

두경부암치료에 있어서 장기보존을 위한 임상연구

Organ Preservation for the Management of Locally Advanced Head and Neck Cancer

안명주

성균관대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과

Myung-Ju Ahn, M.D., Ph.D.

Department of Medicine School of Medicine,
Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

책임저자 주소: 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지

삼성서울병원 혈액종양내과

Tel: 02-3410-3438, Fax: 02-3410-174

E-mail: silkahn@skku.edu

투고일자: 2009년 5월 25일, 심사일자: 2009년 7월 20일, 게재확정일자: 2009년 8월 10일

Abstract

The multidisciplinary approach to treat squamous cell carcinoma of the head and neck cancer is evolving and complex. Induction chemotherapy has been used in resectable disease for organ preservation, and has shown similar survival when compared with concurrent chemoradiotherapy. Thus, concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy is considered as standard treatment for organ preservation for larynx, hypopharynx, and oropharynx cancers. Given that recent evidence of survival benefits with taxane-containing combination chemotherapy for induction chemotherapy, the concept of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy is being revised. Also, with advances in molecular biology of cancer, a new molecular targeted agent, epidermal growth factor inhibitor (EGFR) antagonist such as EGFR monoclonal antibody showed promising results in the treatment of patients

with both locoregionally advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer. Trials with incorporation of this agent are ongoing. In this article, some recent advances in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck cancer, in particular the expanding role of chemotherapy in organ preservation will be reviewed.

Key Words: Squamous cell carcinoma of the head and neck cancer, Organ preservation

서 론

두경부암은 전체 암의 약 6%를 차지하고 있는 드문 질환이며 조직학적으로는 약 90% 이상에서 편평상피세포암이며 이중 하인두암은 두경부암중 가장 예후가 불량한 것으로 알려져 있다. 병기가 1 또는 2기인 경우는 수술 또는 방사선 단독요법 등의 국소치료로도 대부분 치료가 가능하나 진행성 암에서는 전통적인 수술과 방사선요법으로 5년 생존율은 대개 30~40%에 불과하며 재발은 대부분 국소재발이지만 20~30%의 환자는 원격전이가 동반된다. 일반적으로 진행성 두경부 상피세포암은 절제 가능한 병변, 장기보존을 위한 절제가능한 병변, 절제 불가능한 국소진행암, 재발 또는 전이성 병변으로 구분할 수 있다. 두경부암은 다른 고형암에 비해 항암제에 비교적 민감하여 국소재발 및 원격전이를 최소한으로 줄이고 장기보존(organ preservation), 삶의 질 및 생존율을 향상시키는 목적으로 1980년대부터 항암제가 두경부암의 치료의 하나로 등장하였다.

최근에는 새로운 항암제의 개발과 암의 분자생물학적 기전을 이용한 표적치료제(targeted therapy)가 속속히 개발되면서 두경부암분야에서도 많은 치료의 향상을 가져왔다. 여기에서는 두경부암의 치료에 있어서 중점적으로 장기보존치료에 대해서 최근 임상연구 결과를 바탕으로 서술하고

자 한다.

본 론

1. 국소진행성 두경부암에서의 장기보존을 위한 임상 연구 결과

두경부암중 후두, 구개인두, 및 하인두에서 기인한 국소 진행성암의 경우 절제가능한 경우는 수술 및 수술후 방사선치료, 절제불가능한 경우는 방사선 단독치료가 가장 흔하게 사용되어 왔다. 그러나, 흥미롭게도 후두암의 경우 수술전 항암치료후 절제한 환자 중에서 절제된 조직에서 병리학적으로 암의 병변이 전혀 발견되지 않은 일부 예가 관찰되었고 이를 계기로 cisplatin, 5-fluorouracil 등을 사용한 선행화학요법을 이용하여 후두 보존이 가능하다는 일부 임상연구결과들이 발표되었다.

이후 과거 20년간 장기보존을 위한 선행화학요법이 시행되어 왔으며 이러한 치료방법의 이론적 근거로는 국소적인 종양크기를 줄여 수술 또는 방사선치료 등의 국소 치료에 의한 근치율을 높게 하며 혈관이 잘 보존된 상태에서 항암제가 잘 도달할 수 있고 이미 존재할 수 있는 미세전이를 제거하고 동시요법보다 독성이 적어 환자가 치료에 잘 견디어 계획된 다음의 치료를 감량없이 진행할 수 있고 특히 두경부암의 경우 장기보존이 가능하다는 장점을 가지고 있다. 그러나 단점도 있어 선행화학요법중 치료중간에 암세포의 repopulation이 가속화되어 치료효과가 상쇄될 수 있으며 초기에 내성을 유발할 수도 있고 치료의 지연으로 인한 근치적 방사선 치료와 수술치료가 연기가 될 수 있다.

