主論文の要旨

Treatment outcomes of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer

（下咽頭癌患者に対する根治的化学放射線治療成績）

名古屋大学大学院医学系研究科　分子総合医学専攻
高次医用科学講座　量子介入治療学分野
（指導：長縄 慎二　教授）
中原 理絵

【背景】

化学放射線治療(CRT)は、切除不能頭頸部癌の標準治療となっており、切除可能局所進行頭頸部癌に対する治療のオプションの一つにもなっている。そのため臓器温存目的でCRTを行う患者の数は増えている。様々な化学療法のレジメンが報告されているが、同時化学放射線治療(CCRT)が標準治療とされている。しかしながら、CCRTは放射線単独治療に比して毒性の増加、CCRT後の救済手術時に重篤な合併症を引き起こすことも報告されている。

導入化学療法(ICT)は進行頭頸部癌患者において臨床的にしばしば用いられ、臓器温存や遠隔転移の制御のために重要な役割を果たしている。毒性の軽減や救済手術のリスクを避けるため、喉頭温存が可能かどうかの振り分けを行うために、我々は切除可能な患者に対してICTを用いた。また進行頭頸部癌患者に対してcisplatin(CDDP)と5-fluorouracil(5-FU)を用いたCCRTのレジメンがよく用いられていたが、急性期の重篤な粘膜障害が報告されていた。根治的放射線治療を施行する患者に対し我々は、化学療法の強度を下げることなく、また放射線治療と5-FUを同時に施行することによっておこる重篤な急性粘膜毒性を避ける目的で交替療法にてCRTをおこなった。

我々は、愛知県がんセンター中央病院において下咽頭癌患者に対して根治的化学放射線治療を行い、その臨床的な効果を評価する目的で、治療結果を遡及的に検討した。

【方法】

1990年から2006年にかけて愛知県がんセンター中央病院にて根治的化学放射線治療を行った遠隔転移のない扁平上皮癌の下咽頭癌患者97例を対象とした(Table 1)。治療の内訳は、切除可能で、喉頭温存を希望した患者はICT後CCRTを施行(ICT群)し、手術を希望しないあるいは切除不能な患者は、交替療法でCRTあるいはCCRT(non-ICT群)を施行した。

放射線治療に関しては3次元放射線治療が91例、強度変調放射線治療が6例に施行されていた。原発巣の投与線量の中央値は66Gy(範囲30.6-76.9Gy)、リンパ節転移への投与線量の中央値は63Gy(範囲30-78Gy)であった。

化学療法に関してはFig.1のように施行した。97例中80例(82%)がCDDPと5FUによるFP療法あるいはnedaplatinと5-FUによるFN療法が施行されていた。

患者は治療後半年までは毎月フォローを行い、半年以降は3－6ヶ月ごとにフォローを行った。CRT後の重複癌の精査のため、上部消化管内視鏡は年1回施行された。毒性はCommon Terminology Criteria of Adverse Events(version 3.0)で評価した。

全生存率(OS)、無病生存率(PFS)、局所制御率(LC)、喉頭温存率はKaplan-Meier法を用いて解析し、2群間の差はlog-rank testを用いて検定した。多変量解析はコックス比例ハザードモデルを用いて解析し、$P<0.05$を有意差ありとした。

【結果】

観察期間の中央値は77ヶ月(範囲31-175ヶ月)、原発巣の一次効果はcomplete

response(CR)が 88 例(90%)、リンパ節転移の一次効果は CR が 75 例(79%)であった。転期は無病生存 39 例(42%)、担癌生存 19 例(19%)、原病死 25 例(25%)、他病死 14 例(14%)であった。5 年 OS 68.7%、5 年 PFS 57.5%、5 年 LC 79.1%、5 年喉頭温存率 70.3%であった。Stage 別 5 年 OS は stage I-II 76.9%、stage III-IV 51.5%であった(Fig.2)。T-stage 別喉頭温存率は T1 90.1%、T2 90.1%、T3 58.5%、T4 50.0%であった(Fig.3)。サブグループ解析にて 5 年 PFS は ICT 群 45.4%、non-ICT 群 81.9%で統計学的有意差を認めた(P=0.006)(Fig.4)。

再発は 43 例(44%)に認め、内訳は局所再発 19 例(19%)、リンパ節再発 23 例(24%)、遠隔再発 17 例(18%)であった。

重複癌は 44 例(45%)に認め、食道癌の合併が最も多かった。内訳は Table 2 に示す。このうち下咽頭癌診断時あるいは治療後にみつかった食道癌は 21 例で、21 例中 17 例(80%)が表在癌であった。17 例中 11 例に内視鏡的粘膜切除術(EMR)が施行されていた。

単変量解析の結果を Table 3 に示す。単変量解析にて有意差を認めた因子について多変量解析を行った結果 OS、PFS、LC のいずれも T-stage のみが予後因子であった(Table 4)。

Grade3-4 の急性毒性は 34 例(35%)に認めた。Grade3 以上の晩期毒性は 5 例(5%)であった(Table 5)。また Grade3 の急性粘膜毒性を認めた 20 例中 3 例は嚥下障害のために永久胃瘻となっていた。

【考察】

Table 6 に下咽頭癌の治療成績に関する過去の文献を示した。下咽頭癌のみの根治的化学放射線治療成績の報告は非常に少ない。ICT の治療成績を報告した文献はいくつかあるが、いずれも OS に関して CCRT 群を上回る結果は得られていない。本研究は遡及的調査であり、選択バイアスも結果に影響を及ぼしている可能性があるが、本研究も過去の文献と同様に ICT 群は non-ICT 群に比して OS、PFS、LC のいずれの結果もわずかに劣っていた。

本研究は stage III-IV の進行期の患者が 75%を占めており、比較的長期の治療成績について調査を行ったが、治療成績は過去の文献と比較して良好であった。また多変量解析においては T-stage が唯一の予後因子であった。我々の結果が喉頭温存と治療効果において重要な意味をもつと考える。

下咽頭癌は同時性、異時性重複癌が多いことはよく知られているが、中でも食道癌の発生が多い。早期に発見すれば EMR や内視鏡的胃粘膜下層剥離術のような低侵襲の治療が可能である。下咽頭癌の治療成績を改善するためには重複癌の早期発見を行うことが重要である。治療後の下咽頭癌患者の内視鏡検査を定期的に行うことが必要であると考える。

【結論】

下咽頭癌に対する根治的化学放射線治療は臓器温存目的だけではなく、治療効果に

関しても有効な治療法であることが示唆された。重複癌は下咽頭癌患者の予後に影響を及ぼす可能性があり、フォロー中のスクリーニング検査が非常に重要である。