

〔総説〕

頭頸部癌における併用化学療法の現状

細川洋一郎, 金子 昌幸, 安河内太郎*

北海道医療大学歯学部歯科放射線学講座
*北海道医療大学医科学研究センター

(主任：金子 昌幸教授)
*(主任：安河内太郎教授)

Combined Chemotherapy in Head and Neck Cancer

Yoichiro HOSOKAWA, Masayuki KANEKO and Taro YASUKOUCHI

Department of Dental Radiology, School of Dentistry,
*Institute of Medical Science,
Health Science University of Hokkaido.

(Chief: Professor Masayuki KANEKO)
*(Chief: Professor Taro YASUKOUCHI)

Abstract

This paper reviews trials of combined chemotherapy and radiotherapy (with or without surgery) of head and neck cancer. The trials allow the following conclusions:

- 1 Adjuvant chemotherapy reduced distant metastasis, but did not improve survival.
- 2 Pilots trials of neoadjuvant chemotherapy showed a high tumor response rate, but did not improve survival in the long term.
- 3 Neoadjuvant chemotherapy increased an organ preservation rates in some randomized trials.
- 4 This possible to improve local control and survival by concomitant chemotherapy although toxicity makes this procedure debatable.

Key words: Head and neck cancer, Combined chemotherapy, Radiotherapy

はじめに

頭頸部に含まれる範囲は鼻腔, 副鼻腔, 口腔, 上咽頭, 中咽頭, 下咽頭, 喉頭, 唾液腺など, 機能的にも解剖学的にも複雑である。従って頭頸部における扁平上皮癌 (以下癌) の治療においては, 形態, 機能の保持や美容的立場から放射線治療が重視される。頭頸部癌における放射線治療は, 手術成績に比較し遜色のない成績の得られる部位があり, 手術と同様に根治的治療法の一つとされている。たとえば喉頭癌T1症例ならびに舌癌T1症例の放射線治療単独の5年局所制御率は80%~90%程度である¹⁾。しかしIII期以上における進行症例では, 放射線治療単独における局所制御率は低く50%程度であり, 患者の平均生存期間は約1年である^{2,3)}。一方, 根治的治療を目指す場合, 手術が必要になるが, その場合でも50%以上が再発すると報告されている^{4,5)}。そこで成績を向上させる手段として, 抗癌剤を手術および放射線治療と併用することが考え出され, 1970年代より試行錯誤が繰り返されてきた。90年代後半にある現在, 頭頸部癌

における化学療法の変遷ならびに現状を, 放射線との併用療法を中心に紹介する。

化学療法投与の時期について

放射線または手術と化学療法の併用においては, 抗癌剤の投与時期により大きく3通りに分けられる⁶⁾。まず, 局所の治療(手術あるいは放射線治療)を行い, 終了後, 化学療法を使用する補助化学療法 (adjuvant chemotherapy), その逆に化学療法を先行して行い, 手術または標準的放射線治療を行う導入化学療法 (induction chemotherapy), そして放射線治療と化学療法を同時期に行う同時併用療法 (concomitant chemotherapy) である (図1)。

1 補助化学療法 (adjuvant chemotherapy, maintenance chemotherapy)

補助化学療法は, 局所の治療を根治性の高い他の方法 (手術または放射線治療) で行い, その後に化学療法を行うものである。残存腫瘍細胞を死滅させ遠隔転移を防止することにより, 生存率の向上をはかる目的で行われる。補助化学療法は乳癌ならびに結腸癌において有効性が

