

総 説

加藤 久幸

藤田医科大学医学部

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

日耳鼻 125: 1260-1266, 2022

「第122回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム」

頭頸部がん治療の進歩

—頭頸部がん治療における

ヒトパピローマウイルスの役割—

頭頸部がんの中でも特に中咽頭癌扁平上皮癌（OPSCC）に HPV 関連癌が多い。HPV 関連 OPSCC は喫煙や飲酒がリスク因子となる HPV 非関連 OPSCC とは臨床的特徴が異なり、治療反応性や予後が明らかに良好なことから異なる癌と考えられている。実臨床では治療効果や予後を反映した病期分類が必要とされ、2017年に p16 発現により層別された TNM 病期分類（UICC 第8版）が発刊された。その結果、HPV 関連 OPSCC の病期分類は、第7版では大半を占めていた stage IV が遠隔転移のある症例のみとなり、T4、N3 症例以外は stage I または II に分類されることになった。しかし、現状では HPV status による治療の変更はエビデンスに乏しく推奨されていない。そこで、比較的若年で長期生存が得られる HPV 関連 OPSCC 患者の治療成績および QOL の向上を目的とした強度低減治療の確立を目指した臨床試験が多く行われている。その手法として、① 化学放射線療法（CRT）における放射線量低減と化学療法の省略、② CRT におけるセツキシマブの併用、③ 一次治療としての放射線治療と経口的ロボット支援下咽喉頭手術（TORS）の比較、④ 経口切除後の補助療法の強度低減、⑤ 導入化学療法の治療効果に応じた放射線量低減などの試験が行われている。また、新しい試みとして CRT と免疫チェックポイント阻害薬併用放射線療法の比較試験も始まっている。本稿では HPV 関連癌の動向や臨床的特徴、TNM 病期分類の変更点、臨床試験の動向について概説する。

キーワード：頭頸部がん，中咽頭癌，HPV，治療，臨床試験**はじめに**

1980年代頃より頭頸部がんヒトパピローマウイルス（HPV）の関連が報告され初め、2007年に D'Souza ら¹⁾により、口腔内 HPV 感染が喫煙や飲酒歴の有無にかかわらず中咽頭扁平上皮癌（OPSCC）の発生に関与していることが報告されたことにより急激に注目を集めるようになった。また、中咽頭癌全体のうち HPV16 陽性例が72%と多くを占め、OPSCC は性習慣や性交人数と密接に関連していることや HPV 非関連癌と比べ予後が有意に良好であることが報告された¹⁾。そのような背景から治療効果や予後を反映した TNM 病期分類が必要とされ、2017年の TNM 分類（UICC 第8版）²⁾ 改訂において OPSCC は p16 発現の有無により層別されたのは記憶に新しい。同年、本邦でも UICC 第8版日本語版が刊行されている³⁾。本稿では HPV 関連 OPSCC の特徴や最近の

動向および今後の治療の方向性について概説する。

HPV 関連癌の動向

米国では HPV 関連癌として代表的な子宮頸癌の発生率は1999～2015年の間に年間1.6%減少しているにもかかわらず、OPSCC の発生率は男性で年間2.7%、女性で0.8%増加している⁴⁾。また、同様に肛門癌においては男性で2.1%、女性で2.9%の増加が見られている⁴⁾。これらの示したデータは HPV ワクチン接種率が約60%の米国での結果であり、HPV ワクチン接種が進んでいない本邦では OPSCC のみならず HPV 関連癌の今後の増加が予想される。女性と男性の接種率が80%に達し、高いワクチン効果が長期的に維持されれば、HPV16, 18, 6, 11 の撲滅は可能との報告もあり⁵⁾、本邦でのワクチン接種率の改善が期待される。

表1 HPV 関連中咽頭癌の臨床的特徴

	HPV 関連癌	HPV 非関連癌
亜部位	口蓋扁桃・舌根	全部位
年齢	若年 (30～50歳)	中高年 (60～70歳)
性差	♂:♀ = 3:1	♂:♀ = 3:1
社会/経済的地位	高い	低い
危険因子	性行為	アルコール/タバコ
頻度	増加	減少
T/N 分類	早期/進行	さまざま
治療・放射線	高感受性	低～中感受性
予後	良好	不良
再発率	低い	高い

