耳下腺癌 184 例の治療成績

河 田 了 寺 田 哲 也 東 野 正 明
西 川 周 治 西 角 章

要旨：耳下腺癌は症例数が少なく，また悪性度の低い症例もあるため長期間の観察が必要であり治療成績を検討することが容易でない。1999 年 9 月から 2019 年 2 月までの約 19 年間に当科で加療を施行した耳下腺癌新鮮症例は 184 例であった。ステージ別ではステージⅠが 22 例，Ⅱが 71 例，Ⅲが 23 例，Ⅳが 68 例であった。悪性度別では低・中悪性が 105 例，高悪性が 79 例であった。主な組織型は粘表皮癌が 47 例，多形腺腫由来癌が 27 例，腺様嚢胞癌が 21 例，唾液導管癌が 15 例，分泌癌が 12 例，腺房細胞癌が 11 例であった。症例全体の疾患特異的 5 年生存率は 76.6%であった。ステージ別の疾患特異的 5 年生存率はステージⅠが 100%，Ⅱが 97.7%，Ⅲが 71.6%，Ⅳが 51.6%であった。悪性度別の疾患特異的 5 年生存率は，低 / 中悪性が 95.9%，高悪性が 46.1%であった。高悪性癌は最も大きな予後不良因子であるが，術前の悪性度診断は必ずしも良好ではなかった。

キーワード：耳下腺癌，生存率，組織学的悪性度，治療成績

Summary Treatment outcomes of 184 patients with parotid carcinoma:

Ryo Kawata, Tetsuya Terada, Masaaki Higashino, Shuji Nishikawa and Akira Nishikado. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Osaka Medical College

This study investigated the clinical outcomes of patients with parotid carcinoma at a single institution during a 19-year period, with a focus on diagnosis, treatment, and survival. A review of the literature in Japan revealed no previous reports of over 100 cases with parotid carcinoma, so we studied 184 patients with parotid carcinoma treated at our department from September 1999 to February 2019. There were 22 patients in stage I, 71 patients in stage II, 23 patients in stage III, and 68 patients in stage IV. Preoperative diagnosis of the histological grade was mainly diagnosed by fine-needle aspiration cytology and frozen section biopsy. In the surgery, preservation or sacrifice of the facial nerve was decided according to the pathological grade and the location of the tumor. The disease-specific 5-year survival rate was 100% for patients in stage I, 97.7% in stage II, 71.6% in stage III, and 51.6% in stage IV. Multivariate analysis showed the pathological grade was the most important prognostic factor. According to our results and other reports, advanced and high-grade tumors had poor outcomes. Therefore, the development of new treatment strategies such as molecular-targeting therapies is required.

Key words: parotid carcinoma, survival rate, histological grade, treatment outcome

[Received Apr. 11, 2018, Accepted Oct. 26, 2018]

はじめに

耳下腺癌は全がんの約 0.5% に過ぎないまれながんであり、頭頸部癌の中でも 5% に満たない¹⁾。また、口腔癌、咽頭癌、喉頭癌の組織型のほとんどが扁平上皮癌であるのに対して、耳下腺癌では非常に多彩であり、2017 年の WHO 分類でも 23 の組織型に分類されている²⁾。さらに同じ組織型でも種々の悪性度が存在することも少なくない。そのため、治療方針を立てる上で、ステージのみで決定できず、組織型や悪性度の術前診断が重要になってくる。耳下腺癌の治療は手術治療が第一選択であるが、顔面神経の処理も含めて切除範囲について明確なエビデンスがない。さらに術後放射線治療の適応についても議論がある³⁾。耳下腺癌に対する予後因子や生存率について正確に論ずることは容易ではない。発生頻度が少ないことだけでなく、組織型、悪性度が多彩なこと²⁾、悪性度が低い癌の頻度も高く長期のフォローアップが必要なこと⁴⁾、長期間にわたって一定の診断、治療方針を続けることが難しいことなどが挙げられる。特に悪性度や組織型に応じた治療が必要であるから、診断から治療まで一貫した方針で施行した症例の集積でなければ正確な結果を得ることができない。したがって多施設からの症例を集計しても確かなエビデンスを見出すことが難しい。耳下腺癌に対する本邦での単施設からの多数症例の検討がない。

