

日本臨牀 75 卷 増刊号 2 (2017 年 2 月 20 日発行) 別刷

頭頸部癌学

—診断と治療の最新研究動向—

VIII. 頭頸部癌の治療

放射線治療単独

中村聡明

放射線治療・薬物治療

放射線治療単独

Definitive radiotherapy for head and neck cancer

中 村 聡 明

Key words : 多分割照射, 加速分割照射, 化学放射線治療

はじめに

頭頸部癌において化学放射線治療の有効性は、多くの臨床試験やメタアナリシス¹⁾で証明され、セツキシマブ併用放射線治療とともに機能温存を考えた場合の標準治療と位置づけられている。しかし化学放射線治療の長期成績が明らかになり²⁾、嚥下障害や誤嚥性肺炎などの晩期有害事象が高頻度で発生することが問題視されている。

一方、放射線単独治療は早期癌を中心に施行され、総じて化学放射線治療に比べ有害事象は少ない。本稿では放射線治療単独での治療内容(線量分割)および部位ごとの治療成績について概説する。

1. 線量分割

外部放射線治療では、1回2 Gy、週5回、合計66-70 Gy/33-35回/6-7週の通常分割照射が標準分割照射法である。放射線単独治療では、これまで治療成績の向上を目的としてさまざまな線量分割を用いた照射法が行われている(表1)。

過分割照射法は、1回1-1.3 Gyまでの線量を

1日2-3回照射し、1回線量を下げることによって晩期障害の発生頻度を抑え、合計線量を安全に増加させる照射法である。加速分割照射法は、1回2 Gy以上、もしくは1回2 Gyで週6-7回照射することで、合計線量は変化させずに照射期間を短縮する照射法である。照射中の腫瘍再増殖の影響を抑え、局所制御率の向上を目的としている。加速過分割照射法は両者の利点を活かした照射法で、1回1.3-2 Gyまでの線量を1日2-3回照射する。1回線量を下げることによって晩期障害の発生頻度を抑えつつ、照射期間を短縮することで、局所制御率の向上を目指している。

これまでも多くの臨床試験を通じて、頭頸部癌の放射線治療における多分割照射法の有用性は確立している(表2)。これら臨床試験のメタアナリシスでは、通常照射と比べ5年局所制御率を約6%、全生存率を約3%上昇することが示されている³⁾。

1日2-3回の照射を行う多分割照射法では、効果を十分に発揮するために分割間隔を適切に保つことが重要である。分割間隔を適切に保つことで正常組織障害の回復が十分に起こるため、1日に複数回の照射でも晩期反応低減などの効果が得られる。これまでの報告で至適な分割間隔は6時間程度とされている。

表 1 放射線治療単独時に用いられる線量分割

照射法	1 回線量	週間回数	例
通常分割照射	2 Gy	5 回	1 回 2 Gy 70 Gy/7 週間
加速分割照射	2 Gy 以上	5 回	1 回 2.2 Gy 66 Gy/6.5 週間
	2 Gy	5 回以上	1 回 2 Gy, 週 6 回 70 Gy/6 週間
過分割照射	2 Gy 未満	5 回以上 (1 日 2 回)	1 回 1.2 Gy, 1 日 2 回 79 Gy/7 週間
加速過分割照射	2 Gy 未満	5 回以上 (1 日 2 回)	1 回 1.8/1.5 Gy, 1 日 2 回 72 Gy/7 週間

表 2 多分割照射の有用性を示す主な臨床試験

臨床試験	症例数	コントロール群	試験群	局所制御率の 向上 (%)
EORTC 22791	356	1 回 2 Gy 70 Gy/7 週間	1 回 1.15 Gy, 1 日 2 回 80 Gy/7 週間	19
RTOG 90-03	1,073	1 回 2 Gy 70 Gy/7 週間	1 回 1.8/1.5 Gy, 1 日 2 回 72 Gy/7 週間	8.5
			1 回 1.2 Gy, 1 日 2 回 79 Gy/7 週間	8.5
DAHANCA 6&7	1,476	1 回 2 Gy 70 Gy/7 週間	1 回 2 Gy, 週 6 回 70 Gy/6 週間	10

