喉頭癌 T3 症例の治療成績の検討

水 町 貴 諭 折 館 伸 彦 本 間 明 宏
坂 下 智 博 加 納 里 志 畠 山 博 充
鈴 木 清 護 福 田 諭

要旨：2004 年から 2008 年に当科にて治療を行った声門下癌を除く喉頭癌 T3 症例 27 例の治療成績を検討した。治療内容は喉頭全摘手術が 7 例，化学放射線治療が 14 例，放射線単独治療が 6 例であった。治療法別の疾患特異的 3 年生存率は手術群が 85.7%，化学放射線治療群が 77.9%，放射線単独治療群が 66.7%であったが各群間に統計学的有意差は認めなかった。喉頭温存を希望する症例に対して，化学放射線治療は有用な治療法であると考えられた。T3 規定因子別の検討では，声門周囲腔進展例は声帯固定例および喉頭蓋前方進展例と比べ統計学的有意差をもって予後が良好であり，声門周囲腔進展しているが声帯固定していない症例は喉頭温存治療を積極的に行って良いのではと考えられた。

キーワード：喉頭癌，化学放射線治療，超選択的動注療法，声門周囲腔進展

Summary Clinical study of T3 laryngeal carcinoma:

Takatsugu Mizumachi, Nobuhiko Oridate, Akihiro Homma, Tomohiro Sakashita, Satoshi Kano, Hiromitsu Hatakeyama, Seigo Suzuki and Satoshi Fukuda. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

We retrospectively analyzed 27 patients with T3 laryngeal carcinoma treated at our department from 2004 to 2008. The patients ranged from 38 to 73 years of age (median: 62) and consisted of 24 men and 3 women. Cases included 21 supraglottic and 6 glottic. Of the 27 patients, 7 were treated by total laryngectomy, 14 by chemoradiotherapy and 6 by radiation alone. The 3-year disease-specific survival rate was 85.7% for operative cases, 77.9% for chemoradiotherapy cases, and 66.7% for radiotherapy cases. In the sixth edition of the UICC staging system, paraglottic space invasion was added as a factor in T3-stage carcinoma. The 3-year disease-specific survival rate was 100% for the cases of paraglottic space invasion, 70.0% for the cases of vocal cord fixation, and 53.6% for the cases of preepiglottic space invasion. These results suggest that the cases of paraglottic space invasion showed a good prognosis, and that laryngeal preservation is indicated.

Key words: laryngeal carcinoma, chemoradiotherapy, superselective intra-arterial chemoradiotherapy, paraglottic space invasion

[Received Apr. 13, 2012, Accepted Aug. 29, 2012]

はじめに

喉頭癌 T3 の治療は，頭頸部癌診療ガイドライン 2009 年度版¹⁾によると手術（喉頭全摘ないしは喉頭

部分切除術）もしくは放射線治療＋化学療法となっている。NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドライン²⁾においても喉頭全摘術を必要とする喉頭癌 T3 症例の治療指針は原則として化学放射線治療または手術となっている（表 1）。近年は喉頭温存の観点から化学放射線治療が広く行

北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野
[平成 24 年 4 月 13 日受付，平成 24 年 8 月 29 日受理]

われるようになってきているものの、一定の合意が得られていないのが現状である。当科においては喉頭癌 T3 症例に対しては喉頭全摘術を第一選択としているが、喉頭温存を希望する症例に対しては化学放射線治療や放射線単独治療を行ってきた。

2002 年に UICC (Union Internationale Contore le Cancer) の TNM 分類が改訂され、従来は T2 とされていた声門周囲腔進展例が T3 となった³⁾。このため T3 と診断される症例が増加してきているがその治療指針は確立されていない。

今回われわれは喉頭癌 T3 症例の治療成績を治療内容別および T3 規定因子別に retrospective に検討したので報告する。

対象と方法

2004 年 1 月から 2008 年 12 月までの 5 年間に当院にて根治治療を施行した声門下原発を除く喉頭癌 T3 新鮮例 27 例を対象とした。性別は男性が 24 例、女性が 3 例、年齢は 38 歳から 73 歳、中央値は 62 歳であった。発生亜部位別では声門上癌が 21 例、声門癌が 6 例であった。N 分類は表 2 に、T3 規定因子の分類を表 3 に示した。

