手術治療を行った耳下腺癌 72 症例の臨床的検討

今 泉 冨 恵¹⁾ 川 北 大 介²⁾ 的 場 拓 磨²⁾
 高 野 学²⁾ 小 栗 恵 介³⁾ 蓑 原 潔²⁾
 岩 城 翔⁴⁾ 柘 植 博 之¹⁾ 岩 崎 真 一²⁾

要旨：耳下腺癌はその希少性と組織型の多様性から、手術治療が第一選択となる。本研究では、名古屋市立大学病院で手術治療を行った耳下腺癌 72 症例を対象に後方視的検討を行った。観察期間中央値は 3.5 年、3 年全生存率は 87.5%、3 年無病生存率は 69.1%であった。主な組織型は唾液腺導管癌 22 例、粘表皮癌 15 例、多形腺腫由来癌 9 例であった。術後照射は 36 例で施行され、StageⅢ以上の症例では予後を改善する可能性が示唆された。再発を認めた 22 例のうち遠隔転移は 17 例でみられ、組織型は唾液腺導管癌が最多であった。予後の改善には全身化学療法確立など遠隔転移の制御が課題であると考えられた。

キーワード：耳下腺癌、手術治療、遠隔転移、組織学的悪性度、治療成績

Summary Clinical outcomes of 72 parotid cancer patients treated with definitive surgery:

Sae Imaizumi¹⁾, Daisuke Kawakita²⁾, Takuma Matoba²⁾, Gaku Takano²⁾, Keisuke Oguri³⁾, Kiyoshi Minohara²⁾, Sho Iwaki⁴⁾, Hiroshi Tsuge¹⁾ and Shinichi Iwasaki²⁾. ¹⁾ Department of Otorhinolaryngology, Anjo Kosei Hospital, ²⁾ Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Nagoya city University Graduate School of Medical Sciences, ³⁾ Department of Otorhinolaryngology, Toyota Kosei Hospital, ⁴⁾ Department of Head and Neck Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

The frequency of salivary gland cancer including parotid cancer is about 3-5% of head and neck cancers, and its histology type is various. The first choice of treatment is surgery, and radiation therapy is added depending on the pathology and malignancy. We retrospectively analyzed 72 patients with primary parotid gland cancer who underwent initial surgical treatment at Nagoya City University Hospital from March 2006 to September 2019. The study group comprised 48 males and 24 females with a median age of 59 years. There were 5 patients in Stage I, 25 patients in Stage II, 15 patients in Stage III, and 27 patients in Stage IV. Median follow-up was 3.5 years. The 3-year overall survival rate was 87.5%, and the 3-year disease-free survival rate was 69.1%. Postoperative radiotherapy (PORT) was performed for 36 patients. The treatment resulted in relapse in 22 patients and distant metastasis in 17 patients, including 13 salivary duct carcinoma patients. Since distant metastasis was observed in many patients with salivary gland cancer, new treatment strategies need to be developed.

Key words: parotid cancer, surgical treatment, distant metastasis, histological grade, treatment outcome

[Received Jun. 6, 2020, Accepted Sep. 3, 2020]

¹⁾ 安城更生病院耳鼻いんこう科

²⁾ 名古屋市立大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科

³⁾ 豊田厚生病院耳鼻いんこう科

⁴⁾ 愛知県がんセンター頭頸部外科

[令和 2 年 6 月 6 日受付, 令和 2 年 9 月 3 日受理]

はじめに

唾液腺癌は頭頸部癌の約 3-5%と比較的頻度の低い疾患である。発生部位としては耳下腺が最多であり、2017 年の WHO 分類では 23 種類と多彩な組織型を示し、その悪性度もさまざまである^{1,2)}。治療は手術療法が第一選択で、断端陽性などの高リスク群に対しては術後放射線治療が考慮される。文献的には再発様式として遠隔再発の頻度が高いことが報告されているが、再発・転移例に対する全身化学療法については、その希少性かつ多彩な組織型のため標準的レジメンの確立には至っていない³⁾。本研究では、名古屋市立大学病院で根治手術を行った耳下腺癌症例について、その治療内容と成績について、後方視的に検討を行ったので報告する。

