



図 1 回結腸の挙上による再建と内胸血管への supercharge  
 a : 回結腸を吊り上げて胸骨後で通したところ。  
 b : 内胸動静脈と回結腸動静脈の吻合を行ったところ。吻合部 (矢印) では各々の血管は同一平面上に並んでいる。

である。全食道再建の場合は、胸骨後で再建しても腸管の縫合部は胸腔内にはならないため安全である。また、咽頭断端との間に遊離空腸を間置する場合でも、吊り上げた結腸を supercharge していれば血行に不安がないため、腸管同士の吻合が頸部にあれば胸骨後経路を選択しても安全と考えている。一般的には、挙上した腸管の血管と内胸動静脈と吻合は、胸骨前経路のほうが簡単であるときれているが、われわれの経験では、胸骨後経路のほうが回結腸動静脈と内胸動静脈が同一平面上に並ぶため、むしろ血管吻合が手技的に容易であると考えている (図 1a, b)。ただ、胃癌などにより以前に開腹手術を行った既往のある症例の中には、腹腔内の癒着が強いために結腸挙上の剝離操作中に血管の損傷を受けることがあり、安定した血流が保証しがたい場合は、縫合不全・腸管壊死などに対する対策が講じやすい胸壁前経路を選択せざるを得ない場合もある<sup>9)</sup>。

右半結腸の吊り上げと小腸の吊り上げを比較した場合、小腸では腸間膜による自由度の制限が大きく、咽頭断端までの挙上が困難であるため、重複癌では適応が難しい。一方、回結腸では直線状に吊り上げやすく、咽頭断端まで再建可能な場合もあるため、われわれは小腸よりも回結腸を吊り

上げての再建を第 1 選択としている。

胃管が使用不可能で、さらに結腸癌などで結腸も使用不可能な場合は、有茎空腸を挙上して再建する。この場合は、前述のように小腸間膜の自由度が小さく、直線的に咽頭断端まで再建することは困難であり、再建するためには腸管膜動静脈の交通を結紮・切離し、自由度を上げる必要がある。これにより遠位部の血行は不良になり、遠位部の腸管は実質上遊離空腸に近い血行状態になるため、遠位部と中間部に 2 組の動静脈吻合が必要となる場合がある。さらに様々な悪条件が重なり小腸吊り上げによる再建が困難な場合は、最終的な手段として 2 segments 遊離空腸を用いて再建する<sup>10,11)</sup>。この場合は 2 組の動静脈を内胸動静脈か頸部血管に吻合する。

## 2. 異時性重複癌 (表 2)

### 1) 下咽頭癌を遊離空腸で再建した後の食道癌

(1) 胃管が使用可能な場合、同時性と同様に胃管を挙上して、先に移植した遊離空腸の肛門側断端と吻合する。この場合も supercharge の追加を原則とする。

(2) 胃管が使用不可能な場合は、同様に右半結腸もしくは回結腸を吊り上げ、supercharge を付加する。

表 2 下咽頭・頸部食道癌と胸部食道癌との異時性重複癌の再建

1) 下咽頭癌で遊離空腸再建後の食道癌
(1) 胃管が使用できる場合、胃管による再建(頸胸部血管に supercharge)
(2) 胃管が使用できない場合、右半結腸の吊り上げによる再建(頸胸部血管に supercharge)
2) 食道癌術後の下咽頭癌
基本的に、咽頭：再建食道間に遊離空腸を間置して再建
(1) 食道癌の再建経路が胸骨前または胸骨後の場合
腫瘍の切除断端が再建食道に及ぶ場合でも、合併切除・遊離空腸による再建が可能
(2) 食道癌の再建経路が後縦隔の場合
腫瘍の肛門側断端が再建食道に及ぶ場合は、合併切除・遊離空腸による再建が困難
再建食道の全摘出と、新規の全食道再建が必要な場合もあり
→手術侵襲が大きく再建も困難なため、手術適応は慎重に考慮する

## 2) 食道癌を胃管などで再建した後の下咽頭癌

遊離空腸移植を用いて再建食道と咽頭の間を間置する。胸部食道癌の手術時には頸部の操作は比較的少ないので、移植床血管など頸部の条件が問題になることは少ないが、下咽頭・頸部食道癌が肛門側に進展していて前回の再建食道部遠位部の合併切除が必要になる場合は再建が難しくなる。以前の胸部食道癌の再建が胸骨前で再建されている場合は問題が少ないが、胸骨後の場合は腫瘍の切除と再建に胸骨を割るなどの操作が必要になる場合がある。特に後縦隔経路で再建されている場合の腫瘍切除後の再建については、前回の再建食道を全て取り除いたうえで、新たに全食道再建を行う必要がある場合も考えられ、手術侵襲が非常に大きく再建も困難であるため、切除手術自体の適応を慎重に検討するべきであると考えられる。

前回の手術で胸骨前・胸骨後経路で再建した食道の遠位部の合併切除を必要とする場合は、気管も中枢まで合併切除する必要があることがあり、胸壁への気管挙上時の緊張緩和のために、気管を腕頭動脈の下をくぐらせた縦隔気管瘻の作成が必要になる。また、遊離空腸で再建すべき長さがかかり長くなる症例もあるため、一組の動静脈吻合で安全に生着する腸管の領域を慎重に判断したうえで再建する必要がある。

## III. 血管吻合について

### 1. Supercharge の必要性

有茎で吊り上げた胃管や腸管の血行が良好であるかどうか、血管吻合の付加 (supercharge) が必

要かどうかを判断することは難しい。通常の食道癌の再建に比較して下咽頭癌と胸部食道癌の重複癌の症例では、咽頭断端が高位であるため、有茎胃管・腸管の血行が不安定になりやすいと考えられるので、原則的に頸部血管との血管吻合を追加すべきだと考えている。その場合、動脈と静脈の吻合のどちらを優先すればよいかという議論もあるが、遊離状態で移植したとしてもバランスのよい血行が得られるように、可能な限り動脈と静脈の両方を吻合している。消化管再建の場合、たとえ部分的にでも腸管壊死が生じた場合、二次再建は非常に困難であり、摂食不可能な期間もかなり延長する。下咽頭癌と食道癌の重複癌の予後は決して良好とはいえない点から鑑みると、再建消化管が完全生着し、一次再建で完結する意義は大きいものであり、通常の胸部食道癌の再建においても、もっと遠位部の血管の supercharge を積極的に行ってよいとわれわれは考える。

### 2. 移植床血管の選択と準備

頸部には吻合を行う血管が豊富に存在し、動脈では顔面動脈、舌動脈、上甲状腺動脈、頸横動脈などが使用可能である。これらの血管が両側に存在するため、頸部郭清の後でも、移植床の動脈には困らないことが多い。しかし二次再建などで、これらの血管が移植床血管として不適当と考えられる症例では、外頸動脈に端側吻合を行う。静脈では、以前は総顔面静脈や外頸静脈へ端々吻合を行っていたが、これらの血管は腫瘍の切除や頸部郭清の段階で損傷を受け、血管内に微小血栓を作っていることも多いため、現在では内頸静脈へ



図 2 症例 1

- a : 胃管を頸部まで挙上したところ。  
 b : 胃管と咽頭断端との間に遊離空腸を移植した。空腸動脈と上甲状腺動脈, 空腸静脈と内頸静脈の吻合部 (矢印 1) と, 左胃大網動脈と頸横動脈, 左胃大網静脈と内頸静脈の吻合部 (矢印 2)。



図 3 症例 2

- a : 咽喉食摘術に前回再建に用いた胃管の遠位部を合併切除した状態。矢印: 胃管断端  
 b : 約 22 cm の食道欠損に対して遊離空腸を移植したところ。頸横動脈, 内頸静脈との血管吻合部 (矢印 1)。腸間膜に穴を開けて気管瘻の場所を胸部に確保したところ (矢印 2)。  
 c : 気管孔を作成したところ。

の端側吻合を第 1 選択としている。頸部郭清を行っても、左右どちらかの内頸静脈は温存されていることが多い。

また、放射線療法や化学療法のあとで、頸部の

血管に吻合するのが危険であると考えられる場合がある。例えば下咽頭癌術後の異時性胸部食道癌の症例で、頸部に放射線が照射されている場合などである。照射後数年を経過した照射野の動脈を

移植床血管として用いると、動脈血栓の可能性が高くなるため、それらの既往を確認し、放射線照射の既往がある場合は supercharge する血管を頸部以外に求めることも考慮するべきである。その場合は胸肩峰動脈が使用可能で、静脈では橈側皮静脈を頸部まで折り返して使用することが可能である。胸部では、内胸動静脈が移植床血管として用いられる。

#### IV. 症例

症例 1：58 歳男性。

下咽頭、食道の同時性重複癌の症例で、咽頭喉頭頸部食道摘出術と食道抜去術が施行された。胃管の経路は胸骨後を用いたが、咽頭側断端が高位で胃管のみの再建では到達不可能だったため (図 2a)、遊離空腸を間置して再建を行った。胃管は頸横動脈と内頸静脈、遊離空腸は上甲状腺動脈と内頸静脈にそれぞれ血管吻合した (図 2b)。術後は縫合不全などの合併症もなく、逆流もなく経過は良好であった。

