

頭頸部がん専門医指導マニュアル（研修内容評価用紙） 研修者用 （第3版 平成23年3月1日施行）
 研修者 名前（ ）

※A～E(Aを最高、Eを最低とする)の5段階評価をして下さい※

	1年目			2年目			3年目			4年目			5年目		
	研修者の自己評価	受けた指導に対する評価	指導医から見た研修者の評価	研修者の自己評価	受けた指導に対する評価	指導医から見た研修者の評価	研修者の自己評価	受けた指導に対する評価	指導医から見た研修者の評価	研修者の自己評価	受けた指導に対する評価	指導医から見た研修者の評価	研修者の自己評価	受けた指導に対する評価	指導医から見た研修者の評価
頭頸部がんの診断と進行期の決定															
1 頭頸部がん取扱い規約に基づいてTNM分類を理解し病期診断を行うことができる															
2 視診・触診・ファイバースコープ診を行い、異常の有無や腫瘍の浸潤の程度に関する所見を取得することができる															
3 CT・MRI・エコーなどの画像診断結果から病期決定や治療選択に必要な情報を得ることができる															
頭頸部がんの細胞診・病理組織診															
4 がんの診断における病理学的診断の重要性、種類、標本の処理・検査法などの基礎的知識を説明することができる。また免疫組織化学、腫瘍マーカー、その他の病理診断に応用される技術について説明することができる															
5 病変からの擦過および吸引細胞診の適応を理解し、安全・確実に行うことができる															
6 口腔、咽頭、喉頭などからの生検の適応を理解し、安全・確実に行うことができる															
7 手術中の凍結切片による術中迅速病理診断の意義を理解し、必要に応じて切除断端の検索を病理医に提出して、その結果を評価することができる															
8 摘出標本の切り出しやリンパ節のマッピングを通して、病理学的診断の詳細な評価を行うことができる															
頭頸部がん患者の全身管理															
9 患者が上気道の狭窄を来したした場合、適切な気道確保の方法およびその合併症について、正しい知識を持ち適切な気道管理を行うことができる															
10 患者が十分な経口摂取に支障を来した場合、経鼻胃管や胃瘻などによる経管栄養、補液、中心静脈栄養などの適応や合併症について、正しい知識を持ち適切な栄養管理を行うことができる															
11 その他の腫瘍関連症状に関し、即時の処置が必要な事態およびその対処についての正しい知識を持ち適切な管理ができる															
12 主な抗菌薬の作用機序ならびに副作用を理解し、状況に応じた適切な抗菌薬の選択ができる。また予防的抗菌薬使用の原則を説明することができる															
各疾患における評価と治療法															
13 年齢、末梢血液検査、凝固系検査、肝機能検査、腎機能検査、肺機能検査、心機能検査、耐糖検査などから、適切な治療前の全身状態の評価ができる															
14 頭頸部がんの各部位の疾患において、その年齢、治療前の全身状態、病理組織、病期などに応じた治療方法選択ができる															
15 ある程度の予後の予測ができる															
16 各治療法の比較検討、および管理方法について説明できる															
17 必要なら他領域の専門医と適切に相談し、その協力を得ることができる															
18 エビデンスに基づいた討論をすることができる															
19 再発がんに関して治療の到達目標とそれに付随する不利益を考慮した治療戦略を立てることができる															

図 4 研修内容評価用紙（研修者用）〈HP より一部抜粋〉

	《A～E(Aを最高、Eを最低とする)の5段階評価をして下さい》														
	1年目			2年目			3年目			4年目			5年目		
	研修者の自 己評価	受けた指 導に対する 評価	指導医 から見た 研修者の評 価	研修者の自 己評価	受けた指 導に対する 評価	指導医 から見た 研修者の評 価	研修者の自 己評価	受けた指 導に対する 評価	指導医 から見た 研修者の評 価	研修者の自 己評価	受けた指 導に対する 評価	指導医 から見た 研修者の評 価	研修者の自 己評価	受けた指 導に対する 評価	指導医 から見た 研修者の評 価
頭頸部がんの診断と進行期の決定															
1 頭頸部がん取扱い規約に基づいてTNM分類を理解し病期診断を行うことができる															
2 視診・触診・ファイバースコープ診を行い、異常の有無や腫瘍の浸潤の程度に関する所見を取得することができる															
3 CT・MRI・エコーなどの画像診断結果から病期決定や治療選択に必要な情報を得ることができる															
頭頸部がんの細胞診・病理組織診															
4 がんの診断における病理学的診断の重要性、種類、標本の処理・検索法などの基礎的知識を説明することができる。また免疫組織化学、腫瘍マーカー、その他の病理診断に応用される技術について説明することができる															
5 病変からの擦過および吸引細胞診の適応を理解し、安全・確実に行うことができる															
6 口腔、咽喉、喉頭などからの生検の適応を理解し、安全・確実に行うことができる															
7 手術中の凍結切片による術中迅速病理診断の意義を理解し、必要に応じて切除断端の検索を病理医に提出して、その結果を評価することができる															
8 摘出標本の切り出しやリンパ節のマッピングを通して、病理学的診断の詳細な評価を行うことができる															
頭頸部がん患者の全身管理															
9 患者が上気道の狭窄を来した場合、適切な気道確保の方法およびその合併症について、正しい知識を持ち適切な気道管理を行うことができる															
10 患者が十分な経口摂取に支障を来した場合、経鼻胃管や胃瘻などによる経管栄養、補液、中心静脈栄養などの適応や合併症について、正しい知識を持ち適切な栄養管理を行うことができる															
11 その他の腫瘍関連症状に関し、即時の処置が必要な事態およびその対処についての正しい知識を持ち適切な管理ができる															
12 主な抗がん剤の作用機序ならびに副作用を理解し、状況に応じた適切な抗がん剤の選択ができる。また予防的抗がん剤使用の原則を説明することができる															
各疾患における評価と治療法															
13 年齢、末梢血液検査、凝固系検査、肝機能検査、腎機能検査、肺機能検査、心機能検査、耐糖能検査などから、適切な治療前の全身状態の評価ができる															
14 頭頸部がんの各部位の疾患において、その年齢、治療前の全身状態、病理組織、病期などに応じた治療方法選択ができる															
15 ある程度の予後の予測ができる															
16 各治療法の比較検討、および管理方法について説明できる															
17 必要なら他領域の専門医と適切に相談し、その協力を得ることができる															
18 エビデンスに基づいた討論をすることができる															
19 再発がんに関して治療の到達目標とそれに付随する不利益を考慮した治療戦略を立てることができる															

図 5 研修内容評価用紙（指導者用）〈HP より一部抜粋〉

声帯固定の声門上癌 T3 に喉頭亜全摘を行い前腕皮弁で再建した 1 例

吉本世一¹⁾・浅井昌大²⁾

A Case of Subtotal Laryngectomy and Reconstruction by Using Forearm Free Flap for Supraglottic T3 Cancer with Cordal Fixation

Seichi Yoshimoto¹⁾ and Masao Asai²⁾

A 59-year-old woman with supraglottic T3 cancer was reported. Her right vocal cord lost movement and a tumor was suspected of having invaded the cricoarytenoid joint. She had a history of concurrent chemo-radiotherapy for esophageal cancer and preferred to undergo surgery. We resected a part of the cricoid cartilage beyond the joint and more than a half of thyroid cartilage beyond the midline and reconstructed the larynx by using a forearm free flap. She was discharged 55 days after the surgery and the tracheal stoma closed about a year after the surgery. Five years have passed with no recurrence. She was capable of taking on a normal diet for 30 minutes without aspiration. Although it took a long time to heal, her laryngeal function was ultimately preserved.

Key words : supraglottic cancer, cordal fixation, subtotal laryngectomy, crico-arytenoid joint, laryngeal function

はじめに

進行喉頭癌に対する外科手術での喉頭機能温存は切除範囲に伴って難易度が増すと考えられるが、特に輪状軟骨が広範囲に切除される場合などは重度の嚥下障害を生じる可能性や気管切開孔を閉鎖できない可能性があり¹⁾、喉頭全摘との明らかな優位性が見いだせないことが少なくない。今回声門上癌の T3 で、腫瘍が患側の輪状披裂関節に浸潤していると考えられたために輪状軟骨の一部ごと切除、甲状軟骨は正中を越えて切除し、前腕皮弁で再建を行った症例を経験したので、その術式や経過について報告する。

症例提示

患者：59 歳女性

主訴：数か月前からの咽頭違和感で当科初診。

既往歴：4 年前に胸部食道癌 T1N0 に対する化学放射線併用療法（照射量：60Gy/30fr/44days, 化学療法：CDDP70 mg/m²+5Fu700 mg/m² × 4 日間を 2 コース）を受けていた。

初診時所見：右仮声帯から右披裂にかけて腫瘍を認め（図 1）、右声帯および披裂は固定しており、CT でも腫瘍が右側の輪状披裂関節に浸潤していることが疑われた（図 2）。また右側の梨状窩粘膜への浸潤も認めた。生検結果は中分化から低分化型の扁平上皮癌であった。

治療方針：食道癌の照射野は下頸部までで喉頭自体は含まれていなかったが、治療方針について本人と相談した結

果、放射線治療は希望されなかった。手術は喉頭機能温存のための可及的な工夫を行うが、最終的には喉頭全摘を要する可能性もあることを同意の上で施行した。

手術：手術所見を図 3 に示す。気管切開スタートで全身麻酔後にまず右予防的頸部郭清（AHNS のレベル II a および III）を行った。舌骨は画像所見上では直接の浸潤を認めなかったが腫瘍の癒着が疑われたため正中で切除、喉頭は

