



Title	咽頭癌、喉頭癌
Author(s)	茶谷, 正史
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(4), p. 126-131
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15466">https://hdl.handle.net/11094/15466</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 咽頭癌, 喉頭癌

茶谷 正史

大阪労災病院放射線科

**Current Status of Radiation Therapy  
—Evidence-based Medicine (EBM) of Radiation Therapy—**

**Radiotherapy for Pharyngeal  
and Laryngeal Cancer**

Masashi Chatani

Radiation therapy is the first choice of treatment for early pharyngeal and laryngeal cancers, especially those of the glottic larynx and nasopharynx. For advanced lesions without distant metastasis, more intensive treatments, i.e., chemoradiotherapy, multiple fractions per day, and conformal radiotherapy are introduced to improve local control and survival.

However, the level of evidence-based medicine is different for each treatment modality. In this review, recent reports of radiotherapy for pharyngeal and laryngeal cancer are introduced from the point of view of the evidence level.

Research Code No.: 603

**Key words:** EBM, Radiotherapy, Pharynx cancer, Larynx cancer

Received Dec. 25, 2001

Department of radiology, Osaka Rosai Hospital

本論文は、日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し、執筆依頼した。

別刷請求先  
〒591-8025 堺市長曾根町1179-3  
大阪労災病院放射線科  
茶谷 正史

### はじめに

咽頭, 喉頭に対する治療は予後や局所制御だけでなく, その機能温存が嚥下や発声などの日常生活に密接にかかわっているため高いQOLの実現が期待されている。頭頸部癌の放射線治療の現状についてはすでに本誌に報告されている<sup>1)</sup>。本稿では, EBMのLevels of evidence(Table 1)の観点から咽頭, 喉頭癌の放射線治療につき概説する。

### 各 論

#### 1. 上咽頭癌

UICC(1997年)分類のI-IVB期症例では放射線治療が標準的治療である。しかし, II期症例では化学放射線療法も有効との報告がみられる<sup>3)</sup> [Level of evidence: 3iiiA]。また III・IVA-B期症例に対しては, CDDPを中心とした多剤化学療法と放射線治療との併用療法も標準的治療とされている。このうち化学療法を放射線治療に先行して行うneoadjuvant chemotherapyはAOCOA study<sup>4)</sup>, Maら<sup>5)</sup>, INCSC study<sup>6)</sup>の検討では放射線治療単独群に比べて生存率の有意の改善は得られなかった[1iiDi]。しかし, 放射線治療と化学療法を同時期に併用するconcurrent chemoradiotherapyはIntergroup study<sup>7)</sup>で放射線治療単独群に比べて有意に良好であった[1iiA, D](Table 2)。ただし, 同時併用群は強い急性合併症(粘膜炎, 白血球減少)を伴うため, 治療の適応には年齢, 全身状態などを考慮する必要がある。一方, 小線源治療は残存腫瘍に対する追加照射に用いられてきたが, 最近, 定位放射線照射法やIntensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)の有効性が検討されている。

#### 2. 中咽頭癌

I・II期(T1-2N0)症例では放射線治療単独, III・IVA-B期(T3-4, N<sup>+</sup>)症例では手術+術後照射が一般的な治療方針である。ただし, 原発部位, 進行状況, 患者の病態により予後やQOLが大きく異なるため治療の個別化が必要である。N<sup>+</sup>症例でも原発巣が早期(T1-2)の症例では頸部リンパ節の郭清と原発巣への根治照射を行い, 機能温存を計る試

みも行われており、特に扁桃原発の腫瘍は放射線感受性が良好である<sup>8)</sup>[3iiiD]。また、一部の施設では舌根、口蓋弓、口蓋垂の腫瘍に密封小線源治療や組織内照射が試みられている<sup>9)</sup>[3iiiA-D]。しかし、手術侵襲の比較的少ない早期の口蓋弓、軟口蓋下面、口蓋垂では口内法による外科治療を選択されることがある。一方、手術非適応例や進行症例を対象に多分割照射や化学放射線療法の第3相試験が積極的に試みられている(Tables 3~7)。Pignonら<sup>37)</sup>の比較試験に関するメタアナリシスではadjuvant, neoadjuvant chemotherapyと放射線治療の併用では差は得られていないが、concurrent chemoradiotherapyでは予後の改善が報告されている[2A]。

