

# Komplex onkoterápia eredményei előrehaladott stádiumú fej-nyaki laphámrákos betegek Taxol-sugárérzékenyítéssel és anélkül végzett primer sugárkezelését követően

Remenár Éva<sup>1</sup>, Lövey József<sup>2</sup>, Koroncay Krisztina<sup>2</sup>, Csuka Orsolya<sup>3</sup>, Németh György

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Fej-nyak, Állcsont, Laser és Helyreállító Plasztikai Sebészeti Osztály,  
<sup>2</sup>Sugarterápiás Osztály, <sup>3</sup>Patogenetikai Osztály, Budapest

**Célkitűzés:** A Taxol sugárérzékenyítő hatásának és a sugárkezelést követő műtéti és kemoterápia eredményességének megítélése. **Módszer:** Fázis II vizsgálatban résztvett 26 száj-szájgarat laphámrákos beteg és 30 hagyományosan sugárkezelt beteg követése a sugárkezelés után 17-36 (medián 23) hónapig. A vizsgálat végpontjai: a sugarterápiára adott válasz, a progressziómentes túlélés, a kiegészítő sebészi ill. kemoterápia eredménye (12 műtét, 6 kemoterápia) és az abszolút túlélés. **Eredmények:** A sugárkezelés hatására 73,3%-ban (41/56) teljes vagy parciális remisszió alakult ki, a progressziómentes túlélés medián 10 hónap (0-33 hó), az abszolút túlélés 14 (4-33) hónap, mely nem különbözött a Taxollal érzékenyített, ill. anélkül kezelt betegekben ( $p=0,6$ ). Szignifikánsan befolyásolta a túlélést a daganat stádiuma ( $p<0,005$ ) és a sugarterápiára adott válasz ( $p<0,0005$ ). 18 kiegészítő kezelésben részesült betegből 7 (38,9%) tumormentes (medián túlélés 21 hó), 6 (35%) él tumorral (medián túlélés 20,5 hó), 5 (26,1%) meghalt (medián túlélés 18 hó). A csak sugárkezelt (Taxollal vagy anélkül) betegek közül 12 (31,6%) tumormentes (medián túlélés 20 hó), 2 (5,3%) él tumorral, 24 (63,2%) meghalt (medián túlélésük 15 hó). **Következtetés:** A túlélést szignifikánsan befolyásolta a daganat stádiuma, a sugarterápiára adott válasz és a primer sugárkezelést követően alkalmazott műtéti, ill. kemoterápiás kezelés. A Taxol sugárérzékenyítő hatása eredményeinkkel egyelőre nem bizonyítható, túlélési görbék elemzése alapján azonban várható, hogy a hosszú távú túlélésben mutatkozhat majd előnyös hatása. *Magyar Onkológia 45:207-244, 2001*

**Aim of the study:** To determine the effect of radiosensitization with Taxol and multimodality treatments on the survival of advanced oral and oropharyngeal cancer. **Patients, methods:** 56 patients with St. III-IV oral or oropharyngeal cancer were treated with external beam radiotherapy; 26 of them were sensitized by low-dose paxlitaxel and 30 were irradiated traditionally. The median follow up was 23 months (17-36). **Endpoints of the study were:** response to radiotherapy, progression-free and overall survival and the results of surgery and chemotherapy following radiation. **Results:** 73.3% (41/56) of treatments resulted in CR or PR with median 10 months (0-33) progression-free and 14 months (4-33) overall survival. There was no significant difference between the radiosensitized and traditional radiotherapy group ( $p=0.6$ ). The survival was significantly influenced by the stage of tumor and the response to primary radiotherapy. Seven (38.9%) of 16 patients treated also by either surgery or chemotherapy for recurrent or residual disease are free of cancer, 6 (35%) alive with tumor and 5 (26.1%) died with median survivals of 21, 20.5 and 18 months, respectively. Those treated only with radiotherapy with or without sensitization are free of cancer in 31.6%, alive with cancer 5.3%, died 63.2%. **Conclusion:** There were significant correlation between tumor stage, response to radiotherapy and combined modality treatment, and survival. The radiosensitizing effect of Taxol was not obvious so far, it may be apparent in the future by analyzing the long term survival data. *Remenár É, Lövey J, Koroncay K, Csuka O, Németh Gy. Combined modality treatment of locally advanced oral and oropharyngeal cancer following primary radiotherapy with and without taxol radiosensitization. Hungarian Oncology 45:207-244, 2001*

Közlésre érkezett: 2001. február 20.  
Elfogadva: 2001. május 20.

