喉頭扁平上癌に対する化学放射線療法 (全身化学療法)

田 口 享 秀

Concurrent Chemoradiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Larynx

Takahide Taguchi

We reviewed our experiences with concurrent chemoradiotherapy (CCRT) treatment for patients with resectable squamous cell carcinoma (SCC) of the larynx and considered the indication of CCRT for this malady. With early stage patients, the survival and the larynx preservation rates of stage I laryngeal SCC patients treated by radiotherapy alone were sufficient. CCRT for stage II laryngeal SCC patients was efficacious in improving the larynx preservation rate. With advanced stage patients, the treatment method including indication of CCRT may be determined by the contents of the chemotherapy and the TN staging of the laryngeal SCC. In our evaluation reports for the laryngeal functions in patients with laryngeal SCC treated with CCRT, it was concluded that laryngeal functions could be preserved in most cases after CCRT, though some hoarseness ensued after treatment and the tracheostoma could not be closed with some patients.

Key words : laryngeal cancer, squamous cell carcinoma, chemotherapy, radiotherapy, organ-function preservation

はじめに

喉頭扁平上皮癌 (以下, 喉頭癌) に対する根治治療としては, I~II期に対しては放射線治療あるいは手術, III~IV期に対しては手術か放射線治療あるいはこれらの組み合わせが一般的に行われてきた。進行癌症例に対しては, 放射線治療単独では根治性が低く, また喉頭全摘出術が適用された場合は発声機能が損なわれ, 永久気管孔という問題が生じる。早期癌症例や一部の進行癌症例に対して喉頭部分切除術や喉頭亜全摘出術を行う場合は可能な限り機能温存も図られるが, 腫瘍の部位・大きさや患者の状態等により手術適応, 機能温存は制限される。そこで, 喉頭癌の臓器温存治療として放射線治療と化学療法の組み合わせによる治療形態が試みられるようになり, ある程度の成果・エビデンスが認められてきた^{1~4)}。

当科では, 1998年より喉頭癌に対する臓器・機能温存治療として, 化学放射線療法 (化学療法同時併用放射線治療, concurrent chemoradiotherapy: CCRT) を施行してきた^{5, 6)}。CCRTにおける治療後の喉頭機能温存の程度も検討し, 喉頭癌の臓器・機能温存治療としてのCCRTの適応, そしてその限界に関して, 文献的考察も加えて現時点での見解を提示する。

対象と方法

対象は, 1998年2月から2009年3月の期間に, 横浜市立大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科および横浜市立大

学附属市民総合医療センター耳鼻咽喉科において切除可能な喉頭扁平上皮癌III・IV期の診断でCCRTを施行した102例に関してカルテ記録からretrospectiveな検討を行った。性別は男性98例, 女性4例, 治療時年齢は48歳から89歳 (平均65歳), 病期はIII期44例, IV期58例, 亜部位別では声門上型63例, 声門型31例, 声門下型8例であった。TN分類別ではT3-4が102例中90例 (88.2%) と局所進行例が多くを占めており, N2-3は102例中43例 (42.2%) であった。

化学療法としては, 基本的に75歳以下で腎機能低下 (24時間クレアチニークリアランスが65 ml/min未満), 活動性の胃潰瘍, 脳梗塞の既往, 治療を要する心疾患 (不整脈, 虚血性心疾患) といった内科的合併症のない症例ではPFML (modified PF) 療法: cisplatin (CDDP) (60 mg/m², 4日目), 5-fluorouracil (5-FU) (600 mg/m²/day, 120時間持続), methotrexate (MTX) (30 mg/m², 1日目), leucovorin (LV) (20 mg/m²/day, 5日間) の4剤併用, またはTPF療法: docetaxel (50 mg/m², 1日目), CDDP (60 mg/m², 4日目), 5-FU (600 mg/m²/day, 120時間持続) の3剤併用を原則として4週間毎に2コース行った。76歳以上または上記内科的合併症を有する症例ではCBDCA-UFT療法: carboplatin (CBDCA) (AUC 1.25/week, 放射線治療中6~8回) とUFT (tegafurとして300 mg/day, 連日) の併用, またはS-1療法: S-1 (65 mg/m²/day, 2週間投与1週間休薬) を2~3コース行った。放射線治療としては, 週5日, 1日1回1.8~2.0 Grayで

total 65～70 Gray を目標とした。40 Gray の時点を目安に中間評価を行い、partial response (PR) に満たない non-responder では手術を検討した。Responder では CCRT を継続し、治療終了後 4～8 週の時点で画像、生検および穿刺吸引細胞診で評価を行い、病理学的に残存が認められた症例では手術を施行した。

