下咽頭癌に対する経口的レーザー切除術と 局所進行喉頭癌に対する選択的動注化学放射線治療

— 喉頭機能温存について —

小 野 剛 治¹⁾ 千 年 俊 一¹⁾ 田 中 法 瑞²⁾
麻 生 丈 一 朗¹⁾ 進 武 一 郎¹⁾ 深 堀 光 緒 子¹⁾
栗 田 卓¹⁾ 安 陪 等 思²⁾ 宮 田 祐 作²⁾
村 木 宏 一 郎²⁾ 辻 千 代 子²⁾ 梅 野 博 仁¹⁾

要 旨

経口的レーザー切除術（TLM）を施行した下咽頭扁平上皮癌 88 例，および選択的動注化学放射線治療（RADPLAT）を施行した局所進行喉頭扁平上皮癌 53 例を対象とした。TLM を行った下咽頭癌 88 例の 5 年局所制御率，疾患特異的生存率，および粗生存率はそれぞれ 81.0%，92.8%，76.2% であり，喉頭温存生存率，および喉頭機能温存生存率はそれぞれ 75.2%，62.5% であった。局所進行喉頭癌 53 例の 5 年局所領域制御率，疾患特異的生存率，および粗生存率はそれぞれ 84.5%，86.7%，81.6% であり，喉頭温存生存率，および喉頭機能温存生存率はそれぞれ 78.7%，76.6% であった。TLM による咽頭瘻孔や持続性嚥下障害は認めず，RADPLAT による Grade 3 以上の有害事象は既存の報告と比較して少なかった。TLM，RADPLAT は喉頭温存に有利な治療であると考えられた。

キーワード：下咽頭癌，局所進行喉頭癌，経口的レーザー切除術，選択的動注化学放射線治療

Larynx preservation therapy of transoral laser microsurgery for hypopharyngeal cancer and selective radiotherapy and concomitant intra-arterial cisplatin for locally advanced laryngeal cancer:

Takeharu Ono¹⁾, Shun-ichi Chitose¹⁾, Norimitsu Tanaka²⁾, Takeichiro Aso¹⁾, Buichiro Shin¹⁾, Mioko Fukahori¹⁾, Takashi Kurita¹⁾, Toshi Abe²⁾, Yusaku Miyata²⁾, Koichiro Muraki²⁾, Chiyoko Tsuji²⁾ and Hirohito Umeno¹⁾

¹⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kurume University School of Medicine

²⁾ Department of Radiology, Kurume University School of Medicine

Summary

We investigated the treatment outcomes in 88 patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma (HPSCC) treated with transoral laser microsurgery (TLM) and 53 patients with locally advanced laryngeal squamous cell carcinoma (LALSCC) treated with selective radiotherapy and concomitant intra-arterial cisplatin (RADPLAT) from 2001 to 2017. Based on the tumor-node-metastasis (TNM) staging, the HPSCC patients were classified into seven groups: Tis (n = 24), T1 (n = 27), T2 (n = 30), T3 (n = 7), N0 (n = 73), N1 (n = 5), and N2a-b (n = 10). Likewise, the LALSCC patients were classified into the following seven groups: T2 (n = 10), T3 (n = 39), T4a (n = 4), N0 (n = 44), N1 (n = 1), N2b (n = 5), and N2c (n = 3). The 5-year local control, disease-specific survival (DSS), and overall survival (OS) rates of the patients with HPSCC were 81.0%, 92.8%, and 76.2%, respectively, while the 5-year laryngectomy-free survival (LFS) and laryngo-esophageal dysfunction free survival (LEDFFS) rates were 75.2% and 62.5%, respectively. The 5-year locoregional control, DSS, and OS of patients with LALSCC were 84.5%, 86.7%, and 81.6%, respectively, while the 5-year LFS and LEDFFS rates were 78.7% and 76.6%, respectively. None of the patients presented with a pharyngeal fistula or persistent dysphagia after the TLM. The incidence rates of grade 3 or 4 tumors in patients who received RADPLAT were much lower than those reported previously. TLM and RADPLAT are feasible and safe for laryngeal preservation.

