

総 説

進行口腔癌に対する逆行性超選択的動注化学放射線療法

光 藤 健 司

横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学

要 旨: 口腔癌は切除が標準治療である。しかし、局所進行口腔癌に対する広範な手術は術後に発音、咀嚼、嚥下などの機能障害を引き起こし、QOLの低下を引き起こす。我々は進行口腔癌に対して逆行性超選択的動注化学放射線療法を開発し、良好な局所制御、生存率について報告した。

本総説では進行口腔癌に対する動注化学放射線療法の概要について述べる。

Key words: 口腔癌 (Oral cancer),
逆行性超選択的動注化学療法 (Retrograde superselective intra-arterial chemoradiotherapy),
臓器温存 (Organ preservation)

はじめに

口腔は表面が角化重層扁平上皮からなる粘膜で覆われる構造であり、口腔がんにおいては病理組織学的に扁平上皮癌 (Squamous cell carcinoma: SCC) が最も多く、約90%を占める。その他としては小唾液腺に由来する腺系の癌や肉腫、悪性リンパ腫、転移性癌などがある。2005年の日本における口腔癌の罹患数は約6900人で、全悪性腫瘍のうち約1-2%、頭頸部悪性腫瘍のうち40%程度を占める。口腔がんの発癌要因として飲酒、喫煙が知られているが、口腔粘膜にみられる種々の炎症も影響を及ぼす。歯列不整、不適切な補綴物、習癖などが粘膜の褥瘡となって表れ、慢性的な損傷が前癌病変を作り出すこともある。

口腔癌の中でも早期舌癌 (T1, 2N0M0: Stage I, II) に対しては組織内照射などの放射線治療が行われることもあるが、口腔癌は手術が標準治療である。早期口腔癌に対する手術は術後の機能障害は高くないが、局所進行口腔癌に対する手術は広範な切除、欠損に対して再建術が必要となることから、術後に発音、咀嚼、嚥下など機能障害、また顔面・頸部への皮膚切開から整容的な問題が生じることもある。近年では臓器温存を優先するためシスプラチン (CDDP) を中心とする化学放射線同時併用療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT) により手術回避

による臓器温存が試みられるようになった。その中で動注法を用いた化学療法と放射線療法との同時併用療法は優れた局所制御率から進行頭頸部癌に対し行われるようになった。

頭頸部癌に対する動注化学療法の歴史

頭頸部癌に対する動注化学療法は抗癌剤の投与方法としてカテーテルの挿入方法により3つに分類される (図1)。1950年から1960年代には浅側頭動脈あるいは上甲状腺動脈より直線状のカテーテルを外頸動脈内の腫瘍栄養血管の分岐部近くに設置する方法が報告された (図1 A, B)¹⁻³⁾。しかし、この方法は腫瘍の栄養動脈に直接カテーテルが設置されないことから腫瘍内の抗癌剤濃度の不確実性の問題があった。1980年代には大腿動脈よりSeldinger法を用いて腫瘍栄養動脈に直接カテーテルを挿入し抗癌剤を動注する超選択的動注化学療法が報告された^{4, 5)}。Robbinsら^{6, 7)}はこの方法を用いて腫瘍の栄養動脈に大用量のCDDPを動注し、同時にCDDPの中和剤であるチオ硫酸ナトリウムを静注することによって副作用を軽減し、毎週の抗癌剤の動注を可能とした。さらに動注化学療法と放射線療法との併用療法を行い、その高い治療効果から新しい治療法となった (Radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin: RADPLAT) (図1 C)。服

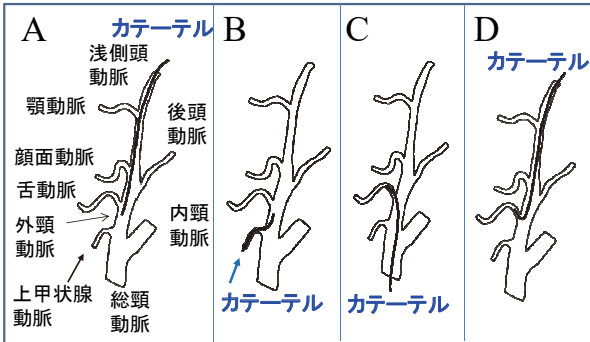


図1 頭頸部癌に対する動注化学療法の歴史 (文献17改変)

