口腔癌に対する術前 S-1 併用超選択的動注化学放射線療法の 治療成績と有害事象の検討

木村 祥一郎^{1,2)} 吉川 博政^{1,2)}
志渡 澤和奈^{1,2)} 大関 悟^{1,2)}

要旨：当科では口腔癌に対して治療成績の向上とともに機能温存手術の可能性を探るため 2005 年より Carboplatin (CBDCA) を動注薬剤として使用する超選択的動注化学療法に S-1 を併用した放射線治療を行っている。今回、術前治療としてこれら S-1 併用、超選択的動注化学放射線療法を行った症例について組織学的治療効果、治療成績、有害事象について検討を行った。

対象は 2005 年 1 月から 2012 年 12 月までの 8 年間に当科で、CBDCA 超選択的動注化学療法に S-1 併用放射線療法を施行した口腔癌一次症例 35 例のうち、術前治療として行った 25 例(男性 21 例、女性 4 例、平均年齢 61.2 歳)である。原発部位は、舌 13 例、下顎歯肉 4 例、上顎歯肉 3 例、頬粘膜 4 例、口底 1 例であった。T 分類は、T2 が 11 例、T3 が 9 例、T4 が 5 例で、病期分類は、stage II が 5 例、stage III が 10 例、stage IVA が 10 例であった。

組織学的効果は、大星・下里の分類で 25 例中 24 例 (96.0%) に Grade II b 以上の効果が得られた。5 年全生存率は 82.1%，疾患特異的生存率は 92.0% であった。有害事象としては、Grade 2 以上の血色素減少 2 例、白血球減少 3 例、血小板減少 1 例、口腔粘膜炎症 22 例、体重減少が 3 例に認められた。全例とも予定されていた治療スケジュールの完遂が可能であった。全例で原発巣制御は良好であり、機能温存を考慮した手術の可能性が示唆されたが、生存率の向上のためには頸部再発、遠隔転移の制御が重要であり、更なる治療法の検討が必要である。

キーワード：口腔癌、術前治療、超選択的動注化学療法、S-1、化学放射線併用療法

緒 言

口腔癌治療とりわけ進行癌に対しては、治療成績の向上はもとより、手術後の QOL を考慮した機能温存が重要である。機能温存とは広範囲な切除から切除範囲を限定し、可能な限り正常組織を温存した縮小手術を念頭に置いた考えである。そのため、これまでに多くの施設で術前化学放射線治療が試みられている¹⁻⁵⁾。しかし、NCCN ガイドライン⁶⁾では、局所進行口腔癌の場合、切除可能であればまず外科的切除を行うことが推奨されており、根治切除後のハイリスク群に対して放射線治療、化学放射線治療が標準治療として行われる。本邦の口腔癌診療ガイドライン⁷⁾では、術前化学放射線療法は原発巣、頸部制御率ならびに生存率を改善する可能性があると記載され、また、高い腫瘍縮小効果が得られた症例に対して、縮小手術の可能性が示唆されているが、推奨できるだけの十分な根拠がないとし、いずれも推奨グレード C1 となっている。

当科では癌の縮小に伴って切除範囲を限定した機能温存手術の可能性を探るため、2005 年より late T2 の stage II、および stage III、IV に対して術前治療として Carboplatin (CBDCA) を動注薬剤として使用する超選択的動注化学療法に S-1 を併用した放射線治療を行っている。今回、われわれは術前治療としてこれら S-1 併用、超選択的動注化学放射線療法を行った後、切除を施行した症例の組織学的治療効果、治療成績、有害事象について検討を行ったので報告する。

対象と方法

1. 対象

2005 年 1 月から 2012 年 12 月までの 8 年間に九州医療センター歯科口腔外科で、CBDCA 超選択的動注化学療法に S-1 内服、放射線療法を施行した口腔扁平上皮癌一次症例 35 例のうち、術前治療として行った 25 例(男性 21 例、女性 4 例、平均年齢 61.2 歳)を対象とした。25 例の原発部位は、舌 13 例、下顎歯肉 4 例、上顎歯肉 3 例、頬粘膜 4 例、口底 1 例であった。