頭頸部がんにおける HPV 陽性率と予後との関係

頭頸部がんにおける HPV 陽性率は OPSCC が最も高率であることは周知の事実であるが、ほかの亜部位でも HPV は10～20%程度から検出される。米国 National Cancer Database (NCDB) の2010～2013年の24,740人の解析から、HPV 陽性率は口腔癌10.6%、喉頭癌11%、下咽頭癌17.7%、中咽頭癌62.9%と報告されている⁶⁾。

HPV 関連 OPSCC が治療感受性や予後が良好であることは今までに多く報告されている。代表的な臨床試験の結果をいくつか紹介する。局所進行性切除不能頭頸部癌に対する Cisplatin (CDDP) 同時併用の加速放射線療法と通常分割照射を比較した RTOG 0129 試験では、3年全生存率 (OS) は HPV 陽性例82.4%、HPV 陰性例57.1%と報告されている⁷⁾。また、未治療切除不能例に対してドセタキセル+CDDP+5-フルオロウラシル (5-FU) を用いた TPF 療法または 5-FU+CDDP を用いた FP 療法による導入化学療法 (IC) 後に同時化学放射線療法 (CRT) を施行する比較試験である TAX324 試験では、5年無増悪生存期間 (PFS) は HPV 陽性例78%、HPV 陰性例28%、5年 OS は HPV 陽性例82%、HPV 陰性例35%であった⁸⁾。また、カナダにおける単施設の放射線療法 (RT) または CRT における3年局所制御率は HPV 陽性例94%、HPV 陰性例80%、領域制御率は HPV 陽性例95%、HPV 陰性例82%、遠隔制御率は HPV 陽性例90%、HPV 陰性例86%と報告されている⁹⁾。一方で、中咽頭癌以外の頭頸部がん (下咽頭癌、進行喉頭癌、進行口腔癌) において、HPV 陽性であることが生存期間の延長と関連しているとの報告もあり、これらはプロスペクティブに検証されれば、リスクの層別化に意味を持つ可能性が示唆される⁶⁾。

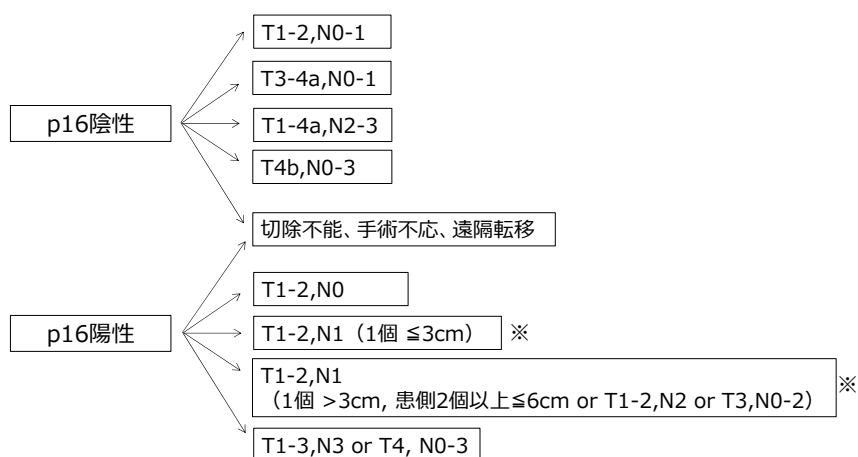
HPV 関連中咽頭癌の臨床的特徴^{7,8)} (表1)

HPV 関連 OPSCC は口蓋扁桃や舌根などの扁桃組織の存在する部位に好発する。これは扁桃組織の陰窩が HPV の持続感染の場となるためと考えられている。また、30～50代の比較的若年者、社会的・経済的に地位の高い層に発症することが多いとされている。HPV 非関連 OPSCC のリスク因子である喫煙や飲酒歴のない症例も多く見られ、Sexual activity と発症率が相関するとされている¹⁾。病勢としては局所進行例が少なく、領域リンパ節進行例が多いにもかかわらず再発が少なく、化学療法や RT の感受性が高いため先にも述べたように予後が良好である。その結果、TNM 病期分類 (UICC 第7版) は治療効果や予後を規定する分類とならないことから改善が求められていた。

