

総 説

口腔癌に対する化学・放射線併用療法と臓器・機能温存への応用

奈良県立医科大学口腔外科学教室

桐 田 忠 昭

CHEMORADIOTHERAPY AND ITS APPLICATION TO ORGAN-FUNCTION PRESERVATION FOR ORAL CANCER

TADAAKI KIRITA

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University

Received August 16, 2002

抄 録：口腔癌は大部分が扁平上皮癌により占められ、放射線治療に対し比較的感受性が高いため、早期症例には根治治療として放射線が選択される場合も多い。しかし、多くを占める進展症例に対しては、放射線単独での効果は期待できず、また、neoadjuvant chemotherapy (NAC)を代表とされる化学療法も予後の改善までには至っていない。しかし、両者の併用によって、少量の照射線量で著明な腫瘍縮小効果が認められ、より高い局所制御が得られたり、低い線量時点での効果判定で局所制御や予後がある程度予測でき、治療法の変更が可能になるなど利点は大きい。また、手術を回避したり、より侵襲度の少ない縮小手術により口腔、顎、顔面領域の臓器・機能温存を図る治療形態も試みられてきている。本稿では、現時点での口腔進展癌に対する chemoradiotherapy の有用性と治療における位置付けを示し、将来展望についても言及した。

Key words : oral cancer, chemoradiotherapy, organ-function preservation, head and neck cancer

緒 言

口腔癌はその約90%が扁平上皮癌により占められ、また、放射線治療に対し比較的感受性も高いため、早期症例には根治治療として放射線が選択される場合も多い。しかし、多くを占める進展症例に対しては、放射線単独での効果は期待できず、また、neoadjuvant chemotherapy を代表とされる化学療法も予後の改善までには至っていないのが現状である。しかし、化学療法との併用が放射線治療効果を増強することは、放射線生物学的にすでに明らかにされ、特に同時併用の有用性は臨床的にも示されており、当科でも多数報告している¹⁻¹¹⁾。これらは、両者の同時併用によって、少量の照射線量で著明な腫瘍縮小効果が認められ、放射線単独より高い局所制御が得られたり、低い線量時点での効果判定で局所制御や予後

がある程度予測でき、治療法の変更が可能になるなど利点は大きい。また、加えて本療法による高度効果症例には、縮小手術などによる臓器・機能温存が得られる可能性が報告されている^{10,11,12)}。本稿では、現在の口腔進展癌に対する化学・放射線併用療法の位置付けとその可能性について述べる。

1. 理論的背景

放射線と化学療法の同時(時に異時)併用療法の理論的背景としては、主に以下のことが挙げられよう¹³⁾。1) 分子生物学的相互作用- 癌細胞 DNA に生じた放射線による損傷と抗癌剤による損傷が相互に作用することにより細胞死による相乗作用が期待される、2) 抗癌剤による癌細胞の synchronization- 同調して高感受性の時期に集まった癌細胞に照射することにより細胞死を効率化する、

3)放射線による亜致死損傷や潜在的致死損傷からの回復の阻止, 4)加速再増殖の防止, 5)一つの治療に抵抗性を示すクローンを持った癌細胞の根絶, 6)照射野外への微小転移の抑制, 7)放射線量の低減, 等が挙げられるが, いずれにせよ2種の治療法の抗腫瘍効果を利用して相互に増強, 補完することにある。

2. 術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy:NAC)の現状と問題点

neo-adjuvant chemotherapy (NAC)は, 1981年にFrei III¹⁴⁾が最初に用いた言葉であるが, 同義語として induction chemotherapy もよく用いられている。この目的としては, 1)NACにより腫瘍を減量し, 後続の手術や放射線治療の効果を高め, 遠隔成績の向上や臓器・機能温存を図る, 2)奏功すれば, その regimen を手術や放射線後の adjuvant chemotherapy として用いることができる, 3)切除不能症例を切除可能にする, 4)微小転移巣に対して早期に治療することにより, その根絶を図る, などがあげられ, 頭頸部癌の主として進展癌に対して多く用いられてきた。しかし, その奏効率の向上にもかかわらず生存期間の延長および微小転移巣の根絶に関連した遠隔転移率の抑制などにおいて, 有意な改善は得られておらず, その効用は明らかにはなっていない¹⁵⁾。確かにNACの奏功例では, 非奏功例に比較し予後が良いと言われており, 特に臨床的 complete response (CR)が得られ, さらに病理組織学的にもCRであったものは, より良好な予後が得られることが判明している¹⁶⁾。また, 佃¹⁷⁾は, partial response (PR)症例においても, no change (NC)や progressive disease (PD)症例に対して予後も良好であるとしているが, 欧米の多くの報告例では, 放射線療法が根治治療となる上咽頭癌を除いては, NACの意義については疑問視しているものが多い。また, 喉頭癌や上顎癌などにおいて臓器温存に貢献したという見方もあるが,

明確とはいいがたい。また, NACによる組織学的効果について検討した報告例を見ると, Sulfaro ら¹⁸⁾は, 31例の頭頸部扁平上皮癌進展症例にCDDPとbleomycinによるNACを施行し, pathological CRが5例(16.1%)に, 顕微鏡レベルでの腫瘍細胞の残存が12例(38.7%)に, 肉眼的に明らかに腫瘍残存が認められたものが14例(45.2%)に見られたと報告し, Al-Kourainy ら¹⁹⁾は191例の頭頸部進展癌患者にCDDPをbaseとした combination chemotherapy を施行し, その後手術を行った13例(6.8%)に pathological CR が得られたと報告し, 新崎²⁰⁾は, 初期症例も含む口腔扁平上皮癌108例に対しNACを行い, Grade II b以上の組織学的効果が54.6%に, Grade IVが20.3%に認められたと報告しているが, いずれの報告においても, NAC単独での組織学的効果はそれほど高いものではないことが示されている。さらにNACは, 一般的にCR率の発現頻度が低く, たとえCRが得られてもその組織学的効果と臨床的效果とは一致しない場合が多いと言われ²¹⁾, そのうえ効果持続期間自体も短く, 細胞レベルでの十分な効果が得られない場合が多いとの報告²²⁾も見られる。そのため, 最近のNACに対する評価としては, その意義について疑問視する報告が多い。今後の課題としては, CR率(特に pathological CR率)の改善とより高い効果持続期間の獲得が特に重要で, そのためには新しい抗癌剤の開発や新しい regimen の工夫が必要であり(表1), 現在, taxanes 等を組み入れた新しい多剤併用療法が試みられつつある。

