喉頭癌に対する機能温存治療: いままでとこれから

中山 明 仁・佐 野 大 佑・折 館 伸 彦

Laryngeal Cancer: A Recent Paradigm Shift in Larynx Preservation

Meijin Nakayama, Daisuke Sano and Nobuhiko Oridate

Laryngeal cancer management must maintain a balance between improving the survival while preserving the function. Chemoradiotherapy has become the standard of care for larynx preservation in advanced laryngeal cancers. Recent data have shown faltering survival trends for patients with laryngeal cancer, calling for improvement through innovation. As chemoradiotherapy has been the prevailing management over the past two decades, cases receiving open laryngeal surgery have decreased. With contemporary trends toward minimally invasive surgery, it is imperative that head and neck surgeons improve partial laryngectomy procedures using recent medical innovations. Since 2016, our international collaboration team has conducted trials focused on blending transoral surgeries with conventional open laryngectomies. An innovative hybrid approach by blending transoral robotic surgery or endoscopic transoral surgery with limited open (6-cm skin incision) supracricoid partial laryngectomy may facilitate postoperative and functional recoveries. Head and neck surgeons are in an important position for improving partial laryngeal surgeries, which may offer survival benefits with functional improvements.

Keywords : laryngeal cancer, functional preservation, minimally invasive, supracricoid laryngectomy

喉頭機能温存治療の変遷

喉頭は上気道の主要臓器のひとつで、発声、嚥下、呼吸などの重要な機能を担っている。喉頭に発生した癌はこれらの機能に障害を来す。喉頭癌治療は根治性の追求と機能温存のバランスの中で進化してきた。過去二百年の医学と喉頭科学の進歩は、喉頭癌を最も恐れられた悪性腫瘍から、最も予後の良い腫瘍のひとつへと転換させた。

喉頭全摘出術は進行喉頭癌の有効な治療法である。しかし、自然気道の経路変更に伴う永久気管孔形成と生来の発声機能の喪失は、患者に深刻な肉体的、心理的負担をもたらす。喉頭全摘出術の適応を回避するため、さまざまな努力がなされてきた。1960年代以降、喉頭の1/2を切除する喉頭水平・垂直部分切除術が開発され、初期癌を中心に用いられた¹⁾。また、より進行した喉頭癌の機能温存に適應できる、喉頭の3/4を切除する喉頭亜全摘出術は1970年代以降に欧州を中心に導入された²⁾。外切開による機能温存手術の発展と共に、早期喉頭癌に対する経口アプローチとして、CO₂レーザーなどによる喉頭微細手術も発達した³⁾。

放射線治療は1950年代以降、コバルト60またはリニアックを用いて、主に初期喉頭癌の治療に用いられた。1970年代に入り、シスプラチンに代表される化学療法が臨床導入され、放射線治療との併用で適応が拡大した。特

に、米国で行われた二つの無作為化比較試験、VA trial⁴⁾ (1991)とRTOG 91-11⁵⁾ (2003)は化学放射線療法のさらなる臨床応用に貢献した。

化学放射線療法による喉頭温存

VA trialは進行喉頭癌にプラチナ製剤をベースとした新たな治療を提唱し1991年に報告された。導入化学療法有効例に放射線治療を併用した群は、喉頭全摘出術後に放射線治療を併用した群と同程度の生存率を呈し、かつ喉頭温存ができるという結果を発表した。Wolfらは、この結果は進行喉頭癌において化学療法は機能温存の新たな役割を果たす可能性があると結論づけた。VA trialに引き続いて行われたRTOG91-11は化学療法の役割をさらに推し進め、新たな化学放射線療法の提唱とその有効性について検証した。

RTOG91-11では、導入化学療法+放射線治療、化学放射線(同時併用)療法、放射線単独治療の3群を比較し、化学放射線療法は他の2群に比較して、生存率は変わらないものの、喉頭温存率と局所制御率で優れているため、化学放射線療法を喉頭癌の機能温存の新たな標準治療として提唱した。そして、喉頭全摘出術は救済治療としてのみ施行されるべきで、喉頭癌の大部分は今後手術を必要としないだろうとForastiereらは結論づけた。この革新的なメッセージは、化学放射線療法を温存治療の最前線へと押

