

# 舌進展癌に対する術前化学放射線同時併用療法の効果と 縮小手術の適応に関する臨床病理学的研究

奈良県立医科大学口腔外科学教室

大 儀 和 彦, 桐 田 忠 昭, 杉 村 正 仁

## CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF RESPONSE TO PREOPERATIVE CHEMORÁDIO THERAPY AND APPLICABILITY FOR MINIMUM INVASIVE SURGERY ON ADVANCED TONGUE CARCINOMAS

KAZUHIKO OHGI, TADA AKI KIRITA and MASAHITO SUGIMURA

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University*

Received February 14, 2000

*Abstract*: Forty patients who received chemoradiotherapy followed by surgery for advanced tongue carcinoma were studied clinically and histopathologically, and the minimally invasive treatment for advanced tongue carcinoma was evaluated.

1. Clinical effects on the primary tumor were CR in 22(55.0%), PR in 15(37.5%), and NC in 3(7.5%). The CR rate was nearly 60%, and the overall response rate was 92.5%; the treatment was highly effective.
2. Histological effects on the primary tumor were Grade II b or above, i.e. effective, in 31(8.6%), and Grade IV, i.e. pathological CR, in 18(51.4%). The treatment was also very effective histologically, and a correlation was observed between clinical effects and histological effects.
3. Concerning the relationship between histological effects and the regression rate, a regression rate of 85% or higher was needed to obtain a histological effect of Grade II b or above, and a regression rate of 95% or higher was needed to obtain a histological effect of Grade III or above.
4. Investigation of residual tumors showed persistence of cancer cells primarily in the center of the tumor, but both the horizontal and vertical residual rates were low, and cancer cells tended to be limited to the superficial layer of the central area of the primary tumor in the patients who showed a regression rate of 85% or higher.
5. Histopathological malignancy, tumor vessel density(CD 31), and p 53 were suggested to be potential predictive factors of the effectiveness of preoperative therapy.
6. The residual tumor Grade (R Grade) in the resected specimen is considered to be useful as a prognostic factor after resection of the primary tumor.
7. Histological effects were also satisfactory in patients who showed a clinical effect of 85% or higher on this preoperative therapy. In such patients, minimum invasive surgery is considered to be applicable even in advanced cases, and improvements in the postoperative QOL are expected by oral organ/function preservation.

(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 90~111, 2000)

**Key words** : tongue carcinoma, advanced cancer, chemoradiotherapy, minimum invasive surgery, organ/function preservation

## 緒 言

舌癌は口腔癌の中でも最も頻度が高く、ほとんどが扁平上皮癌である。舌は言語機能や嚥下機能、味覚などに直接関与する極めて重要な器官で、その機能をできるだけ温存し、なおかつ癌を制御するためには解決すべき問題点が多い。進行度が T1 や early T2 などの比較的早期の舌癌では、小線源治療による非外科的な治療による機能温存が図られたり、また、たとえ手術が選択されてもその後の舌機能には、ほとんど影響することなく回復でき、治療成績も良好である。しかし、進展症例では、治療後の機能と治療成績の両者を満足できるまでには、至っていないのが現状である。特にその治療成績は、年々徐々に向上しつつあるものの、概ね 30-50% 前後であり<sup>1,2)</sup>、十分な結果を得るまでには至っていない。この原因としては、進展症例では治癒切除術約 50% と高率に局所再発がみられ、遠隔転移率も高いためであるとされている<sup>3)</sup>。当科では、これらの問題点を改善することを目的とし、1988 年より口腔癌進展症例に対し、術前に放射線と化学療法の同時併用療法を施行し、その後根治手術をおこなう集学的治療法を考案し、その有用性の高さについては多数報告を行ってきた。今回はそのうち舌癌進展症例について、臨床的、病理組織学的に詳細に検討し、主にその臨床病理学的効果や組織学的縮小パターン、効果予測因子、組織学的悪性度との関連などについて研究を行なうとともに臓器、機能温存を目指した縮小手術の可能性について考案を行った。

## 対象および方法

### 1. 対象

対象は、1988 年 5 月から 1999 年 1 月までの 10 年 8 か月間に、奈良県立医科大学口腔外科で経験した舌原発の扁平上皮癌は 91 例であり、そのうち原発巣の大きさが 30 mm 以上の臨床 T3 とほぼ同等と思われる advanced Stage II および Stage III, IV の進展症例で、術前治療としてシスプラチン(以下 CDDP と略す)もしくはカルボプラチン(以下 CBDCA と略す)を主体とした化学療法と放射線(外照射)の同時併用療法を施行し、その後手術を行った 40 症例である。

性別、年齢分布、performance status(ECOG criteria : Eastern Cooperative Oncology Group criteria)、化学療法の内容、放射線量、TN 分類、Stage 分類などの

の症例内容は Table 1 に示す通りである。

### 2. 治療方法

治療方法は、化学療法として第 1 日から第 3 日に 1 日 CDDP 15 mg/m<sup>2</sup> または CBDCA 70-100 mg/m<sup>2</sup> を、第 4 日から第 7 日まで Peplomycin を 1 日 5 mg/body もしくは 5 FU を 500-750 mg/body を行うことを 1 サイクルとし、投与方法は、舌動脈からの経動脈投与を基本とし、不可能なものについては経静脈的に投与を行なった。また、放射線療法は、化学療法と同時に 4 MV, X 線外照射を原発巣と頸部を含め 1 日 1 回 2 Gy の 5 回/週 of 分割連日照射を行い、化学療法は 2 週ごとに 2 サイクル行うことを原則とした。そして、総線量 30 から 40 Gy 照射後、2-6 週後に各種再建術を含む根治手術を施行した(Fig. 1)。

### 3. 原発巣における術前治療の効果判定

臨床効果判定は、術直前または術前治療終了 2 週間時点において、残存腫瘍の腫瘍長径と短径を測定、縮小率を算出し、頭頸部癌治療効果判定基準<sup>4)</sup> に準じて評価を行った。また、組織学的効果についての検索は、Fig. 2 に示すごとく切除標本全体から長径に対しては最低 8 分割、短径に対しては最低 4 分割し、その各々から 3-5 mm の半連続切片を作製し、HE 標本にて詳細に検鏡し、下里分類<sup>5)</sup> にて評価した。そして、そのうち Grade II b 以上の

Table 1. Patient Characteristics

• No. of patients	40					
• Male/female ratio	30/10					
• Mean age(yr)	59.6 (range 26-85)					
• Chemotherapy						
CDDP+PEP	16					
CBDCA+5FU	24					
• Radiation						
30-40 Gy	40					
• Stage of disease						
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3
T2	14	13	0	3	0	0
T3	2	7	0	0	0	0
T4	0	1	0	0	0	0
• Disease stage						
I	0					
II	13					
III	22					
IV	5					

効果を得たものを組織学的有効例とし、臨床効果との関連を検討した。

4. 切除した原発巣における残存腫瘍の評価

原発巣における腫瘍の残存部位についての評価は、前述のように、切除標本から作製した半連続切片の HE 標本から、下里分類 Grade IV未満の組織学的効果しか得られなかった部位を検索し、腫瘍の組織学的残存部位とし、平面的および深部的に評価した。すなわち、まず平面的にはそれぞれ長径、短径に分け分割した部位において、

腫瘍残存部位を mapping するとともにその残存率を算出し、どの部位に腫瘍残存が起こりやすいかを評価した。また、深部的には、残存の認めないもの(none)から上皮内と思われるごく表層にのみ認めるもの(ep)、粘膜下に認めるもの(sm)、固有筋層に認めるもの(mp)に分類し、固有筋層については筋層表層に限局したもの(mp 1)と深部組織に近接したもの(mp 2)に細分類した、計5つの各層における癌細胞残存の最深部について評価した。

Day 1-3	Day 4-7	Day 21-24	Day 25-28
CDDP 15mg/ m <sup>2</sup>	Peplomycin 5mg/body	CDDP 15mg/ m <sup>2</sup>	Peplomycin 5mg/body
or	or	or	or
CBDCA 70-100mg/ m <sup>2</sup>	5FU 500-750mg/body	CBDCA 70-100mg/ m <sup>2</sup>	5FU 500-750mg/body

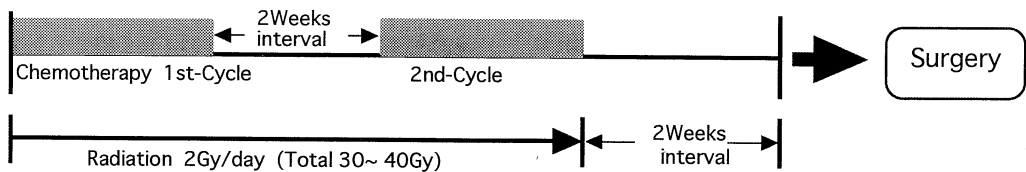


Fig. 1. Treatment Scheme

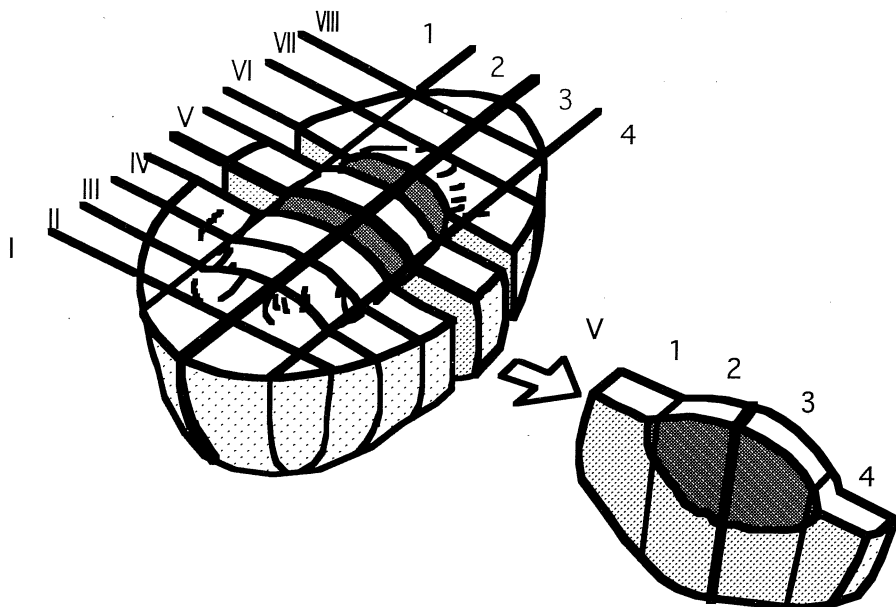


Fig. 2. Histopathologic Procedure for Tumor Regression Assessment

また、腫瘍の残存様式については、癌細胞の残存部位を前述の平面的因子および深部の因子を加味した腫瘍細胞の残存 Grade をその残存程度別に分類し、RGrade (Residual tumor grade) と規定し、それらと臨床、病理組織学的効果との関連について検討した。

すなわち、癌細胞が全く残存せず、肉芽組織や癒痕組織よりなる RGrade 0、中心部表層粘膜下もしくは筋層浅層のみに生存癌細胞の残存がみられる RGrade 1、粘膜下もしくは筋層浅層だが、やや広範囲に及ぶ RGrade 2、中心部の小範囲だが筋層深部に残存する RGrade 3、広範囲筋層深部に残存する RGrade 4 の 5 つの Grade である (Fig. 3)。

#### 5. 頸部転移リンパ節における術前治療効果判定

転移リンパ節における効果の判定は、術直前または術前治療終了 2 週間後に原発巣における効果判定と同様に縮小率を算出し、評価した。また、組織学的効果は、頸部郭清術施行例について、腫瘍細胞の残存の有無を HE 染色標本にて検討した。

#### 6. 病理組織学的悪性度と組織学的効果との関連および術前治療効果予測因子についての評価

原発巣における本術前療法の組織学的効果と病理組織学的悪性度との関連および組織学的効果予測因子について、病理組織学的、免疫組織学的に検討した。病理組織

学的には、生検標本を用い、組織学的悪性度を Anneroth 分類<sup>9)</sup> による total point にて表わし、同じく山本小浜分類<sup>7)</sup> による腫瘍浸潤先端部における浸潤様式を用い、それらと原発巣の組織学的効果との関連につき評価した。

免疫組織学的な評価項目としては、同じく生検標本を用い、原発巣における腫瘍周囲血管数、細胞接着に関与する E-cadherin、E-cadherin の細胞膜裏打ちタンパクである  $\beta$ -catenin および癌抑制遺伝子 p 53 との関連につき、1992 年以降の症例のうち検索可能であった 25 例において検討し、術前治療効果予測因子として以下のごとく評価を行った。

