中咽頭癌放射線治療後局所再発・残存に対する救済手術例の検討

小 村 豪 小 林 謙 也 齊 藤 祐 毅
蝦 原 康 宏 朝 蔭 孝 宏 山 唄 達 也

要旨：放射線治療後局所再発・残存に対し救済手術を施行した中咽頭癌症例について、その治療意義を明らかにすることを目的に検討した。

2001/4 から 2011/6 の間に当科で根治的（化学）放射線治療を行った中咽頭癌 108 例中、局所再発・残存を 27 例に認めた。内、救済手術を行った 20 例を対象とし後向きに検討した。初回照射線量は 60 ～ 72Gy、化学療法は同時/導入/動注/なし：10/4/3/3 例、原発亜部位は上/側/前壁：3/9/8 例であった。

術後観察期間は 1 ～ 131 か月（中央値 11 か月）、術後 2 年生存率は 36% であった。上・側壁例（10%）と比べ、前壁例（73%）の方が有意差をもって、予後良好であった。

キーワード：中咽頭癌、再発、救済手術、放射線療法、化学放射線療法

Summary Salvage surgery for the recurrence of oropharyngeal carcinoma after definitive radiotherapy or chemoradiotherapy:

Go Omura, Kenya Kobayashi, Yuki Saito, Yasuhiro Ebihara, Takahiro Asakage and Tatsuya Yamasoba. The Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Local recurrence of oropharyngeal carcinoma (OPC) after definitive radiotherapy (RT) or chemoradiotherapy (CRT) is correlated to a poor prognosis. Therefore, the current study analyzed the efficacy of salvage surgery for patients with locally recurrent OPC after RT or CRT.

We retrospectively reviewed the clinical charts of patients with OPC treated between 2001 and 2011 at the University of Tokyo Hospital and enrolled 108 patients who received definitive RT or CRT. Local recurrence developed in 27 patients (25%), of whom 20 patients underwent salvage surgery.

The numbers of each subsite were as follows: superior wall: 3, lateral wall: 9, and anterior wall: 8. The two-year overall survival rate after salvage surgery was 36% (superior wall and lateral wall: 10%, anterior wall: 73%). The median survival period was 12 months.

The prognosis of salvage surgery for recurrent OPC after definitive RT or CRT was poor. Furthermore, the prognoses of superior and lateral wall cases were significantly poorer than that of anterior wall cases.

Key words: oropharyngeal carcinoma, recurrence, salvage surgery, radiotherapy, chemoradiotherapy

[Received Apr. 5, 2013, Accepted Aug. 9, 2013]

はじめに

中咽頭癌は（化学）放射線治療で比較的制御良好な疾患であること、再建を要する広範切除では術後

摂食・嚥下障害を呈することより多くの施設において初回治療に於ける手術療法の機会は減少している。しかし、当然ながら治療後の局所残存・再発例は一定率で見られ、実臨床ではこれらの救済手術は避けては通れない¹⁻⁴⁾。今回われわれは局所再発・残存に対し救済手術を施行した中咽頭癌症例について、その治療意義を明らかにする事を目的に自験例

東京大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科
[平成 25 年 4 月 5 日受付, 平成 25 年 8 月 9 日受理]

について検討を行った。

対象・方法

2001 年 4 月から 2011 年 6 月の間に当科における根治治療を行った中咽頭扁平上皮癌新鮮例 169 例のうち、108 例に対し初回治療として根治的（化学）放射線治療を行った。そのうち 15 例は初診時に切除不能と判断した症例であった。他方、（化学）放射線療法以外の 61 例については原発巣に対する主治療として手術治療が行われていた。根治的（化学）放射線治療施行例のうち、27 例（25%）で局所残存・再発を来した。うち 3 例はもともとに切除不能と判断した症例であった。27 例中、救済手術を行えた 20 例を本検討の対象とした。図 1 に 108 例の転帰を示す。また、救済手術前に全例で病理組織学的に残存・再発を確認した。初回治療終了日から 6 か月未満の症例を残存例、6 か月以降の症例を再発症例と定義した。これら 20 例についてカルテよりデータを抽出し、retrospective に検討を行った。生存率は Kaplan-Meier 法、有意差検定は Log-rank 検定を用いた。