선행화학요법시 사용되는 항암제로는 cisplatin+5FU가 가장 많이 사용되어 왔고 3주 투여가 표준으로 인정되고 있으며 반응율은 보고자에 따라 다르나 54~94% (평균 80%) 이고 완전반응율도 7~66% (32%), 병리학적 완전반응율도 22~33%로 보고하고 있다. Cisplatin의 독성을 감안하여 carboplatin+5FU를 사용하기도 하며 그외 Cisplatin/5FU/leucovorin 또는 cisplatin/bleomycin 등이 사용되어 왔으나 cisplatin/5FU보다 우월하지는 않다.

후두보존을 위한 전향적 3상연구중 가장 잘 알려진 연구로는 Veterans Affairs Laryngeal Study Group (VALSG)의 연구로서 cisplatin 및 5-fluorouracil (5FU)의 복합항암제로 선행화학요법후 국소치료로서 방사선치료를 하는 군

과 후두절제술 후 보조방사선치료군을 직접 비교하였다.¹ 이 연구결과에서 후두보존율이 선행화학요법후 방사선 치료군에서 64%라는 매우 높은 결과를 보였다. 양군간에 생존율의 차이는 없었으나 선행화학요법군에서 국소재발율이 높은 반면, 원격전이가 수술군에 비해 낮았고 T4 및 N2 병기를 가진 환자군에서 추후 구제 전후두절제술이 필요하여 T4의 경우 56%의 환자에서 후두절제술이 시행되었다. 이 연구결과가 후두보존을 위해 선행화학요법의 역할을 규명한 매우 중요한 연구라 하겠다.

이후 Intergroup RT91-11 연구에서는 후두보존에서의 항암치료의 역할과 순차적 치료(sequence)를 알기 위해 환자군을 방사선치료 단독(70 Gy), 선행화학요법후 방사선치료(cisplatin+5FU→70 Gy), 동시항암방사선치료군(cisplatin 1,000 mg/m² D1, D11, D43+70 Gy의 3군으로 나누어 비교하였다.² 환자들의 병기는 모두 III/IV 기의 절제 가능한 spraglottic 및 glottic암이었다. 동시항암방사선치료군에서 43%에서 후두절제율을 감소시켰고, 다른 두 군에 비하여 국소재발도 적었다. 반면, 선행화학요법군에서 방사선치료 단독군에 비해 원격전이는 감소하였으나 5년 전체생존율에서는 선행화학요법군이 59%, 동시항암방사선치료군 55%, 방사선 단독군 54%로 세 군간에 차이가 없었다. 또한 생존을 위협하는 독성은 항암치료군에서 높았다.

이상의 2개의 결과를 기반으로 현재 국소진행성 후두암에서 후두보존을 위한 치료에서는 고용량의 cisplatin으로 동시항암방사선치료가 표준치료로 인정되고 있다.

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)에서는 국소진행성 후두 및 하인두암을 대상으로 선행항암요법으로 cisplatin+5FU 후 방사선치료와 alternating 동시항암방사선치료를 비교하였는데 3년 생존율과 후두보존에서 두 군간에 차이는 없었다.³ T2-T4 병기를 가진 절제 가능한 하인두암에서의 후두보존을 위한 임상연구가 EORTC에서 시행되었다.⁴ EORTC 24891 연구에서는 수술 후 방사선 치료군과 cisplatin+5FU 선행화학요법후 방사선치료군을 비교하였다. 3년 생존율은 두 군에서 같았으나 선행화학요법후 방사선치료에서 41%에서 후두보존이 가능하였다. 역시 선행화학요법군에서 원격전이가 적었다. 이러한 결과에도 불구하고 하인두암에서만 시행된 동시항암화학요법과의 비교연구가 없어 다른 후두암에서의 결과를 기반으로 현재로는 후두보존을 위해서 동

시항암방사선치료가 권장되고 있다.

