

『頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版』 評価用ドラフト（初校）

日本頭頸部癌学会診療ガイドライン委員会

委員長	本間 明宏	北海道大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科頭頸部外科学教室
制作委員	小川 武則	岐阜大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学分野
	篠崎 剛	国立がん研究センター東病院頭頸科
	花井 信広	愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科
	鈴木 基之	大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
	四宮 弘隆	神戸大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科
	安藤 瑞生	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
	原田 浩之	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎口腔外科学分野
	中川 雅裕	浜松医科大学医学部附属病院 形成外科
	全田 貞幹	国立がん研究センター東病院放射線治療科
	安田 耕一	北海道大学病院放射線治療科
	神田 知紀	神戸大学医学部附属病院放射線科
	清田 尚臣	神戸大学医学部附属病院腫瘍内科
	本間 義崇	国立がん研究センター中央病院消化管内科
加納 里志	北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野	
川北 大介	名古屋市立大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	
作成協力	水町 貴諭	国家公務員共済組合連合会 斗南病院 頭頸部外科科長
	坂下 智博	市立釧路総合病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科部長
	今村 善宣	神戸大学医学部附属病院腫瘍科・血液内科

掲載項目一覧

I. ガイドラインについて

II. 診断

III. 治療

III-A. 治療総論

III-A-1. 外科療法

III-A-2. がん薬物療法

III-A-3. 放射線治療

III-A-4. 支持療法

III-A-5. 頭頸部癌患者に対するがんリハビリテーション

III-A-6. 緩和ケア

III-B. 治療各論

III-B-1. 口腔癌（舌癌）

III-B-2. 上顎洞癌

III-B-3. 上咽頭癌

III-B-4. 中咽頭癌

III-B-5. 下咽頭癌

III-B-6. 喉頭癌

III-B-7. 甲状腺癌

III-B-8. 唾液腺癌（耳下腺癌）

III-B-9. 原発不明癌-頸部リンパ節

III-B-10. 嗅神経芽細胞腫

IV. クリニカルクエスション（CQ）

IV-1. 診断

CQ1-1 頭頸部癌の T 病期診断において MRI は有用か？

CQ1-2 頭頸部腫瘍の良悪の鑑別に穿刺吸引細胞診は推奨されるか？”

CQ1-3 頭頸部癌の病期診断において FDG-PET は有用か？

CQ1-4 頭頸部癌治療後の経過観察に画像検査は有用か？

CQ1-5 頭頸部癌治療後の経過観察に血液検査は有用か？

IV-2. 口腔癌（舌癌）

CQ2-1 舌癌の深達度をどのようにして測定すべきか？

CQ2-2 舌癌に対する密封小線源治療の適応は？

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？

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？

CQ2-5 舌・口腔癌の N1（レベル I）症例に対する肩甲舌骨筋上頸部郭清術（supraomohyoid neck dissection：SOHND）は許容されるか？

CQ2-6 局所進行舌癌に対して術前化学療法は有用か？

CQ2-7 舌半側切除に対する再建は有用か？

CQ2-8 舌亜全摘出以上の症例において、隆起型の舌再建は術後機能の保持に有用か？

IV-3. 上顎洞癌

CQ3-1 上顎洞扁平上皮癌眼窩壁浸潤症例において、眼球を温存は可能か？

CQ3-2 頭頸部癌に対する超選択的動注化学放射線療法は臓器機能温存に寄与するか？

CQ3-3 線治療，強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy：IMRT）は，視力温存粒子に寄与するか？

IV-4. 上咽頭癌

CQ4-1 上咽頭癌の放射線治療において，強度変調放射線治療は推奨されるか？

CQ4-2 病期 III および IVA 期の上咽頭癌に対して，放射線治療に化学療法を同時に併用することは推奨されるか？

CQ4-3 病期 III および IVA 期の上咽頭癌に対して，化学療法同時併用放射線治療に導入化学療法ないしは補助化学療法を追加することは推奨されるか？

CQ4-4 病期 II 期の上咽頭癌に対して，放射線治療に化学療法を併用することは推奨されるか？

IV-5. 中咽頭癌

CQ5-1 HPV 関連中咽頭癌の初回治療として放射線治療あるいは化学放射線療法を行う場合，線量を低減することは推奨されるか？

CQ5-2 HPV 関連中咽頭癌の初回治療として化学放射線療法を行う場合，薬物療法の治療強度を変更することは推奨されるか？

CQ5-3 中咽頭癌に対して経口的切除術は有用か？

IV-6. 下咽頭癌

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？

CQ6-2 下咽頭癌に対して経口的切除は有用か？

IV-7. 喉頭癌

CQ7-1 T2 喉頭癌に対して化学放射線療法は適応となるか？

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？

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？

IV-8. 甲状腺癌

CQ8-1 甲状腺微小乳頭癌（1cm 以下）に対して経過観察をすることは許容されるか？

- CQ8-2 甲状腺癌の手術例において、予防的気管周囲郭清は推奨されるか？
- CQ8-3 片葉の甲状腺乳頭癌に対して甲状腺全摘術は甲状腺葉峡部切除術に比較して推奨されるか？
- CQ8-4 甲状腺全摘術を施行後の甲状腺分化癌に術後補助療法として放射性ヨウ素内用療法を行うことは推奨されるか？
- CQ8-5 切除不能・再発甲状腺癌に対して分子標的薬は推奨されるか？
- CQ8-6 甲状腺分化癌の術後に補助療法としてTSH抑制療法は推奨されるか？
- CQ8-7 標準的薬物療法に不応となった甲状腺癌に対してがん遺伝子パネル検査は有用か？

IV-9. 唾液腺癌（耳下腺癌）

- CQ9-1 唾液腺癌に対して術前の細胞診，組織診，術中迅速病理診断は有用か？
- 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？
- CQ9-3 耳下腺癌手術症例において顔面神経再建は有用か？
- CQ9-4 唾液腺癌に対して予防的頸部郭清は有効か？
- CQ9-5 唾液腺癌に対する放射線治療は有効か？
- CQ9-6 唾液腺癌の診断に分子病理診断は有用か？
- CQ9-7 再発・転移唾液腺癌に対して薬物療法は有効か？

IV-10. 原発不明癌-頸部リンパ節

- CQ10-1 原発不明癌-頸部リンパ節の原発検索にFDG-PETを追加することで正診率は向上するか？
- CQ10-2 原発不明癌-頸部リンパ節に対して口蓋扁桃摘出術は原発巣検索に有用か？
- CQ10-3 原発不明癌-頸部リンパ節に対して頸部郭清術を行うことは推奨されるか？
- CQ10-4 原発不明癌-頸部リンパ節に対して頸部郭清術後に術後放射線治療を行うことは，生存率の向上に寄与するか？

IV-11. がん薬物療法

- CQ11-1 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療法として，導入化学療法は推奨されるか？
- CQ11-2 切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対してTPF療法（ドセタキセル＋シスプラチン＋5-FU）による導入化学療法は推奨されるか？
- CQ11-3 術後化学放射線療法において，適切なシスプラチン投与方法は何か？
- CQ11-4 プラチナ感受性再発・転移頭頸部扁平上皮癌の治療選択において免疫組織化学染色でPD-L1発現（combined positive score：CPS）を確認することは有用か？
- CQ11-5 プラチナ感受性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する初回治療として，免疫チェックポイント阻害薬による治療は推奨されるか？
- CQ11-6 プラチナ不応転移再発頭頸部癌に対して免疫チェックポイント阻害薬は有用か？

IV-12. 放射線治療

- CQ12-1 頭頸部扁平上皮癌術後において術後化学放射線療法は推奨されるか？
- CQ12-2 化学放射線療法後の救済手術は有効か？
- CQ12-3 頭頸部扁平上皮癌放射線治療あるいは化学放射線療法後の局所再発に対し再照射は推奨されるか？
- CQ12-4 小児の頭頸部腫瘍に対し，陽子線治療は推奨されるか？
- CQ12-5 口腔・咽喉頭扁平上皮癌に対し，陽子線治療は推奨されるか？
- CQ12-6 膠原病患者における頭頸部悪性腫瘍に対し，放射線治療は推奨されるか？

IV-13. 緩和ケア

- CQ13-1 頭頸部終末期では致命的出血に関する事前説明は必要か？

V. 資料



I

ガイドラインに ついて

DRAFT

1 作成の目的

本ガイドラインは、頭頸部癌に関する最新のエビデンスを含め検討し、現時点での標準的な検査・治療の考え方を示したものである。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、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。主な目的は以下のとおりである。

- 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

2 利用の対象者

頭頸部癌の診療に携わる医師および歯科医師などの医療従事者を対象とする。さらに、患者やその家族を含めた方が頭頸部癌に対する理解を深めるために利用することも想定している。

3 取り扱う疾患

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、甲状腺癌、唾液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かったが、今回、新たに嗅神経芽細胞腫について疾患トピックの特徴で取り上げた。

4 本ガイドラインの使用法

本ガイドラインは系統的文献検索で得られたエビデンスを尊重するとともに、現在の日本の医療保険制度や診療現場の実情にも配慮した頭頸部癌診療の専門家のコンセンサスに基づいて作成されており、診療現場において頭頸部癌の診療を実践する際のツールとして利用することができる。

本ガイドラインは頭頸部癌に対する治療方針を立てるための一つの目安を示すものであり、記載されている以外の治療方針や治療法を規制したり、医師の裁量権を制限したりするものではない。患者、施設・地域に特有の条件・事情により診療方針が変わりえることもできるだけ勘案した推奨をあげており、その点を考慮して参照していただきたい。

頭頸部癌の治療は放射線治療、外科療法、薬物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『頭頸部癌取扱い規約 第6版補訂版』（日本頭頸部癌学会編）¹⁾、『甲状腺癌取扱い規約 第8版』（日本内分泌外科学会、日本甲状腺病理学会編）²⁾、『甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018』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2020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ドライン第2版』（日本臨床腫瘍学会編）⁶⁾も参照されたい。

5 学会の責任

本ガイドラインの記述内容に対しては日本頭頸部癌学会（以下、本学会）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、本学会は責任を負わない。

6 委員会の構成

ガイドライン作成委員会は耳鼻咽喉科頭頸部外科医以外に、放射線診断医、放射線治療医、腫瘍内科医、形成外科医、歯科医、緩和ケア医、リハビリテーション医により構成されている。

7 参考文献

- 1) 文献収集の具体的な手順は以下のとおりである。
 - ・作成医員がCQに関連するキーワードと主たる論文を選定し、日本図書館協会の担当者がそれをもとに検索式を作成し、網羅的な文献検索を行った。作成委員は抽出された論文を吟味し、重要な論文を選択した。
 - ・検索は、PubMed、医中誌に2000年1月1日～2021年3月までに掲載された文献を対象とした。
- 2) CQの参考文献のうち、検索式で抽出されたものには【検】、検索式では抽出されなかったが、2018年版で参考文献として記載されており、今回も必要と判断されたものは【旧】、それ以外にガイドライン委員会で引用すべきと判断されたものは【委】と記した。
- 3) それぞれの参考文献には9種類の研究デザインを付記した(表1)。
- 4) 文献検索式は本書には掲載せず、日本頭頸部癌学会ホームページに掲載する。

表1 研究デザイン

メタ	システマティックレビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
ランダム	ランダム化比較試験
非ランダム	非ランダム化比較試験
コホート	分析疫学的研究(コホート研究)
ケースコントロール	分析疫学的研究(症例対照研究)
横断	分析疫学的研究(横断研究)
ケースシリーズ	記述研究(症例報告やケースシリーズ)
ガイドライン	診療ガイドライン
レビュー	専門家によるレビュー

8 エビデンスレベルと推奨の強さの決定

『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2020』に基づき各CQにアウトカムを設定し、一つひとつのアウトカムに対して選択した論文の研究デザイン、バイアスリスク、非直接性を考慮したエビデンス総体を評価し、推奨のエビデンスレベル(表2)を決定した。

表2 推奨決定のためのアウトカムに対するエビデンスの確実性(エビデンスレベル)

A(強)	: 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B(中)	: 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C(弱)	: 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D(非常に弱い)	: 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

エビデンスレベル、益と害のバランス、患者の価値観や好みの要素を考慮し、さらに国内における当該検査・治療法の実施状況や保険適用の有無などを加味してガイドライン作成委員が推奨の強さ(表3)を決定した。

表3 推奨の強さ

推奨の強さ	前版の推奨グレード
強く推奨する	A, B, C3, D
弱く推奨する(提案する, 条件付きで推奨する)	C1, C2

(推奨の強さ「なし」: 明確な推奨ができない)

診療ガイドライン委員会で、推奨文とエビデンスレベル、推奨の強さを合議し、最終決定した。さらに、その決定に対する委員の合意率を投票により算出した。合意率が75%以下のものについては、議論の要点などを解説文中に付記した。

9 ガイドライン作成

本ガイドラインは『頭頸部癌診療ガイドライン2018年版』をもとに、日本頭頸部癌学会診療ガイドライン委員会(以下、本委員会)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。本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、本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。

本ガイドラインの改訂は以下の過程を経て作成された。

2019年1月24日	第1回委員会(仙台国際センター)
2019年6月14日	第2回委員会(ホテル日航金沢)
2019年9月18日～	II章, III章作成 *メールで審議
2020年3月14日～	各委員から提案されたクリニカルクエスション(CQ)案を委員会全員で協議 *メールで審議
2021年3月25日～	CQ作成 *メールで審議
2021年10月10日	第3回委員会(Web) 推奨文とエビデンスレベル, 推奨の強さを合議

10 活用促進のための工夫と情報公開

「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-A. 治療総論」の項を新設し、外科療法、がん薬物療法、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-B. 治療各論」では2018年版を踏襲し、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分類にしたがって治療のアルゴリズムを記載し、利用者の利便性を高めた。なお、TNM分類は『頭頸部癌取扱い規約 第6版補訂版』¹⁾、『甲状腺癌取扱い規約 第8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。

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、外科療法、がん薬物療法の適応について解説した。

広く利用されるために、本ガイドラインの内容は小冊子として出版し、さらに本学会のホームページ、日本癌治療学会、Mindsのホームページでも公開する予定である。

11 出版後のモニタリングと改訂のステップ

ガイドライン作成委員会の中にモニタリングチームを設置し、本ガイドライン作成後に新たに報告されたエビデンスの収集・集積を継続的に行う。とくに頭頸部悪性腫瘍全国登録(HNCプロジェクト)のデータを用いて、本ガイドラインの普及や診療内容の変化、予後改善への影響などを評価したい。本ガイドライン発刊後に、使用にあたり臨床上の不都合が生じた案件について、関連する情報をモニタリングチームが収集する。

次回改訂は3年後の2025年に予定している。

上記改訂前に推奨の強さや推奨内容の変更、新規CQの設定が必要と判断された場合は、モニタリングチームとガイドライン委員会委員長の合議により新たに作成委員会を設置し、改定案または新規推奨案を作成する。

改定案や新規推奨案は、コンセンサスミーティングやパブリックコメント募集・検討を経て本学会理事会の承認後に日本頭頸部癌学会ホームページにて公開する。

12 作成費用

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厚生労働省科学研究費がん対策推進総合研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」(研究代表者 小寺泰弘)の負担による。外部企業からの寄付などは一切ない。

13 利益相反

開示期間：2018～2020年

A. 自己申告者自身

1. 企業や営利を目的とした団体の顧問職、役員、職員等の有無と報酬額(年間100万円以上)：なし
2. 株の保有と、その株式から得られる利益(年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上を保有)：なし
3. 企業等から特許権使用料として支払われた報酬(年間100万円以上)：なし
4. 企業等から特許権使用料として支払われた報酬(1つの特許権使用料が年間100万円以上のものを記載)：なし
5. 企業等より、会議の出席(発表)に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当(講演料など)(年間50万円以上)
2018年：小野薬品工業株式会社(3名)、プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社(1名)
2019年：小野薬品工業株式会社(1名)、メルクセローノ株式会社(1名)、楽天メディカル(1名)
2020年：小野薬品工業株式会社(1名)、楽天メディカル(1名)、MSD株式会社(1名)
6. 企業等がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料(年間50万円以上)：なし
7. 企業等が提供する研究費(年間200万円以上)：
小野薬品工業株式会社(1名)、グラクソ・スミスクライン株式会社(1名)、大鵬薬品工業株式会社(1名)、ヤンセンファーマ株式会社(1名)、MSD株式会社(1名)

*いずれも受託研究

8. その他の報酬(研究とは直接無関係な旅行、贈答品など)(年間5万円以上)：なし
9. 企業等から研究員等の受け入れ：なし
10. 企業等から提供する寄付講座：なし

B. 申告者の配偶者、一親等内の親族等の申告事項

なし

参考文献

- 1) 日本頭頸部癌学会編. 頭頸部癌取扱い規約 第6版補訂版. 金原出版, 2019.
- 2) 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺病理学会編. 甲状腺癌取扱い規約 第8版. 金原出版, 2019.
- 3) Brierley JD, Gospodarowicz MK, 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2018. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌, 2018.
- 5) 日本放射線腫瘍学会編. 放射線治療計画ガイドライン2020年版(第5版). 金原出版, 2020.
- 6) 日本臨床腫瘍学会編. 頭頸部がん薬物療法ガイドライン第2版. 金原出版, 2018.



II

診断

DRAFT

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所見をもとに、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実施に必要である。

1) 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・喉頭内視鏡検査、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造影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・下咽頭癌の診断には内視鏡検査に造影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)}。

2) リンパ節転移・遠隔転移の評価は？

頭頸部癌の転移はリンパ節転移が多く、遠隔転移は比較的稀で頭頸部悪性腫瘍全国登録の2016年度初診症例の報告書²⁶⁾では2.8%である。遠隔転移の中では肺転移が最も多く、骨転移、肝転移がそれに続く。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、造影CT検査、MRI検査、骨シンチ検査、PET-CT検査などにより、総合的に判断する¹⁴⁻²³⁾。肺転移については胸部CT検査かPET-CT検査で評価する。進行癌では肺転移に加え、肝転移と骨転移の有無の検索も考慮する。肝転移の検索にはUS、造影CT検査、MRI検査、PET-CT検査が有用であり、骨転移には骨シンチ検査やPET-CT検査が有用である。

2 重複癌の検索

頭頸部悪性腫瘍全国登録の2012年5年後予後調査²⁷⁾の結果では、頭頸部癌(大唾液腺癌を除く)の18.6%に同時性重複癌の発生を認め、第1癌の原発部位は下咽頭、中咽頭、口腔の順であり、重複癌の発生部位は食道が最も多く、次いで頭頸部、胃、肺、大腸の順であった。また異時性重複癌の発生が20.3%に認められ、第1癌の原発部位は下咽頭、中咽頭、口腔の順であり、重複癌の発生部位は頭頸部が最も多く、次いで食道、肺、胃、大腸の順であった。頭頸部扁平上皮癌症例では他の頭頸部癌、食道癌、胃癌、肺癌、大腸癌の合併に留意する必要がある^{24,25)}。重複癌の検索は鼻咽腔・喉頭内視鏡検査、上部消化管内視鏡検査、

頸胸部造影CTが推薦され、FDG-PETの適応も考慮してよい。

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.
- 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.
- 3) Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oro-pharyngeal squamous cell carcinoma : a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 ; 130 : 837-43.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 8) Giron J, Joffre P, Serres-Cousine O, et al. CT and MR evaluation of laryngeal carcinomas. *J Otolaryngol.* 1993 ; 22 : 284-93.
- 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.
- 10) Phelps PD. Carcinoma of the larynx--the role of imaging in staging and pre-treatment assessments. *Clin Radiol.* 1992 ; 46 : 77-83.
- 11) Zbären P, Becker M, Läng H. Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. *Cancer.* 1996 ; 77 : 1263-73.
- 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.
- 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.
- 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. *日耳鼻会報.* 1991 ; 94 : 577-86.
- 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.
- 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.
- 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.
- 18) Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L, et al. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2006 ; 7 : 23-34.
- 19) 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.
- 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.
- 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.
 - 22) Liu JC, Bhayani M, Kuchta K, et al. Patterns of distant metastasis in head and neck cancer at presentation : Implications for initial evaluation. Oral Oncol. 2019 ; 88 : 131-6.
 - 23) Chua ML, Ong SC, Wee JT, et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. Head Neck. 2009 ; 31 : 346-54.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 日本頭頸部癌学会. 頭頸部悪性腫瘍全国登録の2016年度初診症例の報告書 : Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2016. http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/2016syourei_houkoku.pdf
 - 27) 日本頭頸部癌学会. 頭頸部悪性腫瘍全国登録の2012年5年後予後調査の報告書 : Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Five-year Prognosis of Patients Registered in 2012. http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/2012syourei_yogo.pdf

DRAFT

▼
Ⅲ
治 療

DRAFT

Ⅲ-A 治療各論

Ⅲ-A-1. 外科療法

1 臨床的特徴

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。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、定型的手術であっても個々の患者に応じた最適な術式を検討すべきである。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などの低侵襲な外科的療法の適応拡大がなされている。進行癌に対する根治的治療では、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、完全切除を第一とする。

2 診療全体の流れ

腫瘍側因子と患者側因子について、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。腫瘍側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。患者側因子は、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めた個別的な評価が重要である。特に個人差が大きい高齢者においては、高齢者機能評価(geriatric assessment: GA)が参考になる。特に認知機能評価では、MMSE、Mini-Cogなどを使用する。これらの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、カンサーボードに代表される専門多職種チーム(multi-disciplinary team: MDT)で非手術治療とともに治療法を検討し、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、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。

頭頸部扁平上皮癌では重複癌や多発癌の頻度が高く、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。

手術を行う際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。

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。狭帯域光観察(narrow band imaging: NBI) NBIや蛍光観察(auto fluorescence imaging: AFI)、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を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お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。

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業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、術前の禁煙・禁酒指導を行う。禁煙は術後の肺炎予防に、禁酒はせん妄予防に有効であると考えられる。また、長期的には重複癌発生予防にも寄与する。

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¹⁻⁴⁾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。

頭頸部扁平上皮癌では異時性重複癌の頻度も高いため、2次癌発生時の治療の制約も考慮し手術治療計画を行う。

参考文献

- 1) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: Guideline for the prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999; 20: 250-78.

- 2) 中田精三, 白杵尚志, 菊地龍明, 他: 手術医療の実践ガイドライン改訂委員会, 日本手術医学会. 手術医療の実践ガイドライン(改訂版). 日手術医学会誌. 2013; 34 (Suppl): S1-S150.
- 3) 国公立大学附属病院感染対策協議会編. 病院感染対策ガイドライン改訂第2版. じほう出版. 2015.
- 4) 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に関するガイドライン作成委員会編. 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. 日本化学療法学会. 2016.

Ⅲ-A-2. がん薬物療法

頭頸部癌治療においては、頭頸部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、全身療法であるがん薬物療法の有効性に対する期待は、他のがん腫に比べると遠隔転移病変よりも局所病変の方に重きを置く考え方となる。根治治療においては、その主体である外科的治療と放射線治療(RT)の効果を高めることにがん薬物療法の果たす役割はある。具体的には、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、RTと同時に化学放射線療法、根治治療の前に行われる導入化学療法(ICT)、術後に行われる術後化学放射線療法がある。一方で、転移・再発例においては、症状緩和や生存期間の延長などを目的にがん薬物療法が行われる。

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がん薬物療法の意義

がん薬物療法を根治的治療とどのように組み合わせるかについて、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、確固たる結論に至っていない。根治的治療にがん薬物療法を追加したCRT、ICT、根治的治療後のがん薬物療法のメタアナリシスを行ったMACH-NC¹⁾が報告され、化学療法追加により全体として5年生存割合に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RTに対す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(→p.●●; CQ11-2)、局所進行例における根治(→p.●●; CQ11-1)、再発高危険度群に対する再発予防(→p.●●; CQ12-1)の場面で用いられている^{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、標準的治療薬としての位置づけにある。多くの重要な臨床試験において用量は100mg/m²で放射線治療中に3回投与されており、総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)も、放射線治療への上乗せ効果が(→p.●●; CQ11-5)報告され使用されている⁵⁾。しかし、CmabのCRTへの追加効果は示されておらず⁶⁾毒性の面からも推奨されない。さらに最近の報告では、p16陽性中咽頭癌に対してはCmab併用放射線療法はCDDP併用CRTに比べて有効性の面で劣っており、毒性面でのメリットも乏しいことが示されており、その使用は推奨されない。

CRTにおいては、RTと比較して抗がん薬の併用により毒性が増強されるため、休止による治療期間の延長をきたしうる。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十分な支持療法を提供できる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 (ICT)

切除可能例における初回治療として用いられ、その目的としては、十分な腫瘍縮小が得られれば外科的治療ではなくRT主体の治療を選択する臓器温存目的、局所進行例におけるCRTへのさらなる治療効果の増強などが挙げられる。

具体的には、臓器温存目的の場合には、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ICTの有用性が報告されている(→p.●●；CQ11-4)。喉頭温存を目指した場合のICTの評価の主体は原発巣であり、喉頭癌・下咽頭癌ではCR/PRなど十分な腫瘍縮小が得られれば引き続きRTを行っても外科的治療と比較しても生存成績を悪化させないことが知られている。一方で、十分な縮小に至らなければ外科的治療への移行が推奨される。ICT後の非外科的治療としてRTとCRTのどちらが適切なかの、またRTに併用する抗がん薬としてCDDP、カルボプラチン(CBDCA)、Cmabなどのいずれが適切なかの明確ではない。

ICTとして最も適切な治療については、CDDP+フルオロウラシル(5-FU)(PF)とドセタキセル(DTX)+CDDP+5-FU(TPF)の比較試験⁷⁾から、後者における奏効割合、喉頭温存割合だけでなく生存割合が有意に高いことが示されている。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。一方で、ICTを臓器温存目的ではなく生存成績の改善を目的として使用した場合には標準治療であるCRTを上回った報告はほとんどなく、この場合にはICTを積極的に推奨できない⁹⁾。

また、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後の外科的治療と外科的治療先行とが比較されたが、術前化学療法の有効性は示されていない¹⁰⁾(→p.●●；CQ2-6)。

4) 術後化学療法

アジュバント療法は外科的治療後やRT/CRT後など根治的局所治療後に再発割合の低下と生存成績の向上を目的として行われる。現時点で外科的治療後の化学療法単独のエビデンスは乏しく、RT/CRT後の化学療法も明確なエビデンスはなく推奨されない。外科的治療後の再発高危険度群には、CDDP併用による術後CRTが推奨される。また、上咽頭癌においてはCRT後にPFを行うことが勧められる(→p.●●；CQ4-4)。

2 再発・転移に対するがん薬物療法

初回治療後の再発で救済手術の適応のない場合や遠隔転移のあるような場合には、がん薬物療法の適応がある。その目的は、生存期間の延長、腫瘍縮小による症状緩和、QOLの維持・向上である。

用いられる抗がん薬としては、やはりCDDPがKey Drugであり、無治療と比較して生存期間の延長を認めている¹¹⁾。しかし、CDDP単剤では効果が不十分であり、各種の多剤併用

療法が検討された中で、PF¹²⁾が古くから標準治療として位置づけられてきた。しかし、抗EGFR抗体であるCmabのCDDPもしくはCBDCA+5-FU(PF/CF)への上乗せ効果が検討され¹⁴⁾、PF/CFと比較してPF/CF+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使用されている¹⁵⁾。投与方法としては、PF/CF+Cmabは最大6コース投与し、その後はCmab単独で維持療法する方法がとられている。この対象では、TPFのような多剤併用療法は高い奏効割合を示すが、単剤・2剤併用のレジメンよりも有効であることを示す比較試験はなく、毒性も強いこと推奨されない。

免疫チェックポイント阻害薬については、プラチナ製剤抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌患者に対して抗PD-1抗体のニボルマブと、抗がん薬単独(DTX, MTX, Cmabのいずれか)とのランダム化比較試験が行われ¹⁶⁾、ニボルマブによる生存期間の改善が証明された。この結果、本邦でも「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」に対して適応追加となった(→p.●●；CQ11-8)。再発・転移頭頸部扁平上皮癌患者に対する初回治療としては、抗PD-1抗体のペムプロリズマブ単独療法、もしくはPF/CFにペムプロリズマブを併用する(PF/CF+Pembrolizumab)が、これまでの標準治療であるPF/CF+Cmabを上回る治療成績を示した。この結果を受けて、ペムプロリズマブは本邦でも「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」に対して2019年12月に新たに適応追加となっている。しかし、その有効性はPD-L1を発現した腫瘍細胞および免疫細胞が占める割合(combined positive score: CPS)によって異なることが知られており、治療法を選択するには注意を要する(→p.●●；CQ●●)。また、免疫チェックポイント阻害薬を使用する上で、様々な免疫関連有害事象(immune-related adverse event: irAE)が生じうるため、迅速かつ適切に対応できるチーム医療体制や診療連携体制の整備が必須である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. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000; 355: 949-55.
- 2) Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update 93 randomized trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009; 92: 4-14.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 : djv368.
- 8) Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al : Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. 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.
 - 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. Radiother Oncol. 2016 ; 118 : 238-43.
 - 10) 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.
 - 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 Chemother Pharmacol. 1985 ; 15 : 283-9.
 - 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.
 - 13) Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al : Eastern Cooperative Oncology Group. 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 : 3562-7.
 - 14) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008 ; 359 : 1116-27.
 - 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.
 - 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.
 - 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, 2016.

Ⅲ-A-3. 放射線治療

放射線治療は機能温存、形態温存の利点があり、頭頸部癌においては手術と並び重要な治療法である。主に早期癌に対しては放射線治療が単独でなされ、進行癌に対しては薬物療法併用にて放射線治療が行われる。手術適応症例においても、特に断端陽性や節外浸潤陽性例に対して術後放射線治療がなされ、再発率低下に寄与する。近年、一部の非扁平上皮癌に対して粒子線治療のまとまった報告があり、2018年より口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く頭頸部悪性腫瘍に対して粒子線治療(重粒子および陽子線治療)が保険適用となった。再発転移癌においては、再照射や緩和的放射線治療として放射線治療の役割も重要である。放射線治療は頭頸部癌の集学的治療において重要な役割を担っている。

1 高精度放射線治療と機能温存

X線による強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy : IMRT)は正常組織の照射線量を抑えて腫瘍部分に放射線を集中して照射する技術であり、正常組織の障害、特に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例でメタアナリシスが行われ、IMRT群でGrade 2以上の唾液腺障害が有意に減少した(HR : 0.76, $p < 0.0001$)¹⁾。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^{2,3)}。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。過去の化学放射線療法の報告において三次元治療計画が使用されたが、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⁴⁾。

2016年より、頭頸部原発の肉腫には重粒子線治療が、小児腫瘍には陽子線治療が保険適用となり、2018年には、口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く頭頸部悪性腫瘍に対して重粒子線治療、陽子線治療がともに保険適用となった。鼻腔・副鼻腔癌に対する放射線治療のシステマティックレビュー⁵⁾において、粒子線治療(重粒子および陽子線治療)がX線治療に対して有意に生存率が良好であることが示されている[relative risk : 1.27 (95%信頼区間 : 1.01 ~ 1.59), $p = 0.037$]。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長が活かされていることが推察され、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。

2 線量分割スケジュール

現代の頭頸部扁平上皮癌に対する根治的放射線治療において、1日1回1.8~2.2Gy、週5回、計66~70Gy、6~7週での治療が一般的であり、適宜、同時に化学療法が併用される。一方、化学放射線療法が今ほど一般的でない1990年代頃より、放射線治療単独の治療効果を増強させるため、様々な線量分割スケジュールの調整が開発・研究されてきた。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こと

が知られており⁶⁾、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ための試みである。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)などが代表的な方法である。

放射線治療単独において非通常分割と通常分割照射を比較した場合、15のランダム化試験6,515例によるメタアナリシスの結果から⁷⁾、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)の改善が報告されており、過分割照射法が最も有効とされている。

一方、化学放射線療法に関して、RTOG 0129試験ではシスプラチン同時併用における加速分割照射の優位性が検証されたが、生存率の向上は見られなかった⁸⁾。また、非通常分割照射と化学療法を同時併用した通常分割照射の比較においては、5つのランダム化試験986例によるメタアナリシスの結果から、全生存率が非通常分割照射において優位に低い(HR:1.22, p=0.0098)と報告されている⁹⁾。これらの結果より、化学放射線療法が一般的な進行期頭頸部癌において、通常分割照射が標準治療となっている。

現在、非通常分割による放射線治療の適応は限定的であるが、例えば早期喉頭癌ではJCOG試験で検証された加速照射法(60~64.8Gy/25~27回/33~37日間)¹⁰⁾が本邦では広く知られており、治療期間短縮による患者や医療サイドの負担軽減の観点などから標準治療の一つとして認識されている。

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の向上や晩期有害事象の低減が達成されたが、その一方、治療強度の増強によって早期有害事象は明らかに増加する。前述のように治療期間の延長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、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することが肝要となる。耳鼻咽喉科、頭頸部外科、腫瘍内科、歯科、口腔外科、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、患者の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) 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.
- 2) 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 Treat Rev.* 2011 ; 37 : 511-9.
- 3) 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.

- 4) 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.
- 5) 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. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 : 1027-38.
- 6) Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988 ; 27 : 131-46.
- 7) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al ; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. *Lancet.* 2006 ; 368 : 843-54.
- 8) 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. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32 : 3858-66.
- 9) Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al ; MARCH Collaborative Group. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH) : an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017 ; 18 : 1221-37.
- 10) Kodaira T, Kagami Y, Shibata T, et al ; Radiation Therapy Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Results of a multi-institutional, randomized, non-inferiority, phase III trial of accelerated fractionation versus standard fractionation in radiation therapy for T1-2N0M0 glottic cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0701). *Ann Oncol.* 2018 ; 29 : 992-7.

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、2000年以降と比較的新しい。

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、プロトコールに従って治療が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、治療が途中で中断したり、治療における合併症が管理できず命を危険にさらしたりするようだと、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良好な治療成績が得られないということが明らかになっており、予定した治療を安全に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

支持療法・緩和治療領域研究ポリシー (<https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/icsppc/020/Policyver10.pdf>) では支持療法を「がん治療(手術・放射線治療・薬物療法)で発生する副作用に対して予防もしくは症状軽減を目的として行う治療を指す」と定義している。以下「がん治療」は、文中では「本体治療」と記載する。

頭頸部癌においても本体治療で出現する有害事象/合併症による被害を最小限にし、本体治療のポテンシャルを最大限に引き出すことが支持療法の目的となる。有害事象/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)

予防的介入とは有害事象/合併症が出現する前から介入し、有害事象/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「有害事象/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、従来の方法より有害事象/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、介入は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、発生する有害事象/合併症の頻度によっては、何もしなくても有害事象/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場合もあるということについても常に頭に入れておく必要がある。

2) 対症的介入(Symptom management)

対症的介入とは出現した有害事象/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。

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⁾

有害事象/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、患者とメディカルスタッフの双方に、対症的介入のほうが予防的介入よりも「効いた」という実感があるといった特徴がある。このため、発現した有害事象/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「有害事象/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、従来の方法より有害事象/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。実際には有害事象/合併症が重篤化するのを防いだり、有害事象/合併症の発現期間が短縮したりすることで効果をえられる。一方、実臨床では有害事象/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、有害事象/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回の介入にかける時間、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、多職種医療連携は必須のインフラである。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、特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(放射線治療: RT, best supportive care: BSC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) 有害事象/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有害事象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が様々である。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v5.0日本語訳JCOG版http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20180730_v21_0.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(→p.●●: V. 資料参照)。

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例の頭頸部癌(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Grade 4の皮膚炎は出現しなか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⁾で示されている。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、推奨する根拠は乏しい。現在本邦で「化学放射線療法を受ける頭頸部癌患者における放射線皮膚炎に対する基本処置とステロイド外用薬を加えた処置に関す

るランダム化第3相比較試験」(J-SUPPORT 1602 TOPICS試験)が進行中である¹⁴⁾。

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⁾ことから積極的な使用が勧められる。治療終了後早期に効果を判定しできるだけ使用期間が短くなるように留意し、疼痛が治まらない場合には感染もしくは腫瘍の遺残を考慮して診察する必要がある。また、局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材をはじめとする局所保護は物理的刺激を避けるという観点からは理に適っており疼痛緩和に利用することは勧められる。

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、予防的な胃瘻造設は全例で必要ではないため、症例に応じて造設するか判断する。胃瘻の有無に関係なく栄養管理の最低限の目標は治療前の体重より10%以上低下させないことである。

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。

5) その他

個別の手技については支持療法各論に言及した手引きも出版されており、参照することを勧めたい¹³⁾。

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、有害事象/

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有害事象/合併症を軽減できるかということ、介入前に適切に設定することが非常に大切である。

また、治療後の患者の生活の質を維持・向上させるために、身体症状の治療だけにとどまらず社会面のサポート/就労支援なども重要視されてきている。狭義の支持療法の範囲を超えるものであるが、医療ソーシャルワーカーの介入による社会面のサポート/就労支援は、頭頸部癌の診療に携わる者は積極的に推進していきたい。

参考文献

- 1) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 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. *Radiother Oncol.* 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. *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. *J Clin Oncol.* 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. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 ; 45 : 433-8.
- 7) Boström A, Lindman H, Swartling C, et al. Potent corticosteroid cream (mometasonefuroate) significantly reduces acute radiation dermatitis : results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol.* 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 J 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 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. *Support Care Cancer.* 2016 ; 24 : 3029-36.
- 13) 国立がん研究センターがん患者の外見支援に関するガイドライン研究班編. がん患者に対するアピアランスケアの手引き 2016年版. 金原出版, 2016.
- 14) Zenda S, Yamaguchi T, Yokota T, et al. Topical steroid versus placebo for the prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy : the study protocol of J-SUPPORT 1602 (TOPICS study), a randomized double-blinded phase 3 trial. *BMC Cancer.* 2018 ; 18 : 873.

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

「日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業 外来がんリハビリテーションの効果に関する研究事業（研究開発代表者：辻哲也）」では、日本リハビリテーション医学会ががんのリハビリテーションガイドライン改訂委員会と協働して、改訂作業に取り組み、2019年に「がんのリハビリテーション診療ガイドライン第2版」が刊行された³⁾。頭頸部癌に関しては、8つのCQが挙げられ、強い推奨が2つ、弱い推奨が6つとなっている（表1）。本領域においては、近年、ランダム化比較試験（randomized controlled trial : RCT）など質の高い研究が増加しつつあるが、さらなる発展が必要である。

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治療、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・中咽頭癌の周術期リハビリテーション

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・形成、咽頭へ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。切除範囲が舌に局限している患者では、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）。

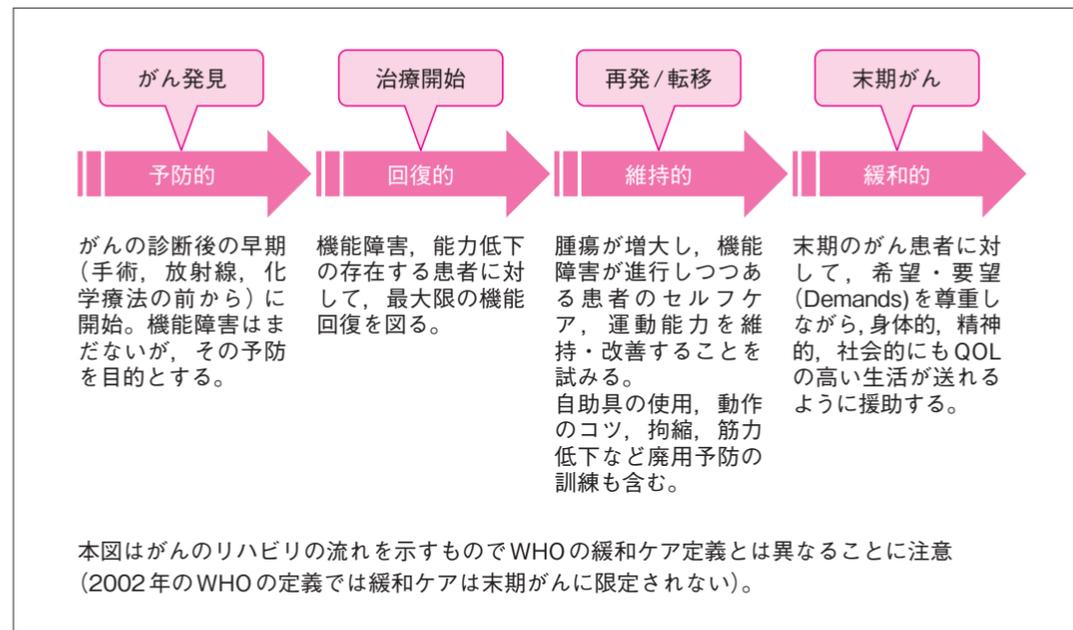


図1 がんリハビリテーションの病期別の目的

(参考文献1,2)から引用改変

表1 『がんのリハビリテーション診療ガイドライン第2版』頭頸部癌に関する臨床的質問と推奨グレード一覧

	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
(参考文献3)から引用改変

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）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進めていく。創部の状態が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（VE）を施行し，経口摂取可能かどうか判断する。

創部の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，経口摂取が主たる栄養摂取の手段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，注入の度に口からチューブを挿入し，注入終了後はチューブを抜去する間欠的口腔食道経管栄養法（intermittent oro-esophageal tube feeding：OE法）⁶⁾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，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名を含む82名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名を除いて、口腔移送と誤嚥の改善を認めたという報告がある⁷⁾。また、頭頸部癌(舌, 口腔底, 咽頭, 喉頭)の術後1週間の時点で嚥下障害を認めた32名に対し、嚥下訓練を行ったところ24名(75%)に改善を認め、VF評価は口腔・咽頭期の嚥下機能や誤嚥の予後評価に有用であったことが示された⁸⁾。

頭頸部癌(舌, 口腔底, 咽頭, 喉頭)術後患者33名を対象に、VE下で咽頭残留や誤嚥を評価しながら最適な嚥下方法を学習するフィードバック訓練と通常の嚥下訓練(口腔器官運動, メンデルゾーン手技, 姿勢調整)を実施した介入群19名と通常の嚥下訓練のみを行った対照群14名で比較したところ、訓練開始から40日の時点で介入群の嚥下獲得成功率が有意に高く、訓練期間が短縮されたことを報告している⁹⁾。

術式に関しては、舌癌術後患者58名に対して、嚥下専門チームによる術後の嚥下訓練を10日間実施した観察研究において、50%未満の舌切除群では50%以上の舌切除群よりも水飲みテストにより評価した摂食嚥下機能が有意に改善した¹⁰⁾。また、口腔・中咽頭癌術後患者75名を気管切開を早期に縫合閉鎖した群と自然閉鎖(非縫合)群に分けたRCTでは、前者の方が嚥下開始までの日数および抜管から退院までの日数が短かった¹¹⁾。

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27名を対象に、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¹²⁾。また、舌癌切除後の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装着時の方が非装着時よりも、発声発語の明瞭度は良好であったことが示されている¹³⁾。

3 喉頭癌, 下咽頭癌術の周術期リハビリテーション (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、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、特に遊離空腸で移植をされた場合には、腸管の蠕動運動によって腸管内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⁾。また、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り、失声状態となるので、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。

2) リハビリテーションプログラム

嚥下リハビリテーション

咽頭・食道造影検査により、咽頭縫合部に瘻孔がないことを確認した後、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、特に遊離空腸で移植をされた場合には、腸管の蠕動運動によって、腸管内で停滞してしまい、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。

代用音声訓練

術創が安定した後、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良く、その後も使用する患者も多い。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。

肺からの呼吸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。

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¹⁴⁾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肢であった。一方、シャント発声使用率は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スコアが低下していた¹⁵⁾。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。

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¹⁶⁾。喉頭全摘出後の発話明瞭度の経過について、6カ月後273名、1年後225名の追跡調査を行ったところ、電気式人工喉頭・食道発声と比較して、シャント発声が最も明瞭度が良好であったことが示された¹⁷⁾。

わが国でも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(プロヴォックス 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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

また、喉頭癌・下咽頭癌にて喉頭摘出後患者113名を音声言語訓練群と対照群に分け、EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)QLQ-C30およびEORTC QLQ-H & N 35によるQOL評価を実施したところ、音声言語訓練群の方が対照群に比べて有意にQOLスコアが高かったことが報告されており²⁰⁾、音声言語訓練の有用性が示されている。

4 化学放射線療法中・治療後

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。

放射線治療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。口腔領域に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、声帯炎により嗄声など声質の変化などの音声障害を生じる。

放射線治療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、治療中や治療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、音声障害についても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²¹⁾。

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、言語聴覚士(Speech-Language-Hearing Therapist:ST)による音声訓練を定期的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

化学放射線療法後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²²⁾。晩期反応に関しては、放射線治療後から約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²³⁾。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²⁴⁾。

放射線治療後の患者43名を3カ月間の嚥下訓練群と対照群に分けたRCTでは、嚥下訓練群では対照群と比較して、水飲みテストにより評価された摂食嚥下機能が有意に改善したことが報告されている²⁵⁾。

症状が出現する前からの予防的な嚥下訓練の効果に関して、化学放射線療法後の患者26名を治療前からの予防的な嚥下訓練実施群と対照群に分けたRCTでは、3カ月後、6カ月後の時点で、予防的な嚥下訓練実施群では対照群と比較して、FOIS(functional oral intake scale)により評価された摂食嚥下機能やPSS-H & N(performance status scale for head and neck cancer patients)で評価したQOLスコアが有意に改善したことが報告されている²⁶⁾。また、化学放射線療法後の患者27名を予防的な摂食嚥下療法群(標準化された高強度の摂食嚥下療法:裏声発声、舌の抵抗運動、努力嚥下、セラバイトを使用した開口訓練等)と通常の摂食嚥下療法群に分けた研究では、予防的な摂食嚥下療法群では対照群と比較して、MASA(Mann assessment of swallowing ability)により評価された摂食嚥下機能が改善し、唾液量減少や味覚障害を生じた患者が有意に少なかったことを報告している²⁷⁾。

放射線治療後の音声機能障害に対する音声言語訓練の効果に関してはRCTが複数報告されている。放射線治療後の喉頭癌患者69名を音声言語訓練群と対照群に分けたRCTでは、訓練群は対照群と比較して、6カ月後まで有意に音響分析による音質と自己評価による音声機能が改善したことが示された²⁸⁾。QOLに関しては、放射線治療後の喉頭癌患者74名を音声言語訓練群と対照群に分けたRCTで、訓練群は対照群と比較して、S-SECEL(self-evaluation of communication experiences after laryngeal cancer)により評価されたコミュニケー

ション能力、EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30およびEORTC QLQ-H & N 35により評価されたQOLスコアが治療後6カ月まで有意に改善していた²⁹⁾。また、放射線治療後の喉頭癌患者42名を音声言語訓練群と対照群に分けたRCTでは、訓練群は対照群と比較して、12カ月後まで有意に自己評価による音声機能とQOLスコアの改善がみられた³⁰⁾。精神心理面に関しては、放射線治療後の喉頭癌63名を音声言語訓練群と対照群(通常の音声指導のみ)に分けたRCTでは、訓練群は対照群と比較して、12カ月後まで有意にHADS (hospital anxiety and depression) で評価された精神心理面の苦痛が改善したことを報告している³¹⁾。

5 頸部郭清術後

1) 障害の概要

頸部郭清術により胸鎖乳突筋、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ま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、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。

胸鎖乳突筋、副神経が合併切除された場合には肩甲周囲の代償筋の筋力増強訓練を行い、副神経が温存された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60名を、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RCT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方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³²⁾。

訓練内容に関しては、頸部郭清術後の52名を筋力増強訓練群(可動域訓練+筋力増強訓練:1日2セット、週3回、12週間)と対照群(上肢自動・他動関節可動域訓練:週3回、12週間)とに分けたRCT³³⁾および頸部郭清術後の20名を筋力増強訓練群(1セット15~20回、1日3セット、週3回、12週間)と対照群(上肢自動・他動関節可動域訓練:週3回、12週間)に分けたRCT³⁴⁾を統合したシステマティック・レビュー³⁵⁾において、筋力増強訓練群は対照群と比較して、12週後の自動肩可動域(外旋)、他動肩可動域(外転・前方屈曲・外旋・水

平外転)の有意な改善を認め、SPADI (the shoulder pain and disability index) による評価では、「疼痛」および「能力障害」の項目で有意な差を認めた。また、頸部郭清術後の59名を3カ月間の監視下での肩甲帯の筋力増強訓練群(1日2~3セット、週3回)と対照群(通常の理学療法のみ)に分けたRCTでは、筋力増強訓練群では対照群と比較して、肩関節外転可動域(自動)の有意な改善を認めており³⁶⁾、肩や肩甲帯の通常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。

参考文献

- 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.
- Dietz JH: Rehabilitation Oncology, John Wiley & Sons, New York, USA, 1981.
- 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診療ガイドライン改訂委員会:がんのリハビリテーション診療ガイドライン 第2版. 金原出版, 2019.
- CAREERがんのリハビリテーション研修 <http://www.lpc.or.jp/reha/> (2020年5月17日アクセス)
- 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.
- 間歇的口腔食道経管栄養法の標準的手順, 日本摂食嚥下リハビリテーション学会 医療検討委員会 <https://www.jsdr.or.jp/wp-content/uploads/file/doc/OE-procedure.pdf> (2020年5月17日アクセス)
- Dejonckere PH, Hordijk GJ. Prognostic factors for swallowing after treatment of head and neck cancer. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1998; 23: 218-23.
- Denk DM, Swoboda H, Schima W, et al. Prognostic factors for swallowing rehabilitation following head and neck cancer surgery. Acta Otolaryngol. 1997; 117: 769-74.
- Denk DM, Kaider A. Videoendoscopic biofeedback: a simple method to improve the efficacy of swallowing rehabilitation of patients after head and neck surgery. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1997; 59: 100-5.
- Zhang L, Huang Z, Wu H, et al. Effect of swallowing training on dysphagia and depression in postoperative tongue cancer patients. Eur J Oncol Nurs. 2014; 18: 626-9.
- Brookes JT, Seikaly H, Diamond C, et al. Prospective randomized trial comparing the effect of early suturing of tracheostomy sites on postoperative patient swallowing and rehabilitation. J Otolaryngol. 2006; 35: 77-82.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Singer S, Wollbrück D, Dietz A, et al. Speech rehabilitation during the first year after total laryngectomy. Head Neck. 2013; 35: 1583-90.
- 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.
- 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. 日気管食道会報. 2009; 60: 16-22.

- 20) Varghese BT, Mathew A, Sebastian P, et al. Comparison of quality of life between voice rehabilitated and nonrehabilitated laryngectomies in a developing world community. *Acta Otolaryngol.* 2011 ; 131 : 310-5.
- 21) 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 がんりハビリテーション. 頭頸部癌Frontier. 2015 ; 3 : 46-9.
- 22) 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 (9 Pt 1) : 1157-66.
- 23) Bleier BS, Levine MS, Mick R, et al. Dysphagia after chemoradiation : analysis by modified barium swallow. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007 ; 116 : 837-41.
- 24) Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2004 ; 15 : 383-8.
- 25) Tang Y, Shen Q, Wang Y, et al. A randomized prospective study of rehabilitation therapy in the treatment of radiation-induced dysphagia and trismus. *Strahlenther Onkol.* 2011 ; 187 : 39-44.
- 26) Kotz T, Federman AD, Kao J, et al. Prophylactic swallowing exercises in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation : a randomized trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 ; 138 : 376-82.
- 27) Carnaby-Mann G, Crary MA, Schmalfuse I, et al. "Pharyngocise" : randomized controlled trial of preventative exercises to maintain muscle structure and swallowing function during head-and-neck chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 ; 83 : 210-9.
- 28) Tuomi L, Johansson M, Lindell E, et al. Voice range profile and health-related quality of life measurements following voice rehabilitation after radiotherapy : a randomized controlled study. *J Voice.* 2017 ; 31 : 115.e9-16.
- 29) Karlsson T, Johansson M, Andréll P, et al. Effects of voice rehabilitation on health-related quality of life, communication and voice in laryngeal cancer patients treated with radiotherapy : a randomised controlled trial. *Acta Oncol.* 2015 ; 54 : 1017-24.
- 30) Tuomi L, Andréll P, Finizia C. Effects of voice rehabilitation after radiation therapy for laryngeal cancer : a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 ; 89 : 964-72.
- 31) Bergström L, Ward EC, Finizia C. Voice rehabilitation after laryngeal cancer : associated effects on psychological well-being. *Support Care Cancer.* 2017 ; 25 : 2683-90.
- 32) Salerno G, Cavaliere M, Foglia A, et al. The 11th nerve syndrome in functional neck dissection. *Laryngoscope.* 2002 ; 112 (7 Pt 1) : 1299-307.
- 33) 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.
- 34) McNeely ML, Parliament MB, Courneya KS, et al. A pilot study of a randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive resistance exercise training on shoulder dysfunction caused by spinal accessory neurapraxia/neurectomy in head and neck cancer survivors. *Head Neck.* 2004 ; 26 : 518-30.
- 35) Carvalho AP, Vital FM, Soares BG. Exercise interventions for shoulder dysfunction in patients treated for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 : CD008693.
- 36) McGarvey AC, Hoffman GR, Osmotherly PG, et al. Maximizing shoulder function after accessory nerve injury and neck dissection surgery : a multicenter randomized controlled trial. *Head Neck.* 2015 ; 37 : 1022-31.

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関（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1¹⁾。

緩和ケアの専門性を一言で表すと、治癒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。医学は病気を治癒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⁾。

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応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）

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、全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おうとよい。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⁾。

表2 外来患者を専門的緩和ケアに紹介する基準

<p>患者のニーズからみた基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>病期・病状からみた基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 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カ月以内の患者 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）

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.

