The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	頭頸部癌に対する化学放射線療法の現状と今後について
Author(s)	不破, 信和
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(2), p. 65-72
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18538
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

総　説

頭頸部癌に対する化学放射線療法の現状と今後について

不破　信和

愛知県がんセンター放射線治療部

Current and Future State of Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer

Nobukazu Fuwa

Radiation therapy was the conventional treatment for locally advanced, nonresectable head and neck cancer. However, therapeutic results were poor with this treatment modality, and chemoradiotherapy has been used in an effort to improve therapeutic results. Improved local-regional control and disease-free or overall survival have been shown in several randomized trials using a concurrent or alternative approach. Induction chemotherapy (neoadjuvant chemotherapy), however, has not been shown to improve local-regional control or survival. Induction chemotherapy followed by definitive radiotherapy may be useful in the selection of patients who are likely to benefit from non-surgical organ preservation treatment schemes. Further clinical trials are needed to clarify the most suitable combination of chemotherapy and radiation.

Intraarterial chemotherapy combined with radiation therapy for head and neck cancer has been attempted for many years. However, the indications, clinical significance, and selection of suitable anti-cancer drugs remain unclarified. The modern superselective intraarterial approach should be re-evaluated.

Many head and neck cancers have been found to overexpress the receptor to epidermal growth factor (EGFR). Antibodies such as IMC-C225 that specifically target EGF receptors with radiotherapy and/or chemotherapy may prove to be valuable contributors to the treatment of advanced head and neck cancer.

***Research Code No.**: 603.5*

***Key words:** Head and neck cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Chemoradiotherapy*

Recieved Jan. 17, 2002

Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center Hospital

本論文は，第37回日本医学放射線学会秋季臨床大会(2001年11月)の教育講演において，「頭頸部癌に対する放射線化学療法の現状と今後」の演題で発表されたもので，日本医学放射線学会誌編集委員会より執筆依頼した．

別刷請求先
〒464-8681名古屋市千種区鹿の子殿1－1
愛知県がんセンター　放射線治療部
不破　信和

はじめに

頭頸部癌の治療においては，より高い生存率が求められるのと同時に，他の悪性腫瘍以上に，より高い機能温存と形態の保持が求められる．その意味で頭頸部癌治療での放射線治療の役割は非常に重要である．しかしながら早期例であれば放射線治療単独で優れた成績が得られるが，進行癌での放射線治療単独成績は不良であるため，多分割照射，抗癌剤の併用，粒子線治療などさまざまな試みがなされている．粒子線治療は限定された施設でしか出来ないため，現実的な対応としては多分割照射の採用か，抗癌剤の併用ということになる．

最近，報告された多分割照射の多数例での比較試験の結果は，多分割照射により局所制御率の改善は得られるが，残念ながら生存率への寄与は明らかでないというものであった[1),2)]．一方，抗癌剤の併用は1980年代から1990年代前半の報告では否定的な報告が多かったが，最近の報告例では放射線治療単独成績に比較し，生存率が有意に改善するという報告が多く，進行癌における化学放射線療法の役割は今後，益々重要になるものと思われる．

本論文では文献的に報告されている化学放射線療法と放射線治療単独治療との比較試験を中心にreviewし，化学放射線療法の現状について述べる．

また新規抗癌剤の現状，今後臨床に導入される薬剤，化学放射線療法の今後の方向性について私見も交えて概説する．

放射線治療と抗癌剤の併用方式

放射線治療と抗癌剤との併用方式は主に3つに分類される．即ち，放射線治療の前(neo-adjuvant therapy, induction therapy)，あるいは後(adjuvant therapy)に抗癌剤を投与する継時療法，放射線治療と抗癌剤を同時に投与する同時療法(concurrent therapy)，放射線治療と抗癌剤を交互に投与する交替療法(alternative therapy)である．それぞれ一長一短があり，継時療法では各々の治療の副作用が分散するため副作用が少ないという利点があり，充分量の放射線線

