非通常分割照射は頭頸部腫瘍において 生存率向上に寄与しているのか？

幡 野 和 男¹⁾ 酒 井 光 弘¹⁾ 荒 木 仁¹⁾
土 井 勝 之²⁾ 浅 野 貴 徳²⁾ 藤 川 陽²⁾

要 旨

非通常分割照射において局所制御率，リンパ節転移制御率は通常照射に比べ，有意に向上している（非通常分割照射では通常照射に比べ5年で6.4%の局所制御率が向上）だけでなく，5年で3.4%の生存率への寄与が確認され，多分割照射では8%の生存率向上が，加速多分割照射では2%の向上が認められ，加速多分割照射よりも多分割照射において生存率の寄与が顕著であることが確認された。しかし，加速多分割照射においては局所制御率が向上する反面，高齢者や全身状態不良の症例での非がん死の増加が問題であり，注意が必要である。また，多分割照射の効果はリンパ節領域に対するよりも原発巣に対してその効果がより顕著であり，年齢でみると50歳以下の若年層でこの寄与はより顕著となったとしている。今後，同時併用化学療法との組み合わせによる有効性の検討，IMRTとの比較などが課題である。

キーワード：頭頸部がん，非通常分割照射，多分割照射，加速多分割照射

Altered fractionated radiotherapy has a survival benefit for head and neck cancers: Is it true?

Kazuo Hatano¹⁾, Mitsuhiro Sakai¹⁾, Hitoshi Araki¹⁾, Katsuyuki Doi²⁾, Takanori Asano²⁾ and Akira Fujikawa²⁾

¹⁾ Div. of Radiation Oncology, Chiba Cancer Center

²⁾ Div. of Head and Neck Surgery, Chiba Cancer Center

Summary

There was a significant survival benefit with altered fractionated radiotherapy, corresponding to an absolute benefit of 3.4% at 5 years. The benefit was significantly higher with hyperfractionated radiotherapy (8% at 5 years) than with accelerated radiotherapy (2% with accelerated fractionation without total dose reduction and 1.7% with total dose reduction at 5 years). The effect was greater for the primary tumor than for nodal disease. The effect was also more pronounced in younger patients and in those with good performance status. Hyperfractionation seemed to yield a more consistent advantage for survival than accelerated fractionated radiotherapy. However, accelerated radiotherapy might be associated with higher non-cancer related death. We have to evaluate whether the benefit of hyperfractionated radiotherapy versus standard radiotherapy persists when combined with concomitant chemotherapy and the benefit of IMRT compared with altered fractionation.

Key words : Head and neck cancer, Altered fractionated radiotherapy, Hyperfractionated radiotherapy, Accelerated fractionated radiotherapy

[Received Jul. 31, 2007, Accepted Aug. 6, 2007]

はじめに

非通常分割照射 (altered fractionated radiotherapy) とは腫瘍と正常組織の線量分割に対する反応の差を利用して，1日に2回あるいは3回の照射を行うものである。非

通常分割照射には，1回1～1.2Gyまでの線量を1日2回照射し，1回線量を下げることによって晩期障害の発生頻度をおさえ，総照射線量を安全に増加させることを目的とする多分割照射法 (hyperfractionation)¹⁻³⁾ と，1回1.3～2Gyまでの線量を1日2回あるいは3回照射し，総照射線量は

¹⁾ 千葉県がんセンター放射線治療部

²⁾ 千葉県がんセンター頭頸科

[平成19年7月31日受付，平成19年8月6日受理]

別刷請求先：〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町666-2

千葉県がんセンター放射線治療部

幡野 和男

変化させずに照射期間を短縮する³⁻⁹⁾,あるいは総照射線量を減少させ,さらに治療期間も短縮する¹⁰⁻¹⁵⁾ことにより照射中の腫瘍再増殖の影響をおさえ,局所制御率の向上を目的とする加速多分割照射法 (accelerated hyperfractionation) に大きく分けられる。

非通常分割照射が頭頸部腫瘍において,局所およびリンパ節領域の制御率向上に寄与することはこれまでの報告で示されていたが,生存率向上への寄与に関しては不明であった。昨年, Lancet にこれまでの報告についての meta analysis の結果が報告され,非通常分割照射は生存率にも寄与していることが明らかにされた¹⁴⁾。ここでは,頭頸部腫瘍に対する非通常分割照射の現況と今後の展望について述べる。

頭頸部腫瘍における放射線治療のエビデンス

Induction chemotherapy: これまでのいくつかの randomized controls study において 5-FU, CDDP などを用いて,たとえ CR に持ち込めたとしても overall survival の改善は認められていない。よって,現時点で頭頸部腫瘍における induction chemotherapy は標準的治療法とはならない。

