

早期声門癌に対する喉頭温存を考慮した治療法の確立に関する研究

木村 香菜
岡田 徹
伊藤 善之

はじめに

早期声門癌に対しては、喉頭温存を第一に考える。喉頭温存可能な治療法としては、放射線治療や、レーザー治療を含む喉頭温存手術がある^{1,2}。なかでも、放射線治療は喉頭温存が期待できるだけでなく、他の治療法と比較しても、声質の劣化が少ないため、好んで選ばれる治療法である。

報告によれば早期声門癌に対する放射線単独治療の局所制御率は T1症例で 82-93%、T2症例で 65-80%である^{3,4,5}。一方で、近年の局所進行喉頭癌に対して喉頭温存を目的とした化学放射線併用療法による治療成績では、80%を超える高い喉頭温存率が報告されている^{6,7}。これらを鑑みると、T2症例や T1 bulky 症例に対する放射線単独療法の治療成績は十分とは言えない。我々は放射線単独治療が選択される、これらの症例に対しても積極的に化学療法の併用を行うことで、早期声門癌に対する喉頭温存率の向上を図ってきた⁸。

T2症例のうち、声帯運動障害のあるものは T2 unfavorable、ないものは T2 favorable と分類され、T2 unfavorable の症例は特に局所制御率が不良とされている^{8,9}。そこで、我々は、T2 unfavorable 症例に対して、高用量 CDDP 併用化学放射線療法を、T2 favorable 症例に対しては、経口抗がん剤 S-1を用いた化学放射線療法¹⁰を行ってきた。2007年から開始された S-1による放射線増感作用を期待した同時化学放射線療法の成績は良好であり¹¹、現時点での喉頭温存率は100%を示している。臨床試験が開始された当初は、安全性を考慮して入院治療で開始されたが、安全性が確認された後は、外来通院治療として本治療法を行った。従来、T2症例に対する放射線治療単独症例は、35回、7週間の通院期間であったが、S-1を併用することで T2症例を中心に6週間の短縮された治療期間となった。医療資源の有効活用と患者の医療負担軽減を図るため、さらに治療期間を短縮する治療法を検討してきた。

この前向き試験中、T2症例に対する積極的な治療法を進めていく中で、T1

症例に対しても新たな動きがあった。T1症例に対する、1回2.25Gyの放射線単独による寡分割照射はすでに海外では、以前から行われており、フロリダ大学からの報告では、5年局所制御率はT1aでは94%、T1bでは93%と報告されている¹²。また、日本の施設でも単施設ではあるが、2.25Gyと2Gyによる第Ⅲ相比較試験の長期結果が報告され¹³、前者の制御率は93%、後者は77%であり、2.25Gyの群が有意差を持って優れていた ($p=0.004$)。それを受け、当院では、T1症例の放射線単独治療による1回線量を2Gyから2.25Gy、治療回数も35回から28回に変更した。2011年から開始され、現在までの5年間の経験では1例も局所再発は認めていない。また、東海地区の複数の施設でも、現在実臨床として1回2.25Gyで放射線治療が施行されている。その治療効果と安全性についての東海放射線腫瘍研究会に属する10施設による104名の解析では現在のところ2名の再発が認められたのみであり、急性期の有害事象は比較試験の結果と同様に2Gy法と2.25Gy法では差がないと判断された。

そこで、今回、更に治療効果を高め、かつ治療期間を短縮するために、主にT2 favorable 症例を対象としたS-1併用の放射線治療のプロトコルを、S-1の内服投与方法はそのまま、投与期間を5週間に短縮し、1回2.25Gy、25回の方法に変更する新たなプロトコルを開発し、その効果と安全性について検討することとした。本稿では、その方法や、予測される効果および危険などについて述べることとする。

方法

【スタディデザイン】

本試験は、単施設での非ランダム化比較試験である。

【エンドポイント】

主要エンドポイント

3年局所制御割合

副次的エンドポイント

全生存率、音声機能温生存割合、無病生存期間、局所完全奏功割合、治療完遂率、有害事象

【適格症例】

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録適格とする。

1. 適格基準

- 1) 登録前28日以内の喉頭内視鏡により腫瘍の原発が声門であることが確認されている。
- 2) 喉頭内視鏡所見で T1 bulky または声帯運動制限の無い T2である。
- 3) 扁平上皮癌の病理組織学的診断が得られている
- 4) 登録前28日以内の胸部 X-P (正面) および頸部 (造影) CT で明らかなリンパ節転移がなく (N0)、遠隔転移を認めない (M0) 症例であること。
- 5) がんを含む他の疾患に対して、登録前5年以内に化学療法の既往歴がない。ホルモン治療の既往は許容する。
- 6) 登録時年齢：20歳以上、80歳以下
- 7) Performance Status (以下 PS, ECOG)：0、1または2
- 8) 喉頭に対する外科的手術 (治療目的のラリngoマイクロサージェリー、レーザー切除術を含む)、頸部への放射線療法いずれの既往もない。ただし、診断目的のラリngoマイクロサージェリーや良性の声帯ポリープに対する切除術の既往は許容する。
- 9) 被験者本人への文書を用いた説明を行い、本人から文書による同意がある。
- 10) 主要臓器機能が保たれている。

