

that in other reports which ranges from 24.2 to 30.6% [18,39]. CCRT–PFML indicated the highest 5-year organ preservation rate (60.3%) without reducing the 5-year disease-specific survival rate (70.6%).

In conclusion, the present results show that the organ preservation treatment approach for advanced MSSCC using CCRT with the combination of intra-arterial CDDP administration and systemic infusion of 5-FU, MTX and LV is feasible. The chemotherapy regimen is tolerable for selected patients with a sufficient attentions paid on the adverse effect. The high survival and organ preservation rates justify a further evaluation of the present CCRT. Based on the high organ preservation rate of our results [6,40], we are conducting a randomized comparison of CCRT with PFML vs. docetaxel, CDDP and 5-FU (TPF) [3] in patients with advanced HNSCC including MSSCC.

## References

- [1] Nishino H, Miyata M, Morita M, Ishikawa K, Kanazawa T, Ichimura K. Combined therapy with conservative surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy for maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 2000;89:1925–32.
- [2] Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, et al. Concomitant radiochemotherapy vs. radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol* 2004;21:95–107.
- [3] Katori H, Tsukuda M, Mochimatsu I, Ishitoya J, Kawai S, Mikami Y, et al. Phase I trial of concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Br J Cancer* 2004;90:348–52.
- [4] Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1341–8.
- [5] Urba SG, Moon J, Giri PG, Adelstein DJ, Hanna E, Yoo GH, et al. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:88–95.
- [6] Taguchi T, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda M, Horiuchi C, Yoshida T, et al. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, methotrexate, and leucovorin in patients with advanced resectable squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Acta Otolaryngol* 2006;126:408–13.
- [7] Sato Y, Morita M, Takahashi H, Watanabe N, Kirikae I. Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 1970;25:571–9.
- [8] Sakai S, Hohki A, Fuchihata H, Tanaka Y. Multidisciplinary treatment of maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 1983;52:1360–4.
- [9] Knegt PP, Jong PC, Andei JG, Boer MF, Eykenboom W, Schans E. Carcinoma of the nasal sinus. Results of a prospective pilot study. *Cancer* 1985;56:57–62.
- [10] Katori H, Tsukuda M, Taguchi T. Analysis of efficacy and toxicity of chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, methotrexate and leucovorin (PFML) and radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:789–94.
- [11] Grant RN. Cancer statistics 1970. *Cancer J Clin* 1970;8:6–20.
- [12] Le QT, Fu KK, Kaplan M, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Treatment of maxillary sinus carcinoma: a comparison of the 1997 and 1977 American Joint Committee on cancer staging systems. *Cancer* 1999;86:1700–11.
- [13] Hayashi T, Nonaka S, Bandoh N, Kobayashi Y, Imada M, Harabuchi Y. Treatment outcome of maxillary sinus squamous cell carcinoma. *Cancer* 2001;92:1495–503.
- [14] Ozsaran Z, Yalman D, Baltalarli B, Esassolak M, Haydaroglu A. Radiotherapy in maxillary sinus carcinomas: evaluation of 79 cases. *Rhinology* 2003;41:44–8.
- [15] Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;46:541–9.
- [16] Bhattacharyya N. Survival and staging characteristics for non-squamous cell malignancies of the maxillary sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:334–7.
- [17] Itami J, Uno T, Aruga M, Ode S. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus treated with radiation therapy and conservative surgery. *Cancer* 1998;82:104–7.
- [18] Nibu K, Sugawara M, Asai M, Ichimura K, Mochiki M, Terahara A, et al. Results of multimodality therapy for squamous cell carcinoma of maxillary sinus. *Cancer* 2002;94:1476–82.
- [19] Cantu G, Bimbi G, Fabiani F, Guzzo M, Mattavelli F, Pizzi N, et al. Lymph node metastases in paranasal sinus carcinoma: prognostic value and treatment. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2002;22:273–9.
- [20] Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Medical progress: head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890–900.
- [21] Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;328:184–94.
- [22] The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685–90.
- [23] Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995;71:83–91.
- [24] El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996;14:838–47.
- [25] 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. MACHNC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000;355:949–55.
- [26] Al-Sarraf M. Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review. *Cancer Control* 2002;9:387–99.
- [27] Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705–15.
- [28] Cadman E, Heimer R, Davis L. Enhanced 5-fluorouracil nucleotide formation after methotrexate administration: explanation for drug synergism. *Science* 1979;205:1135–57.
- [29] Benz C, Schoenberg M, Choti M, Cadman E. Schedule-dependent cytotoxicity of methotrexate and 5-fluorouracil in human colon and breast tumor cell lines. *J Clin Invest* 1980;66:1162–5.
- [30] Cadman E, Heimer R, Benz C. The influence of methotrexate pretreatment on 5-fluorouracil metabolism in L1210 cells. *J Biol Chem* 1981;256:1695–704.
- [31] Furukawa S, Tsukuda M, Mochimatsu I, Kokatsu T, Satoh H, Sakumoto M. Modified combination chemotherapy of cisplatin and 5-fluorouracil in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Auris Nasus Larynx* 1994;21:181–5.
- [32] Goepfert H, Jesse RH, Lindberg R. Arterial infusion and radiation therapy in the treatment of advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg* 1973;126:464–8.
- [33] Shibuya H, Suzuki S, Horiuchi J, Takagi M, Okuyama T, Suzuki H, et al. Reappraisal of trimodal combination therapy for maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 1982;50:2790–4.
- [34] Shafir M, Raventos E. Combined multimodality (surgery, radiotherapy, intra-arterial chemotherapy) treatment of advanced carcinoma of paranasal sinuses. Recent results. *Cancer Res* 1983;43:165–8.

- [35] Tsuji H, Kamada T, Arimoto T, Mizoe J, Shirato H, Matsuoka Y, et al. The role of radiotherapy in the management of maxillary sinus carcinoma. *Cancer* 1986;57:2261–6.
- [36] Lee YY, Dimery IW, Tassel PV, Pena CD, Blacklock JB, Goepfert H. Superselective intra-arterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:503–11.
- [37] Katori H, Tsukuda M, Taguchi T. Concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and uracil-tegafur (UFT) for patients with poor performance status with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Acta Otolaryngol* 2007;127:1099–104.
- [38] Cantu G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S, et al. Lymph node metastasis in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:170–7.
- [39] Rest VA, Chang AW, Deschler DG, Lin DT. Extent of surgery in the management of locally advanced sinonasal malignancies. *Head Neck* 2008;30:222–9.
- [40] Nishimura G, Tsukuda M, Horiuchi C, Satake K, Yoshida T, Nagao J, et al. Concurrent chemoradiotherapy for T4 patients with hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinomas. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:499–504.



ELSEVIER

Auris Nasus Larynx 35 (2008) 103–108

AURIS NASUS  
LARYNX  
INTERNATIONAL JOURNAL  
OF ORL & HNS

www.elsevier.com/locate/anl

## Early assessment of clinical response to concurrent chemoradiotherapy in head and neck carcinoma using fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography

Choichi Horiuchi<sup>a,\*</sup>, Takahide Taguchi<sup>a</sup>, Takafumi Yoshida<sup>a</sup>, Goshi Nishimura<sup>a</sup>,  
Mariko Kawakami<sup>a</sup>, Yuji Tanigaki<sup>a</sup>, Hideki Matsuda<sup>a</sup>, Yasukazu Mikami<sup>a</sup>,  
Takashi Oka<sup>b</sup>, Tomio Inoue<sup>b</sup>, Mamoru Tsukuda<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Otorhinolaryngology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan

<sup>b</sup> Department of Radiology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan

Received 11 April 2006; accepted 22 May 2007

Available online 6 September 2007

### Abstract

**Objectives:** The aim of this study is to assess the utility of FDG-PET in the evaluation of therapeutic effects at 4 weeks after the completion of the concurrent chemoradiotherapy (CCR) in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

**Methods:** Thirty-one patients with previously untreated HNSCC were retrospectively investigated about FDG-PET, CT, MRI and biopsies of the carcinoma before and 4 weeks after the treatment.

**Results:** The results of pathological examinations after CCR showed 6 residual cases and 25 ones with a pathologically complete response (pCR). The specificity of FDG-PET was 80%, although the sensitivity was limited to 67%.

**Conclusions:** FDG-PET has a high specificity but limited sensitivity to discriminate residual cancer from fibrosis or scar at 4 weeks after CCR. FDG-PET at 4 weeks after CCR was too early to perform because of limited sensitivity.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** FDG-PET; Assessment; Concurrent chemoradiotherapy; HNSCC

### 1. Introduction

Positron emission tomography (PET) provides a functional imaging of biochemical and metabolic processes in tumor tissues. The usefulness of fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) has been described as follows: (1) evaluation of the locoregional and distant metastatic spread of the neoplasm [1,2]; (2) detection of the simultaneous and synchronous primaries [3,4]; (3) detection of occult primaries in patients with metastatic lymph nodes in the neck [5,6]; and (4) detection of residual or recurrent locoregional disease after the treatments, e.g. chemoradiotherapy [7–11].

Both surgery and radiotherapy are radical and curative treatments in the patients with HNSCC. However, the 5-year survival rate remains about 50% in the patients with pretherapeutic locoregional spread [12]. To get the better control of locoregional disease and distant metastatic spread in the advanced HNSCC, the development of combined-modality approaches in treatments has been improved. Concurrent chemoradiotherapy (CCR) is one of the combination treatments and results in substantial gains in locoregional control and improvement in overall survival. However, in the case with an unsuccessful result after CCR, salvage surgery has an important role to survive. The early detection of residual tumors after the primary treatment leads to an earlier salvage operation resulting in the improvement of prognosis. As described above, PET has been applied for the metabolic activity of tumor tissues after CCR and helpful to discriminate residual and recurrent

\* Corresponding author. Tel.: +81 45 787 2687; fax: +81 45 783 2580.  
E-mail address: horiuchi@med.yokohama-cu.ac.jp (C. Horiuchi).

diseases from normal tissue changes induced by CCR, e.g. edema and fibrosis. Only a few publications have mentioned about the timing of FDG-PET after CCR, however the series are too small to make a distinct conclusion. Schechter et al. reported that the ideal time to perform FDG-PET scans for evaluation of residual diseases might reside between 1 and 4 months after the primary treatment for advanced HNSCC [7]. The aim of this study is to assess the utility of PET in the evaluation of therapeutic effects at 4 weeks after the completion of CCR.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Patients

Previously untreated 31 patients with HNSCC received a CCR as the primary treatment from March 2001 to November 2003 in the Yokohama City University School of Medicine Hospital, Yokohama, Japan were retrospectively analyzed. The mean age of the patients was 63 years old (range: 19–78). The patients were 23 male and 8 female. No patient had severe complications including diabetes mellitus. The patients had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 or 1. The primary sites were oral cavity ( $n=4$ ), paranasal sinus ( $n=5$ ), nasopharynx ( $n=2$ ), mesopharynx ( $n=7$ ), hypopharynx ( $n=8$ ), and larynx ( $n=5$ ). The disease stages according the TNM classification of UICC (2003) were two with stage II, four with stage III, and 25 patients with stage IV. The advanced stage (III and IV) was 94% in the all. Three patients were inoperable because of one distant metastasis and two unresectable cases with large primary tumor.