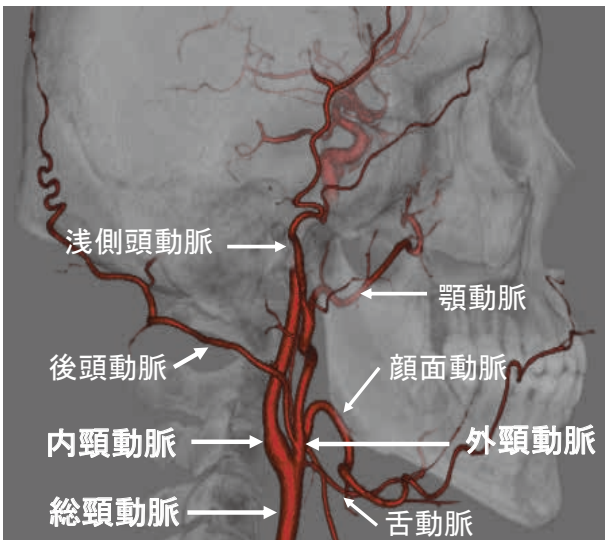


図2 頸動脈の3-dimensional computed tomography angiography

部ら⁸⁾は浅側頭動脈から逆行性にカテーテルを設置する超選択的動注化学療法を行い、不破ら⁹⁾、Tohnaiら¹⁰⁾がカテーテル先端の形状を改良し、口腔癌の腫瘍栄養動脈に留置できるカテーテルを開発した(図1D)。この方法は放射線との連日同時併用療法を可能とし、またカテーテルが総頸動脈を通過していないことから脳梗塞などの危険性も低く、安全性に優れている。横浜市立大学口腔外科では進行口腔癌に対し、逆行性超選択的動注化学放射線療法(以下動注CCRT)を根治治療として行い、その治療効果について報告してきた¹¹⁻²³⁾。本稿では進行口腔癌に対する動注CCRTの概要につき報告する。

逆行性動注化学放射線療法 (動注CCRT)

動注化学放射線療法の適応としては重度の肝・腎機能障害、循環器系の異常がない、コントロール不良なDMがない、脳梗塞の既往がない、重度認知症がない、骨髄機能が保たれている、造影剤アレルギーがないなどの基準を設けている。そのほか過去に頭頸部領域に照射歴・

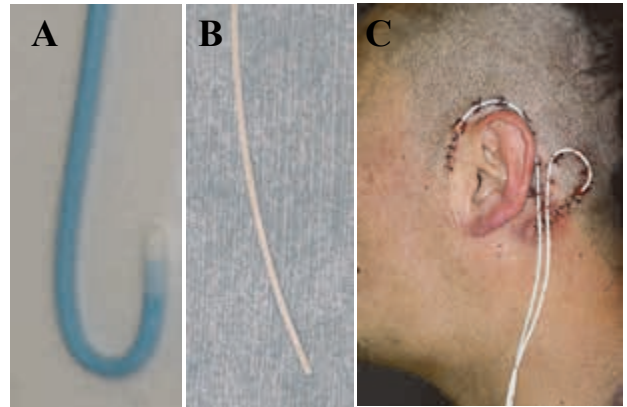


図3 動注カテーテルと動注カテーテルの固定

A. NECK カテーテル 1G (メディキット株式会社) B. PU カテーテル[®] (東レメディカル株式会社) C. 2本の動注カテーテルを腫瘍栄養動脈に留置

手術歴がない、頸動脈・腫瘍栄養動脈に石灰化、解剖学的奇形がないことなども条件に含まれる。そのため治療前には3 dimensional CT angiography (3D-CTA)を用いて総頸動脈、内頸動脈および外頸動脈の分枝(舌動脈、顔面動脈、後頭動脈、顎動脈、浅側頭動脈)の石灰化、血管の走行、湾曲を評価する(図2)。手術で使用するカテーテルは直径4Fr.の血管造影用カテーテルNECKカテーテル1G, 2G, M[®](メディキット株式会社)(図3A)と先端の柔らかい直線カテーテルPUカテーテル[®](東レメディカル株式会社)を用いる(図3B)。