Ⅲ-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—原発腫瘍

- 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2cmをこえるが4cm以下かつ深達度が10mmをこえる腫瘍、または最大径が4cmをこえ、かつ深達度が10mm以下の腫瘍
 T4a (口唇)下顎骨皮質を貫通する腫瘍、下歯槽神経、口腔底、皮膚(オトガイ部または外鼻の)に浸潤する腫瘍*
 T4a (口腔)最大径が4cmをこえ、かつ深達度が10mmをこえる腫瘍、または下顎もしくは上顎の骨皮質を貫通するか上顎洞に浸潤する腫瘍、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、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—領域リンパ節

- 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 両側また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

*皮膚浸潤か、下層の筋肉もしくは隣接構造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。

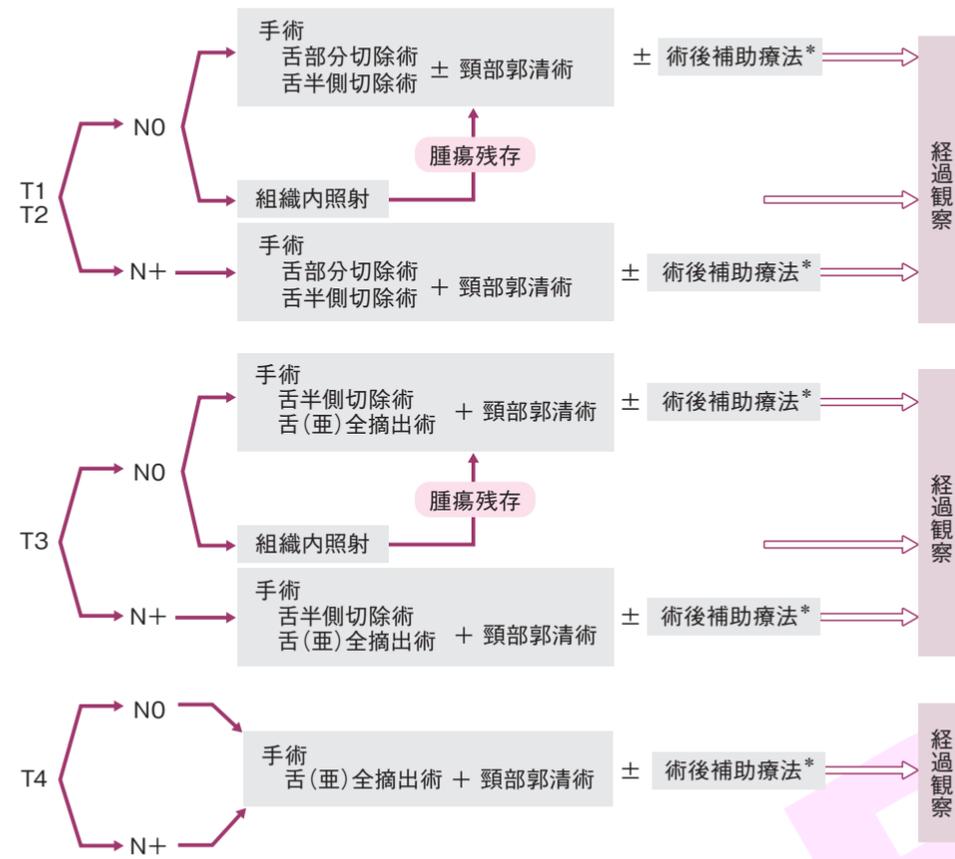
M—遠隔転移

- 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



3 総論

臨床的特徴

口腔癌は口腔領域に発生するがんの総称であり、解剖学的に口唇、頬粘膜、下歯肉、上歯肉、硬口蓋、舌、口腔底の亜部位に分けられ、頻度が最も高いのは舌で55.5%を占めている¹⁾。口腔癌の組織型はほとんどが扁平上皮癌で約95%を占める¹⁾。

白板症・紅斑症は前がん病変として知られるが、異形成の程度は様々である。白板症の悪性転化は3-14.5%と報告されているが²⁾、紅斑症はより高率で、初回生検時にすでに51%が浸潤癌であったとの報告がある³⁾。

一般に腫瘍の深達度が大きいほど転移の頻度が高くなることが報告されている⁴⁾。また腫瘍の深達度は予後にかかわるため⁵⁾、『頭頸部癌取り扱い規約第6版 補訂版』⁶⁾ではT因子を規定する要素として、新たに浸潤の深さ(depth of invasion: DOI)が加わった。

疫学的特徴

罹患者として、喫煙、飲酒、口腔内汚染などがあげられる⁷⁻⁹⁾。日本頭頸部癌学会による全国登録(2016年度、登録患者11,716人)によると、頭頸部癌の部位別では最も頻度が多い¹⁾。

診療の全体的な流れ

まず組織生検を行って病理学的診断を確定する。原発巣では視触診、内視鏡、CT、MRI、超音波、X線(オルソパントモ)などを行い、進展範囲、DOIを評価する(→p.●●; CQ2-1)。転移の有無はCTやエコー、時にPET-CTなども参考にして詳細に診断を行う。頭頸部を含めた重複癌の検索も行う(→p.●●; II. 診断2. 重複癌の検索)

手術

すべての進行度において手術が標準的な治療である。口腔癌の手術規模はがんの占居部位によって多岐にわたるが、次のa, b, cの内容の組み合わせによって表記される⁹⁾。

- 舌の切除：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
- 下顎の切除：下顎辺縁切除術、下顎区域切除術、下顎半側切除術、下顎亜全摘出術
- 合併切除：口唇切除、口腔底切除、下歯肉切除、頬粘膜切除、皮膚切除、そのほか

T1-2N0症例では原発巣切除(±頸部郭清術)が施行される。T1-2N0症例に対する予防的頸部郭清術(Level I~III)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¹⁰⁾(→p.●●; CQ2-4, 5)。センチネルリンパ節生検は頸部リンパ節転移に対する信頼性の高い診断ツールであると認識されているが、保険適用は認められていない(→p.●●; CQ2-3)。T3以上の病変であればリンパ節転移の有無によらず原発巣切除+頸部郭清術が行われることが多い。

初発時に頸部リンパ節転移を伴う場合や、初発時に頸部リンパ節郭清術を行わずに頸部リンパ節再発した場合には、治療的郭清として全頸部郭清術(Level I~V)が行われる。

再建手術は、舌半側切除程度では一次縫合や薄い皮弁による再建が推奨される(→p.●●; CQ2-7)。術後の誤嚥が懸念される舌(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⁾(→p.●●; CQ2-8)。舌癌以外の頬粘膜癌や口腔底癌は切除後の再建方法が多岐にわたる。

放射線治療

口腔癌で用いられる放射線治療には外照射と組織内照射がある。放射線治療外照射(いわゆる通常照射)は切除が可能な口腔癌においては切除が優先されるため根治治療の第一選択としては用いない。組織内照射(小線源療法)はT1, T2症例、表在性のT3症例に対して適応となる^{12,13)}(→p.●●; CQ2-2)。しかし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はごく一部に限られてきている。

術後の病理組織検査において再発ハイリスク因子である切除断端陽性例および頸部リンパ節転移の節外浸潤陽性例では術後治療としてシスプラチン併用による化学放射線療法が推奨されている¹⁴⁾。切除断端陽性例では再切除または放射線療法が行われる場合もある。Stage III/IVでminor risk features(T4, 神経周囲浸潤, 脈管侵襲など)を有する患者では術後治

療として放射線療法を行うことがある。

● 薬物治療

進行癌に対してプラチナ製剤を含む化学療法が用いられることがある(➡p.●●；CQ2-6)。

参考文献

- 1) 一般社団法人 日本頭頸部癌学会. 頭頸部悪性腫瘍全国登録の2016年度初診症例の報告書: Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2016. http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/2016syourei_houkoku.pdf
- 2) Warnakulasuriya, S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia : a systematic review of observational studies. J Oral Pathol Med. 2016 ; 45 : 155-66.
- 3) Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. Cancer. 1975 ; 36 : 1021-8.
- 4) Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity : a meta-analysis of reported studies. Cancer. 2009 ; 115 : 1489-97.
- 5) International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, 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.
- 6) 日本頭頸部癌学会編. 頭頸部癌取扱い規約 第6版[補訂版]. 金原出版. 2019.
- 7) Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, et al ; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan, Sasazuki S, Tsugane S, Inoue M, et al ; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the Japanese population : a systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol. 2016 ; 46 : 580-95.
- 8) Lu Y, Sobue T, Kitamura T, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral cavity and pharyngeal cancer in the Japanese : a population-based cohort study in Japan. Eur J Cancer Prev 2018 ; 27 : 171-9.
- 9) Sato F, Oze I, Kawakita D, et al. Inverse association between toothbrushing and upper aerodigestive tract cancer risk in a Japanese population. Head Neck 2011 ; 33 : 1628-37.
- 10) Hanai N, Asakage T, Kiyota N, et al. Controversies in relation to neck management in N0 early oral tongue cancer. Jpn J Clin Oncol. 2019 ; 49 : 297-305.
- 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.
- 12) 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. 臨放. 2002 ; 47 : 741-9.
- 13) Inoue T, Inoue T, 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.
- 14) 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.

Ⅲ-B-2. 上顎洞癌

1 病期診断

T—原発腫瘍

- 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 上顎洞粘膜に限局する腫瘍，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—領域リンパ節

- 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 両側また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

*皮膚浸潤か，下層の筋肉もしくは隣接構造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。

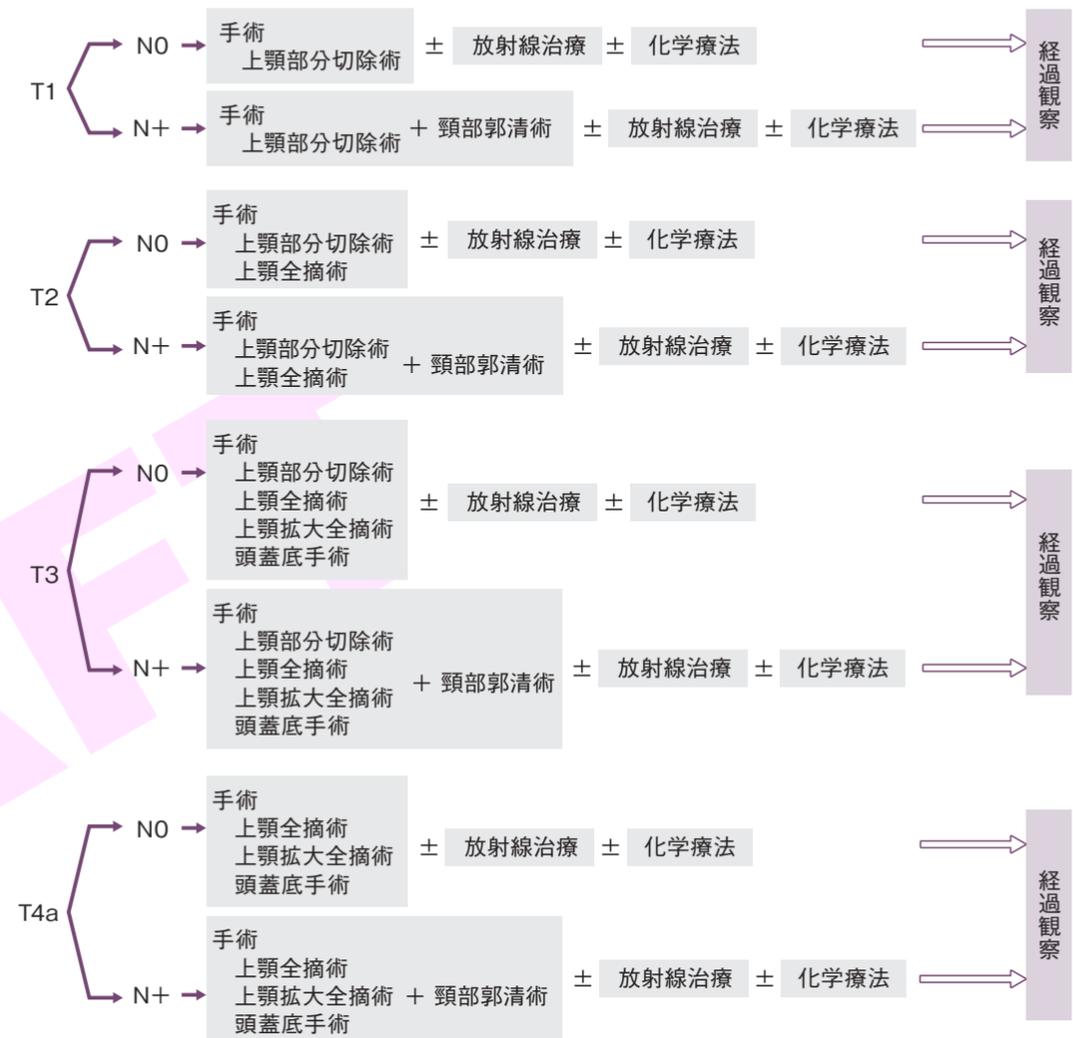
M—遠隔転移

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



3 総論

臨床的特徴

上顎洞癌の組織型は多彩で、扁平上皮癌が約80%を占めるものの、腺様嚢胞癌(約5%)、悪性黒色腫(約2%)など様々な悪性腫瘍が発生する¹⁾。症状としては鼻閉、頬部痛、鼻出血、頬部腫脹などを呈するが、進行すると眼球突出、視力障害、開口障害などが発生する。初期には特徴的な症状を呈さないことも多く、画像検査で偶然見つかることもある。一般的に頸部リンパ節転移の頻度は低く、2011～2017年の頭頸部悪性腫瘍全国登録の集計によると24.6%(429/1740)である。

解剖学的に眼窩、頭蓋底に近接していることから、腫瘍の進展範囲によっては視神経や視交叉、脳幹へ近接する場合もある。治療に際して整容面、機能面を考慮する必要がある。

疫学的特徴

鼻腔および副鼻腔癌の中では上顎洞癌の罹患率が最も高い。罹患因子に関して、古典的因子である慢性炎症、職業曝露、喫煙に加えて、HPV感染の影響も報告されている²⁻⁵⁾。

診療全体の流れ

- ・内視鏡検査：鼻腔内に進展した症例では鼻腔ファイバー検査で腫瘍を確認することができる場合もあるが、粘膜浮腫や鼻腔閉塞により十分な観察ができない場合もある。
- ・画像検査：CT, MRI, エコー, PET-CTなどで進展範囲と転移の有無を評価し病期分類を行う。動注化学療法を考慮する際は、腫瘍の栄養血管も評価しておきたい。
- ・病理学的診断：病理組織学的検査が必須である。直接のアプローチが困難な場合には犬歯窩切開による生検を考慮する。
- ・治療方針：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1日1回2Gy, 週5回, 計60~70Gy, 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⁶⁻¹⁰⁾。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¹¹⁾。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(→p.●●: CQ12-2)。また、2018年4月より手術による根治的な治療が困難な症例への粒子線治療が保険適用となった。

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。開洞と減量術は上顎部分切除術に含まれる¹²⁻¹⁴⁾。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, 遊離皮弁, あるいは両者の併用により閉鎖する必要がある¹⁵⁾。眼窩底の欠損に対しては眼窩内容を保持するためにチタンプレートなどの人工物, 軟組織あるいは硬性組織を用いる。

薬物療法

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(→p.●●: CQ3-2)。動注レジメンとしてプラチナ製剤, フルオロウラシル系薬剤が選択されることが多い。全身投与ではプラチナ製剤を中心とした多剤併用療法も行われる。薬物療法は放射線治療との併用で効果を発揮するが、導入化学療法として用いられることもある。

参考文献

- 1) 一般社団法人日本頭頸部癌学会. 頭頸部悪性腫瘍全国登録の2016年度初診症例の報告書: Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2016. http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/2016syousei_houkoku.pdf

- 2) Fukuda K, Shibata A. A case-control study of past history of nasal diseases and maxillary sinus cancer in Hokkaido, Japan. *Cancer Res.* 1988; 48: 1651-2.
 - 3) Shimizu H, Hozawa J, Saito H, et al. Chronic sinusitis and woodworking as risk factors for cancer of the maxillary sinus in northeast Japan. *Laryngoscope.* 1989; 99: 58-61.
 - 4) Fukuda K, Shibata A. Exposure-response relationships between woodworking, smoking or passive smoking, and squamous cell neoplasms of the maxillary sinus. *Cancer Causes Control.* 1990; 1: 165-8.
 - 5) Jiomaru R, Yamamoto H, Yasumatsu R, et al. HPV-related Sinonasal Carcinoma: Clinicopathologic Features, Diagnostic Utility of p16 and Rb Immunohistochemistry, and EGFR Copy Number Alteration. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44: 305-15.
 - 6) 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. *日耳鼻会報.* 1991; 94: 214-24.
 - 7) 米川博之. 鼻副鼻腔悪性腫瘍の診断と治療. *耳鼻と臨.* 2003; 49: 145-7.
 - 8) 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.
 - 9) 藤井正人, 山下 拓, 富田俊樹, 他. 上顎癌の治療. *耳鼻と臨.* 2001; 47: 233-5.
 - 10) Nibu K, Sugawara M, Asai M, et al. Results of multimodality therapy for squamous cell carcinoma of maxillary sinus. *Cancer.* 2002; 94: 1476-82.
 - 11) 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.
 - 12) 佐藤靖雄, 森田 守, 高橋広臣. 上顎癌の形態・機能保存治療について. *耳鼻と臨.* 1971; 17: 86-99.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 大田洋二郎, 海老原敏, 木股敬裕, 他. 上顎全摘後の無歯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.
- 番号確認
- 5) Beachler DC, Engels EA. Chronic Sinusitis and Risk of Head and Neck Cancer in the US Elderly Population. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 143: 25-31.

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—原発腫瘍

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	傍咽頭間隙へ進展する腫瘍，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	頭蓋底骨構造，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

N—領域リンパ節

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，一側頸部リンパ節転移および/または一側/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方に進展

注

正中リンパ節は同側リンパ節である。

M—遠隔転移

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

2 アルゴリズム



3 総論

臨床的特徴

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～IV A期では放射線治療が標準治療とされる。組織型は，大きく角化型，非角化型に分かれる。非角化型は転移の頻度が高く治療の反応は良好，一方角化型は局所浸潤傾向が強く治療の反応がやや不良とされる。上咽頭癌の発症率が高い中国南部，東南アジア，北アフリカなどはendemic地域，それ以外はnon-endemic地域と呼ばれるが，本邦はnon-endemic地域であり，一定数の角化型が存在する。一方，エビデンスの多くは香港など非角化型がほとんどを占めるendemic地域から出ており，解釈の際に注意が必要である。EBウイルス感染が非角化型の原因と考えられているが，角化型との関連に関しては不明である。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。

疫学的特徴

台湾・香港などのendemic地域では非角化型が多くEBウイルスとの関連が示唆されており，日本を含めたnon-endemic地域では角化型扁平上皮癌が多く喫煙・飲酒などの環境要因との関連が示唆されている^{1,2)}。

診療全体の流れ

内視鏡検査：鼻咽腔内視鏡検査にて進展範囲を確認する。

画像検査：CT, MRIが必須である。原発巣の進展範囲診断には, MRIが有用である(CQ)。頸部リンパ節や遠隔転移診断にPET/PET-CTも考慮される。

病理学的診断：病理組織学的検査が必須である。EBウイルス検出のためにEBER (EBV-encoded small RNA)-ISH (in situ hybridization)法が有用である。

ウイルス血清検査：非角化型の場合はEBウイルス関連の可能性がありEBウイルス検査(EBV-DNA, IgAなど)を考慮する(→p.●●：CQ1-8)。

放射線治療

原発病巣と転移リンパ節に66~70Gy, 予防的リンパ節領域に40~50Gyを投与する。1日1回2~2.2Gyで, 計30~35回, 6~7週での治療が一般的である。二次元もしくは三次元治療計画と比較してIMRTは全生存率・局所制御率が高いという報告があり, 唾液腺障害などの毒性軽減に有用であり, IMRTが推奨される³⁻⁵⁾(→p.●●：CQ4-1)。

薬物療法

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全生存・無増悪生存割合が向上し, II期以上の症例に適応がある⁶⁻¹²⁾(→p.●●：CQ4-2~4)。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。薬物療法はプラチナ製剤を含む単剤ないしは多剤併用療法が行われる。

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。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¹³⁾。

参考文献

- 1) Yoshizaki T, Ito M, Muro S, et al. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2012 ; 39 : 137-44.
- 2) Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019 ; 394 : 64-80.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Zhang B, Mo Z, Du W, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma : A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2015 ; 51 : 1041-6.
- 6) 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.
- 7) Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al ; MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy in locally ad-

- vanced 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.
- 8) 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.
- 9) Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al ; MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma : an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2015 ; 16 : 645-55.
- 10) Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 ; 35 : 498-505.
- 11) Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction Chemotherapy plus Concurrent Chemoradiotherapy in Endemic Nasopharyngeal Carcinoma : Individual Patient Data Pooled Analysis of Four Randomized Trials. *Clin Cancer Res*. 2018 ; 24 : 1824-33.
- 12) Tan TH, Soon YY, Cheo T, et al. Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation : A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2018 ; 129 : 10-7.
- 13) Tsang RK, Wei WI. Salvage surgery for nasopharyngeal cancer. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015 ; 1 : 34-43.

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—原発腫瘍

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

p16陰性中咽頭癌またはp16免疫組織化学検査を行っていない中咽頭癌 (p16陰性)

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陽性中咽頭癌 (p16陽性)

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 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，下顎骨，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。

N—領域リンパ節

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 両側また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

*皮膚浸潤か，下層の筋肉もしくは隣接構造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。

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 一侧のリンパ節転移で最大径がすべて6cm以下

N2 対側または両側のリンパ節転移で最大径がすべて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—遠隔転移

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

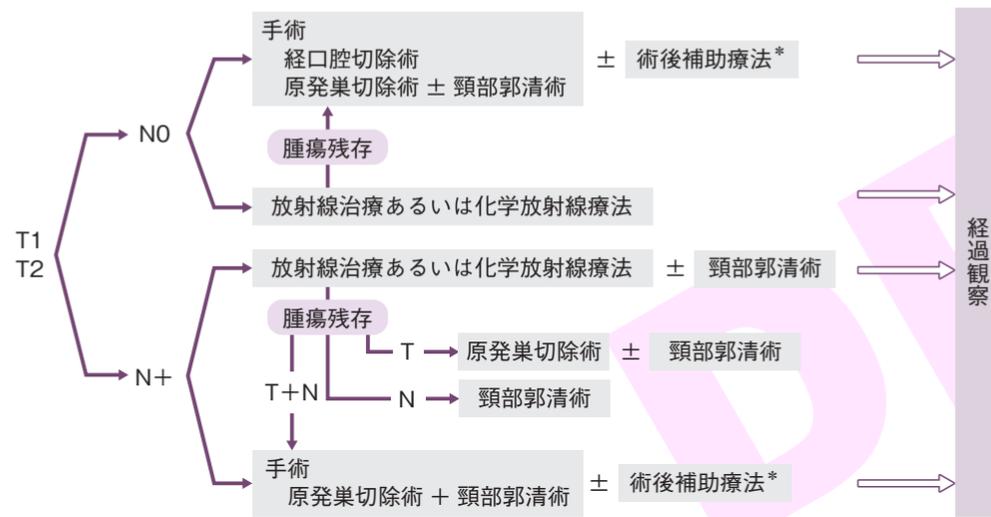
病期分類

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 T4a	N2 N0, N1, N2	M0
IVB期	T4b	Nに関係なく	M0
IVC期	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



3 総論

臨床的特徴

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（化学）放射線治療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。

中咽頭癌の発がんの原因として飲酒・喫煙のほかにヒト乳頭腫ウイルス (human papilloma virus : HPV) が関与している。HPV 関連中咽頭癌は HPV 非関連癌に比して予後良好であり^{1,2)}、頭頸部癌取扱い規約第6版において、HPV 関連 (p16陽性) 中咽頭癌と HPV 非関連 (p16陰性) 中咽頭癌は別の疾患として記載され、HPV 関連癌が従来よりもダウンステージされた。現在、HPV 関連癌に対する低侵襲治療を意図した臨床試験が進行中である^{3,4)}。本邦においても中咽頭癌に関する多施設共同研究が行われ、HPV の感染率は約50%であること、タイプとしては HPV16 が90%を占めることが報告されている⁵⁾。

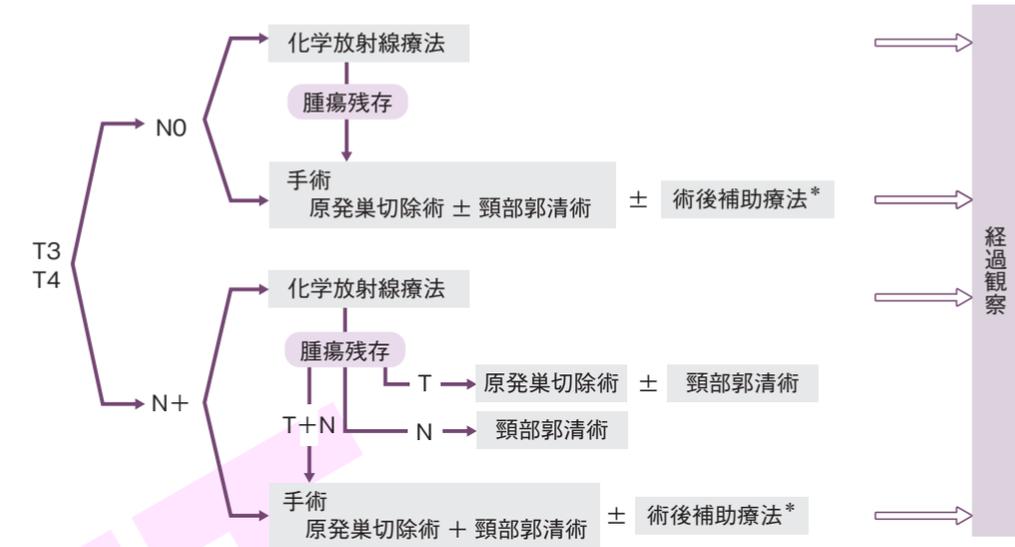
疫学的特徴

確立した罹患因子としては喫煙、飲酒、HPV 感染が挙げられる⁵⁻⁷⁾。Cancer Incidence in Five Continents database を用いた研究からは、日本の中咽頭癌罹患率の有意な増加が報告されている⁸⁾。

診療全体の流れ

● 診断・検査

頭頸部癌一般の検査に準じて、頭頸部全域の視触診に加え、narrow band imaging (NBI) を併用した咽喉頭内視鏡による観察を基本とし、画像診断として頸部超音波検査、頭頸部造影CT、頭頸部造影MRI、PET-CTが考慮される。免疫組織化学染色によるp16陽性所見は、HPV陽性のサロゲート（代用）マーカーと位置づけられており⁹⁾、病期の決定に必須の



* CQ12 参照

検査である。

● 治療

T1, T2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、術後の機能障害も比較的少ない¹⁰⁾。側壁癌の進行症例や前壁癌では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~IVを中心に行う。原発巣が正中を越える場合については健側の予防郭清も考慮する¹¹⁾。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、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。切除後の欠損形態に応じて適切な再建法を選択することが、術後の機能保持につながる¹²⁾。手術後の病理検査にて断端陽性、頸部リンパ節の節外浸潤などの危険因子を認めた場合は、術後の(化学)放射線療法が推奨される^{13,14)}。

Stage III, IV症例に対しては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療率の向上が示され、化学放射線同時併用療法が行われる^{15,16)}。HPV関連癌に対する照射線量の減量などの低侵襲治療に関するエビデンスは、現時点では確立していない(→p.●●: CQ5-1)。

薬物療法は、根治治療あるいは術後補助療法として、プラチナ製剤を用いた化学放射線療法が推奨される。HPV関連癌に対する低侵襲治療意図した放射線治療併用薬として、セツキシマブはシスプラチンに対する非劣性を示すことができていない^{17,18)}。

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.
- 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 : 2021-30.
- 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.
- 4) Tam M, Hu K. Regional Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer in the HPV Era. *Semin Radiat Oncol.* 2019 ; 29 : 126-36.
- 5) 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.
- 6) Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, et al ; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan, Sasazuki S, Tsugane S, Inoue M, et al ; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the Japanese population : a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2016 ; 46 : 580-95.
- 7) Lu Y, Sobue T, Kitamura T, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral cavity and pharyngeal cancer in the Japanese : a population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2018 ; 27 : 171-9.
- 8) Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31 : 4550-9

- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Kimata Y, Uchiyama K, Sakuraba M, et al. Velopharyngeal function after microsurgical reconstruction of lateral and superior oropharyngeal defects. *Laryngoscope.* 2002 ; 112 : 1037-42.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 ; 22 : 69-76.
- 17) Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al ; De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV) : an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019 ; 393 : 51-60.
- 18) Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016) : a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 ; 393 : 40-50.

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—原発腫瘍

- 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亜部位に限局，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，または片側喉頭の固定がある，または食道粘膜に進展する腫瘍
 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

注

*頸部正中軟部組織には，前喉頭筋群および皮下脂肪組織が含まれる。

N—領域リンパ節

- 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 両側また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，下層の筋肉もしくは隣接構造に強い固着や結合を示す軟部組織の浸潤，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。

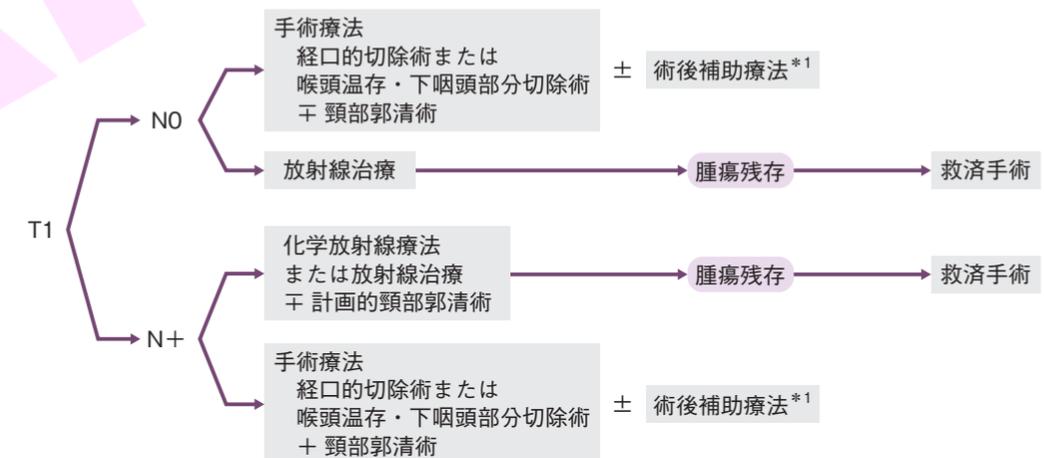
M—遠隔転移

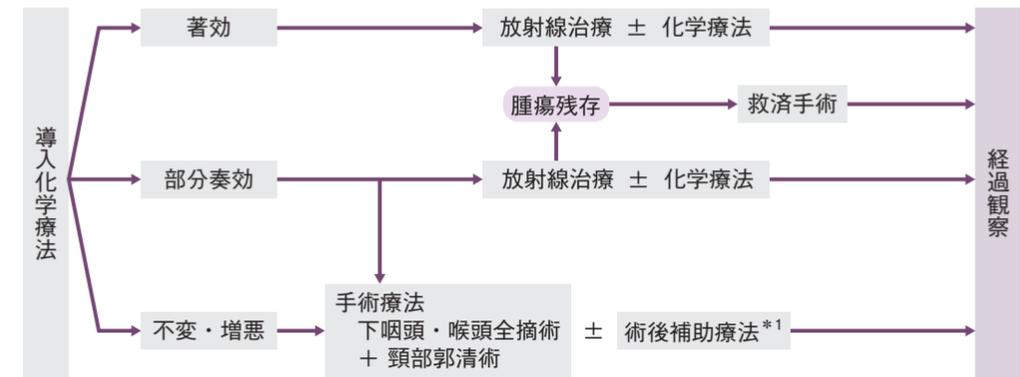
- M0 遠隔転移なし
 M1 遠隔転移あり

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





* 1 : CQ12 参照

3 総論

臨床的特徴

下咽頭は梨状陥凹，輪状後部，咽頭後壁の3部位に分けられ，下咽頭癌は梨状陥凹に発生するものが最も多い。組織型はほとんどが扁平上皮癌である。飲酒との関連が強いが，輪状後部癌では鉄欠乏性貧血との関連も報告されている。食道癌や他の頭頸部癌との重複が多いことも報告されており，治療前に重複癌の評価も必要である¹⁻⁴⁾。

疫学的特徴

喫煙・飲酒が罹患因子として大部分を占め，その他の要因は不明確である^{5,6)}。解剖学的特徴より喫煙より飲酒の強い影響が示唆されている⁷⁾。

診療の全体的な流れ

触診，視診，内視鏡，画像診断(CT, MRI, 超音波, 場合によりPET-CT)などにより進展範囲を評価する。粘膜面の進展範囲評価には白色光内視鏡のみではなく，狭帯域光観察(narrow band imaging : NBI)や自家蛍光観察 autofluorescence imaging : AFI)などの特殊光による観察が有用である。生検を行い病理学的診断を行う。

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)のいずれかを選択する(→ p.00 : CQ6-1, p.00 : CQ6-2)。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，再建を伴う切除術が広く行われている。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66~70Gyを1日1回2Gyで，計33~35回，6~7週行うのが一般的であり，根治照射のよい適応となるのはT1, 2症例であるが，進行症例も根治照射の適応となる場合もある^{8,9)}。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。リンパ節転移がなくても進行度など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、実際、進行癌に対しては、化学放射線療法が行われることが多い^{10,11)}。

●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・頸部食道全摘出術、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¹²⁻¹⁷⁾。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¹⁸⁻²⁰⁾。下咽頭・喉頭全摘出術後は咽頭の再建が多くの場合必要となる。再建法としては遊離空腸や大腿皮弁、有茎大胸筋弁などが用いられる^{21,22)}。拡大内視鏡、NBI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、内視鏡切除術や経口的切除術²³⁻²⁷⁾が行われている。

●薬物療法

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。導入化学療法は喉頭温存には有効であるが、生存率向上に関する明確なエビデンスはない。薬物療法はプラチナ製剤を含む単剤ないしは多剤併用療法が行われる²⁸⁻³¹⁾ (→p.●●: CQ11-1~5)。

参考文献

- 1) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium : clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953 ; 6 : 963-8.
- 2) Katada C, Muto M, Nakayama M, et al. Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2012 ; 122 : 1291-6.
- 3) Hori K, Okada H, Kawahara Y, et al. Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer. *Am J Gastroenterol*. 2011 ; 106 : 858-66.
- 4) Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A, et al. Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple esophageal dysplasia in head and neck cancer patients. *Gut* 2000 ; 47 : 256-61.
- 5) Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, et al ; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan, Sasazuki S, Tsugane S, Inoue M, et al ; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the Japanese population : a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 ; 46 : 580-95.
- 6) Lu Y, Sobue T, Kitamura T, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral cavity and pharyngeal cancer in the Japanese : a population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2018 ; 27 : 171-9.
- 7) Takezaki T, Shinoda M, Hatooka S, et al. Subsite-specific risk factors for hypopharyngeal and esophageal cancer (Japan). *Cancer Causes Control*. 2000 ; 11 : 597-608.
- 8) Vandembrouck C, Eschwege F, De la Rochefordiere A, et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus : retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. *Head Neck Surg*. 1987 ; 10 : 4-13.
- 9) Garden AS, Morrison 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.
- 10) 井上俊彦, 三橋紀夫, 茶谷正史, 他. 頭頸部癌(喉頭, 上・中・下咽頭)の治療成績. *日放線腫瘍誌*. 1999 ; 10 Suppl2 : 4-10.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) Laccourreye O, Mérite-Drancy A, Brasnu D, et al. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in selected pyriform sinus carcinoma staged as T2. *Laryngoscope*. 1993 ; 103 : 1373-9.
 - 14) 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.
 - 15) 海老原敏, 波利井清紀, 林 隆一, 他. 下咽頭部分切除と誤嚥防止. *JOHNS*. 1999 ; 15 : 1227-9.
 - 16) 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.
 - 17) Shinozaki T, Hayashi R, Okano W, et al. Treatment results of 99 patients undergoing open partial hypopharyngectomy with larynx preservation. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 ; 49 : 919-23.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) Biller HF, Davis WH, Ogura JH. Delayed contralateral cervical metastases with laryngeal and laryngopharyngeal cancers. *Laryngoscope*. 1971 ; 81 : 1499-502.
 - 21) Nouraei SA, Dias A, Kanona H, et al. Impact of the method and success of pharyngeal reconstruction on the outcome of treating laryngeal and hypopharyngeal cancers with pharyngolaryngectomy : A national analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017 ; 70 : 628-38.
 - 22) 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.
 - 23) Muto M, Nakane M, Katada C, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer*. 2004 ; 101 : 1375-81.
 - 24) 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.
 - 25) 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. *日耳鼻会報*. 2006 ; 109 : 581-6.
 - 26) 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.
 - 27) Satake H, Yano T, Yoda Y, et al. Feasibility of salvage endoscopic resection for patients with locoregional failure after definitive radiotherapy for pharyngeal cancer. *Endosc Int Open*. 2015 ; 3 : E274-80.
 - 28) 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.
 - 29) Beauvillain 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.
 - 30) Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, 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.
 - 31) 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.

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—原発腫瘍

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亜部位に限局する腫瘍

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限局する腫瘍，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，声帯に限局する腫瘍（前または後連合に達してもよい）

T1a 一側声帯に限局する腫瘍

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限局する腫瘍，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 声門下部に限局する腫瘍

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，喉頭に限局する腫瘍

T4a 輪状軟骨もしくは甲状軟骨に浸潤する腫瘍，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

N—領域リンパ節

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 両側また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

*皮膚浸潤か，下層の筋肉もしくは隣接構造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—遠隔転移

M0 遠隔転移なし

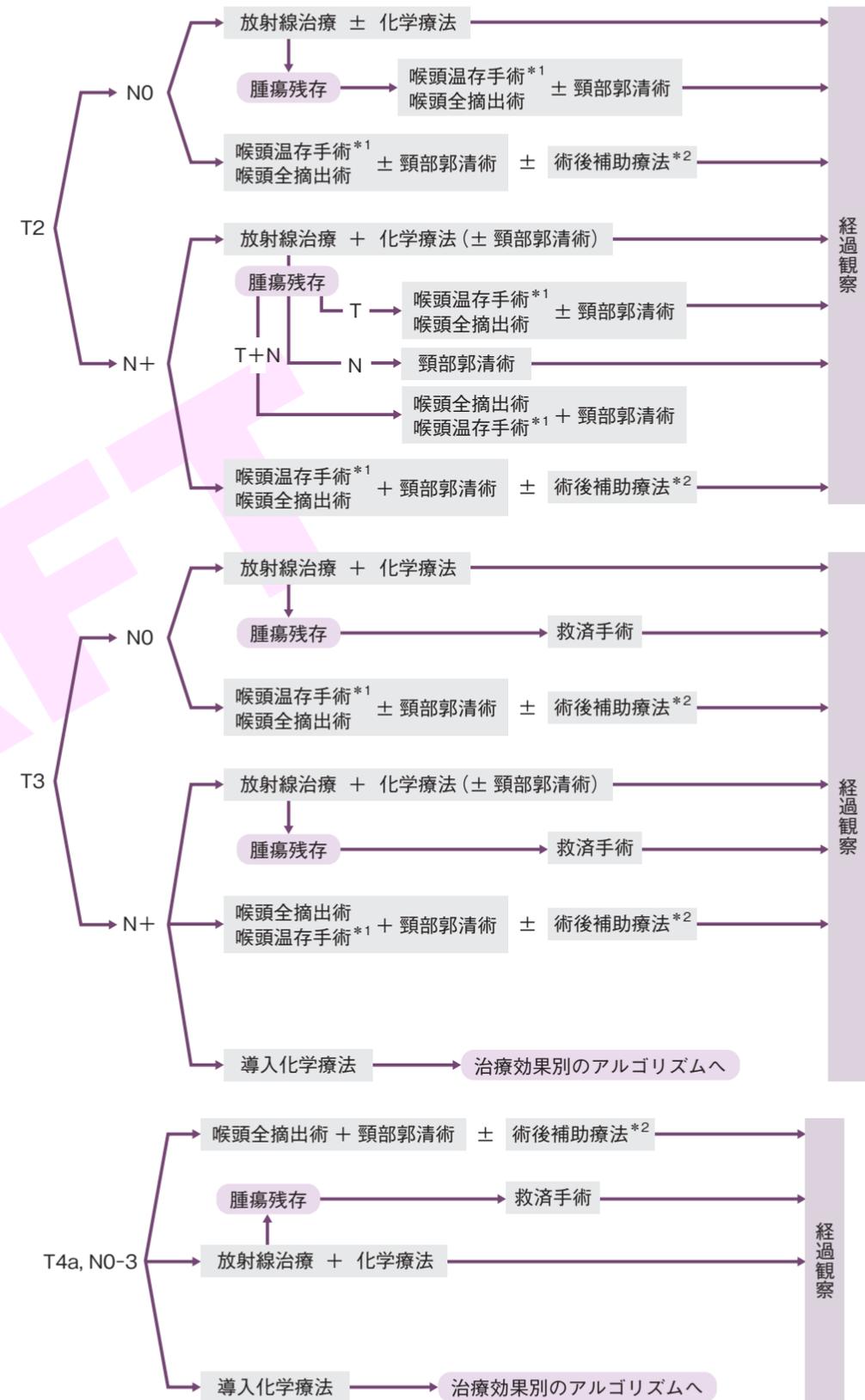
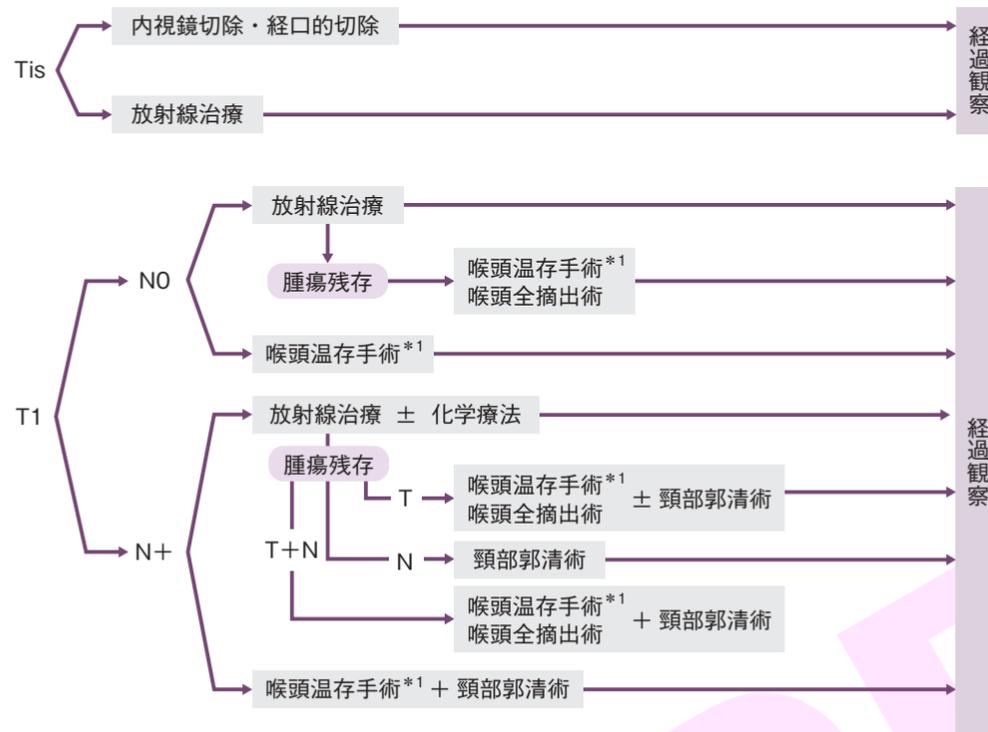
M1 遠隔転移あり

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

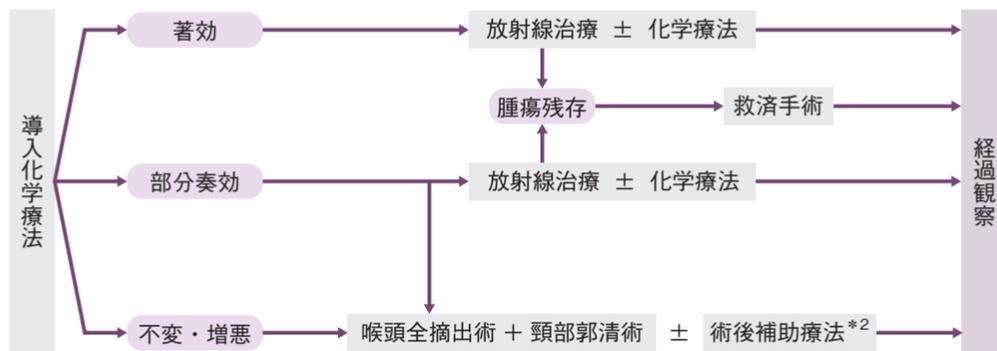
IVB期	T4b	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N3	M0
IVC期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

2 アルゴリズム



Ⅲ

※本ドラフトは確定版ではありません。そのため、診療や研究に利用、引用することはできません。



3 総論

臨床的特徴

喉頭は声門上部、声門、声門下部の3部位に分けられ、喉頭癌の多くは声門、次いで声門上部に発生し、組織型のほとんどが扁平上皮癌である¹⁾。喫煙・飲酒との関連が強く、肺癌、食道癌や他の頭頸部癌との重複癌が多いことも特徴的である²⁾。

疫学的特徴

喫煙・飲酒が罹患因子として大部分を占めるが、解剖学的特徴より喫煙の影響が他部位より強いことが考えられる³⁻⁵⁾。日本においては男女ともに年齢調整罹患率の減少が報告されている⁶⁾。

診療の全体的な流れ

内視鏡検査：腫瘍の進展範囲を評価するのに必須の検査である。声帯運動や気道狭窄の評価についても十分に行う。粘膜面の進展範囲の評価には白色光内視鏡のみではなく、NBIなどの特殊光による観察が有用である。

画像検査：CT/MRI/エコー/PET-CTなどで進展範囲と転移の有無を評価し、病期分類を行う。早期声門癌に関して、遠隔転移が稀であり過度な全身検索は慎むべきである一方、局所浸潤の程度が治療方針に大きく関わる可能性があり、薄いスライスでのCT撮像を考慮する。

生検：病理学的診断の確定のために必須である。腫瘍が小さい場合や嘔吐反射が強い場合で局所麻酔下の生検が困難な場合は、全身麻酔下の生検も考慮する。

治療方針

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⁷⁾ (→p.●●: 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。放射線治療による喉頭機能温存治療は、再発時に必ずしも手術による救済が成功しない可能性、瘻孔などの術後合併症発生率が高くなり、治癒まで時間を要する可能性があることなどを説明しておく。

●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⁸⁾。

早期癌 (I, II期) 症例は従来より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回が標準的であるが⁸⁻¹⁰⁾、近年1回線量2.25~2.4Gyの加速照射法について有効性や安全性が確認され、標準的治療としての地位が確立している^{11,12)} (→p.●●: CQ7-3)。声門癌では頸部リンパ節領域は含めないが、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⁸⁾。深部浸潤を伴うT2では化学療法の併用が考慮される⁷⁾。(→p.●●: CQ7-4)

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¹³⁾および予後の向上¹⁴⁾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¹⁵⁾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¹⁶⁾。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に頸部も含めて放射線治療を行うこともある。

●手術

喉頭癌に対する手術は、経口的切除術・喉頭部分切除術・喉頭亜全摘術といった喉頭温存手術と喉頭全摘出術に大別される。内視鏡の解像度や診断技術の向上により上皮内癌や表在癌の診断が可能となってきた。そのため、声門や声門上部の表在病変に対しては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、放射線治療と同等とする報告が多い¹⁷⁻¹⁹⁾ (→p.●●: 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²⁰⁻²⁶⁾ (→p.●●: CQ7-2)。一方、甲状軟骨を越えて喉頭外へ浸潤するT4a症例に対しては、喉頭全摘術が標準的であり、化学放射線療法は手術拒否例に対しての選択肢である²⁷⁾。声門下進展例では喉頭全摘手術時、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。また、頸部郭清術を併施する場合は内深頸領域を中心に行う²⁸⁻³⁰⁾。

手術による摘出標本の病理組織検査において再発ハイリスク因子(切除断端陽性、多発リンパ節転移、転移リンパ節の節外浸潤、神経周囲浸潤、脈管浸潤など)では術後放射線治療が推奨される^{31,32)} (→p.●●: CQ12-1)。特に切除断端陽性や頸部リンパ節転移の節外浸潤陽性例ではシスプラチン併用による化学放射線療法が推奨されている³³⁾。

●薬物療法

進行がん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。導入化学療法は喉頭温存には有効であるが、生存率向上に関する明確なエビデンスはない。薬物療法はプラチナ製剤を含む単剤ないしは多剤併用療法が行われる (→p.●●: CQ11-1~5)。

参考文献

- 1) 一般社団法人日本頭頸部癌学会. 全国登録2016年度初診症例の報告 : Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2016.
http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/2016syourei_houkoku.pdf
- 2) 齊藤祐毅, 小村 豪, 安藤瑞生, 他. 喉頭癌の生命予後における重複癌, 併存症, 飲酒喫煙量の関与. 頭頸部外. 2016 ; 25 : 357-63.
- 3) Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, et al ; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan, Sasazuki S, Tsugane S, Inoue M, et al ; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the Japanese population : a systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol. 2016 ; 46 : 580-95.
- 4) Lu Y, Sobue T, Kitamura T, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral cavity and pharyngeal cancer in the Japanese : a population-based cohort study in Japan. Eur J Cancer Prev 2018 ; 27 : 171-9.
- 5) Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer : pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst. 2007 ; 99 : 777-89.
- 6) 国立がん研究センター がん情報サービス がん統計
https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html (2020年6月8日最終確認)
- 7) 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.
- 8) 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. pp113-8. 金原出版, 2016.
- 9) Mendenhall WM, Parsons 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.
- 10) Inoue T, Inoue T, Ikeda H, et al. Prognostic factor of telecobalt therapy for early glottis carcinoma. Cancer. 1992 ; 70 : 2797-801.
- 11) 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.
- 12) Kodaira T, Kagami Y, Shibata T, et al ; Radiation Therapy Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Results of a multi-institutional, randomized, non-inferiority, phase III trial of accelerated fractionation versus standard fractionation in radiation therapy for T1-2N0M0 glottic cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0701). Ann Oncol. 2018 ; 29 : 992-7.
- 13) Forastiere AA, Goepfert H, Maor MH, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003 ; 349 : 2091-8.
- 14) Pignon JP, Maître A, Maillard E, et al ; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009 ; 92 : 4-14.
- 15) 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 : 21-6.
- 16) 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.
- 17) Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. Cancer. 2004 ; 100 : 1786-92.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Ansarin 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.
- 23) 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 : 355-9.
- 24) 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.
- 25) Nakayama M, Okamoto M, Hayakawa K, et al. Clinical outcome of supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy : radiation failure versus previously untreated patients. Auris Nasus Larynx. 2013 ; 40 : 207-10.
- 26) Makeieff M, Venegoni D, Mercante G, et al. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. Laryngoscope. 2005 ; 115 : 353-7.
- 27) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines®) Head Neck Cancer. Version 1. 2020
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- 28) 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.
- 29) Billers HF, Davis WH, Ogura JH. Delayed contralateral cervical metastases with laryngeal and laryngopharyngeal cancers. Laryngoscope. 1971 ; 81 : 1499-502.
- 30) 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. 1995 ; 5 : 85-94.
- 31) Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 ; 51 : 571-8.
- 32) Rosenthal DI, Liu L, Lee JH, et al. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2002 ; 24 : 115-26.
- 33) 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.

III-B-7. 甲状腺癌

1 病期診断

T—原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
 - T0 原発腫瘍を認めない
 - T1 甲状腺に限局し最大径が2cm以下の腫瘍
 - T1a 甲状腺に限局し最大径が1cm以下の腫瘍
 - T1b 甲状腺に限局し最大径が1cmをこえるが2cm以下の腫瘍
 - T2 甲状腺に限局し最大径が2cmをこえるが4cm以下の腫瘍
 - T3 甲状腺に限局し最大径が4cmをこえる腫瘍，または前頸筋群（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 甲状腺に限局し，最大径が4cmをこえる腫瘍
 - T3b 大きさに関係なく，前頸筋群（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，Hürthle細胞癌，未分化癌を含む。

N—領域リンパ節

- 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/Delphian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，Hürthle細胞癌を含む。

2 アルゴリズム



3 総論

臨床的特徴

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)としてまとめて取扱われることが多い。分化癌は予後が非常に良好で増大速度も極めて緩徐である。

2016年にUICC『TNM悪性腫瘍の分類 第8版』¹⁾が発行され, 甲状腺癌の病期分類も以下のように変更された。一般に若年者は予後が良好で, 55歳未満で遠隔転移がなければI期となる。髄様癌は遺伝性, 散発性に分けられ, RET遺伝子変異の検索が重要となる。未分化癌は極めて予後不良な疾患であり, すべてIV期に分類されている。

疫学的特徴

分化型甲状腺癌において, 男性と比較して女性の罹患率が高いとされている²⁾。罹患因子として, 体格, 食習慣, 月経・生殖因子, ヨウ素への暴露の関与が示されている³⁻⁶⁾。

悪性度診断

甲状腺分化癌の予後を予測する目的で⁷⁻¹¹⁾, 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たリスク分類が提唱されている⁷⁻¹¹⁾。基準と考え方は各報告で少しずつ異なっている。甲状腺分化癌についてのATA-DTCガイドライン2015¹²⁾(図1)では再発リスクを低リスク群, 中間リスク群, 高リスク群に分類しており,

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, $\leq 3\text{cm}$)
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($> 3\text{cm}$)
脈管侵襲(> 4 カ所)を伴う濾胞癌

図1 再発リスク分類

文献12)を翻訳して引用, 一部改変

表1 『甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018』のリスク分類

超低リスク	T1aNOMO (1cm以下で転移のないもの)
低リスク	T1bNOMO (1-2cmで転移のないもの)
中リスク	超低リスク, 低リスク, 高リスクに該当しないもの
高リスク	1) T $> 4\text{cm}$ 2) Ex2またはsN-Ex 3) 3cm以上のリンパ節転移 4) 遠隔転移 上記のうち1項目以上満たすもの

文献13)から引用

本邦の『甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018』¹³⁾においては乳頭癌を超低リスク, 低リスク, 中リスク, 高リスクに分類する(表1)ことを提案している。

診療全体の流れ

● 画像検査

甲状腺腫瘍の鑑別診断には超音波検査が最も有用であり, 超音波診断カテゴリーとしてTIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System)¹⁴⁾が広く用いられており, Horvathら¹⁵⁾は4a以上を陽性とした場合の感度99%, 特異度74%と報告している。またドプラモードやエラストグラフィも診断の補助として用いられる。

CT検査, MRI検査, PET検査などは主に病期診断に用いられ, 腫瘍の質的診断には用いられない。

● 血液検査

一般にTSH, FT4, サイログロブリン, 抗サイログロブリン抗体の測定を行う。サイログロブリンは甲状腺全摘を行った際の腫瘍マーカーとしての役割があり, 数値が倍化するのにかかった時間(ダブリングタイム)を治療開始の指標とする考えもある。¹⁶⁾ただし, 抗サイログロブリン抗体が陽性の場合にはマーカーとしての役割を果たさないため, 注意が必要である。また, 髄様癌を疑う症例(家族性の発症, MEN2型, 細胞診)にはCEA, カルシトニンを測定する。

● 病理学的診断

甲状腺腫瘍の鑑別には穿刺吸引細胞診(FNA)が必須である。『甲状腺癌取扱い規約第7版』(2015年)からはBethesda systemに準じて「検体不適正, 嚢胞液, 良性, 意義不明, 濾胞性腫瘍, 悪性疑い, 悪性」の7つの区分がされている。Kraussら¹⁷⁾のメタアナリシスでは悪性の率は検体不適正で12%, 良性で5%, 意義不明で17%, 濾胞性腫瘍で25%, 悪性疑いで72%, 悪性で98%とされる。

◆ 治療体系 ◆

1) 甲状腺分化癌に対する治療法

甲状腺分化癌において, 基本的に手術が標準治療である¹³⁾。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るべきか議論が盛んとなっている。

放射性ヨウ素内用療法(radioactive iodine: RAI), 特にアブレーション療法(残存腫瘍がないと考えられる患者に対する正常濾胞細胞除去治療)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、アブレーション療法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RAI不応症例 (後述) 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 (峡部切除を併せた場合も含む)、葉部分切除、峡部切除 (錐体葉の切除も含む)、核出、その他に分けられる。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ったが、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2015¹²⁾およびNCCNのガイドライン2019¹⁸⁾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。ただし葉切除を行った場合でも術後病理で断端陽性、甲状腺被膜外進展、1cm以上の多発病巣、頸部リンパ節転移が判明した場合は補完全摘が勧められている。

甲状腺全摘術では残存葉再発は予防できるが、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 (→p.●● : 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は、放射性ヨウ素を用いた遠隔転移巣の検索や放射性ヨウ素内用療法を目的に甲状腺補完全摘術を行う¹⁹⁾。

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²⁰⁻²²⁾。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²³⁾、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 (→p.●● : 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、気管管状切除がある²⁴⁾。腫瘍の浸潤度合いにより選択するが、シェービング後の局所再発率は5%程度との報告もあり、腫瘍遺残のリスクに配慮すれば有用な方法である。

術前から反回神経麻痺がある場合には通常反回神経は切断し、可能な限り神経再建を行うことが推奨される。術前に麻痺がない場合は、腫瘍の神経浸潤がみられた場合でもシェーピングで神経を温存することが可能な場合が多い。

● 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。

放射性ヨウ素内用療法 (RAI)

RAIには目的によって3種類の使用法があり、残存腫瘍がないと考えられる患者に対する正常濾胞細胞の除去を狙った「アブレーション」1.1GBq (30mCi)、顕微鏡的な残存が疑われる患者に対する「補助療法」3.7~5.55GBq (100~150mCi)、肉眼的な残存腫瘍や遠隔転移症例への「治療」3.7~7.4GBq (100~200mCi) として行う方法がある。術後再発転移高リスク症例に対しては「アブレーション」が推奨されている^{13,18)}。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 (→p.●● : 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」が適用される。

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^{25,26)}、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もあり、脳転移では効果が期待できないとされる¹³⁾。一般的に放射性ヨウ素内用療法を行っても効果が期待できない放射性ヨウ素不応の定義として、直近の約12カ月の間に明らかに悪化する病変があり、それらの病変が、①I-131シンチグラフィ検査で集積が全くないあるいは極めて淡い、②集積が良好であるにもかかわらず増大あるいは増加を示す、③累積投与線量が22.2GBq (600mCi) を超える場合などがあげられる²⁷⁻²⁹⁾。

● 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³⁰⁾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抑制療法を行わなかった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³¹⁾。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値<0.1mU/L、再発リスクが低い場合には正常値下限前後、再発リスクが低いサイログロブリン陽性が持続する場合にはTSH値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¹⁸⁾。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0.5μU/mL (正常下限) 程度に留めることが推奨されている³²⁾。

● 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²⁷⁻²⁹⁾。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開始時期を判断したい (→p.●● : CQ8-5)。

2) 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³³⁾。

遺伝性髄様癌では全摘に比較して非全摘での再発率が高いとの報告があり、甲状腺全摘手術が推奨される。片葉に限局した散発性髄様癌の場合は報告が少ないが、全摘と非全摘でおおむね予後に差がなく、合併症を考慮して葉切除が許容される³⁴⁾。

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¹⁸⁾、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(➡p.●● : CQ8-5)。

3) 未分化癌に対する治療法

未分化癌は1年生存率が18%程度と極めて予後不良な腫瘍である。未分化癌の予後不良因子として甲状腺外浸潤(T4b)、高齢者、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^{11,19,35)}。近年、国内第II相試験において未分化癌に対してもTKIが有効とする報告がなされ³⁶⁾、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(➡p.●●● : CQ8-5)。

参考文献

- Amin MB, Edge S, Greene F, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition. Springer. 2017.
- Saika K, Matsuda T, Sobue T. Incidence rate of thyroid cancer by histological type in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2014 ; 44 : 1131-2.
- Michikawa T, Inoue M, Shimazu T, et al ; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Seaweed consumption and the risk of thyroid cancer in women : the Japan Public Health Center-based Prospective Study. Eur J Cancer Prev. 2012 ; 21 : 254-60.
- Sado J, Kitamura T, Sobue T, et al ; JPHC Study Grou. Risk of thyroid cancer in relation to height, weight, and body mass index in Japanese individuals : a population-based cohort study. Cancer Med. 2018 ; 7 : 2200-10.
- Shin S, Sawada N, Saito E, et al ; JPHC Study Group. Menstrual and reproductive factors in the risk of thyroid cancer in Japanese women : the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. Eur J Cancer Prev. 2018 ; 27 : 361-9.
- Lee JH, Hwang Y, Song RY, et al. Relationship between iodine levels and papillary thyroid carcinoma : A systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2017 ; 39 : 1711-8.
- Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer : reexamination of risk groups and outcome of treatment. Arch Surg. 1998 ; 133 : 419-25.
- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma : development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1799 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery. 1993 ; 114 : 1050-8.
- Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al. 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.
- Noguchi S, Murakaki N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. World J Surg. 1994 ; 18 : 552-7 ; discussion 558.
- Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. A novel classification system for patients with PTC : addition of the new variables of large (3cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. Surgery. 2004 ; 135 : 139-48.
- 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.
- 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2018. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌. 2018 ; 149 : 1-87.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab. 2009 ; 94 : 1748-51.
- Horvath E, Silva CF, Majlis S, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification : results in surgically resected thyroid nodules. Eur Radiol. 2017 ; 27 : 2619-28.
- Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. Thyroid. 2011 ; 21 : 707-16.
- Krauss EA, Mahon M, Fede JM, et al. Application of the Bethesda Classification for Thyroid Fine-Needle Aspiration : Institutional Experience and Meta-analysis. Arch Pathol Lab Med. 2016 ; 140 : 1121-31.
- NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Head and Neck Cancers. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- Podda M, Saba A, Porru F, et al. Follicular thyroid carcinoma : differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors. World J Surg Oncol. 2015 ; 13 : 193.
- 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 : 1375-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 ; 123 : 484-90.
- 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.
- 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.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer : a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014 ; 384 : 319-28.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015 ; 372 : 621-30.
- Kiyota N, Robinson B, Shah M, et al. Defining Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer : Efficacy and Safety of Lenvatinib by Radioiodine-Refractory Criteria in the SELECT Trial. Thyroid. 2017 ; 27 : 1135-41.
- 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.

