

症例—2 非浸潤性乳管癌が大部分を占める浸潤性乳管癌 (図5)

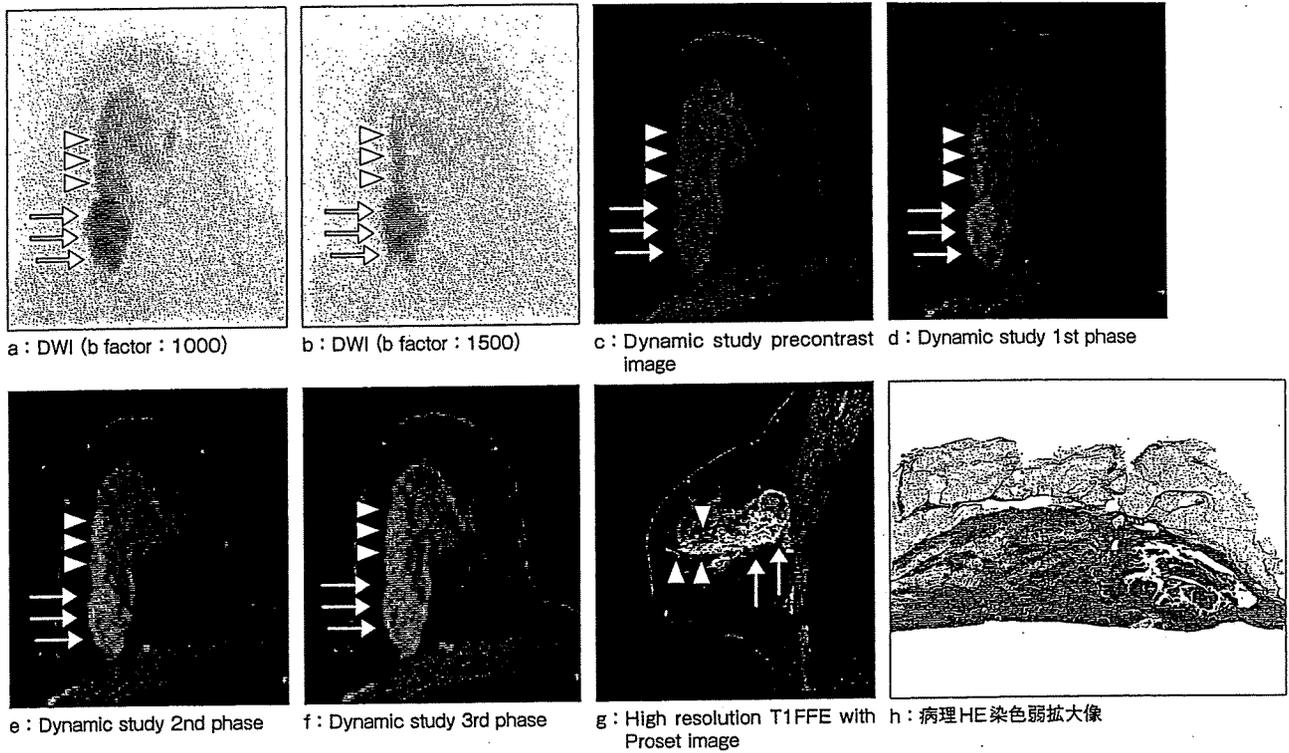


図5 症例2：非浸潤性乳管癌が大部分を占める浸潤性乳管癌 (47歳, 女性)

症例—3 粘液癌 (図6)

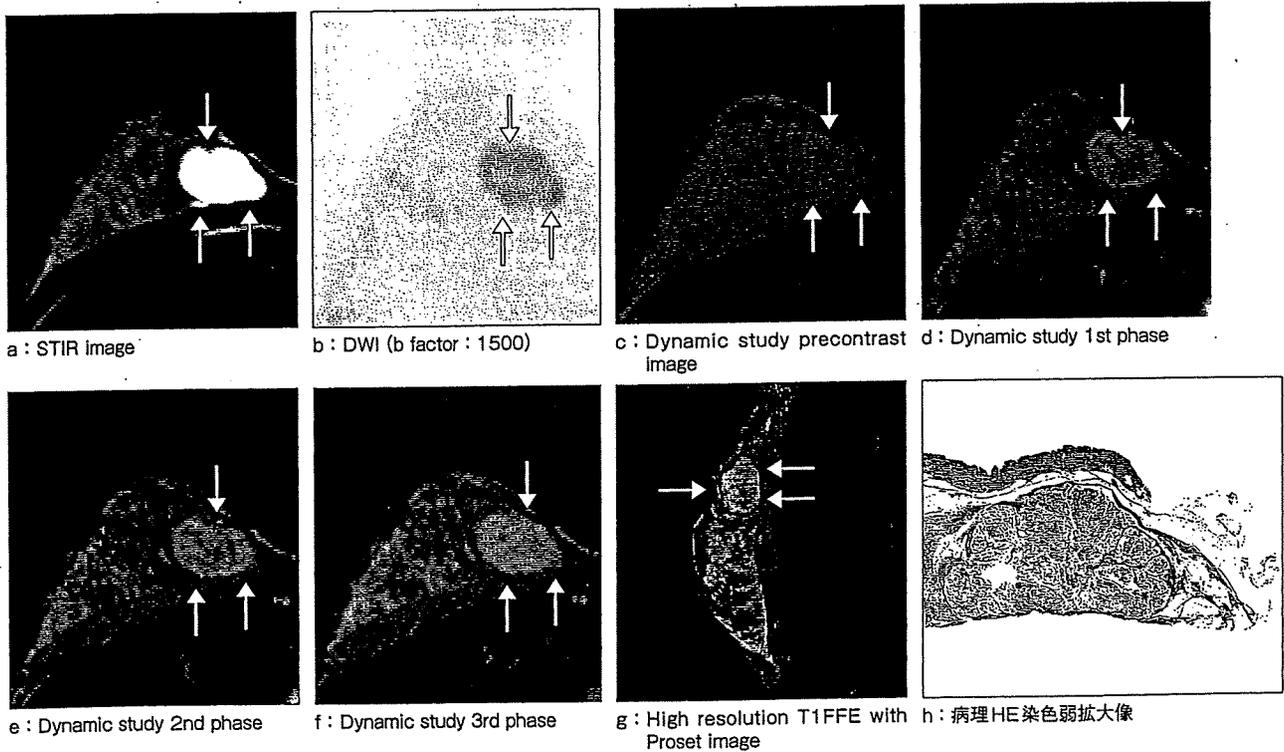


図6 症例3：粘液癌 (33歳, 女性)

症例—4 乳管内乳頭腫 (図7)

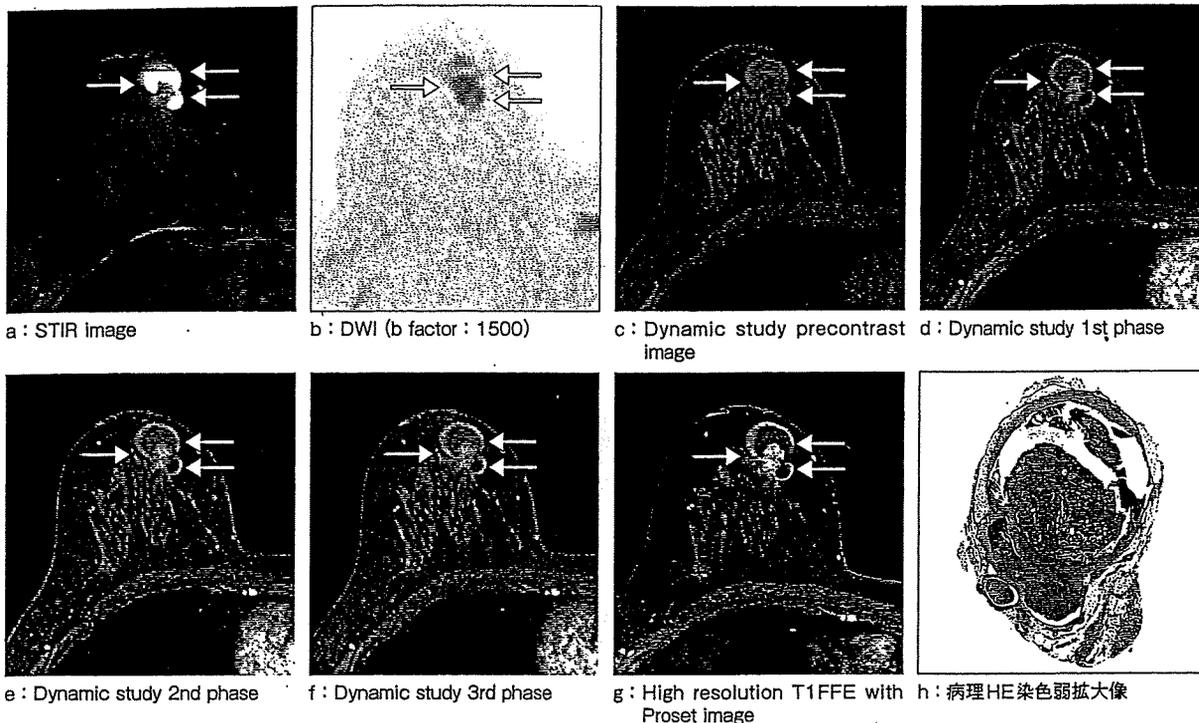


図7 症例4：乳管内乳頭腫 (48歳, 女性)

少ない。lobulated shape/smooth marginを呈し、ダイナミックスタディではrapid-persistent patternである。術後病理では、30mm×20mm大の圧排性に周囲脂肪織まで浸潤する粘液癌と診断された。豊富な粘液中にごん細胞(島)が比較的高密度に認められた。

●症例4：乳管内乳頭腫 (図7)

48歳, 女性。嚢胞内に乳頭状に発育する充実部が認められる。充実部はDWIにて高信号を呈する。積極的に嚢胞外へ進展している所見は認められない。充実部はダイナミックスタディにてrapid-washout patternを呈する。術後病理では、嚢胞内に線維性血管間質を有し、乳頭状に増殖する腫瘍を認めた。二相性が保持されていることから乳管内乳頭腫と診断された。明らかな嚢胞外への浸潤は認められなかった。

●症例5：線維腺腫と乳管乳頭腫症 (図8)

64歳, 女性。約10mmの結節(↓)と約5mmの結節が2個(△)認められる。いずれも境界明瞭・平滑で、10mm大の結節はDWIで低～等信号、5mm大の結節は高信号を呈する。いずれもSTIRにて等信号を呈し、内部構造は明らかではない。round-oval shape/smooth marginを呈し、ダイナミックスタディでは、10mm大の結節がmedium-persistent pattern、5mm大の結節がrapid-washout patternである。術後病理では、10mm大の結節は一部に器質化を伴った管内型線維腺腫(↓)、5mm大の結節は乳管上皮増生を高度に伴った乳管乳頭腫症(△)と診断された。

