

primary subsite (41.5% for pyriform sinus vs 26.5% for posterior wall or postcricoid primary; $p = .0144$), and comorbidity (45.1% for none or mild vs 27.7% for moderate or severe; $p = .0073$; Figure 1). Age, stage, and comorbidity were also identified as independent prognostic factors in the multivariate analysis (Table 7).

DISCUSSION

Here, we determined the impact of comorbidity, assessed using the ACE-27, on the outcome of HPC. The OS of patients with HPC was 38.4%, which was similar to the values reported elsewhere.¹²⁻¹⁴ This was lower than the OS reported for patients with other types of head and neck cancer.¹⁵ The relationship between comorbidity and survival in patients with head and neck cancer, especially those with laryngeal cancer, was established in several previous studies.⁷⁻⁹ The 5-year survival for patients with laryngeal cancer is expected to be approximately 65%, compared with approximately 35% for patients with HPC.¹⁵ A previous report suggested that information on comorbidity is less important when a tumor is advanced or aggressive and the prognosis is poor.¹⁶ Therefore, we ascertained whether comorbidity was related to the prognosis of patients with HPC. Our study showed the importance of comorbidity as assessed using the ACE-27.

We examined which ailments influenced the prognosis of HPC patients and found that only those of the stomach/intestine showed a statistically significant effect, although the number of patients with moderate or severe disease severity was small ($n = 6$). This finding should be further explored in future studies.

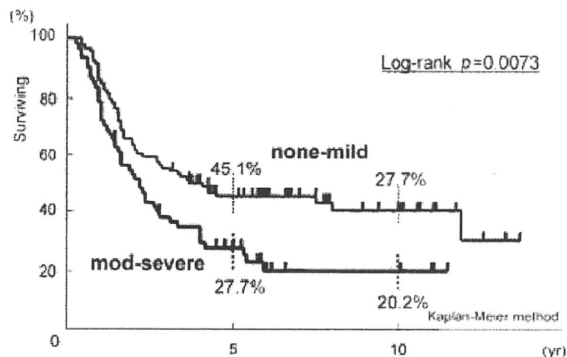


FIGURE 1. Overall survival by adult comorbidity evaluation-27 index value.

Table 7. Multivariate Cox proportional hazards analysis.

Variable	Score	HR (95% CI)	χ^2	p value
Stage				
I-III	0	2.78 (1.76-4.39)	19.36	<.001
IV	1			
Age				
<75 y	0	3.91 (2.17-7.03)	20.6	<.001
≥ 75 y	1			
Comorbidity				
None-mild	0	1.80 (1.21-2.68)	8.48	.0036
Moderate-severe	1			

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidential interval.

The next step is to establish how to treat patients with advanced HPC and moderate or severe comorbidities. The presence of comorbidity often determines which treatment is selected and the patient's eventual outcome.¹⁷ More severe comorbidities may lead to specific treatments with higher toxicity being selected. Therefore, patients with coexisting medical conditions or comorbidities often do not receive appropriate therapy. Concomitant chemotherapy and radiotherapy (CRT) seems to be more toxic than surgery for such cases. Considerable numbers of patients do not complete the protocol and are not expected to have a good prognosis. If patients with advanced HPC and moderate or severe comorbidities desire curative treatment and are likely to tolerate surgery, we consider this approach to be more appropriate than CRT.

The ACE-27 staging system requires no special technological expertise for clinical use and can be applied by any healthcare professional using information that is readily available from a patient's history. Comorbidity information, such as ACE-27 score, should therefore be taken into account along with the TNM clinical stage when caring for patients with HPC.

This study demonstrated that comorbidity, as measured by the ACE-27, was significantly associated with survival in a group of patients with HPC. Thus, comorbidity information should be taken into account in the treatment planning for these patients. There is a need to establish a treatment strategy for patients with HPC with moderate or severe comorbidities.

REFERENCES

1. Lefebvre JL, Chevalier D, Coche-Dequeant B. Cancer of the hypopharynx and cervical esophagus. In: Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna E, editors. Cancer of the head and neck, 4th ed. Philadelphia: Saunders; p. 379-390, 2003.

2. Wells CK, Stoller JK, Feinstein AR, Horwitz RI. Comorbidity and clinical determinants of prognosis in endometrial cancer. *Arch Intern Med* 1984;144:2004–2009.
3. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:1–33.
4. Clemens JD, Feinstein AR, Holabird N, Cartwright S. A new clinical-anatomic staging system for evaluating prognosis and treatment of prostatic cancer. *J Chronic Dis* 1986;39:913–928.
5. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:593–602.
6. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974;27:387–404.
7. Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2001;23:566–572.
8. Paleri V, Wight RG, Davies GR. Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer. *Head Neck* 2003;25:1019–1026.
9. Castro MA, Dedivitis RA, Ribeiro KC. Comorbidity measurement in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69:146–152.
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–655.
11. Comorbidity Data Collection Form. Available at: <http://oto.wustl.edu/clinepi/downloads.html>. [Accessed May 20, 2007]
12. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890–899.
13. Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP, et al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. *Laryngoscope* 1997;107:1005–1017.
14. Beauvillain C, Mahe M, Bourdin S, et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. *Laryngoscope* 1997;107:648–653.
15. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 2005;114:806–816.
16. Read WL, Tierney RM, Page NC, et al. Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 2004;22:3099–3103.
17. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer* 1996;77:834–842.

Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients

Shigenari Taki · Akihiro Homma · Nobuhiko Oridate · Seigo Suzuki · Fumiyuki Suzuki · Tomohiro Sakashita · Satoshi Fukuda

Received: 2 January 2010 / Accepted: 30 April 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract This retrospective study aimed to assess the role of salvage surgery for local recurrence in hypopharyngeal cancer (HPC) patients who had received radiotherapy (RT) or concomitant chemoradiotherapy (CRT) as an initial treatment. The local recurrence rate, salvage rate after local recurrence and overall survival rate were investigated in 104 HPC patients who received treatment between 1991 and 2005. Local recurrence in the primary site was observed in 41 patients (rate, 39.4%) of whom only 12 could undergo further salvage surgery. Disease control was achieved in seven of these patients (successful salvage rate, 17.1%). The 5-year overall survival rate was 40.6% in the RT/CRT patient group and successful salvage rates for T1, T2, T3 and T4 primary disease were 33.3% (1/3), 20.0% (4/20), 16.7% (2/12) and 0% (0/6), respectively. Severe postoperative complications such as pharyngocutaneous fistula were seen in six patients (50.0%). Prognosis of patients with locally recurring HPC after RT/CRT is poor at any primary T-stage and the incidence of postoperative complication is relatively high. This should be taken into consideration when the initial treatment plan is decided and the choice of salvage surgery for such recurrent cases should be carefully determined.

Keywords Chemoradiotherapy · Hypopharyngeal cancer · Radiotherapy · Salvage surgery

Introduction

Despite improvements in surgery, radiotherapy and chemotherapy, hypopharyngeal cancer has one of the worst prognoses of head and neck malignant diseases. Recent studies have documented the effectiveness of concomitant chemotherapy with radiation (CRT) for both survival benefits and organ preservation in head and neck cancer [1]. The addition of concomitant treatments, such as single or multi-agent chemotherapy, molecular-targeted agents [2, 3] and superselective arterial infusion [4], as an adjuvant to radiotherapy is becoming more prevalent and its survival benefit is now comparable to that of definitive surgery [5, 6]. Consequently, the role of surgical treatment is shifting to salvage therapy after the primary treatment based on radiotherapy. However, recurrent diseases tend to be more invasive and salvage surgery is often technically difficult and offers a poor prognosis [7]. Functional sacrifice due to surgical salvage of the primary site and postoperative complications often diminish the quality of life, so the decision to perform salvage surgery for locally recurring head and neck cancer remains controversial.

In this study, we assessed the role of salvage surgery in hypopharyngeal cancer by retrospectively analyzing patient outcomes of salvage surgery for local recurrence after RT/CRT as a primary treatment.

Patients and methods

We used medical records to retrospectively analyze 104 patients with previously untreated resectable HPC who

This report was presented at the 7th international conference on head and neck cancer, 17–23 July 2008, San Francisco, CA.