対象期間における中咽頭癌に対する基本治療方針を述べる。口内法にて切除可能と判断される症例は可能な限り口内法切除が行われてきた。それ以上の大きさの腫瘍に対しては広範切除および再建を行ってきた。また、このような進行癌に対して 2008 年 9 月以前はシスプラチンと 5FU をメインとした化学放射線療法が行われてきた。また前壁型 N0 症例の一部でセルジンガー法による超選択的動注化学放射線療法（シスプラチン：100mg/m²/week）が行

われてきた。その後 2008 年 10 月以降は TPF 療法（シスプラチン 60mg/m² + 5FU 600mg/m² + ドセタキセル 60mg/m²）による導入化学療法 2 コース⁵⁾の後、原発巣の著効例に対して放射線単独照射を選択し、著効例以外では切除の方針としてきた。また切除不能例に対しては化学放射線療法を行ってきた。

救済手術の切除範囲は視・触診、ファイバー所見、CT、MRI で進展範囲を確認した上で可能な限り病変から 1 cm の安全域を設定した。放射線照射による修飾のため、正確な評価は容易ではなく、近年では可能な限り PET/CT で viable な再発病変の評価を行った上で切除範囲を設定している。また術中必要に応じて迅速病理診断を追加した。

結 果

初回治療時年齢は 42 歳から 81 歳（平均 68 歳）であった。性別は全例男性であった。原発部位は側壁型が 9 例、前壁型が 8 例、上壁型が 3 例であった。初回治療時の T 分類を表 1 へ示す。stage 分類は stage II（5 例）、III（1 例）、IVa（14 例）と大半は stage IV の進行症例であった。

初回放射線総線量は 60 ～ 72Gy、化学療法は 10 例が放射線と同時に施行され、4 例が導入療法として行われていた。また、前壁型の 3 例で超選択的動注化学放射線療法が行われていた。初回治療後、救済手術までの期間は 0 ～ 54 か月（中央値 7 か月）、全観察期間は 6 ～ 138 か月（中央値 28 か月）であった。

実際に行われた救済手術の原発巣術式について重

図 1 放射線治療例 108 例の転帰

表 1 初診時 TN 分類 (UICC 7th 2009)

	T1	T2	T3	T4	total
N0	0	5	0	1	6
N1	0	1	0	1	2
N2	2	2	4	3	11
N3	0	0	1	0	1
total	2	8	5	5	20

stage II = 5 例, stage III = 1 例, stage IVa = 14 例

表 2 亜部位毎の術式および経過

		n	断端陽性 (%)	局所再々発 (%)
上・側壁	口内法切除 (再建なし)	4 例	3 例 (75%)	2 例 (50%)
	切除再建 (喉頭温存)	5 例	3 例 (60%)	4 例 (80%)
	切除再建 (喉頭合併切除)	3 例	1 例 (33%)	1 例 (33%)
前壁	切除 (一期縫縮)	1 例	0 例 (0%)	0 例 (0%)
	切除再建 (喉頭温存)	4 例	0 例 (0%)	0 例 (0%)
	切除再建 (喉頭合併切除)	3 例	1 例 (33%)	1 例 (33%)

図 2 (化学) 放射線療法を行った全 115 例の疾患特異的生存率: 5 年 = 60% (平均生存期間 76 か月)

図 3 救済手術症例 (20 例) の術後疾患特異的生存率: 2 年 = 36% (平均生存期間 12 か月)

部位別に述べる。上・側壁原発症例は口内法切除 (再建なし) が 4 例, 切除+再建例は全 8 例 (うち, 喉頭温存例: 5 例, 喉頭摘出例: 3 例) であった。前壁原発症例は切除+再建なし症例が 1 例, 切除+再建例は 7 例 (うち, 喉頭温存例: 4 例, 喉頭摘出例: 3 例) であった。また, 術後病理組織検査で切除断端陽性例は, 8 例 (40%) で認めた。上・側壁原発症例は 7/12 例 (58%) であったのに対し, 前壁原発症例は 1/8 例 (13%) のみであった (表 2)。

(化学) 放射線療法を行った全 108 例の 5 年粗生存率は 59% (平均生存期間 76 か月) であった。(図 2) そのうち, 27 例 (25%) で局所再発を来した。局所再発 27 例中, 7 例は救済手術が行われず, 原病死していた。また, 局所非再発 81 例中では 9 例で頸部再発を, 10 例で遠隔再発を来していたが,

