



Title	頰粘膜癌の放射線治療成績-予後因子の解析-
Author(s)	酒井, 光弘; 幡野, 和男; 関谷, 雄一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(12), p. 705-711
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16736
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

頬粘膜癌の放射線治療成績

— 予後因子の解析 —

酒井 光弘¹⁾ 幡野 和男¹⁾ 関谷 雄一¹⁾ 荒木 仁¹⁾ 伊東 久夫²⁾

1) 千葉県がんセンター放射線治療部

2) 千葉大学医学部放射線医学講座

Radiotherapy for Carcinoma of the Buccal Mucosa: Analysis of prognostic factors

Mitsuhiro Sakai¹⁾, Kazuo Hatano¹⁾,
Yuichi Sekiya¹⁾, Hitoshi Araki¹⁾ and Hisao Ito²⁾

The radiotherapeutic results of 55 patients with carcinoma of the buccal mucosa were analyzed to determine the prognostic factors and appropriate treatment modality. They were classified into 5 groups according to treatment modality: group A (preoperative radiotherapy followed by surgery), group B (interstitial implant), group C (electron therapy), group D (mainly external radiotherapy) and group E (external radiotherapy followed by mold therapy with remote afterloading system).

The overall 5-year survival rates for groups A, B, C, D, E and the entire group were 50%, 61%, 67%, 29%, 25% and 48%, respectively. The cumulative 5-year local control rates for groups A through E were 81%, 94%, 75%, 33% and 25%, respectively. In univariate analysis, T stage (T1-2 vs. T3-4), N stage (N0 vs. N1-3), clinical stage (II vs. III-IV), histologic grade (well differentiated vs. moderately and poorly differentiated) and treatment modality (A-C vs. D-E) were significantly related to overall survival ($p < 0.05$). Multivariate analysis revealed that treatment modality (groups A-C) and N0 stage were significantly associated with favorable prognosis ($p < 0.05$).

These results suggest that interstitial implants are comparable with surgery for T1 to early T3 lesions, with or without slight invasion to the bucco-alveolar sulci or retromolar areas, that can be treated with a single-plane implant.

Research Code No. : 603

Key words : Carcinoma of the buccal mucosa, Radiotherapy, Prognostic factor, Brachytherapy

Received Apr. 2, 1998; revision accepted Jul. 16, 1998

1) Division of Radiation Oncology, Chiba Cancer Center

2) Department of Radiology, Chiba University School of Medicine

はじめに

頬粘膜癌は、我が国および欧米においては口腔癌全体の約10%^{1),2)}と頻度が低い。そのため治療成績の報告は少なく、必ずしも一定の治療指針が確立されていない。局所制御に関しては、手術は放射線治療に優るとされている。しかし、社会復帰や美容上の問題、機能障害を考慮すると、形態・機能の温存可能な放射線治療の果たす役割が特に大きい領域といえる。今回、われわれは当施設における放射線治療成績をretrospectiveに分析し、放射線治療の適応、治療法、予後因子について若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1972年11月より1995年10月までに千葉県がんセンター放射線治療部において放射線治療を施行した頬粘膜癌59例のうち、治療後の再発に対する二次症例、姑息照射例を除いた55例を検討対象とした。症例の背景因子はTable 1に示したごとくである。組織型は扁平上皮癌が51例(92.7%)と大多数を占め、その他は4例であった。病期分類はUICCのTNM分類(1987年)に従った。

治療方法は、長期間にわたるため時代的な変遷があり、放射線治療、手術が様々な組み合わせで行われていた。今回の検討では、治療方法をTable 2に示す様に5群に大別した。すなわち、A群：術前照射群15例、B群：組織内照射群16例、C群：電子線照射群6例、D群：外部照射群14例、E群：外部照射+腔内照射群4例である。それぞれの群のT分類による患者数を治療法ごとに示した。

X線外部照射は4MV X線を用い、リンパ節転移がない場合でも顎下リンパ節と上内深頸リンパ節を含む照射野を基本とした。分割法は1回2Gy、週5回の単純分割照射法が主に行われた。最近ではaccelerated hyperfractionation (AHF)法、1回1.6Gy、1日2回、照射間隔6時間)が用いられ、A群の2例、D群の2例に適用された。組織内照射の線量計算は、²²⁶Ra針使用時(一平面刺入4例、二平面刺入5例、立体刺入2例)にはPaterson-Parker法、¹⁹²Irヘアピンおよびシングルピン使用時(一平面刺入4例、二平面刺入1例)にはParis