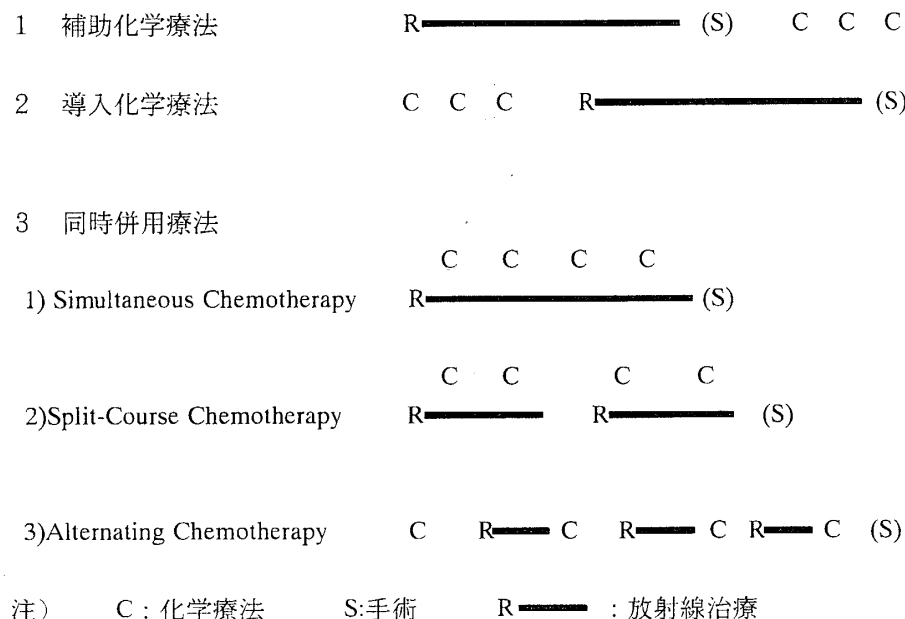


図1 併用化学療法の投与時期

認められた時期があり⁷⁾, 頭頸部癌においては1970年代に生存率向上の目標のもと盛んにtrialが行われた。しかし頭頸部癌に対するその効果については否定的な結果が多い⁸⁾。Randomized trialでは, 遠隔転移発生時期に延長がみられるもののそれが長期生存率の向上につながらないという結果で一致をみている⁹⁻¹⁵⁾。Laramoreは手術放射線併用療法を施行した442名の患者を, cisplatinとfluorouracilを3サイクル投与する群と投与しない群に分け, randomized trialを行っている。その結果, 遠隔転移の発生率は抗癌剤投与群で有意に低下していたが, 4年生存率(44%vs. 48%), 無病生存率(48%vs. 46%), 所属リンパ節再発率(29%vs. 26%)で有意差を認めなかったと報告している⁹⁾。Head and Neck Contracts Programでは, 手術放射線併用療法の後, cisplatinを6サイクル投与しrandomized trialを行っているが, 補助化学療法併用群で遠隔転移は減少するものの, 生存率, 無病生存率, locoregional controlでは差を認めなかった¹⁰⁾。Rossiは上咽頭癌229例を登録し, 放射線治療単独群と補助化学療法併用群の2群に分けrandomized trialを行っている。補助化学療法としてvincristine, cyclophosphamide, doxorubicinを6サイクル使用したが, 4年無病生存率, 4年生存率に差はみられなかった¹²⁾。補助化学療法を頸部転移の防止目的に試された例もあるが, 有効性は認められていない^{16,17)}。このような背景から, 最近は補助化学療法のtrialが行われない傾向にある。補助化学療法に明らかな効果が見い出せない理由として, a) 先に施行される手術ならびに放射線治療によって局所の血流が低下するため, 化学療法の効果がでにくい, b) 先に施行される手術ならびに放射線治療によって患者の全身状態が悪化しており化学療法を行っても有効な結果がでない, などが挙げられている¹⁸⁾。

2 導入化学療法 (induction chemotherapy,

neoadjuvant chemotherapy, sequential chemotherapy)

化学療法を先行して行い, 腫瘍をある程度縮小させてから手術あるいは放射線治療を行う方法で, 導入化学療法または術前化学療法と和訳されている。導入化学療法は補助化学療法の欠点を避ける意味で始められ, 1970年代から頭頸部進行癌に対しclinical trialが行われた¹⁹⁻²³⁾。導入化学療法が, 放射線治療単独と比較して理論的に有利だと考えられる点は, a) 放射線治療前に化学療法で腫瘍を縮小し, 奏功率を上昇させる, b) 初期における転移を防止する, c) 放射線治療の線量を減らさないで化学療法を施行できる, などが挙げられる。一方, 以下のような点で臨床的に不利になることも考えられる。a) 放射線治療の開始が遅れるため, 化学療法に抵抗性の癌細胞がその期間に増殖する可能性がある, b) 化学療法のみで癌が消失した場合, その後の放射線治療を拒否する患者がでる, c) 化学療法には副作用がある, d) 化学療法にコストがかかる²⁴⁾, などである。

さてその結果だが, 一部の例外を除き²⁵⁾多くのII相試験で奏功率の向上がみられた²⁶⁻³³⁾。JosephらはIV期の進行症例にcisplatinとbleomycinの導入化学療法を行い, historical controlと比較している。その結果, historical controlではCR rateは15%だったのに対し, 導入化学療法を行った群ではCR rateは73%であった²⁶⁾。また, Rooneyらは3サイクルのcisplatinと5-Fuの導入化学療法を行い93%の奏功率が得られたと述べている²⁷⁾。この様にcisplatinを使用したregimenで特に奏功率の-highいことが示され, その後の導入化学療法はcisplatinをベースにしたものが多い。この点については, cisplatinが放射線同時併用では副作用が強く^{34,35)}, 導入化学療法に適していたという側面もあると思われるが, 奏功率の高い場合, 予後良好であることは明らかで^{36,37)}, これらII

相試験の結果は多くのIII相試験をもたらした。

この時行われたIII相試験の中には十分な症例数のないもの³⁸⁾や他因子に偏りのあるもの³⁹⁾が存在する。しかし、統計的に信頼できるrandomized trialも、生存率延長を示すにいたらなかった⁴⁰⁻⁴⁵⁾。Southwest Oncology Group (SWOG) は158名の患者を登録し、標準的な手術放射線併用療法の前に cisplatin, bleomycin, vincristine, methotrexate を使用した導入化学療法の randomized trial を行っている。その結果、導入化学療法群では奏効率70%で遠隔転移も減少したが、有意な生存率向上はみられなかった⁴¹⁾。最近では、Paccagnellaらが257名のIII期、IV期の患者を登録し、cisplatinと5-Fuを使用した導入化学療法の報告がある。その結果、導入化学療法群では、手術不能例に限り3年生存率でわずかな延長がみられるものの、全体の生存率、無病生存率、局所制御率で有意な差を認めなかった⁴³⁾。また、前述のHead and Neck Contracts Programは導入化学療法の群も設定し randomized trial を施行しているが、この場合も生存率延長はみられなかった¹⁰⁾。Harrariは合衆国の腫瘍学専門医300名を対象にして、頭頸部癌進行症例の25年間にわたる調査を行っている。その locoregional control と生存率を検討した結果、cisplatinと5-Fuを使用した導入化学療法で、有効性を証明できなかったと結論している⁴⁶⁾。また、その他のmeta-analysisもほぼ同様の結果に終わっている⁴⁷⁾。すなわち導入化学療法は、初期効果としての腫瘍縮小にはすぐれるが、それが長期予後に結びつかないというのが randomized trial を通じての一般的結論である³⁵⁾。なお、cisplatinと抗腫瘍効果が同等で、腎毒性が少ないcarboplatinが登場し導入化学療法のtrialが行われているが、その奏効率はcisplatinと比較し低いとする結果が多く、他の成績も cisplatinを上回る結果は得られていない⁴⁸⁻⁵⁰⁾。

