

SMARCB1 欠損篩骨洞癌に対する強度変調陽子線治療：症例報告と文献レビュー

Intensity-Modulated Proton Therapy for SMARCB1-deficient Carcinoma of Ethmoid Sinus: A Case Report and Literature Review

宮崎 智彦¹, 安田 耕一^{1*}, 志藤 元泰¹, 小泉 富基¹, 藤田 祥博¹, 高橋 周平¹,
湊川 英樹¹, 大塚 愛美¹, 加藤 徳雄¹, 清水 伸一¹, 青山 英史¹

Tomohiko Miyazaki, Koichi Yasuda^{*}, Motoyasu Shido, Fuki Koizumi, Yoshihiro Fujita, Shuhei Takahashi,
Hideki Minatogawa, Manami Otsuka, Norio Katoh, Shinichi Shimizu, Hidefumi Aoyama.

1 北海道大学病院放射線治療科

Department of Radiation Oncology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan.

2020年9月26日論文受領、修正依頼11月14日、最終受領日11月23日

【要旨】近年、腫瘍抑制遺伝子の一つであるSMARCB1を欠損した腫瘍の存在が頭頸部領域でも知られるようになったが、希少な亜型であるため臨床上的特徴についてはまだ不明な点が多い。今回、SMARCB1欠損を伴う篩骨洞癌に対して強度変調陽子線治療(IMPT)を施行した1例を報告する。患者は40代女性で、左眼の視力低下をきっかけに副鼻腔腫瘍を指摘され当院に紹介となった。各種画像検査にて前頭蓋底と左視神経への浸潤が疑われた。腫瘍生検でSMARCB1欠損を認め、SMARCB1欠損篩骨洞癌、cT4bN0M0、stage IVB (UICC 8th)の診断となった。治療はIMPT単独の方針となり、65Gy (RBE) /26frの治療が実施された。治療効果は良好で、治療後3年6か月経過した時点において完全寛解を維持している。過去の文献からは2年生存率は58%と推定された。SMARCB1欠損副鼻腔癌に対する放射線治療の報告は限られており、陽子線治療症例については我々の調べる限りでは今回が最初の報告となる。

【責任著者】安田耕一

060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 TEL 81-11-706-5977 FAX 81-11-706-7876 EMAIL: kyasuda@med.hokudai.ac.jp

【キーワード】SMARCB1-deficient carcinoma, ethmoid sinus, IMPT.

【利益相反】開示すべき利益相反状態はない。

【グラント】本症例報告はJSPS科研費JP19K08088の助成を受けたものである。

【Abstract】 SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma is an extremely rare diseases in head and neck. Here, we report a case of SMARCB1-deficient carcinoma of ethmoid sinus treated with intensity-modulated proton therapy (IMPT). A 40s age woman represented poor visual acuity in her left eye. A sinonasal tumor invading the anterior skull base and the left optic nerve was detected by imaging examination. A tissue biopsy confirmed carcinoma and the deficiency of SMARCB1. She diagnosed with SMARCB1-deficient ethmoid sinus carcinoma (cT4bN0M0, stage IVB, staged according to UICC 8th). She received definitive IMPT and the total radiation dose was 65 Gy (RBE) in 26 fractions. The response evaluation was CR (complete response). She was alive without recurrence at 3.5 years after treatment. In a literature review, two-year survival rate was estimated to be 58%. To our knowledge, this is the first report of a SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma treated with proton beam therapy.

【略語】 ¹⁸F-FDG = fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose; AWD = alive with disease; C = chemotherapy; CR = complete response; CT = computed tomography; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; CTV = clinical target volume; D50 = dose to 50% of target volume; DOC = died of other causes; DOD = died of disease; GTV = gross tumor volume; IMPT = intensity-modulated proton therapy; IMRT = intensity-modulated radiation therapy; Mo = months; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of patients; NA = not available; NED = no evidence of disease; OAR = organ at risk; PET = positron emission tomography; RBE = relative biological effectiveness; RT = radiotherapy; S = surgery; SUVmax = maximum value of standard uptake value; UICC = cancer staging of Union for International Cancer Control; VEGF = vascular endothelial growth factor.

