皮膚がん診療ガイドライン第４版
有棘細胞癌診療ガイドライン 2025

公益社団法人日本皮膚科学会
一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会
皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（有棘細胞癌診療ガイドライングループ）
高井利浩[1]　門野岳史[2]　藤本徳毅[3]　余田栄作[4]　野村　正[5]　松本光史[6]
須山孝雪[7]　田中　了[8]　飯野志郎[9]　鍬塚　大[10]　山田大資[11]　陣内駿一[12]
北川敬之[13]　鹿児山浩[14]　濱田健吾[15]　横山大輔[16]　清水健司[17]　眞部恵子[18]
國府　拓[3]　木戸一成[19]　古賀弘志[20]　内　博史[21]　宮垣朝光[2]　中村泰大[22]

目　次

第 1 章　有棘細胞癌診療ガイドラインについて――1533
1.　本ガイドラインの目的――1533
2.　改訂の目的――1533
3.　本ガイドラインの適応が想定される対象者，および想定される利用対象者――1533
4.　本ガイドラインを使用する場合の注意事項――1534
5.　改訂ガイドラインの特徴――1534
6.　エビデンス収集方法（文献検索）――1534
7.　システマティックレビューの方法――1535
7.1　個々の報告に対する評価（STEP 1）――1535
7.2　エビデンス総体の総括（STEP 2）――1535
7.3　定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）――1535
7.4　定性的システマティックレビュー――1536
7.5　システマティックレビューレポートの作成――1536

1）兵庫県立がんセンター皮膚科（有棘細胞癌診療ガイドライン代表委員）
2）聖マリアンナ医科大学皮膚科（宮垣朝光：統括委員）
3）滋賀医科大学皮膚科
4）兵庫県立はりま姫路総合医療センター放射線治療科
5）神戸大学形成外科
6）兵庫県立がんセンター腫瘍内科
7）獨協医科大学埼玉医療センター皮膚科
8）川崎医科大学皮膚科
9）福井大学皮膚科
10）長崎大学皮膚科
11）東京大学皮膚科
12）国立がん研究センター東病院皮膚腫瘍科
13）三重大学皮膚科
14）富山大学皮膚科
15）奈良県立医科大学皮膚科
16）神戸大学皮膚科
17）京都府立医科大学皮膚科
18）高松赤十字病院皮膚科
19）高知大学皮膚科
20）北戸田アルプス皮フ科（統括委員）
21）国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科（統括委員）
22）埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科（委員長）

8.　推奨決定の方法 1536
8.1　各CQ担当者内での検討 1536
8.2　推奨決定会議 1536
9.　作成過程におけるCQ番号の変更について 1537
10.　ガイドライン改訂作業の実際 1537
10.1　全体会議（皮膚がん診療ガイドライン全グループでの会議） 1537
10.2　予備会議 1537
10.3　パネル会議 1537
10.4　草稿作成における内容改変の検討会議 1537
11.　外部評価およびパブリックコメント，専門家コメント 1538
12.　今後の改訂と目指すべき改訂のあり方 1538
13.　出版後のガイドラインのモニタリング 1538
14.　資金 1538
15.　利益相反 1538
15.1　利益相反の申告 1538
15.2　COIへの対応と対策 1538
第2章　有棘細胞癌総論 1539
1.　概念と定義 1539
2.　疫学 1539
2.1　罹患率 1539
2.2　性差 1539
2.3　発症年齢 1540
2.4　発生部位 1540
3.　発生母地，発症要因と予防 1540
3.1　発生母地 1540
3.2　発症要因 1540
3.3　予防 1540
4.　臨床像 1540
5.　病理組織像 1542
5.1　前がん病変および上皮内有棘細胞癌 1542
5.2　浸潤性有棘細胞癌（invasive SCC） 1543
6.　鑑別疾患 1543
6.1　皮膚付属器腫瘍 1543
6.2　他臓器の扁平上皮癌の皮膚転移 1545
7.　画像診断 1545
7.1　原発巣 1545
7.2　領域リンパ節 1546
7.3　遠隔転移 1546
7.4　おわりに 1546
8.　手術療法 1546
8.1　有棘細胞癌 1546
8.2　日光角化症 1549
8.3　ボーエン病 1550
8.4　再建 1550
9.　放射線療法 1551
9.1　根治的放射線療法 1551
9.2　術後放射線療法 1551
9.3　緩和的放射線療法 1551
9.4　おわりに 1551

10.　全身薬物療法 ―― 1552
10.1　はじめに ―― 1552
10.2　National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1. 2024）における全身薬物療法の位置づけ ―― 1552
10.3　殺細胞性抗がん剤 ―― 1552
10.4　免疫チェックポイント阻害薬 ―― 1552
10.5　今後の展望 ―― 1552
11.　その他の治療 ―― 1552
12.　予後 ―― 1553
第3章　皮膚有棘細胞癌ガイドライン　クリニカルクエスチョン（CQ）と推奨 ―― 1554
CQ1　日光角化症および，上皮内有棘細胞癌（ボーエン病など）の治療では，手術療法と比べて非手術療法（外用療法，凍結療法）は勧められるか？ ―― 1554
CQ2　根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において，既存のガイドライン推奨側方マージンと比べて縮小側方マージンでの切除は勧められるか？ ―― 1557
CQ3　有棘細胞癌にセンチネルリンパ節生検は勧められるか？ ―― 1560
CQ4　根治切除可能な有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法は勧められるか？ ―― 1562
CQ5　有棘細胞癌根治治療後，視診・触診のみによる経過観察と画像検査（CT，PET/CT）や血中腫瘍マーカー測定を併用した経過観察のいずれが推奨されるか？ ―― 1567
CQ6　根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では，殺細胞性抗がん剤と比べて抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体は勧められるか？ ―― 1569
文献 ―― 1573

第1章　有棘細胞癌診療ガイドラインについて

1．本ガイドラインの目的

有棘細胞癌は皮膚がんのなかでも発生率が高く，進行した場合には治療に困難を伴う疾患である．そのマネジメント向上につながる診断や治療に関するさまざまな研究成果が近年報告されている．これらの研究成果をもとにした本邦における有棘細胞癌診療の現状に即した診療指針の策定が必要である．本ガイドラインでは，本邦における以下に示すアウトカムを改善することを目的とした．①初期病変の治療の侵襲，コスト，治療後の quality of life，②原発巣手術の際の侵襲と機能保持のバランス，③領域リンパ節に対する取り扱いの適切性，④手術療法（根治切除，転移巣切除）後の予後（局所再発率，無病生存期間，全生存期間），⑤進行期治療例の予後（奏効率，無増悪生存期間，全生存期間），⑥費用対効果．本ガイドラインは，有棘細胞癌患者やその疑いのある人々に対する効果的・効率的な診療を体系化し，有棘細胞癌のスクリーニングから診断・治療に関わる医療従事者及び市民に診療指針を提供し，本邦における効率的な保険医療を確立することを目指している．

2．改訂の目的

本邦の有棘細胞癌診療ガイドラインはメラノーマ，有棘細胞癌，乳房外パジェット病，基底細胞癌の4つの皮膚がんを取り扱う「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」[1]として2007年に出版された．以後2015年に第2版[2]，2020年に第3版[3,4]として改訂され出版されている．有棘細胞癌の診療環境に関しては，今日までセンチネルリンパ節生検や新規薬剤など，保険承認上の新たな動きが出てきており，実臨床に即した指針の提供のためには，数年単位でのガイドライン改訂が必要である．今回も第3版の出版より約5年を経て，2025年に第4版を出版することとなり，日本皮膚科学会より委嘱をうけた関係学会や各領域の第一人者からなる改訂委員によって，有棘細胞癌についての多方面からの文献を十分に検討し，体系化された指針を作成することに努めた．

3．本ガイドラインの適応が想定される対象者，および想定される利用対象者

本ガイドラインは有棘細胞癌の存在が疑われる患者，有棘細胞癌と診断された患者を対象集団とした．本ガイドラインでは全ての有棘細胞癌患者を対象とするが，組織型が扁平上皮癌であっても皮膚粘膜境界領

域に生じる外陰癌，陰茎癌，口唇癌，鼻腔癌，外耳道癌については対象外とした．対象の性別，病期や重症度，合併症の有無などは限定せず，臨床現場で広く遭遇すると思われる患者状況を想定した．なお，想定される利用者は，日本人の有棘細胞癌患者およびその診療にあたる医療者および関係者，すなわち皮膚科医，腫瘍内科医，形成外科医，放射線科医，看護師，薬剤師，その他の医療従事者を含む医療チーム，医療政策決定者である．また，想定される利用施設としては，一次医療施設（プライマリケア），二次医療施設（救急を含む）とした．また，一般臨床医が有棘細胞癌に効率的かつ適切に対処することの一助となることも配慮した．さらには，有棘細胞癌や有棘細胞癌が疑われる患者・家族をはじめ，有棘細胞癌診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者，他分野のガイドライン作成者，有棘細胞癌診療に関わる行政・立法・司法機関等における利用も想定した．特に有棘細胞癌の患者・家族においては有棘細胞癌への理解の一助となり，医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の理解・納得のもとに，より好ましい医療が選択され，実行されることを期待する．

4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指針といえるが，実際の診療行為を強制するものではない．施設の状況（人員，医療従事者の経験，設備・機器など）や個々の患者の病状，合併症などの背景の多様性が存在することから，診療に当たる医師が患者・家族と，その他の医療者等との十分な話し合いの上で方針を決定すべきである．本ガイドラインの記載が全ての患者に対する最適なマネジメントに合致することはありえず，本ガイドラインからの逸脱などが裁判等で引用される性質のものでもない．一方，実際の治療にあたっては，診療ガイドラインが裁判で引用されている現状にも留意する必要がある．

ガイドラインに記載されている内容に関しては，日本皮膚科学会が責任を負うものとするが，診療結果についての責任は主治医，担当医等の直接の診療担当者に帰属すべきもので，日本皮膚科学会および有棘細胞癌診療ガイドライン改訂委員会は責任を負わない．なお，本文に記載の薬剤および薬剤使用量などは，一部本邦で承認されていない海外臨床試験での用量を含んでいる．

5. 改訂ガイドラインの特徴

有棘細胞癌の診断・治療は時代とともに進歩を遂げており，また治療手段も多様化していることから，それらを包括的に取り入れ，臨床現場における柔軟な選択肢が担保されるようにガイドラインの改訂を行った．本ガイドラインの改訂にあたっては皮膚がん診療ガイドライン策定委員会が設置され，有棘細胞癌グループは7つの作成グループ（メラノーマグループ，有棘細胞癌グループ，乳房外パジェット病グループ，基底細胞癌グループ，皮膚血管肉腫グループ，メルケル細胞癌グループ，皮膚リンパ腫グループ）の一翼を担っている．策定委員会では委員長，統括委員と，それぞれのグループで指名された代表委員が，グループ内の統括とグループ間の調整を行った．全国より皮膚科，形成外科，放射線科など多領域の医師が策定委員として参加した．パネル会議は対面会議で行い議論と修正を重ね，推奨内容を決定した（有棘細胞癌診療ガイドライン策定委員一覧は表1に掲載）．本ガイドラインのクリニカルクエスチョン（clinical question：CQ）と推奨作成に際しては，策定委員のなかで作成委員の他にシステマティックレビューを担当するシステマティックレビューチームを設け，エビデンスの収集やエビデンス評価・統合を実施した．文献検索は日本医学図書館協会に依頼し，ガイドラインに精通した図書館司書が実施した．有棘細胞癌の病期分類はAJCC/UICC TNM分類第8版[5,6]に準拠した．本ガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0」[7]に準拠して作成しており，それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定した．前版までのガイドライン等を通じてその知識や技術が広く臨床現場に浸透し，その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項（background question）については，本ガイドラインの前半部分に総論を設けてその中で紹介した．Background questionとするには議論の余地が残る重要臨床事項について，臨床質問を作成し，CQとして後半に記述した．

6. エビデンス収集方法（文献検索）

これまでのガイドラインや海外のガイドラインを参考に有棘細胞癌診療に関する重要臨床課題を決定し，それをもとにしてCQを設定した．CQの設定に際しては，その構成要素（PICO（P：patients，problem，population，I：interventions，C：comparisons，controls，

表 1　皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（有棘細胞癌診療ガイドライングループ）委員

		氏　名	所属
1	統括委員長	中村泰大	埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科
2	統括委員	古賀弘志	北戸田アルプス皮フ科
3		内博史	国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科
4		宮垣朝光	聖マリアンナ医科大学皮膚科
5	作成委員（代表委員）	高井利浩	兵庫県立がんセンター皮膚科
6	作成委員	門野岳史	聖マリアンナ医科大学皮膚科
7		藤本徳毅	滋賀医科大学皮膚科
8		須山孝雪	獨協医科大学埼玉医療センター皮膚科
9		田中了	川崎医科大学皮膚科
10		余田栄作	兵庫県立はりま姫路総合医療センター放射線治療科
11		野村正	神戸大学形成外科
12		松本光史	兵庫県立がんセンター腫瘍内科
13	システマティックレビューチーム	飯野志郎	福井大学皮膚科
14		鍬塚大	長崎大学皮膚科
15		陣内駿一	国立がん研究センター東病院皮膚腫瘍科
16		濱田健吾	奈良県立医科大学皮膚科
17		鹿児山浩	富山大学皮膚科
18		眞部恵子	高松赤十字病院皮膚科
19		北川敬之	三重大学皮膚科
20		横山大輔	神戸大学皮膚科
21		清水健司	京都府立医科大学皮膚科
22		國府拓	滋賀医科大学皮膚科
23		山田大資	東京大学皮膚科
24		木戸一成	高知大学皮膚科

comparators, O：outcomes））を検討し，PICO に基づく包括的な文献検索を実施した．本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会に依頼した．すべての CQ に関して The Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌ついて，1968 年 1 月から 2023 年 8 月最終固定版確定日まで文献検索を行った．これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても，システマティックレビューを担当する委員によって必要と判断された場合は, ハンドサーチを行い追加した．

検索後の文献はシステマティックレビューチームに属する改訂委員 2 名で各重要臨床課題と益と害のアウトカムに関する内容のスクリーニング（2 次スクリーニング）を行い，採用論文を決定した．

7. システマティックレビューの方法

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」の手順に従い，付随する作業用テンプレートを用いた．

7.1　個々の報告に対する評価（STEP 1）

まず個々の CQ を担当するシステマティックレビューチームは，アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について，研究デザイン（介入研究，観察研究）ごとにバイアスリスク（選択バイアス，実行バイアス，検出バイアス，症例減少バイアス，その他のバイアス），非直接性（研究対象集団の違い，介入の違い，比較の違い，アウトカム測定の違い）を評価し，対象人数を抽出した．効果指標の提示方法が異なる場合は，リスク比，リスク差などに統一し，エビデンス総体として記載した．

7.2　エビデンス総体の総括（STEP 2）

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体を「エビデンス総体の総括」と呼び，エビデンス総体の総括に関する評価を行い，エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）を 1 つに決定した．エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）は表 2 の通りに分類した．

7.3　定量的システマティックレビュー(メタアナリシス)

研究デザインが同じで，PICO の各項目の類似性が

表 2　エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C（弱）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（非常に弱い）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

高い場合には，効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行い，エビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した．

7.4　定性的システマティックレビュー

定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）を行うことができない場合は，定性的システマティックレビューを行った．

7.5　システマティックレビューレポートの作成

以上の定量的または定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ，エビデンス総体の総括とともに推奨作成の資料とした．

8．推奨決定の方法

8.1　各 CQ 担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性とともに，望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し，推奨案を作成した．望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については，CQ リストの重要度，およびエビデンス総体の総括の重要度をもとに再評価し決定した．以上のエビデンスの確実性，望ましい効果と望ましくない効果のバランス，患者の価値観・好みにコスト等も加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し，各 CQ 担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した．

8.2　推奨決定会議

改訂委員会推奨決定会議（パネル会議）において，各 CQ のシステマティックレビュー担当者から事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体，システマティックレビューレポート）を参考に各レビュー担当委員が検討結果を報告した．その後，作成委員を交えて推奨について，本邦独自の医療行政や医療経済を含めた社会的背景などを加味しつつ綿密に議論し，十分な議論の後に推奨決定のための投票を行った．投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定しておいた．

ⅰ．できる限り多数の有棘細胞癌ガイドライン改訂委員が投票に参加する．

ⅱ．投票を行う CQ に関連して，規定を超える経済的利益相反（COI）または学術的 COI，その他の COI を有する委員は，議論に参加可能だが投票を棄権する．

ⅲ．以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行う（Google forms を使用した無記名投票）．

- 行うことを推奨する（強い推奨）　1
- 行うことを提案する（弱い推奨）　2
- 行わないことを提案する（弱い推奨）　3
- 行わないことを推奨する（強い推奨）　4
- 推奨なし

ⅳ. 推奨の向きと強さの決定には，EtD フレームワーク（evidence to decisions framework）を用いて，以下の方法で推奨のタイプを決定する．2019 年 11 月第 1 回 Minds Tokyo GRADE Center Workshop の方法を一部改変したものである．

①　80％以上の票が「強い」推奨に集中したら，「強い」推奨とする．

②　①の条件は満たさないが，80％以上の票が特定の方向に集中した場合，一方の「条件付き」推奨とする．

③　①②の条件は満たさないが，「当該介入または比較対照のいずれかについての条件付き推奨」に 80％以上の票が集中した場合，「当該介入または比較対照のいずれかについての条件付き推奨」とする．

④　①～③ともに条件を満たさない場合は，結果を公表した上で討論し，再投票する．

⑤　本行程を 3 回繰り返しても決定できない場合は，「推奨なし」とする．

各 CQ の投票直前に各種 COI の有無について再度確認し，規定を超える COI を有する委員は投票を棄権することとした．投票結果については，各 CQ の解説文

表3　推奨決定会議における棄権状況

CQ番号	CQ	経済的 COI による棄権	学術的 COI による棄権	CQ 内容への疑問等による棄権	不在などのため投票なし
1	日光角化症および，ボーエン病を含む上皮内有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて非手術療法（外用療法，凍結療法）は勧められるか？	−	−	−	3（1回目） −（2回目）
2	根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において，既存のガイドライン推奨側方マージンと比べて縮小側方マージンでの切除は勧められるか？	−	−	−	1
3	有棘細胞癌にセンチネルリンパ節生検は勧められるか？	−	−	−	1（1〜3回目とも）
4	根治切除可能な有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法は勧められるか？	−	−	−（1，3回目） 1（2回目）	1（1〜3回目とも）
5	有棘細胞癌根治治療後，視診・触診のみによる経過観察と画像検査（CT，PET/CT）や血中腫瘍マーカー測定を併用した経過観察のいずれが推奨されるか？	−	−	−	1（1〜3回目とも）
6	根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では，殺細胞性抗がん剤と比べて抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体は勧められるか？	−	−	−	1

中に示した．棄権の状況については表3に掲載した．委員は該当するCOIの開示を行った．

*「推奨作成関連資料」については日本皮膚科学会HPの「ガイドライン・指針」ページに本ガイドラインとともにPDFファイルを掲載．

9. 作成過程におけるCQ番号の変更について

作成過程におけるCQ番号の変更は特になかった．

10. ガイドライン改訂作業の実際

有棘細胞癌ガイドライン第4版は2023年5月8日に第1回の作成委員会議を開催し，改訂作業を開始した．以降，以下のように，複数回のメール会議およびウェブ会議（Zoom Meeting），1回の有棘細胞癌ガイドライングループパネル会議，3回のパブリックコメントと専門家のコメントによる外部評価，を経て，本ガイドラインは作成された．予備会議として推奨の提案や質疑応答をメール会議およびウェブ会議で行い効率化した．

10.1　全体会議（皮膚がん診療ガイドライン全グループでの会議）

・第1回全体会議（下記同内容を2回施行：2023年3月17日（金），3月23日（木）：Zoom Meeting）

▶2023〜2024年での改訂予定を決定（2024年度公開予定）

▶各グループ作成委員の紹介

▶ガイドライン作成作業のロードマップおよび概要紹介：中村泰大（埼玉医科大学国際医療センター），古賀弘志（信州大学）

・第2回全体会議（2023年12月8日（金）：メール会議）

▶各ガイドライングループの作成進捗状況確認

▶メタアナリシスRevMan契約に関する各グループ使用調査

10.2　予備会議

・第1回（2023年5月9日，Zoom Meeting）

▶本ガイドラインの対象の確認，重要臨床課題の決定，CQ策定に関する議論

そのほか，2023年12月7日から2024年3月23日まで，総論の執筆担当，SR方法の確認，パネル会議の進行や投票方法などについては，複数回のメール会議を行いパネル会議の前に事前に決定した．

10.3　パネル会議

・2024年3月24日，TKPガーデンシティPREMIUM東京駅丸の内中央にて開催した．一部委員はweb参加，一部委員は時間限定での参加であった．

10.4　草稿作成における内容改変の検討会議

・2024年12月2日，Zoom Meeting

▶パネル会議の結果をふまえ作成した本ガイドライン草案につき，統括委員からの指摘，要請に基づき表4の修正を加えることの議決

表４　CQ1　文面の修正

修正前	日光角化症および，ボーエン病を含む上皮内有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて非手術療法（外用療法，凍結療法）は勧められるか？
修正後	日光角化症および，上皮内有棘細胞癌（ボーエン病など）の治療では，手術療法と比べて非手術療法（外用療法，凍結療法）は勧められるか？

そのほか，2024 年 3 月 25 日から 2025 年 2 月 24 日まで，パネル会議結果に基づく CQ 項目の記載，書式調整，用語調整などにつき複数回のメール会議を行い協議，決定した．

11．外部評価およびパブリックコメント，専門家コメント

本改訂ガイドラインは 3 つの外部評価グループからの評価を受けた．1 つは日本皮膚科学会より，ガイドライン作成委員会委員を兼任しない学会代議員による評価を受けた（2025 年 1 月 20 日～2 月 19 日）．もう 1 つは日本皮膚悪性腫瘍学会より，学会評議員から専門家コメントによる評価を受けた（2025 年 1 月 15 日～2 月 10 日）．さらに公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する EBM 普及推進事業 Minds および日本皮膚悪性腫瘍学会のホームページでパブリックコメントを募集した（2025 年 1 月 15 日～2 月 10 日）．これらのパブリックコメント，専門家コメントの内容を考慮し，コメントによる修正を行った上で，最終的な推奨を決定した．

12．今後の改訂と目指すべき改訂のあり方

今後も医学の進歩や社会の変化とともに有棘細胞癌に対する診療内容も大きく変化すると予想される．そのため，本ガイドラインも定期的な改訂が必要になると考えられる．これまでどおり 5 年ごとを目処に改訂するとともに，必要に応じて臨時改訂を行い，日本皮膚科学会のホームページに提示していく予定である．

今回の改訂では，本邦における保険承認の実情を反映し，本邦での有棘細胞癌診療において有用性の高い診療ガイドラインになるよう努めた．今後，欧米を含め本邦以外でも種々のデータが発表されることが予想され，将来の改訂においてはこれらも反映した，より高いエビデンスに基づく良質なガイドラインが創出されることが期待される．

13．出版後のガイドラインのモニタリング

ガイドライン公開後，アンケート調査で本ガイドラインの普及度，診療内容の変化を検討し，さらに日本皮膚悪性腫瘍学会が主導する皮膚悪性腫瘍予後統計調査による有棘細胞癌全国集計にて予後の変化などについても検討したい．

14．資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本皮膚科学会が負担した．日本皮膚科学会の定める基準により改訂委員会出席に関わる旅費や日当，宿泊の支援をうけた．原稿料などの支払いは一切なく，これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった．