### 2.2. Treatment schedule

The treatment schedule is shown in Fig. 1. Informed consents were obtained in all patients prior to the initiation of the scheduled therapy. Before the treatment, fiberoptic in the head and neck region, gastrointestinal fiberoptic, ultrasonography of the neck and abdomen, head and neck CT, head and neck MRI, chest CT, whole body FDG-PET, bone scintigraphy and histologic examinations were performed to determine the diagnosis and the initial stage

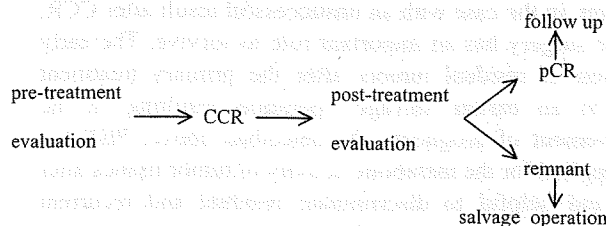


Fig. 1. Schedule of the treatment for Head and Neck squamous cell carcinoma. CCR = concurrent chemoradiotherapy; pCR = pathological complete response.

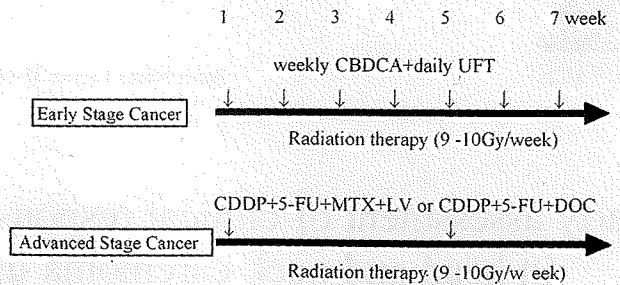


Fig. 2. Schema of the concurrent chemoradiotherapy. CBDCA = carboplatin; UFT = tegafur/uracil; CDDP = cisplatin; 5-FU = 5-fluorouracil; MTX = methotrexate; LV = leucovorin calcium; DOC = docetaxel.

of cancer. The external radiation therapy consisted of the total of 66–72 Gy (1.8–2.0 Gy dose fractions daily, 5 days a week) and was started within 1 week prior to the first day of the chemotherapy. Weekly carboplatin (a dose of AUC 5–6 per month) with daily oral tegafur/uracil (UFT, 300 mg/day) were administered to the early stage cancer as a regimen of CCR [13]. Two courses of impact chemotherapy including three agents [14], cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU) and docetaxel (DOC) or four agents, CDDP, 5-FU, methotrexate (MTX) and leucovorin calcium (LV) were used simultaneously with radiation to the advanced stage cancer (Fig. 2). DOC (60 mg/m<sup>2</sup>) or MTX (30 mg/m<sup>2</sup>) was administered intravenously on day 1. LV (20 mg/m<sup>2</sup> day) was administered intravenously on days 1–5. 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup> day) was delivered on days 1–5 by a continuous intravenous infusion. CDDP (60 mg/m<sup>2</sup>) was administered intravenously on day 4. These regimens of chemotherapy were repeated every 4 weeks (two courses). One month after the treatment, the imaging evaluations (FDG-PET, CT and MRI) and the subsequent histological examination were performed to all the cases which had completed CCR. Several otolaryngologists and radiologists evaluated the response in the imaging individually a few days prior to the histological examination. The criteria used to define the response (complete response [CR], partial response [PR], stable disease [SD], progressive disease [PD]) to CCR in the conventional imaging evaluations were based on standard World Health Organization definitions. The biopsies were done from the primary site and its adjacent tissues for the purpose to judge the effect of the treatment pathologically. The biopsies were done from multiple and deep sites under general anesthesia as much as possible.

### 2.3. PET imaging

The FDG was produced in the cyclotron facility (cyclone18/9; IBA, LOUVAIN-LA-NEUVE, Belgium) and an automated system (AMFG01; JFE, Yokohama, Japan) at the Yokohama City University School of Medicine Hospital. The patients were scanned using a dedicated BGO crystal PET camera, HEDTOME-V SET-2400W (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Transverse fields of view were 59.5 and 20 cm. Transverse spatial resolution was 4.2 mm

Table 1  
Data for true-positive, true-negative, false-positive and false-negative results for CT and MRI

	remnant	pCR	total
PR+NC	5	13	18
CR	1	12	13
total	6	25	31

The sensitivity of combined CT and MRI was 83.3%. The specificity was 48.0%. The positive predictive value was 92.3%. The negative predictive value was 27.8%.

full width at half-maximum at the corner of the field of view, and transverse spatial resolution was 5.0 mm full width at half-maximum. The patients fasted for 5 h prior to the imaging procedure. They were given an injection of 5.0 MBq/kg FDG (i.v. administration). After a 60 min rest with speech prohibition, 7- and 12-min simultaneous emission–transmission scans per bed position were obtained.

#### 2.4. Data analysis

Attenuation-corrected images were reconstructed using the ordered-subsets expectation maximization method. Functional images of the standardized uptake value (SUV) were produced using the attenuation-corrected images, injection dose of FDG, patient's body weight, and cross-calibration factors between PET and the dose calibrator. SUV was defined as follows: SUV equals the radioactive concentration in tissue (in becquerels per gram) divided by the (injected dose [in becquerels] divided by the patient's body weight [in grams]). A circular region of interest of approximately 35–55 pixels (5.6–8.8 cm<sup>2</sup>) was placed on the SUV image over the area that included the site of maximum FDG accumulation in the lesion. Maximum SUV in the region of interest was defined as a tumor SUV.

#### 2.5. Statistical analysis

The nonparametric Mann–Whitney *U*-test and Student's paired *t*-test were used for statistical analyses. For calculation of sensitivity and specificity, the optimal SUV cutoff for differentiating between malignant and benign tissues was set at (mean + S.D.) of post-therapy SUV in the pCR cases retrospectively.

### 3. Results

The result of pathological examinations after CCR was six cases with residual tumors and 25 with a pathologically complete response (pCR). In the conventional imaging evaluations of the effect of chemoradiotherapy, complete response (CR) rate was 42% (13 cases), partial response (PR) rate was 45% (14 cases) and stable disease (SD) rate

was 13% (four cases). The sensitivity of combined CT and MRI was 83%. The specificity was 48%. The positive predictive value was 92.3%. The negative predictive value was 27.8%. Thirteen cases of PR or SD cases (18 cases) were false positive (Table 1). Both pre- and post-treatment FDG-PET examinations were performed in 22 cases. Nine cases had only post-treatment FDG-PET. In 22 cases examined by pre- and post-treatment FDG-PET, SUV after the treatment decreased significantly comparing with that before the CCR [the means of pre- and post-therapy SUV was 9.5 and 3.0, respectively] (Fig. 3). The mean of initial SUV was 9.9 in the remnant cases ( $n = 3$ ) and 9.5 in the pCR cases ( $n = 19$ ). There was no significant difference of initial SUV between these two groups (Fig. 4). On the other hand, there was a significant difference of mean SUV after the treatment between the remnant group ( $n = 6$ , SUV = 4.3) and the pCR group ( $n = 25$ , SUV = 3.0) (Fig. 5). The cutoff value for the discrimination between the residual and the pCR cases was set at 3.7 [(mean + S.D.) of post-therapy SUV in the pCR cases]. In terms of post-therapy SUV, 20 cases (80%) were below the cutoff value in 25 pCR cases and four (67%) of the six remnant cases were above the cutoff value (Table 2).

### 4. Discussion

In the management of CCR to the patients with the advanced HNSCC, early and accurate detection of the remnant disease after the therapy is a difficult but important problem. An earlier detection of the remnant disease leads to the prompt salvage operation and an accurate confirmation of the pathological CR avoids the unnecessary operation. The earlier and more accurate evaluation after CCR is of benefit to the patients. FDG-PET may have the ability to detect the residual disease after the treatment. The timing of FDG-PET after the radiotherapy or induction chemotherapy was mentioned in several series, however, little information about that with CCR was reported. This study aimed to assess the utility of PET in the evaluation of therapeutic effects at 4 weeks after completion of CCR.

As shown in the present results, the sensitivity of CT and MRI at 4 weeks after CCR is high but the specificity is low because of many false positive cases. Normal tissue changes after the treatment, i.e. particularly edema, scarring and

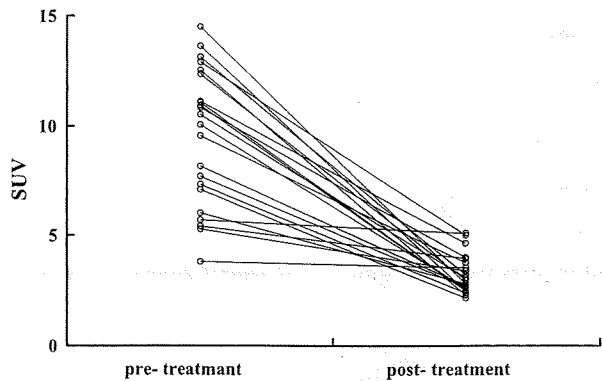


Fig. 3. Pre- and post-treatment standard uptake value (SUV). SUV after the treatment decreased significantly comparing with that before the concurrent chemoradiotherapy ( $n = 22$ ,  $P < 0.001$ ). The means of pre- and post-therapy SUV was 9.5 and 3.0, respectively.

necrosis, prohibit the early detection of remnant diseases. After CCR, the reduction or the disappearance of tumors does not correctly correlate with the findings of CT and MRI. Fibrosis and/or edema induced by the treatment are recognized as a mass lesion in CT or MRI, because both of these imaging modalities are based on anatomic parameters. This is considered for the false positive cases in the conventional imaging procedure.