◎

乳腺造影MRIについて、ダイナミックスタディを中心に撮像法と症例を提示し概説した。乳腺MRIはダイナミックスタディが中心となるが、一方で、報告にもあるように、血流情報に形態情報を加えることで診断能は向上する^{11),12)}。また、最近ではDWIやMRSの臨床応用も盛んであり^{13),14)}、これらの画像も加味して総合的に診断することが肝要である。

症例—5 線維腺腫と乳管乳頭腫症 (図8)

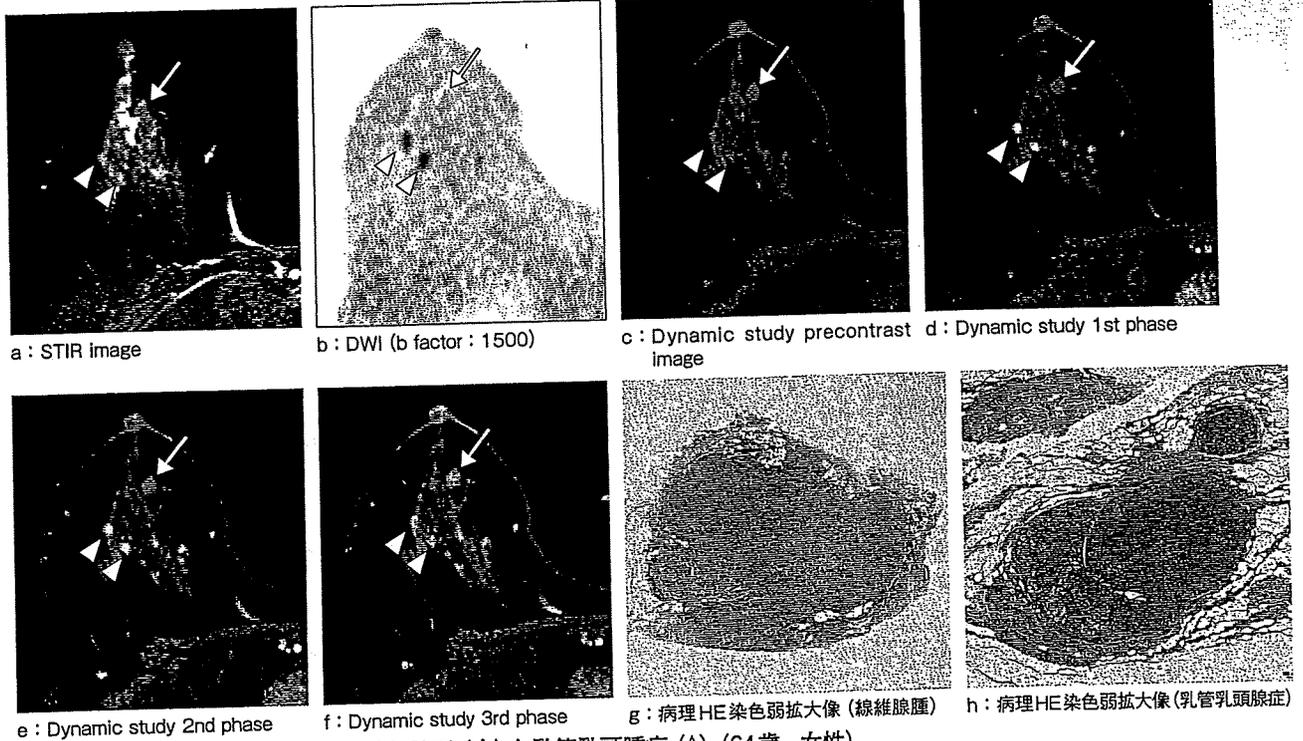


図8 症例5: 同一症例に発生した線維腺腫 (↓) と乳管乳頭腫症 (△) (64歳, 女性)

●参考文献

- 1) Breast imaging reporting and data system ; BI-RADS (Reston, V.A., ed), 4th ed., American College of Radiology, 2003.
- 2) Heywang, S.H., Hahn, D., Schmidt, H., et al. : MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **10**, 199~204, 1986.
- 3) Kaiser, W.A., Zeitler, E. : MR imaging of the breast ; Fast imaging sequences with and without Gd-DTPA ; Preliminary observations. *Radiology*, **170**, 681~686, 1989.
- 4) Boetes, C., Barentsz, J.O., Mus, R.D., et al. : MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced Turbo FLASH subtraction technique. *Radiology*, **193**, 777~781, 1994.
- 5) Gilles, R., Guinebretiere, J.M., Lucidarme, O., et al. : Nonpalpable breast tumors ; Diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology*, **191**, 625~631, 1994.
- 6) Kuhl, C.K., Mielcareck, P., Klaschik, S. et al. : Dynamic breast imaging ; Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?. *Radiology*, **211**, 101~110, 1999.
- 7) Pierce, W.B., Harms, S.E., Flamig, D.P., et al. : Three-dimensional gadolinium-enhanced MR imaging of the breast ; Pulse sequence with fat suppression and magnetization transfer contrast. *Radiology*, **181**, 757~763, 1991.
- 8) Harms, S.E., Flamig, D.P., Hesley, K.L., et al. : MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance ; Clinical experience with pathologic correlation. *Radiology*, **187**, 493~501, 1993.
- 9) Fischer, U., Kopka, L., Grabbe, E. : Breast carcinoma ; Effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology*, **213**, 881~888, 1999.
- 10) MARIBS study group : Evaluation of a prospective scoring system designed for a multicenter breast MR imaging screening study. *Radiology*, **239**, 677~685, 2006.
- 11) Tozaki, M., Igarashi, T., Fukuda, K. : Positive and negative predictive value of BI-RADS-MRI descriptors for focal breast masses. *Magn. Reson. Med. Sci.*, **5**, 7~15, 2006.
- 12) Kinkel, K., Helbich, T.H., Esserman, L.J., et al. : Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions ; Diagnostic criteria and interobserver variability. *Am. J. Roentgenol.*, **175**, 35~43, 2000.
- 13) Kuroki, Y., Nasu, K., Kuroki, S., et al. : Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique ; Analysis of apparent diffusion coefficient value. *Magn. Res. Med. Sci.*, **3**, 79~85, 2004.
- 14) Tozaki, M., Sakamoto, M., Oyama, Y., et al. : Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with H MR Spectroscopy ; Comparison to sequential 2-[¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission Tomography. *J. Magn. Reson. Imaging*, **28**, 420~427, 2008.

日本医師会雑誌 第138巻・特別号(1)

生涯教育シリーズ 76

THE JOURNAL OF THE JAPAN MEDICAL ASSOCIATION

がん診療 update

監修 跡見 裕
編集 島田安博
杉原健一
谷本光音
森 正樹
吉村泰典
編集協力 阿部展次

消化管造影検査

Alimentary Tract Imaging by Barium Studies

関口隆三 石川 勉
Ryuzo Sekiguchi Tsutomu Ishikawa

はじめに

消化管造影検査は得られた画像が客観的で、検査自体による侵襲性が少ないことから、内視鏡検査が普及しつつある今なお、集団検診を含め広く行われている。本稿では消化管造影検査の利点、特にがん診療における有用性について、また内視鏡検査とのかかわり方について述べる。

消化管造影検査の利点

消化管造影検査が優れているのは得られた画像の客観性であり、病変の位置や範囲、周囲臓器との関係、また消化管壁の伸展性や変形所見などを直感的に把握できる概観撮影法としての有用性が非常に高い点である。内視鏡検査では、病変が視野全体に拡がっているようなびまん性疾患（図1）や、視野に入りきらない大きな病変では、病変の全体像（病変そのもの、および病変の消化管の中での占拠部位など）の把握が困難な場合がしばしば経験される。横行結腸や過長S状結腸においては、病変の存在位置を見誤ることもあり、総腸間膜症などの解剖学的・先天的走行異常症例は、消化管造影検査でないと把握することが困難であることが多い。

消化管造影検査は十二指腸憩室や大腸憩室の診断にも有効で、憩室周囲炎および膿瘍形成を合併し、管腔の狭窄をきたしているような場合においては病態を正確に把握・診断することが可能である。腹膜播種や腫瘍浸潤に伴う消化管狭窄にも造影検査は有効で、病変が多発している場合や消化管の狭窄の強い場合には特に有用である。

腫瘍や出血、微細血管異常などの小腸病変の検出には、近年小腸内視鏡検査（ダブルバルーン法）が普及しつつあるが、経口小腸造影検査は簡便で侵襲も少なく、現在でも有用な検査法である（図2）。

がん診療においては、病変の質的診断を行ううえで、また病変の拡がりおよび深達度診断、切除線の決定などの外科的治療を行ううえで、客観的な画像（情報）を提供する消化管造影検査は治療前検査として欠くことができない検査法に位置づけられている。また消化管造影検査は治療経過や経過観察における経時的（遡及的）形態変化の客観的な把握にも有用である。図3に胃がんにおける病変と食道胃接合部との距離、図4に直腸がんにおける病変とHerrmann線との距離を描出したX線像を示す。

内視鏡検査との関係

内視鏡検査は機動性に富み、生検による病理診断や止血、ポリペクトミーなどの治療が行える利点を有していることから急速に普及しつつある。内視鏡検査で色調の変化として捉えられるような形態的には変化に乏しい病変は、バリウムと空気により病変を描出させる消化管造影検査では所見を拾いきれず、見逃されてしまうこともある。消化管診断においては、消化管造影検査、内視鏡検査それぞれの特長を生かしての検査の組み合わせ（両者の併用）が消化管疾患、とりわけがん診療の診断効率の向上につながっている。

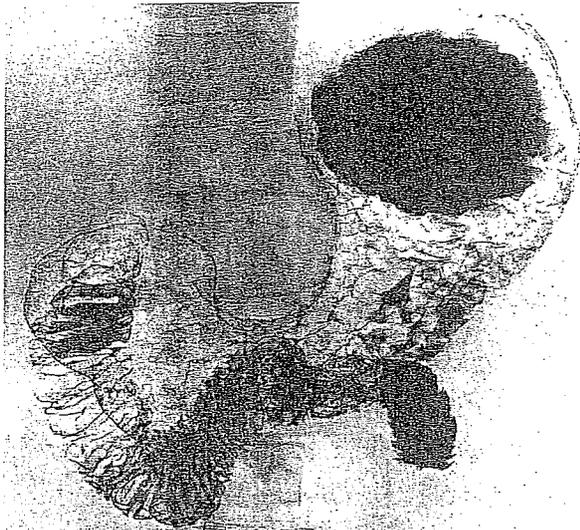


図1 概観観察法としての消化管造影検査の有用性
穹窿部より前庭部にまたがる広範囲にわたる
著明な胃壁の伸展不良がみられる。体下部小
彎には潰瘍面がみられ、type 3 スキルス胃が
んと診断される。



図2 経口小腸造影検査による小腸腫瘍の描出
右腸骨稜レベルの小腸（空腸）に、約2～
3cmにわたり全周性狭窄（apple core sign）
を認める（矢印）。