HPV 関連中咽頭癌の TNM 分類改定について

前述の状況からの確に予後を反映することを目指した病期分類が検討¹⁰⁾され、2017年に TNM 分類 (UICC 第8版) が刊行された。その中では HPV 発現の検出には安価で汎用性の高い p16 免疫染色が用いられ、中咽頭癌は p16 陽性 OPSCC と p16 陰性 OPSCC に層別された²⁾。

第8版の最も大きな変更点は臨床的 N 分類 (cN 分類) において、第7版の N1 から N2b までが N1 に集約されたことと、Stage IV が遠隔転移のある M1 症例のみに改定されたことである¹¹⁾。また、T 分類では T4a と T4b が T4 に統一された¹¹⁾。この結果、p16 陽性 OPSCC 例では UICC 第7版の TNM 分類において大半を占めていた stage IV が減り、T4、N3 症例以外は stage I か II に分類されることになった。また、原発不明頸部リンパ節転移巣から扁平上皮癌が検出され、その免疫組織学的検査で p16 陽性の場合 p16 陽性 OPSCC の T0 に分類され



文献13) より引用作図

図1 NCCN ガイドラインにおける病期別の中咽頭癌治療区分 (T0 を除く)

NCCN ガイドラインでは p16 発現の有無により層別した病期分類による治療区分が示されている。さらに、p16 陽性例の T1-2, N1 では転移リンパ節の大きさと個数によって区分されている (※)。

表2 NCCN ガイドラインにおける中咽頭癌治療の p16 発現と病期による比較

p16 陽性 OPSCC の T1-2, N1 の治療法は旧 TNM 分類 (第7版) で N2a, N2b 相当の症例を強度の高い治療法へ区分していることである (※)。結果として p16 陽性例であっても T3 以上、頸部リンパ節転移が 3cm を超えるまたは複数ある症例は手術または CRT が推奨されている。結果的には、この治療方針は p16 陰性 OPSCC とほぼ同様となっている。

p16 陰性 OPSCC	p16 陽性 OPSCC	治療法
T1-2, N0 (I, II)	T1-2, N0 (I)	原発巣切除±頸部郭清 放射線治療
T1-2, N1 (III)	T1-2, N1 (I) N: 単発, 3cm 以下	原発巣切除+頸部郭清 放射線治療 化学放射線療法<カテゴリー 2B>
T1-2, N2a-b (IV a)	T1-2, N1 (I)※ N: 単発, 3cm 超 N: 同側多発, 6cm 以下	
T1-2, N2c (IV a)	T1-2, N2 (II)	原発巣切除+頸部郭清 化学放射線療法
T3, N0-1 (III) T3, N2a-c (IV a)	T3, N0-2 (II)	導入化学療法+放射線治療 or 化学放射線療法 <カテゴリー 3>
T4a, N0-2c (IV a) any T, N3 (IV b) T4b は除く	T4, any N (III) any T, N3 (III)	

() 内は stage 分類

ることになった¹²⁾。病理学的N分類 (pN 分類) はリンパ節転移の個数で分類され pN1 は 1～4 個, pN2 は 5 個以上のリンパ節転移と分類された。p16 陰性 OPSCC の N 分類で追加された節外浸潤 (extranodal extension; ENE) の有無は p16 陽性中咽頭癌では問われず pN3 は削除された¹¹⁾。

HPV 関連中咽頭癌の治療の現状

NCCN ガイドライン (Version 3, 2021)¹³⁾ では TNM 分類 (第8版) に基づき p16 発現の有無で層別した治療方針が示されている (図1)。特徴的なのは p16 陽性 OPSCC T1-2, N1 症例の治療において、第7版で N1 に相当するものと N2a, N2b に相当するものとで治療

強度を区分していることである（表2）。すなわち、p16陽性OPSCCであってもT3以上、頸部リンパ節転移が単発で3cmを超えるか複数ある症例は手術またはCRTが推奨されている。結果的には、この治療方針はp16陰性OPSCCとほぼ同様ということになり、現時点ではp16発現の有無により治療法を層別すべきではないと考えられる。