Table 1 Patient characteristics

Characteristic	Subgroup		No. of patients
Age	Median (range)		69 (39-84)
Sex	Male		27
	Female		28
Subsite	Lip		6
	Cheek		31
	Sulcus		5
	Retromolar		13
Morphology	Superficial		5
	Exophytic		26
	Endophytic		24
Histology	Squamous cell	WD	27
		MD	13
		PD	1
		Unspecified	10
	Others		4
T stage	T1/T2/T3/T4		1/32/11/11
N stage	N0/N1/N2/N3		30/13/9/3
Clinical stage	II/III/IV		21/15/19

Lip = mucosal surface of lip; Cheek = mucosal surface of cheeks;
 Sulcus = bucco-alveolar sulci; Retromolar = retromolar areas;
 WD = well differentiated; MD = moderately differentiated;
 PD = poorly differentiated.

法に準じて行った。電子線照射はC群では電子線単独、D群の6例ではX線外部照射後、追加治療として、外部皮膚面または口腔内から照射した。電子線のエネルギーはC群では5~7MeV、D群では7~13MeVを用いた。分割法は1回2Gy

の通常分割法が主であったが、C群の3例では小分割照射(1回5Gy、週2回または1回10Gy、週1回)が行われた。電子線外部照射の場合は、口腔内に歯肉防護目的の鉛板を挿入して治療した(鉛裏打ち照射法)。E群の腔内照射は外部照射後、患者ごとにモールドを作成し、remote afterloading system(RALS)を用いて粘膜下5mmに1回6Gyで計6~54Gyを照射した。

化学療法は、A群とD群のAHF法を施行した症例の各1例で、カルボプラチン1日30mgが照射日に併用された。C群では4例にプレオマイシン(BLM, 1回15mg静注、週3回、総量120~300mg)が投与され、腫瘍が縮小した後に電子線治療が施行された。

生存期間の算定は治療開始日を基準に1997年10月末を最終追跡日とした。経過観察期間は2年2カ月から18年2カ月であった。局所制御期間は最終治療日より起算し、初回局所再発をエンドポイントとした。累積生存率および累積局所制御率の算定にはKaplan-Meier法を用いた。生存率曲線の有意差の検定はLog-rank testを用い、危険率5%未満を有意差あり、10%未満を有意の傾向ありと判定した。多変量解析はCoxの比例ハザードモデルを用いた。

結 果

1. 累積生存率と予後因子

全体の5年生存率は48%、cause-specificな5年生存率は64%であり、高齢者が多いため原病以外による死亡が多く認められた。年齢、性別、T分類、N分類、臨床病期、病理組織学的分化度(扁平上皮癌のみ)、肉眼形態、亜部位、治療法の9因子について、因子中の各カテゴリー別に5年累

Table 2 Treatment modality

Group	No. pts.	T stage (T1/T2/T3/T4)	Treatment modality		
			X-rays, electron	Brachytherapy (Interstitial or RALS)	Chemotherapy
A: preoperative RT + surgery	13	-/6/2/5	X(CF) 20-40Gy	-	-
	2	-/-/-/2	X(AHF) 33.6Gy, 51Gy	-	CBDCA 30mg/day (n = 1)
B: interstitial implant	1	-/1/-/-	-	¹⁹² Ir 79Gy	-
	11	-/8/2/1	X(CF) 20-40Gy	²²⁶ Ra 47.9-100Gy	-
	4	-/4/-/-	X(CF) 20-26Gy	¹⁹² Ir 37-64.8Gy	-
C: electron	2	-/2/-/-	E(CF) 40Gy	-	BLM 300mg
	3	-/3/-/-	E 30Gy/3fr, 50Gy/10fr, 50Gy/5fr	-	BLM 120mg (n = 1)
	1	-/1/-/-	IOC(CF) 80Gy	-	BLM 220mg
D: external RT	6	1/2/2/1	X(CF) 54-92Gy	-	-
	2	-/-/2/-	X(CF) + E(CF) 70Gy	-	-
	4	-/3/1/-	X(CF) + IOC(CF) 70-100Gy	-	-
	2	-/-/1/1	X(AHF) 70.4Gy	-	CBDCA 30mg/day (n = 1)
E: external RT + RALS	4	-/2/1/1	X(CF) 30-80Gy	RALS 6Gy × 1-9	-

RT = radiotherapy; X = external radiotherapy with x-rays; CF = conventional fractionation; AHF = accelerated hyperfractionation;
 CBDCA = carboplatin; E = external radiotherapy with electron beam; BLM = bleomycin; IOC = intraoral cone radiotherapy;
 RALS = mold therapy with remote afterloading system.