腫瘍血管数の免疫組織学的染色は、一次抗体に CD 31 抗体(DAKO)を使用し、SAB 法を用い行い、血管内皮の分布密度は、Wiedner ら<sup>9)</sup> の方法に準じて、任意の 3 箇所を 200 倍と 400 倍にて検鏡し、腫瘍周囲の間質における CD 31 に反応する血管横断面の平均数 (MVD: Mean Vascularization Density) をそれぞれ算出し、検討した。次に E-cadherin については、同様に一次抗体として E-cadherin 抗体(DAKO)を使用し、SAB 法にて行い、その評価を腫瘍部位および周囲細胞壁がすべて染色されているものを normal (N) とし、一部でも染色されていないものを aberrant (A) とし、組織学的効果との関連を検討した<sup>9)</sup>。

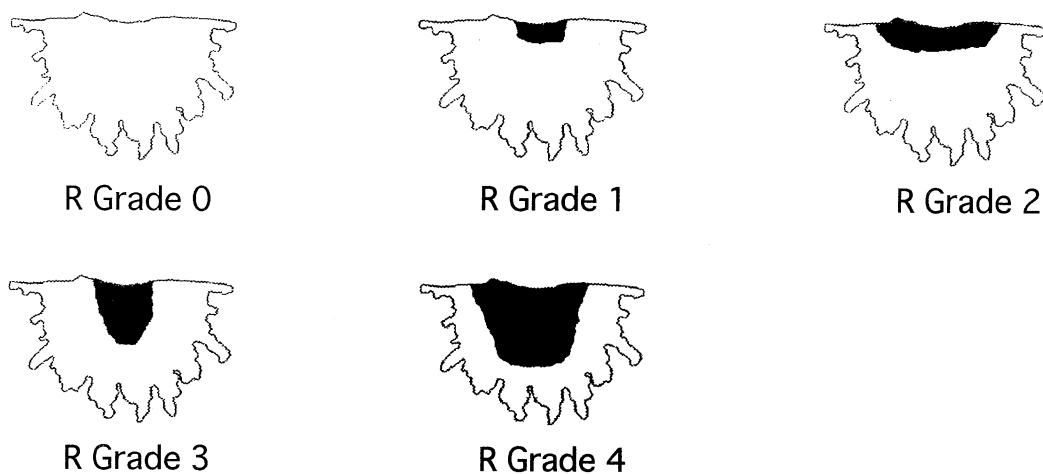


Fig. 3. Schematic residual tumor grading

R Grade 0 : no residual tumor cells

R Grade 1 : viable tumor cells remain within the central submucosa or shallow in the muscularis (central superficial portion).

R Grade 2 : viable tumor cells remain widely within the superficial portion.

R Grade 3 : viable tumor cells remain in the central region and deep in the muscularis.

R Grade 4 : viable tumor cells remain widely and deeply distributed.

次に  $\beta$ -catenin については、一次抗体として、 $\beta$ -catenin 抗体(Transduction Laboratories, USA)を用い、同様に SAB 法にて行った。また、その評価については、E-cadherin と同様に細胞壁すべてが染色されているものを normal(N)とし、一部でも染色されていないものを aberrant(A)とし同様に検討した<sup>9)</sup>。

p53 については、一次抗体として、抗 p53 モノクローナル抗体(日本ターナー)を用い、Matsuda ら<sup>10)</sup>の方法に準じ行った。また、その評価方法は任意の 3 箇所約 200 個の細胞核を観察し、Labeling index(LI)を求め、LI が 10%未満を陰性、10%以上を陽性と判定し、検討した。

なお統計学的有意差については、 $\chi^2$  検定にて評価した。

### 7. 治療成績の評価

治療成績は、観察開始日を治療開始日とし、1999 年 12 月 31 日を生存率評価日とし、上記各観察項目および全症例、Stage 別の 5 年累積生存率を算出し、統計学的有意差は logrank 検定を用い評価した。

## 結 果

### 1. 原発巣における術前治療の臨床効果

本術前療法における臨床効果は、全症例では、CR が 22 例(55.0%)、PR が 15 例(37.5%)、NC が 3 例(7.5%)、PD は無く、有効率 92.5%と非常に高い効果が得られた。

次に化学療法投与経路別および投与サイクル別の内訳では、全症例中動注を行ったものは 36 例(90.0%)とほとんどを占め、静注例は 4 例(10%)で、また 1 サイクル施行例が 3 例(7.5%)のみであったのに対し、2 サイクル施行例は 37 例(92.5%)であった。その投与方法別の効果は、まず動注例と静注例では、CR 率は動注例が 55.5%、静注例は 50.0%と動注例にやや高く、1 サイクル施行例と 2 サイクル施行例では、同様に 33.3%、56.8%と 2 サイクル施行例に高い値を示した。しかし、静注例や 1 サイクル施行例の症例数が少なく、有意差を示すほど

ではなかった( $p=0.4329$ )(Table 2)。

2. 原発巣の組織学的効果および臨床効果との関連  
組織学的効果は、下里分類 Grade II b 以上の有効例は 40 例中 35 例の 87.5%に認め、II a 以下の無効例は 5 例(12.5%)であった。また、組織学的に癌細胞の全く認められない Grade IV が 21 例(52.5%)に認められ、組織学的にも非常に効果の高いことが示された。

臨床効果と組織学的効果との関連では、まず CR 症例では、22 例全例に Grade II b 以上の組織学的効果が得られ、そのうち Grade IV が 17 例(77.3%)と非常に高率に認められたが、PR 症例では、Grade II b 以上は 13 例(86.7%)であったものの、Grade IV は 4 例(26.7%)にとどまっております、Grade II a から Grade IV まで組織学的効果にばらつきがみられた。また、NC 症例では全例が Grade II a 以下の効果しか得られず、臨床効果と組織学的効果との関連性が認められた(Table 3)。

### 3. 原発巣の組織学的効果と縮小率との関連

本術前療法によって縮小した原発巣における組織学的効果と実際の縮小率との関連を Fig. 4 に示す。

Grade II a では、平均縮小率 50.8%であったものの、Grade II b では平均 89.2%で、Grade III では 95.9%、Grade IV は 97.8%であった。組織学的効果が高くなるに従い、縮小率が大きくなることが示されたが、特に Grade II b 以上の組織学的効果が得られるには目安として、縮小率 85%以上が必要であり、また Grade III 以上の効果が得られるには 95%以上の縮小率が必要である

Table 2. Clinical Response of Primary Tumors to Mode of Administration of Chemotherapy

	CR (%)	PR (%)	NC (%)	Total
IA	20 (55.5)	14 (38.9)	2 (5.6)	36
IV	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4
1-cycle	1 (33.3)	2 (66.7)		3
2-cycle	21 (56.8)	13 (35.1)	3 (8.1)	37

IA : intra-arterial  
IV : Intra-venous

Table 3. Correlation between Histopathologic Regression Grade and Clinical Response

Grade	I	IIa	IIb	III	IV	Total (%)
CR	—	—	3	2	17	22 (55.0)
PR	—	2	6	3	4	15 (37.5)
NC	1	2	—	—	—	3 (7.5)
PD	—	—	—	—	—	0 (0)
Total (%)	1 (2.5)	4 (10.0)	9 (22.5)	5 (12.5)	21 (52.5)	40 (100.0)

ことが認められた。また、一方、縮小率 50%前後では組織学的にはほとんど効果は無く、期待できないものと思われた(Mann-Whitney 検定, II a vs II b :  $p=0.0004$ , II a vs III :  $p<0.0001$ , II a vs IV :  $p<0.0001$ )。

4. 切除した原発巣の腫瘍細胞の残存部位について

まず、平面的な残存部位については、両群ともに主に原発巣の中央部に癌細胞の残存が認められる傾向を示し、中心部から離れるに従いその残存率は低下する傾向を示した。

縮小率 85%以上群と未満群における残存様式の違いについては、85%以上縮小群では、やはり中央部に残存率が高いことが認められたが、その残存率は全体で平均 6.5%であり、最高でも 12.9%に留まっていた。一方、85%未満縮小群では、中央部で残存率 66.7%と半数以上に癌細胞の残存が認められ、全体でもその残存率は 27.4%と高率で、また、その残存範囲も広範囲に及ぶ傾向を示した。なお、切除断端において癌細胞が認められた。いわゆる margin(+)症例は縮小率 85%未満症例の 1例のみであった(Fig. 5)。

次に深部における癌細胞の残存と臨床的縮小率との関連では、臨床的縮小率が低いほど深層に残存する傾向が見られ、特に筋層での残存が認められた症例の多くは縮小率 85%未満の症例であった。また、粘膜下のみ留まっていたものは、平均縮小率 85%以上であり、残存の見られなかったものは平均縮小率 95%以上のもので、筋層

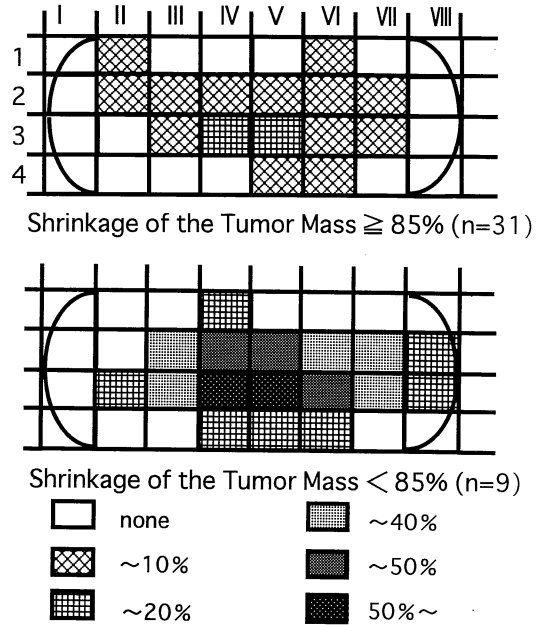


Fig. 5. Location of residual tumors in the surgical specimen.

Residual tumor were observed more frequently in the central than in the marginal region of the original tumor and in the patients with the shrinkage of the tumor mass more than 85% (average residual tumor rate; 6.5% in the shrinkage  $\geq 85\%$ , 12.5% in the shrinkage  $< 85\%$ ).

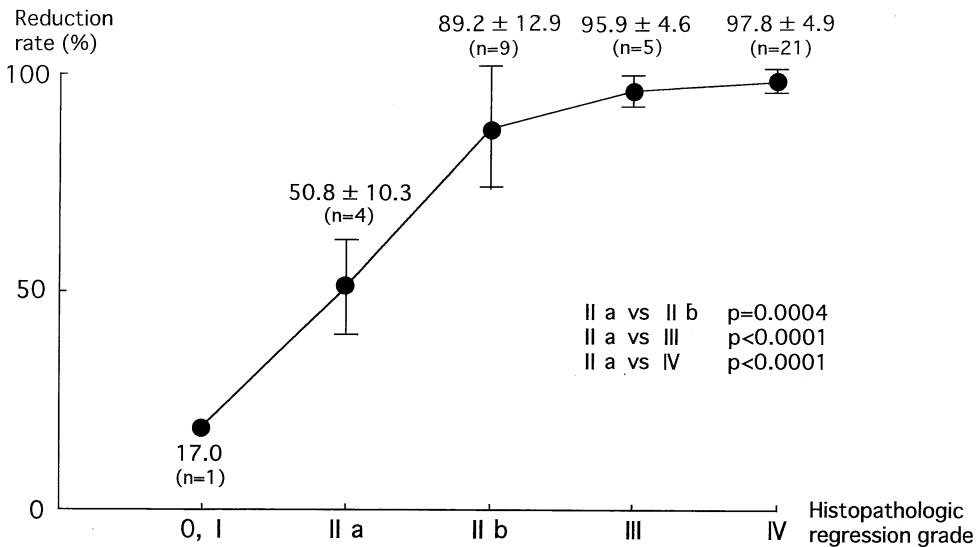


Fig. 4. Correlation between clinical reduction rate and histopathologic regression grade of primary tumors.

での残存とそれ以外とにおいて臨床的縮小率に有意差を認めた(Mann-Whitney 検定, none+sm vs mp1+mp2 : p=0.0004)(Fig. 6).

