

リンパ節単独の再発は<5%程度しかないことも明らかになった³⁾。

2. 早期救済頸部郭清術 (early salvage ND) への変遷

多くの報告でPNDは局所制御に寄与するが、生存予後を改善する明らかなエビデンスを示せてはいない。またRTOGの3つの臨床試験による結果では、NDがCRT後の嚥下障害を含む重篤な晩期障害のリスク因子であることも示された⁴⁾。このような背景からPNDは全例に行うべきではなく、必要症例（頸部リンパ節の非CR例）を見極めるべきであると考えられるようになった。

これは広い意味では PND（PND の個別化）と言えるが、残存に対する救済手術の一つであり、“計画的”という用語は次第に用いられなくなった。明らかな残存・再発に対して行う救済手術 (salvage) と区別して、“早期救済 (early salvage)”と表現されることがある。（区別なしに salvage と表現している場合も多く見られる。）

最近のGETTECの報告では、個別化という意味合いでこれをTailored NDと表現している⁵⁾（また同じ著者による欧米からの報告では従来のPNDに相当する介入をsystematic NDと表現している^{5,6)}。これらの用語は統一されておらず混乱をきたしている現状である。）

3. 先行頸部郭清術 (up-front ND)

放射線単独療法がおこなわれていたころから頸部転移の制御の目的で行われていた治療である。適応は原発巣が放射線治療で制御できそうな症例のうち、リンパ節転移の制御が困難であることが予測される症例、つまり small T, bulky N の症例がこれに該当する。あらかじめ頸部手術を組み込んでいるという点でPNDの一種ともいえる。

利点としては、1) CRT に起因する手術の困難性、創傷治癒トラブルの心配がない、2) リンパ節の制御が先行可能である（放射線治療計画に時間を要する場合など）、3) リンパ節転移のリスク因子（節外浸潤の有無）の評価が可能であり、それに応じた放射線治療計画が可能である、ことが挙げられる。一方、欠点は、1) 術後合併症を来した場合、放射線治療の開始が遅延するリスクを伴う、2) 広い郭清範囲、両側転移では両側とも ND が必要（CRT 後の ND では残存側のみ ND が一般的）である、3) 原発が非制御となった場合には救済手術がより一層不利になる、ことが挙げられる。

この概念は以前からあり⁷⁾、実臨床で行われていた治療であるが、最近、up-front NDと銘打っていくつかの報告がされている^{8,9,10)}。CRTの普及に伴い進行症例であっても積極的に臓器温存治療が行われている状況で、リンパ節のハイリスク像を病理学的に確認し放射線量分布を決定できる点、またND術後頸部に対する放射線量を減じることができ毒性の軽減が可能であるという点に新しい意義を見出したものと思われる。転移病変を有する期間が短縮することで生存予後の改善にも期待したいが、同一条件で他の頸部マネジメントとの比較は行われていない。

4. N3 病変に対する対応

CRT後のNDにおけるN3病変への対応はリンパ節の反応にかかわらず手術すべきという意見と、やはりCR例に対しては経過観察を行うべき^{3,6,11)}という両者がある。未だ議論的であり¹²⁾、特別の配慮が必要とされる。

N3病変でCRT後にNDをしたものの方が予後が良好であったというデータ¹³⁾もあり、検証に値する。また最近の報告で下咽頭N3病変に対しCRTを先行した治療群と手術を先行した治療群との比較では手術先行群で生存予後が優れていたという結果が示されている¹⁴⁾。一方、この報告のCRT先行群ではその後NDが行われていても生存予後の改善は見られなかったと報告されており興味深い。

【CRT 後の頸部リンパ節転移診断】

現時点で最も一般的な対応は CRT 後に画像診断を行い、残存が疑われれば early salvage ND を行うことであると考えられる。早期救済手術を行うためには CRT 後の効果判定、つまり残存病変の正確な診断が重要となる。転移の診断には一般に CT あるいは PET-CT が有用とされている。

1. CT による転移診断

頸部リンパ節の転移診断については多くの報告があるが、明確な基準が存在するわけではない。サイズ、形状、造影効果などを合わせて転移の有無を総合的に判断する。

- 局所欠損 (focal defect)、中心壊死 (central necrosis) が認められれば転移陽性。
- 造影効果のないリンパ節についてはリンパ節の大きさで判断する。

CRT後の画像診断に関してYeungらはCTによるCRを長径 1.5cm以上のリンパ節が存在しないこと、また形態異常 (focal defectなど) の存在しないこととし、高い正診率 (NPV 95% (診断時期 3-4 か月後)) を報告した¹⁵⁾。Ongらの報告では基準を短径 1 cmのリンパ節とし同様に高い正診率 (NPV 94% (診断時期 12 週前後)) を示した¹⁶⁾。

一般にリンパ節外浸潤はそれ単独で転移リンパ節を診断しうる所見であるのだが、手術、放射線治療による治療後変化が加わると、これらの所見の評価が困難となることは知っておくべきである (つまりあてにならない)。

診断の適期であるが、一般に CRT 終了後 6 週以降が望ましいとされている。NCCN ガイドラインでは PET を用いない場合の診断に適した時期は CRT 終了後 6-12 週後とされているが、病変増大の可能性がある場合は CRT 終了後 4-8 週であるとされている。

2. PET-CT による転移診断

PET-CT の有用性・優位性に関しては数多くの報告がある。リンパ節のサイズではなく、質的な診断が可能だからであるが、そのためには CRT 後の炎症の消退を待つ必要がある。より正確な判定のためには、偽陽性を避ける。つまり十分な観察期間の後に画像診断を行

う必要がある。

PET-CTでは 12 週ほど経過した場合に偽陽性が減少し、正診率が高くなることが示されている。IslesらはPETに関するメタアナリシスで 10 週以降で正診率が向上することを示した¹⁷⁾。Ongらは 84 側のCRT後のNDの検討の結果から、12 週以降で感度、特異度とも向上することを示した¹⁶⁾。

FDG-PET/CT による残存リンパ節転移の正診率（参考文献 16）より抜粋）

Neck disease	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Lymph node $\geq$ 1cm	80%	74%	40%	94%	75%
Scans > 12wk	100%	94%	67%	100%	95%

3. CRT後の頸部転移診断に関する前向き研究（feasibility study）¹⁸⁾

我々のおこなった多施設共同前向き研究では、転移診断基準を 1) 短径 1 cm 以上のリンパ節、2) focal defect (central necrosis)、と単純なものにした場合、CRT 終了後 4-8 週後における正診率はわずかに 60%、陰性適中率は 77%であった。主治医の総合判定を加えると正診率は 83%、陰性適中率は 92%となった。PET-CT による CRT 終了後 8-12 週後の正診率は 93%、陰性適中率は 92%であった。

