下咽頭癌に対する術前治療の組織学的効果に関する検討

日 野 剛 根 本 俊 光 谷 川 博 一
今 野 昭 義 金 子 敏 郎

論文要旨

1976年1月から1992年4月までに当科で治療をした下咽頭癌症例をその術前治療の内容により5群に分類(CDDP・PEP 2クール後照射17例, CDDP・PEP 1クール後照射10例, BLM 後照射5例, 照射療法単独13例, 化学療法単独7例)し, 原発巣およびリンパ節の切除標本を下里分類に従って組織学的効果を評価した。術前治療としては化学療法単独よりも照射療法単独の方が組織学的効果が良く, さらに化学療法を組み合わせるによりさらに効果が良くなった。予後に関しては術前治療の内容別でみれば, CDDP・PEP 2クール後照射療法群の5年累積生存率が52.9%と最も良好であった。

Key words: 下咽頭癌 (hypopharyngeal carcinoma), 術前治療 (preoperative treatment), 組織学的効果 (histological effect)

はじめに

下咽頭癌は上咽頭癌と並び頭頸部癌の中でも最も予後の悪い疾病とされている。しかし化学療法, 再建外科が発達してきた現在, 照射療法および手術を含めた集学的治療によりその治療成績は向上してきている。当科では頸部廓清を含む根治的手術および再建術を基本とし, 術前あるいは術後に化学療法, 照射療法を加え治療してきた。術前治療の内容は化学療法剤の進歩と共に変化しており照射線量も異なっている。本稿では当科で術前治療後手術を施行した下咽頭癌症例の原発巣および頸部転移リンパ節の組織標本を用いて, 下咽頭癌に対する術前治療の相違が病理組織学的効果に与える影響について報告する。

対象および方法

1976年1月から1992年4月までに当科で治療をした下咽頭癌症例の中で, 術前治療後4～5週以内に手術を施行した52症例を対象とし, 術前治療の内容により症例を5群に分類し検討した。それぞれの群の症例につき原発巣およびリンパ節の切除標本の組織学的効果を下里分類に従って評価した。リンパ節に関してはすべての転移リンパ節の中で最も Grade の低いところをもってその症例の治療効果とした。

成 績

1988年以降当教室では下咽頭癌症例に対し基本的に術前治療として, 化学療法 CDDP (75～100mg/body 静注)・PEP (5mg 連日5日間筋注)を2クール後, 照射療法を行っている(以後, 化学療法 (CDDP+PEP 2クール)・照射療法群と略す)。この群で検討し得た症例は17例でその結果を表1に示す。原発巣の組織学的効果についてみると全体では, 下里Ⅱb 以下が9例(52.9%), Ⅲが1例, Ⅳが7例であり, 下里Ⅲ以上の効果が8例(47.1%)で得られた。また進展度別にみると, T2 の4例のうち1例は下里Ⅱb までの効果しか得られなかったが, あとの3例はすべて下里Ⅳの効果が得られた。T3 の4症例では下里Ⅱb 以下が2例, Ⅲ以上が2例であり, T4 の9例では下里Ⅱb 以下が6例, Ⅲ以上が3例であった。進展度がすすむにつれ, 組織学的効果も悪くなる傾向が認められた。照射量についてみると, 50Gy 以上照射した8症例中5症例に下里Ⅳの効果が得られたのに対し, 40Gy 以下では, 9症例2例にしか下里Ⅳの効果が得られず, 50Gy 以上照射した群の方が組織学的効果が大きかった。分化度との関係をみると高分化の3例中1例, 中分化の10例中4例, 低分化の4例中2例に下里Ⅳの効果が認められ, 分化度が低くなるにつれ組織学的効果が良くなるようであるが, 照射量や進展度が異なるため現段階では断定できない。頸部転移

千葉大学耳鼻咽喉科

Takeshi HINO, Toshimitu NEMOTO, Hirokazu TANIKAWA, Akiyoshi KONNO, Toshio KANEKO: Histopathological effects of various preoperative treatments for hypopharyngeal carcinoma
Department of Otorlaryngology. School of Medicine, Chiba University

