

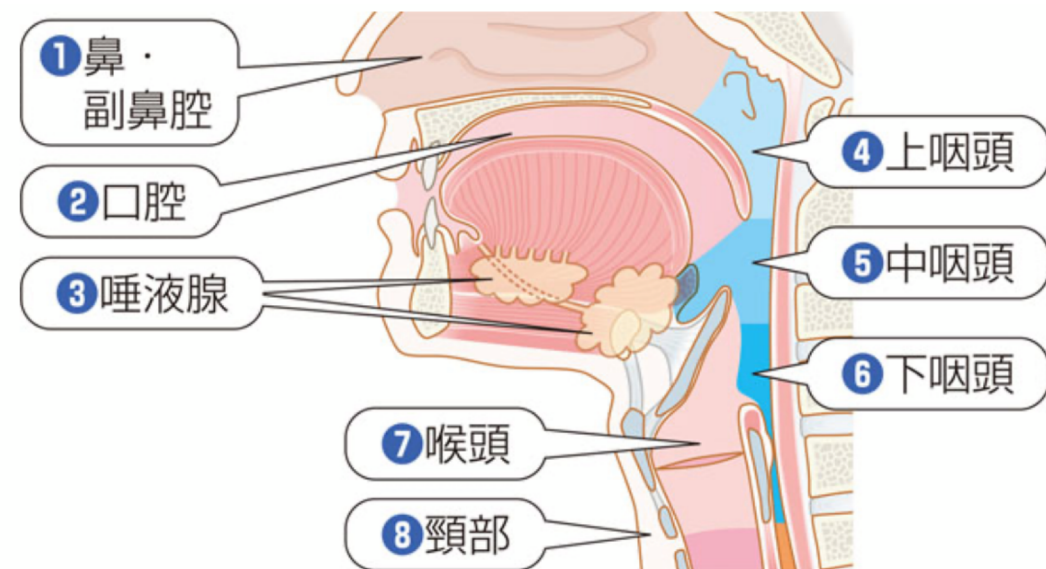
# 進行頭頸部がんの治療概略



日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科  
勝俣範之

# 頭頸部がんとは

- 頭頸部とは、脳と目を除いた首から上すべての領域を指す
- この領域にできるがんをまとめて“頭頸部がん”と総称する
- がん全体の3-5%
- 発生部位によって、鼻腔・副鼻腔がん、口腔がん、喉頭がん、咽頭がん、唾液腺がん、甲状腺がんなどに分けられる
- 頭頸部は様々な機能をもつ臓器の集合であり、がんの発生部位により症状や治療方針が異なる



