

두경부 악성종양에 대한 Cisplatin과 Peplomycin의 병용요법

전남대학교 의과대학 이비인후과학교실
김선태 · 조재식 · 이종원 · 정찬중

Combination Chemotherapy with Cisplatin and Peplomycin in Head and Neck Cancer

Seon Tae Kim, M.D., Jae Sik Cho, M.D., Chong Won Lee, M.D.,
Chan Joong Jeong, M.D.

Department of Otolaryngology, College of Medicine, Chonnam National University

= Abstract =

Between Jan. 1, 1989 and May 31, 1991, 66 patients with head and neck carcinoma were treated with cisplatin and peplomycin. Cis-diamminodichloroplatinum(DDP) 80~100 mg/m² iv was given after prehydration, with mannitol diuresis on day 1, followed by peplomycin 10mg/18 hr iv from days 3 to 10 and second cycle chemotherapy was repeated on day 22.

Of 66 patients, 13 had a complete response and 26 had a partial response with an overall response rate of 59%. Patients who had a complete response had been given over 2 courses of the therapy. Concerning response by histology, the response rate was 60% in cases of squamous cell carcinoma. In this trial, nasopharyngeal and paranasal sinus carcinoma well responded to the therapy. Chemotherapy toxicity in 66 patients included nausea, vomiting(66), alopecia(66), fever(10), skin rash(3), renal toxicity(6), WBC less than 3,000(2) and anemia(11).

Cisplatin and Peplomycin therapy is therefore concluded to be effective for squamous cell carcinomas of head and neck.

KEY WORDS : Combination chemotherapy · Cisplatin · Peplomycin.

서 론

두경부암의 치료는 종양이 비교적 작고 국소적이며 초기인 경우 수술, 방사선치료 혹은 양자 병합요법으로 5년생존율이 70-90%^{1, 16~19)}

에 이르지만 진행된 두경부암의 경우 수술 및 방사선치료법의 발전에도 불구하고 2년생존율이 15-30%^{11~18)}에 불과할 뿐 아니라 원격전이 의 빈도가 높고²¹⁾ 원발소가 치료되었다 하더라도 상기도 및 소화관에 제 2의 primary tu-

mor가 생길 가능성이 높고²⁶⁾ 술후에 발생하는 형태적 이상과 기능적 장애등의 문제로 화학요법과 같은 전신요법이 일차적인 치료계획의 일환으로 고려되어야 한다는 인식아래 최근에는 유도화학요법(induction chemotherapy)이 각광을 받고있다.

1960년대 Rosenberg등²⁵⁾에 의해 소개된 Cisplatin은 그후 여러 학자들^{18~26)}에 의해 두경부 악성종양에 탁월한 효과가 있다고 밝혀짐에 따라 Cisplatin의 단독투여 또는 Bleomycin, Methotrexate등의 타 항암제와 병용으로 사용되고 있고 다양한 치료 성적이 보고되고 있다.

이에 저자들은 진행된 두경부암을 대상으로 Cisplatin-Peplomycin병용요법을 시행하여 얻은 치료 성적을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 1월부터 1991년 5월까지 전남대학교 병원 이비인후과 학 교실에 내원하여 진단한 두경부암 환자중 다음의 선정기준에 맞는 66례를 대상으로 하였다. 선정기준은 1) 조직학적으로 두경부에 원발소가 있는 암종의 경우 2) American Joint Comittee(AJC) criteria에 의해 절제곤란한 3기나 4기 병변과 2병기암중 수술치료를 거부한 경우 3) 혈청 creatinine치가 1.2mg/dl이하이면서 creatinine clearance가 60 ml/min이상인 경우 4) 백혈구수 4,000/mm³, 혈소판수 100,000/mm³이상인 경우 5) 심장질환이나 의미있는 폐질환이 없는 경우등으로 하였다. 화학요법 시행후 추적관찰이 안된 예는 대상에서 제외하였다.

