

Title	下咽頭癌放射線治療成績-分割法による比較-
Author(s)	新部, 譲; 唐澤, 克之; 井垣, 浩 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(3), p. 103-107
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16900">https://hdl.handle.net/11094/16900</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 下咽頭癌放射線治療成績 —分割法による比較—

新部 讓<sup>1)</sup> 唐澤 克之<sup>1)</sup> 井垣 浩<sup>1)</sup> 宮下 久夫<sup>2)</sup> 田中 良明<sup>3)</sup>

1) 東京都立駒込病院放射線診療科 2) 東京都立駒込病院耳鼻咽喉科  
3) 日本大学医学部放射線医学教室

## Radiation Therapy for Hypopharyngeal Carcinoma: Impact of fractionation on treatment outcome

Yuzuru Niibe<sup>1)</sup>, Katsuyuki Karasawa<sup>1)</sup>,  
Hiroshi Igaki<sup>1)</sup>, Hisao Miyashita<sup>2)</sup>  
and Yoshiaki Tanaka<sup>3)</sup>

**Purpose:** The purpose of the current study was to evaluate the impact of fractionation on the treatment outcome of radiation therapy for hypopharyngeal carcinoma.

**Patients and Methods:** Thirty-six inoperable or operation-refused hypopharyngeal patients were treated with curative-intended radiation therapy between 1976 and May 2001. Seventeen patients were treated with conventional radiation therapy, 1.8-2.0 Gy per fraction, totaling 64.0 Gy (CF group), and 19 were treated with hyperfractionated radiation therapy, 1.2 Gy per fraction, totaling 74.4 Gy (HF group).

**Results:** The radiation response of the two groups at the end of radiation therapy was almost the same. However, the 2-year local control rates of the HF and CF groups were 59.0% and 26.1% ( $p=0.012$ ), respectively, a statistically significant difference. Moreover, multivariate analysis showed that HF was an independent prognostic factor for local control.

**Conclusion:** Hyperfractionated radiation therapy was superior to conventional radiation therapy for local control. Local control of hypopharyngeal carcinoma correlated with laryngeal preservation, suggesting that hyperfractionated radiation therapy for hypopharyngeal carcinoma could be beneficial for patient QOL.

Research Code No.: 603

**Key words:** Radiation therapy, Hypopharyngeal carcinoma, Fractionation

Received Sep. 30, 2002; revision accepted Nov. 30, 2002

- 1) Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
- 2) Department of Otolaryngology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
- 3) Department of Radiology, Nihon University, School of Medicine

別刷請求先  
〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22  
東京都立駒込病院放射線診療科  
新部 讓

## はじめに

下咽頭癌は頭頸部腫瘍の中でも予後不良な癌と考えられている。その理由として、腫瘍が生じても多くの場合初期の段階で臨床症状が出現することは稀であり、局所進行癌やリンパ節転移などを伴っていることが多いことが挙げられる。そのため、通常分割法での放射線治療単独の5年生存率は5~20%程度と報告されている<sup>1)-3)</sup>。

しかし、近年、頭頸部癌に対する過分割照射法の有用性が複数のrandomized trialsで報告されており<sup>4), 5)</sup>、とくに、局所制御率の点で、通常分割法より顕著に優れているとの報告がなされている。下咽頭の場合、喉頭の近傍に存在しているため、下咽頭癌において、局所制御率が向上することは、発声、嚥下保持等、患者のQOL上極めて重要な事項と関係している。そこで、当院では、1996年から喉頭温存を主目的に、手術不能もしくは手術拒否例の下咽頭癌患者に対して、過分割照射法を施行している。今回、過分割照射法での治療成績と通常分割法での治療成績とを比較検討したので報告する。

## 対象・方法

対象は、過分割照射法群(HF群)では1996年から2001年5月までの間に根治的治療を施行した19例で、通常分割法群(CF群)は1976年から1995年までの間に60Gy以上の根治的治療を施行した17例とした。両群ともに、全例、対象症例は、手術不能もしくは手術拒否例であった。尚、下咽頭癌では重複癌が多いことが知られているが、今回の検討では、根治的症例が対象となっているため、食道表在癌を除いて、進行癌の重複癌は治療後2年以上無再発生存の症例のみを対象とした。

患者の背景因子についてはTable 1に示したごとくで、HF群では、52~84歳(中央値65.0歳)で、性別は男性18例、女性1例。病期分類はI期2例、II期5例、III期5例、IV期7例であった。病理組織型はすべて扁平上皮癌であった。CF群では、年齢36~81歳(中央値67.0歳)、性別は男性14例、女性3例であった。病期分類はI期3例、II期1例、

