ワークショップ 1

舌癌の外科病理

— 切除標本による検討 —

桐 田 忠 昭 今 井 裕 一 郎 下 岡 尚 史
山 中 康 嗣 美 島 健 二* 岡 部 貞 夫**
杉 村 正 仁

要旨：舌扁平上皮癌切除標本 83 例（Stage I：22 例，early Stage II：18 例，advanced Stage II：13 例，Stage III：23 例，Stage IV：7 例）における検索にて以下のことが明らかとなった。

1. 手術単独で治療を行った早期舌癌（Stage I，early Stage II）症例において，1）原発巣再発と関連する因子は，側方切除断端よりも深部切除断端距離がより関与しているものと思われ，その安全域は最低 10mm 必要であるものと考えられた。2）腫瘍最大径と深達度とは相関が見られたが，最大径 20mm 以下の T1 では，深達度はほぼ 5 mm 程度と思われた。3）手術時には，腫瘍深達度 pattern を考慮する必要があるものと考えられた。

2. 術前治療施行後手術を行った進展舌癌（advanced Stage II 以上）症例においての検討では，術前治療における腫瘍細胞の残存様式が局所再発に強く影響するものと思われた。

キーワード：舌癌，外科病理，局所再発，切除断端，深部断端

緒 言

舌はその特異な形態と周囲組織との関連から癌の浸潤範囲や進行方向についての 3 次元的評価は，しばしば複雑なものとなり十分な検索ができない場合が多い。特に進展例においては，表層での進展範囲のほかに深部での進展範囲を病理組織学的に把握するには困難な場合が多く，術後評価が十分にできないことがしばしば経験される。今回われわれは，手術単独で加療した非進展舌癌症例と術前治療施行後手術を行った進展舌癌症例について，その切除標本の評価法との検索結果について報告する。

対象および方法

対象は，1988 年 5 月より 2000 年 6 月までの 12 年 2 か月間に当科で経験した舌扁平上皮癌一次症例のうち，今回の検索が可能であった非進展症例（T1 および early T2）40 例と中，高度進行症例（advanced T2，T3，T4）43 例の計 83 例についてである。また，非進展症例においては，既報告¹⁾データである埼玉がんセンター口腔外科の症例に，今回のわれわれの 40 症例を加えた計 91 症例について再検

討を行った。

当科の舌癌に対する治療方針は，外科療法を基本とし，原発巣の大きさや病理組織学的悪性度などを考慮し決定しているが，主に非進展症例に対しては部分切除を行い，進展症例には術前化学放射線同時併用療法を施行後，pull through 手術を適応した原発巣切除と各種再建術を含む根治手術を行うことを基本とし，今回も本治療方針にて加療をおこなった症例について検討を行った。

原発巣切除標本の検索方法は，まず十分な safety margin が取られているか周囲を検索し，幅 5 mm 以下にて長径に対しては，非進展症例で 4-8 分割，進展症例では 8 分割以上行い，短径に対しては非進展例で 2-3 分割，進展症例では 4 分割以上行い，それぞれから標本を作成し，腫瘍浸潤深達度や腫瘍残存様式，組織学的効果などを検索し評価した。特に非進展症例においては，腫瘍最大径と深達度との関連や深達度 pattern との関連を，進展症例においては，術前治療による腫瘍細胞の残存 pattern が治療成績にいかに関与するかについて検討した。

結 果

1. 非進展症例について

1) 腫瘍最大径と腫瘍深達度および切除断端距離と原発巣再発との関連

検索は，以前われわれが報告した方法に準じ¹⁾，腫瘍断端または高度異型上皮から側方切除断端までの距離を A，

奈良県立医科大学口腔外科学講座（主任：杉村正仁教授）

* 奈良県立医科大学第一病理学講座（主任：市島國雄教授）

** 埼玉県立がんセンター口腔外科（主任：岡部貞夫医長）

〔受付：2001 年 5 月 9 日，受理：2001 年 8 月 27 日〕

Fig. 1 Relationship of Maximum Primary Tumor Size to Tumor Thickness

Table 1 Relationship of the Closest Resected Margin and Tumor Thickness to Local Recurrence

