

* 確定版ではありません

日本頭頸部癌学会編

頭頸部癌診療ガイドライン

2018 年版

パブリックコメント用ドラフト版

(2017/11/01)

日本頭頸部癌学会診療ガイドライン作成委員会

委員長

作成委員

丹生 健一	神戸大学耳鼻咽喉・頭頸部外科教授
朝蔭 孝宏	東京医科歯科大学頭頸部外科教授
尾尻 博也	東京慈恵会医科大学放射線科教授
木澤 義之	神戸大学緩和支援治療科教授
亀井 譲	名古屋大学形成外科教授
清田 尚臣	神戸大学腫瘍センター准教授
木股 敬裕	岡山大学形成再建外科教授
桐田 忠昭	奈良県立医科大学口腔外科教授
古平 毅	愛知県がんセンター中央病院放射線治療部部長
辻 哲也	慶應義塾大学リハビリテーション医学准教授
全田 貞幹	国立がん研究センター東病院放射線治療科
長尾 俊孝	東京医科大学人体病理学分野・病理診断科教授
中島 寅彦	九州医療センター耳鼻咽喉科科長
中塚 貴志	埼玉医科大学形成外科教授
花井 信広	愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科部
藤井 隆	大阪国際がんセンター頭頸部外科部長
藤井 博文	自治医科大学臨床腫瘍科教授
別府 武	埼玉県立がんセンター頭頸部外科部長
本間 明宏	北海道大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科准教授
松浦 一登	宮城県立がんセンター頭頸部外科部長
門田 伸也	国立病院機構四国がんセンター頭頸科・甲状腺腫瘍科部長
大月 直樹	神戸大学耳鼻咽喉・頭頸部外科准教授
今村 善宣	神戸大学腫瘍・血液内科
出水 祐介	兵庫県立粒子線医療センター医療部長
林 隆一	国立がん研究センター東病院副院長，頭頸部外科部長
藤内 祝	横浜市立大学歯科・口腔外科・矯正歯科教授
中塚 貴志	埼玉医科大学形成外科教授
川端 一嘉	がん研有明病院頭頸科顧問
北野 博也	社会医療法人誠光会 草津総合病院
秋元 哲夫	国立がん研究センター東病院副院長，放射線治療科部長
小寺 泰弘	名古屋大学消化器外科教授
大岡 哲	大岡記念財団理事長
吉田 雅博	公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部長
川上 祥子	特定非営利活動法人がんネットジャパン理事

作成協力

評価委員

外部評価委員

(50音順)

序

『頭頸部癌診療ガイドライン』初版は2009年に出版され、『TNM悪性腫瘍の分類』と『頭頸部癌取り扱い規約』の改訂を受けて、2013年に第1回の改訂版『頭頸部癌診療ガイドライン2013』が発刊された。以来、僅か4年の間に、鼻副鼻腔癌に対する内視鏡手術や喉頭下咽頭癌に対する経口切除は標準治療の一つとなり、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など、従来の抗がん剤と全く作用機序の異なる薬物療法が登場した。更に、2017年に発刊された『TNM悪性腫瘍の分類 第8版』では、HPV関連中咽頭癌が古典的な中咽頭癌から独立し、p16陰性・EBER陰性の場合のみ原発不明癌と定義されるなど、近年の知見を反映し大幅に改訂されている。

本改訂では、こうした目覚ましい進歩と変化を踏まえ、現状で最も妥当と考えられる診断・治療法を取り上げ、エビデンスレベルを示すとともに推奨グレードを提示している。治療の概要を示した「Ⅲ. 治療」では、多職種によるチーム医療の重要性が益々大きくなってきた状況を踏まえ、「治療総論」の項を新設し、外科療法、化学療法、放射線治療とともに支持療法、頭頸部癌患者に対するがんリハビリテーション、緩和ケアについての解説を加えた。最新の診断法や治療法については「Ⅳ. クリニカルクエスト」の項目を大幅に増やして対応している。

頭頸部はヒトが人として生きるために欠かすことができない多くの機能を司っており、癌の治療においては根治と Quality of Life の維持の両立が重要な命題である。本ガイドラインは記載した内容と異なる診断法や治療法を施行することを規制するものではないが、ますます多様となってきた治療法の中から、個々の症例に最適の治療を選択するための道しるべとなれば幸甚である。

最後に、本ガイドライン改訂にあたり多大なご協力をいただいた頭頸部癌診療ガイドライン委員会の先生方、評価委員の皆様にご心より御礼を申し上げます。

2017年10月

日本頭頸部癌学会診療ガイドライン委員会 委員長

丹 生 健 一

目 次

I ガイドラインについて 11

- 1 目的と対象 11
- 2 学会の責任 11
- 3 基本方針・構成 11
- 4 作成・改訂 12
- 5 公開・利用法 13
- 6 資金と利益相反 13

II 診 断 15

- 1 進行度・病期の診断 15
- 2 重複癌の検索 15

III 治 療 19

A. 治療総論

A-1. 外科療法 19

- 1 術前評価 19
- 2 手術のための診断と切除の原則 19
- 3 周術期および術後管理 20
- 4 異時性重複癌に対する配慮 21

A-2. がん薬物療法 22

- 1 根治を目指した集学的治療 22
- 2 再発・転移に対する化学療法 23

A-3. 放射線治療 26

- 1 線量分割スケジュールの調整 26
- 2 高精度放射線治療と機能温存 26
- 3 集学的治療の中の放射線治療 27

A-4. 支持療法 28

- 1 支持療法の種類 28
- 2 頭頸部癌領域における支持療法での必須事項：多職種医療連携と共通言語 29

* 確定版ではありません

3 支持療法各論 30

A-5. 頭頸部癌患者に対するがんリハビリテーション 33

- 1 がんリハビリテーションの概要 33
- 2 口腔癌・中咽頭癌の周術期リハビリ 33
- 3 喉頭癌，下咽頭癌術の周術期リハビリ（喉頭摘出，咽頭喉頭頸部食道摘出術） 36
- 4 頭頸部癌に対する化学放射線療法中・後 37
- 5 頸部郭清術後 39

A-6. 緩和ケア 41

- 1 緩和ケアとは？ 41
- 2 がんに対する緩和ケアの現状 42

B. 治療各論 45

B-1. 口腔癌（舌癌） 45

- 1 病期診断 45
 - 2 アルゴリズム 47
- 治療法と適応は？ 47

B-2. 上顎洞癌 49

- 1 病期診断 49
 - 2 アルゴリズム 51
- 治療法と適応は？ 51

B-3. 上咽頭癌 53

- 1 病期診断 53
 - 2 アルゴリズム 54
- 治療法と適応は？ 54

B-4. 中咽頭癌 56

- 1 病期診断 56
 - 2 アルゴリズム 58
- 治療法と適応は？ 59

B-5. 下咽頭癌 62

- 1 病期診断 62
 - 2 アルゴリズム 63
- 治療法と適応は？ 65

* 確定版ではありません

B-6. 喉頭癌 68

- 1 病期診断 68
- 2 アルゴリズム 70
- 治療法と適応は？ 72

B-7. 甲状腺癌 75

- 1 病期診断 75
- 2 悪性度診断 76
- 3 アルゴリズム 78

B-8. 唾液腺癌（耳下腺癌） 83

- 1 病期診断 83
- 2 悪性度診断 84
- 3 アルゴリズム 85
- 治療法と適応は？ 85

B-9. 原発不明頸部転移癌 87

- 1 病期診断 87
- 2 原発巣の検索 88
- 治療法と適応は？ 89

IV クリニカルクエスション 91

1. 診断 91

- CQ1-1 頭頸部癌の N 病期診断において CT は有用か？ 91
- CQ1-2 頭頸部癌の T 病期診断において MRI は有用か？ 92
- CQ1-3 甲状腺癌の病期診断において超音波検査は有用か？ 93
- CQ1-4 頭頸部癌において穿刺吸引細胞診は有用か？ 94
- CQ1-5 頭頸部癌治療前における重複癌の検索は必要か？ 95
- CQ1-6 頭頸部癌の病期診断において FDG-PET は有用か？ 96
- CQ1-7 治療後の経過観察に画像検査は有用か？ 98
- CQ1-8 頭頸部癌治療後の治療後の経過観察に血液検査は有用か？ 100

2. 口腔癌 102

- CQ2-1 舌癌の深達度をどのようにして測定するべきか？ 102
- CQ2-2 舌癌に対する密封小線源治療の適応は？ 104
- CQ2-3 早期舌癌においてセンチネルリンパ節生検は有用か？ 106

* 確定版ではありません

- CQ2-4 舌扁平上皮癌病期 I・II 症例に対して予防的頸部郭清術を行うことは、経過観察を行い再発時に頸部郭清術を行う場合に比べて、生存率の向上に寄与するか？ 108
- CQ2-5 舌・口腔癌において肩甲舌骨筋上頸部郭清術は N1 症例（レベル I）への適応は許容されるか？ 109
- CQ2-6 局所進行舌癌に対して術前化学療法は有用か？ 111
- CQ2-7 舌半側切除に対する適切な再建方法は？ 112
- CQ2-8 舌垂全摘出以上の症例において、隆起型の舌の再建は術後機能の保持に有用か？ 114

3. 上顎洞癌 116

- CQ3-1 上顎洞扁平上皮癌眼窩壁浸潤症例において眼球を温存することは、生存率を低下させるか？ 116
- CQ3-2 頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法は臓器機能温存に寄与するか？ 117

4. 上咽頭癌 119

- CQ4-1 局所進行上咽頭癌において放射線治療に化学療法を同時併用することは生存率の向上に寄与するか？ 119
- CQ4-2 上咽頭癌において導入化学療法は有効か？ 120
- CQ4-3 早期上咽頭癌（病期 II）に化学放射線療法は有用か？ 122
- CQ4-4 上咽頭癌の化学放射線療法後に追加化学療法を行うことは推奨されるか？ 123

5. 中咽頭癌 125

- CQ5-1-1 中咽頭癌においてヒトパピローマウイルス（HPV）感染の検査は必要か？ 125
- CQ5-1-2 中咽頭癌において HPV 感染の有無は予後予測因子となるか？ 125
- CQ5-1-3 中咽頭癌において HPV 感染の有無で治療強度を変更することは推奨されるか？ 125

6. 下咽頭癌 127

- CQ6-1 早期下咽頭癌において喉頭を温存する治療方針は推奨されるか？ 127
- CQ6-2 下咽頭喉頭全摘出術後の再建方法として遊離空腸移植は有用か？ 128

7. 喉頭癌 130

- CQ7-1 早期喉頭癌に対して喉頭を温存する治療方針は推奨されるか？ 130
- CQ7-2 早期喉頭癌の放射線治療後再発に対して喉頭温存手術は適応となるか？ 131
- CQ7-3 早期喉頭癌（声門癌）に対して加速照射法（寡分割照射）は有用か？ 132

8. 甲状腺癌 135

- CQ8-1 甲状腺微小癌（1 cm 以下）に対する治療方針として経過観察は許容されるか？ 135
- CQ8-2 甲状腺乳頭癌における気管周囲郭清術は推奨されるか？ 137
- CQ8-3 甲状腺乳頭癌に対して甲状腺全摘術を行うことは甲状腺葉切除術に比べ

* 確定版ではありません

生存率の向上に寄与するか？ 138

CQ8-4 甲状腺分化癌において術後アブレーションは生存率の向上に寄与するか？ 140

CQ8-5 甲状腺癌に対する分子標的薬は有用か？ 142

9. 唾液腺癌 146

CQ9-1 耳下腺癌手術症例における推奨される顔面神経再建の方法は？ 146

CQ9-2 耳下腺癌で顔面神経麻痺がない場合、顔面神経の温存は推奨されるか？ 147

CQ9-3 唾液腺癌に対して予防的頸部郭清は有効か？ 148

CQ9-4 再発・転移唾液腺癌に対し薬物療法は有効か？ 149

10. 原発不明頸部転移癌 152

CQ10-1 原発不明頸部転移癌に対して口蓋扁桃摘出術は原発巣検索に有用か？ 152

CQ10-2 原発部位の検索に p16 免疫染色と EBER-ISH は有用か？ 153

CQ10-3 原発不明頸部転移癌症例に対して頸部郭清術を行うことは推奨されるか？ 154

CQ10-4 原発不明頸部転移癌症例に対して頸部郭清術後に放射線治療を行うことは、生存率の向上に寄与するか？ 155

11. がん薬物療法 157

CQ11-1 根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して放射線治療を行う場合に、化学療法を同時併用することは生存率の向上に寄与するか？ 157

CQ11-2 切除可能局所進行頭頸部癌に対して放射線療法を行う場合に、化学療法を併用することは喉頭温存率の向上に寄与するか？ 158

CQ11-3 切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する導入化学療法において、TPF 療法 (TXT+CDDP+5-FU) にドセタキセル (TXT) を併用することは生存率を向上させるか？ 159

CQ11-4 喉頭全摘が適応となる切除可能喉頭癌・下咽頭癌に対する導入化学療法は喉頭温存に寄与するか？ 161

CQ11-5 進行頭頸部癌に対する放射線治療においてセツキシマブ (Cmab) の併用は生存寄与するか？ 163

CQ11-6 切除不能再発・転移頭頸部癌に対する化学療法においてセツキシマブの併用は生存率の向上に寄与するか？ 165

CQ11-7 再発・転移頭頸部悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬は有用か？ 166

CQ11-8 切除不能再発・転移頭頸部癌に対して抗 PD-1 抗体は有用か？ 168

12. 放射線治療 170

CQ12-1 頭頸部扁平上皮癌術後再発高リスク患者に対する術後化学放射線療法は有用か？ 170

CQ12-2 進行頭頸部癌に対して強度変調放射線治療を適応することにより晩期有害事象が減少するか？ 171

* 確定版ではありません

- CQ12-3 化学放射線療法後の救済手術の適応は？ 173
- CQ12-4 頭頸部癌（上咽頭癌を含む）に対する CRT 後の局所再発に対する再照射は妥当か？ 175
- CQ12-5 小児の頭頸部腫瘍（上咽頭癌を除く）に対して陽子線治療は有用か？ 176
- CQ12-6 頭頸部非扁平上皮癌に対して粒子線治療は有用か？ 178
- CQ12-7 頭頸部（頭蓋底を含む）の肉腫に対して重粒子線治療は有用か？ 180

I. ガイドラインについて

I

1 目的と対象

本ガイドラインの対象となるのは頭頸部に発生した悪性腫瘍を有する患者である。口腔、上顎洞、咽頭、喉頭の扁平上皮癌、甲状腺分化癌、耳下腺癌について解説し、悪性リンパ腫や稀な病理組織の腫瘍については扱っていない。頭頸部癌の診療に携わる医師および歯科医師が利用することを想定し、①頭頸部癌の適正な診断と治療を示すこと、②頭頸部癌診療における施設間差を少なくすること、③治療の安全性と治療成績の向上を図ること、④過剰な治療を避けて、人的・経済的負担を軽減すること、⑤ガイドラインを広く一般にも公開して、医療者と患者の相互理解にも役立てることを目的として作成した。

頭頸部はヒトが人として生きる為に欠かすことができない多くの機能を司っており、頭頸部癌の治療にあたっては「根治性」と「生活の質の維持」の両立が求められる。本ガイドラインは記載した内容と異なる診断法や治療法を施行することを規制するものではないが、現在、本邦で実施可能な多様な治療法のなかから、個々の症例に最も適した治療法を選択するための参考となることにより、患者に最善のアウトカムをもたらすことを目指している。

2 学会の責任

本ガイドラインの記述内容に対しては学会が責任を負うものとする。しかし治療結果に対する責任は直接の治療担当者に帰属すべきものであり、学会は責任を負わない。

3 基本方針・構成

一般的に行われている診断法や根治的治療法の適応を示すことを原則とし、各診断、治療法の技術的な問題には立ち入らない。「Ⅱ. 診断」では原発巣、転移巣の評価に必要な診断法について述べるとともに、頭頸部癌の特徴である重複癌の検索の必要性についても触れた。「Ⅲ. 治療」では、多職種によるチーム医療の重要性が益々大きくなってきた状況を踏まえ、「Ⅲ-1 治療総論」の項を新設し、外科療法、化学療法、放射線治療とともに支持療法、頭頸部癌患者に対するがんリハビリテーション、緩和ケアについての解説を加えた。「Ⅲ-2 治療各論」ではまず、各部位の亜部位やTNM分類、悪性度分類を記載し、その後にT分類に従って治療のアルゴリズムを記載した。原発巣切除術式は原則としてアルゴリズム中に記載し、放射線治療、手術、化学療法の適応について解説した。「Ⅲ-2-9. 原発不明頸部転移癌」ではアルゴリズムは掲載せず、現在最も妥当と考えられる治療法や各治療法の見解につ

いて解説した。「Ⅳ. クリニカルクエスチョン」では推奨文と解説および推奨グレードを記載した。

TNM分類は『頭頸部癌取り扱い規約 第6版』¹⁾、『甲状腺癌取り扱い規約 第6版』²⁾ならびに『TNM悪性腫瘍の分類 日本語版 第8版』³⁾より引用した。クリニカルクエスチョン(CQ)は各委員から提案された案を委員会全員で協議して選別した。文献の検索は原則として2001年以降の英文検索をPubMedで、和文検索を医学中央雑誌にて行い、必要に応じてハンドサーチにより論文を追加した。各CQの検索式は、それぞれのCQの解説の後に示している。抽出された文献のなかから各CQに適した質の高い論文を採用し、委員会での検討を経て推奨文と解説文を決定した。

CQに対する推奨文には、エビデンスと作成委員のコンセンサスに基づいて作成した推奨グレードを示した。推奨グレードの決定にあたっては、①科学的根拠、②安全性や侵襲度、③費用対効果や経済的負担、④本邦における普及度や使用経験、⑤患者のニーズなどをふまえ委員会で総合的に検討した。

[文献のエビデンスレベル]

- | | |
|-----|---------------------------|
| I | システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス |
| II | 1つ以上のランダム化比較試験 |
| III | 非ランダム化比較試験 |
| IV | 分析疫学的研究 |
| V | 記述研究(症例報告やケースシリーズ) |
| VI | 患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見 |

[推奨グレード]

- | | |
|----|----------------------------|
| A | 診療で利用・実践することを強く勧める。 |
| B | 診療で利用・実践することを勧める。 |
| C1 | 診療で利用・実践することを考慮してよい。 |
| C2 | 診療に利用・実践すべきかコンセンサスは得られてない。 |
| C3 | 診療で利用・実践することを勧めない。 |
| D | 診療で利用・実践しないことを勧める。 |

4 作成・改訂

本ガイドラインは『頭頸部癌診療ガイドライン2013年版』(第2版)をもとに、日本頭頸部癌学会診療ガイドライン委員会において改訂案を作成し、評価委員の評価およびパブリックコメントを経て最終案を取りまとめた。日本頭頸部癌学会の承認を得て発効するものとし、医療の進歩に応じて順次改訂する。改訂の手順は、日本頭頸部癌学会診療ガイドライン委員会にて原案を作成し、学会の承認を得て発効するものとする。本ガイドライン実施後に、実際の適応に際して不都合がある場合は日本頭頸部癌学会診療ガイドライン委員会に連絡し、

次回改訂の資料とする。

5 公開・利用法

本ガイドラインは癌治療の現場で広く利用されるために冊子として出版し、日本癌治療学会のホームページでも公開する。頭頸部癌の治療は放射線治療、外科療法、化学療法を組み合わせた集学的治療である。各治療法については『頭頸部癌取り扱い規約 第6版』(日本頭頸部癌学会編)¹⁾、『甲状腺癌取り扱い規約 第7版』(日本甲状腺外科学会編)²⁾、『甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010版』⁴⁾(日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会編)を、放射線治療計画の詳細に関しては『放射線治療計画ガイドライン2016年版』(日本放射線腫瘍学会編)⁵⁾を、薬物療法については頭頸部がん薬物療法ガイダンス⁶⁾も参照されたい。

6 資金と利益相反

本ガイドライン作成に要した資金は日本頭頸部癌学会と国立研究開発機構日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究事業「頭頸部癌全国症例登録システムの構築と臓器温存治療のエビデンス創出」の負担による。

本ガイドラインの内容は特定の営利・非営利団体や医薬品、医療用製品などとの利害関係はなく、日本頭頸部癌学会はガイドライン作成委員の利益相反の状況を確認した。

参考文献

- 1) 日本頭頸部癌学会編. 頭頸部癌取り扱い規約 第6版, 金原出版, 2018.
- 2) 日本甲状腺外科学会編. 甲状腺癌取り扱い規約 第7版, 金原出版, 2015.
- 3) Sobin LH, Wittekind Ch編. UICC日本委員会TNM委員会訳. TNM悪性腫瘍の分類 日本語版(第8版), 金原出版, 2017.
- 4) 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会編. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版(第1版), 金原出版, 2010.
- 5) 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(第4版), 金原出版, 2016.
- 6) 日本臨床腫瘍学会編. 頭頸部がん薬物療法ガイダンス, 金原出版, 2015

Ⅱ. 診 断

Ⅱ

1 進行度・病期の診断

頭頸部領域には複数の原発部位があり、各原発部位は必ずしも一定の構造を有しているわけではない。そのため原発巣の評価に際しては臨床診断も尊重し、腫瘍の進行度と同時に各部位の解剖学的特性を十分理解したうえで検査方法を選択する。リンパ節転移や遠隔転移は頭頸部癌の重要な予後因子であり、その適切な評価が治療法の選択に必要である。

◇原発巣の評価は？

頭頸部癌の原発巣診断は問診および視診・触診を行い、各原発巣に応じて鼻咽腔・喉頭鏡検査、上部消化管内視鏡検査、パノラマX線検査、下咽頭食道造影検査、超音波検査(US)、CT検査、MRI検査により総合的に判断する。最終的な診断は病理組織学的検査ないしは細胞学的検査による。深部浸潤、隣接臓器への浸潤の評価にはCT検査、MRI検査が有用である。一般にCT検査は骨皮質の描出においてMRI検査より優れ、MRI検査は骨髄、軟部組織、隣接臓器浸潤の評価に優れる¹⁻³⁾。

甲状腺癌の診断にはUSおよびUSガイド下穿刺吸引細胞診が第一選択であり^{4,5)}、必要に応じてCT検査、MRI検査を行う。

喉頭癌の診断には内視鏡検査や喉頭鏡検査にCT検査、MRI検査を併用することで診断精度が向上する。声門癌T1病変では内視鏡検査のみでも診断可能であるが、進行癌・声門上癌・声門下癌・下咽頭癌については過小評価となりやすい⁶⁻¹¹⁾。中下咽頭の表在性腫瘍病変の診断に拡大内視鏡、狭帯領域内視鏡の有用性が報告されている^{12,13)}。

◇リンパ節転移・遠隔転移の評価は？

リンパ節転移、遠隔転移の診断は問診および視診・触診を行い、US、CT検査、MRI検査、胸部X線検査、PET-CTなどにより、総合的に判断する¹⁴⁻²¹⁾。

肺転移は頭頸部癌の遠隔転移のなかで最も頻度が高く、胸部X線検査は必須である。進行例や単純X線検査で異常があれば胸部CT検査を施行する。頸部食道病変が疑われる場合はCT、MRIにより縦隔リンパ節転移を評価することが望ましい。

2 重複癌の検索

1995年の主要7施設での調査結果では、頭頸部扁平上皮癌の14.5%に多重癌の発生を認め、第1癌の原発部位では下咽頭、中咽頭、喉頭、口腔、鼻・副鼻腔の順であり、重複癌の

発生部位では食道が最も多く、次いで頭頸部、胃、肺、肝の順であった。頭頸部扁平上皮癌症例では他の頭頸部癌、胸部食道癌、胃癌の合併に留意する必要がある^{22,23)}。

参考文献

- 1) Zupi A, Califano L, Maremonti P, et al. Accuracy in the diagnosis of mandibular involvement by oral cancer. J Craniomaxillofac Surg. 1996 ; 24 : 281-4. (レベルⅣ)
- 2) Leslie A, Fyfe E, Guest P, et al. Staging of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx : A Comparison of MRI and CT in T- and N-Staging. J Comput Assist Tomogr. 1999 ; 23 : 43-9. (レベルⅣ)
- 3) Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-opharyngeal squamous cell carcinoma : a prospective study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 ; 130 : 837-43. (レベルⅣ)
- 4) Park JS, Son KR, Na DG, et al. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. AJR Am J Roentgenol. 2009 ; 192 : 66-72. (レベルⅣ)
- 5) Seiberling KA, Dutra JC, Gunn J. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules performed in the office. Laryngoscope. 2008 ; 118 : 228-31. (レベルⅣ)
- 6) Castelijns JA, Gerritsen GJ, Kaiser MC, et al. Invasion of laryngeal cartilage by cancer : comparison of CT and MR imaging. Radiology. 1988 ; 167 : 199-206. (レベルⅣ)
- 7) Ferri T, De Thomasis G, Quaranta N, et al. The value of CT scans in improving laryngoscopy in patients with laryngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1999 ; 256 : 395-9. (レベルⅣ)
- 8) Giron J, Joffre P, Serres-Cousine O, et al. CT and MR evaluation of laryngeal carcinomas. J Otolaryngol. 1993 ; 22 : 284-93. (レベルⅣ)
- 9) Ljumanović R, Langendijk JA, Schenk B, et al. Supraglottic carcinoma treated with curative radiation therapy : identification of prognostic groups with MR imaging. Radiology. 2004 ; 232 : 440-8. (レベルⅣ)
- 10) Phelps PD. Carcinoma of the larynx—the role of imaging in staging and pre-treatment assessments. Clin Radiol. 1992 ; 46 : 77-83. (レベルⅣ)
- 11) Zbären P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. Cancer. 1996 ; 77 : 1263-73. (レベルⅣ)
- 12) Muto M, Nakane M, Katada C, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. Cancer. 2004 ; 101 : 1375-81. (レベルⅣ)
- 13) Muto M, Katada C, Sano Y, et al. Narrow band imaging : a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 ; 3 : S16-20. (レベルⅣ)
- 14) 古川政樹, 金子まどか, 持松いづみ, 他. 頭頸部悪性腫瘍における頸部リンパ節転移の診断—超音波断層法とX線CTの比較. 日耳鼻. 1991 ; 94 : 577-86. (レベルⅣ)
- 15) Stuckensen T, Kovács AF, Adams S, et al. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas : a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. J Craniomaxillofac Surg. 2000 ; 28 : 319-24. (レベルⅢ)
- 16) Dietl B, Marienhagen J, Kühnel T, et al. FDG-PET in radiotherapy treatment planning of advanced head and neck cancer—a prospective clinical analysis. Auris Nasus Larynx. 2006 ; 33 : 303-9. (レベルⅢ)
- 17) Gordin A, Daitzchman M, Doweck I, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the larynx : diagnostic accuracy and impact on clinical management. Laryngoscope. 2006 ; 116 : 273-8. (レベルⅡ)
- 18) Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L, et al. Imaging in head and neck cancer. Curr Treat Options Oncol. 2006 ; 7 : 23-34. (レベルⅣ)
- 19) Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, et al. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomogra-

- phy to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma : a Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2008 ; 100 : 712-20. (レベル I)
- 20) Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, et al. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. BMC Cancer. 2012 ; 12 : 236. (レベル I)
- 21) Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med. 2008 ; 49 : 480-508. (レベル I)
- 22) 斎川雅久, 福田 諭, 永橋立望, 他. 統計からみた頭頸部多重がんの実態. 頭頸部腫瘍 2003 ; 29 : 526-40. (レベル IV)
- 23) 斎川雅久. 頭頸部多重癌の予後を改善する方策. JOHNS. 1997 ; 13 : 1281-5. (レベル IV)

Ⅲ. 治療

A 治療総論

Ⅲ-A-1. 外科療法

頭頸部癌は単一の疾患ではなく、解剖学的にも病理組織学的にも多種多様な疾患が含まれている。そのため、治療法も原発部位や病理組織学的診断により異なるが、外科療法はほとんどの頭頸部癌に対する根治治療の柱である。いかなる場合においても、外科療法で最も重要な点は完全切除である。診断技術の進歩によりこれまで困難であった部位でも早期発見・早期診断が可能となり、早期癌に対しては根治性のみならず術後機能障害の軽減の観点から、内視鏡切除や経口的切除等の低侵襲な外科的治療の適応拡大がなされている。進行癌に対する根治治療では、術前や術後に化学療法や放射線治療を組み合わせた集学的治療が必要となるが、機能温存との両立を目指す場合でも、外科療法においては完全切除が行われなくてはならない。

1 術前評価

腫瘍因子と患者因子について、非外科的治療との比較を行いながら検討する必要がある。腫瘍因子は原発部位およびその浸潤範囲やTNM病期、放射線感受性などであり、手術に際しては切除範囲に最も大きな影響を及ぼす。患者因子は、年齢、性別、合併症の有無などによる手術や周術期のリスクの他に、退院後の生活や社会復帰の支援となる家族の有無なども含まれる。患者因子は術後の機能障害の点から個別的な評価が重要である。これらのいくつかの制約の中で、根治性および治療後の機能障害を相対的に評価し、患者の意向を考慮して適切と考えられる術式のインフォームドコンセントを行う必要がある。仮に、非外科的治療を選択した場合、それが失敗に終わった際に救済手術が可能か否かについても、説明しておくことは重要である。

また、頭頸部扁平上皮癌では重複癌や多発癌の頻度が高い。上部消化管内視鏡検査などによる同時重複癌のスクリーニング検査は必須であり、重複癌が見つかった場合には各々の進行度に応じた対応が必要となる。特に、頭頸部以外の同時重複癌に対しては、根治性や機能障害などから治療の優先順位等を検討するため、他科との十分な協議が必要である。

2 手術のための診断と切除の原則

根治切除の原則は完全切除であり、そのためには術前の正確な診断が不可欠である。診断技術の進歩により、粘膜表面は内視鏡検査、深部浸潤は造影CT検査やMRI検査により腫瘍の進展範囲の把握が可能となっているが、完全切除のための切除ラインは腫瘍浸潤のないところであるため、切除安全域を想定した切除ラインを描けるような診断が重要である。

特に、導入化学療法を含め非外科的治療を行う場合には、その後の手術を想定した進展範囲の記録を治療前に残しておくべきである。その際には、切除ラインを描くための解剖学的なメルクマールを含めた記録が重要である。

また、扁平上皮癌では、表在癌や上皮内癌と浸潤癌に対する切除安全域は区別して考えるべきである。NBIやルゴール染色で正確に腫瘍の進展範囲が診断でき、その外側に切除ラインが描けるのは表在癌や上皮内癌であり、浸潤癌では深部浸潤の範囲を常に想定した切除安全域を考慮する必要がある。

甲状腺腫瘍や大唾液腺腫瘍、口腔咽頭の粘膜下腫瘍の形態を示す小唾液腺腫瘍などでは、画像検査と穿刺細胞診検査で臨床診断が行われることが多い。診断と治療を兼ねて切除を行う場合や、術前の臨床診断で悪性と確定していない場合でも、安易に良性と考えて核出術を行うことなく、悪性腫瘍の可能性を念頭にいた切除が求められる。術後の病理組織診断で悪性の診断となっても、不完全切除とならないよう注意が必要である。

3 周術期および術後管理

周術期および術後管理を適切に行うためには、術前からの全身状態の把握が不可欠である。既往歴や合併症、栄養状態などの評価を行い、糖尿病の合併があれば血糖のコントロールについて、抗血栓薬内服例では休薬および再開の時期やヘパリン置換の要否などについて、麻酔科を含めた他科および多職種との緊密な連携が重要となる。飲酒・喫煙歴のある症例では、生活習慣病として動脈硬化に基づく疾患が潜在的に存在する可能性があるため、特に頸動脈の石灰化や狭窄には注意しておくことが望ましい。術前の禁煙指導は必須である。

頸部に照射歴のある場合には、術前に甲状腺機能低下症のチェックは必ず行う。また、術後は咽喉頭に浮腫が生じやすくなるため、上気道狭窄には要注意である。咽頭の乾燥が強い場合には、去痰困難から術後肺炎をきたしやすく嚥下障害の原因にもなりうる点にも注意が必要である。

術後の手術部位感染(surgical site infection : SSI)の対策は、種々のガイドライン¹⁻⁵⁾に準じて行うことが求められる。予防的抗菌薬の投与は、執刀直前から行い、長時間手術では術中追加投与を行う。術後の投与期間は、耐性菌出現のリスクから24～48時間以内が推奨されている。予防的抗菌薬のターゲットが、口腔を開放しない場合では皮膚常在菌である黄色ブドウ球菌、連鎖球菌であり、口腔を開放する場合では口腔内嫌気性菌と連鎖球菌であることを認識して抗菌薬を選択することが重要である。

4 異時性重複癌に対する配慮

頭頸部扁平上皮癌では異時性重複癌の頻度も高いため、手術や放射線治療のみで十分に根治が目指せる場合には、2次癌発生時の治療の制約を最小限にすることを考慮し、過剰治療に陥らないようにする。不必要に広い郭清範囲や必要性の乏しい予防的頸部郭清術を行えば、2次癌発生時に治療の制約が大きくなる可能性がある。また、切除断端陽性のため術後照射が必要となった場合には、局所制御が可能となっても2次癌発生時に放射線治療の選択肢を失うことになるため、補完的な放射線治療が避けられるような完全切除が行われなければならない。

III

5 おわりに

頭頸部ではあらゆる部位が様々な重要な機能に関与しているため、定型的な手術であっても個々の患者に応じた最適な術式を検討し、常に完全切除を行うことが肝要である。頭頸部癌の手術は原発巣の部位により多種多様であるため、個々の手術については原発巣別の各論およびCQを参照いただきたい。

参考文献

- 1) CDC. Infection Control and Hospital Epidemiology Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999.
- 2) 日本手術医学会. 手術医療の実践ガイドライン改訂版, 2013.
- 3) 国公立大学附属病院感染対策協議会. 病院感染対策ガイドライン(改訂第4版, 2014)
- 4) CDC. Draft Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2014.
- 5) 日本化学療法学会/日本外科感染症学会. 「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」(2016年作成)

Ⅲ-A-2. がん薬物療法

頭頸部癌治療においては、この領域の病状の制御が生存やQOLに大きく影響してくるため、全身療法である化学療法の有効性の期待も、遠隔転移病変より局所病変の方に重きを置く考え方になる。基本的に根治治療の主体は外科療法と放射線治療であり、局所進行例においては治癒や機能形態温存を目指した集学的治療の一環として、放射線療法と同時に行う化学放射線療法、根治治療の前に行われる導入化学療法、後に行われる補助化学療法がある。転移・再発例において、症状緩和と生存期間の延長等を目的に頭頸部癌の薬物療法が行われている。

1 根治を目指した集学的治療

1) メタアナリシスから見た化学療法の意義

化学療法を根治治療とどのように実施するかについて、多くの臨床試験が行われてきたが、母集団の不均一さ、結果の不一致、サンプルサイズと検出力等の問題があり、議論となっていた。局所根治治療に化学療法を追加した、化学放射線療法(CRT)、導入化学療法(ICT)、補助化学療法のメタアナリシスを行ったMACH-NC¹⁾が報告され、化学療法の追加により全体として5年生存割合が4.5%の有意な上乗せ効果が認められ、各治療においては6.5%:2.4%:-1%と、CRTで最も高い有効性が示されている²⁾。

2) 化学放射線療法

抗がん薬の放射線治療における増感効果を利用したものであり、喉頭癌・下咽頭癌・中咽頭癌における機能・形態温存(→CQ11-2)、局所進行例における根治(→CQ11-1)、再発高危険群に対する再発予防(→CQ12-1)の場面で用いられている。遠隔転移を有する場合でも、上咽頭癌においては化学療法、放射線療法に対する感受性が高いため、局所病変に由来する症状緩和、QOL改善を目的として、CRTが行われることがある^{3,4)}。メタアナリシスの結果²⁾から、5年生存割合でがん死では差がある(+8.6%)ものの、非がん死では差がないため、治療の直接的な効果と考えられている。

用いる薬剤としては、シスプラチン(CDDP)が他の単剤や多剤併用と比較して高い有効性を示しており、標準薬としての位置づけにある。ほとんどの試験での投与法が100mg/m²を放射線治療中に3回行うものであり、低用量の試験では差がないことから、投与量の重要性が認識されている。高齢になるに従い上乗せ効果は低下しており、適応判断には注意が必要である。また、抗EGFR抗体であるセツキシマブ(Cmab)は、放射線治療への追加効果が(→CQ11-7-1)報告され使用されている⁵⁾。CmabのCRTへの追加効果も検討されたが、治療成績に差はなく⁶⁾毒性の面からも推奨されない。

CRTにおいては、放射線治療(RT)単独と比較して化学療法の毒性が加わるためRT自体の毒性も強まり、休止による治療期間の延長を来しうる。これが治療成績の低下を招くことが指摘されており、予定通りの治療完遂には最大限の支持療法を提供する熟練した多職種協

働のチーム医療体制が必須である。

3) 導入化学療法

切除可能例における初回治療として用いられ、腫瘍縮小の状況により手術かRTかの判断とする chemoselection の考え方を利用した臓器温存、局所進行例における化学放射線療法の追加効果、術前に行って手術成績の向上などが目的にあがる。

喉頭全摘を必要とする喉頭癌・下咽頭癌においては、喉頭温存を目的に以前より臨床試験が行われており、ICT (→CQ11-8) やCRT を利用して行われている。喉頭温存を目指した場合の導入化学療法の評価の主体は原発巣であり、喉頭癌ではCR/PRであると放射線治療単独、PRであると化学放射線療法が推奨されている。一方PRまでの縮小に至らなければ手術への移行が推奨される。化学放射線療法として、CBDCA-RT、Cmab-RTなどが行われているが、どれが最適かは明確ではない。

化学療法としてCDDP+5-FU (PF) とTXT+CDDP+5-FU (TPF) の比較試験⁷⁾から、後者における奏効率、喉頭温存割合が有意に高いことが示されており、また、PFとTPFを比較したメタアナリシス⁸⁾においては、死亡リスク低減、進行の抑制、局所再発抑制、遠隔転移抑制の面で有意にTPFが優れていることが示されている。しかし、TPFの毒性は強く、制吐療法、血液毒性・感染症対策を十分に行い、治療強度を維持することが重要である。またこの後に行われる治療として高用量のCDDP-RTは、神経・聴力・腎障害などの毒性があり推奨されない。

局所進行例に対してはCRTが標準治療であるが、CRTの毒性、治療強度増強、遠隔転移の抑制に限界も見えてきた。そこでICT-TPF→CRTとして、その有効性をCRTと比較する試験が行われたが、ICTの生存におけるCRTへの追加効果の有効性は示されていない⁹⁾。

頭頸部癌においては、術前化学療法で縮小させても切除範囲を変えることはできないため縮小手術は成立しておらず、治療選択肢としては推奨されない。予後改善目的として、口腔癌を対象にTPF→手術と手術先行が比較されたが、術前化学療法の有効性は示されていない¹⁰⁾ (→CQ2-6)。

4) 補助化学療法

補助化学療法は根治治療後に再発を抑える目的で行われるものであるが、メタアナリシスでも示されているようにその有効性は乏しく、早期死亡も多いとされており、明確なエビデンスはなく推奨されない。上咽頭癌においてのみ、標準治療としてCRT後のPFを行うことが勧められる (→CQ12-1)。

2 再発・転移に対する化学療法

初回治療後の再発では、救済手術の適応のない場合に全身化学療法の適応がある。目的は生存期間の延長、腫瘍縮小による症状緩和、QOLの維持・向上、そして開発研究になる。

用いられる薬剤としてはこの場面でもCDDPがKey Drugであり、単剤でも無治療と比較

して生存期間の延長を認めている¹¹⁾。多剤併用量療法は、PF¹²⁾が古くから標準治療として位置づけられ、治療開発に用いられてきた。しかし、CDDP 100mg/m²、5-FU 1000mg/m²/day×4～5daysを3週毎で行うもので、個々の薬剤の最大量の投与は支持療法が十分行えない時代では管理が容易でなく、本邦の実地診療では70～80%に減量されて実施されていた。また、5-FUの持続静注の煩雑さを解決するため、経口剤への切り替え、タキサン類への切り替え等が行われてきたが、PFを上回ることとはできなかった¹³⁾。Cmabが登場したが、CDDP単独との併用では、生存に関する追加効果は示せなかった。PFへの追加効果が検討され、PFと比較してPF+Cmabにおいて生存期間の延長、腫瘍縮小、症状緩和、QOL維持の効果が得られ、本邦でも安全性が確認され¹⁵⁾使用されている。ここで、プラチナ製剤はCDDPのみならずカルボプラチン(CBDCA)も許容され、最大6courseのPt+5-FUまで投与し、その後はCmab単独で継続する方法をとっており、問題となる皮膚毒性の対処は重要である。この対象集団では、TPFのような多剤併用量療法が高い奏効率を示し導入化学療法ではエビデンスがあるものの、単剤・2剤のレジメンよりも有効であることを示す比較試験がなく、毒性は高度となるため推奨されない。

プラチナ製剤に対して不応(治療中の進行、最終投与後6カ月以内の再発)、不適(腎障害・神経障害など)症例に対する薬物療法として、タキサン類のDOCやPTX、S-1、本邦では未承認ながらMTXなどがある。標準治療として確立されたものがないため、新規薬剤の開発の起点にもなっている。本邦で創薬された免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体のニボルマブを、単剤のDOC、MTX、Cmabのいずれかと比較する試験が行われ¹⁶⁾、有効性・安全性の両面で良好な結果が示され、海外でも¹⁷⁾本邦でも頭頸部癌に対し適応となった(→CQ11-8)。現在化学療法や放射線療法との併用での安全性を確認しつつ、根治を目指した治療における有効性評価が進められている。開発途上にも関わらず短期間に広く普及してきており、免疫関連有害事象(immune-related adverse event: irAE)への対応を含むチーム医療体制においてさらなる多職種参加による整備が急務となっている¹⁸⁾。

参考文献

- 1) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analysis of updated individual data. Lancet. 2000 ; 355 : 949-55. (レベルⅠ)
- 2) Pignon JP, Aurélie AI, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update 93 randomized trials and 17,346 patients. Radiotherapy and Oncology. 2009 ; 92 : 4-14. (レベルⅠ)
- 3) Lin S, Tham IW, Pan J, et al. Combined high-dose radiation therapy and systemic chemotherapy improves survival in patients with newly diagnosed metastatic nasopharyngeal cancer. Am J Clin Oncol. 2012 ; 35 : 474-9. (レベルⅢ)
- 4) Chen MY, Jiang R, Guo L, et al. Locoregional radiotherapy in patients with distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. Chin J Cancer. 2013 ; 32 : 604-13. (レベルⅢ)
- 5) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck N Engl J Med. 2006 ; 354 : 567-78. (レベルⅡ)
- 6) Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma : RTOG 0522. J

- Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2940-50. (レベルII)
- 7) Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, +/-docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2015 ; 108 (4) . pii : djv368. (レベルII)
 - 8) Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers : an individual patients data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 2854-60. (レベルI)
 - 9) Budach W, Bölke E, Kammers K, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) : a meta-analysis of randomized trials. Radiotherapy and Oncology. 2016 ; 118 : 238-43. (レベルI)
 - 10) Zhong L, Zhang C, Ren G, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2012 ; 31 : 744-51. (レベルII)
 - 11) Morton RP, Rugman F, Droman EB, et al. Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck : a randomised factorial phase III controlled trial. Cancer chemotherapy and pharmacology. 1985 ; 15 : 283-289. (レベルII)
 - 12) Kish JA, Weaver A, Jacob J, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. Cancer. 1984 ; 53 : 1819-24. (レベルIII)
 - 13) Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized Phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395) : an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 3562-67. (レベルII)
 - 14) Vermorken J, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008 ; 359 : 1116-27. (レベルII)
 - 15) Yoshino T, Hasegawa Y, Takahashi S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab for the first-line treatment of Japanese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : results of a phase II study trial. Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43 : 524-31. (レベルIII)
 - 16) Ferris RL, Blumenschen G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2016 ; 375 : 1856-67. (レベルII)
 - 17) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Head and Neck Cancers Version 2. 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck
 - 18) 日本臨床腫瘍学会編. がん免疫療法ガイドライン. 金原出版. 2017.

Ⅲ-A-3. 放射線治療

頭頸部癌の根治的放射線治療は機能温存、形態温存の利点がある特徴である。半数を超える頭頸部癌は局所進行癌であるため、薬剤療法併用が標準的に行われる。進行癌や放射線抵抗性腫瘍には手術が適応されるが、術後照射として重要な役割を担う。また、一部の非扁平上皮癌を中心として粒子線治療のまとまった報告があり、治療選択肢の一つと考えられる。再発転移癌においては、再照射や緩和照射としての放射線治療の役割も重要である。放射線治療は、集学的治療の観点で頭頸部癌の診療の役割を担っている。

1 線量分割スケジュールの調整

頭頸部扁平上皮癌は、治療開始4週程度で加速再増殖という現象が発生し、放射線抵抗性を獲得する¹⁾。放射線の分割法を変え線量増加や、治療期間短縮で成績を改善する治療開発が行われてきた。同日に複数回照射する過分割照射法（正常臓器の回復を利用し総線量を増加する方法）、治療期間を短縮する加速照射法（治療期間短縮により治療効果を増強する方法）、一回線量を増加し総線量を下げる寡分割照射法（治療期間の短縮に加え治療回数減少の利点があるが、晩期毒性増加リスクを伴う可能性がある）などが代表的な方法である。これらの非通常分割照射は、15のランダム化試験6,515例によるメタ解析の結果から²⁾、5年局所制御率6.4%（HR：0.82, $p < 0.0001$ ）と5年生存率3.4%（HR：0.92, $p = 0.003$ ）の改善が報告された。過分割照射法が治療法の中で最も有効とされるが、治療回数増加による患者および医療スタッフへの負担が増えることは実施上の問題点と考えられる。また、化学療法併用時にその利点は証明されていない³⁾。

2 高精度放射線治療と機能温存

強度変調放射線治療（intensity modulated radiotherapy：IMRT）は放射線晩期毒性軽減に有用である。IMRTと通常放射線治療を比較した5つのランダム化試験の871例でメタ解析が行われ、IMRT群でGrade2以上の唾液腺障害が有意に減少した（HR：0.76, $p < 0.0001$ ）⁴⁾。後方視研究でもQOLや嚥下機能評価でIMRTの有効性が示唆された^{5,6)}。IMRTの最大の利点は晩期毒性の軽減に寄与する点にあり、放射線治療の侵襲を軽減できる手法と考えられる。化学放射線療法では同時併用法の治療効果が最も良好である反面、晩期毒性の増加が問題とされている。これらの報告において三次元治療計画がもっぱら使用されたが、IMRTの適応により治療後のQOL向上や晩期毒性の軽減が期待される⁷⁾。

2016年より頭頸部原発の肉腫は炭素線治療が、小児腫瘍に陽子線治療が保険適用となった。粒子線治療は後方視解析が中心だが、鼻腔・副鼻腔癌、眼腫瘍でまとまった報告がある。放射線感受性の低い非扁平上皮癌や、中枢神経に近接した頭蓋底腫瘍も粒子線の特徴が活かされることが推察され、一定の有用性の報告がある。IMRTに代表される高精度な治療計画は、臨床的および物理的精度管理が重要となる。頭頸部癌の放射線治療に精通した放射

線腫瘍医，医学物理士を主体とした放射線治療の品質管理チームによる品質保証・品質管理が重要となる。施設ごとに実施マニュアルの作成や定期的なモニタリングや監査体制の整備が強く推奨される。

3 集学的治療の中の放射線治療

放射線治療の高精度化で治療成績や晩期有害事象の低減が達成されたが，反面治療強度増強によって明らかに早期有害事象は増加する。前述のように，治療遅延は放射線抵抗性の獲得から治療効果の損失につながるため，可及的に予定期間内に治療を完遂するために適切な支持療法の実践が肝要となる。耳鼻科，頭頸部外科，腫瘍内科，歯科，皮膚科，精神腫瘍医，薬剤師，専門看護師，栄養サポートチーム，緩和ケアチーム，嚥下リハビリテーション認定士との連携を構築することが推奨される。

頭頸部癌の根治的放射線治療は，手術と並び重要な治療選択肢である。また，腫瘍の責任症状による疼痛，出血，気道狭窄，摂食障害を緩和するための姑息照射も，患者QOLを維持するために重要な役割がある。放射線を担当する医療スタッフは多面的に臨床情報を収集し，放射線治療の効果・安全性のデータ，患者希望を集約し，集学的チームの総意により治療指針を決定していくことが大切である。

参考文献

- 1) Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol. 1988 ; 27 : 131-46.
- 2) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. Lancet. 2006 ; 368 : 843-54.
- 3) Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial : long-term report of efficacy and toxicity. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014 ; 32 : 3858-66.
- 4) Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer : systematic review and meta-analysis. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2014 ; 110 : 9-15.
- 5) Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer : is there a worthwhile quality of life gain? Cancer treatment reviews. 2011 ; 37 : 511-9.
- 6) Klein J, Livergant J, Ringash J. Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy : a systematic review. Oral Oncol. 2014 ; 50 : 254-62.
- 7) Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, et al. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 140 : 331-7.

