

25. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, et al.: Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003;21:2697-2702.
26. Igaki H, Kato H, Ando N, et al.: A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting 2008. Abstract #4510. *J Clin Oncol* 2008;26:(May 20 suppl; abstr 4510).
27. Ando N, Kato H, Shioda M, et al.: A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). *Proc GI Can Symp* 2008; 1:abstract 10.
28. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al.: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21:4592-4596.
29. Muro K: Chemoradiotherapy. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2008; 109:15-20. [in Japanese].
30. Iizuka T, Isono K, Kakegawa T, et al.: Parameters linked to ten-year survival in Japan of resected esophageal carcinoma. Japanese Committee for Registration of Esophageal Carcinoma Cases. *Chest* 1989;96:1005-1011.
31. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al.: Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 2000;232:225-232.
32. Nishimura Y, Suzuki M, Nakamatsu K, et al.: Prospective trial of concurrent chemoradiotherapy with protracted infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for T4 esophageal cancer with or without fistula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:134-139.
33. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al.: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168.
34. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-2317.

臨床医およびJASTROデータベース委員会の立場から

寺原 敦朗^{*1}, 沼崎 穂高^{*2}

CURRENT STATUS AND PROBLEMS OF IHE-RO FROM THE POINT OF VIEW OF A CLINICIAN AND JASTRO DATABASE COMMITTEE

Atsuro TERAHARA^{*1}, Hodaka NUMASAKI^{*2}

Abstract: There are many issues regarding the input, management, and operation of information related to radiotherapy. In our department of radiation oncology, we reconstructed an old department database (DB) system, which had been utilized for years. The reconstructed DB was intended to contain sufficient information for JASTRO structural surveys and other data requests by adding data items included in the ROGAD (Radiation Oncology Greater Area Database) and omitting tables and items that were not appropriate for the current situation. However, we could not extract sufficient data for JASTRO structural surveys because of the lack of data and incorrect input methods. The new RIS (radiology information system) installed in our department requires that physicians enter the same information as in the department DB. Information sharing between systems in our hospital does not function well, and the workload of medical staff in daily clinical practice is increasing. It is difficult for us to maintain high levels of motivation for data entry in this situation. It is necessary to establish an information system, the Japanese National Cancer Database (JNCDB), that can collect nationwide data for cancer treatment and build cooperation among cancer registration systems and cancer database systems through the activities of the IHE-RO and JASTRO database committee.

Key words: IHE-RO, JASTRO Database Committee, National Cancer Database, Cancer registration

はじめに

放射線治療は、ハード、ソフト両面で目覚ましい進歩を遂げており、医療の中でもIT(information technology)化が最も進んでいる分野の1つと思われる。しかしながら、放射線治療に関する膨大な情報をどのように入力、管理、運用し、さらに有効活用していくかについては、まだまだ問題が多いように思われる。IHE-ROの活動は、それらの問題点を解決していくために重要なものであると考えられるが、臨床現場におけるその認知度はまだまだ低い状況であり、今後の発展が望まれる。本稿では、一臨床医の立場から、筆者の所属している東京大学医学部附属病院(東大病院)放射線治療部門の現状について報告するとともに、JASTROデータベース委員会の立場から、放射線治療部門の情報管理について考察したい。

東大病院の現状

1. 放射線治療部門データベース

東京大学においては、以前から放射線治療部門データベース(部門DB)が構築運用されていた。当初はMELCOMベースのデータベースであり、新たに治療開始された患者データを入力するのみならず、診断情報および病理組織診

断情報については、過去に遡って入力する作業も行っていった。1991年に当時PC(Apple Macintosh)用の唯一のリレーショナルデータベースであった4th Dimension(4D)を用いたデータベースシステムに移行した。それを機に、本格的なデータの入力が開始された。また、その後には、このデータベースシステムと連結した電子カルテシステムを独自に開発し、病棟カルテとして運用されていた¹⁾。

しかしながら、2007年7月の時点では、データベースシステム開発者や管理者の異動、またソフトウェアがバージョンアップされておらず、対応するハードも老朽化してきていたことなどにより、実質上システムの管理が困難な状態となっていた。そこで、この部門DBの再構築を行うこととし、2007年8月末にFilemakerベースのDBに移行した。4D上では、多数のテーブルとそれらの間のリレーションからなる複雑な階層構造のデータベースシステムであったが、新システムへの移行にあたっては、今後とも必要とされると思われるテーブルのみを移行することとした。さらに、現状に合わなくなった項目を割愛したり、JASTROデータベース委員会で作成されているROGAD(Radiation Oncology Greater Area Database)²⁾に含まれる項目を加えて、JASTROの構造調査への対応や、将来の全国規模のデータ収集への対応も可能となることを目指した。その結果、日常診療において入力する項目は増加することとなった。

*1 東京大学医学部附属病院放射線科(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-12) (Department of Radiology, University of Tokyo Hospital) (7-3-12, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, JAPAN), *2 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座 (Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine)

2007年のJASTRO構造調査に際しては、この部門DBからデータを抽出することによっての対応を試みた。しかし、実際には、治療情報が入力されていないモダリティーがあったり、データの入力もれや入力方法の誤りなどのために、部門DBに入力されていたデータからだけでは正確なデータを抽出することはできず、データの追加入力や修正などの作業が必要であった。現在は、情報の正確性を少しでも向上させるために、各担当者が入力したデータを、カルテを参照しつつ、管理者がチェックしている。

2. 放射線治療部門RIS

当院では、放射線治療に関するRIS(radiology information system)が2008年4月に更新され、放射線治療のオーダーとして、照射開始前に担当医師がデータを入力することが必須となった。HIS(hospital information system)と同じベンダーであるため、HISとの連携は構築されているが、上記の部門DBとの連携がないため、同じような情報をこちらにも入力することが必要となっており、情報入力が増加している。当初は、このRISにデータ入力をするだけで、部門DBの一部として活用することも検討されたが、入力項目のカスタマイズに対応できないとのベンダーからの回答があり、断念した。結局、最低限の必須項目のみが入力されている状態であり、DBとしての使用を想定していないこともあって、データの信頼性も低くなっている。

3. 院内がん登録

東大病院も2008年2月にがん診療連携拠点病院に指定され、院内がん登録が本格的に開始された。以前から登録のシステムは東大独自のものが構築されており、その入力に義務付けられてはいたものの、実際にはあまり入力されていなかった。現在は医師の負担増加を避けることを目的として、院内がん登録室が設置され、入力専門の要員が確保されている。しかし、ここでも、HISとの連携はしているものの、各診療科の部門DBとの連携がないため、病理報告書や登録病名からがん患者を抽出し、カルテの記載を参照しながら、同様の情報を院内で再入力している状況となっている。

JASTROデータベース委員会の活動

1. 診療科DBの提供

放射線治療部門標準DBとして、以前から開発されてきていたROGAD²⁾を公表し、JASTROホームページ(<http://www.jastro.jp/report/topic/070423.html>)からdownload可能としている。さらに、現在、乳癌、食道癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌の5疾患について、より詳細な各論DBを作成しており、これらについても近い将来に、JASTROホームページからdownload可能とするよう調整中である。個人情報部分は「院内がん登録」と一致させており、連携可能となるように考えている。また、すべてのDBソフトをオープンソース化

し、各施設で改変可能な形式としており、施設の診療科DBとして汎用性が高く、利用価値の高いものになるものと考えている。

2. 構造調査データの公表

全国放射線治療施設の構造調査を定期的に行い、そのデータを公表してきた。このデータは、わが国における放射線治療のおかれている現状を正確に把握し、国や地方自治体における施策の提言、個々の医療機関における構造の改善に役立てることを最終目標としている。2005年定期構造調査の結果は、すでにJASTROホームページに公表されており³⁾、JASTRO誌等にその解説も併せて報告されている⁴⁾⁶⁾。