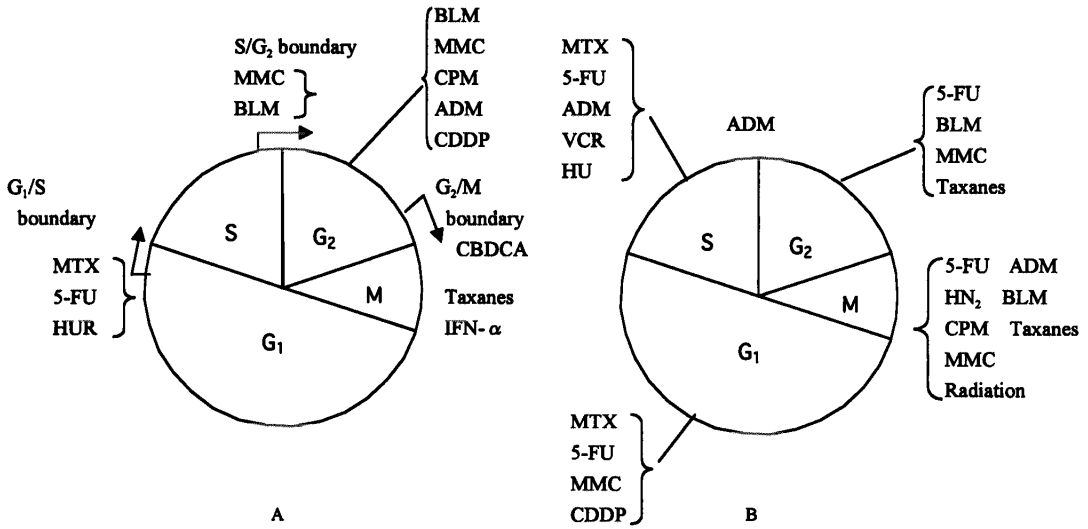
3. 最近の化学・放射線併用療法の臨床

1)目的

化学療法と放射線治療を併用する主たる目的は, 1)局所療法である放射線治療の弱点を補うべく, 抗癌剤の全身投与により, subclinical な転移を制御し, 治療成績をあげること, 2)放射線感受性のある薬剤を用いることに

表1. 頭頸部扁平上皮癌に対する術前化学療法(NAC)の評価

1. NACによって臨床的CR, 特に pathological CR が得られた症例の予後は良好である。しかし, 現状では未だCR率は低く, 高い regimen の開発が必要。
2. 臨床的效果と組織学的効果とが一致しない場合が多い。
3. NAC導入による有意な予後の改善は, 見い出されていない。
4. 喉頭癌においては, 臓器温存に多少の貢献が見られたようである。
5. 微小転移の抑制効果も見い出されていない。



ADM: adriamycin. CPM: cyclophosphamide. MMC: mitomycin C. BLM: bleomycin.
5-FU: 5-fluorouracil. MTX: methotrexate. HU: hydroxyurea. VCR: vincristine

A: Cell progression
B: Cytocidal point

図 1.

より、より高い局所制御率を得る、ということになるであろう²⁰⁾。これらを cell kinetics の面から考えると、放射線治療の殺細胞性は細胞回転上 M 期が最も強く、逆に S 期の細胞は放射線抵抗性と考えられている。放射線治療への増感剤となる抗癌剤のうち、そのものに抗腫瘍性がある場合は放射線治療の殺細胞性と相加・相乗作用を示す。また、M 期に細胞を集積させたり、S 期の細胞を減少させることによって放射線治療の効果を増強することも可能であることによる(図 1)¹⁷⁾。

2)放射線療法と化学療法との併用様式

併用方法としては、大きく3つに分類され施行されている。放射線と同時に投与する concurrent 法(同時併用)、放射線治療前もしくは後に投与する sequential 法(継続併用)、そして放射線治療と交互に投与する alternating 法(交替療法)であり、いずれもその方法には、一長一短があるが、なかでも concurrent 法は、理論的にも最も抗腫瘍効果が高いと言われている。Taylor ら²⁰⁾は、手術不能の高度進展頭頸部癌 200 例に対し、CDDP と 5FU の combination chemotherapy に放射線 70Gy の併用療法を sequential 法と concurrent 法と比較し報告している。

それによると CR 率は、sequential 法および concurrent 法とも 50%前後で差はないが、concurrent 法群で PR 率が有意に高く、局所制御率、無病生存率とも明らかに良好であったことを示し、concurrent 法の有用性を明らかにしており、現時点での化学療法と放射線療法との最も効果的な併用方法であると考えられている²⁰⁾。

3)併用される化学療法剤

放射線との併用に従来もちいられてきた化学療法剤としては、5FU, MTX, mitomycin C, bleomycin などがあげられ、主として単剤での使用経験が報告されてきた。しかし、これらは、照射中の粘膜反応を中心とした急性期反応を増強し、結果的に照射の遷延を招き、相加効果以上の抗腫瘍効果が得られない場合が多く²⁰⁾、また、組織学的効果も十分とは言えない場合が多い。

現在、頭頸部扁平上皮癌に最も多く用いられ、その有用性が高いものとして評価されているものは、CDDP や CBDCA を主体としたプラチナ製剤単独、または 5FU など他剤との併用である。これらの薬剤は、単剤としても頭頸部癌に有効であるのみならず、放射線との併用において相乗効果を示し、しかも問題となる局所毒性である

口内炎が軽度である等の理由により、頻用されている。歴史的には、1978年にRandolphら²⁶⁾が18例の頭頸部癌一次症例に使用し、その有効性を報告したのが最初である。彼らは、Stage IVの症例を中心にCDDPとbleomycinとの化学療法に放射線を50-60Gy照射し、CR 6例、PR 7例の有効率72.2%とその有効性を示して以来、その後多数のregimenが考案され、報告されている。それらによるとoverallの有効率は、34-94%と幅があるものの、一般的に放射線単独施行例に比べ、明らかに高い効果が得られている^{27, 28)}。

最近の化学・放射線療法の代表的なregimenとその臨床効果と治療成績を中心に以下に示す。

a) 単剤併用

・CDDP

急性期の粘膜反応および骨髄抑制が比較的軽度なため、放射線量の軽減や照射期間の遷延をもたらしことが少なく、抗腫瘍効果を定量的に増強しやすい特徴がある。

CDDPのdose scheduleとしては、最初は、100mg/m²を3週ごとに併用したり20mg/m²の週1回併用する報告が多く見られた。Marcialら²⁹⁾は、124例の頭頸部進展癌症例にCDDP100mg/m²を3週毎に3Kurとtotal 66-73.8Gyの放射線の同時併用を行ない71%のCR率を得ている。また、Slotmanら³⁰⁾も、18例の頭頸部癌進展例にCDDPの20mg/m²を連続3日間投与を3週毎に2Kurと45Gyの放射線の同時併用療法を術前治療として行ない、CR率72.2%、PR率16.7%の有効率88.9%と高い効果を得ている。また、真崎ら³¹⁾は、128例の進展癌に対し、1回5mg/m²または6mg/bodyの連日少量投与(総量45-192mg)と40-50Gy/5週の外照射の同時併用療法で、CR率61.7%、PR率35.9%の有効率97.6%と同様に高い値を示している。しかし、Chouguleら³²⁾は、Stage III、IVの頭頸部癌68例に20mg/日×4日を3週毎に2Kurと45Gyの放射線にてCR率26%、PR率57%の有効率83%であったことを示しているが、その高い有効率にもかかわらず、予後の改善には至らなかったと報告しているものもある。

