

表 題 頭頸部腺様嚢胞癌に対する根治的放射線治療と術後放射線治療の臨床的検討：根治的放射線治療は治療選択肢となり得るか

論文の区分 論文博士

著 者 名 溝口 信貴

所 属 地方独立行政法人・神奈川県立病院機構  
神奈川県立がんセンター・放射線治療科

2022年 8月 15日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 放射線腫瘍学  
職名・氏名 教授・白井 克幸

## 目次

1.はじめに.....	2
2.対象と方法.....	4
2.1. 対象.....	4
2.2. 放射線治療.....	5
2.2.1. 術後放射線治療（PORT）.....	5
2.2.2. 根治的放射線治療（defRT）.....	5
2.3. 評価.....	6
2.4. 統計解析.....	6
3.結果.....	7
3.1. 患者背景.....	7
3.2. 全生存率（OS）.....	12
3.3. 局所制御率（LC）.....	12
3.4. 無遠隔転移生存率（DFS）.....	13
3.5. 無増悪生存率（PFS）.....	14
3.6. 全生存率と局所制御率のリスク因子.....	16
3.7. 臨床因子を有する患者における治療法別の OS および LC の比較.....	17
3.8. 急性期及び晩期有害事象.....	17
4. 考察.....	19
5. 結論.....	30
6. 引用文献.....	30

## 1.はじめに

腺様嚢胞癌は 1850 年代に Robin, Lorain, Laboulbene らにより耳下腺と鼻腔の稀な上皮性腫瘍として初めて報告され、顕微鏡で観察される特徴的な篩状配列 (cribriform pattern) や周囲組織および神経に沿った浸潤が指摘された。

1859 年には Billroth によって“cylindroma”という名称が用いられ、非常に再発しやすい腫瘍と報告されている。なお、まれな皮膚付属器腫瘍として知られる cutaneous cylindroma とは全く別の疾患概念である。現在の“adenoid cystic carcinoma”という名称は 1930 年に Spies によって導入されたが、当初 Robin らの報告にも関わらず、良性混合腫瘍の variant と考えられ、悪性腫瘍としての取り扱いは Dockerty および Mayo によって最終的に確立された[1]。

腺様嚢胞癌の年間の発生頻度は 100 万人あたり 3~4.5 人程度で、全ての頭頸部悪性腫瘍の ~1%、大唾液腺腫瘍の ~10% を占める [2-4]。SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) データベースによると、米国における腺様嚢胞癌の発生率は過去数十年にわたり低下している [5]。腺様嚢胞癌は緩徐ではあるが進行性の経過を辿り、特に原発巣局所では浸潤性に進展し、神経周囲浸潤を起こしやすいことが知られている。また、血行性転移、特に肺転移をきたす事が多く、その一方でリンパ節転移の頻度は高くない [6-8]。臨床また病理学的な予後因子に焦点を当てた研究は多くないが、先行研究によると頭頸部腺様嚢胞癌のリスク因子として、切除断端陽性、神経周囲浸潤、脈

管浸潤、solid type を含む組織型などが挙げられている[9-13]。腺様嚢胞癌は稀な疾患であることから大規模な症例を対象とした臨床試験は行われていないが、外科的切除及び術後放射線治療（PORT: postoperative radiotherapy）が標準治療とされ、根治的放射線治療（defRT: definitive radiotherapy）は効果が不十分とされている[14-18]。しかしながら、この根拠となる研究は1960年から1990年代の古典的な放射線治療技術に基づく症例が多く、defRTの有効性が過小評価されている可能性が高い。1950年頃から1990年代前半までは放射線治療は「2次元」的な治療計画が行われ、バリウムを用いた造影検査や診断用CTなどを参考に、X線透視画像上で腫瘍の位置や広がりを見出し照射範囲を決定していた。意図した領域への大まかな照射は可能であったが、適切な線量が照射されているかを評価することは困難な治療法であった。1990年代後半に入るとCTのスライス毎に腫瘍と周囲組織の形、部位を特定し、「3次元」的に再現することができる様になり、腫瘍の形状、領域に合わせて正確に照射することが可能となった。この照射技術は3DCRT（three-dimensional conformal radiation therapy）と呼ばれる。この3DCRTは腫瘍や正常組織の線量をDVH(dose volume histogram)を用いることで定量的に評価可能となり、現在でも多くの施設で用いられている技術である。本邦においては2000年代に入ると照射するビームに強弱をつけた強度変調放射線治療（IMRT:

intensity-modulated radiation therapy) が開始された。放射線治療計画装置と呼ばれる専用コンピュータによる最適化計算を行うことで、腫瘍には高い放射線量を、隣接する正常組織には放射線量を低く抑えることが可能となり、3DCRT と比較し、より高精度の治療が行われる様になった。近年の放射線治療技術の発達が目覚ましく、現代の治療技術を用いた defRT の再評価が必要と考えられる。

本研究の目的は、頭頸部腺様嚢胞癌に対する近年の放射線治療技術を用いた PORT および defRT の有効性および安全性を遡求的に解析することである。

## 2.対象と方法

### 2.1. 対象

1993年8月から2017年8月の期間に神奈川県立がんセンターにおいて組織学的に頭頸部腺様嚢胞癌と診断され、放射線治療を行なわれた44例を解析対象とした。病期分類はUICC (Union for international Cancer Control: 国際対がん連合) によるTNM分類(第8版)を用いた。腺様嚢胞癌の病理学的分類は、solid type と non-solid type のサブタイプに分けられるが[19]、本研究においても、その2つのサブタイプに分類した。当院の治療方針は、医学的に切除可能と判断され、手術による機能的・美容的な変化を患者が許容した症例においては外科切除を行い、その後のPORTの追加を推奨した。一方、医学的

に切除不能と判断される症例や手術拒否症例においては defRT を施行した。

外科切除はすべて当院で行い、手術手技、切除範囲は原発巣により異なるが、可能な限り完全切除を目指した。

## 2.2. 放射線治療

### 2.2.1. 術後放射線治療 (PORT)

腫瘍床を CTV (clinical target volume: 臨床的標的体積) に設定した。神経周囲浸潤のある症例においては頭蓋底や神経浸潤に沿った領域も CTV に含めた。PTV (planning target volume: 計画標的体積) は日々の照射の設定誤差を考慮し、CTV に対して適切なマージンを設けた。解析対象症例の処方線量は切除断端陰性の症例においては PTV 対し 60 Gy/30 分割、切除断端陽性の症例においては 66 Gy/33 分割を原則とした。

### 2.2.2. 根治的放射線治療 (defRT)

GTV (gross tumor volume: 肉眼的腫瘍体積) は CT、MRI、内視鏡画像および臨床所見に基づいて決定した。GTV に対し 10-20 mm のマージンを加えた領域を CTV とした。神経浸潤が疑われる場合は浸潤神経から頭蓋底までの範囲を CTV に追加した。所属リンパ節への予防照射は行わなかった。日々の照射の設定誤差を考慮し、CTV に対して適切なマージンを設けた領域を PTV

