
嗅神経芽細胞腫

1. 病期診断

modified Kadish 分類 [1,2]

Group A: 鼻腔内に限局

Group B: 副鼻腔に進展

Group C: 鼻副鼻腔外に進展

Group D: 転移あり

Dulguerov and Calcaterra 病期分類 [3,4]

T1: 鼻副鼻腔内(蝶形骨洞を除く)に限局

T2: 鼻副鼻腔内(蝶形骨洞を含む)から篩板に進展

T3: 眼窩内もしくは前頭蓋内に進展(硬膜浸潤なし)

T4: 頭蓋内進展(硬膜・脳浸潤あり)

N0: 頸部リンパ節転移なし

N1: 頸部リンパ節転移あり

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

2. 総論

■ 臨床的特徴

嗅神経芽細胞腫は嗅粘膜上皮を由来とする神経外杯葉性悪性腫瘍であり、小円形細胞腫瘍形態を呈する。肉眼的には赤みを帯びた易出血性のポリープ様の所見を呈し、篩板近辺の鼻腔で増大し副鼻腔や頭蓋内に進展する[5]。局所症状として片側性の鼻閉、鼻出血が多く、頭蓋内や眼窩内浸潤により頭痛、眼球突出、複視が生じる。画像診断には造影 MRI が有用である。血管豊富な腫瘍であり、T1 強調像で低信号、T2 強調像で等～高信号を呈し、Gd で内部不均一、辺縁明瞭に造影されることが多い[6]。頸部リンパ節転移の頻度は約 15%とされる[7]。5 年生存率は、腫瘍が鼻腔内に現局している場合は 75～90%、副鼻腔に浸潤している場合は 68～71%、副鼻腔外に進展している場合は 41%～47%と報告されている[8]。10 年以上経過したあとに再発する症例もあり長期経過観察が必要である。

■ 疫学的特徴

- ・全鼻副鼻腔腫瘍の約 3%、全鼻副鼻腔悪性腫瘍の約 5%を占める[4,9]
- ・年間発症数は人口 10 万人あたり 0.04 人の希少疾患である[10]。
- ・性差はないとされているが、男性にやや多い[4,9,11,12]。

- ・発症年齢は 20 歳代と 60 歳代の 2 峰性で中央値は 50 代前半である[11,12]。
- ・ほかの鼻副鼻腔悪性腫瘍と同様に初発症状は一側性の鼻閉、反復性鼻出血、嗅覚低下など[4,9,11]。

■ 診療の全体的な流れ

- ・内視鏡検査: 多くは鼻腔上方に存在し、赤みを帯びた易出血性の腫瘍として確認される。
- ・画像検査: CT、MRI、PET-CT など で進展範囲と転移の有無を評価し病期分類を行う。
- ・病理学的診断: 組織診断の確定は難しく、免疫組織染色が診断に重要であり、Synaptophysin, NSE, Chromogranin-A, CD5, S-100 が陽性となる[10]。腫瘍は易出血性であり生検の際は注意する必要がある。鑑別疾患として神経内分泌癌、未分化癌、悪性黒色腫、ユーイング肉腫などがあげられる。病理組織学的分類には、Hyams 分類が用いられ[13]、5 つの研究のメタアナリシスで Garde I - II 症例の5年生存率は 56%で、III-IV症例は 20%と報告されているなど、Hyams 分類は予後と相関するとの報告が多い[4,14]。

Hyams 分類

	小葉形成	核分裂像	細胞異型	繊維化	ロゼット	壊死
Grade I	+	なし	なし	高度	HW ロゼット	なし
Grade II	+	軽度	軽度	中等度	HW ロゼット	なし
Grade III	+/-	中等度	中等度	軽度	FM ロゼット	中等度
Grade IV	+/-	高度	高度	なし	なし	広範囲

3. 治療

■ 治療方針

切除可能例に対しては手術による完全切除と術後放射線治療の組み合わせが標準的なアプローチと考えられており、再発高リスク症例には術前・術後化学療法が選択される場合がある。遠隔転移例に対する治療の中心は薬物治療となる。また切除不能、手術を希望されない場合は放射線治療が検討される。

