

学位論文の要旨

Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent
radiotherapy for T2-4N0 tongue cancer:

Control of occult neck metastasis

(T2-4N0 舌癌に対する超選択的動注化学放射線療法：潜在性頸部リンパ節転移の制御)

Shuhei Minamiyama

南山 周平

Oral and Maxillofacial Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 顎顔面口腔機能制御学

Doctoral Supervisor: Iwai Tohnai, Professor

(指導教員：藤内 祝 教授)

学位論文の要旨

Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T2-4N0 tongue cancer:

Control of occult neck metastasis

(T2-4N0 舌癌に対する超選択的動注化学放射線療法：潜在的頸部リンパ節転移の制御)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2017.02.004>

.....

【序論】

口腔癌は、解剖学的に舌癌、口底癌、下顎歯肉癌、上顎歯肉癌、頬粘膜癌および硬口蓋癌の6つに分類され、部位別発生率は舌 53.4%、下顎歯肉 13.3%、上顎歯肉 9.3%、頬粘膜 9.0%、口底 9.0%、硬口蓋 3.1%で舌癌が最も多い。舌癌を含めた口腔癌の標準治療は手術とされており、早期舌癌(stage I, II)では術後の機能障害も少ないことから、舌の部分切除術が適応となる。近年では再建手術の発展によって局所進行舌癌に対する拡大切除も可能となり、予後も大きく向上したが、術後の構音障害や嚥下障害などの機能障害、また頸部・顔面皮膚の切開による整容的な問題により QOL が低下することも少なくない。そのため、われわれは臓器温存を目的として、局所進行舌癌に対して超選択的動注化学療法と放射線療法との連日同時併用療法(以下、動注 CCRT)を治療戦略としてきた(Mitsudo et al., 2014)。

頸部リンパ節転移の制御は口腔癌治療における重要な予後因子である。術前画像診断で N0 と診断された場合でも潜在性のリンパ節転移を認めることがあり、後発頸部リンパ節転移を引き起こす。後発転移を認めた症例の頸部制御率は 38-55%と報告されており、予後不良である。

頸部リンパ節転移を伴わない進行舌癌に対して動注 CCRT を行い、原発腫瘍が complete response (CR)であった場合には経過観察となるが、経過観察中に後発頸部リンパ節転移を認めることもある。特に舌癌では、他の口腔癌に比べて潜在性の頸部リンパ節転移が多く、その頻度は T2 舌癌では 25-50%、T3,4 舌癌では 50-58%と報告されている(Kaya et al., 2001)。そこで今回われわれは頸部リンパ節転移を伴わない局所進行舌癌(late T2, T3, T4aN0)に対して動注 CCRT を行い、潜在性頸部リンパ節転移の制御および治療効果についての検討を行った。

【対象・方法】

2006年8月から2015年3月までに横浜市立大学附属病院歯科・口腔外科・矯正歯科を受診した口腔癌新患症例は940症例で、そのうち舌癌症例は375例であった。その中で97例に対して動注 CCRT を行なった。このうち頸部リンパ節転移を伴わない(N0)42例を本研究の対象とした。内訳は男性29例、女性13例、年齢は34歳から87歳(中央値63.5歳)であった。T分類(stage分類)はlate T2 (>3cm): 17例, T3: 13例, T4a: 12例(stage II: 17例, stage III: 13例, stage IV: 12例)であった。頸部リンパ節転移については造影CT, MRI, USにより転移の有無を診断し、後期の症例についてはPET-CTによる検索も行った。動注カテーテルは患側の舌動脈に留置し、原発腫瘍の浸潤範囲にしたがって患側の顔面動脈、対側の舌動脈あるいは顔面動脈にもカテーテルを留置した。動注化学療法はドセタキセル(DOC) 10mg/m²を週1回, total 50~70mg/m² (中央値60mg/m²), シスプラチン(CDDP) 5mg/m²を週5回, total 125~175mg/m² (中央値150mg/m²)の連日投与を行った。放射線療法は化学療法との同時併用で行い、原発腫瘍に対しては50~70Gy照射し、頸部への照射はlate T2で患側の頸部レベルIからIIIに40Gy, T3, 4aでは両側の頸部レベルIからIIIに40Gy照射した。検討項目はangio-CTを用いて動注による頸部への還流を評価した。また、後発頸部リンパ節転移の有無、Kaplan-Meier法により3年累積生存率、無増悪生存率、局所制御率を算出した。