局所進行口腔癌ではほぼ全例が複数の腫瘍栄養動脈を有するため、浅側頭動脈および後頭動脈より腫瘍栄養動脈にカテーテルを2本同時に留置した(図3C)。浅側頭動脈よりのカテーテル留置は服部ら⁸⁾、不破ら^{9, 24)}、Tohnaiらの方法¹⁰⁾、後頭動脈よりのカテーテル留置はIwair¹⁵⁾の方法に従って行った。

動注カテーテル留置後digital subtraction angiograms (DSA)、angio-CT撮影を行いカテーテル先端の位置、原発巣および頸部リンパ節への環流を確認した。また、治療中は染色剤であるインジゴニスルホン酸ナトリウム(インジゴカルミン[®])注入による腫瘍の染色を最低週1回行い、腫瘍への環流を確認した(図4, 5)。

抗癌剤はdocetaxel (DOC)を10mg/m²/週(計60mg/m²)、CDDPを5mg/m²/日(計150mg/m²)とし、抗癌剤を1時間で投与し、その間に放射線治療(2Gy/日、計60Gy)を同時併用とした。治療終了4週間後に治療効果の判定を行い原発の腫瘍がcomplete response (CR)であれば経過観察となる。頸部リンパ節転移症例は治療効果判定で転移リンパ節が残存している場合には頸部郭清術を行い、消失した場合には経過観察とした。

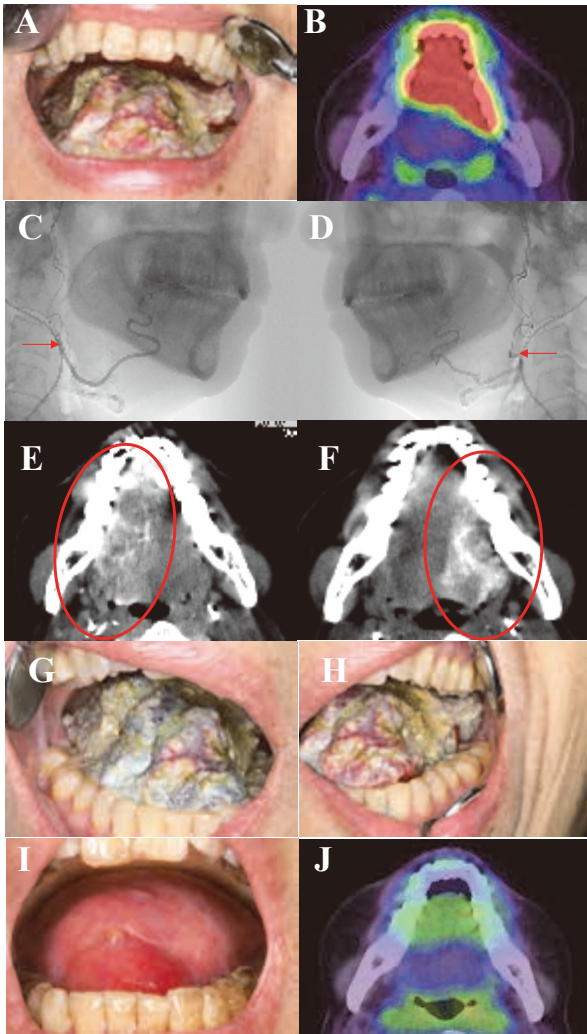


図4 左舌癌 (T4aN0M0, SCC)

A. 治療前の左舌癌. B. PET-CTにて左舌から正中を超えて右舌まで¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)の高集積を認めた. C, D. Digital subtraction angiograms (DSA). 右浅側頭動脈より右舌動脈 (C), 左浅側頭動脈より左舌動脈 (D)に動注カテーテルを留置. (→はカテーテル先端). E, F. Angio-computed tomography. 右舌動脈から右舌 (E), 左舌動脈から左舌への還流 (F)を認めた. G, H. インジゴニスルホン酸ナトリウムを用いた染色. 右舌動脈から右舌 (G)および左舌動脈から左舌への青染 (H)を認めた. I. 動注化学放射線療法 (DOC 70mg/m², CDDP175mg/m², 70Gy)後には腫瘍の消失を認めた. J. 治療終了3か月後のPET-CTにて腫瘍へのFDG集積は消失した.