15．利益相反

15.1　利益相反の申告

2017 年 3 月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」（以下，参加基準ガイダンス）に従い，ガイドライン改訂委員会委員，外部評価委員が就任時の前年にさかのぼって過去 3 年間分とガイドライン公表までの 1 年ごとの利益相反（conflict of interest：COI）の開示を行った．申告に際しては，1）委員本人の COI，委員の配偶者の COI，2）1 親等親族または収入・財産的利益を共有する者の COI，3）委員が所属する組織・部門にかかる組織の COI を，参加基準ガイダンスの定める COI 自己申告書にて金額区分とともに申告した．

対象期間は 2020 年 1 月 1 日から 2024 年 1 月 31 日まででとした．該当企業・団体との間に申告すべき経済的 COI を有する委員はいなかった．また，学術的 COI を有する委員もいなかった

15.2　COI への対応と対策

経済的 COI または学術的 COI，その他の COI を有する委員は，COI に関連する CQ についての議論には

参加可能であるが推奨決定の投票は棄権することを事前に決定したが，上記のように，経済的学術的ともにCOIを有する委員はいなかったため，該当するケースはなかった．

第２章　有棘細胞癌総論

1．概念と定義

皮膚有棘細胞癌の定義は，World Health Organization（WHO）のテキストには「malignancy of epidermal keratinocytes that exhibits various degrees of differentiation that partially recapitulate the cytology of squamous cells of the epidermal stratum spinosum」と記載されており[8]，Rookのテキストには「malignant tumour arising from epidermal keratinocytes or its appendages」と記載されている[9]．テキストや論文によって多少の差があるが，皮膚有棘細胞癌とは表皮角化細胞に由来する皮膚がんである，と概ね捉えられている．皮膚有棘細胞癌の英語表記は，squamous cell carcinoma（SCC）of the skinやsquamous cell skin cancer，cutaneous SCCなどである．SCCを直訳すると扁平上皮癌であるが，皮膚のSCCは有棘細胞癌と表記されるのが一般的であり，有棘細胞癌と扁平上皮癌は同義と考えられている．本ガイドラインにはボーエン病（Bowen disease）と日光角化症（actinic keratosis）は含むが，皮膚有棘細胞癌のなかでも粘膜および皮膚・粘膜境界部や外陰，陰茎，肛門，眼瞼に生じたものや，付属器由来と考えられるものはclinical questionの対象としない．

ボーエン病は有棘細胞癌が表皮内にとどまる上皮内がん（SCC in situ）である．本邦では，SCC in situのなかでも，臨床的に境界明瞭な直径数cm程度の紅褐色～黒褐色の扁平隆起性局面に対してボーエン病という呼称が用いられる傾向にある[10]が，欧米では陰部以外のSCC in situを臨床所見にかかわらずボーエン病として扱っている[11,12]．陰茎亀頭もしくは包皮のSCC in situは，Queyrat紅色肥厚症（erythroplasia of Queyrat）と呼称されている[13]．

日光角化症は，長期間の紫外線曝露により生じた角化細胞の腫瘍である[12]．WHOのテキストには，「common intraepidermal neoplasm of sun-damaged skin characterized by variable atypia of keratinocyte」と記載されており[14]，上皮内がんというよりは前がん病変として捉えられることが多い[15]．しかし，日光角化症は治療せずに放置すると有棘細胞癌になるという認識[16]は重要である．表皮全層性に角化細胞の異型性がみられる日光角化症は組織学的にボーエン病との鑑別は困難であり[15]，日光角化症をkeratinocytic intraepidermal（malignant）neoplasiaと呼称して表皮内での異型細胞の程度によりGrade I～IIIに分類する方法も提唱されている[17]．

2．疫学

2.1　罹患率

有棘細胞癌は世界的に基底細胞癌に次いで多い皮膚がんであり，高齢化に伴い増加傾向にある[18]．欧米では基底細胞癌と有棘細胞癌の比率は2～4：1である[18]が，本邦ではボーエン病や日光角化症を含むと最多であり，除くと基底細胞癌に次ぐ頻度となる[19]．2007年に報告された本邦での有棘細胞癌の罹患率は約2.5人/10万人・年と報告され[20]，メラノーマの1.5～2倍の頻度で発生している[21,22]．Ogataらによる2016～2017年の本邦がん登録の皮膚がん症例の集計では，67,867人の皮膚がん患者のうち有棘細胞癌は29,763人（43.9%）で，うちSCC in situや日光角化症は12,490人であった[19]．また，秋田大学の研究では，2007年から2016年の罹患率の推移は2.5人/10万人・年から10.0人/10万人・年へと急増し，特に80歳以上で大幅な増加が見られた[23]．海外では，オーストラリアが最も高く，年齢調整罹患率は467人/10万人・年に上る[18]．白人の罹患率は7～360人/10万人・年，アジア系は2.6～2.9人/10万人・年，黒人は3人/10万人・年と推定されている[24]．

2.2　性差

有棘細胞癌は男性に多く発生する傾向が報告されている．2007年報告の本邦症例の集計では，男性が女性の1.5倍多く発生していた[20]．これは男性が遮光を意識せず，化粧やサンスクリーンの使用頻度が少ないためと考えられている．しかし，前述のOgataらの2016～2017年の全国がん登録の集計[19]では，男女比に明確な差はなかった．米国ミネソタ州では，1976～1984年と2000～2010年の女性の年齢調整罹患率の割合は後者で増加しており，男性96.2人/10万人・年，女性35.3人/10万人・年（男女比1：0.37）から男性207.5人/10万人・年，女性128.8人/10万人・年（男女比1：0.63）と推移している[25]．オーストラリアからの報告では，

2011 年から 2014 年までの年齢調整罹患率は，男性で 573 人/10 万人・年，女性で 371 人/10 万人・年となっている[25]．

2.3　発症年齢

2008 年に報告された日本皮膚悪性腫瘍学会による全国調査[26]（有棘細胞癌 1,050 例，ボーエン病 741 例）での発症年齢は 29 歳から 106 歳（平均 77.8 歳）だった．前述の Ogata らの全国がん登録の集計[19]では，80～85 歳が最も多い年齢層であった．秋田大学の研究[23]でも 80 歳以上の罹患率が 2007 年の 14.7 人/10 万人・年から 2016 年には 51.6 人/10 万人・年へと急増しており，高齢者に好発する．

2.4　発生部位

前述の 2008 年の日本皮膚悪性腫瘍学会における全国調査[26]では，有棘細胞癌の半数が頭頸部に発生し（51.0%），下肢（16.9%），体幹（9.6%），上肢（8.7%）の順に多い．一方，ボーエン病では下腿（20.7%），大腿（9.9%），背部（9.0%）の順に多い[22]．

3．発生母地，発症要因と予防

3.1　発生母地

有棘細胞癌の発生母地として，3 群に分類される[27]．①瘢痕や炎症の長期持続といった局所的な準備状態，②上皮内がんもしくは前がん病変，③有棘細胞癌を生じやすい全身的な状態，である．①として，熱傷瘢痕，慢性放射線皮膚炎，褥瘡，化膿性汗腺炎，尋常性狼瘡，慢性円板状エリテマトーデス，汗孔角化症，慢性のパピローマウイルス感染症などが挙げられる．②は，上皮内がんとしてボーエン病，前がん病変として日光角化症が代表的である．ボーエン病は砒素やパピローマウイルス，日光角化症は紫外線との関連が指摘されている．このほか，狭義の白板症，砒素角化症も発生母地として考えられるが，①と②との厳密な区別は難しい．③としては，臓器移植後，免疫抑制剤の使用，後天性免疫不全症候群，慢性砒素中毒，Werner 症候群，疣贅状表皮発育異常症，色素性乾皮症などが挙げられる．

3.2　発症要因

最多のものは紫外線曝露と考えられる．紫外線は細胞の DNA に吸収されピリミジン二量体が生じる．このピリミジン二量体は DNA 修復機構により修復されるが，修復される前に DNA の複製が行われるとその部位に UV signature mutation と呼ばれる紫外線による特有の変異パターンが出現する[28]．実際に有棘細胞癌は体細胞突然変異率が最も高いがんの一つであり[29]，露光部である頭頸部の有棘細胞癌は体細胞突然変異率が高いことから免疫チェックポイント阻害薬が奏効しやすいと考えられている[30, 31]．

発生母地で述べた瘢痕や炎症の長期持続ががんの発生に繋がることは古来より知られ，創傷治癒と発癌の類似性が論じられている[32]．慢性炎症により周囲の微小環境が変化し，代謝変化や制御性 T 細胞や myeloid-derived suppressor cell などの免疫抑制細胞の出現により，発癌や腫瘍の生育が促されると考えられている[33]．

3.3　予防

過度の日光曝露を避けることが挙げられる．また，上皮内がんや前がん病変を見逃さないようにし，それらに対する治療を適切に行うことで，有棘細胞癌への進展を防ぐことも大切である．瘢痕や炎症の長期持続，もしくは有棘細胞癌を生じやすい全身的な状態への対策としては，そのような病変の早期切除や，慢性炎症に対する治療による炎症の制御が挙げられる．

4．臨床像

皮膚に生じる有棘細胞癌は，高齢者の顔，額，（特に脱毛のある）頭皮，耳介，手背などの露光部に好発するが，それ以外の部位や，粘膜移行部に生じることもある[8]．一般的には紅色調～常色の，表面に角質を付着した軽度隆起する斑状病変，あるいは隆起性結節の臨床像をとる（図 1）．しばしば表面がびらん，潰瘍化して痂皮・壊死物質を付着し，カリフラワー状外観を呈する[34]．

日光角化症は，高齢者の露光部に好発し[14]，初期には毛細血管増加が主体で，わずかに粗造な表面を呈し，やがて表面に鱗屑を伴う紅色局面となることが多い（図 2）[34]．その他，厚い角化物を付着し，角状に隆起して皮角の臨床像を呈するもの，角化や表皮肥厚が弱いもの，褐色や黒色調を呈するもの（色素性日光角化症）などの様々な臨床像を示す．ダーモスコピーでは背景に存在する紅色の偽ネットワークと，毛孔に一致して白色の環状構造内に黄色の角栓をみる，strawberry pattern あるいは red structureless area interrupted

図1　有棘細胞癌の臨床像

高齢者の耳前部に生じた，淡紅色で表面に角質を付けたドーム状結節

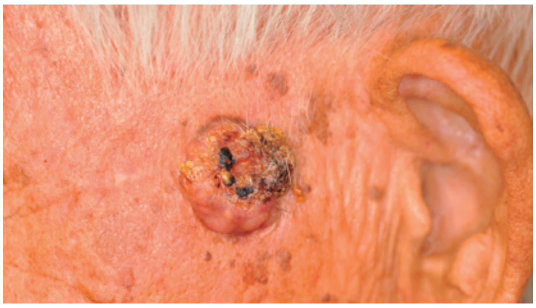


図2　日光角化症の臨床像

露光部の角化鱗屑を伴う淡紅色局面

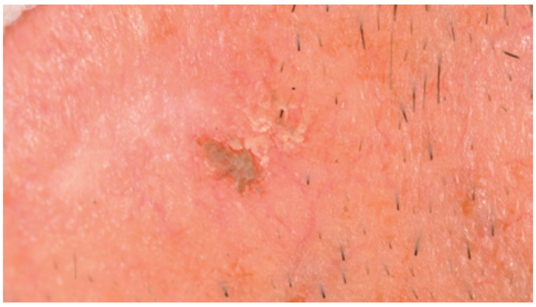


図3　日光角化症のダーモスコピー所見

紅色の偽ネットワーク（いわゆる strawberry pattern）を示す．

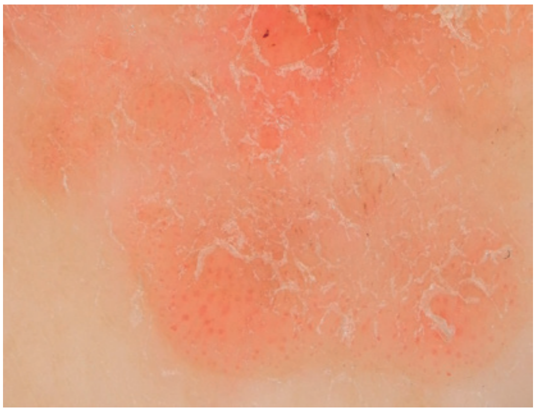
by follicular openings と称される所見が特徴的とされる（図3）[35]．しかし日本人における日光角化症のダーモスコピー所見の感度，特異度を検討した報告はないため，最終診断には生検による病理診断が必須である．病変内に浸潤を触れる，炎症や出血を伴うといった所

図4　ボーエン病の臨床像

常色～淡黄色，褐紅色の入り混じる，比較的境界明瞭な角化性局面

図5　ボーエン病のダーモスコピー所見

表面に鱗屑痂皮を伴い，glomerular vessels（点状血管より大きく，腎臓の糸球体様構造様の塊状蛇行を示す毛細血管）がある．



見は，有棘細胞癌への移行を疑う徴候である[34]．日光口唇炎は特に下口唇に生じる日光角化症で，唇紅部の乾燥，鱗屑，亀裂といった症状を示す．日光曝露の機会が多い高齢者に好発し，有棘細胞癌に進展することがある[36]．

ボーエン病は下腿，大腿，背部などに好発するが，頭頸部，耳介など露光部にも生じうる[37]．不整形ながらも比較的境界明瞭な角化性局面が典型的な臨床像で，色調は紅色，常色，褐色，灰色などの多様な色調が混じることが多い（図4）[37]．ボーエン病のダーモスコピー所見としては，無色素性ボーエン病では表面の鱗屑痂皮に加え，glomerular vessels（糸球体様血管）と whitish pink network（淡紅白色網状構造）がある（図5）．色素性ボーエン病では blue-gray dots/globules

図６　有棘細胞癌の腫瘍細胞の典型的な病理組織像

腫瘍細胞は好酸性の細胞質を有し，それらが細胞間橋を介して接する

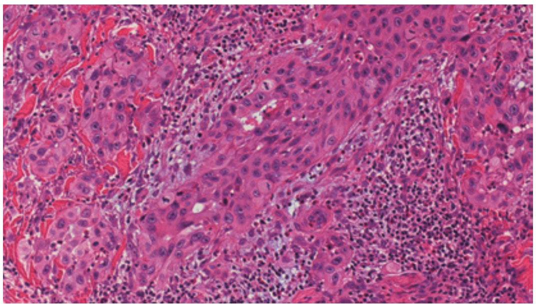
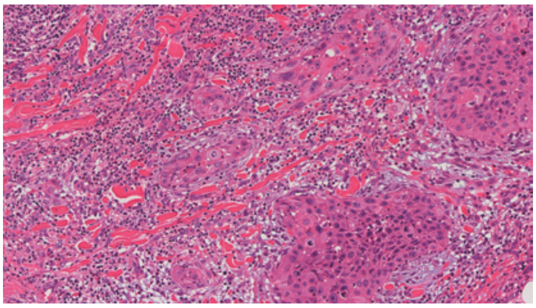


図７　有棘細胞癌の真皮浸潤の病理組織所見

腫瘍細胞が表皮と非連続に，大小の塊として真皮網状層に増殖している



と whitish blue network がみられ，辺縁では brown or gray dots in a liner fashion（線状に配列する褐色や灰色の色素小点）や辺縁に flossy streaks と称される微細な色素線条が見られるとされる[38]．しかしボーエン病でもこれらのダーモスコピー所見の感度，特異度の日本人における詳細は不明であり，確定診断は病理診断による．

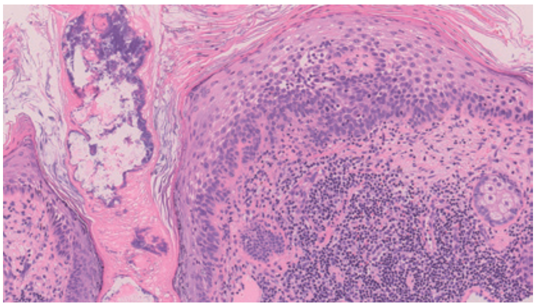
5．病理組織像

皮膚有棘細胞癌は，表皮角化細胞に分化する皮膚がんであるため．表皮角化細胞への分化所見を捉える必要がある．表皮と連続して真皮内へ浸潤すること，表皮角化細胞と類似した細胞形態や形質（好酸性の細胞質が細胞間橋を介して互いに接することや，その形態がなくても高分子サイトケラチンの発現があること，図６），特定の皮膚付属器への分化所見の欠如，などが所見として挙げられる．有棘細胞癌が表皮内に限局しているものは上皮内有棘細胞癌（squamous cell carcinoma（SCC）in situ）と定義され，その代表がボーエン病である．日光角化症は前がん病変に分類される[14]．有棘細胞癌は３．で挙げた前がん病変や上皮内がんから生じることが多い．

上皮内有棘細胞癌（SCC in situ）と浸潤性有棘細胞癌（invasive SCC）の鑑別は，腫瘍細胞が上皮基底膜を破った浸潤をしているかどうかで決定される．しかし，通常の HE 染色標本ではその判断は極めて困難であることや，ときに腫瘍細胞が基底膜を形成しながら浸潤することもあり得るとされていることから，実際は，腫瘍細胞が真皮網状層に進展している（図７）かどうかで判断する．

図８　日光角化症の病理組織学的所見

表皮下層を中心に角化細胞の核の密集，大型化があり，下方へ蕾状に増殖する



5.1　前がん病変および上皮内有棘細胞癌

（1）日光角化症（光線角化症）：Solar（Actinic）keratosis

皮膚の前がん病変の代表的なものである．大型で異型な核を持つ角化細胞が，表皮下層を中心に核密度の上昇を伴って不規則に増殖する．腫瘍細胞はしばしば表皮の下端から蕾状に増殖する（budding）（図８）．正常にみえる有棘層の角化細胞との間にしばしば裂隙をみる．真皮には日光性弾力線維症を伴う．病変上方の角層は好酸性の錯角化を示す一方で，病変が及んでいない毛包漏斗部の上方には錯角化を欠く好塩基性の角層が維持されることが多く，pink & blue sign と称される[39]．初期には毛包や汗管上皮などの付属器上皮は侵されないが，次第に付属器上皮の基底層沿いに異型角化細胞が進展する．さらに病変が進行すると，腫瘍細胞が表皮の全層に及び，ボーエン病に類似してボーエン様型（Bowenoid type）と称される．

（2）ボーエン病：Bowen disease

SCC in situ であり，大型の異型性のある核を持つ角

図９　ボーエン病の病理組織学的所見

表皮全層で異型角化細胞が密に増殖するが，表皮最下層に小型の均一な核を持つ角化細胞が一層保たれている

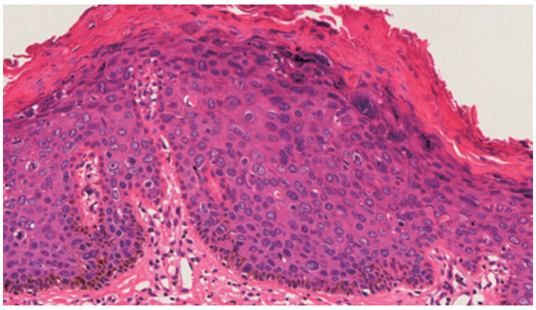
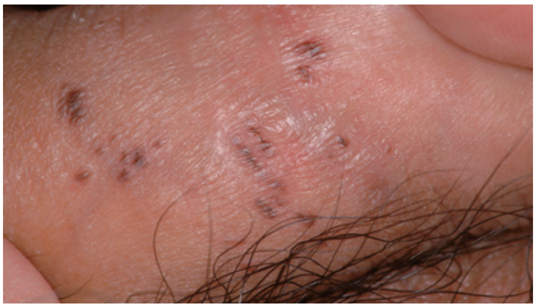


図 10　ボーエン様丘疹症の臨床像

陰茎包皮に散在する，数 mm までの黒色調，扁平隆起する丘疹



化細胞が表皮全層で増殖する．初期病変や辺縁部では表皮内で散在性・胞巣形成性の増殖をみることもある．多数の異常核分裂像を伴い，しばしば，個細胞壊死も見られる．核が複数個密集した clumping cell を伴うこともある．表皮最下層に小型の一様な核を持つ角化細胞が一列残っていることがあり[40]（eye-liner sign と称する）（図 9），正常の角化細胞の残存をみているとされ，これはボーエン型日光角化症との鑑別に有用な所見である．毛包上皮や汗管上皮にしばしば腫瘍細胞の進展がみられる．真皮の日光性弾力線維症はあっても無くても良い[39]．

（3）外陰部ボーエン様丘疹症

陰部に多発する小丘疹・小結節で，ボーエン病と同様の病理像を示すものをボーエン様丘疹症と呼ぶ[37]．外陰部ボーエン様丘疹症は，性交渉の多い若年者に多く，外陰部に径 2〜20 mm 程度の黒色の丘疹および扁平・疣状の局面として生じる（図 10）．病理組織学的にはボーエン病に類似した表皮肥厚および角化細胞の配列不整，核異型や異型核分裂像，clumping cell，多核細胞などを認める．ヒト乳頭腫ウイルス（human papilloma virus；HPV），特に高リスク型の HPV16 が典型例から検出される．臨床的に多発すること，若年者であることがボーエン病との鑑別に重要である[40]．

（4）その他

瘢痕や慢性放射線皮膚炎，慢性砒素中毒，硬化性苔癬，色素性乾皮症などの非腫瘍性病態を背景として生じる有棘細胞癌にもそれぞれ上皮内がんの時期があることが知られている[41]．

5.2　浸潤性有棘細胞癌（invasive SCC）

（1）臨床病理学的分類とそれぞれの病理組織学的所見

種々の分類が提唱されているが，上皮内がんや前がん病変，先行する良性病変や炎症性病変の種類に基づいた分類[42]を示す（表 5）．前述のように表皮と連続して真皮内へ浸潤する表皮角化細胞と類似した上皮細胞の腫瘍，という基本所見に加え，各分類における特徴的な病理組織所見も併記する．

また，病因は不明なものの，臨床病理学的に確立された有棘細胞癌もいくつかある（表 6）[42]．

その他の病理組織形態学的・細胞形態学的亜型が World Health Organization（WHO）分類で挙げられている（表 7）[8]．中でも棘融解型/腺様型有棘細胞癌，紡錘形細胞有棘細胞癌など一部の病理組織学的亜型は，種々の分類[5, 43]やガイドライン[44]において高リスクと評価されており，病理診断や取り扱い検討のうえで留意せねばならない．

（2）有棘細胞癌の免疫組織化学的所見

多くの場合，CK1，CK10 が陽性となる．AE1/AE3 や CK5/6 もほとんどの例で陽性となる．CK7 はごく一部の例を除いて陰性である．EMA も多くの例が陽性である．Ber-EP4 は基本的に陰性であるが，稀に陽性となることもある．