とした。解析対象症例の処方線量は 66 Gy/33 分割または 70 Gy/35 分割を原則とした。

### 2.3. 評価

治療終了後の定期診察（問診、身体所見、頭頸部ファイバー検査等による評価）は、最初の 1 年間は毎月、治療終了後 2～3 年目は 3 か月に 1 回、4～5 年目は 6 か月に 1 回、その後は 1 年に 1 回実施した。画像検査は、治療終了後 2 年間は 3～6 か月に 1 回、その後は 6～12 か月に 1 回の頻度で CT または MRI 検査を実施した。治療効果は、RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）ガイドライン（改訂版 version 1.1）を用いて評価した。急性期および晩期の有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 5.0 を用いて評価した。

### 2.4. 統計解析

経過観察の起算日は放射線治療開始日とし、全生存率（OS: overall survival rate）、局所制御率（LC: local control rate）、無遠隔転移生存率（DMFS: distant metastasis-free survival rate）、無増悪生存率（PFS: progression free-survival rate）を Kaplan-Meier 法を用いて評価した。組織型、原発部位、Tumor stage、Nodal stage は OS と LC の潜在的リスク因子として評価した。Cox 比例ハザ

ードモデルを用いて単変量解析を行い、すべての統計的検定は両側とした。

0.05 未満の  $p$  値は統計的に有意であると判断した。統計解析には医学統計解析ソフト GraphPad Prism version 9 (GraphPad Software, Inc.) を用いた。サンプルサイズ、検出力測定には SPSS Statistics version 28 (IBM Corp.) を用いた。

### 3.結果

#### 3.1. 患者背景

神奈川県立がんセンターにおいて頭頸部原発性腺様嚢胞癌と診断され、放射線治療を行った患者は 44 例であった。患者背景を表 1 に、代表的な症例を図 1 に示す。PORT 群は 24 例、defRT 群は 20 例であった。観察期間中央値は全症例で 76 か月 (範囲 9-220 か月)、PORT 群で 60 か月 (範囲 9-220 か月)、defRT 群で 91 か月 (範囲 13-210 か月) であった。PORT 群の年齢中央値は 57 歳 (範囲 38~73 歳)、defRT 群の年齢中央値は 63 歳 (範囲 16~76 歳) であった。性別は女性がやや多かった。ECOG (European Cooperative Oncology Group) Performance Status は全例で良好であった。組織型は solid type を含むものが PORT 群で 10 症例、defRT 群で 2 症例認められた。原発部位は大唾液腺 16 例、口腔 11 例、鼻腔または副鼻腔 10 例、咽頭 6 例、涙嚢 1 例であった。PORT 群の 16 例は顕微鏡的切除断端陽性、3 例においては断端近接であ



った。手術後の肉眼的腫瘍残存症例はなく、頸部郭清を行なった症例はいなかった。PORT 群の原発巣では大唾液腺癌が有意に多かった ( $p = 0.0014$ )。Tumor stage に関しては、PORT 群では T1、T2、T3、T4 がそれぞれ 4、13、5、2 例であり、defRT 群ではそれぞれ 1、4、6、9 例であった。T4 症例は defRT 群で統計的に有意に多かった ( $p = 0.0121$ )。Nodal stage に関しては、PORT 群における N0、N1、N2 症例はそれぞれ 22、2、0 例で、defRT 群ではそれぞれ 15、2、3 例であった。病期に関しては、PORT 群では I、II、III、IV 期がそれぞれ 4、13、5、2 例、defRT 群では 1、2、5、12 例であった。IV 期症例は、defRT 群で統計的に有意に多かった ( $p = 0.0014$ )。処方線量中央値は、PORT 群で 60 Gy (範囲：60-80 Gy)、defRT 群で 66 Gy (範囲：50-80 Gy) であった。全例において CT シミュレーションを用いた治療計画を行った。44 例中 13 例は強度変調放射線治療(IMRT: intensity-modulated radiation therapy)を行ない、その内訳は PORT 群では 9 例、defRT 群では 4 例であった。化学療法の併用は 22 例で行われ、内訳は PORT 群が 6 例、defRT 群が 16 例であった。化学療法の併用は defRT 群で多かった ( $p = 0.0007$ )。用いられたレジメンは PORT 群では、FP (5-fluorouracil/cisplatin (CDDP)) 4 例、CDDP 1 例、CAP (cyclophosphamide/doxorubicin/CDDP) 1 例であった。defRT 群

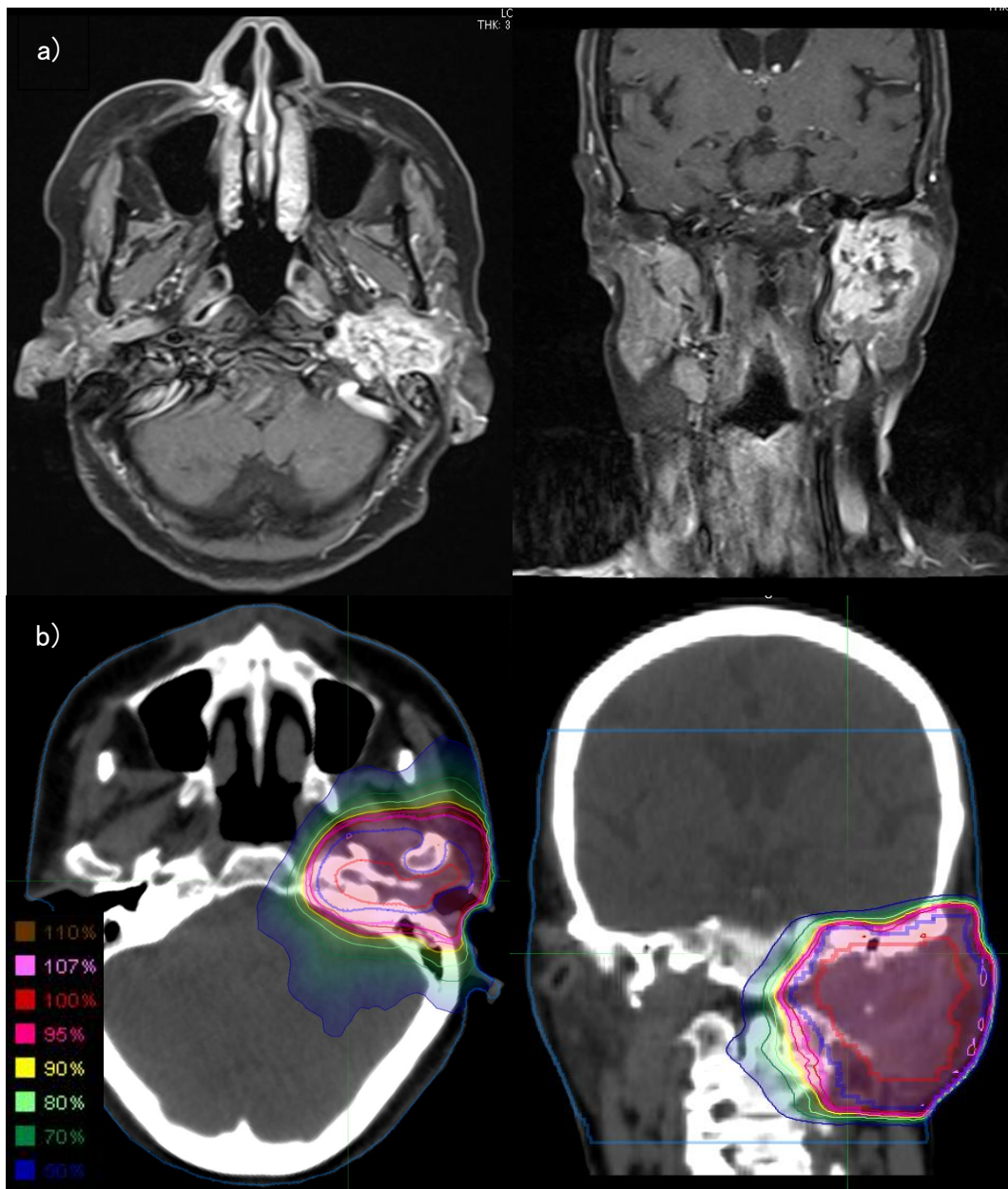
では、FP が 14 例、CDDP が 2 例であった。なお、化学療法を行なった症例は全て放射線治療との同時併用であった。