治療成績

Stage III, IV口腔癌112症例 (stage III: 40例, stage IV: 72例)に対して根治的動注CCRTを施行したところ5年局所制御率は79% (stage III: 85%, stage IV: 76%), 5年生存率は71% (stage III: 83%, stage IV: 65%)と良好な治療成績が得られた¹⁴⁾(図6). また当科で治療を行った口腔癌の中で一番頻度の高い舌癌118症例 (stage II: 34例, stage III: 41例, stage IV: 43例)に対して動注CCRTを行ったところ, 3年局所領域制御率80% (stage II: 91%, stage III: 90%, stage IV: 72%), 3年生存率82%

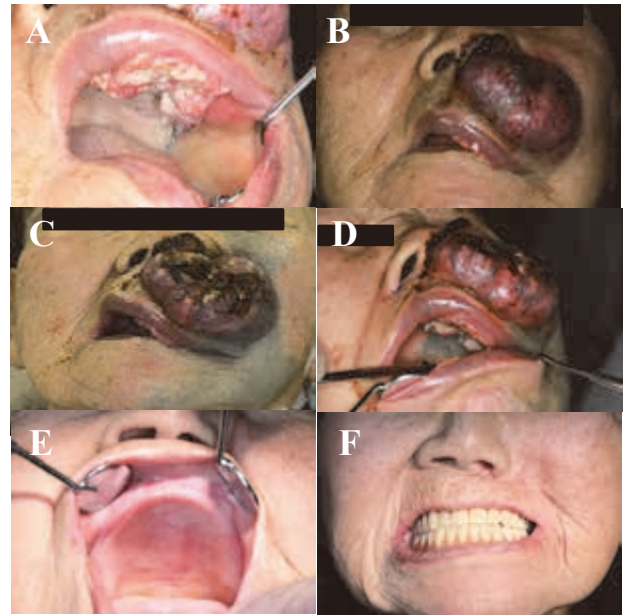


図5 左上顎肉癌 (T4aN0M0, SCC) (文献23改変)

A, B. 左上顎肉癌は鼻腔, 左鼻翼皮膚まで進展していた. C, D. インジゴニスルホン酸ナトリウムを用いた染色. 左顔面動脈より顔面の腫瘍を含めた皮膚 (C), 左顎動脈より左上顎肉癌の染色 (D)を認めた. E, F. 動注化学放射線療法 (DOC 70mg/m², CDDP175mg/m², 70Gy)後には腫瘍の消失を認め (E), 1年後には義歯を装着した (F).

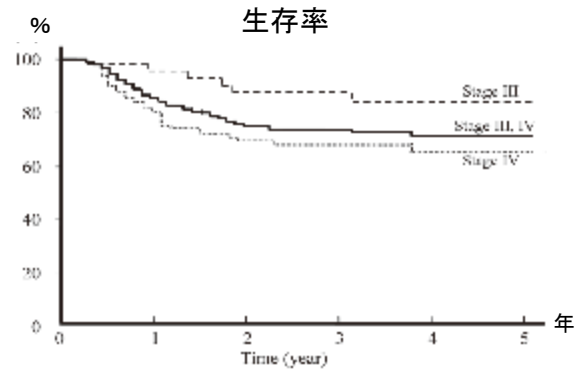
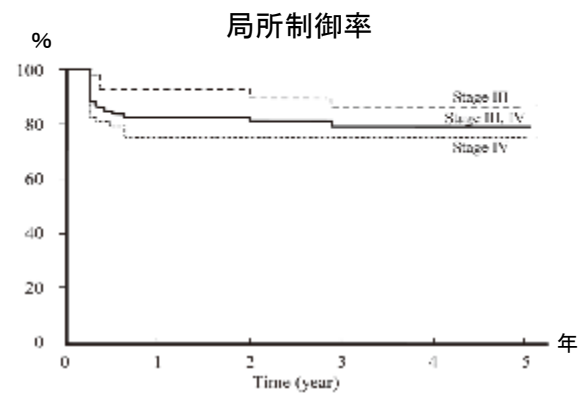