Levelezési cím: Dr. Remenár Éva, Országos Onkológiai Intézet, 1122. Budapest, Ráth György u. 7-9.  
Tel: 224-8600, Fax: 224-8620, e-mail: reva@oncol.hu



## Bevezetés

Az előrehaladott fej-nyaki laphámrákok modern szemléletű, komplex kezelésének gyakran első lépése a funkció- és szervmegtartás érdekében a sugárterápia. Az így elért teljes ill. részleges remisszió mértéke emelhető a sugárérzékenységet fokozó gyógyszerek egyidejű adásával (2, 3, 4, 6, 9, 12, 13). A sugárkezelést követően további műtéti vagy kemoterápiás kezelésre van lehetőség, amely a reziduális ill. recidív tumorok eltávolítását célozza (1-3, 5, 6, 8, 14-17). Kis dózisú Taxol adagolása mellett szövettenyészetek fokozott sugárérzékenységet mutattak (7, 10). Ez volt az alapja annak, hogy klinikai fázis II. vizsgálatot indítsunk a kérdés tanulmányozására 26 beteg bevonásával. Ennek eredményei közlés alatt vannak (11). A kezelést követően valamennyi beteget, továbbá az azonos időintervallumban hagyományos módon kezelt, korban, nemből, tumoros stádiumban hasonló 30 beteget ugyanazon szakemberekből álló munkacsoport (sebész, radioterapeuta) ellenőrizte azonos algoritmus szerint, ők indikálták és végezték reziduális vagy recidív tumor esetén a kiegészítő műtéti vagy gyógyszeres kezeléseket is. Jelen munkánkban a vizsgálatban résztvevő betegek túlélésének jellemzőit mutatjuk be, különös tekintettel a kiegészítő kezelésre gyakorolt hatására, szövdményeire.

## Beteganyag és módszer

56 száj- vagy szájgaratrákos beteg (AJCC stádium III-IV.) részesült primer sugárkezelésben az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán. Közülük 26-an előzetesen mind az OGYI, mind a megfelelő etikai bizottságok által engedélyezett protokoll szerint heti 3 alkalommal a sugárkezelés egész ideje alatt 2 mg/m<sup>2</sup> dózisban Taxol (Bristol-Myers Squibb, Princeton N.J.) infúziót kaptak 1 órával a sugárkezelés előtt sugárérzékenyítés céljából. Az eljárás részletes ismertetése Lövey és munkatársai munkájában olvasható (11). Ugyanabban az időperiódusban 30 további beteg sugárérzékenyítés nélkül részesült sugárkezelésben. Valamennyi (56) esetben a sugárkezelés a hagyományos módon, napi 2 Gy frakciókban történt, összesen 66-70 Gy dózissal, 46 Gy után gerincvédelemmel.

A terápiás választ a WHO kritériumai szerint teljesként (CR), részlegesként (PR) változás nélkül (SD) és progresszióként (PD) értékeltük (11). A betegek követése kéthavonta fizikális vizsgálat és hathavonta az eredetileg alkalmazott képalakító módszerrel történt.

Kiegészítő kezelést elektíven nem, csak reziduális vagy recidív tumor megjelenésekor alkalmaztunk. Amennyiben a tumor reszekálabilis volt, és a beteg általános állapota megengedte, a sebészi eltávolítást részesítettük előnyben szükség szerint rekonstrukciós módszerrel kiegészítve (12 beteg). Amennyiben műtéti kezelésre nem volt lehetőség, a betegek 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatin és ötnapos folyamatos infúzióban napi 1000 mg/m<sup>2</sup> 5FU kezelést kaptak 3 hetenként ismételt, átlagosan 4 ciklusban (6 beteg). Ezen kívül 4 olyan beteg is részesült ke-

moterápiában, akiket előzetesen megoperáltunk, és átmeneti tumormentesség után ismét recidivált a tumoruk.