6. 鑑別疾患

6.1　皮膚付属器腫瘍

有棘細胞癌と鑑別を要し得る皮膚付属器腫瘍として，以下のものがある．

（1）汗孔癌（porocarcinoma）

汗孔癌では，核異型性のある有棘細胞様細胞（小皮

表５　病因論学的に分類される有棘細胞癌の腫瘍組織型分類

分類	定義	病理組織学的特徴
日光角化症由来	前がん病変として日光角化症があるもの	浸潤性病変部の周囲あるいは被覆表皮に明らかな日光角化症を伴う
ボーエン病由来	上皮内がんとしてボーエン病があるもの	浸潤性病変部の周囲あるいは被覆表皮に明らかなボーエン病を伴う
ケラトアカントーマ由来	ケラトアカントーマ内に有棘細胞癌の変化が生じたもの	ケラトアカントーマに類似した構築，すなわち外・内向性増殖をみる
脂漏性角化症由来	脂漏性角化症内に有棘細胞癌の変化が生じたもの	脂漏性角化症から移行するようにして核異型性のある角化細胞が増殖している
嚢腫由来	真皮から皮下の角化性嚢腫の壁から生じたもの．表皮嚢腫から発生した有棘細胞癌と同義	角化性嚢腫から連続して核異型性のある角化細胞の不規則な増加がある
HPV 関連	HPV 感染が発がんに関与するもの．外陰部や爪部に生じることが多い．	ボーエン様丘疹症に代表されるように，基底細胞様の腫瘍細胞からなる上皮内がんとなることが多い
瘢痕関連	臨床的あるいは問診上，外傷あるいは熱傷瘢痕上に生じたもの	病変部あるいはその周囲に明らかな瘢痕を伴う
放射線皮膚炎関連	臨床的あるいは問診上，慢性放射線皮膚炎上に生じたもの	病変あるいは周囲の真皮に，慢性放射線皮膚炎でみられる奇怪な核を持つ線維芽細胞の増加がみられる

表６　病因は不明なものの臨床病理学的に確立されている有棘細胞癌の腫瘍組織型

分類	特徴
疣状癌	臨床的に疣状ないしカリフラワー状を呈する高分化型・低悪性度の有棘細胞癌の一型である（図 11）．局所で増殖し進行すると深部に進展するが，転移は稀である．好発部位は，口唇，外陰部，足底である[8]．
孔道癌	ウサギの巣穴のような洞穴状構築を顕著に示しながら深部に浸潤する高分化型有棘細胞癌である．疣状癌の一型とする考えもあるが，疣状癌と異なって被覆表皮にはほとんど変化がみられない．
リンパ上皮癌	サイトケラチンマーカー陽性の未分化な腫瘍細胞の小集塊の周囲に稠密なリンパ球および形質細胞の浸潤を伴う．通常，腫瘍は被覆表皮に連続しない．
毛包漏斗部型有棘細胞癌	毛包漏斗部構築を模倣するようにして発育する有棘細胞癌である．被覆表皮内での水平方向への腫瘍の広がりは目立たない．

図 11　疣状癌の臨床像

陰嚢の疣状癌．カリフラワー状に隆起する大型の角化性結節

縁/クチクラ細胞：cuticular　cell）が管腔を形成する（汗管分化する）所見が重要である．有棘細胞癌では，しばしば棘融解や汗管上皮内の腫瘍細胞の増加の結果，一見すると汗管分化にみえる像を示すことがある．汗孔癌と診断するためには，汗孔腫の併存や真の汗管分化の証明が必要である．免疫組織化学染色では CEA や CA19-9，CD117 などが有用とされる[45]．

（2）脂腺癌（sebaceous carcinoma）

脂腺分化細胞が少ない例では有棘細胞癌との鑑別が問題となり得る．脂腺癌の診断には，脂腺分化細胞の確認が必要である．ヘマトキシリン・エオジン染色上で泡沫状の細胞質とホタテの貝殻状の核を持つ細胞として認識される．免疫組織化学染色では，adipophilin や androgen receptor などが有用である[46]．

（3）ケラトアカントーマ

ケラトアカントーマの疾患概念には論争があり，良性とする意見[47]，有棘細胞癌の亜型とする意見[48]があり，また，単一の疾患単位でなく類似した構築をとる異なった腫瘍を包含した名称との意見[49]もある．ここでは，自然消褪して良性の経過を辿ることが多いものの，悪性転化することもある毛包系腫瘍としての立場[50]で解説する．

臨床的には高齢者の露光部に好発する，中央角栓を

表 7　病理組織形態学的・細胞形態学的観点のみから規定される有棘細胞癌の腫瘍組織亜型

分類	病理組織学的特徴
棘融解性/腺様有棘細胞癌	病理組織学的に腫瘍細胞の細胞間接着が失われ，結果として腺様の構築を示す
偽血管状有棘細胞癌	腫瘍細胞が索状の構築をとり，その中に血管腔様の空隙を形成する
乳頭状有棘細胞癌	乳頭状の構築を呈する
クレーター状有棘細胞癌	クレーター状・カップ状の構築を呈する
嚢腫状有棘細胞癌	嚢腫状の構築を呈する
線維形成性有棘細胞癌	高度な間質線維化反応を伴いながら不整に浸潤する
淡明細胞有棘細胞癌	病理組織学的に細胞質の澄明あるいは淡明な細胞が目立つ
紡錘形細胞有棘細胞癌	低分化の有棘細胞癌で，角化細胞分化に乏しい紡錘形細胞が主体となる
肉腫様分化を伴う有棘細胞癌	定型的な角化を伴う有棘細胞癌とともに軟骨，骨，横紋筋などに分化する肉腫成分を伴う
破骨巨細胞様巨細胞を伴う有棘細胞癌	中から低分化の有棘細胞癌で，病巣周囲に炎症細胞浸潤があり，その中に破骨細胞（osteoclast）様の多核巨細胞が混在する

図 12　ケラトアカントーマの臨床像

高齢者の前額部に生じたケラトアカントーマ．中央に角栓を持つクレーター状結節

入れたクレーター状の結節である（図 12）．

病理組織学的には，有棘細胞様細胞が角栓を入れたクレーター状の構築を示し外・内向性に増殖する．構成細胞はすりガラス状の淡好酸性細胞質を豊富にもつ角化細胞，いわゆる large pale-pink cell を特徴とする．ケラトアカントーマでは構成細胞にある程度の異型性がみられ得るが，異型のない典型的な large pale-pink cell の場合，自然消退をきわめて高率に示し，悪性の経過はとらない[50]．一方で，典型的な large pale-pink cell ではなく明らかな核異型がある細胞が一部にみられる場合には自然消退能は損なわれ，悪性化する可能性があるとの報告がある[50, 51]．

しかし，病変全体を評価できる病理標本でもケラトアカントーマと浸潤性有棘細胞癌の鑑別が難しいことがあるため，臨床的にケラトアカントーマを疑う場合は有棘細胞癌に準じた病変の完全切除が勧められている[2]．

6.2　他臓器の扁平上皮癌の皮膚転移

真皮以下のみに腫瘍細胞がみられ上皮内に腫瘍細胞を欠く場合は皮膚転移の可能性を疑う．組織型が扁平上皮癌の場合，形態や免疫組織化学染色所見で原発臓器を推定することは難しいため，原発巣となる他臓器の病変を画像検査，内視鏡検査などで確認する必要がある．

7．画像診断

有棘細胞癌の画像検査において，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1. 2024）[44]では，原発巣，領域リンパ節，遠隔転移に関し記載されている．

7.1　原発巣

原発巣においては，骨，神経，深部軟部組織などへの浸潤の有無を評価する．神経浸潤が疑われる場合は，腫瘍の広がりや，術後照射の適応を決めるために MRI[52, 53]による評価が推奨され，また，骨病変が疑われる場合は，造影 CT[54]による評価が望ましいとされている．局所再発の診断には組織学的評価が優先されるが，局所病変の程度を評価するために MRI[52, 53]を行うことを考慮する．また，エコー検査も近年高周波エコー検査の有用性が報告され[55]，リスク評価における腫瘍の厚さや深達度，浸潤程度の評価に使用されている．診断に関して，Zhu らは高周波エコーによる日光角化症とボーエン病との鑑別に，凹凸や角層の剝離，下床境界の不規則さが鑑別に有用と記載している[56]．また基

底細胞癌との鑑別には，血流シグナルが高密度に認められる点，後方エコーの増強が鑑別に有用とされ[57]，診断においてもエコー検査は一定の役割を持つと考えられる．しかし画像検査のみで確定診断するのは難しく，病理検査前の参考所見にとどまることに留意する必要がある．

7.2　領域リンパ節

リンパ節転移や遠隔転移の場合は，組織学的評価および/または他の画像診断を用いて確認，評価する．European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）のガイドライン[25]では，同ガイドラインの定義する高リスク有棘細胞癌患者にのみ病期分類のための画像診断が推奨されている．リンパ節の転移の有無評価に関しては，CT，エコー検査が用いられる．CT に関しては，腫脹を客観的に判断できるため感度は 90% 程度と高くなる．一方，陰性的中率は 90% と高いが陽性的中率は 38% と低い[58]．

転移リンパ節と反応性リンパ節腫大の鑑別においては，エコー検査が有用である．正常リンパ節には内部に fatty　hilum と呼ばれる小さな高エコー域を認めるが，転移巣が大きくなると fatty hilum の偏位や血流の偏位を認めるようになる[59]．また，内部壊死や嚢胞状病変の形成も特徴とされる[60]．頭頸部有棘細胞癌のリンパ節においては，厚さ 6 mm 以上，fatty hilum の偏位や内部の明らかな転移巣の存在，リンパ節門から流入する血流分布の欠損や血流の乱れ，転移巣を迂回する血流やリンパ節門以外からの血流のリンパ節内流入，などが転移を疑う所見とされる[59]．ただし，転移巣が小さい場合は正常構造が保たれており，血流の偏位も見られないため，その所見のみで陰性と判断することは困難である．逆に反応性腫大においても時に 2 cm を超えることがあり，また正常構造が消失して見えるものもあるため，やはり確定診断には病理学的評価が必要である．またエコーでの評価に関しては施行者の主観的判断による部分も大きく，その判断の標準化が望まれる．

治療前画像検査でリンパ節転移を認めなかった例における，治療後経過観察中の新たなリンパ節腫脹検出は触診のみよりもエコー検査の方が感度は高い[61]．一方，エコー検査も CT と同様，陽性的中率はやはり低いことに注意が必要である．

有棘細胞癌からのリンパ節転移は，エコー検査で検出しやすいため，経験豊富な医師が行うエコー検査は，リンパ節に対する費用対効果の高い低侵襲の病期分類法と考えられる．低リスクの有棘細胞癌患者は理学的検査のみで十分であり，理学的検査で指摘されない限り画像検査の必要はないとされている．

7.3　遠隔転移

治療前遠隔転移評価のために造影CTやPET/CTは有用であるが，一方で有棘細胞癌における遠隔転移例の割合は 5% 未満と決して高くないため，ルーチンで行うべきものではない．高リスク例や，リンパ節転移を認めたあるいは強く疑う症例，あるいは再発症例が適応に該当する．Gibson らは，後述する Brigham and Women's Hospital（BWH）分類（表 10）における T2b/T3 症例を対象にした研究において，16% が原発腫瘍治療前に転移の証拠を有しており，画像診断の結果によって 30% で治療方針が変更されたと報告している[62]．Mahajan らは，再発症例を中心にした研究において，FDG-PET/CT は有棘細胞癌の再発病変の検出において高感度であり，28% の患者において治療方針の変更につながったと記載している[63]．

7.4　おわりに

有棘細胞癌に対する画像検査は，すべての症例で必要ではなく，原発巣のリスク評価やリンパ節の触診，部分生検による病理学的検査が優先される．エコー検査は侵襲が少なく，簡便であるため，原発やリンパ節評価に積極的に使用できるが，CT やエコーともにリンパ節転移の陽性的中率が低いことに留意する必要がある．確定診断には病理学的検査が不可欠である．

8．手術療法

8.1 有棘細胞癌

（1）原発巣切除の側方・深部切除マージン

遠隔転移のない有棘細胞癌の治療は手術療法が中心となるが，切除マージンについてのエビデンスは低い．詳細は本ガイドライン CQ3（有棘細胞癌にセンチネルリンパ節生検は勧められるか？）で触れるが，本項では本邦における切除マージンの変遷および海外の現況を述べる．

2002 年に発表された皮膚悪性腫瘍取扱い規約[64]では，当時の Union for International Cancer Control（UICC）分類（第 6 版）の病期分類に基づいて推奨される側方マージンが示された．上皮内がんでは0.5 cm，

表8　有棘細胞癌の局所再発，転移，死亡に関わるリスク因子分類（NCCN：Version 1. 2024）

リスク群	低リスク	高リスク	超高リスク
部位，腫瘍径	躯幹四肢，≦2 cm	躯幹四肢→ 2.01 ～ 4 cm 頭顔頸部/手足/脛骨前/陰部→サイズ不問	>4 cm　部位問わない
境界	明瞭	不明瞭	不明瞭
初発 or 再発	初発	再発	再発
免疫抑制	−	＋	＋
放射線治療，慢性炎症の先行	−	＋	＋
急速増大	−	＋	＋
神経症状	−	＋	＋
分化度	中～高分化	中～高分化	低分化
特殊な病理亜型	該当なし	Adenoid/adenosquamous/metaplastic SCC	Desmoplastic SCC
腫瘍厚	<2 mm かつ真皮まで	2 ～ 6 mm	>6 mm or 皮下浸潤
神経浸潤	−	＋	真皮より深い神経 or 径≧0.1 mm の神経に浸潤
脈管侵襲	−	−	＋

最も高いリスク因子に従って分類される．SCC：有棘細胞癌

病期Ⅰ，Ⅱでは1～2 cm，病期Ⅲの T4（軟骨・骨・筋肉浸潤），または N1（領域リンパ節転移あり）の場合は2～3 cm のマージンが推奨されていた[64]．これらの推奨側方マージンはあくまで expert opinion に基づいており，科学的根拠が不十分であった．

2007年の本邦有棘細胞癌診療ガイドライン[1]では新たに evidence-based medicine（EBM）の手法を用いた側方マージンの検討が行われた．1992年の Brodland らの浸潤性有棘細胞癌141例の Mohs 手術（詳細は後述）に伴う病理所見に関する研究[65]を引用し，①2 cm 以上の腫瘍径，②Broders 分類 Grade Ⅱ以上，③高リスク領域（頭部，耳，眼瞼，鼻，口唇）の原発巣，④皮下浸潤のいずれかでは6 mm 以上，4項目が該当しなければ4 mm の側方マージンで高い断端陰性率を確保できることを側方マージン設定の主たる根拠とした．そのため低リスク群（当時の定義）で最低4 mm，高リスク群（当時の定義）は6～10 mm の側方マージンと設定した．

その後，低リスク群（当時の定義）と高リスク群（当時の定義）の側方マージンは，システマティックレビューやガイドラインにおける幅を考慮して，2020年の前版ガイドラインではそれぞれ4～6 mm（あるいはそれ以上），6～10 mm（あるいはそれ以上）に変更された[3]．

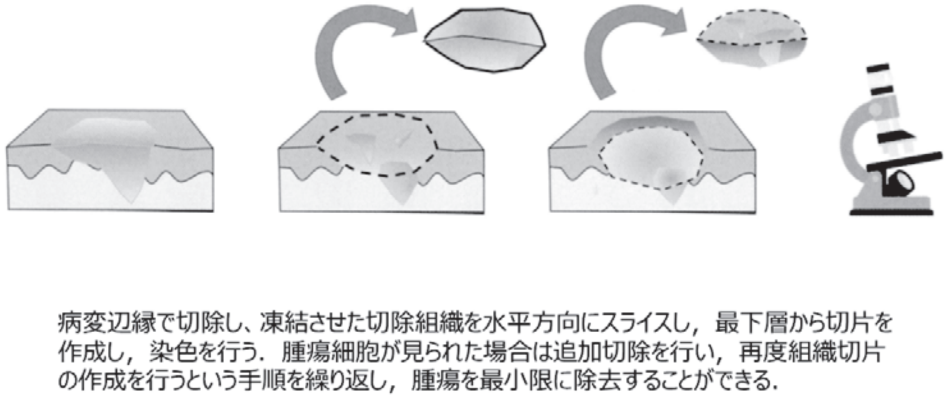
現在の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1. 2024）における局所再発，転移，死亡に関わるリスク分類は低リスク，高リスク，超高リスクの3群に改訂されている[44]（表8）ことから，本邦でもこの分類に基づいた側方マージンの見直しが不可欠となった．本ガイドライン CQ2（根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において，既存のガイドライン推奨側方マージンと比べて縮小側方マージンでの切除は勧められるか？）で検討しており，詳細はそちらを参照されたい．

ちなみに深部マージンについては，これまでの本邦ガイドラインで言及・検討されていない．

英国のガイドラインでは低リスク群4 mm 以上，高リスク群は6 mm 以上，超高リスク群は10 mm 以上の側方マージンと設定されている[66]．NCCN ガイドライン[44]では，低リスク群に対して4～6 mm の側方マージンが推奨されているが，高リスク群および超高リスク群に対してはより大きな側方マージンを設定するとの記載に留まり，具体的な距離は明言されていない．また，高リスク群に対しては後述する Mohs 手術か側方・深部断端全面を病理組織学的に評価する peripheral and deep en face margin assessment（PDEMA）も勧められている．

深部マージンについては多くの海外のガイドライン[44,66]で記載はないが，Mohs 手術や PDEMA を念頭に置いていることが一因と考えられる．

図 13　Mohs 手術のシェーマ



加藤裕史．7. 有棘細胞癌の治療（2）外科的治療 1）手術適応，切除マージン．日本臨牀．2021，79，74-78．より転載

NCCN ガイドラインでは，マージンを確保しない手術療法として，病変を掻爬する curettage と焼灼術が低リスク有棘細胞癌に対して考慮されている[44]．英国のガイドラインでも低リスクで 1 cm 未満，境界明瞭，再発腫瘍でないことが条件で curettage と焼灼術が考慮されている[66]．

（2）Mohs 手術について（＊2024 年 3 月現在保険適用外）

Mohs 手術（Mohs micrographic surgery）とは，凍結切片を利用して側方・深部切除断端すべての切除面が評価できるよう繰り返し切除縁の腫瘍細胞の有無を術中に病理評価して，腫瘍の完全切除を確認する方法である[67]．実際の Mohs 手術の手法の一例を示す（図 13）．

有棘細胞癌に対する Mohs 手術と通常の切除の術後成績を比較した報告は多数あり，いずれの報告も局所再発率，遠隔再発率などの評価で Mohs 手術の有用性が報告されている．Rowe らによる皮膚，耳介，口唇における有棘細胞癌のシステマティックレビュー[68]では，5 年以上の術後観察期間での皮膚原発巣切除後の局所再発率は，通常切除群では 8.1% であったが Mohs 手術群では 3.1% と低く，また原発巣局所再発病変切除後の局所再発率は，通常切除群では 23.3% であったが，Mohs 手術群では 10.0% と低かった．神経周囲浸潤例への原発巣切除後の局所再発率は，通常切除群では 47.2% であるのに対し，Mohs 手術群では 0% であった．さらに腫瘍径 2 cm 超の原発巣切除後の局所再発率は，通常治療群（切除，放射線治療，curettage＋高周波切除術）では 41.7% であるのに対し，Mohs 手術群では 25.2% と低かった．低分化型有棘細胞癌切除後の局所再発率は，通常治療群では 53.6% であるのに対し，Mohs 手術群では 32.6% と低かった．van Lee らの後ろ向き研究[69]では頭頸部 672 個の病変を有する 579 例の有棘細胞癌にて，通常切除と Mohs 手術を比較し，後者で局所再発率が有意に低かったと報告している（8% vs 3%，P＝0.013）．さらに Mohs 手術群では深部浸潤例および 2 cm 以上の腫瘍径例が多く含まれており，これらを修正した評価では Mohs 手術群でさらに局所再発率が低下した（調整ハザード比：0.31）[69]．1993～2002 年に The Australian Mohs surgery database に登録された Mohs 手術例（1,263 例，96.5% が頭頸部発生例，61.1% が初発原発巣，38.9% が原発巣局所再発病変）に関する前向き研究[70]では，原発巣局所再発病変例は初発原発巣例より再発病変の最大径や術後欠損が大きく，Mohs 手術の切除回数が多くなり，術前の臨床所見より想定される病変辺縁を大きく超えた浸潤を示す症例が多いことを報告した．さらに Mohs 手術後の 5 年局所再発率は 3.9%（初発原発巣：2.6%，原発巣局所再発病変：5.9%）であり，転移を生じた症例はなかった．局所再発と関連する因子は，①局所再発の前歴，②術前の臨床所見より想定される病変辺縁を超えた浸潤，③ Mohs 手術の切除回数であった．本研究には高リスク症例が多く含まれていたが術後局所再発率が低かった[70]ことから，Mohs 手術の重要性を強調している．

以上より Mohs 手術は術後局所再発率が低く，通常切除と比較して有益な手法であることから海外では一般化している．しかし手技や工程が複雑であり，本手技習得のために訓練を要し，また手術時間と人員を要するため，本邦では普及していない．

(3) 遠隔転移例に対する局所切除

有棘細胞癌に関する既存のレビュー[25, 71]や英国のガイドライン[66]では，遠隔転移の切除に関する記載がない．ただし，局所再発に対する切除や，遠隔転移存在下の領域リンパ節転移病巣に対する局所制御目的の領域リンパ節郭清術は考慮すべきである[66]．また，原発巣周囲の衛星転移または in-transit 転移に対しては，数，大きさ，位置によって完全切除ができる場合には，手術療法を考慮する必要がある[25]．NCCN ガイドライン[44]では，症候性転移については緩和的放射線治療と並んで手術療法が記載され，患者と議論・相談の上で行うこととしている．このように，有棘細胞癌の再発・転移巣に対する手術療法は，手術侵襲の害よりも緩和・局所制御の益が上回ることが期待できる場合に限られる．

(4) センチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節とは原発巣からリンパ流に乗って最初に到達するリンパ節で，最初にリンパ節転移をきたすリンパ節と考えられている．これを同定し生検するのがセンチネルリンパ節生検である[1, 2]．

本邦では，腫瘍径 2 cm 超の有棘細胞癌に対して保険適用されるが，海外のガイドラインでは標準治療として扱われていない．NCCN ガイドライン[44]では，領域リンパ節転移に対するリンパ節郭清，全身薬物療法，放射線療法の治療選択は画像検査所見と，針生検やリンパ節摘出による生検の結果に基づいて行うこととなっている．

有棘細胞癌におけるセンチネルリンパ節生検の手技はメラノーマや乳房外パジェット病，メルケル細胞癌と同様に，色素法，蛍光法，radioisotope（RI）法を併用して行われる．色素法は手術室でパテントブルーなどの色素を原発巣近傍に皮内注射し，青染したリンパ節をセンチネルリンパ節と同定する方法である．蛍光法はインドシアニングリーンを原発巣近傍に皮内注射して医療用 Charge Coupled Device（CCD）カメラでリンパ流を観察し，蛍光が集積したリンパ節をセンチネルリンパ節と同定する方法である．RI 法は 99mTc フチン酸や 99mTc スズコロイドなどの放射性同位元素標識コロイド液（RI トレーサー）を術前に原発巣近傍に皮内注して RI が集積するリンパ節の位置をシンチカメラなどで画像的に確認し（リンパシンチグラフィー），手術中にガンマプローブなどの検出器を用いて放射活性値を測定しながらセンチネルリンパ節を同定する方法である．有棘細胞癌の好発部位である頭頸部など原発巣と領域リンパ節との距離が短い場合に，腫瘍周囲に残留する RI トレーサーが干渉しリンパ節への集積が観察困難となる shine through 現象を生じることがある．RI トレーサーの濃度や注入量を減らす，RI トレーサー注射部位を鉛板で遮蔽する，原発巣を切除してからセンチネルリンパ節生検を行う，などの対策がある．