¹⁾ 久留米大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

²⁾ 久留米大学放射線医学講座

[令和元年 9 月 16 日受付，令和元年 10 月 8 日受理]

別刷請求先：〒 830-0011 福岡県久留米市旭町 67 番地

久留米大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

小野 剛治

Key words : Hypopharyngeal cancer, Locally advanced laryngeal cancer, TLM, RADPLAT

[Received Sep. 16, 2019, Accepted Oct. 8, 2019]

はじめに

・下咽頭癌について

下咽頭癌は内視鏡の進歩により、早期癌として発見される頻度が高くなった。特に消化器医師による上部消化管内視鏡検査の際に発見され、耳鼻咽喉科へ紹介される症例の頻度は増加している。下咽頭癌 T1, T2, また一部の T3 の治療方針について頭頸部診療ガイドラインでは喉頭温存治療、すなわち経口切除術、喉頭温存・下咽頭部分切除術、および（化学）放射線治療が推奨されている¹⁾。しかし、（化学）放射線治療はその有害事象、特に晩期毒性からも必ずしも喉頭温存に有利な治療というわけではない。低侵襲で安全な経口の術式として Transoral laser microsurgery (TLM) が先駆けとなり²⁾、近年 Transoral video-laryngoscopic surgery (TOVS)³⁾、Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery (ELPS)⁴⁾、Transoral robotic surgery⁵⁾ についての報告が多くみられるようになった。本検討では当科で行った下咽頭癌に対する TLM について、治療成績を明らかにし他の経口術式と比較検討を行った。

・局所進行喉頭癌について

過去 10 数年の間、喉頭癌の発生頻度は減少しつつあるにもかかわらず、その生存率は低下しつつある⁶⁾。この原因の一つとして、喉頭全摘を主体とした根治的手術療法から放射線治療や化学放射線治療、すなわち喉頭温存に重点を置いた治療へ変化したことがその要因の一つである。局所進行喉頭癌に対する治療は喉頭全摘が推奨されるが、機能障害を来すため化学放射線治療を選択する施設も多い。1992 年に Robbins ら⁷⁾ は臓器、機能温存を目的とした選択的動注化学放射線治療 (selective radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin : RADPLAT) を報告し、本邦でも頭頸部癌に対する RADPLAT の治療報告が散見される^{8,9)}。Dutch randomized phase 3 trial では、動注化学放射線治療と経静脈的化学放射線治療において局所領域制御率と生存率には差はないことが示されたが、この臨床試験には喉頭癌患者は含まれていなかった¹⁰⁾。本検討では局所進行喉頭癌に対する RADPLAT の治療成績、有害事象につき検討する。

対象と方法

2001 年 3 月から 2017 年 3 月までに久留米大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科で治療した全下咽頭扁平上皮癌症例 310 例のうち TLM を行った 88 例、また 2006 年 1 月から 2017 年 1 月に当科、および放射線科で治療した局所進行喉頭癌 120 例 (advanced T2 : 声帯の可動制限のある症例、声門を上下に進展する trans-glottic type を含む) のうち、

適応外として気管切開施行例、level IV への頸部転移、脳血管障害の既往、両側声帯麻痺症例、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 2 以上、遠隔転移例を除く 59 例を RADPLAT の適応と判断した。さらに腫瘍栄養血管へのアクセスが困難であった 5 症例、重複癌の急速増大により治療途中で静注による化学放射線治療へ変更した 1 例を除く 53 例を本検討対象とした。T4 症例の基本治療は喉頭全摘であるが、手術拒否例に対しては RADPLAT を行った。