Table 1 Characteristics of Patient and Treatment

	HF Group	CF Group
No. of Cases	19	17
Median Age (yrs)	65.0 (52-84)	67.0 (36-81)
Gender (M:F)	18:1	14:3
Histology	SqCC*	SqCC*
Stage		
I	2	3
II	5	1
III	5	5
IV	7	8
Fracton Size (Gy)	1.2	1.8-2.0
Total Dose (Gy)	74.4 (66-79.2)	64.0 (60-70)
OTT** (Days)	44.0 (41-63)	50.0 (40-68)
Chmotherapy*		
NA	3	2
C	2	2
NA+C	1	1
C+A	1	1

SqCC\*: Squamous cell carcinoma, OTT\*\*: Overall treatment time

III期 5 例, IV期 8 例, 病理組織型はHF群同様すべて扁平上皮癌であった。

放射線治療方法については両群とも 4MV X線を用いた。照射野に関しては、治療開始時点では、ルビエールリンパ節領域も含んだ咽頭ならびに頸部とし、shrinking field法を用いて、治療期間中に2~3回照射野を縮小し、最終的には、GTV(Gross Tumor Volume)に1~2cm程度のマージンを設定したものとした。尚、後頸部に関しては、40Gy以降は、必要な場合には、電子線にて照射した。1回線量についてはHF群では1.2Gyで、CF群では1.8~2.0Gyで、総線量については、HF群で66.0~79.2Gy(中央値74.4Gy)、CF群で60.0~70.0Gy(中央値64.0Gy)であった。総治療期間については、HF群で41~63日(中央値44日)、CF群で40~68日(中央値50日)であった。尚、両群ともに化学療法を併用している症例があるが、併用割合については両群間に顕著な違いはなく、併用時期についてはTable 1に示したごとく、主に、concurrentもしくはneoadjuvantであった。化学療法のregimenについては、concurrentでは、両群とも、全例low dose CDDP(10~20mg/週、総量:50~140mg)を施行した。neoadjuvantでは、CDDP+5-FU+MTXがCF群で3例、HF群で1例。CDDP+5-FU+MTX+LVがCF群で0例、HF群で3例。Adjuvantでは、CDDP+5-FU+MTXがCF群で1例、HF群で0例。CDDP+5-FU+MTX+LVがCF群で0例、HF群で1例であった。

照射効果に関しては、下咽頭は喉頭鏡およびCTにて判定し、リンパ節はCTを用いて判定した。判定基準にはWHOの基準を用い<sup>6)</sup>、検定には照射効果をスコア化したうえで、Mann-Whitney U testを用いた。

粗生存率、局所制御率の算出にはKaplan-Meier法を用

い、検定には単変量解析にはlog-rank testを、多変量解析にはCox proportional hazards modelを用いた。

有害事象に関しては、皮膚、咽頭、血液について、急性期・晩期ともに、RTOGの判定基準に基づいて判定し<sup>7)</sup>、検定には、照射効果の場合と同様に、Mann-Whitney U testを用いた。

## 結 果

照射終了時点での照射効果は、下咽頭で、HF群で、CR16例、PR 3 例、CF群で、CR13例、PR 3 例、SD 1 例であった。リンパ節についてはHF群で、CR 5 例、PR 4 例、CF群でCR 6 例、PR 5 例、SD 1 例であり、下咽頭、リンパ節ともに初期照射効果に関しては両群間に明らかな差は認められなかった(Table 2)。

局所制御率に関しては、HF群で2年局所制御率59.0%、CF群で26.1%と、HF群が統計学的にも有意に良好な結果であった(Fig. 1, p=0.012)。T因子別の2年局所制御率は、T1-2で、HF群90.9%、CF群46.9%、T3-4で、HF群57.1%、CF群41.7%であった。N因子別では、N0-2で、HF群80.8%、CF群50.5%、N3では両群ともに0%であった。また、局所制御率について、性別、年齢、総治療期間、総線量、病期、化学療法の併用の有無、分割法を共変量として多変量解析した結果、分割法(p=0.026)と病期(p=0.041)のみが独立した予後因子として抽出された(Table 3)。

粗生存率ではHF群で2年粗生存率69.5%、CF群で2年粗生存率41.2%と、HF群の方が良好な傾向にあったが、統計学的有意には至らなかった(Fig. 2, p=0.054)。粗生存率についても同様に多変量解析を施行したところ、病期のみが独立した予後因子として抽出された(p=0.011)。