症例 2：63 歳男性。

食道癌に対して胃管による再建術を行った後に下咽頭癌を生じた異時性重複癌の症例で、咽喉食道摘術に加えて前回再建に用いた胃管の遠位部も合併切除された。摘出術により気管断端と胃管断端が低位となり、消化管欠損の長さは 22 cm に及んだ (図 3a)。遊離空腸移植を行い、空腸動静脈を頸横動脈と内頸静脈にそれぞれ端々、端側吻合した。縦隔気管瘻作成部が移植空腸の腸間膜と重なるため、空腸血管を避けながら腸間膜を開窓した。また、気管が腕頭動脈を直接圧迫しないように腸間膜の一部を間に挟み込むようにして開口部を作成した (図 3b, c)。22 cm の食道欠損は 1 組の血管吻合による遊離空腸移植で再建され、血流には問題なく術後の経過は良好であった。

#### V. おわりに

下咽頭癌症例における食道癌の合併は高頻度であることが報告されているが<sup>1,2)</sup>、予後の観点からみると、林ら<sup>1)</sup>は、下咽頭癌の手術症例において食道癌の合併は予後因子とはなっていないと述べ

ている。これは食道癌がスクリーニングで発見されるため早期発見・早期治療が可能であること、下咽頭癌の予後自体が不良であることが理由であると述べている。スクリーニングによって発見される食道癌では、粘膜内癌を含んだ早期食道癌であるものが多く、内視鏡的粘膜切除 (EMR) を第 1 選択とし、EMR の適応とならない症例について非開胸食道全摘術 (食道抜去) や開胸食道全摘が行われる。しかし下咽頭癌との重複癌では、手術適応となる下咽頭癌は一般に進行例が多いことや、開胸操作による手術侵襲も考慮して、放射線科や胸部外科とも検討のうえ、通常より低侵襲の術式を選択するほうがよい場合もあると考えられる。下咽頭が予後を規定する場合が多いことを考えると、下咽頭癌の予後を考慮したうえでの手術適応の決定が重要で、胸部食道癌に対しては根治性よりも QOL に配慮した縮小手術を選択する必要がある場合もあると考えられる。また、われわれは下咽頭・食道の再建には基本的には消化管を用いることを原則としているが、全身状態、その他の条件により開腹手術が困難な患者においては、比較的侵襲の小さい有茎または遊離の皮弁・筋皮弁を用いた再建の適応もあると考えている。

重複癌症例では、今回示したパターン以外にも多様な欠損、複雑で困難な状況が存在し、再建組織や移植経路、移植床吻合血管の選択、消化管と気道の再建の両立など、再建に関するパラメーターが多い。一般的に、下咽頭・頸部食道癌では耳鼻咽喉科・頭頸科で手術することが多く、胸部食道癌では外科で手術することが多いが、これらの重複癌では再建条件の違いが多岐にわたり、さらに術中の所見によっては手術術式の変更を余儀なくされる場合も多いため、術前、術中、術後を通じて、耳鼻咽喉科、外科、放射線科、形成外科、その他の科が密接に連携して、診療に携わることが重要であると考えられる。

#### 文献

- 1) 林 隆一・他：多発癌の取り扱い—下咽頭がん手術症例における食道癌の取り扱い—, 耳鼻 45: 729-731, 1999
- 2) 吉積 隆・他：下咽頭癌の外科治療—食道癌の合併をどこまで考慮すべきか—, 耳鼻 45: 732-736, 1999
- 3) 中塚貴志・他：再建外科における standard flap—その

- 有用性と限界一、頭頸部領域の再建—下咽頭・頸部食道一、形成外科 44 : 853-858, 2001
- 4) 朝戸裕貴・他：再建材料とその採取法 その他の再建材料 遊離空腸, 遊離結腸, 人工材料一、耳喉頭頸 71 : 89-93, 1999
- 5) Inoue Y, et al : A retrospective study of 66 esophageal reconstructions using microvascular anastomosis : Problems and our methods for atypical cases. Plast Reconstr Surg 94 : 277-284, 1994
- 6) Matsubara T, et al : Elongated stomach roll with vascular microanastomosis for reconstruction of the esophagus after pharyngolaryngoesophagectomy. J Am Coll Surg 180 : 613-615, 1995
- 7) Yamamoto Y, et al : Microsurgical reconstruction of the digestive tract following pharyngolaryngectomy and total esophagectomy. Ann Plast Surg 41 : 22-27, 1998
- 8) 多嶋亮彦・他：マイクロサージャリーによる血行再建術の要点. 日本外科学会誌 102 : 625-631, 2001
- 9) 舟波 裕・他：手術既往のある食道癌症例の再建法. Billroth II 法胃切除手術の既往のある症例に対する食道切除・再建術. 消化器外科 24 : 213-218, 2001
- 10) 岡崎 睦・他：下咽頭頸部食道領域における再発癌, 上部消化管との重複癌症例の再建法の検討. 頭頸部腫瘍 29 : 305, 2003
- 11) Avci C, et al : Reconstruction of the hypopharynx and cervical esophagus with free jejunal graft with double pedicle. Chirurgie 117 : 653-659, 1991

## 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

76 卷 9 号 (8 月号) 予告

### ●Current Article

咽喉頭異常感への取り組み ..... 東邦大学大橋病院 大越 俊夫

### ●特集 頭頸部癌の治療指針—私たちはこうしている—

#### 6. 甲状腺癌頸部リンパ節転移症例の治療指針—郭清をどこまで行うか—

- 1) 内視鏡下手術の適応と郭清の有無 ..... 鳥取大学 北野 博也  
 2) 新鮮例について ..... 福島医大 鹿野 真人・他  
 3) 再発例からの検討 ..... 国立京都病院 平野 滋・他

### ●目でみる耳鼻咽喉科

鼻腔血管外皮細胞腫 ..... 岩手医科大学 石島 健・他

### ●手術・手技

鼻内視鏡手術と同時に行う口腔上顎洞瘻閉鎖手術の

術式について ..... 砺波総合病院・歯科口腔外科 由良 晋也・他

### ●連載 シリーズ/耳鼻咽喉科における日帰り手術・短期入院手術

③ 頸部嚢胞性疾患手術 ..... 山口大学 今手 祐二

### ●鏡下咽語

ブロー液の不思議 ..... 北海道大学名誉教授 寺山 吉彦

### 原著

- 咽頭痛, 嚥下困難にて耳鼻咽喉科を受診した破傷風の 1 例 ..... 中頭病院 糸数 哲郎・他  
 胃癌原発の転移性甲状腺癌例 ..... 帯広厚生病院 渡邊 一正・他  
 舌根部異所性甲状腺の 1 症例 ..... 兵庫県立淡路病院 都筑 建三・他  
 診断に難渋した下咽頭梨状窩瘻の 2 症例 ..... 竹田総合病院 木村美和子・他

(編集上の都合により掲載論文が変更になる場合がございます)

**特集** 下咽頭・頸部食道の再建

## 二次的頸部食道再建法の選択

多久嶋亮彦\* 百澤 明\* 三鍋俊春\*  
朝戸裕貴\*\* 岡崎 睦\*\* 波利井清紀\*

Key words : 食道 二次再建 遊離空腸

## はじめに

下咽頭・頸部食道再建には、古くより胃管・腸管の有茎吊り上げ術<sup>1)</sup>、DP皮弁<sup>2)4)</sup>、大胸筋皮弁<sup>2)24)</sup>など各種の方法が用いられてきたが、近年は遊離空腸移植術を第1選択とする施設が多い<sup>14)</sup>。遊離空腸移植術は比較的侵襲の少ない術式で、合併症を起こす確率も低く術後の通過障害も少ないため、高い評価を得ている<sup>18)</sup>。しかし、吻合血管の血栓による移植空腸の全壊死は最も重篤な合併症となる。また、瘻孔や狭窄を生じ、保存的治療では効果がなく、二次的な手術による再建を必要とする症例も見られる。

一方、胸部食道の再建には胃管、結腸<sup>1)9)</sup>や、空腸<sup>15)23)</sup>の有茎吊り上げ術が行われることが多いが、腸管の遠位端における血行障害による壊死が生じたり、腸管吻合部における過度の緊張などが原因で、術後瘻孔や狭窄を生じることもある。いずれの場合も頸部食道と吊り上げた胃・腸管の吻合部を中心に障害が生じることが多く、二次的な食道再建術が必要となる。

本稿では、これら種々の状況下において必要とされる、二次的な下咽頭・頸部食道の再

建方法に関して述べる。

**I** 移植床の術前評価と準備

## 1. 頸部皮膚の評価

難治性の食道皮膚瘻は術前術後の放射線照射や、数回にわたる頸部の手術操作などによって損傷を受けた頸部皮膚に生じることが多い<sup>8)27)</sup>。したがって瘻孔を閉鎖し、頸部食道の二次再建を行う際には、皮弁状に再挙上した頸部の皮膚組織を食道再建後に再使用できるかどうかを術前に判断しておく必要がある。すでに頸部に皮膚欠損がある場合だけでなく、皮弁の血行に問題が生じる可能性が高い場合は迷うことなくほかの皮弁と置き換えるのがよい。

