初回治療に喉頭機能温存手術を施行した局所進行喉頭癌の治療成績

松 居 秀 敏¹⁾・岩 江 信 法¹⁾・平 山 裕 次¹⁾・米 澤 宏一郎¹⁾
林 拓 二¹⁾・蓼 原 瞬¹⁾・嘉 村 陽 子²⁾

Oncologic Outcome of Organ-Preservation Surgery in Locally Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma

Hidetoshi Matsui¹⁾, Shigemichi Iwae¹⁾, Yuji Hirayama¹⁾, Koichiro Yonezawa¹⁾
Takuji Hayashi¹⁾, Shun Tatehara¹⁾ and Yoko Kamura²⁾

Chemoradiotherapy has become the most popular in modality of laryngeal preservation treatment for patients with locally advanced laryngeal cancer. However, larynx-preservation surgery is only an option in select patients with T3-4a laryngeal cancer, and it may be able to achieve organ-preservation without chemoradiotherapy. In this study, we reviewed the medical records of 13 patients with locally advanced laryngeal squamous cell carcinoma who were primarily treated with organ-preservation surgery. We defined organ-preservation as (1) local relapse-free, (2) survival, (3) eating a regular diet, (4) no requirement for a feeding tube and (5) decannulation in this report. The 3-year overall survival rates were 100% for cT3, 75% for cT4a and 92% for all. None of the patients experienced any local recurrences, and the 3-year locoregional control rates were 78% for T3, 100% for T4 and 84% for all. The 3-year organ-preservation rates were 89% for T3, 50% for T4 and 76% for all. The 3-year radiotherapy-avoidance rates were 56% for T3, 0% for T4 and 38% for all. Larynx-preservation surgery can produce a substantial local control and organ-preservation rate in locally advanced laryngeal cancers. Additionally, in select T3 laryngeal cancers, it can achieve both organ-preservation and radiotherapy-avoidance.

Key words : laryngeal cancer, larynx, organ-preservation, advance, surgery

はじめに

局所進行喉頭癌に対する標準治療は喉頭全摘出術と考えられる¹⁾。そのため喉頭全摘出術拒否例に対する喉頭温存治療は喉頭機能温存手術か化学放射線療法 (CRT) となるが、局所進行例に対する喉頭機能温存手術は適応が限局されていることもあり、現在はCRTが中心となっている²⁾。この背景には喉頭温存を目的として進行喉頭癌に対して海外で行われたランダム化比較試験による複数の報告^{3,4)}の存在がある。しかし、近年CRT症例の増加に伴い、喉頭癌の治療成績の低下が報告されている⁵⁾。またこれらのランダム化比較試験の長期経過報告で、CRTは重篤な晩期毒性をきたしている症例が多い⁶⁾ことや、長期の生命予後が必ずしも満足行く結果ではない⁷⁾ことが判明してきている。したがって、生命予後のみならずQOLを含めた喉頭温存治療の質の向上や治療選択肢の多様化は、局所進行喉頭癌治療における課題と考えられる。

実臨床においては、T3症例の一部、あるいはCRTでは制御困難と推測されるT4a症例の一部に、喉頭亜全摘出術等による喉頭機能温存手術が適応できると考えられる症例が少なからず存在する。特にT3症例では、根治手術により局所頸部に対する化学放射線治療を回避した機能温存が期待できると推測される。今回われわれは、局所進行喉頭癌に対し初回治療として喉頭機能温存手術を施行した症例における生存率と原発巣頸部制御率と喉頭機能温存率と放射線治療温存率について検討したので報告する。

対 象

2005年から2013年の間に当院で初回治療として根治治療を行った局所進行 (T3-4) 喉頭扁平上皮癌65例中、喉頭機能温存手術を施行した13例を対象とした。観察期間は12ヶ月から115ヶ月で中央値は35ヶ月であった。患者背景は男性/女性が12例/1例、年齢は43歳から65歳 (中央値 58歳)、病変の亜部位は声門上癌/声門癌が11

1) 兵庫県立がんセンター頭頸部外科

2) 兵庫県立がんセンターリハビリテーション科

1) Department of Head and Neck Surgery, Hyogo Cancer Center

2) Department of Rehabilitation, Hyogo Cancer Center

例／2例，原発巣進行度はT3／T4aが9例／4例，N0／N1／N2b／N2cがそれぞれ10例／1例／1例／1例であった．術式は喉頭垂直部分切除術／喉頭亜全摘出術／拡大喉頭亜全摘出術がそれぞれ1例／8例／4例であった（表1）．