図6 Stage III, IV口腔癌112症例に対する動注化学放射線療法による局所制御率 (A), 生存率 (B) (文献14改変)

A. 5年局所制御率79% (stage III: 85%, stage IV: 76%). B. 5年生存率71% (stage III: 83%, stage IV: 65%)

(stage II : 90% , stage III : 95% , stage IV : 65%) であつた²²⁾.

動注化学放射線療法の今後

オランダで切除不能の頭頸部癌に対してRADPLATと静脈投与による化学放射線療法のrandomized phase III trialを行ったところ局所領域制御率、生存率に有意差がなかった²⁵⁾。Robbinsら²⁶⁾は本報告に対して動注化学療法の手技に問題があると指摘した。本邦では上顎洞癌に対するRADPLATの有効性についての試験(JCOG1212「局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対するCDDPの超選択的動注と放射線同時併用療法の用量探索および有効性検証試験」)が行われており、安全性および有効性が報告された²⁷⁾。動注化学放射線療法は専門的な知識、技術およびその蓄積が必要で、特にRADPLATを行う際にはIVR(Interventional Radiology) 医の協力が必須であることから多施設での比較試験が比較的困難な治療法であるが、今後口腔癌に対する動注CCRTの有効性の検証試験が望まれる。

本論文について申告すべき利益相反状態はない。

謝 辞

本研究を御指導くださいました明海大学の藤内 祝副学長、横浜市立大学大学院医学研究科 放射線治療学の幡多政治教授、そして顎顔面口腔機能制御学の教室員の皆様に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Klopp CT, Alford TC, Berry GN, Winship T: Fractionated intra-arterial cancer; chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; A preliminary report. *Ann Surg*, **132**: 811 – 832, 1950.
- 2) Sullivan RD, Miller E, Sikes P: Antimetabolite-combination cancer chemotherapy: Effects of intra-arterial methotrexate-intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer. *Cancer*, **12**: 1248 – 1262, 1959.
- 3) Ramsden CH, and Duff JK: Continuous arterial infusion of head and neck tumors: Improvements in technique by retrograde temporal artery catheterization. *Cancer*, **16**: 133 – 135, 1963.
- 4) Lee YY, Wallace S, Dimery I, et al: Intraarterial chemotherapy of head and neck tumors. *AJRN Am J Neuroradiol*, **7**: 343 – 348, 1986.
- 5) Lee YY, Dimery IW, Tassel PV, et al: Superselective intra-arterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*, **115**: 503 – 511: 1989.
- 6) Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, et al: Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, **12**, 2113 – 2120: 1994.
- 7) Robbins KT, Kumar P, Harris J, et al: 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.
- 8) 服部孝雄, 平野忠則, 豊田 俊, 他: 頭頸部腫瘍における浅側頭動脈からの超選択的持続動注療法. *日本医放会誌*, **45**: 1056 – 1058, 1985.
- 9) 不破信和, 伊藤善之, 加藤恵理子, 他: 頭頸部局所進行癌に対するCBDCA超選択的持続動注療法. *頭頸部腫瘍*, **22**: 139 – 143, 1996.
- 10) Tohnai I, Fuwa N, Hayashi Y, et al: 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.
- 11) Mitsudo K, Shigetomi T, Fujimoto Y, et al: Organ preservation with daily concurrent chemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for T3 and T4 head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **79**: 1428 – 1435, 2011.
- 12) Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, et al: Thermochemo radiation therapy using superselective intra-arterial infusion via superficial temporal and occipital arteries for oral cancer with N3 cervical lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **83**(5): e639 – e645, 2012.
- 13) Mukai Y, Hata M, Mitsudo K, et al: Radiation therapy with concurrent retrograde superselective intra-arterial chemotherapy for gingival carcinoma. *Strahlenther Onkol*, **190**: 181 – 185, 2013.
- 14) Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, et al: 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, 2014.
- 15) Iwai T, Fuwa N, Hirota M, et al: Secure surgical method for catheter placement via the occipital artery to achieve retrograde superselective intra-arterial chemotherapy for