【緒言】

SMARCB1 (INI-1)は染色体22q11.2.に位置する腫瘍抑制遺伝子であり、多くの悪性腫瘍で関連性が認められている¹²。2014年にAgaimyら¹とBishopら²はSMARCB1発現が欠損した鼻副鼻腔癌を初めて報告した。この疾患は病理形態学的にラブドイド(rhabdoid)や基底(basaloid)細胞の特徴を持ち未分化癌(undifferentiated carcinoma)や他の低分化癌と診断されることが多いため³、正確な発生頻度の推定は困難であるが、日常臨床において遭遇する機会が極めて少ない稀な腫瘍である。今回SMARCB1欠損篩骨洞癌に対して強度変調陽子線治療を行った症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

【症例】

治療前経過および画像所見

40代女性。元々副鼻腔炎の既往があり近医で加療されていた。徐々に鼻腔腫瘍の顕在化と増大、鼻出血を繰り返すようになり、生検実施するも良性の診断であった。その後、左視力低下が出現したため内視鏡下鼻腔腫瘍摘出術を施行。術中、腫瘍易出血にて出血多量となり摘出困難の判断となり、結果的に生検にとどまった。術後の病理診断においてSMARCB1陰性が確認され、形態及び免疫形質特性からSMARCB1欠損癌の診断となる。造影CT(図1a)では、篩骨洞左側を首座とした増強効果を伴う腫瘍が、前頭蓋底の骨壁破壊を伴い、頭蓋内への浸潤が疑われた。造影MRI(図1b)において、腫瘍はT1強調画像にて低信号、T2強調画像にて軽度高信号から低信号を示す境界明瞭な腫瘍であり、明瞭な増強効果を示した。脳実質には信号異常を認めず、腫瘍の頭蓋内浸潤は硬膜を超

えないものと考えられた一方、上眼窩裂付近に増強効果を認め、視神経への浸潤が疑われた。¹⁸F-FDG-PET/CT(図1c)においては同部位にSUVmax = 6.6の異常集積を認めた。頭頸部がんボードにてSMARCB1欠損篩骨洞癌、cT4bN0M0、stage IVB(UICC 8th)の診断、手術は困難であり、陽子線治療単独の方針となる。日本放射線腫瘍学会の定める粒子線治療の統一治療方針に従い、65Gy(RBE)/26frでの照射方針となる。

陽子線治療計画

陽子線治療において、腫瘍縮小による線量分布の変化を懸念し、sequential boost法によるadaptive radiotherapyの方針とした⁴。初回の治療計画CT(1st CT)において、GTV+1cmを基本として適宜鼻副鼻腔領域を含んだCTV1を設定し、D50指示にて40Gy(RBE)/16frの治療計画を作成した(1st plan)。途中で治療計画CTを撮像しなおし(2nd CT)、GTV+0.5cmを基本として適宜鼻副鼻腔領域を含んだCTV2を設定し、D50指示にて25Gy(RBE)/10frの治療計画を作成した(2nd plan)。リスク臓器(OAR: organ at risk)の主な線量制約を表1に示す。陽子線治療計画シミュレーションはVQA(Hitachi, Ltd., Hitachi, Japan)を用いた。陽子線治療におけるRBE(relative biological effectiveness)は1.1として計算された⁵。ビームアレンジは、1st planにおいては10, 60, 315°の3門で、2nd planにおいては10, 70°の2門を用いた。体表近くの線量投与のためにショートレンジアプリケーターを使用した。位置の誤差3mm、飛程の誤差3.5%を見込んだrobust optimizationを用いた強度変調陽子線治療(IMPT: intensity-modulated proton therapy)の治療計画を作成した。腫瘍への線量投与を優先した場合、左目及び左