米国では根治的RTに伴う毒性の懸念と、経口的ロボット支援下咽喉頭手術（TORS）などの低侵襲経口的手術が発展、普及したためOPSCCの一次治療として外科的治療が選択されることが劇的に増加している。2004～2013年のNCDBのデータからT1-T2 OPSCC患者8,768人のうち、一次治療方法としてRTを受けたのは2,801人（31.9%）、外科的治療を受けたのは5,967人（68.1%）とされており、2013年時には82%が外科的一次治療を受けていた¹⁴⁾。

de Almeidaら¹⁵⁾は早期T stageのOPSCCが含まれる8件の強度変調放射線治療（intensity modulated radiation therapy: IMRT）に関する報告（1,287例）と12件のTORSに関する報告（772例）を対象としたシステマティックレビューを報告している。そこではIMRTによる治療例に対して化学療法併用（43%）、腫瘍残存による頸部郭清術（30%）が行われていた。また、TORSによる治療例に対して術後に補助放射線療法（26%）、CRT（41%）が施行されていた。結果として多くの症例が複数のモダリティを用いて治療されていた。また、2年OSはIMRT例で84～96%、TORSで82～94%と差はなく、IMRTの有害事象は、食道狭窄（4.8%）、骨壊死（2.6%）、胃瘻（43%）などであり、TORSの有害事象は、出血（2.4%）、瘻孔（2.5%）、手術時または補助療法中の胃瘻（1.4%、30%）などであった。結論として生存率の差はなく、有害事象の種類に違いが見られていた。

先にも述べたようにHPV関連OPSCCは若年者に多く、局所制御が良好で長期生存が得られる場合が多いことから、治療による有害事象が発生すると長期的に悩まされることになる。そのため、治療効果を低下させることなく、毒性や有害事象を軽減できる治療強度を低減した治療方法が必要とされている。

HPV関連OPSCC治療に関する臨床試験について

HPV関連OPSCCに関する治療強度低減に向けた戦略としてCRTにおける放射線や化学療法の低減や省略、TORSとCRTの比較、術後病理学的リスクやICの効果に応じた術後治療強度の低減などさまざまな臨床試験が行われており、表3にその概略をまとめた。以下に代表

的なものについて概説する。

1) 根治的CRTにおける放射線量低減と化学療法の省略に関する試験

NRG Oncology HN002試験（phase 2）は低線量RTが標準的CRTと同等の病勢コントロールと生活の質（QOL）が得られるかを検証する目的で行われた無作為化試験である¹⁶⁾。p16陽性でT1-T2 N1-N2b M0、またはT3 N0-N2b M0のOPSCC（第7版病期分類）で喫煙歴10 pack-years以下を対象とした。低用量シスプラチン（CDDP）毎週投与併用IMRT 60Gyを6週間かけて行う群と、60GyのIMRTを5週間に短縮して行う群を比較した。結果として低用量CDDP併用IMRT群の2年PFSは90.5%であり、1年時の嚥下機能評価法であるMD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) 平均スコアとともに標準CRTのヒストリカルコントロールの設定値を達成した。また、grade 3～4の急性期有害事象はCRT群に多く認めた。この結果から低リスク症例の場合、低用量CDDP併用IMRT群は標準CRT（照射線量70Gy）と同等の病勢コントロールとQOLをもたらすことが示された。引き続いてNRG Oncologyにより、低線量の放射線治療と免疫チェックポイント阻害であるニボルマブの併用が標準CRTと同等の効果が得られるかを検証するためのNRG Oncology HN005試験（phase 2/3）が現在進行中である¹⁷⁾。

2) CRTにおいてCDDPの代替としてセツキシマブを用いる臨床試験

RTOG1016試験（phase 3）は局所進行HPV陽性OPSCCを対象に、主要評価項目を全生存期間（OS）とし、標準治療であるCDDP併用CRTに対するセツキシマブ（Cmab）併用Bioradiotherapy (BRT) の非劣性を検証するために行われた¹⁸⁾。5年OSはCmab併用群で77.9%、CDDP併用群で84.6%であり、規定の非劣性ハザード比を上回り非劣性は証明できなかった。OSは有意にCmab併用群で劣っており、さらに急性期および晩期有害事象の割合は両群間でほぼ同等であった。この結果よりCDDP併用CRTがHPV関連OPSCCにおいても標準治療とされた。