Table 1 照射前化学療法例と照射単独例との比較

報告者	年	薬剤	症例数	病期(亜部位)	照射単独に対する生存への寄与
照射前化学療法 (Neoadjuvant Chemotherapy)					
Petrovich[3]	1981	VCR, MTX	23	IV	No
Pearlman[4]	1985	MTX, BLM, CDDP	79	III, IV	Yes
Kun[5]	1986	BLM, CPA, MTX	83	III, IV	No
Siodlak[6]	1989	5FU, VCR, BLM, MTX	85	III, IV	No
Brunin[7]	1992	BLM, VDS, MMC or CDDP, 5FU, VDS	208	III, IV	No
Tejedor[8]	1992	CBDCA, 5FU	42	III, IV	No
INCSG[9]	1996	CDDP, Epi, BLM	339	III, IV (上咽頭)	No
Lewin[10]	1997	CDDP, 5FU	461	III, IV	No
Richard[11]	1998	CDDP. 5FU	68	III, IV (喉頭)	No
Chua[12]	1998	CDDP, Epi	286	III, IV (上咽頭)	No
Domenge[13]	2000	CDDP, 5FU	318	III, IV (中咽頭)	Yes
Hong[14]	2001	CDDP, 5FU, MMC, Epi	456	III, IV (上咽頭)	No

VCR: vincristine, MTX: methotrexate, BLM: bleomycin, CDDP: cisplatinCPA: cyclophosphamide, 5FU: 5-fluorouracil, VDS: vindesine, MMC: mitomycin C, CBDCA: carboplatin, Epi: epirubicin

量，抗癌剤の投与が可能である．また抗癌剤を先に投与する場合は抗癌剤の感受性が判り，その後の薬剤の選択，治療法の変更が容易となる．欠点としては治療期間が長いこと，また抗癌剤を先に投与することにより抗癌剤抵抗性の細胞が残存し，結果的に後の放射線治療にも抵抗性となることや，治療休止期間が長いためにその間に癌細胞の再増殖の可能性が指摘されている．同時療法は理論的に最も照射部位の抗腫瘍効果が高いが，副作用も強く出るため放射線線量や抗癌剤量が軽減されることが多く，結果的に各々の治療が不充分に終わることがある．また放射線治療が中断されることも多く，結果的に局所制御が低下することもある．交替療法は継時療法と同時療法の長所と短所を合わせ持つ治療法である．充分量の放射線線量や抗癌剤の投与が可能であるが，副作用は継時併用に較べ強く，また放射線治療が意図的に中断されるために照射期間が延長し，局所制御の低下を招く可能性がある．

どの併用方式が優れているのか

Table 1～3 に各併用方式別の化学放射線療法例と放射線治療単独例との比較試験の結果を示す．Table 1 は照射前に抗癌剤を投与した例[3-14]，Table 2 は同時併用例[15-27]，Table 3 には交替療法例[28, 29]，照射後投与例[30, 31]，同時および照射後投与例[32]，照射前と照射後投与例[33]の 4 種類の治療群の結果を示す．

照射単独例に較べ，化療併用例の生存率が有意に良好であったのは照射前に化療を施行した12編中 2 編，同時併用例では13編中 7 編で，他に交替療法例(2 編中 2 編)と同時と照射後に化療を施行した例であった．照射後に化療を施行した例，および照射前と後に化療を施行した例では生存率の改善は認められなかった．

Table 4は 4 編の照射前化療例と同時併用例[34-37]，照射前化療例と交替療法例[38]，照射前化療例と同時併用例および照射単独例[39]との比較試験の結果を示すが，照射前化療例に較べ生存率が有意に良好であったのは 4 編の同時併用例中 1 編(但し粗生存率では有意差なし)と交替療法例のみであった．