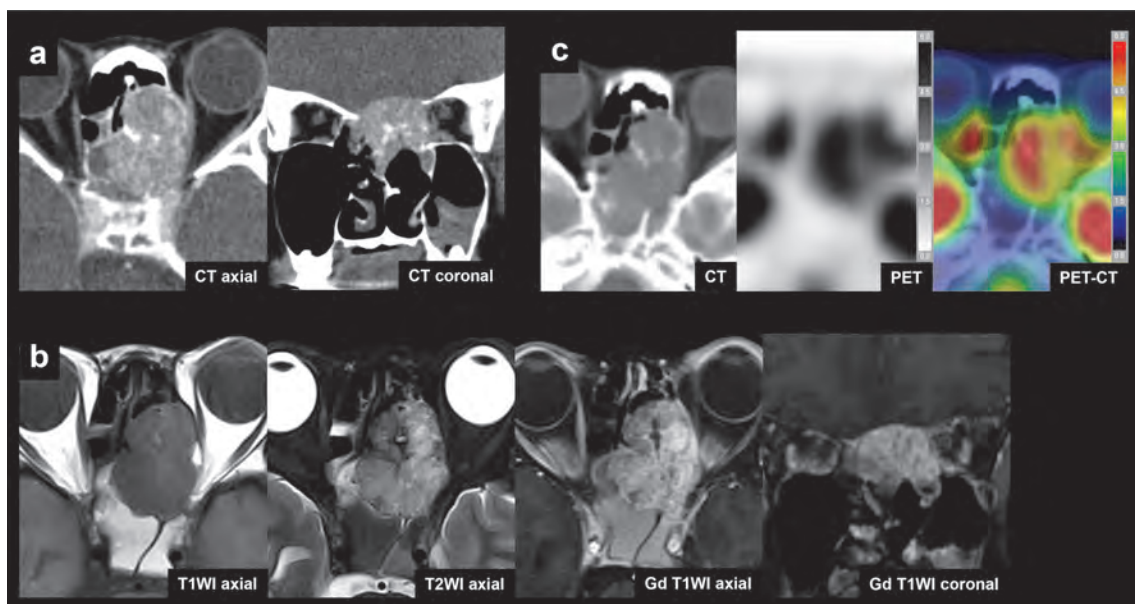


図1 治療前画像：造影CT axial及びcoronal像(a)；T1WI axial像，脂肪抑制T2WI axial像，Gd造影後脂肪抑制T1WI axial及びcoronal像(b)；CT, PET及びPET/CT axial像，スケールはSUVを示す(c)

表1 リスク臓器の線量制約：リスク臓器(OAR：organ at risk)における線量制約

OAR	Criteria	Acceptable Criteria
Brainstem	Dmax < 50 Gy(RBE)	Dmax < 54 Gy(RBE) D1cc < 50 Gy(RBE)
Spinal cord	Dmax < 46 Gy(RBE)	Dmax < 50 Gy(RBE) D1cc < 46 Gy(RBE)
Optic Nerve, Chiasma	Dmax < 46 Gy(RBE)	Dmax < 50 Gy(RBE)
Eye	Dmax < 45 Gy(RBE)	Dmax < 50 Gy(RBE)
Brain	Dmax < 70 Gy(RBE)	Dmax < 74 Gy(RBE) D1cc < 70 Gy(RBE)