原発巣の T 分類は、T2 が 11 例、T3 が 9 例、T4 が 5 例で、病期分類は、stage II が 5 例、stage III が 10 例、stage IV A が 10 例であった(表 1)。Stage II の 5 例はいずれも腫

¹⁾ 国立病院機構九州医療センター歯科口腔外科 / 口腔腫瘍・口腔ケアセンター (主任: 吉川博政部長)

²⁾ 国立病院機構九州医療センター臨床研究センター (主任: 岡田靖センター長)

[受付: 2015 年 7 月 31 日, 受理: 2016 年 4 月 10 日]

表 1 対象症例の TNM 分類

	T2	T3	T4
N0	5	6	3
N1	3	1	0
N2b	3	2	2

stage II : 5

stage III : 10

stage IV A : 10

25

図 1 治療スケジュール

瘍の直径が3 cm を越える late T2 症例である。いずれの症例も遠隔転移を認めなかった。生存例の経過観察期間は3年から9年7か月、平均値は5年で、中央値は5年2か月であった。

2. 治療方法

治療は、図1に示すスケジュールで行った。S-1内服量は体表面積および腎機能（24時間クレアチニン・クリアランス）を評価したうえで、副作用を軽減するため通常量より減量して80～100mg/dayを投与した。超選択的動注および放射線治療については本院放射線科が施行した。超選択的動注はS-1内服放射線治療開始約1週間後に施行した。Seldinger法⁸⁾により大腿動脈からカテーテルを挿入し、顎顔面領域の血管造影とインジゴカルミン染色により腫瘍栄養血管を同定してカテーテルを留置後、CBDCAを20分かけて投与した。投与量は副作用軽減のため300mg/bodyを基本投与量とし、複数の動注血管を選択した場合は、原発巣の大きさや、染色などの状況に応じて施行医と協議の上、投与量を決定した。放射線治療については2Gy/day、週5日、総線量は30Gyを最低目標として、粘膜炎などの有害事象の程度と回復までの期間、手術日程等を考慮して、放射線科医と協議の上、30～40Gy（平均33Gy）照射した。照射範囲は、原則的に原発から頸部は対向2門のリニアック照射、鎖骨上は1門とし、N0症例は原発巣と上頸部を含め、N1、2症例では患側全頸部を照射範囲とした。

表 2 組織学的効果（大星・下里の分類による）

Grade				
I	II a	II b	III	IV
	1 例	6 例	5 例	13 例
	4.0%	24.0%	20.0%	52.0%

術前治療2～3週間後に手術を施行した。原発巣の切除の際には治療前に行った腫瘍辺縁のマーキング内に切り込んだ切除範囲の設定は行っていないが、これまでの術前治療症例の検討⁹⁾から、臨床効果有効例では組織学的に残存腫瘍は、マーキングで囲まれた腫瘍が存在していた範囲の中央に局限していることが確認されたため、安全域を狭めて切除を行った。特に機能を極力温存したい舌可動部などでは安全域を設けずにマーキングの範囲で切除を行った。また、再建については欠損部の大きさに応じて有茎、遊離皮弁を用いて行った。頸部郭清術はN0症例は肩甲舌骨上頸部郭清術を原則として行い、N1、2症例は根治的郭清術あるいはその変法を行った。

3. 評価

治療成績はKaplan-Meier法を用いた5年全生存率、疾患特異的生存率を指標とした。臨床的治療効果判定はRECISTガイドライン（ver. 1.1）¹⁰⁾に基づき、術前治療終了2～3週間後の手術直前の各種画像で評価した。組織学的効果判定は切除標本から半連続切片を作製し、大星・下里の分類¹¹⁾により行った。有害事象に関してはCommon Terminology Criteria for Adverse Events v4.0（CTCAE v4.0）¹²⁾に従った。