表 1 術前化学療法 (CDDP+PEP 2 クール)・照射療法群

症例	年齢性	原発部位	T	N	M	化療内容	クール	照射量(Gy)	分化度	組織学的効果	
										原発巣	頸部
	56 M	P S	3	0	0	CDDP+ PEP	2	20	中	I	
	56 M	P S	4	0	0	CDDP+ PEP	2	40	中	IV	
	51 F	P C	4	0	0	CDDP+ PEP	2	40	中	I	
	65 F	P S	3	0	0	CDDP+ PEP	2	40	高	I	
	50 M	P W	2	2c	0	CDDP+ PEP	2	40	中	IV	N
	48 M	P S	4	2b	0	CDDP+ PEP	2	40	中	I	II a
	69 F	P C	3	0	0	CDDP+ PEP	2	40	高	III	
	56 M	P S	4	2b	0	CDDP+ PEP	2	40	中	I	I
	63 F	P S	4	2c	0	CDDP+ PEP	2	40	中	II a	
	62 M	P S	2	0	0	CDDP+ PEP	2	50	低	IV	
	56 M	P S	3	1	0	CDDP+ PEP	2	60	低	IV	N
	48 M	P S	4	2c	0	CDDP+ PEP	2	60	中	IV	N
	71 M	P S	4	2c	0	CDDP+ PEP	2	60	高	N	
	55 M	P W	2	2a	0	CDDP+ PEP	2	60	中	IV	II b
	58 M	P S	4	1	0	CDDP+ PEP	2	60	中	I	I
	62 M	P S	4	3	0	CDDP+ PEP	2	60	低	II b	II b
	53 M	P W	2	2c	0	CDDP+ PEP	2	60	低	II b	II b

表 2 術前化学療法 (CDDP+PEP 1 クール)・照射療法群

症例	年齢性	原発部位	T	N	M	化療内容	クール	照射量(Gy)	分化度	組織学的効果	
										原発巣	頸部
	63 F	P S	2	2a	0	CDDP+ PEP	1	34	中	II a	II a
	40 M	P S	4	2b	0	CDDP+ PEP	1	40	中	II a	II a
	47 F	P C	2	2c	0	CARBO	1	40	中	II b	N
	55 M	P S	4	2a	0	CDDP	1	40	低	I	I
	72 M	P S	4	3	0	CDDP+ PEP	1	40	低	IV	N
	56 M	P S	4	3	0	CARBO+ PEP	1	40	中	I	I
	72 M	P S	2	0	0	CDDP+ PEP	1	40	低	III	
	53 F	P W	4	1	0	CDDP+ PEP	1	41	高	IV	II a
	50 F	P S	3	0	0	CDDP+ PEP	1	50	高	IV	
	47 M	P S	1	3	0	CDDP+ PEP	1	60	中	IV	II b

リンパ節については8例中3例に下里Ⅳの効果が得られたが5例はⅡb以下であり、原発巣に比べると組織学的効果が悪い傾向が認められた。

次に同じ術前化学療法1クール後に腎機能低下などのため、2クール目を行わずに照射療法を施行した症例がいる(以後、化学療法(CDDP+PEP 1クール)・照射療法群と略す)。この群で検討し得た症例は10例であり、その結果を表2に示す。組織学的効果は、原発巣については下里Ⅱb以下が5例、Ⅲが1例、Ⅳが4例であり、下里Ⅲ以上の効果が5例(50%)で得られた。照射量についてみると、化学療法(CDDP+PEP 2クール)・照射療法群と同様に50Gy以上照射した症例は2例中2例に下里Ⅳの効果が得られたが、50Gy未満の症例では8例中2例にしか下里Ⅳの効果が得られなかった。また頸部転移リンパ節については8例中2例に下里Ⅳの

効果が得られたのに対し、6例はⅡb以下であり、やはり原発巣に比べると組織学的効果が悪い傾向が認められた。

CDDP出現以前には、術前にBLM 15mg筋注を10回投与後照射療法を施行した症例(以後、化学療法(BLM)・照射療法群と略す)があり、検討し得た症例は5例であった(表3)。原発巣の組織学的効果は、下里Ⅱb以下が3例(60%)、Ⅳが2例(40%)であり、この2例の照射量は40Gyであった。また頸部転移リンパ節については2例ともに下里Ⅱbであった。

高齢あるいは全身状態不良などのため、術前照射療法のみを施行した症例があり(以後照射療法単独群と略す)、検討し得た症例は13例であった(表4)。原発巣の組織学的効果は下里Ⅱb以下が7例(53.8%)、Ⅲ以上が6例(46.2%)であったがⅣは1例のみであった。照射量

表 3 術前化学療法 (BLM)・照射療法群

症例	年齢	性	原発部位	T	N	M	治療内容	照射量 (Gy)	分化度	組織学的効果	
										原発巣	頸部
	39	F	P S	3	2b	0	BLM	25	高	II b	II b
	60	F	P S	4	0	0	BLM	38	中	II a	
	49	F	P C	2	2b	0	BLM	40	高	I	
	47	F	P S	2	1	0	BLM	40	高	N	II b
	51	F	P W	3	0	0	BLM	40	高	N	

