

頭 頸 部

I

眼・眼窩腫瘍

1 放射線療法の意義と適応

眼および眼窩腫瘍は稀な腫瘍であり、標準治療は確立されていない。いずれにしても、眼科医、小児科医など他科との緊密な連携が必要である。この部位にはさまざまな腫瘍が発生するが、放射線療法が施行される主なものは、脈絡膜悪性黒色腫、脈絡膜転移、網膜芽細胞腫、悪性リンパ腫、および横紋筋肉腫である〔このうち、悪性リンパ腫、横紋筋肉腫はそれぞれ「血液・リンパ・皮膚・骨・軟部」(p. 217)と「小児」(p. 262)の章を参照のこと〕。

この領域における放射線療法の意義は、有害事象を最小限にして腫瘍の局所制御を達成し、視力・眼球を温存することである。放射線感受性が高い正常組織が多く、精度の高い照射を必要とする。

1) 網膜芽細胞腫

網膜芽細胞腫は、最も一般的な小児の眼球腫瘍であり、15,000 出生あたり 1 人の頻度で発生する。放射線感受性は高いが、特に遺伝性の網膜芽細胞腫に対する外部照射による二次発がんのリスク増加が問題となり、近年、極力外部照射は避ける方向にある。その結果、化学療法を先行して腫瘍を縮小させ、その縮小した腫瘍に局所治療（光レーザー光凝固・温熱療法、冷凍凝固、小線源治療）を併用する方法が多く施行されるようになってきた^{1,2)}。治療法の変化に伴い 2003 年に新たな分類である International Classification of Retinoblastoma (ICR) が提案された。網膜下や硝子体にびまん性に進展した Group D では化学療法の縮小効果は不十分であり、外部照射がその役割を残している。

2) 脈絡膜転移

脈絡膜転移は最も一般的な眼の悪性腫瘍である。原発巣はその大半が乳癌と肺癌である。典型的な症状は視力低下、視野欠損、疼痛であり、これらの症状がある場合、または今後出現する可能性がある場合に放射線治療の適応となる。原発巣および他部位への転移の状態、併用療法に対する反応により異なるが、その予後は 6～12 カ月である。抗がん薬・分子標的薬・ホルモン薬の進歩により長期生存例も認められる。生存期間中の視力の維持または改善を目指すことが放射線治療の目的となる。

3) 脈絡膜悪性黒色腫

American Brachytherapy Society (ABS) は腫瘍径と厚みを以下のように分類することを推奨している。Small-size tumor：腫瘍径<10 mm かつ厚み<2.5 mm, Medium-size tumor：腫瘍径≤16 mm かつ厚み 2.5～10 mm, Large-size tumor：腫瘍径>16 mm または厚み>10 mm³⁾。脈絡膜悪性黒色腫の生検は困難であり、臨床診断で判断される。小さな腫瘍では正確な診断は難しく、経過

観察が行われることが多い。また、Medium-size tumor では小線源治療や粒子線治療（陽子線や炭素線）が、Large-size tumor では粒子線治療が視力・眼球温存のために行われることがある。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：原発腫瘍あるいは転移巣

CTV：GTV に同じ。

PTV：一般的には、頭頸部固定具を使用し、CTV に約 5 mm のマージンをつけるが、施設によりセットアップエラーを考慮してそれぞれマージンは決める。

リスク臓器：網膜（45 Gy）、水晶体（10 Gy）、視神経（54 Gy 以下）、涙腺（30 Gy 一過性、60 Gy 永久）等である。その他の耐容線量については本章「IV. 上咽頭癌」（p. 88）の項を参照する。

2) 放射線治療計画

いずれも正確な放射線治療計画を要求するものであり、3次元放射線治療計画が強く推奨される。治療計画時も照射時にも開眼して正面視させるのが望ましい。そのため固定具には、眼の部分に穴を開けたほうがよい。水晶体などのリスク臓器も囲み、DVH（dose-volume histogram）を検討して、有害事象の原因となる正常組織への線量を可能な限り少なくし、かつ PTV へ必要な線量を投与する最適な放射線治療計画を選択する。

3) エネルギー・照射法

X 線のエネルギーは 4 MV または 6 MV が推奨される。一側の腫瘍である場合には、前方 1 門照射または側方 1 門照射が用いられる。水晶体を保護する場合はハーフフィールド法を用いるか、または後方にビームを振る。この際、患側のみならず健側の水晶体や網膜の線量にも注意を払う必要がある。両側の腫瘍の場合には左右対向 2 門照射が用いられる⁴⁻⁶⁾。水晶体を保護する場合には、ハーフフィールド法が望ましい。図 1 に脈絡膜転移に対する照射野の一例を示す。左側 1 門照射でハーフフィールド法を用いて水晶体をブロックしている。ハーフフィールド法を用いる場合は漏洩線量の問題があるため、水晶体側はモノブロックを使用する。

4) 線量分割

脈絡膜転移にはさまざまな線量、分割が用いられているが、推奨される例としては、通常分割照射で 30 Gy/10 回/2 週から 40 Gy/20 回/4 週がある⁴⁾。網膜芽細胞腫では通常分割照射で 40～45 Gy/20～25 回/4～5 週が用いられている。

5) 併用療法

脈絡膜転移では 原疾患、全身状態、他部位の転移の有無により、内分泌療法、分子標的薬治療や化学療法が施行される。

3 標準的な治療成績

脈絡膜転移に放射線治療を行うと、90%弱の確率で、視力の維持または改善が期待できる。網膜芽細胞腫に対する眼球温存率は、ICR 分類の Group A, B, C では約 90%, Group D では約 50 % である。脈絡膜悪性黒色腫の 3 年局所制御率は約 97%, 3 年生存率は約 88% である⁷⁾。

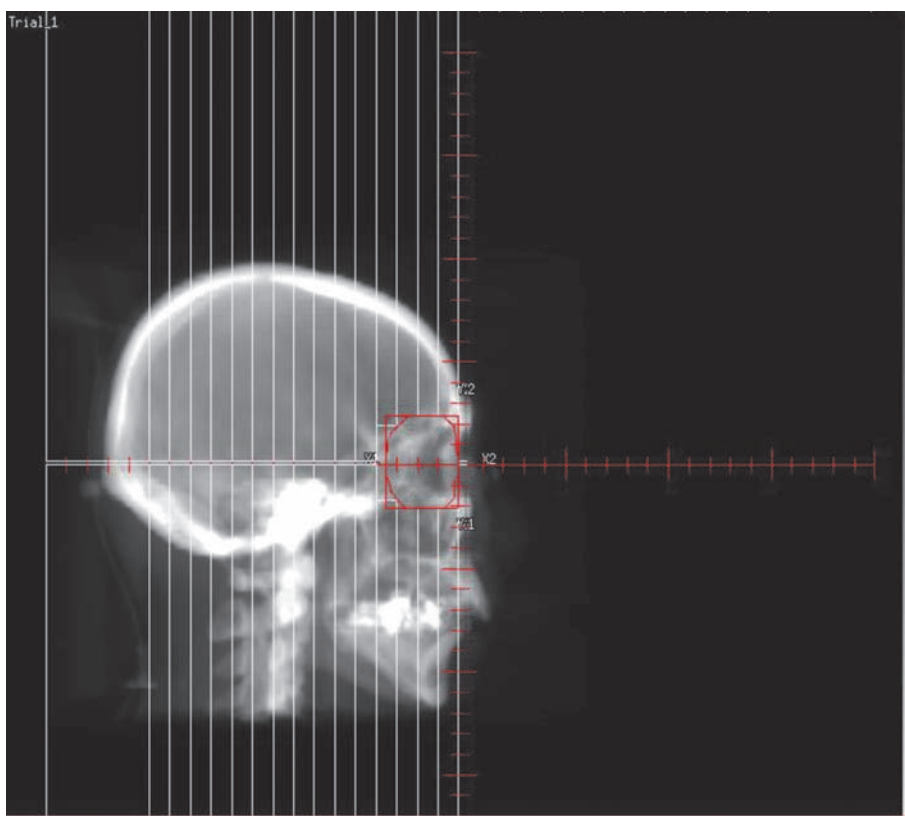


図1 脈絡膜転移に対する照射野の一例

4 合併症

急性期有害事象：皮膚炎，結膜炎，角膜炎，脱毛等。

晩期有害事象：緑内障，放射線視神経炎，放射線網膜症，角膜穿孔，白内障，涙腺障害，二次発がん，小児の場合には成長障害に伴う顔面骨の変形等。

5年以内に5%の頻度で白内障と放射線網膜症が発症する線量はそれぞれ 10 Gy と 45 Gy である。

参考文献

- 1) Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemo-reduction success. *Ophthalmology* 113 : 2276-2280, 2006.
- 2) Suzuki S, Yamane T, Mohri M, et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma : the long-term prognosis. *Ophthalmology* 118 : 2081-2087, 2011.
- 3) Nag S, Quivey JM, Earle JD, et al. The American Brachytherapy Society recommendation for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 544-555, 2003.
- 4) Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM, et al. External beam radiotherapy of choroidal metastases-final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95-08). *Radiother Oncol* 64 : 13-18, 2002.
- 5) Reisner ML, Viégas CM, Grazziotin RZ, et al. Retinoblastoma-comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 933-941, 2007.
- 6) Schipper J. An accurate and simple method for megavoltage irradiation therapy of retinoblastoma. *Radiother Oncol* 1 : 31-41, 1983.
- 7) Tuji H, Ishikawa H, Yanagi T, et al. Carbon-ion radiotherapy for locally advanced or unfavorably located choroidal melanoma : A phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 857-862, 2007.

1 放射線療法の適応と意義

上顎癌治療に関する比較試験はなく、後ろ向き研究の報告に基づき治療指針が示されている¹⁻³⁾。早期では手術単独で根治可能な場合もあるが、進行癌の場合は手術、放射線治療、抗がん薬治療を併用した集学的治療が標準治療である。欧米では可及的な腫瘍切除と放射線治療が推奨され、拡大手術後に照射が行われることが多いが、わが国では整容性を重視した三者併用療法（手術・放射線治療・抗がん薬の動注）が一般的である^{4,5)}。手術の程度、放射線量、放射線治療施行時期、抗がん薬の種類等は施設により異なり統一性はない。また超選択的動注療法と放射線治療の併用による治療成績の向上も報告されている⁶⁻⁸⁾。

神経周囲浸潤が疑われる例やその頻度が高い腺様嚢胞癌では神経路に沿って頭蓋底までの照射が再発予防に有用とされる。

周囲に放射線感受性の高い臓器が多いことから、強度変調放射線治療や粒子線治療等の空間的線量分布の優れた治療が有害事象軽減に有用である。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV

- ① GTV primary：原発巣。化学療法併用例では化学療法前の腫瘍輪郭とする。術後残存腫瘍輪郭は術前画像所見に加え手術所見の情報も加味して決定する。
- ② GTV nodal：転移リンパ節

CTV

- ① CTV primary：GTV primary + 5 mm および隣接領域として患側上顎洞、眼窩、鼻腔、篩骨洞、蝶形骨洞、側頭下窩、翼口蓋窩、頬部軟部組織を含める。神経浸潤が疑われる例ではその神経路を適宜これに含める。
- ② CTV nodal：GTV としたリンパ節に 5 mm 程度のマージンを設定する。ただし、節外浸潤陽性リンパ節に対し、10 mm 以上のマージンを設定し、隣接する筋肉を適宜含めることを考慮する。
- ③ CTV prophylactic：神経周囲浸潤が疑われる例あるいは浸潤の頻度が高い腺様嚢胞癌の場合は、その神経（多くは三叉神経第 2 枝）の頭蓋底までの走行路と三叉神経節を含める。

PTV：必ずシェルで固定して、CTV に 5 mm 程度のマージンをつけた領域とする。

リスク臓器：網膜（45 Gy）、視神経（54 Gy 以下）、視交叉（50～54 Gy）、水晶体（10 Gy）、涙腺（30 Gy 一過性、60 Gy 永久）、脳幹部（全脳幹 54 Gy、部分 60 Gy）、脊髄（45～50 Gy）等がリスク臓器である。

2) 放射線治療計画

3 次元治療計画が原則である。マウスピース等を用いて舌を下方に圧排し、照射野から外す。また眼窩底と前方からのビームラインが平行となるよう頭部を固定することで、眼窩底を照射しつつ眼窩内容を極力照射野から外すことが可能となる。術後照射の場合は大きな空洞にはバルーンや軟

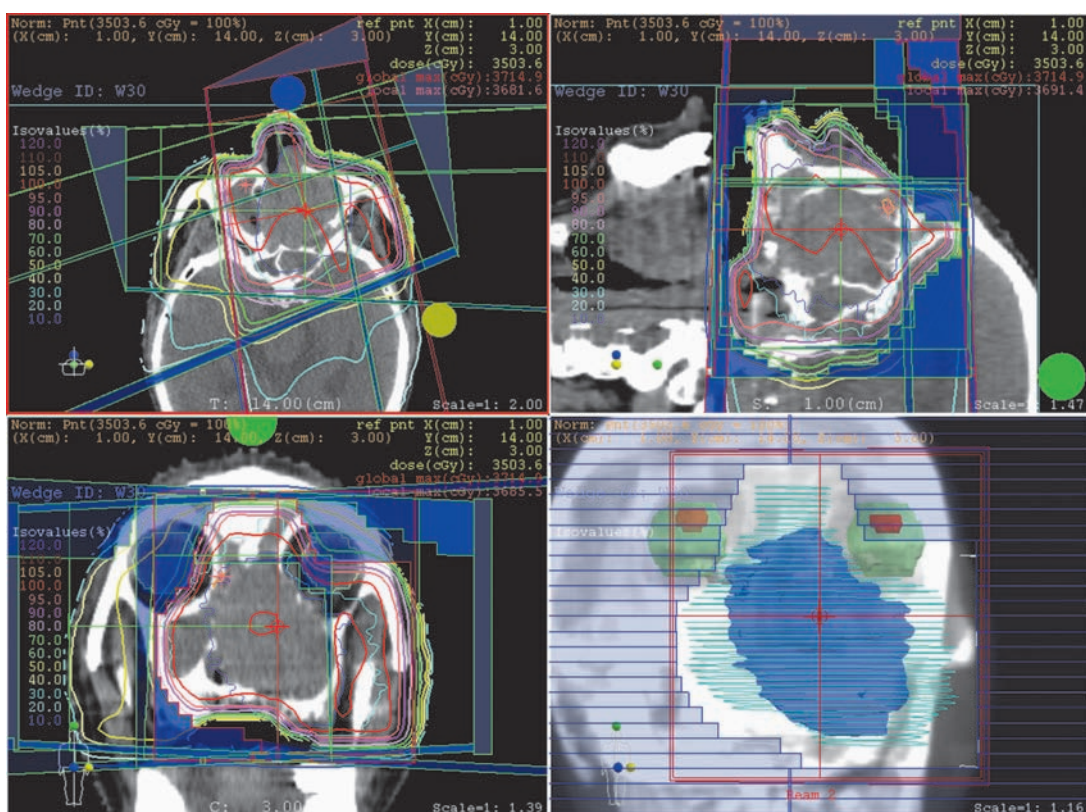


図1 進行上顎癌に対する治療計画（多門照射）

青：GTV primary，水色：CTV primary，緑：眼球，赤：水晶体。

上顎洞，鼻腔後方まで腫瘍が進展している。通常の準直交2門照射では後方の線量分布が低下する。ウェッジを使用した3門照射に加え，後方領域に2門追加した5門照射で線量の均等化を図っている。

膏により湿らせたガーゼ等を充填し，線量の不均一性が生じることを回避する。リスク臓器として脳，脳幹，下垂体，脊髄，視神経，視交叉，眼球，水晶体，涙腺，唾液腺等を設定する。特に患側視力の温存が困難な例が多いことから，対側視神経路には注意が必要である。眼窩内進展がみられる例でも極力涙腺は遮蔽する。リスク臓器輪郭には固定精度を考慮して適切なマージンを加える。

3) エネルギー・照射法

X線のエネルギーは4～6 MVを用いる。従来は前方と側方（少し角度をつけて対側水晶体を避ける）からの直交2門照射が一般的であったが，上方背側方向の線量が低下する傾向があることから，照射門数を増やす，適切なウェッジを使用する，線量の比率を調整するなどの工夫をして線量の均等性を図ることが必要である。3次元原体照射による多門照射の線量分布図を図1に示す。

頸部予防照射を行う場合は4～6 MV X線あるいは9～12 MeV 電子線を用いる。前後対向2門や側方1門照射が行われる。上顎洞への照射野との重複がないように注意する。

4) 線量分割

1回線量2 Gyの通常分割法が標準である。わが国での三者併用で抗がん薬の動注療法を併用する場合は50 Gy/25回が多く用いられているが，術後に肉眼的腫瘍の遺残がある場合には60～70 Gyの総線量が必要である。

3 次元原体照射や強度変調放射線治療での総線量の目安は 66~70 Gy/33~35 回/6.5~7 週, 予防線量は, 腫瘍床 60 Gy, 手術床 56 Gy, 神経走行路, 予防的頸部リンパ節 54 Gy 程度である。

5) 併用療法

わが国では手術と化学療法を併用する三者併用療法が一般的である。手術は, 欧米と比較すると整容性を重視した縮小手術が多い。薬剤はシスプラチンや 5-FU が用いられる頻度が高い。超選択的動注療法では顎動脈からの高用量シスプラチン投与が多い。

3 標準的な治療成績

わが国で主に行われている三者併用療法の治療成績は, T3-4 症例にて 5 年局所制御率 50~75%, 5 年生存率 50~80% 程度と報告されている。これは欧米での拡大手術+術後放射線療法とは同等の成績である。超選択的動注療法併用放射線療法では, T3-4 症例にて 5 年局所制御率 70~88%, 5 年生存率 54~78% と報告されている。

4 合併症

急性期有害事象: 粘膜炎, 皮膚炎, 脱毛, 嘔気・嘔吐

晩期有害事象: 白内障, 緑内障, 網膜症, 角膜炎, ドライアイ, 視神経障害, 脳壊死, 骨壊死, 二次発がん等

ドライアイを予防するため涙腺は極力遮蔽する。視神経障害予防のため, 特に対側視神経は 1 回線量 2.0 Gy 以下で 50~54 Gy 以上の線量が投与されないように注意する。

参考文献

- 1) Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting—the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 691-702, 2007.
- 2) Bristol IJ, Ahamad A, Garden AS, et al. Postoperative radiotherapy for maxillary sinus cancer : long-term outcomes and toxicities of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 719-730, 2007.
- 3) Chen AM, Daly ME, Bucci MK, et al. Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades : are we making improvement? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 : 141-147, 2007.
- 4) Nibu K, Sugawara M, Asai M, et al. Results of multimodality therapy for squamous cell carcinoma of maxillary sinus. *Cancer* 94 : 1476-1482, 2002.
- 5) Yoshimura R, Shibuya H, Ogura I, et al. Trimodal combination therapy for maxillary sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 : 656-663, 2002.
- 6) Shiga K, Yokoyama J, Hashimoto S, et al. Combined therapy after superselective arterial cisplatin infusion to treat maxillary squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 36 : 1003-1009, 2007.
- 7) Homma A, Oridate N, Suzuki F, et al. Superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy in patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses : a single institution experience. *Cancer* 115 : 4705-4714, 2009.
- 8) Kanoto M, Oda A, Hosoya T, et al. Impact of superselective transarterial infusion therapy of high-dose cisplatin on maxillary cancer with orbital invasion. *AJNR Am J Neuroradiol* 31 : 1390-1394, 2010.