- 31) 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.
- 32) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease : scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004 ; 291 : 228-38.
- 33) Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al : American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015 ; 25 : 567-610.
- 34) Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, et al. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. World J Surg 2002 ; 26 : 1023-8.
- 35) Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al : American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid. 2012 ; 22 : 1104-39.
- 36) Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. Front Oncol. 2017 ; 25 : 343-4.

DRAFT

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。

I 病期診断**T—原発腫瘍**

- 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，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—領域リンパ節

- 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 両側また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

*皮膚浸潤か，下層の筋肉もしくは隣接構造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。

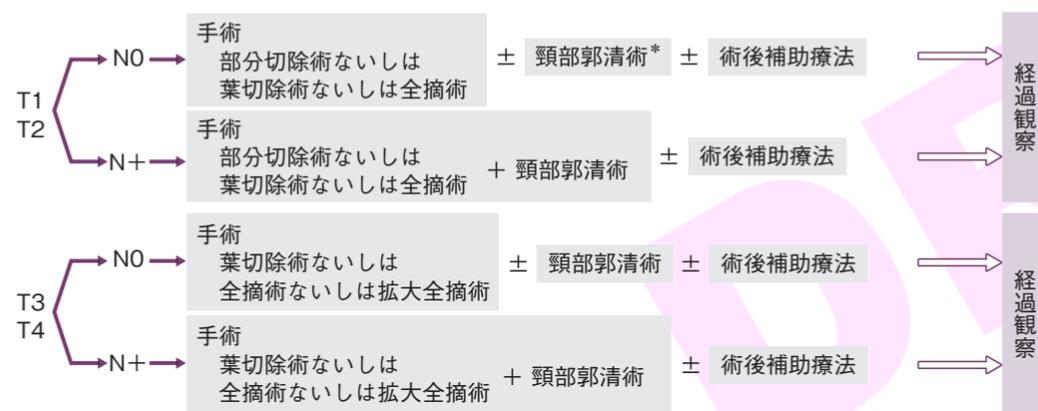
M—遠隔転移

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



3 総論

臨床的特徴

唾液腺癌の病理組織像は極めて多彩であり、その組織型によって生物学的悪性度が規定されるため、唾液腺癌の病理組織分類は治療方針の決定および予後予測に非常に重要である。2017年に発刊された第4版WHO分類に基づいた悪性度別の唾液腺癌の分類を表1に示した¹⁾。比較的頻度の多い組織型の臨床像の特徴として、若年発症では粘表皮癌が多い、腺様嚢胞癌は神経浸潤しやすい、唾液腺導管癌は早期に頸部リンパ節転移や遠隔転移を来しやすい、ことが挙げられる。また、以前から存在していた唾液腺腫瘍が急速に増大する場合は多

表1 第4版WHO分類に基づいた悪性度別の唾液腺癌の分類

低悪性度群	中悪性度群	高悪性度群
5年生存率85%以上	5年生存率50~85%	5年生存率50%未満
粘表皮癌(低悪性度) 腺房細胞癌 腺癌NOS(低悪性度) 明細胞癌 基底細胞腺癌 多形腺腫由来癌 (被膜内・微小浸潤型) (広範浸潤型) 多型腺癌 上皮筋上皮癌 導管内癌 分泌癌 唾液腺芽腫	粘表皮癌(中悪性度) 腺様嚢胞癌(篩状・管状型) 腺癌NOS(中悪性度) 脂腺腺癌 リンパ上皮癌	粘表皮癌(高悪性度) 腺様嚢胞癌(充実型) 腺癌NOS(高悪性度) 唾液腺導管癌 筋上皮癌(一部低~中悪性) 多形腺腫由来癌 癌肉腫 低分化癌 扁平上皮癌

*オンコサイト癌の予後は報告によってばらつきが多いのでこの分類から除外

形腺腫由来癌が疑われるが、その悪性成分は唾液腺導管癌が多く、広範浸潤型の場合は*de novo*の唾液腺導管癌と同様に予後不良である^{2,3)}。

疫学的特徴

罹患因子に関する報告は少なく、放射線被曝あるいは職業性曝露の影響が示唆されている^{4,5)}。また最近喫煙の影響を示唆する報告がみられ、その影響は組織型によって異なる⁶⁾とされている⁶⁾。

診療の全体的な流れ

● 診断

画像検査

腫瘍の局在や進展範囲の評価にはMRIが最も優れている⁷⁾。しかし、腫瘍の良悪性の鑑別に関しては、悪性を示唆する特徴的な画像所見(腫瘍と正常唾液腺の境界が不明瞭、周囲への浸潤像、頸部リンパ節転移)がない場合は、超音波検査、CT、MRIによる良悪性の鑑別は一般的に困難なことが多い。特に低悪性度の唾液腺癌の場合は良性腫瘍との鑑別は非常に困難である。また、FDG-PETは良性腫瘍であるワルチン腫瘍の大部分や多形腺腫の半数以上でFDGの集積を認める一方、低悪性度の悪性腫瘍ではFDGの集積を認めないため、ほかの画像検査同様に良悪性の鑑別は難しい⁸⁾。ただし、遠隔転移の検索にはFDG-PETは有用である⁹⁾。

病理学的診断

良悪性の鑑別において、唾液腺腫瘍に対する穿刺吸引細胞診は感度と特異度が高く、また安全性の高い検査である¹⁰⁾。しかし、病理組織型の推定診断は難しいという問題がある。一方、針生検は穿刺吸引細胞診に比べ、免疫組織化学染色や遺伝子解析が可能で病理組織型の診断に優れているが、血腫や顔面神経麻痺、腫瘍細胞の播種などの危険性があるため、その適応を慎重に判断する必要がある¹¹⁾(→p.●●: CQ9-1)。

● 手術

唾液腺癌の治療の中心は手術である。耳下腺癌の術式は、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(→p.●●: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^{12,13)}。顔面神経を切除した場合は、可能な限り即時再建を行う(→p.●●:CQ9-3)¹⁴⁾。耳下腺癌の予防的頸部郭清については、唾液腺導管癌や粘表皮癌(高度性度)などの高悪性度群では施行することが望ましい。郭清範囲は、頸部転移陽性であれば全頸部郭清を行うが、予防郭清の場合はLevel I~IIIの選択的頸部郭清でいいという報告もある¹⁵⁾(→p.●●:CQ9-4)。腺様嚢胞癌は頸部転移が16~17%と稀であるため、予防郭清を省略することができる可能性がある^{16,17)}。

● 放射線治療

放射線治療は、術後照射は、局所進行例、病理学の高悪性度群、切除断端陽性、頸部リンパ節転移陽性、神経浸潤陽性などがある場合は適応となる¹⁸⁻²⁰⁾。また、根治切除不能例では、根治的放射線治療が適応となる^{21,22)}(→p.●●:CQ9-5)。

● 薬物治療

薬物治療に関しては、確立した標準治療は存在しない。しかし、近年では唾液腺癌における様々な融合遺伝子形成、遺伝子増幅、および点突然変異などの遺伝子異常が報告されており、これらは病理組織診断に有用なだけでなく、疾患の予後予測および分子標的治療の標的分子となる可能性がある²³⁾(→p.●●:CQ9-6, p.●●:CQ9-7)。

参考文献

- 1) Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours : Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol.* 2017 ; 11 : 55-67.
- 2) de Moraes EF, Pinheiro JC, Sena DAC, et al. Extracapsular invasion : A potential prognostic marker for Carcinoma ex-pleomorphic adenoma of the salivary glands? A Systematic Review. *J Oral Pathol Med.* 2019 ; 48 : 433-40.
- 3) Nakaguro M, Sato Y, Tada Y, et al. Prognostic implication of histopathologic indicators in salivary duct carcinoma : Proposal of a novel histologic risk stratification model. *Am J Surg Pathol. Am J Surg Pathol.* 2020 ; 44 : 526-35.
- 4) Saku T, Hayashi Y, Takahara O, et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer.* 1997 ; 79 : 1465-75.
- 5) Swanson GM, Burns PB. Cancers of the salivary gland : workplace risks among women and men. *Ann Epidemiol.* 1997 ; 7 : 369-74.
- 6) Sawabe M, Ito H, Takahara T, et al. Heterogeneous impact of smoking on major salivary gland cancer according to histopathological subtype : A case-control study. *Cancer.* 2018 ; 124 : 118-24.
- 7) Thoeny HC. Imaging of salivary gland tumours. *Cancer Imaging.* 2007 ; 7 : 52-62.
- 8) Kendi AT, Magliocca KR, Corey A, et al. Is there a role for PET/CT parameters to characterize benign, malignant, and metastatic parotid tumors? *AJR Am J Roentgenol.* 2016 ; 207 : 635-40.
- 9) Larson CR, Wiggins RH. FDG-PET Imaging of salivary gland tumors. *Semin Ultrasound CT MR.* 2019 ; 40 : 391-9.
- 10) Liu CC, Jethwa AR, Khariwala SS, et al. Sensitivity, specificity, and posttest probability of parotid

- fine-needle aspiration : a systemic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 ; 154 : 9-23.
- 11) Witt BL, Schmidt RL. Ultrasound-guided core needle biopsy of salivary gland lesions : a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2014 ; 124 : 695-700.
 - 12) Guntinas-Lichius O, Klussmann 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.
 - 13) Otsuka K, Imanishi Y, Tada Y, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors for Salivary Duct Carcinoma : A Multi-Institutional Analysis of 141 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2016 ; 23 : 2038-45.
 - 14) Spiro RH. Management of malignant tumors of the salivary glands. *Oncology (Williston Park).* 1998 ; 12 : 671-80 ; discussion 683.
 - 15) Yoo SH, Roh JL, Kim SO, et al. Patterns and treatment of neck metastases in patients with salivary gland cancers. *J Surg Oncol.* 2015 ; 111 : 1000-6.
 - 16) Ning C, Zhao T, Wang Z, et al. Cervical lymph node metastases in salivary gland adenoid cystic carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018 ; 10 : 1677-85.
 - 17) Megwalu UC, Sirjani D. Risk of nodal metastasis in major salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 ; 156 : 660-4.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) Spiro JD, Spiro RH. Cancer of the parotid gland : role of 7th nerve preservation. *World J Surg.* 2003 ; 27 : 863-7.
 - 21) Chen AM, Bucci MK, Quivey JM, et al. Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ; 66 : 1044-50.
 - 22) Spratt DE, Salgado LR, Riaz N, et al. Results of photon radiotherapy for unresectable salivary gland tumors : is neutron radiotherapy's local control superior? *Radiat Oncol.* 2014 ; 48 : 56-61.
 - 23) Andersson MK, Stenman G. The landscape of gene fusions and somatic mutations in salivary gland neoplasms - Implications for diagnosis and therapy. *Oral Oncol.* 2016 ; 57 : 63-9.

Ⅲ-B-9. 原発不明癌-頸部リンパ節

1 病期診断

EBVおよびHPV/p16陰性または不明

T—原発腫瘍

T0 原発腫瘍を認めない

N—領域リンパ節

臨床的N (cN) 分類

N1 一侧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

*皮膚浸潤か、下層の筋肉もしくは隣接構造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。

病理学的N (pN) 分類

pN1 一侧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

pN2 以下に記す転移：

pN2a 一侧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

pN2c 両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、または一侧の多発性リンパ節転移もしくは対側もしくは両側のリンパ節転移で節外浸潤あり

M—遠隔転移

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

HPV/p16陽性

T—原発腫瘍

T0 原発腫瘍を認めない

N—領域リンパ節

N1 一侧の頸部リンパ節転移で最大径がすべて6cm以下

N2 対側または両側の頸部リンパ節転移で最大径がすべて6cm以下

N3 最大径が6cmをこえる頸部リンパ節転移

M—遠隔転移

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

病期分類

I期	T0	N1	M0
II期	T0	N2	M0
Ⅲ期	T0	N3	M0
Ⅳ期	T0	N1, N2, N3	M1

EBV陽性

T—原発腫瘍

T0 原発腫瘍を認めない

N—領域リンパ節

N1 輪状軟骨の尾側縁より上方の、一侧頸部リンパ節転移および/または一侧/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方に進展

注

正中リンパ節は同側リンパ節である。

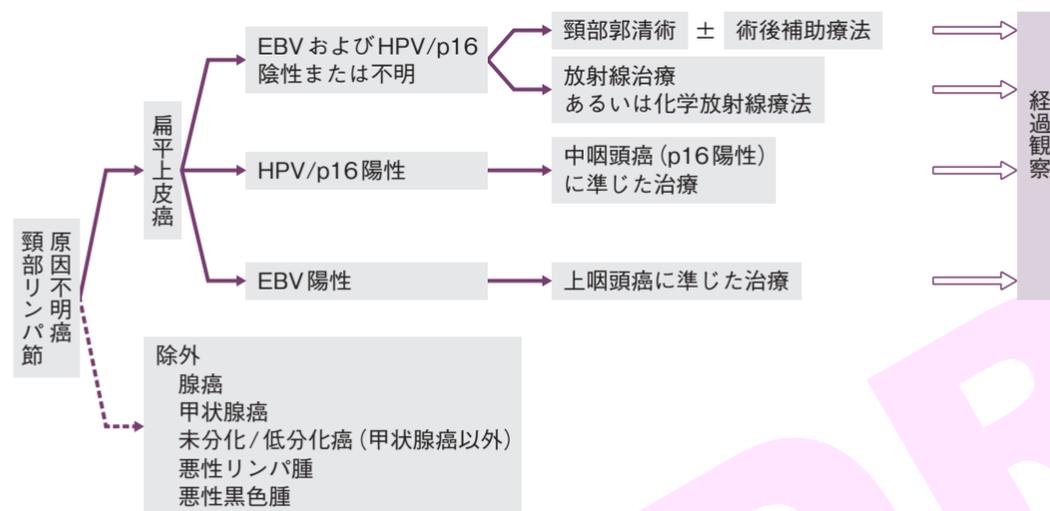
M—遠隔転移

M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

病期分類

II期	T0	N1	M0
III期	T0	N2	M0
IVA期	T0	N3	M0
IVB期	T0	N1, N2, N3	M1

2 アルゴリズム



3 総論

臨床的特徴

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は、頭頸部癌の3~9%を占める¹⁻⁵⁾。上皮性悪性腫瘍は穿刺吸引細胞診や針生検により診断できる場合が多いが、リンパ節の質的診断が不能で、かつ、疑わしい原発部位が発見できない場合にはリンパ節生検を考慮し、組織学的な検索を遅滞なく行うことが重要である。扁平上皮癌であった際には、p16免疫染色やEBV-encoded small RNA (EBER) のin situ hybridization (ISH) 法が必須の検査となる。

UICCによるTNM分類第8版において、新たに原発不明-頸部リンパ節の分類が設けられた。頸部リンパ節(扁平上皮癌)がHPV/p16・EBVいずれも陰性あるいは不明の場合には、原発不明T0としてここに示されたN分類を適用する。一方、頸部リンパ節(扁平上皮癌)が

HPV/p16陽性であった場合は中咽頭(p16陽性)、EBV陽性であった場合は上咽頭と同一のN分類が適用される。ただし、部位の分類上は中咽頭/上咽頭T0ではなく、あくまで原発不明T0であることに注意を要する(AJCCとUICCの差異については脚注参照)。

診療全体の流れ

頭頸部全域の視触診に加えて、狭帯域光観察(narrow band imaging : NBI)を併用した咽喉頭内視鏡での観察を基本とし⁶⁾、口蓋扁桃、舌根扁桃、上咽頭、下咽頭梨状陥凹は特に注意して検索する⁷⁾。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。口腔、特に発見しにくい口腔底、歯肉の視触診も怠ってはいけない。

リンパ節転移の存在部位から、原発巣の局在を予想することができる¹⁻⁵⁾。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。顎下部、上内深頸部、中内深頸部領域に扁平上皮癌のリンパ節転移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リンパ節転移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。

画像診断では造影CT、MRI、PET-CTなどを行い、進展範囲の評価と体幹部も含めた原発巣の検索を行う。頭頸部領域の原発巣検索では咽喉頭の粘膜肥厚や左右差、口蓋扁桃の左右差、舌根部の正常な層構造の消失を中心に読影することが重要である。PET-CTでの原発巣検出率はおよそ20~40%と報告されている⁴⁾。甲状腺癌の検索には超音波検査が有用である。

以上の検査でも原発巣が不明な場合、咽頭(上咽頭や舌根など)の無作為生検や口蓋扁桃摘出術を考慮する^{1-5,8)}。片側性のリンパ節転移であっても反対側の口蓋扁桃に原発巣が認められる例が約10%あることから、両側の口蓋扁桃摘出術を推奨する報告もある⁹⁾(→p.●● : CQ10-1)。

遠隔転移のない原発不明癌-頸部リンパ節においては頸部郭清術が基本となる治療法に位置づけられ、病理結果により予後を予測、補助療法を検討できる点でも有用である^{2,4,10)}(→p.●● : CQ10-3, p.●● : CQ10-4)。N1は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がある。節外浸潤陽性例では、根治的頸部郭清術に加えてプラチナ製剤を用いた化学放射線療法を追加することが予後改善につながる。

注)

AJCCによるTNM分類の旧版では全ての原発部位に「T0」が設けられていたが、第8版では「T0」が廃止され、原発部位が不明な頸部リンパ節(扁平上皮癌)は、新たにTNM分類が設けられた原発不明T0と定義されることになった。しかし、中咽頭p16陽性・上咽頭に限っては引き続きT0が使用され、頸部リンパ節がHPV/p16陽性・EBV陽性の場合にはそれぞれ中咽頭p16陽性・上咽頭T0と定義し、各TNM分類に従う。すなわち、原発不明T0はHPV/p16・EBVいずれも陰性(不明)に限る。

一方、UICCによるTNM分類の第8版では、HPV/p16陽性・EBV陽性・いずれも陰性(不明)に関わらず、新たにTNM分類が設けられた原発不明T0と定義し、原発不明としての

TNM分類に従う。ただし、HPV/p16陽性・EBV陽性のN分類は、それぞれ中咽頭p16陽性・上咽頭のものと同じである。本邦の頭頸部癌取り扱い規約は、第1版より現在に至るまでUICCのTNM分類を基礎に改訂を重ねている。そのため、本項においてもUICC(=頭頸部癌取り扱い規約)に準拠した記述とする。

参考文献

- Schmalbach CE, Miler FR. Occult primary head and neck carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2007; 9: 139-46.
- 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.
- Strojan P, Ferlito A, Medina JE, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck.* 2013; 35: 123-32.
- Müller von der Grün J, Tahtali A, Ghanaati S, et al. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site - current status and challenges. *Radiat Oncol.* 2017; 12: 82.
- Rassy E, Nicolai P, Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head Neck.* 2019; 41: 3700-11.
- Cosway B, Drinnan M, Paleri V. Narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head Neck.* 2016; 38 Suppl 1: E2358-67.
- Sakai A, Okami K, Ebisumoto K, et al. New techniques to detect unknown primaries in cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope.* 2010; 120: 1779-83.
- 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. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 45: 28.
- 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.
- 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.

Ⅲ-B-10. 嗅神経芽細胞腫

1 病期診断

modified Kadish分類^{1,2)}

- Group A: 鼻腔内に限局
- Group B: 副鼻腔に進展
- Group C: 鼻副鼻腔外に進展
- Group D: 転移あり

Dulguerov and Calcaterra病期分類^{3,4)}

- T1: 鼻副鼻腔内(蝶形骨洞を除く)に限局
- T2: 鼻副鼻腔内(蝶形骨洞を含む)から篩板に進展
- T3: 眼窩内もしくは前頭蓋内に進展(硬膜浸潤なし)
- T4: 頭蓋内進展(硬膜・脳浸潤あり)
- N0: 頸部リンパ節転移なし
- N1: 頸部リンパ節転移あり
- M0: 遠隔転移なし
- M1: 遠隔転移あり

2 総論

臨床的特徴

嗅神経芽細胞腫(olfactory neuroblastoma: ONB)は嗅粘膜上皮を由来とする神経外胚葉性悪性腫瘍であり、小円形細胞腫瘍形態を呈する。肉眼的には赤みを帯びた易出血性のポリープ様の所見を呈し、篩板近辺の鼻腔で増大し副鼻腔や頭蓋内に進展する⁵⁾。局所症状として片側性の鼻閉、鼻出血が多く、頭蓋内や眼窩内浸潤により頭痛、眼球突出、複視が生じる。画像診断には造影MRIが有用である。血管豊富な腫瘍であり、T1強調像で低信号、T2強調像で等～高信号を呈し、Gdで内部不均一、辺縁明瞭に造影されることが多い⁶⁾。頸部リンパ節転移の頻度は約15%とされる⁷⁾。5年生存率は、腫瘍が鼻腔内に限局している場合は75～90%、副鼻腔に浸潤している場合は68～71%、副鼻腔外に進展している場合は41～47%と報告されている⁸⁾。10年以上経過した後に再発する症例もあり、長期経過観察が必要である。

疫学的特徴

- ・全鼻副鼻腔腫瘍の約3%、全鼻副鼻腔悪性腫瘍の約5%を占める^{4,9)}。
- ・年間発症数は人口10万人あたり0.04人の希少疾患である¹⁰⁾。
- ・性差はないとされているが、男性にやや多い^{4,9,11,12)}。
- ・発症年齢は20歳代と60歳代の2峰性で中央値は50代前半である^{11,12)}。

表1 Hyams分類

	小葉形成	核分裂像	細胞異型	繊維化	ロゼット	壊死
Grade I	+	なし	なし	高度	HWロゼット	なし
Grade II	+	軽度	軽度	中等度	HWロゼット	なし
Grade III	+/-	中等度	中等度	軽度	FMロゼット	中等度
Grade IV	+/-	高度	高度	なし	なし	広範囲

・ほかの鼻副鼻腔悪性腫瘍と同様に初発症状は一側性の鼻閉、反復性鼻出血、嗅覚低下など^{4,9,11)}。

診療の全体的な流れ

・内視鏡検査：多くは鼻腔上方に存在し、赤みを帯びた易出血性の腫瘍として確認される。
 ・画像検査：CT, MRI, PET-CTなどで進展範囲と転移の有無を評価し病期分類を行う。
 ・病理学的診断：組織診断の確定は難しく、免疫組織染色が診断に重要であり、synaptophysin, NSE, chromogranin-A, CD5, S-100が陽性となる¹⁰⁾。腫瘍は易出血性であり生検の際は注意する必要がある。鑑別疾患として神経内分泌癌、未分化癌、悪性黒色腫、ユーイング肉腫などがあげられる。病理組織学的分類には、Hyams分類が用いられ¹³⁾、5つの研究のメタアナリシスでGrade I～II症例の5年生存率は56%で、Ⅲ～Ⅳ症例は20%と報告されているなど、Hyams分類は予後と相関するとの報告が多い^{4,14)}。

3 治療

治療方針

切除可能例に対しては手術による完全切除と術後放射線治療の組み合わせが標準的なアプローチと考えられており、再発高リスク症例には術前・術後化学療法が選択される場合がある。遠隔転移例に対する治療の中心は薬物治療となる。また切除不能、手術を希望されない場合は放射線治療が検討される。

●手術

以前は顔面外切開±開頭蓋底手術 (craniofacial resection) が用いられることが多かったが、近年では顔面外切開に代わり経鼻内視鏡下手術が多く行われている。経鼻内視鏡下頭蓋底手術は従来の外切開による手術と同等の成績を示すことが報告されているが¹⁵⁾、内視鏡アプローチは比較的小さな腫瘍で適用される場合が多いと考えられ、術式は腫瘍の進展度、手術チームの経験などで総合的に決められるべきである。腫瘍を一塊切除するか、分割切除するかははまだ議論が分かれており、内視鏡アプローチではmulti-layer resectionが汎用されている¹⁶⁾。

●放射線治療

放射線治療は手術非適応例に対する根治照射、および術前・術後照射が行われる。特に進行期においては化学療法の組み合わせを考慮する。

Kadish分類ステージA～Cに対する放射線治療単独の治療成績についての文献レビュー¹⁷⁾によると、ステージAでは全例(6/6)で完全奏効(CR)が得られ、ステージB, CにおけるCR割合はそれぞれ58% (7/12), 19% (7/37)であったと報告されており、ステージB, Cといった局所進行例では化学療法を含めた集学的治療が必要と結論づけている。

術前照射では45～50Gy、術後照射では50～66Gy、手術不能例では65～70Gyで行われている。1日1回1.8～2.5Gy、週4～5回が一般的である。線量に関してその根拠となる報告は乏しいが、54Gy以下で予後が悪いとする報告がある¹⁸⁾。

手術に関連した放射線治療のタイミングに関する明確なエビデンスは存在しない。術前照射の有用性を示す報告があるもの¹⁹⁾、手術を前提とした45～50Gy程度の線量は、前述の通りONBにおいてやや不足である可能性を否定しきれない。一方、60Gy程度の術後照射を基本とした報告が散見され、手術と術後照射の組み合わせが最も予後がよいと結論づけた報告が複数存在する^{18,20)}。現時点において術前照射よりも術後照射が標準的と考えられる。

cN0症例に関して、早期例での後発頸部リンパ節転移の頻度は低いとされ頸部予防照射は推奨されない。局所進行例 (Kadish C) においては2～4割ほどの後発頸部リンパ節転移の報告があり²¹⁾、頸部への予防照射を検討する。ただし、頸部予防照射により頸部領域制御率は向上するものの生存率には寄与しないとの報告がある²²⁾。

腫瘍は視神経・視交叉・眼球・脳幹・脳などに近接するため、晩期障害のリスク軽減のために一般的な三次元原体照射よりも強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy: IMRT) もしくは陽子線治療が望ましい。

粒子線治療 (重粒子線・陽子線治療) は線量集中性に優れ、ONBにおいては近年本邦より良好な治療成績が報告されている²³⁻²⁵⁾。鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍に対する放射線治療のシステマティック・レビューによると、生存成績では粒子線治療 (陽子線治療および重粒子線治療) と放射線治療の比較が行われ、粒子線治療が有意に良好であることが示された (長期成績 relative risk: 1.27, 95% CI: 1.01-1.59, p=0.037/5年 relative risk: 1.51, 95% CI: 1.14-1.99, p=0.0038)²⁶⁾。さらに陽子線治療とIMRTとの比較も行っており、無再発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されている (無再発生存 HR1.44, 95% CI: 1.01-2.05, p=0.045/局所制御 HR1.26, 95% CI: 1.05-1.51, p=0.011)。以上の有効性安全性に関するデータから、ONBに対する放射線治療は陽子線治療、重粒子線治療、あるいはIMRTが選択肢となるが、適切な放射線治療法の選択は手術を含む併用療法、病巣の進展範囲とその適切な照射線量も考慮しキャンサーボードで方針決定するのが望ましい。

●薬物治療

ONBに関しては、全ての病期においてランダム化比較試験による質の高いエビデンスに基づく標準的な薬物療法は確立していない。しかしながら、ONBに対する薬物療法の有用性に関するデータは散見され、以下にそのまとめを記す。

局所進行例に対する集学的治療としての化学療法

局所進行例に対する標準的なアプローチとしては、切除可能であれば外科的手術を、切除不能であれば放射線治療 (粒子線治療を含む) を主軸とした集学的治療が行われる。

局所進行例に対する化学療法を含む集学的治療に関するデータとしては、1本の前向き研究と数本の遡及的検討が報告されている²⁷⁻³⁴⁾。Fitzekらは、鼻腔を原発とするKadish分類ステージB・CのONBおよび神経内分泌癌(NEC)を対象とした、シスプラチン+エトポシド(PE)による導入化学療法の有用性を検証する第II相試験の結果を報告している²⁷⁾。プロトコル治療は、2コースのPE療法を行った時点で効果判定を行い、奏効例については放射線治療(粒子線治療を含む)を、非奏効例では外科的切除後に放射線治療を行い、照射後に2コースのPE療法を追加するといった内容であった。登録例は19例、うち15例がKadish分類ステージCであった。14例がCRかつ無再発生存中と報告されており、過去の報告と比較して良好な成績が示されたものの、個々の症例の治療経過をみるとプロトコル治療からの逸脱が多く、前向き試験であるが質の高いエビデンスとは言い難い。その他の報告は、いずれも単施設における10例程度の報告であり、Kadish分類のステージB・Cを主たる対象として、集学的治療としてシスプラチンやエトポシドをベースとした化学療法を行った治療成績が示されている²⁸⁻³⁴⁾。しかし、報告ごとに用いている化学療法にバラツキがあり、対象の一部にKadish分類ステージAや術後再発例・遠隔転移例を含んでいることから、現時点において局所進行ONBの集学的治療における薬物療法の有用性について見解を示すことは困難であり、さらなるデータの蓄積が必要である。

再発・転移ONBに対する緩和的化学療法

局所進行例と同様に、頸部リンパ節や遠隔転移を有するKadish分類ステージDや根治治療後の再発例に対する緩和的化学療法についても少数例のケースシリーズのみである。こうしたデータのシステマティック・レビューを行った報告³⁵⁾によると、再発・転移ONBであっても、外科的切除や放射線治療といった局所治療を含めた集学的治療は良好な予後と関連することが示されている。また化学療法レジメンとしては、小細胞肺癌に準じたプラチナベースの併用療法(PE療法やシスプラチン+イリノテカン療法)が多く用いられていたが、プラチナ含有レジメンとそれ以外の化学療法で有意な予後の差は認められないことも示されている。プラチナ非含有レジメンとしては、ドセタキセル+イリノテカン療法³⁶⁾、EP療法/ドキシソルビシン+イフォスファミド+ビンクリスチン交替療法³⁷⁾、テモゾロミド療法³⁸⁾などが検討されている。

2020年に米国SEERデータベースを用いたONBにおける化学療法の有用性を検討した研究結果が報告されており、全生存および疾患特異的生存の双方において化学療法施行例のほうが予後不良な傾向にあったと結論づけている³⁹⁾。しかし、本データはKadish分類のステージA~Dすべてを含む検討であり、患者背景は調整されているものの患者選択バイアスの影響があること、化学療法の内容が不明であるため、本データのみでONBへの化学療法の有用性を否定することはできないと考える。再発・転移ONBに対する有用な化学療法レジメンの確立は喫緊の課題であり、さらなる検討が求められている。

網羅的遺伝子解析に基づく治療標的に関する検討

近年の解析技術の目覚ましい発展により、ONBについても網羅的遺伝子解析に基づく遺伝子異常に関するデータが報告されている⁴⁰⁻⁴³⁾。PIK3CA、CDKN2A/2C、NF1における遺伝子異常が主であり、FGFR3の遺伝子増幅例の報告や、PDGFR-B遺伝子異常を持つ症例

へのスニチニブ療法の報告などは散見されるものの、現時点では網羅的遺伝子解析に基づく有望な治療標的の同定や、それに基づく治療薬の開発といった具体的な段階には入っていない。

その他の治療選択肢・現在進行中の臨床試験

現時点では適応外の治療ではあるが、神経内分泌腫瘍(NET)の治療に用いられるpeptide receptor radioligand therapy (PRRT)のONBに対する有用性を示唆する報告が近年散見され、ケースレポートレベルではあるが、複数の前治療例を有するONBにおいて奏効を示した事例もあり、今後の有力な治療選択肢となる可能性を有している⁴⁴⁻⁴⁷⁾。

その他、小児発症を主とする神経芽細胞腫に関しては複数の臨床試験が進行中であるが、ONBを対象にした薬物療法に関する臨床試験は極めて少なく、本邦では遺伝子組み換えウイルスを用いた治療の臨床試験(UMIN000011636)が進行中である。

資金源：本疾患トピックの基本的特徴の作成には、厚生労働省科学研究費がん対策推進総合研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」(研究代表者：小寺泰弘)の資金の協力を得た。

参考文献

- 1) Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, et al. Esthesioneuroblastoma : the role of adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 ; 27 : 835-42.
- 2) Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* 1976 ; 37 : 1571-6.
- 3) Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma : the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope.* 1992 ; 102 : 843-9.
- 4) Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma : a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001 ; 2 : 683-90.
- 5) 花澤豊行◎嗅神経芽細胞腫の診断と治療◎日耳鼻会報◎2016 ; 119 : 1148-9.
- 6) Pickuth D, Heywang-Köbrunner SH, Spielmann RP. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of olfactory neuroblastomas : an analysis of 22 cases. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999 ; 24 : 457-61.
- 7) Nalavenkata SB, Sacks R, Adappa ND, et al. Olfactory neuroblastoma : fate of the neck—a long-term multicenter retrospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 ; 154 : 383-9.
- 8) 小林謙也◎【めずらしい腫瘍に対するアプローチ】治療がめずらしい 嗅神経芽細胞腫◎JOHNS◎2020 ; 36 : 1503-7.
- 9) Wenig B, Dulguerov P, Kapadia S, et al. Neuroectodermal Tumours. In *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.* IARC Press ; 2005 : pp66-70.
- 10) Tompson LD. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* 2009 ; 3 : 252-9.
- 11) 竹中幸則, 山本雅司, 曹弘規, 他◎嗅神経芽細胞腫14症例の治療成績および本邦症例の検討◎日耳鼻会報◎2014 ; 117 : 666-72◎
- 12) Platek ME, Merzianu M, Mashtare TL, et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma : analysis of the SEER database. *Radiat Oncol.* 2011 ; 6 : 41.
- 13) Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L, et al. Olfactory neuroblastoma : Tumors of the upper respiratory tract and ear. *Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 25.* Armed Forces Institute of pathology ; 1988 : pp240-248.
- 14) Tajudeen BA, Arshi A, Suh JD, et al. Esthesioneuroblastoma : an update on the UCLA experience.

- 2002-2013. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2015 ; 76 : 43-9.
- 15) Fu TS, Monteiro E, Muhanna N, et al. Comparison of outcomes for open versus endoscopic approaches for olfactory neuroblastoma : A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Head Neck*. 2016 ; 38 Suppl 1 : E2306-16.
 - 16) Castelnuovo PG, Delù G, Sberze F, et al. Esthesioneuroblastoma : endonasal endoscopic treatment. *Skull Base*. 2006 ; 16 : 25-30.
 - 17) Benfari G, Fusconi M, Ciofalo A, et al. Radiotherapy alone for local tumour control in esthesioneuroblastoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008 ; 28 : 292-7.
 - 18) Ozsahin M, Gruber G, Olszyk O, et al. Outcome and prognostic factors in olfactory neuroblastoma : a rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 ; 78 : 992-7.
 - 19) Sohrabi S, Drabick JJ, Crist H, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for advanced esthesioneuroblastoma : a case series and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2011 ; 29 : e358-61.
 - 20) Ow TJ, Hanna EY, Roberts DB, et al. Optimization of long-term outcomes for patients with esthesioneuroblastoma. *Head Neck*. 2014 ; 36 : 524-30.
 - 21) Biau J, Lapeyre M, Troussier I, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy : a 2019 Update. *Radiother Oncol*. 2019 ; 134 : 1-9.
 - 22) Jiang W, Mohamed ASR, Fuller CD, et al. The role of elective nodal irradiation for esthesioneuroblastoma patients with clinically negative neck. *Pract Radiat Oncol*. 2016 ; 6 : 241-7.
 - 23) Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 ; 68 : 758-62.
 - 24) Nakamura N, Zenda S, Tahara M, et al. Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Radiother Oncol*. 2017 ; 122 : 368-72.
 - 25) Suefuji H, Koto M, Demizu Y, et al. A Retrospective Multicenter Study of Carbon Ion Radiotherapy for Locally Advanced Olfactory Neuroblastomas. *Anticancer Res*. 2018 ; 38 : 1665-70.
 - 26) 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. *Lancet Oncol*. 2014 ; 15 : 1027-38.
 - 27) Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer*. 2002 ; 94 : 2623-34.
 - 28) Eich HT, Hero B, Staar S, et al. Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthesioneuroblastoma. *Strahlenther Onkol*. 2003 ; 179 : 233-40.
 - 29) Loy AH, Reibel JF, Read PW, et al. Esthesioneuroblastoma : continued follow-up of a single institution's experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 ; 132 : 134-8.
 - 30) Argiris A, Dutra J, Tseke P, et al. Esthesioneuroblastoma : the Northwestern University experience. *Laryngoscope*. 2003 ; 113 : 155-60.
 - 31) Su SY, Bell D, Ferrarotto R, et al. Outcomes for olfactory neuroblastoma treated with induction chemotherapy. *Head Neck*. 2017 ; 39 : 1671-9.
 - 32) Miller KC, Marinelli JP, van Gompel JJ, et al. Utility of adjuvant chemotherapy in patients receiving surgery and adjuvant radiotherapy for primary treatment of esthesioneuroblastoma. *Head Neck*. 2019 ; 41 : 1335-41.
 - 33) Mishima Y, Nagasaki E, Terui Y, et al. Combination chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with continuous-infusion cisplatin and etoposide) and radiotherapy with stem cell support can be beneficial for adolescents and adults with esthesioneuroblastoma. *Cancer*. 2004 ; 101 : 1437-44.
 - 34) Kim DW, Jo YH, Kim JH, et al. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. *Cancer*. 2004 ; 101 : 2257-60.
 - 35) Marinelli JP, Janus JR, Van Gompel JJ, et al. Esthesioneuroblastoma with distant metastases : Systematic review & meta-analysis. *Head Neck*. 2018 ; 40 : 2295-303.
 - 36) Kiyota N, Tahara M, Fujii S, et al. Nonplatinum-based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma. a retrospective analysis of 12 cases. *Cancer*.

- 2008 ; 112 : 885-91.
- 37) Turano S, Mastroianni C, Manfredi C, et al. Advanced adult esthesioneuroblastoma successfully treated with cisplatin and etoposide alternated with doxorubicin, ifosfamide and vincristine. *J Neurooncol*. 2010 ; 98 : 131-5.
- 38) Wick W, Wick A, Küker W, et al. Intracranial metastatic esthesioneuroblastoma responsive to temozolomide. *J Neurooncol*. 2004 ; 70 : 73-5.
- 39) Cranmer LD, Chau B, Rockhill JK, et al. Chemotherapy in esthesioneuroblastoma/olfactory neuroblastoma : An analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 1973-2015 database. *Am J Clin Oncol*. 2020 ; 43 : 203-9.
- 40) Gay LM, Kim S, Fedorchak K, et al. Comprehensive genomic profiling of esthesioneuroblastoma reveals additional treatment options. *Oncologist*. 2017 ; 22 : 834-42.
- 41) Lazo de la Vega L, McHugh JB, Cani AK, et al. Comprehensive molecular profiling of olfactory neuroblastoma identifies potentially targetable FGFR3 amplifications. *Mol Cancer Res*. 2017 ; 15 : 1551-7.
- 42) Topcagic J, Feldman R, Ghazalpour A, et al. Comprehensive molecular profiling of advanced/metastatic olfactory neuroblastomas. *PLoS One*. 2018 ; 13 : e0191244.
- 43) Preusser M, Hutterer M, Sohm M, et al. Disease stabilization of progressive olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) under treatment with sunitinib mesylate. *J Neurooncol*. 2010 ; 97 : 305-8.
- 44) Schneider JR, Shatzkes DR, Scharf SC, et al. Neuroradiological and neuropathological changes after ¹⁷⁷Lu-Octreotate peptide receptor radionuclide therapy of refractory esthesioneuroblastoma. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2018 ; 15 : 100-9.
- 45) Makis W, McCann K, McEwan AJ. Esthesioneuroblastoma (olfactory neuroblastoma) treated with ¹¹¹In-octreotide and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT. *Clin Nucl Med*. 2015 ; 40 : 317-21.
- 46) Hasan OK, Ravi Kumar AS, Kong G, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Esthesioneuroblastoma. *J Nucl Med*. 2020 ; 61 : 1326-30.
- 47) Sabongi JG, Gonçalves MC, Alves CD, et al. Lutetium 177-DOTA-TATE therapy for esthesioneuroblastoma : A case report. *Exp Ther Med*. 2016 ; 12 : 3078-82.

IV クリニカルクエスチョン (CQ)

略称	研究デザイン
メタ	システマティックレビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
ランダム	ランダム化比較試験
非ランダム	非ランダム化比較試験
コホート	分析疫学的研究(コホート研究)
ケースコントロール	分析疫学的研究(症例対照研究)
横断	分析疫学的研究(横断研究)
ケースシリーズ	記述研究(症例報告やケースシリーズ)
ガイドライン	診療ガイドライン
レビュー	専門家によるレビュー

IV-1. 診断

CQ 1-1 頭頸部癌のT病期診断においてMRIは有用か？

上咽頭癌，軟骨浸潤が疑われる喉頭癌と下咽頭癌，頭蓋内進展が疑われる頭頸部癌ではT病期診断においてMRIは有用であり，強く推奨する。上記以外の頭頸部癌ではT病期診断においてMRIを推奨する。

推奨の強さ

- 上咽頭癌，軟骨浸潤が疑われる喉頭癌と下咽頭癌，頭蓋内進展が疑われる頭頸部癌：強く推奨する
- 上記以外の場合：弱く推奨する

推奨

エビデンスの確実性

- 上咽頭癌，軟骨浸潤が疑われる喉頭癌と下咽頭癌，頭蓋内進展が疑われる頭頸部癌：B
- 上記以外の場合：C

合意率：100%

解説

頭頸部癌のT病期診断においてCTとMRIは重要な役割を担っており，局所進展の評価においてMRIはCTとほぼ同等の診断能があると考えられている。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，MRIはCTと比較して口腔金属のアーチファクトの影響が小さく，軟部組織のコントラストに優れている。

上咽頭癌T病期診断に関するメタアナリシス¹⁾ではMRIはCTより病変の感度で優れており[MRI 95% (95%信頼区間：CI 92-97) vs CT 84% (95% CI 79-88)]，特異度でも同等である[(MRI 76% [95% CI 71-80%] vs CT 80% (95% CI 71-88))]と報告されている。

口腔癌の下顎骨浸潤に関して2つのメタアナリシスが報告されており，MRIはCTと感度に有意差がない[MRI 78% (95% CI 72-83) vs CT 72% (95% CI 69-76)]が特異度は劣っている[MRI 83% (95% CI 77-87) vs CT 90% (95% CI 87-92)]とする報告²⁾と，感度・特異度ともにCTとMRIは同等である[感度：MRI 78% (95% CI 72-84) vs CT 76% (95% CI 70-82)，特異度：MRI 86% (95% CI 82-90) vs CT 89% (95% CI 84-92)]という報告³⁾があり，結論が分かれている。ただし口腔・中咽頭領域においてCTは口腔金属のアーチファクトの影響が大きく，十分な研究結果はないが，MRIを用いた評価も考慮してもよいと考えられる。

喉頭癌，下咽頭癌における軟骨浸潤の評価に関するメタアナリシス⁴⁾ではMRIは軟骨浸潤の感度に優れる[MRI 88% (95% CI 79-93) vs CT 66% (95% CI 49-80)]が，特異度では有意差がない[MRI 81% (95% CI 76-84) vs CT 90% (95% CI 82-94)]とされており，MRIの撮像も考慮してもよいと考えられる。

鼻・副鼻腔癌などによる頭蓋内への進展に関してはCTやMRI単独で判断するよりCTとMRIを併せて判断したほうが，病変感度が向上する(CT & MRI 95% vs CT 78%， $p=0.016$ vs MRI 85%， $p=0.031$)と報告されており⁶⁾，頭蓋内進展の可能性がある場合はMRI

の併用が推奨される。

参考文献

- 1) Chen WS, Li JJ, Hong L, et al. Comparison of MRI, CT and 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of local and metastatic of nasopharyngeal carcinomas : an updated meta analysis of clinical studies. Am J Transl Res. 2016 ; 8 : 4532-47. (メタアナリシス)【検】
- 2) Li C, Yang W, Men Y, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of mandibular involvement from head and neck cancers : a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 ; 9 : e112267. (メタアナリシス)【検】
- 3) Brandão Neto JS, Aires FT, Dedivitis RA, et al. Comparison between magnetic resonance and computed tomography in detecting mandibular invasion in oral cancer : A systematic review and diagnostic meta-analysis : MRI x CT in mandibular invasion. Oral Oncol. 2018 ; 78 : 114-8. (メタアナリシス)【検】
- 4) Cho SJ, Lee JH, Suh CH, et al. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI for detection of cartilage invasion for primary tumor staging in patients with laryngo-hypopharyngeal cancer : a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2020 ; 30 : 3803-12. (メタアナリシス)【検】
- 5) Choi HY, Yoon DY, Kim ES, et al. Diagnostic performance of CT, MRI, and their combined use for the assessment of the direct cranial or intracranial extension of malignant head and neck tumors. Acta Radiol. 2019 ; 60 : 301-7. (症例対照研究)【検】

CQ 1-2 頭頸部腫瘍の良悪の鑑別に穿刺吸引細胞診は推奨されるか？

頭頸部腫瘍の良悪の鑑別に穿刺吸引細胞診は推奨される。

ただし甲状腺濾胞性腫瘍の良悪の鑑別や悪性リンパ腫の診断には使用できない。

推奨

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの強さ：B 合意率：100%

解説

頭頸部腫瘍における穿刺吸引細胞診(fine needle aspiration cytology : FNAC)は頸部腫瘍の鑑別，リンパ節転移の有無の鑑別，唾液腺腫瘍の鑑別，甲状腺結節の良悪の鑑別に用いられる。通常ほかの検査(超音波検査，CT検査，MRI検査，PET検査等)とともにを行い，診断能を向上させることが必要となる。ここではFNAC単独での正診率について検討を行う。

頭頸部腫瘍のFNAC全体の良悪の正診率を検討したメタアナリシス¹⁾では，全体(N=3459)で感度89.6%，特異度96.5%と高い正診率を報告している。部位別ではリンパ節(n=782)で感度94.2%，特異度96.9%，唾液腺(n=552)で感度85.5%，特異度98.4%，甲状腺(n=380)では感度79.8%，特異度98.1%であった。組織型別では扁平上皮癌の正診率は92%と高いのに対し，唾液腺癌は81%，甲状腺分化癌は59%，悪性リンパ腫は74%と低下することに留意が必要である。

唾液腺癌に対するFNACについてはCQ9-1を参照されたい。

甲状腺腫瘍に対するFNACでは2008年にThe Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC)²⁾が発表され，現在もこの分類に基づいて評価される。甲状腺腫瘍のFNACの正診率のメタアナリシスではWangら³⁾がIntermediate, malignantを陽性とした場合，感度95%，特異度47%と報告している。感度は高いが，特異度が低く，偽陰性の存在に注意が必要である。BSRTCのカテゴリー別の悪性率を示したメタアナリシス⁴⁾では，

Malignancyでは98%，Susp Malignancyでは72%と高い正診率であるが、濾胞性腫瘍が疑われる群 (FN/SFN)では25%と低い正診率となり、濾胞性腫瘍の鑑別には使用できないことに注意が必要である。

また、細胞診の方法では従来のスメア法に加え、液状化細胞診 (Liquid-based cytology) の併用が行われており、正診率の向上に寄与する可能性がある⁵⁾。

参考文献

- 1) Tandon S, Shahab R, Benton JJ, 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. (メタ)【検】
- 2) Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. Springer, 2010 (ガイドライン)【委】
- 3) Wang CC, Friedman L, Kennedy GC, et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid*. 2011 ; 21 : 243-51. (メタ)【検】
- 4) Krauss EA, Mahon M, Fede JM, et al. Application of the Bethesda Classification for Thyroid Fine-Needle Aspiration : Institutional Experience and Meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 ; 140 : 1121-31. (メタ)【委】
- 5) Chang H, Lee E, Lee H, et al. Comparison of diagnostic values of thyroid aspiration samples using liquid-based preparation and conventional smear : one-year experience in a single institution. *APMIS*. 2013 ; 121 : 139-45. (コホート)【検】

CQ
1-3

頭頸部癌の病期診断においてFDG-PETは有用か？

推奨

FDG-PETは頭頸部癌の病期診断に有用である。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：75% (12/16)

解説

頭頸部進行癌の転移検索は、かつては胸部単純X線写真 (胸部X線)、上腹部超音波検査 (US)、骨シンチグラフィ (骨シンチ)、頸部造影CT/MRI (頸部CT/MRI) など形態学的な評価で行われていたが、FDG-PETは糖代謝活性から腫瘍を評価することで、正確な腫瘍の病期分類や重複癌の検索への有用性が期待されている¹⁾。

頭頸部癌のリンパ節転移検索に関するメタアナリシス²⁾では、FDG-PETの感度 [84% (95% CI 72-91)]はCT/MRIの感度 [63% (95% CI 53-72)]より優れており、特異度に関してもFDG-PET [96% (95% CI 95-97)]はCT/MRI [96% (95% CI 95-97)]と同等であると報告されている。一方で臨床的にN0である患者に関しては、3つのメタアナリシス³⁻⁵⁾が報告されており、臨床的N0患者におけるFDG-PETの感度は50~66%と低く、他のモダリティとの比較でもFDG-PETの感度が66% (95% CI 47-80)に対し、CT 52% (95% CI 39-65)、MRI 65% (95% CI 34-87)、US 66% (95% CI 54-77)と検査間に有意差はなく⁵⁾、臨床的N0患者にリンパ節転移検索目的でFDG-PETを行う意義が乏しい。

頭頸部癌における遠隔転移は2.8~23.8%、重複癌は1.2~18.2%とされており⁶⁾、頭頸部癌において遠隔転移と重複癌の評価は重要である。FDG-PETと形態的検査の比較について2つの前向き研究が発表されており、307人の患者においてFDG-PET、頸部MRI+胸部X

線、頸部MRI+胸部CTを比較した前向き研究⁷⁾では、遠隔転移の検出はFDG-PET 18例 (6%)、頸部MRI+胸部X線 3例 (1%)、頸部MRI+胸部CT 11例 (4%)で、重複癌の検出はFDG-PET 25例 (8%)、頸部MRI+胸部X線 3例 (1%)、頸部MRI+胸部CT 6例 (2%)であり、FDG-PETは他の形態的検査群より遠隔転移・重複癌を有意に多く検出できたと報告されている。また、740人の患者においてFDG-PET、頸部CT+胸部X線/頸部CT、胸部CTを比較した前向き研究⁶⁾でも、遠隔転移の検出はFDG-PET 21例 (2.8%)、頸部CT+胸部X線 10例 (1.3%)、頸部CT+胸部CT : 19例 (2.6%)、重複癌の検出はFDG-PET : 36例 (4.9%)、頸部CT+胸部X線 15例 (2.0%)、頸部CT+胸部CT 22例 (2.9%)で、遠隔転移における頸部+胸部CTを除き、FDG-PETは他の検査群より有意に遠隔転移・重複癌を検出できたと報告されている。

骨転移に関して2つのメタアナリシスが報告されており、上咽頭癌の骨転移に関するメタアナリシス⁸⁾ではFDG-PETの感度 [81% (95% CI 70-98)]は骨シンチの感度 [39% (95% CI 26-54)]より優れており、FDG-PETの特異度 [99% (95% CI 98-99)]も骨シンチの特異度 [98% (95% CI 98-99)]と同等であると報告されており、頭頸部癌の骨転移に関するメタアナリシス⁹⁾でもFDG-PETの感度 [85% (95% CI 69-94)]は骨シンチの感度 [55% (95% CI 22-84)]より優れ、FDG-PETの特異度 [98% (95% CI 97-99)]も骨シンチの特異度 [98% (95% CI 97-99)]と同等であると報告されており、いずれの報告でもFDG-PETは骨シンチの診断能を凌駕している。

FDG-PETは頭頸部癌のリンパ節転移・遠隔転移の診断に加え、重複癌の検出に有用であるが、臨床的N0症例のリンパ節転移検出には有用性は低い。またFDG-PETは表在食道癌¹⁰⁾や胃癌¹¹⁾の感度が低く、重複癌の検出には上部内視鏡の代用とはならない。FDG-PETの限界としてFDGは悪性腫瘍のみならず、感染や炎症、良性腫瘍など良性病変にも集積を伴うことが挙げられる。またFDG-PETは撮影範囲も全身に及ぶため、従来の検査で検出ができなかった部位の病変も検出する。このためFDG-PETはCTによる形態情報と併せて全身の疾患に関する十分な知識をもった専門家とともに評価を行うことが望ましく、判断困難な病変に関してはMRIや生検の追加などさらなる精査および専門家へのコンサルトが必要となる¹²⁾。推奨決定会議では、推奨の強さについて「強く推奨する」と「弱く推奨する」で意見が分かれたため投票を行い、75%が「弱く推奨する」を支持し、推奨の強さは「弱く推奨する」とした。