表 4 術前照射療法単独群

症例	年齢	性	原発部位	T	N	M	照射量 (Gy)	分化度	組織学的効果	
									原発巣	頸部
	58	M	P W	4	1	0	20	中	III	I
	50	M	P S	3	1	0	27	中	II b	N
	72	M	P S	3	1	0	28	高	III	
	68	M	P S	1	1	0	30	低	II a	I
	74	M	P C	3	0	0	40	高	II b	
	68	M	P S	3	3	0	42	低	III	N
	56	M	P S	2	3	0	46		III	III
	73	M	P W	4	0	0	50	中	II b	
	57	M	P S	3	1	0	50	中	II a	II a
	78	M	P S	3	3	0	50	中	I	III
	48	F	P S	3	0	0	60	高	II b	
	71	M	P S	3	0	0	60	高	III	
	62	M	P S	1	2c	0	60	中	N	N

表 5 術前化学療法単独群

症例	年齢	性	T	N	M	原発部位	治療内容	クール	分化度	組織学的効果	
										原発巣	頸部
	60	F	2	1	0	P W	CDDP+PEP	1	高	I	I
	74	M	4	2c	0	P S	CARBO	1	中	I	
	65	M	4	0	0	P C	CDDP+PEP	1	中	I	
	43	M	1	2a	0	P S	CDDP+PEP	2	中	I	I
	57	M	4	2c	0	P S	CDDP+PEP	2	中	I	I
	64	M	4	3	0	P S	CDDP+PEP	2	低	I	I
	73	M	4	0	0	P S	254 S	2	中	II a	

についてみると50Gy 以上の症例では6例中1例に下里Ⅳの効果が得られたが、50Gy 未満の症例では下里Ⅳの効果が得られた症例はいなかった。また頸部転移リンパ節では8例中、下里Ⅱb 以下が3例、Ⅲ以上が5例であった。

1985年から1987年にかけては術前化学療法としてCDDP (75~100mg/body 静注)・PEP (5mg 連日5日間筋注)を1または2クール投与後手術を施行した症例がいる(以後化学療法単独群と略す)。この群で検討し得た症例は7例であり、その結果を表5に示す。組織学的効果については、1例原発巣に下里Ⅱa の効果が得られたが、あとは原発巣、頸部転移リンパ節ともに下里

Ⅰの効果しか得られなかった。

次にこれらの群の予後について Kaplan-Meier 法による生存曲線にて検討した。各群の5年累積生存率は化学療法 (CDDP+PEP 2クール)・照射療法群(図1)が52.9%, 化学療法 (BLM)・照射療法群(図2)が14.3%, 照射療法単独群(図3)が38.9%であった。化学療法 (CDDP+PEP 1クール)・照射療法群および化学療法単独群では5年以上経過している例はなく、5年累積生存率は算出できなかった。さらにすべての症例を原発巣の組織学的効果により下里Ⅱb 以下とⅢ以上の2群に分け検討してみると、5年累積生存率はそれぞれ27.6%, 47.6%であり組織学的効果は予後に反映されてい

図 1 下咽頭癌症例生存曲線
術前化学療法（2クール）・照射療法群

図 2 下咽頭癌症例生存曲線
術前化学療法（BLM）・照射療法群

る。また同時期に照射・化学療法のみで手術を施行しなかった39例の5年累積生存率は21.1%だった。この39症例中5年以上生存している症例は4例でその中の3例はN0症例であった。

今回組織学的効果を検討した症例の中で5年未満に死亡した症例が34例あるが、その死因と原発巣の組織学的効果との関係を表6に示す。局所再発の症例では下里Ⅱb以下の症例のみで、Ⅲ以上の効果が得られた症例には局所再発は認められなかった。遠隔転移に関しては原発巣の組織学的効果とは関係ない。また二次的頸部リンパ節転移の頻度も原発巣の組織学的効果とは関係ない。これら二次的頸部リンパ節転移症例の頸部リンパ節切除標

本の組織学的効果を表7に示す。治療前にリンパ節転移があった症例に関しては下里Ⅲ以上の効果が得られた症例ではリンパ節再発をみず、組織学的効果が下里Ⅱb以下の症例にリンパ節再発を認めた。またN0症例20例中3例で二次的に頸部リンパ節転移を認めた。

