

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

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の歴史は長い。形態と機能温存の観点から、最も信頼される治療法の一つであり、日常診療で最も普及している治療法と言える。海外のガイドライン¹でも早期声門癌に対する標準的治療は喉頭温存を目的とした治療が推奨されている。日本の頭頸部癌診療ガイドライン（2013年版²）には「早期声門癌では、……局所制御率・喉頭温存率・生存率はいずれの治療法も良好で同等とする報告が多い。特に、喉頭癌のなかで多数を占めるT1声門癌では、いずれの治療法でも高い局所制御率・喉頭温存率・生存率が期待され…」と記載され、早期声門癌に関して、手術であれ、放射線治療であれ、一般には良い成績が得られていると認識されている。しかし、本小論文のタイトルは早期にも関わらず、「放射線抵抗性の克服に向けて」と題してあり、奇異に思えるかもしれない。

本小論文の目的は、早期声門癌について、①放射線治療成績に関する文献的レビュー、②放射線治療の局所再発に関する因子について、③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、④放射線抵抗性に対する治療戦略、⑤個別化治療に向けての提言、の各項目を念頭に置いて論ずる。検討する内容も多く、複数のシリーズに分けて論じたいと思う。

2. 喉頭がんの疫学と病期分類

喉頭は、解剖学的には、鼻腔、口腔から咽頭、喉頭、気管、気管支へと続く気道の中にあり、椎体の高さでは頸部正中の第4から第6頸椎の前方に位置している³。喉頭の骨格は軟骨で構成され、声帯の位置や緊張を変化させる内喉頭筋、軟骨をつなぐ靭帯、および喉頭全体を支える外喉頭筋からなっている。声帯は組織学的には粘膜と筋からなり、粘膜は上皮と粘膜固有層からなる。上皮は発声時に最も大きく振動する声帯遊離縁では重層扁平上皮であるが、上面

と下面は多列線毛上皮である。白板症や上皮内癌はこの上皮層に発生する。一般に病期の進行度は腫瘍の大きさ、進展度によって分類されるが、声帯の大きさは、男性で平均20mm、女性では15mmと非常に小さい組織であり、腫瘍のサイズでは分類されていない。

がん情報サービス(国立がんセンター)の統計⁴では、喉頭がんの罹患率は人口10万に対して、男性の場合、1990年、2000年、2010年、2012年の順に、5.076、5.233、7.387、8.128、女性では、0.348、0.322、0.557、0.432となっており、男性では1.5倍程度に、女性ではわずかに増加傾向を示している。2015年の統計によれば、喉頭がんは全悪性新生物による死亡のわずか0.26%を占めるに過ぎない。しかし、全臨床進行度の相対生存率は75.9%と口腔・咽頭の54.3%と比較して非常に良い成績(2003-2005年)である。喉頭がんは早期に発見される割合が高いことを示している。

喉頭がんは、その発生部位により細分類されている。声門部にできる声門癌と、これより頭側に発生する声門上部癌、声門より尾側にできる声門下部癌の3つに分けられている。喉頭がんのうち、発生頻度は声門癌が最も多く、60-65%を占め、声門上部癌は30-35%、一方、声門下部癌は極めて少ないとされる。声門癌の組織型は、95%以上が扁平上皮癌である。臨床病期の内訳はI期(T1N0M0)が40%、II期(T2N0M0)が25%を占め、早期癌がその過半数を占めている。多くは早期より嗄声の症状が出現し、発見されやすい。病期の分類⁵では、T1は声帯運動が正常(前または後連合に達してもよい)で、一側声帯に限局する腫瘍をT1a、両側声帯に浸潤する腫瘍をT1b、T2については、声門上部、および/または声門下部に進展するもの、および/または声帯運動の制限を伴う腫瘍と分類されている。T2は、T1のように細分類されていないが同じT2病期でも治療成績の報告にかなりのばらつきがある。UICCのTNM分類6版では、“paraglottic space invasion”または、“minor thyroid cartilage erosion”は、T3に分類された。T2をT1病期のように、T2aとT2bに分類し、声門上部、および/または声門下部に進展するものをT2a、声帯運動の制限を伴う腫瘍をT2bと細分類している報告もあるが、まだ、一般的ではない。声門癌I-II期の潜在的頸部リンパ節転移の頻度は1~8%と低く、局所に限局した癌であり、声門癌I-II期をまとめて早期声門癌と呼んでいる。

3. 早期声門癌に対する放射線治療^{6,7}

声門癌I-II期では、放射線治療後の再発はそのほとんどが3年以内であり、局所に限局した再発形式をとる。頸部リンパ節への転移再発は、再発全体の1

%程度とされ、まれである。放射線治療法について、『放射線治療計画ガイドライン2016年版』によれば、X線のエネルギーは4～6MVを用い、10MVでは成績が低下するとし、線量分割は、T1では60～66Gy/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。1回線量を増加させ治療期間を短縮する加速照射（寡分割照射法）の有用性も示されつつある。声門部癌 T1-2N0を対象として行われた1回線量2 Gy（T1：60Gy、T2：70Gy）と1回線量2.25Gy（T1：63Gy、T2：67.5Gy）の比較試験⁸の結果、局所制御率や有害事象に有意差を認めず、サブセット解析において T1a では2.25Gy 群が良好と報告されている。また、国内単施設の検討⁹ではあるが、声門部癌 T1N0を対象に1回線量2 Gy（総線量60-66Gy）と2.25Gy（総線量56.25-63Gy）との比較試験で、2.25Gy 群で局所制御率が有意に良好であったとの報告もある。

