切除可能な喉頭扁平上皮癌に対する化学療法同時併用放射線治療

田 口 享 秀¹⁾・佃

守¹⁾・石戸谷 淳 一²⁾

Concurrent Chemoradiotherapy for Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Larynx

Takahide Taguchi¹⁾, Mamoru Tsukuda¹⁾ and Jun-ichi Ishitoya²⁾

Objectives: To evaluate the efficacy and toxicity of concurrent chemoradiotherapy in patients with resectable squamous cell carcinoma (SCC) of the larynx and to demonstrate the feasibility of larynx preservation.

Patients and Methods: Forty-eight eligible patients were treated with two chemotherapy regimens between March 1998 and September 2003. One of the chemotherapy regimens consisted of a combination of four drugs: cisplatin, 5-fluorouracil, methotrexate, and leucovorin (CF-MTX-LV). The other regimen consisted of two drugs: carboplatin and UFT (CBDCA-UFT). Radiotherapy was delivered 5 days a week using a single daily fraction of 1.8 to 2.0 Gray, to a total dose of 66.6 to 70.2 Gray.

Results: The 5-year disease-specific survival and larynx preservation rates of cases receiving CF-MTX-LV were 85% and 50%, respectively. The 3-year disease-specific survival and larynx preservation rates of cases receiving CBDCA-UFT were 94.4% and 73.7%, respectively. The main toxicities in those treatment modalities were neutropenia, dermatitis, mucositis, infection, and nausea/vomiting.

Conclusion: Concurrent chemoradiotherapy was safe and well-tolerated in the present study. In terms of larynx preservation, the present regimens appear to be useful for selective patients with resectable SCC of the larynx.

Key words: 喉頭癌, 化学療法, 放射線治療, 臓器温存, 治療成績

はじめに

喉頭扁平上皮癌に対する根治治療として、従来は手術と放射線治療が選択されてきた。しかし、これら手術と放射線治療を組み合わせても進行喉頭扁平上皮癌の治療成績は十分とはいえない。また喉頭扁平上皮癌、特に進行例に対して根治手術を施行した場合、発声障害や永久気管孔による生活の質 (quality of life) の低下を引き起こす。

近年、生存率の向上あるいは臓器温存を目的として、喉頭を含めた頭頸部扁平上皮癌の集学的治療に化学療法が組み込まれてきている。当科でも臓器温存を目的として、頭頸部扁平上皮癌に対して化学療法同時併用放射線治療 (concomitantあるいはconcurrent chemoradiotherapy: CCRT) を施行してきた。本稿において喉頭扁平上皮癌におけるCCRTの治療成績について報告する。

対象と方法

75歳以下で後述する合併症のない切除可能な喉頭扁平上皮癌 (以下、喉頭癌) stage III・IV症例に対しては、化学

療法として cisplatin (60mg/m², 4日目), 5-fluorouracil (5-FU) (600mg/m²/day, 120時間持続), methotrexate (MTX) (30mg/m², 1日目), leucovorin (LV) (20mg/m²/day, 5日間) の4剤を原則として4週間毎に2コース行った (CF-MTX-LV療法)。合併症の基準としては Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 3, 腎機能障害 (クレアチニンクリアランス60ml/min未満), 心疾患 (虚血性心疾患, 治療を要する不整脈), 肝機能障害 (活動性肝炎, 肝硬変), 出血性の消化管潰瘍および脳血管障害とした。76歳以上または前述の合併症を有する切除可能な喉頭癌 stage III・IV症例に対しては、化学療法として carboplatin (AUC 1~1.25/week, 放射線治療中5~8回) と UFT (300mg/day) を施行した (CBDCA-UFT療法)。また喉頭癌 stage II (T2N0M0) 症例に対しても、再発予防・喉頭温存率の向上を目的として carboplatin と UFT を併用した。

放射線治療は週5日, 1日1回1.8~2.0Gyでtotal 66.6~70.2Gyを目標とした。30~40Gyの時点で視診と画像診断により治療効果を判定 (中間評価) し, 2方向測定

1) 横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 耳鼻咽喉科

1) Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Yokohama City University School of Medicine

2) Department of Otorhinolaryngology, Yokohama City University School of Medicine Medical Center