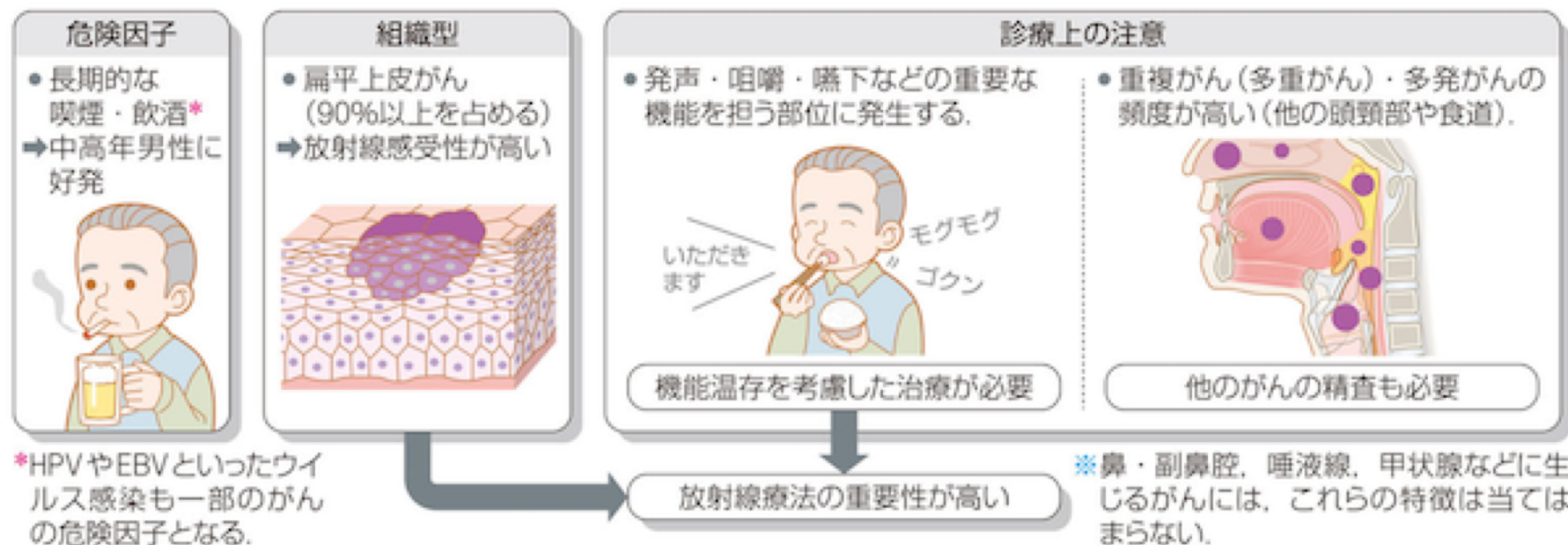
# 頭頸部がんの種類

メディックメディア：がんがみえる（第1版）：p.488より一部改変

| 原発部位   | 代表的ながん | 危険因子                                          | 主な症状                        | 補足                                             |                                                                               |
|--------|--------|-----------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| ①鼻・副鼻腔 | 上顎洞がん  | 慢性副鼻腔炎                                        | 悪臭を伴う鼻漏・鼻出血、鼻閉、眼球突出、顔面腫脹、歯痛 | 扁平上皮癌の他、 <b>小細胞癌</b> や <b>悪性黒色腫</b> などの組織型を含む。 | 直接浸潤が主であり、リンパ節転移は少ない                                                          |
| ②口腔    | 舌がん    | 喫煙、飲酒、う歯、不適合義歯                                | 難治性口内炎、疼痛・出血、頸部腫瘍           | 扁平上皮癌が大多数を占める。                                 | 舌縁に好発する。白板症が全がん病変となる。                                                         |
| ③唾液腺   | 耳下腺がん  | 不明                                            | 耳下部・耳前部の腫瘍、疼痛、顔面神経麻痺        | <b>腺様嚢胞癌</b> 、 <b>唾液腺導管癌</b> など、20種類以上の組織型を含む。 | <b>化学療法・放射線治療に抵抗性である</b>                                                      |
| ④上咽頭   | 上咽頭がん  | Epstein-Barrウイルス (EBV)                        | 難治性中耳炎、鼻出血、鼻閉、複視、頸部腫瘍       | 扁平上皮癌が大多数を占めるが、中でも低分化・未分化なものが大部分を占める。          | 中国南部や東南アジアに多い。化学療法・放射線治療に感受性である。                                              |
| ⑤中咽頭   | 中咽頭がん  | 喫煙、飲酒、Human Papillomaウイルス (HPV)               | 咽頭痛、咽頭出血、嚥下障害、頸部腫瘍          | 扁平上皮癌が大多数を占めるが、悪性リンパ腫との鑑別が重要である。               | 扁桃に好発する。p16の染色性でHPV関連かどうかを判断する。                                               |
| ⑥下咽頭   | 下咽頭がん  | 喫煙、飲酒                                         | 咽頭痛、嚥声、血痰、嚥下障害、頸部腫瘍         | 扁平上皮癌が大多数を占める。                                 | 梨状陥凹に好発する。                                                                    |
| ⑦喉頭    | 喉頭がん   | 喫煙、飲酒                                         | 嚥声、呼吸困難、咽頭痛                 | 扁平上皮癌が大多数を占める。                                 | 声門に好発する。症状より早期発見されやすい。                                                        |
| ⑧頸部    | 甲状腺がん  | 遺伝子異常 ( <i>BRAF</i> , <i>RET</i> など)、大量の放射線被曝 | 頸部腫瘍、嚥声                     | 乳頭がん、濾胞がん、髄様がん、未分化がんを含む。                       | 年齢のピークは <sup>70</sup> 代だが、女性の場合は <sup>20</sup> ～ <sup>30</sup> 代で発症する人も少なくない。 |