**表 1. 患者背景 (n = 44)**

因子	外科切除+PORT (n = 24)	defRT (n = 20)	p 値
性別			0.5467
男性	11	7	
女性	13	13	
年齢(歳)			0.5164
中央値 (範囲)	57 (38-73)	63 (16-76)	
Performance status			>0.9999
0	19	16	
1	5	4	
病理組織 – solid type の有無			0.0758
あり	10	2	
なし	13	14	
不明	1	4	
原発巣			0.0014
大唾液腺	14	2	
その他	10	18	
口腔	6	5	
鼻腔・副鼻腔	2	8	
咽頭	1	5	
涙嚢	1	0	
Tumor stage			0.0121
T1/2/3	4/13/5	1/4/6	
T4	2	9	
Nodal stage			0.2172
N0	22	15	
N1/2	2/0	2/3	

Stage			0.0014
I/II/III	4/13/5	1/2/5	
IV	2	12	
<hr/>			
同時化学療法の有無			0.0007
あり	6	16	
なし	18	4	
<hr/>			
放射線治療 (Gy)			0.0048
処方線量中央値 (範囲)	60 (60-80)	66 (50-80)	

PORT: postoperative radiotherapy, defRT: definitive radiotherapy



### 図1 IMRT を用いた代表的な defRT 症例

75 歳、女性、左耳下腺癌、cT4bN0M0 と診断。左顔面神経障害を認めた。(a) 造影 MRI T1 強調画像にて頭蓋底への進展を疑う耳下腺腫瘍を認めた。患者は手術を拒否し defRT を希望した。(b) 総線量 66 Gy / 33 分割による線量分布図。GTV、CTV、PTV をそれぞれ赤、青、マゼンタで示した。CTV マージンは神経周囲浸潤を考慮し頭蓋底まで設定した。PTV マージンは患者の動きやセットアップエラーを考慮し、CTV に加えた。略語：IMRT：intensity-modulated radiation therapy (強度変調放射線治療)、defRT：definitive radiotherapy (根治的放射線治療)、MRI：magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像)、GTV：Gross tumor volume (肉眼的腫瘍体積)、CTV：clinical target volume (臨床標的体積)、PTV：planning target volume (計画標的体積)。

### 3.2. 全生存率 (OS)

PORT 群と defRT 群の OS を図 2a に示す。14 例が死亡し、その内訳は 13 例が原病死、1 名は死因不明であった。原病死 13 例のうち、PORT 群が 4 例、defRT 群が 9 例であった (表 2)。3 年および 5 年後の OS は、PORT 群で 95.7%、85.3%、defRT 群で 85.0%、79.7% であり、PORT 群と defRT 群の OS に統計学的な有意差は認められなかった ( $p = 0.4392$ )。解析症例には IMRT を用いた症例が 13 例 (PORT 9 例, defRT 4 例) 含まれたが、IMRT の有無による OS に関する統計学的な有意差は認められなかった (IMRT 群において  $p = 0.1599$ 、IMRT を用いなかった (3DCRT) 症例において  $p = 0.3365$ )。

表 2. 解析症例の転帰

	全症例 (n=44)	切除+PORT (n=24)	defRT (n=20)
観察期間中央値 (範囲)	76 か月 (9-220)	60 か月 (9-220)	91 か月 (13-210)
転帰	生存	30	11
	死亡(原病死/他病死)	14 (13/1)	5 (4/1)
再発形式	局所再発	13	9
	遠隔転移	22	12
	局所再発までの中央値	48 か月 (3-89)	65 か月 (6-89)

PORT: postoperative radiotherapy, defRT: definitive radiotherapy

### 3.3. 局所制御率 (LC)

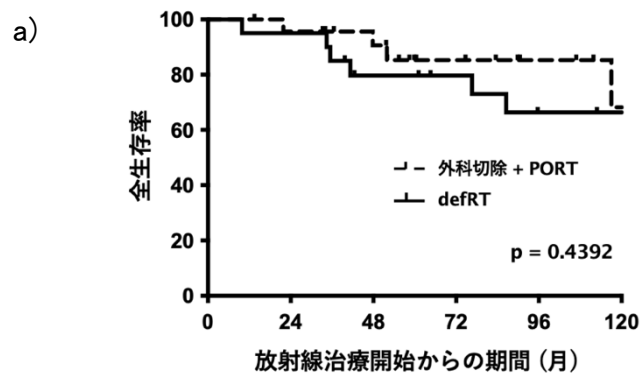
PORT 群と defRT 群の LC を図 2b に示す。局所再発は 13 例に認められ、PORT 群では 4 例、defRT 群では 9 例であった (表 2)。PORT 群では治療開始から 5 年以内の局所再発は認められなかったが、defRT 群では 6 人に 5 年以内の局所再発が認められた。局所再発までの期間の中央値は、PORT 群 ( $n = 4$ ) で 15 か月、defRT 群 ( $n = 9$ ) で 65 が月であった。3 年、5 年の LC は PORT 群でそれぞれ 82.5%、82.5%、defRT 群で 90.0%、83.1%であり、PORT 群と defRT 群の LC に統計学的な有意差は認められなかった ( $p = 0.0904$ )。また、IMRT の有無による LC に関する統計学的な有意差は認められなかった (IMRT 群において  $p = 0.9641$ 、IMRT を用いなかった (3DCRT) 症例において  $p = 0.2173$ )。

