



Title	下咽頭癌の放射線治療-放射線高感受性腫瘍に対する喉頭温存の試み-
Author(s)	國武, 直信; 中村, 和正; 塩山, 善之 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(9), p. 570-573
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16774
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

下咽頭癌の放射線治療 — 放射線高感受性腫瘍に対する喉頭温存の試み —

國武 直信¹⁾ 中村 和正¹⁾ 塩山 善之¹⁾ 倉富勇一郎²⁾
山本 智矢²⁾ 寺嶋 廣美³⁾ 本田 浩¹⁾

1)九州大学大学院医学系研究科臨床放射線科学 2)九州大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学
3)九州大学医学部保健学科

Laryngeal Preservation with Definitive Radiotherapy in Radiosensitive Hypopharyngeal Cancer

Naonobu Kunitake¹⁾, Katsumasa Nakamura¹⁾, Yoshiyuki Shioyama¹⁾, Yuichiro Kuratomi²⁾, Tomoya Yamamoto²⁾, Hiromi Terashima³⁾, and Hiroshi Honda¹⁾

Fifty-seven patients with hypopharyngeal cancer treated by irradiation at Kyushu University Hospital between 1985 and 1992 were analyzed retrospectively. They included 53 men and 4 women, and their ages ranged from 39 to 83 years (mean, 63 years). Two patients had stage I, 7 had stage II, 13 had stage III, and 35 had stage IV disease according to the UICC (1997) classification. Initially, they were irradiated in the conventional way with a dose of 30 Gy, and 17 patients with good response were irradiated to curative dose (more than 60 Gy), and 32 patients with poor response were operated immediately. Medically inoperable or unresectable patients were treated in a semiradical way (n=8). The 5-year overall and cause-specific survival rates were 46% and 51%, respectively. Five-year cause-specific survival rates were 88% for stages I and II (n=9), 67% for stage III (n=13), and 35% for stage IV (n=35). Five-year cause-specific survival according to treatment method was 58% for surgery and 51% for curative radiotherapy. There was no statistically significant difference between the two rates. These results suggest that initial radiation response is an important factor in deciding on the following treatment method. Curative radiotherapy for hypopharyngeal cancer according to initial radiation response is a desirable treatment strategy.

Research Code No.: 603

Key words: Hypopharyngeal cancer, Radiotherapy, Surgery

Received May 19, 2003; revision accepted Sep. 8, 2003

- 1) Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.
- 2) Department of Otorhinolaryngology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.
- 3) Department of Radiation Technology, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

別刷請求先
〒810-0001 福岡市中央区天神 1丁目3-46
済生会福岡総合病院 放射線科
國武 直信

はじめに

下咽頭癌は頭頸部癌の中では極めて予後不良な疾患である。その主たる原因として初診時すでに約80%の症例がIII, IV期の進行癌であり、早期発見が困難なことが挙げられ、咽喉頭食道摘出術を中心とした集学的治療がなされることが多い。これは術前照射後に根治的手術を施行された場合の5年生存率が20~65%に対し、根治的放射線治療での5年生存率が20%前後と低いことに起因しており、このため根治的放射線治療の対象となるのはII期までの早期症例に限られていた。

そこでわれわれは、下咽頭癌に対する放射線治療を行う際に30Gy終了時の中間評価を行い、放射線高感受性群と低感受性群に分離しその後の治療方法を選択する方法で比較的良好な治療成績を得ている。喉頭を温存しつつ良好な治療成績を得ることは患者にとって意義のあることであり、この治療法についてretrospectiveに分析し検討を加えたので報告する。

対象・方法

1985年1月から1992年12月に九州大学医学部付属病院を受診した下咽頭癌初回治療例60例で、途中治療継続を拒否した3例を除く57例を対象とした。組織型は扁平上皮癌54例(高分化型12例, 中分化型25例, 低分化型8例, 分化度不明9例), 腺癌1例, 未分化癌2例であった。病期分類は、1997年のUICC分類に従い再分類を行った。全57例中III, IV期症例が48例であり、進行期症例が8割を超えていた(Table 1)。男女比は53:4で、年齢は39歳から83歳で平均63歳であった。原発部位別では、梨状陥凹:49例, 後壁:7例, 輪状後部:1例であった。治療開始時、30Gy照射後および治療終了後の評価方法は全例に間接喉頭鏡、喉頭ファイバー、触診および組織学的検査を行い、また症例によりCTおよび咽頭造影検査での評価を加えて病変部の大きさの変化を評価した。

