早期声門癌における放射線治療による制御不能例の検討

大 月 直 樹・齋 藤 幹・中 川 貴 博・丹 生 健 一

Clinical Features of Local Failure and Salvage Surgery after Radiotherapy in Early Glottic Cancer

Naoki Otsuki, Miki Saito, Takahiro Nakagawa
and Ken-ichi Nibu

Objects: The aim of this study was to evaluate the clinical features and salvage surgery after radiotherapy in patients with early glottic cancer.

Patients and Methods: From 2001 to 2006, 88 patients with T1 and T2 glottic cancer were treated with radiation alone (82 patients) and chemoradiation (6 patients). In general, T1 cancers with bulky tumors and T2 cancers without deep invasion were treated with hyperfractionated radiotherapy (19 patients). T2 cancers with deep invasion were treated with platinum-based concurrent chemoradiation. Local failure after radiotherapy occurred in 14 patients (rest in 4 patients and recurrence in 10 patients). Median follow-up was 31 months.

Results: Local control rates with radiotherapy were 90%, 75% and 81% in T1a, T1b, T2 glottic cancer, respectively. Local recurrence after radiotherapy occurred in 3 out of 6 patients (50%) with widely extended T1b glottic cancer. All patients with local failure underwent salvage surgery as follows, LASER cordectomy (6 patients), vertical partial laryngectomy (4 patients), and total laryngectomy (4 patients). 2 patients with recurrent local disease after salvage LASER cordectomy were both salvaged successfully via total laryngectomy. The laryngeal preservation rate was 57% in patients with local failure of radiotherapy.

Conclusions: Our findings indicate that the extent of the tumor is an important predictor of radiotherapy outcomes in T1b glottic cancer. Although the follow-up periods were not long enough, favorable local control and laryngeal preservation in patients with local failure of radiotherapy were obtained. Treatment strategies for advanced aged patients with T2 glottic cancer require resolution.

Key words early glottic cancer, radiotherapy, local failure, laryngeal preservation rate

は じ め に

早期喉頭癌においては癌の制御のみならず喉頭温存を図ることが求められることから放射線治療を主体とした治療が行われることが多い。近年、多分割照射や化学放射線療法の導入により良好な成績が報告されている。当科では2001年以降、原則として声門癌 T1症例に対しては1回2 Gy/日で総線量66~70Gyの標準的照射、深部浸潤が疑われる Bulky な T1症例や声帯可動制限のない声門癌 T2症例に対しては1回1.2Gy で1日2回総線量74.4Gyの多分割照射を行い、声帯可動制限のある声門癌 T2症例に対しては部分切除など外科的療法も考慮した上で、プラチナ製剤を併用した化学放射線療法を行ってきた^{1, 2)}。今回、2001年1月から2006年12月までの6年間に当科で放射線治療を主体とした治療を行った早期声門癌症例(扁平上皮癌, Stage) 88例のうち残存または局所再発を認めた制御

不能例14例について臨床的検討を行ったので報告する。

対 象 と 方 法

2001年1月から2006年12月までの6年間に神戸大学医学部附属病院を受診し、放射線治療を主体とした治療を行った早期声門癌未治療新鮮例(Stage) 88例を対象とした。組織型は全例扁平上皮癌であった。年齢は36歳から92歳(中央値69歳)、性別は男性84例、女性4例であった。観察期間は12ヶ月から81ヶ月、中央値31ヶ月であった。初回治療時のT分類ではT1a, T1b, T2がそれぞれ41例、20例、27例であった。初回治療法は標準的照射63例、多分割照射19例、化学放射線療法6例であった。Bulky な T1症例とは視診上表在性でなく、CT検査で深部浸潤の疑われる病変とした。T1b症例のうち1例は下咽頭癌(梨状陥凹癌 T2N0)を同時に認めたため化学放射線療法を行った。T分類別の治療法と治療法別の残存および再発症例数を示

した (表 1). 放射線治療後残存が 4 例, 局所再発が 10 例に認められ, これら放射線治療による制御不能例 (以下: 制御不能例と略す) 14 例を対象として, 再発時期, 初回治療時の腫瘍進展範囲, 再発部位, 再発治療, 喉頭温存率について検討した.

