

原 著

上顎洞癌への放射線動注化学療法後の効果判定時期について — 救済手術を行った一例の経過

耳鼻咽喉・頭頸部外科

浜 口 寛 子 青 木 健 剛 竹 村 和 哉 野 澤 眞 祐
北 村 貴 裕 竹 中 幸 則 山 本 佳 史 宇 野 敦 彦

病理科

平 田 真 弓 伏 見 博 彰

Post-treatment evaluation for salvage surgery following radiotherapy
and intra-arterial chemotherapy in a case with maxillary sinus cancer

Hiroko Hamaguchi, Kengo Aoki, Kazuya Takemura, Masayuki Nozawa, Takahiro Kitamura,
Yukinori Takenaka, Yoshifumi Yamamoto, Mayumi Hirata, Hiroaki Fushimi, Atsuhiko Uno

Abstract

Evaluating the treatment effect of concomitant radio-chemotherapy is important to avoid a delay of salvage surgery, but its optimal timing is not evidently indicated. We presented here a case with maxillary cancer who underwent radiotherapy and concomitant intra-arterial chemotherapy (RADPLAT) and salvage surgery. At one month after the completion of RADPLAT, the tumor remained as a mass on computed tomography (CT) images, and nests of viable cancer cells in the biopsy tissue were histopathologically confirmed. Following biopsy was done by patient's request at 4 months after RADPLAT. Tumor volume on CT images and an endoscopic visual image was reduced, and degenerative effects on cancer cells were still observed on histology, but viable cancer cells were also observed. With a final patient's agreement, salvage surgery was done at 6 months after RADPLAT. Tumor volume in the resected tissue was apparently increased and nests of cancer cells on histology also regrew. Degenerative effects of radiation and chemotherapy on cancer cells persisted after the completion of treatment, the maximal effect was consequently observed at around 4 months in the present case. If tumor residue exists, it should be confirmed before the timing of the maximal effect and salvage surgery should be done at that timing. Empirical suggestion of clinical evaluation at 4-8 weeks after the treatment in case of a residue suspected would be a realistic and relevant guideline.

Key words : intra-arterial chemotherapy, radiotherapy, RADPLAT, maxillary cancer, treatment effect

要 旨

局所進行頭頸部癌に対する根治的治療として、機能温存や整容面に有利な化学放射線同時併用療法が選択されることが多くなっているが、治療効果判定の時期には明確な基準がない。今回、上顎洞癌に対して放射線併用シスプラチン動注化学療法（RADPLAT）を行うも遺残があり、治療後1ヶ月と4ヶ月で生検を行い、6ヶ月後の救済手術を含め3回の病理組織学的検索を行った症例を経験した。RADPLAT終了時点で遺残が疑われ、初回の生検でも遺残が診断されたが、本人の手術の同意を得るまでに時間を要した。RADPLAT後4ヶ月目では、腫瘍は遺残するものの、画像検査での腫瘍は縮小し、生検でもまだ治療の効果が現れている所見がみられた。しかし、救済手術での摘出標本では腫瘍が再増大し、病理組織像においても viable な癌細胞集塊による胞巣が増大していた。放射線化学療法後の癌細胞に対する効果は、治療終了後もしばらく継続してみられるが、本症例においては、治療後4ヶ月頃に最大効果がみられており、この時期までに遺残が確定され、この時期に救済手術を行うのが最も適切であったと考えられる。腫瘍の性質や治療の内容、強度など様々な要因が修飾しうるが、一般的に1-2ヶ月での臨床評価に基づき救済治療を計画することは現実的で妥当であると思われる。

は じ め に

頭頸部癌の治療において、機能温存や整容面に有利な放射線治療は重要な選択肢であり、局所進行癌であっても化学療法を併用することによって、根治的治療を目指す例が増えてきた¹⁾。上顎洞癌は、切除可能であれば手術を主とした治療がガイドラインでは標準治療として推奨されているが¹⁾²⁾、放射線に動注化学療法を併用した治療にも根治治療としての期待がある³⁾⁴⁾。濃度依存性の高い抗がん剤であるシスプラチン（CDDP）をカテーテルで腫瘍栄養血管へ超選択的に動注することで腫瘍局所へ高濃度に分布させ、中和剤であるチオ硫酸ナトリウムの全身投与を併用することで全身合併症を軽減させる、このRADPLATの概念は1990年代にRobbinsらより提唱され、局所進行頭頸部癌に対する良好な成績が報告されている⁵⁾⁶⁾。本邦での上顎癌治療は、1970年のSatoらの報告以来、手術による減量、放射線治療、浅側頭動脈からの動注化学療法を組み合わせた三者併用療法が行われてきた歴史があり⁷⁾⁸⁾、放射線と選択的動注化学療法の併用には馴染みがある。他の頭頸部癌に比べてリンパ節転移の頻度が少ない上顎癌には局所治療が特に重要であり、その有効性が期待される。