화학요법 시행전 모든 환자들에게 종합적 문진, 이학적 검사, 혈구검사, 혈청 전해질과 creatinine검사, 흉부 X-선 검사, 심전도, 폐기능검사 및 청력검사를 시행하였고 전이검출을 위해 골주사(bone scan) 및 간주사(liver

scan)검사를 시행하였고 필요한 경우 CT촬영을 하였다. multiple primary tumor를 배제하기 위해 대부분의 환자에게 상기도 및 소화관에 대한 내시경검사를 시행하였고 모든 환자를 AJC criteria에 의해 분류(staging)하였다.

성별 분포는 남자 52례(79%) 여자 14례(21%)였고 연령 분포는 50대가 25례 (38%)로 가장 많았으며 다음 60대에서 18례(27%), 40대에서 16례(24%)로 주로 40대 이상에서 59례(89%)로 대부분을 차지하였고 평균 연령은 54.3세였다. 원발종양을 부위별로 보면 상인두 17례(26%), 하인두가 17례(26%)로 가장 많았으며 다음으로 구인두 15례(23%), 구강 9례(14%), 부비동 4례(6%)등 이었다. 조직형별로는 편평상피암이 63례(95%), 선상종암이 2례(3%), 선암이 1례(2%)였고 병기는 4기가 41례(62%), 3기 19례(29%), 2기가 6례(9%)였다(표 1).

2. 항암제 투여방법 및 평가

항암제 투여전날 수액 2L(5% D/W 1000cc, 0.9% P/S 500cc, 종류수 500cc)로 충분히 hydration시키고 시행 당일날 15% mannitol 200cc와 Solumedrol 125mg을 Cis-diamminodichloroplatinum(CDDP) 투여직전 정맥주사하고 CDDP 80-100mg/m²을 5% D/W 500cc에 섞어 3시간에 걸쳐 주입한후 H/S 1000cc, 0.9% P/S 500cc로 hydration하였다. 제2일째는 5% D/W 1000cc, 0.9% P/S 500cc, 종류수 500cc로 hydration하고 제3일째 부터 Peplomycin 10mg을 등장성 식염수 20cc와 함께 18시간 간격으로 정맥을 통해 총 6회 투여하였다. 제 2주기 화학요법은 1주기 CDDP투여후 21일 간격으로 시행하였다. 항암제 투여전 시행한 CBC결과 및 creatinine청소율에 따라 용량을 조절하거나 치료를 연기하였고 항암제 투여도중 시행한 검사상 혈청 creatinine치가 2.0mg/dl이상이거나 심한 골수기능부전 소견이 보이면 치료를 중단하였다. 치료회수는 종양의 반응이 없을 경우와 환자의 전신상태가 악화된 경우는 1회

Table 1. Characteristics of patients

Age	Range	27~74yr	Primary site	
	Mean	54.3yr	Oral cavity	9
Sex	Male	52	Oropharynx	15
	Female	14	Nasopharynx	17
Prior therapy			Hypopharynx	17
	None	64	Sinus	4
	S+RT	2	Larynx	2
			Parotid	2
Histologic types			Stage	
	S.C.C.	63	II	6
	Adenocystic	2	III	19
	Adenoid	1	IV	41

S.C.C. : squamous cell carcinoma S : surgery RT : radiation therapy

시행으로 끝났으며 전신상태가 양호하고 종양 관해(tumor response)가 좋은 경우 최고 3회 까지 시행하였다.

치료효과의 판정은 각 주기 종료후 2주째 이학적 소견과 경우에 따라 CT를 촬영하여 비교하였으며 CR(complete regression of tumor), PR(partial response : 50% 이상 100% 미만), NC(no change: 50% 미만)등 3단계로 분류하였다. 원발병소와 경부임파절에 대한 관해의 차이가 있을 수 있으므로 각 환자에서의 overall response는 두 관해중 적은 쪽을 택하였다. 즉 overall CR은 원발병소와 경부임파절 모두에서 CR이 필요하고 반면에 원발병소가 CR이고 경부임파절이 PR이면 PR로 간주하였다.