# 頭頸部がんの特徴

- 喫煙・飲酒が危険因子となり、60-70歳代の男性に好発
- 中咽頭がんの約半数はHPV感染に起因、比較的若い方や女性にも増えてきている
- 90%以上が扁平上皮癌
- 重複がんが多く、特に診断時の上部消化管内視鏡検査は必須



# 頭頸部がんの治療方針

- 頭頸部がんの治療方針は、原発部位やステージ、組織型などにより決定
- 根治治療の原則は外科手術
- 頭頸部は呼吸、嚥下、咀嚼、発声といった生活していく上で重要な機能を担っており、これらの機能障害を最小限に留めたいとの患者ニーズも大きい
- 根治を目指すだけでなく、患者の臓器温存の希望も考慮して、非外科的治療として（化学）放射線療法が選択されることもある

註）上咽頭は解剖学的に手術困難な位置にあるため、上咽頭がんでは手術は行われない。

- 根治治療不能な局所やリンパ節再発を認めた場合、2020年6月にホウ素中性子捕捉療法が、2021年1月に頭頸部アルミノックス治療（光免疫療法）が新たに世界に先駆けて保険適用となった
- 救済治療困難な再発例や遠隔転移例に対しては、がん薬物療法や緩和ケアによる病勢・症状コントロール、「本人らしく元気に長生き」を目指す

# 原発部位・ステージ別の主な治療方針(扁平上皮癌)

|       | ステージI                          | ステージII  | ステージIII, IVA, IVB      |         | ステージIVC                                                                                                                                  | 再発                                                                                    |      |
|-------|--------------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------|
|       |                                |         | 切除可能                   | 切除不能    |                                                                                                                                          | 遠隔                                                                                    | 局所領域 |
| 上顎洞がん | 手術療法<br>or<br>放射線療法            |         | 手術療法<br>±<br>(化学)放射線療法 | 化学放射線療法 | 一次療法<br>CDDP+ 5-FU+ ペムブロリズマブ<br>•ペムブロリズマブ<br>•CDDP+ 5-FU+ セツキシマブ<br><br>二次治療<br>•ニボルマブ<br>•パクリタキセル+ セツキシマブ<br>(一次治療として未使用の系統の<br>薬剤を用いる) | 手術療法<br>or<br>化学放射線療法<br>or<br>アルミノックス治療<br>or<br>ホウ素補足中性子療法<br>による救済の可能性<br>をまず検討する。 |      |
| 口腔がん  | 手術療法<br>or<br>放射線療法<br>(小線源治療) |         |                        |         |                                                                                                                                          |                                                                                       |      |
| 中咽頭がん | 手術療法<br>or<br>放射線療法            |         |                        |         |                                                                                                                                          |                                                                                       |      |
| 下咽頭がん | 手術療法<br>or<br>放射線療法            |         |                        |         |                                                                                                                                          |                                                                                       |      |
| 喉頭がん  |                                |         |                        |         |                                                                                                                                          |                                                                                       |      |
| 上咽頭がん | 放射線療法                          | 化学放射線療法 |                        |         |                                                                                                                                          | CDDP+ 5FU+ ペムブ<br>ロリズマブ                                                               |      |

# 頭頸部がんの薬物療法 (キードラッグ)

- 化学放射線療法、導入化学療法、転移・再発例に対する緩和化学療法
- 頭頸部扁平上皮がんでは、プラチナ製剤の他、免疫チェックポイント阻害薬やセツキシマブなどが用いられる。
- 甲状腺がんでは、VEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の他、各種遺伝子変異に基づいた分子標的薬の使い分けがなされている。