1) TLM 手技について

全身麻酔下に Weerda 型拡張式喉頭鏡 (Karl Storz) を経口的に挿入し下咽頭を展開する。顕微鏡にマイクロマニピレーター (Lumenis) を装着し、これに CO₂ レーザーのアームを取り付け、2-6 W のスーパーパルスモードで使用する。1.5%ヨードを塗布し不染帯を確認して約 5-10mm の安全域を設定し、切除を行う。下咽頭粘膜の切離には、千年ら¹¹⁾ が報告した下咽頭の “inside-out anatomy” を理解し、切離を行うことが重要であると考えている。病変部正常粘膜を把持し、適度なカウンタートラクションをかけ、遭遇する露出血管、出血に対しては、これを鉗子で挟み電気メスを鉗子に通電させ止血する。また、術野に出血が多く出血源が確認できない場合はサクシオンコアギュレーター (Karl Storz) による止血が有効である。腫瘍が大きな症例や T3 症例は術前化学療法を行い、頸部リンパ節転移のある症例は TLM と同時に頸部郭清術を行った。切除断端陽性例や転移リンパ節節外浸潤陽性例は術後補助療法として放射線治療、あるいは化学放射線治療を行った。

2) RADPLAT 手技について

手技は Interventional Radiology (IVR) 専門医により行われる。大腿動脈よりセルジンガー法で血管造影を行い、Cone-beam CT を用いて腫瘍栄養動脈を同定する。CDDP の投与量は 1 回につき 75 ~ 100mg (現在は 75mg に固定)、0.1mg/ で急速動注し、CDDP のモル比 200 倍のチオ硫酸ナトリウムを静脈投与する。CDDP の投与は照射期間中に 4 回を基本投与回数とし、放射線治療の線量は 1.8Gy/日の均等分割で 60 ~ 71Gy の合計照射線量を目標としている。照射後残存頸部リンパ節転移に対しては頸部郭清術を行う方針としている。

3) 統計解析について

治療成績は局所制御率 (local control : LC)、局所領域制御率 (locoregional control : LRC)、疾患特異的生存率 (disease-specific survival : DSS)、粗生存率 (overall survival : OS) を用い、喉頭温存の指標として喉頭温存生存率 (laryngectomy-free survival : LFS)、喉頭機能温存生存率 (laryngo-esophageal dysfunction-free survival : LEDFS)

を用いた。喉頭温存機能生存は死亡、喉頭全摘、局所再発、2年以上の気管孔開存、胃瘻、あるいは経鼻胃管の使用をイベントとした。生存曲線はKaplan-Meier法を用い、群間比較の検定はlog-rank検定を行った。解析の結果、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。RADPLATにおける有害事象の評価にはCTCAE v4.0を用いた。

結 果

1) 下咽頭癌について

a) 患者背景

年齢は42～88歳（中央値68歳）、性別は男性81例、女性7例、観察期間は3.8～113.1ヶ月（中央値48.6ヶ月）、亜部位別は梨状陥凹：71例、後壁：11例、輪状後部：6例であった。TN分類は、Tis：24例、T1：27例、T2：30例、T3：7例、N0：73例、N1：5例、N2a-b：10例であった。Stage分類は0：24例、I：21例、II：25例、III：9例、IV：10例であった。他癌腫の治療（中咽頭癌、口腔癌）で既照射例は7例であった。異時性、同時性重複癌は食道癌32例、頭頸部癌13例、肺癌5例であった。治療はTLM単：66例、TLMに頸部郭清術の併用：11例、術前化学療法後→TLM±頸部郭清術：11例であった。術後補助療法として（化学）放射線治療を20例に施行した。

b) 全症例の局所制御率と生存率、および喉頭温存率

全症例（ $n = 88$ ）の5年局所制御率、疾患特異的生存率、および粗生存率はそれぞれ81.0%、92.8%、76.2%であり（図1a）、5年喉頭温存生存率、および喉頭機能温存生存率はそれぞれ74.0%、62.5%であった（図1b）。

c) T別局所制御率と生存率、および喉頭温存率

T別5年局所制御率はTis-T1：79.5%、T2：85.0%、T3：71.4%（ $p = 0.362$ ）、疾患特異的生存率はTis-T1：98.0%、T2：92.6%、T3：57.1%（ $p < 0.001$ ）、粗生存率はTis-T1：80.2%、T2：74.2%、T3：57.1%（ $p = 0.167$ ）であった（図2a-c）。さらに、T別5年喉頭温存生存率はTis-T1：78.5%、T2：74.2%、T3：42.9%（ $p = 0.007$ ）、喉頭機能温存生存率はTis-T1：63.8%、T2：63.9%、T3：42.9%（ $p = 0.122$ ）であった（図2d, e）。

