

局所進行口腔扁平上皮癌に対するS-1併用術前放射線 化学療法 of 臨床病理学的検討

鄭, 雁群

<https://doi.org/10.15017/1785371>

出版情報：九州大学, 2016, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

局所進行口腔扁平上皮癌に対する S-1 併用

術前放射線化学療法 of 臨床病理学的検討

Clinicopathological evaluation of pre-operative
chemoradiotherapy with S-1 for
locally advanced oral squamous cell carcinoma

2016年

九州大学大学院歯学府

口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野

鄭 雁群

指導教員

九州大学大学院歯学研究院

口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野

中村 誠司 教授

本研究の一部は下記の学術雑誌に掲載されている。

**Clinicopathological evaluation of pre-operative chemoradiotherapy
with S-1 as a treatment for locally advanced oral squamous cell
carcinoma**

Shintaro Kawano, Yanqun Zheng, Kazunari Oobu, Ryota Matsubara, Yuichi Goto,
Toru Chikui, Tadamasa Yoshitake, Tamotsu Kiyoshima, Teppei Jinno, Yasuyuki
Maruse, Eiji Mitate, Ryoji Kitamura, Hideaki Tanaka, Takeshi Toyoshima, Tsuyoshi
Sugiura and Seiji Nakamura

Oncology Letters 11(5): 3369-3376, 2016.

略語一覧

- BSA** : body surface area (体表面積)
- CBDCA** : carboplatin (カルボプラチン)
- CCRT** : concurrent chemoradiotherapy (放射線化学同時併用療法)
- CDDP** : cis-diamminedichloroplatinum (cisplatin/シスプラチン)
- CDHP** : 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (gimeracil/ギメラシル)
- CR** : complete response (完全奏効)
- CT** : computed tomography (コンピュータ断層撮影検査)
- DSS** : disease-specific survival rate (疾患特異的生存率)
- DTX** : docetaxel (ドセタキセル)
- FDG-PET** : fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影)
- FT** : tegafur (テガフル)
- JCOG** : Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
- LCR** : locoregional control rate (局所制御率)
- MRI** : magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像検査)
- NAC** : neoadjuvant chemotherapy (ネオアジュバント療法)
- NCI-CTC** : National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (米国国立癌研究所-有害事象共通用語基準)
- OS** : overall survival rate (全生存率)
- OSCC** : oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌)

Oxo : potassiumoxonate (oteracil/オテラシル)

PD : progressive disease (進行)

PR : partial response (部分奏効)

PS : performance status (全身状態)

QOL : quality of life

RND : radical neck dissection (根治的頸部郭清術)

SD : stable disease (安定)

UICC : Union for International Cancer Control (国際対がん連合)

5-FU : 5-fluorouracil (フルオロウラシル)

目 次

要旨	6
緒言	9
対象および方法	13
結果	24
考察	35
謝辞	40
参考文献	41

要 旨

近年、局所進行した口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma : OSCC) に対しては、外科療法の前後に化学療法や放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われており、年々治療成績が向上してきている。その一方で、OSCC に対する抗癌剤として頻用されているシスプラチン (CDDP) は、悪心嘔吐、腎機能障害および血液学的毒性などの有害事象を有し、深刻な問題となっている。当科では、局所進行 OSCC に対し、フルオロウラシル (5-FU) 誘導体のテガフルを主成分とする経口抗癌剤である S-1 と放射線外照射 (総線量 : 30 Gy) を併用した術前放射線化学療法 (concurrent chemoradiotherapy : CCRT) を行ってきた。そこで本研究では、本治療法の有効性と問題点を明らかにするために、当科にて治療を行った局所進行 OSCC 患者について、臨床的ならびに病理組織学的に検討を行った。

2004 年 1 月から 2010 年 12 月に九州大学病院顎口腔外科にて治療を行った 81 名の stage II 以上の局所進行 OSCC 患者 (男性 65 名、女性 16 名、平均年齢 : 60.7 ± 12.9 歳) を対象とし、本治療法に関する有害事象、臨床的効果、病理組織学的抗腫瘍効果、局所制御率、累積 5 年生存率、局所領域再発の危険因子について検討を行った。対象患者の臨床病期のうちわけは、stage II が 29 例、stage III が 12 例、stage IV が 40 例であった。術前放射線化学療法として、放射線外照射 (総線量 30 Gy: 2 Gy/日 \times 15 回) と S-1 内服 (80-120 mg、4 週間連続投与) を行った。根治的手術は CCRT 終了後の 3-4 週目 (平均 26.4 ± 5.8 日) に行った。

CCRT に関連した有害事象は、米国国立がん研究所が策定した有害事象共通

用語規準（NCI-CTC、v4.0）に従って評価した。CCRT の治療レジメンどおりに治療を完遂しえた症例は 81 例中 69 例（85.2%）であった。最も発現頻度が高かったのは口腔粘膜炎で、全症例において観察された。そのうち Grade 3 は 15 例（18.5%）であった。血液学的毒性としては Grade 3 の白血球減少および好中球減少をそれぞれ 3 例（3.7%）に認めたが、全て一過性であった。

CCRT の臨床的効果は、完全奏効（complete response : CR）が 6 例（7.4%）、部分奏効（partial response : PR）が 51 例（63.0%）であった。T 分類別の臨床的奏効率（CR+PR）は、T2 が 84.6%、T3 が 66.7%および T4 が 55.6%であった。また、大星・下里の分類に基づいた CCRT の病理組織学的抗腫瘍効果判定では、II b 以上の抗腫瘍効果を認めた症例は全体の 75.3%であった。さらに、臨床的効果と病理組織学的抗腫瘍効果との関連性について検討を行ったところ、臨床的効果の高い症例は病理組織学的抗腫瘍効果も高く、両者に相関性が認められた。

術後、局所再発が 6 例（7.4%）、頸部再発が 2 例（2.5%）、遠隔転移が 7 例（8.6%）に認められた。全症例における累積 5 年の全生存率（overall survival rate : OS）、疾患特異的生存率（disease-specific survival rate : DSS）と局所領域制御率（locoregional control rate : LCR）はそれぞれ 87.7%、89.9%および 90.6%であった。また、局所領域再発をきたした症例では、病理組織学的抗腫瘍効果に乏しく、深部組織に腫瘍が残存していることが多かった。

以上の結果より、局所進行 OSCC に対する S-1 を用いた CCRT は、完遂率が高いうえに有害事象も少なく、臨床的および病理組織学的にも抗腫瘍効果が

高いことから、有用な治療レジメンであると考えられた。しかしながら、局所領域再発症例では、病理組織学的抗腫瘍効果に乏しく、深部組織に腫瘍が残存していることが多かったことから、臨床的効果が乏しい症例では根治的手術の際に深部マージンの設定を慎重に行う必要があると考えられた。

