

早期声門癌に対する放射線抵抗性の克服に向けて その2：早期声門癌の治療成績の向上と個別化治療

伊藤 善之
木村 香菜
岡田 徹

1. はじめに

早期声門癌に対する放射線治療は形態と機能が温存できることから、その最もよい適応の一つとされ、実際、臨床ではその多くが放射線治療で施行されている。われわれは、健康文化52号『早期声門癌に対する放射線抵抗性の克服に向けて。その1：早期声門癌とその放射線治療成績の実態¹』では、①早期声門癌の治療成績が報告者によって大きく異なること、②放射線治療の局所再発に関する因子について文献的レビューを試みたこと、③早期声門癌の海外での治療法に関する現在の考え方、等を中心に述べた。今稿では『その2』として、早期声門癌の放射線治療成績の報告にばらつきが大きい理由、早期声門癌に対する化学療法を併用した背景、放射線抵抗性に対する治療戦略、そして、個別化治療に向けての提言について述べる。

2. 早期声門癌の放射線治療成績の違いについて

健康文化52号では、局所制御率に関する因子について、①患者（宿主）の背景因子、②腫瘍に関する因子、③治療に関する因子に分けて、文献的にレビューを行った。上記の因子の中で、腫瘍に関する因子が最も重要であると筆者は感じている。以下にその有意差が示された因子を再度記載する。T病期；T1 vs. T2 ($p < 0.001$)、腫瘍の大きさ；bulky vs. small ($p < 0.001$)、組織学的悪性度 ($p = 0.011$)、そして腫瘍の局在；前連合浸潤の有無 ($p < 0.001$) であり^{1,2}、また、T2病変では声帯の運動制限の有無に有意差 ($p < 0.001$) があった。これらの多くは、日常診療で再発した症例を振り返ってみるとごく当然の結果のように思える。局所制御率が報告者によって異なるのは報告症例数がさほど多くないため、これらの再発リスク因子の占める割合が報告ごとに異なっている点が、治療成績にばらつきがでてしまう最も大きな要因ではないかと考える。しかし、ガイドライン²に記載されているように、線量分割は、T1では60～66

Gy/30～33回/6～7週、T2以上では70Gy/35回/7週が、現在のところ標準分割照射法である』。NCCNのガイドラインでは、2.25Gy/frによる寡分割照射も標準治療とされている。

われわれは、わずか2cm程度の声帯に小さな病変ではあるがT1/T2を早期癌として一律に扱うこと自体に問題があると考えている。つまり、早期声門癌T1/T2を放射線単独治療としてではなくT1とT2をそれぞれ細分化し、化学療法を併用した治療戦略が必要であると考えている。

3. 早期声門癌に化学療法を併用した背景と経過

早期声門癌に対する放射線治療は形態・機能温存の観点から有用な治療法であることは言を待たない。しかし、現状では局所の制御率は十分ではなく、放射線治療の有用性が発揮されているとは言いがたい。特にT2症例は表（健康文化52号^{1,2}）にも示したように再発率が高いため声帯を温存できない症例が3～4割程度発生すると推測される。これでは形態・機能温存ができる放射線治療の有用性は、治療を受ける患者からすれば、到底納得できるものではない。