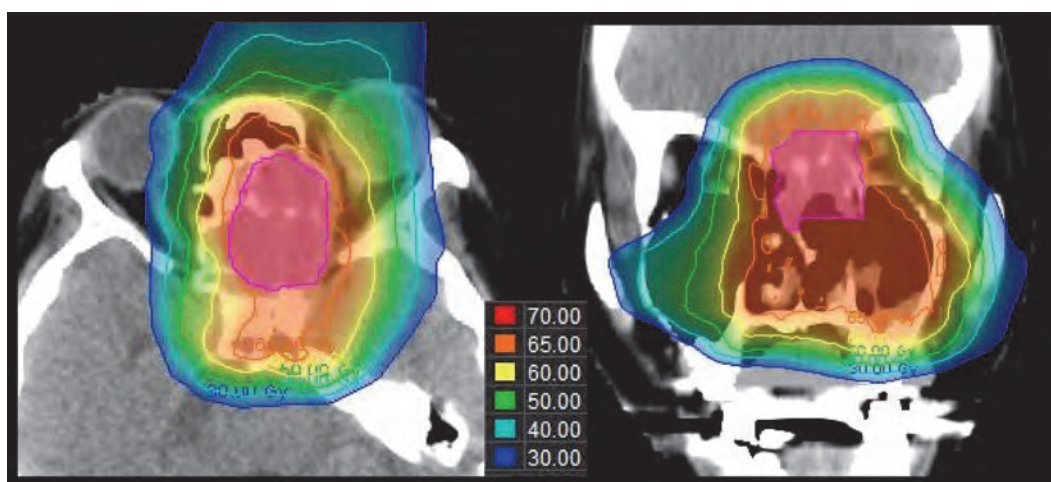


図2 陽子線治療線量分布図：1st plan及び2nd planの合算線量分布．線量の単位はGy(RBE)．

視神経は腫瘍が近接しており線量制約を満たせず、将来的な失明等のリスクを患者に説明して承諾の上で最終的なプランを確定した。作成後のプランは左右背腹頭尾の6方向にアイソセンターが3mm動いた際のシミュレーションをVQA上でを行い、プランのrobustnessが問題ないことを確認した。実際の陽子線治療システムはPROBEAT (Hitachi, Ltd., Hitachi, Japan)が使用された⁶。1st planと2nd planをMIM-MAESTRO (MIM Software, Cleveland, OH, USA)にて合算した線量分布を図2に示す。

陽子線治療および治療後経過

外来にて陽子線治療が実施され、特に休止はなかった。急性期副作用の最悪グレード(CTCAE v5.0)は皮膚炎グレード2、角結膜炎グレード2、口腔粘膜炎グレード2、味覚低下グレード1、口内乾燥グレード1であった。腫瘍は著明に縮小し、完全奏功(CR：complete response)の判定となる。治療後3年0カ月の時点における単純MRI(図3a)とFDG-PET/CT(図3b)を示す。腫瘍は治療前と比較して著明に縮小しており、左篩骨洞に小さな軟部組織が残存するものの、FDG-PETの異常集積は認めない。3年6か月のMRIでも同様の所見であり、CRを維持しているものと判断している。また、遠隔転移の出現も認めていない。

晩期副作用に関して、治療後3年6か月のMRIにて腫瘍近傍の前頭葉・左側頭葉に小さな異常増強域が出現した(図4)。症状はなく、脳神経外科コンサルトの上脳壊死疑いの診断となり(グレード1)、経過観察となっている。目に関しては、治療後定期的に眼科を受診している。左白内障の進行あり、治療後3年5カ月の時点で眼内レンズを挿入している。治療後3年7カ月の時点で左矯正視力は0.6であるが、左放射線網膜炎が発症しており、VEGF(vascular endothelial growth factor)阻害薬眼内注入療法が施行されている。

【考察】

SMARCB1欠損鼻副鼻腔癌の発症頻度に関して、Bellら⁷は鼻副鼻腔腫瘍の3.3%でSMARCB1欠損が認められたと報告している。しかしながら、鼻副鼻腔腫瘍自体が頭頸部腫瘍全体の8%程⁸と低い発症頻度であり、SMARCB1欠損鼻副鼻腔癌は非常に稀な腫瘍と考えられる。

SMARCB1欠損鼻副鼻腔癌に対する標準治療法は確立されておらず、治療法や予後に関するまとまった報告は少ない。主な報告を表2に示す^{2,7,9-13}。Agaimyら¹⁰の報告は症例数が39例と最も多いが、そのうち22例が手術及び術後治療(放射線治療