### 3. 下咽頭癌

隆起型のI期(T1N0)症例では放射線治療が選択されるが、潰瘍型のI期症例やII-IVB期症例では手術+術後照

Table 1 Strength of study design and end points (ranked in descending order of strength)<sup>2)</sup>

Study design	
1.	Randomized controlled clinical trial (s)
i)	Double-blinded
ii)	Nonblinded (allocation schema or treatment delivery)
2.	Nonrandomized controlled clinical trial (s)
3.	Case series
i)	Population-based, consecutive series
ii)	Consecutive cases (not population-based)
iii)	Nonconsecutive cases
End points	
A.	Total mortality
B.	Cause-specific mortality
C.	Carefully assessed quality of life
D.	Indirect surrogates
i)	Disease-free survival
ii)	Progression-free survival
iii)	Tumor response rate

Table 2 Phase III trial of radiotherapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal cancer

Reference (year)	No. of case	Tx.		Disease-free survival			Overall survival		
		CT	RT (Gy)	(%)	p-value	(%)	p-value		
Ma J et al*	228	BFC	68-72	5-yr	59	0.05	5-yr	63	0.11
(2001) <sup>5)</sup>	228	—	68-72		49			56	
AOCOA*	167	CE	71	3-yr	48	0.45	3-yr	78	0.57
(1998) <sup>4)</sup>	167	—	71		42			71	
Intergroup#	78	FC	70	3-yr	69	<0.001	3-yr	78	<0.005
(1998) <sup>7)</sup>	69	—	70		24			47	
INCSG*	171	BEC	65-70	5-yr	39	<0.01	5-yr	42	NS
(1996) <sup>6)</sup>	168	—	65-70		30			40	

INCSG: International Nasopharynx Cancer Study Group, AOCOA: Asian-Oceanian Clinical Oncology Association,

\*: Neoadjuvant chemotherapy, #: Concomitant chemoradiotherapy, BEC: bleomycin, epirubicin, cisplatin,

FC: fluorouracil, cisplatin, CE: cisplatin, epirubicin, BFC: Bleomycin, fluorouracil, cisplatin.

Table 3 Phase III trial of hyperfractionation for head and neck cancer

Reference (year)	No. of case	RT			Local control			Overall (%)	Survival (%)
		(Gy/fx)	Fx.	(Gy)	(%)		p-value		
RTOG 9003 (2000) <sup>10)</sup>	268	1.8/1.5	2C	72	2-yr	54.5	0.05	2-yr	50.9
	274	1.6	2S	67.2		47.5	0.55		46.2
	263	1.2	2	81.6		54.4	0.045		54.5
	268	2.0	1	70		46			46.1
EORTC22791 (1992) <sup>11)*</sup>	166	1.15	2	80.5	5-yr	59	0.02	#5-yr	40
	159	2.0	1	70		40			30
Pinto (1991) <sup>12)*</sup>	50	1.1	2	70.4	3.5-yr	84	0.02	#3.5-yr	27
	48	2.0	1	66		64			8
Sanchiz (1990) <sup>13)</sup>	282	1.1	2	70.4		NR		5-yr	58
	277	2.0	1	60		NR			21
Datta (1989) <sup>14)</sup>	91	1.2	2	79.2	2-yr	63	<0.02		NR
	85	2.0	1	66		33			NR
Marcial (1987) <sup>15)</sup>	94	1.2	2	60	2-yr	30	NS	2-yr	30
	93	1.8-2	1	66-73.8		29			NS

C: Concomitant boost, S: Split, \*: oropharyngeal carcinoma only, #: Actuarial survival, NR: not reported, NS: not significant

Table 4 Phase II/III trial of accelerated hyperfractionation for head and neck cancer