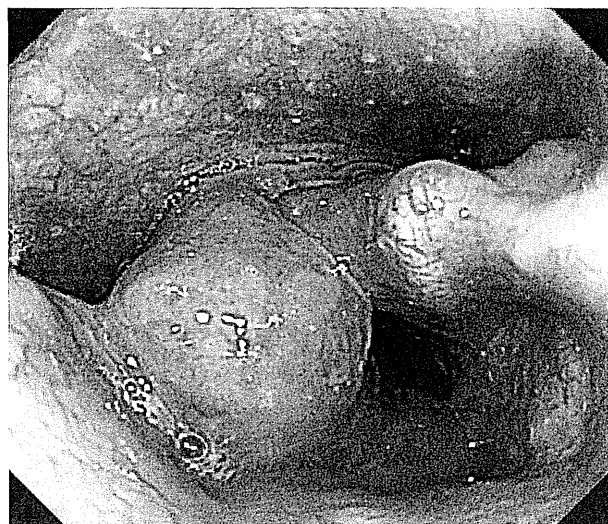


図 1 初診時の喉頭ファイバースコープ所見
右仮声帯から右披裂にかけて腫瘍性病変を認め、披裂は固定していた。

1) 国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科

2) 鎌ヶ谷総合病院頭頸部外科

1) Department of Head and Neck Oncology, National Cancer Center Hospital

2) Department of Head and Neck Surgery, Kamagaya General Hospital

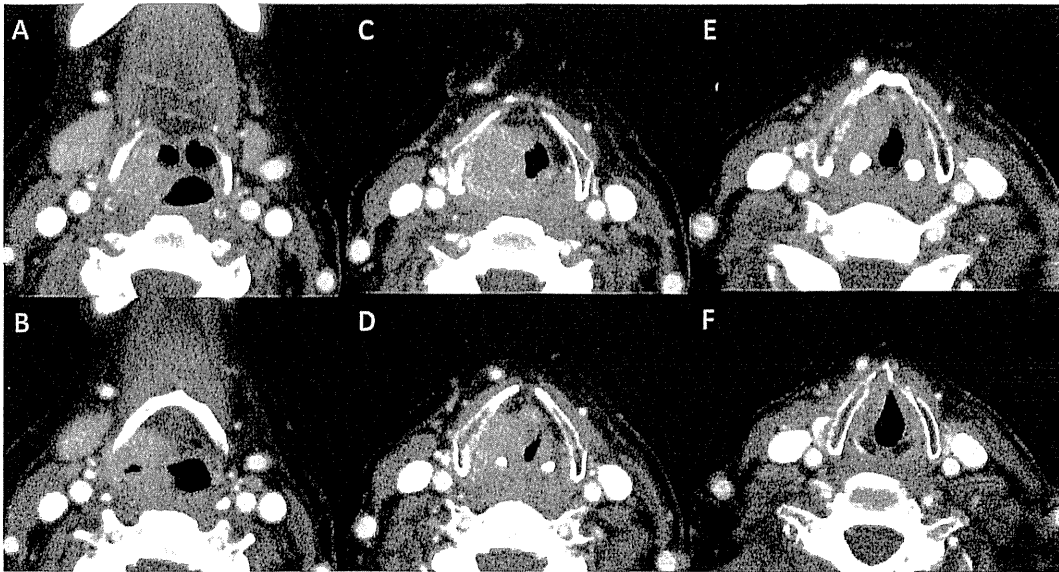


図2 初診時のCT所見
右傍声帯間隙に充満する腫瘍を認め、頭側では舌骨と接し、尾側では輪状披裂関節までの浸潤が疑われた。

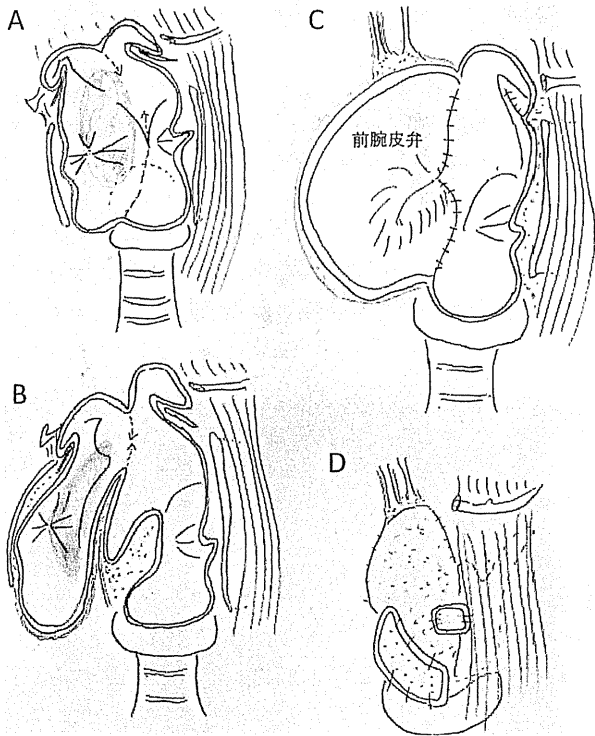


図3 手術所見
A: 輪状披裂関節を含むように輪状軟骨の一部を切除
B: 下咽頭梨状窩の粘膜も一部切除
C: 前腕皮弁で再建
D: 肋軟骨片を2か所に固定し、皮弁を釣り上げて喉頭内腔を形成

甲状軟骨を正中から1 cm左へ越えた位置で切除し、声帯および仮声帯も左声帯膜様部の前方3分の1のラインで切除した。輪状軟骨は右輪状披裂関節が全て切除側に含まれるようにその一部を切除した。梨状窩の粘膜も一部合併切除となった。切除範囲を図4に示す。粘膜面の再建には前腕皮弁を用い、また気道の維持のために遊離肋軟骨を前方に2か所配置し、その周囲をリン酸カルシウム骨ペーストで固定させそこに皮弁を牽引することで、最終的に気管切開孔の閉鎖が可能になるように工夫した。

提出標本の病理診断：術前に予想した通り、腫瘍は輪状披裂関節および梨状窩まで進展していたが、切除断端は陰性であった(図5)。

術後経過

術後 8日目 気管カニューレをカフ付きからレティナ® +スピーチバルブ®に変更

13日目 経口摂取開始

37日目 皮弁縫合部の肉芽増生+皮弁浮腫のため声門狭窄が強く、局麻下で喉頭截開し除去+皮弁減量したが、声門狭窄は改善せず

55日目 レティナ®+スピーチバルブ®のまま退院

その後徐々に皮弁の容量が萎縮し、逆に軽度の誤嚥性肺炎を数度認めるようになったため、嚥下機能改善目的に小手術を3度行った(術後261日目:皮弁下に遊離脂肪注入、355日目:チタンメッシュ挿入、1年8か月目:骨ペースト再注入)が、気管切開孔は術後355日目の時点で閉鎖することができた。術後2年が経過した時点での喉頭ファイバースコープの所見を図6に示す。現在術後4年半が経過

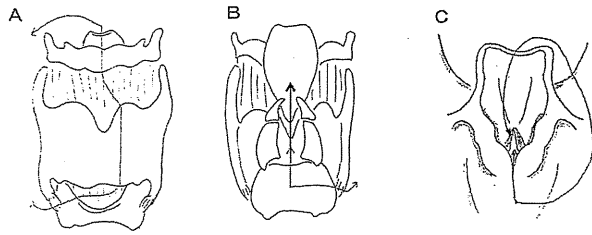


図4 切除範囲の図示

A: 前方からみた舌骨および甲状軟骨の切除範囲
 B: 後方からみた輪状軟骨および披裂軟骨の切除範囲
 C: 後方からみた粘膜面の切除範囲

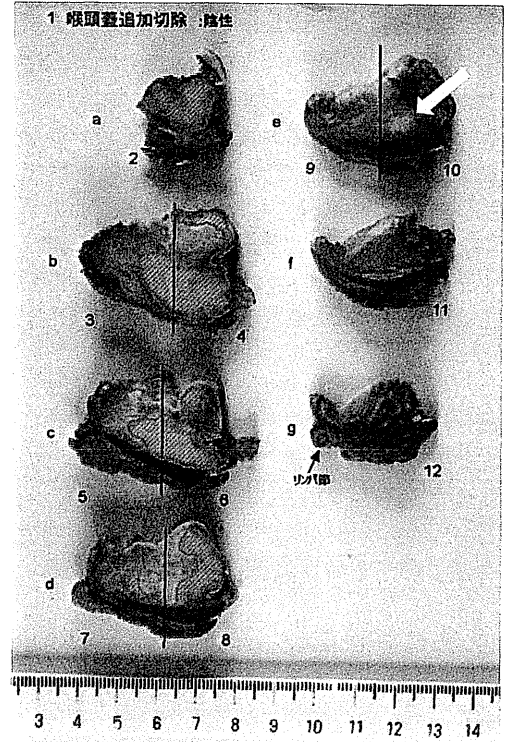
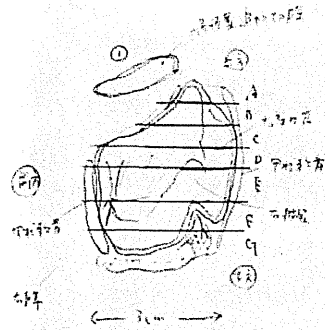
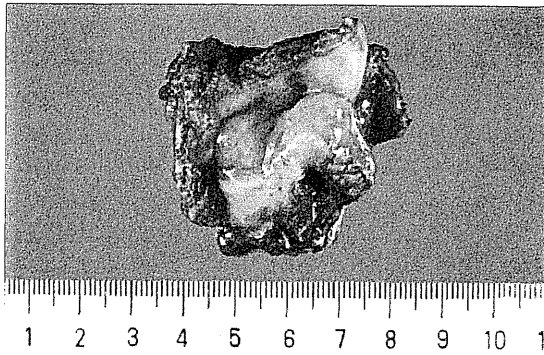