### 3.4. 無遠隔転移生存率 (DFS)

PORT 群と defRT 群の DMFS を図 2c に示す。遠隔転移は 22 例で認められ、PORT 群で 10 例、defRT 群で 12 例であった。遠隔転移の好発部位は肺であった (20 例)。3 年、5 年の DMFS は、PORT 群でそれぞれ 65.3%、65.3%、defRT 群で 69.3%、63.6%であり、PORT 群と defRT 群で DFS に有意な差は認められなかった ( $p = 0.7541$ )。

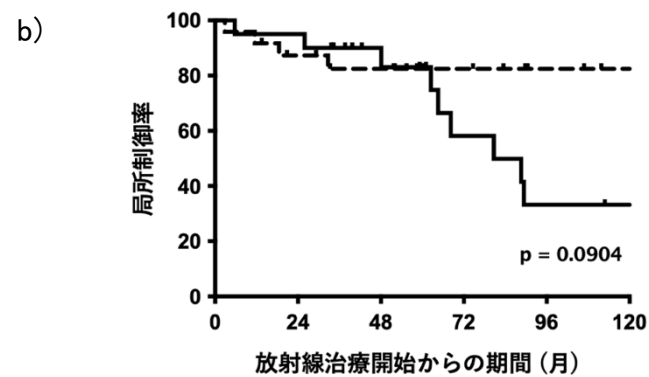
### 3.5. 無増悪生存率 (PFS)

PORT 群と defRT 群の PFS を図 2d に示す。病勢進行は 27 例で認められ、PORT 群で 12 例、defRT 群は 15 例であった。3 年、5 年の PFS は、PORT 群で 56.4%、56.4%、defRT 群で 60.0%、54.5%であり、PORT 群と defRT 群において PFS に統計学的な有意差は認められなかった ( $p = 0.3424$ )。



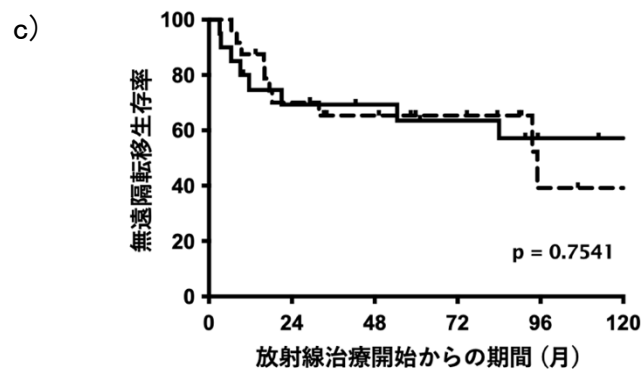
Number at risk

外科切除 + PORT	24	23	19	12	7	5
defRT	20	20	15	13	9	9



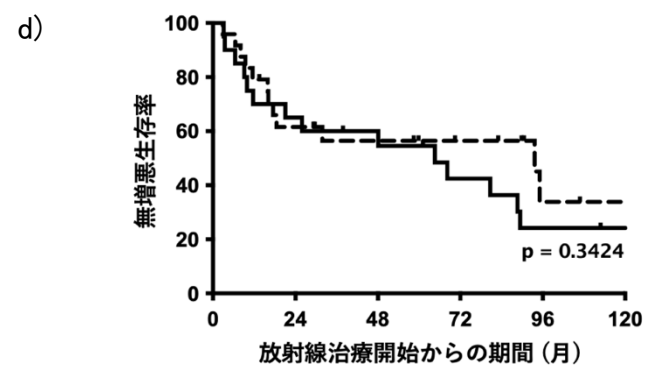
Number at risk

外科切除 + PORT	24	20	17	11	7	5
defRT	20	20	14	8	5	4



Number at risk

外科切除 + PORT	24	17	13	10	4	3
defRT	20	14	13	11	8	7



Number at risk

外科切除 + PORT	24	15	12	9	4	3
defRT	20	14	12	8	5	4

## 図 2. Kaplan-Meier plot

Kaplan-Meier 法による a)全生存率、b)局所制御率、c)無遠隔転移生存率、d)無増悪生存率。実線は defRT 症例、破線は外科切除+PORT 症例を示す。defRT: definitive radiotherapy, PORT: postoperative radiotherapy



### 3.6. 全生存率と局所制御率のリスク因子

全症例において OS と LC に関わるリスク因子を解析した（表 3）。OS に関するリスク因子は、リンパ節転移陽性症例と IV 期症例であった（それぞれ  $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0022$ ）。LC に関するリスク因子は、T4 症例と IV 期症例であった（それぞれ  $p = 0.0121$ 、 $p = 0.0062$ ）。

**表 3. 全生存率、局所制御率に関するリスク因子 (n = 44)**

因子	全症例 (n = 44)					
		n	5-yr OS	p 値	5-yr LC	p 値
病理組織 - solid type の有無	なし	28	81.5		80.5	
	あり	12	80.5	0.9983	81.5	0.8399
原発巣	大唾液腺	16	93.8		80.8	
	その他	28	77.5	0.4015	84.5	0.8098
Tumor stage	T1/2/3	33	86.9		86.9	
	T4	11	70.1	0.1238	72.7	0.0121
Nodal stage	N0	38	88.5		86.3	
	N1/2	6	44.4	<0.0001	60.0	0.1557
Stage	I/II/III	29	96.0		88.9	
	IV	15	57.8	0.0022	72.7	0.0062
化学療法併用の有無	なし	22	85.5		86.1	
	あり	22	80.8	0.8239	80.2	0.0644

OS: overall survival rate, LC: local control rate

### 3.7. 臨床因子を有する患者における治療法別の OS および LC の比較

いくつかの臨床因子に注目して、治療法による OS と LC を比較した（表 4）。OS に影響を与える臨床因子は明らかではなかったが、LC に関しては T1/2/3 症例は defRT 群に比べ PORT 群が良好であった（ $p = 0.0397$ ）。また、T4 および IV 期症例においては、PORT 群よりも defRT 群が有意に優れていた（それぞれ  $p = 0.0004$ 、 $p = 0.0193$ ）。

### 3.8. 急性期及び晩期有害事象

急性期および晩期期の有害事象を表 5 に示す。急性期有害事象は Grade 3 の粘膜炎が 5 例（11%）に認められ、Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。また、晩期有害事象としては Grade2 の口内乾燥が 1 例（2%）（急性期障害として出現し遷延）、Grade2 の開口障害が 1 例（2%）（照射開始後 1 年 4 か月）、Grade2 の網膜症が 1 例（2%）（照射開始後 2 年）、Grade2 の口腔内出血が 1 例（2%）（照射開始後 10 か月）、Grade 3 の角膜炎が 1 例（2%）（照射開始後 2 年 4 か月）に認められ、Grade 4 以上の有害事象は確認されなかった。