Table 2 Radiation Response

		CR	PR	SD	CR rate (%)
Hypopharynx	HF Group	16	3	0	84.2
	CF Group	13	3	1	76.5
Lymphnode	HF Group	5	4	0	55.6
	CF Group	6	5	1	50.0

Table 3 Multivariate Analysis for Local Control for Hypopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Radiation Therapy

Variables	HR	95% CI	p value
Gender (male)	5.18	0.95-28.1	0.057
Age (60>)	1.87	0.64-5.35	0.259
Stage (III/IV)	4.13	1.06-16.1	0.041
TD (65>)	1.15	0.33-3.97	0.825
OTT (45<)	1.44	0.33-6.22	0.623
Fractionation (CF)	6.49	1.25-33.7	0.026
Chemotherapy (+)	1.63	0.47-5.61	0.442

Table 4 Multivariate Analysis for Overall Survival for Hypopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Radiation Therapy

Variables	HR	95% CI	p value
Gender (male)	1.86	0.42-8.18	0.411
Age (60>)	1.63	0.51-5.21	0.406
Stage (III/IV)	16.1	1.89-142	0.011
TD (65>)	1.27	0.40-4.03	0.687
OTT (45<)	1.24	0.26-5.88	0.791
Fractionation (CF)	2.68	0.53-13.6	0.233
Chemotherapy (+)	1.37	0.41-4.61	0.609

ただし、分割法は独立した予後因子とはならなかったが (p=0.233), HR (hazard ratio)は2.68と病期について2番目に高かった (Table 4).

急性期の有害事象に関しては、皮膚では、HF群で、Grade 1:10例, Grade 2:9例, CF群で、Grade 1:10例, Grade 2:7例。咽頭では、HF群で、Grade 1:6例, Grade 2:8例, Grade 3:5例, CF群で、Grade 1:13例, Grade 2:2例, Grade 3:2例。血液では、HF群で、Grade 0:9例, Grade 1:4例, Grade 2:5例, Grade 3:1例, CF群で、Grade 0:10例, Grade 1:4例, Grade 2:2例, Grade 3:1例であり、咽頭においてHF群の有害事象がCF群よりも強い傾向が認められた (Table 5)。晩期の有害事象については、現在までのところ、Grade 3以上の重篤な有害事象については、CF群

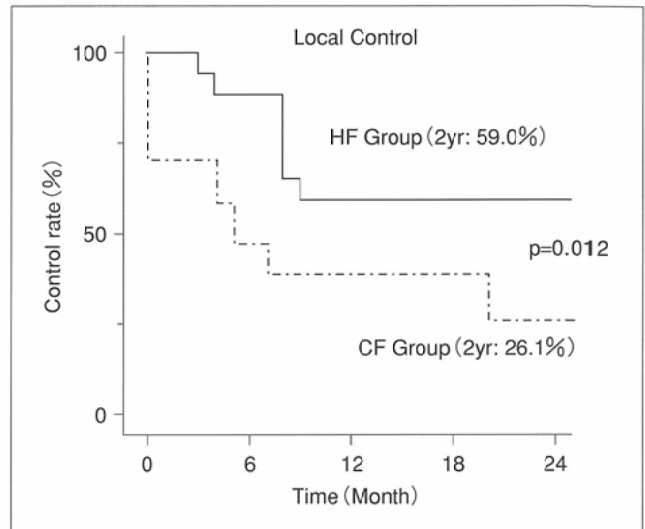


Fig. 1 Local control rate per treatment group (HF group vs. CF group).

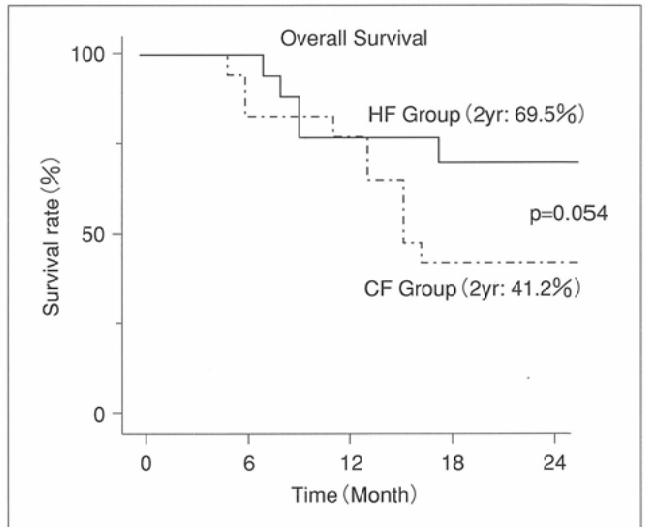


Fig. 2 Overall survival rate per treatment group (HF group vs. CF group).