結 果

全例とも予定された治療スケジュールの完遂が可能であった。原発巣の臨床的治療効果はCRが1例、PRが14例、SDが4例、PDが2例で、金属アーチファクト等でNE（測定不能）であったのが4例だった。動注血管は片側の舌動脈が13例、顔面動脈が3例、顎動脈が3例、下歯槽動脈が3例であった。複数の血管を動注血管として使用したものが3例で、CBDCAの投与量はそれぞれ顔面動脈（150mg）と顎動脈（150mg）、両側舌動脈（左：250mg、右：150mg）、顔面動脈（150mg）と外頸動脈（150mg）であった。手術後の原発巣の組織学的効果は、大星・下里の分類でGrade II aが1例（4.0%）、Grade II bが6例（24.0%）、Grade IIIが5例（20.0%）、Grade IVが13例（52.0%）で、25例中24例（96.0%）でGrade II b以上の効果が得られた（表2）。生存癌細胞の残存はいずれも腫瘍が存在していた範囲の中央の表層部に局限して残

存しており、周辺部や深部には生存癌細胞は認められなかった。なお、切除後の再建については、植皮のみ4例、頸部島状皮弁12例、大胸筋皮弁3例、腓骨皮弁2例、腹直筋皮弁2例、前腕皮弁1例、外側大腿皮弁1例であった。

治療成績は、原発巣の再発を認めたのは1例であり、舌癌 stage IV A、組織学的効果 Grade II b の症例で、切除前方部辺縁に上皮性異形成が認められ手術8か月後にこの切除断端より再発した。予後は、非担癌生存21例、原病死2例、他因死2例であった。原病死の内訳は2例とも遠隔転移死であった。他因死は stage II、stage IV A の症例で1例が誤嚥性肺炎、1例は治療時に基礎疾患として罹患していた骨髓異形成症の白血病化により死亡した。なおこの症例は原発巣の再発を認めた症例であるが原発巣は再切除にて制御された。5年全生存率は82.1%、疾患特異的生存

図2 全症例生存率曲線

図3 T分類による疾患特異的生存率曲線

率は92.0%であった(図2)。T分類別の全生存率はT2が71.6%、T3が100.0%、T4が80.0%、疾患特異的生存率はT2が90.9%、T3が100.0%、T4が80.0%であった(図3)。病期分類別の生存率は、stage IIが80.0%、stage IIIが100%、stage IV Aが60.0%、疾患特異的生存率は、stage II、stage IIIが100%、stage IV Aが80.0%であった(図4)。

術前治療での有害事象としては、Grade 2以上の血色素減少2例、白血球減少3例、血小板減少1例、口腔粘膜炎が22例に認められた。口腔および咽頭の疼痛制御に麻薬性鎮痛薬を使用したのは12例、摂食・嚥下困難のため経鼻経管栄養を必要としたのは11例であった。嘔吐反射が強く経管チューブの留置が困難なため経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)を1例に施行した。なお、術直前の患者の栄養状態としては、体重減少を3例に認めたが、低アルブミン血症は認めなかった(表3)。術後の合併症としては、細菌性肺炎が1例、Grade 1の口腔乾燥が2例、再手術を要した出血が1例、皮弁壊死が2例、創感染が8例であったが、いずれも抗菌薬の追加投与と切開排膿により、速やかに消炎した。放射線性骨髄炎は認めなかった。

術後補助療法は、リンパ節転移が3つ以上、被膜外浸潤等の予後不良因子を認めた5例に対して術後より通常量のS-1内服が3～12か月行われた。

考 察

口腔癌治療の予後因子としては、局所(原発巣および頸

図4 Stage分類による疾患特異的生存率曲線

表3 有害事象 (CTCAEv4.0による)

	血色素減少	白血球減少	血小板減少	粘膜炎	低アルブミン血症	体重減少
Grade 2	2	2	0	8	0	3
Grade 3	0	1	1	14	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

