頭頸部腫瘍：多分割照射についての現状

愛知がんセンター 放射線治療部
現：金沢大学医学部放射線診療技術学講座

菊池 雄三

論文要旨

多分割照射法の頭頸部腫瘍への臨床応用の現状について、これまでの世界の主な臨床試験を考察し、問題点と有用性を検証した。HFX の臨床試験を除いて、全て第 I/II 相試験に基づく結果であるが、1) 局所制御での改善が得られること。2) 生命の延長について、多くが有意の傾向、もしくは有意であっても境界領域であること。3) 急性期反応は従来法と比較してやや強度。4) 晩期障害は同程度か TypeA (CHART) のようにむしろ軽度であること。結論として、生命の延長についての貢献は明らかではないものの、治療比を改善させる分割法として有用性が期待される。現在 TypeA について英国を中心に、TypeB, TypeC については米国 (RTOG) を中心に従来法との三群による無作為第 III 相比較試験が行われており、最終的な有用性の確認が期待される。

Key words: 放射線治療 (Radiation Therapy), 頭頸部腫瘍 (Head and Neck Cancer), 多分割照射法 (Multiple Fractions Per Day), 超分割照射法 (Hyperfractionation), 加速分割照射法 (Accelerated Fractionation)

はじめに

多分割照射法の頭頸部腫瘍への臨床応用は、1970年代の後半に始まり¹⁾ 種々の多分割照射法での有用性が示唆されてきた。しかしその多くは historical な従来法 [conventional fractionation (CF)] との比較であり、その有用性は不透明なものであった。それを明らかにするための第 III 相無作為臨床試験が進行中であるが、本稿では、これまでの放射線治療単独による世界の主な臨床試験を考察し、その問題点と有用性を検証する。

I. 多分割照射法の分類

多分割照射法は大きく 1) hyperfractionation (HFX) と 2) accelerated fractionation (AFX) に大別される²⁾。しかし AFX は激しい急性期反応のため 1 回 2 Gy, 2~3 回の純粋な形で臨床に应用できず、その多くは HFX と AFX を混合した accelerated hyperfractionation (AHFX) として存在する。これらの AHFX は (表 1) のごとく TypeA~D の 4 種類に分類され、以下この分類法に従って多分割照射法の現状を報告する。

II. Hyperfractionation の現状

一施設の研究として米国フロリダ大学³⁾、多施設共同研究として EORTC⁴⁾、RTOG^{5,6)} の臨床試験が良く知

られている。その中で EORTC の第 III 相比較試験⁴⁾ は、1985年~1990年の 5 年間に亘って行われ、すでに最終報告がなされている。この臨床試験は進行・中咽頭癌 (T₂₋₃, N₁₋₂) を対象に 1 回 1.15Gy 1 日 2 回, 総計 80.5Gy/70f の HFX 群と 1 回 2Gy 1 日 1 回, 総計 70Gy/35f/7w CF 群との無作為比較試験である。その結果 1) 局所制御に関して、有意に良好な局所制御を示し、この傾向は特に PS 良好群, T3 群で顕著であった [5 年局所制御生存率, HFX 群: 59% vs CF 群: 40% (P=0.02)] (図 1)。2) 一方生存に関しては、有意の傾向 (P=0.08) を示すに留まり、多変量解析による予後因子の解析でも有意な因子としては選択されなかった。3) 急性期反応は CF 群に比較してやや強いものの、晩期障害では両群に差を認めないものであ

図 1 超分割照射法 (HFX) による進行中咽頭腫瘍の局所制御生存率—従来法との比較 (Horiot, JC, et al 1992, 4), より引用)

別刷請求先:

〒920 金沢市小立野5-8-11
金沢大学医学部保健学科
放射線診療技術学講座

表1 多分割照射法の分類

I. Hyperfractionation (超分割照射法)
II. Accelerated Fractionation (加速分割照射法)
Type A : Continuous Short Intensive Courses
Type B : Split-Course Accelerated Fractionation Schedules
Type C : Concomitant Boost Technique
Type D : Escalating Dose Schedules

図2 加速分割照射法 (CHART) 進行頭頸部腫瘍の局所制御生存率—従来法 (CF) との比較 (Saunders MI et al, 1991, 7), より引用)

た。結論として全ての部位での局所制御の改善を期待することはできないものの、日常の分割法として使用する価値のあることを指摘したものとして大変意義のある臨床試験と考えられた。