生存率および喉頭温存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。喉頭温存率は、喉頭を温存しての疾患特異的生存率 (喉頭温存生存率) として検討した。予後因子の項目としては、年齢 (75 歳以下, 76 歳以上), T 分類 (T2, T3, T4a), N 分類 (N0, N1, N2b, N2c, N3), 病期 (Ⅲ期, Ⅳ期), 分化度 (高分化型, 中分化型, 低分化型), 亜部位 (声門上型, 声門型, 声門下型), 同時性重複癌の有無, 化学療法の内容 (高用量レジメン: PFML 療法または TPF 療法, 少量分割レジメン: CBDCA-UFT 療法または S-1 療法) に関して検討を行った。予後因子の統計学的解析方法としては、単変量解析として log-rank test, 多変量解析として Cox's proportional hazards model (Cox 回帰分析の変数減少法による変数選択) を用いた。疾患特異的生存率および喉頭温存生存率における有意差検定は Wilcoxon 検定を使用した。また、早期癌 (Ⅰ～Ⅱ期) に対する CCRT の適応および CCRT 後に温存された喉頭機能の評価に関しては、当科からの報告を引用し、文献的考察を加えた。

結 果

まずは予後因子の抽出を行った。粗生存率と疾患特異的生存率に関する予後因子の検討では、年齢, N 分類, 病期, 同時性重複癌, 化学療法が単変量解析で有意な因子であった。これらの因子に関する多変量解析の結果, 疾患特異的生存率においては年齢, N 分類および化学療法が有意に関連していた。また、喉頭温存生存率に関する予後因子の検討では、年齢, T 分類, N 分類, 病期, 同時性重複癌, 化学療法と多くの因子において単変量解析で有意であった。喉頭温存生存率において、これらの因子に関する多変量解析では、T 分類, N 分類および化学療法が有意に関連していた。

この予後因子の検討結果を踏まえ、今後の CCRT の適応および治療選択を検討する目的で、化学療法の内容別 (高用量レジメンまたは少量分割レジメン) に分けて、多変量解析で有意に関連していた因子について疾患特異的生存率と喉頭温存生存率の検討を行った。

高用量レジメン (PFML 療法または TPF 療法: n=59) における年齢別の 5 年疾患特異的生存率は、75 歳以下 85.3%, 76 歳以上 50.0% であった (図 1)。少量分割レジメン (CBDCA-UFT 療法または S-1 療法: n=43) における年齢別の 5 年疾患特異的生存率は、75 歳以下 55.4%, 76 歳以上 33.3% であった (図 2)。高用量レジメンにおける N 分類別の 5 年疾患特異的生存率は、N0 で 92.0%, N1 で 100%, N2b 55.6%, N2c 88.2%, N3 では 0% であった (図 3)。N0 と N2b の間で統計学的有意差を認めた (p=0.014)。

図 1 高用量レジメン (PFML 療法または TPF 療法) における年齢別の疾患特異的生存率 (n=59)
5 年疾患特異的生存率は 75 歳以下 85.3%, 76 歳以上 50.0% であった。

図 2 少量分割レジメン (CBDCA-UFT 療法または S-1 療法) における年齢別の疾患特異的生存率 (n=43)
5 年疾患特異的生存率は 75 歳以下 55.4%, 76 歳以上 33.3% であった。

図 3 高用量レジメン (PFML 療法または TPF 療法) における N 分類別の疾患特異的生存率 (n=59)
5 年疾患特異的生存率は N0 で 92.0%, N1 で 100%, N2b 55.6%, N2c 88.2%, N3 では 0% であった。N0 と N2b の間で統計学的有意差を認めた (p=0.014)。