対象と方法

2006 年 3 月から 2019 年 9 月までに名古屋市立大学病院で根治手術を施行した、耳下腺癌 72 症例を対象とした。治療方針は術前画像検査による臨床的病期分類と、術前穿刺吸引細胞診を基にカンファレンスで決定し、術中迅速病理診断も施行した。原発切除範囲は腫瘍の進展範囲に応じて部分切除術、全摘術、側頭骨切除や皮膚切除を含めた拡大全摘術が症例に応じて選択された。また顔面神経は、術前から麻痺を認めた場合、あるいは術中に明らかに腫瘍が浸潤していた場合を除いて可能な限り温存を試みた。術前検査で頸部リンパ節転移陽性例や疑い例に加え、術中迅速病理診断で中高悪性度の可能性が示唆された症例で頸部郭清術を施行した。郭清範囲については、予防郭清の場合は患側のレベルⅠ～Ⅲの範囲を行い、陽性例あるいは疑い例にはレベルⅠ～Ⅴおよび術前検査でリンパ節転移陽性が疑わしい範囲を郭清した。術後照射は高悪性度例、StageⅢ以上の進行例、断端陽性例やリンパ節節外浸潤陽性例などの局所領域再発の高リスク群に対して施行した。再発後の治療としては、可能な場合は手術あるいは放射線治療が行われ、そのいずれもが施行困難な場合は全身化学療法が施行された。

生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。生存率の比較には Log-rank 法を用い、p 値が 0.05 未満で有意とした。

結 果

観察期間中央値は 3.5 年（範囲：0.04-13.5 年）、年齢中央値は 59 歳（範囲：12-82 歳）、性別は男性 48 例、女性 24 例であった。3 年全生存率は 87.5%（95%信頼区間：75.4-93.9）、3 年無病生存率が 69.1%

（95%信頼区間：55.7-79.2）であった。

組織型の内訳としては、唾液腺導管癌 22 例、粘表皮癌 15 例、多形腺腫由来癌 9 例、腺房細胞癌 7 例、腺様嚢胞癌 5 例、扁平上皮癌 4 例、基底細胞腺癌 4 例、上皮筋上皮癌 3 例、その他 3 例であった。組織学的悪性度としては、低悪性度 29 例、中悪性度 4 例、高悪性度 39 例であった（表 1）。それぞれの 3 年全生存率は低悪性度 100.0%、中悪性度 100.0%、高悪性度 76.3%（95%信頼区間：55.8-88.2）であり、3 年無病生存率は低悪性度 95.8%（95%信頼区間：73.9-99.4）、中悪性度 100.0%、高悪性度 45.0%（95%信頼区間：26.9-61.6）と、他の報告と同様に高悪性度群の治療成績は不良であった（全生存率：p=0.004；無病生存率：p<0.001）。

術前に行った穿刺吸引細胞診では、陽性 25 例、疑陽性 25 例、陰性 19 例、不明 3 例であった。原発の病理学的評価のために術中迅速病理診断が行われていた症例は 57 例であり、組織型・悪性度ともに正診であったのは 21 例（36.8%）、悪性度のみ正診は 12 例（21.1%）、悪性のみ正診は 16 例（28.1%）、悪性疑いは 4 例（7.0%）、良性と診断された症例は 4 例（7.0%）であった。

対象患者群の臨床的病期分類を示す（表 2）。T3-4 及び N0 症例が多く、StageⅢ以上の進行例が 42 例（58.3%）と比較的多い結果であった。

術式としては、原発切除に関しては部分切除 25 例（34.7%）、全摘 24 例（33.3%）、拡大全摘は 23 例（31.9%）であった。頸部郭清は 42 例（58.3%）で施行されており、全頸部郭清が 14 例（19.4%）で、選択的頸部郭清が 28 例（38.8%）に選択されていた（表 3）。病理学的頸部リンパ節転移陽性例は 25 例であり、その内訳は重複を含めて、耳下腺リンパ節 8 例（32%）、レベルⅠは 3 例（12%）、レベルⅡは 14 例（56%）、レベルⅢは 9 例（36%）、レベルⅣは 4 例（16%）、レベルⅤは 4 例（16%）、鎖骨上リンパ節は 2 例（8%）であった。術後照射は 36 例（50.0%）に施行されており、照射線量中央値は 60Gy であり、4 例で抗がん剤が併用されていた（ドセタキセル 2 例、セツキシマブ 2 例）。照射野は耳下腺部のみ 4 例、耳下腺部と頸部 26 例、6 例は他院で術後照射を施行、かつ照射記録がなく範囲は不明であった。

術後再発は 22 例（30.6%）で認められ、再発様式としては重複例を含めて、局所再発 5 例、頸部リンパ節再発 2 例、遠隔転移 17 例（肺転移 11 例、脳転移 3 例、骨・肝転移 2 例）であった。再発例の組織型は唾液腺導管癌が最も多く、唾液腺導管癌 22 例中 13 例と半数以上に再発を認めた（図 1）。また