図5 摘出標本の病理所見
 輪状披裂関節 (白矢印) および梨状窩までの浸潤を認めたが、断端は陰性であった。

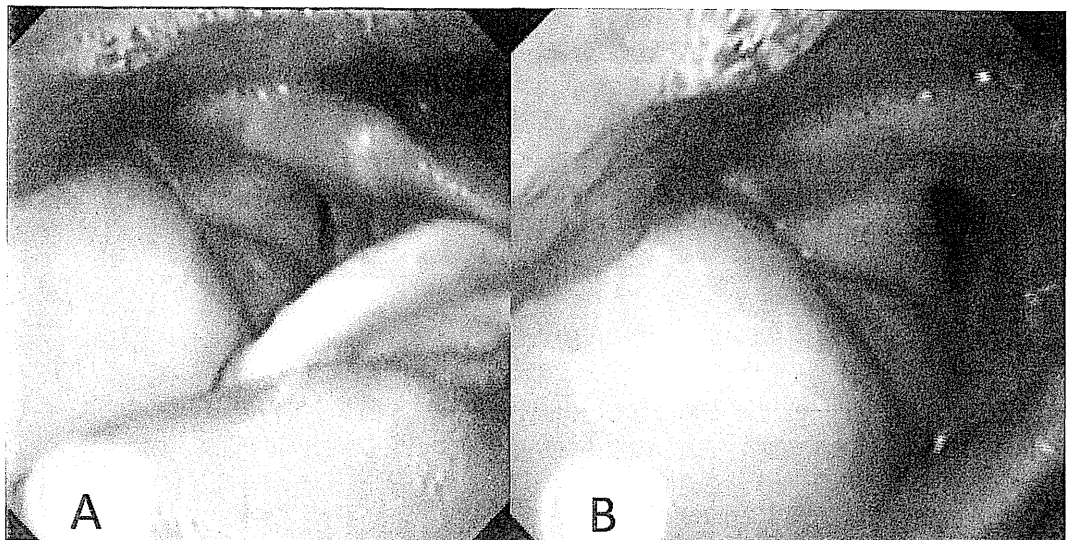


図6 手術後2年経過時の喉頭ファイバースコープ所見
 A: 発声時 B: 吸気時

し再発は認めておらず、食事は1回30分かかるとは誤嚥は生じていない。また音声については嗄声を認め発声持続時間が約6秒であったが、通常の会話では意思疎通には問題を認めていない。安定するまで長い経過を要したが、最終的には喉頭機能は温存されていると思われた。

考 察

現在化学放射線治療(CRT)の適応拡大に伴い、進行喉頭癌についてもまずは臓器温存目的でCRTを行う施設が増えてきていると考えられる^{2,3)}。国内のガイドライン⁴⁾でも、進行癌への喉頭温存治療の選択肢の一つとしてCRTが挙げられている。しかしながらT3やT4症例の中でも声帯が完全に固定している症例の制御率についてはそれ以外のものよりも悪いと思われるが、広くコンセンサスの得られたものはない。CRTで治癒すれば喉頭機能は手術よりも良い可能性が高いが、残存・再発例の救済手術では、機能保存は困難になることが予想され、また術後の合併症のリスクも高くなる⁵⁾。本症例については食道癌の照射野は下頸部までで喉頭は照射外であったため、下頸部への予防照射は不可能だがCRTによる原発制御は不可能ではなかった。しかしながら患者は食道癌の時のCRTで辛かった印象が強いため手術を希望した。手術を施行するならば喉頭全摘となるのが通常で、喉頭亜全摘で確実に喉頭機能が保存できる保証はない。導入化学療法によるchemoselectionという考えもあったが⁶⁾、喉頭全摘を含めた機能保存の限界も含めて患者が同意していたので手術となった。

術式の工夫においては、supracricoid laryngectomy-cricohyoidpexyの方法もあると思われたが、舌骨の一部を切除することと特に輪状披裂関節を包み込むような切除では適応にならないと考えられた⁷⁾。輪状披裂関節を含む切除を施行した際の、良好な機能を維持する再建方法は難しいところではあるが、これまでにいくつか報告はある。古くでは、Billerらが報告しているが⁸⁾、吉野は同様な切除に対し前腕皮弁で再建し、それに加えて皮弁の容量を維持するために甲状軟骨の大角を利用した¹⁾。また、Kimらは下咽頭癌に対する喉頭温存手術を報告しているが、前腕皮弁の長掌筋の腱を利用し新声門を形成する方法で良好な機能を維持している⁹⁾。以上より考えられるのは、誤嚥防止にはたとえ患側の梨状窩を閉鎖してもとにかく容量のある皮弁を入れて声門閉鎖を可能にすることが重要と思われる。

本症例は正中を越えて対側の甲状軟骨・声帯・仮声帯まで切除したために、むしろ声門の気道としての広さを維持することが重要と考え、肋軟骨とリン酸カルシウムペーストを用いて皮弁を前方に引き上げるような形にした。肋軟骨だけでは吸気の際に倒れ込んで喉頭の枠組みの維持が難しいと考え、リン酸カルシウムペーストを使用して固めた。軟骨片の固定を工夫すれば、ペーストなしでも維持で

きたかもしれない。また、術後しばらくは皮弁の浮腫が強く37日目に追加手術を行ったが、結局その後に皮弁の容量不足を生じたことから、その追加手術を行わずとも徐々に浮腫は軽減した可能性がある。気道は片側の声帯さえ十分動けば、最終的には気管切開孔が閉鎖できる可能性はあると思われ、常に長期的な観点から変化を予想する必要があると考えられた。本症例では最後にはチタニウムメッシュを入れて内腔を確保したが、チタニウムメッシュによるこのような報告は他にもあり¹⁰⁾、可塑性に富むことから有用性は高いと思われるものの、異物反応は肋軟骨などの自家組織よりは劣るので注意が必要である。その他の術式としては、near total laryngectomyを行い、気管孔を要指的に塞ぐことで発声を可能にする方法もある¹¹⁾。また喉頭全摘しても近年ではProvox[®]を使用して音声を獲得する方法もかなり普及している。いずれにおいても気管孔の完全閉鎖ができない術式では、十分なQOL維持を可能にしたとは言えないと考える。

結 論

声門上癌のT3で、腫瘍が患側の輪状披裂関節に浸潤していたために、輪状軟骨の一部を切除し再建を行った59歳の女性の症例を報告した。安定するまで長い経過を要したが、最終的には再発なく喉頭機能の保存に成功した。

本発表の内容は第25回日本喉頭科学会学術講演会(平成25年3月7,8日 横浜市)で発表した。

文 献

- 1) 吉野邦俊：頭頸部癌の外科療法 機能温存手術. *Pharma Medica* 29:13-18, 2011.
- 2) Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR et al: Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266:1333-1352, 2009.
- 3) Corry J, Peters L, Kleid S et al: Larynx preservation for patients with locally advanced laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 31:840-844, 2013.
- 4) 日本頭頸部癌学会編 喉頭癌 頭頸部癌ガイドライン 2013年版, 27-32, 金原出版, 東京, 2013.
- 5) 吉本世一: Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) 後の Salvage Surgery の問題点. *癌と化学療法* 38:1107-1111, 2011.
- 6) Worden FP, Moyer J, Lee JS et al: Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion. *Laryngoscope* 119:1510-1517, 2009.
- 7) 中山明仁, 清野由輩, 林 政一ほか: Supracricoid laryngectomy 50 症例の臨床的検討. *日耳鼻* 112:540-549, 2009.

- 8) Biller HF, Som ML : Vertical partial laryngectomy for glottic carcinoma with posterior subglottic extension. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86 : 715-718, 1977.
- 9) Kim MS, Joo YH, Cho KJ et al : A classification system for the reconstruction of vertical hemipharyngolaryngectomy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137 : 88-94, 2011.
- 10) Balasubramanian D, Thankappan K, Shetty S et al : Cricotracheal reconstruction with free radial forearm flap and titanium mesh. *Head Neck* 35 : 178-180, 2013.
- 11) Pearson BW, Woods RD 2nd, Hartman DE : Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing. *Laryngoscope* 90 : 1950-1961, 1980.

別刷請求先 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科
吉本世一

頭頸部がん治療医の養成の現状と今後の方向について

—座長の言葉—

吉本 世一¹⁾ 中島 寅彦²⁾

要旨

頭頸部がん治療医の養成の現状を各領域の研修カリキュラムや専門医制度を中心に分析し、横断的に比較検討を行った。どの領域においても頭頸部がんの診療に携わる医師は少数派であったが、専門医制度の確立や大学における講座の新設などによってリクルートは改善している可能性があった。ただし研修機会は所属する医局や施設の状態に左右される可能性があり、施設間研修は個別的な対応に留まっていた。施設内の臨床面における各科の連携はすでに定着しているようだが、がん診療を行っている口腔外科と耳鼻咽喉科の密な連携はまだ一般的ではないと推測された。施設内における各科間の相互研修は、まだ限定的な対応しかできていないようであった。指導医がmentorshipを発揮し、柔軟性をもちながら豊富な教育機会を提供することが重要であり、優秀な頭頸部がん治療医を育てるため各専門科の領域を超えて協力し合い、相互教育の重要性を認識する必要がある。

キーワード：頭頸部癌，専門医制度，研修カリキュラム，施設間研修，相互教育

Training head and neck oncologists: Current status and future trends:

Seiichi Yoshimoto¹⁾ and Torahiko Nakashima²⁾

¹⁾ Department of Head and Neck Oncology, National Cancer Center Hospital

²⁾ Department of Otolaryngology, Kyushu University

Summary

We analyzed and conducted cross-sectional comparisons of the current status of the training of head and neck oncologists while focusing on training curricula and board certification systems in various fields. Although physicians concerned with treating head and neck cancers were in the minority in all fields, measures such as the establishment of a certification system and new courses in universities showed the potential for recruiting greater numbers of such physicians. However, training opportunities are potentially influenced by the status of affiliated medical colleges and institutions, and inter-institution training was conducted only on an individual basis. Although coordination among departments in clinical aspects within institutions already appears to be established, we inferred that close cooperation between departments of oral surgery and otorhinolaryngology, which treat head and neck cancers, is not yet a common practice. Mutual training between departments within institutions appeared not to go beyond limited circumstances. It is important for medical advisors to demonstrate mentorship and be flexible in providing abundant educational opportunities. In addition, training of superior head and neck oncologists requires departmental cooperation beyond the boundaries of their fields, as well as recognition of the importance of mutual education.