類似したDe-ESCALaTE HPV試験は喫煙歴の少ない局所進行HPV関連OPSCCを対象に主要評価項目を治療後のgrade 3～5の毒性とし、標準治療であるCDDP併用CRTと比較してCmab併用CRTの毒性が軽減されることを検証する目的で行われた¹⁹⁾。重篤な毒性のイベント数には有意差を認めなかったが、2年全生存割合はCDDP併用群で97.5%、Cmab併用群で89.4%であり、有意差をもってCmab併用群が劣る結果となった。Cmab併用CRTはCDDPの併用に比べ毒性の軽減が得

表3 HPV 関連 OPSCC に関する治療強度低減に向けた戦略

HPV 関連 OPSCC に関する治療強度低減に向けた戦略として CRT における化学療法や放射線線量の低減、CRT と TORS の比較、術後の病理学的リスクによる後治療の強度低減、導入化学療法の効果に応じた BRT の線量低減などの臨床試験が行われている。

	NRG Oncology HN002 ¹⁶⁾	NRG Oncology HN005 ¹⁷⁾	RTOG 1016 ¹⁸⁾	De-ESCALaTE HPV ¹⁹⁾	ORATOR ²⁰⁾	ORATOR2 ²¹⁾	ECOG 3311 ²²⁾	ECOG 1308 ²³⁾
対象	T1-2 N1-N2b T3 N0-2b	T1-2 N1 T3 N0-1	T1-2, N2a-N3 T3-4, N0-3	T3-4 N0 T1N1-T4N3	T1-2 N0-2	T1-2 N0-2	T1-2 N1-2b	stage III/IV
UICC/AJCC 病期分類	7 版	8 版	7 版	7 版	7 版	8 版	7 版	7 版
CRT の併用化学療法の 強度低減や省略	省略/ weekly CDDP 併用	Nivo 併用	Cmab 併用	Cmab 併用		weekly CDDP 併用		Cmab 併用
CRT の線量低減	60Gy	60Gy				60Gy		
CRT と経口切除術の比較					○	○		
術後病理学的リスクに よる後治療強度低減					省略/ 54-60Gy/ CRT (64Gy)	省略/ 50/60Gy	省略/ 50/60Gy/ weekly CDDP 併用 CRT (66Gy)	
導入化学療法の効果に 応じた BRT の線量低減								54/70Gy

UICC: Union for International Cancer Control, AJCC: American Joint Committee of Cancer

CDDP: Cisplatin, NIVO: Nivolumab, Cmab: Cetuximab

られず、OS においても劣っていたことから、CDDP が適用できる低リスクの HPV 陽性中咽頭癌症例においては CDDP 併用の標準 CRT を用いるべきと考えられる。

3) 放射線治療と TORS+頸部郭清術の比較: ORATOR 試験 (phase 2)

前述したように米国では OPSCC の一般的な治療法として頸部郭清を同時に行う TORS が RT より多く選択されている¹⁴⁾。しかしながら、これらの治療法を比較した無作為化試験はなかったことから ORATOR 試験が計画された²⁰⁾。T1-T2, N0-2 (4cm 以下) の OPSCC を対象に、RT 群 (70Gy, N1-2 の場合は化学療法を併用) または TORS+頸部郭清 (ND) 群 (病理学的リスクに応じて補助 CRT の有無を選択) に無作為に割り付け、主要評価項目は 1 年後の MDADI スコアによる嚥下関連 QOL とされた。MDADI スコアは RT 群が TORS+ND 群に比べて有意に良好であり、好中球減少、難聴、耳鳴りは RT 群に多く、開口障害は TORS+ND 群で多く報告された。主な有害事象は RT 群では grade 3 の嚥下困難、難聴、粘膜炎が、TORS+ND 群では grade 3 の嚥下困難、TORS 後の出血による死亡が 1 件見られた。一方で OS と PFS には両群で差は見られなかった。この結果は RT 群の優位性を示しているが、サンプルサイズが小さく追跡期間が比較的短いことなどから批判的な意

