



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	口腔癌治療における術前化学療法併用放射線治療の現状
Author(s)	大廣, 洋一; 栗林, 和代; 足利, 雄一 他
Citation	北海道歯学雑誌, 33(2), 192-195
Issue Date	2013-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/52459
Type	journal article
File Information	16-ohiro.pdf



最新の歯学

口腔癌治療における術前化学療法併用放射線治療の現状 Concurrent preoperative chemoradiotherapy with Docetaxel and Cisplatin for oral squamous cell carcinoma

¹北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座・口腔顎顔面外科学教室

²北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座・口腔病理病態学教室

¹大廣 洋一, ¹栗林 和代, ¹足利 雄一, ¹小野 貢伸

¹鄭 漢忠, ²北村 哲也, ²進藤 正信

1. は じ め に

日本口腔腫瘍学会ならびに日本口腔外科学会が合同で“科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン”¹⁾を作成し、2009年1月に出版された。これによると、口腔癌の罹患患者数は、約6,900人(2005年)で、全癌の1~2%を占めているとされる。男女比は3:2と男性に多く、癌年齢といわれる60歳代に最も多い。また、最近の高齢化社会に伴って、1975年の2100人に比較しても増加傾向にある^{2,3)}。一般に癌の治療成績は、初診から5年後に生存している確率(5年生存率)などで示される。全国規模の統計データはなく、各施設のデータが存在するのみであるが、最近、全国がんセンター協議会が全生存率ならびに疾患特異的5年生存率をインターネットで公開した。これによると、「口唇・口腔・咽頭」がんの病因特異的5年生存率は、病期分類Stage IからStage IVの順に、約85%, 75%, 63%, 42%と癌の進行に伴い予後が不良である。1988から2001年の期間に当教室で治療を受けた患者のデータでは、Stage IとIIならびにStage IIIとIVの2群に分けてみると、早期癌である前者では88.0%、進行癌である後者では65.5%と標準的な治療成績と比較して遜色はない。しかし、早期癌と進行癌の予後には歴然とした差があり、改善の余地がある。

今までに行われた様々な臨床試験の結果を踏まえて、全米の主要ながんセンターのNPO団体であるNCCN(National Comprehensive Cancer Network)のガイドライン⁴⁾ならびに米国国立がんセンター(National Cancer Institute, 以下NCI)のガイドライン⁵⁾では、切除可能な局所進行口腔癌の標準的治療は、まず手術を行い必要に応じて術後補助療法として放射線治療、化学療法併用放射線治療または全身化学療法を施行することとしている。また、NCIのガイドラインでは術前の補助療法は生存率の向上に寄与しているとはいえないとしている⁶⁾。

本邦では、口腔癌の治療のアルゴリズムが先述の“科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン”に記載されてお

り、治療法選択基準は概ね海外のガイドラインに準拠しているが、エビデンスは不十分ながら術前の補助療法として化学療法併用放射線治療を行うことにふれている。

化学療法併用放射線治療は、その高い抗腫瘍効果を背景に原発巣・頸部の制御率ならびに生存率の改善を目的に、外科療法の術前補助療法として用いる試みが行われ、中規模ランダム化比較試験では、外科療法単独群に比較して術前化学療法併用放射線療法群では、原発巣・頸部制御率ならびに生存率の向上が示された⁷⁾。近年、本邦⁸⁾ならびにドイツ⁹⁾のグループから術前化学療法併用放射線治療による治療成績改善の報告が相次いでいる。

以上の経過を踏まえて、当科では、2001年よりStage III以上の局所進行癌に対して治療成績の向上を目的に、術前治療として放射線治療の増感作用を期待して、二本鎖DNAに結合しDNAの合成を抑制するシスプラチンと西洋イチイの抽出物で細胞分裂期の微小管重合の抑制作用を有するドセタキセルを同時に使用し、良好な成績を得ているので紹介する。

2. 方 法 と 対 象

2001年から2010年の期間、北大口腔顎顔面外科学教室において治療された口腔扁平上皮癌の患者の中で、Stage II以上の局所進行癌と診断された24例に、術前治療として化学療法併用放射線同時治療を行い、これを化学療法併用放射線治療群(以下CRT群)とした。対照は1996年から2001年の期間、放射線単独で治療された15例(以下RT群)として、病理組織学的治療効果、有害事象、治療成績を比較検討した。症例の詳細は表1に示す。