し出した。その結果、過去20年間に、米国では、外切開による喉頭癌手術は著しく減少した。特に、喉頭全摘出術の施行数は減少し、さらに地域の基幹病院に症例が集約された⁶⁾。機能温存手術に至ってはほとんど行われなくなり、頭頸部外科医の手術経験も減少した⁷⁾。

化学放射線治療の予期せぬ有害事象

RTOG 91-11で示された化学放射線療法の有効性は機能温存治療のパラダイムシフトを引き起こしたが、米国の1/3の人口からなる癌統計The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) datasetでは、喉頭癌の生存率が近年低下傾向を示している⁸⁾。さらに、化学放射線療法に伴う有害事象の報告は増加傾向にある^{9~11)}。Machtayら⁹⁾は化学放射線療法後の43%の患者が高度の晩期障害(咽喉頭機能障害、経管栄養依存、治療関連死)を呈したと報告した。Weberら¹⁰⁾は、RTOG 91-11の化学放射線療法群で喉頭全摘出を受けた症例の30%が瘻孔を形成したと報告した。2006年、Hoffmanら¹¹⁾は喉頭癌の生存率の低下は化学放射線療法の増加と喉頭手術療法の減少に表されるパラダイムシフトが関係している可能性がある」と指摘した。また、RTOG 91-11の10年追跡調査で、Forastiereら¹²⁾は音声、嚥下機能の晩期毒性の発生頻度は各治療群間で差はなかったものの、化学放射線療法群の中に癌と直接関係しない死亡例が少なからず含まれ、晩期毒性の関与も否定できないと報告した。

Mayo ClinicのOlsen¹³⁾は、米国での喉頭癌の生存率低下は、化学放射線療法の不適正使用と救済手術施行能力の低下に起因しており、RTOG 91-11によって導かれた「必ずしも正確ではない結論」が化学放射線療法の「予期せぬ重大な有害事象」を引き起こしているのではと問題提起した。このような背景の中、特に進行喉頭癌の機能温存治療のパラダイムの見直しが急務と考えられ、化学放射線療法の適正使用の見直しと共に、機能温存手術の潜在性の再評価が必要である。

喉頭機能温存手術の低侵襲化の試み

外切開による喉頭機能温存手術は、水平と垂直喉頭部分切除術と喉頭亜全摘出術Supracricoid partial laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy (SCPL-CHEP) or Cricohyoidopexy (SCPL-CHP)に分類することができる。SCPLはより進行した病期の喉頭癌に適応でき、高い局所制御が期待できる¹⁴⁾。放射線照射後再発の救済手術として用いても、良好な機能温存率と腫瘍制御率を達成できる¹⁵⁾。しかし、これらの機能的・腫瘍学的利点にも関わらず、SCPLの1)手術概念の複雑さ、2)遷延し易い術後経過、3)容易ではない嚥下リハビリテーション、などが障害となり近年世界的に施行例が減少している。そこで、昨今の外科手術低侵襲化の動きを鑑み、新たな医療機器を活用して、既存の外切開機能温存手術の低侵襲化に取り組

む必要がある。

1980年、ドイツ・キールの婦人科医Semmは世界で初めて腹腔鏡下で虫垂切除術を施行した¹⁶⁾。この腹腔鏡手術は、それまで腹部を大きく切開して、両手の指で直接手術するスタイルから、数個の小さい腹部トロッカーと特殊な鉗子を用いた新しい手術様式として提唱された。Semmはそれまでの外科学の信条、「有能な外科医、大きな切開」という概念に果敢に挑戦した。はじめ、彼の新たな概念は、「小さな脳の外科医、小さな切開」といわれ、腹腔鏡手術自体が非倫理的であると批評された。Semmが外科医や医学会に腹腔鏡は低侵襲医療の切り札であることを確信させるのに、数十年を要した¹⁷⁾。1990年以降の、「Laparoscopy」に関する英語論文(PubMed search)が急増してきているように、外科学のパラダイムシフトは腹腔鏡を中心に低侵襲化へと大きく舵を切った。