■ 手術

以前は顔面外切開±開頭頭蓋底手術 (craniofacial resection) が用いられることが多かったが、近年では顔面外切開に代わり経鼻内視鏡下手術が多く行われている。経鼻内視鏡下頭蓋底手術は従来の外切開による手術と同等の成績を示すことが報告されているが[15]、内視鏡アプローチは比較的小さな腫瘍で適用される場合が多いと考えられ、術式は腫瘍の進展度、手術チームの経験などで総合的に決められるべきである。腫瘍を一塊切除するか、分割切除するかは未だ議論が分かれており、内視鏡アプローチでは Multi-layer resection が汎用されている[16]。

■ 放射線治療

放射線治療は手術非適応例に対する根治照射、及び術前・術後照射が行われる。特に進行期においては化学療法の組み合わせを考慮する。

Kadish 分類ステージ A-C に対する放射線治療単独の治療成績についての文献レビュー[17]によると、ステージ

Aでは全例(6/6)で完全奏効(CR)が得られ、ステージB、CにおけるCR割合はそれぞれ58%(7/12)、19%(7/37)であったと報告されており、ステージB、Cといった局所進行例では化学療法を含めた集学的治療が必要と結論づけている。

術前照射では45-50Gy、術後照射では50-66Gy、手術不能例では65-70Gyで行われている。1日1回1.8から2.5Gy、週4から5回が一般的である。線量に関してその根拠となる報告は乏しいが、54Gy以下で予後が悪いとする報告がある[18]。

手術に関連した放射線治療のタイミングに関する明確なエビデンスは存在しない。術前照射の有用性を示す報告があるもの[19]、手術を前提とした45-50Gy程度の線量は、前述の通りONBにおいてやや不足である可能性を否定しきれない。一方、60Gy程度の術後照射を基本とした報告が散見され、手術と術後照射の組み合わせが最も予後がよいと結論付けた報告が複数存在する[18, 20]。現時点において術前照射よりも術後照射が標準的と考えられる。

cN0症例に関して、早期例での後発頸部リンパ節転移の頻度は低いとされ頸部予防照射は推奨されない。局所進行例(Kadish C)においては2-4割ほどの後発頸部リンパ節転移の報告があり[21]、頸部への予防照射を検討する。ただし、頸部予防照射により頸部領域制御率は向上するものの生存率には寄与しないと報告がある[22]。

腫瘍は視神経・視交叉・眼球・脳幹・脳などに近接するため、晩期障害のリスク軽減のために一般的な三次元原体照射よりも強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy; IMRT)もしくは陽子線治療が望ましい。

粒子線治療(重粒子線・陽子線治療)は線量集中性に優れ、嗅神経芽細胞腫においては近年本邦より良好な治療成績が報告されている[23-25]。鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍に対する放射線治療のシステマティックレビューによると、生存成績では粒子線治療(陽子線治療および重粒子線治療)と放射線治療の比較が行われ、粒子線治療が有意に良好であることが示された(長期成績 relative risk 1.27, 95%CI 1.01-1.59, p=0.037/ 5年 relative risk 1.51, 95%CI 1.14-1.99 p=0.0038)[26]。さらに陽子線治療とIMRTとの比較も行っており、無再発生存および局所制御において陽子線治療が優れていたと報告されている(無再発生存 HR1.44, 95%CI:1.01-2.05 p=0.045/ 局所制御 HR1.26, 95%CI: 1.05-1.51;p=0.011)。以上の有効性安全性に関するデータから、嗅神経芽細胞腫に対する放射線治療は陽子線治療、重粒子線治療、あるいはIMRTが選択肢となるが、適切な放射線治療法の選択は手術を含む併用療法、病巣の進展範囲とその適切な照射線量も考慮しカンサーボードで方針決定するのが望ましい。

■ 薬物治療

嗅神経芽細胞腫に関しては、全ての病期においてランダム化比較試験による質の高いエビデンスに基づく標準的な薬物療法は確立していない。しかしながら、嗅神経芽細胞腫に対する薬物療法の有用性に関するデータは散見され、以下にそのまとめを記す。