Ⅲ-A-4. 支持療法

頭頸部癌領域において「支持療法」というカテゴリーが本格的に重要視されてきたのは、21世紀になってからである。

最近の治療技術革新として、外科領域ではロボット手術や内視鏡下手術、内科領域では分子標的薬剤や粒子線治療を含む高精度放射線治療などがあり、それぞれ専門的な知識と技量を必要とする。これらの先端医療での治療成績は、治療自体がIntention to treat (ITT：治療前に計画されたものを実行する考え方)の概念に基づいて、しっかりと完遂されたことを前提として公開されている。そのため、治療が途中で止まってしまったり、治療における合併症が管理できず命を危険にさらすようだと、期待された治療成績を残せない。

このように、頭頸部癌の領域ではモダリティーを問わず治療方法の進歩がめざましい一方で、それらを適切に扱わなければ治療成績が逆に低迷してしまうということが、長期フォローアップの結果明らかになっており、治療を安全にITTの概念で完遂できるための支持療法が重要になってきた。

1 支持療法の種類

頭頸部癌に限らず、すべての疾患/治療における支持療法の目的は、本治療で出現する副作用/合併症による被害を最小限にし、本治療のポテンシャルを最大限に引き出すことにある。

副作用/合併症に対してのアプローチは、大きく分けて予防的介入 (Prevention/Prophylactic intervention) と対症的介入 (Symptom management) の2種類がある。

1) 予防的介入：Prevention/Prophylactic intervention

予防的介入とは副作用/合併症が出現する前から介入し、副作用/合併症の発生自体を抑えるものである。

予防的介入での一番の目標は「副作用/合併症の頻度を下げる」ことである。予防的介入の結果により、従来の方法より副作用/合併症の頻度が下がれば予防的介入の価値があるといえる。しかしながら、予防的介入は、いずれも発症してからでは効果が得にくいいため、何も起きていない状態から介入を開始することになる。この場合、発生する副作用/合併症の頻度によっては、何もしなくても副作用/合併症が起こらない患者に対しても介入を行っている可能性がある。よって、予防的介入は大切だからというだけで行うことは、必ずしも患者の利益になっていないということについても常に頭に入れておくことが必要である。

2) 対症的介入：Symptom management

対症的介入とは出現した副作用/合併症に対して介入し、それによる被害を最小限に抑えるものである。

副作用/合併症の機序によっては、発現してからの対症的介入では効果が乏しい場合がある。しかし、患者と医療スタッフの双方に、対症的介入のほうが予防的介入よりも

予防的介入

- ・ プラチナ製剤使用時の制吐剤予防投与
- ・ 術後肺炎の発生を抑えるための術前口腔ケア
- ・ セツキシマブ投与時の予防的抗生物質服用

対症的介入

- ・ 放射線治療で生じる口内炎/粘膜炎に対するオピオイド投与
- ・ 脳梗塞後、手術後の機能障害に対して行うリハビリテーション

図1 予防的介入と対症的介入の具体例¹⁻³⁾

III

「効いた」という実感があるといった特徴がある。このため、発現した副作用/合併症に対しては対症的介入の余地がある。

対症的介入での一番の目標は「副作用/合併症の重症度を軽減する」ことである。対症的介入の結果により、従来の方法より副作用/合併症の重症度が軽減されれば、対症的介入の価値があるといえる。実際には副作用/合併症が重篤化するのを防いだり、副作用/合併症の発現期間が短縮したりすることで効果を得られる。一方、実臨床では副作用/合併症は単一で起こることは稀であり、他の複数の症状に対して複数の介入が同時に行われていることが多く、実際に対症的介入の効果を一対一対応で正確に把握することは難しい場合が多い。

他の施設と同じ対症的介入を行っているにもかかわらず、副作用/合併症の重篤化が頻繁に起こってしまう場合には、対症的介入の具体的な内容(介入時期、介入期間、1回の介入にかかる時間、評価方法、介入者の人数/職種/経験年数など)に間違いがあることが多い。これらについて他の施設とも情報交換を行い、修正を行うことによって治療成績が飛躍的に向上することが期待できる。

2 頭頸部癌領域における支持療法での必須事項：多職種医療連携と共通言語

頭頸部領域の支持療法では口腔ケア(歯科)、気管孔/皮膚炎処置(看護師)、栄養指導(栄養士)、嚥下リハビリテーション(言語聴覚士)、理学療法士、作業療法士など、他の領域に比べて多くの職種が一人の患者に携わる領域であるため、多職種医療連携は最低限必要なインフラである。さらに、多職種医療連携において医師、看護師などの各職種は同一の患者の病態についてお互いに説明するには共通言語が必要であるため、以下の点について留意する必要がある。

1) カルテにローカルルールの隠語を用いない

現在は電子カルテ化も進み、医師カルテと同じように看護記録も参照できるようになり、職種間で情報を確認しやすい状況になった。しかし、医師はカルテで略語を使用することが多く、メディカルスタッフ、とくに看護師以外のスタッフには解読が困難なこともある。略

語自体は悪いことではないが、一般的に使用されているもの(TPLE: 咽喉頭食道摘出術, RT: 放射線治療, ND: 頸部郭清術など)にとどめ、メディカルスタッフに対してはそれぞれ用語の解釈を周知する必要がある

2) 副作用/合併症の評価は広く用いられている指標を用いる

メディカルスタッフから医師へある患者の副作用に関する報告を行う場合、例えば「口内炎がひどくなっています」とだけ言っても、他のメディカルスタッフが「ひどい」という程度についてどのような重症度で認識するのかは様々である。この状況では、せっかく多職種カンファレンスを行っても情報共有ができていないとはいえない。こういった場合に、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) のGradeで情報共有を行うことが有用である。CTCAEは項目が多岐にわたるため各論については割愛するが、施設内で習熟すれば他職種連携に不可欠なツールとなる(有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG版 [CTCAE v4.03/MedDRA v12.0(日本語表記: MedDRA/J v19.0) 対応] http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20160310.pdf)。

CTCAEでは表現しづらい嚥下機能/リハビリの進行状況などについては、施設独自の基準を用いている病院もあるが、それでは他の病院との連携が難しくなるため、これらについても自施設以外でも広く行われている評価方法を取り入れることが望ましい。

3 支持療法各論

頭頸部領域において前向き試験でその効果、安全性を評価した支持療法は非常に少ない。支持療法は、エビデンスレベルが高くなっても、それを行うことにより治療効果の相殺やそれ自体での副作用などのリスクが生じない場合には、推奨度が高く設定される。

1) 放射線皮膚炎に対する保湿処置

頭頸部領域では臨床第Ⅱ相試験⁴⁾において、113例の頭頸部がん(化学)放射線治療患者に対し洗浄と保湿処置のみを行った結果、治療の妨げになるGrade4の皮膚炎は0例であったと報告されている。

放射線治療に限らず、損傷した皮膚組織は湿潤環境にて、より創傷治癒能力が高まるということが1960年にNatureに発表された論文⁵⁾で示されており、時代背景から比較試験等はないものの、放射線治療によって損傷した皮膚組織を保湿することは適切であるといえる。よって保湿処置を行うことの推奨グレードはBである。なお、創傷被覆材などを利用した保湿環境の保持⁶⁾については前向き試験でのデータが乏しいため、推奨グレードはC1にとどめられる。また、保湿に用いる軟膏の種類については特定のものを推奨する根拠はない。

ステロイド外用薬について、乳腺領域の放射線治療(総線量60Gy以下)では掻痒感や皮膚炎の低減効果が確認されている⁷⁻⁹⁾が、頭頸部領域の放射線治療(総線量60Gy以上)において同様の効果が得られるかは不明であり、広範な湿性落屑の部位に塗布した場合には感染のリスクが懸念されるため、推奨グレードはC2となる。

2) 放射線治療による口内炎/粘膜炎に対するオピオイドの使用

臨床第Ⅱ相試験においてオピオイド中心の疼痛管理を行うことにより、粘膜炎による放射線治療の中断を最小限にすることができるということが示されている²⁾ことや、海外では既に実臨床でオピオイドを使用することが特別視されていないことから、推奨グレードBとする

3) 放射線治療前の胃瘻造設

栄養管理や薬物の確実な投与経路として胃瘻造設を含む経管栄養が勧められているが、胃瘻に関しては造設だけでは体重減少をおさえられず、綿密な栄養管理が重要と考えられる。しかし、他の栄養経路に対する優位性について明確に示したデータに乏しいことを勘案し、推奨グレードはC2とする。

4) 口腔ケア

効果的な口腔衛生管理は、口腔合併症のリスクの軽減に寄与すると期待できる。そして口腔ケアを行うこと自体にリスクは少ない。

菌性感染症は、がん治療開始前の事前の歯科チェック、応急処置そして治療中のブラッシングを中心としたケアでその発症リスクを軽減することが可能であり、骨髄抑制が予想される治療における感染制御に有用である。特に、骨髄抑制期の口腔粘膜炎は全身感染症の強いリスク因子となるため、口腔ケアによる感染管理は重要である¹⁰⁾。

頭頸部放射線治療後の口腔晩期障害で最も重篤なものである顎骨壊死は、予防的な歯科介入(治療開始前の予防的な抜歯、治療終了後の定期的な歯科管理など)により、以前と比較しその発症頻度は抑制されている¹¹⁾。一方、放射線治療中の急性期口内炎については口腔ケアだけでは防ぎきれないことが報告されている¹²⁾。これらを総合的に解釈し、手術、化学療法、放射線治療のいずれを開始する場合にも、頭頸部領域では治療前から他の支持療法に並行して口腔ケアを継続して行うことが推奨される(推奨グレードB)。

5) その他

個別の手技については支持療法の各論に言及した手引きも出版されており、実臨床では参照することを勧める¹³⁾。

5 さいごに

支持療法は本治療(手術/放射線治療/化学療法など)の性質によってその役割は変わってくるが、あくまで本治療の補助であることは変わらない。支持療法に携わる医療従事者はその目的を見失ってはいけない。

手術や放射線治療および化学療法は、正常組織にとってはどれも有害であり、副作用/合併症をゼロにすることは不可能である。よって、支持療法でどこまで副作用/合併症を軽減できるかということを、介入前に適切に設定することが非常に大切である。

参考文献

- 1) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. The New England journal of medicine. 2016 ; 375 : 134-42.
- 2) Zenda S, Matsuura K, Tachibana H, et al. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011 ; 101 : 410-4.
- 3) Hofheinz RD, Deplanque G, Komatsu Y, et al. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. The oncologist. 2016 ; 21 : 1483-91.
- 4) Zenda S, Ishi S, Kawashima M, et al. A Dermatitis Control Program (DeCoP) for head and neck cancer patients receiving radiotherapy : a prospective phase II study. International journal of clinical oncology. 2013 ; 18 : 350-5.
- 5) Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. Nature. 1962 ; 193 : 293-4.
- 6) Zenda S, Ishi S, Akimoto T, et al. DeCoP, a Dermatitis Control Program using a moderately absorbent surgical pad for head and neck cancer patients receiving radiotherapy : a retrospective analysis. Japanese journal of clinical oncology. 2015 ; 45 : 433-8.
- 7) Bostrom A, Lindman H, Swartling C, et al. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis : results from a double-blind, randomized study. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2001 ; 59 : 257-65.
- 8) Shukla PN, Gairola M, Mohanti BK, et al. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during post-operative radiotherapy of carcinoma breast : a prospective randomized study. Indian journal of cancer 2006 ; 43 : 180-4.
- 9) Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy : a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011 ; 79 : 1460-6.
- 10) Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. Cancer. 2003 ; 98 : 1531-9.
- 11) Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation : a systematic review. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2012 ; 113 : 54-69.
- 12) Yokota T, Tachibana H, Konishi T, et al. Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016 ; 24 : 3029-36.
- 13) 国立がん研究センター研究開発費：がん患者の外見支援に関するガイドライン構築に向けた研究班編. がん患者に対するアピアランスケアの手引き (2016年度版). 金原出版. 2016.

Ⅲ-A-5. 頭頸部癌患者に対するがんリハビリテーション

1 がんリハビリテーションの概要

1) がんリハビリテーションの目的

がんリハビリテーションは、その目的により、予防的、回復的、維持的および緩和的（緩和ケアが主体となる時期の）リハビリテーションの4つの段階に分けられる（図1）^{1,2)}。

入院中には、手術や化学・放射線療法などの治療中・後の合併症・障害の予防・軽減が主な目的となる。一方、外来では、自宅療養生活の質の維持・向上を目的に、地域医療や福祉（介護保険サービス）と連携をとりつつ、生活を支援し社会復帰を促進する。

2) がんのリハビリテーション診療ガイドライン

「がんのリハビリテーションガイドライン作成のためのシステム構築に関する研究（第3次対がん総合戦略研究事業）」では、日本リハビリテーション医学会と協働してガイドライン策定作業に取り組み、2013年に「がんのリハビリテーションガイドライン」が公開された。原発巣・治療目的・病期別に8領域に分けられ、エビデンスの高い臨床研究が多数示されている³⁾。

頭頸部癌に関しては、9つのCQが挙げられているが（表1）、頸部リンパ節郭清術後の副神経麻痺（僧帽筋麻痺）に対するリハビリテーションの効果に関しては、推奨グレードA（行うよう強く勧められる）である以外は、推奨グレードB（行うよう勧められる）～C1（行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない）に留まっており、ランダム化比較試験など質の高い研究の実施が必要である。

3) 診療報酬算定について

2010年度の診療報酬改定で、「がん患者リハビリテーション料」が新設された。本算定では、疾患（＝がん）を横断的にみすえて障害に焦点があてられており、合併症や後遺症の予防を目的に治療前から介入を行うことが可能となった。治療の質を担保するため、「がんのリハビリテーション研修ワークショップCAREER」の受講歴が必須の算定要件となる⁴⁾。

頭頸部癌の手術および放射線・化学療法が予定されている入院患者には、治療後の障害の予防や軽減を目的に、治療開始前から「がん患者リハビリテーション料」を算定可能である。

2 口腔癌・中咽頭癌の周術期

1) 障害の概要

舌癌をはじめとする口腔癌の術後には、舌の運動障害のため嚥下障害および構音障害を様々な程度で認める。

舌の半分以上が切除された場合には、腹直筋皮弁などで再建が行われるが、食塊の咀嚼・

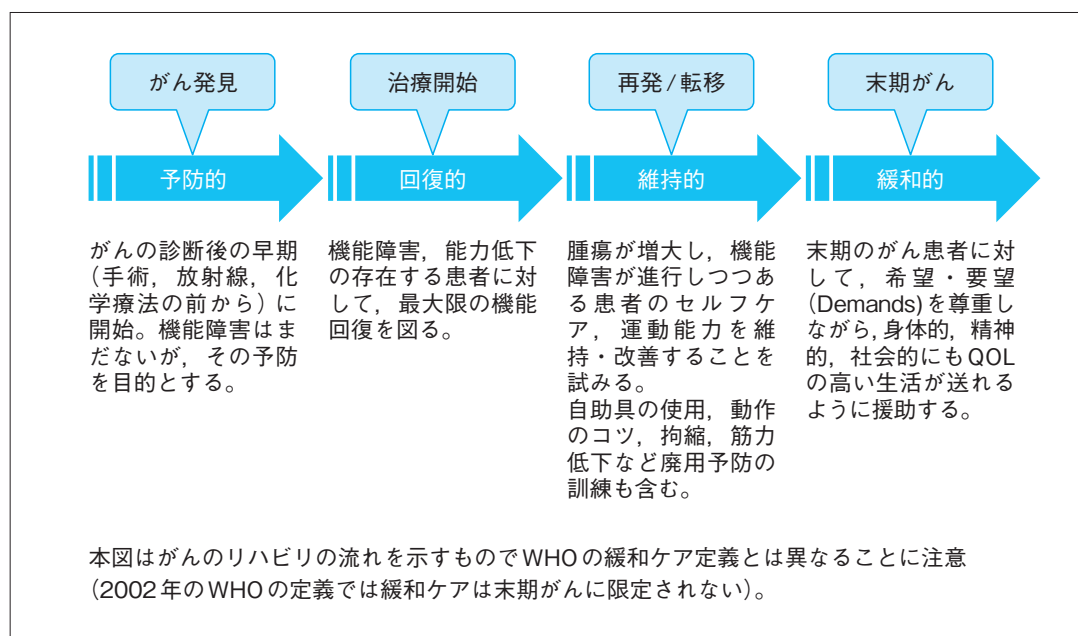


図1 がんリハビリテーションの病期別の目的

（文献1，2から引用，一部改変）

表1 がんのリハビリテーションガイドラインにおける Clinical Question と推奨グレード

	Clinical Question	推奨グレード
1	頭頸部がん領域の発話明瞭度，摂食・嚥下障害，副神経麻痺による機能障害・ADL，およびQOLについて，系統的な評価を行うことは必要か？	B
2	頭頸部がん手術後の摂食・嚥下障害に対して，嚥下造影検査・嚥下内視鏡検査による評価を行うことは，行わない場合に比べて，摂食・嚥下訓練を行ううえで有用か？	B
3	舌がん・口腔がん術後の摂食・嚥下障害に対して，摂食・嚥下訓練を行うと，行わない場合に比べて，経口摂取が可能となる時期が早くなるか？	B
4	咽頭がん術後の摂食・嚥下障害に対して摂食・嚥下訓練を行うと，行わない場合に比べて，経口摂取が可能となる時期が早くなるか？	C1
5	喉頭がん術後の嚥下障害に対して摂食・嚥下訓練を行うと，行わない場合に比べて，経口摂取が可能となる時期が早くなるか？	B
6	舌がん・口腔がん術後の構音障害に対して構音訓練を行うと，行わない場合に比べて，構音障害を改善することができるか？	C1
7	咽頭・喉頭がん術後の喉頭全摘出術後の患者は代用音声の訓練を行えば，代用音声を獲得できるか？	B
8	頭頸部がん患者に対して頸部リンパ節郭清後に副神経麻痺（僧帽筋麻痺）が生じた場合にリハビリテーションを行うと，行わない場合に比べて，肩関節周囲の障害の改善につながるか？	A
9	頭頸部がん患者の放射線療法中・後に生じる摂食・嚥下障害に対して，嚥下造影検査による評価を行うことは，行わない場合に比べて有用か？	B
10	頭頸部がん患者の放射線療法中に生じる可能性のある倦怠感や体力低下に対して，運動療法を行うことは，行わない場合に比べて，倦怠感を軽減することができるか？	B

舌がん，口腔がん，咽頭がん，喉頭がんと診断され，治療が行われる予定の患者または行われた患者

（文献3から引用）

形成、咽頭への移送といった口腔期の嚥下障害が生じる。残存舌と口蓋が接触せず、食塊をうまくコントロールすることができない。切除範囲が舌に限局している患者では、咽頭や喉頭の機能は保たれており誤嚥の危険は少ないので、液体やペースト状のものを、頸部を後方へ傾けて重力を使いながら咽頭へ送り込むようにする(dump and swallow)。

構音障害に関しては、舌の切除範囲が大きくなるほどその可動性は制限され、発話明瞭度は低下する。唾液の貯留や、咽頭まで切除範囲が及び開鼻声が顕著になると、さらに明瞭度は低下する。

口腔底前方部の複合手術(下顎区域切除、舌部分切除、頸部郭清術との合併)では、再建の方法、舌の切除範囲、舌骨上筋群の切断の有無によって嚥下障害の程度は様々である。

癌が上咽頭や中咽頭に及ぶと、腫瘍の切除範囲、再建の方法、舌骨上筋群の切断の有無によって、鼻咽腔閉鎖不全、喉頭挙上の障害や食道入口部の開大不全など様々な咽頭期の障害を生じ、誤嚥を引き起こす可能性がある。食塊が咽頭を通過するには、舌根と咽頭壁の協調運動が必要であるため、舌根の働きは重要である。舌全摘と舌根が残存している場合の嚥下や構音障害の程度には大きな違いがある⁵⁾。

2) リハビリテーションプログラム

術前には嚥下機能および構音機能に関して術前評価を行い、手術によって失われる機能や障害される機能、機能回復の可能性や限界、術後のリハビリテーションの進め方について説明する。

術後はできるだけ早期から介入し、創部の状態に合わせて訓練をすすめていく。術後7日目頃、創部の状態も落ち着き経口摂取可能となった場合には、ビデオ嚥下造影検査(VF)・嚥下内視鏡検査(VE)を施行し、経口摂取可能かどうか判断する。

創部の抜釘・抜糸が済んだ頃からは積極的なリハビリテーションが可能となる。この時期には、食事の形態はまだ常食には至っていないが、主たる栄養摂取の手段として経口摂取となっていることが多い。しかし、嚥下障害が重度で、誤嚥の危険から直接嚥下訓練までで食事開始に至っていない場合や、食事が開始されていても摂取量が不足している場合、主たる栄養摂取の手段として経口摂取が確立するまでに時間がかかることが予測される場合には、間欠的経管栄養法(OE法など)や経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG法)を選択する。

構音や嚥下障害の改善を目的とした舌接触補助床(PAP)や、軟口蓋挙上装置(PLP)などの歯科補綴装置も機能向上に大きな役割を果たすので、その適応について歯科・口腔外科医と相談する。

退院時に嚥下障害や構音障害が残存している場合には、外来リハビリテーションを継続する。嚥下障害に関しては、まだ改善が見込めるので外来でもVFやVEを定期的に行い、食事の形態のアップやとろみ剤の必要性、姿勢や一口量などの代償手段の見直しを行う。構音障害に関しては、舌の半分以上(特に全摘や亜全摘)が切除された患者に対してはさらにリハビリテーションを継続する必要がある。

復職を希望されている場合には、今後のおおよその回復の見込み(どの程度まで嚥下・構音機能が回復するのか、どれくらい期間がかかるのか)を説明した上で、患者とよく話し

合って、目標を設定する必要がある。

3) リハビリテーションの効果に関するエビデンス

嚥下障害に関しては、舌癌および口腔癌患者64例を含む82例の頭頸部癌術後患者の嚥下機能をVFで評価し、嚥下訓練(口腔器官運動、息こらえ嚥下訓練、頸部の姿勢調整、メンデルゾーン手技、食材形態調整)を実施した経過を後方視的に調査したところ、咽頭期に重度の問題点のある9例を除いた患者群では、口腔移送と誤嚥の改善を認めたという報告がある⁶⁾。

構音障害に関しては、舌全摘出術・舌亜全摘出術・舌部分切除術患者を対象に、平均術後5週間から構音訓練(舌運動訓練、音読訓練、会話訓練、録音による聴覚的フィードバック)を開始し、3～6カ月継続したところ、舌全摘出術・舌亜全摘出術後など舌切除範囲が広い症例では、発話明瞭度に改善を認めたという報告がある⁷⁾。また、舌癌切除後症例に比較的早期からPAPを装着し、3カ月間使用したところ、PAP装着時のほうが非装着時よりも、発声発語の明瞭度は良好であったことが示されている⁸⁾。

3 喉頭癌・下咽頭癌の周術期(喉頭摘出、咽頭喉頭頸部食道摘出術)

1) 障害の概要

喉頭摘出や咽頭喉頭頸部食道摘出術後では、声帯が除去されてしまうため声帯を音源とした通常の発声ができなくなるので、代用音声を獲得するためのリハビリテーションが必要である。気管と食道は完全に分離されているので、経口摂取で誤嚥の危険はないが、特に遊離空腸移植をされた場合には、腸管の蠕動運動の具合によって移植部で停滞してしまったり、吻合部が狭窄したりして、経口摂取がうまく進まないことがある⁵⁾。

2) リハビリテーションプログラム

(1) 代用音声訓練

術後に頸部の創部が安定した後、導入が容易な電気喉頭から開始する。スイッチを入れると原音となるブザー音が鳴り、この原音を頸部皮膚より舌根に向かって伝導させる。口の形を母音「ア」のようにすると、ブザー音の「ブー」が「アー」という音声になる。習得が容易なため、術後早期のコミュニケーション手段としてはよく、実用的に用いられている方も多い。機械的で単調な音声であること、片手がふさがってしまうことが欠点である。退院時にほとんどの患者が、実用レベルに達する。

食道発声は食道内に摂取した空気を吐き出すことにより、下咽頭部にある新声門(仮声門)を振動させることで原音を作り、口腔、咽頭、鼻腔などの共鳴・構音器官に伝導させる。食道発声は抑揚のある音声を明瞭に発声でき、器具を用いることもない優れた方法であるが、習得の難易度が高いことが難点である。習得に時間を要するため、退院後に外来訓練に移行し継続する。咽喉食摘術後の患者では、遊離空腸移植により食道の形態が変化しているため、狭窄部位による振動音が得られにくく、習得が難しい場合が多い。

肺からの呼気を駆動源とするシャント発声は、食道発声よりも習得が容易である。気管食

道瘻に、一方向弁の voice prosthesis (プロヴォックス VegaTM, Atos Medical) を挿入する方法は、手術手技が比較的簡単で誤嚥も少ない。手術費用や付属品の定期的な購入などで費用負担を要するが、普及しつつある。voice prosthesis 使用時には、シャントおよび弁周囲の肉芽組織、唾液漏出、胃食道逆流が問題となることがあるため、外来での定期的なメンテナンス体制を確立することが重要である。

(2) 嚥下リハビリテーション

バリウムによる食道造影検査により、創部からの漏れがないことを確認した後、術後7日目頃から経口摂取が開始となる。主食は5分粥、副食は細きざみ食から開始し、全粥一口大、米飯一口大へと進める。気管と食道は分離されているので、誤嚥の危険はないが、特に遊離空腸移植をされた場合には、腸管の蠕動運動の具合によって、移植部で停滞してしまい、飲み込みにくさの訴えや鼻腔から水分や食べたものが逆流してきてしまうことがある。その場合には食べ方のペースや一口量の調整により対応する。

3) リハビリテーションの効果に関するエビデンス

欧米での調査研究⁹⁾では、術後1カ月の時点で他者と音声でのコミュニケーションを行っている患者のうち、85%が電気式人工喉頭を使用していた。術後2年の時点でも、55%の患者が電気式人工喉頭を使用しており、代用音声選択の第一選択であった。一方、シャント発声の使用率は31%、食道発声は6%であった。

術後6カ月以上経過した喉頭癌術後患者のQOLを評価した報告によると、電気式人工喉頭のみで発声コミュニケーションを行っている患者は、シャント発声を用いている患者と比較してQOLが低下していた¹⁰⁾。その音声に抑揚がないこと(ロボット様)、片手がふさがってしまうことが主な理由であった。

気管食道瘻造設後に、5～21カ月の経過で観察調査した報告では、73%がシャント発声をコミュニケーションに使用していた¹¹⁾。一期的に気管食道瘻を造設した患者の術後観察研究では、平均20日目に音声訓練を開始し、3カ月後に77%がシャント発声を獲得していた¹²⁾。

本邦でも voice prosthesis による代用音声の報告がある。喉頭癌・下咽頭癌に対する喉摘後患者に対して、シャント造設後に voice prosthesis (Provox 2TM) を装着した追跡調査(5年間)では、約90%の患者が音声を再獲得しており、これは食道発声および電気式人工喉頭による代用音声習得率(62.8%)を上回っていた¹³⁾。長期的な使用状況に関する追跡調査(10年間)では、音声獲得率は90%と高い成績であったが、日常生活で会話に使用している症例の割合は66.7%とやや低下していた¹⁴⁾。

4 頭頸部癌に対する化学放射線療法中・後

1) 障害の概要

化学放射線療法は、切除治療と比較して機能形態が温存されることが利点である。しかし、一方では、照射野に口腔や唾液腺、咽喉頭の粘膜や分泌腺を含むため、咽喉頭の乾燥や浮腫、味覚障害、粘膜炎、栄養障害など様々な有害反応を伴い、QOLが低下してしまう。

放射線療法による急性期の有害反応は照射期間中に発症する急性炎症で、ほとんどが可逆的である。口腔領域の放射線照射が行われると、早期反応として、照射開始数日後から、唾液の流出量が減少し、口腔乾燥や口腔粘膜炎による疼痛を生じる。その結果、舌の運動が拙劣となり、咽頭への移送が遅れるようになり、嚥下反射の誘発も遅延する。味覚も低下し、味を楽しむことができなくなる。咽頭に照射野が含まれる場合には、咽頭の収縮能力や喉頭挙上量の低下が生じ、喉頭蓋谷や梨状陥凹への食塊の貯留・残留や誤嚥の原因となる。不顕性誤嚥から肺炎を発症する危険性があるので、適切な管理を行う必要がある。また、喉頭に照射野が含まれる場合には、声帯炎により声質が変化し（嗄声など）、音声障害を生じる。

放射線療法後半年以降の晩期の有害反応は、照射野の毛細血管が損傷を受けて局所の血流量が低下し、組織は線維化していくので、不可逆性であることが多い。持続する嚥下障害、音声障害、唾液腺分泌低下による口腔乾燥症は、患者のQOLの低下の大きな原因となる。

したがって、治療中や後の嚥下障害の評価と訓練および栄養摂取手段の確立とともに、音声障害に関しては音声機能の評価や発声訓練を継続して行い、QOLの維持・向上に努める必要がある¹⁵⁾。

2) リハビリテーションプログラム

治療開始前には、リハビリテーションの必要性や方法について説明、治療前の評価を行う。治療前期には、組織の線維化予防のために、頸部のストレッチ、口腔器官の運動（舌・舌根部・口唇・咽頭喉頭の可動域訓練）とともに、誤嚥を予防するために、咽頭期を中心とした運動（頭部挙上訓練、メンデルゾーン手技）や嚥下方法の指導（息こらえ嚥下法、舌前方保持嚥下法）を行う。治療中期から後期には、嚥下障害の進行に応じてVFやVEを実施し、1回量やペース、食形態、姿勢の指導を行い、誤嚥を防止し、安全な経口摂取ができるように指導する。口腔粘膜の炎症や咽頭痛により食事摂取量が徐々に低下してきた場合には、緩和ケアチームや栄養サポートチームとも連携して、食事摂取量の維持・改善に努める。口腔ケアに関しては、歯科医や歯科衛生士の介入も重要である。

放射線治療による早期反応から晩期反応へと移行し、経口摂取不能な状態が続く場合には、外来でも介入を継続する。

音声障害に対しても、治療中から定期的な音声機能の主観的・客観的評価とともに、STによる音声訓練を定期的 to 実施することが必要である。

3) リハビリテーションの効果に関するエビデンス

放射線療法中の頭頸部癌患者に対しVFを実施し、健常人の嚥下動態と比較検討したところ、高率に舌根部後方の運動および喉頭挙上運動の低下を認め、さらに誤嚥の所見も確認できたという報告があり、治療中のVFの有効性を示している¹⁶⁾。

晩期反応に関しては、放射線療法終了から約2年経過した頭頸部癌患者群にVFを実施したところ、高率に喉頭侵入の所見を認め、約3分の2の症例に誤嚥の所見を認めた報告がある¹⁷⁾。

進行頭頸部癌で化学放射線療法を受けた患者のうち、約半数は3カ月以上の経管栄養を必要とする重度の嚥下障害を生じ、大部分の患者で治療中の体重減少を認め、誤嚥性肺炎を発

症し死亡した症例もあるという報告があり，嚥下障害の評価とともに栄養管理の重要性が指摘されている¹⁸⁾。

5 頸部郭清術後

1) 障害の概要

全頸部郭清術 (radical neck dissection : RND) により胸鎖乳突筋，副神経が合併切除されると僧帽筋が麻痺し，肩関節の屈曲・外転障害・翼状肩甲をきたし，症状として上肢の挙上障害，頸・肩甲帯のしめつけ感をともなう疼痛などを生じ，そのまま不動の状態が持続すると二次的な肩関節の炎症や拘縮，いわゆる癒着性関節包炎を生じ，疼痛や肩可動域制限が遷延してしまう。

一方，保存的頸部郭清術 (modified radical neck dissection : MRND) や選択的頸部郭清術 (selective radical neck dissection : SND) にて副神経が温存された場合でも，術中の副神経の長時間の牽引や圧迫などにより，副神経の脱髄や軸索変性をきたし，僧帽筋の完全もしくは不全麻痺に陥ることがしばしばみられる。神経のダメージの程度によるが，神経の回復には半年から1年程度を要する⁵⁾。

2) リハビリテーションプログラム

リハビリテーションの目的は，肩に負担のかからない日常生活の指導，肩甲周囲や頸部の温熱，肩・肩甲骨・頸部の関節可動域 (range of motion : ROM) 訓練を行い，二次性の癒着性関節包炎を予防することである。

RND の場合には肩甲周囲の代償筋の筋力増強訓練を行い，MRND や SND の場合には神経の回復に応じた麻痺筋の筋力増強訓練を実施する。

3) リハビリテーションの効果に関するエビデンス

選択的頸部郭清術後の患者を，3カ月間のリハビリテーション施行群 (肩関節他動可動域訓練主体：術後15～30日で開始，入院中週3回，退院後は外来で継続実施) と非施行群に分けたランダム化比較試験では，術後6カ月時の調査において，リハビリテーション施行群のほうが有意に肩関節の自動・他動関節可動域や疼痛が改善し，仕事や余暇における活動性にも優れていたという報告がある¹⁹⁾。

訓練内容の比較検討では，頸部郭清術 (根治的・保存的) 後の患者を3カ月間の標準的訓練群 (自動・他動関節可動域訓練，ストレッチング) と漸増抵抗運動群 (標準的訓練+10～15回の筋力増強訓練) に分けたランダム化比較試験で，漸増抵抗運動群は標準的な訓練群に比較して，上肢筋力や肩関節外転・外旋可動域，自覚的な肩の痛みにおいて有意な改善を認めており，肩や肩甲帯の可動域訓練に筋力増強訓練を併用することの有効性が示されている²⁰⁾。

国内では，保存的頸部郭清術後患者において，術後4～5日目からリハビリテーションを開始したところ，術後6カ月時には肩外転可動域が全例150度以上に改善した²¹⁾という報告がある。

参考文献

- 1) 辻哲也. がんのリハビリテーションの概要がんのリハビリテーション総論. 辻哲也(編): がんのリハビリテーションマニュアル. 医学書院, 2011; pp23-37
- 2) Dietz JH. Rehabilitation oncology, John Wiley & Sons, New York, USA, 1981
- 3) 日本リハビリテーション医学会がんのリハビリテーションガイドライン策定委員会. がんのリハビリテーションガイドライン. 金原出版, 2013.
- 4) CAREERがんのリハビリテーション研修 <http://www.lpc.or.jp/reha/> (2015年4月30日引用)
- 5) 辻哲也. 頭頸部がんの特徴・治療・リハビリテーションの概要. 辻哲也(編): がんのリハビリテーションマニュアル. 医学書院, 2011; pp68-87.
- 6) Dejonckere PH, Hordijk GJ. Prognostic factors for swallowing after treatment of head and neck cancer. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1998; 23: 218-23.
- 7) Suarez-Cunqueiro MM, Schramm A, Schoen R, et al. Speech and swallowing impairment after treatment for oral and oropharyngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 134: 1299-304.
- 8) de Carvalho-Teles V, Sennes LU, Gielow I. Speech evaluation after palatal augmentation in patients undergoing glossectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 134: 1066-70.
- 9) Hillman RE, Walsh MJ, Wolf GT, et al. Functional outcomes following treatment for advanced laryngeal cancer. Part I --Voice preservation in advanced laryngeal cancer. Part II --Laryngectomy rehabilitation: the state of the art in the VA System. Research Speech-Language Pathologists. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1998; 172: 1-27.
- 10) Finizia C, Bergman B. Health-related quality of life in patients with laryngeal cancer: a post-treatment comparison of different modes of communication. Laryngoscope. 2001; 111: 918-23.
- 11) Hybasek I. Surgical substitution of glottis after total laryngectomy. Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove. 1981; 24: 325-9.
- 12) Mehta AR, Sarkar S, Mehta SA, et al. The Indian experience with immediate tracheoesophageal puncture for voice restoration. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1995; 252: 209-14.
- 13) Terada T, Saeki N, Toh K, et al. Voice rehabilitation with Provox2 voice prosthesis following total laryngectomy for laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. Auris Nasus Larynx. 2007; 34: 65-71.
- 14) 那須 隆, 小池修治, 野田大介, 他. Voice prosthesisによる喉頭摘出後の音声リハビリテーション長期経過と合併症の検討. 日本気管食道科学会会報. 2009; 60: 16-22.
- 15) 辻哲也. 化学放射線療法/放射線療法+セツキシマブに関する支持療法がんリハビリテーション. 頭頸部癌FRONTIER. 2015; 3: 46-9.
- 16) Lazarus CL, Logemann JA, Pauloski BR, et al. Swallowing disorders in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and adjuvant chemotherapy. Laryngoscope. 1996; 106: 1157-66.
- 17) Bleier BS, Levine MS, Mick R, et al. Dysphagia after chemoradiation: analysis by modified barium swallow. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2007; 116: 837-41.
- 18) Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, et al: Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. Ann Oncol. 2004; 15: 383-8.
- 19) Salerno G, Cavaliere M, Foglia A, et al: The 11th nerve syndrome in functional neck dissection. Laryngoscope. 2002; 112: 1299-307.
- 20) McNeely ML, Parliament MB, Seikaly H, et al. Effect of exercise on upper extremity pain and dysfunction in head and neck cancer survivors: a randomized controlled trial. Cancer. 2008; 113: 214-22.
- 21) 鬼塚哲郎, 海老原充, 飯田善幸, 他. 副神経保存した頸部郭清術における僧帽筋麻痺の経時的回復. 頭頸部癌. 2008; 34: 67-70.

Ⅲ-A-6. 緩和ケア

1 緩和ケアとは？

緩和ケアはこの20年で急速に普及し、医療に欠かすことができないものとなった。緩和ケアは世界保健機構（WHO）により以下のように定義されている。

「生命を脅かす病に関連する問題に直面している患者と家族の痛みその他の身体的、心理社会的、スピリチュアルな問題を早期に同定し適切に評価し対応することを通して、苦痛（suffering）を予防し緩和することにより、患者と家族のQuality of Lifeを改善する取り組みである」¹⁾。

従来緩和ケアの対象は、がんをはじめとした積極的治療に反応しなくなった患者とその家族であるとされていたが、①疾患の種類を問わない（悪性腫瘍に限定せず、心不全や慢性閉塞性肺疾患、神経筋疾患、認知症なども対象とする）、②病気の時期を問わず、特に早期から予防的にかかわることの重要性が認識されてきている。また、WHOは緩和ケアの理念と具体的な実践を次の9項目にまとめている（表1）¹⁾。

緩和ケアの専門性を一言で表すと、治療が望めない人も積極的な医療の対象として捉え、死への過程の質（Quality of Death）を追求することである。医学は病気を治療することや延命を目的に発展し、その中で死は避けるべきものとして扱われることが多く、その過程に医学の観点から目が向けられることが少なかった。緩和ケアは、死を人間が一度は体験する、避けることのできないプロセスと捉え、多面的かつ包括的なアセスメントに基づいて患者と家族のQOLの向上を目指すものであり、「Suffering（つらさ）のマネジメント」と「エンド・オブ・ライフケア（終末期ケア）」がその根幹をなす。

近年、複数の緩和ケアの介入研究により、診断時から緩和ケアチームが専門的な緩和ケアを治療と並行して提供することにより、QOLが改善し、予後をも改善する可能性が示唆されており²⁾、その緩和ケアによる早期からの緩和ケア介入の内容として、関係性の構築（患者自身の理解）、診断時の衝撃への対応、病状理解の促進、がん治療に関する意思決定支援

表1 緩和ケアの理念と実践

- ①痛みやその他の苦痛な症状の緩和を行う
- ②生命を尊重し、死を自然なことと認める
- ③死を早めたり、引き延ばしたりしない
- ④心理的、スピリチュアルなケアを通常の医療・ケアに統合する
- ⑤死を迎えるまで患者が人生をできる限り積極的に生きてゆけるように支援する体制をとる
- ⑥家族が患者の病気や死別後の生活に適應できるように支援する体制をとる
- ⑦患者と家族のニーズに対応するためチームアプローチを実践する（適応があれば死別後のカウンセリングも行う）
- ⑧QOLを向上させ、病気の経過に良い影響を与える
- ⑨病気の初期段階から、化学療法、放射線療法などの延命を目指すその他の治療と協働して行われ、治療や検査に伴う苦痛な合併症のマネジメントを包含する

（文献1を翻訳して引用、一部改変）

と生活支援、終末期医療に関する計画、家族へのケア、症状マネジメント（非薬物療法を含む）、があげられている³⁾。

2 がんに対する緩和ケアの現状

本邦の緩和ケアの現状を、基本的緩和ケア、専門的緩和ケア（緩和ケア病棟、緩和ケアチーム、在宅緩和ケア）に分けて述べる。ここで基本的緩和ケアは、「全ての医療従事者が日常診療の一環として提供する緩和ケア」、専門的緩和ケアを「専門家が提供する緩和ケアで、その代表的なものとして、緩和ケア病棟、緩和ケアチーム、在宅緩和ケアにおける診療・ケアがあげられる」と操作的に定義する。

1) 基本的緩和ケア

従来本邦では系統的な基本的緩和ケアの教育は行われてこなかったが、2007年に成立したがん対策基本法に基づくがん対策推進基本計画で、すべてのがん診療に従事する医療従事者が基本的な緩和ケア研修を受けることが義務付けられた。2008年から厚生労働省委託事業として、日本緩和医療学会ががん診療に携わる医師のための緩和ケア研修等事業を行い、2017年3月までに93,250名が受講した。これにより、がん患者の痛みをはじめとする苦痛のスクリーニングならびに、苦痛への基本的な対処をがん治療医が行う体制が整備された。

2) 専門的緩和ケア

基本的緩和ケアの実施により改善が難しい苦痛やつらさに対しては、専門的緩和ケアに紹介する必要がある。まずは全てのがん診療拠点病院に設置されている緩和ケアチームに相談するとよい。もしくは、緩和ケアチームがない場合は、がん診療拠点病院に設置されているがん相談支援センターに連絡し、適切な専門家を紹介してもらうとよい。痛みをはじめとする苦痛への適切な対処や在宅緩和ケアなど、患者・家族の病状や事情に合わせて、専門的な緩和ケアが提供できるように調整する体制がある。入院の上で専門的な緩和ケアが必要な患

表2 外来患者を専門的緩和ケアに紹介する基準

患者のニーズからみた基準

- 1) 重度の身体症状（痛み、呼吸困難、悪心など。10段階で7-10）がある時
- 2) 重度の精神症状（抑うつ、不安など。10段階で7-10）がある時
- 3) 早く死なせてほしいと患者の求めた時
- 4) スピリチュアル・実存的な危機にある時
- 5) 意思決定支援、ケア計画の支援が必要な時
- 6) 緩和ケアを受診したいと患者が求めた時
- 7) せん妄がある時
- 8) 脳転移・髄膜転移がある時
- 9) 脊髄圧迫・馬尾症候群がある時

病期・病状からみた基準

- 1) 予後が1年以内と推定される進行・治癒不能ながん診断から3ヶ月以内の患者
- 2) 二次化学療法（second-line）でPDと判断された進行がん患者（治癒不能）

（文献4を翻訳して引用、一部改変）

者に対しては、緩和ケア病棟が整備されている。2015年3月現在で330施設、6,500床を超える病床が認可されており、がん死亡者の10%は緩和ケア病棟で最期を迎えている。緩和ケア病棟に入院した患者は全てそこで最期を迎えるわけではなく、つらい症状などが緩和され、自宅退院が可能となる患者も少なくない。専門的緩和ケアへの紹介基準を表2に示す⁴⁾。

3 まとめ

基本的緩和ケアで重要な点を3つ挙げる。①患者・家族の苦痛に気づくこと(つらさに対するスクリーニングを行うこと)。②ガイドラインに沿ったつらさへの初期対応を実践すること、特にがんの痛みについては、非オピオイド鎮痛薬とオピオイドを組み合わせることによって、多くの患者の苦痛を軽減することができる。③基本的緩和ケアの実践で改善できないつらさや複雑な問題がある場合は、専門的緩和ケアに紹介すること。この3点に留意して頭頸部癌診療の実践が行われることを望むものである。

参考文献

- 1) World Health Organization. Definition of palliative care. Geneva : WHO, 2002. www.who.int/cancer/palliative/definition/en/. last accessed Apr.29, 2017.
- 2) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010 ; 363 : 733-42.
- 3) Yoong J, Park ER, Greer JA, et al. Early palliative care in advanced lung cancer : a qualitative study. JAMA Intern Med. 2013 ; 173 : 283-90.
- 4) Hui D, Mori M, Watanabe SM, et al. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care : an international consensus. Lancet Oncol. 2016 ; 17 : e552-9.

B 治療各論

Ⅲ-B-1. 口腔癌(舌癌)

口腔癌の亜部位は頬粘膜，上歯槽と歯肉，下歯槽と歯肉，硬口蓋，舌，口腔底に分類される。ここでは最も症例数の多い舌癌を対象に作成した。

1 病期診断

[T分類]

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌
- T1 最大径が2cm以下かつ深達度が5mm以下の腫瘍*
- T2 最大径が2cm以下かつ深達度が5mmをこえるが10mm以下の腫瘍，または最大径が2cmをこえるが4cm以下かつ深達度が10mm以下の腫瘍
- T3 最大径が4cmをこえるまたは深達度が10mmをこえる腫瘍
- T4a (口唇)下顎骨皮質を貫通する，下歯槽神経，口腔底，(オトガイ部または外鼻の)皮膚に浸潤する腫瘍
- T4a (口腔)下顎または上顎洞の骨皮質を貫通する，または顔面皮膚に浸潤する腫瘍
- T4b (口唇および口腔)咀嚼筋間隙，翼状突起，または頭蓋底に浸潤する腫瘍，または内頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

注

*歯肉を原発巣とし，骨および歯槽のみに表在性びらんが認められる症例はT4aとしない。

[N分類]

- NX 領域リンパ節の評価が不可能
- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cm以下かつ節外浸潤なし
- N2 以下に記す転移：
 - N2a 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cmをこえるが6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし

N3a 最大径が6cmをこえるリンパ節転移で節外浸潤なし

N3b 単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤*あり

注

*皮膚浸潤の存在や下層の筋肉または隣接組織に強い固着や結合を示す軟部組織の浸潤がある場合または神経浸潤の臨床的症狀がある場合は、臨床的節外浸潤として分類する。

正中リンパ節は同側リンパ節である。

[M分類]

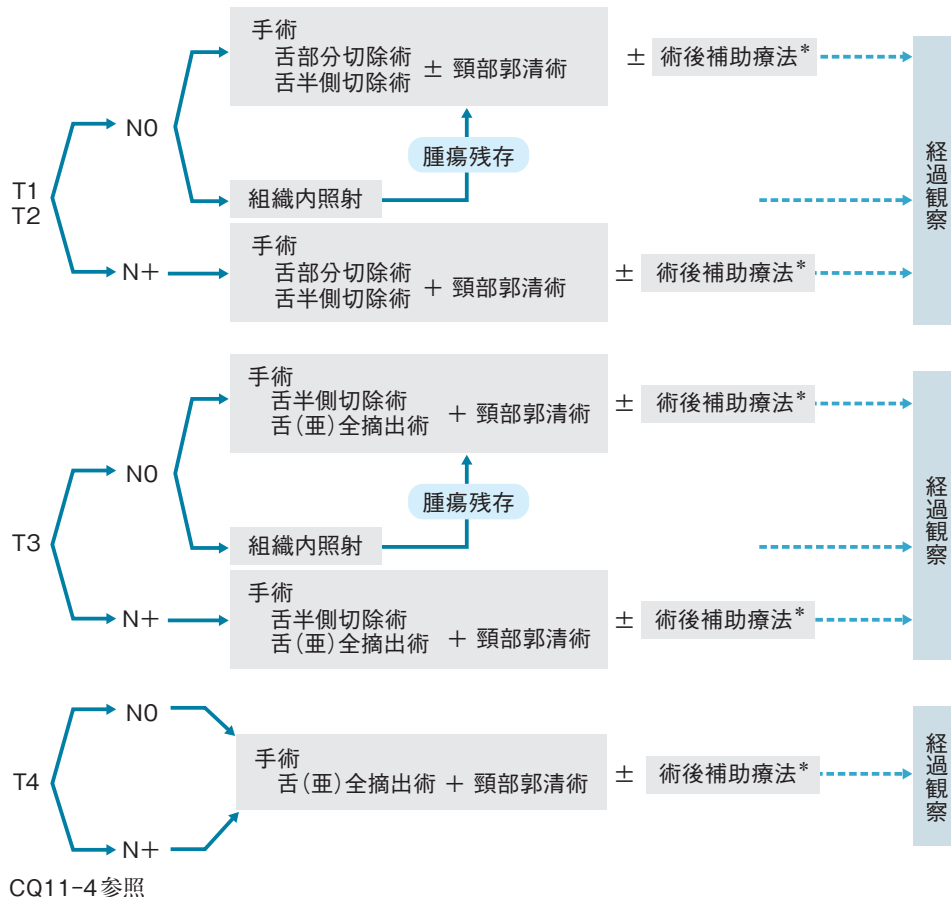
M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

[病期分類]

0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA期	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVB期	Tに関係なく	N3	M0
	T4b	Nに関係なく	M0
IVC期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

2 アルゴリズム



* : CQ11-4 参照

治療法と適応は？

照射線源の管理の問題などにより、組織内照射が可能な施設が限られてきており、舌癌の治療は外科治療が中心となってきた。

■放射線治療

組織内照射は T1, T2 症例, 表在性の T3 症例に対して適応となる¹⁻⁴⁾(→CQ2-1)。

■手 術

舌の切除術式は舌部分切除術, 舌可動部半側切除術, 舌可動部(亜)全摘出術, 舌半側切除術, 舌(亜)全摘出術に分類される。病期 I・II 症例に対する予防的頸部郭清術は深部浸潤が高度な症例に対して行われることが多いが、適応基準については一定の見解は得られていない⁵⁻¹⁰⁾(→CQ2-2)。再建手術は、舌半側切除程度では、直接縫合や薄い皮弁による再建が推奨される(→CQ2-3)。術後の誤嚥が問題視される舌(亜)全摘出症例では、遊離腹直筋皮弁のような容積のある再建材料を選択する^{11,12)}(→CQ2-4)。

■化学療法

進行癌に対して白金製剤を含む化学療法が用いられることがある(→CQ2-6)。

参考文献

- 1) Nakagawa T, Shibuya H, Yoshimura R, et al. Neck node metastasis after successful brachytherapy for early stage tongue carcinoma. *Radiother Oncol.* 2003 ; 68 : 129-35. (レベル V)
- 2) Oota S, Shibuya H, Yoshimura R, et al. Brachytherapy of stage II mobile tongue carcinoma. Prediction of local control and QOL. *Radiat Oncol.* 2006 ; 1 : 21. (レベル V)
- 3) 渋谷 均, 吉村亮一, 太田さやか, 他. 舌癌 I・II 期の小線源治療とその結果. *臨床放射線.* 2002 ; 47 : 741-9. (レベル IV)
- 4) Inoue Ta, Inoue To, Yoshida K, et al. Phase III trial of high-vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 ; 51 : 171-5. (レベル IV)
- 5) 松浦一登, 林 隆一, 海老原 敏. 舌扁平上皮癌一次治療症例(274例)の手術治療成績. *頭頸部癌.* 2004 ; 30 : 550-7. (レベル IV)
- 6) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 斎川雅久, 他. 舌癌に対する頸部郭清術の適応と郭清範囲の標準化に関する研究. *頭頸部癌.* 2005 ; 31 : 536-40. (レベル IV)
- 7) 吉本世一, 三谷浩樹, 米川博之, 他. 舌・喉頭・下咽頭癌手術における予防的頸部郭清の適応とその範囲. *頭頸部外科.* 2004 ; 14 : 73-9. (レベル IV)
- 8) 寺尾恭一, 森 一功, 楠 威志, 他. 舌癌124例の臨床的検討. *耳鼻臨床.* 2004 ; 96 : 317-22. (レベル IV)
- 9) 岸本誠司, 林 隆一, 海老原 敏. T2-T4, N0症例の頸部郭清術の適応と術式舌癌. *耳鼻.* 2002 ; 48 (Suppl. 1) : S25-32. (レベル IV)
- 10) Lim SC, Zhang S, Ishii G, et al. Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clin Cancer Res.* 2004 ; 10 (1 Pt 1) : 166-72. (レベル IV)
- 11) Kimata Y, Uchiyama K, Ebihara S, et al. Postoperative complications and functional results after total glossectomy with microvascular reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2000 ; 106 : 1028-35. (レベル IV)
- 12) 中塚貴志, 波利井清紀, 小野 勇, 他. 遊離腹直筋皮弁を用いた頭頸部癌切除後の再建. *日形会誌.* 1986 ; 6 : 964-72. (レベル IV)

Ⅲ-B-2. 上顎洞癌

1 病期診断

[T分類]

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌
- T1 上顎洞粘膜に局限する腫瘍，骨吸収または骨破壊を認めない
- T2 骨吸収または骨破壊のある腫瘍，硬口蓋および/または中鼻道に進展する腫瘍を含むが，上顎洞後壁および翼状突起に進展する腫瘍を除く
- T3 次のいずれかに浸潤する腫瘍：上顎洞後壁の骨，皮下組織，眼窩底または眼窩内側壁，翼突窩，篩骨洞
- T4a 次のいずれかに浸潤する腫瘍：眼窩内容前部，頬部皮膚，翼状突起，側頭下窩，篩板，蝶形洞，前頭洞
- T4b 次のいずれかに浸潤する腫瘍：眼窩尖端，硬膜，脳，中頭蓋窩，三叉神経第二枝 (V2) 以外の脳神経，上咽頭，斜台

[N分類]

- NX 領域リンパ節の評価が不可能
- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cm以下かつ節外浸潤なし
- N2 以下に記す転移：
 - N2a 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cmをこえるが6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
- N3a 最大径が6cmをこえるリンパ節転移で節外浸潤なし
- N3b 単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤あり*

注

*皮膚浸潤の存在や下層の筋肉または隣接組織に強い固着や結合を示す軟部組織の浸潤がある場合または神経浸潤の臨床的症狀がある場合は，臨床的節外浸潤として分類する。

正中リンパ節は同側リンパ節である。

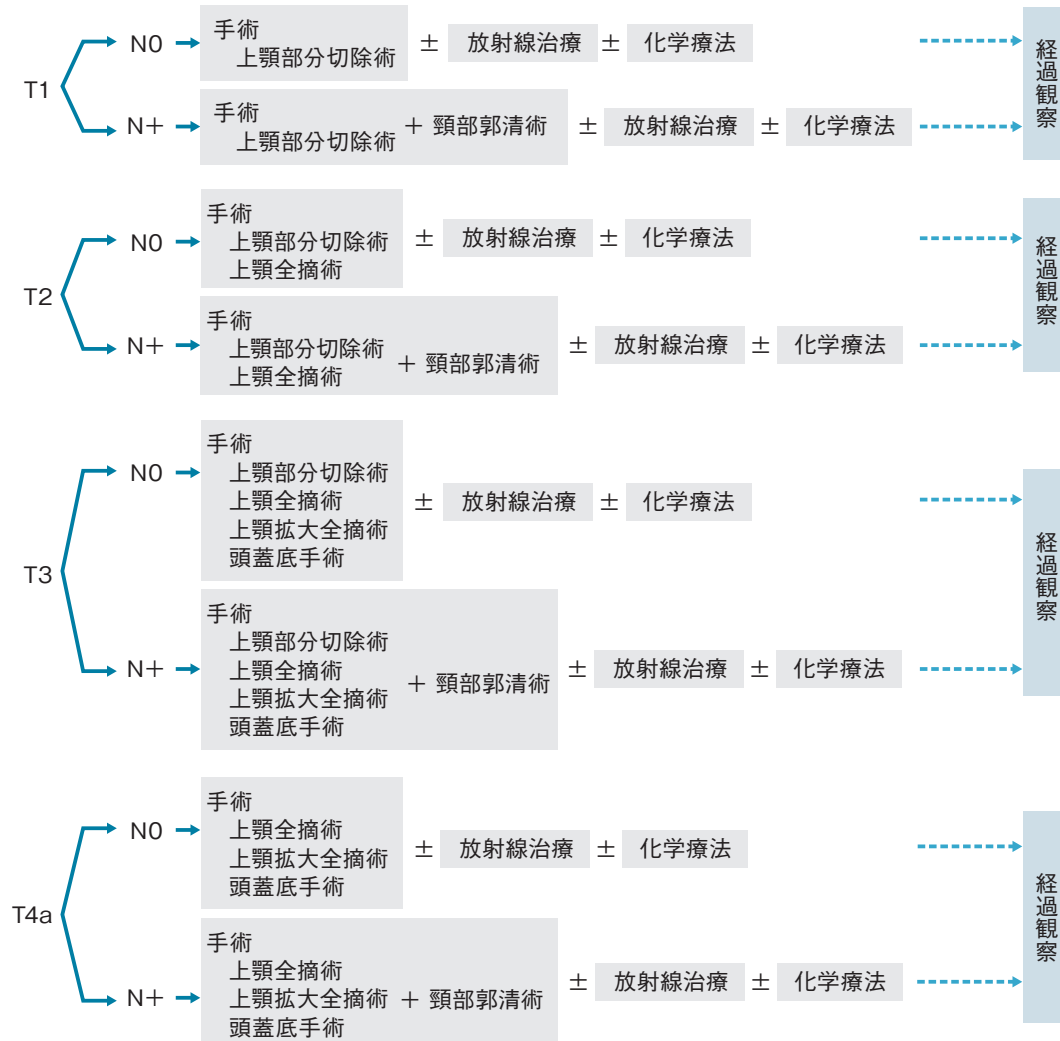
[M分類]

M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

[病期分類]

0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA期	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB期	T4b	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N3	M0
IVC期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

2 アルゴリズム



治療法と適応は？

機能面と同時に整容面にも配慮し治療を行う必要があり、手術、放射線治療、化学療法を組み合わせた集学的治療が共通した治療方針となっている。

■放射線治療

放射線治療は60～70Gy/30～35回/6～7週の外照射が一般的であり、手術、化学療法と併用されることが多い¹⁻⁵⁾。手術後の残存腫瘍体積と放射線治療による局所制御には相関があり、十分な減量が可能な症例では、放射線治療の併用により良好な局所制御が期待できる⁶⁾。晩期毒性軽減のために強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy; IMRT)なども行われる(→CQ11-5)。

■手術

切除術式としては上顎部分切除，上顎全摘出，上顎拡大全摘出，頭蓋底手術に分類される（→CQ3-1）。開洞と減量術は上顎部分切除術に含まれる⁷⁻⁹⁾。術後の口蓋の欠損に対しては口腔と鼻腔の遮断のためプロテーゼ，ないしは再建手術により閉鎖する必要がある¹⁰⁾。

■化学療法

投与経路は顎動脈などからの動注ないしは全身投与である（→CQ3-2）。動注レジメンとして白金製剤，フルオロウラシル系薬剤が選択されることが多い。全身投与では白金製剤を中心とした多剤併用療法も行われる。導入化学療法として用いられることもある。

参考文献

- 1) 酒井俊一，森 望，宮口 衛，他．上顎洞癌併用治療における拡大デンケル手術の役割．耳鼻．1991；94：214-24. (レベルⅣ)
- 2) 米川博之．鼻副鼻腔悪性腫瘍の診断と治療．耳鼻．2003；49：145-7. (レベルⅣ)
- 3) Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. Cancer. 2001；92：3012-29. (レベルⅣ)
- 4) 藤井正人，山下 拓，富田俊樹，他．上顎癌の治療．耳鼻．2001；47：233-5. (レベルⅣ)
- 5) Nibu K, Sugawara M, Asai M, et al. Results of multimodality therapy for squamous cell carcinoma of maxillary sinus. Cancer. 2002；94：1476-82. (レベルⅣ)
- 6) Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, et al. Influence of postsurgical residual tumor volume on local control in radiotherapy for maxillary sinus cancer. Jpn J Clin Oncol. 2001；31：195-202. (レベルⅣ)
- 7) 佐藤靖男，森田 守，高橋広臣．上顎癌の形態・機能保存治療について．耳鼻．1971；17：86-99. (レベルⅣ)
- 8) Sato Y, Morita M, Takahashi HO, et al. Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. Cancer. 1970；25：571-9. (レベルⅣ)
- 9) Itami J, Uno T, Aruga M, et al. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus treated with radiation therapy and conservative surgery. Cancer. 1998；82：104-7. (レベルⅣ)
- 10) 大田洋二郎，海老原 敏，木股敬裕，他．上顎全摘後の無菌顎患者に対する腹直筋再建の工夫と顎義歯装着の試み．頭頸部腫瘍．2001；27：142-7. (レベルⅤ)

Ⅲ-B-3. 上咽頭癌

亜部位: ①後上壁, ②側壁, ③下壁に分類

1 病期診断

[T分類]

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
Tis	上皮内癌
T1	上咽頭に限局する腫瘍, または中咽頭および/または鼻腔に進展するが傍咽頭間隙への浸潤を伴わない腫瘍
T2	傍咽頭間隙への進展および/または, 内側翼突筋, 外側翼突筋および/または椎前筋に浸潤する腫瘍
T3	頭蓋底骨組織, 頸椎, 翼状突起, および/または副鼻腔に浸潤する腫瘍
T4	頭蓋内に進展する腫瘍および/または脳神経, 下咽頭, 眼窩, 耳下腺に浸潤する腫瘍, および/または外側翼突筋の外側表面をこえて浸潤する腫瘍

Ⅲ

[N分類]

NX	領域リンパ節の評価が不可能
N0	領域リンパ節転移なし
N1	輪状軟骨の尾側縁より上方の, 片側頸部リンパ節転移および/または片側/両側咽頭後リンパ節転移で最大径が6cm以下
N2	輪状軟骨の尾側縁より上方の両側頸部リンパ節転移で最大径が6cm以下
N3	最大径が6cmをこえる頸部リンパ節転移, および/または輪状軟骨の尾側縁より下に進展
注	正中リンパ節は同側リンパ節である。

[M分類]

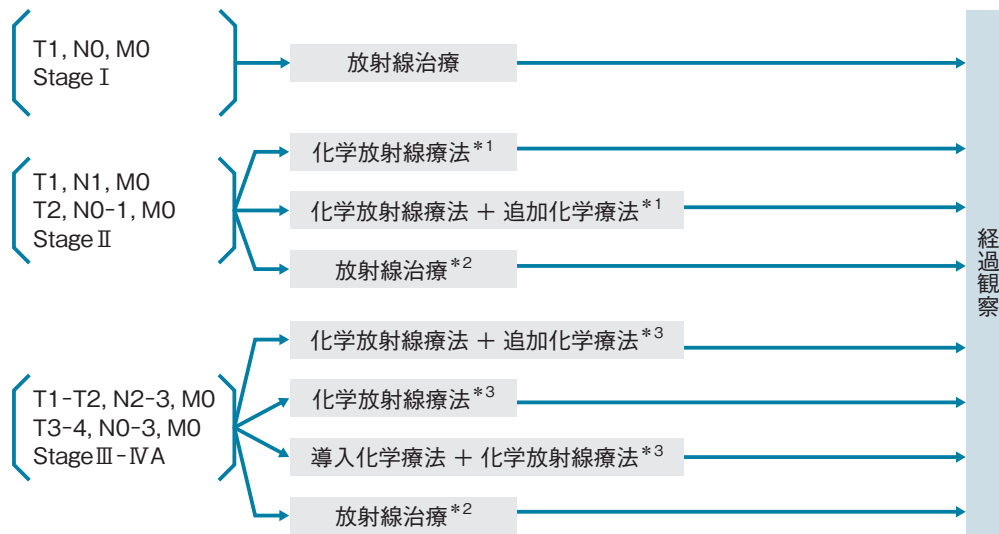
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

[病期分類]

0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T1	N1	M0

	T2	N0, N1	M0
Ⅲ期	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
ⅣA期	T4	N0, N1, N2	M0
ⅣA期	Tに関係なく	N3	M0
ⅣB期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

2 アルゴリズム



*1 同時併用療法が標準である (CQ4-1, CQ4-3, CQ4-4)

*2 全身状態不良, 高齢などで考慮

*3 同時併用療法が標準であり, 追加化学療法を考慮する (CQ4-1, CQ4-4)

*4 導入化学療法の適応は慎重に考慮する (CQ4-2)

晩期毒性軽減のため放射線治療は強度変調放射線治療を考慮する (CQ12-2)

治療と適応は?