その解析の結果によると、放射線治療担当医の実質的なマンパワー-FTE(full time equivalent)当たりの年間実患者数は247人であった。がん診療連携拠点病院とその他の放射線治療施設に分けて、その分布をFig. 1に示す⁷⁾。放射線腫瘍医の患者負担は前者で252人、後者では240人となっており、多少の差はあるものの、いずれも日米ブルーブックの基準である年間200人を超えていた^{8) 9)}。また、がん診療連携拠点病院の24%およびその他の施設の11%では、年間300名の改善警告値を超えた治療が行われていた。以前から指摘されてきた通り、放射線腫瘍医が不足しており、その負担が過重なものとなっていることが明らかである。

考 察

東大病院における放射線治療部門を含めた情報管理について報告をした。このように東大病院内だけでも、部門DB、放射線治療部門RIS、院内がん登録といった種々の情報系の間で、情報の共有がうまく行われていないために、同様の情報を二重、三重に入力することとなり、患者数の増加と相まって、現場の負担は増え続けている。DBへの情報入力そのものは、日々の患者の治療という点からは必須の業務ではなく、また、入力自体が治療成績の向上に直接結びつくものでもない。多忙な日常業務の中ではどうしても優先順位が低くなりがちであり、気が付くと、未入力やチェック待ちのデータが膨大に溜まってしまいがちである。このような状況でデータ入力が義務化されても、その意義を感じられなければ、実際の情報入力者である担当医のモチベーションは上がらず、情報の正確性が低下してしまい、その結果、データの信頼性が損なわれるために、情報入力の意義がますます低下してしまうという悪循環に陥りかねない。JASTRO構造調査以外にも、放射線治療に関するデータの提出を依頼されることが少なくないが、依頼される情報の内容はさまざまであり、部門DBやRISに登録されているデータのみで、それらすべてに対応することはできない。また、研究として治療成績の解析を行う際にも、部門DBの情報だけでは、対象となりうる症例のリストを抽出することができる程度で、詳細な解析を行うために

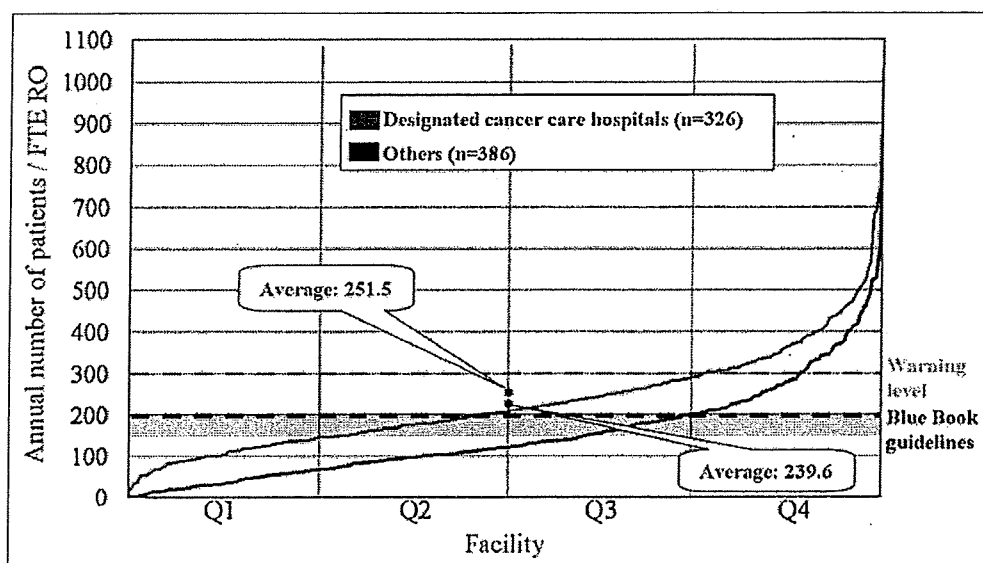


Fig. 1 Distribution of annual patient loads/FTE radiation oncologist in designated cancer care hospitals and other radiotherapy facilities. Horizontal axis represents facilities arranged in order of increasing value of the annual number of patients/FTE radiation oncologist within the facilities.

は、結局カルテを取り寄せたり、診療端末(HIS)上でデータを参照する必要があるのが現状である。これらは、さらにDBへの情報入力モチベーションを下げる要因となっている。いくら優れたDBを構築しても、正確な情報が入力されなければ無意味である。

放射線治療の装備については整備改善が徐々に進んでいるが、マンパワー不足はまだまだあまり改善されていない⁴⁾⁶⁾。2005年の構造調査時点では、IMRTが可能なりニアックのうち、実際にIMRTが施行されていたのはわずか6%であり、マンパワー不足がその最大の要因であるものと思われた⁷⁾。

このマンパワー不足による放射線腫瘍医の加重的な負担を解消するためには、放射線腫瘍医の増員が根本的な解決法として最も望まれるが、別のアプローチとして、JASTROデータベース委員会やIHE-JROの活動などによって、放射線治療部門のワークフローの標準化が進めば、上記の各システム間のデータ連携などの問題が解消され、情報の共有化が可能となり、放射線腫瘍医の負担を軽減できるという方法も考えられる。その意味で今後もJASTROとしてIHE-JROの活動を支援し、連携をとって活動を続けていくこととしている。

がん登録は、がんに関する情報を収集し、解析するためのシステムであるが、地域がん登録、院内がん登録、臓器別がん登録の3タイプに分けられる¹⁰⁾。これらは、それぞれ目的や役割が異なっている。日本においては、地域がん登録が1950年代から主に県単位で開始され、1992年に地域がん登録全国協議会が発足した¹¹⁾。2007年現在、全国47のうちの35都道府県と1市において登録が行われている。

法的な強制力はないこともあって、すべての地方自治体で施行されているわけではないが、がんの罹患率の推計や生存率の集計に役立てられている。院内がん登録は、現在は限られた病院でのみ行われているのが現状であるが、がん診療連携拠点病院においては、その登録が義務化されている。がん診療連携拠点病院が診療を行っているがん患者の割合は県によって異なると考えられ、70%程度を担当していると思われる県もあれば、25%程度にとどまっている地方自治体もあるとされている¹⁰⁾。臓器別がん登録は、特定の臓器がんにおいて、学会や研究グループレベルで登録が行われているものであり、他の2つと比較すると、より詳細なデータが集積されている¹⁰⁾。これらのがん登録間では、院内がん登録から地域がん登録へは情報の流れがあるが、臓器別がん登録とは情報の連携がなされていない。また、地域がん登録の中でも、登録内容の標準化が十分に進んでいないという問題も指摘されている。

米国では、National Cancer Database(NCDB)が1989年から開始され、現在では米国内の1,430以上の病院から新規がん患者の約70%(年約94万人)が登録されており、これまでに2,100万人分以上のデータが蓄積されている世界最大規模のがん登録データベースである¹²⁾。データは各施設の認定腫瘍登録士がまとめて提出し、QAチェックを受けている。このNCDBを用いた多数の研究論文が発表されており、がんの疫学から治療法の傾向、治療成績、癌治療の品質指標の確立など、幅広い分野にわたって役立てられており、がん治療の質の向上に貢献している。