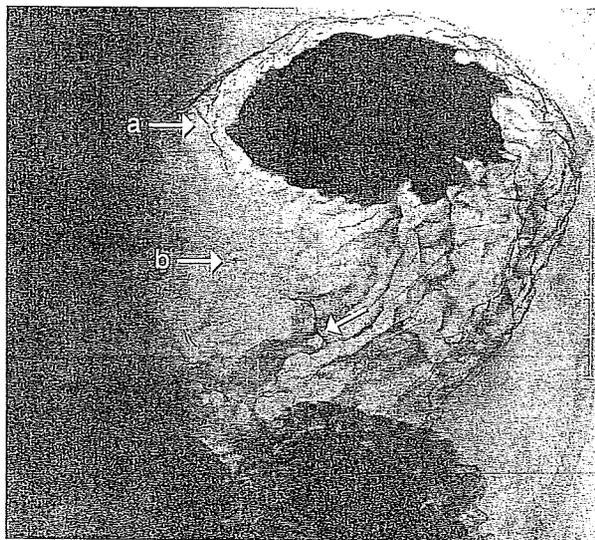


図3 病変と食道胃接合部との距離の描出
体中部後壁のtype 3 病変（矢印）。食道胃接
合部（a）までの距離は約5cm。病変の口側に
生検による小さなバリウム斑（b）がみられる。

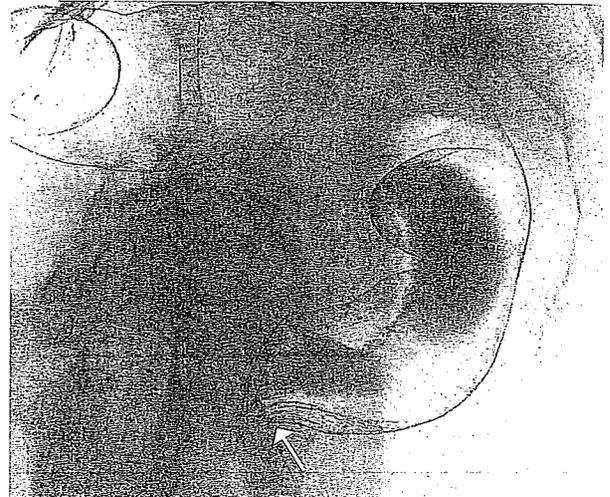


図4 病変とHerrmann線との距離の描出
直腸Rb前壁を中心とするtype 2病変。大き
さは約5cm。側面変形を認め、深達度はMP以
深と判断される。Herrmann線（矢印）まで
の距離は約4cm。

膵・胆道癌遠隔転移診断：2009

造影超音波による肝転移診断*

関口 隆三¹⁾・山邊裕一郎¹⁾・平原 美孝¹⁾・黒木 嘉典¹⁾・山本 孝信¹⁾
吉田 慶之¹⁾・小林 望¹⁾・吉竹 直人¹⁾・斎藤奈津子¹⁾

要約：悪性疾患における肝転移巣の存在診断は治療方針決定に際し重要であり、画像診断が進歩した今日なお十分とは言い切れない。全世界に先駆けてわが国で臨床応用が可能となった超音波造影剤 Sonazoid[®] は micro bubble を非破壊で映像化するため、肝臓の造影効果の持続性が高く、また繰り返し検査・検索できることから、肝実質相における腫瘍描出能に非常に優れている。肝臓の観察が十分できる術者であれば Gd-EOB MRI と同等またはそれ以上の肝腫瘍検出能が期待できる。当院では造影超音波検査を肝転移巣検索における精査として行っており、とりわけ膵癌病期診断における意義は高い。造影超音波検査は明瞭で持続性の Vascular imaging もリアルタイムに提供できることから、悪性疾患の治療方針決定（病期診断）や化学療法などの治療効果判定などの機能評価の指標としての応用も期待される。

Key words：Sonazoid, 超音波造影剤, 肝腫瘍, 転移

はじめに

2007年1月より全世界に先駆けてわが国で発売された次世代超音波造影剤 Sonazoid[®]の登場は、肝臓の超音波診断・治療の精度向上に拍車をかけることは間違いなく、超音波を取り巻く画像診断環境は今、大きく変わりつつある。安定した肝実質相（Post vascular phase）の提供は肝腫瘍検出能の向上をもたらした（図1）、持続性の vascular imaging は腫瘍内血流の検討、すなわち腫瘍の viability の有無の判定を可能としている^{1,2)}（図2）。

本稿では、転移性肝腫瘍診断における Sonazoid[®]造影超音波検査の特徴や有用性、将来展望などについて述べる。

I. Sonazoid[®] 造影超音波検査の特徴

これまでの超音波造影剤 Levovist[®]が、micro bubble

を破壊・映像化していたのに対し、Sonazoid[®]は低～中音圧では micro bubble を非破壊で映像化することができるため、持続した造影効果を観察することが可能となった。Levovist[®]の micro bubble は超音波照射により容易に破壊され、一瞬にして超音波照射部の micro bubble は消失する。したがって Levovist[®]を用いた場合は、一般に間欠送信下（非連続的）に造影効果の観察を行わなければならない、肝実質相の観察は1回のスイープスキャンのみに限られるなどの大きな制限があった。Sonazoid[®]は低～中音圧では micro bubble を破壊することなく連続送信にて繰り返し肝内をくま無く観察することができ、また肝臓の Kupfer 細胞内に取り込まれることから、癌の肝転移巣検索（病期診断）の詳細な検討が可能となった。また肝腫瘍内血流の連続観察がリアルタイムに可能なことから（図3）、肝の質的診断、転移性肝腫瘍の治療支援および治療効果判定の精度向上に大いに貢献するものと期待されている^{1,2)}。

II. 転移性肝腫瘍の診断手順

当院では、Sonazoid[®]造影超音波検査（以下造影超音波検査）は肝転移巣の精査—肝転移巣検索および治

* Hepatic Metastases : Diagnosis with Sonazoid-enhanced Sonography

1) 栃木県立がんセンター画像診断部（〒320-0834 宇都宮市陽南 4-9-13）

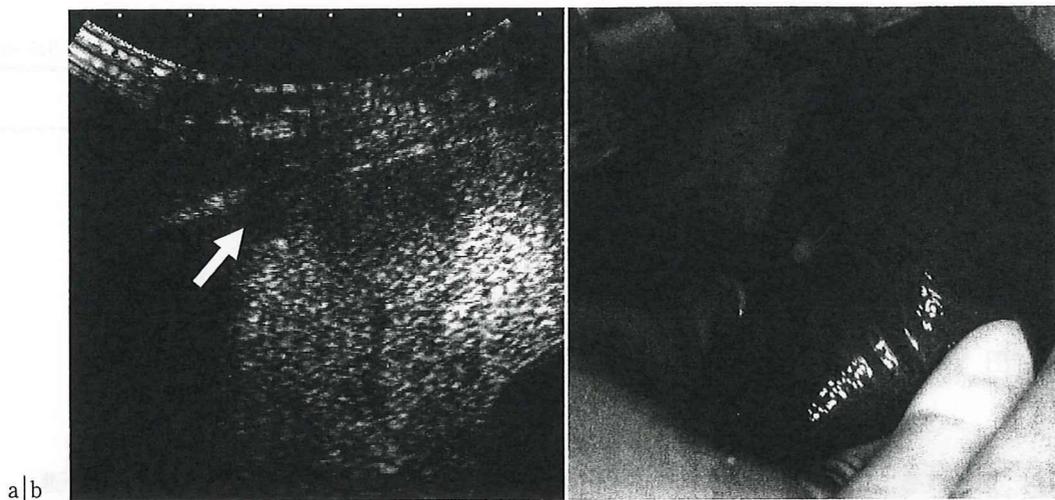


図1 肝転移巣の検出

60歳女性，膵頭部癌肝転移。造影超音波検査（Post vascular phase）ではS8肝表にφ4 mmの内部血流を伴うSOL（→）を認め転移と診断（a）。開腹時，転移巣を確認（b，→）。

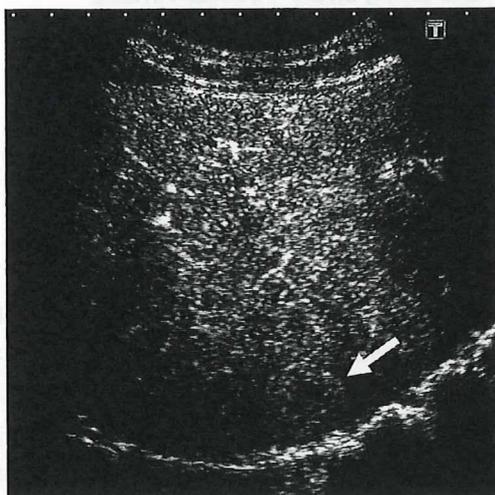


図2 Vascular imaging

68歳男性，胃癌肝転移。肝S7，26×20×20 mm大の等エコー腫瘍は早期濃染し（Early vascular phase，→），すぐにwash-outを認め，転移と診断。

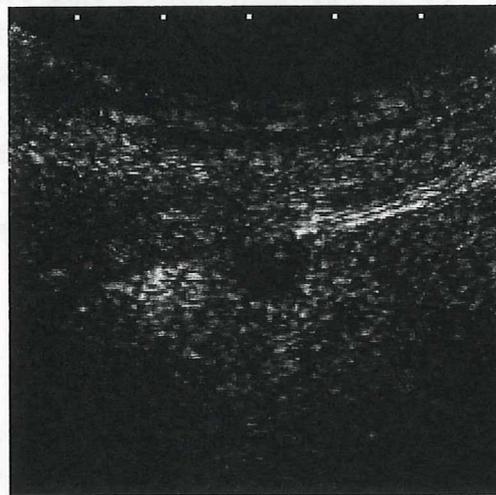


図3 腫瘍内血流の観察

67歳男性。膵体尾部癌肝転移。肝表にみられるφ8 mmのSOL内を流れるmicrobubble（低エコー腫瘍内の高エコースポット）が明瞭に観察される。

療効果判定一目的に施行している。図4に当院における転移性肝腫瘍診断のフローチャートを示す。経過観察の場合，原発巣や病期，CEAやCA19-9などの腫瘍マーカー値の変動の有無により検査の施行間隔は異なってくるが，一般に通常の超音波検査（以下単純超音波検査）は年2（～4）回，造影CT検査は年1（～2）回程度としている。精査が必要と判断された場合は造影超音波検査と2008年4月からはEOB・Primovistを用いたGd-EOB MRIを並行して行っている。また，手術適応の決定にあたっては血管造影下CT（CTA，CTAP）を施行し，それぞれの画像所見をあわせ総合的に最終診断を下している。

III. 検査装置・手技

当院で造影超音波検査に用いている超音波診断装置はAplio XG（東芝メディカルシステムズ）およびLogiq7（GE横河メディカルシステム）である。探触子はコンベックス型のもを用い，肝右葉横隔膜下の観察が肋間よりしにくい場合は視野角の広いマイクロコンベックス型のを適宜用いている。