Reference (year)	No. of case	RT			Local control			Overall (%)	Survival p-value
		(Gy/fx)	Fx.	(Gy)	(%)	p-value			
TROG (2001) <sup>16)</sup>	172	1.8	2	59.4	5-yr	52	0.3	#5-yr	41 0.323
	171	2	1	70		47			35
RTOG 9003 (2000) <sup>10)</sup>	268	1.8/1.5	2C	72	2-yr	54.5	0.05	2-yr	50.9 0.054
	274	1.6	2S	67.2		47.5	0.55		46.2 0.26
EORTC22851 (1997) <sup>17)</sup>	263	1.2	2	81.6		54.4	0.045		54.5 0.067
	268	2.0	1	70		46.0			46.1
Jackson (1997) <sup>18)</sup>	257	1.6	3	72	5-yr	59	0.02	5-yr	27 NS
	255	1.8-2	1	70		46			25
Dische (1997) <sup>19)</sup>	41	2.0	2	66	3-yr	49.1	NS	#3-yr	59.4 NS
	41	2.0	1	66		44.3			56.8
Schmidt-U. (1991) <sup>20)</sup>	552	1.5	3	54	3-yr	46	NS	3-yr	52 NS
	366	2.0	1	66		46			52
EORTC22811 (1986) <sup>21)</sup>	32*	1.8	2	72	3-yr	67	0.03	3-yr	60 0.05
	30*	1.8	1	72		40			46
EORTC22811 (1986) <sup>21)</sup>	149	1.6	3	67.2-72	3-yr	31		3-yr	34
	159**	1.6	3	67.2-72		40	NS		29 NS
	159	1.7-2.0	1	70-75		32			29

C: concomitant boost, S: split, \*: phase II, \*\*: misonidazole (+), #: disease-free survival, NS: not significant

Table 5 Phase III trial of radiotherapy with or without induction chemotherapy for head and neck cancer

Reference (year)	No. of case	Tx.		Survival				Overall (%)	p-value		
		CT	RT (Gy)	Disease-free							
				(%)	p-value						
Domenga* (2000) <sup>22)</sup>	157	PF	50-70	5-yr	51	0.11	5-yr	41	0.03		
Lewin (1997) <sup>23)</sup>	161	—	50-70		40			38			
INCSG# (1996) <sup>6)</sup>	233	PF	64-70	NR			5-yr	27	0.59		
	228	—	64-70	NR				25			
Martin (1990) <sup>24)</sup>	171	BEC	65-70	5-yr	46	NS	3-yr	39	<0.01		
	168	—	65-70		40			30			
Martin (1990) <sup>24)</sup>	38	PF	55-70	1-yr	73	0.25	NR				
	37	—	55-70		61		NR				

\*: Oropharynx carcinoma only, #: Nasopharynx carcinoma only, PF: cisplatin, fluorouracil, BEC: bleomycin, epirubicin, cisplatin, NR: not reported; NS: not significant

射が一般的な治療方針である。一部の施設ではN<sup>+</sup>症例でも原発巣が早期(T1-2)の症例では頸部リンパ節郭清と原発巣への根治照射により機能温存を計る試みが行われている<sup>38)</sup> [3iiiA, C]. 最近, II-IV期症例に対してNeoadjuvant chemotherapyと放射線治療により外科治療に比べ機能温存と予後の改善が報告されている<sup>39), 40)</sup> [1iiA, C].

#### 4. 喉頭癌

I・II期(T1-2N0)症例では放射線治療単独, III・IV期(T3-4/N<sup>+</sup>)症例では手術(+ 術後照射)が一般的な治療方針である。I期症例に対してレーザー治療や喉頭部分摘出術を試みる施設もあるが、放射線治療に比べて音声の質は劣る。T1-2N0症例は通常分割照射が行われるが、最近、T2-3N0症例に対して多分割照射が試みられ局所制御率の向上が報告されている<sup>41)</sup> [3iiiD]. 現在、RTOG9512ではT2N0症例に対

する多分割照射の有効性を検討する第3相試験が進められている。

#### トピックス

##### 多分割照射法(Multiple fraction per day)

過分割照射(Hyperfractionation)は通常分割照射に比べて1回線量を少なくし(1.1~1.2 Gy), 1日2~3回照射し治療期間を変えずに総線量を増やす照射法である。しかし、局所制御率の向上は得られるが生存率に寄与したとするエビデンスは少ない。EORTC22791<sup>11)</sup>でのII-IV期の中咽頭癌に対する第3相試験では局所制御率で過分割照射群が優れていたが、生存率には有意の改善は認めなかった[1iiD]. 正常組織の急性反応は過分割照射群で有意に高率に認められたが90%以上の症例で治療が完遂できており、晚期障害は平

