

一方、さまざまな分子標的薬剤が開発され、乳がん、大腸がん、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病などで画期的な成績が報告されるようになってきている。

分子標的薬剤は、抗がん剤の作用機序とは異なり抗がん剤に耐性となった場合でも効果が期待できる。そして、腎や肝、骨髄など重要臓器に対する副作用が少ない場合が多い。現在のところ、わが国では頭頸部がんに対して厚生労働省で認可されている分子標的薬剤はないが、欧米ではすでに多くの分子標的薬剤の治験が進んでおり、抗がん剤や放射線療法との併用が行われている。

② cetuximab

頭頸部がんに対して、欧米で臨床応用が開始されている分子標的薬剤のうち、上皮成長因子 (epidermal growth factor; EGF) の受容体である EGFR を標的とする薬剤として、まず cetuximab が挙げられる。これは EGFR の細胞外領域に特異的に結合するモノクローナル抗体である。

頭頸部がんにおける EGFR の発現は mRNA レベルで約 90%、タンパクレベルで約 40% と報告されており、その発現は予後不良因子とされている^{3,4)}。cetuximab 単剤の評価はおもに CDDP などのプラチナ製剤に対して耐性となった症例に対して行われており、奏効率は 10% 程度である⁹⁾。cetuximab を併用する化学療法は CDDP を中心にさまざまな抗がん剤が組み合わされているが、Vermorken らが CDDP と 5-FU 併用療法に対して cetuximab の併用効果を検討する第 III 相試験を報告している¹⁰⁾。これは、再発・転移頭頸部がん症例に対して CDDP またはカルボプラチンと 5-FU 併用療法に cetuximab の同時併用を行う群 (A 群) と行わない群 (B 群) との比較試験であり、ヨーロッパ 17 カ国が参加し 420 例が登録された大規模比較試験である。

副作用に関しては、cetuximab 併用によって皮膚発疹が出ることと投与時のアレルギー反応が出るが、その他の骨髄毒性などに関しては差がなかった。一方、全体生存期間に関しては平均生存期

間が cetuximab 併用で 10.1 カ月、非併用群で 7.4 カ月と有意に延長した。再発・転移がんに対する治療で生存期間の延長が証明された画期的な報告である。

これを受けて、わが国でも再発・転移がんに対する CDDP+5-FU と cetuximab の併用療法に関する第 II 相試験が行われその有用性を検討している。今後、わが国でも頭頸部がんに対して分子標的薬剤の使用が可能となり、再発・転移がんに対して有用性が検討されると考えられる。

S-1 を中心とした化学療法

① S-1

わが国で開発されたテガフルを基盤とする経口剤の S-1 は十分な効果を持つ薬剤として注目されているが、頭頸部がんに対してもすぐれた効果を示し、保険適用も得られている。

S-1 は頭頸部がんに対する化学療法において単剤での補助化学療法を中心した役割とともに、CDDP との併用療法も期待されている。CDDP+5-FU において 5-FU の代わりに経口で S-1 を使用することによって化学療法中の患者負担の軽減にもつながると考えられる。今後、CDDP と S-1 との併用療法に関しては CDDP と 5-FU 併用療法との効果の比較やその有用性の検討が行われると考えられる。

② S-1 の治療効果

1. S-1 と CDDP 併用による効果

筆者らは多施設共同で S-1 と CDDP 併用の第 I/II 相試験を行った¹¹⁾。S-1 は通常投与量である 80 mg/m² として 14 日間連続投与し CDDP は 8 日に点滴投与した。さらに 2 週間休薬して 28 日から第 2 コースを行った。第 I 相試験で、CDDP 70 mg/m² を推奨用量とし、臨床第 II 相試験では、再発・転移症例 34 例で評価した。

その結果、奏効期間を考慮しない一次奏効では、CR7 例、PR (partial response) 16 例と奏効率 67.6% であった。上顎がんの手術後、頭蓋底再発で奏効した症例や肺転移に対して奏効した症例も

あり、期待がもてる成績であった。S-1とCDDPの併用は先の述べた放射線治療との併用であるJCOG 0706でも行われており、根治切除不能症例に対するCCRTとして今後、多くの施設で行われると考えられる。

2. S-1単独投与の効果

一方、S-1単独投与は再発・転移がん症例に対して外来で投与できる方法として簡便に施行できるため、実際の臨床で行われることがある。その場合、通常は1日80 mg/m²で4週間投与し2週間休薬を繰り返すが、2週間投与して1週間休薬する方法も副作用の観点からコンプライアンスが良いとされている。

しかし、これらの方法で奏効した報告もみられるものの、現在までにS-1単独投与の再発転移症例に対する有用性を示すエビデンスは十分ではない。経口薬ではあるが、消化器症状、皮膚症状、骨髄毒性などに時に強く出ることもあるので注意が必要で、安易に外来での長期投与は慎むべきと考えられる。

再発症例に対する救済手術

根治切除不能例や再発症例に対して手術を施行することがあるが、技術的な問題やQOLの観点から咽頭や喉頭を摘出する手術が適応となることは少ない。一方、頸部転移に対する頸部郭清術は、化学放射線療法後に頸部転移が残存した場合でも可能な場合があり、救済手術として施行される。

CCRTの後の頸部郭清術は合併症が増える場合と、摘出したリンパ節にがん細胞がみられない場合があるので、術前にMRIやPETで正確な画像診断が不可欠である。再発症例に対する救済手術は、時期を逸しないで施行すれば有効であるが、術後の癒痕性拘縮や頸部の運動障害など患者のQOLは低下する。頸部郭清術の場合に、郭清範囲は必要最低限とし、術後のリハビリテーションも十分に行うなどの配慮が必要である。

おわりに

切除不能がんや再発・転移がんの場合は根治を

目指すことは難しく、治療にあたってはQOLの向上など緩和ケア的見地からの治療戦略が必要である。近年、CCRTは著しく進歩しているが、効果と毒性のバランスを十分に検討しなくてはならない。欧米では、多くの分子標的薬剤の治験が進行し再発・転移がんに対して応用されている。

今後、cetuximabに代表される分子標的薬剤が進行がんや再発・転移がんに対し主要な役割を担うと考えられ、わが国での承認が待たれるところである。

文献

- 1) Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, et al: Head and neck cancer. *N Engl J Med* 328: 184-194, 1993
- 2) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 355: 949-955, 2000
- 3) Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, et al: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16: 1318-1324, 1998.
- 4) Dobroesky W, Naudé J: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. *Radiother Oncol* 57: 119-124, 2000
- 5) Adelstein DJ, Sharan VM, Earle AS, et al: Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 65: 1685-1691, 1990
- 6) Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM, et al: Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12: 385-395, 1994
- 7) Nakamura K, Tahara M, Kiyota N, et al: Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0706). *Jpn J Clin Oncol* 39: 460-463, 2009

- 8) Fujii M, Tsukuda M, Satake B et al : Phase I/II trial of weekly docetaxel and concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Clin Oncol* 9 : 107-112, 2004
 - 9) Cohen, EE : Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 24 : 2659-2665, 2006
 - 10) Vermorken J, Mesia R, Vega V et al : Cetuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy? Results of a randomized phase III (Extreme) study. ASCO Annual Meeting Proceedings abstract 6091, 2007
 - 11) Fujii M, Endo S, Tomita K, et al : A phase I/II study of S-1 plus cisplatin (CDDP) in patients with head and neck cancer (HNC). *J Clin Oncol* 23 : 16S-513s, 2005
-

放射線治療

国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発部 全田 貞幹
国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発部 隈部 篤寛

はじめに

本邦では、過去の戦時中の原爆投下や東海村の臨界事故等の経験から、放射能や放射線に対して未知の不安感が強く、それが放射線治療に対するイメージにも影響していると思われる。実際に海外では、がん患者の7割強が放射線治療を受けているのに対して、本邦ではその割合は2～3割程度とされている。