5. 腫瘍残存 Grade と縮小率

臨床的縮小率が大きくなるに従って, RGrade が下が

る, すなわち組織学的効果が上がる傾向を示し, RGrade 1 では縮小率の平均が 89.1 %, RGrade 2 では 89.7 %, RGrade 3 では 85.9 % で, 最も効果不良の RGrade 4 では 66.8 % であった(Mann-Whitney 検定, RG 0 vs RG 1 : p=0.00357, RG 0 vs RG 4 : p<0.0001)

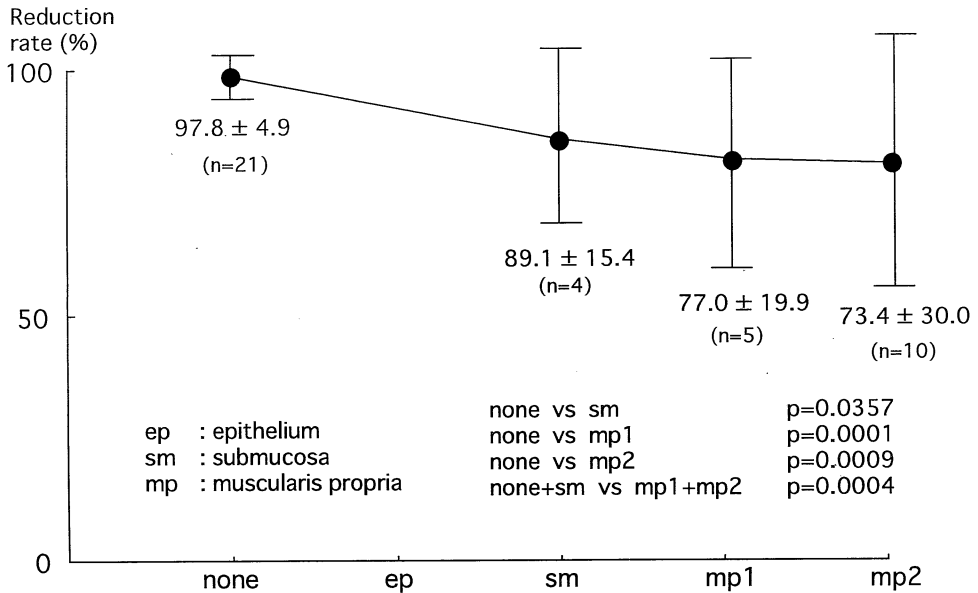


Fig. 6. Correlation between clinical reduction rate and depth of residual tumors.

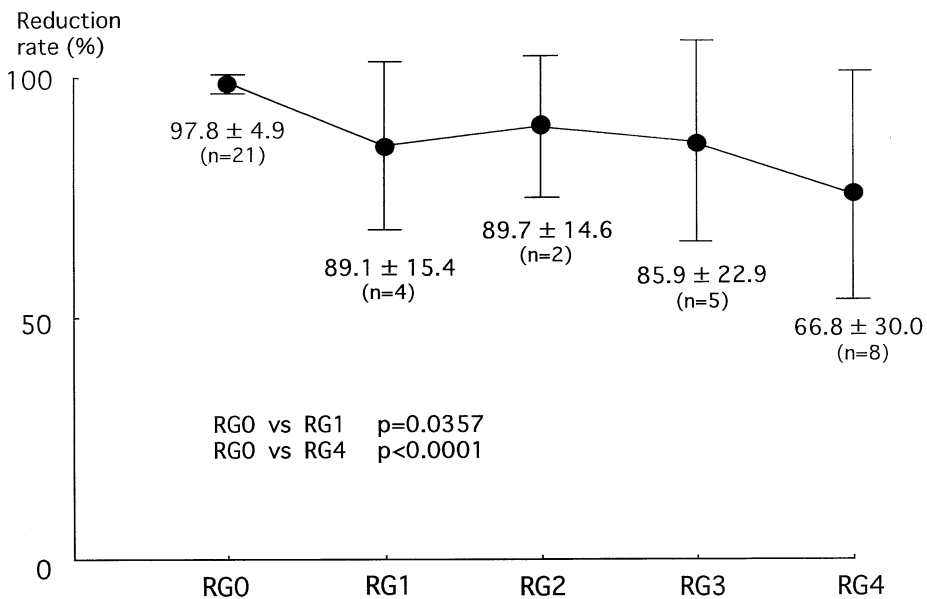


Fig. 7. Correlation between clinical reduction rate and residual tumor grade.

(Fig. 7).

#### 6. 頸部転移リンパ節における術前治療の臨床効果と組織学的効果

本術前療法による頸部転移リンパ節への臨床効果を Table 4 に示す。臨床的に頸部リンパ節転移が認められた N+ 症例 24 例のうち CR が 6 例 (25.0%), PR が 7 例 (29.2%), NC が 11 例 (45.8%) で有効率 54.2% であり、半数以上に効果が得られたが、原発巣に対するほどの臨床的効果は得られなかった。

一方、組織学的効果については、術前治療後の組織学的転移残存が認められた pN+ 症例は 8 例 (33.3%) で、そのうち 1 例 (12.5%) に節外浸潤が認められた。臨床効果との関連では、CR 症例では全例が pN- であったものの、PR 症例では 1 例 (14.3%) に pN+ が認められ、NC 症例では 11 例中 7 例の 63.6% が pN+ であった。

#### 7. 病理組織学的悪性度と組織学的効果との関連および術前治療効果予測因子について

##### 1) 病理組織学的悪性度との関連

浸潤様式 (山本小浜分類) との関連では、2 型を示した 6 例には、全例に Grade II b 以上の効果が認められ、Grade IV もそのうち 5 例 (83.3%) に認められたとに対し、3 型では Grade II b 以上の組織学的有効率は 96.2%、Grade IV 発現率は 57.7%、4 C、4 D 型を含めた 4 型では組織学的有効率 50.0%、Grade IV 発現率 12.5% と浸潤様式が悪くなるに従って、組織学的効果も低下する傾向を示し、腫瘍浸潤様式と組織学的効果との間に関連性が認められた (Fig. 8)。

次に、Anneroth 分類との関連では、全症例とも比較的まんべんなく組織学的効果が得られていたが、total point が高くなるに従って、効果が低下する傾向が認められた。中でも特に Grade III、IV の組織学的高度有効が得られたものは total point 14 点以下のいわゆる低、中

Table 4. Correlation between Clinical Response and Pathological Classification of Regional Lymph Nodes

	CR	PR	NC	Total
pN (-)	6	6	4	16 (66.7%)
pN (+)	0	1	7	8 (33.3%)
Total	6 (25.0%)	7 (29.2%)	11 (45.8%)	24 (100%)

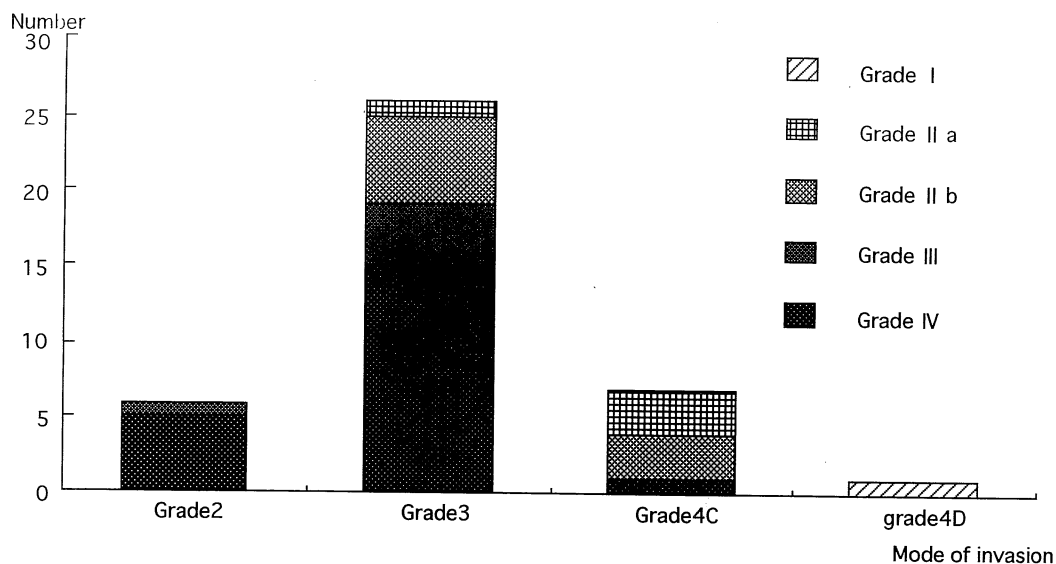


Fig. 8. Correlation between mode of invasion and histopathologic regression grade. Good histologic responders (Grade II b, III, IV) were seen more frequently in the patients with Grade 2 and Grade 3 than Grade 4C and Grade 4D.



等度悪性割合に集中しており，病理組織学的悪性度と組織学的効果とに関連性が示された( $p=0.0080$ )。また，組織学的に高い効果を得るためには，total point 14 点が1つの効果予測ポイントになるものと考えられた(Fig. 9)。

2) 腫瘍血管密度, E-cadherin,  $\beta$ -catenin, p 53 との関連

まず，腫瘍血管は不規則な横断面形態をしたさまざまな太さの微小血管が癌巣が取り巻くようにして存在し(Fig. 10)，血管密度と組織学的効果との関連では，200倍，400倍視野とも組織学的効果が高くなるにしたがってMVDが増す傾向が見られた。特にGrade III, IVの組織学的に高度有効群と生存癌細胞の残存が認められるGrade II b以下群において有意差が認められ，腫瘍血管密度が高いほど組織学的効果が高得られることが認められた(200倍： $p=0.0022$ ，400倍： $p=0.0071$ ) (Table

5)。

次にE-cadherinは，主に癌細胞巢内の細胞膜に発現し，胞巣の外側に向かうにつれ減弱する傾向が認められた(Fig. 11)。また，その発現様式はnormal症例が10例(40.0%)，aberrant症例が15例(60.0%)に見られたが，発現様式と組織学的効果とは一定の傾向は認められず，E-cadherinとの関連性は低いものと考えられた( $p=0.1353$ ) (Table 6)。

また， $\beta$ -cateninについては，E-cadherinと同様に，癌細胞巢中心部細胞膜に発現し，辺縁部に減弱することが示され(Fig. 12)，その発現様式はnormal症例が7例(28.0%)，aberrant症例が18例(72.0%)に認められた。発現様式と組織学的効果との関連では，特に関連性は認められず， $\beta$ -cateninの発現と組織学的効果との関連性は低いものと考えられた( $p=0.21333$ ) (Table 7)。

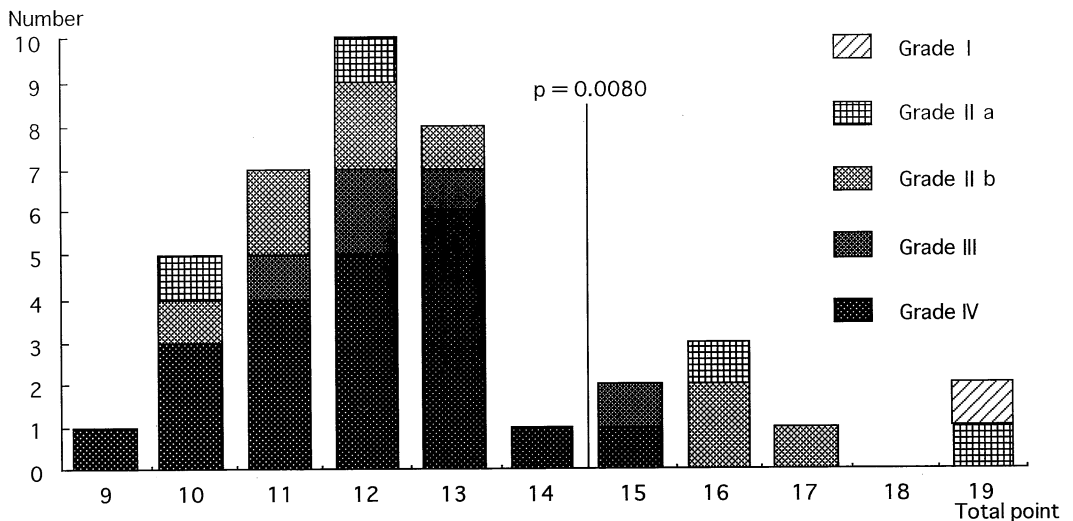


Fig. 9. Correlation between histopathologic malignancy grade and histopathologic regression grade.

Good histologic responders (Grade II b, III, IV) were seen more frequently in the patients with low and moderate histologic malignancy grade (less than total point of 14) than high (more than total point of 15).