Key words : Head and neck cancer, Board certification system, Training curriculum, Inter-institution training, Mutual education

[Received Jun. 28, 2014 Accepted Sep. 12, 2014]

はじめに

がん治療を行う上では、どのような局面でも集学的アプローチが必須となっている。根治性と治療後の機能保存の狭間で治療方法を選択し実践する必要のある頭頸部がん

は特にその傾向が強いと考えられる。多くの施設において、日常的にチーム医療が実践されるようになって久しいが、今後この領域がますます発展していくためには、頭頸部がん治療医として手術・放射線・化学療法を必要に応じて選択・実施できる人材の育成が重要となってくるだろう。

¹⁾ 国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科

²⁾ 九州大学耳鼻咽喉科

[平成 26 年 7 月 28 日受付, 平成 26 年 9 月 12 日受理]

別刷請求先：〒 104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科

吉本 世一

これまで各学会が主導する形でそれぞれの専門医制度が発足・発展し、研修カリキュラムや専門医試験の整備が行われ、頭頸部がん治療に関わる様々な領域での系統的な教育

システムが構築されてきた。しかしながら、頭頸部がん治療に携わるチームの一員としての人材を育成する必要があるにも関わらず、それぞれの専門領域における教育シス

表 1 各科の教育体制の比較

	耳鼻咽喉科 頭頸部外科	口腔外科	形成外科	放射線治療科	腫瘍内科
基盤学会の専門医数	8772	2122	2191	6333*4 (1021*5)	- (978*6)
がん治療認定医数	349	319	55	471	-
頭頸部がん治療医数	390*1	?*2	100?*3	1021?*5	少数
リクルート	会員数増加	会員数増加 投稿論文数増加	美容外科の希望者は多いが、再建外科は?	増加	増加
研修機会	所属する医局次第	所属する医局次第	所属する医局次第 近年は改善あり	頭頸部癌治療の研修機会はあり	所属する施設次第
施設間研修	所属する医局次第	学会としては行っていないが個別に対応	若干の施設で国内留学あり	希望者により頭頸部癌治療の多い施設への研修機会はあり	可能

*1: 頭頸部外科学会頭頸部がん専門医制度における暫定指導医と専門医の合計数 *2: 口腔腫瘍学会における口腔がん専門医制度が2014年5月に第1回試験開始 *3: 推定数 *4: 放射線科専門医数 *5: 放射線治療専門医数 *6: がん薬物専門医数

表 2 各施設における各科の協体制および相互研修

	国がん中央	奈良医大	静岡がん	国がん東	神戸大	九州大
構成	頭頸部腫瘍科 放射線治療科 形成外科 消化管内科 病理部 病棟看護師 摂食嚥下障害 認定看護師 言語療法士	耳鼻咽喉科 口腔外科 放射線治療科 がん看護専門 看護師 がん化学療法 認定看護師 放射線科技師	頭頸部外科 放射線治療科 形成外科 消化管内科(腫瘍内科) 内視鏡科 口腔外科 原発不明科(腫瘍内科) 病棟看護師 接触・嚥下障害認定看護師 管理栄養士 陽子線治療科 脳神経外科 眼科 リハビリテーション科 皮膚科 外来看護師 手術部看護師 言語療法士 (赤は必要時や時々)	頭頸部外科 頭頸部内科 形成外科 放射線治療科 放射線診断科 口腔外科 薬剤師	耳鼻咽喉科 放射線腫瘍科 腫瘍・血液内科 歯科・口腔外科 言語聴覚士 歯科衛生師 緩和ケア内科 看護師	耳鼻咽喉科 形成外科 放射線科 (診断+治療) 口腔外科 病理 (拡大カンファ: 上記に加え) 病棟看護師 薬剤師 腫瘍内科
頻度	週1回	月1回	週1回 病理カンファ週1回 リエゾンカンファ週1回	週1回	週1回	週1回 拡大は月1回
耳鼻科と口腔外科の協体制について	歯科のみ 口腔ケアは全例対応	口腔ケアは全例対応	口腔外科は口腔ケア術後リハビリ等に関与 口腔ケアは全例対応	歯科のみ 口腔ケアを中心に全科と協体制あり	必要に応じて連携 口腔外科患者の化学療法は腫瘍・血液内科で施行 口腔ケア	症例に応じて協力 口腔ケアは全例対応
施設内における各科間の相互研修	相談により可能	相談により可能	レジデントは可能	希望により	可能	研修医は可能 医員以上は現実的には難しい

テムを横断的に比較検討するような機会はいまだにほとんど皆無であった。また質の高いチーム医療を実践するためには、各構成員が討論に耐えうる他領域の知識も習得している必要があるが、そこに至るまでの具体的な教育システムについてもあまり論じられてはいなかった。そこで本シンポジウムでは各領域の教育カリキュラムや専門医制度およびその問題点などについて紹介し、特に、リクルートが適切に行われているか、希望する研修者が比較的容易に研修機会を得ているか、施設間での交流研修や施設内での他領域の交流研修などの機会はどうか、などについて言及した。

現在の問題点

各領域において基盤学会の会員数と、実際に頭頸部がん診療に携わる医師との比率をみると(表1)、どの領域においても頭頸部がんの診療に携わる医師は少数派であると考えられた。しかしながら、耳鼻咽喉科・頭頸部外科では専門医制度が確立したこと、口腔外科も発足した専門医制度が今後発展していくこと、また放射線治療科と腫瘍内科においては大学における講座の新設などによって、リクルートは改善している可能性がある。ただし頭頸部がん診療に必要な研修機会は、所属する医局や施設の状況に左右される可能性があり、施設間研修は定着しているとは言い難く、個別に対応しているようであった。

施設内の関連領域における相互教育が行われるためには、少なくとも臨床面における各領域の連携が円滑に行われている必要がある。今回のシンポジウムの発表者が所属する施設における Cancer Board を調査したところ、臨床における連携はどの施設においてもすでに定着している可能性があると考えられた(表2)。しかしながら、がん診

療を行っている口腔外科と耳鼻咽喉科の密な連携は、まだ一般的ではないと考えられた。一方で口腔ケアについてはすでに広く普及している可能性があった。施設内における各領域間の相互研修は、研修医を除けば、まだ限定的な対応しかできていないのが現状のようであった。

今後の方向についての提言

頭頸部がん治療医を養成するプログラムは、システムとしては完全なものとは言えない。指導の立場にある医師はそれぞれが mentorship を発揮し、柔軟性を持って後進に豊富な教育機会を提供すべきである。施設内や関連病院では十分な研修が困難と予想される場合は、症例数の多い施設への研修も考慮されるべきであろう。また優秀な頭頸部がん治療医を育てるためには、各専門領域を超えて協力し合う必要がある。特に外科治療を担当する頭頸部外科、口腔外科、形成外科の三科における相互研修の重要性が高いと考えられる。本学会での教育セミナーでは他科の領域に関する最新情報は定期的に学べるが、短期間でも関連領域で実際の研修ができればそれに優るものはない。しかしながら研修医は貴重な労働力であり、仮に研修に参加される場合、その医療機関では労働力の低下を補う必要が生じる。また受け入れ側にもポストの問題や研修機会の均等割りの問題がある。それでも相互教育の重要性を認識し実践することで、各科間の連携もさらに強化されることが容易に推測される。最後に、本学会は学際的な学会であるが故に、形式に拘らず教育的な配慮から今後様々な具体的改善策が実用化されていくことが期待される。

本論文について申告すべき利益相反は有しない。

耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域から見た頭頸部がん治療医の 育成における現在の問題点と今後の方向性について

吉 本 世 一

要 旨

耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域においては、日本耳鼻咽喉科学会の承認を得て2009年より日本頭頸部外科学会を基幹学会として「頭頸部がん専門医制度」が発足した。本制度は耳鼻咽喉科・頭頸部外科に関する熟練した技能と高度の専門知識とともに、がん治療の共通基盤となる基本的知識と技術および医療倫理を併せ持ち、頭頸部がんの集学的治療を実践する能力を養成することを目的としている。2010年より認定試験が開始された。特に認定では技量の担保を重視しており、一定の難易度の手術を術者として十分経験することと、手術記録による評価を行っている。2013年までに255名の専門医が認定された。今後の問題点として、教育の集約化、研修プログラムの評価・整備、効率的なマッチング、試験の更なる洗練化、更新制度の確立、指導医の認定などが挙げられるが、本制度の確立は頭頸部がん専門医への志望者増加に繋がったと考えられ、今後益々の発展が期待されている。

キーワード：頭頸部がん専門医制度，指定研修施設，研修カリキュラム，専門医試験

Current problems and future trends of training head and neck oncologists in the disciplines of otorhinolaryngology and head and neck surgery:

Seiichi Yoshimoto

Department of Head and Neck Oncology, National Cancer Center Hospital

Summary

In the disciplines of otorhinolaryngology and head and neck surgery, the Japan Society for Head and Neck Surgery introduced a board certification system for head and neck surgeons in 2009, in collaboration with the Oto-rhino-laryngological Society of Japan. The system aims to promote the ability to provide multimodal therapy to patients with head and neck cancer, with advanced skills and expertise of otolaryngology head and neck surgery as well as basic knowledge, skills and medical ethics of cancer treatment. The qualifying examination was started in 2010. The candidates' operative skills are assessed through sufficient surgical experience in major head and neck surgical procedures having a certain degree of difficulty and the surgical records presented during the examination. As of 2013, there were 255 board certified head and neck surgeons in Japan. Although future challenges include consolidation of education, evaluation and maintenance of training programs, an effective matching system, further refinement of the examination, establishing a system for maintaining certification, and certification of instructors, the introduction of this system has reportedly contributed to an increase in the number of applicants for board-certified head and neck surgeons. Therefore, further development is expected in the future.