S. Taki (✉) · A. Homma · N. Oridate · S. Suzuki · F. Suzuki · T. Sakashita · S. Fukuda
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Hokkaido University Graduate School of Medicine,
Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan
e-mail: taki-s@hakocho-hp.gr.jp

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	No. patients (%)
Gender	
Male/female	97/7 (93.3/6.7)
Age (years)	
30–50	10 (9.6)
51–70	72 (69.2)
71+	22 (21.2)
T-stage	
I	8 (7.7)
II	17 (16.3)
III	18 (17.3)
IV	61 (61.5)
Primary tumor location	
Pyriform sinus	83 (79.8)
Posterior wall	12 (14.5)
Postcricoid region	9 (8.7)

received RT or CRT at Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan, for 14 years from 1991 to 2005. Patient characteristics are shown in Table 1. Most patients were male ($n = 97$, 93.3%) with an age range from 38 to 86 years (median 63 years) and a median follow-up time of 21 months (mean 27.8 months). No unresectable cases were included in this study.

All pathological findings were of squamous cell carcinoma. Seventeen patients had T1 primary tumors, 46 had T2, 27 had T3 and 14 had T4. The rates for lymph node metastasis were 52.9% with T1, 63.0% with T2, 85.2% with T3 and 85.7% with T4 (Table 2). The local recurrence rate, salvage rate after local recurrence and overall survival rate for these patients were investigated. Survival rate was analyzed by using the Kaplan–Meier's estimate.

Table 3 shows the initial treatment breakdown of patients. Of the 104 patients, 32 received conventional RT of 62–70 Gy alone and 72 received RT with concomitant chemotherapy. These regimens consisted of weekly treatment with carboplatin (AUC = 1–2), i. v. docetaxel (10 mg/m²) or a daily low dose of cisplatin (4 mg/m²). Patients who were treated with weekly cisplatin (100–120 mg/m²) received this by arterial infusion. When the local or regional recurrence was detected during the follow-up after initial treatment of RT or CRT, appropriate surgical treatment such as laryngopharyngectomy or neck dissection was conducted depending on recurrent tumor state.

As a reference, we also analyzed the outcomes of the patients who were initially treated with definitive surgery ($n = 58$) during the same period (surgery group). In this group, the patient distribution of primary disease consisted of 2 patients of T1 tumor, 23 of T2, 23 of T3 and 11 of T4.

Table 2 Patient distribution of RT/CRT patient group by T and N classification

T/N	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Total (%)
T1	8	5	1	3	0	0	17 (16.3)
T2	17	7	4	14	4	0	46 (44.2)
T3	4	2	1	13	8	0	27 (26.0)
T4	2	4	0	5	2	0	14 (13.5)
Total (%)	31 (29.8)	18 (17.3)	6 (5.8)	35 (33.7)	14 (13.5)	0 (0)	104 (100)

Table 3 Patient distribution of RT/CRT patient group by initial treatment method

Treatment	No. patients (%)
RT alone (62–70 Gy)	32 (30.8)
CRT (65–71 Gy)	72 (69.2)
Regimens of concomitant chemotherapy	
Carboplatin (AUC = 1–2 IV)/week × 4–7 cycles	27 (26.0)
Docetaxel (10 mg/m ² IV)/week × 2–5 cycles	24 (23.1)
Cisplatin (4 mg/m ² IV)/day × 16 cycles	5 (4.8)
Cisplatin (100 mg/m ² IA)/week × 3–5 cycles	14 (13.5)
Others	2 (1.9)

Results

Survival

For the 37 of the 104 patients, any of recurrent disease had not been detected after initial treatment of RT or CRT during the follow-up period. They were able to have oral intake without feeding tube support and no patient had tracheostoma. The local recurrence in the primary site was observed in 41 patients (local recurrence rate, 39.4%) of whom only 12 could undergo further salvage surgery and the remaining 29 could not receive salvage surgery (Fig. 1). The 5-year overall survival rate of all patients was 40.6% for the all 104 patients (Fig. 2). Salvage surgery for recurrent primary disease achieved preservation of the larynx in four patients, one by endoscopic mucosal resection and three partial resections because of early detection of local recurrence. The remaining eight patients required laryngopharyngectomy. Eleven of the 12 patients who underwent salvage surgery needed to receive unilateral or bilateral neck dissection.

Of the 41 patients, recurrences were seen in 30 patients with tumors of the pyriform sinus, five of the postcricoid region and six of the posterior wall. Salvage surgery was performed on nine (30.0%) patients with recurrences in the pyriform sinus, two (40.0%) in the postcricoid region, and one (16.7%) in the posterior wall (Table 4). Successful salvage rates for each subsite were 16.7% for the pyriform sinus, 40.0% for the postcricoid region, and 0.0% for the

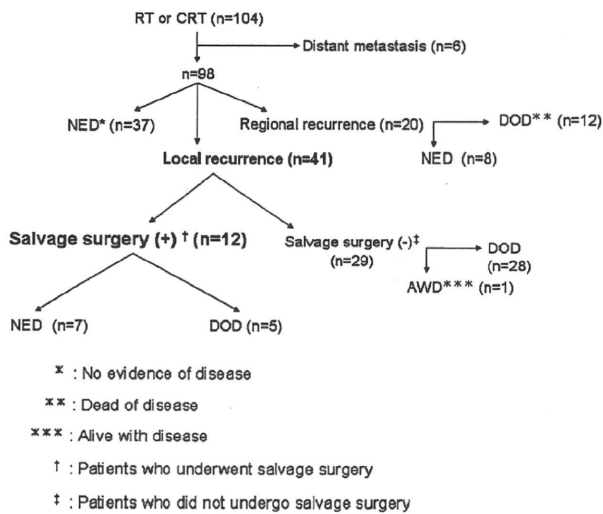


Fig. 1 Treatment course of 104 patients treated with RT or CRT

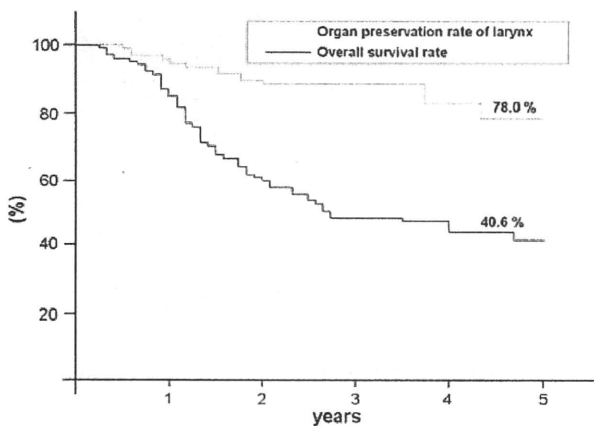


Fig. 2 The graph shows the 5-year overall survival rate and the 5-year organ preservation rate of larynx of RT/CRT group patients ($n = 104$)

Table 4 Successful salvage rate at each subsite

Subsites (no. patients)	No. local recurrences	No. salvage surgeries (%)	No. successfully salvaged (%)
Pyriiform sinus (83)	30	9 (30.0)	5 (16.7)
Postcricoid region (9)	5	2 (40.0)	2 (40.0)
Posterior wall (12)	6	1 (16.7)	0 (0.0)
Total (104)	41	12 (29.3)	7 (17.1)

posterior wall. Disease control was achieved in seven patients who underwent salvage surgeries (successful salvage rate, 17.1%). Table 5 shows successful salvage rates for each T-stage.

Survival curves after local recurrence are shown in Fig. 3. The 5-year Kaplan–Meier overall survival rate after

Table 5 Successful salvage rate at each T-stage

T-stage (no. patients)	No. local recurrences	No. salvage surgeries (%)	No. successfully salvaged (%)
T1 (17)	3	1 (33.3)	1 (33.3)
T2 (46)	20	8 (40.0)	4 (20.0)
T3 (29)	12	3 (25.0)	2 (16.7)
T4 (12)	6	0 (0.0)	0 (0.0)
Total (104)	41	12 (36.4)	7 (17.1)

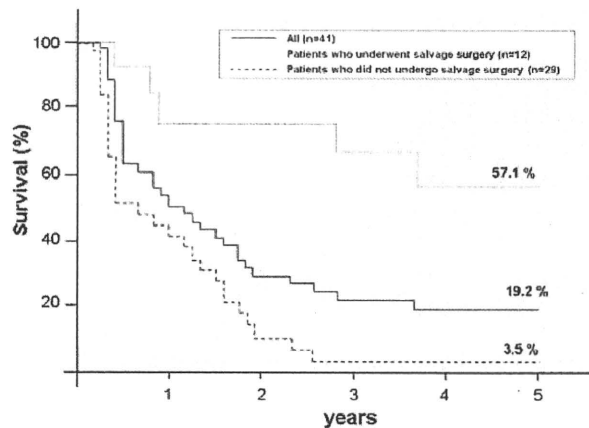


Fig. 3 Comparison of survival curves after detection of local recurrence with or without salvage surgery

recurrence was 19.2% among 41 patients, and overall survival rates were 57.1% with salvage surgery ($n = 12$) and 3.5% among those who could not receive salvage surgery ($n = 29$).