当科では過去 19 年間、耳下腺癌に対してほぼ一

定した診断方針、治療方針で取り組んできた。今回過去 19 年間に 184 例を集積したので治療成績の検討を行った。

対象と方法

1. 対象

1999 年 9 月から 2019 年 2 月までの約 19 年間に当科で加療を施行した耳下腺癌新鮮症例は 184 例であった。T 分類別では T1 が 25 例、T2 が 82 例、T3 が 25 例、T4 が 52 例であった（表 1）。術前にリンパ節転移陽性と診断した例は 48 例であった。184 例のステージ別ではステージ I が 22 例、II が 71 例、III が 23 例、IV が 68 例であった。悪性度別にみると、低悪性が 18 例、中悪性が 87 例、高悪性が 79 例であった（表 2）。主な組織型は粘表皮癌が 47 例、多形腺腫由来癌が 27 例、腺様嚢胞癌が 21 例、唾液腺導管癌が 15 例、分泌癌が 12 例、腺房細胞癌が 11 例であった（表 3）。

2. 治療方針

治療方針はステージと組織学的悪性度に従って決定した。ステージ診断は原則として MRI あるいは CT および超音波エコー（US）で行った。有意なリンパ節腫脹は US ガイド下穿刺吸引細胞診（FNA）を行った。組織学的悪性度の推定は画像診断、

表 1 耳下腺癌 184 例の TN 分類

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	計
T1	23	2	0	0	0	25
T2	71	1	0	10	0	82
T3	17	3	0	5	0	25
T4	25	7	0	17	3	52
計	136	13	0	32	3	184

表 2 耳下腺癌 184 例のステージ分類と組織学的悪性度の関係

ステージ \ 悪性度	低	中	高	計
I	5	13	4	22
II	10	50	11	71
III	0	14	9	23
IV	3	10	55	68
計	18	87	79	184

低：低悪性，中：中悪性，高：高悪性

表 3 耳下腺癌の病理組織学的分類

粘表皮癌	47
多形腺腫由来癌	27
腺様嚢胞癌	21
唾液腺導管癌	15
腺房細胞癌	11
分泌癌	12
基底細胞癌	11
扁平上皮癌	9
上皮筋上皮癌	9
腺癌 NOS	6
筋上皮癌	6
その他	10
計	184

表 4 耳下腺癌局所切除（顔面神経処理の方針）。腫瘍が神経と接している場合における悪性度による顔面神経処理の方法。

	主幹	分枝
低悪性	温存	温存
中悪性	温存	切除
高悪性	切除	切除

FNA, 術中迅速診断で行った。局所切除は腫瘍の大きさおよび悪性度に従って治療を行った。顔面神経の処理は腫瘍の位置によって異なるが、高悪性では2 cm程度の安全域をとる方針とした(表4)。中悪性で腫瘍が神経に接していたかつ神経を温存した場合は原則として術後照射を施行した。耳下腺葉(部分)切除が83例, 耳下腺垂全摘が46例, 耳下腺(拡大)全摘が42例であった。13例が手術不能症例であり, 全例に放射線治療を施行した。その後手術可能となった症例はなかった。顔面神経は温存が79例, 部分切除が39例, 完全切除が53例であった。原則として転移陽性(N+)例および高悪性例に対して全頸部郭清術(レベルⅠ~Ⅴ)を, 低/中悪性のN0症例には選択的頸部郭清術(レベルⅠ~ⅢとレベルⅤの上方)を施行した。171例中107例に頸部郭清術を施行し, 全頸部郭清術が43例, 選択的頸部郭清術が71例であった。術後照射は原則として, 高悪性例, リンパ節転移陽性例, T4例, 組織学的癌残存例, 中悪性で切除不十分例に施行した。術後照射(原則として単独照射)を施行した例は78例であり, 平均放射線量は60Gyであった。化学療法(CDDP+5Fuが基本メニュー)は切除不能例や再発例を除くと基本的に行っていなかった。