以上の結果から照射単独例に較べ，有意に生存率を改善する併用方式は同時併用あるいは交替療法で照射前に抗癌剤を投与する方法では生存率向上に対する寄与は少ないことが明らかにされた．従って望ましい併用方式としては同時または交替療法であると結論付けられる．ただし，照射前化療投与例，同時投与例，交替療法例 3 者における優位性の比較の結果は明らかでない．

抗癌剤を放射線増感剤として用いる場合は放射線治療と同時に投与することの理は論を待たないが，高用量の抗癌剤を使用する場合の最適な併用方式については使用薬剤の種類，量，照射野の範囲により最適な併用方式は変わり得る訳で，薬剤の有害事象で粘膜炎が強く出る場合や遠隔転移の発症が問題とされる癌では交替療法の方が理にかなった方法と言えよう．

どの薬剤が有効か

Table 1～3 の中で放射線治療単独と比較し，化療併用例が有意に生存率が良好であった報告は12編であるが，最も多かった抗癌剤の組み合わせはcisplatin (CDDP) と 5-fluorouracil (5FU) で 4 編，次がCBDCAと 5FUが 2 編であった．放射線治療との併用に限らず，頭到部癌に対する抗癌剤の比較試験のmeta-analysisからも最も有効性が高かった薬剤

Table 2　同時併用例と照射単独例との比較

報告者	年	薬剤	症例数	病期（亜部位）	照射単独に対する生存への寄与
同時併用化学療法（Concurrent Chemotherapy）					
Cachin[15]	1977	BLM	220	III, IV	No
Eschwege[16]	1988	BLM	201	II～IV（中咽頭）	No
Sanchiz[17]	1990	5FU	859	III, IV	Yes
Keane[18]	1993	5FU, MMC	212	III, IV	No
Browman[19]	1994	5FU	175	III, IV	No
Adelstein[20]	1997	CDDP, 5FU	100	III, IV	No
Wendt[21]	1998	CDDP, 5FU, LV	270	III, IV	Yes
Brizel[22]	1998	CDDP, 5FU	122	III, IV	No
Zakotnik[23]	1998	MMC, BLM	64	III, IV	Yes
Calais[24]	1999	CBDCA, 5FU	226	III, IV（中咽頭）	Yes
Adelstein[25]	2000	CDDP, 5FU	100	III, IV	No 粗生存 Yes 無病生存
Jeremic[26]	2000	小量CDDP	130	III, IV	Yes
Staar[27]	2001	CBDCA, 5FU	263	III, IV	Yes 中咽頭 No 下咽頭

LV: leucovorin

Table 3　その他の併用例と照射単独例との比較

報告者	年	薬剤	症例数	病期（亜部位）	照射単独に対する生存への寄与
交替療法（Alternating therapy）					
Merlano[28]	1988	BLM, MTX, VBL, LV	116	III, IV	No 粗生存 Yes 無病生存
Merlano[29]	1996	CPA, VCR, ADM	157	III, IV	Yes
照射後化学療法（Adjuvant chemotherapy）					
Fu[30]	1987	BLM, MTX	104	III, IV	No
Rossi[31]	1988	CPA, VCR, ADM	229	I- IV（上咽頭）	No
同時＋照射後化学療法（Concurrent+adjuvant）					
AlSarraf[32]	1998	CDDP, 5FU	193	III, IV（上咽頭）	Yes
照射前＋照射後化学療法（Neoadjuvant+adjuvant）					
Chan[33]	1995	CDDP, 5FU	77	III, IV（上咽頭）	No