In the surgery group, primary disease could be controlled by partial resection of pharynx preserving larynx for three patients. Total laryngopharyngectomy with or without reconstruction was done for 55 patients. Five-year overall survival rate of the surgery group was 45.2%. Of these, radiotherapy was performed on 37 patients preoperatively and 2 postoperatively. The survival rates for each T-stage were 100% for T1, 48.2% for T2, 56.2% for T3 and 28.3% for T4, respectively. There was no statistical difference of survival rates for each T-stage between RT/CRT group and surgery group.

Postoperative complications

Postoperative complications were seen in six patients (50.0%). Pharyngo-cutaneous fistulas occurred in two of the eight patients who underwent laryngopharyngectomy (25%). A fistula closed without surgery after 2 months but the other needed surgical reconstruction to close. Prolonged wound healing in the neck without fistula also occurred in 2 of the 11 patients, including those patients

who underwent neck dissection. The aspiration pneumonia occurred on one patient who received the partial resection of hypopharynx and he finally underwent glottic closure. Peritonitis in the donor site of the free jejunum graft was also observed in one patient.

Discussion

HPC has one of the worst prognoses of all head and neck tumors and a low survival rate, making the choice of treatment difficult. Recent changes in CRT have contributed to improvements in functional organ preservation, but successful locoregional control does not always increase survival rates. It has been reported that the feasibility of salvage therapies following tumor recurrence is generally low [7, 8].

In our series, the local recurrence rate of HPC was 43.7% in patients with T2–4 disease after treatment with RT/CRT, and 17.6% in those with T1 disease. When the recurrence became unequivocal, most T3 and T4 patients were considered unsuitable to receive surgical salvage. Only two of 18 patients (11.1%) who experienced local recurrence with an initial diagnosis of T3 or T4 achieved long-term survival after salvage surgery, with 15 of the 18 not even having the chance to undergo salvage surgery. All T4 patients died within 19 months after the local recurrence was detected.

Even in those with early stage (T1 or T2) tumors, disease control was successful in only 6 of 23 (26.1%) with local recurrence. In total, 70.7% of locally recurrent HPC patients were unable to receive salvage surgery. In addition, the chance for salvage surgery was more limited in patients with tumors in the primary posterior wall because of difficulties in early detection. However, the statistical analysis did not indicate a significant difference because of the low frequency of posterior wall and postcricoid tumor types. Therefore, the initial T-stage and tumor subsite are important factors that affect the indication of HPC salvage surgery.

Laryngeal cancer, by contrast, offers more chance to undergo salvage surgery for recurrence. Leon et al. [9] reported that 25 of 34 patients (73.5%) received salvage surgery for local or locoregional recurrence, and their 5-year survival rates ranged from 43 to 45% for T3 or T4 laryngeal cancer (compared with 19.2% for HPC in our data). Stoeckli et al. also reported performing salvage surgery for 39 of 44 recurrent laryngeal cancer patients, compared with 15 of the 33 recurrent HPC cases [10]. Although the hypopharynx and larynx are adjacent to each other, the results of salvage treatment are so distinct that the treatment strategy for these two cancers should not be the same. These differences should be considered when deciding on the primary treatment plan.

Some studies report an acceptable frequency of postoperative complications such as pharyngo-cutaneous fistulas after CRT [8, 9]. Even with high-dose intra-arterial infusion of cisplatin, Proctor et al. [11] found that postoperative complications were not significantly worse than those encountered during primary surgery. On the other hand, Clark et al. [12] showed that irradiation increased the incidence of postoperative pharyngo-cutaneous fistula from 24 to 38%, while Wakisaka et al. [13] noted that although the frequency of pharyngo-cutaneous fistula after RT or CRT was not high, fistula closure tended to be delayed. In the present study, we experienced severe postoperative complications including pharyngo-cutaneous fistulas in 25% of patients who underwent laryngopharyngectomy. Such complications could severely diminish the quality of life for patients.

As the treatment outcomes for the survival of CRT are not superior to those of definitive surgery, the latter should remain a treatment option for patients pursuing a higher chance of survival rather than organ preservation. The CRT survival rate of the present study was 40.6%, while that of the definitive surgery group ($n = 58$) was 45.2% during the same period of comparison in our institute. This difference was not statistically different (Wilcoxon's rank test). CRT has become increasingly popular over the past decade, but it is difficult to make great improvements to successful salvage by advances on surgical technique. On this basis, we recommend surgical salvage for local failure of HPC in patients with good performance status and potentially resectable recurrent tumors; this decision should be made after careful consideration and unless there are no other options for such patients.

Conclusion

To assess the role of salvage surgery for failure cases of HPC who underwent RT/CRT as an initial treatment, we retrospectively analyzed the outcomes of salvage surgery for such recurrent cases. We demonstrated that it is difficult to salvage locally recurrent HPC, especially at more advanced T-stages or when tumors recur on the posterior wall. The limited effects of surgical salvage for recurrent HPC need to be addressed when choosing the initial treatment plan for HPC.

References

1. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17, 346 patients. *Radiation Oncol* 92(1):4–14

2. Bernier J, Schneider D (2007) Cetuximab combined with radiotherapy: an alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck? *Eur J Cancer* 43:35–45
3. Bernier J (2008) A multidisciplinary approach to squamous cell carcinomas of the head and neck: an update. *Curr Opin Oncol* 20:249–255
4. Robbins KT, Vicario D, Seagren S, Weisman R, Pellitteri R, Kerber C, Orloff L, Los G, Howell SB (1994) A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 168:419–422
5. Soo K-C, Tan E-H, Wee J, Lim D, Tai B-C, Khoo M-L, Goh C, Leong S-S, Tan T, Fong K-W, Lu P, See A, Machin D (2005) Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 93:279–286
6. Bahadur S, Thakar A, Mohanti BK, Lal P (2002) Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx. *J Laryngol Otol* 116:29–32
7. Richey LM, Shores CG, George J, Lee S, Couch MJ, Sutton DK, Weissler MC (2007) The effectiveness of salvage surgery after the failure of primary concomitant chemoradiation in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136:98–103
8. Lee SC, Shores CG, Weissler MC (2008) Salvage surgery after failed primary concomitant chemoradiation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 16:135–140
9. Leon X, Quer M, Orus C, Lopez M, Gras JR, Vega M (2001) Results of salvage surgery for local or regional recurrence after larynx preservation with induction chemotherapy and radiotherapy. *Head Neck* 23:733–738
10. Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, Huber A, Schmid S (2000) Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:1473–1477
11. Proctor E, Robbins KT, Vieira F, Hanchett C, Sommes G (2004) Postoperative complications after chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 26:272–277
12. Clark JR, de Almeida J, Gilbert R, Irish J, Brown D, Neligan P, Gullane PJ (2006) Primary and salvage (hypo) pharyngectomy: analysis and outcome. *Head Neck* 28:671–677
13. Wakisaka N, Murono S, Kondo S, Furiyawa M, Yoshizaki T (2008) Post-operative pharyngocutaneous fistula after laryngectomy. *Auris Nasus Larynx* 35:203–208

