口腔扁平上皮癌に対する Cisplatin・5-FU 併用療法の臨床評価

中山康弘・田上浩三・浦岡 甲・岩田雅裕
森川雅之・西嶋 寛・小山茂樹・高木 慎

Clinical evaluation of combined chemotherapy with cisplatin and 5-FU for oral squamous cell carcinomas

Yasuhiro NAKAYAMA・Kohzo TAGAMI・Hajime URAOKA
Masahiro IWATA・Masayuki MORIKAWA・Yutaka NISHIJIMA
Shigeki KOYAMA・Shin TAKAGI

Abstract: Thirteen patients with oral squamous cell carcinomas, consisting of 11 previously untreated and 2 recurrent cases, were treated with cisplatin (CDDP 50~1,000 mg/m²) on Day 1 followed by 96-or 120-hour continuous infusion of 5-fluorouracil (750~1,000 mg/body/day) as one course of therapy. Each case received one or two courses. The 11 previously untreated patients initially underwent this treatment regimen as preoperative chemotherapy. The effect of treatment and associated complications were as follows:

1. Complete response (CR) was achieved in 2 and partial response (PR) in 7 of the 13 cases. The overall response rate was 69.2%.

2. The 2 recurrent cases did not respond to treatment. The response rate in the 11 previously untreated cases was 81.8%.

3. The principal adverse reaction was gastrointestinal disturbances, but symptoms were able to be controlled. Signs of hematologic toxicity and renal disturbances were mild and did not preclude the continuance of therapy.

4. Eight of the 9 responders have not shown signs of recurrence 4-21 months after initiating therapy.

The results of this study indicated that combined chemotherapy with cisplatin and 5-FU was highly effective for the local control of oral squamous cell carcinomas.

Key words: combined chemotherapy with cisplatin and 5-FU (シスプラチン・5-FU 併用化学療法), oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌), preoperative chemotherapy (術前化学療法)

緒 言

現在の頭頸部癌化学療法の主要薬剤である Cisplatin (CDDP) は、他剤と併用することにより強い抗腫瘍活性

を示す。とりわけ、Kish ら¹⁾により頭頸部扁平上皮癌において CDDP+5-Fluorouracil (5-FU) 併用療法 (以下 CF 療法) のきわめて高い奏効率が報告されて以来、CDDP と 5-FU の高い相乗効果が注目されている。

その後、CF 療法の頭頸部癌、特に未治療進展例に対する高い有効性を支持する報告が海外から相次いでみられるが²⁻⁷⁾、本邦においては耳鼻科領域からのもの⁸⁾はみられるものの、口腔外科領域からはいまだないようである。われわれはこの CF 療法の高い奏効率に注目し、口腔扁平上皮癌13例に CF 療法を主に術前化学療法として施行し、良好な1次効果を得たので報告する。

岡山大学歯学部口腔外科学第1講座

(主任: 西嶋克巳教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery I,

Okayama University Dental School (Chief: Prof.

Katsumi Nishijima)

受付日: 平成4年6月19日

表 1 CF 療法の対象症例

症例	性	年齢	部 位	前治療	TNM	stage	PS	組織診断
1.	男	77	上顎洞	化, 放	T4N3M0	Ⅳ	1	扁平上皮癌
2.	男	62	口 底	—	T2N1M0	Ⅲ	0	扁平上皮癌
3.	男	60	口 底	—	T2N1M0	Ⅲ	0	扁平上皮癌
4.	女	58	頬粘膜	—	T4N1M0	Ⅳ	0	扁平上皮癌
5.	女	70	舌	—	T2N1M0	Ⅲ	0	扁平上皮癌
6.	男	57	口 蓋	化, 手	T4N0M0	Ⅳ	2	扁平上皮癌
7.	男	57	舌	—	T1N0M0	I	0	扁平上皮癌
8.	男	64	上顎歯槽部	—	T4N0M0	Ⅳ	0	扁平上皮癌
9.	女	62	舌	—	T2N0M0	Ⅱ	0	扁平上皮癌
10.	男	58	舌	—	T2N1M0	Ⅲ	0	扁平上皮癌
11.	男	61	舌	—	T4N2cM0	Ⅳ	0	扁平上皮癌
12.	男	61	口 底	—	T2N1M0	Ⅲ	0	扁平上皮癌
13.	男	67	口 唇	—	T2N1M0	Ⅲ	2	扁平上皮癌