Table 3 Univariate analysis of prognostic factors for overall survival

Variable	No. pts.	Survival rate at 5 years (%)	p-value*
Age			
≤ 69	28	54	0.08
69 <	27	41	
Sex			
Male	27	53	0.13
Female	28	43	
T stage			
T1	1	0	0.02 (T1-2 vs. T3-4)
T2	32	59	
T3	11	46	
T4	11	18	
N stage			
N -	30	62	0.0003
N +	25	31	
Clinical stage			
II	21	66	0.002 (II vs. III-IV)
III	15	39	
IV	19	34	
Histologic grade			
WD	27	58	0.02
MD + PD	14	24	
Morphology			
Superficial	5	80	0.30
Exophytic	26	45	
Endophytic	24	44	
Subsite			
Lip	6	67	0.73
Cheek	31	43	
Sulcus	5	60	
Retromolar	13	45	
Treatment			
A: preoperative	15	50	0.0002 (A-C vs. D-E)
B: interstitial	16	61	
C: electron	6	67	
D: external	14	29	
E: RALS	4	25	

* Log-rank test.

積生存率を算出し、Table 3に示した。臨床病期による5年生存率はII期：66%，III期：39%，IV期：34%となり、II期とIII+IV期の間に統計学的有意差を認めた($p=0.002$)。cause-specificな5年生存率ではII期：90%，III期：53%，IV期：43%であった。T分類別の5年生存率はT1：0%，T2：59%，T3：46%，T4：18%，で、T1+T2とT3+T4の間に有意差を認めた($p=0.02$)。またN分類別では頸部リンパ節転移陽性群と陰性群の間($p=0.0003$)、病理組織学的分化度別では高分化型と中分化型+低分化型の間($p=0.02$)で有意差が認められ、年齢では69歳以下と70歳以上の間($p=0.08$)に有意の傾向が認められた。治療法別の生存率曲線をFig.1に示した。A、B、C群の5年生存率はそれぞれ50%、61%、67%と割合良好であったが、D群とE群は29%と25%であり、A+B+C群とD+E群の間で有意差を認めた($p=0.0002$)。

これら諸因子中、 $p<0.10$ かつ欠損値が25%以下を満たす因子についてCoxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った(Table 4)。臨床病期はT分類、N分類と相関が認められたため、腫瘍の進展度はT分類とN分類で表した。多変量解析では、治療法とN分類が有意な予後因子として抽出された。

2. 一次効果と局所制御率

治療法およびT分類別に局所腫瘍の一次効果(CR率)と5年累積局所制御率を検討し、Table 5に示した。全症例のCR率は82%(45/55)であった。一次治療でCRが得られなかった10例中7例では、放射線治療や手術の追加治療が行われたが1例も救済できなかった。

術前照射群では、下顎骨浸潤の1例に局所再発が認められたが救済処置は行われず、また臼歯後三角原発の1例で3年5カ月後に局所再発が認められ、放射線治療にて救済できなかった。

組織内照射群では、T4の1例を除いてCRおよび局所制御が得られた。T3の2例は長径5cm程度の腫瘍であり、T2の中には4cmぎりぎりでT2としたものが2例含まれていた。