	Recurrence (n=15) (mm)	No Recurrence (n=76) (mm)	p value
Lateral margin	4.9±1.9	5.9±3.0	p=0.22
Deep margin	3.6±1.8	6.6±3.4	*p=0.03
Tumor thickness	5.2±4.1	4.2±3.0	p=0.27

同じく深部切除断端までの距離をB、腫瘍最大深達度をCとし、各関連について検討した。

まず、腫瘍最大径と腫瘍最大深達度との関連を示す。腫瘍深達度は、最小0.8mmから最大11.0mmに及んでいたが、40例中27例(67.5%)は5mm以下にとどまっていた、また、38例(95.0%)は10mm以内にとどまっていた。最大径と深達度との関連では、最大径が増すほど、深達度もより深くなる傾向を示し、また、その目安としては、20mm以下のT1症例では、深達度はほぼ5mm程度であるものと考えられ、既報告¹⁾の結果とほぼ同じであった(Fig. 1)。

次に側方切除断端距離と深部断端距離、腫瘍深達度との関連を示す。これは、既報告データである埼玉がんセンター口腔外科の症例に今回のわれわれの症例を加えた計91症例について再検討したものである。

原発巣再発は15例(16.5%)に見られたが、非再発例と比較すると、側方および深部のいずれの切除断端距離も短く、また、腫瘍深達度もより深いことが示された。しかし、その中でも特に有意差を認めたものは、深部断端距離の差異であった(Table 1)。

2) 腫瘍深達度 pattern と腫瘍浸潤様式との関連

次に腫瘍深達度 pattern と山本小浜の腫瘍浸潤様式²⁾との関連について検討した。

腫瘍深達度 pattern は、Fig. 2 に示すように4つの pattern に分類した。すなわち pattern 1 は、腫瘍の中心部に行くにしたがって深達度が一番深くなるタイプのもの、pattern 2 は中心部より前方または後方に最深達部が存在するもの、pattern 3 は、中心部がかえって一番浅いと判断されるもの、pattern 4 は、深達度自体が浅く、かつ、ほぼ一定で表在性であると判断できるものの4種類である。

腫瘍深達度 pattern 別では、pattern 1 が18例(45.0%)と最も多く、ついで pattern 4 の12例(30.0%)が続く、pattern 3 は1例のみであった。また、腫瘍浸潤様式との関連では、Grade 1 および 2 であった15例では、全例 pattern 1 および pattern 4 を示していたが、Grade 3 では、23例中15例(65.2%)が、pattern 1 であったものの、pattern 2 も7例(30.4%)に認められた。また、Grade 4C であったものは、2例とも pattern 2 の深達度様式を示し、病理組織学的悪性度と深達度 pattern との関連性が示唆された(Table 2)。

1. 進展症例について

進展症例においては、術前治療による腫瘍細胞の残存様

Fig. 2 Schematic Pattern of Tumor Invasion

Table 2 Relationship between Y-K Classification and Schematic Pattern of Tumor Invasion

YK	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4C	(%)
Pattern 1		3	15		18(45.0)
Pattern 2			7	2	9(22.5)
Pattern 3			1		1(2.5)
Pattern 4	2	10			12(30.0)
Total	2	13	23	2	40(100.0)
(%)	(5.0)	(32.5)	(57.5)	(5.0)

Fig. 3 Schematic Residual Tumor Grading

RGrade 0 : no residual tumor grade.

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

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

RGrade 3 : viable tumor cells remain in the central region and deep in the muscularis propria.

RGrade 4 : viable tumor cells remain widely and deeply distributed.