表 4. 各臨床因子による治療モダリティ別の全生存率、局所制御率

因子		OS					LC				
		外科切除 + PORT		defRT		<i>p</i> 値	外科切除 + PORT		defRT		<i>p</i> 値
		3-yr	5-yr	3-yr	5-yr		3-yr	5-yr	3-yr	5-yr	
Solid type の有無	なし	100	90.9	80.0	72.7	0.2288	84.6	84.6	86.7	75.8	0.0684
	あり	90.0	77.1	100	100	0.4861	77.1	77.1	100	100	0.3797
原発巣	大唾液腺	92.9	92.9	100	100	0.7055	77.9	77.9	100	100	0.5490
	その他	100	77.8	83.3	77.8	0.5205	90.0	90.0	88.9	81.5	0.0958
Tumor stage	T1/2/3	95.2	89.6	90.9	81.8	0.2978	89.9	89.9	90.9	80.8	0.0397
	T4	100	50.0	77.8	77.8	0.5339	0.0	0.0	88.9	66.7	0.0004
Nodal stage	N0	100	89.1	87.5	87.5	0.7637	86.1	86.1	93.8	86.5	0.0536
	N1/2	50.0	NR	75.0	50.0	0.4504	0.0	0.0	75.0	NR	0.3508
Stage	I/II/III	100	100	100	94.1	0.6609	89.7	89.7	100	87.5	0.0768
	IV	66.7	33.3	75.0	65.6	0.3570	33.3	NR	83.3	83.3	0.0193
化学療法の有無	Yes	83.3	62.5	100	87.1	0.8533	62.5	62.5	93.7	85.9	0.7894
	No	100	93.3	50.0	50.0	0.0509	88.5	88.5	75.0	75.0	0.4767

OS: overall survival rate, LC: local control rate, PORT: postoperative radiotherapy, defRT: definitive radiotherapy, NR; not reached

**表 5. 急性期及び晩期有害事象 (n = 44)**

	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>急性期有害事象</b>			
粘膜炎	18 (41)	5 (11)	0 (0)
放射線性皮膚炎	11 (25)	0 (0)	0 (0)
味覚異常	3 (7)	0 (0)	0 (0)
口内乾燥	1 (2)	0 (0)	0 (0)
嚥下障害	1 (2)	0 (0)	0 (0)
<b>晩期有害事象</b>			
口内乾燥	1 (2)	0 (0)	0 (0)
開口障害	1 (2)	0 (0)	0 (0)
網膜症	1 (2)	0 (0)	0 (0)
口腔内出血	1 (2)	0 (0)	0 (0)
角膜炎	0 (0)	1 (2)	0 (0)

#### 4. 考察

当院で放射線治療を行った頭頸部腺様嚢胞癌 44 例について解析した。24 例に PORT を行い、20 例に defRT を行った。defRT 群の 5 年 OS、LC はそれぞれ 79.7%、83.1%であり、PORT 群と同程度であった。今回の研究により頭頸部腺様嚢胞癌に対する根治治療として defRT が有効であることが示唆された。

表 5 に頭頸部腺様嚢胞癌の治療別の治療成績を示した。先行研究では、頭頸部腺様嚢胞癌に対する手術単独による 5 年 OS は 57~85%、LC は 56~86% [15-18]、外科切除および術後放射線治療による OS は 75~80%、LC は 73~

94%と報告されている[14-18]。今回の解析では、PORT群の5年OSは85.3%、LCは82.5%であり、これまでの研究と概ね同様の結果であった。

一方、defRTに関しては、これまでの報告では5年OSが25%~56%、5年LCが27%~55%であり、その治療効果は十分でないとされている[14, 15]。本研究では、defRTを施行した症例では5年OSが79.7%、5年LCが83.1%であり、諸家の報告と直接比較はできないものの、良好な結果であった。これまでの研究においてdefRTの結果が不十分とされる理由は、少なくとも2つ考えられる。第一に、1960年代からの古い症例が多く含まれ、古典的な放射線治療技術であったことから正常組織を守りつつ、腫瘍に対し十分な線量が処方できなかった可能性があること、第二に、患者の多くが切除不能あるいは切除困難な進行症例であるT3-T4期であったことである(73-86%、表6)。

我々の研究においても既報と同様にdefRT群ではT3-T4期の進行した症例が多く(75%、表6)、PORT症例に比べ、T4またはIV期の割合が有意に多い結果であった(表1)。しかし、OSはdefRT例とPORT例の間に統計的な差は認められず( $p = 0.4392$ )、LCにおいても有意な違いは明らかではなかった( $p = 0.0904$ )。本研究の解析対象にはIMRTといった近年の照射技術を用いた症例も含まれ、腫瘍が重要臓器へ近接した症例においても正常組織への線量を低減しつつ、根治線量での照射が可能となった事が治療成績の改善につな

がったと考えられる。なお、IMRTの有無によるOS、LCへの影響は明らかではなかったが、少なくとも3DCRT以降の技術が治療成績の改善に必要であることが示唆される。

LCにおいては上述の通りPORT群とdefRT群において統計学的に有意な差は認められなかったものの( $p = 0.0904$ )、治療終了から5年を超えるとdefRT症例ではLCが減少傾向にあった(図2b)。PORT例では5年以降の局所再発は認められなかったが、defRT例では9例中6例(67%)で5年以降の局所再発であった。defRT症例における局所再発までの期間中央値は65か月であり、defRTにおいてはPORT症例と比較して、より長期間、またより慎重な経過観察が必要と考えられる。

術後照射の適応はT3/4、リンパ節転移陽性、切除断端陽性(R1/2切除)、神経周囲浸潤との報告が多い[9, 11-13, 16, 17]。我々はPORT症例とdefRT症例のOSとLCを各臨床因子について比較した(表4)。PORT群はT1-3症例で、defRT群はT4症例で良好なLCを示した(それぞれ $p = 0.0397$ 、 $p = 0.0004$ )。さらに、defRT群ではIV期の疾患において良好なLCを示した( $p = 0.0193$ )。頭頸部領域は解剖学的に非常に複雑な構造を有し、また腺様嚢胞癌は浸潤性に進展することから、特に進行症例では適切なマージンを確保して根治的に切除することは困難なことが多い。頭蓋底浸潤を含む症例の80%

切除断端陽性であったとの報告もなされている[20]。T4 症例では拡大全摘が基本となり、侵襲は大きいですが、機能性、審美性で患者が許容するのであれば根治性が最も高い治療法である。しかしながら、浸潤の程度によっては断端陽性症例の割合も増え、T4 症例では術後照射を前提とした集学的治療が必須と考えられる。なお、今回の解析では PORT 群には T4 や IV 期の症例数が少ないことから統計学的な影響も否定はできない。

defRT においても、腫瘍が脳、脳幹、脊髄、下顎骨などの重要臓器への近接、あるいは浸潤している症例に対しては、有害事象に配慮した綿密な治療計画が必要である。古典的な放射線治療の時代には、有害事象を回避するために腫瘍への照射量を減らした症例もあったかもしれない。現在では、IMRT、定位放射線治療、粒子線治療などの新しい照射技術が開発され、有害事象を抑えながら腫瘍への線量を集中的に増加させることが可能となり[21-23]、治療技術の進歩により、根治的放射線治療は頭頸部腺様嚢胞癌の OS と LC の改善に寄与できると考えられる。我々は放射線治療計画の立案に CT 画像を用い、現在は標準治療となっている IMRT の症例も今回の解析症例には多く含まれていた。IMRT を用いた症例は PORT 群に多く認められた。これは、外科切除および PORT が治療の第一選択であり、その結果、IMRT は PORT 症例において defRT 症例よりも多く用いられたのではないかと考えられる。