今後は超音波診断を取り入れた診断プロトコールの導入を検討中である。

【手術の適期：early salvage】

以前には planned ND の適期が CRT 終了後 6 週前後（4-12 週）とされてきた。これは放射線治療による炎症が消退する時期であると共に、広範な組織の繊維化や瘢痕化が進行する前の時期だからである。しかし early salvage ND においては、画像診断による偽陽性を減少させるため、十分な経過観察期間を設ける必要がある。つまり増大や悪化のない場合には CRT 終了後 12 週以降であるという事になる。

これは手術の困難度と画像診断の正診率という相反する問題を抱えている。ただし実際には 12 週以降でも比較的早期の救済手術においては合併症の頻度を増加させることなく ND が施行可能である¹⁹⁾。手術合併症に係する要因は手術の時期よりも手術の範囲（郭清範囲）であることが言われている。

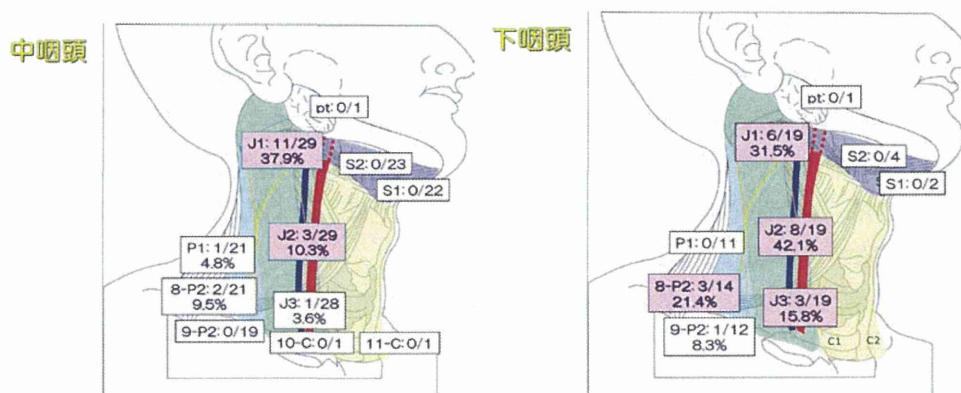
【郭清範囲：early salvage (salvage)】

残存であっても再発病変であっても、特に治療強度の高いCRTの後では従来の全頸部郭清は不要で、selective NDが妥当であるというのが現在の主流である^{20,21)}。予防的郭清の対象となるような微小転移は、すでにCRTの終了時点で消失に至っていると考えられている。

（また元々のN0 病変に対しては、同様の理由でelective ND（予防目的での郭清）は不要と考えられている²²⁾。）

selective NDは本来的な意味ではAAO-HNS/AHNSの分類で 1 レベル以上の郭清範囲を省略しているNDのことを意味するが、通常、3 つのレベルを含んだNDを指し示していることが多い。それより小範囲（2 レベルないしは 1 レベル）の郭清は超選択的頸部郭清（superselective ND）²³⁾と称され、未だ一般的なものではないが、最近の二つの報告^{24,25)}と当院のデータからは少なくとも中咽頭癌に関しては実現可能性があると考えられる。

現段階では selective ND に関する推奨郭清範囲としては残存リンパ節の疑われる側のレベルⅡ-Ⅳの郭清 [ND(J)] としている。レベルⅤ [ND(P)]および/またはレベルⅠ [ND(S)]の郭清は必要に応じて追加することとなる。また再発に対する救済手術では CRT 後の繊維化・瘢痕化により郭清範囲を縮小せざるを得ない可能性がある。時として高度な手術手技を要する場合もあり、手術が困難な傾向にあることを十分認識する必要がある。



当院での転移の分布結果：中咽頭ではほとんどが J1、J2 に集中した。

【補足：ND の表記について】

CRT後では範囲を縮小したselective NDにおいても、節外浸潤などの理由で非リンパ組織を合併切除しなければならない場合もある。このように多様化するNDの術式にいち早く対応した表記法がJND SG（Japan neck dissection study group）の分類である²⁶⁾。Ferlitoらは最近、新たな分類を提案している²⁷⁾が、これはJND SGの分類を原案としている。それゆえ本分類が現行の他案よりも科学的かつ正確であることを今後もアピールしていく必要がある。

頸部リンパ節領域の名称			
名称	略名	非リンパ組織	略名
基本領域/亜区域		胸鎖乳突筋	M
オトガイ下・顎下リンパ節	S (S1-2)	内頸静脈	V
1. オトガイ下リンパ節	S1	副神経	N
2. 顎下リンパ節	S2	迷走神経	vn
内頸静脈リンパ節	J (J1-3)	交感神経	sn
1. 上内頸静脈リンパ節	J1	総頸動脈	ca
2. 中内頸静脈リンパ節	J2	頸部皮膚	sk
3. 下内頸静脈リンパ節	J3	深頸筋	dm
後頸三角リンパ節	P (1-2)		
1. 副神経リンパ節	P1/P2*1		
2. 鎖骨上窩リンパ節	P2		
その他の領域			
深頸リンパ節正中群（喉頭前, 甲状腺, 気管前, 頸部気管傍, 頸部食道傍）	C1 (C2*2)		
咽頭後リンパ節	rp		
耳下腺リンパ節	pg		
浅頸リンパ節	sc		
上縦郭リンパ節	sm		

*1:P1とP2は肩甲舌骨筋の中間腱で分ける
*2:C2は気管傍および食道傍の健側領域

【合併症・後遺症】

CRT後のNDに関しても数々の合併症が報告されているが、これらは全頸部郭清が行われていた時期に特に頻度が高かった²⁸⁾。selective NDを主体とした早期救済術においても注意深く行われるべきであるが、過去と比較すれば合併症の頻度は減少している¹⁹⁾。つまり手術・郭清範囲の縮小には合併症の軽減という重要な目的もある。