しかしながら、導入化学療法についてはまだ

研究の余地が残されている⁵¹⁾。それは上咽頭癌における有効性と、もう一つ、頭頸部における臓器温存率向上の可能性についてである。まず上咽頭癌に対する有効性の検討であるが、それは上咽頭癌の特殊性に起因する治療効果向上の期待にもとづいている。他の頭頸部癌に比較し上咽頭癌は未分化型が多く、そのため頸部リンパ節転移や遠隔転移を起こしやすい。また、放射線治療および化学療法に対して高感受性であり、しかも解剖学的に手術が非常に困難な場所である。この様な特殊性⁵²⁾は、放射線化学療法併用に適していると考えられ、上咽頭癌症例のみを対象とした導入化学療法の研究が行われている⁵³⁻⁵⁷⁾。最近、Chanは導入化学療法として cisplatinと5-Fuを使用した群と放射線治療単独群を比較する上咽頭癌患者の randomized trial を行った。その結果、導入化学療法群は87%の奏効率でありながら、2年生存率は両群とも80%で差がなかった⁵⁴⁾。しかし、この研究では対照群で進行症例の少ない傾向があり、cohort解析の結果から進行症例では導入化学療法は有効だったという見解もある⁵⁵⁾。一方、Cvitkovicはepirubicin, cisplatin, bleomycinを使用した導入化学療法の上咽頭癌の randomized trial を行っているが、初期経過では導入化学療法群で無病生存率が有意に高かったと述べている⁵⁶⁾。以上、上咽頭癌に対する導入化学療法の有効性は未解決の問題であり、現在もRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)などでtrialが進行中である。

導入化学療法において検討すべきもう一つの可能性は、臓器温存率向上の問題である。これは、導入化学療法と放射線治療で腫瘍が消失した場合、手術を避け、臓器ならびにその機能を保存することを治療目標とする思想である²⁸⁾。手術後に抗癌剤を投与する補助化学療法では在りえない、導入化学療法の特質を生かしたものと見える。II相試験の報告はすでに数件みられ、

温存する器官は喉頭, 下咽頭, 中咽頭, 口腔, 副鼻腔などである⁵⁸⁻⁶⁴)。ShirinianはIII期, IV期の喉頭癌, 下咽頭癌, 中咽頭癌の患者を対象に cisplatinを中心とした導入化学療法を行い, PR以上の腫瘍縮小のあった症例の手術を避け, 放射線治療と決定し初期治療を行った。その結果, 2年生存率はおのおの71%, 46%, 38%, 臓器温存率は44%, 28%, 22%であった⁶¹)。Pfisterらは33名の中咽頭癌進行症例の報告を行っている。その結果, 咽頭の74%, 舌の73%が保存され, しかも2年生存率は58%で, この値はhistorical controlより優れていた⁶²)。Randomized trialの例としてはVeterans Affairs Laryngeal Cancer Study Groupが, cisplatinと5-Fuを使用する導入化学療法により喉頭癌患者の64%が手術を回避できたと述べている。しかも3年生存率は53%で, 手術を行った対照群と差はなかった⁶⁵)。また最近の例として, European Organization for Research and Treatment Cancer (EORTC) が下咽頭癌患者196人を登録し, 放射線治療後手術した群(94名)と, 導入化学療法と放射線治療を行い腫瘍の消失した症例の手術を回避した群(100名)に分けrandomized trialを行っている。その結果, cisplatinと5-Fuを投与した導入化学療法群では54%が喉頭を温存し, しかも, 局所制御率は対照群と差がなかった。また, 平均生存期間は導入化学療法群で44カ月, 対照群では25カ月だった⁶⁶)。以上, randomized trialの結果から, 喉頭の保存については導入化学療法の有効性がほぼ立証されたと思われる。今後, 他臓器について報告が待たれる。

3 同時併用療法 (concomitant chemotherapy, concurrent chemotherapy)

ある種の抗癌剤が体中にあるとき放射線治療を行うと, 放射線の効果が増強されることが知られている。このような薬剤を増感剤 (radiation sensitizer, radiosensitizer) と呼び⁶⁷,

5-Fu, mitomycin, cisplatin, carboplatin, hydroxyurea, paclitaxelなどが含まれる^{67,68})。これら薬剤の増感作用により抗腫瘍効果が高まり, 局所制御率の向上, ひいては生存率の改善が期待できる。この思想のもとに考え出された治療法が放射線同時併用療法であり, この長所を裏付ける生物学的仮説をまとめると次のようになる⁶⁷⁻⁷¹)。

a) DNAレベルにおいて放射線と抗癌剤の作用部位が異なるため, 効果が増強される。

b) 抗癌剤と放射線の生体障害に違いがあるため, 両方を同時に併用できる。

c) 抗癌剤は正常細胞の放射線障害を防護する役目がある。

d) 放射線照射間に増殖すると考えられる放射線抵抗性細胞を抗癌剤が死滅させる。

補助化学療法と導入化学療法において生存率の延長が不可能であることを考えると, 最も期待されている方法といえるが, 臨床的には障害が強く出現するため^{34,35}), この毒性をいかにおさえるかが問題であった。しかし, 副作用の少ない抗癌剤の開発や^{72,73}), 投与法の改良が安全な同時併用療法を可能にしつつあり, 現在, 最も多くのtrialが行われている分野である。