参考文献

- 1) Hohenstein NA, Chan JW, Wu SY, et al. Diagnosis, Staging, Radiation Treatment Response Assessment, and Outcome Prognostication of Head and Neck Cancers Using PET Imaging : A Systematic Review. *PET Clin*. 2020 ; 15 : 65-75. (システマティック・レビュー)【検】
- 2) Sun R, Tang X, Yang Y, et al. (18) FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer : a meta-analysis. *Oral Oncol*. 2015 ; 51 : 314-20. (非ランダム・メタアナリシス)【検】
- 3) Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET or PET/CT for detection of lymph node metastasis in clinically node negative head and neck cancer patients : A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2019 ; 40 : 297-305. (メタアナリシス)【検】

- 4) 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. (メタアナリシス)【検】
- 5) 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. (メタアナリシス)【旧】
- 6) Kim Y, Roh JL, Kim JS, et al. Chest radiography or chest CT plus head and neck CT versus 18F-FDG PET/CT for detection of distant metastasis and synchronous cancer in patients with head and neck cancer. Oral Oncol. 2019 ; 88 : 109-14. (非ランダム化比較試験, プロスペクティブ)【検】
- 7) Rohde M, Nielsen AL, Johansen J, et al. Head-to-Head Comparison of Chest X-Ray/Head and Neck MRI. Chest CT/Head and Neck MRI, and 18F-FDG PET/CT for Detection of Distant Metastases and Synchronous Cancer in Oral, Pharyngeal, and Laryngeal Cancer. J Nucl Med. 2017 ; 58 : 1919-24. (非ランダム化比較試験, プロスペクティブ)【検】
- 8) Xu C, Zhang R, Zhang H, et al. Comparison of 18FDG PET/PET-CT and bone scintigraphy for detecting bone metastases in patients with nasopharyngeal cancer : a meta-analysis. Oncotarget. 2017 ; 8 : 59740-7. (メタアナリシス)【検】
- 9) Yi X, Fan M, Liu Y, et al. 18 FDG PET and PET-CT for the detection of bone metastases in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. J Med Imaging Radiat Oncol. 2013 ; 57 : 674-9. (メタアナリシス)【検】
- 10) Su HA, Hsiao SW, Hsu YC, et al. Superiority of NBI endoscopy to PET/CT scan in detecting esophageal cancer among head and neck cancer patients : a retrospective cohort analysis. BMC Cancer. 2020 ; 20 : 69. (非ランダム化比較試験, レトロスペクティブ)【委】
- 11) Shimada H, Okazumi S, Koyama M, et al. Japanese Gastric Cancer Association Task Force for Research Promotion : clinical utility of ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in gastric cancer. A systematic review of the literature. Gastric Cancer. 2011 ; 14 : 13-21. (システマティック・レビュー)【委】
- 12) Pijl JP, Nienhuis PH, Kwee TC, et al. Limitations and Pitfalls of FDG-PET/CT in Infection and Inflammation. Semin Nucl Med. 2021 ; 51 : 633-45. (レビュー)【委】

CQ
1-4

頭頸部癌治療後の経過観察に画像検査は有用か？

推奨

頭頸部癌の再発に造影CTやFDG-PETによる評価は臨床所見より鋭敏に再発を発見できるため有用である。しかし、治療後3カ月以降では画像診断による再発診断が生命予後に寄与するかは明らかではない。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：100%

解説

頭頸部癌再発は治療後3年以内に生じることが多いが¹⁾、扁平上皮癌以外の癌腫やHPV陽性中咽頭癌²⁾では比較的遅い時期の遠隔転移が報告されており、癌種によっては長い経過観察が必要となることがある。頭頸部癌の治療後にはCTやMRI、FDG-PETといった画像検査を用いて再発(あるいは二次癌)をより早期に発見しようと努めるが、再発検索にどの画像が有用か、画像検査を行う期間や頻度に関してもエビデンスが乏しく、ガイドラインでも統一した見解がない^{1,3)}。古典的な胸部X線写真や骨シンチによる再発評価に関しては明確なエビデンスはないもの、一般的に診断能が低く推奨できない。

定期的に画像評価による再発評価を行うかどうかに関しては、CTにより定期的に再発評価を255例の頭頸部癌患者に行った研究⁴⁾では、腫瘍再発を認めた患者の36%は画像診断で

のみ再発が確認できたと報告されている。またFDG-PETにより123例の経過観察を行った研究⁵⁾でも、再発兆候がない患者の20%にFDG-PETにて再発腫瘍が検出されたと報告されている。定期的な画像検査は臨床所見より鋭敏に再発を検出可能であり、3カ月～1年ごとに定期的な画像検査による再発評価は推奨される^{1,3)}。

画像評価の時期に関しては、治療後3カ月以内に行うFDG-PET検査に関しては2つのメタアナリシスが報告されており、頭頸部癌治療後患者で検討したメタアナリシスでは⁶⁾、治療後3カ月以内の検査の感度は3カ月以降の検査に劣り[60% (95% CI 26-88) vs 87% (95% CI 80-92)]、特異度も3カ月内の検査は3カ月以降の検査に劣る[84% (95% CI 77-90) vs 93% (95% CI 91-95)]。放射線治療後の患者を対象としたメタアナリシス⁷⁾では12週以内と12週以降で再発検出感度に有意差はないが[局所再発84.8% (95% CI 75.0-91.9) vs 87.5% (95% CI 77.6-94.1)、リンパ節再発67.5% (56.1-77.6) vs 82.6% (61.2-95.0%)]、特異度に関しては12週以前の検査は12週以降の検査に劣る[局所再発 79.9% (95% CI 76.1-83.4) vs 88.4% (95% CI 83.0-92.6)、リンパ節再発86.2% (95% CI 82.6-89.3) vs 96.0% (95% CI 90.1-98.9)]と報告されており、FDG-PETを用いた再発検索は治療後3カ月以内に行うことを避けるべきである。口腔癌では術後放射線治療を行うまでの早期再発は15%と比較的多く、術後4～6週にCTやMRIでの再発評価が有用と601人の解析にて報告されている⁸⁾。治療後12カ月の時点で臨床的に再発が認められない患者でもFDG-PETにて91人中30人に再発が指摘されており、12カ月の時点でもFDG-PETは頭頸部癌の再発検索に有用である⁹⁾。

一方、画像診断が生命予後に寄与するかどうかであるが、少数例の比較ではあるものの治療後3カ月でFDG-PETで再発が発見されなかった患者で3カ月以降に臨床的に発見された再発腫瘍(13例)と、PET-CTで発見された再発腫瘍(18例)で3年間の無再発生存期間(41% vs 46%, p=0.91)と全生存期間(60% vs 54%, p=0.70)に差がなかったと報告されており¹⁰⁾、治療後3カ月以降では画像診断による再発診断が生命予後に寄与できるかは疑問がある。

再発診断に用いるモダリティであるがFDG-PETはCT/MRIでは撮影範囲外となりがちな肝臓や骨、その他の臓器への転移も検出可能であり、遠隔転移に関してはCT/MRIより優れているという報告が多い。FDG-PETによる頭頸部癌の遠隔転移に関するメタアナリシス¹¹⁾でも675人の患者105人(15.6%)に遠隔転移が指摘され、FDG-PETの精度は感度92% (95% CI 83-96%)、特異度95% (95% CI 91-97%)と感度・特異度ともに優れている。

上咽頭癌局所再発の画像診断に関しても2つのメタアナリシスが報告されており、FDG-PETとCTとMRIが比較された報告¹²⁾では、感度においてFDG-PETがCTやMRIより優れ[FDG-PET 95% (95% CI 90-97) vs CT 76% (95% CI 70-81) vs MRI 78% (95% CI 71-84)]、特異度でもFDG-PETが優れる[FDG-PET 90% (95% CI 87-93) vs CT 59% (95% CI 55-63) vs MRI 76% (95% CI 71-80)]と報告されている。FDG-PETとMRIを比較した報告¹³⁾でも、FDG-PETはMRIより感度で優れ[FDG-PET 92% (95% CI 89-95) vs MRI 83% (95% CI 72-90)]、特異度でも優れている[FDG-PET 89% (95% CI 84-93) vs MRI 78% (95% CI 70-85)]と報告されている。

2015年に発表されたランダム化第Ⅲ相試験(PET-NECK study)¹⁴⁾では、N2、N3の進行頭頸部癌患者564人を対象に、化学放射線治療後12週にPET-CTで治療効果不十分と判定

された患者のみ頸部郭清術を行う群と全例に頸部郭清術を行う群を比較し、2年生存率に有意差なく[84.9% (95% CI 80.7-89.1) vs 81.5% (95% CI 76.9-86.3)], PET-CTを用いた群のほうが医療費は安価であったと報告されている。ただし現時点では日本の保険診療において治療効果判定目的のFDG-PET検査は適応がなく、再発が疑われる場合にのみ適応があることは留意する必要がある。

まとめると、頭頸部癌の再発に造影CTやFDG-PETによる評価は臨床所見より鋭敏に再発を発見でき、3カ月～1年毎の経過観察は有用である。治療3カ月以内のFDG-PET検査は精度が低く慎むべきである。治療後3カ月以降の画像検査による再発診断が生命予後に寄与するかは明らかではなく、根拠の乏しい短期間での画像検査や長期間の経過観察は慎むべきという警鐘を込めて総合的に弱い推薦とした。

参考文献

- 1) Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18: 873-98. (ガイドライン)【委】
- 2) Trosman SJ, Koyfman SA, Ward MC, et al. Effect of human papillomavirus on patterns of distant metastatic failure in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 141: 457-62. (ケースコントロール)【旧】
- 3) Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? Laryngoscope. 2017; 127: 533-4. (レビュー)【検】
- 4) Gore A, Baugnon K, Beitler J, et al. Posttreatment Imaging in Patients with Head and Neck Cancer without Clinical Evidence of Recurrence: Should Surveillance Imaging Extend Beyond 6 Months? AJNR Am J Neuroradiol. 2020; 41: 1238-44. (ケースコントロール)【検】
- 5) Dunsky KA, Wehrmann DJ, Osman MM, et al. PET-CT and the detection of the asymptomatic recurrence or second primary lesions in the treated head and neck cancer patient. Laryngoscope. 2013; 123: 2161-4. (ケースコントロール)【検】
- 6) Wong ET, Dmytriw AA, Yu E, et al. 18 F-FDG PET/CT for locoregional surveillance following definitive treatment of head and neck cancer: A meta-analysis of reported studies. Head Neck. 2019; 41: 551-61. (メタアナリシス)【検】
- 7) Cheung PK, Chin RY, Eslick GD. Detecting Residual/Recurrent Head Neck Squamous Cell Carcinomas Using PET or PET/CT: Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2016; 154: 421-32. (メタアナリシス)【検】
- 8) Hosni A, Huang SH, Chiu K, et al. Predictors of Early Recurrence Prior to Planned Postoperative Radiation Therapy for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Outcomes Following Salvage Intensified Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019; 103: 363-73. (ケースコントロール)【委】
- 9) Abgral R, Querellou S, Potard G, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? J Nucl Med. 2009; 50: 24-9. (ケースコントロール)【検】
- 10) Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. Cancer. 2013; 119: 1349-56. (ケースコントロール)【検】
- 11) Gao S, Li S, Yang X, et al. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. Oral Oncol. 2014; 50: 163-7. (メタアナリシス)【検】
- 12) Liu T, Xu W, Yan WL, et al. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. Radiother Oncol. 2007; 85: 327-35. (システマティック・レビュー)【検】

- 13) Li Z, Li Y, Li N, et al. Positron emission tomography/computed tomography outperforms MRI in the diagnosis of local recurrence and residue of nasopharyngeal carcinoma: An update evidence from 44 studies. Cancer Med. 2019; 8: 67-79. (メタアナリシス)【検】
- 14) Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-NECK Trial Management Group. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2016; 374: 1444-54. (ランダム化比較試験)【旧】

CQ
1-5

頭頸部癌治療後の経過観察に血液検査は有用か？

- 1) 経過観察における腫瘍マーカー測定は行わないことを推奨する。
- 2) 甲状腺癌全摘後の経過観察として、血中サイログロブリン測定を推奨する。
- 3) 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を推奨する。

推奨の強さ：

- 1) 行わないことを弱く推奨する
- 2) 強く推奨する
- 3) 強く推奨する

エビデンスの確実性：

- 1) D
- 2) A
- 3) B

合意率：80% (12/15)

推奨

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、CY-FRA21-1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。一方、血清ウイルスDNAを測定することの有用性の報告はあり、上咽頭痛におけるEpstein-BarrウイルスDNA²⁾、ヒトパピローマウイルス(HPV)関連中咽頭痛におけるHPV-DNAは、感度54% (95% CI 32-74)、特異度98% (95% CI 93-99.4)であり³⁾、再発診断に有用であると考えられているが、現時点では保険適用がない。

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^{4,5)}。

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、経年的に甲状腺機能低下頻度が上昇する報告⁶⁾や5年で20%、10年で59%との報告もあり⁷⁾、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っ

て留意する必要がある⁸⁾。

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. (メタ)【旧】
- 2) Kim KY, Le QT, Yom SS, et al. Clinical Utility of Epstein-Barr Virus DNA Testing in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 ; 98 : 996-1001. (レビュー)【検】
- 3) Jensen KK, Gronhoj C, Jensen DH, et al. Circulating human papillomavirus DNA as a surveillance tool in head and neck squamous cell carcinoma : A systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol. 2018 ; 43 : 1242-9. (メタ)【検】
- 4) 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. (メタ)【検】
- 5) 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. (メタ)【検】
- 6) Zhou L, Chen J, Tao CJ, et al. Research progress of radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer. J. Cancer 2021 ; 12 : 451-9. (レビュー)【委】
- 7) Smith GL, Smith BD, Garden AS, et al. Hypothyroidism in older patients with head and neck cancer after treatment with radiation : a population-based study. Head Neck 2009 ; 31 : 1031-8. (コホート)【委】
- 8) Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients : a systematic review. Radiother Oncol. 2011 ; 99 : 1-5. (メタ)【旧】

DRAFT

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 画像検査ではMRI, 超音波検査が有用である。
推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの強さ：B 合意率：100%

解説

2018年に発表されたTNM分類(第8版)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、最大径 ≤ 2 cmでDOI ≤ 5 mmはT1, DOI > 5 mmはT2, $2\text{cm} < \text{最大径} \leq 4\text{cm}$ ではDOI ≤ 10 mmはT2, DOI > 10 mmは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⁾における治療前の深達度測定の記載は以下に留まっている。

- ・触診がDOIの判断に必須である
- ・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

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の両者が混在している。

depth(thickness)測定に関しては、軟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^{4,7)}、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^{6,9)}、の2通りの報告がある。DOIが口腔癌の他部位にも適用されること、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。

超音波検査(ultrasonography : US)も正確な測定を行うための有力な方法の一つである¹²⁻¹⁵⁾。口腔内に使用できる小型探触子を用いることで、低侵襲で簡便に測定が可能である。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。

一般的に軟組織の評価には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¹⁶⁾。しかし実臨床では、コントラストが低かったり、歯科用金属のアーチファクトにより腫瘍が把握できない場合がある。

触診、MRIと病理学的なdepthとの関係については、5mm以上の深達度の腫瘍では触診、MRI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³⁾。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。

また、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、標本が収縮する(収縮率0.7~0.9)ためと報告されている^{4,8,11)}。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。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。

参考文献

- 1) International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, 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. (コホート)【旧】
- 2) Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.) . Springer, 2017.【旧】
- 3) 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. (ケースコントロール)【検】
- 4) 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. (コホート)【旧】
- 5) 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. (ケースコントロール)【検】
- 6) 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. (ケースコントロール)【旧】
- 7) 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. (コホート)【旧】
- 8) 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. (コホート)【旧】
- 9) 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. (レビュー)【旧】
- 10) Mao MH, Wang S, Feng ZE, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in evaluating the depth of invasion of tongue cancer. A prospective cohort study. Oral Oncol. 2019 ; 91 : 79-84. (コホート)【検】
- 11) 原田浩之, 富岡寛文, 横川美咲, 他. 新TNM分類(第8版)の改定と問題点 舌癌における新T分類(UICC第8版)に導入された深達度(DOI)評価 標本収縮を考慮した病理組織学的DOIと臨床的DOI評価の検討. 頭頸部癌. 2019 ; 45 : 1-7. (コホート)【検】
- 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. (コホート)【旧】
- 13) Klein Nulent TJW, Noorlag R, Van Cann EM, et al. Intraoral ultrasonography to measure tumor thickness of oral cancer : A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2018 ; 77 : 29-36. (メタ) (レビュー)【検】

- 14) Kodama M, Khanal A, Habu M, et al. Ultrasonography for intraoperative determination of tumor thickness and resection margin in tongue carcinomas. J Oral Maxillofac Surg 2010 ; 68 (8) : 1746-52. (コホート)【検】
- 15) 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. (ケースコントロール)【検】
- 16) 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. (コホート)【検】

CQ 2-2 舌癌に対する密封小線源治療の適応は？

推奨

主として病期I・IIに適応される。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

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が温存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)}、一般的には表在性のものが対象となり、腫瘍径や厚さが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、スペーサの挿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 Radiat Oncol Biol Phys. 1993 ; 26 : 51-8. (コホート)【旧】

- 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. (コホート)【検】
- 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. 2010 ; 113 : 456-62. (コホート)【検】
- 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 Radiat Oncol Biol Phys. 1999 ; 44 : 767-75. (コホート)【旧】
- 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. (ケースコントロール)【検】
- 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. (コホート)【検】
- 7) Liu Z, Huang S, Zhang D. High dose rate versus low dose rate brachytherapy for oral cancer--a meta-analysis of clinical trials. PLoS One 2013 ; 8 : e65423. (メタ)【検】
- 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 Radiat Oncol Biol Phys. 2001 ; 51 : 171-5. (ランダム)【検】
- 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. (ケースコントロール)【検】
- 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 Radiat Oncol Biol Phys. 1998 ; 41 : 763-70. (ケースコントロール)【旧】
- 11) Yoshimura R, Shibuya H, Miura M, et al. Quality of life of oral cancer patients after low-dose-rate interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 ; 73 : 772-8. (コホート)【検】

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

信頼性の高い診断ツールとして有用である。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：A 合意率：100%

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、診断モダリティの向上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頸部郭清術を施すことになるとともに、その結果、術後機能障害などを起こす可能性がある。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において、郭清範囲外であるlevel IVへの潜在的転移が9~10%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。

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¹¹⁾、その後さまざまな施設から報告されている。海外および本邦でも多施設共同試験が複数行われており¹²⁻¹⁶⁾、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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

これまで予防的頸部郭清術とセンチネルリンパ節生検の予後を直接比較したデータはなかったが、近年、2つのセンチネルリンパ節生検に関する多施設でのランダム化比較試験の結果が報告された。1つは日本からの報告¹⁹⁾で、センチネルリンパ節生検群の3年全生存割合は88%で、予防的頸部郭清術群の87%に劣っていなかったというものである。3年無病生存割合はセンチネルリンパ節生検群で79%、予防的頸部郭清術群で81%であった。センチネルリンパ節生検群の患者は上肢挙上テストの結果で術後1カ月と3カ月においてよりよいスコアを示した。もう一つはフランスからの報告²⁰⁾で、術後2年の頸部リンパ節再発割合について同等、また2年、5年の全生存、無再発生存割合に差を認めなかった。またセンチネルリンパ節生検群における術後1年未満の有害事象軽減を示した。

すでに米国では、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : 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ており、NCCNガイドラインは2014年の改定以降、潜在的なリンパ節転移の同定法であるセンチネルリンパ節生検をStage I/II口腔癌に対するオプションに追加した。米国においてもセンチネルリンパ節生検の普及率は未だ高くはないが²¹⁾、設備、体制の整った施設においては標準的医療の位置付けとなっている。また、本邦でもセンチネルリンパ節生検は乳癌や悪性黒色腫に対する検査法として保険収載されている。

以上より早期口腔癌に対するセンチネルリンパ節生検は、予防的頸部郭清術の代替手段となり得る潜在的転移を検出するための検査法であるといえる。センチネルリンパ節に転移を認めなかった症例では頸部郭清術を省略できるため、より低侵襲であり、整容面でも有利である。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. : Head and Neck Disease Management Group. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; 373 : 521-9. (ランダム)【検】
- 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. (コホート)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 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.

(コホート)【旧】

- 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. (コホート)【検】
- 8) Shah, JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.* 1990 ; 160 : 405-9. (コホート)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 10) Crean, SJ, Hoffman A, Potts J, et al. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck.* 2003 ; 25 : 758-62. (コホート)【旧】
- 11) Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996 ; 5 : 33-41. (コホート)【旧】
- 12) 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. (コホート)【旧】
- 13) 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. (コホート)【検】
- 14) 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. (コホート)【旧】
- 15) 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. (コホート)【旧】
- 16) 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. (コホート)【検】
- 17) 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. (メタ)【旧】
- 18) 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. (メタ)【検】
- 19) Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, et al. : HNCMM Research Group. Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers : A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 : 2025-36. (ランダム)【委】
- 20) Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, et al. Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 : 4010-8. (ランダム)【委】
- 21) Cramer JD, Sridharan S, Ferris RL, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Neck Dissection for Stage I to II Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope.* 2019 ; 129 : 162-9. (コホート)【委】

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 寄与する。腫瘍深達度を有する症例に対して予防的頸部郭清術を施行する。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

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、2009年までに4つの報告があった³⁻⁶⁾。いずれの論文もサンプルサイズが小さく、リンパ節転移の診断精度、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2011年に報告され、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、前述のように基となる4つの論文の質が低いので、メタアナリシスといえども、信頼性に劣るといわざるをえない。

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、予防的頸部郭清術群の3年生存割合80.0%に対して、経過観察群では67.5%であり、予防的頸部郭清術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深達度が3mmを超える症例において予防的頸部郭清術が有用であると報告された。これは過去の小規模な比較試験と異なり、大規模なランダム化比較試験から導き出された結果であり、予防的頸部郭清術を標準治療とするエビデンスである。

しかし再発時にリンパ節転移が進行した状態で見つかることが多く(68%でN2/N3、そのうち93%で節外浸潤陽性)、切除不能割合が18%と高かった。この試験は術後フォローアップが触診のみ、もしくは触診+超音波のみにランダム化されており、日本で一般的に行われるCT検査は規定されておらず、医療環境、診断技術が日本とは明らかに異なるため、その結果をそのまま日本の日常診療に外挿することはできないと考えられている。

2015年、Renらは、インドの試験を含む5つの論文から成るメタアナリシスを報告し、予防的郭清術の全生存割合は明らかに高く、さらなる研究は不要であると言及した⁹⁾。しかしながら前述のメタアナリシス同様、インドの試験以外の論文は質が低いという問題点が存在する。

2019年には英国からの前向き研究(SEND study)が報告された¹⁰⁾。この研究は患者登録が思うように進まず、結局、250人のランダム化コホートと、346人の観察コホートの両者が検討された。ランダム化コホートはアンダーパワーであり有意差は示されていないが、当該

研究を含むメタアナリシスを追加することで予防的頸部郭清術が必要であると論述している。インドの研究者らはこれに対して同調の声明を発表している^{11,12)}。

より最近(2020年)のBulsaraらによるメタアナリシスでは、経過観察期間の相違や術式の相違を無視してデータをそのまま統合することは困難であるとして、結果的に信頼できる論文のデータのみを統合し、全生存や無病生存に対するベネフィットは統計学的に明らかでないと結論した¹³⁾。現在、米国NCCNガイドライン(Ver 2.2020)ではあえて舌部分切除単独を独立した治療選択肢として記載しており、ディスカッション欄でこのメタアナリシスを紹介している¹⁴⁾。

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。現在、日本においてStage I/II舌癌に対する予防的頸部郭清省略の意義を検証するランダム化比較第III相試験(JCOG1601)が進行中である。

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 (Engl). 2008 ; 121 : 1646-50. (コホート)【旧】*原稿は1871-4
- 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. (コホート)【旧】
- 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. (ランダム)【旧】
- 4) Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. Am J Surg. 1989 ; 158 : 309-13. (ランダム)【旧】
- 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. (ランダム)【旧】
- 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. (ランダム)【検】
- 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 Oncol. 2011 ; 47 : 320-4. (メタ)【検】
- 8) D'Cruz AK, Vanish R, Kapre N, et al. ; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. N Engl J Med. 2015 ; 373 : 521-9. (ランダム)【検】
- 9) Ren ZH, Xu JL, Li B, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer : Evidence from five randomized controlled trials. Oral Oncol. 2015 ; 51 : 976-81. (メタ)【委】
- 10) Hutchison IL, Ridout F, Cheung SMY, et al. Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. Br J Cancer. 2019 ; 121 : 827-36. (メタ)【検】
- 11) Dhar H, Vaish R, D'Cruz AK. Comment on "Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early-stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort". Br J Cancer. 2020 ; 123 : 1198-9. (レビュー)【検】
- 12) Singh A, Subash A, Sinha P. Comment on "Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort". Br J Cancer. 2020 ; 123 : 1202-3. (レビュー)【検】
- 13) Bulsara VM, Worthington HV, Glenny AM, et al. Interventions for the treatment of oral and oropha-

- ryngeal cancers : surgical treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2018 : 12 : CD006205. (メタ)【委】
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Head and Neck Cancers (Version 2.2020-June 9, 2020).
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
(ガイドライン)【委】

DRAFT

CQ
2-5 舌・口腔癌のN1(レベルI)症例に対する肩甲舌骨筋上頸部郭清術(supraomohyoid neck dissection: SOHND)は許容されるか?

推奨

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症例への適用は許容されるが、レベルIVを含めたExtended SOHNDを考慮すべきとの意見もある。

推奨の強さ：明確な推奨ができない エビデンスの確実性：C 合意率：100%

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(レベルI~V領域)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の適応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側を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みられた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そ一致しており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、超音波検査や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. (レビュー)【旧】
- 2) Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. Am J Surg. 1998; 176: 422-7. (非ランダム)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 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. (コホート)【検】
- 6) Andersen PE, Warren F, Spriro J, et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 128: 1180-4. (コホート)【検】
- 7) Kowalski LP, Carvalho AL. Feasibility of supraomohyoid neck dissection in N1 and N2a oral cancer patients. Head Neck. 2002; 24: 921-4. (コホート)【旧】
- 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: 536-40. (コホート)【検】
- 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: 370-3. (コホート)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 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. (メタ)【旧】

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

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。

推奨の強さ：行わないことを弱く推奨する エビデンスの確実性：A 合意率：100%

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。

術前化学療法(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群と手術単独群との比較を行ったが、本CQに最も関連する指標である全生存割合に差はなく、ともに55%であった。しかしながら術後放射線治療はICT群の33%に要したのに対し、手術単独群では46%であった。また下顎骨切除が手術単独群の52%で行われたのに対し、ICT群では31%であった。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、長期経過観察における報告でも生存割合に差を認めなかった²⁾。しかし筆者らは、手術までの待機期間が長くなる場合や増大速度が速い場合においては化学療法の有害な影響は排除されるかもしれず、患者選択基準が異なる場合、この結果を一般化することは困難であると述べている。また、局所進行した口腔癌患者の下顎切除を伴うような破壊的手術や術後放射線療法を免れるために術前化学療法を使用する余地についても、さらなる議論が必要であるとしている。

その後、ICTをCDDP+5-FUにdocetaxelを加えたTPF療法に強化し、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を比較する第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. (ランダム)【検】
- 2) Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OSCC : long-term results of a randomized phase III trial. Ann Oncol. 2014 ; 25 : 462-6. (ランダム)【検】
- 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. (ランダム)【検】
- 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. (ランダム)【検】

CQ
2-7

舌半側切除に対する再建は有用か？

推奨

pull-through法による舌半側切除の場合、残存舌機能を妨げない薄くしなやかな皮弁で再建を行うことは会話・摂食機能を保持に有用である。一方、切除方法や部位、範囲によっては、一次縫縮、あるいは人工真皮などの人工物、植皮などによる再建でも会話・摂食機能が保持されることがある。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：100%

解説

舌切除後の機能評価として、会話機能と摂食・嚥下機能がある。舌切除後の評価は文献によりさまざまであり、また、単一施設での報告がほとんどで、国内や海外でも会話機能や摂食・嚥下機能の評価方法が大きく異なっており、統一できていない現状がある。そのためエビデンスの高い論文はほとんどない。今後、多施設共同研究や評価方法の統一などの報告が期待される。

舌癌の切除では再建の有無や皮弁の種類によらず、舌切除後の術後機能は腫瘍サイズが大きいほど、また舌切除範囲が大きいほど機能が悪いとする報告が多い¹⁻⁴⁾。また、舌残存組織の程度と舌可動性(動き)に機能は比例しているとの報告も多い^{5,6)}。

舌部分切除や舌半側切除後の再建方法には一次縫縮、人工真皮などの人工物、植皮、有茎皮弁再建や遊離皮弁再建などがある^{5,6)}。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含めて考慮しなければならない。舌半側切除までの再建方法と機能について解説する。

舌部分切除

舌半側切除以下で側方切除のみの場合、一次縫縮、皮弁再建のいずれも嚥下、咀嚼機能は問題なく保たれ、制限なく食事摂取が可能であり、会話機能はほぼ保たれる。一次縫縮のほうが皮弁再建より会話機能が良好であるという論文が多くみられる^{7,8)}。一方、舌後方切除や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いう報告もある^{2,9,10)}。また患者へのアンケートではQOLは一次縫縮と皮弁再建で差がなかったと

いう報告もある¹¹⁾。

舌半側切除術(可動部舌半切術, 舌半切術)

会話機能の点では一次縫縮のほうが皮弁再建よりよいとの報告がある¹²⁾。一方, 皮弁再建のほうが一次縫縮よりも良いとの報告もある¹³⁾。腫瘍を舌原発巣と頸部郭清部を一塊に切除する, いわゆる pull-through 法の場合は口腔内と頸部を遮断し合併症を防ぐため皮弁で再建することが多い⁴⁾。皮弁で再建した場合, 会話機能の面で皮弁の種類による差はないという報告が多い^{4,14)}。有茎皮弁と遊離皮弁による比較では, 大胸筋皮弁は術後, 皮弁が筋体により下方に引かれ皮弁下垂を来すため前腕皮弁のほうがよいとの報告がある^{16,17)}。QOL 調査では70%以上の回復を認め, 日常会話に関してはおおむね問題なく行える^{18,19)}。

摂食・嚥下機能の点では, 一次縫縮や再建方法によらず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有意差はないか若干の低下を認める^{12,14,18,19)}。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との報告もある⁶⁾。一次縫縮のほうが皮弁再建より機能がよいという報告が多い^{7,20)}。一方, 皮弁再建したほうが舌の可動性がよくなり, 舌と口蓋の接触が良いので, 一次縫縮より前腕皮弁で再建したほうが機能は良好で有意差を認めるとの報告もあるが, 単一施設で少数例の比較のため今後の検討を要する^{12,15)}。有茎皮弁と遊離皮弁で嚥下機能を比較した論文では, 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¹⁶⁾。しかも, 前腕皮弁は大胸筋皮弁や腹直筋皮弁より摂食機能, 会話機能, 舌可動部の整容性で優れているとの報告もある^{5,21)}。一方, 遊離皮弁で前腕皮弁と前外側大腿皮弁を比較すると, 会話機能や嚥下機能には差がないとされる²²⁾。一方, 嚥下機能に関しては前外側大腿皮弁のほうが優れているという報告もある²³⁾。皮弁の採取部位に関しては前腕皮弁と前外側大腿皮弁の両者とも機能的には問題がないが, 前外側大腿皮弁が審美性で優れている²⁴⁻²⁶⁾。一方, 患者アンケート調査によると前腕皮弁のほうが前外側大腿皮弁よりQOLや満足度, 嚥下機能, 会話機能の切除部位と採取部位を含めてすべての面で優れているという報告もある²⁷⁾。

参考文献

- Sun J, Weng Y, Li J, et al. Analysis of determinants on speech function after glossectomy. J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65 (10): 1944-50. (ケースシリーズ)【検】
- Lam I, Samman N. Speech and swallowing following tongue cancer surgery and free flap reconstruction—a systematic review. Oral Oncol. 2013; 49: 507-24. (シス)【検】
- Engel H, Huang JJ, Lin CY, et al. A strategic approach for tongue reconstruction to achieve predictable and improved functional and aesthetic outcomes. Plast Reconstr Surg. 2010; 126: 1967-77. (ケースシリーズ)【検】
- 石田勝大, 清野洋一, 内田満, 他. 舌半切除後再建の術後機能成績と今後の問題点. 頭頸部癌. 2015; 41: 7-12. (ケースシリーズ)【検】
- 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. (ケースシリーズ)【検】
- 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. (ケースシリーズ)【検】
- Chuanjun C, Zhiyuan Z, Shaopu G, et al. Speech after partial glossectomy: A comparison between reconstruction and nonreconstruction patients. J Oral Maxillofac Surg. 2002; 60: 404-7. (ケースシリーズ)【検】
- 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. (ケースシリーズ)【検】
- 山城正司, 三浦千佳, 水谷美保, 他. 可動部舌切除の術後機能—構音障害と舌運動—. 口腔腫瘍. 2015; 27: 88-94. (ケースシリーズ)【検】
- 小村健. 舌癌切除後の機能的再建. 口腔腫瘍. 2015; 27: 103-12. (記述的研究)【検】
- Canis M, Weiss BG, Ihler F, et al. Quality of life in patients after resection of pT3 lateral tongue carcinoma: Microvascular reconstruction versus primary closure. Head Neck. 2016; 38: 89-94. (ケースシリーズ)【検】
- I.Hsiao HT, Leu YS, Lin CC. Primary closure versus radial forearm flap reconstruction after hemiglossectomy: functional assessment of swallowing and speech. Ann Plast Surg. 2002; 49: 612-6. (ケースシリーズ)【検】
- 花澤秀, 今野昭義. 舌癌再建後の構音障害と対策. JOHNS. 2000; 16: 643-7. (ケースシリーズ)【旧】
- 三上太郎, 前川二郎, 佐武利彦, 他. 舌半側切除後に必要な再建とは—遊離前腕皮弁と遊離腹直筋皮弁との比較から—. 頭頸部腫瘍. 2004; 30: 94-9. (ケースシリーズ)【検】
- Hsiao HT, Leu YS, Chang SH, et al. Swallowing function in patients who underwent hemiglossectomy: comparison of primary closure and free radial forearm flap reconstruction with videofluoroscopy. Ann Plast Surg. 2003; 50: 450-5. (ケースシリーズ)【検】
- 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. (ケースシリーズ)【検】
- 川口浩司, 佐藤淳一, 飯田尚紀, 他. 可動部舌半側切除術に伴う再建の評価. 頭頸部腫瘍. 2004; 30: 105-10. (ケースシリーズ)【検】
- Nicoletti G, Soutar DS, Jackson MS, et al. Chewing and swallowing after surgical treatment for oral cancer: function evaluation in 196 selected cases. Plast Reconstr Surg. 2004; 114: 329-38. (ケースシリーズ)【検】
- 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. (ケースシリーズ)【検】
- McConnel FM, Pauloski BR, Longemann JA, et al. Functional results of primary closure vs flaps in oropharyngeal reconstruction: a prospective study of speech and swallowing. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 124: 625-30. (ケースシリーズ)【検】
- Shpizer T, Gutman D, Gur E, et al. Transoral reconstruction of the mobile tongue, using radial forearm free flap. Microsurgery. 2003; 23: 18-20. (ケースシリーズ)【検】
- Hsiao HT, Leu YS, Liu CJ, et al. Radial forearm versus anterolateral thigh flap reconstruction after hemiglossectomy: functional assessment of swallowing and speech. J Reconstr Microsurg. 2008; 24: 85-8. (ケースシリーズ)【検】
- Trasitano R, Vietti MV, Cipriani R, et al. Functional results of microvascular reconstruction after hemiglossectomy: free anterolateral thigh flap versus free forearm flap. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2013; 33: 374-9. (ケースシリーズ)【検】
- de Vicente JC, de Villalain 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. (ケースシリーズ)【検】
- Huang CH, Chen HC, Huang YL, et al. Comparison of the radial forearm flap and thinned anterolateral thigh cutaneous flap for reconstruction of tongue defect: an evaluation of donor-site morbidity. Plast Reconstr Surg. 2004; 114: 1704-10. (ケースシリーズ)【検】
- Novak CB, Lipa JE, Npria S, et al. Comparison of anterolateral thigh and radial forearm free flap donor site morbidity. Microsurgery. 2007; 27: 651-4. (ケースシリーズ)【検】
- Zhang PP, Meng L, Shen J, et al. Free radial forearm flap and anterolateral thigh flap for reconstruction of hemiglossectomy defects: A comparison of quality of life. J Craniomaxillofac Surg. 2018; 46: 2157-63. (ケースシリーズ)【検】

CQ 2-8 舌垂全摘出以上の症例において、隆起型の舌再建は術後機能の保持に有用か？

推奨 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の嚥下および構音機能の保持に有用である。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：100%

解説

舌切除後の機能評価として、会話機能と摂食・嚥下機能がある。舌垂全摘出以上の切除では、嚥下および構音機能が著しく障害される。したがって、再建では嚥下および構音機能において、できるだけ舌の残存機能を有効に活かし、患者のQOLを維持させることが目的になる¹⁾。進行舌癌で舌垂全摘以上の切除において機能を温存するためには、皮弁による再建が主となるが、予後改善には追加の放射線照射や化学療法、またQOL改善には顎補綴や接触口蓋床などの支持療法など、集学的な治療が必要となる^{2,3)}。舌喉頭全摘出の症例では通常、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⁴⁻⁶⁾。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、顎補綴や嚥下機能改善手術を行うことで機能改善が期待できる症例もある。しかし、嚥下機能改善手術である術中喉頭挙上を付加することは嚥下機能を改善するかははっきりとしていない⁷⁾。一方、誤嚥性肺炎を繰り返す症例では喉頭閉鎖や喉頭摘出を余儀なくされる場合もある。

喉頭温存した舌垂全摘出あるいは舌全摘出の再建では、皮弁を用いて再建舌が口蓋に接する隆起型の形態にするのが機能によい。再建舌が口蓋に接することにより、嚥下時の口腔期における食塊の保持と中咽頭への送り込みが可能となり、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。また、構音には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^{4,8-10)}。

舌全摘出・垂全摘出の喉頭温存症例に対して隆起型のボリュームのある舌再建を行い、術後機能を後ろ向きに検討した報告は多い。それらによると、70~80%の症例で気管カニューレ抜去が可能となり、嚥下および構音機能においても良好な結果が示されている¹¹⁾。そのため、さまざまな隆起型を形成する皮弁や縫合法が報告され、隆起型のほうが会話機能や嚥下機能がよいとしている¹²⁻¹⁵⁾。

Kimataらは、再建された舌の形態を隆起型、垂隆起型、平坦型、陥凹型に分類し後ろ向きに検討した結果、隆起型や垂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している¹⁰⁾。また前川らは、再建された舌形態を隆起型、平坦型、陥凹型に分け会話明瞭度を評価したところ、舌半側切除においてはこの順に明瞭度がよく、舌垂全摘出の症例においても隆起型は会話明瞭度がよかったと報告している¹⁶⁾。さらに Yunらは、再建した舌の隆起が時期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¹⁷⁾。一方、寺尾らは、舌垂全摘出と舌全摘出の症例において舌根の形態をドーム型とスロープ型に分けて嚥下機能と構音機能を比較したところ、スロープ型はドーム型に比べて構音機能、嚥下機能とも若干劣るものの比較的良好的な結果が得られたとし

ている^{18,19)}。

ほとんどの論文で隆起型が陥凹型より機能がよいと報告しており、陥凹型のほうが機能はよいとした報告はみられなかったが、すべての論文でケースシリーズの後ろ向き観察研究でありエビデンスレベルは低い。

一方、舌全摘出と喉頭全摘出も行う舌喉頭全摘術では、再建舌を陥凹型にして重力により食塊を食道に送り込む手術方法が多く報告されている^{20,21)}。門田らは、隆起型でも咽頭収縮力があれば嚥下可能であり、陥凹群では6例中3例、隆起群でも5例中2例に嚥下が可能であり、両者に有意差はなかったと報告している²²⁾。しかし、症例数も少なく、ほかの報告もないため今後の検討を要する。

参考文献

- 1) 松井義郎, 大野康亮, 代田達夫, 他. 舌口腔癌切除後再建患者の術後機能に関する主観評価—アンケートによる多施設研究—. 口腔腫瘍. 2007; 19: 7-18. (ケースシリーズ)【検】
- 2) Yokota T, Iida Y, Ogawa H, et al. Prognostic Factors and Multidisciplinary Postoperative Chemoradiotherapy for Clinical T4a Tongue Cancer. Oncology. 2016; 91: 78-84. (ケースシリーズ)【委】
- 3) 横尾聡. 口腔癌広範切除症例に対する嚥下機能再建の意義. 口科誌. 2008; 57: 1-18. (ケースシリーズ)【検】
- 4) 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. (ケースシリーズ)【検】
- 5) 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. (ケースシリーズ)【検】
- 6) 岡愛子, 門田伸也, 橋本香里, 他. 舌垂全摘, 遊離皮弁再建術後の構音・嚥下機能についての検討. 喉頭. 2019; 31: 19-22. (ケースシリーズ)【検】
- 7) 上田倫弘, 山下徹郎, 林信, 他. 舌癌切除後の再建方法—拡大切除後の再建を中心に—. 口腔腫瘍. 2015; 27: 95-102. (ケースシリーズ)【検】
- 8) Haughey BH. Tongue reconstruction: concepts and practice. Laryngoscope. 1993; 103: 1132-41. (ケースシリーズ)【検】
- 9) Yu P, Robb GL. Reconstruction for total and near-total glossectomy defects. Clin Plast Surg. 2005; 32: 411-9. (記述的研究)【旧】
- 10) Kimata y, Sakuraba M, Hishinuma S, et al. Analysis of the relations between the shape of the reconstructed tongue and postoperative functions after subtotal or total glossectomy. Laryngoscope. 2003; 113: 905-9. (ケースシリーズ)【検】
- 11) Vega C, Leon X, Cervelli D, et al. Total or subtotal glossectomy with microsurgical reconstruction: functional and oncological results. Microsurgery. 2011; 31: 517-23. (ケースシリーズ)【検】
- 12) Zhou X, He ZJ, Su YX, et al. "Sushi roll" technique for precise total tongue functional reconstruction using a pre-sutured femoral anterolateral myocutaneous flap. Oral Oncol. 2020; 110: 104866.doi (ケースシリーズ)【検】
- 13) Paydarfar JA, Freed GL, Gosselin BJ. The anterolateral thigh fold-over flap for total and subtotal glossectomy reconstruction. Microsurgery. 2016; 36: 297-302. (ケースシリーズ)【検】
- 14) Longo B, Pagnoni M, Ferri G, et al. The mushroom-shaped anterolateral thigh perforator flap for subtotal tongue reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2013; 132: 656-65. (ケースシリーズ)【検】
- 15) 兵藤伊久夫. 当院における舌垂全摘・全摘再建における皮弁縫着の工夫. 形成外科. 2017; 60: 401-7. (記述的研究)【検】
- 16) 前川二郎, 吉田豊一, 久保田彰, 他. 舌・口腔底再建における術後構音機能と形態の関連性の検討. 頭頸部外科. 1992; 2: 75-80. (ケースシリーズ)【検】
- 17) Yun IS, Lee DW, Lee WJ, et al. Correlation of neotongue volume changes with functional outcomes af-

ter long-term follow-up of total glossectomy. J Craniofac surg. 2010 ; 21 : 111-6. (ケースシリーズ)

【検】

- 18) 寺尾保信, 田中誠児, 谷口浩一郎, 他. 舌根部の再建形態に関する検討. 頭頸部癌. 2012 ; 38 : 90-95. (ケースシリーズ)【検】
- 19) 寺尾保信, 富田祥一, 波田野智架, 他. 嚥下造影による舌全摘・亜全摘症例の嚥下造影の検討. 頭頸部癌. 2013 ; 39 : 1-8. (ケースシリーズ)【検】
- 20) Okazaki M, Asato H, Takushima A, et al. Reconstruction with rectus abdominis myocutaneous flap for total glossectomy with laryngectomy. J Reconstr Microsurg. 2007 ; 23 : 243-9. (ケースシリーズ)【委】
- 21) Rossmiller SR, Ghanem TA, Gross ND, et al. Modified ileocolic free flap : viable choice for reconstruction of total laryngopharyngectomy with total glossectomy. Head Neck. 2009 ; 31 : 1215-9. (ケースシリーズ)【委】
- 22) 門田英輝, 吉田聖, 花田麻須大, 他. 舌喉頭全摘後の“機能的な嚥下”を目指して. 形成外科. 2017 ; 60 : 392-400. (ケースシリーズ)【検】

DRAFT

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、眼球を温存は可能か？

推奨

- 1) 眼窩骨膜までの浸潤であれば、眼窩内容を温存することを推奨する。
- 2) 眼窩内容温存に寄与する治療として、手術前あるいは手術後の補助治療を推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：

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^{7,8)}。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、手術前あるいは手術後の放射線治療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^{6,9,10)}。また、放射線治療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. (ケースコントロール)【旧】
- 2) Nazar G, Rodrigo JP, Llorente JL, et al. Prognostic factors of maxillary sinus malignancies. Am J Rhinol. 2004 ; 18 : 233-8. (ケースコントロール)【旧】
- 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. (ケースコントロール)【検】
- 4) Suárez C, Ferlito A, Lund VJ, et al. Management of the orbit in malignant sinonasal tumors. Head Neck. 2008 ; 30 : 242-50. (ケースコントロール)【旧】
- 5) Imola MJ, Schramm VL Jr. Orbital preservation in surgical management of sinonasal malignancy. Laryngoscope. 2002 ; 112 : 1357-65. (ケースコントロール)【検】

- 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洞治療—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. (ケースコントロール)【旧】
- 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. (レビュー)【検】
- 8) Hoffman GR, Jefferson ND, Reid CB, et al. Orbital Exenteration to Manage Infiltrative Sinonasal, Orbital Adnexal, and Cutaneous Malignancies Provides Acceptable Survival Outcomes : An Institutional Review, Literature Review, and Meta-Analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2016 ; 74 : 631-43. (メタ)【検】
- 9) 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. (ケースコントロール)【旧】
- 10) Nishino H, Ichimura K, Tanaka H, et al. Results of orbital preservation for advanced malignant maxillary sinus tumors. Laryngoscope. 2003 ; 113 : 1064-9. (ケースコントロール)【検】

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

推奨

臓器機能温存に寄与する可能性のある治療として、部位・病期によって超選択的動注化学放射線療法を推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：100%

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し¹⁾、放射線治療との同時併用で行われることが多い²⁻⁴⁾。本邦の前向き試験で超選択的動注化学放射線療法におけるシスプラチンの投与回数やチオ硫酸ナトリウムを用いた中和が成立していることが報告されている⁵⁾。

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)のランダム化比較試験が行われ、local-regional 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⁶⁾、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⁷⁻¹⁰⁾。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^{11,12)}。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^{13,14)}。

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. (ケースコントロール)【旧】
- 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. (ケースコントロール)【旧】
- 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. (ケースコントロール)【旧】
- 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. (ランダム)【検】
- 5) Homma A, Onimaru R, Matsuura K, et al. Dose-finding and efficacy confirmation trial of the superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for locally advanced maxillary sinus cancer (Japan Clinical Oncology Group 1212) : Dose-finding phase Head Neck. 2018 ; 40 : 475-84. (コホート)【委】
- 6) Robbins KT, Howell SB, Williams JS. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer : is there a verdict? *Cancer.* 2010 ; 116 : 2068-70. (ケースコントロール)【検】
- 7) 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. (ケースコントロール)【旧】
- 8) 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. (ケースコントロール)【検】
- 9) 田中法瑞, 鈴木 弦, 安陪等思, 他. 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. (ケースコントロール)【旧】
- 10) 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. (ケースコントロール)【旧】
- 11) 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. (ケースコントロール)【検】
- 12) 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. (ケースコントロール)【旧】
- 13) 本間明宏, 折筋伸彦, 鈴木章之, 他. 下咽頭痛 : 喉頭機能温存治療—超選択的動注療法—. *耳鼻.* 2010 ; 56 : S66-S70. (ケースコントロール)【旧】
- 14) 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. (ケースコントロール)【旧】

CQ
3-3

線治療, 強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) は, 視力温存粒子に寄与するか?

