

主論文の要旨

**Optimized radiotherapy treatment strategy for early  
glottic carcinoma**

〔 早期声門癌に対する最適化された放射線治療戦略 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
高次医用科学講座 量子医学分野

(指導：長縄 慎二 教授)

小野 玉美

## 【緒言】

早期声門癌の治療目標は腫瘍の消失に加え、喉頭機能の温存である。早期声門癌に対する治療法は、頭頸部ガイドラインでは喉頭部分切除術と根治的放射線治療が推奨されており、両者の治療成績は同等である。またNCCNガイドラインでは早期声門癌に対する放射線治療で化学療法の併用は推奨されていない。しかし、ReddyらはT1声門癌では腫瘍サイズが局所制御(LC)率の予後因子として重要であると報告し、T2声門癌では声帯運動制限のある症例で、LC率が低いとの報告が複数ある。早期声門癌に対して放射線治療単独では局所制御が良好とは言えず、特にT2症例の放射線治療単独のLC率は65~80%と不十分である。

本研究では早期声門癌を各々T1nonbulky、T1bulky、T2favorable、T2unfavorableに亜分類することで、個別化治療の局所制御に関する詳細な検討を後方視的に行った。当院での歴史的な経緯では、T1bulkyとT2favorableに対してS-1を用いた同時化学放射線治療(CCRT)プロトコルを考案し、その有効性と安全性について、第I/II相試験で報告した。亜分類されていないT2症例に対する低用量シスプラチン(CDDP)/5-フルオロウラシル(5-FU)を用いたCCRTの成績が不十分であったため、T2unfavorableに対しては、S-1併用のCCRTで抗腫瘍効果が十分期待できないとの判断にて、高用量CDDPを用いたCCRTを選択した。また1回線量が通常の2Gyではなく、2.25Gyによる寡分割照射ではT1声門癌のLC率が90%以上であった国内外の報告に基づき、T1nonbulkyに対して2.25Gyを用いた。

## 【方法】

2007年1月から2019年11月までに名古屋大学医学部附属病院で根治的放射線治療を受けたT1-2N0M0(stageI-II)の声門扁平上皮癌の患者を対象とした。T1bulkyは片側声帯全体に広がる腫瘍及び/または前交連に浸潤し両側声帯の1/3以上に広がる馬蹄形腫瘍、T1nonbulkyはこれらを除くT1腫瘍と定義した。T2favorableは声帯運動障害のない、T2unfavorableは声帯運動障害のある腫瘍と定義した。

図1に当院の早期声門癌に対する治療プロトコルを示す。T1nonbulkyでは2.25Gy/fractionで28-30分割の放射線治療単独、T1bulkyとT2favorableではS-1を併用し、2Gy/fractionで30分割のCCRTを施行した。S-1は当院の第I/II相試験で決定した推奨量である55.3mg/m<sup>2</sup>/日を1日1回、放射線治療の3-6時間前に服用し、S-1投与と同日に放射線治療を開始した。T2unfavorableでは高用量CDDP(80mg/m<sup>2</sup>)併用し、2Gy/fractionで33-35分割のCCRTを施行した。CDDPは3週に1回、放射線治療と同日に静脈内投与を開始し、3コース施行した。高齢または腎機能障害などによりCCRTが困難な患者に対しては、2.25Gy/fractionで28-30分割の放射線治療単独を施行した。

本研究の成果は、全患者の臨床的奏効、局所再発(LF)率、疾患特異的生存(DSS)率、全生存(OS)率、有害事象(AEs)により早期声門癌治療における本プロトコルの有効性と安全性を評価する事である。臨床的奏効は治療終了1-2カ月後に喉頭鏡、CT、MRI

の所見を組み合わせ評価した。LFは局所再発のみと領域リンパ節転移を伴う局所再発の両方を含むと定義した。AEsはCTCAE v4.0で評価した。

## 【結果】

80例を解析した。患者の特徴を表1に示す。生存者追跡期間中央値は40.1(範囲、1.9-128.4)カ月、年齢中央値は69.5(範囲、26-90)歳、男性が77例(96%)、治療開始前または同時に別の原発癌を患っていた患者が14例(18%)にみられた。

治療内容を表2に示す。51例が2.25Gy/fractionで28-30分割の放射線治療単独を行った。29例が化学療法を併用し、2Gy/fractionで30-35回分割の放射線治療を行い、そのうち22例がS-1、6例がCDDP、1例がUFTを併用した。治療に対する初期反応は評価前に転院した1例を除き全例で完全奏効であった。

