

Q 1 | ハイリスク Stage II 喉頭癌 RT 単独? CRT?

Point ▶ Stage II 喉頭癌において標準治療である RT 単独では、予後が不良なグループ（ハイリスク群）が存在する。

▶ ハイリスク Stage II 喉頭癌に対しては **CRT を積極的に検討**する。

Key word ▶ Stage II 喉頭癌, 化学放射線療法, ハイリスク因子

① Stage II 喉頭癌に対する標準治療

- Stage II (T2N0M0) 喉頭癌に対する標準治療は、放射線治療 (RT) 単独あるいは喉頭温存手術・喉頭全摘出術である。Stage II 喉頭癌に対する RT 単独の5年局所制御割合は約80%と報告されており、実臨床では喉頭温存を目的とした RT 単独が選択されることが多い。

② Stage II 喉頭癌におけるハイリスク因子

- Stage II 喉頭癌における既報から、予後不良の様々なハイリスク因子が報告されている。具体的には、声門下進展、声帯の運動制限、bulky tumor size、前交連浸潤などの因子が挙げられており^{1, 2)}、これら因子を有する症例の5年局所制御割合は40~70%と報告されているが、現時点でハイリスク因子については国際的なコンセンサスは得られていない。

③ ハイリスク Stage II 喉頭癌に対する治療

- ハイリスク Stage II 喉頭癌に対する RT 単独の治療成績は不十分であると認識されているが、同対象に対する非手術療法を前向きに検討した報告はない。後ろ向きの報告では、Stage II 喉頭癌に化学放射線療法 (CRT) を実施し、5年局所制御割合は65~80%と報告されているが^{3, 4)}、ハイリスク群のみを抽出して実施していな

いため、CRTの同対象における有効性については明らかではない。

④ 静岡県立静岡がんセンターにおけるStage II喉頭癌に対する治療方針および成績

- 当院においては、Stage II喉頭癌のハイリスク因子を表1に記載されている項目で定義し、2010年からハイリスク群に対してはCRTを実施している。
- 当院において、2002年から2017年までにRT単独あるいはCRTを実施された65例のStage II喉頭癌症例をlow-risk RT単独群(n=26)、high-risk RT単独群(n=25)、high-risk CRT群(n=14)の3群に分けて後ろ向きに評価した⁵⁾。CRT群に用いられた化学療法レジメンは、3週ごとシスプラチン投与が10例、毎週カルボプラチン投与が2例、3週ごとカルボプラチン投与が1例、セツキシマブ投与が1例であった。
- 治療成績については、5年局所制御割合がlow-risk RT単独群88.3% vs high-risk RT単独群44.2% vs high-risk CRT群85.7%であった(図1)。

表1 ▶ Stage II喉頭癌における各亜部位におけるリスク因子

喉頭亜部位	リスク因子
声門下癌	声門下進展, 声帯の運動制限, bulky tumor size
声門上癌	声帯の運動制限, bulky tumor size
声門下癌	全例ハイリスクと定義

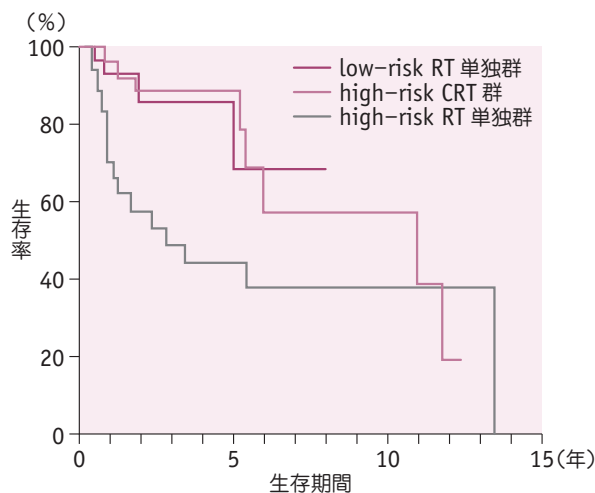


図1 ▶ low-risk RT単独群, high-risk RT単独群, high-risk CRT群における局所制御に関する生存曲線

Q 22 | 再発・転移頭頸部癌の 予後予測因子

Point ▶ 再発・転移頭頸部癌に対する治療の中心は薬物療法であるが、予測される予後に合わせて**不要な治療有害事象を回避し、適切な治療選択を行うことが可能**となる。