d) 術後合併症

嚥下機能評価はFunctional Outcome Swallowing Scale (FOSS)を用い¹²⁾、FOSS 2以上を嚥下障害ありとした。術後

図 1

a. 全症例の5年局所制御率、および生存率（ $n = 88$ ）

LC : local control, DSS : disease specific survival, OS : overall survival

b. 全症例の喉頭温存率（ $n = 88$ ）

LFS : laryngectomy-free survival,

LEDFS : laryngo-esophageal dysfunction free survival

図 2 T別5年LC (a), DSS (b), OS (c), LFS (d), およびLEDFS (e)
Tis-T1 ($n = 51$), T2 ($n = 30$), T3 ($n = 7$)

早期の嚥下障害, および嚥下性肺炎をそれぞれ 13 例 (15%), 2 例 (2%) に認めたがいずれも保存的治療で改善し, 術後 3 ヶ月以内に全例常食摂取が可能となった。晩期嚥下性肺炎 (術後 3 ヶ月以上経過して発症) を 2 例 (2%) に認め, いずれも術後照射例であった。2 例とも保存的加療で改善した。

2) 喉頭癌について

a) 患者背景

年齢は 37 ~ 85 歳 (中央値 65 歳), 性別は男性 48 例, 女性 5 例, 観察期間は 22.9 ~ 143.2 ヶ月 (中央値 60.3 ヶ月), 亜部位別は声門: 28 例, 声門上: 21 例, 声門下: 4 例で

あった。TN 分類は, T2: 10 例, T3: 39 例, T4a: 4 例, N0: 44 例, N1: 1 例, N2b: 5 例, N2c: 3 例であった。Stage 分類は II: 8 例, III: 34 例, IV: 11 例であった。声帯固定症例は 15 例であった。CDDP 総量 (動注回数) の中央値は 300mg (4 回), 範囲は 150-525mg (2-7 回) であり, 総照射線量の中央値は 66Gy, 範囲は 60-71Gy であった。

b) 全症例の局所領域制御率と生存率, および喉頭温存率

全症例 (n = 53) の 5 年局所領域制御率, 疾患特異的生存率, および粗生存率はそれぞれ 84.5%, 86.7%, 81.6% であり (図 3a), 5 年喉頭温存生存率, 喉頭機能温存生存率はそれぞれ 78.7%, 76.6% であった (図 3b)。

c) T 別局所領域制御率と生存率, および喉頭温存率

T 別 5 年局所領域制御率は T2: 90.0%, T3: 83.8%, T4a: 75.0% (p = 0.711), 疾患特異的生存率は T2: 87.5%, T3: 81.0%, T4a: 75.0% (p = 0.315) であった (図 4a-c)。T 別 5 年喉頭温存生存率は T2: 90%, T3: 76.3%, T4a: 75.0% (p = 0.268), 喉頭機能温存生存率は T2: 90.0%, 73.2%, T4a: 75.0% (p = 0.211) であった (図 4d, e)。

d) 有害事象

Grade 3 以上の血液毒性は白血球減少: 6 例 (11%), 好中球減少: 7 例 (13%), 貧血 2 例 (4%), 血小板減少 3 例 (6%) であり, 腎機能障害は認めなかった。Grade 3 以上の非血液毒性は粘膜炎 3 例 (6%), 嚥下障害 1 例 (2%) であった。遅発毒性は軟骨壊死を 1 例 (2%) に認め, 創部のデブリードメントを行った。さらに重度嚥下障害を 1 例 (2%) に認め, 喉頭全摘を行った (表 1)。