1 放射線療法の意義と適応

舌以外の口腔癌は頬粘膜（上下口唇粘膜，頬粘膜，臼後部，歯肉頬移行部），口腔底，上顎歯肉，下顎歯肉，硬口蓋の5重部位に分類される。舌等の筋組織に比較して口腔粘膜は放射線の耐容線量が低く，小線源治療の施行が困難であるため腫瘍に深い潰瘍がある例や，骨内に浸潤した例は根治的放射線治療の対象外である。Ⅰ期（T1N0），Ⅱ期（T2N0）においては，放射線治療単独で比較的高い局所制御が期待できる¹⁻³⁾。しかし，腫瘍進展範囲が限局している早期例の場合でも深部方向への進展を伴う症例は局所制御率が低くなる。口腔底癌では歯肉および下顎骨に進展した例，頬粘膜癌では臼後部や上下頬歯槽溝まで浸潤した例等，また歯肉・歯槽癌では小線源治療が困難であることや，放射線耐容線量が低いこと，CT，MRIを用いても深部方向への浸潤について十分な把握は難しいこと，等の理由から粘膜表層に腫瘍が限局する症例以外は手術療法が望ましい。硬口蓋癌は上顎癌の下方進展例と鑑別が困難な場合があるが，MRIで上顎洞への浸潤が明らかで，骨の吸収や破壊を伴う例についても手術療法が望ましい。

初診時に頸部リンパ節転移を認める例は原発巣を含めた外科切除が標準治療であるが，原発巣が放射線治療で制御できると判断された例では原発巣は放射線治療，頸部リンパ節に対しては郭清手術が行われることがある。

進行癌に対する化学療法併用の有効性については未だ明らかにされていない。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV primary：GTV primaryは視診，触診所見だけでなく，各種画像検査（CT，MRI，PET）により臨床的に判断された原発巣の領域とする。腫瘍の深部方向への進展や骨内部への浸潤の状態については，各種の画像診断が参考になる。術後例では肉眼的残存部位。

CTV：CTV primaryは，GTV primaryとその周囲への腫瘍進展が予想される領域とし，GTV primaryに5～10 mmのマージンを加えたものとする。

頸部の予防照射について，初診時N0症例においても30%前後に後発リンパ転移を認めるので^{4,5)}，予防照射の範囲は所属リンパ節であるレベルⅠ～ⅢをCTV prophylacticとする。ただし，口腔底癌や正中を越える硬口蓋癌では両側頸部のレベルⅠ～ⅢがCTV prophylacticになるが，頬粘膜，歯肉・歯槽癌では患側のみでよいとされる⁶⁾。オトガイ下リンパ節は口腔底癌の場合にはこの照射野の設定で照射野に含まれるが，その他の口腔癌については照射野に含める必要はない⁷⁾。また，潜在的なリンパ節転移の頻度は上顎部に多いので，下顎部もCTV prophylacticに含める必要はない（図1）。

頬粘膜癌の場合，口唇粘膜あるいは口唇に近い病変では直接電子線で照射する方法も行われる。

PTV：舌以外の口腔領域は呼吸や嚥下の影響を受けにくいので，PTVはCTVに5 mm程度のセッタップマージン付与した範囲とする。PTV1は，口腔底癌や正中を越える硬口蓋癌の場合では，CTV primaryと両側頸部のレベルⅠ～Ⅲを含むCTV prophylacticの領域に5 mm

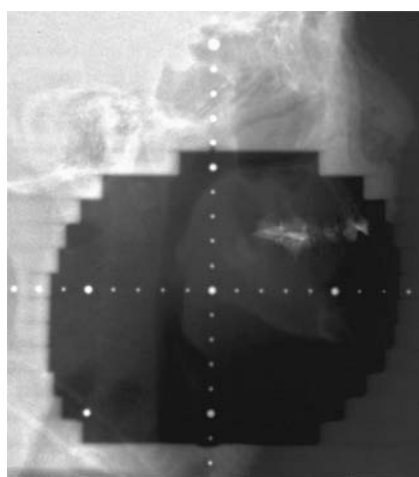


図1 N0 症例の予防域を含めた照射野

程度のマージンを設定する。

頬粘膜，歯肉・歯槽癌の場合は，CTV primary と患側のみの CTV prophylactic の領域として PTV1 を設定する。

頬粘膜癌の場合，直接電子線で照射する場合の PTV は視診と触診により GTV を設定し，15～20 mm のマージンをとる。

縮小照射野の PTV2 は CTV primary より 5 mm 程度のマージンを設定する。

N+ 例で放射線治療が選択される場合は，根治性，全身状態により照射野を設定する。全身状態が良好で長期生存が期待される N1 例では両側のレベル I～III を含む範囲を CTV とし，N2 以上例では両側のレベル I～V を CTV に含める⁶⁾。

リスク臓器：舌および口腔底粘膜，下顎骨が主なリスク臓器である。特に小線源治療の場合，下顎骨の骨壊死に注意が必要である。その他の正常組織の耐容線量については，本章「IV. 上咽頭癌」(p.88) の項を参照する。

2) 放射線治療計画

この領域では手術と外部照射，あるいは小線源治療と外部照射との併用が最もよく行われる方法である。外部照射は3次元治療計画が原則である。CT シミュレーションで上記標的体積と正常臓器を入力し，標的体積の線量均一性を調整し，かつ可能な限り正常臓器の線量制約を遵守できるような治療計画を行う。

口腔内にマウスピース等を挿入することで，下顎歯肉・歯槽，口腔底の照射時に口蓋部を照射野から外すことが可能となる。また上顎歯肉・歯槽，硬口蓋の照射時には舌への照射領域を軽減できる利点もある。

3) エネルギー・照射法

① 3次元治療計画

X 線のエネルギーは 4～6 MV を用いるが，追加照射では 10 MV が必要な場合がある。基本的な照射方法は左右対向 2 門照射法で行う。頬粘膜癌，歯肉・歯槽癌では健側口腔内の線量軽減を目的に下顎に沿った方向の斜入対向 2 門照射，あるいは正側直交 2 門照射 (図 2) も行われることがあ

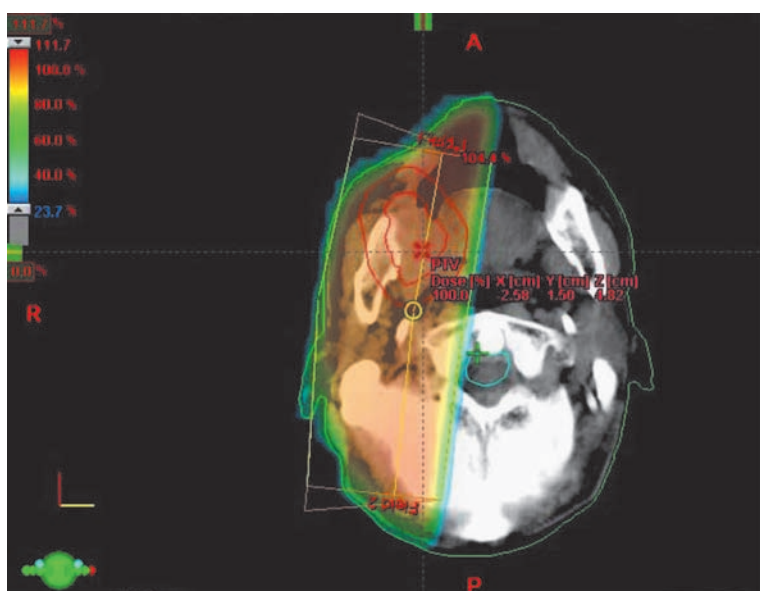


図2 歯肉・歯槽癌，頬粘膜癌の斜入対向2門照射による線量分布

る。口唇粘膜あるいは口唇に近い頬粘膜癌では直接電子線を照射する方法も行われる。また直接電子線を照射できない場合には，口腔内から鉛板を歯肉と頬粘膜の間に挿入し，頬部皮膚側から電子線を照射する方法も行われる。ただしこの方法は頬部皮膚の発赤と，後に色素沈着が起こりやすくなるため，照射野縮小時に行うことが推奨される。

② 小線源治療

正常組織の晩期障害を減らし，原発巣への効果的な照射法として密封小線源を用いた組織内照射^{2,3)}，モールド照射⁸⁾がある。ただ上述したようにこの領域での耐容線量は舌に比べ低く，その適応例の選択には細心の注意が必要となる。適応例はT1-2例であるが，腫瘍に厚みのある例は適応外であり，表在癌がこの治療の対象である。組織内照射の適応領域は口腔底，頬粘膜が，モールド照射の適応領域としては口腔底，歯肉・歯槽，硬口蓋が挙げられる。線源としてはAu grainが一般的であるが，口腔底への組織内照射にはCs針も使用されることがある。線量評価点は線源中心より5mmの面で評価することが一般的であり，総投与線量は腫瘍の性状，大きさ，外部照射線量の多寡により調整する。

口腔底癌において小線源治療を行う場合，腫瘍の厚みが数mm以内であればモールド照射が，それ以上の場合は組織内照射を選択する。Au grainの場合，線量率の高い時点での治療は粘膜障害を起こしやすく，線量率も考慮して総線量を決定する必要がある。小線源治療の至適線量は外部照射線量の多寡，腫瘍の性状により変わり得る。

4) 線量分割

通常分割照射が標準である。外部照射単独の場合，1回線量は2.0Gy，40Gy前後で照射野を縮小し，総線量は66～70Gy/33～35回/6.5～7週前後である。電子線を用い，リスク臓器の照射を避けられる場合は70Gyを超える治療も行われる。過分割照射法は化学療法の併用が困難な場合には施行してもよい。ただし口腔粘膜炎は増強することに留意する必要がある。

小線源治療の至適線量は明らかにされていないが，小線源単独では70Gy，外部照射併用の場合は外部照射30Gy/15回前後，小線源50Gy前後での治療が行われることが多い。

術後照射の場合、術後断端陽性例、被膜外浸潤例では60～66 Gy/30～33回/6～6.5週、それ以外では56～60 Gy/28～30回/6週の照射が行われることが多い〔術後照射については本章「X. 舌癌」(p.115)の項を参照〕。

5) 併用療法

外科との併用治療：上述したようにT3例、N+例では手術が標準治療であり、症例により術前、術後照射が行われる。術前照射では腫瘍の縮小による根治度の向上を目的にし、術後照射では原発巣の断端陽性例、頸部リンパ節の被膜外進展例や複数のリンパ節転移を認めた例に行われる。断端陽性例、頸部リンパ節の被膜外進展例に対する術後照射の場合、シスプラチンによる同時併用の有効性が確認されている^{9,10)}。

化学療法との併用：進行癌（非手術例）に対する化学療法の有効性については未だ不明である。動注療法¹¹⁾、分子標的薬剤との併用については研究段階である。

3 標準的な治療成績

口腔底癌^{12,13)}、頬粘膜癌¹⁴⁾の局所制御率は、T1で90%、T2-3では70～80%前後と高く、生存率も良好である。ただ初診時よりN+の症例の場合50%程の生存率であり²⁾、N+については早期に頸部郭清を施行することが望ましい。歯肉・歯槽癌のT1例では80%近い局所制御率が報告されているが、T2例では30%程度に低下する^{15,16)}。下顎骨への浸潤が比較的浅いものについては50%程度の制御率が得られるが、骨浸潤が深い例では頸部リンパ節転移の頻度も高く、予後は不良である¹⁵⁾。硬口蓋癌の早期例では75%の生存率が報告されている¹⁷⁾。

4 合併症

急性期有害事象：口腔、咽頭の粘膜炎、唾液分泌障害、味覚障害等がみられる。口腔内を常に清潔に保ち、消炎鎮痛薬や表面麻酔薬の投与を行う。

晩期有害事象：顎骨の骨髓炎や壊死、難治性粘膜潰瘍形成に注意する。

不用意な歯科治療（拔牙等）を行わないように指導する。口腔乾燥は唾液腺の外部照射の線量が30 Gy未満であれば軽度であるが、健側の唾液腺の保護が重要となる。

参考文献

- 1) Bachaud JM, Delannes M, Allouache N, et al. Radiotherapy of stage I and II carcinomas of the mobile tongue and/or floor of the mouth. *Radiother Oncol* 31 : 199-206, 1994.
- 2) Inoue T, Inoue T, Yamazaki H, et al. High dose rate versus low dose rate interstitial radiotherapy for carcinoma of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41 : 53-58, 1998.
- 3) Matsumoto S, Takeda M, Shibuya H, et al. T1 and T2 squamous cell carcinomas of the floor of the mouth : results of brachytherapy mainly using 198Au grains. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34 : 833-841, 1996.
- 4) Harrold CC. Management of cancer of the floor of mouth. *Am J Surg* 122 : 487-493, 1971.
- 5) Teichgraber JF, Clairmont AA. The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth : Treatment rationale. *Head Neck Surg* 7 : 15-21, 1984.
- 6) Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 : 1174-1184, 2002.
- 7) Gunderson LL, Tepper JE (eds). *Clinical Radiation Oncology*. 1st ed. Philadelphia, pp 428-452, 2000.
- 8) Takeda M, Shibuya H, Inoue T. The efficacy of gold-198 grain mold therapy for mucosal carcinomas of the oral cavity. *Acta Oncol* 35 : 463-467, 1996.
- 9) Bernier J, Domezge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy

- for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 : 1945-1952, 2004.
- 10) 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* 350 : 1937-1944, 2004.
 - 11) Fuwa N, Kodaira T, Furutani K, et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer : analysis of therapeutic results in 134 cases. *Br J Cancer* 98 : 1039-1045, 2008.
 - 12) Marcus RB Jr, Million RR, Mitchell TP. A preloaded, custom-designed implantation device for stage T1-T2 carcinoma of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6 : 111-123, 1980.
 - 13) Chu A, Fletcher GH. Incidence and causes of failures to control by irradiation the primary lesions in squamous cell carcinomas of the anterior two-thirds of the tongue and floor of mouth. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 117 : 502-508, 1973.
 - 14) Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, et al. Squamous cell carcinoma of buccal mucosa : analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 154 : 411-414, 1987.
 - 15) Wang CC. Radiation therapy for head and neck neoplasms ; Indications, techniques and results. Littleton, MA, Wright-PSG, 1983.
 - 16) Favos JV. Carcinoma of the mandible. Results of radiation therapy. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 12 : 378-386, 1973.
 - 17) Shibuya H, Horiuchi J, Suzuki S, et al. Oral carcinoma of the upper jaw ; Results of radiation treatment. *Acta Radiol Oncol* 23 : 331-335, 1984.

1 放射線療法の意義と適応

上咽頭癌は放射線感受性が高いことや頭蓋底、脳神経、頸動脈に近接し手術療法が困難なことから遠隔転移を伴う IVC 期症例を除くすべての病期に対し、その治療の第一選択は（化学）放射線療法とされる。また、限局した局所再発に対する再照射もその有効性が報告されている¹⁾。上咽頭癌の放射線治療成績は比較的良好であるが、照射範囲が広く、照射線量も多いので治療後の QOL を大きく損なう。晩期有害事象の観点から 3 次元治療計画は強く推奨される計画方法である。また、口腔乾燥や口渇の原因である唾液分泌障害に関する強度変調放射線治療（IMRT）と通常照射法によるランダム化比較試験^{2,3)}の結果では、分泌障害の程度や腺機能温存の程度に有意差が認められ、IMRT による唾液腺障害の軽減が証明されている。可能であれば IMRT による治療が望ましい。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV

- ① GTV primary : CT 画像で増強効果を示す肉眼的病変のみならず、骨条件 CT 画像における骨融解や硬化像、MRI での異常信号域、FDG-PET における異常集積部位など複数の画像情報を参考にして GTV primary の輪郭を決定する。また、翼口蓋窩では正常時には脂肪組織がみられるが、その消失所見がある場合には原発巣の浸潤があると判断し GTV primary に含める。
- ② GTV nodal : 触診、および各種画像検査（CT, MRI, PET）により浸潤ありと判断されたりリンパ節。CT あるいは MRI で短径 10 mm 以上の頸部リンパ節、短径 5 mm 以上の後咽頭リンパ節、あるいはそれ以下の大きさでも不整に増強されるリンパ節を含める。FDG-PET が参照可能な場合は異常集積を示すリンパ節を含める。

CTV

- ① CTV primary : GTV primary + 5 mm および上咽頭領域に加え、前方は上顎洞後壁、後鼻孔領域、側方は傍咽頭間隙、下方は硬口蓋の延長線上を目安とする。上方、後方は骨浸潤、神経浸潤の有無に応じて斜台や頭蓋底、副鼻腔を適宜これに含める（図 1）。
- ② CTV nodal : GTV としたリンパ節に 5 mm 程度のマージンを設定する。ただし、節外浸潤陽性リンパ節に対し、10 mm 以上のマージンを設定し、隣接する筋肉を適宜含めることを考慮する（図 1）。
- ③ CTV prophylactic : DAHANCA, EORTC, GORTEC, RTOG のガイドライン定義のレベル II~V、咽頭後リンパ節とする。レベル II は頭蓋底まで延長して含める。レベル IB は隣接するレベル II に浸潤がある場合これを含めてもよい。なお上記ガイドラインの定義には含まれていないが、原則として鎖骨上窩リンパ節領域を CTV prophylactic に含める。

PTV : (熱可塑性) シェルを固定具として使用することを前提として、CTV に 5 mm 程度の PTV マージンを設定する。画像誘導放射線治療（IGRT）を用いる場合、施設毎に検討された固定精度結果に基づいて PTV マージンを縮小することも許容される。リニアックによる

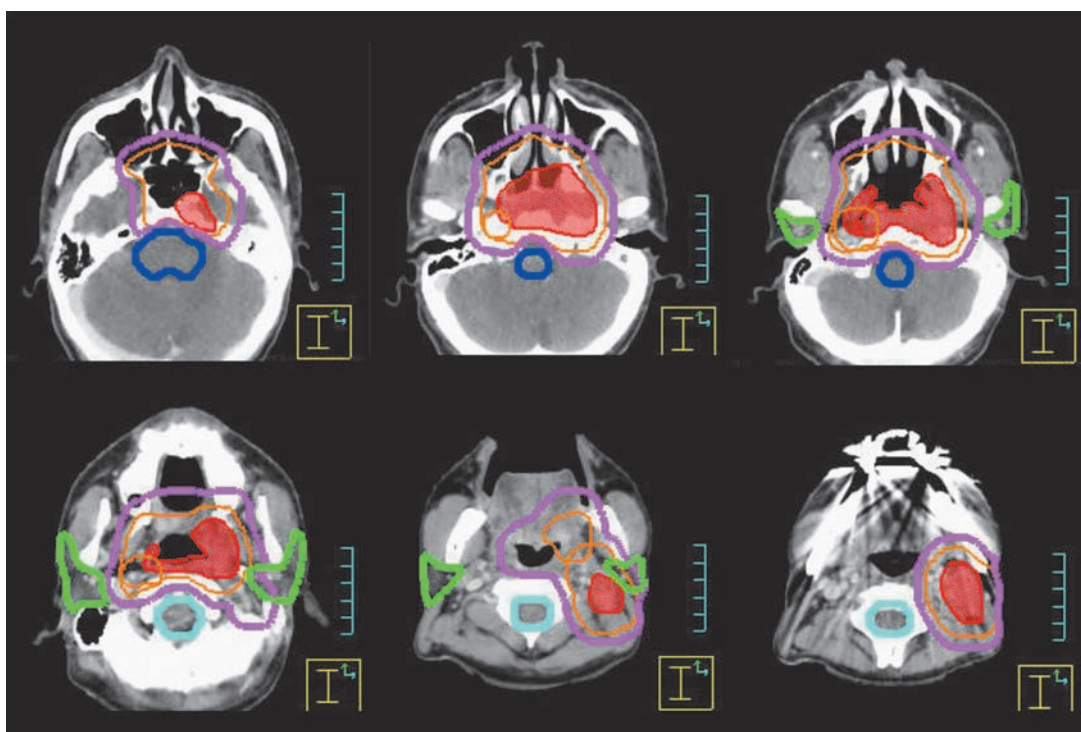


図1 標的体積の入力例：上咽頭癌 T3N1 症例

赤：GTV，橙：CTV，赤紫：PTV，青：脳幹，水色：脊髄，黄緑：耳下腺で表示。簡略のため予防域 CTV は省略されている。

IMRT の計画では皮膚面を PTV に含んで計画した場合に皮膚表面線量が過線量になるとの報告があるので，CTV 線量を犠牲にしない前提で皮膚表面から数 mm の PTV を除くことを考慮する。