VBL: vinblastine, ADM: adriamycin

はプラチナ系抗癌剤と5FUとの組み合わせであり[40]，現時点で放射線治療との併用においてもこの組み合わせが最も有効であると考えて良いであろう．

亜部位別における検討

Table 1～3 に示した中で亜部位別に検討した比較試験は11編である．亜部位別で最も多かったのは上咽頭癌で6編[9, 12, 14, 31–33]，以下中咽頭癌が4編[13, 16, 24, 27]，喉頭癌[11]，下咽頭癌[27]が各1編であった．この中で化療併用例が有意に良好であったのは上咽頭癌では1編[32]，中咽頭癌では3編[13, 24, 27]であった．放射線治療が第一選択となる上咽頭癌と異なり中咽頭癌では手術療法の役割も大きく，化学放射線療法の対象になり得るのがどの病期なのか，まだ充分なコンセンサスは得られておらず，今後の検討が必要であるが，4編の比較試験の内3編で化療併用例が有意な生存率の改善を認めたこと実は注目に値しよう．

上咽頭癌は頭頸部癌の中でも最も抗癌剤感受性が高く，また遠隔転移の発症が多いことから抗癌剤の併用による治療成績の改善が最も期待されている領域であるが，今回の検討では6編中1編に改善を認めたのみであった．その理由としては6編中3編が照射前化療であったこと，3編が香港と台湾からの報告であるが，この3編は他の3編（米国と欧州からの報告）に較べ，何れも放射線治療単独例の成績が良好であったこともその理由として挙げられよう．唯一化療併用により生存率が改善されたのは米国からの報

Table 4 照射前化学療法例と種々の併用療法例との比較

報告者	年	薬剤	症例数	病期(亜部位)	照射単独に対する生存への寄与
照射前化学療法と同時併用との比較試験					
SECOG[34]	1986	BLM, MTX, VCR	270	III, IV	No
Adelstein[35]	1990	CDDP, 5FU	48	III, IV	No 粗生存 Yes 無病生存
Taylor[36]	1994	CDDP, 5FU	250	III, IV	No
Pinnaro[37]	1994	CDDP, 5FU	93	III, IV	No
照射前化学療法と交替療法との比較試験					
Merlano[38]	1991	BLM, MTX, VBL, LV	160	III, IV	Yes
照射前化学療法と同時併用と照射単独との比較試験					
Salvajoli[39]	1992	CDDP,MMC,VBL,BLM	90	III, IV	No

告[32](Intergroup 0099)であるが，その治療は高用量のCDDPを3週毎に放射線治療と同時併用し，放射線治療後にCDDPと5FUを3回投与する方法である．

われわれの施設では1987年からCDDPと5FUによる化療と放射線治療との交替療法を行っているが，その治療成績はIntergroup 0099の化療群と同等の成績であった[41]．1997年からはさらに抗癌剤の量を増加させ，放射線治療期間を短縮させた治療法を4施設と共同で行っているが，その中間解析での成績は良好であり，Intergroup 0099に較べ総治療期間が短く，CDDPの総投与量が少ない利点がある[42]．最終的な判断は比較試験を行う必要があるが，交替療法と同時併用療法との比較という観点からも興味深い比較試験となろう．

頭頸部扁平上皮癌と一口に言っても亜部位毎の放射線感受性，薬剤感受性は異なっており，より正確に治療効果を判定するにはやはり亜部位別での臨床試験が必要である．絶対数が少ない頭頸部癌において亜部位別にまとまった症例数を集めることは容易ではなく，そのためにも多施設での臨床試験が行える体制作りが望まれる．

新規抗癌剤

現在，日本で使用可能な新規抗癌剤としてはプラチナ系抗癌剤としてはnedaplatin(NDP)，タキサン系抗癌剤としてはtaxotere(TXT)が挙げられる．NDPはCDDPで問題とされる腎毒性，消化器症状の軽減を目指し，日本で開発された第二世代のプラチナ系抗癌剤である[43]．NDP単独での至適投与量は100 mg/m^{2}であるが[44]，5FUを先行投与した場合のわれわれの行ったphase I study(5FUを700mg/m^2/日，5日間持続投与)ではNDPの至適投与量は140～150mg/m^{2}となる興味深い現象を報告した[45]．In vivoにおいても5FUを先行投与した場合はNDPの後に5FUを投与する場合に較べ，同様の現象ばかりでなく，抗腫瘍効果の増強も認められている[46,47]．すでに100例以上の頭頸部癌に5FUとの併用で使用したが，抗腫瘍効果はCDDPとほぼ同等で，腎毒性，消化器症状は少ないという印象をもつが，最終的な本剤の評価はCDDPとの比較試験が必要である．