放射線と放射能は意味が異なる。放射線とは、真空中や物質中を高速で飛ぶ粒子や電磁波のことである。一方、放射能とは放射線を出す性質のことであり、その性質をもった物質を放射性物質と呼ぶ。放射性物質を電球とすると放射線はそこから出される光に例えられる。

一般的には放射性物質と放射能は混同され、放射性物質と放射線が混同されることも多い。このような誤解により、放射線に対する国民の不安感を増す原因となっている。

本稿では、限られた誌面ではあるが、放射線治療の現状と今後の展望について概説したい。

がん治療における放射線治療

放射線治療は1895年のレントゲン博士によるX線発見に始まり、100年以上の歴史がある。各種技術の発達により、手術や化学療法と並んでがん治療の3本柱の1つとなっている。放射線治療は手術と同様に、がんに対する局所治療である。手術と比べた場合に、

- ① 臓器の形態・機能の温存に優れる（手術では病変を切除するため）、
- ② 手術のできない、合併疾患を持つ患者や高齢者にも治療可能であることが多い、
- ③ 手術できない部位であっても照射は可能である、という利点を有する。一方でその問題点は、腫瘍周囲の正常組織にも放射線が照射されることによる、有害事象の発生が見られることである。

がん治療の3本柱

- ・手術治療
- ・放射線治療
- ・抗がん剤治療

放射線治療の種類

放射線治療は大まかに、外部放射線治療と密封小線源治療に分けられる。

① 外部放射線治療

外部放射線治療は、リニアック（写真1）を代表とする医療用加速器からのX線・電子線ないしは、コバルト遠隔治療装置からの γ 線を患者の体外から、腫瘍に照射する方法である。現在行われている照射の8割は外部照射である。

リニアックは電子線形加速器であり、その特徴は高周波の電場を利用して荷電粒子を加速させることにある。高周波にはクライストロンやマグネトロンで発生させた高出力のマイクロ波が用いられている。現在普及しているリニアックを用いると、デュアルエネルギー

— (例えば6MVと15MV)のX線と、3~20MeVの数MeVおきの数種類のエネルギーの電子線を使用できる。

② 密封小線源治療

密封小線源とは、外部汚染のないように放射性物質を小さな容器に密封したものである。現在は、 ^{192}Ir 、 ^{137}Cs 、 ^{60}Co 、 ^{198}Au 、 ^{125}I 等の γ 線源が主に使われており、線源が小さいので、がん病変内に直接刺入したり(組織内照射)、がん近傍の体腔内に挿入したりする(腔内照射)ことが可能である。前立腺癌に対する組織内照射や子宮頸癌に対する腔内照射は、その高い局所制御率により、標準治療として広く普及している。

臨床における放射線治療の目的

放射線治療は、その目的によって臨床上、根治的照射、姑息的照射、予防的照射の3種類に大別される(表1)。

① 根治的照射

治癒を目的とした照射である。

② 姑息的照射

根治は望めないが、延命や患者の症状緩和など、QOL(Quality of life:生活の質)向上を目的として治療を行うものである。代表的なものとして、骨転移に起因する疼痛の緩和・骨折予防が挙げられる。

③ 予防的照射

手術や抗がん剤等の治療の後に、局所に再発病変が出現するのを予防する目的で行うものである。乳癌術後の温存乳房や胸壁への照射がこれにあたる。

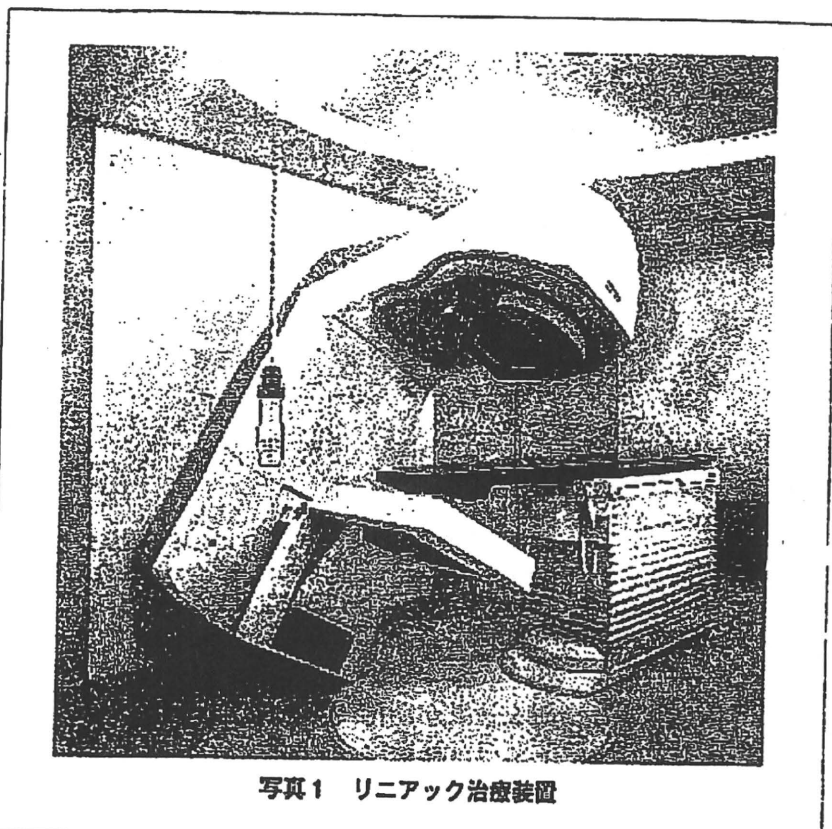


写真1 リニアック治療装置

表1 放射線治療の目的

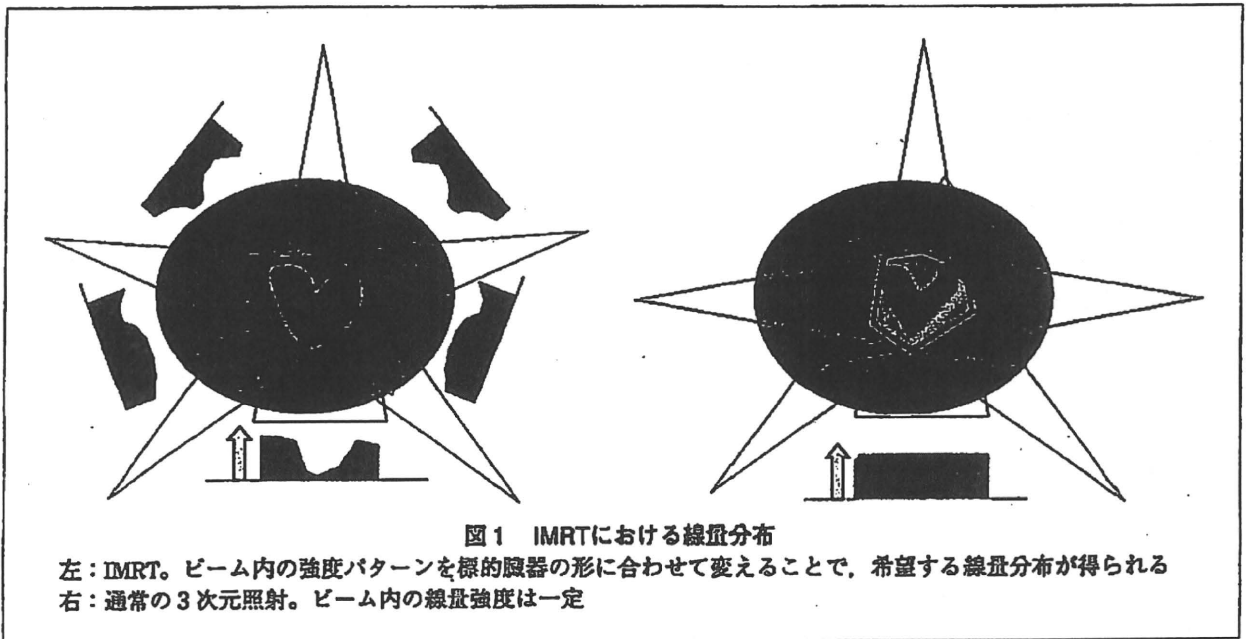
根治的照射	治癒を目的とした照射
姑息的照射	延命や症状緩和を目的とした照射
予防的照射	病変再発を予防する目的の照射