リスク臓器：頭頸部領域のリスク臓器について，通常の 1 回 1.8～2.0 Gy 照射の場合，各臓器の耐容線量は，以下のような基準が示されている⁴⁾。脳（全脳 50 Gy，部分 60 Gy，側頭葉 70 Gy），脳幹部（全脳幹 54 Gy，部分 60 Gy），脊髄（45～50 Gy），視神経（54 Gy 以下），視交叉（50～54 Gy），網膜（45 Gy），水晶体（10 Gy），内耳（30 Gy），蝸牛（50 Gy），脱毛（25 Gy），涙腺（30 Gy 一過性，60 Gy 永久），耳下腺（ V_{24} 50% 以下，平均 26 Gy 以下，対側 20 Gy 以下），顎関節（70 Gy 以下），下顎（成人で 60～70 Gy，小児で 20～40 Gy），甲状腺（小児 V_{20} 26 Gy），腕神経叢（60 Gy 以下）等である。

また，Marks らの 3 次元治療計画による正常臓器ごとの線量・体積と有害事象との確率の関係を示したデータも報告されている⁵⁾。喉頭（最大線量 66 Gy 以下，発生率 20% 以下で発声機能消失），咽頭収縮筋（平均 50 Gy 以下，発生率 20% 以下で嚥下困難）等である。

2) 放射線治療計画

3 次元治療計画が強く推奨される。可能な場合には IMRT が推奨される。（熱可塑性）シェルを固定具として使用し肩関節まで固定できるものが適切である。CT 画像をもとにした治療計画で上記標的体積に加え正常臓器を入力する。標的体積の線量均一性を調整し，かつ可能な限り正常臓器の線量制約を遵守できるよう治療計画を行う。正常臓器として脳幹，脊髄，脳，視神経，視交叉，

眼球、水晶体、内耳、耳下腺、咽頭収縮筋、喉頭、下顎骨、甲状腺等を作成し必要に応じ適宜追加する。脊髄、脳幹、脳、視神経・視交叉、内耳には2~5mmのマージンをつけた planning organ at risk (PRV) を作成し DVH 評価に用いる。不均質補正による治療計画を行う場合は、線量評価点を線量分布勾配の急峻な部位を避け適切な位置に設定する。IMRT 計画では、計算グリッドは2mm程度が推奨されており、計画CT画像のスライス厚は2~3mm間隔とする。

金冠やインプラントが装着されている場合、CT画像のアーチファクトにより、正確な線量計算が行えない場合がある。また、金属物からの散乱線は重度の口腔内粘膜炎を惹起する原因にもなる。治療開始前に金属を撤去するか、撤去が困難場合にはスペーサーなどを挿入して、口腔内粘膜が直接金属に触れるのを避ける。

3) エネルギー・照射法

① 3次元治療計画

X線のエネルギーは4~6MVを推奨するが、追加照射などで10MVを使用する場合もある。CTV primary+CTV nodal+CTV prophylactic に対する PTV1 に対し適宜マージンを付加し、全頸部照射で40~50Gyまで照射を行う。

全頸部照射法には、つなぎ位置を用いた方法とつなぎ位置を用いない方法がある。

つなぎ位置を用いた方法は、原発病変と上中頸部は左右対向2門照射で行い、下頸部から鎖骨上窩は前方からの1門照射で行う方法が代表的である(図2)。この場合、つなぎ位置に同一アイソセンタを置き、照射野の重なりを最小化する方法が用いられるが、過線量および少線量を避けるため、つなぎ位置を20Gy程度で変更することが推奨される。

一方、つなぎ位置を用いない方法は、側方対向2門を前方に10度程度振った斜め方向のビームを組み合わせた照射法である。頭頸部領域の解剖学的な特徴により、体表面の凹凸があるため PTV の線量均一性を保つことは難しいが、補償フィルタやウェッジを用いたり、field-in-field (図3) 法を用いることで均一化を図る。

なお、脊髄耐容線量以上(40~45Gy)まで全頸部照射を行う場合は、側方対向2門で脊髄をカットした照射野に後頸部への電子線を併用した治療法で行う。

次に CTV primary + nodal に対応する PTV2 に対し70Gy程度のブースト照射を行う。脊髄脳幹部などの正常臓器の線量制約を守るため斜め2門、多門照射、原体照射、電子線照射などの照射方法を採用する。

② 強度変調放射線治療 (IMRT)

two-step 法と simultaneous integrated boost (SIB) 法に大別される。

two-step 法: two-step 法は3次元照射法で行われる CTV の cone down 法(ブースト照射)を IMRT に応用した治療法である⁶⁾。治療開始時は3次元計画の全頸部照射と同じ CTV primary+CTV nodal+CTV prophylactic に対する PTV1 に40~46Gy程度まで照射を行う。その後 CTV primary および CTV nodal に対応する PTV2 に cone down して合計70Gy程度の照射を行う(図4)。この方法の利点は標準分割法と同等のスケジュールで照射が行われるので、治療効果や急性反応の臨床経験が外挿できること、治療経過中の腫瘍縮小や体重減少で生じる輪郭変化に適応して計画するので、より適切な線量分布が得られることにある。一方、欠点として治療計画・検証の作業行程が倍増しスタッフの負担が大きくなることが挙げられる。また2つのプランの線量分布が合成できないため合計プランでの線量評価が

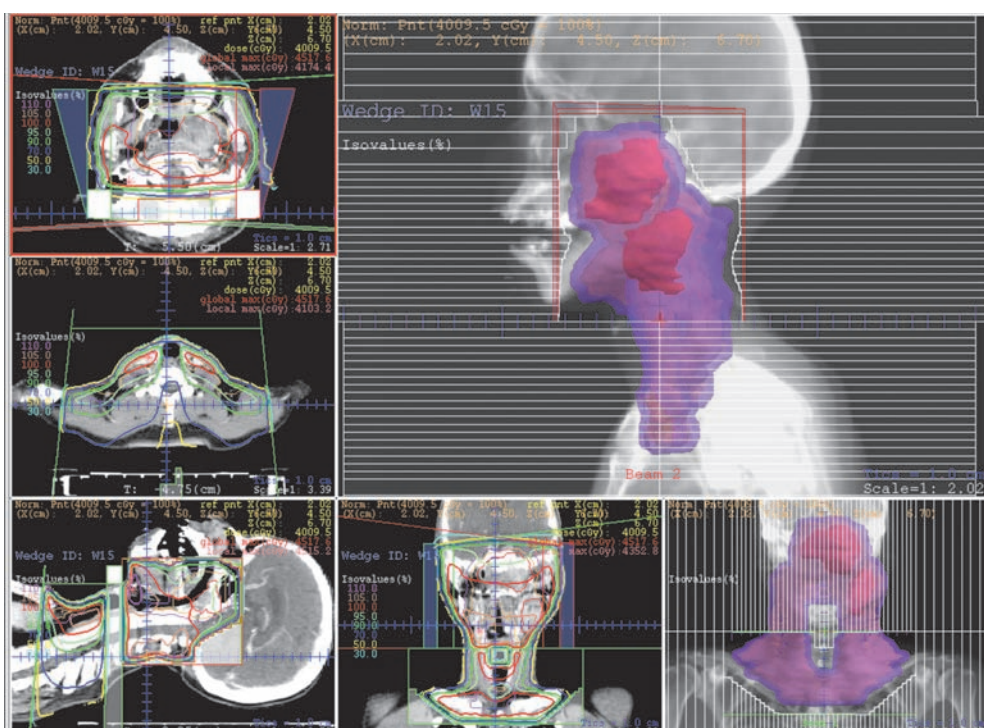


図2 3DCRT ハーフフィールドつなぎを用いた全頸部照射法の例

脊椎過線量を避けるために下頸部の照射野の上縁中央部に脊椎カットを作成している（下段左）。

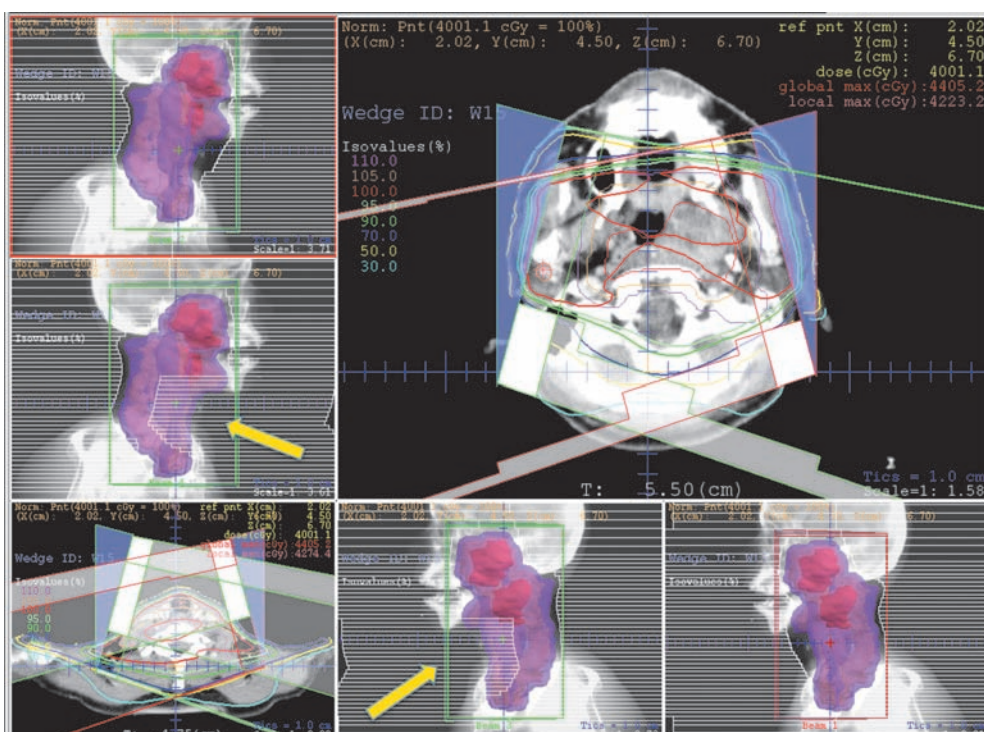


図3 3DCRT 斜め対向に field-in-field 法を用いた全頸部照射法の例

照射体積の高線量部分をカットした照射野を併用する（黄矢印）ことで下頸部までつなぎ目をなくし線量均一性を担保した治療プランを作成する。

正確に行えないことも注意が必要である。

SIB 法：SIB 法は1つの IMRT プランで全期間一連の治療を行う。RTOG で採用される方法では CTV high risk (CTV primary+CTV nodal), CTV intermediate, CTV low risk (CTV prophylactic) の3段階に CTV を設定して、それぞれの CTV に対応する PTV high risk (PTV1 に相当) へ 70 Gy (2.12 Gy/回), PTV intermediate に 60 Gy (1.82 Gy/回), PTV low risk (PTV2 に相当) に 54 Gy (1.64 Gy/回) の線量設定を行っている。1 回線量を通常分割法の 2 Gy/回に揃え intermediate risk を省略した方法も報告されている⁷⁾。この方法の利点は治療計画が1回で済み簡便な点にあるが、欠点は経過中の輪郭・腫瘍縮小に伴う線量分布変化が問題になること、低リスク部位 (PTV low risk) への1 回線量が 1.8 Gy 未満で生物学的に治療効果が劣る可能性があること等である。

IMRT の治療計画法では PTV とリスク臓器の DVH パラメータを評価し、目標および許容範囲を満たすようにする。D95 処方の場合 PTV の線量制約として平均線量 < 105%, $D_{95} > 93\%$, $D_{95} 100\%$, $D_{10} < 110\%$, $D_2 < 120\%$ を目標とする。最適化計算において PTV の基準を可能な限り達成したうえで、正常臓器の線量制約を調整することが重要である (図 5)。

4) 線量分割

3 次元放射線治療と IMRT の two-step 法では原発巣および浸潤リンパ節 (PTV1) に対して 66 ~ 70 Gy/33 ~ 35 分割/6.5 ~ 7 週の照射法が標準的である。T4 症例や角化型扁平上皮癌では局所効果が不良であるため、正常臓器への過剰線量に十分配慮したうえで 75 Gy 程度までの線量増加を考慮する余地がある。多くの場合に化学療法が併用されることを考慮すると標準分割照射法が基本で、過分割照射法や加速照射法を化学療法と併用する妥当性について明確なデータは示されていない。頭頸部癌治療は一般に総治療期間の延長が予後不良因子であることを考え、1 回線量 2 Gy 未満の線量の採用は慎重に判断する必要がある。SIB 法の場合には CTV を前述の3段階のリスクに分類して既述のような線量設定により治療を行う (上記の「SIB 法」を参照)。

5) 併用療法

I 期では放射線単独治療が標準的治療であるが、II-IVB 期については同時併用による化学放射線療法が標準である。併用薬剤はシスプラチン単剤が一般的である⁸⁾。

なお遠隔転移が多い疾患なので、同時併用の化学放射線療法のほかに多剤の補助化学療法が併用されることが多い。

3 標準的な治療成績

5 年生存率 I 期 80 ~ 100%, II 期 70 ~ 90%, III 期 60 ~ 85%, IV 期 (IVC 期を除く) 30 ~ 70% 程度である。ただし I 期は放射線単独治療、II-IVB 期は化学放射線療法による成績が中心である。予後因子として、臨床病期、T 病期、N 病期、WHO 分類の組織型、年齢、性別などが挙げられる⁹⁻¹¹⁾。

4 合併症

照射範囲が広く、化学療法が併用されることも多いので、有害事象が発生しやすい。主な急性期および晩期有害事象は下記の通りである。

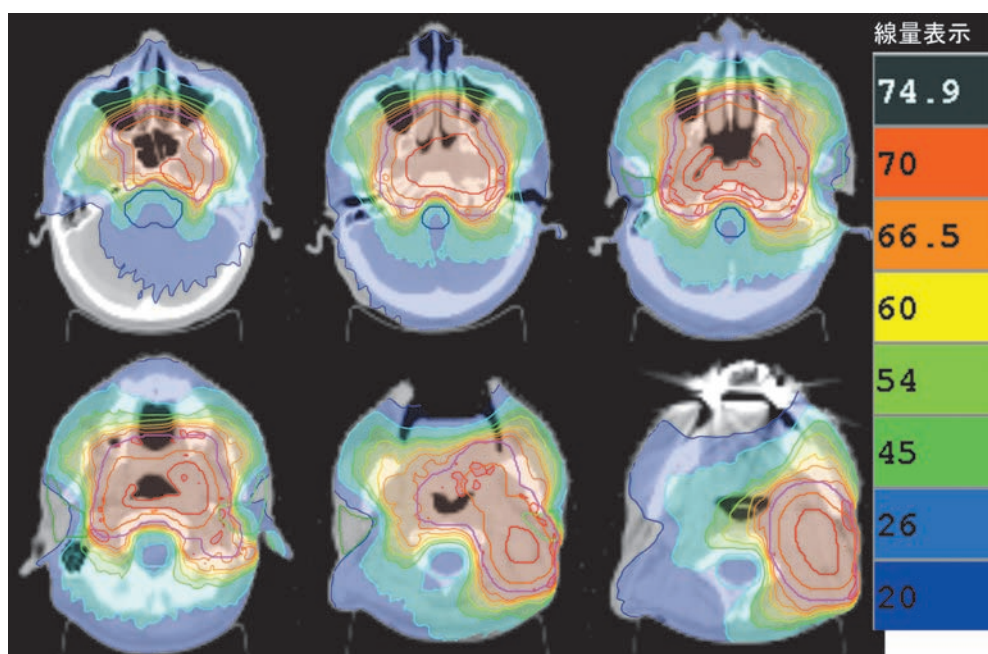


図4 IMRT計画の線量分布の例（two-step法の後半ブースト照射）

70 Gy 処方プランとして作成した線量分布図を示す。後半の46 Gy以降はこのプランに変更して合計で70 Gyまでの治療を行う。

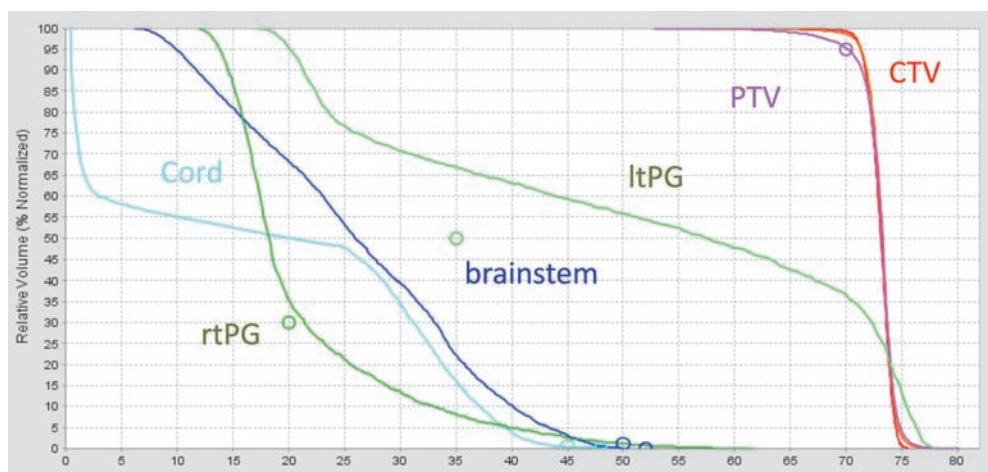


図5 IMRT計画のDVH

急性期有害事象

高頻度：粘膜炎，皮膚炎，味覚障害，嚥下障害，中耳炎，唾液腺障害

中等度：喉頭浮腫，嗄声，粘膜出血

比較的稀：放射線肺炎，角膜炎，皮膚潰瘍，粘膜潰瘍等

晩期有害事象

臨床的に重要：口渴，味覚障害，聴力障害，中耳炎，視力障害，中枢神経壊死，甲状腺機能低下，

歯周病，齲齒

留意が必要：リンパ浮腫，嚥下機能障害，視神経障害，網膜障害，腕神経叢障害，顎骨壊死
軽症か稀：放射線皮膚障害，粘膜障害，喉頭浮腫，軟骨壊死，嗄声，咽頭狭窄，食道狭窄，粘膜
出血，粘膜潰瘍，白内障，ドライアイ，脊髄炎，脳神経障害，下垂体機能障害，頸部浮腫，
頸部軟部組織壊死，皮膚潰瘍，皮膚硬結，放射線肺炎，二次発がん

参考文献

- 1) Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 731-740, 2007.
- 2) Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and Quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma : Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : 981-991, 2006.
- 3) Kam MK, Leung S, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-Modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 25 : 4873-4879, 2007.
- 4) Hansen EK, Roach M III. *Handbook of evidence-based radiation oncology*. Springer, 2007.
- 5) Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 : S10-19, 2010.
- 6) Nishimura Y, Shibata T, Nakamatsu K, et al. A two-step intensity-modulated radiation therapy method for nasopharyngeal cancer : the Kinki University experience. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 130-138, 2010.
- 7) Kodaira T, Tomita N, Tachibana H, et al. Aichi cancer center initial experience of intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 : 1129-1134, 2009.
- 8) Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma : NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 23 : 6966-6975, 2005.
- 9) Fuwa N, Kano M, Toita T, et al. Alternating chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer using cisplatin and 5-fluorouracil : a preliminary report of phase II study. *Radiother Oncol* 61 : 257-260, 2001.
- 10) Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma : positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 15 : 631-637, 2003.
- 11) Kawashima M, Fuwa N, Myojin M, et al. A multi-institutional survey of the effectiveness of chemotherapy combined with radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 34 : 569-583, 2004.