TXTは従来の抗癌剤とは作用機序が異なる薬剤であり，現在，肺癌，卵巣癌，乳癌などにも用いられている．5FU，CDDPと組み合わせた抗腫瘍効果は従来の5FUとCDDPの組み合わせを大幅に凌駕する抗腫瘍効果が報告されており[48-50]，現在欧米で比較試験が進行中である．しかし有害事象として粘膜炎，骨髄毒性が強く，高用量のTXTでは放射線治療との同時併用は不可能であること，またG-CSFの使用が必須であることから放射線治療との併用においてはさまざまな問題点があり，最適な投与量，併用方式については今後の課題である．

分子標的薬剤

現在，最もその治療効果が期待されている薬剤としては分子標的薬剤が挙げられる．頭頸部癌における代表的な薬剤としては上皮増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor：EGFR)に対するモノクローナル抗体であるC225(Cetuximab)と，細胞内でEGFRチラシンキナーゼを特異的に阻害するZD1839(Iressa)がある．Table 5にC225の抗腫瘍活性機序を示す[51,52]．

頭頸部癌に対する基礎，臨床面の研究ではC225がZD1839より先行しており，放射線治療との併用でのphase I/II studyでは進行癌14例中12例にCRが得られ[53]，現在，放射線治療単独との大規模な比較試験が進行中である．またCDDPとの併用においても再発例9例中6例に著効が得られており[54]，cytotoxicな治療との併用で有効性が高い．主な有害事象は皮疹であり，重篤な障害は少ないとされる．

頭頸部癌にはEGFRが豊富に存在することが知られており，これらの薬剤は今後，放射線治療あるいは抗癌剤との併用で大きな役割を果たすものと思われ，これからの頭頸部癌の治療体系を大きく変える可能性がある．

動注療法

抗癌剤の動注療法は約50年前に頭頸部領域から開始され，その後，主に術前治療として行われてきたが，その臨床上の意義については現在に至っても明らかにされていない．その手技は主に浅側頭動脈から外頸動脈にカテーテルを逆行性に入れる方法が一般的で，耳鼻科医あるいは口腔外科医が行うことが多かったために，カテーテルの位置確認は透視下ではなく，色素で行うことが多く，目的動脈への薬剤投与が不安定であるために安定した治療効果が得られなかったこと，またカテーテル先端が内頸動脈に入ることもあり，血栓形成に伴う脳神経障害の発症が起こることもあり，標準治療とはなり得なかった．しかし1980年代後半から，より選択的にカテーテルを目的動脈に挿入する手技が開発され，現在，再び注目を集めるようになってきている．

浅側頭動脈から選択的にカテーテルを目的動脈に挿入する方法は服部らが開発し[55]，われわれも1992年からこの方法を採用し，主にCBDCAを持続投与し，外照射あるいは小線源治療との同時併用療法を行ってきた[56]．まだ手技的に改善の余地はあるが，高齢者やPS不良例にも安全に施行出来，従来問題とされてきた脳神経障害の発症は1例も経験していない．口腔癌，特に進行舌癌あるいは舌根部癌の治療成績は良好であり[57]，この治療の最も良い適応例と考えている．腫瘍の厚みが2cm以上ある舌癌にはこの治療法を現在，第一選択とし，若年者には全身化療，外照射，小線源治療との併用を，小線源治療が困難な高齢者やPS不良例では外照射との併用を中心に行っている．本治療を併用することにより局所制御率の改善ばかりでなく，照射線量の軽減が出来，晩期障害の軽減も図れると考えている．