Table 3 Relationship between Residual Tumor Grade and Local Recurrence

R grade	Total (%)	Local recurrence rate (%)	
RG 0	24 (55.8)	0/24 (0)	*p=0.0232
RG 1	4 (9.3)	0/4 (0)	
RG 2	2 (4.7)	0/2 (0)	
RG 3	5 (11.6)	1/5 (20.0)	
RG 4	8 (18.6)	2/8 (25.0)	

式が局所再発や治療成績にいかに関与するかについて検討した。切除標本より、腫瘍残存様式 (Residual Tumor Grade ; Rgrade) を規定し³⁾, 検討した (Fig. 3)。各 Rgrade 別では、最も多かったのは Rgrade 0 の 24 例 (55.8%), つづいて Rgrade 4 の 8 例 (18.6%), Rgrade 3 の 5 例 (11.6%) で, Rgrade 1 は 4 例 (9.3%), Rgrade 2 は 2 例 (4.7%) であった。局所再発率との関連では, Rgrade 0 から Rgrade 2 までの症例には局所再発は認めなかったが, Rgrade 3 で 5 例中 1 例の 20.0% に, Rgrade 4 で 8 例中 2 例の 25.0% にそれぞれ局所再発が認められた (Table 3)。

考 察

口腔癌切除後の手術標本の検索は、原発巣のみならず頸部における再発や遠隔転移などの、予後に重大な影響をおよぼす因子に対して重要な指標となることは言うまでもない。今回われわれは、口腔癌のなかでも最も頻度の高い舌癌について、原発巣切除標本の病理組織学的評価を、非進展症例と進展症例に分けて検討を行った。

今回の検討から原発巣切除後の局所再発に関与する因子としては、非進展症例においては、深部における切除断端の距離が最も重要であるものと考えられた。通常、手術施行後の局所再発については、不十分な切除範囲がその最も大きな原因であることには論をまたない。そして、その切除断端の評価について Loree ら⁴⁾は、外科的切除を行った 129 例の口腔癌のうち、切除断端 5 mm 以内に腫瘍細胞が認められる、いわゆる “positive margin” であったものは、その 36% に局所再発が見られ、これは “negative margin” 症例の 2 倍の頻度であり、予後も有意に不良であったことを示している。また、Looser ら⁵⁾も “positive margin” であったものは、 “negative margin” 症例の 2 倍以上の局所再発率を示し、予後も不良であることを報告し同様のことを示している。このように切除断端の状態が、局所再発や予後に重大な影響を及ぼすことは以前からも報告されているところである。しかし、これらはいずれも腫

瘍表面における、いわゆる “lateral margin” を中心に考察したものであり、深部における切除断端についての評価は十分には行われていない。今回の結果では、 “lateral margin” より “deep margin” により重要な意義があることが認められたが、これは、腫瘍表面における “lateral margin” の重要性については、広く認識されるようになり、切除時にも比較的注意されやすいが、 “deep margin” については、十分な臨床的評価が困難なためであろうと考えられる。また、腫瘍深達度 (厚さ) については、最近、頸部リンパ節転移予測因子や予後因子としてその可能性が強く示唆されている^{6,7)}が、Spiro ら⁷⁾のデータでは、局所再発にも関連することが示されており、おそらくこれは、 “deep margin” の不十分さが強く関与しているものと考えられる。

それでは、非進展舌癌において、その切除に対し、 “deep margin” についてはどの点に考慮し、対処すべきであろうか。通常、腫瘍深達度は、一般的に腫瘍中心部にいくにしたがって深くなることが知られている。しかし、今回の検索では、必ずしもそうとは言えず、腫瘍最深達部が中心部に比べ前方や後方に偏位していると判断されたものが少なからず認められた。そしてこれらは、Grade 3 や Grade 4C の浸潤様式のより高いものに見られたことから考えあわせると、切除の際の腫瘍最深達部の認識の相違も局所再発に関連しているものと考えられ、この点における配慮も必要であるものと思われた。また、その切除範囲の深さとしては、腫瘍最大径と深達度との関連から、非進展症例においては、 “deep margin” の安全域としては 10-15mm が一応の目安となるものではないかと考えられた。