推奨

視神経線量の軽減のためにIMRT施行を推奨する。
粒子線治療はIMRTと少なくとも同程度の視神経線量低減が可能であり、弱く推奨する。

推奨の強さ : 弱く推奨する エビデンスの確実性 : C 合意率 : 100%

解説

上顎洞癌を含む鼻副鼻腔癌の放射線治療において、視力低下 (Radiation-induced optic neuropathy : RION) は、重大な合併症の一つである。標準的な放射線治療は三次元原体照射 (three-dimensional conformal radiotherapy : 3D CRT) であるが、より新しい技術のIMRTや陽子線治療、重粒子線治療などの粒子線治療は正常組織への線量を減らすことができ、現在、IMRTは多くの施設で標準治療となっている。IMRTは、3D CRTとの線量比較において、視神経、眼球線量を軽減できることが報告されている^{1,2)}。一方、鼻副鼻腔癌治療成績を粒子線治療とIMRTを含むX線治療を比較すると、5年生存率 [0.72 (95% CI 0.58-0.90) vs 0.48 (95% CI 0.408-0.57)] 相対リスク 1.51 (95% CI 1.14-1.99, p=0.0038), 5年無病生存 [0.80 (95% CI 0.67-0.95) vs 0.41 (95% CI 0.30-0.56)] 相対リスク 1.93 (95% CI 1.36-2.75, p=0.0003) であったが、局所領域制御は差がなかった³⁾。毒性評価においては、眼窩内合併症の頻度において粒子線治療0.19 (95% CI 0.08-0.45), X線治療0.43 (95% CI 0.24-0.75) であり、p=0.12で有意差を認めなかった³⁾。一方、神経学的合併症は粒子線治療0.20 (95% CI 0.13-0.31), X線治療0.04 (95% CI 0.02-0.08) であり、有意にX線治療で低かった (p=0.0002)⁴⁾。近年、陽子線の線量と実際の視神経障害の関連性に関する報告があり^{5,6)}、線量の閾値として60Gyが指摘されたが、これはX線とほぼ同様の結果である⁷⁾。つまりX線・陽子線によらず、視神経線量を閾値以下にすることができれば、視神経障害のリスクは低いものと考えられる。頭頸部放射線治療計画における視神経や視交叉の線量に関して、陽子線治療はIMRTと同等以上の線量低減が可能とする報告もあり⁸⁾、総じて陽子線治療は少なくともIMRTと同程度に視力温存に寄与するものと考えられる。一方、重粒子線に関して、その視神経障害発症率は陽子線と差がないという本邦からの報告がある⁹⁾。本邦からの報告においても、陽子線治療後の晩期障害として、白内障7.8%、視神経障害10%の報告があり、長期的な経過観察が必要である⁴⁾。

参考文献

- 1) Huang D, Xia P, Akazawa P, et al. Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 ; 56 : 158-68. (ケースシリーズ)【検】
- 2) Pacholke HD, Amdur RJ, Louis DA, et al. The role of intensity modulated radiation therapy for favorable stage tumor of the nasal cavity or ethmoid sinus. *Am J Clin Oncol.* 2005 ; 28 : 474-8. (ケースシリーズ)【検】
- 3) Patel SH, Wang Z, Wong WW, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal si-

- nus and nasal cavity malignant diseases : a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2014 ; 15 : 1027-1038. (メタ)【検】
- 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. Int J Clin Oncol. 2015 ; 20 : 447-54. (ケースシリーズ)【検】
 - 5) Kountouri M, Pica A, Walser M, et al. Radiation-induced optic neuropathy after pencil beam scanning proton therapy for skull-base and head and neck tumours. Br J Radiol. 2020 ; 93 : 20190028. (コホート)【検】
 - 6) Li PC, Liebsch NJ, Niemierko A. Radiation tolerance of the optic pathway in patients treated with proton and photon radiotherapy. Radiother Oncol. 2019 ; 131 : 112-9. (コホート)【委】
 - 7) Mayo C, Martel MK, Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 ; 76 : S28-35. (レビュー)【委】
 - 8) Stock M, Gora J, Perpar A, et al. Harmonization of proton treatment planning for head and neck cancer using pencil beam scanning : first report of the IPACS collaboration group. Acta Oncol. 2019 ; 58 : 1720-30. (ケースシリーズ)【検】
 - 9) 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 ; 75 : 1487-92. (コホート)【委】

DRAFT

IV-4. 上咽頭癌

CQ 4-1 上咽頭癌の放射線治療において、強度変調放射線治療は推奨されるか？

推奨 上咽頭癌の放射線治療において、強度変調放射線治療を行うよう推奨する。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

上咽頭癌の放射線治療において、従来二次元ないしは三次元原体照射(2D/3D-CRT)が行われていたが、強度変調放射線治療(IMRT)が広まり、本邦でも多くの施設で実施されている。IMRTは2D/3D-CRTと比較して、腫瘍への線量集中度と、正常臓器への線量低減において優れる。

この臨床上の意義を検証するために、IMRTと2D-CRTの第Ⅲ相ランダム化比較試験(RCT)が行われた¹⁾。ステージI~IVbの上咽頭癌患者616名を対象とし、5yOSにおいてIMRTが2D-CRTよりも有意に良好であった(79.6% vs 67.1%, p=0.001)。合併症に関して、口内乾燥症²⁾、および唾液分泌量³⁾をプライマリーエンドポイントとしたRCTがそれぞれ報告されている。前者においてはT1-2b, N0-1, M0の早期上咽頭癌患者60例を対象とし、照射後1年における医師が評価した中等度以上の口内乾燥症の割合に関して、IMRTが2D-CRTよりも有意に良好であった(39.3% vs 82.1%, p=0.001)。後者においてはT2, N0/N1, M0の早期上咽頭癌患者51名を対象とし、照射後1年における有刺激全唾液分泌量が治療前の25%以上回復した患者の割合に関して、IMRTがCRTよりも有意に良好であった(50.0% vs 4.8%, p<0.05)。

IMRTと2D/3D-CRTを比較したメタアナリシスが複数報告されている⁴⁻⁶⁾。いずれにおいてもIMRTはCRTよりもOSは有意に良好であった[Duら⁴⁾：5yOS OR=1.70(95% CI 1.36-2.12), Luoら⁵⁾：OS OR=0.51(0.41-0.65), p<0.00001, Zhangら⁶⁾：5yOS OR=1.51(1.23-1.87), p=0.0001]。PFSに関しても同様にIMRTで有意に良好であった[Duら：5yPFS OR=1.40(1.26-1.56), Luoら：DFS OR=0.77(0.65-0.91), p=0.002]。合併症に関して、晩期の口内乾燥症[Duら：OR=0.21(0.09-0.51), Zhangら：OR=0.18(0.07-0.46), p=0.0004], 開口障害[Duら：OR=0.16(0.04-0.60), Zhangら：OR=0.18(0.04-0.83), p=0.03], 側頭葉神経障害(Duら：OR=0.40(0.24-0.67); Zhangら：OR=0.44(0.28-0.69), p=0.0003]においてIMRTで有意に良好であった。

以上より、生存、治療、合併症の観点から、IMRTを行うように強く勧められる。

参考文献

- 1) Peng G, Wang T, Yang KY, 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. (ランダム)【検】

- 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. (ランダム)【検】
- 3) 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. (ランダム)【検】
- 4) Du T, Xiao J, Qiu Z, et al. The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14: e0219611. (メタ)【検】
- 5) Luo MS, Huang GJ, Liu HB. Oncologic outcomes of IMRT versus CRT for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e15951. (メタ)【検】
- 6) Zhang B, Mo Z, Du W, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2015; 51: 1041-6. (メタ)【検】

CQ 4-2 病期ⅢおよびⅣA期の上咽頭癌に対して、放射線治療に化学療法を同時に併用することは推奨されるか？

推奨 病期ⅢおよびⅣA期の上咽頭癌に対して、放射線治療に化学療法を同時に併用するよう推奨する

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：A 合意率：100%

解説

上咽頭癌は化学療法の感受性が比較的高く、また放射線治療にシスプラチンなどの化学療法を併用することで放射線治療の効果が増強することが知られている。

Intergroup study 0099¹⁾をはじめ、多くの第Ⅲ相ランダム化比較試験(RCT)において局所進行上咽頭癌に対する同時併用化学放射線療法(CCRT)の有効性が検証された。100例以上においてRT単独と比較された主な試験を参考文献1-9)に示す。なお、これらのRCTでは検証群においてCCRTに加えて補助化学療法(AC)も含まれている^{1-3,5,6,8)}。照射(RT)単独と比較して、一部でOSにおける統計学的有意差がわずかに示されていないが(Kwongら⁸⁾：3yOS CCRT+AC 86.5% vs. RT 76.8%; P=0.06), ほかのすべてのRCTではCCRTを含む検証群において有意にOSが良好であった。なお、参考文献1, 2)はnon-endemic地域(III-B-3参照)の施設が含まれ、参考文献3-9)はendemic地域の施設のみで行われた試験であった。

CCRTの有効性に関して多くのメタアナリシスが報告されている。なお、これらの多くはCCRTのみならずACや導入化学療法(IC)の有効性、それらの優劣の検証のために解析されている。MAC-NPC Collaborative Groupによるメタアナリシス¹²⁾では、19試験、4806人の上咽頭癌患者を対象として、IC+RT, RT+AC, CCRT, CCRT+ACの4群におけるRT単独に対する優位性が検証された。CCRTを含む2群、つまりCCRT+AC[HR=0.65(95% CI=0.56-0.76)], およびCCRT[HR=0.80(0.70-0.93)]においてOSが有意に良好であった。そのほかのメタアナリシスにおいても同様に、CCRTを含む群においてRT単独よりも有意にOSが良好という結果である。また、PFSに関して解析した3編のメタアナリシスがあり、

いずれも CCRT は RT 単独よりも有意に良好な結果であった [Zhang ら¹⁰⁾ : HR = 0.73 (0.75-0.93) ; Ribassin-Majed ら¹¹⁾ : HR = 0.77 (0.65-0.91) ; Blanchard ら¹²⁾ : HR = 0.81 (0.71-0.92)]。

合併症に関して、複数のメタアナリシスにおいて化学療法併用群 (CCRT を含む) は急性期と晩期の合併症が増加することが示されている¹⁰⁻¹²⁾。一方で、10年を超える長期経過観察において、重篤な晩期合併症は、CCRT + AC と RT 単独において有意差なしとの報告もある (Lee ら²⁾ : 10年時における Grade 3 合併症率 CCRT + AC 52.3% vs. RT 46.8%, p = 0.20)。実際には、CCRT は日常診療において多くの施設で実施されており、合併症は対処可能であり許容範囲と考えられる。

以上より、生存、治療、合併症の総合的観点から、局所進行上咽頭癌に対して放射線治療に化学療法を同時に併用するように強く勧められる。

参考文献

- 1) 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 : 1310-7. (ランダム)【検】
- 2) Lee AWM, Tung SY, Ng WT, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma : 10-year outcomes for efficacy and toxicity. Cancer. 2017 ; 123 : 4147-57. (ランダム)【検】
- 3) Kong F, Cai B, Lin S, et al. Assessment of radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma : a prospective study. J BUON. 2015 ; 20 : 206-11. (ランダム)【検】
- 4) Wu X, Huang PY, Peng PJ, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2013 ; 24 : 2131-6. (ランダム)【検】
- 5) Chen Y, Sun Y, Liang SB, et al. Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. Cancer. 2013 ; 119 : 2230-8. (ランダム)【検】
- 6) 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 : 6730-8. (ランダム)【検】
- 7) 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. (ランダム)【検】
- 8) Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma : a factorial study. J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 2643-53. (ランダム)【委】
- 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. (ランダム)【検】
- 10) Zhang B, Li MM, Chen WH, et al. Association of Chemoradiotherapy Regimens and Survival Among Patients With Nasopharyngeal Carcinoma : A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 ; 2 : e1913619. (メタ)【検】
- 11) Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Na-

sopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 498-505. (メタ)【検】

- 12) Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma : an update of the MAC-NPC meta-analysis. Lancet Oncol. 2015 ; 16 : 645-55. (メタ)【検】

CQ 4-3 病期ⅢおよびⅣA期の上咽頭癌に対して、化学療法同時併用放射線治療に導入化学療法ないしは補助化学療法を追加することは推奨されるか？

推奨 病期ⅢおよびⅣA期の上咽頭癌に対して、化学療法同時併用放射線治療に導入化学療法ないしは補助化学療法を追加することを弱く推奨する。
推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

進行期の上咽頭癌においては、治療成績の向上を目的として、日常臨床では同時併用化学放射線治療法 (CCRT) に追加して、導入化学療法 (IC) ないしは補助化学療法 (AC) が頻用されている。

CCRT に対する AC の上乗せ効果検証のため、508 名の進行期上咽頭癌に対して、CCRT + AC と CCRT を比較した RCT が行われたが、Failure-Free Survival [HR = 0.88 (95% CI = 0.64-1.22)], OS [HR = 0.83 (0.57-1.22)] とともに AC の上乗せ効果を示さなかった¹⁾。Chan らにより、治療前に血漿 EBV-DNA が検出された 573 名の上咽頭癌患者のうち、初期放射線治療後 (RT 単独や IC を含む、約 6 割が CCRT) においても血漿 EBV-DNA が引き続き検出された 104 名に対し、AC と経過観察を比較する RCT が実施されたが、RFS [HR = 1.09 (0.63-1.89)], OS [HR = 1.09 (0.56-2.11)] とともに AC の有効性を示さなかった²⁾。これらは endemic (III-B-3 参照) 地域からの報告である。

一方、CCRT に対する IC の上乗せ効果に関して多くの RCT が実施されている。IC-CCRT と CCRT を比較した主な試験を参考文献 3-10) に示す。これらの結果は必ずしも一貫せず、OS に関する IC-CCRT の有効性を示したものの^{3-5, 10)}、わずかに有意差に至らなかったもの (p = 0.059)⁷⁾、有効性を示さなかったもの^{6, 8, 9)}がある。400 名を超える大規模試験に限定すると 3 試験で OS における IC-CCRT の有効性を示し³⁻⁵⁾、1 試験で示さなかった⁶⁾。これらの RCT はほとんどが endemic 地域からの報告だが、唯一 Frikha らによる RCT⁷⁾ は non-endemic 地域の施設を含んでいる。83 例におけるこの試験では、IC-CCRT は CCRT よりも PFS [HR = 0.44 (0.20-0.97), p = 0.042] が有意に良好、OS [HR = 0.40 (0.15-1.04), p = 0.059] は良好な傾向であった。

CCRT に対する AC および IC の上乗せ効果や、その優劣の検証のために数多くのメタアナリシスが行われている。Ribassin-Majed らによる Individual Patient Data (IPD) に基づくネットワークメタアナリシス (NMA) では 20 試験における 5144 名が解析され、CCRT と比較した HR 値において、OS [CCRT + AC HR = 0.85 (0.68-1.05) vs. IC + CCRT HR = 0.95 (0.72-1.25)], PFS [CCRT + AC HR = 0.81 (0.66-0.98) vs. IC + CCRT HR = 1.13 (0.88-1.46)]

ともにIC-CCRTよりもCCRT-ACのほうが良好であり、CCRT+ACが最も生存率改善に寄与すると結論づけている¹⁴⁾。一方、近年のIC-CCRTの良好なRCTの報告³⁻⁵⁾を含んだ最近のメタアナリシスにおいては、CCRTに対するIC-CCRTのOS、PFSに関する優位性を示している[Xuら¹¹⁾：OS HR=0.75(0.63-0.89), p=0.001；PFS HR=0.69(0.60-0.80), p<0.001；Maneら¹²⁾：OS HR=0.680(0.511-0.905), p=0.001；PFS HR=0.657(0.568-0.760), p<0.001]。2020年ASCO年次総会において、MAC-NPC collaborative groupによるIPD-NMAのアップデートが発表された。28試験の8214名の解析において、CCRTと比較してタキサンを含んだIC-CCRTが最もOSに対する治療効果が高く[HR=0.75(0.59-0.96)], CCRT+ACがそれに続いた[HR=0.92(0.69-1.24)]。CCRTに対するICないしはACの追加がOSを改善すると結論づけている¹⁵⁾。

CCRT-ACの合併症に関して、Ribassin-MajedらによるIPD-NMAにおいて急性有害事象が解析されている¹⁴⁾。RT単独と比較した際のOR値において、好中球減少[CCRT 2.41(0.84-6.90)vs. CCRT-AC 10.49(5.14-21.41)], 聴力障害[CCRT 1.13(0.34-3.80)vs. CCRT-AC 4.69(2.54-8.66)], 体重減少[CCRT 1.40(0.68-2.91)vs. CCRT-AC 5.10(2.52-10.34)]などは、CCRTよりもCCRT-ACのほうが高く、有害事象が多いものと考えられる。

IC-CCRTの合併症に関して、Xuらによるメタアナリシスにおいて急性期有害事象が解析された¹¹⁾。グレード3もしくは4の貧血[RR=3.52(1.31-9.46), p=0.01], 血小板減少[RR=8.63(3.14-23.70), p<0.0001], 好中球減少[RR=2.04(1.04-4.02), p=0.04]はCCRTよりもIC-CCRTのほうが有意に多かった。Manéらによるメタアナリシス¹²⁾において、急性期グレード5発症率はIC-CCRTにおいて0.3%, CCRTにおいて0.5%と同等であった。CCRT中の有害事象に関して、血液毒性はCCRTよりもIC-CCRTでその発症率の値が高い(IC-CCRT 30% vs. CCRT 12%), 非血液毒性ではほぼ同等であった(IC-CCRT 30% vs. CCRT 28%)。IC-CCRTにおいては、ICによる血液毒性の高さから、引き続きCCRTのコンプライアンスが一つの懸念点である。Manéらによるメタアナリシスにおいて、IC-CCRTにおけるICの完遂率は92%, RTの完遂率はIC-CCRTで96%, CCRTで95%であり有意差はなかった(p=0.14)が、一方でCCRTの期間における化学療法の完遂率に関してはIC-CCRTが有意に悪かった(IC-CCRT 28% vs. CCRT 61%, p=0.003)。しかしながら、CCRT期間の化学療法のコンプライアンスが低い上で、前述の通りCCRTを上回るOS、PFSが示されており、IC-CCRTを標準治療として考慮すべきと結論づけている¹²⁾。

治療期間に関して、ICないしはACにおいて3~4週ごとの化学療法を2~3コース行うのが一般的である。その後の骨髄抑制期間なども考慮すると、CCRT単独と比較して治療期間が2~3カ月ほど延長することが患者にとってのデメリットとなる。

以上、non-endemic地域からのエビデンスに乏しいが、CCRTに対するICないしはAC追加の有効性に関するデータが存在し、特にIC-CCRTの有効性に関するデータが近年蓄積されつつある。ICないしはACによる有害事象は十分に懸念され、また、治療期間も長くなる。しかし、それを上回るOS、PFSに関するメリットが存在する可能性が高く、弱く推奨されると判断した。

なお、近年Chenらによる化学放射線療法(約8割がIC-CCRT, 約2割がCCRT)後の完

全奏効例に対するカペシタビン(1年間)のRCTの結果が報告されており、3yFFS[HR=0.50(0.32-0.79), p=0.0023], OS(HR=0.44(0.22-0.88), p=0.018]ともにカペシタビンの上乘せ効果を示した¹⁶⁾。カペシタビンのように経口での化学療法を比較的長期間行う治療(maintenance chemotherapy, 維持化学療法とも呼ばれる)に関して、化学療法の種類や、適応に関するいくつかの後ろ向き報告が存在している^{17,18)}。今後、国際的なコンセンサスのもと、標準治療に組み込まれる可能性があるが、カペシタビンの有用性については同様の研究の追試結果も含めて判断すべきであり、本邦では保険適用外であることにも留意すべきである。

参考文献

- 1) Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2017 ; 75 : 150-8. (ランダム)【検】
- 2) Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy : A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018 ; JCO2018777847. (ランダム)【委】
- 3) Zhang Y, Chen L, Hu G-Q, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 ; 381 : 1124-35. (ランダム)【検】
- 4) Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2019 ; 119 : 87-96. (ランダム)【検】
- 5) Li WF, Chen NY, Zhang N et al. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2019 ; 145 : 295-305. (ランダム)【検】
- 6) Hong RL, Hsiao CF, Ting LL et al. Final results of a randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with stage IVA and IVB nasopharyngeal carcinoma-Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG) 1303 Study. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : 1972-9. (ランダム)【検】
- 7) Frikha M, Auperin A, Tao Y et al. : GORTEC. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol*. 2018 ; 29 : 731-6. (ランダム)【委】
- 8) 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. (ランダム)【旧】
- 9) 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. (ランダム)【検】
- 10) 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. (ランダム)【検】
- 11) Xu G, Wang Q, Wu X, et al. Comparison of Induction Chemotherapy Plus Concurrent Chemoradiotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2021 ; 20 : 1533033821990017. (メタ)【検】
- 12) Mané M, Benkhaled S, Dragan T, et al. Meta-Analysis on Induction Chemotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Oncologist*. 2021 ; 26 : e130-e141. (メタ)【検】
- 13) Bongiovanni A, Vaghegkini A, Fausti V, et al. Induction chemotherapy plus concomitant chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma : An updated network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*.

- 2021 : 160 : 103244. (メタ)【検】
- 14) Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma ? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 498-505. (メタ)【検】
- 15) Petit C, Lee AWM, Carmel A, et al. Network-meta-analysis of chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (MAC-NPC) : an update on 8,221 patients. J Clin Oncol. 2020 ; 38 : 6523. (メタ)【委】
- 16) Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021 ; 398 : 303-13. (ランダム)【委】
- 17) Twu CW, Wang WY, Chen CC, et al. Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 ; 89 : 21-9. (コホート)【委】
- 18) Zhu MY, Sun XS, Guo SS, et al. Do all patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma benefit from the maintenance chemotherapy using S-1/capecitabine ? Oral Oncol. 2021 ; 122 : 105539. (コホート)【委】

CQ 4-4 病期Ⅱ期の上咽頭癌に対して、放射線治療に化学療法を併用することは推奨されるか？

- 1) 標準的な強度変調放射線治療 (IMRT) が実施される場合、特にT2N1 に対して化学療法の併用を考慮する。
2) 二次元ないしは三次元原体照射が実施される場合、化学療法の併用を弱く推奨する。

推奨

推奨の強さ : 1) 弱く推奨する 2) 弱く推奨する
エビデンスの確実性 : 1) D 2) C
合意率 : 75% (12/16)

解説

病期Ⅰ期には放射線治療単独が、病期Ⅲ～ⅣA期には化学放射線療法が標準治療としてほぼ確立しているが、その間にあたる病期Ⅱ期に対する最適な治療法に関してエビデンスが乏しい。

病期Ⅱ期の上咽頭癌患者230名をRT単独と同時併用化学放射線療法 (CCRT) に割り付けた第Ⅲ相ランダム化比較試験 (RCT) の長期成績がLiらにより報告されており、10yOS (CCRT 83.6% vs. RT 65.8% ; HR=0.40 (95% CI=0.23-0.68), $p=0.001$), 10yPFS (CCRT 76.7% vs. RT 64.0%, HR=0.55 (0.34-0.89), $p=0.014$) と、ともにCCRTが有意に良好であった¹⁾。ただし、この病期はChinese 1992 staging systemを用いたものであり、AJCC7版でre-stagingするとCCRT群に16.4%、RT単独群に10.5%の病期Ⅲ期が含まれていた。AJCC7版におけるT2N1 (135名) においてOS [HR=0.39 (0.18-0.82), $p=0.010$] とPFS [HR=0.48 (0.25-0.95), $p=0.032$] におけるCCRTの優位性が確認されたが、T1N1及びT2N0 (64名) においてはOSがCCRTで良好な傾向であったものの (HR=0.36 (0.11-1.16) ; $P=0.075$), PFSでは両群は同等であった [HR=0.73 (0.29-1.86), $p=0.513$]。また、この試験においては放射線治療が二次元原体照射 (2D-CRT) で行われていたことに注意が必要であ

る。一方、最近UICC/AJCC第7版における病期Ⅱ期の84例においてIMRT単独とIMRT+同時併用化学療法 (CCRT) を比較した第Ⅱ相RCTの結果がHuangらにより報告された²⁾。5yOS (IMRT 100% vs. CCRT 94.0%, $p=0.25$), 5yDFS (IMRT 90.4% vs. CCRT 86.6%, $p=0.72$) とともに有意差を認めず、化学療法の上乗せ効果は否定的であった。なお、この2つのRCTはendemic (p.●● : III-B-3参照) 地域からの報告である。

病期Ⅱ期の治療法に関していくつかのメタアナリシスが報告されているが、いずれもHuangらのRCTの結果が出る以前の報告である。Wangらによる16試験、3038例の解析において、RT単独と化学放射線療法 [CRT, CCRTに導入化学療法 (IC) や補助化学療法 (AC) の追加を含む] が比較された³⁾。OS [RR=1.04 (1.01-1.06), $p=0.003$], PFS [RR=1.05 (1.00-1.10), $p=0.04$] はCRTで有意に良好であったが、放射線治療をIMRTに限ると、放射線治療単独とCRTはOS [RR=1.01 (0.99-1.03), $p=0.35$], PFS [RR=0.99 (0.95-1.03), $p=0.64$] とともに同等であった。

合併症に関して、Wangらによるメタアナリシスにおいて急性期有害事象が解析されたが、RT単独と比較してCRTはGrade3-4の白血球減少 [RR=3.97 (2.49-6.32)], 胃腸障害 [RR=8.4 (2.80-25.17)], 粘膜炎 [RR=1.48 (1.22-1.79)] の頻度が高かった³⁾。IMRTに限局したLiuらのメタアナリシスにおいては、放射線治療 (IMRT) 単独とCCRTの急性期有害事象が比較されたが、Grade3~4の白血球減少のみCCRT群で頻度が高かった [OR=4.432 (2.195-8.952), $p<0.001$]⁴⁾。

現在本邦においてはIMRTが標準的である。RCTやメタアナリシスの結果からは、病期Ⅱ期に対してIMRT単独に対する化学療法併用の上乗せ効果は認められないが、これらはendemic地域からのエビデンスである。non-endemic地域である本邦においては一定割合のkeratinizing SCCが含まれており、endemic地域の病期Ⅱ期より予後が悪い可能性を含んでいる。本邦において、Kannoらは中部地方40施設の620名を疫学的に調査し⁵⁾、keratinizing SCCの割合が31%と高いことを示している (cf. endemic地域は通常5%未満⁶⁾)。また、keratinizing SCCはnon-keratinizing SCCと比較して有意にOSが悪いことを示している (5yOS 56.0% vs. 73.2%, $p<0.05$)。より予後の悪い病期Ⅲ-ⅣA期においてはRT単独に対するCCRTの生存率改善効果が明らかであり、本邦における病期Ⅱ期に対しても同様にCCRTが生存率を押し上げる可能性を否定できないが、それをサポートするエビデンスに乏しい。一方CCRTは放射線治療単独よりも有害事象が増えるが、CCRTは日常診療において多くの施設で実施され、有害事象は対処可能で許容範囲であり、患者のデメリットが著しく大きいとまではいえない。特にT2N1においては前述の通りLiらの報告においてOS、PFSともに化学療法併用の上乗せ効果が示されており⁴⁾、本邦において化学療法を考慮してよいものと考えられる。以上より、本邦における病期Ⅱ期の上咽頭癌に対してIMRTを行う際、特にT2N1に対しては化学療法の併用を弱く推奨する。

なお、推奨決定会議では、標準的なIMRTが実施される場合の化学療法の併用について、「特にT2N1に対して化学療法の併用を考慮する」と、「化学療法の併用に対する明確な推奨ができない」の2案に意見が分かれ、投票を行った結果、前者に決定したことを付言しておく。

なお、上咽頭癌に対してはIMRTが強く推奨される (p.●● : CQ4-1) が、IMRTが実施されない場合は化学療法の併用を弱く推奨する。

参考文献

- 1) Li XY, Chen QY, Sun XS, et al. Ten-year outcomes of survival and toxicity for a phase III randomised trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019 ; 110 : 24-31. (ランダム)【検】
- 2) Huang X, Chen X, Zhao C, et al. Adding Concurrent Chemotherapy to Intensity-Modulated Radiotherapy Does Not Improve Treatment Outcomes for Stage II Nasopharyngeal Carcinoma : A Phase 2 Multicenter Clinical Trial. *Front Oncol*. 2020 ; 10 : 1314. (ランダム)【検】
- 3) Wang S, Li S, Shen L. Combined chemoradiation vs radiation therapy alone in stage-II nasopharyngeal carcinoma : A meta-analysis of the published literature. *Curr Probl Cancer*. 2018 ; 42 : 302-18. (メタ)【検】
- 4) Liu F, Jin T, Liu L, et al. The role of concurrent chemotherapy for stage II nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 ; 13 : e0194733. (メタ)【検】
- 5) Kanno M, Narita N, Fujimoto Y, et al. Third Epidemiological Analysis of Nasopharyngeal Carcinoma in the Central Region of Japan from 2006 to 2015. *Cancers (Basel)*. 2019 ; 11 : 1180. (コホート)【委】
- 6) Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019 ; 394 : 64-80. (レビュー)【委】

DRAFT

IV-5. 中咽頭癌

CQ 5-1 HPV関連中咽頭癌の初回治療として放射線治療あるいは化学放射線療法を行う場合、線量を低減することは推奨されるか？

推奨 HPV関連中咽頭癌に対して線量を低減しないことを推奨する。
 推奨の強さ：弱く推奨 エビデンスの確実性：C 合意率：100%

解説

HPV関連中咽頭癌はHPV非関連癌に比べて予後が良好である¹⁾ことから、HPV関連の有無によって中咽頭癌の治療強度を低減する試みがなされている。具体的には、HPV関連中咽頭癌の初回治療として化学放射線療法を行う場合の標準治療はシスプラチンを併用した70Gyの放射線治療であるが、線量を変更することが検討されている²⁾。なお、術後治療としての放射線治療や、導入化学療法後の放射線治療の線量を低減することに関しては、このCQでは言及しない。

米国のがん登録データ(National Cancer Database: NCDB)を用いた後向き観察研究³⁾によると、2010～2014年に初回治療として(化学)放射線治療を受けた759名のHPV関連中咽頭癌患者のうち、104名が低減線量(50Gy以上66Gy未満と定義)、655名が標準線量(66Gy以上)による(化学)放射線治療を受けていた。観察期間中央値2.5年の時点で、傾向スコア解析を用いた3年全生存割合は低減線量群で82.2%、標準線量群で79.3%と有意差を認めなかった($p=0.85$)。多変量解析においても、低減線量の有無は全生存期間に関連しなかった[HR: 0.88 (95% CI 0.53-1.47), $p=0.63$]。

Cheraらは、喫煙歴の少ない(10 pack-years以下、あるいはpack-yearsに関わらず直近5年間の禁煙者) T0-T3 N0-N2c (AJCC第7版) HPV関連中咽頭癌患者44名に対し、weekly-シスプラチンを併用する60Gy(6週間)の化学放射線療法を行った第II相試験⁴⁾の結果を報告した。主要評価項目である病理学的完全奏効(pathological Complete Response: pCR)率は86%であり、観察期間中央値3年の時点で、副次的評価項目の3年局所制御割合、3年無遠隔転移生存割合、疾患特異的生存割合、全生存期間割合はそれぞれ100%、100%、100%、95%とあらかじめ規定した統計的要件を満たしていた。さらにCheraらは同様の選択基準と治療方針を用い114名を対象とした第II相試験⁵⁾において、観察期間中央値2.7年の時点で主要評価項目の2年無増悪生存割合は86%、副次的評価項目の2年局所制御割合、2年無遠隔転移生存割合、2年全生存期間割合はそれぞれ95%、91%、95%と良好であったことを報告している。

Yomらは、喫煙歴が10 pack-years以下のT1-T2 N1-N2bあるいはT3 N0-N2b (AJCC第7版) HPV関連中咽頭癌患者306名に対して、weekly-シスプラチンを併用する60Gy(6週間)の化学放射線療法(IMRT+C群)、あるいは60Gy(5週間)の放射線治療(IMRT群)を比較するランダム化第II相試験(NRG-HN002)⁶⁾を実施した。IMRT+C群、IMRT群にそれぞれ157例、149例が登録され、主要評価項目である2年無増悪生存割合はIMRT+C群で90.5%、IMRT群で87.6%であり、IMRT+C群がヒストリカルコントロールである85%に対して非

劣性であることが示された($p=0.04$, $p=0.23$)。また、治療終了後1年までのMDADI(MD Anderson Dysphagia Inventory)スコアもIMRT+C群で平均85.30であり、あらかじめ規定されていた60以上を上回っていたため、現在では第III相試験が行われている。

以上より、喫煙歴の少ないHPV関連中咽頭癌患者の初回治療として(化学)放射線治療を行う場合、線量を低減できる可能性があるが、現時点では推奨できるエビデンスはなく第III相試験の結果を待つ必要がある。現時点では、HPV関連中咽頭癌に対して線量を低減しないことを推奨する。

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. (コホート)【検】
- 2) Patel RR, Ludmir EB, Augustyn A, et al. De-intensification of therapy in human papillomavirus associated oropharyngeal cancer : A systematic review of prospective trials. *Oral Oncol.* 2020 ; 103 : 104608. (メタ)【検】
- 3) Gabani P, Lin AJ, Barnes J, et al. Radiation therapy dose de-escalation compared to standard dose radiation therapy in definitive treatment of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2019 ; 134 : 81-8. (コホート)【検】
- 4) Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2018 ; 124 : 2347-54. (コホート)【検】
- 5) Chera BS, Amdur RJ, Green R, et al. Phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019 ; 37 : 2661-9. (コホート)【検】
- 6) Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 : 956-65. (ランダム)【検】

CQ 5-2 HPV関連中咽頭癌の初回治療として化学放射線療法を行う場合、薬物療法の治療強度を変更することは推奨されるか？

推奨 HPV関連中咽頭癌の化学放射線療法において、シスプラチン併用療法が標準治療として推奨される。
 推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：A 合意率：100%

解説

HPV関連中咽頭癌はHPV非関連癌に比べて予後が良好である¹⁾ことから、HPV関連の有無によって中咽頭癌の治療強度を弱める試みがなされている。具体的には、HPV関連中咽頭癌の初回治療として化学放射線療法を行う場合の標準治療はシスプラチン(CDDP)併用の放射線治療(CDDP+RT)であるが、治療強度低減のために薬物療法を変更することが検討されている²⁾。

セツキシマブ(Cetuximab)併用の放射線治療(Cetuximab+RT)はBonner study³⁾において強い毒性が出ることなく放射線治療単独療法に効果において優越性を示したことから、HPV関連中咽頭癌に対する新治療として期待された。CDDP+RTに対するCetuximab+

RTを比較した3つの第Ⅲ相試験の結果を以下に示す。

RTOG 1016試験⁴⁾は、局所進行のHPV関連中咽頭癌(TNM分類第7版T1-2, N2a-N3, M0またはT3-T4, N0-N3, M0)を対象に、主要評価項目を全生存期間とした。2011年9月～2014年7月に米国とカナダの182施設からCetuximab+RT群と標準的なCDDPを3週ごとに投与する3-weeklyCDDP+RT群にそれぞれ425例、424例が登録された。観察期間中央値4.5年の時点で、5年全生存割合はCetuximab+RT群で77.9%、3-weeklyCDDP+RT群で84.6%であり、事前に規定した非劣性ハザード比1.45を95%信頼区間(CI)の上限值が1.94(p=0.5056)と上回り非劣性は証明できなかつただけでなく、全生存期間は有意にCetuximab+RT群で劣っていた(two-sided 95% CI 1.03-2.05; log-rank p=0.0163)。急性期および晩期毒性の生じた割合は両群間でほぼ同等であった。結果として本試験は、Cetuximab+RTは効果において非劣性を示すことができず、さらに非劣性試験の根拠となるCetuximab+RTの毒性が低いことを示すこともできなかった。HPV関連癌が予後良好であることや毒性の軽減を理由として、Cetuximabを使用する根拠は乏しく、CetuximabはCDDPが使用できない場合の一つの選択肢にとどまる。

De-ESCALaTE試験⁵⁾は、喫煙歴が10 pack-years未満の低リスクの局所進行HPV陽性の中咽頭癌(TNM分類第7版T3-T4, N0-N3, M0またはT1N1-T4N3, M0)を対象に、主要評価項目を治療終了後24カ月までのgrade 3～5の重篤な毒性とした。2012年11月～2016年10月にアイルランド、オランダ、英国の32施設から3-weeklyCDDP+RT群、Cetuximab+RT群にそれぞれ166例、168例が登録された。主要評価項目である治療終了後24カ月までのgrade3～5の重篤な毒性のイベント数はCDDP+RT群で1患者当たり4.81、Cetuximab+RT群で4.82であり、有意差を認めなかった(p=0.98)。しかし、副次的評価項目である全生存割合は、2年割合においてCDDP+RT群で97.5%、Cetuximab+RT群で89.4%であり、有意差をもってCetuximab+RT群で劣っていた(p=0.001)。結果として本試験では、重篤な毒性のイベント数においてほとんど差がなく、「Cetuximab+RTのほうが重篤な毒性の頻度が低い」という仮説を証明することができなかった。この点について皮膚毒性はCetuximabで強く、腎障害や難聴はCDDPに多いように、両レジメンでの毒性プロファイルに大きな違いがあったため今回の試験デザインであるgrade 3～5の重篤なイベント数という総合的な比較では差が検出できなかった可能性がある。本試験は若年者に対する晩期毒性を懸念して有害事象の少ないものを選択する、といったコンセプトでエンドポイントが設定されていた。結果は毒性出現の頻度では差がなかったということであるが、出現した毒性の種類に違いがあったためまったく同等であるという意味ではない。しかし、CDDPが使用可能な患者にはCDDP+RTを使用すべきという結論は正しく、Cetuximab+RTのほうがless toxicであるという仮説は棄却されたと考えるべきである。

TROG 12.01試験⁶⁾は、根治的治療として標準的ではないweekly cisplatinを対照群(weeklyCDDP+RT)として設定していることに注意が必要であるが、stage III(T1-2N1を除く)およびstage IV(T4, N3, 喫煙歴が10 pack-yearsを超えるN2b-c, M1を除く)のHPV関連中咽頭癌を対象に、主要評価項目を治療開始から放射線治療終了後13週までのMDASI(M. D. Anderson Symptom Inventory)による症状評価とした。2013年6月～2018

年6月にオーストラリアとニュージーランドの15施設からweeklyCDDP+RT群とCetuximab+RT群とにそれぞれ92例、90例が登録された。主要評価項目である症状重症度の経過に有意差はなく(difference in area under the curve 0.05, 95% CI -0.19-0.30, p=0.66)、grade 3以上の重篤な毒性のイベント数もweeklyCDDP+RT群で4.35、Cetuximab+RT群で3.82と差を認めなかった(p=0.108)。しかし、3年無増悪生存率はweeklyCDDP+RT群 93%に対して、Cetuximab+RT群では80%と有意に劣っていた(p=0.015)。すなわち、本試験においても「Cetuximab+RTのほうが重篤な毒性の頻度が低い」という仮説を証明することはできなかった。

本邦の全国調査⁷⁾の解析結果においても、HPV関連中咽頭癌に対して放射線治療への上乗せ効果を示しているのはシスプラチンであり[HR 0.37 (0.19-0.71), p=0.003]、セツキシマブの上乗せ効果は示されていない[HR 1.20 (0.59-2.42), p=0.613]。この結果もRTOG1016試験とDe-ESCALaTE試験の結果を支持している。以上より、HPV関連中咽頭癌に対する標準治療は、これまで同様に3-weeklyCDDP+RTである。

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. (コホート)【委】
- 2) 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. (メタ)【検】
- 3) 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. (ランダム)【委】
- 4) Gillison M, Trotti A, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019; 393: 40-50. (ランダム)【検】
- 5) Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al.; De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393: 51-60. (ランダム)【検】
- 6) Rischin D, King M, Kenny L, et al. Randomized Trial of Radiation Therapy With Weekly Cisplatin or Cetuximab in Low-Risk HPV-Associated Oropharyngeal Cancer (TROG 12.01)-A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 111: 876-86. (ランダム)【委】
- 7) Saito Y, Hayashi R, Iida Y, et al. Optimization of therapeutic strategy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: Multi-institutional observational study based on the national Head and Neck Cancer Registry of Japan. *Cancer.* 2020; 126: 4177-87. (コホート)【検】

CQ
5-3

中咽頭癌に対して経口的切除術は有用か？

推奨

早期中咽頭癌に対して経口的切除術は有用である。
ただし、放射線治療あるいは化学放射線療法との比較においては明確な推奨ができない。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：100%

解説

近年、経口腔的ビデオ喉頭鏡下手術 (Transoral videolaryngoscopic surgery : TOVS)、内視鏡的咽喉頭手術 (Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery : ELPS)、経口のロボット支援手術 (Transoral robotic surgery : TORS)、経口的顕微鏡下レーザー手術 (Transoral laser microsurgery : TLM) などの経口的切除術手技が発展している。特に早期中咽頭癌に対する経口的切除術は、放射線治療あるいは化学放射線療法の代替となり得る治療法として注目され、後ろ向き研究およびそれらのメタ解析あるいはシステマティックレビューにより有用性が報告されてきた¹⁻⁵⁾。2013年までにT1-2中咽頭癌に対して実施されたTORSのシステマティックレビュー¹⁾によると、局所制御割合96.3%、全生存割合95.0%と良好であり、1年を超えて気管切開、胃瘻を必要とした症例はそれぞれ0%、5.0%と報告している。2016年までのメタ解析⁴⁾によると、早期中咽頭癌 (T1-T2) に対してはTLM [59.7% (95% CI 44.1-73.5%)] よりもTORS [89.5% (95% CI 82.8-93.7%)] の方が多く実施されていたが、断端陽性率や術後出血、胃瘻依存、気管孔開存に関しては手技による差を認めなかった。また、2019年までのメタ解析⁵⁾によると、経口的手術全般における断端陽性率は7.8%であった。断端陽性は局所制御の低下に関連しており、断端陽性のリスク因子として、術中迅速診断を実施しないこと [RR 2.64 (95% CI 2.07-3.37), $p < 0.0001$] およびT4 [RR 2.54 (95% CI 1.21-5.33), $p = 0.0248$] があげられている。

Almeidaら²⁾は、T1-T2中咽頭癌に対して強度変調放射線治療 (IMRT) あるいはTORSを実施した報告のシステマティックレビューを発表している。2012年までのIMRT 8報およびTORS 12報において、2年全生存割合はIMRT群84~96%、TORS群82~94%と同等であった。一方、有害事象プロファイルには差が認められ、IMRT群では食道狭窄 (4.8%)、放射線性骨壊死 (2.6%)、胃瘻 (43%) など、TORS群では出血 (2.4%)、瘻孔形成 (2.5%)、気管切開 (12%)、胃瘻 (手術時1.4%、術後治療期間中30%) などであった。なお、IMRT群の43%が化学療法、30%が頸部郭清術を受けており、TORS群の26%が術後放射線治療、41%が術後化学放射線治療を受けていた。

Yehら³⁾は、2015年までのIMRT 26報およびTORS 18報を比較した結果、TORSはIMRTよりも早期の中咽頭癌に対して実施されていたものの、全生存割合はそれぞれ81~100%、69~100%と同等で、胃瘻依存などの機能的予後においてはTORSのほうが優れる可能性があるとして述べている。

現在のところ唯一のランダム化前向き比較試験であるORATOR試験⁶⁾は、放射線治療と経口切除+頸部郭清術とを比較した第II相試験である。T1-T2 N0-2 (AJCC第7版) HPV関

連中咽頭癌患者68名を対象とし、70Gyの放射線治療を行うRT群 (N1-2であればtriweekly-シスプラチンを併用) とTORS+ND群 (術後病理結果に応じて放射線治療あるいは化学放射線療法を追加) とを比較し、治療終了後1年時点のMDADI (MD Anderson Dysphagia Inventory) スコアを主要評価項目とした。その結果、RT群は平均86.9 (SD : 11.4)、TORS+ND群は平均80.1 (SD : 13.0) とRT群のほうが嚥下機能予後に優れており ($p = 0.042$)、過去のメタ解析とは異なる結果が報告された。以上より、早期中咽頭癌患者に対する経口的切除術の有用性が報告されているものの、放射線治療あるいは化学放射線療法との比較検討のデータが現時点では十分ではないことから、弱い推奨とした。

参考文献

- 1) Kelly K, Johnson-Obaseki S, Lumingu J, et al. Oncologic, functional and surgical outcomes of primary Transoral Robotic Surgery for early squamous cell cancer of the oropharynx : a systematic review. *Oral Oncol.* 2014 ; 50 : 696-703. (メタ)【検】
- 2) de Almeida JR, Byrd JK, Wu R, et al. A systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy for early oropharynx cancer : a systematic review. *Laryngoscope.* 2014 ; 124 : 2096-102. (メタ)【検】
- 3) Yeh DH, Tam S, Fung K, et al. Transoral robotic surgery vs. radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma-A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2015 ; 41 : 1603-14. (メタ)【検】
- 4) Ibrahim AS, Civantos FJ, Leibowitz JM, et al. Meta-analysis comparing outcomes of different transoral surgical modalities in management of oropharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 2019 ; 41 : 1656-66. (メタ)【検】
- 5) Gorphe P, Simon C. A systematic review and meta-analysis of margins in transoral surgery for oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2019 ; 98 : 69-77. (メタ)【検】
- 6) Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR) : an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2019 ; 20 : 1349-59. (ランダム)【検】

IV-6. 下咽頭癌

CQ 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 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する。
推奨の強さ：強く推奨 エビデンスの確実性：C 合意率：100%

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，単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，局所制御率80～90%と生存率70～96%が報告されている¹⁻⁴⁾。多くの症例が放射線治療単独で行われており，早期癌に対して化学療法の併用を推奨する十分なエビデンスはない⁵⁾。EHNS-ESMO-ESTROガイドラインではT1-2N0に対して放射線治療単独を推奨している。一方でNCCNガイドラインではmost T1とselected T2に対して放射線治療単独を推奨している。

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生存率52.2～66.9%が報告されている^{8,9)}。

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っている。機器開発により表在病変のみならず一部の浸潤癌に対する経口的切除術も報告されている¹⁰⁻¹¹⁾。

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 : 353-362. (ケースシリーズ)【旧】
- 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 : 1017-1023. (ケースシリーズ)【検】
- 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. (ケースシリーズ)【検】
- 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. (ケースシリーズ)【旧】
- 5) Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. : MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009 ; 92 : 4-14. 【委】
- 6) Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. : EHNS Executive Board. Electronic address : secretariat@ehns.org ; ESMO Guidelines Committee. Electronic address : clinicalguidelines@esmo.org ; ESTRO Executive Board. Electronic address : info@estro.org. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx : EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Nov ; 31 : 1462-75. 【委】

- 7) National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers. version 3. 2021. 【委】
- 8) Shinozaki T, Hayashi R, Okano W, et al. Treatment results of 99 patients undergoing open partial hypopharyngectomy with larynx preservation. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 ; 49 : 919-23. (ケースシリーズ)【検】
- 9) Jin T, Li X, Lei D, et al. Preservation of laryngeal function improves outcomes of patients with hypopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015 ; 272 : 1785-91. (ケースシリーズ)【検】
- 10) Lane C, Rabbani R, Linton J, et al. Systematic review and meta-analysis of transoral laser microsurgery in hypopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020 ; 5 : 66-73. (メタ)【検】
- 11) De Virgilio A, Iocca O, Malvezzi L, et al. The Emerging Role of Robotic Surgery among Minimally Invasive Surgical Approaches in the Treatment of Hypopharyngeal Carcinoma : Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 ; 8 : 256. (メタ)【検】

CQ 6-2 下咽頭癌に対して経口的切除は有用か？

推奨 有用であるが，適切な症例および術式の選択が必要である。
推奨の強さ：弱く推奨 エビデンスの強さ：C 合意率：56% (9/16)

解説

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っている¹⁾。機器開発により表在病変のみならず一部の浸潤癌に対しても経口的切除術が行われている。内視鏡補助下による内視鏡的咽喉頭手術（endoscopic laryngo-pharyngeal surgery : ELPS），ビデオ喉頭鏡手術（transoral videolaryngoscopic surgery : TOVS），内視鏡的切除術（endoscopic submucosal dissection : ESD, endoscopic mucosal resection : EMR など），ロボットを用いたTORS (transoral robotic surgery) などで喉頭機能温存率94～97%の良好な成績が報告されている²⁻⁶⁾。国内からも表在癌に対してELPSを施行し3年生存率90%，3年疾患特異的生存率100%と良好な成績が報告されている³⁾。放射線治療後の遺残・再発病変に対する経口的切除術も報告されている⁷⁾。12例と少数例の検討ではあるが，5年局所制御率は62.5%，2例に術後出血，2例に気管切開を行い，創傷治癒が遅延する例が多かったと報告している。メタアナリシスではT1-4の下咽頭癌に対して経口腔レーザーマイクロサージェリー（transoral laser microsurgery : TLM）を行った結果，97%で喉頭温存，5年生存率54%，疾患特異的生存率72%との報告⁶⁾，TLMとTORSについての論文を解析し，喉頭機能温存94.3%との報告がある。2019年4月より鏡視下咽頭悪性腫瘍手術（K374-2）が保険収載された。現在，発展中の治療法であり，適切な症例選択と適切な機器の使用，そして熟練した手技が求められる。表在癌に対する臨床試験である「頭頸部表在癌に対する経口的手術の第II/III相試験」が行われておりその結果が待たれる。

推奨決定会議では，推奨の強さについて「強く推奨する」と「弱く推奨する」で意見が分かれたため投票を行い，56%が「弱く推奨する」を支持し，推奨の強さは「弱く推奨する」とした。

参考文献

- 1) Ugumori T, Muto M, Hayashi R, et al. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck* 2009 ; 31 : 189-94. (ケースシリーズ)【検】
- 2) Park YM, Kim DH, Kang MS, et al. The First Human Trial of Transoral Robotic Surgery Using a Single-Port Robotic System in the Treatment of Laryngo-Pharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2019 ; 26 : 4472-80. (ケースシリーズ)【検】
- 3) Tateya I, Muto M, Morita S, et al. Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery for superficial laryngo-pharyngeal cancer. *Surg Endosc* 2016 ; 30 : 323-9. (ケースシリーズ)【検】
- 4) Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Magnuson JS, et al. Transoral robotic surgery : a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *Laryngoscope* 2012 ; 122 : 1701-7. (コホート)【検】
- 5) Lane C, Rabbani R, Linton J, et al. Systematic review and meta-analysis of transoral laser microsurgery in hypopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020 ; 5 : 66-73. (メタ)【検】
- 6) De Virgilio A, Iocca O, Malvezzi L, et al. The Emerging Role of Robotic Surgery among Minimally Invasive Surgical Approaches in the Treatment of Hypopharyngeal Carcinoma : Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019 ; 8 : 256 (メタ)【検】
- 7) Tomifuji M, Araki K, Yamashita T et al. Salvage Transoral Videolaryngoscopic Surgery for radiorecurrent hypopharyngeal and supraglottic cancer. *Auris Nasus Larynx* 2017 ; 44 : 464-71. (ケースシリーズ)【検】

DRAFT

IV-7. 喉頭癌

CQ 7-1 T2 喉頭癌に対して化学放射線療法は適応となるか？

推奨

T2 喉頭癌は放射線治療で良好な成績が得られるが、深部浸潤や声帯運動制限を伴う症例は放射線治療単独による局所制御率や喉頭温存率が低く、化学放射線療法が一つのオプションとなりうる。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

解説

早期喉頭癌は放射線治療もしくは喉頭温存手術のいずれにおいても高い局所制御率・喉頭温存率・生存率が得られることが知られており^{1,2)}、初回治療としては喉頭温存治療を行うべきである。

早期声門癌に対する放射線治療は、5年の局所制御率がT1では83～92%と非常に高いが、T2では72～78%と十分な成績が得られていない^{3,4)}。T2声門癌のなかでも声帯可動制限を伴うような浸潤傾向の強い腫瘍は、放射線療法の予後不良因子と考えられている (unfavorable)。複数の retrospective の検討^{5,6)} では、unfavorable T2の5年局所制御率はfavorable T2に比べ低いことが示されている (65～70% vs 80～87%)。また、放射線治療後の遺残・再発後の救済手術を含めた5年局所制御率はunfavorable T2とfavorable T2では同等であったが (93% vs 96%)、救済手術で喉頭温存手術が行われる症例は限られており5年喉頭温存局所制御率はunfavorable T2では高くない (74% vs 81%)。

一方、T2喉頭癌に対し化学放射線療法を行った報告^{7,8)} では5年局所制御率が85～89%と高い治療成績が報告されている。例えば、Akimotoら⁷⁾ の報告によれば、放射線治療単独は化学放射線療法に比べcause-specific survivalは同等であるものの (95% vs 100%)、無病生存率 (disease-free survival) は劣り (71% vs 92%)、有意に再発リスクが高い (hazard ratio =, $p < 0.05$) とされている。しかし、これらはいずれも後ろ向きの観察研究であり、T2喉頭癌に対する放射線治療と化学放射線療法の有効性を比較したランダム化比較試験は存在しない。また、照射方法や照射線量、化学療法のレジメンもさまざまである。

このため現時点でT2喉頭癌に対して化学放射線療法を推奨するエビデンスは乏しい。しかし、声帯可動制限を伴うような浸潤傾向の強い腫瘍では、放射線治療単独による局所制御率は決して高くなく、救済手術時の喉頭温存手術が困難な症例もあることから、化学放射線療法は喉頭温存率の向上を目的として一つのオプションとなり得る。

参考文献

- 1) van Gogh CD, 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. (コホート)【委】
- 2) Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. Cancer. 2004; 100: 1789-92. (レビュー)【委】

- 3) Smee RI, Meagher NS, Williams JR, et al. Role of radiotherapy in early glottic carcinoma. Head Neck. 2010; 32: 850-9. (レビュー)【委】
- 4) Al-Mamgani A, van Rooji PH, Woutersen DP, et al. Radiotherapy for T1-2N0 glottic cancer: a multivariate analysis of predictive factors for the long-term outcome in 1050 patients and a prospective assessment of quality of life and voice handicap index in a subset of 233 patients. Clin Otolaryngol. 2013; 38: 306-12. (コホート)【委】
- 5) Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 78: 461-6. (コホート)【委】
- 6) Khan MK, Koyfman SA, Hunter GK, et al. Definitive radiotherapy for early (T1-T2) glottic squamous cell carcinoma: a 20year Cleveland clinic experience. Radiat Oncol. 2012; 7: 193. (コホート)【委】
- 7) Akimoto T, Nonaka T, Kitamoto Y, et al. Radiation therapy for T2N0 laryngeal cancer: a retrospective analysis for the impact of concurrent chemotherapy on local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64: 995-1001. (コホート)【委】
- 8) 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; 2: 20. (コホート)【検】

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

早期声門癌の放射線治療後再発に対して喉頭温存手術 (経口的切除, 外切開による切除) は適応となるが、十分な経験のある施設での実施が望ましい。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

解説

放射線治療は早期喉頭癌に対する標準治療の一つの柱であるが、T1の約5～30%、T2の15～40%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、救済手術としての有用性はほぼ確立している。

放射線治療前の時点で喉頭温存手術が可能な症例では、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。声帯に限局する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喉頭亜全摘術がある。いずれもrT1・rT2の場合は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が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^{6,7)}。喉頭亜全摘術は喉頭垂直部分切除術より切除範囲が大きいこと、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が^{7,8)}、遅発性創部感染や嚥下性肺炎に注意が必要である。いずれも腫瘍の進展範囲の正確な評価が必要であり、切除安全域の少ない術式であるため、十分な経験のある施設での実施が望ましい。

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2016年版. 金原出版, pp.113-8(頭頸部 VII. 喉頭癌), 2016. (ガイドライン)【旧】
- 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. (レビュー)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 4) Anserin M, Planicka M, Rotundo S, et al. Endoscopic carbon dioxide laser surgery for glottic cancer recurrence after radiotherapy : oncological results. Arck Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 ; 133 : 1193-7. (コホート)【旧】
- 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 : 355-9. (コホート)【旧】
- * 原稿は 喉頭垂直部分切除術の検討.
- 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. (コホート)【旧】
- 7) Nakayama M, Okamoto M, Hayakawa K, et al. Clinical outcome of supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy : radiation failure versus previously untreated patients. Auris Nasus Larynx. 2013 ; 40 : 207-10. (コホート)【旧】
- 8) Makeieff M, Venegoni D, Mercante G, et al. Supracricoid partial laryngectomies after failure of radiation therapy. Laryngoscope. 2005 ; 115 : 353-7. (コホート)【旧】

CQ 7-3 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 1回線量が2.25~2.5Gy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。

推奨の強さ: 弱く推奨する エビデンスの強さ: C 合意率: 100%

解説

早期声門癌(T1・T2)の標準的な放射線照射法は1回2Gy週5回の通常分割法でT1に60~66Gy, T2に66~70Gy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週で加速再増殖減少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、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。一方、加速照射法は治療回数が少なく治療期間が短い利点がある反面、1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⁴⁻⁶⁾、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⁷⁻⁹⁾。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⁷⁾。韓国の多施設試験は、同じ1回線量の加速照射法を用い、T1に63Gy, T2に67.5Gyを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ベース不良により試験中止となり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有効だった(局所無増悪生存割合88.5% vs 77.8%, p=0.213)⁸⁾。本邦の多施設臨床試験である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⁹⁾。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、主要評価項目である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、これらのランダム化試験および前向き研究のメタ解析¹⁰⁾では、1回線量2.25~2.5Gyの加速照射群は通常分割照射群に比べOSの延長には寄与しなかったが[HR 1.09 (95% CI 0.69-1.71)], 有意に局所制御率の改善が示されている[OR 0.55 (95% CI 0.36-0.85)]。

以上より、1回線量2.25~2.5Gyの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り、局所制御率の改善も期待できることから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. J Clin Oncol. 2001 ; 19 : 4029-36. (コホート)【旧】
- 2) Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol. 1988 ; 27 : 131-46. (メタ)【旧】
- 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. (コホート)【旧】
- 4) 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 ; 29A : 501-10. (コホート)【旧】
- 5) Yu E, Shenouda G, Beudet 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. (コホート)【旧】
- 6) Hodson D, Archibald S, Browman G, 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. (コホート)【旧】
- 7) Yamasaki 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. (ランダム)【旧】
- 8) 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. Radiat Oncol. 2014 ; 110 : 98-103. (ランダム)【旧】
- 9) Kodaira T, Kagami Y, Shibata T, et al. Radiation Therapy Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Results of a multi-institutional, randomized, non-inferiority, phase III trial of accelerated fractionation versus standard fractionation in radiation therapy for T1-2N0M0 glottic cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0701). Ann Oncol. 2018 ; 29 : 992-7. (ランダム)【検】
- 10) Benson R, Prashanth G, Mallick S. Moderate hypofractionation for early laryngeal cancer improves local control : a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 ; 277 : 3149-54. (メタ)【検】

IV-8. 甲状腺癌

CQ 8-1 甲状腺微小乳頭癌 (1 cm 以下) に対して経過観察をすることは許容されるか？

推奨 リスクの低い微小乳頭癌に対して経過観察を考慮してもよい。
推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：100%

解説

画像検査や細胞診技術の向上により1cm以下の微小癌として診断される例は少なくない。そのなかには長期の経過でも増大せず、予後に影響を与えないため、手術治療を要しない例が少なからず含まれることがわかってきている。甲状腺微小癌のなかからリスクの低い症例を抽出し、経過観察 (active surveillance : AS) を行うことで、不必要が手術を回避できる可能性があるとともに、進行して不利益を生じる症例が生じないように注意が必要となる。微小癌に対する経過観察例と手術例を比較した前向きコホート試験¹⁾で手術例1055例と経過観察例340例を比較した。3mm以上の増大がみられたのは5年で3.4%、10年で15.9%であったとし、10年で3.4%にリンパ節転移を認めた。経過観察群340例中109例のちに手術を行っており、再発例はなかったと報告している。2020年に微小癌の扱いについて日本内分泌外科学会からASについての指針が示された²⁾。そこではリンパ節転移例、遠隔転移例、低分化癌、気管や反回神経に近い例、20歳以下の例などについてはASを勧めないとしている。

上記のリスク群に当てはまらず、経過観察された甲状腺微小癌の推測される増大速度について、Itoら³⁾は1235例をASし、3mm以上の増大が5年で4.9%、10年で8%に生じ、リンパ節転移を5年で1.7%、10年で3.8%に生じたとしている。Fukuokaら⁴⁾は、384例をASし3mm以上の増大が10年で7.3%、リンパ節転移が1.0%と報告した。Sugitaniら⁵⁾は、血流の多い腫瘍で有意に腫瘍の増大をしたとし、逆に強い石灰化病変は増大が乏しい結果であった。

以上から甲状腺微小癌のうち、リンパ節転移や遠隔転移例、低分化癌、気管や反回神経に近い例、20歳以下の例に当てはまらない症例 (リスクの低い甲状腺微小乳頭癌) に対して、熟練した医師・技師が年に1、2回の超音波検査で経過観察し、腫瘍径10mmを超えて3mm以上の増大やリンパ節転移の出現、気管、反回神経方向の増大の有無を確認しながら経過をみることで、手術による合併症や腫瘍の増大に伴う合併症なく手術を回避することができる可能性があり、ASが選択肢の一つとして考慮してもよいとした。

参考文献

- 1) 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 (コホート)【検】
- 2) Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma : Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. Thyroid. 2021 ; 31 : 183-

92. (ガイドライン)【委】

- 3) Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid. 2014 ; 24 : 27-34. (コホート)【委】
- 4) Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, et al. Natural History of Asymptomatic Papillary Thyroid Microcarcinoma : Time-Dependent Changes in Calcification and Vascularity During Active Surveillance. World J Surg. 2016 ; 40 : 529-37 (コホート)【委】
- 5) Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. World J Surg. 2014 ; 38 : 673-8. (コホート)【検】

CQ 8-2 甲状腺癌の手術例において、予防的気管周囲郭清は推奨されるか？

推奨 甲状腺全摘時に気管周囲郭清を施行することで、中心領域再発率は低下するため予防的に気管周囲郭清をすることを推奨する。ただし、永続的副甲状腺機能低下や一時的反回神経麻痺のリスクは増加することを考慮する。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

解説

甲状腺癌の手術例において、画像診断等で気管周囲リンパ節転移が疑われる症例では、治療的気管周囲郭清 (central neck dissection : CND) は必須である¹⁾。リンパ節転移が明らかでない症例に対する予防的CNDの必要性について考察する。

甲状腺全摘術の場合、Chenら²⁾は18376例でlocoregional recurrence (LRR) を比較し、郭清あり群の郭清なし群に対する中心領域再発のオッズ比 (odds ratio : OR) 0.65 (0.48-0.88) であり郭清あり群で良好であった。ただ、永続的な副甲状腺機能低下のOR 2.23 (1.84-2.70)、反回神経麻痺のOR 2.03 (1.32-3.13) であり、合併症は増加した。Zhaoら³⁾も同様に6930例 (郭清あり2381例、郭清なし4009例) で、中心領域再発のOR 0.4 (0.22-0.73) と郭清あり群で良好であった。ただ永続的な副甲状腺機能低下のOR 1.84 (1.15-2.95)、一時的反回神経麻痺のOR 1.53 (1.08-2.16) と郭清群で有意に合併症発生率が上昇した。

甲状腺葉峡部切除の場合、Ahnら⁴⁾は688例のメタアナリシスで、中心領域再発率は郭清あり群で0.17%、郭清なし群で1.78%と優位に郭清あり群の再発が少なく、合併症に有意差はなかったとしている。

これらのメタアナリシスのもとなるデータはいずれも後ろ向き研究がほとんどで、郭清群、非郭清群で何らかのバイアスがかかり、結果の解釈に隔たりを生じている可能性がある。郭清の有無により生存率に差が出たとする報告は認めない。

これらの結果から、リンパ節転移のない甲状腺癌に対して初回手術時に気管周囲郭清を行うことで中心領域リンパ節再発のリスクは低下できるものの、甲状腺全摘に対する両側気管周囲郭清では永続的な副甲状腺機能低下や反回神経麻痺のリスクは増加することを考慮する必要がある。ただし、予防的気管周囲郭清は同一視野で長時間を要さず施行可能で、非郭清により中心領域再発を認めた場合、救済手術には癒着の影響を受けて合併症の懸念が増すことを考慮して、初回手術時に行っておく妥当性は認められ、弱く推奨するとした。葉峡部切