上咽頭癌は低分化・未分化の組織の腫瘍が大部分で放射線感受性が高いこと, 解剖学的に手術が困難なことより, I-ⅣA期では放射線治療が標準治療とされる。再燃形式として, 遠隔再発が多いこと, 化学療法の放射線増感効果が期待できることから, 全身状態良好で予備機能が許せば化学療法の併用を積極的に考慮する。

■放射線治療

放射線治療は原発病巣と浸潤リンパ節に予防的リンパ節領域に40~50Gyを投与し, 病巣部に縮小して60~70Gy/30~35回/6~7週の外照射を行う。CT画像より作成する三次元治療計画が標準である。可能な場合には治療精度が高く, 唾液腺障害などの晩期毒性軽減に有

用なIMRTの適応を考慮する^{1,2)}。病巣の範囲を特定するために、頸部造影CTに加え造影MRIやPET/PET-CTを用いたステージングを考慮する。

■化学療法

複数のメタ解析の結果より、放射線単独治療に比べ化学療法の同時併用法により粗生存・無増悪生存割合が向上し、Ⅱ期以上の症例に適応がある³⁻⁷⁾(→CQ4-1~4)。遠隔転移リスクが高い進行癌では、同時併用法以外に補助化学療法や導入化学療法の併用を考慮する。薬物療法は白金製剤を含む単剤ないしは多剤併用療法が行われる。遠隔転移を有する進行癌では化学療法が主たる治療で、臨床的に利点がある場合に放射線治療の併用も考慮される。

Ⅲ

■手 術

化学放射線療法後の頸部リンパ節遺残に対して救済手術が考慮される場合がある。放射線療法後の局所再発の救済手術の報告があるが、適応は限定される⁸⁾。

参考文献

- 1) Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma : initial report on a randomized controlled clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 66 : 981-91. (レベルⅡ)
- 2) Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. J Clin Oncol. 2007 ; 25 : 4873-9. (レベルⅡ)
- 3) Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma : a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 4604-12. (レベルⅠ)
- 4) Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma : an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 64 : 47-56. (レベルⅠ)
- 5) Zhang L, Zhao C, Ghimire B, et al. The role of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma among endemic population : a meta-analysis of the phaseⅢ randomized trials. BMC Cancer. 2010 ; 10 : 558. (レベルⅠ)
- 6) Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 ; 13 : 163-71. (レベルⅡ)
- 7) Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stageⅡ nasopharyngeal carcinoma : phaseⅢ randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2011 ; 103 : 1761-70. (レベルⅡ)
- 8) Wei WI. Cancer of the nasopharynx : functional surgical salvage. World J Surg. 2003 ; 27 : 844-8. (レベルⅡ)

Ⅲ-B-4. 中咽頭癌

亜部位: ①前壁, ②側壁, ③後壁, ④上壁に分類

1 病期診断

[T分類]

p16陰性または不明な中咽頭癌

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌

T1 最大径が2cm以下の腫瘍

T2 最大径が2cmをこえるが4cm以下の腫瘍

T3 最大径が4cmをこえる腫瘍, または喉頭蓋舌面へ進展する腫瘍

T4a 次のいずれかに浸潤する腫瘍: 喉頭*, 舌深層の筋肉/外舌筋(オトガイ舌筋, 舌骨舌筋, 口蓋舌筋, 茎突舌筋), 内側翼突筋, 硬口蓋, または下顎骨

T4b 次のいずれかに浸潤する腫瘍: 外側翼突筋, 翼状突起, 上咽頭側壁, 頭蓋底; または頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

注

*舌根または喉頭蓋谷の原発腫瘍から喉頭蓋舌面表面への粘膜進展は喉頭浸潤ではない。

p16陽性

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌

T1 最大径が2cm以下の腫瘍

T2 最大径が2cmをこえるが4cm以下の腫瘍

T3 最大径が4cmをこえる腫瘍, または喉頭蓋舌面へ進展する腫瘍

T4 喉頭*, 舌深層の筋肉/外舌筋(オトガイ舌筋, 舌骨舌筋, 口蓋舌筋, 茎突舌筋), 内側翼突筋, 硬口蓋, 下顎骨*, 外側翼突筋, 翼状突起, 上咽頭側壁, 頭蓋底のいずれかに浸潤する腫瘍, または頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

注

*舌根または喉頭蓋谷の原発腫瘍から喉頭蓋舌面表面への粘膜進展は喉頭浸潤ではない。

[N分類]

p16陰性

- NX 領域リンパ節の評価が不可能
- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cm以下かつ節外浸潤なし
- N2 以下に記す転移:
 - N2a 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cmをこえるが6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
- N3a 最大径が6cmをこえるリンパ節転移で節外浸潤なし
- N3b 単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤あり*

注

*皮膚浸潤の存在や下層の筋肉または隣接組織に強い固着や結合を示す軟部組織の浸潤がある場合または神経浸潤の臨床的症状がある場合は、臨床的節外浸潤として分類する。

正中リンパ節は同側リンパ節である。

p16陽性

- NX 領域リンパ節の評価が不可能
- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 片側のリンパ節転移ですべて最大径が6cm以下
- N2 対側または両側のリンパ節転移ですべて最大径が6cm以下
- N3 最大径が6cmをこえるリンパ節転移

注

*正中リンパ節は同側リンパ節である。

[M分類]

- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

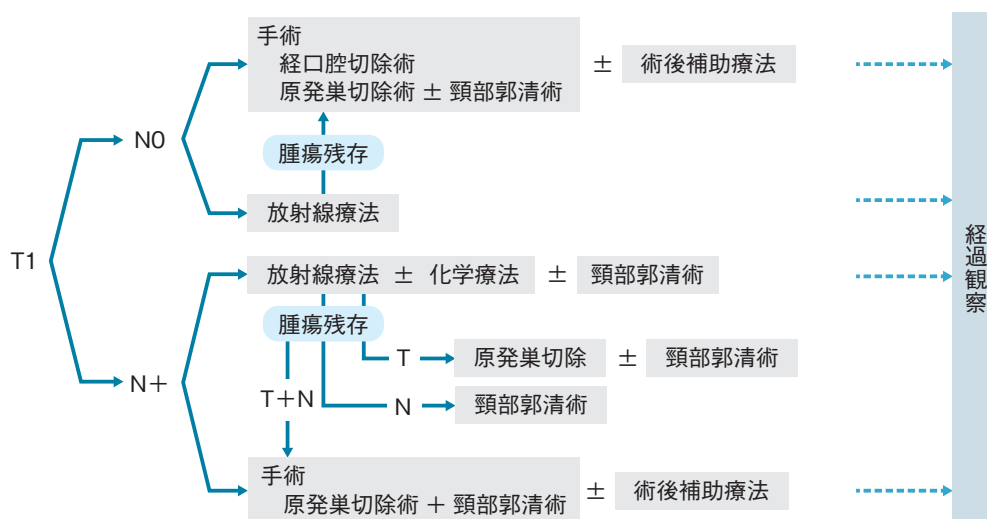
[病期分類]

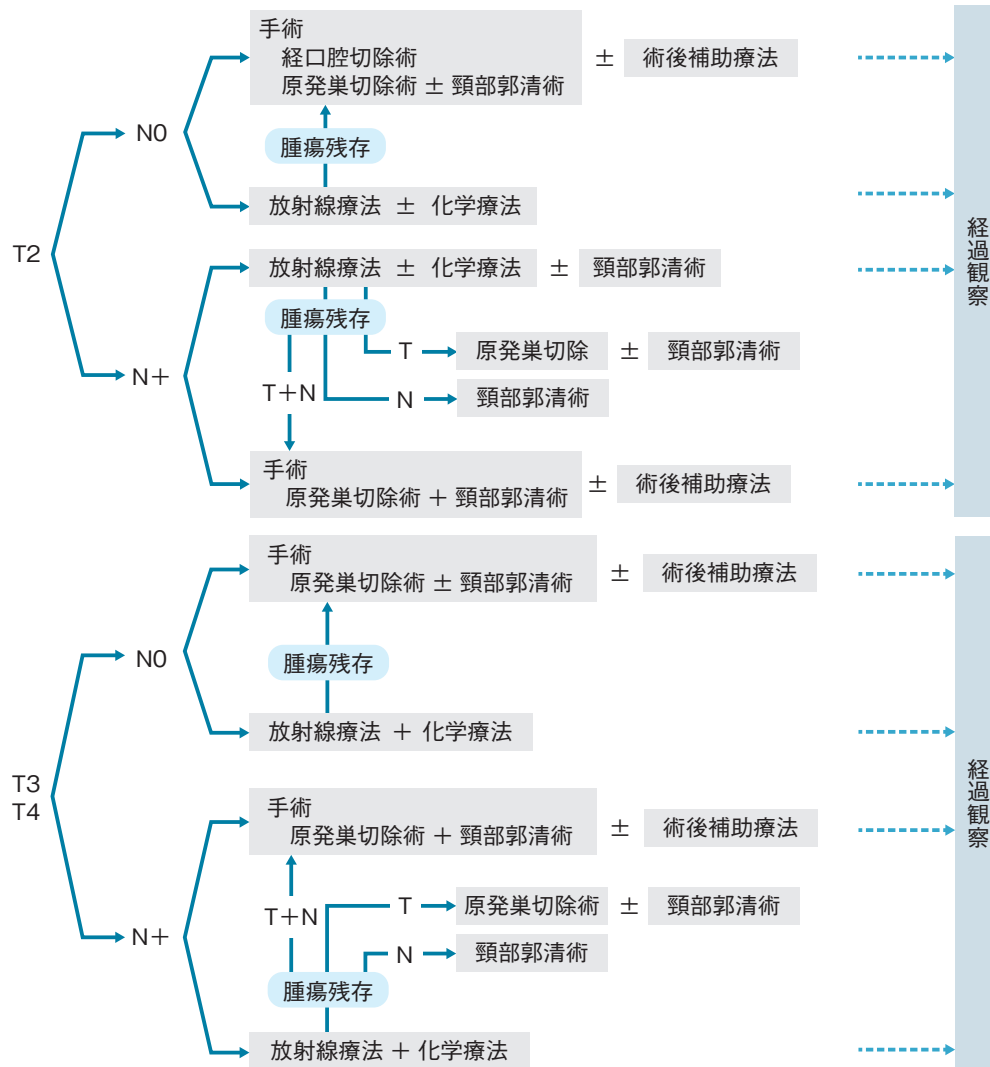
p16陰性

0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0

IVA期	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB期	T4b	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N3	M0
IVC期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1
p16陽性			
0期	Tis	N0	M0
I期	T1, T2	N0, N1	M0
II期	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
III期	T1, T2, T3	N3	M0
	T4	Nに関係なく	M0
IV期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

2 アルゴリズム





治療法と適応は？

中咽頭癌の治療においては生命予後とともに機能の温存が重要である。これまで手術療法と放射線療法の治療成績を前向きに比較検討した臨床研究はなく、標準的な治療は確立されていない。

近年、中咽頭癌の原因の1つとしてヒトパピローマウイルス (HPV) が同定され、HPV 非関連の中咽頭癌に比し予後が良好であるとの報告がされている^{1,2)}。TNM分類 (UICC/AJCC 第8版 2017年) においても HPV 関連 (p16陽性) 癌と HPV 非関連 (p16陰性) 癌が区別された疾患として記載された。HPV 関連癌の N 分類、ステージ分類は従来よりもダウンステージされ大きく変更された。

HPV 感染 (p16 染色性) による治療個別化のエビデンスはまだ明らかでない。HPV 関連の中咽頭癌に対する低侵襲治療法の確立のために、多くの比較試験が進行中である^{3,4)}。

(→CQ5-1)

■放射線治療

放射線治療は原発巣と転移リンパ節を含む予防的領域に40～50Gyを照射し、病巣部に縮小し60～70Gy/30～35回/6～7週の外照射を行う。頸部転移の制御が困難と判断される場合は、頸部郭清術を先行しその後、頸部も含めて放射線治療を行ってもよい。多くの比較試験の結果から、放射線単独治療に比べて化学放射線療法での治癒率の向上が示され、化学放射線同時併用療法が広く行われる⁵⁾。HPV関連の中咽頭癌に対する照射線量の減量などの低侵襲治療についてのエビデンスはまだ確立していない。手術後の病理検査にて断端陽性、頸部リンパ節の被膜外浸潤などの危険因子を認めた場合は術後の化学放射線治療が推奨される^{6,7)}。

■手術

T1, 2症例であれば口腔内からの切除(口内法)で根治できる症例も多く、術後の障害も比較的少ない⁸⁾。HPV関連の中咽頭癌に対する経口腔切除、頸部郭清と術後補助療法を組み合わせた低侵襲治療の臨床試験が進行中である^{3,4)}。側壁癌の進行症例、前壁癌では頸部からのいわゆるpull through法ないしは下口唇下顎正中離断法が用いられる。頸部郭清術を行う場合はlevel II, III, IVを中心に行う。原発巣が正中をこえる場合については健側の予防郭清も考慮する^{9,10)}。中咽頭前壁は喉頭に連続しており、手術では喉頭温存が問題となる。原発巣の切除範囲が広範な場合や、嚥下機能や鼻咽腔閉鎖機能の保持のために、局所(粘膜)皮弁、有茎(筋)皮弁、遊離(筋)皮弁が切除後の再建材料として用いられる。側壁癌切除後の欠損形態により再建法を選択することが、術後の機能保持につながる¹¹⁾。

■化学療法

放射線治療との同時併用、導入化学療法として用いられる。レジメンとして白金製剤を含む単剤ないしは多剤併用療法が多い。HPV関連の中咽頭癌に対する導入化学療法を含めた低侵襲治療や放射線治療の併用薬として、シスプラチンとセツキシマブを比較する臨床試験が進行中である^{3,4)}。

参考文献

- 1) Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010 ; 363 : 24-35. (レベル II)
- 2) Horne ZD, Glaser SM, Vargo JA, et al. Confirmation of proposed human papillomavirus risk-adapted staging according to AJCC/UICC TNM criteria for positive oropharyngeal carcinomas. Cancer. 2016 ; 122 (13) : 2021-30. (レベル II)
- 3) Masterson L, Moualed D, Liu ZW, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma : a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. Eur J Cancer. 2014 ; 50 : 2636-48. (レベル I)
- 4) Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma : ongoing trials, critical issues and perspectives. Int J Cancer. 136 (7) : 1494-503, 2015

(レベル I)

- 5) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000 ; 355 : 949-55. (レベル I)
- 6) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers : a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501) . Head Neck. 2005 ; 27 : 843-50. (レベル II)
- 7) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al ; 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. 2004 ; 350 : 1937-44. (レベル II)
- 8) Adelstein DJ, Ridge JA, Brizel DM, et al. Transoral resection of pharyngeal cancer : Summary of a National Cancer Institute Head and Neck Cancer Steering Committee Clinical Trials Planning Meeting, November 6-7, 2011, Arlington, Virginia. Head Neck. 2012 ; 34 : 1681-703 (レベル I)
- 9) 岸本誠司. 10-7頭頸部がんの頸部リンパ節転移に対する標準的治療の確立に関する研究. 平成12年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告集, 国立がんセンター, pp220-6, 2000. (レベル IVb)
- 10) Lim YC, Koo BS, Lee JS, et al. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma : therapeutic implications for the N0 neck. Laryngoscope. 2006 ; 116 : 1148-52. (レベル IVb)
- 11) Kimata Y, Uchiyama K, Sakuraba M, et al. Velopharyngeal function after microsurgical reconstruction of lateral and superior oropharyngeal defects. Laryngoscope. 2002 ; 112 : 1037-42. (レベル V)

Ⅲ-B-5. 下咽頭癌

亜部位: ①梨状陥凹, ②後壁, ③輪状後部に分類

1 病期診断

[T分類]

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌
- T1 下咽頭の1亜部位に局限し、および/または最大径が2cm以下の腫瘍
- T2 片側喉頭の固定がなく、下咽頭の1亜部位をこえるか、隣接部位に浸潤する腫瘍、または最大径が2cmをこえるが4cm以下で片側喉頭の固定がない腫瘍
- T3 最大径が4cmをこえるか、または片側喉頭の固定、または食道へ進展する腫瘍
- T4a 次のいずれかに浸潤する腫瘍: 甲状軟骨、輪状軟骨、舌骨、甲状腺、食道頸部正中軟部組織*
- T4b 椎前筋膜への浸潤、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、または縦隔に浸潤する腫瘍

注

*頸部正中軟部組織には、前頭筋群および皮下脂肪組織が含まれる。

[N分類]

- NX 領域リンパ節の評価が不可能
- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cm以下かつ節外浸潤なし
- N2 以下に記す転移:
 - N2a 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cmをこえるが6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
- N3a 最大径が6cmをこえるリンパ節転移で節外浸潤なし
- N3b 単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤あり*

注

*皮膚浸潤の存在や下層の筋肉または隣接組織に強い固着や結合を示す軟部組織の浸潤がある場合または神経浸潤の臨床的症狀がある場合は、臨床的節外浸潤として分類する。

正中リンパ節は同側リンパ節である。

[M分類]

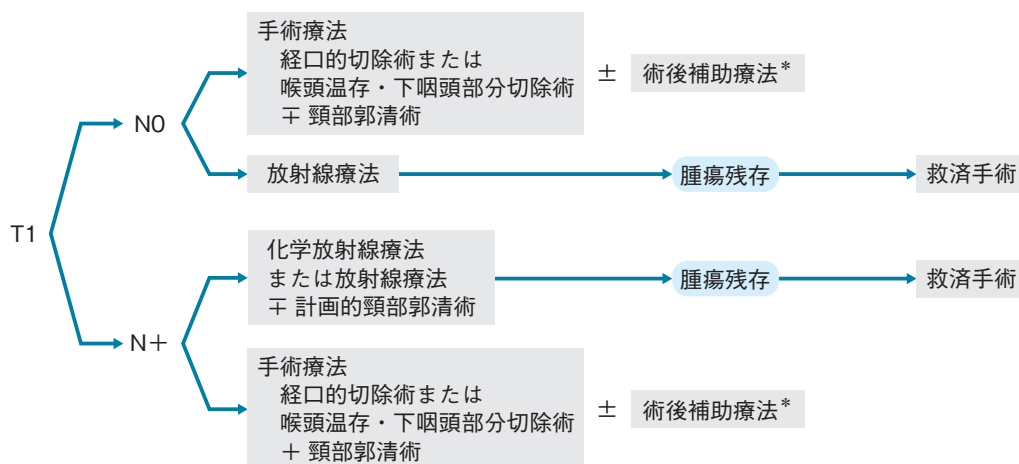
M0 遠隔転移なし
M1 遠隔転移あり

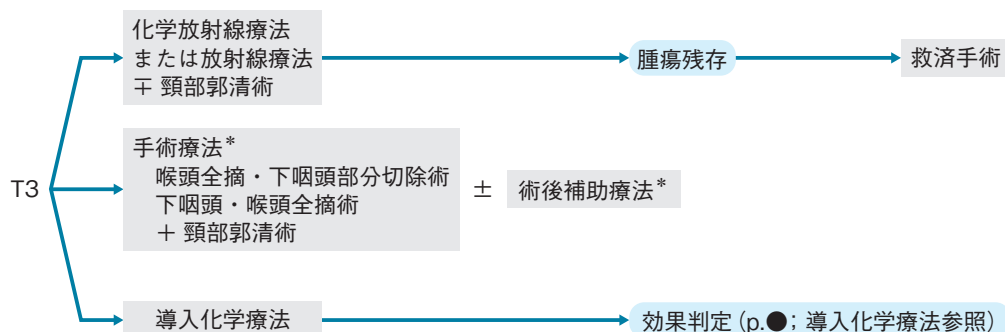
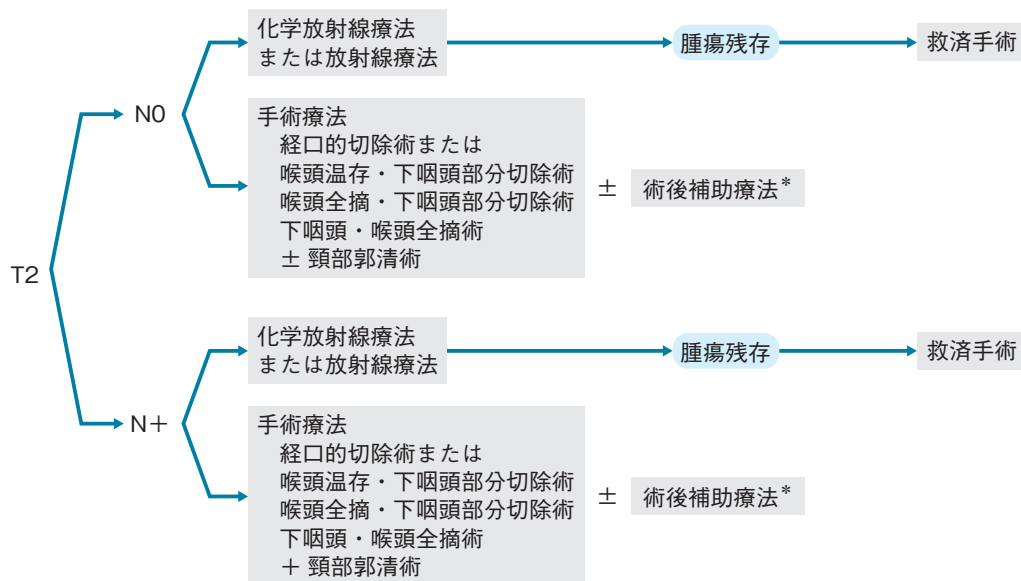
[病期分類]

0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA期	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB期	T4b	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N3	M0
IVC期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

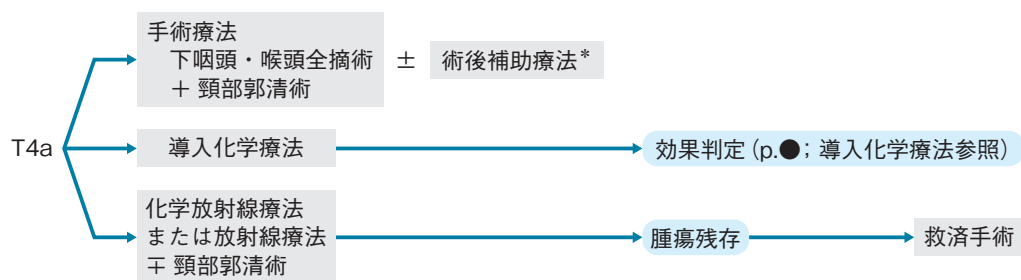
III

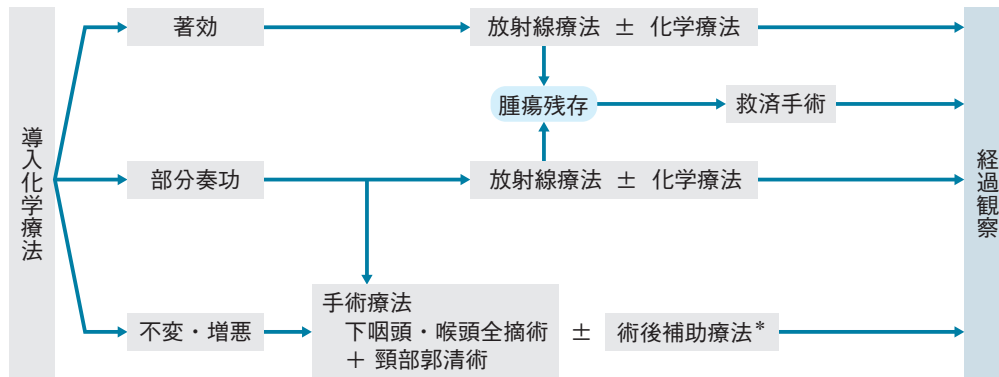
2 アルゴリズム





* 症例によっては、経口的切除術または喉頭温存・下咽頭部分切除が可能なものもある。





* : CQ11-4 参照

治療法と適応は？

早期例に対しては喉頭温存を目指し、根治照射あるいは喉頭温存手術（経口的切除，外切開による切除）のいずれかを個々の症例に応じて選択する（→CQ6-1）。進行例に対しては手術治療が主体となるが，解剖学的特性により喉頭摘出を余儀なくされることが多く，切除後の再建法として遊離空腸移植による再建が本邦では広く行われている（→CQ6-2）。QOL保持の観点より化学放射線同時併用療法や喉頭温存手術も行われる。

■放射線治療

放射線治療は60～70Gy/30～35回/6～7週の外照射が一般的であり，根治照射のよい適応となるのはT1，2症例であるが，腫瘍型や亜部位によっては進行症例も根治照射の適応となる^{1,2)}。臨床的にリンパ節転移が認められる場合，放射線治療によって頸部転移の制御が困難と判断される場合は頸部郭清術を先行し，その後頸部も含めて放射線治療を行ってもよい。臨床的にリンパ節転移がなくても腫瘍型や亜部位，進行度により予防的にリンパ節を照射野に含める。米国での比較試験の結果から，放射線単独治療に比べて化学放射線療法での治癒率の向上が示されており，また進行癌に対しては，化学同時併用の放射線治療が行われることが多い^{3,4)}。

■手術

切除術式として内視鏡切除術，経口的切除術，喉頭温存・下咽頭部分切除術，喉頭摘出・下咽頭部分切除術，下咽頭・喉頭全摘出術，下咽頭・喉頭・頸部道全摘出術，下咽頭・頸部食道切除術に分類される。下咽頭・喉頭全摘出術が進行例に対する標準的な術式となるが，亜部位や進行度により喉頭温存手術も行われる⁵⁻⁹⁾。頸部郭清術を行う場合は内深頸領域を中心に行う。喉頭全摘出時は患側の甲状腺を切除し，少なくとも患側の気管傍リンパ節を郭清する¹⁰⁻¹²⁾。下咽頭・喉頭全摘出術後は咽頭の再建が必要となる。再建法としては遊離空腸移植術が一般的である。拡大内視鏡，狭帯領域内視鏡によりはじめて確認される咽頭の表在性腫瘍病変に対しては，内視鏡切除術¹³⁻¹⁵⁾や経口的切除術¹⁶⁾が行われている。

■化学療法

放射線治療との同時併用，導入化学療法として用いられる。レジメンとして白金製剤を含む単剤ないしは多剤併用療法，分子標的薬剤の併用療法が行われる¹⁷⁻²⁰⁾。(→CQ11-1~3)

参考文献

- 1) Vandenbrouck C, Eschwege F, De la Rochefordiere A, et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus : retrospective study of 351 cases at the Institut Gustave-Roussy. Head Neck Surg. 1987 ; 10 : 4-13. (レベルⅣ)
- 2) Garden AS, Morison WH, Clayman GL, et al. Early squamous cell carcinoma of the hypopharynx : outcomes of treatment with radiation alone to the primary disease. Head Neck. 1996 ; 18 : 317-22. (レベルⅣ)
- 3) 井上俊彦, 三島紀夫, 茶谷正史, 他. 頭頸部癌(喉頭, 上・中・下咽頭)の治療成績. 日放腫会誌. 1999 ; 10 : 4-10. (レベルⅣ)
- 4) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000 ; 355 : 949-55. (レベルⅠ)
- 5) Nakatsuka T, Harii K, Ueda K, et al. Preservation of the larynx after resection of a carcinoma of the posterior wall of the hypopharynx : versatility of a free flap patch graft. Head Neck. 1997 ; 19 : 137-42. (レベルⅤ)
- 6) Laccourreye O, Mérite-Drancy A, Brasnu D, et al. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in selected pyriform sinus carcinoma staged as T2. Laryngoscope. 1993 ; 103 : 1373-9. (レベルⅤ)
- 7) Nakayama M, Takahashi H, Yao K, et al. Limited surgery for cancer of the larynx and hypopharynx : options and consequences. Acta Otolaryngol Suppl. 2002 ; 547 : 41-5. (レベルⅤ)
- 8) 海老原 敏, 波井清紀, 林 隆一, 他. 下咽頭部分切除と誤嚥防止. JOHNS. 1999 ; 15 : 1227-9. (レベルⅤ)
- 9) 川端一嘉, 鎌田信悦, 苦瓜知彦, 他. 喉頭温存術-下咽頭部分切除術. 手術. 1996 ; 50 : 1975-83. (レベルⅤ)
- 10) Timon CV, Toner M, Conlon BJ. Paratracheal lymph node involvement in advanced cancer of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus. Laryngoscope. 2003 ; 113 : 1595-9. (レベルⅣ)
- 11) Spaulding CA, Hahn SS, Constable WC. The effectiveness of treatment of lymph nodes in cancers of the pyriform sinus and supraglottis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987 ; 13 : 963-8. (レベルⅣ)
- 12) Billers HF, Davis WH, Ogura JH. Delayed contralateral cervical metastases with laryngeal and laryngopharyngeal cancers. Laryngoscope. 1971 ; 81 : 1499-502. (レベルⅣ)
- 13) Muto M, Nakane M, Katada C, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. Cancer. 2004 ; 101 : 1375-81. (レベルⅤ)
- 14) Muto M, Katada C, Sano Y, et al. Narrow band imaging : a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 ; 3 : S16-20. (レベルⅤ)
- 15) 佐藤靖夫, 大森 泰, 田川崇正. 下咽頭表在癌の手術治療-内視鏡的咽喉頭手術(ELPS)の経験. 日耳鼻. 2006 ; 109 : 581-6. (レベルⅤ)
- 16) Shiotani A, Tomifuji M, Araki K, et al. Videolaryngoscopic transoral en bloc resection of supraglottic and hypopharyngeal cancers using laparoscopic surgical instruments. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2010 ; 119 : 225-32. (レベルⅤ)
- 17) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996 ; 88 : 890-9. (レベルⅡ)
- 18) Beauvillian C, Mahé M, Bourdin S, et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. Laryngoscope. 1997 ; 107 : 648-53. (レベルⅡ)

- 19) The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl Med. 1991 ; 324 : 1685-90. (レベル II)
- 20) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 ; 354 : 567-78. (レベル II)

Ⅲ-B-6. 喉頭癌

亜部位: ①声門上部, ②声門, ③声門下部に分類

1 病期診断

[T分類]

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌

声門上部

T1 声帯運動が正常で、声門上部の1亜部位に局限する腫瘍

T2 喉頭の固定がなく、声門上部に隣接する2亜部位以上、または、声門もしくは声門上部の外側域(例えば舌根粘膜、喉頭蓋谷、梨状陥凹の内壁など)の粘膜に浸潤する腫瘍

T3 声帯の固定があり喉頭に局限する腫瘍、および/または次のいずれかに浸潤する腫瘍: 輪状後部、喉頭蓋前間隙、傍声帯間隙、および/または甲状軟骨の内側皮質

T4a 甲状軟骨を貫通し浸潤する腫瘍、および/または喉頭外組織、例えば気管、舌深層の筋肉/外舌筋(オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋)を含む頸部軟部組織、前頸筋群、甲状腺、もしくは食道に浸潤する腫瘍

T4b 椎前間隙に浸潤する腫瘍、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、または縦隔に浸潤する腫瘍

声門

T1 声帯運動が正常で、声帯に局限する腫瘍(前または後連合に達してもよい)

T1a 一側声帯に局限する腫瘍

T1b 両側声帯に浸潤する腫瘍

T2 声門上部および/または声門下部に進展する腫瘍、および/または声帯運動の制限を伴う腫瘍

T3 声帯の固定があり喉頭に局限する腫瘍、および/または傍声帯間隙および/または甲状軟骨の内側皮質に浸潤する腫瘍

T4a 甲状軟骨の外側皮質を破って浸潤する腫瘍、および/または喉頭外組織、例えば気管、舌深層の筋肉/外舌筋(オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋)を含む頸部軟部組織、前頸筋群、甲状腺、食道に浸潤する腫瘍

T4b 椎前間隙に浸潤する腫瘍、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、または縦隔に浸潤する腫瘍

声門下部

- T1 声門下部に局限する腫瘍
- T2 声帯に進展し、その運動が正常か制限されている腫瘍
- T3 声帯の固定があり、喉頭内に局限する腫瘍
- T4a 輪状軟骨あるいは甲状軟骨に浸潤する腫瘍、および/または喉頭外、すなわち気管、舌深層の筋肉/外舌筋(オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋)を含む頸部軟部組織、前頸筋群、甲状腺、食道に浸潤する腫瘍
- T4b 椎前間隙に浸潤する腫瘍、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、縦隔に浸潤する腫瘍

III

[N分類]

- NX 領域リンパ節の評価が不可能
- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cm以下かつ節外浸潤なし
- N2 以下に記す転移:
 - N2a 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cmをこえるが6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
 - N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
- N3a 最大径が6cmをこえるリンパ節転移で節外浸潤なし
- N3b 単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤*あり

注

*皮膚浸潤の存在や下層の筋肉または隣接組織に強い固着や結合を示す軟部組織の浸潤がある場合または神経浸潤の臨床的症状がある場合は、臨床的節外浸潤として分類する。

正中リンパ節は同側リンパ節である。

[M分類]

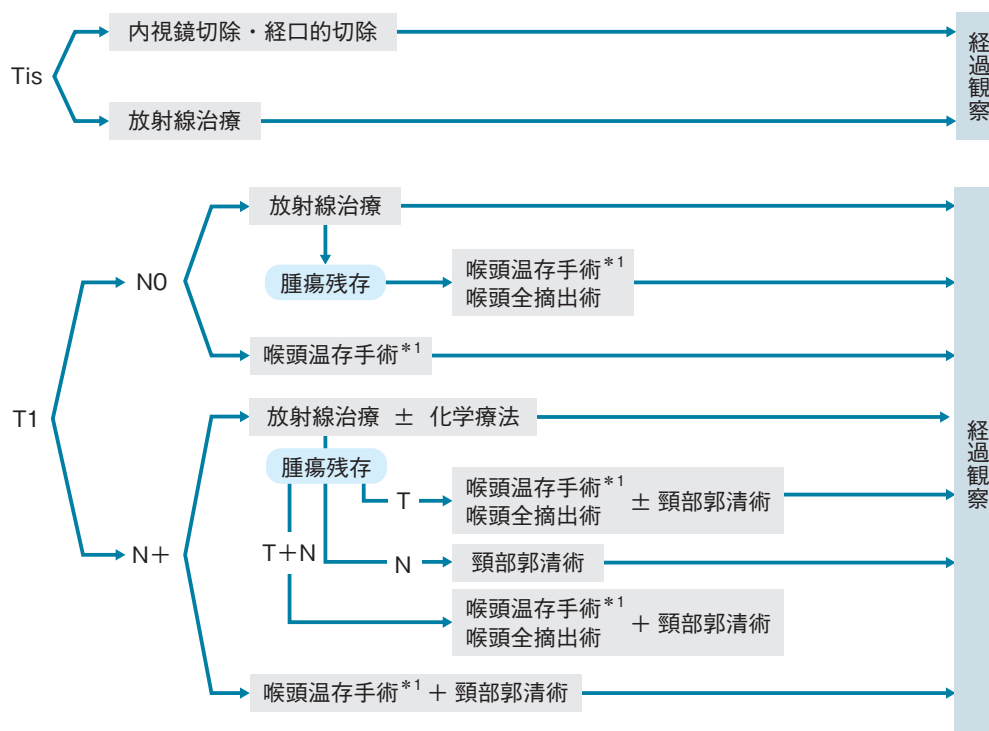
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

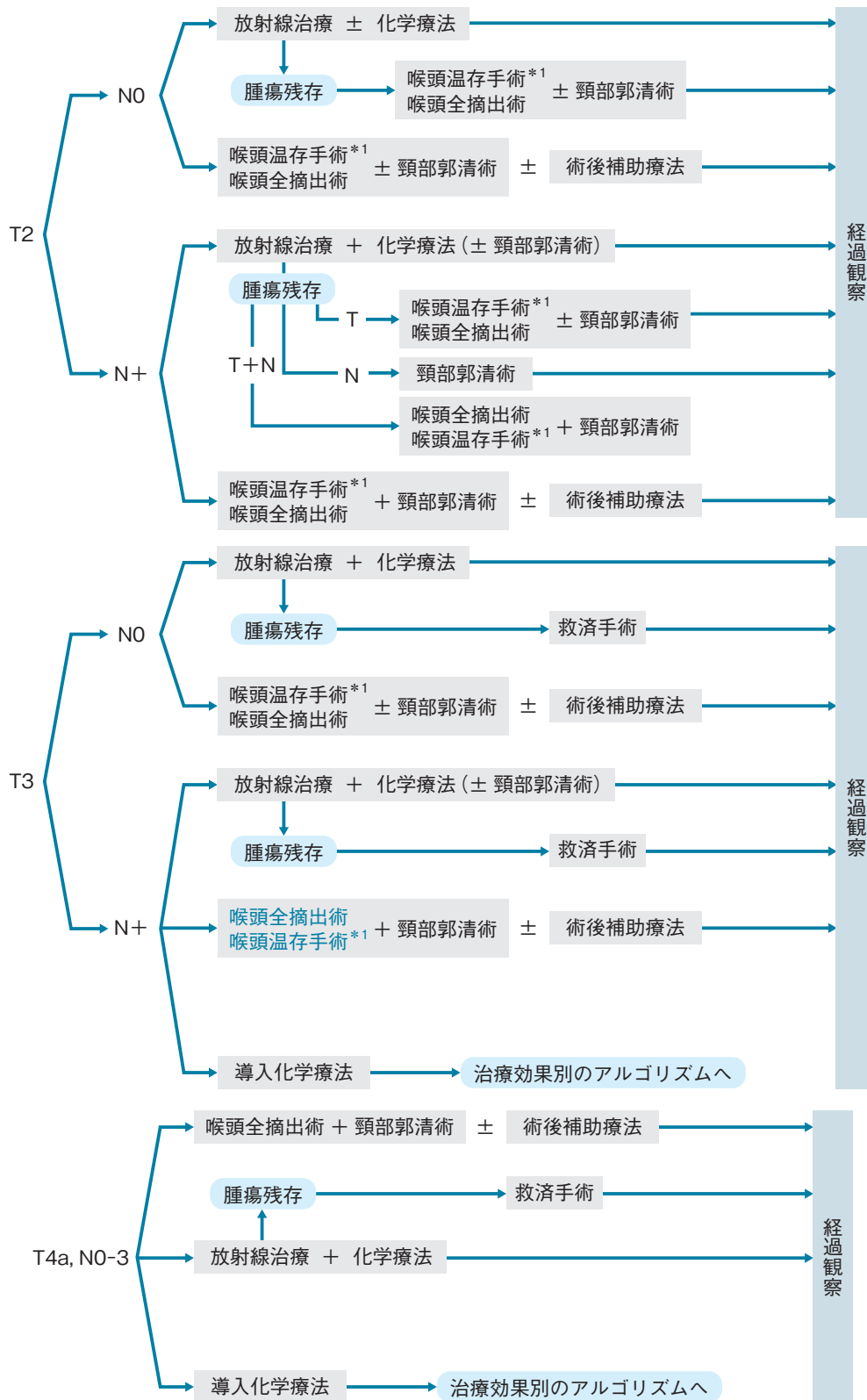
[病期分類]

0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0

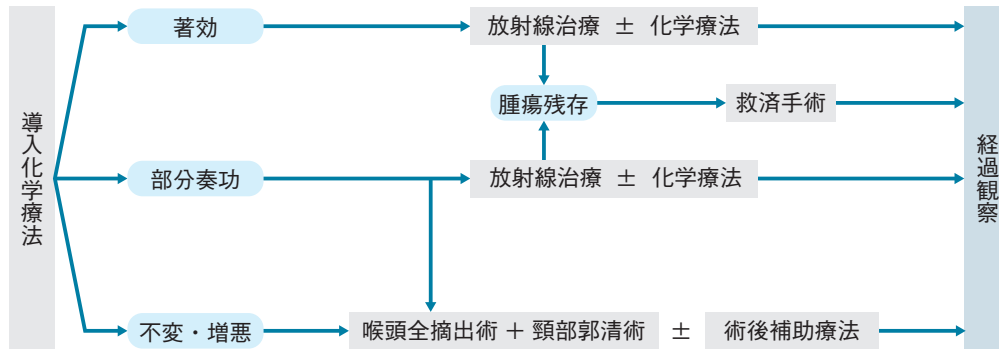
IVA期	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVB期	T4b	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N3	M0
IVC期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

2 アルゴリズム





III



* 1: 内視鏡切除術, 経口的切除術, 喉頭部分切除術, 喉頭全摘出術を含む

* 2: CQ11-4 参照

治療法と適応は?