<局所進行例に対する集学的治療としての化学療法>

局所進行例に対する標準的なアプローチとしては、切除可能であれば外科的手術を、切除不能であれば放射線治療(粒子線治療を含む)を主軸とした集学的治療が行われる。

局所進行例に対する化学療法を含む集学的治療に関するデータとしては、1本の前向き研究と数本の遡及的検討が報告されている[27-34]。Fitzekらは、鼻腔を原発とするKadish分類ステージB・Cの嗅神経芽細胞腫および

神経内分泌癌 (NEC) を対象とした、シスプラチン+エトポシド (PE) による導入化学療法の有用性を検証する第 II 相試験の結果を報告している [27]。プロトコール治療は、2 コースの PE 療法を行った時点で効果判定を行い、奏効例については放射線治療 (粒子線治療を含む) を、非奏効例では外科的切除後に放射線治療を行い、照射後に 2 コースの PE 療法を追加するといった内容であった。登録例は 19 例、うち 15 例が Kadish 分類ステージ C であった。14 例が CR かつ無再発生存中と報告されており、過去の報告と比較して良好な成績が示されたものの、個々の症例の治療経過をみるとプロトコール治療からの逸脱が多く、前向き試験であるが質の高いエビデンスとは言い難い。その他の報告は、いずれも単施設における 10 例程度の報告であり、Kadish 分類のステージ B・C を主たる対象として、集学的治療としてシスプラチンやエトポシドをベースとした化学療法を行った治療成績が示されている [28-34]。しかし、報告ごとに用いている化学療法にバラツキがあり、対象の一部に Kadish 分類ステージ A や術後再発例・遠隔転移例を含んでいることから、現時点において局所進行嗅神経芽細胞腫の集学的治療における薬物療法の有用性について見解を示すことは困難であり、更なるデータの蓄積が必要である。

<再発・転移 ONB に対する緩和的化学療法>

局所進行例と同様に、頸部リンパ節や遠隔転移を有する Kadish 分類ステージ D や根治治療後の再発例に対する緩和的化学療法についても少数例のケースシリーズのみである。こうしたデータのシステマティックレビューを行った報告 [35]によると、再発・転移 ONB であっても、外科的切除や放射線治療といった局所治療を含めた集学的治療は良好な予後と相関することが示されている。また化学療法レジメンとしては、小細胞肺癌に準じたプラチナベースの併用療法 (PE 療法やシスプラチン+イリノテカン療法) が多く用いられていたが、プラチナ含有レジメンとそれ以外の化学療法で有意な予後の差は認められないことも示されている。プラチナ非含有レジメンとしては、ドセタキセル+イリノテカン療法 [36]、EP 療法/ドキシソルビシン+イフォスファミド+ビンクリスチン交替療法 [37]、テモゾロミド療法 [38]などが検討されている。

2020 年に米国 SEER データベースを用いた ONB における化学療法の有用性を検討した研究結果が報告されており、全生存及び疾患特異的生存の双方において化学療法施行例のほうが予後不良な傾向にあったと結論づけている [39]。しかし、本データは Kadish 分類のステージ A-D すべてを含む検討であり、患者背景は調整されているものの患者選択バイアスの影響があること、化学療法の内容が不明であるため、本データのみで ONB への化学療法の有用性を否定することはできないと考える。再発・転移嗅神経芽細胞腫に対する有用な化学療法レジメンの確立は喫緊の課題であり、更なる検討が求められている。

<網羅的遺伝子解析に基づく治療標的に関する検討>

近年の解析技術の目覚ましい発展により、嗅神経芽細胞腫についても網羅的遺伝子解析に基づく遺伝子異常に関するデータが報告されている [40-43]。*PIK3CA*, *CDKN2A/2C*, *NF1* における遺伝子異常が主であり、*FGFR3* の遺伝子増幅例の報告や、*PDGFR-B* 遺伝子異常を持つ症例へのスニチニブ療法の報告などは散見されるものの、現時点では網羅的遺伝子解析に基づく有望な治療標的の同定や、それに基づく治療薬の開発といった具体的な段階には入っていない。

<その他の治療選択肢・現在進行中の臨床試験>

現時点では適応外の治療ではあるが、神経内分泌腫瘍(NET)の治療に用いられる peptide receptor radioligand therapy (PRRT)の嗅神経芽細胞腫に対する有用性を示唆する報告が近年散見され、ケースレポートレベルではあるが、複数の前治療例を有する嗅神経芽細胞腫において奏効を示した事例もあり、今後の有力な治療選択肢となる可能性を有している [44-47]。