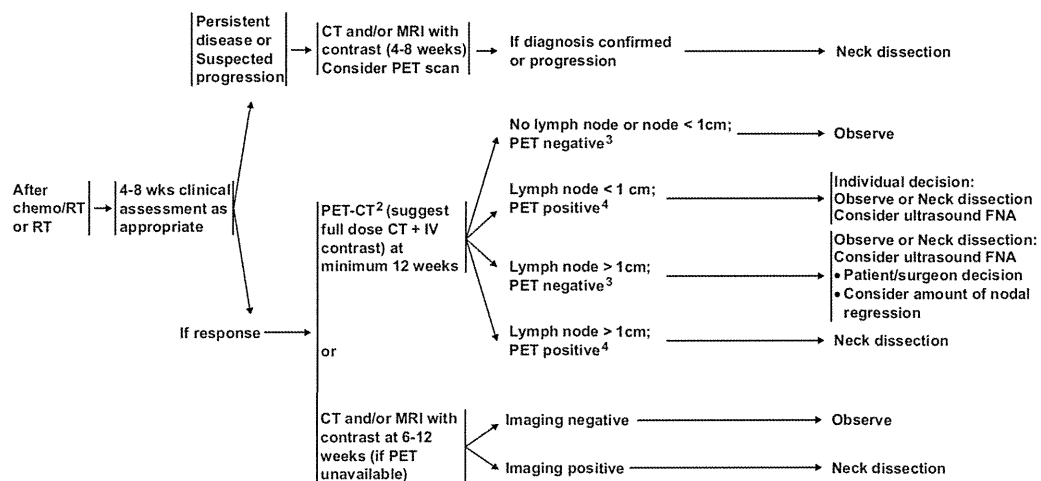
当院のデータではCRT後のND 42症例中の8症例（19%）に術後合併症を認めた。内訳は喉頭浮腫4例（気管切開を要したものはそのうち3例）、リンパ漏2例、舌神経麻痺および嚥下障害1例、創感染1例であった。8症例中6例は全頸部郭清術に伴う合併症であった（6例/25側、24.0%）のに対し、selective ND症例では2症例（喉頭浮腫、創部感染）の合併症を認めるのみ（2例/23側、8.6%）であった。

CRT後の救済手術の実際においては術後合併症の回避、術後後遺症の回避、術後の創傷治癒を可能な限り考慮した術式で対応する必要がある。

具体的対策としては

- 気管切開の回避：術後の喉頭・咽頭の浮腫性腫脹を避けるべく、内頸静脈の分枝（咽頭・顔面静脈系の分枝）を意図して温存する。
- 創傷治癒不全の回避：三点縫合を避ける為に hockey stick incision などの single incision を優先する。
- 万一の創傷治癒不全の際の頸動脈の保護：胸鎖乳突筋は可能な限り温存する。

【NCCN ガイドライン】



(NCCN Guidelines™ Version 2.2011)

【再発に対する救済手術（salvage surgery：late salvage）について】

early salvage が行われる背景には再発が明らかになってからの救済手術の成績が不良、かつ救済可能割合が低いことが挙げられる。CRT 後早期と比較し更に繊維化、瘢痕化が高度に進行し、特にブースト照射を行った領域では解剖学的構造の同定や分離が不可能な状況に遭遇することがある。

参考に当院のデータを示す。下咽頭癌放射線治療後の CR 例 77 例のうち 29 例が再発を来し、救済手術が可能であったのは 17 例（58.6%）であったが、うち 6 例（35.5%）では再々発を来した（3 年無病生存率は 57.5%）。中咽頭癌の放射線治療後の CR 例 82 例のうち 21 例が再発を来し、救済手術が可能であったのは 15 例（71.4%）であるが、うち 8 例（53.3%）では再々発を来した（5 年無病生存率は 29.3%）。

【手術手技（供覧手技：ND(J)ほか）】

愛知県がんセンターで行っている実際の手術手技²⁹⁾

メスの使用法

- メスの持ち方：メスハンドルの後半を軽く、支えるように持つ。
- 刃の動かし方：なめらかな一定のストローク、初心のころは細かく。
- 刃の力加減：そっと、軽く、柔らかいタッチで。

縦のメス・横のメス

- メスに習熟してくると直接神経の上をメスで切離し、神経を損なうことなく安全に温存

できる。

- 左手のカウンタートラクションを十分にかけ、縦のメスで、そつと軽く、滑らすように用いると薄い静脈壁を損なうことなく温存される。

頭頸部外科の手術—その特異的な2、3の点について

- 手術対象を六面体にたとえる：1) サイコロ/本のような、2) 六面体へのアプローチ。
- 面の切離はメスを用いて鋭的に行う。
- 浅い術野と counter traction：胸腔や腹腔の深いそれに比べて浅い。
⇒切離面を明視するために、絶対に必要な手技。
⇒助手も、どのような方法で、どの程度加えるのか、を覚えねばならない。

インスツルメント

ショウ加熱メス（皮膚切開 90～110℃、それ以外 300℃、通電しないことも）

ハーモニック FOCUS（Min:2、Max:5）

マンモフック（スキnfック）

神経鉤

【文献】

- 1) Mendenhall WM 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(5):733-40, 1986
- 2) Mendenhall WM et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: does planned neck dissection reduce the change for successful surgical management of subsequent local recurrence? Head Neck Surg 10(5):302-4, 1988
- 3) Corry J et al. N2-N3 neck nodal control without planned neck dissection for clinical/radiologic complete responders-results of Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. Head Neck 30(6):737-42, 2008
- 4) Machtay M et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. J Clin Oncol 26: 3582-9, 2008
- 5) Thariat J et al. Management of the neck in the setting of definitive chemoradiation: is there a consensus? A GETTEC study. Ann Surg Oncol 19(7):2311-9, 2012
- 6) Thariat J et al. Prediction of neck dissection requirement after definitive radiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(3):367-74, 2012

- 7) Byers RM et al. Resection of advanced cervical metastasis prior to definitive radiotherapy for primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Head Neck* 14(2):133-8, 1992
- 8) Al-Mamgani A et al. Node-positive hypopharyngeal cancer treated by (chemo)radiotherapy: Impact of up-front neck dissection on outcome, toxicity, and quality of life. *Head Neck*: Epub ahead of print, 2012
- 9) Paximadis PA et al. Up-front neck dissection followed by concurrent chemoradiation in patients with regionally advanced head and neck cancer. *Head Neck*: Epub ahead of print, 2012
- 10) Rabalais A et al. A cost-effectiveness analysis of positron emission tomography-computed tomography surveillance versus up-front neck dissection for management of the neck for N2 disease after chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 122(2):311-4, 2012
- 11) Karakaya E et al. Outcomes following chemoradiotherapy for N3 head and neck squamous cell carcinoma without a planned neck dissection. *Oral Oncol*: Epub ahead of print, 2012
- 12) Quon H et al. Postradiotherapy neck dissection: an obsolete treatment paradigm? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(2):502-4, 2012
- 13) Igdbashian L et al. Outcome with neck dissection after chemoradiation for N3 head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 77(2): 414-20, 2010
- 14) Smyth JK et al. Outcomes of head and neck squamous cell carcinoma with N3 neck disease treated primarily with chemoradiation versus surgical resection. *Laryngoscope* 121(9): 1881-87, 2011
- 15) Yeung AR et al. Lymph node-positive head and neck cancer treated with definitive radiotherapy: can treatment response determine the extent of neck dissection? *Cancer* 112: 1076-82, 2008.
- 16) Ong SC et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med* 49(4):532-40, 2008.
- 17) Isles MG et al. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 33(3): 210-222, 2008
- 18) 花井信広ほか. 化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討—feasibility study 頭頸部外科 22(2): 233-40, 2012
- 19) Goguen LA et al. Neck dissection after chemoradiotherapy: timing and complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(11):1071-7, 2010