頸部再発と遠隔再発の重複例が 1 例あった。そのうち救済されたのは頸部再発に対し, 頸部郭清術を行った 3 例のみで残りの 15 例は原病死していた。

救済手術後観察期間は 1 ~ 131 か月 (中央値 11 か月) であった。救済手術後の再々発は局所再々発を 8 例で, 頸部再々発を 4 例で, 遠隔再々発を 3 例で認めた。これらのうち頸部再々発に対して頸部郭清術を行った 1 例を除いて, 全例原病死していた。局所再々発の亜部位術式ごとの内訳は, 上・側壁原発症例は口内法切除後が 2 例, 喉頭温存切除+再建後が 4 例, 喉頭摘出後が 1 例であった。前壁原発症例は喉頭摘出後の 1 例のみであった (表 2)。

救済手術後の 2 年粗生存率は 36% であった。(図 3) 亜部位別で比較すると, 術後 2 年生存率は上・側壁原発例 (12 例) では 10%, 前壁原発例 (8 例)

図 4 亜部位別で比較した救済手術症例の術後疾患特異的生存率：上・側壁群 = 2 年生存率 10%，前壁群 = 2 年生存率 73%， $p = 0.03$

表 3 合併症の内訳

	CRT 群 (n = 13)	RT, IC + RT 群 (n = 7)
瘻孔	3	2
頸動脈破裂	2	0
皮弁壊死	1	1
合併症率	38%	29%

CRT = 化学放射線療法, RT = 放射線療法,
IC = 導入化学療法

では 73% であり、 $p = 0.03$ と前壁原発例群の方が統計学的に有意に予後良好であった（図 4）。また、初診時 T 分類（2 年粗生存率：T1-2 = 30%，T3-4 = 47%），初診時 stage 分類（2 年粗生存率：stage I-III = 50%，stage IV = 27%），再発時期（2 年粗生存率：残存例 = 30%，再発例 = 41%）について比較検討を行ったが、統計学的有意差は認めなかった。

また、合併症は再建症例 14 例の内、瘻孔形成 5 例（36%），大血管破裂 2 例（14%），皮弁壊死 2 例（14%）を来し（重複含），4 例で遊離皮弁再移植を含む再手術を余儀なくされた。初回治療方法で分類すると、化学放射線療法例では 38%，放射線単独療法あるいは導入化学療法後に放射線療法を行った症例では 29% と症例数は少ないが、若干後者の方が合併症率は低い傾向にあった（表 3）。

考 察

近年、中咽頭癌においては化学療法の進歩や HPV 陽性症例の増加などに伴い、（化学）放射線療法を一次治療に選択する症例が増えつつある。また再建の必要な広範囲切除を要する症例では本人の予

備能や再建の良悪により術後の咀嚼・嚥下機能が大きく左右されてしまうため、形態温存される（化学）放射線療法を第一選択とする施設は増加の一途であろう。その一方で、放射線治療後に残存・再発を来す症例は少なからず存在し、それらに対する救済手術は合併症の発生率が初回手術例と比較して高いとされる。ひとたび術後合併症を来した場合、その治療に難渋するところである¹⁻⁴⁾。頭頸部癌の（化学）放射線療法後の救済手術の有用性、術後成績については、喉頭癌や下咽頭癌について各施設から救済率や合併症率など報告が上がってきているが、中咽頭癌での報告は渉猟しうる限り未だ少数である。Righini らは化学放射線療法後の救済手術の成績は 5 年生存率 21%⁶⁾，Zafereo らは 3 年粗生存率 42% と報告している⁷⁾。施設間に術式や救済手術適応基準の若干の差異があり、成績にばらつきがあると思われるが、予後不良であることには変わりない。本検討でも術後 2 年疾患特異的生存率 36% と他報告と概ね変わらない結果であったと考える。一方、手術以外の放射線治療後再発中咽頭癌への治療の選択肢となると①再照射，②全身化学療法が挙げられる。①については RTOG9610 前向き多施設共同研究において 2 年生存率は 15.2% であった⁸⁾。しかし、Grade 3 以上の副作用が急性期で 63.3%，晩期で 22.4% に生じたとし、欧米人と比較して筋、脂肪量の少ない日本人に対して許容出来る治療かどうかは十分なエビデンスはないと考える。②について手術不能再発頭頸部癌の従来の標準化学療法であるシスプラチン + 5FU レジメンとシスプラチン + 5FU にセツキシマブを加えた 3 剤併用療法との第三相試験で生存中央値が 7.4 か月から 10.1 か月に延長したと報告されている⁹⁾。全身状態良好な患者の手術不能局所再発・頸部再発、遠隔再発を対象にしたこの試験と今回のわれわれの治療成績との単純な比較は困難であるが、セツキシマブが本邦で頭頸部癌に対して認可されたことから今後は救済手術以外の治療選択肢も増えてくる可能性があり、更なるデータの集積、解析が必要となってくると考える。

