当科における早期声門癌に対する治療方針と成績

中 川 貴 博・齋 藤 幹・大 月 直 樹・丹 生 健 一

Treatment Results of Early Glottic Cancer

Takahiro Nakagawa, Miki Saito, Naoki Otsuki
and Ken-ichi Nibu

Objective: To evaluate the treatment results of patients with early glottic cancer with respect to laryngeal preservation.

Patients and Methods: Between 2001 and 2005, 93 patients with laryngeal cancer were treated at Kobe University Hospital. In general, T1 and T2 glottic cancers were treated with conventional and hyperfractionated radiotherapy, respectively. Conservative surgery with laryngeal preservation was considered as salvage for radiation failure.

Results: The larynx was preserved in 95.8% of the patients with T1 glottic cancer (45/47) and 82.6% of the patients with T2 glottic cancer (19/23).

Conclusion: Although the follow up periods were not long enough, promising results were obtained. Development of treatment strategies for more advanced cancers is an issue to be solved.

Key words: 早期声門癌, 多分割照射, 化学放射線療法, 喉頭温存

はじめに

近年, 頭頸部癌に対する放射線治療として, 多分割照射法や抗癌剤を併用した化学放射線療法が研究され, 局所制御率および生存率を有意に改善することが証明されている. 本邦では, 従来より早期喉頭癌の治療は放射線治療が第一選択とされてきたが, 我々の施設においても, 喉頭癌の初回治療として多分割照射や化学放射線治療を積極的に導入し, また再発症例に対しても可能な限り喉頭温存手術を行うことで, 喉頭機能温存に努めてきた. 今回我々は, 2001年から2005年の5年間の早期声門癌の治療方針と成績について, 1989年から1998年の10年間の成績と比較し検討を行ったのでその結果を報告する.

対 象

2001年から2005年の5年間で, 神戸大学で治療を行った声門型喉頭癌未治療新鮮例は93例であった. このうち12ヶ月以上経過を追うことができた早期声門癌70例を対象とし(表1), 過去10年間(1989年から1998年)の成績(表2)

表1 早期声門癌70例(2001~2005)

	男性	女性	平均年齢(Y)	平均観察期間(M)
T1a	33	1	65.8 (44~92)	38.9 (12~60)
T1b	11	2	72.0 (59~79)	41.2 (21~60)
T2	23	0	66.8 (48~83)	32.0 (12~60)

と比較して, ①初回治療による局所制御率②喉頭温存率③疾患特異的生存率について検討をおこなった.

治 療 方 法

現時点における当科の早期声門癌に対する治療方針を(図1)に示す.

1. 放射線治療

T1に対しては1回2Gy/週5回の標準的な放射線治療を行っている. 総線量は原則としてT1aに対しては66Gy, T1bに対しては70Gyとしている. ボリュームのあるT1や声帯の可動制限がないT2では1回1.2Gy 1日2回総線

表2 1989年~1998年の治療成績

	放射線	レーザー	喉頭摘出	5年局所制御率	5年喉頭温存率
T1a	48 (9)	12 (2)+⑤	0 +⑥	81.7% (49/60)	90.0% (54/60)
T1b	39 (11)*	0 +②	1 +⑧	72.5% (29/40)	75.0% (30/40)
T2	18 (7)	0	9(2) # +⑦	66.7% (18/27)	40.7% (11/27)

* 1例は治療拒否 # 2例とも頸部郭清術施行

() は治療後再発をきたした症例数

○は救済治療として行った症例数

喉頭温存手術は原則として照射後再発に対する救済手術として位置づけているが、前連合から声門下進展し傍喉頭間隙への進展がみられる場合では初回治療としても適応を考慮している。喉頭温存手術は、垂直部分切除術を基本とし³⁾、supracricoid laryngectomy (SCL) は両側の傍喉頭間隙への進展が明らかな症例に限定している⁴⁾。いずれも下方の切除ラインが輪状軟骨上縁として十分な safety margin をとれる症例が良い適応であると考えている。声帯が固定した T3以上の症例には原則として喉頭全摘出術を薦めている。

結 果

1. T1a (図 2)

34例中32例に初回治療として標準照射を行い、2例に局

図1 早期声門癌の治療方針

標準照射 32例 ← 再発なし 30例

、再発あり 2例

(1) 4ヶ月後にレーザー切除
その後32ヶ月間再発なし

(2) 2ヶ月後に喉頭垂直部分切除術
その後29ヶ月間再発なし

レーザー 2例——再発なし 2例

図2 T1aN0 34例

所再発を認めた。2例の経過は図2のとおりでいずれも喉頭温存が可能であった。進行肝癌を合併した1例に対しCO₂レーザーによる切除術を、また声帯ポリープとして切除後に扁平上皮癌と判明した1例に対してはCO₂レーザー追加切除術を行ったが、いずれも再発を認めていない。