III. Accelerated Fractionation の現状

Type A ; Continuous Short Intensive Courses

英国 Mt. Vernon 病院の CHART⁷⁾ (Continuous, Hyperfractionated, Accelerated Radiotherapy) に代表される治療法として知られる。この分割法は1回1.4~1.5Gy を6時間の間隔で1日3回、12日間連続、総計50.4~54Gy/36f 照射する。1985年~1989年にかけて進行頭頸部腫瘍、非小細胞肺癌を対象にした第I/II相試験が行われ次のような結論が導きだされた。1) CHART群の局所制御が有意に良好であること [3年局所制御生存率, CHART群: 58% vs CF群: 28% (P=0.0005)] (図2)。2) 生存に関して良好な予後を示すも統計学的に有意の差は認められない。しかしT₃, T₄群に限っては境界領域に近いものの有意に良好であった (P=0.048)。3) 急性期反応に関して激しい口腔、咽頭粘膜反応を来すも、治療開始より4週までに改善し、皮膚反

図3 加速分割照射法 (Type B : BID) による扁桃腫瘍 (扁平上皮癌, T3) の実測局所制御生存率—従来法 (CF) との比較 (Wang, CC., et al, 1995, 12) より引用)

応は CF 群に比べてむしろ軽度であった。4) 晩期障害に関して初期の臨床試験での予期せぬ放射性脊髄炎の発生をみた。多分割照射法が理論的には正常組織の晩期障害の軽減を目的に行われてきたが、脊髄のような正常組織では必ずしも障害を軽減しないことが示唆された。しかしその後の報告では脊髄の耐容線量に十分注意を払えば皮膚、粘膜、唾液腺などの障害は従来の分割法に比べて軽減できるものと考えられた。以上の結論を踏まえて1990年より英国を中心とした第III相試験が行われてきたが、最終報告はこれまでの所得られていない。この分割法は優れた局所制御が期待できるものの、1日3回の照射で、しかも土、日休みなく12日間の連続照射を行うことより、わが国での臨床応用は実務的に困難である。世界の臨床応用も少ないことよりその有用性の評価は依然として不透明である。

Type B Split-Course Accelerated Fractionation Schedules

米国 Massachusetts 総合病院 (MGH) Wang らにより開発された分割法で1回1.6Gy を1日2回、休止期間をおいて64~67.2Gy/40~42f/6~6.5w 照射する。第I/II相試験として頭頸部腫瘍全般⁸⁾、喉頭声門上癌⁹⁾、上咽頭¹⁰⁾、耳下腺腫瘍¹¹⁾ などで有効性が報告されてき

表2 各分割法・臨床試験の進捗状況とその評価

分割法の種類	進捗状況	局所制御	生存	急性期反応	晩期障害
Hyperfractionation					
EORTC # 22791	第Ⅲ相終了	+ Sig.	±	+	=
RTOG # 83-13	第Ⅰ/Ⅱ相のみ	+	+	=	=
Accelerated Fractionation					
Type A	第Ⅲ相試験中	+ Sig.	+ Sig. ?	++	-
Type B	第Ⅲ相に移行	+ Sig.	+ Sig.	+	=
Type C	第Ⅲ相に移行	+ Sig.	+ Sig.	=/+	=
Type D	第Ⅰ/Ⅱ相のみ	+	?	++	= ?

+ : 有効、Sig. : significant (統計学的に有意)、NS : no significant (統計学的に有意差なし)、= : CFと同程度、+ : やや強い、++ : 強い

た。またこれまで放射線治療で十分な効果の得られなかった中咽頭腫瘍¹²⁾においても1) T₁~₃, 特にT₃の腫瘍に局所制御, 無病生存の著しい改善を認め(図3), 2) 重篤な急性期反応, 晩期障害の増加をみないことより手術と同様, 根治治療の選択肢の一つであることが示された¹⁵⁾。その後, この分割法は1989年 RTOG (88-09) より後述の Type C との第Ⅰ/Ⅱ相比較試験が行われた¹³⁾。その結果, 急性期反応, 晩期障害, 局所制御に差を認めないこと¹³⁾より, CF 法, Type C の三群による第Ⅲ相比較試験に移行した。