Alternating chemotherapy & Radiotherapy: この方法は concomitant boost RT alone に比べ,局所制御率,無再発生存率,全生存率において良好な治療成績とは言えない。よって,この方法も標準的治療法とは言えない。

Adjuvant chemotherapy: いくつかの RCT が報告されているが, meta-analysis では5年全生存率での改善は認められていない。よって,これも標準的治療とはいえない。

Concurrent chemoradiotherapy: CDDP, 5FU などを含む

レジメで局所制御率,無再発生存率などにおいて照射単独群に比べ改善が認められている。Pignon ら¹⁷⁾は5年でおおよそ8%の改善が認められたとしている。

多分割照射

Bourhis ら¹⁴⁾はこれまでの15におよぶ randomized Trial での6515例を対象として meta-analysis を行い,その結果を報告した。観察期間中央値6年で,ほとんどの症例が中咽頭,喉頭がんで74%が stage III-IV と局所進行がんであった。結果は非通常分割照射において局所制御率,リンパ節転移制御率は通常照射に比べ,有意に向上している(多分割照射では通常照射に比べ5年で6.4%の局所制御率が向上)だけでなく,5年で3.4%の生存率への寄与が確認され,多分割照射では8%の生存率向上が,加速多分割照射では2%の向上が認められ,加速多分割照射よりも多分割照射において生存率の寄与が顕著であることが確認された。しかし,加速多分割照射においては局所制御率が向上する反面,高齢者や全身状態不良の症例での非がん死の増加が問題であり,注意が必要である。また,多分割照射の効果はリンパ節領域に対するよりも原発巣に対してその効果がより顕著であり,年齢でみると50歳以下の若年層でこの寄与はより顕著となったとしている。今後,化学療法との組み合わせや,IMRT との比較などが検討課題である。これまでの非通常分割照射の報告を表1に示す。

多分割照射と化学療法

RTOG9003により通常分割照射に比べ多分割照射では局所制御率,無再発生存率が改善することが示され,その後 meta-analysis により多分割照射は通常照射よりも全生存

表 1 Altered fractionation における治療結果

	No. of Pts.	Local control	Locoregional control	Overall Surv.
Hyperfractionation				
EORTC22791	180	Yes	Yes	Yes
RIO	52	Yes	Yes	Yes
PMH Toronto	172	Yes	Yes	Yes
RTOG9003HF	276	Yes	Yes	Yes
AH w/o total dose reduction				
EORTC22851	257	Yes	Yes	Yes (small)
RTOG9003	281	Yes	Yes	No
BCCA9113	41	No	No	No
DA HANCA	755	Yes	Yes	No
Oro9301	65	Yes	Yes	No
CAIR	51	Yes	Yes	Yes
AH with total dose reduction				
RTOG7913	106	No	No	No
CHART	552	No	No	No
Vienna	78	Yes	Yes	Yes
TROG9101	174	Yes	Yes	Yes
GORTEC	137	Yes	Yes	Yes

率でおよそ3%向上することが示された。この多分割照射に化学療法を加えた研究では治療成績の改善が認められた。これまでの報告で多分割照射に化学療法を同時併用することにより局所制御率、無再発生存率が改善することが報告されている。また、これに伴う晩期有害事象の増加は認められないとされている。Brizelら¹⁵⁾は1.25Gyの1日2回の多分割照射で70Gyおよび5FU+CDDPで治療した群と1.25Gyの1日2回の多分割照射で75Gまで照射し群とを比較し、観察期間中央値41ヶ月で局所制御率70%対44%と前者において有意に良好な治療成績を示した。Budachら¹⁶⁾は30Gy/15frac.の通常分割照射のあとに1回1.4Gyの加速多分割照射で計70.6Gy照射し、さらに5FU+MMCを同時併用した群と14Gy/7frac.の通常分割照射後、1回1.4Gyの加速多分割照射で計77.6Gy照射した群とを比較し、局所制御率、全生存率、無再発生存率共に前者において良好な治療成績であったが、無遠隔転移生存率は差がなかったとしている。また、Bensadounら¹⁷⁾は切除不能咽頭がんに対し1回1.2Gyの多分割照射にCDDP、5FUを併用した群と照射単独群とを比較検討した。これによると全生存率、無病生存率ともに化学療法併用群において良好であり、急性期有害事象、治療後2年までの晩期有害事象において両群に差がなく、切除不能咽頭がんへの治療の有効性を報告している。これらの報告により、化学療法を併用することは照射単独よりも効果的ではあるが、すべてにおいて良好とは言えず化学療法の位置づけと多分割照射の必要性が問題となる。