米国では大腿動脈からのアプローチにより選択的にカテーテルを挿入する方法が主流である．抗癌剤としてはCDDPを用い，大量に投与した後にチオ硫酸ナトリウムで中和する方法で，毎週の治療が可能であり，放射線治療との同時併用も可能である．最も多数例の症例(213例)を経験しているRobbinsらの報告ではCR率は80%，5年粗生存率は39%と良好な成績を報告している[58]．但し，少ないとはいえ7例にカテーテル挿入に伴なう脳神経障害を認めている．

前者の浅側頭動脈からアプローチする方法は高齢者やPS不良例にも安全に出来るが，対象部位が限られる欠点がある．後者の大腿動脈からのアプローチでは外頸動脈以外からの栄養動脈にも治療可能であり，対象部位が広い利点があるが，カテーテル挿入に伴う危険性はある一定の率で起こり得る．また大量の抗癌剤を短時間に入れることによる正常組織の重篤な障害も危惧される．

いずれにしてもまだこの領域はphase I/II studyの段階であるが，高濃度の抗癌剤を腫瘍内に投与出来ることは魅力的な方法であり，多くの可能性を有する．

Table 5　モノクロナール抗体C225の抗活性機序

受容体チロシンキナーゼ活性の抑制
細胞周期の進行の阻害
アポトーシス
血管新生の阻害
浸潤/転移の阻害
免疫学的作用
放射線治療や抗癌剤後の修復，回復の阻害

計画された手術との併用

上咽頭癌を除けば，多くの領域で手術療法が関与し，部位，病期，あるいは施設によりその関与は変わるが，進行癌においては中心的役割を果たしている．化学放射線療法の主な役割は進行癌の治療成績の改善であるが，換言すれば放射線治療単独では制御困難である進行癌に対し，どれだけ手術成績に肉薄できるかということである．手術と生存率が同じであれば，機能温存の点で化学放射線療法は充分意義のある治療となる訳であり，治療前に化学放射線療法の感受性が判れば，最適な治療法の選択が可能となる．残念ながら現在まだ治療前に正確な感受性を知ることは困難であり，現実的な方法として化学療法あるいは化学放射線療法を行い，その効果でその後の治療法を選択するという方法が考えられている．

代表的なstudyとしてVeterans Affairs Laryngeal Cancer Study Groupで行われたstage III, IVの切除可能な喉頭癌332例に対し，最初の化学療法の反応によりその後の治療を選択する群(NAC群)と，最初から手術を行う群との2つに分けたrandomized trialがある[59]．NAC群ではPR以上例にその後に放射線治療を行い，結果的に64%に喉頭温存が得られ，またその2年生存率も手術群と同じであった．従来なら喉頭摘出が標準治療であった訳であるから，60%以上に喉頭温存が出来たのみでなく，生存率も遜色のない結果であったことは注目に値する．同様のstudyは下咽頭癌でも報告されており，NAC群において3年，5年で各々42%，35%の喉頭温存が得られ，NAC群の方が有意に生存率も良好であった[60]．

最初から手術が望ましい進行癌もあり，どのような進行癌がこの治療の対象になるのか，何回のNACで効果判定をすべきか，あるいはNACに照射を加えたあとで評価した方が良いのか，等の問題は残るが，喉頭温存という患者にとり切実な問題がからむ進行喉頭癌，下咽頭癌では特に有効な治療法と思われる．