部転移巣)再発,遠隔転移が考えられ,治療成績の向上を目指して手術,放射線治療,化学療法を組み合わせた集学的治療が行われている。しかし,これら予後因子の中で遠隔転移の制御は現状では困難であり,治療成績向上のためには局所の制御が極めて重要となってくる。NCCN ガイドライン⁶⁾では,局所進行口腔癌の場合,切除可能であればまず外科的切除が標準治療であり,根治切除後のハイリスク群に対して放射線治療,化学放射線併用治療が標準治療として行われる。しかし,再建術が確立されても広範囲な切除による機能障害は避けられず,QOLを考慮して形態,機能を極力温存した手術を検討する必要がある。当科では進行癌に対して,治療成績の向上とともに切除範囲を限定した機能温存手術の可能性を探るため2005年よりCBDCAを動注薬剤として使用する超選択的動注化学療法にS-1を併用した術前化学放射線治療を行ってきた。

超選択的動注化学療法と放射線療法との併用治療は多くの施設で行われておりその有効性が報告されている^{1,13,14)}。超選択的動注化学療法は腫瘍内の抗腫瘍薬濃度が高くなり,高い抗腫瘍効果が得られる利点がある。化学療法を放射線療法と併用する場合,化学療法の投与タイミングは同時併用の効果が優れているとされている¹⁵⁾。しかし,動注化学療法,放射線との連日の同時併用はSeldinger法では不可能である。藤内ら^{16,17)}は浅側頭動脈からの超選択的動注法を用いた連日同時放射線化学療法を行い治療成績の向上や原発巣手術回避を報告している。そこで当科では腫瘍内の抗腫瘍薬の濃度が高くなり,高い抗腫瘍効果が得られる超選択的動注化学療法の利点を残しつつ,放射線治療時に単剤で比較的高い抗腫瘍効果を有しながら放射線増感作用をもつ経口抗腫瘍薬のS-1を併用した治療法を用いた。

動注薬剤としては腎毒性に伴う副作用の発現を考慮しCBDCAを使用した。一般的にSeldinger法で用いられるCisplatin(CDDP)は強い腎毒性や水分付加を必要とすること,さらに連日投与するS-1に含まれるgimeracilが腎排出であり,腎機能が低下した場合分解抑制からfluorouracilの血中濃度が上昇し骨髄抑制などの副作用が増強する可能性もあることから,腎毒性が軽度で水分付加を必要とせず,投与方法が簡便なCDDPのアナログであるCBDCAを選択した。またS-1は内服薬であり注射剤と比較して患者のストレスが少なく服薬コンプライアンスも良好と思われた。併用使用に際してはS-1,CBDCAともに体表面積,腎機能あたりの推奨投与量より減量し使用した。

本併用療法の組織学的効果判定においてGrade II b以上の奏功率は96.0%であった。これまでの超選択的動注化学放射線治療における奏功率71.4%²⁾,88.9%¹⁾,S-1を併用した化学放射線治療における奏功率73.7%²⁾,78.4%³⁾,さ

らに他の化学放射線同時併用療法(CCRT)における奏功率70.8%⁴⁾,84.9%⁵⁾と比較しても高い治療効果を得ることができた。このことは超選択的動注の抗腫瘍効果に加え,S-1を併用した放射線の治療効果が上乗せされ組織学的に高い奏功率が得られたと考えられる。Grade II aとなった1例は,舌正中病変であったため腫瘍栄養血管2本を選択したが,CBDCA投与量が不十分だったと思われた1例であった。その他,複数の血管を動注血管として使用したのは2例であるが,いずれもその治療効果はGrade IVであった。複数の腫瘍栄養血管を選択する場合はそれぞれの抗腫瘍薬投与量の十分な検討が必要と思われ,腫瘍栄養動脈に至適量の抗腫瘍薬の投与が確実にできれば高い抗腫瘍効果が得られると考えられた。臨床的治療効果に関しては,判定時期が術前治療の2~3週間後であり,粘膜炎も完全に改善していない時期であった。画像所見では腫瘍と瘢痕組織の鑑別は困難で,なかには臨床的治療効果はPDとの評価であったが,組織学的治療効果はGrade IIIであった症例も認め,臨床効果の判定時期や画像評価の問題から,組織学的効果との不一致がみられた。