で50%以下に縮小していない 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。

切除不能例 (unresectable case) としては、総・内頸動脈浸潤があり動脈閉塞試験陽性例、椎前筋浸潤例、後頸筋浸潤例および遠隔転移例とした。

有害事象に関しては、1998 the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), version 2.0.を用いて、治療期間中および治療終了後4週間の期間において判定を行った。

治療後の発声機能の評価としては、最長発声持続時間 (maximum phonation time : MPT) の測定を行った。

生存率および喉頭温存率 (喉頭を温存しての生存率) は、Kaplan-Meier 法により算出した。

結 果

1998年3月から2003年9月までの期間に一次治療を行い、2年以上経過を追跡できた症例は CF-MTX-LV 療法群で20例、CBDCA-UFT 療法群で28例であった。経過観察期間は CF-MTX-LV 療法群で30~93ヶ月で平均67ヶ月、CBDCA-UFT 療法群で26~53ヶ月で平均40ヶ月であった。症例の内訳を表1に示した。CF-MTX-LV 療法群では治療時の年齢は51~75歳 (平均60歳)、20例全てが男性で stage IV と声門上型が多くを占めていた。CBDCA-UFT 療法群では治療時の年齢は45~92歳 (平均71歳)、性別は男性25例、女性3例で stage II と声門型の占める割合が高く、組織型として高分化型が多く含まれていた。1997 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 分類による TN 分類を表2に示した。

奏功率：病期 (stage) 別の奏功率を表3、4に示した。CF-MTX-LV 療法群において、中間評価で効果不十分のため手術を施行した症例は stage IV 症例6例であり、これを含めた complete response (CR) 率は stage III で83

%, stage IV で50%, 全体で60%であった。一次治療後の効果判定で CR となった症例のうち、再発をきたした症例は stage III で2例、stage IV で3例であり、CCRT による制御率は stage III で50%, stage IV で29%, 全体で35%であった。CBDCA-UFT 療法群では、中間評価で効果不十分のため手術を施行した症例は stage IV 症例3例であり、これを含めた CR 率は stage II で94%, stage III で100%, stage IV で44%, 全体で79%であった。一次治療後の効果判定で CR となった症例のうち、再発をきたした症例は stage III で3例、stage IV で1例あり、CCRT による制御率は stage II で94%, stage III で0%, stage IV で33%, 全体で64%であった。

TN 分類別の奏功率を表5、6に示した。CF-MTX-LV 療法群において、中間評価で効果不十分のため手術を施行した症例は T4 で5例、N3 で1例であり、CR 率は T2 で100%, T3 で67%, T4 で29%, N1 で100%, N2b で100%, N2c で63%, N3 で0%であり、CCRT による制御率は T2 で100%, T3 で44%, T4 で14%, N1 で100%, N2b で100%, N2c で50%, N3 で0%であった。CBDCA-UFT 療法群では、中間評価で効果不十分のため手術を施行した症例は T4 の3例であり、CR 率は T2 で90%, T3 で100%, T4 で33%, N1 で100%, N2c で40%であったが、CCRT による制御率は T2 で90%, T3 で0%, T4 で33%, N1 で

表2 TN 分類 (UICC classification 1997)

CF-MTX-LV 療法 (n=20)					CBDCA-UFT 療法 (n=28)				
	T1	T2	T3	T4		T1	T2	T3	T4
N0	0	0	5	3	N0	0	16	2	4
N1	0	1	0	0	N1	0	1	0	0
N2a	0	0	0	0	N2a	0	0	0	0
N2b	0	1	1	0	N2b	0	0	0	0
N2c	0	2	2	4	N2c	0	3	0	2
N3	0	0	1	0	N3	0	0	0	0

表3 CF-MTX-LV 療法の病期別奏効率 (n=20)

病期	中間評価 手術例	効果			CR 率	再発例 (CR 後)	制御率
		CR	PR	NC			
III (n=6)	0	5	1	0	83%	2	50%
IV (n=14)	6	7	1	0	50%	3	29%
Total (n=20)	6	12	2	0	60%	5	35%

表4 CBDCA-UFT 療法の病期別奏効率 (n=28)

病期	中間評価 手術例	効果			CR 率	再発例 (CR 後)	制御率
		CR	PR	NC			
II (n=16)	0	15	1	0	94%	0	94%
III (n=3)	0	3	0	0	100%	3	0%
IV (n=9)	3	4	2	0	44%	1	33%
Total (n=28)	3	22	3	0	79%	4	64%