電子線照射群6例は全例T2であり、6例中5例は頬粘膜前方に位置し、4例ではBLMが併用され

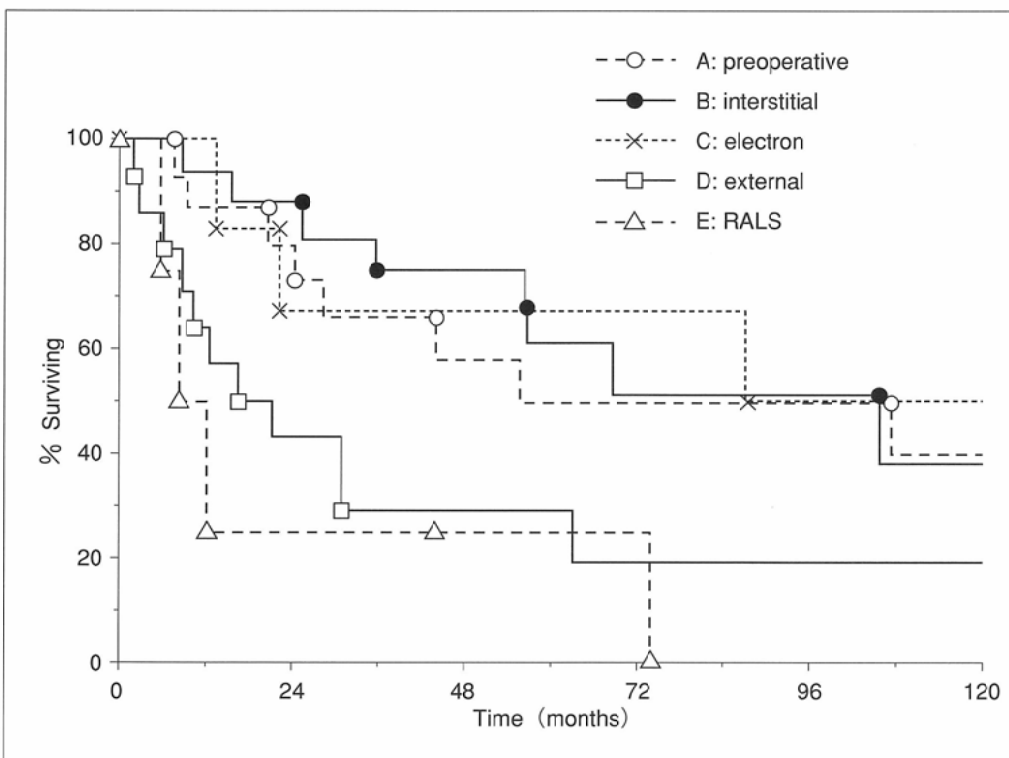


Fig.1 Overall survival according to the treatment modality

Table 4 Multivariate analysis of prognostic factors

Variable*	Hazard ratio (exp β)	95% confidence interval	p-value
Treatment (A + B + C)	0.409	0.200-0.837	0.014
N stage (N-)	0.419	0.196-0.896	0.025
T stage (T1 + T2)	0.541	0.274-1.068	0.077
Age (≤ 69)	0.629	0.315-1.257	0.189

* Variables with a p-value less than 0.10 and less than 25% missing values were included in multivariate analysis.

た。腫瘍の形態は表在型、隆起型、潰瘍浸潤型が2例ずつであった。全例にCRが得られたが、潰瘍浸潤型の1例で2年6カ月後に再発を認め、放射線治療+手術により救済された。1例では局所再発の有無が不明であった。

外部照射群は、表在型および隆起型のT1-2では5例ともCRとなった。しかし54Gyおよび64Gy照射した2例は再発し、前者は手術で救済されたが、後者は姑息的放射線治療を施行した。70Gy以上照射した3例では局所制御が得られた。T2の潰瘍浸潤型およびT3-4症例の9例は、CR率が33% (3/9)と反応が不良であった。CRが得られた3例中、AHF法を施行した1例では局所制御が得られたが、残りの2例は局所再発で死亡した。

外部照射+腔内照射群は、高齢や全身状態等の理由により組織内照射や手術が不可能な症例が多かった。口唇の内側粘膜原発のT3症例では、外部照射60Gy後RALS 1回6Gyを9回施行したが、この1例(25%)のみでCRおよび局所制御が得られた。

AHF法は、術前照射群の2例と外部照射群の2例で用いられた。術前照射群のT4の2例では33.6Gy、51Gyの照射を行い、大星・下里分類による組織学的判定で各々Grade II b, IIIが認められた。外部照射群の2例では原発巣に70.4Gy照射した。頰粘膜から広範囲にわたるT3症例では局所制御が得られたが、巨大な嚢胞性腫瘍を呈したT4の1例ではPRに留まった。

5年累積局所制御率は全体で67%となった。治療法別で

は、A群:81%, B群:94%, C群:75%, D群:29%, E群:25%であり、A, B, C群では良好な局所制御が得られたが、D, E群では不良であった。T分類別では、T1:0%, T2:79%, T3:55%, T4:53%であった。

3. 頸部リンパ節転移

初診時頸部リンパ節転移が認められなかった(N-)30例中、後発リンパ節転移の出現は2例で認められた。1例は原発巣の再発、もう1例は遠隔転移を伴っており、2例とも姑息的治療を施行した。

臨床的に頸部リンパ節転移が認められた(N+)25例中、10例では放射線治療が施行された。この内2例では原発巣とともに転移リンパ節が制御できずに原病死となり、2例では頸部リンパ節再発が認められた。他の15例では手術が行われた。2例に頸部リンパ節再発が認められたが、頸部郭清術施行例では郭清領域への再発は認められなかった。頸部リンパ節再発を認めた4例中3例は、原発巣の再発症例または非制御症例であった。