2. 放射線治療単独で根治しうる対象

早期の咽頭癌, 喉頭癌, 口腔癌で放射線治療単独での治療成績が報告されている。

1) 上咽頭癌

未分化癌例が多く, 遠隔転移の発症率が高いことから, 多くの症例で化学放射線治療が施行される。この中で少ないながらも, 病期 I-II 症例を対象とした放射線治療単独の後方視解析の報告がある⁴⁻⁶⁾。Su らは 198 例 (病期 I : 51 例, 病期 II : 147 例) に放射線治療単独で治療を行い, 5 年の疾患特異的生存率 : 97.3%, 12 例の再発症例はすべて病期 II (うち T2N1 : 8 例) と報告している⁶⁾。Xiao らは 362 例 (病期 I : 62 例, 病期 II : 300 例) に放射線単独治療を行い, 5 年生存率は T1N0 : 96.6%, T2N0 : 91.3%, T1N1 : 85.8%, T2N1 : 73.1% で, T2N1 症例のみ有意に予後不良 ($p < 0.05$) としている⁵⁾。141 例 (病期 I :

50 例, 病期 II : 91 例) に治療を行った Chua らの報告では, 10 年疾患特異的生存率は病期 I : 98%, 病期 II : 60% であった。病期 II のなかでも T1-2N0 に比べ, T1-2N1 の予後が悪かった⁴⁾。

以上いずれの報告でも, 病期 I では放射線治療単独で良好な治療成績であり, 化学療法併用の必要性はないと考えられる。

2) 中咽頭癌

病期 I-II 症例については, 扁桃癌, 舌根癌を中心とした遡及的な解析で放射線単独治療と外科的切除の治療効果は同等であることが示唆され⁷⁻¹⁰⁾。米国 NCI-PDQ, 米国 NCCN ガイドライン, 欧州 EHNS-ESMO-ESTRO ガイドライン, UpToDate のいずれにおいても放射線単独治療または外科的切除が標準治療とされている。治療方針は治療の侵襲性を考慮の上で決定され, 口内法で切除可能な場合は外科的切除, 口内法

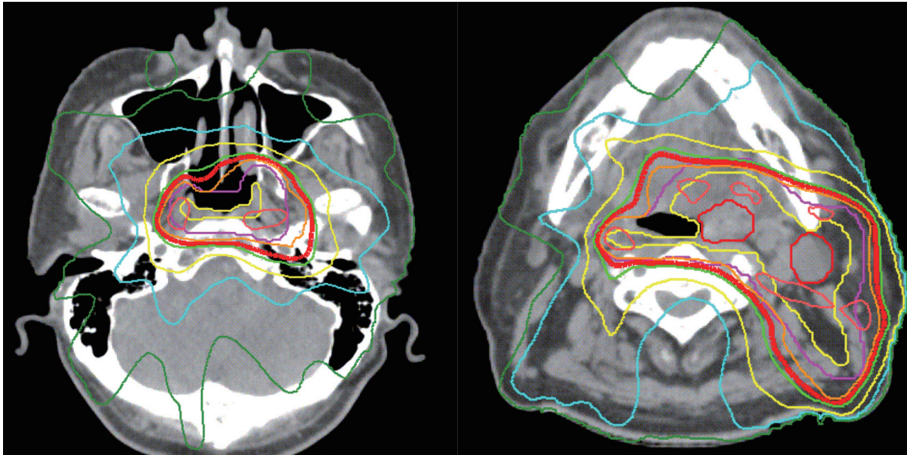


図1 T2N1M0 扁桃癌の強度変調放射線治療

左：上咽頭レベル，右：中咽頭レベル．耳下腺および脊髄・脳幹への線量低減を意図している．

での切除が困難と判断される場合には放射線治療が選択されることが多い．

病期 III 症例についても，米国 NCCN (T1-2N1M0 のみ，亜部位の記載なし)，米国 NCI-PDQ (臨床病期 III 期の扁桃癌と舌根癌のみ) で，化学放射線治療と外科的切除とともに放射線単独治療が治療選択肢の 1 つとされている．とくにヒトパピローマウイルス (HPV) 関連の中咽頭癌は放射線治療感受性が高く，予後良好であることが知られており，放射線治療単独のよい対象と考えられる．

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) では，放射線治療感受性が高く予後良好であるとされる，扁桃 (舌根浸潤なし)，舌根，軟口蓋の T1-2N0-1M0 中咽頭癌を対象に，放射線治療単独 70 Gy/35 回/7 週の治療内容で，強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy: IMRT) (図 1) の有効性と安全性を評価する臨床試験 JCOG1208 を実施中である．