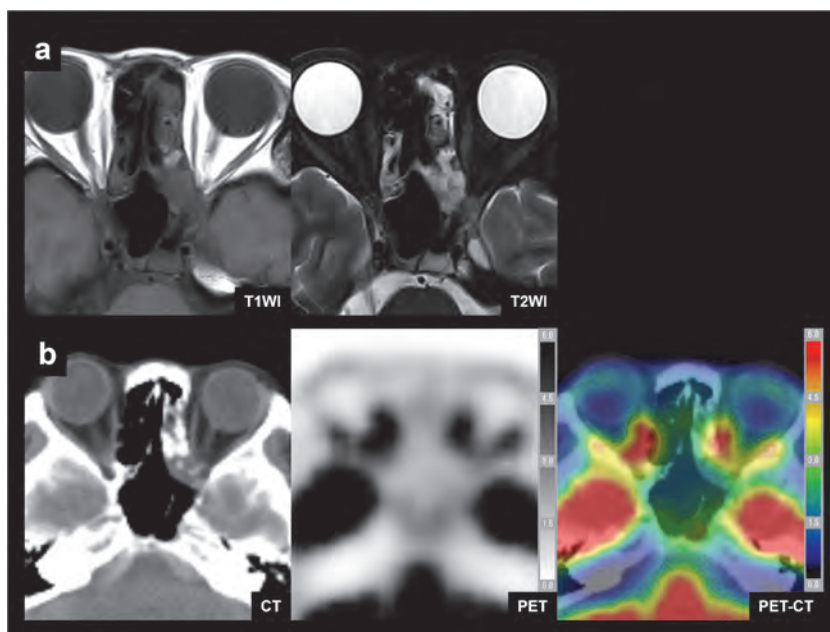


図3 治療後3年時における画像所見：T1WI及び脂肪抑制T2WI (a)；CT, PET及びPET/CT, スケールはSUVを示す (b)

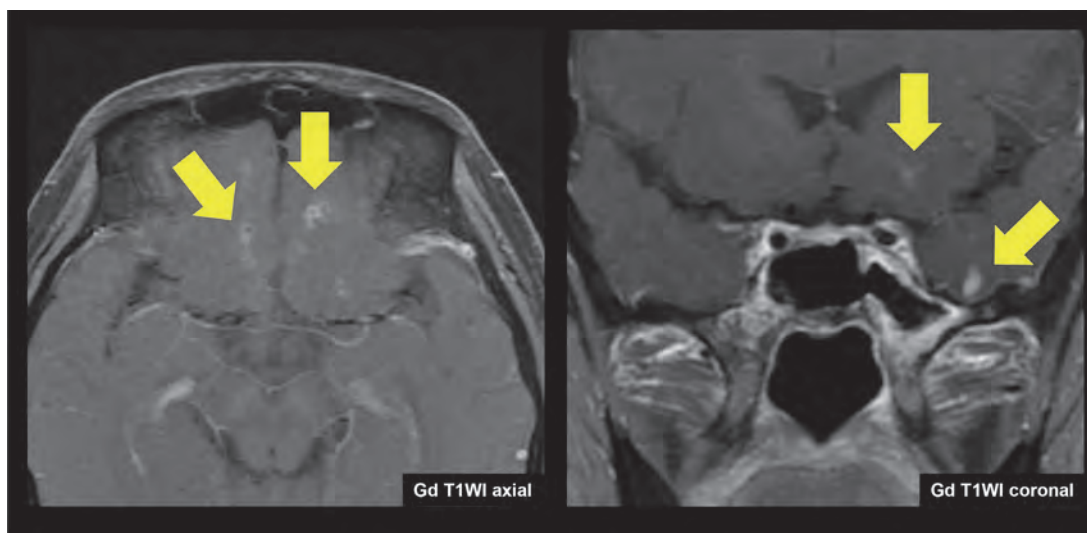


図4 治療後3年6か月時における脳MRI所見：Gd造影後脂肪抑制T1WI axial及びcoronal像。黄色矢印は新たに出現した異常増強像を示す。

もしくは化学療法のいずれか、またはそれらを組み合わせ)を受けていた。4例が手術単独、5例が放射線治療単独もしくは化学療法単独を受けていた。追跡調査では17例(追跡可能患者30例における56%)が0～102ヶ月後(中央値52ヶ月)に原病死しており、9例(30%)が無再発生存していた(観察期間11～115、中央値26ヶ月)。再発形式は局所再発10例、領域再発3例、遠隔転移11例(重複を含む)であった。これらの報告からは、多くは手術を主体としており、術後に放射線治療や化学放射線療法の組み合わせが選択されることが多いようである。手術主体で術後治療も多く行われているにも関わらず、再発形式の多くは局所再発を含んでいる。また、少なからず遠隔

転移も認めている。無再発(NED)を保っているのは全体の1/3程であり、予後の悪さがうかがわれる。参考として、これら7つの報告のうち生死及び経過観察期間が判明している58例においてKaplan-Meier法による生存時間解析を行った。統計ソフトはJMP Pro v14.0.0(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。経過観察期間中央値は15.5(1 - 115)ヶ月。2年生存率は57.5(95%信頼区間：42.3 - 71.5) %であった。