日本の放射線治療の分野に関しては、前記のJASTROによる構造調査が行われており、また、診療内容や治療成績

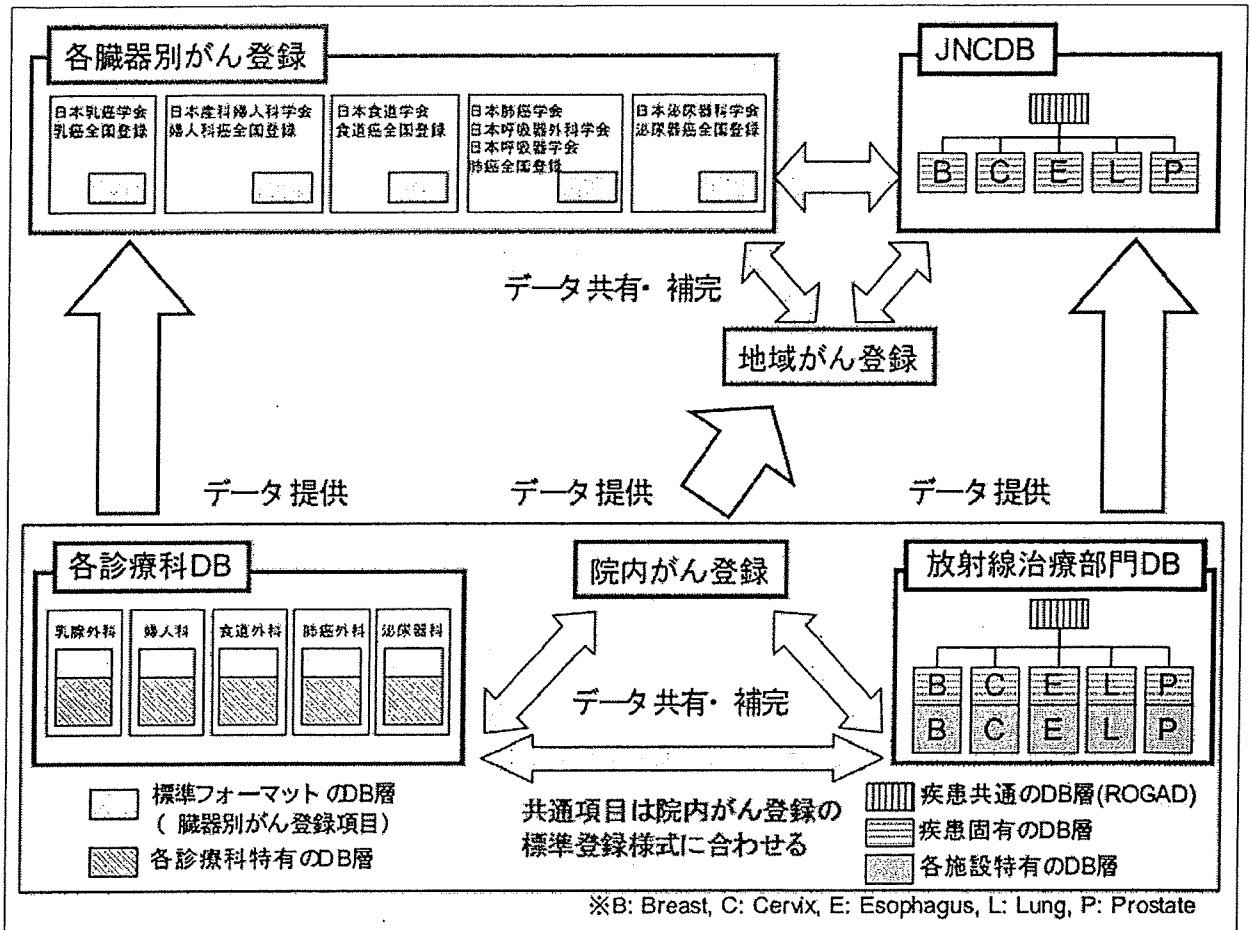


Fig. 2 Future direction of cancer registration system and cancer database system.

についてもPatterns of Care Study (PCS)である程度調査されているが¹³⁾、十分な治療成績の情報を集積した調査としてのNCDBのようなものが、まだ整備されていない。NCDBは、がん治療のprocessとoutcomeの改善のためのquality indicatorとして使われている。現在、手島班においてJapanese National Cancer Database (JNCDB)を構築する準備が進められている⁷⁾。Fig. 2にJNCDBを含めた各がん登録間の連携についての将来構想を示す。放射線治療部門は臓器横断的にデータを持っているため、他のがん登録や各施設の診療科DBと情報をうまく共有できれば、質の高いデータが各登録で補完できると考えられる。この中で、診療科DBや部門DBに関しては、IHE-J ROおよびJASTROデータベース委員会と連携して議論が行われており、より良いDBを提供できるように今後も改訂を継続していく予定となっている。

IHE-J ROの整備やJASTROデータベース委員会の活動等により、各システム間の連携、情報の共有がうまく行われるようになり、さらには、その情報が臓器別がん登録やJNCDBといった形で、全国的に集計、解析され、単なる疫

学調査にとどまらず、治療成績の評価にもつながるようなシステムが構築されれば、DB入力の意味を実感できるようになるであろう。臨床家のために役立つ全国のがん診療評価システムの構築実現が望まれる。

文献

- 1) 豊田達也, 青木幸昌, 小塚拓洋, 他: 電子カルテシステムの読む立場からの有用性の検討. 日放腫会誌 12: 293-305, 2000.
- 2) 稲邑清也, 原内 一, 日本放射線腫瘍学会データベース委員会委員: 放射線腫瘍学広域データベースROGAD (Radiation Oncology Greater Area Database)の報告—その活動の終結にあたって—. 日放腫会誌 19: 171-179, 2007.
- 3) <http://www.jastro.jp/report/topic/070419.html>
- 4) Teshima T, Numasaki H, Shibuya H, et al.: Japanese structure survey of radiation oncology in 2005 based on institutional stratification of patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 144-152, 2008.
- 5) 手島昭樹, 沼崎穂高, 渋谷 均, 他: 全国放射線治療施設の2005年定期構造調査報告(第2報). 日放腫会誌 19: 193-205, 2007.

- 6) 手島昭樹, 沼崎穂高, 渋谷 均, 他: 全国放射線治療施設の2005年定期構造調査報告(第1報). 日放腫会誌 19: 181-192, 2007.
- 7) Numasaki H, Teshima T, Shibuya H, et al.: National Structure of Radiation Oncology in Japan with Special Reference to Designated Cancer Care Hospital. *Int J Clin Oncol*, in press, 2008.
- 8) Inter-Society Council for Radiation Oncology: Radiation oncology in integrated cancer management 1991(日本語訳: 廣川 裕, 井上俊彦, 池田 恢(訳)「統合的癌治療における放射線腫瘍学」, (略称)「ブルーブック」). 放射線科専門医学会, 1993.
- 9) 日本PCS作業部会(厚生労働省がん研究助成金計画研究班 14-6): がんの集学治療における放射線腫瘍学—医療実態調査研究に基づく放射線治療の品質確保に必要なとされる基準構造—. 2005.
- 10) Sobue T: Current activities and future directions of the cancer registration system in Japan. *Int J Clin Oncol* 13: 97-101, 2008.
- 11) Okamoto N: A history of the cancer registration system in Japan. *Int J Clin Oncol* 13: 90-96, 2008.
- 12) Bilimoria KY, Stewart AK, Winchester DP, et al.: The National Cancer Data Base: a powerful initiative to improve cancer care in the United States. *Ann Surg Oncol* 15: 683-690, 2008.
- 13) Teshima T: Patterns of care study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 35: 497-506, 2005.