特集

頭頸部・消化管がんの補助化学療法

頭頸部がんに対する補助 化学療法 1) 頭頸部がん に対する術後補助化学療法*

藤井正人**

Key Words : head and neck cancer, concurrent chemoradiotherapy, cisplatin

はじめに

頭頸部癌の原発部位は、口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、唾液腺とさまざまな部位に分かれている。原発部位別の発生頻度は頭頸部悪性腫瘍全国登録(2003年度)によれば、口腔が59.1%と最も多く、次いで喉頭15.7%、下咽頭9.6%、中咽頭8.4%、鼻副鼻腔5.1%、上咽頭2.2%となっている。病期別には、約50%が進行癌、すなわちIII期・IV期であり、IV期の進行癌がそのうちの3分の2を占める。治療法は原発部位別に異なっており、上咽頭癌では手術の適応となる症例は少なく放射線治療が主な治療法である。しかし、上咽頭を除く部位においては手術が可能であるか否かが治療方針決定で最も重要な事項である。病期に関しては、I, II期であれば外科的切除あるいは放射線治療が行われ、舌癌や喉頭癌の初期では5年生存率が80~90%と優れた成績が期待できる。一方、III期、IV期において、手術可能な場合は根治的拡大手術が第一選択となる。頭頸部癌に対する、根治的拡大手術は局所の切除と血管吻合による遊離皮弁再建術、そして頸部リンパ節郭清を行うのが一般的である。しかし、進行癌の場合は腫瘍

が浸潤性に進展しているため肉眼的に十分な切除範囲をとっても病理組織学的に切除断端やそのごく近傍に腫瘍細胞がみられることがある。また、リンパ節転移が多発する場合や転移リンパ節が皮膜外浸潤を示す場合など、予防的領域を含めた頸部郭清術を施行した場合でも頸部郭清した範囲内外に再発する場合がある。そのため、進行癌に対する手術の治療成績はいまだ不十分であり、最も良好な成績の喉頭癌で5年生存率が60%程度であり、下咽頭癌の5年生存率は30%前後の報告が多い¹⁾。そこで、手術の治療成績向上のため、さまざまな集学治療の試みが行われている。

進行頭頸部癌に対する集学的治療において化学療法の占める役割は大きい。特に、放射線治療と化学療法の同時併用はメタアナリシスが行われ放射線単独と比較して生存期間延長に対する化学療法の上乗せ効果が有意差をもって示され、進行癌に対する化学放射線治療は高いエビデンスが証明されている²⁾。一方、補助化学療法としては、手術を中心として術前に行う術前化学療法と術後に行われる術後化学療法がある。術前化学療法は導入化学療法またはneoadjuvant chemotherapy(NAC)と称され、術前に全身化学療法を行うことにより、遠隔転移の防止、腫瘍縮小効果によって手術の根治性を高める、奏効例に対しては手術を回避して化学放射線治療を

* Post-operative chemotherapy for head and neck cancer.

** Masato FUJII, M.D.: 独立行政法人国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科(〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1); Division of Otolaryngology, National Tokyo Medical Center, National Hospital Organization, Tokyo 152-8902, JAPAN

行うことによって臓器機能を温存する, などの目的で行われる³⁾. 一方, 術後に行われる補助療法に関しては以前より術後放射線治療が米国を中心に行われてきた. しかし, 近年では根治的切除後に化学療法と放射線治療の同時併用を行うことが生存に寄与するとの報告がみられて, 術後化学放射線治療が注目されている⁴⁾⁵⁾. そこで, 今回は, 手術を中心とした補助化学療法について, 術後化学療法と術後化学放射線治療を中心に述べる.

術後化学療法

術後に化学療法を単独で施行する報告は欧米ではほとんど存在しない. しかし, わが国では1970年代に経口抗がん剤であるUFTが保険適応となってから, 実際の臨床で術後にUFTを投与する場面がある. 術後の経過観察をする頭頸部外科医が進行癌で再発の危険が高いと判断した場合に, 外来で比較的簡単に経口投与できるUFTを補助化学療法として行う場合が多いと考えられる. 臨床試験では, 1994年に佃らが術後UFT投与群は投与しない群と比較して遠隔再発率を有意に低下させることを報告しているが生存期間の延長には寄与していない⁶⁾. その後, 2007年から全国規模で根治的の一次治療のあとUFTまたはTS-1を投与する比較試験が行われている. 全国で527例の登録が終了し現在, 追跡調査中である. 本試験の結果が待たれるところではあるが, 現在のところ術後にUFTやTS-1を投与する根拠は十分とは言えず, それらによる副作用も少なくないことから考え, 実地医療では安易に投与すべきではないことを注意しなくてはならない.

術後化学放射線療法のエビデンス

欧米では1970年にFletcherらが術後放射線療法を報告して以来, 根治的手術後に術後放射線療法を単独で施行することが広く行われてきた⁷⁾. しかし, このような術後放射線療法を行った場合でも局所再発率は30%, 遠隔転移再発率は25%と高く, 5年生存割合も40%程度であり, 手術単独の成績と比較して大きな改善はみられなかった⁸⁾. 一方, 手術不能な場合や手術によって十分な治療成績が得られない場合は, 放射線治療が

施行されるが, 近年では化学放射線療法が標準となっている. そして, 術後に関しても再発や転移の可能性が高い症例を対象にして術後に化学放射線療法を行うことが検討されるようになりさまざまな第III相臨床試験が行われている^{9)~11)}.

頭頸部癌の化学療法における中心的薬剤はシスプラチン(CDDP)であるが, 術後に化学放射線療法を行う場合もCDDPを中心とした化学療法を施行する報告が主流を占めている. 1996年にBachaudらは口腔・中咽頭・下咽頭・喉頭の頭頸部扁平上皮癌術後症例を対象として83例と少数例のランダム化比較試験の報告をしている. この試験結果は5年生存割合がCDDP 50mg/bodyの毎週投与による化学放射線療法で36%に対して放射線単独療法で13% ($P < 0.01$)と化学放射線療法施行群が有意に優れていた¹⁰⁾. さらに, 2004年には口腔・中咽頭・下咽頭・喉頭を原発巣とする頭頸部扁平上皮癌に対する術後化学放射線療法の有用性がヨーロッパと米国から報告された. いずれも, 術後再発に対してリスクが高いと考えられる症例を定義して化学放射線療法を行う臨床試験である. BernierらヨーロッパのグループはEORTC22931試験⁴⁾を報告したが, 第III, IV期の症例に対して根治的手術を施行した後に断端陽性や転移リンパ節の節外浸潤などがある症例に対して, CDDPと放射線治療併用療法を施行した. EORTC22931試験では334例を対象に5年無増悪生存割合が化学放射線療法で47%に対して放射線単独療法で36% ($P = 0.04$), 5年生存割合が化学放射線療法で53%に対して放射線単独療法で40% ($P = 0.02$)といずれもCDDPによる化学放射線療法が放射線単独療法より優れていることが示された. 一方, Cooperら米国のグループはRTOG9501試験⁵⁾の結果を報告した. ここでも, 放射線治療とともに併用化学療法としてCDDP (100mg/m², q3w)を使用しており, RTOG9501試験では416例を対象に3.8年無増悪生存割合が化学放射線療法で40%に対して放射線単独療法で30% ($P = 0.04$)と有意に良好であったが, 全体生存割合では化学放射線療法で50%に対して放射線単独療法で41%とCDDPによる化学放射線療法が良好な傾向を示したが有意差は認めなかった ($P = 0.19$).