治療法の選択については、原則として手術（喉頭全摘術）を第一選択としているが、喉頭温存希望症例に対しては化学放射線治療を施行し、合併症などの問題にて化学放射線治療を施行できない症例に対しては放射線単独治療を施行した。放射線治療は 1 回 2-2.5Gy/ 日で合計 65-70Gy 照射した。

観察期間は 24 か月から 80 か月、中央値は 43 か月であった。生存率は Kaplan-Meier 法により算定し、生存率の統計学的検討には Log-rank 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

表 1 NCCN ガイドラインにおける喉頭癌 T3 症例の推奨治療指針（声門下原発を除く）

①化学放射線療法（抗癌剤同時併用ができない場合は照射単独）
②手術
③（声門上癌および声門癌 N2 以上に対して）導入化学療法

表 2 亜部位別の N 分類

	N0	N1	N2b	N2c	N3	合計
声門上	10	1	5	4	1	21
声門	6	0	0	0	0	6

結 果

1. 治療法

27 例のうち、手術（喉頭全摘術）を施行したのは 7 例（25.9%）、化学放射線治療を施行したのは 14 例（51.2%）、放射線単独治療を施行したのは 6 例（22.2%）であった（表 4）。化学放射線治療を施行した 14 例のうち、ドセタキセルの経静脈的投与（10 mg/m²/wk）⁴⁾を併用したのが 1 例、シスプラチンの経静脈的投与（80 mg/m²/3wk）を併用したのが 3 例、シスプラチンの超選択的動注（100-120 mg/m²/wk）⁵⁾を併用したのが 10 例であった。

2. 治療法別の治療成績

治療法別の疾患特異的 3 年生存率は手術群が 85.7%、化学放射線治療群が 77.9%、放射線単独治療群が 66.7%であった（図 1）。手術群の生存率が最も良好であったが、各群間の生存率には統計学的有意差を認めなかった。手術群は 5 例が再発や転移なく経過しているが、1 例が頸部転移死、1 例が遠隔転移死した。化学放射線治療群は全例原発巣はコントロールされているが、1 例が頸部再発し救済手術にて制御されている。また、3 例が遠隔転移し、2 例が死亡、1 例が担癌生存中である。放射線単独治療群は 5 例中 2 例原発巣が再発し、いずれも救済手術を希望されなかったために原病死した。なお、遠隔転移を認めた症例は全例声門上原発であった。

3. T3 規定因子別の治療成績

T3 規定因子別の疾患特異的 3 年生存率は声門周囲腔進展例が 100%、声帯固定例が 70.0%、喉頭蓋前方進展例が 53.6%であり、声門周囲腔進展例と声帯固定例および声門周囲腔進展例と喉頭蓋前方進展例間において生存率の統計学的有意差を認めた（図

表 3 亜部位別の T3 規定因子

	声門上	声門	合計
声門周囲腔進展	6	4	10
喉頭蓋前方進展	7		7
声帯固定	8	2	10

表 4 亜部位別の治療内容

	声門上	声門	合計
手術	5	2	7
化学放射線治療	11 (8)	3 (2)	14 (10)
放射線単独治療	5	1	6

() は超選択的動注を行った症例

図 1 喉頭癌 T3 症例における治療法別の疾患特異的生存率

図 2 喉頭癌 T3 症例における T3 規定因子別の疾患特異的生存率

2)。声門周囲腔進展例は手術を行った症例はなく、化学放射線治療を 6 例に、放射線単独治療を 4 例に行ったが原発巣は全例制御されている。

考 察

喉頭癌は局所が進行していても喉頭を摘出すれば生命予後も比較的良好である。しかし、1991 年に VA trial, すなわち CDDP と 5-FU による導入化学療法を行った後に放射線治療を行った群と喉頭全摘術を行った後に放射線治療を行った群の間において生存率に有意差を認めず、非手術群において 64% の喉頭温存率が得られたという報告⁶⁾以来、喉頭温存治療が広く行われるようになった。2003 年に RTOG91-11 trial と呼ばれる報告⁷⁾では、CDDP 併用の化学放射線治療を行った群が粗生存率に差は認めなかったものの、喉頭温存と局所制御に優れているとされている。