考 察

今回検討した5群の中で化学療法（CDDP+PEP 2クール）・照射療法群、化学療法（CDDP+PEP 1クール）・照射療法群、化学療法（BLM）・照射療法群、照射療法単独群の4群では原発巣の組織学的効果は下里Ⅲ以上の効果が40～50%ではほぼ同じであったが、下里Ⅳの

図 3 下咽頭癌症例生存曲線
術前照射療法単独群

表 6 原発巣の組織学的効果と死因

組織学的効果	局所再発	二次的頸部 リンパ節転移	遠隔転移	重複癌	他因死	合 計
I	4	4	1	1	5	15/16
II a	1	1	3	0	1	6/7
II b	1	0	1	0	0	2/8
III	0	2	1	0	1	4/7
IV	0	3	2	0	2	7/14

合計欄の分母は全症例中の構成数を示す

表 7 二次的頸部リンパ節転移症例の頸部転移
リンパ節切除標本の組織学的効果

I	4 (10)
II a	1 (5)
II b	1 (7)
III	0 (1)
IV	0 (8)

カッコ内は全症例中の構成数を示す。

二次的頸部リンパ節転移症例中 1 例は頸部転移
リンパ節の組織学的効果を検討できなかった

効果が得られた症例は化学療法・照射療法群の方が多かった。今野ら¹⁾は下咽頭癌症例に対し 5-FU 併用術前全線量照射 (60Gy) の組織学的効果について 57.1% に下里Ⅲ以上の効果が、40.5% に下里Ⅳの効果が得られたと報告しているが、村上ら²⁾は FT-207→ADM→MMC→照射 (46Gy) の FAM-R 療法後の組織学的効果について検討し下里Ⅲ以上の効果はわずか 15% であったと報告している。われわれが検討した化学療法 (CDDP+PEP 2 クール)・照射療法群、化学療法 (CDDP+PEP 1 クール)・照射療法群でも照射量が 50~60Gy 以上の

症例の方がそれ以下の症例よりも組織学的効果が良好であり、局所進展度に応じて、特に筋層への癌浸潤を伴う症例では 50~60Gy の照射によってより良い成績が期待できるものと考ええる。化学療法単独群の組織学的効果は下里Ⅱa の効果までであったが、宮原ら³⁾も下咽頭癌症例に対する CDDP・PEP 施行後の効果は下里Ⅱb までであったと報告している。以上より術前治療としては化学療法単独よりも照射療法単独の方が組織学的効果が良好であり、化学療法を組み合わせることによりさらに組織学的効果が向上するといえる。

予後に関して術前治療の内容別でみれば、化学療法 (CDDP+PEP 2 クール)・照射療法群の 5 年累積生存率が 52.9% と最も良好であった。また術前治療の内容には関係なく原発巣の組織学的効果が良い方が予後が良かった。局所および頸部リンパ節の制御に関しても組織学的効果の良い方が局所および頸部の制御率は良好であったが、遠隔転移の頻度は組織学的効果との相関はみられなかった。術前治療の効果が良い程局所および頸部の制御は良好となるが、その際に最も問題となるのは遠隔転移をいかに制御するかという従来からの問題であろう。

SUMMARY

Between 1976 and 1992, 52 patients with squamous cell carcinoma of hypopharynx were operated after chemotherapy and/or radiation. According to preoperative treatment modalities, these patients divided into 5 groups; 1 CDDP/PEP 2 courses followed by radiation (17 cases), 2 CDDP/PEP 1 course followed by radiation (10 cases), 3 BLM followed by radiation (5 cases), 4 radiation alone (13 cases), 5 chemotherapy alone (7 cases). Effects of preoperative treatments were evaluated histopathologically in the surgical specimen (primary site and metastatic cervical lymph nodes) and were classified by the Shimosato's criteria. For the primary site, 8 out of 17 cases in group 1 were classified as

Grade III and IV, 5 out of 10 cases in group 2, 2 out of 5 in group 3, 6 out of 13 in group 4 and 0 out of 7 in group 5. For the metastatic lymph node, the effect was low compared with the primary site. Five year cumulative survival rate of group 1 was 52.9% and the best among all groups.

文 献

- 1) 今野昭義, 花沢 秀, 他: 下咽頭・頸部食道癌に対する 5-FU 併用術前全線量照射の組織学的効果と遠隔成績に与える影響について. 耳鼻 12: 663-669, 1986.
- 2) 村上 泰, 猪狩武詔, 他: 下咽頭癌の集学的治療. 癌と化学療法 11: 1197-1203, 1984.
- 3) 宮原 裕, 鶴田至宏, 他: 化学療法の組織学的効果の検討. 耳鼻 33: 654-659, 1987.