治療の選択基準について以下に述べる．原則として喉頭全摘出術の説明をした上で，喉頭温存希望者にはCRTあるいは喉頭機能温存手術を施行している．CRTについてはシスプラチン 100mg/m²を3週毎に3回同時併用を基本としている．喉頭機能温存手術については輪状軟骨板と

一側の披裂が温存可能と思われる場合に対象としたが非常に限局した適応となる⁸⁾．頸部郭清の併施については術前にリンパ節転移ありと診断した症例に施行している．

方 法

3年粗生存率，3年原発巣頸部制御率，3年喉頭機能温存率，3年放射線治療温存率についてKaplan-Meier法で計算した．2群間の比較はlog-rank検定を使用し， $p < 0.05$ を有意差ありとして扱った．統計解析ソフトはGraphPad Prism 6（GraphPad Software Inc., San Diego, CA）を使用した．粗生存率の計算の際には，全死因による死亡をイベントとした．原発巣頸部制御率の計算の際には，原発巣，頸部いずれかの再発をイベントとした．喉頭機能温存の定義として原発巣無再発，生存，普通食摂取が可能で補助栄養が不要，気管切開孔の開存なしのいずれも満たすこととした．喉頭機能温存率の計算の際には原発巣再発，全死因による死亡，普通食摂取不能，気管切開孔の開存をイベントとした．術後一時的な嚥下障害や気道狭窄が生じることを考慮し，喉頭機能温存手術後3ヶ月時点での食事内容と気管切開孔の状態の初回判定を行った．手術で原発巣が断端5mm以内のマージン（近接），もしくは断端陽性，頸部リンパ節に節外浸潤ありの症例には術後CRTを施行しており，CRTが不要であることを放射線治療温存と定義した．放射線治療温存率の計算の際には照射開始をイベントとした．

結 果

結果の一覧を表2に示す．

1 治療成績について

全例に原発巣再発を認めなかった．3例に頸部リンパ節再発をきたし，頸部郭清後にCRTを施行していた．それにより2例（症例5,8）は非担癌生存となっていたが，残

表1 患者背景

症例	年齢/性	亜部位	T	N	術式
1	43M	声門	3	0	VPL
2	58M	声門上	3	0	SCL-CHEP
3	61M	声門上	3	0	SCL-CHEP
4	62M	声門上	3	0	SCL-CHEP
5	62M	声門上	3	0	SCL-CHEP
6	65M	声門上	3	0	SCL-CHEP
7	65M	声門	3	0	SCL-CHEP
8	44M	声門上	3	1	SCL-CHP
9	55M	声門上	3	2b	SCL-CHEP
10	53M	声門上	4a	0	ESCL-CHEP
11	57F	声門上	4a	0	ESCL-TCHEP
12	58M	声門上	4a	0	ESCL-CHEP
13	46M	声門上	4a	2c	ESCL-CHP

M, male; F, female; VPL, vertical partial laryngectomy; SCL, supracricoid laryngectomy; ESCL, extended supracricoid laryngectomy; CHEP, cricothyroidopiglotomy; CHP, cricothyroidopexy; TCHEP, tracheocricothyroidopiglotomy

表2 術後経過一覧

症例	食事内容	気管孔	術後照射	術後予後
1	普通食	—	—	無再発生存
2	普通食	—	—	無再発生存
3	普通食	—	—	無再発生存
4	経口摂取不可	喉頭全摘出	—	無再発生存
5	普通食	—	—	頸部再発，非担癌生存
6	普通食	—	—	無再発生存
7	胃瘻併用	—	—	頸部再発，肺転移死
8	普通食	—	断端近接	頸部再発，非担癌生存
9	普通食	—	断端近接	無再発生存
10	普通食	—	断端近接	無再発生存
11	普通食	—	断端近接	無再発生存
12	胃瘻併用	レティナ	断端陽性	無再発生存
13	普通食	—	断端陽性	肺転移死

りの1例(症例7)はその後肺転移をきたし遠隔転移死となった。症例13は原発巣、頸部再発を認めなかったが肺転移をきたし、遠隔転移死となった。3年粗生存率は全体が92%, T3が100%, T4が75%(図1), T3とT4で生存率に有意差は認めなかった($p = 0.13$)。3年原発巣頸部制御率は全体が83%, T3が75%, T4が100%(図2), T3とT4で制御率に有意差は認めなかった($p = 0.34$)。