造影超音波検査は単純超音波検査に引き続き施行している。前腕に留置した22 Gの留置針より自動注入器Medrad Pulser®（日本メドラッド）を用い，0.00375～

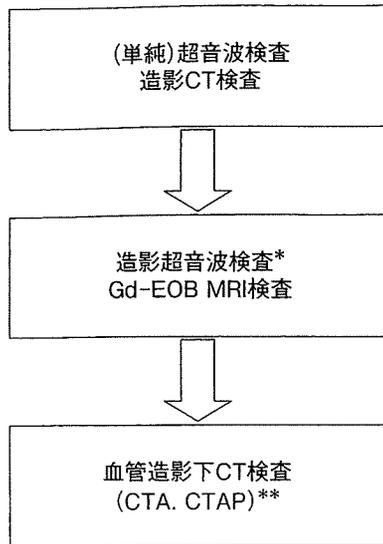


図4 転移性肝腫瘍診断のフローチャート

* Levovist®を用いた造影超音波検査, SPIO MRI検査は現在行っていない

** CTA: CT arteriography, CTAP: CT arterial portography

0.0075 ml/kg の Sonazoid®を 10 ml の生理食塩水で 1 ml/sec にてフラッシュ注入し、造影超音波検査を行っている。Sonazoid®投与量は推奨投与量 0.015 ml/kg の 1/4~1/2 量とかなり少なくしている。これは推奨投与量を用いた場合、vascular phase における血流信号強度が強くなりすぎるため、関心領域一腫瘍およびその周囲肝一の詳細な血流の検討がかえって難しくなることが当初経験されたためである。Sonazoid®の投与量については使用装置および使用目的、撮像パラメータなどにより異なる報告がなされているが、転移性肝腫瘍検索においては推奨投与量~1/2 量とする報告が多い。Sonazoid®は懸濁液作成後、2 時間以内に使用している。

造影超音波検査のプロトコルを図5に示す。検査時の観察ポイントは以下の5点である。単純超音波検査にて肝腫瘍が認められる場合は主たる腫瘍に対し、①造影剤投与開始後 30 秒位まで Mechanical index (MI) 値 0.20~0.25 の低音圧にて腫瘍の動脈血流の連続観察 (動脈濃染所見の観察, 図2)。②その後 1 分位までの間に高音圧を数フレーム送信して観察範囲の micro bubble を破壊・消失させ、その直後から観察範囲に再灌流する micro bubble 信号を加算表示する micro flow imaging (MFI) 法による腫瘍およびその周囲の微細な血管構築の観察 (flash replenishment 法, 図6) を適宜行う。③1~8 分の Late vascular phase

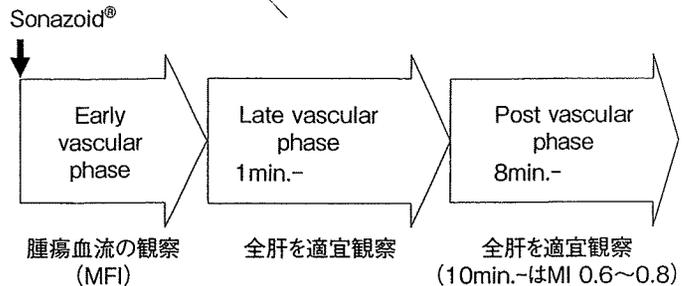


図5 造影超音波検査プロトコル

は MI 値 0.20~0.25 の低音圧にて全肝を適宜観察し、肝転移巣検索を施行。その際、腫瘍が認められた場合には血行動態の観察を行う。肝実質が優位に造影される 8 分以降の Post vascular phase は、④はじめは MI 値 0.20~0.25 の低音圧で、⑤ 10 分以降は MI 値 0.6~0.8 の中音圧で全肝を適宜観察し、肝転移巣検索を行う。

肝血管腫の半数以上は Post vascular phase で完全または不完全な造影欠損として描出される³⁾。したがって Post vascular phase のみの肝転移巣検索は肝血管腫を肝転移と誤診する可能性があり推奨できない。肝転移巣検索においては、少なくとも Late vascular phase, Post vascular phase の観察は必要と考えている。

IV. 手技上の注意

MI 値 0.20~0.25 の低音圧による観察では 7~8 cm 以深の肝の信号は弱く、その描出は不良となることが多い。これを補うべく MI 値を高くすると、肝表の micro bubble は破壊されるが音波はより深部へ届くようになる。10 分以降に MI 値を 0.6~0.8 の中音圧としているのは 7~8 cm 以深の肝描出能が多少改善されるのを期待するためである。MI 値を上げすぎるとより深部まで micro bubble が破壊されてしまうので、注意深く MI 値を上げる必要がある。また MI 値 0.20~0.25 の低音圧であっても同じ部位の観察をしばらく行くと、肝表の micro bubble は破壊され、肝表に位置する肝転移を見落としてしまう危険性がある。肝表の micro bubble の破壊の程度を気にしながらの観察を行うことが肝要である。

転移性肝腫瘍の中には高エコーを呈するものがあり、特に大腸癌の肝転移では石灰化を伴うものがある (図7)。このような高エコー腫瘍は背景エコーと micro bubble とが重なり腫瘍内血流評価 (=腫瘍の viability 評価) の難しい症例がしばしば経験される。このよう

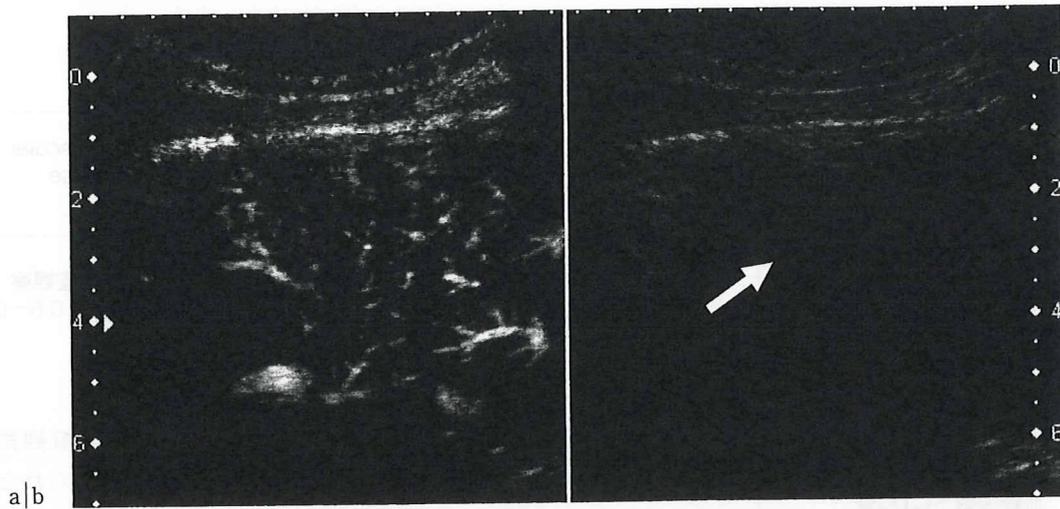


図 6 micro flow imaging (MFI)

75 歳男性, C 型肝炎。左が MFI 画像, 右は low MI の参照 B モード画像。
肝 S4 ϕ 18 mm の高エコー域 (→) およびその周囲の微細な血管構築ができる。

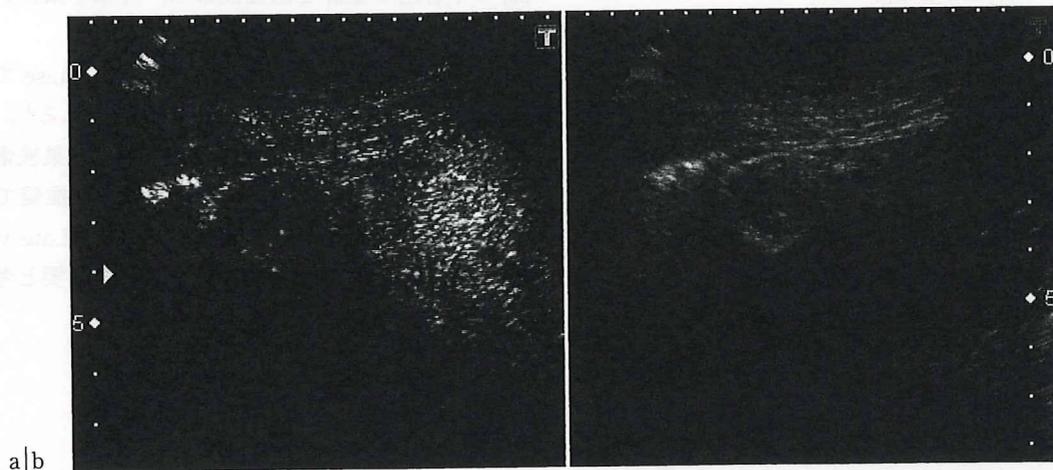


図 7 石灰化を有する転移性肝腫瘍

高エコーを呈する腫瘍は背景エコーと micro bubble とが重なり腫瘍内血流評価が難しい。
Gain をできるだけ下げて観察することが必要となるが, 造影モード画像のみではどこ (何) を
見ているのか分からなくなってしまう。B mode 画像を参照できる monitor mode での観察が
望ましい。左が造影モード, 右は low MI の参照 B モード画像。

な場合は Gain をできるだけ下げて背景画像を消し, B mode 画像を参照できる monitor mode での観察が望ましい。

V. 転移性肝腫瘍の検出能

当院にて転移性肝腫瘍検索および化学療法効果判定目的に, 造影超音波検査の施行された原発性肝癌を除く 181 例のまとめを表 1 に示す。平均年齢は 64.3 ± 12.0 歳, 男性 119 名, 女性 62 名である。対象には化学療法効果判定目的症例が多く含まれていたため, 単純または造影超音波検査にて肝転移を認めた症例は 136 例と全体の 75.1% を占めた。そのうち造影超音波検査にて

新たに腫瘍の検出された症例は 63 例 ($63/136 = 46.3\%$) と約半数を占めており, 造影超音波検査の有用性が示された。これを原発巣別にみると, 大腸では 26 例 ($26/72 = 36.1\%$), 胃では 11 例 ($11/20 = 55.0\%$), 膵では 23 例 ($23/29 = 79.3\%$) であり, 膵癌および胃癌における肝転移検索に特に有用性が高いことが示唆された (図 1, 2)。膵癌は早期に肝転移を起こすことが知られており, また術後再発も肝転移の多いことから, 膵癌病期診断における造影超音波検査の意義は非常に高いと思われる。また検出された腫瘍の大きさをみると, 造影前に検出された腫瘍に比べ造影後に検出された腫瘍は小さい傾向にあった。