구인두암에서의 장기보존은 주로 연하기능을 유지하는데 목적이 있다. 구인두암에서의 장기보존을 위한 연구로는 프랑스의 Groupe d'Oncologie Radiotherapie Tete et Cou (GORTEC)에서 시행한 것으로 병기 III/IV 환자를 대상으로 방사선단독치료군(70 Gy)과 carboplatin+5FU를 이용한 동시항암방사선치료군을 비교하였다.⁵ 총 226명이 이 연구에 참여하였고 두 군간의 생존율은 방사선단독치료군에서 31%, 동시항암방사선치료군은 51% ($p=0.02$) 였고 무병생존율도 방사선단독치료군에서 20%, 동시항암방사선치료군은 42% ($p=0.04$)로 모두 동시항암방사선치료군에서 좋았다. 또한 국소조절율도 각각 42% 대 66% ($p=0.03$)으로 동시항암방사선치료군에서 효과가 좋았으나 원격전이에서는 두 군간에 차이가 없었다. 최근 구인두암은 흡연이나 알코올이 주 원인인 다른 두경부암과는 달리 최근 human papilloma virus (HPV)가 주요한 원인으로 생각되고 있으며 특히 편도암의 경우는 60% 이상에서 HPV가 발견된다.⁶ 또한 HPV와 관련된 암의 경우 예후가 매우 양호하며 항암치료나 방사선 치료에 잘 반응하는 것으로 되어있다. 고로 구인두암에서는 HPV, p53, EGFR 등의 암표지자를 이용하여 환자의 위험도를 예측하여 위험도에 따른 치료의 방법을 달리하는 연구들이 진행되고 있다.

결론적으로 선행화학요법이 반응을 및 병리학적 완전반응율도 높기 때문에 장기 생존율의 향상을 가져올 수 있으리라 기대하였으나 무작위 비교임상연구 및 메타 분석에서는 생존에 영향을 주지는 못하였다. 또한 선행화학요법과 동시화학방사선요법을 비교한 Intergroup RT91-11의 결과에서는 동시요법이 장기보존에서도 우월함을 입증하였다. 선행요법으로 생존율의 향상을 가져오지 못하는 이유는 미세전이를 제거함에도 불구하고 국소재발이 주된 문제가 된 것으로 설명하고 있다. 그러나 좀 더 진행된 두경부암에서 15개의 임상연구를 meta-analysis를 한 결과 선행항암화학요법시 cisplatin과 5-FU를 사용한 경우 대조군에 비하여 5년 생존율에서 5%의 향상($p=0.01$)을 보이고 있다.⁷

2. Taxane을 이용한 선행항암치료와 장기보존

선행화학요법은 대개 2~4회를 투여하는 것이 일반적이다. Platinum을 기본으로 한 항암요법으로서 cisplatin과 5FU의 복합요법이 가장 많이 사용되고 있다. 최근 Taxane

(paclitaxel 또는 docetaxel)이 개발되면서 재발성 또는 전이성 두경부암에서 cisplatin/5FU와 비교하여 탁월한 효과가 입증되면서 선행화학요법에 많이 사용되고 있다. Taxane 병합요법은 cisplatin/5FU와 비교하여 반응율은 66~89%, 완전반응율은 13~48%로 보고되고 있고 점막염이 적다는 장점이 있다. Taxane+cisplatin+5FU의 복합화학요법을 이용한 선행화학요법의 몇가지 2상 임상연구 결과가 매우 고무적으로 나타나 이 약제를 이용한 3상 연구결과들이 발표되고 있다.

먼저 GORTEC 2000-01 연구는 후두암 및 하인두암환자 220명을 대상으로 선행화학요법으로 기존의 cisplatin+5FU와 docetaxel+cisplatin+5FU의 복합화학요법의 두 군으로 나누어 각각 선행화학요법후 방사선 치료를 시행하였다.⁸ 3년 후 후두보존율은 cisplatin+5FU군이 51%, docetaxel+cisplatin+5FU군이 74%로 docetaxel+cisplatin+5FU군에서 의미있게 높았다. 또한 TAX 323 (EORTC 24971) 연구에서도 같은 디자인으로 358명의 환자를 대상으로 시행한 바 cisplatin+5FU군과 docetaxel+cisplatin+5FU군에서 각각 무병생존율은 8.2개월 : 11.0개월, 전체 생존율은 14.2개월 : 18.6개월, 반응율은 53.6% : 67.8%로서 docetaxel+cisplatin+5FU군에서 더 향상된 결과를 보고하였다.⁹

최근에는 taxane 등의 항암제의 효과가 입증되면서 장기보존, 원격전이 감소뿐 아니라 생존기간도 향상할 수 있다는 가정 하에 순차적 항암화학방사선요법(sequential chemoradiotherapy)의 역할이 재조명되고 있다. 이는 taxane을 포함한 항암제로 선행화학요법을 시행한 후 연이어서 동시 항암화학방사선요법을 시행하는 치료 전략으로 선행항암화학요법으로 암세포가 줄어들어 세포의 성장이 빠른 시기에 바로 연이어서 cross-resistant가 없는 항암화학방사선요법을 바로 실시하여 국소병변의 치료효과를 극대화하는 방법이다.