頭頸部外科でも、低侵襲医療のニーズ、化学放射線療法の晩期障害の顕著化などの課題に立ち向かうべく、経口咽喉頭アプローチ手術が改めて注目されている¹⁸⁾。CO₂レーザーを用いた経口咽喉頭微細手術は早期喉頭癌に対しては世界的に定評がある。このアプローチは、一部の施設で進行喉頭癌にも適応され、術後の放射線治療と組み合わせることで良好な成績が報告されている¹⁹⁾。本邦では、内視鏡を使用した独自の咽喉頭手術、endoscopic laryngopharyngeal surgery (ELPS)²⁰⁾とtransoral videolaryngoscopic surgery (TOVS)²¹⁾が開発され、喉頭・下咽頭癌に適應されている。双方のアプローチ共に早期癌症例に適應されるが、手法や手術機器は発展途上である。

手術ロボットの導入は、外科医の習熟を促進し、患者に最善の結果と最小の副損傷をもたらす潜在性があることが期待されている。近年のパピローマウイルス関連中咽頭癌の増加で咽喉頭への低侵襲手術の需要が高まっている²²⁾。ダヴィンチ手術ロボットシステム(Intuitive Surgical, Sunnyvale, US)を活用したTransoral robotic surgery (TORS)は2005年にWeinsteinらによって開発された²³⁾。TORSによる中咽頭の低侵襲手術は2009年に米国Food and Drug Administration (FDA)によって承認された。TORSの革新にもかかわらず、頭頸部の湾曲した解剖学的特性と手術機器の限界から、進行咽喉頭癌の根治手術は今でも大部分が外切開アプローチによって行われている。

2016年以降、横浜市立大学と米国スタンフォード大学の低侵襲咽喉頭手術合同研究チームは様々な前臨床試験を施行し、既存の外切開手術に経口手術を併用する試みを報告してきた^{24~26)}。特に、喉頭亜全摘出術のハイブリッドアプローチでは、TORSまたは経口内視鏡手術に縮小頸部切開を併用した新たな手法を提言した(図1, 2)^{25, 26)}。この手法では、頸部切開の縮小に伴う低侵襲化と咽喉頭欠損部の縫合による術後回復期間の短縮が期待される。今後さらなる前臨床、臨床試験が行われる予定である。

図1 喉頭亜全摘出術のハイブリッドアプローチでは、従来の20cmの皮膚切開 (a) から、6cm縮小皮膚切開 (b) を提唱している。

図2 喉頭亜全摘出術のハイブリッドアプローチでは、TORSまたは経口内視鏡手術による咽喉頭欠損部の縫合を提唱している。(a) 後方からみた亜全摘前の喉頭、(b) 甲状軟骨と両声帯を含む喉頭の3/4を摘出した後、(c) pexis後に、経口用手鉗子を用いて咽喉頭欠損部を縫合。

ま と め

喉頭癌の治療では、根治性が機能温存より優先される。同様に、患者の利益は医学的興味よりも優先される。過去数十年で、喉頭癌治療のパラダイムが手術から化学放射線療法へとシフトし、私たちは生存率低下という予期せぬ課題に直面している。適正な治療パラダイムの再構築が急がれる。Olsenが提言したように、喉頭癌の機能温存治療は現行の治療パラダイムを継続してはならない、他の全臓器癌と同じく、喉頭癌の生存率は上昇すべきで、下降すべきではない。頭頸部外科医は喉頭全摘出術を可及的に回避する努力を継続し、喉頭機能温存手術を改良する役割が期待される。低侵襲化を追求する真摯な努力が、外切開機能温存手術をもう一度喉頭癌の有用な治療選択に押し上げることができる。我々は外科学から多くを学ぶことができる。伝統的手術に革新的技術を併用することで、患者中心の最善な機能温存治療のパラダイムを取り戻すことができる。