集学的治療

集学的治療は、手術治療、放射線治療、(がん剤治療(化学療法)の各治療法を組み合わせたものであり、近年のがん治療において、特に重視されている概念である。単独治療では治癒の難しい症例に対しても、各治療法のそれぞれの利点を生かすことにより根治を目指すことが可能になる。手術で治療可能な症例に対しても、臓器温存やQOLの観点から集学的治療が選択されるケースも少なくない。

① 抗がん剤治療と放射線治療の併用

抗がん剤治療と放射線治療を併用することで、治療成績向上を目指すものである。抗がん剤の併用により、臨床的に明らかでない微



小さな遠隔転移巣に対する効果が期待でき, また抗がん剤の種類によっては放射線の効果を増強させるものも認められる。

併用療法には, 放射線治療と抗がん剤治療の併用順序により, 同時化学放射線治療と逐次放射線治療に分けられる。同時化学放射線治療は正常組織へのダメージも増えるが治療効果が高く, さまざまながんにおいて標準治療の一つとして用いられている。

② 手術治療と放射線治療の併用

手術と放射線治療の併用は, その順序によって, 術前照射, 術中照射, 術後照射に分けられる。

i) 術前照射

手術の前に放射線治療を行うこと。切除できない進行がんを照射で縮小させ, 切除可能にすること, 手術操作による播種の予防や, 術後再発を減少させること等を目的とする。

ii) 術中照射

手術操作の際に, 病巣を直接電子線で照射する方法である。周囲にある正常組織をよけて, 1回に大線量を投与することが可能だが, 現在ではあまり行われていない。

iii) 術後照射

手術のみでは, 再発が生じる可能性が高いがんや, 手術では完全に切除できなかった症例に行われる照射方法である。

最新の放射線治療

現在治療に汎用されているX線を用いながらも, 機器の発達により, より高精度な放射線治療が可能となっており, 定位放射線治療や, 強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT, 図1) がその代表である。また, 従来のX線・電子線・ γ 線とは異なる線種である陽子や重イオンを加速させて照射に用いる陽子線治療や重粒子線治療も, 施設は限られているが臨床応用されている。

定位放射線治療

3次元的に多方向から放射線を照射することで, 腫瘍への線量集中性を高める方法である。標的となる腫瘍に高い線量を集中させつつ, 周囲の正常組織への線量は低く抑えられる。臨床では, 早期の肺癌や転移性脳腫瘍に用いられている。体幹部で5mm以内, 頭蓋内病変で1~2mm以内の高い精度が要求される。

強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT)

標的とする腫瘍と正常組織が近接している際に、正常組織の線量は抑えながら、腫瘍の線量は保つことを可能にした照射方法である。最適な照射方法をコンピューターに計算させる点特徴的である。主に前立腺癌や頭頸部癌、脳腫瘍の治療で用いられている。

粒子線治療

通常の放射線治療に用いられているX線や電子線、 γ 線ではなく、陽子や重粒子を加速させて治療に用いるものである。陽子や重粒子では、飛程の終わりで線量が高くなる特性を持ち、これを利用して、腫瘍に線量を集中させ良好な線量分布を得られることが可能となる。共に、現在保険適応はなく、先進医療として臨床に用いられている(図2)。

陽子線治療

陽子線は、上記の特性に加えて、生物学的特性がX線とほぼ同じであることから、X線での治療経験を生かしやすい点や、重粒子に比べて小型化が容易で費用的にも低価格である点が優れている。国立がん研究センター東病院(写真2)をはじめ、国内では6施設で臨床に用いられており、頭蓋底腫瘍、早期肺癌、前立腺癌、骨軟部腫瘍等でその有効性が認められている。

重粒子線治療

重粒子線は、上記に加えて生物学的効果が高く低酸素細胞にも効果が期待できる点特徴である。加速器が巨大であり、コストがかかることが問題であるが、骨肉腫のような放射線抵抗性の腫瘍にもその効果が認められている。国内では、現在2施設が稼働している。

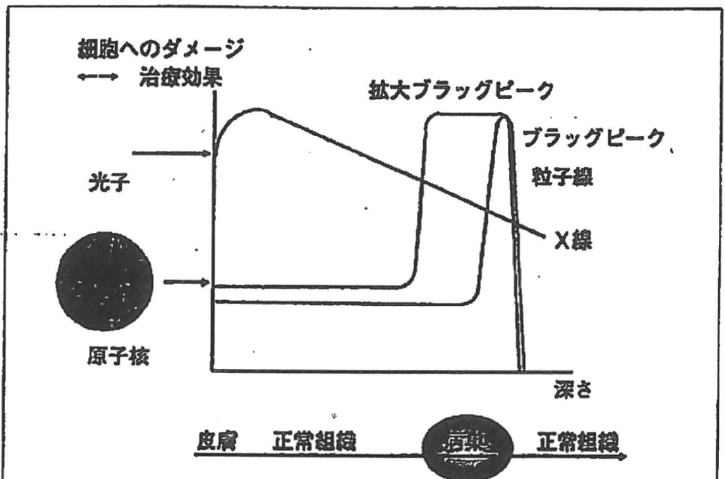


図2 粒子線とX線の組織における線量分布の差異

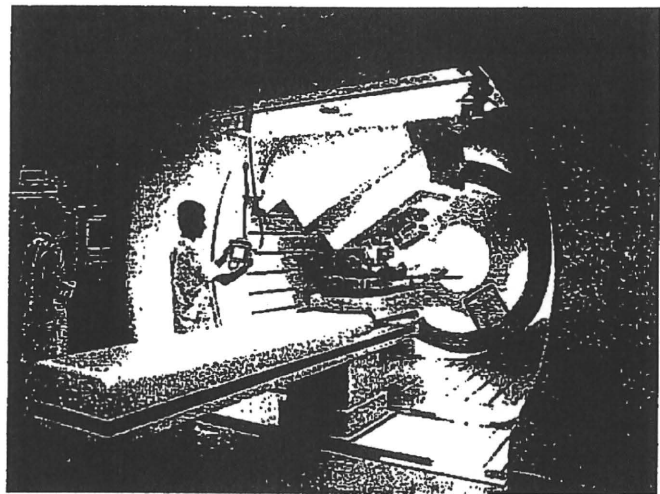


写真2 陽子線治療室の実際 (国立がん研究センター東病院)

おわりに

日本は、他の先進国に比しても類を見ないペースで高齢化社会が進んでおり、がん患者も増加の一途を辿っている。放射線治療は、合併症等から手術や抗がん剤に耐えられない高齢者にも可能な治療であり、今後その適応となる患者はますます増えていくことが予想される。日本では放射線治療医や放射線技師、医学物理士、看護師といった専門家が不足しており、かつ医療の現場においても放射線治療への理解が十分とはいえない状況にある。本文を読んで、少しでも放射線治療に興味を持って頂ければ幸いである。

頸部郭清術の EBM

松浦一登
Kazuto MATSUURA

JOHNS 第 27 卷 第 2 号 別刷
(2011 年 2 月)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)

