



Title	上咽頭癌に対する放射線治療-治療成績と予後因子の検討-
Author(s)	茶谷, 正史; 又吉, 嘉伸; 真崎, 規江
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(8), p. 945-952
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19944
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

上咽頭癌に対する放射線治療

—治療成績と予後因子の検討—

大阪府立成人病センター放射線治療科

茶谷 正史 又吉 嘉伸 真崎 規江

(平成4年11月2日受付)

(平成4年12月9日最終原稿受付)

Radiation Therapy of Nasopharyngeal Carcinoma : Treatment Results and Prognostic Factors

Masashi Chatani, Yoshinobu Matayoshi and Norie Masaki

Department of Radiation Therapy, The Center for Adult Diseases, Osaka

Research Code No. : 603.9

Key words : Radiation therapy, Nasopharyngeal carcinoma,
Prognostic factor

Between September 1977 and December 1989, 89 consecutive patients with nasopharyngeal carcinoma were treated with radiation therapy. The study included 66 men and 23 women whose ages ranged from 17 to 80 years (mean, 55 years). Five-year survival rates according to stage were as follows: Stage I + II (n=10), 90%; Stage III (n=10), 43%; Stage IV (n=65), 47%. Important factors for predicting poor prognosis in this series, as were shown by the stepwise proportional hazard (Cox) model, were the level of lactate dehydrogenase (LDH) and neck node involvement (Ho's classification). LDH level also influenced nodal failure ($p=0.0002$) and distant metastasis ($p=0.006$).

はじめに

上咽頭癌はわが国では比較的にまれな疾患であり、大阪府がん登録では男性で10万人あたり0.5人、女性では0.3人である¹⁾。上咽頭癌の治療における放射線治療の役割については過去20年間の治療成績^{2),3)}からほぼ確立しているが、化学療法の併用療法の意義については臨床データからはまだ明らかにはされていない^{4),5)}。しかし、遠隔転移の予防に対する化学療法への期待は大きい。本論文では上咽頭癌の治療成績および予後因子を明らかにし、今後の併用療法へ向けた治療指針を示す。

対象および方法

対象は1977年9月から1989年12月までに放射線治療をおこなった、初診時に遠隔転移を認めない89例で男性66例、女性23例、平均年齢は55歳(17-80歳)である。TNM分類(UICC, 1987年)による症例構成をTable 1に示す。いずれも組織学的に上咽頭癌と確認され、WHO分類⁶⁾により分類された。すなわち、角化型扁平上皮癌：8例、非角化型扁平上皮癌：44例、未分化癌：30例、その他扁平上皮癌(分類不能)：3例、腺様嚢胞癌：3例、acinic cell tumor：1例である。

Table 1 Tumor and nodal stage of patients irradiated for nasopharyngeal carcinoma (Sep. 1977-Dec. 1989)

	T 1	T 2	T 3	T 4	Total
N 0	3	7	3	12	25
N 1	0	6	1	2	9
N 2	3	12	9	19	43
N 3	1	4	3	4	12
Total	7	29	16	37	89

Stage I : 3, Stage II : 7, Stage III : 10, Stage IV : 69

臨床症状は頸部リンパ節腫大 (62%) と聴力障害 (40%) が最も多く認められ、次いで脳神経症状 (33%), 鼻閉 (32%), 鼻出血 (30%) であった。また 37 症例が T 4 症例で、このうち 14 例は脳神経症状、9 例は頭蓋底の骨破壊、14 例は両方の所見を認めた。症状出現から診断までの期間は 3 カ月以内 : 28 例, 3-6 カ月 : 24 例, 6-12 カ月 : 16 例であった。

治療方法として、放射線治療単独は 61 例で、放射線治療と化学療法の併用は 26 例、放射線治療と外科治療は 2 例 (原発巣の部分切除 : 1 例, 頸部リンパ節郭清 : 1 例), そして放射線治療、化学療法と外科治療の併用は 1 例 (頸部リンパ節郭清) である。化学療法の内訳は照射前 : 14 例, 照射前後 : 1 例, 照射後 : 1 例で、残りの 5 例は放射線治療との同時併用であった。化学療法の内容は様々だが、CDDP の併用が最も多く (14 例) 1 回 100 mg を 1-2 回投与した。