A statisztikai számításokat BMDP statisztikai programcsomaggal végeztük, a túlélés valószínűségét a sugárkezelés kezdetétől számítva Kaplan-Meyer-módszerrel számoltuk ki.

## Eredmények

A sugárterápiára adott válasz az 1. táblázatban látható: komplett remisszió volt 42,9%-ban (24/56), ezen belül nagyobb számban voltak a Taxol nélkül kezelt esetek: 53,3% (16/30), mint az érzékenyítettek: 30,8% (8/26). PR volt az eredmény 30,4%-ban (17/56), itt a különbség kisebb volt a két csoport között.

A 2. táblázatban feltüntetett túlélés adatai is hasonlóak a két csoportban mind a progressziómentes, mind az általános túlélés vonatkozásában. A Kaplan-Meyer-analízis sem jelez szignifikáns különbséget (1. ábra).

A 2. ábra a sugárterápiára adott válasz és a túlélés összefüggését mutatja: mind a teljes, mind a részleges remisszió mértéke statisztikailag szignifikánsan összefügg a túléléssel ( $p < 0,005$ ).

A daganat kezelés előtti stádiuma is szignifikáns ( $p < 0,005$ ) prognosztikus tényezőnek bizonyult (3. ábra).

A sugárkezelés befejezése után a rendszeres ellenőrzést végző munkacsoport összesen 18 betegnél indikált kiegészítő műtéti vagy gyógyszeres kezelést reziduális vagy recidív tumor miatt (3. táblázat). A kiegészítő kezelés egy kivétellel olyan betegknél jött szóba, akik daganata a sugárkezelés hatására teljes vagy részleges remisszióba került. A 4. táblázat adatai mutatják, hogy e betegek progressziómentes túlélése (12 hónap) nem különbözött a csak sugárkezelésben részesült, teljes vagy részleges remissziót mutató tumorosokétól (13 hónap), viszont az abszolút túlélésben lényeges különbség mutatkozott a kiegészítő keze-

1. táblázat. A sugárterápiára adott válasz

	Taxol+Sugár (26 beteg)	Sugár (30 beteg)	Összes (56 beteg)
CR	8 (30,8%)	16 (53,3%)	24 (42,9%)
PR	9 (34,6%)	8 (26,7%)	17 (30,4%)
SD	3 (11,5%)	2 (6,7%)	5 (8,9%)
PD	6 (23,1%)	4 (13,3%)	10 (17,8%)

CR: komplett remisszió, PR: parciális remisszió, SD: változatlan állapot  
PD: progresszió

2. táblázat. A túlélés medián értékei

	Taxol+Sugár (26 beteg)	Sugár (30 beteg)	Összes (56 beteg)
Progressziómentes túlélés (hó)	10 hónap (0-33)	11 hónap (0-31)	10 hónap (0-33)
Abszolút túlélés (hó)	14 hónap (5-33)	14 hónap (4-31)	14 hónap (4-33)

lésben részesültek javára (15, illetve 21 hónap). Kaplan-Meyer-analízissel ez a különbség közel szignifikáns:  $p=0,057$  (4. ábra).

Teljes remisszió esetén további kezelést csak akkor alkalmaztunk, ha a követés során lokoregionális recidíva jelent meg. Összesen 7 ilyen betegünk volt, közülük négyen műtéti és egy esetben kiegészítő kemoterápia után élnek, tumormentesek, egy beteg a progressziót követően 18 hónapja él tumorral, ketten a sugárkezelést követő műtét után 15 ill. 12 hónappal lokoregionális recidíva miatt meghaltak.

A részleges remisszióba került 17 beteg közül 10 esetben döntöttünk további kezelés mellett a tumor nagyságától, elhelyezkedésétől és a beteg általános állapotától függően. 4 esetben radikális műtétet végeztünk, ezen belül 2 esetben szabadlebensrekonstrukciót is, 6 esetben pedig kemoterápiás kezelés

történt. A 10 beteg közül jelenleg 3 tumormentes, ketten a tumor sebészi eltávolítása után, egy beteg pedig műtét nélkül alkalmazott kemoterápiát követően. Él tumorral egy radikális műtéten átesett és három kemoterápiával kezelt beteg, meghalt egy műtött és egy kemoterápiában részesült beteg; egy kivételével valamennyien közel egy évvel túléltek a tumoros progresszió miatt elkezdett kezelést.