▶ 再発・転移頭頸部癌の予後予測因子には**腫瘍原発部位**や**局所・領域リンパ節病変の存在**、**ECOG PS**などがある。

▶ 具体的に、各々の因子がなぜ予後に影響を与えるのかを理解することで、治療経過中に起こるイベントや転帰をある程度予測することができる。

Key word ▶ 予後予測因子、適切な治療選択、腫瘍原発部位、HPV関連癌、局所・領域リンパ節病変の存在、ECOG PS

① 予後予測因子とは

- 予後予測因子 (prognostic factor) は、治療内容とは無関係にアウトカムに影響する因子である。
- 効果予測因子 (predictive factor) は、特定の治療効果を予測する因子であり、予後予測因子とは明確に区別される。

② 再発・転移頭頸部扁平上皮癌における予後予測因子

腫瘍原発部位

- 口腔癌、下咽頭癌は予後不良であり、中咽頭癌、喉頭癌は予後良好である^{2~4)}。

HPV関連癌

- HPV関連癌は予後良好であり、特にHPV関連中咽頭癌は他の頭頸部癌と比べ大きく予後が異なる。

- HPV 関連中咽頭癌は、EGFR 阻害薬や化学療法⁵⁾、救済手術^{6, 7)}、またそれら複数の治療モダリティを組み合わせた場合のいずれでも予後が良好である。

局所病変，領域リンパ節病変の存在

- **局所病変**や**領域リンパ節病変**の存在は予後不良因子である²⁻⁴⁾。再発・転移頭頸部癌において、局所および領域リンパ節病変は出血や気道閉塞、迷走神経反射などの生命を脅かすリスクを生じる。

ECOG PS

- 再発・転移頭頸部癌では、**ECOG PS ≥ 2** の患者は予後が不良である^{2, 3)}。

皮膚転移病変の有無

- 転移臓器の種類として、**皮膚転移病変**を有する再発・転移頭頸部癌は予後不良である⁴⁾。

プラチナ製剤抵抗性

- プラチナ製剤は頭頸部癌におけるキードラッグである。プラチナ製剤抵抗性とは、化学放射線療法などの根治治療の中でプラチナ製剤が最後に投与されてから**6カ月以内**に再発・転移が認められた状態を指す。プラチナ製剤抵抗性を示す場合、奏効を期待できる治療レジメンの選択肢が減るため、予後不良である³⁾。

体重変化

- 再発・転移頭頸部癌において、再発・転移の診断前6カ月以内に生じた**5%以上の体重減少**は予後不良因子である²⁾。

無病生存期間 (DFI)

- 再発・転移頭頸部癌において、根治治療終了後から再発が確認されるまでの期間（無病生存期間 DFI）は、予後と相関がある⁶⁾。口腔癌および中咽頭癌の再発・転移に対する救済手術例では、**DFIが6カ月以内**の場合は予後不良である一方、DFIが12カ月以上の場合には予後良好である⁸⁾。