除においては副甲状腺機能低下のリスクはなく、中心領域再発率を下げられることが期待され、片側気管周囲郭清を強く勧める。

参考文献

- 1) Byrd JK, Yawn RJ, Wilhoit CS, et al. Well differentiated thyroid carcinoma : current treatment. Curr Treat Options Oncol. 2012 ; 13 : 47-57. (コホート)【旧】
- 2) Chen L, Wu YH, Lee CH, et al. Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes : A Systematic Review and Meta-analysis. World J Surg. 2018 ; 42 : 2846-57. (メタ)【検】
- 3) Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, et al. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma : An updated meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2017 ; 43 : 1989-2000. (メタ)【検】
- 4) Ahn SH, Kim WS. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection During Hemithyroidectomy on Locoregional Recurrence in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma : A Meta-Analysis. Clin Exp Otorhinolaryngol 2020 ; 13 : 194-202. (メタ)【検】

CQ 8-3 片葉の甲状腺乳頭癌に対して甲状腺全摘術は甲状腺葉峡部切除術に比較して推奨されるか？

推奨 低リスク例に対しては葉峡部切除が許容される。高リスク例では甲状腺全摘を推奨する。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの強さ：B 合意率：100%

解説

甲状腺分化癌に対する手術術式として甲状腺全摘、葉峡部切除のランダム化比較試験はない。多くの観察研究の報告があるが、選択バイアスが除かれておらず、解釈に注意を要する。すなわち、症例の背景因子やRI治療追加の有無、治療の年代など隔たりが多いことを念頭に入れておく必要がある。欧米では甲状腺がんに対する標準的な術式として以前は全摘を支持する報告が多かったが、近年はATA-DCTガイドライン¹⁾でも甲状腺被膜外進展がなく、腫瘍径4cm未満、リンパ節転移、遠隔転移がない症例では葉峡部切除を許容するとされている。一方日本国内では全摘の場合、反回神経麻痺のリスクや甲状腺機能低下のリスクを鑑み、リスク分類を行ったうえで葉峡部切除が選択されることが多かった(ここで記載しているリスク分類についてはp.●●：Ⅲ-B-7. 甲状腺癌 臨床的特徴参照)。

メタアナリシスの結果を提示する。Zhangら²⁾は米国の大規模データベースの報告なども含めた180,000例を超える大規模なメタアナリシスを報告している。生存率では3cm以下は有意差がないものの、4cm以上では甲状腺全摘が有意に良好であった。無再発生存率では1cm以下、1cm以上いずれでも甲状腺全摘が良好であったとしているが、Vargasら³⁾は低リスク症例に対してのメタアナリシスを報告し、全生存率で両群に有意差はなかったとしている。Zhengら⁴⁾も同様に、無再発生存率は甲状腺全摘がやや良好であったものの、全生存率は差がなかったとしている。本邦の後方視的研究では、Ebinaら⁵⁾が低リスク症例を対象に全摘群、葉峡部切除群を比較し、生存率(99% vs 99%, p=0.6)、無再発生存率(91% vs

87%, p=0.9)で差がなかったと報告している。

これらのメタアナリシスからも、低リスク例においては生存率の低下なく合併症発生率を低減できる可能性があり、葉峡部切除が許容されると考える。ただし高リスク例では、メタアナリシスで全摘群の生存率が良好とする結果があること、術後に再発率の低減のための放射性ヨウ素内用療法に備えるという意味を合わせて、甲状腺全摘を推奨する。

参考文献

- 1) 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. (ガイドライン)【委】
- 2) Zhang C, Li Y, Li J, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer : A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020 ; 99 : e19073 (メタ)【検】
- 3) Vargas-Pinto S, Romero Arenas MA. Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer : A Systematic Review. J Surg Res. 2019 ; 242 : 244-51. (メタ)【検】
- 4) Zheng W, Li J, Lv P, et al. Treatment efficacy between total thyroidectomy and lobectomy for patients with papillary thyroid microcarcinoma : A systemic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2018 ; 44 : 1679-84. (メタ)【検】
- 5) Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, et al. Risk-adapted management of papillary thyroid carcinoma according to our own risk group classification system : Is thyroid lobectomy the treatment of choice for low-risk patients? Surgery. 2014 ; 156 : 1579-89. (コホート)【検】

CQ 8-4 甲状腺全摘術を施行後の甲状腺分化癌に術後補助療法として放射性ヨウ素内用療法を行うことは推奨されるか？

甲状腺全摘術を施行後の甲状腺分化癌に術後補助療法として放射性ヨウ素内用療法を高リスク例には強く推奨するが、低リスク例には推奨しない。中リスク例には一定の見解は定まっておらず、症例に応じた検討を推奨する。

推奨 推奨の強さ
 ・高リスク例：強く推奨する
 ・中リスク例：なし
 ・低リスク例：行わないことを強く推奨する

エビデンスの強さ

- ・高リスク例：B
- ・中リスク例：D
- ・低リスク例：B

合意率：100%

解説

甲状腺分化癌に対する放射性ヨウ素内用療法は「アブレーション」、「補助療法」、「治療」の3つの目的に分けて行われる。この目的に分けて有用性の評価を行う必要がある。ただ過去の論文ではこの3つの目的が混在して使用されている場合があり、解釈に注意を要する。

低リスク例（リスク分類についてはⅢ-B-7. 甲状腺癌 臨床的特徴参照）に対する「補助治療」としてLamartinaら¹⁾は過去の2文献で再発や生存に関連なしと報告した。中リスク例に対しては11文献で再発抑制に関連あり、13文献で関連なしであったとしており、均質で層別化された比較は困難としている。Huら²⁾は低リスク例に対する「アブレーション」のメタアナリシスを行い、再発、生存いずれも有意差はなかったとしている。Ruelら³⁾はアメリカの大規模データベースの解析で、中リスク例に対する「補助療法」で追加の死亡リスクが0.71 (0.62-0.82)と優位に良好であったとしている。Vardarliら⁴⁾は、4つのRCTのメタアナリシスから低中リスク例に対する「アブレーション」で低用量、高用量を2年以上の長期で比較し、生存に差がなかったとしている [OR 0.93 (0.53-1.63)]。「アブレーション」の用量については過去に複数のメタアナリシスがあるが、差がないとするもの、高用量で効果が高いとするものに分かれている。

高リスク例に対する「補助治療」としては、Podnosら⁵⁾が大規模データベースによる観察研究で、Jonklaasら⁶⁾は多施設前向き試験で、高リスク例に対する「補助治療」で生存率が有意に向上したと報告している。

放射性ヨウ素内用療法を行うにあたり、急性期、晩期有害事象、高用量治療においては本治療に対応できる入院設備の有無、治療コスト、QOLなども総合的に考慮して治療の適応を決める必要がある。低リスク例に対しては術後補助療法としての放射性ヨウ素内用療法の効果は限定的で、有害事象を考慮すると推奨されない。中リスク例については一定の結論には至っておらず、症例ごとに検討すべきと考える。ATA-DTCガイドラインでは顕微鏡的被膜外進展例や頸部リンパ節転移例で適応を考慮するとしている。高リスク例では「補助治療」としての放射性ヨウ素内用療法により生存率への寄与が期待され、強く推奨する。

参考文献

- 1) 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. (レビュー)【検】
- 2) Hu G, Zhu W, Yang W, et al. The Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma : A Systematic Review and Meta-analysis. World J Surg. 2016 ; 40 : 100-9. (メタ)【委】
- 3) 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. (メタ)【旧】
- 4) Vardarli I, Weidemann F, Aboukoura M, et al. Longer-term recurrence rate after low versus high dose radioiodine ablation for differentiated thyroid Cancer in low and intermediate risk patients : a meta-analysis. BMC Cancer. 2020 ; 20 : 550. (メタ)【検】
- 5) 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 ; 96 : 3-7. (コホート)【旧】
- 6) Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid. 2006 ; 16 : 1229-42. (非ランダム)【旧】

CQ
8-5

切除不能・再発甲状腺癌に対して分子標的薬は推奨されるか？

- 1) 放射線ヨウ素治療不応の分化型甲状腺癌に対し、レンバチニブあるいはソラフェニブによる治療を行うことを強く推奨する。
- 2) 切除不能・再発甲状腺腫瘍癌に対し、バンデタニブによる治療を行うことを強く推奨する。
- 3) 甲状腺未分化癌に対し、レンバチニブによる治療を行うことを弱く推奨する。

推奨

- 推奨の強さ
- 1) 強く推奨する
 - 2) 強く推奨する
 - 3) 弱く推奨する
- エビデンスの強さ
- 1) B
 - 2) B
 - 3) C
- 合意率：100%

解説

1. 放射性ヨウ素治療不応の分化型甲状腺癌に対する分子標的薬

全身治療を要する分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer : DTC, 乳頭癌および濾胞癌) に対する初回治療は、放射性ヨウ素治療 (RAI) である。全身治療を要する段階にある場合でもDTCの予後は良好であり、RAI感受性DTCにおける10年生存割合：56%とされるが、RAI抵抗性では10年生存割合：10%に低下する¹⁾。一般的に、RAI不応は「放射性ヨウ素の取り込みがない」「RAI後12カ月以内の増悪」「RAIの累積が600mCi (22GBq) 以上」のいずれかを満たす場合と定義され、2000年代前半まで本対象に対し有効な薬物療法は確立されなかった。

2000年代後半に入り、さまざまな癌腫において分子標的薬の開発が進むなかで、DTCへのマルチターゲットキナーゼ阻害薬 (mTKI) の有効性を示唆するデータ²⁾が報告されるようになり、RAI不応DTCを対象としたmTKIの開発が進められた。そのなかでも、ソラフェニブおよびレンバチニブは以下のランダム化比較試験 (RCT) においてRAI不応DTCに対する有効性を示した薬剤であり、本邦でも保険適用となっている。DECISION試験³⁾は、直近1年間で腫瘍増悪を認めたRAI不応DTCに対するソラフェニブの有効性を検証したプラセボ比較RCTであり、その主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) を有意に改善した (PFS中央値：10.8カ月 vs 5.8カ月, ハザード比 [HR 0.59 (95% CI 0.45-0.76, p<0.0001)]。一方、SELECT試験⁴⁾は直近1年間で腫瘍増悪を認めたRAI不応DTCに対するレンバチニブの有効性を検証したプラセボ比較RCTであり、同じく主要評価項目であるPFSを有意に改善した [PFS中央値 18.3カ月 vs 3.6カ月, HR 0.21 (95% CI 0.14-0.31), p<0.01]。奏効割合については、ソラフェニブ12.2%・レンバチニブ64.8%であり、いずれの試験でもプラセボ群は増悪後に実薬群へのクロスオーバーが許容されていた背景もあり、全生存期間 (OS)

における有意差は示されていない。これらのmTKIの治療においては、高血圧・蛋白尿・手足症候群・下痢・皮疹・倦怠感・体重減少といった多彩な有害事象が発生し、特にレンバチニブについては薬剤中断期間と有効性の低下の関連が報告⁵⁾されていることから、安全かつ有効な治療の提供のために腫瘍内科医など豊富な薬物療法の経験を有する医療スタッフと連携をとって治療にあたるのが望ましい。また主要臓器浸潤を伴う腫瘍の治療に際しては、mTKIによる腫瘍穿通・重篤な出血といった致命的合併症のリスクがあり、多職種カンファレンスにて慎重に適応を判断すべきである。最近の話題として、ソラフェニブ、レンバチニブのいずれか、もしくは両剤に不応となったDTCを対象として、mTKIであるカボザンチニブ(注：2021年12月の本ガイドライン執筆時点で、本邦では保険適用外)の有効性を検証したプラセボ比較RCT(COSMIC-311試験)¹⁰⁾において、主要評価項目であるPFSの延長[PFS中央値：未到達 vs 1.9カ月, HR 0.22 (95% CI 0.13-0.36), $p < 0.0001$]が認められた。奏効割合は15%とされ、ソラフェニブ、レンバチニブといったmTKI不応のDTCに対する新規治療としてのカボザンチニブの有用性が示された。

近年保険適用となった網羅的遺伝子解析に基づく治療として、甲状腺乳頭癌の10%弱に認められる「神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ(NTRK)融合遺伝子」を標的としたTRK阻害薬であるエヌトレクチニブ⁶⁾、ラロトレクチニブ⁷⁾の高い抗腫瘍効果が示されており、両剤ともに本邦で保険適用となっていることからmTKI不応例の治療選択肢として認識しておく必要がある。甲状腺乳頭癌で最も認められる頻度の高い「BRAF V600E変異」については、ダブラフェニブ⁸⁾、ベムラフェニブ⁹⁾といったBRAF阻害薬の有効性が示されているが、2021年12月の本ガイドライン執筆時点で本邦では保険適用外である。また、乳頭癌の約10%程度に認められる「CDCC6-RET」「NCOA4-RET」といったRET/PTC融合遺伝子を有する場合、選択的RET阻害薬であるセルベルカチニブ¹¹⁾の高い抗腫瘍効果が示されており、2021年12月の本ガイドライン執筆時点で本邦では未承認だが、近い将来に保険適用となる可能性が高い薬剤として、本項で触れておく。

2. 切除不能・再発甲状腺腫瘍に対する分子標的薬

甲状腺腫瘍(MTC)では、高頻度にRET遺伝子変異(「RET M918変異」が大部分を占める)が認められ、その頻度は孤発性のもので60%以上、遺伝性のもものでは90%以上とされる¹²⁾。切除不能、あるいは再発MTCについても、有効な薬物療法は確立されず、前項のDTC同様に、mTKIの登場とともにその有効性を示唆するデータが報告されるようになった¹²⁾。バンデタニブはRETのほかVEGFRやEGFRを選択的に阻害するmTKIであり、切除不能・再発MTCに対するバンデタニブの有効性を検証したプラセボ比較RCT(ZETA試験)¹³⁾において、主要評価項目であるPFSの有意な改善が示され[HR 0.46 (95% CI 0.31-0.69), $p < 0.001$]、本邦でも保険適用となっている。また前項にて触れたカボザンチニブ(注：2021年12月の本ガイドライン執筆時点で、本邦では保険適用外)も、RETをはじめMET、VEGFR2を阻害するmTKIであり、切除不能、あるいは再発MTCに対するカボザンチニブの有効性を検証したプラセボ比較RCT¹⁴⁾において、主要評価項目であるPFSの有意な改善を認めている[PFS中央値：11.2カ月 vs 4.0カ月, HR 0.28 (95% CI 0.19-0.40), p

< 0.001]。奏効割合については、バンデタニブ45%、カボザンチニブ28%であり、いずれの試験においてもプラセボ群は増悪後に実薬群へのクロスオーバーが許容されていた背景から、OSにおける有意差は示されていない。バンデタニブにおいても、皮膚症状・下痢・高血圧・疲労・QT延長など、注意を要する有害事象が報告されており、腫瘍内科医など豊富な薬物療法の経験を有する医療スタッフと連携をとって治療にあたるのが望ましい。

また前述のソラフェニブ¹⁵⁾、レンバチニブ^{16,17)}についても、MTCに対するRCTは実施されていないものの一定の有効性と安全性が報告されており、バンデタニブ不応例など、ほかの治療選択肢がない場合に使用可能である。前項で触れたセルベルカチニブ¹¹⁾、同じく選択的RET阻害薬であるプラルセチニブ¹⁸⁾の両剤ともにMTCへの高い抗腫瘍効果が示されている(注：2021年12月の本ガイドライン執筆時点で、両剤いずれも本邦では未承認)。

3. 甲状腺未分化癌に対する分子標的薬

甲状腺未分化癌(ATC)は極めて予後不良な疾患であり、分子標的薬以前の時代には殺細胞抗がん剤による治療の有効性が検討されてきた¹⁹⁻²¹⁾。特にパクリタキセルについては、国内で実施された第II相試験²¹⁾の結果、奏効割合：21%と一定の抗腫瘍効果が示されたが、生存期間中央値(MST)6.7カ月と生命予後は依然として厳しい状況にあった。

ほかの甲状腺癌と同様に、分子標的薬の登場によりATCに対してもさまざまなmTKIを用いた臨床試験が複数実施されたが、満足のいく治療成績を示した治療レジメンはなかった²²⁾。本邦では、レンバチニブの国内第II相試験のATCコホート²³⁾において、奏効割合24%・MST 10.6カ月と従来の報告と比較して良好な治療成績が示されたことから、実地臨床ではATCに対してレンバチニブが広く用いられてきた。一方で、欧米で実施されたATCを対象としたレンバチニブの第II相試験²⁴⁾にて、奏効割合2.9%・PFS中央値2.6カ月・MST 3.2カ月というネガティブな結果が示されたが、本ガイドライン執筆時点において本邦ではほかに有用な治療選択肢はないことから、瘻孔形成・重篤な出血といった致命的合併症のリスクに注意を払いながら、慎重にレンバチニブによる治療を行うことが提案される。

BRAF V600E変異を有するATCを対象とした、BRAF阻害薬であるダブラフェニブとMEK阻害薬であるトラメチニブとの併用療法の第II相試験²⁵⁾にて、奏効割合63%・公表時点のPFS中央値・MSTのいずれも未到達という結果が示されており、2021年12月の本ガイドライン執筆時点で、いずれの薬剤も本邦では保険適用外ではあるが、ATCにおいてBRAFを標的とした治療は有望な選択肢と考えられる。またATCにおいては、何かしらの治療により腫瘍制御がなされ安定した状況が得られた際には、網羅的遺伝子解析を行い、前述のTRK阻害薬や選択的RET阻害薬などによる他の治療選択肢を検討することも有用かもしれない。ATCに対するさらなる治療開発が望まれる。

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. (コホート)【検】

- 2) Al-Jundi M, Thakur S, Gubbi S, et al. Novel Targeted Therapies for Metastatic Thyroid Cancer--A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2020 ; 12 : 2104. (レビュー)【委】
- 3) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer : a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 ; 384 : 319-28. (ランダム)【検】
- 4) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 621-30. (ランダム)【検】
- 5) Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019 ; 106 : 61-8. (ランダム)【検】
- 6) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. ; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours : Integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 ; 21 : 271-82. (非ランダム)【検】
- 7) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 ; 378 : 731-9. (非ランダム)【委】
- 8) Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid*. 2015 ; 25 : 71-7. (非ランダム)【委】
- 9) Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine : a non-randomised, multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 ; 17 : 1272-82. (非ランダム)【委】
- 10) Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 ; 22 : 1126-38. (ランダム)【委】
- 11) Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2020 ; 383 : 825-35. (非ランダム)【検】
- 12) Priya SR, Dravid CS, Digumati R, et al. Targeted Therapy for Medullary Thyroid Cancer : A Review. *Front Oncol*. 2017 ; 7 : 238. (レビュー)【委】
- 13) 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. (ランダム)【検】
- 14) Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013 ; 31 : 3839-46. (ランダム)【検】
- 15) 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 ; 27 : 1142-8. (コホート)【検】
- 16) Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T. A Phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncol*. 2019 ; 15 : 717-26. (非ランダム)【検】
- 17) 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. *Clin Cancer Res*. 2016 ; 22 : 44-53. (非ランダム)【検】
- 18) Hu M, Subbiah V, Wirth LJ, et al. 1913O-Results from the registrational phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET mutation-positive medullary thyroid cancer (RET+ MTC). *Ann Oncol*. 2020 ; 31 (suppl_4) : S1084. (非ランダム)【委】
- 19) 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. (非ランダム)【検】
- 20) 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. (非ランダム)【検】
- 21) 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. (非ランダム)【検】

- 22) Ljubas J, Ovesen T, Rusan M. A Systematic Review of Phase II Targeted Therapy Clinical Trials in Anaplastic Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 ; 11 : 943. (レビュー)【検】
- 23) Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol*. 2017 ; 7 : 25. (非ランダム)【検】
- 24) Wirth LJ, Brose MS, Sherman EJ, et al. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 ; 39 : 2359-66. (非ランダム)【検】
- 25) Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 ; 36 : 7-13. (非ランダム)【検】

CQ
8-6

甲状腺分化癌の術後に補助療法としてTSH抑制療法は推奨されるか？

低リスク例に対しては甲状腺分化癌の補助療法としてTSH抑制療法は推奨しない。高リスク例については心血管合併症や骨粗鬆症などのリスクを考慮しながらTSH抑制療法を行うことを推奨する。

推奨の強さ

- 低リスク例：行わないことを強く推奨する
- 中リスク例：なし
- 高リスク例：行うことを弱く推奨する

推奨

エビデンスの強さ

- 低リスク例：B
- 中リスク例：C
- 高リスク例：B

合意率：100%

解説

TSH抑制療法の有効性を検証するRCTとしてSugitaniら¹⁾が甲状腺乳頭癌433例を対象に行ったものがある。TSH抑制群(TSH<0.01)とTSH非抑制群に分けて比較し、5年無再発生存率が抑制群89%、非抑制群91%(p=0.39)、5年疾患特異的生存率がそれぞれ98%、99%(p=0.31)で抑制を行っても再発、生存に差は認められなかった。ただし、症例はリンパ節転移陽性が38%、腺外進展が15%、甲状腺全摘が15%と高リスク例(ここで記載のリスク分類についてはⅢ-B-7. 甲状腺癌 臨床的特徴参照)が少ない対象であった。

McGriffら²⁾が報告したメタアナリシスでは、10論文4174例を評価し、TSH抑制療法により進行、再発、死亡のイベントを有意に減少した[RR 0.73 (CI 0.60-0.88), p<0.05]と報告している。ただ不完全な論文が含まれ、妥当性に懸念が残る。

Cooperら³⁾は683例の分化癌に対し、TSHスコアを用いて層別化し、高リスク群ではTSHスコアが予後因子となったとしている。Jonklaasら⁴⁾は、stage III, IV症例に対してはTSH抑制が生存に寄与したが、stage Iでは影響がなかったとしている。Hovensら⁵⁾は366例の前向き観察研究を行い、TSH抑制レベルと予後に相関があるとし、TSHが1mU/L上昇すると再発の危険が1.41倍になるとした。

TSH抑制療法による有害事象として、甲状腺機能亢進による心血管系の合併症、骨粗鬆症、精神的影響が挙げられる。Wangら⁶⁾は、低～中リスク例771例をTSH抑制群(TSH<0.4)と非抑制群に分け、再発率に差はなかったとする一方、骨粗鬆症の発生率は有意に高くなった(HR 3.5, p=0.023)と報告している。Panicoら⁷⁾も、閉経後の女性患者で抑制群は、非抑制群と比較して、骨密度が有意に低下したと報告している。Hesselinkら⁸⁾は、甲状腺癌患者と年齢などの背景をマッチさせた健常者で心血管イベントのリスクを比較し、甲状腺癌患者で有意にリスクが高い(HR:3.35)とし、TSHの抑制が心血管イベント死亡率の上昇に関連していたとしている。

以上より、低中リスク例に対してはTSH抑制による効果の報告はみられず、有害事象を考慮に入れるとTSH抑制療法は推奨されない。高リスク例に対してはTSH抑制療法の効果が示唆される。症例に応じて心血管リスクや骨粗鬆症の注意が必要であるが、相対的にTSH抑制療法が勧められる。

参考文献

- 1) 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. (ランダム)【検】
- 2) 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. (メタ)【検】
- 3) Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998; 8: 737-44. (コホート)【委】
- 4) Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006; 16: 1229-42. (コホート)【委】
- 5) Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(7): 2610-5. (コホート)【検】
- 6) Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25(3): 300-7. (コホート)【委】
- 7) Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, et al. Osteoporosis and thyrotropin-suppressive therapy: reduced effectiveness of alendronate. *Thyroid.* 2009; 19: 437-42. (コホート)【委】
- 8) Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 4046-53. (コホート)【委】

CQ
8-7

標準的薬物療法に不応となった甲状腺癌に対してがん遺伝子パネル検査は有用か？

推奨

標準的薬物療法に不応となった甲状腺癌に対してがん遺伝子パネル検査を行うことを、弱く推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

近年の報告によると、甲状腺乳頭癌の10%程度に神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ(NTRK)融合遺伝子が認められることが明らかになってきている。NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌については、TRK阻害薬であるエントレクチニブ¹⁾・ラロトレクチニブ²⁾の有用性が示されており、両薬ともがん遺伝子パネル検査の結果に基づき本邦で保険適用となっている。

一方で、がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌に対するペムプロリズマブ療法の有用性も示されており³⁾、甲状腺癌でも頻度は少ないもののMSI-Highを有する症例は存在することが知られている。

甲状腺癌において認められる最も頻度の高い遺伝子異常として*BRAF* V600E変異が知られている。主に乳頭癌・未分化癌で認められる遺伝子異常であり、*BRAF*阻害薬の有用性が報告されている⁴⁻⁶⁾。現時点では本邦では*BRAF*阻害薬は保険適用とはなっていないが、*BRAF*遺伝子異常は甲状腺癌における重要な治療標的として治療開発が進められている。*RET*遺伝子異常のうち、*RET/PTC*融合遺伝子は乳頭癌や未分化癌に、*RET*遺伝子変異は髄様癌において特徴的な遺伝子異常である。これらの遺伝子異常を有する甲状腺癌に対して*RET*阻害薬であるセルペルカチニブ⁷⁾・プラルセチニブ⁸⁾の有用性が示されており、米国では共に*RET*遺伝子異常を有する甲状腺癌に対し承認されている。本邦においても承認に向けた開発が進行中である。

以上から、標準的薬物療法に不応となった甲状腺癌に対するがん遺伝子パネル検査の実施は治療選択肢の探索に有用であり実施の意義は高いと考えられるが、現時点において結果に基づく治療の受け皿が限定的であり推奨度は「弱く」とした。

参考文献

- 1) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet.* 2020; 21: 271-82. (非ランダム)【検】
- 2) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018; 378: 731-9. (非ランダム)【委】
- 3) Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357: 409-13. (非ランダム)【委】
- 4) Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-Mutant thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 71-7. (非ランダム)【委】
- 5) Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-

- randomised, multicenter, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 ; 17 : 1272-82. (非ランダム)【委】
- 6) Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. J Clin Oncol. 2018 ; 36 : 7-13. (非ランダム)【委】
 - 7) Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. N Engl J Med. 2020 ; 383 : 825-35. (非ランダム)【検】
 - 8) Hu M, Subbiah V, Wirth LJ, et al. 1913O-Results from the registrational phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET mutation-positive medullary thyroid cancer (RET+MTC). Ann Oncol. 2020 ; 31 (suppl_4) : S1084. (非ランダム)【委】

DRAFT

IV-9. 唾液腺癌(耳下腺癌)

CQ 9-1 唾液腺癌に対して術前の細胞診, 組織診, 術中迅速病理診断は有用か?

推奨 術前の細胞診, 組織診, 術中迅速病理検査は良悪性の診断に有用であるが, その診断精度や副損傷を考慮し適応を判断する必要がある。
推奨の強さ: 強く推奨する エビデンスの強さ: B 合意率: 100%

解説

唾液腺腫瘍に対する術前病理診断の方法として, 穿刺吸引細胞診(fine-needle aspiration cytology: FNAC)が, その汎用性, 簡便性, 安全性のため日常診療において広く行われている。FNACの良悪性診断における感度と特異度に関して, Liuらはシステマティックレビューを行い5647症例をメタ解析し感度0.780(95% CI 0.733-0.821), 特異度0.977(95% CI 0.966-0.985), 診断不能割合0.053(95% CI 0.030-0.075), 鑑別困難割合0.147(95% CI 0.106-0.188)と報告している¹⁾。また, 研究間のばらつきも大きかった(感度 $I^2=72.41\%$, 特異度 $I^2=78.55\%$)。感度が低く, 研究間のばらつきが多い原因として, FNACによる耳下腺腫瘍の病理診断の難しさ, 特に良性腫瘍と低悪性度癌の鑑別の困難さが考えられる。FNACによる唾液腺癌の悪性度診断と組織診断に関して, Suzukiらは175例の悪性腫瘍を検討し, FNACにより悪性と診断されたのが97例(55.4%), 悪性度が一致したのが59例(33.7%), 組織型が一致したのが33例(18.9%)と報告している²⁾。また, Galliらは66例の悪性腫瘍のうち, FNACにより悪性と診断されたのが32例(48.5%), 悪性度が一致したのが21例(31.8%), 組織型が一致したのが15例(22.7%)と, ほぼ同様の報告をしている³⁾。一方, 高悪性度癌に関する報告では, Kimらは521症例のFNAC結果を解析し, 高悪性度癌と, 低悪性度癌または良性腫瘍の鑑別では感度94.6%(95% CI 80.0-99.5%), 特異度99.2%(95% CI 97.8-99.7%)と報告しており, 高悪性度癌であればFNACの感度は高いことが示された⁴⁾。これらの結果から, 唾液腺腫瘍に対してFNACを施行する場合, 偽陰性の可能性, 特に術前診断の良性腫瘍の中に低悪性度癌が潜んでいる可能性を考慮する必要がある。

一方, コア針生検(core needle biopsy: CNB)に関して, Kimらはシステマティックレビューを行い, 1315回のCNBをメタ解析し良悪性診断における感度0.94(95% CI 0.92-0.96), 特異度0.98(95% CI 0.97-0.99)と報告している⁵⁾。FNACとCNBを比較したメタ解析でも, CNBのほうが感度が優れており, さらにCNBにおける診断不能であるリスク比はFNACと比較すると0.85(95% CI 0.82-0.88)と有意に低かった⁶⁾。またCNBの副損傷として懸念される出血は0.5%, 腫瘍細胞の播種および永続的な顔面神経麻痺は認めなかった⁵⁾。FNACとCNBの使い分けに関して, RomanoらはFNACの結果が診断不能または鑑別困難な場合にCNBを施行することによって, FNACの感度を補い, さらにCNBの副損傷のリスクを下げることができると報告している⁷⁾。

術中の凍結切片を用いた迅速病理診断に関しては, 1880例のメタ解析により良悪性診断における感度0.90(0.81-0.94), 特異度0.99(0.98-1.00)と報告されている⁸⁾。Patelらは

FNACと術中の凍結切片の結果を解析し, FNACで偽陽性だった5例のうち4例は凍結切片で陰性を確認できたが, 一方, FNACで偽陰性だった6例は凍結切片でも偽陰性であったと報告している⁹⁾。少ない症例数での解析ではあるが, 凍結切片による組織診でも良悪性の診断が難しいケースがあると考えられる。凍結切片を用いた迅速病理診断は, 術中の切除断端, 神経周囲浸潤, リンパ節転移の評価には有用であるが, 良悪性の診断目的に用いる場合は注意が必要である。

参考文献

- 1) Liu CC, Jethwa AR, Khariwala SS, et al. Sensitivity, Specificity, and Posttest Probability of Parotid Fine-Needle Aspiration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 154: 9-23. (メタ)【検】
- 2) Suzuki M, Kawata R, Higashino M, et al. Values of fine-needle aspiration cytology of parotid gland tumors: A review of 996 cases at a single institution. *Head Neck.* 2019; 41: 358-65. (ケースシリーズ)【検】
- 3) Galli A, Tulli M, Giordano L, et al. Fine needle aspiration cytology for parotid neoplasms: risk of malignancy through inconclusive results and lower grade tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277: 841-51. (ケースシリーズ)【検】
- 4) Kim BY, Hyeon J, Ryu G, et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology for high-grade salivary gland tumors. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 2380-7. (ケースシリーズ)【検】
- 5) Kim HJ, Kim JS. Ultrasound-guided core needle biopsy in salivary glands: A meta-analysis. *Laryngoscope.* 2018; 128: 118-25. (メタ)【検】
- 6) Cho J, Kim J, Lee JS, et al. Comparison of core needle biopsy and fine-needle aspiration in diagnosis of malignant salivary gland neoplasm: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2020; 42: 3041-50. (メタ)【検】
- 7) Romano EB, Wagner JM, Alleman AM, et al. Fine-needle aspiration with selective use of core needle biopsy of major salivary gland tumors. *Laryngoscope.* 2017; 127: 2522-7. (ケースシリーズ)【検】
- 8) Schmidt RL, Hunt JP, Hall BJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of frozen section for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol.* 2011; 136: 729-38. (メタ)【検】
- 9) Patel KR, Scognamiglio T, Kutler DI, et al. Retrospective Assessment of the Utility of Imaging, Fine-Needle Aspiration Biopsy, and Intraoperative Frozen Section in the Management of Parotid Neoplasms: The Weill Cornell Medical College Experience. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2015; 77: 171-9. (ケースシリーズ)【検】

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 術前に顔面神経麻痺を認めず, 術中所見より顔面神経温存が可能な場合, 必ずしも顔面神経を合併切除する必要はない。
推奨の強さ: 強く推奨する エビデンスの強さ: C 合意率: 00%

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レトロスペクティブな研究の報告がある。高悪性度癌(75%)を含むT1-3の耳下腺癌手術症例81例において, 顔面神経を温存した群60例と切除した群21例での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の耳下腺癌手術症例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69例と切除した群34例での10年生存率はそれぞれ74%、45%であり、切除群が有意に予後不良であった(p=0.003)²⁾。

病理組織型別の報告では、術前顔面神経麻痺を認めなかった唾液腺導管癌68例において、顔面神経を温存した群27例と切除した群41例を比較したところ、全生存率、無病生存率、局所制御率のいずれにおいても多変量解析で有意差を認めなかった³⁾。また、術前顔面神経麻痺を認めなかった腺様嚢胞癌31例において、顔面神経を温存した群20例と切除した群11例を比較したところ、全生存率と無病生存率において有意差を認めなかった⁴⁾。

いずれもレトロスペクティブな検討であり顔面神経切除群と温存群で背景因子が異なる可能性があるため単純な比較はできないが、顔面神経を犠牲にした広範な切除が治療成績の向上につながるという明らかな証拠はない。顔面神経を切除することの整容的なデメリットを勘案すると、組織学的悪性度によらず、術前に顔面神経麻痺がなく、術中所見でも神経との癒着を認めず、容易に剝離できる場合、顔面神経を温存した手術を行うことは推奨される。

参考文献

- 1) Magnano M, Gervasio CF, Cravero L, et al. Treatment of malignant neoplasms of the parotid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 121: 627-32. (ケースシリーズ)【旧】
- 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. (ケースシリーズ)【旧】
- 3) Otsuka K, Imanishi Y, Tada Y, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors for Salivary Duct Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis of 141 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 2038-45. (ケースシリーズ)【委】
- 4) Kawakita D, Murase T, Ueda K, et al. The impact of clinicopathological factors on clinical outcomes in patients with salivary gland adenoid cystic carcinoma: a multi-institutional analysis in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25: 1774-85. (ケースシリーズ)【委】

CQ
9-3

耳下腺癌手術症例において顔面神経再建は有用か？

推奨 耳下腺癌切除の際に顔面神経切除を行った場合、顔面神経再建は有効である。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

解説

耳下腺癌(78%)を含む頭頸部癌症例の顔面神経再建に関するレトロスペクティブな解析として、Iseliらは神経移植を行った33例と、静的再建のみを行った72例の機能を比較した¹⁾。その結果、神経再建群の97%で術後中央値6.2カ月後に何らかの機能回復を認め、63.6%はHouse-Brackmann(H-B)GradeがIV(やや高度麻痺)以下であった。神経再建群のH-B Gradeの中央GradeがIVに対して、静的再建(主に形態的な左右差を整えることを目的とした手術)群はVI(完全麻痺)と有意に神経再建群の機能が良好であった。

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と報告されている^{4,5)}。

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⁾、移植床の癒着形成が著明な場合や放射線治療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

- 1) 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. (ケースシリーズ)【委】
- 2) McGuirt WF, Welling DB, McCabe BF. Facial nerve function following irradiated cable grafts. *Laryngoscope.* 1989; 99: 27-34. (ケースシリーズ)【旧】
- 3) 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. (ケースシリーズ)【旧】
- 4) Kerrebijn JD, Freeman JL. Facial nerve reconstruction: outcome and failures. *J Otolaryngol.* 1998; 27: 183-6. (ケースシリーズ)【旧】
- 5) Reddy PG, Arden RL, Mathog RH. Facial nerve rehabilitation after radical parotidectomy. *Laryngoscope.* 1999; 109: 894-9. (ケースシリーズ)【旧】
- 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. (ケースシリーズ)【旧】
- 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. (ケースシリーズ)【旧】
- 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. *Facial N Res Jpn.* 2010; 30: 108-10. (ケースシリーズ)【検】
- 9) 古田康, 大谷文雄, 山本有平, 他. 舌下神経端側縫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. *Facial N Res Jpn.* 2009; 29: 90-2. (ケースシリーズ)【検】
- 10) Kimata Y, Sakuraba M, Hishinuma S, et al. Free vascularized nerve grafting for immediate facial nerve reconstruction. *Laryngoscope.* 2005; 115: 331-6. (ケースシリーズ)【旧】

CQ
9-4

唾液腺癌に対して予防的頸部郭清は有効か？

推奨

高悪性度癌や局所進行癌においては予防的頸部郭清術を考慮してよい。
 推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

解説

これまでに報告されている3つのシステマティックレビューでは、臨床的N0の唾液腺癌(耳下腺癌)における潜在的頸部リンパ節転移の頻度は22~25%と報告されている¹⁻³⁾。しかし、臨床的N0の唾液腺癌に対する予防的頸部郭清術に関する前向きな比較試験はこれまでに存在しない。頸部転移のリスク因子に関しては単施設の後向き報告ではあるが、高悪性度癌と局所進行癌(T3-4)をリスク因子とする報告が多い⁴⁻⁶⁾。Armstrongらは、407例の唾液腺癌に対して予防的頸部郭清術を施行した結果、潜在的頸部リンパ節転移の頻度は高悪性度癌では49%(中低悪性度では7%)、原発が4cm以上の腫瘍では20%(4cm未満では4%)であったと報告している⁶⁾。そのほか、病理学的なリンパ管浸潤、原発部位が耳下腺以外、術前の顔面神経麻痺を危険因子とする報告もある⁷⁻⁸⁾。耳下腺癌の潜在的頸部リンパ節転移部位に関して、転移部位の記載があった報告をまとめると、I領域9.3%、II領域55.7%、III領域25.0%、IV領域10.0%、V領域8.6%であった^{4-6,9-13)}。これらの結果から、高悪性度癌または局所進行癌ではII-III領域を含めた予防的頸部郭清術を推奨する報告が多い。しかし、術前の悪性度診断の困難さから術中の凍結標本による病理検査結果を用いて頸部郭清術の施行や郭清範囲の決定を推奨する報告もある⁴⁾。さらに、早期癌を含めた全例に予防的頸部郭清術を行うべきとする報告もあり^{14,15)}、その適応に関して明確なコンセンサスは得られていない。

また、比較的頸部転移が少ないとされている腺様嚢胞癌に関しては、オカルト頸部リンパ節転移の頻度が平均で14%とシステマティックレビューで報告されている¹⁶⁾。米国の癌登録データベースを用いた多数例での解析やメタ解析では、腺様嚢胞癌もほかの組織型と同様に局所進行例では早期癌と比較して頸部リンパ節転移が多く(オッズ比T3:4.74, T4:9.24)、また小唾液腺原発では25%に頸部転移が生じるという報告もあるため、症例に応じて予防的頸部郭清術を考慮する必要がある¹⁷⁻¹⁹⁾。しかし、腺様嚢胞癌に対する予防的頸部郭清術が予後改善に寄与するかに関しては一定の見解が得られていない²⁰⁻²²⁾。

潜在的頸部リンパ節転移の頻度から、唾液腺癌に対する予防的頸部郭清術は考慮すべき治療法であると考えられるが、その適応基準の確立や、経過観察または予防照射との比較を目的とした前向きな臨床試験が必要である。

参考文献

- 1) Borsetto D, Iocca O, De Virgilio A, et al. Elective neck dissection in primary parotid carcinomas : A systematic review and meta-analysis. J Oral Pathol Med. 2021 ; 50 : 136-44. (メタ)【検】
- 2) Ng-Cheng-Hin B, Glaholm J, Awad Z, et al. Elective Management of the Neck in Parotid Tumours. Clin Oncol. 2018 ; 30 : 764-72. (メタ)【検】
- 3) Valstar MH, van den Brekel MW, Smeele LE. Interpretation of treatment outcome in the clinically

- node-negative neck in primary parotid carcinoma : a systematic review of the literature. Head Neck. 2010 ; 32 : 1402-11. (メタ)【検】
- 4) Jinnin T, Kawata R, Higashino M, et al. Patterns of lymph node metastasis and the management of neck dissection for parotid carcinomas : a single-institute experience. Int J Clin Oncol. 2019 ; 24 : 624-31. (ケースシリーズ)【検】
- 5) Ali S, Palmer FL, DiLorenzo M, et al. Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland. Ann Surg Oncol. 2014 ; 21 : 3042-48. (ケースシリーズ)【検】
- 6) Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. Cancer. 1992 ; 69 : 615-9. (ケースシリーズ)【旧】
- 7) Yoo SH, Roh JL, Kim SO, et al. Patterns and treatment of neck metastases in patients with salivary gland cancers. J Surg Oncol. 2015 ; 111 : 1000-6. (ケースシリーズ)【委】
- 8) Frankenthaler RA, Byers RM, Luna MA, et al. Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993 ; 119 : 517-20. (ケースシリーズ)【旧】
- 9) Shinomiya H, Otsuki N, Yamashita D, et al. Patterns of lymph node metastasis of parotid cancer. Auris Nasus Larynx. 2016 ; 43 : 446-50. (ケースシリーズ)【委】
- 10) Klussmann JP, Ponert T, Mueller RP, et al. Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer. Eur J Surg Oncol 2008 ; 34 : 932-7. (ケースシリーズ)【検】
- 11) Lim CM, Gilbert M, Johnson JT, et al. Is level V neck dissection necessary in primary parotid cancer? Laryngoscope 2015 ; 125 : 118-21. (ケースシリーズ)【検】
- 12) Chang JW, Hong HJ, Ban MJ, et al. Prognostic Factors and Treatment Outcomes of Parotid Gland Cancer : A 10-Year Single-Center Experience. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 ; 153 : 981-9. (ケースシリーズ)【委】
- 13) Stodulski D, Mikaszewski B, Majewska H, et al. Probability and pattern of occult cervical lymph node metastases in primary parotid carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017 ; 274 : 1659-64. (ケースシリーズ)【検】
- 14) Nobis CP, Rohleder NH, Wolff KD, et al. Head and neck salivary gland carcinomas--elective neck dissection, yes, or no? J Oral Maxillofac Surg. 2014 ; 72 : 205-10. (ケースシリーズ)【検】
- 15) Stenner M, Molls C, Luers JC, et al. Occurrence of lymph node metastasis in early-stage parotid gland cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012 ; 269 : 643-8. (ケースシリーズ)【検】
- 16) Luksic I, Suton P. Elective neck dissection in adenoid cystic carcinoma of head and neck : yes or no? A systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019 ; 276 : 2957-62. (メタ)【検】
- 17) INTERNATIONAL HEAD AND NECK SCIENTIFIC GROUP. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. J Laryngol Otol. 2017 ; 131 : 96-105. (メタ)【委】
- 18) Megwalu UC, Sirjani D. Risk of Nodal Metastasis in Major Salivary Gland Adenoid Cystic Carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2017 ; 156 : 660-4. (ケースシリーズ)【委】
- 19) Ning C, Zhao T, Wang Z, et al. Cervical lymph node metastases in salivary gland adenoid cystic carcinoma : a systematic review and meta-analysis. Cancer Manag Res 2018 ; 10 : 1677-85. (メタ)【委】
- 20) Kawakita D, Murase T, Ueda K, et al. The impact of clinicopathological factors on clinical outcomes in patients with salivary gland adenoid cystic carcinoma : a multi-institutional analysis in Japan. Int J Clin Oncol. 2020 ; 25 : 1774-85. (ケースシリーズ)【検】
- 21) Amit M, Na'ara S, Sharma K, et al. Elective neck dissection in patients with head and neck adenoid cystic carcinoma : an international collaborative study. Ann Surg Oncol. 2015 ; 22 : 1353-9. (ケースコントロール)【委】
- 22) Xiao R, Sethi RKV, Feng AL, et al. The role of elective neck dissection in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. 2019 ; 129 : 2094-104. (ケースコントロール)【委】

CQ
9-5

唾液腺癌に対する放射線治療は有効か？

- 1) 局所進行癌，頸部リンパ節転移陽性，断端陽性では術後放射線治療が有効である。
- 2) 切除不能例では根治的治療として放射線治療や粒子線治療を考慮してよい。

推奨

推奨の強さ

- 1) 強く推奨する
- 2) 弱く推奨する

エビデンスの強さ

- 1) C
- 2) C

合意率：100%

解説

耳下腺癌4631症例を解析したメタ解析では，術後放射線治療は有意に全生存率を改善させた(HR 2.9, 95% CI 1.5-4.7, $p=0.002$)¹⁾。特に，頸部リンパ節転移陽性，切除断端陽性，T3-4，高悪性度癌は再発のリスク因子であるため術後放射線治療が望ましいと述べている。また，米国のNCDBとSEERのデータベースを用いたハイリスク症例(高悪性度癌，T3-4，頸部リンパ節転移陽性)を対象とした2つの解析(4068例，2170例)では，いずれの報告においても多変量解析にて術後照射は全生存率を改善させた(HR 0.79, 95% CI 0.71-0.87, $p<0.001$, HR 0.76, 95% CI 0.65-0.89, $p<0.001$)^{2,3)}。一方，高悪性度の早期癌574例(高悪性度粘表皮癌43%，多形腺腫由来癌25%，腺癌NOS 21%，唾液腺導管癌12%)を対象とした解析，および中悪性度の早期癌744例(中悪性度粘表皮癌81%，腺房細胞癌19%)を対象とした解析では，いずれも術後放射線治療の有用性を示すことができなかった^{4,5)}。しかしながら，Northらは断端陽性例では術後放射線治療が予後を改善したと述べている(HR 0.34, 95% CI 0.13-0.88)⁵⁾。また，低悪性度癌179例(低悪性度粘表皮癌41%，非充実型腺様嚢胞癌，24%，腺房細胞癌12%)を対象とした報告では，断端陽性などの病理学的リスク因子，T3-4，頸部リンパ節転移陽性では術後放射線治療が再発を有意に低下させた⁶⁾。組織型別の研究としては，Leeらが腺様嚢胞癌1784例を解析し，術後放射線治療が5年全生存率を有意に改善したと報告している(放射線治療あり82.4%，放射線治療なし72.5%， $p<0.001$)⁷⁾。そのサブ解析では，T1-2N0群，T3-4N0群，N+群，断端陽性群ではそれぞれ術後放射線治療の有無で有意差を認めたが，断端陰性群では有意差を認めなかった。これらの報告から，腫瘍の悪性度に関わらず，T3-4の局所進行癌，頸部リンパ節転移陽性，断端陽性では術後放射線治療が有効であると考えられる。一方，ステージI~IIの早期癌に関しては，腫瘍の悪性度に関わらず断端陰性例での術後放射線治療の有効性を示すことができていないため，その適応は慎重に判断する必要がある。

術後放射線治療における化学療法の上乗せ効果に関しては，Cheraghlouらはリスク因子(腺様嚢胞癌，中高悪性度癌，断端陽性，pN+)のあるステージIII~IVの進行癌4358例をpropensity scoreにより背景因子を調整して解析した結果，術後化学放射線治療は生存率を

改善させなかった(HR 1.028, $p=0.705$)⁸⁾。Aminiらも同様の結果を報告しており⁹⁾，現時点では唾液腺癌の術後放射線治療に関して化学療法の上乗せ効果は示されていない。

臨床的N0症例に対する頸部への予防的放射線治療に関しては，Ng-Cheng-Hinらはシステマティックレビューを行い，潜在的頸部リンパ節転移のリスク因子である高悪性度癌と局所進行癌がよい適応であるとしている¹⁰⁾。彼らは，予防的放射線治療を施行した場合の局所頸部制御率は74~100%と述べているが，いずれも後ろ向きの少数例での報告であり，予防的頸部郭清術と同様に前向きな臨床試験が必要である。

切除不能症例に対する根治的放射線治療に関する報告は少ない。Cashらは，X線を用いて根治的放射線治療を行った高悪性度唾液腺癌251例を解析し，5年生存率は22%であったと述べている¹¹⁾。近年では，唾液腺癌に対する粒子線治療の報告もされている。Hayashiらは，重粒子線(炭素線)により初回治療または再発に対する救済治療を行った69例を解析し，3年局所制御率81%，3年全生存率94%と良好な結果を報告している¹²⁾。しかし，症例の約半数が腺様嚢胞癌という年単位で緩徐に進行する癌種であることから長期成績の結果が待たれる。唾液腺癌は組織型によらず概してX線による放射線感受性が低いことから，重粒子線や陽子線といった粒子線による根治治療が期待されるが，現時点では明らかに有用性を示したエビデンスはない。

参考文献

- 1) Jeannon JP, Calman F, Gleeson M, et al. Management of advanced parotid cancer. A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2009 ; 35 : 908-15. (メタ)【検】
- 2) Safdieh J, Givi B, Osborn V, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy for Malignant Salivary Gland Tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 ; 157 : 988-94. (ケースシリーズ)【検】
- 3) Mahmood U, Koshy M, Golubeva O, et al. Adjuvant radiation therapy for high-grade and/or locally advanced major salivary gland tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 ; 137 : 1025-30. (ケースシリーズ)【検】
- 4) Eppsteiner RW, Fowlkes JW, Anderson CM, et al. Aggressive Salivary Malignancies at Early Stage : Outcomes and Implications for Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017 ; 126 : 525-9. (ケースシリーズ)【検】
- 5) North L, Stadler M, Massey B, et al. Intermediate-grade carcinoma of the parotid and the impact of adjuvant radiation. *Am J Otolaryngol*. 2019 ; 40 : 102282. (ケースシリーズ)【検】
- 6) Cho JK, Lim BW, Kim EH, et al. Low-Grade Salivary Gland Cancers : Treatment Outcomes, Extent of Surgery and Indications for Postoperative Adjuvant Radiation Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2016 ; 23 : 4368-75. (ケースシリーズ)【検】
- 7) Lee A, Givi B, Osborn VW, et al. Patterns of care and survival of adjuvant radiation for major salivary adenoid cystic carcinoma. *Laryngoscope*. 2017 ; 127 : 2057-62. (ケースシリーズ)【検】
- 8) Cheraghlou S, Kuo P, Mehra S, et al. Adjuvant therapy in major salivary gland cancers : Analysis of 8580 patients in the National Cancer Database. *Head Neck*. 2018 ; 40 : 1343-55. (ケースシリーズ)【検】
- 9) Amini A, Waxweiler TV, Brower JV, et al. Association of Adjuvant Chemoradiotherapy vs Radiotherapy Alone With Survival in Patients With Resected Major Salivary Gland Carcinoma : Data From the National Cancer Data Base. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 ; 142 : 1100-10. (ケースコントロール)【検】
- 10) Ng-Cheng-Hin B, Glaholm J, Awad Z, et al. Elective Management of the Neck in Parotid Tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 ; 30 : 764-72. (ケースシリーズ)【委】
- 11) Cash H, Harbison RA, Futran N, et al. Neutron Therapy for High-Grade Salivary Carcinomas in the

Adjuvant and Primary Treatment Setting. Laryngoscope. 2021 ; 131 : 541-7. (ケースコントロール)
【検】

- 12) Hayashi K, Koto M, Demizu Y, et al. : Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group. A retrospective multicenter study of carbon-ion radiotherapy for major salivary gland carcinomas : Subanalysis of J-CROS 1402 HN. Cancer Sci. 2018 ; 109 : 1576-82. (ケースシリーズ)【検】

CQ 9-6 唾液腺癌の診断に分子病理診断は有用か？

推奨

組織型に特異的な遺伝子異常やタンパク質発現を検査することで病理診断や予後予測、治療標的としての有用性が期待されるが、その多くが研究段階である。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

解説

近年、唾液腺癌の各組織型においてさまざまな分子メカニズムが解明され、病理診断や予後予測、治療標的としての応用が報告されている。ここでは、システマティックレビューに基づくメタ解析、本邦の多施設での解析を中心に解説する。

粘表皮癌では、システマティックレビューにより633例をメタ解析したところ309例(48.8%)でCRTC1-MAML2融合遺伝子が同定された。さらに、CRTC1-MAML2融合遺伝子陽性では陰性と比較して悪性度が低く、生存率も有意に良好であった(陽性の死亡リスク0.08, 95% CI 0.03-0.23)¹⁾。本邦の多施設研究では、153例のうち90例(58.8%)でCRTC1/3-MAML2融合遺伝子陽性であり、全症例および進行癌を対象にした生存解析で有意に予後良好であった²⁾。

腺様嚢胞癌では、システマティックレビューにより658例をメタ解析したところ、MYB-NFIBを代表とするMYB融合遺伝子陽性が158/276例(57.2%)、MYBタンパク質の発現陽性が238/382例(62.3%)であり、これらを合わせたMYB陽性は396/658例(60.2%)であった。しかし、MYB陽性またはMYB融合遺伝子陽性のいずれも予後との相関は認めなかった³⁾。

唾液腺導管癌では、本邦の多施設研究151例の解析で、免疫染色におけるヒト上皮増殖因子受容体2型(HER2)発現スコア3+が65例(43%)、FISHによるHER2遺伝子増幅が64例(42%)であり、総合的にHER2陽性は70例(46%)であった。また、アンドロゲン受容体(AR)の免疫染色にて腫瘍細胞の20%以上が強陽性をAR陽性と判定したとき78%が陽性であった。AR陽性は無増悪生存において有意に予後良好であった(HR 0.57, 95% CI 0.34-0.94)⁴⁾。これらの分子は唾液腺導管癌に特異的な発現であるため鑑別診断に有用であるだけでなく、治療標的分子としても期待されている(→p.●●:CQ9-7)。

上皮筋上皮癌では、本邦の多施設研究87例の解析で、HRAS遺伝子の変異を81.7%で認めており、鑑別診断における有用性が示唆された⁵⁾。

分泌癌(乳腺相分泌癌)では、ETV6-NTRK3融合遺伝子が95~98%の症例で認められている⁶⁾。分泌癌に特異的かつ発現頻度が高いため鑑別診断に有用であり、特に腺房細胞癌との鑑別に有用である。Bishopらは、非耳下腺原発の腺房細胞癌14例のうち11例で

ETV6遺伝子の転座を認め分泌癌であったことが判明したと報告している⁷⁾。また、NTRK3遺伝子は治療標的分子として既に臨床応用されている(→p.●●:CQ9-7)。

明細胞癌(硝子化明細胞癌)では、EWSR1-ATF1融合遺伝子が80~90%の症例で認められている⁶⁾。明細胞癌に特異的かつ発現頻度が高いため鑑別診断に有用であり、特に粘表皮癌との鑑別に有用である。Hsiehらは、MAML2融合遺伝子陰性の粘表皮癌17例のうち3例でEWSR1遺伝子の転座を認め明細胞癌であったことが判明したと報告している⁸⁾。

以上のように、組織型に特異的な遺伝子異常やタンパク質発現を検査することで、病理診断や予後予測、治療標的としての有用性が明らかになってきている。しかし、その多くは研究段階であり日常臨床への応用が待たれる。

参考文献

- 1) Pérez-de-Oliveira ME, Wagner VP, Araújo ALD, et al. Prognostic value of CRTC1-MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinoma : Systematic review and meta-analysis. J Oral Pathol Med. 2020 ; 49 : 386-94. (メタ)【検】
- 2) Okumura Y, Nakano S, Murase T, et al. Prognostic impact of CRTC1/3-MAML2 fusions in salivary gland mucoepidermoid carcinoma : A multiinstitutional retrospective study. Cancer Sci. 2020 ; 111 : 4195-204. (ケースコントロール)【委】
- 3) Liu X, Chen D, Lao X, et al. The value of MYB as a prognostic marker for adenoid cystic carcinoma : Meta-analysis. Head Neck. 2019 ; 41 : 1517-24. (メタ)【検】
- 4) Takase S, Kano S, Tada Y, et al. Biomarker immunoprofile in salivary duct carcinomas : clinicopathological and prognostic implications with evaluation of the revised classification. Oncotarget. 2017 ; 8 : 59023-35. (ケースシリーズ)【検】
- 5) Urano M, Nakaguro M, Yamamoto Y, et al. Diagnostic Significance of HRAS Mutations in Epithelial-Myoepithelial Carcinomas Exhibiting a Broad Histopathologic Spectrum. Am J Surg. Pathol. 2019 ; 43 : 984-94. (ケースシリーズ)【検】
- 6) Skálová A, Stenman G, Simpson RHW, et al. The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas. Am J Surg Pathol. 2018 ; 42 : e11-e27. (レビュー)【検】
- 7) Bishop JA, Yonescu R, Batista D, et al. Most nonparotid "acinic cell carcinomas" represent mammary analog secretory carcinomas. Am J Surg Pathol. 2013 ; 37 : 1053-7. (ケースシリーズ)【委】
- 8) Hsieh MS, Wang H, Lee YH, et al. Reevaluation of MAML2 fusion-negative mucoepidermoid carcinoma : a subgroup being actually hyalinizing clear cell carcinoma of the salivary gland with EWSR1 translocation. Hum Pathol. 2017 ; 61 : 9-18. (ケースシリーズ)【検】