切除可能進行口腔癌に対してCCRTを補助療法として術前に行うのか術後に行うのかは統一見解が得られていない。本邦の口腔癌診療ガイドライン⁷⁾では,切除可能進行癌に対する術前CCRTによって,原発巣・頸部制御率ならびに生存率を改善する可能性があるが,ランダム化比較試験がなされていないため,今後の結果が待たれるとし,推奨グレードはC1となっている。しかし,近年,後ろ向き研究ながら本邦でもHaradaら³⁾は局所進行口腔癌に対する術前S-1併用放射線治療における第II相試験にて83.8%の3年生存率を示し,Kiritaら⁵⁾も原発巣が3cm以上のstage II 14例を含む154例の局所進行口腔癌に対する術前CCRTを行い5年生存率が79.3%と良好であったと報告している。さらに,新垣ら¹⁾は術前治療として口腔癌T4症例に対しCBDCAを用いた超選択的動注化学放射線治療を行い75.0%の5年累積生存率を報告している。また,Miyawakiら²⁾は術前S-1併用放射線治療と動注化学放射線治療を比較検討し疾患特異的5年生存率がそれぞれ88.8%と86.4%であったと報告している。さらに,大廣ら⁴⁾も術前CCRTを行い91.6%との極めて高い疾患特異的5年生存率を示している。その他,術前CCRTが生存率の改善に寄与するとの報告¹⁸⁻²⁰⁾も見られるようになった。われわれの結果も5例のstage II症例を含む5年全生存率は82.1%で,疾患特異的生存率は92.0%と他の報告同様良好な成績が得られた。原発巣が再発したのは舌癌stage IV A,組織学的効果Grade II bの症例であった。切除前方部辺縁に上皮性異形成を認め,これが手術後8か月に悪性転化したと思われる早期浸潤像を示す再発で単純切除で制御が可能であった1例のみで,全例原発巣の制御は良好で

あった。経過不良症例は遠隔転移に伴う原病死 2 例、他因子 2 例であった。予後因子の 1 つである原発巣が制御できれば、高い生存率が期待できる。

口腔は摂食・嚥下を行う重要な役割を担っている。局所進行癌に対する拡大根治切除後の口腔機能障害は大きく、患者の QOL を著しく低下させる。そのため手術後の QOL を考慮した機能温存が重要である。機能温存とは癌の進行状態にもよるが可能な限り正常組織を温存した手術と考える。桐田ら²¹⁾は組織学的効果 Grade II b 以上の効果を得るためには、85%以上の腫瘍の縮小率が必要であると報告している。本研究では腫瘍の縮小率の測定は行っていないが、今回の結果から 25 例中 24 例約 90%の症例に Grade II b 以上の組織学的効果が得られ、生存癌胞巣の残存様式はいずれも腫瘍が存在した範囲の中央の表層部に残存しており、周辺部や深部での生存癌細胞は認められなかった。当科では腫瘍辺縁のマーキング内に切り込んだ切除範囲の設定は行っていないが、5 年間の治療効果を検討した⁹⁾後、2010 年からは舌可動域など機能を極力温存したい部位では腫瘍の縮小状態に応じて 10mm 以下に安全域を狭めて切除を行っている。縮小手術の可否を客観的に評価するのは困難であるが、現在、欠損部の再建法を含めた術後の機能について評価検討中である。このような結果から放射線を 60～70Gy の根治線量へ増やし手術回避の考えもある。本論文では症例を提示していないが種々の理由で手術が行えず根治的化学放射線療法を行った症例の 5 年生存率は 65.6%であった。原発巣制御が困難であった症例もあり、当科では本化学放射線療法はあくまでも手術を前提とした治療法と考えている。