で1例 (咽頭潰瘍)認められるのみである。

### 考 察

根治的放射線治療の目的は、多くの場合、局所制御率を向上させ、生存率の改善やQOLの向上をめざすことにある。そのため、放射線治療において局所制御率を高めるための工夫は、物理学的、生物学的側面から、多くの腫瘍に対して行われている。近年になり、物理学的にはIMRT, 3D-CRTなどが上咽頭癌、肺癌、前立腺癌などに施行されているが<sup>(8)-(11)</sup>、下咽頭癌のように嚥下運動に伴い、複雑な動きをする臓器に対しての応用は現段階でも困難である。一方、生物学的な工夫では、1980年代から過分割照射法も含め、altered fractionated radiation

Table 5 Acute Radiation Morbidity

		Grade			
		0	1	2	3
Skin	HF Group	0	10	9	0
	CF Group	0	10	7	0
Pharynx	HF Group	0	6	8	5
	CF Group	0	13	2	2
Hematologic	HF Group	9	4	5	1
	CF Group	10	4	2	1

therapyが施行されている。とくに、過分割照射法は、1回線量を少なくする代わりに、1日2回以上照射し、治療期間を延長させずに、総線量を増加させ、dose intensityを高めた治療を行いながら、尚且つ、晩期有害事象を増加させない治療法と考えられている。実際、臨床面でも、近年複数のrandomized trialsにおいて過分割照射法の局所制御率の点での有用性が、頭頸部癌に対して示されている。Fuらは進行頭頸部癌に対して、1回線量1.2Gyの過分割法で総線量81.6Gy照射した群と、1回線量2Gyの通常分割法で、総線量70Gy照射した群とを比較し、前者の2年局所制御率は54.4%、後者の場合は46.0%と報告している(p=0.045)<sup>5)</sup>。さらにFuらは、その他のaltered fractionated radiation therapyとして、Wangらの方法<sup>12)</sup>に準拠した加速過分割照射法、同時追加照射法も通常分割法と比較しているが、同時追加照射法のみが局所制御率の点で、通常分割法に優っていたと報告している。ただし、同時追加照射法では、Grade 3以上の晩期有害事象が通常分割法と比較し、有意に増加するという問題点もあったと指摘している。その他、Discheらからは、頭頸部癌に対して、1回1.5Gy、1日3回、12日間連続して照射し、総線量54Gyとする照射法(CHART)と通常分割法で総線量66Gy照射した場合との比較試験の報告がなされているが、両群間で局所制御率に有意差はなかった<sup>13)</sup>。以上のことから、頭頸部癌に対するaltered fractionated radiation therapyの中では、過分割照射法が最も有効な治療法の1つであると考えられる。しかし、頭頸部癌の亜部位別での過分割照射法を用いた治療成績の報告はあまり多くない<sup>14)</sup>。さらに、今回の対象である下咽頭癌の場合、喉頭温存は嚥下保持、発声等と関係するため、患者のQOL上極めて、重要な事項であり、局所制御率を向上させることは他の部位以上に切実な問題となる。

今回の検討では、初期照射効果の点では、HF群、CF群の両群間に有意な差は認められなかった(Table 2)。しかし、局所制御率の点では、2年局所制御率でHF群59.0%、CF群26.1%と統計学的にも有意にHF群の方が良好な結果が得られている(p=0.012)。また、分割法の違いは、多変量解析で

も独立した予後因子として抽出されている(p=0.026)。当院での方法では、過分割照射法は通常分割法に比べ総線量を約10Gy程度増加させながら、総治療期間は約1週間程度短くしている。総線量の増加が殺腫瘍効果を高めることには異論がないと思われるが、総治療期間の延長に関しても、総治療期間が延長することで、放射線抵抗性の腫瘍が増加するとの報告がなされている<sup>15), 16)</sup>。以上のことから、過分割照射法ではdose intensityを高めた治療が施行されており、通常分割法と異なり、マイクロレベルでも殺腫瘍効果が働いた可能性が推察され、そのため、初期照射効果では通常分割法と同程度の結果であったが、局所制御率の点では、有意に良好な結果が得られたと考えられる。