照射方法は 4 MV リニアック X 線を用い、左右対向 2 門にて上咽頭、頭蓋底に対し照射した。外照射線量は平均 66.5 Gy (46-84 Gy) で、1980 年 7 月からは外照射 (46-73 Gy) の後の追加治療としてコバルト 60 による高線量率腔内照射 (RALS) を 16 例におこなった。RALS は線源の幾何中心から 2 cm 上方にて 5-22.5 Gy を照射した。頸部リンパ節に対しては N 0 例では 25 例中 21 例に対し 40-50 Gy の予防照射がおこなわれ、64 例の N+ 症例に対しては 50-80 Gy が照射された。

経過観察は 1991 年 12 月末までの最短 2 年で、全例追跡可能であった。以下、生存率の検討には Kaplan-Meier 法⁷⁾を用い、検定には logrank te-

st⁸⁾を用いた。単変量および多変量解析には Statistical Analysis System (SAS) soft package による Cox の proportional linear hazards model を用いた。

検討因子

予後因子として臨床、治療、生化学、組織型の各因子につき検討した。すなわち、臨床的因子として年齢、性別、全身状態 (Karnofsky performance status), T 病期, N 病期, 病期分類 (UICC, 1988 年), 頸部リンパ節転移のレベル (Ho の分類による N 病期)⁹⁾そして放射線治療前の頸部リンパ節生検の有無、治療側因子として原発巣の照射線量、腔内照射の有無、化学療法の有無、生化学的因子としてアルカリホスファターゼ (ALP), 乳酸脱水素酵素 (LDH) をとりあげた。また組織学的因子として WHO 分類を用いた。各予後因子別の症例構成を Table 2, 3 に示す。

結 果

再発率と生存率

T 病期別の累積原発再発率を Fig. 1 に示す。5 年累積再発率は T 1-2 : 28%, T 3 : 45%, T 4 : 32% であった。また N 病期別の累積局所再発率を Fig. 2 に示す。5 年累積再発率は N 0 : 0%, N 1 : 11%, N 2 : 26%, N 3 : 17% であった。

また、病期別の生存率を Fig. 3 に示す。I + II 期と IV 期との間に有意の差が認められた ($p = 0.02$)。病期別の再発部位と 5 年生存率を Table 4 に示す。内訳は遠隔転移を認めなかった 19 例では原発再発 : 15 例, 頸部リンパ節再発 : 2 例, 原発再発および領域リンパ節再発 : 15 例であった。また遠隔転移を伴う再発では原発再発 : 1 例, 頸部リンパ節再発 : 5 例, 原発再発および頸部リンパ節再発 : 5 例であった。

死亡例は他病死が 10 例, 死因不明が 1 例, 残りの 40 例は上咽頭癌が死因となっている。他病死の内訳は老衰 (3 例), 肺炎 (2 例), 肺癌 (2 例), 胆嚢癌 (1 例), 胃癌 (1 例), 軟部腫瘍 (1 例) である。

Table 2 Patient characteristics

Characteristics	No. Cases
Clinical variables	
Age (y.o.)	
17-39	13
40-80	76
Performance status (%)	
100-80	75
70-60	8
50-40	6
Level of neck node (Ho's classification)	
N 0	25
N 1	33
N 2	8
N 3	23
Neck node biopsy	
-	69
+	20
Treatment variables	
Primary RT dose	
<65 Gy	34
65 Gy ≤	55
RALS	
-	73
+	16
Chemotherapy	
-	62
+	27

Table 3 Patient characteristics

Characteristics	No. Cases
Laboratory variable	
Alkaline phosphatase	
normal	79
high	10
Lactate dehydrogenase	
normal	66
high	23
Histological variable (WHO classification)	
Sq. cell ca. (not subclassified)	3
Keratinizing sq. cell ca.	8
Non-kerat. ca.	44
Undiff. ca.	30
Others	4