($p=0.014$)。少量分割レジメンにおけるN分類別の5年疾患特異的生存率は、N0で66.0%，N1で53.3%，3年疾患特異的生存率はN2b 0%，N2c 41.7%，N3では0%であった(図4)。高用量レジメンにおけるT分類別の5年喉頭温生存率はT2で100%，T3で63.8%，T4a 51.8%であった(図5)。T2とT4aの間で統計学的有意差を認めた($p=0.028$)。少量分割レジメンにおけるT分類別の喉頭温生存率の検討では、T2は3年喉頭温生存率までであり25.0%，5年喉頭温生存率はT3で45.0%，T4aでは30.3%であった(図6)。高用量レジメンにおけるN分類別の5年喉頭温生存率はN0で64.1%，N1で100%，N2b 55.6%，N2c 64.7%，N3では0%であった(図7)。N1とN3の間で統計学的有意差を認めた($p=0.025$)。少量分割レジメンにおける5年喉頭温生存率はN0で55.3%，N1で53.3%，3年喉頭温生存率はN2b、N2c、N3ともに0%であった(図8)。N0と

図4 少量分割レジメン(CBDCA-UFT療法またはS-1療法)におけるN分類別の疾患特異的生存率(n=43)

5年疾患特異的生存率はN0で66.0%，N1で53.3%，3年疾患特異的生存率はN2b 0%，N2c 41.7%，N3では0%であった。

図5 高用量レジメン(PFML療法またはTPF療法)におけるT分類別の喉頭温生存率(n=59)
5年喉頭温生存率はT2で100%，T3で63.8%，T4a 51.8%であった。T2とT4aの間で統計学的有意差を認めた($p=0.028$)。

図6 少量分割レジメン(CBDCA-UFT療法またはS-1療法)におけるT分類別の喉頭温生存率(n=43)
T2は3年喉頭温生存率までであり25.0%，5年喉頭温生存率はT3で45.0%，T4aでは30.3%であった。

図7 高用量レジメン(PFML療法またはTPF療法)におけるN分類別の喉頭温生存率(n=59)

5年喉頭温生存率はN0で64.1%，N1で100%，N2b 55.6%，N2c 64.7%，N3では0%であった。N1とN3の間で統計学的有意差を認めた($p=0.025$)。

図8 少量分割レジメン(CBDCA-UFT療法またはS-1療法)におけるN分類別の喉頭温生存率(n=43)
5年喉頭温生存率はN0で55.3%，N1で53.3%，3年喉頭温生存率はN2b、N2c、N3ともに0%であった。N0とN2bの間($p=0.006$)、N0とN2cの間($p=0.0005$)、N1とN2bの間($p=0.007$)、N1とN2cの間($p=0.005$)で統計学的有意差を認めた。

表 1 化学療法別での疾患特異的生存率, 喉頭温存生存率 (%)

	高用量レジメン	少量分割レジメン
5年疾患特異的生存率		
75歳以下	85.3	55.4
76歳以上	50.0	33.3
N0	92.0	66.0
N1	100	53.3
N2b	55.6	0.0 *
N2c	88.2	41.7 *
N3	0.0	0.0 *
5年喉頭温存生存率		
T2	100	25.0 *
T3	63.8	45.0
T4a	51.8	30.3
N0	64.1	55.3
N1	100	53.3
N2b	55.6	0.0 *
N2c	64.7	0.0 *
N3	0.0	0.0 *

※3年疾患特異的生存率または喉頭温存生存率

N2bの間 ($p=0.006$), N0とN2cの間 ($p=0.0005$), N1とN2bの間 ($p=0.007$), N1とN2cの間 ($p=0.005$) で統計学的有意差を認めた. 以上の結果を表1にまとめた.