全症例の3年LF率は5.8%(95%CI、1.8-13.1)、3年OS・DSS率は各々94.4%(95%CI、83.4-98.2)、98.0%(95%CI、86.6-99.7)であった(図2A-C)。単変量解析でLF・OS・DSS率は、臨床的特徴、腫瘍の特徴のいずれとも統計的に有意な関連を示さなかった。T1nonbulky群、T1bulky群、T2favorable群、T2unfavorable群の3年LF率は、各々3.7%(95%CI、0.3-16.2)、0%(95%CI、0-0)、6.8%(95%CI、1.2-19.8)、14.3%(95%CI、0.5-49.1)であった。

再発と死亡は各々5例にみられた。再発5例は全て放射線治療単独で、1例はT1nonbulky、4例はT2症例であった。このうち3例は局所再発のみ、1例は領域リンパ節再発のみ、1例は局所再発と領域リンパ節再発の両方であった。死亡5例のうち、1例は救済術後の誤嚥性肺炎、4例は二次性原発癌で死亡した。

CCRTの有効性を評価するために、T1bulky/T2症例をCCRT群24例、放射線治療単独群20例にサブカテゴリー化したところ、3年LF率はCCRT群で有意に低かった(0% [95%CI、0-0] vs 19.9% [95%CI、4.4-43.3]、 $p=0.025$ 、図3)。放射線治療単独群では、高齢、腎機能障害や心不全などの基礎疾患、二次性原発癌を考慮した治療方針、患者都合等、プロトコル逸脱理由が単一または複数みられた。

表3にAEsを示す。グレード3の急性期有害事象は10例に認められ、皮膚炎が9例(11%)、粘膜炎が4例(5%)であった。グレード4以上の急性期有害事象、グレード2以上の晩期有害事象はみられなかった。

## 【考察】

当院では2007年より図1に示す個別化治療戦略で早期声門癌の治療を行っており、全症例の3年OS・DSS率は初期報告と同様に良好であった。3年LC率も概ね同様であったが、再発例がやや増加した。再発5例中4例はCCRTから放射線治療単独に方針を変更したT2症例で、本プロトコルから逸脱していた。

本研究ではT1bulky/T2症例でCCRTの有効性を評価するためにサブ解析を行ったところ、CCRT群でLF率が有意に低かった。T2喉頭癌に対するCCRTの有効性につ

いては既報があり、本研究結果では T1bulky/T2 症例をリスク群として CCRT を用いたことにより低い LF 率が得られたと考える。

Forastiere らによる RTOG91-11 では、進行喉頭癌に対する CCRT で声門癌やその治療に起因しない死亡率が増加することが報告されている。本研究の死亡 5 例のうち、1 例は再発、4 例は二次性原発癌で死亡した。この 4 例のうち、CCRT は 1 例のみであった。本研究の毒性プロファイルではグレード 2 以上の晩期 AEs はみられなかった。本研究の CCRT 群は長期的に良好な結果を得たと思われるが、より長い追跡調査が必要であると考ええる。

T1bulky/T2 症例では年齢や腎機能障害などの併存疾患のために CCRT を行えなかった患者が放射線治療単独群に含まれており、CCRT を行えない T1bulky/T2 患者の LC 改善の為に代替治療の検討が必要であると考ええる。

本研究では CCRT を受けた患者は全例で再発がみられなかった。T2 声門癌の LC 率を改善する為に抗癌剤を用いた様々な CCRT レジメンが採用されているが、その投与量とスケジュールは決定されていない。S-1 と CDDP は抗腫瘍作用と放射線増感作用の両方の効果が報告されている。S-1 は経口投与可能である為、外来で S-1 レジメンを受けることが可能で使用しやすいとされる。Shih らによる最近のメタアナリシスでは、頭頸部扁平上皮癌に対する S-1 併用 CCRT で良好な腫瘍反応、生存率、少ない AEs が報告されている。Forastiere らは進行喉頭癌に対する高用量 CDDP を用いた CCRT の有効性と安全性を報告している。本研究で T2unfavorable 症例に用いた高用量 CDDP レジメンの用量 ( $80\text{mg}/\text{m}^2$ ) は、彼らが進行声門癌に対して用いた用量 ( $100\text{mg}/\text{m}^2$ ) よりも少なく、投与スケジュールは同様であった。本研究での減量は、早期声門癌治療において許容範囲であり、副作用軽減が期待される。本研究の高容量 CDDP を用いた CCRT レジメンの有効性と安全性の評価にはより多くの症例数が必要であると考ええる。

本研究の制限について、遡及的研究であるため、CCRT 群と放射線治療単独群を比較する際に、年齢や併存疾患による患者の選択が LF 率の解析結果に影響を及ぼした可能性がある。

### 【結語】

本プロトコルでは低い LF 率、高い OS・DSS 率が得られ、AEs は許容内であった。T1bulky/T2 症例で CCRT は放射線治療単独よりも有効であることが示唆された。