2. 除外基準

- 1) 経口抗癌剤 S-1の内服が不可能。
- 2) 重篤なアレルギーの既往がある。
- 3) 活動性の、細菌感染症および真菌感染症を有する (38℃以上の発熱を有し、画像診断もしくは細菌学的検査にて細菌感染が証明されている)。
- 4) 活動性の重複がんがある (同時重複がん、および無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内がん) および粘膜内がん相当の病変は活動性の重複癌に含めない)。
- 5) 妊婦、授乳婦および妊娠の意志のある症例。
- 6) 精神疾患、または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 7) 重篤な骨髄抑制のある症例。
- 8) 血液透析を受けているなど、重篤な腎障害のある症例。
- 9) 重篤な肝障害のある症例。
- 10) 重篤な肺疾患 (間質性肺炎、肺線維症など) のある症例。

- 11) 膠原病の治療歴がある、または治療を受けている。
- 12) インスリンの継続的使用により治療中／コントロール不良の糖尿病を合併している。
- 13) コントロール不良の高血圧症の合併がある。
- 14) 重篤な心疾患、心不全、6ヶ月以内の心筋梗塞、6ヶ月以内の狭心症発作のいずれかの既往がある。
- 15) 以下の薬剤を内服している。：他のフッ化ピリミジン系抗癌剤、フルシトシン
- 16) その他、担当医が本試験の対象として不適切と判断した症例。

【本治療による利点】

放射線治療の総治療期間は治療効果に影響を与えることが知られている。期間短縮により、放射線治療期間後半の加速再増殖を抑えることができ、抗腫瘍効果を高めることができる。また、S-1を照射前に内服することで、放射線増感効果が得られ、抗腫瘍効果の増強が期待できる。また、治療期間の短縮による患者の医療費および社会的（仕事の休職期間など）負担の軽減、および医療資源の節約になる（図1）。

図1 本試験での治療法による、保険料・通院期間

		対向2門照射の場合	非対向2門照射の場合
放射線単独 標準治療法	70Gy/35fr	初回：15,430円 2回目以降：3,040円 総計：118,790円	初回：18,070円 2回目以降：4,480円 総計：170,390円
S-1併用 寡分割照射法 (本試験での 治療法)	56.25Gy/25fr +S-1 80mg/日	初回：15,430円 2回目以降：3,040円 総計：88,390円 TS-1 20mg カプセル /4cp/日 25日分 ：計18,150円 総計：106,540円	初回：18,070円 2回目以降：4,480円 総計：125,590円 TS-1 20mg カプセル /4cp/日 25日分 ：計18,150円 総計：143,740円
	差額	12,250円	26,650円

【本治療により予測される危険と、不利益】

1回2.25Gy法とS-1を組み合わせた治療法の安全性に関するデータは現時点では無いため、有害事象が増加する可能性がある。本治療における有害事象として最も頻度の高いものは、放射線性皮膚炎と咽頭・喉頭粘膜炎と考えられる。また、S-1内服による、下痢を主とする消化器症状や、血液毒性の出現も生じうる。しかし、S-1の併用期間が1週間短縮されることで、S-1の総投与量は減量されたことになる。したがって、血液毒性等、S-1による有害事象は少なくなることが予測されるが、局所への有害事象は増強されることもありうる。

