当科での上顎洞扁平上皮癌症例の検討

力 丸 文 秀 松 永 啓 秀 西 山 和 郎
藤 賢 史 檜 垣 雄 一 郎 益 田 宗 幸

要旨：当科で治療を行った上顎洞扁平上皮癌症例 11 例の臨床的検討を行った。対象は T3 症例 3 例，T4a 症例 4 例，T4b 症例 4 例であった。当科の治療内容は根治手術可能症例では手術を行い，術後病理所見で原発巣の切除断端近接症例やリンパ節の被膜外浸潤陽性例では術後化学放射線同時併用療法を 60Gy 施行している。根治手術不能症例は化学放射線同時併用療法を 60Gy 行っている。根治手術は 7 例に施行され，1 例は上顎部分切除術，6 例は上顎全摘術であった。全 11 例の 5 年粗生存率は 64% で，T3 症例は 70%，T4a 症例は 50% であった。根治手術不能と診断された T4b 症例では 3 例に化学放射線同時併用療法が施行され 2 例は非担癌生存，1 例は cetuximab による維持療法を行っているが 3 年以上担癌生存中である。

キーワード：進行上顎洞扁平上皮癌症例，上顎全摘術，化学放射線同時併用療法

Summary Clinical study of squamous cell carcinoma of maxillary sinus:

Fumihide Rikimaru, Akihide Matsunaga, Kazuo Nishiyama, Satoshi Toh, Yuichiro Higaki and Muneyuki Masuda. Division of Head Neck Surgery, National Hospital Organization Kyusyu Cancer Center

A retrospective study was conducted to evaluate the clinical outcomes of 11 patients with advanced squamous cell carcinoma of the maxillary sinus in our hospital between April 2012 and January 2016. Three patients had T3 disease, 4 patients had T4a and 4 had T4b. Seven patients underwent surgical resection. Six patients were treated with total maxillectomy and 1 with partial maxillectomy. Four patients who had microscopically involved resection margins and/or were extranodal extension-positive underwent postoperative chemoradiation therapy. The 5-year overall survival rates were 70% in T3 and 50% in T4a. Three patients with T4b underwent CCRT. Two were alive with no evidence of disease.

Key words: advanced squamous cell carcinoma of maxillary sinus, total maxillectomy, concurrent chemoradiotherapy

[Received Jul. 30, 2019, Accepted Sep. 25, 2019]

はじめに

NCCN のガイドラインによる上顎洞扁平上皮癌の治療は T1 から T4a までは手術が推奨され，T4b では化学放射線同時併用療法（以下，CCRT）や導入化学療法，放射線治療など外科的治療以外が示されている¹⁾。本邦のガイドラインでも同様に T1 から T4a までは手術が推奨されている²⁾。当科では

2012 年以降上顎洞扁平上皮癌に対し外科的治療を中心とした治療を行ってきた。今回当科の治療成績を検証するために後ろ向きに臨床的検討を行った。

対象と方法

当科の上顎洞扁平上皮癌症例の治療は根治的切除を主体とし，頸部転移症例には頸部郭清術を行っている。術後永久標本の所見で切除断端近接や陽性（以下，close），リンパ節の被膜外浸潤陽性（以下，ENE+）では術後 CCRT を行っている。根治切除不能と診断された場合は CCRT を行っている。根

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター頭頸科
[令和元年 7 月 30 日受付，令和元年 9 月 25 日受理]

治的切除後の術後放射線治療は、強度変調放射線治療（以下、IMRT）で行われ、6MV で1回線量2.0Gy で行い60Gy まで行っている。頸部転移症例では40Gy までは全頸部を照射野とし、40Gy 以降は頸髄をはずして60Gy まで施行している。併用化学療法はシスプラチン（以下、CDDP）80mg/m²を放射線治療開始時と3～4週後に点滴静注している。頭蓋内進展などのため当科で根治的切除不能と診断された症例はIMRTによるCCRTを施行している。照射線量は60Gyで、CDDPを80mg/m²を放射線治療開始時と3～4週後に点滴静注している。CCRT後に腫瘍残存が認められた場合はcetuximabやnivolumabによる治療を考慮している。今回われわれは2012年4月から2016年12月まで頭頸部領域に治療歴がなく当科で一次治療が施行された上顎洞扁平上皮癌症例11例を対象とし患者背景、病期分類、治療内容、Kaplan-Meier法を用いた粗生存率（以下、OS）、また根治的切除不能症例のCCRTの効果を検討した。

結 果

1. 患者背景、病期分類

性別は男性9例、女性2例で、年齢の中央値は63歳（52から87歳）であった。観察期間の中央値2年1か月（1か月から4年9か月）であった。頭頸部癌取扱い規約第6版によるTN分類を表1に示す。T分類ではT1、T2症例は認めず、T3症例3例、T4a症例4例、T4b症例4例とT4症例が73%を占めていた。N分類ではN0症例4例、N1症例1例、N2b症例2例、N2c症例4例であった。病期分類はⅢ期が1例、ⅣA期が6例、ⅣB期は4例であった。