The present results show that the specificity of FDG-PET is 80%, although the sensitivity is limited to 67%. The positive predictive value and the negative predictive value are 44% and 91%, respectively. The diagnostic accuracy of FDG-PET for pCR is 77%. The specificity of FDG-PET is especially high as compared with that of CT and MRI. The sensitivity of FDG-PET is limited to 67% because of two false negative cases. The size of the residual tumor, the effects to the cellular glucose transporter and the vascular damage by chemoradiotherapy are supposed for the false negative. FDG-PET imaging can underestimate metabolic activities in tumors that are two times smaller than the spatial resolution of the scanner [15]. The resolution of current scanners can detect the tumor larger than 5–6 mm

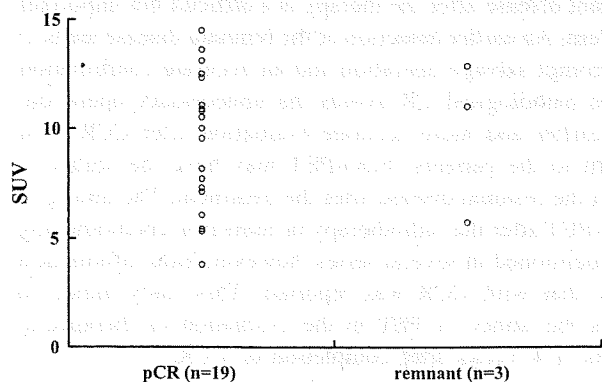


Fig. 4. Pre-treatment standard uptake value (SUV) in pathological complete response (pCR) and remnant cases. The mean of initial SUV was 9.9 in the remnant cases ( $n = 3$ ) and 9.5 in the pCR cases ( $n = 19$ ). There was no significant difference of initial SUV between these two groups.

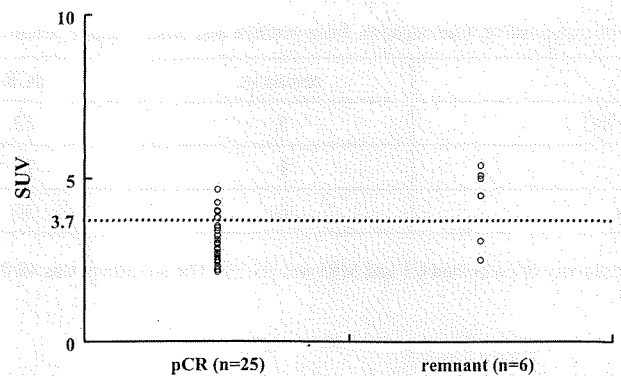


Fig. 5. Post-treatment standard uptake value (SUV) in pathological complete response (pCR) and remnant cases. The mean SUV after the treatment was 4.3 in the remnant group ( $n = 6$ ) and 3.0 in the pCR group ( $n = 25$ ). There was a significant difference of SUV after the treatment between these two groups ( $P < 0.001$ ). The cutoff value for the discrimination between the residual and the pCR cases was set at 3.7 [(mean + S.D.) of post-therapy SUV in the pCR cases].

and some residual diseases may be smaller than this size [16]. The vascular damage caused by radiotherapy may lower the perfusion of FDG into tumors and lessen the opportunity for FDG accumulation [17].

The ideal time to perform FDG-PET to evaluate residual diseases has been discussed. Goerres et al. [9] showed the advantage of FDG-PET performed 6 weeks after CCR because of the high sensitivity (90.9%) and specificity (93.3%). Nam et al. demonstrated that FDG-PET 1 month after the completion of radiotherapy had sensitivity of 100% and specificity of 87% in a series of 24 HNSCC patients [18]. Despite these encouraging reports, several studies demonstrated the limitation about accuracy of FDG-PET immediately after the definitive therapy. Greven et al. [10] reported fewer false positive findings but more false negative on FDG-PET scans performed 1 month after irradiation compared with scans performed 4 months after irradiation. Rogers et al. [16] reported that PET imaging 1 month after radiotherapy demonstrated sensitivity of 45% and specificity of 100% in the 12 patients with advanced HNSCC. The present results showed that FDG-PET has a high specificity but a limited sensitivity to discriminate residual tumor from fibrosis and/or scar 4 weeks after CCR. The timing of post treatment FDG-PET plays an important role to evaluate the response accurately [19]. This study showed FDG-PET 4 weeks after CCR was too early to perform because of limited sensitivity. To get the best timing of FDG-PET after CCR, FDG-PET should be performed at two or more time points post-treatment with statistically meaningful number of HNSCC patients in the future.

To evaluate the effectiveness adequately after CCR to HNSCC, there has been an increasing need for more accurate and non-invasive imaging procedure which could reflect the viability of tumor tissues. Tumor metabolism assessed by FDG-PET might occur earlier than the volume reduction measured by CT and MRI [20]. It is widely known that a decrease in tumor dimension after treatment is not an



Table 2  
Data for true-positive, true-negative, false-positive and false-negative results for FDG-PET

	remnant	pCR	total
PET positive	4	5	9
PET negative	2	20	22
total	6	25	31

The sensitivity of PET was 66.7%. The specificity was 80.0%. The positive predictive value was 44.4%. The negative predictive value was 90.9%.

accurate predictor of residual viable tumors [15]. PET has predominance over the conventional imaging, i.e. CT and MRI, to evaluate biochemical and metabolic functions of tumors. Previous reports have mentioned that most of the head and neck cancers successfully treated with radiotherapy and/or chemotherapy demonstrate decreased FDG uptake [21–23]. The present results also demonstrate that the mean of SUV significantly decreased after CCR. As PET can visualize the metabolic change in the tumor that occurs before the anatomical change after the treatment, it is an excellent modality to evaluate the effectiveness of CCR.

Developments with FDG-PET were dual-time FDG-PET and FDG-PET/CT. Koike et al. [24] showed the dual-time FDG-PET 2 weeks after the radiotherapy was potentially useful for predicting early regrowth of malignant tumors. Recently FDG-PET/CT has become commercially available. The advantages of FDG-PET/CT have tended to be noted in several papers. Andrade et al. reported that FDG-PET/CT provided the most accurate assessment for treatment response at 8 weeks after the radiation therapy to the HNSCC [25]. The sensitivity and specificity of FDG-PET/CT at 8 weeks or later were also 100% in their study. He also mentioned that significant advantage of FDG-PET/CT was the ability to localize areas of abnormal metabolic activity and guide subsequent biopsies. It is sometimes difficult to differentiate primary site and metastatic neck lymph node in the FDG-PET, but FDG-PET/CT can do. In the future, FDG-PET/CT may play an important role in the assessment of the treatment of HNSCC.

## 5. Conclusions

The timing of post treatment FDG-PET is of prime importance for accurate response evaluation. FDG-PET has a high specificity but limited sensitivity to discriminate residual cancer from fibrosis or scar at 4 weeks after CCR. For the real assessment of therapeutic response, the confirmation by pathological examinations is considered as a golden standard. However, the biopsy may miss viable tumor cells if the selected spots are not properly directed or the remnant tumor spreads to the submucosa [26]. The FDG-PET/CT may show the metabolic-anatomic information, therefore accurate sampling spot to be examined could be selected. If the spatial resolution of the PET scanner will be improved in the

near future, PET or PET/CT can detect the smaller remnant disease. In this study the FDG-PET turned to have a high specificity but limited sensitivity to discriminate residual cancer from fibrosis or scar at 4 weeks after CCR, the development of FDG-PET or FDG-PET/CT will lead to the earlier and more accurate evaluation after the CCR.

## References

- [1] Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U, et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1457–61.
- [2] Paulus P, Sambon A, Vivegnis D, Hustinx R, Moreau P, Collignon J, et al. 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1578–83.
- [3] Stokkel MP, Moons KG, ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer* 1999;86:2370–7.
- [4] McGuirt WF, Greven K, Williams 3rd D, Keyes Jr JW, Watson N, Cappellari JO, et al. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck* 1998;20:208–15 [review].
- [5] Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, et al. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer* 1994;73:3047–58.
- [6] Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP. The detection of unknown primary tumors in patients with cervical metastases by dual-head positron emission tomography. *Oral Oncol* 1999;35:390–4.
- [7] Schechter NR, Gillenwater AM, Byers RM, Garden AS, Morrison WH, Nguyen LN, et al. Can positron emission tomography improve the quality of care for head-and-neck cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:4–9 [review].
- [8] Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2000;18:651–8.
- [9] Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, von Schulthess GK, Schmid S, et al. Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:105–9 [discussion 120–1].
- [10] Greven KM, Williams 3rd DW, Keyes Jr JW, McGuirt WF, Watson Jr NE, Randall ME, et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994;74:1355–9.
- [11] Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. *Head Neck* 2001;23:933–41.

[12] Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10–30.

[13] Taguchi T, Ikeda Y, Mikami Y, Kawai S, Arai Y, Mochimatsu I, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy with carboplatin and UFT for head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23:713–7.

[14] Katori H, Tsukuda M, Mochimatsu I, Ishitoya J, Kawai S, Mikami Y, et al. Phase I trial of concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Br J Cancer* 2004;90:348–52.

[15] Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J Nucl Med* 2004;45:56–68 [review].

[16] Rogers JW, Greven KM, McGuirt WF, Keyes Jr JW, Williams 3rd DW, Watson NE, et al. Can post-RT neck dissection be omitted for patients with head-and-neck cancer who have a negative PET scan after definitive radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:694–7.

[17] Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med* 1993;34:414–9.

[18] Nam SY, Lee SW, Im KC, Kim JS, Kim SY, Choi SH, et al. Early evaluation of the response to radiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck using 18FDG-PET. *Oral Oncol* 2005;41(4):390–5.

[19] Rege S, Safa AA, Chaiken L, Hoh C, Juillard G, Withers HR. Positron emission tomography: an independent indicator of radiocurability in head and neck carcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000;23:164–9.

[20] Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kogler D, Wiesner S, Heinisch M, et al. Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 2001;28:816–21.

[21] Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Matsuda M, Sakashita T, Nasako Y, et al. Monitoring of response to radiotherapy with fluorine-18 deoxyglucose PET of head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:254–60.

[22] Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH, et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck* 1997;19:666–74.

[23] Greven KM, Williams 3rd DW, McGuirt Sr WF, Harkness BA, D'Agostino Jr RB, Keyes Jr JW, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001;23:942–6.