まとめ

進行頭頸部癌に対する化学放射線療法の有効性は明らかとなった．しかし，どの併用方式が良いのか，どの亜部位に有効なのか，どの病期に行うべきなのか，動注療法の役

割は何なのか，手術と最適な併用方法は何なのかなど，まだ多くの解明すべき問題点が残されている．

今回検討した比較試験の文献の中に残念ながら日本から報告された文献はなく，多施設で臨床試験を行う体制の未熟さが浮き彫りにされた．今後，新規の抗癌剤や新しい機序を有する分子標的薬剤の登場などで，益々多施設での質の高い臨床試験が必要とされよう．またこの領域における放射線治療の役割もさらに重要になるものと思われる．われわれの責務は重い．

文　献

1) Fu KK, Pajak TF, Trotti 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

2) Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, et al: A randomised trial of accelerated andconventional 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

3) Petrovich Z, Block J, Kuisk H, et al: A randomized comparison of radiotherapy with a radiotherapy–chemotherapy combination in stage IV carcinoma of the head and neck. Cancer 47: 2259–2264, 1981

4) Pearlman NW, Johnson FB, Braun TJ, et al: A prospective study of preoperative chemotherapy and split-course irradiation for locally advanced or recurrent oral/pharyngeal squamous carcinoma. Am J Clin Oncol 8: 490-496, 1985

5) Kun LE, Toohill RJ, Holoye PY, et al: A randomized study of adjuvantchemotherapy for cancer of the upper aerodigestive tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 173–178, 1986

6) Siodlak MZ, Dalby JE, Bradley PJ, et al: Induction VBM plus radiotherapy, versus radiotherapy alone for advanced head and neck cancer: long-term results. Clin Otolaryngol 14: 17–22, 1989

7) Brunin F, Rodriguez J, Jaulerry C, et al: Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced head and neck tumors. Results of two randomized therapeutical trials conducted at the Institut Curie on 208 patients. Bull Cancer 79: 893–904, 1992

8) Tejedor M, Murias A, Soria P, et al: Induction chemotherapy with carboplatin and ftorafur in advanced head and neck cancer. A randomized study. Am J Clin Oncol 15: 417–421, 1992

9) Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Can-

cer Study Group. VUMCA I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35: 463–469, 1996

10) 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. Radiother Oncol 1997 43: 23–28, 1997

11) Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al: Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol 34: 224–228, 1998

12) Chua DT, Sham JS, 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. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. Cancer 83: 2270–2283, 1998

13) Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al: Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). Br J Cancer 83: 1594–1598, 2000

14) Hong RL, Ting LL, Ko JY, et al: Induction chemotherapy with mitomycin, epirubicin, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin followed by radiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 19: 4305–4313, 2001

15) Cachin Y, Jortay A, Sancho H, et al: Preliminary results of a randomized E.O.R.T.C. study comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinomas of the oropharynx. Eur J Cancer 13: 1389–1395, 1977

16) Eschwege F, Sancho-Garnier H, Gerard JP, et al: Ten-year results of randomized trial comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinomas of the oropharynx: experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. NCI Monogr: 275–278, 1988

17) 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

18) Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al: A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25: 613–618, 1993

19) Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al: Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 12: 2648–2653, 1994

20) Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al: A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. Head Neck 19: 567–575, 1997

21) 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

22) 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

23) Zakotnik B, Smid L, Budihna M, et al: Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 1121–1127, 1998

24) 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

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) 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 Clin Oncol 2000 18: 1458–1464, 2000

27) 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

28) Merlano M, Rosso R, Sertoli MR, et al: Sequential versus alternating chemotherapy and radiotherapy in stage III-IV squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III study. J Clin Oncol 6: 627–632, 1988

29) Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al: Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Cancer Inst 88: 583–589, 1996

30) Fu KK, Phillips TL, Silverberg IJ, et al: Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: update of a Northern California Oncology Group randomized trial. J Clin Oncol 5: 1410–1418, 1987

31) Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al: Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. J Clin Oncol 6: 1401–1410, 1988

32) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 16: 1310–1317, 1998

33) Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al: A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy

in advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33: 569–577, 1995

34) A randomized trial of combined multidrug chemotherapy and radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. An interim report from the SECOG participants. South-East Co-operative Oncology Group. Eur J Surg Oncol 12: 289–295, 1986