・CBDCA

Carboplatin(CBDCA)は、第二世代のplatinumとして開発され、頭頸部癌に対してCDDPと同様優れた効果を示すことが報告されている³³⁾。特徴としては、腎障害が軽度で、通常水分負荷が不要であり、外来投与も可能である等の利点がある。放射線との併用における報告例は、Schnabelら³⁴⁾は、100例の進展頭頸部癌症例に対し、CBDCA 60-70mg/m²をday1-5と29-33に投与し、同時

に外照射50-70Gy同時併用するregimenにて、CR率54.0%、PR率31.0%の有効率85.0%と報告している。また、Jeremicら³⁵⁾は、Stage IV症例34例に対し、CBDCAを100mg/m²または隔週で200mg/m²と放射線65-75Gyを施行し、CR率55.9%、PR率17.6%の有効率73.5%を示し、Maisanoら³⁶⁾は、同じくstage IV症例に対し、300mg/m²のCBDCAを3週毎に3回の投与と放射線62-72Gyを併用し、CR率50.0%、PR率35.7%の有効率85.7%と報告している。また、本邦の報告では、藤井ら³⁷⁾は、既治療例を含めた32例のstage IV頭頸部癌に対し、CBDCA 75mg/m²/週を4-7回と放射線50-66Gy同時併用し、CR率68.8%、PR率25.0%の有効率93.8%と高い値を示し、いずれにせよCDDPと遜色のない臨床効果を示している。

・Taxanes

Taxanesのうちdocetaxel(Taxotere:TXT)が本邦での頭頸部癌への適応されたのに伴い、放射線治療との併用も行なわれ始めている。これはセイヨウイチイの針葉抽出物を前駆物質として半合成された抗癌剤であるが、作用機序はvinca alkaloidとは異なり、微小管蛋白重合を促進、蛇脱重合を抑制することにより細胞分裂を阻害し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられており、また、同じtaxanesの中でもpaclitaxel(Taxol:TXL)よりも優れた抗腫瘍効果を示すとされている³⁸⁾。放射線との併用では、その主作用であるG2/M期への集積作用が注目され³⁹⁾、その良好な増感作用が認められている。しかし、粘膜炎や骨髄抑制が強く、放射線治療との併用においては、至適投与量や投与方法、併用様式など未だいくつかの課題がある。

欧米では、放射線との併用ではpaclitaxelとの併用例の報告が多い。Sunwooら⁴⁰⁾は、33例の進展頭頸部癌症例に対し、paclitaxel 105mg/m²または120mg/m²の120時間持続投与を3週毎に行ない、同時に放射線を70.2-72Gy併用するregimenにて、原発巣CR率76%、頸部CR率71%であり、3年局所制御率55.7%、3年生存率57.8%と十分評価できる結果であったと報告している。また、Rosenthalら⁴¹⁾は、stage IVの頭頸部癌24例に対し、0.5mg/m²/dayから17mg/m²/dayの7週間の持続投与によるdose escalationと放射線70Gyの同時併用を行ない、評価可能症例19例において、CR率74%、PR率16%の奏効率90%と非常に高い値を示し、2年生存率47%、3年生存率38%であったと報告している。そして、推奨される投与量としては、有害事象を考慮すると10.5mg/m²/dayが適当ではないかと述べ、放射線増感作

用, 直接の抗腫瘍作用とも期待できる結果を示している。

docetaxel と放射線との併用例の報告は, まだ非常に少なく, その効果や適切な投与量については確立されていないのが現状である。Hesse ら⁴²⁾は, 切除不能な stage IV の頭頸部癌 6 症例に対し, docetaxel を照射 1 時間前に 15mg/m²/週で投与し, 放射線 total 70Gy を施行する phase 1 の化学・放射線療法を行ない, CR 3 例, PR 1 例の有効率 66.7% と報告している。しかし, 有害事象として Grade IV の皮膚炎や骨髄抑制などが生じたため, 実行性のある regimen とは言えないと述べており, 今後はこれらをいかに改善するかが課題となるであろう。

b) 多剤併用

・CDDP+5FU

プラチナ製剤と 5FU には, biochemical modulation があるといわれ, 頭頸部癌において抗腫瘍性が高いことがすでに証明されている。また, 両者とも radiosensitizer としての効果も同時に持ち合わせていることから, 放射線治療との併用は当初より期待されていた。

最近の報告例では(表 2)では, Taylor ら⁴³⁾は, 53 例の頭頸部進展癌 stage III, IV 症例に対し, CDDP 60mg/m² と 5FU 800mg/m² の 5 日間の持続と 70Gy/7 週の照射と

を併用した。そして, 55% に CR が得られ, PR が 43% の有効率 98% と非常に高い効果を示し, その後 12 例に手術を行なったが, 全症例で 73% の局所制御率が得られ, 予後においても放射線単独治療例に比べ, 明らかな改善が得られたことを報告している。Dragovic ら⁴⁴⁾は, 手術不能頭頸部癌 stage IV 症例 34 例に対し, CDDP 60mg/m² と 5FU 750mg/m² の 5 日間連続を 3Kur と放射線 2Gyx2/日 で total 70Gy を併用し, CR 率 82%, 3 年局所制御率 73%, 3 年生存率 38% であったことを示し, 予後不良の進展癌であるにもかかわらず, 高い有効率と局所制御率が得られたことを報告している。Adelstein ら⁴⁵⁾は, 手術不能の stage III, IV 症例 55 例に CDDP 75mg/m² と 5FU 1000mg/m² の 4 日間持続と 30Gy の放射線とを併用し, CR 率 77%, 4 年無病再発率 45%, 生存率 49% であったことを示し, 同様に評価できる結果を示している。さらに彼ら⁴⁶⁾は, 手術可能な stage III, IV 症例 100 例に対し, CDDP 20mg/m² と 5FU 1000mg/m² の両剤の 4 日間持続と 66-72Gy の放射線との併用療法施行群 (50 例) と放射線単独群 (50 例) とを比較検討している。55Gy 照射時点で評価し, non-responder や再発症例には手術に移行しているが, 放射線単独群で CR 率 66% であったの

表 2. 最近の頭頸部進展癌への化学放射線同時併用療法の報告例

報告者	年	症例	薬剤	RT	有効率	照射単独に対する生存率へ優位性, その他
Taylor	1989	53	CDDP, 5FU	70Gy	CR55% PR43%	Yes 局所制御率 73%
Weissler	1992	32	CDDP, 5FU	72Gy		Yes
Dragovic	1995	34	CDDP, 5FU	70Gy	CR82%	3 年局所制御率 73% 3 年生存率 38%
Calais	1999	113	CBDC, 5FU	70Gy		Yes 3 年局所制御率 66% 3 年無病生存率 42%
Adelstein	2000	50	CDDP, 5FU	66-72Gy	CR94%	Yes 局所制御率 77%
甲能	2000	35	CDDP, 5FU	60Gy	CR52% PR27%	平均生存期間 16 か月
Staar	2001	113	CBDC, 5FU	69.9Gy	CR+PR92%	Yes(中咽頭) 1 年局所制御率 69% 2 年局所制御率 51%