③ 実臨床における予後予測因子に基づいた治療方針の考え方

- 予後予測因子は、治療によらず予後と関連する因子であるが、HPV 関連癌のように効果予測因子としての要素も併せもつものもあり、混同しないよう注意が必要である。

Q
35切除不能唾液腺癌に対する薬物治療
抗HER2療法を中心に

Point ▶ 唾液腺癌は稀少癌であり、HER2の発現やアンドロゲン受容体陽性、*NTRK*融合遺伝子などを認めることがある。

▶ 切除不能例において、これらのドライバー遺伝子に基づいた治療法が提唱されている。

Key word ▶ 唾液腺導管癌，HER2，アンドロゲン受容体，*NTRK*，適応外使用

① 唾液腺癌

- 唾液腺は大唾液腺（耳下腺，顎下腺，舌下腺）と小唾液腺（口唇腺，舌腺，頬腺，口蓋腺，臼歯腺）に分類され，腺房，筋上皮細胞，導管などの組織によって構成される。これらの組織を発生母地とした唾液腺癌は，2017年のWHO分類では腺様嚢胞癌，粘表皮癌，唾液腺導管癌など20種類の組織型に分類される。
- 唾液腺癌は頭頸部癌の3～5%を占め，わが国における罹患率は10万人あたり1.4人程度であり¹⁾，希少な癌腫である。
- 切除不能例に対しては，シスプラチン²⁾，シクロホスファミド+ドキシソルピシン+シスプラチン³⁾，シスプラチン+ビノレルビン⁴⁾，パクリタキセル⁵⁾，カルボプラチン+パクリタキセル⁶⁾などの有効性が報告されている。
- 唾液腺癌のうち，**唾液腺導管癌**では80～90%で**アンドロゲン受容体(AR)陽性**，30～40%で**HER2過剰発現**を認めるとされ，それぞれ**抗アンドロゲン療法**^{7, 8)}や**抗HER2療法**^{9～12)}の有効性が報告されている。
- **唾液腺分泌癌**では90～100%で***NTRK*融合遺伝子(*NTRK* fusion)**を認めることが報告されており，チロシンキナーゼ阻害薬であるエヌトレクチニブが有効である¹³⁾。
- 切除不能な唾液腺癌においては，これらの**ドライバー遺伝子に基づいた治療アルゴリズム**が提唱されている(図1)。

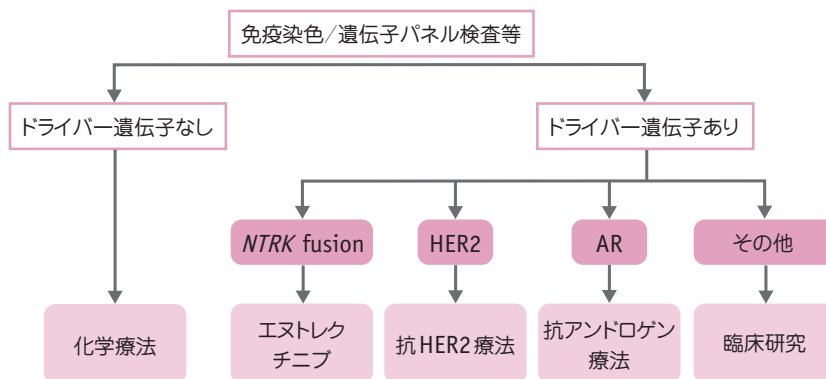


図1 ▶ 切除不能唾液腺癌におけるドライバー遺伝子に基づいた治療アルゴリズム

- 実臨床では、HER2とARは癌組織を用いた免疫染色、NTRK fusionはがん遺伝子パネル検査で測定されることが多い。なお、唾液腺癌は希少癌で標準治療が確立していないことから、がん遺伝子パネル検査は初回薬物療法前に実施されうると考えられる。

② HER2と抗HER2療法

- HER2は、細胞膜に存在するEGFRファミリーの受容体で、細胞の増殖に関係するとされる。多くのがんで過剰発現や遺伝子増幅が認められており、HER2陽性の乳癌や胃癌では抗HER2療法の有効性が示されている。
- HER2を標的とした治療薬としては、トラスツマブ(Tmab)、ラパチニブ、ペルツマブ、Tmab-エムタンシン(T-DM1)、Tmab-デルクステカン(DS-8201)などがある。
- これまでにHER2陽性の切除不能唾液腺癌に対するTmab単剤やTmab+化学療法などの有効性が報告されている^{9~11)}。
- わが国では、HER2陽性の切除不能唾液腺導管癌に対するドセタキセル+Tmab療法の第Ⅱ相試験が行われ、奏効割合は70.2%、無増悪生存期間中央値は8.9カ月、全生存期間中央値は39.7カ月と良好な成績が報告された¹²⁾。