【結果】

観察期間は8か月から105か月(中央値46.5か月)であった。治療後の評価ではすべての症例で原発CRを得た。舌動脈に留置したカテーテルは計54本で、レベルIA, 同側レベルIB, 対側レベルIBで還流を認め、その割合はそれぞれ51.9%, 74.1%, 22.2%であった。同様に顔面動脈に留置したカテーテルは計33本で、レベルIA, 同側レベルIB, 同側レベルIIA, 対側レベルIBで還流を認め、その割合は66.7%, 97.0%, 15.2%, 18.2%であった。後発頸部リンパ節転移は5例(11.9%)に認め、このうち2例は局所再発を伴っていた。後発頸部リンパ節転移症例の5例中4例では、後発転移を認めた頸部リンパ節のレベルに抗癌剤の還流は認めなかった。1例は後発転移を認めた頸部リンパ節のレベルへの抗癌剤の還流を認めたが、局所再発を伴う症例であった。3年累積生存率、無増悪生存率、局所制御率はそれぞれ85.0%, 77.8%, 91.7%であった。

【考察】

頸部リンパ節転移を伴わない進行舌癌42例に対して動注 CCRT を施行したところ、後発頸部リンパ節転移は5例(11.9%)と低頻度であった。その理由として、まず頸部に対し40Gy

の放射線照射が行われていることがあげられる。また、腫瘍の栄養動脈である舌動脈および顔面動脈から頸部レベル IA, 両側のレベル IB, 同側のレベル IIA への抗癌剤の環流を認めた。舌癌の頸部リンパ節転移は患側の頸部レベル I, II, III が多いことから、動注カテーテルを留置した腫瘍の栄養動脈である舌・顔面動脈から血流を介して潜在性の転移リンパ節への抗癌剤の流入が期待できる。さらに原発腫瘍からリンパ流を介してセンチネルリンパ節に抗癌剤が移行することから(Sakashita et al., 2012), 原発腫瘍に高濃度の抗癌剤を投与可能な動注化学療法はセンチネルリンパ節への抗癌剤の移行が期待できる。

今回、頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法で栄養動脈からの抗癌剤の還流域の検討をわれわれがはじめて行った。T2-4N0 舌癌に対する超選択的動注化学放射線療法は潜在性頸部リンパ節転移を制御できることが示唆された。

引用文献

Kaya, S., Yilmaz, T., Gürsel, B., Saraç, S., and Sennaroğlu, L. (2001), The value of elective neck dissection in treatment of cancer of the tongue, *Am J Otolaryngol*, 22, 59-64.

Mitsudo, K., Koizumi, T., Iida, M., Iwai, T., Nakashima, H., Oguri, S., Kioi, M., Hirota, M., Koike, I., Hata, M., and Tohnai, I. (2014), Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: analysis of therapeutic results in 112 cases, *Radiother Oncol*, 111, 306-310.

Sakashita, T., Homma, A., Oridate, N., Suzuki, S., Hatakeyama, H., Kano, S., Mizumachi, T., Yoshida, D., Fujima, N., and Fukuda, S. (2012), Platinum concentration in sentinel lymph nodes after preoperative intra-arterial cisplatin chemotherapy targeting primary tongue cancer, *Acta Otolaryngol*, 132, 1121-1125.

論文目録

I. 主論文

Minamiyama, S., Mitsudo, K., Hayashi, Y., Iida, M., Iwai, T., Nakashima, H., Oguri, S., Ozawa, T., Koizumi, T., Hirota, M., Kioi, M., and Tohnai, I. (2017), Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T2-4N0 tongue cancer: Control of occult neck metastasis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 124, 16-23.

II. 副論文

なし

III. 参考論文

南山周平, 岩井俊憲, 馬場隼一, 青木紀昭, 藤内 祝 (2014). 術後感染に対する抗菌薬により生じた薬剤熱の1例. *日口診誌* 27, 177-181.