2. T1b (図3)

13例中12例に初回治療として標準照射を行い、4例に局所再発を認めた。4例の経過は図3のとおり、2例が喉頭温存可能で、2例に喉頭全摘出術を行った。再発を認めた2例の内1例は、照射後24ヶ月経過した時点で再発を認めず、その後12ヶ月間来院していなかった。多分割照射を行った1例は再発を認めていない。

3. T2 (図4)

23例中初回治療として20例に放射線治療を、3例に手術

標準照射 12例 $\left\{ \begin{array}{l} \text{再発なし} \quad 8 \text{例} \\ \text{再発あり} \quad 4 \text{例} \end{array} \right.$

(1) 9 ヶ月後にレーザー切除

その後23ヶ月間再発なし

(2)12ヶ月後に喉頭部分切除術

その後20ヶ月間再発なし

(3)36ヶ月後に喉頭全摘出術

その後14ヶ月再発なし

(4)42ヶ月後に喉頭全摘出術

その後14ヶ月再発なし

多分割照射 1例——再発なし

図 3 T1b 13例

多分割照射 10例 再発なし 9例 再発あり 1例

(1)10ヶ月後レーザー切除 20ヶ月後喉頭全摘出術

標準照射 8例 再発なし 5例 再発あり 3例

(1) 8ヶ月後喉頭全摘出術 その後30ヶ月間再発なし

(2) 2ヶ月後喉頭亜全摘出術　その後21ヶ月間再発なし

(3) 6ヶ月後頸部郭清術 その後20ヶ月間再発なし

化学放射線療法 (CDDP 併用) 2 例 再発なし 2 例

喉頭垂直部分切除術 2例 再発あり1例

(1)14ヶ月後他因死（原発性肺癌）で死亡

(2) 6ヶ月後喉頭全摘出術 24ヶ月後肺転移で死亡

喉頭全摘出術 1 例 再発なし

图4 T2 23例

表3 2001年～2005年の治療成績

	放射線	レーザー	部切	喉頭 摘出	局所 制御率	喉頭 温存率
T1a	32 (2)	2 + ①	①	0	94.1% (32/34)	100% (34/34)
T1b	13 (4)	0 + ①	0 + ①	0 + ②	69.2% (9/13)	84.6% (11/13)
T2	20 (4)	0 + ①	2 (1)	1 + ③	78.3% (18/23)	82.6% (19/23)

() は治療後再発をきたした症例数

○は救済治療として行った症例数

治療を行った。内訳及び経過については図4のとおりである。多分割照射を行った10例中1例に再発を認め喉頭全摘出術を行った。標準照射を行った8例中3例に再発を認め、1例は喉頭全摘出術、1例はSCL、1例は頸部リンパ節再発に対し頸部郭清術を行った。化学放射線治療を行った2例はいずれも再発を認めていない。喉頭垂直部分切除術を行った2例のうち、1例は術後14ヶ月後に肺転移で死亡した。もう1例は術後12ヶ月後に他因死（原発性肺癌）した。初回治療で喉頭全摘出術を行った1例は再発を認めていない。

T1a, T1bの初回治療による局所制御率はそれぞれ94.1% (32/34), 69.2% (9/13), 救済手術も含めた喉頭温存率は、100% (34/34), 84.6% (11/13), 生存率はいずれも100%であった。T1全体では、初回治療による局所制御率は87.2% (41/47), 救済手術も含めた最終的な喉頭温存率は95.8% (45/47), 生存率は100% (47/47) であり、T2の初回治療による局所制御率は78.3% (18/23), 救済手術も含めた最終的な喉頭温存率は82.6% (19/23), 生存率は95.5% (21/22) であった (表3)。

考 察

早期声門癌 (T1-2N0) の標準的治療は放射線治療であり、一般的な5年局所制御率はI期で85～95%^{6, 7, 9)}, II期で70～85%⁶⁻⁸⁾ である。最近5年間の検討においてもI期 (T1N0) の放射線治療による局所制御率は87.2%であり、観察期間は短いものの他施設の成績とほぼ同等であった。しかし、標準的放射線治療をおこなったT1bの3分の1に局所再発を認めており、T1bの成績を向上させるためにはこれらの症例に対してもT2同様、多分割照射を行うべきであったと考えられた。一方、救済手術も含めた最終的な喉頭温存率は95.8%と満足いく結果であった。再発例6例のうち2例はCO₂ レーザー切除術で、2例は喉頭垂直部分切除術で救済することができたが、残りの2例のうち1例は照射後24ヶ月目までは再発を認めず、その後12ヶ月間来院しなかった。呼吸困難を主訴に再受診した時点では喉頭温存は困難な状態であった。もし早期に再発を発

