シンポジウム

「術前治療の抗腫瘍効果判定は適切であったか？」

進行口腔癌に対する術前治療の効果

— 半連続全割病理標本による腫瘍残存様式 —

河 野 憲 司

要旨：進行口腔癌において術前化学放射線同時併用療法による癌組織の変化を手術材料の半連続全割切片で検討した。対象症例は舌原発 6 例，口底原発 3 例，下顎歯肉原発 3 例の進行扁平上皮癌 12 例で，放射線外照射と CBDCA 超選択的動注または TS1 内服の同時施行後に外科手術を行った。術前治療の臨床的效果判定は CR 3 例，PR 5 例，MR 2 例，NC 2 例であった。

まず各症例の断面ごとに生存癌胞巣と変性・壊死胞巣の分布を検索したところ，生存癌胞巣の残存様式は浅在型と深在型に分類できた。注目すべき点は，同一症例でも断面によって癌胞巣残存様式ならびに組織学的効果判定（大星・下里分類）が異なる症例が見られたことである。さらに Grade 2 症例の中には大部分の癌胞巣が変性・壊死に陥っているにもかかわらず，浸潤先端に生存癌胞巣を散見するものが見られた。かかる所見から，治療により癌の縮小は必ずしも粘膜表層へ向けて退縮するように起こるわけではないため，術前治療奏効例であっても縮小手術の安全性は保障できないことが示唆された。

なお組織学的効果判定は Grade 4a が 2 例，Grade 2b が 4 例，Grade 2a が 5 例，Grade 1 が 1 例で，とくに PR 症例では Grade 4a から Grade 1 までのものが見られ，臨床的判定と組織学的判定の乖離を生じていた。

キーワード：進行口腔癌，扁平上皮癌，化学放射線同時併用療法，臨床的效果判定，組織学的効果判定

緒 言

口腔癌に対する術前治療は，癌を縮小させて後続治療を容易にすることで局所制御率を上げ，同時に長期成績を向上させるねらいがある。さらに口腔機能温存の観点からは，術前治療による癌の縮小がいわゆる“縮小手術”の可能性を期待させるが，口腔癌に対する縮小手術の可否については一定の見解がない。本研究では，化学放射線同時併用療法を行った進行口腔癌を対象に，治療後の癌細胞の残存様式に注目して組織学的検索を行い，進行口腔癌に対する縮小手術の可能性について考察した。

対象・方法

当科で術前化学放射線同時併用療法を行った進行扁平上皮癌 12 例である（表 1）。原発部位は舌 6 例，口底 3 例，下顎歯肉 3 例，T 分類は T2 が 2 例，T3 が 3 例，T4 が 7 例で，T2 の 2 例は長径がそれぞれ 38mm，40mm という“late T2”症例である。術前治療の内容は放射線外

照射 + CBDCA 超選択的動注化学療法が 11 例，放射線外照射 + TS-1[®]内服が 1 例である（表 1）。なお超選択的動注は Seldinger 法により施行した。

手術材料はホルマリン固定後，約 5 mm 間隔で断面を入れて HE 標本を作製した。断面の方向は腫瘍長軸に対して直交する面とした。各症例の術前治療の臨床的效果判定は日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」，組織学的効果判定は大星・下里分類によって行った。さらに HE 標本断面を画像ソフト Photoshop[®]に取り込み，治療前の腫瘍占拠領域（線維化を示す部分）の境界に線を引き，その領域内に残存する生存癌胞巣を赤色，変性または壊死に陥った非生存癌胞巣を青色で着色し，それぞれの胞巣の分布を容易に捉えることができるようにした（図 1）。なお，核が不鮮明または消失し，細胞質の凝固変性をきたした癌細胞から成る胞巣を変性・壊死胞巣，それ以外のは生存癌胞巣とした。

結 果

1. 生存癌胞巣の残存様式

大星・下里分類で Grade 2 と判定された 24 断面について生存癌胞巣の残存様式を検索したところ，生存癌胞巣が

表 1 対象症例の臨床所見, 組織所見, 治療内容

症例	年齢	性別	原発部位	TNM 分類	分化度 ^{a)}	浸潤様式 ^{b)}	術前治療
1	62	M	舌縁	T3N2bM0	高分化	2 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 300mg
2	39	F	舌縁	T4N1M0	低分化	4c 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 410mg
3	55	M	舌縁	T3N2bM0	高分化	3 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 640mg
4	43	M	舌縁	T2N1M0	中分化	3 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 500mg
5	70	M	舌下面	T3N2bM0	中分化	4c 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 380mg
6	49	M	舌下面	T4N2bM0	高分化	3 型	外照射 60Gy + CBDCA 超選択動注 440mg
7	46	F	口底	T4N2cM0	中分化	3 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 500mg
8	72	M	口底	T2N2cM0	高分化	3 型	外照射 22Gy + TS-1 内服 1500mg
9	57	M	口底	T4N2bM0	中分化	4c 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 550mg
10	50	M	下顎歯肉	T4N2bM0	中分化	3 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 510mg
11	73	M	下顎歯肉	T4N2bM0	低分化	3 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 370mg
12	66	M	下顎歯肉	T4N2cM0	高分化	4c 型	外照射 30Gy + CBDCA 超選択動注 550mg