2 喉頭機能について

普通食の摂取に至らなかった症例は1例(症例4)であった。術後16ヶ月の時点で軟菜食でも時に誤嚥をきたし、かつ声門狭窄で気管孔の閉鎖困難であったため喉頭全摘出術を施行した。普通食が摂取可能であるが、十分な食事が摂取できず、胃瘻からの補助栄養を摂取している症例が2例(症例7,12)あった。気管孔を閉鎖できなかった症例は2例(症例4,12)認めた。症例4は前述のとおりその後喉頭全摘出術を要した。症例12はレティナを留置されており、閉鎖できない理由は新声門狭窄による呼吸困難であった。3年喉頭機能温存率は全体が76%, T3が89%, T4が50%(図3), T3とT4で温存率に有意差は認めなかった($p = 0.10$)。

3 放射線治療温存について

T3の2例(症例8,9)とT4の2例(症例10,11)が原発

巣の切除断端近接, T4の2例(症例12,13)が断端陽性のため術後化学放射線療法を施行した。症例9は術前検査でT3と診断した(cT3)が、摘出標本の病理学的検討では甲状軟骨の外側を破壊して浸潤するpT4aであった。前述のとおり、症例5,7では頸部再発のためCRTを施行した。3年放射線治療温存率は全体が38%, T3が56%, T4が0%(図4), T3とT4で温存率に有意差を認めた($p = 0.01$)。

考 察

元来局所進行喉頭癌に対しては喉頭全摘出術が施行されてきた。近年CRTによる喉頭温存の優位性が複数報告され、初回治療にCRTを施行する症例が増加し、喉頭全摘出術を施行する症例が減少している²⁾。しかしその結果として喉頭癌の治療成績が低下した⁵⁾とされ、奏功例でも晩期有害事象の嚥下障害で苦しむ症例が多い⁶⁾ことや長期経過例では他病死の割合が高い⁷⁾ことが問題となっている。それらに加えてT4症例では再発率が約40%と報告⁹⁾され満足できる結果が得られていないと思われる。局所進行喉頭癌に対する喉頭温存治療はCRT以外に喉頭機能温存手術がある。前方視的試験の困難さからエビデンスレベルの高い報告は少ないが、高い治療成績と喉頭温存とCRTによる晩期有害事象の割合を減らすことのできる可能性があると考えられる。本検討では3年粗生存率は92%, 3年原

図1 3年粗生存率 T3 n = 9 T4 n = 4 全体 n = 13

図3 3年喉頭機能温存率 T3 n = 9 T4 n = 4 全体 n = 13

図2 3年原発巣頸部制御率 T3 n = 9 T4 n = 4 全体 n = 13

図4 3年放射線治療温存率 T3 n = 9 T4 n = 4 全体 n = 13

発巣頸部制御率は83%と非常に良好な結果であった。ただしT3N0が7例(53%)と進行喉頭癌の中でも予後良好と思われる症例が多くを占めており、T4やN+症例を増やして再度検討する必要があると思われた。Bussuら¹⁰⁾は進行喉頭癌に対して喉頭全摘出術と喉頭亜全摘出術とCRTを比較している。治療成績は3群同等で、喉頭温存率は喉頭亜全摘出術群が有意に高かった、ただしcT4aに限れば喉頭全摘出術群の3年粗生存率が78%と最も良好で、次に喉頭亜全摘出術群が68%、CRT群が54%の順であったと報告している。この結果からもT4a症例に対して安易に喉頭温存治療を勧めるべきではないと考えられる。しかし喉頭温存を強く希望した場合、喉頭亜全摘出術の適応となる進展範囲であればCRTより良好な結果が得られる可能性が高いと考えられる。当科の検討でも症例数が少ないがT4症例に術後CRTを追加することで全例原発巣、頸部再発をみとめず、3年粗生存率75%、喉頭機能温存率50%と良好な結果であった。T4に対しても超選択動注併用放射線療法を行うことで高い喉頭温存が可能との報告はある^{11,12)}が一般的ではなく、標準治療となるには至っていない。