IMRT との比較

IMRT との比較試験は行われていない。Chaoら¹⁸⁾は31例の中咽頭癌根治照射について次のように報告している。31例中17例はCDDP併用で、観察期間中央値33ヶ月、治療後4年時点での局所制御率87%、無再発生存率81%であり、Grade 3以上の粘膜反応、唾液分泌障害は認められなかった。Huangら¹⁹⁾によると、41例の中咽頭癌に対してIMRTを行い、観察期間中央値14ヶ月、2年の局所無再発生存率94%でGrade3/4の粘膜炎が33%に認められた。Arrudaら²⁰⁾はMSKCCでの中咽頭癌50例へのIMRT治療成績について報告している。これによると93%がstage III/IVであり、CDDP単独あるいはCB-DCA+5FUの併用が86%に行われた。1回2.12Gyで計69.96Gyを明らかな腫瘍領域(PTV)に、59.4GyをCTVに照射し、経過観察期間中央値18ヶ月、2年での局所制御率98%、リンパ節無再発生存率88%、無遠隔転移生存率84%であった。急性期有害事象は粘膜炎、咽頭炎でありGrade 3がおおよそ60%に認められた。晩期有害事象として、Grade 2の唾液分泌障害が33%に認められたが、Grade 3以上は認められなかった。単純な比較はできないが、いずれも頭頸部局所進行がんへのアプローチとして、これまでの通常分割照射よりも良好な治療成績を示している。しかし、IMRTによる局所領域制御率は多分割照射

以上に良好な印象はある。これは、リスク臓器への線量増加を軽減しながら、十分な線量をそれぞれの領域(原発巣、頸部リンパ節)に確実に照射できるIMRTの利点によるものと考えられている。

ま と め

多分割照射は通常照射に比べ、良好な治療成績が得られるが、まだ、局所制御率、生存率共に十分に満足できるものではなく、今後化学療法との併用で更なる改善が期待される。

文 献

- 1) Horiot J.C., LeFur R., Nguyen T., et al: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 25 : 231-241, 1992
- 2) Pinto L.H., Canary P.C., Araujo C.M., et al: Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stage III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 : 557-562, 1991
- 3) Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A., et al: A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 : 7-16, 2000
- 4) Horiot J.C., Bontemps P., Van Den Bogaert W., et al: Accelerated fractionation compared to conventional fractionation improves locoregional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancer: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 44 : 39-46, 1997
- 5) Jackson S.M., Weir L.M., Hay J.H., et al: A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 43 : 39-46, 1997
- 6) Overgaard J., Hansen H.S., Specht L., et al: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 & 7 randomized controlled trial. *Lancet* 362 : 933-940, 2003
- 7) Olmi P., Crispino S., Fallai C., et al: Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy versus accelerated hyperfractionated radiotherapy versus concomitant radiotherapy and chemotherapy-a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 : 78-92, 2003
- 8) Skladowsky K., Maciejewsky B., Golen M., et al: Randomized clinical trial on 7-days-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer-report of 3-year tumor control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 55 : 101-110, 2000
- 9) Hliniak A., Gwiazdowska B., Szutkowsky Z., et al: A multicenter randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer; influence of a 1 week shortening overall time. *Radiother Oncol* 62 : 1-10, 2002
- 10) Dische S., Saunders M., Barrett A., et al: A randomized multicenter trial of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 44 : 123-136, 1997
- 11) Dobrowsky W., Naude J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 57 : 119-124, 2000
- 12) Poulsen M.G., Denham J.W., Peters L.J., et al: A randomized trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother*

- Oncol 60 : 113-122, 2001
- 13) Bourhis J., Lapeyre M., Tortochaux J.: Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 24 : 2873-2878, 2006
 - 14) Bourhis J., Overgaard J., Audry H., et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368 : 843-854, 2006
 - 15) Brizel D.M., Albers M.E., Fisher S.R., et al: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 18 : 1798-1804, 1998
 - 16) Budach V., Stuschke M., Budach W., et al: Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: Final results of the radiotherapy cooperative clinical trial group of the German Cancer Society 95-06 prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 23 : 1125-1135, 2005
 - 17) Bendason R.J., Benezery K., Dassonville O., et al: French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 : 983-994, 2006
 - 18) Chao K.S., Ozyigit G., Blanco A.I., et al: Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 43-50, 2004
 - 19) Huang K., Lee N., Xia P., et al: Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal carcinoma: A single institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 : S302, 2003
 - 20) Arruda F.F., Puri D.R., Zhung J., et al: Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 : 363-373, 2006