同時併用療法は抗癌剤投与のタイミングにより, 細分されることが多いが, 研究者によりその分類, 記述はまちまちである。本稿では図1に示すように, 1) Simultaneous Chemotherapy, 2) Split-Course Chemotherapy, 3) Alternating Chemotherapyに分類して解説する²⁴)。

1) Simultaneous Chemotherapy

本法は標準的放射線治療スケジュールに変更を加えず, 定期的に照射日に抗癌剤を投与する方法である。日本語で同時併用というとき, 一般に狭義の意味でこのsimultaneous chemotherapyを指す場合が多い。投与タイミングとしては増感作用を意識して, 放射線治療の直前に点

滴されることが多いが、障害、特に粘膜炎が強くなるためその投与量は減らされる傾向がある。しかし放射線の線量を低下させなければ放射線治療単独よりも効果があることは生物学的実験からも明らかで⁶⁷⁻⁷¹⁾、有望な投与方法であることには違いがない。現実にpilot trialの結果は非常に高い抗腫瘍効果を示している⁷⁴⁻⁸¹⁾。Gaspariniらは放射線治療の期間(21日)、cisplatin 80mg/m²を連日投与した結果、63%のCRが得られた⁷⁷⁾。SlotmanはIII期、IV期の症例53名に、放射線治療の第1週と第4週にcisplatin 20mg/m²を各4回投与した結果、75%のCRが得られた。しかも、手術症例の84%は腫瘍細胞がみられなかったと報告している⁷⁸⁾。以下、多剤併用も含めCR rateは60%から85%にいたるものが多い⁷⁴⁻⁸¹⁾。われわれも1990年より頭頸部癌全例に放射線同時併用によるcarboplatinの臨床試験を行った。放射線治療開始から毎週1回carboplatinを100~120mg/m²を投与し4週目に腫瘍の縮小率により手術を行うか、放射線治療を継続するか判定した。63例が終了した段階で、副作用は軽度で、CR rateは81.3%であった⁸²⁾。また、historical controlに比較し同時併用群では喉頭温存率が向上しており、喉頭癌症例については現在もtrialが進行中である。高い奏功率を利用して、臓器温存目的の同時併用療法trialは他にもみられる⁸³⁾。

一方、randomized trialもいくつか終了しており、その中で生存率向上がみられたとの報告が存在する⁸⁴⁻⁸⁷⁾。BrowmanらはIII期、IV期の175例の患者を2群に分け、対照群にはプラセボを使用し、同時併用群にfluorouracil 1.2g/m²を放射線治療の第1週と第3週に投与した結果、同時併用群で局所制御率、生存率が高かった⁸⁵⁾。最近ではBachaudの例があり、III期、IV期の83例を登録しrandomized trialを行っている。同時併用群(44名)は放射線治療期間に合計7回cisplatin 50mg/m²を投与している。その

結果、rocoregional controlならびに生存率は向上したが、放射線の晩発障害については有意な差を認めなかったと報告している⁸⁷⁾。また、生存率の改善はみられないものの局所制御率が向上した例もある^{88,89)}。Northern California Oncology Groupでは手術不能例に対しbleomycinを同時併用したrandomized trialを行っている。その結果、2年生存率(75%vs.44%)は有意な差を認められなかったが、2年locoregional control(64%vs.26%)は向上していた⁸⁸⁾。もっともこの生存率の比較は有意差のあられる限界点に近い値であるが、一方、同時併用においても全く有効性が見られない結果もみられる⁹⁰⁻⁹²⁾。

一般に、同時併用で成績が向上しないのは抗癌剤の投与量が少ないためであると結論されるが、このとき議論になるのが同時併用による障害と成績の向上をどう両立させるかという問題である。この問題を端的に示す研究として、最近のTayarらによるrandomized trialの例をあげたい⁹³⁾。かれらは手術不可能な214例を登録し、107例にcisplatinと5-Fuを同時併用、残りの107例をcisplatinと5-Fuの導入化学療法を行いそれらの結果を比較した。その結果、同時併用群では局所制御率が向上し、生存率延長がみられた。しかし同時併用群では癌以外の死亡が15名あり導入化学療法では7名であった。この差がすべて同時併用による副作用によるものとはいえないかもしれないが、同時併用群で生存率が向上したものの同時併用が導入化学療法にまさるとは言えないことを彼等も認めている。集団の利益のための治療限界または許容という議論は、医療についてまわる大きな問題の一つであるが、本稿の主題の範疇を超えるので今回は触れないことにする。また最近、局所制御率を向上させる照射手段として1日多分割照射(hyperfractionated radiotherapy, accelerated radiotherapy)が世界の放射線治療施設で施