本研究で亜部位別での成績に有意差を認めたことについて、中咽頭上・側壁は①上方は頭蓋底や上咽頭があり、切除限界であること¹⁰⁾，②側方は内頸動脈が近傍を走行し、十分な切除安全域を確保しづらいこと，③下方は舌根であるが、喉頭温存に留意した必要最小限の切除範囲が望まれる上に、瘢痕化が強くなった放射線照射後の舌根は切除ラインの設定が難しいことなどが切除断端陽性（＝非根治切除）の多かった原因と考える。一方、前壁は尾側の喉頭や、口側の舌の全摘出を肯んじれば、十分な切除安

全域を広くとることが可能となる。このことは解剖学的、術式的に咽喉食摘術と頸部郭清術を組み合わせる事で上方、下方への高度進展や、頸動脈鞘への癒着例を除けば十分な安全域が確保しやすい下咽頭癌の救済手術の術後3年疾患特異生存率が60%¹¹⁾であった事からも伺える。(化学)放射線療法後の救済法は手術をおいて他になく、予後不良な症例であるという理由だけで技術的に可能な手術を回避する訳にはいかない。しかし、その結果が非根治切除では施行する意味のない手術となってしまうので、十分な安全域を確保した切除が可能か否か十分検討すべきであると考えた。放射線治療後の救済手術の切除ラインの設定は、①初診時の進展範囲で切除すべきか、②残存・再発時の進展範囲で切除すべきか議論の分かれる所である。①については、そもそも初回治療時点では切除限界例や、切除では十分な術後機能が望めない症例が放射線治療に回る症例がほとんどであり、全くの同範囲での切除は理想ではあるものの、現実的には困難である。一方②について、再発病変は顕微鏡レベルではいわゆる「飛び火」のような形態をしている事が多く、肉眼的に切除範囲を設定しても断端が陽性になったと考える。術中迅速病理診断も併用しているが、疑わしい箇所を検査に出しても、予想外の部位や剥離界面での断端陽性の結果になることもある。そのことが救済手術例での断端陽性率がRighiniらも40%としており⁶⁾、高率となる所以であろう。こういったジレンマから現時点では内頸動脈等の重要臓器を犠牲にしない範囲でより広く切除ラインを設定せざるを得ないと考え。また、術前PET/CTを撮影可能であれば、その高集積部位を中心により大きな切除範囲を設定するという方法も考えられる。

放射線照射後の救済手術は、組織の線維化、癒着、浮腫などにより手術の難易度が上昇し、創傷治癒機転の障害や死腔が出来やすくなることなどにより合併症の発生頻度が上昇し、合併症の重篤化を来しやすいとされる。このことは各施設共通の見解であり、各々に合併症の減少のために工夫を凝らしている。再建時には三点縫合部を作らない、血流の良好な組織で充填することは当然のこと、当科では①頸部郭清についても縮小させ、2010年以降は再発確認時に臨床所見上頸部転移を認めない領域の郭清は再建血管を確保する操作を除いて省略、②進行癌に対して2008年10月以降は同時化学放射線療法からTPF療法による導入化学療法を2コース施行後、放射線照射単独で原発巣をコントロール可能と予想されるまでに著効した症例にのみ放射線療法を行うことで同時化学放射線療法を回避している。①につ