Key words : Board certification system for head and neck surgeon, Training facility, Training curriculum, Qualifying examination

[Received Jun. 28, 2014, Accepted Sep. 12, 2014]

頭頸部がん専門医制度発足までの歩み

2006年の本学会の学術講演会のラウンドテーブルディ

国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科
[平成26年7月28日受付，平成26年9月12日受理]

スカッションで「一頭頸部外科医を育てるには—がん治療を志す若き耳鼻科医たちへ」という討論会が行われた¹⁾。その中でアンケート調査で明らかになったのは、頭頸部

別刷請求先：〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科
吉本 世一

がん治療に従事している耳鼻咽喉科医は65%が週60時間以上勤務をしているというオーバーワーク状態であり、半数以上が現在の頭頸部外科医の人数が少なすぎると考えているばかりか、今後の頭頸部外科医の数も減少すると答えていたことであった。こういった現象を防止するシステムの確立が必要ということになるが、その一つの方策として専門医制度が設立され、研修カリキュラムの整備や体系的な教育システムの構築が行われることの重要性が暗示された。また、がん治療における社会的ニーズの拡大から日本耳鼻咽喉科学会ではサブスペシャリティの中から頭頸部がん専門医制度を先行して検討すべきと提案された²⁾。その結果、日本頭頸部外科学会を基幹学会として2007年に「頭頸部外科あり方委員会」、2008年に「頭頸部がん専門医制度検討委員会」が設置された。その際に行われた個人を対象としたアンケートでは、専門医に求められる要件についての問いに、ほとんどの頭頸部外科医が「少なくとも頸部郭清術を施行できること」と答えており、また研修医が頸部郭清術を習得するためには40例以上の頸部郭清術の経験が必要であろうと考えていた。さらに施設を対象としたアンケートでは、1年間で40例の頸部郭清術の手術がある施設は全て年間100例以上の頭頸部がんの新患があったことが明らかになった³⁾。

頭頸部がん専門医制度の設立

2009年日本頭頸部外科学会において正式に「頭頸部がん専門医制度」が発足した。まずは本制度の目的を、「耳鼻咽喉科・頭頸部外科に関する熟練した技能と高度の専門知識とともにがん治療の共通基盤となる基本的知識と技術・医療倫理を併せ持ち、頭頸部がんの集学的治療を実践する能力を養成すること」とした。指定研修施設の認定要件としては、指導者たる頭頸部がん専門医または暫定指導医が1人以上常勤していること、標準的放射線治療、化学療法、緩和医療など集学的治療実施に必要な体制が整っていることに加え、年間頭頸部がんの新患が100例以上あることとした。その結果、139施設が2011年までに認定された。研修カリキュラムは、①頭頸部がんの診断と進行期の決定、②頭頸部がんの細胞診・病理組織診、③頭頸部がん患者の全身管理、④各疾患における評価と治療法、⑤手術、⑥放射線治療、⑦化学療法・支持療法、⑧緩和療法・腫瘍心理学、⑨その他（医療倫理・医療安全など）で構成されているが、特に手術については3段階（A・B・C）の難易度別にし、難易度の高いB・C項目あわせて術者として50件の経験が必要で、特に頸部郭清術については十分な経験（術者として20例、助手として20例）を積むこととした。また研修内容を研修者・指導者間で双方向性の評価ができるように研修カリキュラムに基づいた評価用紙も制定した。頭頸部がん専門医の申請資格条件は、①耳鼻科専門医取得後3年以上、②指導医が常勤する施設（指定研修施設+準認定施設）において通算5年以上の頭頸部がんの臨床経験を有すること（このうち2年以上は指定研

修施設における研修が必要）、③指導医の下に頭頸部がん（唾液腺・甲状腺がんを含む）100例以上の入院治療（手術、放射線治療、化学療法などを含む）を担当していることとし、先ほど述べた手術経験を義務付けることとした。加えて学問的業績に関しては、頭頸部がんの臨床に関する研究発表2件（筆頭演者）および論文1件（筆頭著者）を有することとした。

頭頸部がん専門医認定試験

2010年9月に第1回頭頸部がん専門医認定試験が行われ、2013年9月までに4回の試験が行われた。試験では120分間・60問の筆記試験（多肢選択式）でがん治療の概論から頭頸部がんの各論までの幅広く豊富な知識を問いている（がん治療の概論は20問で各1問1点、頭頸部がんの総論・各論は40問で各1問2点、合計100点）。さらに試問も含めた20分間の面接を行っている。面接では申請者自らが記載した手術記録を10例あらかじめ提出させ、それを参考に手術能力を評価するとともに、チーム医療への理解や全人的医療への姿勢を確認している。2014年2月までに255名の専門医が認定された。今後は300名ほどの専門医数が維持されていくと見積もられている⁴⁾。

現在の問題点

当初期待された効果の一つであった志望者数の増加であるが、頭頸部外科学会の学会員数がこの5年間で27%増加したことから、一定の成果があったものと推測される。また2008年当時の調査では新患数が年間100以上の施設が64施設に留まっていたにも関わらず³⁾、現在の研修認可施設が139施設存在するという事実からは、集約化についても一定の成果があったと考えられる。ただし139ある各施設の実際の研修プログラムは学会で作成した研修カリキュラムに沿った研修ができていくかどうかの評価が全くなされておらず、また施設の種類（がん専門病院、大学病院、一般病院）の平均の年間新患数には大きな隔りがあることから³⁾、均一な研修を行うためには更なる整備や場合によっては更なる集約化が望まれると言える。その他、専門医試験の更なる洗練化、更新制度の確立、指導医の認定なども現在の問題点として挙げられる。

今後の方向性について

研修を受ける側のためには、以下の項目に改善の余地があると考えられる。教育セミナーは本学会ですでに5年前から行われており、頭頸部外科学会でも専門医を対象にしたセミナーが3年前より開始された。近年こういったセミナーを受ける機会は豊富になってきたが、さらにそれらに加えるならば、ビデオなどの画像による手術手技習得の支援、Simulatorの開発、Cadaver Dissectionの機会提供、基本手技のコンテストなどの催しなどが挙げられるだろう。また、教育の集約化および国内留学の奨励は非常に重要な問題である。毎年の専門医受験者が20～30人であるのに

もかかわらず130もの研修認可施設があるのは不均衡である。より大規模な施設へ短期間でも研修に行く機会を提供されることは研修医にとって大きな意味を持つと思われる。同時に研修カリキュラムはconstant revisionを受けべきであるし、各施設における研修プログラムの評価・整備は恒久的に継続されていく必要がある。研修医募集施設と研修希望者のマッチングの実現も待望される。希望する研修医のために指定研修施設からの情報提供（短期の国内留学）があれば応募しやすい。さらに、これまでほとんど検証されてこなかったが関連領域の効率的な研修は非常に重要である。一定の期間、口腔外科・形成外科・放射線治療科・腫瘍内科のそれぞれの科で研修を受けられる機会があれば、優秀な頭頸部外科医を育てることに必ず寄与すると考えられる。

指導を行う側のためには、以下の項目に改善の余地がある。生涯教育の機会は指導医にとっても近年豊富になったが、e-learningの活用などは今後拡大していくべきであろう。Faculty Developmentとして手術手技教育についての指導医研修や指導者の海外研修があると有用である。研

修医募集施設と研修希望者のマッチングは指導医にとっても非常に重要である。更新制度の確立や指導医の認定も今後発展していくであろう。最終的には専門医・指導医にはspecial feeを望む声も多いが、実際には難しい。ただし優れたメンターを学会で表彰するようなことは吟味してもよいと思われる。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 松浦一登, 藤本保志, 鬼塚哲郎他: ラウンドテーブルディスカッション—頭頸部外科医を育てるには—がん治療を志す若き耳鼻科医たちへ 頭頸部癌 32: 391-403, 2006
- 2) 丹生健一: 頭頸部がん専門医制度の設立まで 頭頸部外科 20(1): 9-12, 2010
- 3) 丹生健一: わが国における頭頸部癌診療をどのように構築すべきか—頭頸部がん専門医制度に期待するもの— 日耳鼻 114: 7-14, 2011
- 4) 丹生健一: 頭頸部がん専門医制度の将来展望 頭頸部外科 21(1): 1-4, 2011
- 5) Yoshimoto S, Nakashima T, Fujii T, et al: Japanese Board Certification System for head and neck surgeons. Auris Nasus Larynx 2014 41(4): 327-330, 2014

Expression of EpCAM and Prognosis in Early-Stage Glottic Cancer Treated by Radiotherapy

Naoya Murakami, MD, PhD; Taisuke Mori, DMD, PhD; Seiichi Yoshimoto, MD, PhD; Yoshinori Ito, MD; Kazuma Kobayashi, MD; Harada Ken, MD; Mayuka Kitaguchi, MD; Shuhei Sekii, MD; Kana Takahashi, MD; Kotaro Yoshio, MD, PhD; Koji Inaba, MD; Madoka Morota, MD, PhD; Minako Sumi, MD, PhD; Jun Itami, MD, PhD

Objectives/Hypothesis: Treatment of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) often requires radiotherapy, but relapse can occur. There is, therefore, an urgent need for the identification of a predictive novel biomarker for radiosensitivity. The epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) has been shown to promote the transformation of malignant tumors, and EpCAM may have prognostic significance, but it is not known if EpCAM determines prognosis, especially with respect to radiotherapy. Therefore, we determined the incidence of the expression of EpCAM in HNSCC and analyzed the prognostic value in patients with early-stage glottic cancer treated with radiotherapy.

Study Design: Retrospective analysis.

