鼻副鼻腔癌の転移と分化度の関係

香川医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任: 酒井俊一教授)

宮口 衛, 酒井 俊一

A CORRELATION BETWEEN METASTASIS AND HISTOPATHOLOGICAL DIFFERENTIATION
IN PATIENTS WITH CARCINOMA OF THE NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES

MAMORU MIYAGUCHI, M.D. and SHUN-ICHI SAKAI, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Kagawa Medical School, Kagawa

The aim of this retrospective study was to investigate a correlation between histopathological differentiation and metastasis in patients with carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses to improve the survival.

Between 1984 and 1992, 52 cases of sino-nasal malignant tumors were treated at Kagawa Medical School Hospital. Squamous cell carcinoma was evaluated in 29 patients and undifferentiated carcinoma in five patients.

Treatment in most cases consisted of radiotherapy, 50 Gy/25 fr/5 weeks, continuous intra-arterial infusion of 5-FU 2000 mg/4 weeks, and an extensive Denker's operation 2-3 weeks after the completion of radiotherapy. The 5-year survival rate was 53%, and the local control rate was 82%. Patients died of local failure (six), distant metastases (six), lymph node metastases (one) and other causes (three).

Twenty-eight patients with local control were classified into G1-2 (well- and moderately-differentiated) and G3-4 (poorly-differentiated and undifferentiated) groups. Lymph node metastasis was unrelated to the degree of differentiation, but distant metastasis was significantly correlated to the degree of differentiation ($P=0.014$). The 5-year survival rates in lymph node metastasis ($n=7$), non-lymph node metastasis ($n=21$), distant metastasis ($n=7$), non-distant metastasis ($n=21$), and the G1-2 ($n=17$) group and the G3-4 group ($n=11$) with local control were 57%, 63%, 14%, 78% ($P=0.002$), 72% and 44% ($P=0.0384$), respectively. The results of combination therapy were poor in patients with poorly-differentiated or undifferentiated carcinoma because of distant metastasis, and adjuvant chemotherapy may be necessary in such patients to prevent distant metastasis.

Key words: 上顎癌, 鼻副鼻腔癌, 遠隔転移, リンパ節転移A97-2097-30311

I はじめに

鼻副鼻腔癌の治療法は、放射線単独、手術単独、両者の併用、さらに化学療法の併用と多岐にわたる。近年本邦では、集学治療として三者併用療法（放射線照射、化学療法、手術）が主流となってきた。しか

し、三者の併用法や放射線量は施設によって異なっている。各施設の放射線量と5年生存率は、北里大学では16GyでT3以下で79%、T4で約30%¹⁾、久留米大学では20Gyで62% (3年粗生存率)²⁾、自治医科大学では30Gy以下でT3では88%、T4では64%³⁾、東京慈恵会

表1 局所制御不能であった6例

症 例	原 発	T	N	M	分化度	治 療	再発(月)
1. 61 女	鼻腔	X	0	0	低	70Gy, 5FU(2000mg), 鼻側切開術	10
2. 61 男	鼻腔	X	2c	0	低	52Gy, CBDCA(200mg)	根治不能
3. 76 男	上顎洞	3	0	0	中	50Gy, 5FU(2000mg), デンケル手術	15
4. 80 女	上顎洞	4	0	0	中	60Gy	6
5. 57 男	上顎洞	4	2c	0	中	50Gy, 5FU(1800mg)	根治不能
6. 60 男	上顎洞	3	0	0	高	50Gy, 5FU(2000mg), デンケル手術	2

医科大学では40Gyで62%⁴⁾, 大阪大学では50Gyで54%⁵⁾, 神戸大学では44-60Gyで47%⁶⁾, 九州大学, 秋田大学では60Gyで各々54%⁷⁾, 64%⁸⁾, 東京大学では最高70Gyまで照射し53%⁹⁾の成績を得ている。外国ではKnegtら¹⁰⁾は14Gyで52%, Sissonら¹¹⁾は60Gy以上で49%の成績を報告している。これらの報告は症例の進展度や放射線量以外の三者併用療法の内容も異なり, また治療後のQOL (quality of life) を考えた場合一概には比較できない。しかし, 成績が悪くなる原因は局所再発と転移に起因している。局所制御については, 腫瘍の初診時局所進展度が拡大するほど悪くなり¹²⁾ 早期発見が重要になる。近年CT, MRIが普及し早期発見に寄与しており, さらに初発症状をよく理解し, 外来にてTelescopeを用いた上顎洞の観察が普及してくればT1, T2で発見される症例が増えてくると考えられる¹³⁾。一方, 転移に関しては不明な要素が多く, いかなる症例が転移しやすいかを検討した報告は