3. 生存率

184例のうち転帰が確認できた148例について生存率をKaplan-Meier法で求めた。148例のステージ別ではステージⅠが20例, Ⅱが57例, Ⅲが17例, Ⅳが54例であった。悪性度別では低・中悪性が90例, 高悪性が58例であった。148例中13例は手術不能例であった。観察期間は4か月から18年であった。転帰についてステージ別, 悪性度別に疾患特異的生存率および無病生存率を求めた。予後因子を検討するため単変量解析および多変量解析を行った。単変量解析における因子は, 年齢($p = 0.03$), 性($p < 0.001$), 症状($p < 0.001$), T因子($p < 0.001$), N因子($p < 0.001$), ステージ($p < 0.001$), 病理学的悪性度($p < 0.001$), 放射線治療の有無($p < 0.001$)とした。多変量解析を行った結果, 病理学的悪性度(HR: 0.0887, $p = 0.003$)が抽出された。

なお, 当該研究は大阪医科大学倫理委員会の承認を得ている。

結 果

1. 生存率

症例全体の疾患特異的5年生存率は76.6%であった。無病5年生存率は71.8%であった。ステージ別の疾患特異的5年生存率はステージⅠ(20例)が

100%, Ⅱ(57例)が97.7%, Ⅲ(17例)が71.6%, Ⅳ(54例)が51.6%であった(図1A)。ステージⅠからⅣの無病5年生存率はそれぞれ100%, 95.8%, 66.9%, 37.7%であった(図1B)。病理組織学的悪性度別の疾患特異的5年生存率は, 低/中悪性(90例)が95.9%, 高悪性(58例)が46.1%であった(図2A)。悪性度別の無病5年生存率は, 低/中悪性が93.9%, 高悪性が33.4%であった(図2B)。T分類別の疾患特異的5年生存率は, T1からT4でそれぞれ, 94.1% (24例), 89.3% (61例), 79.0% (18例), 51.1% (45例)であった。N分類別の疾患特異的5年生存率は, N0で87.2% (111例), N1で71.1% (12例), N2で31.6% (25例)であった。

2. 予後因子

転帰に影響を与える因子の解析において, 性(男性), 周囲組織との癒着, T因子(T4), N因子(N+), ステージ(Ⅳ), 組織学的悪性度(高悪性), 放射線治療(あり)が強い予後不良因子であった($p < 0.001$)。単変量解析によって強い予後不良因子として抽出されたものについて, Cox hazardモデルを用いて多変量解析を行った結果, 組織学的悪性度(高悪性)が有意な予後不良因子として抽出された。

3. 死亡原因

局所再発が16例, 遠隔転移が17例, 頸部リンパ節転移が7例であった(図3)。遠隔転移17例中16例は肺転移を伴っていた。

考 察

耳下腺癌はまれながんであり頭頸部癌の中でも5%に満たない¹⁾。そのため耳下腺癌症例を蓄積し検討することは容易ではない。しかも組織型によって様々な悪性度を有するものがある²⁾。2006年以降本邦からの報告によると(表5), いずれも100例未満の集計であり, 50例前後の報告が多い⁵⁻¹⁸⁾。検討年数は10年から27年間に及んでおり, 症例数の集積が難しいことを示している。それらの集計からみると, 年間症例数は1.5から4.9症例であった。当施設は最近耳下腺癌の紹介症例が多いが, それでも平均すると年間9.5症例になった。症例を蓄積するためには長期にわたる検討が必要であるが, その間一定した診断, 治療方針で臨むことは容易ではない。また多くの組織型や悪性度を有する耳下腺癌の場合, その診断に病理医の能力によっても大きく左右される。その診断能力は施設によって差異があり, その結果治療方針も異なってくる。当科では過去19年間一定の診断法, 治療方針で臨んできた。以上のような理由から耳下腺癌の検討において単独施設からの集計, 検討は意義あるものと考えられる。

図 1 当科における耳下腺癌の疾患特異的 5 年生存率 (A) と無病 5 年生存率 (B) (148 例)

図 2 当科における耳下腺癌悪性度別 (中 / 低悪性と高悪性) の疾患特異的 5 年生存率 (A) と無病 5 年生存率 (B) (148 例)