頸部郭清術の EBM

松浦一登*

Kazuto MATSUURA

● Key Words ● 頸部郭清術, EBM, クリニカル・クエスチョン (CQ) ●

はじめに

頭頸部癌の頸部リンパ節転移に対する頸部郭清術は、治療成績を大きく左右する手技である。このため“郭清の適応と範囲”について EBM に基づいたガイドラインを策定することが癌治療の均てん化を図るうえで欠かせない。厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「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」(斉川班)では、頸部郭清並びに手術治療後の後治療についての論文を検索し、構造化抄録とクリニカル・クエスチョン (CQ) を作成した。今回は誌面の関係上、CQ とそのアンサー (A) について記載する。

I. 研究方法

以下の手順により構造化抄録と CQ & A を作成した。

1. CQ の選択

本研究班の班員と共に、日常臨床において遭遇する頸部郭清術に関するクリニカル・クエスチョン (CQ) を収集し、会議において重要性、緊急性等を勘案して選択を行った。

2. 文献、二次資料の選択

CQ に対して資料を収集した。二次資料のあるものはこれを活用し、ないものについては MEDLINE での key word 検索を行いエビデンスレベルの高いものから選択とした。二次資料として

は、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン、National Cancer Institute (NCI) の Physician Data Query (PDQ[®])、Cochrane library を参考にした。

3. 構造化抄録の作成

選択した文献に関して構造化抄録を作成した。構造化抄録の形式については (財) 日本医療機能評価機構が提供している Minds (医療情報サービス: <http://minds.jcqhcc.or.jp/>) における形式と同様のものとした。

4. 推奨と評価

各 CQ に対してエビデンスをもとに推奨を作成するが、必ずしも各 CQ にレベルの高いエビデンスがあるわけではないので、こうした CQ に対してはコンセンサスで補った (本稿執筆時点では推奨は確定していない)。

II. 研究結果

CQ & A は以下のごとくである。参考文献番号は A の末尾に示す。

1. 予防的頸部郭清術について

CQ1: N0 早期舌癌に対して予防的頸部郭清は有用であるか?

A1: 舌扁平上皮癌 T1, 2N0 症例において、予防的頸部郭清術は不要である。ただし、組織学的に腫瘍の深部浸潤が認められるものには予防的頸部郭清術が勧められる¹⁾。

CQ2: N0 早期舌癌・口腔底癌に対して予防的肩甲舌骨筋上頸部郭清は有用であるか?

* 宮城県立がんセンター頭頸科
〔〒 981-1239 宮城県名取市愛島塩手字野田山 47-1〕

A2: 腫瘍の厚みが大きい症例では予防的頸部郭清が有用と思われる²⁾。

CQ3: T1/2N0 舌癌に対して、予防的頸部郭清術は有用であるか?

A3: 予防的頸部郭清術を施行した群では生存率の向上が認められ、予防的頸部郭清は有用であると考えられた³⁾。

CQ4: T1-3N0 口腔癌に予防的頸部郭清は有用であるか?

A4: 口腔扁平上皮癌 T1-3N0 例では、予防的に頸部郭清を行わず、リンパ節転移がうたがわれた時点で治療の郭清をおこなってもよい (wait and see policy が成立する)⁴⁾。

CQ5: 口腔扁平上皮癌症例に対して、予防的頸部郭清術は有用か?

A5: 予防的頸部郭清術による生存率の有意な向上は見られなかったが、頸部制御の向上による生存の質に寄与することが示された⁵⁾。

2. 頸部郭清術式について

CQ6: 口腔癌の頸部郭清において根治的頸部郭清と保存的頸部郭清はどちらが優れているか?

A6: 現時点では、根治的頸部郭清群と保存的頸部郭清群との間には腫瘍制御や生存率において有意差は認められない⁶⁾。

CQ7: N0 喉頭癌 (supraglottic type および transglottic type) では LND (elective lateral neck dissection) と type III MRND (modified radical neck dissection) のどちらの頸部郭清術が適切であるか?

A7: LND と MRND とでは、治療成績や合併症、生存率で差が認められず、患者に負担の少ない術式である LND を推奨する⁷⁾。

3. センチネル・リンパ節について

CQ8: センチネルリンパ節生検が頭頸部癌治療において治療法決定の指針となるか?

A8: 頭頸部扁平上皮癌でのセンチネルリンパ節生検は診断ツールとして確立されたとは言えず、臨床試験の状況でおこなわれるべきである⁸⁾。

CQ9: 頭頸部扁平上皮癌においてセンチネルリンパ節生検は診断法として成立するか?

A9: センチネルリンパ節生検は口腔および中咽頭扁平上皮癌のパイロットスタディにおいて高い感度を示し、信頼性、再現性のある方法であると考えられた⁹⁾。

4. 術後治療について

CQ10: 頭頸部進行癌においてどのような症例で遠隔転移が生じやすいのか?

A10: 複数レベルのリンパ節転移を有する症例では遠隔転移を生じやすい¹⁰⁾。

CQ11: 頭頸部癌治療において術前照射と術後照射ではどちらが有用であるか?

A11: 局所制御率において術前照射より術後照射がより良好な治療成績をもたらした¹¹⁾。

CQ12: 進行頭頸部扁平上皮癌症例では術後放射線療法は有用か?

A12: 術後照射の要否、量を決定するのに病理学的悪性度による分類は有用であった。局所制御は術後照射で改善させることが可能である¹²⁾。

CQ13: 根治切除を行った頭頸部癌症例で、切除断端陽性例とリンパ節転移節外浸潤陽性例には術後放射線療法が有用であるか?

A13: 切除断端陽性例およびリンパ節転移節外浸潤陽性例に対して、術後照射は局所制御率、粗生存率の改善に有用である¹³⁾。

CQ14: 口腔癌治療において手術+術後放射線療法と放射線単独療法とでは、どちらが有用か?

A14: 口腔癌に対しては放射線単独療法に比べて手術+術後放射線療法を行ったほうが圧倒的に予後良好である¹⁴⁾。

CQ15: 頭頸部扁平上皮癌症例において、術後放射線治療を行う場合の最適照射線量はどれぐらいか?

A15: 1 回線量が 1.8 Gy の均等分割照射を用いる場合には、57.6 Gy 以上の照射が望ましい。更に節外浸潤を伴う症例ではその領域に 63 Gy 以上の照射が必要である¹⁵⁾。

CQ16: 局所進行頭頸部扁平上皮癌症例の術後放射線治療として、AF (accelerated hyperfractionation) と CF (conventional fractionation) ではどちらが有用か?

A16: AF は頭頸部扁平上皮癌の術後照射とし

での有用性はない¹⁶⁾。

CQ17: 切除可能な進行頭頸部扁平上皮癌症例に対して、術後放射線療法+化学療法 (CT/RT) は有効であるか?

A17: 頸部リンパ節制御と遠隔転移の発症率の2点において、CT/RT群の方が術後放射線治療単独群より有意差を持って有効であった¹⁷⁾。

CQ18: 局所進行頭頸部癌患者において、放射線療法を併用した高用量 cisplatin の術後投与は、放射線治療のみの場合に比べ、無増悪生存率を改善するか?

A18: 局所進行頭頸部癌患者において、放射線療法を併用した高用量 cisplatin の術後投与は、放射線治療のみの場合に比べ、無増悪生存率を改善する¹⁸⁾。

CQ19: Levamisole と UFT を用いた頭頸部扁平上皮癌術後化学療法は予後の改善につながるか?

A19: Levamisole と UFT を用いた術後化学療法は遠隔転移を制御する傾向が認められた¹⁹⁾。

CQ20: 頭頸部癌切除を行った高リスク患者において、術後放射線療法に化学療法を同時併用すると、術後放射線療法を単独で実施した場合に比べ、局所領域制御率、無病生存率を改善させるか?