- 20) Stenson KM et al. Planned post chemoradiation neck dissection: significance of radiation dose. *Laryngoscope* 116(1): 33-36, 2006
- 21) Stenson KM et al. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 486-489, 2007
- 22) Dagan R et al. Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation. *Laryngoscope* 120(5): 945-52, 2010.
- 23) Robbins KT et al. Superselective neck dissection after chemoradiation: Feasibility based on clinical and pathologic comparisons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 486-489, 2007
- 24) Sandau A et al. Role and extent of neck dissection for persistent nodal disease following chemo-radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: How much is enough? *Acta Oncologica* 47(5): 948-953, 2009
- 25) Robbins KT et al. Efficacy of super-selective neck dissection following chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 48(11):1185-9, 2012
- 26) Hasegawa Y et al. Update on the classification and nomenclature system for neck dissection: revisions proposed by the Japan Neck Dissection Study Group. *Int J Clin Oncol* 15(1):5-12, 2010
- 27) Ferlito A et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck* 33(3):445-50, 2011
- 28) Davidson BJ et al, Complications from planned, posttreatment neck dissections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125(4):401-5, 1999
- 29) 松浦秀博ほか. 横のメス, 縦のメス. *手術* 54(11): 1623-1629, 2000

4. センチネルリンパ節生検術による個別的頸部郭清術の臨床研究

4-1 センチネルリンパ節理論と生検術



松 塚 崇

福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科

はじめに

頭頸部癌 NO 例において、頸部リンパ節の制御が予後を規定するため転移リンパ節の存在は症例の予後に大きく関わっている。

早期の口腔癌 NO 例での潜在リンパ節転移率は 20%程度で、欧米では頸部リンパ節の取り扱いは“Wait and See”は薦められず、むしろ予防的に頸部郭清術を行うべきだという報告が多い¹⁾。一方で、頸部郭清術の合併症として術後出血や下位脳神経麻痺、顔面の浮腫、リンパ液の貯留、知覚異常や神経障害などが挙げられ、不必要な頸部郭清術を省略できればこれらの合併症を防ぐことができる。適切な症例に適切な頸部郭清術を行うための明確な指標が求められている。

NO 症例に対して腫瘍の深達度が予防郭清術の有無を決定する指標となるという報告もあるが、どのようにして深さを計測するのか、どのくらいの深さが最適なのかは定まっていない。

頭頸部はリンパ網が多い領域であり、転移しやすいリンパ節の位置は多様で特定が難しい。そこで、転移リンパ節の数や位置を確認できるセンチネルリンパ節 (Sentinel Node, SN) 生検は口腔癌の潜在リンパ節転移の検出に適した方法である。

センチネルリンパ節とは

センチネルリンパ節 (SN) とは腫瘍から最初に転移するリンパ節のことであり、トレーサーと呼ばれる薬剤を腫瘍の周囲に注入すると、腫瘍からドレナージされる最初のリンパ節を同定でき、このリンパ節を SN とみなす。SN に転移が無けれ

ば他のリンパ節には転移が無いと推定され、郭清術を行わなくてよいと考えられる。

当科では不要な頸部郭清術を減らすことを目的に、SN 生検に関する研究を学内倫理委員会の承認の上、2000 年より開始している。

センチネルリンパ節の歴史

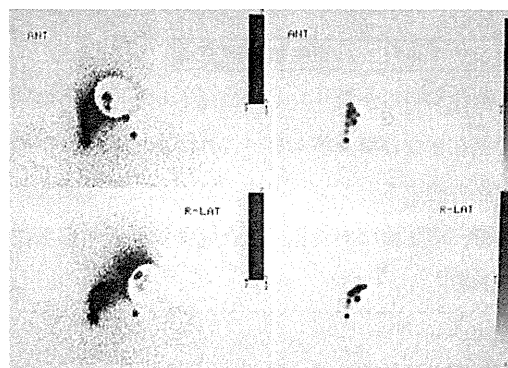
Aristotle がリンパ管の観察を行い、1863 年に Virchow が所属リンパ節の重要性を記している²⁾。1939 年に最も転移の生じやすいリンパ節の存在を報告がある³⁾。1960 年には耳下腺腫瘍における特定のリンパ節を迅速診し頸部郭清術の適応を決める報告があり、このリンパ節を“Sentinel Node”と定めたのが最初である⁴⁾。手術中に使用可能なハンディタイプのガンマ線検出器が製品化され、1992 年に悪性黒色腫⁵⁾、1994 年に乳癌で SN 生検が報告された⁶⁾。口腔癌では 1996 年に最初の報告がある⁷⁾。現在、乳癌、悪性黒色腫では SN 生検の EBM が確立されつつある、口腔癌でも多施設研究が進行している。

トレーサーについて

SN の検出に使用するトレーサーには、色素を用いる色素法と、ラジオアイソトープ (RI) を用いる RI 法がある。色素法におけるトレーサーはイソサルファンプブルーやサルファンプブルーが用いられていたが、アナフィラキシーや発癌の報告があり、国内ではインドシアニングリーン (ICG) やインジゴカルミンなどが用いられている。頸部はリンパ節が透視し難いため色素法は頻用されていない

が、ICGは近赤外線を励起する特徴があり、蛍光法として研究が進んでいる⁸。

RI法のトレーサーはコロイド製剤が用いられる。コロイドの粒子径が小さいとリンパ管への移行は容易であるが、リンパ節から流出してしまうため、リンパ節への残留を考慮すると、粒子径は200-1000nm程度が適切で、本邦では ^{99m}Tc 標識スズコロイドやフチン酸がよく用いられる。フチン自体はコロイドではないが体内のカルシウムと反応し 300nm前後のコロイドを形成する。トレーサーの種類の違いによるSNの平均個数は以前使用していたレニウムコロイド(粒子径: 100nm前後)が 3.7 個、現在使用しているフチン酸では 2.3 個であった⁹。