1 放射線療法の意義と適応

中咽頭癌は組織型の約90%が扁平上皮癌であり、リンパ節転移はその約70%に認められる。解剖学的には前壁、側壁、後壁、上壁の4重部位に分類され、そのうち側壁型が約60%を占める。I-II期の早期例の場合、小線源治療を含む放射線単独治療が施行され、局所進行例の場合、非切除症例では化学療法との同時併用が標準治療とされる^{1,2)}。

中咽頭は複雑な解剖および機能を有するため、中咽頭癌に対する手術療法は機能障害をきたすことも多く、咽頭機能が温存できる放射線治療の役割は大きい。

最近の報告では、ヒトパピローマウイルス (HPV) 関連の中咽頭癌は放射線治療の感受性が高く、その予後は良好とされる³⁾。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV

- ① GTV primary：視診、触診による原発病巣の進展範囲を確認するだけでなく、深部方向への拡がりにはファイバー所見、各種画像検査 (CT, MRI, PET) 所見を参考にして、臨床的に判断された原発病巣を GTV primary とする。術後例では肉眼的残存部位。
- ② GTV nodal：触診および各種画像検査 (CT, MRI, PET) にて転移と診断されるリンパ節、CTあるいはMRIで短径10 mm以上の頸部リンパ節、短径5 mm以上の後咽頭リンパ節、あるいはそれ以下の大きさでも不整に増強されるリンパ節を含める。FDG-PETが参照可能な場合は異常集積を示すリンパ節を含める。

CTV

- ① CTV primary：GTV primaryに5～10 mmのマージンを加えたものに解剖学的、臨床腫瘍学的特性を考慮した領域とする。
- ② CTV nodal：GTV nodalに対して5 mm程度のマージンを設定した領域とする。ただし、節外浸潤が疑われるリンパ節に対しては10 mm以上のマージンを設定する。また、リンパ節が筋肉や周囲の組織に浸潤していることが明らかな場合はその組織も含めてCTV nodalとする。
- ③ CTV prophylactic：予防リンパ節領域の設定には、DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCICおよびRTOGコンセンサスガイドラインのCT画像に基づく頸部リンパ節のレベル分類 (レベルI-VI) を用いる。コンセンサスガイドラインでは規定されていないがN+の場合には鎖骨上リンパ節領域も予防照射域に含めることが望ましい。

臨床的、画像的にリンパ節転移を認めた場合、予防リンパ節領域は両側の咽頭後部リンパ節、レベルII-IV、鎖骨上リンパ節の領域とする。レベルIB, Vについては原発巣の部位や腫大リンパ節の部位により含めることもある。頸部リンパ節転移を認めない場合には、両側の咽頭後部リンパ節およびレベルII-IVの領域とする。扁桃原発のT1-2N0-1病変に関しては片側リンパ節領域のみの照射も考慮することがある⁴⁾。

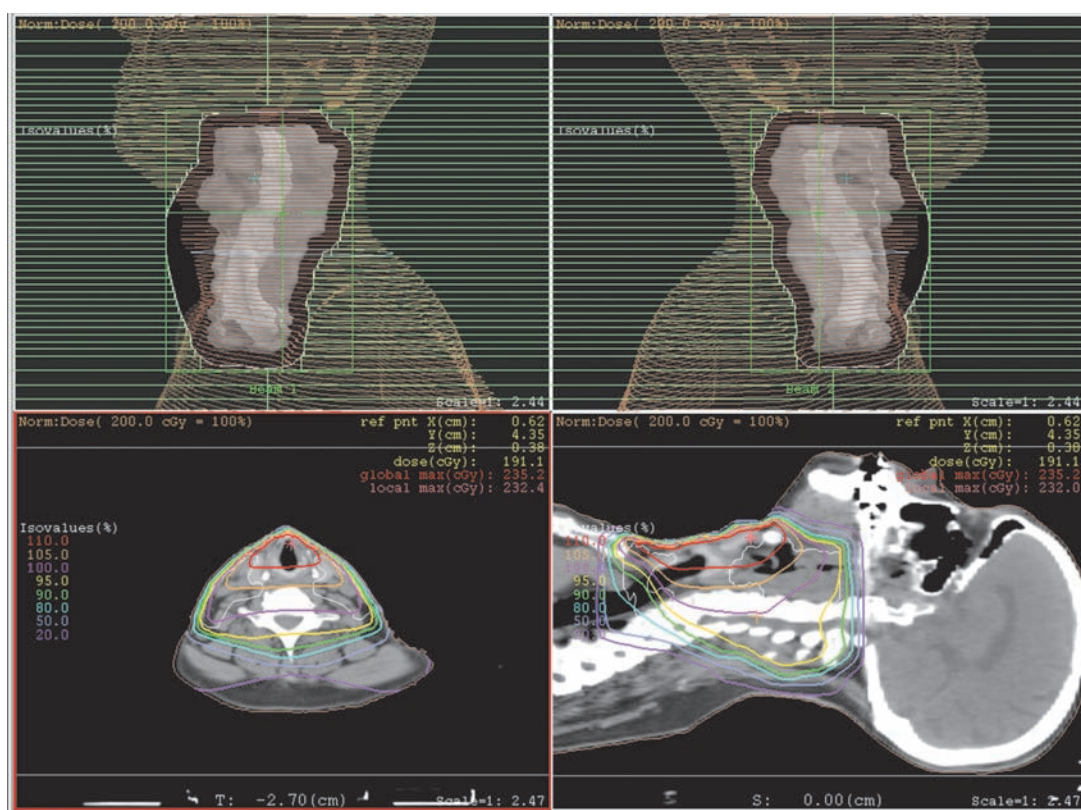


図1 field-in-field 法（大照射野）

PTV：CTV primary+CTV nodal+CTV prophylactic をPTV1とし、CTV primary+CTV nodal をPTV2とする。PTVは、CTVに隣接主要臓器の耐容線量、臓器の生理的移動、セットアップエラー等を考慮して適宜マージン（5～10 mm程度）を設定した範囲とする。IGRTを用いる場合は、施設毎に検討された固定精度結果に基づいてPTVマージンを縮小することも許容される。

リスク臓器：口腔内粘膜、耳下腺、下顎骨、顎関節、脊髄が主なリスク臓器である。脊髄線量は45 Gy以下に抑える。その他のリスク臓器の耐容線量については本章「IV. 上咽頭癌」（p. 88）の項を参照する。頸部動脈については60 Gy以上照射された場合には脳卒中、頸動脈の狭窄・閉塞のリスクが増大するとされる⁵⁾。

2) 放射線治療計画

3次元治療計画が強く推奨される。CTシミュレーションで上記標的体積に加え正常臓器を入力する。標的体積の線量均一性を調整し、かつ可能な限り正常臓器の線量制約を遵守できるよう治療計画を行う。不均質補正による治療計画を行う場合は、線量評価点を線量分布勾配の急峻な部位を避け、適切な位置に設定する。また一般に頭頸部癌の解剖学的な特徴によりPTVの線量均一性を保つことは難しいので、ウェッジフィルタの使用、補償フィルタの利用、field-in-field法（図1, 2）などの応用を積極的に考慮する。

腫瘍が皮膚表面に露出している場合ではこの領域の線量分布を改善するためにボラスの使用を

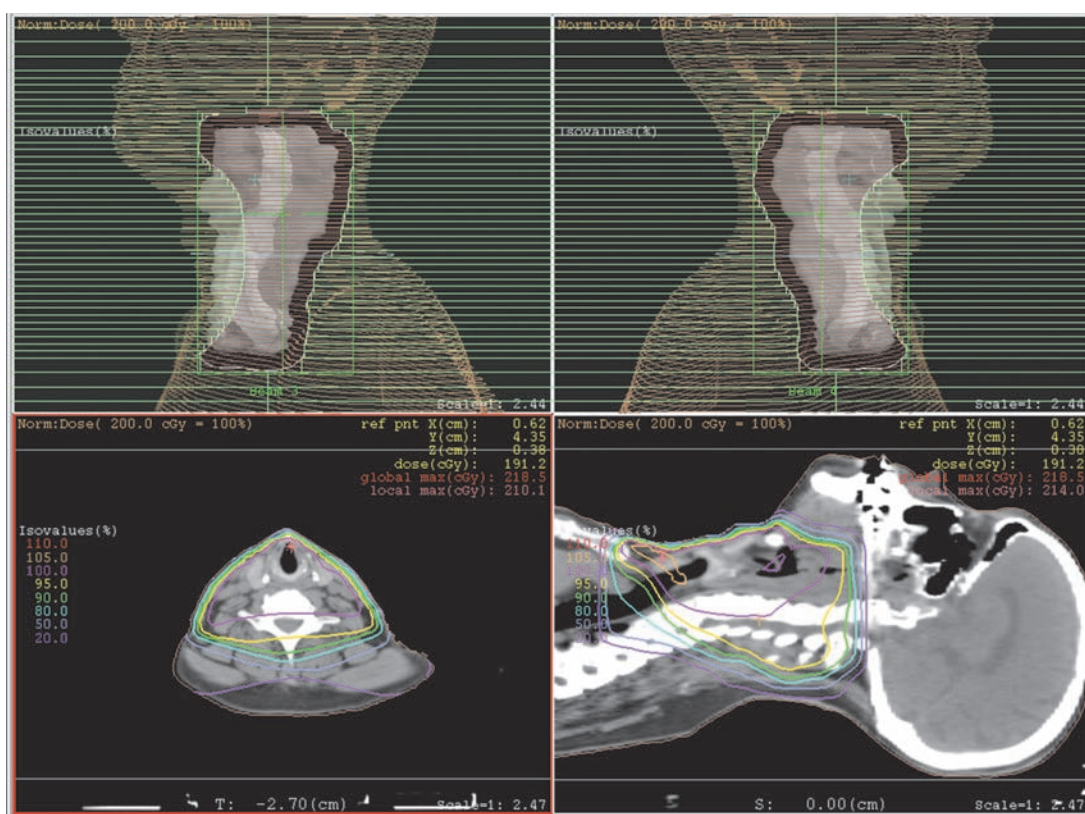


図2 field-in-field 法（小照射野）

考慮する。金冠やインプラントに関する注意事項は本章「IV. 上咽頭癌」（p.88）の項を参照する。

脊髄・脳幹、唾液腺などの正常臓器の線量を低減するため、可能であればIMRTも考慮する〔IMRTによる治療計画法は本章「IV. 上咽頭癌」（p.88）の項を参照〕。

3) エネルギー・照射法

X線のエネルギーは原則として4～6 MVを用いるが、追加照射では10 MVが必要な場合もある。電子線の使用が必要な場合には6～20 MeVの範囲のエネルギーを用いる。原発巣と予防域を含めた照射野はほぼ全頸部照射になる。全頸部照射法にはつなぎ位置を用いた方法と用いない方法があるが、その詳細については本章「IV. 上咽頭癌」（p.89）の全頸部照射法を参照する。

4) 線量分割

PTV1に対して、40～46 Gy/20～23 回/4～5 週の照射を行う。さらにPTV2については、2 Gy/回で5 回/週のブースト照射を行い、合計70 Gy/35 回の線量が一般的に推奨される。放射線単独治療の場合、メタアナリシス⁶⁾によれば通常分割法と比べ、過分割照射または加速分割照射の方が、5 年生存率、5 年局所制御率がそれぞれ3.4%、6.4%良好であったと報告されている。しかし、標準的な過分割、加速分割の方法はまだ確立されていない。また、化学療法（シスプラチンを含んだレジメン）同時併用の場合、加速分割照射の優位性は示されていないので、通常分割で合計70 Gy/35 回を照射する。

5) 併用療法

化学療法との併用：局所進行症例に対しては、同時併用による化学放射線療法が標準治療であり^{1,2)}、薬剤はシスプラチン単剤の併用が一般的である。

手術との併用：術後照射は、再発高リスク因子である顕微鏡的断端陽性や節外浸潤陽性が認められた症例、または、中間リスク因子とされる多発リンパ節転移、神経周囲浸潤などの症例を対象に行われる。術後照射の治療計画については本章「X. 舌癌」(p. 115)の項を参照する。

3 標準的な治療成績

一般的に I-II 期であれば 5 年生存率 80~100%，III-IV 期であれば 5 年生存率は 40~60% である。HPV 陽性中咽頭癌では Stage III-IV 期でもその治療成績は良好（3 年生存率で 70~80% 近く）とする報告³⁾ がみられ、近年 HPV 感染と予後との関連が示唆されている。

4 合併症

急性期有害事象：皮膚炎，咽頭・口腔粘膜炎，唾液分泌障害，味覚障害，嚥下障害，中耳炎等

晩期有害事象：唾液腺障害，喉頭浮腫，咽頭機能低下，開口障害，下顎骨壊死，軟部組織壊死，甲状腺機能低下症，二次発がん等

参考文献

- 1) 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* 21 : 92-98, 2003.
- 2) Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92 : 4-14, 2009.
- 3) Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363 : 24-35, 2010.
- 4) O'Sullivan B, Warde P, Grice B, et al. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 : 332-343, 2001.
- 5) Travis LB, Ng AK, Allan JM, et al. Second malignant neoplasm and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 104 : 357-370, 2012.
- 6) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. *Lancet* 368 : 843-854, 2006.

1 放射線療法の意義と適応

下咽頭癌は頭頸部癌の中でも生命予後不良の疾患の一つで、5年生存率は全体で40%弱である。下咽頭はリンパ流が豊富であり、発見時にはリンパ節転移を伴った進行例であることが多い。

治療法として、早期例に対しては放射線療法、進行例に対しては手術療法が主体となる。根治照射のよい適応となるのはT1-2症例であり¹⁻⁵⁾、治癒した場合の発声と嚥下機能温存の意義は大きい。N2-3症例は（化学）放射線療法で制御困難な場合が多く、頸部郭清術を計画的に組み合わせた治療戦略が必要となる。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：ファイバー所見、各種画像検査（CT、MRI、PET、下咽頭造影）により臨床的に判断された原発巣およびリンパ節浸潤病変。粘膜病変の進展範囲や声帯の可動性を適切に評価するために（視触診や）ファイバーによる所見が重要である。術後例では残存腫瘍部位。

CTV

- ① CTV primary：解剖学的な区画（舌骨、甲状軟骨、輪状軟骨、頸椎等）に留意しながら、GTVとした原発巣に5～20 mmのマージンを設定する。周辺臓器への浸潤を伴う場合は臨床情報から総合的に判断して標的体積を決定する。
- ② CTV nodal：GTVとしたリンパ節に5～10 mmのマージンを設定する。節外浸潤を疑うリンパ節に対しては10～20 mm程度にマージンを拡大し、隣接する筋肉を適宜含めることを考慮する。
- ③ CTV prophylactic：DAHANCA、EORTC、GORTEC、RTOGのガイドライン定義のレベルII-IV±IB、V、および咽頭後リンパ節、鎖骨上窩リンパ節領域とする。レベルIIに浸潤がある場合は頭蓋底まで延長して含める。早期癌であっても潜在的な転移を伴う可能性が高く十分な予防領域を設定する。

PTV：シエルを用いた固定具を原則とし、嚥下運動による咽頭の移動およびセットアップ誤差を考慮して5～10 mmのマージンをCTVに加える。IGRTを用いる場合に、施設毎に検討された固定精度結果に基づいてPTVマージンを縮小することも許容される。

リスク臓器：脊髄（45～50 Gy）、咽頭収縮筋（平均50 Gy以下）、耳下腺（V₂₄ 50%以下、平均で26 Gy以下、対側20 Gy以下）、顎関節（70 Gy以下）、喉頭等がリスク臓器である。化学放射線療法の場合には脊髄線量を45 Gy以下に抑える。その他のリスク臓器については本章「IV. 上咽頭癌」（p. 88）の項を参照する。

2) 放射線治療計画

3次元治療計画が強く推奨される。CT画像をもとにして上記標的体積に加え正常臓器を入力する。標的体積の線量均一性を調整し、かつ可能な限り正常臓器の線量制約を遵守できるよう治療計画を行う。正常臓器として脳幹、脊髄、耳下腺等を作成し必要に応じ適宜追加する。不均質補正による治療計画を行う場合、線量評価点は線量分布勾配の急峻な部位を避けた位置に設定する。また

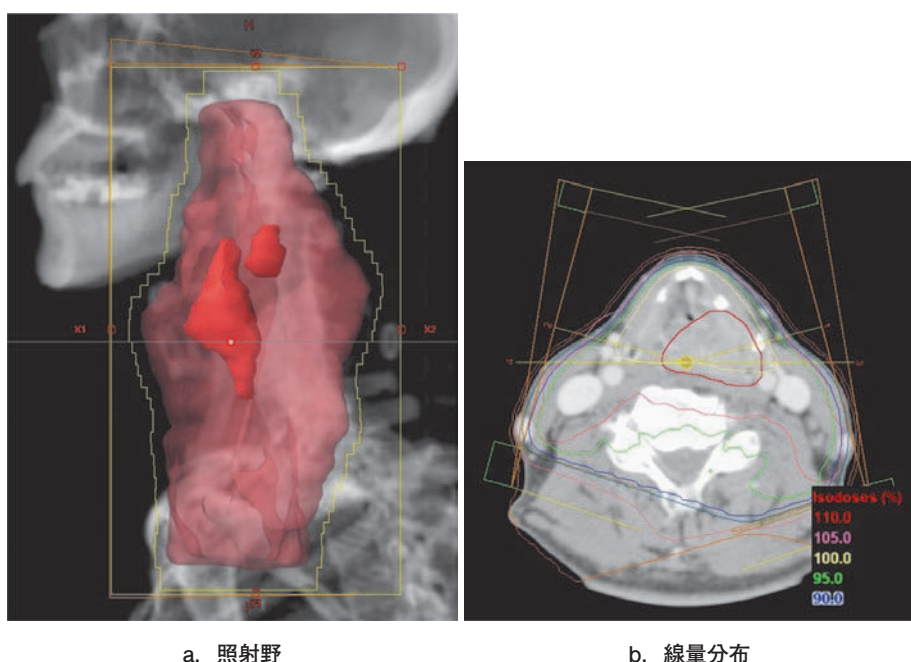


図 1 下咽頭癌に対する 3 次元放射線治療の一例
側方からやや前方に斜入したビームを用いている。

一般に頭頸部癌の解剖学的な特徴から PTV の線量均一性を保つことは難しいので、ウェッジフィルタの使用、補償フィルタの利用、field-in-field 法などの応用を積極的に考慮する。金冠やインプラントに関する注意事項は本章「IV. 上咽頭癌」(p. 88) の項を参照する。