少ない⁴⁾¹⁴⁾。

本論文においては, 鼻副鼻腔悪性腫瘍のうち扁平上皮癌と未分化癌の局所が制御された症例を対象として, 分化度と転移の関係および予後について検討した。

II 対象および研究方法

1984年から1992年の9年間に52例の鼻副鼻腔悪性腫瘍を香川医科大学附属病院で治療した。このうち29例の扁平上皮癌と5例の未分化癌の計34例のうち局所制御された28例を対象とした。組織の分化度に応じて28例を高・中分化型群と低・未分化型群の2群に分け, 遠隔転移および頸部リンパ節転移との関係を検討し, 各々の群の累積生存率をKaplan-Meier法にて求めた。

治療は三者併用療法を原則とした。これは, 術前照射50Gy, 照射中5-FU 2000mg 持続動注, 照射終了3週後拡大デンケル手術よりなる。

III 結 果

扁平上皮癌および未分化癌全体の5年累積生存率は18/34 (53%), 局所制御率は28/34 (82%)であった。6例が根治不能もしくは局所再発のため4, 11, 12, 21, 22, 31ヵ月後にそれぞれ原病死した(表1)。局所が制御されなかった6例のうち, 高齢のため放射線照射しか施行しなかった1例と合併症等で根治不能であ

表2 局所制御可能であった28例の分化度と治療内容

治 療	高・中分化型 (n=17)	低・未分化型 (n=11)
三者併用	13	9
放治+化療	2	2
放治+手術	1	0
手 術	1	0

表3 局所は制御されたが遠隔転移をきたした7例

症 例	原 発	T	N	M	分化度	治 療	遠隔転移	転帰(月)
1. 48 女	篩骨洞	X	0	0	未	三者併用	肝・脾・脳・骨	死亡 7
2. 61 女	篩骨洞	X	2	0	未	放治+化療	肺	死亡 8
3. 67 女	上顎洞	3	0	0	未	三者併用	肝	死亡 19
4. 73 女	上顎洞	3	0	0	未	三者併用	肺(42Gy)	生存 89
5. 51 男	上顎洞	3	0	0	低	三者併用	脳	死亡 31
6. 61 男	上顎洞	3	0	0	低	三者併用	肝・肺・骨	死亡 3
7. 64 男	上顎洞	3	0	0	高	三者併用	肺・皮膚	死亡 21

表4 局所制御可能であった28例の原発部位、腫瘍進展度、遠隔転移、分化度の関係

原発部位	M0 (n=21)	M1 (n=7)	高・中分化型 (n=17)	低・未分化型 (n=11)
上顎洞	12	5	9	8
T1	0	0	0	0
T2	6	0	5	1
T3	3	5	3	5
T4	3	0	1	2
N0	10	5	7	8
N1	1	0	1	0
N2	1	0	1	0
Stage I	0	0	0	0
II	4	0	3	1
III	4	5	4	5
IV	4	0	2	2
篩骨洞	6	2	5	3
前頭洞	1	0	1	0
鼻 腔	2	0	2	0

表5 分化度と頸部リンパ節転移及び遠隔転移との関係

	高・中分化型	低・未分化型	χ^2 -test
頸部リンパ節転移群	5	2	p=0.82
非頸部リンパ節転移群	12	9	
遠隔転移群	1	6	p=0.014
非遠隔転移群	16	5	

った2例を除いた3例に三者併用療法を施行した。この3例の組織分化度は高・中・低分化型がそれぞれ1例で、局所制御と分化度との関係は明らかではなかった。

局所制御されていた28例のうち高・中分化型は17例、低・未分化型は11例で治療内容を表2に示した。28例のうち、5例に遠隔転移のみ、5例に頸部リンパ節転移のみ、2例に遠隔転移と頸部リンパ節転移が認められた。7例の遠隔転移症例(表3)のうち1例は手術を必要とせず局所制御されたが、残り6例は三者併用療法を施行した。原発部位、腫瘍進展度(上顎洞のみ)、遠隔転移との関係を表4に示した。分化度と遠隔転移、頸部リンパ節転移との関係は表5に示した。頸部リンパ節転移は分化度と相関しなかったが、遠隔転移は相関した($P=0.014$)。すなわち、低・未分化型は高・中分化型に比し遠隔転移しやすい結果を得た。