A20: 頭頸部癌切除を行った高リスク患者において、術後放射線療法に化学療法を同時併用すると、術後放射線療法を単独で実施した場合に比べ、局所領域制御率、無病生存率を改善させる²⁰⁾。

CQ21: 頸部リンパ節転移が節外浸潤を伴う進行頭頸部癌術後症例 (ハイリスク群) において、シスプラチン併用化学放射線療法は有用か?

A21: シスプラチン併用化学放射線療法は有用である。無病生存率は放射線単独群に比べ有意に高かった。しかし遠隔転移率には有意差は認めなかった²¹⁾。

III. 考察

頸部郭清並びに手術治療後の後治療についての論文を検索し、構造化抄録と CQ を作成した。これらからは、頸部郭清の術式については保存的頸部郭清が勧められており、また、早期癌については予防的頸部郭清を行わない方針も受け入れられ

ることが示された。さらに進行癌において、術後ハイ・リスク症例には化学放射線治療を行うことが望ましいと示された。こうした結果は、通常われわれが日常臨床で行っている治療方針を支持するものであった。

本研究に参加している施設は、頭頸部癌治療症例のハイボリュームセンターであるが、これらの施設で経験的に選択されてきた治療法が文献検索での裏付けを持つことで今後のガイドラインに採択される可能性がある。今後、それぞれの治療成績をまとめて公表することと共に、現在進行中の多施設共同試験を推進していくことが重要であると考えられた。

*本研究は平成22年度厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業 (齊川班) の助成を受けて行われた。

文献

- 1) Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, et al: Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surgery* 158 (4): 309-313, 1989.
- 2) Kligerman J, Lima RA, Soares JR, et al: Supra-omohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surgery* 168 (5): 391-394, 1994.
- 3) Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, et al: Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head & Neck* 21 (6): 517-525, 1999.
- 4) Vandenbrouck 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* 46 (2): 386-390, 1980.
- 5) Hughes CJ, Gallo O, Spiro RH, et al: Management of occult neck metastases in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surgery* 166 (4): 380-383, 1993.
- 6) Bier J: Radical neck dissection versus conservative neck dissection for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Recent Results in Cancer Research* 134: 57-62, 1994.
- 7) Brentani RR, Kowalski LP, Soares JF, et al: End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head & Neck* 21 (8): 694-702, 1999.
- 8) Pitman KT, Ferlito A, Devaney KO, et al: Sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer. *Oral Oncology* 39 (4): 343-349, 2003.

- 9) 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 and Neck* 27 (9) : 739-747, 2005.
- 10) Vikram B, Strong EW, Shah JP, et al : Failure at primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. *Head and Neck Surgery* 6 (3) : 730-733, 1984.
- 11) Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al : Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma : long term follow up of RTOG study 73-03. *Int J Radiation Oncology, Biology, Physics* 20 (1) : 21-28, 1991.
- 12) 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 Radiation Oncology, Biology, Physics* 51 (3) : 571-578, 2001.
- 13) Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, et al : Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resections margins : a comparative study. *Int J Radiation Oncology, Biology, Physics* 23 (4) : 737-742, 1992.
- 14) Robertson AG, Soutar DS, Paul J, et al : Early closure of a randomized trial : surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumours. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 10 (3) : 155-160, 1998.
- 15) Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al : Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck : first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiation Oncology, Biology, Physics* 26 (1) : 181-182, 1993.
- 16) Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, et al : Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer : results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiation Oncology, Biology, Physics* 61 (3) : 762-771, 2005.
- 17) Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, et al : Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck : report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiation Oncology, Biology, Physics* 23 (4) : 705-713, 1992.
- 18) Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, et al : Post operative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *NEJM* 350 (19) : 1945-1952, 2004.
- 19) Lam P, Yuen AP, Ho CM, et al : Prospective randomized study of post-operative chemotherapy with levamisole and UFT for head and neck carcinoma. *Eur J Surgical Oncology* 27 (8) : 750-753, 2001.
- 20) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al : Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *NEJM* 350 (19) : 1937-1944, 2004.
- 21) Bachaud JM, David JM, Boussin G, et al : Combination postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : preliminary report of a randomized trial. *Int J Radiation Oncology, Biology, Physics* 20 (2) : 243-246, 1991.

* * *

下咽頭癌に対する導入化学療法は必要か？

—不必要とする立場から—

松浦一登

Kazuto MATSUURA

JOHNS 第26巻 第10号 別刷

(2010年10月)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)

下咽頭癌に対する導入化学療法は必要か？

—不必要とする立場から—

松浦一登*

Kazuto MATSUURA

● Key Words ● 下咽頭癌, 導入化学療法, TAX324 ●

I. はじめに

導入化学療法の是非が今回の論点であるが、まず整理しておくべき事項がある。それは下咽頭癌治療における治療戦略である。私は治療における優先順位は、第一に生命予後の改善があり、次に機能温存が挙げられると考えている。また同じ成果を見込めるのであれば、よりシンプルな治療法を選択することを優先している。更に、手術治療と放射線治療がほぼ同等の予後と機能を見込めるのであれば、若年者の場合は手術治療を優先している。これは重複癌対策である。

こうした治療の優先順位を基本として、今回の導入化学療法の要不要を論じたいと思う。

II. 導入化学療法とは？

導入化学療法の定義であるが、初回治療として多剤または単剤の化学療法が選択されることであり、後に放射線や化学放射線療法、手術などが予定されていることが前提となっている¹⁾。

III. 各種ガイドラインにおける下咽頭癌に対する導入化学療法の位置付け

アメリカの『National Cancer Institute (NCI) ガイドライン』²⁾では、Ⅲ・Ⅳ期の進行癌に対して集学的治療を行うことを勧めており、切除可能な進行癌に対しては導入化学療法および放射線療法にて喉頭温存の可能性を検討すべきであるとしている。これは手術+術後放射線療法群とneoadjuvant化学療法(CDDP+5-FU:FP療法)に反応

した患者に放射線療法を実施する群とを比較したランダム化プロスペクティブ試験(NCT-00169247)の結果によるものである³⁾。2群において局所制御率や所属リンパ節再発率はほぼ同じであり、5年無病生存率および全生存率においても有意差は認められなかった。しかし導入化学療法を実施した患者のうち、機能を維持したまま喉頭を温存できたのが3年後で42%、5年後では35%であり、生存率を低下させずに喉頭の温存が実現可能であることを示唆していた。

導入化学療法が生存率の改善をもたらすか否かについては、有名なPignonらの論文⁴⁾において、adjuvant化学療法またはneoadjuvant化学療法を実施した患者に、生存優位性はみられなかったと報告されている。しかし費用、QOL、および病的状態のデータは示されておらず、治療法や対象症例も不均質過ぎたため推奨治療法を示すことはできなかった。

『National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン』2010年版⁵⁾では、下咽頭癌治療を“喉頭全摘を要さない症例”“喉頭全摘を要する進行癌症例”“切除不能例”の3つに分けてアルゴリズムを作っている。“喉頭全摘を要さない症例”にはT1N0症例と一部のT2N0症例が当てはまるが、これらでは導入化学療法は勧められていない。一方、“切除不能例”ではPS0-1症例では導入化学療法の後に化学放射線療法を行う選択が示されているが、推奨として高いレベルのものではない。また、“喉頭全摘を要する進行癌症例”においてもT4a症例は手術治療が推奨されており、導入化学療法の推奨レベルは高くない。

議論となるのは喉頭全摘を要するT1~T3症例

* 宮城県立がんセンター頭頸科

〔〒981-1239 宮城県名取市愛島塩手字野田山47-1〕

であり、これらに対してはCDDPを用いた同時化学放射線療法が推奨されており、導入化学療法も認められている。導入化学療法についてはASCO2006で報告されたTAX324試験⁶⁾がよりどころになっているものと考えられる。

