聴器癌に対する超選択的動注化学療法併用 放射線治療の治療成績

富士原 将之¹⁾ 山 本 聡¹⁾ 土 井 啓 至¹⁾
高 田 康 弘¹⁾ 石 藏 礼 一¹⁾ 上 紺 屋 憲 彦¹⁾
寺 田 友 紀²⁾ 佐 伯 暢 生²⁾ 宇 和 伸 浩²⁾
廣 田 省 三¹⁾

要 旨

聴器癌に対する超選択的動注化学療法併用放射線治療の治療成績を報告する。対象は2003年3月から2009年7月にかけて超選択的動注化学療法併用放射線治療を施行した聴器癌15例。男性7例、女性8例。扁平上皮癌13例、未分化癌1例、腺癌1例。Moodyらの分類によるT分類は、T1:1例、T2:1例、T3:1例、T4:12例。経過観察期間は、4～44ヶ月（中央値14ヶ月）。

放射線治療は1日1回2Gyで40～60Gyを施行。動注化学療法は、大腿動脈アプローチのセルジナー法でシスプラチン単剤を1回50mg/bodyで週1回を4～5回投与した。中和剤としてチオ硫酸ナトリウムの点滴と血管炎予防目的にプレドニン20mgの動注を行なった。

Kaplan-Meier法による2年粗生存率は73.4%、2年無増悪生存率は53.3%であった。遷延する皮下の炎症を1例に見られたが、重篤な晩期有害事象は出現していない。聴器癌に対する超選択的動注化学療法併用放射線治療の有効性が示唆された。今後さらに長期の経過観察が必要と考える。

キーワード：聴器癌，放射線治療，超選択的動注化学療法

The midterm results of concurrent superselective arterial chemoradiotherapy for carcinoma of the external auditory canal and middle ear:

Masayuki Fujiwara¹⁾, Satoshi Yamamoto¹⁾, Hiroshi Doi¹⁾, Yasuhiro Takada¹⁾, Reiichi Ishikura¹⁾, Norihiko Kamikonya¹⁾, Tomonori Terada²⁾, Nobuo Saeki²⁾, Nobuhiro Uwa²⁾ and Shozo Hirota¹⁾

¹⁾ Hyogo College of Medicine, Department of Radiology

²⁾ Hyogo College of Medicine, Department of Otolaryngology

Summary

This study retrospectively reports the midterm results of concurrent superselective arterial chemoradiotherapy for carcinoma of the external auditory canal and middle ear. Fifteen patients (7 males and 8 females) who were treated for carcinoma of the external auditory canal and middle ear between March 2003 and July 2009 were enrolled in this study. The median follow-up period was 14 months (4-44 months). All patients were staged according to the Pittsburgh staging system by Moody as follows: T1 (n=1), T2 (n=1), T3 (n=1), T4 (n=12). Thirteen patients had squamous cell carcinoma, one had adenocarcinoma, and one had undifferentiated carcinoma.

All catheterizations were performed via a transfemoral approach by the Seldinger method. After identifying the feeding arteries of the primary tumor, cisplatin (50 mg/body) was injected. Simultaneously a cisplatin antagonist, sodium thiosulfate, was administered intravenously. Four or five courses of arterial infusion were given weekly. The catheter was removed after each session. External beam irradiation was performed five times a week at 2 Gy per fraction. Total dose ranged from 40 to 60 Gy (median: 60 Gy). The toxicity was evaluated by CTC-AE ver. 3.0.

The 2-year overall survival (OS) rate was 73.4%, and progression free survival (PFS) rate was 53.3% for all

¹⁾ 兵庫医科大学放射線医学教室

²⁾ 兵庫医科大学耳鼻咽喉科学教室

[平成22年8月26日受付，平成22年10月8日受理]

別刷請求先：〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

兵庫医科大学放射線医学講座

富士原将之

patients. Concerning acute toxicity, one patient had Grade 3 dermatitis, and one had Grade 3 leucopenia. No catheter-related complications and no treatment-related deaths were observed. No severe late complications were observed, but one patient had a mild inflammation on the subcutaneous tissue. These results are comparable with those of other reports, suggesting that this method for carcinoma of the external auditory canal and middle ear is acceptable, but the OS rate and PFS rate need improvement. Further investigations are required with larger series to evaluate the long-term survival rate with this treatment.

