頭頸部癌に対する化学療法の役割

犬 山 征 夫

要旨：頭頸部癌に対する化学療法の役割について1) 全国15施設による共同研究としての頭頸部癌に対するUFTの第2相試験, 2) 上顎洞癌に対するNeo-adjuvant chemotherapyを組み入れた集学的治療, 3) UFTと放射線治療の同時併用の検討, 4) 頭頸部癌に対するUFTによるAdjuvant chemotherapyの無作為比較試験, 5) Intergroupによる上咽頭癌に対するAdjuvant chemotherapy, 6) 姑息的治療としての化学療法, 7) S-1の前期臨床第2相試験について述べた。

キーワード：UFT, Neo-adjuvant chemotherapy, 放射線治療と化学療法の同時併用, Adjuvant chemotherapy, S-1

Summary The role of chemotherapy for head and neck cancer :

Yukio Inuyama. Department of Otolaryngology, Hokkaido University School of Medicine.

The following topics were explained in luncheon lecture. 1) A phase II study of UFT for head and neck cancer in Japan, 2) Multimodal treatment incorporating neo-adjuvant chemotherapy for maxillary sinus carcinoma, 3) Clinical trial of concurrent UFT and radiotherapy, 4) A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with UFT for head and neck cancer, 5) Adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by Intergroup, 6) Chemotherapy for palliation for unresectable or recurrent head and neck cancer, 7) Early phase 2 study of UFT for head and neck cancer in Japan.

Key words : UFT, Neoadjuvant chemotherapy, concurrent radiochemotherapy and chemotherapy, adjuvant chemotherapy, S-1

1. 頭頸部癌に対するUFTの第2相試験

UFTはtegafurとuracilを1:4のモル比で配合した経口抗癌剤である。本薬剤の臨床試験は1982年4月から1984年3月までの24ヵ月間に全国10施設による共同研究¹⁾として行われた。登録例数は84例であったが、評価可能例数は60例である。投与方法はUFTカプセル剤を1日600mg/day連日経口投与とし、可能な限り4週間以上継続することとした。

抗腫瘍効果であるが、60例中CR 8例, PR 10例で奏効率30%であった。効果の持続期間は平均4.7ヵ月であり、最長11ヵ月以上であった。組織型別効果では、扁平上皮癌では55例中, CR 7例, PR 10例で奏効率30.9%であった。また未分化癌の1例においてCRを認めたが、腺癌の2例、腺様嚢胞癌の1例はいずれもNCであり、粘表皮癌の1例はPDであった。

副作用についてみると、評価可能であった67例中27例に副作用を認め、発現率は40.3%であった。食欲不振は32.8%でもっとも頻度が高く、次いで悪心・嘔吐16.4%、口内炎7.5%、下痢6.0%

* 北海道大学医学部耳鼻咽喉科学教室

図1 上顎洞癌に対する neo-adjuvant chemotherapy を組み入れた集学的治療

などの順であり、概して副作用は軽微であった。しかし、83歳の上顎洞癌症例に対し、600mg/日にて23日間投与したところ、腫瘍の著明な縮小を認めたものの、白血球減少 (nadir 700/mm³), 血小板減少 (nadir 6.5×10/mm³), 食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢, 口内炎など重篤な副作用を認めた。

2. 上顎洞癌に対する Neo-adjuvant chemotherapy (NAC)

慶大耳鼻咽喉科では1982年5月から1987年4月までの5年間に28例の上顎洞癌に対してNACを組み入れた集学的治療²⁾を行った。組織型は全例扁平上皮癌で、T分類については、T1:0, T2:2, T3:17, T4:9例で、全例N0, M0であった。集学的治療の実際を図1に示す。NACは2コースを原則とした。NACはCDDP+PEPを主体とした。NACの効果は28例中、CR 12例, PR 12例, NC 4例で奏効率は86%, CR率43%であった。一方、5-FU動注と照射の同時併用後の効果は28例中、CR 19例, PR 8例, NC 1例で奏効率96%, CR率68%であった。