要旨: 放射線治療に関する情報をどのように入力, 管理, 運用し, さらに有効活用していくかについては, まだまだ問題が多い。当院では, 以前から放射線治療部門データベース(部門DB)が構築運用されていたが, 実質上管理が困難な状態となり, FilemakerベースのDBに再構築した。現状に合わなくなったテーブルや項目を割愛したり, 放射線治療広域データベースROGADに含まれる項目を加えたりすることにより, JASTROの構造調査への対応や, 将来の全国規模のデータ収集への対応も可能となることを目指した。しかし, 実際にはデータの入力もれや, 入力方法の誤りなどのために, 今回のJASTRO構造調査に対応した正確なデータを抽出することはできなかった。また, 当院では, 放射線治療に関するRISが更新され, その入力が必須となったが, 部門DBとの連携がなく, 情報入力の負担が増えている。がん診療連携拠点病院に指定され, 院内がん登録も本格的に開始されたが, やはり部門DBとの連携がない状況である。このように当院内だけでも, 情報の共有が行われておらず, 現場の負担は増え続けている。この状況で情報入力が義務化されても, その意義を感じられなければ, 実際の情報入力者である担当医のモチベーションは下がり, 情報の正確性が低下してしまうという悪循環に陥りかねない。IHE-ROの整備やJASTROデータベース委員会の活動等により, 各システム間の連携, 情報の共有がうまく行われるようになり, さらには, その情報が臓器別がん登録やJNCDB(Japanese National Cancer Database)といった形で, 全国的に集計, 解析され, 単なる疫学調査にとどまらず, 治療成績の評価にもつながるようなシステムが構築されれば, DB入力の意義を実感できるようになるであろう。臨床家のために役立つ全国のがん診療評価システムの構築実現が望まれる。

1. 頭頸部がん

—わが国の局所進行頭頸部がんに対する
CRTの現状

中村 直樹 聖路加国際病院放射線腫瘍科
寺原 敦朗 東京大学医学部附属病院放射線科

本稿では、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学放射線療法 (chemo radiotherapy : CRT) に関する最近のトピックや問題点について、東京大学医学部附属病院 (以下、東大病院) およびわが国の現状を交えて記す。

シスプラチン単剤か？
多剤併用か？

局所進行頭頸部扁平上皮癌の根治的放射線療法において、化学療法を同時併用することにより、放射線単独療法と比較して局所制御率および生存率が向上することが多くのランダム化比較試験やメタアナリシスで証明されている^{1)~10)}。

放射線療法と同時併用する化学療法として、シスプラチン (CDDP) 単剤レジメン^{11)~14)} および CDDP + フルオロウラシル (5-FU) など CDDP を含んだ多剤併用レジメン^{15)~19)} の双方にて、放射線単独療法と比較した際の生存率の向上が多数報告されている。

CDDP 単剤レジメンと多剤併用レジメンの優劣に関して厳密に比較した臨床試験は存在しないが、メタアナリシスでは両者の効果に有意差は認めず¹¹⁾、多剤併用レジメンでは有害事象が増加することから (特に 5-FU を併用した場合には粘膜炎の増悪が著明である)^{12)~14)}、現在の標準レジメンは、CDDP 100 mg/m² を 3 週ごとに 3 回静脈内投与をし、放射線療法と同時併用する高用量 CDDP 単剤レジメンであり^{13), 15)}、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) が企画する臨床試験の標準治療群にはこ

のレジメンが用いられている。

しかし、わが国において高用量 CDDP 単剤レジメンはほとんど定着していない。この理由は主として“そのような高用量の CDDP は日本人の許容量を超えている”という認識にあり¹⁶⁾、この結果、CDDP を 70~80 mg/m² 程度、あるいはそれ以下まで減量して、5-FU を併用したレジメンを用いる施設が多数派である。東大病院でも高用量 CDDP 単剤レジメンの実施経験はなく、CDDP + 5-FU のレジメンを用いることが多い。また、タキサン系抗がん剤や動注化学療法を用いる施設も散見され、世界的に標準とされるレジメンがほとんど実施されないままに、施設ごとにさまざまなレジメンが乱立しているのが現状である。

この現状を受けて、Zenda らは、高用量 CDDP 単剤レジメンに対する日本人のコンプライアンスを検討するために多施設共同臨床試験を実施した¹⁷⁾。すなわち、20 人の局所進行頭頸部がんに対し、70 Gy / 35 回の放射線療法と CDDP 100 mg/m² を 3 週ごとに 3 回同時併用するレジメンにて CRT を施行したところ、治療完遂率は 85% であった。Zenda らは、日本人においても高用量 CDDP 単剤レジメンは十分に施行可能であり、これまで日本人で高用量の CDDP に対して低いコンプライアンスが報告されてきたのは人種差の問題ではなく、医療従事者の技術の問題だと述べている。

Zenda らの報告を受けて、今後わが国においても高用量 CDDP 単剤レジメンが普及することを期待したい。

通常分割か？
過分割か？
加速過分割か？

化学療法同時併用における放射線療法の照射分割法としては、現時点では 1 日 1 回、1 回 2 Gy の通常分割法にて総線量は 70 Gy を用いるのが標準である^{13), 15), 18)}。東大病院でも、放射線単独療法の場合は積極的に過分割照射あるいは加速過分割照射を用いているが、化学療法同時併用では原則 70 Gy / 35 回 / 7 週としている。放射線療法の休止を挟むスプリットコースレジメンは、局所制御率および生存率を低下させることが報告されており²⁾、推奨されない。

過分割照射あるいは加速過分割照射を用いることにより、さらなる治療成績の向上が得られるかどうかを検証するために、RTOG によりランダム化比較試験が実施された。すなわち、局所進行頭頸部がんに対し、標準分割群 (70 Gy / 35 回 / 7 週, CDDP 100 mg/m² を 3 週ごとに 3 回同時併用) と加速過分割照射群 (72 Gy / 42 回 / 6 週, 後半は同日内ブースト法を用いた 1 日 2 回照射, CDDP 100 mg/m² を 3 週ごとに 2 回同時併用) との比較試験 (RTOG 0129) である¹⁹⁾。RTOG 0129 は、すでに登録が終了し現在解析中であり、結果報告が待たれる。

見直される
導入化学療法：TPF

従来より、CDDP + 5-FU による導入

化学療法により高い奏効率および遠隔転移を減少させる効果が得られることは知られていたが、生存率の改善はほとんど見られず¹⁰⁾、頭頸部がんにおける導入化学療法は標準治療としては用いられなくなっていた。しかし、近年のCRTの進歩に伴い、局所制御率が飛躍的に向上し、長期の生存例が増加したため遠隔転移が増加するという、再発様式の変化が明らかとなってきた。遠隔転移の出現を減少させるという目的のもとに、CDDP、5-FUにタキサン系抗がん剤を加えたTPFと呼ばれる3剤併用レジメンによる強力な導入化学療法が注目されている^{18), 20), 21)}。

すでに複数のランダム化比較試験において、導入化学療法としてのTPFの有効性および安全性が証明されている^{22), 23)}。HittらはⅢ/Ⅳ期の局所進行頭頸部がんを対象に、導入化学療法としてTPF群(パクリタキセル175mg/m² + CDDP 100mg/m² + 5-FU 500mg/m², 5日)とFP群(CDDP 100mg/m² + 5-FU 1000mg/m², 5日)の2群に振り分け、導入化学療法3コース後に、CDDP 100mg/m²を3週ごとに3回同時併用にてCRT(70Gy/35回)を施行し、TPF群において生存率が良好な傾向を認めた(2年生存率: TPF群66% vs. FP群54%, $p = 0.06$)。また、粘膜炎の発生率に関しては、導入化学療法中はグレード2以上がTPF群で16%, FP群で53% ($p < 0.001$)、CRT中はグレード3以上がTPF群で34%, FP群で55% ($p = 0.004$)と、TPF群で著明に少なかった²²⁾。