1回線量3 Gyを超える寡分割照射線量を用いた方法も報告されているが、晩期の有害事象が増加するとされる。一方、1回1.2Gyの過分割照射により治療期間を短縮する治療法がT2症例を対象として、通常分割1回2 Gyと比較した第Ⅲ相試験¹⁰も行われている。1回2 Gyを下まわる線量は局所制御割合が不良であるとされる。早期声門癌に対する第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験による線量分割の効果、安全性を前向きに調査した研究は非常に少ない。

4. 早期声門癌の治療成績とその再発因子に関して

早期声門癌について、レビューされた報告2編^{11,12}のうち1編¹¹を参考にし、引用された文献を可能な範囲で調べ、放射線治療の局所制御率に関する報告を表1にまとめた。また、東海地区10施設から集計された早期声門癌の放射線単独治療による局所制御率¹³も表1に追加掲載した。表1を見ていただくとわかるが早期声門癌の治療成績には大きなばらつきがある。特にT2の治療成績は7割を下回る成績が報告され、10施設の集計結果でも放射線治療単独例では64.4%であった。声帯の運動制限が認められる impaired vocal cord mobilityのあるT2は、メタ解析でも局所制御不良の予測因子とされている。

ここでは、過去の報告から、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、に分けた。

4-1. 患者（宿主）の背景因子

早期声門癌に対する放射線照射による再発リスクに関するメタ解析¹¹の結果では、再発因子として有意差が認められたのは、男性 vs. 女性 ($p < 0.001$)、治

療前のHb値 ($p < 0.001$)、タバコの中止 ($p < 0.001$) である。しかし、年齢 (>65 vs. ≤ 65)、併存症の有無、アルコールでは有意差を認めなかった。

4-2. 腫瘍に関する因子

腫瘍の大きさについて、T1 vs. T2 ($p < 0.001$)、bulky vs. small ($p < 0.001$) で有意差が見られ、また、組織学的悪性度 ($p = 0.011$) についても有意差が認められた。病変の位置・伸展では、前連合浸潤の有無 ($p < 0.001$) で有意差が見られたが、声門下伸展には有意差を認めなかった。T2に限局したメタ解析では、T2で声帯の運動制限があるものとなないものでは有意差 ($p < 0.001$) が認められた。

4-3. 治療に関する因子

治療に関する因子について前出の報告ではメタ解析はされていないが、複数の報告では後方視的研究ではあるが、1回線量、エネルギー、治療期間に有意差があったとしている。

5. 早期声門癌に対する治療法に対するコンセンサス

最近、アメリカからPCS (Patterns of Care Study) によるビック・データが報告¹⁴された。表2にその結果の一部を示した。1回線量が2 Gy と2.25 Gy の比較である。2.25 Gy の割合が増加している。2004年には22.1%であったが、2013年には58.0%と過半数を超え、逆転している。残念ながら局所制御率については不明であるが、生存率は2.25 Gy に有意差ありの結果であった。ただ、T1とT2に分けた解析では、T2のみ生存率に有意差が認められた。T1声門癌については、選択される治療法に関する議論^{15,16}が高まっている。先に、ガイドラインを引用したようにレーザー手術等、T1声門癌ではいずれの治療法でも高い局所制御率・喉頭温存率・生存率が期待される。両者の局所制御率は85-95%と報告され、同等としているが、このデータの解釈には注意が必要¹⁶とされる。レーザー切除 (TLR: transoral laser resection) の場合、腫瘍の部位、浸潤の深さなどを考慮して、症例が選択されている。一方で、放射線治療は、T1期すべての症例が対象である。外科側は、放射線治療の不利を指摘する。治療期間が5~7週に及ぶこと、再発の場合には再照射は治療法の選択肢にはなりえないこと、したがって多くは喉頭の全摘出がされ、この時点で喉頭の温存が図れなくなること。一方で、TLR後の再発の場合は、再切除が可能であることが多く、喉頭の温存が図れること、あるいは再発時放射線治療で対応すれ