Key words : The carcinoma of the external auditory canal and middle ear, Radiation therapy, Superselective arterial chemotherapy

[Received Aug. 26, 2010, Accepted Oct. 8, 2010]

背 景

聴器癌は稀な腫瘍であり、罹患率は年間1万人に1~6人程度の発生頻度と報告されている¹⁻²⁾。国際的に統一された病期診断基準がなく、標準治療も確立されていない。聴器癌に対する治療法として、手術と術後放射線治療がおこなわれることが多いが、進行例ではその治療成績は不良である²⁻¹³⁾。さらに術後の合併症や美容上の問題が発生することもある。現在、聴器癌に対する抗癌剤の有効性については確立されたものはない。

近年、頭頸部癌に対し動注化学療法併用放射線治療の有効性に関する報告が多数見られる。

兵庫医科大学病院では、2003年より上顎洞癌と口腔癌を中心にシスプラチンを用いた超選択的動注化学療法併用放射線治療を開始した。聴器癌に対しても局所進行症例を中心に本法による治療を行っている。

今回、聴器癌に対する超選択的動注化学療法併用放射線治療の中期治療成績を報告する。

対象と方法

①対象

対象は、2003年3月から2009年7月までに兵庫医科大学病院にて超選択的動注化学療法併用放射線治療を行った聴器癌15例とした。男性7例、女性8例、年齢は40歳から80歳、中央値60歳であった。経過観察期間は、4~44ヶ月(中央値14ヶ月)であった。

組織型は、扁平上皮癌13例、腺癌1例、未分化癌1例。Moodyらの分類(modified Pittsburg classification)⁵⁾による病期分類は、T1:1例、T2:1例、T3:1例、T4:12例であった(表1, 2, 3)。

治療に先立ち、患者には十分なインフォームドコンセントを行っている。

②放射線治療

放射線治療は、三次元放射線治療計画装置(Xio, CMS Japan)による治療計画に基づき、リニアック(Mevatron MD-2, 東芝)を用い、4 MV X線で行った。

1回2 Gyの通常分割照射で、リンパ節転移のない症例では側頭骨を中心とした照射で総線量40~60 Gy。リンパ

節転移のある症例では原発巣と転移リンパ節および患側頸部リンパ節領域を含み40 Gy照射した後、原発巣と転移リンパ節に絞って20 Gyの追加照射を行った(図1)。

③超選択的動注化学療法

超選択的動注化学療法は、全例大腿動脈経路のセルジンガー法で行なった。患側外頸動脈を選択したのち、マイクロカテーテルを挿入し、DSA(Digital Subtraction Angiography)とCTA(CT angiography)を用い、栄養動脈および造影剤の分布状況を確認した。栄養血管を同定した後、シスプラチン(CDDP)の動注を行った。動注血管は後耳介動脈が中心で、浅側頭動脈からの栄養が疑われた場合には同血管へも動注を行った。ただし、内頸動脈系への動注は行っていない。週1回CDDP 50 mg(100 ml)/bodyを約10分(毎分CDDP 5 mg/10 ml)かけて、計4~5回の動注を行った。同時に血管炎予防目的にプレドニゾン20 mgを動注し、さらに中和剤としてチオ硫酸ナトリウムの点滴静注を行った。

動注化学療法施行日の放射線治療は、原則として動注化学療法終了後に行った。

④評価

粗生存率と無増悪生存率をKaplan-Meier法を用いて評価した。また、治療に伴う有害事象についての評価をCTC-AE ver. 3.0にて行った。

結 果

①治療成績

全例の粗生存率は、2年で73.4%、3年で58.7%であった。無増悪生存率は、2年で53.3%、3年で17.8%であった(図2)。

T分類での評価では、T1、T2症例の各1例は経過観察期間13ヶ月と20ヶ月で無増悪生存中である。T3症例の1例は、経過観察期間35ヶ月で生存中であるが、33ヶ月目にMRIにて局所再発を認め、他院でサイバーナイフによる治療が行われ、局所制御が得られている。T4症例での粗生存率は、2年で65.6%、3年で49.2%。無増悪生存率は、2年で41.7%、3年で20.8%であった(図3, 4)。