## 2. 瘻孔・狭窄の評価

瘻孔は正常皮膚組織および正常粘膜組織を可及的に含めて切除を確実に行う。多くの場合、瘻孔は狭窄を伴っているが、術前の透視像、CT検査などで狭窄が見られる場合は、狭窄部位を超えて正常粘膜に至るまでの範囲を切除する。狭窄は内径が狭くなっているだけでなく、長軸方向への拘縮も生じている。このため、狭窄部切除後の食道欠損の範囲は透視像における所見よりも長くなる。

\* 杏林大学医学部形成外科学講座

\*\* 東京大学大学院外科専攻感覚運動機能医学講座形成外科学分野

### 3. 消化管皮膚瘻の処置

胃・腸管有茎吊り上げ術による食道再建が遠位端の部分壊死により失敗に終わった際などに、局所の感染、患者の全身状態を考慮して緊急避難的に咽頭皮膚瘻と食道皮膚瘻（食道皮膚瘻）が造設される。このような症例では、感染が沈静化し、全身状態が安定化したあとに二次的食道再建が行われるが、その際にはストーマを十分かつ血行不良とならないように周囲組織から剝離する。特に、頸部に留置された口側のストーマは深部の正常頸部食道にまで剝離を行うことになるので、重要組織を損傷しないように注意する。最後に断端粘膜は正常部まで切除を行い、再建材との縫合が確実となるように準備をしておく。

## III 再建法

### 1. 皮膚の再建法

一次再建後に皮膚瘻を生じたにもかかわらず食道狭窄がない場合、瘻孔の原因は感染、放射線照射など頸部の皮膚にあることが多い。特に、保存的に治癒しない難治性瘻孔を生じやすいのは頸部下部の気管孔周辺である。このような症例の再建に DP 皮弁を用いた場合、薄い皮弁であるため鎖骨上窩に死腔を形成しやすいが、大胸筋皮弁を用いると軟部組織欠損の充填を行うことが可能で、島状皮弁にして移動しても血行が安定しているため利便性が高い。

一方、遊離空腸などを用いて再建する必要があるような症例では、広い範囲の頸部皮膚の再建が必要となることが多く、DP 皮弁、大胸筋皮弁、広背筋皮弁などを状況に応じて使い分けるが、DP 皮弁は最も使いやすい皮弁である。

以下、二次的食道再建方法を再建材別に述べる。

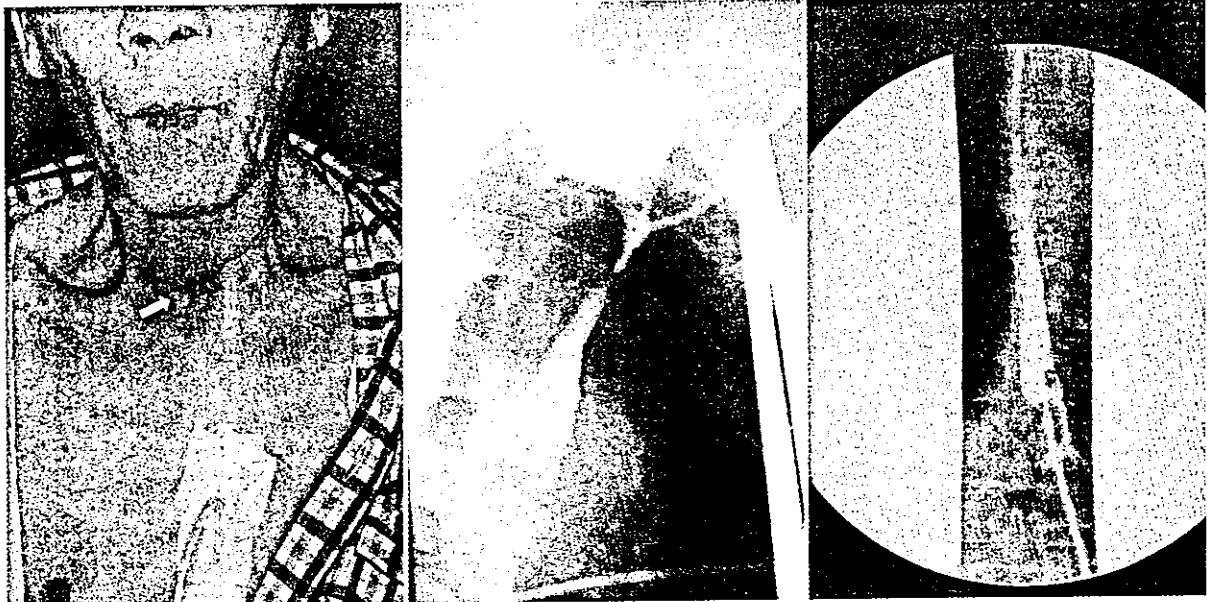
### 2. 食道再建

#### 1) 遊離空腸（あるいは回腸・結腸）

瘻孔および狭窄部位を切除した後、食道欠損範囲が頸部に限定されている場合、口側、肛門側それぞれの断端は周囲組織に癒着し、固定されていることが多いため、縫いしろを多く取ることができない。したがって再建材としては、自由度の高い遊離空腸が第 1 選択となる<sup>8)27)</sup>。また、一次再建の失敗により、頸部に近位と遠位の二つのストーマが存在する場合も、二次再建の再建材としては第一に遊離空腸が考慮される。遊離空腸が利用できない時は、回腸や結腸を利用することがあるが、比較的まれである。遊離空腸の移植方法に関しては多くの報告<sup>14)19)</sup>があるためここでは詳述しないが、二次再建における重要な点をいくつか挙げる。

第一に、瘢痕や放射線の影響がない部位に移植床血管を求めることである。第二に、二次再建の場合、深部での腸管吻合を余儀なくされることが多いため、血管吻合の前に腸管吻合を行ったほうが腸管を自由に動かせるので吻合がやさしく、出血のコントロールなども行いやすい。第三に、術後のモニタリングを確実にを行うことである。われわれは一次再建に遊離空腸を行う場合、ドップラー血流計によるモニタリングのみですませることも多いが、二次再建では皮膚を一部開創して直視下に移植空腸のモニタリングを行うようにしている。この方が確実な判断がしやすいからである。

頸部と腹部に二つのストーマが存在する場合、多くは次に述べる有茎腸管が再建材として選択される。しかし、ごくまれに有茎腸管が使用できない場合や、有茎腸管の吊り上げ術では口側の断端まで届かない場合がある。このような場合も遊離空腸移植が選択される。この際、食道欠損の範囲は約 40 cm 近くになるため、一对の空腸動静脈では血流量



(a) 初診時所見  
頸部食道と挙上した胃管の吻合部に生じた皮膚瘻を示す。

(b) 瘻孔造影所見  
食道狭窄を伴っている。

(g) 再建食道造影所見  
瘻孔，狭窄は見られない。

図 1 症例 1：73 歳，男

が不足する危険が高く，二対の空腸動静脈を茎とする長い空腸を用いて再建を行うことになる。移植床動静脈としては，両側の内胸動静脈を選択することが多い。

### 2) 有茎腸管

二次再建において胸部食道の再建も必要な場合は，第 1 選択として有茎腸管の吊り上げ術が行われる。この際，一次再建において胃，結腸，空腸のいずれかがすでに選択されているため，残っている腸管を再建材として用いることになる。

一次再建における胸部食道再建は，食道抜去と同時に再建が行われるため，胸骨後，あるいは後縦隔経路で胃管や腸管を吊り上げることが多い。しかし，二次再建においては安全性を第一に考え，胸骨前のルートを選択すべきである。また，有茎腸管を用いて二次再建を行う場合，腹腔内の癒痕などのため一次再建にも増して十分に上方へつり上げることが困難になり，遠位端の吻合部に掛かる緊張が強くなる可能性があり，血行の安定化を図るために血管吻合付加 (supercharge) を必