早期癌 (I, II 期) 症例に対しては, 放射線治療あるいは喉頭温存手術のいずれかで喉頭温存を図ることが推奨される¹⁾(→CQ7-1)。進行癌症例に対しては, 年齢や全身状態, 患者の希望などを十分考慮し, 喉頭機能温存治療か喉頭全摘出術かを決定する。化学放射線療法などによる喉頭機能温存治療は, 再発時に喉頭全摘出術により救済できることが前提となる。

■放射線治療

X線のエネルギーは4~6MVを用い, 固定具(熱可塑性シェル)の使用を前提とし, 3次元治療計画に基づいて行われる²⁾。

早期癌 (I, II 期) 症例は1回線量2Gy, 週5回法の通常分割法で行われ, T1では60~66Gy/30~33回, T2以上では70Gy/35回が標準的である²⁻⁴⁾。声門癌では頸部リンパ節領域を含めないが, 声門上部癌では両側内深頸リンパ節領域を照射野に含める²⁾。深部浸潤を伴うT2では化学療法の併用が推奨される¹⁾。

進行癌症例に対しては化学療法の併用が一般的に行われる。放射線単独治療に比して, 急性期有害事象は多くなるものの, 局所制御率の向上による喉頭温存率⁵⁾および予後の向上⁶⁾が示されてきた。しかしながら, その後の長期観察では, 晩期障害⁷⁾および他病死の増加による全生存率や喉頭温存生存率の有意性の消失も報告されている⁸⁾。頸部転移の制御が困難と判断される場合は, 頸部郭清術を先行しその後, 頸部も含めて放射線治療を行ってもよい。

■手術

喉頭癌に対する手術は, 内視鏡切除術・経口的切除術・喉頭部分切除術・喉頭全摘出術の, 喉頭温存手術と喉頭全摘出術に大別される。内視鏡の精度および診断技術の向上により, 上皮内癌の診断が可能となってきた。そのため, 声帯や声門上部の表在病変に対しては内視鏡切除か経口的切除が推奨される。早期声門癌に対する喉頭温存手術の治療成績は, 放

放射線治療と同等とする報告が多い⁹⁻¹¹⁾(→CQ7-1)。また、早期声門癌に対する放射線治療後の再発例に対し、救済手術として喉頭温存手術が適応となる症例は少なくない¹²⁻¹⁸⁾(→CQ7-2)。一方、軟骨をこえて軟部組織へ腫瘍浸潤がみられるT4a症例に対しては、喉頭全摘出術が標準的であり、化学放射線療法は手術拒否例に対しての選択肢である^{19,20)}。声門下部進展例では喉頭全摘出時、患側の甲状腺を切除し気管傍リンパ節の郭清を行うことが望ましい。頸部郭清術を行う場合は内深頸領域を中心に行う²¹⁻²³⁾。

■薬物療法

進行癌に対する喉頭温存を目的とした治療として、放射線治療との同時併用、導入化学療法として用いられる。レジメンとしては白金製剤を中心とした単剤ないし多剤併用療法が主であるが、分子標的薬も用いられる。(→CQ11-3)。

III

参考文献

- 1) Pfister DG, Laurie SA, Weinstein 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 : 3693-704. (レベル VI)
- 2) 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(改訂第4版). 頭頸部 VII. 喉頭癌, 金原出版. 2016 ; 113-8. (レベル VI)
- 3) Mendenhall WM, Parison JT, Stringer SP, et al. T1-T2 vocal cord carcinoma : a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. Head Neck Surg 1988 ; 10 : 373-7. (レベル IV)
- 4) Inoue T, Inoue T, Ikeda H, et al. Prognostic factor of telecobalt therapy for early glottis carcinoma. Cancer. 1992 ; 70 : 2797-801. (レベル V)
- 5) Forastiere AA, Gopfert H, Maor MH, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003 ; 349 : 2091-8. (レベル II)
- 6) Pignon JP, Maitre A, maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck(MACH-NC) : An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009 ; 92 : 4-14. (レベル I)
- 7) Ward MC, Adelstein DJ, Bhateja P, et al. Severe late dysphagia and cause of death after concurrent chemoradiation for larynx cancer in patients eligible for RTOG 91-11. Oral Oncol. 2016 ; 57 : 21-26. (レベル II)
- 8) Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, 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. 2013 ; 31 : 845-52. (レベル II)
- 9) Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. Cancer. 2004 ; 100 : 1786-92. (レベル IVb)
- 10) Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD et al. Voice-related quality of life in T1 glottic cancer : irradiation versus endoscopic excision. Ann Otol Rhinol laryngol. 2006 ; 115 : 581-6. (レベル V)
- 11) Osborn HA, Hu A, Venkatatesan V, et al. Comparison of endoscopic laser resection versus radiation therapy for the treatment of early glottis carcinoma. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 ; 40 : 200-4. (レベル IVb)
- 12) Holsinger FC, Nussenbaum B, Nakayama M, et al. Current concepts and new horizons in conservation laryngeal surgery : an important part of multidisciplinary care. Head Neck. 2010 ; 32 : 656-65. (レベル I)
- 13) Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, et al. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. Head Neck. 2004 ; 26 : 477-84. (レベル V)
- 14) Anserin M, Planicka M, Rotundo S, et al. Endoscopic carbon dioxide laser surgery for glottis cancer recurrence after radiotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 ; 133 : 1193-7. (レベル V)

- 15) 富所雄一, 林 隆一, 海老原 敏, 他. 喉頭垂直部分切除症例の検討. 頭頸部癌. 2006 ; 32 : 355-9.
(レベル V)
- 16) 三浦弘規, 鎌田信悦, 川端一嘉, 他. 前側方喉頭垂直部分切除術を施行した喉頭癌74例の臨床的検討.
日耳鼻. 2007 ; 110 : 571-80.
(レベル V)
- 17) Nakayama M, Okamoto M, Hayakawa K, et al. Clinical outcome of supracricoid laryngectomy with cricohyoidepiglottopexy : radiation failure versus previously untreated patients. Auris Nasus Larynx. 2013 ; 40 : 207-10.
(レベル IVb)
- 18) Makeieff M, Venegoni D, Mercante G, et al. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. Laryngoscope. 2005 ; 115 : 353-7.
(レベル V)
- 19) Gre ´ goire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck : EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 ; 21 : 184-6.
- 20) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancer Version 2. 2016
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- 21) Spaulding CA, Hahn SS, Constable WC. The effectiveness of treatment of lymph nodes in cancers of the pyriform sinus and supraglottis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987 ; 13 : 963-8.
(レベル V)
- 22) Billers HF, Davis WH, Ogura JH. Delayed contralateral cervical metastases with laryngeal and laryngopharyngeal cancers. Laryngoscope. 1971 ; 81 : 1499-502.
(レベル V)
- 23) 吉野邦俊, 佐藤武男, 藤井 隆, 他. 喉頭癌に対する頸部郭清術. 頭頸部外科. 1995 ; 5 : 85-94.
(レベル V)

Ⅲ-B-7. 甲状腺癌

1 病期診断

甲状腺癌は主として乳頭癌 (papillary thyroid carcinoma : PTC), 濾胞癌 (follicular thyroid carcinoma : FTC), 髄様癌 (medullary thyroid carcinoma : MTC), 未分化癌 (undifferentiated/anaplastic thyroid carcinoma : ATC) に分類され, また髄様癌や未分化癌以外の組織型が分化癌 (differentiated thyroid carcinoma : DTC) としてまとめて扱われることが多い。

これまでは『甲状腺癌取り扱い規約 第7版』¹⁾と UICC TNM分類第7版が多くの施設で用いられてきたが, 2016年に「UICC 第8版」²⁾が発行され, 甲状腺癌の病期分類に変更が加えられた。(2018年1月より適用開始予定)

[T分類]

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- T1 甲状腺に局限し最大径が2cm以下の腫瘍
 - T1a 甲状腺に局限し最大径が1cm以下の腫瘍
 - T1b 甲状腺に局限し最大径が1cmをこえるが2cm以下の腫瘍
- T2 甲状腺に局限し最大径が2cmをこえるが4cm以下の腫瘍
- T3 甲状腺に局限し最大径が4cmをこえる腫瘍, または舌骨下筋(胸骨舌骨筋, 胸骨甲状筋, または肩甲舌骨筋)にのみ浸潤する甲状腺外進展が確認できる腫瘍
- T3a 甲状腺に局限し, 最大径が4cmをこえる腫瘍
- T3b 大きさにかかわらず, strap muscles (胸骨舌骨筋, 胸骨甲状筋, または肩甲舌骨筋)に浸潤する腫瘍
- T4a 甲状腺の被膜をこえて進展し, 皮下軟部組織, 喉頭, 気管, 食道, 反回神経のいずれかに浸潤する腫瘍
- T4b 椎前筋膜, 縦隔内の血管に浸潤する腫瘍, または頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

注

*乳頭癌および濾胞癌, 低分化癌, Hurthle細胞癌, 未分化癌を含む。

[N分類]

- NX 領域リンパ節の評価が不可能
- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 領域リンパ節転移あり

- N1a レベルVI (気管前および気管傍リンパ節, 喉頭前/Del-phian リンパ節), または上縦隔リンパ節への転移
- N1b その他の同側頸部リンパ節, 両側または対側の頸部リンパ節 (レベル I, II, III, IV, V) または咽頭後リンパ節への転移

[病期分類]

55歳未満乳頭癌および濾胞癌*

I 期	T に関係なく	N に関係なく	M0
II 期	T に関係なく	N に関係なく	M1

55歳以上の乳頭癌または濾胞癌

I 期	T1a, T1b, T2	N0	M0
II 期	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
III 期	T4a	N に関係なく	M0
IVA 期	T4b	N に関係なく	M0
IVB 期	T に関係なく	N に関係なく	M1

髄様癌

I 期	T1a, T1b	N0	M0
II 期	T2, T3	N0	M0
III 期	T1, T2, T3	N1a	M0
IVA 期	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N に関係なく	M0
IVB 期	T4b	N に関係なく	M0
IVC 期	T に関係なく	N に関係なく	M1

未分化癌

IVA 期	T1, T2, T3a	N0	M0
IVB 期	T1, T2, T3a	N1	M0
IVB 期	T3b, T4a, T4b	N0, N1	M0
IVC 期	T に関係なく	N に関係なく	M1

注

*乳頭癌および濾胞癌, 低分化癌, Hurthle 細胞癌を含む。

2 悪性度診断

1) リスク分類

甲状腺癌の予後を予測する目的でいくつかのリスク分類が提唱されている。1979年のEORTCの報告以来, Lahey ClinicのAMES (Age, Metastasis, Extrathyroidal invasion,

Size), Mayo Clinic の AGES (Age, Grade, Extent, Size) や MACIS (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, Size), 本邦の甲状腺腫瘍診療ガイドラインにおけるハイリスク・ローリスク・グレーゾーンの概念など, 年齢, 性別, 被膜外浸潤, 腫瘍径, 腫瘍の分化度, リンパ節転移遠隔転移などを組み合わせることによってリスク分類がなされている。基準と考え方は各報告で少しずつ異なっている³⁻⁶⁾。

一方, 2009年にATAガイドラインで再発に対するリスク分類(低リスク群・高リスク群・中間リスク群)が提唱され⁷⁾, その有用性が報告されている⁸⁾。ATAガイドライン自体は2015年にアップデートされたが, リスク分類に大きな変更は加えられていない⁹⁾。

2) ATA-DTCガイドライン2015(図1)

低リスク群: 以下のすべて当てはまるもの

甲状腺被膜外進展なし
頸部リンパ節転移なし(もしくは ≤ 5 個, $< 0.2\text{cm}$ の微小転移)
完全切除
術後シンチグラムで甲状腺床外への集積陰性(実施していれば)
遠隔転移なし
脈管侵襲なし
高悪性度組織型ではない

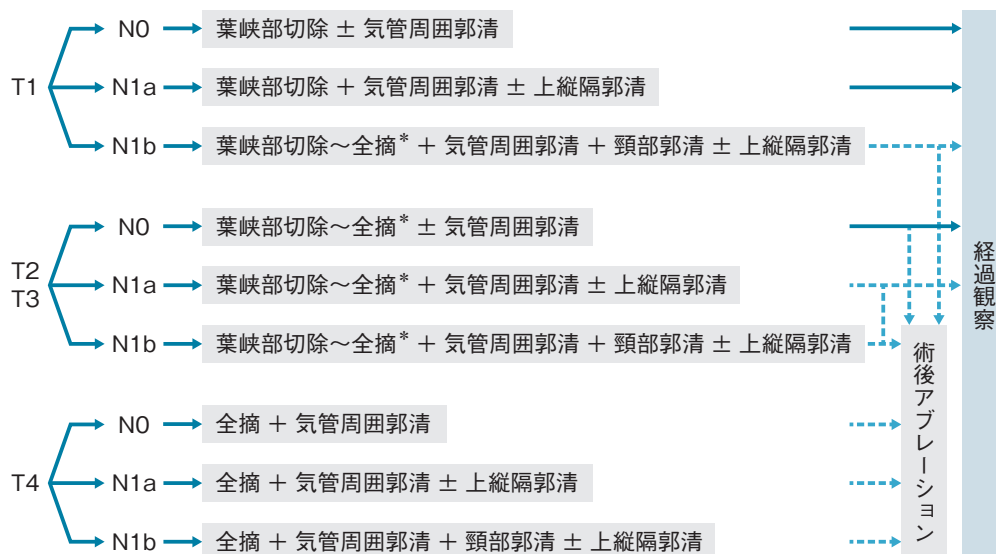
中間リスク群: 以下のいずれかがあれば

顕微鏡的甲状腺被膜外進展
頸部リンパ節転移あり(> 5 個, $< 3\text{cm}$)
高悪性度組織型
脈管侵襲を伴う乳頭癌
術後シンチグラムで甲状腺床外への集積陽性

高リスク群: 以下のいずれかがあれば

肉眼的甲状腺被膜外進展
切除断端陽性
遠隔転移あり・術後サイログロブリン高値
頸部リンパ節転移あり($\geq 3\text{cm}$)
脈管侵襲(> 4 カ所)を伴う濾胞癌

3 アルゴリズム (乳頭癌)



* ATA ガイドラインリスク因子・両葉多発病変・両側N1b, 年齢, リンパ節外進展 等を考慮して全摘やアブレーションを選択

甲状腺分化癌に対する治療法

甲状腺分化癌において、基本的に手術が根治的標準治療であるとする考え方に変わりはない⁹⁾。しかし、近年、非外科的治療の進歩が著しく、外科的治療といかに組み合わせていくべきか議論が盛んとなっている。

放射性ヨード内用療法 (radio active iodine : RAI), 特に術後アブレーション療法は、本邦では実施可能施設が限られるなど制限が多く、欧米に比べて必ずしも積極的に行われてこなかった。しかし、2010年に¹³¹I (30mCi) 外来投与が認可されたこと、2012年にタイロゲン (recombinant TSH : rhTSH) の認可により甲状腺ホルモン投与を中断せずに治療準備が可能となったことから、術後アブレーションが適用しやすくなった。また、分子標的薬治療開始の基準として¹³¹I不応症例 (一般にRAI 600mCi以上) が推奨されていることもあり、本邦での甲状腺癌治療におけるRAIの役割が増している。

■ 手 術

甲状腺癌における原発巣の切除術式は、全摘、亜全摘、葉切除 (峡部切除を合併した場合も含む)、葉部分切除、峡部切除 (錐体葉の切除も含む)、核出、そのほかに分けられる。切除術式は悪性度診断を参考にして選択するが、欧米のガイドラインが甲状腺全摘術+術後RAIを基本とするのに対し、本邦では機能温存と合併症の抑制を目的に葉 (峡) 部切除にとどめるとする考え方が主流である。しかし、近年では欧米でも日本と同様に一定の条件を満たせば、葉 (峡) 部切除を許容する傾向にある。ATA-DTCガイドライン2015およびNCCN

のガイドライン2016において、全摘の対象とされているのは、術前診断にて遠隔転移、甲状腺被膜外進展、腫瘍径>4cm、頸部リンパ節転移(ただし、0.2cm未満で5個以下の微小転移を除く)、低分化癌、放射線治療歴、甲状腺癌の家族歴、両葉病変のある症例などであり、それ以外では葉(峡部)切除が許容されている^{9,10)}。

甲状腺全摘術では残存葉再発は予防できるが、葉峡部切除に比べてリンパ節再発や遠隔転移の発生は減らせないこと、再発・生命予後を向上させるエビデンスは弱い点に注意が必要である。しかし、利点としてサイログロブリン値による経過観察や再発転移時のRAIの適用が容易となる点があげられる。(→CQ8-3)

葉峡部切除によって得られた永久病理診断の結果として広汎浸潤型濾胞癌や低分化癌が判明した場合にも、放射性ヨードを用いた遠隔転移巣の検索や放射性ヨード内用療法を目的に甲状腺補完全摘術を行う。

頸部郭清の範囲に関しては、原則としてN0であれば予防的郭清術は行わない方針でよいとする報告が多い^{11,12,13)}。ただし、気管周囲での後発リンパ節転移に対する二次手術では、反回神経麻痺を含む合併症のリスクが高まることなどを考慮すると¹⁴⁾、少なくとも患側の気管周囲の郭清を初回手術時に行うことが推奨される。(→CQ8-2)

気管浸潤に対する切除法には、切除範囲に応じて気管層状切除(shaving)、気管窓状切除、気管環状切除がある¹⁵⁾。各術式の優劣について直接比較した報告はないので、浸潤の程度によって術式を選択する。

■放射線治療

放射線治療(外照射)

外照射は、切除不能もしくは術後腫瘍残存症例で内照射が施行できない場合や、骨転移に対する疼痛緩和目的で行われることが多い。

放射性ヨード内用療法(RAI)

術後再発転移高リスク症例に対しては、¹³¹Iによる術後アブレーションが推奨されている⁹⁾。一方で、低～中間リスク症例に対しても一律に適用すべきかについては議論が多い。(→CQ8-4)

遠隔転移を有する甲状腺分化癌(乳頭癌・濾胞癌)においては、甲状腺全摘後の転移巣に¹³¹Iの取り込みが認められることを確認した後に、治療目的RAIが適用される。治療目的RAIにおける¹³¹I投与量は100～200mCiが推奨される¹⁰⁾。

比較的良好な効果が期待できるのは若年の微小結節型の肺転移病変であり^{16,17)}、局所再発・リンパ節転移・骨転移ではヨード集積を認めても十分な効果が出ないことが多く、脳転移では効果が期待できないとされる⁶⁾。

■TSH抑制療法

術後補助療法としてTSH抑制療法を一律に適用することについては対立した議論があり、その位置づけは確立されていない。McGriffらのメタアナリシス¹⁸⁾では再発転移の高リスク群に対しての有効性が報告されている一方で、Sugitaniらは単施設のRCTにおいてTSH抑

制療法・非施行群の施行群に対する非劣性を示し、特に低リスク症例に対するTSH抑制療法は合併症を回避する意味でも不要としている¹⁹⁾。

NCCNガイドラインにおいても再発リスクが高い場合にはTSHレベル<0.1mU/L、再発リスクが低い場合には正常レベル下限前後、再発リスクが低いがサイログロブリン陽性が持続する場合にはTSHレベル0.1~0.5mU/L程度に保ちながら経過観察をすべきとしている¹⁰⁾。特に、女性や高齢患者では骨粗鬆症を予防するためにTSH値を0.5 μ U/ml (正常下限) 程度に留めることが推奨されている²⁰⁾。

■薬物療法

近年、RAI不応の再発転移甲状腺分化癌に対する分子標的薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) としてレンバチニブとソラフェニブの有効性が示されている²¹⁻²³⁾。ただし、PFSの改善は期待できるがOSの延長についてはエビデンスが確定していないため、腫瘍進行速度や症状の有無を勘案した上で、QOLを落とさないように有害事象のマネジメントにも注意しながら適用すべきである。(→CQ8-5)

■髄様癌に対する治療法

髄様癌の診断には他の甲状腺分化癌の診断法に加え、カルシトニンやCEA測定が推奨される。また、MEN2A、MEN2B、家族性髄様癌の鑑別のための全身検索およびRET遺伝子変異の評価も重要である²⁴⁾。

治療は外科的療法(甲状腺全摘±頸部郭清術)が主体となる⁶⁾。高リスク髄様癌(特に遺伝性髄様癌)では甲状腺全摘と中央区域郭清を基本とし、頸部リンパ節転移がある場合には外側区域郭清を加えることが推奨される。再発転移症例に対する治療について欧米ではバンデタニブがcategory1として推奨されており¹⁰⁾、本邦でもソラフェニブ、レンバチニブに続いて2015年から保険収載された。(→CQ8-5)

■未分化癌に対する治療

未分化癌の予後不良因子として腫瘍径(>5cm)、急性症状、遠隔転移、白血球増多などがあげられる。未分化癌はいまだ非常に予後の悪い疾患であり、StageⅣA・B症例で肉眼的に根治手術がなし得た場合には、術後補助療法(放射線治療もしくは化学放射線治療)を加える集学的治療が推奨されている^{6,10,25)}。近年、国内第Ⅱ相試験においてATCに対してもTKIが有効とする報告がなされ²⁶⁾、保険承認されたが、エビデンスのさらなる構築が必要である。(→CQ8-5)

参考文献

- 1) 日本甲状腺外科学会編 甲状腺癌取り扱い規約 第7版 金原出版 2015年
- 2) AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition Springer 2016
- 3) Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer : reexamination of risk groups and outcome of treatment. Arch Surg. 1998 ; 133 : 419-25. (レベルⅣ)
- 4) Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection

- in papillary thyroid carcinoma : a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery. 1987 ; 102 : 1088-95. (レベル II)
- 5) Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. Cancer Control. 2000 ; 7 : 229-39. (レベル I)
- 6) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010年版 金原出版 2010年 (レベル I)
- 7) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009 ; 19 : 1167-214. (レベル I)
- 8) Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation : using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. Thyroid. 2010 ; 20 : 1341-9. (レベル III)
- 9) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Society of Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 ; 26 : 1-92. (レベル I)
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Head and Neck Cancers. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (レベル I)
- 11) 齊川雅久, 海老原敏. 分化型甲状腺癌-頸部郭清術非併施. 外科. 1996 ; 58 : 1375. (レベル IV)
- 12) Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, et al. Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. World J Surg. 2008 ; 32 : 2494-502. (レベル III)
- 13) Ito Y, Miyauchi A. Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma. World J Surg. 2008 ; 32 : 729-39. (レベル IV)
- 14) Erbil Y, Barbaros U, İşsever H, et al. Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery. Clin Otolaryngol. 2007 ; 32 : 32-7. (レベル IV)
- 15) Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 ; 123 (5) : 484-90. (レベル IV)
- 16) Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma : benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ; 91 : 2892-9. (レベル IV)
- 17) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med. 1996 ; 37 : 598-605. (レベル IV)
- 18) McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. Ann Med. 2002 ; 34 : 554-64. (レベル I)
- 19) Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma ? A randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2010 ; 95 : 4576-83.
- 20) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease : scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004 ; 291 : 228-38. (レベル I)
- 21) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer : a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014 ; 384 : 319-28. (レベル II)
- 22) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radio-iodine-refractory thyroid cancer. N Eng J Med. 2015 ; 372 : 621-30. (レベル II)
- 23) Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Cancer Sci. 2015 ; 106 : 1714-21. (レベル II)
- 24) Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Man-

- agement of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2015 : 25 : 567-610. (レベル I)
- 25) Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid. 2012 : 22 : 1104-39. (レベル I)
- 26) Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. Frontiers in Oncology. 2017 : 25 : 343-4. (レベル III)

Ⅲ-B-8. 唾液腺癌(耳下腺癌)

大唾液腺として耳下腺、顎下腺、舌下腺がある。ここでは最も症例数の多い耳下腺癌を対象に作成した。

1 病期診断

[T分類]

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- T1 最大径が2cm以下の腫瘍で、実質外進展*なし
- T2 最大径が2cmをこえるが4cm以下の腫瘍で、実質外進展*なし
- T3 最大径が4cmをこえる腫瘍、および/または実質外進展*を伴う腫瘍
- T4a 皮膚、下顎骨、外耳道、および/または顔面神経に浸潤する腫瘍
- T4b 頭蓋底、および/または翼状突起に浸潤する腫瘍、および/または頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

注

*実質外進展とは臨床的または肉眼的に軟部組織または神経に浸潤しているものをいう。ただし、T4aおよびT4bに定義された組織への浸潤は除く。顕微鏡的証拠のみでは臨床分類上、実質外進展とはならない。

[N分類]

- NX 領域リンパ節の評価が不可能
- N0 領域リンパ節転移なし
- N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cm以下で、節外進展なし
- N2 以下に記す転移:
 - N2a 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cmをこえるが6cm以下で、節外進展なし
 - N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が6cm以下で、節外進展なし
 - N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6cm以下で、節外進展なし
- N3a 最大径が6cmをこえるリンパ節転移で節外浸潤なし
- N3b 単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤*あり

注

*皮膚浸潤の存在や下層の筋肉または隣接組織に強い固着や結合を示す軟部組織の浸潤がある場合または神経浸潤の臨床的症状がある場合は、臨床的節外浸潤として分類する。

正中リンパ節は同側リンパ節である。

[M分類]

M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

[病期分類]

0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
III期	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA期	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB期	T4b	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N3	M0
IVC期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

2 悪性度診断

・低悪性度群 (5年生存率: 85%以上)

粘表皮癌 (低悪性度) Mucoepidermoid carcinoma (low grade), 腺房細胞癌 Acinic cell carcinoma, 多型腺癌 Polymorphous adenocarcinoma, 明細胞癌 Clear cell carcinoma, 基底細胞腺癌 Basal cell adenocarcinoma, 導管内癌 Intraductal carcinoma, 腺癌 NOS (低悪性度) Adenocarcinoma, NOS (low grade), 上皮筋上皮癌 Epithelial-myoepithelial carcinoma, 多形腺腫由来癌 (被膜内・微小浸潤型) Carcinoma ex pleomorphic adenoma (intracapsular and minimally invasive types), 分泌癌 Secretory carcinoma, オンコサイト癌 Oncocytic carcinoma, 唾液腺芽腫 Sialoblastoma

・中悪性度群 (5年生存率: 50~85%)

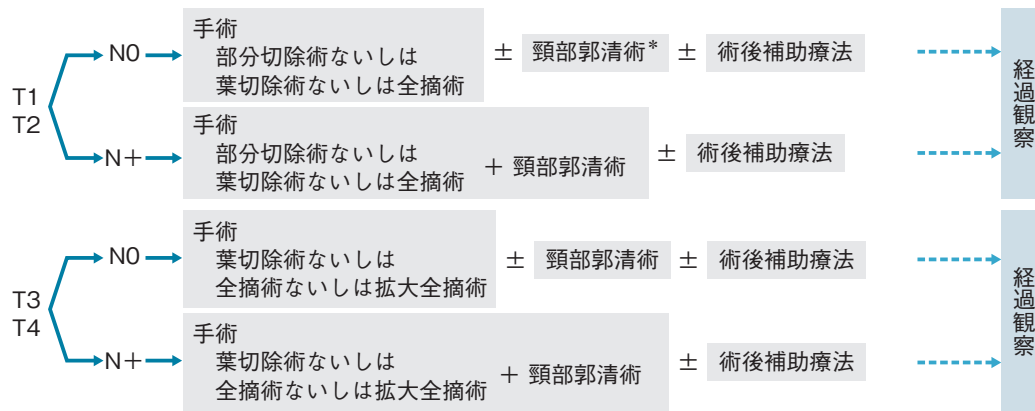
粘表皮癌 (中悪性度) Mucoepidermoid carcinoma (intermediate grade), 腺様嚢胞癌 (篩状・管状型) Adenoid cystic carcinoma (cribriform and tubular types), 脂腺腺癌 Sebaceous adenocarcinoma, リンパ上皮癌 Lymphoepithelial carcinoma

・高悪性度群 (5年生存率: 50%以下)

粘表皮癌 (高悪性度) Mucoepidermoid carcinoma (high grade), 腺様嚢胞癌 (充実型) Adenoid cystic carcinoma (solid type), 腺癌 NOS (高悪性度) Adenocarcinoma, NOS (high grade), 唾液腺導管癌 Salivary duct carcinoma, 筋上皮癌 Myoepithelial carcinoma*, 多形腺腫由来癌 (広範浸潤型) Carcinoma ex pleomorphic adenoma (widely invasive type), 癌肉腫 Carcinosarcoma, 低分化癌 Poorly differentiated carcinoma, 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma.

*: 一部低~中悪性

3 アルゴリズム



*：病期Ⅰでも高悪性度群では頸部郭清を考慮してよい。

治療法と適応は？

手術が根治的治療法であり、特に耳下腺癌では顔面神経の温存が術後のQOLに関わる。

■手術

耳下腺癌の切除術式は耳下腺部分切除術、耳下腺葉切除術（浅葉・深葉）、耳下腺全摘出術、耳下腺拡大全摘出術に分類される。顔面神経は麻痺がなければ原則として保存的に扱うが（→CQ9-2）、高悪性度群や周囲組織への浸潤を認める症例では、拡大切除を考慮する^{1,2)}。耳下腺癌の予防的頸部郭清については、一般に扁平上皮癌、粘表皮癌（高度性度）、腺癌などの高悪性度群では施行することが望ましい。頸部転移陽性であれば郭清を行う。顔面神経を切除した場合は、可能であれば即時再建を行う³⁾（→CQ9-1）。

■放射線治療

根治的治療としての適応は少ない。高悪性度症例や不完全切除症例では術後治療として適応となる⁴⁻⁶⁾。

■化学療法

確立されたレジメンは現在のところ認められない。

参考文献

- 1) Guntinas-Lichius O, Klusmann JP, Schroeder U, et al. Primary parotid malignoma surgery in patients with normal preoperative facial nerve function : outcome and long-term postoperative facial nerve function. Laryngoscope. 2004 ; 114 : 949-56. (レベルⅣ)
- 2) Godballe C, Schultz JH, Kroghdal A, et al. Parotid carcinoma : impact of clinical factors on prognosis in a histologically revised series. Laryngoscope. 2003 ; 113 : 1411-7. (レベルⅡ)
- 3) Spiro RH. Management of malignant tumors of the salivary glands. Oncology (Williston Park) . 1998 ;

- 12 : 671-80 : discussion 683. (レベル Ⅲ)
- 4) Garden AS, Weber RS, Morrison WH, et al. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 ; 32 : 619-26. (レベル Ⅱ)
- 5) Koul R, Dubey A, Butler J, et al. Prognostic factors depicting disease—specific survival in parotid—gland tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 ; 68 : 714-8. (レベル Ⅱ)
- 6) Spiro JD, Spiro RH. Cancer of the parotid gland : role of 7th nerve preservation. World J Surg. 2003 ; 27 : 863-7. (レベル Ⅲ)

Ⅲ-B-9. 原発不明頸部転移癌

2017年に改訂されたUICCによる『TNM 悪性腫瘍の分類 第8版』によると、組織検査にてp16免疫染色が陽性であった場合はHPV関連中咽頭癌として、EBVが検出された場合は上咽頭癌として分類されることとなった。したがって、組織を用いたp16免疫染色やEBERのin situ hybridization法は原発不明頸部転移癌を疑った場合、必須の検査となる。新分類ではこれらHPV関連癌、EBV関連癌を除き、頸部リンパ節から組織学的あるいは細胞学的に癌が証明されているものの、種々の原発巣検索を行っても初回治療開始までに原発巣が発見できない症例を原発不明頸部転移癌と定義している。頻度は頭頸部癌の3~5%程度とされる^{1,2)}。

なお、頸部リンパ節が悪性腫瘍からの転移であることを証明するには、大別すると穿刺吸引細胞診(FNAC)による細胞診断と生検による組織診断がある。上皮性悪性腫瘍はFNACで診断できる場合が多いが、リンパ節の質的診断が証明できず、かつ疑わしい原発部位が存在しない場合には生検を考慮し、組織学的な検索を遅滞なく行うことが重要である¹⁾。

1 病期診断

[T分類]

T0 原発腫瘍を認めない

[N分類]

臨床的 N (cN) 分類

N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3cm以下かつ節外浸潤なし

N2 以下に記す転移:

N2a 一侧の単発性リンパ節転移で最大径が3cmをこえるが6cm以下かつ節外浸潤なし

N2b 一侧の多発性リンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし

N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし

N3a 最大径が6cmをこえるリンパ節転移で節外浸潤なし

N3b 単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤*あり

注

*皮膚浸潤の存在や下層の筋肉または隣接組織に強い固着や結合を示す軟部組織への浸潤がある場合または神経浸潤の臨床的症状がある場合は、臨床的節外浸潤として分類する。

正中リンパ節は同側リンパ節である。

病理学的 N (pN) 分類

- pN1 単発性リンパ節転移で最大径が3cm以下かつ節外浸潤なし
- pN2 以下に記す転移:
- pN2a 一側の単発性リンパ節転移で最大径が3cm以下かつ節外浸潤あり, または最大径が3cmをこえるが6cm以下で節外浸潤なし
- pN2b 一側の多発性リンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
- pN2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6cm以下かつ節外浸潤なし
- pN3a 最大径が6cmをこえるリンパ節転移で節外浸潤なし
- pN3b 最大径が3cmをこえるリンパ節転移で節外浸潤あり, または一側の多発性リンパ節転移もしくは対側あるいは両側のリンパ節転移で節外浸潤あり

[M 分類]

- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

[臨床的・病理学的病期分類]

Ⅲ期	T0	N1	M0
ⅣA期	T0	N2	M0
ⅣB期	T0	N3	M0
ⅣC期	T0	N1, N2, N3	M1

2 原発巣の検索

症状に関する問診と転移性リンパ節の存在部位から、原発巣の局在を予想することができる^{1,2)}。また、上内深頸部や中内深頸部に嚢胞変性した扁平上皮癌の転移を認めた場合は、口蓋扁桃に原発巣が存在する可能性を疑う¹⁾。顎下部、上内深頸部、中内深頸部領域に扁平上皮癌の転移性リンパ節がある場合は頭頸部癌が、下内深頸部領域や気管傍領域、鎖骨上領域のみに腺癌の転移性リンパ節がある場合は甲状腺癌か鎖骨以下の胸腹部領域の癌の存在が疑われる³⁾。頭頸部の視触診も重要で、特に口蓋扁桃、舌根扁桃、上咽頭、下咽頭梨状陥凹は、隠れた原発巣として有力候補であるので注意してよく観察する。

頭頸部外科医が用いる喉頭内視鏡での観察を基本に、narrow band imaging (NBI) にて微小癌を検出する方法も併用されるべきである⁴⁾。また、下咽頭の輪状後部および梨状陥凹先端付近の観察に体位の工夫で原発巣が発見できることもあり、試みるべきであろう⁵⁾。上部消化管内視鏡検査も原発巣検索あるいは重複癌検索として重要である。血液検査では各種の腫瘍マーカー測定も参考となり、ある種の癌に特異的なマーカーもあるため有効な場合がある¹⁾。

画像診断では胸部レントゲン写真、頭頸部造影CT、MRIが施行される。CT、MRIでは特に造影効果のある粘膜面の肥厚をはじめ左右の非対称性を読影することが大事となる¹⁾。

甲状腺癌が疑われる場合に超音波検査も有用である⁶⁾。PETないしPET/CTも原発巣検索に使用される。PETでの原発巣検出率はおよそ30%程度、PET/CTでは50%程度とされ、一般に5mm以下の小さな原発巣では解像度の関係で検出が難しい^{1,7)}。むしろ鎖骨以下の臓器が原発巣である場合に、より有効である。

ここまでの検査でも原発巣が不明な場合、咽頭(特に上咽頭や舌根、下咽頭など)の無作為生検や口蓋扁桃摘出術を考慮する。リンパ節転移と反対側の口蓋扁桃に原発巣が認められる例が約10%の症例に認められることから、両側の口蓋扁桃摘出術を推奨する報告もある⁸⁾。

しかしながら、以上の一連の原発巣検索がなされても、約50~70%の原発不明頸部転移癌において原発巣は検出できないといわれている^{1,2)}。

治療法と適応は？

原発不明頸部転移癌の予後規定因子は遠隔転移がない場合、N病期とリンパ節転移における節外浸潤である²⁾。頸部郭清術が基本となる治療法に位置づけられ、その目的は頸部制御にあるが予後予測の点でも有用である^{1,2)}。しかし、長径が3cm以下の単一の節外浸潤がないリンパ節転移は、原発不明頸部転移癌の中でも予後良好な群とされ、放射線治療でも制御が可能であり、頸部郭清を施行した場合と有意差がないとする報告もある⁹⁾。多発頸部リンパ節転移例や節外浸潤をはじめとする病理学的な予後因子を明らかにする意味でも、郭清範囲はレベルⅡ-Vが推奨されている。

放射線治療は患側(頸部リンパ節転移側)頸部には通常65~70Gy、ワルダイエル輪を含む頭頸部の粘膜面および対側の頸部に50Gy当てられるが、種々の検査から原発巣が疑われる粘膜部位には60~64Gyの照射量が推奨されている²⁾。節外浸潤陽性例は、根治的頸部郭清術に加えて化学放射線療法を追加することが推奨されている^{1,2,9)}。併用する化学療法の薬剤には、CDDPを代表とする白金製剤が一般には用いられている¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Schmalbach CE, Miller FR. Occult primary head and neck carcinoma. Current Oncology report. 2007 ; 9 : 139-46. (レベルⅠ)
- 2) Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site : a favourable prognosis subset of patients with CUP. Clin Transl Oncol. 2009 ; 11 : 340-8. (レベルⅠ)
- 3) Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Rev. 2004 ; 30 : 153-64. (レベルⅣ)
- 4) Shinozaki T, Hayashi R, Ebihara M, et al. Narrow band imaging endoscopy for unknown primary tumor sites of the neck. Head Neck 2012. 34 : 826-9. (レベルⅣ)
- 5) Sakai A, Okami K, Ebisumoto K, et al. New techniques to detect unknown primaries in cervical lymph node metastasis. Laryngoscope. 2010 ; 120 : 1779-83. (レベルⅣ)
- 6) Lew JI, Rodgers SEA, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2010 ; 22 : 11-6. (レベルⅣ)
- 7) Miller FR, Hussey D, Beeram M, et al. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 ; 131 : 626-9. (レベルⅣ)

- 8) Koch WM, Bhatti N, Williams MF, et al. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 ; 124 : 331-3. (レベル IV)
- 9) Strojan P, Ferlito A, Lanqendijk JA, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck : II. A review of therapeutic options. Head Neck. 2013 ; 35 : 286-93. (レベル I)
- 10) Shehadeh NJ, Ensley JF, Kucuk O, et al. Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2006 ; 28 : 1090-8. (レベル IV)

IV. クリニカルクエスチョン

IV-1. 診断

CQ 1-1 頭頸部癌のN病期診断においてCTは有用か？

推奨グレード

B

頭頸部癌のN病期診断においてCTは有用である。

IV

解説

頭頸部癌のN病期診断では、理学的所見のみと比較して、画像診断を加えることでより正確な病期診断が可能であり^{1,2)}、画像評価は重要な役割を担っている。CTはMRIよりもやや高い診断能を示すとされ¹⁾、高い客観性、高い再現性、医療経済性を考慮して造影CTが選択すべき標準的な画像診断と考えられる。

頸部リンパ節転移の主な診断基準であるリンパ節内壊死や節外浸潤の評価を含めて、CT、MRI、超音波検査において診断の感度、特異度などに関して、各モダリティの間で統計学的有意差はないとの報告もあり²⁻⁴⁾、各症例の因子(原発病変の部位や病期)、各施設の状況などにより、MRIがCTと同様の役割を担う場合もあると考えられる⁵⁾。超音波検査、超音波検査ガイド下穿刺細胞診やPET (PET-CT) には相補的役割がある²⁾。

参考文献

- 1) Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, et al. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology*. 1998 ; 207 : 123-30. (レベルⅣ)
- 2) Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2008 ; 100 : 712-20. (レベルⅠ)
- 3) King AD, Tse GM, Ahuja AT, et al. Necrosis in metastatic neck nodes : diagnostic accuracy of CT, MR imaging and US. *Radiology*. 2004 ; 230 : 720-26. (レベルⅡ)
- 4) King AD, Tse GM, Yuen EH, et al. Comparison of CT and MR imaging for the detection of extranodal neoplastic spread in metastatic neck nodes. *Eur J Radiol*. 2004 ; 52 : 264-70. (レベルⅢ)
- 5) Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes : CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 ; 158 : 961-9. (レベルⅤ)

検索式

PubMedにて、「CT」「neck nodal stage」で抽出した52編、「CT」「neck nodal staging」で抽出した106編、「CT」「neck node metastasis」で抽出した338編、さらにCTと同様にN病期診断に用いられるモダリティとして、「MR」「neck node metastasis」で抽出した44編、「PET」「neck node metastasis」で抽出した171編より3編を選択、さらにそれ以外の重要な論文も2編選択、参考とした。

CQ
1-2

頭頸部癌のT病期診断においてMRIは有用か？

推奨グレード

B

頭頸部癌のT病期診断においてMRIは有用である。

解 説

頭頸部癌のT病期診断において画像診断は重要な役割を担っており、一般にMRIはCTとほぼ同等の診断能を示すと考えられているが、亜部位によってMRIの推奨される程度には差がある。

上咽頭癌ではMRIは傍咽頭間隙、頭蓋底、頭蓋内、蝶形骨洞進展においてCTよりも評価に優れ¹⁾、存在診断においては内視鏡検査よりも優れるとされ²⁾、上咽頭癌のT病期診断ではMRIが推奨される^{1,2)}。中咽頭癌、口腔癌でも、軟部組織、骨浸潤のいずれの評価においてもMRIはCTと比較して診断がより正確であり^{3,4)}、口腔金属のアーチファクトの影響も小さいことなどからもMRIでの評価が推奨される。喉頭癌、下咽頭癌ではCTあるいはMRIでの診断情報を加えることで、より正確なT病期診断が可能とされる⁵⁾。検査効率の高さや医療経済性からはCTが中心的役割を担うが、T病期診断の正診率に関してはMRIと有意な差はなく⁵⁾、喉頭軟骨浸潤の評価に関してはCTよりもMRIが有用との報告もあり⁶⁾、実臨床ではMRIも病期診断に用いられている。

参考文献

- 1) Ng SH, Chan SC, Yen TC, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT : comparison with conventional work-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 ; 36 : 12-22. (レベルⅢ)
- 2) King AD, Vlantis AC, Bhatia KS, et al. Primary nasopharyngeal carcinoma : diagnostic accuracy of MR imaging versus that of endoscopy and endoscopic biopsy. Radiology. 2011 ; 258 : 531-7. (レベルⅢ)
- 3) Leslie A, Fyfe E, Guest P, et al. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx : a comparison of MRI and CT in T- and N-Staging. J Comput Assist Tomogr. 1999 ; 23 : 43-9. (レベルⅢ)
- 4) Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma : a prospective study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 ; 130 : 837-43. (レベルⅣ)
- 5) Zbären P, Becker M, Läng H. Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathologic evaluation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 ; 123 : 908-13. (レベルⅢ)
- 6) Zbären P, Becker M, Läng H. Staging of laryngeal cancer : endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1997 ; 254 : S117-22. (レベルⅣ)

検索式

PubMedにて、「head and neck cancer」「stage」「MR」で抽出した80編、「nasopharyngeal carcinoma」「MR」で抽出した104編、「nasopharyngeal carcinoma」「CT」で抽出した403編、「oral cavity carcinoma」「staging」「MR」で抽出した32編、「oral cavity carcinoma」「imaging」で抽出した859編、「oropharyngeal

carcinoma」「staging」「MR」で抽出した19編、「laryngeal cancer」「staging」「MR」で抽出した28編、「hypopharyngeal carcinoma」「staging」「imaging」で抽出した78編より選択した。

CQ 1-3

甲状腺癌の病期診断において超音波検査は有用か？

推奨グレード

B

甲状腺癌の病期診断において超音波検査 (US) は有用である。

解 説

甲状腺癌の病期診断には原発巣の大きさ、腺外浸潤の有無、中心領域および頸静脈周囲へのリンパ節転移の評価が必須である¹⁾。USの有用性を検証するためには、触診²⁾をはじめ、CT³⁾、MRI、FDG-PET/PET-CT⁴⁾など各種の画像診断との比較、あるいはそれらのなかでのUSの役割、位置づけを明らかにする必要がある。

原発巣の大きさを計測する診断ツールとしてUSは安定した支持を受けている^{5,6)}。昨今の解像度の高いUS機器を用いれば小さな病変でも明確に検出できるという特徴を有し^{1,5,7)}、US上の計測と病理学的な計測結果は、83%という高い一致率¹⁾が報告されている。US上の甲状腺癌結節病変の診断基準にはコンセンサスを得た一定の基準があり^{5,6)}、USだけで高い正診率を示している。腺外浸潤の評価にもUSは有用で、特に前頸筋浸潤¹⁾や臨床上問題となる気管浸潤⁸⁾においてもUSの感度は高い。

一方、リンパ節転移に対する評価においてもUSの有用性を論じる報告^{1,2,4,5)}は多いが、中心領域リンパ節に対する検出および診断には限界があり、頸静脈周囲領域リンパ節のそれに比して感度も50～55% vs 70～80%と低下する²⁾ことは銘記すべき点である。また、リンパ節転移に対する診断にはCTのほうが有用とする報告もあり³⁾、USでは中心領域の可視範囲がもともと狭いという限界があることを考慮し、両者を相補的に使用することが望まれる。

参考文献

- 1) Park JS, Son KR, Na DG, et al. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR*. 2009 ; 192 : 66-72. (レベルⅣ)
- 2) Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003 ; 134 : 946-54. (レベルⅣ)
- 3) Ahn JE, Lee JH, Yi JS, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg*. 2008 ; 32 : 1552-8. (レベルⅣ)
- 4) Choi WH, Chung YA, Han EJ, et al. Clinical value of integrated [18F]fluoro-2-deoxy D-glucose positron emission tomography/computed tomography in the preoperative assessment of papillary thyroid carcinoma : comparison with sonography. *J Ultrasound Med*. 2011 ; 30 : 1267-73. (レベルⅣ)
- 5) Lew JI, Rodgers SE, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010 ; 22 : 11-6. (レベルⅣ)
- 6) 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会編：甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010年版. p.35-39.

- 7) Sowerby L, Franklin JH, Chin CJ, et al. Discrepancy between ultrasound and final pathologic measurements in thyroid cancer. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 ; 40 : 453-7. (レベルⅣ)
- 8) Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, et al. Ultrasonography as a method of screening for tracheal invasion by papillary thyroid cancer. Surg Today. 2005 ; 35 : 819-22. (レベルⅣ)

検索式

PubMedにて「thyroid cancer」「staging」「ultrasonography」で抽出した67編から選択した。また二次資料として『甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010年版』（金原出版）およびそこに掲載されている文献なども参考にした。

CQ 1-4

頭頸部癌において穿刺吸引細胞診は有用か？

推奨グレード

B

高い感度、特異度、正診率からも穿刺吸引細胞診は頭頸部癌のリンパ節転移診断、唾液腺癌、甲状腺癌などに対する原発巣質の診断における必須の評価法として有用である。なお、他の画像診断と組み合わせて診断精度が向上することを同時に理解すべきである。

解説

頭頸部における穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration cytology : FNAC）は、頸部腫瘍、結節性甲状腺病変、大唾液腺腫瘍に対して施行される。FNACの役割には、悪性診断および組織型診断がある。頭頸部の腫瘍に対するFNACは一般に有用と考えられており、FNACの結果と最終的な病理結果を対比した検討で、過去の報告から得られたメタアナリシス¹⁾ではリンパ節で感度94.2%、特異度96.9%、大唾液腺病変で感度85.5%、特異度98.4%、甲状腺病変で感度98.4%、特異度79.7%であった。しかし、唾液腺癌で検討した報告では、悪性診断の感度は60~75%程度にとどまり^{2,3)}、組織型診断になるとさらに低下し、限界があるといわざるを得ない²⁾。

一方、甲状腺癌においてはFNACが強く推奨されており、その感度は90%以上とするものが多く^{4,5)}、US所見と組み合わせて診断した場合、さらに悪性診断率は上昇する⁶⁾。しかし、濾胞癌と濾胞腺腫の鑑別はFNACだけでは困難であることが問題点として挙げられる⁵⁾。また、放射線治療ないしは化学放射線治療後の転移リンパ節を評価する場合^{7,8)}や、リンパ節自体が小さいため他の画像診断で診断困難な場合⁹⁾にFNACを併せて行くと診断の精度が高まり、その後の治療方針決定のうえで有用である^{3,6-9)}という報告もある。FNACは頸部腫瘍に対する総合診断法のひとつであり、他の検査法と上手く組み合わせて初めて臨床上の精度が向上することを銘記すべきである。

参考文献

- 1) Tandon S, Shahab R, Benton JI, et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center : comparison with a systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2008 ; 30 : 1246-52. (レベルⅠ)
- 2) Cohen EG, Patel SG, Lin O, et al. Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions in a selected patient population. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 ; 130 : 773-8. (レベルⅣ)

- 3) Lin AC, Bhattacharyya N. The utility of fine needle aspiration in parotid malignancy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 ; 136 : 793-8. (レベルⅣ)
- 4) Seiberling KA, Dutra JC, Gunn J, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules performed in the office. Laryngoscope. 2008 ; 118 : 228-31. (レベルⅣ)
- 5) 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会編. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010年版. pp43-44, 92-93. 2010.
- 6) Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, et al. The combined role of ultrasound and frozen section in surgical management of thyroid nodules read as suspicious for papillary thyroid carcinoma on fine needle aspiration biopsy : a retrospective study. World J Surg. 2009 ; 33 : 950-57. (レベルⅣ)
- 7) Nishimura G, Matsuda H, Taguchi T, et al. Treatment evaluation of metastatic lymph nodes after concurrent chemoradiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 2012 ; 32 : 595-600. (レベルⅣ)
- 8) Yom SS, Garden AS, Staerke GA, et al. Sonographic examination of the neck after definitive radiotherapy for node-positive oropharyngeal cancer. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 ; 32 : 1532-8. (レベルⅣ)
- 9) Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJ, et al. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients : palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. Eur J Radiol. 1997 ; 25 : 152-61. (レベルⅣ)

検索式

PubMedにて「head and neck cancer」「FNAC」で抽出した363編から選択した。

CQ 1-5

頭頸部癌治療前における重複癌の検索は必要か？

推奨グレード

A

頭頸部癌治療前には頭頸部領域のみならず，食道を中心とした上部消化管内視鏡検査による重複癌検索が必須である。また，多量飲酒・喫煙歴のある患者は重複癌についてのハイリスク症例と考えられ，肺も含めた検索が推奨される。

解説

重複癌は1889年にBillrothが最初に定義したが，その後1932年にWarrenとGatesにより提唱された診断基準が広く支持され用いられてきた。最近では国際がん登録研究機関(IARC)/国際がん登録学会(IACR)の判定基準が用いられており，本邦の地域がん登録の標準方式となっている。

本邦のがん登録で登録精度が国際的標準に達したと評価された地域は，6府県市のみ(宮城県，山形県，大阪府，広島市，佐賀県，長崎県)である。このうち大阪府がん登録データからは，口腔・中下咽頭癌患者では，食道に第2癌を発生するリスクが極めて高く，喫煙と多量飲酒が重なった場合に第2癌リスクが相乗的に高くなったことが示された¹⁾。斉川は²⁾全国7つの主要施設から頭頸部扁平上皮癌565例を集積し，14.5%に重複癌が発生していたと報告している。発生部位は食道が最も多く，以下，頭頸部，胃，肺の順であり，これら4部位で81.9%を占めていた。重複癌の累積発生率は第1癌初診時に4.1%あり，その後毎年2.6%ずつ上昇していた。中溝は2,000例を超える自験例を基に，初発部位別の2次癌の発生を検討し報告している³⁾。重複癌が生じやすい癌は下咽頭癌，中咽頭癌，舌癌，舌を除く口腔癌，喉頭癌の順であった。第2癌が口腔・咽頭に生じるリスクは，男性では下咽頭癌

(オッズ比38.92), 舌癌(同18.71), 喉頭癌(同7.06), 女性では舌癌(同39.19)で有意に高かった。第2癌が食道に生じるリスクは男性の下咽頭癌(オッズ比53.02), 中咽頭癌(同31.22), 口腔癌(同16.08), 喉頭癌(同7.10), 舌癌(同6.58)で有意に高く, 第2癌が肺に生じるリスクは喉頭癌(オッズ比2.36)で有意に高かった。

治療前に上部消化管内視鏡検査を行うことが予後の向上につながったという点についてはいまだ明確ではない^{4,5)}が, 早期頭頸部癌患者の死因では肺癌や上部消化器癌が主たるものとなっており⁶⁾, これらに対する検査は重要だと考えられる。

以上より, 頭頸部癌治療前には頭頸部領域のみならず, 食道を中心とした上部消化管内視鏡検査による重複癌検出が必須である。また, 多量飲酒・喫煙歴のある患者は重複癌についてのハイリスク症例と考えられ, 肺も含めた検出が推奨される。

参考文献

- 1) 津熊秀明, 井岡亜希子, 大島明, 他. わが国におけるがん罹患動向と頭頸部がん 大阪府がん登録より. 頭頸部癌. 2006; 32: 292-9. (レベルⅣ)
- 2) 齊川雅久, 福田諭, 永橋立望, 他. 統計からみた頭頸部多重がんの実態. 頭頸部腫瘍. 2003; 29: 526-540. (レベルⅣ)
- 3) 中溝宗永, 鎌田信悦, 川端一嘉, 他. 頭頸部癌における重複癌と喫煙飲酒歴-人年法による解析-. 日耳鼻. 1993; 96: 1501-9. (レベルⅣ)
- 4) Petit T, Georges C, Jung GM, et al. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. Ann Oncol. 2001; 12: 643-6. (レベルⅣ)
- 5) Chung CS, Lo WC, Wen MH, et al. Long Term Outcome of Routine Image-enhanced Endoscopy in Newly Diagnosed Head and Neck Cancer: a Prospective Study of 145 Patients. Sci Rep. 2016; 6: 29573. (レベルⅣ)
- 6) Yamamoto E, Shibuya H, Yoshimura R, et al. Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 2002; 94: 2007-14. (レベルⅣ)

検索式

日本における重複癌の実態を把握するため, 医中誌を用いて検索した321編の内, 多施設での検討論文, 6府県市(宮城県, 山形県, 大阪府, 広島市, 佐賀県, 長崎県)のデータを用いて解析した論文を中心に検索した。

また, PubMedにて“head and nec cancer, endoscopy screening, survival rate”で検索した632編の内, retroならびにprospective studyを抽出した。

CQ 1-6

頭頸部癌の病期診断において FDG-PET は有用か?

推奨グレード

B

PETは病期診断におけるN・M因子の診断のみならず, 再発診断についても有用である。

解説

PETの意義は, 機能診断であることと全身検索が容易に行えることにある。FDG-PETは, 活発に糖を取り込むとされる悪性腫瘍の性質を利用して, F-18で標識したブドウ糖を

投与し、その集積をみるものである。Gaシンチグラフィと比較すると、空間分解能・定量性の点で優れており、さらに解剖学的な部位同定が可能なPET-CTの開発により急速な普及がみられている。ただし、炎症性細胞にも糖は多く取り込まれ、良性腫瘍でも甲状腺腫やワルチン腫瘍、多形腺腫などには高い集積を認めることから、他の検査と組み合わせての診断が求められる。

頭頸部癌の原発巣は視診や触診、内視鏡、生検により診断されることが多く、PETは原発巣の進展範囲の診断に役立つ。N因子となるリンパ節転移に関するPETの検査は、Kyzasら¹⁾によると感度79% (95% CI : 72~85%)、特異度86% (95% CI : 83~89%)であり、その有用性は評価されている。しかしながらcN0症例では特異度87% (95% CI : 76~93%)であるのに対して、感度は50% (95% CI : 37~63%)と低く、診断精度は低下する。Liaoら²⁾もcN0症例に対するPETの有用性はCTやMRIとの有意差はなく、複数の画像診断法を併用することが必要であると述べている。M因子としての遠隔転移や頭頸部癌にしばしば認められる重複癌の検出能は他のモダリティより優れており、頭頸部癌患者においてはPETによって遠隔転移または重複癌が約10%に発見されている³⁾。

原発不明頸部転移癌においてPETによる原発巣の検出が期待されるが、PETによる原発巣の発見頻度は約25%と報告されている²⁾。

再発腫瘍に対してPETではFDG高集積を示し、再発診断にPETは極めて有用である。PETの再発診断では感度73~100%、特異度57~100%とCT・MRIに比べて有意に高かった³⁾。特に頸部リンパ節転移再発においては感度88%、特異度78%と有用な診断法であると考えられた³⁾。

参考文献

- 1) Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma : a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2008 ; 100 : 712-20. (レベル I)
- 2) Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, et al. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. BMC Cancer. 2012 ; 12 : 236. (レベル I)
- 3) Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med. 2008 ; 49 : 480-508. (レベル I)

検索式

PubMedにて「head and neck neoplasms」「head neck cancer」「PET」として抽出したシステマティック・レビュー80編、メタアナリシス23編のなかから、頭頸部扁平上皮癌を対象とし、病期診断について述べている3編を選択した。

CQ
1-7

治療後の経過観察に画像検査は有用か？

推奨グレード

B

治療後のベースライン画像（CT/MRI）は再発腫瘍の検出に役立つため推奨される。それ以降の画像検査について統一の見解はない。病期，リスクを考慮したうえで各モダリティの適応を判断する。

推奨グレード

B

化学放射線療法後の治療効果判定に PET-CT は有用であることが示されている。

解 説

頭頸部癌の治療後には様々な方法を組みあわせて再発（あるいは二次癌）を早期に発見しようと努めるが¹⁾，経過観察の頻度や画像検査モダリティについて世界的に統一した見解はない。これは国や施設により方針が異なるだけでなく，明確な根拠に乏しいためガイドラインにも具体的な推奨がほとんど記載されていないからである。またコスト面を包含した評価であっても保険制度の違いにより推奨は異なるであろう²⁾。

どのようなフォローアップ方法が再発の発見に効率的であるかについてのエビデンスはない³⁾。再発を発見する契機としては患者申告によるものが多く，医師による発見が生存期間を改善しなかったとする報告がある⁴⁾。また，同様に Schwartz らは放射線治療後の患者に対し，intensive なフォローアップを行うことによって患者の生命予後が改善できなかったとしている⁵⁾。一方で，Kissum らは54例の再発のうち49例が初回手術後2年以内に再発していること，再発時に自覚症状を有していたのが20例，そのうち予定を早めて受診したのは9例であったこと，検出方法の内訳が（組織学的診断：18，MRI：11，CT：6，穿刺吸引細胞診：14，理学的診断：5）となっていることから，最初の2年間の経過観察が重要であることを示した⁶⁾。

画像検査の有用性に関する報告は1990年代には胸部X線，2000年前後には胸部CT，2000年代中盤にはPET-CTの報告が中心となっている。従来胸部X線は経過観察の際にルーチンに用いられていた。Visscher らは定期的なフォローアップは不可欠であるが，胸部X線は喉頭癌だけに有用であったと報告した⁷⁾。O'Meara らは，肺の二次癌の治療を要する状況でなければ胸部X線は必須でないと結論付けた⁸⁾。Warner らは胸部X線で未検出の異常が胸部CTで診断できたことを報告し，胸部CTは胸部X線に代わって行われるべきであると結論付けた⁹⁾。NCCN ガイドラインにおいて，定期的な胸部CTの適応となるのは喫煙歴のある患者（肺癌のスクリーニング目的）であるとされている¹⁰⁾。また，特に進行頭頸部癌に対しベースラインCT/MRIは治療後3～6ヵ月に撮られるべきであり，再発病変の早期検出に役立つことが示されている¹¹⁾。これもNCCNガイドラインで推奨されているが，その後の画像検査については再発の兆候，喫煙歴，他の検査で到達し得ない部位かどうかによって適応を判断することとなっている¹⁰⁾。

最近では，再発の検出にPET-CTがCT/MRIよりも優れているという報告が多く，その結論は一致している^{12,13)}。一方で，再発の検出においては高い偽陽性を示すことは問題とされている³⁾。

また再発の検出のみならず，RT/CRT 治療の効果判定も広義の経過観察である。NCCN ガイドラインの推奨は①増大の可能性がある場合にCRT 後4～8週のCTを許容する，②それ以外の場合またはPETを用いないで診断する場合，8～12週でのCTの施行を勧めている（2012年版までは6週以降との記載であった）。Ongらは，CRT後の患者の頸部リンパ節の評価においてPETが有用であることを示した。PET-CTによる診断は陰性的中度高く，安全に頸部郭清術を回避できることを示した。また，12週以降の検査で感度・特異度が上昇することを示した¹⁴⁾。Islesらはメタアナリシスにおいて，PET-CT診断はCRT後10週以降で正診率が増すことを示した¹⁵⁾。2015年に発表されたランダム化第3相試験（PET-NECK study）は，12週後のPET-CTによるサーベイランスが計画的頸部郭清術（一律に頸部郭清術を試行すること）に対し非劣性であることを示した¹⁶⁾。

これら様々な報告をまとめると以下のようである。

- ・治療後のベースライン画像はCT/MRIは再発病変の早期検出に役立つため推奨される。
- ・画像検査が推奨されるものとして，咽喉頭癌の進行例，疑わしい所見や兆候を有する場合，喫煙歴のある患者，理学的診察で到達しえない部位のサーベイランス等が挙げられる。
- ・CTは単純X線よりも診断能に優れるが，CTをルーチンに行うべきという根拠は乏しい。少なくとも再発を疑った場合には行われるべきである。
- ・一般的に，局所領域再発は最初の2年間に多くを認めるため²⁾，（他の期間に比べれば）頻回の経過観察が推奨される。また，その時期におけるCT/MRIなどの従来の画像診断の重要性が示されている¹⁷⁾。
- ・再発病変の検出あるいは治療効果判定法としてPET-CTを推奨する報告が多い。

参考文献

- 1) Simo R, Homer J, Clarke P, et al. Follow-up after treatment for head and neck cancer : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 ; 130 : S208-S211. (レベル VI)
- 2) Manikantan K, Khode S, Dwivedi RC, et al. Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer : when and what of follow-up. Cancer Treat Rev. 2009 ; 35 : 744-53. (レベル I)
- 3) Manikantan K, Dwivedi RC, Sayed SI, et al. Current concepts of surveillance and its significance in head and neck cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2011 ; 93 : 576-82. (レベル I)
- 4) Flynn CJ, Khaouam N, Gardner S, et al. The value of periodic follow-up in the detection of recurrences after radical treatment in locally advanced head and neck cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010 ; 22 : 868-73. (レベル IV)
- 5) Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, et al. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma—too much for too little? Head Neck. 2003 ; 25 : 990-9. (レベル IV)
- 6) Kissun D, Magennis P, Lowe D, et al. Timing and presentation of recurrent oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and awareness in the outpatient clinic. Br J Oral Maxillofac Surg. 2006 ; 44 : 371-6. (レベル V)
- 7) de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994 ; 120 : 934-9. (レベル IV)
- 8) O'Meara WP, Thiringer JK, Johnstone PA. Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. Radiother Oncol. 2003 ; 66 : 323-6. (レベル V)
- 9) Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening

for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. J Otolaryngol. 2003 ; 32 : 107-9.