T4症例に限って、顎関節浸潤の有無で生存率を比較すると、顎関節浸潤のある群で2年粗生存率と無増悪生存率

表 1 Pittsburgh 分類 (modified)

T1:	Tumor limited to the EAC without bony erosion or evidence of soft tissue involvement
T2:	Tumor with limited bony erosion (not full thickness) or limited (< 0.5cm) soft tissue involvement
T3:	Tumor eroding the osseous EAC (full thickness) with limited (< 0.5cm) soft tissue involvement, or tumor involving the middle ear and/or mastoid
T4:	Tumor eroding the cochlea, petrous apex, medial wall of the middle ear, carotid canal, jugular foramen, or dura, or with extensive soft tissue involvement (> 0.5cm), such as involvement of TMJ or styloid process, or evidence of facial paresis

表 2 患者一覧

年齢	: 40 ~ 80 歳 (中央値 60 歳)
性別	: 男 7, 女 8
経過観察期間	: 6 ~ 44 ヶ月 (中央値 14 ヶ月)
組織型	
扁平上皮癌	: 13
腺癌	: 1
未分化癌	: 1

表 3 病期分類

	N0	N1	N2
T1	1	0	0
T2	1	0	0
T3	1	0	0
T4	10	1	1

ともに 0%, 顎関節浸潤ない群で粗生存率は 85.7%, 無増悪生存率は 55.6%であり, いずれも有意差を認めた (粗生存率: $p = 0.02$, 無増悪生存率: $p = 0.01$)。顔面神経麻痺の有無でも比較した。2 年粗生存率は, 顔面神経麻痺のある群では 50%, 顔面神経麻痺のない群では 66.7%, 無増悪生存率は顔面神経麻痺のある群では 50%, 顔面神経麻痺のない群では 37.5%で, いずれも有意差は見られなかった (粗生存率: $p = 0.71$, 無増悪生存率: $p = 0.46$)。

本治療後の補助療法として, 化学療法が行われたものが 4 例あった。UFT または TS-1 による化学療法が 4 例, うち 1 例に対しては, タキソテール・シスプラチン・5-FU の三剤併用 (TPF) の化学療法も施行されていた。また, 他の 1 例では患者の希望により免疫療法が行われているが, 詳細は不明である。

再発または再増大が見られた症例に対する救済治療としては, 3 例に側頭骨垂全摘術, 7 例に対し TS-1 または TPF による化学療法, 6 例に対しガンマナイフ・サイバーナイフによる SRS または IMRT による治療が行われていた。

②有害事象

有害事象については, 急性期有害事象として Grade 2 以下の皮膚障害 7 例, 血液毒性 7 例, 粘膜炎 (結膜炎, 口内炎) を 3 例に認めた。Grade 3 の皮膚障害を 1 例, 血液毒性を 1 例に認めたが, 治療の休止または中止を要したものは無かった。また, T4 の 1 例に放射線治療の照射野に一致して皮下の炎症を認め, 治療終了後約 1 年間にわたり遷延した (図 5)。