遠隔成績では5年、10年生存率 (overall) は各々54%, 45%であった。また5年、10年の無再発生存率はともに40%であった。一方、T分類別5年生存率ではT2:100%, T3:65%と良好であるが、T4は残念ながら0%であった。

一方、上顎の温存率では治療終了時点での上顎温存率は79%であり、さらに10年生存者の67%に上顎が温存されていた。すでに述べたようにT4の成績は極めて不良で、約半数は腫瘍が頭蓋

表1 年代別にみた5年生存率と上顎温存率

年代別グループ	例数	5年生存率 (%)	上顎温存率 (%) [*]
第1群 (1957~1966)	96	22	11
第2群 (1967~1973)	70	40	15
第3群 (1974~1981)	56	42	64
第4群 (1982~1987) ^{**}	28	54 (45) ^{***}	79 (67) [*]

^{*}根治治療終了時の上顎温存率

^{**} Neoadjuvant group ^{***} 10年生存率

^{*}10年以上生存した患者における上顎温存率

底に進展して死亡した (表1)。

1992年4月から1996年3月までの4年間、厚生省がん研究助成金により、「頭頸部がんの境界領域における新しい治療法の開発と評価に関する研究」の班長を務める機会に恵まれ、8施設の協力で119例の鼻副鼻腔悪性腫瘍に頭蓋底手術が行われ、5年生存率48%という優れた成績³⁾が得られた。とりわけ、腺様嚢胞癌、骨軟部組織悪性腫瘍、嗅神経芽細胞腫では60%を越える5年生存率が得られた (図2)。

3. UFTと照射の同時併用

慶大耳鼻咽喉科では1983年から1987年の間に頭頸部癌29例に対してUFTと照射の同時併用⁴⁾を試みた。その結果29例中、CR 16例, PR 10例で奏効率90%, CR率55%という成績が得られた。既治療の有無別では、未治療例は22例中、CR 12例, PR 8例で奏効率91%, また再発例では7例中、CR 4例, PR 2例で奏効率86%で未治療例と同等の成績が得られた。しかし、副作用としては局所毒性としての口内炎があげられる。従って薬用量を上手にコントロールすることが重

図 2 鼻副鼻腔悪性腫瘍の頭蓋底進展例に対する頭蓋底手術例の生存曲線

要と考えられた。

4. 頭頸部癌に対する UFT による術後の Adjuvant chemotherapy の無作為化比較試験

本研究⁵⁾は 1987 年 9 月より 1990 年 3 月までの 2 年 6 カ月の間に全国 67 施設による共同研究として行われた。登録例は 424 例であるが、適格例は 398 例で UFT 投与群および非投与群それぞれ 199 例ずつ割り付けられた。UFT 投与群は根治治療終了後、30 日間腫瘍消失を確認した後 7 日以内に UFT 300mg/日を 1 年間連日経口投与した。ただし体重が 60kg 以上の症例では 400mg も可とした。

結果であるが、全症例の根治切除後の 3 年時点での消息判明率は 93.0%であり、3 年生存率は UFT 投与群 77.9%, 非投与群 72.9%であり、両群間に有意差は認められなかった。また 3 年無再発生存率は UFT 投与群 73.4%, 非投与群 66.2%であり、両群間に有意差は認められなかった。3 年間の観察期間中にみられた初回再発部位を原発巣、頸部リンパ節、遠隔部位のカテゴリーに分けて集計すると、同時に複数の部位に再発が認められた場合は、より遠位のカテゴリーに帰属させ集計を行った。その結果、遠隔転移は非投与群では 199 例中 13 例であった。これらの症例について 3 年遠隔再発率を算出すると、非投与群は 14.6%に対して、UFT 投与群は 7.9%であり、UFT 群は $p=0.034$ で有意に低率であった。さらに、Cox のハザードモデルにより遠隔転移に関与すると考えられる性別、年齢、PS、stage、原発部位の 5 因子の偏りを補正した結果においても、UFT 投与