(レベル V)

- 10) Roman BR, Goldenberg D, Givi B. Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS).. AHNS Series--Do you know your guidelines? Guideline recommended follow-up and surveillance of head and neck cancer survivors. Head Neck. 2016 ; 38 : 168-74. (レベル IV)
- 11) Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, et al. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma : can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone? Radiology. 2000 ; 214 : 683-7. (レベル IV)
- 12) Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013 ; 25 : e33-66. (レベル IV)
- 13) Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med. 2008 ; 49 : 480-508. (レベル I)
- 14) Ong SC, Schöder H, Lee NY, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. J Nucl Med. 2008 ; 49 : 532-40. (レベル IV)
- 15) Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. Clin Otolaryngol. 2008 ; 33 : 210-22. (レベル I)
- 16) Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2016 ; 374 (15) : 1444-54.
- 17) Loeffelbein DJ, Eiber M, Mayr P, et al. Loco-regional recurrence after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma : Proposals for follow-up imaging based on literature, national guidelines and institutional experience. J Craniomaxillofac Surg. 2015 ; 43 : 1546-52. (レベル V)

検索式

PubMedにより recurrence, imaging, recommendations, head and neck cancer のキーワードを用いて検索した52編のうちの6編を採用した。またそれら6編に引用されている論文を資料とした。更に別の方法で検索した1編を加えた。

CQ 1-8

頭頸部癌治療後の経過観察に血液検査は有用か？

推奨グレード

C1

経過観察における腫瘍マーカー測定の有用性は確立していない。

推奨グレード

A

血中サイログロブリン測定は甲状腺癌全摘後の再発の早期発見に有用である。

推奨グレード

B

頸部に対する放射線治療後は長期にわたる甲状腺機能検査が必要である。

解説

頭頸部扁平上皮癌の治療後の経過観察において、血液を用いたスクリーニングとして有用な検査値や、単独の腫瘍マーカーは確立していない¹⁾。腫瘍マーカーとしてSCC抗原、CYFRA21-1が用いられるが、いずれも治療前の陽性率は30～60%にとどまる。治療後の経

過観察のモニターとしての有用性が報告されているが、単独で再発の早期発見に明らかに有用であるとする証拠は少なく、確立したものではない(推奨グレードC1)。

甲状腺癌においては、血中サイログロブリン値が全摘後の病勢は判断のためのマーカーとして用いられる。甲状腺全摘術を受けた患者で、抗サイログロブリン抗体を同時に測定して陰性である場合、血中サイログロブリン測定は再発の早期発見に有用である^{2,3)}(推奨グレードA)。

化学放射線療法後の患者においては短期的には貧血、電解質異常や脱水に対する注意を要する。頸部に対する照射例においては甲状腺機能低下のモニタリングが必要である。甲状腺機能低下の起こる時期に関しては治療後平均16~41カ月と報告されているが、早期では照射後4~6週間で甲状腺機能の低下を認める場合もある。一方、5年以上経過して判明する症例もあり、患者の年齢や照射野による差異もあるが甲状腺機能低下の発生時期は一定しておらず、このことから長期にわたるスクリーニングが重要といえる⁴⁾(推奨グレードB)。

参考文献

- 1) Guerra EN, Rêgo DF, Elias ST, et al. Diagnostic accuracy of serum biomarkers for head and neck cancer : A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 ; 101 : 93-118. (レベル I)
- 2) Giovannella L, Treglia G, Sadeghi R, et al. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients : a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014 ; 99 : 440-7. (レベル I)
- 3) Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 ; 61 : 61-74. (レベル I)
- 4) Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients : a systematic review. Radiother Oncol. 2011 ; 99 : 1-5. (レベル IV)

検索式

「serum biomarker」「head and neck cancer」「meta-analysis」で抽出した16編、「thyroid neoplasm」「thyroglobulin」「follow up」「meta-analysis」で抽出した13編、「hypothyroidism」「head and neck cancer」「irradiation」で抽出した490編のなかからCQで重要と思われる4編を採用した。

IV-2. 口腔癌(舌癌)

CQ 2-1 舌癌の深達度をどのようにして測定すべきか？

推奨グレード

B

画像検査では MRI, US による測定が優れている。また CT や触診の有用性も報告されている。

解 説

2018 年からは新しい TNM 分類 (第 8 版) が用いられることとなった。新分類では腫瘍の深達度: depth of invasion (DOI) が T 因子を規定する要素として加わり, $5\text{mm} < \text{DOI} \leq 10\text{mm}$ で T2, $\text{DOI} > 10\text{mm}$ で T3 に分類される。これは 11 施設, 3,149 人の口腔癌患者の病理学的な DOI に基づいた検討である The International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer による成果¹⁾を反映している。

実臨床では治療前に舌癌の深達度を出来るだけ正確に把握したいが, 新しいステージングマニュアル²⁾には治療前の深達度測定について以下の記載に留まっている。

- ・触診が DOI の判断に必須であること
- ・厚いものでは画像診断 (CT/MRI) によるが, DOI と thickness を区別しなければならない
- ・臨床的判断において, 例えば DOI 4mm と 6mm を区別することは難しく, DOI が明らかになってからステージが上昇する

深達度の指標として depth (周囲の健常粘膜によって定められる平面からの浸潤の深さ: 深達度) と thickness (隆起または潰瘍から浸潤の最も深い部位までの距離: 腫瘍そのものの厚み) という 2 種類の用語があり, これまでの報告は depth と thickness に関するものの両者が混在している。

depth (thickness) 測定に関しては, 軟部組織の描出に優れる MRI の有用性を示した報告が最も多い³⁻¹¹⁾。画像上での depth 計測に関し, ①腫瘍と粘膜の境界を直線で結んだ基準線から浸潤の最深部に対する垂線を引き, その距離を計測する方法^{5,9)}, ②舌中隔を基準とし, 浸潤の最深部までの距離を対称となる健側舌表面までの距離から減じる方法^{7,11)}, の 2 通りの報告がある。DOI が広く口腔癌全体に適用されること, また病理学的な DOI の評価法に近いという点からは前者の方法がより現実的であるが, 定まった方法はないのが現状である。

また, US については Shintani らが最初にその有用性を報告したが¹²⁾, その後も複数の報告がある¹³⁻¹⁶⁾。Yesuratnam らは, US と MRI の比較において US のほうが thickness とより高い相関を示すことを報告した¹⁶⁾。US はより正確な測定を行うための有力な方法の一つである。口腔内に使用できるプローブがあれば, 簡便で低侵襲である。欠点としては疼痛, 腫瘍の局在部位や開口障害などによって測定しにくい場合があることが挙げられる。さらに, 得られる計測値は隆起部分も含めた thickness であるため, 隆起の高さを減じて DOI を求める必要がある。

また, CT の有用性に関する報告もある。一般に軟部組織の評価には MRI が CT を上回る

が、CTでも thickness の評価は可能であることが示されている¹⁷⁾。実臨床では歯科用金属によるアーチファクトが起きた場合、腫瘍が把握できないことが欠点である。

Alsaffar らは触診、MRI と病理学的な depth との関係について報告した⁴⁾。5mm 以上の深達度の腫瘍では触診、MRI とともに depth と強い相関を認めたが、5mm 未満の表在病変では弱い相関であった。ある程度の depth を有していれば触診でも判断できるという結果であるが、客観性に欠けるという問題がある。

興味深いのは、術前の測定値と病理学的な depth (thickness) の間には通常若干の乖離があり、術前の測定値のほうが大きく見積もられていることである。これは病理標本を作成する際のホルマリン固定によって、標本がわずかに収縮することを示している。この収縮率について、Lwin らは 0.7 (舌で 0.86)¹⁰⁾、Goel らは 0.8 であった⁵⁾と報告している。このように術前診断と病理学的な深達度には差が生じることが予想される。例えば、術前に cT3 と診断されたものが、標本の収縮により pT2 と診断される場合があり得る。depth (thickness) と頸部リンパ節転移、また予後との関連を示した報告は、この収縮した病理学的な測定値をもとに検討されていることを認識しておく必要がある。今回の改訂で初めて DOI がステージングに反映されたが、今後の評価・動向が注目される。

参考文献

- 1) International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z, et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion : an international multicenter retrospective study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 140 : 1138-48. (レベル IV)
- 2) Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.), Springer, New York (2017)
- 3) Imai T, Satoh I, Matsumoto K, et al. Retrospective observational study of occult cervical lymph-node metastasis in T1N0 tongue cancer. Jpn J Clin Oncol. 2016 Nov 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID : 27889695. (レベル IV)
- 4) Alsaffar HA, Goldstein DP, King EV, et al. Correlation between clinical and MRI assessment of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 ; 45 : 61. (レベル IV)
- 5) Goel V, Parihar PS, Parihar A, et al. Accuracy of MRI in Prediction of Tumour Thickness and Nodal Stage in Oral Tongue and Gingivobuccal Cancer With Clinical Correlation and Staging. J Clin Diagn Res. 2016 ; 10 : TC01-5. (レベル IV)
- 6) Lam P, Au-Yeung KM, Cheng PW, et al. Correlating MRI and histologic tumor thickness in the assessment of oral tongue cancer. AJR Am J Roentgenol. 2004 ; 182 : 803-8. (レベル IV)
- 7) Preda L, Chiesa F, Calabrese L, et al. Relationship between histologic thickness of tongue carcinoma and thickness estimated from preoperative MRI. Eur Radiol. 2006 ; 16 : 2242-8. (レベル IV)
- 8) Park JO, Jung SL, Joo YH, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in the assessment of tumor invasion depth in oral/oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2011 ; 47 : 381-6. (レベル IV)
- 9) Jung J, Cho NH, Kim J, et al. Significant invasion depth of early oral tongue cancer originated from the lateral border to predict regional metastases and prognosis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009 ; 38 : 653-60. (レベル IV)
- 10) Lwin CT, Hanlon R, Lowe D, et al. Accuracy of MRI in prediction of tumour thickness and nodal stage in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2012 ; 48 : 149-54. (レベル IV)
- 11) Iwai H, Kyomoto R, Ha-Kawa SK, et al. Magnetic resonance determination of tumor thickness as

predictive factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. Laryngoscope. 2002 ; 112 : 457-61.

(レベルⅣ)

- 12) Shintani S, Nakayama B, Matsuura H, et al. Intraoral ultrasonography is useful to evaluate tumor thickness in tongue carcinoma. Am J Surg. 1997 ; 173 : 345-7. (レベルⅣ)
- 13) Mark Taylor S, Drover C, Maceachern R, et al. Is preoperative ultrasonography accurate in measuring tumor thickness and predicting the incidence of cervical metastasis in oral cancer? Oral Oncol. 2010 ; 46 : 38-41. (レベルⅣ)
- 14) Yuen AP, Ng RW, Lam PK, et al. Preoperative measurement of tumor thickness of oral tongue carcinoma with intraoral ultrasonography. Head Neck. 2008 ; 30 : 230-4. (レベルⅣ)
- 15) Lodder WL, Teertstra HJ, Tan IB, et al. Tumour thickness in oral cancer using an intra-oral ultrasound probe. Eur Radiol. 2011 ; 21 : 98-106. (レベルⅣ)
- 16) Yesuratnam A, Wiesenfeld D, Tsui A, et al. Preoperative evaluation of oral tongue squamous cell carcinoma with intraoral ultrasound and magnetic resonance imaging-comparison with histopathological tumour thickness and accuracy in guiding patient management. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014 ; 43 : 787-94. (レベルⅢ)
- 17) Madana J, Laliberté F, Morand GB, et al. Computerized tomography based tumor-thickness measurement is useful to predict postoperative pathological tumor thickness in oral tongue squamous cell carcinoma. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 ; 44 : 49. (レベルⅣ)

検索式

PubMedにより oral tongue, thickness, depth, measurement, magnetic resonance imaging のキーワードを用いて検索した15編の論文を採用した。更に別の方法で検索した1編を加えた。

CQ 2-2 舌癌に対する密封小線源治療の適応は？

推奨グレード

C1

舌癌の密封小線源治療は主として病期Ⅰ・Ⅱに適応される。

解説

舌癌の密封小線源治療は根治治療であり、低侵襲で機能と形態の温存ができるという利点がある。しかし、低線量率線源の世界的な線源供給制限や施設のマンパワーの問題などで、本邦における本治療の実施可能施設は限定されている。

小線源治療は、線量率から低線量率治療 (low dose rate : LDR) と高線量率治療 (high dose rate : HDR) に分けられる。LDRは¹⁹²Ir, ¹³⁷Cs, ¹⁹⁸Auを用いた連続照射が行われる。HDRは¹⁹²Irを用いた遠隔操作式後装填方式 (remote after-loading system : RALS) による分割照射が行われ、医療従事者の被曝がなく、隔離病棟への入院は不要である。

舌癌に対する密封小線源治療の適応は、病期Ⅰ・Ⅱ、すなわちT1N0, T2N0とされる¹⁻⁵⁾。適応を拡大してT3に行われることもあるが^{6,7)}、表在性のものが対象となり、腫瘍径や厚みの大きいものでは外照射が先行される^{4,6)}。

小線源治療による舌癌病期Ⅰ・Ⅱの治療成績について、原発巣制御率はⅠ期79～93%, Ⅱ期72～80%であり^{1-5,8)}、腫瘍径が大きいものや内向浸潤型では低下する^{1,2,4)}。5年生存率はⅠ期81～96%, Ⅱ期75～89%と報告され^{1-5,8)}、後発頸部リンパ節転移が大きな予後因子と

なっている。LDRとHDRとの比較では、両者の治療成績に差はないとされる⁷⁻⁹⁾。外科療法との比較では、舌癌病期Ⅰ・Ⅱの治療成績は手術と同等であるとする報告³⁾と、手術より劣るとする報告⁵⁾がある。

有害事象には、放射線性顎骨壊死や潰瘍形成、唾液腺障害による口腔乾燥症、味覚障害がある^{1,4,10)}。放射線性顎骨壊死など重篤なものは、スぺーサ導入によりほとんどが防止可能となり¹⁰⁾、高いQOLが得られている¹¹⁾。

参考文献

- 1) Shibuya H, Hoshina M, Takeda M, et al. Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer : an analysis of past cases focusing on control and complications. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 1993 ; 26 : 51-8. (レベルⅣ)
- 2) Ichimiya Y, Fuwa N, Kamata M, et al. Treatment results of stage I oral tongue cancer with definitive radiotherapy. Oral Oncol. 2005 ; 41 : 520-5. (レベルⅣ)
- 3) 中島寅彦, 中村和正, 白土秀樹, 他. 早期舌癌に対する手術療法の治療成績-放射線治療との比較. 日耳鼻 113 : 456-62, 2010. (レベルⅣ)
- 4) Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, et al. Interstitial brachytherapy for Stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue : factors influencing local control and soft tissue complications. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 1999 ; 44 : 767-75. (レベルⅣ)
- 5) Umeda M, Komatsubara H, Ojima Y, et al. A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005 ; 34 : 739-44. (レベルⅣ)
- 6) Ihara N, Shibuya H, Yoshimura R, et al. Interstitial brachytherapy and neck dissection for Stage III squamous cell carcinoma of the mobile tongue. Acta Oncol. 2005 ; 44 : 709-16. (レベルⅣ)
- 7) Kakimoto N, Inoue T, Inoue T, et al. Results of low- and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. Radiother Oncol. 2003 ; 68 : 123-8. (レベルⅣ)
- 8) Inoue T, Inoue T, Toshida K, et al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2001 ; 51 : 171-5. (レベルⅡ)
- 9) Akiyama H, Yoshida K, Shimizutani K, et al. Dose reduction trial from 60 Gy in 10 fractions to 54 Gy in 9 fractions schedule in high-dose-rate interstitial brachytherapy for early oral tongue cancer. J Radiat Res. 2012 ; 53 : 722-6. (レベルⅣ)
- 10) Miura M, Takeda M, Sasaki T, et al. Factors affecting mandibular complications in low dose rate brachytherapy for oral tongue carcinoma with special reference to spacer. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 1998 ; 41 : 763-70. (レベルⅣ)
- 11) Yoshimura R, Shibuya H, Miura M, et al. Quality of life of oral cancer patients after low-dose-rate interstitial brachytherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2009 ; 73 : 772-8. (レベルⅣ)

検索式

医中誌で「舌腫瘍」「舌癌」「近距離照射治療法」「組織内照射」として抽出した72編、およびPubMedにて「interstitial radiotherapy」「brachytherapy」「tongue cancer」として抽出した128編、追加論文から選定した。

CQ
2-3

早期舌癌においてセンチネルリンパ節生検は有用か？

推奨グレード

C1

信頼性の高い診断ツールとして有用である。

解 説

2015年に報告されたインドの第Ⅲ相試験¹⁾の結果によって、早期口腔癌に対する予防的頸部郭清術の予後における優位性が示されたが、N0診断や経過観察を厳格に行うことによって予防的頸部郭清術の有効性が薄らぐ可能性は依然として残されている。

早期癌の全症例に予防的頸部郭清術を行うとすると、70%以上の患者に不要な手術を施すことになり、術後機能障害や合併症の可能性がある。この点においてセンチネルリンパ節生検は、予防的頸部郭清術よりも低侵襲であることが示されている²⁻⁴⁾。また、不要な頸部郭清術が避けられることで医療費の削減効果も見込まれる⁵⁻⁷⁾。さらに、予防的頸部郭清術の範囲外であるlevel IVへの潜在的転移は9~10%であると報告されており⁸⁻¹⁰⁾、このスキップ転移への対応も問題となる。これらの問題の解決策としてセンチネルリンパ節生検は有用であると考えられる。

予防的頸部郭清術との予後における比較であるが、小規模な後ろ向き研究で有意差を認めなかったという報告^{11,12)}はあるが、その解釈は慎重にすべきである。最近報告された多施設研究でも比較試験は行われておらず、本邦で行われた非劣性試験「N0口腔がんにおける選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験(UMIN000006510)」の結果が期待される。

口腔癌におけるセンチネルリンパ節生検は1996年に最初の報告があり¹³⁾、その後さまざまな施設から報告されている。欧米および本邦でも多施設共同試験が複数行われており¹⁴⁻¹⁸⁾、センチネルリンパ節生検が早期口腔癌の頸部リンパ節転移状況を反映することが示されている。Paleriらの2005年のメタアナリシスでは口腔癌301例での結果を分析し、その高い感度と経済性について言及している¹⁹⁾。Thompsonらの2013年のメタアナリシスでは26研究における766例を調査し、口腔癌のサブセットにおいて感度94%、陰性的中度96%であったことを報告した²⁰⁾。現在、センチネルリンパ節生検は信頼性の高い診断ツールであると認識されている。

既に米国では、FDAが2014年に診断用放射線イメージング剤を頭頸部癌のセンチネルリンパ節生検に承認した。NCCNガイドライン2017年版では、T1-2N0口腔癌の治療選択肢にセンチネルリンパ節生検が挙げられている²¹⁾。このように、センチネルリンパ節生検は欧米では既に標準的医療となっている。また、本邦でも乳癌と悪性黒色腫においては保険医療として承認されている。今後、頭頸部癌に対する保険適用が認められることで有用な選択肢の一つとなることが期待される。

参考文献

- 1) D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative

- Oral Cancer. N Engl J Med. 2015 ; 373 : 521-529. (レベル II)
- 2) Schiefke F, Akdemir M, Weber A, et al. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. Head Neck. 2009 ; 31 : 503-12. (レベル IV)
- 3) Murer K, Huber GF, Haile SR, et al. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2011 ; 33 : 1260-4. (レベル IV)
- 4) Hernando J, Villarreal P, Alvarez-Marcos F, et al. Comparison of related complications : sentinel node biopsy versus elective neck dissection. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014 ; 43 : 1307-12. (レベル IV)
- 5) Govers, TM, Takes RP, Baris Karakullukcu M, et al. Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer : a modeling study of the cost-effectiveness. Oral Oncol. 2013 ; 49 : 771-7. (レベル IV)
- 6) Kosuda, S, Kusano S, Kohno N, et al. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 ; 129 : 1105-9. (レベル IV)
- 7) O'Connor R, Pezier T, Schilling C, et al. The relative cost of sentinel lymph node biopsy in early oral cancer. J Craniomaxillofac Surg. 2013 ; 41 : 721-7. (レベル IV)
- 8) Shah, JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg. 1990 ; 160 : 405-9. (レベル IV)
- 9) Byers, RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. Head Neck. 1997 ; 19 : 14-9. (レベル IV)
- 10) Crean, SJ, Hoffman A, Potts J, et al. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. Head Neck. 2003 ; 25 : 758-62. (レベル IV)
- 11) Fan, SF, Zeng ZY, Peng HW, et al. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in patients with cT1-2N0 oral tongue squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 ; 117 : 186-90. (レベル IV)
- 12) Alvarez J, Bidaguren A, McGurk M, et al. Sentinel node biopsy in relation to survival in floor of the mouth carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014 ; 43 : 269-73. (レベル IV)
- 13) Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. Surg Oncol Clin N Am. 1996 ; 5 : 33-41. (レベル VI)
- 14) Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer : 5-year follow-up of a European multicenter trial. Ann Surg Oncol. 2010 ; 17 : 2459-64. (レベル IV)
- 15) Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas : results of a prospective multi-institutional trial. J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 1395-400. (レベル IV)
- 16) Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT) : 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. Eur J Cancer. 2015 ; 51 : 2777-84. (レベル IV)
- 17) Miura K, Hirakawa H, Uemura H, et al. Sentinel node biopsy for oral cancer : A prospective multicenter Phase II trial. Auris Nasus Larynx. 2017 ; 44 : 319-26. (レベル IV)
- 18) Flach GB, Bloemena E, Klop WM, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1-T2 staged oral cancer : the Dutch multicenter trial. Oral Oncol. 2014 ; 50 : 1020-4. (レベル IV)
- 19) Paleri V, Rees G, Arullendran P, et al. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx : a diagnostic meta-analysis. Head Neck. 2005 ; 27 : 739-47. (レベル I)
- 20) Thompson CF, St John MA, Lawson G, et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer : a meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 ; 270 : 2115-22. (レベル I)
- 21) Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, et al. NCCN Guidelines Insights : Head and Neck Cancers, Version 2. 2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017 ; 15 : 761-70. (レベル VI)

検索式

PubMedによりsentinel, lymph node biopsy, early oral cancerのキーワードを用いて検索した77編のうちの7編, またmulticenter, sentinel, head and neckのキーワードを用いて検索した38編のうち2編を採用した。更に別の方法で検索した12編を加えた。

CQ 2-4

舌扁平上皮癌病期Ⅰ・Ⅱ症例に対して予防的頸部郭清術を行うことは、経過観察を行い再発時に頸部郭清術を行う場合に比べて、生存率の向上に寄与するか？

推奨グレード

C1

寄与する。ハイリスク群に対して予防的頸部郭清術を施行する。

解説

病期Ⅰ・Ⅱ舌癌に対する予防的頸部郭清術の意義に関しては、いまだ意見が分かれている。8つの論文の638例を対象としたdecision analysisでは予防的頸部郭清術の施行が好ましいとの結論であったが¹⁾, 16施設の868例を対象とした同様の統計学的手法を用いた研究では、経過観察が推奨された²⁾。この問題に対する前向き研究は、2015年までには4つの報告があった³⁻⁶⁾。いずれの論文も研究計画、N0の診断精度、経過観察などに問題を抱えた報告であり、本CQの答えを導くには至っていない。また、これら4つの論文からなるメタアナリシスがあり、予防的頸部郭清術を行うことにより、当該癌における死亡の危険性を0.57倍(95% CI: 0.36-0.89)に減少させることから、予防的頸部郭清術を施行するべきであると結論づけた⁷⁾。しかし、前述のように元となる4つの論文の質が低いので、メタアナリシスといえども、信頼性に劣ると言わざるをえない。

そんななかで、2015年5月にインドのTATA記念病院単一施設における大規模な前向き試験の結果が報告され、衝撃を与えた⁸⁾。口腔癌病期Ⅰ・Ⅱ596例を対象として、予防的頸部郭清術群と経過観察群にランダム化した。結果は、3年生存率で予防的頸部郭清群では80.0%に対して、経過観察群では67.5%であり、予防的頸部郭清群において有意に予後良好であった。また、サブグループ解析では腫瘍の厚みが3mmを超える症例で特に有用であると報告された。実はこの論文も様々な問題を抱えていることが明らかになっている。一つは両群において非常に多数の症例に対して術後照射が行われており、純粋な予防的頸部郭清術の意義を評価できていない、もう一つは経過観察が不十分であったのか経過観察群ではN3の状態で頸部リンパ節転移が明らかになり、その時点で手術不能と判断された症例が20%近く存在していたことなどが挙げられる。本CQに対する答えを得るには、しっかりとデザインされた大規模な前向きランダム化試験の結果を待つしかないだろう。

参考文献

- 1) Song T, Bi N, Gui L, et al. Elective neck dissection or watchful waiting: optimal management strategy for early stage N0 tongue carcinoma using decision analysis techniques. Chin Med J. 2008;

- 121 : 1871-4. (レベル V)
- 2) Kaneko S, Yoshimura T, Ikemura K, et al. Primary neck management among patients with cancer of the oral cavity without clinical nodal metastases : a decision and sensitivity analysis. Head Neck. 2002 ; 24 : 582-90. (レベル V)
 - 3) Vandembrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity : results of a randomized clinical trial. Cancer. 1980 ; 46 : 386-90. (レベル II)
 - 4) Fakih AR, Rao RS, Borges AM, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. Am J Surgery. 1989 ; 158 : 309-13. (レベル II)
 - 5) Kligerman J, Lima RA, Soares JR, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. Am J Surg. 1994 ; 168 : 391-4. (レベル II)
 - 6) Yuen AP, Ho CM, Chow TL, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. Head Neck. 2009 ; 31 : 765-72. (レベル II)
 - 7) Fasunla AJ, Greene B, Timmesfeld N, et al. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. Oral Oncology. 2011 ; 47 : 320-4. (レベル I)
 - 8) D'Cruz AK, Vanish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. N Engl J Med. 2015 ; 373 : 521-9. (レベル II)

検索式

PubMedにて検索式はtongue/cancer/dissectionとして検索した結果、さらにclinical trialで絞り込みを行うと36の論文がhit。その中で前向きランダム化試験5編、これらを元にした決定分析2編、メタアナリシス1編を抽出し、計8編を選択した。

CQ 2-5

舌・口腔癌において、肩甲舌骨筋上頸部郭清術はN1症例(レベルI)への適応は許容されるか？

推奨グレード
C2

肩甲舌骨筋上頸部郭清術(Supraomohyoid Neck Dissection : SOHND)はN0症例に対する予防的頸部郭清術として用いられる。現時点でN+症例に対するSOHNDの適応については確立されていない。N1症例に適用する際にはレベルIVを含めたExtended SOHNDも考慮する。

解説

肩甲舌骨筋上頸部郭清術(Supraomohyoid Neck Dissection : SOHND)はレベルI・II・III領域を対象とした選択的頸部郭清術に分類される¹⁾。舌・口腔癌に対する予防的頸部郭清術で、modified Radical Neck Dissection群とSOHND群の全生存率に有意差がなかったとするブラジルからの報告²⁾によって、N0症例に対するSOHNDの適用には一定のコンセンサスが得られている。一方で、郭清下縁に解剖学的境界がないことやスキップ転移の可能性から、N+症例に対するSOHNDの適用については議論の分かれるところである。N+症例に対するSOHND適応の妥当性に関する報告の多くはretrospective studyであり、randomized controlled trialは存在しないのが現状である。

Beyersらは頸部郭清を施行した舌癌277症例の15.8%で、レベルI・IIへの転移なしにレベルIII・IVへスキップ転移を示したと報告している³⁾。一方でShahらは、頸部郭清症例501

例, 516例をretrospective に解析し, レベルⅣへのスキップ転移の頻度を1.5%と報告しており, Beyersらの報告とは乖離が見られた⁴⁾。Diasらの報告でも舌・口腔底癌T1/T2症例339例を検討した結果, スキップ転移の頻度は1.5%, 潜在的転移率はレベルⅣで6.5% (N0症例で1.5%, N+症例で23.7%), レベルⅤで2%となり, レベルⅤにのみ転移がみられた症例はなかったとされている⁵⁾。

AndersenらはN+症例106例(N1: 58例) に対して選択的頸部郭清術(レベルⅠ-Ⅲ: 63.2%)を行い, 5年疾患特異的生存率88.1%, 5年局所再発率6.7%, 下頸部からの再発率4.3%と良好な成績を示し, リンパ節の大きさ・可動性・頸部手術や放射線治療の既往を考慮すれば選択的頸部郭清術はN+症例においても有用であると結論づけている⁶⁾。また, Kowalskiらや朝蔭らの報告でもレベルⅣへの転移は0~0.6%と低頻度であったことから, レベルⅠに限定したN1症例ではSOHNDは妥当な治療選択と結論づけている^{7,8)}。

一方で, Shahらの報告では舌口腔癌N+症例におけるレベルⅣへの転移率は15~16%とされており⁴⁾, 郭清下縁の設定には慎重な意見も多い。Diasらや鈴木ら⁹⁾の報告においてはN0症例ではSOHNDを選択するが, N+症例では郭清範囲をレベルⅣまで広げることを推奨している。また, Koerdtらは術中迅速診断にてレベルⅡ・Ⅲ領域に転移があれば同様にExtended SOHNDを推奨している¹⁰⁾。

以上のようにN+症例に対するSOHNDの適用については, 特にレベルⅣの取り扱いを巡って議論が対立しており, 現時点では結論が出ていない。一方で, レベルⅤへの転移が低頻度であることに関してはおおよ一致しており⁵⁾, 最近のLiangらの報告でも5編のretrospective studyをメタ解析した結果, N+症例に対する選択的頸部郭清術(論文によって郭清範囲はレベルⅠのみ/レベルⅠ-Ⅲ/レベルⅠ-Ⅳと様々)と全頸部郭清術で局所制御および予後に有意差がなかったとされており¹¹⁾, レベルⅤを省略することによる予後への悪影響は少ないと考えられる。レベルⅤの郭清を省略することで術後副神経損傷を低減できるとする報告もあり¹²⁾, N1症例に対してレベルⅤ郭清を省略したExtended SOHNDを適用することについては許容されると考えられる。

なお, 過去の報告の問題点として, 術後放射線治療を前提とした選択的頸部郭清について論じているものが多い点や, リンパ節転移の診断精度に疑問が残る点に注意を要する。KowalskiらはレベルⅠのN1症例は偽陽性が多く, 術後病理検査で57.4%の症例でpN0であったと報告している⁷⁾。近年, USやPET-CTなどの診断精度が進歩しており, 厳密に規定したN1(レベルⅠ領域)症例を対象にして, さらなる検討を加えていく必要がある。

参考文献

- 1) Ferlito A, Som PM, Rinaldo A, et al. Classification and terminology of neck dissections. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2000 ; 62 : 212-6. (レベルⅣ)
- 2) Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. Results of a Prospective Trial on Elective Modified Radical Classical Versus Supraomohyoid Neck Dissection in the Management of Oral Squamous Carcinoma. Am J Surg. 1998 ; 176 : 422-7. (レベルⅢ)
- 3) Byers RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency and Therapeutic Implications of "Skip Metastases" in the Neck from Squamous Carcinoma of the Oral Tongue. Head Neck. 1997 ; 19 : 14-9.

(レベルⅣ)

- 4) Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The Patterns of Cervical Lymph Node Metastases from Squamous Carcinoma of the Oral Cavity. Cancer. 1990 ; 66 : 109-13. (レベルⅣ)
- 5) Dias FL, Lima RA, Kligerman J, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 134 : 460-5. (レベルⅣ)
- 6) Andersen PE, Warren F, Spiro J, et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 ; 128 : 1180-4. (レベルⅣ)
- 7) Kowalski LP, Carvalho AL. Feasibility of supraomohyoid neck dissection in N1 and N2a oral cancer patients. Head Neck. 2002 ; 24 : 921-4. (レベルⅣ)
- 8) 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 齊川雅久, 他. 舌癌に対する頸部郭清術の適応と郭清範囲の標準化に関する研究. 頭頸部癌. 2005 ; 31 : 536-540. (レベルⅣ)
- 9) 鈴木基之, 吉野邦俊, 藤井 隆, 他. 舌癌N1に対する頸部郭清術の郭清範囲に関する検討. 頭頸部癌. 2009 ; 35 : 370-373. (レベルⅣ)
- 10) Koerdt S, Röckl J, Rommel N, et al. Lymph node management in the treatment of oral cancer : Analysis of a standardized approach. J Craniomaxillofac Surg. 2016 ; 44 : 1737-42. (レベルⅣ)
- 11) Cappiello J, Piazza C, Giudice M, et al. Shoulder disability after different selective neck dissections (levels II-IV versus levels II-V) : a comparative study. Laryngoscope. 2005 ; 115 : 259-63. (レベルⅣ)
- 12) Liang L, Zhang T, Kong Q, et al. A meta-analysis on selective versus comprehensive neck dissection in oral squamous cell carcinoma patients with clinically node-positive neck. Oral Oncol. 2015 ; 51 : 1076-81. (レベルⅠ)

IV

検索式

医中誌にて“舌癌”“口腔癌”“頸部郭清術”“N1”等で抽出した70編, およびPubmedにて“Oral carcinoma”“Carcinoma”“selective neck dissection”“SOHND”“N1”“N positive”“Supraomohyoid Neck dissection”などで抽出した313編から選択した。

CQ 2-6

局所進行舌癌に対して術前化学療法は有用か？

推奨グレード

C3

口腔癌に対する術前化学療法は十分な科学的根拠がなく, 行うことは勧められない。

解説

舌癌を含む根治切除可能な局所進行口腔癌に対する術前化学療法の有用性については, 主に2つの第Ⅲ相試験と複数のメタアナリシスにて検討されている。

ICTにおける切除可能口腔癌を対象とした第Ⅲ相試験では¹⁾, 術前にCDDP+5-FU療法を行うICT群と手術単独群を比較し, 主要評価項目を局所または遠隔再発割合とした。5年PFSはICT群で57%, 手術単独群46%と有意差はなかった。ICT群の奏効例では, 再発リスクの改善が得られたが, 3%に治療関連死を認め, 長期経過観察でも生存割合に差を認めなかった²⁾。

ICTをTPFに強化し, ICT後に手術+術後RTを施行するICT群と, 手術+術後RTを施行する標準治療群第Ⅲ相試験が実施された³⁾。ICT群では80.6%の高い奏効割合が得られる

も、OSに有意差を認めなかった。本試験も長期経過観察で生存割合に差を認めていない⁴⁾。

上記2試験を統合したメタアナリシスでは⁵⁾、N2症例のみのサブグループ解析でICTが生
存割合を改善する可能性が示唆ことが示されたが、全体としてはこれまでのメタアナリシス
と同様に、ICTでは生存割合の改善を示せなかった⁶⁻⁸⁾。以上より、口腔癌に対するICTに
は生存割合を改善する十分な科学的根拠がなく、行うことは勧められない。

参考文献

- 1) Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer : a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 327-33. (レベル II)
- 2) Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC : long-term results of a randomized phase III trial. Ann Oncol. 2014 ; 25 : 462-6. (レベル II)
- 3) Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 744-51. (レベル II)
- 4) Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, et al. Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2015 ; 30 : 6 : 18707-14. (レベル II)
- 5) Marta GN, Riera R, Bossi P, et al. Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients : Systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2015 ; 51 : 2596-603. (レベル I)
- 6) El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. J Clin Oncol. 1996 ; 14 : 838-47. (レベル I)
- 7) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000 ; 355 : 949-55. (レベル I)
- 8) Ma J, Liu Y, Huang XL, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control : a meta-analysis. Oral Oncol. 2012 ; 48 : 1076-84. (レベル I)

検索式

PubMedにて、Oral squamous cell carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, preoperative chemotherapyの
キーワードを用いて検索した。

CQ 2-7

舌半側切除に対する適切な再建方法は？

推奨グレード C1

舌半側切除程度の切除後の再建では一期縫縮、ないしは薄い皮弁で再建を行い、会話・
摂食機能を保持する。

解 説

舌部分切除、舌半側切除後の比較すべき術後機能として、嚥下、咀嚼機能と会話機能があ
る。評価方法は文献によりさまざまであるが、舌残存組織の程度と舌可動性(動き)に比例
しているとの報告が多い^{1,2)}。一方、舌部分切除、舌半側切除後の再建方法には、一期縫縮、

植皮，遊離皮弁再建，有茎皮弁再建などがある。しかし，舌の可動性を考慮すると，皮弁による再建の必要性も改めて考慮しなければならない。切除範囲と再建方法によりどのように機能面で違いがあるのかを解説する。

舌部分切除

舌半側切除以下，側方切除のみの場合，皮弁再建，一期縫縮いずれも嚥下，咀嚼能力はほぼ問題なく保たれ，制限なく摂取が可能である^{1,2,4-6}。一期縫縮のほうが皮弁再建例より発語明瞭度が良好であるとの報告もみられるが³，前方切除例では薄い皮弁で再建したほうが舌の動き，会話機能ともに優れているとの報告もあり²，機能を考慮した再建方法種別の明確なエビデンスのある論文はない。

舌半側切除（舌可動部半側切除，舌半側切除）

会話機能の点では，皮弁による再建より一期縫縮のほうがよいとの報告があるが明らかではない⁷。一方，皮弁で再建した場合の比較では，前腕皮弁で再建したほうが大胸筋皮弁よりはよい⁸。QOL調査では70%以上の回復を認め，日常生活の会話に関してはおおむね問題なく行える^{5,9}。

嚥下機能の点では，一期縫縮よりは前腕皮弁で再建したほうが，機能が良好で有意差を認める⁷。皮弁の種別に関して有意差はないが，大胸筋皮弁よりは前腕皮弁のほうがよいとの報告がある⁸。しかも，前腕皮弁は大胸筋皮弁，腹直筋皮弁よりも摂食機能，会話機能，舌可動部の整容面で優れている^{1,10}。食事内容としてはおおむね制限なく可能であり，嚥下機能検査では術前との有意差はないか若干の低下を認める^{4,5,9,11}。しかし，舌の可動性に関しては半分以下程度しか回復しない²。前腕皮弁と前外側大腿皮弁を比較すると会話機能に差はないが，皮弁採取部は前外側大腿皮弁が審美性に優れている¹²。いずれもエビデンスレベルの高い論文はない。

参考文献

- 1) Matsui Y, Shirota T, Yamashita K, et al. Analyses of speech intelligibility in patients after glossectomy and reconstruction with fasciocutaneous/myocutaneous flaps. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009 ; 38 : 339-45. (レベル V)
- 2) Bressmann T, Sader R, Whitegill TL, et al. Consonant intelligibility and tongue motility in patients with partial glossectomy. J Oral Maxillofac Surg. 2004 ; 62 : 298-303. (レベル V)
- 3) 高瀬武一郎. 口腔・中咽頭癌に対する切除範囲と構音・嚥下機能に関する臨床的検討. 耳鼻. 2005 ; 51 : 391-402. (レベル V)
- 4) 工藤雅範. 舌癌手術症例における構音・咀嚼機能の経時的評価. 口病誌. 2010 ; 77 : 27-34. (レベル V)
- 5) Nicoletti G, Soutar DS, Jakson MS, et al. Chewing and swallowing after surgical treatment for oral cancer : functional evaluation in 196 selected cases. Plast Reconstr Surg. 2004 ; 114 : 329-38. (レベル V)
- 6) Heller KS, Levy J, Sciubba JJ. Speech patterns following partial glossectomy for small tumors of the tongue. Head Neck. 1991 ; 13 : 340-3. (レベル V)
- 7) Hsiao HT, Leu YS, Lin CC. Primary closure versus radial forearm flap reconstruction after hemiglossectomy : functional assessment of swallowing and speech. Ann Plastic Surg. 2002 ; 49 : 612-6. (レベル V)
- 8) Su WF, Chen SG, Sheng H. Speech and swallowing function after reconstruction with a radial forearm free flap or a pectoralis major flap for tongue cancer. J Formos Med Assoc. 2002 ; 101 : 472-7.

(レベル V)

- 9) Thankappan K, Kuriakose MA, Chatni SS, et al. Lateral Arm free flap for oral tongue reconstruction : an analysis of surgical details, morbidity, and functional and aesthetic outcome. Ann Plast Surg. 2011 ; 66 : 261-6. (レベル V)
- 10) Shpizer T, Guttman D, Gur E, et al. Transoral reconstruction of the mobile tongue, using radial forearm free flap. Microsurgery. 2003 ; 23 : 18-20. (レベル V)
- 11) Hsiao HT, Leu YS, Lin CC. Tongue reconstruction with free radial forearm flap after hemiglossectomy : a functional assessment. J Reconstr Microsurg. 2004 ; 19 : 137-42. (レベル V)
- 12) de Vicente JC, de Villalaín L, Torre A, et al. Microvascular free tissue transfer for tongue reconstruction after hemiglossectomy : a functional assessment of radial forearm versus anterolateral thigh flap. J Oral Maxillofac Surg. 2008 ; 66 : 2270-5. (レベル V)

検索式

PubMedから「head and neck neoplasms」「tongue」「swallowing」「speech」などで抽出した464編のうちの10編を採用。また、医中誌で、「舌切除術」「舌全摘」「再建」「機能」などで抽出した367編のなかから2編が本CQにおいて重要と考えられたため採用した。

CQ 2-8

舌全摘出以上の症例において、隆起型の舌の再建は術後機能の保持に有用か？

推奨グレード

B

舌全摘出以上の症例において、隆起型の舌の再建は術後の嚥下および構音機能の保持に有用である。

解説

舌全摘出以上の症例では、呼吸、嚥下および構音機能が著しく障害される。したがってその再建では、呼吸機能の確保とともに、嚥下および構音機能を回復させて患者のQOLを維持することが目的となる。喉頭合併切除の症例では通常の構音機能の回復は望めないが、喉頭温存症例では構音機能の回復により高いQOLを得る可能性がある。しかし、その機能的予後には再建方法の他に多くの因子が影響し、誤嚥性肺炎を繰り返す症例では喉頭摘出術を余儀なくされる場合もある。

現時点で、元の舌と同様に動く舌を再建することは不可能である。したがって、元の舌の機能を回復するためには、元の舌と同様に口腔内を満たし口蓋に接する隆起型の舌の再建が必要と考えられる。再建した舌が口蓋に接することで、嚥下の口腔期における食塊の保持と中咽頭への搬送が可能となり、さらに嚥下圧が上昇しそれに残存する咽頭収縮筋の代償的動きが加わることで食塊が食道に送り込まれる¹⁻⁴⁾。また、構音には狭い共鳴腔と舌尖が口蓋に接することが重要であるが、再建舌のvolumeによって狭い共鳴腔が再現され、それが口蓋に接触することで構音機能が代償される¹⁻⁴⁾。

舌全摘出・亜全摘出の喉頭温存症例に対し隆起型のvolumeのある舌の再建を行い、術後機能を後ろ向きに検討した報告は多く、それらによると70～80%の症例で気管カニューレの抜去が可能となり、嚥下および構音機能において良好な結果が得られている⁴⁻⁸⁾。また、Kimataら³⁾は、再建された舌の形態を隆起型、亜隆起型、平坦型、陥凹型に分類し後ろ向

きに検討した結果，隆起型や亜隆起型が嚥下および構音機能において有意に良好であったと報告している。さらに，Yunら⁹⁾は，再建した舌の隆起が経時的に低くなる場合があるが，その程度の大きいものほど嚥下および構音機能が悪くなったと報告している。

参考文献

- 1) Haughey BH. Tongue reconstruction : concepts and practice. Laryngoscope. 1993 ; 103 : 1132-41. (レベル V)
- 2) Kiyokawa K, Tai Y, Inoue Y, et al. Functional reconstruction of swallowing and articulation after total glossectomy without laryngectomy : money pouch-like reconstruction method using rectus abdominis myocutaneous flap. Plast Reconstr Surg. 1999 ; 104 : 2015-20. (レベル V)
- 3) Kimata Y, Sakuraba M, Hishinuma S, et al. Analysis of the relations between the shape of the reconstructed tongue and postoperative functions after subtotal and total glossectomy. Laryngoscope. 2003 ; 113 : 905-9. (レベル IV)
- 4) Yu P, Robb GL. Reconstruction for total and near-total glossectomy defects. Clin Plastic Surg. 2005 ; 32 : 411-9. (レベル V)
- 5) Lyos AT, Evans GR, Perez D, et al. Tongue reconstruction : outcomes with the rectus abdominis flap. Plast Reconstr Surg. 1999 ; 103 : 442-7 ; discussion 448-9. (レベル V)
- 6) Kimata Y, Uchiyama K, Ebihara S, et al. Postoperative complications and functional results after total glossectomy with microsurgical reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2000 ; 106 : 1028-35. (レベル IV)
- 7) Yanai C, Kikutani T, Adachi M, et al. Functional outcome after total and subtotal glossectomy with free flap reconstruction. Head Neck. 2008 ; 30 : 909-18. (レベル V)
- 8) Vega C, León X, Cervelli D, et al. Total or subtotal glossectomy with microsurgical reconstruction : functional and oncological results. Microsurgery. 2011 ; 31 : 517-23. (レベル V)
- 9) Yun IS, Lee DW, Lee WJ, et al. Correlation of neotongue volume changes with functional outcomes after long-term follow-up of total glossectomy. J Craniofac Surg. 2010 ; 21 : 111-6. (レベル IV)

検索式

PubMedから「head and neck neoplasms」「tongue」「swallowing」「speech」などで抽出した464編のうちの7編を採用。また，医中誌で「舌切除術」「舌亜全摘」「再建」「機能」などで367編抽出した。さらにハンドサーチで得られた2編を追加した。

IV-3. 上顎洞癌

CQ 3-1 上顎洞扁平上皮癌眼窩壁浸潤症例において、眼球を温存することは生存率を低下させるか？

推奨グレード **C1** 眼窩骨膜までの浸潤であれば、眼窩内容を温存しても局所制御率や生存率は低下しない。

推奨グレード **C1** 手術前後の放射線照射は眼窩内容温存に寄与する。

解 説

眼窩内浸潤は上顎洞癌の60～80%にみられ¹⁾、上顎洞癌を含めた鼻・副鼻腔癌で眼窩壁浸潤がみられる場合は予後が悪い²⁻⁴⁾。しかし、眼窩内容摘出の基準は必ずしも確立されたものがないのが現状である。

外眼筋、眼窩尖、眼球結膜あるいは強膜に浸潤がある場合に摘出することは、ほぼコンセンサスが得られている⁵⁾。眼窩内の脂肪に浸潤¹⁾がある場合も、摘出の適応となることが多い。眼窩骨膜を越えた場合には、その内側は眼窩内脂肪、外眼筋でバリエーションとなる膜構造がないため、眼窩内へ播種している可能性を考えて摘出が行われる。しかし、術前治療の後に腫瘍が眼窩内脂肪組織にとどまっている場合は、眼球を温存するという方針の施設もある⁶⁾。眼瞼に浸潤した場合は、機能的な再建ができないときは摘出の適応とされている⁵⁾。眼窩骨膜までの浸潤であれば、眼窩内容を温存しても局所制御率や生存率は変わらないという報告が多い^{1,5)}。しかし、温存することにより治療成績が低下したという報告もある⁷⁾。眼窩内容を温存する場合でも、眼窩下壁を広範に切除すると眼球の偏位や複視が生じるため、眼窩下壁の硬性再建を考慮する^{4,5)}。

眼窩内容温存に寄与する治療方法として、手術前後の放射線照射が有用とする報告が多く、特に本邦では動注化学療法の併用により眼窩内容温存率が向上したとの報告が散見される^{6,8,9)}。また、照射を併用すると眼科的合併症発生のリスクが高くなるが⁵⁾、眼窩内容温存については、視機能のみならず、整容的な面も含めて多面的に考える必要がある。

参考文献

- 1) Carrau RL, Segas J, Nuss DW, et al. Squamous cell carcinoma of the sinonasal tract invading the orbit. Laryngoscope. 1999 ; 109 : 230-5. (レベルⅣ)
- 2) Nazar G, Rodrigo JP, Llorente JL, et al. Prognostic factors of maxillary sinus malignancies. Am J Rhinol. 2004 ; 18 : 233-8. (レベルⅣ)
- 3) Carrillo JF, Güemes A, Ramírez-Ortega MC, et al. Prognostic factors in maxillary sinus and nasal cavity carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2005 ; 31 : 1206-12. (レベルⅣ)
- 4) Suárez C, Ferlito A, Lund VJ, et al. Management of the orbit in malignant sinonasal tumors. Head Neck. 2008 ; 30 : 242-50. (レベルⅣ)
- 5) Imola MJ, Schramm VL Jr. Orbital preservation in surgical management of sinonasal malignancy.