放射線化学療法を行っても腫瘍の残存や再発がある場合、残された根治を目指す方法は救済手術となる⁹⁾。救済手術の要否は遅延なく判断されなければならないが、治療後に腫瘍残存の有無を判定する時期が問題となる。腫瘍に放射線と化

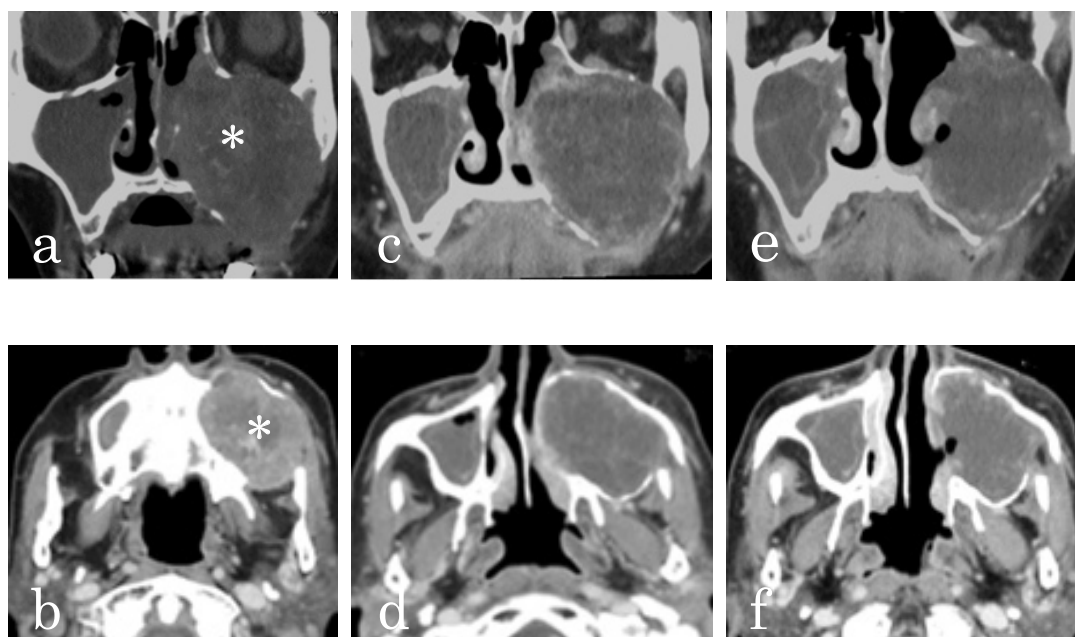


図1 治療前 (a,b), RADPLAT 後1ヶ月 (c,d), 4ヶ月 (e,f) の造影CT: 冠状断 (a,c,e) と軸位断 (b,d,f) 画像。治療前、左上顎洞には拡張浸潤性に腫大した腫瘍像 (*) と、右上顎洞には副鼻腔炎像がみられた (a,b)。RADPLAT 後1ヶ月でも左上顎洞腫瘍は拡張性の腫大がつづき、内部中央にも造影効果が残る (c,d)。4ヶ月後では左上顎洞の病変は縮小傾向で、造影効果も辺縁に局限していた (e,f)。

学療法への感受性がみられる場合、その最大の効果は治療終了直後より遅れて現れる可能性があり、画像検査での経過観察には、治療による正常組織での変化と腫瘍残存との区別がつきにくい期間がある。

今回、局所進行上顎癌に対してRADPLATを行ない、その後1ヶ月と4ヶ月で生検、6ヶ月で救済手術を行なった1例を経験した。RADPLAT終了時点から遺残が疑われ、初回の生検で腫瘍遺残が診断されたが、本人の手術同意のために2回目の生検を行い、救済手術と合わせ計3回の病理組織検体がえられた。その病理組織像と画像所見の変化を合わせ、この症例における、RADPLATの最大効果がみられた時期について検討した。