결 과

1. 치료효과

두경부암 66례의 병용화학요법 치료성적은 완전관해 13례(20%), 부분관해 26례(39%)로 관해율은 59%였다(표 2). 원발병소별 효과는 상인두암이 17례중 CR 7례, PR 9례로 관해율 94%로 가장 높았으며 다음으로 부비동암 75

Table 2. Overall response to chemotherapy (N=66)

Response type	No.of Pt.	%
CR	13	20
PR	26	39
CR. PR	39	59
NC	27	41

CR : complete response

PR : partial response

NC : no change

%, 구강암 55%, 후두암 50%, 하인두암, 구인두암 순이었고 이하선암의 경우 2례 모두 NC로 최저효과를 나타냈다(표 3).

치료회수에 따른 성적은 1회만 시행한 10례중 PR 2례로 관해율 20%이었고 2회 이상 시행한 경우 전체 56례중 CR 13례, PR 24례로 관해율 66%를 보였다(표 4).

조직형별 효과는 편평상피암의 경우 전체 63례중 CR 13례, PR 25례로 관해율 60%였고 선낭종암의 경우 2례에서 1례가 PR, 선암인 경우 1례가 NC였다(표 5).

기치료(prior therapy) 유무에 따른 효과는 기치료군 2례에서 모두 NC였고 미치료군 64례중 CR 13례, PR 26례로 관해율 60%로 유의한 차이를 보였다(표 6).

Table 3. Tumor response by sites(N=66)

Primary site	No. of Pt.	Response type			Response rate(%)
		CR	PR	NC	
Oral cavity	9		5	4	55
Oropharynx	15	3	3	9	40
Nasopharynx	17	7	9	1	94
Hypopharynx	17	3	5	9	47
Nasal sinus	4		3	1	75
Larynx	2		1	1	50
Parotid	2			2	0

Table 4. Response by number of course

Primary site	No. of Pt.	Response type			Response rate(%)
		CR	PR	NC	
1 course	10		2	8	2/10 20
2 courses	52	12	23	17	35/52 67
3 courses	4	1	1	2	2/ 4 50

Table 5. Response by histology(N=66)

Histology	No. of Pt.	Response type			Response rate(%)
		CR	PR	NC	
S.C.C	63	13	25	25	38/63 60
Adenocystic	2		1	1	1/ 2 50
Adenoid	1			1	0/ 1 0

S.C.C : squamous cell carcinoma

Table 6. Response by prior therapy

Prior Tx	No. of Pt.	Response type			Response rate(%)
		CR	PR	NC	
No	64	13	26	25	61
Yes	2			2	0

암의 병기에 따른 효과는 관해율이 2, 3, 4 병기 각각 67%, 63%, 56%로 병기가 높을수록 관해율이 낮았다(표 7).

2. 부작용

부작용은 오심, 구토 및 탈모가 66 전례에서

나타났으며 발열 10례(15%), 피부발적 3례(4%)등의 전신 부작용을 보였고 신독성(renal toxicity)은 6례(9%)로 이중 혈청 creatinine치가 2.0mg/dl이상인 경우도 2례가 발생하였다. 골수기능장애로는 백혈구감소증이 6례(9%), 빈혈 11례(16%)가 생겼으며 간기능장애도 5

Table 7. Response rate by stage

Stage	No. of Pt.	Response type			Response rate(%)
		CR	PR	NC	
II	6	1	3	2	67
III	19	5	7	7	63
IV	41	7	16	18	56

Table 8. Toxicity of Cisplatin & peplomycin therapy

Toxicity	No. of Pt.(%)	
Nausea & vomiting	66(100)	
Alopecia	66(100)	
Fever	10(15)	
Skin rash	3(4)	
Renal		
creatinine	1.3~2mg/dℓ	4(6)
	>2	2(3)
BUN	20~40mg/dℓ	6(9)
	>40	1(1)
Hematologic		
WBC nadir		
(cells×10/mm ²)	3.0~3.9	4(6)
	<3.0	2(3)
Hb nadir(g%)	9.5~10.9	7(10)
	<9.4	4(6)
Hepatic dysfunction	5(6)	

례(8%)에서 발생했다(표 8).