表 1 造影に伴う転移性肝腫瘍検出能の向上

原発巣	症例数	肝転移数別症例数 (造影後新病変検出数)				
		0	1	2~5	5<	0<
大腸	85	13	29 (3)	29 (12)	14 (11)	72 (26=36.1%)
胃	21	1	3 (0)	10 (7)	7 (4)	20 (11=55.0%)
膵	48	19	3 (1)	9 (6)	17 (16)	29 (23=79.3%)
その他	27	12	5 (0)	7 (2)	3 (1)	15 (3=20.0%)
	181	45	136 (63=46.3%)			

その他：GIST 6例，胆管 6例，胆嚢 3例，食道 2例，扁桃・十二指腸乳頭・卵巣・乳房・後腹膜・多発性骨髄腫・原発不明各 1例

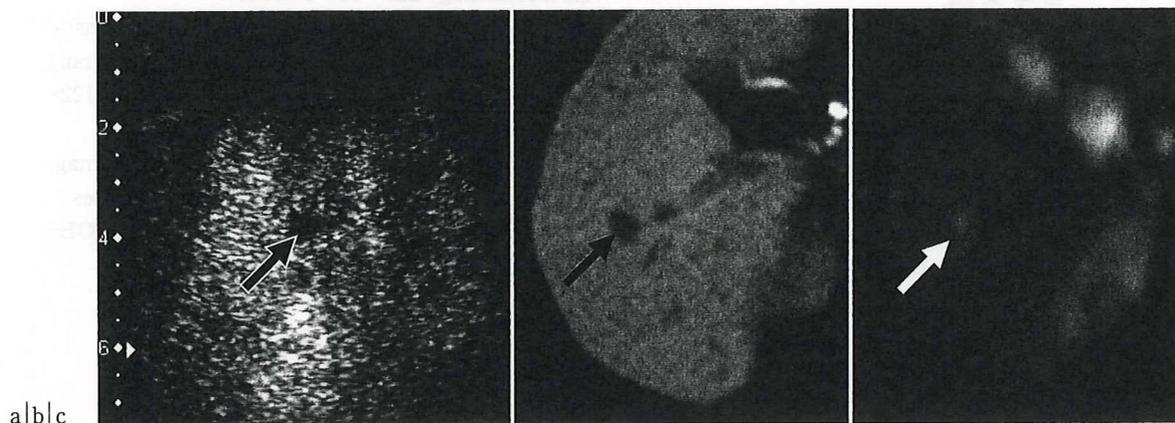


図 8 Gd-EOB MRI と造影超音波

59歳女性。直腸癌肝転移。造影超音波検査では肝S6にφ7mmの内部血流を伴うSOL(→)を認め転移と診断(a)。Gd-EOB MRI検査の肝細胞相(b)では同部に低信号域(→)をみるが、拡散強調画像(c)では淡い高信号域(→)として描出され転移疑いと診断した。

VI. 腫瘍内血流の描出

腫瘍内血流の検討は肝転移を認めた136例全例において主腫瘍内を移動するmicro bubbleを観察することが可能であった(図3)。8分以降のPost vascular phaseでも腫瘍内を移動するmicro bubble観察は可能であったが、腫瘍内に流入・流出するmicro bubbleは時間の経過と共に減少傾向がみられ、腫瘍内血流評価は8分までのVascular phaseでの観察の方が容易であり望ましい。腫瘍内血流の評価が難しく、造影剤を初回量と同量再投与し腫瘍内血流の評価を行った(Defect re-perfusion imaging⁴⁾)症例は8例である。造影超音波検査は腫瘍縮小効果に加え、腫瘍内血流などの機能評価の指標としての応用が今後期待される。

おわりに

肝転移巣検索における診断モダリティの精度につい

ては、諸家により報告がなされてはいるが⁵⁻⁸⁾、その選択にあたっては検査の侵襲性、特異度、各施設の整備診断機器状況などに大きく依存しているのが実情である。当院では肝転移巣検索の精査においては、肝細胞特異性造影剤EOB・Primovist®を用い、拡散強調画像を併用したGd-EOB MRIと造影超音波検査とを相補的に用い診断している(図8)。

超音波検査の質は術者の力量、超音波の死角、患者の体格などに影響されるという欠点を有してはいるが、造影超音波検査は安定したPost vascular imagingが得られ、明瞭な肝-腫瘍コントラストを提供する。肝臓の観察が十分できる術者であればGd-EOB MRIと同等またはそれ以上の肝腫瘍検出力が期待できる。また超音波造影剤Sonazoid®はCTやMRIの造影剤に較べ遙かに安全で簡便に使用することができる。医療安全性および医療経済性なども考慮すると、現在広く普及し機動力のあるMDCTと造影超音波検査との組み合わせが広く一般に普及し、肝転移巣検出の精度向上に大いに貢献していくものと思われる。

現在、画像による化学療法の腫瘍効果判定は腫瘍径によりなされているが、Sonazoid[®]は腫瘍内血流の多寡を評価することができることから、腫瘍縮小効果に加え、腫瘍内血流量などの機能面を指標とした効果判定や、血管新生阻害剤などの適応判定への応用も今後期待したい。

謝 辞

本研究の一部は、平成21年度厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業, H19-3次がん一般-017 および H21-3次がん一般-009)の援助を受けた。

参考文献

- 1) Numata K, Morimoto M, Ogura T, et al. : Ablation therapy guided by contrast-enhanced sonography with Sonazoid for hepatocellular carcinoma lesions not detected by conventional sonography. *J Ultrasound Med* 27 : 395-406, 2008.
- 2) 関口隆三, 山邊裕一郎, 平原美孝, ほか : 超音波造影剤 Sonazoid を用いた肝転移巣検索の有用性. *臨床放射線* 53 : 641-647, 2008.
- 3) 水口安則 : ソナゾイドを用いた各種肝腫瘍の造影超音波所見. *INNERVISION* 23 : 17-21, 2008.
- 4) 工藤正俊, 畑中絹世, 鄭 浩柄, ほか : 肝細胞癌治療支援における Sonazoid 造影エコー法の新技术の提唱—Defect Re-perfusion Imaging の有用性. *肝臓* 48 : 299-301, 2007.
- 5) Matsuo M, Kanematsu M, Inaba Y, et al. : Pre-operative detection of malignant hepatic tumors : value of combined helical CT during arterial portography and biphasic CT during hepatic arteriography. *Clin Radiol* 56 : 138-145, 2001.
- 6) Onishi H, Murakami T, Kim T, et al. : Hepatic metastases : detection with multi-detector row CT, SPIO-enhanced MR imaging and both techniques combined. *Radiology* 239 : 131-138, 2006.
- 7) Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. : Hepatic metastases : Diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 239 : 122-130, 2006.
- 8) Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, et al. : MR imaging in patients with suspected liver metastases : Value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci* 6 : 43-52, 2007.

* * *

SESSION II 非肝疾患に対するソナゾイド造影超音波

悪性リンパ腫、脾病変のSonazoid造影超音波所見

*1 栃木県立がんセンター画像診断部、*2 獨協医科大学放射線部

関口隆三*1、山邊裕一郎*1、平原美孝*1、山本孝信*1、吉田慶之*1、
小林 望*1、黒木嘉典*1、栗原浩子*1、谷 祥子*1、宇佐美朱美*1、
高橋雅博*1、村松宏美*1、石川 勉*2

はじめに

悪性リンパ腫の肝病変および脾病変は通常の超音波検査ではとらえられず、生検にてはじめて診断されることがしばしば経験される。Sonazoidのmicrobubbleは脾網内系に貪食されることにより、肝実質ばかりでなく脾実質の造影効果の持続を示すことが知られており、Sonazoid造影超音波検査の悪性リンパ腫脾病変の検出ならびに治療効果判定への有効性が期待される。今回、悪性リンパ腫脾病変4例のSonazoid造影超音波所見について検討したので報告する。

対象・方法

対象は2007年6月11日から11月14日までの期間に、当院にて悪性リンパ腫の肝浸潤巣精査目的にSonazoid造影超音波検査の施行された10例のうち、脾病変を認めた4例である。平均年齢は63歳(38~73歳)、男女比は3:1である。用いた超音波装置は東芝社製Aplio XG。造影超音波検査は通常の超音波検査に引き続いて施行した。前腕に留置した22Gの留置針より自動注入器Medrad Pulserを用い、0.0067mL/kgのSonazoidを生理食塩水10mLで1mL/secにてフラッシュ注入し、造影超音波検査を行った。Sonazoid平均

投与量は 0.39 ± 0.04 mLである。観察はpulse subtraction modeを用い、MI値0.2~0.3の低音圧にて10分まで行った。本研究は当院の倫理審査委員会の承認を受けており、全例検査に先立ち十分な説明を行い、文書による同意を得ている。

結果

表1に4例の超音波所見を示す。全例複数の脾病変を有し、その最大径は3例で2cm以下、1例で4cm以下であった。脾病変はB.mode造影前には境界不明瞭な低エコー域または等エコー域を呈し、造影前には指摘できない病変も数多く認められた(図1)。造影剤投与直後より、脾病変は背景脾とほぼ同様に全体または外側部分がリング状に染まり、脾病変の不明瞭化が見られた(図2)。この脾病変の不明瞭化は造影剤投与後約4分まで持続した。造影剤投与後4分以降は、血管内microbubbleの減少とともに脾病変の造影効果減弱が見られ、時間の経過とともに脾病変およびその境界がより明確化することが観察された(図3)。

考察

悪性リンパ腫の転移リンパ節や肝病変、脾病変は、造影早期に濃染することが知

表1 悪性リンパ腫脾病変の超音波所見

症例	B mode (造影前)	Sonazoid造影		参考所見	
		動脈相	実質相		
1	72/M	低(等)	等—低	低	LN
2	38/M	低(等)	等—低	低	LN
3	67/F	低(等)	等—低	低	liver SOL
4	73/M	低(等)	等—低	低	

- ✓ 脾臓は肝と同様に、実質の造影効果持続を認めた
- ✓ 全例造影後に新たにSOLの出現を認めた

SESSION II 非肝疾患に対するソナゾイド造影超音波

られている。脾病変は背景の脾実質と同じタイミングで造影されるため、造影早期には病変と背景の脾実質とのコントラストがつかなくなり、不明瞭となるものと思われた。また、網内系の貪食により実質の造影効果の持続する肝臓や脾臓に

おける多血性病変は、blood pool内に Sonazoid microbubbleがある程度存在している場合、多血性病変と背景実質とのコントラストがつかなくなり、病変およびその境界の不明瞭化が見られるものと推測され、悪性リンパ腫の脾病変におけ

る造影所見の特長と考えられる。類似した現象は肝細胞癌における肝臓において観察されており、造影CTにおける造影パターンをそのまま造影超音波のそれに適合してはならないと判断された。

まとめ

悪性リンパ腫脾病変の検出には Sonazoid 造影超音波検査の post vascular phaseが有用であり、質的診断にはその経時的変化の把握が有効である。

謝辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金(H19-3次がん-一般-017およびH21-3次がん-一般-009)の援助を受けた。