見していれば喉頭温存が可能であったかもしれない、術後経過観察の重要性を再認識させられた症例である。

II期 (T2N0) の治療成績に関しては、最近5年間の喉頭温存率は82.6%で、1989～1998年の40.7%を大きく上回る結果となった。過去10年では27例中9例に初回治療として喉頭全摘出術を行っているのに加え、照射後再発例7例に対し、すべて喉頭全摘出術で救済していた。これに対し、この5年では23例中初回治療で喉頭全摘出術を行ったのは1例だけであり、再発例に対しても2例は喉頭温存手術で救済している。初回治療としての喉頭温存手術については、2症例とも前交連から声門下に進展していたため放射線治療での根治は難しいと判断し手術を行った。症例数が2例と少なく、うち1例が局所再発後に肺転移で死亡、もう1例は他因死しているためその妥当性については今回検討するのは難しい。今後症例を重ねていく中で初回治療としての適応について慎重かつ十分な検討が必要であると考えられた。

放射線治療を行ったT2 20例において、局所制御率は80% (16/20) であった。そのうち標準照射群の局所制御率62.5% (5/8) に比べて、多分割照射群は90% (9/10) であった。標準照射にくらべて急性反応としての粘膜炎が早期にかつ高度に認められたが全10例とも完遂することができた。まだ症例数も少なく観察期間が十分でないものの、多分割照射法は従来の標準照射法に比べて局所制御に関し有効であると考えられた。

化学放射線治療については、当科ではCDDPを70mg/m²で3週ごとに投与し (day1, 22, 43) 総線量70Gyとしている。2例のうち1例は3コース、1例は2コース投与を行い、いずれも完遂することができ現時点で再発を認めていない。CDDPを併用した化学放射線療法の有効性を検討した2003年RTOGの喉頭温存をエンドポイントとした第3相試験 (RTOG91-11)⁵⁾ では、切除可能喉頭癌 (stageⅢ, Ⅳ) 574例を対象とし、CDDP併用群 (70Gy 100mg/m²/3 weeks) と標準照射群 (70Gy) 各群間で2年喉頭温存率と疾患特異的生存率いずれもCDDP併用群が有意に優れていた。今後は症例数を重ねて、化学放射線療法の有効性を確認し、どこまで適応範囲を広げることができるか更なる検討が必要であると思われる。

結 語

最近5年間の当科における早期声門癌の治療方針および成績について検討した。I, II期いずれも満足のいく治療成績が得られ、現時点での当科の治療方針は妥当であると考えられた。今後はⅢ期以上の進行喉頭癌における、特に喉頭温存を目指した当科での治療方針を確立していく必要があると思われた。

本論文の要旨は第19回日本喉頭科学会学術講演会 (平成19年3月 神戸) にて口演した。

文 献

- 1) Garden AS, Forster K, Wong PF et al : Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: dose the "2" stand for twice-daily treatment ? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 55 : 322~328, 2003.
- 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) Toma M, Nibu K, Nakao K et al : Partial laryngectomy to treat early glottic cancer after failure of radiation therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 128 : 909~912, 2002.
- 4) Makeieff M, Venegoni D, Mercante G et al : Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. Laryngoscope 115 : 353~357, 2005.
- 5) Maor M, Berkey B, Forastiere A et al : Larynx preservation and tumor control in stage III and IV laryngeal cancer; a three arm randomized intergroup trial; RTOG 91-11. Proc Am Soc Thera Rad Oncol. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(2) : 2~3, 2002.
- 6) Smee R, Bridger Gp, Williams J et al : Early glottic carcinoma: Results of treatment by radiotherapy. Australasian Radiology 44(1) : 53~59, 2000.
- 7) Fein DA, Mendenhall WN, Parsons JT et al : T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy; A multivariate analysis of variables potentially influencing local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 25 : 605~611, 1993.
- 8) Slevin NJ, Vasanthan S, Dougal M et al : Relative clinical influence of tumor dose versus dose per fraction on the occurrence of late normal tissue morbidity following larynx radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25(1) : 23~28, 1993.
- 9) Wang CC, Nakfoor BM, Spiro IJ et al : Role of accelerated fractionated irradiation for supraglottic carcinoma: assessment of results. Cancer J Sci Am 3(2) : 88~91, 1997.

別刷請求先 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1

神戸大学医学部附属病院耳鼻咽喉・

頭頸部外科 中川貴博