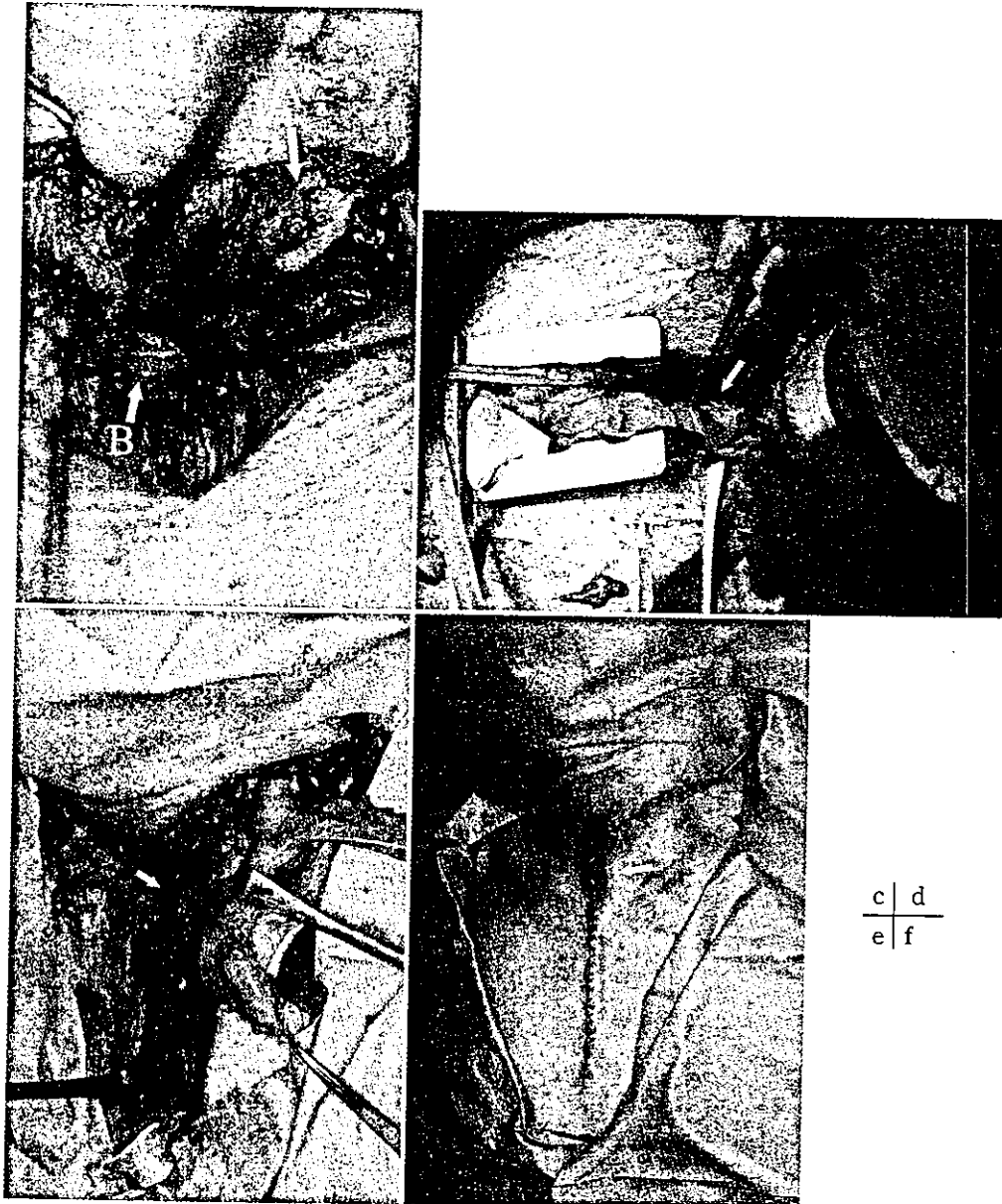
ず行うべきである。血管吻合付加を行う際の移植床動静脈として，頸部の血管は癒痕や術後の放射線治療のため使用することができないことが多い。このため，内胸動静脈を選択するのが位置的にもよい。頸胸境界領域例に多いが，残存胃管の口側～咽頭間に空腸移植することも少なくない。

### 3) 皮弁

以上述べたように食道欠損が頸部に局限している場合は遊離空腸 (あるいは回腸・結腸) 移植術を，胸部食道の再建も必要な場合には有茎腸管の吊り上げ術を中心として二次再建を考えるが，いずれの場合も，血管吻合に適した移植床動静脈が存在することが前提となる。しかし，二次再建においては，頸部への放射線照射，癒痕などにより使用することが可能な動静脈が存在しないことがある。また，度重なる手術侵襲により，開腹による空腸などの採取が不可能な場合もある。このような場合は，最終的な手段として皮弁が用いられる。

皮弁を用いた食道再建は，遊離空腸による





c	d
e	f

(c) 瘻孔の切除後  
 頸部食道側断端 (A) と比較して胃管側断端 (B) は狭窄が強い。  
 (d) 狭窄部切除後の胃管側断端 (矢印)  
 (e) 遊離空腸 (矢印) 移植後  
 (f) 手術終了後  
 腸管膜の一部を皮膚外に出し (矢印), モニターとした。

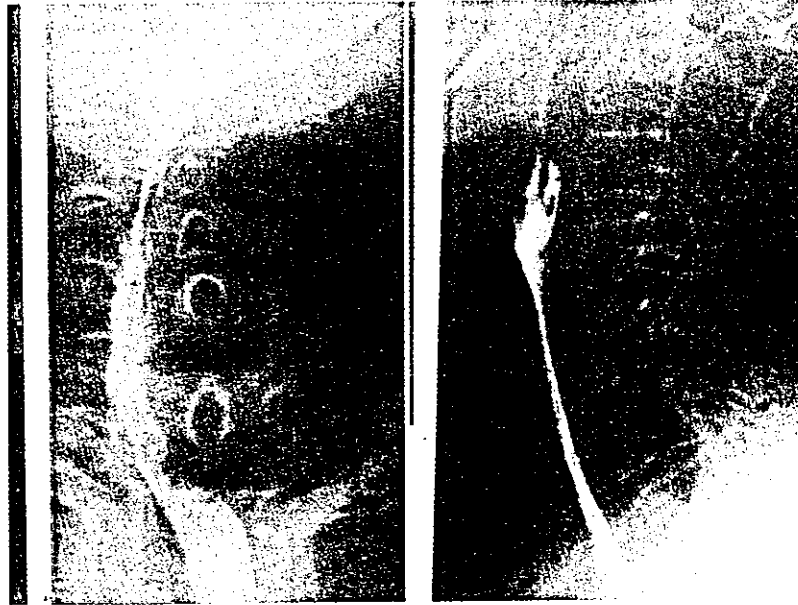
図 1 症例 1

食道再建が一般化される以前より行われて来たものであり、DP 皮弁<sup>20)</sup>、大胸筋皮弁<sup>10)25)</sup>、広背筋皮弁<sup>16)17)26)</sup> などを用いた報告が見られる。われわれの経験ではこのような再建を要した症例は頸部皮膚の再建も要したものが多く、これに DP 皮弁を使用するため、食道の再建は大胸筋皮弁あるいは広背筋皮弁を用い

ている。また、筒状に反転した筋皮弁の筋肉上に直接遊離植皮術を行った症例もある。

### III 症 例

【症例 1】 73 歳, 男  
 他病院において、胸部上部食道癌に対して



(a) 初診時造影所見  
造影上、強度の狭窄が見られる。

(g) 再建食道造影所見  
再建食道は細く、軽度の通過障害が見られる。

図 2 症例 2：74 歳，男

右開胸開腹食道亜全摘，胸骨後経路の胃管吊り上げ術による再建を施行された。術後に吻合部狭窄を生じ，内視鏡下にブジーを2カ月間繰り返したが改善せず，頸部下部に皮膚瘻孔を形成したため東京大学附属病院形成外科に紹介された。