Table 5. CD31 (MVD) Expression and Histologic Regression Grade

Grade	×200	×400
IIa	31.67±0.58	20.00±7.21
IIb	70.43±16.70	38.00±13.50
III	176.33±122.16	78.50±45.04
IV	120.04±41.26	55.67±21.04

\* $p=0.0022$ , \*\* $p=0.0071$

p 53 は、既報告<sup>10,11)</sup>のごとく癌細胞核内に褐色調としてみられ、癌巣周辺部に認め、間質内に散在性に浸潤する場合にも認めることができた(Fig. 13)。発現様式は、陰性が9例(36.0%)、陽性が16例(64.0%)で、陽性例が多く認められたが、組織学的効果との関連では、Grade III, IVの組織学的高度有効群に有意に陰性例が多

い結果を示した( $p=0.0270$ )(Table 8)。

#### 8. 治療成績

##### 1) 全症例および Stage 別治療成績

経過観察期間は最短10カ月、最長11年6カ月、平均5年8カ月で、全症例では、85.0%、Stage別では、Stage IIが92.3%、Stage IIIが77.3%、Stage IVは100%で、

Table 6. E-cadherin Expression and Histologic Regression Grade

Grade	Normal	Aberrant
IIa	1	2
IIb	1	6
III	1	2
IV	7	5

\* $p=0.1353$

Table 7.  $\beta$ -catenin Expression and Histologic Regression Grade

Grade	Normal	Aberrant
IIa	1	2
IIb	2	5
III	0	3
IV	4	8

\* $p=0.2133$

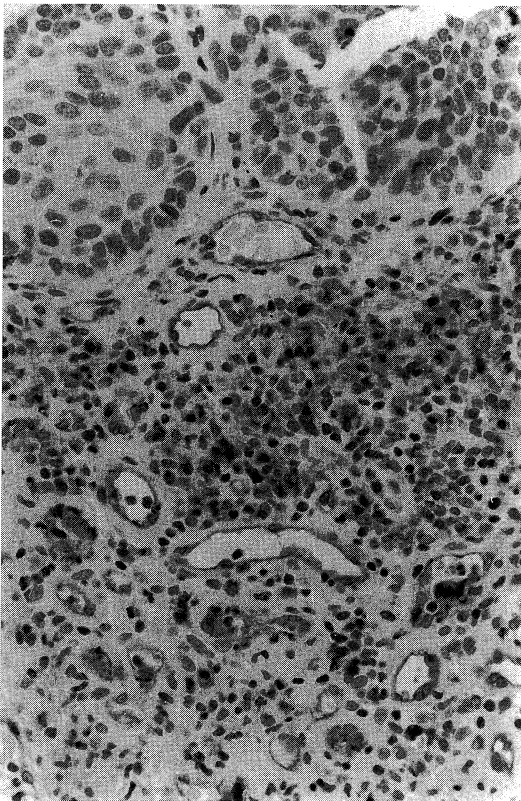


Fig. 10. Immunohistochemical staining for CD31 in squamous cell carcinoma of the tongue  $\times 200$ .

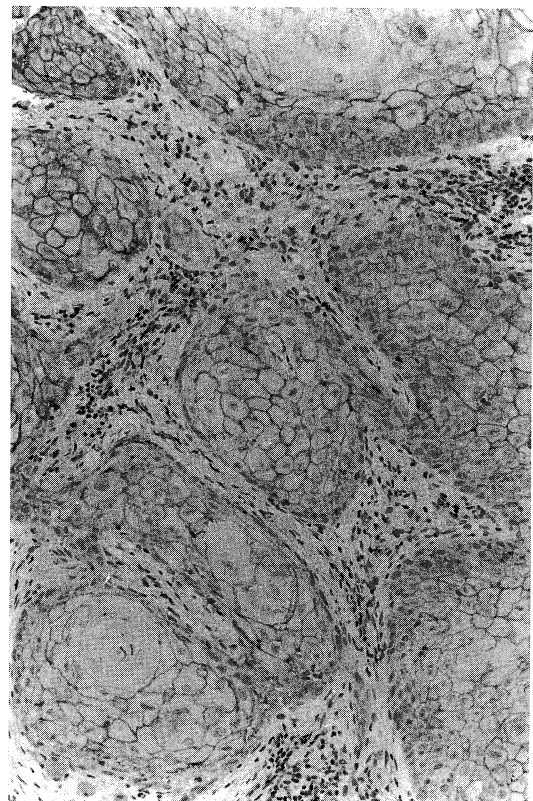


Fig. 11. Normal (N) immunostaining for E-cadherin in squamous cell carcinoma of the tongue  $\times 200$ .

各 Stage とも 75 %以上の生存率が得られ、いずれも良好な結果を示した(Fig. 14).

2)臨床効果別治療成績

CR 症例は 91.3 %, PR 症例は 85.7 %, NC 症例は 33.3 %で、CR, PR 症例に高い 5 年累積生存率が得られており、臨床効果と治療成績に相関が認められた(Fig. 15). また、PR を 50 %以上 85 %未満縮小の fair PR と 85 %以上 100 %未満縮小の good PR の 2 群に分け、治

療成績を検討してみると、good PR では 87.5 %の生存率が得られており、PR 症例でも 85 %以上の縮小が得られておれば、特に高い生存率が期待できるものと考えられた(CR vs NC :  $p < 0.0001$ , good PR vs NC :  $p = 0.0039$ , fair RP vs NC :  $p = 0.1449$ )(Fig. 16).

3)組織学的効果別治療成績

Grade III, IVの組織学的高度有効群は明らかに予後も良好で、両者とも 80 %以上の生存率が得られたが、Grade II b では 100 %であったものの、Grade I, II a の無効群では 40.0 %にとどまり、組織学的効果が低下するにつれて、治療成績は不良となる傾向を示し、組織学的効果と治療成績にも相関が認められた(Grade IV vs Grade I + II a :  $p = 0.007$ , Grade III vs Grade I + II a :  $p = 0.1045$ )(Fig. 17).

4)残存腫瘍 Grade 別治療成績

R Grado 0 の腫瘍残存がないと判定されたものや RGrade 1 もしくは 2 群の残存していても比較的表在性

Table 8. p53 Expression and Histologic Regression Grade

Grade	Negative (<10%)	Positive (≥10%)
IIa	0	3
IIb	1	6
III	1	2
IV	7	5

\*  $p = 0.0270$

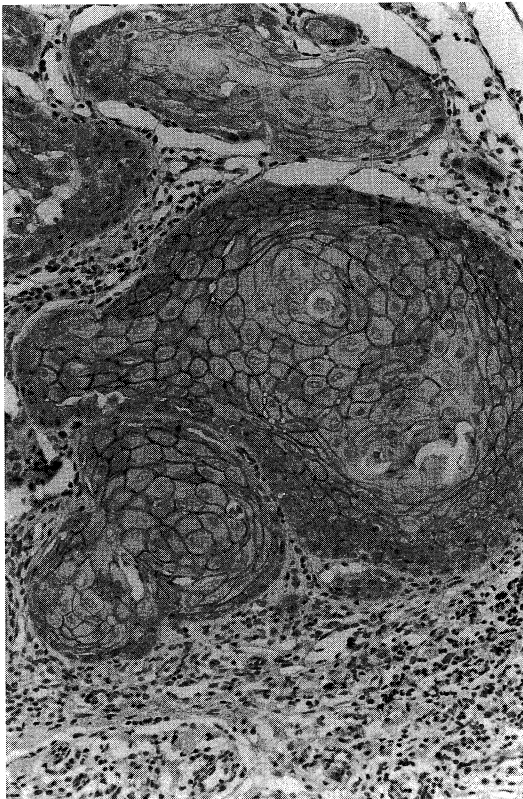


Fig. 12. Normal (N) immunostaining for  $\beta$ -catenin in squamous cell carcinoma of the tongue  $\times 200$ .

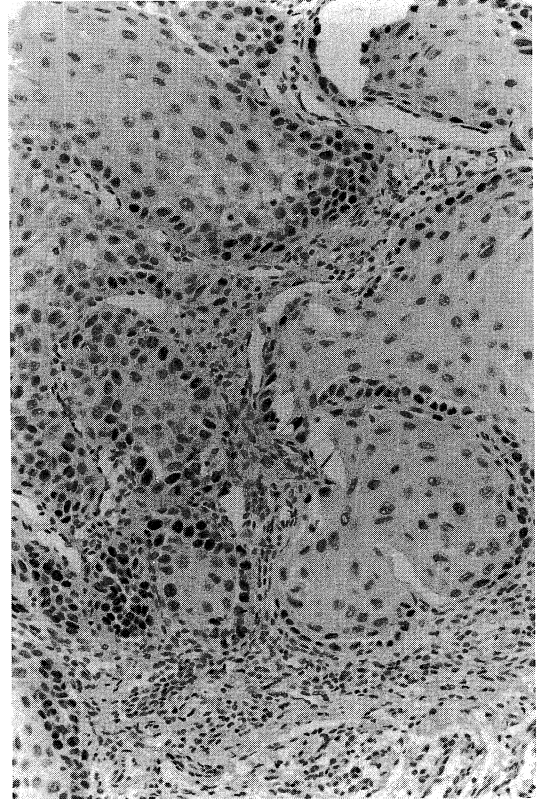


Fig. 13. Overexpression patterns of p53 immunostaining in squamous cell carcinoma of the tongue  $\times 200$ .

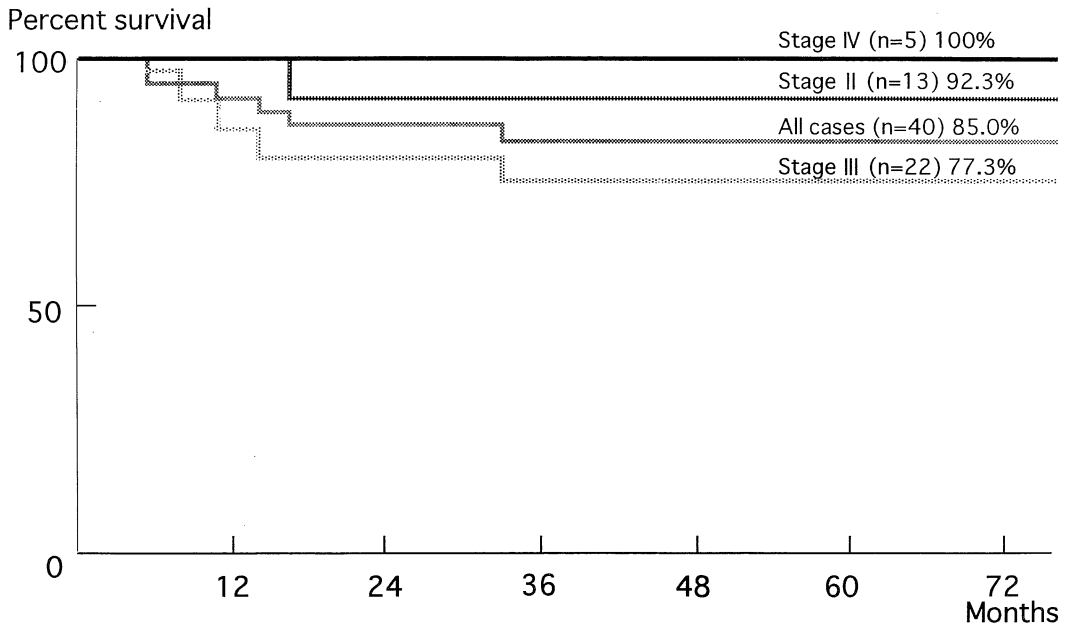


Fig. 14. Overall survival and survival by stage

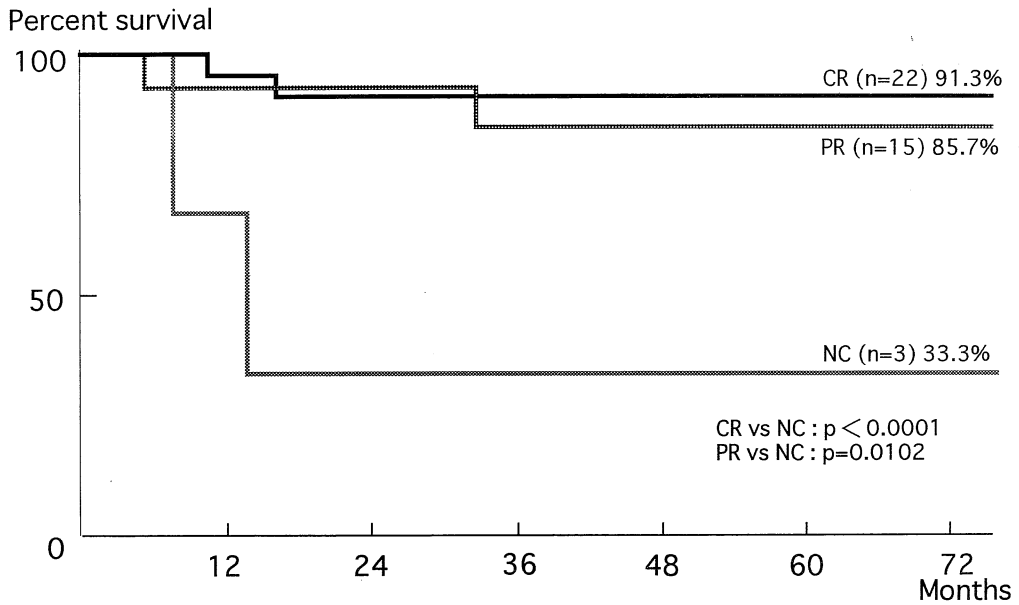


Fig. 15. Overall survival according to the clinical response of the primary tumor. The survival rates were correlated with clinical response.