脊髄・脳幹、唾液腺等の正常臓器の線量を低減するため、可能であれば IMRT も考慮する (IMRT による治療計画法は本章「IV. 上咽頭癌」(p. 88) の項を参照)。

3) エネルギー・照射法

CTV primary + CTV node + CTV prophylactic に対する PTV に対し適宜マージンを付加し、全頸部照射で 40~50 Gy まで照射を行う。全頸部照射法の詳細は本章「IV. 上咽頭癌」(p. 89) の項を参照する。図 1 に斜め方向のビームによる照射野とその線量分布を示す。

次に CTV primary + node に対応する PTV に対し 70 Gy 程度のブースト照射を行う。脊髄、下顎骨、唾液腺などを避けるため斜め 2 門、多門照射、原体照射、電子線照射等の照射方法を採用する。

4) 線量分割

70 Gy/35 回/7 週の通常分割照射が標準分割照射法である。

多くの T1N0 症例および一部の T2N0 症例に対しては放射線治療単独で根治可能であり、進行症例に対しては同時併用の化学放射線療法を用いる。放射線治療単独の場合は通常分割法に比べ、過分割照射、加速分割照射の有用性が報告⁶⁾されているが、標準的な過分割、加速分割の方法は定まっていない。

化学療法併用の場合は標準分割照射法が基本で、過分割照射法や加速照射法を化学療法と併用する妥当性について明確なデータは示されていない。

5) 併用療法

化学療法との併用：進行症例に対しては、同時併用の化学放射線療法を用いるのが標準治療⁷⁾である。薬剤はシスプラチン単剤による同時併用療法が一般的である。

手術との併用：術後照射は、再発高リスク因子である顕微鏡的断端陽性や節外浸潤陽性が認められた症例、または、中間リスク因子とされる多発リンパ節転移、神経周囲浸潤等の症例を対象に行われる。術後照射の治療計画については本章「X. 舌癌」(p.115)の項を参照する。

3 標準的な治療成績

5年全生存率Ⅰ期 30～65%，Ⅱ期 30～55%，Ⅲ期 10～40%，Ⅳ期（ⅣC期を除く）5～30%程度である。食道癌を中心に同時/異時性の重複癌を伴うことが多く、治療成績を低下させる原因の一つと考えられている³⁾。

4 合併症

急性期有害事象：咽頭・口腔粘膜炎、唾液分泌障害、味覚障害、皮膚炎、嚥下障害、顎下腺炎等

咽頭・口腔粘膜炎が最も多く、対処として含嗽、適切なブラッシングによる口腔内の清潔保持が重要である。これらに加え消炎鎮痛薬・オピオイド鎮痛薬を適時使用する。高度の粘膜炎による低栄養が考える場合は補液や経管栄養による維持療法を行う。

晩期有害事象：唾液分泌障害、口腔乾燥、味覚障害、リンパ浮腫、嚥下機能障害、喉頭浮腫、軟骨壊死、下顎骨壊死、甲状腺機能低下、二次発がん等

重要なものは唾液分泌障害、口腔乾燥であり患者のQOLを大きく変化させる。唾液腺への照射線量を減少するべく、IMRTや、早期癌では局所に限局した小さな照射野が用いられる場合もある。塩酸ピロカルピンが症状軽減に有効な場合もある。

参考文献

- 1) Garden AS, Morrison WH, Clayman GL, et al. Early squamous cell carcinoma of the hypopharynx : outcomes of treatment with radiation alone to the primary disease. Head Neck 18 : 317-322, 1996.
- 2) Rabbani A, Amdur RJ, Mancuso AA, et al. Definitive radiotherapy for T1-T2 squamous cell carcinoma of pyriform sinus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72 : 351-355, 2008.
- 3) Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, et al. Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65 : 1045-1050, 2006.
- 4) Yoshimura R, Kagami Y, Ito Y, et al. Outcomes in patients with early-stage hypopharyngeal cancer treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77 : 1017-1023, 2010.
- 5) Nakajima A, Nishiyama K, Morimoto M, et al. Definitive Radiotherapy for T1-2 Hypopharyngeal Cancer : A Single-Institution Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011.
- 6) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. Lancet 368 : 843-864, 2006.
- 7) Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 92 : 4-14, 2009.

1 放射線療法の意義と適応

喉頭癌はその発生部位により声門部癌、声門上部癌、声門下部癌に分類され、声門部癌（70.4%）が最も多く、声門下部癌は稀である。また、早期癌がその約7割を占め、60歳代後半～70歳代の男性に多い。病理組織は大部分が扁平上皮癌である。形態、発声機能も温存の観点から放射線治療の果たす役割は極めて大きい。2006年 American Society of Clinical Oncology（ASCO）のガイドラインでも、放射線治療あるいは喉頭温存手術による喉頭温存を目指す方向性が明記されている¹⁾。T1-2N0症例では放射線治療がまず選択される。声門上部T1-2症例、声帯運動障害があり浸潤傾向の強いT2症例に対しては化学放射線療法あるいは喉頭温存手術が推奨されている。ただし、放射線治療と喉頭温存手術の併用は喉頭機能の障害リスクの観点から避けるべきである¹⁾。以前はT3-4症例の大半が喉頭全摘を受けていたが、近年では、化学放射線療法や喉頭温存手術を主体とした治療法による喉頭温存を図るべきとする考えが一般的になりつつある。ただし、再発時の救済治療として喉頭全摘術を選択肢として残していることが前提となる。T4症例で腫瘍が軟骨を越えて軟部組織や皮膚、舌根などに広く浸潤している場合には、通常、喉頭摘出術が選択される²⁾。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV

- ① GTV primary：診察および各種画像検査（CT、MRI、PET）所見により総合的に決定される原発巣の範囲。CTやMRI等の画像診断では微小病変や表在性病変の描出に限界があり、必ず、間接喉頭鏡または喉頭ファイバーによる所見を参考にする必要がある。声門部癌T1-2（声帯運動制限のみ）では声帯病変のみでよいが、声門上部あるいは下部浸潤を伴うT2症例では浸潤方向にGTVを拡大する。
- ② GTV nodal：触診および各種画像検査（CT、MRI、PET、頸部エコー）により浸潤ありと判断されるリンパ節でCTまたはMRIで短径10mm以上の頸部リンパ節、短径5mm以上の後咽頭リンパ節。それ以下のサイズのリンパ節でも不整に増強されるものやPETで有意な高集積を示すものは含める。

CTV

① CTV primary

声門部癌：T1N0では声帯全体、T2N0では浸潤方向により声門上部あるいは下部まで含める。

声門上部癌または声門下部癌：GTV-primary + 微視的病変 + 声帯。

嚥下運動による喉頭の動きも考慮する必要もあり、頭尾側にはさらに5～10mm程度のITVマージンを加える。

- ② CTV nodal：GTV nodalとしたリンパ節に5～10mmのマージンを付加する。節外浸潤を疑うリンパ節に対しては10～20mm程度にマージンを拡大し、隣接する筋肉を適宜含めることを考慮する。

③ CTV prophylactic : DAHANCA, EORTC, GORTEC, RTOG のガイドライン³⁾を参考にする。

声門部癌：T1-2N0 症例では、通常リンパ節転移は稀でリンパ節領域の予防照射は必要ない²⁾。ただし、声門上あるいは声門下浸潤が広範囲にある場合は、両側レベル II-III を含める。T3-4 または N+ 症例ではレベル VI および両側レベル II-V を含める。

声門上部癌または声門下部癌：T1-2N0 症例でも約 20% にリンパ節転移が出現するため¹⁾、声門上部は両側レベル II-III、声門下部は両側レベル II-IV を含める。T3-4 または N+ 症例ではレベル VI および両側レベル II-V を含める。

PTV：固定具（熱可塑性シェル）を使用すること前提として、CTV に 5 mm 程度のマージンを付加し PTV とする。IGRT を用いる場合に、施設毎に検討された固定精度結果に基づいて PTV マージンを縮小することも許容される。

リスク臓器：早期の喉頭癌では照射野は小さいので喉頭軟骨、披裂部、喉頭蓋、甲状腺、頸動脈等がリスク臓器となる。頸動脈については 60 Gy 以上照射された場合には脳卒中、頸動脈狭窄・閉塞のリスクが増大するとされる。進行癌あるいは術後照射では照射野範囲は広くなるので、リスク臓器の耐容線量に注意する。化学療法併用例では脊髄最大線量は 45 Gy 以下に抑える。その他のリスク臓器の詳細は本章「IV. 上咽頭癌」(p. 88) の項を参照する。

2) 放射線治療計画

セットアップ誤差および治療中の患者の動きを抑制するために頭部または頭頸部用の固定具（熱可塑性シェル）を使用することが望ましい。PTV 辺縁部に十分な線量を投与するために 5 mm 程度のリーフマージンを付加して照射野を設定する。近年では 3 次元治療計画が原則である。2 次元治療計画（X 線シミュレータ）で照射野を設定する際には、必ず 3 次元治療計画装置上で照射野を再現し線量分布を確認する。X 線シミュレータは嚥下時の喉頭の動きを確認して照射野を設定できる利点もある。

3) エネルギー・照射法

X 線のエネルギーは 4~6 MV を用いる。10 MV の X 線では成績が低下することが報告されている^{4,5)}。声門部癌 T1N0 および声帯外への浸潤がない T2N0 症例では、喉頭に対する 5×5~6×6 cm 程度の矩形照射野が用いられる。T1N0 においては 5×5 cm と 6×6 cm では局所制御率に差はないと報告されている⁶⁾。照射野上縁は甲状切痕上方・舌骨下縁（舌骨上喉頭蓋を含める必要はない）、下縁は輪状軟骨下縁、前方は喉頭部の皮膚面から 5~10 mm、後方は椎体前縁とする。図 1 に T1N0 症例の照射野を示す。声門上部あるいは声門下部に浸潤する T2N0 症例では GTV が頭尾方向に拡大するため進展方向に 1~2 cm 程度の照射野の拡大が必要になり、5~6×6~7 cm 程度の照射野となることが多い。通常、左右対向 2 門照射で行われ、適宜ウェッジフィルタを用いて線量の均一化を図る。声帯全体が ± 5 % 以下になるようにウェッジ角度を選択することが望ましい。

声門上部癌および声門下部癌の T1-4N0 症例、声門癌 T3-4N0 症例では、CTV primary + CTV prophylactic に適切なマージンを付加した PTV1 に対して 40~45 Gy の照射を行った後、CTV primary にマージンを加えた PTV2 へ照射野を縮小、脊髄を照射より外して 60~70 Gy までブースト照射を行う。図 2 に T1-2N0M0 声門上部癌の照射野を示す。N+ 症例では、CTV primary + CTV nodal + CTV prophylactic に適切なマージンを付加した PTV1 に対して 40~45 Gy の照射を行った後、CTV primary + CTV nodal にマージンを加えた PTV2 へ照射野を縮小し 60~70 Gy ま

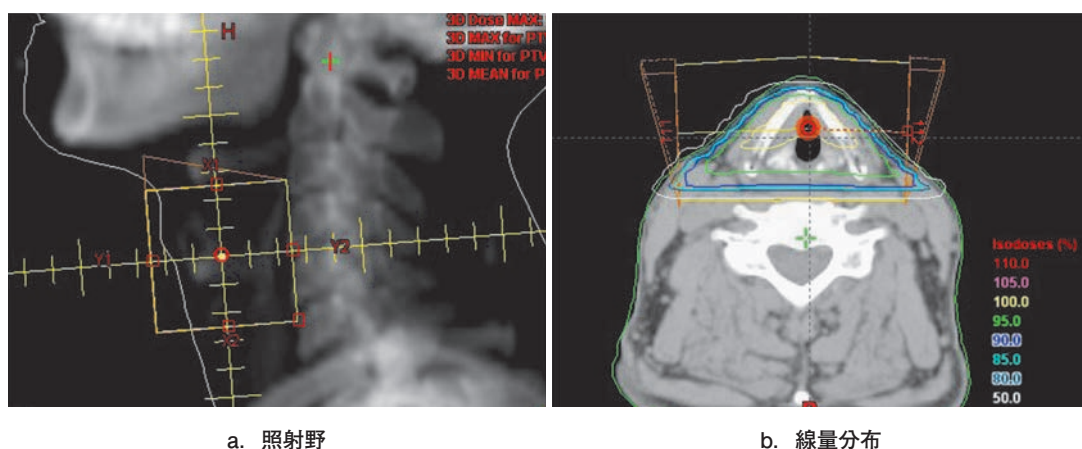


図1 声門部癌 T1N0M0 の照射野 (a) と線量分布 (b) の一例

照射野の上縁は甲状軟骨上方・舌骨下縁，下方は輪状軟骨下縁，後方は椎体の前縁付近。本例では15度ウェッジを使用。

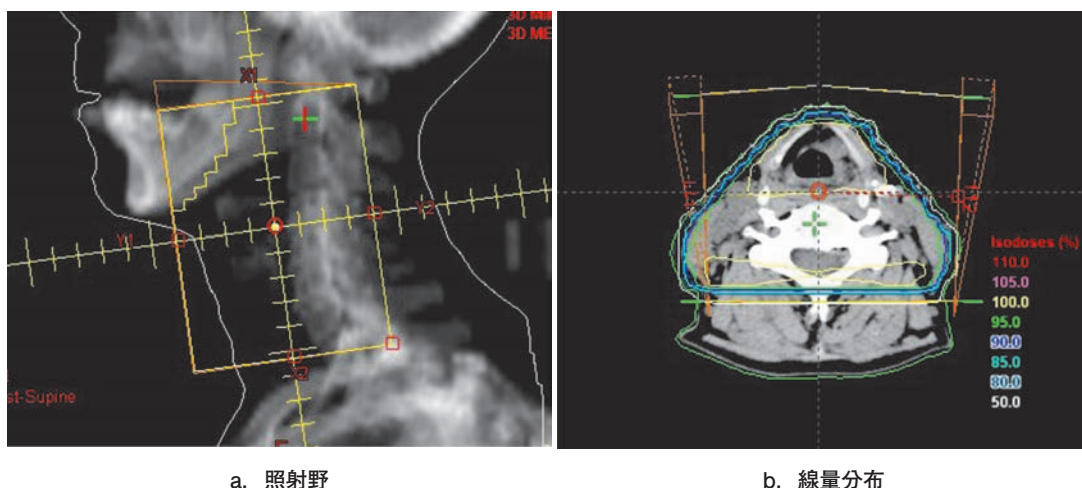


図2 声門上部癌 T1-2N0M0 の照射野 (a) と線量分布 (b) の一例

原発巣+微視的進展範囲，前頸部リンパ節，両側の上・中・下内深頸リンパ節を含める。腫瘍の進展範囲によっては上縁を変化させる。本例では15度ウェッジを使用。

でブースト照射を行う。X線のみでは脊髄を外すことが困難な場合には，適宜，電子線照射を組み合わせる。

局所進行喉頭癌の治療では，可能ならば IMRT が望ましい。

4) 線量分割

T1 では60～66 Gy/30～33 回/6～7 週，T2 以上では70 Gy/35 回/7 週の通常分割照射が標準分割照射法である^{7,8)}。声門上癌ではT1N0でも70 Gy程度の照射を行う施設もある。近年では1回線量を上げて治療期間を短縮する加速照射を行う傾向もあり，欧米ではすでに63 Gy/28 回/5.5 週での治療が比較的多く行われている。国内では，声門部癌 T1N0 を対象に行われた1回線量2 Gy（総線量60～66 Gy）と2.25 Gy（総線量56.25～63 Gy）とを比較し2.25 Gy 群で有意に局所制御率が良

好であったとの報告がある⁹⁾。また、週6回照射で治療期間を短縮する試みもあり、晩期有害事象の増加がなく、治療成績が向上したという報告もなされている¹⁰⁾。進行癌に対して治療成績の向上を目的として過分割照射や加速過分割照射も行われている。最近のメタアナリシスでは、通常照射と比べ5年局所制御率を約6%、全生存率を約3%上昇することが示されている¹¹⁾。別のメタアナリシスでは、過分割照射は生存率を向上させるが、加速過分割照射で休止期間が入った場合や総線量を低減した場合には生存率への寄与は少ないとされる¹²⁾。

5) 併用療法

化学療法との併用：III-IV期進行期喉頭癌に対しては化学療法併用が一般的に行われている。同時併用療法が標準的である。急性期有害事象は多くなるものの、局所制御率の向上による喉頭温存と遠隔転移の抑制が期待できる。RTOG 91-11では、進行喉頭癌を対象に導入化学療法後に放射線治療を行う群、同時併用放射線療法群、放射線治療単独群の3群を比較し、生存率には有意差はなかったが、局所制御率および喉頭温存率は同時併用群で有意に良好であったと報告されている¹³⁾。最近のメタアナリシスの結果でも、同時併用化学療法が照射単独に比較して有意に予後が良好であることが示されている¹⁴⁾。同時併用薬剤としては、シスプラチン単剤がエビデンスのある薬剤である¹⁵⁾。5-FU系統の薬剤や多剤併用が有用かどうかは現在のところ明らかではない。

手術との併用療法：術後照射は、再発ハイリスク因子である顕微鏡的断端陽性や節外浸潤陽性が認められた症例、または、多発リンパ節転移、神経周囲浸潤などの中間リスク因子の症例を対象に行われる。術後照射の治療計画については本章「X. 舌癌」(p. 115)の項を参照する。

3 標準的な治療成績

5年局所制御率は声門部癌ではT1N0で80~95%、T2N0で70~85%、声門上部ではT1N0で70~80%、T2N0で60~70%と早期喉頭癌の治療成績は比較的良好である⁷⁾。T3-4声門癌の局所制御率はT3で40~70%、T4で30~60%と報告されているが⁷⁾、主に放射線治療単独での治療成績であり化学放射線療法ではさらに良好となる可能性がある。

4 合併症

急性期有害事象：咽頭・喉頭粘膜炎、皮膚炎、唾液分泌障害、味覚障害、嚥下障害、喉頭浮腫、嗄声、粘膜出血等

披裂部、喉頭蓋、頸部の浮腫は比較的高頻度に認められる。回復に6~12カ月かかることもある。4MV X線で60Gy前後の照射の場合、披裂部浮腫の頻度は照射野5×5cm²で4%、6×6cm²で21%と報告され、照射体積が大きい症例で頻度が高い¹⁶⁾。

晩期有害事象：喉頭浮腫、軟骨壊死、下顎骨壊死、嗄声、唾液分泌障害、味覚障害、頸部リンパ浮腫、嚥下機能障害、甲状腺機能低下、皮膚・粘膜障害、頸動脈狭窄、二次発がん等

喉頭の軟骨壊死は、1%以下の頻度といわれているが、治療後も喫煙している症例に多いとされている。喫煙は有害事象の発生率が高くなるばかりでなく、治療成績を下げる要因にもなるため、治療中より禁煙を勧めるべきである。

参考文献

- 1) Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer J Clin Oncol 24 : 3693-3704, 2006.
- 2) Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. T1-T2 vocal cord carcinoma : a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. Head Neck Surg 10 : 373-377, 1988.
- 3) Gregorie V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymphnode levels and related CTVs in the node-negative neck : DAHANCA, RORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. Radiother Oncol 69 : 227-236, 2003.
- 4) Izuno I, Sone S, Oguchi M, et al. Treatment of early vocal cord carcinoma with 60Co gamma rays, 8/10 MV x-rays, or 4 MV x-rays-- are the results different? Acta Oncol 29 : 637-639, 1990.
- 5) Akine Y, Tokita N, Ogino T, et al. Radiotherapy of T1 glottic cancer with 6 MeV X rays. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20 : 1215-1218, 1991.
- 6) Teshima T, Chatani M, Inoue T. Radiation therapy for early glottic cancer (T1N0M0). Prospective randomized study concerning radiation field. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18 : 119-123, 1990.
- 7) Mendenhall WM, et al : Larynx, (in) Halperin EC et al eds ; Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, Lippincott, 2007, pp975-995.
- 8) Inoue T, Inoue T, Ikeda H, et al. Prognostic factor of telecobalt therapy for early glottic carcinoma. Cancer 70 : 2797-2801, 1992.
- 9) Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0) : results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 : 77-82, 2006.
- 10) Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck : DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet 362 : 933-940, 2003.
- 11) Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. Lancet 368 : 843-854, 2006.
- 12) Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancer 6 : 28, 2006.
- 13) Forastiere AA, Gopfert H, Maor MH, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 349 : 2091-2098, 2003.
- 14) Pignon JP, Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 92 : 4-14, 2009.
- 15) Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trials of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 101 : 498-506, 2009.
- 16) Inoue T, Inoue T, Chatani M, et al. Irradiated volume and arytenoid edema after radiotherapy for T1 glottic carcinoma. Strahlenther Onkol 168 : 23-26, 1992.