そこで、まず、T2病変の局所制御の改善を図るため、少用量のシスプラチンと5-FUによる同時併用療法⁴を開始した。この同時併用療法による局所制御率は90%を超え、喉頭温存率は向上した。しかし、抗がん剤の投与方法が24時間の持続静注療法であり、もともと通院治療が可能な患者を対象としているので週末外泊希望する患者にとっては、カテーテルを留置したままの外泊になる。このため、カテーテル挿入部からの感染のリスクが増大⁴する。有用な治療法ではあるが日常診療として何処の施設でも施行できる治療法とは言えない。そこで、外来通院治療が可能な抗がん剤の使用を検討していたとき、内服抗がん剤S-1が保険診療で使用可能となり、このS-1抗がん剤が併用できなかを検討した。S-1単剤で使用し、通常の内服方法ではなく放射線の増感的効果が最も期待しやすい投与方法を検討した。また、T2症例全体を適応とするには抗腫瘍効果が限定されると判断し、T2で声帯運動制限のないT2症例、そしてT1症例でも再発しやすいbulkyな症例⁵を対象とし、まず、S-1の推奨量を決定するため術後照射例を対象に第I相臨床試験⁶を、その後に第II相臨床試験⁷を行った。この場合、放射線増感効果を期待した投与方法なので放射線治療が施行される平日（土日・祝日は内服中止）のみ投与し、かつ、5-FUが最も放射線増感効果が期待されるタイミングを図り、1日1回投与とした。これまでこのプロトコルで施行された症例は全例再発を認めていない。また、T2症例で声帯運動制限のある症例では高用量のシスプラチンによる併用⁸で施行された。こ

の治療法で施行された症例も再発を認めていない。T2症例の化学放射線同時併用による積極的な治療により、名大病院では声門癌 T1と T2の局所制御率に逆転現象が生じた。当時、T1症例は1回2Gy で70Gy/35fr⁹で施行されていたが、90%を超える制御率は得られていない。そこで、1回線量を2.25Gy/frに増加した寡分割照射に変更した。T1症例の局所制御率は国内外¹⁰⁻¹²で報告されているが、90%越える制御率なので、東海放射線腫瘍研究会の会員の施設で喉頭癌の多施設共同研究を行ってきた施設に協力をお願いし、T1症例の2.25Gyによる治療を多施設でも行ってきた。初期5年の成績¹³では90%をはるかに超えており、平成29年12月で7年間の集積期間が終了している。総数は200名に迫る症例が集積され、多施設による多数例のI期声門癌の治療結果が待たれる。

4. 新たな局所制御率に関する因子、バイオマーカー

T2症例を皮切りに早期声門癌に対して化学療法を導入し、個別化を図ることで局所制御率は改善⁸されたが、化学療法を併用した対象は従来の局所再発因子を参考にして、治療法が細分化されている。しかし、近年では、先に示した従来の局所制御不良因子だけではなく、バイオマーカーによる局所制御率に関する報告が多くなされている。例えば、Epithelial growth factor receptor、Vascular endothelial growth factor receptor、Cox-2、Ki-67、Cyclin D1、Bcl-2、CD44、Hypoxia Inducible factor、Microvessel perimeter/density など腫瘍の分子生物学的な特徴、あるいは微小環境の特徴、p53、p16、Ploidy などの遺伝子変化や遺伝子変異が放射線治療の局所制御成績^{2,14-22}に関係すると報告されている。

5. 個別化を目指した新たな治療戦略について

名大病院では早期声門癌 T1/T2症例に対して治療の個別化を行っている⁸。腫瘍病期の進行度と形態を中心とした治療法の個別化を図ることで治療成績の向上が図られ、治療法の個別化には一定の評価が得られた。しかし、今後はさらに新しいバイオマーカーを駆使することで、従来の古典的とも言える腫瘍の進行度や形態的な変化を中心とした個別化だけでなく、放射線感受性を事前に知ることにより適切な個別化が図られ、高い喉頭温存率と低い再発率が期待されると考える。

われわれが提案する個別化治療法を表1と2に示す。あらかじめ、生検材料にて組織診断を確定するだけでなく、放射線感受性の有無を確認し、感受性を基軸に治療方法を振り分ける。T1病期であれば、放射線感受性有と診断され

た場合、放射線単独にて、2.25Gy/fr の28回が推奨される。抵抗性であれば、放射線治療ではなく喉頭温存術を推奨する。手術・レーザーを望まない場合には、放射線治療と抗がん剤の併用を検討する。この場合、今までの研究から S-1 と放射線の同時併用による再発例は11年間 1 名も認めておらず、登録症例中に放射線抵抗性の腫瘍が全くなかったとは考えにくいので、この化学放射線治療のレジメンにより放射線抵抗性を克服している可能性がある判断される。S-1 併用による化学放射線療法 (2Gy/fr で30回)⁷あるいは、現在臨床試験中である2.25Gy × 25回の短期寡分割照射併用^{23,24}で行ってもよい。短期照射による併用療法であれば、従来の70Gy/35fr による放射線単独治療よりも治療期間は短くなり、医療費も軽減される²⁴。