いずれの群においても、放射線治療は一回の照射量を1.8, 2.0または2.5Gyとし、総照射量は39.6または40Gyであった。抗癌剤は、中心静脈に留置したカテーテルから投与した。抗癌剤は、ドセタキセルならびにシスプラチンを使用した。ドセタキセルは週に一度10mg/m²を、シスプラチンは毎照射前に4mg/m²をそれぞれ点滴静注した(図1)。術前化学療法併用放射線治療終了後、約3週間の待

表 1 患者背景

		CRT* ¹ 群	RT* ² 群
性 別	男：女	14：10	12：3
年 齢		43-77	50-70
(中央値)		(65歳)	(64歳)
臨床病期	Stage II	1	2
	Stage III	3	6
	Stage IV	20	7
原発部位	下顎歯肉	11	3
	舌	5	8
	頬粘膜	4	1
	上顎歯肉	3	0
	口 底	1	3

*1：化学療法併用放射線治療群，*2：放射線治療群

治 療 方 法

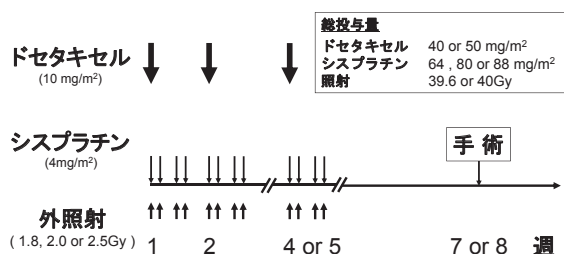


図 1. 治療スケジュールの詳細.

ドセタキセルは週に一回、シスプラチンは毎照射時に経静脈的に投与された。

機期間を経て手術を施行した。治療に伴う有害事象は、National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0¹⁰⁾に、病理組織学的な治療効果は頭頸部癌取り扱い規約¹¹⁾に準拠して判定した。

3. 結 果

重篤な副作用はなく、全例に予定どおり手術を施行した。摘出物の病理組織学的検索で、術前治療効果を判定した。その結果、Grade 2以上の病理組織学的治療効果を有効とした場合、CRT群では、24例中17例(70.8%)で有効であったのに対し、RT群では15例中4例(26.7%)のみで有効であり、2群間の治療効果に有意差($p=0.00996$)を認めた(図2)。

有害事象の発現状況を表2に示す。治療経過中に認められたGrade 3以上の有害事象は口内炎ならびに白血球減少であった。口内炎はCRT群では比較的強いGrade 3と4をそれぞれ11例と7例に認めたが、RT群ではGrade 3以上の口内炎は認めなかった。また、白血球減少はCRT群ではGrade 3ならびに4を各4例に認めたが、RT群ではGrade

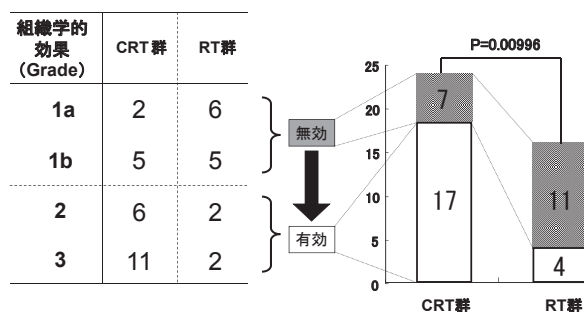


図 2. 原発腫瘍の病理組織学的治療効果判定.

左表は病理組織学的効果判定を示す。右図はGrade2以上を有効と判定し、Fisherの正確確立検定でp値を算出した。

表 2. 有害事象の発現状況

Grade	口内炎		白血球減少	
	CRT群 (n=24)	RT群 (n=15)	CRT群 (n=24)	RT群 (n=15)
1	1	12	14	3
2	5	3	2	
3	11		4	
4	7		4	

疾患特異的生存率

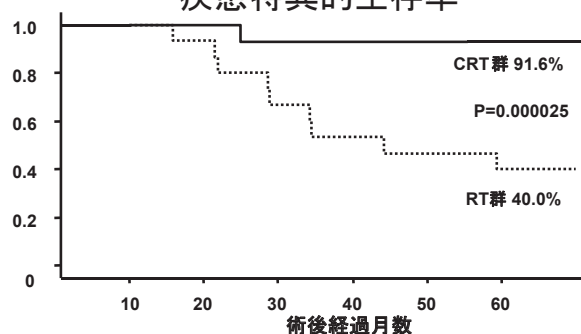


図 3. 疾患特異的生存率.

