化学放射線療法 (動注化学療法)

脇坂 尚宏・吉崎 智一

Reduced-RADPLAT for Resectable Advanced Laryngeal Cancer (Kanazawa Regimen)

Naohiro Wakisaka and Tomokazu Yoshizaki

Objectives: In resectable advanced laryngeal cancer, the locoregional control rate achieved with reduced intra-arterial cisplatin and concurrent radiotherapy (Kanazawa regimen) was comparable to that of the concurrent chemoradiotherapy arm of the Radiation Therapy Oncology Group study 91-11 with reduced toxicities. However, distant metastases were more frequent. This study retrospectively evaluated the efficacy and feasibility of adjuvant chemotherapy with TS-1[®], an oral fluoropyrimidine, on distant metastases following the Kanazawa regimen.

Methods: Sixty-one patients treated with the Kanazawa regimen, who had achieved a complete response at the primary site, were analyzed. Following the Kanazawa regimen, twenty-four patients were administered TS-1[®] for 2 weeks, followed by 1-week rest, and the cycle was repeated for 6 months {TS-1(+) group}. Thirty-seven patients were not administered TS-1[®] {TS-1(-) group}.

Results: There were significant differences in distant metastases-free survival ($p=0.015$) and disease-free survival ($p=0.046$) in favor of the TS-1(+) group. Nineteen patients (79.2%) in the TS-1(+) group received TS-1[®] according to the planned schedule and dose. Grade 3 toxicities were observed in two patients (8.3%), but there was no grade 4 event.

Conclusions: In resectable advanced laryngeal cancer, TS-1[®] adjuvant chemotherapy is an effective and feasible treatment option to control distant metastases following the Kanazawa regimen.

Key words : advanced laryngeal cancer, reduced-RAOPLAT, distant metastases, TS-1, adjuvant chemotherapy

はじめに

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の臨床試験 91-11 では、喉頭全摘術が適応の進行喉頭癌患者を、導入化学療法後に部分寛解以上の患者では照射、部分寛解未満では喉頭全摘術後に術後照射を施行する (IC-RT) 群、化学放射線療法同時併用療法 (CCRT) 群、照射単独療法 (RT alone) 群に分けて検討した結果、喉頭温存率は CCRT 群で最も高く (2 年で 88%)、一方で粗生存率は 3 群間で有意差がない事を示した¹⁾。この結果を受けて、米国臨床腫瘍学会の喉頭温存のためのガイドラインでは、T3 以上では CCRT を推奨している^{1,2)}。著者らは、切除可能進行喉頭癌に対する金沢方式の動注化学放射線療法 (以下、金沢方式) の治療成績を報告した³⁾。金沢方式は 66Gy の照射と併行して 1 回あたり 100 mg/body のシスプラチンの動注化学療法を 2~3 回施行するものである³⁾。局所制御率と無病生存率はそれぞれ 3 年で 80.5%、53.7% であった³⁾。現在の世界標準である RTOG 91-11 の CCRT 群の 2 年間の局所制御率は 80%、2 年および 5 年の無病生存率はそれぞれ 61%、36% であった¹⁾。患者背景で

は T4 の割合は金沢方式で 26.8% であったのに対し³⁾、RTOG 91-11 の CCRT 群では 10% 未満であった¹⁾。治療毒性では、金沢方式で Grade 3 以上の血液学的毒性および粘膜炎がそれぞれ 4.9%、7.3% であったのに対して³⁾、RTOG 91-11 ではそれぞれ 47%、43% であった¹⁾。以上から、T 病期では金沢方式の方が進行していたものの局所制御率と無病生存率は RTOG 91-11 とほぼ同等で、治療毒性に関しては金沢方式の方が明らかに軽度であった^{1,3)}。しかし、遠隔転移は金沢方式が 5 年で 35%、RTOG 91-11 が 12% と明らかに金沢方式で明らかに頻度が高く、遠隔転移の予防が金沢方式の今後の課題と思われた^{1,3)}。