Table 6 Phase III trial of radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for head and neck cancer

Reference (year)	No. of case	Tx.		Local control		Overall survival			
		CT	RT (Gy)	(%)	p-value	(%)	p-value		
Adelstein (2000) <sup>25)</sup>	50	PF	66-72	5-yr	77	<0.001	5-yr	50	0.55
	50	-	66-72		45			48	
Calais (1999) <sup>26)</sup>	109	CaF	70	3-yr	66	0.04	3-yr	51	0.02
	113	-	70		42			31	
Zakotnik (1998) <sup>27)</sup>	32	BMMC	66-70		NR		4-yr	26	0.08
	32	-	66-70		NR			7	
Haffty (1997) <sup>28)</sup>	91	MMC	68	5-yr	76	0.003	5-yr	48	NS
	104	-	68		51			42	
Jeremic (1997) <sup>29)</sup>	53	Cis-P	70	5-yr	51	0.018	5-yr	32	0.011
	53	CBDCA	70		48	0.04		29	0.019
	53	-	70		27			15	

CaF: carboplatin, 5-fluorouracil, BMMC: bleomycin, mitomycin C, PF: Cisplatin, 5-fluorouracil, MMC: mitomycin C, NS: not significant, Cis-P: cisplatin, CBDCA: carboplatin, NR: not reported

Table 7 Phase III trial of accelerated or hyperfractionated radiotherapy and concurrent chemotherapy for head and neck cancer

Reference (year)	No. of case	Tx.		Local control		Overall survival			
		CT	RT (Gy/fx)	(%)	p-value	(%)	p-value		
Staar (2001) <sup>32)</sup>	113	CF	69.6/41	2-yr	51	0.14	2-yr	48	0.11
	127	-	69.6/41		45			39	
Jeremic (2000) <sup>33)</sup>	65	P	77/70	5-yr	50	0.041	5-yr	46	0.0075
	65	-	77/70		36			25	
Dobrowsky (2000) <sup>34)</sup>	80	MMC	55.3/33	2.5-yr	48	<0.05	2.5-yr	41	0.03
	78	-	55.3/33		32			31	
	81	-	70/35		31			24	
Wendt (1998) <sup>35)</sup>	130	PF	70.2/39	3-yr	36	<0.004	3-yr	48	<0.0003
	140	-	70.2/39		17			24	
Brizel (1998) <sup>36)</sup>	56	PF	70/56	3-yr	70	0.01	3-yr	55	0.07
	60	-	74/59		40			34	

CF: Carboplatin, 5-fluorouracil, PF: Cisplatin, 5-fluorouracil, P: Cisplatin, MMC: mitomycin C

均5年の観察期間では両群に差は認めていない。Pintoら<sup>12)</sup>の中咽頭癌に対する第3相試験では局所制御率、生存率とともに過分割照射群が有意に優れていた[1iiA]。しかし、最近のRTOG90-03<sup>10)</sup>の報告では過分割照射群は通常分割照射に比べて有意な局所制御率の改善を認めているが、生存率では差は得られていない[1iiD] (Table 3)。

加速過分割照射法(Accelerated hyperfractionation)は1回線量をやや少なくし(1.5~1.8 Gy), 1日2~3回照射し総線量を変えずに治療期間を短縮する照射法である。正常組織の急性反応が強いため、総線量を減らすContinuous intensive、加速分割照射を照射野の縮小可能な治療期間の終わりに行うConcomitant boost、途中に休止期間をおくSplit courseなどの方法が行われている。しかし、本法も生存率に寄与したとするエビデンスは少ない。EORTC 22851<sup>17)</sup>では進行頭頸部癌に対して加速分割照射群で局所制御率の有意の改善を認めたが、生存率では有意の差は得られなかった。Continuous intensive のDischeら<sup>19)</sup>による