- advanced oral cancer: Alternative to approach via the superficial temporal artery. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, **66**(2): 205–207, 2014.
- 16) Shimizu M, Mitsudo K, Koike I, et al: Prognostic value of 2-[18 F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for patients with oral squamous cell carcinoma treated with retrograde superselective intraarterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, **121**(3): 239–247: 2016.
- 17) 光藤健司『癌の臨床』特集「頭頸部・口腔がん治療の未来を展望する」進行口腔癌の臓器温存を目指した集学的アプローチ：超選択的動注化学放射線療法を中心に。癌の臨床 3，篠原出版社，p109–119, 2016.
- 18) Minamiyama S, Mitsudo K, Hayashi Y, et al: 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, 2017.
- 19) Hayashi Y, Mitsudo K, Sakuma K, et al: Clinical outcomes of retrograde intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for elderly oral squamous cell carcinoma patients aged over 80 years old. *Radiat Oncol*, **12**: 112, 2017. doi 10.1186/s13014-017-0847-3
- 20) Shibasaki M, Iwai T, Oguri S, et al: Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in predicting pathological response to preoperative superselective intra-arterial chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the mandible. *J Bone Oncol*, **11**: 33–37, 2018.
- 21) Hayashi Y, Minamiyama S, Ohya T, et al: Daily Cisplatin and Weekly Docetaxel versus Weekly Cisplatin Intra-Arterial Chemoradiotherapy for Late T2-3 Tongue Cancer: A Pilot and Feasibility Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Jul 30; **54**(4). pii: E52. doi: 10.3390/medicina54040052.
- 22) Mitsudo K, Hayashi Y, Minamiyama S, et al: Chemoradiotherapy using retrograde superselective intra-arterial infusion for tongue cancer: analysis of therapeutic results in 118 cases. *Oral Oncol*, **79**, 71–77, 2018.
- 23) Mitsudo, K, Sugiura, K, Mitsunaga S, et al: Chemoradiotherapy using retrograde superselective intra-arterial infusion for locally advanced oral cancer. *Head Neck Oncol*. in press
- 24) Fuwa N, Kodaira T, Furutani K, et al: A new method of selective intra-arterial infusion therapy via the superficial temporal artery for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **105**:783–789, 2008.
- 25) Rasch CR, Hauptmann M, Schornagel J, et al: Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. *Cancer*, **116**: 2159–2165, 2010.
- 26) Robbins KT, Howell SB, Williams JS, et al: Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: is there a verdict? *Cancer*, **116**: 2068–2070, 2010.
- 27) Homma A, Onimaru R, Matsuura K, et al. Dose-finding and efficacy confirmation trial of the superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for locally advanced maxillary sinus cancer (Japan Clinical Oncology Group 1212): Dose-finding phase. *Head Neck*, **40**(3):475–484, 2018. doi: 10.1002/hed.25001.

Abstract

RETROGRADE SUPERSELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMORADIOTHERAPY
FOR ADVANCED ORAL CANCER

Kenji MITSUDO

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Surgical resection has been performed as a standard treatment for oral cancer. However, extended surgery for patients with locally advanced oral cancer causes loss of oral function, including speech, mastication, and swallowing, and reduces the quality of life. We developed retrograde superselective intra-arterial chemoradiotherapy, and this treatment provides good local control and overall survival rates for patients with advanced oral cancer.

In this review, we introduce the therapeutic results in patients with advanced oral cancer treated with superselective intra-arterial chemoradiotherapy.