Methods: All patients with HNSCCs examined in our hospital between January 2012 and February 2013 were analyzed prospectively for the expression of EpCAM. T1–2N0 glottic cancer patients who were primarily treated by radiation therapy between 1995 and 2008 were retrospectively investigated. Patients with or without local recurrence after radical radiation therapy were extracted. The relationship between local recurrence and histopathologic EpCAM expression was compared within these two groups.

Results: One hundred eighteen patients with HNSCCs from the nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, larynx, oral cavity, paranasal cavity, unknown primary, and other sites were analyzed. Positive expression of EpCAM was noted in the oropharynx, hypopharynx, and larynx (72%, 90%, and 58%, respectively). Seventeen and 22 patients with or without local recurrence were extracted, respectively. There was no difference between two groups, with the exception of EpCAM expression.

Conclusions: The expression of EpCAM in HNSCC was investigated. Patients with strong EpCAM expression were associated with local recurrence after primary radiation therapy.

Key Words: Head and neck squamous cell carcinoma, EpCAM, BerEP4, early-stage glottic cancer, radiation therapy.

Level of Evidence: NA

Laryngoscope, 00:000–000, 2014

INTRODUCTION

Radiation therapy with or without chemotherapy is established as a curative modality for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)^{1–3}; however, tumor resistance to radiation therapy often occurs, especially

for advanced-stage tumors. Therefore, the search for biomarkers with prognostic relevance has been studied in radiation therapy of HNSCC over the past several decades. Identification of such biomarkers enables the selection of patients for more suitable treatment modalities based on specific tumor biology. Epidermal growth factor receptor, p53, and p16 (a surrogate marker for human papillomavirus [HPV] infection) are well-known prognostic factors with respect to radiation therapy for HNSCCs.^{4–9} It has been demonstrated that HPV-positive HNSCCs are very radiosensitive; however, HPV-positive HNSCCs arise predominantly from the oropharynx.⁷ Therefore, another reliable predictive factor for the outcome of radiation therapy for HNSCCs is needed.

Cell adhesions are an essential process required for the appropriate functioning of multicellular organisms. It has been shown that cell adhesion molecules play multiple roles, including cell-cell and cell-matrix interactions, cell migration, cell cycle, signaling, and morphogenesis, during tissue development and regeneration.¹⁰ Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is a 40 kDa epithelial type I trans-membrane glycoprotein expressed on most normal human epithelial tissues and human

From the Department of Radiation Oncology (N.M., Y.I., K.K., H.K., M.K., S.S., K.T., K.Y., K.I., M.M., M.S., J.I.), Department of Clinical Laboratory and Pathology (T.M.), and the Department of Head and Neck Surgery (S.Y.), National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Editor's Note: This Manuscript was accepted for publication June 25, 2014.

Presented as an e-poster at the ESTRO 33 Meeting, Vienna, Austria, April 4–8, 2014.

This study was partially supported by the Cancer Research Development Fund 23A-13. The funding body was the National Cancer Center.

The authors have no other funding, financial relationships, or conflicts of interest to disclose.

Send correspondence to Naoya Murakami, MD, Department of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; e-mail: namuraka@ncc.go.jp; and Taisuke Mori, DMD, Department of Clinical Laboratory and Pathology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; e-mail: tamori@ncc.go.jp

DOI: 10.1002/lary.24839

carcinomas.¹¹ EpCAM is considered as a marker for human epithelial tissues and malignant epithelial tumors. Accumulating evidence has shown that EpCAM is frequently expressed on human epithelial malignant tumors (predominantly on adenocarcinomas), and is stably expressed or even upregulated during the progression of disease.^{12,13} It has also been demonstrated that EpCAM could be a prognostic marker for breast cancer,¹⁴ esophageal cancer,¹⁵ and uterine cervical cancer¹⁶; however, few studies exist regarding the relationship between EpCAM expression and radiosensitivity.¹⁶

We prospectively evaluated EpCAM expression on consecutive tissue specimens from January 2012 (study I) to determine the incidence of EpCAM positive tumors in HNSCCs. Because the follow-up period was limited, it was difficult to assess the prognostic significance of EpCAM for radiation therapy. Therefore, to determine the relationship between the expression of EpCAM and response of radiation therapy, we focused on early-stage glottic cancer, which is usually treated by a uniformly fashioned radiation therapy technique (study II).

MATERIALS AND METHODS

Cases

Study I. After approval of our institutional review board, we prospectively collected formalin-fixed, paraffin-embedded specimens from all of the HNSCC patients. The specimens included biopsies and surgically removed specimens. The study period was January 2012 to February 2013, and 118 HNSCC cases were included in this study. The median age of the 118 patients (95 males and 23 females) was 67 years (mean, 65.9 ± 12.6 years). All specimens were reviewed in our institution, and the histological tumor types were classified according to the World Health Organization (WHO) criteria.¹⁷

Immunohistochemical Analysis

Sections (4- μ m thick) from the representative block of each tumor were routinely deparaffinized. The sections were subjected to hematoxylin-eosin and immunohistochemical staining. Immunohistochemical staining was performed with the following primary antibodies: EpCAM (1:200, ab7504, Ber-EP4; Abcam, Cambridge, MA)¹⁸; p53 (1:400, DO-7, Dako, Carpinteria, CA); and p16 (1:50, p16ink4a, G175-405; BD Biosciences, San Jose, CA). Each section was exposed to 0.3% hydrogen peroxide for 15 minutes to block endogenous peroxidase activity. For staining, we used an automated stainer (Dako) according to the protocol of the manufacturer. ChemMate EnVision (Dako) methods were used for detection. Appropriate positive and negative controls were used for each antibody. BerEP4 positivity was defined as follows: minus (-), no expression; one plus (+), weak-to-moderate expression; and two plus (++), intense expression. The typical staining patterns of BerEP4 are shown in Figure 1. Additionally, p53 and p16, well-known prognostic factors for HNSCCs, were also analyzed. Briefly, strong expression of nuclear p53 (accumulation) or no expression (missense of exon 5-9 of p53, where most known abnormalities occur) was considered to represent a p53 gene mutation^{19,20}; otherwise, tumors were considered not to have a p53 mutation. For p16, only tumors with expression in the cytoplasm and nucleus were considered to be HPV infected; otherwise, tumors were considered to be noninfected with HPV. The sensitivity and the specificity of p16 immunohistochemistry were 94% and 82%,

respectively, based on our past experience, which is nearly identical to a previous report.²¹

Study II. T1-2N0 glottic cancer patients who were primarily treated by radiation therapy between April 1995 and December 2008 were retrospectively investigated. Tumor T stage was re-evaluated according to the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer.²² Whether or not tumor was exophytic and had direct invasion to the anterior commissure was also assessed. Patients with or without a local recurrence after radical external beam radiation therapy (EBRT) were extracted. Among patients with a local recurrence, only patients with a local recurrence on the ipsilateral side and the same part of the larynx were included. Patients whose pretreatment pathological examination was performed in different institutions and whose biopsy specimen was too small were excluded from this study because it was difficult to perform another immunohistopathologic examination. Patients without local or regional recurrence were also extracted as a control. These patients had similar T stages, gender, radiation doses, and treatment periods as patients with local recurrences. Patients were treated with a continuous course of EBRT delivered by a ⁶⁰Co (patients treated before March 1998) or linear accelerator (patients treated after April 1999). All of the patients were treated by opposing fields. It is well known that the control rate of early-stage glottic cancer treated by radiation therapy is affected by radiation energy, fraction size, total dose, and overall time.^{23,24} Therefore, information about radiation technique was also collected, and patients were divided into two groups according to the radiation techniques applied. Group 1 was defined as patients who met at least one of the following definitions: treated with ≥ 6 MV without using a bolus; total dose <66 Gy in 2-Gy fractions or 60 Gy in 2.4-Gy fractions for T1 or <70 Gy in 2-Gy fractions or 64.8 Gy in 2.4-Gy fractions for T2; and total treated time >51 days in 2-Gy fractions or 39 days in 2.4-Gy fractions for T1 or >53 days in 2-Gy fractions or 43 days in 2.4-Gy fractions for T2. The remaining patients were classified in group 2. Expression of BerEP4, p53, and p16 was assessed based on a biopsy specimen obtained before primary radiation therapy. The relationship between clinical results and demographic or therapeutic characteristics were compared between patients with or without a local recurrence. The Student unpaired *t* test was used to compare the continuous variables, and Pearson χ^2 test was used to compare categorical variables. A *P* value <.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS Statistics (version 18.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). This retrospective study was also approved by the institutional review board of our hospital according to the ethical standards laid down in the Declaration of Helsinki.