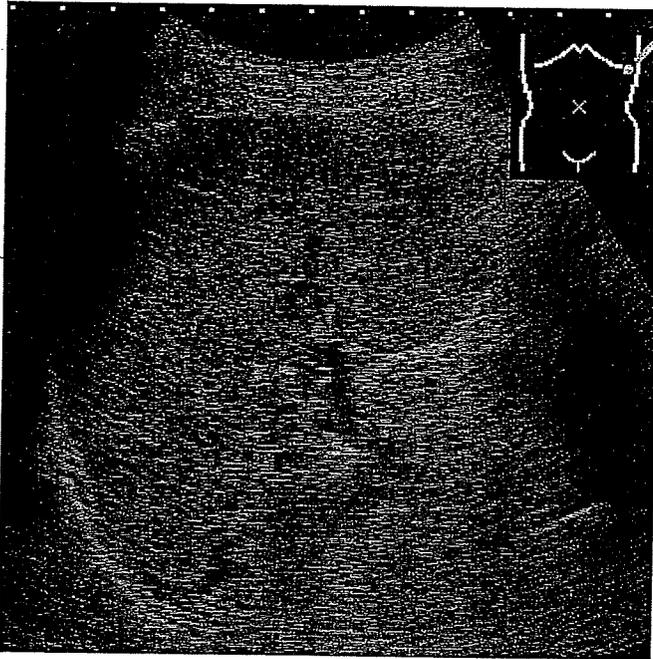


図1 B mode画像(造影前)

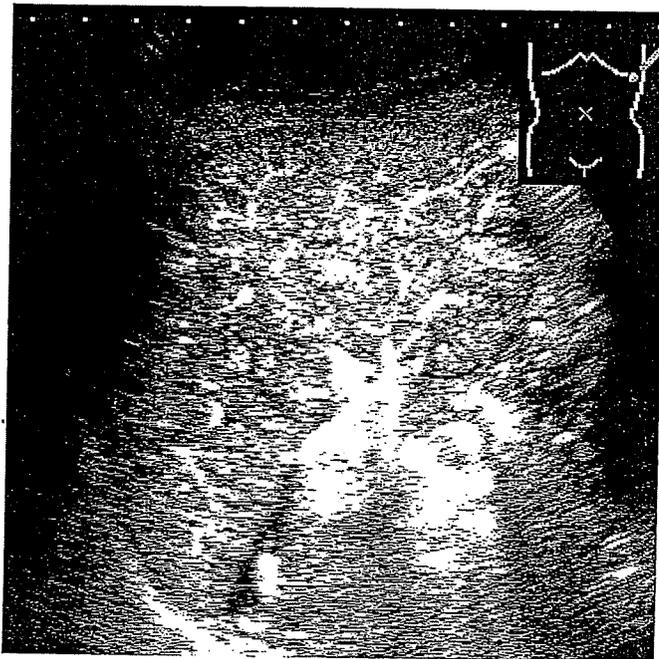


図2 early vascular phase (MFI、造影剤投与後20秒)

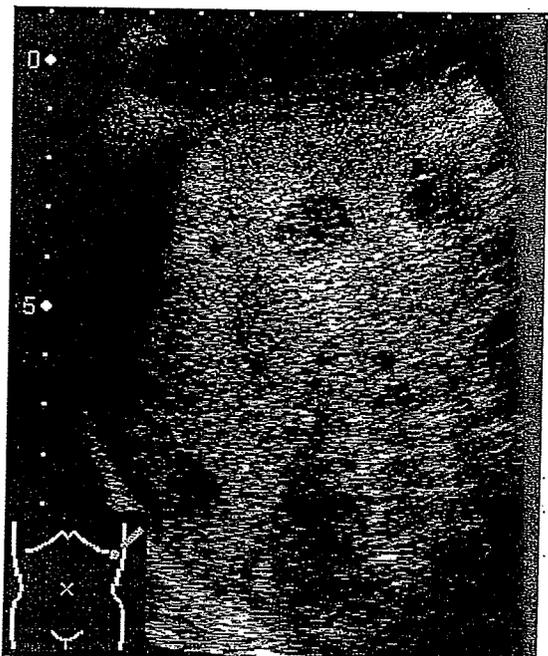


図3 post vascular phase(造影剤投与後6分50秒)

Official Organ of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and affiliated societies

Endoscopy

Editor-In-Chief

T. Rösch, Germany

Co-Editors

G. Costamagna, Italy
J. Devière, Belgium
P. Fockens, The Netherlands
H. Neuhaus, Germany
T. Ponchon, France
N. Vakil, USA
K. Yasuda, Japan

Section Editors

J. Baillie, USA (Clinical Case Conference)
J. Bergman, The Netherlands (Expert Approach and Innovation Forum Sections)
J-F. Rey, France, T. Sauerbruch, Germany (Guidelines)

Assistant Editor

H. Pohl, Germany

Managing Editor

H. Hamilton-Gibbs, Germany

Chief Copy Editor

T. Brady, UK

Editorial Assistants

T. Michelberg, Germany
F. Heidenreich, Germany

Statistical Advisors

Principal Advisor:
K. Ulm, Germany
Advisors:
S. Wagenpfeil, Germany
R. Hollweck, Germany

Advisory Board

M. Classen, Germany
M. Cremer, Belgium
J. Geenen, USA
G. A. Lehman, USA
N. Soehendra, Germany
H. Suzuki, Japan
G. Tytgat, The Netherlands
C. Williams, UK

ESGE

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)

J. Devière, Belgium (President)
G. Costamagna, Italy (President Elect)
J-F. Rey, France (Past President)
S. D. Ladas, Greece (Vice President)
P. Fockens, The Netherlands (Secretary General)
H. Neuhaus, Germany (Treasurer)
L. Aabakken, Norway (Chairman, Education Committee)
C. Gheorghe, Romania
J. Morris, UK
I. Mostafa, Egypt
M. Muñoz, Spain
I. Rácz, Hungary
S. Rejchrt, Czech Republic
T. Rösch, Germany (Endoscopy Journal)

Address

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)
HG Editorial & Management Services
Mauerkircher Str. 29
81679 Munich
Germany
Tel. + 49-89-20 14856
Fax + 49-89-20 20 64 59
Email: secretariat@esge.com

Former Editors

L. Demling, Germany
M. Classen, Germany

Publishers

Georg Thieme Verlag KG
Ruedigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
P.O. Box 30 11 20
70451 Stuttgart
Germany

Thieme Medical Publishers, Inc.
333 Seventh Avenue
USA, New York, NY 10001

For subscription information
please contact: endoscopy@thieme.de

Reprint

Volume 42 · 2010

© Georg Thieme Verlag KG

Reprint with the permission
of the publishers only

Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma

Authors

C. Katada¹, S. Tanabe¹, W. Koizumi¹, K. Higuchi¹, T. Sasaki¹, M. Azuma¹, N. Katada², T. Masaki³, M. Nakayama³, M. Okamoto³, M. Muto⁴

Institutions

¹ Department of Gastroenterology, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

² Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

³ Department of Otorhinolaryngology, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

⁴ Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine Kyoto University, Kyoto, Japan

submitted

4 September 2009

accepted after revision

23 December 2009

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/>

10.1055/s-0029-1243963

Endoscopy 2010; 42:

185–190 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0013-726X

Corresponding author

C. Katada, MD

Department of

Gastroenterology

Kitasato University School of

Medicine

1-15-1 Kitasato

Sagamihara 228-8555, Japan

Fax: +81-42-7498690

ckatada@med.kitasato-u.ac.jp

Background and study aims: Narrow band imaging combined with magnifying endoscopy (NBI-ME) is useful for the detection of superficial squamous cell carcinoma (SCC) within the oropharynx, hypopharynx, and oral cavity. The risk of a second primary SCC of the head and neck is very high in patients with esophageal SCC. This prospective study evaluated the detection rate of superficial SCC within the head and neck region (superficial SCCHN) with NBI-ME in patients with esophageal SCC.

Patients and methods: Between March 2006 and February 2008, 112 patients with a current or previous diagnosis of esophageal SCC were enrolled. All patients underwent endoscopic screening of the head and neck by NBI-ME. The primary end point was the detection rate for superficial SCCHN. Secondary end points were to compare

demographic characteristics between patients with and without superficial SCCHN and to assess the clinical course of patients with superficial SCCHN.

Results: The detection rate for superficial SCCHN was 13% (15/112). The prevalence of multiple Lugol-voiding lesions, observed endoscopically throughout the esophageal mucosa after application of Lugol dye solution, was significantly higher in patients with superficial SCCHN than in those without (100% vs. 24%, $P < 0.0001$). Minimally invasive curative treatment with organ preservation was feasible without severe complications in patients with superficial SCCHN after curative treatment of esophageal SCC.

Conclusions: In patients with esophageal SCC, NBI-ME is useful for detecting superficial SCCHN, thereby facilitating minimally invasive treatment.

Introduction

Gastrointestinal endoscopy is an essential technique for the diagnosis of esophageal and gastrointestinal lesions. Narrow band imaging (NBI) is a novel optical technique that enhances the diagnostic capability of gastrointestinal endoscopy by highlighting the intraepithelial papillary capillary loops of the squamous cell mucosa by means of light passed through filters that narrow the spectral bandwidths, incorporated into a red–green–blue sequential illumination system [1]. It has previously been reported that NBI combined with magnifying endoscopy (NBI-ME) could detect superficial squamous cell carcinoma (superficial SCC) within the oropharynx, hypopharynx, and oral cavity [2–5]. Muto et al. reported that NBI-ME had higher rates for both detection and diagnostic accuracy for superficial SCC within the head and neck region (superficial SCCHN) than did conventional white light observation with magnifying endoscopy on back-to-back endoscopic examination [6].

Since in patients with esophageal cancer the most common site for synchronous and metachronous second primary malignancies is the head and neck [7–9], we prospectively studied the ability of NBI-ME to detect superficial SCCHN in patients with a current or previous diagnosis of esophageal SCC.

Patients and methods

Between March 2006 and February 2008, 112 patients were enrolled who met the following criteria: (i) a current or previous diagnosis of esophageal SCC; (ii) age of at least 20 years; (iii) no history of head and neck cancer; (iv) no symptoms of the head and neck; (v) no previous surgical treatment or radiotherapy of the head and neck; and (vi) no previous endoscopic screening of the head and neck by NBI-ME. The study protocol and informed consent form were approved by our institutional review board in February 2006.

Written informed consent was obtained from all patients.

The patients underwent endoscopic screening of the head and neck by NBI-ME. In this study, we performed NBI using a high definition video endoscopy system (CV-260SL, processor, CLV-260SL light source; Olympus Optical Co., Tokyo, Japan) and an optical magnifying endoscope with a system that could magnify objects up to 80 times (GIF Q240Z video endoscope; Olympus). The diameter of the GIF Q240Z video endoscope was 10.2 mm, and the flexibility was similar to that of a conventional gastrointestinal endoscope. Screening was done in the following order: (i) observation with shifting of the tongue to create sufficient space for screening the oral cavity without mouth gear, and (ii) observation with vocal exercise to create sufficient space for screening the oropharyngeal, hypopharyngeal, and laryngeal regions with mouth gear.