導入化学療法を施行することにより、その効果から放射線療法への感受性を予測できるという利点もある。上記のHittらの試験では、非奏効例はすぐにはCRTを施行せず、頸部リンパ節転移における非奏効例であれば頸部郭清を先行し、原発巣における非奏効例は臨床試験から除外され、その後の治療法は担当医の判断に委ねられている²²⁾。

東大病院でも、手術あるいはCRTのどちらで治療するか悩ましい症例に対しては、TPF(ドセタキセル70mg/m² + CDDP 70mg/m² + 5-FU 700mg/m², 5日)を用いた導入化学療法を施行し、

奏効すればCRT、非奏効なら手術と、導入化学療法に対する反応で治療方針を決定している。また、切除不能症例に対しても治療率の向上を目的に、積極的にTPFによる導入化学療法を行っている。

現在、TPFを用いた導入化学療法+同時CRT vs. 同時CRTによるランダム化比較試験が行われており、今後TPFを用いた導入化学療法が標準治療となる可能性がある。

放射線療法を 中断しないために ——求められる急性期有害 事象管理技術の向上

化学放射線同時併用療法では、放射線単独療法と比較して、急性期あるいは晩期の有害事象が格段に増加する¹⁵⁾。粘膜炎などの急性期有害事象が重篤化し、放射線療法の中断が余儀なくされるようであれば、治療効果の低下は免れない。したがって、化学放射線同時併用療法を施行する医療者は、急性期有害事象に対して早期から積極的に対処し、放射線療法の中断を防ぐために最大限の努力をしなければならない^{15), 17)}。

前述のZendaらの臨床試験では、治療開始前の内視鏡下経皮的胃瘻(percutaneous endoscopic gastrostomy: PEG)の設置を推奨し、20例中19例にてPEGを設置している¹⁷⁾。PEGを用いることにより、粘膜炎や嚥下困難により経口摂取が不可能となった場合にも、十分な栄養管理が可能となる。東大病院でも積極的にPEGを設置しており、中心静脈カテーテル管理と比較して感染などのトラブルが少なく、また、PEGを設置したまま在宅ケアへ移行できるため、入院期間の短縮にも貢献している。さらにZendaらは、高容量CDDPによる腎毒性を考慮して、腎毒性を助長する可能性のある非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)の使用は避けて、オピオイドを中心とした疼痛管理を推奨している¹⁷⁾。

そのほか、口腔ケアの重要性も認識するべきである¹²⁾。治療開始前から、歯科あるいは口腔外科に相談し、口腔ケアを進めるのが望ましい。

IMRT

頭頸部がんの放射線治療において強度変調放射線治療(intensity-modulated radiation therapy: IMRT)が有効であることはすでにコンセンサスがあり、わが国でも2008年4月より保険適用となっている。IMRTでは、病巣に十分な線量を投与しつつ、耳下腺、脊髄、脳、咽頭収縮筋、口腔、眼球などのリスク臓器への線量を減らすことが可能となる。またIMRTでは、標的体積内の線量勾配をつくるのが可能であり、巨大病巣や低酸素腫瘍に対してより高線量を投与することもできる。

IMRTでは、高い自由度を持って空間線量分布を作成することができるため、治療計画時の輪郭入力精度がそのまま治療成績に直結する²⁴⁾。すなわち放射線腫瘍医には、腫瘍の進展範囲およびリンパ節領域やリスク臓器の解剖構造に対して、これまで以上に詳細な理解が要求される。腫瘍の進展範囲をより正確に同定するために、CT画像に加えてMR画像やPET画像を参照することが推奨される。リンパ節領域の輪郭に関しては、RTOGなどで作成されたCTアトラスがインターネットで公開されており、参考にできる²⁵⁾。また、治療期間中の体格変化や病巣の縮小に伴い、IMRTでは線量分布が大きく変化する危険があり、治療期間中に何度か治療計画を作り直すなどの対応が求められる。

東大病院では、2003年3月より再放射線治療症例や頭蓋内浸潤を有する上咽頭がん症例などを対象に頭頸部がんのIMRTを開始し、その後の装置更新やマンパワーなどの関係でいったんは休止していたが、医学物理専門員の強力なサポートを得て、2008年7月より頭頸部がんに対するIMRTの実施を再開している(図1)。毎回の治療実施時に治療装置上でコンベームCT(CBCT)を撮影し、治療計画用CTと骨基準で位置を照合している(図2)。CBCTを用いて照合することで、治療計画の変更が必要となるような体格や病巣サイズの変化が把握しやすい。

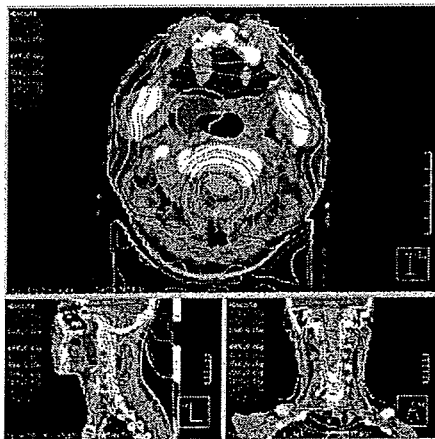


図1 IMRTの空間線量分布：中咽頭左側壁がん(T2N2c)症例

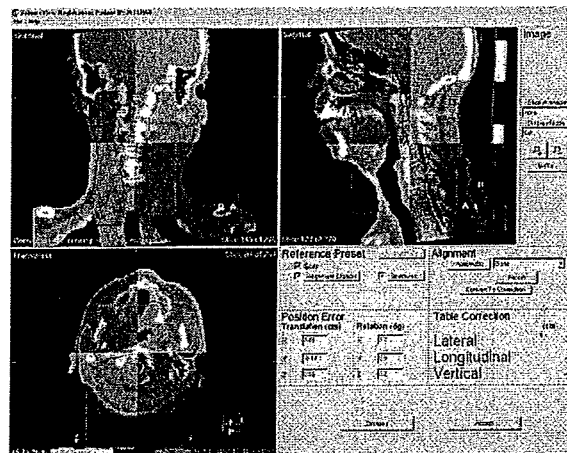


図2 CBCTを用いた位置照合

◎

CRTの進歩に伴い、治療にかかわる医師にはより高度な知識、技術が要求されている。放射線腫瘍医や頭頸部腫瘍医がさらなる努力を続けねばならないのはもちろんだが、私見ではあるものの、質の高い頭頸部CRTを提供するためには、腫瘍内科医の関与の必要性を強く感じる。わが国において、現時点で頭頸部がんの治療に腫瘍内科医がかかわっている施設はごくわずかであろうし、東大病院においても残念ながら腫瘍内科医の頭頸部がん治療への参加はなく、腫瘍内科医のサポートが得られないことが、前述の高用量CDDP単剤レジメンの施行に踏み切れない一因となっている。

今後、多くの腫瘍内科医が、頭頸部がんを熟知した上で中心となってCRTに携わる時代が到来し、わが国の頭頸部がん治療に飛躍的なレベルアップがもたらされることを期待したい。