術前治療中の有害事象として Grade 4 の血液毒性は認めず、重篤な副作用はほとんどなく、全例とも予定していた治療スケジュールの完遂が可能であった。口内炎は個人差があるものの必発であり、11 例に経管栄養、1 例に胃瘻造設を行い、摂食困難に伴う低栄養状態の回避に努めた結果、術直前の患者の栄養状態としては、Grade 2 以上の体重減少を 3 例に認めたが、低アルブミン血症は認めなかった。低栄養の継続は易感染性リスクの増加、治療への意欲、免疫力の低下、治療終了後の粘膜の治癒遅延を招くため嚥下困難が強い場合は積極的に経管栄養、場合によっては胃瘻を併用する必要があると考えている。術後の合併症としては、細菌性肺炎が 1 例、Grade 1 の口腔乾燥が 2 例、再手術を要した出血が 1 例、皮弁壊死が 2 例、創感染が 8 例であった。放射線性骨髄炎は認めなかった。術前治療による低栄養、血液毒性のため手術が延期された症例はなかった。しかし、術前治療後 2～3 週間では口内炎が残存している症例もあり、創感染などの術後の合併症にこれらが影響した可能性も示唆された。

今回の結果から術前化学放射線併用療法により、機能温

存を考慮した手術の可能性が示唆された。さらに、生存率の向上のためには頸部再発、遠隔転移の制御が重要である。進行口腔癌に対する治療法は多様化しており、本邦においても口腔癌を対象とした大規模ランダム化比較試験も開始されている。今後生存率の向上と術後機能障害を軽減した治療法の検討、多施設共同研究が必要と思われる。

結 語

超選択的動注化学療法に S-1 を併用した放射線療法を術前治療として 25 例に施行した。組織学的効果は、大星・下里の分類で 25 例中 24 例 (96.0%) に Grade II b 以上の効果が得られた。5 年全生存率は 82.1%，疾患特異的生存率は 92.0%であった。有害事象としては、Grade 2 以上の血色素減少 2 例、白血球減少 3 例、血小板減少 1 例、口腔粘膜炎 22 例、体重減少が 3 例に認められた。全例とも予定されていた治療スケジュールの完遂が可能であった。全例で局所制御は良好であり、機能温存を考慮した手術の可能性が示唆されたが、生存率の向上のためには頸部再発、遠隔転移の制御が重要であり、更なる治療法の検討が必要である。

謝辞

稿を終えるにあたり放射線治療および動注化学療法を担当していただきました当院放射線科松村泰成先生、安森弘太郎先生に感謝いたします。

本論文の要旨は第 33 回日本口腔腫瘍学会総会（平成 27 年 1 月 28 日、奈良）において発表した。

本論文について申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 新垣敬一、新崎 章、他：口腔癌 T4 症例に対する超選択的動注化学放射線療法の治療効果—従来行った化学療法との比較—。頭頸部癌 35：279-286, 2009.
- 2) Miyawaki, A., Hijioka, H., et al.: Analysis of the outcome of concurrent neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 compared to super-selective intra-arterial infusion for oral squamous cell carcinoma. ONCOLOGY LETTERS 3：995-1001, 2012.
- 3) Harada, H., Omura, K., et al.: Multicenter phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced oral squamous cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 71：1059-1064, 2013.
- 4) 大廣洋一、栗林和代、他：口腔癌治療における術前化学療法併用放射線治療の現状。北海道歯誌 33：192-195, 2013.
- 5) Kirita, T., Yamanaka, Y., et al.: 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.
- 6) [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site:NCCN GUIDELINES FOR TREATMENT OF CANCER BY SITE \(Head and Neck Cancers\)](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site:NCCN GUIDELINES FOR TREATMENT OF CANCER BY SITE (Head and Neck Cancers)) : 2014.
 - 7) 日本口腔腫瘍学会口腔癌治療ガイドライン作成ワーキンググループ・日本口腔外科学会口腔癌診療ガイドライン策定委員会 合同委員会編 : 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン 2013 年度版, 金原出版株式会社, 東京, 2013.
 - 8) Robbins, K.T., Storniolo, A.M., et al.: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. *Head and Neck* 14 : 364-371, 1992.
 - 9) 山本千佳, 吉川博政, 他 : 口腔癌における S-1 併用, 超選択的動注, 放射線療法の治療効果. *癌と化療* 38 : 2575-2578, 2011.
 - 10) Eisenhauer, E.A., Therasse, P., et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45 : 228-247, 2009.
 - 11) Shimosato, Y., Oboshi, S., et al.: Histological evaluation of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 1 : 19-35, 1971.
 - 12) National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. Bethesda, Md: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2010.
 - 13) 小林 恒, 榊 宏剛, 他 : 進行口腔癌に対する超選択的動注化学放射線治療について. *頭頸部癌* 38 : 300-303, 2012.
 - 14) 志賀清人, 横山純吉, 他 : 超選択的動注化学療法を用いた頭頸部腫瘍の治療. *頭頸部腫瘍* 29 : 457-462, 2003.
 - 15) Pignon, J.P., Bourhis, J., et al.: On behalf of the MACH-NC Collaborative Group: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 355 : 949-955, 2000.
 - 16) 藤内 祝, 不破信和, 他 : 口腔癌に対する浅側頭動脈よりの新しい超選択的動注法—彎曲カテーテルと PU カテーテルを用いた方法—. *頭頸部癌* 31 : 39-44, 2005.
 - 17) 小泉敏之, 光藤健司, 他 : 進行口腔癌に対する逆行性超選択的動注化学放射線療法—上顎歯肉扁平上皮癌 (T3, 4) に対する治療効果の検討—. *頭頸部癌* 39 : 443-448, 2013.
 - 18) Mohr, C., Bohndorf, W., et al.: 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.
 - 19) Mücke, T., Konen, M., et al.: 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.
 - 20) Klug, C., Berzaczy, D., et al.: Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review. *J Cranio-maxillofac Surg* 36 : 75-88, 2008.
 - 21) 桐田忠昭, 山中康嗣, 他 : 進展舌癌における臓器・機能温存療法についての検討. *頭頸部腫瘍* 27 : 613-618, 2001.