【プロトコール治療】

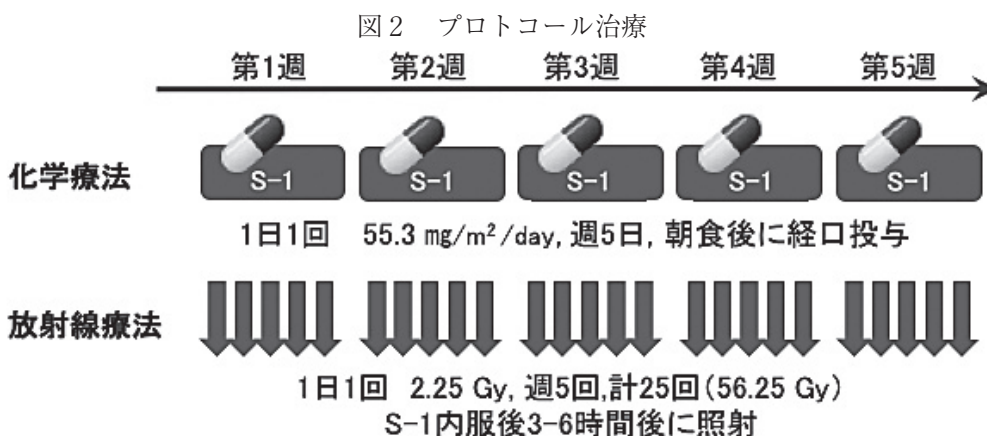
図2に、プロトコール治療のシェーマを示す。

化学療法

放射線開始日より朝食後1日1回、S-1を $55.3\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、5週間、月から金曜日の5日間、経口投与する。ただし、放射線治療のない土、日は休薬とする。体表面積 1.5m^2 では、 $80\text{mg}/\text{body}/\text{日}$ 、朝食後に1日1回経口内服とする。

放射線治療

1回線量2.25Gy、1日1回、週5回、計25回、総線量56.25Gyとする。放射線治療は化学療法の開始日（day1）に開始する。予定休止期間は設けない。照射はS-1投与後3時間以降6時間以内を目安として行うものとする。



【研究方法】

1. 本試験に登録前に、適格性の確認を行う（患者背景、病理生検、全身状態、

血液検査、心電図、喉頭内視鏡・上部消化管内視鏡・頸部造影CTまたはMRI、胸部単純X線)。

2. インフォームド・コンセントを得て、登録をする。
3. S-1併用化学放射線治療を行う。
4. 治療期間中は1週間に一度、PSと安全性評価、2週間に一度、安全性確認のために血液検査、開始から約3週間後に効果判定および増悪や重篤な有害事象の出現がないことを確認する目的で喉頭内視鏡を施行する。
5. 最終放射線終了日から約6週間後に、喉頭内視鏡にて一次効果判定を行う。
6. 治療終了後6ヶ月後までは約1ヶ月に1度、その後試験終了までは3ヶ月に一度、喉頭内視鏡での効果判定と、急性期・晩期毒性の評価のため、血液検査、問診を行う。

試験の予定登録数、根拠

登録患者数は27名を予定している。

3年局所制御率の閾値を70%、期待値を95%と仮定する。登録期間及び観察期間を共に5年とした場合、有意水準両側5%、検出力80%の下での必要症例数は24例である。さらに、脱落症例も考慮し、27名を予定することとした。

結語

早期声門癌に対する寡分割照射の報告、早期声門癌に対するS-1併用化学放射線治療についての臨床試験の報告はそれぞれみられるが、両者を組み合わせ、かつS-1を1日1回照射前に内服する方法はまだない。この研究は、S-1と寡分割照射を組み合わせた化学放射線治療の、最初の単施設での非ランダム前向き試験である。この方法により、治療期間が従来法よりも約1週間短くなるため、患者負担と医療資源の両者の負担軽減も期待でき、外来通院での治療も可能となると考えられる。よって、この研究は、本プロトコルの有効性と安全性のみならず、臨床的な有用性も評価することになるだろう。

謝辞

本研究を始めるにあたり、貴財団の研究助成にご採択いただき、研究を援助していただけることになり、この場をお借りし、林誠太様、佐久間貞行先生を始め、関係者の皆様にご心より感謝申し上げます。また、本稿をまとめるにあたり、ご指導・ご助言をいただきました名古屋大学放射線科の諸先生方にも、御礼申し上げます。

参考文献

1. National Cancer Institute at the National Institutes of Health (2014) Laryngeal Cancer Treatment (PDQ®). www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/laryngeal/HealthProfessional (Accessed, September 20th, 2016).
2. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24(22) : 3693-3704.
3. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ and Villaret DB : Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer.* 2004 ; 100(9) : 1786-1792.
4. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ and Werning JW : Laryngeal Cancer. In : Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th edition. Halperin EC, Perez CA and Brady LW (Eds.). Philadelphia : Lippincott William & Wilkins, pp. 850-868, 2013.
5. Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, Tonoli S, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer : Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 ; 63(5) : 1387-1394.
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003 ; 349(22) : 2091-8.
7. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11 : a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31(7) : 845-52.
8. 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) : 277-81.
9. Hirasawa N, Itoh Y, Ishihara S, Kubota S, Itoh J, Fujimoto Y, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy for patients with T1-T2 glottic carcinoma : retrospective analysis. *Head Neck Oncol.* 2010 ; 2 : 20.
10. 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) : 209-13.

11. 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) : 2385-90.
12. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001 ; 19(20) : 4029-36.
13. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M. 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(1) : 77-82.

(名古屋大学医学部附属病院放射線科)