Egy olyan betegünk volt, akinél megpróbálkoztunk a kiegészítő kezeléssel annak ellenére, hogy a sugárkezelés mellett progrediált a tumora: radikális nyaki blokkdisszekció, majd kemoterápia után a nyak tumormentes maradt, de a primer tumor progressziója miatt elvesztettük a beteget.

Az összesen 12 betegnél alkalmazott műtétek során két komolyabb szövődményünk volt: egy posztoperatív varratelégtelenség és szövet-

3. táblázat. A kiegészítő kezelésben részesült betegek adatai

Beteg	Kor	Nem	Kezelés	Prog. mentes (hónap)	Absz. túlélés (hónap)	ST	Kiindulás	Sug. válasz	Állapot	Kiegészítő kezelés	Szövőd-mény
1.	50	Ffi	S	10	18	III	szájfenék	CR	É	L	-
2.	63	Ffi	S	12	23	III	nyelv	CR	É	nyrez	-
3.	51	Ffi	S	5	21	III	nyelv	CR	É	nyrez	-
4.	73	Nő	S	26	26	III	nyelv	PR	É	nyrez	Posztop. vérzés
5.	53	Ffi	S	6	14	III	nyelvgyök	CR	É	RND+chth	-
6.	46	Ffi	T+S	17	17	III	bucca	PR	É	buccarez	-
7.	47	Ffi	T+S	12	23	III	gingiva	PR	É	chth	-
8.	38	Nő	T+S	7	25	III	tonsilla	CR	ÉT	L+RND+chth	anaemia, hrpenia
9.	54	Ffi	T+S	7	26	III	nyelvgyök	PR	ÉT	nygyrez+RND+szi+chth	-
10.	48	Ffi	S	14	16	III	nyelv	PR	ÉT	chth	-
11.	55	Nő	T+S	12	25	III	gingiva	PR	ÉT	chth	anaemia, neuropathia
12.	53	Ffi	S	13	14	IV	gingiva	PR	ÉT	chth	-
13.	52	Ffi	S	4	15	IV	nyelvgyök	PR	ÉT	chth	anaemia
14.	44	Ffi	S	13	28	III	lágyszájpad	CR	H	L	-
15.	47	Ffi	S	12	14	III	nyelvgyök	CR	H	nygyrez+RND+szi	-
16.	49	Ffi	S	6	18	III	nyelvgyök	PR	H	nygyrez+RND+szi+chth	osteoradio-necrosis
17.	53	Nő	S	12	23	III	nyelvgyök	PR	H	chth	anaemia, neuropathia
18.	47	Nő	T+S	0	12	III	hgfal	PD	H	RND+chth	anaemia

Rövidítések: S: sugárkezelés, T+S: Taxolal érzékenyített sugárkezelés; hgfal: hátsó garatfal; Sug. válasz: a sugárterápiára adott válasz; É:él, tumormentes, ÉT: él tumorral, H: meghalt; L:CO<sup>2</sup> laser-kimetszés, nyrez: nyelvreszekció, nygyrez:nyelvgyökreszekció, RND: radikális nyaki blokkdisszekció, szi: szabadlebensrekonstrukció, chth: kemoterápia; Szövődmény: thrpenia: thrombocytopenia

4. táblázat. A komplett és parciális remisszióba került betegek túlélése.

	Sugár+kiegészítő kezelés (17 beteg)	Sugárkezelés (23 beteg)
Progressziómentes túlélés (hó)	12 hónap (4-33)	13 hónap (4-31)
Abszolút túlélés (hó)	21 hónap (13-33)	15 hónap (7-33)

elhalás miatt kialakult vérzés, és egy részleges csontnekrózis mandibularereszekciót követően. Ez utóbbi esetben a szabadlebensnyel pótolta szájüregi lágyrészek gyógyulása zavartalan volt, és a nekrotizált csontrészek eltávolítása után helyi forogott bőrlebensnyel fedve a csontvégeket, a külső felszínen is végleges sebgyógyulást értünk el.

Mind a CO<sub>2</sub>-laserrel, mind a hagyományos kimetszéssel eltávolított daganatok után ill. a nyaki blokkdisszekciókat követően zavartalan sebgyógyulást észleltünk.