緒 言

口腔扁平上皮癌（oral squamous cell carcinoma : OSCC）は、口腔粘膜に由来する悪性腫瘍で、口腔がんの 90%以上を占める（1-3）。OSCC は、ほとんどの場合初診時に遠隔転移を認めないことから、原発巣と頸部リンパ節転移を含めた局所領域をいかに確実に制御するかが治療を行う上で重要となる（4）。そのため、局所領域の制御率を向上させることを目的としてこれまでに様々な試みがなされてきた。

OSCC を含む局所進行頭頸部癌に対する治療法の歴史は古く、今から約 30 年前までは外科療法と術後照射が主に行われてきたが、その 5 年生存率は 40% 以下と低いものであった（5、6）。そのため、局所領域制御率ならびに 5 年生存率を改善するために術前補助療法が行われるようになり、頭頸部癌に対して高い抗腫瘍効果を示すシスプラチン（CDDP）を主体とした治療がなされた。中でも、CDDP と 5-fluorouracil（5-FU）との併用（CF 療法）による術前補助療法がその主流であったが、術前補助療法としての CF 療法の有用性について検討を行った大規模比較試験では、原発巣に対する高い抗腫瘍効果および遠隔転移率の低下はみられたものの、局所領域制御率ならびに 5 年生存率の改善は示されなかった（7、8）。また、OSCC を対象とした術前補助化学療法の効果についてのランダム化比較試験でも同様に、術前補助化学療法は生存率の改善に寄与しなかった（9）。

一方、切除不能進行頭頸部癌に対しては、白金製剤と放射線の併用療法が行われるようになり、その有用性を示す報告が数多くなされた（10-13）。そこで、

局所進行頭頸部癌に対しても、局所領域の制御率向上のために術前補助療法として放射線化学同時併用療法（CCRT：concurrent chemoradiotherapy）が応用されるようになった（14-18）。OSCC ならびに口峽咽頭癌を対象としたランダム化比較試験では、術前 CCRT 施行群は手術単独群と比較して、原発巣・頸部再発制御率ならびに生存率ともに有意な改善が示された（14）。また、Kirita らは、後ろ向き研究ではあるが術前 CCRT と外科療法を行った患者の 5 年生存率が stage II：86%、stage III：82%、stage IV：79%と極めて高かったと報告している（15）。このような背景から、切除可能局所進行 OSCC に対して術前 CCRT が行われるようになったものの、有害事象、特に CDDP による悪心嘔吐、腎機能障害および血液学的毒性などが問題となった（18）。そのため、いかに有害事象を少なくして、より効果的に局所領域を制御するかが新たな課題となり、さまざまな試みがなされてきた（19-25）。

5-FU系抗癌剤であるS-1は、近年開発された抗癌剤の1つで、テガフル（tegafur：FT）、ギメラシル（5-chloro-2,4-dihydroxypyridine：CDHP）およびオテラシル（potassiumoxonate：Oxo）の3成分を配合した経口抗癌剤である。その主成分は5-FUのプロドラッグであるFTで、配合成分であるCDHPは、5-FUの分解を抑制することにより抗がん作用を増強する。また、もう1つの配合成分Oxoが5-FUによる消化管の副作用を軽減することにより、FTの作用増強と副作用の軽減化をはかっている。それらの配合の割合は、効果と副作用のバランスからモル比で FT：CDHP：Oxo = 1：0.4：1 となっている（26-28）。本薬剤は、2001年4月から頭頸部癌に対しての適応が承認され、現在では胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、切除不能および再発乳癌、膀胱癌、胆道癌に対しても適応が

拡大されている (29)。Haradaらは、局所進行OSCCに対して行った術前治療としてのS-1併用CCRT（総線量：40 Gy）の第1相臨床試験において、S-1の投与量と有害事象の発生頻度を調べたところ、最も発生頻度の高かった有害事象は口腔粘膜炎で、S-1を4週間投与した群においてGrade 4の口腔粘膜炎を6例中2例に生じたものの、血液学的毒性を含めた他の有害事象はすべて軽度で可逆的であったと報告している。また、本試験において臨床的ならびに病理組織学的抗腫瘍効果を認めた症例は、それぞれ93.3%と90.0%であったと述べている

(30)。さらに、多施設共同の第2相臨床試験で、S-1併用（65 mg/m²/日、4週間投与）術前CCRT（総線量：40 Gy）を行ったところ、局所制御率は91.5%、疾患特異的累積5年生存率は83.8%、累積5年全生存率は83.8%と良好な結果が得られている (31)。Tsukudaらは、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対し、S-1を用いた術前CCRT（総線量：66-70.2 Gy）を行っており、良好な臨床的奏効率が得られたことを報告している (32)。Ohnishiらもまた中咽頭癌の患者に対して、化学療法であるS-1併用CCRT（総線量：60.0-71.0 Gy）を行い、良好な治療効果が得られたことを報告している (33)。このように、近年では局所進行OSCCに対してS-1を用いたCCRTの有効性を示す報告が多くなされている。しかしながら、これらの多くは総線量が40 Gy以上の放射線治療がなされており、重度の口腔粘膜炎や晩期有害事象である放射線性顎骨骨髓炎などの発症リスクが高まることとなる。特に、放射線性顎骨骨髓炎は一旦発症すると極めて難治性であり、患者のquality of life (QOL) を著しく低下させる。そのため、局所進行OSCCに対するS-1を用いたCCRTの最適なレジメンの作成が重要である。

そこで本研究では、切除可能な局所進行OSCCに対し、当科で用いているS-1を用いた術前治療レジメン、すなわちS-1（80-120 mg/m²/日、4週間）内服と放射線外照射（総線量：30 Gy）の併用療法の有効性について臨床病理学的に検討を行った。また、本治療法の問題点を明らかにするために、局所領域再発に影響を及ぼす因子についてさらに検討を行った。

対象および方法

1. 対象患者

2004年1月から2010年12月に九州大学病院顎口腔外科を受診し、術前治療としてS-1を用いたCCRTが行われた局所進行OSCC患者81名（男性65名、女性16名、平均年齢：60.7±12.9歳〈22歳～81歳〉）を対象とした（表1）。対象患者は、performance status（PS）が2以上であり、全症例において治療開始前に治療レジメンと根治的手術に関する説明を行い、同意（インフォームド・コンセント）を得た。また、重篤な全身疾患や高齢のために治療を受けられない症例や切除不能症例を除き、この期間に受診した全ての局所進行OSCC患者は術前CCRTを行った。