고 안

두경부암의 치료는 종양의 원발부위, 주위조직으로의 침윤정도, 경부임파결절이, 원격전이 여부 및 환자의 전반적인 정신·신체적 상태와 관계가 있다⁷⁾. 초기 두경부암의 경우 수술이나 방사선요법으로 좋은 치료결과를 얻고 있지만^{13, 19)} 진행된 두경부암의 경우는 수술 및 방사선요법의 발전에도 불구하고 국소재발, 원격전이 및 수술후에 뒤따르는 형태적 기능적 장애

등이 문제로 남아있다^{8, 21)}.

과거에는 항암화학요법이 일차적인 수술이나 방사선 치료후의 재발암 또는 수술적으로 절제곤란한 진행암의 고식적 치료수단으로 시행되거나 수술이나 방사선 혹은 양자 병합치료후 재발 및 전이방지를 목적으로 하는 보조역할(adjunct chemotherapy)로 시행되었으나 최근에는 1970년대 후반 두경부암 영역에서 CDDP의 등장과 CDDP를 포함하는 다제병용요법의 진보로 3병기나 4병기를 대상으로 수술이나 방사선요법등의 국소요법 시행이전에 일차적인 치료법으로서의 induction chemotherapy가 급속히 보급되어 두경부암의 치료에 있어서 화학요법의 위치가 향상되었다. 이러한 유도화학요법의 장점은 1) 조직의 섬유화나 혈관손상이 없어 약제의 침투력이 좋고 2) 환자의 영양 및 활동능력 상태가 좋고 3) 종양 크기의 축소로 절제 곤란한 병변을 절제가 가능하도록 하고 4) 전신적 미세전이를 제거할 수 있고 5) 화학요법 후에도 상처치유에는 영향을 주지 않는다는 점이다^{2, 21)}.

CDDP는 1965년 Rosenberg등²²⁾에 의해 항종양 효과가 보고된 이후 신 항암제로 개발되어 산부인과 및 비뇨기계 영역의 악성종양을 중심으로 임상에 응용되어 그 관해율이 보고되었고^{13, 31)} 두경부 영역에서는 1973년 Lippman¹⁷⁾이 처음으로 임상에 도입하여 그 유효성을 시사한 이래 Hill, Wittes, Jacobs등에 의해 그 효과가 보고되었다^{14~15, 29)}. CDDP의 약리작용 기전은 정확하게는 알려져있지 않지만 bifunctional alkylating agents와 유사한 것으로 생각되고 있다²⁴⁾. 그러나 탁월한 항암효과에 비해 부작용 특히, 신독성으로 인해 그 유효성이 제한

되기도 했으나 수액요법 및 mannitol diuresis로 신독성을 줄일 수 있었고^{12, 29)} 최근에는 두경부암의 치료에 단독 혹은 타 항암제와 병용으로 광범위하게 사용되고 있다.

한편 Peplomycin은 Bleomycin의 신 유도제로 두경부 편평상피암에 대해 Bleomycin과 동등한 효과를 지니면서도 폐에 대한 부작용이 적은 것으로 입증되었다.