症 例

70才代女性。既往歴・生活歴に特記事項はない。鼻閉・鼻漏を主訴として当科を紹介受診。左頬部は腫脹し、左鼻腔内に充満したポリープ様腫瘍が外鼻孔にまで及んでいた。内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）による生検から、Squamous cell carcinoma (moderately differentiated type) の病理診断をえた。CT及びMRIの画像所見より、頬部皮膚・側頭下窩・眼窩前方へわずかに浸潤する左上顎洞癌 cT4aN0M0 と診断した（図1a, b¹⁰⁾）。初期治療として手術を希望されず、RADPLAT（強度変調放射線治療 2Gy x 35回照射に加え、週1回のCDDP 100mg/m²の顎動脈、顔面動脈への選択的動注を計4回行った。軽度の骨髓抑制と放射線性の皮膚炎・口腔粘膜炎がみられたが、著明な視力障害や腎障害等の問題となる副作用はなかった。

RADPLAT終了時点でも頬部腫脹が残り、腫瘍残存が疑

われた。治療後1ヶ月のCT（図1c,d）では、左上顎洞は腫瘍性に拡張したままであり、洞内の中心付近にも造影効果がみられた。ESSでの生検では、上顎洞内は充実性で易出血性の組織ではほぼ満ちており、病理組織像でも、壊死や変性した組織、線維化した間質など治療効果と思われる変化の他に、viable（生存できる）と思われる癌細胞胞巣が明らかであった（図2a,b）。救済手術を薦めるも希望されず、セカンドオピニオンで再評価を勧められたため、治療後4ヶ月に画像と病理組織学的所見の再評価を行った。

RADPLAT後4ヶ月のCTでは、左上顎洞の腫脹は軽減し、造影効果はほぼ洞内の周辺のみとなっていた（図1e,f）。ESSによる生検では、洞内の大半が壊死組織であったため吸引で除去され、出血も少なかった。しかし洞内の周辺部から採取した組織では、viableと考えられる癌細胞が残存していた（図2c,d）。個々の腫瘍細胞では、好酸性の増加や核染色性の低下したもの、核や細胞の膨化したもの、多核の巨細胞など、viabilityの低い細胞もみられており、癌細胞の胞巣は破壊された部分が目立ち、まばらな分布となっていた。変性の強い腫瘍細胞の周囲には角化物や粘液などを貪食したマクロファージがみられ、間質では瘢痕組織に加え組織球・線維芽細胞の増殖とリンパ球浸潤などの治療による変化がみられた。

その後も時間をかけて手術治療に同意されたため、RADPLAT後6ヶ月に根治的上顎全摘術および外側大腿筋皮弁による口蓋を含む再建、腸骨片を用いた眼窩底再建術を行った。摘出標本では、左上顎に最大径35mmのmassとして腫瘍が存在し、腫瘍の中心部のほとんどは変性・壊死に陥っているものの周囲1/3～2/3がviableな腫瘍細胞で