表 1 術後補助化学放射線療法に関する比較第III相試験

	症例数	併用化学療法	局所再発割合	無病生存割合	全生存割合
Bachaud J, et al. 1996	39	CDDP	23%	45%	36%
	44	None	41%	23%	13%
			$P=0.08$	$P<0.02$	$P<0.01$
Bernier J, et al. 2004	167	CDDP	18%	47%	53%
	167	None	31%	36%	40%
			$P=0.007$	$P=0.04$	$P=0.02$
Cooper JS, et al. 2004	206	CDDP	19%	40%	50%
	210	None	30%	30%	41%
			$P=0.01$	$P=0.04$	NS
Argiris A, et al. 2008	36	CBDCA	22%	49%	51%
	36	None	28%	53%	44%
			NS	NS	NS
Racadot S, et al. 2008	72	CBDCA	27%	64%	58%
	72	None	32%	54%	55%
			NS	$P=0.40$	NS

CBDCA : carboplatin, CDDP : cisplatin, NS : not significant

これらの結果は、術後化学放射線療法が生存に寄与するデータとして重要なものであったが両者の内容にはいくつかの点で相違があったため、Bernierらがこれらの報告の統合解析を2005年に報告している¹²⁾。CDDP(100mg/m², q3w)による化学放射線療法という点では共通しているが、対象となる術後再発・転移の高リスク症例の定義が異なっている。しかし、両者ともに無増悪生存割合は有意に化学放射線療法が勝っており、統合すると局所制御割合ハザード比が0.581と化学放射線療法が優位であり、無増悪生存割合もハザード比が0.772と、術後化学放射線療法の術後放射線治療単独に対する優位性が証明されている。

一方、カルボプラチンによる術後化学放射線療法も報告されている。2008年にはArgirisらが72例の術後再発ハイリスク群を対象に放射線単独療法とカルボプラチンによる化学放射線療法とを比較する術後補助療法の第III相試験の結果を報告している¹¹⁾。本試験では、5年無病生存割合および5年生存割合ともに化学放射線療法は放射線単独療法に対して優越性を示せなかった。また、Racadotらもカルボプラチンの少量週2回投与による術後化学放射線療法を報告している¹³⁾。しかし、局所制御率と5年生存割合ともに化学放射線療法の優位性は証明されなかった。すなわち、術後化学放射線療法の有用性はCDDPと放射線治療の併用による報告が主であり、Winquist

らによって、前述のBachaudら、Smidら、Bernierら、Cooperらの第III相試験に対するメタアナリシスが行われている¹⁴⁾。この結果では化学放射線療法が放射線単独療法に比べて生存に対して20%の上乗せ効果が期待できることを示している(relative risk 0.80; 95% CI=0.71-0.90; $P=0.0002$)。

以上の結果から欧米では、局所進行頭頸部扁平上皮癌の切除後再発ハイリスク群に対する術後補助療法は化学放射線療法が標準と考えられ、併用化学療法としてはCDDP 100mg/m²の3週ごと投与が欧米における最も標準的なレジメンと考えられている(表1)。

一方、わが国における頭頸部癌に対するCDDP投与量については、薬剤添付文章では50~70mg/m²で1回/日、または10~20mg/m²を5日間連続投与となっており海外より投与量が少ない。

しかし、近年では治験のグローバル化が進み、アジア諸国においては欧米と同等のレジメンで臨床研究が進んでいる。わが国においても、海外での標準治療であるCDDP(100mg/m², 3週間ごと)を用いた化学放射線療法が実施可能であるかどうかは重要な課題である。これに関してはZendaらの報告では局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して本治療法を検討し十分に耐用可能であることを示しており¹⁵⁾、今後、わが国でも欧米での標準的レジメンを踏まえて臨床研究が進むものと考えられる。

術後化学放射線治療の対象

進行頭頸部癌の予後は、手術可能であっても予後不良であることが多い。特に下咽頭癌は最も予後不良であるとされている。その理由として、初診時にすでに進行していることと、一次治療のあと遠隔転移をきたす場合が多いことがあげられる。

進行頭頸部癌の手術は拡大全摘術に血管吻合による遊離皮弁再建を行い、頸部リンパ節郭清術を施行するのが一般的である。頭頸部の解剖学的特徴から、拡大全摘においても十分な切除範囲がとれないことが多く、嚥下や構音などの術後機能を考えて切除すると往々にして腫瘍辺縁からの安全域が少ない場合がある。その場合、肉眼的には十分な切除であっても顕微鏡検査で腫瘍細胞が切除断端近くにまで広がっており切除断端陽性と判断される場合がある。一方、頭頸部癌が高率に頸部リンパ節転移をきたすため、進行癌においては広範囲に頸部リンパ節郭清術を施行する。しかし、転移リンパ節の数が多くなると遠隔転移の率も高くなり予後も不良になることが経験的に考えられてきた。頭頸部癌の予後因子として従来から原発巣の大きさ、リンパ節転移(N分類)、細胞分化度、脈管浸潤などがあげられている。リンパ節転移に関してはTNM分類のN分類とは別に、手術によって判明した病理組織学的転移陽性の頸部リンパ節個数と予後との関連が報告されている。浅井¹⁶⁾らやCerezo¹⁷⁾らは下咽頭癌においては転移陽性リンパ節が3個以上で予後が不良と報告している。丹生らもリンパ節転移からみた下咽頭癌の予後について報告しているが、術後の転移陽性リンパ節が0~1個の場合は5年生存率70%と良好であったが2個の群では20%と大きく予後が低下し3個以上では11.4%ときわめて予後不良であったと報告している¹⁸⁾。以上より、頭頸部癌で特に予後不良な下咽頭癌に対しては、根治的手術で肉眼的には完全摘出と考えられる症例でも病理検査でmicroscopicに断端陽性と判断された症例や、頸部リンパ節転移が2個以上陽性であった場合は再発・転移のハイリスク症例であると考えられる。

中咽頭, 下咽頭, 口腔, 喉頭を含む頭頸部癌

に対して、米国のRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)からの報告(RTOG9501)では再発ハイリスク因子として顕微鏡的断端陽性、節外浸潤陽性、多発性頸部リンパ節転移(2個以上)があげられている⁹⁾。しかし、この再発ハイリスク因子についてはヨーロッパのEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)からの報告(EORTC22931)では顕微鏡的断端陽性および節外浸潤陽性に加えて、Stage III/IV、中咽頭・口腔癌におけるレベルIV/Vの頸部リンパ節転移、神経周囲浸潤、脈管腫瘍塞栓像などを含んでいる⁴⁾。先に述べたとおり、この両試験の結果の統合解析が2005年に報告されているが¹²⁾、これらの再発リスク因子別の解析では、両試験に共通する顕微鏡的断端陽性と節外浸潤陽性の症例においてはhazard ratio 0.702とCCDP (100mg/m², q3w)による化学放射線療法の有意な生存への寄与が示されたが、他の再発リスク因子については化学放射線療法の放射線単独療法に対する有用性は認められなかった。これらの結果から、重要と考えられる頭頸部扁平上皮癌術後再発ハイリスク因子は、両試験に共通していた顕微鏡的断端陽性と節外浸潤陽性の2つと考えられている(図1)。したがって、このような術後再発ハイリスク症例が術後補助化学療法の対象となると考えられるが、現在、わが国でも術後ハイリスク症例に対する補助化学放射線療法の臨床試験が検討されている。

補助化学療法に対する さまざまなバイオマーカーの開発

術後の再発や転移のリスクを予測して補助化学療法の適応を考える場合に、さまざまなバイオマーカーの検討もなされている。すなわち、腫瘍の生物学的悪性度を規定するものであるが、頭頸部癌では多くの場合epidermal growth factor receptor (EGFR)が発現しており癌細胞の増殖に関与している¹⁹⁾。EGFRの過剰発現は予後不良因子であり、EGFRを阻害する分子標的薬剤が進行頭頸部癌の化学療法に組み入れられている。また、最近、HamaらはEGFRの遺伝子変異やリン酸化が予後と関連していることを報告している²⁰⁾。さらに、癌抑制遺伝子p53の遺伝子変異も予後不

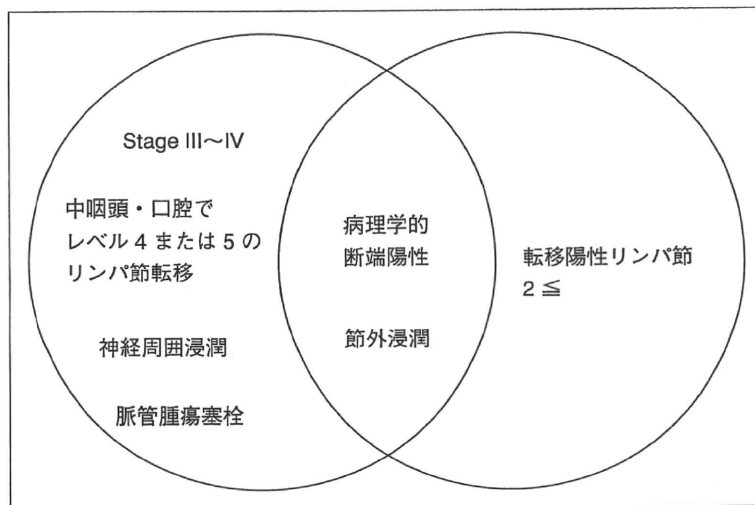


図1 臨床試験EORTC22931(左)とRTOG9501(右)で定義された術後再発に対してハイリスクと考えられる因子 (文献¹²⁾より引用改変)