③ 適応外使用

- 切除不能唾液腺癌に対する抗HER2療法や抗アンドロゲン療法は、現時点で保険適用となっていない。なお、エヌトレクチニブはNTRK fusionを有する進行・再発固形がんに対して適応となっている¹³⁾。

Q 40

皮膚浸潤の管理

Point ▶ 頭頸部癌終末期では腫瘍の皮膚浸潤をきたし、自潰することがある。

▶ 患者のQOLに大きな影響を与えるため適切な対応が求められるが、管理に難渋することが多い。

Key word ▶ 皮膚浸潤, がん性皮膚潰瘍臭, メトロニダゾール外用製剤, Mohsペースト

① 皮膚浸潤の所見

- 頭頸部進行癌は、病変が増大して皮膚に直接浸潤し、自潰することがある。
- 初期は皮膚が発赤し、皮膚面との可動性が不良となり、次第に緊満・結節を生じ、進行すると自潰する。自潰した腫瘍からは滲出液やじわじわとした出血がみられ、また特有の異臭(がん性皮膚潰瘍臭)がある(後述)。がん性皮膚潰瘍臭は患者の自尊心やQOLを低下させるだけでなく、患者家族や医療スタッフにとっても辛いものであり、深刻な問題となる。

② 皮膚浸潤に対する創部のケア

創部処置

- 滲出を伴う腫瘍を乾いたガーゼで被覆すると、ガーゼと腫瘍が付着してしまい、剥がす際に出血してしまうことが多い。そのため、**軟膏を塗布**したメロリン[®]やエスアイエイド[®]などの**非固着性吸収性ドレッシング材**で**1日数回処置**を行うとよい。物品が準備できない初期対応・応急的な対応の際には、筆者らは油性基材の軟膏を厚く塗布したガーゼを愛護的に置き、その上から厚くガーゼを重ねている。

症例 1

80歳女性。耳介後方に皮膚浸潤・自潰病変を伴う外耳道癌の症例である。局所の滲出制御ならびに緩和を目的とした陽子線照射の目的で当院へ転院となった。照射期間中、自潰部に対してはメロリン[®]やエスアイエイド[®]を用いてケアした(図1)。退院時には家族に処置方法を指導した。



図1 ▶ 外耳道癌皮膚浸潤の症例
診察時にエスアイエイト[®]を剥がしている際の写真。
腫瘍に付着しないため、出血をきたすことなく剥がすことができた。
カラー口絵

【ケアの例】

陽子線照射期間中、下記の処置を1日3~4回継続した。

- ①照射前：耳介部を洗浄して軟膏を落とし、エスアイエイト[®]を交換
- ②帰宅後：イソジンシュガーパスタ(処方例①)をエスアイエイト[®]に2mm程塗布し貼付
- ③エスアイエイト[®]は汚れたら適宜交換

【処方例①】

Rp. 1 イソジン[®]シュガーパスタ軟膏(精製白糖・ポビドンヨード軟膏), 1日1~数回塗布

がん性皮膚潰瘍臭

- がん性皮膚潰瘍は、皮膚に浸潤もしくは転移・再発したがんが体表面に現れ、潰瘍化した状態である。主な症状は、出血、滲出液、疼痛などであり、特に潰瘍面からの独特な臭い(がん性皮膚潰瘍臭)は、自潰した腫瘍の壊死過程において脂肪酸類が腐敗し*Bacteroides fragilis* spp. や*Proto-streptococcus* spp. などの嫌気性菌による感染臭と創部からの滲出液によるものと考えられている。がん性皮膚潰瘍臭改善薬としてメトロニダゾール外用製剤が推奨されており、国内では2014年12月に「ロゼックス[®]ゲル0.75%」が医薬品製造販売承認された^{1~3)}。ロゼックスゲル[®]の有効性に関する国内第Ⅲ相試験(がん性皮膚潰瘍臭を有する乳癌患者21例を対象、1日1~2回、14日間投与)によると、使用開始14日目には臭いの改善率(「臭いがない」または「臭いがあるが不快ではない」と評価された割合)は20/21例95.2%であった⁴⁾。また、筆者らは個室の手配や空気清浄機の設置などの対応も併せて行っている。