N Eng J Med*. 1993;21:184-194
 - 13) Weaver A, Flemming S, Kish J, et al: *Cis-platinum and 5-Fluorouracil as induction therapy for advanced head and neck cancer*. *Am J Surg*. 1982;144:445-448
 - 14) Lee GT, Byun JH, Hwangbo K, et all: *Comparison of radiation therapy and combined chemotherapy and radiation therapy for locally advanced head and neck cancer*. *J Korean Cancer Assoc*. 1997;29:616-622
 - 15) Park JH, Choi HS, Kim JH, et al: *Neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for locally advanced head and neck cancer*. *J Korean Cancer Assoc*. 1995;27:990-1001
 - 16) Forastiere A, Glisson B, Murphy B, O'Connell B: *A Phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with locally advanced, recurrent, and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), not curable by standard therapy*. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17:399a
 - 17) Lee JH, Lee KW, Choi YJ, et al: *Docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck*. *Cancer Research and Treatment*. 2003;35:261-266