に対し併用群では94%と有意に高い効果を示した。そして、予後においては有意な差は認められなかったものの、併用群において無再発期間や非手術的局所制御率、原発巣温生存率において差を認め、放射線治療単独に比べ併用療法の優位性を報告している。

また、本邦では、甲能ら⁴⁷⁾は、34例の手術不能頭頸部癌 stage III, IV 症例に対し、CDDP 3mg/m²と5FU 150mg/m²の少量5日間連続投与と放射線60Gyの同時併用療法を施行し、CR率51.5%、PR率27.3%の有効率78.8%であったことを示し、進展頭頸部癌手術不能例に対して、現時点では根治療法とはなり得ないが、有用であることを報告している。

・CBDCA+5FU

CDDPと5FUとのcombinationに効果が認められたことから、操作性がより簡便で、しかも効果もほぼ同等と思われるCBDCAとのcombinationが施行されるのは当然であろう。

Calaisら⁴⁸⁾は、Stage III, IVの中咽頭癌222例に対し、放射線単独と同時併用療法との効果の比較を行なっている。放射線総量は70Gy/35回で化学療法は、CBDCA 70mg/m²/day, 5FU 600mg/m²/dayの4日間の持続投与を3Kur行なうものである。結果は、同時併用療法群にGrade 3, 4の粘膜炎と骨髄抑制の副作用が多く見られたが、3年生存率51%、3年無病生存率42%、局所制御率66%といずれも放射線単独施行群に比べ明らかに良好な結果を示しており、併用療法の優位性を報告している。

また、Staarら⁴⁹⁾は、手術不能の頭頸部進展癌 stage III, IV症例263例に対し、放射線単独多分割照射69.9GyとCBDCA 70mg/m², 5FU 600mg/m²の5日間の持続投与を2Kur行なう併用療法との比較を行なっている。それによるとやはり粘膜炎や皮膚炎、また嘔吐などの副作用は併用療法群に有意に高く認められ、頸部リンパ節を含めたCR, PR率は併用群でそれぞれ40%, 52%の有奏功率92%であり、放射線単独群で34%, 54%の88%と有意な差は見られなかったが、1年局所制御生存率では、それぞれ58%, 44%と有意に併用群が勝っていたことを報告し、特に中咽頭癌において差が認められたことを示している。著者ら⁵⁰⁾は、37例のadvanced stage II以上の口腔進展癌に対し、CDDPもしくはCBDCAを主体としたcombination chemotherapyと放射線40Gyによる化学・放射線併用療法を行ない、その後手術を行なった症例の5年以上経過した長期観察結果を報告している。それによると術前治療による臨床効果は、CR率56.8%、PR率40.5%の有効率97.3%と非常に高く、またその長期治療

成績においても、原発巣制御率91.9%、頸部制御率94.6%と良好な結果を示し、10年累積生存率においてもstage IIが100%、stage IIIが88.9%、stage IVが75.0%と非常に良好な長期予後成績を示し、進展癌に対する治療法としての有用性を報告している。

4) 化学・放射線併用療法による組織学的効果

化学・放射線併用療法による組織学的効果について詳細に検討しているものは少ない。また、検討していてもほとんどが生検による検索のみであったり、検索方法が明確に述べられていない報告例が多い。これは、切除不能進展症例に対し本療法が多く施行されていることによるものと思われる。比較的詳しく検討されているものでは、Slotmanら⁵⁰⁾は、stage III, IVの頭頸部進展癌53例に対しCDDPと放射線45Gyによる術前治療を行い、その後手術を行った41例のうち27例(65.9%)にpathological CRが得られたと報告し、Adelsteinら⁵¹⁾は、同じく54例の頭頸部癌に対しCDDPと5FUのcombination chemotherapyに30Gyの放射線を同時併用し、そのうち19例(35%)にpathological CRが得られたことを示し、岩井ら⁵²⁾は、stage II以上の口腔癌19例に対し、CBDCAをbaseとしたcombination chemotherapyに放射線を20-40Gy施行し、下里分類⁵³⁾Grade II b以上の組織学的効果が89.5%に、pathological CRであるGrade IVが57.9%に認められたと報告している。さらに著者ら⁵⁴⁾は、advanced stage II以上の口腔扁平上皮癌48例に対して、CDDPもしくはCBDCAを主体としたcombination chemotherapyと40Gyの放射線との術前concurrent chemoradiotherapyを施行し、その切除標本の検索からGrade II b以上の組織学的効果が89.6%に認められ、pathological CRが50.0%に認められたことを報告し、ほとんどの報告において、その組織学的効果は非常に高いものとなっている。

また、著者ら⁵⁵⁾は、前述の化学・放射線併用療法の regimenによる臨床効果と組織学的効果、ならびに原発巣における腫瘍残存様式との関連を舌癌において詳細に検討した。縮小率が高いほど組織学的効果も高く、両者は相関するが、縮小率75%以上が得られたものでは特に組織学的効果が高く、また、85%以上のものでは、全例に少なくともGrade II b以上の組織学的効果が得られ、95%以上ではGrade IIIもしくはIVの高い効果が得られるなど、同時併用療法では臨床効果と組織学的効果とがよく合致し、その高い組織学的効果が示されることを報告した。さらにまた、縮小率75~85%以上の症例では、腫瘍細胞の残存も大部分が原発巣中心部表層にのみに限局することを初めて示し、化学・放射線併用療法の具体的な組

織学的効果について明らかにした。

5) 頸部リンパ節に対する効果

転移リンパ節への化学・放射線療法の効果とその後の頸部郭清術のindicationについて詳細に検討された報告は少ない。著者らは、口腔進展癌92症例に対し術前化学・放射線併用療法を施行後頸部郭清術を行ない、組織学的検索が可能であった81症例について検討した。それによると術前効果はCR率21.0%, PR率37.0%の有効率58.0%で、CR例の23.5%, PR例の33.3%, NC例の47.1%に組織学的転移陽性残存例が認められ、また、N1症例に有意に低く、N stageおよび臨床効果とに相関が認められている(表3)。さらにその残存部位では、顎下リンパ節が最も多く、次いで上内深頸リンパ節であったが、下内深頸リンパ節や副神経リンパ節領域には転移残存は認められなかった。特にCR例では、顎下リンパ節には