表 2 CF 療法のプロトコール

第 0 日	prehydration 12時間
第 1 日	CDDP (50~100 mg/m ²)
	2 時間点滴静注
	および
	5-FU (750~1,000 mg/個体/日)
	120(または96)時間持続点滴静注
第 5 (または 4) 日	

対 象 と 方 法

1989年10月から1991年9月までの2年間に当科で入院加療を行った口腔癌13例を対象とした(表1). 性別は男性10例, 女性3例で, 平均年齢62.6歳(57~77歳)であった. 部位別では舌5例, 口底3例, 上顎洞, 口蓋, 上顎歯槽部, 頬粘膜, 口唇が各1例ずつで, 病理組織学的分類では全例とも扁平上皮癌であった. 一般状態 Performance status (PS) は, PS 0が10例, PS 1が1例, PS 2が2例であり, 病期別では stage I, II が各1例, stage III 6例, stage IV 5例と進展例が多かった. これら口腔癌症例13例のうち, 再発症例は症例1および症例6の2例で, 前治療として症例1では化学療法(BLM・MMC 併用療法)と放射線の同時併用療法を, 症例6では術前化学療法(MTX・5-FU 併用療法3クール)後, 手術療法が施行されていた. 前治療の効果については, 症例1の化学・放射線療法, 症例6の化学療法後の効果判定はともに著効であったが, 前者は10年後に, 後者は1年5か月後に再発を認めたものである.

投与方法は Wayne State University グループ の方

法^{1~3)}にはほぼ準じ, 十分な hydration 後, 第1日に CDDP 50~100 mg/m² を2時間で点滴静注し, その直後あるいは翌日から 5-FU を750~1,000 mg/個体/日で4ないし5日間持続点滴静注後, 休業期間を2週間とり, 計約3週間を1クールとした(表2). 再発の2例以外は術前化学療法として本療法を行い, 13例中11例に2クール, 残り2例(症例7, 13)に1クール施行した.

治療効果および副作用の判定

治療効果判定は, 頭頸部癌治療効果判定基準⁹⁾に従った. 著効 Complete response (CR) は全病巣の消失したもの, 有効 Partial response (PR) は50%以上の病巣の消失, 50%未満を不変 No change (NC) とし, CR+PR 例を奏効例とした. 副作用の判定は, 日本癌治療学会固形癌化学療法効果増強の判定基準(案)¹⁰⁾に従った.

結 果

1. 治療効果

再発2例を含めた全13例の内訳は, CR 2例, PR 7例, NC 4例で, 奏効率は69.2% (9/13)であった. また未治療例11例に対しては術前化学療法として施行したが, その奏効率は81.8% (9/11)であった. 再発の2例(症例1, 6)のうち, 症例1は頸部転移を伴った原発部再発, 症例6は原発部再発であるが, 両例とも NC であった(表3, 4).

所属リンパ節に関しては9例(うち1例は後発頸部転移例)で臨床的に陽性であったが, CF療法後, 後発転移例の症例1で最大径65 mm から53 mm, 症例2で最大径30 mm から14 mm, 症例3で22 mm から10 mm

表 3 CF 療法の臨床効果および予後

症例	前治療	No. of cycles	効果	後続治療	経過観察 (～1992. 2. 28.)
1	化, 放	2	NC	化	Ac (28か月, 肺転移)
2	—	2	PR	手	Dc (16か月, 食道転移, 自殺)
3	—	2	PR	手, 化	Ao (21か月)
4	—	2	PR	手	Ao (20か月)
5	—	2	NC	手	Ac (18か月, 頸部転移巣再発)
6	化, 手	2	NC	放	Dc (9か月)
7	—	1	PR	手, 化	Ao (12か月)
8	—	2	PR	手	Ao (12か月)
9	—	2	CR	手, 化	Ao (12か月)
10	—	2	CR	手	Ao (10か月)
11	—	2	NC	手	Ao (10か月)
12	—	2	PR	手	Ao (9か月)
13	—	1	PR	手	Ao (4か月)

〔効果判定基準〕
CR (complete response) 臨床的に腫瘍消失
PR (partial response) 縮小率 $\geq 50\%$
NC (no change) 縮小率 $< 50\%$
Ao: alive without cancer 腫瘍なく生存
Ac: alive with cancer 腫瘍と共存
Dc: death for cancer 腫瘍死

表 4 前治療の有無による CF 療法の臨床効果

前治療	症例数	効 果			奏効率(%) (CR+PR)
		CR	PR	NC	
なし	11	2	7	2	81.8 (9/11)
あり	2			2	0 (0/2)
計	13	2	7	4	69.2 (9/13)