2. 治療内容

原発巣の根治的手術が施行されたのはT3、T4a症例の7例で、上顎部分切除術1例、上顎全摘術6例であった。術後の永久病理所見はclose 5例（71%）であった。頸部郭清術が施行された症例は5例あり、ENE+3例（60%）であった。これらより6症例が術後CCRTの適応とされたが、2例は

高齢や合併症のため術後治療は施行されておらず、4例に術後CCRTが行われた。術後治療が行われなかった2例のうち1例は原発巣再発死、1例は合併症死をしていた。術後治療が施行された4例では1例に遠隔転移による死亡を認めるも局所制御は可能であった。根治的手術不能と診断された症例はT4b症例の4例で、治療内容は3例にCCRTが施行され1例はPS低下のため緩和的治療が行われていた。CCRT後に腫瘍残存と診断された症例は1例で、cetuximabによる維持治療が施行されていた。Cetuximabによる維持治療の内容は、CDDP 80mg/m²と5-FU 800mg/m²によるFP療法と併用し、cetuximabの初回投与は400mg/m²を、2回目以降は250mg/m²をweeklyでの投与であった。FP療法との併用は6コースで、以後はcetuximab単独の投与であった。治療が行われた3例のT4b症例では2例は非担癌生存、1例は維持治療中で担癌生存中であった。

3. 粗生存率（OS）

全11例の粗生存曲線を図1に示す。全11例の5年OSは64%であった。PS低下のため緩和治療が行われたT4b症例1例を除く10例のT別の粗生存曲線を図2に示す。T3症例の5年OSは70%、T4a症例、T4b症例はそれぞれ50%、100%であった。

図1 全11例の粗生存曲線

図2 緩和治療を除く10例のT別の粗生存曲線

表1 TN分類

T \ N	0	1	2a	2b	2c	計
3	1				2	3
4a	1			2	1	4
4b	2	1			1	4
計	4	1		2	4	11

図 3 症例の T1 Gd 造影 MRI

- a: 治療前 MRI (軸位断) 眼窩尖端に浸潤あり (矢頭)。
- b: 治療前 MRI (冠状断) 右上顎洞に腫瘍を認める。
- c: 治療後 MRI (軸位断) 眼窩尖端に浸潤した腫瘍消失 (矢頭)。
- d: 治療後 MRI (冠状断) 右上顎洞の腫瘍消失。

4. 根治的切除不能症例の CCRT の効果

CCRT による治療が施行された T4b 症例 3 例のうち 2 症例を提示する。症例 1 は 60 歳代女性で眼窩尖端浸潤、咽頭後リンパ節転移で T4bN1M0 と診断された (図 3a, b)。根治的切除不能と診断されたため CCRT が施行され腫瘍は消失し現在 2 年 11 か月経過、非担癌生存している (図 3c, d)。症例 2 は 50 歳代男性で頭蓋内浸潤と頸部転移で T4bN2bM0 と診断された (図 4a, b)。根治的切除不能と診断されたため CCRT が施行され腫瘍は縮小したが残存あり、cetuximab による治療が継続された。現在 3 年 3 か月経過、頭蓋内浸潤腫瘍は消失し担癌生存している (図 4c, d)。

考 察

NCCN のガイドラインや本邦の頭頸部癌診療ガイドラインで上顎洞扁平上皮癌の治療は手術と術後補助療法が提示されている^{1,2)}。一方で上顎洞癌は 10 万人に 1 人以下の頻度で、頭頸部癌の 1.5 ~ 3%

程度とされており、そのため治療成績のまとまった報告は非常に少ない³⁻⁶⁾。本邦における頭頸部癌登録の報告によると、315 例の上顎癌に対しガイドラインのように手術を主体とした治療は少なく、手術単独症例は 10.5%、手術と術後補助療法が施行された症例は 12.1% にすぎない。また手術内容では上顎全摘術は 16.5%、上顎部分切除術は 8.9%、拡大上顎全摘術は 7.9% で実臨床とガイドラインの間に乖離が生じていると思われた⁷⁾。このような中で Nishio らによると手術を主体とした治療による T3, T4 症例の 5 年 OS は 59.1% とし、当科の成績は遜色ないものと思われた⁸⁾。また当科の T4a と T4b 症例の OS では有意差はないものの T4b 症例のほうが良好であったが、これは T4a 症例の 4 例中 2 例に原病死を認めたことに起因すると考えられた。その死因は 1 例は遠隔転移による死亡であったが、1 例は上顎全摘後の断端が close であったにも関わらず、高齢のため術後治療が施行されず、原発巣再発のため死亡していた。十分な安全域を確保した手術が困難

図 4 症例の T1 Gd 造影 MRI

- a: 治療前 MRI (軸位断) 頭蓋内に浸潤あり (矢頭)。
- b: 治療前 MRI (冠状断) 左上顎洞から皮下に腫瘍を認め、頭蓋内浸潤あり (矢頭)。
- c: 治療後 MRI (軸位断) 頭蓋内に浸潤した腫瘍消失 (矢頭)。
- d: 治療後 MRI (冠状断) 左上顎洞から皮下の腫瘍減少、頭蓋内浸潤消失 (矢頭)。