表1 OSCC患者81例の内訳

	症例数	(%)
性別		
男性	65	(80.2)
女性	16	(19.8)
年齢		
65歳以上	33	(40.7)
65歳未満	48	(59.3)
原発部位		
舌	41	(50.6)
歯肉	29	(35.8)
口底	9	(11.1)
頬粘膜	2	(2.5)
臨床病期 (stage 分類)		
II	29	(35.8)
III	12	(14.8)
IV	40	(49.4)
組織学的悪性度分類		
分化度 (Grade 分類)		
Grade 1	45	(54.2)
Grade 2	36	(45.8)
浸潤様式 (YK 分類)		
1/2/3	65	(80.2)
4C/4D	16	(19.8)
術前治療		
完了	69	(85.2)
中断	12	(14.8)
局所再発		
有	6	(7.4)
無	75	(92.6)
頸部再発		
有	2	(2.5)
無	79	(97.5)

2. 臨床病期

臨床病期を決定するために、全ての患者でコンピューター断層撮影検査 (computed tomography : CT)、磁気共鳴画像検査 (magnetic resonance imaging : MRI)、頸部超音波検査、上部消化管内視鏡検査および胸部X線検査を行った。遠隔転移有無の精査には、主にF-18フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影 (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography : FDG-PET) を用いた。臨床病期は、国際対がん連合 (Union for International Cancer Control : UICC) のTNM分類を用いて決定した (34)。本研究では、stage III/IV症例とcN0でも原発巣の最大径が30 mm以上 (late T2) で内向性発育を示すstage II症例を局所進行OSCCとした。

3. 生検組織の病理組織学的診断

全症例において、治療開始前に部分切除生検と腫瘍周囲にマーキングを行った。OSCC生検組織の組織学的悪性度分類として、Grade分類 (WHO) と山本・小浜の分類 (YK分類) を用いた (35-37)。Grade分類により、腫瘍細胞の分化度に応じてGrade 1 (高分化型)、Grade 2 (中分化型)、Grade 3 (低分化型) に分けた。また、YK分類により、腫瘍宿主境界部における浸潤様式に応じてGrade 1、Grade 2、Grade 3、Grade 4C、およびGrade 4Dに分類した。YK分類の基準を以下に示す。

- Grade 1 : 腫瘍と宿主の境界線が明瞭である。
- Grade 2 : 境界線にやや乱れがある。
- Grade 3 : 境界線は不明瞭で大小の癌巣が散在している。

- Grade 4C：境界線は不明瞭で小さな癌胞巣が索状に散在している。
- Grade 4D：境界線は不明瞭で癌は胞巣を作らず、び漫性に浸潤している。

4. 術前放射線化学療法

全症例において、術前CCRTとして放射線外照射（2 Gy/日×15回、5回/週×3週、総線量：30 Gy）を原発巣および転移リンパ節に対して行った。放射線外照射の開始1週間前よりS-1内服を開始し、4週間連続投与を行った。S-1の投与量は、体表面積（body surface area：BSA）によって決定した。投与基準を以下に示す：BSA < 1.25 m²：80 mg。1.25 m² ≤ BSA < 1.5 m²：100 mg。BSA ≥ 1.5 m²：120 mg。また、腎機能低下（クレアチニン・クリアランス値の低下）を認める患者では、標準投与量より1段階減量してS-1を投与した。術前CCRTのレジメンを図1に示す。

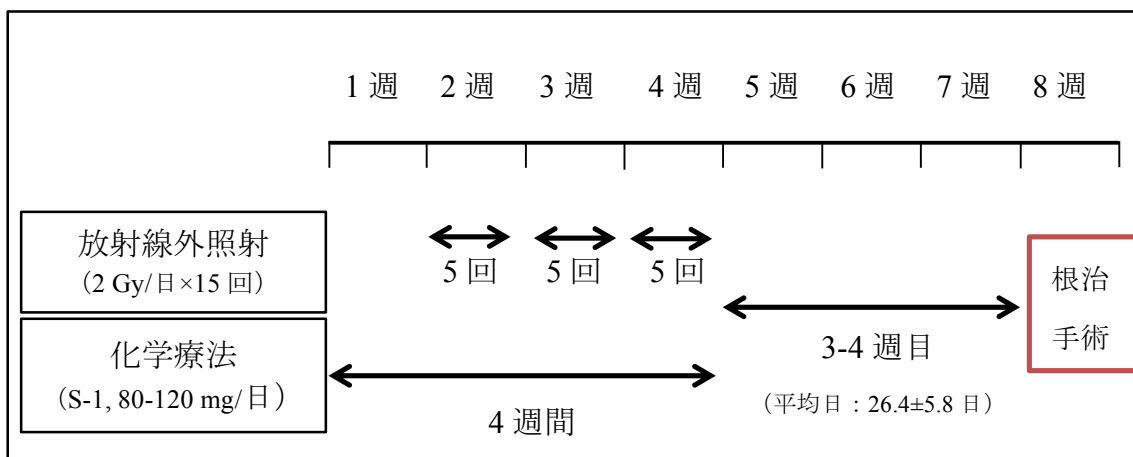


図1 局所進行OSCC患者に対するS-1併用術前CCRTの治療レジメン

放射線外照射 30 Gy (2 Gy/日×15回、5回/週×3週) とその開始1週間前より S-1 (80-120 mg/日) を内服開始し、4週間連続投与を行う。根治的手術は CCRT の終了後 3-4 週目 (平均日数 : 26.4±5.8 日) に行う。

5. 有害事象の判定

有害事象の判定は、NCI-CTC (version 4.0) を日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) が訳した有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳JCOG版 (CTCAE v4.0-JCOG) に基づいて行った (38、39)。CCRT に関連した有害事象の判定基準を**表2**および**表3**に示す。

表2 CCRTに関連した有害事象の判定基準

CTCAE v4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	注記
SOC 日本語						
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0 g/dL; <LLN6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン <10.0 g-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100g-80 g/L	ヘモグロビン <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要 する	死亡	血液100 mL 中のヘモグ ロビン量の 減少。皮膚・ 粘膜の蒼白、 息切れ、動 悸、軽度の収 縮期雑音、嗜 眠、易疲労感 の貧血徴候 を含む
白血球 減少	<LLN-3,000 /mm ³ ; <LLN-3.0 ×10e9 /L	<3,000-2,000 /mm ³ ; <3.0-2.0 ×10e9 /L	<2,000-1,000 /mm ³ ; <2.0-1.0 ×10e9 /L	<1,000 /mm ³ ; <1.0×10e9 /L	-	臨床検査に て血中白血 球が減少
好中球数 減少	<LLN-1,500 /mm ³ ; <LLN-1.5 ×10e9 /L	<1,500-1,000 /mm ³ ; <1.5-1.0 ×10e9 /L	<1,000-500 /mm ³ ; <1.0-0.5 ×10e9 /L	<500 /mm ³ ; <0.5×10e9 /L	-	臨床検査に て血中好中 球数が減少
血小板数 減少	<LLN-75,000 /mm ³ ; <LLN-75.0 ×10e9 /L	<75,000 -50,000 /mm ³ ; <75.0-50.0 ×10e9 /L	<50,000 -25,000 /mm ³ ; <50.0-25.0 ×10e9 /L	<25,000 /mm ³ ; <25.0×10e9 /L	-	臨床検査に て血中血小 板数が減少
放射線性 皮膚炎	わずかな紅斑 や乾性落屑	中等度から高 度の紅斑;ま だらな湿性落 屑。ただしほ とんどが皰や 襲に限局して いる;中等度 の浮腫	皰や襲以外の 部位の湿性落 屑;軽度の外 傷や摩擦によ り出血する	生命を脅かす; 皮膚全層の壊 死や潰瘍;病 変部より自然 に出血する; 皮膚移植を要 する	死亡	生物学的な 効果を生じ るレベルに 達した電離 放射線の暴 露の結果生 じる皮膚の 炎症反応