考 察

1. 喉頭癌 stage I ~ II に化学放射線療法は必要か

喉頭癌 I, II 期に対する放射線治療単独での治療成績に関して, 5年疾患特異的生存率は声門型の I 期で 94~98%, 声門型 II 期では 92~95% であり, 声門上型の I 期で 86%, 声門上型 II 期では 79% と報告されている^{7~10)}. また放射線治療単独での 5 年局所制御率に関しては, 声門型 I 期 81~91%, 声門型 II 期 67~82%, 声門上型 I 期 77%, 声門上型 II 期 62% と報告されている^{8~12)}. これらの報告から喉頭癌 I 期においては放射線治療単独で良好な生存率および喉頭温存率 (局所制御率) が得られていると思われる. しかし, II 期においては生存率に関しては良好であるが, 喉頭温存率 (局所制御率) に関しては十分とはいえないと考えられる. 喉頭癌 I ~ II 期に対する治療成績に関する当科からの報告では, 放射線治療単独群と CCRT 群との比較で I ~ II 期の疾患特異的生存率および I 期の喉頭温存生存率には有意差を生じなかったが, II 期における喉頭温存生存率に関しては CCRT 群で有意に良好な結果が得られており, 喉頭癌 II 期 (T2N0M0) に関しては臓器 (喉頭) 温存を目的とした CCRT が望ましいことが示唆され

た¹³⁾. 一方で International Union Against Cancer (UICC) の TNM 分類第 5 版 (1997 年) では T2N0 に分類される声門癌症例に対して放射線治療単独または CCRT を施行した結果の検討から, 第 6 版 (2002 年) では T3 に分類される声門周囲腔 (paraglottic space) に浸潤または甲状軟骨のわずかなびらん (内側表層など) を伴う声門癌において CCRT は放射線治療単独に比べて局所制御率および喉頭温存率を有意に改善させたとの報告がある¹⁴⁾.

2. 喉頭癌 stage III ~ IV における化学放射線療法の良い適応は

今回の化学療法および年齢別での疾患特異的生存率の検討では, 高用量および少量分割レジメン両方とも, 有意ではないが 76 歳以上の高齢者で生存率が低下する傾向を認めた. 化学療法および N 分類別での疾患特異的生存率の検討では, 高用量レジメンでも N2b 症例の生存率は十分といえず, N3 症例での生存率は不良であり, 少量分割レジメンでは N2b, N2c, N3 症例での生存率が不良であった. また, 化学療法および T 分類別での喉頭温存生存率の検討では, 高用量レジメンでは T4a 症例でも 50% 以上の 5 年喉頭温存生存率が期待できる一方, 少量分割レジメンでの 3 ~ 5 年喉頭温存率は 50% 未満であった. 化学療法および N 分類別での喉頭温存率の検討では, 高用量レジメンでの N3 症例, 少量分割レジメンでの N2b, N2c, N3 症例に

図9 切除可能な喉頭扁平上皮癌Ⅲ～Ⅳ期における化学放射線療法の適応

において2年以上の喉頭を温存しての生存例を認めなかった。

以上の結果を踏まえて、現時点での当科における切除可能な喉頭癌Ⅲ・Ⅳ期に対するCCRTの適応に関する検討を図9に示した。高用量レジメンが可能な症例においては、T2-3 N0-2c症例が喉頭温存治療としてCCRTの良い適応と考えられた。またT4a症例であっても高用量レジメンが可能であれば、喉頭温存の希望が強い場合にはCCRTを検討するが、喉頭温存率は50%程度と考えられた。但し、高用量レジメンが可能であってもN3症例では生存率が不良であり、N2b症例では生存率、喉頭温存率ともに十分とはいえない結果であった。これらの症例における予後の悪さには転移リンパ節の腫瘍体積が関与していることが考えられ、N3症例およびN2b症例の一部では手術を組み合わせた治療方法を検討する必要があると思われる。一方、高齢(76歳以上)や内科的合併症で高用量での化学療法が行えない症例では、生存率の観点からは手術が第一選択と考えられた。そのうち生存率、喉頭温存率が比較的に良いN0-1症例に関しては少量分割レジメンでのCCRTを検討するが、喉頭温存率は50%未満であること、高リスク群では術後の放射線治療またはCCRT^{15, 16)}が不十分またはできなくなることを十分説明する必要があると考えられた。N2b-3症例に関しては、生存率が不良で、長期での喉頭温存生存は不可能であり、少量分割レジメンでのCCRTは不適と考えた。今回の検討にN2a症例は含まれておらず、今後の検討が必要である。