腺様嚢胞癌は頭頸部癌の中で大唾液腺に好発することが知られている[2-4]。本研究においても、44 例中 16 例 (36%) が大唾液腺原発であり、その中で PORT 症例は 58% (14/24 例) を占め、defRT 症例の 10% (2/20 例) より有意に多く認められた (Table 1)。大唾液腺の中で特に耳下腺癌は、腫瘤が触診で早期に発見されやすく、外科的なアプローチが容易であること、また適切なマージンでの完全切除が行いやすいとされ、他の頭頸部領域と比較して予後は良好であると報告されている[3, 24]。我々の解析では、大唾液腺症例において、PORT 群と defRT 群との間で OS と LC に明らかな差はなかった(それぞれ、 $p=0.7055$ 、 $p=0.5490$ 、表 3)。今回の解析においては大唾液腺原発の症例は PORT 症例に比べ defRT 症例において 2 例と統計学的有意に少なく ( $p=0.0014$ )、両群での治療成績に差が認められなかったと考えられる。

腺様嚢胞癌は病理組織学的特徴から篩状 (cribriform)、管状 (tubular)、固形 (solid)、混合パターンに分類され、solid type が含まれる比率が高い場合は予後不良とする報告が多い[19, 25-27]。本研究では PORT 症例において solid 成分を含む組織型が多い傾向にあった (表 1)。しかし、solid type の有無による OS と LC は、PORT と defRT で統計的な差はなかった (表 3)。腺様嚢胞癌は、混合パターンの割合が多く、組織の一部のみを標的とした生検では正確な病理学的な分類は困難である。したがって、defRT 群において solid



成分が含まれないと判断された症例においても、solid 成分が含まれている可能性がありうる。

腺様嚢胞癌は、薬物療法抵抗性の腫瘍と考えられている。腺様嚢胞癌に対する化学療法の効果に関する報告は散見されるが、その治療効果は不十分である [28]。近年、有望な治療法として分子標的治療が開発されてきているが、腺様嚢胞癌に対する奏効率は低い [29, 30]。体細胞変異の種類が多く、その変異が特定の塩基配列に発生する頻度が高ければ、その遺伝子変異に適合した分子標的薬の選択肢が増えるが、腺様嚢胞癌の場合、体細胞変異の種類が少なく、また塩基配列の変異の多様性が高いことから [31, 32]、分子標的薬がターゲットとする一貫した因子が少なく、その効果が発揮できていないと考えられる。今回、我々の解析では、同時化学療法は OS や LC を改善しないことの結果であった (表 3)。化学療法の併用は defRT 症例が多かったが ( $p=0.007$ )、化学療法を伴う症例では PORT と defRT の間で OS、LC ともに明らかな差はなかった (それぞれ  $p=0.8533$ 、 $p=0.7894$ 、表 3)。化学療法や分子標的治療に対する奏効率は低いが、症状改善に対する奏効率は良好であると報告があり [33]、再発、リンパ節転移、遠隔転移が生じた際には、早急に薬物療法を開始するのではなく、何らかの症状出現時に緩和的な薬物療法を検討することが適切な場合もありうる。

腺様嚢胞癌に対する高 LET（線エネルギー付与: linear energy transfer）放射線による治療は古くから報告されており、その有効性が評価されている [34, 35]。最近の速中性子線照射による報告では、良好な局所制御を示したが、重篤な晩期有害事象の発生率が高く [36]、有害事象を減らすための何らかの対策が必要である。高 LET 放射線である炭素イオン線は、優れた線量集中性と、中性子と同様に高い生物学的効果を兼ね備えており、頭頸部腺様嚢胞癌に対する新しい治療戦略として、炭素イオン線治療（CIRT: carbon-ion radiotherapy）が報告されている [37-39]。炭素イオンは腫瘍の形状に合わせ、腫瘍の手前の線量を少なくし、腫瘍の幅に合わせて高い線量を投与しつつ、腫瘍より奥の線量をほぼゼロにすることが可能となる拡大ブラッグピークを形成する物理的特徴を持つ。X線やガンマ線では線量集中性を高めるため多方向からの照射が必要であり、結果的に周辺的正常臓器に低～中線量域が広がってしまうが、CIRT は周囲正常組織に投与される線量および範囲を最小限に留めることができ、副作用や二次発がんリスクの低減という観点からも有利となる。

また、炭素イオン線は電離密度が高く、がん細胞への直接作用（ラジカルを介さない DNA の 2 重鎖切断）が主体となり、間接作用（ラジカルを介した DNA の 1 本鎖切断）が主である X 線、ガンマ線、陽子線と比べ生物学的効果が 2～3 倍と高い。この生物学的特徴は従来放射線治療で問題とされていた、

がんの組織型や細胞周期、酸素濃度などの放射線感受性を規定する様々の因子の影響を受けにくいという大きなメリットがある。本邦の頭頸部腺様嚢胞癌患者 289 人を対象とした多施設共同の遡求的研究では、2 年の OS は 94%、2 年の LC は 88%であり、CIRT は有効な治療であると報告されている（[[37]]、表 6）。現在、頭頸部腺様嚢胞癌に対する CIRT は保険収載され、腺様嚢胞癌に対する X 線治療の効果が十分でないとされていることから、切除不能例や手術拒否例に対して積極的に粒子線治療が行われている。本研究では、PORT と defRT で LC に有意差はなかったが（ $p=0.0904$ ）、defRT 例では治療終了から 5 年を過ぎると LC が徐々に低下する傾向にあった（図 2b）。CIRT による長期成績は報告されていないが、長期的な局所制御に CIRT が有効である可能性に期待が持たれる。

CIRT による LC は良好とされているが、Grade 3 以上の晩期有害事象（顎骨壊死、視覚障害、脳損傷など）が全患者の 15%（43/289 例）に認められた [37]。今回の解析を行なった 44 症例においては、Grade 3 の急性有害事象は 5 例（11%）、Grade 4 以上の有害事象はなかった。また、Grade 3 の晩期有害事象は 1 例（2%）、Grade 4 以上の症例は認められなかった。X 線治療は CIRT と比較して生物学的効果が穏やかであり、晩期有害事象のリスクを低減できると考えられ、X 線治療による defRT は QOL（Quality of Life）を維持するため