- Laryngoscope. 2002 ; 112 : 1357-65. (レベルⅣ)
- 6) 三谷浩樹, 川端一嘉, 米川博之, 他. ガイドラインに沿った上顎癌治療-上顎扁平上皮癌に対する手術治療成績について. 頭頸部癌. 2011 ; 37 : 349-54. (レベルⅣ)
- 7) Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma : are we making progress? A series of 220 patients and a systemic review. Cancer. 2001 ; 92 : 3012-29. (レベルⅣ)
- 8) Kanoto M, Oda A, Hosoya T, et al. Impact of superselective transarterial infusion therapy of high-dose cisplatin on maxillary cancer with orbital invasion. AJNR Am J Neuroradiol. 2010 ; 31 : 1390-4. (レベルⅣ)
- 9) Nishino H, Ichimura K, Tanaka H, et al. Results of orbital preservation for advanced malignant maxillary sinus tumors. Laryngoscope. 2003 ; 113 : 1064-9. (レベルⅣ)

検索式

医中誌にて「上顎洞癌」で抽出した373編, およびPubMedにて「sinonasal」「orbit」で抽出した127件, および「maxillary sinus cancer」で抽出した1,456件のなかから選択した。

IV

CQ 3-2 頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法は臓器機能温存に寄与するか？

推奨グレード
C1

現在まで超選択的動注化学療法の有用性を明確に示した報告はないが, 放射線治療と同時併用療法は, 部位・病期によっては臓器機能温存に寄与する可能性がある。

解説

超選択的動注療法とは, 外頸動脈から分枝した血管, すなわち上甲状腺動脈, 舌動脈, 顎動脈などに選択的にカテーテルを挿入し, そこから抗がん薬を投与する方法である。通常は大量のシスプラチンを動注し, そのシスプラチンをチオ硫酸ナトリウムにて中和し副作用を軽減することにより, 毎週動注を行う方法を指す¹⁾。放射線治療との同時併用で行われることが多い²⁻⁴⁾。

オランダで口腔癌, 中・下咽頭癌, 喉頭癌を対象として, 放射線治療との併用療法としてシスプラチンの動注(IA-CRT)と静注(IV-CRT)の無作為化比較試験が行われ, locoregional control, disease free survival, overall survivalは両群に差がなく, 有害事象は腎障害がIV-CRT群に多く, 神経障害がIA-CRT群に多い結果であった⁴⁾。適応と動注の技術的な問題が指摘されており⁵⁾, IV-CRTが良好な成績が得られているため, 動注の手技の煩雑さ, コスト, 治療に伴う脳血管障害, 神経障害などのリスクを考えると, IA-CRTのよい適応となる対象を絞っていくことが重要である。具体的には, 腫瘍が片側に限局し腫瘍体積が30cc以上であればIA-CRTのほうがよい成績が得られている。また, 確実に腫瘍の栄養血管にカテーテルを挿入できる技術もこの治療には必須である。

血管支配が比較的単純な上顎洞, 舌根の局所進行癌については, 多くの施設から良好な成績が報告されており, よい適応と考えられる⁶⁻⁹⁾。舌は動注を行いやすい部位であるが, 下顎骨壊死などの晩期障害のリスクが高い。喉頭癌については, 良好な成績がいくつかの施設から報告されている^{10,11)}。下咽頭癌はN2b~3では原発巣が制御されても遠隔転移が多くよい適応とはいえない^{12,13)}。

現在までIA-CRTの有用性を明確に示した報告はなく、適応は慎重に判断すべきである。

参考文献

- 1) 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. 1994 ; 12 : 2113-20. (レベルⅣ)
- 2) Robbins KT, Vicario D, Seagren S, et al. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. Am J Surg. 1994 ; 168 : 419-22. (レベルⅣ)
- 3) 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. 2005 ; 23 : 1447-54. (レベルⅣ)
- 4) 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. 2010 ; 116 : 2159-65. (レベルⅡ)
- 5) Robbins KT, Howell SB, Williams JS. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer : is there a verdict? Cancer. 2010 ; 116 : 2068-70. (レベルⅥ)
- 6) Shiga K, Yokoyama J, Hashimoto S, et al. Combined therapy after superselective arterial cisplatin infusion to treat maxillary squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 ; 136 : 1003-9. (レベルⅣ)
- 7) Homma A, Oridate N, Suzuki F, et al. Superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy in patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses : a single institution experience. Cancer. 2009 ; 115 : 4705-14. (レベルⅣ)
- 8) 田中法瑞, 鈴木 弦, 安陪等思, 他. 放射線療法の進歩と将来展望-頭頸部癌に対する動注化学放射線療法-亜部位別の適応に関する考察. 頭頸部癌. 2011 ; 37 : 498-502. (レベルⅣ)
- 9) Kano S, Homma A, Oridate N, et al. Superselective arterial cisplatin infusion with concomitant radiation therapy for base of tongue cancer. Oral Oncol. 2011 ; 47 : 665-70. (レベルⅣ)
- 10) Yoshizaki T, Kondo S, Wakisaka N, et al. Concurrent intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for advanced laryngeal cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009 ; 118 : 172-8. (レベルⅣ)
- 11) Nakashima T, Mihoki T, Ono T, et al. Selective (intra-arterial), rapid infusion chemo-radiotherapy to preserve the larynx in advanced laryngeal carcinoma : preliminary results. J Laryngol Otol Suppl. 2009 ; 123 : 30-4. (レベルⅣ)
- 12) 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木章之, 他. 下咽頭癌-喉頭機能温存治療-超選択的動注療法. 耳鼻. 2010 ; 56 : S66-S70. (レベルⅣ)
- 13) 横山純吉, 伊藤 伸, 大峽慎一, 他. 進行咽頭・頸部食道癌に対する治療戦略-進行咽頭・頸部食道癌に対する超選択的動注療法を用いた臓器温存療法. 日気食. 2011 ; 62 : 100-1. (レベルⅣ)

検索式

医中誌にて「超選択的動注」で抽出した233編, およびPubMedにて「arterial chemotherapy」「head and neck cancer」で抽出した539編のなかから選択した。

IV-4. 上咽頭癌

CQ
4-1

局所進行上咽頭癌において放射線治療に化学療法を同時併用することは生存率の向上に寄与するか？

推奨グレード

B

病期Ⅱ～ⅣBの上咽頭癌の放射線治療においては、化学療法の同時併用が生存率の向上に寄与する。

解説

1,608～2,450例を含む7～10個の比較試験結果からなるメタアナリシスの3編の報告がある¹⁻³⁾。いずれも化学療法併用で放射線治療単独に対し、ハザード比0.74～0.82で生存率改善が確認されている。Endemic areaでは予後不良の角化型扁平上皮癌の頻度が低く予後良好と考えられ、欧米のIntergroup study 0099の結果を除外したメタアナリシスも行われたが同様の結果であった³⁾。ただし、endemic areaからのデータでは、ハザード比の比較では化学療法の併用効果はより少ないとも分析されている。

化学療法併用は局所制御改善への寄与が最も大きく、遠隔転移制御への寄与がこれに次ぐと考えられる。また、化学療法併用で有意に急性毒性が増強し癌以外の死亡が増加し、治療効果改善の利点が減少するとの指摘がある。

化学療法の併用法では同時併用法の効果が最も大きく、導入化学療法、補助化学療法は効果が劣るとされている^{1,4)}。また、病期Ⅱ症例単独で化学療法の併用効果を検証した比較試験では、生存率改善が確認されている⁵⁾。以上より、病期Ⅱ～ⅣBの上咽頭癌に対しては同時併用の化学放射線療法が推奨される。

上咽頭癌を対象とした2編の比較試験で、強度変調放射線治療が通常照射法に比べ唾液腺障害を有意に減少したと報告されている^{6,7)}。したがって、放射線治療法としては強度変調放射線治療が推奨される。

参考文献

- 1) Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma : a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 4604-12. (レベルⅠ)
- 2) Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma : an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 64 : 47-56. (レベルⅠ)
- 3) Zhang L, Zhao C, Ghimire B, et al. The role of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma among endemic population : a meta-analysis of the phase III randomized trials. BMC Cancer. 2010 ; 10 : 558. (レベルⅠ)
- 4) Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 ; 13 : 163-71. (レベルⅡ)
- 5) Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II

IV

nasopharyngeal carcinoma : phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2011 ; 103 : 1761-70.

(レベル II)

- 6) Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma : initial report on a randomized controlled clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 66 : 981-91. (レベル II)
- 7) Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. J Clin Oncol. 2007 ; 25 : 4873-9. (レベル II)

検索式

PubMedにて「nasopharynx」「radiotherapy」「clinical trial phase II/III」で抽出した64編のなかから選択した。また二次資料として『NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン 日本語版 2012』と、『放射線治療計画ガイドライン 2012年版』(金原出版)を参考とした。

CQ4-2

上咽頭癌において導入化学療法は有効か？

推奨グレード
C2

上咽頭癌に対する導入化学療法 (ICT) は一定の有効性の報告が見られるが、適応は慎重な判断を要する。

解説

局所進行上咽頭癌に対しては、シスプラチンを併用したCRTが標準治療であるが、さらなる生存期間の延長、局所制御の向上、遠隔転移の抑制を目的に、ICTを用いた治療が検討されてきた。化学療法をCRTの前に追加するICTは、後に追加する追加化学療法に比べ、より完遂率が高く、化学療法のintensityを高く保つことで遠隔転移の制御に有利になる反面、最も重要なパートであるCRTの完遂率を下げるリスクもある。

ICTの有用性を直接検討したランダム化第Ⅱ相試験は3つ報告¹⁻³⁾があるが、全生存割合で有意差を示したものは、ICTにTP (DTX+CDDP) を用いた1試験¹⁾のみである。中国の多施設第Ⅲ相試験では、241例の臨床病期Ⅲ-ⅣB期 (T3-4N0を除く) 上咽頭癌を対象に、TPF (DTX+CDDP+5-FU) のICTに続きCRTを行う群 (ICT/CRT群) と、CRT単独群の比較で⁴⁾、ICT/CRT群の3年全生存割合が有意に優れていた (HR : 0.59, 95% CI = 0.36-0.95 ; p = 0.029)。3年局所領域無増悪生存割合に有意差がなかったが、3年無遠隔転移生存割合に有意差を認め (HR : 0.59, 95% CI = 0.37-0.96 ; p = 0.031), ICTの遠隔転移の抑制効果が示された。なおこの試験は、対象年齢が18~59歳に制限され、TPFは通常の20%減量レジメンが使用されていた。

化学放射線療法とICT、追加化学療法を複数組み合わせた臨床試験は数多く報告があるが、それぞれの治療パートの独立した有効性の判断が難しいのでメタアナリシスによる検証が行われ、2006年以降に5編報告がある⁵⁻⁹⁾。局所制御率の向上、遠隔転移の抑制、PFS、OS改善が報告されたが、その結論は一貫していない。なお、最新のindividual participant dataによるメタアナリシスでは、同時併用療法と追加化学療法の併用が最も生存に寄与すると報告され、ICTの生存への寄与は示されていない⁹⁾。

対象を限定し（T3-4N1/N2-3M0 上咽頭癌かつ年齢18～59歳）減量した TPF 療法を用いた 1 つの第3相試験の有効性報告があるが、同時併用療法後の追加化学療法に比較して ICT がより良好である科学的根拠は十分でない。TPF 療法自体の毒性報告は数多くあり、この治療法の恩恵を受ける対象は年齢、全身状態、臓器機能の条件が良好であり、遠隔再発の高リスク対象を中心に慎重に適応を判断する必要がある。

参考文献

- 1) Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 242-9. (レベル II)
- 2) Fountzilas G, Ciuleanu E, Bobos M, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma : a randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. Ann Oncol. 2012 ; 23 : 427-35. (レベル III)
- 3) Tan T, Lim WT, Fong KW, et al. Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel : a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 ; 91 : 952-60. (レベル II)
- 4) Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 ; 17 : 1509-20. (レベル II)
- 5) Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma : an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 ; 64 : 47-56. (レベル I)
- 6) Liang ZG, Zhu XD, Tan AH, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : meta-analysis of 1,096 patients from 11 randomized controlled trials. Asian Pac J Cancer Prev. 2013 ; 14 : 515-21. (レベル I)
- 7) OuYang PY, Xie C, Mao YP, et al. Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials. Ann Oncol. 2013 ; 24 : 2136-46. (レベル I)
- 8) Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma : an update of the MAC-NPC meta-analysis. Lancet Oncol. 2015 ; 16 : 645-55. (レベル I)
- 9) Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AW, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2016 : JCO2016674119. (レベル I)

検索式

9 articles choosed by Therapy/Broad AND nasopharyngeal cancer AND (radiotherapy OR chemoradiotherapy) AND (induction chemotherapy OR neoadjuvant chemotherapy) AND humans AND English.

CQ 4-3

早期上咽頭癌（病期Ⅱ）に化学放射線療法は有用か？

推奨グレード

C1

早期上咽頭癌（病期Ⅱ）に対して化学放射線療法を行うことを考慮してよい。

解説

まず、上咽頭癌の病期Ⅱは上咽頭以外の部位の頭頸部癌と異なることに留意する必要がある。すなわち、原発がT1もしくはT2で、かつN1に該当するリンパ節転移があっても病期Ⅱに分類される。したがって、病期Ⅱに分類されるのは、T1N1M0、T2N0M0、T2N1M0である。

早期上咽頭癌（病期Ⅱ）を対象とした、CRT（CDDP 30mg/m²を毎週投与）とRT単独を比較する前向き第Ⅲ相試験が中国で行われており¹⁾、主要評価項目である5年生存割合（OS）は、CRT群とRT群でそれぞれ94.5%と85.8%（HR 0.3）であり、無増悪生存割合（PFS）（87.9% vs 77.8%；HR 0.45）、無遠隔転移生存割合（94.8% vs 83.9%；HR 0.27）のいずれもCRT群が有意に優れていた。また、予後（OS、PFS、遠隔転移）に関する多変量解析では、いずれも化学療法のサイクル数が唯一の独立した予後因子であり、化学療法の併用が重要であることが示唆されている。

一方で本試験における病期Ⅱの診断にあたり、Chinese 1992 staging systemという中国独自の病期分類を採用しており、AJCC stage（第7版）に置き換えると病期ⅢがRT単独群で10.5%、CRT群で16.4%含まれることに注意が必要である。これらの症例はすべて、原発はT2以下であったが、N2に該当するリンパ節転移を有したためAJCC stageⅢと判断されている。さらに本邦とは異なり、組織型はWHO typeⅢ（未分化癌）が95%以上を占めるendemic areaからの報告であることにも留意する必要がある。

病期ⅠとⅡを合わせた44人の早期上咽頭癌を対象とした放射線治療（RT）単独と化学放射線療法（CRT）（5-FU+CDDPを併用）を比較した後方視的解析²⁾では、RT単独群の3年局所制御割合が91.7%であるのに対し、CRTを受けたStageⅡで3年局所制御割合が100%であった。本検討では、病期Ⅰは11人中全員RT単独で、病期Ⅱは33人中32人がCRTで治療されたため、CRTで治療された病期Ⅱの生存成績は、病期Ⅰに匹敵するということになる。なお、3年生存割合は両群とも100%であった。

また、病期Ⅱ上咽頭癌において、RT単独、導入化学療法後RT単独、CRT、導入化学療法後CRTの4群を比較した138人の後方視的解析では、CRTが5年無局所再発生存割合と5年無増悪生存割合において最も優れていた³⁾。T2N1のみを対象とした後方視的解析でも、RT単独に比べCRTは有意に局所制御が優れていた（91.5% vs. 77.3%、 $p=0.008$ ）⁴⁾。

以上より、endemic area以外からの報告が不十分であるが、早期上咽頭癌（病期Ⅱ）に対してCRTを行うことを考慮してよい。

参考文献

- 1) Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II

nasopharyngeal carcinoma : phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2011 ; 103 : 1761-70.

(レベル II)

- 2) Cheng SH, Tsai SY, Yen KL, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. 2000 ; 18 : 2040-5.

(レベル III)

- 3) Kang MK, Oh D, Cho KH, et al. Role of Chemotherapy in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Curative Radiotherapy. Cancer Res Treat. 2015 ; 47 : 871-8.

(レベル III)

- 4) Xu T, Hu C, Wang X, et al. Role of chemoradiotherapy in intermediate prognosis nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol. 2011 ; 47 : 408-13.

(レベル III)

検索式

PubMedにて、上咽頭癌，ステージ2，early stage，化学放射線療法，放射線療法に関する後方視的解析，及び前向き臨床試験の中から重要と思われる4文献と，関連する1文献を抽出した。

IV

CQ
4-4

上咽頭癌の化学放射線療法後に追加化学療法を行うことは推奨されるか？

推奨グレード

C1

科学的根拠は不十分であるが，追加化学療法を行うよう勧められる

解説

病期Ⅲ，ⅣA，ⅣBの上咽頭癌における標準治療は，Intergroup 0099試験[1]の試験群であるCDDP 100mg/m²を放射線治療と3週間毎に3回併用するCDDP-RT後に，CDDP+5-FU (PF療法) による追加化学療法を行うものである。また，化学療法を同時併用するCRTがRT単独を生存で有意に上回することはメタアナリシスでも証明されている^{1,2)}。しかし，CRT後に追加化学療法を行うことの意義は明確でなかった。その理由は，CRTとRT単独を比較した7つの第Ⅲ相試験の内³⁻¹⁰⁾，4試験でCRT後に追加化学療法が採用されており³⁻⁶⁾，残りの試験⁷⁻¹⁰⁾はCRTとRT単独を比較しており，追加化学療法の意義を検証できる試験デザインではなかったためである。加えてCRT後の追加化学療法の有用性を検証することを目的に，CDDP 40mg/m²を毎週投与するweekly CDDP-RT後に，3サイクルのPF療法による追加化学療法を行うweekly CDDP-RT→PFと，weekly CDDP-RTを直接比較する第Ⅲ相試験が行われたが，両群間の有効性に有意差を認めなかった¹¹⁾。

また，個々の症例データベースでのメタアナリシス (Meta-Analysis of Chemotherapy in Nasopharynx Carcinoma : MAC-NPC)¹²⁾の2016年のアップデートデータでも，追加化学療法の意義について検討されている。RT単独との比較では，追加化学療法を行うCRTがCRT単独や導入化学療法を有するCRTと比較して，全生存期間，無増悪生存期間，遠隔転移制御率，局所制御率の全てにおいて最も治療効果が高いことが報告されている。しかし，CRTとの比較では無増悪生存期間，遠隔転移制御率の改善を認めるものの，全生存期間，局所制御率では有意な改善を認めないことや，追加化学療法により粘膜炎，聴力障害，好中球減少，体重減少などの有害事象発生割合が増悪することが示されている。

以上より，CRT後の追加化学療法の実施は症例毎に検討すべきと考えられ，推奨グレー

ドをC1とした。

参考文献

- 1) Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma : an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ; 64 : 47-56.
- 2) Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma : a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2004 ; 22 : 4604-12.
- 3) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer : phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998 ; 16 : 1310-17.
- 4) Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/ International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 6730-38.
- 5) Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2010 ; 102 : 1188-98.
- 6) Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 ; 71 : 1356-64.
- 7) Chan AT, Teo PM, Ngan RK, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002 ; 20 : 2038-44.
- 8) Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005 ; 97 : 536-9.
- 9) Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma : positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21 : 631-7.
- 10) Zhang L, Zhao C, Peng PJ, et al. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : preliminary results. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 8461-8.
- 11) Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 ; 13 : 163-71.
- 12) Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AW, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2016 ; JCO2016674119.

検索式

PubMedにて、 nasopharyngeal cancer, chemoradiotherapy のキーワードを用いて検索した。

IV-5. 中咽頭癌

CQ 5-1-1 中咽頭癌においてヒトパピローマウィルス (HPV) 感染の検査 (p16 免疫染色) は必要か？

推奨グレード

A

p16 免疫染色検査は中咽頭癌の TNM 分類の決定のために必要な検査である。

CQ 5-1-2 中咽頭癌において HPV 感染の有無は予後予測因子となるか？

推奨グレード

C1

HPV 感染の有無は中咽頭癌の治療感受性や予後の予測に有用である。

IV

CQ 5-1-3 中咽頭癌において HPV 感染の有無で治療強度を変更することは推奨されるか？

推奨グレード

C3

HPV 感染の有無により中咽頭癌の治療方法を選択することの有用性は確立していない。

解 説

近年、ヒトパピローマウィルス (human papilloma virus : HPV) 感染が原因である中咽頭癌が増えている。HPV は古くから子宮頸癌の原因として知られていた。頭頸部癌の領域でも 1980 年代から HPV の発癌への関与が報告されていたが、2000 年代に入り中咽頭癌の約 50% において HPV 遺伝子が検出されること、若い年齢層を中心に増加していることが報告され一気に注目を集めることとなった。性行為の若年化、多様化が増加の背景因子として考えられている¹⁾。本邦においても HPV 感染と中咽頭癌に関する多施設共同研究が行われ²⁾、約 50% の感染率であること、HPV タイプとして HPV16 が 90% を占めることが報告されている。また、免疫組織化学染色による p16 タンパク発現は HPV 感染のサロゲートマーカーと位置づけられている³⁾。

HPV 関連の中咽頭癌は側壁癌、前壁癌がほとんどであり、非喫煙者、非飲酒者にも多い。HPV 非関連の癌に比し放射線感受性、化学療法感受性が高く予後が良好であることから^{4,5,6)}、TNM 分類 (UICC/AJCC 第 8 版 2017 年) において、HPV 関連 (p16 陽性) 中咽頭癌と非関連 (p16 陰性) 中咽頭癌が区別された疾患として記載された。HPV 関連癌に対する経口腔手術、照射線量の減量、照射期間の短縮、分子標的薬併用などによる低侵襲治療の有用性に関する臨床試験が内外で進行中であるが⁷⁾、まだ治療強度の個別化に用いることができるというエビデンスは確立していない⁸⁾。

中咽頭癌に対する化学放射線療法は、嚥下障害などによる QOL (quality of life) 低下が問題となることも少なくない。HPV 関連の中咽頭癌に対する低侵襲治療のエビデンスが確立

され、ガイドラインに収載されることが期待されている。

参考文献

- 1) D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007 ; 356 : 1944-56. (レベルⅣ)
- 2) Hama T, Tokumaru Y, Fujii M, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer : a multicenter study in Japan. *Oncology.* 2014 ; 87 : 173-82. (レベルⅣ)
- 3) El-Naggar AK, Westra WH. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma : a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck.* 2012 ; 34 : 459-61. (レベルⅣ)
- 4) Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 24-35. (レベルⅡ)
- 5) O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S) : a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016 ; 17 : 440-51. (レベルⅣ)
- 6) Horne ZD, Glaser SM, Vargo JA, et al. Confirmation of proposed human papillomavirus risk-adapted staging according to AJCC/UICC TNM criteria for positive oropharyngeal carcinomas. *Cancer.* 2016 ; 122 : 2021-30. (レベルⅠ)
- 7) Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma : ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer.* 2015 ; 136 : 1494-503. (レベルⅠ)
- 8) Dietz A, Wichmann G, Wiegand S. Should We De-escalate the Treatment for HPV-Positive Tumors? Recent Results *Cancer Res.* 2017 ; 206 : 173-81. (レベルⅣ)

検索式

「HPV (Human Papilloma Virus)」 「oropharyngeal cancer」 で抽出した1212編, 「HPV (Human Papilloma Virus)」 「oropharyngeal cancer」 「De-escalation」 で抽出した44編のなかからCQに重要と思われる7編を採用した。

IV-6. 下咽頭癌

6-1 早期下咽頭癌において喉頭を温存する治療方針は推奨されるか？

推奨グレード

B

喉頭温存を目指し、根治照射あるいは喉頭温存手術（経口的切除，外切開による切除）のいずれかを個々の症例に応じて選択することが推奨される。

解 説

下咽頭癌では原発巣の小さなT1・T2症例でも，頸部リンパ節転移を伴う症例が多いため，病期Ⅰ・Ⅱの早期癌は少数である。それゆえ，治療成績を検討した報告は，1施設で長期間の集積を行った報告¹⁻³⁾か，多施設共同による報告⁴⁾である。

放射線治療は年齢や全身状態にほとんど制約を受けないため広く行われ，潜在性頸部転移に対する予防的頸部照射を行うことにより，良好な局所制御・喉頭温存率と生存率が報告されている¹⁻⁴⁾。多くの症例が放射線単独治療であり，早期癌に対する化学療法併用に関するエビデンスは十分ではない。

外切開による喉頭温存手術は年齢や全身状態などによる制約のため適応はある程度限定されるが，放射線治療と同様に，良好な局所制御・喉頭温存率と生存率が報告されている⁵⁾。

最近の内視鏡の進歩に伴い，これまで発見困難であった微小病変が診断可能となり，消化管内視鏡医の協力による経口的切除術も開発されている⁶⁻⁹⁾。

参考文献

- 1) Amdur RJ, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Organ preservation with radiotherapy for T1—T2 carcinoma of the pyriform sinus. *Head Neck*. 2001 ; 23 : 353-62. (レベル V)
- 2) Yoshimura R, Kagami Y, Ito Y, et al. Outcomes in patients with early—stage hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 ; 77 : 1017-23. (レベル V)
- 3) Nakajima A, Nishiyama K, Morimoto M, et al. Definitive radiotherapy for T1—2 hypopharyngeal cancer : a single—institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 ; 82 : e129-35. (レベル V)
- 4) Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, et al. Multi—institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 ; 65 : 1045-50. (レベル V)
- 5) 林 隆一，海老原 敏. 【下咽頭癌の臨床】下咽頭癌に対する喉頭温存手術. *JOHNS*. 2003 ; 19 : 1089-92. (レベル V)
- 6) Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, et al. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 ; 124 : 58-67. (レベル V)
- 7) Rudert HH, Höft S. Transoral carbon—dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003 ; 260 : 198-206. (レベル V)
- 8) Shiotani A, Tomifuji M, Araki K, et al. Videolaryngoscopic transoral en bloc resection of supraglottic and hypopharyngeal cancers using laparoscopic surgical instruments. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010 ; 119 : 225-32. (レベル V)
- 9) 佐藤靖夫，大森 泰，田川崇正. 下咽頭表在癌の手術治療—内視鏡的咽喉頭手術 (ELPS) の経験. *日耳鼻*. 2006 ; 109 : 581-6. (レベル V)

検索式

PubMedにて「hypopharyngeal cancer」「early」として抽出した121編と「hypopharyngeal cancer」「radiotherapy」「control or outcome」として抽出した255編、および医中誌にて「下咽頭癌」「温存手術」として抽出した21編と「下咽頭癌」「表在癌」として抽出した31編のなかから選択した。

CQ 6-2

下咽頭喉頭全摘出術後の再建方法として遊離空腸移植は有用か？

推奨グレード

B

実臨床において、術後機能や術後合併症などの観点から安全で確立された方法であり、有用である。

解説

有用性を示すためには、後ろ向きに①遊離空腸の成功率(生着率)が高く、合併症が少ないこと、②他の再建法と比較しても優れていること、③他の方法にはない(または他より優れた)利点を有すること、④他より劣るところがあっても①～③を考慮するとなお優れていること、などを示す必要がある。

①について、生着率、瘻孔形成、経口摂取までの期間、狭窄などにおいては空腸が再建材料としての十分な資質を持っていると考えられる¹⁻⁷⁾。②について、前腕皮弁との比較では狭窄が少なく¹⁾、前外側大腿皮弁に比べ早期の瘻孔や後の狭窄が少ない⁴⁾。胃管との比較では大差はない^{6,8,9)}。胃管は主に頸部食道癌での再建に使われ、合併症など差はないが出血などの侵襲は大きい。③について空腸は消化管粘膜を持つ管腔構造であるため、粘膜の癒合が早く消化液に強く吻合数も少ないため瘻孔や狭窄の点で皮弁より優位である。④開腹するため外科の協力が必要、(有茎皮弁に比べ)血管吻合手技が必要などは、チーム医療が浸透し、優れた医療保険制度のある本邦では問題とならない¹⁰⁾。以上の理由から、シャントによる音声獲得についての指摘はあるが^{4,10)}、遊離空腸は安全な再建法と考えられる。

外科の協力が得られ血管吻合の行える施設では、蠕動に配慮して吻合すれば遊離空腸移植は有用な方法と考えられる。

参考文献

- 1) 中塚貴志, 波利井清紀, 海老原敏, 他. 下咽頭・頸部食道癌切除後の再建手術法の変遷と各術式の評価—国立がんセンターにおける過去30年間の症例の検討. 日癌治療会誌. 1997; 32: 10-9. (レベルⅣ)
- 2) 中溝宗永, 横島一彦, 島田健一, 他. 下咽頭・頸部食道癌の切除範囲と遊離空腸による再建術式—嚥下機能からの検討. 頭頸部外科. 2007; 17: 35-40. (レベルⅣ)
- 3) Chan YW, Ng RW, Liu LH, et al. Reconstruction of circumferential pharyngeal defects after tumour resection: reference or preference. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011; 64: 1022-8. (レベルⅣ)
- 4) Sharp DA, Theile DR, Cook R, et al. Long-term functional speech and swallowing outcomes following pharyngolaryngectomy with free jejunal flap reconstruction. Ann Plast Surg. 2010; 64: 743-6. (レベルⅣ)
- 5) Ott K, Lordick F, Molls M, et al. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. Br J Surg. 2009; 96: 258-66. (レベルⅣ)
- 6) Ferahkose Z, Bedirli A, Kerem M, et al. Comparison of free jejunal graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma. Dis Esophagus.

- 2008 ; 21 : 340-5. (レベルⅣ)
- 7) Disa JJ, Pusic AL, Mehrara BJ. Reconstruction of the hypopharynx with the free jejunum transfer. J Surg Oncol. 2006 ; 94 : 466-70. (レベルⅤ)
- 8) 安田卓司, 今本治彦, 塩崎 均. 【消化管再建術の現状と将来—最良の再建術は何か】頸部食道癌切除後再建術. 日外会誌. 2008 ; 109 : 249-55. (レベルⅥ)
- 9) Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, et al. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus : analysis of 209 cases. Arch Surg. 2001 ; 136 : 1164-70. (レベルⅣ)
- 10) Yu P, Lewin JS, Reece GP, et al. Comparison of clinical and functional outcomes and hospital costs following pharyngoesophageal reconstruction with the anterolateral thigh free flap versus the jejunal flap. Plast Reconstr Surg. 2006 ; 117 : 968-74. (レベルⅣ)

検索式

PubMedで「reconstruction」「hypopharynx」「jejunum」として抽出した120編から53編を使用。また、医中誌で「遊離空腸」「下咽頭癌」として抽出した119編のうちの81編のなかから選択した。

IV

IV-7. 喉頭癌

CQ 7-1

早期喉頭癌に対し喉頭を温存する治療方針は推奨されるか？

推奨グレード

A

喉頭温存を目指し、根治照射あるいは喉頭温存手術（経口的切除，外切開による切除）を症例に応じて選択することが推奨される。

解説

早期喉頭癌に対しては，初回治療としては喉頭温存を目指した治療を考慮すべきである¹⁾。原発部位，T分類や全身状態に応じて，放射線治療または喉頭温存手術を選択する。

早期声門癌では，放射線治療と喉頭温存手術の比較検討が多数報告されている。喉頭温存手術のほうが長期的には生存率が高いとする報告もあるが²⁾，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³⁻⁵⁾。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・生存率が期待されるため，治療後の音声の質の点からも比較が行われている。表在性病変では経口的レーザー切除術のほうが音声学的に優れているとの報告もあるが³⁾，音声に関連したQOLの評価などでは，経口的レーザー切除術と放射線治療のいずれも良好であり同等であるとする報告が多い⁴⁻⁷⁾。外切開による喉頭温存手術はT2声門癌に対する推奨治療のひとつであるが，種々の術式がある。頻度の高い術式の比較では，輪状軟骨上喉頭摘出術は両側声帯や傍声帯間隙に進展する症例に対して多く用いられているにもかかわらず，一側声帯病変に対して行われた喉頭垂直部分切除術と同等の治療結果を示した報告⁸⁾がある。

T2声門癌に対する放射線治療も良好な治療成績が報告されている^{4,9,10)}。深部浸潤を伴うT2病変に対しては化学療法併用が推奨されているが¹⁾，併用される化学療法のレジメンに關しての標準化が必要である。

早期声門上癌でも，放射線治療と外切開による喉頭部分切除術はいずれも良好な治療成績が報告され^{11,12)}，局所制御率は同等と考えられている。

参考文献

- 1) American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein 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 : 3693-704. (レベル I)
- 2) Thurnher D, Erovic BM, Frommlet F, et al. Challenging a dogma—Surgery yields superior long-term results for T1a squamous cell carcinoma of the glottis larynx compared to radiotherapy. Eur J Surg Oncol. 2008 ; 34 : 692-8. (レベル IV)
- 3) van Gogh CDL, Verdonck—de Leeuw IM, Wedler—Peeters J, et al. Prospective evaluation of voice outcome during the first two years in male patients treated by radiotherapy or laser surgery for T1a glottic carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012 ; 269 : 1647-52. (レベル IV)
- 4) Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T1—T2 glottic carcinomas. Cancer. 2004 ; 100 : 1786-92. (レベル IV)
- 5) Dinapoli N, Parrilla C, Galli J, et al. Multidisciplinary approach in the treatment of T1 glottic cancer. Strahlenther Onkol. 2010 ; 186 : 607-13. (レベル IV)

- 6) Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD, et al. Voice — related quality of life in T1 glottic cancer : irradiation versus endoscopic excision. Ann Otol Rhinol laryngol. 2006 ; 115 : 581-6. (レベル V)
- 7) Osborn HA, Hu A, Venkatesan V, et al. Comparison of endoscopic laser resection versus radiation therapy for the treatment of early glottic carcinoma. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 ; 40 : 200-4. (レベル IV)
- 8) Bakhos D, Lescanne E, Beutter P, et al. Indications of cricothyroidopiglottopepy versus anterior frontal laryngectomy : the role of contralateral vocal fold spread. Head Neck. 2008 ; 30 : 1408-14. (レベル V)
- 9) Smee RI, Meagher NS, Williams JR, et al. Role of radiotherapy in early glottic carcinoma. Head Neck. 2010 ; 32 : 850-9. (レベル V)
- 10) Hirasawa N, Itoh Y, Ishihara S, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy for patients with T1—T2 glottic carcinoma : retrospective analysis. Head Neck Oncol. 2010 ; 20 : 20. (レベル V)
- 11) Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer : analysis of treatment results. Laryngoscope. 2005 ; 115 : 1402-10. (レベル V)
- 12) Rutkowski T, Wygoda A, Skladowski K, et al. Predictors of radiotherapy outcome in patients with T2 supraglottic carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012 ; 269 : 923-9. (レベル V)

検索式

PubMedにて「early glottic cancer」「radiotherapy」「surgery」として抽出した281編と、「early supraglottic cancer」「radiotherapy」「surgery」として抽出した61編のなかから選択した。

CQ 7-2

早期喉頭癌の放射線治療後再発に対して喉頭温存手術は適応となるか？

推奨グレード B

腫瘍の進展範囲、全身状態などを十分考慮する必要があるが、早期声門癌では喉頭温存手術（経口的切除、外切開による切除）の高い有効性・安全性から適応となる。

解説

放射線治療は早期喉頭癌に対する標準治療のひとつの柱であるが、T1の約10%、T2の15～30%に局所再発が認められる¹⁾。放射線治療後の再発例では、浸潤範囲の境界が不明瞭となることや組織学的悪性度が高くなることを理由に、喉頭全摘出術が行われることもあるが、内視鏡や画像診断技術の進歩に伴い喉頭温存手術の安全性・有効性が明らかとなり、救済手術としての役割がほぼ確立している。

放射線治療前の時点で喉頭温存手術も可能な症例では、再発病変の早期発見のために定期的な経過観察が求められる。放射線治療後再発に対する喉頭温存手術は、腫瘍の進展範囲、全身状態を考慮し適応を検討する必要があるが、適応となる症例は少なくない。

声門癌に対する救済手術には、経口的レーザー手術と外切開による喉頭温存手術がある。声帯に局限するrT1aにおいては、経口的レーザー手術の良好な腫瘍制御と喉頭機能が報告されている²⁻⁴⁾。外切開による喉頭温存手術には喉頭垂直部分切除術と輪状軟骨上喉頭摘出術があるが、いずれもrT1・rT2の幅広い症例に適応があり、良好な腫瘍制御と喉頭温存率が報告されている⁵⁻⁸⁾。放射線治療後の創傷治癒不良による創部感染率が高い点に注意が必要であるが^{6,7)}、喉頭垂直部分切除術では術式により創部感染の増加は有意ではないとの報告もある⁵⁾。輪状軟骨上喉頭摘出術は、喉頭垂直部分切除術より切除範囲が大きいいため、喉頭垂直部分切除術による制御が困難であることが予想される症例に対しても、高い制御率が

報告されている^{7,8)}。しかし、遅発性創部感染⁷⁾や嚥下性肺炎⁸⁾に注意が必要である。

声門上癌に対する救済手術としての喉頭温存手術については、十分なコンセンサスは得られていない。

参考文献

- 1) 日本放射線腫瘍学会編. 放射線治療計画ガイドライン 2012年版(第3版). 頭頸部 VII. 喉頭癌, 金原出版; 2012; 101-5.
- 2) Holsinger FC, Nussenbaum B, Nakayama M, et al. Current concepts and new horizons in conservation laryngeal surgery: an important part of multidisciplinary care. Head Neck. 2010; 32: 656-65. (レベル I)
- 3) Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, et al. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. Head Neck. 2004; 26: 477-84. (レベル V)
- 4) Anserin M, Planicka M, Rotundo S, et al. Endoscopic carbon dioxide laser surgery for glottic cancer recurrence after radiotherapy: oncological results. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 133: 1193-7. (レベル V)
- 5) 富所雄一, 林 隆一, 石井源一郎, 他. 喉頭垂直部分切除症例の検討. 頭頸部癌. 2006; 32: 355-59. (レベル V)
- 6) 三浦弘規, 鎌田信悦, 川端一嘉, 他. 前側方喉頭垂直部分切除術を施行した喉頭癌74例の臨床的検討—根治照射後救済手術としての有用性. 日耳鼻. 2007; 110: 571-80. (レベル V)
- 7) Nakayama M, Okamoto M, Hayakawa K, et al. Clinical outcome of supracricoid laryngectomy with cricohyoidepiglottopexy: radiation failure versus previously untreated patients. Auris Nasus Larynx. 2013; 40: 207-10. (レベル IV)
- 8) Makeieff M, Venegoni D, Mercante G, et al. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. Laryngoscope. 2005; 115: 353-7. (レベル V)

検索式

PubMedにて「early glottic cancer」「radiotherapy」「surgery」として抽出した281編と、「early supraglottic cancer」「radiotherapy」「surgery」として抽出した61編、および医中誌にて「喉頭癌」「部分切除」「治療成績」として抽出した16編のなかから選択した。

CQ7-3 早期喉頭癌(声門癌)に対して加速照射法(寡分割照射)は有用か?

推奨グレード

C1

一回線量が2.25~2.4 Gyの加速照射法(寡分割照射)は早期喉頭癌(声門癌)の治療オプションの一つと考えられる。

解説

早期声門癌(T1-T2)の標準的な放射線照射法は1回2 Gy 週5回の通常分割照射法でT1に60~66 Gy, T2に66~70 Gyの処方線量が一般的とされてきた¹⁾。頭頸部扁平上皮癌は、放射線治療開始後の約4週で加速再増殖現象により放射線抵抗性が増加し²⁾、治療期間延長が成績不良につながると報告されている³⁾。そのため、祝・休日の治療期間延長を回避する照射スケジュール調整は重要である。15のランダム化試験より抽出した6,515例を対象としたメタ解析によると、一回線量や照射スケジュールを変えた非通常分割照射を通常分割法と比較した結果では⁴⁾、5年局所制御率で7.3~9.4% ($p < 0.0001$)、生存率で3.4% (HR0.92; $p =$

0.003)の改善が報告されているが、一方で加速照射法(寡分割照射：以後加速照射法と表記)の有効性は確認されていない。加速照射法は治療回数が少なく期間が短い利点がある反面、一回線量増加に伴う晩期毒性増加のリスクもある。これまでの声門癌の後方視的解析では、1回線量2Gy未満を使用すると局所制御率が不良で、1回線量3Gyを超えると有害事象が有意に増加すると報告されたが⁵⁻⁷⁾、前向き試験による放射線治療の至適スケジュールの検討は十分でなかった。

声門癌に対し加速照射法の有効性を検証したランダム化第Ⅲ相試験は、3編報告がある⁸⁻¹⁰⁾。本邦の単施設のランダム化試験は、180例のT1声門癌に対し1回2.25Gy総線量56.25~63Gyの加速照射法を用い、通常分割照射群に比し有意に局所制御率(92% vs. 77%, $p=0.004$)を改善し、有害事象の増加はなかった⁸⁾。韓国が多施設試験は、同じ1回線量の加速照射法を用い、T1に63Gy、T2に67.5Gy投与し有効性を検証した。282例の目標症例数に対し、156例の登録時点で集積ペース不良により試験中止となった。有効性は証明されなかったが、加速照射群の局所制御率は比較的良好だった(局所無増悪生存割合88.5% vs. 77.8% $p=0.213$)⁹⁾。本邦の多施設臨床試験のJCOG0701は、治療短縮効果の高い、より大きな1回線量の2.4Gyの加速照射法でT1に60Gy、T2に64.8Gyを投与し非劣性試験を行った。370例の予定症例登録を完遂し、2016年に最終結果を公表した¹⁰⁾。試験治療群の局所再発は10.3%と、通常分割群の15.9%と比べてやや少なかったが、プライマリエンドポイントの無増悪生存割合で非劣性は証明できなかった(81.7% vs. 79.9%; $p=0.047$ >非劣性マージン閾値 $p=0.045$)。しかしながら両群の有効性と有害事象に明らかな差がなく、加速照射法は治療回数減少の利便性、医療経済・社会的メリットがあることを考慮し、早期声門癌の標準治療オプションの一つと考えられた。

以上より、治療期間を短縮した1回線量2.25~2.4Gyの加速照射法は、早期声門癌に対する治療選択肢の一つであると考えられる。

参考文献

- 1) Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001 ; 19 : 4029-36. (レベルⅣ)
- 2) Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol. 1988 ; 27 : 131-46. (レベルⅣ)
- 3) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Akimoto T, et al. The effect of overall treatment time of radiation therapy on local control of T1-stage squamous cell carcinoma of the glottis. The Laryngoscope. 1996 ; 106 : 1545-7. (レベルⅣ)
- 4) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. Lancet. 2006 ; 368 : 843-54. (レベルⅠ)
- 5) Robertson AG, Robertson C, Boyle P, et al. The effect of differing radiotherapeutic schedules on the response of glottic carcinoma of the larynx. Eur J Cancer. 1993 ; 29 A : 501-10. (レベルⅣ)
- 6) Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, et al. Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 ; 37 : 587-91. (レベルⅣ)
- 7) Hodson DI, Archibald S, Browman GP, et al. Optimum radiation fractionation for T1 N0 glottic (vocal cord) carcinoma evidence summary report #5-4. program in evidence-based care a cancer care ontario program. (レベルⅣ)

- 8) 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. (レベル II)
- 9) 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. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2014 ; 110 : 98-103. (レベル II)
- 10) Kodaira T, Kagami Y, Shibata T, et al. 2016 ASTRO annual meeting late-breaking abstracts. LBA-8 : Final analysis of a randomized phase III trial of accelerated versus conventional fractionation radiotherapy for glottic cancer of T1-2N0M0 (JCOG0701) . Int J of Radiat Oncol Biol Phys. 2016 ; 96 : 940. (レベル II)

検索式

Pubmedにて glottic cancer OR laryngeal cancer AND radiotherapy OR radiation therapy で検索された 175 編より clinical trial AND abstract AND full text の条件に合致した 123 編より選択した。

IV-8. 甲状腺癌

CQ 8-1 甲状腺微小癌（1 cm 以下）に対する治療方針として経過観察は許容されるか？

推奨グレード
C1

甲状腺微小癌でも高リスク因子を持つものは積極的治療が推奨され、無症候性の微小癌については一般には甲状腺葉（峡部）切除が適用される。ただし、超音波検査をはじめとする定期的な Active Surveillance が可能な施設に限り、十分な説明と同意の下で経過観察が許容される場合がある。

解 説

甲状腺微小癌の中には予後の非常により無症候性の潜在微小癌と高リスク群があることが知られており、年齢（45 歳以上）・男性・リンパ節転移の有無、甲状腺被膜外浸潤・遠隔転移などが予後不良因子としてあげられている。また、微小癌の腫瘍径（5～7 mm）を再発リスクとする報告もある²⁻⁴⁾。Sugitani らは甲状腺微小癌の中でも甲状腺被膜外浸潤、2 cm を超えるリンパ節転移、低分化癌は高リスクとしている⁵⁾。

リスクの低い微小癌に対する手術術式としては、全摘群と葉切除群で再発率に差がないとの報告もなされており^{6,7)}、侵襲的な治療をどこまで行うかについては多くの議論がある⁸⁾。そのため、ATA ガイドライン 2009 においてもリスクの低い微小癌に対しては全摘ではなく葉切除を許容している⁹⁾。

一方で、日本からはリスクの低い無症候性の甲状腺微小癌に対する Active Surveillance という選択肢が提言されている。Ito らは経過観察に関する前向きコホート試験を報告している。細胞診にて甲状腺微小癌と診断された 1,395 例のうち、すぐに手術を行った 1,055 例と診断確定後に 18 カ月以上経過観察を行った 340 例を比較した結果、手術群の術後再発率と経過観察群のリンパ節転移率に差がなく、経過観察後に手術を行った群で再発症例がないことから、甲状腺微小癌に対して経過観察という選択肢を取り得ると結論づけている¹⁰⁾。Sugitani らもリンパ節転移や反回神経麻痺などのない無症候性の微小癌 230 例に対し経過観察を行う前向きコホート試験を報告している。その結果によると、平均観察期間 5 年で 90% の症例で腫瘍サイズに変化を認めず、7% のみ増大を認め、腫瘍内血流の多い症例で有意（ $p < 0.0005$ ）に腫瘍の増大がみられた。また、3 例（1%）でリンパ節転移をきたしたほか、経過観察中に 14 例（6%）に手術を行い、術後再発例・遠隔転移例・死亡例は見られなかったとされている⁵⁾。

以上より、無症候性の甲状腺微小癌のうちで高リスク因子を持たない症例においては、十分な IC のもと経過観察することは許容される場合があると考えられてはいる。しかし、一方で直近の ATA ガイドライン¹¹⁾においては、経過観察中に増悪しうる高リスク微小癌の臨床的特徴や、分子生物学的異常が十分に確立されていないことを指摘している。そのため、Active Surveillance に関しては今後更なるエビデンスの構築が必要として消極的な位置づけにとどまっている。

IV

参考文献

- 1) Xiao-Min Yu, Wan Y, Sippel RS, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18445 cases. Ann.Surg. 2011 ; 254 : 653-60. (レベルⅣ)
- 2) Vasileiadis I, Karakostas E, Charitoudis G, et al. Papillary thyroid microcarcinoma : clinicopathological characteristics and implications for treatment in 276 patients. Eur J Clin Invest. 2012 ; 42 : 657-64. (レベルⅣ)
- 3) Riss JC, Peyrottes I, Chamorey E, et al. Prognostic impact of tumour multifocality in thyroid papillary microcarcinoma based on a series of 160 cases. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2012 ; 129 : 175-8. (レベルⅣ)
- 4) Kuo SF, Chao TC, Chang HY, et al. Prognostic evaluation of patients with multicentric papillary thyroid microcarcinoma. J Formos Med Assoc. 2011 ; 110 : 511-7. (レベルⅣ)
- 5) Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized : our treatment strategies and outcomes. World J Surg. 2010 ; 34 : 1222-31. (レベルⅢ)
- 6) Neuhold N, Schultheis A, Hermann M, et al. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid--further evidence of a very low malignant potential : a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up. Ann Surg Oncol. 2011 ; 18 : 3430-6. (レベルⅣ)
- 7) Buffet C, Golmard JL, Hoang C, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. Eur J Endocrinol. 2012 ; 167 : 267-75. (レベルⅣ)
- 8) Wartofsky L. Management of papillary microcarcinoma : primum non nocere? J Clin Endocrinol Metab. 2012 ; 97 : 1169-72. (レベルⅠ)
- 9) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009 ; 19 : 1167-214. (レベルⅠ)
- 10) Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. World J Surg. 2010 ; 34 : 28-35. (レベルⅢ)
- 11) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer : The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 ; 26 : 1-133. (レベルⅠ)

検索式

PubMedにて2001年以降の論文を対象に検索式は“thyroid”“micorcarcinoma”でヒットした261件のなかから選択した。また二次資料として『American Thyroid Associationガイドライン2009』(Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer), 『American Thyroid Associationガイドライン2015』(2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer) および『甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版』(金原出版)を参考とした。

CQ 8-2

甲状腺乳頭癌における気管周囲郭清術は推奨されるか？

推奨グレード

B

気管傍リンパ節転移が疑われる症例では、気管周囲郭清術 (central neck dissection : CND) が推奨される。一方で予防的 CND については、生存率の向上に寄与するとするエビデンスは低いが、後発リンパ節転移に対する再手術後合併症のリスクを合わせて考慮する必要がある。

解説

甲状腺乳頭癌において、術前の画像検査もしくは細胞診にて気管傍リンパ節転移が疑われている場合の治療的 central neck dissection (CND) は必須である¹⁾。しかし N0 症例に対する予防的 CND については意見が分かれている。この問題に関する 1264 例の大規模なメタアナリシスでは、central compartment の再発頻度は予防的 CND 施行群で 1.86%，非施行群では 1.68% で差を認めなかった²⁾。342 例の甲状腺全摘例の retrospective study では central compartment の 20 年制御率は 92% であった³⁾。また、予防的 CND 非施行群 276 例中、central compartment への再発は 6 例 (2.2%) に過ぎず、この 6 例中 5 例はもともと深頸部領域への転移を認めた症例であり、予防的 CND で再発を回避できた症例は 1 例 (0.4%) であった。多変量解析では頸部再発の危険因子は腺外浸潤と脈管浸潤であり、予防的 CND の有無は無関係であった。現時点で予防的 CND は病期診断やヨード治療適応の判断に役立つとは考えられているが、必ずしも予後を改善するとは言えないとされる⁴⁾。CND 施行群ではサイログロブリンレベルが有意に低値となる報告もあり、一定の治療的効果を示唆させるが^{5,6)}、いまだ CND の生存率に対する意義については意見が分かれており、今後大規模な前向き試験が必要である⁷⁾。

CND を併施することによって起きうる合併症として、一過性の低カルシウム血症の増加が指摘されているが、反回神経麻痺については差を認めなかったとの報告がある^{8,9)}。一方で、気管周囲での後発リンパ節転移に対する二次手術では反回神経麻痺を含む合併症のリスクが高まることなどを考慮すると、少なくとも患側の気管周囲の郭清を初回手術時に行うことが推奨される。

参考文献

- 1) Byrd JK, Yawn RJ, Wilhoit CS, et al. Well differentiated thyroid carcinoma : current treatment. *Current Treatment Options Oncol.* 2012 ; 13 : 47-7. (レベル ●)
- 2) Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer : a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010 ; 17 : 3287-93. (レベル ●)
- 3) Forest VI, Clark JR, Ebrahimi A, et al. Central compartment dissection in thyroid papillary carcinoma. *Ann Surg.* 2011 ; 253 : 123-30. (レベル ●)
- 4) Hughes DT, Doherty GM. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Cancer Control.* 2011 ; 18 : 83-8. (レベル ●)
- 5) Cisco RM, Shen WT, Gosnell JE. Extent of surgery for papillary thyroid cancer : preoperative imaging and role of prophylactic and therapeutic neck dissection. *Current Treatment Options Oncol.* 2012 ; 13 : 1-10. (レベル ●)
- 6) White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg.* 2007 ; 31 : 895-904. (レベル ●)

IV

- 7) Mulla M, Schulte KM. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer : a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. Clin Endocrinol. 2012 ; 36 : 53-70. (レベル ●)
- 8) Rossenbaum MA, Sturgeon C. Central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 ; 135 : 1092-7. (レベル ●)
- 9) Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. Laryngoscope. 2009 ; 119 : 1135-9. (レベル ●)

検索式

PubMedにて、2001年以降の論文で検索式をpapillary central neck dissectionとして、かつfilterとしてabstract available, clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, systematic reviewとした結果、59編hitした。そのなかで本CQにmatchした9編を選択した。

CQ 8-3 甲状腺乳頭癌に対して甲状腺全摘術を行うことは甲状腺葉切除術に比べ生存率の向上に寄与するか？

推奨グレード

B

高リスク因子を持つ甲状腺乳頭癌に対しては全摘術が推奨される。

解説

甲状腺乳頭癌に対する切除範囲に関する報告の多くは後ろ向き観察研究であり、症例の背景因子やRI治療追加の有無、治療を行った年代に偏りのあるものが多く、全摘術と葉切除の優劣のみをRCTにて対比した報告はない。HayらはMACISスコアにて分類を行い、低リスク群の20年疾患特異的生存率(CSS)に関しては両術式間で有意差がなかったが、高リスク群の25年再発率や25年CSSおよび低リスク群の20年再発率については、全摘術の優位性を報告している¹⁾。

欧米では、甲状腺癌に対する標準的な術式として以前は全摘術を支持する報告が多く²⁾、American Thyroid Association (ATA) のガイドライン2009においては1cm以上の甲状腺癌に対しては甲状腺全摘術が推奨されている³⁾。ただし、1cm未満の甲状腺微小乳頭癌や早期癌の術式に関しては全摘術ではなく、葉切除術でよいとする報告もなされている⁴⁻⁶⁾。

全摘術では残葉再発のリスクを軽減し、術後RI治療が可能であるという利点がある反面、反回神経麻痺、甲状腺機能および副甲状腺機能低下症などの可能性から、同術式を一律に適用することについては、国内では否定的な意見が多かった⁷⁾。日本においてはリスク分類に応じて甲状腺葉峡部切除術を適応することが多く^{7,8)}、甲状腺腫瘍診療ガイドラインでは5cmをこえる大きな乳頭癌・3cm以上のリンパ節転移・内頸静脈、頸動脈、椎前筋膜、主要な神経への浸潤・気管および食道粘膜面をこえる浸潤・遠隔転移などが、全摘術を適応すべき因子として提唱している。

一方で、欧米からの報告でも完全切除が可能なら両術式群間の生存率に有意差はないとする報告も見られており⁹⁾、Shahaらは45歳以上で遠隔転移や4cm以上の腫瘍径、組織学的高