結 果

再発例 10 例の再発時期は 6 ヶ月から 42 ヶ月 (中央値 13 ヶ月) で 2 年以内の再発が 8 例 (80%) を占めていた (図 1). T1a 症例の再発は全例治療後 2 年以内にみられたが, T1b 症例では 4 例中 2 例が治療後 2 年目以降に認められた.

残存および局所再発に対する治療法は, 直達喉頭鏡下 CO2 レーザーによる腫瘍切除術 (LMS と略す) 6 例, 喉頭部分切除術 4 例, 喉頭全摘術 4 例であった. LMS を行った 6 例のうち T2 症例の 2 例で局所再々発をきたし, 喉頭

表 1 T 分類別の治療法および制御不能症例数

T 分類	治療法	症例数	残存	再発
T1a	RT 64Gy 以下	6	0	0
	RT 66Gy 以上	35	2	2
T1b	RT 66Gy 以下	5	0	0
	RT 70Gy 以上	11	1	3
	HFRT 74.4Gy	3	0	1
	CRT CDDP + 66Gy	1	0	0
T2	RT 66Gy 以下	3	0	1
	RT 70Gy 以上	3	0	0
	HFRT 74.4Gy	16	0	3
	CRT CDDP + 70Gy	3	1	0
	CRT S-1 + 70Gy	2	0	0
計		88	4	10

RT: 通常照射 HFRT: 多分割照射 CRT: 化学放射線療法

表 2 制御不能例に対する救済手術の術式

T 分類	LMS	FLPV	TL
T1a	1	3	0
T1b	2	1	2
T2	3 (2)	0	2 +
計	6 (2)	4	4 +

LMS: 喉頭鏡下切除 FLPV: 垂直部分切除 TL: 喉頭全摘
( ): 再々発 : 再々発手術

表 3 声門癌の局所制御率, 喉頭温存率, 無病生存率

T 分類	症例数	局所制御率	喉頭温存率	無病生存率
T1a	41	90%	100%	100%
T1b	20	75%	90%	100%
T2	27	81%	85%	96%
計	88	84%	93%	99%

全摘術を行った (表 2). 残存および局所再発症例 14 例のうち喉頭温存できた症例は 8 例であり, 制御不能例の喉頭温存率は 57% であった.

また, T2 症例のうち 1 例に頸部再発が認められた. これは照射野外のリンパ節再発であり, 頸部郭清術を施行後に化学放射線療法を施行し頸部再発は認めていないが, 肺転移が出現し現在外来化学療法を施行している.

全症例における放射線治療または化学放射線療法による局所制御率は T1a, T1b, T2 でそれぞれ 90%, 75%, 81% であり, 喉頭温存率はそれぞれ 100%, 90%, 85%, 無病生存率はそれぞれ 100%, 100%, 96% であった (表 3).

照射による制御がやや不良であった T1b 症例について, 放射線治療前の腫瘍進展範囲と照射による制御率を検討した. 前連合に病変が限局する例 (声帯膜様部前方 1/2 にとどまる例) を前連合型, 前連合から片側声帯膜様部前方 1/2 を超える例を片側型, 両側声帯膜様部前方 1/2 を超える例を両側型と定義した (図 2). T1b 全症例 20 例のうち前連合型, 片側型, 両側型はそれぞれ 4 例, 10 例, 6 例であり, 制御不能例はそれぞれ 1 例 (25%), 1 例 (10%), 3 例 (50%) という結果であった. 両側声帯に広範に病変が存在する両側型で照射による制御が不良である傾向が認められた.