a) WHO 分類。b) 山本・小浜分類。

表 2 各症例の組織学的効果判定と臨床的效果判定

症例	組織学的判定 ^{a)}					臨床的判定 ^{b)}	
	剖面 1	剖面 2	剖面 3	剖面 4	剖面 5	総合判定	(縮小率%)
1	G2b 浅在	G2b 浅在	G4b	G4b		G2b	CR (100)
2	G2b 浅在	G2b 深在	G2b 深在	G2b 深在		G2b	PR (71)
3	G2a 深在	G2a 深在	G2a 浅在			G2a	PR (53)
4	G1	G1	G1	G1		G1	PR (58)
5	G2b 浅在	G2b 浅在	G2a 浅在	G2a 深在		G2a	MR (46)
6	G1 (R)	G1 (R)	G1 (R)	G2a (R) 深在	G2a (R) 深在	G2a (R)	PR (70)
7	G1	G2a 深在	G2a 深在	G1		G2a	NC (10)
8	G4a	G4a	G4a			G4a	CR (100)
9	G4a	G4a	G4a			G4a	PR (69)
10	G2a 深在	G2a 深在	G2a 深在			G2a	MR (44)
11	G1	G2b 深在				G2b	CR (100)
12	G2a 深在	G2b 深在	G2b 深在			G2b	NC (-1)

a) 大星・下里分類。Grade 2a と Grade 2b では生存癌細胞の分布により浅在型と深在型を区別した。

b) CR: 縮小率 100%, PR: 50% 以上, MR: 25% 以上, NC: 25% 未満。

粘膜上皮の直下に分布し、癌組織が粘膜表層に向けて退縮するように縮小しているもの（浅在型）、生存癌細胞が粘膜深部に分布し、変性・壊死胞巣と混在するもの（深在型）の 2 つに大別できた（図 1）。残存様式は症例間で様々であった。症例 2, 3, 5 のように剖面によって残存様式が異なる症例が見られた（表 2, 図 2）。

また残存様式と分化度との間には一定の関連を認めなかったが、浸潤様式との関連では、2 型症例（症例 1）で深部に生存癌胞巣が存在しなかったのに対して、残りの浸潤様式 3 型、4c 型症例のほとんどで深部に残存を認めた（表 2）。

さらに深在型症例における残存部位を検索したところ、癌胞巣の大部分が変性・壊死に陥っているにも関わらず、浸潤先端部に生存癌細胞が残存する症例が認められた

（図 3）。このような浸潤先端部の残存は、舌固有筋と舌下腺との境界など、異なる組織間の界面で見られた。

2. 術前治療の組織学的効果判定

12 例中 6 例において剖面ごとの組織学的効果判定が異なっていた（表 2）。各剖面の組織学的判定に基づく総合判定は、Grade 4 が 2 例、Grade 2b が 4 例、Grade 2a が 5 例、Grade 1 が 1 例であった。

3. 臨床的效果判定と組織学的効果判定の関連

臨床的判定では CR 3 例、PR 5 例、MR 2 例、NC 2 例で、奏効率（CR + PR 率）は 67% であった（表 3）。一方、組織学的判定による奏効率（Grade 2b + 3 + 4）は 50% と、組織学的奏効率は臨床的奏効率よりも低かった。

また PR 症例の組織学的判定は Grade 4a ~ Grade 1 に

図 1 切除組織の全断面 HE 標本

黄色線で線維化の範囲，赤色で生存癌細胞，青色で変性・壊死細胞の分布を示す。生存癌細胞の残存様式を，粘膜上皮の直下に分布するもの（浅在型，図 1A）と，変性・壊死細胞と混在して深部に分布するもの（深在型，図 1B）の 2 つに分類した。

図 2 断面により生存癌細胞の残存様式が異なる症例（症例 3）

ひとつの断面では浅在型である（図 2A）が，他の断面では深在型を呈している（図 2B）。赤色：生存癌細胞，青色：変性・壊死細胞。

図 3 浸潤先端部に生存癌細胞を認める症例（症例 2）

組織学的効果判定は Grade 2b であり大部分の癌細胞が変性，壊死に陥っているが，浸潤先端部に少数の生存癌細胞（赤色）が分布している（矢印）。図 3A，3B は同一症例の別断面。

表 3 臨床的效果判定と組織学的効果判定の関連

	臨床的判定			
	CR	PR	MR	NC
組織学的判定				
Grade 4a	1	1	0	0
Grade 3	0	0	0	0
Grade 2b	2	1	0	1
Grade 2a	0	2	2	1
Grade 1	0	1	0	0

CR + PR = 8/12 (67%)

Grade 2b + 3 + 4 = 6/12 (50%)