悪性などの因子をもつ高リスク群は全摘を推奨するが、それ以外の症例では葉切除も選択肢となり得ると報告している¹⁰⁾。近年、欧米のガイドラインにおいても甲状腺葉切除を許容する範囲は広がっており、ATA-DTCガイドライン2015では甲状腺全摘が推奨されるのは遠隔転移、明らかな甲状腺被膜外進展、腫瘍径>4cm、臨床的リンパ節転移がみとめられた症例とされ、甲状腺被膜外進展のない腫瘍径4cm未満、臨床的リンパ節転移陰性の症例などでは葉(峡部)切除を許容するに至っている¹¹⁾。

参考文献

- 1) Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma : insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2002 ; 113 : 241-60. (レベルⅣ)
- 2) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. Ann Surg. 2007 ; 246 : 375-81 ; discussion 381-4. (レベルⅣ)
- 3) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009 ; 19 : 1167-214. (レベルⅠ)
- 4) Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, et al. Intrathyroidal differentiated thyroid carcinoma : tumor size-based surgical concepts. World J Surg. 2007 ; 31 : 888-94. (レベルⅣ)
- 5) Buffet C, Golmard JL, Hoang C, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. Eur J Endocrinol. 2012 ; 167 : 267-75. (レベルⅣ)
- 6) Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. Surgery. 2012 ; 151 : 571-9. (レベルⅣ)
- 7) Shigematsu N, Takami H, Ito N, et al. Nationwide survey on the treatment policy for well-differentiated thyroid cancer--results of a questionnaire distributed at the 37th meeting of the Japanese Society of Thyroid Surgery. Endocr J. 2005 ; 52 : 479-91. (レベルⅣ)
- 8) 吉田明, 深堀道子, 稲荷均, 他. 【甲状腺乳頭癌に対する治療ガイドラインをどう考えるか】リスク分類よりみた乳頭癌手術例の治療成績 AMES分類を使用した検討. 内分泌外科. 2006 ; 23 : 231-5. (レベルⅣ)
- 9) Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low-or high-risk papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2005 ; 12 : 81-9. (レベルⅣ)
- 10) Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. Laryngoscope. 2004 ; 114 : 393-402. (レベルⅣ)
- 11) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer : The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 ; 26 : 1-92. (レベルⅠ)

検索式

医中誌にて2001年以降の論文を対象に「甲状腺腫瘍 葉切除」で検索しヒットした299件およびPubMedにて2001年以降の論文を対象に検索式は“well-differentiated thyroid cancer・lobectomy”でヒットした61件“surgery・papillary・thyroid lobectomy”でヒットした336件のなかから選択した。また二次資料として『American Thyroid Associationガイドライン2009』(Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer), 『American Thyroid Association ガイドライン2015』(2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult

Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer), 甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版(金原出版)を参考とした。

CQ 8-4

甲状腺分化癌において術後アブレーションは生存率の向上に寄与するか？

推奨グレード

B

再発転移高リスク群において術後アブレーションは局所再発の抑制と生存率の向上に寄与するとされる。

推奨グレード

C2

再発転移中間リスク群の一部については術後アブレーションが生存率の向上に有用とする報告もあるが、意見は定まっていない。

推奨グレード

C3

再発転移低リスク群においては術後アブレーションが生存率の向上に寄与するエビデンスに乏しく、適用は推奨されない。

解 説

甲状腺分化癌に対する放射性ヨード (^{131}I) を用いた術後アブレーションは、残存甲状腺組織の破壊を通じて血清サイログロブリンやシンチグラムを用いた再発転移病変の発見、遠隔転移の抑制、局所制御率の向上に有用であるとされている¹⁾。ただし、一般に甲状腺分化癌の長期予後がよいことから、術後アブレーションが再発転移リスクに関係なく一律に生存率の向上に寄与するかどうかについては結論が得られていない。Mazzaferriらは単施設での甲状腺癌術後長期経過観察症例を対象に検討を加え、術後アブレーションが30年全生存率の改善に有用であると報告した²⁾。一方で、SawkaらはSystematic ReviewにおいてMazzaferriら以外の報告者は生存率の向上を示すことができなかったとしたが¹⁾、その後、PodnosらがSEERデータベースを用いた大規模観察研究で、Jonklaasらは多施設前向き試験で、それぞれ高リスク群に対する術後アブレーションは生存率の向上に寄与すると報告した^{3,4)}。以上より、ATA-DTCガイドラインにおいても再発転移高リスク群(とくに顕著な甲状腺被膜外進展例)においては、局所再発の抑制と生存率の向上が期待できるとして推奨している⁵⁾。

一方で、低リスク群に対しては術後アブレーションの有用性は示されておらず⁶⁾、ATA-DTCガイドラインにおいてもその適用を推奨していない。中間リスク群においては最も議論の分かれるところであるが、ATA-DTCガイドラインでは一部の中間リスク群、例えば、顕微鏡的甲状腺被膜外進展例や頸部リンパ節転移(2~3cm、転移個数の増加やリンパ節被膜外浸潤が見られる)例などでは適用を考慮すべきとしている⁵⁾。一方で、RuelらはNational Cancer Databaseを用いた21,870例の大規模観察研究において、T3N0M0症例とT1-2N1M0症例を対象に術後アブレーションの生存への寄与を検討し、癌死のリスクを29%軽減すると報告し、ガイドラインにおいて中間リスク群への適用推奨を強めるべきとしている⁷⁾。

術後アブレーションについては適切な治療対象を選択することのほかに、医療費・入院期間・QOL・急性期および晩期有害事象(食思不振、唾液腺炎、齲歯、2次癌)の点も考慮した

上で適用することが大切である。近年¹³¹I (30mCi) 投与による低用量アブレーション法が行われるようになり、従来通りの高用量¹³¹I (100mCi) 投与方法との効果比較が多くの報告でなされている。Mallickらは多施設第Ⅲ相試験において、rhTSH+低用量¹³¹Iアブレーション法と従来の準備法(Withdraw)+高用量¹³¹Iアブレーション法とを比較し、アブレーション成功率において非劣性を示した⁸⁾。Schlumbergerらも第Ⅲ相RCTにて同様の結果を報告している⁹⁾。その後のMeta-Analysisからも、甲状腺全摘術後のアブレーションであれば効果に差がないこと、一方で口渇や吐き気、頸部痛といった副作用は有意に少ないこと等が示され、積極的に推奨されるに至っている^{10,11)}。本邦でも2010年には外来¹³¹I (30mCi) 投与が、2012年にはrhTSHを用いたアブレーション準備法が保険適用となっており、その普及が期待される。

参考文献

- 1) Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, et al. Clinical review 170 : A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2004 ; 89 : 3668-76. (レベル I)
- 2) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994 ; 97 : 418-28. (レベル IV)
- 3) Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, et al. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. J Surg Oncol. 2007 1 ; 96 : 3-7. (レベル IV)
- 4) Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid. 2006 ; 16 : 1229-42. (レベル III)
- 5) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer : The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 ; 26 : 1-133. (レベル I)
- 6) Lamartina L, Durante C, Filetti S, et al. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation : a systematic review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2015 ; 100 : 1748-61. (レベル I)
- 7) Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015 ; 100 : 1529-36. (レベル IV)
- 8) Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med. 2012 3 ; 366 : 1674-85. (レベル II)
- 9) Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med. 2012 ; 366 : 1663-73. (レベル II)
- 10) Valachis A, Nearchou A. High versus low radioiodine activity in patients with differentiated thyroid cancer : a meta-analysis. Acta Oncol. 2013 ; 52 : 1055-61. (レベル I)
- 11) Shengguang Y, Ji-Eun C, Lijuan HL. I-131 for Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer After Thyroidectomy : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Evidence. Med Sci Monit. 2016 ; 22 : 2439-50. (レベル I)

検索式

医中誌にて“アブレーション”“甲状腺癌”“予後”等で抽出した28編、およびPubmedにて“adjuvant”“ablation”“thyroid carcinoma”“prognosis”などで抽出した111編から選択した。また、二次資料として『American Thyroid Associationガイドライン2015』(2015 American Thyroid Association Management

Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer) および『甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版』(金原出版) を参考とした。

CQ 8-5 甲状腺癌に対する分子標的薬は有用か？

推奨グレード C1 放射性ヨウ素不応分化型甲状腺癌に対する分子標的薬は有効であり、その使用を考慮してよい。

推奨グレード C1 切除不能転移再発甲状腺髄様癌に対する分子標的薬は有用であり、その使用を考慮してよい。

推奨グレード C2 甲状腺未分化癌に対する分子標的薬の使用については十分なコンセンサスは得られていない。

解 説

放射性ヨウ素不応分化型甲状腺癌に対する分子標的薬

最も頻度の高い分化型甲状腺癌(乳頭癌および濾胞癌)の予後は一般的に良好であり、外科的治療と再発リスクに応じた放射性ヨウ素治療が治療の主役である。しかし、放射性ヨウ素治療不応な分化型甲状腺癌の10年生存割合は10%と、放射性ヨウ素治療感受性の分化型甲状腺癌の56%と比較して予後は不良であり¹⁾、有効な薬物療法も存在しなかった。そのような状況の中、多くのmulti-target kinase inhibitor (m-TKI) が臨床試験において有効性が示唆された²⁻⁹⁾。その中でもソラフェニブおよびレンバチニブは、それぞれDECISION試験とSELECT試験というランダム化比較試験において、放射性ヨウ素治療不応分化型甲状腺癌を対象にプラセボと比較して主要評価項目である無増悪生存期間を有意に改善した(表1)¹⁰⁻¹²⁾。一方で全生存期間は、両試験ともにプラセボ群での実薬へのクロスオーバーの影響もあるが、有意な改善を認めていない。両試験に共通した重要な適格規準は、放射性ヨウ素治療不応である。一般的に放射性ヨウ素治療不応とは、放射性ヨウ素の取り込みがない、放射性ヨウ素治療後12カ月以内の増悪、放射性ヨウ素治療が累積で600mCi以上(22GBq)のいずれかを満たす場合を指す。両試験では、放射性ヨウ素治療不応かつ直近約1年間で腫瘍の増悪を認めた患者が組み込まれている。なお、放射性ヨウ素治療に対して感受性がある分

表1. DECISION試験およびSELECT試験の結果

DECISION 試験	プラセボ	ソラフェニブ	Hazard Ratio	P-value
奏効割合	0.5%	12.2%	—	< 0.0001
無増悪生存期間(中央値)	5.8カ月	10.8カ月	0.59 (0.45-0.76)	< 0.0001
全生存期間(中央値)	Not reached	Not reached	0.80 (0.54-1.19)	0.138
SELECT 試験	プラセボ	レンバチニブ	Hazard Ratio	P-value
奏効割合	1.5%	64.8%	—	< 0.001
無増悪生存期間(中央値)	3.6カ月	18.3カ月	0.21 (0.14-0.31)	< 0.001
全生存期間(中央値)	Not reached	Not reached	0.73 (0.50-1.07)	0.10

化型甲状腺癌については、長期生存が得られる可能性があるためそちらを優先すべきであり¹⁾、放射性ヨウ素治療に不応でない分化型甲状腺癌に対するm-TKIの有効性および安全性は確立していない。また、m-TKIには手足症候群・下痢・皮疹・倦怠感・体重減少・高血圧・たんぱく尿など共通して注意すべき有害反応があり適切に対処を行い継続することが必要となる。

以上のことから、放射性ヨウ素治療不応分化型甲状腺癌に対してソラフェニブやレンバチニブは有効であり病勢や合併症などを総合的に判断したうえで使用を考慮してよい。(推奨グレードC1)

切除不能転移再発甲状腺髄様癌に対する分子標的薬

切除不能転移再発甲状腺髄様癌に対して有効ながん薬物療法の報告は乏しい¹³⁻¹⁶⁾。しかし、髄様癌においてもm-TKIの有効性が複数報告されている¹⁷⁻²⁰⁾。バンデタニブはVEGF-R1,2を強力に阻害するとともに、EGFRやRETを阻害するm-TKIである。切除不能転移再発甲状腺髄様癌を対象とするランダム化第Ⅲ相試験において、バンデタニブはプラセボと比較して主要評価項目である無増悪生存期間を有意に改善した¹⁹⁾。本試験においてもプラセボ群から実薬群へのクロスオーバーが認められており、バンデタニブの生存への寄与は明らかではない。本試験結果と国内第Ⅱ相試験の結果に基づき、バンデタニブは2015年12月より本邦でも使用可能となっている。ただし、バンデタニブにも皮膚症状・下痢・高血圧・疲労・QT延長など、注意すべき有害反応があり、適切に対処を行い継続することが必要となる。

また、レンバチニブおよびソラフェニブも甲状腺髄様癌に対して、海外および国内第Ⅱ相試験において一定の有効性と安全性が報告されており、国内で使用可能であるが、甲状腺髄様癌を対象とする第Ⅲ相試験は行われていない^{17,21-23)}。

以上のことから、切除不能転移再発甲状腺髄様癌に対してバンデタニブをはじめとする分子標的薬は有用であり、その使用を考慮してよい(推奨グレードC1)。

甲状腺未分化癌に対する分子標的薬

甲状腺未分化癌の頻度は低いものの、生存期間中央値は6カ月以内とされる非常に予後不良な疾患である。甲状腺未分化癌に対するがん薬物療法は、ドキソルビシンやパクリタキセルを中心に検討されてきた²⁴⁻²⁸⁾。特にパクリタキセルは甲状腺未分化癌に対する有効性が注目され、国内でも第Ⅱ相試験(N=56)が行われ、その結果が報告されている。奏効割合は21%であったが、生存期間中央値は6.7カ月と依然として厳しい予後を示している²⁷⁾。そのような中で甲状腺未分化癌に対して複数のm-TKIの臨床試験が行われているが、これまで良好な成績を示したり、十分な症例数で検討されたりしたものはない²⁹⁻³²⁾。

その一方で、レンバチニブは国内第Ⅱ相試験のATCコホート(N=17)において奏効割合24%、生存期間中央値10.6カ月と有望な結果を報告している^{23,33)}。この結果を踏まえて、本邦ではレンバチニブは甲状腺未分化癌に対しても使用可能である。しかし、甲状腺未分化癌に対してレンバチニブを使用する際には、m-TKIの有害反応の管理が重要であることに加えて、出血・瘻孔形成などにも十分に注意して治療を行う必要がある。

以上のことから、甲状腺未分化癌に対するレンバチニブは有効性が示唆されているが、そ

のデータは十分ではない。よって、甲状腺未分化がんに対するレンバチニブの使用については十分なコンセンサスは得られていない。このため、期待される効果と予測される毒性を十分に考慮した上で使用すべきである（推奨グレードC2）。

参考文献

- 1) Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma : benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ; 91 : 2892-9. (レベルⅣ)
- 2) Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer : results from a phase II study. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 4708-13. (レベルⅢ)
- 3) Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 4714-9. (レベルⅢ)
- 4) Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. N Engl J Med. 2008 ; 359 : 31-42. (レベルⅢ)
- 5) Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 1675-84. (レベルⅢ)
- 6) Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers : results of a phase 2 consortium study. Lancet Oncol. 2010 ; 11 : 962-72. (レベルⅢ)
- 7) Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res. 2010 ; 16 : 5260-8. (レベルⅢ)
- 8) Lebourleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer : a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 ; 13 : 897-905. (レベルⅡ)
- 9) Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer : specific role of lenvatinib. Biologics. 2014 ; 8 : 129-39.
- 10) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer : a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014 ; 384 : 319-28. (レベルⅡ)
- 11) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015 ; 372 : 621-30. (レベルⅡ)
- 12) Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Cancer Sci. 2015 ; 106 : 1714-21. (レベルⅡ)
- 13) Scherubl H, Raue F, Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. Phase II study. J Cancer Res Clin Oncol. 1990 ; 116 : 21-3. (レベルⅢ)
- 14) Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. Ann Oncol. 1994 ; 5 : 763-5. (レベルⅣ)
- 15) Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Cancer. 1994 ; 73 : 432-6. (レベルⅣ)
- 16) Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. The Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC) . Br J Cancer. 1995 ; 71 : 363-5. (レベルⅢ)
- 17) Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 2323-30. (レベルⅢ)
- 18) Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma : MC057H. J Clin Endocrinol Metab. 2014 ; 99 : 1687-93.

- (レベル III)
- 19) Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer : a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012 ; 30 : 134-41. (レベル II)
 - 20) Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 3639-46. (レベル II)
 - 21) Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A Phase II Trial of the Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer (MTC) . Clin Cancer Res. 2016 ; 22 : 44-53. (レベル III)
 - 22) Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al. Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2017 Jul 24. doi : 10.1089/thy.2016.0621. [Epub ahead of print] (レベル III)
 - 23) Takahashi S, Kiyota N, Tahara M. Phase II study of Lenvatinib (LEN) , a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in patients (pts) with All Histologic Subtypes of Advanced Thyroid Cancer (Differentiated, Medullary and Anaplastic) . Ann Oncol 2014 ; 25 : iv343-4. (レベル III)
 - 24) Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer. 1985 ; 56 : 2155-60. (レベル II)
 - 25) Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel : phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. Thyroid. 2000 ; 10 : 587-94. (レベル III)
 - 26) Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid. 2010 ; 20 : 7-14. (レベル IV)
 - 27) Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, et al. The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients : A Nationwide Prospective Study. Thyroid. 2016 ; 26 : 1293-9. (レベル III)
 - 28) Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid. 2014 ; 24 : 232-40. (レベル II)
 - 29) Ha HT, Lee JS, Urba S, et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. Thyroid. 2010 ; 20 : 975-80. (レベル III)
 - 30) Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. Thyroid. 2013 ; 23 : 600-4. (レベル III)
 - 31) Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2012 ; 97 : 3179-84. (レベル III)
 - 32) Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2015 ; 373 : 726-36. (レベル III)
 - 33) Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. Frontiers in Oncology. 2017 ; 7 : 25. (レベル III)

検索式

以下の検索ワードに合致する文献の中から重要と考えられるものを抽出した。

thyroid cancer, differentiated thyroid cancer, medullary thyroid cancer, anaplastic thyroid cancer, molecular targeted therapy, chemotherapy, sorafenib, lenvatinib, vandetanib

Limitation : clinical trial, English

IV-9. 唾液腺癌(耳下腺癌)

CQ 9-1 耳下腺癌手術症例における推奨される顔面神経再建の方法は？

推奨グレード B 自家遊離神経移植により顔面神経断端同士を吻合する再建方法は、顔面神経の再建に有用である。

推奨グレード B 舌下神経や副神経に供給源を求め神経移植により顔面神経断端と吻合する再建方法(神経移行術)は、顔面神経の再建に有用である。

推奨グレード C1 血管柄付自家神経移植により顔面神経断端同士を吻合する再建方法は、顔面神経の再建に有用である。

解 説

顔面神経の欠損に対しては、約半数の施設で一期的に再建がなされており、種々の方法が考案され実施されているが、症例数が少ないため、各再建方法を体系的に比較・検討した論文はみられない。

顔面神経の再建方法として古くより用いられている方法は、自家神経を採取し欠損部の間に間置する神経移植術である。採取神経としては、腓腹神経、大耳介神経、頸神経、大腿皮神経、大腿神経外側広筋枝、橈骨神経皮枝などが報告されている。顔面神経の枝を複数再建するには、複数の移植神経が必要となる¹⁻⁶⁾。なお、術後放射線治療を施行しても神経の回復が阻害されることはない^{3,4)}と報告されている。

また、顔面神経の中樞断端が高位切除などの理由で吻合できないときには、神経の供給源を舌下神経、副神経、三叉神経咬筋枝もしくは健側の顔面神経に求め、これらの神経と顔面神経末梢端を直接吻合するか、あるいは断端間に神経移植を行うことがある⁷⁾。

なお、近年、神経の端側吻合においても軸索の再生が起こることが証明されている。これを利用して、従来の神経断端同士を複数の移植神経で単純に端々吻合する方法に代わり、1本の移植神経の片端を顔面神経本幹に端々吻合した後、ループ状に置いて顔面神経末梢端をその移植神経に端側吻合する方法⁸⁾や、舌下神経に端側吻合した移植神経を用いて顔面神経末梢端と吻合する方法、さらにこれらを組み合わせた方法⁹⁾などが報告されている。

また、神経の良好な再生を得るために、血管柄付神経移植を行ったとの報告もあり¹⁰⁾、移植床の瘢痕形成が著明な場合や放射線照射の既往がある場合などがその適応として考えられる。血管柄付移植神経としては、外側大腿皮神経、内・外側腓腹皮神経、腓腹神経などが報告されている。

参考文献

- McGuirt WF, Welling DB, McCabe BF. Facial nerve function following irradiated cable grafts. Laryngoscope. 1989 ; 99 : 27-34. (レベル V)
- Malata CM, Camilleri IG, McLean NR, et al. Malignant tumors of the parotid gland : a 12-year

- review. Brit J Plast Surg. 1997 ; 50 : 600-8. (レベル V)
- 3) Kerrebijn JD, Freeman JL. Facial nerve reconstruction : outcome and failures. J Otolaryngol. 1998 ; 27 : 183-6. (レベル V)
- 4) Reddy PG, Arden RL, Mathog RH. Facial nerve rehabilitation after radical parotidectomy. Laryngoscope. 1999 ; 109 : 894-9. (レベル V)
- 5) Iseli TA, Harris G, Dean NR, et al. Outcomes of static and dynamic facial nerve repair in head and neck cancer. Laryngoscope. 2010 ; 120 : 478-83. (レベル V)
- 6) Revenaugh PC, Knott PD, Scharpf J, et al. Simultaneous anterolateral thigh flap and temporalis tendon transfer to optimize facial form and function after radical parotidectomy. Arch Facial Plast Surg. 2012 ; 14 : 104-9. (レベル V)
- 7) Malik TH, Kelly G, Ahmed A, et al. A comparison of surgical techniques used in dynamic reanimation of the paralyzed face. Otol Neurotol. 2005 ; 26 : 284-91. (レベル V)
- 8) 松田 健, 垣淵正男. Bi-directional nerve graftを用いた一期的顔面神経再建について. Nerve Research. 2010 ; 30 : 108-10. (レベル V)
- 9) 古田 康, 大谷文雄, 山本有平, 他. 舌下神経端側吻合を併用した顔面神経再建術における病的共同運動の評価. Nerve Research. 2009 ; 29 : 90-2. (レベル V)
- 10) Kimata Y, Sakuraba M, Hishinuma S, et al. Free vascularized nerve grafting for immediate facial nerve reconstruction. Laryngoscope. 2005 ; 115 : 331-6. (レベル V)

検索式

PubMedにて「facial nerve reconstruction」「parotid tumor」で抽出された85編のうち、報告1例は除き、顔面神経の再建に直接言及し重要と思われる論文8編を選択した。また、医中誌で「顔面神経再建」と「耳下腺悪性腫瘍」をキーワードとして検索したところ34編の論文が抽出され、そのなかから本CQにマッチすると思われる論文2編を選択した。

CQ 9-2

耳下腺癌で顔面神経麻痺がない場合、顔面神経の温存は推奨されるか？

推奨グレード B

術前に顔面神経麻痺が認められない場合で、腫瘍が顔面神経に直接浸潤しておらず、癒着が認められない場合には神経を温存できる。

解説

顔面神経を合併切除しても生存率の改善に寄与しないとする後ろ向き研究の報告がある。高悪性度の耳下腺癌95例を含むT1～3の耳下腺癌において、顔面神経を温存した群と切除した群での5年生存率はそれぞれ52%、43%で有意差を認めなかった¹⁾。T1～4の耳下腺癌103例(低悪性度41例, 中悪性度23例, 高悪性度39例)において、顔面神経を温存した群と切除した群での10年生存率はそれぞれ74%、45%であり、多変量解析による独立した予後不良因子は腫瘍径、臨床病期、神経周囲浸潤であった²⁾。

いずれも後ろ向きな検討であるものの、顔面神経を犠牲にしたより広範な切除を行っても治療成績向上にはつながらないことが示された³⁾。以上の理由から、組織学的悪性度によらず顔面神経麻痺が認められない場合は、腫瘍が顔面神経に直接浸潤し癒着していない限り、顔面神経を温存することが推奨される⁴⁾。

参考文献

- 1) Magnano M, Gervasio CF, Cravero L, et al. Treatment of malignant neoplasms of parotid gland. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 ; 121 : 627-32. (レベルⅣ)
- 2) Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ, et al. Clinico — pathological and treatment — related factors influencing survival in parotid cancer. Br J Cancer. 1999 ; 80 : 1296-300. (レベルⅣ)
- 3) Spiro JD, Spiro RH. Cancer of the parotid gland : role of 7th nerve preservation. World J Surg. 2003 ; 27 : 863-7. (レベルⅣ)
- 4) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology—Head and Neck Cancer— V. 1. 2012. SURG—A. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

検索式

PubMedで「parotid gland」「malignant neoplasm」「cancer」「follow-up studies」「surgery」「survival rate」の組み合わせで抽出した125編, 「parotid gland」「malignant neoplasm」「cancer」「follow-up studies」「facial nerve preservation」「surgery」の組み合わせで抽出した176編から選択した。

CQ 9-3

唾液腺癌に対して予防的頸部郭清は有効か？

推奨グレード

C2

唾液腺癌の予防的頸部郭清の有効性については科学的に結論が出ていない。

解説

このテーマに対して行われた前向きと比較試験は、本邦、欧米とも今までにない。cN0唾液腺癌に対して予防的郭清をした場合としなかった場合との比較、予防照射をした場合としなかった場合の比較、予防照射施行群と予防的頸部郭清施行群の比較もこれまで皆無である。そもそも予防的郭清を行う場合の適応、郭清範囲についても前向き試験はなく、すべては後ろ向きの報告のみである。システマティック・レビューの報告では、今後、多施設で計画的な前向き試験を行うことが推奨されるという結論が述べられているにとどまっている¹⁾。

これまでの予防的郭清に関する報告は、単一施設からの後ろ向き報告が多く、頸部リンパ節転移の診断基準もあいまいなものや、古いTNM分類を用いたもの、小唾液腺癌や2次例を含んだものまで対象や基準が多岐にわたってしまっている。適応に関しては、全例で行うべきとする報告^{2,3)}、高悪性度癌、high T stageの症例、術前から顔面神経麻痺がある症例などとする報告⁴⁻⁸⁾、上頸部リンパ節のサンプリングによって転移陽性なら郭清を行うという報告^{9,10)}、基本的に予防的郭清は不要とするもの¹¹⁾まで結論もさまざまである。郭清範囲に関しても一定していない。したがって、現時点で唾液腺癌に対する予防的頸部郭清の有効性、是非を論じるには質の高いデータが足りず、その段階にないというのが結論である。今後の前向き試験が期待される。

参考文献

- 1) Valstar MH, van den Brekel MWM, Smeele LE. Interpretation of treatment outcome in the clinically

- node-negative neck in primary parotid carcinoma : a systemic review of the literature. Head Neck. 2010 ; 32 : 1402-11. (レベル I)
- 2) Stennert E, Kisner D, Jungehulsing M, et al. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 ; 129 : 720-3. (レベル IV)
- 3) Zbaren P, Schupbach J, Nuyens M, et al. Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 ; 132 : 387-91. (レベル IV)
- 4) Moss WJ, Coffy CS, Brumund KT, et al. What is the role of elective neck dissection in low-, intermediate-, and high-grade mucoepidermoid carcinoma? Laryngoscope. 2016 ; 126 : 11-3. (レベル IV)
- 5) Kelly DJ, Spiro RH. Management of neck in parotid carcinoma. Am J Surg. 1996 ; 172 : 695-7. (レベル IV)
- 6) Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of major salivary glands. Cancer. 1992 ; 69 : 615-9. (レベル IV)
- 7) Califano L, Zupi A, Massari PS, et al. Indication for neck dissection in carcinoma of the parotid gland, our experience on 39 cases. Int Surg. 1993 ; 78 : 347-9. (レベル IV)
- 8) Rodriguez-Cuevas S, Labastida S, Baena L, et al. Risk of nodal metastases from malignant salivary gland tumors related to tumor size and grade of malignancy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1995 ; 252 : 139-42. (レベル V)
- 9) Korkmaz H, Yoo GH, Du W, et al. Predictors of nodal metastasis in salivary gland cancer. J Surg Oncol. 2002 ; 80 : 186-9. (レベル IV)
- 10) 別府 武, 鎌田信悦, 川端一嘉, 他. 耳下腺癌における頸部郭清術の方針についての検討. 日耳鼻. 2002 ; 105 : 178-87. (レベル IV)
- 11) Frankenthaler RA, Byers RM, Luna M, et al. Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993 ; 119 : 517-20. (レベル IV)

検索式

Pubmedにて検索語を「parotid cancer」「elective neck dissection」とし、さらに「clinical trial」ないしは「systematic review」、過去10年でフィルターをかけて検索した。さらにそれらの引用文献から関連の高いもの、引用頻度の高いものを抽出した。

CQ 9-4 再発・転移唾液腺癌に対して薬物療法は有効か？

推奨グレード C1 再発・転移唾液腺癌における薬物療法の有効性は確立していないが、行うことを考慮してもよい。

解説

唾液腺癌は、頭頸部がんの3~5%を占める稀な癌腫であるが、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、唾液腺導管癌など、非常に多彩な組織型を持つ。このため、再発・転移例に対する薬物療法の臨床試験は、複数の組織型が混在したヘテロな集団かつ少数例の検討に留まる。

抗腫瘍効果を示した殺細胞性抗がん薬としては、シスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、パクリタキセル、ビンクリスチンなどがある。これら単剤または併用療法の第Ⅱ相試験では、奏効割合14~50%、生存期間中央値12.5~21ヶ月と報告されている¹⁻⁷⁾。このうち、シクロホスファミド(500mg/m²)、ドキソルビシン(50mg/m²)、シスプラチン(50mg/m²)の3剤を4週毎に投与するCAP療法が日常診療で汎用されている⁴⁻⁵⁾。なお、国

内単施設の後方視的検討では、カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法の奏効割合が39%、生存期間中央値が26.5ヶ月と報告されている⁸⁾。

一方、唾液腺導管癌を始めとする一部の唾液腺癌では、HER2が過剰発現することが知られており、抗HER2薬であるトラスツズマブを併用した治療の開発が進んでいる⁹⁻¹⁰⁾。同様に、アンドロゲン受容体陽性例に対する抗アンドロゲン療法も有望視されている¹¹⁻¹²⁾。これらの治療法は、従来の殺細胞性抗がん薬による治療よりもリスクベネフィットバランスで優れる可能性があるが、2017年1月時点で保険適用はない。

以上のように、再発・転移唾液腺癌に対する薬物療法については多くのレジメンが検討されているが、これまで第Ⅲ相試験が実施されたことはなく、標準的レジメンの確立には至っていない¹³⁾。組織型によって薬物療法に対する感受性が異なるが、中には良好な治療成績が得られているものもある。このため、十分な科学的根拠には乏しいが、明らかな病勢進行が認められる、あるいは臨床症状を有するような場合には、利用可能な薬物療法を行うことを考慮してもよい。ただし、腺様嚢胞癌のように年単位で緩徐進行する場合もあり、無症状例に対する薬物療法の適応は慎重を期すべきである。

参考文献

- 1) Licitra L, Marchini S, Molinari R, et al. Cisplatin in advanced salivary gland carcinoma. A phase II study of 25 patients. *Cancer*. 1991 ; 68 : 1874-7. (レベル III)
- 2) Airolidi M, Pedani F, Bumma C, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer*. 2001 ; 91 : 541-7. (レベル III)
- 3) Gilbert J, Li Y, Forastiere AA, et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394) : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck*. 2006 ; 28 : 197-204. (レベル III)
- 4) Licitra L, Cavina R, Molinari R, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol*. 1996 ; 7 : 640-2. (レベル III)
- 5) Dreyfuss AI, Clark JR, Miller D, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinomas of salivary gland origin. *Cancer*. 1987 ; 60 : 2869-72. (レベル V)
- 6) Dimery IW, Legha SS, Hong WK, et al. Fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide, and cisplatin combination chemotherapy in advanced or recurrent salivary gland carcinoma. *J Clin Oncol*. 1990 ; 8 : 1056-62. (レベル V)
- 7) Airolidi M, Fomari G, Bumma C, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent salivary gland malignancies. *Anticancer res*. 2000 ; 20 : 3781-3. (レベル V)
- 8) Haddad R, Colevas AD, Posner M, et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol*. 2003 ; 39 : 724-7. (レベル III)
- 9) Nakano K, Sato Y, Takahashi S, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients : differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol*. 2016 ; 136 : 948-51. (レベル V)
- 10) Limaye SA, Posner MR, Haddad RI, et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. *Oncologist*. 2013 ; 18 : 294-300. (レベル V)
- 11) Jaspers HC, Verbist BM, van Herpen CM, et al. Androgen receptor-positive salivary duct carcinoma : a disease entity with promising new treatment options. *J Clin Oncol*. 2011 ; 29 : e473-6. (レベル V)
- 12) Lacati LD, Perrone F, Licitra L, et al. Clinical activity of androgen deprivation therapy in patients with metastatic/relapsed androgen receptor-positive salivary gland cancers. *Head Neck*. 2016 ; 38 :

724-31.

(レベル V)

- 13) Lagha A, Chraiet N, Mezlini A, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or advanced salivary gland cancers. Oral Oncol. 2012 ; 48 : 948-57.

(レベル IV)

検索式

Pubmedにて、(salivary gland cancer OR salivary gland carcinoma) AND (recurrent OR metastatic OR advanced) AND (chemotherapy OR targeted therapy OR hormone therapy OR systemic therapy)をKey Wordに用いて検索し、重要と思われる文献を抽出した。

IV-10. 原発不明頸部転移癌

CQ 10-1 原発不明頸部転移癌に対して口蓋扁桃摘出術は原発巣検索に有用か？

推奨グレード

B

口蓋扁桃は原発不明頸部転移癌の潜在的な原発巣として高率で、生検では不十分な場合があるため、積極的に口蓋扁桃摘出術を行うべきである。

解説

原発不明頸部転移扁平上皮癌のうちの18～40%において口蓋扁桃に原発があると報告されており、舌根扁桃を加えると80～90%が中咽頭にあるともいわれている¹⁻³⁾。その理由として口蓋扁桃や舌根扁桃の深い陰窩の奥に小さな原発巣があっても、従来の検査による検索ではこれらを検出することが困難なためであると考えられている。また、これらの一部を生検する場合に比して、口蓋扁桃摘出術では潜在的に存在する原発巣の検出率は3倍にも上昇するといわれ、生検では不十分と考えられている⁴⁾。

最近では経口的ロボット手術 (TORS) や経口的顕微鏡下レーザー手術 (TLM) における舌根扁桃摘出術で、56%もの潜在的原発巣の検出に成功したと報告がある²⁾。口蓋扁桃摘出術や舌根扁桃摘出術を両側に行うのか、頸部転移側と同側のみでよいのかに関しての比較試験はないが、頸部転移側の反対側に原発巣が検出される確率は10～15%といわれている¹⁻⁵⁾。しかし、一方で反対側の口蓋扁桃に扁平上皮癌が見つかったとしても、それは原発巣ではなくHPV感染から発症した1つの別の発がん部位ではないかという意見もある。

参考文献

- 1) Schmalbach CE, Miller FR. Occult primary head and neck carcinoma. Current Oncology report. 2007 ; 9 : 139-46. (レベル I)
- 2) Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, et al. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin : a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 ; 45 : 28-37. (レベル I)
- 3) Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site : a favorable prognosis subset of patients with CUP. Clin Transl Oncol. 2009 ; 11 : 340-8. (レベル I)
- 4) Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, et al. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. Laryngoscope. 2009 ; 119 : 102-6. (レベル IV)
- 5) Koch WM, Bhatti N, Williams MF, et al. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 ; 124 : 331-3. (レベル IV)

検索式

Pubmed にて検索語を”unknown primary cancer” ”tonsillectomy” とし、さらにclinical trialないしはsystematic review、過去10年でフィルターをかけて検索した。さらにそれらのbibliographyから関連の高いものを抽出した。

CQ 10-2 原発部位の検索に p16 免疫染色と EBER-ISH は有用か？

推奨グレード

A

2017 年 AJCC の新分類では、原発巣検索の過程で p16 免疫染色が陽性の場合 HPV 関連性中咽頭癌として、EBV が検出された場合は上咽頭癌として分類されることとなったため、p16 免疫染色検査や EBER-ISH 法は原発不明頸部転移癌の検査として必須である。

解説

近年、世界的に HPV 感染が発がんに関与している中咽頭癌が増加してきた¹⁾。本邦の多施設共同研究の結果でも、HPV 陽性の中咽頭癌はおよそ 50% といわれ、リンパ組織が豊富な中咽頭側壁、前壁に多いことも明らかになっている。また、HPV のタイプとして HPV16 が 90% を占める²⁾。したがって、HPV の DNA または RNA を検出できれば、原発巣が中咽頭に存在する可能性が高い。p16 は HPV 感染の代理マーカーとして有用で、実臨床では p16 の免疫組織染色が簡便かつ実用性の高い検査法として広く行われている³⁾。

一方、Epstein-Barr virus encoded RNA (EBER) は蛋白質をコードしない RNA であるが、EBV が感染した上皮細胞や B リンパ球細胞に広く産生され、EBV の存在を検出するのに最も適したマーカーとされる。その手法として、in situ hybridization (ISH) 法の感度がよく実臨床で広く使われている^{4,5)}。上咽頭癌の発がんに関与していることは広く知られているが、上咽頭癌のすべてで EBV 感染が証明できるわけではない。一般に ISH 法にて EBER が検出できるのは上咽頭癌の 70% 程度であり、特に WHO 分類の type-III (undifferentiated ca) でその割合が高い^{4,5)}。EBER-ISH 法は上咽頭組織からだけでなく、頸部リンパ節からも検出可能である⁶⁾。

2017 年に UICC から新しく『TNM 悪性腫瘍の分類 第 8 版』が発表されたが、検索の過程で HPV が検出された場合、あるいは p16 免疫染色で陽性であった場合 HPV 関連性中咽頭癌として、EBV が検出された場合は上咽頭癌として分類されることとなったので、p16 免疫染色や EBER-ISH は原発不明頸部転移癌の検査として必須となった。

参考文献

- 1) D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2007 ; 356 : 1944-56. (レベル IV)
- 2) 徳丸 裕, 藤井正人, 家根旦有, 他. 中咽頭癌におけるヒト乳頭腫ウイルスの関与に関する多施設共同研究. 頭頸部癌. 2011 ; 37 : 398-404. (レベル IV)
- 3) Lai S, Wenaas AE, Sandulache VC, et al. Prognostic significance of p16 cellular localization in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Ann Clin lab Sci. 2016 ; 46 : 132-9. (レベル IV)
- 4) Nakao K, Mochiki M, Nibu K, et al : Analysis of prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma : impact of in situ hybridization for Epstein-Barr virus encoded small RNA 1. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 134 : 639-45. (レベル IV)
- 5) Casco FG, Rios MJ, Miguel MD, et al : Head and neck cancer. An aetiopathogenetic study of non-endemic lymphoepithelioma. Acta otorhinolaryngol Italica. 2013 ; 33 : 9-15. (レベル IV)
- 6) Mirzamani N, Salehian P, Farhadi M, et al : Detection of EBV and HPV in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization. Experimental and Molecular Pathology. 2006 ; 81 : 231-4. (レベル IV)

検索式

Pubmedにて検索語を”p16” ”immunohistochemical” ”oropharyngeal cancer” とした。また,”EBER” ”ISH” ”NPC” で検索した。さらに重要なキーとなる文献として有名なものを選んだ。

CQ 10-3 原発不明頸部転移癌症例に対して頸部郭清術を行うことは推奨されるか？

推奨グレード

B

頸部郭清術は原発不明頸部転移癌症例の治療として推奨される。

解説

原発不明頸部転移癌の治療についての前向き比較試験はなく、ほぼすべてが後ろ向き研究である。病巣が頸部リンパ節のみで、扁平上皮癌の転移であることが証明された症例の原発巣は頭頸部領域である可能性が高く、治療は頭頸部扁平上皮癌に準じて行われる。組織的な確定診断も兼ねて頸部郭清術を行い、術後の病理結果に応じて(化学)放射線治療を行うことが推奨されており^{1,2)}、頸部郭清も含めた集学的治療の有用性が報告されている¹⁻⁶⁾。その理由として頸部リンパ節病変の制御の重要性、術後病理組織学的所見(単発転移か多発転移か、節外浸潤があるのかないのか?)の確定による補助療法の選択の重要性などが挙げられている。頸部転移巣が節外浸潤のないN1病変であれば放射線治療のみでよいとの報告もみられる^{7,8)}。

参考文献

- 1) Werner JA, Dünne AA. Value of neck dissection in patients with squamous cell carcinoma of unknown primary. *Onkologie*. 2001 ; 24 : 16-20. (レベルⅣ)
- 2) Boscolo-Rizzo P, Gava A, Da Mosto MC. Carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an occult primary tumor : the outcome after combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol*. 2007 ; 14 : 1575-82. (レベルⅣ)
- 3) Wallace A, Richards GM, Harari PM, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol*. 2011 ; 32 : 286-90. (レベルⅣ)
- 4) Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 ; 50 : 55-63. (レベルⅣ)
- 5) Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D'Onofrio A, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site : retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 ; 69 : 1051-8. (レベルⅣ)
- 6) Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma : cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 ; 50 : 727-33. (レベルⅠ)
- 7) Patel RS, Clark J, Wyten R, et al. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site : a “selective treatment” approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 ; 133 : 1282-7. (レベルⅣ)
- 8) Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck : II. a review of therapeutic options. *Head Neck*. 2013 ; 35 : 286-93. (レベルⅠ)

検索式

PubMedにて「primary unknown」「neck dissection」で抽出した204編、および「radiation」「primary unknown」「neck」で抽出した228編から選択した。

CQ 10-4 原発不明頸部転移癌症例に対して頸部郭清術後に放射線治療を行うことは生存率の向上に寄与するか？

推奨グレード

B

多発頸部リンパ節転移症例や節外浸潤を認める例では、生存率の向上に寄与する。

解説

原発不明頸部転移癌の予後因子として最も重要なのはN因子と被膜外浸潤の有無である¹⁻⁵⁾。N2以上であれば頸部郭清術と放射線治療を含めた集学的治療が、生存率の向上に寄与するため推奨される^{1,3-8)}。化学療法の併用については十分な解析がないが、特にN2以上の症例に対しては、プラチナ製剤を用いた化学放射線療法が有用であるとの報告がある9)。頸部リンパ節がN1であれば頸部郭清術単独と放射線治療単独の間に治療成績の差はないとの報告もあるが、原発不明頸部転移癌に対する頸部郭清術後に放射線治療を行う目的は、頸部とともに不明な原発巣の制御にある。術後放射線治療を行わない場合は、原発巣の厳重な経過観察が求められる。

IV

参考文献

- 1) Patel RS, Clark J, Wyten R, et al. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site : a “selective treatment” approach. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 ; 133 : 1282-7. (レベル IV)
- 2) Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck : II. A review of therapeutic options. Head Neck. 2013 ; 35 : 286-93. (レベル I)
- 3) Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, et al. Cancer of unknown primary : does treatment modality make a difference? Laryngoscope. 2012 ; 122 : 1279-82. (レベル II)
- 4) Aslani M, Sultanem K, Voung T, et al. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site : Is there a need for neck dissection? Head Neck. 2007 ; 29 : 585-90. (レベル IV)
- 5) Grau C, Johansen LV, Jacobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiother Oncol. 2000 ; 55 : 121-9. (レベル IV)
- 6) Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D'Onofrio A, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site : retrospective analysis of 113 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 ; 69 : 1051-8. (レベル IV)
- 7) Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma : cut down a tree to get an apple? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 ; 50 : 727-33. (レベル I)
- 8) Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site : M. D. Anderson

Cancer Center outcomes and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 ; 78 : 1005-10.

(レベルⅣ)

- 9) Shehadeh NJ, Ensley JF, Kucuk O, et al. Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2006 ; 28 : 1090-8.

(レベルⅣ)

検索式

PubMedにて「primary unknown」「neck dissection」で抽出した204編，および「radiation」「primary unknown」「neck」で抽出した228編から選択した。

IV-11. がん薬物療法

CQ 11-1 根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して放射線治療を行う場合に、化学療法を同時併用することは生存率の向上に寄与するか？

推奨グレード

A

根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して放射線治療を行う場合に、化学療法を同時併用することは生存率の向上に寄与する。

解説

局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療において、照射単独 (RT) を対照群として化学療法同時併用放射線治療 (concurrent chemoradiotherapy : CRT) を試験群とする第Ⅲ相ランダム化試験は数多くなされてきた。

MACH 化学療法併用に関するメタアナリシス¹⁾では、adjuvant, neoadjuvant 試験では死亡リスクの低減は認められなかったが、CRT 試験群では粗生存率 (overall survival : OS) は5年で8%向上した。しかし、試験の治療方法は均一でなく、対象に切除可能症例も含んでいる。対象を根治切除不能頭頸部扁平上皮癌に限定した試験は限られ、このなかにはCDDP + 5-FUの交替療法の報告もみられる。これらすべての試験で有意なOSの改善がみられた²⁻⁶⁾。標準的な化学療法はCDDP ± 5-FUであるが^{3,4,7)}、投与量はCDDP 20~100 mg/m²、5-FU 200~1,000 mg/m²とばらつきがある。

CRTでのOSの向上の理由としては、完全寛解率の増加^{2-4,6)}や局所制御率の改善^{4,7)}とするものが多く、遠隔転移の頻度はRTとCRTで差がみられていない^{3,7)}。切除可能、不能症例を含む対象について照射の分割法、対照群と試験群の照射法の相違の有無、単剤/多剤併用のサブグループに分類しRTとCRTを比較したシステマティック・レビュー⁵⁾では、すべてのサブグループでCRTの死亡リスクが低減した。またCDDP併用試験では低いオッズ比が得られたが、ブレオマイシン併用では死亡率の改善は確認できず、MMC、5-FUのデータは十分でなかった。粘膜炎を代表とする急性期有害事象はCRTで高度とする報告が多い^{2,3,7)}が晩期有害事象には差はみられていない^{2,7)}。

参考文献

- 1) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous — cell carcinoma : three meta — analyses of updated individual data. Lancet. 2000 ; 355 : 949-55. (レベル I)
- 2) Zakotnik B, Smid L, Budihna M, et al. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer : final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 ; 41 : 1121-7. (レベル II)
- 3) Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol. 2003 ; 21 : 92-8. (レベル II)
- 4) Merlano M, Benasso M, Corvò R, et al. Five — year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable

IV

- squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Cancer Inst. 1996 ; 88 : 583-9. (レベル II)
- 5) Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, et al. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer : A systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head Neck. 2001 ; 23 : 579-89. (レベル I)
- 6) Benasso M, Bonelli L, Numico G, et al. Treatment with cisplatin and fluorouracil alternating with radiation favorably affects prognosis of inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck : results of a multivariate analysis on 273 patients. Ann Oncol. 1997 ; 8 : 773-9. (レベル II)
- 7) Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer : a randomized multicenter study. J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 1318-24. (レベル II)

検索式

PubMedにて「inoperable」「unresectable」「head and neck cancer」「radiotherapy」「chemotherapy」「clinical trials」「survival」で抽出した271編、および「radiotherapy」「chemotherapy」「head and neck cancer」「meta-analysis」で抽出した32編のなかから選択した。

CQ 11-2 切除可能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して放射線治療を行う場合に、化学療法を併用することは喉頭温存率の向上に寄与するか？

推奨グレード

A

切除可能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して放射線治療を行う場合に、化学療法を併用することは喉頭温存率の向上に寄与する。

解説

切除可能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療(RT)の喉頭温存に果たす役割は喉頭癌、下咽頭癌で検討された。喉頭全摘+術後放射線治療を対照として、導入化学療法(induction chemotherapy: ICT)後の根治照射のOSを指標とする非劣性試験が米国¹⁾、欧州(EORTC 24891)²⁾で行われ、両試験ともICT+RTは喉頭全摘+術後放射線治療と同様のOSを達成した。この2つにGETTECの比較試験も加えたMACH-HNのメタアナリシス³⁾でも、ICT+RT群は手術+術後照射と比較して5年生存で6%下回ったが、HR: 1.19, 95% CI: 0.97-1.46, p=0.1で有意差を認めず、ICT+RTでのOSは喉頭全摘と同等であった。

RTOG91-11では進行喉頭癌における照射単独(RT)、ICT+RT、抗がん薬同時併用放射線治療(CRT)で喉頭温存率が比較された⁴⁾。併用された抗がん薬はICT+RTではCDDP+5-FU、CRTではCDDP単剤であった。喉頭温存率はCRTの高い局所制御率を反映してICT+RT(p=0.004)、RT(p<0.001)より良好であったが、OSは3群に差がなかった。RTOG91-11と同様の抗がん薬を併用してICT+RTとCRTを比較した無作為化比較試験(RCT)⁵⁾でも、CRTは喉頭温存率が有意に(p=0.03)高かった。しかし、このRCTでもOSには差を認めていない。

ICT+RTと化学・放射線交替療法を比較したEORTC 24954⁶⁾では喉頭温存率、OSとも差を認めなかった。ICT+RTでの標準化学療法はCDDP+5-FU(PF)であるが、これにドセタキセル(docetaxel: TXT)を加えた3剤(TPF)とPFの比較研究⁷⁾では、TPFで有意に

喉頭温存率が向上した ($p=0.03$)。

参考文献

- 1) The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 1991 ; 324 : 1685-90. (レベル II)
- 2) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996 ; 88 : 890-8. (レベル II)
- 3) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous — cell carcinoma : three meta — analyses of updated individual data. MACH — NC Collaborative Group. Meta — Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000 ; 355 : 949-55. (レベル I)
- 4) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003 ; 349 : 2091-8. (レベル II)
- 5) Prades JM, Lallemand B, Garrel R, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinoma. Acta Otolaryngol. 2010 ; 130 : 150-5. (レベル II)
- 6) Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, et al ; EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group ; EORTC Radiation Oncology Group. Phase 3 Randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. J Natl Cancer Inst. 2009 ; 101 : 142-52. (レベル II)
- 7) Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5 — fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2009 ; 101 : 498-506. (レベル II)

検索式

PubMedにて「head and neck」「larynx」「hypopharynx」「cancer」「radiotherapy」「induction chemotherapy」「concurrent chemotherapy」「chemotherapy」「randomized controlled trial」「meta-analysis」「survival」「larynx preservation」で抽出した392編のなかから選択した。

CQ 11-3 切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する導入化学療法において、TPF療法 (TXT+CDDP+5-FU) は生存率を向上させるか？

推奨グレード

C2

導入化学療法として TPF を化学放射線療法に加えることで生存率を向上させるという報告は乏しく、慎重に適応を判断する必要がある。

解説

頭頸部癌の集学的治療における化学療法の有用性を評価したメタアナリシスでは、CRTが生存において最大の有効性を示しており、導入化学療法 (ICT) (→Ⅲ-2-1 1.) の位置づけは議論の多いところである。

切除不能局所進行頭頸部癌において、ICTでPFとTPFを比較し、後治療をRT単独としたTAX323¹⁾、CBDCA-RTとしたTAX324²⁾がある。それぞれの試験の各治療法における無

増悪生存期間は8.2mo : 11mo (HR : 0.72, $p=0.007$) と 8.2mo : 11mo (HR : 0.72, $p=0.007$), 全生存期間は14.5mo : 18.8mo (リスク低減27% : $p=0.02$) と 34.8mo : 70.6mo, 有意に TPFがPFよりも優れていた。また, 導入療法としてPFとTPFを比較したメタアナリシス³⁾では, 死亡リスク低減 : HR=0.72 (95% CI : 0.69-0.87), 進行の抑制 : HR=0.78 (95% CI : 0.66-0.94), 局所再発 : HR=0.79 (95% CI : 0.66-0.94), 遠隔転移 : HR=0.63 (95% CI : 0.45-0.89) と有意にTPFが優れていることが示され, 現在ICTの標準治療として認識されている。

しかしながら, この集団に対する標準治療はCDDP-RTであり, これへの追加効果の有無を直接比較する必要があった。ICT-TPF→CRTとCRTの5つの比較試験⁴⁻⁸⁾のメタアナリシス⁹⁾では, 生存においてHR1.010 (95% CI : 0.841-1.213, $p=0.915$) と差が認められず, TPFのCRTに対する追加効果は認められていない。

以上より, TPFの導入化学療法による生存率を向上させる効果は, PFによる導入化学療法よりも優れてはいるが, TPFを化学放射線療法に加えることで生存を改善するという報告は乏しく, 何を目的として, どのような集学的治療の形態で行うかをよく吟味して慎重に適応を判断する必要がある。

参考文献

- 1) Vermorken JB, Remenar E, Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Eng J Med. 2007 ; 357 : 1659-1704. (レベル II)
- 2) Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al : Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Eng J Med. 2007 ; 357 : 1705-15. (レベル II)
- 3) Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers : an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 2854-60. (レベル I)
- 4) Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM) : a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 ; 14 : 257-64. (レベル II)
- 5) Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. Ann Oncol. 2014 ; 25 : 216-25. (レベル II)
- 6) Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer : a phase II randomized study. Ann Oncol. 2010 ; 21 : 1515-22. (レベル II)
- 7) Takacs-Nagy Z, Hitre E, Remenar E, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III-IV unresectable head and neck cancer : results of a randomized phase II study. Strahlenther Onkol. 2015 ; 191 : 635-41. (レベル III)
- 8) Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2735-43. (レベル II)
- 9) Budach W, Bölke E, Kammers K, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced

squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) : a meta-analysis of randomized trials.
Radiation and Oncology. 2016 ; 118 : 238-43. (レベル I)