また, 喉頭全摘術を施行した 6 例について, 喉頭温存が不可能であった原因を探るために, 年齢, 初診時の腫瘍進展範囲および術後病理標本での腫瘍存在部位および組織学

図 1 制御不能例の再発時期

図 2 T1b 症例の腫瘍進展範囲分類

A: 前連合型 B: 片側型 C: 両側型

的 T 分類を検討した (表 4)．T1b 症例 2 例の腫瘍進展範囲は、前述した分類による前連合型、両側型がそれぞれ 1 例ずつであり、術後の病理標本では 2 例とも声門下への進展が認められ、pT2であった．いずれも再発時に部分切除や亜全摘などの喉頭温存手術も考慮したが、79歳、81歳と高齢であり断念した症例であった．T1b 前連合型再発例の連続切片標本を示した (図 3)．肉眼所見では前連合から声門下への進展が認められ、組織所見では表層部は高分化扁平上皮癌の像であったが、深部には低分化癌の像が認められた．T2症例で喉頭全摘術を施行した 4 例の腫瘍進展範囲は声帯後方および披裂または声門下への浸潤例 2 例、前連合から仮声帯への浸潤例、声門下への浸潤例がそれぞれ 1 例ずつで、術後の病理標本では pT2, pT3, pT4a がそれぞれ 1 例、1 例、2 例であった．再発時に両側声帯後方および披裂に浸潤がなく進展範囲からは喉頭温存手術も可能であった症例は 2 例存在したが、77歳および83歳といずれも高齢で喉頭全摘術を余儀なくされた．

表 4 喉頭全摘症例の背景、腫瘍進展範囲、組織学的 T 分類

	年齢	性	腫瘍の進展範囲	再発治療	術後病理
T1b	81	F	前連合中心	TL	pT2
	79	M	両声帯広範囲	TL	pT2
T2	51	M	声帯後方、披裂	TL	pT2
	77	M	前連合、仮声帯	TL	pT4a
	83	M	両声帯、声門下	LMS TL	pT3
	72	M	声門下、声帯後方	LMS TL	pT4a

LMS：喉頭鏡下切除術 TL：喉頭全摘

考 察

声門癌の予後不良因子として、組織学的には低分化のもの、臨床的所見としては腫瘍長の長いもの、前連合への浸潤、声門下または喉頭室への浸潤、声帯の運動制限を認めるもの、Arytenoglottic type などがあげられている³⁻⁵⁾．そこで、当科では早期声門癌に対する治療方針として T1 でも深部浸潤の疑われる症例や声帯可動制限のない T2 症例に対しては多分割照射、声帯可動制限のある T2 症例に対しては喉頭温存手術も考慮した上で、化学放射線療法を行うことにしている^{1, 2)}．今回の早期声門癌の放射線を主体とした治療による局所制御率は T1a, T1b, T2 がそれぞれ 90%, 75%, 81% で、他施設の報告とほぼ同様の結果であったが、T1b 症例での局所制御はやや不良であった．治療別の検討では、照射量および照射方法による局所制御率に明らかな差異は認められなかった．これは、前述した治療方針により標準的放射線治療では制御が難しいと予測される症例に対しては、外科的切除も考慮した上で、多分割照射や化学放射線療法といったより intensive な放射線治療を行ったためであると考えられた．また、多分割照射や化学放射線療法による重篤な合併症は認められず、治療を休止または中止した症例はなかった．

T1b 症例について腫瘍の進展範囲と局所制御率との関係を検討した結果、両側声帯膜様部前方 1/2 を超える両側型で制御率が不良であることが明らかになった．Reddy らは腫瘍の進展範囲により T1 声門癌症例 208 例を 4 群に分類し、進展範囲の大きなものでは再発までの期間が短く、再発率が高いと報告しており、多変量解析では腫瘍の大きさが唯一の照射による制御率、無病生存率に影響を与える

図 3 T1b 再発症例の摘出標本と連続切片
左：後方からの喉頭内腔所見（前連合および左声門下への進展）
での切片標本で腫瘍の範囲を黒点で示す

因子であったと述べている⁶⁾。また、Raitiola らは腫瘍の進展範囲が最も照射制御率に影響する因子であると報告しており⁷⁾、我々の結果と一致する。現在我々の施設では、深部浸潤の疑われる Bulky な T1 症例に対しては、多分割照射を行っているが、今後両側声帯に広範に病変が存在する症例では、化学放射線治療などのより intensive な治療を検討する必要があると思われる。