の治療法の一つとして提案が可能であろう。defRT にあたっては、LC の改善のみを目的にするのではなく、有害事象による患者 QOL の低下を回避する放射線治療計画が必須であり、治療方針の決定には慎重な判断が必要となる。頭頸部腺様嚢胞癌に対する defRT による治療効果が外科切除及び PORT と同程度であれば、機能・整容性を担保する治療法として提案することが可能であろう。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、単一施設での遡求的な解析であり、症例数が少ないこと、次に、PORT 群と defRT 群で患者背景が異なっている事である。また、有害事象の評価は確認項目を網羅したチェックリストを用いた追跡ではなく、全てのイベントを確認しきれていない可能性がある。従って、本研究の結果は慎重に解釈する必要がある。

今回の解析結果をもとに Primary endpoint を 5 年全生存率に設定し、PORT 群 24 例の 5 年生存率を 85.3%、defRT 群 20 例を 79.7%とし、有意確率を 0.05 とした場合、検出力は 44%であった。検出力を 80%、有意確率を 0.05 とした場合、必要サンプル数は各群において 52 人ずつとなり、合計 104 例が必要となる結果であった。すなわち、今回の解析で、PORT 群と defRT 群との治療成績の差について統計学的な意義を持たせるにはさらに多くの症例が必要であると考えられる。

腺様嚢胞癌は稀な疾患であり、大規模な前向き臨床試験を実施することは困難である。したがって、より均質なクラスタからデータを収集するために、患者背景が一致した症例を他施設でも収集可能な標準プロトコルの作成、多施設共同の遡求的研究、先行研究の結果を用いたメタアナリシス、また多施設データベースを用いた横断的分析などにより、どのような症例が defRT による恩恵が受けられるかを明らかにする必要があると考えられる。

表 6. 治療モダリティ別の臨床成績

著者	発表年	症例数	治療法	OS (%)		LC (%)		観察期間 中央値 (年)	T3/T4 症例 の割合 (%)	大唾液腺癌 の割合 (%)	治療期間
				5-yr	10-yr	5-yr	10-yr				
Iseli et al. [15]	2009	48		85	51	72	42	9.0	40	45	1966–2007
Chen et al. [16]	2006	50	外科切除	NR	60	80	61	6.0	34	54	1960–2004
Mendenhall et al. [18]	2004	42		57	42	56	43	6.6	NR	21	1966–2001
Silverman et al. [17]	2004	25		82	68	86	79	7.4	20	20	1971–2001
Balamucki et al. [14]	2012	73		75	57	89	84	8.6	30 (T4)	20	1966–2008
Iseli et al. [15]	2009	93		76	57	73	44	9.0	40	54	1966–2007
Chen et al. [16]	2006	90	外科切除	NR	65	92	84	5.0	52	31	1960–2004
Mendenhall et al. [18]	2004	56	+ PORT	77	55	94	91	6.6	NR	21	1966–2001
Silverman et al. [17]	2004	50		80	61	85	72	7.4	62	40	1971–2001
Present study	2021	24		85	68	83	83	5.0	29	58	1993–2017
Balamucki et al. [14]	2012	44	defRT (光子線)	56	37	55	36	8.6	73 (T4)	20	1966–2008
Iseli et al. [15]	2009	10		25	0	27	0	9.0	86	0	1966–2007
Present study	2021	20		80	66	83	33	7.6	75	10	1993–2017
Ikawa et al. [39]	2017	113	defRT (重粒子線)	75	NR	69	NR	5.0	61 (T4)	NR	2006–2013
Shirai et al. [38]	2017	21		90 (3-yr)	NR	90 (3-yr)	NR	3.3	86	NR	2010–2014
Sulaiman et al. [37]	2018	289 *		94 (2-yr)	NR	88 (2-yr)	NR	2.5	85	12	2003–2014

\* 55 例の術後肉眼的残存、術後再発症例を含む

OS: overall survival rate, LC: local control rate, PORT: postoperative radiotherapy, defRT: definitive radiotherapy, NR; not reported

## 5. 結論

頭頸部腺様嚢胞癌の標準治療は、外科切除及び PORT とされている。本研究では、LC の層別化により、T1/2/3 症例では PORT が、T4 および IV 期症例では defRT が良好な成績であった。しかし、OS、DMFS、PFS は PORT と defRT の間に統計学的な有意差はなかった。頭頸部腺様嚢胞癌に対する defRT は、切除不能例や切除拒否例など適切な症例を選択することにより、新たな治療選択肢になりうると考えられる。

本研究は、Cancers 誌に掲載された[40]。

## 6. 引用文献

1. Garg M, Tudor-Green B, Bisase B. Current thinking in the management of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;57(8):716-21. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.07.021.
2. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update. *Oral Oncology*. 2015;51(7):652-61. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.04.005.
3. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg*. 1986;8(3):177-84. Epub 1986/01/01. doi: 10.1002/hed.2890080309. PubMed PMID: 3744850.
4. Matsuba HM, Spector GJ, Thawley SE, Simpson JR, Mauney M, Pikul FJ. Adenoid cystic salivary gland carcinoma. A histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer*. 1986;57(3):519-24. Epub 1986/02/01. doi: 10.1002/1097-0142(19860201)57:3<519::aid-cnrcr2820570319>3.0.co;2-v. PubMed PMID: 3002583.

5. Ellington CL, Goodman M, Kono SA, Grist W, Wadsworth T, Chen AY, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Incidence and survival trends based on 1973-2007 Surveillance, Epidemiology, and End Results data. *Cancer*. 2012;118(18):4444-51. Epub 2012/02/02. doi: 10.1002/cncr.27408. PubMed PMID: 22294420.
6. Sung MW, Kim KH, Kim JW, Min YG, Seong WJ, Roh JL, et al. Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(11):1193-7. Epub 2003/11/19. doi: 10.1001/archotol.129.11.1193. PubMed PMID: 14623749.
7. Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg*. 1997;174(5):495-8. Epub 1997/11/28. doi: 10.1016/s0002-9610(97)00153-0. PubMed PMID: 9374223.
8. Bhayani MK, Yener M, El-Naggar A, Garden A, Hanna EY, Weber RS, et al. Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Cancer*. 2012;118(11):2872-8. Epub 2011/10/25. doi: 10.1002/cncr.26549. PubMed PMID: 22020577.
9. Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD, Kupferman ME, Rosenthal DI, Demonte F, et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2007;110(12):2726-31. Epub 2007/10/26. doi: 10.1002/cncr.23096. PubMed PMID: 17960615.
10. Ko YH, Lee MA, Hong YS, Lee KS, Jung CK, Kim YS, et al. Prognostic Factors Affecting the Clinical Outcome of Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2007;37(11):805-11. doi: 10.1093/jjco/hym119.
11. Garden A, Weber R, Morrison W, Ang K, Peters LJ. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:619-26. doi: 10.1016/0360-3016(95)00122-F. PubMed Central PMCID: PMC7790247.
12. Kim KH, Sung MW, Chung PS, Rhee CS, Park CI, Kim WH. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(7):721-6. Epub 1994/07/01. doi: 10.1001/archotol.1994.01880310027006. PubMed PMID: 8018324.
13. Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer*. 1986;57(2):312-9. Epub 1986/01/15. doi: 10.1002/1097-