表3 CCRTに関連した有害事象の判定基準

CTCAE v4.0						
SOC 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	注記
口腔粘膜炎	症状がない、または軽度の症状がある；治療を要さない	中等度の疼痛；経口摂取に支障がない；食事の変更を要する	高度の疼痛；経口摂取に支障がある	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	口腔粘膜の炎症
嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）	24時間に3-5エピソードの嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）	24時間に6エピソード以上の嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）；TPNまたは入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	胃内容が口から逆流性に排出されること
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	-	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動
口腔乾燥	症状があるが、顕著な摂食習慣の変化がない（例：口内乾燥や唾液の濃縮）；刺激のない状態での唾液分泌量が > 0.2 mL/min	中等度の症状がある；経口摂取に影響がある（例：多量の水、潤滑剤、ピューレ状かつ/または軟らかく水分の多い食物に限られる）；刺激のない状態での唾液分泌量が 0.1-0.2 mL/min	十分な経口摂取が不可能；経管栄養またはTPNを要する；刺激のない状態での唾液分泌量が < 0.1 mL/min	-	-	口腔内の唾液分泌の低下
下痢	ベースラインと比べて < 4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	頻回で水様の排便

6. 根治手術

根治手術は、CCRTの終了後3-4週目（平均26.4±5.8日）に行った。臨床効果に関わらず、原発巣は腫瘍周囲のマーキングポイントから10 mm以上の安全域を設けて切除した。cN+の場合は根治的頸部郭清術（radical neck dissection : RND）、またはその変法（modified RND）を行うことを原則とした。cN-の場合でも、原発巣の切除を行うために口腔外切開を行った症例や遊離皮弁による再建を行う症例では、選択的頸部郭清術を行った。

7. 臨床的効果の判定

術前CCRTに対する臨床的効果の判定は、固形がんの治療効果判定のガイドライン（version 1.1）に従い、化学療法投与終了後2-3週目に行った（40）。判定の基準を以下に示す。

- ・ 完全奏効（complete response : CR） : すべての標的病変の消失。
- ・ 部分奏効（partial response : PR） : ベースライン長径和と比較して標的病変の最長径の和が30%以上減少。
- ・ 進行（progressive disease : PD） : 治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して、標的病変の最長径の和が20%以上増加。
- ・ 安定（stable disease : SD） : PRとするには腫瘍の縮小が不十分で、かつPDとするには治療開始以降の最小の最長径の和に比して腫瘍の増大が不十分。

8. 病理組織学的抗腫瘍効果の判定

OSCCの術前放射線化学療法による病理組織学的抗腫瘍効果の判定は、大星・下里の分類を用いた（41-43）。大星・下里分類の基準を以下に示す。

- Grade 0： 癌に効果を認めない。
- Grade I： 細胞障害は認められるが、癌胞巣パターンの破壊は認められない。
- Grade II： 細胞障害、癌胞巣パターンの破壊は認められる。
 - (a) 再増殖の可能性の強い形態学的にかなり良く保たれた癌細胞が広い範囲に存在する（腫瘍全断面の1/4以上）。
 - (b) 増殖の可能性のある、かなりよく保たれた癌細胞が小範囲に認められる（腫瘍全断面の1/4未満）。
- Grade III： “non-viable”と思われる癌細胞のみが認められる。
- Grade IV： 癌細胞は全く認められない。

9. 統計学的解析

統計解析には、統計ソフトとしてJMP software version 8（SAS Institute Japan, Ltd., Tokyo, Japan）を使用した。また、局所領域再発率と臨床的な奏効率あるいは病理組織学的な奏効率の関連にはFisher's exact検定を用いて解析を行った。生存期間は、治療開始の1日目から死亡あるいは患者との最終接触までの日数とした。また、生存率の分析はKaplan-Meier法により解析を行い、P値の統計

処理にはlog-rank testを用いた。なお、 $P < 0.05$ の場合を統計学的に有意差ありとした。

結 果

1. 局所進展OSCC患者の内訳および治療完遂率

原発巣の部位別では、舌が41例（50.6%）、歯肉が29例（35.4%）、口底が9例（11.1%）、頬粘膜が2例（2.5%）であった。臨床病期別でみると、stage IIが29例（35.8%）、stage IIIが12例（14.8%）、stage IVが40例（49.4%）であった。術前CCRTを受けた81名のうち、69名の患者（85.2%）は予定計画どおりに治療を完遂しえた。しかしながら、12名の患者（14.8%）においてGrade 3の有害事象が出現したため、症状のさらなる重篤化を防ぐために術前CCRTを中断した。原発巣再発率および頸部再発率は、それぞれ7.4%と2.5%であった。再建方法は、遊離皮弁が73例、有茎皮弁が4例、遊離皮膚移植が3例であり、一次閉鎖は1例のみであった。

2. 有害事象

有害事象の評価は、治療中あるいはCCRT終了後の2週間以内に行った（表4）。血液学的毒性として、Grade 1およびGrade 2の白血球減少を26例（32.1%）に認め、Grade 3は3例（3.7%）であった。Grade 1およびGrade 2の好中球減少は23例（28.4%）に見られ、Grade 3は3例（3.7%）に認められた。Grade 1-2の血小板減少および貧血をそれぞれ18例（22.2%）、42例（51.9%）に認めた。Grade 4の血液学的毒性はすべての症例において認められなかった。

非血液学的毒性として最も発現頻度が高かったのは口腔粘膜炎で、全症例において観察された。そのうちGrade 3は15例（18.5%）であった。次に発生頻度

が高かった有害事象は口腔乾燥であり、48例（59.3％）に認められた。皮膚症状、悪心嘔吐および下痢を生じた症例は、それぞれ9例（11.1％）、9例（11.1％）、4例（4.9％）であった。放射線骨髄炎を含めた晩期有害事象は現時点においては認められなかった。