●参考文献

- 1) Al-Sarraf, M., Le Blanc, M., Shankar Giri, P.G., et al. : Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer ; Phase III randomized Intergroup study 0099. *J. Clin. Oncol.*, **16**, 1310~1317, 1998.
- 2) Adelstein, D.J., Li, Y., Adams, G.L., et al. : An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.*, **21**, 92~98, 2003.
- 3) Jeremic, B., Shibamoto, Y., Stanisavljevic, B., et al. : Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck ; A prospective randomized trial. *Radiother. Oncol.*, **43**, 29~37, 1997.
- 4) Jeremic, B., Shibamoto, Y., Milicic, B., et al. : Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck ; A prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, **18**, 1458~1464, 2000.
- 5) Adelstein, D.J., Saxton, J.P., Lavertu, P., et al. : A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in respectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer ; Preliminary results. *Head Neck*, **19**, 567~575, 1997.
- 6) Wendt, T.G., Grabenbauer, G.G., Rodel CM, et al. : Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer ; A randomized multicenter study. *J. Clin. Oncol.*, **16**, 1318~1324, 1998.
- 7) Brizel, D.M., Albers, M.E., Fisher S.R., et al. : Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, **338**, 1798~1804, 1998.
- 8) Calais, G., Alfonsi, M., Barder, E., et al. : Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, **91**, 2081~2086, 1999.
- 9) Bensadoun, R.J., Benezery, K., Dassonville, O., et al. : French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma ; Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **64**, 983~994, 2006.
- 10) Pignon, J.P., Bourhis, J., Domenge, C., et al. : Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma ; Three meta-analysis of updated individual data. *Lancet*, **355**, 949~955, 2000.
- 11) Bernier, J. : Current state-of-the-art for concurrent chemoradiation). *Semin. Radiat. Oncol.*, **19**, 3~10, 2009.
- 12) Rosenthal, D.I., Trotti, A. : Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin. Radiat. Oncol.*, **19**, 29~34, 2009.
- 13) Brizel, D.M., Esclamado, R. : Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, non-metastatic, squamous carcinoma of the head and neck ; Consensus, controversy, and conundrum. *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2612~2617, 2006.
- 14) Adelstein, D.J. : Recent randomized trials of chemoradiation in the management of locally advanced head and neck cancer. *Curr. Opin. Oncol.*, **10**, 213~218, 1998.
- 15) Adelstein, D.J., Rodriguez, C.P. : Current and emerging standards of concomitant chemoradiotherapy. *Seminars in Oncology*, **35**, 211~220, 2008.
- 16) Isobe, K., Kawakami, H., Uno, T., et al. : Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma ; Is intergroup study 0099 feasible in Japanese patients? *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **21**, 92~98, 2003.
- 17) Zenda, S., Onozawa, Y., Tahara, M., et al. : Feasibility study of single agent cisplatin and concurrent radiotherapy in Japanese patients with squamous cell Carcinoma of head and neck ; Preliminary results. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **37**, 725, 2007.
- 18) Specenier, P.M., Vermorken, J.B. : Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer ; Should it be revised? *Cancer Letters*, **256**, 166~177, 2007.
- 19) RTOG0129
<http://www.rtog.org/members/protocols/h0129/h0129.pdf#search=RTOG%200129>
- 20) Posner, M., Vermorken, J.B. : Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. *Seminars in Oncology*, **35**, 221~228, 2008.
- 21) Adelstein, D.J., Le Blanc, M. : Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer? *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2624~2628, 2006.
- 22) Hitt, R., Lopez-Pousa, A., Martinez-Trufero, J., et al. : Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemoradiotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.*, **23**, 8636~8645, 2005.
- 23) Posner, M.R., Hershock, D.M., Blajman, C.R., et al. : Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, **357**, 1705~1715, 2007.
- 24) 西村泰昌 : 頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療 (IMRT) ——これからはじめる人のために。医学のあゆみ, **227**, 704~709, 2008.
- 25) RTOG-HZN Atlas
<http://www.rtog.org/hnatlas/main.html>

Reprinted from

Jpn J Clin Oncol 2009;39(7)413-417

doi:10.1093/jjco/hyp033

Risk Factors for Severe Dysphagia after Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancers

Keiichiro Koiwai, Naoto Shikama, Shigeru Sasaki, Atsunori Shinoda and Masumi Kadoya

Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano, Japan

Original Articles

Risk Factors for Severe Dysphagia after Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancers

Keiichiro Koiwai, Naoto Shikama, Shigeru Sasaki, Atsunori Shinoda and Masumi Kadoya

Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano, Japan

Received January 20, 2009; accepted March 15, 2009; published online April 20, 2009

Objective: The aim of this study was to investigate the risk factors for dysphagia induced by chemoradiotherapy for head and neck cancers.

Methods: Forty-seven patients with head and neck cancers who underwent definitive chemoradiotherapy from December 1998 to March 2006 were reviewed retrospectively. Median age was 63 years (range, 16–81). The locations of the primary lesion were as follows: larynx in 18 patients, oropharynx in 11, nasopharynx in 7, hypopharynx in 7 and others in 4. Clinical stages were as follows: Stage II in 20 and Stages III–IV in 27. Almost all patients underwent platinum-based concomitant chemoradiotherapy. The median cumulative dose of cisplatin was 100 mg/m² (range, 80–300) and median radiation dose was 70 Gy (range, 50–70).

Results: Severe dysphagia (Grade 3–4) was observed in 22 patients (47%) as an acute toxic event. One patient required tube feeding even at 12-month follow-up. In univariate analysis, clinical stage (III–IV) ($P = 0.017$), primary site (oro-hypopharynx) ($P = 0.041$) and radiation portal size (>11 cm) ($P < 0.001$) were found to be associated with severe dysphagia. In multivariate analysis, only radiation portal size was found to have a significant relationship with severe dysphagia ($P = 0.048$).

Conclusions: Larger radiation portal field was associated with severe dysphagia induced by chemoradiotherapy.

Keywords: toxicity – combined modality therapy – head and neck neoplasm – dysphagia – radiotherapy

INTRODUCTION

Prospective randomized clinical trials showed that chemoradiotherapy is superior to radiotherapy alone for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma (1). This combined therapy is now widely used in treatment of patients with head and neck cancers. A meta-analysis conducted by Pignon et al. (2) showed a significant benefit of concurrent chemoradiotherapy, which corresponded to an absolute 5-year overall survival benefit of 8% compared with radiotherapy alone in head and neck cancers. Indication of conventional radiation-alone therapy is confined to T1 and favorable T2, N0–1 tumors. Altered fractionation alone may be indicated

for unfavorable T2, N0–1 tumors (3), but more advanced and operative head and neck cancers are usually treated by surgery followed by radiotherapy or chemoradiotherapy. Patients in whom surgery is contraindicated are treated by chemoradiotherapy. This therapy is sometimes used for operative patients who wish to preserve their organs.

Concomitant addition of chemotherapy to radiotherapy not only improves the outcome but also increases toxicity of the treatment. Various toxic events, such as pain, dysgeusia, and dysphagia, are intensified. Rosenthal et al. (4) reported that 40–70% of the patients undergoing concomitant chemoradiotherapy for head and neck cancers experienced severe mucositis and 50–80% required feeding tube placement during the course of therapy. Severe dysphagia arising during the course of therapy sometimes reduces the patients' quality of life and worsens their physical condition.

For reprints and all correspondence: Keiichiro Koiwai, Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan. E-mail: kkoiwai@shinshu-u.ac.jp

Table 1. Patients' characteristics

Characteristics	Number of patients
Gender	
Male	41
Female	6
Age	16–81 (median, 63)
Performance status	
0	44
≥1	3
Stage	
II	20
III	6
IV	21
Primary site	
Larynx	18
Oropharynx	11
Nasopharynx	7
Hypopharynx	7
Nasal cavity	2
Oral cavity	2
Histology	
Squamous cell carcinoma	47
Cisplatin dosage ^a	
80	5
100	26
300	11
Docetaxel or nedaplatin	5
Radiation schedule	
Conventional fractionation	41
Hyperfractionation	6

^aCumulative doses are shown (mg/m²).