良因子として注目されている。Houtenらは、手術の切除断端が顕微鏡的に陰性であった場合でも10~30%は局所再発をきたすことを指摘して、切除断端におけるp53の遺伝子変異がみられた場合の再発率を検討した結果を報告し、切除断端にp53遺伝子変異がみられた場合は、そうでない場合と比較して有意に局所再発率が高いことを報告している²¹⁾。したがって、これらをバイオマーカーとして手術材料でそれらの発現を検討し、予後不良と考えられる場合は補助化学放射線療法を施行することによって予後の改善が期待できると考えられる。

また、近年では中咽頭癌に対するヒトパピロマウイルス(HPV)感染が注目されており、中咽頭癌では40~60%にHPV感染が証明される²²⁾。HPV陽性例は化学療法や放射線治療の感受性が良好であるとの報告が多い²³⁾。したがって、術後再発ハイリスク症例に対して、HPV陽性例は陰性例と比較して術後化学放射線療法を施行する意義が大きいと予測される。

まとめ

進行頭頸部癌に対する拡大全摘術は、手術手技や機能的再建術の進歩によってほぼ確立した術式で行われている。手術適応と安全性はほぼ確立されたものの治療成績においてははまだ、

十分な向上がみられていない。その原因として、腫瘍の顕微鏡的な広がりや画像検査などで十分に捉えられない転移の存在などが考えられる。他の癌種でも同様であるが、進行頭頸部癌の根治を目指すためには確実な局所制御と癌を全身病として捉えた補助療法が必要である。医療経済面や患者のquality of life(QOL)から、無差別で過剰な補助療法は慎まなくてはならない。そこで、臨床所見や病理所見からリスクを評価して適応を絞ることや、腫瘍の悪性度をさまざまなバイオマーカーで評価して、個別化治療を目指した補助化学療法や補助化学放射線療法を取り入れることで治療成績の向上とともに患者のQOL向上が図れるものと考えられる。

文 献

- 1) Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, et al. Head and neck cancer. N Engl J Med 1993 ; 328 : 184.
- 2) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000 ; 355 : 949.
- 3) Urba SG, Wolf GT, Bradford CR, et al. Neoadjuvant therapy for organ preservation in head and neck

- cancer. *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 2074.
- 4) Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1945.
 - 5) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1937.
 - 6) 佃 守, 小笠原 寛, 金子省三. 無作為比較試験による頭頸部癌補助化学療法におけるUFTの有用性検討. *癌と化学療法* 1994 ; 21 : 1169.
 - 7) Fletcher G, Evers W. Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck. *Radiology* 1970 ; 95 : 85.
 - 8) Laramore G, Scott C, Al-Sarraf M. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the Head and Neck : Report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 23 : 705.
 - 9) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, et al. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24 : targets for postoperative radiochemotherapy? *Head Neck* 1998 ; 20 : 588.
 - 10) Bachaud J, Cohen-Jonathan E, Alzieu C. Combined Postoperative Radiotherapy and Weekly Cisplatin infusion for Locally Advanced Head and Neck Carcinoma : Final Report of a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 36 : 999.
 - 11) Argiris A, Karamouzis MV, Johnson JT, et al. Long-Term Results of a Phase III Randomized Trial of Postoperative Radiotherapy With or Without Carboplatin in Patients With High-Risk Head and Neck Cancer. *Laryngoscope* 2008 ; 118 : 444.
 - 12) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers : a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG(#9501). *Head Neck* 2005 ; 27 : 843.
 - 13) Racadot S, Mercier M, Dussart S, et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol* 2008 ; 87 : 164.
 - 14) Winquist E, Oliver T, Gilbert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a systematic review with meta-analysis. *Head Neck* 2007 ; 29 : 38.
 - 15) 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 the head and neck : preliminary results. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 725.
 - 16) 浅井昌大, 野口明彦, 内田正興, ほか. 頸部郭清術施行例における頸部リンパ節転移と予後. *耳鼻* 1985 ; 31 : 1173.
 - 17) Cerezo L, Millian I, Torre A, et al. Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer : A multivariate study of 492 cases. *Cancer* 1992 ; 69 : 1224.
 - 18) 丹生健一, 菅野 正, 市村恵一, ほか. リンパ節転移からみた下咽頭癌の予後. *JOHNS* 1994 ; 10 : 653.
 - 19) Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 10 : 2666.
 - 20) Hama T, Yuza Y, Saito Y, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2009 ; 14 : 900.
 - 21) van Houten VM, Leemans CR, Kummer JA, et al. Molecular diagnosis of surgical margins and local recurrence in head and neck cancer patients : a prospective study. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 3614.
 - 22) Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004 ; 31 : 744.
 - 23) Worden FP, Kumar B, Lee JS, et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer : response and survival positively associated with HPV16 copy number. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3138.

下咽頭癌 T1N2-3 症例の治療は？

—化学放射線治療の立場から—

藤井正人*

Masato FUJII

● Key Words ● 下咽頭癌, 化学放射線療法, 頸部郭清術, 救済手術

はじめに

近年, 頭頸部進行癌に対する化学放射線療法 (CCRT) は, 欧米で高いエビデンスが報告されて標準的治療法として認識されている¹⁾。特に, 下咽頭進行癌の治療では, 咽喉食摘と遊離空腸再建による根治的手術によっても十分な治療成績と生存期間が得られないことから, 喉頭温存によって QOL 向上を目指した化学放射線療法が多くの症例で選択されるようになってきている。しかし, 再発や転移によって stage III~IV の 5 年生存は依然として 20~30% の報告が多い²⁾。この理由として, 遠隔転移をきたしやすいことがあるが, 下咽頭癌では頸部リンパ節転移症例が多く, 頸部リンパ節の制御が難しいことがあげられる。

下咽頭癌の T1 症例とは, 1 亜部位に局限した最大径が 2 cm 以下の腫瘍である。最も多く発生する下咽頭の亜部位は梨状陥凹である。『頭頸部癌取り扱い規約』(第 4 版) の全国統計で 1988 年から 1999 年までに登録された下咽頭梨状陥凹癌は 1,052 例である³⁾。そのうち, T1 症例は 115 例であり, 10.9% となっている。一方, 病期別にみると 70~80% は stage III または stage IV であり, リンパ節転移のない stage I, II の割合は非常に少ない。したがって, 下咽頭癌の約 10% を占めると考えられる T1 症例であっても T1N0 は少なく, リンパ節転移を有する stage II 以上が多いと考えられる。

このように, 下咽頭癌は初診時にすでに頸部リンパ節転移をきたしている場合がほとんどで, 多

発するリンパ節転移や大きな転移となって N2, N3 となる場合が多く見られる。

原発巣が T1 にとどまっている場合には自覚症状は少なく, 喉頭機能温存を希望するケースが多い。小さな原発巣に対しては放射線治療で根治を目指すことが可能であり治療成績も十分期待できる。しかし, 頸部リンパ節に対する放射線治療の効果は, 原発巣と比較して低いことが多く, 原発巣が放射線治療で消失しても頸部リンパ節が残存する場合が問題となる。その場合, 頸部郭清術を施行して根治を図ることになるが放射線治療後の頸部郭清術は合併症や頸部硬直など術後の機能障害も問題となる。

今回, 下咽頭癌で局所は T1 にとどまっているが頸部リンパ節転移が N2-3 の症例に対する化学放射線療法の問題点について述べる。

I. 自験例について

2003 年から 2009 年までに東京医療センターで治療を行った下咽頭癌 96 例のうち T1 症例は 7 例であった。そのうち, T1N0 が 3 例でそのほかの 4 例は頸部リンパ節転移陽性であった。それら 4 例の内訳は, N2a が 2 例, N2b が 1 例, N3 が 1 例であった。N2a の 1 例で下咽頭部分切除, 前腕皮弁再建と頸部郭清術で 5 年生存している。そのほかの 3 例は化学放射線療法を施行した。それらの 3 例の臨床経過を紹介する。

〔症例 1〕 79 歳男性, T1N2a。

2003 年 9 月 22 日初診。neoadjuvant chemotherapy としてシスプラチン+5-FU 施行し局所は CR, 頸部リンパ節は NC であった。その後,