- \*1 カルボプラチンはシスプラチン投与困難時に検討される。
- \*2 頭頸部扁平上皮がん で用いられる。
- \*3 甲状腺がん で用いられる。
- \*4 ,5 がん種横断的に適応承認が得られている。

| 細胞障害性抗がん薬                                                                                                                         | 分子標的薬                                                                                                                                                          | 免疫チェックポイント阻害薬              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1. プラチナ製剤：シスプラチン(CDDP)、カルボプラチン(CBDCA)*1<br>2. フッ化ピリミジン系薬：フルオロウラシル(5FU)、テガフル・ギメラシル・オテラシル(SI)<br>3. タキサン系薬：ドセタキセル(DTX)、パクリタキセル(PTX) | 1. 抗EGFR抗体薬*2：セツキシマブ<br>2. VEGFRチロシンキナーゼ阻害薬*3：ソラフェニブ、レンバチニブ、バンデタニブ<br>3. RET阻害薬*3セルペルカチニブ<br>4. BRAF/MEK阻害薬*4：ダブラフェニブ+トラメチニブ<br>5. NTRK阻害薬*5：エントレクチニブ、ラトロレクチニブ | 1. 抗PD-1抗体薬：ニボルマブ、ペムブロリズマブ |

# 頭頸部扁平上皮がんの主なレジメン

| 使用目的                   | レジメン                                                                                                    |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学放射線療法                | CDDP+放射線(RT)療法                                                                                          |
| 導入化学療法                 | TPF (DTX+CDDP+5FU)療法                                                                                    |
| 緩和一次療法<br>(プラチナ製剤感受性)  | <ul style="list-style-type: none"><li>• PF (CDDP+5FU) +ペムブロリズマブ療法</li><li>• ペムブロリズマブ単剤療法</li></ul>      |
| 緩和二次療法1<br>(プラチナ製剤抵抗性) | <ul style="list-style-type: none"><li>• ニボルマブ単剤療法</li><li>• パクリタキセル+セツキシマブ療法</li><li>• S1単剤療法</li></ul> |

# 頭頸部扁平上皮がんの遠隔転移・再発例に対する治療

- プラチナ製剤使用中あるいは6か月以内に病勢進行を認めた場合をプラチナ製剤抵抗性，6か月以上の場合をプラチナ製剤感受性と定義される。
- 遠隔転移・再発例に対する一次治療（プラチナ製剤感受性）として、PF+ペムブロリズマブ療法もしくはペムブロリズマブ単剤療法が選択される。