有棘細胞癌に対するセンチネルリンパ節生検の意義については本ガイドライン CQ3（有棘細胞癌にセンチネルリンパ節生検は勧められるか？）を参照されたい．

(5) リンパ節郭清術

領域リンパ節転移の有無は重要な予後因子であり，海外のデータでは領域リンパ節転移例の 5 年生存率は 30% と報告されている[72]．本邦多施設集計[73]による有棘細胞癌 1,082 例の各病期（当時の UICC 分類による）における 80 カ月生存率は，病期 I で 92%，病期 II で 82.6% であったが，病期 III の領域リンパ節転移例では 48% と低かった．欧州のガイドラインでは領域リンパ節転移例に対するリンパ節郭清が勧められている[25]．NCCN ガイドラインでは，術前画像検査の異常所見や触診でリンパ節転移を疑った場合，リンパ節生検（針生検やリンパ節摘出）による病理診断確定後にリンパ節郭清が勧められている[44]．一方で，臨床的に明らかなリンパ節腫大のない症例に対する予防的リンパ節郭清の意義は不明であり，欧米のガイドライン[44, 66]でも言及されていない．

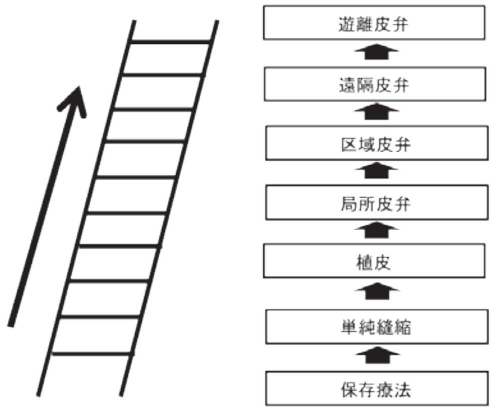
冒頭で述べたように，領域リンパ節転移例の生存率は非転移例に比べ低いことから，今後放射線療法，薬物療法を含めた術前・術後補助療法の発展が不可欠である．海外では術前補助療法として cemiplimab を切除可能な有棘細胞癌患者に使用し良好な成績を示した臨床試験[74]があり，今後，術前補助療法として免疫チェックポイント阻害薬をリンパ節郭清術に組み合わせて行うことで，全生存期間を延長させる可能性があると述べられている．

8.2 日光角化症

本邦前版ガイドラインでは 127 例の日光角化症を 1 mm マージンで切除し，1 年後の局所再発が 4% である廣瀬らの報告[75]の紹介に留まり，マージンについては言及していない．海外ガイドラインも同様[76, 77]で，病変を掻爬する curettage 法などの記載に留まり，マージンを設定しての切除が標準治療の位置づけではない．

図 14　reconstructive ladder

簡単で侵襲のないものから一歩ずつはしごを登るように再建方法を考える



8.3　ボーエン病

本邦前版ガイドラインでは前述の日光角化症の報告[75]と低リスク群の有棘細胞癌の切除マージンを4 mm 以上と設定していることを基盤に1～4 mm の側方マージンを記載している．英国のガイドライン[66]では，切除は腫瘍が小型・限局性で整容的に容認される部位で推奨されており，curettage も有用とされている．ボーエン病 299 例，406 病変を検討した海外の報告では，5 年局所再発率は通常切除（側方マージン不明）で 5.5%，Mohs 手術で 6.3%，curettage＋高周波切除術で 6.5% であり，非手術治療（5-fluorouracil：9%，凍結療法：13.4%，シェーブ：9%）に比べて低かった[78]．有棘細胞癌に対する Mohs 手術は通常切除に比べ局所再発率が低いのに対し，ボーエン病では Mohs 手術の優位性はみられなかった[67～69, 78]．

日光角化症およびボーエン病の手術療法と非手術療法の比較については本ガイドライン CQ1（日光角化症および，上皮内有棘細胞癌（ボーエン病など）の治療では，手術療法と比べて非手術療法（外用療法，凍結療法）は勧められるか？）を参照されたい．

8.4　再建

切除後皮膚・組織欠損の再建には，開放創として二次治癒とする方法（secondary intention healing）から，縫縮，植皮，局所皮弁，遠隔皮弁，遊離皮弁などの様々な再建方法がある．再建方法は欠損の部位，大きさ，深さ，深部組織の種類，機能や整容性を考慮して決定される．Harold Gillies の考案した reconstructive ladder（再建のはしご）といわれる概念が広く知られている[79]．Reconstructive ladder は，侵襲が少ない簡単な方法から再建を行う考え方で，まず保存療法や単純縫縮から，植皮，局所皮弁，区域皮弁，遠隔皮弁，遊離皮弁の順に組織再建を考慮し，選択するというものである（図 14）[80]．しかし，近年では reconstructive ladder にはよらず，より機能性や整容性を考慮して再建方法を決定する reconstructive elevator という理論[81]で再建が行われることも容認されている．外鼻では，FACE-Q Skin Cancer scales を用いた患者対象のアンケート調査で皮弁や全層植皮の方が縫縮より有意に瘢痕に関する満足度が高かったとの報告もある[82]．

植皮は比較的低侵襲で手術手技も容易である．一方で，広範切除に伴う広範囲皮膚欠損および重要臓器，骨，神経露出例では，縫縮や植皮での再建は困難で，皮弁による再建が必要となる．

本邦での有棘細胞癌の発生部位は頭頸部が最も多く[26]，特に顔面のうち眼瞼，外鼻，耳介，口唇は自由縁を有する立体的かつ特徴的な解剖学的構造より，皮膚の厚さ，色調，質感ならびに形態を考慮した整容的な再建が必要となる[83]．これらの部位では，小範囲の欠損においても縫縮で変形を来す場合があり，植皮や局所皮弁など組織移植を伴う再建が必要となる．

植皮における皮膚の採取については分層植皮よりも全層植皮をした方が，皮膚の厚さ，色調，質感ならびに整容性に優れる．顔面に対する植皮の採取部として，耳前部，耳介後部，鎖骨上窩などが整容性に優れる．手足における皮膚腫瘍切除後再建では植皮が最も多く選択されているとの報告がある[84]．これは，皮膚軟部の組織量が少なく皮膚も硬いため，縫縮が困難もしくは縫縮に伴って機能障害を来すおそれがあるためと考えられる．

再建時期については，腫瘍切除と同時に再建する一期的（即時）再建と腫瘍切除後の欠損に一時的に人工真皮などを貼付し，病理組織学的検討を行った後に再建を行う二期的再建がある．Mohs 手術が普及していない本邦では，特に浸潤傾向の強い症例では二期的再建が行われることが多いと推察される．Mohs 手術が普及している米国でのガイドライン（American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline）においても，皮膚がん切除後の成人患者に対して二期的再建で行うことが許容されている[85]．二期的再建の利点として，病理組織の詳細な検討ができるこ

表 9　American Joint Committee on Cancer（AJCC）8 版における頭頸部有棘細胞癌の T 分類

T 分類	定義
T1	腫瘍径 ≦ 2 cm
T2	2 cm < 腫瘍径 ≦ 4 cm
T3	腫瘍径 > 4 cm or 軽度の骨びらん or 神経浸潤 or 皮下脂肪以深の浸潤
T4a	骨皮質への臨床的浸潤 or 骨髄浸潤
T4b	頭蓋底浸潤 or 頭蓋底孔進展

と，再建の選択肢について患者と話し合う時間ができることや，再建に精通した外科医のスケジューリングがしやすくなることが挙げられる．一方，欠点として手術療法完了までの期間が一期的再建より長くなること，患者が自宅で開放創を管理する必要があり，それに伴う不安感や不便さがあること，待機期間中の創部拘縮によって整容面における不利益が生じ得ること，がある．

9. 放射線療法

9.1　根治的放射線療法

有棘細胞癌に対する手術と放射線療法の成績を直接比較した研究はないが，従来根治切除可能な病変には手術療法が標準治療とされてきた．しかし，手術療法拒否例，機能・整容面から手術療法が不適と判断される局所進行例，合併症などによる手術療法の施行困難例では根治的放射線療法が考慮される[25, 86]．複数の研究が報告されており，各研究で適用した病期分類が異なるが，概ね 2 cm 以下の腫瘍で 90% 以上，2〜4 cm の腫瘍で 80% 以上の局所制御率が報告されている[87, 88]．ただし若年者においては二次発癌のリスクに配慮が必要で，とくに Gorlin 症候群，Li-Fraumeni 症候群など二次発癌リスクが高い遺伝性疾患を持つ例には放射線療法は推奨されない．

照射範囲の決定に際しては，腫瘍の顕微鏡的な広がりが想定される範囲をマージンとして含める必要がある．2 cm 以下の腫瘍には 11 mm，2 cm を超える腫瘍には 14 mm のマージンが推奨されており[89]，さらに照射中の位置誤差として 5 mm 程度のマージンを付加し照射野とする．周囲の重要臓器を避けるためマージンを縮小せざるを得ない場合には，皮膚科医と放射線腫瘍医で協議することが望ましい．照射線量は 2 cm 以下の腫瘍には 60〜64 Gy/30〜32 回，2 cm 以上の腫瘍には 60〜70 Gy/30〜35 回の通常分割照射が標準的である[25]．55 Gy/20 回，45 Gy/10 回，35 Gy/5 回などの寡分割照射も広く用いられ[90]，良好な成績が報告されている[91]が，1 回線量が高いほど美容上の晩期有害事象が問題となりやすいことには注意を要する．

9.2　術後放射線療法

術後放射線療法は，American Joint Committee on Cancer（AJCC）第 8 版における T3/T4 症例（表 9），切除断端陽性や近接，神経周囲浸潤，多発リンパ節転移，節外浸潤など，再発リスクの高い症例に考慮される[25, 86]．根拠となる研究は主に頭頸部原発の症例を対象とする後ろ向き観察研究で，神経周囲浸潤陽性例における再発や死亡のリスクを約 1/3 に下げること[92]，頸部リンパ節転移陽性例における再発率（手術単独群：55% vs　術後放射線療法併用群：23%）や 5 年生存率（27% vs 66%）を改善させること[93]などが示されている．術前の画像検査，術中所見や病理所見から，腫瘍遺残や再発の高リスク部位を吟味して照射範囲を決定するが，一般的には切除前の病変存在部位に 10 mm 以上のマージンを付加した範囲を治療標的とし，リスクに応じて領域リンパ節を含める．さらに照射中の位置誤差として 5 mm 程度のマージンを付加し照射野とする．照射線量はリスクに応じて 50〜66 Gy/25〜33 回の範囲で選択される[94]．頭頸部癌に準じて白金製剤が同時併用されることもあるが，有用性の評価は一定していない[95, 96]．

9.3　緩和的放射線療法

有棘細胞癌のみを対象としたデータはないが，浸出液や出血，悪臭，疼痛などの症状がある場合，他の癌腫同様に緩和的放射線療法が考慮される[97]．

9.4　おわりに

照射の適応や照射範囲の決定に際しては皮膚科医による検討が不可欠で，また照射に関する技術面では最

適なエネルギーの電子線やX線を選択し，必要に応じて強度変調放射線治療や皮膚ボーラス材を使用するなど放射線腫瘍医による検討が不可欠であるため，両者の連携が重要であることを強調しておきたい．

10．全身薬物療法

10.1　はじめに

皮膚有棘細胞癌の治療は局所療法が中心であり，全身薬物療法に関しては進行期症例が少なく，また臨床試験の適格規準を満たしにくい高齢者などに多い疫学上の特性もありランダム化比較試験で有用性が証明された治療は存在しない．従来は後ろ向き研究で有用性が示唆された薬剤が複数存在し，また扁平上皮癌である頭頸部癌に準じた化学療法が行われることもあった．近年免疫チェックポイント阻害薬が開発され，単群第II相試験ではあるが有棘細胞癌に高い効果を示しており[98~100]，事実上標準治療として行われるようになりつつある．

10.2　National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1. 2024）[44]における全身薬物療法の位置づけ

超高リスク例への術前全身補助化学療法にはcemiplimab，切除不能例や頭頸部などへの補助療法としての化学放射線療法にはcisplatin, carboplatin＋/－paclitaxel，EGFR阻害薬（cetuximabなど），遠隔転移例への緩和的全身薬物療法cemiplimab，pembrolizumab，carboplatin＋paclitaxel＋/－cetuximab，EGFR阻害薬（cetuximabなど）などが推奨レジメンとして挙げられている．上記薬剤はいずれも本項執筆時点（2024年5月）では皮膚有棘細胞癌に対して本邦では保険適用外である．

10.3　殺細胞性抗がん剤

Irinotecan，bleomycin，peplomycinが有棘細胞癌又は皮膚がんに対して保険適用となっている．他にcisplatin，5-fluorouracilなどとの併用療法が行われることもある．個々の薬剤の臨床試験データ等の詳細についてはCQ6（根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では，殺細胞性抗がん剤と比べて抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体は勧められるか？）を参照されたい．

10.4　免疫チェックポイント阻害薬

本邦ではnivolumabが保険適用となっており，cemiplimabについては手術及び放射線療法後の高リスク皮膚有棘細胞癌患者と対象とした第III相臨床試験が登録期間中である．個々の薬剤の臨床試験データ等の詳細についてはCQ4（根治切除可能な有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法は勧められるか？）/CQ6（根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では，殺細胞性抗がん剤と比べて抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体は勧められるか？）を参照されたい．

免疫チェックポイント阻害薬の使用時に重要な点として，一定の確率で免疫関連有害事象（immune-related adverse events；irAE）が生じ，時に致命的となり得る．irAEへの対応として糖質ステロイドや免疫抑制剤の使用，鉱質ステロイドの補充療法（シックデイ対応も必要になる）やインスリン投与（付随して血糖測定及びインスリン投与量の調整が必要になる）などが考えられる．有棘細胞癌の特性（高齢者に多く，免疫抑制剤の使用患者に生じることもある）からirAE対応を見据えた治療選択を行った結果として，免疫チェックポイント阻害薬投与の適応とならない患者も一定数存在すると考えられる．

10.5　今後の展望

免疫チェックポイント阻害薬の更なる開発と適用拡大（術前投与や放射線治療などとの併用），及び免疫チェックポイント阻害薬投与後に増悪した患者への対応が重要になると考えられる．

11．その他の治療

上皮内有棘細胞癌や低リスク有棘細胞癌に対する治療法として，欧米のガイドラインには他章で前述したcurettageと高周波切除術の併用，Mohs手術に加え，光線力学療法，凍結療法，レーザー治療などが挙げられている[25, 44, 66, 101, 102]．

上皮内有棘細胞癌に対してはfluorouracil軟膏やimiquimodも用いられる[101, 103]．fluorouracil軟膏の添付文書における適用は皮膚悪性腫瘍（有棘細胞癌，基底細胞癌，皮膚付属器癌，皮膚転移癌，ボーエン病，パジェット病，放射線角化腫，老人性角化腫，紅色肥厚症，皮膚細網症，悪性リンパ腫の皮膚転移）であり，本剤適量を1日1～2回患部に塗布し原則として閉鎖密

表 10　Brigham and Women's Hospital（BWH）分類

BWH (Brigham and Women's Hospital) Tumor staging	高リスク因子の数
T1	0
T2a	1
T2b	2～3
T3	4

ハイリスク因子：腫瘍径≧2 cm，低分化，
0.1 mm 以上の神経への浸潤，皮下脂肪織以深の浸潤

封療法（ODT）を行うのが望ましい，と記載されており，単純塗布よりはODTが推奨されている．一方，imiquimodの添付文書には，適用は日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）と記載されており，真皮内浸潤した有棘細胞癌ではないことを確認すること，という注意書きもある．これらの治療法のうち，curettageと高周波切除術の併用，光線力学療法，凍結療法，レーザー治療，外用療法による上皮内有棘細胞癌および真皮浅層までの浸潤性有棘細胞癌に対する局所再発率を比較したメタアナリシスでは，curettageと高周波切除術の併用の局所再発率が2.0%で凍結療法とcurettageの併用による再発率が1.6%と最も低く，他の治療法では10～30%程度であったと報告されている[104]．

12. 予後

有棘細胞癌は早期に手術療法が行われれば予後良好であるが，局所再発や転移を生じて予後不良となることもある．海外の報告では3.7～5.2%にリンパ節転移を生じ，1.5～2.1%が疾患特異的死亡（原病死）に至ると推定されている[105]．転移性有棘細胞癌の死亡率は70%以上と報告されている[106]．

このため，複数の研究[44, 107, 108]にて有棘細胞癌の予後予測が試みられてきた．前述のとおり，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1. 2024）[44]では局所再発，転移，死亡に関わる低リスク・高リスクに加えて超高リスクを含む3段階に分類されている（表7）．本リスク分類では，頭頸部であれば高リスクとなり，本邦有棘細胞癌患者の多くが高リスク以上に分類される．

他の指標としてAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）第8版[5]のT分類（表9）とBrigham and Women's Hospital（BWH）分類[109]（表10）が挙げられる．前者は頭頸部のみに適用されるが，主に腫瘍径と浸潤の深さと神経浸潤の有無で定義されており，後者は腫瘍径，神経浸潤の有無，深達度のほかに分化度が加味されている．頭頸部有棘細胞癌の予後予測につき，459例の患者を対象にAJCC第8版とBMH分類を比較した欧米の後ろ向き研究[107]では，BWH分類の方が転移・死亡リスクのある症例特定に高い特異性（93%）と陽性的中率（30%）を示した．以上より，欧米では，AJCC第8版T分類よりBWH分類の方がリンパ節転移および疾患特異的死亡（原病死）の予測において優れていた．

一方で，Saitoらの本邦の局所限局高リスク有棘細胞癌540例を対象とした後ろ向き研究[108]で，①腫瘍径2 cm以上，②腫瘍厚6 mm以上，③皮下脂肪層までの浸潤，④病理組織学的低分化，⑤浸潤性増殖パターン，がリンパ節転移のリスク因子と報告している．この研究ではリスク因子の一つである免疫抑制状態は本邦患者で少ないため，評価から外している．また，Doiらの本邦局所限局超高リスク有棘細胞癌424例を対象とした多施設共同後ろ向き研究では，①原発巣再発腫瘍，②高リスク病理組織学的特徴，③深部への腫瘍浸潤，④脈管浸潤の4つのリスク因子による階層化が予後予測に有用としている[43]．この4リスク因子数を点数とし階層化するJapanese Risk Factor Scoring System（JARF scoring）を提唱し，BWH分類やNCCN超高リスク因子scoringに比し本邦超高リスク患者におけるJARF scoring（表11）の優位性を示している[43]．

以上，有棘細胞癌患者の予後予測には海外で再発リスク分類が提唱されてきたが，近年では本邦高リスク，超高リスク患者に対するリスク因子や階層化も提案され，今後本邦での局所再発・転移・死亡リスク評価への活用が期待される．

表 11　Japanese Risk Factor（JARF）scoring

原発か再発か	原発腫瘍 再発腫瘍	0 1
高リスクの病理所見	なし あり	0 1
浸潤レベル	≦6 mm かつ 皮下脂肪織への浸潤なし ≧6 mm もしくは皮下脂肪織を超える浸潤	0 1
リンパ管もしくは血管浸潤	なし あり	0 1

第３章　皮膚有棘細胞癌ガイドライン　クリニカルクエスチョン（CQ）と推奨

CQ1　日光角化症および，上皮内有棘細胞癌（ボーエン病など）の治療では，手術療法と比べて非手術療法（外用療法，凍結療法）は勧められるか？

推奨文		
日光角化症および，上皮内有棘細胞癌（ボーエン病など）に対して，手術療法よりも非手術療法を優先して行うことを提案する．		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（行うことを弱く推奨）	D（とても弱い）	（2 回目）：80%（16/20）

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ（1 回目）	5.9%（1/17）	70.6%（12/17）	11.7%（2/17）		11.7%（2/17）
	総投票数　17 名（棄権もしくは投票なし　3 名）				
CQ（2 回目）		80%（16/20）			20%（4/20）
	総投票数　20 名				

背景・目的

皮膚有棘細胞癌の前がん病変として代表的な日光角化症や，ボーエン病などの上皮内有棘細胞癌は，将来的に浸潤癌に進展しうる病変であるが，一方でこれらの病変が短期間に致死的な経過をたどることはまれであり，患者個人の背景を吟味して治療選択をする必要がある．一般的に日光角化症や上皮内有棘細胞癌に対する治療として，手術療法やそれ以外の局所療法が選択されることが多いが，治療後の予後やquality of life，医療経済の面でいずれがより優れているかは不明であった．今回のガイドラインでは日光角化症および上皮内有棘細胞癌（ボーエン病など）に対する非手術療法（外用療法と凍結療法）の有用性について，手術療法との比較検討を行った．

科学的根拠

日光角化症および上皮内有棘細胞癌を対象（P）とし，介入（I）を非手術療法：外用療法，凍結療法，比較対照（C）を手術療法とした．主要なアウトカム（O）を完全奏効率，quality of life，無局所再発生存期間，有害事象として文献検索を行い，非手術療法と手術療法との比較検討がされていた 2 編のランダム化比較試験[110, 111]を採用した．上記の文献はいずれも日光角化症またはボーエン病において液体窒素による凍結療法（以下，凍結療法）と手術療法としての curettage を比較検討したものであり，この 2 編の文献でメタアナリシスを行った．アウトカム毎の結果を以下に示す．

完全奏効率については，効果指標統合値（リスク比；分母が手術療法，分子が凍結療法）が 0.99（95% 信頼区間（confidence interval：CI）0.84～1.17）であった．

有害事象発生率は，効果指標統合値（リスク比；分母が手術療法，分子が凍結療法）が 2.44（95%CI 0.47～12.59）であった．Quality of life および無局所再発生存期間については，データが取れず評価不能であった．

解説（エビデンスの要約）

上記の文献は外用療法についての検討は行われていないことや，手術療法の手技がcurettageに限定されていることから，非直接性において深刻な問題があると判断した．また，凍結療法や手術療法は手技的に盲検化が不可能であり，実行バイアス，検出バイアスに問題があると判断した．さらにAhmedらの報告[110]は，それぞれの施設においてあらかじめ治療法を決めてから行われた研究であり，患者の振り分けにおいてランダム化に深刻な問題があった．

非手術療法のうち，外用療法に関しては手術療法と比較検討を行った文献がなかったが，日光角化症に対する外用薬の有用性については，上記のアウトカムに関連して検討されたランダム化比較試験が3編あった[112~114]．このうち，凍結療法群とfluorouracil外用群，imiquimod外用群を比較検討した試験では，組織学的完全奏効率は，凍結療法群とfluorouracil外用群との比較（32% vs 67%，P＝0.03）および凍結療法群とimiquimod外用群の比較（32% vs 73%，P＝0.008）において，それぞれ有意差がみられた[112]．また，日光角化症に対して凍結療法を行った後に，imiquimod外用とプラセボ外用を比較検討した報告では，imiquimod外用群がプラセボ外用群と比較して有意に完全奏効率が高く（30.2% vs 3.3%，P＜0.0001），有害事象の発生においては2群間に有意差はなかった（imiquimod外用使用群において，1例のみ有害事象が発生）[114]．Fluorouracil外用については，凍結療法とfluorouracil外用施行後にfluorouracil外用を継続する群とプラセボを外用継続する群の2群を比較しており，前者で有意に完全奏効率が高く（30% vs 7.7%，P＜0.001），両群ともに重篤な有害事象の発生はなかったと報告されている[113]．

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

エビデンス総体は，完全奏効率において，バイアスリスク，非一貫性，非直接性においてそれぞれ「中(-1)」となり，有害事象発生率についてはバイアスリスク，非一貫性，非精確性，非直接性においてそれぞれ「中（-1)」となった．上記を踏まえ，それぞれのアウトカムにおけるエビデンスの強さを「非常に弱（D)」とした．