Kaplan-Meier法にて生存曲線を作成し、2群間の有意差検定はlog-rank検定で行った。

3以上の口内炎は認めなかった。しかし、CRT群ならびにRTの全ての患者で、予定手術を中止することなく施行可能であった。

疾患特異的5年生存率では、CRT群では1例が原病死したのみで91.6%と非常に良好な成績が得られ、RT群の40.0%に比較して有意に生存率の改善を認めた($p=0.000025$, log-rank検定)。

4. 症 例

次に、CRT群の中から代表的な症例を呈示する(図4)。症例は、下顎歯肉癌(T4N0M0)で、パノラマX線写真に示すように左下顎第二大臼歯部を中心とする歯肉癌を認め

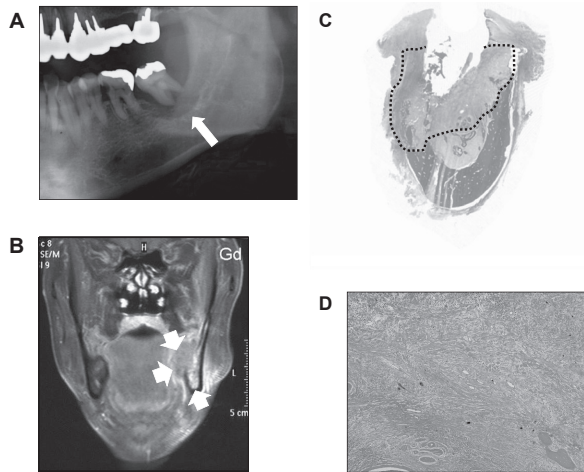


図4. 症例提示
左下顎歯肉癌 (T4N0M0)。

(図A矢印), 同歯牙は浮遊歯となっていた。造影MRIでは, 左下顎骨体部の骨髓内も造影され高信号を呈していた (図B矢印)。所属リンパ節には転移を認めなかった。重篤な副作用を伴わず, 化学療法併用放射線治療を完遂し左下顎骨区域切除術を施行し, 腓骨にて再建した。病理標本 (図C) 中の点線は, 腫瘍が存在していたと考えられる部分を示すが, 病理組織学的には, 腫瘍細胞は変性壊死し, 腫瘍の残存は認めなかった (図D)。

5. 考 察

早期口腔癌の治療においては, 手術単独または放射線治療単独などが選択され, 良好な結果が得られているが, 進行口腔癌においては手術に加えて放射線治療ならびに化学療法のいずれかまたは両方が併用されることが多い。手術に併用される治療を補助療法というが, 手術可能な進行癌に対して, 手術前後のどちらの時期に行うのか, またその治療は放射線治療単独, 化学療法単独または化学放射線併用療法のいずれなのかについては統一見解が得られていない¹²⁾。近年, 術前の補助療法に関して化学放射線併用療法は生存率の改善に寄与すること, さらに安全に施行可能であることが相次いで報告されている^{7-9, 13)}。Kiritaら⁸⁾は, 原発巣が3 cm以上のStage II症例を9%含むものの, 術前補助療法を行った進行口腔癌の成績は5年生存率で79%と良好であったことを報告している。

局所進行頭頸部癌 (口腔癌を含む) に対する術後補助療法 (化学療法併用放射線同時治療) で, 局所制御ならびに生存率の改善を示した大規模ランダム化比較試験は根治手術後の高度再発危険群に対するものであった^{14, 15)}ことから, 手術後の切除断端陽性症例または頸部リンパ節多発転移症例に対して術後補助療法を施行することが標準治療と考えられている。しかし, これらの報告において, 口腔癌患者の占める割合は24~30%であること, また5年生存率

は50%前後であることから, 今後は口腔癌のみを対象とする大規模ランダム化試験の実施が望まれる。

本邦で施行されている口腔癌の他の治療様式には, 腫瘍の栄養動脈にカテーテルを挿入し抗癌剤を直接注入する超選択的動注化学放射線治療がある^{16, 17)}。この治療の特徴は高濃度の抗癌剤を腫瘍組織に到達させることで, 組織内の抗癌剤濃度を高め, さらに放射線治療との併用により相乗効果を期待できることである。切除不能頭頸部癌症例における治療効果は, 原発巣CR率が85%, 2年無病生存率は46%と高い一方でgrade 3以上の有害事象ならびに治療関連死も報告されている。本療法は, 従来法とのランダム化比較試験は行われていないが, その高い治療効果から臓器温存療法として期待されている。

近年, 分子標的薬による癌治療効果が期待されており, 2012年に抗ヒトEGFRモノクローナル抗体cetuximabが頭頸部癌に対する適応の認可された。海外ではすでに第3相試験が終了しており, シスプラチンとフルオロウラシルによる抗がん剤治療に対して上乗せ効果が認められていることから¹⁸⁾, 本邦においても既存の治療法にどのように組に合わせていくべきか注目されている。