[24] Koike I, Ohmura M, Hata M, Takahashi N, Oka T, Ogino I, et al. FDG-PET scanning after radiation can predict tumor regrowth three months later. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1231–8.

[25] Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, Filho PA, Branstetter BF, Seethala RR, et al. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1315–22 [Epub 2006 Jun 5].

[26] Fu KK, Woodhouse RJ, Quivey JM, Phillips TL, Dedo HH. The significance of laryngeal edema following radiotherapy of carcinoma of the vocal cord. *Cancer* 1982;49:655–8.



## 超選択的動注化学放射線療法における 臓器・機能温存度の検討

秋定 健<sup>1)</sup> 原田 保<sup>1)</sup> 今井 茂樹<sup>2)</sup>  
業 天真之<sup>2)</sup> 平岡 崇<sup>3)</sup>

### 要旨

Docetaxel の超選択的動注化学放射線療法を施行した頭頸部癌で、機能温存度を摂食・嚥下を中心に検討した。下咽頭癌の喉頭温存率は96.2%で、5年喉頭温存率は32.1%であった。喉頭癌の喉頭温存率は71.4%で、5年喉頭温存率は70.7%であった。VFは12例に対して行い、改善：2例、不変：3例・やや悪化：5例、悪化：2例であった。VE施行例では喉頭蓋谷残留を認めるのみで良好な嚥下状態を示した。気管切開術施行は、下咽頭癌26例中3例(11.5%)、喉頭癌14例中2例(14.3%)、口腔・中咽頭癌34例中2例(5.9%)であった。PEG造設例は中咽頭癌1例、下咽頭癌3例のみで、経口摂取はほとんどの症例で可能であった。本療法における摂食・嚥下機能はCDDPを使用した海外の報告と比べ良好であった。

キーワード：頭頸部癌、超選択的動注化学放射線療法、機能温存、喉頭温存率、嚥下造影検査

### Superselective intra-arterial chemoradiotherapy for advanced head and neck cancers: evaluation of preservation of organ function:

Takeshi Akisada<sup>1)</sup>, Tamotsu Harada<sup>1)</sup>, Shigeki Imai<sup>2)</sup>, Masayuki Gyoten<sup>2)</sup> and Takashi Hiraoka<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Otolaryngology, Kawasaki Medical School

<sup>2)</sup> Department of Radiology, Kawasaki Medical School

<sup>3)</sup> Department of Rehabilitation Medicine, Kawasaki Medical School

### Summary

Objective: To evaluate preservation of organ function in the treatment of superselective intra-arterial chemoradiotherapy for advanced head and neck cancers.

Materials and Methods: Among 96 patients receiving concomitant radiation and intra-arterial docetaxel, systemic cisplatin and 5-FU chemotherapy, we identified laryngeal preservation rate, studied tracheostomy cases and gastrostomy cases, and evaluated videofluoroscopic examination and videoendoscopy.

Results: Laryngeal preservation rate of hypopharyngeal cancer is very high at 96.2%, and that of laryngeal cancer is high at 71.4%. Videofluoroscopic examination revealed improved swallowing function in 2 of 12, no change in 3, slightly worse in 5, and worse in 2 patients. Following treatment, the incidence of aspiration increased to 4 patients. Videoendoscopy revealed residual vallecula in a few cases. Only 7 patients (7.3%) required a tracheostomy and 4 patients (4.2%) required a gastrostomy. Most of the patients are able to swallow after chemoradiation.

Conclusions: Our new chemoradiation protocol is as good as other treatment modalities for maintaining organ preservation and function.

Key words : Advanced head and neck cancers, Superselective intra-arterial chemoradiotherapy, Preservation of organ function, Videofluoroscopic examination

[Received Sep. 14, 2007, Accepted Feb. 19, 2008]

<sup>1)</sup> 川崎医科大学耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup> 川崎医科大学放射線科

<sup>3)</sup> 川崎医科大学リハビリテーション科

別刷請求先：〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

川崎医科大学耳鼻咽喉科

秋定 健

[平成19年9月14日受付、平成20年2月19日受理]

## はじめに

頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法は、特に放射線同時併用で原発巣に対する高いCR率などきわめて良好な一次効果を示し、生存率の向上も認められつつあり、本邦でも多施設で施行されている。本療法について我々は、手術的治療に比べて形態や機能の温存が可能で進行頭頸部癌における臓器温存療法として推進される治療法と考えている。しかしながら、現在まで臓器・機能温存度についての詳細な報告は少なく、手術療法や全身化学放射線療法と比較して実際の程度構音や摂食・嚥下機能が保たれているのか明らかにされていない。

川崎医大附属病院においては1992年から超選択的動注療法を開始し、2000年からはDocetaxel（以下TXT）動注とCDDPと5-FU全身投与を放射線と併用で施行している。今回は摂食・嚥下機能に深く関係する口腔・咽頭・喉頭癌症例における本療法の臓器・機能温存度を、主として喉頭温存率・嚥下造影検査を用いて検討したので文献的考察を加えて報告する。

## 検討方法

機能温存度について検討する前に、実際に奏効度と生存率の向上が認められているか述べる。

## 治療対象・方法

期間：2000年8月から2007年2月

対象：超選択的動注化学放射線療法（以下動注療法）を施行した頭頸部癌症例96例

年齢：28～83歳（平均65.0歳）

性別：男性80例、女性16例

原発巣：上顎7例、口腔19例、上咽頭1例、中咽頭15例、下咽頭31例、喉頭16例（声門11例、声門上4例、声門下1例）唾液腺1例、外耳道2例、原発不明頭部転移癌3例、皮膚1例

組織：扁平上皮癌94例、その他2例

病期分類（1997年UICC）：Stage I：0例、Stage II：4例、Stage III：17例、Stage IVA：65例、Stage IVB：1例、Stage IVC：5例で病期の明らかな92例中88例（95.7%）が進行癌であった。

方法：大腿動脈からのSeldinger法を用いて行なった。

化学療法：day 1にTXT 40mg/m<sup>2</sup>を超選択的に動注し、day 2にCDDP 50mg/m<sup>2</sup>を点滴静注、day 2～6に5-FU 350mg/m<sup>2</sup>を持続点滴静注した。

放射線治療：原則として同期して施行し（38.0～73.2Gy）、95例に対して行なった。

効果判定およびその後の治療方針：最初の効果判定はTXT動注および全身化学療法2コース終了時、つまり放射線40Gy照射時に行い、その後の治療方針を決定した。このregimenを88例に施行した。

使用血管：原発巣・頸部リンパ節転移巣ともに外頸動脈系、鎖骨下動脈系を使用した。

動注回数：原則的に2コース施行としたが、1コースで肉眼的にCRになった症例、放射線治療が先行し40Gyの時点で画像上CRになった症例は1コースで終了したり、2コース目を拒否した症例もあり結果的には1コースが36例、2コースが59例であった。

有害事象：現 regimen 88例でのGrade 3の粘膜炎を23例（26.1%）に認めた。

奏効度：判定可能であった現 regimen 76例で検討すると、原発巣に対してはCR率86.5%・奏効率91.9%と高率で、頸部リンパ節転移巣に対してはCR率23.2%・奏効率85.7%、総合ではCR率35.5%・奏効率90.8%であった。

生存率：現 regimen での5年生存率（Kaplan-Meier法）は口腔癌：62.9%、中咽頭癌：69.2%、下咽頭33.3%、喉頭：92.3%であった。疾患特異的5年生存率は口腔：62.9%、中咽頭：69.2%、下咽頭56.6%、喉頭：100%であった。この成績は95.7%が進行癌という観点からは極めて良好と考えている。

## 臓器・機能温存度の検討方法

①喉頭温存率の検討（下咽頭癌、喉頭癌）

②嚥下造影検査（Videofluorography、以下VF）

12例に対して治療開始前と治療後1か月以内に施行し比較検討した。

③嚥下内視鏡検査（Videoendoscopy、以下VE）

治療前後で1例、治療後に3例施行した。

④気管切開術、胃瘻（以下PEG）造設例の検討

## 機能温存度の結果

## 1. 喉頭温存率（図1）

現 regimen の下咽頭癌26例中、1例を除いては喉頭を温存できており、生死に拘わらず喉頭を摘出しなかった場合を温存とする喉頭温存率は96.2%であった。摘出した1例は6年前に中咽頭癌で動注化学放射線療法の既往がある梨状陥凹癌（T3N1）で、放射線照射量が制限されたためか、原発巣再発のため咽頭喉頭食道摘出術を施行している。全26例中、原病死8例・他病死3例で喉頭温存生存例は15例であり、死亡の時点で喉頭は温存されなかったとすると、現在の喉頭温存生存率57.7%となった。Kaplan-Meier法による5年喉頭温存率は32.1%であった。

現 regimen の喉頭癌14例中、喉頭全摘出術を施行したのは4例であり、喉頭を残せたかどうかの単純な喉頭温存率は71.4%であった。摘出した4例の内訳であるが、2例は声門上癌（T4N2c、T4N1）で40Gy時点での評価で原発巣NCのため手術を施行しており、2例は声門癌（T3N2c）と声門下癌（T2N2c）で治療終了時CRであったが、4ヶ月・5ヶ月後に原発巣の再発で手術を施行した。いずれの症例も救済できており、手術施行の声門上癌（T4N1）症例が他病死（イレウス）した以外は13例が生存しており、現在の喉頭温存生存率は71.4%であった。Kaplan-Meier法による5年喉頭温存率は70.7%であった。なお口腔癌や中咽頭癌において広範囲進展や誤嚥などのため喉頭全摘出術を施行した症例はなかった。

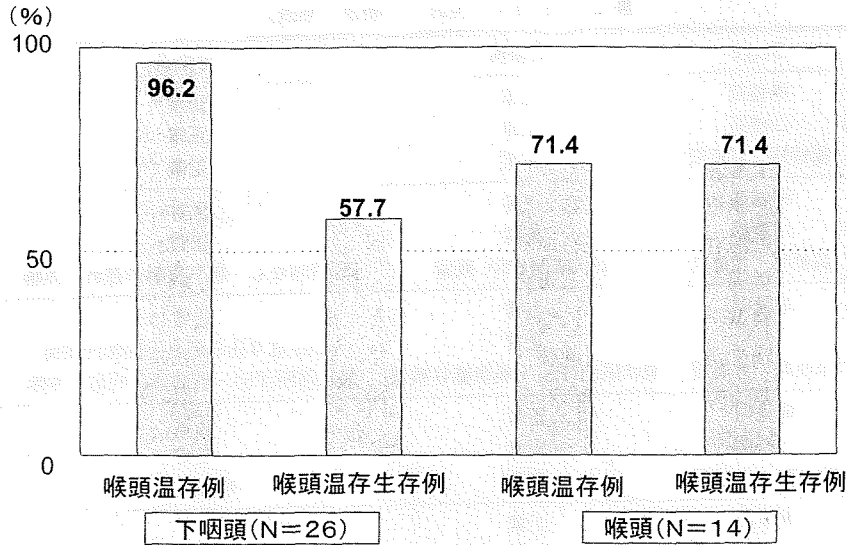


図 1 喉頭温存率

表 1 VF 所見の検討 (口腔・中咽頭)