に縮小した。また症例12では最大径 10 mm から 20 mm へ増大した。他の 5 例では大きさの変化はみられなかった。

予後については、治療開始からの経過観察期間は最長で28か月と短い。奏効群 (CR+PR) と無効群 (NC) とに分けてみると有効群は 9 例、無効群は 4 例あり、腫瘍の制御については有効群では腫瘍なく生存が 8 例、腫瘍死が 1 例 (症例 2 で CF 療法にひき続き手術が行われたが、治療開始後16か月で食道転移が認められ、治療を苦に自殺) であるのに対して、無効群では腫瘍なく生存が 1 例、腫瘍と共存が 2 例、腫瘍死が 1 例であった (表 5)。

2. 副作用

副作用の程度は 4 段階 [grade 1 (軽度)～grade 4 (高度)] に分類し、また、1 ないし 2 クールの化学療法の施

表 5 CF 療法の予後

	腫瘍なく生存	腫瘍と共存	腫瘍死
(CR+PR) 9例	8	—	1
NC 4例	1	2	1

行中および休薬期間を通じて各項目についての最も著明なデータをその症例の副作用として記録した。血液毒性に関しては、血色素、白血球、血小板に grade 1 の障害がそれぞれ 4 例、2 例、1 例みられ、軽度であった。腎機能については BUN で grade 1 と grade 2 の障害が各 1 例ずつあり、血清クレアチニン値にすべて異常はみられず、クレアチニークリアランスで grade 1, 6 例, grade 2, 4 例, grade 3, 1 例の障害がみられたが、いずれも一過性であり、重度の腎障害をきたした例はなかった。特記すべきは消化器障害で、嘔気、嘔吐ならびに食欲不振は全例に grade 1 から grade 3 までみられ、下痢、口内炎もかなりみられることから、消化器障害は前 2 者よりも比較的多く発現する傾向がみられた (表 6)。

症 例

以下に CR, PR, NC の代表例を示す。

表 6 CF 療法の副作用

副作用	Grade*				症例数 13
	1	2	3	4	
血 液					
血色素	4				4/13 (30.8%)
白血球	2				2/13 (15.4%)
血小板	1				1/13 (7.7%)
腎機能					
BUN	1	1			2/13 (15.4%)
クレアチニン					0/ 0 (0 %)
クレアチニンクリアランス	6	4	1		11/13 (84.6%)
消化器					
嘔気/嘔吐	7	4	2		13/13 (100%)
食欲不振	4	4	5		13/13 (100%)
下 痢	6	1			7/13 (53.8%)
口内炎		9			9/13 (69.2%)

* Grade は固形癌化学療法効果増強の判定基準¹⁰⁾による

写真 1 症例 9: CF 療法前

写真 2 症例 9: CF 療法後, CR 例

写真 3 症例 4: CF 療法前

症例 9 : CR 例, 62歳, 女性, 舌癌, T2N0M0. 臨床的に腫瘍は消失 (写真 1, 2).

症例 4 : PR 例, 58歳, 女性, 頬粘膜癌, T4N1M0, 原発部位の縮小率61%. 所属転移リンパ節に対しては不変 (写真 3, 4).

症例 11 : NC 例, 61歳, 男性, 舌癌, T4N2cM0, 原発部位の縮小率 23%. 所属転移リンパ節に対しては不変 (写真 5, 6).

写真 4 症例 4: CF 療法後, PR 例

写真 5 症例 11: CF 療法前

写真 6 症例 11: CF 療法後, NC 例

考 察

CDDP と 5-FU の相乗的殺細胞効果は, Schabel ら¹¹⁾により見出された. その機構として CDDP それ自身の抗腫瘍作用以外に, CDDP による 5-FU の Biochemical modulation^{12,13)} が関与していることが示唆されている. すなわち, CDDP 投与により腫瘍細胞へのメチオニン輸送が阻害されるため細胞内メチオニン生合成が亢進され, 細胞内還元型葉酸の生成が上昇する結果, 5-FU の 5-fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) を介したチミジン酸合成酵素阻害とその結果起こる DNA 合成阻害が強化され, 5-FU の抗腫瘍効果が増強されるものと考えられている¹⁴⁻¹⁶⁾.