註) どちらを用いるかはPD-L1発現状況などを考慮して選択される。

- 二次療法（プラチナ製剤抵抗性）には、未使用の系統の薬剤が用いられる。

例1) ペムブロリズマブ単剤療法 → PF+セツキシマブ療法

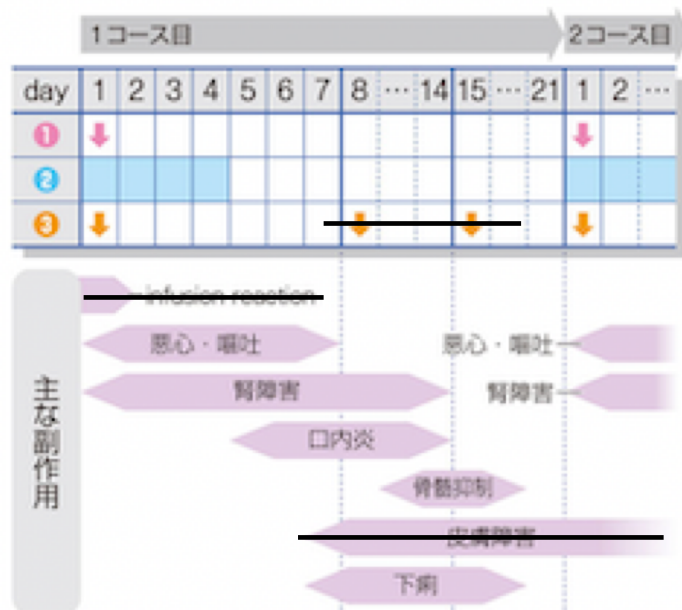
例2) PF+ペムブロリズマブ療法 → PTX+セツキシマブ療法

例3) (CDDP+RT療法早期再発) → ニボルマブ療法

# PF+ペムブロリズマブ療法

PF+ペムブロリズマブ療法

| 薬 物                  | 用量・用法                                                          | 1コース | 施行回数 |
|----------------------|----------------------------------------------------------------|------|------|
| ①CDDP (p.122)        | <del>80</del> 100 mg/m <sup>2</sup> ,<br>点滴静注, day1            | 3週間  | 6コース |
| ②5-FU (p.116)        | <del>800</del> 1,000 mg/m <sup>2</sup> /day,<br>持続点滴静注, day1~4 |      |      |
| ③ペムブロリズマブ<br>(p.164) | 200 mg/body*,<br>点滴静注, day1                                    | 3週間* | 増悪まで |



## 確認事項

- ☐ 白血球、血小板、赤血球数が基準範囲である  
( $\Leftarrow$ 細胞障害性抗がん薬は骨髄抑制を起こす (p.112))
- ☐ infusion reactionの症状を説明し、前投薬・初回投与速度の確認をした  
( $\Leftarrow$ セツキシマブは抗体薬 (p.139))
- ☐ 皮膚の保湿・清潔を保つよう指導し、必要に応じて保湿剤を処方した  
( $\Leftarrow$ セツキシマブは皮膚障害をきたす)
- ☐ Cr, Coを確認し腎機能障害はない  
( $\Leftarrow$ CDDPは腎障害を起こす)
- ☐ 投与前、投与後に輸液(各1,000~2,000 mL)を行い、十分な尿量(100 mL/h以上)がある  
( $\Leftarrow$ CDDPの腎障害軽減 (p.123))
- ☐ 十分な制吐療法を行っている  
( $\Leftarrow$ CDDPは悪心・嘔吐の高リスク薬 (p.173))
- ☐ 口腔内の観察を行い、口腔ケアの指導をした  
( $\Leftarrow$ 5-FUは口内炎をきたしやすい)