表4 CCRTに関連した有害事象の発生率

有害事象	Grade		
	1	2	3
血液学的毒性			
白血球減少	12*	14	3
好中球減少	8	15	3
貧血	38	4	0
血小板減少	16	2	0
非血液学的毒性			
皮膚症状	9	0	0
口腔粘膜炎	8	58	15
悪心嘔吐	9	0	0
下痢	4	0	0
口腔乾燥	48	0	0

*数字は症例数を示す。

3. 臨床的効果と病理組織学的抗腫瘍効果

全症例における術前CCRTによる臨床的効果は、CRが6例（7.4%）、PRが51例（63.0%）で、臨床的に効果を認めた症例（CR+PR）は、70.4%であった。T分類別の奏効率では、T2腫瘍が84.6%、T3腫瘍が66.7%、T4腫瘍が55.6%であった（表5）。

次に、全症例における病理組織学的抗腫瘍効果を調べたところ、Grade I が6例、Grade II aが14例、Grade II bが39例、Grade IIIが3例、Grade IVが19例であった。Grade II b以上の病理組織学的抗腫瘍効果を認めた症例は75.3%であった（表6）。T分類別の奏効率は、T2腫瘍が89.7%、T3腫瘍が50.0%、T4腫瘍が63.9%であった。

さらに、臨床的効果と病理組織学的抗腫瘍効果との関連性について検討を行った。その結果、臨床的効果が良好であった症例は病理組織学的にも良好な抗腫瘍効果を示していた。逆に、臨床的効果が不良であった症例は、病理組織学的抗腫瘍効果が乏しく、臨床的効果と病理組織学的抗腫瘍効果との間には正の相関を認めた（表7）。

表5 CCRTによるT分類別の臨床的効果

T 分類	臨床的効果				奏効率 (%)
	CR	PR	SD	PD	
T2	5*	28	6	0	84.6
T3	0	4	2	0	66.7
T4	1	19	12	4	55.6
合計	6	51	20	4	70.4

CR: complete response (完全奏効) PR: partial response (部分奏効)

SD: stable disease (安定)

PD: progressive disease (進行)

*数字は症例数を示す。

表6 CCRTによる病理組織学的抗腫瘍効果

病理組織学的抗腫瘍効果						
T分類	I	IIa	IIb	III	IV	奏効率 (%)
T2	1*	3	21	2	12	89.7
T3	0	3	2	0	1	50.0
T4	5	8	16	1	6	63.9
合計	6	14	39	3	19	75.3

*数字は症例数を示す。

表7 臨床的効果と病理組織学的抗腫瘍効果との関連

臨床的効果	病理組織学的抗腫瘍効果					合計
	I	II a	II b	III	IV	
PD	2*	1	1	0	0	4
SD	4	9	7	0	0	20
PR	0	4	31	2	14	51
CR	0	0	0	1	5	6
合計	6	14	39	3	19	81

CR: complete response (完全奏効) PR: partial response (部分奏効)

SD: stable disease (安定)

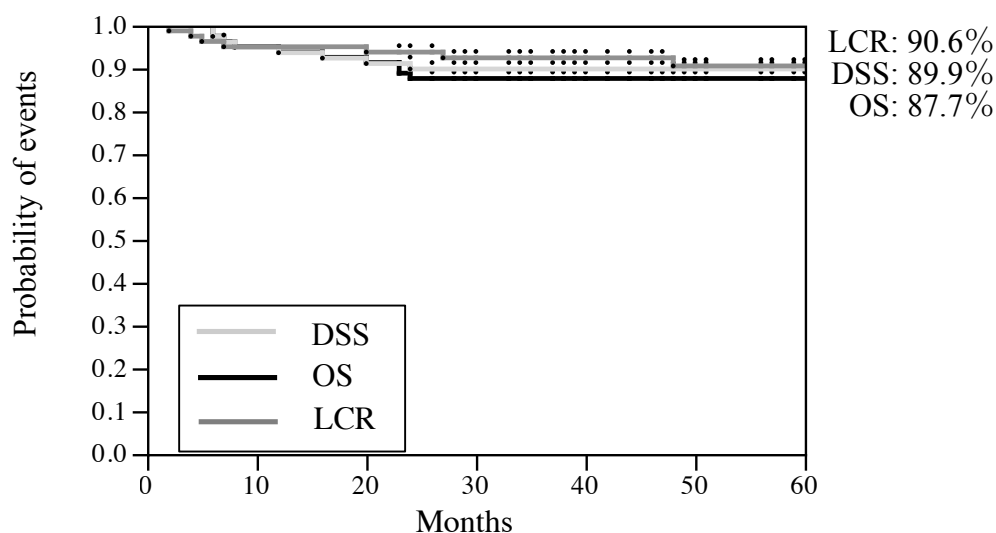
PD: progressive disease (進行)

*数字は症例数を示す。

4. 術後経過および治療成績

病理組織学的に被膜外浸潤や3個以上の転移リンパ節を認めた症例、あるいは複数領域に転移リンパ節を認めた症例（10例）に対しては、術後に放射線化学療法を行い、S-1の経口投与とともに放射線外照射（2 Gy/日、5回/週×4週、総線量：60-70 Gy）を行った。術後、局所再発が6例（7.4%）、頸部再発が2例（2.5%）、遠隔転移が7例（8.6%）に認められた。経過観察期間の中央値は59.0か月（24-108か月）であった。さらに、全症例における累積5年の局所領域制御率（locoregional control rate : LCR）、疾患特異的生存率（disease-specific survival rate : DSS）、全生存率（overall survival rate : OS）はそれぞれ90.6%、89.9%、87.7%であった（図2）。

A



B

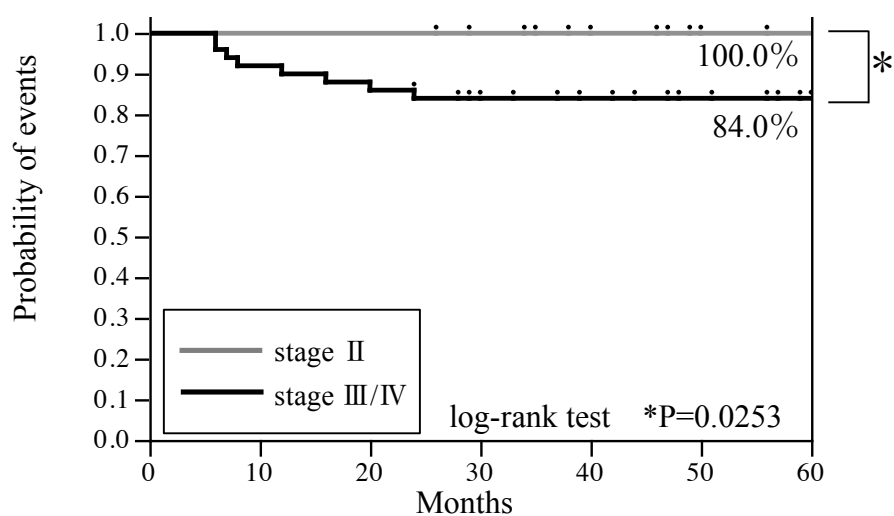


図2 局所進行OSCC患者による局所領域制御率および生存率

(A) 累積5年のLCR、DSS、OSはそれぞれ90.6%、89.9%、87.7%である。

(B) 病期別累積5年DSSを示す。stage IIの累積5年DSSは、stage III/IVと比較して有意に高い(100.0% vs. 84.0%、 $P < 0.05$)。生存曲線はKaplan-Meier法にて算出し、統計処理にはlog-rank testを用いた。LCR: locoregional control rate、DSS: disease-specific survival、OS: overall survival。N.S.: not significant。