ほとんど限局しているのが確かめられ、PR, NC例とに差異を認め、頸部リンパ節に対するCR症例においては、wait and see policyでの経過観察か、もしくは郭清範囲を絞ったselective neck dissectionでの機能温存の可能性が考えられることを示した。Lavertuら⁵⁴⁾は、stage III, IVの頭頸部癌の頸部転移に対する放射線単独または化学・放射線併用療法の効果と頸部郭清術のindicationについて検討し、N2, N3症例については臨床効果にかかわらず、その残存腫瘍頻度の高さとsalvage手術の難しさから頸部郭清術を施行すべきであり、N1症例では、CRが得られればその必要性がないものの、それ以外の症例には施行すべきであると述べている。一方、Stenson⁵⁵⁾やClayman⁵⁶⁾らは、頸部転移の状態にかかわらず、non-CR症例に対する頸部郭清術の必要性を述べているが、CR症例においては回避できる可能性を示している(表4)。

表3. 頸部リンパ節に対する臨床効果別およびN stage別組織学的残存率

Response	N1	N2a-c	Total
CR	2/13(15.4%)	2/4(50.0%)	4/17(23.5%)
PR	2/12(16.7%)	8/18(44.4%)	10/30(33.3%)
NC	9/26(34.6%)	7/8(87.5%)	16/34(47.1%)
Total	13/51(25.5%)*	17/30(56.7%)*	30/81(37.0%)

*p=0.005

表4. 頸部リンパ節に対する化学放射線併用療法施行後の頸部郭清術の適応と術式についての報告例

報告者	年	症例数	適応	術式
Lavertu	1997	50	・ N1 without CR ・ N2-3 regardless of neck response	Selective~Radical N.D.
Stenson	2000	69	・ PR and NC	Selective~Radical N.D.
Clayman	2001	66	・ PR and NC in N2 and greater stage	Selective N.D.

N.D.: Neck Dissection

4. 最近の化学・放射線併用療法の位置付け

・臓器・機能温存療法としての化学・放射線併用療法
 癌治療においてまず求められるのは、言うまでもなく高い根治性による生存期間の延長である。口腔、顎、顔面領域は、咀嚼、嚥下、構音をはじめとする人間的な基本的機能を営む重要な部位であり、同時に整容面においても患者からの要望は非常に強いものがある。近年の口腔顎顔面領域の再建術の進歩は、著しく、過去には考えられなかった再建が可能になったが、それでも機能障害や容貌の変化は避けられない問題であり、特に進展口腔癌治療においては大きな課題である。そのため、近年では、患者のQOLを考慮した臓器・機能温存を図り、根治させる目的の治療形態に化学・放射線併用療法が応用されてきている。

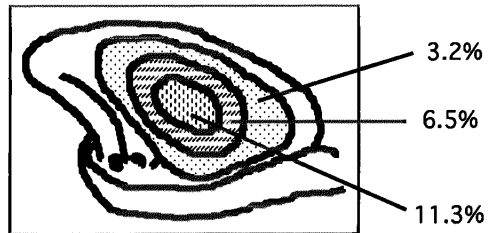
頭頸部癌では、喉頭癌、下咽頭癌および上咽頭癌が、主に化学・放射線併用療法による臓器・機能温存療法の対象となり、現在臨床試験が行なわれている。Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group⁵⁷⁾は、stage III, IVの切除可能な喉頭癌 332 例に対し、sequentialな化学・放射線併用療法により、手術群と比べ生存期間を落とすことなく、その64%に喉頭温存が得られたことを報告している。また、Claymanら⁵⁸⁾も、喉頭、下咽頭進展癌に対し同様の方法にて2/3以上の症例に喉頭温存が可能であり、その後の局所再発に対しても救済手術にて生存期間の短縮は見られなかったことを示しており、その他にも同様の報告がいくつか見受けられる。

しかし、上記以外の頭頸部癌での報告例は非常に少ないと言わざるをえない。Wayneら⁵⁹⁾は、22例の主として口腔癌、口峽咽頭癌に対しCDDPとCBDCAの2剤による化学療法と放射線との同時併用療法を施行し、40Gy照射時点でその効果を評価したうえで、PR、CR症例には30Gyの追加照射と同様の化学療法を行なう臓器・機能温存療法を施行し、無効例には根治手術を施行するregimenを行なった。それによると一次治療後の臓器・機能温存は18例(82%)に可能であり、23か月の平均観察期間での局所制御率は68%で、2年無病生存率は71%であったことを示し、喉頭癌以外の頭頸部癌にも本療法は有用であることを述べている。また、著者ら^{10,11)}は、舌癌進展例に対する術前治療としての化学・放射線併用療法の効果を詳細に検討し、術前化学・放射線併用療法による原発巣に対する臨床的縮小率は、組織学的効果をよく反映し、原発巣の縮小とともに組織学的効果もほぼ同心円的に現れ縮小することを見出ししている。そして、前述のように臨床的に85%以上縮小した臨床効果の高い症例は、腫瘍細胞の残存も小範囲に限られ、また残存

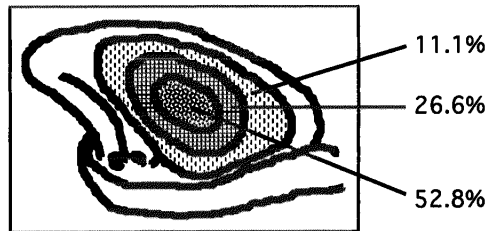
率も低いため、従来の切除範囲を縮小した、縮小手術が可能であり、化学・放射線併用療法による進展症例に対する臓器・機能温存の可能性を示している(図2)。

・切除不能進展症例に対する予後改善としての化学・放射線併用療法

切除不能進展癌に対する化学・放射線併用療法の役割は大きく、その有用性が報告されている。基本的には切除不能症例に対する治療であるため、拡大切除手術は予定せず、したがって放射線治療は有害事象が耐えられる最大限まで行なわれることになる。Merlanoら⁶⁰⁾は、切除不能頭頸部癌に対して化学療法と放射線療法の交替療法と放射線療法単独との比較を行なっている。交替療法はCDDP 20mg/m²および5FU 200mg/m²のcombinationの5日連続投与を3Kurと放射線60Gyとの併用で、放射線単独は総線量70Gyである。それぞれ交替療法を



shrinkage of the tumor mass $\geq 85\%$ (n=36)
 average residual tumor rate 7.0%*



shrinkage of the tumor mass $< 85\%$ (n=11)
 average residual tumor rate 30.2%*

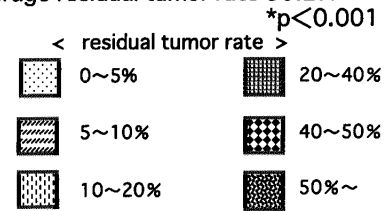


図2. 術前治療による縮小率と腫瘍残存範囲および残存率(舌癌)