Ⅱ期声門癌 (表 2) では、放射線感受性のある場合には bulky な腫瘍性病変でなければ、2.25Gy/fr あるいは2.4Gy/fr²⁵の放射線単独治療を推奨する。bulky な腫瘍であれば、現在臨床試験^{23,24}中である S-1 と2.25Gy/fr の25回の同時併用療法を、声帯可動性が不良であれば高用量のシスプラチンと放射線 2Gy × 35回とする。放射線抵抗性であれば喉頭温存手術を、腫瘍病変の大きさ・広いがりによっては T2 症例でも部分切除が難しく喉頭摘出手術になる場合もある。喉頭温存を強く希望される場合には、高用量のシスプラチンと放射線 2Gy × 35回も適応といえる。

多くのバイオマーカの出現により、治療前に放射線の感受性評価が可能になったが、これらのバイオマーカをどのような組み合わせで判定していくのか、現時点では不明である。しかし、今後、網羅的に遺伝子を検索できるようなシステムが構築されれば、高い喉頭温存率が得られ、治療を受ける患者側だけにその恩恵があるだけでなく、再発による救済治療の頻度が少なくなり、医療費軽減にもつながり医療財政の面からも有用と考える。

6. まとめ

『早期声門癌に対する放射線抵抗性の克服に向けて』と題して、52号、53号の2回にわたり、早期声門癌に対する局所制御の改善に関して文献的レビューを行うと同時にわれわれの20年以上に及ぶ化学療法併用の変遷を紹介しつつ、新しい早期声門癌に対する治療方針の個別化について提言を含め述べた。

謝辞

本研究は、健康文化振興財団研究基金 (課題名: 『早期声門癌に対する放射線抵抗性克服に向けた包括的な臨床研究』) の研究助成を受けて行ったものであ

る。この場をお借りして健康文化財団理事長・林誠太様に心より感謝申し上げます。また、健康文化財団紀要の編集者である佐久間貞行先生には、本紀要の寄稿を勧めていただきましたこと、心よりお礼を申し上げます。

参考文献

1. 伊藤善之、木村香菜、岡田徹. 早期声門癌に対する放射線抵抗性の克服に向けて. その1 : 早期声門癌とその放射線治療成績の実態. 健康文化振興財団紀要. 2017.52 : 169-176.
2. Eskiizmir G, Baskin Y, Yalçın F, Ellidokuz H, Ferris RL. Risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma : A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2016.62 : 90-100.
3. 日本放射線腫瘍学会編. 放射線治療計画ガイドライン2016年版. 金原出版. 2016.
4. Itoh Y, Fuwa N. Retrospective analysis : concurrent chemoradiotherapy using protracted continuous infusion of low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for T2N0 glottic cancer. *Radiat Med.* 2006 ; 24(4) : 277-281.
5. Reddy SP, Hong RL, Nagda S, Emami B. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer : a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 ; 69(5) : 1389-1394.
6. Fujimoto Y, Kato S, Itoh Y, Naganawa S, Nakashima T. A phase I study of concurrent chemoradiotherapy using oral s-1 for head and neck cancer. *Anticancer Res.* 2014 ; 34(1) : 209-213.
7. Kimura K, Itoh Y, Okada T, Nakahara R, Kawamura M, Kubota S, et al. Critical evaluation of a prospective study of concurrent chemoradiotherapy with s-1 for early glottic carcinoma. *Anticancer Res.* 2015 ; 35(4) : 2385-2390.
8. Kimura K, Itoh Y, Okada T, Kubota S, Kawamura M, Nakahara R, et al. Optimized treatment strategy of radiotherapy for early glottic squamous cell carcinomas : an initial analysis. *Nagoya J Med Sci.* 2017 ; 79(3) : 331-338.
9. Hirasawa N, Itoh Y, Ishihara S, Kubota S, Ito J, Fujimoto Y, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy for patients with T1-T2 glottic carcinoma. a retrospective analysis. *Head Neck Oncol.* 2010 ; 2 : 20.
10. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0) : results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ;

64 : 77-82.

11. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 Glottic Carcinomas. *Cancer*. 2004 ; 100 : 1786-1792.
12. Kim TG, Ahn YC, Nam HR, et al. Definitive radiation therapy for early glottic cancer : experience of two fractionation schedules. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2012;5 : 94-100.
13. Itoh Y, Kubota S, Kawamura M, Nomoto Y, Murao T, Yamakawa K, et al. A multicenter survey of stage T1 glottic cancer treated with radiotherapy delivered in 2.25-Gy fractions in clinical practice : an initial 5-year analysis. *Nagoya J. Med. Sci*. 2016 ; 78 : 399-406.
14. Chen JJ, Stessin A, Christos P, Wernicke AG, Nori D, Parashar B. Differences in survival outcome between stage I and stage II glottic cancer : a SEER-based analysis. *Laryngoscope*. 2016 ; 125 : 2093-2098.
15. Zhang S, Hayashi R, Fujii M, Hasegawa Y, Yoshino K, Fukayama M, and Ochiai A. Total microvessel perimeter per tumor area is a predictor of radiosensitivity in early-stage glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 ; 73(4) : 1104-1109.
16. Schrijvers ML, van der LAAN BFAM, de BOCK GH, Pattje WJ, Mastik MF, Menkema L, Langendijk JA, et a. Overexpression of intrinsic hypoxia markers Hif 1a and ca-IX predict for local recurrence in stage T1-T2 glottic laryngeal carcinoma treated with raduitherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 ; 72(1) : 161-169.
17. Li JJ, Yang XM, Wang SH, Tang QL. Prognostic role of epidermal growth factor-like domain 7 protein expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2011 ; 125(11) : 1152-1157.
18. Pai HH, Rochon L, Clark B, Black M, Shenouda G. Overexpression of p53 protein does not predict local-regional control or survival in patients with early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 ; 41(1) : 37-42.
19. de Jong MC, Pramana J, van der Wal JE, et al. CD44 expression predicts local recurrence after radiotherapy in larynx cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 ; 16 : 5329-5338.
20. Nix P, Cawkwell L, Patmore H, et al. Bcl-2 expression predicts radiotherapy failure in laryngeal cancer. *Br J Cancer*. 2005 ; 92 : 2185-2189.

21. Perri F, Pacelli R, Della Vittoria Scarpati G, Cella L, Giuliano M, et al. Radioresistance in head and neck squamous cell carcinoma : biological bases and therapeutic implications. *Head Neck*. 2015 ; 37 : 763-70.
22. Begg AC. Predicting recurrence after radiotherapy in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2012 ; 22(2) : 108-118.
23. 木村香菜、岡田徹、伊藤善之. 早期声門癌に対する喉頭温存を考慮した治療の確立に関する研究. *健康文化振興財団紀要*. 2016.51 : 170-176.
24. Kimura K, Itoh Y, Okada T, Kubota S, Kawamura M, Nakahara R, et al. Study protocol : prospective study of concurrent chemoradiotherapy with S-1 and hypofractionated radiotherapy for outpatients with early glottic squamous cell carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 ; 19(5) : 1195-1199.
25. JCOG0701 : 「T1-2N0M0声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験」. 総括報告書. 2017.9.29.