その他、小児発症を主とする神経芽細胞腫に関しては複数の臨床試験が進行中であるが、ONBを対象にした薬物療法に関する臨床試験は極めて少なく、本邦では遺伝子組み換えウイルスを用いた治療の臨床試験(UMIN000011636)が進行中である。

資金源

本疾患トピックの基本的特徴の作成には、厚生労働省科学研究費がん対策推進総合研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」(研究代表者 小寺泰弘)の資金の協力を得た。

参考文献

- [1] Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27: 835-842.
- [2] Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* 1976; 37: 1571-1576.
- [3] Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope.* 1992; 102: 843-849.
- [4] Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 683-690.
- [5] 花澤豊行. 嗅神経芽細胞腫の診断と治療. *日耳鼻.* 2016 ; 119: 1148-1489.
- [6] Pickuth D, Heywang-Kobrunner SH, Spielmann RP. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of olfactory neuroblastomas. *Clin Otolaryngol.* 1999; 24: 457-461.
- [7] Nalavenkata SB, Sacks R, Adappa ND, et al. Olfactory Neuroblastoma: Fate of the neck--A long-term multicenter retrospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 ; 154 : 383-389.
- [8] 小林謙也. 【めずらしい腫瘍に対するアプローチ】治療法がめずらしい嗅神経芽細胞腫. *JOHNS.* 2020; 36: 1503-1507.
- [9] Wenig B, Dulguerov P, Kapadia S, et al. Neuroectodermal Tumours. In *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.* IARC Press; 2005: pp66-70.
- [10] Tompson LD. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* 2009; 3: 252-259.
- [11] 竹中幸則, 山本雅司, 曹 弘規, 他. 嗅神経芽細胞腫 14 症例の治療成績および本邦症例の検討. *日耳鼻.* 2014; 117: 666-672.
- [12] Platek ME, Merzianu M, Mashtare TL, et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. *Radiat Oncol.* 2011; 6: 41.

- [13] Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L, et al. Olfactory neuroblastoma: Tumors of the upper respiratory tract and ear. Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 25. Armed Forces Institute of pathology; 1988: pp240-248.
- [14] Tajudeen BA, Arshi A, Suh JD, et al. Esthesioneuroblastoma: an update on the UCLA experience, 2002-2013. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76: 43-9.
- [15] Fu TS, Monteiro E, Muhanna N, et al. Comparison of outcomes for open versus endoscopic approaches for olfactory neuroblastoma: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Head Neck*. 2016; 38 Suppl 1:E2306-2316.
- [16] Castelnovo PG, Delu G, Sberze F, et al. Esthesioneuroblastoma: endonasal endoscopic treatment. *Skull Base*. 2006 ; 16: 25-30.
- [17] Benfari G, Fusconi M, Ciofalo A, et al. Radiotherapy alone for local tumour control in ethesioneuroblastoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008; 28: 292-297.
- [18] Ozsahin M, Gruber G, Olszyk O, et al. Outcome and prognostic factors in olfactory neuroblastoma: a rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78: 992-997.
- [19] Sohrabi S, Drabick JJ, Crist H, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for advanced esthesioneuroblastoma: a case series and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2011; 29: e358-361.
- [20] Ow TJ, Hanna EY, Roberts DB, et al. Optimization of long-term outcomes for patients with esthesioneuroblastoma. *Head Neck*. 2014; 36: 524-530
- [21] Biau J, Lapeyre M, Troussier I, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol*. 2019; 134: 1-9.
- [22] Jiang W, Mohamed ASR, Fuller CD, et al. The role of elective nodal irradiation for esthesioneuroblastoma patients with clinically negative neck. *Pract Radiat Oncol*. 2016; 6: 241-247.
- [23] Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 758-762.
- [24] Nakamura N, Zenda S, Tahara M, et al. Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Radiother Oncol*. 2017; 122: 368-372.
- [25] Suefuji H, Koto M, Demizu Y, et al. A Retrospective Multicenter Study of Carbon Ion Radiotherapy for Locally Advanced Olfactory Neuroblastomas. *Anticancer Res*. 2018; 38: 1665-1670.
- [26] Patel SH, Wang Z, Wong WW, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1027-1038.
- [27] Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. *Cancer* 2002; 94: 2623-2634.
- [28] Eich HT, Hero B, Staar S, et al. Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthsioneuroblastoma. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 233-240.
- [29] Loy AH, Reibel JF, Read PW et al. Esthesioneuroblastoma. Continued follow-up of a single institution's experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132: 134-138.
- [30] Argiris A, Dutra J, Tseke P et al. Esthesioneuroblastoma: The northwestern university experience. *Laryngoscope*

2003; 113: 155-160.