予後因子

上咽頭癌が死因となった40例について予後因子を検討した。単変量解析では1) LDH ($p=0.0008$), 2) Hoの分類による頸部リンパ節のレベル ($p=0.0035$), 3) N病期 ($p=0.0118$), 4) 病期分類 ($p=0.04$) であった。また多変量解析では、1) LDH, 2) 頸部リンパ節のレベルが主要な予後因子であった (Table 5)。多変量解析で得られた主要な予後因子に関する生存率曲線を Fig. 4, 5 に示す。LDH に関しては正常値群の5年生存率は63%に対し高値群では26%であり有

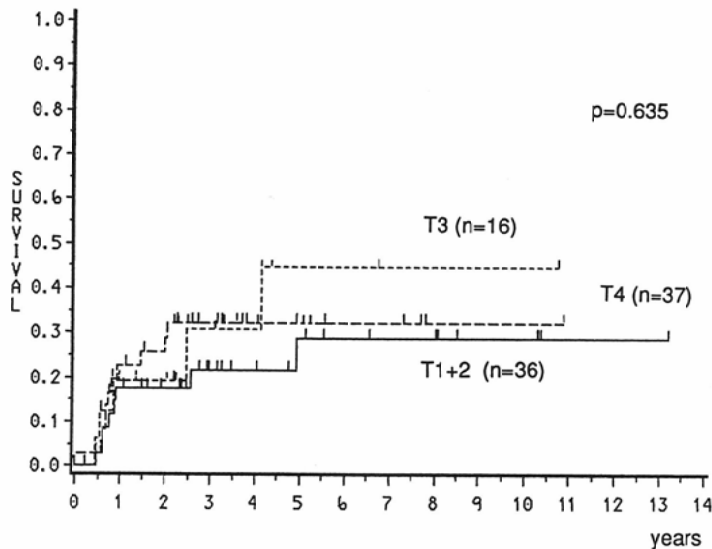


Fig. 1 Cumulative primary recurrence by T stage (Sep. 1977-Dec. 1989)

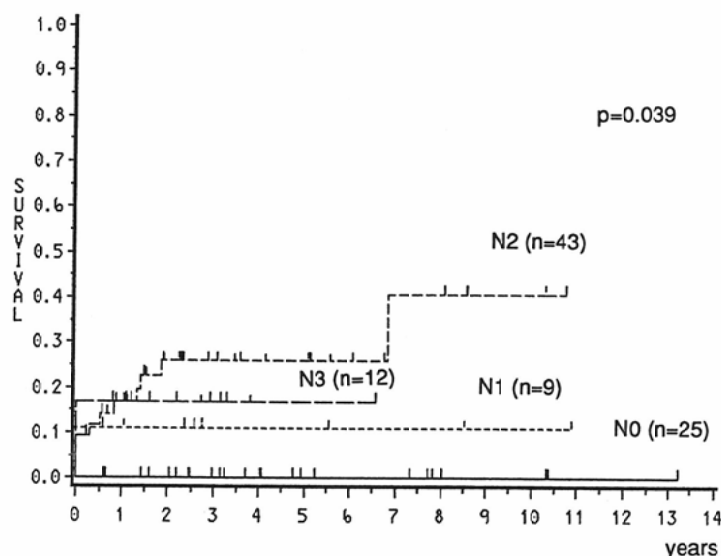


Fig. 2 Cumulative neck node recurrence by N stage (Sep. 1977-Dec. 1989)