症例番号	症例	Stage	治療前	治療後	変化	総合評価
1	42歳・F	準備期	咀嚼不良・食塊形成やや不良	咀嚼不良・食塊形成不良	やや悪化	
	舌(T4N2c)	口腔期	volus 送り込みやや不良	正常	やや改善	やや悪化
	T効果: PR	咽頭期・食道期	喉頭蓋谷残留	嚥下反射の遅れ・誤嚥	悪化	
2	59歳・M	準備期	正常	正常	不変	
	口腔底(T2N0)	口腔期	volus 送り込みやや不良	正常	やや改善	やや改善
	T効果: CR	咽頭期・食道期	正常	正常	不変	
3	64歳・M	準備期	正常	正常	不変	
	扁桃(T4N1)	口腔期	正常	正常	不変	不変
	T効果: CR	咽頭期・食道期	正常	正常	不変	
4	74歳・M	準備期	正常	正常	不変	
	舌根(T4N0)	口腔期	正常	volus 送り込み不良	やや悪化	悪化
	T効果: CR	咽頭期・食道期	喉頭蓋谷残留・喉頭侵入	嚥下反射の遅れ・誤嚥	悪化	
5	70歳・M	準備期	正常	正常	不変	
	舌根(T4N2a)	口腔期	正常	正常	不変	やや改善
	T効果: CR	咽頭期・食道期	嚥下反射の遅れ	喉頭蓋谷残留・反射正常	やや改善	
6	64歳・M	準備期	正常	正常	不変	
	軟口蓋(T3N2c)	口腔期	正常	正常	不変	不変
	T効果: CR	咽頭期・食道期	喉頭蓋谷残留・誤嚥(回旋でなし)	喉頭蓋谷残留・誤嚥(回旋でなし)	不変	

2. VF 結果 (表 1, 2)

口腔癌のうち、舌深層筋肉に浸潤した症例 1 (舌 T4) では治療前から「咀嚼不良、食塊形成・volus 送り込みがやや不良」など準備期・口腔期に障害があり、治療後はさらに「嚥下反射の遅れ、誤嚥」が認められた。症例 2 (口腔底) では治療前の「volus 送り込みがやや不良」が治療後に改善していた。中咽頭癌では症例 3 (扁桃)、6 (軟口蓋) の 2 例は不変で、症例 4 (舌根) はくも膜下出血の既往があったが、治療後に「volus 送り込みが不良、嚥下反射の遅れ、誤嚥」が出現し、その後 PEG を造設している。症例 5 (舌根) は治療前の腫瘍によると思われる「嚥下反射の遅れ」が治療後には改善していた。下咽頭癌・喉頭癌

では症例 7 (梨上陥凹) は治療前、治療後ともに正常であったが、症例 8 は治療後に治療前の「梨状陥凹残留」は改善したが、「嚥下反射の遅れ、誤嚥」が出現し、やや悪化と判定した。症例 9 (梨状陥凹) は治療前に気管切開術を施行しているが、治療後に「volus 送り込みが不良、口腔内残留、誤嚥」が出現し悪化と判定した。症例 10, 11 (いずれも梨状陥凹) の 2 例は治療後に「喉頭侵入」が認められやや悪化と判定した。症例 12 (声門) は治療後に「喉頭蓋谷残留」が出現しやや悪化と判定した。

3. VE 結果

VF で異常を認めなかった症例 7 (梨状陥凹) に対しては治療前・後で VE を施行したが、反復唾液嚥下テスト

表 2 VF 所見の検討 (下咽頭・喉頭)

症例番号	症例	Stage	治療前	治療後	変化	総合評価
7	58歳・M 梨状陥凹(T2N2b) T効果:CR	準備期	正常	正常	不変	不変
		口腔期	正常	正常	不変	
		咽頭期・食道期	正常	正常	不変	
8	61歳・F 梨状陥凹(T3N2b) T効果:CR	準備期	正常	正常	不変	やや悪化
		口腔期	正常	正常	不変	
		咽頭期・食道期	梨状陥凹(PS) 残留	PS 残留なし・嚥下反射の遅れ・誤嚥	やや悪化	
9	57歳・M 梨状陥凹(T3N2c) T効果:CR	準備期	正常	正常	不変	悪化
		口腔期	正常	volus 送り込み不良・口腔内残留	悪化	
		咽頭期・食道期	梨状陥凹(PS)・喉頭蓋谷残留	梨状陥凹(PS)・喉頭蓋谷残留, 誤嚥	やや悪化	
10	74歳・M 梨状陥凹(T2N0) T効果:CR	準備期	正常	正常	不変	やや悪化
		口腔期	正常	正常	不変	
		咽頭期・食道期	正常	喉頭侵入	やや悪化	
11	64歳・M 梨状陥凹(T2N2c) T効果:CR	準備期	正常	正常	不変	やや悪化
		口腔期	正常	正常	不変	
		咽頭期・食道期	正常	喉頭侵入	やや悪化	
12	63歳・M 声門(T3N2c) T効果:CR	準備期	正常	正常	不変	やや悪化
		口腔期	正常	正常	不変	
		咽頭期・食道期	正常	喉頭蓋谷残留	やや悪化	

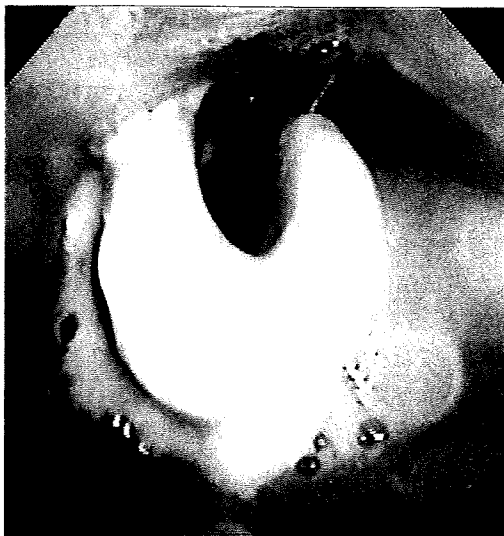


図 2 嚥下内視鏡検査 (VE) ゼリーの喉頭蓋谷残留を認める。

(以下 RSST) も前 9 回, 後 10 回と正常で, VE でも異常を認めなかった。症例 12 (声門) の RSST は 4 回と正常であったが, VF で認められた喉頭蓋谷残留が VE でも明らかであった (図 2)。VF を施行していない下咽頭癌 2 例に対して治療後 3 か月と 2 年 5 ヶ月に施行したが, いずれもプリンとゼリーで喉頭蓋谷残留を認めるのみで良好な嚥下状態を示した。

#### 4. 気管切開術, PEG 造設例の検討

気管切開術を施行したのは, 下咽頭癌では現 regimen 26 例中 3 例 (11.5%), であり, いずれも治療開始前に施行し, 2 例 (T4N2c, T4N2b) は治療後に閉鎖可能となっ

た。1 例 (T4N2c) は両側声帯固定症例で原発 CR となったが, 頸部リンパ節転移の増大と肺転移が出現し, 気管孔を閉鎖できずに死亡した。喉頭癌では現 regimen 14 例中 2 例 (14.3%) に治療開始前に気管切開術を施行し, 1 例 (T4N1) は 40Gy 時点で原発巣 NC のため喉頭全摘出術を施行したが, 1 例 (T3N2b) は治療後に閉鎖できた。口腔・中咽頭癌 34 例で気管切開術施行例は口腔癌再発後, 拡大手術を行なった 2 例のみであった。

PEG を造設したのは中咽頭癌 (T4N0) でくも膜下出血の既往がある VF 症例 4 と下咽頭癌の 3 例であった。3 例中 2 例は食道癌を合併 (T4N2c, T3N0) し 1 例は気管切開術施行例 (T4N2c) であった。

#### 考 按

頭頸部癌治療における機能温存度に関しては, 摂食・嚥下と構音・音声について検討する必要があるが, 今回は動注療法における摂食・嚥下について検討した。

頭頸部癌と嚥下障害について藤本は<sup>1)</sup> 切除範囲と障害をまとめ, さらに放射線療法・化学療法についても言及している。また加齢によって嚥下反射の低下・筋力低下による喉頭の下垂があり, 痰の咯出力・気道防御反射・感染に対する免疫力など多数の因子が影響を受けるとしている。

放射線治療は筋の線維化や唾液分泌低下<sup>2)</sup>, 知覚鈍麻が発生し創傷治癒の遅れをきたす。頭頸部癌に対する放射線化学療法 (chemoradiation therapy 以下 CRT) においては放射線と抗癌剤の増感作用による粘膜炎・筋の線維化・唾液分泌低下・知覚障害などの増強と加齢変化が強く関与していることが推定される。

CRT における機能温存度に関しては進行頭頸部癌の

CF療法 (CDDP + 5FU) において86%が発声機能と嚥下機能が保たれたとする報告<sup>3)</sup>がある一方、口腔・中咽頭・下咽頭癌にCRT (CDDP+CBDC + 70Gy) を施行し、半数の症例に胃瘻を造設したとする報告もある<sup>4)</sup>。また Lazarus ら<sup>5)</sup> は CRT 6ヶ月の検討では9例中8例に誤嚥を認めている。VFでの検討はいくつか報告があり、Kotz ら<sup>6)</sup> は15例の進行頭頸部癌にCRT (HF 74.4Gy + Hydroxyurea) を施行し、全症例に喉頭蓋の運動不全・喉頭挙上の遅れ・咽頭期の異常・食塊移送やクリアランスの低下などが認められ、12例には咽頭収縮筋の運動不全を認めている。また10例に対し1年以上の嚥下機能評価を行い<sup>7)</sup>、同様の所見が高率に認められ、6例(60%)は1年以上もPEGを挿入していた。放射線照射量に関しては、Smith ら<sup>8)</sup> が中咽頭癌症例を74.4Gy照射と60Gy照射に分け、局所制御率は有意差がなかったのに対して、嚥下困難・誤嚥・胃瘻で有意差を認めている。