表1 患者の内訳

	CF-MTX-LV 療法 (n=20)	CBDCA-UFT 療法 (n=28)
性別：男性	20	25
女性	0	3
Stage：II	0	16
III	6	3
IV	14	9
亜部位：声門上型	14	5
声門型	5	20
声門下型	1	3
病理：高分化型	3	12
中分化型	9	12
低分化型	8	4

0%, N2cで40%であった。

生存率：CF-MTX-LV 療法群において partial response (PR) であった2例のうち、1例は手術を施行し、もう1例は手術拒否のため化学療法を施行し制御された。再発は6例（局所再発3例、頸部再発1例、頸部・肺転移1例、肺転移1例）あり、3例で手術を施行し、1例の手術拒否例と遠隔転移2例で化学療法が施行された。原病死3例（局所再発1例、頸部・肺転移1例、肺転移1例）、他因死1例であり、CF-MTX-LV 療法群の5年粗生存率は全体で80%、5年疾患特異的生存率は stage IIIで83.3%、stage IVで85.7%、全体で85.0%であった（図1）。CBDCA-UFT 療法群では PR であった3例全例で手術が

表5 CF-MTX-LV 療法の TN 分類別奏功率 (n=20)

病期	中間評価 手術例	効果			CR 率	再発例 (CR 後)	制御率
		CR	PR	NC			
T2 (n=4)	0	4	0	0	100%	0	100%
T3 (n=9)	1**	6	2	0	67%	2	44%
T4 (n=7)	5	2	0	0	29%	1	14%
N0 (n=8)	1*					1	
N1 (n=1)	0	1	0	0	100%	0	100%
N2b (n=2)	0	2	0	0	100%	0	100%
N2c (n=8)	3*	5	0	0	63%	1	50%
N3 (n=1)	1	0	0	0	0%	0	0%

*：原発巣摘出に伴い合併切除

**：頸部リンパ節郭清に伴い合併切除

表6 CBDCA-UFT 療法の TN 分類別奏功率 (n=28)

病期	中間評価 手術例	効果			CR 率	再発例 (CR 後)	制御率
		CR	PR	NC			
T2 (n=20)	0	18	2	0	90%	0	90%
T3 (n=2)	0	2	0	0	100%	2	0%
T4 (n=6)	3	2	1	0	33%	0	33%
N0 (n=8)	2*					0	
N1 (n=1)	0	1	0	0	100%	1	0%
N2c (n=5)	1*	2	2	0	40%	0	40%

*：原発巣摘出に伴い、合併切除

図1 CF-MTX-LV 療法における病期別の疾患特異的生存率 (n=20)

施行された。再発は4例（局所再発2例、頸部再発1例、肺転移1例）に認められ、3例で手術を施行し、肺転移例で化学療法が施行された。原病死1例（局所再発）、担癌生存1例（肺転移）、他因死4例であり、CBDCA-UFT 療法群の3年粗生存率は全体で87.7%、3年疾患特異的生存率は stage IIで100%、stage IIIで50%、stage IVで100%、全体で94.4%であった（図2）。

喉頭温存率：CF-MTX-LV 療法群では5年喉頭温存率（喉頭を温存しての疾患特異的生存率）は T2で100%、T3で55.6%、T4で0%、全体で50%であった（図3）。CBDCA-UFT 療法群では3年喉頭温存率は T2で95%、T3で50%、T4で33.3%、全体で73.7%であった（図4）。

有害事象：Grade3以上の有害事象を表7に示した。CF-MTX-LV 療法群では好中球減少55%、悪心・嘔吐15%、

図2 CBDCA-UFT 療法における病期別の疾患特異的生存率 (n=28)

図3 CF-MTX-LV 療法における T 分類別の喉頭温存率 (n=20)

図4 CBDCA-UFT 療法における T 分類別の喉頭温存率 (n=28)

表7 有害事象 (grade 3以上)

Characteristics	CF-MTX-LV (n=20)	CBDCA-UFT (n=28)
Hematological		
Neutropenia	11 (55%)	4 (14%)
Anemia	0	0
Thrombocytopenia	0	1 (4%)
Infection	7 (35%)	2 (7%)
Non-hematological		
Nausea/Vomiting	3 (15%)	0
Mucositis	7 (35%)	3 (11%)
Hepatic	0	1 (4%)
Renal	0	0
Skin	10 (50%)	3 (11%)
Diarrhea	1 (5%)	0