検索式

head and neck cancer, induction chemotherapy, docetaxel, radiation, cisplatin, fluorouracil, chemoradiation, multidisciplinary approach, meta-analysis

Limitation : clinical trial, English

CQ 11-4 喉頭全摘が適応となる切除可能喉頭癌・下咽頭癌に対する導入化学療法は、喉頭温存療法として有用か？

推奨グレード

B

喉頭全摘が適応となる切除可能喉頭癌・下咽頭癌に対する喉頭温存を目的とした導入化学療法は、化学放射線療法と同様に推奨される。

解説

1980年頃まで局所進行喉頭・下咽頭癌に対する最適な治療は喉頭全摘とみなされていたが、多剤併用療法が頭頸部癌に対して高い奏効率を示してきたことから、喉頭全摘を要する喉頭癌・下咽頭癌において、化学療法を組み合わせる喉頭温存を目指した治療戦略が検討されてきた。

VALCSG試験¹⁾は喉頭全摘が適応となる喉頭癌を対象に、EORTC24891試験²⁾は下咽頭癌を対象に、喉頭全摘を含む手術群と導入化学療法(PF: CDDP+5-FU→腫瘍縮小評価→手術または放射線療法)群を比較した。両試験とも両群に生存の差はなく、VALCSGでは2年喉頭温存割合66%、EORTC24891³⁾では10年生存割合が13.8%:13.1%、機能的喉頭温存生存割合8.7%が得られ、導入化学療法が奏効した場合には放射線治療による非外科的局所治療を行っても生存成績を損なわないことが判明した。

放射線療法も喉頭温存に用いられており、これに化学療法の追加の意義と至適な実施時期(同時併用か順次実施か)による有効性を検討したRTOG91-11⁴⁾が、喉頭癌を対象に行われた。放射線療法(RT)単独、導入化学療法(ICT)、化学放射線療法(CRT: CDDP+RT)の3群による比較で、2年喉頭温存割合(LPR: Larynx preservation rate)がそれぞれ70%:75%:88%とCRT群が有意に優れており、標準治療と認識された。ここで用いられたICTは、CDDP 100mg/m²+5-FU 1000mg/m²/day×4dをQ3wで2-3course、CRTはCDDP 100 mg/m²をQ3wで2-3courseであった。長期成績⁵⁾でもCRTはICTとRTに対してLPRは有意性を示していたが、ICTはRTに対する有意性は示せなかった。全ての死因をイベントとする5年喉頭非摘出生存割合(LFS: Laryngectomy-free survival)では、34%:44.1%:47%で、RT単独はICTとCRTと比較して有意に劣っていたが、ICTとCRTとで差は認めていない。一方、非がん死が16.9%:20.8%:30.8%とCRTに多く、ICTとの比較では52.8%:69.8%と有意に高かった。

TXT(DOC)をPFに加えたTPF(TXT 75mg/m², CDDP 75mg/m², 5-FU 750mg/m²)

IV

×4をQ3wで2-3course)が高い奏効率が示したことから、喉頭癌・下咽頭癌を対象に喉頭温存を目指す導入化学療法としてPFとTPFの有効性を比較した試験がGORTEC 2000-01^{6,7)}である。ICT後の奏効率は59.2%：80%，その後のRT/CRTによる喉頭温存療法への移行推奨率も55.3%：78.3%とTPFが有意に高く、現在喉頭温存を目的とした導入化学療法としてはTPFが標準治療と考えられている。10年喉頭温存割合は46.5%：70.3%，10年無喉頭不全生存割合(larynx dysfunction-free survival：LDFS)は37.2%：63.7%と有意にTPFが優れていたが、10年生存割合は23.5%：30.2%と差がなかった。TPFは血液毒性を主体とする副作用が強いため、十分な管理のもとで行われるべきである。

切除可能局所進行下咽頭癌における治療選択としては、ICT，CRT，手術後のRTまたはCRTがある。GORTEC 2000-01においては約半数の下咽頭癌の集団における喉頭温存に関する解析データは示されていない。また、喉頭温存を目的としたICTとCRTを直接比較した試験はない。下咽頭癌の統合解析⁸⁾におけるICTとCRTのHRと5年の死亡と進行を事象とするevent free survivalでは、0.94 [0.81-1.09] + 3.3%，0.83 [0.73-0.93] + 3.2%で差はない。ICTとCRTの優劣を判断しうる明確なデータはなく、どちらも選択される治療と考えられる。

以上から、喉頭全摘が適応となる切除可能喉頭癌・下咽頭癌に対して喉頭温存を目的とした導入化学療法は化学放射線療法と同様に推奨され、レジメンとしてはTPFが勧められるが十分な管理のもとで行うべきである。

参考文献

- 1) The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 1991 ; 324 : 1685-90. (レベル II)
- 2) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996 ; 88 : 890-9. (レベル II)
- 3) Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Larynx preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma : 10-year results of EORTC trial 24891. Ann Oncol. 2012 ; 23 : 2708-14. (レベル II)
- 4) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003 ; 349 : 2091-8. (レベル II)
- 5) Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, 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. 2013 ; 31 : 845-52. (レベル II)
- 6) Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Nat Cancer Inst. 2009 ; 101 : 498-506. (レベル II)
- 7) Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, + / - docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2016 ; 108 (4) : djv368. (レベル II)
- 8) Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : a comprehensive analysis by tumor site. Radiotherapy and Oncology. 2011 ; 100 : 33-44. (レベル I)

検索式

head and neck cancer, induction chemotherapy, larynx preservation, radiation, chemoradiation, surgery, docetaxel, cisplatin, fluorouracil
Limitation : clinical trial, English

CQ 11-5 局所進行頭頸部癌に対する放射線治療においてセツキシマブ (Cmab) の併用は有用か？

推奨グレード B 放射線治療単独と比較して、放射線治療と Cmab の併用は生存へ追加効果を認めており行うことを勧めるが、毒性の管理と適応の判断等注意すべき点がある。

推奨グレード C1 導入化学療法後における放射線治療と Cmab の併用において、生存への追加効果は不明であるが、喉頭温存療法としては有望な可能性がある

推奨グレード D 化学放射線療法における Cmab の併用は生存への寄与は示さず、毒性の増強のみが認められており、推奨されない。

解説

頭頸部扁平上皮癌ではヒト上皮成長因子受容体の ERB-B family の一つである EGFR の高発現があり予後不良因子で、これに結合する IgG1 モノクローナル抗体である Cmab が開発されたが、単剤では有効性に乏しく、放射線治療 (RT)、化学療法への上乗せ効果の有効性が検討された。

RT での検討では、局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象に、RT 単独と Cmab-RT で比較されている^{1,2)}。照射法は、通常照射、多分割照射、同時追加照射の3種類から選択され、治療期間中のみ Cmab を併用している。全生存期間において、29.3mo : 49mo (HR : 0.73, 95% CI : 0.56-0.95, $p=0.03$) と Cmab-RT に有意な追加効果が示され、5年生存割合 36.4% : 45.6% であった。毒性は Cmab-RT で皮膚障害、急性輸注反応などがあるも、照射野内では差がなかった。生存に関するサブ解析では、中咽頭癌、T1-3, N0-3, 高い KPS, 男性 65 歳未満、の患者要因が、良好な結果を示した。分子標的治療薬であるが効果予測因子のない中、Cmab-RT で蕁麻疹が G2 以上であると有意に生存期間の延長が認められた。

本邦でも安全性を確認する試験が行われ、頭頸部癌に適応となっている³⁾。この対象における標準治療は化学放射線療法 (CRT) であり、Cmab-RT と CRT の比較が行われている。後方視的に CDDP-RT, CBDCA + 5-FU-RT, Cmab-RT を検討した結果、4年生存率が 86.9% : 70.2% : 40.9% であったと報告している⁴⁾。小規模ではあるが CDDP-RT と Cmab-RT を直接比較した報告⁵⁾によれば、10日以上 RT 休止が 0% : 13%, 治療関連死亡を含む重篤な有害反応も 3% : 19% と有意に Cmab-RT に多く認められたが、2年生存率 78% : 68% で同等であった。毒性は CDDP-RT において血液、腎、消化器障害が多く、Cmab-RT においては皮膚障害と栄養補助が遷延していた。急性輸注反応、間質性肺疾患等の問題もあり、臓器障害が少ない点から安易に全身状態不良者や高齢者を適応とすべきではない。

喉頭温存を目的とした TPF の導入化学療法後の局所治療を Cmab-RT とした報告⁶⁾では、3 年の機能的喉頭温存率 70%、生存率 78% と報告されているが、RT 単独と比較して生存での優劣は明確ではない。同様の設定で TPF 後に CDDP-RT と Cmab-RT を比較した TREMPLIN⁷⁾では、喉頭温存率、生存率に差 (18mo 生存割合 92% : 89%) を認めてはいない。

CDDP-RT における Cmab の上乗せ効果を検討した RTOG05-22⁸⁾では、生存への寄与は示さず、毒性の増強のみが認められており、推奨されない。

参考文献

- 1) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 ; 354 : 567-578. (レベル II)
- 2) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. 2011 ; 11 : 21-28. (レベル II)
- 3) Okano S, Yoshino T, Fujii M, et al. Phase II Study of Cetuximab Plus Concomitant Boost Radiotherapy in Japanese Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43 : 476-82. (レベル III)
- 4) Shapiro LQ, Sherman EJ, Riaz N, et al. Efficacy of concurrent cetuximab s. 5-fluorouracil/carboplatin or high-dose cisplatin with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for locally-advanced head and neck cancer (LAHNSCC) . Oral Oncology. 2014 ; 50 : 947-55. (レベル III)
- 5) Magrini SM, Buglione M, Corvò R, et al. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer : a randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2015 ; 34 : 427-35. (レベル III)
- 6) Mesía R, Garcia-Saenz JA, Lozano A, et al. Could the Addition of Cetuximab to Conventional Radiation Therapy Improve Organ Preservation in Those Patients With Locally Advanced Larynx Cancer Who Respond to Induction Chemotherapy? An Organ Preservation Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group Phase 2 Study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2017 ; 97 : 473-80. (レベル III)
- 7) Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation : the TREMPLIN randomized phase II study. J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 853-9. (レベル III)
- 8) Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al : Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma : RTOG 0522. J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2940-50. (レベル II)

検索式

head and neck cancer, cetuximab, radiation, bioradiotherapy, cisplatin, chemoradiation, larynx preservation

Limitation : clinical trial, English

CQ 11-6 再発・転移頭頸部癌に対する初回化学療法においてセツキシマブの併用は有用か？

推奨グレード B 再発・転移頭頸部癌扁平上皮癌に対する初回化学療法として CDDP+5-FU に Cmad を併用することは、生存率の向上が認められており行うよう勧められる。

推奨グレード C2 CDDP+5-FU 以外のレジメンにおける Cmad の併用については、患者の状況と有効性と安全性の報告を考慮して選択してもよい。

解説

再発転移頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法は緩和的な化学療法であるため、状況に応じて多剤併用療法や単剤が選択されている。CDDP+5-FU (PF) は全身状態良好な場合における標準的化学療法として、以前から用いられてきた。

EXTREME¹⁾ 試験は、PF への Cmad の追加効果を比較検討したもので、化学療法を Q3w で6コースまで行い、Cmad 併用群はその後にも投与継続した。全生存期間 7.4 : 10.1mo (HR : 0.80, 95 % CI : 0.64-0.99), 無増悪生存期間 3.3 : 5.6mo (HR : 0.54), 奏効率 20 : 36% と Cmad 併用群の有意な上乗せ効果が報告されている。本邦でも安全性は確認され²⁾, これにより長く標準治療であった PF に代わり、新たな標準治療として認識されている。

CDDP 単剤と CDDP+Cmad の比較で Cmad の追加効果を評価した ECOG の試験では³⁾, 奏効率では 10% : 26% と有意差を認めたものの、無増悪生存期間や全生存期間においては有意差を示していない。

CDDP+DOC+Cmad を評価した GORTEC 2008-03 では、奏効率 44.4%, 無増悪生存期間 6.2mo, 全生存期間 14mo, 1/2 年生存率 59.3/20.4% と報告している。weekly-PTX+Cmad を評価した試験では、奏効率 54%, 全生存期間 8.1mo であり、全身状態や予後がやや不良な症例を含んでおり、初回治療における治療の選択肢の一つになる可能性を示している。どちらも単アームの試験で Cmad の上乗せ効果を比較したものではないが、有効性や PF 不適応などで期待される結果である。

以上より、再発・転移頭頸部癌扁平上皮癌に対する初回化学療法として、CDDP+5-FU に Cmad を併用することは生存率の向上が認められており推奨される。他の化学療法レジメンについては、PF+Cmad との直接的な比較はないものの、状況に応じて有効性や安全性が報告された Cmad を含むレジメンの選択は考慮され、更なる臨床試験を進めていく必要がある。

参考文献

- 1) Vermorken JB. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. The New England journal of medicine. 2008 ; 359 : 1116-27. (レベル II)
- 2) Yoshino T, Hasegawa Y, Takahashi S, et al. Platinum-based Chemotherapy Plus Cetuximab for the First-line Treatment of Japanese Patients with Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck : Results of a Phase II Trial. Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43 : 524-31.

(レベル III)

- 3) Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer : An Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2004 ; 23 : 8646-54. (レベル II)
- 4) Guigay J, Fayette J, Dillies AF, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : a multicenter, phase II GORTEC study. Ann Oncol. 2015 ; 26 : 1941-7. (レベル III)
- 5) Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. Ann of Oncol. 2012 ; 23 : 1016-22. (レベル III)

検索式

recurrent, metastatic, head and neck cancer, cetuximab, cisplatin, fluorouracil, first line chemotherapy
Limitation : clinical trial, English

CQ 11-7 再発・転移頭頸部悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬は有用か？

推奨グレード
C1

鼻腔，副鼻腔，口腔粘膜を原発とする粘膜型悪性黒色腫に対しては，免疫チェックポイント阻害薬の治療報告は少ないものの，後方視的報告にて他の悪性黒色腫亜型と同様に一定の効果が期待される。このため，再発・転移頭頸部悪性黒色腫に対して免疫チェックポイント阻害薬を行うことを考慮してよい。

解説

悪性黒色腫は皮膚のメラノサイトに由来する悪性腫瘍で，従来その分類として，形態学に基づくClarkらによる分類が使用されてきた¹⁾。その後，Curtinらが遺伝子変異も考慮したBastian分類を提唱し，現在ではBastian分類が主に使用されるようになっている(表1)²⁾。

頭頸部領域に発症するものの大部分は顔面～頭皮の表皮に由来し，これは上記Bastian分類ではMelanomas on skin with CSDに相当する。この場合は通常皮膚科領域でのエビデンスが適用されるため本項では扱わない。

表1. 悪性黒色腫の病型分類

Clark 分類	
Superficial spreading melanoma (SSM)	表在拡大型
Lentigo maligna melanoma (LMM)	悪性黒子型
Acral lentiginous melanoma (ALM)	末端黒子型
Nodular melanoma (NM)	結節型
Bastian 分類	
1. Melanomas on skin without chronic sun-induced damage (CSD)	
2. Melanomas on skin with CSD	
3. Acral melanoma	
4. Mucosal melanoma	

頭頸部悪性腫瘍で主に問題となるのは鼻腔、副鼻腔、口腔粘膜を原発として発生する粘膜型の悪性黒色腫 (mucosal melanoma) である。これは極めて頻度の低い疾患で、悪性黒色腫全体の約1%程度に過ぎない。海外でのがん登録制度に基づく予後調査の他、国内ではShigaらにより94例の頭頸部原発粘膜悪性黒色腫の経過が報告されているが、頭頸部原発を含む粘膜型悪性黒色腫は、チロシンキナーゼ阻害薬の治療標的であるBRAF変異例が少ない、c-kit陽性例が一部に認められるなどの特徴を持ち、他の悪性黒色腫の亜型よりも予後不良とされてきた³⁻⁸⁾。

2010年代より免疫チェックポイント阻害薬が、他がん腫に先駆けて悪性黒色腫に対して優れた治療効果を示し、全生存期間の延長を認めている。しかし、粘膜型悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬の臨床情報は限られている。

悪性黒色腫を対象にした免疫チェックポイント阻害薬の、第Ⅰ～Ⅲ相国際臨床試験に参加しているacral (肢端型) / mucosal (粘膜型) 悪性黒色腫の治療成績を報告したShoushtariらの論文では、35例の粘膜悪性黒色腫症例 (うち9例が頭頸部原発) に対する抗PD-1抗体の治療成績が報告されている。12例がニボルマブ、23例がペンプロリズマブによる治療を受けており、粘膜悪性黒色腫への抗PD-1使用による奏効率は23%、無増悪生存期間中央値は3.9カ月と報告されている (OS中央値は到達せず)⁹⁾。さらに、第Ⅰ～Ⅲ相国際臨床試験における粘膜悪性黒色腫に対するニボルマブ/イピリムマブのpooled analysisでは、ニボルマブ単剤治療例 (N=86) の奏効率は23.3%、無増悪生存期間中央値は3.0カ月、イピリムマブ (N=36) 単剤治療例の奏効率は8.3%、無増悪生存期間中央値は2.7カ月であった¹⁰⁾。

以上より、頭頸部粘膜型悪性黒色腫は稀な疾患であり、免疫チェックポイント阻害薬の効果を検証したランダム化比較試験の結果は報告されていないが、免疫チェックポイント阻害薬は一定の効果が期待できると考えられる。

参考文献

- 1) Clark WJ. Human Malignant Melanoma. : Grune and Stratton, New York, 1979 (レベルⅠ)
- 2) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005 ; 353 : 2135-47. (レベルⅣ)
- 3) McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of Noncutaneous Melanomas in the U.S. Cancer. 2005 ; 103 : 1000-7. (レベルⅣ)
- 4) Lazarev S, Gupta V, Hu K, et al. Mucosal Melanoma of the Head and Neck : A Systemic Review of the Literature. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2014 ; 90 : 1108-18. (レベルⅠ)
- 5) Lopez F, Rodrigo JP, Cardesa A, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. Head Neck. 2016 ; 38 : 147-55. (レベルⅥ)
- 6) Shiga K, Ogawa T, Kobayashi T, et al. Malignant melanoma of the head and neck : A multi-institutional retrospective analysis of cases in Northern Japan. Head Neck. 2012 ; 34 : 1537-41. (レベルⅣ)
- 7) Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? Lancet Oncol. 2013 ; 14 : e60-9. (レベルⅥ)
- 8) Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic Activation of KIT in Distinct Subtypes of Melanoma. J Clin Oncol. 2006 ; 24 : 4340-6. (レベルⅣ)
- 9) Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. The Efficacy of Anti-PD-1 Agents in Acral and Mucosal Melanoma. Cancer. 2016 ; 122 : 3354-62. (レベルⅣ)
- 10) D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination

With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma : A Pooled Analysis. J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 226-35. (レベルⅣ)

検索式

Pubmedにて“melanoma” and “mucosal” and “headandneck” のワードで検索した文献358件 (検索日時 : 2016/12/26), “melanoma” and “mucosal” and “checkpoint inhibitor” のワードで検索した文献4件, また Pubmedにて “melanoma” and “mucosal” and “PD-1” のワードで検索した文献12件の中から, 重要な文献を抽出した。

CQ 11-8 切除不能再発・転移頭頸部癌に対して抗 PD-1 抗体は有用か？

推奨グレード

B

抗 PD-1 抗体であるニボルマブはプラチナ抵抗性頭頸部扁平上皮癌に対して有用であり, その使用が勧められる。

解説

他の多く悪性腫瘍と同様に, 頭頸部癌においても PD-L1 (programmed death ligand-1) 陽性腫瘍細胞を PD-1 (programmed death 1) 受容体を介して腫瘍浸潤 T 細胞 (TIL : tumor infiltrating T-lymphocyte) が認識することで抑制性の腫瘍免疫シグナルを生じるため免疫監視機構からの回避が生じている。頭頸部扁平上皮癌における PD-L1 発現率は 50% 前後とされており, HPV 陽性例では発現率はやや高い傾向も報告されている¹⁻⁷⁾。

頭頸部癌においては, プラチナ抵抗性頭頸部扁平上皮癌に対するヒト型 IgG4 抗 PD-1 抗体であるニボルマブの有効性を検証するランダム化第Ⅲ相試験 (CheckMate141 試験, N = 361) の結果が報告されている⁸⁾。本試験の対象は, 口腔・中下咽頭・喉頭を原発巣とする転移・再発頭頸部扁平上皮癌を有し, 根治的治療・術後治療として用いたプラチナ併用放射線療法もしくは転移再発頭頸部がんに対する初回治療としてのプラチナ併用化学療法後 6 カ月以内に再発・増悪した患者である。試験治療群 (ニボルマブ 3mg/kg, 2 週ごと) と対照群である研究者選択治療群 (メトトレキサート 40-60mg/m² 毎週, ドセタキセル 30-40mg/m² 毎週もしくはセツキシマブ 400mg/m² に引き続き 250mg/m² 毎週) とを 2 対 1 に割り付けて治療を行った。主要評価項目は全生存期間 (overall survival : OS) であり, 試験治療群であるニボルマブの生存期間中央値は 7.5 カ月で, 研究者選択治療群の 5.1 カ月を有意に上回った (HR : 0.70, 97.73% CI : 0.51-0.96, p = 0.01)。また, この結果は日本人 27 名を含むアジア人のサブグループ解析 (N = 34) においても同様の傾向を示していた⁹⁾。

同じ抗 PD-1 抗体であるペンブロリズマブも, 転移・再発頭頸部扁平上皮癌において Phase Ib 試験である KEYNOTE-012 試験 (KN-012) の頭頸部扁平上皮癌のコホート (N = 60) と KN-012 の頭頸部扁平上皮癌拡大コホート (N = 132) の結果が報告されている^{9,10)}。前者では対象は PD-L1 陽性 (1% 以上) の転移・再発頭頸部扁平上皮癌患者で, 70% が転移再発頭頸部扁平上皮癌に対して 2 レジメン以上の化学療法歴を有していた。奏効割合は 18%, 生存期間中央値 13 カ月という成績であった¹⁰⁾。また, 後者の拡大コホートの対象は PD-L1 の

発現の有無は問わない転移再発頭頸部扁平上皮癌患者で、57%が転移再発頭頸部扁平上皮癌に対して2レジメン以上の化学療法歴を有していた。奏効割合は18%、生存期間中央値8カ月という成績であった⁹⁾。

以上のような結果から、抗PD-1抗体は転移・再発頭頸部扁平上皮癌において有効性が示されている。特にランダム化第Ⅲ相試験であるCheckMate141試験の結果から、プラチナ抵抗性頭頸部扁平上皮癌に対して抗PD-1抗体であるニボルマブの使用が勧められる。

参考文献

- 1) Strome SE, Dong H, Tamura H, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2003 ; 63 : 6501-5. (レベルⅣ)
- 2) Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, et al. High PD-L1 Expression Correlates with Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2015 ; 10 : e0142656. (レベルⅣ)
- 3) Ukpo OC, Thorstad WL, Lewis JS, Jr. B7-H1 expression model for immune evasion in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2013 ; 7 : 113-21. (レベルⅣ)
- 4) Kim HS, Lee JY, Lim SH, et al. Association Between PD-L1 and HPV Status and the Prognostic Value of PD-L1 in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res Treat.* 2016 ; 48 : 527-36. (レベルⅣ)
- 5) Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, et al. Evidence for a role of the PD-1 : PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2013 ; 73 : 1733-41. (レベルⅣ)
- 6) Badoual C, Hans S, Merillon N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res.* 2013 ; 73 : 128-38. (レベルⅣ)
- 7) Concha-Benavente F, Srivastava RM, Trivedi S, et al. Identification of the Cell-Intrinsic and-Extrinsic Pathways Downstream of EGFR and IFNgamma That Induce PD-L1 Expression in Head and Neck Cancer. *Cancer Res.* 2016 ; 76 : 1031-43. (レベルⅣ)
- 8) Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016 ; 375 : 1856-67. (レベルⅡ)
- 9) Kiyota N, Hasegawa Y, Takahashi S, et al. A randomized, open-label, Phase III clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck : A subanalysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141. *Oral Oncology.* 2017 ; 73 : 138-46. (レベルⅡ)
- 10) Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma : Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol* 2016 Sep 19. pii : JCO681478. (レベルⅢ)
- 11) Seiwert TY, Burtneiss B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012) : an open-label, multicentre, phase 1b trial. *The Lancet Oncology.* 2016 ; 17 : 956-65. (レベルⅢ)

検索式

head and neck cancer, immune check point inhibitor, PD-1, PD-L1

Limitation : clinical trial, English

IV-12. 放射線治療

CQ 12-1 頭頸部扁平上皮癌術後再発高リスク患者に対する術後化学放射線療法は有用か？

推奨グレード A 顕微鏡的断端陽性もしくは節外浸潤陽性の頭頸部扁平上皮癌術後再発高リスク患者に対して、シスプラチン併用術後化学放射線療法を行うことが勧められる。

推奨グレード D シスプラチン以外の抗がん薬を併用する術後化学放射線療法は、行わないことを勧める。

解 説

術後化学放射線療法の有用性を検証する重要なランダム化第Ⅲ相試験として、欧州および米国で行われたEORTC 22931試験およびRTOG9501試験がある^{1,2)}。両試験とも再発リスク因子を有する口腔・中下咽頭・喉頭を原発巣とする頭頸部扁平上皮癌を対象とし、CDDP 100mg/m²、3週毎を同時併用する化学放射線療法群(3W-CDDP+RT)と、放射線単独療法群を比較した。両試験における再発リスク因子の定義は異なるものの、EORTC22931試験では無病生存期間(DFS)及び全生存期間(OS)において、RTOG95-01試験では局所領域制御割合(LRC)及び無増悪生存期間(PFS)において術後化学放射線療法群は術後放射線単独療法群より有意に良好であった。両試験の統合解析³⁾では、OSにおいて術後化学放射線療法群は術後放射線単独群より有意に良好(HR for OS 0.776)という結果であり、両試験に共通する再発リスク因子である顕微鏡的断端陽性もしくはリンパ節外浸潤(extra nodal extension: ENE)を有する患者ではさらに術後化学放射線療法の有用性が高い結果であった(HR for OS 0.702)。その一方で、再発リスク因子としてICRおよびENEを有さない患者においては術後化学放射線療法の明らかな有用性は示されなかった。また、日本人患者を対象とした3W-CDDP+RTによる術後化学放射線療法の第Ⅱ相試験(N=25)において一定の安全性および忍容性が確認されている⁴⁾。以上の結果から、ICRもしくはENEを有する頭頸部扁平上皮癌術後患者は再発高リスクと評価してシスプラチン併用術後化学放射線療法を行うことが勧められる(推奨グレードA)。

一方で3W-CDDP+RT以外のレジメンに関して、小規模な無作為化比較試験でRTへの上乗せ効果が示唆されているが⁵⁻⁷⁾、統計学的に十分な症例数で検討されたものは存在しない。また、RTOG0234試験⁸⁾では、抗EGFR抗体であるセツキシマブとシスプラチン毎週投与法の併用もしくはドセタキセル毎週投与法との併用の有効性と安全性が、ランダム化第Ⅱ相試験として検討された。この結果、セツキシマブとドセタキセル併用化学放射線療法が有望な結果を示しているが、標準治療である3W-CDDP+RTとの比較試験の結果は報告されておらず、術後治療として生存に寄与するかどうかは不明である。以上より、頭頸部扁平上皮癌術後再発高リスク患者に対して、3W-CDDP+RT以外のレジメンを臨床試験以外では使用しないことを勧める(推奨グレードD)。

参考文献

- 1) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 1937-44.
(レベル II)
- 2) Bernier J, Dumenige C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 1945-52.
(レベル II)
- 3) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers : a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck. 2005 ; 27 : 843-50.
(レベル I)
- 4) Kiyota N, Tahara M, Okano S, et al. Phase II feasibility trial of adjuvant chemoradiotherapy with 3-weekly cisplatin for Japanese patients with post-operative high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Jpn J Clin Oncol. 2012 ; 42 : 927-33.
(レベル III)
- 5) Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma : final report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 ; 36 : 999-1004.
(レベル II)
- 6) Smid L, Budihna M, Zakotnik B, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 ; 56 : 1055-62.
(レベル II)
- 7) Rewari AN, Haffty BG, Wilson LD, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : results from three prospective randomized trials. Cancer J. 2006 ; 12 : 123-9.
(レベル II)
- 8) Harari PM, Harris J, Kies MS, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck : Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 2486-95.
(レベル II)

IV

検索式

head and neck cancer, adjuvant treatment, post-operative treatment, radiation, cisplatin, cetuximab
Limitation : clinical trial, English

CQ 12-2 進行頭頸部癌に対して強度変調放射線治療を適応することにより晩期有害事象が減少するか？

推奨グレード

A

強度変調放射線治療の適応で晩期唾液腺障害は軽減する。

推奨グレード

B

強度変調放射線治療の適応で唾液腺以外の晩期有害事象の軽減も期待できる。

解説

強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy : IMRT)と通常照射法のランダム化試験の報告は5編ある¹⁻⁵⁾。これらは上咽頭癌の単施設試験3編の717例¹⁻³⁾、上咽頭癌以外の複数原発巣対象の2編(単施設試験と多施設試験が各1編)の154例を対象としており、

この5試験の871例からなるメタ解析の報告がある⁶⁾。両群とも病巣に65～74Gyが投与され、IMRT群は唾液腺の平均線量または中央値線量が20～30Gyとなるよう治療計画され、化学療法は約80%に併用した。Grade2以上の唾液腺障害はIMRT群で有意に少なく(HR: 0.76, 95% CI=0.66-0.87, $p<0.0001$)、生存率・局所制御率の差は無かった。IMRT使用で、治療効果を犠牲にすることなく晩期唾液腺障害が減少した。IMRTと通常照射法を対比した221例の後方視的研究では、唾液腺平均線量とその機能に負の相関が観察された⁷⁾。以上より、IMRTは唾液腺線量を下げ、晩期唾液腺機能を改善するメリットがある。

ランダム化・非ランダム化研究を含む調査で、唾液腺以外の有害事象評価に関しEORTC-C30, EORTC H & N35, SF35等の質問表を用い、IMRTの有用性を検討した複数のレビューがある⁸⁻¹¹⁾。IMRT群で嚥下、疼痛、意欲、コミュニケーション、会話、摂食の評価が良好で、治療効果に両群の差はなかった。IMRTはこれらの有害事象改善に有望で、QOL向上が期待できる。159例の後方視研究の結果では、IMRT群は3次元照射群より1年胃瘻依存率が少なかったとの報告がある¹²⁾。IMRTの適応は正常臓器の線量低減が達成でき、聴力障害、側頭葉脳壊死の減少が同様に期待できる。

以上より進行頭頸部癌放射線治療で、IMRTは唾液腺線量を下げること、晩期唾液腺機能を温存でき、その他にも嚥下機能等の機能温存によりQOLを改善できる利点があり推奨できる。

頭頸部癌の臨床試験で、放射線治療の品質管理が不良だった症例に治療効果や生存が有意に不良との報告がある¹³⁾。IMRTは治療計画やその放射線治療の精度が効果に大きく影響し、治療計画精度や物理検証の品質管理は極めて重要で、治療の標準化や物理精度管理の状況は治療効果に大きく影響する¹⁴⁾。また、照射中の解剖学的変化による唾液腺体積の減少は、IMRTを使用する場合に線量増加を生じ、唾液腺機能のダメージが増える可能性につながる¹⁵⁾。適切な治療経過中の観察から再治療計画を適宜検討する必要がある。

参考文献

- 1) Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. J Clin Oncol. 2007; 25: 4873-9. (レベル II)
- 2) Pow, E.H., et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 66: 981-91. (レベル II)
- 3) Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2012; 104: 286-93. (レベル II)
- 4) Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011; 12: 127-36. (レベル II)
- 5) Gupta T, Agarwal J, Jain S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. Radiother Oncol. 2012; 104: 343-8. (レベル II)
- 6) Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and

- neck cancer : systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2014 ; 110 : 9-15. (レベル I)
- 7) Dijkema T, Terhaard CH, Roesink JM, et al. Large cohort dose-volume response analysis of parotid gland function after radiotherapy : intensity-modulated versus conventional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 ; 72 : 1101-9. (レベル IV)
- 8) Tribius S, Raguse M, Voigt C, et al. Residual deficits in quality of life one year after intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer : Results of a prospective study. Strahlenther Onkol. 2015 ; 191 : 501-10. (レベル IV)
- 9) Klein J, Livergant J, Ringash J. Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy : a systematic review. Oral Oncol. 2014 ; 50 : 254-62. (レベル IV)
- 10) Staffurth J. A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010 ; 22 : 643-57. (レベル IV)
- 11) Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, et al. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) : evidence from a prospective randomized study. Oral Oncol. 2013 ; 49 : 634-42. (レベル III)
- 12) Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, et al. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 ; 140 : 331-7. (レベル IV)
- 13) Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer : results from TROG 02.02. J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 2996-3001. (レベル II)
- 14) Johansson KA, Nilsson P, Zackrisson B, et al. The quality assurance process for the ARTSCAN head and neck study—a practical interactive approach for QA in 3DCRT and IMRT. Radiother Oncol. 2008 ; 87 : 290-9. (レベル II)
- 15) Schwartz DL, Garden AS, Shah SJ, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer--dosimetric results from a prospective clinical trial. Radiother Oncol. 2013 ; 106 : 80-4. (レベル III)

検索式

115 articles choosed by Therapy/Broad AND IMRT AND head and neck
10years AND humans AND Clinical Trial phase II / III AND meta-analysis AND RCTs AND Review
AND Systematic reviews AND English

CQ 12-3 化学放射線療法後の救済手術の適応は？

推奨グレード

C1

切除可能であれば救済手術が最も長期生存を期待できる治療であるが、救済率は決して高くはなく、患者の全身状態、予想される手術の合併症、後遺症から総合的に手術適応を判断する。原発が喉頭の場合、p16陽性腫瘍の場合、頸部のみの再発の場合は救済率は高く、手術を行うことが推奨される。

解説

化学放射線療法後の手術は難易度が高い。皮膚が硬くなり軟部組織の線維化のため、術前の画像で切除可能と予想されても、線維化、周囲組織との癒着のために困難を極めることもある。また、術後の皮膚壊死、創傷治癒遅延、さらに易感染性であり、術後合併症のリスクも高い。さらに、それまでに受けた治療や、痛みなどにより全身状態が不良である場合が多

いことも要注意である。

解剖学的な手術適応は新鮮例と基本的には変わりなく、化学放射線療法後の残存あるいは再発部位が、原発あるいは頸部に限局し解剖学的に切除可能と判断され、遠隔転移がない場合が対象となる。

しかし、予後不良因子として、全身状態が不良¹⁻³⁾、再発時の臨床病期が進んでいる^{2,4-7)}、再発までの期間が短い^{3,4)}、部位が喉頭以外があげられている。また、中咽頭でもp16陽性腫瘍の場合は陰性の場合と比べ救済手術後の予後が良い²⁾。

術後合併症は頸部郭清術などの咽頭と頸部が連続しないような手術に比べ、喉頭摘出など咽頭と頸部が連続するような手術の場合は咽頭瘻孔が発生するリスクが高い。頸部のみの残存の場合は、原発巣再発に比べ救済率は高く⁵⁾、手術のリスクも低い。

ただし、救済手術が可能であれば、治癒の可能性が最も高い治療である。しかし、手術のリスクは高く、機能の喪失あるいは低下、形態の変化は避けられず、十分患者と相談し、上記のことを総合的に判断して手術を行なうかどうか決定する。

参考文献

- 1) Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2004 ; 101 : 2222-9.
- 2) Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 ; 32 : 3365-73.
- 3) Ganai L, Lopez M, Garcia J, et al. Management of recurrent head and neck cancer : variables related to salvage surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 ; 273 : 4417-4424.
- 4) Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 2009 ; 115 : 5723-33.
- 5) Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract : when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. 2000 ; 110 (3 Pt 2 Suppl 93) : 1-18.
- 6) Taki S, Homma A, Oridate N, et al. Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 ; 267 : 1765-9.
- 7) Kano S, Homma A, Hayashi R, et al. Salvage surgery for recurrent oropharyngeal cancer after chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2013 ; 18 : 817-23.

検索式

PubMedによりHead and neck cancer, salvage surgeryのキーワードを用いて検索した1612編のうち6編を採用した。さらに重要なキーとなる文献として1編を加えた。

CQ 12-4 頭頸部癌(上咽頭癌を含む)へのCRT後の局所再発に対する再照射は有用か？

推奨グレード

C2

十分な根拠がなく慎重な判断の上での治療オプションと考えられる。

解説

頭頸部癌において照射範囲内の局所再発、異時性の原発腫瘍の出現はそれぞれ15～50%、8～20%とその頻度は高い。救済手術が最も有効な根治的治療であるが、救済手術が困難な場合や、救済手術後の再発高リスク例は再照射が治療選択肢となる。また、それ以外にも出血、疼痛、嚥下障害などの症状緩和目的の再照射も考慮される。

救済再照射の線量は60Gy以上が推奨されるが、10～20%に重篤な晩期毒性が報告されており、慎重な患者選択が重要である。初回治療から6カ月以内の再発例は放射線抵抗性腫瘍と考えられ対象より除外すべきで、その他の因子として初回処方線量、正常臓器の既照射線量、腫瘍サイズと部位、患者の全身状態や併存疾患が重要と報告される¹⁾。救済再照射103例の後方視的検討で、重度の予備機能不良例や合併症を有する症例が有意に予後不良と報告があり²⁾、これらの対象ではより慎重な検討を要する。

上咽頭癌原発では再照射の比較的良好な成績の報告がある¹⁾。再発上咽頭癌319例の後方視的検討で、86%が局所に限局した再発で、その80%に再照射した結果、3年生存割合は74%であった。またrT1-2が独立した予後因子と報告された³⁾。

American College of Radiologyのexpert panelの提唱で、再照射は慎重な患者選択の上で、有害事象の情報共有を行うことが重要で、重篤な有害事象に対応できる三次医療体制の施設で実施すべきとされている⁴⁾。

再照射の毒性回避にはIMRT、定位放射線治療、粒子線治療、小線源治療など線量集中性の高い治療法を選択すべきである^{1,5,6)}。過去の前向き試験は3D-CRTが使用され、IMRTの前向き試験の報告がない。再照射へのIMRTの応用で局所制御向上と毒性低減の改善が期待される⁵⁾。近年のIMRTを用いた後方視的解析によると、2年生存割合は50%程度、Grade 3以上の有害事象30～40%、治療関連死亡は1～2%と報告され^{7,8)}、従来の報告より重篤な有害事象が低減される可能性がある。

再照射時の化学療法併用の有用性は後方視的解析が中心で十分なデータに乏しい⁹⁾。救済手術不能の対象症例に化学療法単独が日常臨床で選択される場合が多い。過去に2つのランダム化比較試験(GORTEC 98-03, RTOG 04-21)で再照射と化学療法の比較が行われたが、症例集積不良で中止となっており¹⁰⁾、前向き試験による検討は今後も困難が予想される。

以上より、IMRT等の高精度治療を用いることで一定の成績改善の余地があるが、信頼できる科学的根拠は不足しており、重篤な有害事象が臨床上的の問題であるため適応は慎重に検討すべきである。

IV

参考文献

- 1) Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer : who, why, how, and how much? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011 ; 81 : 1211-9. (レベルⅣ)
- 2) Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. Journal of clinical oncology. 2009 ; 27 : 1983-91. (レベルⅣ)
- 3) Yu KH, Leung SF, Tung SY, et al. Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure : a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. Head Neck. 2005 ; 27 : 397-405. (レベルⅣ)
- 4) McDonald MW, Lawson J, Garg MK, et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011 ; 80 : 1292-8. (レベルⅥ)
- 5) Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007 ; 68 : 731-40. (レベルⅣ)
- 6) Yamazaki H, Ogita M, Kodani N, et al. Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife : a multi-institutional study. Radiotherapy and oncology. 2013 ; 107 : 305-9. (レベルⅣ)
- 7) Riaz N, Hong JC, Sherman EJ, et al. A nomogram to predict loco-regional control after re-irradiation for head and neck cancer. Radiotherapy and oncology. 2014 ; 111 : 382-7. (レベルⅣ)
- 8) Takiar V, Garden AS, Ma D, et al. Reirradiation of Head and Neck Cancers With Intensity Modulated Radiation Therapy : Outcomes and Analyses. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2016 ; 95 : 1117-31. (レベルⅣ)
- 9) Stojan P, Corry J, Eisbruch A, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck : When and how to reirradiate. Head & neck. 2015 ; 37 : 134-50. (レベルⅣ)
- 10) Tortochaux J, Tao Y, Tournay E, et al. Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing re-irradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with a palliative intent. Radiotherapy and oncology. 2011 ; 100 : 70-5. (レベルⅡ)

検索式

PubMedにて「head and neck」「re-irradiation」「English」で抽出した208編のなかから選択した。また二次資料として『NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology : Head Neck Cancers Version 2. 2016』を参考とした。

208 articles chosen by head and neck AND re irradiation AND English.

CQ 12-5 小児の頭頸部腫瘍(上咽頭癌を除く)に対して陽子線治療は有用か？

推奨グレード

B

放射線治療が適応となる疾患に対しては成長障害などの晩期有害事象の軽減、および2次癌発生率の低下が期待できる陽子線治療が推奨される。

解説

小児腫瘍に対する放射線治療では、治療効果と同じかそれ以上に晩期有害事象、特に成長障害について留意する必要がある。陽子線治療はブラッグピークという物理学的な特性から線量集中性を高めることができ、腫瘍の周囲にあるリスク臓器への線量を低減することが可

能であるため、理論的に放射線治療よりも晩期有害事象の軽減と2次癌発生率の低下が期待できる¹⁻³⁾。

Paulinoら⁴⁾が、頭頸部の横紋筋肉腫に対する放射線治療(X線)による長期合併症を報告している。1967～1994年までの30例の頭頸部原発症例の内17例が5年生存し、中央値20年の経過観察では、観察可能症例のうち、成長遅延9/15(60%)、成長ホルモン補充療法6/15(40%)、顔面の左右非対称性11/15(73%)、聴力障害6/8(75%)、視力障害9/11(82%)、歯牙障害7/7(100%)、甲状腺機能低下2/2(100%)、認知障害3/15(20%)であった。

その後2015年にSchootら⁵⁾は、1990～2010年に治療した頭頸部の横紋筋肉腫153例のうち2年以上生存し、観察可能であった80例の有害事象を報告した。通常の外部照射症例31例では、Grade1:4例(13%)、Grade2:3例(10%)、Grade3:18例(58%)、Grade4:6例(19%)であった。

一方、陽子線治療を用いた横紋筋肉腫の報告では、晩期有害事象はGrade2で28%、Grade3で7%であったとされている⁶⁾。

過去の論文を検討してみると、長期の有害事象に関する報告の多くはケースシリーズにとどまっている。また、多くの論文では化学療法や手術による合併症と、放射線治療によるいわゆる局所の有害事象を区別するのが困難な場合が多く、十分なエビデンスレベルは保持できない。しかしながら、成長障害、2次癌など、10年から20年の観察期間が必要な領域で厳密な比較試験を行うことは不可能であるため、現段階での情報でも積極的に陽子線治療を推奨してよいと考えられるため、推奨度はBとした。

参考文献

- 1) Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, et al. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma : clinical outcomes and late effects. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012 ; 82 : 635-42. (エビデンスレベル IV)
- 2) Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma : clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011 ; 81 : 1367-73. (エビデンスレベル IV)
- 3) Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009 ; 74 : 179-86.
- 4) Paulino AC, Simon JH, Zhen W, et al. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000 ; 48 : 1489-95. (エビデンスレベル IV)
- 5) Schoot RA, Slater O, Ronckers CM, et al. Adverse events of local treatment in long-term head and neck rhabdomyosarcoma survivors after external beam radiotherapy or AMORE treatment. European journal of cancer. 2015 ; 51 : 1424-34. (エビデンスレベル IV)
- 6) Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014 ; 32 : 3762-70. (エビデンスレベル III)

検索式

pubmed pediatric cancer + proton therapy + head and neck 28

CQ 12-6 頭頸部非扁平上皮癌に対して粒子線治療は有用か？

【陽子線治療】

推奨グレード
C1 放射線治療が適応となる状況においては組織型に関わらず，脳壊死，視神経障害などの重篤な晩期有害事象が予測される場合，放射線治療に比べてそれらを軽減することが期待されるため勧められる。

【重粒子線治療】

推奨グレード
C1 放射線治療抵抗性を持つ非扁平上皮癌に対して重粒子線治療を用いることは，効果の面で期待できる。ただし，長期の晩期有害事象の点においてまだデータが成熟していない。

解 説

完全切除が困難，もしくは外科切除により患者に大きな損失が予測される場合，頭蓋底腫瘍や鼻副鼻腔腫瘍では治療選択肢は限られる。全身状態，組織型ならびに腫瘍の進展範囲にもよって，動注療法を含む化学療法併用または放射線治療単独療法が候補となるが，脳実質，脳幹，視神経などのリスク臓器が近接しているため十分な線量を腫瘍に投与できない場面も多く存在する。

粒子線治療は，ブラッグピークという物理学的な特性から線量集中性を高めることができ，腫瘍の周囲にあるリスク臓器への線量を低減することが可能である¹⁾。

現在臨床応用されている粒子線治療は，陽子線治療と重粒子線治療に大別される。施設が限定されていることや治療費の問題などから前向き試験の少ない領域であるが，陽子線治療10編，重粒子線治療2編を含む43コホート研究のシステマティックレビュー²⁾を行った結果，Stage IVもしくはKadish Cの鼻副鼻腔腫瘍に対して粒子線治療は放射線治療より無病生存期間，全生存期間で優れていることが示された(HR: 1.53, 95% CI: 1.08-2.17, p=0.034)。

陽子線治療

放射線治療を1として，線質の強度を表すRelative Biological Effect (RBE) は1.1と考えられており³⁾，放射線治療とさほど変わらない用途で使用できる。そのため，放射線治療と比べ格段に成績が上がるということはなく，放射線治療で相性の悪い腫瘍は陽子線治療でも相性は悪い。放射線治療ではなく陽子線治療を選択するのは，効果よりも安全面を配慮する場面⁴⁾である。ただし，リスク臓器が近接していて通常の放射線治療では十分量の線量を投与できない場合，陽子線治療で辺縁への線量を確保することができた場合には，治療成績の向上も期待できる。

Patelらのシステマティックレビューでは，IMRTとの比較においても無病生存および局所制御において陽子線治療が優れていたと報告している(無病生存HR: 1.44, 95% CI: 10.1-2.05 p=0.045/局所制御HR: 1.26, 95% CI: 1.05-1.51, p=0.011)。鼻腔悪性黒色腫に関しては本邦から臨床第Ⅱ相試験が報告⁵⁾されており，局所制御割合75.8%と良好であり手術以外の代替治療として提示可能である。

現時点では治療施設が限られているため，環境が整えば行えるという推奨にとどめる。

重粒子線治療

放射線治療を1として線質の強度を表すRBEは2~3と考えられており、放射線治療より格段に強力な線質を有する。ただし、RBEに関して、公表値に幅があり未知な部分も多く、正確に放射線治療の線量と合わせるのが難しい場合もある。

頭蓋底、鼻副鼻腔領域の大きな腫瘍で重粒子線治療はその線質が影響し、照射野に視神経が近接したり一部含まれたりした場合に、失明が起こる可能性が高いことが知られており^{6,7)}、照射野が視神経に近接するかどうかにも重粒子線治療を選択する一つの条件となる。

一方、殺細胞効果の原理が放射線治療/陽子線治療とは異なるため、従来の放射線治療では根治困難だった腫瘍に対しても効果を期待できることから、放射線治療抵抗性疾患に対しては重粒子線治療を有力な選択肢と位置づけることができる。

現時点では治療施設が限られているため、環境が整えば選択肢に入る、という推奨にとどめる。

IV

参考文献

- 1) Urie MM, Sisterson JM, Koehler AM, et al. Proton beam penumbra : effects of separation between patient and beam modifying devices. Medical physics. 1986 ; 13 : 734-41. (エビデンスレベル IV)
- 2) Patel SH, Wang Z, Wong WW, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases : a systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology. 2014 ; 15 : 1027-38. (エビデンスレベル I)
- 3) Ando K, Furusawa Y, Suzuki M, et al. Relative biological effectiveness of the 235 MeV proton beams at the National Cancer Center Hospital East. Journal of radiation research. 2001 ; 42 : 79-89.
- 4) Zenda S, Kawashima M, Arahira S, et al. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy : importance of long-term follow-up. International journal of clinical oncology. 2015 ; 20 : 447-54. (エビデンスレベル IV)
- 5) Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, et al. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2016 ; 118 : 267-71. (エビデンスレベル III)
- 6) Demizu Y, Murakami M, Miyawaki D, et al. Analysis of Vision loss caused by radiation-induced optic neuropathy after particle therapy for head-and-neck and skull-base tumors adjacent to optic nerves. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009 ; 75 : 1487-92. (エビデンスレベル IV)
- 7) Hasegawa A, Mizoe JE, Mizota A, et al. Outcomes of visual acuity in carbon ion radiotherapy : analysis of dose-volume histograms and prognostic factors. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006 ; 64 : 396-401. (エビデンスレベル IV)

検索式

pubmed nasal cavity + particle therapy : 98本

CQ 12-7 頭頸部(頭蓋底を含む)の肉腫に対して重粒子線治療は有用か?

推奨グレード

C1

切除不能例または不完全切除例に対する治療選択肢となり得る。

解説

肉腫に対する根治的治療の第一選択は外科的切除であるが、整形外科領域と比べて、耳鼻科領域あるいは脳外科領域は広範切除が困難なことも多い。切除不能例または不完全切除例に対する選択肢の一つが放射線治療であるが、従来の放射線治療(X線治療)は、単独では肉腫に対する効果は不十分と考えられており、主として術前照射または術後照射として用いられてきた。

近年、重粒子線治療(炭素イオン線治療)の主として整形外科領域の肉腫に対する有用性が報告されている。重粒子線治療はX線治療と比べて線量集中性に優れており、重要臓器への線量を最小限に抑えながら、腫瘍へ高線量を照射することができ、また、X線治療と比べて生物学的効果も高く、単独でも肉腫に対する効果が十分期待できるからである。

耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域においては、切除不能な頭頸部肉腫27例(部位：鼻副鼻腔11例、上顎骨8例など、組織型：骨肉腫9例、悪性線維性組織球腫5例など)に対して重粒子線治療が施行され、5年局所制御率80.4%、5年全生存率57.6%であった¹⁾。切除不能例に対するX線治療(±化学療法)では、5年局所制御率0~55%、5年全生存率9~63%と報告されており²⁻⁵⁾、重粒子線治療は特に局所制御率において優れているといえる。また、Grade3以上の有害事象は急性期1例(4%)、晩期5例(19%)と許容範囲であった。

脳神経外科領域においては、切除不能または不完全切除された頭蓋底軟骨肉腫79例に対して、重粒子線治療が施行され、5年局所制御率88%、5年全生存率96.1%であった⁶⁾。頭蓋底軟骨肉腫のシステマティックレビューでは、5年全生存率は手術単独群で75%、手術+X線治療群で91%と報告されており⁷⁾、重粒子線治療による予後改善が期待できる。

頭頸部(頭蓋底を含む)の肉腫に対する重粒子線治療の文献はごく少数であり、さらに、肉腫には様々な組織型があるため、治療成績の解釈には注意が必要である。しかし、切除不能例または不完全切除例に対しては、他に有効な治療法がないため、治療選択肢となり得ると考える。また、重粒子線治療はこれまで先進医療として高額な治療費(約300万円)が必要であったが、2016年4月に「切除非適応の骨軟部腫瘍に対する重粒子線治療」が保険収載され、頭頸部(頭蓋底を含む)の肉腫もこれに該当するため、選択肢として考慮しやすくなった。

参考文献

- 1) Jingu K, Tsujii H, Mizoe JE, et al. Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresectable adult bone and soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82 : 2125-31. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Eeles RA, Fisher C, A'Hern RP, et al. Head and neck sarcomas : Prognostic factors and implications for treatment. *Br J Cancer.* 1993; 68 : 201-207. (エビデンスレベルⅣ)

- 3) Willers H, Hug EB, Spiro IJ, et al. Adult soft tissue sarcomas of the head and neck treated by radiation and surgery or radiation alone : Patterns of failure and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 ; 33 : 585-593. (エビデンスレベル IV)
- 4) Le QT, Fu KK, Kroll S, et al. Prognostic factors in adult softtissue sarcomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 ; 37 : 975-984. (エビデンスレベル IV)
- 5) Smith RB, Apostolakis LW, Karnell LH, et al. National Cancer Data Base report on osteosarcoma of the head and neck. Cancer. 2003 ; 98 : 1670-80.
- 6) Uhl M, Mattke M, Welzel T, et al. High control rate in patients with chondrosarcoma of the skull base after carbon ion therapy : first report of long-term results. Cancer. 2014 ; 120 : 1579-85. (エビデンスレベル IV)
- 7) Bloch OG, Jian BJ, Yang I, et al. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. J Clin Neurosci. 2009 ; 16 : 1547-51. (エビデンスレベル I)

検索式

PubMedにて、Key word : carbon ion therapy AND (head and neck OR skull base) AND sarcomaで抽出した26編のうち、CQに合致する臨床研究8編の中から選択した。

IV