5. 局所領域再発の危険因子

本研究では、局所進行OSCCに対する術前CCRTと根治手術による集学的治療の臨床的問題点を明らかにするために、局所領域再発に影響を及ぼす因子についてさらに検討を行った（表8）。

局所領域再発の発症と、患者年齢、病理組織学的悪性度、手術までの待機期間、癌細胞の残存位置との間には統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、stage III/IV症例や病理組織学的抗腫瘍効果が乏しかった症例では、有意に局所領域再発の発生率が高かった（ $P < 0.01$ ）。また、局所領域再発をきたした症例の多くは、癌細胞が筋層などの深部組織に残存していたが、統計学的に有意差は認められなかった。

表8 臨床病理学的因子と局所領域再発の発生率との関連

臨床病理学的因子	局所領域再発		P値
	有	無	
年齢			0.710
65歳以上	4*	44	
65歳未満	4	29	
臨床病期分類			0.046
stage II	0	29	
stage III/IV	8	44	
分化度 (WHO分類)			0.456
Grade 1	3	42	
Grade 2	5	31	
浸潤様式 (YK分類)			0.189
Grade 1-3	5	60	
Grade 4C/4D	3	13	
手術待機日数			0.456
28日以上	5	31	
28日未満	3	42	
病理組織学的抗腫瘍効果			<0.001
I / II a	8	12	
II b-IV	0	61	
癌細胞の残存位置			0.336
表層から粘膜下まで	1	14	
筋層から深部	7	37	

統計処理にはFisher's exact検定を用いた。

*数字は症例数を示す。

考 察

近年、局所進行頭頸部癌の治療戦略として、根治的手術に先行して行う補助療法は臨床的に確立された治療法の1つとして認識されるようになってきた。この補助療法には、大きく分けると導入化学療法（induction chemotherapyまたはneoadjuvant chemotherapy : NAC）とCCRTがある。前者は、手術や放射線療法などの治療に先行して化学療法を行う方法である。NACの目的は、①腫瘍が縮小することにより、②その後の手術や放射線治療などの根治的治療による局所制御率を高め、③微少な遠隔転移巣を根絶することである。また、NACによって腫瘍が完全消失した場合は手術を回避し、放射線治療による根治を目指し、機能（臓器）温存することも可能である。NACで用いられる化学療法剤としては、CDDPと5-FUの併用療法（PFまたはCF療法）が頭頸部癌の標準的化学療法とされている。しかし近年では、この2剤にドセタキセル

（docetaxel : DTX）を加えるTPF療法がPF療法よりも生存率や機能温存率において優位であると報告されてきている（44、45）。

一方、CCRTは化学療法に放射線療法を加えることでより強力な治療効果を得ることが可能となる。抗癌剤は放射線治療の効果を高める増感剤としての作用も有することから、放射線療法を組み合わせることによりCCRTは相加または相乗効果が得られると考えられている。過去の報告では、OSCCを含む頭頸部癌の局所進展例に対して、CCRTと根治的切除を組み合わせた集学的治療により累積5年全生存率が改善したことを示している（14-18、46-50）。Kiritaらは、局所進行OSCCに対してCDDPあるいはカルボプラチン（CBDCA）の静脈

内投与と放射線外照射（総線量：40 Gy）の併用療法を用いており、比較的良好的な治療成績を報告している（15）。Mückeらは、術前治療として低線量の放射線外照射（20 Gy）と同時に低用量のCDDP（12.5 mg/m²）の併用療法の治療効果を報告している（49）。また、Iguchiらは、ピラルビシンの動脈内投与と5-FUの静脈内投与、さらに総線量40 Gyの放射線外照射を用いており、奏効率が100%であったと報告している（50）。これらの研究の多くは、奏効率が高かったことと有害事象が許容範囲内であったことから、術前療法としてこれらのレジメンが有効であったと述べている。しかしながら、CDDPを使用すると腎機能障害を予防するための大量輸液やチオ硫酸ナトリウムなどの中和剤が必要であり、抗癌剤投与中の厳密な輸液管理が要求される（51）。さらに、抗癌剤の選択的または超選択動注化学療法は極めて高度な手技が必要であり、比較的まれではあるものの脳梗塞などの重篤な合併症を伴うことがある。それゆえ、これらの治療法は、限られた患者や施設においてのみ実行可能であるため、標準的治療とは言い難い。そこで本研究では、経口抗癌剤であるS-1と放射線外照射（総線量：30 Gy）を同時併用した術前治療レジメンの有効性について臨床病理学的に検討を行った。

これまでにHaradaらは、局所進行OSCCに対する術前治療としてのS-1併用CCRTに関連した全ての有害事象は許容範囲内であり、一過性であったと報告している（31）。本研究においても、血液毒性を含め1例もGrade 4の有害事象は認められなかった。また、Haradaらの報告ではGrade 3の口腔粘膜炎の発現率が84.6%であったと述べているが、本研究では18.5%であった。我々のレジメンでは総線量が30 Gyであったのに対し、Haradaらのレジメンでは総線量が40

Gyであったことから、Grade 3口腔粘膜炎の発現率の違いは総線量の差によるものと推察された。術前治療での放射線総線量を少なくすることは、術後再発高リスク症例において術後放射線化学療法を行う際により高線量を照射することが可能となるだけでなく、放射線性顎骨壊死のリスクを低減し、手術までの待機期間が短くなり担癌期間が短縮されるという利点もある。それゆえ、本レジメンは有害事象の点において、総線量40 GyのCCRTと比べより多くの利点を有すると考えられる。