治療方針は放射線治療を先行とし、30Gyの時点で局所とリンパ節の評価を行った。視覚的に著効(最大長径の縮小率

80%以上を目安とした)であれば根治的放射線治療として継続し、NCまたはPDであれば速やかに根治的手術を行うこととした。縮小効果が50%以上80%未満のPRであった場合が最も判断に苦慮するところであったが、根治照射後のsalvage operationでの合併症の頻度を考慮し、原則的には手術とした。またIV期症例の場合、手術不能例(局所所見および内科的合併症による)に対しては準根治照射症例¹⁾として明確に振り分けを行い、さらに初診時遠隔転移のみられた症例は姑息照射として治療を行った(Fig. 1)。

放射線治療は1989年3月までの28例は⁶⁰Co-γ線、1989年4月以降の29例は4MV-X線を用い、一回線量1.5~2.0Gyで週5回照射した。照射野は第一頸椎上縁から下頸部までを左右対向二門照射で、傍鎖骨領域を前一門とすることを原則とした。局所効果が不十分と判断された場合は30 Gyの時点で速やかに手術を行った。局所反応良好例および手術不能例は、それぞれ根治照射および準根治照射として60~70.5 Gy(平均64Gy)、治療開始時遠隔転移が認められた姑息照射例は51~70 Gy(平均60Gy)を行った。頸部リンパ節領域は、転移陽性の場合には原発巣と同等の線量を、予防照射の場合30~51Gy(平均38Gy)の照射を行った。頸髄の遮蔽は44 Gyより以降に行い、44~51Gyより腫瘍の存在する部位に絞った照射野とした。頸部リンパ節に対しては場合により電子線の併用も行った。化学療法の併用は57例中48例(84%)に行い、すべて5-FU 250 mgの静注および5-FUの細胞内への取り込み促進を目的としたVitamin A 50,000IUの筋注を、毎回の放射線治療の約一時間前に施行した²⁾。全身化

学療法は57例中36例(63%)に併用し、すべて照射30Gy後の治療効果判定のための放射線治療休止期に施行した。シスプラチン(80 mg/m² - day 1)、ペブレオマイシン(5 mg/body - day 1~5連日投与)併用例が35例、カルボプラチン(300 mg/m² - day 1)、ペブレオマイシン(5 mg/body - day 1~5連日投与)併用例が1例で、6例が1クール、その他30例が2クール施行した。

急性反応や晩期有害事象に関してはRTOG & EORTCのtoxicity criteriaにて評価³⁾し、退院後は月一回の外來経過観察から開始して五年後は半年に一回の経過観察まで徐々に期間を延ばして経過を追った。経過観察時の再発症例に関しては、手術による救済を第一選択とした。

生存率と喉頭温存率はKaplan-Meier法を用いて算出し、二群間の検定はCox-Mantel testで行った。臨床病期I期、II期は早期症例として統計処理上は一群として扱った。

結 果

1. 局所効果

30 Gy照射後の局所効果は、Table 2のごとくである。局所効果良好と判断し、根治照射として放射線治療継続した症例は全体で17例、局所効果不良で放射線低感受性と判断し、30Gy後手術に移行した症例は32例、準根治的または姑息的治療となった症例は8例ですべてIV期症例であった。進行症例は手術となる割合が多くなる傾向が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。IV期症例においては治療開始時遠隔転移の見られた姑息照射症例5例、手術不能と判断した準根治照射症例3例を除くと27例中7例(26%)であった。

2. 生存率

全症例での5年粗生存率は46%、他病死を除いた5年原病生存率は51%であった(Fig. 2)。他病死は7例あり肺癌、食道癌、中咽頭癌、脳出血、脳梗塞、肺炎、消化管出血(原病あり)がそれぞれ1例ずつであった。病期別の5年原病生存率はFig. 3に示したごとく、I & II期88%、III期67%、IV期35%であった。治療法別の5年原病生存率は根治的手術58%、根治的放射線治療51%、準根治的および姑息的放