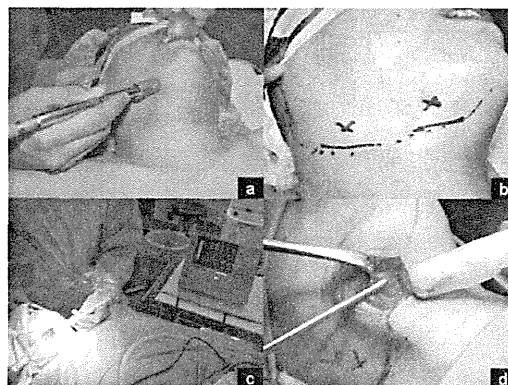


頸部シンチグラフィ
上段が正面、下段が右側面。体のラインを確認するための低分解度で現像したものと(左側)、高分解度で現像したもの(右側)でSNの位置と数を判断する。

センチネルリンパ節生検の方法

当科ではRI法でセンチネルリンパ節生検を行っている。 ^{99m}Tc 標識フチン酸は 74 から 34MBqに調整し、腫瘍周囲の粘膜下 4 か所に計 0.4ml 注入する。トレーサー注入より 2 時間後にシンチカメラを使用してSNの集積位置を確認する。注入部に残留した薬剤量はSNに流入・蓄積する量より多いため、注入部に隣接したリンパ節の集積を確認するのが難しい。この現象をシャインスルーと

呼ぶが、この対策として、注入部直上を鉛で遮蔽し撮像している。



センチネルリンパ節生検

- a: ハンディタイプγ線検出器による集積の経皮的計測。プローブの先はトレーサー注入部の方向に向けないように留意する。
- b: 2箇所の集積を確認した(×印)。
- c: 生検概観。プローブを使用して集積の方向を確認しながらセンチネルリンパ節を探索する。
- d: センチネルリンパ節を確認。プローブを集積部に接近させると経皮からの計測より大きなカウント値を示す。

麻酔の導入後、頸部伸展させて頸部郭清術の体位をとり、まず経皮的に集積部位を確認する。γ線検出にもちいるハンディタイプγ線検出器にはネオ 2000 (製造: ネオプローブ社)を用いている。プローブは強い指向性をもつが、顎下部周辺は注入部からの影響を受け易いため、注入部から遠ざかる方向にプローブの先を向けて測定する。

生検はハンディタイプγ線検出器を使いながら行う。プローブの方向で変化するカウント数によりSNの局在部位とその方向が確認でき、周囲の血管や神経に留意すれば、狭い術野でも確実にSNを同定、採取できる。顎下部の後発頸部転移がみられたため、顎下部のシャインスルー対策として 2002 年よりSN同定時に鉛板を口腔内に挿入し、注入部からの放射能を遮断してSNを探索する手技を追加した。

同定されたSNは病理部に提出、2mm厚に薄切し、術中迅速病理診断を行う。SNに腫瘍細胞を認めた場合(転移陽性)には頸部郭清術を行い、腫瘍細胞を認めなかった場合(転移陰性)には生

検にて終了している。

当科における生検結果

25例の舌癌症例では、全例でSNを同定できた。

SNに転移陽性であったのは5例であり転移陽性率は20%であった。SNのうち1個に病理学的転移を認めた症例が3例で転移部位は顎下部1例、上内深頸が2例であった。SNのうち2個に病理学的転移を認めた症例が2例で、転移部位は顎下部と上内深頸が1例、上内深頸と中内深頸が1例であった。SN生検なしに転移しやすいリンパ節を予測することは難しい。

SN転移陰性20例のうち2例に頸部郭清を併施したがいずれもpN0であった。頸部郭清術を行わずに経過観察とした18例のうち、16例は再発なく経過し、後発頸部転移は2例に存在し、1例はT1、もう1例はT2症例で、2例とも顎下部で、頸部郭清術を行い救済された。この2例はシャインスルー対策を開始する前の症例で、それ以降の鉛板を挿入して同定した12例に限ってみると後発頸部転移を生じた症例は無い⁹。

センチネルリンパ節生検のエビデンス

乳癌については現在大規模臨床試験が進行している。乳癌、悪性黒色腫の小規模なランダム化比較試験ではSN生検により転移陰性であった症例は所属リンパ節への再発を認めず、SN生検を行った群とSN生検を行わずに郭清術を行った群との間に生存率に差はなかった^{10,11}。SN生検の有効性についてのEBMはさまざまな領域で次第に確立されつつある。

口腔癌におけるSNの同定率は概ね95から100%であった⁹。ヨーロッパでの多施設共同研究では、134例のSN生検を行い、93%でSNが同定され、34%がSNに転移陽性であった。SNに転移陰性であった83例のうち2例に後発転移、1例にSN以外のリンパ節に転移があった¹²。

センチネルリンパ節生検の注意点

転移が明らかなリンパ節にはトレーサーの集積をきたさない場合がある。これは腫瘍がリンパ節内を占拠するとリンパの流入が途絶してしまうため、SN生検はあくまで潜在転移を探索する手技である¹³。

文献

1. Huang SF et al: Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. Cancer 112: 1066-1075, 2008
2. Borgstein P et al: Historical perspective of lymphatic tumour spread and the emergence of the sentinel node concept. Eur J Surg Oncol 24: 85-89, 1998
3. Gray JH: The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. Br J Surg 26: 464-495, 1939
4. Gould EA et al: Observation on a "sentinel node" in cancer of the parotid. Cancer 13: 77-78, 1960.
5. Morton DL et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 127: 392-399, 1992.
6. Giuliano AE et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 220:391-8, 1994.
7. Alex JC et al: The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. Surg Oncol Clin N Am. 5: 33-41, 1996
8. Yamauchi K et al: Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the HyperEye Medical System. Ann Surg Oncol 18:2042-7,2011
9. 松塚 崇 他: 頸部リンパ節手術—舌癌N0症例について—センチネルリンパ節生検と頸部郭清術. 耳鼻と臨床 55(Suppl1):S55-62, 2009.
10. Veronesi U et al: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 349: 546-553, 2003.
11. Morton DL et al: Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 355: 1307-17, 2006.
12. Ross GL et al: Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial: Ann Surg Oncol. 11: 2004.
13. Matsuzuka T et al: Impact of sentinel node navigation technique for carcinoma of tongue with cervical node metastases. Auris Nasus Larynx 32: 59-63, 2005.