- [31] Su SY, Bell D, Ferrarotto R et al. Outcomes for olfactory neuroblastoma treated with induction chemotherapy. *Head and Neck* 2017; 39: 1671-1679.
- [32] Miller KC, Marinelli JP, van Gompel JJ et al. Utility of adjuvant chemotherapy in patients receiving surgery and adjuvant radiotherapy for primary treatment of esthesioneuroblastoma. *Head and Neck* 2019; 41: 1335-1341.
- [33] Mishima Y, Nagasaki E, Terui Y et al. Combination chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with continuous-infusion cisplatin and etoposide) and radiotherapy with stem cell support can be beneficial for adolescents and adults with esthesioneuroblastoma. *Cancer* 2004; 101: 1437-1444.
- [34] Kim DW, Jo YH, Kim JH et al. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. *Cancer* 2004; 101: 2257-2260.
- [35] Marinelli JP, Janus JR, van Gompel JJ et al. Esthesioneuroblastoma with distant metastases: Systematic review & meta-analysis. *Head and Neck* 2018; 40: 2295-2303.
- [36] Kiyota N, Tahara M, Fujii S et al. Nonplatinum-based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma. A retrospective analysis of 12 cases. *Cancer* 2008; 112: 885-891.
- [37] Turano S, Mastroianni C, Manfredi C et al. Advanced adult esthesioneuroblastoma successfully treated with cisplatin and etoposide alternated with doxorubicin, ifosfamide and vincristine. *J Neurooncol* 2010; 98: 131-135.
- [38] Wick W, Wick A, Küker W et al. Intracranial metastatic esthesioneuroblastoma responsive to temozolomide. *J Neurooncol* 2004; 70: 73-75.
- [39] Cranmer LD, Chau B, Rockhill JK et al. Chemotherapy in esthesioneuroblastoma/olfactory neuroblastoma. An analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 1973-2015 database. *Am J Clin Oncol* 2020; 43: 203-209.
- [40] Gay LM, Kim S, Fedorchak K et al. Comprehensive genomic profiling of esthesioneuroblastoma reveals additional treatment options. *The Oncologist* 2017; 22: 834-842.
- [41] Lazo de la Cega L, McHugh JB, Cani AK et al. Comprehensive molecular profiling of olfactory neuroblastoma identifies potentially targetable FGF3 amplifications. *Mol Cancer Res* 2017; 15: 1551-1557.
- [42] Topcagic J, Feldman R, Ghazalpour A et al. Comprehensive molecular profiling of advanced/metastatic olfactory neuroblastomas. *PLoS One*. 2018; 13: e0191244.
- [43] Preusser M, Hutterer M, Sohm M et al. Disease stabilization of progressive olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) under treatment with sunitinib mesylate. *J Neurooncol*. 2010; 97: 305-308.
- [44] Schneider JR, Shatzkes DR, Scharf SC et al. Neuroradiological and neuropathological changes after ¹⁷⁷Lu-Octreotate peptide receptor radionuclide therapy of refractory esthesioneuroblastoma. *Oper Neurosurg* 2018; 15: 100-109.
- [45] Makis W, McCann K, McEwan AJ. Esthesioneuroblastoma (olfactory neuroblastoma) treated with ¹¹¹In-octreotide and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT. *Clin Nucl Med* 2015; 40: 317-321.
- [46] Hasan OK, Ravi Kumar AS, Kong G et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for esthesioneuroblastoma. *J Nucl Med*. 2020; 61: 1326-1330.

[47] Sabongi JG, Gonçalves MC, Alves CD et al. Lutetium 177-DOTA-TATE therapy for esthesioneuroblastoma: A case report. *Exp Ther Med.* 2016; 12: 3078-3082.