分布しており、臨床的判定と組織学的判定との乖離を生じていた (表 3)。

考 察

口腔扁平上皮癌の術前治療後の組織学的変化を検討した報告は Boheim ら¹⁾、京極ら²⁾、Kirita ら³⁾ のものを見る。Boheim ら¹⁾ は化学療法後の癌細胞残存パターンが癌の組織構築によって異なることを指摘した。すなわち高分化型で充実性あるいは乳頭状の癌では腫瘍周辺から細胞障害が進み、腫瘍中央部に癌細胞が残存するのに対して、低分化型で小胞巣からなる癌では散在性に生存癌胞巣が残ると述べた。今回の対象症例では小～中型の癌胞巣から構成される浸潤様式 3 型と 4c 型の症例が多く、そのほとんどが深在型の残存様式を示した。逆に浸潤様式 2 型症例では粘膜表層部のみに癌が残存しており、Boheim らの所見と一致した。また京極ら²⁾ は、長径が 3 cm 以上の舌癌では BLM 投与後に浸潤先端部に生存癌細胞の残存を認めることが多く、また癌細胞の傷害が不均一であると報告した。今回の検索でも、組織学的効果判定と癌残存様式が剖面によって異なる症例を多く認め、進行癌では術前治療により均一な治療効果が得られ難いことが示唆された。さらに Kirita ら³⁾ は長径 3 cm 以上の舌扁平上皮癌を対象に化学

放射線同時併用療法 (40Gy + CDDP/CBDCA + PEP + 5FU) による組織学的効果を検討し、縮小率 85% 以上の症例では生存癌細胞は腫瘍中央部に限局して残存し、かつ舌固有筋層深部における残存は 34 例中わずか 3 例であったと報告した。今回の検索では深部残存例を多く認め、Kirita らの結果と一致しなかったが、これは治療レジメが異なっていること、縮小率 85% 以上の症例が少なかったことがその理由かもしれない。

進行口腔癌に対して術前治療により縮小手術が可能になるか否かは、口腔機能温存の観点から大切なテーマである。今回の結果からは、T3、T4 の進行口腔癌において放射線照射 30Gy + CBDCA 超選択的動注による術前治療では、良好な臨床的效果が得られた場合であっても浸潤先端部に生存癌胞巣が残存する可能性があるため、縮小手術の安全性は保障できないものとする。ただし本研究の症例 1 のような高分化型・浸潤様式 2 型症例は全ての剖面で表在型の残存様式を示したことから、このような症例で術前治療が奏効した場合は縮小手術が可能になるのではないかと推測する。

口腔癌治療では術後の機能温存が重要であるため、術前治療の臨床的判定は単に縮小率を見るのではなく、縮小手術あるいは手術回避の可否判断の指標になることが理想的である。このためには腫瘍の臨床型や組織型を考慮して効果判定を行う必要があるものとする。この点に関してはさらに症例を追加して検討したい。

文 献

- 1) Boheim, K. and Spoendlin, H.: The effect of chemotherapy in relation to pathohistological tumor grading in head and neck cancer. Acta Otorhinolaryngol 238 : 197-204, 1983.
- 2) 京極順二, 小田島哲世: 舌癌の術前化学療法効果に関する臨床病理学的検討—特に腫瘍縮小効果と組織学的効果との関連について—. 札幌医学雑誌 58 : 317-329, 1989.
- 3) Kirita, T., Ohgi, K., et al.: Primary tumor resection of tongue carcinoma based on response to preoperative therapy. Int J Oral Maxillofac Surg 31 : 267-272, 2002.

The effect of preoperative therapy against advanced oral cancer:

The pattern of residual cancer nests assessed with semiserial whole surgical specimens

Kenji Kawano

Department of Dentistry and Oral Maxillofacial Surgery,
Faculty of Medicine, Oita University
(Chief: Associate Prof. Kenji Kawano)

Abstract

Histological change of advanced oral cancers following concurrent chemoradiotherapy was examined with semiserial whole surgical specimens. Subjects included six tongue squamous cell carcinomas (SCCs), two oral floor SCCs and three lower gingival SCCs, and all the tumors were preoperatively treated by the combination of radiotherapy and superselective intraarterial infusion of CBDCA or oral administration of TS-1®. Clinical effect was assessed as CR in three cases, PR in five, MR in two and NC in two.

The distribution of residual cancer nests was categorized as the superficially-located and deeply-located patterns. It was noteworthy that the pattern of residual cancer nests and the histological effect were different between sections even in the same tumors. Furthermore, a few viable cancer nests were observed exclusively in the advancing edge in tumors assessed as Grade 2b (Oboshi-Shimosata classification), where most of the cancer nests were degenerative or necrotic. This finding suggests that the extent of resection could not be reduced even in tumors that responded well to preoperative therapy.

In the present cases, the histological effect of chemoradiotherapy was evaluated as Grade 4a in two cases, Grade 2b in four, Grade 2a in five and Grade 1 in one. Tumors of the PR showed a wide variation of histological evaluation from Grade 1 to Grade 4a, resulting in a discrepancy between the clinical and histological evaluations.

Key words : advanced oral cancer, squamous cell carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, clinical evaluation, histological evaluation

Requests for reprints to: Dr. Kawano K., Department of Dentistry and Oral Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Oita University, 1-1, Idaigaoka Hasamamachi Yufu-shi, Oita, 879-5593, Japan