4-2 センチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術

国立がん研究センター中央病院 頭頸部腫瘍科 吉本世一

はじめに

頭頸部癌に対するセンチネルリンパ節（SN）生検については近年ではその有用性がすでに確立され、欧米では日常臨床において実践する施設が徐々に拡大してきている。本邦では数年前まで一部の施設を除いては未だそれほど普及しているとは言えない状況にあったが、この数年の間で研究班による共同研究の拡大により、その手技が確実に浸透してきた。すでに口腔癌に対しては2009年の第2相試験で一定の成果を挙げたのち、現在は第3相試験が行われており、さらに対象を咽喉頭癌へと拡大した臨床研究も実施中である。また従来のラジオアイソトープ（RI）を用いた方法から、インドシアニングリーン（ICG）を用いた方法も行われるようになり、今後も発展が期待されている。現時点では頭頸部癌に対するSN生検は保険適応となっておらず、施設内倫理委員会で承認されたのちに臨床試験として行う必要があるが、近い将来はエビデンスの集積に伴い保険収載されるであろう。ただしSN生検においてはlearning curveが存在するため、これからSN生検を行う施設にとっては施行前にその手技について学習しておくことが推奨される。本セミナーでは、代表的な手技として、RIを用いた舌癌に対するSNナビゲーション頸部郭清術の実際について紹介する。

対象

頭頸部癌におけるSN生検の対象としては喉頭癌・下咽頭癌へと適応が拡大してきたが、依然として口腔癌特に舌癌が圧倒的多数を占めている。舌癌が対象になるのには以下の背景があると考えられる。まず、舌癌においては一般に20-30%に潜在性の頸部転移があるといわれるが、いくら術前に3mmスライスのCTとエコーガイド下の穿刺細胞診を駆使したとしても、微小転移を含む全ての陽性リンパ節を同定することは不可能である。術前の詳細な検索により頸部転移陰性と診断された症例を経過観察して後発転移が出た場合、速やかに頸部郭清が施行されたとしてもその制御率は十分高いものではない。また後発転移症例では転移リンパ節の節外浸潤が高頻度になるとも言われている。後発転移で最終的に制御できなかった症例のほとんどが、予防郭清をしても制御できる可能性がなかったとは断定できない。しかしながら全ての症例に予防郭清をするとすると逆に70%以上の患者に不要な手術を施すことになり、一過性とはいえ顔面神経下顎縁枝の麻痺や肩関節の障害の危険性がある。予防郭清と経過観察のどちらが良いのかについては古くから討論され未だに討論され続けているが、この問題に関する一つの解決策がリスク分類であろう。すなわち頸部転移の低危険度群は経過観察、高危険度群には予防郭清を行うことである。しかしながら、このリスク分類も必ずしも容易ではなく、たとえば原発巣の深達度で判断するとしても完璧な線引きは不可能である。以上の事項より、頸部転移のリスクが一概に決定できないような中危険度群の症例にはSN生検の意味は少なからずあると思われ、それが舌癌に対して積極的に行われている背景と考えられる。また、実際のリンパ流に応じたナビゲシ

ョン下の SN 生検は、まさしく個別化治療の一つであり、対側や下顎部など頻度が低いと考えられる領域のリンパ節転移の見落としも可能な限り減らすことができる。ただしこれまでの研究から口腔癌においては偽陰性率が T1、T2、T3 の順に上昇し、T1 と T3 の間に有意差があることが判明している。原発巣の粘膜下浸潤の強いタイプはトレーサーの注射の位置の同定が難しくなるため、そのような舌癌の T3 症例は適応外と考えるべきと思われる。

実際の手技

放射性薬剤（トレーサー）

トレーサーとしては主に RI が使用されており、一般的に 99mTc 標識フチン酸が広く使用されている。99mTc-phytate（フチン酸）は、テクネフチン酸キット（52AM448, 2 バイアル 4,700 円, 10 バイアル 23,000 円）を用い、99mTc との標識には、99Mo/99mTc ジェネレータもしくは 99mTc パーテクネート（過テクネチウム酸ナトリウム）注射液を用いる。フチン酸キットに 99mTc 注射液 2~8mL を加え、よく振り混ぜて 99mTc-phytate を作成する。RI の調製、投与は管理区域内で行わねばならない。RI 室の技師の協力を依頼しておくのが無難である。

トレーサーの注射

作成した 99mTc-phytate を 1 mL（74 MBq）、を腫瘍周囲粘膜内 4 か所（1 か所あたり 0.25 mL）に 27G 針で分注する。これに先立って、キシロカイン注射液 1% 1.0 mL を局所に注入しておいてもよい。ただし、キシロカイン又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者にはキシロカインは使用しない。注入後、うがいをして、口腔内の残存放射能を除去しておく。注入後、注入部位を軽くマッサージしてもよい。

術前の局在診断

術前の局在診断についてはリンパシンチグラフィが必須である。撮影は投与 1~2 時間後に、シンチカメラで前面、左右斜位像（顔面を横に向けてシンチカメラのガントリーを 10 から 15 度傾斜）、左右側面像の 5 方向を撮影する。Shine through の影響を防ぐため、適宜、鉛製円盤等を用いて撮影する。患者の背側にアクリル製の面線源容器（99mTc 37 MBq の溶液を満たす）を用いて撮影すると患者の輪郭が描出される。撮影時間は 1 コマ 5~10 分とする。可能であれば、SPECT（360 度収集、15 分間）収集し再構成する。SPECT/CT 装置があれば、SPECT と CT の融合画像（axial, sagittal, coronal）を作成することで、より局在診断が容易になると思われる。

術中 SN 同定および摘出

翌日の手術では、shine-through 現象対策のためまず原発巣を先行切除することが推奨される。リンパシンチグラフィ（planar 像、SPECT 像または SPECT/CT 融合画像）を参考にガンマプローブ（neo2000 または Navigator™ GPS）を用いて SN を検索する。皮膚切開を十分行わないと SN の同定が困難な時も多くあり、後に頸部郭清を行うことを想定した皮膚切開ラインに沿って、大きく皮切を加えてしまうのも良いと思われる。原発巣先行切除後もガンマプローブを原発巣方向に向けると残存する微量の RI をカウントしてしまうことがあり、

注意を要する。RI が集積しバックグラウンドの 10 倍以上のカウント数を示すリンパ節で、カウント数の高い順に最大 5 個までを SN とする。

SNの術中診断および一期的頸部郭清

SN は、摘出後直ちにリンパ節専用カッター（ティッシュカッター：シスメックス社製）を用いて 2mm 幅のブロックを作製し、切り出し面の凍結迅速検査を行って転移の有無を確認する。そのためにはあらかじめ病理医に協力の依頼を行っておくことが無難である。陰性例では郭清は行わずに生検に留めるが、転移がある場合は一期的に下記に示す範囲を郭清する。

- 1) SN に微小転移以上の転移が術中に見出された場合には SJ の領域内では同側の ND (SJ)、P 領域内では同側の ND (SJP) を行う。健側においても同様である。
- 2) この原則的頸部郭清範囲に加え、SN を認めた亜区域の郭清を行う。すなわち、SN 領域ナビゲーション郭清術を行う。