脳梗塞や血管損傷といった血管造影手技に伴う有害事象は認めなかった。また, 現在のところ側頭骨壊死や脳壊死, 皮膚潰瘍などの晩期有害事象は認めていない。

図 1 線量分布図

図 2 生存率

図 3 粗生存率

図 4 無増悪生存率

考 察

①治療成績

聴器癌については統一された病期分類がなく、種々の報告での比較が困難である。Stell らの分類³⁾、Arriaga らによる Pittsberg 分類²⁾、Moody らによる Modified Pittsberg 分類⁵⁾などが用いられる。今回我々は 2000 年に発表された Moody らによる分類を用いた。Moody らは手術と術後放射線治療を行なった聴器癌 32 例について報告し、2 年生存率は T1 で 100%, T2 で 80%, T3 で 50%, T4 で 7% であった。Madsen らは 68 例を対象として、全例の 5 年粗生存率 48%, T1 で 74%, T2 で 50%, T3 で 46%, T4 で 13% と報告している¹⁴⁾。本邦では、Ogawa らは 87 例の聴器癌について、Stell らの分類と Arriaga らの Pittsberg 分類を用い生存率を検討している⁹⁾。Stell らの分類に基づく 5 年無病生存率は、T1, T2, T3 でそれぞれ 83%, 69%, 28% であった。そのうち放射線治療単独の 34 例においては、5 年無病生存率が T1, T2, T3 でそれぞれ 83%, 45%, 0% であり、手術と術後放射線治療を行なった 53 例と比較して治療成績が有意に不良であったと報告している。我々の対象症例を Stell らの分類で評価した場合、経過観察期間の中央値が 14 ヶ月と短い、2 年無病生存率は T1/2 で 2 年 75%, T3 で 45% であった。今回の我々の結果はこれらの報告と比較して遜色ないものであると考える。

また、Moody らの分類の Arriaga らの分類からの変更点として、顎関節浸潤と茎状突起への浸潤および顔面神経麻痺が T4 に分類された。今回の検討では、顔面神経麻痺の有無では有意差は見られなかったが、顎関節浸潤の有無では生存率に有意差が見られ、顎関節浸潤は予後に影響する指標となる可能性がある。

②化学療法

現在聴器癌に対する化学療法の有効性は明らかでない。聴器癌においては遠隔転移が少なく、局所制御が非常に重要となる。今回動注化学療法を採用した理由として、頭頸部癌に対し動注化学療法の有効性は確認されており、全

図 5 59 歳女性 T4N0 聴器癌
治療終了後 1 ヶ月の MRI にて皮下の炎症を認めた。(左：冠状断像, 右：横断像)

身化学療法に比べて局所効果が高いと考えたためである。Ueda らは動注化学療法併用放射線治療を行なった外耳道癌 4 例について、全例局所制御できたと報告している¹⁵⁾。しかし化学放射線療法で聴器癌を治療する場合に、全身化学療法と比較して動注化学療法の優位性は不明であり、今後さらに検討が必要と考える。

③有害事象

急性障害として Grade 3 以上のものを 2 例（皮膚障害、血液毒性）に認めたが、治療の休止を要するものは無かった。

また、頭頸部の血管造影手技に伴う有害事象として脳血管障害が想定され、Rasch らは頭頸部癌に対する放射線治療に動注化学療法または全身化学療法を併用する第 3 相試験において、動注群で脳血管障害が有意に多かったと報告している¹⁶⁾。今回の対象群において血管造影手技に伴う有害事象は見られていない。また、当院では頭頸部癌 100 例以上に対し動注化学療法を行なっているが、血管造影手技に伴う脳血管障害は観察されていない。

晩期障害として側頭骨壊死や脳壊死の可能性があり、70Gy 以上の照射でそのリスクが高くなり避けるべきと考える^{17,18)}。本検討では、最大線量が 60Gy であることと、経過観察期間が短いこともあり、晩期有害事象は確認されていない。今後高い局所制御を得るために線量増加、寡分割照射や動注量増加などを検討する必要があると考えるが、その場合は晩期有害事象に対する注意が必要であり、強度変調放射線治療（IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy）を用い、正常組織の線量低減を図ることが重要と考える。

頭蓋底手術に伴う有害事象については、Manolidis らは 81 例中 14 例（21%）に重篤な合併症があり、4% に術後死亡があったと報告している¹⁹⁾。本治療による有害事象は手術に比べて急性期・晩期ともに軽度であり、本治療法は手術より重篤な合併症を回避できる方法と考える。

④その他

今回、無増悪生存率を評価の方法とし、局所制御率や無病生存率としなかった理由は、CT、MRI および FDG-PET による効果判定が困難であったためである。治療後に滲出性中耳炎が全例に出現し、残存腫瘍と治療後の瘢痕や肉芽との鑑別が困難であった。今後、治療効果判定の方法について検討する必要があると考える。