4. 死因

治療法別に死因を検討しTable 6に示した。55例中死亡例は41例で、死因の内訳は原病死19例、他癌死5例、他病死16例、死因不明1例であった。原発巣の制御ができなかった14例のうち、11例は外部照射群と外部照射+腔内照射群であった。頸部リンパ節転移が単独で死因となったのは1例のみであったが、原病死19例中15例はN+症例であり、腫瘍関連死ではN+症例の割合が高かった。遠隔転移のみが死因となったのは4例のみであった。

5. 放射線障害

治療法別の放射線障害をTable 7に示す。原発巣に追加治療を受けた症例および経過観察期間が2年以内の症例を除外すると、放射線障害の評価可能症例は23例であった。重篤な放射線障害、すなわち放射線骨壊死、軟部組織壊死および開口障害は22% (5/23)で認められた。放射線骨壊死は組織内照射群の2例に生じた。白後三角原発のT2症例では、上・下顎骨壊死を生じ再建手術を要したが、歯肉頰溝原発のT2症例では腐骨形成後、保存的治療で経過した。軟部組

Table 5 Relationship between treatment modality, initial response and cumulative local control

Treatment modality	Initial response (CR* ratio %)					5-year local control rate (%)				
	T stage				Total	T stage				Total
	1	2	3	4		1	2	3	4	
A: preoperative	-	6/6 (100)	2/2 (100)	7/7 (100)	15/15 (100)	-	75	100	83	81
B: interstitial	-	13/13 (100)	2/2 (100)	0/1 (0)	15/16 (94)	-	100	100	0	94
C: electron	-	6/6 (100)	-	-	6/6 (100)	-	75	-	-	75
D: external	1/1 (100)	4/5 (80)	3/6 (50)	0/2 (0)	8/14 (57)	0	60	17	0	29
E: RALS	-	0/2 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/4 (25)	-	0	100	0	25
Total	1/1 (100)	29/32 (91)	8/11 (73)	7/11 (64)	45/55 (82)	0	79	55	53	67

* CR = complete response.

Table 6 Causes of death by treatment modality

Cause of death	Treatment modality					N+/Total (%)
	A	B	C	D	E	
Dead of failure						
P	1	-	-	4	3	6/8 (75)
P + N	1	-	-	2	-	3/3 (100)
P + M	-	1	-	3	-	3/4 (75)
N	-	1	-	-	-	1/1 (100)
M	3	-	-	-	-	2/3 (67)
Dead of other causes						
Second cancer	2	2	-	1	-	4/5 (80)
Intercurrent disease	2	6	5	2	1	3/16 (19)
Unknown	-	-	1	-	-	0/1 (0)
Not applicable (alive)	6	6	-	2	-	3/14 (21)

P = primary; N = neck; M = distant metastasis.

組織の壊死は2例に認められた。固有頬粘膜のT3症例(4×5cm, 厚さ2.5cm)では、二平面刺入による組織内照射を行い、腫瘍は制御されたが頰部の軟部組織欠損を生じた。電子線照射の1例は、1回5Gy, 週2回法で50Gyの電子線外部照射を施行した症例であり、原発巣がCRとなった後、BLM軟膏が投与されていた。また開口障害は、固有頬粘膜後方から臼後三角にわたるT2症例に組織内照射を施行した1例で認められた。これらの重篤な放射線障害は、組織内照射の二平面・立体刺入を施行した群で多かった。一時的粘膜潰瘍は8例で認められたが、ステロイド軟膏等で治癒した。

6. 多重癌

多重癌は口腔内多発癌を含め、15症例(27%)に認められた。発生部位は口腔・咽頭部が6例、肺2例、胃3例、その他、大腸癌、乳癌、子宮頸癌が1例ずつ、口腔・咽頭・食道・胃の4重複癌が1例であった。上部消化管気管系(口腔、咽頭、食道、肺)発生は9例であり、60%を占めた。また口腔内多発癌は4例で、いずれも反対側に認められた。発現間隔1年以内を同時性とする、3例が同時性多発癌、1例は異時性多発癌であった。

考 察

我が国および欧米では、頬粘膜癌は比較的まれな疾患であり、治療法の選択や予後因子に関する報告が少ない。諸家の治療成績の報告では、5年生存率は34~50.6%^{1)~7)}であり、自験例でも48%とほぼ同様の成績であった。遠隔転移は、自験例では局所制御失敗例を除くと4例のみであった。諸家の報告でも0.75%⁴⁾、4%⁸⁾、11%⁵⁾、19%⁶⁾と他の頭頸部癌に比べ頻度が低く、頬粘膜癌の予後は局所腫瘍制御に左右されるとする報告が多い^{1),3),5)}。したがって治療成績の改善を計るためには、局所制御率を向上させることが必要となる。本検討による多変量解析の結果でも、生存率に最も影響を及