これらの報告からは放射線照射量や抗癌剤にも依るが、全身投与でのCRTにおいても短期的・長期的にVFの異常や誤嚥、摂食嚥下障害による胃瘻造設の頻度はかなり高率であることが判る。

動注化学放射線療法 (intra-arterial chemoradiation therapy 以下 IACRT) 時の機能障害を発生する原因としては CRT でも述べた 1. 局所の粘膜反応 2. 筋の線維化 3. 知覚低下などが推定されている。局所においては強い粘膜反応を示し、おそらく筋の線維化や知覚低下も動注においてより重篤と思われ、動注血管や薬剤の種類・量・投与時間にもよるが慎重に検討する必要がある<sup>1)</sup>。しかし手術療法や CRT と比べ IACRT における機能温存度の検討はまだ少なく、ほとんどが Robbins グループの報告である。intra arterial cisplatin and radiotherapy (以下 RADPLAT) による嚥下障害は直ちに発生するが18ヶ月で徐々に改善し、嚥下機能は時間とともに回復するものの、末梢神経障害や筋肉の線維化の程度から嚥下機能を長期間観察する必要があると報告している<sup>9)</sup>。また CRT 16例と RADPLAT 14例を治療後1ヶ月のVFで比較したところ<sup>10)</sup>、有意差を認めず、50%以上経口摂取率でも有意差がなかったことから、CDDPを高濃度に注入する RADPLAT でも嚥下や構音で障害は発生しないとしている。しかし RADPLAT を施行した T4, T3 症例においては治療後19週のVFで9例中7例において誤嚥が増加し、全例で口腔底の陥凹や喉頭挙上の減少、喉頭侵入の増加を認めたという報告がある<sup>11)</sup>。原発巣別の検討<sup>12)</sup>では進行下咽頭癌25例に対する RADPLAT で、嚥下は6ヶ月で50%が良好、12ヶ月で67%が良好となり、喉頭温存は88%で可能であり、発声は6ヶ月で88%が良好であったとしている。一方進行喉頭癌に RADPLAT を施行し<sup>13)</sup> 45例中16例(36%)に胃瘻または気管切開(胃瘻13例、気管切開13例、両方10例)が必要であったと報告している。

本邦では動注療法におけるVFによる報告はなく、今回治療前と治療後で比較検討したが、腫瘍の存在が嚥下機能

を障害していたと思われる2例では改善が認められ、不変例が3例で、やや悪化した5例で喉頭侵入や喉頭蓋谷残留、粘膜炎の残存に伴う嚥下反射の遅れやわずかな誤嚥は認めたものの、悪化例は気管切開例とくも膜下出血の既往がある中咽頭癌例の2例のみであった。少数例のVEでは固形物での喉頭蓋谷残留が参考となり今後も検討していきたい。気管切開やPEGに関しても海外のCRTの報告や Robbins グループの報告と比べ極めて低率であり、当院におけるTXTを使用したIACRTは嚥下に関する機能温存度は極めて良好といえる。これはRADPLATにおける高濃度CDDPによる神経障害が嚥下に関与する末梢知覚神経を障害し易いのに対し、TXTにおいては増感作用による粘膜炎は強いものの末梢神経障害は軽度で、粘膜炎の消退と共に嚥下機能は回復し長期予後は良好となる可能性もあると考えている。喉頭温存については、真里谷ら<sup>14)</sup>は下咽頭癌16例にIACRTを施行し長期生存6例中5例が喉頭保存できたとし、西條<sup>15)</sup>は下咽頭癌9例に動注を行い全例喉頭温存したが、予後不良例もあり症例は限られてくと述べている。今回も生死に拘わらない喉頭温存率は96.2%と高率だが、生存例での5年喉頭温存率は32.1%となった。Robbins グループも喉頭温存率88%としているが5年生存率は23%であり5年喉頭温存率はかなり低率と推定される。下咽頭癌においてはまだ検討の余地が多いと思われる。喉頭癌において横山ら<sup>16)</sup>はT3T4の声門癌に対しIACRT (CDDP 50~100mg/m<sup>2</sup> + 60Gy) を施行し5年生存率、5年喉頭温存率ともに81%と良好な成績を報告し、遠藤ら<sup>17)</sup>はT3T4症例にIACRTを施行し5年喉頭温存率を58%と報告し、特にCDDPとTXTを組み合わせた方法が良好であったとしている。今回も5年生存率92.3%で、5年喉頭温存率も70.7%と高率であった。喉頭癌においては機能温存療法として推奨できると思われる。口腔・中咽頭癌において喉頭全摘出術に至った例はなく、高い生存率からも推進していくべき治療法と考える。

## まとめ

我々が行なっている超選択的動注療法における機能温存度を主として嚥下の面から検討した。本療法の最大の目標である機能を温存しつつ奏効率と生存率を向上させることが現実味を帯びてきたと考えている。現在QOL調査、音声・発声機能の温存、喉頭の知覚について検討中であり今後報告していく。

## 謝辞

本研究は川崎医科大学のプロジェクト研究費 (No.19-608S) の助成を得た。ご支援に感謝の意を表します。

## 文献

- 1) 藤本保志: 頭頸部癌と嚥下障害 JOHNS 21(12):1766-1770, 2005
- 2) Logemann J.A., Pauloski B.R., Rademaker A.W.: Xerostomia: 12-month changes in saliva production and its relationship

- to perception and performance of swallow function, oral intake, and diet after chemoradiation. *Head Neck* 25(6) : 432-437, 2003
- 3) Hirsch S.M., Caldarelli D.D., Hutchinson L.C., et al: Concomitant chemotherapy and split-course radiation for cure and preservation of speech and swallowing in head and neck cancer. *Laryngoscope* 101 : 583-586, 1991
  - 4) Koch W.M., Lee D.J., Eisele D.W., et al: Chemoradiotherapy for organ preservation in oral and pharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121 : 974-980, 1995
  - 5) Lazarus C.L., Logemann J.A., Pauloski B.R.: Swallowing disorders in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and adjuvant chemotherapy. *Laryngoscope* 106 : 1157-1166, 1996
  - 6) Kotz T., Abraham S., Beitler J.J., et al: Pharyngeal transport dysfunction consequent to an organ-sparing protocol. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 : 410-413, 1999
  - 7) Smith R.V., Kotz T., Beitler J.J., et al: Long-term swallowing problems after organ preservation therapy with concomitant radiation therapy and intravenous hydroxyurea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126 : 384-389, 2000
  - 8) Smith R.V., Goldman S.Y., Beitler J.J., et al: Decreased short- and long-term swallowing problems with altered radiotherapy dosing used in an organ-sparing protocol for advanced pharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 : 831-836, 2004
  - 9) Newman L.A., Vieira F., Schwiezer V., et al: Eating and weight changes following chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124 : 589-592, 1998
  - 10) Newman L.A., Robbins K.T., Logemann J.A., et al: Swallowing and speech ability after treatment for head and neck cancer with targeted intraarterial versus intravenous chemoradiation. *Head Neck* 19 : 68-77, 2002
  - 11) Graner D.E., Foote R.L., Kasperbauer J.L., et al: Swallow function in patients before and after intra-arterial chemoradiation. *Laryngoscope* 113 : 573-579, 2003
  - 12) Samant S., Kumar P., Wan J., et al: Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: disease control and preservation of organ function. *Head Neck* 21 : 595-601, 1999
  - 13) Staton J., Robbins K.T., Newman L., et al: Factors predictive of poor function outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127 : 43-47, 2002
  - 14) 真里谷靖, 樽沢信子, 竹川鉦一他: 下咽頭癌の放射線治療成績—動注併用療法の有用性について— *癌の臨床* 38(15) : 1703-1709, 1992
  - 15) 西條 茂: 下咽頭癌に対する選択的動注療法 *JOHNS* 19(8) : 1079-1083, 2003
  - 16) 横山純吉, 古川 昶: 進行声門 (T3, T4) 症例に対する超選択的動注療法による喉頭温存療法の検討 *喉頭* 18 : 84-88, 2006
  - 17) 遠藤莊平, 渡辺健一, 鈴木 伸他: 進行喉頭癌に対する超選択的動注化学放射線療法の効果 *喉頭* 18 : 78-83, 2006



## 下咽頭癌進行例に対する超選択的動注療法と 放射線同時併用療法の検討

宇野 雅子<sup>1)</sup> 秋 定 健<sup>1)</sup> 粟飯原輝人<sup>1)</sup>  
西池 季隆<sup>1)</sup> 余田 栄作<sup>2)</sup> 今井 茂樹<sup>2)</sup>  
原 田 保<sup>1)</sup>

### 要 旨

進行下咽頭癌（ステージⅢ，Ⅳ）症例にドセタキセル（TXT）を用いた超選択的動注療法と放射線同時併用療法について検討を行った。対象は25症例（男性24例，女性1例）で，年齢は42～83歳，平均63.8歳であった。亜部位は梨状陥凹21例，咽頭後壁3例，咽頭食道接合部（輪状後部）1例であった。動注はSeldinger法で行い，続いてシスプラチン（CDDP），5-FUの全身化学療法を行い，同時に放射線治療を行った。一次治療効果は原発巣ではCR率95.5%，奏効率100%，頸部転移巣ではCR率31.8%，奏効率76.2%であった。症例全体の5年粗生存率は57.6%であり，T分類別ではT1，T2群で57.1%，T3，T4症例は62.2%であった。有害事象については，治療を中止するような重篤なものは認めなかった。

キーワード：下咽頭進行癌，超選択的動注療法，ドセタキセル（TXT）

### Superselective intra-arterial chemo-radiotherapy for advanced hypopharyngeal carcinoma:

Masako Uno<sup>1)</sup>, Takeshi Akisada<sup>1)</sup>, Teruhito Aihara<sup>1)</sup>, Suetaka Nishiike<sup>1)</sup>, Eisaku Yoden<sup>2)</sup>, Shigeki Imai<sup>2)</sup> and Tamotsu Harada<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Otolaryngology, Kawasaki Medical School

<sup>2)</sup> Department of Radiology, Kawasaki Medical School

### Summary

Superselective intra-arterial infusion with Docetaxel and concomitant radiotherapy were performed in 25 patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. Their median age was 64 years, ranging from 42 to 83 years. Two had stage III disease and 23 had stage IV disease. Subsites were the piriform sinus in 21, the posterior wall in 3, and the post-cricoid area in 1. For primary tumors, the response rate was 100% (CR23, PR2), and the complete response rate was 92%. For neck lymph node metastasis, the initial complete response rate was 29.2% and the response rate was 79.2%. All patients received scheduled treatments. The rate of larynx preservation with the therapy was 100%. The five-year survival rate was 57.6%.