シスプラチンをベースとした補助化学療法が遠隔転移を抑制するという報告はあるが^{4~6)}、経口抗がん剤を用いた外来補助化学療法が可能であれば患者の QOL 向上が期待できる。我々は頭頸部癌根治切除術後の患者について、経口 5-FU 製剤である UFT[®] を 300 mg/日 で投与した群では投与しなかった群と比べて有意に遠隔転移が抑制されることを示した⁷⁾。今回、著者らは喉頭全摘術が適応となる進行喉頭癌症例について、金沢方式後の補助化学療法として次世代の経口 5-FU 製剤 (TS-1[®]) の有効性について検討した。

対象と方法

動注化学放射線療法

全員が金沢方式で治療され、American Joint Committee on Cancerの病期分類に基づくT3あるいはT4で遠隔転移を伴わない患者で、喉頭全摘術が適応となる症例を対象とした。金沢方式の概略を図1に示す。1日1回2 Gyの根治照射66 Gyを施行した。動注化学療法はCTが施行可能な血管造影室で行い、Seldinger法でカテーテルを栄養血管に留置してシスプラチン100 mg/bodyを動注した。手技は2週間に1回の頻度で行った。さらに3センチ以上の転移リンパ節がある場合にはそのリンパ節を標的として、50 mg/bodyの追加動注を行った。動注2回と40 Gyの照射が終了した時点でファイバースコープおよびCTにて反応を評価し、80%以上の縮小が得られた場合には残り26 Gyの照射中にさらに1回の動注を施行した。動注と併行して14 gのチオ硫酸ナトリウムを生理食塩水に溶解し、6時間かけて点滴静注した。治療終了後、4週間の時点でファイバースコープ、あるいはCT、MRIにて治療効果を判定し、完全寛解であった症例のみを今回の検討の対象とした。

TS-1[®] 補助化学療法の適格基準と投与量

2003年以前の症例は、TS-1[®]補助化学療法を施行していないhistorical controlとした。2003年以降、以下の適格基準を満たした症例には金沢方式の終了後にTS-1[®]補助化学療法を施行した。適格基準は、白血球 $3,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上、総ビリルビン 1.5 mg/dl 以下とし、AST、ALTは施設基準の2.5倍以下、血清クレアチニンは施設の上限基準値以下とした。今回、検討対象とした症例はEastern Cooperative Oncology Groupのperformance statusが0か1の症例とした。

Tsukudaらの報告では、体表面積が 1.5 m^2 以上の症例で $120 \text{ mg/日} \cdot 2$ 週間投薬1週間休薬で半年間TS-1[®]を投与した場合、治療完遂率は40%と低かったことを参考にして⁸⁾、当科では $100 \text{ mg/日} \cdot 2$ 週間投薬1週間休薬で半年間とした。投与開始量は患者の体表面積に応じて適宜増減し、投与開始後は治療中の毒性に応じて減量した。Grade 3以上の血液毒性あるいはGrade 2以上の非血液毒性が発現した際には、原則として 20 mg/日 減量した。減量を繰り返して 60 mg/日 でも同様の毒性が発現する際にはTS-1[®]補助化学療法を中止した。

結 果

患者背景

1998年から2008年にかけて喉頭全摘術が適応の症例のうち、金沢方式で原発巣がCRとなった患者は61名であった。そのうち、TS-1[®]補助化学療法非施行群 {TS-1(-)} は37例、TS-1[®]補助化学療法施行群 {TS-1(+)} は24例であった。患者背景の内訳を表1に示す。各背景因子に有意な差を認めなかった。

治療毒性

血液毒性、下痢、粘膜炎、倦怠感、皮膚色素沈着について表2に示した。毒性の評価はCommon Toxicity Criteria of the National Cancer Institute, Version 3によった。Grade 3の血液毒性が8.3%で発現した。Grade 4の毒性を発現した症例はなかった。