頭頸部癌に対する CF 療法の最初の臨床治験結果は, Wayne State University から報告され¹⁻⁷⁾, その奏効率のきわだった高さが注目された. 彼らの投与方法は, CDDP 100 mg/m² の急速静注後, 5-FU 1,000 mg/m² 24 時間持続点滴静注を 4~5 日間継続した後, 休業期間をおいたものを 1 クールとし, これを 3 週間ごとに 2~3 クールくり返すものである. 投与量に関しては, 基礎体力に劣る日本人ではこの基準値よりいくらか控え, また 2 クール目は初回よりもいくぶん減量した方が無難との意見¹⁷⁾もある. 今回のわれわれの症例ではこの意見に従って原法を基準に, CDDP で 50~100 mg/m², 5-FU で 750~1,000 mg/個体/日と幅をもたせて投与し, また 2 クール目は初回より 2~4 割方減量した症例も 2 例 (症例 11, 12) あった. Weaver ら⁵⁾は, 2 クール (奏効率

19%) よりも 3 クール (奏効率 55%) の施行の有効性を支持しているが, クール数の増加に伴う副作用の増大を懸念して, 今回われわれは術前化学療法としての臨床効果を評価する目的で, 全例 1~2 クールにとどめた.

CF 療法の副作用については, そのおもなものは血液毒性, 腎機能障害, 消化器障害が一般的であるが, 最近では投与方法に改良が加えられ毒性は軽度といわれている¹⁻⁸⁾. しかし, 経口投与による化学療法が先行して長期間継続されている場合には, 重篤な骨髄抑制が起こりうる¹⁷⁾ので注意が必要である. 今回の症例においては消化器障害が高頻度であったが臨床的に管理可能であり, CF 療法の副作用が後続の治療に影響を及ぼすことはなかった. また, 草間ら¹⁸⁾により術前化学療法としての有効性が報告され, 当科においても浅海ら¹⁹⁾によりその安全性と有効性が確認された MTX・5-FU 少量時間差併用療法 (MF 療法) との比較においても, 嘔気・嘔吐が MF 療法に比較して今回の CF 療法に多くみられる傾向以外には, CF 療法と MF 療法との間に副作用の程度の著しい差はみられなかった (表 7).

頭頸部癌に対する CF 療法の治療成績については, Wayne State University グループが精力的に研究を行

表 7 CF および MF 療法¹⁹⁾の副作用

副作用	CF (計13例)				MF (計14例)			
	Grade				Grade			
	1	2	3	4	1	2	3	4
血 液								
血色素	4				4			
白血球	2				3	2		
血小板	1				1			
腎機能								
BUN	1	1			3			
クレアチニン								
消化器								
嘔気/嘔吐	7	4	2		5	2		
食欲不振	4	4	5		2	6	3	
下 痢	6	1			5	1	1	
口内炎		9			4	2		1

い、未治療の stage Ⅲ, Ⅳの進展例に対して Kish ら¹⁾は88.5% (23/26, 2 クール), Decker ら³⁾は94%, (33/35, 3 クール), Weaver ら⁵⁾は88.5% (23/26, 2 クール), 94.3% (83/88, 3 クール) のきわめて高い奏効率を報告している。また再発進展例に対しては、Kish ら⁶⁾は72% (13/18), CR 率22% (4/18) の奏効率を報告した。彼らのデータは従来の化学療法に比較して驚異的に高い奏効率であったため、その後他施設においても未治療進展例、再発進展例ならびに転移例に対してさかんに追試が行われた。未治療例に対する奏効率は Dasmahapatra ら²⁰⁾, Amrein ら²¹⁾はともに84%と報告し、Kish ら¹⁾らの報告を支持している。しかし、再発例に対しては施設間で数値に幅があり、Dasmahapatra ら²⁰⁾は11%, Creagan ら²²⁾, Choksi ら²³⁾はともに奏効率25%, Amrein ら²¹⁾は50%, Merlano ら²⁴⁾は 53.3%, Rowland ら²⁵⁾は60%と報告している。再発例にみられる奏効率の格差の理由については不明であるが、Creagan ら²²⁾のデータには測定不能症例が多く含まれていたことが指摘されており²⁵⁾, また Choksi ら²³⁾, Amrein ら²¹⁾の方法は CDDP を第1日に24時間持続投与、Merlano ら²⁴⁾のものは5日間連続間欠投与しており、また CDDP, 5-FU の投与量が Kish ら¹⁾のものより少ないものもあるなど、治験対象ならびに CDDP, 5-FU の投与方法や投与量にばらつきがあることも関与しているかもしれない。いずれにしても、今回のわれわれの症例においても再発例はいずれも不変であった(症例1, 6)ように、再発進展例に対する CF 療法の奏効率は未治療例に比較して低下する傾向がみられ、CF 療法は再発例よりも未治療例においてより有効であるといえる。