스페인의 Hitt 등은 382명의 환자를 대상으로 기존의 cisplatin+5FU 군과 taxol+cisplatin+5FU 군을 비교하여 선행요법후에 cisplatin을 이용한 동시방사선치료를 시행한 바 완전관해율이 taxol+cisplatin+5FU에서 33%로 cisplatin+5FU의 14% 보다 높았고 생존율도 향상되었다.¹⁰ 또한 TAX 324 연구에서는 501명의 환자를 대상으로 기존의 cisplatin+5FU 군과 docetaxel+cisplatin+5FU 군을 비교하여 선행요법후에 carboplatin을 이용한 동시방사선

치료를 시행한 바 cisplatin+5FU 군과 docetaxel+cisplatin+5FU 군에서 반응율이 각각 64%: 72% ($p=0.07$), 3년 생존율이 48% 대 62%로서 무병생존율 및 전체 생존율에서 모두 docetaxel+cisplatin+5FU 군에서 높았다.¹¹

그러나 아직까지 이러한 선행화학요법후 동시항암방사선치료의 순차적치료가 현재까지 표준치료로 인정되고 있는 동시항암방사선치료보다 더 우월한지에 대해서는 결론을 내리기 어려우며 현재 진행성 두경부암에서 taxane을 이용한 선행화학요법의 역할을 재규명하기 위해 선행화학요법후 항암화학방사선요법과 선행화학요법없이 동시 항암화학방사선요법을 비교하는 많은 무작위 임상연구가 진행중이며 향후 이들의 결과가 주목된다(Table 1).

3. 두경부암에서의 분자표적치료제

종래의 항암제는 세포가 분열하고 성장하는 세포주기(cell cycle)과정에서 각 단계에 필수적인 물질이나 구조를 억제하여 더 이상 세포가 분열 또는 성장하지 못하고 파괴되는 원리를 이용한 것이다. 세포주기는 정상 세포보다 암세포에서 빠르게 순환하기 때문에 전신적인 항암화학요법을 사용할 경우 정상 세포보다는 암세포의 파괴가 더 많이 되어 항암 치료 효과를 나타내게 하는 것이다. 하지만 빨리 성장하고 분화하는 정상 세포들 역시 빠른 세포주기를 가지고 있기 때문에 암세포와 마찬가지로 항암제에 의해 파괴될 수 있다. 주로 소화기 점막이나 모발세포, 골수의 조혈 모세포 등이 이에 해당되어 항암화학요법을 받는 환자에게 있어서 구내염, 점막염, 설사, 탈모, 백혈구 감소증 등

의 부작용이 나타나게 된다

암에 대한 분자생물학적 이해의 발전으로 암 발생의 원인이 되는 분자 생물학적 특정 경로만을 차단해 약효를 나타내는 분자표적치료(molecular targeted therapy)가 최근 속속히 개발되고 있다. 즉, 기존의 항암화학요법이 정상 세포까지 비선택적으로 파괴함으로써 나타나는 부작용을 이젠 암 조직을 정상 조직과 구분하여 암세포만 선택적으로 파괴함으로써 그 부작용을 극소화하고 치료의 효율성을 높인다는 전략이다.

세포의 성장을 위해서는 성장인자가 필요하며 이들 성장인자들은 세포막의 성장인자 수용체와 결합하며 결합후 수용체가 자가인산화가 되어 그 다음에 오는 여러 신호전달 물질들을 활성화시키므로써 지속적인 세포의 성장을 유도하게 된다. 각종 암에서 작용하는 성장인자 수용체들은 epidermal growth factor receptor (EGFR), platelet derived growth factor receptor (PDGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR) 등이 있으며 대부분의 암에서 이들 수용체가 과발현되며 과발현이 된 환자들은 예후가 불량한 것으로 보고하고 있다. EGFR 수용체에는 EGFR (erbB-1), erbB-2, erbB-3 erbB-4 등 4가지 종류가 있으며 EGFR은 두경부암에서 매우 높은 수준으로 발현하고 있고 생존율과도 연관성이 있다. 성장인자 수용체들이 각 ligand와 결합하여 tyrosine kinase에 의해 인산화되는데 이 tyrosine kinase를 억제하는 소분자 약제들이 개발되어 있고 가장 대표적인 약제로는 이미 비소세포폐암에서 효과가 입증되어 사용되고 있는 ZD1839 (IRESSA[®])와 OSI-774 (Erl-