瘻孔および食道狭窄に対して，初回手術から7カ月後に二次再建を行った。

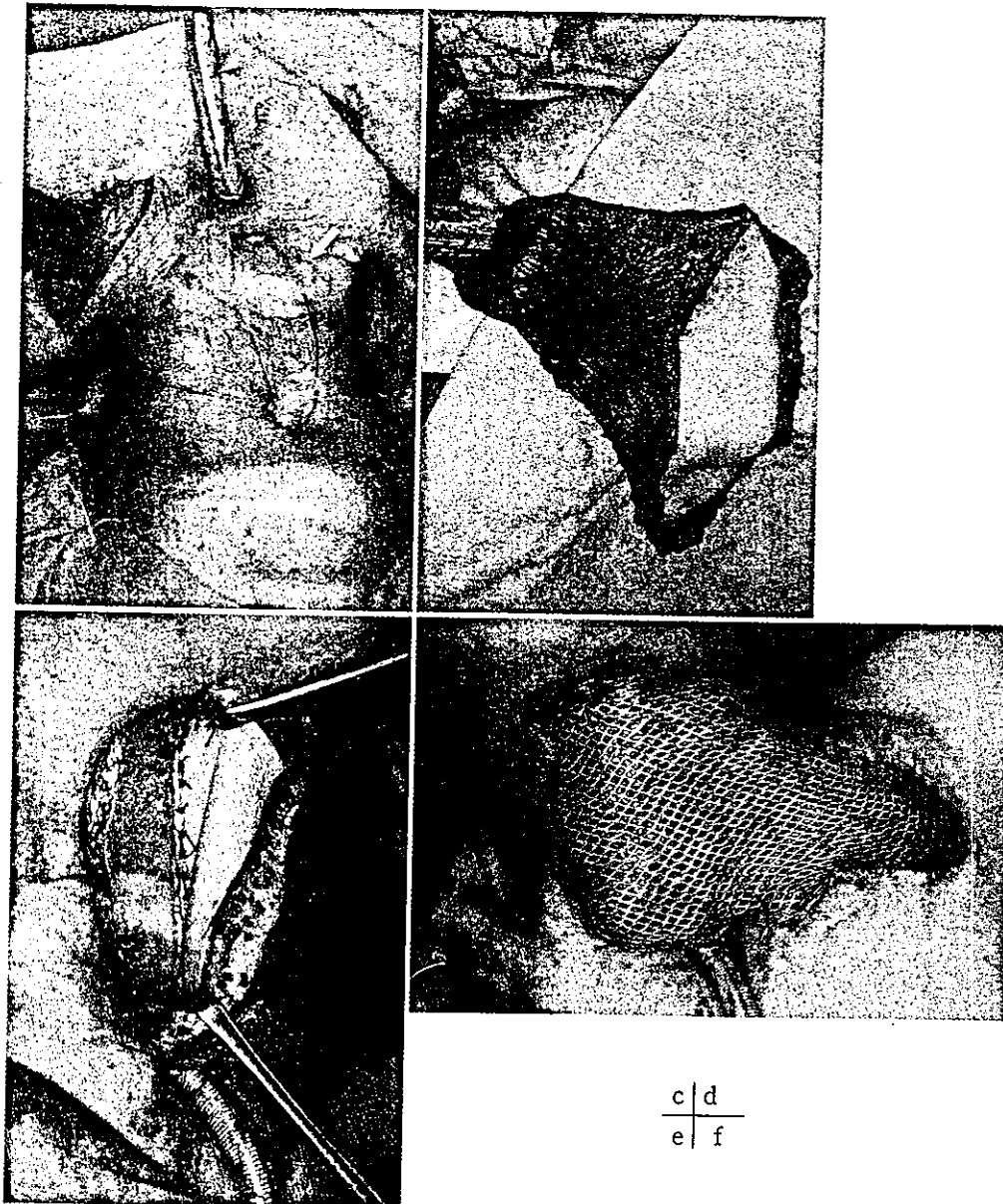
手術はまず径5mmの瘻孔開口部をくり抜くようにして瘻孔の剝離を進めた。瘻孔を切除した後，食道の狭窄部に沿って剝離を行った。上方では狭窄はそれほど強くなかったが，下方では胸骨裏面にまで狭窄が及んでいたため，第二肋間までの半開胸を行い，狭窄部の全切除を行った。そして，約10cmの食道欠損に対して左頸横動脈，内頸静脈を移植床静脈として遊離空腸移植を行った。空腸腸管膜をモニターとして一部皮膚外に留置き，2週間後に局所麻酔下に切除した。術後2週の造影では狭窄，瘻孔はなく，術後3週より経口摂食を開始した。術後1年半現在，通常の食事を他人とほぼ同様の時間内で摂る

ことが可能である（図1）。

#### 【症例 2】 74 歳，男

下咽頭，頸部食道癌（T4N0M0）に対して，東京大学附属病院耳鼻科で咽喉食摘術，頸部郭清術を行い，形成外科で遊離空腸による再建術を行った。術後に放射線照射（46 Gy）を行ったところ，4カ月後に強度の狭窄が見られ，食物の通過障害が生じた。通過障害は次第に増強し，皮膚瘻となったため，いったん咽頭および食道皮膚瘻の形成と，頸部皮膚組織の血行に問題があったため，DP皮弁による被覆を行い，1カ月後に頸部食道の二次再建を形成外科で行った。

まず，頸部皮膚と前回手術のDP皮弁を再建食道の後壁として残し，挙上した広背筋皮弁をそれに縫着し，両側壁から前壁の再建を行った。広背筋筋体には網状植皮を行った。術後3週の造影では，再建食道は細いものの瘻孔形成などないため，経口摂取を開始した。術後6カ月現在，軽度の通過障害があり食事に時間がかかるものの，通常の日常生活を送っている（図2）。



(c) 再建食道後壁 (矢印) のデザイン  
 (d) 食道側壁, 前壁再建用に挙上した広背筋皮弁  
 (e) 広背筋皮弁を縫着しているところ  
 (f) 手術終了後

図 2 症例 2

【症例 3】 51 歳, 男

41 歳時に横行結腸癌に対して切除術を受けた。51 歳時, 食道癌に対して食道抜去および胃管挙上による食道再建術が施行された。しかし, 横行結腸癌切除時に胃大網動静脈を損傷されていたらしく, 胃管が広範囲に虚血に陥り, 一週間後に頸部に食道皮膚瘻, 腹部に胃瘻が造設された。全身状態の改善

後, 食道再建を目的に形成外科に紹介された。

食道欠損は 35 cm と長く, 残された空腸の吊り上げ術のみでは頸部の残存する食道断端に届かない可能性が強かった。このため, 二つの空腸動静脈を茎とする遊離空腸移植を胸骨前ルートで行った。まず, 頸部のストーマを剝離したところ, 頸部の深部に断端が存



(b) 咽頭 (A) および食道瘻 (B) の形成後



(h) 術後6カ月の状態

図 2 症例 2

在したため食道空腸吻合を最初に行った。この後、遊離空腸の口側、肛門側の空腸動静脈をそれぞれ左、右の内胸動静脈と吻合し、最後に、胃・空腸吻合を行った。胸部の皮膚正中切開部分を2カ所小さくオープンのままとして空腸を直視下にモニターした。術後2週の造影では、瘻孔などもなく経口摂取を開始した。術後6カ月現在、少し時間がかかるものの通常の食事を摂取している。なお、モニター開窓部は術後2週ほどで自然に治癒、閉鎖した(図3)。

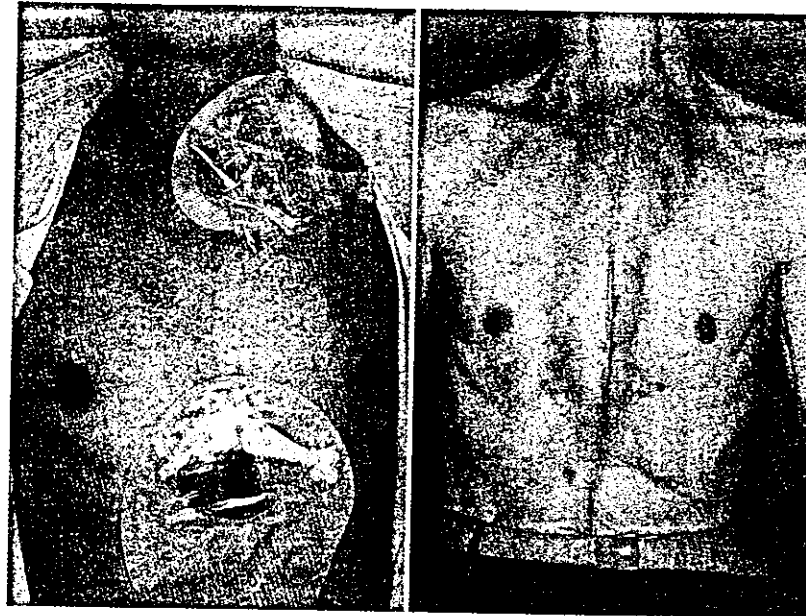
#### IV 考 察

下咽頭・頸部食道の二次再建は、欠損範囲の把握、頸部皮膚再建の必要性の有無、遊離腸管移植を行う場合の移植床血管の確保など、一次再建に比べてはるかに難易度が増す。二次再建を行う必要がある状況として、瘻孔、狭窄、一次再建の失敗(多くの場合、皮膚瘻、いわゆるストーマが造設されている)が挙げられる。

まず瘻孔であるが、遊離空腸による下咽

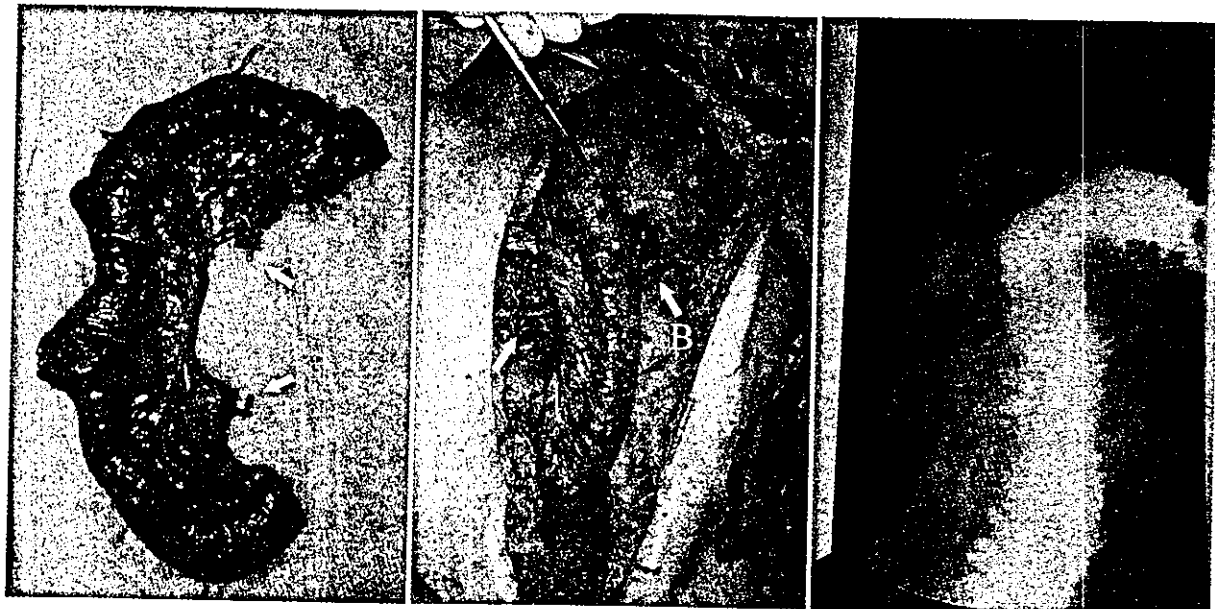
頭、頸部食道再建後に瘻孔を形成するのは、口側の吻合部であるとする報告が多い<sup>8)21)</sup>。しかし、Changら<sup>6)</sup>が述べているように、口側の瘻孔は保存的治療に反応することが多く、外科的に二次再建を要するのは気管孔周囲の遠位空腸・食道の吻合部であることが多い。この理由は、頸部の皮膚は頭側を茎として挙上されることが多く、遠位端である気管孔周囲の皮膚血行に問題があることが多いこと、頸部上部に比べて残存する軟部組織が少なく死腔を生じやすいこと、が原因ではないかと考えられる。頸部皮膚二次再建のポイントとしては、閉鎖した食道側の縫合創の近くに皮膚縫合創が来ないようにある程度大きめに皮膚のデブリードマンを行い、死腔を残さないように皮弁で被覆することである。