1 放射線療法の意義と適応

唾液腺腫瘍は一般に摘出手術が第一選択である。放射線治療は、①病理学的に高悪性度の場合、②局所進行症例で術後腫瘍残存が認められるか、もしくはその疑いが強い場合、③切除不能例、あるいは局所再発例の場合に施行される。補助化学療法の有用性については未だコンセンサスが得られていない。切除不能例では、通常分割照射よりも過分割照射が局所制御および予後の改善を示す報告があり、また組織内照射による治療も有用とする報告がある。最近では強度変調放射線治療 (IMRT) の使用も盛んになってきている。2011 年 11 月現在、唾液腺腫瘍の術後照射に関するランダム化比較試験の報告はないが、後ろ向き研究の報告では上記のようなハイリスク症例に対する術後照射の有用性が示されている¹⁻⁴⁾。一部の手術不能例では根治的放射線療法の適応となる。一般的には以下のように組織型および臨床病期によってその適応が決定される。

1) 組織型による分類

唾液腺腫瘍は WHO の組織分類に基づき分類⁵⁾ されるが、悪性度によって治療方針が異なる。

① 低悪性度群 (腺房細胞癌、低悪性度粘表皮癌等)

手術単独が基本。被膜外浸潤例、再発例では腫瘍床への術後放射線療法が適応になり得る。臨床的に N0 (cN0) であれば予防的頸部リンパ節郭清や予防的リンパ節領域照射 (elective nodal irradiation; ENI) は行わない。

② 高悪性度群 (高悪性度粘表皮癌、腺様嚢胞癌; ACC 等)

基本的には全例が術後照射の適応となり得る。予防的頸部リンパ節郭清が施行された症例を除けば、患側の ENI を行うことで再発が有意に減少することが報告されている^{1,3)}。また頸部リンパ節郭清後、病理学的にリンパ節転移を認めた場合 (pN+) も照射を行う。

2) 臨床病期による分類

耳下腺腫瘍の場合、I-II 期症例で上記ハイリスク群では、術後照射の適応となる。III-IV 期症例では術後照射による局所制御率の向上が報告されており、術後照射の意義がある²⁾。なお、TNM 分類第 7 版によれば唾液腺腫瘍の TNM 分類は大唾液腺腫瘍にのみ適用され、小唾液腺腫瘍に対してはその解剖学的部位に応じた TNM 分類を用いるように規定されている。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

① 耳下腺腫瘍

GTV: 手術不能例では原発巣及び転移リンパ節、術後例では肉眼的残存病変。

CTV: GTV (術後の場合は腫瘍床) と患側リンパ節領域を含める (低悪性度群で cN0 であった場合は腫瘍床のみ)。腫瘍床の範囲は術前の臨床・画像所見および病理結果をもとに決定し、手術創も十分に含める。顔面神経に沿って傍神経浸潤が認められた場合 (特に ACC)、膝神経節から茎乳突孔に至る顔面神経走行路にも予防照射が必要であり、耳下腺から頭蓋底まで含める。リンパ節領域に関しては、リンパ節転移の初発部位として患側のレベル I-III が多いことが報告されており²⁾、予防的頸部リンパ節郭清が施行されていない場合は患側のレベ

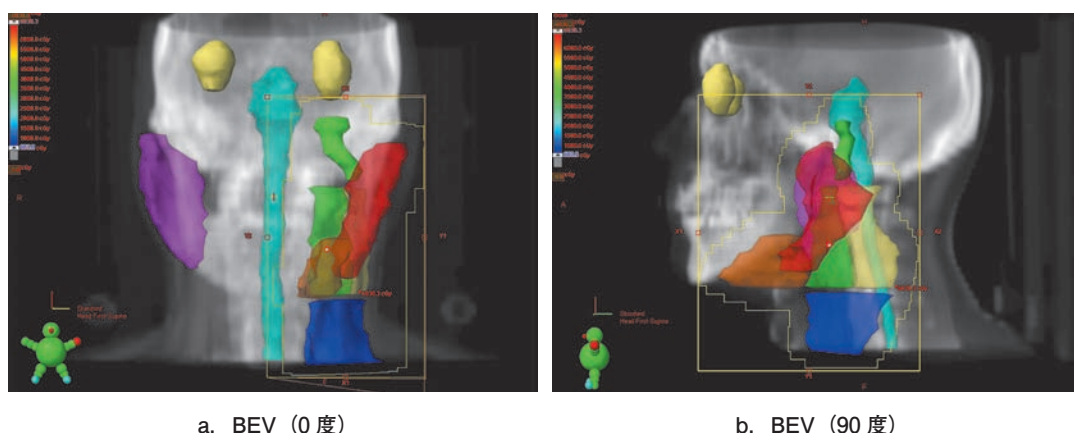


図1 耳下腺粘表皮癌術後照射の治療計画

3D-CRTにおける照射野（前後2門ウェッジ+左1門照射）のガントリー0度および90度方向のBeam's Eye View (BEV) も併せて示す。

CTVの設定（緑：顔面神経本幹、赤：腫瘍床、橙：レベルIb、深緑：レベルIIa、肌色：レベルIIb、青：レベルIII、紫：健側耳下腺、水色：脳幹-脊髄）

ルI-IIIを含め、下顎部や鎖骨上窩（レベルIV-V）は省くことが实际的と考えられる^{2,4,6）}。

頸部リンパ節郭清にてpN+である場合は転移リンパ節の部位や個数によって患側のレベルVI-Vも含める。

PTV：CTVに嚥下などによる体内臓器の動きやセットアップエラーを加味した5～10mm程度の適切なマージンを加えて設定する。

図1に実際の治療計画における腫瘍床、リンパ領域の設定を示す。3D-CRTにおける照射野（前後2門ウェッジ+左1門照射）のガントリー0度および90度方向のBeam's Eye View (BEV) も併せて示す。

② 顎下腺腫瘍

GTV, PTV：耳下腺腫瘍と同様。

CTV：基本的に耳下腺腫瘍の場合と同様であるが、腫瘍床は患側顎下三角を含みリンパ節領域への照射が必要な場合は腫瘍床を含んで患側レベルI-IIIを含む。腫瘍が正中を超えていた場合は対側リンパ節領域への照射も必要となる。

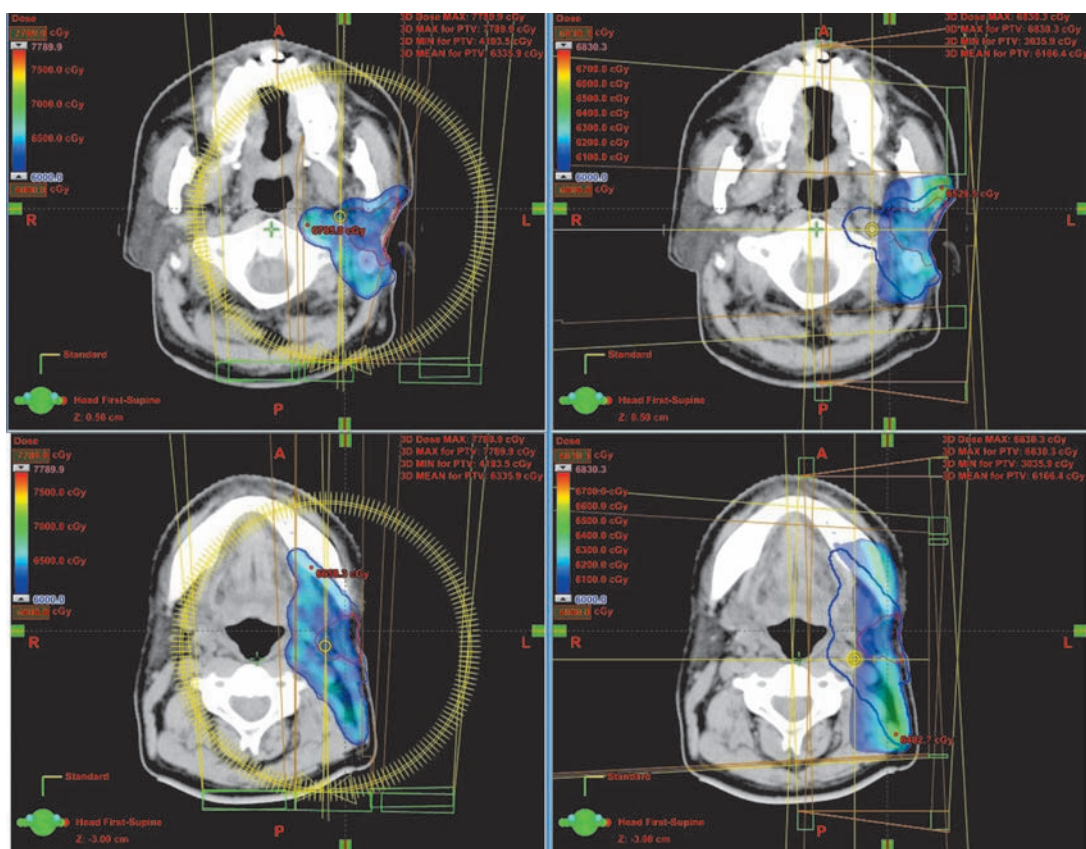
③ リスク臓器：主なリスク臓器は眼球、対側耳下腺（20Gy以下）、顎関節（70Gy以下）、下顎（成人で60～70Gy、小児で20～40Gy）、内耳（30Gy）、脊髄（45～50Gy以下）等である。その他のリスク臓器の耐容線量については本章「IV. 上咽頭痛」（p.88）の項を参照する。

2) 放射線治療計画

耳下腺は周囲を重要臓器で取り囲まれており、治療用CTを用いた3次元放射線治療計画が推奨される。再現性を高めるために固定具（シェル）を用いるが、シェル作成の際には患側もしくは健側眼球の被曝を避けるため少し顎を上げた体位とする。術後症例などではCTVが皮膚直下となる場合が多く、照射の際にはビルドアップを考慮してボラスを使用する場合がある。

3) エネルギー・照射法

照射法は一般的に4～6MV X線をを用いた患側1門、斜入2門ウェッジ照射や12～16MeV電子



a. IMRT

b. 3D-CRT (3門)

図2 耳下腺粘表皮癌術後

IMRT と 3D-CRT の線量分布の比較

(上段：腫瘍床レベル，下段：リンパ領域レベル) の線量分布：PTV（青）に対して 60Gy 以上の領域を表示。

線を用いた側方 1 門照射および両者を組み合わせた方法が用いられる。3 次元治療計画では設定した PTV に対して脊髄・脳幹、眼球、対側耳下腺等のリスク臓器との位置関係の把握が容易であり、標的体積の線量やリスク臓器の耐容線量に応じて線質・照射方向を決定する。傍神経浸潤例や骨浸潤例では電子線による側面からの 1 門照射では CTV 内の線量不均一を生じやすく、推奨できない。顎下腺・口腔内小唾液腺腫瘍の術後照射では、バイトブロックの使用によって口腔内粘膜炎を軽減できる場合があるため、症例により考慮する。また、照射法において対側リンパ節領域への照射が必要な場合は左右対向 2 門照射等を用いる。また、最近では強度変調放射線治療（IMRT）を用いた報告も多く、PTV 線量の確保、リスク臓器の線量軽減が可能であり、その有用性が示されている⁷⁻⁹⁾。図 2 に IMRT と 3D-CRT（3 門；前後 2 門ウェッジ＋左 1 門照射）による線量分布を、図 3 に DVH（dose volume histogram）を示す。

4) 線量分割

① 術後照射

一般に腫瘍床に対しては、完全切除例では 50 Gy/25 回/5 週、不完全切除例（断端陽性、クロスマージン）、神経鞘浸潤もしくは骨浸潤例では 60 Gy/30 回/6 週程度が必要となる。肉眼的に残存

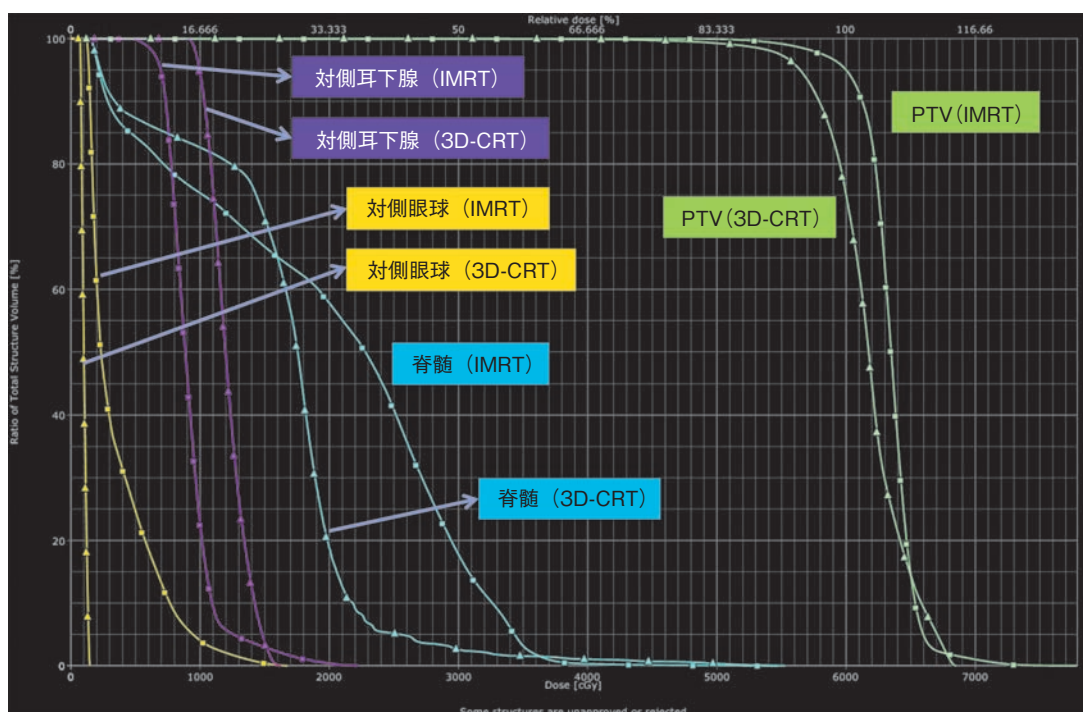


図3 耳下腺粘表皮癌術後のDVH：PTV，脊髄，対側耳下腺，対側眼球の比較

IMRTによりPTVの線量分布が改善し，正常臓器の線量が軽減。

を認める場合は66 Gy/33回/7週以上が必要である。リンパ節領域に対しては，予防照射では46～50 Gy/23～25回/4～5週，pN+で50～60 Gy/25～30回/5～6週が必要となる。

② 根治照射

切除不能症例，局所再発例では66～70 Gy/33～35回/7週の照射が必要となる^{2,8)}。

3 標準的な治療成績

手術単独群と術後照射併用群における10年局所制御率を比較した報告では，ハイリスク群での術後照射の有用性が示されている²⁾。一方，放射線治療単独群では進行例が多く，30～40%と局所制御率は不良であるが，66 Gy以上の照射群では5年局所制御率が50～70%と報告されている^{2,8)}。また，スタンフォード大学における小唾液腺癌に対する術後成績は，症例の59%がACCであったが10年局所制御率88%，10年原病生存率81%と良好であったと報告している¹⁰⁾。表1に最近の主な治療成績を示す。

4 合併症

急性期有害事象：皮膚炎，口腔内粘膜炎

晩期有害事象：唾液分泌障害，開口障害，白内障，滲出性中耳炎や聴力障害，骨露出または骨軟部組織壊死，脳脊髄障害

重篤な晩期障害の発生頻度は照射部位や方法により大きく異なることが予想される。MD アンダーソンがんセンターからの報告では，耳下腺腫瘍に対し術後放射線治療を行なった166名のう

表1 主な治療成績

報告者	症例数	対象	T3, 4 割合	治療	局所制御率		全生存率	
					5 年	10 年	5 年	10 年
Garden ¹⁾	166	耳下腺		S + RT	92%	90%	78%	60%
Terhaard ²⁾	112	全て	14%	S	84%	76%		
Terhaard ²⁾	386	全て	27%	S + RT	94%	91%		
Terhaard ²⁾	40	全て	72%	RT	*50%			
Chen ³⁾	20	大唾液腺	34%	S	86%	74%	83%	62%
Chen ⁴⁾	251	全て	51%	S + RT			81%	57%
Chen ⁸⁾	45	全て	58%	RT	70%	57%	70%	46%
Le ¹⁰⁾	54	小唾液腺	57%	S + RT	91%	88%	75%	63%

S : 手術, RT : 放射線治療 *66 Gy 以上照射した 20 例。66 Gy 以下の 18 例で 0%。

ち、患側聴力障害が 12 名 (7%)、骨露出または骨軟部組織壊死が 15 名 (9%)、脳脊髄障害が 5 名 (3%) に認められた¹⁾。これらのうち、脳脊髄障害は 3 次元治療計画や IMRT の使用で現在ほぼ予防可能である。一方、スタンフォード大学では 54 名の小唾液腺腫瘍患者に対して術後放射線療法を行い、2 名 (3.7%) に骨壊死を認めたものの脳脊髄障害は生じていない¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Garden AS, eL-Naggar AK, Morrison WH, et al. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 : 79-85, 1997.
- 2) Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 : 103-111, 2005.
- 3) Chen AM, Granchi PJ, Garcia J, et al. Local-regional recurrence after surgery without postoperative irradiation for carcinomas of the major salivary glands : Implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 982-987, 2007.
- 4) Chen AM, Garcia J, Lee NY, et al. Patterns of nodal relapse after surgery and postoperative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands : What is the role of elective neck irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 988-994, 2007.
- 5) Bames L, Everson JW, Reichart P, et al. The World Health Organization Classification of Tumors : Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. Lyon, France, IARC Press, 2005.
- 6) Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 69 : 615-619, 1992.
- 7) Bragg CM, Conway J, Robinson MH, et al. The role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of parotid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 729-738, 2002.
- 8) Chen AM, Bucci MK, Quivey JM, et al. Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : 1044-1050, 2006.
- 9) Schoenfeld JD, Sher DJ, Norris CM, et al. Salivary gland tumor treated with adjuvant intensity-modulated radiotherapy with or without concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 308-314, 2012.
- 10) Le QT, Birdwell S, Terris DJ, et al. Postoperative irradiation of minor salivary gland malignancies of the head and neck. *Radiation Oncol* 52 : 165-171, 1999.