放射線治療後の残存、再発に対する治療は外科的切除が第 1 選択となるが、喉頭温存の立場から LMS、喉頭部分切除および亜全摘が積極的に行われている⁸⁻¹⁰⁾。LMS は残存例 3 例、再発例 3 例に対して行われたが、声門下進展のある T2 再発症例の 2 例では再々発をきたし、喉頭全摘術を余儀なくされた。いずれの症例も再発時に喉頭温存を希望され、喉頭部分切除を考慮したが声門下および一側声帯後方への進展があり、75 歳以上の高齢者であったことから LMS を選択した。再々発時に行った喉頭全摘後の摘出標本では、組織学的には pT3 および pT4a であり、傍声門間隙および甲状軟骨への浸潤が認められた。田部らは、rT1 症例に対し LMS を行い、5 例 (63%) で喉頭温存治療が得られたとして、rT1 症例が LMS の適応になりうると報告している¹¹⁾。しかし、制御不能例の LMS の成績は喉頭部分切除術に比較して不良であるという報告もある¹²⁾。今回の我々の結果から、T2 症例で LMS を行った 3 例中 2 例で局所制御が困難であったことから、T2 再発症例に対する LMS の適応は慎重にすべきであり、T1 症例の残存または再発症例で病変が声帯に局限しているものが LMS の良い適応であると考えられた。

喉頭部分切除術は初回治療時にも考慮されるが、当科では基本的に放射線治療後再発症例に対する治療と位置づけている。喉頭部分切除術は残存例 1 例 (T1a)、再発例 3 例 (T1a: 2 例, T1b: 1 例) で行われ、すべて垂直部分切除術であり、全例で局所制御が得られている。以上より、制御不能例 14 例のうち喉頭を温存できた症例は 8 例であり、喉頭温存率は 57% であった。遠間らは制御不能例 32 例のうち 19 例に対して喉頭部分切除を行い、16 例 (84.2%) の局所制御を得て、制御不能例の喉頭温存率は 50.4% と報告している¹³⁾。当科での成績は、観察期間は短いもののこれに劣らない良好な成績であったが、照射による制御不能であった T2 症例における喉頭温存 (率) は 5 例中 1 例 (20%) で、4 例では喉頭温存が困難であった。喉頭全摘術を余儀なくされた症例について検討した結果、再発時に破裂深部への浸潤が認められるもしくは 75 歳以上の高齢者で術後に誤嚥性肺炎の危険性が高いという理由で喉頭部分切除や亜全摘の適応とならない症例で、喉頭摘出後の組織学的局所浸潤も 3 例で T3 以上と放射線治療前より進行した状態であった。最近、我々は 80 歳以上の患者に対して垂直部分切除術を行い良好な局所制御と嚥下機能を保つことができている症例を経験している。今後も高齢者であっても全身状態が良好な症例には部分切除術もできるかぎり行っていきたいと考えている。また、傍声門間隙に進展している例に

対しては SCPL (Supracricoid partial laryngectomy)¹⁴⁾ なども行っていく必要があるが、両側披裂部への進展が認められる例や後連合に浸潤している症例に対しては適応が難しく、今後の検討課題と考えられる。

制御不能例の喉頭温存率を上げるためには、当然のことながら再発癌を早期に発見することが必要である。当科では、放射線治療後の経過観察を治療後 1 年間は 1 ヶ月に 1 度、2 年目までは 2 ヶ月に 1 度、2 年目以降は 3 ヶ月に 1 度の頻度で、少なくとも治療後 5 年間まで行っている。今回の検討では T1b 症例のうち広範囲に病変が存在した両側型で再発率が高く、再発は治療後 2 年目以降にも多く認められたことから、このような症例ではより厳重な経過観察が必要と思われる。また、T2 症例では粘膜下深部に残存し、再発が判明したときには肉眼的所見以上に進行している場合があるため、定期的な画像検査が必要であると考えられた。再発例の 2 例では、外来診察時に局所麻酔下の生検を行ったが、再発の診断が得られず、PET-CT 検査により再発を強く疑い全身麻酔下の切除生検を行ったところ確定診断がなされた。今後も、再発の早期発見に努め、救済手術による喉頭温存を図っていきたいと考えている。