ぼす予後因子は治療法であり、局所に対する治療法の選択が重要と考えられる。

南インドにおいては、頬粘膜癌は口腔癌の中で最も頻度が高く、放射線治療を主体とする治療成績が報告されている。Krishnamurthiら⁴⁾は、早期例(T1N0-T2N1)では放射線治療単独で局所制御率97%、5年生存率76.2%と優れた成績が得られたが、進行例では局所制御率35%、5年生存率31.2%であり、放射線と手術の併用が必要であると述べている。Nairら⁹⁾は放射線治療を初回治療として、3年無病生存率をI期:85%、II期:63%、III期:41%、IV期:15%と報告している。これはBloomら⁷⁾による手術の5年治療率、I期:77%、II期:65%、III期:27%、IV期:18%に比べて遜色なく、I-II期の早期例では放射線治療が有効な手段であると述べている。一方Vegersら¹⁾によると、手術単独での5年治療率が89%であったのに対し、放射線単独では33%であった。どのT・N分類においても手術成績は放射線治療成績より優っていたため、局所制御を得るには手術の方がより有効であるとしている。Popら³⁾は自験例と文献的考察より、早期例(I-II期)は放射線治療単独で局所制御が可能であるが、進行例では原発巣と頸部に対し手術と術後照射の併

Table 7 Complications of radiotherapy

Treatment	Evaluable patients	Osteo-necrosis	Soft tissue necrosis	Soft tissue ulceration	Trismus	Total	Incidence of severe complications* (%)
B: interstitial							
single	8	-	-	3	1	4	1/8 (13)
double/volume	6	2	1	1	-	4	3/6 (50)
C: electron	4	-	1	1	-	2	1/4 (25)
D: external	4	-	-	2	-	2	0/4 (0)
E: RALS	1	-	-	1	-	1	0/1 (0)
Total	23	2	2	8	1	13	5/23 (22)

single = single plane implant; double = double plane implant; volume = volume implant.

* Severe complications include osteonecrosis, soft tissue necrosis and trismus.

用が勧められると結論づけている。このように早期例では放射線治療でも手術とほぼ同様の成績が期待できるが、進行例では手術が優るとする報告が多い。しかし放射線治療といってもその治療法は多様であり、また治療法の選択に当っては、個々の症例における腫瘍の部位、形態、進展度、組織型、全身状態等を考慮する必要がある、これらを含めた至適治療法の確立が重要である。

本検討結果ではTable 5に示した様に、局所制御率は術前照射群、組織内照射群、電子線照射群において良好な結果が得られた。これはそれぞれの症例の進展度に応じて、治療法の選択が行われた結果である。手術は局所制御に優れ、特にT4では不可欠と思われるが、再建外科の進歩した今日においても術後の審美的・機能的影響は大きい。また頰粘膜癌は高齢者に多いため、合併症等により手術が困難な場合も多く、同様に局所制御に優れた組織内照射の適応をどこまで広げられるかが問題である。T1は組織内照射単独あるいは手術単独のいずれでも高い局所制御が得られると思われるが、当施設では手術を第一選択としている。その理由は、T1病巣は原発巣切除のみで局所制御が可能であり、術後障害も少ないことによる。しかしT1でも口角部に浸潤している場合は、再建手術を要するため組織内照射が適する。T2は組織内照射の良い適応であり、腫瘍径の大きいものや潰瘍浸潤型では外部照射を先行させる。自験例では20~40Gyの外部照射後、60~70Gyの組織内照射を施行した例が多かった。歯肉頰溝や臼後三角への浸潤が強い例では、骨壊死や開口障害等の重篤な晩期障害が認められ、手術を優先すべきと思われた。T3でも腫瘍径でいえば4~5cm程度までは組織内照射で制御可能であった。しかし障害を考慮するとその適応は、歯肉頰溝や臼後三角への浸潤があっても軽度なものに限った方がよい。その他のT3やT4では、手術と放射線治療の併用が勧められる。Mishraら¹⁰⁾は進行例(III-IV期)における手術単独群と手術+術後照射60Gy群の無作為試験の結果、3年無病生存率はそれぞれ38%、68%であり、術後照射群の方が有意に予後が良好であったと報告している。