DP皮弁を用いた瘻孔閉鎖の報告<sup>13)</sup>も見られるが、十分な厚みのある筋皮弁を用いた方が、より安全であろう。Colemanら<sup>8)</sup>は、瘻孔の修復には大胸筋皮弁よりも胸鎖乳突筋を用いた方が合併症が少なかったと報告しているが、Russel<sup>18)</sup>が述べているように、頸部郭清、放射線治療によって胸鎖乳突筋皮弁



(a) 術前所見  
 頸部食道皮膚瘻および胃瘻が  
 見られ、欠損は約 35cm である。

(e) 術後 6 カ月の状態



(b) 移植空腸  
 二組の空腸動静脈を茎とする  
 遊離空腸の採取

(c) 空腸移植後の状態  
 右 (A)、左 (B) の内胸動静  
 脈を移植床血管とした。

(d) 再建食道造影所見  
 瘻孔、狭窄は見られない。

図 3 症例 3 : 51 歳, 男

(Takushima A, et al : Double vascular pedicled free jejunum transfer for total esophageal reconstruction. J Reconstr Microsurg. in press より引用)

は血行が阻害されている可能性があるので、われわれも大胸筋皮弁を好んで使用している。

瘻孔が存在する場合、特に有茎空腸や結腸

の吊り上げ手術後の場合は、再建食道の狭窄を伴っていることが多い。この際、食道の再建方法として、DP 皮弁によるパッチ<sup>7)</sup>を行う報告も見られるが、狭窄は全周性に生じて

いることがほとんどであり、一次再建と同様、遊離空腸による再建が第1選択であると考えられる。一次再建の場合、下咽頭、頸部食道の後壁側を残すことが可能な時は、空腸との吻合部におけるリング状の狭窄を避けるために、空腸を開いてパッチ状にして移植することもある<sup>22)</sup>。しかし、二次再建の場合は、一見正常に見える再建食道部分も決して血行良好とは考えられず、パッチ状に再建するよりもデブリードマンを行って全周性の欠損として、遊離空腸移植を行うべきであろう。

一次再建の失敗後に、ストーマが造設されている場合、二つとも頸部であればできる限り遊離空腸移植で再建し、遠位側が腹部にあるのであれば有茎腸管の吊り上げ術を選択するのがよいと考える。しかし、近位のストーマが高位にあり、腸管の吊り上げ術のみでは届かない場合がまれに見られる。この場合、Chana ら<sup>5)</sup>は遊離空腸や皮弁を用いて頸部食道を再建し、その後に腸管の吊り上げ術による胸部食道の再建を行う方法を報告している。これに対して、Cordeiro ら<sup>6)</sup>は空腸を胸骨後の経路で吊り上げれば頸部上部にまで空腸を吊り上げることは可能だとしている。しかし、二次再建においては安全性が重要な点であり、その意味では胸骨前の皮下を再建食道のルートとして選択すべきであると考えられる。したがって、われわれはこのような状況では、Germain らが報告した方法<sup>12)</sup>、すなわち二つの血管茎を持った長い遊離空腸移植を行うのがよいと考えている。

### まとめ

下咽頭、頸部食道の再建、あるいは胸部食道の再建が行われた術後に、瘻孔、狭窄、再建食道の部分壊死などの合併症が見られることがある。これらに対して、二次的再建が必要な場合の手術方法の選択に関して述べた。難治性瘻孔のみの場合は頸部皮膚に問題があ

ることが多く、その際には瘻孔閉鎖と大胸筋皮弁による頸部皮膚の再建が良好な結果を得られた。狭窄、部分壊死後のストーマ造設後に対する二次再建としては、ストーマが頸部に限定されている場合は遊離空腸（空腸が使用できない場合は、回腸や結腸）が、ストーマが腹部にあり、胸部食道の再建も必要な場合は空腸、結腸などの再つり上げ術（この場合血管吻合を付加することは必須）が第1選択となる。さらに欠損が高位にまでおよぶ場合は、二つの血管茎を持った長い遊離空腸移植が選択される。

これらの術式は、いずれも血管吻合を要するものであり、適切な移植床血管がなければ次の選択として、大胸筋皮弁、広背筋皮弁などを利用して再建する。

### 引用文献

- 1) Appignani A, Lauro V, Prestipino M, et al: Intestinal bypass of the oesophagus; 117 patients in 28 years. *Pediatr Surg Int* 16: 326-328, 2000
- 2) Ariyan S: The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 63: 73-81, 1979
- 3) Bakamjian VY: A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plast Reconstr Surg* 36: 173-184, 1965
- 4) Chaffoo RA, Goode RL: Modification of the deltopectoral flap for pharyngoesophageal reconstruction. *Laryngoscope* 98: 460-462, 1988
- 5) Chana JS, Chen HC, Sharma R, et al: Microsurgical reconstruction of the esophagus using supercharged pedicled jejunum flaps; Special indications and pitfalls. *Plast Reconstr Surg* 110: 742-748; discussion 749-750, 2002
- 6) Chang DW, Hussussian C, Lewin JS, et al: Analysis of pharyngocutaneous fistula following free jejunal transfer for total laryngopharyngectomy. *Plast Reconstr Surg* 109: 1522-

- 1527, 2002
- 7) Chen YB, Chen HC, Lee YC: Bakamjian island flap for patch esophagoplasty of the cervical esophagus. *Plast Reconstr Surg* 103: 1176-1180, 1999
  - 8) Coleman JJ 3rd, Tan KC, Searles JM, et al: Jejunal free autograft: analysis of complications and their resolution. *Plast Reconstr Surg* 84: 589-595; discussion 596-588, 1989
  - 9) DeMeester TR, Johansson KE, Franze I, et al: Indications, surgical technique, and long-term functional results of colon interposition or bypass. *Ann Surg* 208: 460-474, 1988
  - 10) Disa JJ, Cordeiro PG: Reconstruction of the hypopharynx and cervical esophagus. *Clin Plast Surg* 28: 349-360, 2001
  - 11) Fredrickson JM, Wagenfeld DJ, Pearson G: Gastric pull-up vs deltopectoral flap for reconstruction of the cervical esophagus. *Arch Otolaryngol* 107: 613-616, 1981
  - 12) Germain MA, Hartl DM, Boutin P, et al: Total esophagoplasty using a doubly vascularized free jejunal transplant; A last resort in two patients. *Plast Reconstr Surg* 111: 801-804, 2003
  - 13) Harashina T, Wada M, Imai T, et al: A turn-over de-epithelialised deltopectoral flap to close fistulae following antethoracic oesophageal reconstruction. *Br J Plast Surg* 32: 278-280, 1979
  - 14) 波利井清紀: 遊離腸管移植による頸部食道再建術. *日消外会誌* 24: 2303-2307, 1991
  - 15) Maier A, Pinter H, Tomaselli F, et al: Retrospective review of jejunal interposition; An alternative for reconstruction after total esophago-gastrectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 22: 661-665, 2002
  - 16) Maruyama Y, Nakajima H, Fujino T: One-stage reconstruction of a esophagostome with a latissimus dorsi myocutaneous flap and a pectoralis major myocutaneous flap. *Acta Chir Plast* 22: 80-85, 1980
  - 17) 松永若利, 海老原敏, 小野勇: 広背筋皮弁を利用した頸部食道の再建. *形成外科* 26: 98-103, 1983
  - 18) Nakatsuka T, Harii K, Asato H, et al: Analytic review of 2372 free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection. *J Reconstr Microsurg* 19: 363-368, 2003
  - 19) 中塚貴志, 市岡滋, 時岡一幸ほか: 一般・消化器外科医のための形成外科手術手技のコツ 遊離空腸移植による下咽頭頸部食道再建. *手術* 57: 1106-1112, 2003
  - 20) Petty CT, Theogaraj SD, Cohen IK: Secondary reconstruction of the cervical esophagus. *Plast Reconstr Surg* 56: 70-76, 1975
  - 21) Reece GP, Schusterman MA, Miller MJ, et al: Morbidity and functional outcome of free jejunal transfer reconstruction for circumferential defects of the pharynx and cervical esophagus. *Plast Reconstr Surg* 96: 1307-1316, 1995
  - 22) Robinson DW, MacLeod A: Microvascular free jejunum transfer. *Br J Plast Surg* 35: 258-267, 1982
  - 23) Saeki M, Tsuchida Y, Ogata T, et al: Long-term results of jejunal replacement of the esophagus. *J Pediatr Surg* 23: 483-489, 1988
  - 24) Spriano G, Pellini R, Roselli R: Pectoralis major myocutaneous flap for hypopharyngeal reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 110: 1408-1413; discussion 1414-1406, 2002
  - 25) Theogaraj SD, Merritt WH, Acharya G, et al: The pectoralis major musculocutaneous island flap in single-stage reconstruction of the pharyngoesophageal region. *Plast Reconstr Surg* 65: 267-276, 1980
  - 26) Watson JS, Robertson GA, Lendrum J, et al: Pharyngeal reconstruction using the latissimus dorsi myocutaneous flap. *Br J Plast Surg* 35: 401-407, 1982
  - 27) 横内哲博, 田中克己, 村上隆一ほか: 下咽頭・頸部食道の二次再建の検討. *形成外科* 44: 221-227, 2001