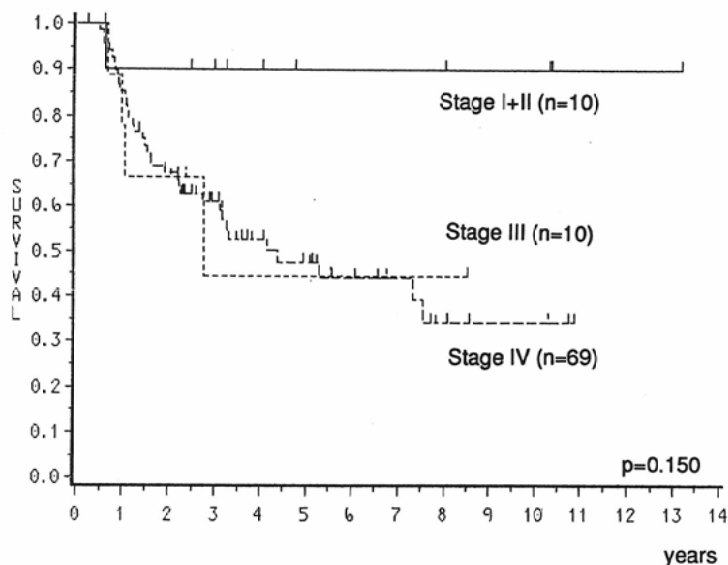


Fig. 3 Cause specific survival of nasopharyngeal carcinoma (Sep. 1977-Dec. 1989)

意の差がみられた。また頸部リンパ節のレベルでは5年生存率はN0:73%, N1:55%, N2:33%, N3:33%であり、N0とN2, N0とN3の間にそれぞれ有意の差が認められた ($p=0.029$, $p=0.003$)。LDHと他の14項目の因子間では頸部リンパ節のレベルとは相関はなかったが、UICCのN病期および病期分類とに有意の相関が認められた ($p=0.029$, $p=0.047$)

(Table 6).

LDHの値と再発形式

原発再発、頸部リンパ節再発、遠隔転移の各々についてLDHの正常値群と高値群に分けた累積発生率をFig. 6に示す。原発再発に関しては差はみられなかったが、頸部リンパ節再発と遠隔転移に関しては両群間に有意の差が認められた。

Table 4 Five-year cause specific survival and patterns of failure for patients with nasopharyngeal carcinoma

Satge	No. of cases	Loco-regional failure only	Loco-regional and distant failure	Distant failure only	DID	5-year cause specific survival
I + II	10	1	0	0	1	90 %
III	10	2	1	1	1	43 %
IV	69	16	6	13	8	47 %
Total	89	19	7	14	10	52 %

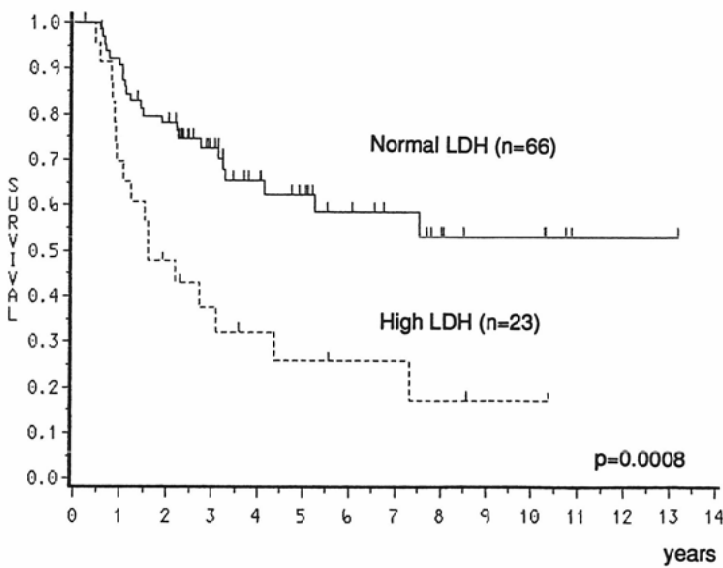


Fig. 4 Cause specific survival of nasopharyngeal carcinoma by LDH (Sep. 1977-Dec. 1989)