RESULTS

Study I

Table I shows the distribution of expression of BerEP4, p53, and p16 according to tumor sites for HNSCCs. There were 52 HNSCCs from the oral cavity, 28 from the oropharynx, 20 from the hypopharynx, 13 from the larynx, and five from miscellaneous sites. The BerEP4-positive rate of HNSCCs from the oropharynx, hypopharynx, and larynx were higher than from the oral cavity. The overall BerEP4-positive rate, which combined + with ++ and the rate of BerEP4 ++ tumors in HNSCCs from the hypopharynx, was the highest among all the other sites. There was no statistical difference between the p53 mutation status among different

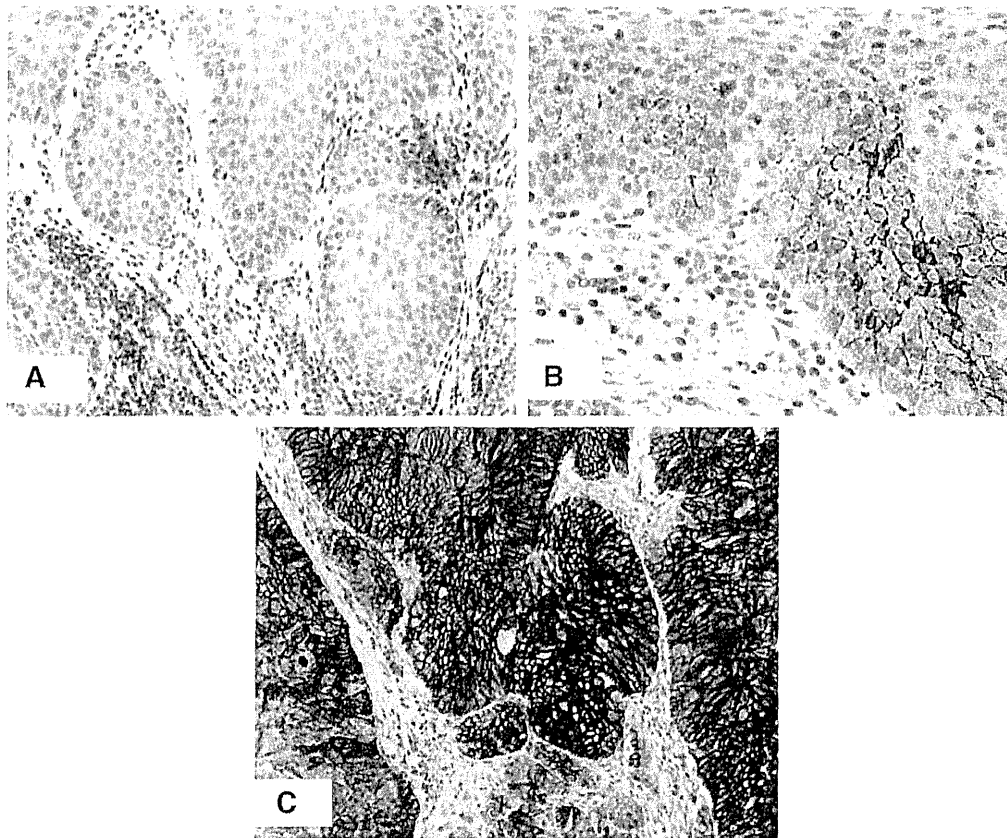


Fig. 1. The typical staining patterns of BerEP4 are shown. The positivity of BerEP4 was defined as follows: (A) minus (-), no expression; (B) one plus (+), weak-to-moderate expression, (C) two plus (++), intense expression. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.laryngoscope.com.]

primary sites. As is well known from other reports, the p16 immunohistochemical/HPV-infected pattern was the most frequently seen in HNSCCs from the oropharynx.

Study II

Between April 1995 and December 2008, 241 patients were identified who were treated by primary radiation therapy for T1–2N0 early-stage glottic cancer.

Thirty-six patients had tumor recurrences; 32 patients suffered from the local recurrences. Three patients were excluded because they had a recurrent tumor in a different part of the glottis. Of the remaining 29 patients, only 17 had a tumor specimen large enough to undergo additional immunohistopathologic examinations stored in the hospital, thus these 17 patients comprise the case cohort. For controls, 22 patients were selected from

TABLE I.
Expression of BerEP4, p53, and p16 According to Tumor Site for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.

	BerEP4						p53				p16			
	No.	N/A*	(-)	(+)	(++)	P	N/A*	Without Mutation	With Mutation	P	N/A*	HPV Uninfected Pattern	HPV Infected Pattern	P
Oral cavity	52	2	28	18	4	.03 [†]	0	13	39	.092	16	34	2	.005 [†]
Oropharynx	28	0	8	14	6		0	8	20		1	18	9	
Hypopharynx	20	0	2	8	10		0	1	19		7	12	1	
Larynx	13	1	4	5	3		1	2	9		3	9	0	
Others	5	0	1	4	0		0	2	3		2	1	2	

*N/A = not available. Because of the small amount of biopsy specimens, it was impossible to perform another immunohistopathological examination.

[†]A P value <.05 was considered statistically significant.

HPV = human papillomavirus.

TABLE II.
Patient and Tumor Characteristics.

	With Local Recurrence, n = 17	Without Local Recurrence, n = 22	P
Sex			
Male	16	20	.598
Female	1	2	
Age, yr, median (range)	68 (50-84)	65 (48-77)	.257
Brinkman index, median (range)	830 (0-1600)	820 (0-3,840)	.849
T stage			
1a	11	9	.399
1b	3	7	
2	3	6	
Degree of differentiation			
Poorly differentiated	1	1	.07
Moderately differentiated	10	4	
Well differentiated	3	7	
Carcinoma in situ	0	3	
N/A	3	7	
Exophytic tumor			
Yes	7	7	.546
No	10	15	
Anterior commissure invasion			
Yes	6	9	.721
No	11	13	

N/A = not available. Because of the small amount of biopsy specimens, it was impossible to assess differentiation of the tumor.

those without a tumor recurrence matched for age, gender, T stage, dose per fraction, and total dose. The demographic and tumor characteristics are summarized in Table II. There was no statistical difference with respect to gender, age, Brinkman index, T stage, degree of differentiation, exophytic or nonexophytic tumor, and presence of anterior commissure invasion between the patients with or without local recurrences. Table III shows the treatment details. No difference was noted in the rate of group 1/2 between patients with or without local recurrences. Table IV summarizes the results of the immunohistological analyses. There was a statistically significant difference in the expression of BerEP4 between patients with or without local recurrences ($P = .01$), whereas p53 and p16 did not reach statistical significance. As shown in Table IV and Figure 2, among tumors with intense expression of BerEP4 (++), as many as 10 of 11 patients (91%) experienced local recurrences.

DISCUSSION

In study I, the distribution of EpCAM-positive HNSCCs was studied prospectively. It was shown that the incidence of positive expression of EpCAM was higher in HNSCCs from the oropharynx, hypopharynx, and larynx than those from the oral cavity. In particular, HNSCCs from the hypopharynx had a higher incidence

of intense expression of EpCAM than other primary sites, which was considered to be an attractive site for future investigation for the relationship between EpCAM and radiosensitivity. Because the follow-up period of the patients in study I was quite limited, study II was planned to determine the result of radiation therapy and tumor expression of EpCAM. Early-stage glottic cancer was selected because the radiation therapy technique was nearly the same, and chemotherapy was not administered to this population. In study II, it was shown that only expression of EpCAM was statistically different between patients with or without local recurrences. Up to 90.9% of patients with intense expression of EpCAM had a local recurrence after primary radiation therapy, suggesting that there is a strong biological correlation with the expression of EpCAM and response to radiation therapy. Imadome et al.¹⁶ reported the relationship between radiosensitivity and expression of EpCAM detected immunohistochemically using CD326 in uterine cervical cancer; however, because the background of the patients with or without EpCAM expression was not clarified, there was a possibility for bias, such as stage, administration of chemotherapy, and total radiotherapy dose between the two groups. In contrast, the current study clearly showed that expression of EpCAM is associated with response to radiation therapy, whereas patient and treatment factors were equally distributed among the patients with or without local recurrences. A study exists that showed an association between high levels of EpCAM expression and high frequencies of nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the larynx²⁵; however, this study did not focus on prognosis, especially with respect to radiotherapy. The current study is the first report that showed the relationship between expression of EpCAM and response to radiation therapy in the treatment of HNSCCs.

There exist several treatment strategies in the management of advanced-stage hypopharyngeal cancer. For advanced-stage disease, the tumor control rate resulting from primary concurrent chemoradiation (cCRT) is not favorable.² Therefore, primary surgery followed by postoperative cCRT is a reasonable treatment strategy but at the expense of the patient's quality of life.³ In contrast, salvage total laryngectomy after primary cCRT is difficult compared with primary surgery because of the higher postoperative morbidity associated with fibrotic change after radiation therapy.²⁶ Thus, if a poor response to radiation therapy is predicted before treatment, primary surgery would be performed without radiation. It was shown in study I that the rate of intense expression of EpCAM in HNSCCs from the hypopharynx was higher than other sites. If a poor radiation response of HNSCCs from the hypopharynx with intense expression of EpCAM is demonstrated in a future study using the cohort from study I with longer follow-up, a new finding about more accurate patient selection for primary surgery will be provided.

This study had some limitations. Because the control rate of primary radiation therapy for early-stage glottic cancer is favorable, the number of recurrent

TABLE III.
Treatment Details.

	With Local Recurrence, n = 17	Without Local Recurrence, n = 22	P
Energy			
⁶⁰ Co (1.17 MV–1.33 MV)	7	3	.129
4 MV	6	13	
6 MV	4	6	
Dose per fraction, Gy			
2 (conventional fractionation)	14	15	.265
2.4 (accelerated fractionation)	3	7	
Total dose, Gy (range)			
T1 (conventional fractionation)	66 (60–70)	66	.44
T1 (accelerated fractionation)	60	60	
T2 (conventional fractionation)	68 (60–70)	66	
T2 (accelerated fractionation)	64.8	64.8 (60–64.8)	
Wedge			
15° wedge	13	21	.297
30° wedge	1	0	
No wedge	3	1	
Bolus			
5-mm bolus	1	0	.436
No bolus	16	22	
Total treatment time, d (range)	48 (34–55)	47 (35–52)	.37
Radiation technique			
Group 1	6	9	.721
Group 2	11	13	

patients was small. Additionally, this study was a retrospective study.

This study found that expression of EpCAM might be associated with a poor radiation response, but did not reveal the mechanism underlying radiosensitivity. Future research should therefore focus on understanding the biology of EpCAM in relation to radiosensitivity.

TABLE IV.
Immunohistological Analyses.

	With Local Recurrence, n = 17	Without Local Recurrence, n = 22	P
p53			
With mutation	15	14	.083
Without mutation	2	8	
p16			
HPV-infected pattern	0	1	.564
HPV-uninfected pattern	17	21	
BerEP4			
(–)	4	15	.01*
(+)	3	6	
(++)	10	1	

*A P value <.05 was considered statistically significant.
HPV = human papillomavirus.