두경부암의 치료에 있어서 Shapshay등²⁶⁾은 CDDP와 Bleomycin 병용으로 97%의 관해율을 보고하였고 Caradonna등¹⁾과 Ervin등⁵⁾은 CDDP, BLM, MTX 병용으로 각 75%, 100%, Spaulding등²⁷⁾과 Weaver등²⁸⁾은 CDDP, VCR, BLM 병용으로 각 97%, 80%의 양호한 성적을 보고하였다. 太山등³⁰⁾은 CDDP와 Peplomycin 병용요법을 16례를 대상으로 시행하여 CR 4례, PR 8례로 관해율 75%를 보고하였다.

저자들의 경우 미치료 신선례 64례와 수술 및 방사선 치료후 재발한 2례를 대상으로 CDDP와 Peplomycin 병용요법을 시행한 결과 CR 13례, PR 26례로 관해율 59%를 얻었고 치료회수에 따른 관해율은 1회(10례)와 2회 이상(56례)이 각 20%와 66%로 유의한 차이를 보였다.

두경부암에 대한 유도화학요법의 치료성적에 영향을 미치는 인자나 유도화학요법 후의 생존율 또는 무병기간에 대해서는 학자에 따라 의견이 다양하다. Glick등⁸⁾은 두경부암에 대한 화학요법의 효과나 예후판정의 영향인자로 1. 과거 치료병력의 유무 2. 환자의 활동능력 및 영양상태 3. 암의 조직학적 분화도 4. 병기(stage) 및 원발소 등을 들었다. 그러나 Randolph등³⁰⁾은 과거 치료병력이 없는 미치료군에서 훨씬 높은 관해율을 보이지만 병기, 원발소 및 환자의 활동능력 상태등은 종양관해(tumor response)와 관계가 없다고 하였다. Rooney등²²⁾은 완전 관해율과 최초 암의 크기와 연관이 있다고 하였고 Endicott등⁴⁾도 T1 또는 T2등의 종양크기가 작은 경우가 T3 또는 T4에 비해 종양관해가 좋았다고 보고했다. 반면에 Ervin

등⁵⁾은 종양크기와 종양관해와는 무관하며 화학요법 후의 종양크기가 2cm이하인 경우는 방사선 치료만으로 국소치료가 가능하나 3cm이상인 경우는 수술 및 방사선 치료가 필수적이라고 지적하였다. Shapshay등²⁵⁾은 유도화학요법 후에 임상적으로 완전관해를 보일지라도 조직학적 검사상 암세포가 여전히 연조직이나 골에 존재한다고 지적했고 Spaulding등²⁷⁾은 유도화학요법 후에 암은 위축되지만 상당량의 암세포가 최초 경계부위에 섬(island)의 형태로 흩어져 있기 때문에 수술이 필수적이라고 했다.

Endicott등⁴⁾은 질제 가능한 3병기나 4병기의 진행된 두경부 암환자 462명을 대상으로 1) 유도화학요법후 수술과 방사선 치료를 시행한 군, 2) 1)의 치료후 유지화학요법 시행군, 3) 수술과 방사선 치료만 시행한 군 등의 3가지 치료방법으로 전향적 조사를 시행한 결과 전체적인 생존율(overall survival)과 무병기간에 있어서 세 군간에 차이가 없었으나 원격전이의 빈도 및 최초 전이 출현기간이 유지화학요법을 시행한 군에서 빈도가 적고 출현기간이 연장되었음을 보고하면서 유지화학요법의 중요성을 지적하였다.

Ervin등⁵⁾은 진행된 두경부암 93례를 대상으로 Cisplatin, Bleomycin, Methotrexate 병용요법을 시행한 결과, 원발병소와 종양관해와는 무관함을 지적한 반면에 太山등³⁰⁾은 두경부암 환자 16례를 대상으로 Cisplatin과 Peplomycin 병용요법을 시행한 결과, 후두암과 비부비강암에서 관해율이 각 100%와 83%로 고 관해율을 보고하였다.