結 語

聴器癌に対する超選択的動注化学療法併用放射線治療は、手術と術後放射線治療の併用療法と同等の治療効果が期待できる方法と考える。また有害事象は手術と比べて軽度であり、安全に遂行できた。したがって本治療法は、聴器癌に対する治療法の一つの選択肢として十分に許容できる方法と考える。

今後さらに症例を重ねていくとともに、局所制御率および生存率改善のため、IMRT などによる線量増加や動注薬剤と動注量についての更なる検討が必要と考える。

文 献

- 1) Arena S., Keen M.: Carcinoma of the middle ear and temporal bone. *Am J Otol* 9 : 351-356, 1988
- 2) Arriaga M., Curtin H., Takahashi H., et al: Staging proposal for extra auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99 : 714-721, 1990
- 3) Stell P.M., McCrnick M.S.: Carcinoma of the external auditory meatus and middle ear. Prognostic factors and a suggested staging system. *J Laryngol Otol* 99 : 847-850, 1999
- 4) 唐澤久美子, 兼安裕子, 大川智彦他: 聴器悪性腫瘍の放射線治療経験 *日放腫会誌* 6 : 169-179, 1990
- 5) Moody S., Hirsh B., Myers E.: Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: An evaluation of a staging system. *Am J Otol* 21 : 582-588, 2000
- 6) Mette N., Aksel G.: Cancer of the external auditory canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 : 834-837, 2002
- 7) Lobo D., Llorente J.L., Suarez C.: Squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Skull Base* 18 : 167-172, 2008
- 8) Pemberton L.S., Swindle R., Sykes A.J.: Primary radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the middle ear and external auditory canal —an historical series. *Clin Oncol* 18 : 390-394, 2006
- 9) Ogawa K., Nakamura K., Hatano K., et al: Treatment and prognosis of squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: a multi-institutional retrospective review of 87 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 1326-1334, 2007
- 10) Prabhu R., Hinerman R.W., Indelicato D.J., et al: Squamous cell carcinoma of the external auditory canal long-term clinical outcomes using surgery and external-beam radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 32 : 401-404, 2009
- 11) Cristalli G., Manciocco V., Pichi B., et al: Treatment and outcome of advanced external auditory canal and middle ear squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg* 20 : 816-821, 2009
- 12) Chang C., Shu M., Lee J., et al: Treatment and outcomes of malignant tumors of external auditory canal. *Am J Otolaryngol* 30 : 44-48, 2009
- 13) 木根淵裕子, 北原 規, 久保田勇人: 外耳道癌の放射線治療 *日放腫会誌* 18 : 147-151, 2006
- 14) Madsen A.R., Gundgaard M.G., Hoff C.M., et al: Cancer of The External Auditory Canal and Middle Ear in Denmark From 1992 to 2001. *Head Neck* 30 : 1332-1338, 2008
- 15) Ueda Y., Kurita T., Matsuda Y., et al: Superselective, intra-arterial, rapid infusion chemotherapy for external auditory canal carcinoma. *J Laryngol Otol* 123 : 75-80, 2009
- 16) Rasch Coen R.N., Hauptmann M., Schornagel J., et al: Intra-arterial Versus Intravenous Chemoradiation for Advanced Head and Neck Cancer: Results of a Randomized Phase 3 Trial. *Cancer* : 2159-2165, 2010
- 17) Wang C.C., Doppke K.: Osteoradionecrosis of the temporal bone-consideration of Nominal Standard Dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 : 881-883, 1976
- 18) Nadol J.B. Jr., Schuknecht H.F.: Obliteration of the mastoid in the treatment of tumors of the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93 : 6-12, 1984
- 19) Monolidis S., Pappas D. Jr., Doersten P.V., et al: Temporal Bone and Lateral Skull Base Malignancy: Experience and Results With 81 Patients. *Am J Otol* 19 : S1-15, 1998