Table 1 TNM classification by UICC(1997)

T	N				Total
	0	1	2	3	
1	2	1	1	1 (1)	5
2	7	3	5 (2)	0	15
3	5	4	9	4	22
4	5	2	5 (2)	3	15
Total	19	10	20	8	57

():No. of patients with M1

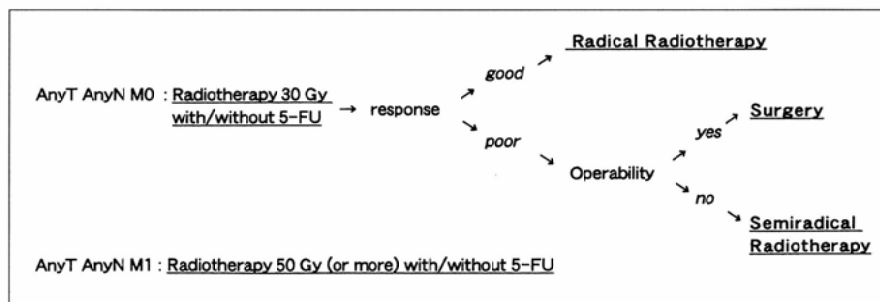


Fig. 1 Regimen of treatment for hypopharyngeal cancer

Table 2 Distribution of treatment methods according to response of radiotherapy

Local response	Good	Poor	Semiradial or Palliative radiotherapy
Treatment	Radical radiotherapy	Surgery	
Stage I	1	1	
Stage II	4	3	
Stage III	5	8	
Stage IV	7	20	8
Total	17	32	8

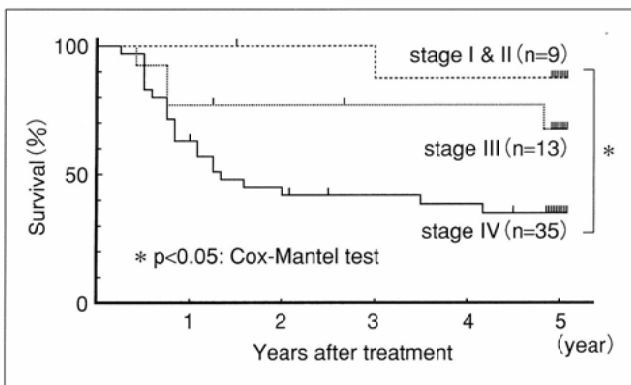


Fig. 3 Cause specific survival curves according to clinical stage

射線治療0%であった(Fig. 4)。根治的手術群と根治的放射線治療群の間に統計学的有意差は認められなかった。治療法別病期分類別の5年原病生存率は根治的手術例、根治的照射例でそれぞれI & II期100%, 75%, III期75%, 53%, IV期46%, 38%と根治的手術群がやや良好ではあるものの有意差はなかった。

3. 照射野内再発および救済手術

根治的放射線治療を行った17症例のうち、局所再発および照射野内リンパ節再発は全体で6例(35%)であった。6例中全例にリンパ節の再発があり、うち2例に局所再発を併発していた。病期別ではI期1例中0例(0%)、II期4例中1例(25%)、III期5例中2例(40%)、IV期7例中3例(43%)と症例数は少ないが、病期進行に従い照射野内再発も増える傾向が見られた。救済手術は、II期の19カ月後のリンパ節再発の1例とIII期の18カ月後の局所およびリンパ節再発の1例、計2例に対して行うことができたが、それぞれ治療開始日より35カ月後、57カ月後に原病死し、5年生存には至らなかった。