#### ABSTRACT

#### Flap Selection for Secondary Reconstruction of Hypopharynx and Cervical Esophagus

*Akihiko Takushima, MD\**, *Toshiharu Minabe, MD\**, *Akira Momosawa, MD\**, *Hiroataka Asato, MD\*\**, *Mutsumi Okazaki, MD\*\**  
and *Kiyonori Harii, MD\**

Free jejunal transfer has become the preferred method for pharyngoesophageal reconstruction.

Gastric pull-up and colon interposition are preferred options for total esophageal replacement. Despite these techniques's popularity, complications including fistula, stricture, and flap failure are sometimes encountered, resulting in the need for secondary reconstruction. In this paper, a strategy for secondary pharyngoesophageal reconstruction is described. When a fistula without stricture is persistent, cervical skin should be reconstructed with direct closure of the fistula. In such cases, the pectoralis major musculocutaneous island flap is our first choice. When the stricture with or without fistula only exists in the neck, free jejunum should be selected as well as the primary reconstruction. When an entire esophageal reconstruc-

tion is required, intestinal pull-up with vascular augmentation should be selected. When donor vessels are not available due to post-operative radiation or severely scarred tissue, traditional skin flaps such as the pectoralis major or latissimus dorsi musculocutaneous flaps are used for esophageal reconstruction.

*\*Department of Plastic and Reconstructive Surgery,  
School of Medicine, Kyorin University, Tokyo 181-  
8611*

*\*\*Department of Plastic and Reconstructive Surgery,  
Graduate School of Medicine, University of Tokyo,  
Tokyo 113-8655*

---



# Combination Chemotherapy (Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine with Continuous-Infusion Cisplatin and Etoposide) and Radiotherapy with Stem Cell Support Can Be Beneficial for Adolescents and Adults with Esthesioneuroblastoma

Yuko Mishima, M.D.<sup>1</sup>  
 Eijiro Nagasaki, M.D.<sup>1</sup>  
 Yasuhito Terui, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>  
 Tetsuya Irie, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>  
 Shunji Takahashi, M.D.<sup>1</sup>  
 Yoshinori Ito, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>  
 Masahiko Oguchi, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>  
 Kazuyoshi Kawabata, M.D., Ph.D.<sup>3</sup>  
 Shinetsu Kamata, M.D., Ph.D.<sup>3</sup>  
 Kiyohiko Hatake, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan.

<sup>2</sup> Department of Radiologic Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan.

<sup>3</sup> Department of Head and Neck, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan.

The authors thank Ms. Sayuri Minowa, Ms. Tetuko Nagamine, and Ms. Harumi Shibata for providing technical support in the collection and storage of peripheral blood stem cells in the current study. The authors also thank Dr. Dovie Wylie for providing editorial assistance.

Address for reprints: Kiyohiko Hatake, M.D., Ph.D., Department of Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, 1-37-1 Kami-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, Japan; Fax: (011) 81 339183072; E-mail: khatake@jfcrr.or.jp

Received February 19, 2004; revision received May 13, 2004; accepted June 1, 2004

**BACKGROUND.** Adolescent-onset and adult-onset esthesioneuroblastoma is a rare disease and is considered incurable. In many patients, local resection and radiation are chosen as clinical therapy with or without chemotherapy. It was reported previously that local resection and radiotherapy led to temporary remission and, in many patients, recurrent disease. Although combination with chemotherapy has been regarded as promising, an effective regimen has not been established. In the current study, the authors investigated the effect and tolerability of the combination of chemotherapy, radiotherapy, and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT).

**METHODS.** The study population included 12 patients with adolescent-onset and adult-onset esthesioneuroblastoma classified as Kadish Stage A–D. The patients received two cycles of combination chemotherapy, which consisted of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine (CAD) with continuous-infusion cisplatin and etoposide (CVP). This was combined with radiotherapy with or without PBSCT.

**RESULTS.** Nine of 12 patients (75%) obtained more than a partial response after only 2 cycles of chemotherapy. After radiation with or without PBSCT, six patients obtained a complete remission (CR). The longest survival was > 3 years. All patients who underwent PBSCT obtained a CR. The most severe side effects were loss of sodium and potassium induced by cisplatin-related renal tubular distress. Those abnormalities were temporary, and all patients recovered.

**CONCLUSIONS.** The chemotherapy regimen with CAD and CVP does not require continuation for a long time and is very effective and tolerable for patients with adolescent-onset and adult-onset esthesioneuroblastoma. The combination with radiotherapy and PBSCT may lead to a CR without facial disfigurement. In this report, the authors discuss the feasibility and efficacy of this multidisciplinary approach. *Cancer* 2004;101:1437–44. © 2004 American Cancer Society.

**KEYWORDS:** esthesioneuroblastoma, combined chemotherapy and radiotherapy, peripheral blood stem cell transplantation, toxicity.

**N**euroblastoma is the most common extracranial tumor of childhood.<sup>1</sup> This tumor originates from precursor cells of the peripheral nerve system and usually arises in a paraspinal location in the abdomen or chest. Esthesioneuroblastoma is very rare in both children and adults, constituting only 3% of all intranasal neoplasms.<sup>2</sup> Its etiology is unknown. The tumor arises from the olfactory mucosa of

the cribriform plate, the upper one-third of the nasal septum, and the upper surface of the superior turbinate, extending to the base of the skull and to the intracranial space. Incidence peaks first between ages 11 years and 20 years and, later, between ages 51 years and 60 years.<sup>3-5</sup>

Surgical resection has been recommended as the main treatment modality for patients with esthesioneuroblastoma.<sup>6,7</sup> In patients who have aggressive disease that involves intracranial invasion, preoperative or postoperative radiotherapy is necessary.<sup>3,8-14</sup> In many patients, local recurrences often are seen.<sup>15</sup> Recently, combined chemotherapy has been adjusted for patients with metastatic esthesioneuroblastoma.<sup>16-20</sup> Eich et al. described how multimodality therapy, including preoperative or postoperative radiotherapy and chemotherapy, improved event-free survival in patients with advanced esthesioneuroblastoma.<sup>20</sup> Fitzek et al. reported that two courses of cisplatin (CDDP) and etoposide (VP-16) (CVP) followed by high-dose proton-photon radiotherapy were very effective in esthesioneuroblastoma. The 5-year survival rate population was 74%.<sup>21</sup>

Because of the rarity of the disease, no optimal chemotherapy modality has been established for patients with esthesioneuroblastoma. For our 12 adolescent and adult patients with esthesioneuroblastoma, we combined chemotherapy and radiotherapy with autoperipheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) and, to date, have obtained better results. In this report, we discuss the benefits and tolerability of this combination for the treatment of patients with esthesioneuroblastoma.