CQ 9-7 再発・転移唾液腺癌に対して薬物療法は有効か？

推奨

再発・転移唾液腺癌に対す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。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

解説

唾液腺癌は症例数が少なく病理組織型も多彩であることから、多数例での臨床試験が困難であるため、再発・転移唾液腺癌に対する薬物療法の報告は少数例での第II相試験やレトロスペクティブな解析のみである。

殺細胞性抗がん薬に関してはさまざまな薬物の単剤または併用療法が報告されているが、客観的奏効割合(ORR:CR+PR)が30%以上の報告として、シクロホスファミド+ドキソルビシン+シスプラチン(レトロスペクティブ, n=15, ORR 60%)¹⁾、カルボプラチン+パクリタキセル+(レトロスペクティブ, n=38, ORR 39%)²⁾、シスプラチン+ビノレルビン(第II相試験, n=40, ORR 35%)³⁾、カルボプラチン+ドセタキセル(レトロスペクティブ, n=24, ORR 42%)⁴⁾、シスプラチン+ドセタキセル(第II相試験, n=23, ORR 45%)⁵⁾がある。これらの報告の無増悪生存期間中央値(mPFS)は6.3~8.4カ月、全生存期間中央値(mOS)は15.1~26.5カ月であった。

病理組織型別では、腺様嚢胞癌を主な対象としたイマチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤を用いた第II相試験が多数報告されている⁶⁻¹⁷⁾。しかし、いずれの試験においてもORRが0~16%と有効性を示すことができなかった。

一方、唾液腺導管癌、多形腺腫由来癌、腺癌NOSなどはヒト上皮増殖因子受容体2型(HER2)の過剰発現を示すため、HER2陽性唾液腺癌に対して抗HER2薬であるトラスツズマブとドセタキセルの併用第II相試験が報告された¹⁸⁾。57症例が登録され、ORR 70.2%、臨床的有効割合(CBR:CR+PR+24週以上のSDの割合)84.2%、mPFS 8.9カ月、mOS 39.7カ月と良好な結果であった。また、これらの組織型はアンドロゲン受容体(AR)の過剰発現も示すことから、ARに対する内分泌療法も報告されている。Fushimiらは、AR陽性唾液腺癌に対してLH-RHアゴニストであるリュープロレリンと抗アンドロゲン剤であるビカルタミドを併用したCAB(combined androgen blockade)療法による第II相試験を行い、36例が登録され、ORR 41.7%、CBR 75.0%、mPFS 8.8カ月、mOS 30.5カ月と報告した¹⁹⁾。これらの治療薬はHER2やARといったバイオマーカーにより症例を選択することで高い有効性が期待できる。2021年11月にHER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対してトラスツズマブ(ハーセプチン[®])の保険適用が承認された。

さらに、神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ(*NTRK*)融合遺伝子が高頻度に認められる分泌癌に関しては、TRK阻害剤であるラトロレクチニブ、およびエヌトレクチニブを用いた臓器横断的な第II相試験がそれぞれ行われ、唾液腺癌のサブ解析においてORR 90%(n=20)、85.7%(n=7)と良好な効果が報告されている^{20,21)}。現在これらの薬剤は遺伝性パネル検査の一つであるFoundationOne CDxがコンパニオン診断薬となっており、*NTRK*融合遺伝子を確認することで使用可能である。

そのほか、頭頸部癌に使用可能な薬剤に関する報告として、抗EGFR抗体であるセツキシマブを用いた第II相試験では30症例が登録され、ORR 0%、CBR 50%であった²²⁾。また、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブを使用したretrospectiveな解析では、24例が登録され、ORR 4.2%、CBR 12.5%であった²³⁾。

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、これまでに第III相試験が実施されたことがなく、標準的なレジメンの確立に至っていない。使用可能な薬剤のなかではカルボプラチン+パクリタキセル、カルボプラチン+ドセタキセル、シスプラチン+ドセタキセルといったプラチナ製剤とタキサン系抗がん剤の併用が比較的良好な成績であるため、十分な科学的根拠に乏しいが、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場合には考慮してもよい。ただし、腺様嚢胞癌のように年単位で緩徐に進行する組織型の場合は、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) Debaere D, Vander Poorten V, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced salivary gland cancer. *B-ENT*. 2011; 7: 1-6. (ケースシリーズ)【検】
- 2) Nakano K, Sato Y, Sasaki T, 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. (ケースシリーズ)【検】
- 3) Hong MH, Kim CG, Koh YW, et al. Efficacy and safety of vinorelbine plus cisplatin chemotherapy for patients with recurrent and/or metastatic salivary gland cancer of the head and neck. *Head Neck*. 2018; 40: 55-62. (非ランダム)【検】
- 4) Okada T, Saotome T, Nagao T, et al. Carboplatin and Docetaxel in Patients With Salivary Gland Carcinoma: A Retrospective Study. *In Vivo*. 2019; 33: 843-53. (ケースシリーズ)【検】
- 5) Imamura Y, Tanaka K, Kiyota N, et al. Docetaxel plus cisplatin in recurrent and/or metastatic non-squamous-cell head and neck cancer: a multicenter phase II trial. *Med Oncol*. 2021; 38: 128. (非ランダム)【委】
- 6) Prefer MR, Talmi Y, Catane R, et al. A phase II study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands. *Oral Oncol*. 2007; 43: 33-6. (非ランダム)【委】
- 7) Ghosal N, Mais K, Shenjere P, et al. Phase II study of cisplatin and imatinib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 49: 510-5. (非ランダム)【検】
- 8) Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol*. 2012; 23: 1562-70. (非ランダム)【検】
- 9) Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, et al. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck*. 2015; 37: 644-9. (非ランダム)【検】
- 10) Keam B, Kim SB, Shin SH, et al. Phase 2 study of dovitinib in patients with metastatic or unresectable adenoid cystic carcinoma. *Cancer*. 2015; 121: 2612-7. (非ランダム)【検】
- 11) Ho AL, Dunn L, Sherman EJ, et al. A phase II study of axitinib (AG-013736) in patients with incurable adenoid cystic carcinoma. *Ann Oncol*. 2016; 27: 1902-8. (非ランダム)【委】
- 12) Wong SJ, Karrison T, Hayes DN, et al. Phase II trial of dasatinib for recurrent or metastatic c-KIT expressing adenoid cystic carcinoma and for nonadenoid cystic malignant salivary tumors. *Ann Oncol*. 2016; 27: 318-23. (非ランダム)【検】
- 13) Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B, et al. A phase II study of sorafenib in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: Translational analyses and clinical impact. *Eur J Cancer*. 2016; 69: 158-65. (非ランダム)【検】
- 14) Kim Y, Lee SJ, Lee JY, et al. Clinical trial of nintedanib in patients with recurrent or metastatic salivary gland cancer of the head and neck: A multicenter phase 2 study (Korean Cancer Study Group HN14-01). *Cancer*. 2017; 123: 1958-64. (非ランダム)【検】
- 15) Tchekmedyan V, Sherman E, Dunn L, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 1529-37. (非ランダム)【委】
- 16) Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, et al. Phase II trial with axitinib in recurrent and/or metastatic salivary gland cancers of the upper aerodigestive tract. *Head Neck*. 2019; 41: 3670-6. (非ランダム)【検】
- 17) Locati LD, Galbiati D, Calareso G, et al. Patients with adenoid cystic carcinomas of the salivary glands treated with lenvatinib: Activity and quality of life. *Cancer*. 2020; 126: 1888-94. (非ランダム)【検】
- 18) Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With

- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 125-34. (非ランダム)【検】
- 19) Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. Ann Oncol. 2018 ; 29 : 979-84. (非ランダム)【検】
- 20) Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours : a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 ; 21 : 531-40. (非ランダム)【委】
- 21) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. ; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours : integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 ; 21 : 271-82. (非ランダム)【委】
- 22) Locati LD, Bossi P, Perrone F, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas : A phase II study. Oral Oncol. 2009 ; 45 : 574-8. (非ランダム)【検】
- 23) Niwa K, Kawakita D, Nagao T, et al. Multicentre, retrospective study of the efficacy and safety of nivolumab for recurrent and metastatic salivary gland carcinoma. Sci Rep. 2020 ; 10 : 16988. doi : 10.1038/s41598-020-73965-6. (ケースシリーズ)【検】

DRAFT

IV-10. 原発不明癌-頸部リンパ節

CQ 10-1 原発不明癌-頸部リンパ節の原発検索にFDG-PETを追加することで正診率は向上するか？

推奨 原発不明癌-頸部リンパ節にFDG-PET検査を行うことで正診率は向上する。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

原発不明癌-頸部リンパ節は診察やさまざまな検査を行っても原発巣がはっきりとしない悪性腫瘍の頸部リンパ節転移であるが、行う検査に関しては統一した定義は存在しない。このため、原発不明癌-頸部リンパ節の診断能も、原発不明癌-頸部リンパ節と診断する前に行った検査により大きく異なる¹⁾。また時代とともに画像診断の画質が向上するとともに、FDG-PETはPET単独機からPET/CT複合機になることで診断能が向上していることも考慮する必要がある。

原発不明癌-頸部リンパ節に対するFDG-PET検査に関して2つのメタアナリシスが報告されているが、原発同定率は24.5%と44%とばらつきがある。2004年のメタアナリシス²⁾では頸部CT/MRIを行っても原発巣が不明であった原発不明癌-頸部リンパ節の16研究302名を対象としてFDG-PETの診断能を検討しており、FDG-PETは原発同定率24.5%、感度88.3%、特異度74.9%で、FDG-PET検査は特異度が低く、偽陽性が多い(39.3%)と報告されている。2013年のメタアナリシス³⁾では原発不明癌-頸部リンパ節を対象とした7研究246名を対象としており、FDG-PET/CTは原発同定率44%(95% CI 31-58%)、感度97%(95% CI 63-99%)、特異度68%(95% CI 49-83%)とFDG-PETの感度は高いが特異度は低いと報告されている。ただしこの研究ではFDG-PETの前にCT/MRIを用いたかは記載されておらず、原発同定率がやや高く評価されている可能性がある。いずれの研究においても原発不明癌-頸部リンパ節と診断されてもFDG-PETを追加することで原発巣を同定可能であることを示している。

FDG-PETとFDG-PET/CTの優劣については、原発不明癌(原発不明癌-頸部リンパ節を含む)におけるメタアナリシス⁴⁾においてFDG-PETは原発同定率28.54%、感度78%(95% CI 72-84%)、特異度79%(95% CI 74-83%)、FDG-PET/CTは原発同定率31.4%、感度81%(95% CI 47-87%)、特異度83%(95% CI 74-87%)とややFDG-PETがFDG-PET/CTに劣る傾向はあるが有意差は得られておらず、FDG-PETとFDG-PET/CTどちらを用いても診断能に大きな違いはないと報告されている。CT/MRIとFDG-PETの優劣に関しては、56人の原発不明頸部転移癌においてCT/MRIとFDG-PETを比較すると、FDG-PET/CT[原発同定率69%、感度69%(95% CI 51-82%)、特異度88%(95% CI 70-96%)]、造影CT[原発同定率16%、感度16%(95% CI 7-32%)、特異度76%(95% CI 57-89%)]、造影CT+MRI[原発同定率41%、感度41%(95% CI 22-61%)、特異度59%(95% CI 33-82%)]であり、原発巣同定においてFDG-PET/CTは統計的に有意に造影CTや造影CT+MRIより優れてい

たと報告⁵⁾されている。

参考文献

- 1) Basu S, Alavi A. FDG-PET in the clinical management of carcinoma of unknown primary with metastatic cervical lymphadenopathy : shifting gears from detecting the primary to planning therapeutic strategies. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007 ; 34 : 427-8. (レビュー)【検】
- 2) Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Cancer. 2004 ; 101 : 2641-9. (メタアナリシス)【委】
- 3) Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site : a meta-analysis. Surg Oncol. 2013 ; 22 : 190-4. (メタアナリシス)【検】
- 4) Dong MJ, Zhao K, Lin XT, et al. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor : a meta-analysis of the literature. Nucl Med Commun. 2008 ; 29 : 791-802. (メタアナリシス)【検】
- 5) Lee JR, Kim JS, Roh JL, et al. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors : comparison of (18) F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. Radiology. 2015 ; 274 : 764-71. (コホート)【検】

CQ 10-2 原発不明癌-頸部リンパ節に対して口蓋扁桃摘出術は原発巣検索に有用か？

推奨 臨床的評価、画像および内視鏡所見に基づく生検によって原発巣が確定できなかった場合には、積極的に口蓋扁桃摘出術を行うべきである。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

原発不明癌-頸部リンパ節(扁平上皮癌)の原発巣の多くは中咽頭に存在し、口蓋扁桃と舌根扁桃を合わせると70~90%に及ぶと報告されている¹⁾。その理由として扁桃の陰窩に存在する小さな原発巣の検出が困難なことに加え、HPV(human papillomavirus)関連中咽頭癌の増加が要因と考えられている。近年では、正常と思われる上咽頭や下咽頭などの粘膜を無作為に生検すること(ブラインドバイオプシー)は推奨されず、あくまでも原発巣として疑われる部位を生検することが望ましい¹⁻³⁾。リンパ節転移の分布から原発巣を推定することや、CT、MRI、FDG-PET、NBI(narrow-band imaging:狭帯域光観察)内視鏡などの客観的検査を活用することが必要である^{1,3)}。

口蓋扁桃摘出術による潜在的原発巣の検出率は、11報のメタ解析によって34%(99% CI 23-46)と報告されており、口蓋扁桃の一部を生検する場合に比して約10倍の検出率とされる[OR 10.16(99% CI 3.94-26.18)]¹⁾。口蓋扁桃摘出術を両側に行うのか、頸部リンパ節と同側のみでよいのかに関する比較試験はないが、反対側に原発巣が検出される確率は10~15%と報告されている¹⁻⁴⁾。その多くは同時性重複癌と考えられているが、近年では両側口蓋扁桃摘出術を推奨する見解もある^{1,3)}。

また、発展の著しい経口的ロボット手術(Transoral Robotic Surgery:TORS)や経口的

顕微鏡下レーザー手術 (Transoral Laser Microsurgery : TLM) による舌扁桃摘出術において50%以上の潜在的原発巣を検出したとの報告があり^{5,6)}、実施可能な施設においては、口蓋扁桃に原発巣が認められない症例に対して有用と考えられる¹⁻⁶⁾。

参考文献

- 1) Di Maio P, Iocca O, De Virgilio A, et al. Role of palatine tonsillectomy in the diagnostic workup of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin : A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2019 ; 41 : 1112-21. (メタ)【検】
- 2) Rassy E, Nicolai P, Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head Neck*. 2019 ; 41 : 3700-11. (メタ)【委】
- 3) Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck : ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 ; 38 : 2570-96. (ガイドライン)【検】
- 4) Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, et al. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 ; 130 : S170-5. (ガイドライン)【検】
- 5) 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. (メタ)【旧】
- 6) Farooq S, Khandavilli S, Dretzke J, et al. Transoral tongue base mucosectomy for the identification of the primary site in the work-up of cancers of unknown origin : Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2019 ; 91 : 97-106. (メタ)【委】

CQ
10-3

原発不明癌-頸部リンパ節に対して頸部郭清術を行うことは推奨されるか？

推奨

頸部郭清術は原発不明癌-頸部リンパ節の治療として推奨される。
推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：50% (8/16)

解説

原発不明癌-頸部リンパ節 (扁平上皮癌) の治療における頸部郭清の意義に関する前向き比較試験はなく、すべてが後ろ向き研究およびそれらのメタ解析あるいはシステマティックレビューである。組織学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) 放射線治療を行う集学的治療の有用性が報告されてきた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/多発転移、節外浸潤の有無) の確定による術後補助療法の選択の重要性などが挙げられている。

節外浸潤のないN1病変に対する頸部郭清あるいは放射線治療の治療成績は同等であるものの後遺症や治療費用の点から頸部郭清を推奨する見解が多い³⁻⁶⁾。保存的全頸部郭清術 (modified radical neck dissection) と選択的頸部郭清術 (selective neck dissection) の優劣に関する比較試験はない。

節外浸潤のある病変やN2以上の病変に対しては、頸部郭清術と (化学) 放射線治療による集学的治療が実施されるが、どちらの治療を先行すべきか結論は出ていない。また、現在

のところHPV/p16をバイオマーカーとして治療を決定するエビデンスは確立していないが⁷⁾、HPV/p16陽性のN2以上や複数転移の病変に対しては初回治療として化学放射線療法を推奨する考えもある⁵⁾。EBV陽性の場合には上咽頭癌の項目を参照のこと。

推奨決定会議では、推奨の強さについて意見が分かれたため投票を行い、「強く推奨する」を50%、「弱く推奨する」を50%が支持し、推奨の強さは「弱く推奨する」とした。

参考文献

- 1) 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. (レビュー)【旧】
- 2) Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, et al. Cancer of unknown primary : does treatment modality make a difference? *Laryngoscope*. 2012 ; 122 : 1279-82. (メタ)【検】
- 3) 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. (レビュー)【検】
- 4) Galloway TJ, Ridge JA. Management of Squamous Cancer Metastatic to Cervical Nodes With an Unknown Primary Site. *J Clin Oncol*. 2015 ; 33 : 3328-37. (レビュー)【検】
- 5) Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck : ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 ; 38 : 2570-96. (ガイドライン)【検】
- 6) Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, et al. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 ; 130 : S170-5. (ガイドライン)【委】
- 7) Rassy E, Nicolai P, Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head Neck*. 2019 ; 41 : 3700-11. (メタ)【検】

CQ
10-4

原発不明癌-頸部リンパ節に対して頸部郭清術後に術後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

多発転移症例や節外浸潤を認める症例では、術後放射線治療あるいは化学放射線療法を行うことが生存率の向上に寄与する。
推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

原発不明癌-頸部リンパ節 (扁平上皮癌) においては、N因子を考慮しながら治療方針を決定することが必要である¹⁻⁴⁾。前向き比較試験はないが、後ろ向き研究のメタ解析による5年全生存率は、N1 : 60.8%, N2a : 63.6%, N2b : 42.5%, N2c : 37.5%, N3 : 26.3%と報告されている¹⁾。

節外浸潤のないN1病変は頸部郭清のみで治療可能と考えられるが¹⁻⁴⁾、多発転移症例に対しては術後放射線治療が生存率の向上に寄与する²⁻⁷⁾。また、節外浸潤を認める症例に対しては、プラチナ製剤を用いた術後化学放射線療法が推奨される²⁻⁴⁾。しかし、頸部郭清術と化学放射線療法による集学的治療を実施する場合、どちらの治療を先行すべきかの結論は出ておらず、患側のみの放射線治療でよいのか両側に行うべきかについても一致した見解は

ない^{3,4,8)}。また、現在のところ HPV/p16 をバイオマーカーとして治療を決定するエビデンスは確立していない^{9,10)}。

原発不明癌に対して頸部郭清術後に放射線治療あるいは化学放射線療法を行う目的は、頸部とともに潜在的原発巣を制御することにある^{2-5,7)}。術後放射線治療あるいは化学放射線療法を行わない場合には、原発巣の厳重な経過観察が求められる。

参考文献

- 1) Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, et al. Cancer of unknown primary : does treatment modality make a difference? Laryngoscope. 2012 ; 122 : 1279-82. (メタ)【検】
- 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. (レビュー)【旧】
- 3) Galloway TJ, Ridge JA. Management of Squamous Cancer Metastatic to Cervical Nodes With an Unknown Primary Site. J Clin Oncol. 2015 ; 33 : 3328-37. (レビュー)【検】
- 4) Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck : ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020 ; 38 : 2570-96. (ガイドライン)【検】
- 5) Liu X, Li D, Li N, et al. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites : a meta-analysis. Oncotarget. 2016 ; 7 : 78736-46. (メタ)【検】
- 6) Yamazaki T, Kodaira T, Ota Y, et al. Retrospective analysis of definitive radiotherapy for neck node metastasis from unknown primary tumor : Japanese Radiation Oncology Study Group study. Jpn J Clin Oncol. 2017 ; 47 : 856-62. (コホート)【検】
- 7) 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. (コホート)【検】
- 8) Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, et al. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 ; 130 : S170-5. (ガイドライン)【委】
- 9) Rassy E, Nicolai P, Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. Head Neck. 2019 ; 41 : 3700-11. (メタ)【検】
- 10) Civantos FJ, Vermorken JB, Shah JP, et al. Metastatic Squamous Cell Carcinoma to the Cervical Lymph Nodes From an Unknown Primary Cancer : Management in the HPV Era. Front Oncol. 2020 ; 10 : 593164. (レビュー)【検】

IV-11. がん薬物療法

CQ 11-1 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療法として、導入化学療法は推奨されるか？

推奨 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療法として、ドセタキセル+シスプラチン+5-FU (TPF) による導入化学療法を実施することを推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

局所進行喉頭癌・下咽頭癌に対しては喉頭全摘が現在も標準治療の一つであるが、頭頸部癌に対する多剤併用化学療法の高い奏効割合が示されるにつれ、喉頭全摘が適応となる喉頭・下咽頭癌において、化学療法を用いた集学的治療により喉頭温存を目指すという治療戦略が検討されるようになった。喉頭癌を対象としたVALCSG試験¹⁾、および下咽頭癌を対象としたEORTC24891試験²⁾において、喉頭全摘を含む手術療法群と、シスプラチン+5-FUによる導入化学療法(IC-PF)を行う群(奏効例：放射線治療による喉頭温存、非奏効例：手術療法)の比較が行われた。両試験ともに全生存期間(OS)に有意差はなく、VALCSG試験におけるIC-PF群の2年喉頭温存割合：64%・EORTC24891試験におけるIC-PF群の3/5年機能的喉頭温存割合：42/35%という成績が示され、導入化学療法奏効例における放射線治療を用いた喉頭温存戦略が注目されるようになった。

局所進行喉頭癌を対象とした、シスプラチン併用化学放射線療法(CRT)・シスプラチン+5-FUによる導入化学療法後の放射線療法(IC-PF+RT)・放射線治療単独(RT)における喉頭温存割合を比較したRTOG 91-11試験³⁾において、RT[ハザード比(HR)0.46, 95% CI 0.30-0.71]およびIC-PF+RT(HR 0.58, 95% CI 0.37-0.89)に対するCRTの優越性が示され、3群間でOSの有意差がなかったことから、CRTが局所進行下咽頭・喉頭癌への標準的な喉頭温存療法となった。また、長期フォロー(10年)の結果においても、CRT群はIC-PF+RT群とともにRTと比較してlaryngectomy-free survival (LFS)は有意に良好であった。しかしながら、CRT群ではIC-PF+RTに比べて非癌死が多いことが影響して、LFSはIC-PF+RTで良好な傾向を認めた。CRT群において非癌死が多かったことは、明らかな晩期毒性の差は両群間に認めなかったものの、機能温存をより重視した喉頭温存戦略の開発を行う契機となった。

以降は「タキサン+PF療法」(IC-TaxPF)、特にドセタキセル+シスプラチン+5-FU (TPF) 療法を用いた導入化学療法(IC-TPF)の有用性が複数の臨床試験で検討された。IC-PFとIC-TaxPFを比較した5つのランダム化比較試験(RCT)のmeta-analysis⁴⁾の結果、OS[HR 0.79 (95% CI 0.70-0.89)]・無増悪生存期間[PFS; HR 0.78 (95% CI 0.69-0.87)]・局所無増悪生存期間[LRFS; HR 0.79 (95% CI 0.66-0.94)]・遠隔転移無増悪生存期間[DMFS; HR 0.63 (95% CI 0.45-0.89)]のいずれの指標においても、IC-TaxPF群で良好な傾向が認められた。また2021年に公表されたindividual patient data network meta-analysis⁵⁾

の直接比較データにて、IC-TaxPF群でevent-free survival [EFS; HR 0.80 (95% CI 0.68-0.94)] およびOS [HR 0.84 (95% CI 0.71-0.99)] が良好な傾向が認められており、network meta-analysisを用いた間接比較データでも、EFS/OSともに同様の傾向が示されている。

しかしながら、上記のmeta-analysisに含まれるRCTは切除可能/切除不能例の両者もしくは一方を対象とするエビデンスが混在しており、切除可能例のみを対象とし「喉頭温存」を主要評価項目としたエビデンスはGORTEC 2001-01試験⁶⁾のみである。本試験ではIC-TPFに対するIC-TPFの喉頭温存割合における優越性の検証を目的としており、3年喉頭温存割合は57.5% vs 70.3%とIC-TPF群で有意に高く(p=0.03)、さらには長期成績⁷⁾において10年時点の喉頭温存割合が46.5% vs 70.3% [HR 1.93 (95% CI 1.11-3.27), p=0.01], larynx dysfunction-free survivalが37.2% vs 63.7% [HR 1.82 (95% CI 1.14-2.91), p=0.001]と、喉頭温存戦略においてIC-TPFが推奨される結果であった。また、本試験対象は救済手術が可能なおもも多く、OSにおける有意差は示されていない[10年OS 23.5% vs 30.2%, HR 1.07 (95% CI 0.74-1.57), p=0.28]。

IC-TPFの実施においては重要な点は、適切に重篤な有害事象を管理する必要があることである。日本人を対象とした、70~75mg/m²といった高用量のドセタキセル/シスプラチンを用いたTPF⁸⁾およびドセタキセル+シスプラチン+セツキシマブ(TPEX)⁹⁾のデータによると、いずれの試験でもシプロフロキサシンの予防的抗生剤投与が行われているにもかかわらず、15%・39%と高い発熱性好中球減少症の発生が報告されている。IC-TPFの実施に際しては、十分な支持療法による介入と腫瘍内科医など豊富な化学療法の経験を有する医療スタッフと連携をとって治療にあたることが望ましい。

なお、これまでのエビデンスでは導入化学療法後の局所治療レジメンも試験ごとに異なっていることにも注意を要する。TREMPLIN試験¹⁰⁾は、切除可能な局所進行喉頭・下咽頭癌を対象とした、IC-TPF後の根治治療としてのCRTとセツキシマブ併用放射線療法(BRT)について、喉頭機能温存に着目したランダム化第II相試験である。主要評価項目の3カ月時点の喉頭温存割合は93% vs 95%と有意差を認めず、18カ月時点のlarynx function preservationが82% vs 87%、24カ月時点のlaryngo-esophageal dysfunction-free survivalが72% vs 79%、36カ月時点のOSが73% vs 75%と、いずれのエンドポイントでも有意差を認めないという結果であり、導入化学療法後の至適な根治的治療のレジメンが確立していないことも理解しておく必要がある。

参考文献

- 1) Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, 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. (ランダム)【検】
- 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. (ランダム)【検】
- 3) 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. (ランダム)【検】

- 4) Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. : Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. 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. (メタ)【検】
- 5) Petit C, Lacas B, Pignon JP, et al. : MACH-NC and MARCH Collaborative Groups. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer : an individual patient data network meta-analysis. Lancet Oncol. 2021 ; 22 : 727-36. (メタ)【委】
- 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 Natl Cancer Inst. 2009 ; 101 : 498-506. (ランダム)【検】
- 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 : djv368. (ランダム)【検】
- 8) Okano S, Enokida T, Onoe T, et al. Induction TPF chemotherapy followed by CRT with fractionated administration of cisplatin in patients with unresectable locally advanced head and neck cancer. Int J Clin Oncol. 2019 ; 24 : 798-97. (非ランダム)【検】
- 9) Zenda S, Ota Y, Kiyota N, et al. A Multicenter Phase II Trial of Docetaxel, Cisplatin, and Cetuximab (TPEX) Followed by Cetuximab and Concurrent Radiotherapy for Patients With Local Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CSPOR HN01 : ECRIPS Study). Front Oncol. 2019 ; 9 : 6. (非ランダム)【検】
- 10) Janoray G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Induction chemotherapy followed by cisplatin or cetuximab concomitant to radiotherapy for laryngeal/hypopharyngeal cancer : Long-term results of the TREN-PLIN randomized GORTEC trial. Eur J Cancer 2020 ; 133 : 86-93. (ランダム)【検】

CQ
11-2

切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して TPF 療法 (ドセタキセル+シスプラチン+5-FU) による導入化学療法は推奨されるか？

推奨

切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して、TPF 療法による導入化学療法は慎重に適応を検討したうえで実施することを推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

前述の CQ11-1 の記載のごとく、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する導入化学療法の有効性を検証したランダム化比較試験 (RCT) のエビデンスは複数存在するが、切除可能/切除不能例の両者もしくは一方を対象とするものが混在している。表に、切除不能例を対象に含む代表的な RCT¹⁻¹¹⁾ の結果を示す。

まず「適切な導入化学療法は何か？」という clinical question について、シスプラチン+5-FU による導入化学療法 (IC-PF) とタキサン系薬剤+シスプラチン+5-FU による導入化学療法 (IC-TaxPF) を比較した5つのランダム化比較試験 (RCT) の meta-analysis¹²⁾ の結果、全生存期間 [OS ; HR 0.79 (95% CI 0.70-0.89)]・無増悪生存期間 [PFS ; HR 0.78 (95% CI 0.69-0.87)]・局所無増悪生存期間 [LRFS ; HR 0.79 (95% CI 0.66-0.94)]・遠隔転移無増悪生存期間 [DMFS ; HR 0.63 (95% CI 0.45-0.89)] のいずれの指標においても、IC-TaxPF で良好な傾向が認められた。また2021年に公表された individual patient data network meta-analysis¹³⁾ の直接比較データにて、IC-TaxPF 群で event-free survival [EFS ; HR 0.80

(95% CI 0.68-0.94)] および OS [HR 0.84 (95% CI 0.71-0.99)] が良好な傾向が認められており、network meta-analysis を用いた間接比較データでも、EFS/OS ともに同様の傾向が示されている。

一方、標準治療であるシスプラチン併用化学放射線療法 (CRT) と IC-TaxPF を用いた治療戦略の比較、つまり「TaxPF 療法による導入化学療法を行う治療戦略が、CRT に対して OS を改善させるか？」という clinical question については、2015年までに公表された RCT に基づく meta-analysis¹⁴⁾ の結果、PFS における良好な傾向 [HR 0.82 (95% CI 0.70-0.95)] は示されたものの、OS では示されなかった [HR 0.92 (95% CI 0.79-1.09)]。また、上記の individual patient data network meta-analysis¹³⁾ では、IC-TaxPF 後に locoregional treatment (手術または RT 単独) を行った群 (IC-TaxPF → LRT) および IC-TaxPF 後に CRT を行った群 (IC-TaxPF → CRT) を CRT 群と比較し順位づけしたデータが示されている。この Network meta-analysis による間接比較に基づく OS における各治療の順位づけでは、IC-TaxPF → LRT 群 > IC-TaxPF → CRT 群 > CRT 群という順列となっている。しかしながら、IC-TaxPF → LRT 群と CRT 群では直接比較のデータがないこと、IC-TaxPF → CRT 群と CRT 群の直接比較において有意差がない [HR 1.03 (95% CI 0.72-1.46)] ことから、生存割合の向上を目的とする場合には IC-TaxPF は CRT と並び選択肢の一つであり、その優劣については結論が出ていないという解釈が妥当であろう。また、これまでのエビデンスの対象は切除可能例・切除不能例が混在していること、導入化学療法後の局所治療レジメンも試験ごとに異なることなど、IC-TaxPF の有用性を示すために解決すべき課題は多いことが表からも読み取れる。

一方で実臨床では、極めて腫瘍量の多い場合や著明なリンパ節転移を伴う場合など、非常に進行した局所進行頭頸部癌の治療を手がけなければならない場面がある。こうしたケースでは、気道閉塞など致命的な状況に陥るリスクや遠隔転移を生じるリスクが高い。さらには、放射線治療の準備を待つ時間的猶予がなく、極めて厳しい臨床経過をたどることも多い。こうした局面では、導入化学療法により腫瘍を短期間で縮小させることで危篤的な状況を回避し、その後の根治的な放射線治療の完遂につなげるという戦略が時に功を奏する。

以上より、切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対し一律に TPF 療法による導入化学療法を行うことは推奨しない。しかしながら、上述のような過進行例においては、導入化学療法の適応について、多職種カンファレンスにて慎重に検討を行ったうえで実施することが提案される。また TPF 療法による導入化学療法を行う際には、有害事象対策として十分な支持療法の介入と腫瘍内科医など豊富な化学療法の経験を有する医療スタッフと連携したうえで実施することが望ましい。

参考文献

- 1) Hitt R, Lopez-Pousa A, Marfinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 8636-45. (ランダム)【検】
- 2) Vermorken JB, Remenar E, Van Harpen C, et al. Long-term results from EORTC24971/TAX323 : comparing TPF to PF in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck

- (SCCHN). J Clin Oncol. 2011; 29: 5530. (ランダム)【検】
- 3) Lorch JH, Golubeva O, Haddad RI, et al.: TAX 324 Study Group. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX324 randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2011; 12: 153-9. (ランダム)【検】
 - 4) Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, et al.: Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo XRP 6976 F/2501 Study. 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. (ランダム)【検】
 - 5) Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 257-64. (ランダム)【検】
 - 6) Cohen EEW, 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. (ランダム)【検】
 - 7) Hitt R, Iglesias L, Lopez-Pousa A, et al.: the Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). Long-term outcomes of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy vs chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer: follow-up of the Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC) 2503 trial. Clin Transl Oncol. 2021; 23: 764-72. (ランダム)【検】
 - 8) 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. (ランダム)【検】
 - 9) Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al.: GSTTC (Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo) Italian Study Group. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. Ann Oncol. 2017; 28: 2206-12. (ランダム)【検】
 - 10) Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol. 2018; 36: 3077-83. (ランダム)【検】
 - 11) Merlano MC, Denaro N, Vecchio S, et al.: INTERCEPTOR trialists. Phase III Randomized Study of Induction Chemotherapy Followed by Definitive Radiotherapy + Cetuximab Versus Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck: The INTERCEPTER-GONO study (NCT00999700). Oncology. 2020; 98: 763-70. (ランダム)【検】
 - 12) Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al.: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. 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. (メタ)【検】
 - 13) Petit C, Lacas B, Pignon JP, et al.: MACH-NC and MARCH Collaborative Groups. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis. Lancet Oncol. 2021; 22: 727-36. (メタ)【委】
 - 14) Budach W, Bolke 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. Radiother Oncol. 2016; 118: 238-43. (メタ)【検】

CQ
11-3

術後化学放射線療法において、適切なシスプラチン投与方法は何か？

推奨

再発高リスク症例を対象とした術後化学放射線療法においては、毎週投与(40mg/m²)によるシスプラチンを併用することを推奨する。

推奨の強さ: 強く推奨する エビデンスの確実性: B 合意率: 100%

解説

米国の Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) にて実施された臨床試験の結果から、「病学的リンパ節転移: 2個以上」「リンパ節外浸潤」「切除断端陽性」が再発リスク因子としてあげられ、そのいずれかを有する根治切除後の口腔・中/下咽頭・喉頭原発の扁平上皮癌を対象とした、術後放射線治療(切除領域への60Gy/30 fraction [fr] ± 再発高リスク部位への6Gy/3fr 追加照射) vs 術後化学放射線療法(シスプラチン: 100mg/m², 3週毎+放射線治療)のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT) (RTOG 95-01) が実施された。主要評価項目である局所制御期間(locoregional control: LRC)において、術後放射線治療群に対する術後化学放射線療法群の優越性が示された[ハザード比(hazard ratio: HR) 0.61 (95% CI 0.41-0.91), p=0.01]が、全生存期間(overall survival: OS)では有意な差は認められなかった[HR 0.84 (95% CI 0.65-1.09), p=0.19]¹⁾。

また、RTOG 95-01 と同時期に European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) でも同様のデザインの RCT (EORTC 22931) が行われた。本試験では「リンパ節外浸潤」「切除断端陽性」「病学的 Stage III-IV」「Level IV-V リンパ節転移陽性(口腔・中咽頭原発に限定された因子)」「神経周囲浸潤(perineural involvement)」「血管内腫瘍塞栓(vascular tumor embolism)」を再発リスク因子と定義し、上記リスクのいずれかを有する根治切除後の口腔・中/下咽頭・喉頭原発の扁平上皮癌を対象とした、術後放射線治療(切除領域への54Gy/27fr + 再発高リスク部位への12Gy/6fr 追加照射)に対する術後化学放射線療法(シスプラチン: 100mg/m², 3週毎+放射線治療)の優越性が検証された。主要評価項目である無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)において優越性が示された[HR 0.75 (95% CI 0.56-0.99), p=0.04]、副次評価項目であるOSにおいても術後化学放射線療法群で良好であった[HR 0.70 (95% CI 0.52-0.95), p=0.02]²⁾。

その後、RTOG 95-01 試験と EORTC 22931 試験の統合解析が行われ、共通の再発リスク因子である「リンパ節外浸潤」「切除断端陽性」の有無による治療成績の比較を行ったところ、リスクありのグループにおいてLRC・DFS・OSいずれも術後化学放射線療法群が良好な結果であったのに対し、リスクなしのグループではLRC・DFS・OSいずれにおいても術後放射線治療群と術後化学放射線療法群で差が認められなかった³⁾。以上から、「リンパ節外浸潤」「切除断端陽性」のいずれかまたは両方の因子を持つものを「術後再発高リスク」と定義し、「術後再発高リスクを有する、根治切除後の口腔・中/下咽頭・喉頭原発扁平上皮癌症例へのシスプラチン(100mg/m², 3週毎)併用放射線療法(60~66Gy/30~33fr)」が、これまで術後補助療法の標準治療となっていた。

高用量のシスプラチンは、術直後で体力が落ちているケースが多く毒性が懸念される点や

入院管理の必要性の問題から、外来で実施可能かつless toxicな治療レジメンの開発が求められている。局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象とした化学放射線療法における3-weekly-シスプラチン療法に対するweekly-シスプラチン療法の非劣性を検証することを目的としたRCTの結果がインドから報告された⁴⁾。本試験は、「臓器温存を目的とした根治的放射線療法」と「術後再発高リスク例への術後化学放射線療法」いずれの治療法であっても登録可能な試験デザインであったが、登録例の93%が術後再発高リスク例であったため、実質的には術後化学放射線療法としての両レジメンの有効性が検証されることとなった。主要評価項目であるLRCにおけるweeklyレジメンの非劣性は証明されず[2年LRC:3-weekly群73.1% vs weekly群58.5%, HR 1.76 (95% CI 1.11-2.79), p=0.014], PFS[中央値:3-weekly群28.6カ月 vs weekly群17.7カ月, HR 1.24 (95% CI 0.89-1.73), p=0.21]やOS[中央値:3-weekly群未達 vs weekly群39.5カ月, HR 1.14 (95% CI 0.79-1.65), p=0.48]においても、weekly群で治療成績が不良な傾向が認められた。本試験における問題点として、weekly群の投与量が30mg/m²と標準治療群よりも累積投与量が少なく設定されていたことが挙げられる。また、本試験登録例の87.3%が口腔原発で占められていたという結果から、本邦の実地臨床への外挿は困難と考えられた。

そうしたなか、2020年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)にて、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)において実施された術後化学放射線療法の第II/III相試験(JCOG1008)の結果が公表された⁵⁾。術後再発高リスク例を対象とした化学放射線療法における3-weekly-シスプラチン療法(100mg/m², 3週毎)に対するweekly-シスプラチン療法(40mg/m², 毎週投与)の非劣性を検証するデザインであり、登録終了時の第2回中間解析の時点でweeklyシスプラチン群において事前に設定されていた非劣性マージン(HRの99.1% CIの上限<1.32, one-sided p for non-inferiority<0.00433)の条件を満たしていた[HR 0.69 (99.1% CI 0.37-1.27), one-sided p for non-inferiority=0.00272]ことから、効果・安全性評価委員会より有効中止の勧告を受け早期公表となった。また、治療経過における毒性についても、Grade 3以上の好中球減少(48.8% vs 35.3%), Grade 2以上のクレアチニン上昇(8.5% vs 5.7%)・聴力障害(7.8% vs 2.5%)とweekly-シスプラチン群で低い傾向が示されている。

本試験結果に基づき、再発高リスク症例を対象とした術後化学放射線療法においては、毎週投与(40mg/m²)によるシスプラチンの併用が新たな標準治療と考えられる。

参考文献

- 1) 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. (ランダム)【委】
- 2) Bernier J, Dornonville C, Ozsahin M, et al. : European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 1945-52. (ランダム)【委】
- 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 ; 10 : 843-50. (メタ)【委】
- 4) Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradi-

ation for Locally Advanced Head and Neck Cancer : A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Clin Oncol 2018 ; 36 : 1064-72. (ランダム)【委】

- 5) Kiyota N, Tahara M, Fujii H, et al. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). J Clin Oncol. 2020 ; 38 : 6502. (ランダム)【委】

CQ
11-4

プラチナ感受性再発・転移頭頸部扁平上皮癌の治療選択において免疫組織化学染色でPD-L1発現(combined positive score : CPS)を確認することは有用か？

推奨

プラチナ感受性再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対してペムブロリズマブを用いた治療を考慮する際には、治療開始前にPD-L1の発現(CPS)を確認することは有用である。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

KEYNOTE-048試験¹⁾は、プラチナ感受性再発・転移頭頸部扁平上皮癌を対象に、従来の標準治療であった化学療法(5-FU+シスプラチン/カルボプラチン:FP/FC)+セツキシマブ(Cmab)療法に対する、抗PD(programmed death)-1であるペムブロリズマブ単独療法、およびFP/FC+ペムブロリズマブ療法の有効性を検証したランダム化第III相試験である。詳細はCQ11-6に委ねるが、PD-L1(programmed death-ligand 1)の発現が本試験結果の解釈に大きく関わっている。本試験ではPD-L1の発現は、Dako社のPD-L1 IHC 22C3 pharm Dxを用いたCombined Proportion Score(CPS)にて評価された。試験結果としては、全生存期間についてペムブロリズマブ単独群のFP/FC+Cmab群に対するITT集団における非劣性およびCPS≥1集団における優越性、そしてFP/FC+ペムブロリズマブ群のFP/FC+Cmab群に対する治療企図(intention to treat:ITT)集団におけるOSの非劣性ならびに優越性が示されている。上記から、プラチナ感受性再発・転移頭頸部扁平上皮癌において、ペムブロリズマブを用いた治療を行う際には、治療開始前にCPSによるPD-L1の発現を確認することが望ましい。

一方で、プラチナ再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対しては、CheckMate-141試験²⁾において、医師選択治療群(メトトレキサート or ドセタキセル or セツキシマブ)に対する、抗PD-1抗体であるニボルマブの有効性が検証された。本試験の結果、従来用いられていた医師選択治療に対する、ニボルマブの全生存期間における優越性が示され、プラチナ不応再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療となった。本試験において、2年follow-up時点でのPD-L1発現別の全生存期間のサブグループ解析³⁾が行われている。PD-L1の発現はDako社のPD-L1 IHC 28-8 pharm Dxを用いたTumor Proportion Score(TPS)にて評価され、PD-L1発現ステータスは、ニボルマブ群240例中172例(陽性96例・陰性76例)、医師選択治療群121例中103例(陽性63例・陰性40例)評価可能であった。ITT集団における全生存期間中央値が7.7カ月 vs 5.1カ月[HR 0.68 (95% CI 0.54-0.86)]であり、PD-L1陽性(TPS≥1%)群で8.2カ月 vs 4.7カ月[HR 0.55 (95% CI 0.39-0.78)], PD-L1陰性(TPS<1%)

群では6.5カ月 vs 5.5カ月 [HR 0.73 (95% CI 0.49-1.09)]と、PD-L1発現ステータスにかかわらずニボルマブ療法の有効性が示されている。

また、臨床試験では検討されていない頭頸部非扁平上皮癌や口腔・中下咽頭・喉頭以外の部位における抗PD-1抗体による治療を行う際のPD-L1発現の意義については明確になっていない。

以上より、プラチナ感受性再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対してペムプロリズマブを用いた治療を考慮する際には、治療開始前にPD-L1の発現(CPS)を確認することが推奨される。

参考文献

- 1) Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck (KEYNOTE-048): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019; 394: 1915-28. (ランダム)【検】
- 2) 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. (ランダム)【検】
- 3) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of Check-Mate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol*. 2018; 81: 45-51. (コホート)【検】

CQ
11-5

プラチナ感受性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する初回治療として、免疫チェックポイント阻害薬による治療は推奨されるか？

推奨

ペムプロリズマブ+化学療法(5-FU+シスプラチン/カルボプラチン)、またはcombined positive score (CPS)によるPD-L1陽性例においてペムプロリズマブ単剤療法を行うことを推奨する。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

これまでプラチナ感受性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対しては、EXTREME試験¹⁾の結果から、化学療法(5-FU+シスプラチン/カルボプラチン：FP/FC)+セツキシマブ(Cmab)療法が標準治療として用いられてきた。

KEYNOTE-048試験²⁾は、プラチナ感受性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌を対象に、従来の標準治療であったFP/FC+Cmab療法に対する、抗PD-1抗体であるペムプロリズマブ(PEM)単剤療法、およびFP/FC+PEM療法の有効性を検証した国際共同第III相試験である。主要評価項目である全生存期間(OS)ならびに無増悪生存期間(PFS)について、combined positive score (CPS) ≥ 20 、CPS ≥ 1 、ITT集団と、逐次検定していくことがあらかじめ規定されていた。第2回中間解析の結果、主要評価項目の一つであるOSにおいて、PEM単剤群のFP/FC+Cmab群に対する、ITT集団における非劣性[11.6カ月 vs 10.7カ月, HR 0.85 (95% CI 0.71-0.103), $p=0.00014$]、およびCPS ≥ 1 集団における優越性が示された[12.3カ月 vs 10.3カ月, HR 0.78 (95% CI 0.64-0.96), $p=0.0086$]。さらに、FP/FC+PEM群のFP/FC+Cmab群に対する、ITT集団におけるOSの非劣性ならびに優越性

[13.0カ月 vs 10.7カ月, HR 0.77 (95% CI 0.63-0.93), $p=0.0034$]が示された。一方PFSに関しては、いずれの集団においても、FP/FC+PEM群ならびにPEM単剤群のいずれも、FP/FC+Cmab群に対する優越性は示されなかった。また最終解析では、予定されていた3つの仮説(①CPS ≥ 20 集団におけるFP/FC+Cmab群に対するFP/FC+PEM群のOSの優越性、②CPS ≥ 1 集団におけるFP/FC+Cmab群に対するFP/FC+PEM群のOSの優越性、③ITT集団におけるFP/FC+Cmab群に対するPEM単剤群のOS優越性)の検定が行われた。①[14.7カ月 vs 11.0カ月, HR 0.60 (95% CI 0.45-0.82), $p=0.0004$]および②[13.6カ月 vs 10.4カ月, HR 0.65 (95% CI 0.53-0.80), $p<0.0001$]は示されたものの、③は示されなかった。

一方、European Medicines Agency (EMA)のassessment report³⁾に記載のあるCPSごとのサブグループ解析結果をみると、いずれの集団においてもPEM単剤群は奏効割合・PFSにおいてFP/FC+Cmab群と比較しやや見劣りする傾向があること、特にCPS < 1 集団においてはOS (HR 1.51)・PFS (HR 4.31)、奏効割合(5% vs 42%)といずれにおいても劣る傾向が示されている。探索的な解析であることに注意が必要だが、欧州EMAおよび米国FDA (Food and Drug Administration)においてもPEM単剤療法の適応をCPS ≥ 1 集団に限定していることから、殺細胞性抗がん剤やセツキシマブといった薬剤の投与が可能なCPS < 1 集団におけるPEM単剤療法は推奨されない。

以上の結果から、FP/FC+PEM療法はプラチナ感受性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する初回治療として、PEM単剤療法はCPS ≥ 1 のプラチナ感受性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する初回治療として推奨される。また上述のエビデンスについては、頭頸部癌学会ホームページ上に掲載されている「KEYNOTE-048試験の解説」⁴⁾に詳細が記載されており、その内容を十分理解のうえ治療にあたることが望ましい。治療選択に際しては、CPSによるPD-L1の発現状況を確認し、患者の症状、病勢や患者の希望も考慮に入れ、従来のFP/FC+Cmabといったセツキシマブをベースとする治療法の選択肢も含めて検討することが勧められる。

参考文献

- 1) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-27. (ランダム)【委】
- 2) Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck (KEYNOTE-048): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 1915-28. (ランダム)【検】
- 3) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf (コホート)【委】
- 4) <https://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/KN-048.pdf> (ガイドライン)【委】

CQ 11-6 プラチナ不応転移再発頭頸部癌に対して免疫チェックポイント阻害薬は有用か？

推奨 抗PD-1抗体（ニボルマブなど）単剤による治療が有用である。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：B 合意率：100%

解説

CheckMate-141試験¹⁾は、プラチナ不応の転移再発頭頸部扁平上皮癌を対象として、医師選択治療群（メトトレキサート or ドセタキセル or セツキシマブ）に対する、抗PD-1抗体であるニボルマブの有効性の検証を目的としたランダム化比較試験である。本試験の結果、従来用いられていた医師選択治療に対する、ニボルマブの全生存期間における優越性が示されプラチナ不応の転移再発頭頸部癌への標準治療として、2017年3月に本邦でも保険適用となった。最新の2年follow-upデータ²⁾では、試験全体での全生存期間（ニボルマブ群 vs 医師選択治療群）が、ITT集団で7.7カ月 vs 5.1カ月 [HR 0.68 (95% CI 0.54-0.86)]、Asian-subsetでは12.1カ月 vs 6.2カ月 [HR 0.41 (95% CI 0.19-0.88)]と、長期成績でもニボルマブの有効性が示されている。

一方、同じ抗PD-1抗体であるペムブロリズマブについても、CheckMate-141の同様の試験デザインで有効性の検証を行ったランダム化比較試験であるKEYNOTE-040試験³⁾が実施された。

公表論文においてはペムブロリズマブの有効性が示されたという結論となっている。しかし、主たる解析を行った時点で、全生存期間におけるHRが事前に設定していたboundary (HR 0.80)を下回って [HR 0.82 (95% CI 0.67-1.01)] あり、実際にはネガティブな結果となっている。これは、公表論文のデータ [HR 0.80 (95% CI 0.65-0.98)] が、主たる解析時点で転帰不明であった12名の転帰を確認した後のデータであることが関係しており、その解釈には注意が必要である。

また、プラチナ不応の転移再発頭頸部扁平上皮癌における、抗PD-L1抗体であるデュルバルマブと抗細胞障害性Tリンパ球抗原 (CTLA)-4抗体であるトレメリムマブの有用性を検証したEAGLE試験⁴⁾では、医師選択治療群（メトトレキサート or ドセタキセル or セツキシマブ or フルオロピリミジン）に対する、デュルバルマブ単剤療法およびデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の優越性を検証するデザインを採用していた。その結果、主要評価項目である全生存期間において、デュルバルマブ単剤療法 [7.6カ月 vs 8.3カ月, HR 0.88 (95% CI 0.72-1.08), p=0.20] とデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法 [6.5カ月 vs 8.3カ月, HR 1.04 (95% CI 0.85-1.26), p=0.76] のいずれも医師選択治療群に対する優越性を示すことができなかった。

以上より、プラチナ不応の転移再発頭頸部がんに対して用いる免疫チェックポイント阻害薬としては抗PD-1抗体（ニボルマブなど）が推奨される。

参考文献

- 1) 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. (ランダム)【検】
- 2) Yen CJ, Kiyota N, Hanai N, et al. Two-year follow-up of a randomized phase III clinical trial of nivolumab vs. the investigator's choice of therapy in the Asian population for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141). *Head Neck* 2020 ; 42 : 2852-62. (ランダム)【検】
- 3) Cohen EEW, Soulieres D, Tourneau CL, et al. ; KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) : a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 ; 393 : 156-67. (ランダム)【検】
- 4) Ferris RL, Haddad R, Even C, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : EAGLE, a randomized, open-label phase III study. *Ann Oncol* 2020 ; 31 : 942-50. (ランダム)【検】

IV-12. 放射線治療

CQ12-1 頭頸部扁平上皮癌術後において術後化学放射線療法は推奨されるか？

推奨

頭頸部扁平上皮癌術後で顕微鏡的断端陽性もしくは節外浸潤陽性の患者に対して、シスプラチンを用いた同時併用化学放射線療法を行うよう推奨する。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの確実性：A 合意率：100%

解説

頭頸部扁平上皮癌の術後は、再発リスクが高いと考えられる症例において術後放射線治療、あるいは術後化学放射線療法が行われる。

術後放射線治療 (RT) 単独に対する化学療法の上乗せ効果を検証した前向き第Ⅲ相ランダム化比較試験 (RCT) が複数報告されている。EORTC22931 試験では334名に対して術後RT単独と3-weekly シスプラチン (CDDP) (100mg/m²) 同時併用放射線化学療法 (CCRT) を比較する RCT が行われたが、OS [HR 0.70 (95% CI 0.52-0.95), p=0.02], PFS [HR 0.75 (95% CI 0.56-0.99), p=0.04], とともに CCRT で有意に良好であった¹⁾。一方、RTOG9501 試験では459名に対して同様に術後RT単独と3-weekly CDDPによるCCRTの比較がなされ、DFS [HR 0.78 (95% CI 0.61-0.99), p=0.04] は CCRT で有意に良好であったが、OS [HR 0.84 (95% CI 0.65-1.09), p=0.19] は有意差を認めなかった²⁾。この両試験の対象として重複した顕微鏡的断端陽性と節外浸潤陽性の2つの再発高リスク因子をもつ患者の割合は、EORTC 試験が70%であったのに対し、RTOGは59%であった。2試験を統合解析した結果、OSに対するHRは0.776であり、CCRTはRT単独よりも有意に良好であった³⁾。なお、RTOG9501 試験はその後の長期フォローアップの解析において、DFSの有意差はなくなり (10yDFS RT 19.1% vs CCRT 20.1%, p=0.25), OSは引き続き有意差を認めなかった (10yOS RT 27.9% vs CCRT 29.1%, p=0.31)。ただし、post hoc 解析にて対象を顕微鏡的断端陽性もしくは節外浸潤陽性に限定した場合、10yDFS (RT 12.3% vs. CCRT 18.4, p=0.05), 10yOS (RT 19.6% vs CCRT 27.1%, p=0.07), いずれも CCRT で良好な傾向であった⁴⁾。Bachaudらによる術後RT単独とweekly CDDP (50mg/m²) によるCCRTを比較したRCT (N=83) において、5yOS (RT 13% vs. CCRT 36%, p<0.01), 5yDFS (RT 23% vs. CCRT 45%, p<0.02), いずれも CCRT が有意に良好であった⁵⁾。Zakotnikらによる術後RT単独とマイトマイシンC+ブレオマイシンによるCCRTを比較したRCT (N=114) において、5yDFS (RT 33% vs CCRT 53%, p=0.035) は CCRT が有意に良好、5yOS (RT 37% vs CCRT 55%, p=0.091) は有意差を示さないもののCCRTで良好な傾向であった^{6,7)}。一方、Racadotらによる術後RT単独とカルボプラチンによるCCRTを比較したRCT (N=144) においては、OSに関してカルボプラチンの上乗せ効果を認めなかった [HR 1.05 (95% CI 0.69-1.60), p=0.81]⁸⁾。

これらRCTを含んだメタアナリシスが報告されている。Winqvistらによる4つのRCT^{1,2,5,6)}

の解析では、OSがRT単独よりもCCRTで有意に良好であった [RR 0.80 (95% CI 0.71-0.90), p=0.0002]⁹⁾。

合併症に関して、RTOG9501 試験において重篤な (Grade 3-4) 急性期有害事象発生率はRTと比較してCCRTで有意に多かった (RT 34% vs CCRT 77%, P<0.001)²⁾。晩期有害事象は2つのRCTにおいて有意差を認めていない^{1,2)}。治療関連死はCCRTで2%とする報告²⁾と、RTおよびCCRTの両群で1%未満^{1,6)}とする報告がある。

上記より、頭頸部扁平上皮癌の術後再発高リスク群に対するCCRTは生存率向上に寄与すると考えられる。大規模なRCTはEORTC22931 試験とRTOG9501 試験であり、その統合解析にて示された顕微鏡的断端陽性と節外浸潤陽性が再発高リスク因子として広く認識されており、術後CCRTの対象として適切である。RCTにてOS向上効果を示しているのはシスプラチンである。合併症の増強が懸念されるが、日常臨床で広く行われており許容範囲内と考えられる。なお、EORTC22931 試験とRTOG9501 試験においては3-weekly CDDP (100mg/m²) が使用されているが、2020年米国臨床腫瘍学会においてKiyotaらにより3-weekly CDDP (100mg/m²) に対するweekly CDDP (40mg/m²) の非劣勢を検証するRCT (JCOG1008) の結果が報告された。261名が登録し、2度目の中間解析においてweekly CDDPの非劣勢が示されて有効中止となった。毒性がより軽い傾向であるweekly CDDPを標準治療として考慮すべきと結論づけている¹⁰⁾ (▶ p.●● : CQ11-4)。以上より、頭頸部扁平上皮癌術後において顕微鏡的断端陽性もしくは節外浸潤陽性の患者を対象とし、シスプラチン同時併用化学放射線療法を行うよう強く勧められると判断した。

参考文献

- 1) Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, et al. ; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004 May 6 ; 350 (19) : 1945-52. (ランダム)【検】
- 2) 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. (ランダム)【検】
- 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 ; 10 : 843-50. (メタ)【検】
- 4) Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial : postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 84 : 1198-205. (ランダム)【検】
- 5) Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. 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. (ランダム)【旧】
- 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. (ランダム)【検】
- 7) Zakotnik B, Budihna M, Smid L, et al. Patterns of failure in patients with locally advanced head and neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with Mitomycin C and Bleomycin. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 ; 67 : 685-90. (ランダム)【検】
- 8) Racadot S, Mercier M, Dussart S, et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus

concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol.* 2008 ; 87 : 164-72. (ランダム)【委】

- 9) Winquist E, Oliver T, Gilbert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a systematic review with meta-analysis. *Head Neck.* 2007 ; 29 : 38-46. (メタ)【検】
- 10) Kiyota N, Tahara M, Fujii H, et al. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 : 6502. (ランダム)【委】

CQ
12-2

化学放射線療法後の救済手術は有効か？

推奨

切除可能であれば救済手術は治癒の可能性が最も高い治療であるが、再発部位によっては手術の施行が困難であったり、切除は可能であっても術後合併症や機能障害の問題、そして、術後の予後を考慮し、症例ごとにその適応は慎重に判断する必要がある。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

解説

放射線療法または化学放射線療法後の救済手術に関するシステマティックレビューでは、729例に救済手術が施行され、5年OS 37% (95% CI 30-45%)であった¹⁾。日本の単施設からの報告では、化学放射線療法後の再発例に対する救済手術群 (75例) の3年OSは58.8%であり、非救済手術群 (59例) の3年OS 8.59%と比較して有意に良好であった²⁾。

このように救済手術が可能であれば良好な予後が期待できるが、救済手術施行率は必ずしも高くないため注意が必要である。原発部位別の局所再発に注目すると、喉頭癌ではRTOG91-11試験で放射線療法を行った547例のうち166例で局所再発を認め136例 (82%)で救済手術が施行された³⁾。下咽頭癌では、日本の多施設研究の報告で化学放射線療法を施行した127例のうち30例で局所再発を認め21例 (70%)で救済手術が施行された⁴⁾。一方、中咽頭癌では、日本の多施設研究の報告で化学放射線療法を施行した170例のうち35例で局所再発を認め11例 (31%)で救済手術が施行され⁵⁾、またカナダおよび米国からの報告では救済手術施行率がそれぞれ28%、24%と報告されており^{6,7)}、喉頭下咽頭に比べて救済手術施行率が低い。また、上顎洞癌では超選択的動注化学療法併用放射線療法 (RADPLAT) を施行した102例のうち25例で局所再発を認め15例 (60%)で救済手術が施行された⁸⁾。

放射線治療後の頸部再発は、局所再発に比べ救済手術施行率は高い。N2以上の進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学放射線療法症例を対象とした、計画的頸部郭清群と比較したPET-CTによる経過観察群の非劣勢試験において、経過観察群282例のうち66例で頸部がnon-CRの評価であり、そのうち48例 (73%)で頸部郭清術が施行された⁹⁾。

救済手術では初回手術と比べて合併症の頻度の高さが問題になる。いずれも単施設からの報告であるが21.3~48%の術後合併症を認めている^{2,6,7,10-13)}。特に喉頭癌では咽頭瘻が問題になるが、システマティックレビューによる喉頭癌救済手術3292例のメタ解析では咽頭瘻発生率は28.9% (95% CI 25.5-32.5%)であった¹⁴⁾。また、中咽頭癌では術後の嚥下機能や構

音機能障害が問題となる⁵⁻⁷⁾。

近年では、咽喉頭の局所再発に対する経口切除による救済手術も行われているが、初回手術例に比べ術後の嚥下機能が悪く、また創部の上皮化が遅延するため術後の出血や感染に注意が必要である¹⁵⁾。

救済手術例の予後不良因子としては、切除断端陽性、局所と頸部の同時再発、初診時または再発時のステージ、原発部位 (喉頭以外)、中咽頭癌でのHPV感染、術前の全身状態や合併症、再発までの期間などが挙げられている^{2,6,7,10,11,13,16,17)}。

化学放射線療法後の再発に対して、救済手術は治癒の可能性が最も高い治療であるが、再発部位によっては手術の施行が困難であったり、切除は可能であっても術後合併症や機能障害の問題、そして、術後の予後を考慮し、症例ごとにその適応は慎重に判断する必要がある。

参考文献

- 1) Elbers JBW, Veldhuis LI, Bhairosing PA, et al. Salvage surgery for advanced stage head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 ; 276 : 647-55. (メタ)【検】
- 2) Maruo T, Zenda S, Shinozaki T, et al. Comparison of salvage surgery for recurrent or residual head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 ; 50 : 288-95. (ケースコントロール)【検】
- 3) 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. (ランダム)【委】
- 4) Iwae S, Fujii M, Hayashi R, et al. Matched-pair analysis of patients with advanced hypopharyngeal cancer : surgery versus concomitant chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2017 ; 22 : 1001-8. (ケースコントロール)【委】
- 5) Kano S, Homma A, Hayashi R, et al. Salvage surgery for recurrent oropharyngeal cancer after chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2013 ; 18 : 817-23. (ケースシリーズ)【旧】
- 6) Patel SN, Cohen MA, Givi B, et al. Salvage surgery for locally recurrent oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2016 ; 38 : E658-64. doi : 10.1002/hed.24065. (ケースシリーズ)【委】
- 7) 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. (ケースシリーズ)【旧】
- 8) Tsushima N, Kano S, Suzuki T, et al. Salvage surgery improves the treatment outcome of patients with residual/recurrent maxillary sinus cancer after superselective intra-arterial cisplatin infusion with concomitant radiation therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021. (ケースシリーズ)【委】
- 9) Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-NECK Trial Management Group. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1444-54. (ランダム)【委】
- 10) Taguchi T, Nishimura G, Takahashi M, et al. Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with salvage surgery after concurrent chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2016 ; 21 : 869-74. (ケースシリーズ)【検】
- 11) Omura G, Saito Y, Ando M, et al. Salvage surgery for local residual or recurrent pharyngeal cancer after radiotherapy or chemoradiotherapy. *Laryngoscope.* 2014 ; 124 : 2075-80. (ケースシリーズ)【検】
- 12) Sullivan CB, Ostedgaard KL, Al-Qurayshi Z, et al. Primary Laryngectomy Versus Salvage Laryngectomy : A Comparison of Outcomes in the Chemoradiation Era. *Laryngoscope.* 2020 ; 130 : 2179-85. (ケースコントロール)【検】kokokara
- 13) Locatello LG, Mastronicola R, Cortese S, et al. Estimating the risks and benefits before salvage surgery for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2021 ; 47 : 1718-26.