Investigation of the treatment results and adverse events of preoperative combination therapy for oral cancer with S-1, superselective intra-arterial chemotherapy and radiation therapy

Shoichiro Kimura^{1, 2)}, Hiromasa Yoshikawa^{1, 2)},
Yawana Shitozawa^{1, 2)} and Satoru Ozeki^{1, 2)}

¹⁾ National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Oral Oncology and Oral Care Center (Chief: Hiromasa Yoshikawa)

²⁾ Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center (Chief: Yasushi Okada)

Abstract

Combination therapy with S-1, superselective intra-arterial infusion of carboplatin (CBDCA), and radiation therapy has been used to treat patients with oral cancer in our department since 2005 for the purpose of improving treatment results and the possibility of minimally invasive surgery. In this study, the histopathologic responses, outcomes and toxicities of this regimen as a preoperative treatment were retrospectively examined.

Thirty-five patients were treated with the above-described regimen from 2005 to 2012. The subjects consisted of 25 patients (21 men and 4 women) who were treated with this combination therapy as preoperative treatment. The average age of the patients was 61.2 years. The primary cancer sites were the tongue (13 cases), lower gingiva (4 cases), upper gingiva (3 cases), buccal mucosa (4 cases), and the floor of the mouth (1 case). Eleven patients showed T2 disease, 9 showed T3 disease, and 5 showed T4 disease. Five patients exhibited advanced stage II, 10 exhibited stage III, and 10 exhibited stage IVa.

The histological response according to the Oboshi-Shimosato classification was grade IIb or higher in 24 cases (96.0%). The 5-year overall survival rate was 82.1% and the 5-year disease-specific survival rate was 92.0%. Adverse events more severe than grade 2 consisted of anemia in 2 cases, leukocytopenia in 3 cases, thrombocytopenia in 1 case, mucositis in 22 cases, and weight loss in 3 cases. The treatment protocol was completed as planned in all patients. Our results suggest that it may be possible to perform minimally invasive surgery in some cases. Further investigation is needed to control neck recurrence and distant metastasis.

Key words : oral cancer, preoperative therapy, superselective intra-arterial chemotherapy, S-1, chemoradiotherapy

Requests for reprints to: Dr. Kimura S., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyushu Medical Center, 1-8-1 Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka City, Fukuoka, 810-8563, Japan