副鼻腔癌に対する陽子線治療に関して、Samirらによるメタアナリシスにおいて陽子線とX線による強度変調放射線治療(IMRT：intensity-modulated radiation therapy)との比較がなされているが、5年無病生存率およびより長期の局所制御率に

表2 治療法と予後に関する主な報告

Authors	Year of publication	N	Treatment	Site of relapse	Clinical status	Median follow-up period
Bishop JA et al.	2014	9	S+RT+C (3) S+RT (5) S (1)	Local (2) Local+Regional (1) Local+Distant (1) Distant (1)	NED (3) DOD (4) DOC (1)	17 Mo
Bell D et al.	2015	4	S+RT+C (4)	Local (1) Local+Regional (1) Local+Regional+Distant (1)	NED (1) AWD (2) DOD (1)	18 Mo
D R Shatzkes et al.	2016	7	S+RT+C (7)	NA	NED (7)	9 Mo
Agaimy A et al.	2017	39	S+RT+C (13) S+RT (9) S (4) RT+C (2) C (3)	Local (6) Local+Distant (3) Local+Regional+Distant (1) Regional (2) Distant (7)	NED (9) AWD (3) DOD (17) DOC (1)	17 Mo
Laco J et al.	2017	4	S+RT (3) S+RT+C (1)	Local (3)	NED (1) DOD (2) DOC (1)	72 Mo
Kakkar A et al.	2019	13	S+RT+C (4) C (1)	Local (1)	NED (2) DOD (1)	13 Mo
Vaziri Fard E et al.	2019	3	S+RT+C (1) RT+C (2)	Distant (1)	AWD (3)	11 Mo

略語: AWD = alive with disease; C = chemotherapy; DOC = died of other causes; DOD = died of disease; Mo = months; N = number of patients; NA = not available; NED = no evidence of disease; RT = radiotherapy; S = surgery.

において陽子線で有意に良好な成績が報告されている¹⁴。このメタアナリシスにおいてはリンパ腫を除くすべての組織型の鼻副鼻腔悪性腫瘍が含まれており、未分化癌や他の低分化癌なども対象となっている。SMARCB1欠損副鼻腔癌は従来これらの癌として診断されることが多いと考えられ、このメタアナリシスにおいてはSMARCB1欠損副鼻腔癌が一定数含まれている可能性がある。雑多な組織型を含んだメタアナリシスにおいて、IMRTよりも陽子線治療において有意に良好な成績が示されていることから、SMARCB1欠損副鼻腔癌においても同様にIMRTよりも陽子線治療において良好な治療成績が期待されるものと考えられる。

IMPTは、複数の方向から強度分布を変調させた陽子線を照射することにより、自由度の高い線量分布を作成することができる技術である。鼻副鼻腔癌においては腫瘍への高線量投与及び近接する正常臓器の線量低減が期待されている¹⁵。しかしながら本症例は腫瘍が左目及び左視神経に近接しており、腫瘍への線量投与を優先した場合、IMPTであっても線量制約を満たすことができなかった。また、頭蓋底浸潤があったことからその周囲正常脳にも高線量が投与されており、晩期障害としての脳壊死(グレード1)を認めている。一方でT4bの副鼻腔癌を少なくとも3年6か月間制御しており、標的に対する線量投与は確実に進められていたものと考えられる。視器官及び脳に接する鼻副鼻腔癌に対する放射線治療は、その根治性

と起きうる障害のバランスが重要である。本症例は根治性を最大の目的としたが、その場合は安易に正常臓器の線量を下げるとは腫瘍線量低減のリスクを招きうるため、慎重な治療計画が求められる。事前の十分な説明と患者理解が必須であり、また、治療後は長期にわたる経過観察が重要である。

【結語】

SMARCB1欠損篩骨洞癌に対してIMPTを行った症例を報告した。3年6か月後において再発・転移を認めず順調な経過である。視神経や脳に接する鼻副鼻腔癌は、IMPTにおいても晩期障害が避けえない場合があり、長期にわたる経過観察が重要である。