저자들의 경우 원발병소에 따라 관해율의 차이가 있는데 상인두암의 경우 17례중 16례에서 관해를 보여 관해율 94%로 타 부위에 비해 현저한 효과를 보인 반면에 구강인두암의 경우는 40%, 이하선암의 경우 2례중 1례는 재발하였는데 2례 모두 불변(NC)으로 관해율 0%였다. 또한 증례가 적기는 하지만 과거 치료병력이 있는 2례 모두 불변인 반면 미치료군

에서는 관해를 61%로 현저한 차이를 보였다.

Cisplatin의 부작용은 오심, 구토등의 소화기 증상, 신장애, 골수기능 억제로 인한 백혈구 감소와 빈혈 그리고 이독성(ototoxicity)등이며 Peplomycin의 부작용은 발열, 피부발적, 점막염 및 폐 섬유화등을 유발하는 것으로 알려져 있다. Cisplatin을 포함한 다제 병용요법의 부작용중 특히 신독성이 문제인데 hydration과 mannitol diuresis가 신독성을 예방하는데 중요한 것으로 보고되었으며^{12, 19)} Gonzales-Vitale와 Randolph등^{10, 20)}은 CDDP투여중에는 신독성이 있는 항생제의 사용을 절대적으로 피해야한다고 지적했다.

저자들의 경우 66례 전부에서 오심 및 구토와 탈모증이 발생했으나 구토는 제토제로 치료할 수 있었고 탈모증은 일시적인 현상이므로 약제 투여의 연기나 중지외의 요인이 될 수 없었다. 상인두암 1례와 재발된 후두암 1례에서 혈청 creatinine치가 2.0mg/dl 이상 증가하여 치료를 중단하였는데 급성 신부전의 합병없이 2주후 정상치로 회복되었다. 골수 장애로 인한 혈색소, 백혈구수 및 혈소판수의 변화는 보고자에 따라 많은 차이를 보이는데 저자들의 경우 백혈구 감소가 6례(9%), 혈색소의 감소가 11례(16%)에서 보였으나 혈소판 감소는 보이지 않았다.

결 론

1989년 1월부터 1991년 5월까지 전남대학병원 이비인후과학교실에 내원하여 진단 받은 두경부암 66례를 대상으로 Cisplatin-Peplomycin 병용요법을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 전체 66례중 CR 13례(20%) PR 26례(39%)로 관해율은 59%였다.
- 2) 원발병소별 관해율은 상인두암에서 94%로 가장 높았으며 구인두암 및 이하선암은 관해율이 낮았다.

3) 조직형별 효과는 편평상피암이 63례중 CR 13례(21%) PR 25(39%)로 관해율 60%였다.

4) 부작용은 오심, 구토 및 탈모가 66례 모두에서 발생했고 발열(15%), 신독성(9%), 백혈구감소증(9%), 빈혈(16%) 등 이었다.

References

- 1) Caradonna R, Daladine R: Methotrexate, bleomycin and high dose Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of advanced epidermoid carcinoma of head and neck. *Cancer Treat Rep* 63 : 489~491, 1979
- 2) Carter SK : The chemotherapy of head and neck cancer. *Semin Oncol* 4 : 413~424, 1977
- 3) Chacko DC, Hendrikson FR, Fisher A : Definitive irradiation of T1~T4N0 larynx cancer. *Cancer* 51 : 994~1000, 1983
- 4) Endicott JN, Wolf G, Strong EW, et al : Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. *Cancer* 60 : 301~311, 1987
- 5) Ervin TJ : Treatment of advanced squamous cell carcinoma of head and neck with Cisplatin, bleomycin and methotrexate. *Cancer Treat Rep* 65 : 787~791, 1981
- 6) Ervin TJ : Advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 110 : 241~245, 1984
- 7) Gillis TM : A comparison of combined modalities and single modality in the management of advanced head and neck tumors. *Laryngoscope* 92 : 993~997, 1982
- 8) Glick JH, Zehngbot LM, Taylor SG :

- Chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1 : 306~323, 1980
- 9) Glick JH, Taylor SG : Integration of chemotherapy into a combined modality treatment plan for head and neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 7 : 229~242, 1981
- 10) Gonzalez-Vitale J, Hayes D, Critkovic E : Acute renal failure after Cis-platinum and gentamicin-cephalothin therapy. *Cancer Treat Rep* 62 : 693~698, 1978
- 11) Hamberger AD : Results in advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx treated with combined megavoltage radiation therapy and surgery. *Radiology* 119 : 433~438, 1976
- 12) Hayes DM : High dose Cisplatinumdiamminedichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 39 : 1372~1381, 1977
- 13) Higby DJ : Diamminodichloroplatinum. A phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer* 33 : 1219~1225, 1974
- 14) Hill JM : Clinical status of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant disease. *Cancer* 59 : 647~659, 1975
- 15) Jacobs C : The role of Cisplatin in the treatment of recurrent head and neck cancer. Academic Press 423~430, 1980
- 16) Krause CJ, Lee JG, McCabe BF : Carcinoma of oral cavity. A comparison of therapeutic modalities. *Arch Otolaryngol* 97 : 354~358, 1973
- 17) Lippman AJ, Helson C, Helson L, et al : Clinical trials of Cisdiamminedichloroplatinum(NSC-119875). *Cancer Chemother Rep* 57 : 191~200, 1973
- 18) Perez CA, Lee FA, Ackerman LV, et al : Nonrandomized comparison of preoperative irradiation and surgery versus irradiation alone in the management of carcinoma of the tonsil. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 126 : 248~260, 1976
- 19) Perez CA, Purday JA, Breaux SA, et al : Carcinoma of the tonsillar fossa. Non-randomized comparison of preoperative radiation and surgery or irradiation alone. Longterm results. *Cancer* 50 : 2314~ 2322, 1982
- 20) Randolph VL, Vallejo A : Combination therapy of advanced head and neck cancer. *Cancer* 41 : 460~467, 1978
- 21) Robert JC, Thompson RW, Bagshaw MA : Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. *Cancer* 33 : 127~133, 1973
- 22) Rooney M, Kish J, Jacobs J : Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three courses of induction therapy with 120 hour 5-FU infusion and Cisplatin. *Cancer* 55 : 1123~1128, 1985
- 23) Rosenberg B, VanCamp L : Platinum compounds : A new class of potent antitumor agents. *Nature* 222 : 385~386, 1969
- 24) Rozenzweig M, VonHoff DD, Slavik M : Cisplatinum. A new anticancer drug. *Ann Int Med* 86 : 803~812, 1977
- 25) Shapshay SM, Hong WK, Incze JS, et al : Histopathologic findings after Cisplatinum-bleomycin therapy in advanced previously untreated head and neck cancer. *Am J Surg* 136 : 534~538, 1978
- 26) Shapshay SM : Prognostic indicators in induction Cisplatinum bleomycin chemotherapy for advanced head and neck ca-

- ncer. Am J Surg 140: 543~548, 1980
- 27) Spaulding MB, Klotch D, Grillo J, et al: Adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced tumors of the head and neck. Am J Surg 140: 538~642, 1980
- 28) Weaver A: Combined modality for advanced head and neck cancer. Am J Surg 140: 549~542, 1980
- 29) Wittes RE: The role of Cisplatin in the treatment of head and neck cancer. J Clin Hematol Oncol 7: 711~716, 1977
- 30) Wittes RE, Critkovic E, Shah J, et al: Cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. Cancer Treat Rep 61: 359~366, 1977
- 31) Wiltshaw E, Kroner T: Phase II study of Cisdichlorodiammine-platinum(II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. Cancer Treat Rep 60: 55~60, 1976
- 32) 太山征夫.他: 頭頸部癌に對するCisplatinとPeplomycinによる 併用療法の検討. 癌と化學療法 10(1), 97~103, 1982.