図 3

- 全症例の 5 年局所領域制御率, および生存率 (n = 53)
LRC: locoregional control,
DSS: disease specific survival,
OS: overall survival
- 全症例の喉頭温存率 (n = 53)
LFS: laryngectomy-free survival,
LEDFS: laryngo-esophageal dysfunction free survival

図 4 T 別 5 年 LRC (a), DSS (b), OS (c), LFS (d), および LEDFS (e)
T2 (n = 10), T3 (n = 39), T4a (n = 4)

表 1 有害事象

急性毒性	患者数 (%)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血液毒性	18 (34)	22 (42)	9 (17)	1 (2)
白血球減少	11 (21)	18 (34)	6 (11)	0
好中球減少	10 (19)	9 (17)	6 (11)	1 (2)
貧血	24 (45)	12 (23)	2 (4)	0
血小板減少	15 (28)	1 (2)	3 (6)	0
腎機能障害	1 (2)	1 (2)	0	0
非血液毒性	15 (28)	34 (64)	4 (8)	0
悪心 / 嘔吐	4 (8)	1 (2)	0	0
粘膜炎	18 (34)	32 (60)	3 (6)	0
嚥下障害	15 (28)	18 (34)	1 (2)	0
発熱	2 (4)	1 (2)	0	0
放射線性皮膚炎	28 (53)	23 (43)	0	0
肺炎	1 (2)	0	0	0

遅発性毒性	患者数 (%)	処置
軟骨壊死	1 (2)	創部デブリードマン
重度嚥下障害	1 (2)	喉頭全摘

考 察

・ TLM について

下咽頭癌経口切除術を行った諸家の報告について、Watanabe ら¹³⁾ は ELPS を施行した中・下咽頭癌 258 例 (Tis + T1 : 69.8%, T2 : 22.9%, T3 : 7.4%) の 3 年疾患特異的生存率、粗生存率はそれぞれ 100%, 85.7% であり、4 例が術後出血を来し、再手術を行ったと報告している。Imanishi ら¹⁴⁾ は TOVS を施行した声門上癌、および下咽頭癌 72 例 (Tis + T1 : 44.9%, T2 : 45.8%, T3 : 9.7%) の 5 年疾患特異的生存率、粗生存率、喉頭温存疾患特異的生存率はそれぞれ 87.3%, 77.9%, 86.9% であり、術後合併症として 2 例が誤嚥により気管切開が必要であったこと、また 2 例に咽頭瘻孔、3 例に持続性嚥下障害が生じたことを報告した。Tomifuji ら¹⁵⁾ は TOVS を行った下咽頭癌 26 例 (T1 : 31%, T2 : 54%, T3 : 15%) の 5 年局所制御率、疾患特異的生存率、および粗生存率はそれぞれ 90%, 96%, 78% と報告している。本検討 88 例 (Tis + T1 : 58%, T2 : 34%, T3 : 8%) の 5 年局所制御率、疾患特異的生存率、および粗生存率はそれぞれ 81%, 93%, 76% であり、LFS は 74% であった。Weiss ら¹⁶⁾ は 211 例 (T1 : 13%, T2 : 25%, T3 : 45%, T4a : 17%) の 5 年局所制御率、疾患特異的生存率、粗生存率はそれぞれ 75%, 74%, 55% であり、T3, T4a 症例が合わせて 51% と局所進行癌の割合が多く、このため局所制御率、疾患特異的生存率が低い結果となっていた。本検討における Tis-T1, T2 の治療成績は諸家の報告とおおよそ同等であったが、術後合併症に関しては再手術の必要な術後出血、皮下気腫や咽頭瘻孔を来した症例はなく、さらに持続的嚥下障害を生じた症

例は認めなかった。この理由として CO₂ レーザーの基本エネルギーが 2-6 W のスーパーパルスモードであり電気メスのエネルギーよりも小さく、切離周囲組織への侵襲が小さかったためであると考えている。