本邦における『頭頸部癌診療ガイドライン』2009年版⁷⁾では導入化学療法について明確な記載はされておらず、「化学療法は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」とのみ書かれている。このことはいまだに導入化学療法の是非を問う臨床試験が本邦ではなされておらず、ゆえに各施設でのさまざまな治療法を包括する形での表現となっているものと思われる。導入化学療法に対する見解としては、「メタアナリシスの結果では導入化学療法は生存には寄与しないことが示されているが、喉頭温存を目的とする場合に一定の評価を得ている」とされる。

IV. 考 察

かつて喉頭温存を目的とした喉頭癌に対する無作為化比較試験RTOG91-11において、Forastiereら⁸⁾は導入化学療法(FP療法)+放射線療法の有用性を否定し、CDDPを同時併用する化学放射線療法を標準治療とするべきであると報告している。その後、ASCO2006でTAX324⁶⁾が報告され導入化学療法にタキサンを加える意義が強調された。

今回のASCO2010ではTAX324試験の長期結果が示され⁹⁾、全生存期間(OS)と無増悪生存期間(PFS)においてTPF(DOC 75 mg/m²: day 1, CDDP 100 mg/m²: day 1, 5-FU 1000 mg/m²: day 1~4, 3週毎)療法がFP(CDDP 100 mg/m²: day 1, 5-FU 1000 mg/m²: day 1~5, 3週毎)療法と比べて、有意に良好であったことが示された。これは局所進行頭頸部扁平上皮癌患者501例を対象に放射線同時併用化学療法前の導入化学療法として行われたもので、追跡可能な425例を検討していた。追跡期間の中央値が71カ月で、全員が最低60カ月以上追跡されていた。OSについてはTPF:FP=71カ月:35カ月(p=0.013)、PFSではTPF:FP=38.1カ月:13.2カ月(p=0.014)であった。5年生存率はTPF:FP=

52%:42%であった。こうしたことより導入化学療法においてはTPF療法がFP療法に対して優位であることが証明された。

しかし亜部位別の検討では、下咽頭癌はOSに関してTPF:FP=32カ月:20カ月(p=0.29)と有意差を認めなかった。結局、化学放射線療法と導入化学療法+化学放射線療法とを直接比較した第Ⅲ相試験の結果報告がなされていないことより、導入化学放射線療法が局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する本当の意味での標準治療となり得るのかは不明である。同様に考えると、導入化学療法にてダウンステージを図り機能温存を期待する手術治療を評価するには、手術療法(+術後放射線療法・術後化学放射線療法)と導入化学療法+手術療法(+術後放射線療法・術後化学放射線療法)との比較試験も必要であろう。

さて、上記に記したごとく、導入化学療法が生命予後の向上につながるという結果は得られておらず、喉頭機能温存が導入化学療法を行う主たる目的であると考えられる。これについて外科的立場から言えば、“喉頭温存手術”の適応との比較が議論につながると思われる。自験例の検討では¹⁰⁾、喉頭温存手術を行いうる症例の多くは(化学)放射線治療の良い適応とも重なるが、一部症例ではT4aでも喉頭温存を果たしているものがある。また、内視鏡手術の発達によりT1~T3症例でも低侵襲手術で切除可能なものも出てきている¹¹⁾。こうした手術症例では導入化学療法は行っていない。

日常診療の現場では、頭頸部外科医や放射線治療医が少ないことより治療施設の集約化が進んできており、こうしたところでは初診時から手術治療や放射線治療の開始までに1カ月以上を要することも珍しくないと思われる。患者にとってはその待ち時間は命を削られる思いであろうし、医療者側にとっても何とか速やかな治療開始を望まずにはいられない。こうした医療状況が、入院と同時に開始できる導入化学療法を採用させている可能性は十分に考えられる。

下咽頭癌は全頭頸部癌症例の約15%であることより、頭頸部癌認定研修施設でも月1例程度であろうと思われる。個々の病院の少ない症例数の

検討で治療方針を決定することは難しいと考えられ、導入化学療法は是非やその内容を問うことも困難であると思われる。ガイドラインを参考にした治療法選択が望まれる所以である。

V. 結論：下咽頭癌に対する導入化学療法は必要か？

当初述べた治療の原則に当てはめると、現時点では導入化学療法が生命予後の改善に役立っているという証拠はないことから、これを強く推奨する立場は取り得ない。次いで、機能温存の観点からみるとエビデンスのある推奨はCDDP+放射線療法であり、可能であれば喉頭温存手術を行うことになる。なるべくシンプルな治療法を採用する観点から言えば積極的に導入化学療法を行う立場にはない。

以上より、現時点においては下咽頭癌に対する導入化学療法が必要であるとは考えにくい。さまざまな医療現場の状況から導入化学療法を採用する立場は理解できるが、今後分子標的薬など非常に高価な薬剤を用いた治療が行われてくることを考えると、コスト・フォー・バリューを無視するわけにはいかなくなる。導入化学療法に対する臨床試験をきちんと行ってその是非を確かめる必要があると考える。

文 献

1) 日本耳鼻咽喉科学会(編):導入化学療法.耳鼻咽喉科

学用語解説集, 376頁, 金芳堂, 京都, 2010.

- 2) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/hypopharyngeal>
- 3) 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 88 (13): 890-899, 1996.
- 4) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma; Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 355: 949-955, 2000.
- 5) <http://www.nccn.org/>
- 6) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. NEJM 357: 1705-1715, 2007.
- 7) 日本頭頸部癌学会(編):III-5. 下咽頭癌. 頭頸部癌診療ガイドライン2009年版, 21-24頁, 金原出版, 東京, 2009.
- 8) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. NEJM 349: 2091-2098, 2003.
- 9) http://abstract.asco.org/AbstView_74_42848.html
http://www.oncoflash.com/asco2010/pdf/Lorch_5512_HN_11.pdf
- 10) 松浦一登, 西條 茂, 浅田行紀:下咽頭癌と喉頭癌の治療を今改めて考える—喉頭部分切除術および下咽頭喉頭部分切除術の適応拡大を目指して—. 頭頸部癌 32 (3): 321-327, 2006.
- 11) 松浦一登, 浅田行紀, 加藤健吾, 他:喉頭温存・下咽頭喉頭部分切除術における切除範囲と再建法について. 頭頸部外科 19 (2): 111-118, 2009.

* * *

中・下咽頭癌に対する planned neck dissection における リンパ節転移残存状況に関する検討

米澤 宏 一 郎¹⁾ 岩 江 信 法¹⁾ 長 谷 川 稔 文¹⁾
小 松 弘 和¹⁾ 副 島 俊 典²⁾ 辻 野 佳 世 子²⁾
太 田 陽 介²⁾ 藤 井 収²⁾

要 旨

当院では2001年12月以降、中・下咽頭癌に対して、Platinum + 5FUの導入化学療法後、T1/T2症例とT3の導入化学療法奏功例を主な対象として同時併用化学放射線療法を根治目的で施行し、N2以上のリンパ節転移陽性症例に対してはさらにplanned neck dissectionを積極的に施行してきた。当初患側のレベルI～VまたはII～V領域の郭清を行ってきたが、郭清リンパ節の病理組織学的検討で、初回治療前の画像検査で転移が疑われた領域以外にはviable cellの残存を認めないことが分かった。planned neck dissectionでは、郭清範囲を治療前転移陽性レベル周辺に限局して縮小できる可能性があるものと思われた。

キーワード：同時併用化学放射線療法，計画的頸部郭清術，中咽頭癌，下咽頭癌，腫瘍残存リンパ節

Investigation of residual cancer node levels in planned neck dissection after concurrent chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer:

Kouchiro Yonezawa¹⁾, Shigemichi Iwae¹⁾, Toshifumi Hasegawa¹⁾, Hirokazu Komatsu¹⁾, Toshinori Soejima²⁾, Kayoko Tsujino²⁾, Yosuke Oota²⁾ and Osamu Fujii²⁾

¹⁾ Department of Head and Neck Surgery, Hyogo Cancer Center

²⁾ Department of Therapeutic Radiation, Hyogo Cancer Center

Summary

We investigated four patients with oropharyngeal cancer and 12 patients with hypopharyngeal cancer who underwent planned neck dissection (PND) after concurrent chemoradiotherapy (CCRT) from December 2001 to January 2005. We performed neck dissections in levels I to V or II to V. But we found that there was no residual cancer in the initially negative neck level. We conclude that we can limit the excision in the initially positive level in planned neck dissection.