電子線照射では、早期T2の6例中、潰瘍浸潤型の1例と局所再発の有無が不明な1例を除いて局所制御が得られ、症例を選べば有用と思われた。しかし当科では現在、かつて電子線照射が適応とされた症例は組織内照射で治療している。したがってBLMの併用方法や至適線量分割法等については、今回の検討では明らかにできなかった。

外部照射群では、通常分割法で局所制御が得られたのは隆起型T2の3例のみで、局所制御は不良であった。しかし頰粘膜癌患者は手術が困難な症例も多く、また組織内照射を使用できる施設は限られている等の理由により、外部照射に頼らざるを得ない場合も多い。よって外部照射による局所制御率をいかに改善させるかが問題である。分化型の多い頰粘膜癌においては、通常分割法で総線量を増加しても局所制御率の改善は望み難く、障害の増加にもつながる。

今回AHF法を施行した症例で、少数ながら良好な反応が認められたことより、他の頭頸部癌^{11)~13)}と同様、頰粘膜癌においても有効な治療法であることが示唆された。頭頸部扁平上皮癌の局所制御を考える場合、治療期間中の腫瘍の加速再増殖が重要な問題とされている。特に高~中分化型腫瘍において、治療期間の延長による局所制御率の低下が示唆されている^{14)~15)}。よって分化型扁平上皮癌の多い頰粘膜癌においては、照射期間を可能な限り短縮させて腫瘍の加速再増殖を抑えることが重要と考えられ、照射休止期間を短くしたAHF法に期待が寄せられる。総線量に関しては67.2~72Gyでは晩期障害の頻度が高く^{16)~17)}、休止期間が短い場合には67Gy以下にすべきであろう。

化学療法の併用に関しては、BLMの同時併用により局所制御の向上が得られるとする報告¹⁸⁾もある。しかしBLMは粘膜反応が強く出現するため、治療期間が遷延するケースが多い。われわれは放射線増感剤として、急性期粘膜反応が比較的少ないカルボプラチンをAHF法と同時併用しており、今後、症例を重ねて検討していきたい。

外部照射+腔内照射群は局所制御が不良であった。その一因として、アプリータの固定や再現性に問題があり、この領域での使用には工夫が必要と思われた。

腫瘍の組織型では、粘表皮癌や腺様嚢胞癌等の腺系癌および扁平上皮癌の特殊型であるverrucous carcinoma¹⁹⁾は一般に放射線感受性が低いとされ、これらの組織型の腫瘍では手術を優先すべきであろう。

頸部に対する治療として、初診時N-群では後発リンパ節転移が2例と少なく、原則としてwatchful waitingでよいと思われる。一方N+群では、頸部郭清術施行例において郭清領域への再発が認められなかったことから、原発巣の制御が可能と思われる症例では、頸部郭清術を第一選択とするのが適当と考えられる。

予後因子に関する報告は少ない。Bloomら⁷⁾は頸部リンパ節転移の有無が最も重要な予後因子であるとし、Nairら⁹⁾は生存率はT分類、N分類、臨床病期と密接に関係するが、扁平上皮癌の病理組織学的分化度とは関連がないとしている。Uristら²⁰⁾は多変量解析から、腫瘍の厚みのみが独立した予後因子であり、厚みが6mm以下であればT分類に関係なく予後は良好であると報告している。今回の検討の結果、生存率に有意に影響を及ぼす予後因子は、単変量解析ではT分類、N分類、臨床病期、病理組織学的分化度、治療法であり、多変量解析では治療法と頸部リンパ節転移の有無であった。927人と多くの症例を用いたKrishnamurthiら⁴⁾の報告でも、腫瘍の進展度と適切な治療の2つが重要な予後因子であり、また頸部リンパ節転移の存在は、最適な方法で治療しても治癒の可能性を顕著に低下させるとしている。自験例でもN-群は5年累積生存率が62%となったが、N+群では31%と低く、頸部リンパ節転移の有無は予後に大きな影響を及ぼしていた。転移リンパ節の非制御が単独で直接死因となった症例は1例のみであったが、腫瘍関連死におけるN+症例の割合は高く、腫瘍の生物学的悪性度の一

面を表すものだろう。

放射線障害は、2平面・立体刺入群で多く認められた。頬粘膜から臼後三角にかけては曲面上の組織であり、また周囲の骨構造が線源刺入の障害となる。このため2平面・立体刺入施行例では線源配列法則に則った線源刺入が困難であり、結果として刺入容積内の線量分布が不均一になりやすい。よって腫瘍径のみならず腫瘍の厚みも放射線障害を考慮する上で重要である。自験例では腫瘍の厚みが2cm以上の症例では、全例で高度の放射線障害が認められた。再建手術の進歩した今日、2平面・立体刺入を必要とする症例では手術を優先すべきであろう。