②利益と害のバランスはどうか？

非手術療法は一般的に手術療法より有害事象は少ないと考えられるので，手術療法よりも優先して行うことを考慮してもよいかもしれない．

③患者の価値観や意向はどうか？

一般的な患者・市民は病変に対しての治療効果が同等であれば，非侵襲的で安全な治療を希望することが多いと思われる．

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

利益，コスト，資源のバランスを検討した報告はなく，科学的根拠に基づいた評価はできない．手術療法いずれも本邦では保険診療内で治療を受けることができ，凍結療法も皮膚腫瘍冷凍凝固摘出術で保険治療を受けることができる．外用療法では，imiquimodはボーエン病に適応がないが，日光角化症（顔面または禿頭部に限る）には適応があり，fluorouracilは日光角化症に適応はないが，ボーエン病に適応がある．外用療法を選択して処方する際は注意を要する．

⑤推奨のグレーディング

前述の日光角化症に対する外用薬の有用性を検討したランダム化比較試験[112~114]の結果からは，外用療法は治療効果や安全性において凍結療法と遜色ない治療法といえるかもしれない．以上を踏まえたパネル会議での投票の結果は，日光角化症および上皮内有棘細胞癌に対する非手術療法は，現状では手術療法よりも治療効果や安全性において優れているという十分な科学的根拠には乏しいため積極的に推奨はできないが，一般的には安全性の高い治療法として広く認知されており，超高齢者や基礎疾患が多い患者などに対して優先して行うことを考慮されてもよい，という位置づけで「弱い推奨」との投票結果となった．

関連する他の診療ガイドライン等の記載

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1. 2024)[44]には上皮内有棘細胞癌に対する治療として，本CQに関連する非手術療法の中ではfluorouracil外用と凍結療法が，手術療法ではcurettage法が選択肢として記載されている．本邦で一般的に行われているような一定の切除マージンを取って切除する方法についての記載はない[44]．

臨床に用いる際の注意点

日光角化症および上皮内有棘細胞癌に対する治療の選択肢として優先的に非手術療法を行うことを考慮してもよいが，臨床的に少しでも浸潤癌が疑われる場合や，非手術療法に抵抗性の病変に対しては，早期の手術療法を躊躇すべきものではない．

今後の研究の可能性

日光角化症および上皮内有棘細胞癌に対する手術療法は，本邦では他の皮膚がん同様に一定の側方マージンで切除することが一般的であるが，海外では curettage 法や Mohs 手術の報告が多い．今後，手術療法と非手術療法との比較検討を行っていくためには，本邦における日光角化症および上皮内有棘細胞癌に対する標準的な術式および病理評価（切除マージンの設定や断端の組織学的な評価法）の確立が必要となる．

文献検索式と文献選択

タイトル	上皮内有棘細胞癌の治療
CQ1	日光角化症および，上皮内有棘細胞癌（ボーエン病など）の治療では，手術療法と比べて非手術療法（外用療法，凍結療法）は勧められるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	(((((“carcinoma, squamous cell”［MeSH Terms］or “squamous cell carcinoma”［Title/Abstract］) NOT (“Neoplasms by Site”［MeSH Terms］NOT “Skin Neoplasms”［MeSH Terms］)) or (“keratosis, actinic”［MeSH Terms］or “actinic keratosis”［Title/Abstract］or “actinic keratoses”［Title/Abstract］or “bowen*”［Text Word］)) and (“Cryosurgery”［MeSH Terms］or “Photochemotherapy”［MeSH Terms］or “Dermatologic Agents”［MeSH Terms］or “Fluorouracil”［MeSH Terms］or “5 FU”［Title/Abstract］or “Bleomycin”［MeSH Terms］or “Cryosurgery”［Title/Abstract］or “cryoablation”［Title/Abstract］or “Photochemotherapy”［Title/Abstract］or “photodynamic”［Title/Abstract］or “mohs paste”［Title/Abstract］) and (“surgery”［MeSH Subheading］or “surg*”［Title/Abstract］or “recect*”［Title/Abstract］)) not ((“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］) or “Case Reports”［Publication Type］)) and (“Japanese”［Language］or “English”［Language］) and 1980/01/01：2023/12/31［Date - Publication］	459

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1 MeSH descriptor：［Carcinoma, Squamous Cell］explode all trees 3894 #2 MeSH descriptor：［Skin Neoplasms］explode all trees 2150 #3 (squamous cell carcinoma)：ti, ab, kw 9841 #4 (#1 and #2) or #3 9861 #5 MeSH descriptor：［Thoracic Neoplasms］explode all trees 10962 #6 MeSH descriptor：［Otorhinolaryngologic Neoplasms］explode all trees 1606 #7 MeSH descriptor：［Urogenital Neoplasms］explode all trees 19476 #8 MeSH descriptor：［Digestive System Neoplasms］explode all trees 23710 #9 MeSH descriptor：［Mouth Neoplasms］explode all trees 816 #10 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 54786 #11 #4 NOT #10 6476 #12 (bowen*)：ti, ab, kw 194 #13 MeSH descriptor：［Keratosis, Actinic］explode all trees 498 #14 (“actinic keratosis”)：ti, ab, kw or (“actinic keratoses”)：ti, ab, kw 1105 #15 #12 or #13 or #14 1306 #16 #11 or #15 7541 #17 MeSH descriptor：［Cryosurgery］explode all trees 454 #18 MeSH descriptor：［Photochemotherapy］explode all trees 1284 #19 MeSH descriptor：［Dermatologic Agents］explode all trees 4187 #20 (cryosurgery)：ti, ab, kw or (cryoablation)：ti, ab, kw or (photochemotherapy)：ti, ab, kw or (photodynamic)：ti, ab, kw 4177 #21 (“5-fluorouracil”)：ti, ab, kw or (bleomycin)：ti, ab, kw or (“Mohs' paste”)：ti, ab, kw 7342 #22 #17 or #18 or #19 or #20 or #21 14722 #23 MeSH descriptor：［］explode all trees and with qualifier (s)：［surgery - SU］80116 #24 (surger*)：ti, ab, kw or (recect*)：ti, ab, kw 274224 #25 #23 or #24 274224 #26 #16 and #22 and #25 with Cochrane Library publication date from Jan 1980 to Dec 2023	206

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	((((((扁平上皮癌/TH or 扁平上皮癌/TA or 有棘細胞癌/TA or "Squamous Cell Carcinoma"/TA) not (泌尿生殖器腫瘍/TH or 口腔腫瘍/TH or 耳鼻咽喉腫瘍/TH or 消化器腫瘍/TH or 気道腫瘍/TH)) or (日光角化症/TH or (日光/TA and 角化症/TA) or "actinic keratosis"/AL or "actinic keratoses"/AL or Bowen病/TH or ボーエン病/TA or "bowen's disease"/TA)) and ([皮膚作用剤]/TH or ブレオマイシン/TA or bleomycin/TA or フルオロウラシル/TA or fluorouracil/TA or "5-fu"/TA or Mohs/TA or "凍結外科"/TH or 外用/TA or 凍結/TA or photochemotherapy/TA or photodynamic/TA or cryosurgery/TA)) and (SH＝外科的療法 or 切除/TA or 手術/TA or 外科/TA or surg*/TA or recect*/TA)) and (PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く) and CK＝ヒト and DT＝1980：2023)	55
2	(((("carcinoma, squamous cell" [MeSH Terms] or "squamous cell carcinoma" [Title/Abstract]) NOT ("Neoplasms by Site" [MeSH Terms] NOT "Skin Neoplasms" [MeSH Terms])) and ("Watchful Waiting" [MeSH Terms] or "Palpation" [MeSH Terms] or "Watchful Waiting" [Title/Abstract] or "active surveillance" [Title/Abstract] or "Palpation" [Title/Abstract] or "inspection" [Title/Abstract] or "follow up" [Text Word]) and ("diagnosis" [MeSH Subheading] or "image interpretation, computer assisted" [MeSH Terms] or "tomography" [Title/Abstract] or "biomarkers, tumor" [MeSH Terms] or "biomarker*" [Title/Abstract])) NOT (("animals" [MeSH Terms：noexp] NOT "humans" [MeSH Terms]) or "Case Reports" [Publication Type])) and ("Japanese" [Language] or "English" [Language]) and 1980/01/01：2023/12/31 [Date - Publication]	619

CQ2　根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において，既存のガイドライン推奨側方マージンと比べて縮小側方マージンでの切除は勧められるか？

推奨文		
根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において，縮小側方マージンでの切除を高リスク群，超高リスク群で行うことを提案する．		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（行うことを弱く推奨）	D（とても弱い）	（1回目）：80％（17/19）

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ（1回目）	5.2％（1/19）	84.2％（16/19）	10.5％（2/19）		
	総投票数　19名（棄権もしくは投票なし　1名）				

背景・目的

有棘細胞癌の治療は，古くから外科的切除が第一選択とされている[115]．その際，腫瘍の取り残しを防ぐために，肉眼的な病変辺縁からさらに外側の正常組織（以下「切除マージン」）を含めて切除するのが一般的である．本邦では欧米で行われているMohs手術が普及してこなかったため，比較的広範囲な側方マージンが設定されてきた[116]．しかし，顔面などの露光部の有棘細胞癌においては，当時のガイドライン推奨の側方マージンを遵守することは解剖学的な観点からしばしば困難であり，また術後の整容面，機能面からも側方マージンの縮小化が望まれていた．そのため，2007年から作成されている皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン[1〜3]では，EBMの手法を用いて見直しがされており，切除マージンは時代とともに縮小傾向にある．2020年度版の皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン[3]に記載されている切除マージンは，低リスク群（当時の定義）で4〜6 mm，それ以外の高リスク群（当時の定義）では6〜10 mmと2分類での表記となっている．しかし，最新のNational Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン[44]（Version 1. 2024）では，以前の2分類（低リスク，高リスク）から3分類（低リスク，高リスク，超高リスク）に更新されている．これを受け，切除マージンの再評価が必要となった．

科学的根拠

根治切除可能な浸潤性有棘細胞癌を対象（P）とし，介入（I）を2020年度版の皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン推奨マージンよりも縮小マージンでの原発巣切

除，比較対照（C）を推奨マージンでの原発巣切除とした．主要なアウトカム（O）を切除断端陽性率，quality of life，全生存期間，無増悪生存期間，有害事象として文献検索を行った．

推奨マージンと縮小マージンとの比較検討がなされていたBabaらの後ろ向き検討[117]1編のみを抽出した．ランダム化比較試験に基づく高い水準での根拠は存在せず，メタアナリシスが行えなかったため定性的システマティックレビューを行った．

切除断端陽性率では推奨マージンで切除した群と縮小マージンで切除した群の比較では，高リスク群では2.6% vs 3.0%（P＞0.99），超高リスク群では8.6% vs 16.2%（P＝0.03）であった．

全生存期間，無増悪生存期間，Quality of lifeおよび有害事象についてはデータがなくアウトカムとして評価できなかった．

解説（エビデンスの要約）

今回採用したBabaら[117]の国内多施設共同後ろ向き研究では有棘細胞癌1,000例（高リスク群570例，超高リスク群430例）を対象とし推奨マージンで切除した群と縮小マージンで切除した群を比較検討している．高リスク群では不完全切除率に推奨マージン群と縮小マージン群の間に有意差はない（2.6% vs 3.0%，P＞0.99）が，超高リスク群においては推奨マージン群での不完全切除率は縮小マージン群より有意に低かった（8.6% vs 16.2%，P＝0.03）と報告している．しかし，他病死を競合リスクとして解析したFine法による各種累積発生率の比較では，高リスク群，超高リスク群ともに累積局所再発率，（あらゆる再発・転移を含む）累積再発率，原病による累積死亡率について，推奨マージン群と縮小マージン群の間に有意差はなかった．また，Fine and Gray法による多変量解析でも側方マージンの多寡が各種累積発生率に有意に影響することはなかった．このため，少なくとも高リスク有棘細胞癌で側方マージンの多寡が完全切除率（断端制御），局所再発やあらゆる再発・転移，原病による死亡に及ぼす影響は限定的であると結論付けている．

今回の検討で用いた研究は後ろ向き研究1編のみであり選択バイアスが否定できず，根治切除可能な有棘細胞癌の全ての症例に縮小マージンでの切除を推奨するものではないことに留意する必要がある．Babaらの報告[117]では，高リスク群では推奨マージン群と縮小マージン群の患者背景に有意差を認めないが，超高リスク群では二群間の患者背景に有意差を認める因子もある．個々の症例に応じて，縮小マージンでの切除が許容されるか検討する必要がある．

また，低リスク群の有棘細胞癌については今回の推奨に含まなかった．これは低リスク群での研究が乏しいことによる．参考として，Dizonらの報告[118]ではリスク分類がなされていないものの，小型の有棘細胞癌（腫瘍径中央値8 mm）に対して1～2 mmマージンでの切除で局所再発率が4.9%であったと報告している．

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

縮小マージンでの切除は，術後の整容面，機能面の観点からも有利な点が多いが，治療成績を検証する必要がある．当初設定したアウトカムは論文上渉猟できなかったため，推奨決定にあたり，代理アウトカムとして累積再発率と原病による累積死亡率を採用した．後ろ向き研究1編のみの検討であり，選択バイアスが否定できないことから最終的なエビデンスの確実性は「非常に弱い（D）」とした．

②利益と害のバランスはどうか？

縮小マージンでの切除は，標準的な切除マージンでの手術よりも整容面，機能面での損失がより小さいと考えられ，切除後の予後に影響のない範囲で縮小マージンでの切除を優先的に考慮する意義があり得るが，術後の整容，機能面のメリットを定量的に比較した研究はなく，科学的根拠に基づいた評価はできない．

③患者の価値観や意向はどうか？

このCQに対する患者・市民の価値観や希望についての調査研究は渉猟しうる限りなかったが，実臨床では整容面や機能面を優先して縮小マージンでの切除を希望する患者や，完全切除を優先して推奨マージンでの切除を希望する患者など，様々な価値観があることが予想される．個々の症例で患者本人や家族の価値観に配慮する必要がある．

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

本CQに関連した資源利用，費用対効果についての報告は渉猟しうる限りなかった．推奨マージンでの切除も縮小マージンでの切除もともに保険診療として実行可能である．

⑤推奨のグレーディング

パネル会議の投票では「介入することを弱く推奨」が89%となり，「実施を考慮してもよい」という表現として，「行うことを弱く推奨」とした．

今後の研究の可能性

今回採用できた研究は前述の1編の後ろ向き研究のみであったが，今後複数の後ろ向き研究が発信されれば，サブグループ解析にて縮小マージン切除でも不完全切除や予後に明らかに影響しない因子を検討・抽出し，縮小マージンが安全に適用可能なコホートが解明できる可能性がある．また，初回治療が手術療法となる有棘細胞癌は多いため，標準マージンと縮小マージンを直接比較するランダム化比較試験や非ランダム化検証的試験の遂行により，縮小マージンの有効性・安全性を検証することが今後可能と考えられる．また，縮小マージンの具体的な範囲についても，高/超高リスクで従来提唱されている側方マージンを縮小する余地は示唆されるが現時点では数値を示すためのエビデンスは乏しく，今後の検討が待たれる．

文献検索式と文献選択

タイトル	有棘細胞癌の外科療法
CQ2	根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において，既存のガイドライン推奨側方マージンと比べて縮小側方マージンでの切除は勧められるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	((((“carcinoma, squamous cell”［MeSH Terms］or “squamous cell carcinoma”［Title/Abstract］) NOT (“Neoplasms by Site”［MeSH Terms］NOT “Skin Neoplasms”［MeSH Terms］)) and (“Margins of Excision”［MeSH Terms］or ((“negative”［Title/Abstract］or “surgical”［Title/Abstract］or “resection”［Title/Abstract］or “excision”［Title/Abstract］) and (“margins”［Title/Abstract］or “margin”［Title/Abstract］))))) NOT ((“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］) or “Case Reports”［Publication Type］)) and (“Japanese”［Language］or “English”［Language］) and 1980/01/01：2023/12/31［Date - Publication］	879

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1 MeSH descriptor：［Carcinoma, Squamous Cell］explode all trees 3894 #2 MeSH descriptor：［Skin Neoplasms］explode all trees 2150 #3 (squamous cell carcinoma)：ti, ab, kw 9841 #4 (#1 and #2) or #3 9,861 #5 MeSH descriptor：［Thoracic Neoplasms］explode all trees 10962 #6 MeSH descriptor：［Otorhinolaryngologic Neoplasms］explode all trees 1606 #7 MeSH descriptor：［Urogenital Neoplasms］explode all trees 19476 #8 MeSH descriptor：［Digestive System Neoplasms］explode all trees 23710 #9 MeSH descriptor：［Mouth Neoplasms］explode all trees 816 #10 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 54786 #11 #4 NOT #10 6476 #12 MeSH descriptor：［Margins of Excision］explode all trees 159 #13 (margin*)：ti, ab, kw or (recect*)：ti, ab, kw or (excision)：ti, ab, kw 31015 #14 MeSH descriptor：［Neoplasm, Residual］explode all trees 479 #15 #12 or #13 or #14 31419 #16 #11 and #15 with Cochrane Library publication date Between Jan 1980 and Dec 2023	377

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	((((扁平上皮癌/TH or 扁平上皮癌/TA or 有棘細胞癌/TA or “Squamous Cell Carcinoma”/TA) not (泌尿生殖器腫瘍/TH or 口腔腫瘍/TH or 耳鼻咽喉腫瘍/TH or 消化器腫瘍/TH or 気道腫瘍/TH)) and (“切除組織断端”/TH or ((マージン/TA or 範囲/TA or 断端/TA or 領域/TA or margin*/TA) and (切除/TA or excision/TA or resect*/TA or surg*/TA)))) and (PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く) and CK＝ヒト and DT＝1980：2023)	53

CQ3　有棘細胞癌にセンチネルリンパ節生検は勧められるか？

推奨文		
有棘細胞癌へのセンチネルリンパ節生検の施行には明確な推奨ができない．		
推奨の強さ	エビデンスの確実性	合意率
5（推奨なし）	D（非常に弱い）	（3 回目）：合意に至らず

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ（1 回目）		52.6%（10/19）	36.8%（7/19）		10.5%（2/19）
	総投票数　19 名（棄権もしくは投票なし　1 名）				
CQ（2 回目）		36.8%（7/19）	47.3%（9/19）		15.8%（3/19）
	総投票数　19 名（棄権もしくは投票なし　1 名）				
CQ（3 回目）		31.6%（6/19）	52.6%（10/19）		15.8%（3/19）
	総投票数　19 名（棄権もしくは投票なし　1 名）				

背景・目的

皮膚有棘細胞癌はリンパ行性転移が転移の 8 割以上[119, 120]を占める．皮膚有棘細胞癌でセンチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy：SLNB）を受けた患者におけるセンチネルリンパ節（sentinel lymph node：SLN）転移率は 7.4〜23.1% と報告[121〜125]されており，高リスク部位発生例では 30% まで増加するという報告[126]もある．そのため，早期にリンパ節転移を同定し治療を行うことは重要とされてきた．現在，本邦では腫瘍径が 2 cm 超の皮膚有棘細胞癌に対し SLNB が保険適用となっている．だが，SLN 陽性患者の予後は SLN 陰性例と比較し有意に低いという報告[119, 124, 127, 128]がある一方で，両者の予後に差はないとする報告[129]もあり，一定の見解が得られていない．SLNB 施行により予後が改善するかは現時点で不明であることから，領域リンパ節腫大のない皮膚有棘細胞癌の患者に対する，SLNB 施行群と非施行（経過観察）群との予後比較が重要と考えられる．

科学的根拠

臨床的に領域リンパ節を含めた転移所見のない浸潤性有棘細胞癌を対象（P）とし，介入（I）を SLNB 施行，比較対照（C）を領域リンパ節の画像評価，経過観察とした．主要なアウトカム（O）を quality of life，全生存期間，無再発生存期間，無領域リンパ節再発生存期間，有害事象として文献検索を行った．検索の結果，PICO 介入と対照の 2 群でランダム化比較試験を行った試験は調べ得た限り見当たらなかった．後ろ向き症例集積観察研究 4 編を今回定性的システマティックレビューの対象として抽出した[121, 130〜132]．

全生存期間については，1 編で代理アウトカムとなる疾患特異的死亡率が検討されており，疾患特異的死亡率は SLNB 施行群では観察期間中央値 2.92 年で 7.14%，経過観察群では観察期間中央値 2.82 年で 4.74% であり，有意差はなかった[130]．また，1 編では代理アウトカムとなる疾患特異的生存期間が検討され，SLNB 施行群と経過観察群との比較で有意差はなかった（P＝0.489）[121]．一方，2 編で全生存期間について言及されているが，いずれも SLN 転移陽性群と SLN 転移陰性群，経過観察群での 3 群での比較を行っており，SLNB 施行群と経過観察群との直接比較はされていない．うち 1 編での 5 年生存率はそれぞれ 100%，79%，76% であった[131]．他の 1 編での 5 年生存率はそれぞれ 100%，100%，92% であった[132]．

無再発生存期間については，1 編では SLN 転移陽性群，SLN 転移陰性群，経過観察群での比較を行っており，3 群間に統計学的有意差はなかった（P＝0.25）[132]．なお，1 編は代理アウトカムとなる無転移生存期間として検討しており．SLNB 施行群と経過観察群との比較では有意差はなかった（P＝0.292）[121]．

無領域リンパ節再発生存期間については，該当論文がなく，検討ができなかった．

有害事象に関しては，1 編のみ報告があり，SLNB を行った 49 例中，3 例に重大な合併症があったと報告している（細菌性リンパ管炎，リンパ漏，出血：それぞれ 1 例）[121]．

なお，quality of life に関しては該当論文がなく評価できなかった．

解説

今回採用した研究論文からはSLNB施行群と経過観察群で無再発生存期間，代理アウトカムとして採用した疾患特異的死亡率，疾患特異的生存期間，無転移生存期間に有意差はなかった．なお，全生存期間については該当論文がなく，比較ができなかった．いずれも後ろ向き研究で症例数が少なく，SLNB施行群と経過観察群間で患者の背景因子が均一ではないこと，SLNの陽性率や陽性数が少ない報告もみられたことが大きなバイアスとして挙げられる．

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

レビュー文献はいずれも後ろ向き研究のみを検討した報告であった．無再発生存期間，代理アウトカムの疾患特異的死亡率，疾患特異的生存期間，無転移生存期間共に，非直接性に関しては「中（-1）」となった．また論文によってSLNB群と経過観察群の症例数や患者背景が大きく異なることからバイアスリスクは「高（-2）」となった．明らかな非一貫性は認めなかった．Quality of lifeに関しては，いずれの論文も記載がなかった．有害事象に関しては，1編のみで非直接性はなく，バイアスリスクのみ「高（-2）」とし，非一貫性は認めなかった．以上より，エビデンスの確実性は「非常に低」とした．

②利益と害のバランスはどうか？

SLNBによる介入の有益性のエビデンスが確立していない．またSLNBの合併症の報告は1報しかなく，3例のみの報告であったため，利益と害のバランスに関して言及は困難である．

③患者の価値観や意向はどうか？

SLNBによる介入の有益性のエビデンスが確立していない．しかしながら高リスク患者に関しては，リンパ節転移の可能性が高く，また保険適用でもあるため，患者の価値観，意向を聞いた上で個々の症例で検討する必要がある．一方で，周術期合併症（リンパ管炎，浮腫）の少数例の報告がみられ，その場合quality of lifeの低下が生じうる．また原発巣部位によっては偽陰性を生じうるため，時間的経済的負担が増す可能性がある．SLNBの施行にあたっては，患者が負担する上記リスクを勘案することが必要である．

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

SLNBによる介入において利益，コスト，資源のバランスを検討した報告はなく評価ができない．

⑤推奨のグレーディング

推奨決定会議において投票が3回行われたが，最終投票でも投票者の推奨項目がわかれ，80%を満たす項目がなかった．そのため，推奨なし（SLNBを施行する，または施行しないことの明確な推奨ができない）とした．

関連する他の診療ガイドライン等の記載

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1. 2024）には高リスク/超高リスク症例にはSLNBを行うことを検討する，と記載がある[44]．