A kemoterápiában részesült betegek közül ötnök alakult ki olyan súlyos vérképzőszervi mellékhatása, elsősorban anaemia, hogy kórházi kezelés, és vérszítmények adása vált szükségessé, ezzel állapotuk rendeződött. Halálos szövődményünk nem volt.

## Megbeszélés

Az előrehaladott fej-nyaki rákok kezelésének szerezni eredményei arra sarkallják az onkológusokat, hogy mindig újabb, hatásosabbnak remélt kezelési módokkal próbáljanak javítani a betegek minőségi túlélésén. Nyilvánvaló, hogy ez csak kombinált kezeléseket valamely formájától várható. Az utóbbi években a kemo-radioterápia ígért áttörést, ezért számos vizsgálat történik a sugárkezelés különböző gyógyszerekkel való kombinálására, ill. kisdózisú gyógyszer sugárérzékenyítőként való alkalmazására (2, 4, 6, 7, 10-13).

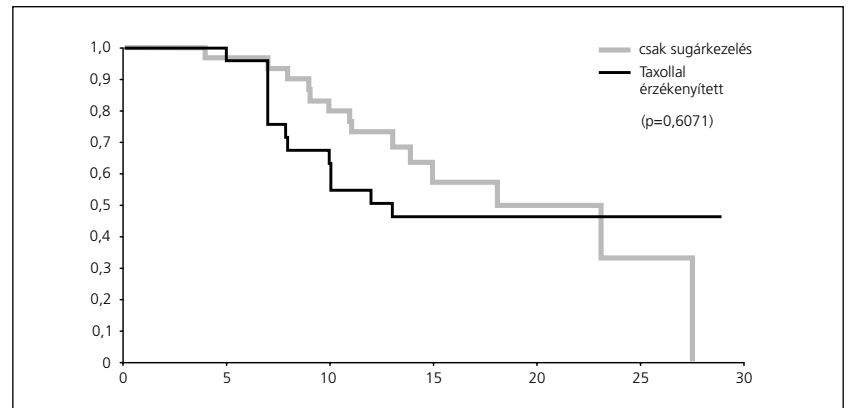
Emellett azonban a sugárkezelést követő egyéb kezelési lehetőségek, elsősorban a sebészi beavatkozások rutinszerű, tervezett indikációs területe is bővül. Számos centrumból számlálnak be javuló túlélésről a sugár-, ill. kemo-radioterápiát követő sebészi kezelés, elsősorban nyaki blokkdisszekció hatására (2, 3, 14, 15). Mind a kíméletes sugárkezelési technikák, mind a sebészi lehetőségek kiterjedése, az érnyeles és szabadlebensy-rekonstrukciók rutinná válása, és a mikrocirkuláció javításának gyógyszeres lehetősége hozzájárultak ahhoz, hogy sugárkezelés után nem lépnek fel olyan súlyos sebészi szövődmények, amelyek kontraindikálnák a sugárkezelést követő, akár radikális műtétek elvégzését. Egyes szerzők a nyaki áttét sugárkezelése után akkor is javasolják a blokkdisszekció elvégzését, ha a kezelés hatására a nyakon nem mutatható ki reziduális kóros csomó, mondván, hogy egyelőre nincs biztos diagnosztikus módszer a mikrometasztázisok kizárására, és kisebb kockázata van az elektív disszekciónak, mint annak, hogy az esetleges mikrometasztázist ne távolítsuk el (6, 14, 16, 17). Saját anyagunkban két komolyabb, a radioterápia rovására írható sebészi szövődményünk volt, a vérzés átmeneti tamponbehelyezéssel, az oszteoradionekrózis helyi lebesnyplasztikát követően gyógyult. Nem volt szövődményünk sem a blokkdisszekciók, sem a CO<sub>2</sub>-laserrel végzett tumoreltávolítások után.