Key words : Advanced hypopharyngeal carcinoma, Superselective intra-arterial infusion therapy, Docetaxel (TXT)

[Received Dec. 6, 2007, Accepted Sep. 26, 2008]

### はじめに

下咽頭進行癌は頭頸部癌のなかでも極めて予後が悪く，その根治性，生存率を高めることは大きな課題である。当科では放射線科と共同でSeldinger法を用いた超選択的動注化学療法と放射線治療を機能温存目的で行っている。

我々は，治療効果の向上ならびに機能温存によるQOLの向上を目的として，2000年からドセタキセル（TXT）を用いた超選択的動注化学療法と放射線同時併用療法をおこなっており，これまでに下咽頭癌での高い奏効率と喉頭温存率について報告してきた。そのため，我々は本治療を下咽頭進行癌症例に適した治療法と考えている。今回，25

<sup>1)</sup> 川崎医科大学耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup> 川崎医科大学放射線科

[平成19年12月6日受付，平成20年9月26日受理]

別刷請求先：〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学耳鼻咽喉科

宇野 雅子

症例についての治療効果, 有害事象, 予後などについて検討したので文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は2000年8月から2006年12月31日までに当科で一次治療を行った下咽頭進行癌(ステージⅢ, Ⅳ)25症例である。病理組織型は全例扁平上皮癌である。性差は男性24例, 女性1例で, 年齢は42~83歳, 平均63.8歳であった。亜部位は梨状陥凹21例, 咽頭後壁3例。咽頭食道接合部(輪状後部)1例であった。病期分類ではstageⅢが2例, Ⅳが23例であった。進行度はT1:1例, T2:8例, T3:7例, T4:9例, N0:1例, N1:2例, N2a:2例, N2b:10例, N2c:9例, N3:1例であった(表1)。

超選択的動注療法は治療前に十分なインフォームドコンセントを文書で行い, これまでの報告同様に放射線科と共同してSeldinger法で行った。原発巣は主として上甲状腺動脈・下甲状腺動脈を, 頸部転移巣には外頸動脈系, 鎖骨下動脈系から腫瘍濃染像を確認してから動注した。原則として動注は1日目にTXT 40mg/m<sup>2</sup>を生理食塩水100mlに溶解し約2~4mg/分で行い, 2日目にCDDP 50mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し, 2日目から6日目まで5-FU 350mg/m<sup>2</sup>を24時間持続点滴静注した。動注化学療法は原則として3週間ごとに2コース行った。

放射線治療は原則として動注日より開始し, 症例によって通常照射(1.8または2Gy)もしくは多分割照射(1.2Gy/2Fr)を行った。総線量は平均65.9Gy(60~73.2Gy)であった。

効果判定は2コース終了後, 放射線40Gy終了時に電子スコープ所見ならびに頸部CT検査にて判定した。原発巣がCR, PRの場合は照射を続行し, NC, PDは放射線治療を中止し外科的切除に変更した。頸部転移巣はCRまたはPRでも75%以上の縮小率なら放射線治療を続行し, 75%未満のPR, 増大のないNCは照射を原発巣のみに縮小し, 原発巣の照射終了後に頸部郭清術を施行した。また, 増大のあるNC,PDの場合は直ちに原発巣を含めた手術を考慮した。

生存曲線はKaplan-Meier法にて行った。

結果

1次効果は原発巣に対してはCR:23例, PR:2例でCR率92%, 奏効率100%と極めて良好であった。頸部転移巣ではCR:7例, PR:12例でCR率29.2%, 奏効率79.2%であった。総合ではCR:10例, PR14例, CR率40%, 奏効率96%であった(表2)。また, 頸部郭清術は25例中14例に行った。

これまでの粗生存率を示す。全症例の5年生存率は57.6%であった(図1)。また, T分類別の生存率はT1, T2群が57.1%でT3, T4群では62.2%であった(図2)。各々の死因について検討したところ, T1, T2群では原病死2例中, 原発巣死1例, 頸部転移死1例であった。T3,

表1 TNM分類(UICC 1997)

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	total
T1	0	0	0	1	0	0	1
T2	0	0	2	2	4	0	8
T3	1	1	0	3	1	1	7
T4	0	1	0	4	4	0	9
total	1	2	2	10	9	1	25

表2 全症例の奏効度

	原発巣(T)	頸部転移巣(N)	総合(total)
CR	23	7	10
PR	2	12	14
NC	0	5	1
PD	0	0	0
CR率(%)	92	29.2	40
奏効率(%)	100	79.2	96

全症例の5年粗生存率

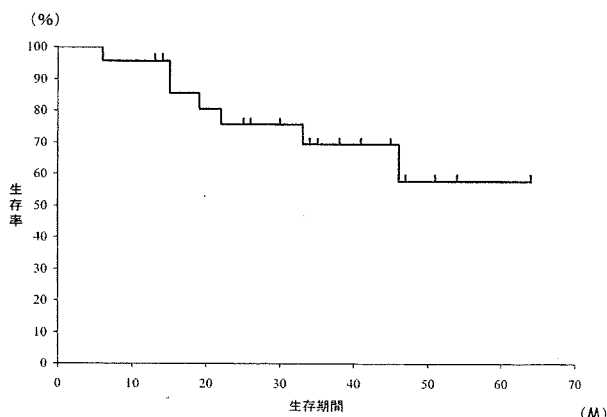


図1 全症例の5年粗生存率

T分類別の5年粗生存率

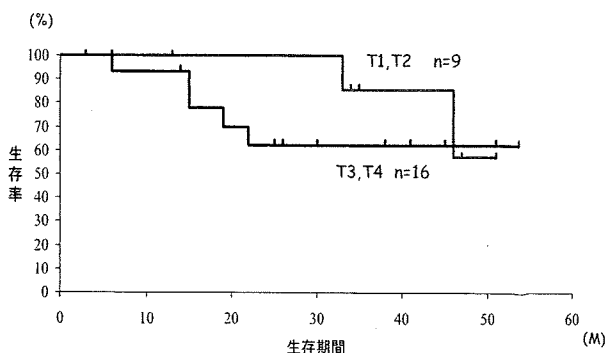


図2 T分類別の5年粗生存率

表 3 原病死の死因別例数と発生率

死因	T1, T2 (n = 9)	発生率	T3, T4 (n = 16)	発生率
原発巣死	1	11.1%	2	12.5%
頸部リンパ節死	1	11.1%	1	6.3%
遠隔転移死	0	0	2	12.5%
原病死	2	22.2%	5	31.3%

表 4 毒性 (NCI-CTC)

Grade	0	1	2	3	4
Anemia	2	13	8	2	0
Leukocytopenia	0	5	7	6	7
Thrombocytopenia	0	5	0	0	0
Mucositis	0	2	13	10	0

その他 : SIADH G3 2例

T4群では原病死5例中、原発巣死2例、頸部転移死1例、遠隔転移死2例であった(表3)。

本治療の主な有害事象は骨髄抑制と粘膜障害であった(表4)。貧血はGrade 3が2例、白血球(好中球)減少はGrade 3が6例、Grade 4が7例に認められた。血小板減少はGrade 1が1例のみであった。粘膜障害ではGrade 3が10例であった。その他、SIADH(抗利尿ホルモン不適合分泌症候群)が2例に認められた。これまでの報告同様に、生命にかかわるような重篤な有害事象は認めなかった。

## 考 察

下咽頭癌は大部分が進行癌であり、予後不良な癌腫である。予後の向上には進行癌症例の治療成績を向上させることが重要と考える。そのため近年、放射線療法や化学療法のみならず、さまざまなレジメンが報告されている<sup>1-4)</sup>。頭頸部癌に対するSeldinger法を用いた抗癌剤の動注療法はLeeら<sup>5)</sup>やRobbinsら<sup>6)</sup>の報告以来本邦でも急速に普及している<sup>7,8)</sup>。我々は、1992年からCDDP・CBDCA併用超選択的動注療法を機能温存と生存率の向上を目的として施行してきた。以前のレジメンでの下咽頭癌の5年生存率は21.1%であった<sup>9,10)</sup>。我々は、それまでの成績と有害事象を反省し、2000年からドセタキセル(TXT)を用いた動注を行っている<sup>11)</sup>。薬剤を変えてからこれまでの5年生存率は57.6%<sup>12)</sup>と以前の方法よりも確実に向上している。今回の検討での原発巣に対する奏効率は100%と、前回の報告同様、非常に良好な結果であった。

また、T分類別の生存率では、T1, T2群, T3, T4群とも同程度であった。これを死因別例数でみると、T1, T2群では認められなかった遠隔転移死がT3, T4群では2例(12.5%)認められており、今後遠隔転移の制御が検討課題であると考えられる。

今回の検討では、頸部転移死は以前よりも減少してお

り、この理由としては動注放射線治療後の適切な頸部郭清術のためと考えている。しかし、頸部リンパ節転移に関しては積極的に頸部郭清を行うか、“watch-and-see”で慎重に見極めるかは議論されているところである<sup>13)</sup>。我々は、動注放射線治療後に適切な頸部郭清が治療成績の向上には重要と考える。

有害事象についてはこれまで同様に治療を中止するような重篤なものは出現していない。本治療は、進行下咽頭癌の局所制御には極めて有効であると考えられるが、生存率の向上のためには遠隔転移の制御や頸部リンパ節転移の制御が大きな課題であると考えられる。

## ま と め

進行下咽頭癌25症例に対してドセタキセル(TXT)を用いた超選択的動注化学療法と放射線同時併用療法を行った。本治療は、重篤な有害事象も認めず、5年生存率は57.6%であった。さらに生存率を向上させるためには遠隔転移、頸部リンパ節転移の制御が必要と考えた。