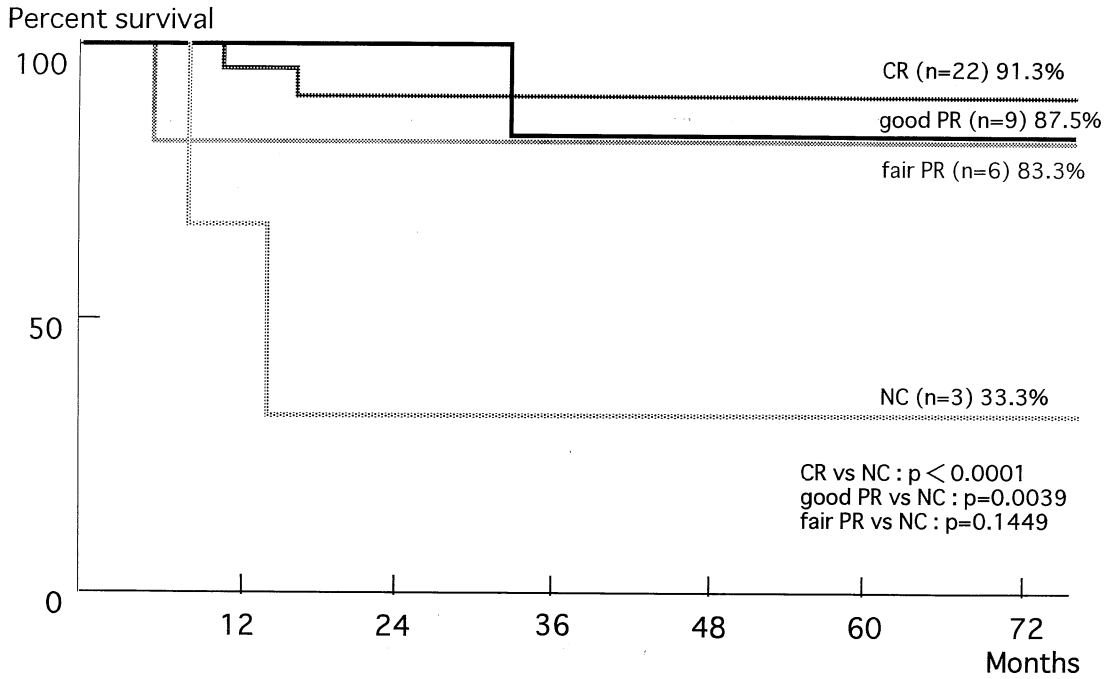


Fig. 16. Overall survival according to the clinical response of the primary tumor.

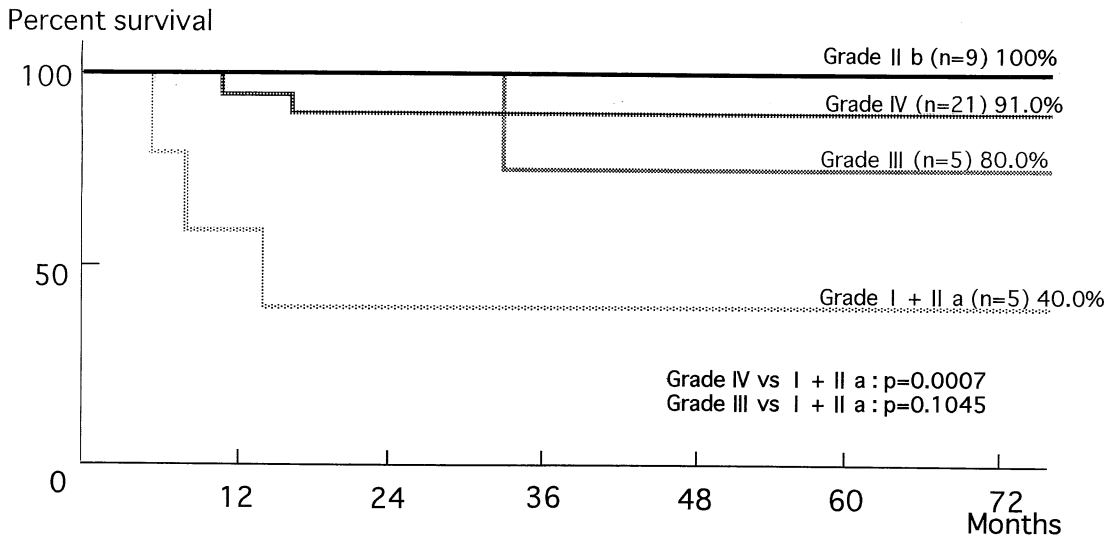


Fig. 17. Overall survival according to the histopathologic regression grade of the primary tumor. Patients who showed good responses histopathologically (Grade II b, III, IV) had superior survival in the comparison to patients with extensive residual tumor (Grade I, IIa). A better histologic regression grade was associated with a higher survival rate.

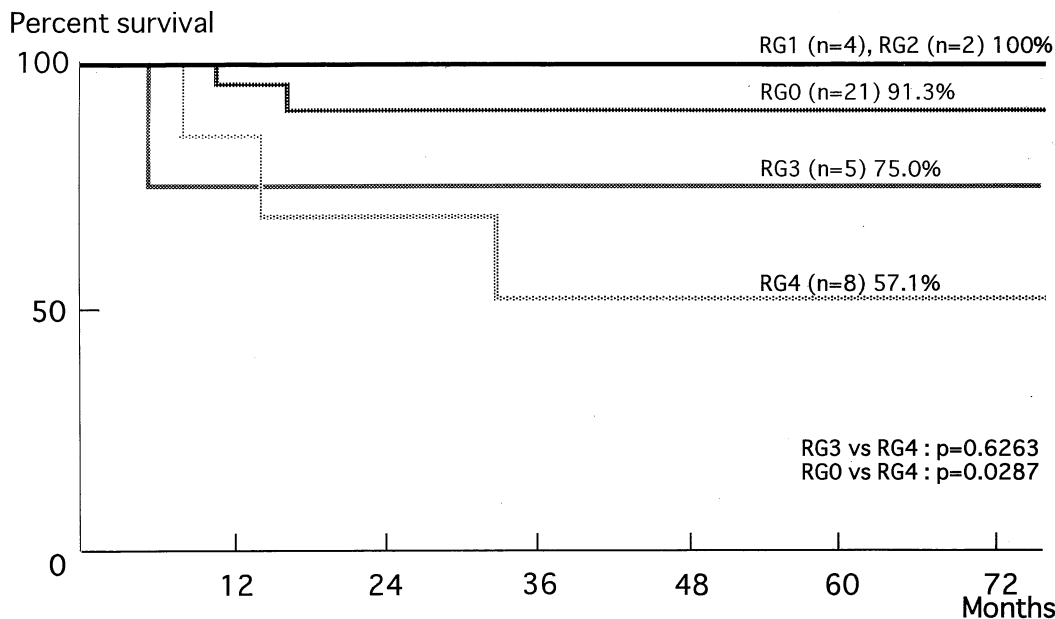


Fig. 18. Overall survival according to the residual tumor grade (R Grade). The residual tumor grade had a good correlation with the prognosis.

であったものでは、90%以上の高い生存率が得られた。しかし、腫瘍残存が深部に及んでいた RGrade 3 群や深部で、なおかつ広範囲に及んでいた RGrade 4 群では特に不良で、腫瘍残存様式が悪くなるにしたがって生存率が低下し、RGrade と予後に関連性が示された(RG 3 vs RG 4 : p=0.6263, RG 0 vs RG 4 : p=0.0287)(Fig. 18).

#### 9. 死因

死亡例は現在 6 例で、その内訳は原発巣の非制御が 1 例(16.7%)、頸部非制御が 3 例(50.0%)、他因死 2 例(33.3%)で原発巣および頸部の非制御が主なもので、遠隔転移症例は認められなかった。

### 考 察

口腔癌は頭頸部悪性腫瘍のなかで大きな比重を占め、中でも舌癌は口腔癌のうちの 40-60%<sup>12)</sup>と、最も頻度が高い。舌は、咀嚼、嚥下、構音、味覚など極めて重要な働きを有する器官であるが、一度舌癌に侵されてしまうと、これらの諸機能は種々の程度に障害を受ける。これらは、一般に舌切除量が増えるほど、術後障害の程度は高くなることになり、QOL の低下につながる。そのため、従来から治療にあたっては形態と機能温存を目的とした放射線治療(主に組織内照射法)が多く行われてきた。

しかし、進展症例においては、放射線治療単独では十分な根治療法とはならず、外科療法が主体となっており、多数行われている。

舌癌の治療成績は、1960-70 年代までは、5 年累積生存率 30-50% 前後と大きな変化はなく、なかでも進展症例では 20% 程度と極端に不良であったが、80 年代になり徐々に治療成績が向上している。これには、各種再建方法の発達やより効果的な化学療法剤の開発、biomodulation を考慮した化学療法の組み合わせ、投与方法の工夫、放射線療法の進歩などが寄与していることは言うまでもない。そして、現在ではそれらの発展を効果的に組み合わせた集学的治療が、進展症例に対する治療法の一貫として行われてきている。

当科におけるこれらに対する取り組みは比較的早く、それまで行ってきた neoadjuvant chemotherapy による術前化学療法単独では、進展癌に対する治療として限界を感じたため<sup>13)</sup>、1988 年より CDDP や CBDCA を base とした combination chemotherapy に放射線の外照射を同時併用し、その後、手術を行う集学的治療を開発し、口腔癌の進展症例に応用してきた。この化学療法と放射線による同時併用療法の理論的背景には、1)放射線治療により生じた DNA 損傷の修復を阻止する、2)分割照射中の腫瘍細胞の再増生を減じる、3)一つの治療に

抵抗性を示すクローンを持った癌細胞を根絶する, 4) cell cycle の synchronization を図る, 5) 腫瘍細胞の再酸化化を図り, 放射線感受性を高める, 6) 照射野外への微小転移を抑制する, 等があげられよう<sup>14)</sup>. 実際, 本療法の導入以来, 当科の口腔進展癌の治療成績は飛躍的に向上し<sup>15,16)</sup>, その長期成績においても以前に比べ非常に高いものとなった<sup>17)</sup>. しかし, 手術による再建後の口腔機能の面からは, 問題点も多く, 満足を得るまでには至っていないのが現状で, 進展症例に対する治療の困難性が改めて明らかとなっている.

今回, われわれはこのような点を改善させるべく, 口腔癌のなかでも頻度が高い舌癌の進展症例において, 術前治療における化学放射線同時併用療法の臨床病理組織学的効果について詳細に検索するとともに, 本療法による縮小手術の可能性を検討し, 進展舌癌における形態と機能の温存を目指した最小浸襲治療の確立を目的とし, 研究を行った.