近年、多重癌が増加しており、頭頸部癌患者治療後の多重癌は頭頸部、食道、胃、肺に多く、これらの部位で76.3%を占めていたとの報告がある²¹⁾。自験例でも重複癌は27%と高頻度にみられ、頭頸部、食道、胃、肺が80%を占め

た。頭頸部、食道、肺は扁平上皮という共通の発生母地と同じ発癌誘因を持ち合わせ、いわゆるfield cancerizationなる概念により興味が持たれている。経過観察ではこれらを念頭におき十分注意していけば、更なる生存率の向上につながると思われる。

結論として、多変量解析の結果、予後に最も影響のある予後因子は治療法であり、組織内照射では手術と同様、高い局所制御が期待できる。組織内照射の適応は、扁平上皮癌のT1-T3早期で、歯肉頬溝や臼後三角への浸潤があっても軽度な症例となる。しかし2平面・立体刺入を要する場合は手術を優先すべきであろう。その他のT3-4は放射線と手術の併用療法となる。今後の検討課題は、外部照射の局所制御率の改善であり、当科ではカルボプラチン同時併用AHF法につき症例を重ねて検討していきたい。

文 献

- 1) Vegers JWM, Snow GB, van der Waal I: Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Arch Otolaryngol* 105: 192-195, 1979
- 2) 藤林孝司, 佐藤貴世, 和気不二夫, 他: 頬粘膜癌43例の臨床的検討. *日口外誌* 36: 2835-2848, 1990
- 3) Pop LAM, Eijkenboom WMH, De Boer MF, et al: Evaluation of treatment results of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 483-487, 1989
- 4) Krishnamurthi S, Shanta V, Sastri DVLN: Combined therapy in buccal mucosal cancers. *Radiology* 99: 409-415, 1971
- 5) Ildstad ST, Bigelow ME, Remensnyder JP: Clinical behavior and results of current therapeutic modalities for squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Surg Gynecol Obstet* 160: 254-258, 1985
- 6) Conley J, Sadoyama JA: Squamous cell cancer of the buccal mucosa. *Arch Otolaryngol* 97: 330-333, 1973
- 7) Bloom ND, Spiro RH: Carcinoma of the cheek mucosa. A retrospective analysis. *Am J Surg* 140: 556-559, 1980
- 8) Dhawan IK, Agarwal SB, Madan NC, et al: The extent of surgical resection for advanced cancer of the buccal mucosa. *Surg Gynecol Obstet* 137: 31-34, 1973
- 9) Nair MK, Sankaranarayanan R, Padmanabhan TK: Evaluation of the role of radiotherapy in the management of carcinoma of the buccal mucosa. *Cancer* 61: 1326-1331, 1988
- 10) Mishra RC, Singh DN, Mishra TK: Post-operative radiotherapy in carcinoma of buccal mucosa, a prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 22: 502-504, 1996
- 11) Wang CC, Suit HD, Phil D: Twice-a-day radiation therapy for supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 3-7, 1986
- 12) Wang CC: Accelerated hyperfractionation radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 63: 2461-2467, 1989
- 13) Wang CC, Montgomery W, Efid J: Local control of oropharyngeal carcinoma by irradiation alone. *Laryngoscope* 105: 529-533, 1995
- 14) Hansen O, Overgaard J, Hansen HS, et al: Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advanced head and neck carcinoma: dependency on tumor differentiation. *Radiother Oncol* 43: 47-51, 1997
- 15) Dische S, Saunders M, Barrett A, et al: A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 44: 123-136, 1997
- 16) Fu KK, Clery M, Ang KK, et al: Randomized phase I/II trial of two variants of accelerated fractionated radiotherapy regimens for advanced head and neck cancer: results of RTOG 88-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 589-597, 1995
- 17) Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al: Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 44: 111-121, 1997
- 18) Shanta V, Krishnamurthi S: Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clin Radiol* 31: 617-620, 1980
- 19) Kraus FT, Perez-Mesa C: Verrucous carcinoma: Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer* 19: 26-38, 1966
- 20) Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, et al: Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: Analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 154: 411-414, 1987
- 21) 齊川雅久: 頭頸部多重癌の予後を改善する方策. *JOHNS* 13: 1281-1285, 1997