喉頭温存率を検討した報告は多いが、その多くは解剖学的な喉頭温存で、解剖学的喉頭温存と喉頭機能温存は区別されるべきである。喉頭機能温存の判断に重要な要素は発声と通常食が可能でかつ気管孔が開存していないことであり、これらの機能を消失していれば喉頭機能温存とはいえない。Benitoらは喉頭亜全摘術後の誤嚥を伴わない正常嚥下は60%であった¹³⁾と報告している。比較項目の違いから単純比較は困難であるが本検討では76%(10例/13例)の症例で普通食が可能でかつ補助栄養が不要であり、良好な結果と思われた。今回、喉頭亜全摘出術だけでなく拡大喉頭亜全摘出術で摘出した症例も含まれている。拡大喉頭亜全摘出術による術後嚥下機能については60歳代前半までの症例で拡大切除範囲が1方向にとどまっていれば通常食を摂取可能⁸⁾と報告されている。気管孔閉鎖率に関してClayburghらは喉頭亜全摘出術後の11%の患者に気道拡張術を施行し、最終的に95%の症例で閉鎖が可能であった¹⁴⁾と報告している。本検討では85%(11例/13例)に閉鎖が可能であった。気道拡張術は当科では施行しておらず、今後喉頭機能温存率を高めるためには検討すべきと考えられた。

局所進行喉頭癌に対して放射線治療温存率を検討した報告は我々が渉猟した範囲では認めなかった。CRTに伴う晩期有害事象を避けることが可能で、また重複癌が多い喉頭癌患者にとって放射線治療のオプションが残っていることは非常に有用と思われる。本検討ではT3の55%に回避可能であったが、T4では全例に術後化学放射線治療を要した。CRT後の長期経過で嚥下障害をきたしている症例が多い⁶⁾ことと同様に、本検討の喉頭機能温存手術後の患者が、将来的に嚥下機能が低下することは考えられ、長期の経過観察を行って検討すべき課題と考えられた。

ま と め

局所進行喉頭癌に対する喉頭機能温存手術の治療成績について検討した。3年粗生存率は92%、3年原発巣頸部制御率は83%、3年喉頭機能温存率は76%、3年放射線治療回避率は38%であった。T3症例に対しては喉頭機能温存と放射線治療温存の両立が可能であった。T4a症例に対しては喉頭機能温存手術と術後化学放射線療法を施行することで、治療成績を落とさずに喉頭機能温存ができる可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第27回日本喉頭科学会(2015年4月、東京)で口演した。

利益相反に該当する事項はない。

参 考 文 献

- 1) National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers. (Version 1. 2015). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed August 14, 2015.
- 2) Chen AY, Fedewa S, Zhu J : Temporal trends in the treatment of early- and advanced-stage laryngeal cancer in the United States, 1985-2007. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 137 : 1017-1024, 2011.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Hoffman HT, Porter K, Karnell LH et al : Laryngeal cancer in the United States : changes in demographics, patterns of care, and survival. Laryngoscope 116 : 1-13, 2006.
- 6) Machtay M, Moughan J, Farach A et al : Hypopharyngeal dose is associated with severe late toxicity in locally advanced head-and-neck cancer: an RTOG analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84 : 983-989, 2012.
- 7) Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al : Long-term results of RTOG 91-11 : a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol 31 : 845-853, 2013.
- 8) 岩江信法, 平山裕次, 古川竜也ほか : 術後嚥下機能からみた拡大喉頭亜全摘出術による喉頭温存の切除限界. 喉頭 26 : 22-27, 2014.

- 9) Rosenthal DI, Mohamed AS, Weber RS et al : Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey. *Cancer* 121 : 1608-1619, 2015.
 - 10) Bussu F, Paludetti G, Almadori G et al : Comparison of total laryngectomy with surgical (cricohyoidopexy) and nonsurgical organ-preservation modalities in advanced laryngeal squamous cell carcinomas: A multi-center retrospective analysis. *Head Neck* 35 : 554-561, 2013.
 - 11) 横山純吉, 古川 侃 : 超選択動注療法による局所進行喉頭癌 (T3,T4) の機能温存療法. *日気食会報* 60 : 93-99, 2009.
 - 12) 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.
 - 13) Benito J, Holsinger FC, Pérez-Martín A et al : Aspiration after supracricoid partial laryngectomy: Incidence, risk factors, management, and outcomes. *Head Neck* 33 : 679-685, 2011.
 - 14) Clayburgh DR, Graville DJ, Palmer AD et al : Factors associated with supracricoid laryngectomy functional outcomes. *Head Neck* 35 : 1397-1403, 2013.
-
- 別刷請求先 〒 673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70
兵庫県立がんセンター頭頸部外科 松居秀敏