群は非投与群に比し、有意に遠隔再発を抑制した ($p=0.038$)。

5. Intergroup による上咽頭癌に対する Adjuvant chemotherapy

この study には RTOG, SWOG, ECOG, NCOG など 6 つの group が参加している⁶⁾。この group には 696 例が登録され、499 例が randomize された。対象は扁平上皮癌で、部位は口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭の 4 部位である。病期分類は下咽頭癌は II, III, IV 期であるが、他の部位は III, IV 期で、いずれも M0 であり、しかも resectable な症例である。術後の病理組織学的所見で 2 つの group に分けられる。すなわち high risk group (リンパ節の被膜外進展があるもの、原発巣の surgical margin が <5 mm, あるいは margin に carcinoma-in-situ のあるもの) と low risk group (リンパ節の被膜外進展のないもの、または原発巣の surgical margin が ≥ 5 mm のもの) である。

化学療法は CDDP 100mg/m² iv 第 1 日、5-FU 1,000mg/m² civ 24 時間、第 1~5 日以上を 1 コースとして 3 週間隔で 3 コース行う。放射線治療は low risk では 50~54Gy, high risk では 60Gy 照射される。以上より 446 例が放射線単独治療に、222 例が放射線治療→化学療法に割り付けられた。

結果であるが、loco/regional recurrence が起こるまでの期間、4-year failure では両群間に有意差はみられなかった。さらに 4 年生存率 (overall), 4 年無再発生存率ともに両群間に有意差は

認められなかった。これに対して、遠隔転移の発生率をみると、照射単独群では23% (51/224) であるのに対し、照射→化学療法では15% (33/222) と低く、両群間に有意の差が認められた ($p=0.02$)。

6. 姑息的治療としての化学療法

1) 切除不能局所進行癌・再発癌

筆者が1975年から1996年までの過去21年間に慶大および北大で治療を行った171例についての成績⁷⁾を述べる。これらの症例は根治手術や根治照射を受けた原発巣および頸部リンパ節転移の再発癌が主体であり、化学療法のみが残された治療であった症例、再発後の手術拒否例、また一部に未治療の進行癌も含まれている。化学療法の内容は表2に示す通りであるが、各症例について予後に影響を与えたと考えられる regimen, または主体となった regimen を示している。その成績をみると、1年以上2年未満の生存は31例、2年以上3年未満の生存は9例、3年以上4年未満の症例は4例、4年以上5年未満の症例は1例である。また5年以上の生存例は4例のみであった。

一方、1987年に、これらの症例のうち109例に

ついて医師側からみた化学療法によるQOLにつき検討した⁸⁾。その結果、109例中39例 (36%) にQOLの改善が認められた。すなわち2例は治癒 (当時、各7年および8年生存) により社会復帰しており、理想的な状態である。また1例は担癌状態であるが、投薬により、腫瘍の増大が抑制されており (5年生存中) 通院しつつ社会復帰している。一方、化学療法により performans status が改善したため、通院加療が可能で、自宅で十分日常生活が楽しめ、かつ延命中または延命効果があった例が30例でもっとも多かった。その他、performans status の改善と延命効果を認めたが退院には至らなかった例が2例、疼痛の軽減など自覚症状の改善のみ認められた例が4例であった。

7. S-1の前期臨床第2相試験

S-1はtegafur (FT) に、2種類の modulator である 5-chloro-2, 4-dihydroxypyridine (CDHP) と potassium oxonate (Oxo) をモル比で FT : CDHP : Oxo = 1 : 0.4 : 1 に配合した新規経口抗癌剤である。

本臨床試験は1994年1月から1996年3月まで

表2 頭頸部局所進行癌・再発癌に対する化学療法単独治療の遠隔成績

化学療法	例数	年数															
		1	2	3	4	5	6	7	//		12	13	14	15	16		
BLM,MMC(BM)	20		1	2													
PEP	4	1			1												
VCR,MTX,BLM(VMB)	4	1															
Price-Hill	2																
VCR,MTX,BLM,MMC(VMBM)	18	2		1													
CDDP	7	1								1#					1*		
UFT	27	10	3				1**										
CDDP,PEP(CP)	17	1	3	1													
VDS,MTX,PEP(VMP)	11	2															
ADM(THP),CDDP,PEP(ACP)	10	1															
VCR,CDDP,PEP(VPCP)	20	5	1														
CDDP,5-FU(CF)	6	1	1														
nedaplatin(254-S)	9	2															
VMP→CF	10	2															
CDDP,ETP,MMC(PEM)	3	1															
UFT,MMC(UFT-M)	3	1				1*											
	171	31	9	4	1	1	1			//	1				1		