表 1 病理組織学的分類と悪性度

悪性度	低悪性度		中悪性度		高悪性度	
組織型	粘表皮癌	11 例	腺様嚢胞癌	2 例	唾液腺導管癌	22 例
	腺房細胞癌	7 例	粘表皮癌	2 例	多形腺腫由来癌	5 例
	上皮筋上皮癌	3 例			扁平上皮癌	4 例
	基底細胞腺癌	4 例			腺様嚢胞癌	3 例
	多形腺腫由来癌	4 例			粘表皮癌	2 例
					癌肉腫	2 例
					筋上皮癌	1 例

表 2 耳下腺癌例の TN 分類

	N0	N1	N2a	N2b	計
T1	5	0	0	0	5
T2	25	1	0	1	27
T3	11	3	1	0	15
T4a	16	3	0	6	25
計	57	7	1	7	72

網掛け部は Stage III 以上の症例 (42 例)。

図 1 耳下腺癌の再発様式と組織型

表 3 術式と症例数

(A) 術式			(B) 顔面神経処理法		
(A)	術式	症例数	(B)		症例数
原発切除	部分切除	25	末梢枝切除		5
	全摘	24		再建あり	3
	拡大全摘	23		再建なし	2
	全頸部郭清	14	本幹切除		24
頸部郭清	選択的頸部郭清	28		あり 再建あり	10
	なし	30		あり 再建なし	7
再建	遊離皮弁	5		なし 再建あり	6
	有茎皮弁	7		なし 再建なし	1

再発様式別にみても局所再発、頸部リンパ節再発、遠隔転移いずれも唾液腺導管癌が最多であった。再発後治療としては、手術 9 例、放射線治療 3 例、全身化学療法 9 例、その他 2 例であった (表 4)。

術後照射の予後への影響について検討を行うため、術後照射の有無で 2 群に分け (術後照射なし 36 例、術後照射あり 36 例)、術後 3 年の全生存率・無病生存率の比較検討を行った。術後照射の有無で、予後には統計学的有意差は認められなかった (全生存率: $p=0.233$; 無病生存率: $p=0.793$; 図 2)。しかしながら、臨床病期で層別化解析を行うと、Stage III 以上の症例では、術後照射なし群で 3 年全生存率が 64.1%であるのに対して、術後照射あり群

では 89.1%と、有意な予後改善効果を認めた ($p=0.026$; 図 3)。また、無病生存率についても、術後照射なし群で 3 年無病生存率 28.1%, 術後照射あり群で 58.9%と、統計学的有意差はなかったものの ($p=0.391$)、術後照射ありの群の方が予後良好な傾向を認めた。

考 察

今回名古屋市長立大学病院で手術治療を行った耳下腺癌 72 症例に対して臨床的検討を行った。中高悪性度の組織型が半数以上を占めたが、3 年全生存率が 87.5%, 3 年無病生存率が 69.1%と比較的良好な治療成績であった。術後放射線治療は有意な予後改

表 4 再発時の治療
(A) 転移領域と初回治療

転移部位 (総数)	不明・未施行	手術	放射線治療	化学療法	詳細
局所 (4)	0	2	2	0	—
局所 + 遠隔 (1)	0	0	0	1	S-1 : 1 例
頸部リンパ節 (1)	0	1	0	0	—
頸部リンパ節 + 遠隔 (1)	0	1	0	1	HER+DTX (他院) : 1 例
遠隔 (15)	2	5 (肺 3, 皮膚 2)	1 (骨)	7	HER+DTX (他院) : 2 例
					HER (他院) : 1 例
					S-1 : 2 例, FP : 1 例 CBDCA+PTX : 1 例

(B) 二次治療

2nd line	症例数
UFT	3
CBDCA+PTX, Nivo, S-1	2
FP+Cmab, PTX+Cmab, TPF, Cmab	1

HER : トラスツズマブ, Nivo : ニボルマブ,
Cmab : セツキシマブ, FP : 5-FU+CDDP,
TPF : DTX+CDDP+5-FU

図 2 術後照射の生存への影響

図 3 Stage III 以上の症例における術後照射の生存への影響

善効果を認めなかったが、本研究では StageⅢ以上の症例においては予後を改善する可能性が示唆された。再発様式としては、他の報告同様に遠隔再発が最も多く、唾液腺導管癌が多数を占めた。