Key words : Concurrent chemoradiotherapy (CCRT), Planned neck dissection (PND), Oropharyngeal cancer, Hypopharyngeal cancer, Residual cancer nodes

[Received Jun. 8, 2009, Accepted Nov. 10, 2009]

はじめに

当院では中・下咽頭癌に対して、原則としてまずPlatinum + 5FUの導入化学療法を施行し、その4週後にT1, T2症例の一部に放射線療法、その他の症例には根治手術を行ってきた。2001年12月以降は同時併用化学放射線療法(concurrent chemoradiotherapy: CCRT)とCCRTでの

制御が困難と思われるN2以上のリンパ節転移陽性症例に対するplanned neck dissection (PND)を積極的に施行している。今回我々は、初回治療前に把握していた転移陽性リンパ節と、PNDでviable cellの残存が病理組織学的に確認されたリンパ節を、所属レベル単位で比較して検討した。郭清範囲縮小の妥当性の可能性とあわせて文献的考察を加え報告する。

¹⁾ 兵庫県立がんセンター頭頸部外科

²⁾ 兵庫県立がんセンター放射線治療科

[平成21年6月8日受付，平成21年11月10日受理]

別刷請求先：〒673-8558 兵庫県明石市北王子町13-70

兵庫県立がんセンター頭頸部外科

岩江 信法

表 1 化学療法 ICT, CCRT に共通

70 歳未満			70 歳以上		
Ccr ≥ 80ml/min			Ccr ≥ 80ml/min		
CDDP 80mg/m ²	day1		CDDP 60mg/m ²	day1	
5FU 1000mg/body	day1-5		5FU 800mg/body	day1-5	
Ccr < 80ml/min			Ccr < 80ml/min		
CBDCA	day1		CBDCA	day1	
5FU 1000mg/body	day1-5		5FU 800mg/body	day1-5	

対象および方法

導入化学療法 (induction chemotherapy: ICT) は CDDP 80mg/m² day1, 5FU 1000mg/body day1~5 を施行した。70 歳以上の症例では CDDP 60mg/m² day1, 5FU 800mg/body day1~5 に減量し、腎機能低下が認められる場合は、CDDP の代わりに CBDCA (AUC 4~5) を用いた (表 1)。原則として ICT 奏功症例を CCRT の対象としたが、非奏功例でも強く希望する場合には対象に含めた。また治療方針が当初から CCRT で確定している症例の一部で ICT を省略した。CCRT の際には、放射線治療開始日にあわせて同内容の化学療法を 1 クールのみ同時併用した。放射線治療は全頸部に 45.0~50.4Gy/25~28Fr 照射後、原発巣と転移陽性リンパ節に 26.0~20.0Gy/13~10Fr を追加照射し、総線量約 70Gy とした。CCRT による粘膜炎や皮膚炎などの急性期反応の沈静化を待ち、なおかつ原発巣再発が無いことを確認した後、6~10 週目を目途に PND を予定したが、状況に応じて手術時期を遅延した。T4 any N 症例および T1-3 N0-1 症例では、CCRT 終了後 PND を施行せずに経過観察とした (図 1)。

PND 施行当初 (中咽頭癌症例 1, 2, 下咽頭癌症例 1, 2) はレベル I~V を郭清範囲としていた。その後は原則としてレベル II~V を郭清範囲とし、もしレベル I への転移や他領域からまたがる進展 (中咽頭癌症例 3, 下咽頭癌症例 9) を認めていればレベル I 領域の郭清を追加した。N2c 症例で一側のリンパ節転移が単発性かつ最大径が 3 cm 以下の場合 (下咽頭癌症例 6, 7, 10) は、同側の郭清を省略した。なお頸部リンパ節転移の有無の評価には CT, MRI および超音波検査を用いたが、検査により評価が異なる場合は特に超音波検査を重視して総合的に判断した。

上記の郭清範囲で PND を施行した中咽頭癌症例 (2001 年 12 月から 2004 年 7 月の間に初回治療を開始したもの) は 4 例 4 例、下咽頭癌症例 (2001 年 12 月から 2005 年 6 月の間に初回治療を開始したもの) は 12 例 13 例であった。これら計 16 例 17 例を対象として検討をおこなった。

摘出リンパ節は最大断面で切り出しを行い、H-E 染色で viable cell 残存の有無および角化物や壊死物、石灰化、線維化、異物反応などの癌細胞の転移があったことを示唆する所見の有無を確認した。

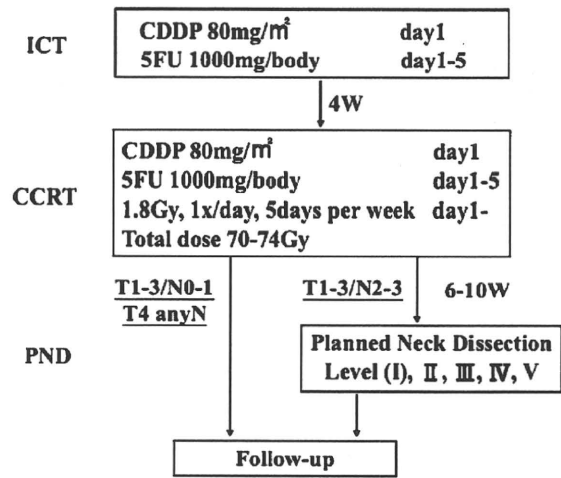


図 1 当院の ICT/CCRT/PND

結 果

PND を施行した中咽頭癌 4 例、下咽頭癌 12 例の年齢、性別、亜部位、TN 分類、初回治療前転移把握レベル、治療効果、郭清範囲、病理組織学的腫瘍痕跡残存レベル、病理組織学的 viable cell 陽性レベル、レベル別リンパ節検索個数を示す (表 2, 表 3)。

中咽頭癌では 4 症例 4 例中の 2 例 (50%)、下咽頭癌では 12 症例 13 例中の 9 例 (69%) に viable cell の残存を認めた。viable cell は初回治療前に転移を把握していたレベルの全てあるいは一部に局限しており、その他のレベルに viable cell を認めなかった。viable cell が認められなかったレベルでも、角化物や壊死物、石灰化、線維化、異物反応などの癌細胞の転移があったことを示唆する腫瘍痕跡の所見は大部分の症例で確認されたが、すべて治療前に転移を把握できていた範囲内であった。

下咽頭癌では、治療前レベル II 転移陽性が 11/13 (85%) と最も多く、次いでレベル III 転移陽性が 10/13 (77%) であった。PND 後の viable cell の残存状況は、治療前の転移陽性状況と比較すると、レベル II が 6/11 (55%)、レベル III が 5/10 (50%)、レベル IV が 2/7 (29%)、レベル V が 3/4 (75%) であった。