3. 「臓器・喉頭」温存は「機能」温存となっているか

当科において切除可能な喉頭癌Ⅱ～Ⅳ期で一次治療としてCCRTを施行し2年以上経過した13例(Ⅱ期4例、Ⅲ・

Ⅳ期9例)を対象として、温存された喉頭の機能評価を行った報告¹⁷⁾においては、GRBAS尺度が2以上の症例は70%と大多数の症例で種々の程度の嚥声が認められるが、最長発声持続時間は平均値で15秒以上(最低でも7秒以上)、嚥下機能評価基準の栄養摂取方法¹⁸⁾での評価では4点1例、5点12例と全例で経口摂取が可能であり、気管切開孔の有無に関しては13例中2例(15.4%)で気管切開孔が閉鎖できなかった。以上より、CCRT後はある程度の嚥声があり、気管切開を行った場合に閉鎖できない可能性への配慮が必要であるが、ほとんどの症例において喉頭機能は温存が可能であると考えられた。

ま と め

Stage Iでは放射線治療単独で生存率、喉頭温存率ともに良好と考えられた。

Stage IIでは放射線治療単独で生存率は良好であるが、喉頭温存率は十分とは言えず、喉頭温存率向上の目的でCCRTが検討されると思われた。但し、UICC:TNM分類第6版において、声門上型および声門型のT3に声門周囲腔への浸潤または甲状軟骨のわずかなびらんの有無が取り入れられたため、現在のstage IIに対するCCRTの臨床試験を行っている。

Stage III, IVに関しては、今回の検討からは化学療法の内容と病期(TN分類)により治療選択が検討できる可能性が示唆された。

CCRT後はある程度の嚥声が残存すること、気管切開を行った場合に閉鎖できない可能性があることへの配慮・説明が必要であるが、多くの症例である程度(日常生活、普通業務復帰に向けて)の喉頭機能温存は期待できると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer : The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 324 : 1685-1690, 1991.
- 2) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al : Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349 : 2091-2098, 2003.
- 3) Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al : Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101 : 498-506, 2009.
- 4) Posner MR, Norris CM, Wirth LJ et al : Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324 : survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol* 20 : 921-927, 2009.
- 5) Taguchi T, Tsukuda M, Mikami Y et al : Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, methotrexate, and leucovorin in patients with advanced resectable squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Acta Otolaryngol* 126 : 408-413, 2006.
- 6) Taguchi T, Tsukuda M, Mikami Y et al : Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with concurrent chemoradiotherapy. *Auris Nasus Larynx* 36 : 199-204, 2009.
- 7) Howell-Burke D, Peters LJ, Goepfert H et al : T2 glottic cancer. Recurrence, salvage, and survival after definitive radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116 : 830-835, 1990.
- 8) Inoue T, Inoue T, Ikeda H et al : Prognostic factor of telecobalt therapy for early glottic carcinoma. *Cancer* 70 : 2797-2801, 1992.
- 9) Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG et al : T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 19 : 4029-4036, 2001.
- 10) Inoue T, Matayoshi Y, Inoue T et al : Prognostic factors in telecobalt therapy for early supraglottic carcinoma. *Cancer* 72 : 57-61, 1993.
- 11) Le QT, Fu KK, Kroll S et al : Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 : 115-126, 1997.
- 12) Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG et al : T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy : the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41 : 347-353, 1998.
- 13) Nishimura G, Tsukuda M, Taguchi T et al : Efficacy of concurrent chemoradiotherapy for T1 and T2 laryngeal squamous cell carcinoma regarding organ preservation. *Anticancer Res* 29 : 661-666, 2009.
- 14) Murakami R, Nishimura R, Baba Y et al : Concurrent chemoradiation therapy with low-dose CDDP and UFT for glottic carcinomas: evaluation using the sixth edition of the UICC TNM staging system. *Acta Oncol* 45 : 162-167, 2006.
- 15) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al : Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350 : 1937-1944, 2004.
- 16) Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al : Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 : 1945-1952, 2004.
- 17) 田口享秀, 佃 守, 長尾淳一ほか : 喉頭・下咽頭扁平上皮癌に対する化学療法同時併用放射線治療により温存された喉頭機能の評価. *日気食会報* 61 : 483-492, 2010.
- 18) 藤本保志, 松浦秀博, 川端一嘉ほか : 口腔・中咽頭がん術後嚥下機能の評価 嚥下機能評価基準 (Swallowing Ability Scale) の妥当性について. *日耳鼻* 100 : 1401-1407, 1997.

別刷請求先 〒 236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9
横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科
田口享秀