局所制御された28例のうち18例が生存し、6例が遠

隔転移のため1例がリンパ節転移のため原病死し、3例が他因死した。Kaplan-Meier法で得られた5年累積生存率は、頸部リンパ節転移群と非転移群、遠隔転移群と非転移群、高・中分化型群と低・未分化型群を比較すると、それぞれ57%と63%、14%と78%($P<0.01$)、72%と44%(logrank, $P=0.061$; generalized Wilcoxon, $P=0.038$)であった(図1, 2, 3)。

IV 考 察

我々の三者併用療法の成績は局所制御率に関しては82%と極めて良好である。しかし、5年生存率は53%と低くなり、同じ治療方針のSakaiら⁵⁾の報告とほぼ同じ結果を得た。すなわち、この三者併用療法は局所制御されても生存率を上げるにはいまだ不十分であると考えられる。生存率を上げるためには、局所制御と転移の予防が必要である。局所制御は腫瘍の進展度に相関し¹²⁾、早期発見が最も重要である。また、我々の三

図1 局所制御された28例の頸部リンパ節転移群と非転移群の累積生存率 (Kaplan-Meier 法)

図2 局所制御された28例の遠隔転移群と非転移群の累積生存率 (Kaplan-Meier 法)

図3 局所制御された28例の高・中分化型群と低・未分化型群の累積生存率 (Kaplan-Meier 法)

者併用療法の局所制御率は良好であり、局所制御の成否と分化度との相関は認められなかったので、腫瘍の分化度にかかわらず原発部位への治療方針については、我々の三者併用療法は適当であると考えられる。

転移に関しては、頸部リンパ節転移群は予後不良と報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。本邦においても石井⁴⁾は初診時に頸部リンパ節転移群の予後は不良としているが、局所再発や遠隔転移を起こした症例も含まれ、局所が制御された症例では経過中に認められた頸部リンパ節転移は制御可能としている。溝尻⁶⁾も頸部リンパ節転移群は予後不良としているが、頸部リンパ節転移死はなく局所再発や遠隔転移死によるものであり、局所再発と頸部リンパ節転移との相関を報告している。我々の症例においては、局所が制御され、遠隔転移のない頸部リンパ節転移症例は4/5 (80%) 制御可能であった。また、頸部リンパ節転移の有無と腫瘍の分化度は相関せず、5年累積生存率も頸部リンパ節転移群と非転移群はそれぞれ57%と63%であり、予後に関係しなかった。したがって、初診時に頸部リンパ節を触知しない症例には、予防的な治療は必要がなく、治療中もしくは経過観察中に触知した段階で頸部郭清術を施行するのが適当と考えられる。

遠隔転移を起こした症例のうち、肺転移例の1例が放射線照射で制御されたが6/7 (86%) 腫瘍死した。5年累積生存率では局所制御された28例のうち、遠隔転移群14%であるのに対し、非転移群では78%であった ($P=0.002$)。酒井¹⁷⁾は三者併用療法中に積極的に搔爬による減量手術を施行した症例は局所制御率はよくなるが遠隔転移をきたしやすいと報告している。これは分化度に関係したものではなく搔爬という機械的刺激が誘因と考察している。本田ら¹⁸⁾は部分切除術による減量後、抗癌剤動注と照射を主体とした治療法で上顎洞癌再発・転移例の11/16 (69%) が低分化型であり、低分化型の約50%が再発転移したと報告している。また、今野ら¹⁴⁾や石井⁴⁾は未分化癌、低分化型扁平上皮癌では遠隔転移を起こしやすいと報告しているが、いずれも検定が行われていない。我々の局所制御例での検討では、遠隔転移は低・未分化型に有意 ($P=0.014$) に多く、これが5年生存率が高・中分化型73%、低・未分化型44%の差となっていると考えられる。

したがって、鼻副鼻腔癌の治療成績を向上させるためには、早期発見に努めることはもちろんであるが、低・未分化型の遠隔転移を予防しなければならない。遠隔転移の予防としては、化学療法 (Neo-adjuvant,

Adjuvant) と免疫療法が考えられる。このうち化学療法に関しては犬山¹⁹⁾は上顎洞癌にNeo-adjuvant 化学療法を行い、上顎全摘率を減少させたが5年生存率は55%と満足にいたる成績とならず著者らの報告とほぼ同じ成績を報告している。Adjuvant 化学療法については、鼻副鼻腔癌の遠隔転移をどの程度予防できるかを検討した報告はない。他領域においてはNiiranenら²⁰⁾は非小細胞肺癌において、手術単独群よりAdjuvant 化学療法併用群の成績が有意に優れていると報告し、乳癌においても同様にAdjuvant 化学療法の有用性が報告されている²¹⁾。