(名古屋大学医学部附属病院 放射線科 病院教授)

I 期声門癌の個別化治療

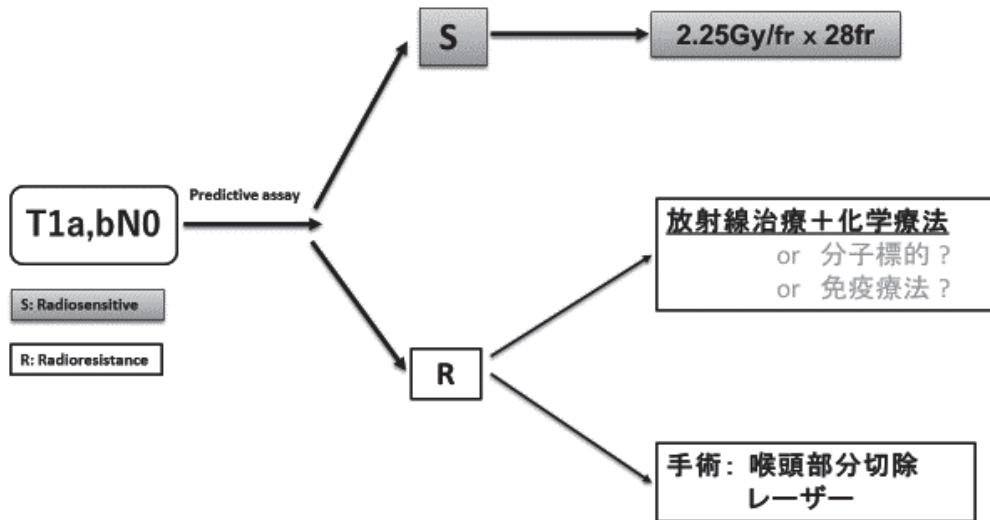


図1 I 期声門癌の個別化治療

II 期声門癌の個別化治療

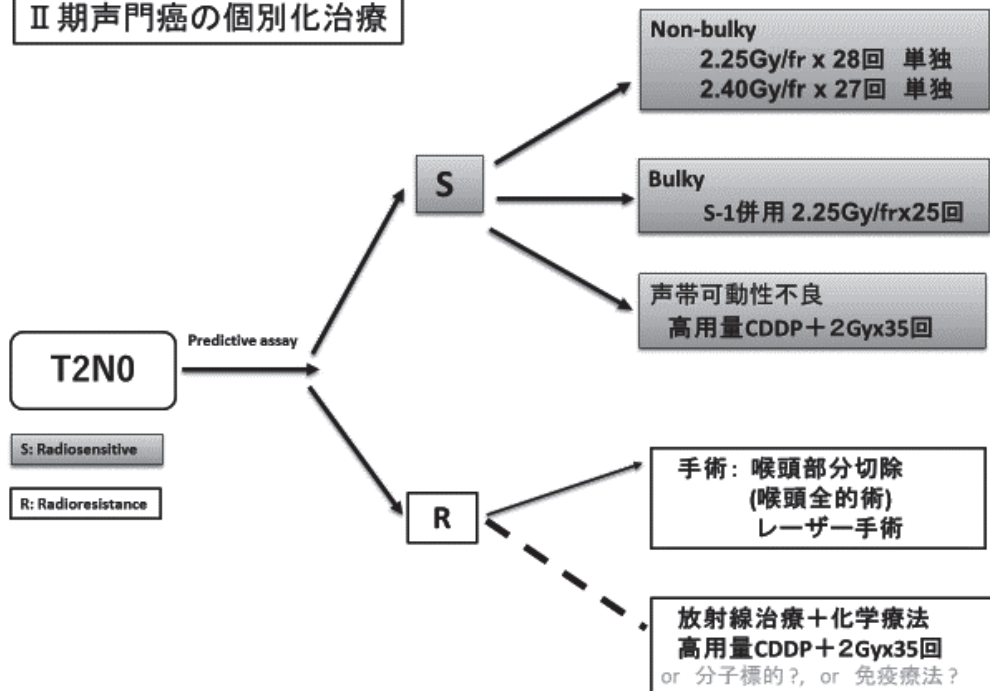


図2 II 期声門癌の個別化治療