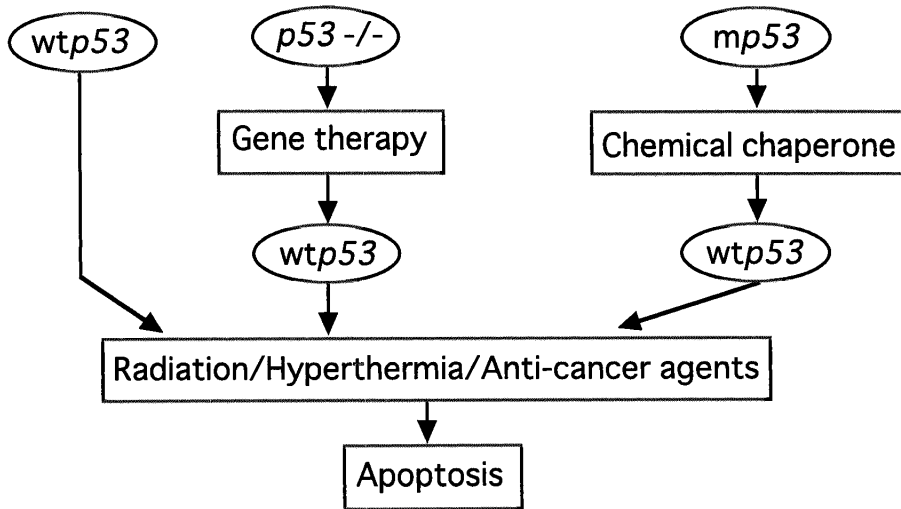


図3. p53 遺伝子 status の違いによる癌の治療戦略

80 例に放射線単独療法を 77 例に施行し、CR 率は、交替療法 42%、放射線単独 22% で交替療法に有意に高く、生存期間中央値も 16.5 か月、11.7 か月と交替療法に良好で、3 年生存率も 41% と 23% といずれも化学・放射線併用療法に優れた結果を示している。しかし、半数以上の症例に局所制御が得られず、3 年以内に約 2/3 の患者が予後不良であり、今後のより一層の治療成績の改善が課題であることを述べている。また、甲能ら⁴⁷⁾は、前述のように stage III、IV の切除不能頭頸部癌 35 症例に対し、CDDP と 5FU の化学療法と放射線 60Gy の同時併用療法を施行し、評価可能 33 症例において、CR 率 52%、PR 率 27% の有効率 79% で、平均生存期間 16 か月と評価に値する結果であったと述べ、QOL の向上につながると報告している。しかし、CR17 例中 8 例に局所再発が認められており、今後 CR 症例にも補助治療が必要であること示し、現時点では、根治的治療とはなり得ないが、切除不能例に対して検討されるべき治療法であることを述べ、その可能性を示している。

今後の展望

近年、分子生物学的手法を癌治療に応用することが試み初められている。関連遺伝子群の解析が、分子レベルで行われるようになり、どの遺伝子群が癌治療の先行指標となるかが注目されている。中でも、p53 遺伝子はアポトーシスや細胞周期の制御に関与し、これが正常に機能するか否かによって、癌治療後における癌細胞の生死に違いが生じるという報告が多く見られている。Matsu-

moto ら⁶¹⁾は、培養細胞によって p53 遺伝子が欠損している細胞に正常型 p53 を導入することにより、癌細胞が放射線・温熱感受性に変化し、アポトーシスを誘導しやすくなることを報告している。このことは、正常型 p53 遺伝子をもつ癌細胞はより高い放射線・温熱療法や化学療法効果が期待できること、p53 遺伝子型の検索が癌治療における先行指標となりえることを意味するものである。また、これは、p53 遺伝子欠損癌細胞に正常型 p53 遺伝子を導入する、もしくは、変異型 p53 遺伝子癌細胞に正常型 p53 蛋白質を過剰発現させる p53 遺伝子を導入する、または変異型 p53 遺伝子癌を正常型 p53 遺伝子に変える遺伝子治療および分子シャペロン治療⁶²⁾は、治療に対する抵抗性を軽減して、放射線や化学療法、温熱療法と併用することより、より効率の高い癌治療が期待でき、機能温存へつながるものと考えられる(図 3)。今後は、これら遺伝子治療とも組み合わせた、より高い集学的治療により、患者一人ひとりに合った適正な治療方法を組み合わせたオーダーメイド治療が期待され、より侵襲度が少なく、かつ効率の高い治療方法によって臓器・機能温存が図られるものと思われる。

文 献

- 1) 桐田忠昭, 岡本雅人, 堀内敬介, 増田達雄, 望月光治, 堀内克啓, 杉村正仁: 口腔癌に対する CP+ 放射線同時併用療法の効果について—化学療法単独との比較も含めて—. 口腔腫瘍 3: 40-47, 1991.
- 2) 桐田忠昭, 露木基勝, 大饒和彦, 上林豊彦, 堀内敬

- 介, 堀内克啓, 杉村正仁: 口腔癌に対する CDDP を主体とした術前化学放射線同時併用療法の検討. 頭頸部腫瘍 21 : 155-160, 1995.
- 3) Kirita, T., Ohgi, K., Tsuyuki, M., Kamikaido, N., Yamamoto, K. and Sugimura, M. : Preoperative simultaneous Cisplatin- or Carboplatin-based chemotherapy and radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity. J. Surg. Oncol. 63 : 240-248, 1996.
 - 4) Kirita, T., Ohgi, K., Shimooka, H., Yamanaka, Y., Tatebayashi, S., Yamamoto, K., Mishima, K. and Sugimura, M. : Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity : an analysis of long-term results. Oral Oncology 35 : 1-10, 1999.
 - 5) 桐田忠昭, 下岡尚史, 西峰正佳, 森崎 歩, 美島健二, 森本佳成, 杉村正仁 : 進行舌癌症例に対する術前療法の原因巣・リンパ節に対する臨床病理学的効果と予後. 癌臨. 46 : 78-82, 2000.
 - 6) 下岡尚史, 桐田忠昭, 山中康嗣, 川上哲司, 大槻栄人, 森本佳成, 杉村正仁 : 口腔癌中・高度進展症例に対する CDDP または CBDCa を主体とした術前化学放射線同時併用療法—5 年以上経過症例についての検討—. 口科誌. 49 : 157-165, 2000.
 - 7) 大鑑和彦, 桐田忠昭, 杉村正仁 : 舌進展癌に対する術前化学放射線同時併用療法の効果と縮小手術の適応に関する臨床病理学的研究. 奈医誌. 51 : 90-111, 2000.
 - 8) Kirita, T., Shimooka, H., Yamanaka, Y., Tatebayashi, S., Yamamoto, K., Nishimine, M. and Sugimura, M. : Prognostic value of response to preoperative chemoradiotherapy and residual tumor grades in tongue carcinoma. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radio. Endo. 91 : 293-300, 2001.
 - 9) Kirita, T., Ohgi, K., Yamamoto, K., Nishimine M. and Sugimura M. : Consideration of extent of resection for advanced tongue carcinoma in view of responses to preoperative therapy. Oral Oncology 7 : 136-138, 2001.
 - 10) 桐田忠昭, 山中康嗣, 今井裕一郎, 下岡尚史, 大鑑和彦, 杉村正仁 : 進展舌癌における臓器, 機能温存についての検討. 頭頸部腫瘍 27 : 613-618, 2001.
 - 11) Kirita, T., Ohgi, K., Kawakami, M., Miyawaki, S., Okamoto, S., Yamanaka, Y. and Sugimura, M. : Primary tumor resection of tongue carcinoma based on response to preoperative therapy. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 31 : 267-272, 2002.
 - 12) Koch, W. M., Lee, D.J., Eisele, D.W., Miller, D., Poole, M., Cummings, C.W. and Forastiere, A. : Chemoradiotherapy for organ preservation in oral and pharyngeal carcinoma. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. 121 : 974-980, 1995.
 - 13) Silverman, S. Jr. : Oral Cancer 4 th. Ed. B.C. Decker Inc. Hamilton. pp.75-89, 1998.
 - 14) Frei, III, E. : Clinical cancer research ; An embattled species. Cancer 50 : 1979-1992, 1982.
 - 15) 犬山征夫, 福田 諭, 藤井正人 : 生存率からみた癌化学療法の進歩 II (頭頸部癌). 癌と化学療法 : 22 : 732-738, 1995.
 - 16) Clark, J. R., Busse, P. M., Norris, C. M. Andersen, J. W., Dreyfuss, A. L., Rossi, R. M., Poulin, M. D., Colevas, A. D., Tishler, R. B., Costello, R., Lucarini, J. W., Lucarini, D., Thornhill, L., Lackey, M., Peters, E. and Posner, M. R. : Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and high-dose leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck : long-term results. J. Clin. Oncol. 15 : 3100-3110, 1997.
 - 17) 佃 守 : 術前化学療法 : 頭頸部癌. 癌と化学療法 : 28 : 1806-1813, 2001.
 - 18) Sulfaro, S., Frustaci, S., Volpe, P., Barzan, L., Comoretto, R., Monfardini, S. and Carbone, A. : A pathologic assessment of tumor residue and stromal changes after intra-arterial chemotherapy for head and neck carcinomas. A study on serial sections of whole surgical specimen. Cancer 64 : 994-1001, 1989.
 - 19) Al-Kourainy, K., Kish, J., Ensley, J., Tapazoglou, E., Jacobs, J., Weaver, A., Crissman, J., Cummings, G. and Al-Sarraf, M. : Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responder to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. Cancer 59 : 233-238, 1987.
 - 20) 新崎 章 : 口腔扁平上皮癌症例における induction chemotherapy の定義に関する臨床病理学的研究.