- (ケースシリーズ)【委】
- 14) Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, et al. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. Eur J Surg Oncol. 2017 ; 43 : 42-51. (メタ)【委】
 - 15) Tomifuji M, Araki K, Yamashita T, et al. Salvage Transoral Videolaryngoscopic Surgery for radiorecurrent hypopharyngeal and supraglottic cancer. Auris Nasus Larynx. 2017 ; 44 : 464-71. (ケースシリーズ)【検】
 - 16) Elbers JBW, Al-Mamgani A, van den Brekel MWM, et al. Salvage Surgery for Recurrence after Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 ; 160 : 1023-33. (ケースシリーズ)【検】
 - 17) 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. (ランダム)【旧】

CQ
12-3

頭頸部扁平上皮癌放射線治療あるいは化学放射線療法後の局所再発に対し再照射は推奨されるか？

頭頸部扁平上皮癌放射線治療あるいは化学放射線療法後の局所再発に対し、

- 1) 手術や化学療法が実施可能な患者に対して、再照射を行わないことを推奨する。
- 2) 手術や化学療法を実施しない患者に対して、再照射を行うか行わないかに関して明確な推奨ができない。

推奨

推奨の強さ

- 1) 強く推奨する
- 2) 明確な推奨ができない

エビデンスの確実性

- 1) C
- 2) D

合意率：100%

解説

頭頸部癌の化学放射線療法後の局所再発に対して、まずは救済手術が検討されるが、さまざまな要因から手術非適応となる症例も少なからず存在する。再照射が実施されることがあるが、頸動脈破裂、組織壊死、瘻孔形成、膿瘍形成、敗血症など時に致死的となる重篤な合併症のリスクがあり、その適応には慎重な判断が必要である。

再照射と薬物療法を直接比較したランダム化比較試験(RCT)はほぼ皆無である。GORTEC98-03試験は照射歴のある再発ないしは二次癌を対象として、化学放射線療法(CRT)と化学療法(C)単独を比較したRCTであったが、症例集積不良にて中止となった。登録された57例の解析においては、1yOSは両群で同等であった(CRT 23% vs C 22%, $p=0.6$)¹⁾。

再照射に関するレビューやメタアナリシス・システマティックレビューは多数存在する。二次元ないしは三次元原体照射(2D/3D CRT)による再照射に関して、Strojanらによるレビューによると、2yOSはおおむね10~30%、晩期障害のGrade 3-4は多いもので40%程度、頸動脈破裂、出血、敗血症等によるGrade 5は10%程度であった¹⁾。近年、強度変調放

射線治療(IMRT)や体幹部定位放射線治療(SBRT)などの技術が発展し、より良好な治療成績が報告されている。ただし、これらは症例選択がなされたうえでの報告であることに注意が必要である。IMRTに関しては、Leeらによるメタアナリシスによると2yOSは46%、晩期障害に関してGrade 3以上は26%、Grade 5は3.1%であった³⁾。SBRTに関しては、Leeらのメタアナリシスによると、2yOSは30%、晩期障害に関してGrade 3以上は9.6%、Grade 5は4.6%であった⁴⁾。一方、放射線治療の感受性が比較的高い上咽頭癌に限局すると、近年中国からIMRTによる再照射の報告が増えている。Leongらによるメタアナリシスによると、5yOSは41%と良好だが、晩期障害に関して、Grade 3以上の粘膜壊死34%、出血19%、側頭葉壊死14%、そしてGrade 5は33%と著しく高い⁵⁾。

一方、薬物療法は基本的に腫瘍の大きさ、局在、個数などによらず実施される。効果や合併症、死亡率等の詳細は薬物療法の項に譲るが、一般的に多くの施設で実施されており、再発に対する標準治療と考えられている。

以上より、手術非適応の患者に対して、まずは標準治療である薬物療法を検討すべきと考える。つまり、手術や化学療法が実施可能な患者に対しては、再照射を行わないことを勧めるべきと判断する。エビデンスの強さはC、また総合的評価では行わないように強く推奨できると判断した。

一方、手術および化学療法が適さない、もしくは実施されない患者において、再照射は検討し得る。死亡を伴う重篤な合併症リスクの懸念から、少なくとも重篤な合併症の対処が可能で経験豊富な施設において、手術・放射線治療・薬物療法の専門家で事前に十分に検討する必要がある。致死的な合併症についても患者の十分な理解のもと実施し、再照射後も慎重に長期間フォローアップする必要がある。このように選択された症例において有益となる可能性がある一方、その適応判断に関する知見は乏しく、安易な再照射の実施は重篤な合併症の増加につながりかねない。以上より、再照射を行うか行わないかに関して明確な推奨ができないものと判断した。

参考文献

- 1) 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. Radiother Oncol. 2011 ; 100 : 70-5. (ランダム)【検】
- 2) Strojan 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. (レビュー)【検】
- 3) Lee J, Shin IS, Kim WC, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer : Meta-analysis and systematic review. Head Neck. 2020 ; 42 : 2473-85. (メタ)【検】
- 4) Lee J, Kim WC, Yoon WS, et al. Reirradiation using stereotactic body radiotherapy in the management of recurrent or second primary head and neck cancer : A meta-analysis and systematic review. Oral Oncol. 2020 ; 107 : 104757. (メタ)【検】
- 5) Leong YH, Soon YY, Lee KM, et al. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy : A meta-analysis. Head Neck. 2018 ; 40 : 622-31. (メタ)【検】

CQ 12-4 小児の頭頸部腫瘍に対し、陽子線治療は推奨されるか？

推奨 小児の頭頸部腫瘍に対し、陽子線治療を行うように弱く推奨する
 推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：100%

解説

陽子線治療は一般的に通常の放射線治療(X線治療)よりも線量分布が優れており、治療効果増強や副作用低減が期待されるが、小児においては晩期有害事象、特に二次発癌の低減が期待される。小児は成人よりも放射線の感受性が高く、長期生存者における二次発癌が問題となる。陽子線治療はX線治療と比較して、腫瘍以外の正常臓器に照射される放射線量が大幅に少ないという特長があり、小児患者における二次発癌リスクの低減が期待されている。

小児腫瘍に関して、陽子線治療をX線治療と直接比較したランダム化比較試験(RCT)は存在せず、遡及的研究が中心となる。小児頭頸部腫瘍に限定した報告は少ないが、横紋筋肉腫においては頭頸部領域原発(眼窩、副鼻腔など)を多く含んでおり、これに対する陽子線治療の報告が参考となる。

治療効果に関して、Ladraらは前向き第II相試験における小児横紋筋肉腫57例(そのうち44例(77%)が頭頸部)の陽子線治療成績を報告している¹⁾。観察期間中央値47カ月において、5-year overall survival(5yOS)78%、5y progression-free survival(PFS)=69%、5y local control rate(LC)=81%であり、過去のX線治療と比較して治療成績は同程度と結論づけている。Leiserらによる陽子線治療を行った小児横紋筋肉腫83例[そのうち66例(80%)が頭頸部]の遡及的報告では、観察期間中央値55.5カ月において、5yOS=80.6%、5yLC=78.5%であり、良好な治療成績であるとしている²⁾。

有害事象に関して、Ladraらの報告では、Grade 3の急性期有害事象が13例、晩期有害事象が3例で、これら有害事象は過去のX線治療よりも少ないと結論づけている¹⁾。Leiserらの報告では、Grade 3以上の急性期有害事象は15%、Grade 3の晩期有害事象は眼に関するものが18.4%(なお、治療対象群において原発部位が眼窩である症例が20%含まれていた)、眼以外が3.6%であり、眼以外の晩期有害事象の低さを指摘している²⁾。Grantらは小児耳下腺腫瘍に関して、13例の陽子線治療と11例のX線治療の急性期有害事象を遡及的に解析している³⁾。Grade 2/3の嚥下障害が陽子線で0%、X線で27%($p=0.08$)、Grade 2/3の粘膜炎が陽子線治療で46%、X線で91%($p<0.05$)と、いずれも陽子線で低い結果であった。Mizumotoらは、日本の4施設において陽子線治療が行われた小児のうち、5年以上経過観察された62例(そのうち24例(39%)が頭頸部)における晩期有害事象を解析している⁴⁾。観察期間中央値8.1年において、10年時におけるGrade 2以上の晩期障害発生率は35%、Grade 3以上は17%であり、過去のX線治療と比較して低い値としている。一方、Fukushimaらは小児脳・頭頸部腫瘍に対して陽子線治療を行い、生存中の32例における晩期副作用を解析しているが、観察期間中央値63カ月においてGrade 2以上は16例(50%)、Grade 3以上は9例(28%)、Grade 4は1例(3%)であった。過去のX線治療と同程度である

が、陽子線治療を行った群では放射線による障害の懸念から従来のX線治療の適応外となる症例を多く含んでいたと言及している⁵⁾。

二次発癌に関して、Sethiらは小児網膜芽細胞腫に対する陽子線(55例、観察期間中央値6.9年)およびX線(31例、観察期間中央値13.1年)患者において、照射野内における10年累積二次発癌は、陽子線0% vs X線14%($p=0.015$)で、すべての10年累積二次発癌は、陽子線5% vs X線14%($p=0.120$)であり、陽子線で二次発癌リスクが低いと結論づけている⁶⁾。Ladraらの報告(観察期間中央値47カ月)では、二次発癌は認めなかった¹⁾。Leiserらの報告(観察期間中央値55.5カ月)では、二次発癌は1.2%であった²⁾。Mizumotoらの報告(観察期間中央値8.1年)では、10年累積の二次発癌は5%であった⁴⁾。Chungらは558例の陽子線治療患者(観察期間中央値6.7年)と、患者背景をそろえてSEERデータベースから抽出された558例のX線治療患者(観察期間中央値6.0年)の二次発癌を比較した⁷⁾。なお、このうち小児は44例であり、全体の内訳として頭頸部は24%含まれていた。二次発癌は陽子線で5.2%、X線で7.5%であった[HR 0.52(95% CI 0.32-0.85), $p=0.009$]。

これら小児頭頸部腫瘍に対する陽子線治療のエビデンスレベルは総じて高くはないものの、治療効果はX線治療と同程度と考えられ、また、有害事象に関してはX線よりも良好な結果を示す前向き試験の報告があり、ほかの遡及的研究でも同様の結果を示している。二次発癌に関してX線よりも陽子線で低いとする報告がいくつかある。なお、小児頭頸部腫瘍はまれであり、二次発癌など晩期有害事象を比較する前向きRCTを計画するのは事実上困難と考えられる。これらの現状を総合的に判断するに、小児の頭頸部腫瘍に対して陽子線治療を行うように弱く推奨できるものとした。

参考文献

- 1) Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 3762-70. (非ランダム)【旧】
- 2) Leiser D, Calaminus G, Malyapa R, et al. Tumour control and Quality of Life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy. Radiother Oncol. 2016 ; 120 : 163-8. (コホート)【委】
- 3) Grant SR, Grosshans DR, Bilton SD, et al. Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors : Acute toxicity and dosimetric characteristics. Radiother Oncol. 2015 ; 116 : 309-15. (コホート)【検】
- 4) Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors : a Japanese national survey. Cancer Sci. 2017 ; 108 : 444-7. (コホート)【委】
- 5) Fukushima H, Fukushima T, Suzuki R, et al. Comorbidity and quality of life in childhood cancer survivors treated with proton beam therapy. Pediatr Int. 2017 ; 59 : 1039-45. (コホート)【検】
- 6) Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. Cancer. 2014 ; 120 : 126-33. (コホート)【委】
- 7) Chung CS, Yock TI, Nelson K, et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 ; 87 : 46-52. (コホート)【検】

CQ
12-5

口腔・咽喉頭扁平上皮癌に対し、陽子線治療は推奨されるか？

推奨 口腔・咽喉頭扁平上皮癌に対し、陽子線治療を行うか行わないかに関して明確な推奨ができない。

推奨の強さ：明確な推奨ができない エビデンスの確実性：C 合意率：100%

解説

近年粒子線治療の技術が発展し、特に陽子線治療 (proton beam therapy : PBT) においては強度変調陽子線治療 (intensity-modulated proton therapy : IMPT) の技術が確立しつつある。X線による強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy : IMRT) よりも正常臓器の線量低減が可能で、近年咽頭癌への有用性が指摘されているが、報告は限られている。

口腔・咽喉頭扁平上皮癌に関して、陽子線治療をX線治療と直接比較したランダム化比較試験 (RCT) の報告は現時点で存在しない。多くは陽子線治療が選択された時点で前向き観察研究に登録され、その臨床成績を解析したものが報告の中心となる。

治療効果に関して、Blanchardらは前向き観察研究に登録されIMPTが実施された50例の中咽頭癌に対し、同様の時期にX線によるIMRTで治療された患者のうち、背景因子をそろえて選択された100例を比較した¹⁾。観察期間中央値32カ月に於いて、3-year overall survival (3yOS)はIMPTで94.3%、IMRTで89.3% [HR 0.55 (95% CI 0.12-2.50), p=0.44]、3y progression-free survival (PFS)はIMPTで86.4%、IMRTで85.8% [HR 1.02 (95% CI 0.41-2.54), p=0.96]で、いずれも有意差を認めなかった。Yoonらは、同時期にIMRTで治療を開始した中咽頭癌で、後半のboost照射をIMPTで行った67例 (IMRT+IMPT) と、引き続きIMRTで行った81例 (IMRT only) を比較した²⁾。観察期間中央値24.7カ月に於いて、2yOSはIMPTで98.4%、IMRTで92.1% (p=0.235)、2yPFSはIMPTで82.0%、IMRTで76.2% (p=0.533)で、いずれも有意差を認めなかった。その他、IMRTとIMPT boostを組み合わせた治療群と、同時期のIMRT単独での治療群を比較した報告が上咽頭癌において2編あり、いずれもPFSにおいて有意差を認めていない [Parkら³⁾ : N=35 (IMRT+IMPT), 63 (IMRT only), 1yPFS 87.1 (IMRT+IMPT) vs 81.0 (IMRT only), p=0.912 ; Alterioら⁴⁾ : N=27 (IMRT+PBT), 17 (IMRT only), 2yPFS=76% (IMRT+PBT) vs. 69% (IMRT only), p=0.40]。そのほか、上咽頭癌⁵⁻⁷⁾、中咽頭癌^{8,9)}、口腔癌^{10,11)}での報告があり、おおむねX線と同程度の治療成績が示されている。

有害事象に関して、Manzarらは前向き観察研究に登録された中咽頭癌で同時期に根治ないしは術後照射が行われたIMPT46例とIMRT259例において、急性期有害事象と患者報告有害事象 (Patient-Reported Outcome : PRO) を比較した¹²⁾。IMPTにおいて胃瘻挿入率が低く [OR 0.27 (95% CI 0.12-0.59), p=0.001]、照射後入院している患者が少なく [OR 0.21 (95% CI 0.07-0.6), p<0.001]、照射終了時において麻薬性鎮痛剤が23.3%少なかった。PROにおいて咳込み、味覚異常などが、医師の評価において痛みや粘膜炎がIMPTで良好であった (p<0.05)。Caoらは前向き観察研究に登録された中咽頭癌で同時期に根治照射が

行われたIMPT103例とIMRT429例において、PROにおける晩期の口渇を比較した¹³⁾。中等度～重度の口渇はIMRTよりもIMPTで有意に少なかった [18～24カ月後 : 6% (IMPT) vs 20% (IMRT), p=0.025, 24～36カ月後 : 6% (IMPT) vs 20% (IMRT), p=0.01]。Zhangらは、同時期に根治照射が行われた中咽頭癌において、IMPT50例とIMRT534例における晩期の骨壊死発生頻度を比較したところ、IMRT (7.7%) よりもIMPT (2%) のほうが低かった¹⁴⁾。そのほか、上咽頭癌^{3,4,15,16)}、中咽頭癌^{1,2,17,18)}において同様に陽子線治療 (ほとんどがIMPT) とIMRTの副作用を比較した結果、陽子線治療で副作用が少ないという結果がいくつか報告されている。

これら口腔・咽喉頭扁平上皮癌に対する陽子線治療のエビデンスレベルは総じて高くはないものの、治療効果はIMRTと同程度と考えられ、また有害事象に関してはIMRTよりも少ないという結果を示す前向き観察研究の報告が複数存在する。なお、現在中咽頭癌においてIMPTとIMRTを直接比較するRCTが米国で進行中である (NCT01893307)¹⁹⁾。また、近年英国においても同様のRCTが進んでいる (TORPEdO trial)²⁰⁾。本邦においては「頭頸部扁平上皮癌に対する強度変調陽子線治療の実用化に向けた技術開発と有効性検証」²¹⁾による前向き臨床試験が計画されている。これらの結果により当該疾患における陽子線治療の意義が将来、定まるものと考えられる。以上より、現状において口腔・咽喉頭扁平上皮癌に対して陽子線治療を行うか行わないかの判断は時期尚早と思われ、いずれかの推奨は困難と判断する。

参考文献

- 1) Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, et al. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer - A case matched analysis. *Radiother Oncol.* 2016 ; 120 : 48-55. (コホート)【検】
- 2) Yoon HG, Ahn YC, Oh D, et al. Early Clinical Outcomes of Intensity Modulated Radiation Therapy/Intensity Modulated Proton Therapy Combination in Comparison with Intensity Modulated Radiation Therapy Alone in Oropharynx Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2021 ; 13 : 1549. (コホート)【委】
- 3) Park SG, Ahn YC, Oh D, et al. Early clinical outcomes of helical tomotherapy/intensity-modulated proton therapy combination in nasopharynx cancer. *Cancer Sci.* 2019 ; 110 : 2867-74. (コホート)【委】
- 4) Alterio D, D'Ippolito E, Vischioni B, et al. Mixed-beam approach in locally advanced nasopharyngeal carcinoma : IMRT followed by proton therapy boost versus IMRT-only. Evaluation of toxicity and efficacy. *Acta Oncol.* 2020 ; 59 : 541-8. (コホート)【検】
- 5) Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, et al. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma : Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head Neck.* 2016 ; 38 : E1886-95. (コホート)【委】
- 6) Beddok A, Feuvret L, Noel G, et al. Efficacy and toxicity of proton with photon radiation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol.* 2019 ; 58 : 472-74. (コホート)【委】
- 7) Jiri K, Vladimir V, Michal A, et al. Proton pencil-beam scanning radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer : dosimetric parameters and 2-year results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 ; 278 : 763-9. (コホート)【委】
- 8) Aljabab S, Liu A, Wong T, et al. Proton Therapy for Locally Advanced Oropharyngeal Cancer : Initial Clinical Experience at the University of Washington. *Int J Part Ther.* 2020 ; 6 : 1-12. (コホート)【委】
- 9) Slater JD, Yonemoto LT, Mantik DW, et al. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx : early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 ; 62 : 494-500. (コホート)【検】

- 10) Takayama K, Nakamura T, Takada A, et al. Treatment results of alternating chemoradiotherapy followed by proton beam therapy boost combined with intra-arterial infusion chemotherapy for stage III-IVB tongue cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 ; 142 : 659-67. (コホート)【検定】
- 11) Endo H, Takayama K, Mitsudo K, et al. Proton Beam Therapy in Combination with Intra-Arterial Infusion Chemotherapy for T4 Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Gingiva. *Cancers (Basel)*. 2018 ; 10 : 333. (コホート)【委】
- 12) Manzar GS, Lester SC, Routman DM, et al. Comparative analysis of acute toxicities and patient reported outcomes between intensity-modulated proton therapy (IMPT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) for the treatment of oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol*. 2020 ; 147 : 64-74. (コホート)【委】
- 13) Cao J, Zhang X, Jiang B, et al. Intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer reduces rates of late xerostomia. *Radiother Oncol*. 2021 ; 160 : 32-9. (コホート)【委】
- 14) Zhang W, Zhang X, Yang P, et al. Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol*. 2017 ; 123 : 401-5. (コホート)【委】
- 15) Holliday EB, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Proton Therapy Reduces Treatment-Related Toxicities for Patients with Nasopharyngeal Cancer : A Case-Match Control Study of Intensity-Modulated Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Therapy. *Int J Part Ther*. 2015 ; 2 : 19-28. (コホート)【委】
- 16) Yasuda K, Minatogawa H, Dekura Y, et al. Analysis of acute-phase toxicities of intensity-modulated proton therapy using a model-based approach in pharyngeal cancer patients. *J Radiat Res*. 2021 ; 62 : 329-37. (コホート)【委】
- 17) Sharma S, Zhou O, Thompson R, et al. Quality of Life of Postoperative Photon versus Proton Radiation Therapy for Oropharynx Cancer. *Int J Part Ther*. 2018 ; 5 : 11-7. (コホート)【委】
- 18) Sio TT, Lin HK, Shi Q, et al. Intensity Modulated Proton Therapy Versus Intensity Modulated Photon Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer : First Comparative Results of Patient-Reported Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 ; 95 : 1107-14. (コホート)【委】
- 19) Randomized Trial of Intensity-Modulated Proton Beam Therapy (IMPT) Versus Intensity-Modulated Photon Therapy (IMRT) for the Treatment of Oropharyngeal Cancer of the Head and Neck. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01893307> (accessed 2021-06-13) → (最終アクセス 2021.11.4)
- 20) Price J, Hall E, West C, et al. TORPEdO-A Phase III Trial of Intensity-modulated Proton Beam Therapy Versus Intensity-modulated Radiotherapy for Multi-toxicity Reduction in Oropharyngeal Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020 ; 32 : 84-8.
- 21) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 公募情報, 令和2年度「革新的がん医療実用化研究事業」(1次公募)の採択課題について. https://www.amed.go.jp/koubo/01/03/0103C_00017.html (accessed 2021-06-13)

CQ 12-6 膠原病患者における頭頸部悪性腫瘍に対し、放射線治療は推奨されるか？

推奨

膠原病のうち特に全身性エリテマトーデスや強皮症の患者における頭頸部悪性腫瘍に対し、手術非適応で放射線治療以外に根治治療の選択肢がない場合、十分な検討のもと、放射線治療を行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：93% (14/15)

解説

膠原病患者において放射線治療の合併症が重篤化する可能性が指摘されている。頭頸部悪性腫瘍において基本的に手術療法が優先されるが、手術非適応となる症例も少なからず存在

し、放射線治療が考慮される。

膠原病を伴う頭頸部悪性腫瘍に関して、放射線治療とそれ以外の治療法を比較したランダム化比較試験は存在しない。放射線治療を行った膠原病患者の過剰的解析、そして同時期に放射線治療を行った非膠原病患者との比較が報告の中心となる。膠原病自体が稀で報告が限られており、頭頸部腫瘍に限定した報告はほとんど存在しない。

治療効果に関して、Diaoらは胸部照射を行った患者(主に肺癌)において、膠原病 31例および非膠原病 825例の治療効果を比較している¹⁾。3yOSは膠原病で22.4%、非膠原病で42.1%であり、有意差を認めなかったが(p=0.23)、3yPFSは膠原病で4.8%、非膠原病で25.7%であり、膠原病で不良な傾向であった(p=0.055)。

有害事象に関して、Linらは放射線治療を行った患者において、膠原病 73例(計86照射部位、そのうち頭頸部12照射部位が含まれる)と、患者背景をそろえて抽出した非膠原病 222例の有害事象を比較したところ、重度急性期有害事象に差はないが(膠原病 10.5% vs 非膠原病 10.4%)、晩期有害事象は膠原病で多く(膠原病 29.1% vs 非膠原病 14%, p=0.001)、重度な晩期有害事象に限定すると、膠原病で多い傾向であった(膠原病 9.3% vs 非膠原病 3.7%, p=0.079)²⁾。膠原病の種類別に解析すると、重度急性期有害事象は全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)で増加し、重度晩期有害事象はSLEと強皮症で増加した。同様に膠原病と非膠原病における有害事象の比較が、Diaoら¹⁾、Rossら³⁾、Phanら⁴⁾、Chenら⁵⁾、Liuら⁶⁾により報告されている。急性期有害事象について解析したいくつかの報告があり、いずれも膠原病と非膠原病で同等としている^{1,3-5)}。晩期有害事象に関して、差がないとするもの^{3,4)}、膠原病で多いとするもの⁵⁾、一部の有害事象において膠原病で多いとするもの^{1,6)}があり結果は一致していない。文献3-6)の4つの報告を統合解析したシステマティックレビューでは、膠原病はGrade 2ないしは3の晩期有害事象を増加させると結論づけている[relative risk 2.0 (95% CI 0.99-4.1)]⁷⁾。膠原病の種類に関して、前述のLinらによる強皮症とSLEにおける有害事象増加の報告²⁾の他に、強皮症で有害事象が増加するとの報告がある^{4,5)}。

放射線治療を行った膠原病患者のみを過剰的に解析した報告において、20例以上の主な報告は文献8-13)である。Morrisらは膠原病 209例の解析において、Grade 3以上の急性期有害事象は10%、5年時におけるGrade 3以上の晩期有害事象発生率は11%としている⁸⁾。Goldらは放射線治療を行った強皮症患者20例において、Grade 3以上の急性期有害事象は6%、5年時におけるGrade 3以上の晩期有害事象発生率は17.5%と報告している⁹⁾。Pinnらは放射線治療を行ったSLE患者21例において、Grade 3以上の急性期有害事象は21%、5年時におけるGrade 3以上の晩期有害事象発生率は28%と報告している¹⁰⁾。この2つの報告を合わせて、SLEないしは強皮症患者41例における、5年時におけるGrade3以上の晩期有害事象発生率は18%としている¹¹⁾。Linらは過去の報告を統合解析し、放射線治療を行った膠原病患者417例におけるGrade 3以上の急性期および晩期有害事象発生率はそれぞれ11.7%、6.1%であり、膠原病の種類に関しては、Grade 3以上の有害発生率が関節リウマチで8.7%、SLEで12.5%としている¹²⁾。Yoonらは、1回線量の違いが有害事象に及ぼす影響を解析している¹³⁾。放射線治療を行った膠原病 197例において、重篤な急性期有害事象はconventional

fractionation(≤ 2 Gy/fr), moderate hypofractionation(>2 , <5 Gy/fr), ultrahypofractionation(≥ 5 Gy/fr)でそれぞれ5.4%, 7.4%, 1.7%で、重篤な晩期有害事象はそれぞれ8.3%, 0%, 2.2%であり、いずれも有意差を認めなかったが、特にいずれの群においても重篤な有害事象が10%未満であったことを指摘している。

これら膠原病患者への放射線治療に関するエビデンスレベルは低く、明確な結論を導くことは難しい。まず治療効果に関して、必ずしも非膠原病患者と同等の治療成績にならない可能性を示唆する報告がある。次に有害事象に関して、膠原病患者は非膠原病患者よりも晩期有害事象が増えるとする報告が複数ある。膠原病の種類に関して、これらの報告には関節リウマチ、SLE、強皮症、皮膚筋炎・多発性筋炎、シェーグレン症候群、混合性結合組織病などが含まれるが、特にSLEや強皮症でそのリスクが高いとする報告が複数ある。一方で重篤な晩期有害事象発生率は10%程度やそれ以下とする報告もある。なお、頭頸部悪性腫瘍は、他の部位の腫瘍と比較して線量は高く(通常60~70Gy)、これらの報告(例えばMorrisら⁸⁾、Linら¹²⁾の報告における線量の中央値はそれぞれ45Gy、50Gyである)よりもより有害事象が増える可能性があることに注意が必要である。また、1990年から少なくとも2000年頃には、膠原病は放射線治療の相対禁忌とする考えが放射線治療医に広まっていた可能性が高く¹⁴⁾、照射された膠原病症例にはある程度の選択がなされていた(つまり、重度の膠原病患者は照射されず、軽度の膠原病患者や、performance statusが良好な患者などが選択され照射されていた)可能性を否定できないことにも注意が必要である。

以上より、膠原病の中でも特にSLEや強皮症において、原則として他に治療法がある場合は放射線治療を避けるべきと考える。つまり、手術適応のある患者においては、放射線治療よりも手術が優先されるべきである。一方、手術適応がなく、放射線治療以外に根治治療の選択肢がない患者に対して、放射線治療を絶対禁忌とするほどのエビデンスはないものとする。個別の症例に対して多職種にて十分な検討をすべきである。経験のある放射線治療医によって、最適な線量、および線量分割をよく検討する必要がある。副作用低減のために極力IMRTなどの高精度照射を選択し、正常臓器線量を極力低減する必要がある。患者の十分な理解のもとで実施し、照射後も慎重にフォローアップする必要がある。総合的に、このような状況において放射線治療は弱く推奨できるものと判断した。

参考文献

- 1) Diao K, Chen YH, Catalano PJ, et al. Radiation toxicity in patients with collagen vascular disease and intrathoracic malignancy treated with modern radiation techniques. *Radiother Oncol.* 2017 ; 125 : 301-9. (コホート)【検】
- 2) Lin A, Abu-Isa E, Griffith KA, et al. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer.* 2008 ; 113 : 648-53. (コホート)【検】
- 3) Ross JG, Hussey DH, Mayr NA, et al. Acute and late reactions to radiation therapy in patients with collagen vascular diseases. *Cancer.* 1993 ; 71 : 3744-52. (コホート)【委】
- 4) Phan C, Mindrum M, Silverman C, et al. Matched-control retrospective study of the acute and late complications in patients with collagen vascular diseases treated with radiation therapy. *Cancer J.* 2003 ; 9 : 461-6. (コホート)【委】
- 5) Chen AM, Obedian E, Haffty BG. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular dis-

- ease. *Cancer J.* 2001 ; 7 : 480-91. (コホート)【委】
- 6) Liu M, Pickles T, Agranovich A, et al. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 ; 58 : 59-67. (コホート)【委】
- 7) Hölscher T, Bentzen SM, Baumann M. Influence of connective tissue diseases on the expression of radiation side effects : a systematic review. *Radiother Oncol.* 2006 ; 78 : 123-30. (メタ)【委】
- 8) Morris MM, Powell SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease : acute and late complications. *J Clin Oncol.* 1997 ; 15 : 2728-35. (コホート)【委】
- 9) Gold DG, Miller RC, Petersen IA, et al. Radiotherapy for malignancy in patients with scleroderma : The Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 ; 67 : 559-67. (コホート)【委】
- 10) Pinn ME, Gold DG, Petersen IA, et al. Systemic lupus erythematosus, radiotherapy, and the risk of acute and chronic toxicity : the Mayo Clinic Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 ; 71 : 498-506. (コホート)【委】
- 11) Gold DG, Miller RC, Pinn ME, et al. Chronic toxicity risk after radiotherapy for patients with systemic sclerosis (systemic scleroderma) or systemic lupus erythematosus : association with connective tissue disorder severity. *Radiother Oncol.* 2008 ; 87 : 127-31. (コホート)【委】
- 12) Lin D, Lehrer EJ, Rosenberg J, et al. Toxicity after radiotherapy in patients with historically accepted contraindications to treatment (CONTRAD) : An international systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2019 ; 135 : 147-52. (メタ)【委】
- 13) Yoon SM, Chu FI, Ruan D, et al. Assessment of Toxic Effects Associated With Dose-Fractionated Radiotherapy Among Patients With Cancer and Comorbid Collagen Vascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2021 ; 4 : e2034074. (コホート)【検】
- 14) Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. American College of Radiology. American College of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. *CA Cancer J Clin.* 1998 ; 48 : 83-107. (レビュー)【委】

IV-13. 緩和ケア

CQ 13-1 頭頸部終末期では致命的出血に関する事前説明は必要か？

推奨 致命的出血が頭頸部癌終末期の患者の2.6～6.9%に起きる。ハイリスク症例では本人、家族、医療者へ十分な説明を行う必要がある。

推奨の強さ：強く推奨する エビデンスの強さ：C 合意率：100%

解説

頭頸部癌終末期では局所病変が進行しコントロール不良・困難な出血を時に発症する。止血に難渋する出血、致命的出血は強い印象を与える。なかでも頸動脈からの出血(carotid blowout syndrome：CBS)は致命的となることがある。致命的な出血は頭頸部癌終末期の2.6～6.9%と報告され¹⁻⁴⁾、出血のリスクとしては進行病変、照射後(特に再照射後)、開放創、低体重、低栄養などが報告されている⁴⁻⁶⁾。切迫した出血や出血時には頸動脈結紮や血管内治療が行われるが救命できない場合や神経症状が残ることもある⁷⁻¹⁰⁾。頭頸部終末期では一定の割合で起き得る事象であり、十分に説明しておく必要がある。

参考文献

- 1) McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck : a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 ; 82 : 1083-1089. 【検】(メタ)
- 2) 平川仁, 篠崎剛, 海老原充, 他. 頭頸部癌患者の終末期における諸症状と機能に関する研究 多施設共同研究. 頭頸部癌 2018 ; 44 : 75-81. 【委】(コホート)
- 3) Shinozaki T, Ebihara M, Iwase S, et al. Quality of life and functional status of terminally ill head and neck cancer patients : a nation-wide, prospective observational study at tertiary cancer centers in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2017 ; 47 : 47-53. 【委】(コホート)
- 4) Chen YJ, Wang CP, Wang CC, et al. Carotid blowout in patients with head and neck cancer : associated factors and treatment outcomes. Head Neck. 2015 ; 37 : 265-72. 【検】(ケースシリーズ)
- 5) Lu HJ, Chen KW, Chen MH, et al. Serum albumin is an important prognostic factor for carotid blowout syndrome. Jpn J Clin Oncol. 2013 ; 43 : 532-9. 【検】(ケースシリーズ)
- 6) Jacobi C, Gahleitner C, Bier H, et al. Chemoradiation and local recurrence of head and neck squamous cell carcinoma and the risk of carotid artery blowout. Head Neck. 2019 ; 41 : 3073-9. 【検】(コホート)
- 7) 松村聡子, 松本文彦, 森彩加, 他. 頸動脈破裂に対する予防的頸動脈中樞側結紮. 頭頸部外科. 2018 ; 28 : 171-6. 【検】(ケースシリーズ)
- 8) Zhao LB, Shi HB, Park S, et al. Acute bleeding in the head and neck : angiographic findings and endovascular management. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 ; 35 : 360-6. 【検】(ケースコントロール)
- 9) Wong DJY, Donaldson C, Lai LT, et al. Safety and effectiveness of endovascular embolization or stent-graft reconstruction for treatment of acute carotid blowout syndrome in patients with head and neck cancer : Case series and systematic review of observational studies. Head Neck. 2018 ; 40 : 846-54. 【検】(メタ)
- 10) Liang NL, Guedes BD, Duvvuri U, et al. Outcomes of interventions for carotid blowout syndrome in patients with head and neck cancer. J Vasc Surg. 2016 ; 63 : 1525-30. 【検】(ケースシリーズ)

V
資料

DRAFT

1 会話機能評価基準

	(A) 家人と	(B) 他人と
1. よくわかる	5点	5点
2. 時々わからないことがある	4点	4点
3. 話の内容を知っていればわかる	3点	3点
4. 時々わかる	2点	2点
5. まったくわからない	1点	1点
A+B		
excellent ; 10~8点	日常会話可能, 新たな話題でも会話が可能	
moderate ; 7~5点	話題が限られていれば会話が可能	
poor ; 4点以下	社会的な言語生活が困難	

この会話機能評価基準は厚生省がん研究助成金による「口腔・中咽頭がんの治療法の確立と治療後の機能評価59-8」の研究班において東京大学の広瀬が提案した。

2 嚥下機能評価基準

1) 嚥下内視鏡検査

内視鏡を用いた嚥下機能評価法である。嚥下前の咽頭残留や着色水3mL嚥下時の嚥下反射、気道防御反射、咽頭クリアランスの評価により点数化される兵頭スコアを用いる⁵⁶。スコアが高いほど重度障害と評価される。

嚥下内視鏡所見のスコア評価規準：兵頭スコア⁵⁰

①喉頭蓋谷や梨状陥凹の唾液貯留	
0	唾液貯留がない
1	軽度唾液貯留あり
2	中等度の唾液貯留があるが、喉頭腔への流入はない
3	唾液貯留が高度で、吸気時に喉頭腔へ流入する
②声門閉鎖反射や咳反射の惹起性	
0	喉頭蓋や披裂部に少し触れるだけで容易に反射が惹起される
1	反射は惹起されるが弱い
2	反射が惹起されないことがある
3	反射の惹起が極めて不良
③嚥下反射の惹起性	
0	着色水の咽頭流入がわずかに観察できるのみ
1	着色水が喉頭蓋谷に達するのが観察できる
2	着色水が梨状陥凹に達するのが観察できる
3	着色水が梨状陥凹に達してもしばらくは嚥下反射が起きない
④着色水嚥下による咽頭クリアランス	
0	嚥下後に着色水残留なし
1	着色水残留が軽度あるが、2-3回の空嚥下でwash outされる
2	着色水残留があり、複数回嚥下を行ってもwash outされない
3	着色水残留が高度で、喉頭腔に流入する

<内視鏡検査手技>

①内視鏡および周辺機器の準備

内視鏡装置、記録装置の動作を確認する。このとき、日時、患者名、疾患名などの情報を記録する。なお、検査者が患者の顔面（表情、鼻腔とファイバーの位置）と内視鏡画像を1つの視野に捉えることができる位置に、モニターを設置する。検査中は、モニターのみを注視するのではなく、常に患者の状態に注意を払う。

②患者の安定

普段の摂食時の姿勢、または臨床評価の結果から、適していると判断された姿勢に調節し、枕またはタオルなどで頭部を安定させる。また、内視鏡挿入中、頸部が伸展しないように注意する。按頭台や枕を使って患者の頭部の位置を一定に保つ。内視鏡挿入後、しばらく内視鏡を静置して安全に内視鏡が挿入された旨を伝え、被験者を安心させる。ゆっくりとした呼吸を促し、発声もさせて、疼痛や違和感が少ないことを確認し、頭部や頸部の位置を再確認して評価を開始する。

③貯留物の吸引

貯留物が多い場合は、吸引器を用いて鼻腔、口腔、咽頭、喉頭内の貯留物を吸引する。

④内視鏡の挿入

内視鏡は、鼻腔内抵抗の少ない下鼻甲介の上か下の鼻道（解剖学的にはほぼ総鼻道を通することになる）に沿って挿入する。

⑤検査時の除痛

内視鏡を挿入前に、潤滑ゼリーを内視鏡先端部に塗布する。塩酸リドカインスプレーを鼻腔粘膜に直接噴霧すると麻酔薬が咽頭粘膜や喉頭粘膜に達し、同部の感覚低下を起こすため、使用する場合は用量を可及的に少なくする。

⑥鼻咽腔部の観察

鼻中隔後端と軟口蓋、咽頭後壁、耳管隆起の一部を視野に入れ、器質的異常の有無を観察しながら、内視鏡の挿入を進める。内視鏡先端が咽頭後壁と軟口蓋の間（鼻咽腔部）に達したとき、周囲軟組織の器質的異常の有無を観察し、続いて発声時（「アー」「イー」「ビビビ…」など）と空嚥下時の鼻咽腔閉鎖機能を確認する。

⑦舌根部、咽頭部および喉頭部の観察（high position での観察）

口蓋垂後方付近から舌根部、咽頭部および喉頭部を観察し、器質的異常の有無、唾液・分泌液などの貯留状態を観察する。

⑧付着物の対処法

内視鏡で観察中に唾液、分泌物、食塊残遺物などが対物レンズに付着し、視野が不鮮明になった場合は、内視鏡を2~3cm引き抜く。この操作で付着物が除去されない場合は、空嚥下を指示し、対物レンズに周囲軟組織が接触することによる清掃を試みる。これらの操作でも付着物が除去できない場合、内視鏡を鼻腔より引き抜き、対物レンズから付着物を除去して再挿入する。

⑨液体で咽頭期嚥下の確認

3mL着色水を口に含ませ、合図をして嚥下させる。スコア表に基づき、評価を行う。3mLの液体で誤嚥が激しい場合は、とろみの付いた液体（1%）で評価を行う。食材の変更を行った場合は、その内容を記録する。それでも誤嚥が著しい場合は、評価を中断し、評価可能なスコアを記載し、中断理由を記録する。

（兵頭政光，西窪加緒里，弘瀬かほり．嚥下内視鏡検査におけるスコア評価基準（試案）の作成とその臨床的意義．日本耳鼻咽喉科学会会報 2010；113：670-8．より引用）

2) FOSS (Functional Outcome Swallowing Scale) : 嚥下機能低下による栄養摂取法の制約や栄養状態から6段階評価する指標

0	嚥下機能は正常で症状を認めない
1	嚥下機能はほぼ正常であるが時に嚥下困難を認める
2	食形態の変更や食事時間延長により嚥下機能は代償されている。体重の減少や気管・肺への誤嚥は認めない。
3	嚥下機能の代償は不良であり、嚥下困難に伴う10%以下の体重減少を6か月以上にわたり認める。あるいは食事時の頻回の咳嗽、物がのどに詰まる症状、気管・肺への誤嚥を認める。
4	嚥下機能の代償は高度不良で、嚥下困難や気管肺合併症を伴う重度の誤嚥により10%以上の体重減少を6か月以上にわたり認める。経口では十分量の栄養は取れない。
5	完全に経口摂取不良であり、何も安全に経口摂取できない。

(HNC-TOS 頭頸部癌全国登録システムより引用)

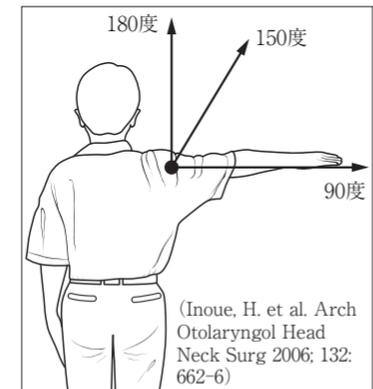
3 頸部郭清術後機能質問表

下記の質問について、手術を受ける前と比べて、現在の状態に当てはまる答えを○で囲んでください。(1~7の質問には、左右別々にお答えください)

- 肩や首が硬くなりましたか？
右 まったくない ほとんどない 少し硬くなった かなり硬くなった 大変硬くなった
左 まったくない ほとんどない 少し硬くなった かなり硬くなった 大変硬くなった
- 肩や首が締めつけられますか？(首が重く感じられますか？)
右 まったくない ほとんどない 少しある かなり締めつけられる 大変締めつけられる
左 まったくない ほとんどない 少しある かなり締めつけられる 大変締めつけられる
- 肩や首が痛みますか？ 頭痛を感じるが増えましたか？
右 まったく痛まない ほとんど痛まない 少し痛む かなり痛む とても痛む
左 まったく痛まない ほとんど痛まない 少し痛む かなり痛む とても痛む
- 首のしびれを感じますか？
右 まったく感じない ほとんど感じない 少ししびれる かなりしびれる 大変しびれる
左 まったく感じない ほとんど感じない 少ししびれる かなりしびれる 大変しびれる
- 肩が下がったと感じますか？
右 まったく感じない ほとんど感じない 少し下がった かなり下がった 大変下がった
左 まったく感じない ほとんど感じない 少し下がった かなり下がった 大変下がった
- 高い所のものが取りにくくなりましたか？
右 問題ない ほとんど問題ない 少し取りにくい かなり取りにくい 大変取りにくい
左 問題ない ほとんど問題ない 少し取りにくい かなり取りにくい 大変取りにくい
- 首や肩の外観の変化が気になりますか？
右 気にならない ほとんど気にならない 少し気になる かなり気になる 大変気になる
左 気にならない ほとんど気にならない 少し気になる かなり気になる 大変気になる
- 寝ていて起きあがる時に不自由を感じますか？
まったくない ほとんどない 少し不自由 かなり不自由 大変不自由
- 衣服の着脱に不自由を感じますか？
感じない ほとんど感じない 少し不自由 かなり不自由 大変不自由
- 術後、髪の毛を洗うのが困るようになりましたか？
問題ない ほとんど問題ない 少し困る かなり困る 自分で洗えない
- 顔のむくみが気になりますか？
気にならない ほとんど気にならない 少し気になる かなり気になる 大変気になる
- 首や肩の症状により日常生活に不自由を感じますか？
問題ない ほとんど問題ない 少し不自由 かなり不自由 大変不自由
- 首や肩の症状により今までのお仕事が制限されますか？
まったく問題ない ほとんど問題ない 少し制限 かなり制限 非常に制限
- 首や肩の症状により趣味やスポーツが制限されますか？
まったく問題ない ほとんど問題ない 少し制限 かなり制限 非常に制限
- 現在の日常生活に満足していますか？
大変満足 かなり満足 まあまあ満足 少し不満 非常に不満

上肢挙上テスト(図) 右 _____ 左 _____
手の甲を上にして 上肢を側方に

- まったく、あるいは、ほとんど挙げられない
- 水平、あるいは、その前後までしか挙げられない
- 水平以上挙げられるが、150度以上は挙げられない
- 150度以上挙げられるが、真上までは挙げられない
- 真上まで挙げられるが、努力が必要、または痛みを伴う
- 無理なく真上まで挙げられ、痛みも伴わない



(丹生健一, 他. 頭頸部癌2005; 31: 391-5より引用)

この頸部郭清術後機能の標準的評価基準は厚生労働省科学研究費補助金による「頭頸部癌のリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究」の研究班において作成された。

4 下咽頭癌・声門上癌に対する頸部郭清指針

推奨郭清範囲

- 1) 患側
N0, N1 症例—レベルII, III, IVの郭清を行う。
N2, N3 症例—最低限レベルII, III, IVの郭清を行う。
必要に応じてレベルVおよび/またはレベルIの郭清を追加する。
- 2) 健側
原発巣の進展範囲に応じて症例毎に判断するが、明らかに正中をこえている場合には、最低限レベルII, III, IVの郭清を行う。
- 3) 頸部気管傍リンパ節
下咽頭癌症例で、下咽頭喉頭全摘出術または喉頭全摘出術を同時に施行する場合には、頸部気管傍リンパ節郭清を追加する。
原発部位が梨状陥凹の場合—最低限、患側の頸部気管傍リンパ節郭清を追加する。
原発部位が輪状後部または咽頭後壁の場合—両側の頸部気管傍リンパ節郭清を追加する。

推奨手術手順

- 1) 上内頸静脈領域上縁(上深頸部上縁)
 - ①頸二腹筋後腹上縁の高さとする。頸二腹筋後腹を上方に牽引し、その裏側まで郭清を行う。
 - ②原発病変および/またはリンパ節転移が頸二腹筋後腹に浸潤または近接する場合は、上縁を頸二腹筋後腹上縁より上方に設定する。頸二腹筋後腹を切除し、後腹上縁のさらに上方まで郭清を行う。
- 2) 下内頸静脈領域下縁(下深頸部下縁)
 - ①静脈角より1~2cm上方とする。
 - ②リンパ節転移が下内頸静脈部に存在する場合には、下縁を静脈角直上の高さに設定する。リンパ節転移の位置が静脈角に近い場合は、下縁を静脈角よりさらに下方に設定する。
 - ③原発病変が下内頸静脈部にかかる場合にも、下縁を静脈角直上の高さに設定する。
- 3) 後頸三角領域後縁(副神経部後縁+鎖骨上部後縁) *後頸三角領域の郭清を行う場合のみ
 - ①下咽頭癌症例では僧帽筋前縁とする。術中に僧帽筋前縁を必ず確認する。
 - ②声上癌症例では僧帽筋前縁付近とする。僧帽筋前縁付近まで郭清を行えば、術中に前縁そのものを確認してもしなくてもよい。
 - ③リンパ節転移が僧帽筋前縁にかかる、または僧帽筋前縁より後方に存在する場合は、後縁を僧帽筋前縁より後方に設定する。
- 4) 頸神経(後頸三角領域の郭清を行う場合のみ)
 - ①可及的に温存する。
 - ②リンパ節転移が頸神経に浸潤または近接する場合、および/またはリンパ節転移が頸神経と深頸筋膜の間に存在する場合には、その周囲の頸神経を切除する。
 - ③リンパ節転移の個数が多い場合、および/またはリンパ節転移の分布が広範である場合には、頸神経の全切除もやむを得ない。

この頸部郭清指針は厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業による「咽喉頭がんのリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究」の研究班により作成された。

5 参考URL

日本頭頸部癌学会 <http://www.jshnc.umin.ne.jp>
日本内分泌外科学会 <http://jaes.umin.jp>
日本放射線腫瘍学会 <https://www.jastro.or.jp>
日本癌治療学会 <http://www.jsco.or.jp>
国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」<https://ganjoho.jp>