このように CF 療法は進展癌、特に未治療例に対して

優れた1次効果を示すことから、未治療例に対しては術前化学療法として用いられることが多い。化学療法を手術療法に先立って行う術前化学療法の目的は、(1) 化学療法による腫瘍減量により、手術の効果を増強する、(2) 切除不能症例を切除可能にする、(3) 顕微鏡レベルの微小転移巣の根絶により遠隔転移を防止するなどであり、最終的には非再発生存率 (disease free survival) の向上を目指すものである²⁶⁾。したがって CF 療法の高い奏効率が非再発生存期間にどの程度反映されているかが問題である。

Rooney ら⁷⁾は、手術施行例ならびに放射線療法施行例双方に Neoadjuvant chemotherapy (以下 NAC と略す) として CF 療法を施行し、これが奏効した症例は奏効しなかった症例に比べて3年生存率が有意に上昇していたと報告している。NAC が奏効した (CR 群) 症例は予後がよいとする報告は他にもみられるが²⁷⁻²⁹⁾、これまでに報告された頭頸部癌に対する NAC の無作為比較試験の結果では、遠隔成績において NAC 施行の有無による有意差は得られていない²⁶⁾。しかしながら、これらの無作為比較試験に使われたデータにはばらつきが多く不十分で、さらに多くの臨床的検討の追加の必要性から現在さまざまな精度の高い臨床治験が行われており、今後の成果が注目されている。

術前化学療法が術後の補助化学療法と比較して最も有利な点は、癌病巣に対する血行が保たれていることより、癌の先進部でより高い制癌効果が期待でき、化学療法後の手術に際して外科的剥離面が cancer free となる可能性を高められる点であると思われる。一連の癌の集学治療において、現時点では手術療法を最も確実視する立場にたっている筆者らは、外科的剥離面外に cancer cells を1つも残さず一塊として切除することが良好な予後につながると考えているので、術前化学療法が有するこの利点を重視している。化学療法開始前に腫瘍存在部をマーキングしておき、組織学的に癌細胞を消滅させる強力な化学療法を施行後、縮小した腫瘍に対してではなく最初の腫瘍存在部に対して適切な surgical margin を設定すればその可能性はさらに高まると思われる。その目的を達するためには臨床的 CR 率のみならず、組織学的 CR 率をも向上させるより優れた化学療法を術前化学療法に導入することが必要である³⁰⁾。その意味では、病理組織学的効果の検討は今後の課題として残されているものの、頭頸部領域の未治療の進展癌に対して臨床レベルでの高い奏効率を示す CF 療法は術前化学療法として期待できるとと思われる。

今回のわれわれの CF 療法は症例数が少なく、予後も経過観察期間が短く未知数であるが、臨床1次効果としては良好な成績であった。術前化学療法として用いた CF 療法の有用性と限界を的確に把握するためには、CF 療法ならびに手術施行後の非再発生存期間の追跡が重要

であり、今後症例数の増加とともに長期に渡る経過観察が必要と考える。

結 論

CF 療法を行った再発例 2 例を含む 13 例について検討し下記の結果を得た。

1. 13 例のうち、奏効例は 9 例あり (CR 2 例, PR 7 例), 全体の奏効率は 69.2% (9/13) であった。
2. 再発の 2 例に対してはいずれも無効で、未治療例 11 例に対する奏効率は 81.8% (9/11) と高かった。
3. 副作用は消化器障害が主であったが管理可能で、血液毒性、腎障害は軽度であり、後続治療に影響を及ぼすことはなかった。
4. CF 療法が有効だった 9 例中、1 例は治療開始後 16 か月で食道に遠隔転移を認めたが、8 例は治療開始後 4~21 か月間無病生存している。
5. 以上のことより、CF 療法は口腔扁平上皮癌治療に有用な化学療法と思われた。

本論文の要旨は、第 36 回日本口腔外科学会総会 (1991 年, 大阪) において発表した。

引 用 文 献

- 1) Kish, J., Drelichman, A., 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: 471-474 1982.
- 2) Weaver, A., Fleming, S., et al.: Cis-platinum and 5-fluorouracil as initial therapy in advanced epidermoid cancers of the head and neck. *Head Neck Surg* 4: 370-373 1982.
- 3) Decker, D.A., Drelichman, A., et al.: Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 51: 1353-1355 1983.
- 4) Kish, J.A., Weaver, A., et al.: Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer* 53: 1819-1824 1984.
- 5) Weaver, A., Fleming, S., et al.: Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-fluorouracil before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 148: 525-529 1984.
- 6) Kish, J.A., Ensley, J.F., et al.: A randomized