- 0142(19860115)57:2<312::aid-cnrcr2820570220>3.0.co;2-a. PubMed PMID: 3002581.
14. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW, Vaysberg M, Morris CG, Kirwan JM, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(5):510-8. Epub 2012/01/10. doi: 10.1016/j.amjoto.2011.11.006. PubMed PMID: 22226227.
  15. Iseli TA, Karnell LH, Graham SM, Funk GF, Buatti JM, Gupta AK, et al. Role of radiotherapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *J Laryngol Otol.* 2009;123(10):1137-44. Epub 2009/07/04. doi: 10.1017/S0022215109990338. PubMed PMID: 19573256.
  16. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, Garcia J, Quivey JM, Schechter NR, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):152-9. Epub 2006/08/15. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.014. PubMed PMID: 16904520.
  17. Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, Bergstrom RT, Saxton J, Esclamado RM. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2004;114(7):1194-9. Epub 2004/07/06. doi: 10.1097/00005537-200407000-00012. PubMed PMID: 15235347.
  18. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head & Neck.* 2004;26(2):154-62. doi: 10.1002/hed.10380.
  19. van Weert S, van der Waal I, Witte BI, Leemans CR, Bloemena E. Histopathological grading of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: analysis of currently used grading systems and proposal for a simplified grading scheme. *Oral Oncol.* 2015;51(1):71-6. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.007. PubMed PMID: 25456010.
  20. Casler JD, Conley JJ. Surgical management of adenoid cystic carcinoma in the parotid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;106(4):332-8. Epub 1992/04/01. doi: 10.1177/019459989210600403. PubMed PMID: 1314372.
  21. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(1):57-62. Epub 20050602. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.057. PubMed PMID: 15936155.
  22. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol.*

- 2014;32(26):2847-54. Epub 20140811. doi: 10.1200/JCO.2014.55.4675. PubMed PMID: 25113761; PubMed Central PMCID: PMC4152712.
23. Romesser PB, Cahlon O, Scher E, Zhou Y, Berry SL, Rybkin A, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol.* 2016;118(2):286-92. Epub 20160208. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.008. PubMed PMID: 26867969; PubMed Central PMCID: PMC4980117.
  24. Huang M, Ma D, Sun K, Yu G, Guo C, Gao F. Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26(6):435-9. Epub 1998/01/07. doi: 10.1016/s0901-5027(97)80008-2. PubMed PMID: 9418145.
  25. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer.* 1984;54(6):1062-9. doi: 10.1002/1097-0142(19840915)54:6<1062::aid-cnrc2820540622>3.0.co;2-e.
  26. Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC. Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands: a correlation of histologic features and clinical course. *Cancer.* 1978;42(1):265-82. Epub 1978/07/01. doi: 10.1002/1097-0142(197807)42:1<265::aid-cnrc2820420141>3.0.co;2-z. PubMed PMID: 208752.
  27. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg.* 1974;128(4):512-20. Epub 1974/10/01. doi: 10.1016/0002-9610(74)90265-7. PubMed PMID: 4371368.
  28. Papaspyrou G, Hoch S, Rinaldo A, Rodrigo JP, Takes RP, van Herpen C, et al. Chemotherapy and targeted therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Head Neck.* 2011;33(6):905-11. Epub 2010/07/24. doi: 10.1002/hed.21458. PubMed PMID: 20652885.
  29. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, Tran C, Baxi S, Katabi N, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1529-37. Epub 2019/04/03. doi: 10.1200/JCO.18.01859. PubMed PMID: 30939095; PubMed Central PMCID: PMC6599407.
  30. Alfieri S, Granata R, Bergamini C, Resteghini C, Bossi P, Licitra LF, et al. Systemic therapy in metastatic salivary gland carcinomas: A pathology-driven paradigm? *Oral Oncol.* 2017;66:58-63. Epub 2017/03/03. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.016. PubMed PMID: 28249649.

31. Stephens PJ, Davies HR, Mitani Y, Van Loo P, Shlien A, Tarpey PS, et al. Whole exome sequencing of adenoid cystic carcinoma. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2965-8. Epub 2013/06/20. doi: 10.1172/JCI67201. PubMed PMID: 23778141; PubMed Central PMCID: PMC3999050.
32. Ho AS, Kannan K, Roy DM, Morris LG, Ganly I, Katabi N, et al. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet*. 2013;45(7):791-8. Epub 2013/05/21. doi: 10.1038/ng.2643. PubMed PMID: 23685749; PubMed Central PMCID: PMC3708595.
33. Dodd RL, Slevin NJ. Salivary gland adenoid cystic carcinoma: a review of chemotherapy and molecular therapies. *Oral Oncol*. 2006;42(8):759-69. Epub 2006/06/06. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.01.001. PubMed PMID: 16757203.
34. Kovács G, Merkle K, Lessel A, Nemeth G, Kunde D, Vass L. Results of irradiation using different radiation sources in the treatment of malignant parotid tumors. *Strahlenther Onkol*. 1987;163(2):84-9.
35. Pötter R, Kovács G, Haverkamp U, Loncar I. Assessment of Tumor Remission Based on Imaging Data (One-, Two-, Three-Dimensional) in Adenoid-Cystic Carcinoma of the Minor Salivary Glands After Neutron Radiotherapy. In: Breit A, Heuck A, Lukas P, Kneschaurek P, Mayr M, editors. *Tumor Response Monitoring and Treatment Planning*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1992. p. 765–73.
36. Stannard C, Vernimmen F, Carrara H, Jones D, Fredericks S, Hille J, et al. Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy? *Radiother Oncol*. 2013;109(2):262-8. Epub 2013/09/21. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.013. PubMed PMID: 24044797.
37. Sulaiman NS, Demizu Y, Koto M, Saitoh JI, Suefuji H, Tsuji H, et al. Multicenter Study of Carbon-Ion Radiation Therapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 HN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):639-46. Epub 2018/02/08. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.010. PubMed PMID: 29413278.
38. Shirai K, Saitoh JI, Musha A, Abe T, Kobayashi D, Takahashi T, et al. Prospective observational study of carbon-ion radiotherapy for non-squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Sci*. 2017;108(10):2039-44. Epub 2017/07/22. doi: 10.1111/cas.13325. PubMed PMID: 28730646; PubMed Central PMCID: PMC5623744.
39. Ikawa H, Koto M, Takagi R, Ebner DK, Hasegawa A, Naganawa K, et al. Prognostic factors of adenoid cystic carcinoma of the head and neck in carbon-ion radiotherapy:

The impact of histological subtypes. *Radiother Oncol.* 2017;123(3):387-93. Epub 2017/05/23. doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.026. PubMed PMID: 28528680.

40. Mizoguchi N, Kano K, Shima S, Tsuchida K, Takakusagi Y, Serizawa I, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Definitive and Postoperative Radiotherapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: Can Definitive Radiotherapy Be a Treatment Option? *Cancers (Basel).* 2021;13(21). Epub 20211102. doi: 10.3390/cancers13215507. PubMed PMID: 34771670.