当科においても局所進行した喉頭癌に対しては喉頭全摘術を第一選択としているものの、喉頭温存を希望する症例に対しては化学放射線治療を行い、喉頭温存を試みた。抗癌剤を経静脈的投与する化学放射線治療のレジメンは 2005 年まではドセタキセル投与 ($10 \text{ mg/m}^2/\text{wk}$)⁴⁾を行っていたが、2006 年は

シスプラチン大量 3 週毎投与 ($80 \text{ mg/m}^2/3\text{wk}$) を行った。シスプラチン大量投与を行ったのは 3 例で、2 コース投与できたのが 2 例で、3 コース投与できたのが 1 例であった。しかし、中・下咽頭癌の治療では CDDP 大量投与における完遂率が低かったため、現在はシスプラチン少量毎週投与 ($40 \text{ mg/m}^2/\text{wk}$)⁸⁾を行っている。今回行った二つのレジメンとも局所制御は良好で、局所再発した症例は認めなかった。

超選択的動注療法は 10 例に対して行い全例局所は制御された。超選択的動注療法の適応は腫瘍が片側に限局しているものとしている。腫瘍が正中に位置する場合には両側から動注を行う必要が生じてしまい、動注の効率が悪くなるためである。喉頭癌は主に上甲状腺動脈から栄養されているが、舌動脈、下甲状腺動脈や顔面動脈からも栄養されている場合もあり、アンジオ CT にて腫瘍の造影範囲を確認してから抗癌剤を動注している。当科の喉頭癌に対する超選択的動注療法の検討⁵⁾においても、局所制御は良好で有害事象も大半は軽度なものであった。横山ら⁹⁾は喉頭癌 T3 症例に施行した超選択的動注療法において 5 年喉頭温存率は 92% で有害事象も軽微であったと報告しており、喉頭癌 T3 症例に対し

ては有効かつ安全な喉頭温存治療の一つであると考えられた。

喉頭温存を希望するものの合併症などの問題にて化学放射線治療を行うことが困難である症例に対しては放射線単独治療を行った。放射線単独治療を行った6例のうち声門周囲腔進展例の4例は局所制御できたが、喉頭蓋前方進展していた1例と声帯固定していた1例は局所再発し、救済手術を希望されずに原病死した。赤澤ら¹⁰⁾は初回治療として喉頭全摘術を拒否し、放射線治療後に再発、残存を認めた症例において喉頭全摘術を受け入れた症例は存在しなかったと述べているが、当科でも同様の傾向となった。

2002年にUICCのTNM分類が改訂し、従来はT2とされていた声門周囲腔進展例がT3となった³⁾。このため、今回検討した症例においても10例が新分類によりT2からT3となった。他の報告^{10,11)}においても新分類によりT3症例が増加しており、その治療指針は確立されていない。声門周囲腔進展例は放射線治療抵抗性^{12,13)}や遠隔転移を来しやすい¹⁴⁾という報告があり、Murakamiら¹⁵⁾は声門周囲腔に進展し甲状軟骨に接している症例は放射線治療抵抗性で独立した予後不良因子であったと報告している。一方、Daganら¹⁶⁾は放射線治療例において声門周囲腔進展は予後不良因子にはならなかったとの報告もある。当科症例において声門周囲腔に進展していた10例は化学放射線治療または放射線単独治療を行ったが全例局所は制御されている。また、Murakamiら¹⁵⁾は声門周囲腔進展例を声門周囲腔深部へは進展していないものはT3とみなさないで、声門周囲腔深部に進展し甲状軟骨に接している症例（adjacent signあり）のみをT3にみなすべきであると提唱している。上記について当科症例を検討すると、化学放射線治療を行った症例は全例adjacent signがあったが、放射線単独治療を行った4例のうち2例がadjacent signのない、深部へは進展していない症例であった。放射線単独治療を行った声門周囲腔進展例は全例局所制御されたが、深部進展していない症例も含まれており、放射線単独治療でも治療成績が良好であった理由の一つであったと考えられる。以上の結果から、声門周囲腔進展にてT3と診断された症例に対しては喉頭温存治療を積極的に行って良いのではないかと考えられた。

今回検討した27例のうち4例に遠隔転移がみられ、いずれも声門上原発であった。4例のうち、3例に超選択的動注療法を施行し、1例に手術を施行した。どの治療法においても局所制御は良好であっただけに声門上癌に対する遠隔転移の制御が課題と