次に、病理組織学的抗腫瘍効果について検討を行った。本レジメンにて治療を行った症例で病理組織学的に効果を認めた症例（Grade II b-IV）は、75.3%であった。また、CR（Grade IV）は、23.5%の症例に認められた。その治療成績は、LCRが90.6%、DSSが89.9%、OSが87.7%であった。過去に行われたstage III/IVのOSCCに対するS-1併用術前CCRT（総線量：40 Gy）の第II相臨床試験では、原発腫瘍の病理組織学的な奏効率が78.4%であり、LCR、DSS、OSがそれぞれ91.5%、83.8%、83.8%であった（31）。しかしながら、本研究ではstage II症例も含まれているため、これらの結果と単純に比較することはできない。そこで、stage III/IVのOSCC患者の病理組織学的な奏効率を算出したところ63.5%であり、先行研究と比べ奏効率が低かった。しかしながら、本研究におけるstage III/IVのOSCC患者のOSは84.0%であり、先行研究の結果とほぼ同等の結果であった。Miyawakiらは、stage II-IVのOSCC患者に対して、本レジメンと同様のS-1の投与方法および総線量30 GyのCCRTを用いており、病理組織学的な奏効率は73.7%、DSSは88.8%であったと報告している（52）。これらの結果から、総線量を30 Gyから40 Gyに増加することにより病理組織学的抗腫瘍

効果が高まるものの、患者の生存率には大きな影響を与えないと考えられた。つまり、総線量を30 Gyに減量することで、前述のような様々な利点があるだけでなく、40 Gyのレジメンで治療した時と治療成績が同等であることから、我々のレジメンの方に優位性があると考えられた。

さらに本研究では、本レジメンの問題点を明らかにし、OSCC患者の予後をさらに改善するために、局所領域再発に影響を及ぼす危険因子の検討を行った。その結果、局所領域再発をきたした症例は全てCCRTによる病理組織学的抗腫瘍効果が乏しいことが明らかとなった。Nomuraらは、T4 OSCC症例において、Grade 0-IIIの累積3年のLCRが73%であり、統計学的に有意差は認められないもののGrade IVの病理組織学的累積3年のLCR（93%）と比較すると低かったと述べている（53）。さらに、局所領域再発をきたした症例の多くは、癌細胞が粘膜下層でなく、筋層などの深部組織に残存していた。これらの結果は、臨床的効果が乏しい症例では根治的手術の際に腫瘍の深部マージンの拡大が必要であることを示している。

現在、OSCCに対する標準的治療法は依然として手術であり、再発高リスクの症例には術後放射線療法あるいは放射線化学療法を行うことが推奨されている（54）。術前CCRTは近年、局所進行頭頸部癌に対して行われたランダム化比較試験でCCRT非施行群と比較し、OSの改善が認められなかったことから、現在では標準治療のカテゴリーには入っていない（8、9）。しかし、これらの研究の対象はあくまで頭頸部癌であり、その中でOSCCが占める割合は決して高くない。OSCCは他の頭頸部癌とは明らかに細胞特性や臨床像が異なっている部分もあることから、これらを同一の疾患と見なして議論するには大きな疑

間が残る。本研究によりS-1併用CCRTの有効性が示されたものの、より高いエビデンスレベルでこの問題を解決するには、OSCCだけを対象とした大規模なランダム化比較試験などの前向き研究を行い、CCRTの有用性を示す必要があると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、このような研究の機会を与えて頂きましたとともに終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野 中村誠司 教授に深甚なる謝意を表します。さらに、直接御指導、御校閲を頂きました九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野 川野真太郎 講師に謹んで感謝の意を表します。また、常に研究の協力ならびに励ましの言葉を頂きました九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野の教室員の皆様に深く感謝いたします。

参考文献

1. Japan Society for Head and Neck Cancer Registry Committee: Report of head and neck cancer registry of Japan. Clinical statistics of registered patients, 2012. Japanese Journal of Head and Neck Cancer 40: 15-32, 2014.
2. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA and Kowalski LP: Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. Int J Cancer 114: 806-816, 2005.
3. Warnakulasuriya S: Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol 45: 309-316, 2009.
4. Gowen GF and Desuto-Nagy G: The incidence and sites of distant metastases in head and neck carcinoma. Surg Gynecol Obstet 116: 603-607, 1963.
5. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW and Chandler R: Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: Final report of study 73-03 of the radiation therapy oncology group. Head Neck Surg 10: 19-30, 1987.
6. Kumar PP, Good RR, Epstein BE, Yonkers AJ, Ogren FP and Moore GF: Outcome of locally advanced stage III and IV head and neck cancer treated by surgery and postoperative external beam radiotherapy. Laryngoscope 97: 615-620, 1987.
7. El-Sayed S and Nelson N: Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the

- management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 14: 838-847, 1996.
8. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C and Designé 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.
 9. Licitra L, Gradi C, Guzzo M, Mariani L, Lo Vullo S, Valvo F, Quattrone P, Valagussa P, Bonadonna G, Molinari R and Cantù G: Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 21: 327-333, 2003.
 10. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M and Larto MA: 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.
 11. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J and Cooper J: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced

- laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349: 2091-2098, 2003.
12. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C and Schalhorn A: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16: 1318-1324, 1998.
 13. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE and Forastiere AA: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21: 92-98, 2003.
 14. Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Kimmig H, Kutzner J, Mühling J and Reuther J: Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DOSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up). *Int J Oral Maxillofac Surg* 23: 140-148, 1994.
 15. 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 Oncol* 35: 597-606, 1999.
 16. Freier K, Engel M, Lindel K, Flechtenmacher C, Mühling J, Hassfeld S and

- Hofele C: Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy followed by surgery in advanced oral squamous cell carcinoma (OSCC): A retrospective analysis of 207 patients. *Oral Oncol* 44: 116-123, 2008.
17. Klug C, Berzaczy D, Voracek M and Millesi W: Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: A review. *J Craniomaxillofac Surg* 36: 75-88, 2008.
18. Kirita T, Yamanaka Y, Imai Y, Yamakawa N, Aoki K, Nakagawa Y, Yagyuu T and Hasegawa M: Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II-IV oral squamous cell carcinoma: A retrospective analysis and the future possibility of this treatment strategy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 421-428, 2012.
19. Yoshizaki T, Tanaka F, Shiga H, Furukawa M, Sanada J, Terayama N and Matsui O: Superselective intra-arterial chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck Cancer* 29(3): 445-449, 2003.
20. Shiga K, Yokoyama J, Tateda M, Saijo S, Yoshida F, Hashimoto S and Kobayashi T: Superselective intra-arterial chemotherapy for patients with head and neck tumor. *Head and Neck Cancer* 29(3): 457-462, 2003.
21. Imai S, Gyoten M, Kajihara Y, Aihara T, Akisada T and Harada T: Superselective intra-arterial chemotherapy using cisplatin(CDDP)-carboplatin(CBDCA) combined with radiotherapy for head and neck cancers. *Head and Neck Cancer* 29(3): 463-467, 2003.