最後に, 進行口腔癌の治療方法は多様化しており, 手術に化学療法ならびに放射線治療を組み合わせることで生存率の向上と術後機能障害の軽減を期待できると考えられる。しかし, 口腔癌のみを対象とした大規模ランダム化比較試験は皆無であり, エビデンスレベルの高い治療法を確立するためにも, 今後は頭頸部外科と腫瘍内科との多職種連携さらには多施設での共同研究が必須であると思われる。

6. 参 考 文 献

1. 日本口腔腫瘍学会口腔癌治療ガイドライン作成ワーキンググループ・日本口腔外科学会口腔癌診療ガイドライン策定委員会 合同委員会編: 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン2009年度版, 金原出版株式会社, 東京, 2009.
2. 富永祐民, 大島明, 他編: がん・統計白書-罹患・死亡・予後, 篠原出版, 東京, 1999.
3. 桐田忠昭, 鄭 嚙, 車谷典男, 下岡尚史, 上海道範昭, 岡本真澄, 大儀和彦, 山本一彦, 山中康嗣, 米増國雄, 杉村正仁: わが国の口腔癌の疫学的検討 - その推移と将来予測-. 日口外誌43: 140-147, 1997.
4. [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site:NCCN_GUIDELINES_FOR_TREATMENT_OF_CANCER_BY_SITE_\(Head_and_Neck_Cancers\);2012](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site:NCCN_GUIDELINES_FOR_TREATMENT_OF_CANCER_BY_SITE_(Head_and_Neck_Cancers);2012).
5. [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lip-and-oral-cavity/HealthProfessional:Lip_and_Oral_Cavity_Treatment_\(PDQ\);2012](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lip-and-oral-cavity/HealthProfessional:Lip_and_Oral_Cavity_Treatment_(PDQ);2012).
6. Mazon JJ, Martin M, Brun B, Grimard L, Lelièvre

- G, Vergnes L, Haddad E, Feuilhade F, Piedbois P, Strunski W, et al. Induction chemotherapy in head and neck cancer: results of a phase III trial. *Head Neck* 14 : 85-91, 1992.
7. Mohr C, Bohndorf W, Gremmel H, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Molls M, Renner KH, Reuther J, Sack H, et al: Preoperative radiochemotherapy and radical surgery of advanced head and neck cancers--results of a prospective, multicenter DOSAK study. *Recent Results Cancer Res* 134 : 155-63, 1994.
 8. Kirita T, Yamanaka Y, Imai Y, Yamakawa N, Aoki K, Nakagawa Y, Yagyu T, Hasegawa M : Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II-IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and the future possibility of this treatment strategy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41 : 421-428, 2012.
 9. Mücke T, Konen M, Wagenpfeil S, Kesting MR, Wolff KD, Hölzle F: Low-dose preoperative chemoradiation therapy compared with surgery alone with or without postoperative radiotherapy in patients with head and neck carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18 : 2739-2747, 2011.
 10. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.3 data files : 2006.
 11. 日本頭頸部癌学会編：日本頭頸部癌取扱い規約（第5版），金原出版株式会社，東京，2012.
 12. Lung T, Tăşcău OC, Almăşan HA, Mureşan O: Head and neck cancer, treatment, evolution and post therapeutic survival - Part 2: a decade's results 1993-2002. *J Craniomaxillofac Surg* 35 : 126-131, 2007.
 13. Freier K, Engel M, Lindel K, Flechtenmacher C, Mühling J, Hassfeld S, Hofele C: Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy followed by surgery in advanced oral squamous cell carcinoma (OSCC) : a retrospective analysis of 207 patients. *Oral Oncol* 44 : 116-123, 2008.
 14. Bernier J, Domette C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giral J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M: European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 : 1956-1952, 2004.
 15. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK: Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350 : 1937-1944, 2004.
 16. Tohnai I, Fuwa N, Hayashi Y, Kaneko R, Tomaru Y, Hibino Y, Ueda M: New superselective intra-arterial infusion via superficial temporal artery for cancer of the tongue and tumour tissue platinum concentration after carboplatin (CBDCA) infusion. *Oral Oncol* 34 : 387-390, 1998.
 17. Robbins KT, Kumar P, Harris J, McCulloch T, Cmelak A, Sofferman R, Levine P, Weisman R, Wilson W, Weymuller E, Fu K: Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol* 23 : 1447-1454, 2005.
 18. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359 : 1116-1127, 2008.