#### 1. 原発巣に対する術前治療効果について

本術前療法による原発巣に対する臨床効果については, CR 22 例, PR 15 例, NC 3 例, PD は無く, CR 率 55.0 %, PR 率 37.5 % で有効率 92.5 % と進展症例であるにもかかわらず, 非常に高い値を示した. 特に CR 率が半数以上に認められたことは, 注目に値するものである. 頭頸部扁平上皮癌に対する CDDP やその誘導体である CBDCA などの白金化製剤を base とした化学療法と放射線との併用療法は, 1978 年に Randolph ら<sup>18)</sup> が 18 例の頭頸部癌一次症例に行い, その有効性を報告したのが最初である. 彼らは, Stage IV の頭頸部癌一次症例を中心に, CDDP と bleomycin との化学療法に放射線を 50-60 Gy 照射し, CR 6 例, PR 7 例の有効率 72.2 % とその有効性を示して以来, その後多数の regimen が考案され, その結果が報告されている. それらによると, overall の有効率は, 34 %-94 % と幅があるものの, 一般的には, 放射線治療単独施行例に比べ, 明らかに高い効果が得られている<sup>19,20)</sup>. しかし, 進展例に対する CR 率については, 決して高いとは言えず, 概ね 30 % 前後にとどまっており, 良好な効果が得られているとはいいがたい. 今回われわれが行った regimen は, これら白金化製剤と biochemical modulation があるといわれ, radiosensitizer としての効果も期待できる 5FU や Peplomycin との combination chemotherapy を選択した. また, 投与方法においても, ほとんどの症例で舌動脈からの経動脈内投与を施行し, 局所濃度を上げ, また, 放射線との同時併用効果をより効率的に行えるよう分割投与するとともに副作用の軽減を図ったことが, 9 割以上に down staging

が得られ, 高い CR 率が得られるという結果につながったのではないかと考えている.

組織学的効果については, 下里分類 Grade II b 以上の組織学的有効症例が 35 例(87.5 %)に認められ, 組織学的に生存癌細胞が認められない Grade III が 5 例(12.5 %), 癌細胞がまったく認められず, 瘢痕組織や肉芽組織よりなり, pathological CR と判断できる Grade IV が 21 例(52.5 %)に認められた. 術前治療による組織学的効果判定については, 今回われわれが行ったように切除標本全体を半連続切片で詳細に検討した報告は少なく, ほとんどがその一部を調べ, 判定しているにすぎない<sup>21,22,23)</sup>. それでは, 術前治療本来の腫瘍組織全体に対する組織学的効果を反映しているとはいえず, また, 腫瘍全体での, どの部分に効果が出やすく, どの部分に不良となる傾向が強いのか, そしてそれほどのような症例に多いのか, などについて詳細に判断することができない. また, これらは術後治療の必要性の有無や予後観察時においても大きな支障になるものと思われるため, 本研究のごとくよりきめ細かく検索を行ったものである.

治療法と組織学的効果について, 比較的詳細に調べられた報告例と比較してみると, Sulfaro ら<sup>24)</sup> は, 31 例の頭頸部扁平上皮癌進展症例に CDDP と Bleomycin による neoadjuvant chemotherapy を施行し, pathological CR が 5 例(16.1 %)に, 顕微鏡レベルでの腫瘍細胞の残存が 12 例(38.7 %)に, 肉眼的に明らかに腫瘍残存が認められたものが 14 例(45.2 %)に見られたと報告し, Al-Kourainy ら<sup>25)</sup> は 191 例の頭頸部進展癌患者に combination chemotherapy を施行し, その後手術を行った 13 例(6.8 %)に pathological CR が得られたと報告し, 新崎<sup>26)</sup> は, 初期症例も含む口腔扁平上皮癌 108 例に対し術前化学療法を行い, Grade II b 以上の組織学的効果が 54.6 %に, Grade IV が 20.3 %に認められたと報告している. しかし, いずれの報告においても, 化学療法単独での術前治療による組織学的効果はそれほど高いものとは言えないことが示されている.

一方, 化学療法と放射線との併用による組織学的効果では, Slotman ら<sup>27)</sup> は, Stage III, IV の頭頸部進展癌 53 例に対し CDDP と放射線 45 Gy による術前治療を行い, その後手術を行った 41 例のうち 27 例(65.9 %)に pathological CR が得られたと報告し, Adelstein<sup>28)</sup> らは, 同じく 54 例の頭頸部癌に対し 19 例(35 %)に pathological CR が得られたことを示した. また, 岩井ら<sup>29)</sup> は, Stage II 以上の口腔癌 19 例に対し, combination chemotherapy に放射線を 20-40 Gy 施行し, Grade II b 以上の組織学的効果が 89.5 %に, Grade IV が 57.9 %に

認められたと報告しており、化学療法単独施行群に比べ、その組織学的効果は非常に高いものとなっている。また、実際の縮小率と組織学的効果との関連では、85%以上の縮小率が得られた症例では、全体に少なくともGrade II b以上の組織学的効果が得られており、また、95%以上の縮小率では、Grade IIIもしくはIVの効果が得られるなど、同時併用療法では臨床的效果と組織学的効果とがよく合致し、その関連性が示されるものであった。しかし、術前化学療法単独の場合には、前述のように一般にCR率の出現頻度は低く、たとえCRが得られてもその組織学的効果と臨床的效果とは一致しない場合が多いと言われており<sup>30)</sup>、その上、効果持続時間自体も短く、細胞レベルでの十分な効果が得られない場合が多いと報告されている<sup>31)</sup>。

## 2. 原発巣における腫瘍細胞の残存部位および残存様式について

腫瘍細胞の残存部位の検索では、まず平面的な残存部位では、原発巣の中央部を中心に癌細胞が残存する傾向を示し、その残存範囲および残存率も臨床的效果と相関することが示された。特に、前述したように組織学的効果が得られるための条件である縮小率85%以上のものでは、それ以下のものに比べ、明らかに差が認められた。また、腫瘍深部における残存についても、縮小率の低下とともに筋層深くに残る傾向が認められ、縮小率85%以下では特にその傾向が強く見られた。一方、95%以上の縮小率では癌細胞の残存は認めず、深部残存においても縮小率と臨床的效果とに相関が認められるものであった。このような切除材料の検索によるmappingは、胃癌においては広く行われ、検索されているが、頭頸部領域においては、切除標本に骨が含まれていたり、解剖学的に複雑な形状などからその処理やmappingが困難なため、くわしい検索はほとんど行われていないのが現状である。そのため、進展癌における術前治療の組織学的効果について詳細に調べられ、検討された報告は少なく、その実際の効果については不明な点が多いのが現状である。また、頭頸部の進展癌は、通常一面的に進展することはなく、3次元的に深く浸潤している症例が大多数であるため、術前療法の効果と手術時における留意点などとの関連が捕えにくいものであった。今回の検討により、縮小率85%以上の症例では、かなりの組織学的効果が期待でき、腫瘍の残存範囲においても平面的にも深部的にも高い効果が予測でき、進展癌における治療目標となる、形態と機能の温存を目指した縮小手術の可能性を示唆するものであった。

上記のことを考慮し、原発巣の切除標本における癌細

胞の平面的および深部的な残存範囲を基に、その腫瘍残存様式をRGradeという形で、Grade別に分類し、より簡易に残存程度が表現できるよう試みた。

RGradeと縮小率との関連では、RGradeが悪くなるほど縮小率が低下する傾向を示し、特に縮小手術が期待できないRGrade 4では、縮小率は70%代に止まっており、臨床的效果との関連をよく反映し、有用な分類法であるものと考えられ、今後の検索に応用可能であると考えられた。

## 3. 頸部リンパ節に対する効果

頸部リンパ節に対する効果については、原発巣ほどの臨床的效果は得られなかった。しかし、頸部郭清術を行い、組織学的に検索しえた症例では、癌細胞の残存が明確に認められたGrade II b以下の組織学的効果しか得られなかったものは、8例(33.3%)であり、原発巣とほぼ同様の組織学的効果が得られていた。この様な頸部リンパ節における臨床効果と組織学的効果とのgapについては、術前治療終了後の効果判定の際、リンパ節においては、原発巣以上に視診や触診、また画像診断での評価が困難であることが多いことや時として原発巣にみられるほどの臨床効果と組織学的効果との間に明確な相関関係が認められない場合もあることなどが原因になっているものと考えられた。これらについては今後、さらなる診断精度の向上が必要と思われる。転移リンパ節への術前治療の効果について詳細に検討された報告は少ないが、佐藤ら<sup>32)</sup>は、頭頸部扁平上皮癌N+症例33例に対し、術前化学療法を行い、その後、頸部郭清術にて病理組織学的に検索可能であった21例について報告し、下里分類Grade II b以上の有効率は38%であったと述べており、いずれも放射線との同時併用療法による効果に比べ低いものとなっている。そして、臨床的にリンパ節が小さくなくても癌細胞が生存していることが少なくなかったと述べ、術前化学療法のみによる転移リンパ節への根治性は少ないことを報告している。しかし、固定性の転移リンパ節が可動性になり、頸部郭清術が容易になる症例があるため、術前化学療法は十分意義があると結論している。今回検討した化学放射線同時併用療法の結果からも、本療法のみによる頸部郭清術回避の可動性については、まだまだ不明で検討の余地が残されているが、高い組織学的効果を考慮すると化学療法以上に意義があるものではないかと考えられた。

## 4. 術前治療効果予測因子について

術前化学放射線同時併用療法における原発巣に対する臨床的、組織学的な効果予測因子についてであるが、現在までこれについての報告は少なく、有効な予測因子に



については不明な点が多いのが現状である。今回の検索により、Anneroth 分類による total point 14 点以下の病理組織学的低、中等度悪性症例、腫瘍血管密度の高い症例、p 53 の陰性症例に有意に効果良好群が多い結果を得た。

病理組織学的悪性度と術前治療効果については、化学療法との関連において、本邦では比較的良好に研究されている。小浜<sup>39)</sup>は、Bleomycin 単剤による術前化学療法の効果は、癌の分化度、異型度、分裂指数、癌浸潤様式と単核細胞浸潤が関与するとし、それらを評点化し独自の組織学的悪性度を規定し、同様に、total point の高いものほど組織学的効果が不良であることを示した。また、新崎<sup>40)</sup>も口腔扁平上皮癌に対し、化学療法を施行し、高悪性度群においては、下里分類 Grade IV はわずか 7.4 % しか認められなかったと述べ、悪性度が高くなるに従って、抗腫瘍効果が低下する傾向を示し、いずれも組織学的悪性度が高いものほど、化学療法効果が不良であることを報告している。一方、化学放射線同時併用療法との関連については、未だ十分なデータが無く、口腔進展扁平上皮癌 36 例に行った桐田ら<sup>15)</sup>の報告を見るにすぎないが、これによると、高悪性度症例においても、ほぼまんべんなく幅広い効果が得られ、効果の高さを示しているが、やはり低悪性度症例や中悪性度症例に比べ、効果が劣る傾向にある。今回の舌癌進展症例においてもほぼ同様のことが言え、化学療法単独施行例に比べ、同時併用療法は高悪性度症例にも明らかに抗腫瘍効果は高いことが示されたが、中悪性度以下の症例に比し、その効果はやや劣っており、組織学的悪性度は同時併用療法による術前効果予測因子の一つになりえるものと考えられた。

腫瘍血管密度と治療効果との関連についてはいくつかの報告が見られる。Delides ら<sup>34)</sup>は、Stage III, IV の鼻咽頭癌 25 症例に対し放射線療法を施行し、血管密度の低いものはすべて 10 ヶ月以内に死亡したが、血管密度の高いものはすべて 3 年以上生存したことを示し、その考察の中で、血管密度が高いものほど局所における酸素濃度が高く、放射線増感性がすぐれ、抗腫瘍効果も高いためであると述べている。また、Zätterström ら<sup>35)</sup>は、頭頸部癌 Stage II 以上の 48 症例に対し放射線療法を施行し、CR が得られたもののうち、高血管密度症例が 83 % を占めていたのに対し、PR 以下の効果しか得られなかったものではわずか 46 % にすぎなかったと述べ、血管密度と放射線治療効果との関連性が高いことを示している。これらについては、他領域の癌においてもその傾向は示されており、Siracka ら<sup>36)</sup>は、Stage III の子宮頸癌において、その血管密度と放射線治療効果との関連を検索し、局所における酸素濃度は血管密度に依存するため、やは