臨床に用いる際の注意点

今回SLNBの有益性は示されなかったが，NCCNガイドラインには高リスク/超高リスク症例にはSLNBを行うことを検討する，と記載がある[44]．高リスク/超高リスク群のリスク因子について評価を行い，特に再発例の超高リスク症例や数個のリスク因子をもつ超高リスク症例で，かつ領域リンパ節群が正常であればSLNBを考慮検討すると記載されている．本邦でも，患者の価値観，意向をふまえ，個々の症例でSLNBの適応を検討することが望ましい．一方で，周術期合併症によるquality of life低下や偽陰性を生じる可能性など，一定のリスクや害は存在するため，SLNBの施行にあたっては，患者に十分説明の上で決定する必要がある．

今後の研究の可能性

本邦において腫瘍径が2 cm超の皮膚有棘細胞癌に対してSLNBは保険適用となっているが，これまでの後ろ向き観察研究の報告ではその有効性は見いだせていない．しかしながらSLNBによる病期決定は予後予測や将来の術後補助療法の開発・発展においては重要と考えられる．SLNへの転移リスク因子として，腫瘍径が2 cm以上[122, 133〜135]，腫瘍の厚み[124, 125]，高リスクの因子の数[127, 136]，浸潤の深さ[127, 136]，脈管浸潤の有無[127, 136]，免疫抑制剤の有無[136]などが報告されている．このような高リスク症例を対象とし，かつSLNBを行う基準を一律にした上で，今後はランダム化比較試験の遂行による有効性・安全性の評価が望まれる．

文献検索式と文献選択

タイトル	有棘細胞癌のセンチネルリンパ節生検
CQ3	有棘細胞癌にセンチネルリンパ節生検は勧められるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	(((“carcinoma, squamous cell”［MeSH Terms］or “squamous cell carcinoma”［Title/Abstract］）NOT（“Neoplasms by Site”［MeSH Terms］NOT “Skin Neoplasms”［MeSH Terms］））and（“Sentinel Lymph Node Biopsy”［MeSH Terms］or “Sentinel Lymph Node Biopsy”［Title/Abstract］）NOT（（“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］）or “case reports”［Publication Type］））and（“Japanese”［Language］or “English”［Language］）and 1980/01/01：2023/12/31［Date - Publication］	191

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1 MeSH descriptor：［Carcinoma, Squamous Cell］explode all trees 3894 #2 MeSH descriptor：［Skin Neoplasms］explode all trees 2150 #3（“squamous cell carcinoma”）：ti, ab, kw 7164 #4（#1 and #2）or #3 7262 #5 MeSH descriptor：［Thoracic Neoplasms］explode all trees 10962 #6 MeSH descriptor：［Otorhinolaryngologic Neoplasms］explode all trees 1606 #7 MeSH descriptor：［Urogenital Neoplasms］explode all trees 19476 #8 MeSH descriptor：［Gastrointestinal Neoplasms］explode all trees 17491 #9 MeSH descriptor：［Mouth Neoplasms］explode all trees 816 #10 #4 NOT（#5 or #6 or #7 or #8 or #9）5711 #11 MeSH descriptor：［Sentinel Lymph Node Biopsy］explode all trees 514 #12（“sentinel lymph node biopsy”）：ti, ab, kw 1012 #13 #11 or #12 1012 #14 #10 and #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 1980 and Dec 2023	36

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	((扁平上皮癌/TH or 扁平上皮癌/TA or 有棘細胞癌/TA or “Squamous Cell Carcinoma”/TA）not（泌尿生殖器腫瘍/TH or 口腔腫瘍/TH or 耳鼻咽喉腫瘍/TH or 消化器腫瘍/TH or 気道腫瘍/TH))and（センチネルリンパ節生検/TH or（センチネルリンパ節/TA and（生検/TA or 検査/TA or 診断/TA))or “sentinel lymph node biopsy”/TA）and（PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く）and CK＝ヒト and DT＝1980：2023	28

CQ4　根治切除可能な有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法は勧められるか？

推奨文		
根治切除可能な有棘細胞癌の治療で，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法が勧められるかについて，現状の科学的根拠から判断することは難しい．		
推奨の強さ	エビデンスの確実性	合意率
5（推奨なし）	D（非常に弱い）	（3 回目）：合意に至らず

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ（1 回目）		26.3%（5/19）	42.1%（8/19）		31.6%（6/19）
	総投票数　19 名（棄権もしくは投票なし　1 名）				
CQ（2 回目）		33.3%（6/18）	44.4%（8/18）	5.6%（1/18）	16.7%（3/18）
	総投票数　18 名（棄権もしくは投票なし　2 名）				
CQ（3 回目）		26.3%（5/19）	63.2%（12/19）		10.5%（2/19）
	総投票数　19 名（棄権もしくは投票なし　1 名）				

背景・目的

有棘細胞癌の初発病変で，局所限局あるいは領域リンパ節転移までの進展にとどまる症例では手術療法が主体に行われるが，機能面・整容面の障害が過大などの理由や患者希望で手術療法を選択しにくい場合がある．有望な代替治療として放射線療法や化学放射線療法が選択肢となりうるが，それぞれ手術療法と比較して予後や quality of life, 医療経済の面でいずれがより優れているかは不明である．したがってその選択について明確にする必要がある．

科学的根拠

根治切除可能な有棘細胞癌を対象（P）とし，介入（I）を放射線療法，化学放射線療法，比較対照（C）を手術療法とした．主要なアウトカム（O）を全生存期間，無増悪生存期間（手術療法においては無再発生存期間），非手術療法における奏効率，quality of life，有害事象，医療コストとして文献検索を行った．

根治切除可能な有棘細胞癌に対する手術療法と放射線療法の前向き試験はなく，化学放射線療法を行った研究も存在せず，化学療法についても，根治切除可能な有棘細胞癌のみを対象とした研究は存在しなかった．そのため，放射線療法，手術療法の後ろ向き観察研究（症例集積研究）に関する 5 編について定性的システマティックレビューをおこなった．参考として，観察期間が 1 年しかないが，一部に手術歴や放射線療法歴も含まれた局所進行性の有棘細胞癌を対象とした免疫チェックポイント阻害薬（cemiplimab，pembrolizumab）に関する 2 編を採用した（表 12）．

全生存期間については，手術療法と放射線療法を直接比較した研究がなかったものの，代理アウトカムと

表 12　各報告における治療内容とその治療成績

報告者（文献番号）	研究デザイン	治療	患者数	全生存率	疾患特異的死亡率	無増悪生存率[a]	奏効率
van Lee CD, et al.（69）	後ろ向き観察研究	切除	292	45.5%（5.7 年[b]）	-	92.5%（5.7 年[b]）	-
Xiong DD, et al.（137）	後ろ向き観察研究	切除	126	58.7%（4.6 年[c]）	2.4%（4.6 年[c]）	93.4%（2.8 年[c]）	-
van Lee CD, et al.（69）	後ろ向き観察研究	Mohs 手術	380	55.0%（4.9 年[b]）	-	96.8%（4.9 年[b]）	-
Xiong DD, et al.（137）	後ろ向き観察研究	Mohs 手術	240	64.7%（3.9 年[c]）	0.4%（3.9 年[c]）	97.1%（2.8 年）	-
Krausz AE, et al.（88）	システマティックレビュー	放射線療法	885	-	2.4%（観察期間不明）	72.8%（704 例）（観察期間不明）	87.2%（1,582 例）（観察期間不明）
Barysch MJ, et al.（138）	後ろ向き観察研究	放射線療法	243	-	-	86.8%（2.6 年[c]）	-
Visch Marjolein Birgitte, et al.（139）	後ろ向き観察研究	放射線療法	75	-	-	87.3%（2.4 年[b]）	86.7%（2.4 年[b]）
Migden MR, et al.（31）	非盲検化単群第Ⅱ相試験	Cemiplimab	78	93.6%（1 年[d]）	-	57.7%（1 年[d]）	43.6%（1 年[d]）
Hughes BGM, et al.（30）	非盲検化単群第Ⅱ相試験	Pembrolizumab	54	74.0%（1 年[d]）	-	53.7%（1 年[d]）	50.0%

a：手術療法については無局所再発生存率　b：観察期間の中央値　c：観察期間の平均値　d：観察期間

なる疾患特異的死亡率は，Krausz ら[88]が報告した放射線療法群（885 例）で 2.4%（観察期間不明），Xiong ら[137]が報告した Mohs 手術/切除を合算すると手術療法群（366 例）で 1.1%（平均 4.1 年後）であった．Migden ら[31]が報告した cemiplimab 群（78 例）では 1 年生存率が 93.6%，Hughes ら[30]が報告した pembrolizumab 群（54 例）では 1 年生存率が 74.0% であった．

無増悪生存期間（手術療法においては無再発生存期間）についても，手術療法と放射線療法を直接比較した研究はなかったが，van Lee ら[69]が報告した Mohs 手術群（380 例）の無再発生存率は 96.8%（観察期間中央値 4.9 年），切除群（292 例）の無再発生存率は 92.5%（観察期間中央値 5.7 年）であった．Xiong ら[137]が報告した Mohs 手術群（240 例）の無再発生存率は 97.1%（平均観察期間 2.8 年），切除群（126 例）の無再発生存率は 93.4%（平均観察期間 2.8 年）であった．放射線療法では Barysch ら[138]（243 例）の後ろ向き観察研究と，Krausz ら[88]（704 例）のシステマティックレビューで無増悪生存率は 86.8%（平均観察期間 2.6 年）と 72.8%（観察期間不明），前述の Migden ら[31]の報告の cemiplimab で 1 年無増悪生存率 57.7%，Hughes ら[30]の pembrolizumab で 1 年無増悪生存率 53.7% であった．

奏効率（非手術療法）については，放射線療法で Visch Marjolein Birgitte ら[139]（75 例），Krausz ら[88]（1,582 例）の報告でそれぞれ 86.7%，87.2%，cemiplimab[31]で 43.6%，pembrolizumab[30]で 50.0% であった．手術療法群と放射線療法群を比較した論文は 1 編あり[140]，奏効率の記載はなかったが，代理アウトカムとしての局所制御率は手術療法（96 例）が放射線療法（102 例）に比べて有意に高かった（5 年局所制御率：97.9% vs 74.5%，オッズ比 0.13，95% 信頼区間 0.03～0.38）．

有害事象については，免疫チェックポイント阻害薬による報告のみ記載されており，評価困難であった．

Quality of life およびコストについては，記載のある研究は認められなかった．

解説（エビデンスの要約）

切除可能な有棘細胞癌に対する手術療法は切除断端が陰性であればいったん病変は消失する．根治的切除可能な有棘細胞癌の中でも研究ごとに腫瘍の局所進行度のばらつきがあり，生存率算出の際の観察期間も研究によって異なるために結果を比較することが困難であったが，採用した文献での放射線療法の奏効率が 87% 前後であることを踏まえると，やはり放射線療法は第一選択とはなり難い．また，手術療法と放射線療法，免疫チェックポイント阻害薬の無増悪生存期間の結果からも，放射線療法や免疫チェックポイント阻害薬が手術療法より推奨できるとは言い難い．しかし，全生存期間の代理アウトカムとした疾患特異的死亡率については手術療法と放射線療法で大差がないことを踏まえると，機能面・整容面の障害が過大などの理由や患者希望で手術療法を選択しにくい場合においては放射線療法を考慮しても良いと考えられる．個々の症例に応じて年齢，基礎疾患，腫瘍の部位や深さ，周術期リスク，患者希望を含め，手術療法および放射線療法のメリットとデメリットを総合的に検討する必要がある．また，参考用に提示した免疫チェックポイント阻害薬の前向き試験の 2 編については初期の有棘細胞癌は含まれず，病期の進行した症例が対象となっていることに留意が必要である．

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

手術療法と比較した前向き試験はなく，根治切除可能な有棘細胞癌に化学放射線療法を行った研究もなかった．手術療法，放射線療法をまとめたが，患者背景や観察期間などのばらつきが大きいため，結果を直接比較することが困難であった．エビデンスの確実性は「非常に弱い（D）」とした．

②利益と害のバランスはどうか？

採用した論文では手術療法と放射線療法の有害事象についての記載はなく害の評価ができずバランスの評価も困難であった．

③患者の価値観や意向はどうか？

患者によって機能面・整容面の価値観にばらつきがある．患者の意向とともに，年齢，基礎疾患，腫瘍の部位や深さ，周術期リスクなどを考慮し，手術療法および放射線療法の利点と欠点を踏まえて治療を検討する必要がある．

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

費用対効果に関して同定された研究はなかった．

⑤推奨のグレーディング

根治切除可能な有棘細胞癌に対する手術療法や放射線療法の論文は後ろ向き観察研究のみで，研究ごとに観察期間や患者背景のばらつきが大きくエビデンスの確実性は「非常に低い」であった．根治切除可能な有棘細胞癌の中でも手術侵襲の程度は症例によって幅が

あること，手術療法を選択されなかった群は根治切除可能であっても局所進行例の割合が高かったことが推察されること，切除がやや困難な局所進行性有棘細胞癌と切除が容易な初期有棘細胞癌を分けて層別解析した文献がないことが議論となった．初期有棘細胞癌で容易に切除可能な場合は手術療法を選択することが標準的であると考えているということに反対意見はなかった．今回採用した論文では，各治療群の病期，年齢などの患者背景，観察期間などを各群間で揃えて比較できず，パネル会議では，初期から局所進行例まで病期を各群間で揃えて比較できていない点が議論となった．初期の有棘細胞癌で容易に根治切除可能な場合は手術療法を選択することが標準的であると考えているということに反対意見はなかった．3回全ての投票において投票者の推奨項目がわかれ，80% を満たす項目がなかったため，最終的に「推奨なし」（現状の科学的根拠からはどちらとも言えない）とした．

関連する他の診療ガイドライン等の記載

欧州のガイドライン[25]では切除可能な有棘細胞癌に対する検討はなされていないが，放射線療法は顔面や耳，額，頭皮の大きな病変の場合，①手術の適応とならない場合（手術に適さない局所浸潤性の場合，合併症のため手術が行えない場合，患者が手術を拒否する場合），②外観を大きく損なう場合，③機能的転帰が不良となる場合に一次治療の選択肢として考慮すべきであると記載されている．また，放射線療法は一般に安全な低侵襲治療と考えられているが，急性放射線皮膚炎や慢性的な色素脱失および毛細血管拡張などの合併症を伴うことがあり，後者は年齢を重ねるにつれて目立ちやすくなるため，若年患者に治療を行う際には考慮しなければならないとも述べられている．

英国のガイドライン[141]ではメラノーマ以外の皮膚がんの放射線療法について，①患者が高齢または虚弱状態である場合，②放射線療法が優れた美容的または機能的転帰をもたらす可能性が高い解剖学的部位である場合，③手術が禁忌である場合，などには手術の代替療法となりうることが記載されている．一方で，放射線療法による美容的転帰と治癒率は手術に劣ることも多く，特に二次悪性腫瘍のリスクが高い場合，過去に放射線療法を受けた部位である場合，軟骨または骨に及ぶ病変で放射線壊死のリスクがある場合，上眼瞼の外側半分以上の病変で涙腺障害のリスクがある場合には放射線療法は通常行われないと記載されている．

臨床に用いる際の注意点

今回採用した研究の多くが欧米のデータであり，また手術1,038例のうち620例は，本邦では現在保険適用がなく普及していないMohs手術を使用している．放射線療法については基底細胞癌を含めたデータでは小線源治療による奏効率が90% 程度と有効性を報告する論文もある[142]一方で，照射方法や照射量によって効果や有害事象の発生が変動しうる点に注意が必要である．

今後の研究の可能性

手術療法と放射線療法について二重盲検化試験を行うことは不可能であり，ランダム化比較試験を行うことも倫理的に難しい可能性が高い．また，切除可能な有棘細胞癌の中でも局所進行性で手術のリスクが高い患者と初期の有棘細胞癌が混在しているデータしかないため，本邦において観察期間を揃えて手術療法と化学放射線療法を病期ごとに比較する前向き試験あるいはレジストリ研究等の実施が望まれる．

文献検索式と文献選択

タイトル	有棘細胞癌の治療
CQ4	根治切除可能な有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法は勧められるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	“carcinoma, squamous cell/radiotherapy”［MeSH Terms］or “squamous cell carcinoma”［Title/Abstract］	125,194
2	“Neoplasms by Site”［MeSH Terms］or “Skin Neoplasms”［MeSH Terms］	2,762,224
3	#1 not #2	38,217
4	“Radiotherapy”［MeSH Terms］or “Radiotherapy”［MeSH Subheading］or “radiotherapy”［Title/Abstract］or “radiation therapy”［Title/Abstract］or “chemoradiotherapy”［Title/Abstract］	456,078

5	“surgery”［MeSH Subheading］or “surgery”［Title/Abstract］or “surgical”［Title/Abstract］or “radical resection”［Title/Abstract］or “curative resection”［Title/Abstract］or “recectable”［Title/Abstract］	3,567,820
6	“Recurrence”［MeSH Terms］or “Recurrence”［Title/Abstract］or “Treatment Outcome”［MeSH Terms］or “risk”［MeSH Terms］or “risk”［Title/Abstract］	4,660,515
7	#3 and #4 and #5 and #6	1,086
8	“animals”［MeSH Terms：noexp］or “humans”［MeSH Terms］or “Case Reports”［PT］	27,167,409
9	#7 not #8	847
10	（“Japanese”［Language］or “English”［Language］）and 1980/01/01：2023/08/31［Date - Publication］	28,136,209
11	#7 not #8 and #7	772

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1 MeSH descriptor：［Carcinoma, Squamous Cell］explode all trees 3894 #2 MeSH descriptor：［Skin Neoplasms］explode all trees 2150 #3（“squamous cell carcinoma”）：ti, ab, kw 7164 #4（#1 and #2）or #3 7262 #5 MeSH descriptor：［Thoracic Neoplasms］explode all trees 10962 #6 MeSH descriptor：［Otorhinolaryngologic Neoplasms］explode all trees 1606 #7 MeSH descriptor：［Urogenital Neoplasms］explode all trees 19476 #8 MeSH descriptor：［Gastrointestinal Neoplasms］explode all trees 17491 #9 MeSH descriptor：［Mouth Neoplasms］explode all trees 816 #10 #4 NOT（#5 or #6 or #7 or #8 or #9）5711 #11 MeSH descriptor：［Sentinel Lymph Node Biopsy］explode all trees 514 #12（“sentinel lymph node biopsy”）：ti, ab, kw 1012 #13 #11 or #12 1012 #14 #10 and #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 1980 and Dec 2023	36
2	MeSH descriptor：［Carcinoma, Squamous Cell］explode all trees	3,894
3	MeSH descriptor：［Skin Neoplasms］explode all trees	2,150
4	（“squamous cell carcinoma”）：ti, ab, kw	7,164
5	（#1 and #2）or #3	7,262
6	MeSH descriptor：［Thoracic Neoplasms］explode all trees	10,962
7	MeSH descriptor：［Otorhinolaryngologic Neoplasms］explode all trees	1,606
8	MeSH descriptor：［Urogenital Neoplasms］explode all trees	19,476
9	MeSH descriptor：［Digestive System Neoplasms］explode all trees	23,710
10	MeSH descriptor：［Mouth Neoplasms］explode all trees	816
11	#4 NOT（#5 or #6 or #7 or #8 or #9）	5,705
12	MeSH descriptor：［Radiotherapy］explode all trees	10,371
13	MeSH descriptor：［］explode all trees and with qualifier（s）：［radiotherapy - RT］	11,490
14	（radiotherapy）：ti, ab, kw or（chemoradiotherapy）：ti, ab, kw or（“radiation therapy”）：ti, ab, kw	44,854
15	#11 or #12 or #13	45,259
16	#10 and #14	2,641
17	MeSH descriptor：［］explode all trees and with qualifier（s）：［surgery - SU］	80,116
18	（surgery）：ti, ab, kw or（surgical）：ti, ab, kw or（“radical resection”）：ti, ab, kw or（“curative resection”）：ti, ab, kw or（recectable）：ti, ab, kw	307,141
19	#16 or #17	307,141
20	#15 and #18	956
21	MeSH descriptor：［Recurrence］explode all trees	14,622
22	MeSH descriptor：［Treatment Outcome］explode all trees	182,091
23	MeSH descriptor：［Risk］explode all trees	58,488
24	（recurrence）：ti, ab, kw or（risk）：ti, ab, kw	327,271
25	#20 or #21 or #22 or #23	467,127
26	#19 and #24 with Cochrane Library publication date Between Jan 1980 and Dec 2023	473

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	((((扁平上皮癌/TH or 扁平上皮癌/TA or 有棘細胞癌/TA or "Squamous Cell Carcinoma"/TA) not (泌尿生殖器腫瘍/TH or 口腔腫瘍/TH or 耳鼻咽喉腫瘍/TH or 消化器腫瘍/TH or 気道腫瘍/TH)) and (放射線療法/TH or SH= 放射線療法 or (放射線/TA and (療法/TA or 治療/TA or 照射/TA)) or radiotherapy/TA or radiation/TA or chemoradiotherapy/TA) and ((外科手術/TH or SH＝外科的療法 or 手術/TA or 切除/TA or surg*/TA or resect*/TA) not 不能/TA) and (治療成績/TH or 腫瘍再発/TH or 再発/TA or リスク/TA or リスク/TA)) and (PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く) and CK＝ヒト and DT＝1980：2023)	121

CQ5　有棘細胞癌根治治療後，視診・触診のみによる経過観察と画像検査（CT，PET/CT）や血中腫瘍マーカー測定を併用した経過観察のいずれが推奨されるか？

推奨文		
有棘細胞癌根治治療後において画像検査や血中腫瘍マーカー測定を併用した経過観察と視診・触診のみの経過観察の選択は個々の症例に応じ判断，決定することを提案する．		
推奨の強さ	エビデンスの確実性	合意率
5（推奨なし）	D（非常に弱い）	（3回目）：合意に至らず

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ（1回目）		36.8%（7/19）	47.4%（9/19）		15.8%（3/19）
	総投票数　19名（棄権もしくは投票なし　1名）				
CQ（2回目）		21.1%（4/19）	63.2%（12/19）		15.8%（3/19）
	総投票数　19名（棄権もしくは投票なし　1名）				
CQ（3回目）		10.5%（2/19）	57.9%（11/19）		31.6%（6/19）
	総投票数　19名（棄権もしくは投票なし　1名）				

背景・目的

有棘細胞癌の根治治療後に対して，局所再発や領域リンパ節転移・遠隔転移を監視する目的で経過観察が行われるが，有棘細胞癌は比較的転移リスクの低いがん種であり[105]，根治治療後の経過観察においてCTやPET/CTなどの画像検査をルーチンに併用することが予後改善に寄与するかは不明である．また，画像検査や血液検査を併用した経過観察と，視診・触診のみによる経過観察が予後やquality of life，医療経済の面でいずれがより優れているかも不明である．したがってその選択について明確にする必要がある．

科学的根拠

根治治療後，臨床的寛解にある有棘細胞癌を対象（P）とし，介入（I）を3～6カ月毎の視診，触診による経過観察，比較対照（C）を年1～2回程度の画像検査（CT，PET/CT）や血中腫瘍マーカー測定を併用した経過観察とした．主要なアウトカム（O）を全生存期間，無再発生存期間，quality of life，有害事象，医療コストとして文献検索を行った．

有棘細胞癌の初期治療後の視診・触診のみによる経過観察と画像検査（CT，PET/CT）や血中腫瘍マーカー測定を比較した介入研究，前向きのコホート研究，レジストリ報告は認めなかった．全生存期間，無再発生存期間，quality of life，有害事象，医療コストのいずれについてもデータがなくアウトカムとして評価できなかった．