* 国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科
〔〒 152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1〕

右頸部郭清術を施行。さらに局所および全頸部に放射線治療 70 Gy とドセタキセル 10 mg/m²/week を 6 コース併用する化学放射線療法を施行した。2006 年 6 月に急性心筋梗塞でペースメーカー装着、2007 年 7 月に胸部食道癌にて放射線治療を施行したが 2008 年 4 月に食道癌のため死亡。下咽頭癌は再発なし。

〔症例 2〕 55 歳男性, T1N3。

2007 年 5 月 15 日初診。原発不明癌で紹介受診した。右頸部には頸動脈を完全に巻き込んだ径 6.5 cm のリンパ節が見られた。下咽頭を精査し扁平上皮癌の診断が確定した。化学放射線療法としてシスプラチン+5-FU を 2 コース同時併用し放射線療法 70 Gy 施行して CR となった。その後現在まで 3 年間再発、転移を認めていない。

〔症例 3〕 61 歳男性, T1N2b。

2008 年 12 月 18 日初診。他院で頸部リンパ節摘出術を受けた。その結果、未分化癌の診断で原発不明のため紹介受診した。右頸部には残存する 3~4 個の多発リンパ節腫脹が認められ下咽頭精査の結果、低分化扁平上皮癌と診断確定。化学放射線療法としてシスプラチン 80 mg/m² を 3 コース同時併用して放射線治療を 70 Gy 施行。その結果 CR となって現在も再発、転移を認めていない。

以上、症例 1 は頸部リンパ節制御に対して計画的頸部郭清術を施行した症例、症例 2 は進行した頸部転移にも関わらず化学放射線治療で制御できた症例である。そして症例 3 は、すでにリンパ節摘出術を受けていたが、残存するリンパ節も含めて化学放射線治療で制御できている症例である。以上の症例のように、下咽頭癌 T1 の場合は最初、原発不明癌として頸部切開やリンパ節摘出を受ける場合があり、その後の治療で頸部制御を困難にする要因のひとつとなる可能性がある。上記の症例のように T1 である原発部位の制御に関しては化学放射線治療で良好な治療成績が期待できるが、化学放射線療法で腫瘍が残存した場合は、下咽頭部分切除が望まれる。しかし放射線治療後のため瘻孔形成など術後の合併症が多くなる。腫瘍

残存の状態によっては咽喉食摘術を施行せざるを得ないこともありうる。その点を治療前から十分に患者へ説明し同意を得ておくことが必要である。

一方、頸部の制御に関してはさまざまな治療法が考えられ、また原発巣より治療困難であることが多く、頸部転移の制御が予後規定因子となると考えられる。

II. 頸部制御について

進行癌に対する化学放射線治療は従来から頸部リンパ節転移の制御に関しては不十分であるとされている。これに対して頸部リンパ節転移の制御を向上させて生存期間を延長させることを目的に行われるのが planned neck dissection (PND) である。PND は治療前に頸部リンパ節転移陽性であれば化学放射線治療に治療効果には関係なく計画的に頸部郭清術を治療計画に組み入れて施行する治療戦略である⁴⁾。

従来から PND は多くの報告があるが、頸部制御は N2 以上で特に N3 が問題であり、CT, MRI, PET などの診断技術の向上にもなって治療後の腫瘍残存、頸部リンパ節残存の評価が正確にできるようになってきたことから治療方針も変化してきた。すなわち、画像診断で CR が証明されれば頸部郭清術 (ND) を控え、残存確認時もしくは再発時に salvage neck dissection (salvage ND) を行う方針に変化してきた。

PND か salvage ND かに関しては両者ともに長所と短所があることを踏まえて検討しなくてはならない。PND の場合は、原発部位の制御が前提であり PND の後の原発巣再発の救済手術は非常に困難が伴うことを覚悟しなくてはならない。PND の対象症例の設定も難しく N2 以上のすべての症例に必要であるかどうかは議論の多いところである。実際に PND 切除標本の約 30% 程度に、病理学的 CR の症例が含まれるとの報告もある⁵⁾。そして、下咽頭癌に対する放射線治療の照射野が広いこともあり化学放射線治療に加えて ND を施行した症例は ND を行わなかった症例と比較して、治療後の栄養摂取や頸部硬直などの副作用が大きくことなる点でも ND を施行する症例を限定する必要性が考えられる。

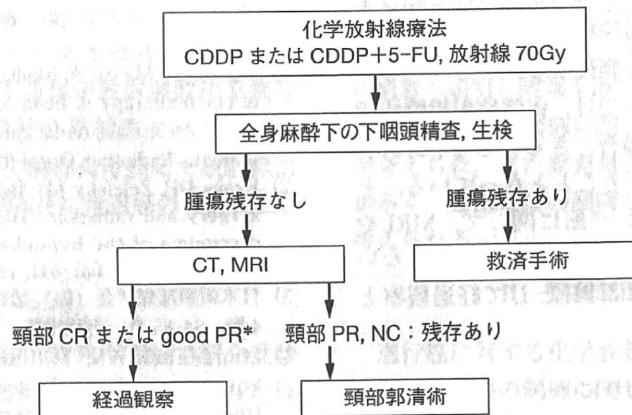


図 1 下咽頭癌 T1N2-3 症例の治療方針の 1 例
good PR: 画像上径 10 mm 以下で造影効果のないリンパ節。

一方、放射線治療の前後で ND を行う上で問題となるのは合併症である。一般的には PND のほうが合併症は少なく、salvage ND の方が合併症の頻度が高いと報告されている⁶⁾。放射線治療後に ND を行う時期としては、照射後 4~12 週が適切であり、その後は組織の線維化が進んで手術が難しくなり術後の合併症も増加する。

III. 救済手術としての頸部郭清術

PND を施行すれば比較的安全に局所と頸部を制御できるとの考えがあるが病理学的 CR があることや化学放射線治療と ND 施行症例の QOL を考えると、over surgery を避けることは困難である。したがって、救済手術として頸部郭清術を施行する方が一般的となってきている。一方、salvage ND は合併症が増えるのと同時に、ND を行う時期を逸する可能性が高いことが問題となる。これを解決するためには正確な画像診断が不可欠である。

化学放射線治療が終了して適当な時期に、画像診断を行い頸部に遺残がないと判断される場合 (CR) は経過観察とし、頸部リンパ節に遺残なしと診断することが困難な場合 (nonCR) であれば salvage ND を考慮する戦略、すなわち “planned” ではなく “according to treatment” が理想的と考えられる。しかし、頸部残存の正確な画像診断は

必ずしも容易ではない。

転移頸部リンパ節の残存については CT, MRI と、最近では PET の有用性が報告されているが治療後 12 週程度にならないと PET の診断精度が不十分と考えられている。現在、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) で行っている根治切除不能の頭頸部癌に対する化学放射線療法 (JCOG0706) の効果判定では、治療後の MRI で 10 mm 程度の造影効果を示さないリンパ節は瘢痕化として good PR と判定して CR に準じる扱いとしている⁷⁾。

IV. 頸部制御に重点をおいた治療方針

下咽頭癌に対する化学放射線治療で局所が T1 の場合に局所制御は比較的容易と考えられるので、問題は頸部制御をいかに行うかである。これは頸部転移の進行度によって治療方針が変わるため、頸部制御に重点をおいて治療方針を検討する必要がある。

N2a の場合は、化学放射線治療で制御し salvage ND を考える。N2b の場合でも比較的小さなリンパ節が 2~3 個見られる場合は通常、化学放射線療法で制御可能であり治療成績も良好であるが転移リンパ節が 4 個以上に多発する場合や頸動脈へ浸潤している場合は予後不良である。その場合や N2c では予後不良と考え強力な化学放射線治療

を施行し、明らかな残存は salvage ND を施行する。N3 の場合は化学放射線治療、補助化学療法、手術可能であれば ND を施行する。

先に述べた JCOG0706 では、化学放射線療法で十分な効果が得られた場合、さらに S-1+シスプラチンを 2 コース施行することとなっている。そして、残存する頸部リンパ節に関して、MRI や CT で径が 10 mm 以下となり造影効果を示さないものは瘢痕化と考え good PR として経過観察としている (図 1)。