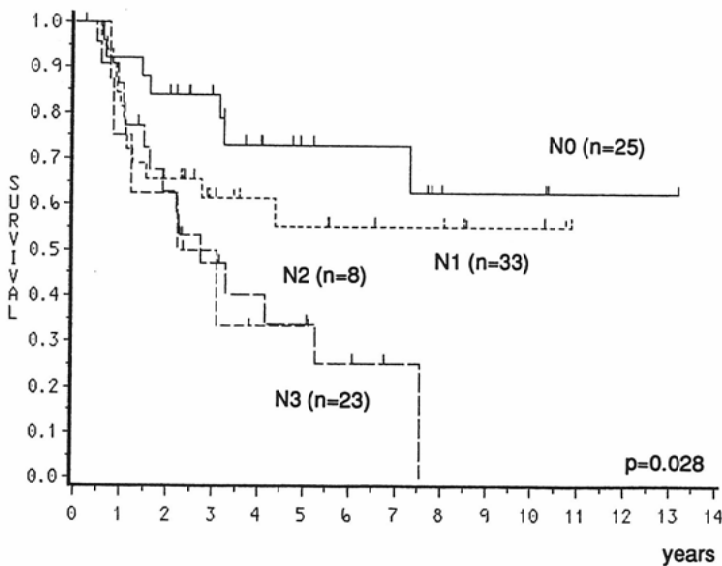


Fig. 5 Cause specific survival of nasopharyngeal carcinoma by the level of neck node involvement (N stage of Ho's classification) (Sep. 1977-Dec. 1989)

考 察

上咽頭癌の予後因子に関してはすでにいくつかの報告がみられ^{3),9)-19)}, このうちCoxの多変量解析を用いた検討もいくつか報告されている^{3),15)}. これらの検討では臨床的因子や治療側因子すなわちT病期, N病期, 組織型, 性別, 年齢, 化学療法などの項目について分析されているが, 生化学的因子を含めた検討の報告はない. 文献的に報告されている予後因子は以下の通りである.

病期: 上咽頭癌の予後因子の中で最も主要な因子と考えられるが, UICCやAJCをHoの分類の間にはいくつかの考え方の違いが指摘されている²⁰⁾. すなわちUICCではリンパ節の大きさにより分類されているのに対し, Hoの分類ではリンパ節のレベルにより分類されている. また, 初診時に遠隔転移を認めた症例では予後不良であり, Hoの分類では遠隔転移の有無により分類されているのに対し, UICCやAJCではT4, N2-3, M1はいずれもIV期として扱われている.

年齢: 40歳以下の比較的若い年齢層では予後良好であるとの報告がみられるが^{3),13),16)}, 年齢による予後の差を認めなかったとする報告もある¹¹⁾. 30歳以下の119例の検討²¹⁾や21歳以下の57例の検討²²⁾では5年生存率はいずれも51%であり, 全年齢層を対象とした他の報告^{11),12)}における治療成績と差はない.

性別: 女性の予後は男性に比べてよいとする報告がいくつかみられるが^{14),16),23)}, 差はないとす

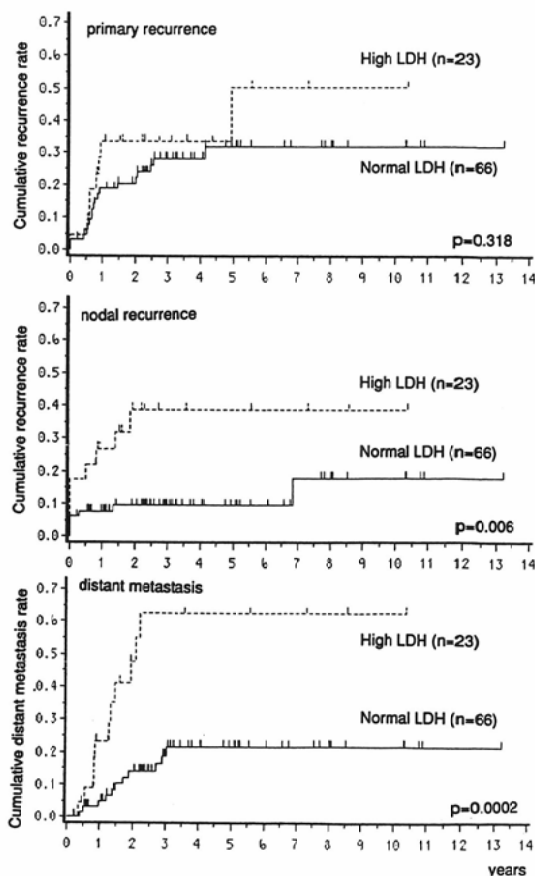


Fig. 6 Cumulative primary and nodal recurrence and distant metastasis by LDH (Sep. 1977-Dec. 1989)

る報告もみられる⁹⁾.