22. Endo S, Suzuki S, Tsuji K, Niwa H, Noquchi Y, Yoshida K, Kida A, Tanaka Y, Himi K and Takemoto A: Intra-arterial concomitant chemoradiation for tongue cancer: analysis of 20 patients. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 108(6): 689-693, 2005. (In Japanese)
23. Tohnai I: Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 32: 2024-2029, 2005. (In Japanese)
24. Tohnai I, Mitsudo K, Nishiguchi H, Fukui T, Yamamoto N, Ueda M and Fuwa N: Daily concurrent chemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion via superficial temporal artery-preoperative therapy for stage III, IV oral cancer. *Head and Neck Cancer* 31(3): 413-418, 2005.
25. Mitsudo K, Shigetomi T, Nishiguchi H, Fukui T, Yamamoto N, Furue H, Ueda M, Ohhara Y, Iwai T and Tohnai I: Daily concurrent chemoradiotherapy with docetaxel (DOC) and cisplatin (CDDP) using superselective intra-arterial infusion via superficial temporal artery for T3 and T4 head and neck cancer: Possibility of organ preservation in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* abse17020, 2009.
26. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, Yamaguchi M, Kato T, Yonekura K and Fukushima M: Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 7: 548-557,

1996.

27. Shirasaka T, Tsukuda M, Inuyama Y and Taquchi T: New oral anticancer drug, TS-1 (S-1): from bench to clinic. *Gan To Kagaku Ryoho* 28(6): 855-864, 2001.
28. Shirasaka T and Taquchi T: Timeline from discovery of 5-FU to development of an oral anticancer agent S-1 and its drug concept. *Gan To Kagaku Ryoho* 33 Suppl 1: 4-18, 2006.
29. Shirasaka T: Development history and concept of an oral anticancer agent S-1 (TS-1): its clinical usefulness and future vistas. *Jpn J Clin Oncol Jan* 39(1): 2-15, 2009.
30. Harada H and Omura K: Preoperative concurrent chemotherapy with S-1 and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: Phase I trial. *J Exp Clin Cancer Res* 29: 33, 2010.
31. Harada H, Omura K, Tomioka H, Nakayama H, Hiraki A, Shinohara M, Yoshihama Y and Shintani S: Multicenter phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 71: 1059-1064, 2013.
32. Tsukuda M, Ishitoya J, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi T, Satake K, Kawano T, Takahashi M, Nishimura G, Kawakami M, Sakuma Y, Watanabe M, Shiono O, Komatsu M and Yamashita Y: Analysis of feasibility and toxicity of concurrent chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced squamous cell carcinoma of the

- head and neck in elderly cases and /or cases with comorbidity. *Cancer Chemother Pharmacol* 64: 945-952, 2009.
33. Ohnishi K, Shioyama Y, Nakamura K, Nakashima T, Ohga S, Nonoshita T, Yoshitake T, Terashima K, Komune S and Honda H: Concurrent chemoradiotherapy with S-1 as first-line treatment for patients with oropharynxgeal cancer. *J Radiat Res* 52: 47-53, 2011.
34. Sobin LH and Wittekind C (eds): *TNM classification of malignant tumours*. 6th edition. Wiley-Liss, Inc., New York, 2002.
35. Gale N, Pilch BZ, Sindransky D, El Naggar A, Westra W, Califano J, Johnson N and MacDonald DG: Epithelial precursor lesions. In: *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. Barnes L, Eveson JW, Reichart P and Sidransky D (eds). IARC Press, Lyon, pp177-179, 2005.
36. Yamamoto E, Kohama G, Sunagawa H, Iwai M and Hiratsuka H: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 51: 2175-2180, 1983.
37. Yamamoto E, Miyakawa A and Kohama G: Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 6: 938-947, 1984.
38. National Cancer Institute: *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0*

(CTCAE v4.0)

39. 日本臨床腫瘍研究グループ: 有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG

(CTCAE v4.0 - JCOG)

40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R,

Dancey J, Arbuck S, Gwyther S and Mooney M: New response evaluation criteria

in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 45:

228-247, 2009.

41. 大星章一, 下里幸雄. 他: 癌放射線療法の病理〔1〕 癌組織の治癒過程の組

織学的追跡 (その1) . 医学のあゆみ 61: 618-664, 1967.

42. 大星章一, 下里幸雄. 他: 癌放射線療法の病理〔1〕 癌組織の治癒過程の組

織学的追跡 (その2) . 医学のあゆみ 61: 665-671, 1967.

43. Shimosato Y, Oboshi S and Baba K: Histological evaluation of effects of

radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jpn J Clin Oncol 1: 19-35, 1971.

44. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Faivre S,

Guerrif S, Alfonsi M and Calais G: Randomized trial of induction chemotherapy

with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation.

J Natl Cancer Inst 101: 498-506, 2009.

45. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, Tan M,

Fasciano J, Sammartino DE, Posner MR; TAX 324 Study Group: Induction

chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with

- docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 Study Group. *Lancet Oncol* 12(2): 153-159, 2011.
46. Slotman GJ, Doolittle CH and Glicksman AS: Preoperative combined chemotherapy and radiation therapy 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.
47. Giralt JL, Gonzalez J, del Campo JM, Maldonado J, Sanz X, Pamiás J, Eraso A, Bescos S and Raspall G: Preoperative induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 89: 939-945, 2000.
48. Tsukuda M, Kida A, Fujii M, Kono N, Yoshihara T, Hasegawa Y and Sugita M: Chemotherapy Study Group of Head and Neck Cancer: Randomized scheduling feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Br J Cancer* 93: 884-889, 2005.
49. Mücke T, Konen M, Wagenpfeil S, Kesting MR, Wolff KD and Hölzle F: Low-dose preoperative chemoradiation therapy compared with surgery alone with or without postoperative radiotherapy in patients with head and neck carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18: 2739-2747, 2011.
50. Iguchi H, Kusuki M, Nakamura A, Nishiura H, Kanazawa A, Takayama M,

- Sunami K and Yamane H: Concurrent chemoradiotherapy with pirarubicin and 5-fluorouracil for resectable oral and maxillary carcinoma. *Acta Otolaryngol Suppl* 554: 55-61, 2004.
51. Numico G, Benasso M, Vannozzi MO, Merlano M, Rosso R, Viale M and Esposito M: Hydration regimen and hematological toxicity of a cisplatin-based chemotherapy regimen: Clinical observations and pharmacokinetic analysis. *Anticancer Res* 18: 1313-1318, 1998.
52. Miyawaki A, Hijioka H, Ikeda R, Ishida T, Nozoe E and Nakamura N: Analysis of the outcome of concurrent neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 compared to super-selective intra-arterial infusion for oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 3: 995-1001, 2012.
53. Nomura T, Murakami R, Toya R, Teshima K, Nakahara A, Hirai T, Hiraki A, Nakayama H, Yoshitake Y and Ota K: Phase II study of preoperative concurrent chemoradiation therapy with S-1 in patients with T4 oral squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 1347-1352, 2010.
54. Bernier J, Domette C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A and van Glabbeke M: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350: 1945-1952, 2004.