おわりに

下咽頭癌 T1N2-3 の治療は頸部制御が問題となる。化学放射線療法は一般に頸部リンパ節転移に関しては効果が原発巣と比較して劣ると考えられている。したがって、頸部郭清術を治療計画に組み入れる必要も考慮しなくてはならない。その場合、PND を行うか、salvage ND を行うかは明確な基準はないが、局所を化学放射線療法で制御する場合の頸部は“according to treatment”で検討するのが多数派の方針であろう。

一方、N2c や N3 は、手術によっても十分な予後改善が望めないことが多く、強力な化学放射線療法と追加の化学療法など intensive な治療が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Pignon JP, Maitre A, Maillard E, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC); An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92: 4-14, 2009.
- 2) Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HA, et al: Combined surgery and radiation THERAPY for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 116: 637-641, 1997.
- 3) 日本頭頸部癌学会 (編): 頭頸部癌取扱い規約, 改訂第 4 版, 84-85 頁, 金原出版, 東京, 2005.
- 4) Mendenhall WM, Million RR, Cassisi N, et al: Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy—the role of neck dissection for clinically positive neck nodes-. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 733-740, 1986.
- 5) Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, et al: Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 1418-1423, 2004.
- 6) Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein D, et al: Comparison of surgical complication after organ-preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 401-406, 1998.
- 7) Nakamura K, Tahara M, Kiyota N, et al: Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck; Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0706). *Jpn J Clin Oncol* 39: 460-463, 2009.

* * *



頭頸部がんの緩和的アプローチ—効果的な対応策

進行頭頸部がん切除不能例や再発・転移例
に対する治療の可能性

Treatment for Unresectable, Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancer

藤井正人

Masato Fujii

Key words : 化学放射線療法, シスプラチン, 救済手術

● 緩和ケア 21 : 30-34, 2011 ●

緩和ケア別刷

VOL.21, No.1 2011

青海社発行



頭頸部がんの緩和的アプローチ—効果的な対応策

進行頭頸部がん切除不能例や再発・転移例 に対する治療の可能性

Treatment for Unresectable, Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancer

藤井正人*

Masato Fujii

Key words : 化学放射線療法, シスプラチン, 救済手術

● 緩和ケア 21 : 30-34, 2011 ●

はじめに

① 頭頸部がんの病期と予期

頭頸部がんは口腔, 鼻副鼻腔, 上咽頭, 中咽頭, 下咽頭, 喉頭, 唾液腺とさまざまな部位に発生するが, 原発部位別の発生頻度は頭頸部悪性腫瘍全国登録 (2003 年度) によれば, 口腔が 59.1 %, と最も多く, 次いで喉頭 15.7 % 下咽頭 9.6 % 中咽頭 8.4 %, 鼻副鼻腔 5.1 %, 上咽頭 2.2 % となっている。病期別には, 約 50 % が進行がん, すなわち III 期・IV 期であり, IV 期がそのうちの 3 分の 2 を占める。

頭頸部がんは, 進行がんであっても手術可能な場合は手術が行われるが, 進行がんに対する手術の治療成績はいまだ不十分であり, 最も良好な成績の喉頭がんでは 5 年生存率が 60 % 程度であり, 下咽頭がんの 5 年生存率は 30 % 前後の報告が多い¹⁾。根治的手術にもかかわらず, 進行がんでは 40~60 % で 5 年以内に再発し, 再発した場合は非常に予後不良である。また, 10~20 % の症例

で肺や骨などの遠隔転移が生じる。再発・転移がんの予後は, 平均 7~10 カ月で 18 カ月以内に死亡する場合が多い。

② 進行頭頸部がんに対する化学療法

進行頭頸部がんに対する集学的治療において化学療法の占める役割は大きく, 特に, 放射線治療と化学療法の同時併用すなわち化学放射線療法 (以下, CCRT) はメタアナリシス (メタ分析) が行われ, 放射線単独と比較して生存期間延長に対する化学療法の上乗せ効果が有意差をもって示され, 進行がんに対する化学放射線治療は高いエビデンスが証明されている²⁾。根治切除不能な場合で全身状態が良好であり, 治療可能な場合は CCRT が第一選択となる。再発・転移がんに対して, 放射線治療が可能な場合はやはり CCRT を行うが, 放射線治療後の再発に対しては, 救済手術の可能性を考えさらに姑息的な化学療法を施行することとなる。

以上のような積極的な治療法をとる場合には,

*国立病院機構 東京医療センター 臨床研究センター 耳鼻咽喉科 : National Hospital Organization Tokyo Medical Center National Institute of Sensory Organs, Otolaryngology (〒152-8902 目黒区東が丘 2-5-1) 0917-0359/11/¥400/論文/JCOP Y

治療による効果と有害事象のバランスを十分に検討しなくてはならない。手術と放射線治療をすでに施行した後の再発・転移がんに対する化学療法は、シスプラチン（以下、CDDP）などの強力な化学療法によっても生存期間を延長させるというエビデンスはなく、今後は分子標的薬剤に期待されている。腫瘍縮効果によるQOLの向上は患者の利益を生むが、副作用も十分考慮しなくてはならない。

今回、切除不能の場合や再発・転移した場合の積極的治療の可能性について述べる。

根治切除不能例に対する CCRT

① CCRT

切除不能例に対しては、積極的治療が可能な場合は、放射線治療の良い適応であるが、より高い局所制御率、生存率向上を目指してCCRTが行われている。そして近年、さまざまな第Ⅲ相比較試験が行われ、CCRTは放射線治療単独と比較して骨髄毒性、粘膜炎の増強が認められるものの局所制御率、生存率が有意に優れていることが示されている。そして、現在では切除不能な場合にCCRTが標準的治療として考えられている^{3,4)}。

化学療法を併用する場合、放射線治療前に導入化学療法として併用する場合と、同時併用療法との比較検討も行われている^{5,6)}。それらによると両群間で生存に関して有意差は認められなかったが、CR (complete response) 率、局所制御率、無病生存率に関しては同時併用療法群が有意に優れていた。これらの結果から切除不能例で化学療法と放射線治療を行う場合は標準的治療としてCCRTが行われている。

切除不能例で根治的放射線治療を行う場合、全身状態不良の場合も多く、化学療法併用による副作用も考慮して治療効果を損なわないように考慮すべきと考えられる。

日本臨床腫瘍グループ (JCOG) ではJCOG 0706として根治切除不能頭頸部がんに対する化学放射線療法の多施設共同研究を行っている⁷⁾。そこでは、治療開始前に胃瘻を造設することを推

奨している。また、口腔ケアを十分に行うことが必須とされており、CCRTによる粘膜障害、摂食障害を最小限にする試みが行われている。切除不能の進行がん未治療の場合はCCRTが標準的治療とされるが、副作用によってQOLが著しく低下することもある。したがって、化学療法の選択に関しては細心の注意を払うべきである。

② CDDP

標準的な薬剤であるCDDPを使用する場合、わが国では80 mg/m²を3週間おきに3回投与、またはCDDP 70 mg/m² 1日と併用して5-FU 700 mg/m² 1~4日持続点滴投与が多くの施設で行われているレジメンである。

CDDPを中心としたレジメンの場合は、腎機能がクレアチニンクリアランスで60 mL/分以上を確保されていることが必要である。75歳以上の場合、腎機能が悪い場合、そのほかの臓器機能が傷害されている場合は放射線治療単独治療、またはドセタキセルを10 mg/m²で毎週投与するレジメンを選択することもある⁸⁾。

副作用を克服することができればCCRTによって、生存期間の延長が得られる可能性があることと、最大限の腫瘍縮小効果を得ることによりQOL向上が保てることが患者にとっての利益につながると考えられる。したがって、進行がんに対するCCRTはたいへん重要な治療手段であるとともに、副作用の制御など手術と同じように技術的に難しい面があることも認識すべきである。そこで、最近では頭頸部がんに対するCCRTの支持療法に関して学会シンポジウムや講習会が開催されている。

再発・転移がんに対する化学療法

① 分子標的薬剤

頭頸部がんに対して積極的にCCRTが行われているにもかかわらず、進行がんにおいては5年以内に40~60%の再発・転移がみられる。再発・転移例に関しては、CDDPを含むさまざまな抗がん剤の効果は非常に低いのが通常である。