解説（エビデンスの要約）

上述のように，視診と触診のみによる経過観察と，画像検査や血中マーカー測定併用での経過観察とを比較した研究はなく，アウトカムを比較検討できなかった．エコー検査ではあるが，Tokezら[61]は高リスク頭頸部皮膚有棘細胞癌の術後経過観察にて診察のみの群とエコー検査を施行した群のリンパ節転移検出率を評価したコホート研究を報告している．この研究では診察のみ群（感度：50%，特異度：96%）よりエコー検査群（感度：91%，特異度：78%）の方が検出感度は高かったが，特異度は低く偽陽性に注意が必要であり症例数は少なく，かつ予後との関連は不明であった．

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

参考論文はなく，質の高いエビデンスが欠如している．エビデンスの確実性は「非常に弱い（D）」とした．

②利益と害のバランスはどうか？

データがなく，不明である．

③患者の価値観や意向はどうか？

患者にとって血中腫瘍マーカー測定やエコー検査であれば費用負担は小さく許容可能なことが多いと思われるが，画像検査のなかでも造影CTやPET/CTは患者によっては経済的，時間的，身体的負担として感じられることがあり得る．

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

費用対効果に関して検討された報告は存在しない．

⑤推奨のグレーディング

有棘細胞癌の根治治療後，画像検査や血液検査を併用した経過観察と，視診・触診のみによる経過観察を比較した研究はなく，エビデンスの確実性は「非常に低い」であった．推奨決定会議で投票が3回行われたが，最終投票でも投票者の推奨項目がわかれ，80%を満たす項目がなかった．そのため，最終的に「推奨なし」（現状の科学的根拠からはどちらとも言えない）とした．

関連する他の診療ガイドライン等の記載

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1. 2024）[44]には定期的な画像検査の推奨はなく，3～12カ月毎の定期的な診察時に視診・触診を行い，必要に応じて画像検査を考慮すると記載されている．

臨床に用いる際の注意点

前述の通り，高リスク頭頸部有棘細胞癌においてエコー検査を行うことでリンパ節転移の検出感度が高くなるという報告[61]もあるため，個々の患者情報（臨床所見や病理所見）を十分に吟味して，必要と判断した際は画像検査も考慮することが必要である．

今後の研究の可能性

有棘細胞癌は比較的転移リスクの低いがん腫であるが，遠隔転移して生命予後に関わる症例もときに経験する．現時点では初期治療後経過観察時の画像検査の有用性を支持する研究は乏しいが，高リスク例や超高リスク例群を対象とした画像検査の有用性を前向き試験やレジストリ研究等で検討していく必要はあると考える．

文献検索式と文献選択

タイトル	有棘細胞癌の経過観察
CQ5	有棘細胞癌根治治療後，視診・触診のみによる経過観察と画像検査（CT，PET/CT）や血中腫瘍マーカー測定を併用した経過観察のいずれが推奨されるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	((((“carcinoma, squamous cell”［MeSH Terms］or “squamous cell carcinoma”［Title/Abstract］) NOT (“Neoplasms by Site”［MeSH Terms］NOT “Skin Neoplasms”［MeSH Terms］)) and (“Watchful Waiting”［MeSH Terms］or “Palpation”［MeSH Terms］or “Watchful Waiting”［Title/Abstract］or “active surveillance”［Title/Abstract］or “Palpation”［Title/Abstract］or “inspection”［Title/Abstract］or “follow up”［Text Word］) and (“diagnosis”［MeSH Subheading］or “image interpretation, computer assisted”［MeSH Terms］or “tomography”［Title/Abstract］or “biomarkers, tumor”［MeSH Terms］or “biomarker*”［Title/Abstract］)) NOT ((“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］) or “Case Reports”［Publication Type］)) and (“Japanese”［Language］or “English”［Language］) and 1980/01/01：2023/12/31［Date - Publication］	619

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1 MeSH descriptor：［Carcinoma, Squamous Cell］explode all trees 3894 #2 MeSH descriptor：［Skin Neoplasms］explode all trees 2150 #3 (squamous cell carcinoma)：ti, ab, kw 9841 #4 (#1 and #2) or #3 9861 #5 MeSH descriptor：［Thoracic Neoplasms］explode all trees 10962 #6 MeSH descriptor：［Otorhinolaryngologic Neoplasms］explode all trees 1606	276

	#7 MeSH descriptor：[Urogenital Neoplasms] explode all trees 19476 #8 MeSH descriptor：[Digestive System Neoplasms] explode all trees 23710 #9 MeSH descriptor：[Mouth Neoplasms] explode all trees 816 #10 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 54786 #11 #4 NOT #10 6476 #12 MeSH descriptor：[Watchful Waiting] explode all trees 466 #13 (“active surveillance”)：ti, ab, kw or (“palpation”)：ti, ab, kw or (“inspection”)：ti, ab, kw or (“follow up”)：ti, ab, kw 304939 #14 MeSH descriptor：[Palpation] explode all trees 592 #15 #12 or #13 or #14 305198 #16 MeSH descriptor：[] explode all trees and with qualifier (s)：[diagnosis - DI] 73174 #17 MeSH descriptor：[] explode all trees and with qualifier (s)：[diagnostic imaging - DG] 36425 #18 MeSH descriptor：[Image Interpretation, Computer-Assisted] explode all trees 9997 #19 MeSH descriptor：[Positron-Emission Tomography] explode all trees 1460 #20 (“tomography”)：ti, ab, kw or (emission)：ti, ab, kw 35669 #21 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 130812 #22 MeSH descriptor：[Biomarkers, Tumor] explode all trees 6521 #23 (biomarker*)：ti, ab, kw or (marker*)：ti, ab, kw 98462 #24 #22 or #23 101612 #25 #11 and #15 and (#21 or #24) with Cochrane Library publication date Between Jan 1980 and Dec 2023	

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	((((扁平上皮癌/TH or 扁平上皮癌/TA or 有棘細胞癌/TA or “Squamous Cell Carcinoma”/TA) not (泌尿生殖器腫瘍/TH or 口腔腫瘍/TH or 耳鼻咽喉腫瘍/TH or 消化器腫瘍/TH or 胸部腫瘍/TH)) and (“待機療法”/TH or 経過観察/TA or “watchful waiting”/TA or “active surveillance”/TA or 触診/TH or 触診/TA or palpation/TA or 視診/TA or “inspection”/TA) and (SH＝画像診断 or コンピュータ支援画像診断/TH or 画像診断/AL or 画像検査/TA or 断層撮影/AL or “computed tomography”/AL or 腫瘍バイオマーカーバイオマーカ/TH or 腫瘍マーカ*/TA or バイオマーカ*/TA or biomarker*/TA))) and (PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く) and CK＝ヒト and DT＝1980：2023	12

CQ6　根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では，殺細胞性抗がん剤と比べて抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体は勧められるか？

推奨文		
根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法として，抗 PD-1 抗体治療を行うことを提案する．		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（行うことを弱く推奨）	D（非常に弱い）	（1 回目）：84%（16/19）

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ（1 回目）	15.8%（3/19）	84.26%（16/19）			
	総投票数　19 名（棄権もしくは投票なし　1 名）				

背景・目的

切除根治困難・進行期有棘細胞癌に対して全身薬物療法が行われる．これまで本邦で本疾患に保険適用のある薬剤は irinotecan のみで，「皮膚癌」に対して bleomycin, peplomycin が保険適用を有している．2024 年 2 月に抗 PD-1 抗体 nivolumab が「根治切除不能な進行・再発上皮系皮膚悪性腫瘍」に対して保険適用となり治療の選択肢が増えた．エビデンスに基づいて抗

表 13　各報告における治療内容と治療成績，有害事象

報告者（文献番号）	研究デザイン	治療方法	患者数	CR（%）	PR（%）	ORR（%）	PFS 中央値（month）	OS 中央値（month）	Grade 3 以上の AE（%）	備考
Rischin D（143）	前向き単群	Cemiplimab 3mg/kg Q2W	59	16.9	32.2	49.2	18.4	NR	50.8	
		Cemiplimab 350mg Q3W	56	5.4	16.9	41.1	10.4	NR	39.3	
Munhoz RR（98）	前向き単群	Nivolumab 3mg/kg Q2W	24	0	58.3	58.3	12.7	20.7	25	
Maubec E（99）	前向き単群	Pembrolizumab 200mg Q3W	57	7	35	42	6.7	25.3	10.5	
Ferrarotto R（100）	前向き単群	Pembrolizumab 200mg Q3W	19*	16	16	32	2	8.3	10	*標準治療無効例
＜参考＞										
Ogata D（144）	後ろ向き	Platinum regimen	74	20.3	27	47.3	4.4	15.1	NA	
	後ろ向き	Non-platinum regimen	56	21.4	21.4	42.9	4.3	15.4	NA	
Jarkowski A（145）	後ろ向き	Any regimen	25	0	44	44	5.5	10.9	NA	
	後ろ向き	Platinum regimen	18	0	56	56	9.8	15.1	NA	

CR：complete response，PR：partial response，ORR：objective response rate，PFS：progression free survival，OS：overall survival，AE：adverse events，NR：not reached，NA：not applicable

PD-1 抗体および抗 PD-L1 抗体と従来の殺細胞性抗がん剤の有効性，安全性，quality of life，および医療経済面を比較・評価した．

科学的根拠

根治切除困難・進行期有棘細胞癌を対象（P）とし，介入（I）を抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体，比較対照（C）を殺細胞性抗がん剤（irinotecan, 白金製剤など）による全身薬物療法とした．主要なアウトカム（O）を奏効率（ORR：objective response rate），全生存期間（OS：overall survival），無増悪生存期間（PFS：progression free survival），quality of life，有害事象，医療コストとして文献検索を行った．

有棘細胞癌に対する全身薬物療法の効果を検討している抗 PD-1 抗体の単群前向き試験 4 編および殺細胞性抗がん剤の症例集積研究 2 編を採用した．なお，抗 PD-1 抗体と殺細胞性抗がん剤との直接比較試験および抗 PD-L1 抗体に関する研究は見つからなかった．各報告における治療内容と治療成績，有害事象を下記に示す（表 13）．

抗 PD-1 抗体の ORR について，Rischin ら[143] は転移性有棘細胞癌患者に cemiplimab を投与した試験で 41.1%～49.2% と報告している．Munhoz ら[98] は切除根治困難有棘細胞癌患者に nivolumab を投与した試験で 58.3% と報告しており，Maubec ら[99] は pembrolizumab を投与した試験で 42% と報告している．Ferrarotto ら[100] は標準治療無効の進行期有棘細胞癌患者に pembrolizumab を投与した試験で 32% と報告している．殺細胞性抗がん剤に関して，Ogata ら[144] は進行期有棘細胞癌 129 例を platinum 含有レジメン群と非 platinum レジメン群で検討し，ORR は platinum 含有レジメン群で 47.3%，非 platinum レジメン群で 42.9% と報告している．Jarkowski ら[145] は殺細胞性抗がん剤治療 25 例を検討しすべてのレジメンでは ORR 44%，platinum 含有レジメンでは 56% と報告している．

抗 PD-1 抗体での OS（中央値）について，Rischin ら[143] は未到達，Munhoz ら[98] は 20.7 カ月，Maubec ら[99] は 25.3 カ月，Ferrarotto ら[100] は 8.31 カ月（標準治療無効例を対象とした研究）と報告している．殺細胞性抗がん剤については，Ogata ら[144] は platinum 含有レジメン群で 15.1 カ月，非 platinum レジメン群で 15.4 カ月と報告している．Jarkowski ら[145] はすべてのレジメンで 10.9 カ月，platinum 含有レジメンで 15.1 カ月と報告している．

抗 PD-1 抗体での PFS（中央値）について，Rischin ら[143] は 18.4 カ月～10.4 カ月，Munhoz ら[98] は 12.7 カ月，Maubec ら[99] は 6.7 カ月，Ferrarotto[100] らは 2.4 カ月と報告している．殺細胞性抗がん剤については，Ogata ら[144] は platinum 含有レジメン群で 4.4 カ月，非 plati-

numレジメン群で4.3カ月と報告している．Jarkowskiら[145]はすべてのレジメンで5.5カ月，platinum含有レジメンで9.8カ月と報告している．

Quality of lifeについて，Maubecら[99]はFunctional Assessment of Cancer Therapy-General（FACT-G）で評価し，治療反応群は治療無反応群に比べて有意にFACT-Gスコア改善がみられた（6.5±9.9 vs 1.6±16.8：P＝0.025）．

有害事象についてはRischinらのcemiplimabを投与した試験[143]ではgrade3以上の重篤な有害事象発生率は45.2%であった．Munhozら[98]のnivolumabを投与した試験ではgrade3以上の治療関連有害事象（treatment-related adverse events：TRAE）発生率は25%であった．Maubecら[99]のpembrolizumabを投与した試験では57例を検討し，治療関連死2例（頭頸部扁平上皮癌の発症と有棘細胞癌のhyperprogressionによる死亡），grade3以上のTRAEは4例（7%）に見られた．Ferrarottoら[100]のpembrolizumabを投与した試験ではgrade3以上のTRAE発生率は10%であった．

医療コストに関しては評価可能な記載がなく，評価不可能であった．

解説

以上のように抗PD-1抗体におけるORRは32～58%，PFS（中央値）は6.7～18.4カ月，OS（中央値）は20.7カ月～未到達と報告されている．殺細胞性抗がん剤の後ろ向き研究ではORRは43～56%，PFSは4.3～9.8カ月，OSは10.9～15.4カ月と報告されている．直接比較できるものではないが，抗PD-1抗体と殺細胞性抗がん剤でORRはほぼ同等であるが，PFSおよびOSで抗PD-1抗体が優れている可能性がある．

有害事象については，cemiplimab投与試験においてgrade3以上の有害事象発生率が45.2%とやや高いが，nivolumabおよびpembrolizumabでは10～25%であり，すでに実臨床で広く使用されている進行期メラノーマにおける抗PD-1抗体による有害事象と同等と考えられる．抗PD-1抗体の有害事象は多くがirAEであり，殺細胞性抗がん剤による有害事象との比較は不可能であるため，使用にあたっては有益性と合わせて個々の症例で勘案する必要がある．

個々の症例でリスクベネフィットを熟考する必要はあるが，PFSおよびOSにおいて抗PD-1抗体が殺細胞性抗がん剤よりも優れている可能性が高く，有益性が有害性を上回ると考えられた．

なお，抗PD-1抗体を使用した4試験の患者背景の傾向として，年齢は70歳以上が6～8割を占め，原発巣の部位は頭頸部が5～6割であった．

一方，殺細胞性抗がん剤については総論にて前述の如く，irinotecan, bleomycin, peplomycinが有棘細胞癌又は皮膚がんに対して保険適用があり，保険適用外ではあるがcisplatin，5-fluorouracilなどとの併用療法，S-1（tegafur/gimeracil/oteracil potassium）内服療法なども行われることがある．

irinotecanについて，池田ら[146]は有棘細胞癌41例に投与し13例に奏効したと報告している．Sadekら[147]は進行期有棘細胞癌14例にcisplatin＋5-fluorouracil＋bleomycinを投与し，11例に奏効と報告している．Khansurら[148]はcisplatin＋5-fluorouracilを局所進行または遠隔転移を伴う有棘細胞癌7例に投与し6例に奏効と報告している．Nakamuraら[149]はplatinum＋anthracyclineを転移性有棘細胞癌8例に投与し，3例に奏効と報告している．また内服療法ではTeramotoら[150]は進行期有棘細胞癌6例にS-1内服療法を行い，ORR 67.7%（4/6）であったと報告しており，Izumiら[151]は頭頸部の進行期有棘細胞癌14例におけるS-1内服療法のORR 78.6%（11/14），完全奏効が64.3%（9/14）であったと報告している．

Ogataら[144]は本邦16施設での症例をまとめ，cisplatin＋adriamycinのORR 33%（10/30），cisplatin＋5-fluorouracilのORR 57%（16/28），S-1内服療法のORR 30%（7/23），peplomycinのORR 50%（6/12），irinotecanのORR 20%（2/10）と報告している（表14）．

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

ランダム化比較試験および治療比較が可能な観察研究は見つけられなかった．抗PD-1抗体については前向き単群試験が4編あったが，殺細胞性抗がん剤に関しては観察研究の論文のみであり，エビデンスの確実性は「非常に弱い（D）」とした．

②利益と害のバランスはどうか？

利益について，直接比較は困難であるものの各報告において抗PD-1抗体は殺細胞性抗がん剤よりもOSおよびPFSが延長傾向であった．害については前述の通り殺細胞性抗がん剤と抗PD-1抗体で性質の異なる有害事象の比較は難しく，利益と害のバランスについては個々の症例によりばらつきが生じ得るが，有害事象の懸念については抗PD-1抗体の方が殺細胞性抗がん

表 14　殺細胞性抗がん剤　各報告における治療内容と治療成績

報告者（文献番号）	治療内容	患者数	ORR (%)	補足
Sadek（147）	Cisplatin 5-fluorouracil Bleomycin	14	78.6%	
Khansur（148）	Cisplatin 5-fluorouracil	7	85.7%	
Nakamura（149）	Platinum Anthracycline	8	37.5%	
Teramoto（150）	S-1	6	67.7%	
Izumi（151）	S-1	14	78.6%	・頭頸部 ・CR：64.3%
Ogata（144）	Cisplatin Adriamycin	30	33.3%	
	Cisplatin 5-fluorouracil	28	57%	
	S-1	23	30%	
	Peplomycin	12	50%	
	Irinotecan	10	20%	
池田（146）	irinotecan	41	31.7%	

剤よりも概して少ないと予測され，抗 PD-1 抗体を投与した場合の利益は害を上回ると考えた．

③患者の価値観や意向はどうか？

PFS および OS は抗 PD-1 抗体のほうが良好である可能性があるものの，自己負担額を含めて医療費の差や有害事象のプロファイルの違いなどがあり，患者の価値観や意向を踏まえたうえで治療方針を決定すべきと考えられる．

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

保険適用を有するニボルマブの薬価は（1 回 240 mg を年間 26 回投与するとして），7,786,100 円/年である．対して殺細胞性抗がん剤は薬剤，レジメン，体表面積などにより異なるものの，例えば irinotecan であれば後発品を使用すれば約 100,000 円/年であり，ニボルマブに比べ医療経済上の負担はかなり少ない．利益については前述の通り抗 PD-1 抗体が殺細胞性抗がん剤に比べ優れている可能性があり，利益とコストのバランスは悪いとは言えないかもしれない．

⑤推奨のグレーディング

ランダム化比較試験および治療比較が可能な観察研究は存在せず，前向き単群試験，観察研究の論文のみであった．免疫チェックポイント阻害薬については前述の如く前向き単群試験が 4 編あったが比較試験や比較研究はなく，推奨の強さは「弱い」，エビデンスの確実性は「非常に弱い（D）」とした．

関連する他のガイドライン等の記載

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（Version 1. 2024）[44]では「Preferred」として，cemiplimab, pembrolizumab もしくは臨床試験が記載されている．セカンドラインとして carboplatin＋paclitaxel，EGFR 阻害薬が記載されている．「Useful in Certain Circumstances」として，cisplatin 単剤，cisplatin＋5-FU，capecitabine が記載されている．

臨床に用いる際の注意点

殺細胞性抗がん剤と抗 PD-1 抗体の比較試験は現時点で存在しないことに留意した上で，前述した利益，有害事象などに個々の症例の背景を加味して治療方針を検討する必要がある．また抗 PD-1 抗体の nivolumab は保険適用があるが，殺細胞性抗がん剤については irinotecan，bleomycin，peplomycin 以外は保険適用外であり，使用する施設によってはレジメン審査，倫理委員会などでの承認が必要になることが留意点である．

今後の研究の可能性

殺細胞性抗がん剤との前向き比較試験ができればよいが，難しい場合，レジストリ研究などで殺細胞性抗がん剤，抗 PD-1 抗体の有益性の詳細な検討・症例の蓄積を重ねていく必要があると考える．

文献検索式と文献選択

タイトル	有棘細胞癌の薬物治療
CQ6	根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では，殺細胞性抗がん剤と比べて抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体は勧められるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	((((“carcinoma, squamous cell”［MeSH Terms］or “squamous cell carcinoma”［Title/Abstract］) NOT（“Neoplasms by Site”［MeSH Terms］NOT “Skin Neoplasms”［MeSH Terms］)) and（“Immune Checkpoint Inhibitors”［MH］or “immune checkpoint”［TIAB］or “pd 1”［TIAB］or “pd l1”［TIAB］) and（“Antineoplastic Agents”［MH］or “Antineoplastic Agents”［PA］or “drug therapy”［SH］or “therapeutic use”［SH］or “antineoplastic”［TIAB］or “anticancer”［TIAB］or “antitumor”［TIAB］)) NOT ((“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］) or “Case Reports”［PT］)) and（“Japanese”［Language］or “English”［Language］) and 1980/01/01：2023/12/31［Date - Publication］	313

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	((((“carcinoma, squamous cell/radiotherapy”［MeSH Terms］or “squamous cell carcinoma”［Title/Abstract］) NOT（“Neoplasms by Site”［MeSH Terms］NOT “Skin Neoplasms”［MeSH Terms］)) and（“Immune Checkpoint Inhibitors”［MH］or “immune checkpoint”［TIAB］or “pd 1”［TIAB］or “pd l1”［TIAB］) and（“Antineoplastic Agents”［MH］or “Antineoplastic Agents”［PA］or “drug therapy”［SH］or “therapeutic use”［SH］or “antineoplastic”［TIAB］or “anticancer”［TIAB］or “antitumor”［TIAB］)) NOT ((“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］) or “Case Reports”［PT］)) and（“Japanese”［Language］or “English”［Language］) and 1980/01/01：2023/12/31［Date - Publication］	176

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	((((扁平上皮癌/TH or 扁平上皮癌/TA or 有棘細胞癌/TA or “Squamous Cell Carcinoma”/TA）not（泌尿生殖器腫瘍/TH or 口腔腫瘍/TH or 耳鼻咽喉腫瘍/TH or 消化器腫瘍/TH or 胸部腫瘍/TH)) and（“待機療法”/TH or 経過観察/TA or “watchful waiting”/TA or “active surveillance”/TA or 触診/TH or 触診/TA or palpation/TA or 視診/TA or “inspection”/TA）and（SH＝画像診断 or コンピュータ支援画像診断/TH or 画像診断/AL or 画像検査/TA or 断層撮影/AL or “computed tomography”/AL or 腫瘍バイオマーカーバイオマーカ/TH or 腫瘍マーカ*/TA or バイオマーカ*/TA or biomarker*/TA)))) and（PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く）and CK＝ヒト and DT＝1980：2023	12

文 献

1）日本皮膚悪性腫瘍学会：悪性黒色腫　有棘細胞癌　基底細胞癌 乳房外パジェット病，科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン，金原出版，2007.

2）日本皮膚科学会，日本皮膚悪性腫瘍学会：科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン，金原出版，2015.

3）公益社団法人日本皮膚科学会，一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会，皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会（有棘細胞癌ガイドライングループ）ほか：皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版　有棘細胞癌診療ガイドライン 2020，日皮会誌，2020; 130: 2501–2533.

4）Ansai SI, Umebayashi Y, Katsumata N, et al: Japanese Dermatological Association Guidelines: Outlines of Guidelines for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma 2020. J Dermatol, 2021; 48: e288–e311.

5）Califano JA, Lydiatt WM, Nehal KS, et al: Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck, In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Ed, New York, Springer-Verlag, 2017, xvii, 1024.