The primary end point was the detection rate of superficial SCCHN by endoscopic screening using NBI-ME in patients with a current or previous diagnosis of esophageal SCC. Secondary end points were: (i) to compare demographic characteristics between patients with and those without superficial SCCHN, and (ii) to assess the clinical course of patients with superficial SCCHN.

Because prospective studies assessing the ability of NBI to detect early, superficial SCCHN have not been reported previously, it was difficult to estimate the required sample size. We therefore set the study period at 2 years, during which we estimated that at least 100 patients could be enrolled.

Only superficial cancers, that is, microinvasive SCC and high grade intraepithelial neoplasia as defined by the World Health Organization classification of tumors, were studied [10]. An NBI diagnosis of superficial SCC required the presence of both (i) a well-demarcated brownish area, and (ii) an irregular microvascular pattern [2–4]. Examples of superficial SCC in the left piriform sinus, the left superior wall of the oropharynx, and the left side of the tongue are shown in **Fig. 1–3**. Conventional white light observation showed a slightly reddish area with mild mucosal irregularity (**Fig. 1 a, 2 a, and 3 a**). NBI showed a well-demarcated brownish area (**Fig. 1 b, 2 b, and 3 b**). NBI combined with maximum magnification ($\times 80$) showed an irregular microvascular pattern (**Fig. 1 c, 2 c, and 3 c**).

Biopsy specimens were taken after the completion of screening for all superficial cancers in the head and neck region. Before biopsy in the laryngeal region, 4% lidocaine solution was sprayed through the endoscope to attenuate the gag reflex. Resected specimens, biopsy specimens, or both, were evaluated histopathologically. The histological characteristics of neoplasms were classified according to the World Health Organization criteria for esophageal tumors [10]. We used the histological diagnosis as the gold standard diagnosis. Although the results of endoscopy were not blinded, the histological diagnosis was confirmed by two gastrointestinal pathologists.

Lugol chromoendoscopy of the esophageal mucosa was carried out in all patients, using the Lugol dye staining method [11]. A 1.5% solution of Lugol dye was used in this study. Multiple Lugol-voiding lesions (LVLs) were defined to be numerous, well-defined, irregularly shaped lesions that appeared throughout the entire esophageal mucosa after the application of Lugol dye solution [12, 13].

Because the oral cavity and superior wall of the oropharynx could easily be accessed by a surgical device, transoral surgical mucosectomy (TSM) of lesions in such regions was done by a head and neck surgeon, with the patient under general anesthesia. Lesions were removed using an electric surgical knife or carbon di-

oxide laser, without injecting saline beneath the epithelium to lift the lesion above the surrounding mucosa [4]. If a transoral direct surgical approach was difficult, endoscopic mucosal resection (EMR) was performed by a gastrointestinal endoscopist with the patient under general anesthesia; lesions were removed using a transparent, soft plastic cap [2, 14]. We used an orotracheal route for intubation at the time of EMR. However, in patients who underwent TSM because a transoral direct surgical approach was possible, a nasotracheal route was used for intubation to secure a good operative field.

In patients with superficial SCCHN treated with curative intent, follow-up examinations by NBI-ME and computed tomography (CT) examination were repeated at least every 6 months after treatment. The duration of follow-up was longer than 1 year in this study.

All statistical analyses were carried out using the StatView software package for Macintosh (Version 5; Abacus Concepts, Inc., Berkeley, California, USA). The significance of differences was assessed with Fisher's exact test. *P* values of < 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

▼

Patient characteristics

Patient characteristics are shown in **Table 1**. The study group comprised 100 men (89%) and 12 women (11%), with a mean age (\pm SD) of 67 ± 7.5 years. The clinical stage of esophageal cancer was stage I in 42 patients (38%), stage II in 26 (23%), stage III in 32 (29%), and stage IV in 12 (11%).

Of the patients, 80 (71%) had a current diagnosis of esophageal SCC and it had been previously diagnosed in 32 (29%). There was a history of cancer in other organs in 12 patients (11%): gastric cancer in 7 (6%), lung cancer in 2 (2%), liver cancer in 1 (1%), bladder cancer in 1 (1%), and leukemia in 1 (1%). The remaining 100 patients (89%) had no history of cancer in other organs.

Habitual alcohol use was reported by 101 patients (90%), and 98 (88%) were smokers. Multiple LVLs of esophageal mucosa were found in 38 patients (34%).

Detection of superficial SCCHN

The detection rate for superficial SCCHN was 13% (15/112), with 16 lesions detected in 15 patients. One patient had two lesions, 1 each in oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. No advanced cancer was detected. The 16 lesions comprised 3 (19%) detected in the oral cavity, 4 (25%) in the oropharynx, and 9 (56%) in the hypopharynx (**Table 2**); no laryngeal cancer was detected. For 8 of the 16 lesions, biopsy specimen and resection specimens were available for histological evaluation; for the remaining 8 lesions, only biopsy specimens were available since these patients were treated with techniques other than surgical or endoscopic resection. All 16 superficial SCCHNs were diagnosed endoscopically and confirmed histopathologically.

The characteristics of patients with and without superficial SCCHN are compared in **Table 3**. The prevalence of multiple LVLs of the background esophageal mucosa was significantly higher in patients with superficial SCCHN (100% vs. 24%, $P < 0.0001$). Other characteristics did not differ significantly between the groups.

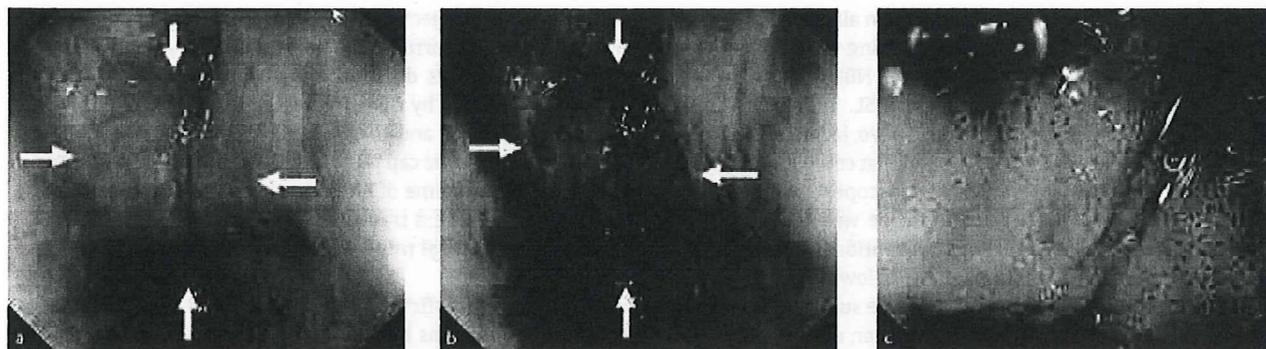


Fig. 1 Superficial squamous cell carcinoma in the left piriform sinus of the hypopharynx. **a** Conventional white light observation showed a slightly reddish area with mild mucosal irregularity (arrows). **b** Narrow band imaging (NBI) showed a well-demarcated brownish area (arrows). **c** NBI combined with maximum magnification ($\times 80$) showed an irregular microvascular pattern.

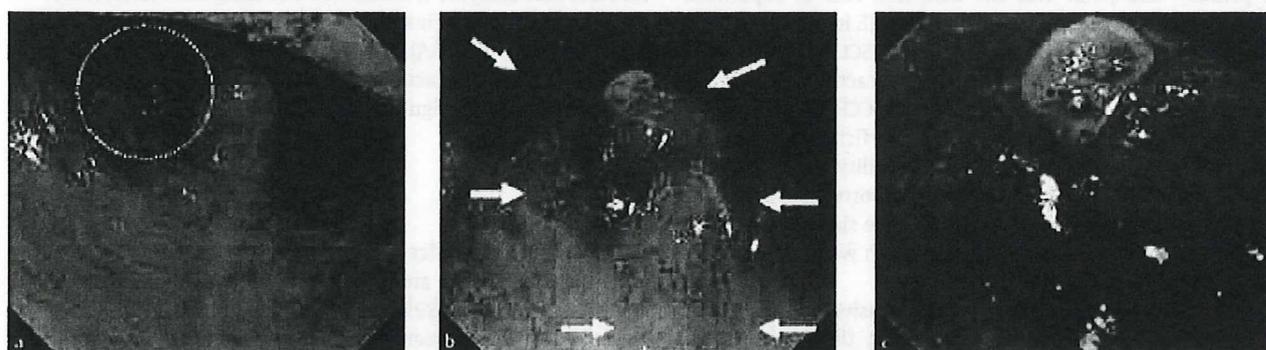


Fig. 2 Superficial squamous cell carcinoma in the left superior wall of the oropharynx. **a** Conventional white light observation showed a slightly reddish area with mild mucosal irregularity (dotted line). **b** Narrow band imaging (NBI) showed a well-demarcated brownish area (arrows). **c** NBI combined with maximum magnification ($\times 80$) showed an irregular microvascular pattern.



Fig. 3 Superficial squamous cell carcinoma in the left side of the tongue. **a** Conventional white light observation showed a slightly reddish area with mild mucosal irregularity (arrows). Frenulum labii inferior. **b** Narrow band imaging (NBI) showed a well-demarcated brownish area (arrows). **c** NBI combined with maximum magnification ($\times 80$) showed an irregular microvascular pattern.

Treatment and course

In the 15 patients with superficial SCCHN, their esophageal cancer had been previously diagnosed in 3 and had been currently (at the time of the present study) diagnosed in 12. Because 10 patients were transiently disease-free after treatment for esophageal cancer, their superficial SCCHNs were treated with curative intent.

○ **Fig. 4** summarizes the clinical courses of the ten patients in whom 11 superficial SCCHNs were treated with curative intent. Of the 11 lesions, 8 were resected (TSM 4, EMR 4; see below for further details); 2 lesions arising in the piriform sinus were treated by chemoradiotherapy [15]; and another 1 lesion in the piriform sinus by radiotherapy. The patient receiving radiotherapy

for this hypopharyngeal SCCHN had two lesions and underwent TSM for an oropharyngeal lesion.

All of these patients were followed up every 6 months for at least 1 year. The average follow-up period (\pm SD) was 25 ± 6.3 months (range 14–33), and the average number of examinations per patient (\pm SD) was 4.8 ± 1 (range 3–6). No recurrent or newly diagnosed superficial SCCHN was detected during follow up.

One patient had synchronous advanced esophageal cancer and superficial SCC of the oral cavity, which were treated by chemoradiotherapy and TSM, respectively. However, this patient died because of recurrence of the esophageal cancer. The superficial SCC of the oral cavity was unrelated to the cause of death. With a median follow-up period of 29 months (range 14–33), all of

Table 1 Characteristics of patients (n = 112) and lesions.