Általában akkor érhető el tartós terápiás eredmény a sebészi kezeléssel, ha a sugárkezelés hatására teljes vagy részleges remisszió mutatkozott (1, 9). Eseteinkben műtét egy kivételével olyan betegeknél történt, akik a sugárterápiára teljes vagy részleges remisszióba kerültek. Nem mutatkozott viszont lényeges különbség a tumormentes túlélésben aszerint, hogy az eredeti sugárterápiás válasz teljes vagy részleges remisszió volt-e. A sugárkezelést követően sebészi kezelésben részesült 12 betegünk közül 6 él, tumormentes (4 CR és 2 PR), ketten (1 CR és 1 PR) élnek tumorral 18 ill. 19 hó-

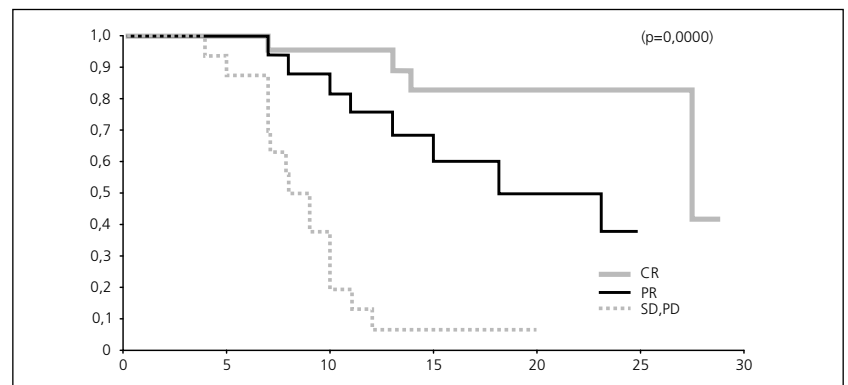
nappal a műtét után és négyen (2CR, 1 PR, 1 PD) meghaltak 15, 14, és 12-12 hónappal a műtét után.

Kiegészítő kemoterápiát összesen 11 esetben végeztünk, 6 betegnél egyetlen kiegészítő kezelésként, 5 betegnél pedig műtét után. Tumormentes

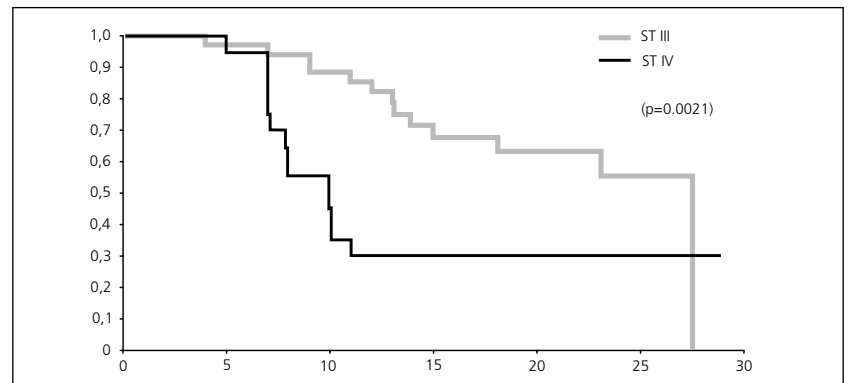
1. ábra. A sugárérzékenyítés hatása a túlélésre



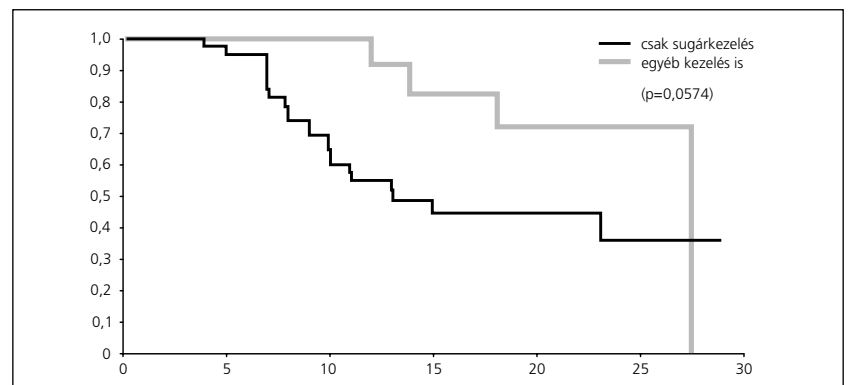
2. ábra. A sugárterápiás válasz és a túlélés



3. ábra. A daganatos stádium és a túlélés



4. ábra. A kiegészítő kezeléseket hatása a túlélésre



állapotot kizárólag kemoterápiával egy reziduális tumoros betegnél tudtunk elérni, de a túlélés medián 11 hónappal (2-13) meghosszabbodott a progresszió után. Eredményeink és más szerzők véleménye alapján is tehát inkább várható tartós tumormentesség sebészi kezelés, mint kemoterápia hatására (1, 2, 3, 8).