Table 1. Ongoing randomized phase III study of concurrent chemoradiation vs. sequential combined modality therapy with taxane containing regimen for advanced head and neck cancer

Group	Sites	Stage	Resectable unresectable	Induction regimen	Concurrent chemotherapy	Radiation regimen	Primary endpoint
University of Chicago (DeCIDE)	All	NS/N3	Both	TPF×2	DFHX	See (1)	3-year OS
SWOG/ECOG	Oropharynx	III~IV	Resectable	TPF×3	P	Conventional	2-year OS
Dana Farber Cancer Center (PARADIGM)	All	III~IV	Both	TPF×3	See (2)	See (3)	3-year OS
Spanish Head and Neck	All	III~IV	Unresectable	TPF	P	Conventional	TTF
Cancer Cooperative Group		III~IV		or PF×3			
Italian multicenter trial	Oral cavity/oropharynx hypopharynx	III~IV	Inoperable	TPF×3	PF×2 or cetuximab	Conventional	3-year OS

tinib, Tarceva[®]) 등이 있다. 그러나 두경부암에서 이들 약제의 효과는 저명하지 않다.

임상적으로 가장 그 효과가 알려진 분자표적제로서 EGF 수용체와 결합하여 이 수용체의 작용을 억제하여 작용을 나타나게 되는 재조합 단클론 항체로 대표적인 약제로는 Cetuximab (Erbix[®])이 있다. Cetuximab은 재발성/전이성 두경부암에서 과거에 cisplatin으로 치료한 환자들을 대상으로 한 2상 임상시험에서 단독 또는 병합투여로 10~20%의 고무적인 효과를 보였고 3상 연구에서 1차 치료로서 반응율에서 cisplatin단독군의 10%에 비해 cisplatin/cetuximab 군에서 26%를 보고하였으나 생존율에서는 차이를 보이지 않았다(9.3 vs 8개월). Cetuximab은 *in vitro* 실험에서 방사선치료와 병용치료를 시 상승 효과가 있다는 사실이 입증되어 있다. 이를 근거로 최근 국소진행성 두경부암에서 방사선 단독요법과 방사선과 cetuximab의 병용치료군과의 비교 임상에서 cetuximab 병용 투여군에서 중앙생존기간이 대조군의 28개월에 비해 cetuximab병용군에서 54개월($p=0.02$)과 2년의 국소전이향상이 각각 48% 및 56%($p=0.02$)로 모두 통계학적으로 의미있는 향상을 보여 이는 분자표적치료제가 생존율의 향상을 가져온 매우 고무적인 결과라 하겠다.¹² Cetuximab에 의한 부작용으로는 피부발진이 가장 흔하며 대부분의 환자에서 나타나지만 비교적 받아들일 수 있다. 장기보존을 위한 치료에 있어서 Cetuximab을 비롯한 다른 분자표적치료제에 대해서는 향후 보다 많은 연구가 필요하다 하겠다.

결 론

두경부암에서 장기 보존을 위한 노력으로 많은 임상연구가 진행되어 왔으며 현재까지 동시항암방사선치료가 표준치료로 인정되고 있으나 최근 taxane 등의 항암제를 이용한 선행항암치료 후 동시방사선치료에 대한 고무적인 결과로 이러한 순차적 치료가 재조명되고 있다. 그러나 아직도 동시방사선 치료 또는 순차적 치료시 많은 환자들에서 삶의 질의 향상은 여전히 미흡한 실정이며 이에 대한 꾸준한 관심과 세심한 연구가 필요하다. 향후 좀 더 환자의 장기보존, 삶의 질 및 기능을 보존하기 위한 노력으로서 cetuximab을 비롯한 여러 가지 현재 개발되고 있는 부작용이 적은 분자표적치료제를 이용한 연구를 통하여 두경부암에서의 치

료에 발전이 있기를 기대한다.

References

1. 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;324:1685-90.
2. Forastiere AA, Weber RS, Pajak TF. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx-Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:284s.
3. Lefebvre J, Horiot J, Rolland F. Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers. EORTC protocol 24954. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25s.
4. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-9.
5. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Calais G. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:93-8.
6. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
7. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Che-

- motherpay added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355:949-55.
8. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. *J Clin Oncol* 2006; 24:281s.
 9. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-704.
 10. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, Isla D, Vega ME, Martí JL, Lobo F, Pastor P, Valentí V, Belón J, Sánchez MA, Chaib C, Pallarés C, Antón A, Cervantes A, Paz-Ares L, Cortés-Funes H. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8636-45.
 11. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM Jr, Haddad RI; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.
 12. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.