り密度の高い方が治療効果は高く、予後も良好であったことを示し、その他にも同様の報告が見うけられる<sup>37)</sup>。一方、これとは逆に Gasparini ら<sup>38)</sup>は、73 例の頭頸部扁平上皮癌に対し、化学療法と放射線の同時併用療法を施行し、その効果との関係を免疫組織学的に検討した結果、腫瘍血管密度の低い症例ほど CR 率が高く、治療効果が高かったと述べ、また、Gleich ら<sup>39)</sup>は、頭頸部領域はもともと血管系の発達が良く、血管密度の高低には大差ないため、両者の関連性は低いことを述べている報告もある。しかし、前述のように血管が豊富なほど組織内血流が多く、酸素濃度も高く維持されるため、放射線感受性が高まるとともに化学療法剤自体もより効果的に到達し、高濃度が維持され、治療効果も高くなることは容易に想像できることで、今回の結果からもそれらのことが免疫組織学的に客観的に示されたと考えられ、腫瘍血管密度の高いものは良好な術前治療効果が得られる可能性が高いものと考えられた。

p 53 の発現と放射線や化学療法効果との関連では、Luna-Perez ら<sup>40)</sup>は、直腸腺癌の進展例において、p 53 の免疫組織所見と術前化学放射線療法効果との関連を検討し、p 53 が正常である症例では腫瘍細胞の残存率が 25.4 % と低かったのに対し、mutant p 53 発現例では 65 % と有意に高く、また pT 3 や pT 4 など広範囲に腫瘍残存がみられたり、pN+ であったものが有意に多く認められたことを示し、その関連性を報告している。また、Hamada ら<sup>41)</sup>も胃癌、大腸癌において検討し、wild type(normal) の p 53 を発現している腫瘍に比べ、mutant type の p 53 発現例では有意に apoptosis 細胞が少なく、放射線や化学療法に対して効果が不良で、p 53 の変異は negative に作用することを示しており、Lowe ら<sup>42)</sup>、Ribeiro ら<sup>43)</sup>も同様のことを報告している。また、頭頸部癌においては、Raybaud-Diogene ら<sup>44)</sup>は、101 例の頭頸部癌に対し放射線治療をおこない、治療前の生検組織について免疫組織学的に検索したところ、p 53 陽性症例は有意に局所制御率が低く、特に T 3, T 4 の進展症例において、陰性例に比べよりそれが著明であったことを示し、治療効果の良否を決める最も強い予測因子の一つであることを報告しており、いずれの報告も p 53 の変異と治療効果との関連性を示している。Kinzler ら<sup>45)</sup>も p 53 の inactivation が治療抵抗性の遺伝子基盤となっているのではないかと述べ、その予測因子としての重要性を示している。

##### 5. 治療成績について

平均 5 年 8 カ月の経過観察期間で overall survival rate が全症例で 85.0 % と進展症例であるにもかかわらず、非常に良好で、特に Stage IV でも 70 % 以上の累積生

存率が得られたことは、特筆すべきであり、本療法の進展癌への治療方法の一つとして組み入れるに十分価値あるものと考えられた。現在の頭頸部癌の進展症例における治療成績は、各施設において、治療方法の相違もあり若干の差異がある。進展癌の場合、一般に外科療法単独では、十分な治療成績が得られていないため、放射線や化学療法との併用が選択されているが、やはり、いずれか単独との併用では治療成績の改善が得られていない場合が多い。一方、Glickmanら<sup>46)</sup>は、Stage III, IVの頭頸部扁平上皮癌にCDDPを使った化学療法と放射線による同時併用療法を施行後、手術を行い、5年累積生存率、9年累積生存率がそれぞれ51%であったと報告し、Slotmanら<sup>27)</sup>は、ほぼ同様の術前療法施行後、手術を行った頭頸部進展癌41例の5年累積生存率は55%であったと述べ、放射線単独との併用や化学療法単独との併用に比べ約20%程度の子後の改善が見られており<sup>21,47)</sup>、術前療法としての放射線化学同時併用療法は、治療成績の向上に有用であるという報告が多い<sup>48)</sup>。また、今回のわれわれの検討では、これら既報告に比べさらに良好な治療成績を得ることができた。これは、本術前療法により高い組織学的効果を得ることができたことに起因すると考えられる。これは、組織学的治療効果別の累積生存率でも明らかで、先述したように組織学的効果と予後とはよく相関し、特に下里分類Grade II b以上の効果が得られれば、進展症例でも少なくとも80%以上の予後が期待できるものと考えられた。高い組織学的効果を得ることができた理由としては、CDDPやCBDCAのPharmacokineticsと本regimenが大きく関連しているものと思われる。CDDPやCBDCAの殺細胞効果は、濃度依存性であるとともに接触時間依存性であるため、動脈内投与することにより腫瘍組織内濃度はより長時間、高く保つことができることや血中の蛋白質と結合する前に腫瘍細胞のDNAと結合する割合が高くなること、また、分割投与により、より接触時間が長く維持され、放射線の感受性を増すことができることなどが考えられる。

残存腫瘍Gradeと予後との関連では、RGrade 0, 1, 2では、90%以上の生存率が得られ良好な結果を示したが、RGradeが上がる、すなわち治療効果が悪くなるに従って生存率の低下がみられ、RGrade 3では75%、RGrade 4では50%代にとどまり、有意に予後不良であった。このように腫瘍の残存範囲や残存様式などを考慮し、規定したこのRGrade分類は、切除標本による手術後の予後を予測する因子として、十分評価でき有用であるものと考えられ、RGrade 3以上に予後不良例が多いことを考えると、特に、深部における癌細胞の残存の有

無が予後に大きな意義を持つものと思われ、術後追加治療の必要性を判断する際に、重要な指針となるものであると考えられた。

予後不良原因としては、局所再発による非制御がほとんどであり、遠隔転移例は全く認められなかった。舌癌における遠隔転移率は、Blotら<sup>49)</sup>は68例の舌癌死亡例の病理解剖の結果から18%と報告し、原田ら<sup>50)</sup>は原発巣、頸部が制御されpN+であった症例を対象として16.3%であったと述べている。また、Leemansら<sup>51)</sup>は、口腔癌を含めた頭頸部扁平上皮癌において、遠隔転移率は10.7%で、その発現時期は治療開始後2年以内が最も多いと報告している。これについては、本研究対象者の平均観察期間が5年8か月で好発時期は越えているものの、明確なことに言及することには慎重であらなければならないが、少なくとも本療法により遠隔転移率が増加したということではなく、むしろ抑制することができたのではないかと考えており、遠隔転移に関しても一定の効果があるものと思われた。

CDDPやCBDCAの白金化製剤による化学療法と放射線の同時併用療法は、現在、頭頸部癌の切除不能進展症例における無作為化比較試験にて、予後の改善を示した唯一のアプローチである<sup>52,53)</sup>。これを切除可能な進展症例にも適応することにより、臨床効果のみならず組織学的効果も高く期待できるとともに、治療成績の向上にも寄与できうるものであると考えられる。今回の舌癌進展症例のうち、術前治療によりCRや85%以上縮小を示したgood PR症例は、臨床効果のみならず組織学的効果も特に高いことが明らかとなった。また、残存腫瘍Gradeでも良好な結果を示すことから、これらについては縮小手術が適応可能であり、進展症例においても最小浸潤治療による口腔の臓器、機能温存が十分期待でき、QOLの向上に寄与できうるものであると考えられた。

## 結 語

舌癌進展症例に対し術前治療として、CDDPを主体とした化学療法と放射線による同時併用療法を施行し、その後手術を行った40症例について、臨床病理組織学的に検索し、進展症例における最小浸襲治療による臓器、機能温存の可能性について検討した。

1. 原発巣における臨床効果はCR 22例(55.0%)、PR 15例(37.5%)、NC 3例(7.5%)でCR率が約6割に認められ、有効率92.5%と非常に高い効果が得られた。また、投与方法の違いでは、静注例に比べ、動注例にCR率が高く、また投与サイクル別では2サイクル投与施行例に高い効果が得られる傾向を示した。

2. 原発巣の組織学的効果は、下里分類 Grade II b 以上の有効例は 31 例(88.6%)に認められ、そのうち pathological CR と判断される Grade IV は 18 例(51.4%)と半数に認められ、組織学的にも非常に効果の高いことが示された。

3. 臨床効果と組織学的効果とに相関が認められ、CR 症例では全例に組織学的効果が得られ、そのうちの 80% が Grade IV 症例であったが、PR 症例では組織学的効果にばらつきがみられ、NC 症例では組織学的効果は認められなかった。

4. 組織学的効果と縮小率との関連では、組織学的効果が高くなるに従い縮小率が大きくなることが示され、特に Grade II b 以上の組織学的効果を得るには 85% 以上の縮小率が目安となり、また Grade III 以上の効果を得るには、95% 以上の縮小率が必要であることが認められた。また、一方縮小率 50% 前後では組織学的効果はほとんど無いことが示された。

5. 腫瘍残存部位の検索では、腫瘍中央部を中心に癌細胞の残存が認められたが、85% 以上の縮小率が得られた症例では、平面的残存率および深部残存率も低く、中央部表層のみに留まる傾向を示した。

6. 頸部リンパ節への効果については、N+ 症例 24 例に対し CR 6 例(25.0%)、PR 7 例(29.2%)、NC 11 例(45.8%)の有効率 54.2% と半数以上に効果が得られた。また、組織学的検索においては、癌細胞の残存が認められたものは 8 例(33.3%)であり、原発巣に対する効果とほぼ同様の組織学的効果が得られた。

7. 術前治療効果に影響を及ぼす因子としては、病理組織学的悪性度、腫瘍血管密度、p 53 などが考えられ、これらは治療効果予測因子として有用であるものと考えられた。

8. 残存腫瘍 Grade(RGrade)は、原発巣切除後の切除標本による予後予測因子として、評価でき有用であるものと考えられた。

9. 5 年累積生存率は全症例で 85.0%、Stage II が 92.3%、Stage III が 77.3%、Stage IV が 100% であり、いずれも 75% 以上の生存率が得られ、良好な結果を示した。

10. 治療成績は、臨床効果や組織学的効果、腫瘍残存 Grade とよく相関し、効果良好群は有意に予後良好であった。

11. 本術前治療により 85% 以上の臨床効果が得られた症例や病理組織学的低、中等度悪性度症例、p 53 変異陰性症例、腫瘍血管高密度症例は、組織学的効果も高く、これらにおいては進展症例においても縮小手術の適応が可能であり、口腔の臓器、機能温存による術後 QOL の向上

が期待できるものと考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御校閲、御助言を賜りました奈良県立医科大学腫瘍放射線医学教室大石 元教授ならびに耳鼻咽喉科学教室細井裕司教授に深謝申し上げます。また、本研究に御協力いただいた口腔外科学教室諸兄に感謝いたします。

なお、本論文の要旨の一部は、4 th International Congress on Oral Cancer(1995 年 9 月 22 日、Ogaki City, Japan)第 20 回日本頭頸部腫瘍学会(1996 年 7 月 12 日、福井市)、日本放射線腫瘍学会第 9 回学術大会(1996 年 11 月 27 日、京都市)、第 16 回日本口腔腫瘍学会総会(1998 年 1 月 22 日、神戸市)、第 52 回日本口腔科学会総会(1998 年 4 月 16 日、松山市)、第 22 回日本頭頸部腫瘍学会(1998 年 6 月 12 日、名古屋市)、第 43 回日本口腔科学会総会(1998 年 10 月 8 日、松本市)、第 18 回日本口腔腫瘍学会総会(2000 年 1 月 23 日、名古屋市)において発表した。

## 文 献

- 1) Silverman, S. Jr : Oral Cancer 4 th Ed, B. C. Decker Inc. Hamilton. London, 1998, p 67-74.
- 2) 小浜源都 : 舌癌の診断と外科療法. 清水正嗣, 小浜源都編 ; 口腔癌—診断と治療—(分担), デンタルダイヤモンド社, 東京, 1989, 244-262 頁.
- 3) 高木正道, 西條長宏 : Neoadjuvant chemotherapy, Adjuvant chemotherapy の現状について, プリストル・マイヤーズスクイブ, 東京, 1994, 23-32.
- 4) 犬山征夫 : 頭頸部がん治療効果判定基準. 癌と化学療法 13 : 2681-2689, 1986.
- 5) Shimosato, Y., Obosi, S. and Baba, K. : Histological evaluation of Radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jpn. J. Clin. Oncol. 1 : 19-35, 1971.
- 6) Anneroth, G., Batsakis, J. and Luna, M. : Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand J. Dent. Res. 95 : 229-249, 1987.
- 7) 山本悦秀, 砂川 元, 小浜源都 : ひ慢性浸潤型口腔扁平上皮癌に関する研究. 日口外誌. 28 : 1471-1479, 1982.
- 8) Wiedner, N., Semple, J. P., Welch, W. R. and Folkman, J. : Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. N.