なお SN 生検については learning curve があるとされ、もしその手技に不安があるのであれば、術中診断が陰性例であっても予防郭清として supraomohyoid neck dissection（+SN を認めた亜区域の郭清）を行っておくことを推奨する。いずれにしても、郭清後には確認のため再度頸部をガンマプローブで検索し、SN の取り残しの有無につき確認をしておく方が良い。

術後病理組織学的検索

SN の 2mm 幅のブロックはパラフィン包埋後、各切り出し面の 4 μ m の薄切標本を 2 枚作製し、HE 染色に加えサイトケラチン (CK) 免疫染色を行うことが推奨される。免疫染色は抗サイトケラチン抗体 AE1/3 (Signet Laboratories, MA, USA) を一次抗体とし酵素抗体間接法 (Streptavidin-biotin (SAB) 法) にて行う。その他の郭清リンパ節については代表 1 割面で癌の転移の有無を HE 染色で検索する。

二期的頸部郭清

術後病理診断 HE 及びサイトケラチン免疫染色にて、微小転移を含む転移が明らかとなった場合は原則として 6 週間以内に二期的頸部郭清術を行う。郭清範囲は、一期的頸部郭清の場合と同様である。

頸部郭清術（ビデオ供覧）

全体を通じてのポイント

解剖の知識が極めて重要 gentle&slow 確実に止血しながら解剖を確認する
層を見つけて鈍的に剥離 アプローチ・順番・戦略が重要 イメージトレーニング

皮膚切開のポイント

基本的には Y 字切開 整容的には横一文字切開が優れている
その他には MacFee Million hockey stick
術野は皮膚切開の始点と終点で決まる
前もってアドレナリンの皮下注を行う

メスを用い3回くらいの操作で広頸筋までの切除を行う

皮膚の段端からの出血は十分止血を行う（真皮からの出血は止血しない）

皮膚挙上

助手は90度の角度で挙上皮膚を保持し適度な緊張を加える 水平方向にも緊張を加える

挙上に使用するのはメスでも電気メスでも良い

顎下部の処理のポイント

顔面神経の下顎縁枝を保存 手術の早い段階で行う 下顎角の近傍で探す

顔面動脈・顔面静脈を下顎骨下縁で結紮 下顎骨骨膜を確認

顎二腹筋後腹より浅側の組織の処理 耳下腺下極を結紮 下顎後静脈結紮

後方の処理のポイント

胸鎖乳突筋を保存する場合は前縁の筋膜を筋体より剥離していく 細めな止血が重要

後頸部の郭清をしない場合は胸鎖乳突筋後縁までとし、頸神経叢の深部は切除不要

剥離は頸髄の方向へ向かわせ、後方へ進みすぎないように注意する

深頸筋の筋膜は可能であれば保存する

副神経周囲の処理のポイント

副神経の探し方

内頸静脈の近傍 胸鎖乳突筋の近傍 胸鎖乳突筋の後縁で大耳介神経の1センチ頭側

副神経より頭側の郭清組織は副神経の深部をくぐらせるようにして前方に持っていく

副神経と頸神経とのループは可能であれば残す 僧帽筋枝を確実に保存する

下方の処理のポイント

前頸筋外側縁を確認 内側に牽引して内頸静脈を確認

確実な横隔神経の保存のためには頸横動脈の保存が重要

尾側から郭清組織を剥離し頸横動脈を同定

リンパ管 徹底的に縛る 拡大鏡でよく見る ドレーンで直接的な陰圧をかけない

転移がなければ、頸動脈鞘の処理が終わるまでこの部分の処理を行わず残しておく、

尾側の頸動脈や迷走神経の周囲が十分剥離されてから、

リンパ管を静脈角の少し頭側寄りで一括して縛る方法もある

肩甲舌骨筋は結紮して切断

Supraomohyoid neck dissectionでは肩甲舌骨筋を保存することも可能である

上方の処理のポイント

内頸静脈の上方の探し方

顎二腹筋後腹を目安に、第一頸椎の横突起の1センチ前方

まずペアンで鈍的に剥離して見当をつけておく

上頸部の転移リンパ節が顎二腹筋後腹に癒着している場合は合併切除する必要あり

郭清は後方からメスで鋭的に行うのが原則である

顎二腹筋を頭側に十分引っ張って内頸静脈周囲組織を尾側に引き出して郭清する

頸動脈鞘の処理のポイント

総頸動脈と迷走神経は鞘を完全に剥離する必要はないが、走行は確認しておくべき

メスを使用 うまく切るためにやはり切開部に適度な緊張を加えることが重要

内頸静脈周囲は脂肪組織を残さず郭清 内頸静脈の枝を結紮して止血

もし出血した場合はまずは指で押さえる

ブルドック鉗子などで出血部の頭尾側を確保

4-0 プローリンなどで縫い込む 狭窄するようならパッチ、再建、結紮を考慮する

オートガイ・顎下部の残りの郭清を行い、最後は舌骨近傍に集めて切除

肩甲舌骨筋および顎二腹筋が舌骨へのガイドになる

舌癌の郭清では舌動脈基部の周囲（特に深部）を確認

舌下神経・舌静脈周囲も十分末梢側まで確認

止血のポイント

本来は切除時に全て止血されているべき

止血は常に出血部を pinpoint で止血する

洗浄 指を用い愛護的に組織を触って確認

出血好発部位

頸皮弁の裏面 胸鎖乳突筋内側面 耳下腺下極 前頸静脈・外頸静脈断端

オートガイ・顎下部・鎖骨上窩などの死腔ができやすいところ

内頸静脈や胸管の損傷をみるには、胸腔内圧を上げて確認

もしリンパ漏を認めたら縫い込む

ドレーン挿入のポイント

ドレーンが効かない空間が残されていないか確認

皮膚縫合のポイント

緊張を取る 場合によっては前胸部の皮膚を undermine 2層縫合

合併症

血腫、膿瘍、リンパ瘻、乳糜、内頸静脈血栓、予期せぬ神経麻痺など

手術の詳細な記憶は時間とともにすぐ忘却していく 反省点の記録を！

頸部郭清術研修会テキスト 2012

平成 24 年 12 月 15 日発行

発行者 厚生労働科学研究事業(がん臨床)推進事業
「NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節
ナビゲーション手術の無作為化比較生検」研究班
研究代表者 愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科
長谷川 泰久

Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis

Nobuhiro Hanai · Daisuke Kawakita ·
Taijiro Ozawa · Hitoshi Hirakawa ·
Takeshi Kodaira · Yasuhisa Hasegawa

Received: 9 October 2012 / Accepted: 3 January 2013 / Published online: 23 January 2013
© Japan Society of Clinical Oncology 2013

Abstract

Background Recently, the role of chemoradiotherapy (CRT) for preserving organs in the treatment of head and neck cancer has been increasing. However, the indication for post-CRT neck dissection (ND) and its surgical extent is still controversial. The purpose of this study was to discuss the indications for post-CRT ND and the proper extent of the surgical procedure.