本研究は文部科学省科学研究費基盤研究C (#.16K11243: 2016-2020) の援助を受けた。

共同研究のStanford大学Christopher HolsingerとUCSD大学Ryan Oroscoに深謝します。

開示すべき利益相反はありません。

参 考 文 献

- 1) Ogura J, Dedo H : Glottic reconstruction following sub-total glottic-supraglottic laryngectomy. *Laryngoscope* 75 : 865-878, 1965.
- 2) Laccourreye O, Salzer S, Brasnu D et al : Glottic carcinoma with a fixed true vocal cord - outcomes following chemotherapy and supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopiglottopexy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 3 : 400-406, 1996.
- 3) Strong M, Jako G : Laser surgery in the larynx : early clinical experience with continuous CO₂ laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81 : 791-798, 1972.
- 4) Wolf G, Fisher S, Hong W et al : The department of veterans affairs laryngeal cancer study group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324 : 1685-1690, 1991.
- 5) Forastiere A, 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.
- 6) Orosco R, Weisman R, Chang D et al : Total laryngectomy : national and regional case volume trends 1998-2008. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148 : 243-248, 2013.
- 7) Silver C, Beitler J, Shaha A et al : Current trends in initial management of laryngeal cancer : the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 266 : 1333-1352, 2009.
- 8) Nakayama M, Orosco R, Holsinger C et al : Laryngeal cancer : recent paradigm shift in larynx preservation. *International Journal of Head and Neck Science* 4 : 45-51, 2020.
- 9) Machtay M, Moughan J, Trotti A et al : Factor associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer : An RTOG analysis. *J Clin Oncol* 26 : 3582-3589, 2008.
- 10) Weber R, Berkey B, Forastiere A et al : Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy : the radiation therapy oncology group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129 : 44-49, 2003.

- 11) Hoffman H, Porter K, Karnell L et al : Laryngeal cancer in the United States : changes in demographics, patterns of cure and survival. *Laryngoscope* 116 : 1-13, 2006.
- 12) Forastiere A, 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 : 845-852, 2013.
- 13) Olsen K : Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 32 : 1-7, 2010.
- 14) Nakayama M, Miyamoto S, Seino Y et al : One hundred supracricoid laryngectomies with cricohyoidoepiglottopexy : do we achieve better local control? *Jpn J Clin Oncol* 45 : 732-737, 2015.
- 15) Nakayama M, Okamoto M, Hayakawa K et al : Clinical outcome of supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy : radiation failure versus previously untreated patients. *Auris Nasus Larynx* 40 : 207-210, 2013.
- 16) Semm K : Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 15 : 59-64, 1983.
- 17) Semm K : Robotics and the future of laparoscopy. *JLS* 3 : 87-88, 1999.
- 18) Holsinger FC, Ferris R : Transoral endoscopic head and neck surgery and its role within the multidisciplinary treatment paradigm of oropharynx cancer : robotics, lasers, and clinical trials. *J Clin Oncol* 33 : 3285-3292, 2015.
- 19) Hinni M, Salassa A, Grant D et al : Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133 : 1198-1204, 2007.
- 20) Nakayama M, Katada C, Mikami T et al : A clinical study of transoral pharyngectomies to treat superficial hypopharyngeal cancers. *Jpn J Clin Oncol* 43 : 782-787, 2013.
- 21) Shiotani A, Tomifuji M, Araki K et al : Transoral video-laryngoscopic surgery for en bloc resection of supraglottic and hypopharyngeal cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144 : 288-289, 2011.
- 22) Chaturvedi A, Engels E, Pfeiffer R et al : Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol* 29 : 4294-4301, 2011.
- 23) Weinstein G, O'Malley B, Hockstein N : Transoral robotic surgery : supraglottic laryngectomy in a canine model. *Laryngoscope* 115 : 1315-1319, 2005.
- 24) Orosco RK, Tam K, Nakayama M et al : Transoral supraglottic laryngectomy using a next-generation single-port robotic surgical system. *Head Neck* 41 : 2143-2147, 2019.
- 25) Nakayama M, Holsinger FC, Orosco RK : Hybrid supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy via transoral robotic surgery. *Laryngoscope* 129 : 2065-2070, 2019.
- 26) Nakayama M, Orosco RK, Holsinger FC et al : Endoscopic transoral hybrid supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 129 : 273-279, 2020.

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
中山明仁