Type C : Concomitant Boost Technique

米国 M.D. Anderson 病院を中心に発展した方法¹⁴⁾で, CF の治療期間の前半, または後半に小さな照射野を用いて2回目の照射を追加する分割法である。頭頸部腫瘍 AJCC III, IV期を対象とした Tuft-New England Medical Center, Medical College of Virginia 病院の二つの施設による共同臨床試験¹⁵⁾は二種類の concomitant boost technique と CF の三つの分割法の比較として報告された。その結果, 1) 局所制御について, AFX 群が有意に良好であった [36ヶ月局所制御生存率: AFX 群: 67% vs CF 群: 40% (P=0.03)]。2) 生存について, 無病生存率, 補正, 累積生存率とも AFX 群が有意に良好であった [36ヶ月無病生存率; AFX 群: 64% vs CF 群: 40% (P=0.05)]。3) 急性期反応は CF 群と同程度。4) 晩期障害についても CF 群と有意の差は認められないものであった。historical な対象群との比較であるが, 局所制御, 生存の改善が期待できる治療法と結論づけており, Type A, Type B と比較して激しい急性期反応を来さず, また休止期間を置くことなく治療期間を短縮できる利点を有するとしている。米国を代表する分割法の一つとして RTOG によ

り有用性を検討中である。

Type D : Escalating Dose Schedule

この治療法は, 1.2Gy, 1日2回から開始, 2週後, 1.4Gy に漸増する。さらに2週間照射後, 最終的に1.6Gy の線量を用いて総計74.4Gy/54f/5.5wの線量を照射する。この分割法の放射線生物学的背景は1) 正常組織に関して粘膜細胞が照射後2週より repopulation (再増殖) を起こすこと, したがって初めは小さい線量を用いて repopulation を促し, 線量を漸増して急性期反応を軽減する。2) 腫瘍に関して, accelerated repopulation (加速再増殖) は治療開始4週間後より起こることが良く知られている。従って4週後に1.6Gy と漸増させ加速増殖を抑制しつつ, 治療期間を短縮, 終了する。1992年 Harari¹⁶⁾ により開発され HARDE (Hyperfractionated Radiotherapy with Dose Escalation) の略称のもとに臨床応用が行われてきたが, その後 Holsti ら¹⁷⁾ の追試によりその有効性が報告されてきた。進行頭頸部腫瘍23例を対象とした小規模第Ⅰ/Ⅱ相試験の報告では1) 激しい急性期反応を示すも, 重篤な晩期障害の増加はみとめられない。2) 23例中22例 (95.6%) にCR と優れた腫瘍効果が認められ, しかも14例 (60.9%) に局所制御が得られたことであった。観察期間が短いことより, 生存への寄与, 晩期障害の発生に問題はあるものの, 新しい分割法として第Ⅲ相比較試験への移行が期待される。

まとめ

これまでの各分割法の臨床試験の進捗状況とその評価を(表2)に示す。第Ⅲ相比較試験として結論が出されたのは, HFX の比較試験のみで AFX についての有用性は未確認である。しかしこれまでの結果は1) 局所

制御の有用性を認めるものであり、2) 生存についてその多くは、有意の傾向を示すか、あっても境界領域であることを示した。3) 急性期反応について CHART を除き CF と同程度かやや強度、4) 晩期障害については同程度もしくは CHART のように軽度と考えられた。HFX と AFX とどちらが有用であるかの比較試験はない。これまでの結果より AFX は腫瘍細胞の増殖の速さに係わらずいずれの部位でも適応となりうるが¹⁸⁾、HFX の適用は治療中の増殖が緩やかで、 α/β 比の大きい腫瘍に限られる。すなわち総線量の増加により効果を上げうる、声門上癌や中咽頭腫瘍のうち扁桃など線量効果関係の急峻なものが対象となる¹⁹⁾。AFX にて多くの部位は補いうるものの、急性期反応がやや強度であることより、部位により HFX を用いるなど、分割法の住み分けも今後検討される課題となろう。また多分割照射法の生存への有用性が明らかでなかった理由として、臨床試験の多くが進行癌を対象にしていることが挙げられる。この現象は非小細胞肺癌にも認められ、戦略として化学療法を併用し、局所制御を改善しつつ、遠隔転移を抑制できるかが今後の課題である。すでに小規模な第 I/II 相試験が実施され有用性を示す報告²⁰⁾ がなされており、いずれ放射線単独の第 III 相試験の結果を踏まえて大規模な多施設共同研究へと展開するものと思われる。