図 3 耳下腺癌の死亡原因

局所再発が 16 例、遠隔転移が 17 例、頸部リンパ節転移が 7 例であった。

転帰に影響を与える因子の解析において、性、周囲組織との癒着、T 因子、N 因子、ステージ、組織学的悪性度、放射線治療の有無が強い予後因子であった。これらをまとめると他の報告と同様にステージと組織学的悪性度であった¹⁹⁾。そこでこれ

らの術前診断をもとに治療計画を立てることになる。ステージは画像診断の発達とともに比較的容易になった。頭頸部扁平上皮癌では一般にステージのみを考えて、治療方針を決定することができるが、組織学的悪性度も同時に考えなければならないところが耳下腺癌のポイントとなる。今回の検討からステージと悪性度と必ずしも比例していないことがわかり、術前診断としてステージとともに組織学的悪性度診断が重要であると考えられる。さらに難しいことには、悪性度の区分が単純ではないことが分かってきた²⁰⁾。粘表皮癌や多形腺腫由来癌のようにさまざまな悪性度の組織型がある。腺房細胞癌や基底細胞腺癌は低 / 中悪性度とされてきたが、両組織型ともに 15 ~ 20% が高悪性度とされている。また高悪性度として有名な唾液腺導管癌のうち約 20% が低悪性度といわれている²⁰⁾。今後悪性度分類が組織型と 1 対 1 対応にはならず、個々の症例で検討していかなければならない。

疾患特異的 5 年生存率は本検討では 77% であった。過去の報告では疾患特異的生存率、粗生存率、不詳のものなどあるが 53 ~ 83% であった。ただ対象には大きな開きがあり、ステージ IV 症例の割合は 12 ~ 68%、また高悪性症例の割合も 39 ~ 68% で

表 5 本邦における耳下腺癌の報告 (2006 年以降)⁵⁻¹⁸⁾

	発表	検討期間 (年数)	症例数	5 年生存率 (%)	ステージⅣの割合 (%)	高悪性の割合 (%)	施設
本検討	2018	19	181	77 (疾)	36	39	大阪医科大学
足立	2017	13	35	53 (粗)	60	56	筑波大学
亀倉	2016	27	41	73 (疾)	54	54	札幌医科大学
四宮	2016	20	72	82 (疾)	56	42	神戸大学
堀	2015	17	59	71 (粗)	44	53	神奈川県立がんセンター
上田	2014	24	50	72 (粗)	58	52	愛媛大学
毛利	2013	23	40	83 (疾)	58	68	兵庫医科大学
細川	2013	20	42	60 (不)	12	67	浜松医科大学
橘	2012	16	28	69 (不)	39	43	姫路赤十字病院
海沼	2011	10	31	76 (疾)	68	58	信州大学
永谷	2010	19	48	71 (疾)	50	58	産業医科大学
稲村	2009	19	55	73 (粗)	45	不詳	北海道大学
石永	2008	15	37	68 (疾)	43	57	三重大学
長谷川	2008	10	49	70 (疾)	不詳	43	愛知県がんセンター 中央病院
坂本	2006	19	80	65 (疾)	67	不詳	久留米大学

あった (表 5)。疾患特異的 5 年生存率はステージが上がるとともに低下し、本検討ではステージⅣは 51.6%であった。無病 (無再発) 5 年生存率でみるとさらに低下し、ステージⅣは 37.7%であった。耳下腺癌の場合担癌状態でも扁平上皮癌と比較して生存期間が長い症例を経験する⁴⁾。腺様嚢胞癌の遠隔転移はその典型例である。悪性度でみたとき疾患特異的 5 年生存率は低 / 中悪性と高悪性症例で著しい差異を認め、高悪性症例では 46.1%であった。低 / 中悪性症例は 95.9%と一見良好であるが、一般に進行が緩徐であることからより長期の観察が必須である。