粘膜炎35%, 頸部皮膚炎50%, 感染35%, 下痢5%であり, CBDCA-UFT 療法群では好中球減少14%, 血小板減少4%, 粘膜炎11%, 肝機能障害4%, 頸部皮膚炎11%, 感染7%であった. CBDCA-UFT 療法群の3例において化学療法を中止し, 1例で化学療法の中止および放射線治療の中断が必要となったが, 放射線治療が中止となった症例はなかった. 経鼻経管栄養はCBDCA-UFT 療法群の1例において必要となった. 気管切開は治療前に気道確保の目的で9例, 治療後の感染により1例で施行されたが, 治療中に気管切開が必要となった症例はなかった. 気管切開された10例中7例は喉頭全摘出術が施行され永久気管孔となり, 2例において再発の可能性を考慮して気管切開孔が閉鎖されずスピーチカニューレ管理となっており, 1例で気管孔が閉鎖された.

術後合併症: CF-MTX-LV 療法群において手術は10例(喉頭全摘出術4例, 喉頭全摘出術+頸部郭清術4例, 頸部郭清術1例, レーザー手術1例)に施行された. 中間評価で効果不十分のため喉頭全摘出術+頸部郭清術を施行した1例において頸部皮膚の縫合不全・壊死が認められたが, 粘膜の縫合不全はなかった. CBDCA-UFT 療法群において手術は9例(喉頭全摘出術+頸部郭清術6例, 頸部郭清術1例, レーザー手術2例)に施行された. 局所再発に対して喉頭全摘出術+頸部郭清術を施行した1例において粘膜の縫合不全・瘻孔形成を認めた.

治療後の発声機能: 現在, 喉頭が温存され生存している28例中10例において治療後の最長発声持続時間(maximum phonation time: MPT)の測定を行った. 10例の内訳は化学療法別ではCF-MTX-LV 療法群5例, CBDCA-UFT 療法群5例, 病期別ではstage II 4例, stage III 3例, stage IV 3例, 亜部位別では声門型5例, 声門上型4例, 声門下型1例であり, 10症例における治療後のMPTは7.0~34.6秒で平均15.6秒であった.

考 察

近年の化学療法の進歩に伴い, 生存率を改善する目的で化学療法が頭頸部扁平上皮癌の集学的治療に組み込まれてきた. 一方, 放射線治療と化学療法を併用し完全寛解が得られた症例では手術を回避することにより臓器温存を図ろうとする試みも行われている¹⁾. 当科でも臓器温存を目的としてCCRTを行ってきた. 化学療法のレジメンとしては, 一つは頭頸部扁平上皮癌において最も一般的であるcisplatinと5-FUの組み合わせに5-FUのmodulatorであるMTXとLVを加えたもの(CF-MTX-LV療法)を行った^{2, 3)}. しかし, 高用量のcisplatinや5-FUの投与は高齢者や腎機能障害, 心疾患, 出血性の消化管潰瘍などの合併症のある患者では危険を伴う. そこで, もう一つのレジメンは白金製剤としては腎機能障害の少ないcarboplatinのweeklyでの投与と5-FU製剤としてはUFT内服とし(CBDCA-UFT療法), 少量分割投与の形態で行った⁴⁾.

従来は喉頭癌に対して主に手術と放射線治療が選択されてきた. 本邦において多数例での詳細な臨床的検討を行った報告によると, stage III, IVといった進行例, 特にT3, T4といった局所進行例では根治照射より手術が多く選択され, 放射線治療は術前・術後照射として施行となる傾向があった⁵⁻⁷⁾. これらの報告において5年生存率はstage IIIで50.8~81.3%, stage IVで45.1~65.2%であった. 今回の報告での5年疾患特異的生存率はCF-MTX-LV療法群においてstage IIIで83.3%, stage IVで85.7%, CBDCA-UFT療法群においてstage IIIで50%, stage IVで100%であり, 切除可能症例を対象としたとはいえ従来の治療法と比較して少なくとも生存率を悪化させるものではないと考えられた.