以上より全57例中、緩和的照射と準根治的照射となった8例を除く手術症例を含んだ根治的治療を行えた49例にて、喉頭温存率は治療終了直後34%、3年経過時29%、5

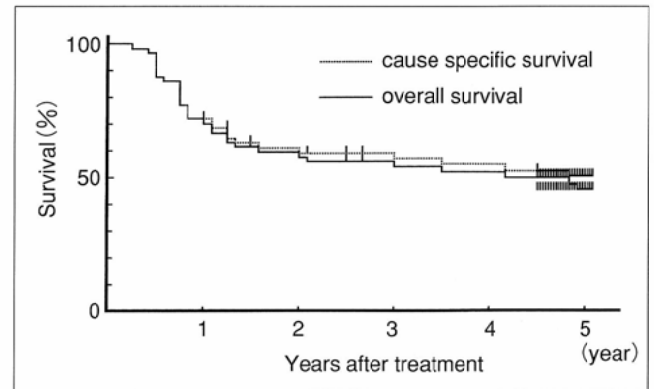


Fig. 2 Survival curves

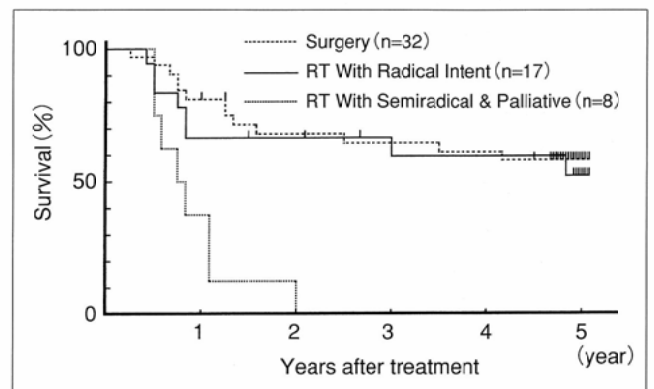


Fig. 4 Cause specific survival curves according to treatment methods

年経過時29%であった。

4. 合併症

今回の対象となった57例は急性反応としての粘膜炎や頸部正中の皮膚炎が、grade I 21例、grade II 27例、grade III 9例認められたがいずれも対症療法のみで軽快した。観察期間内で、grade IV以上の重篤な放射線障害や術後合併症は認めていない。

5. 重複癌

重複癌は57例中16例(28%)19部位に認められ3例は三重癌であった。下咽頭癌の治療前5部位、治療期間中2部位、治療後12部位で、疾患別では胃6、食道4、肺3、大腸3、舌1、肝1、膀胱1であった。

考 察

下咽頭癌は頭頸部癌の中でも、症状発現までに時間がかかること、受診時すでに周囲組織への浸潤が高度かつリンパ節転移を広範に起こしていることから最も予後不良といわれている⁴⁾。放射線治療患者全体で5年生存率は15~25%、うち根治的放射線治療で20%前後、手術を併用すると

術前照射20~65%, 術後照射35~50%程度とされている⁵⁾。

本検討では、全体の5年生存率は46%, 他病死を除いた5年生存率は51%で、さらに根治的手術群58%, 根治的放射線治療群51%であり、根治的意図を持った群の治療成績は従来の報告に比較して良好であった。しかしながら、過去の報告における放射線治療群と比べると、本検討では遠隔転移のないIV期の手術不能例を準根治照射群として扱っており単純比較はできない。しかし放射線高感受性の症例に対しては、通常予後不良とされる下咽頭癌に対しても手術と匹敵する治療法であることを他科にもアピールすべきであろう。また放射線感受性が低いと判断した症例に対しては、不必要な放射線線量を増やすことなく速やかに根治的手術を行うという振り分けも今回の下咽頭癌全体の予後改善に寄与したものと考えられる。山田ら⁶⁾は照射線量と局所根治率から40Gyを超えると線量増加による制御率向上は望めないで、40Gyまででの評価にて手術適応を判断することを勧めており、この点でもわれわれの術前照射線量30Gyは妥当な選択と考えられる。

放射線療法と手術療法との併用はそれぞれ単独療法での局所制御が十分でないことより、最近では両者の併用が一般的であり過去にも報告は多い^{7), 8)}。El. Badawiら⁹⁾は手術単独群と術後照射併用群における生存率、局所制御率を比較し後者が有意に優れていたと報告している。しかしながら術前照射と術後照射の比較試験は少ない。Vandenbrouckら¹⁰⁾は55 Gy/5.5週の術前後照射のRandomized trialにて術前照射における後障害の発生が多く比較試験を中止したとあり、Leslieら¹¹⁾は頭頸部腫瘍に対し、術前照射50 Gyと術