行されつつあり⁹⁴⁻⁹⁷⁾, この照射法に対して同時併用を試みる報告がみられる⁹⁸⁾。1日多分割照射の有効性が証明されていない現状では時期尚早とも思えるが, 放射線生物学的研究の成果の組み合わせという観点からは優れた方法と考えられ今後の結果に注目したい。

2) Split-Course Chemotherapy

前述のように同時併用においては増強効果により粘膜炎も強く引き起こされるので, 放射線治療に計画的休止日をいれて同時併用を完遂する方法である。一般に放射線治療用語としてsplit-courseとは, 障害のためやむなく照射を中断し, 治療期間が連続しない場合をいうが, ここでいうsplit-courseは十分な抗癌剤の投与量を確保するため, あらかじめ照射に休止をいれるという思想が根底にある。たとえばWongはI相試験で5-Fu, hydroxyurea, cisplatinを同時併用した場合, 急性粘膜炎が増大するが放射線治療に一週間休止をいれれば治療は完遂すると述べている⁹⁹⁾。II相試験としてはTylorらが60mg/m² cisplatinと800mg/m² 5-Fuを1週間おきに投与し, split-courseの試験を行っている。その結果, 98%の高い奏功率が得られた¹⁰⁰⁾。最近のrandomized trialの例では, Keaneが喉頭癌と下咽頭癌の212例を登録し, mitomycin Cと5-Fuをsplit-courseで投与している。対照群では50Gyを28日間で照射し, split-courseは25Gyを14日間で同時併用した後, 4週間休止をいれ, ふたたび25Gyを14日間で同時併用を行った。しかし, 無病生存率および生存率は向上しなかった¹⁰¹⁾。以上, 臨床試験の数が少なく結論のだせる段階にはないが, 最近split-course chemotherapyを疑問視させる研究が放射線腫瘍学において再認識されている。それは照射期間と局所制御率の問題である。Sprit-course chemotherapyは休止期間を設けるため, 当然のことながら放射線を照射してから照射終了までの治療期間が延長する。しかし, Maciejewskiが喉頭

癌の放射線治療において, 局所制御率は照射期間の延長に伴い低下することを示した¹⁰²⁾。そしてその後, 同様の報告が相次いでいる¹⁰³⁻¹⁰⁸⁾。それらの結果から判明したことは, 放射線効果の照射期間の依存性は, 放射線抵抗性腫瘍ほど, 進行病期ほど, 分化型癌ほど依存度が高くなる。したがって進行癌にsprit-course chemotherapyを用いるならば, 治療期間延長による局所制御率の低下分を化学療法が補償しなければ良い成績は得られない。Sprit-course chemotherapyおよび次にあげるにalternating chemotherapyについては, この点について放射線生物学の見地からも, さらなる検討が必要であろう。

3) Alternating Chemotherapy

本法も強度の副作用を避けるため考え出された投与スケジュールで, その基本概念は比較的新しく, Loonyらによって考案された¹⁰⁹⁾。化学療法と照射を交互に行うため, 和訳として交叉型化学療法と記されることがある。導入化学療法と同時併用の組み合わせのような方法とも考えられ, それら長所の融合を意識していると思われる¹⁰⁹⁾。報告としてはMerlanoらの2回にわたるrandomized trialが参考になる¹¹⁰⁻¹¹¹⁾。彼等のはじめのtrialではvinblastine, bleomycin, methotrexateを20Gyの照射期間に投与し, このregimenを3サイクル施行している。それを同じ抗癌剤の導入化学療法と比較しており, その結果, 導入化学療法群よりalternating chemotherapyのほうが4年生存率が高かった¹¹⁰⁾。また2回目のtrialでは20mg/m² cisplatinと200mg/m² 5-Fuを投与しalternating chemotherapyを行った。その結果, 局所制御率と生存率が向上したと報告している¹¹¹⁾。まだ臨床試験が少ないため断定的なことはいえないが, これらの結果から判断すると有望な方法であり, 今後の成果が期待される。

結 論

頭頸部癌に対する併用化学療法の実状は次のように総括される。

- 1) 補助化学療法は長期予後に関して効果を期待できない。
- 2) 導入化学療法は初期の抗腫瘍効果に優れるが、長期の生存率に寄与しない。
- 3) いくつかの導入化学療法の臨床試験は喉頭癌において臓器温存率向上を示している。
- 4) 安全性に検討すべき問題があるが、同時併用療法は長期予後改善の可能性はある。