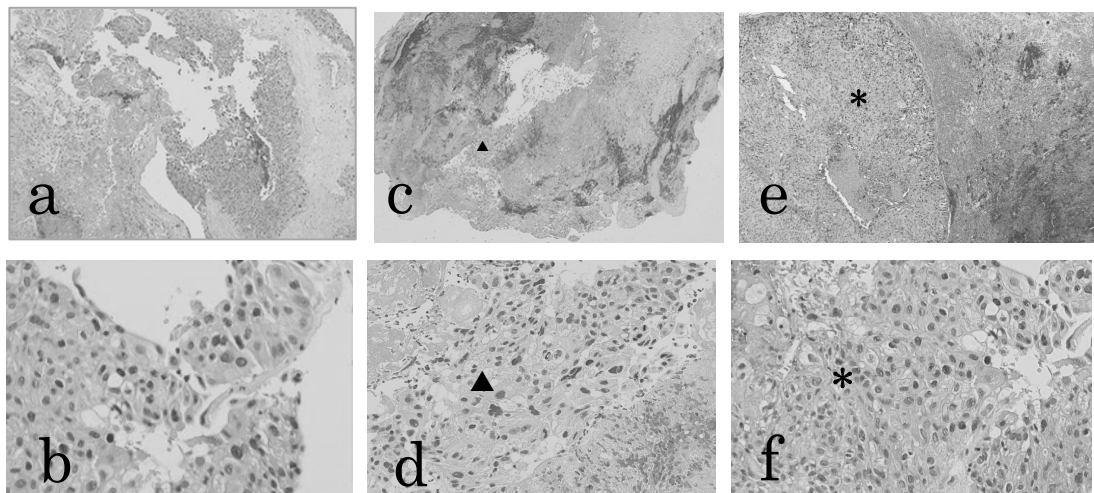


図2 左上顎洞癌 RADPLAT 後1ヶ月 (a,b), 4ヶ月 (c,d) の生検と、6ヶ月での救済手術標本 (e,f) での病理組織像 (a,c,d: 弱拡大, b,d,f: 強拡大)。▲部には核・細胞質の各構造が消失し均質となった変性の強い腫瘍細胞の胞巣認める。*部には核内の構造が明瞭で viability が高いと考えられる腫瘍細胞の胞巣を認める。

表1 手術前治療による癌細胞、癌胞巣、間質に認められる変化^{13),16)}

a) 癌細胞に認められる変化
①核の膨化, 核小体の著明化, 核質の核膜への凝集, 多核巨細胞の出現
②細胞融解, 核融解, 細胞質のエオジン濃染, 核濃染, 奇怪細胞の出現
b) 癌胞巣に認められる変化
①胞巣周囲の浮腫とリンパ球浸潤
②癌細胞の融解脱落, リンパ球細胞浸潤
③癌胞巣の虫食い状変化, 縮小
④異物肉芽腫, 黄色腫様肉芽腫
⑤癌胞巣の消失や石灰化
c) 間質にみられる変化
①リンパ球浸潤
②組織球, 線維芽細胞の増殖
③瘢痕組織

あった（頭頸部癌取り扱い規約 組織学的治療効果判定基準 Grade1b¹⁰⁾）。肉眼的にも生検時より腫瘍の増大は明らかで、病理組織像でも viability の高いと思われる癌細胞からなる胞巣の増殖が多くの部分にみられた。複視や顕著な顔貌の変化はなく、経口摂取にもほぼ問題なく経過観察中である。

考 察

放射線は主に腫瘍細胞の DNA 二重鎖に作用して二重鎖切断を起こし、アポトーシスの誘導や壊死を引き起こす¹¹⁾。化学療法の機序は各薬剤により異なり、放射線との併用効果は複雑であるが、CDDP は DNA のグアニンと反応して DNA 鎖にクロスリンクし、二本鎖間、あるいは一本鎖内架橋を形成し、DNA 合成を阻害する。低酸素状態でクロスリンクは促進されるので、放射線の効果が減弱する低酸素細胞に対する増感効果が期待される。また、放射線によるフリーラジカル生成によって DNA と CDDP の結合が増幅、放射線による薬剤の細胞内取り込みの増加、薬剤による DNA 修復の阻害、などが局所での効果を高める機序として考えられている¹²⁾。

腫瘍細胞が治療によって細胞死に至る過程には、照射後早期にアポトーシスを起こすなどして、細胞周期をまわらずに細胞死となる場合（間歇死）もあるが、照射後に細胞周期を周り分裂に関連して、あるいは数回の分裂をへて細胞死に至る（分裂死、分裂期崩壊、増殖死）場合が多い。また分化能を失いながらも存在し続けた後に最終的に死に至る細胞もある¹¹⁾。このように、放射線や化学療法の効果は照射や投与終了後に遷延してみられることになる。治療に感受性がみられたものの、遺残が疑われる場合、遺残した腫瘍細胞の増殖と、治療の効果により遷延して減少していく細胞の和が腫瘍

の経過となる。病理組織学的にみると、田中らは、治療後の癌細胞、癌胞巣、間質に認められる変化として表1の所見をあげている¹³⁾¹⁴⁾。このような癌細胞にみられる所見に乏しい癌細胞が viable と判断されることになる¹⁵⁾。

本症例の RADPLAT 後の経過をみると、治療後1ヶ月よりも4ヶ月時点の方が、CT 画像でも、ESS での観察でも腫瘍は縮小していた。病理組織像をみると、4ヶ月時点でむしろ1ヶ月時点よりも、治療後の変化としての所見が明らかであった。このことは、4ヶ月時点でも治療による細胞死がまだ起こっていたことを示しており、実際に、全体としての腫瘍量も減少していた。しかし、viable な腫瘍細胞も存在しており、手術となった RADPLAT 後6ヶ月では、画像や肉眼的な腫瘍の増大と、病理組織でも術前治療による変化は残るものの、変性した所見の少ない viable な癌細胞からなる腫瘍胞巣が増殖していた。本症例であれば RADPLAT 後4ヶ月程度の時期が治療の最大効果がみられた時期であり、救済手術を行うのには、この時点が最も適切であったと思われる。