病理組織型: Neelら¹⁴⁾の報告ではWHOの組織分類と予後に相関が認められると報告されているが, 他のいくつかの報告では相関は認められていない^{3),11),15)}.

Table 5 A multivariate analysis of the relative impact on survival of prognostic factors

Characteristics	Hazard ratio	95 % confidence limit
LDH*		
<210 U/L	1	
210 U/L≤	2.936	1.553-5.551
Level of neck node**		
N 0	1	
N 1	1.515	1.152-1.993
N 2	2.296	1.327-3.973
N 3	3.480	1.335-7.919

*p=0.0009, **p=0.0023

Table 6 Patient characteristics according to LDH

Characteristics	Normal LDH	High LDH	p value
N stage (UICC)			
0	22	3	0.029
1	9	0	
2	28	15	
3	7	5	
Stage (UICC)			
I + II	9	1	0.047
III	10	0	
IV	47	22	

照射線量：原発巣の制御のためには T 1-3 では 65-75 Gy が標準的な線量と考えられており²³⁾、放射線抵抗性の場合にのみ 80 Gy 以上の照射が行われている。T 1-2 では標準的な照射線量とそれよりも少ない線量とでは予後に相関が認められるとの報告がみられるが¹⁹⁾、相関は認めなかったとの報告もある¹⁸⁾。

化学療法：化学療法の役割については議論が多い。1206 例の検討¹²⁾では放射線治療と化学療法併用群は放射線治療単独群よりも優れていたが、他の報告では化学療法併用による治療成績の改善は得られなかった¹⁷⁾。Tang らの報告³⁾では放射線治療前の化学療法併用群では放射線治療単独群に比べて治療成績は劣っている。

その他の因子：放射線治療前の頸部リンパ節の生検の有無や追加照射としての腔内照射や小線源治療の有無なども予後因子と報告されている³⁾。

今回の我々の検討では、単変量解析ではこれまでの報告にみられた頸部リンパ節のレベル、UICC の N 病期、病期分類が予後因子であったが、さらに LDH が新しい予後因子として得られた。以上の 4 因子は互いに関連している可能性があり、独立した予後因子を求めるために多変量解析をおこなった。この結果 LDH の値と頸部リンパ節のレベルが主要な予後因子として得られた。これら 2 つの因子間には相関はなかったが、LDH は UICC の N 病期及び病期分類とに相関が認められた。また LDH の値は頸部リンパ節再発や遠隔転移とに有意の相関が認められ、LDH が腫瘍の大きさや腫瘍の活動性を反映しているこ

とが示唆された。

一方、UICC の N 病期も Ho の分類による頸部リンパ節のレベルもいずれも単変量解析では予後因子として得られたが、多変量解析では Sham ら^{24),25)}の報告と同様頸部リンパ節のレベルの予後因子としての独立性が示された。

上咽頭癌を含む頭頸部腫瘍に対する化学療法後の放射線治療の意義は少ないが、化学療法と放射線治療の同時併用療法や交替療法は今後のトライアルとして期待されている^{26),27)}。LDH や頸部リンパ節レベルはこれらの併用療法の検討の際の指針として有用であると思われる。

まとめ

1977 年 9 月から 1989 年 12 月までに放射線治療をおこなった、上咽頭癌 89 例の治療成績および予後因子につき検討した。

1. 病期別の 5 年生存率は I・II 期 (n=10 例)：90%，III 期 (n=10 例)：43%，IV 期 (n=69 例)：47%であった。

2. Cox の多変量解析を用いた予後因子の検討では、1) LDH、2) 頸部リンパ節レベルが主要な予後因子であった。

3. LDH 高値群は LDH 正常値群に比べてリンパ節再発、遠隔転移において有意に高い傾向が認められた。

文 献

- 1) Fujimoto I, Hanai A: Cancer in Osaka. In: Cancer Incidence and Medical care, 1988. Osaka:

- Department of Health, Osaka Prefecture, 28, 1990
- 2) Huang SC, Chu GL: Nasopharyngeal cancer: study II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 713-716, 1981
 - 3) Tang SGJ, Lin FJ, Chen MS, et al: Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: A multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1143-1149, 1990
 - 4) Souhami L, Rabinomits M: Combined treatment in carcinoma of the nasopharynx. *Laryngoscope* 98: 881-883, 1988
 - 5) Zhang EP, Lian PG, Cai KL, et al: Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow-up 1302 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 301-305, 1989
 - 6) Shanmugaratnam K, Sobin L: Histologic typing of upper respiratory tract tumors, In: International histological typing of tumors. Geneva: World Health Organization; 1978
 - 7) Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *A. Am. Stat. Assoc.* 53: 457-438, 1958
 - 8) Peto R, Pike MC, Armitage P, et al: Design and analysis of randomized clinical trials required prolonged observation of each patient: II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 35: 1-39, 1977
 - 9) Ho JHC: An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4: 183-198, 1978
 - 10) Cox DR: Regression model and life tables. *J. R. Statist. Soc.* 34: 187-220, 1972
 - 11) Dickson, RI, Flores AD: Nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of 134 patients treated between 1971-1980. *Laryngoscope* 95: 276-283, 1985
 - 12) Huang SC, Lui LT, Lynn TC: Nasopharyngeal cancer: Study III. A review of 1206 patients treated with combined modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 1789-1793, 1985
 - 13) Meyer JE, Wang CC: Carcinoma of the nasopharynx: Factors influencing results of therapy. *Radiology* 100: 385-388, 1971
 - 14) Neel HB: Nasopharyngeal carcinoma. Clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis. *Otolaryngol Clin N Am* 18: 479-490, 1985
 - 15) Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al: Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 271-280, 1992
 - 16) Sham JST, Choy D: Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients. *Br J Radiology* 63: 51-58, 1990
 - 17) Tes P, Ho JHC, Choy D: Adjuvant chemotherapy to radical radiation therapy in the treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 679-685, 1987
 - 18) Valentini V, Balducci M, Ciarniello V, et al: Tumors of the nasopharynx: Review of 132 cases. *RAYS* 12: 77-88, 1987
 - 19) Vikram B, Mishra UB, Strong EW, et al: Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 1455-1459, 1985
 - 20) Teo PML, Leung SF, Yu P, et al: A comparison of Ho's, International Union Against Cancer, and American Joint Committee Stage Classifications for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 67: 434-439, 1991
 - 21) Jenkin RD, Anderson JR, Jereb B, et al: Nasopharyngeal carcinoma-A retrospective review of patients less than thirty years of age: A report from Chirdrens Cancer Study Group. *Cancer* 47: 360-366, 1981
 - 22) Ingersoll L, Woo SY, Donaldson S, et al: Nasopharyngeal carcinoma in the young: A combined M. D. Anderson and Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 881-887, 1990
 - 23) Qin D, Hu Y, Yan J, et al: Anaysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 61: 1117-1124, 1988
 - 24) Sham JST, Choy D, Choi PHK: Nasopharyngeal carcinoma: the significance of neck node involvement in relation to the pattern of distant failure. *Br J Radiology* 63: 108-113, 1990
 - 25) Sham JST, Choy D, Wei WI: Nasopharyngeal carcinoma: orderly neck node spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 929-933, 1990
 - 26) Adelstein DJ, Sharan VM, Earle AS, et al: Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell haed and neck cancer. *Cancer* 65: 1685-1691, 1990
 - 27) Merlano M, Corvo' R, Margarino G, et al: Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 67: 915-921, 1991