24例中19例(79.2%)が減量や遅延なくTS-1[®]補助化学療法を完遂した。1例は補助化学療法中に再発が判明して中止した。1例は減量後も毒性が回復しなかったため中止した。2例は減量後に毒性からの回復を待ったために遅延した。1例は治療の遅延なく減量して継続した。

図1 金沢方式の動注化学放射線療法。↑：放射線照射 2 Gy

Locoregional Control Rateと無遠隔転移生存率

経過観察期間の中間値はTS-1(-) 群で85ヶ月、TS-1(+) 群で63ヶ月であった。TS-1(-) 群では生存者全員が5年以上の経過観察を受けていたのに対し、TS-1(+) 群では18例中14例であった。

TS-1(-) 群では、Locoregional control rateが70.3% (37

例中26例)、無遠隔転移生存率が62.2% (37例中23例)であった。TS-1(+) 群ではそれぞれ70.8% (24例中17例)、91.7% (24例中22例)であった。

TS-1(-) 群とTS-1(+) 群間の無遠隔転移生存率で有意差を認めた ($p=0.015$) (図2)。

粗生存率と無病生存率

経過観察期間中に、TS-1(-) 群の16例、TS-1(+) 群の6例が死亡した。治療開始後5年の粗生存率はTS-1(-) 群

表1 患者背景

項目	患者数 (%)		p値
	TS-1(-)	TS-1(+)	
性別			
男性	33 (89)	23 (96)	0.6395
女性	4 (11)	1 (4)	
年齢			
中間値	64	60	0.4402
年齢幅	35-83	26-78	
亜部位			
声門上	23 (62)	16 (67)	0.9287
声門上	14 (38)	8 (33)	
TNM分類			
T			
3	28 (76)	15 (63)	0.4124
4	9 (24)	9 (38)	
N			
0	23 (62)	11 (46)	0.5032
1	5 (14)	5 (21)	
2a	1 (3)	0 (0)	
2b	7 (19)	5 (21)	
2c	1 (3)	2 (8)	
3	0 (0)	1 (4)	
病期			
III	23 (62)	12 (50)	0.3423
IV	14 (38)	12 (50)	
合計	37	24

図2 Locoregional Control (A) および、無遠隔転移生存率 (B) のKaplan-Meier法による解析。p値はlog-rank testにより算出。

図3 粗生存率 (A) および、無病生存率 (B) のKaplan-Meier法による解析。p値はlog-rank testにより算出。

表2 TS-1 補助化学療法の治療毒性

項目	TS-1(+) (N=24)				
	Grade 3 or 4				%
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
	患者数				
血液毒性	9	5	2	0	8.3
下痢	3	0	0	0	0
粘膜炎	10	2	0	0	0
倦怠感	3	0	0	0	0
皮膚色素沈着	4	0	0	0	0

で62.2%, TS-1(+) 群で75.0%であったが、有意差は認めなかった(図3A)。無病生存率はTS-1(-) 群が70.9%, TS-1(+) 群が40.5%で有意差を認めた($p=0.046$) (図3B)。

考 察

腫瘍体積は化学放射線療法の予後予測因子である^{9, 10)}。進行癌であっても喉頭癌の様な比較的体積が小さな癌腫では、より少量のシスプラチンと少ない毒性で制御可能である^{3, 11)}。本研究では局所制御率は5年で約70%であり、世界標準であるRTOG 91-11のCCRT群とほぼ同等の成績であった¹⁾。しかし、TS-1(-) 群では経過観察中の遠隔転移率は38%で、RTOG 91-11のCCRT群の12%と比較して高かった。頭頸部癌では補助化学療法により遠隔転移が抑制されるという報告がある^{4-6, 12, 13)}。金沢方式はRTOG 91-11と比較して毒性が低い^{3, 11)}ため、補助化学療法の施行が遷延しないという利点がある。そこで、著者らは金沢方式後に遠隔転移の発現を抑える手段として、補助化学療法を着想した。