1 放射線療法の意義と適応

甲状腺に発生する悪性腫瘍には濾胞上皮由来の乳頭状腺癌、濾胞状腺癌、未分化癌、C細胞（傍濾胞細胞）由来の髄様癌、悪性リンパ腫等がある。分化型癌（乳頭状腺癌、濾胞状腺癌）では、治療の第一選択は手術切除で、根治的照射の適応となることはほとんどない。放射性ヨード（ ^{131}I ）を取り込む場合は、術後残存甲状腺組織破壊治療（アブレーション）の他、肺、骨、リンパ節等の転移に対して内用療法が適応となる。骨転移が大きな腫瘤を形成した場合は内用療法では制御困難で、鎮痛目的や神経症状緩和目的で外部照射が行われることが多い。未分化癌は放射性ヨードが集積せず、手術困難で姑息的外部照射が行われる場合もあるが、進行が早く予後不良である。

2 放射線治療

1) 分化型癌の放射性ヨード内用療法

ヨードは甲状腺濾胞上皮細胞に取り込まれて甲状腺ホルモンに合成される。甲状腺分化型癌にもヨードが取り込まれるため、放射性ヨードを甲状腺癌にターゲティングし、放出される β 線による内照射を行う。放射性ヨードの β 線の有効飛程は約2mmである。治療の対象は術後アブレーションと肺、骨、リンパ節転移巣である。甲状腺の残存しているものでは投与前にまず残存甲状腺を切除する。投与量は甲状腺全摘出後の術後のアブレーションには1,110～3,700 MBq（30～100 mCi）、腫瘍残存や転移病巣の治療には3,700～5,550 MBq（100～150 mCi）が通常である。治療前約2週間のヨード摂取制限によりTSHを上昇させた状態で放射性ヨードを投与する。投与量が500 MBqを超える場合はアイソトープ病室に入院の上で投与し、退出基準（1mの距離での1cm線量等量率が $30\mu\text{Sv/hr}$ ）を満たしたことを確認してから退出を許可する。放射性ヨードの取り込みが認められる場合、年に1～2回程度繰り返す¹⁾。2010年より専門的教育研修を受けた者が当該医療機関で実施する場合に限り、1,110 MBq（30 mCi）のアブレーションを目的とした外来投与が可能となった。

2) 分化型癌の外部照射

転移病巣が放射性ヨードを取り込まない場合や内用療法抵抗性の場合、外部照射の適応を考慮する。骨転移等への症状緩和目的の場合も適応となる。

① 標的体積・リスク臓器

甲状腺癌の所属リンパ節はレベルI、II、III、IV、V、VI群に加え、浅頸リンパ節（X）、上縦隔リンパ節（XI）が含まれる。術後の場合、CTVは腫瘍床（術中留置されたクリップ等を参考にする）と所属リンパ節領域として、5～10mm程度のマージンを加える。PTVは、隣接主要臓器の耐容線量、臓器の生理的移動、セットアップエラー等を考慮して、CTVに適宜マージン（5～10mm程度）を加える。高分化癌で限局が明らかな場合は、甲状腺床のみを照射する場合もある。

脊髄、皮膚、喉頭等がリスク臓器である。脊髄線量は45 Gy以下に抑える。その他のリスク臓器の耐容線量については本章「IV. 上咽頭癌」（p.88）の項を参照する。

② 放射線治療計画

3次元治療計画が強く推奨される。シェルを固定具として使用する。頸部領域上・中・下咽頭腫

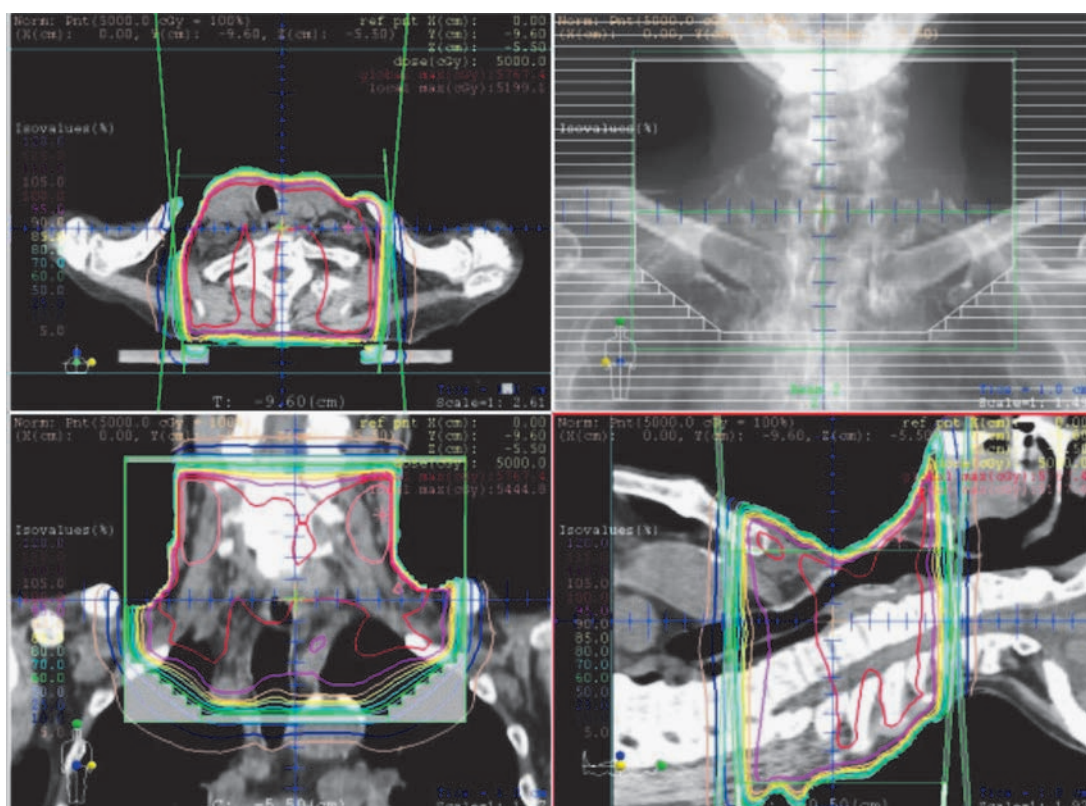


図1 甲状腺未分化癌の術後照射の治療計画

瘍の項 (p. 88, 95, 98) を参考にして線量分布の均一性をできるだけ図る。脊髄耐容線量以上 (40～45 Gy) の頸部照射の場合には、それ以後脊髄を照射野から外した治療計画で行う。

③ エネルギー・照射法

X線エネルギーは4～6 MVを使用する。

④ 線量分割

照射線量は50～60 Gy/25～30回/5～6週とすることが多い。

3) 未分化癌の外部照射

甲状腺未分化癌は、臨床的悪性度が高く致死的な腫瘍の一つである。治癒の可能性があるのは完全切除であるが、発見時に90%で周囲臓器や遠隔転移を有するとされる。放射線治療は術後照射(図1)あるいは切除不能例の対症的照射となることがほとんどである。

① 標的体積・リスク臓器

手術可能であった場合のCTVでも、甲状腺床と転移陽性であったリンパ節を含む姑息的照射野とすることが多い。非切除の場合、原発巣の肉眼的腫瘍GTV primaryに、CTやMRIで診断されるリンパ節転移GTV nodalにそれぞれ1 cm程度のマージンを加えてCTVとし、PTVは、分化型腺癌同様にCTVに適宜マージン(5～10 mm程度)を加える〔前項「2) 分化型癌の外部照射, ① 標的体積・リスク臓器」(p. 111)の項を参照〕。予防的リンパ節領域(CTV prophylactic)への照射の意義は不明である。リスク臓器についても前項2)-①を参照。

② 放射線治療計画

前項「② 分化型癌の外部照射, ② 放射線治療計画」(p. 111) の項参照。

③ エネルギー・照射法

未分化癌の照射方法は定型的なものはない。X 線エネルギーは 4~6 MV を使用する。

④ 線量分割

PS が良好な場合は 60 Gy/40 回/4 週の過分割照射や 60 Gy/30 回/6 週などが行われる。全頸部照射またはそれに近い照射野の場合には、40~45 Gy 以後脊髄を照射野から外した治療計画で行う。

3 標準的な治療成績

1) 分化型癌の放射性ヨード内用療法

高分化癌で甲状腺全摘出術を施行した患者のうち、75~100%は甲状腺床に放射性ヨードの集積を認めるが、ほとんどの場合正常甲状腺組織の残存である。逆に甲状腺癌の肺転移や骨転移の 50%しか放射性ヨードを集積しないとされる²⁾。濾胞状腺癌と乳頭状腺癌では転移病巣への放射性ヨードの集積には差がない^{1,3)}。

メタアナリシスで、術後甲状腺床のアブレーションとしてのヨード治療を施行すると、10年後の局所再発率が低下するとされている⁴⁾。腫瘍が明らかに残存する場合や転移病巣が存在する場合も、放射性ヨード内用療法は再発や原病死を低下させる⁵⁾。分化型癌では I-II 期の 10 年生存率が 95%以上と予後良好である。

2) 分化型癌の外部照射

分化型癌の術後補助療法としての外部照射の臨床的意義は確立していない。術後外部照射の有用性を示す報告は少ないが、45 歳以上、甲状腺外浸潤がある場合、放射性ヨード内用療法に加えて外部照射を追加して意義がある可能性がある⁶⁾。しかし、外部照射の有害事象や分化型甲状腺癌の局所再発の死亡率が高くないことを考えると、議論の余地がある。

3) 未分化癌

後ろ向き研究の報告では、外科切除可能だった未分化癌 261 例の生存期間中央値は 4 カ月である。このうち、周囲臓器への浸潤がみられた症例では術後照射施行例のほうが、非照射例に比べ成績が良好であった⁷⁾。非切除例の報告では、ドキソルビシン併用の放射線療法の報告が散見される程度である。

4 合併症

1) 放射性ヨード内用療法に伴う合併症

急性期有害事象は一過性唾液腺障害、放射線宿酔、骨髄抑制が起こり得る。唾液腺障害対策としては、放射性ヨード投与後の大量飲水や酸味キャンディーの摂取が良いとされる。13,000 MBq (350 mCi) 以上では精子減少症、女性の場合は 45 歳以前に放射性ヨード内用療法を受けると、閉経が 1.5 年早くなるという報告がある⁸⁾。I-II 期の分化型癌では 10 年生存率が 95%以上であり、二次発がんも問題となる。女性生殖器や中枢神経の発がん、白血病等のリスクが上昇するとされている⁹⁾。

2) 外部照射に伴う合併症

急性期有害事象は、皮膚炎、局所粘膜炎、嚥下困難である。晩期有害事象は食道や気管の機能障害が考えられる。甲状腺全摘出術後の場合は副甲状腺機能低下や反回神経麻痺を合併している可能

性があるため注意が必要である。

参考文献

- 1) 森 豊. 甲状腺癌およびバセドウ病の放射性ヨード治療におけるガイドライン. 核医. 42 : 17-32, 2005.
- 2) Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, et al. Papillary and follicular thyroid cancer : impact of treatment in 1578 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14 : 1063-1075, 1988.
- 3) Maxon HR 3rd, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. Endocrin Metab Clin North Am 19 : 685-718, 1990.
- 4) Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, et al. A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive Iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endocr Metab 89 : 3668-3676, 2004.
- 5) Durrante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma : benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocr Metab 91 : 2892-2899, 2006.
- 6) Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). Cancer 77 : 172-180, 1996.
- 7) Chen J, Tward JD, Shrieve DC, et al. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma : analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983-2002. Am J Clin Oncol 31 : 460-464, 2008.
- 8) Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, et al. 131 I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause : results of a prospective study. J Clin Endocr Metab 86 : 3512-3515, 2001.
- 9) Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer 89 : 1638-1644, 2003.

1 放射線療法の意義と適応

舌癌は口腔領域に発生する癌のうち約50%を占める。その多くは舌縁から発生し、80%以上が扁平上皮癌である。現在、舌癌の根治治療の主体は手術であるが、I-II期は小線源治療の良い適応でもある^{1,2)}。また、最近では局所進行舌癌に対して動注による化学放射線療法が施行され、手術に匹敵する成績も報告されている³⁾。

手術が選択される場合でも腫瘍の減量を目的とした術前照射や手術後の病理結果により、術後放射線単独治療あるいは化学放射線療法が適応される⁴⁻⁷⁾。術後化学放射線療法の対象は、再発高リスク因子である顕微鏡的断端陽性や節外浸潤陽性を認めた症例で、一方、中間リスク因子である多発リンパ節転移、神経周囲浸潤陽性等の症例は放射線単独治療で行われることが多い。

2 放射線治療

1) 小線源治療

① 標的体積・リスク臓器

GTV：舌原発巣，CTV：GTV+5～10mm，PTV：CTVに一致

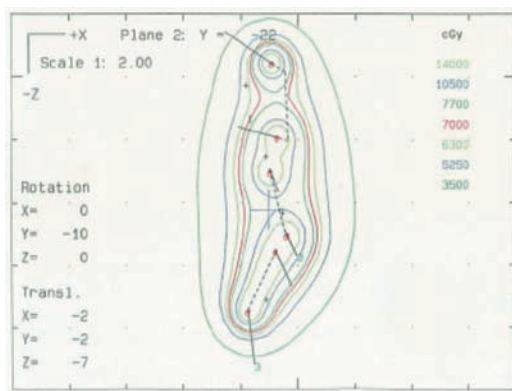
② 治療計画および照射法

低線量率：¹³⁷Cs針（現在は供給停止），¹⁹²Irヘアピンおよびシングルピン，¹⁹⁸Au粒子を使用。

¹³⁷Cs針や¹⁹⁸Au粒子はManchester法（Paterson & Parker法）⁸⁾に従い挿入する。¹⁹²IrヘアピンおよびシングルピンはParis法⁹⁾あるいはManchester法（Paterson & Parker法）⁸⁾を応用した配置でguide gutter法で挿入する（図1）。いずれもPTVが含まれるように線源配置を行うとともに、線源挿入後は専用の線量計算ソフトを用いて線量計算を行う。特に一時刺入線源（¹³⁷Csや¹⁹²Ir）ではその計算に従って抜去日時を決定する。処方線量は¹³⁷Csや¹⁹²Irの場合、線源から5mm離れた面を線量評価面とし65～70Gy/5～7日、¹⁹⁸Auの場合



a. X線写真側面像



b. 線量分布図

図1 ¹⁹²Irヘアピン3本を用いた小線源治療のX線写真側面像と線量分布図

合は永久崩壊で 80~90 Gy とする。

高線量率： ^{192}Ir または ^{60}Co のマイクロ線源を用い、遠隔操作式後装填法 (remote after-loading system ; RALS) で行う。顎下部よりアプリータを挿入し、専用の治療計画装置で線量計算のうえ、中央アプリータから 5 mm の点を線量評価点とし 1 回 5~6 Gy を 1 日 2 回照射し、総線量 55~60 Gy/9~10 回/5~7 日とする分割照射で行われる。

2) 外部照射

① 標的体積・リスク臓器

GTV：視診、触診および各種画像検査 (CT, MRI, PET/CT 等) により判断された原発巣およびリンパ節転移。術後例では肉眼的残存部位。

CTV：GTV とその周囲の腫瘍の進展が予想される領域。リンパ節の予防照射領域についての確立した定義はないため、各施設で頭頸部外科医や口腔外科医との間でコンセンサスを得ておくべきである。

術後照射の場合 (口腔、喉頭、中・下咽頭扁平上皮癌)、再発高リスク因子の CTV high risk は顕微鏡的残存が疑われた部位 (CTV primary) と、またはリンパ節転移で節外浸潤を認めた部位 (CTV nodal) とする。中間リスク因子である多発リンパ節転移、神経周囲浸潤、T3-4 などの領域にも同様に CTV intermediate risk として囲む。予防域については、切除原発部位や顎部リンパ節転移の部位により異なるが CTV low risk としガイドラインなどの報告¹⁰⁻¹²⁾ を参考にして決定する。

PTV：シェルを用いた固定を原則とし、マウスピースやバイトブロック等により舌の可動に制限を加えたうえで、CTV に 5 mm 程度のマージンを加える。術後照射の場合の PTV については、本章「IV~VI の上・中・下咽頭癌」(p.87, 94, 98) および「XI. 原発不明顎部リンパ節転移」(p.119) の項を参考とする。

リスク臓器：舌および口腔底粘膜、下顎骨、脊髄が主なリスク臓器である。特に小線源治療の場合、下顎骨の骨壊死、舌潰瘍に注意が必要である。その他のリスク臓器の耐容線量については本章「IV. 上咽頭癌」(p.88) の項を参照する。

② 放射線治療計画

CT を用いた 3 次元治療計画が強く推奨される。シェルを固定具として使用し、肩関節まで固定できるものが適切である。正常臓器として脳幹、脊髄、下顎骨、唾液線、甲状腺などを描出し、照射される線量に注意する。

③ エネルギー・照射法

4~6 MV の X 線を用いる。原発巣および両側上中顎部への照射が必要な場合には左右対向 2 門照射とする。鎖骨上への照射が必要な場合はハーフビーム法を用いるなど照射野の重なりに注意して、前方 1 門あるいは前後対向 2 門での照射を加える。原発巣に限局して照射する場合は、多門照射にする等して正常組織の線量に注意する。

頸部郭清術後で患側レベル V への照射が必要な場合には、前後対向 2 門や斜入 2 門等の方法で背側の線量を低下させないようにするとともに、脊髄線量を制限する工夫も必要である (図 2)。また、再発高リスク因子症例に対する術後照射の場合、照射野範囲が両側顎部に及ぶことが多く、全顎部照射となることが多い [全顎部照射法については本章「IV. 上咽頭癌」(p.89) の項を参照]。