喉頭癌における放射線治療単独での5年局所制御率はT3で45~68%, T4で24~56%と報告されている⁸⁻¹²⁾. 放射線治療に反応の良かった症例に根治照射を行っている可能性があり^{8, 11)}, また多分割照射の症例が多く含まれている報告もある^{10, 12)}. 最近, 放射線治療と化学療法との併用による有用性に関する検討がなされている. Meta-analysisの手法を用いて検討した報告によると, 現時点ではCCRTにより最も生存率を改善させる可能性があると考えられている¹³⁻¹⁵⁾. また, 喉頭癌において喉頭温存を目的として放射線治療(1日1回照射法)と化学療法を併用したrandomized trialでは, cisplatin併用でCCRTを施行した群はcisplatinと5-FUの化学療法後に放射線治療を施行した群および放射線治療単独で治療した群よりも有意に高い喉頭温存率を示している¹⁶⁾. これらの報告から判断すると, 効果と有害事象の両面から検討する必要があるものの現時点では化学療法を併用するのであればCCRTにより臓器温存を図ることが良いと考えられる.

今回の検討においてTN分類別の制御率を検討すると, CF-MTX-LV療法ではT2およびN2b病変まではほぼ制御することが可能であるが, T4およびN3病変の制御は困

難であり、T3およびN2c病変では50%程度の制御が可能と考えられた。CBDCA-UFT療法では現時点では少なくともT2N0症例までは制御可能という結果であった。今回の検討では中間評価で手術となった症例も含めて制御率を算出しており、過去の放射線単独で治療した報告と単純に比較することはできないと考えられる。今後、症例数を増やしての検討が必要であるとともに、制御率の向上のためには多分割照射の導入も検討すべきと思われた。

放射線治療単独での重篤な副作用の発生頻度は5.7%であり、T分類別にみるとT1で0%、T2で4.9%、T3で3.4%、T4で23.8%と報告されている¹²⁾。今回の報告において有害事象はCF-MTX-LV療法群で強く発現したが、管理できるものであった。救済手術の際は術中の組織の癒着は強く、皮膚壊死・縫合不全・瘻孔形成といった術後の合併症にもより注意を払う必要があったが喉頭全摘出術や頸部郭清術は可能であった。

ま と め

CF-MTX-LV療法群で有害事象が強く発現したが、管理できる治療法と考えられた。

Stage II-IVとも予後は良好であった。

CCRTにより現時点ではT2、T3症例の喉頭温存は図れると考えられるが、T4病変の制御は困難と考えられた。

今後、症例数を増やし、効果と有害事象の両面から有用性を検討する必要があると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 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.
- 2) 小勝敏幸 : 頭頸部扁平上皮癌におけるCDDP、5-FUを中心とした多剤併用化学療法の検討。耳展 40 : 266~279, 1997.
- 3) Furukawa S, Tsukuda M, Mochimatsu I et al : Modified combination chemotherapy of cisplatin and 5-fluorouracil in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Auris Nasus Larynx* 21 : 181~185, 1994.
- 4) Taguchi T, Ikeda Y, Mikami Y et al : Combined radiotherapy and chemotherapy with carboplatin and UFT for head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 23 : 713~717, 2003.
- 5) 吉積 隆, 宇留間哲也, 佐竹文介ほか : 群馬県立がんセンターにおける喉頭癌20年の治療成績。日癌治 28 : 1873~1879, 1993.
- 6) 太田行紀, 平川勝洋, 夜陣紘治ほか : 喉頭癌の臨床的検討—当教室15年の検討—. 耳鼻臨床 補72 : 21~30, 1994.
- 7) 藤井 隆, 佐藤武男, 吉野邦俊ほか : 大阪府立成人病センターにおける喉頭癌1079例の臨床統計。日耳鼻 100 : 856~863, 1997.
- 8) Harwood AR, Hawkins NV, Beale FA et al : Management of advanced glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5 : 899~904, 1979.
- 9) Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ et al : Supraglottic laryngeal carcinoma: an analysis of dose-time-volume factors in 410 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 : 311~319, 1983.
- 10) Parsons JT, Mendenhall WM, Mancuso AA et al : Twice-a-day radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck* 11 : 123~128, 1989.
- 11) 井上武宏, 井上俊彦, 山崎秀哉ほか : 進行喉頭癌の放射線治療成績。頭頸部腫瘍 20 : 116~119, 1994.
- 12) Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA et al : Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck* 18 : 24~35, 1996.
- 13) Munro AJ : An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 71 : 83~91, 1995.
- 14) El-Sayed S & Nelson N : Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 14 : 838~847, 1996.
- 15) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al : Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 355 : 949~955, 2000.
- 16) 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.

別刷請求先 〒236-0004 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