一方、進展症例においては、術前治療施行後の腫瘍細胞の残存様式が局所再発に強く関与していることが示された。術前治療による組織学的効果が、その後の局所再発や予後に関連することには、多数報告されている⁸⁻¹⁰⁾。Braun ら⁹⁾は、stage III, IV の頭頸部癌 41 例に対し術前化学放射線療法を行い、その切除標本を評価し、効果不良群であった 18 例は局所再発率が非常に高く、有意に予後不良であり、組織学的効果との関連性が非常に強いことを報告している。また、Al-Kourainy ら¹⁰⁾も同様に、191 例の頭頸部進展癌症例において、化学療法施行後 CR が得られたものでも、組織学的な CR が得られなかったものは有意に再発例が多く、予後も著しく不良となることを報告し、組織学的効果の重要性を示している。しかし、腫瘍細胞の残存様式との関連については検討していないため、同じ組織学的効果が得られていたとしても、どのような症例により注意が必要かについて検索する必要があるものと考えられた。今回の結果から、表在性に残存しているものは、たとえばやその残存範囲が広く認められたとしても、その範囲は捉えやすいため、術後局所再発にはそれほど重要な因子とは

ならず、やはり深部での残存様式が大きく影響するものと考えられ、いかに確実に深部の free margin を取るかがより重要であるものと思われ、これらが予後にも影響するものと考えられた。

文 献

- 1) Kirita, T., Okabe, S., et al.: Risk factors for postoperative local recurrence of tongue carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 52 : 149-154, 1994.
- 2) Yamamoto, E., Kohama, G., et al.: Mode of invasion, blcomycin sensitivity and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 51 : 2175-2180, 1983.
- 3) Kirita, T., Shimooka, H., et al.: Prognostic value of response to preoperative chemoradiotherapy and residual tumor grades in tongue carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 91 : 263-300, 2001.
- 4) Loree, T. R., Elliot, W., et al.: significance of positive margins in oral cavity Squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 160 : 410-414, 1990.
- 5) Looser, K. G., Shah, J. P., et al.: The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg* 1 : 107-111, 1978.
- 6) Asakage, T., Yokose, T., et al.: Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer* 82 : 1443-1448, 1997.
- 7) Spiro, R. H., Huvos, A. G., et al.: Predictive value of tumor thieness in squamous carcinoma confied to tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 152 : 345-350, 1986.
- 8) Kirita, T., Ohgi, K., et al.: Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results. *Oral Oncol* 35 : 597-606, 1999.
- 9) Braun, O. M., Neumeister, M. T., et al.: Histologic tumor regression grades in squamous cell carcinoma of the head and neck after prcooperative radiochemotherapy. *Cancer* 63 : 1097-1100, 1989.
- 10) Al-Kourainy, K., Kish, J., et al.: Achievement of superior survival for histologically negative versus hitologically positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 59 : 233-238, 1987.

**Surgical pathology of the tongue carcinoma
— Analysis of the resected tumor specimens —**

Tadaaki Kirita, Yuichiro Imai, Hisashi Shimooka,
Yasutsugu Yamanaka, Kenji Mishima*, Sadao Okabe**
and Masahito Sugimura

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University
(Chief : Prof. Masahito Sugimura)

*The First Department of Pathology, Nara Medical University
(Chief : Prof. Kunio Ichijima)

**Department of Oral Surgery, Saitama Cancer Center
(Chief : Dr. Sadao Okabe)

Abstract

Eity-three patients with squamous cell carcinoma of the oral tongue (Stage I : 22, early Stage II : 18, advanced Stage II : 13, Stage III : 23, Stage IV : 7) were studied histologically on the resected tumor specimens and the following results were obtained.

1. In the patients with early tongue carcinoma treated with only surgery, 1) the deep surgical margin seemed to be more associated with the postoperative local recurrence than the lateral surgical margins and the tumor-free margin may be necessary to have of at least 10 mm, considering the tissue shrinkage. 2) the maximum tumor size and thickness had their relationship and T1 tumors (<20 mm in size) seemed to be about 5 mm thick. 3) the surgeons should take a prudent attitude to the pattern of tumor invasion in the primary tumor resection.

2. In the patients with advanced tongue carcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy followed by surgery, the patterns of distribution of residual viable tumor cells in the primary tumor after preoperative treatment seemed to have a great influence on the local recurrence.

Key words : tongue carcinoma, surgical pathology, local recurrence, surgical margin, deep margin

Requests for reprints to : Dr. Kirita T., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara University. 840-Shijo-cho, Kashihara 643-8522, Japan.