後照射60 GyのRandomized trialを行い局所制御は後者が有意に良好であったが生存率では両者に有意差はなかったとしている。このように術前照射の方が治療成績が優れているという報告はないが、少なくとも術前照射で50 Gyを超えなければ術後障害の頻度も上がらず^{8), 10), 12)}、喉頭温存の可能性も考慮すれば、やはり照射先行での振り分けは推奨されるべき治療法ではないかと思われる。Okamotoら⁸⁾も照射を先行させて施行し、放射線治療への反応性により根治照射または根治的手術を行うことによって生存率向上に寄与すると述べている。

化学療法としては、いわゆるNeoadjuvant chemotherapyとしてCDDPや5-FUを用いたRegimen¹³⁾⁻¹⁵⁾が各施設にて盛んに行われており、局所制御に関しては手術および術後照射を行った症例と有意差のない成績を上げている。生存率ではまだ不十分とされているが、喉頭温存を可能とするためには必須の併用療法であると考えられる。

たとえ進行下咽頭癌とはいえ喉頭を失うということは治療を受ける患者にとっては、著明なQOLの低下を招く。放射線治療医の立場からは、まず喉頭温存の可能性を残す放射線治療や化学療法の先行を行うべきと考える。

下咽頭癌では一般的に15%程度の重複癌がある⁴⁾とされているが、当科での症例では57例中16例、28%と高頻度であった。特に治療後に9例みられ三重癌も合わせると19部位中12部位の発症が治療後外来経過観察中にみられた。疾患自体の予後が改善されるにつれ発症頻度も従来の報告より増えてくる可能性が示唆され、加療時および外来経過観察時の定期的検索が重要であると考えられた。

文 献

- 1) 森田皓三：放射線治療の適応の選択。癌の臨床 別冊、癌・放射線療法 '95。1995：263-273, 大川智彦, 篠原出版。
- 2) 小宮山莊太郎, 広戸幾一郎, 笠 誠一, 他：5-FU, Vitamin A, Radiation 併用療法(FAR療法)に関する研究。耳鼻臨床 22：388-394, 1976。
- 3) Cox JD, Stetz J, Pajak TF: Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC), Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 1341-1346, 1995。
- 4) 渡会二郎, 渡辺 磨：下咽頭・頸部食道 癌の臨床 別冊、癌・放射線療法 '95。1995：511-529, 大川智彦, 篠原出版。
- 5) 増永慎一郎：下咽頭癌 放射線腫瘍学 1997：250-255, 阿部光幸, 国際医書出版。
- 6) 山田章吾, 高井良尋, 根本健二, 他：下咽頭癌に対する放射線療法。日癌治30(7)：980-987, 1995。
- 7) Chilla R, Heitmann B: Hypopharyngeal carcinomas and radical operation—can one refrain from total laryngeal excision?: Laryngo-Rhino-Otologie 77(2)：85-88, Feb. 1998
- 8) Okamoto M, Takahashi H, Yao K: Combined therapy for hypopharyngeal cancer: Acta Oto-Laryngologica-Supplement: 524: 83-87, 1996。
- 9) El Badawi SA, Goepfert H, Herson J, et al: Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: Laryngoscope 92: 357-364, 1982。
- 10) Vandenbrouck C, Sancho H, Le FR, et al: Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx: Cancer 39: 1445-1449, 1977。
- 11) Leslie T, Charles BS, Peter HB, et al: Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long term follow-up of RTOG study 73-03, Int J Radiat Oncol Biol Phys 20: 21-28, 1991。
- 12) Byhardt RW, and Cox JD: Patterns of failure and results of preoperative irradiation vs. radiation therapy alone in carcinoma of the pyriform sinus: Int J Radiat Oncol Biol Phys 6: 1135-1141, 1980。
- 13) Zelefsky MJ, Kraus DH, Pifster DG, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer: Head & Neck 18: 405-411, 1996。
- 14) Kim KH, Sung MW, Rhee CS, et al: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for the treatment of advanced hypopharyngeal carcinoma: American Journal of Otolaryngology 19(1): 40-44, 1998。
- 15) Gary LC, Randal SW, Oscar G, et al: Laryngeal preservation for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers: Arch Otolaryngol Head Neck Surg 121: 219-223, 1995。