Men, n (%)	100 (89%)
Age, mean \pm SD, years	67 \pm 7.5
Clinical stage of esophageal cancer, n (%)	
I	42 (38%)
II	26 (23%)
III	32 (29%)
IV	12 (11%)
Esophageal cancer	
Current	80 (71%)
Previous	32 (29%)
History of cancer in other organs, n (%)	
None	100 (89%)
Stomach	7 (6%)
Lung	2 (2%)
Liver	1 (1%)
Bladder	1 (1%)
Leukemia	1 (1%)
Habitual alcohol use, n (%)	
Yes	101 (90%)
No	11 (10%)
Smoking, n (%)	
Yes	98 (88%)
No	14 (13%)
Multiple Lugol-voiding lesions, n (%)	
Yes	38 (34%)
No	74 (66%)

the other patients have remained disease-free without severe complications.

Resections. Regarding the 8 resected superficial SCCHNs, 2 lesions arose in the oral cavity, and 2 in the oropharynx, and these were removed by TSM; the remaining 4, in the hypopharynx, were all removed by EMR.

The average resected tumor size (\pm SD) was 18 \pm 5 mm (range 10–25). No lesion was <10 mm in diameter, 3 were \geq 10 to <20 mm in diameter, and 5 were \geq 20 to <30 mm in diameter.

Histologically, 4 of these lesions were high grade intraepithelial neoplasia, and 4 were microinvasive SCC. Two of the microinvasive SCCs were treated by EMR, and the deep resection margins in both patients were free of tumor. Lymphatic or vessel invasion was not found in any resected specimen.

In two patients with hypopharyngeal lesions, laryngeal edema developed during the EMR procedure. This complication was treated by temporary tracheotomy. No patient had bleeding, stenosis, or perforation as a complication of resection. The median follow-up period was 27 months (range, 14–33 months), and, as noted above, 1 of the 8 patients died of recurrent esophageal cancer.

Table 2 Detection rate and location of superficial squamous cell carcinomas in the head and neck region (superficial SCCHN) in 112 patients with a previous or current diagnosis of esophageal cancer.

Detection rate per-patient, % (n/n)	13% (15/112)
Detected lesions, n	16
Tumor location	
Oral cavity	3 (19%)
Tongue	2 (13%)
Hard palate	1 (6%)
Oropharynx	4 (25%)
Superior wall	3 (19%)
Posterior wall	1 (6%)
Hypopharynx	9 (56%)
Piriform sinus	5 (31%)
Postcricoid area	4 (25%)
Larynx	0 (0%)

Discussion



Annually, about 50000 cases of SCCHN are newly diagnosed worldwide annually. Tumors of the hypopharynx are particularly problematic because they are usually diagnosed at an advanced stage and carry a poor prognosis [16–19]. Recent studies have reported that NBI-ME is useful for the detection of superficial SCCHN [2–5]. In patients with esophageal cancer, synchronous and metachronous second primary malignancies most commonly arise in the upper aerodigestive organs, including the head and neck, stomach, and lung [7–9, 20–22]. An exceptionally strong association of esophageal cancer with head and neck cancer has been reported [7–9, 23, 24]. Matsubara et al. reported that the risk of head and neck cancer markedly increases after esophagectomy (relative risk 34.9; 95%CI 24.3–48.6). The 5-year cumulative risk of developing head and neck cancer was estimated to be 7% [9]. Consistent with these results, the detection rate of a second head and neck cancer in patients who had previously had esophageal cancer was 9% (3/32) in our study. These findings suggest that endoscopic screening of the head and neck region by NBI-ME may substantially contribute to the early detection of head and neck cancer in patients with esophageal SCC. In the future, large prospective follow-up studies are needed to establish the optimal interval for surveillance by NBI-ME after treatment for esophageal SCC.

In the esophagus and head and neck region, the development of multiple primary SCCs and widespread epithelial oncogenic alterations, including carcinoma in situ, dysplasia, and hyperkeratosis, have long been a recognized phenomenon [25]. Clinically, Lugol chromoendoscopy can be used to visualize epithelial changes such as multiple LVLs, since dysplastic or hyperkeratotic epithelium does not stain with Lugol iodine solution and appears white or pink, whereas normal epithelium is stained brown

	With superficial SCCHN n = 15	Without superficial SCCHN n = 97	P value
Males	15 (100%)	85 (88%)	0.36
Older (\geq 70 years)	3 (20%)	35 (36%)	0.26
Current esophageal cancer	12 (80%)	68 (70%)	0.55
History of cancer in other organs	3 (20%)	9 (9%)	0.2
Habitual alcohol use	15 (100%)	86 (89%)	0.35
Smoking	15 (100%)	83 (86%)	0.21
Habitual alcohol use with smoking	15 (100%)	83 (86%)	0.21
Multiple Lugol-voiding lesions (LVLs)	15 (100%)	23 (24%)	<0.0001

* P values were calculated using Fisher's exact test.

Table 3 Comparison of demographic characteristics between those with and those without superficial squamous cell carcinomas in the head and neck region (superficial SCCHN), in 112 patients with a previous or current diagnosis of esophageal cancer.

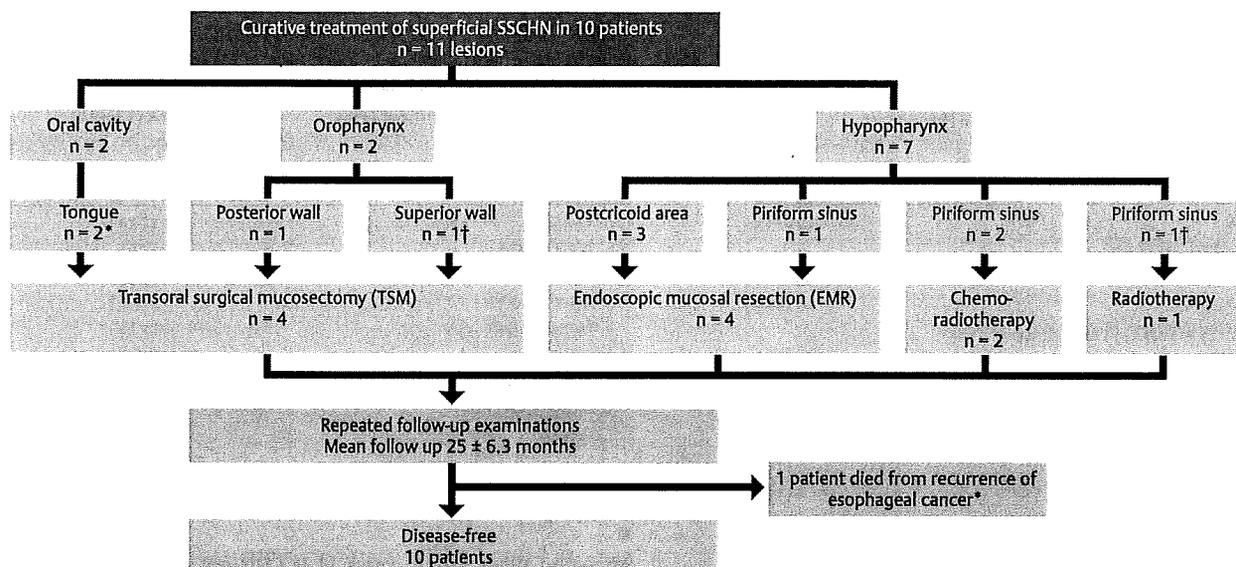


Fig. 4 Clinical course of curative treatment of 11 lesions in 10 patients with superficial squamous cell carcinoma within the head and neck region (superficial SCCHN). * One patient died of recurrent esophageal cancer; † one patient had 2 lesions, 1 each in oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites.

[11, 12]. Multiple LVLs of esophageal mucosa are considered precursors for a second primary esophageal cancer in patients with head and neck cancer [12], and have also been associated with a very high risk of multiple cancers in the esophagus, as well as the head and neck [13, 26, 27]. In our study, the prevalence of multiple LVLs of esophageal mucosa was significantly increased in patients with superficial SCCHN. The presence of multiple LVLs of esophageal mucosa may therefore be a powerful biomarker for detecting a second primary superficial SCCHN. The Lugol dye staining method cannot be used in the head and neck region because it causes severe mucosal irritation, leading to pain and discomfort; the dye solution may even be aspirated into the airway. Therefore, patients with esophageal cancer who have multiple LVLs of the esophageal mucosa should undergo careful endoscopic screening of the head and neck by NBI-ME. Effective treatment of superficial SCCHN is considered essential for cure in patients with esophageal SCC, but definitive studies are lacking. The safety and efficacy of follow-up treatment for superficial SCC thus remains unclear. In our series, curative treatment of superficial SCCHN was possible without severe complications in all patients in whom the esophageal SCC was successfully treated. Although 2 of 4 patients (50%) had laryngeal edema during the EMR procedure, which was treated by temporary tracheotomy, the incidence of laryngeal edema can be lowered by minimizing mechanical stimulation caused by contact with surgical devices and chemical stimulation caused by Lugol dye solution on the laryngeal and hypopharyngeal regions at the time of treatment. All patients who underwent curative treatment remained disease-free and retained their larynx. Our results suggest that minimally invasive curative treatment with organ preservation is possible in patients with superficial SCCHN. Since EMR or TSM of head and neck region is less invasive than chemoradiotherapy or radiotherapy, expected benefits should be weighed against potential risks when selecting the treatment strategy. If superficial SCCHN is detected in patients with esophageal SCC, our results may suggest important clues for disease management. In the future, more definitive studies are needed

to clarify the safety and efficacy of follow-up treatment for superficial SCCHN.

In conclusion, our results suggest that endoscopic screening by NBI-ME is useful for the detection of superficial SCCHN in patients with esophageal SCC. In particular, patients with multiple LVLs of the esophageal mucosa should be closely monitored to facilitate early detection of superficial SCCHN and permit minimally invasive curative treatment with organ preservation.

Competing Interests: None

References

- Gono K, Obi T, Yamaguchi M et al. Appearance of enhanced tissue feature in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; 9: 568–577
- Muto M, Nakane M, Katada C et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004; 101: 1375–1381
- Muto M, Katada C, Yasushi S et al. Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 16–20
- Katada C, Nakayama M, Tanabe S et al. Narrow band imaging for detecting superficial oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2007; 117: 1596–1599
- Nonaka S, Saito Y. Endoscopic diagnosis of pharyngeal carcinoma by NBI. *Endoscopy* 2008; 40: 347–351
- Muto M, Saito Y, Ohmori T et al. Multicenter prospective randomized controlled study on the detection and diagnosis of superficial squamous cell carcinoma by back-to-back endoscopic examination of narrow band imaging and white light observation. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB110–0
- Shibuya H, Wakita T, Nakagawa T et al. The relation between an esophageal cancer and associated cancers in adjacent organs. *Cancer* 1995; 76: 101–105
- Begg CB, Zhang ZF, Sun M et al. Methodology for evaluating the incidence of second primary cancers with application to smoking-related cancers from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 653–665
- Matsubara T, Yamada K, Nakagawa A. Risk of second primary malignancy after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4336–4341