A retrospective review of patients with head and neck cancers who underwent definitive chemoradiotherapy in our facility was performed along with an investigation of the risk factors for dysphagia induced by chemoradiotherapy.

PATIENTS AND METHODS

From December 1998 to March 2006, 47 patients with head and neck cancers underwent definitive chemoradiotherapy in our facility. The patients' characteristics are shown in Table 1. In our facility, definitive chemoradiotherapy had been usually eligible for the patients whose performance status was good, who had no distant metastasis and who were not so old (≤ 75 years, basically).

Table 2. Chemotherapy regimens

Chemotherapy agents	Number of patients
Cisplatin (10 mg/m ² on days 36–40, 43–47) + 5-FU (400 mg/m ² on days 36–40, 43–47)	26
Cisplatin (50 mg/m ² on days 6–7, 41–42, 71–72) + 5-FU (800 mg/m ² on days 1–5, 36–40, 43–47)	9
Cisplatin (80 mg/m ² on day 29) + 5-FU (400 mg/m ² on days 29–33)	5
Others	7

All except two patients underwent platinum-based concomitant chemoradiotherapy; the two exceptions were treated by radiotherapy and docetaxel-alone chemotherapy, respectively. Various chemotherapy regimens were adopted in the treatment (Table 2). Since we had sought the optimal regimen of chemotherapy for years and had changed the way of the therapy, there had been heterogeneity as to chemotherapeutic agents in the present study. The cumulative dose of *cis*-diamminedichloroplatinum (cisplatin) ranged from 80 to 300 mg/m² (median, 100 mg/m²). 5-Fluorouracil (5-FU) was administered to 43 patients. The cumulative dose of 5-FU ranged from 2000 to 12 000 mg/m² (median, 4000 mg/m²).

In radiation therapy, casts for immobilization and a photon beam of 4 MV were used in all patients. The fraction size was 1.5–2.0 Gy. The total dose of radiation therapy ranged from 50 to 70 Gy, and median dose was 70 Gy. Since various treatment protocols with different fraction sizes and total doses had been used in our facility, we also calculated a biologic effective dose (BED) in a linear-quadratic model (5). BED was defined as $nd(1 + d/\alpha/\beta)$, with units of Gy, where n is the fractionation number, d the daily dose and α/β was assumed to be 10 for tumors. The BED ranged from 60 to 84 Gy (median, 84 Gy). Forty-one patients were treated by a once-daily fractionation schedule and six patients were treated by an accelerated hyperfractionation schedule. In this schedule, patients initially received 40 Gy in once-daily fractionation with a fraction size of 2 Gy. After that, radiation fields were shrunk down to avoid the spinal cord and 30 Gy was added in twice-daily fractionation with a fraction size of 1.5 Gy. Lateral opposing portals alone or lateral opposing and anterior portals (three-field approach) were used according to the individual tumor spread. Stage II disease was usually treated by locally confined portals. The whole neck was included in the treatment of Stages III–IV disease initially. Spinal cord was usually avoided by cone-down field reduction after the administration of 40 Gy. Computed tomography images for radiation dose distribution were attained in 14 patients. None of the patients underwent intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Overall treatment time ranged from 31 to 109 days (median, 50 days).

Toxicity was assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (National Cancer

Institute, Rockville, MD, USA). In these criteria, Grade 3 dysphagia is defined as symptomatic and severely altered eating and/or swallowing, which requires intravenous fluids, tube, feeding or total parenteral nutrition for more than 24 h. To evaluate radiation portal size, the length of the side of the equivalent square in each lateral opposing field was calculated; the median length was 11.3 cm (5.5–16.5 cm).

Statistical analyses were performed using Fisher's exact test for univariate analysis and the logistic regression model was used for multivariate analysis. Statistical significance for all analyses was set at $P < 0.05$. Survival rates were calculated from the start of treatment. Survival curves were calculated using the Kaplan–Meier method. These analyses were performed using the statistical software JMP version 5.1.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Median follow-up time was 21 months (range, 3–85 months). Severe (Grade ≥ 3) dysphagia was observed in 22 patients (47%) as an acute toxic event. Severe (Grade ≥ 3) dermatitis occurred in 18 patients and severe (Grade ≥ 3) mucositis was observed in 18 patients.

In univariate analysis, the relationships between severe dysphagia and the following parameters were examined: age (<70 vs. ≥ 70 years old), performance status according to the Eastern Cooperative Oncology Group (0 vs. ≥ 1), pre-treatment body weight loss ($<10\%$ vs. $\geq 10\%$), smoking (<20 vs. ≥ 20 cigarettes per day), primary site (oro-hypopharynx vs. others), clinical stage (II vs. III–IV), radiation portal size (length of the side of the equivalent square <11 vs. ≥ 11 cm), cumulative dose of cisplatin (<100 vs. ≥ 100 mg/m²), cumulative dose of 5-FU (<4000 vs. ≥ 4000 mg/m²) and radiation schedule (conventional fractionation vs. hyperfractionation). The results of univariate analysis are shown in Table 3. Primary site, clinical stage and radiation portal size were found to significantly influence the rate of severe dysphagia. Four parameters were chosen for multivariate analysis: primary site, clinical stage, radiation portal size and cumulative dose of cisplatin. The results of multivariate analysis are shown in Table 4. In this analysis, only radiation portal size was found to have a significant effect on the outcome ($P = 0.048$).

Among the 22 patients who developed severe dysphagia, opioid analgesics were administered to 13 patients and antibiotics were administered to 14 patients. As a measure for the management of severe dysphagia, total parenteral nutrition was usually adopted in our facility. Percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tubes were not usually placed. Seventeen patients required total parenteral nutrition. The median duration of severe dysphagia was 53 days (range, 21–142 days). Those patients also required prolonged hospitalization after termination of the treatment (15–117 days; median, 42). Ten patients presented some sort

Table 3. Univariate analysis to identify risk factors for severe dysphagia

Variable	Rate of patients with severe dysphagia	P value
Age (years)		
<70	43% (13/30)	0.56
≥ 70	53% (9/17)	
Performance status		
0	48% (21/44)	1.00
≥ 1	33% (1/3)	
Pre-treatment weight loss (%)		
<10	44% (16/36)	0.73
≥ 10	55% (6/11)	
Smoking (CPD)		
<20	48% (12/25)	1.00
≥ 20	45% (10/22)	
Primary site		
Oro-hypopharynx	67% (12/18)	0.041
Others	34% (10/29)	
Clinical stage		
II	25% (5/20)	0.017
III–IV	63% (17/27)	
Radiation portal size* (cm)		
<11	18% (4/22)	<0.001
≥ 11	72% (18/25)	
Cumulative dose of cisplatin (mg/m ²)		
<100	39% (14/36)	0.083
≥ 100	73% (8/11)	
Cumulative dose of 5-FU (mg/m ²)		
<4000	44% (4/9)	1.00
≥ 4000	47% (18/38)	
Radiation schedule		
Conventional fractionation	47% (20/43)	1.00
Hyperfractionation	50% (2/4)	

CPD, cigarettes per day.

*Length of the side of the equivalent square in each lateral opposing field was used as a surrogate for radiation portal size.

of dysphagia at the last follow-up. One patient had been dependent on tube feeding for more than a year.