本論文の要旨は第31回頭頸部癌学会(2007年6月15日、横浜)で口演した。

## 文 献

- 1) 久保田彰, 古川まどか, 花村英明他: 下咽頭扁平上皮癌に対する化学放射線同時併用療法の検討 頭頸部癌 31 : 541-547, 2005
- 2) 遠藤壮平, 鈴木 伸, 辻 賢三他: 下咽頭進行癌に対するCF療法による放射線化学療法の効果について 日耳鼻会報 108 : 980-985, 2005
- 3) Samant S., Kumar P., Wan J., et al: Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma; disease control and preservation of organ function. Head Neck 21 : 595-601, 1999
- 4) Saarilahti K., Kajanti M., Atula T., et al: Biweekly escalated, accelerated hyperfractionated radiotherapy with concomitant single-dose mitomycin C results in a high rate of local control in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer. Am J Clin Oncol 27 : 589-594, 2004
- 5) Lee Y.Y., Dimery I.W., Tassel P.V., et al: Superselective intraarterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115 : 503-511, 1989
- 6) Robbins K.T., Sterniolo A.M., Kerber C., et al: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. Head Neck 14 : 364-371, 1992
- 7) 中谷宏章, 池永弘之, 福島 慶他: 中咽頭進行癌に対する超選択的動注化学療法 頭頸部癌 31 : 45-49, 2005
- 8) 遠藤壮平, 鈴木 伸, 辻 賢三他: 舌癌に対する超選択的動

- 注併用照射療法の効果 日耳鼻会報 108:689-693, 2005
- 9) 秋定 健, 原田 保, 竹本啄司他: 下咽頭癌に対する CDDP/CBDCA 併用超選択的動注療法の検討 頭頸部腫瘍 27:17-25, 2001
  - 10) 今井茂樹, 業天真之, 梶原康正他: 頭頸部癌における放射線療法併用超選択的動注化学療法の検討 頭頸部腫瘍 29:463-467, 2003
  - 11) 秋定 健, 原田 保: 下咽頭癌に対する Docetaxel の超選択的動注療法を中心とした放射線化学療法の検討 日気食会報 55:114-119, 2004
  - 12) 宇野雅子, 秋定 健, 栗飯原輝人他: 下咽頭進行癌における超選択的動注化学放射線療法の臨床的検討 頭頸部癌 33:35-38, 2007
  - 13) 本間明宏, 古田 康, 鈴木章之他: 超選択的動注療法+照射の同時併用両方におけるリンパ節転移への効果 頭頸部癌 33:39-42, 2007

島津倫太郎  
田中 剛  
富山里那子  
倉富勇一郎  
井之口 昭

佐賀大学医学部耳鼻咽喉科・  
頭頸部外科学講座

## 頭頸部癌における放射線性唾液腺障害と 味覚障害に対する Cepharanthin 効果の検討

今回われわれは、放射線防護作用を持つとされているアルカロイド製剤、Cepharanthin の頭頸部癌における放射線性唾液腺障害と味覚障害に対する効果を定量的に評価した。化学放射線療法を施行する頭頸部悪性腫瘍患者40名から Cepharanthin 投与群と対照群を無作為に抽出し、その効果を比較検討した。Cepharanthin 投与群22例と対照群18例を比較すると、化学放射線治療前後の唾液分泌量において有意な効果は認めなかったが、Cepharanthin 投与により安静時唾液分泌量の減少が抑制される傾向を認めた。また味覚障害（甘味・塩味）および口腔内不快感の軽減において Cepharanthin の有効性が認められた。Cepharanthin は頭頸部癌患者の化学放射線療法に伴う QOL 低下の軽減に有効な薬剤である可能性がある。

キーワード：Cepharanthin, 頭頸部癌, 放射線治療, 唾液腺障害, 味覚障害

### はじめに

頭頸部悪性腫瘍に対する化学放射線療法は機能温存が可能であることから有効な治療法の一つである。しかし唾液腺が照射野に含まれるため、治療中から不可逆性の唾液腺障害とそれに伴う味覚障害が避けられず、患者の QOL が著しく損なわれることが問題となっている。近年、複数の施設からアルカロイド製剤である Cepharanthin の放射線誘発性粘膜炎および口腔乾燥症に対する軽減効果について報告されている<sup>1)2)</sup>。そこで今回われわれは、その効果の定量的評価を目的として、化学放射線療法を施行する頭頸部悪性腫瘍患者40名から Cepharanthin 投与群と対照群を無作為に抽出し、唾液分泌量の測定および味覚検査、自覚症状に関するアンケート調査を行い、その結果を比較検討したので報告する。

### 対象と方法

対象は2005年1月から2006年3月までに、佐賀大学医学部附属病院耳鼻咽喉科および放射線科にて化学放射線療法を施行した頭頸部悪性腫瘍患者のうち、本研究実施前に目的、方法、副作用について十分に説明し、同意を得た40例である。その40例を当院患者 ID 番号の下1桁が奇数である患者を Cepharanthin 投与群に、また偶数である症例を対照群に分割した。両群間における年齢構成および原発部位の分布には大きな差はなかった(表1)。

治療は全例に化学放射線療法を施行しており、化学療法はシスプラチン 25mg/m<sup>2</sup> の点滴静注を1週間に1回、4から7クール施行した。上顎癌に対してはシスプラチン 100mg/m<sup>2</sup> の超選択的動注療法を施行した。また放射線照射は Liniac4MV または 6MV X-ray を使用し、1日1回 2Gy 照射し、根治照射例では60から70Gy、手術併用例では30から60Gy 照射した。なお、対象とした40例全例に口腔または中咽頭が部分的に照射野に含まれることを確認した。

Cepharanthin 投与方法は放射線治療中の週2回、Cepharanthin 注 30mg を生理食塩水 100ml に溶解し、約30分かけて点滴静注した。

評価方法は治療前および 30Gy 照射時、治療終了直後、治療終了6カ月後の4回にわたり、以下の3つの項目について測定、評価を行った。なお当科の治療方針では、術前 40Gy まで化学放射線療法を施行した時点で悪性細胞が残存する症例については手術治療を行っているため、手術施行した症例については治療前と 30Gy 照射時の2回のみ測定を行い、その後の評価からは除外した(図1)。また根治照射まで終了した症例においても、その後、ピロカルピン塩酸塩(サラジェン)や塩酸セビメリン(エボザックまたはサリグレン)を内服した症例や死亡または全身状態が悪化したため再評価ができなかった症例については治療終了後6カ月での評価対象から除外した(図1)。

1. 安静時および刺激時の唾液分泌量

安静時唾液分泌量は2分間開口させ、分泌される唾液を吸引採取し、その重量を測定した<sup>3)</sup>。また刺激時唾液分泌量は saxon 法にて評価した。乾ガーゼを2分間咀嚼させ、その前後の重量差を測定した<sup>3)</sup>。唾液分泌量の変化の評価は、各症例の治療前の分泌量を1とし、それに対する分泌量の比率を比較検討した。

2. 味覚検査 (全口腔法)

ここでは患者の自覚的な訴えと検査結果が一致する定量的検査法である全口腔法<sup>4)5)6)</sup>を採用した。4基本味をそれぞれ5段階の濃度に調整した味液を作成し(表2)、各2ccを被験者の口腔内に散布して、認知閾値を測定した。甘味、塩味、酸味、苦味の順に検査を行った。ここでも治療前の認知閾値を1として、その後の閾値の変化

率を比較検討した。

3. 自覚症状アンケート

自覚的障害を評価するために患者に対しアンケートを行った。表3に示すように唾液、味覚および口腔内不快感についてその障害の強さの選択肢を選んでもらい、両群間での比較検討を行った。

唾液分泌量および味覚検査の結果については Wilcoxon 検定を用い、また自覚症状アンケートについては Fisher's exact test を用いて、それぞれ統計学的解析を行った。5%以下の危険率で有意とした。

なお、本研究は佐賀大学医学部臨床倫理委員会の承認を受けている。

結 果

1. 唾液分泌量の比較

安静時唾液分泌量は治療前と比べ、両群とも治療中に明らかな低下傾向を認めなかった。しかし対照群において治療前と30Gy照射時を比べると統計学的有意差(p=0.02)を認めたが、Cepharanthin投与群では治療終了6カ月後の時点まで有意な低下は認めなかった。また両群の唾液分泌量を治療前と比較すると、Cepharanthin投与群の唾液分泌量が若干多い結果であったが、有意差は認めなかった(図2-1)。同様に刺激時唾液分泌量を比較すると、安静時唾液分泌量と異なり、両群ともに治療前と比較して30Gy照射時には有意な低下(Cepharanthin投与群:p=0.007, 対照群:p=0.002)を認めたが、両群間には明らかな差を認めなかった

表1 40例の内訳

	Cepharanthin 投与群	対照群
症例数	22例	18例
性別	男性18例 女性4例	男性16例 女性2例
平均年齢	62.4歳	65歳
照射線量	30~70Gy (平均 62.7Gy)	40~70Gy (平均 56.8Gy)
咽頭	13例	9例
原発 喉頭	5例	4例
部位 口腔	3例	3例
上顎	1例	2例

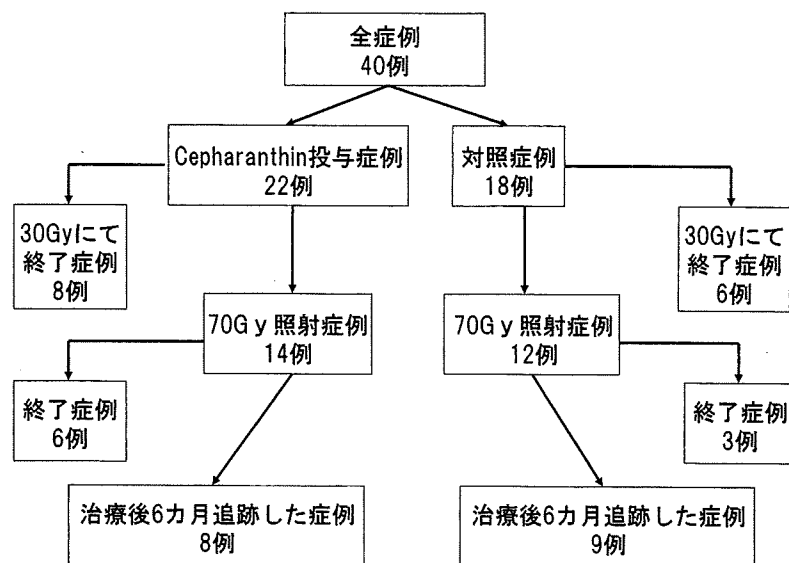


図1 対象症例数の内訳

Cepharanthin 投与群22例中70Gy照射症例は14例であり、治療後6カ月まで追跡し得た症例は8例であった。また対照群18例中70Gy照射症例は12例であり、治療後6カ月まで追跡し得た症例は9例であった。