3) 下咽頭癌

多くの病期 I 症例および一部の病期 II 症例に対しては放射線治療単独で根治可能であると考えられている．中島らによると T1-2 下咽頭癌に対して，リンパ節転移陽性症例であっても頸部郭清を行った後，放射線単独治療を行うことで良好な治療成績が得られ，G3 以上の晩期

有害事象は 6% と報告している¹¹⁾．T2 症例を対象とした線量は，全頸部予防照射 46 Gy (1 回線量 2 Gy) の後，ブースト照射として 24 Gy (1 回 1.5 Gy，1 日 2 回照射) という加速過分割照射法が用いられている．

4) 喉頭癌

病期 I-II 症例は放射線治療単独で良好な予後が得られる集団である．とくに病期 I-II 声門癌は，放射線治療単独が第一選択とされることが多い．手術またはレーザー切除術を行っても音声機能温存が可能と考えられる小病変に対しては，喉頭部分切除，声帯切除，喉頭微細手術，レーザー切除術も行われているが，術後の音声機能が放射線治療に匹敵するという十分なデータはなく，一般的には音声機能が優るという理由から放射線治療が行われている．放射線治療による 5 年局所制御率は声門癌では病期 I で 80-95%，病期 II で 70-85% と良好である^{12, 13)}．

1 回線量を上げて治療期間を短縮する加速分割照射では，病期 I 声門癌を対象に 1 回線量 2 Gy (総線量 60-66 Gy) と 2.25 Gy (総線量 56.25-63 Gy) とを比較し，2.25 Gy 群で有意に局所制御率が良好であったとの報告がある¹⁴⁾．

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) では，病期 I-II 声門癌を対象に，標準分割法である 1 回線量 2 Gy (総線量 T1: 66 Gy, T2: 70 Gy) と加速

分割法である 1 回線量 2.4 Gy (総線量 T1: 60 Gy, T2: 64.8 Gy) とをランダムに比較して、3 年無増悪生存割合が同等であることを検証する臨床試験 JCOG0701 を実施した。完遂率および皮膚炎や粘膜炎などの早期有害事象は両者で同等であったことが 2014 年の国際頭頸部腫瘍学会連合 (IFHNOS) にて報告されている。

5) 口腔癌

病期 I-II 症例を対象に小線源治療による放射線単独治療が行われる。とくに舌癌について、舌の味覚機能や構音機能、嚥下機能の温存を目的として小線源治療が適応となる。I-192 ヘア

ピンおよびシングルピン、Au-198 粒子を用いた低線量率組織内照射と Ir-192 または Co-60 のマイクロ線源を用いた高線量率組織内照射が日本では行われている。小線源治療については、本特集号の別項でも論じられており参照されたい。

おわりに

咽頭癌・喉頭癌・口腔癌を対象とした放射線治療単独による根治的放射線治療について概説した。いずれの部位においても病期 I-II 症例を中心に的確な症例選択により放射線治療単独にて良好な治療成績および機能温存が期待できる。

文 献

- 1) Pignon JP, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* **92**: 4-14, 2009.
- 2) Forastiere AA, 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* **31**: 845-852, 2013.
- 3) Bourhis J, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* **368**: 843-854, 2006.
- 4) Chua DT, et al: Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* **98**: 74-80, 2003.
- 5) Xiao WW, et al: Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **74**: 1070-1076, 2009.
- 6) Su SF, et al: Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**: 327-333, 2012.
- 7) Mendenhall WM, et al: Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* **18**: 2219-2225, 2000.
- 8) Mendenhall WM, et al: Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* **29**: 290-297, 2006.
- 9) Mendenhall WM, et al: Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Am J Clin Oncol* **29**: 32-39, 2006.
- 10) Mendenhall WM, et al: Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? *J Clin Oncol* **18**: 35-42, 2000.
- 11) Nakajima A, et al: Definitive radiotherapy for T1-2 hypopharyngeal cancer: a single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**: e129-135, 2012.
- 12) Chera BS, et al: T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **78**: 461-466, 2010.
- 13) Mendenhall WM, et al: T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* **19**: 4029-4036, 2001.
- 14) Yamazaki H, 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* **64**: 77-82, 2006.