表 2 中咽頭癌 PND 施行症例頸部リンパ節転移状況

症例	TN	治療前 転移把握レベル	治療効果 ICT/CCRT	郭清範囲	病理組織学的 腫瘍瘢痕残存	病理組織学的 viable cell 陽性	レベル別リンパ節数 viable cell 陽性/提出リンパ節
1. 60 男	側壁 T2N2b	II, III, IV, V	NC/PR	I, II, III, IV, V	II	II, III, IV, V	I (0/5), II (1/6), III (2/2), IV (1/4), V (1/7)
2. 78 男	前壁 T2N3	II	NC/PR	I, II, III, IV, V	II	なし	I (0/4), II (0/3), III (0/3), IV (0/10), V (0/7)
3. 61 男	後壁 T1N3	I, II, III, IV, V	-/PR	I, II, III, IV, V	I	なし	I (0/7), II (0/1), III (0/0), IV (0/3), V (0/7)
4. 69 男	前壁 T2N2b	II, III, IV	NC/PR	II, III, IV, V	なし	IV	II (0/3), III (0/7), IV (1/9), V (0/29)

治療効果 (ICT/CCRT) は、リンパ節に対する評価のみを記す。

表 3 下咽頭癌 PND 施行症例頸部リンパ節転移状況

症例	TN	治療前 転移把握レベル	治療効果 ICT/CCRT	郭清範囲	病理組織学的 腫瘍瘢痕残存	病理組織学的 viable cell 陽性	レベル別リンパ節数 (viable cell 陽性数/提出リンパ節数)
1. 79 男	ps T2N2a	II	-/NC	I, II, III, IV, V	II	II	I (0/0), II (1/8), III (0/6), IV (0/1), V (0/5)
2. 57 男	psT2N2b	II, III	-/PR	I, II, III, IV, V	II, III	II	I (0/0), II (1/7), III (0/5), IV (0/6), V (0/1)
3. 54 男	psT3N2b	II, III, IV	NC/PR	II, III, IV, V	II	II, III	II (2/3), III (1/2), IV (0/3), V (0/3)
4. 66 男	psT1N2a	II	-/PR	II, III, IV, V	II	なし	II (0/5), III (0/2), IV (0/3), V (0/6)
5. 56 男	psT3N2b	II, III	PR/CR	II, III, IV, V	II	III	II (0/9), III (2/3), IV (0/6), V (0/6)
6. 57 男	psT3N2c	右: II, III, IV, V 左: III	-/CR	II, III, IV, V 施行せず	III, IV, V	なし	II (0/3), III (0/12), IV (0/14), V (0/36)
7. 64 男	pwT3N2c	右: II, III 左: II	PR/NC	II, III, IV, V 施行せず	II	II	II (1/1), III (0/6), IV (0/5), V (0/8)
8. 85 男	psT2N2b	II, III, IV, V	NC/PR	II, III, IV, V	II, III, IV, V	II, III, IV, V	II (6/7), III (9/10), IV (7/7), V (8/8)
9. 56 男	psT2N3	III	-/PR	I, II, III, IV, V	II	III	I (0/2), II (0/4), III (2/2), IV (0/4), V (0/2)
10. 57 男	pcT3N2c	右: II, III, IV 左: II	PR/CR	II, III, IV, V 施行せず	II, IV, V	なし	II (0/6), III (0/3), IV (0/5), V (0/7)
11. 80 女	pwT3N2c	右: II, III, IV, V 左: II, III, IV, V	NC/PR NC/PR	II, III, IV, V V	II, III, IV, V III, IV, V	II, V III, IV, V	II (1/3), III (0/1), IV (0/1), V (3/4) II (0/1), III (6/9), IV (4/5), V (3/4)
12. 66 男	psT3N2a	II	-/NC	II, III, IV, V	II, III, IV, V	なし	II (0/7), III (0/2), IV (0/8), V (0/3)

治療効果 (ICT/CCRT) は、リンパ節に対する評価のみを記す。

考 察

1986年にMendenhall¹⁾等が始めて報告したPNDについては、その必要性や合併症に関する議論が賛否両論存在する。Kailash²⁾等は放射線治療でcomplete responseが得られた症例に対してはPET検査での経過観察を推奨している。Ojiri³⁾等、Anamaria⁴⁾、後のMendenhall⁵⁾等も放射線治療後のCTで残存が疑われる症例にのみ頸部郭清を行うことを提案している。ただし、これらの検討の対象としている疾患は中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌をすべて含んだものであり、原発部位ごとの十分な検討はなされていないのが現状である。また、放射線療法を単独で施行した症例とCCRT症例では結果が異なることも考えられる。我々が以前に行った中咽頭癌・下咽頭癌症例に対するCCRT後に施行したPNDの検討では、比較的高率にviable cellの残存を認めた。また超音波検査や穿刺吸引細胞診を用いても転移残存リンパ節を評価することが困難であったため、積極的にPNDを施行すべきとの結論に至っている⁶⁾。

今回の検討でも、中咽頭癌で50%、下咽頭癌では69%と、比較的高率にviable cellの残存が認められた。しかし、初回治療前の検索で転移が認められたレベル以外には病理組織学的にviable cellの残存や腫瘍痕を認めなかった。

PNDの必要性については、CCRTの治療効果とあわせて症例毎に慎重に検討すべきであろう。また諸家の報告を参考にする場合は、その治療内容が各々の施設で施行している内容と乖離していないか十分に注意をすべきである。しかし一定以上の治療強度があれば、CCRT後のPNDでは治療前に把握されていたリンパ節転移陽性レベルを十分に郭清すればよいものと推測される。中咽頭癌ではレベルⅡ～Ⅲ、下咽頭癌ではレベルⅡ～Ⅳの領域を郭清範囲とし、転移があれば転移陽性領域を追加するのが妥当であろう。中咽頭癌症例に限定した検討ではあるが、Ilana⁷⁾等の報告でも治療前にレベルⅠ、Ⅴに転移を認めなければPNDの郭清範囲をⅡ～Ⅳに縮小しても頸部制御率を低下させないとあり、我々の検討結果を支持して

いる。今後はさらに予後や合併症を含めてその妥当性を検討する必要があるものと思われた。

ま と め

1) 中・下咽頭癌に対するCCRT後のPNDにおけるviable cell残存の有無を、リンパ節のレベル毎に検討した。

2) 初回治療前の検索で転移が認められたレベル以外には病理組織学的にviable cellの残存や腫瘍痕を認めなかった。

3) 中咽頭癌ではレベルⅡ～Ⅲ、下咽頭癌ではレベルⅡ～Ⅳの領域を郭清し、転移があれば転移陽性レベルを追加するのが妥当であると思われた。

4) 郭清範囲の縮小や省略の可能性については、さらに検討する必要があるものと思われた。

文 献

- 1) Mendenhall W.M., Million R.R., Cassisi N.J., et al: Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy: the role of neck dissection for clinically positive neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 733-740, 1986
- 2) Kailash N., Christopher H., Stephen K., et al: Planned neck dissection as an adjunct to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: For some or for all? *Head & Neck* 21: 606-613, 1999
- 3) Ojiri H., Mendenhall W.M., Stringer S.P., et al: Post RT CT results as a predictive model for the necessity of planned post-RT neck dissection in patients with cervical metastatic disease from squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 420-428, 2002
- 4) Anamaria R.Y., Stanley L.L., Robert J.A., et al: Lymph Node-Positive Head and Neck Cancer Treated With Definitive Radiotherapy. *CANCER* 5: 1076-1082, 2007
- 5) Mendenhall W.M., Villaret D.B., Amdur R.J., et al: Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck* 24: 1012-1018, 2002
- 6) 米澤宏一郎, 岩江信法, 長谷川稔文他: 中下咽頭癌に対する導入化学療法および同時併用化学放射線療法後のPlanned Neck Dissection 頭頸部癌 33(3): 366-370, 2007
- 7) Ilana D., K.Thomas, William M., et al: Neck level-specific nodal metastases in oropharyngeal cancer: Is there a role for selective neck dissection after definitive radiation therapy? *Head & Neck* 25: 960-967, 2003