いて、Robbinsらは動注化学療法を併用した放射線治療後に残存した頸部転移に対するSelective neck dissection (SND)もしくはSuperselective neck dissection (SSND)の有用性について報告している。これら報告の中で残存頸部リンパ節が1領域のレベルのみに限定していれば、その周囲のみの郭清で十分対応可能であるとし、動注化学療法のみでなく、他の同時化学放射線療法への適応の可能性についても述べている^{12,13)}。放射線照射後再発例においても同様に安全かつ根治性を損わない治療として、郭清範囲の縮小は許容出来るとわれわれは考えている。実際本検討の中で頸部再々発した4例のうち、3例は郭清野内からの再発で、残る1例は口内法で切除し、頸部郭清を行った症例であった。この症例も頸部郭清により頸部について再度救済されていた。以上より郭清範囲の縮小は妥当であったと考える。②については初回治療として、両者の治療成績について有意な差が得られるかは今後の検討課題と考えているがHPV関連中咽頭癌の増加により放射線療法の感受性が良好な中咽頭癌が増加しているため、許容できると考える。合併症の発生率については今回の症例中、2008年10月以降に初回治療を行った症例は4例のみであり、それ以前との症例との比較は困難だが、下咽頭癌での救済手術例では一定の成果を得られている¹¹⁾。

昨今、中咽頭癌ではHPV感染の有無で(化学)放射線療法のレスポンスが異なり、かつ予後が大きく異なることが明らかになってきた¹⁴⁾。当院でもHPV感染のsurrogate biomarkerであるp16陽性例中咽頭癌の3年生存率が82.9%であるのに対して、陰性例は47.2%であり、予後に有意差を認める結果を得られている¹⁵⁾。今後はHPV感染あるいはp16と、(化学)放射線療法のレスポンス、さらには救済手術の成績等に関して検討していくことが課題と考える。

結 語

当科の中咽頭癌における(化学)放射線療法後の原発巣に対する救済手術の成績について検討した。残存・再発27例中20例で救済手術が可能であった。術後2年生存率は36%であった。上・側壁原発例と比べ、前壁原発例の方が統計学的有意差をもって、術後疾患特異的生存率は良好であった。

本検討の論旨は、第23回日本頭頸部外科学会(2013年1月24日、25日、鹿児島市)で口演した。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 三谷浩樹：Head and Neck Cancer 頭頸部がん Salvage surgery の有用性と問題点. 癌と化学療法, 37 : 1250-1252, 2010.
- 2) 菅澤 正：化学放射線療法後の Salvage 手術—術後合併症—. 頭頸部癌, 33 : 346-351, 2007.
- 3) 小澤泰次郎, 長谷川泰久：化学療法後の救済手術中咽頭癌に対する救済手術. 耳鼻と臨床, 57(Suppl. 2) : S223-S227, 2011.
- 4) 徳丸 裕, 藤井正人, 羽生 昇, 他：頭頸部癌に対する化学放射線療法後の救済手術. 頭頸部癌, 34 : 254-260, 2008.
- 5) Vermorken JB, Remear E, van Herpen C, et al: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer, N Engl J Med 357 : 1695-1704, 2007.
- 6) Righini CA, Nadour K, Faure C, et al: Salvage surgery after radiotherapy for oropharyngeal cancer. Treatment complications and onocological results. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 129 : 11-16, 2012.
- 7) Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, et al: The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. Cancer 115 : 5723-5733, 2009.
- 8) Spencer SA, Harris J, Wheeler RH et al: Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 30 : 281-288, 2008.
- 9) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359 : 1116-1127, 2008.
- 10) 蝦原康宏, 吉田昌史, 安藤瑞生, 他：当院における中咽頭側壁癌の臨床的検討. 頭頸部癌, 33 : 526-529, 2008.
- 11) 小村 豪, 齊藤祐毅, 吉田昌史, 他：下咽頭癌放射線治療後局所再発・残存に対する救済手術例の検討. 頭頸部癌, 39 : 55-59, 2013.
- 12) Robbins KT, Doweck I, Samant S, et al: Effectiveness of superselective and selective neck dissection for advanced nodal metastases after chemoradiation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 131 : 965-969, 2005.
- 13) Robbins KT, Shannon K, Vieira F: Superselective neck dissection after chemoradiation: feasibility based on clinical and pathologic comparisons. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 133 : 486-489, 2007.
- 14) Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 363 : 24-35, 2010.
- 15) Saito Y, Yoshida M, Ushiku T, et al: Prognostic value of p16 expression and alcohol consumption in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cancer in press, 2013.