- Engl. J. Med. **324**: 1-8, 1991.
- 9) **Morita, N., Uemura, H., Tsumatani, K., Cho, M., Hirao, Y., Okajima, E., Konishi, N. and Hiasa, Y.**: E-cadherin and  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -catenin expression in prostate cancers: correlation with tumor invasion. *Br. J. Cancer* **79**: 1879-1883, 1999.
  - 10) **Matsuda, H., Konishi, N., Hiasa, Y., Hayashi, I., Tsuzuki, T., Tao, M., Kitahori, Y., Yoshioka, N., Kirita, T. and Sugimura, M.**: Alterations of p16/CDKN2, p53 and ras genes in oral squamous cell carcinomas and premalignant lesions. *J. Oral Pathol. Med.* **25**: 232-238, 1996.
  - 11) 西岡博人, 上林豊彦, 桐田忠昭, 堀内敬介, 中橋一裕, 堀内克啓, 杉村正仁, 松田博文, 北堀吉映, 日浅義雄: 口腔扁平上皮癌における p53 癌抑制遺伝子産物の免疫組織化学的検索: PCNA 染色との比較および臨床病理学的関連性について. *日口外誌*. **39**: 201-206, 1993.
  - 12) **Smith, E. M.**: Epidemiology of oral and pharyngeal cancers in the United States: Review of recent literature. *JNCI* **63**: 1189-1198, 1979.
  - 13) 桐田忠昭, 岡本雅人, 堀内敬介, 増田達雄, 望月光治, 堀内克啓, 杉村正仁: 口腔癌に対する CP+放射線同時併用療法の効果について—化学療法単独との比較も含めて—. *口腔腫瘍* **3**: 40-47, 1991.
  - 14) **Silverman, S. Jr.**: *Oral Cancer 4th Ed*, B. C. Decker Inc. Hamilton. London, 1998, p75-89.
  - 15) 桐田忠昭, 露木基勝, 大儀和彦, 上林豊彦, 堀内敬介, 堀内克啓, 杉村正仁: 口腔癌に対する CDDP を主体とした術前化学放射線同時療法の検討. *頭頸部腫瘍* **21**: 155-160, 1995.
  - 16) **Kirita, T., Ohgi, K., Tsuyuki, M., Kamikaido, N., Yamamoto, K. and Sugimura, M.**: Preoperative simultaneous Cisplatin-or Carboplatin-based chemotherapy and radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J. Surg. Oncol.* **63**: 240-248, 1996.
  - 17) **Kirita, T., Ohgi, K., Shimooka, H., Yamanaka, Y., Tatebayashi, S., Yamamoto, K., Mishima, K. and Sugimura, M.**: Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results. *Oral Oncology.* **35**: 1-10, 1999.
  - 18) **Randolph, V. L., Vallejo, A., Spiro, R. H., Shah, J., Strong, E. W., Huvos, A. G. and Wittes, R. E.**: Combination therapy of advanced head and neck cancer. *Cancer* **41**: 460-467, 1978.
  - 19) 真崎規江: 放射線と化学療法との併用. *臨放* **38**: 1283-1287, 1993.
  - 20) **Merlano, M., Grimaldi, A., Benasso, M., Bacigalupo, A., Toma, S., Scarpati, D., Corvo, R., Santelli, A., Garaventa, G. and Rosso, R.**: Alternating cisplatin-5-fluorouracil and radiotherapy in head and neck cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* **11**: 538-542, 1988.
  - 21) 芝 良祐, 迫田隅男, 川崎清嗣, 有馬良治, 鹿嶋光治, 濱田真人, 岡元邦彦, 猪々倉徳孝, 小林光広, 福原博一, 岩崎浩行: 頭頸部扁平上皮癌患者を対象としたシスプラチンまたはカルボプラチンとペプロマイシンの動注に放射線治療を組み合わせた術前治療の評価. *日口外誌*. **38**: 1035-1040, 1992.
  - 22) 細川洋一郎, 大森桂一, 中村太保, 飯塚 正, 向後隆男, 榊原典幸, 山下知己, 野谷健一, 足利雄一, 上田典弘, 戸塚靖則, 山下徹郎: 口腔外科領域におけるカルボプラチン同時併用放射線治療の検討. *口科誌*. **45**: 31-38, 1996.
  - 23) 金谷健史, 荻野 武, 大島 収, 小林吉史, 高橋光明, 海野徳二, 菊池雄三: 頭頸部腫瘍の化学療法放射線治療同時併用療法. *耳鼻臨床* **86**: 95-101, 1993.
  - 24) **Sulfaro, S., Frustaci S., Volpe, P., Barzan, L., Comoretto, R., Monfardini, S. and Carbone, A.**: A pathologic assessment of tumor residue and stromal changes after intra-arterial chemotherapy for head and neck carcinomas. A study on serial sections of whole surgical specimen. *Cancer* **64**: 994-1001, 1989.
  - 25) **Al - Kourainy, K., Kish, J., Ensley, J., Tapazoglou, E., Jacobs, J., Weaver, A., Crissman, J., Cummings, G. and Al-Sarraf, M.**: Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responder to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* **59**: 233-238, 1987.
  - 26) 新崎 章: 口腔扁平上皮癌症例における induction chemotherapy の定義に関する臨床病理学的研究. *日口外誌*. **40**: 421-437, 1994.
  - 27) **Slotman, G., Doolittle, C. H. and Glickman, A. S.**: Preoperative combined chemotherapy plus

- radical surgery in advanced head and neck cancer : Five-year results with impressive complete response rates and high survival. *Cancer* **69** : 2736-2743, 1992.
- 28) **Adelstein, D. J., Sharan, V. M., Earle, A. S., Shah, A. C., Vlastou, C., Haria, C. D., Damm, C. and Hines, J. D.** : Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for locally confined squamous cell head and neck cancer. *NCI Monogr.* **6** : 347-351, 1988.
- 29) 岩井正行, 沢田敏晴, 古田 勲, 佐渡忠司, 寺島龍一, 伊藤重一 : 口腔扁平上皮癌に対する術前複合化学放射線併用療法の検討. *日口外誌.* **42** : 363-369, 1996.
- 30) 栗田茂二郎, 清川兼輔, 大久保 洋, 川口寿郎, 立石守夫, 松岡秀隆, 平野 実 : 頭頸部癌に対するシスプラチン・ペプロマイシン併用療法の組織効果. *日癌治.* **20** : 2126-2134, 1985.
- 31) 窪田哲昭 : 頭頸部癌における CDDP と PLM の化学療法と照射との同時併用療法について. *耳鼻* **33** : 597-601, 1987.
- 32) 佐藤公則, 栗田茂二郎, 大久保 洋, 川口寿郎, 松岡秀隆, 平野 実 : 頭頸部癌転移リンパ節に対するシスプラチン・ペプロマイシン併用療法の効果—臨床効果と組織効果—日耳鼻. **92** : 535-541, 1989.
- 33) 小浜源郎 : 口腔癌の化学療法効果に関する臨床, 病理, 細胞性免疫学的研究—特に臨床病理学的悪性度とブレオマイシン効果および予後について—. *口科誌.* **33** : 672-698, 1984.
- 34) **Delides, G. S., Venizelos, J. and Revesz, L.** : Vascularization and curability of stage III and IV nasopharyngeal tumors. *Cancer Res. Clin. Oncol.* **114** : 321-323, 1988.
- 35) **Zätterström, U. K., Brun, E., Willén, R., Kjellén, E. and Wennerberg, J.** : Tumor angiogenesis and prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck* **17** : 312-31, 1995.
- 36) **Siracká, E., Révész, R., Kováč, R. and Siracký, J.** : Vascular density in carcinoma of the uterine cervix and its predictive value for radiotherapy. *Int. J. Cancer* **41** : 8198-8202, 1988.
- 37) **Johansson, M., Bergenheim, A. T., Widmark, A. and Henriksson, R.** : Effects of radiotherapy and estramustive on the microvasculature in malignant glioma. *Br. J. Cancer* **80** : 142-148, 1999.
- 38) **Gasparini, G., Bevilacqua, P., Bonoldi, E., Testolin, A., Galassi, A., Verderio, P., Boracchi, P., Guglielmi, R. B. and Pezzella, F.** : Predictive and prognostic markers in a series of patients with head and neck squamous cell invasive carcinoma treatment with concurrent chemoradiationtherapy. *Clin. Cancer Res.* **1** : 1375-1383, 1995.
- 39) **Gleich, L. L., Biddinger, P. W., Duperier, F. D. and Gluckman, J. L.** : Tumor angiogenesis as a prognostic indicator in T2-T4 oral cavity squamous cell carcinoma : a clinical pathologic correlation. *Head & Neck* **19** : 276-280, 1997.
- 40) **Luna-Perez, P., Arriola, E. L., Cuadra, Y., Alvarado, I. and Quintero, A.** : p53 Protein overexpression and response to induction chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal adeno-carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **5** : 203-208, 1998.
- 41) **Hamada, M., Fujiwara, T., Hizuta, A., Gochi, A., Naomoto, Y., Takakura, N., Takahashi, K., Roth, J. A., Tanaka, N. and Orita, K.** : The p53 gene is a potent determinant of chemosensitivity and radiosensitivity in gastric and colorectal cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **122** : 360-365, 1996.
- 42) **Lowe, S. W., Bodis, S., McClatchey, A., Remington, L., Earlruley, H., Fisher, D. E., Housman, D. E. and Jacks, T.** : p53 Status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* **266** : 807-810, 1994.
- 43) **Ribeiro, V., Finkelstein, S. D., Safatle-Ribeiro, A. V., Landreneau, R. J., Clarke, M. R., Bakker, A., Swalsky, P. A., Gooding, W. E. and Posner, M. C.** : p53 Sequence analysis predicts treatment response with esophageal carcinoma. *Cancer* **83** : 7-18, 1998.
- 44) **Raybaud-Diogene, H., Fortin, A., Morency, R., Roy, J., Monteil, R. A. and Tetu, B.** : Markers of radioresistance in squamous cell carcinomas of the head and neck : a clinico-pathologic and immunohistochemical study. *J. Clin. Oncol.* **15** : 1030-1038, 1997.
- 45) **Kinzler, K. W. and Vogelstein, B.** : Cancer ther-

- apy meets p53. *N. Engl. J. Med.* **331** : 49-50, 1994.
- 46) Glickman, A. S., Slotman, G., Boolittle III, C., Clark, J., Koness, J., Coachman, N., Posner, M., Derosa, E. and Wanebo, H. : Concurrent cisplatin and radiation with or without surgery for advanced head and neck cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **30** : 1043-1050, 1994.
- 47) Mohr, Ch., Bohndorf, W., Harle, F., Hausamen, J. E., Hirche, H., Kimmig, H., Kutzner, J., Muhling, J., Reuther, J., Sack, H., Schettler, D., Stellmach, R., Carstens, J., Wagner, W. and Wannemacher, M. F. : Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **23** : 140-148, 1994.
- 48) del Campo, J. M., Felip, E., Giralt, J., Raspall, G., Bescos, S., Casado, S. and Maldonado, X. : Preoperative simultaneous chemo-radiotherapy in locally advanced cancer of the oral cavity and oropharynx. *Am. Clin. Oncol.* **20** : 97-100, 1997.
- 49) Blot, W. J. and Fraumeni, J. F. : Geographic patterns of oral cancer in the United States: Etiologic implications. *J. Chron. Dis.* **30** : 745-757, 1977.
- 50) 原田浩之, 鄭 漢忠, 牧野修治郎, 北田秀昭, 榎原典幸, 野谷健一, 福田 博, 小野貢伸, 戸塚靖則, 村松 宰 : 口腔扁平上皮癌における遠隔転移の検討. 一原発・頸部制御例における遠隔転移発現に関する因子について. *口腔腫瘍* **11** : 106-112, 1999.
- 51) Leemans, C. R., Tiwari, R., Nauta, J. P., Isaac van der Waal. and Snow, G. B. : Regional lymph node involvement and its significance in development of distant metastasis in head and neck carcinoma. *Cancer* **71** : 452-456, 1993.
- 52) Wendt, T. G., Grabenbauer, G., Rödel, C. M., Thiel, H-J., Aydin, H., Rohloff, R., Wustrow, T. P. U., Iro, H., Popella, C. and Schalhorn, A. : Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer : A randomized multicenter study. *J. Clin. Oncol.* **16** : 1318-1324, 1998.
- 53) 犬山征夫, 白土博樹 : 頭頸部癌における化学療法併用放射線療法. *癌の臨床* **42** : 26-32, 1996.