A Taxol sugárérzékenyítő hatása eredményeinkkel egyelőre nem bizonyítható. A túlélési görbék elemzése alapján azonban várható, hogy a hosszú távú túlélésben mutatkozhat majd előnyös hatása.

Előrehaladott fej-nyaki daganatok komplex kezelésével elért eredményeink elemzése igazolja azt, hogy hosszabb tumormentes és általános túlélést lehet elérni a sugárkezelést követően szükség szerint alkalmazott egyéb terápiás módszerekkel. Amennyiben lehetséges, a sebészi eltávolítás részesítendő előnyben, de a kemoterápia is elfogadható életminőség mellett jelentősen javíthatja a túlélést. A sikertelen esetek száma azonban még mindig azt jelzi, hogy további vizsgálatok szükségesek mind az egyes kezelések hatékonyságának fokozására, mind a különféle kezelési módszerek optimális sorrendjének és időzítésének meghatározására.

Az OMFB 0164/98-as számú pályázat támogatásával készült munka.

#### Irodalom

- Adham M, Baulieux J, Mornex F, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 89:946-954, 2000
- Ahmed KA, Robbins KT, Wong F, Salazar JE. Efficacy of concomitant chemoradiation and surgical salvage for N3 nodal disease associated with upper aerodigestive tract carcinoma. *Laryngoscope* 110:1789-1793, 2000
- Clayman GL, Johnson CJ 2nd, Morrison W, et al. The role of neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with advanced nodal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127:135-139, 2001
- Eckardt A, Wildfang I, Karstens JH. Simultane Radiochemotherapie mit Taxol/Carboplatin bei fortgeschrittenen operablen Kopf-Hals-Tumoren. *Strahlenther Onkol* 175:11-13, 1999
- Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 55-63, 2001
- Giralt JL, Gonzalez J, delCampo JM, et al. Preoperative induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 89:939-945, 2000
- Ingram ML, Redpath JL. Subadditive interaction of radiation and taxol in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:1139-1144, 1997
- Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Squamous cell carcinoma of the oropharynx - an analysis of treatment results in 289 consecutive patients. *Acta Oncol* 39:985-994, 2000
- Kirita T, Shimooka H, Yamanaka Y, et al. Prognostic value of response to preoperative chemoradiotherapy and residual tumor grades in tongue carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91:293-300, 2001
- Leonard CE, Chan DC, Chou TC, et al. Paclitaxel enhances in vitro radiosensitivity of squamous carcinoma cell lines of the head and neck. *Cancer Res* 56:5198-5204, 1996
- Lövey J, Koroncay K, Remenár É, és mtsai. Alacsony dózisu Taxol-s sugárérzékenyítés helyileg előrehaladott fej-nyaki daganatokban. *Magyar Onkológia, Lásd ugyanezen kötetben*
- Mantovani G, Maccio A, Massa E, et al. Phase II study of induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer: clinical outcome, toxicity and organ/function preservation. *Int J Oncol* 16:1227-1233, 2000
- Milross CG, Mason KA, Hunter NR, et al. Enhanced radioreponse of paclitaxel-sensitive and resistant tumors in vivo. *Eur J Cancer* 33: 1299-1308, 1997
- Newkirk KA, Cullen KJ, Harter KW, et al. Planned neck dissection for advanced primary head and neck malignancy treated with organ preservation therapy: disease control and survival outcomes. *Head Neck* 23:73-79, 2001
- Pericot J, Escriba JM, Valdes A, et al. Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Craniomaxillofac Surg* 28:49-55, 2000
- Stenson KM, Haraf DJ, Pelzer H, et al. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy: the feasibility of selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:950-956, 2000
- Wang SJ, Wang MB, Yip H, Calcaterra TC. Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases. *Laryngoscope* 110:1794-1797, 2000