NCCN ガイドラインでは中高悪性度、断端陽性、神経・リンパ管・脈管浸潤陽性、T3-4、多発リンパ節転移例および腺様嚢胞癌症例に対し術後放射線治療が推奨されている⁴⁾。Aro らは、米国 National Cancer Database に登録されている唾液腺癌患者 4,145 例に関して、術後放射線治療の生存への影響について検討を行っており、その結果術後放射線治療を施行した群では、全生存率の有意な改善を認めたと報告している⁵⁾。しかしながら、抗がん剤の併用で予後の改善効果は認めていない。また、Lloyd らは頭頸部腺様嚢胞癌 2,286 例に対する術後放射線治療は、予後を改善しないと報告している⁶⁾。一方、Bjorndal らは同じく唾液腺腺様嚢胞癌 201 例において術後放射線治療は、全生存率・疾患特異的生存率を改善しないが、局所領域制御率を改善したと報告している⁷⁾。文献的検討では、術後放射線治療の有効性については一定の結論が得られていないのが現状と考えられる。本研究では、全症例では術後放射線治療の予後改善効果を認めなかったが、StageⅢ以上の症例では、術後放射線治療による予後改善効果を認めた。全生存では有意差を認めたものの、無病生存において有意差が得られなかった要因として、観察期間が短いこと、症例数が限定的であること、再発後治療の影響などが考えられる。ま

た、実際の高リスク症例数は 57 例（局所進行 13 例、高悪性度 8 例、断端陽性 1 例、局所進行かつ高悪性度 22 例、局所進行かつ断端陽性 3 例、局所進行かつ高悪性度かつ断端陽性 10 例、重複含む）であるが、術後放射線治療未施行例の中には、治療を希望しない症例だけでなく、全身状態の悪化により術後放射線治療を行うことができなかった症例も含まれており、症例の選択バイアスがある可能性がある。それに加え、観察期間や症例数が限定的であることから、今回の検討に関しては限界があると考えられ、より詳細な検討を行うためには、今後多施設での大規模な検討が必要と考える。また、本研究では 4 例においてドセタキセルやセツキシマブを併用した術後放射線治療が施行されていた。すでに抗がん剤併用術後放射線治療の有効性についての検討も行われており、米国 National Cancer Database を使用した研究では、高リスク群に対する抗がん剤の併用は、唾液腺癌の予後の改善に寄与しないと報告している^{5,8)}。現在、シスプラチン併用術後放射線治療の効果を確かめるため、臨床試験 (RTOG-1008) が行われていること、副作用の軽減に陽子線治療が有用という報告もみられることから、新たな耳下腺癌術後放射線治療の発展が期待される⁹⁾。

また、本研究では 7 例で局所・領域再発を認めたが、そのうち断端陽性は 1 例のみであった（表 5）。7 例中 1 例を除き、高悪性度、局所進行例、神経浸潤陽性などの高リスク群であり、術後放射線治療は 3 例に施行されていたが、実際に完遂できたものは

表 5 局所・領域再発患者の治療

症例	年齢	性別	病理	悪性度	初回手術	病理学的 病期分類	断端	PORT 線量	再発までの 期間 (月)	再発 様式	再発後治療	生存治療後 観察期間 (月)
1	54	男	腺房細胞癌	低	浅葉切除	pT2	陰性	—	51	局所	残存耳下腺全摘 + 選択的頸部郭清	非担癌 (84)
2	54	男	唾液腺導管癌	高	全摘 + 選択的頸部郭清	pT4aN0	陰性	16 (疼痛で中止)	6	局所	DTX 併用 放射線治療	担癌 (10)
3	63	男	唾液腺導管癌	高	全摘 + 選択的頸部郭清	pT4aN1	陰性	60	36	局所	再発腫瘍摘出術	担癌 (10)
4	68	男	基底細胞腺癌	低	拡大全摘 + 選択的頸部郭清	pT4aN0	陰性	—	22	局所	CDDP 併用 放射線治療	担癌 (8)
5	73	男	唾液腺導管癌	高	全摘 + 全頸部郭清	pT4aN1	陰性	—	3	局所 + 遠隔	S-1	死亡
6	55	男	唾液腺導管癌	高	拡大全摘 + 選択的頸部郭清	pT4aN2b	陽性	40	3	頸部 リンパ節	頸部郭清	死亡
7	68	男	唾液腺導管癌	高	拡大全摘 + 全頸部郭清	pT4aN1	陰性	—	24	頸部 リンパ節 + 遠隔	残存部頸部郭清, HER+DTX (他院)	担癌 (20)