CHARTは1.5 Gy 1日3回、休日も休まず12日間で54 Gyを照射する方法で、原発巣の制御率は有意に良好であったが、頸部リンパ節再発のため生存率に差は得られなかつた[1iiD]。Concomitant boostに関するSchmidt-Ullrichら<sup>20)</sup>の検討では局所制御率、原病生存率は加速分割照射群が有意に良好で[1iiA]、急性障害にも両群間に差はなかった。Split course のEORTC22811<sup>21)</sup>では、局所制御率、生存率で差はなく、長期観察の報告では重篤な晚期の合併症は加速分割照射群で高率であった。RTOG 90-0<sup>39)</sup>ではConcomitant boostでSplit courseや通常分割照射群に比べて有意な局所制御率の改善が認められているが、生存率では差は得られていない[1iiD] (Table 4)。

### 化学放射線療法

Neoadjuvant chemotherapyはCDDPを中心とする多剤併用療法でいくつかの第3相試験が試みられており、上咽頭癌

のINCSG study<sup>7)</sup>[1iiDi], 中咽頭癌のGETTEC study<sup>22)</sup> [1iiA]で有効性が認められている(Table 5)。

Adjuvant chemotherapyは術後照射群でのIntergroup study 0034<sup>30)</sup>で遠隔転移頻度の減少がみられたが、予後の改善は得られていない。最近のBachaudら<sup>31)</sup>のstudyでは局所制御、生存率に有意な改善が報告されている[1iiA]。

Concurrent chemoradiotherapyは、CDDPを用いた多剤併用療法で生存率に寄与したとするエビデンスが報告されつつある。上咽頭癌のIntergroup study<sup>6)</sup>、中咽頭癌のCalaisら<sup>26)</sup>のstudy、上咽頭、中咽頭を含む頭頸部癌のJeremicら<sup>29)</sup>の報告で、それぞれ照射単独群に比べて局所制御率、生存率の有意な改善が報告されている[1iiA, D](Table 6)。

### 多分割照射と化学療法との併用療法

多分割照射を用いたConcurrent chemoradiotherapyは照射単独群と比べて有意な局所制御率、生存率の改善が報告さ

れつつある[1iiA, D](Table 7)。しかし、Dobrowskyら<sup>34)</sup>は化学療法併用群でGrade 3-4の血液毒性を高率(18%)に認めており、Wendtら<sup>35)</sup>も血液毒性、粘膜反応の増大を認めている。頭頸部癌の標準的治療として確立されるかどうかさらに検討が必要であろう。

### おわりに

近年EBMの導入により臨床試験の意義が明らかとなり、より高いレベルのエビデンスが求められるようになった。しかし、その多くは欧米を中心に行われており、アジア、とくにわが国からの報告は少ない。また大部分の臨床試験は厳格な適応条件のもとで行われており、“選ばれた患者さん”的治療であることも銘記しておかなければならない。今後、わが国における高いエビデンスにもとづく標準治療の確立が望まれる。

## 文 献

- 1) 三橋紀夫、秋元哲夫、早川和重、他：頭頸部癌の放射線治療。日本医学会誌 61: 10-16, 2001
- 2) Levels of Evidence: Explanation in Therapeutics Studies (PDQ) Treatment -Health Professionals. [http://cancernet.nci.nih.gov/clnlpdq/evidence/Levels\\_of\\_evidence\\_explanation\\_in\\_therapeutics\\_studies.htm](http://cancernet.nci.nih.gov/clnlpdq/evidence/Levels_of_evidence_explanation_in_therapeutics_studies.htm)
- 3) Cheng SH, Tsai SYC, Yen KL, et al: Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. Journal of Clinical Oncology 18: 2040-2045, 2000
- 4) Chua DTT, Sham JST, Choy D, et al: Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 83: 2270-2283, 1998
- 5) Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al: Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Journal of Clinical Oncology 19: 1350-1357, 2001
- 6) International Nasopharynx Cancer Study Group: Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV(>= N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 35: 463-469, 1996
- 7) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al: Chemotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099. J Clin Oncol 16: 1310-1317, 1998
- 8) Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, et al: Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: A preferred alternative to surgery. Journal of Clinical Oncology 18: 2219-2225, 2000
- 9) Puthawala AA, Syed AM, Eads DL, et al: Limited external beam and interstitial 192 iridium irradiation in the treatment of carcinoma of the base of tongue: a ten year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 14: 839-848, 1988
- 10) Fu KK, Pajak TF, Trott A, et al: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 7-16, 2000
- 11) Horiot JC, Fur RL, N'Guyen T, et al: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 25: 231-241, 1992
- 12) Pinto LHJ, Canary PCV, Araujo CMM, et al: Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in Stages III and IV oropharyngeal carcinoma Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 557-562, 1991
- 13) Sanchiz F, Milla A, Torner J, et al: Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 1347-1350, 1990
- 14) Datta NR, Choudhry AD, Gupta S, et al: Twice a day versus once a day radiation therapy in head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 132(abst), 1989
- 15) Marcial V, Pajak T, Chang C, et al: Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and sinuses, using ra-