ま と め

1. 過去 6 年間に放射線治療を主体として行った早期声門癌 88 例のうち、放射線治療による局所制御不能例は 14 例 (16%) で、残存例 4 例、局所再発例 10 例であった。
2. 局所再発例のうち 80% が 2 年以内に再発が認められた。T1b 症例では治療後 1 年目以降に多くみられる傾向にあった。
3. 声門癌 T1b 症例のうち両側声帯に広範に進展した症例では照射単独での制御が難しい傾向にあった。
4. 観察期間は短いものの早期声門癌制御不能例における喉頭温存率は 57% と比較的良好な喉頭温存率が得られたが、T2 症例での喉頭温存率は 20% であり、今後の検討課題と考えられた。
5. 喉頭全摘を余儀なくされた症例は 6 例 (43%) であり、いずれも再発時に T2 以上であり、腫瘍の後方深部への進展または 75 歳以上の高齢者であったため喉頭温存手術が難しかった。

本論文の要旨は第 20 回日本喉頭科学会学術講演会 (平成 20 年 3 月 佐賀) にて口演した。

文 献

- 1) 丹生健一, 大月直樹, 齋藤 幹ほか: 喉頭癌・下咽頭癌の治療 - 頭頸部外科の立場から - . 頭頸部癌 32: 328 ~ 331, 2006.
- 2) 中川貴博, 齋藤 幹, 大月直樹ほか: 当科における早期声門癌に対する治療方針と成績. 喉頭 20: 20 ~ 23, 2008.
- 3) Viani L, Stell PM, Dalby JE: Recurrence after

- radiotherapy for glottic carcinoma. *Cancer* 67 : 657 ~ 660, 1991.
- 4) 川端一嘉：早期症例に対する照射失敗例の検討．耳鼻 42 : 519 ~ 524, 1996.
  - 5) Harwood AR, Hawkins NV, Keane T et al : Radiotherapy of early glottic cancer. *Laryngoscope* 90 : 465 ~ 470, 1980.
  - 6) Reddy SP, Mohideen N, Marra S et al : Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. *Radiother Oncol* 47 : 161 ~ 166, 1997.
  - 7) Raitiola H, Wigren T, Pukander J : Radiotherapy outcome and prognostic factors in early glottic carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 27 : 153 ~ 159, 2000.
  - 8) Nibu K, Kamata S, Kawabata K et al : Partial laryngectomy in the treatment of radiation-failure of early glottic carcinoma. *Head Neck* 19 : 116 ~ 120, 1997.
  - 9) Yiotakis J, Stavroulaki P, Nikolopoulos T et al : Partial laryngectomy after irradiation failure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128 : 200 ~ 209,

2003.

- 10) Motamed M, Laccourreye O, Bradley PJ : Salvage conservation laryngeal surgery after irradiation failure for early laryngeal cancer. *Laryngoscope* 116 : 451 ~ 455, 2006.
- 11) 田部哲也，中之坊学，甲能直幸ほか：早期喉頭癌治療におけるレーザー治療法．喉頭 11 : 53 ~ 57, 1999.
- 12) 森 一功，梅野博仁，千々和圭一ほか：T1, T2喉頭癌の機能保存治療．喉頭 11 : 47 ~ 52, 1999.
- 13) 遠間真希子，松崎真樹，中尾一成：早期声門喉頭癌における喉頭部分切除の治療成績．頭頸部腫瘍 26 : 74 ~ 78, 2000.
- 14) Laccourreye O, Weinstein G, Naudo P et al : Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy. *Laryngoscope* 106 : 495 ~ 498, 1996.

別刷請求先 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7 - 5 - 2

神戸大学医学部附属病院耳鼻咽喉・

頭頸部外科 大月直樹