文 献

1. Haskell CM : Cancer Treatment. 3d ed., *W. B. Saunders*, 1990, 373-395.
2. Mrcial VA, Pajak T, Kramer S, et al : Radiation Therapy Oncology Group studies in head and neck cancer. *Semin Oncol*, 15 : 39-60, 1986.
3. Morrison MD, Durham JS, Flores AD. : Cancer of the oral cavity and oropharynx. *Clin Oncol*, 5 : 457-473, 1986.
4. Volkes EE, Weichselbaum RR : Chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Prin Prac Oncol Update*, 7 : 1-8, 1993.
5. Volkes EE, Weichselbaum RR, Lippman S, et al : Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*, 328 : 184-194, 1993.
6. Haskell CM : Cancer Treatment. 3d ed., *W. B. Saunders*, 1990, 395-401.
7. Jacobs C : Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancers. *Semin Oncol*, 18 : 504-514, 1991.
8. Stell PM, Rawson NSB : Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*, 61 : 779-787, 1989.
9. 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.
10. Head and Neck Contracts Program : Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma : final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer*, 60 : 301-311, 1987.
11. Frei E III, Clark JR, Fallon BG : Guidelines, regulations and clinical research. *J Clin Oncol*, 4 : 1026-1030, 1986.
12. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. : Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer : Results of 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol*, 6 : 1401-1410, 1998.
13. Taylor SG IV, Applebaum E, Showel JL, et al : A randomized trial of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 3 : 672-679, 1985.
14. Rentschler RE, Wilbur DW, Petti GH, et al. : Adjuvant methotrexate escalated to toxicity for resectable stage III and IV squamous head and neck carcinomas-A prospective, randomized study. *J Clin Oncol*, 5 : 278-285, 1987.
15. Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, et al. : An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 5 : 10-20, 1987.
16. Peppard SB, Al-Sarraf M, Poweres WE et al. : Combination of cisplatin, oncovin, and bleomycin (COB) prior to surgery and/or radiotherapy in advanced untreated epidermoid cancer of the head and neck. *Laryngoscope*, 90 : 1273-1280, 1980.
17. Taylor SG : Intergration of chemotherapy into the combined modality therapy of head and neck squamous cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13 : 779-783, 1987.
18. Rubin P : Clinical Oncology. 7th ed., *W. B. Saunders*, 1992, 326-328.
19. Mead GM, Jacobs C : Changing role of chemotherapy in treatment of head and neck cancer. *Am J Med*, 73 : 582-595, 1982.
20. Hong WK, Bromer R : Chemotherapy in head and neck cancer. *N Eng J Med*, 308 : 75-79, 1983.
21. Randolph VL, Vallejo A, Spiro RH, et al. : Combination therapy of advanced head and neck

- cancer. *Cancer*, 41 : 460-467, 1978.
22. Hong WK, Shapshay SM, Bhutani R, et al. : Induction chemotherapy in advanced squamous head and neck carcinoma with high-dose cisplatin and bleomycin infusion. *Cancer*, 44 : 19-25, 1979.
23. Elias EG, Chretien PB, Monnard E, et al. : Chemotherapy prior to local therapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 43 : 1025-1031, 1979.
24. Stupp R, Weichselbaum RR, Volkes EE : Combined modality therapy of head and neck cancer. *Semin Oncol*, 21 : 349-358, 1994.
25. Fonseca Cruz JJ, Gomez A, et al. : Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil, both in continuous 96-hour infusion, in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol*, 17 : 6-9, 1994.
26. Joseph L, Pennachio JL, Hong WK, Shapshay S, et al. : Combination of cis-platinum and bleomycin prior to surgery and/or radiotherapy compared with radiotherapy alone for the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 50 : 2795-2801, 1982.
27. Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al. : Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course neoadjuvant chemotherapy with 120-hour 5-Fu infusion and cisplatin. *Cancer*, 55 : 1123-1128, 1985.
28. Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, et al. : Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment for advanced resectable head and neck cancer. *Cancer*, 60 : 1178-1183, 1987.
29. Kish, Drelichman A, Jacobs J, et al. : Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep*, 66 : 471-476, 1982.
30. Thyss A, Schneider M, Santini J, et al. : Induction chemotherapy with cis-platinum and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*, 54 : 755-760, 1986.
31. Spaulding MB, Kahn A, De Los Santos R, et al. : Adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Am J Surg*, 144 : 432-436, 1982.
32. Price LA, MacRae K, Hill BT : Integration of safe initial combination chemotherapy (without cisplatin) with a high response rate and local therapy for untreated stage III and IV epidermoid cancer of the head and neck : 5-year survival data. *Cancer Treat Rep*, 67 : 535-539, 1983.
33. Kies MS, Gordon LI, Hauck WW, et al. : Analysis of complete responders after initial treatment with chemotherapy in head and neck cancer. *Laryngol Head Neck Surg*, 93 : 199-205, 1985.
34. Marcial V A, Pajak T F, Mohiuddin M, et al. : Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long-term results of the radiation therapy oncology group study. *Cancer*, 66 : 1861-1868, 1990.
35. Takamura A, Arimoto T, Mizoe J, et al. : Sequential radiotherapy and chemotherapy using CDDP and 5-Fu for advanced head and neck cancer. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol*, 3 : 133-142, 1991.
36. Clark JR, Fallon BG, Dreyfuss AL : Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*, 15 : 35-44, 1988.
37. Al-Kouraniny K, Kish J, Ensley J, et al. : Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer*, 59 : 233-223, 1997.
38. Forastiere AA : Randomized trials of induction chemotherapy. A critical review. *Hematol Oncol Clin Northm*, 5 : 725-736, 1991.
39. Stell PM, Dalby JE, Strickland P, et al. : Sequential chemotherapy and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Clin Radiol*, 34 : 463-467, 1993.
40. Jacobs C, Makuch R : Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer : A subset analysis of the Head and Neck Contracts Program. *J Clin Oncol*, 8 : 838-847, 1990.
41. Schuller DE, Metch B, Mattox D, et al. : Prospective chemotherapy in advanced resectable