- diation therapy as the only planned modality. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 41–47, 1987
- 16) Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, et al: A randomized trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol* 60: 113–122, 2001
  - 17) Horiot JC, Bontemps P, Bogaert W, et al: Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiotherapy Oncol* 44: 111–121, 1997
  - 18) Jackson SM, Weir LM, Tsang VHY, et al: A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy Oncol* 43: 39–46, 1997
  - 19) Dische S, Saunders M, Barrett A, et al: A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy Oncol* 44: 123–136, 1997
  - 20) Schmidt-Ullrich RK, Johnson CR, Wazer DE, et al: Accelerated superfractionated irradiation for advanced carcinoma of the head and neck: concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 563–568, 1991
  - 21) Van den Bogaert W, van der Schueren E, Horiot JC, et al: EORTC Cooperative Group of Radiotherapy: Early results of the EORTC randomized clinical trial on multiple fractions per day (MFD) and misonidazole in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 587–591, 1986
  - 22) Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al: Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. *British J Cancer* 83: 1594–1598, 2000
  - 23) Lewin F, Damber L, Jonsson H, et al: Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized Phase III study. *Radiotherapy and Oncology* 43: 23–28, 1997
  - 24) Martin M, Hazan A, Vergnes L, et al: Randomized study of 5 fluorouracil and cisplatin as neoadjuvant therapy in head and neck cancer: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 973–975, 1990
  - 25) Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al: Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 88: 876–883, 2000
  - 26) Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91:2081–2086, 1999
  - 27) Zakotnik B, Smid L, Budihna M, et al: Concomitant radiotherapy with mytomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41(5): 1121–1127, 1998
  - 28) Haffty BG, Son YH, Papac R, et al: Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the Yale mitomycin randomized trials. *J Clin Oncol* 15: 268–276, 1997
  - 29) Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, et al: Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 43: 29–37, 1997
  - 30) Laramore GE, Scott CB, Al-Sarraf M, et al: Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinoma of the head and neck: Report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 705–713, 1992
  - 31) Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alizien C, et al: Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 999–1004, 1996
  - 32) Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al: Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy — results of a multicentric randomized german trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1161–1171, 2001
  - 33) Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. *J Clinical Oncology* 18: 1458–1464, 2000
  - 34) Dobrowsky W and Naude J: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin c in head and neck cancers. *Radiother Oncol* 57(2): 119–124, 2000
  - 35) Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16: 1318–1324, 1998
  - 36) Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 338: 1798–1804, 1998
  - 37) Pignon JP, Domenge C, Designe L, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 355: 944–955, 2000
  - 38) Amdur RJ, Mendenhall WM, Stringer SP, et al: Organ preservation with radiotherapy for T1-2 carcinoma of the pyriform sinus. *Head Neck* 23: 353–362, 2001
  - 39) Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 88: 890–899, 1996
  - 40) Beauvillain JL, Mahe M, Bourdin S, et al: Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced respectable hypopharyngeal carcinomas. *Laryngoscope* 107: 648–653, 1997
  - 41) Wang CC: Cancer of the head and neck. (In) Wang CC, ed: *Clinical Radiation Oncology*: 2nd ed. 146, 2000, Wiley-Liss, A John Wiley & Son, Inc., New York