DISCUSSION

Cisplatin-based chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancers is now recognized as a standard

Table 4. Multivariate analysis to identify risk factors for severe dysphagia

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)	P value
Clinical stage		
II		
III-IV	1.41 (0.23-7.48)	0.69
Primary site		
Oro-hypopharynx	1.84 (0.32-10.78)	0.49
Others		
Radiation portal size ^a (cm)		
<11		
≥11	6.03 (1.08-42.06)	0.048
Cumulative dose of cisplatin (mg/m ²)		
<100		
≥100	1.99 (0.29-15.80)	0.49

^aLength of the side of the equivalent square in each lateral opposing field was used as a surrogate for radiation portal size.

therapy for patients with inoperable disease because of its larger survival benefit than radiation therapy alone (3). Sometimes, this non-surgical therapy can be adopted in operable patients to achieve better cosmetic outcome and organ preservation. There is still room for improvement of this therapy. Efforts to determine the optimal dosage of cytotoxic agents and optimal timing of chemotherapy and radiotherapy are still underway (6). Despite using a non-surgical modality, this can be a rather toxic form of therapy (7). Dysphagia caused by the therapy sometimes becomes severe and may last for a long time. This complication is thought to be one of the largest obstacles in conducting concomitant chemoradiotherapy for head and neck cancers. Few previous studies have addressed this issue (8), but some reports mentioned that more than half of the cases required enteral feeding temporarily (9) and approximately 20% required long-term enteral feeding (4). Rademaker et al. (10) reported that it took approximately 1 year for a patient whose eating ability was impaired by the therapy to recover to close to the normal level. Nguyen et al. (11,12) reported that aspiration was frequently observed during the course of therapy, sometimes leading to fatal aspiration pneumonia.

As mentioned above, it is becoming clear that concomitant chemoradiotherapy for head and neck cancers can be quite severe for patients. Therefore, care should be taken in judging whether a patient really requires concomitant chemotherapy (13). Administration of cisplatin at a dose of 100 mg/m² is the standard therapy, but only two-thirds of the patients can receive all cycles of treatment with such a regimen (14). Improving compliance is one of the most pressing problems remaining to be resolved. Logeman et al. (15) reported that alteration of chemotherapy protocols had minimal effect on swallowing function, which

may mean that arrangement of usual cytotoxic agents would not reduce the severity of this complication. Recently, the use of biologically targeted therapy has been shown to improve the outcome without increasing the common toxic effects (16). These newly emerging approaches represent promising means of improving treatment outcome in these patients.

Few studies have addressed risk factors for severe dysphagia in chemoradiotherapy for head and neck cancers. Mangar et al. (9) argued that clinical stage, general condition and history of smoking could be the risk factors for severe dysphagia. In the present study, smoking was not found to be significant. This was assumed to be due to the strict prohibition against smoking by patients during the course of therapy in the present study. Regarding general condition, this type of therapy is usually confined to patients with good performance status and this may cause selection bias. Machtay et al. (17) reported that older age was a strong risk factor for severe late toxicity. In the present study, which was aimed at early toxicity, older age was not identified as an independent risk factor. Almost all patients aged 70 or over had excellent performance status in the present study. The adaptation of this therapy is rather selective in our facility, which may result in suppression of the risk of dysphagia in aged patients. Radiation portal size was found to be a risk factor for severe dysphagia in chemoradiotherapy for head and neck cancers in the present study. Clinical stage was also associated with severe dysphagia in univariate analysis, which was similar to the previous report by Mangar et al., but not in multivariate analysis. This could be explained by a requirement of larger radiation portals for higher clinical stage, so there should be confounding factors between them. The results presented here suggest that radiotherapy plays a major role in the occurrence of dysphagia. It is supposed that broader mucous membranes and more anatomical parts important for swallowing would be affected to a greater degree by larger radiation portals, and these must be amplified by chemotherapy. Some reports suggested that primary site of disease could be an important risk factor (15,17). We also identified that primary site was associated with severe dysphagia in univariate analysis, but not in multivariate analysis. These observations may also indicate the importance of radiotherapy in the occurrence of dysphagia, as higher radiation dose is usually administered to the primary site of disease.

Accordingly, improving radiotherapy might lead to relief of this complication. IMRT has been widely used for head and neck cancers (18). Using this advanced technique, complications can be reduced without compromising therapeutic outcome. Good local control has been achieved in a number of leading institutions. Xerostomia, which arises as an late toxic event, is less severe than with conventional radiotherapy (18,19). Chemo-IMRT may cause dysphagia to some extent, but it may be less severe than chemotherapy and altered fractionation schedule (20), and requires less long-term tube feeding (21). The further development of newly

emerging approaches such as IMRT may result in a decrease in the severity of dysphagia.

Dysphagia is a complication for which clinicians should be prepared. It is important to take appropriate measures for this complication. Rosenthal et al. (4) reported the importance of rehabilitation as a means of coping with dysphagia. It would be useful to identify patients at high risk of severe dysphagia in advance so that clinicians could pay attention to this complication from the early stages of therapy.

CONCLUSIONS

Larger radiation portal size could be a risk factor for severe dysphagia after chemoradiotherapy for head and neck cancers. Patients treated with broad radiation portals should be managed carefully during the course of therapy.

Acknowledgments

The authors are grateful for the support of Mrs I. Koiwai and Mrs Y. Ogawa for technical assistance.

Funding

This work was supported by Health and Labor Sciences Research Grants [H19-001]; Grants-in-Aid for Cancer Research [20S-5] and a Grant-in-Aid for Scientific Research: 'Third, term comprehensive control research for cancer [H16-039, H19-038]' from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-7.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355:949-55.
- Rosenthal DI, Ang KK. Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation, and patient selection for the treatment of head and neck squamous carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:153-66.
- Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2636-43.
- Yaes RJ, Patel P, Maruyama Y. On using the linear-quadratic model in daily clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1353-62.
- Kawashima M. Chemoradiotherapy for head and neck cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004;9:421-34.
- Shikama N, Sasaki S, Nishikawa A, Koiwai K, Kadoya M. Chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Top Radiol* 2001;3:27-38.
- Lewin JS. Dysphagia after chemoradiation: prevention and treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(Suppl 2):S86-7.
- Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother Oncol* 2006;78:152-8.
- Rademaker AW, Vonesh EF, Logemann JA, Pauloski BR, Liu D, Lazarus CL, et al. Eating ability in head and neck cancer patients after treatment with chemoradiation: a 12-month follow-up study accounting for dropout. *Head Neck* 2003;25:1034-41.
- Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Bhamidipati PV, et al. Aspiration rate following chemoradiation for head and neck cancer: an underreported occurrence. *Radiother Oncol* 2006;80:302-6.
- Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 2004;15:383-8.
- Garden AS, Asper JA, Morrison WH, Schechter NR, Glisson BS, Kies MS, et al. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer* 2004;100:1171-8.
- Brizel DM, Esclamado R. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, nonmetastatic, squamous carcinoma of the head and neck: consensus, controversy, and conundrum. *J Clin Oncol* 2006;24:2612-7.
- Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Lazarus CL, Mittal BB, Brockstein B, et al. Site of disease and treatment protocol as correlates of swallowing function in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. *Head Neck* 2006;28:64-73.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
- Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3582-9.
- Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck* 2007;29:387-400.
- Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaiikh M, et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:725-31.
- Guerrero Urbano T, Clark CH, Hansen VN, Adams EJ, A'Hern R, Miles EA, et al. A phase I study of dose-escalated chemoradiation with accelerated intensity modulated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2007;85:36-41.
- de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, Narayana A, Wolden S, Hunt M, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:363-73.