正常臓器の線量低減をさらに図るため、可能であれば IMRT も考慮する [IMRT による治療計

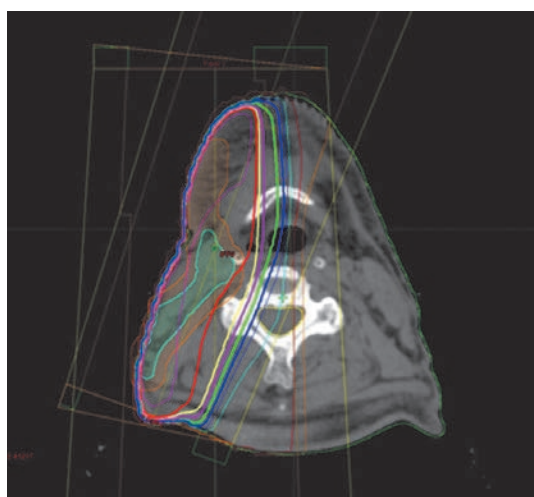


図2 患側頸部への術後照射の例

水：CTV，橙：PTV。

後方からは脊髄を外すような角度をつけた照射とした。線量分布を確認しながら各ビームの線量配分やウェッジの使用を考慮する。

画法は本章「IV. 上咽頭癌」(p. 89)の項を参照]。

また、小線源治療歴のある側の頸部を照射する際には、照射される下顎骨の範囲をできる限り小さくする。

④ 線量分割

根治的照射の場合、予防領域も含め40～50 Gy/20～25回/4～5週で照射後、照射野を病変部に縮小して総線量は60～70 Gy/30～35回/6～7週とする。術前照射の場合は総線量30～40 Gy/15～20回/3～4週とすることが多い。術後照射の場合は、予防領域も含め40～50 Gy/20～25回/4～5週で照射後、再発高リスク因子である断端陽性例、節外浸潤例ではこの領域に60～66 Gy/30～33回/6～6.5週、それ以外の中間リスク症例では56～60 Gy/28～30回/5.5～6週の照射が行われることが多い。

⑤ 併用療法

化学療法との併用：進行癌に対し、他の頭頸部癌同様にシスプラチンを中心とした化学療法との同時併用療法が施行され、有効性が報告されている¹³⁾。また、舌動脈にカテーテルを挿入した選択的動注化学療法併用の有効性を示す報告もある³⁾。しかし、適正な薬剤の組み合わせや照射法、線量分割については結論付ける段階に至っていない。

手術との併用：術後照射の場合、再発高リスク因子症例、中間リスク因子症例のそれぞれに対して予防域を含めた化学療法併用放射線療法または放射線単独治療が行われる。

3 標準的な治療成績

I-II期への小線源治療による5年生存率はそれぞれ79～93%、70～83%と報告されている^{1, 2, 14)}。III期でもN0の場合は小線源治療±外部照射で5年生存率67%、N1の場合は小線源治療+頸部郭清術±外部照射で35%との報告もある¹⁵⁾。

動注による化学放射線療法法の3年生存率は、III期で67%、IV期で43%と報告されている³⁾。また、III-IV期症例への全身化学療法併用による放射線療法では5年生存率66%との報告もある¹³⁾が、症例数も少なく治療内容も統一されていない。

4 合併症

1) 小線源治療

急性期有害事象：口腔粘膜炎とそれに伴う疼痛はほぼ必発。

晩期有害事象：下顎骨骨髓炎・骨壊死，舌潰瘍。

小線源治療の場合，舌と下顎骨との間にスペーサーを装着することで，骨障害の軽減が図れる。

2) 外部照射治療

上記に加えて，唾液分泌障害，味覚障害などが生じる。

参考文献

- 1) Shibuya H, Hoshina M, Takeda M, et al. Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer : an analysis of past cases focusing on control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26 : 51-58, 1993.
- 2) Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, et al. Interstitial brachytherapy for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue : factors influencing local control and soft tissue complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 : 767-775, 1999.
- 3) Fuwa N, Kodaira T, Furutani K, et al. Arterial chemoradiotherapy for locally advanced tongue cancer : analysis of retrospective study of therapeutic results in 88 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 : 1090-1100, 2008.
- 4) Topchong 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 Radiat Oncol Biol Phys* 20 : 21-28, 1991.
- 5) Bernier J, Domezge C, Ozsahin M, et al. Postoperative Irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 : 1945-1952, 2004.
- 6) 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* 350 : 1937-1944, 2004.
- 7) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers : a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 27 : 843-850, 2005.
- 8) Paterson R, Parker HM. A dosage system for interstitial radium therapy. *Br J Radiol* 11 : 252-266, 1938.
- 9) Pierquin B, Dutreix A, Paine CH, et al. The Paris system in interstitial radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 17 : 33-47, 1978.
- 10) Eisbruch A, Foote RL, O' Sullivan B, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer : emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 12 : 238-249, 2002.
- 11) Chao KS, Wippold FJ, Ozyigt G, et al. Determination and patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 : 1174-1184, 2002.
- 12) Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck : DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 69 : 227-236, 2003.
- 13) Stenson KM, Kunnavakkam R, Cohen EE, et al. Chemoradiation for patients with advanced oral cavity cancer. *Laryngoscope* 120 : 93-99, 2010.
- 14) Inoue T, Inoue T, Teshima T, et al. Phase III trial of high and low dose rate interstitial radiotherapy for early oral tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 : 1201-1204, 1996.
- 15) Ihara N, Shibuya H, Yoshimura R, et al. Interstitial brachytherapy and neck dissection for stage III squamous cell carcinoma of the mobile tongue. *Acta Oncol* 44 : 709-716, 2005.

1 放射線療法の意義と適応

原発不明頸部リンパ節転移は頭頸部癌の3~5%を占める。原発巣が咽頭・喉頭に存在していると考えられれば治癒可能な病態として根治治療の対象となるが、肺や食道に原発巣が存在する可能性が高いと判断される場合は治療の目的は緩和的なものとなる。

原発巣の推測部位は、転移リンパ節の部位や病理組織型により異なる。下頸部や鎖骨上のリンパ節腫大で見つかる扁平上皮癌症例では、頭頸部癌からのリンパ節転移の他、食道、肺など鎖骨以下の原発巣からの遠隔転移が疑われる。また腺癌症例では唾液腺癌や甲状腺癌からの転移の可能性があるが、肺癌、胃癌等の頭頸部領域以外の原発巣からの転移も念頭に置いておく必要がある。

原発不明頸部リンパ節転移の治療における前向き研究の報告はなく、ほとんどが少数例の後ろ向き研究であり、適切な治療指針は確立していない。治療は手術（頸部郭清またはリンパ節摘出）・放射線治療・化学療法の組み合わせで行われ、放射線治療は頸部郭清術後に行われることが多い。

腫大リンパ節がレベル IIB, V 領域の場合は上咽頭癌、レベル IIA, III では扁桃、舌根部などの中咽頭や下咽頭、喉頭の原因が疑われる¹⁾。N1, N2a 症例で節外浸潤のない場合には放射線治療単独が、N2b 以上の場合には化学療法の併用で行われる。単発小病変で、節外浸潤のない N1 症例であれば術後の放射線治療を省略し、注意深い経過観察とする場合もある。照射範囲については系統的な照射を行う場合には上咽頭、中咽頭に準じた全頸部照射になるが、対側頸部や粘膜領域を含むかどうかは議論が分かれる。患側のみの照射は対側頸部の再発率、粘膜内病変の出現率は高くなるが、生存率に有意差はないとする報告が多い^{2,3)}。エビデンスの乏しい領域ではあるが、放射線治療技術の進歩により3次元治療計画ができるようになった現在では、3次元放射線治療が強く推奨され、可能であればIMRTが望ましい。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：触診および各種画像検査（CT・MRI・PET等）で確認される腫大リンパ節。術後例では肉眼的残存部位。

CTV

- ① CTV high risk：GTVに適切なマージン（5~10 mm程度）を付加した体積。節外浸潤などが疑われる場合はこれに腫瘍の進展様式を考慮して潜在的な進展が起こり得る範囲も含める。
- ② CTV intermediate risk：DAHANCA, EORTC, GORTEC, RTOGのガイドラインで定義されたリンパ節領域を参考として、腫大リンパ節の存在するリンパ節領域を囲う。腫大リンパ節の局在が領域の辺縁である場合は隣接するリンパ節領域を含めることも考慮する。また原発巣の存在が強く疑われる咽頭・喉頭領域も含まれる。
- ③ CTV low risk：上記以外のリンパ節領域（鎖骨上リンパ節領域も含める）と咽頭・喉頭粘膜を含む両側頸部に対する系統的な照射が局所制御と生存率の向上に最も優れているとの報告があり⁴⁾、リンパ節領域に関しては両側頸部をCTVとすることが推奨される。咽頭・喉頭

領域に関しては、下咽頭・喉頭を CTV に含まなくても治療成績に影響はないとする最近の報告⁵⁻⁷⁾もあり、検討の余地がある。

PTV：毎回のセットアップ（施設ごとに検討が必要）および臓器の移動を考慮して、PTV high risk, intermediate risk, low risk は、それぞれの CTV に対応して 5～10 mm のマージンをつけた領域とする。ただし正常組織の耐容線量を守るために、マージンをある程度縮小することは許容される。

リスク臓器：全頸部照射が中心となる場合、上咽頭癌の照射野とほぼ同等となる。リスク臓器および耐容線量については、本章「IV. 上咽頭癌」（p. 88）の項を参照する。

2) 放射線治療計画

正確な病巣の進展範囲の把握や、線量分布の均一性が重要になるため、3次元治療計画が強く推奨される。治療時の体位の再現性を高めるため、治療計画 CT 撮影時にシェル等を用いた固定は必須である。金属、インプラントに関する注意事項は本章「IV. 上咽頭癌」（p. 88）の項を参照する。可能な場合は IMRT を考慮する。

3) エネルギー・照射法

X 線のエネルギーは 4～6 MV を用いる。治療開始時の全頸部照射では咽頭腔と喉頭および両側頸部を含める必要があるため、上咽頭癌の照射法に準じたものとなる。全頸部照射法については本章「IV. 上咽頭癌」（p. 89）の項を参考にする。

全頸部照射終了後はリスクに応じて順次照射野を縮小していく。必要に応じて電子線照射なども併用する。図 1, 2 に術後照射の一例を示す。

4) 線量分割

3次元放射線治療で 1 回線量 1.8～2 Gy の通常分割照射法が標準である。腫大リンパ節病変（PTV high risk）に対して 66～70 Gy/33～35 回/6.5～7 週で行う。腫大リンパ節の存在するリンパ節領域（PTV intermediate risk）に対しては 60～66 Gy/30～33 回/6～6.5 週、上記以外のリンパ節領域（鎖骨上リンパ節領域も含める）と咽頭・喉頭粘膜を含む両側頸部（PTV low risk）に対して、40～54 Gy/20～27 回/4～6 週の線量を投与する。また、合併症を軽減するために原発巣の可能性が比較的低い下咽頭、喉頭を照射野から外している施設もある^{6,7)}。脊髓線量は 45～50 Gy を超えないようにし、化学療法併用の場合には 40～45 Gy 以下に抑える。

5) 併用療法

治療は手術（頸部郭清またはリンパ節摘出）・放射線治療・化学療法の組み合わせで行われるが、これまでの報告のほとんどが症例数の限られた後ろ向き研究であり、適切な指針は確立していない。頸部郭清後に放射線治療を追加することが多い。近年、化学療法との同時併用により良好な治療成績が報告されており、一般的な頭頸部癌の治療に準じて、節外浸潤の有無・転移病巣の数などに応じた治療法を検討することが重要である。

3 標準的な治療成績

本疾患の治療成績は頸部郭清術＋放射線治療で 5 年全生存率が 23～67%^{3,8)}、頸部郭清術＋化学放射線療法で 83～87%^{9,10)}と報告されている。IMRT を用いた治療成績は頸部郭清や化学療法併用の有無が混在しているという問題点はあるものの、5 年全生存率が 71～89%と治療効果の低下なしに有害事象は低減されたと報告されている^{11,12)}。

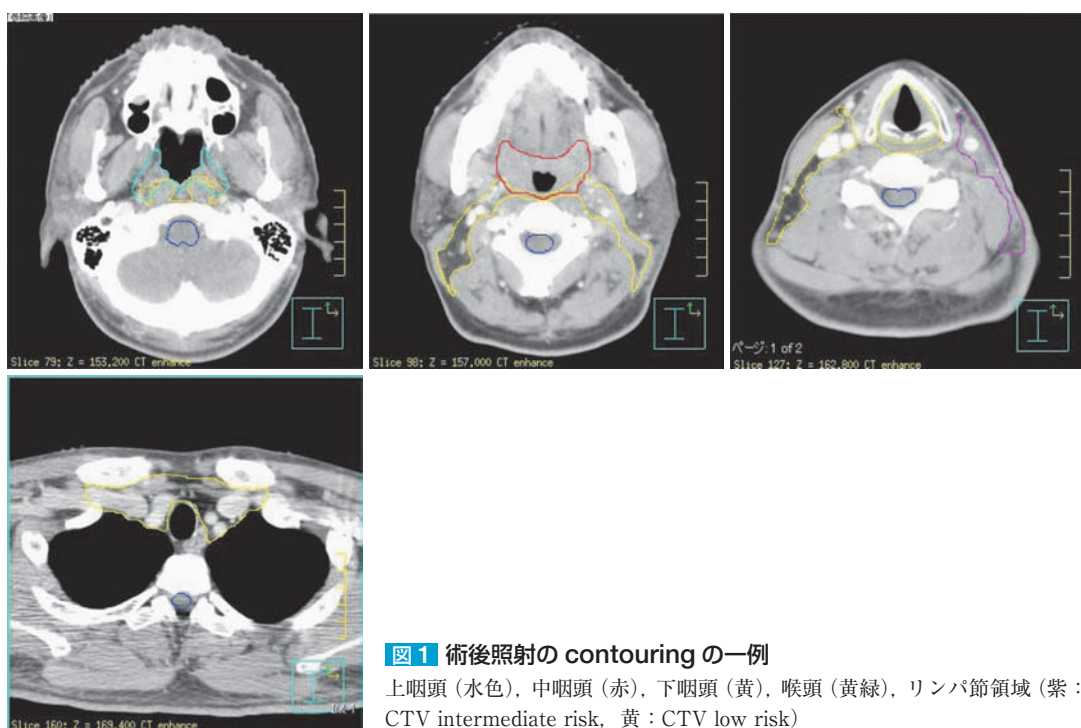


図1 術後照射の contouring の一例

上咽頭 (水色), 中咽頭 (赤), 下咽頭 (黄), 喉頭 (黄緑), リンパ節領域 (紫 : CTV intermediate risk, 黄 : CTV low risk)

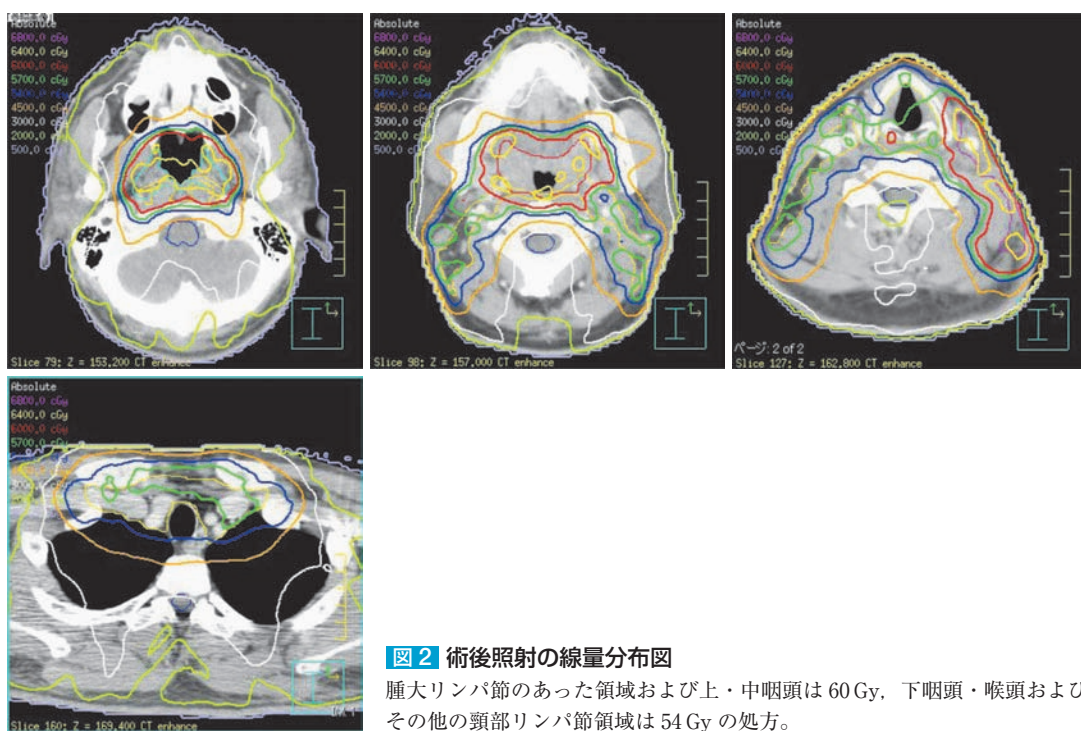


図2 術後照射の線量分布図

腫大リンパ節のあった領域および上・中咽頭は 60 Gy, 下咽頭・喉頭およびその他の頸部リンパ節領域は 54 Gy の処方。

4 合併症

照射野が大きいため有害事象が発生しやすい。主な急性期および晩期有害事象は下記の通りである。有害事象の頻度については本章「IV. 上咽頭癌」(p. 91)の項を参照する。

急性期有害事象：口腔・咽頭の粘膜炎，粘膜出血，粘膜潰瘍，味覚障害，唾液分泌障害，放射線皮膚炎，皮膚潰瘍等

晩期有害事象：唾液分泌障害，口渇，歯周病，齦歯，リンパ浮腫，嚥下機能障害，顎骨骨髓炎・骨壊死，軟部組織壊死，甲状腺機能低下症，腕神経叢障害，脊髄症，二次発がん等

参考文献

- 1) Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from unknown head and neck primary site. *Head Neck* 20 : 739-744, 1998.
- 2) Grau C, Johansen LV, Jacobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from primary unknown primary tumors. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 55 : 121-129, 2000.
- 3) Ligez A, Gentil J, Crehange G, et al. Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother Oncol* 93 : 483-487, 2009.
- 4) Nieder C, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 3 : 33-40, 2002.
- 5) Aslani M, Sultanem K, Vounq T, et al. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site : Is there a need for neck dissection? *Head Neck* 29 : 585-590, 2007.
- 6) Barker CA, Morris CG, Mendenhall WM. Larynx-sparing radiotherapy for squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site. *Am J Clin Oncol* 28 : 445-448, 2005.
- 7) Amdur RJ, Li JG, Liu C, et al. Unnecessary laryngeal irradiation in the IMRT era. *Head Neck* 26 : 257-264, 2004.
- 8) Argiris A, Smith SM, Stenson K, et al. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Ann Oncol* 14 : 1306-1311, 2003.
- 9) Shehaddeh NJ, Ensley JF, Kucuk O, et al. Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 28 : 1090-1098, 2006.
- 10) Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site : M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : 1005-1010, 2010.
- 11) Shoushtari A, Saylor D, Kerr KL, et al. Outcomes of patients with head-and-neck cancer of unknown primary origin treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : 83-91, 2011.
- 12) Wallace A, Richards GM, Harari PM, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol* 32 : 286-290, 2011.