- trial of cisplatin (CACP)+5-fluorouracil (5-FU) infusion and CACP+5-FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 56: 2740-2744 1985.
- 7) Rooney, M., Kish, J., et al.: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 55: 1123-1128 1985.
- 8) 広川剛夫, 武田千里: 頭頸部癌における Cisplatin, 5-FU 併用投与の臨床経験. *耳鼻* 30: 219-221 1984.
- 9) 犬山政夫: 頭頸部がん治療効果判定基準. *癌と化学療法* 13: 2681-2689 1986.
- 10) 原 義雄, 今村幸雄, 他: 固形がん化学療法効果増強の判定基準(案). *癌と化学療法* 13: 629-634 1986.
- 11) Schabel, F.M., Trader, M.W., et al.: cis-Dichlorodiammineplatinum(II): combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat Rep* 63: 1459-1473 1979.
- 12) 金丸龍之介, 涌井 昭: Biochemical modulation therapy. *臨床医* 17: 1538-1541 1991.
- 13) 塚越 茂: Biochemical Modulation 総説. *KARKINOS* 4: 361-365 1991.
- 14) Scanlon, K.J., Newman, E.M., et al.: Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 8923-8925 1986.
- 15) 白坂哲彦, 島本雄司, 他: 5-FU 系抗癌剤とシスプラチンの併用による抗腫瘍効果増強とその作用機序—5-FU の Biochemical Modulation の立場から—. *癌と化学療法* 18: 403-409 1991.
- 16) 白坂哲彦: 5-FU は DNA, RNA のいずれに作用するか. *臨床医* 17: 1480-1485 1991.
- 17) 西田光男, 横江義彦, 他: 口腔癌術後 Cisplatin・5FU 併用療法後, 重篤な骨髄抑制をきたした 1 例. *日口外誌* 35: 71-78 1989.
- 18) 草間幹夫, 岩間紀久, 他: 口腔扁平上皮癌に対する術前 MF 療法の検討. *日口外誌* 37: 1336-1347 1991.
- 19) 浅海淳一, 西嶋克巳, 他: MTX・5-FU 時間差投与法の臨床使用経験. *口誌* 39: 778-786 1990.
- 20) Dasmahapatra, K.S., Citrin, P., et al.: A prospective evaluation of 5-fluorouracil plus cisplatin in advanced squamous-cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 3: 1486-1489 1985.
- 21) Amrein, P.C. and Weitzman, S.A.: Treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck with cisplatin and 5-fluorouracil. *J Clin Oncol* 3: 1632-1639 1985.

- 22) Creagan, E.T., Ingle, J.N., et al.: A phase II study of cis-diamminedichloroplatinum and 5-fluorouracil in advanced upper aerodigestive neoplasms. *Head Neck Surg* 6: 1020-1023 1984.
- 23) Choksi, A.J., Hong, W.K., et al.: Continuous cisplatin (24-hour) and 5-fluorouracil (120-hour) infusion in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 61: 909-912 1988.
- 24) Merlano, M., Tatarek, R., et al.: Phase I-II trial with cisplatin and 5-FU in recurrent head and neck cancer: an effective outpatient schedule. *Cancer Treat Rep* 69: 961-964 1985.
- 25) Rowland, K.M., Taylor, J.S.G., et al.: Cisplatin and 5-FU infusion chemotherapy in advanced, recurrent cancer of the head and neck: an Eastern cooperative oncology group pilot study. *Cancer Treat Rep* 70: 461-464 1986.
- 26) 藤井正人, 川崎和子: 頭頸部癌に対する化学療法—Neoadjuvant chemotherapy—. *癌と化学療法* 18: 2083-2089 1991.
- 27) Ensley, J., Crissman, J., et al.: The impact of conventional morphologic analysis on response rates and survival in patients with advanced head and neck cancers treated initially with cisplatin-containing combination chemotherapy. *Cancer* 57: 711-717 1986.
- 28) AL-Kourainy, K., Kish, 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: 233-238 1987.
- 29) Cognetti, F., Pinnaro, P., et al.: Neoadjuvant chemotherapy in previously untreated patients with advanced head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 62: 251-261 1988.
- 30) 犬山征夫: 頭頸部癌における Neoadjuvant chemotherapy の現況. *Oncologia* 24: 9-14 1991.