6）Lee A, Brierley JD, O'Sullivan B: Skin Tumours, In: Brierley JD, Gospodarowic MK, Wittekind C（eds）: *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Ed, Oxford, Wiley-Blackwell, 2016, 131–140.

7）診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会：Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0, 日本医療機能評価機構，2021.

8）Murphy GF, Ber TW, Cerio R, Kao GF, Nagore E, Pulitzer MP: Squamous cell carcinoma, In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R（eds）: *World Health Organization classification of tumours*, 4th Ed, Lyon, IARC, 2018, 35–36.

9）Gupta G, Madan V, Lear JT. Squamous Cell Carcinoma

and its Precursors, In: Griffiths CEM, Barker J, T B, Chalmers R, Creamer D（eds）: *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th Ed, Oxford, Wiley-Blackwell, 2016, 142. 141-142.
10）清水　宏：Bowen 病，清水　宏編．あたらしい皮膚科学，第 3 版，東京，中山書店，2018, xx, 619.
11）Bowen JT: Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation, Arch Dermatol, 1983; 119: 243-260.
12）Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ（Bowen's disease）2014, Br J Dermatol, 2014; 170: 245-260.
13）Erythroplasia of Queyrat, In: James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus IM（eds）: *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*, 13th Ed. Edinburgh, Elsevier, 2020, 657-658.
14）Mihm MC, James C, Martinka M, Soyer HP: premalignant keratosis, In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R（eds）: *World Health Organization classification of tumours*, 4th Ed, IARC, 2018, 51-53.
15）de Berker D, McGregor JM, Hughes BR, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee: Guidelines for the management of actinic keratoses, Br J Dermatol, 2007; 156: 222-230.
16）Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al: Guidelines of care for the management of actinic keratosis: Executive summary, J Am Acad Dermatol, 2021; 85: 945-955.
17）Cockerell CJ: Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma（"actinic keratosis"）, J Am Acad Dermatol, 2000; 42: 11-17.
18）Nanz L, Keim U, Katalinic A, Meyer T, Garbe C, Leiter U: Epidemiology of Keratinocyte Skin Cancer with a Focus on Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, Cancers, 2024; 16: 606.
19）Ogata D, Namikawa K, Nakano E, et al: Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016-2017, Cancer Sci, 2023; 114: 2986-2992.
20）石原和之：皮膚悪性腫瘍の統計 過去，Skin Cancer, 2007; 22: 209-216.
21）石原和之：本邦における皮膚悪性腫瘍の疫学，Skin Cancer, 1997; 12: 18-25.
22）竹之内辰也，高塚純子：1973～2010 年に経験した皮膚癌症例の臨床統計，新潟がんセンター病院医誌，2011; 50: 136-139.
23）Umezono Y, Sato Y, Noto M, et al: Incidence rate of cutaneous squamous cell carcinoma is rapidly increasing in Akita Prefecture: Urgent alert for super-aged society, J Dermatol, 2019; 46: 259-262.
24）Gloster HM, Jr, Neal K: Skin cancer in skin of color, J Am Acad Dermatol, 2006; 55: 741-760; quiz 761-764.
25）Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al: European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023, Eur J Cancer, 2023; 193: 113252.
26）石井良征，境野昌行，渡邉真也ほか：有棘細胞癌およびボーエン病の全国調査，Skin Cancer, 2013; 28: 195-204.
27）斎田俊明：有棘細胞癌の診断と治療指針，Skin Cancer, 1994; 9: 69-72.
28）国定　充：紫外線発がんのメカニズム，日皮会誌，2020; 130: 2035-2041.
29）Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM: Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition, N Engl J Med, 2017; 377: 2500-2501.
30）Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al: Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma（KEYNOTE-629 study）: an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial, Ann Oncol, 2021; 32: 1276-1285.
31）Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al: Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial, Lancet Oncol, 2020; 21: 294-305.
32）Schafer M, Werner S: Cancer as an overhealing wound: an old hypothesis revisited, Nat Rev Mol Cell Biol, 2008; 9: 628-638.
33）Greten FR, Grivennikov SI: Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences, Immunity, 2019; 51: 27-41.
34）Dinulos J: Premalignant & malignant nonmelanoma skin tumors. In: Dinulos J（ed）: *Habif's Clinical Dermatology：A Color Guide to Diagnosis and Therapy*, 7th Ed, Edinburgh, Elsevier, 2019; 815-862.
35）丸　裕吾，外川八英：日光角化症，皮膚科の臨床，2017; 59: 932-938.
36）Scully C: Dermatoses of the Oral Cavity and Lips, In: Griffiths CEM, Barker J, T B, Chalmers R, Creamer D（eds）: *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th Ed, Oxford, Wiley-Blackwell, 2016; 110.178-179.
37）Pulitzer MP, Murphy GF, Beer TW, et al: Squamous cell carcinoma in situ（Bowen disease）, In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R（eds）: *World Health Organization classification of tumours*, 4th Ed, Lyon, IARC, 2018, 46-47.
38）後藤あかね，田中　勝：Bowen 病，日光角化症，ケラトアカントーマ，MB Derma, 2014; 223: 77-81.
39）安齋眞一：日光（光線）角化症，安齋眞一編：皮膚病理診断リファレンス．東京：医学書院，2020; 242-243.
40）安齋眞一：Bowen 病，安齋眞一編：皮膚病理診断リファレンス，東京，医学書院，2020, 247-249.
41）Watson K, Creamer D: Arsenic-induced keratoses and Bowen's disease, Clin Exp Dermatol, 2004; 29: 46-48.
42）日本皮膚悪性腫瘍学会：皮膚がん取扱い規約　第 3 版β版．2025. http://www.skincancer.jp/guide/guide.html
43）Doi R, Baba N, Kato H, et al: Evaluation of prognostic prediction ability of the novel Japanese risk factor scoring system in a Japanese cohort of resectable cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective cross-sectional study, Exp Dermatol, 2023; 32: 1682-1693.
44）Squamous Cell Skin Cancer. Version 1. 2024 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024.

45）Goto K, Takai T, Fukumoto T, et al: CD117（KIT）is a useful immunohistochemical marker for differentiating porocarcinoma from squamous cell carcinoma, J Cutan Pathol, 2016; 43: 219–226.
46）Ansai S, Takeichi H, Arase S, Kawana S, Kimura T: Sebaceous carcinoma: an immunohistochemical reappraisal, Am J Dermatopathol, 2011; 33: 579–587.
47）Dinulos J: Benign skin tumors, In: Dinulos J（ed）: *Habif's Clinical Dermatology: A Color Guide To Diagnosis And Therapy*, 7th Ed, Edinburgh, Elsevier, 2019, 802–804.
48）Hodak E, Jones RE, Ackerman AB: Solitary keratoacanthoma is a squamous-cell carcinoma: three examples with metastases, Am J Dermatopathol, 1993; 15: 332–342.
49）安齋眞一，木村鉄宣：ケラトアカントーマ　―最近の話題―，皮病診療，2010; 32: 600–606.
50）Takai T, Misago N, Murata Y: Natural course of keratoacanthoma and related lesions after partial biopsy: clinical analysis of 66 lesions, J Dermatol, 2015; 42: 353–362.
51）Takai T: Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma, J Dermatol, 2017; 44: 304–314.
52）Schachtel MJ, Panizza BJ, Gandhi M: Evaluation of facial nerve perineural spread from cutaneous squamous cell carcinoma using 3T MR neurography, J Med Imaging Radiat Oncol, 2024; 68: 41–49.
53）Gandhi MR, Panizza B, Kennedy D: Detecting and defining the anatomic extent of large nerve perineural spread of malignancy: comparing "targeted" MRI with the histologic findings following surgery, Head Neck, 2011; 33: 469–475.
54）Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, Schmults CD: The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management, J Am Acad Dermatol, 2017; 76: 217–225.
55）Catalano O, Corvino A: Ultrasound of Skin Cancer: What We Need to Know, Semin Ultrasound CT MR, 2024; 45: 216–232.
56）Zhu AQ, Wang LF, Li XL, et al: High-frequency ultrasound in the diagnosis of the spectrum of cutaneous squamous cell carcinoma: Noninvasively distinguishing actinic keratosis, Bowen's Disease, and invasive squamous cell carcinoma, Skin Res Technol, 2021; 27: 831–840.
57）Chen ZT, Yan JN, Zhu AQ, et al: High-frequency ultrasound for differentiation between high-risk basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma, Skin Res Technol, 2021; 28: 410–418.
58）Rudningen K, Sable KA, Glazer TA, Hu R, Lasarev MR, Xu YG: Contrast tomography（CT）performed to detect nodal metastasis for high-risk cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck has a high negative predictive value but a poor positive predictive value, JAAD Int, 2023; 13: 37–38.
59）齋藤　大：体表・頭頸部の超音波診断，超音波医，2023; 50: 279–289.
60）Furukawa MK, Furukawa M: Diagnosis of lymph node metastases of head and neck cancer and evaluation of effects of chemoradiotherapy using ultrasonography, Int J Clin Oncol, 2010; 15: 23–32.
61）Tokez S, Koekelkoren FHJ, Baatenburg de Jong RJ, et al: Assessment of the Diagnostic Accuracy of Baseline Clinical Examination and Ultrasonographic Imaging for the Detection of Lymph Node Metastasis in Patients With High-risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, JAMA Dermatol, 2022; 158: 151–159.
62）Gibson FT, Murad F, Granger E, Schmults CD, Ruiz ES: Perioperative imaging for high-stage cutaneous squamous cell carcinoma helps guide management in nearly a third of cases: A single-institution retrospective cohort, J Am Acad Dermatol, 2023; 88: 1209–1211.
63）Mahajan S, Barker CA, Mauguen A, Singh B, Pandit-Taskar N: Restaging［(18) F］fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scan in recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: Diagnostic performance and prognostic significance, J Am Acad Dermatol, 2020; 82: 878–886.
64）日本皮膚悪性腫瘍学会：有棘細胞癌，日本皮膚悪性腫瘍学会編：皮膚悪性腫瘍取扱い規約，第1版，東京，金原出版，2002, 38–48.
65）Brodland DG, Zitelli JA: Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma, J Am Acad Dermatol, 1992; 27: 241–248.
66）Keohane SG, Botting J, Budny PG, et al: British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020*, Br J Dermatol, 2021; 184: 401–414.
67）Golda N, Hruza G: Mohs Micrographic Surgery, Dermatol Clin, 2023; 41: 39–47.
68）Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr: Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection, J Am Acad Dermatol, 1992; 26: 976–990.
69）van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, et al: Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study, Br J Dermatol, 2019; 181: 338–343.
70）Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R: Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years, J Am Acad Dermatol, 2005; 53: 253–260.
71）Maubec E: Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma, Acta Derm Venereol, 2020; 100: adv00143.
72）Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al: Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline, Eur J Cancer, 2015; 51: 1989–2007.
73）石原和之：本邦における皮膚悪性腫瘍の統計ならびに予

後因子の検討，Skin Cancer, 2005; 20: 234–248.
74） Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, et al: Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma, N Engl J Med, 2022; 387: 1557–1568.
75） 廣瀬寮二，富村沙織，武石恵美子，横山洋子：日光角化症の側方断端陽性例についての検討，Skin Cancer, 2010; 25: 85–89.
76） Actinic keratosis: Diagnosis and treatment. https://www.aad.org/public/diseases/skin-cancer/actinic-keratosis-treatment
77） Werner RN, Jacobs A, Rosumeck S, Erdmann R, Sporbeck B, Nast A: Methods and Results Report - Evidence and consensus-based（S3）Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis -International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015; 29: e1–66.
78） Hansen JP, Drake AL, Walling HW: Bowen's Disease: a four-year retrospective review of epidemiology and treatment at a university center, Dermatol Surg, 2008; 34: 878–883.
79） Tintle SM, Levin LS: The reconstructive microsurgery ladder in orthopaedics, Injury, 2013; 44: 376–385.
80） 土田芳彦：外傷性皮膚欠損の治療，臨整外，2009; 44: 783–789.
81） Gottlieb LJ, Krieger LM: From the reconstructive ladder to the reconstructive elevator, Plast Reconstr Surg, 1994; 93: 1503–1504.
82） Veldhuizen IJ, Brouwer P, Aleisa A, et al: Nasal skin reconstruction: Time to rethink the reconstructive ladder? J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2022; 75: 1239–1245.
83） Badash I, Shauly O, Lui CG, Gould DJ, Patel KM: Nonmelanoma Facial Skin Cancer: A Review of Diagnostic Strategies, Surgical Treatment, and Reconstructive Techniques, Clin Med Insights Ear Nose Throat, 2019; 12: 1179550619865278.
84） 緒方　大：皮膚・軟部悪性腫瘍切除後の再建法の選択，Skin Cancer, 2018; 33: 138–144.
85） Chen A, Albertini JG, Bordeaux JS, et al: Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Reconstruction after Skin Cancer Resection, Plast Reconstr Surg, 2021; 147: 812e–829e.
86） Likhacheva A, Awan M, Barker CA, et al: Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline, Pract Radiat Oncol, 2020; 10: 8–20.
87） Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA: Radiotherapy for epithelial skin cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001; 51: 748–755.
88） Krausz AE, Ji-Xu A, Smile T, Koyfman S, Schmults CD, Ruiz ES: A Systematic Review of Primary, Adjuvant, and Salvage Radiation Therapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, Dermatol Surg, 2021; 47: 587–592.
89） Khan L, Choo R, Breen D, et al: Recommendations for CTV margins in radiotherapy planning for non melanoma skin cancer, Radiother Oncol, 2012; 104: 263–266.
90） McPartlin AJ, Slevin NJ, Sykes AJ, Rembielak A: Radiotherapy treatment of non-melanoma skin cancer: a survey of current UK practice and commentary, Br J Radiol, 2014; 87: 20140501.
91） Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Keith SW, Galloway TJ: Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis, Radiother Oncol, 2017; 125: 13–20.
92） Canueto J, Jaka A, Corchete LA, et al: Postoperative radiotherapy provides better local control and long-term outcome in selective cases of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020; 34: 1080–1091.
93） Wang JT, Palme CE, Morgan GJ, Gebski V, Wang AY, Veness MJ: Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy, Head Neck, 2012; 34: 1524–1528.
94） Porceddu SV, Daniels C, Yom SS, et al: Head and Neck Cancer International Group（HNCIG）Consensus Guidelines for the Delivery of Postoperative Radiation Therapy in Complex Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck（cSCCHN）, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020; 107: 641–651.
95） Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al: Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck, Head Neck, 2015; 37: 840–845.
96） Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al: Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial, J Clin Oncol, 2018; 36: 1275–1283.
97） 佐々木茂：有棘細胞癌の放射線治療，日本臨牀，2013; 71: 517–520.
98） Munhoz RR, Nader-Marta G, de Camargo VP, et al: A phase 2 study of first-line nivolumab in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma, Cancer, 2022; 128: 4223–4231.
99） Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al: Phase II Study of Pembrolizumab As First-Line, Single-Drug Therapy for Patients With Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinomas, J Clin Oncol, 2020; 38: 3051–3061.
100） Ferrarotto R, Sousa LG, Qing Y, et al: Pembrolizumab in Patients with Refractory Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Phase II Trial, Adv Ther, 2021; 38: 4581–4591.
101） Alam M, Armstrong A, Baum C, et al: Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma, J Am Acad Dermatol, 2018; 78: 560–578.
102） Leiter U, Heppt MV, Steeb T, et al: S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma（cSCC）- short version, part 2: epidemiology, surgi-

cal and systemic treatment of cSCC, follow-up, prevention and occupational disease, J Dtsch Dermatol Ges, 2020; 18: 400–413.
103）Sharma A, Birnie AJ, Bordea C, et al: British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen disease) 2022, Br J Dermatol, 2023; 188: 186–194.
104）Stewart JR, Lang ME, Brewer JD: Efficacy of nonexcisional treatment modalities for superficially invasive and in situ squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis, J Am Acad Dermatol, 2022; 87: 131–137.
105）Motaparthi K, Kapil JP, Velazquez EF: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants, Adv Anat Pathol, 2017; 24: 171–194.
106）Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease, Am J Clin Dermatol, 2016; 17: 491–508.
107）Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD: Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, JAMA Dermatol, 2019; 155: 819–825.
108）Saito Y, Fujikawa H, Takatsuka S, Abe R, Takenouchi T: Risk factors for lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: a long-term retrospective study of Japanese patients, Int J Clin Oncol, 2021; 26: 606–612.
109）Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD: Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital Tumor Staging for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, J Clin Oncol, 2014; 32: 327–334.
110）Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, O'Callaghan CJ, Ilchyshyn A: Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study, Br J Dermatol, 2000; 143: 759–766.
111）Worley B, Harikumar V, Reynolds K, et al: Treatment of actinic keratosis: a systematic review, Arch Dermatol Res, 2023; 315: 1099–1108.
112）Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E: A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up, Br J Dermatol, 2007; 157 Suppl 2: 34–40.
113）Jorizzo J, Weiss J, Furst K, VandePol C, Levy SF: Effect of a 1-Week Treatment With 0.5% Topical Fluorouracil on Occurrence of Actinic Keratosis After Cryosurgery, Arch Dermatol, 2004; 140: 813–816.
114）Jorizzo JL, Markowitz O, Lebwohl MG, et al: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3.75% imiquimod cream following cryosurgery for the treatment of actinic keratoses, J Drugs Dermatol, 2010; 9: 1101–1108.
115）Liégeois N, Olbricht S: Squamous cell carcinoma, In: Williams H (ed): *Evidence-Based Dermatology*, London, BMJ, 2003, 316–323.
116）梅林芳弘：診断・治療の変遷と今後の展望：概論，日本臨牀，2013; 71: 417–422.
117）Baba N, Kato H, Nakamura M, et al: Narrower clinical margin in high or very high-risk squamous cell carcinoma: a retrospective, multicenter study of 1,000 patients, J Dtsch Dermatol Ges, 2022; 20: 1088–1099.
118）Dizon MP, Nord KM, Swetter SM: Clinical outcomes of squamous cell carcinomas following complete saucerization with negative margins: Retrospective case series from 2010-2022, JAAD Int, 2023; 11: 83–84.
119）Møller R, Reymann F, Hou-Jensen K: Metastases in Dermatological Patients With Squamous Cell Carcinoma, Arch Dermatol, 1979; 115: 703–705.
120）Dinehart SM, Pollack SV: Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases, J Am Acad Dermatol, 1989; 21: 241–248.
121）Maruyama H, Tanaka R, Fujisawa Y, Nakamura Y, Ito S, Fujimoto M: Availability of sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma, J Dermatol, 2017; 44: 431–437.
122）Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, et al: Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma, J Dermatol, 2014; 41: 539–541.
123）Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P: High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review, J Am Acad Dermatol, 2015; 73: 127–137.
124）Takahashi A, Imafuku S, Nakayama J, Nakaura J, Ito K, Shibayama Y: Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma, Eur J Surg Oncol, 2014; 40: 1256–1262.
125）Kwon S, Dong ZM, Wu PC: Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature, World J Surg Oncol, 2011; 9: 80.
126）Rudolph R, Zelac DE: Squamous Cell Carcinoma of the Skin, Plast Reconstr Surg, 2004; 114: 82e–94e.
127）Mooney CP, Martin RCW, Dirven R, et al: Sentinel Node Biopsy in 105 High-Risk Cutaneous SCCs of the Head and Neck: Results of a Multicenter Prospective Study, Ann Surg Oncol, 2019; 26: 4481–4488.
128）Gore SM, Shaw D, Martin RC, et al: Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck, Head Neck, 2016; 38 Suppl 1: E884–E889.
129）Lhote R, Lambert J, Lejeune J, et al: Sentinel Lymph

Node Biopsy in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Series of 37 Cases and Systematic Review of the Literature, Acta Derm Venereol, 2018; 98: 671–676.
130）Kofler L, Kofler K, Schulz C, Breuninger H, Häfner HM: Sentinel lymph node biopsy for high-thickness cutaneous squamous cell carcinoma, Arch Dermatol Res, 2020; 313: 119–126.
131）緒方　大，吉川周佐，清原祥夫，土田哲也：皮膚原発有棘細胞癌に対するセンチネルリンパ節生検の意義について，日皮会誌，2013; 123: 3101–3107.
132）中村聡子，山本洋輔，末廣敬祐，松江弘之：皮膚原発有棘細胞癌に対するセンチネルリンパ節生検の検討，Skin Cancer，2018; 32: 266–271.
133）Samsanavicius D, Kaikaris V, Cepas A, Ulrich J, Makstiene J, Rimdeika R: Importance of sentinel lymphatic node biopsy in detection of early micrometastases in patients with cutaneous squamous cell carcinoma, J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2018; 71: 597–603.
134）角田加奈子，前田文彦，大西正純，高橋和宏，天野博雄，赤坂俊英：センチネルリンパ節生検を施行した皮膚原発有棘細胞癌の検討，Skin Cancer, 2017; 32: 28–32.
135）Durham AB, Lowe L, Malloy KM, et al: Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on the Head and Neck, JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2016; 142: 1171–1176.
136）Baum CL, Wright AC, Martinez JC, et al: A new evidence-based risk stratification system for cutaneous squamous cell carcinoma into low, intermediate, and high risk groups with implications for management, J Am Acad Dermatol, 2018; 78: 141–147.
137）Xiong DD, Beal BT, Varra V, et al: Outcomes in intermediate-risk squamous cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision, J Am Acad Dermatol, 2020; 82: 1195–1204.
138）Barysch MJ, Eggmann N, Beyeler M, Panizzon RG, Seifert B, Dummer R: Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy, Dermatology, 2012; 224: 59–65.
139）Visch Marjolein Birgitte MB, Kreike Bas B, Gerritsen Marie-Jeanne Pieternel MJP: Long-term experience with radiotherapy for the treatment of non-melanoma skin cancer, J Dermatolog Treat, 2020; 31: 290–295.
140）Gasalberti D, Ogrich L, Strasser J, Abdelmalek M: Definitive radiotherapy versus Mohs surgery for early stage nonmelanoma skin cancers: a multi-institutional retrospective comparison of local recurrence, Int J Dermatol, 2019; 58: e96–e98.
141）Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T: Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, J Laryngol Otol, 2016; 130: S125–S132.
142）Rio E, Bardet E, Ferron C, et al: Interstitial brachytherapy of periorificial skin carcinomas of the face: A retrospective study of 97 cases, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 63: 753–757.
143）Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al: Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing, J Immunother Cancer, 2020; 8: e000775.
144）Ogata D, Namikawa K, Otsuka M, et al: Systemic treatment of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: response rates and outcomes of the regimes used, Eur J Cancer, 2020; 127: 108–117.
145）Jarkowski A, 3rd, Hare R, Loud P, et al: Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma（CSCC）: The Roswell Park Experience and a Review of the Literature, Am J Clin Oncol, 2016; 39: 545–548.
146）池田重雄，石原和之，大浦武彦ほか：有棘細胞癌および悪性黒色腫に対する塩酸イリノテカン（CPT-11）の後期第II相臨床試験，Skin Cancer, 1993; 8: 503–513.
147）Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al: Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin, Cancer, 1990; 66: 1692–1696.
148）Khansur T, Kennedy A: Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin, Cancer, 1991; 67: 2030–2032.
149）Nakamura K, Okuyama R, Saida T, Uhara H: Platinum and anthracycline therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma, Int J Clin Oncol, 2013; 18: 506–509.
150）Teramoto Y, Nakamura Y, Yamada K, Yamamoto A: Oral S-1 in advanced cutaneous squamous cell carcinoma, J Dermatol, 2014; 41: 494–497.
151）Izumi T, Teramoto Y, Kamimura A, et al: Favorable efficacy of S-1 treatment for locoregionally advanced cutaneous squamous cell carcinoma in the head and neck region, J Dermatol, 2024; 51: 271–279.