見もある。また、N0 症例に対しても全て ND が施行されていること、RT 群の N1 症例に対して CRT を施行していること、TORS+ND 群のうち約 70% が術後照射を施行されていること、一部の患者に選択的気管切開が行われていることなどが影響した可能性がある。TORS 等の経口的咽頭手術の利点は放射線治療と嚥下機能の温存にあると考えられ、術後 RT を行えばその利点が損なわれるのは言うまでもない。従って、T1-2 であれば全て TORS の適応として良いわけではなく、術後嚥下機能の温存が可能な症例を的確に選択すべきと考えられる。

また、同グループによる HPV 関連 OPSCC T1-2 N0-2 (UICC 第 8 版) の一次治療としての RT と TORS を比較した ORATOR2 試験 (phase 2) が進行中である²¹⁾。weekly CDDP 併用 CRT (60Gy) と経口切除術後の病理学的リスク因子に応じて補助 RT (50~60Gy) を比較する無作為化試験である。両群ともに放射線線量を低減し、手術後の切除断端陽性や ENE があっても化学療法を同時投与しないプロトコールになっている。主要評価項目は各群の OS であり、ヒストリカルコントロールの設定値は 2 年 OS 85% 以上としている。副次的評価項目は PFS, QOL, 毒性である。

4) 経口切除後の補助療法の強度低減に関する臨床試験

ECOG 3311 試験は p16 陽性 OPSCC cT1-2 N1-2b (American Joint Committee of Cancer: AJCC 第7版) 患者に対して、TORS 後の病理学的リスクに応じて術後 RT の有無や線量の段階的縮小について評価した試験であり、主要評価項目は2年 PFS である²²⁾。この結果、2年 PFS は p16 陽性 OPSCC の低リスク群は術後治療なしでも93.9%であり、サージカルマージン陰性、頸部リンパ節転移個数が4個以下、被膜外浸潤が1mm以下の中リスク群でも95.0%と良好で化学療法を省略した50GyのRT単独で十分であることが示唆された。今後の第3相試験で最適な非手術療法との比較が期待される。

5) 導入化学療法の治療効果に応じた放射線線量低減に関する臨床試験

ECOG1308 試験は HPV 関連 OPSCC の切除可能な stage III, IV を対象に、パクリタキセル+CDDP+Cmab を使用した IC を3コース行い、その治療効果で完全奏効 (CR) が得られた症例に対しては Cmab 併用 BRT における IMRT 照射線量を54Gyと低減し、部分奏効 (PR) および安定 (SD) の症例に対しては69.3Gyを照射する第2相試験である²³⁾。評価可能であった登録患者80人中77人に3サイクルのICが投与され、70%の患者にCRが得られた。観察期間の中央値が35.4カ月で、低線量群の2年 PFS と OS はそれぞれ80%と94%であり、特にT3, N2b以下で喫煙歴が10 pack-years 未満の患者ではそれぞれ96%と96%と良好な生存率を示した。また、低線量群では嚥下障害や栄養障害を起こした患者が高線量群と比べ有意に少なかった。

以上、代表的な HPV 関連 OPSCC 治療に関する臨床試験について概説した。これまでに結果がでている試験のまとめると、

① 低リスク症例 (T3N2b 以下、喫煙なし) では低用量 CDDP 併用 CRT 60Gy でも標準 CRT と同等の病勢コントロールと QOL をもたらす。

② CRT において、Cmab の併用は CDDP の併用よりも病勢コントロールおよび毒性の面で劣る。

③ 一次治療としての CRT と TORS の比較では OS には差がなく、嚥下機能は TORS 群の方が不良という結果であったが、TORS においては厳密に術後嚥下機能を温存できる症例を選択することが重要と考えられた。

④ IC で CR となった症例では低線量 BRT でも生存率は良好で毒性も低く、特に低リスク症例、喫煙が少ない症例で生存率が良好であった。

HPV 関連浸潤癌に対する HPV ワクチンの効果

究極の治療とは予防と考えられるが、HPV ワクチンの浸潤癌に対する効果について興味深い報告がある²⁴⁾。フィンランド人女性の HPV ワクチンの接種者 (9,529 人) と非接種者 (17,838 人) を長期的に比較したところ、ワクチン非接種者の10万人あたりの子宮頸癌や外陰癌などの HPV 関連浸潤癌の罹患率が8人 (うち咽頭癌は1人) であったのに対して、ワクチン接種者では0人であり浸潤癌の発生が有意に少なかった。一方で、HPV 非関連癌においては浸潤癌の罹患率にワクチン接種の有無で差は見られなかった。この結果からは HPV ワクチンによる中咽頭癌のがん予防に対する効果が期待される。