TS-1[®]は、5-FUのプロドラッグであるtegafurに2種類のmodulatorであるgimeracilとoteracilをモル比で1:0.4:1にて配合した経口抗がん剤である^{14, 15)}。5-FUは用量依存性ではなく時間依存性の薬剤であるため、tegafurを長期間継続することで5-FUの血中濃度を維持するために必要で、治療完遂率を上げることが重要である。さらに、tegafurの特異的代謝産物である γ -hydroxybutyric acidと γ -butyrolactoneは強力な血管新生阻害作用を有することが判明している¹⁶⁾。よって、TS-1[®]を長期間継続する事で、頭頸部癌の血行性遠隔転移を有効に抑制する可能性が示唆される。

本研究では、TS-1(+) 群ではTS-1(-) 群と比較して有意に遠隔転移発現率が低かった($p=0.015$)。無遠隔転移生存率は、治療開始後2年ではTS-1(+) 群が95.8%, TS-1(-) 群が78.4%, 5年間ではそれぞれ91.7%と62.2%であった。この結果から、TS-1[®]によって単に遠隔転移が遅れたのではなく、真に遠隔転移の発現が抑制された可能性が示唆される。粗生存率の改善には至らなかったものの、TS-1(+) 群では遠隔転移が減少する事により無病生存率の改善を認め、さらに、従来報告されてきた補助化学療法のプロトコールと比較して低い毒性と高いコンプライアンスで施行する事ができた。

ま と め

1. 喉頭全摘術が適応となる進行喉頭癌における金沢方式後のTS-1[®]補助化学療法は、遠隔転移の発現を抑制し、無病生存率を改善した。
2. TS-1[®]補助化学療法の治療毒性は十分に外来管理が可能な程度であった。
3. 金沢方式とTS-1[®]補助化学療法の併用療法は、切除可能進行喉頭癌の有効で適切な治療選択肢の一つと思わ

れた。

引 用 文 献

- 1) 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.
- 2) Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS et al : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 24 : 3693-3704, 2006.
- 3) Yoshizaki T, Kondo S, Wakisaka N et al : Concurrent intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for advanced laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 118 : 172-178, 2009.
- 4) Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer* 60 : 301-311, 1987.
- 5) Jacobs C, Makuch R : Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer : a subset analysis of the Head and Neck Contracts Program. *J Clin Oncol* 8 : 838-847, 1990.
- 6) Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M et al : Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck : report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 : 705-713, 1992.
- 7) 佃 守, 小笠原寛, 金子省三ほか : 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* 2 : 1169-1177, 1994.
- 8) Tsukuda M, Kida A, Fujii M et al : Randomized scheduling feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Br J Cancer* 93 : 884-889, 2005.
- 9) Doweck I, Denys D, Robbins KT : Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 112 : 1742-1749, 2002.
- 10) Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA et al : Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 15 : 2394-2402, 1997.
- 11) Yoshizaki T, Wakisaka N, Murono S et al : Intra-arterial chemotherapy less intensive than RADPLAT with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma : a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116 : 754-761, 2007.
- 12) Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR et al : An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carci-

- noma of the head and neck. J Clin Oncol 5 : 10-20, 1987.
- 13) Johnson JT, Wagner RL, Myers EN : A long-term assessment of adjuvant chemotherapy on outcome of patients with extracapsular spread of cervical metastases from squamous carcinoma of the head and neck. Cancer 77 : 181-185, 1996.
- 14) Diasio RB : Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase inhibition. Oncology 13 : 17-21, 1999.
- 15) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H et al : Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. Anticancer Drugs 7 : 548-557, 1996.
- 16) Yonekura K, Basaki Y, Chikahisa L et al : UFT and its metabolites inhibit the angiogenesis induced by murine renal cell carcinoma, as determined by a dorsal air sac assay in mice. Clin Cancer Res 5 : 2185-2191, 1999.
-

別刷請求先 〒 920-8640 石川県金沢市宝町 13-1
金沢大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 脇坂尚宏