と思われる進行上顎洞癌の治療では術後 CCRT を含めた集学的な治療が重要であると思われた。本間らは上顎洞扁平上皮癌 T4 症例の多施設による後ろ向き観察研究の報告をし、上顎全摘術症例 39 例で 3 年粗生存率は約 80%としているが、これら症例のうち 31 例は術前に導入化学療法や化学放射線療法が行われており、ガイドラインにあるような手術、術後補助療法とは異なっている⁹⁾。また本間らはこの多施設による後ろ向き観察研究の報告の中で大量の CDDP の超選択的動注化学療法と放射線治療の同時併用療法である RADPLAT による治療の OS は上顎全摘術例との間に有意差を認めないとしている。RADPLAT に関してはオランダで切除不能な進行頭頸部癌に対する静注による CCRT との phase III の比較試験が施行され、その結果 RADPLAT と静注による CCRT で局所制御率や生存率に有意差を認めなかったと報告されている^{10, 11)}。しかしこの比較試験の対象は切除不能な口腔、中下咽頭癌が対象

で頸部転移を有する症例が約 80%を占めている。そのため腫瘍に対する栄養血管は多岐にわたり腫瘍に十分な投薬が不能であった可能性が考えられる。上顎洞癌では腫瘍の栄養血管は他疾患にくらべ同定しやすく、十分な CDDP 投与が可能と考えられ、本間らは RADPLAT の有用性を検証するための Japan Clinical Oncology Group 1212 (以下, JCOG 1212) で臨床試験を開始している。JCOG 1212 試験は上顎洞癌 T4 症例で頸部転移を有しない症例を対象とし、十分な CDDP 投与が可能と考えられ、その結果が待たれる。また本間らは 9 例の T4b 症例について化学放射線治療の 3 年 OS で 14.3%とし、T4b 症例においても RADPLAT による治療が有意に良好としている⁹⁾。当科では T4b 症例はわずか 3 例であるが CCRT を施行し、2 例は非担癌生存、1 例は腫瘍残存に対し、cetuximab 投与により長期間担癌生存している。わずか 3 例の検討で比較はできないが、この良好な成績は IMRT による CCRT で高い

抗腫瘍効果が得られているのではないかと考えられた。また CCRT で腫瘍残存と診断されても, cetuximab や現在では nivolumab による継続治療が可能で, 長期生存の可能性があると考えられた。

ま と め

① 2012 年 4 月から 2016 年 12 月まで当科で一次治療が行われた上顎洞扁平上皮癌症例 11 例について臨床的検討を行った。T3 症例の 5 年 OS は 70%, T4a 症例は 50%であった。

②根治手術は 7 例に施行され 1 例は上顎部分切除術, 6 例は上顎全摘術が施行されていた。術後 CCRT が施行された 4 例の局所は制御可能であった。

③根治手術不能で CCRT が施行された症例は 3 例あり, 2 例は非担癌生存, 1 例は腫瘍残存のため cetuximab による維持療法中で担癌生存中である。

本論文の要旨は第 29 回日本頭頸部外科学会 (2019 年 1 月, 仙台) において口演した。

本研究は当院倫理委員会の承認のもとに行われた。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2019. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp2016.
- 2) 日本頭頸部癌学会：頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版, 金原出版, 東京, 2017.
- 3) Bristol IJ, Ahamad A, Garden AS, et al: Postoperative radiotherapy for maxillary sinus cancer: long-term outcomes and toxicities of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 719-730, 2007.
- 4) Manrique RD, Deive LG, Uehara MA, et al: Maxillary sinus cancer review in 23 patients treated with postoperative radiotherapy. *Acta Otorrinolaringol Esp* 59 : 6-10, 2008.
- 5) Ashraf M, Biswas J, Dam A, et al: Results of treatment of squamous cell carcinoma of maxillary sinus: A 26-year experience. *World J Oncol* 1 : 28-34, 2010.
- 6) Nandwana U, Verma M, Soni TP, et al: Survival impact of postoperative adjuvant radiotherapy for treatment of advanced stage maxillary sinus cancer patients. *J Clin Diagn Res* 12 : 1-3, 2018.
- 7) Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2015. Japan Society for Head and Neck Cancer Cancer Registry Committee 2017.
- 8) Nishio N, Fujimoto Y, Hiramatsu M, et al: Maxillary sinus carcinoma outcome over 60 years: experience at a single institution. *Nagoya J Med Sci* 80 : 91-98, 2018.
- 9) 本間明宏, 林 隆一, 松浦一登, 他：上顎洞原発扁平上皮癌 T4 症例の多施設による後ろ向き観察研究. *頭頸部癌*, 39 : 310-316, 2013.
- 10) Coen RN, Rasch, Hauptmann M, et al: Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: results of randomized phase 3 trial. *Cancer* 116 : 2159-2165, 2010.
- 11) Heukelom J, Yarda ML, Balm AJM, et al: Late follow-up of the randomized radiation and concomitant high-dose intra-arterial or intravenous cisplatin (RADPLAT) trial for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 38 : E488-E493, 2016.