Methods We performed a retrospective analysis on N2–3 oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma (OHSCC) patients treated with CRT in our institute from 1995 to 2008, and determined the prognostic impact of post-CRT ND and the distribution of cervical lymph node (CLN) metastasis based on the pathological results of ND.

Results The patients without pathological CLN metastases had good prognoses, whereas patients with pathological CLN metastases exhibited a significantly high recurrence rate ($P = 0.033$). Based on the pathological results of ND, performing selective ND at levels II–IV can contain 88 and 85 % of CLN metastasis of the oropharynx and hypopharynx, respectively. In all cases, when pathological CLN metastases were found at level V in ND following CRT, distant metastases developed.

Conclusions The presence of pathological CLN metastasis affects prognosis, but also a diffuse distribution of CLN metastasis worsens prognosis; that is, the presence of CLN metastasis at level V after CRT appears to be an indicator of distant metastasis. Post-CRT ND may not make sense as a salvage intervention for improving the prognosis in such situations. We concluded that the proper extent of post-CRT ND of OHSCC is selective ND including levels II–IV.

Keywords Chemoradiotherapy · Neck dissection · Squamous cell carcinoma · Cervical lymph node metastasis

Introduction

Recently, the role of chemoradiotherapy (CRT) in organ preservation treatment for advanced oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma (OHSCC) has been increasing [1]. Cervical lymph node (CLN) metastasis is an important factor affecting the prognoses of head and neck cancer patients [2], and neck control greatly contributes to improving head and neck cancer treatment outcomes. Therefore, neck dissection (ND) is a principal treatment for CLN metastasis. However, one cannot overlook the problems associated with treatment complications occurring after CRT. For example, incomplete wound healing after ND following CRT may cause fatal complications [3], and the addition of ND after CRT can be a risk factor for dysphagia [4].

The concept of planned ND [5, 6], once recommended for all patients with N2–3 squamous cell carcinoma (SCC), after radiotherapy (RT) or CRT is no longer in favor [7], and cases should be carefully selected when determining the necessity of the procedure [8]. This is one of the

N. Hanai · T. Ozawa · H. Hirakawa · Y. Hasegawa (✉)
Department of Head and Neck Surgery, Aichi Cancer Center
Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan
e-mail: hasegawa@aichi-cc.jp

D. Kawakita
Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer
Center Research Institute, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku,
Nagoya 464-8681, Japan

T. Kodaira
Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center
Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan

salvage operations used only for cases of persistent disease as judged by a post-treatment scan, so the procedure is no longer referred to as “planned” but as “early salvage” to distinguish it from “salvage” surgery to be performed for an evident recurrence or manifest residual disease.

In addition, reducing the surgical extent of ND should be considered in order to avoid complications [9, 10]. However, the indications for post-CRT ND and its extent remain controversial. Therefore, the therapeutic validity, indications and extent of ND must be clarified.

In the present study, we compared the addition of ND to the neck response observed after CRT using imaging examinations of OHSCC patients treated with CRT from 1995 to 2008 at Aichi Cancer Center and evaluated the prognoses of these patients. We also determined the presence and location of CLN metastasis in cases when ND was performed and examined the association between CLN metastasis and prognosis.

Materials and methods

We retrospectively evaluated the clinical outcomes of 102 OHSCC patients with N2–3 disease treated with CRT including induction chemotherapy (ICT) [11] between 1995 and 2008 at Aichi Cancer Center Hospital. We conducted this retrospective investigation among patients who had achieved a complete response (CR) in the primary lesion after receiving CRT with platinum-based agents. Regarding CLN metastasis, we reviewed the pathological results based on 42 patients who underwent ND after receiving CRT.

Chemo-selection [12–14]

In order to ensure organ preservation, we conducted two courses of ICT in the advanced OHSCC patients and applied concurrent CRT or RT in the responding patients (those showing >50 % response at the primary tumor).

Induction chemotherapy

All patients were treated with a platinum-based CRT regimen that included ICT and RT or concurrent CRT. The ICT regimen consisted of 24-h continuous infusion of 5-FU at 800 mg/m²/day on days 1–5 and cisplatin at 80 mg/m²/day on day 6. This was repeated every 3–4 weeks and two courses were administered.

Radiotherapy and chemoradiotherapy

Definitive RT was administered to all patients with a conventional fraction (2 Gy/fraction once a day and five times a week). Treatment with 60–70 Gy was delivered as

a curative dose to primary lesions and metastasis-positive lymph nodes detected on imaging. At least 40–50 Gy were delivered as a prophylactic dose to the neck region. Concurrent chemoradiation (CCRT) therapy consisting of cisplatin at 25–30 mg/m²/week was administered in 13 patients. This was repeated every week, and a total of one to six courses were administered.

Diagnostic imaging

To evaluate the clinical effects of CRT in the neck, we conducted imaging examinations with one of the following: CT, MRI or PET–CT. The criteria for a CR in the neck included the absence of any contrast effects and no CLN enlargement: the length of the CLN long axis should be <1.5 cm for levels I and II and <1 cm for other levels [15]. Imaging examinations with CT or MRI were performed approximately 4 weeks after the completion of CRT, while examinations with PET–CT were performed approximately 6–8 weeks after completion.

Neck dissection and disease status

We performed ND for early salvage intervention approximately 2–4 weeks after performing the imaging examinations. The indications for ND included the cases of persistent CLN disease that were suspected based on the findings of imaging examinations. If the CLN was judged to be a CR based on imaging examinations, we omitted ND. However, in the early subset of patients in this study, we performed ND even if there was a CR in the neck by imaging examination, based on a former policy of planned ND.

We examined the patients for the presence of metastasis according to the pathological diagnosis in those who underwent ND and followed the development of regional recurrence. In the patients who did not undergo ND, the course was observed, and if recurrence or progression were noted, salvage surgery was performed when possible. Survival and disease status were confirmed by checking the patient's medical records on the date of the last follow-up visit.

Statistical analysis

The duration of regional control and overall survival were defined as the interval between the beginning of treatment and the date of death, relapse or last follow-up. The associations between neck response (with or without ND) and regional control or overall survival were assessed using Kaplan–Meier survival curves. *P* values <0.05 were considered statistically significant according to the log-rank test. Comparisons between the hypopharynx and