【引用文献】

1. Agaimy A, Koch M, Lell M, Semrau S, Dudek W, LWachter D, Knöll A, Iro H, Haller F, Hartmann A. SMARCB1(INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma: a novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1274–1281.
2. Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI1)-deficient carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1282–1289.
3. Allison DB, Bishop JA, Ali SZ. Cytopathologic

- characteristics of SMARCB1 (INI-1) deficient sinonasal carcinoma: A potential diagnostic pitfall. *Diagn Cytopathol.* 2016 Aug;44(8):700-3.
4. Nishimura Y, Ishikura S, Shibata T, Kodaira T, Ito Y, Tsuchiya K, Murakami Y, Saitoh JI, Akimoto T, Nakata K, Yoshimura M, Teshima T, Toshiyasu T, Ota Y, Ishikawa K, Shimizu H, Minemura T, Nakamura K, Hiraoka M. A phase II study of adaptive two-step intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal cancer (JCOG1015). *Int J Clin Oncol.* 2020 Jul;25(7):1250-1259.
 5. Maeda K, Yasui H, Matsuura T, Yamamori T, Suzuki M, Nagane M, Nam JM, Inanami O, Shirato H. Evaluation of the relative biological effectiveness of spot-scanning proton irradiation in vitro. *J Radiat Res.* 2016 Jun;57(3):307-11.
 6. Shimizu S, Miyamoto N, Matsuura T, Fujii Y, Umezawa M, Umegaki K, Hiramoto K, Shirato H. A proton beam therapy system dedicated to spot-scanning increases accuracy with moving tumors by real-time imaging and gating and reduces equipment size. *PLoS One.* 2014 Apr 18;9(4):e94971.
 7. Bell D, Hanna EY, Agaimy A, Weissferdt A. Reappraisal of sinonasal undifferentiated carcinoma: SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma: a single-institution experience. *Virchows Arch.* 2015 Dec;467(6):649-656.
 8. Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2016. http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/2016syourei_houkoku.pdf Accessed September 17, 2020.
 9. Shatzkes DR, Ginsberg LE, Wong M, Aiken AH, Branstetter BF 4th, Michel MA, Aygun N. Imaging Appearance of SMARCB1 (INI1)-Deficient Sinonasal Carcinoma: A Newly Described Sinonasal Malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Oct;37(10):1925-1929.
 10. Agaimy A, Hartmann A, Antonescu CR, Chiosea SI, El-Mofty SK, Geddert H, Iro H, Lewis JS Jr, Märkl B, Mills SE, Riener MO, Robertson T, Sandison A, Semrau S, Simpson RH, Stelow E, Westra WH, Bishop JA. SMARCB1 (INI-1)-deficient Sinonasal Carcinoma: A Series of 39 Cases Expanding the Morphologic and Clinicopathologic Spectrum of a Recently Described Entity. *Am J Surg Pathol.* 2017 Apr;41(4):458-471.
 11. Laco J, Chmelařová M, Vořmíková H, Siegllová K, Bubancová I, Dundr P, Němejcová K, Michálek J, Čelakovský P, Mottl R, Sirák I, Vořmík M, Ryška A. SMARCB1/INI1-deficient sinonasal carcinoma shows methylation of RASSF1 gene: A clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic study of a recently described entity. *Pathol Res Pract.* 2017 Feb;213(2):133-142.
 12. Kakkar A, Antony VM, Pramanik R, Sakthivel P, Singh CA, Jain D. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma: a series of 13 cases with assessment of histologic patterns. *Hum Pathol.* 2019 Jan;83:59-67.
 13. Vaziri Fard E, Zhang S, Cai Z, Ding J, Sun Q, Saluja K, Zhu H. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinicopathological spectrums and diagnosis reappraisal. *Hum Pathol.* 2019 Jul;89:62-70.
 14. Samir H Patel, Zhen Wang, William W Wong, Mohammad Hassan Murad, Courtney R Buckey, Khaled Mohammed, Fares Alahdab, Osama Altayar, Mohammed Nabhan, Steven E Schild, Robert L Foote. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):1027-38.
 15. Lomax AJ, Goitein M, Adams J. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother Oncol.* 2003 Jan;66(1):11-8.