文 献

- Shukovsky LH, Fletcher GH. et al.: Experience with twice-a day fractionation in clinical radiotherapy.: Am. J. Roentgenol. 126: 155-162, 1976.
- Peter LJ, Ang KK. et al.: Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer: a critical comparison of different strategies; Acta Oncol. 27: 185-194. 1988.
- Parsons JT., Mendenhall W M., et al. Hyperfractionation for Head and Neck Cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14: 649-658, 1988.
- Horiot, JC., Le Fur, R., 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.
- Cox, J., Pajak, T., et al.: RTOG. ASTRO Plenary Interfraction Interval is a Major Determinant of Late Effects, with Hyperfractionated Radiation Therapy of Carcinomas of Upper Respiratory and Digestive Tracts Results from Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8313. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 20: 1191-1195, 1991.
- Fu, K. K., Pajak, T. F., Marcial, V. A. et al. Late Effects of Hyperfractionated Radiotherapy for Advanced Head and Neck Cancer: Long-term follow up Results of RTOG 83-13. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32: 577-588, 1995.
- Sauders, MI., Dische, S., et al.: Experience with CHART. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21: 871-878. 1991.
- Wang, CC., Blitzer, P. et. al.: Twice-A-Day Radiation Therapy for Cancer of the Head and Neck. Cancer, 55: 2100-2104, 1985.
- Wang, CC., Suit, HD., et al. : Twice-A-Day Radiation Therapy for Supraglottic Carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12: 3-7, 1986.
- Wang, CC.: Accelerated Hyperfractionation Radiation therapy for Carcinoma of the Nasopharynx. Cancer, 63: 2461-2467, 1989.
- Wang, CC., Goodman, M.: Photon irradiation of Unresectable Carcinoma of Salivary Glands. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21: 569-578, 1991.
- Wang, CC., Montgomery, W. et al.: Local Control of Oropharyngeal Carcinoma by Irradiation Alone. Laryngoscope 105: 529-533, 1995.
- Fu, KK., Clery, BS. et al.: Randomized Phase I/II Trial of Two Variants of Accelerated Fractionated Radiotherapy Regimens for Advanced Head and Neck Cancer: Results of RTOG 88-09. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32: 589-597, 1995.
- Ang, KK., Peter, LJ. et al. Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 19: 1339-1345, 1990.
- Schmidt-Ullrich, RK., Johnson, CR. et al. Accelerated superfractionated irradiation for advanced carcinoma of the head and neck: Concomitant Boost Technique. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21: 563-568, 1991.
- Harari, PM.: Adding dose escalation to accelerated hyperfractionation for head and neck cancer 76 Gy in 5 weeks. Sem. Radiat. Oncol. 2: 58-61, 1992.
- Holstii, LR. Kajanti, M. et al.; Dose Escalation in Accelerated Hyperfractionation for Advanced Head and Neck. Cancer.: The Proceeding of 5th International Meeting on Progress in Radio-Oncology. 175-179, 1995.
- Lochrin, D. McNally, NJ. et al. Tumor cell kinetics, local tumour control and accelerated radiotherapy: a preliminary report. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 24: 87-91, 1992.
- Fowler JF. Potential for increasing the differential response between tumors and normal tissues: Can proliferation rate be used? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 126: 641-645, 1985.
- Wendt, TG. Wustrow, TPU., et al.: Accelerated split-course radiotherapy and simultaneous cis-dichlorodiamine-platinum and 5-fluorouracil chemotherapy with folinic acid enhancement for unresectable carcinoma of the head and neck. Radiother Oncol. 10: 277-284. 1987.

THE PRESENT STATUS OF CLINICAL TRIAL IN MULTIPLE ERACTIONS PER DAY FOR HEAD AND NECK TUMORS

Yuzo KIKUCHI

Dept. of Clinical Radiological Technology, School of Health Sciences,
Faculty of Medicine, Kanazawa University

The present status of clinical trial on multiple fractions per day (MFD) for head and neck tumors was reviewed and the problems and utility were discussed. The analysis of several phase I/II studies except a clinical trial of HFX, revealed, 1) significant improvement in local control, 2) statistically significant tendency or borderline significance in most studies concerning survival, 3) more severe acute reaction compared with CF and 4) the same reaction as CF, or weaker in Type A (CHART) concerning late injury. In conclusion, MFD is expected useful to improve the therapeutic ratio, although the effect on survival period is not clear. At present randomized phase III study on Type A is on going in England, also clinical trials including Type B, Type C and CF are on going in the US (RTOG). In the near future we will be able to obtain the final conclusion about the utility of MFD from these phase III trials. Only if the results are conclusive ! If not, then there won't be a "final conclusion"!!