* $p < 0.001$

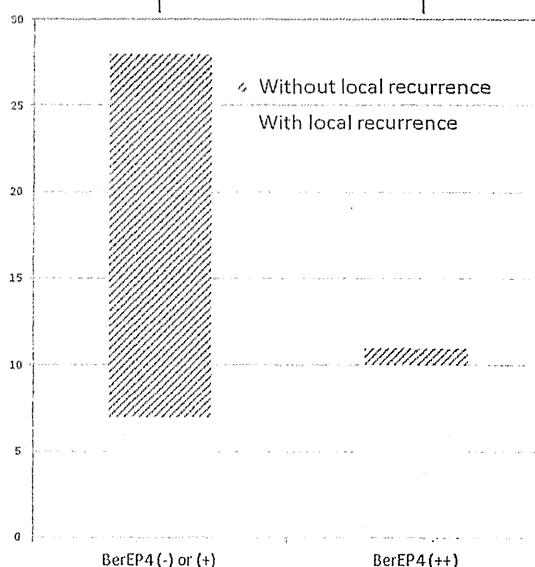


Fig. 2. Among tumors showing intense expression of BerEP4 (++), as many as 10 of 11 patients (91%) experienced local recurrence ($P < 0.001$).

CONCLUSION

A higher incidence of intense expression of EpCAM was found in HNSCCs from the hypopharynx. A strong relationship between expression of EpCAM and radiation response was demonstrated in early-stage glottic cancer. With longer follow-up, the relationship between expression of EpCAM and radiosensitivity can be investigated for HNSCC patients, especially involving the hypopharynx.

BIBLIOGRAPHY

- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091–2098.
- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92–98.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;19:1937–1944.
- Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7350–7356.
- Dassonville O, Formento JL, Francoual M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1873–1878.
- Couture C, Raybaud-Diogenè H, Têtu B, et al. p53 and Ki-67 as markers of radioresistance in head and neck carcinoma. *Cancer* 2002;94:713–722.
- Lassen P. The role of human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol* 2010;95:371–380.
- Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebbersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radio-sensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:805–813.
- Lassen P, Overgaard J, Eriksen JG. Expression of EGFR and HPV-associated p16 in oropharyngeal carcinoma: correlation and influence on prognosis after radiotherapy in the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Radiother Oncol* 2013;108:489–494.
- Okegawa T, Pong RC, Li Y, Hsieh JT. The role of cell adhesion molecule in cancer progression and its application in cancer therapy. *Acta Biochim Pol* 2004;51:445–457.

11. Trzpis M, McLaughlin PM, de Leij LM, Harmsen MC. Epithelial cell adhesion molecule: more than a carcinoma marker and adhesion molecule. *Am J Pathol* 2007;171:386–395.
12. Bellone S, Siegel ER, Cocco E, et al. Overexpression of epithelial cell adhesion molecule in primary, metastatic, and recurrent/chemotherapy-resistant epithelial ovarian cancer: implications for epithelial cell adhesion molecule-specific immunotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:860–866.
13. Diaz-Arias AA, Loy TS, Bickel JT, Chapman RK. Utility of BER-EP4 in the diagnosis of adenocarcinoma in effusions: an immunocytochemical study of 232 cases. *Diagn Cytopathol* 1993;9:516–521.
14. Saadatmand S, de Kruijf EM, Sajat A, et al. Expression of cell adhesion molecules and prognosis in breast cancer. *Br J Surg* 2013;100:252–260.
15. Stoecklein NH, Siegmund A, Scheunemann P, et al. Ep-CAM expression in squamous cell carcinoma of the esophagus: a potential therapeutic target and prognostic marker. *BMC Cancer* 2006;6:165–172.
16. Imadome K, Iwakawa M, Nakawatari M, et al. Subtypes of cervical adenocarcinomas classified by EpCAM expression related to radio-sensitivity. *Cancer Biol Ther* 2010;10:1019–1026.
17. Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and Genetics: Head and Neck Tumors*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Press; 2005.
18. Patriarca C, Macchi RM, Marschner AK, Mellstedt H. Epithelial cell adhesion molecule expression (CD326) in cancer: a short review. *Cancer Treat Rev* 2012;38:68–75.
19. Nylander K, Nilsson P, Mehle C, Roos G. p53 mutations, protein expression and cell proliferation in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 1995;71:826–830.
20. Muller PA, Vousden KH. p53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol* 2013;15:2–8.
21. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, et al. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res* 2011;17:6262–6271.
22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C eds. *UICC: TNM Classification of Malignant Tumors*. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss, 2009.
23. Franchin G, Minatel E, Gobitti C, et al. Radiotherapy for patients with early-stage glottic carcinoma: univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. *Cancer* 2003;98:765–772.
24. Le QT, Fu KK, Kroll S, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:115–126.
25. Romeu C, Farré X, Cardesa A, et al. Expression of Ep-CAM, but not of E48, associates with nodal involvement in advanced squamous cell carcinomas of the larynx. *Histopathology* 2013;62:654–961.
26. Okunieff P, Augustine E, Hicks JE, et al. Pentoxifylline in the treatment of radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 2004;22:2207–2213.

CASE REPORT

Adenocarcinoma of the pigmented ciliary epithelium

Aoi Sakeda,¹ Taisuke Mori,¹ Shigenobu Suzuki,² Atsushi Ochiai¹¹Department of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center Central Hospital, Tokyo, Japan²Department of Ophthalmic Tumor, National Cancer Center Central Hospital, Tokyo, JapanCorrespondence to
Dr Taisuke Mori,
tamori@ncc.go.jp

Accepted 28 June 2014

SUMMARY

Adenocarcinoma of the pigmented ciliary epithelium is an exceptionally rare eye tumour, with only a few cases reported to date. We encountered such a case in a 50-year-old woman who reported seeing floaters in her right eye. Fundus examination and MRI revealed an elevated lesion located in the ciliary body compressing the lens. The ciliary body was resected under the diagnosis of ciliary adenoma. On histological examination, the tumour exhibited epithelial features with glandular formation and moderate nuclear pleomorphism. The tumour invaded the subepithelial stroma of the ciliary body. Immunohistochemical findings were positive for cytokeratin OSCAR, AE1/AE3, CK7, EMA, S100, Melan A, HMB45, and microphthalmia-associated transcription factor.

BACKGROUND

Adenocarcinoma of the pigmented ciliary epithelium is an exceptionally rare tumour of the ciliary body, which may be classified as malignant, pigmented, acquired and neuroepithelial.¹

Tumours of the retinal pigment epithelium are classified as metastatic neoplasms or neuroepithelial tumours. Furthermore, Zimmerman² suggested that neuroepithelial tumours of the ciliary body can be divided into two groups, namely congenital and acquired tumours. Acquired neuroepithelial tumours, either benign or malignant, are observed mainly in adults and are composed of histological elements that resemble the fully differentiated ciliary epithelium. Benign neuroepithelial tumours, including pseudoadenomatous hyperplasia and adenoma, are rare. Additionally, malignant neuroepithelial tumours, including adenocarcinomas of pigmented and non-pigmented ciliary epithelia, are extremely rare, especially the pigmented ones.¹ Thus, more cases need to

be accumulated to clarify its behaviour. We report an extremely rare case of adenocarcinoma of the pigmented ciliary epithelium.

CASE PRESENTATION

Clinical history

A 50-year-old Japanese woman presented to our hospital because of a mass in her right eye. She had been seeing floaters in her right eye for 3 months before presentation. Fundus examination and MRI revealed that the mass presented with slightly low intensity on T2-weighted images, and it appeared to adhere to the ciliary body, compressing the lens (figure 1A). The typical choroidal melanoma is dome-shaped or mushroom-shaped with a basal dome-shaped portion, and it presents with very low intensity on T2-weighted images. The present patient had a round-shaped tumour without the basal component, which is not typical for melanoma. This tumour exhibited a slightly lower intensity than vitreous cavity and grey matter, but a higher intensity than white matter on T2-weighted images, which is also not typical for melanoma.

Case

Macroscopic findings

The mass arising from the ciliary processes was oval, and it measured 12×11×6 mm. The cut surface appeared black with yellowish-white focal colouration (figure 1B).

Microscopic findings

The tumour cells had abundant slightly eosinophilic cytoplasm. One-third of the tumour cells were abundant in brownish granules (figure 2A, B). Myxoid change was also observed. The mean mitotic activity was 2/10 high-power fields.

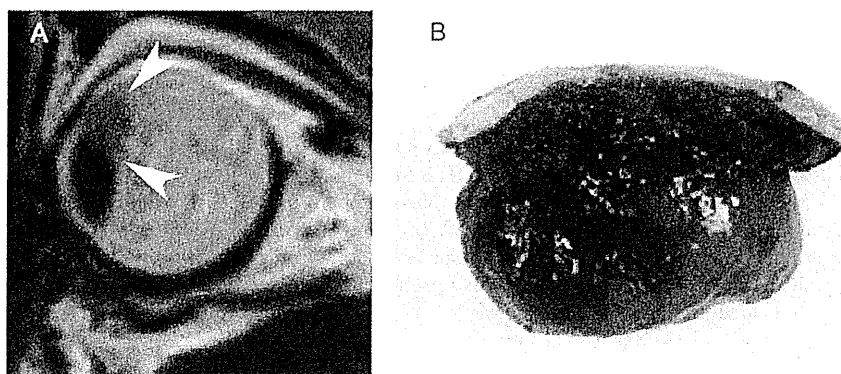


Figure 1 (A) MRI of the eyes. The mass showed low intensity on T2-weighted images, and it appeared to adhere to the ciliary body in the right eye (arrow heads). (B) Macroscopic features of the resected specimen. A gross photograph of the tumour focally showing a black and yellowish-white surface.



To cite: Sakeda A, Mori T, Suzuki S, et al. *BMJ Case Rep* Published online: [please include Day Month Year] doi:10.1136/bcr-2014-204534