PORT: 術後放射線治療, HER: トラスツズマブ

2 例であった。局所再発単独での死亡例は認めておらず、早期治療介入により制御可能であったと考えられた。以上から、高リスク群では初回手術で完全な切除が得られたとしても、再発の早期発見・治療介入できるように通常よりも頻回の経過観察の必要性が示唆される。頸部再発 2 例のうち、1 例は初回手術で全頸部郭清術を行った症例だが、他院で再発に対して手術を行っており、鎖骨上郭清が行われていた。当院で再発に対する手術を行った 1 例については、初回手術でレベルⅠ-Ⅲの選択的頸部郭清後、レベルⅣ・Ⅴの範囲を郭清した。

再発 22 例のうち 21 例は高悪性度、神経浸潤陽性、断端陽性、T3-4、多発リンパ節転移等の高リスク群に含まれていた。その中でも高悪性度である唾液腺導管癌が 13 例 (59.0%) と最多であり、そのうち 10 例 (45.5%) が遠隔転移であった。Otsuka らは、唾液腺導管癌 141 例での検討で、78 例 (55.3%) が再発、そのうち遠隔転移を 55 例 (39.0%) で認めたと報告しており本検討と同様の結果であった¹⁰⁾。

過去の報告と同様に本研究においても再発例のうち遠隔転移の占める割合は高く、予後の改善のためには遠隔転移の制御が必要と考える¹⁰⁾。当科の現状としては、手術非適応局所進行あるいは遠隔再発例に対して、CBDCA+PTX 療法を施行し、比較的良好な成績が得られている¹¹⁾。しかしながら、再発・転移唾液腺癌に対して有効とされる全身化学療法は、現時点で確立していない。近年、新たな試みとして唾液腺導管癌に対する分子標的薬やホルモン療法、腺様嚢胞癌に対する血管新生阻害薬など一部の組織型では新規全身化学療法の開発が進んでいるが、その希少性から現時点ではまだ実用化には至っていない¹²⁻¹⁴⁾。本研究でも唾液腺導管癌・腺様嚢胞癌例で遠隔再発が多くみられており、早期の新規全身化学療法の実用化が望まれる。

ま と め

名古屋市立大学病院で手術治療を行った耳下腺癌 72 症例の臨床的検討を行った。局所進行例における術後照射の有効性が示唆された。再発様式として遠隔再発が多く、新規全身化学療法の確立が望まれる。

著者および全ての共著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 唾液腺癌 (耳下腺癌). 頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版, 日本頭頸部癌学会, 136-138, 金原出版, 東京, 2018.
- 2) AFIP atlas of tumor pathology series 4: Tumours of salivary glands. WHO classification of head and neck tumours (ed by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR), 4th Edition, 159-202, IARC, Lyon, 2017.
- 3) Chintakuntlawar AV, Okuno SH, Prince KA: Systemic therapy for recurrent or metastatic salivary gland malignancies. *Cancers Head Neck* 1 : 11, 2016.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Head and Neck Cancers V3. 2019 National Comprehensive Cancer Network: SALI-1-SALI-A, 2019.
- 5) Aro K, Ho AS, Luu M, et al: Survival impact of adjuvant therapy in salivary gland cancers following resection and neck dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 160 : 1048-1057, 2019.
- 6) Lloyd S, Yu JB, Wilson LD, et al: Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck, including an analysis of adjuvant radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 34 : 76-81, 2011.
- 7) Bjørndal K, Kroghdahl A, Therkildsen MH, et al: Salivary adenoid cystic carcinoma in Denmark 1990-2005: Outcome and independent prognostic factors including the benefit of radiotherapy. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol* 51 : 1138-1142, 2015.
- 8) Amini A, Waxweiler TV, Brower JV, et al: Association of adjuvant chemoradiotherapy vs radiotherapy alone with survival in patients with resected major salivary gland carcinoma: data from the National Cancer Data Base. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 142 : 1100-1110, 2016.
- 9) Chuong M, Bryant J, Hartsell W, et al: Minimal acute toxicity from proton beam therapy for major salivary gland cancer. *Acta Oncol* 59 : 196-200, 2020.
- 10) Otsuka K, Imanishi Y, Toda Y, et al: Clinical outcomes and prognostic factors for salivary duct carcinoma: a multi-institutional analysis of 141 patients. *Ann Surg Oncol* 23 : 2038-2045, 2016.
- 11) 岩城 翔, 川北大介, 小栗恵介, 他: 再発・転移頭頸部癌に対する CBDCA+PTX 療法の治療成績. *頭頸部癌*, 45 : 420-425, 2019.
- 12) Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al: Phase II trial of Trastuzumab and Docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol* 37 : 125-134, 2018.
- 13) Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al: A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 29 : 979-984, 2018.
- 14) Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, et al: Phase II study of Lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 37 : 1529-1537, 2019.