粗生存率については、HF群で69.5%、CF群で41.2%と、HF群の方が良好な傾向を示したが、統計学的有意差は認められなかった。この点については、症例数が少ないこと、CF群で再発をしても、救済手術が施行されている症例が多いこと、などが関係していると思われる。ただし、HF群の場合でも、N3症例の治療成績は不良であることが、今回の検討で明らかたため、予後不良群に対しては、新規抗癌剤の併用等を検討する必要があると思われる。唐澤らからは進行頭頸部癌に対して、過分割照射法に、Taxane系の抗癌剤を併用することで、経過観察期間が短いながらも、15例中14例で無病生存が得られたとする報告もある<sup>17)</sup>。

有害事象に関しては、急性期では、HF群はCF群と比べ、皮膚、血液毒性にはあまり違いは認められなかったが、咽頭に関しては、CF群ではGrade 1の咽頭炎が主体なのに対して、HF群ではGrade 2-3の咽頭炎が主体であり、HF群の方がCF群よりも急性期の有害事象は強い傾向にあった。このことから、高齢者や脳梗塞等の理由により、嚥下機能が低下している症例では、照射期間中、誤嚥の危険性が高まる可能性があるため、注意が必要と思われる。しかし、晩期の有害事象では、Grade 3以上の有害事象は、CF群で咽頭潰瘍(Grade 4)を1例認めたのみで両群間に顕著な差はなく、従来の報告と同様であった<sup>4)</sup>・<sup>5)</sup>。ただし、晩期の有害事象については経過観察期間が短い症例もHF群には含まれており、今後も注意深い観察

が必要である。

## 結 語

今回、下咽頭癌に対する放射線治療における分割法の違いが、予後に与える影響について検討した。粗生存率では、過分割照射法と通常分割法との間で明らかな差は認められなかったが、局所制御率の点では、過分割照射法を用いた場合の方が、有意に良好であった。喉頭温存

と関係する局所制御率の点で有意差が認められたことは、患者のQOLを考慮した場合、過分割照射法の有用性が示された結果と考えられる。有害事象に関しては、急性期の咽頭での有害事象は過分割照射法を施行した場合の方がやや強かったものの、晩期の有害事象では顕著な違いは認められなかった。ただし、今回の検討は、少数例のうえ、retrospectiveなhistorical controlを用いた検討であるため、今後、大規模なprospective randomized trialが期待される。

## 文 献

- 1) Bataini P, Brugere J, Bermier J, et al: Results of radicalradiotherapeutic treatment of carcinoma of the pyriform sinus; Experience of the Institute of Curie. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8 : 1277-1286, 1982
- 2) Dubois JB, Guerrier B, Di Ruggiero JM, et al: Cancer of the piriform sinus; Treatment by radiation therapy alone and with surgery. *Radiology* 160: 831-836, 1986
- 3) Axon PR, Woolford TJ, Hargreaves SP, et al: A comparison of surgery and radiotherapy in the management of post-cricoid carcinoma. *Clin Otolaryngol* 22: 370-374, 1997
- 4) Horiot JC, Fur LR, N'Guyen T, et al: Hyperfractionated versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma; final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 25: 231-241, 1992
- 5) Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al: A radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma; first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7-16, 2000
- 6) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication No. 48: 1979
- 7) Cox JD, Stetz J, Pajak T: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [editorial]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341-1346, 1995
- 8) Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, et al: Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 623-632, 2001
- 9) Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al: High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer; early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 1111-1116, 2002
- 10) Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al: Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer; A 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 666-670, 2001
- 11) Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al: Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1041-1046, 2002
- 12) Wang CC, Blitzer PH, Suite HD: Twice-a-day radiation therapy for head and neck. *Cancer* 55: 2100-2104, 1985
- 13) Dische S, Saunders M, Barrett A, et al: A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 44: 123-136, 1997
- 14) 新部 譲, 唐澤克之, 貝津俊英, 他: 下咽頭癌に対する多分割放射線治療初期成績. *頭頸部腫瘍* 28 : 165-169, 2002
- 15) Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B: The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncologica* 27: 131-146, 1988
- 16) Roberts SA, Hendy JH: The delay before onset of accelerated tumor cells repopulation during radiotherapy. A direct maximum-likelihood analysis of a collection of world-wide tumor-control data. *Radiother Oncol* 29: 69-74, 1993
- 17) 唐澤久美子, 篠田宏文, 勝井邦彰, 他: 進行頭頸部癌に対するドセタキセル+カルボプラチン併用放射線療法. *頭頸部腫瘍* 27 : 353, 2001