35) Adelstein DJ, Sharan VM, Earle AS, et al: Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. Cancer 65: 1685–1691, 1990

36) Taylor SG 4th, Murthy AK, Vannetzel JM, et al: Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 12: 385–395, 1994

37) Pinnaro P, Cercato MC, Giannarelli D, et al: A randomized phase II study comparing sequential versus simultaneous chemo-radiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. Ann Oncol 5: 513–519, 1994

38) Merlano M, Corvo R, Margarino G, et al: Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. Cancer 67: 915–921, 1991

39) Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, Kowalski LP: A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma Eur Arch Otorhinolaryngol 249: 211–215, 1992

40) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L: Chemotherapy 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 355: 949–955, 2000

41) Fuwa N, Ito Y, Kodaira T, et al: Therapeuric results of alternating chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer using cisplatin and 5-fluorouracil -its usefulness and controversial points-. Jpn J Clin Oncol 31: 589–595, 2001

42) Fuwa N, Kano M, Toita T, et al: Alternating chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer using cisplatin and 5-fluorouracil: a preliminary report of phase II study. Radiother Oncol 61: 257–260, 2001

43) Totani T, Aono K, Komura M, et al: Synthesis of (glycolato-o,o') diammineplatinum (II) and its related complexes. Chem Lett 3: 429–432, 1988

44) Ariyoshi Y, Ota K, Wakui A, et al: Phase I study of (glycolato-o,o') diammineplatinum (II) (254-S). Proc Am Soc Clin Oncol 7:59, 1988

45) Fuwa N, Matsumoto A, Kamata M, et al: Phase I study of combination chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) and nedaplatin (NDP) -Adverse effects and recommended dose of NDP administered after 5-FU -. Am J Clin Oncol in press

46) Takeda Y, Kasai H, Uchida N, et al: Enhanced antitumor efficacy of nedaplatin with 5-fluorouracil against human squamous carcinoma xenografts. Anticancer Res 19: 4059–4064, 1999

47) Uchida N, Takeda Y, Hojo K, et al: Sequence-dependent antitumour efficacy of combination chemotherapy of nedaplatin, a novel platinum complex, with 5-fluorouracil in an in vivo murine tumour model. Eur J Cancer 34: 1796–1801, 1998

48) Colevas AD, Busse PM, Norris CM, et al: Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II trial. J Clin Oncol 16: 1331–1339, 1998

49) Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, et al: Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 17: 3503–3511, 1999

50) Posner MR, Glisson B, Frenette G, et al: Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol 19: 1096–104, 2001

51) Huang SM, Bock JM, Harari PM.: Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. Cancer Res 59: 1935–1940, 1999

52) Huang SM, Bock JM, Harari PM: Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. Cancer Res 59: 1935–1940, 1999

53) Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, et al: Phase I study of anti epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 19: 3234–3243, 2001

54) Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, et al: Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. Clin Cancer Res 7: 1204–1213, 2001

55) Shimizu T, Sakakura Y, Hattori T, et al: Superselective intraarterial chemotherapy in combination with irradiation: preliminary report. Am J Otolaryngol 11: 131–136, 1990

56) Fuwa N, Ito Y, Matsumoto A, Kamata M, et al: A combination therapy of continuous superselective intraarterial carboplatin infusion and radiation therapy for locally advanced head and neck carcinoma. Phase I study. Cancer 89: 2099–2105, 2000

57) Furutani K, Fuwa N, Matsumoto A, et al: Continuous selective intraarterial chemotherapy in combination with irradiation for locally advanced cancer of the tongue and tongue base. Oral Oncol in press

58) Robbins KT, Kumar P, Wong FS, et al: Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. Head Neck 22: 687–693, 2000

59) Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 324: 1685–1690, 1991

60) 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. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 88: 890–899, 1996