* : 生存中, ** : 打ち切り (他の治療に移行), # : 追跡不能

ETP: etoposide, THP: pirarubicin

Price-Hill: VCR,MTX-LV,5-FU,BLM,hydrocortisone

の間に全国 15 施設による共同研究⁹⁾として行われた。登録症例は 27 例（扁平上皮癌 25 例）である。このうち原発不明の頸部腫瘍症例を不適格例としたため、適格例は 26 例である。26 例中、副作用のため 21 日未満で投与を中止した 2 例を不完全例とし、24 例を完全例とした。本剤の 1 日 2 回 28 日間連日投与法は、臨床第 1 相試験の結果¹⁰⁾に基づいて、最大許容量は 75mg/body×2/day 以上 100mg/body×2/day 未満が推奨された。

治療成績は適格例 26 例中 CR 1 例、PR 11 例で奏効率は 46.2% (12/26) であった。既治療の有無別にみると、未治療例では、奏効率 60.0% (6/10)、既治療例では奏効率 37.5% (6/16) であった。

臨床検査値の異常としては血色素量減少、白血球減少、好中球減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少、血小板減少などであり、その多くは一過性であった。一方、副作用では食欲不振、悪心・嘔吐、皮膚症状、口内炎などであった。grade 4 の副作用はみられなかった。

以上より本剤は頭頸部癌に対して強い抗腫瘍効果と消化管毒性の軽減化を実現した新規経口抗癌剤として期待される結果が得られた。

文 献

- 1) 犬山征夫, 竹田千里, 三宅浩郷, 他 : 頭頸部癌に対する UFT の Phase II Study. 癌と化学療法 12 : 479-484, 1985.
- 2) 犬山征夫・編著 : 第 8 章 Neo-adjuvant chemotherapy, 頭頸部癌治療における化学療法の役割. pp. 157-216, 東京医学社, 東京, 1997.
- 3) 犬山征夫・監修 : 厚生省班研究における頭蓋底手術および上縦隔郭清の統計的観察. 頭頸部がんの境界領域における治療法の最新の進歩, pp 124-131, 協和企画通信, 東京, 1996.
- 4) 犬山征夫, 藤井正人, 田中寿一, 他 : 頭頸部癌における放射線治療と化学療法併用の効果と問題点. 癌と化学療法 15 : 1621-1627, 1988.
- 5) 佃 守, 堀内正敏, 犬山征夫, 他 : 無作為化比較試験による頭頸部癌補助化学療法における UFT の有用性検討. 癌と化学療法 21 : 1169-1177, 1994.
- 6) Laramore GE, Scott CB, Al-Sarraf M, et al : Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 : 885-886, 1992.
- 7) Inuyama Y, Fukuda S, Furuta Y, et al : The role of chemotherapy in the treatment of head and neck cancer. Jpn J Cancer Chemother 24(Suppl 1) : 52-59, 1997.
- 8) 犬山征夫, 藤井正人, 田中寿一, 他 : Quality of life を考慮に入れた頭頸部進行癌・再発癌に対する化学療法の延命効果について. 耳鼻 34 : 1220-1227, 1988.
- 9) 犬山征夫, 木田亮紀, 佃 守, 他 : 頭頸部癌に対する S-1 の前期第 II 相臨床試験. 癌と化学療法 25 : 1151-1158, 1998.
- 10) 田口鐵男, 犬山征夫, 金丸龍之介, 他 : S-1 の臨床第 I 相試験. 癌と化学療法 24 : 2253-2264, 1997.