- head and neck cancer : Final report of the Southwest Oncology group. *Laryngoscope*, 98 : 1205-1211, 1988.
42. Jaulerry C, Rodrigues J, Brunin F, et al. : Neoadjuvant chemotherapy in advanced head and neck tumors : Results of two randomized trails. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23 : 483-489, 1992.
43. Paccagnella A, Orlando A, Marcniori C, et al. : Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers : A study by the Gruppo di studio sui Tumori della e del Collo. *J Natl Cancer Inst*, 86 : 265-272, 1994.
44. 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*, 324 : 1685-169, 1991.
45. Wolf G, Hong W, Fisher S, et al. : Larynx preservation with induction chemotherapy and radiation in advanced laryngeal cancer : Final results of the VA Laryngeal Cancer Study Group cooperative trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 12 : 277, 1993.
46. Harari PM : Why has induction chemotherapy for advanced head and neck cancer become a United States community standard of practice?. *J Clin Oncol*, 15 : 2050-2055, 1997.
47. Browman GP : Evidence-based recommendations against neoadjuvant chemotherapy for routine management of patients with squamous cell head and neck cancer. *Cancer Invest*, 12 : 662-670, 1994.
48. Volling P, Schroeder M, Achterrath W : Phase II trial with carboplatin and 5-fluorouracil in previously untreated patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carboplatin*, (JM-8) : 213-219, 1990.
49. Forastiere AA, Metch B, Schuller D, et al. : Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck : A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 10 : 1245-1251, 1992.
50. Gonzalez-Vela JL, Panaski L, Black M, et al. : Combination chemotherapy with carboplatin and bleomycin head and neck cancer : A phase II study. *J Surg Oncol*, 39 : 215-216, 1988.
51. Al-Sarraf M : Management strategies in head and neck cancer : The role of carboplatin Carboplatin (JM-8) : 221-230, 1990.
52. Jacobs C, Pinto Harlan : Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancers : The next chapter. *Semin Oncol*, 22 : 540-552, 1995.
53. Fountzilias G, Danilidis J, Kosmidis P, et al. : Platinum-based chemotherapy followed by radiation therapy of locally advanced nasopharyngeal cancer. *Act Oncol*, 30 : 831-834, 1991.
54. Chan ATC, Teo PML, Leung TWT 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.
55. Al-Sarraf M, McLaughlin PW, Nasopharynx carcinoma : Choice of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 33 : 761-763, 1995.
56. Cvitkovic E : Neoadjuvant chemotherapy with epirubicin, cisplatin, bleomycin in undifferentiated nasopharyngeal cancer. Preliminary results of an internal phase III trail. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 13 : 283, 1994.
57. Tannock IF, Cummings BJ : Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer : No way to preserve a larynx. *J Oncol*, 10 : 343-346, 1992.
58. Pfister DC, Strong E, Hardson L, et al. : Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced but resectable head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 9 : 850-859, 1991.
59. Karp D, Vaughan CW, Carter R, et al. : Larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy plus radiation therapy as an alternative to laryngectomy in advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol*, 14 : 273-279, 1991.
60. Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, et al. : Larynx preservation with combined chemotherapy and therapy in advanced hypopharynx cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 111 : 31-37, 1994.
61. Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM, et al. : Laryngeal preservation by neoadjuvant

- chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer : The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Head and Neck*, 16 : 39-44, 1994.
62. Pfister DC, Harrison LB, Strong EW, et al. : Organfunction preservation in advanced oropharynx cancer : Results with neoadjuvant chemotherapy and radiation. *J Clin Oncol*, 13 : 671-680, 1995.
63. Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, et al. : Intensive neoadjuvant chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with advanced resectable head and neck carcinoma. *J Clin Oncol*, 12 : 946-953, 1994.
64. Bjork-Eriksson T, Mercke C, Petruson B, et al. : Potential impact on tumor control and organ-preservation with cisplatin and 5-fluorouracil for patients with advanced tumors of the paranasal sinuses and nasal fossa. *Cancer*, 70 : 2615-2620, 1992.
65. The department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group : Adjuvant chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 324 : 1685-1690, 1991.
66. Lefebvre JL, Chvalier D, Lubinski B, et al. : Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of 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.
67. Bush RS, Jenkin RDT, Alh WEC, et al. : Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer*, 37 : 302, 1978.
68. Rockwell S : Use of hypoxia-directed drugs in the therapy of solid tumors. *Semin Oncol*, 19 : 29-40, 1992.
69. Dische S : A review of hypoxic cell radiosensitization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 20 : 147, 1991.
70. Steel CG, Peckham MJ : Exploitable mechanism in combined radiotherapy-chemotherapy : The concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 5 : 1145-1150, 1979.
71. Vokes EE, Haraf DJ, Stenson K, et al. : The role of paclitaxel in the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*, 12 : 8-12, 1995.
72. Volling P, Schroder M, Rauschnig W, et al. : Carboplatin : The better platinum in head and neck cancer?. *Arch Otolaryngol head Neck Surg*, 115 : 695-698, 1989.
73. Volling P, Staar S, Achterrath W, et al. : Carboplatin plus radiation therapy in head and neck cancer. *Seminars in Oncology*, 18 : 17-22, 1991.
74. Pointon RCS, Askill C, Hunter RD, et al. : Treatment of advanced head and neck cancer using synchronous therapy with methotrexate and irradiation. *Clin Radiol*, 34 : 459-462, 1983.
75. Marcial VA, Pajak TF, Mohiudin M, et al. : Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long term results of the Radiation Therapy Oncology Group study 81-17. *Cancer*, 66 : 1862-1868, 1990.
76. Macmillan CH, Carrick K, Bardley PJ, et al. : Concomitant chemo/radiotherapy for advanced carcinoma of the head and neck. *Br J Radiol*, 64 : 941-946, 1991.
77. Gasparini G, Recher G, Testolin A, et al. : Synchronous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in the management of locally advanced or recurrent head and neck cancer. *Am J Clin Oncol*, 15 : 242-249, 1992.
78. Slotman GJ, Doolittle CH, Glicksman AS : Preoperative combined chemotherapy and radiation therapy plus radical surgery in advanced head and neck cancer. *Cancer*, 69 : 2736-2743, 1992.
79. Franchin G, Grobitti C, Minatel E, et al. : Simultaneous radiochemotherapy in the treatment of inoperable locally advanced head and neck cancers. *Cancer*, 75 : 1025-1029, 1995.
80. Abitbol AA, Schwade JG, Lewin AA, et al. : Hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-fluorouracil, cisplatin and mitomycin C on head and neck carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 15 : 250-255, 1992.
81. Fountzilias G, Skarlos D, Kosmidis P, et al. : Radiation therapy and concurrent cisplatin administration in locally advanced head and neck cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Acta Oncol*, 33 : 825-830, 1994.