ば、喉頭が温存できる可能性は高い。また、コストも重要な因子であり、手術のほうが医療費¹⁶は安く、放射線治療は手術の2～4倍かかると報告されている。

放射線治療の側にもいくつか問題が指摘される。PCSに示したように、1回2.25Gyによる治療法が増加傾向にあるが、まだ、多くが1回2Gy・33回で施行されている。T1については、2.25Gy・28回の成績と比べ、劣っている報告^{6, 8-9, 17}が多く、治療成績の劣った治療法が選択されていることになる。最近のthe American College of Radiology (ACR) Expert Panel on Radiation OncologyにおけるT1声門癌に対するコンセンサス¹⁶は、“Treatment planning is complex and decisions nuanced”. “Best treatment for a particular cancer cannot defined without consideration of the lesion’s location, extent, depth of invasion, and quality of surgical exposure during direct laryngoscopy”と、T1声門癌に対する治療法は依然として意見が分かれるところではあるが、各治療法による結果については、腫瘍の制御、生存、声の質、そして喉頭の温存率で評価すべきとしている。

6. 小括

早期声門癌について、その概要と放射線治療成績に関する報告をまとめ、メタ解析による放射線治療の局所再発に関する因子について述べた。最近のPCSの報告から、実臨床では2.25Gyが増加してきていることが理解できたが、外科治療による治療成績がコストを含め、良好なQOLが得られることから、早期声門癌に対する放射線治療のあり方が改めて問われているように思われる。次章は、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とし、③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、④放射線抵抗性に対する治療戦略、⑤個別化治療に向けての提言、について述べる予定である。

表1. 早期声門癌 I – II期の放射線による局所制御率¹²

報告文献	報告年次	症例数 (T1/T2)	T1の制御率	T2の制御率
Kokoska et al.	1996	109/12	85%	67%
Klintonberg et al.	1996	129/94	90%	73%
Le et al.	1997	315/83	85%	70%
Burke et al.	1997	77/27	T1a, 92/T1b, 80	T2a, 94/T2b, 23
Franchin et al.	1998	200/46	T1a, 89/T1b, 91	T2a, 70/T2b, 71
Marshak et al.	1999	182/25	88%	69% ²⁰⁰
Narayana et al.	2000	102/0	T1a, 79/T1b, 78	—
Zouhair et al.	2004	86/36	T1a, 85/T1b, 86	77%
Cellai et al.	2005	831/0	T1a, 84/T1b, 81	—
Frata et al.	2005	0/256	—	73%
Murakami et al.	2005	81/49	T1a, 91/T1b, 76	61%
Choi et al.	2006	46/6	T1a, 79/T1b, 82	83%
Reddy et al.	2007	208/0	T1a, 86.2/T1b, 83.7	—
Schrijvers et al.	2008	47/44	83%	70%
Sjögren et al.	2009	316/0	86%	—
Schrijvers et al.	2012	50/42	82%	69%
Khan et al.	2012	86/55	T1a, 94/T1b, 83	T2a, 87/T2b, 65
Gultekin et al.	2012	183/0	T1a, 83/T1b, 64	—
Tong et al.	2012	433/262	T1a, 92/T1b, 89	79%
Al-Mamgani et al.	2013	719/331	89%	74%
Hirasawa et al. (TOSTRO)	2012	144/34*	T1a, 86.5/T1b, 83.8	64.4%

* 東海地区10施設から集計された放射線単独治療の人数と局所制御率

表2. 早期声門癌の2 Gy と2.25Gy に関する PCS (Patterns of care study¹⁴)

1 回線量	2004-2013 (総数)	2004	2013	T1/T2の比率 (%)	5y-OS
2.25Gy	39.5% (4030)	22.1%	58.0%	82.2/17.8	77.1%
2.0Gy	60.5% (6182)	77.9%	42.0%	76.6/23.4	73.5%

参考文献

1. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstaein GS, 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 : 3693-3704.
2. 日本頭頸部癌学会編、頭頸部癌診療ガイドライン2013年版、金原出版、2013.
3. 大森孝一、喉頭の臨床解剖、日耳鼻、2009. 112 : 86-89.
4. がん情報サービス；がん登録・統計 <http://ganjoho.jp/public/index.html>
5. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. 6th ed. New York : Wiley-Liss ; 2002.
6. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven ; 2004.
7. 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.
8. Moon SH, Cho KH, Chung EJ, et al. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1-2 glottic squamous cell carcinomas : results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. Radiother Oncol. 2014. 110 : 98-103.
9. 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.

10. Trotti III A, Zhang Q, Bentzen SM, et al. Randomized trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014. 89 : 958-963.
11. 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.
12. McCoul ED, Har-El G. Meta-analysis of impaired vocal cord mobility as a prognostic factor in T2 glottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009. 135 : 479-486.
13. Hirasawa N, Itoh Y, Naganawa S, Ishihara S, Suzuki K, et al. Multi-institutional analysis of early glottic cancer from 2000 to 2005. *Radiat Oncol* 2012. 7 : 122.
14. Bledsoe TJ, Park HS, Stahl JM, Yarbrough WG, Burtness BA, et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with early-stage glottic cancer : patterns of care and survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017. 109 : djx042.
15. Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer : a systematic review. *Head Neck*. 2014. 36 : 1807-1819.
16. Mendenhall WM, Takes RP, Shah JP, et al. Current treatment of T1N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015. 272 : 1821-1824.
17. 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.

(名古屋大学医学部附属病院 放射線科 病院教授)