- 日口外誌. **40**: 421-437, 1994.
- 21) 栗田茂二郎, 清川兼輔, 大久保 洋, 川口寿郎, 立石守夫, 松岡秀隆, 平野 実: 頭頸部癌に対するシスプラチン・ペブロマイシン併用療法の組織効果. 日癌治. **20**: 2126-2134, 1985.
- 22) 窪田哲昭: 頭頸部癌における CDDP と PLM の化学療法と照射との同時併用療法について. 耳鼻. **33**: 597-601, 1987.
- 23) Taylor, S. G., Murthy, A. K., Calderelli, D. D. Showel, J. L., Kiel, K., Griem, K. L., Mittal, B. B., Kies, M., Hutchinson, J. C. Jr. and Holinger, L. D.: Combined simultaneous cisplatin/flurouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* **7**: 846-856, 1989.
- 24) 甲能直幸, 北原 哲: 頭頸部癌: 化学療法の位置付け. 癌と化学療法 **28**: 448-453, 2001.
- 25) Vokes, E. E., Haraf, D. J., Weichselbaum, R. R., McEvilly, J. M., Sutton, H. G. and Panje, W. R.: Perspectives on combination chemotherapy with concomitant radiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. *Semin. Oncol.* **19**: 47-56, 1992.
- 26) Randolph, V., Vallejo, A., Spiro, R. H., Shah, J., Strong, E.W., Huvos, A. G. and Wittes, R. E.: Combination therapy of advanced head and neck cancer. *Cancer* **41**: 460-467, 1978.
- 27) 真崎規江: 放射線と化学療法との併用. 臨放. **38**: 1283-1287, 1993.
- 28) Merlano, M., Grimaldi, A., Benasso, M., Bacigalupo, A., Toma, S., Scarpati, D., Corvo, R., Santelli, A., Garaventa, G. and Rosso, R.: Alternating cisplatin-5-fluorouracil and radiotherapy in head and neck cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* **11**: 538-542, 1988.
- 29) Marcial, V. A., Pajak, T. F., Mohiuddin, M., Cooper, J. S., Al-Sarraf, M., Mowry, P. A., Curran, W., Crissman, W., Crissman, J., Rodrigues, M. and Velez-Garcia, E.: Concomitant cisplatin 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**: 1861-1888, 1990.
- 30) Slotman, G. J., Cummings, F. J., Glicksman, A. R., Doolittle, C. L. and Leone, L. A.: Preoperative simultaneously administered cisplatin plus radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg.* **8**: 159-164, 1986.
- 31) 真崎規江, 茶谷正史, 又吉嘉伸: 少量 Cisplatin 同時併用による頭頸部癌の放射線治療. 頭頸部腫瘍. **20**: 530-536, 1994.
- 32) Chougule, P. B., Suk, S., Chu, Q. D. Leone, L., Nigri, P. T., McRae, R., Lekas, M., Barone, A., Bhat, D. and Bellino, J.: Cisplatin as radiation sensitizer in the treatment of advanced head and neck cancers. *Cancer* **74**: 1927-1932, 1994.
- 33) Eisenberger, M., Hornedo, J., Silva, H., Donehower, R., Spaulding, M., Van Echo, D.: Carboplatin (NSC-241-240): an active Platinum analog for the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* **4**: 1506-1509, 1986.
- 34) Schnabel, T., Zamboglou, N., Kolotas, C., Hartmann, A. and Schmitt, G.: Combined radiochemotherapy with carboplatin in the treatment of advanced head and neck carcinomas. *Oncology* **50** Suppl 2: 16-22, 1992.
- 35) Jeremic, B., Zivic, D. J., Djuric, L. J. and Mijatovic, L. J.: Carboplatin and radiation therapy for stage IV carcinoma of the head and neck. Preliminary results of phase II study. *J. Chemother.* **4**: 180-184, 1992.
- 36) Maisano, R., Adamo, V., Pergolizzi, S., Altavilla, G., Chiofalo, G. and Delia, P.: Concurrent carboplatin and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck, stage IV. Preliminary data of phase II study. *J. Chemother.* **7**: 549-553, 1995.
- 37) 藤井正人, 大野芳祐, 神崎 仁, 伊東久夫: 当科における放射線とカルボプラチン同時併用の治療成績. 頭頸部腫瘍. **20**: 525-529, 1994.
- 38) Tanaka, M., Obata, T. and Sasaki, T.: Evaluation of antitumor effects of docetaxel (Taxotere) on human gastric cancer in vitro and in vivo. *Eur. J. Cancer* **32A**: 226-330, 1996.
- 39) Kurdoglu, B., Cheong, N., Guan, J., Corn, B. W., Curran, W. J. Jr. and Iliakis, G.: Apoptosis as a predictor of paclitaxel-induced radiosensitization in human tumor cell lines. *Clin. Cancer Res.*