・ RADPLAT について

T2b 喉頭癌患者の治療成績において、Al-Mamgani ら¹⁷⁾ は、放射線治療単独で 5 年局所領域制御率を 64% と報告し、Bhateja ら¹⁸⁾ は、放射線単独、および化学放射線治療の 3 年局所制御率をそれぞれ 73.2%, 91.5% と報告している。症例数は 10 例と少数であるが本検討での advanced T2 の 5 年局所領域制御率は 90% と良好であり、advanced T2 症例には放射線単独治療よりも化学療法を併用すべきであると考えた。T3 喉頭癌症例において、Fuller ら¹⁹⁾ は、放射線治療単独による 5 年粗生存率、喉頭機能温存生存率をそれぞれ 46%, 59%, 化学放射線治療ではそれぞれ 67%, 59% と報告している。また、Timme ら²⁰⁾ は、T3 喉頭癌症例 (n = 25) において化学放射線治療による 5 年粗生存率、2 年喉頭機能温存生存率をそれぞれ 40%, 40% と報告している。本検討 T3 症例 (n = 39) における 5 年粗生存率、喉頭機能温存生存率はそれぞれ 81%, 73% であり、諸家の報告と比較して良好な結果であった。動注化学放射線治療において、Yoshizaki ら²¹⁾ は Stage II - IV 喉頭癌症例において RADPLAT による 3 年局所制御率、粗生存率をそれぞれ 80.5%, 82.0% と報告し、Furusaka ら²²⁾ は CDDP と DOC の動注と 5-Fu の静注による化学放射線治療を行い、T3 喉頭癌症例 (n = 29) で 5 年粗生存率、喉頭温存率がそれぞれ 96%, 92.5% であり本検討と比較して良好な結果を報告した。さらに、彼らは T4a 喉頭癌症例 (n = 35) についても 5 年粗生存率、5 年喉頭温存率をそれぞれ 44%, 48.6% と報告している。本検討 T4a 症例の 5 年粗生存率、喉頭機能温存生存率はそれぞれ 75% であった。症例数が少なく正確な比較検討はできないが、今後は症例数を増やし、検討すべきと考えた。

Forastiere ら²³⁾ は RTOG 91-11 試験における化学放射線治療群の grade 3 以上の有害事象は血液毒性 47%, 粘膜毒性 43%, 嘔気、嘔吐 20%, 腎毒性 4% と報告し、Robbins ら²⁴⁾ は RTOG9615 試験 (IA-CRT, CDDP : 150mg/m² × 4) における grade 3 以上の有害事象は血液毒性 51%, 粘膜毒性 58%, 神経毒性 9% と報告した。本検討における grade 3 以上の有害事象は血液毒性 19%, 粘膜毒性 6%, 腎毒性 0%, 神経毒性 0% であり、諸家の報告よりも急性毒性の頻度が低かった。Lambert ら²⁵⁾ は経静脈的化学放射線治療を行った喉頭癌患者において 6% に嚥下障害、2% に咽頭食道狭窄を認め、8.5% に永続的気管切開術、7% に胃瘻造設が必要であったと報告した。本検討の晩期毒性は軟骨壊死を 1 例、嚥下障害を 1 例に認め、治療終了から 5 年経過してからの嚥下障害は認めなかった。本検討における CDDP の基本投与量は 75mg/body × 4 回、合計 300mg であり、諸家の報告と比較しても低用量である。このことが急性、遅発性毒性の頻度が低いことに起因しているものと考えられた。

ま と め

本検討から下咽頭癌に対する TLM, 進行喉頭癌に対する RADPLAT は喉頭機能温存に有利であり, 忍容性の高い治療であると考えられた。しかし, 下咽頭癌では T3 症例, 喉頭癌では T4a, リンパ節転移症例が少なく, さらに症例を増やし検討すべきと考えた。