著者らはこの研究の結果から低・未分化型鼻副鼻腔癌に対し、我々の三者併用療法は良好な局所制御が可能であり、今後Adjuvant 化学療法を行うことにより遠隔転移を予防するのが適当ではないかと考えるようになった。Adjuvant 化学療法の内容に関しては、犬山ら²²⁾は頭頸部癌の遠隔転移にはCDDPを主体としたものが有用であるとしているが、具体的な内容については今後に残された課題である。

V 結 語

鼻副鼻腔癌34例の治療結果を検討した。

1. 5年累積生存率は53%、局所制御率は82%であった。
2. 局所制御と分化度との関係は明らかではなかった。
3. 局所制御された28症例では、頸部リンパ節転移と分化度との関係は認めなかった。 ($P=0.82$)
4. 局所制御された28症例では、遠隔転移は有意 ($P=0.014$) に低分化型扁平上皮癌と未分化癌に起こりやすかった。

参 考 文 献

- 1) 高橋廣臣, 岡本牧人, 八尾和雄, 稲木勝英: 上顎癌の治療成績—とくに放射線照射との関連について—. 耳鼻臨 補 42: 168-173, 1991.
- 2) 三橋重信: レーザー手術を含んだ集学治療. 耳鼻臨 78: 696-698, 1985.
- 3) 森田 守, 宮田 守, 五十嵐丈人, 藤本泰幸, 井上耕 他: 上顎癌の併用療法—ことにT4症例の治療法について. 日耳鼻 92: 169-175, 1989.
- 4) 石井政則: 上顎洞癌134例の臨床的検討. 耳展 補 4: 407-423, 1984.
- 5) Sakai S, Hohki A, Fuchihata H et al: Multidisciplinary treatment of maxillary sinus carcinoma.

- Cancer 52: 1360-1364, 1983.
- 6) 溝尻源太郎: 上顎癌最近7年間の治療成績—第2報 T3症例の治療方針, 頸部リンパ節転移について—. 耳鼻臨 80: 427-434, 1987.
- 7) 小宮山荘太郎: 上顎癌のFAR療法. 耳鼻臨 78: 685-687, 1985.
- 8) Konno A, Togawa K, Inoue S: Analysis of the results of our combined therapy for maxillary cancer. Acta Otolaryngologica Supple 372: 1-16, 1980.
- 9) Sakata K, Aoki Y, Karasawa K et al: Analysis of the results of combined therapy for maxillary carcinoma. Cancer 71: 2715-2722, 1993.
- 10) Knecht PP, De Jong PC, Van Andel JG et al: Carcinoma of the paranasal sinuses. Result of a prospective pilot study. Cancer 56: 57-62, 1985.
- 11) Sisson GA, Toriumi DM, Atiyah RA: Paranasal sinus malignancy: a comprehensive update. Laryngoscope 99: 143-150, 1989.
- 12) Kondo M, Inuyama Y, Ando Y et al: Patterns of relapse of squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. Cancer 53: 2206-2210, 1984.
- 13) Miyaguchi M, Sakai S, Mori N et al: Symptoms in patients with maxillary sinus carcinoma. J Laryngol Otol 104: 557-559, 1990.
- 14) 今野昭義, 井上周一: 上顎癌治療上の問題点. 耳鼻 29: 318-320, 1983.
- 15) Lindeman P, Eklund U, Petruson B: Survival after surgical treatment in maxillary neoplasms of epithelial origin. J Laryngol Otol 101: 564-568, 1987.
- 16) Giri SPG, Reddy EK, Germer LS et al: Management of advanced squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. Cancer 69: 657-661, 1992.
- 17) 酒井俊一: 上顎洞癌の遠隔転移発生頻度. 耳鼻 29: 329-331, 1983.
- 18) 本田哲朗, 大山和一郎, 渡嘉敷輝彦, 広川剛夫, 高田研太 他: 上顎洞癌再発・転移例の検討. 耳鼻臨 76: 2495-2500, 1983.
- 19) 犬山征夫: 頭頸部癌に対するneoadjuvant chemotherapy. 耳鼻臨 82: 1043-1050, 1989.
- 20) Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M et al: Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol 10: 1927-1932, 1992.
- 21) Early Breast Cancer Trials' Collaborative Group: Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. N Engl J Med 319: 1681-1692, 1988.
- 22) 犬山征夫, 古田 康, 福田 諭, 佐藤信清, 川崎和子 他: 頭頸部癌の遠隔転移に対する治療成績. 頭頸腫瘍 17: 42-46, 1991.
-
- (1994年4月1日受稿 1994年7月21日受理)
- 別刷請求先 〒761-07 香川県木田郡三木町 大字池戸1750-1 香川医科大学耳鼻咽喉科学教室 宮口 衛