# 一次治療レジメンの使い分け

- PD-L1 (CPS)発現割合を確認した上で、症状、再発・転移部位、病勢や患者希望などを考慮し、レジメンを選択する。

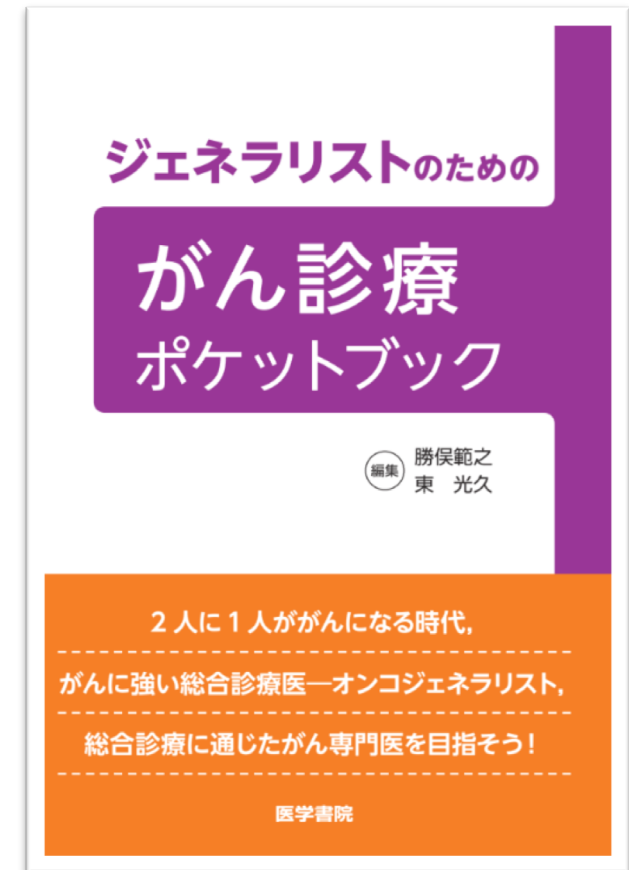
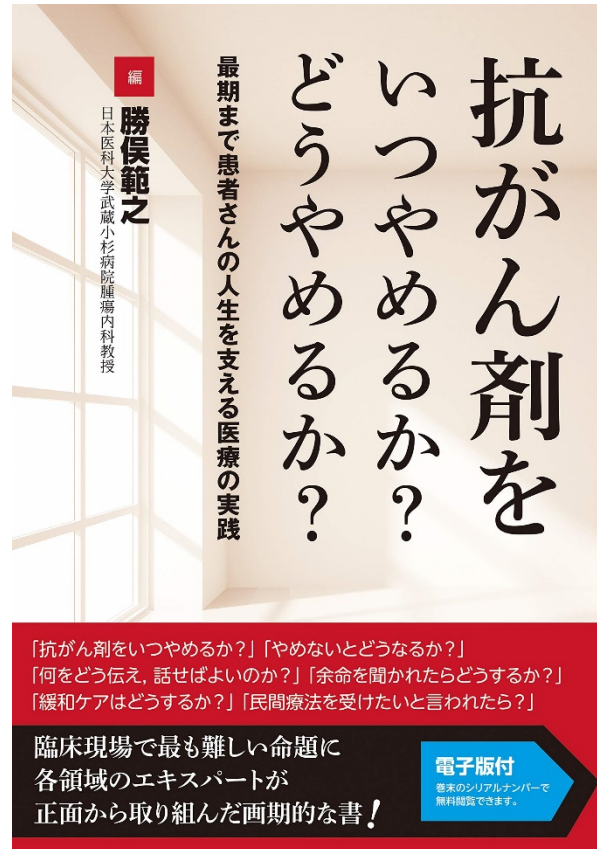
| PD-L1<br>(CPS) | 無症状/低腫瘍量/緩徐進行                | 有症状/高腫瘍量/急速進行               |
|----------------|------------------------------|-----------------------------|
| ≥20            | ペムブロリズマブ<br>PF + ペムブロリズマブ    | PF + ペムブロリズマブ<br>ペムブロリズマブ   |
| 1-19           | PF + ペムブロリズマブ<br>ペムブロリズマブ    | PF + ペムブロリズマブ               |
| <1             | PF + ペムブロリズマブ<br>PF + セツキシマブ | PF + セツキシマブ<br>PF+ ペムブロリズマブ |

# 甲状腺がんの治療方針

- 甲状腺がんの治療方針は、原発部位やステージ、組織型などにより異なる
- 根治治療の原則は外科手術
- 大多数を占める分化型がん（乳頭がん＋濾胞がん）では年単位の緩徐進行しか認めない場合もあり、無治療経過観察が提案できる場合もある
- リンパ節陽性例などの再発高リスク例においては、放射性ヨウ素内用療による術後治療の追加が検討される
- 髄様がんの約30%はMEN2型であり、遺伝カウンセリングを受けた後にRET遺伝子検査を受け、治療方針を決めることが勧められる
- 未分化がんは稀だが、週単位で急速増悪する最も予後の悪い固形がんであり、迅速な診断と治療導入が必要

# 甲状腺がんの遠隔転移・再発例に対する治療

- 分化型がん（乳頭がん、濾胞がん）の再発例に対しては、放射性ヨウ素内用療法がまず検討される
- 放射性ヨード治療抵抗性の分化型がんで、1年以内に明らかな病勢進行を認めるような場合には、分子標的薬治療の適応となる
- VEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるレンバチニブはいずれの組織型にも有効性が確認されている。高血圧、蛋白尿の他、手足症候群や無気力、疲労、味覚障害などが高度に出現し、適切な休薬と減量を要する。ときに血栓症、出血、消化管穿孔などの重篤な副作用が出現することがあり、注意を要する
- 近年、*BRAF*遺伝子変異、*RET*遺伝子変異、*NTRK*遺伝子変異に紐づいた分子標的薬が治療選択肢に加わった



がん患者さんの笑顔と  
希望のために

勝俣nkatsuma@nms.ac.jp



ご静聴ありがとうございました。