おわりに

HPV 関連 OPSCC は過度の喫煙や飲酒が関与する HPV 非関連 OPSCC とはその臨床的特徴や治療反応性、予後などが大きく異なることから、現在では同じ OPSCC であっても似て非なる疾患として認知されている。2017年には病期分類も HPV の代替マーカーである p16 発現により層別化され、実臨床でも利用され浸透してきている。しかしながら、現状では HPV status による治療の層別はエビデンスに乏しく推奨されていない。そこで比較的若年者で長期生存が得られる HPV 関連 OPSCC 患者の QOL 向上を目的とした強度低減治療の確立を目指した多くの臨床試験が行われており、徐々に臨床応用に向けた結果が出てきている。また、既存の CRT と免疫チェックポイント阻害薬を併用した RT を比較する新しい試みも始まっている。本邦でも TORS が2022年4月より保険収載されており、今後、これらのエビデンスの蓄積が HPV 関連 OPSCC 患者へ恩恵をもたらすことを期待する。

文 献

- 1) D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al: Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-1956.
- 2) James DB, Mary KG, Christian W, et al: International Union against Cancer (UICC). *TNM classification of malignant tumours*, eighth edn. Wiley; 2017: pp 17-54.
- 3) TNM 悪性腫瘍の分類 第8版 日本語版 (UICC 日本委員会 TNM 委員会訳). 金原出版; 2017: 17-53頁.
- 4) Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, et al: Trends in human papillomavirus-associated cancers—United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 918-924.

- 5) Brisson M, Bénard É, Mélanie Drolet M, et al : Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination : a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health* 2016 ; 1 : e8-e17.
- 6) Tian S, Switchenko JM, Jhaveri J, et al : Survival outcomes by high-risk human papillomavirus status in nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinomas : A propensity-scored analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2019 ; 125 : 2782-2793.
- 7) Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al : Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 24-35.
- 8) Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al : Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324 : a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1071-1077.
- 9) O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al : Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 543-550.
- 10) O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al : Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S) : a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 440-451.
- 11) 家根旦有 : HPV 関連中咽頭癌の新 TNM 分類について. *頭頸部外科* 2018 ; 28 : 9-14.
- 12) 別府 武, 得丸貴夫, 山田雅人, 他 : 原発不明頸部リンパ節転移癌～UICC 第 8 版における変更点と問題点. *頭頸部癌* 2019 ; 45 : 261-267.
- 13) National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (Version 3.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf, (参照2021-08-27).
- 14) Cracchiolo JR, Baxi SS, Morris LG, et al : Increase in primary surgical treatment of T1 and T2 oropharyngeal squamous cell carcinoma and rates of adverse pathologic features : National Cancer Data Base. *Cancer* 2016 ; 122 : 1523-1532.
- 15) de Almeida JR, Byrd JK, Wu R, et al : A systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy for early oropharynx cancer : a systematic review : *Laryngoscope* 2014 ; 124 : 2096-2102.
- 16) Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al : Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 956-965.
- 17) De-intensified radiation therapy with chemotherapy (cisplatin) or immunotherapy (nivolumab) in treating patients with early-stage, HPV-positive, non-smoking associated oropharyngeal cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952585>, ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03952585, (参照2021-08-28).
- 18) Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al : Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016) : a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019 ; 393 : 40-50.
- 19) Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al : Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV) : an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; 393 : 51-60.
- 20) Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al : Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR) : an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 1349-1359.
- 21) Nichols AC, Lang P, Prisman E, et al : Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR2) : study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2020 ; 20 : 125.
- 22) Ferris RL, Flament Y, Weinstein GS, et al : Transoral robotic surgical resection followed by randomization to low-or standard-dose IMRT in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer : A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E3311). *ASCO Meeting 2020, Abstract : 6500*. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6500.
- 23) Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al : E1308 : Phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the Oropharynx-ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 490-497.
- 24) Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al : Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 2018 ; 142 : 2186-2187.

連絡先 〒470-1192 豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

藤田医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
加藤久幸