ま と め

1999 年 9 月から 2019 年 2 月までの約 19 年間に当科で加療を施行した耳下腺癌新鮮症例は 184 例であった。ステージ別ではステージⅠが 22 例、Ⅱが 71 例、Ⅲが 23 例、Ⅳが 68 例であった。悪性度別にみると、低悪性が 18 例、中悪性が 87 例、高悪性が 79 例であった。184 例のうち転帰が確認できた 148 例について生存率を求めた。ステージ別の疾患特異的 5 年生存率はステージⅠが 100%、Ⅱが 97.7%、Ⅲが 71.6%、Ⅳが 51.6%であった。悪性度別の疾患特異的 5 年生存率は、低 / 中悪性 (90 例) が 95.9%、高悪性 (58 例) が 46.1%であった。高悪性癌は最も大きな予後不良因子であるが、術前の

悪性度診断は必ずしも良好ではなかった。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) Japan Society for Head and Neck Cancer, Cancer Registry Committee: Major salivary glands. Report of head and neck cancer registry of Japan clinical statistics of registered patients, 2014. 頭頸部癌 42 (補) : 103-115, 2016.
- 2) AFIP atlas of tumor pathology series 4: Tumours of salivary glands. WHO classification of head and neck tumors (ed by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR), 4th Edition, 159-202, IARC, Lyon, 2017.
- 3) Bell RB, Dierks EL, Homer L, et al: Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. J Oral Maxillofac Surg 63 : 917-928, 2005.
- 4) 河田 了: 耳下腺癌の診断と治療, 診断および治療上の問題点と最近の動向. 耳鼻臨床, 103 : 789-803, 2010.
- 5) 足立将大, 中山雅博, 西村文吾, 他: 当科における耳下腺癌の検討. 頭頸部外科, 27 : 313-318, 2017.
- 6) 亀倉隆太, 浅野勝土, 永井洋輔, 他: 耳下腺癌 41 症例の治療成績. 頭頸部癌, 42 : 57-64, 2016.
- 7) 四宮 瞳, 大月直樹, 山下大介, 他: 耳下腺癌 72 例の臨床的検討. 頭頸部癌, 42 : 51-56, 2016.
- 8) 堀由希子, 久保田彰, 古川まどか, 他: 耳下腺癌治療における長期治療成績. 頭頸部癌, 41 : 427-431, 2015.

- 9) 上田哲平, 鷗久森徹, 富所雄一, 他：耳下腺癌 50 例の臨床的検討. 日耳鼻, 117 : 1188-1193, 2014.
- 10) 毛利武士, 寺田友紀, 佐伯暢生, 他：当科における耳下腺悪性腫瘍の検討. 頭頸部外科, 23 : 99-107, 2013.
- 11) 細川誠二, 望月大極, 杉山健一, 他：当科における耳下腺癌症例の検討. 耳鼻臨床, 補 136 : 32-35, 2013.
- 12) 橘 智靖, 中田道広, 深澤元晴, 他：耳下腺癌の臨床的検討. 頭頸部癌, 38 : 43-49, 2012.
- 13) 海沼和幸, 佐野健司, 鈴木宏明, 他：大唾液腺癌 42 例の臨床検討. 頭頸部外科, 21 : 97-102, 2011.
- 14) 永谷群司, 鈴木秀明, 森 貴稔, 他：耳下腺癌 48 例の臨床統計. 耳鼻臨床, 103 : 349-356, 2010.
- 15) 稲村直哉, 本間明宏, 福田 諭：当科における耳下腺悪性腫瘍症例の検討. 口咽科, 22 : 167-172, 2009.
- 16) 石永 一, 有馬 忍, 湯田厚司, 他：耳下腺癌 37 例の検討. 耳鼻臨床, 101 : 599-604, 2008.
- 17) 長谷川泰久, 兵頭伊久夫, 岡部光邦, 他：耳下腺悪性腫瘍の検討. 頭頸部癌, 34 : 360-364, 2008.
- 18) 坂本菊男, 津田祥夫, 高根陽子, 他：大唾液腺悪性腫瘍 123 例の検討. 頭頸部癌, 32 : 499-505, 2006.
- 19) Lima RA, Tavares MR, Dias FL, et al: Clinical prognostic factors in malignant parotid tumors. Otolaryngol Head Neck Surg 133 : 702-708, 2005.
- 20) Xiao CC, Zhan KY, White-Gilbertson SJ, et al: Predictors of nodal metastasis in parotid malignancies: A national cancer data base study of 22,653 patients. Otolaryngol Head Neck Surg 154 : 121-130, 2016.