82. Hosokawa Y, Kamada T, Shirato H, et al. : Simultaneous carboplatin and radiotherapy for all stages of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Oncol*, 7 : 168-172, 1995.
83. Koch WM, Lee DJ, Eisele DW, et al. : Chemotherapy for organ preservation in oral and pharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head and neck Surg*, 121 : 974-980, 1995.
84. Gupta NK, Pointon RC, Wilkinson PM, et al. : A randomized clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin Radiol*, 38 : 575-581, 1987.
85. 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.
86. Weissberg JB, Son YH, Papac RJ, et al. : Randomized clinical trial of mitomycin-C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17 : 3-9, 1989.
87. Bachaud JM, Cohen JE, Alzieu C, et al. : Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36 : 999-1004, 1996.
88. Fu KK, Phillips TL, Silverberg IJ, et al. : Combined RT and CT 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.
89. Shanta V, Krishnamurthy S. : Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clin Radiol*, 31 : 617-620, 1980.
90. Eschwege F, Sanco-Garnier H, Gerard GP, et al. : Ten years results of a randomized trial comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinomas of oropharynx. Experimental of the EORTC. *Natl Cancer Inst Monograph*, 6 : 275-278, 1988.
91. Mango L, Terraneo F, Bertoni F, et al. : Double-blind randomized study of lonidamine and radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 29 : 45-55, 1994.
92. Haffty BG, Son YH, Sasaki CT, et al. : Mitomycin C as an adjunct to post operative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck : Results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 27 : 241-250, 1993.
93. Taylor SG, 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.
94. Fu KK, Cooper JS, Marcial VA, et al. : Evaluation of the radiation therapy oncology group clinical trials for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35 : 425-438, 1996.
95. Horiot JC, Le Fur RN, N'Guyen T, et al. : Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma : final analysis of randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol*, 25 : 231-241, 1992.
96. Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. : A randomized multi-centre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 44 : 123-136, 1997.
97. Fu KK, Clerly M, Ang KK, et al. : Randomized phase I/II trial of two variants of accelerated fractionated radiotherapy regimens for advanced head and neck cancer : results of RTOG 88-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32 : 589-597, 1995.
98. Wanebo HJ, Glicksman AS, Landman C, et al. : Preoperative cisplatin and accelerated hyperfractionated radiation induces high tumor response and control rates in patients with advanced head and neck cancer. *Am J Surg*, 170 : 512-516, 1995.
99. Wong WW, Mick R, Haraf DJ, et al. : Time-dose relationship for local tumor control following alternative week concomitant radiation and chemotherapy of advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 29 : 153-162, 1994.
100. Taylor SG IV, Murthy AK, Calderelli DD, et al. : Combined simultaneous cisplatin/fluorour-

- acil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 7 : 846-856, 1989.
101. 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.
102. Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR, et al. : The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Biol Phys*, 9 : 321-328, 1983.
103. Bataini JP, Asselain B, Jaulerry Ch, et al. : A multivariate primary tumour control analysis in 465 patients treated by radical radiotherapy for cancer of the tonsillar region : Clinical and treatment parameters as prognostic factors. *Radiother Oncol*, 14 : 265-277, 1989.
104. Taylor JMG, Withers HR, Mendenhall WM, et al. : Dose-time considerations of head and neck squamous cell carcinomas treated with irradiation. *Radiother Oncol*, 17 : 95-102, 1990.
105. Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, et al. : The effect treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol*, 23 : 137-143, 1992.
106. Slevin NJ, Hendry JH, Roberts SA, et al. : The effect of increasing the treatment time beyond three weeks on control of T2 and T3 laryngeal cancer using radiotherapy. *Radiother Oncol*, 24 : 215-220, 1992.
107. Rudolfs MS, Benammar A, Mohiudin M. : Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26 : 767-772, 1993.
108. Withers HR, Peter LJ, Taylor JM, et al. : Local control of the tonsil by radiation therapy : an analysis of patterns of fractionation on nine institutions. *Int J Radiat Biol Phys*, 33 : 549-562, 1995.
109. Looney WB. : Special lecture : Alternating chemotherapy and radiotherapy. *Monogr Natl Cancer Inst*, 6 : 85-92, 1988.
110. 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.
111. Merlano M, Vitale V, Rosso R, et al. : Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Eng J Med*, 327 : 1117-1121, 1992.