本論文について申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 日本頭頸部癌学会編 : 頭頸部癌診療ガイドライン 第3版, 金原出版, 2018
- 2) Steiner W.: Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumours of the upper aero-digestive tract. *Adv Otorhinolaryngol* 39 : 135-144, 1988
- 3) Shiotani A., Tomifuji M., Araki K., et al: Videolaryngoscopic transoral en bloc resection of supraglottic and hypopharyngeal cancers using laparoscopic surgical instruments. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 119 : 225-232, 2010
- 4) Satou Y., Omori T., Tagawa M.: [Treatment of superficial carcinoma in the hypopharynx]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 109 : 581-586, 2006
- 5) Sims J.R., Robinson N.L., Moore E.J., et al: Transoral robotic medial hypopharyngectomy: Surgical technique. *Head Neck* 38 Suppl 1 : E2127-E2129, 2016
- 6) Steuer C.E., El-Deiry M., Parks J.R., et al: An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin* 67 : 31-50, 2017
- 7) Robbins K.T., Storniolo A.M., Kerber C., et al: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. *Head Neck* 14 : 364-371, 1992
- 8) Homma A., Furuta Y., Suzuki F., et al: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 27 : 65-71, 2005
- 9) Nomura K., Takahara M., Katayama A., et al: Intra-arterial cisplatin with concomitant radiation for advanced hypopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 123 : 916-922, 2013
- 10) Rasch C.R., Hauptmann M., Schornagel J., et al: Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. *Cancer* 116 : 2159-2165, 2010
- 11) Chitose S., Sato K., Fukahori M., et al: Histoanatomical characteristics to increase the success in transoral surgery for hypopharyngeal cancer. *Laryngoscope* 126 : 1783-1789, 2016
- 12) Salassa J.R.: A functional outcome swallowing scale for staging oropharyngeal dysphagia. *Dig Dis* 17 : 230-234, 1999
- 13) Watanabe A., Taniguchi M., Kimura Y., et al: Synopsis of transoral endoscopic laryngopharyngeal surgery for superficial pharyngeal cancers. *Head Neck* 39 : 1779-1787, 2017
- 14) Imanishi Y., Ozawa H., Sakamoto K., et al: Clinical outcomes of transoral videolaryngoscopic surgery for hypopharyngeal and supraglottic cancer. *BMC Cancer* 17 : 445, 2017
- 15) Tomifuji M., Araki K., Yamashita T., et al: Transoral videolaryngoscopic surgery for oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271 : 589-597, 2014
- 16) Weiss B.G., Ihler F., Wolff H.A., et al: Transoral laser microsurgery for treatment for hypopharyngeal cancer in 211 patients. *Head Neck* 39 : 1631-1638, 2017
- 17) Al-Mamgani A., van Rooij P.H., Woutersen D.P., et al: Radiotherapy for T1-2N0 glottic cancer: a multivariate analysis of predictive factors for the long-term outcome in 1050 patients and a prospective assessment of quality of life and voice handicap index in a subset of 233 patients. *Clin Otolaryngol* 38 : 306-312, 2013
- 18) Bhateja P., Ward M.C., Hunter G.H., et al: Impaired vocal cord mobility in T2N0 glottic carcinoma: Suboptimal local control with Radiation alone. *Head Neck* 38 : 1832-1836, 2016
- 19) Fuller C.D., Mohamed A.S., Garden A.S., et al: Long-term outcomes after multidisciplinary management of T3 laryngeal squamous cell carcinomas: Improved functional outcomes and survival with modern therapeutic approaches. *Head Neck* 38 : 1739-1751, 2016
- 20) Timme D.W., Jonnalagadda S., Patel R., et al: Treatment Selection for T3/T4a Laryngeal Cancer: Chemoradiation Versus Primary Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124 : 845-851, 2015
- 21) Yoshizaki T., Kondo S., Wakisaka N., et al: Concurrent intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for advanced laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 118 : 172-178, 2009
- 22) Furusaka T., Matsuda A., Tanaka A., et al: Superselective intra-arterial chemoradiation therapy for functional laryngeal preservation in advanced squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Acta Otolaryngol* 133 : 633-640, 2013
- 23) Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M., et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349 : 2091-2098, 2003
- 24) Robbins K.T., Kumar P., Harris J., et al: Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol* 23 : 1447-1454, 2005
- 25) Lambert L., Fortin B., Soulières D., et al: Organ preservation with concurrent chemoradiation for advanced laryngeal cancer: are we succeeding? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 : 398-402, 2010