放射線化学療法を行った後にどの時点で効果判定を行うべきかについて、確固たるエビデンスはない。画像診断、特に FDG-PET 検査については、治療後の炎症や正常組織での変化による偽陽性が問題となるが、治療後10週をへて正診率が上がることが示され、PET 検査を行う場合には治療後10-12週以降に行うことが主流の考えになっている⁹⁾。頭頸部癌に対する放射線化学療法後の評価について、National Comprehensive Cancer Network の指針では、治療後4-8週でまず臨床的な評価を行い、原発巣の遺残や進行が疑われる病変がある場合には治療後4-8週のうちに造影 CT や MRI での病変範囲の評価を行い、病変が確認された場合には手術を行うよう勧めている³⁾。この指針についても時期的

な記述は経験的なものと思われるが¹⁶⁾、腫瘍残存が疑われる場合に治療後4-8週に評価するというのは、本症例の場合であっても適切であったと思われる。この時点で腫瘍残存の評価し、手術を準備し、結果として治療後4ヶ月程度に手術ができれば最適であったと考えられるからである。

頭頸部癌は生検が比較的容易に採取できる場合が多く、放射線化学療法後の直後の癌細胞について、この先増殖に向かうのか、細胞死に向かうのかが、より明確に区別されるようになれば、もっと早い段階での評価も可能になる。しかし現状では、放射線化学療法後の腫瘍残存が疑われる場合に治療後1-2ヶ月に評価する、というのは適切な指針と思われる。

参 考 文 献

- 1) 日本頭頸部癌学会（編） 頭頸部癌診療ガイドライン 2013, 金原出版, 2013
- 2) National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017, Head and Neck Cancers, ver2. 2017
- 3) 本間明宏：大量シスプラチンの超選択的動注療法と照射の同時併用療法の現状, 頭頸部外科 22 : 29-31, 2012
- 4) Homma A, Onimaru R, Matsuura K, Robbins KT, Fujii M: Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer. Jpn J Clin Oncol 46 : 4-12, 2016
- 5) Robbins KT, Vicario D, Seagren S: A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. Am J Surg : 419-22, 1994
- 6) Robbins KT, Kumar PJ, Harris J: Supradose Intra-Arterial Cisplatin and Concurrent Radiation Therapy for the Treatment of Stage IV Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Is Feasible and Efficacious in a Multi-Institutional Setting: Results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. J Clin Oncol 23 : 1447-1454, 2005.
- 7) Sato Y, Morita M, Takahashi HO, Watanabe N, Kirikae I. Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinusitis. Cancer 25 1970 : 571-9.
- 8) Sakai S, Mori N, Miyaguchi M, Itoh M. Combined therapy for maxillary sinus carcinoma with special reference to extensive Denker's operation. Auris Nasus Larynx 18 : 367-375, 1991.
- 9) 丸尾 貴志. 頭頸部癌の治療 化学放射線療法後の再発・残存に対する救済手術. 日本臨床 75 増刊 2, 482-486, 2017
- 10) 日本頭頸部外科学会（編） 頭頸部癌取扱い規約. 2012, 金原出版, 2012
- 11) 長谷川雅敏, 浅川勇雄. 放射線生物学 細胞レベルの生物学. がん・放射線療法 2017 : 175-183 頁, 秀潤社, 2017
- 12) 播磨洋子. 放射線生物学 化学放射線治療の基礎. がん・放射線療法 2017 : 175-183 頁, 秀潤社, 2017
- 13) 田中陽一：組織学的治療効果判定の現状と問題点：口腔腫瘍 20 : 255-261, 2008
- 14) 日本口腔腫瘍学会（編） 口腔癌取扱い規約. 2010, 金原出版, 2010
- 15) 日本口腔腫瘍学会学術委員会「口腔癌取扱い指針」ワーキング・グループ. 舌癌取扱い指針 ワーキング・グループ案（第1版）. 口腔腫瘍 17 : 13-85, 2005
- 16) Kutler DI, Patel SG, Shah JP. The role of neck dissection following definitive chemoradiation. Oncology 18 : 993-998, 2004