なった。吉崎ら¹⁷⁾は声門上癌に対する超選択的動注療法では全身毒性をチオ硫酸ナトリウムにて中和されてしまい微小転移制御率向上は期待できないことから、超選択的動注療法にて局所制御した後に補助化学療法による遠隔転移対策が有用でないかと述べている。一方、以前より導入化学療法を行うことにより遠隔転移の抑制に効果があることが報告されている¹⁸⁾ことから、当科では現在は進行癌に対してドセタキセル、シスプラチン、5-FUによる導入化学療法を行い遠隔転移の制御を試みている。

ま と め

当科にて根治治療を行った喉頭癌 T3 症例 27 例の治療成績の検討を行った。治療内容別の生存率に有意差は認めなかったものの手術群が最も良好であった。化学放射線治療はどのレジメンにおいても局所制御は良好であったが、声門上癌に対する遠隔転移の制御が課題となった。2002年にUICCのTNM分類が改訂され従来T2とされていた声門周囲腔進展例がT3となったが全例化学放射線治療または放射線単独治療で制御されており、これらの症例に対しては喉頭温存治療を積極的に行ってもよいのではないかと考えられた。

本論文の要旨は、第22回日本頭頸部外科学会（2012年1月、福島市）において口演した。

文 献

- 1) 日本頭頸部外科学会（編）：頭頸部癌診療ガイドライン 2009年度版，25-30，金原出版，東京，2009.
- 2) <http://www.nccn.org/>
- 3) International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. 6th ed. New York: Wiley Liss; 2002.
- 4) Fujii M, Tsukuda M, Satake B, et al: Phase I / II trial of weekly docetaxel and concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Clin Oncol* 9: 107-112, 2004.
- 5) Taki S, Homma A, Suzuki F, et al: Combined modality therapy for laryngeal cancer with superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy. *Int J Clin Oncol*, in printing
- 6) The department of veterans affairs laryngeal cancer study group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 324: 1685-1690, 1991.
- 7) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 349: 2091-2098, 2003.
- 8) Homma A, Inamura N, Oridate N, et al: Concomi-

- tant weekly cisplatin and radiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41 : 980-986, 2011.
- 9) 横山純吉, 古川 亙 : 局所進行喉頭癌に対する音声保存治療 超選択的動注療法による局所進行喉頭癌 (T3, T4) の機能温存療法. *日気食会報*, 60 : 93-99, 2009.
 - 10) 赤澤吉弘, 渡辺昭司, 春日井滋, 他 : 進行喉頭癌の検討. *耳鼻臨床*, 104 : 447-453, 2011.
 - 11) 中山明仁, 岡本牧人, 竹田昌彦, 他 : 喉頭癌 626 例の臨床統計. *耳鼻臨床*, 99 : 299-304, 2006.
 - 12) 中山明仁, 高橋広臣, 岡本牧人, 他 : 初期声門癌照射後再発例の臨床的, 病理組織学的検討. *頭頸部腫瘍*, 22 : 131-134, 1996.
 - 13) Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, et al: Predicting the local outcome of glottis squamous cell carcinoma after definitive radiation therapy: Value of computed tomography-determined tumour parameters. *Radiother Oncol* 50 : 39-46, 1999.
 - 14) 坂本菊男, 千々和秀記, 宮嶋義巳, 他 : 浸潤様式からみた進行喉頭癌の治療. *耳鼻*, 52 (補3) : S179-S185, 2006.
 - 15) Murakami R, Nishimura R, Baba Y, et al: Prognostic factors of glottis carcinomas treated with radiation therapy: value of the adjacent sign on radiological examinations in the sixth sedition of the UICC TNM staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 : 471-475, 2005.
 - 16) Dagan R, Moris C, Bennett J, et al: Prognostic significance of paraglottic space invasion in T2N0 glottic carcinoma. *Am J Clin Oncol* 30 : 186-190, 2007.
 - 17) 吉崎智一, 室野重之, 脇坂尚宏, 他 : 喉頭癌に対する超選択的動注化学療法—声門癌と声門上癌の治療は同じで良いか—. *頭頸部癌*, 32 : 464-467, 2006.
 - 18) Pignon JP, Bourhis J, Dmenga C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaboration Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 355 : 949-955, 2000.