- 5 : 2580-2587, 1999.
- 40) Sunwoo, J. B., Herscher, L. L., Kroong, G. S., Thomas, G. R., Ondrey, F. G., Duffey, D. C., Solomon, B. I., Boss, C., Albert, P. S., McCullugh, L., Rudy, S., Muir, C., Zhai, S., Figg, W. D., Cook, J. A., Mitchell, J. B. and Van, Waes. C. : Concurrent paclitaxel and radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* **19** : 800-811, 2001.
- 41) Rosenthal, D., Lee, J. H., Sinard, R., Yardley, D. A., Machtay, M., Rosen, D. M., Egorin, M. J., Weber, R. S., Weinstein, G. S., Chalian, A. A., Miller, L. K., Frenkel, E. P. and Carbone, D. P. : Phase I study of Paclitaxel given by seven-week continuous infusion concurrent with radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* **19** : 1363-1373, 2001.
- 42) Hesse, K., Heinrich, B., Zimmermann, F., Kau, R., Sommer, G., Achterrath, W., Molls, M. and Feldmann, H. J. : Combined radiochemotherapy with docetaxel in patients with unresectable locally advanced head and neck tumors. *Strahlenther. Onkol.* **176** : 67-72, 2000.
- 43) Taylor, S. G., Murthy, A. K., Calderelli, D. D., Showel J. L., Kiel K., Griem, K. L., Mittal, B. B., Kies, M., Hutchinson, J. C. Jr. and Holinger, L. D. : Combined simultaneous cisplatin/fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* **7** : 846-856, 1989.
- 44) Dragovic, J., Doyle, T. J., Tilchen, E. J., Nichols, R. D., Benninger, M. S., Carlson, E. R., Boyd, S. B. and Jacobsen, G. R. : Accelerated fractionation radiotherapy and concomitant chemotherapy in patient with stage IV inoperable head and neck cancer. *Cancer* **76** : 1655-1661, 1995.
- 45) Adelstein, D. J., Kalish, L. A., Adams, G. L., Wagner, H. Jr., Oken, M. M., Remick, S. C., Mansour, E. G. and Haselow, R. E. : Concurrent radiation therapy and chemotherapy for locally unresectable squamous cell head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group. Pilot study. *J. Clin. Oncol.* **11** : 2136-2142, 1993.
- 46) Adelstein, D. J., Lavertu, P., Saxton, J. P., Secic, M., Wood, B. G., Wanamaker, J. R., Eliachar, I., Strome, M. and Larto, M. A. : 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.
- 47) 甲能直幸, 北原 哲, 田村悦代, 田部哲也, 中之坊学, 伊東靖郎, 村田保博, 古川太一 : 進行頭頸部癌手術不能例に対する化学療法併用照射法—後期第II相試験一. *日耳鼻.* **103** : 894-899, 2000.
- 48) Calais, G., Alfonsi, M., Bardet, E. Sire, C., Germain, T., Bergerot, P., Rhein, B., Tortochaux, J., Oudinot, P. and Bertrand, P. : Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **91** : 2081- 2086, 1999.
- 49) Staar, S., Rudat, V., Stuetzer, H., Dietz, A., Volling, P., Schroeder, M., Flentje, M., Eckel, H. E. and Mueller, R. P. : 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. Radiation Oncology Biol. Phys.* **50** : 1161-1171, 2001.
- 50) Slotman, G., Doolittle, C. H. and Glickman, A. S. : Preoperative combined chemotherapy plus radical surgery in advanced head and neck cancer : Five-year results with impressive complete response rates and high survival. *Cancer* **69** : 2736-2743, 1992.
- 51) Adelstein, D. J., Sharan, V. M., Earle, A. S., Shah, A. C., Vlastou, C., Haria, C. D., Damm, C. and Hines, J. : Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for locally confined squamous cell head and neck cancer. *NCI Monogr.* **6** : 347-351, 1988.
- 52) 岩井正行, 沢田敏晴, 古田 勲, 佐渡忠司, 寺島龍一, 伊藤重一 : 口腔扁平上皮癌に対する術前複合化学放射線併用療法の検討. *日口外誌.* **42** : 363-369, 1996.
- 53) Shimosato, Y., Oboshi, S. and Baba, K. : Histological evaluation of effects of radiotherapy and

- chemotherapy for carcinomas. *Jap. J. Oncol.* **1** : 19-35, 1971.
- 54) Lavertu, P., Adelstein, D.J., Saxton, J.P., Secic, M., Wanamaker, J. R., Eliachar, I., Wood, B. G. and Strome, M. : Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. *Head Neck* **19** : 559-566, 1997.
- 55) Stenson, K. M., Haraf, D. J., Pelzer, H., Recant, W., Kies, M. S., Weichselbaum, R. R. and Vokes, E. E. : The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy : the feasibility of selective neck dissection. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **126**:950-956, 2000.
- 56) Clayman, G. L., Johnson, C. J. 2nd, Morrison, W., Ginsberg, L. and Lippman, S. M. : The role of neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with advanced nodal disease. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.* **127** : 135-139, 2001.
- 57) VA Laryngeal Cancer Study Group : Induction chemotherapy plus therapy and surgery in the radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N. Eng. J. Med.* **324** : 1685-1690, 1991.
- 58) Clayman, G. L., Weber, R. S., Guillaumondegui, O. Byers, R. M., Wolf, P. F., Frankenthaler, R. A., Morrison, W. H., Garden, A. S., Hong, W. K. and Goepfert, H. : Laryngeal preservation for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Arch. Otolaryngeal Head Neck Surg.* **121** : 219- 223, 1995.
- 59) Wayne, M. K., Lee, D. J., Eisele, D. W., Miller, D., Poole, M., Cummings, C. W. and Forastiere, A. : Chemoradiotherapy for organ preservation in oral and pharyngeal carcinoma. *Arch. Otolaryngol Neck Surg.* **121** : 974-980, 1995.
- 60) Merlano, M., Vitale, V., Rosso, R., Benasso, M., Corvo, R., Cavallari, M., Sanguineti, G., Bacigalupo, A., Badellino, F., Margarino, G. : Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N. Eng. J. Med.* **327** : 1115-1121, 1992.
- 61) Matsumoto, H., Takahashi, A., Wang, X., Ohnishi, K. and Ohnishi, T. : Transfection of p53-knockout mouse fibroblasts with wild-type p53 increases the thermosensitivity and stimulates apoptosis induced by heat stress. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **38** : 1089-1095, 1997.
- 62) Ohnishi, T., Ohnishi, K., Wang, X., Takahashi, A. and Okaichi, K. : Restoration of mutant TP53 to normal TP53 function by glycerol as a chemical chaperone. *Radiat. Res.* **151** : 498-500, 1999.