## MATERIALS AND METHODS

### Patient Population and Staging

A retrospective analysis was performed of all patients who were admitted to our department from March, 2000 to December, 2003 with esthesioneuroblastoma, as diagnosed from nasal biopsy. Medical records or operative and pathologic records were obtained from clinical charts at our hospital. Clinical staging at diagnosis was performed, based on Kadish clinical stages, with magnetic resonance imaging (MRI). Kadish Stage A refers to disease confined to the nasal cavity; Stage B refers to disease that is confined to the nasal cavity and one or more paranasal sinuses; Stage C refers to disease extending beyond the nasal cavity or paranasal sinuses and includes cases with involvement of the orbit or base of the skull as well as cases with intracranial extension; and Stage D refers to cases with tumor metastases to cervical lymph nodes or distant organs.<sup>22</sup>

### Treatment Design

All patients received two cycles of combination chemotherapy, consisting of cyclophosphamide (CY), doxorubicin (ADR), and vincristine (VCR) (CADO) with continuous-infusion CVP. The original doses of the European study group's regimen were as follows: CY 300 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, ADR 60 mg/m<sup>2</sup> on Day 5, VCR 1.5 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 5, VP-16 100 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, and CDDP 40 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5. We set our modified regimens as follows: Regimen A: CY 240 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, ADR 48 mg/m<sup>2</sup> on Day 5, VCR 1.2 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 5, VP-16 80 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, and CDDP 32 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, for patients age < 50 years; Regimen B: CY 210 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, ADR 42 mg/m<sup>2</sup> on Day 5, VCR 1.05 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 5, VP-16 70 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, and CDDP 28 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5 for patients age > 50 years; and Regimen C: CDDP 20 mg/m<sup>2</sup> with all other drugs the same as Regimen B.

All patients were monitored for their renal function by creatinine and creatinine clearance (CCR) both before and after chemotherapy. Cardiac function was checked with cardiac ultrasound.

We collected peripheral blood stem cells induced by granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) after chemotherapy in the first or second cycle. After chemotherapy, all patients received involved-field irradiation (40-60 grays). After radiotherapy, if a residual tumor was detected on the MRI, then the patient underwent surgical resection. In patients age < 60 years who obtained a complete response (CR) or a good partial response (PR), auto-PBSCT was adjusted. We evaluated the effect of therapy with MRI or positron emission tomography (PET) scanning. Toxicity was graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 2.0).

## RESULTS

### Patient Characteristics

The median age of patients at diagnosis was 39.2 years (range, 11-68 years) (Table 1). In 8 patients, the interval from onset to diagnosis was within 6 months: The interval was 8 months for 1 patient, 1 year for another patient, and 2 years for a third patient. One patient was diagnosed at another hospital and underwent local resection. Four months after resection, she had a recurrence and was transferred to our hospital.

We had one patient each with Kadish Stage A and Stage B disease. Six patients had Stage C disease. Although five of six patients had intracranial invasion, malignant cells were not detected in the cerebrospinal fluid. There were four patients with Kadish Stage D disease who had cervical lymph node metastases but

TABLE 1  
Patient Characteristics

Patient	Gender	Age (yrs)	Kadish stage	Sites of tumor invasion	Symptoms	PS at diagnosis	Time to diagnosis (mos)
1	Female	11	C	CNS, orbit	Aqueous rhinorrhea, headache	2	4
2	Female	45	D	CNS, neck	Nasal bleeding and blockage	1	6
3	Male	54	D	CNS, neck	Nasal blockage	1	1
4	Male	61	B	Paranasal sinus	Nasal bleeding and blockage	1	8
5	Female	32	C	CNS, orbit	Nasal bleeding	1	12
6	Female	36	C	CNS	Nasal bleeding and blockage	1	6
7	Male	20	C	CNS, orbit	Nasal bleeding, headache, emesis	3	1
8	Male	43	D	CNS, orbit, neck	Nasal bleeding and blockage, headache	1	2
9	Male	34	C	CNS, orbit	General fatigue, nasal bleeding	1	24
10	Male	66	C	CNS, orbit	Nasal bleeding, head ache, DOC	3	4
11	Female	34	D	Paranasal sinus	Nasal bleeding and blockage	1	2
12	Female	34	A	—	Nasal bleeding	0	Recurrence

PS: performance status; CNS: central nervous system; DOC: disturbance of consciousness.

no metastases in the lower organs. Most patients had headache, watery nasal discharge, and nasal bleeding. Two patients were placed at performance status (PS) 3 because of headache, nausea, and a slight disturbance of consciousness that was related to the development of elevated intracranial pressure. For those patients, glyceol and dexamethasone were started before chemotherapy.

**Treatment and Tumor Responses**

Before chemotherapy, all patients had an estimated CCR level > 70%, cardiac left ventricular ejection fraction ≥ 60%, and no liver dysfunction. We had 6 patients age < 35 years, and they received 2 cycles of Regimen A of CADO-CVP. Three patients, ages 35–50 years, received 2 cycles of Regimen A, including 1 patient who received a dose reduction in the second cycle because of adverse effects. Three patients age > 50 received 2 cycles of Regimen B (Table 2).

After 2 cycles of chemotherapy, the response rate (CR and PR) was 75%. After combining chemotherapy and radiotherapy with or without PBSCT or surgical resection, the CR rate was 67%. All four patients who underwent PBSCT obtained a CR. Figure 1. shows MRIs from a patient with Stage C esthesioneuroblastoma. In this patient, there was broad intracranial invasion, and the tumor formed cystic proliferation. This patient received two cycles of CADO-CVP, radiotherapy, and PBSCT. Although the small cyst persisted after PBSCT, there were no hot spots on PET scanning. The patient has maintained a CR for 12 months.

One patient had a hot spot in the nasal cavity on PET scanning after PBSCT. MRI and nasal endoscopy showed no lesion of residual disease. Although we judged that she achieved a CR, it was necessary to

follow her carefully. One patient who did not respond to chemotherapy underwent surgical resection with postoperative irradiation and then obtained a CR. Another patient who obtained a PR with two cycles of chemotherapy and received involved irradiation and local resection quickly developed a local recurrence that could not be cured (Table 2).

**Toxicity**

Table 3 summarizes the Grade 3 and 4 side effects of chemotherapy. The most important side effect was hyponatremia. A woman age 36 years received the first cycle of chemotherapy, and her serum sodium concentration then decreased to 127 mEq/L. She had metabolic alkalosis. Her CCR level decreased 20%. For the male patient age 43 years who received Regimen A, his sodium concentration decreased to 117 mEq/L, and he had vincristine-induced paralytic ileus and the syndrome of inappropriate dilutional hyponatremia (SIADH). In his second cycle of chemotherapy, CDDP was decreased further, and vincristine was omitted. Although his sodium level decreased to 121 mEq/L, it quickly recovered. In a male patient age 54 years who received Regimen B, his sodium concentration decreased to 112 mEq/L, and he had tetany. In his second cycle of chemotherapy, the dose of CDDP was reduced, and he had no severe side effects. In this course, although serum creatinine levels increased to 1.5 mg/mL, the increase was transient and improved to near pretherapy levels. Hypocalcemia appeared in 2 women, ages 45 years and 36 years, combined with metabolic alkalosis (Table 3). Although Grade 4 hematologic toxicities were observed in all patients, severe infections did not occur. In most patients, enough PBSC could be collected. Only in the female patient

TABLE 2  
Treatment Courses and Results of Treatment

Patient no.	Age (yrs)	Chemotherapy regimen (CADO/CVP) <sup>a</sup>	Response after chemotherapy	Treatment after chemotherapy	No. of CD34-positive cells collected	Overall response	Survival (mos)
1	11			XRT 40 Gy, PBSCT	PBSC, $9.0 \times 10^7$	CR	38 (alive)
Course 1		A	PR				
Course 2		A	PR				
2	45			XRT 50 Gy, ope, PBSCT	PBSC, $1.74 \times 10^7$ ; BM, $3.56 \times 10^7$	CR	31 (alive)
Course 1		A	PR				
Course 2		A	PR				
3	54			XRT 40 Gy, ope		Recurrence	7 (dead)
Course 1		B	PR				
Course 2		C	PR				
4	61			XRT 50 Gy, ope		CR	21 (alive)
Course 1		B	PR				
Course 2		B	NC				
5	32			XRT 60 Gy		PD	4 (unknown status)
Course 1		A	NR				
6	36			XRT 40 Gy, ope		CR	24 (alive)
Course 1		A	PR				
Course 2		A	PR				
7	20			XRT 54 Gy, PBSCT	PBSC, $7.87 \times 10^8$	CR	12 (alive)
Course 1		A	PR				
Course 2		A	PR				
8	43			XRT 60 Gy		NC	4 (alive)
Course 1		A	PR				
Course 2		D	PR				
9	34			—		PD	7 (alive)
Course 1		A	NR				
10	66			XRT 50 Gy		CR	6 (alive)
Course 1		E	PR				
Course 2		C	PR				
11	34			XRT to head (45 Gy) and neck (20 Gy), PBSCT	PBSC, $5.85 \times 10^8$	CR	2 (alive)
Course 1		A	PR				
Course 2		A	PR				
12	34			XRT 50 Gy		CR	1 (alive)
Course 1		A	PR				
Course 2		A	CR				

CADO: cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine; CVP: continuous-infusion cisplatin and etoposide; PR: partial response; XRT: radiotherapy; Gy: grays; PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation; ope: operative treatment; CR: complete response; BM: bone marrow; NC: no change; NR: no response; PD: progressive disease.

<sup>a</sup> Regimen A: cyclophosphamide 240 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, doxorubicin 48 mg/m<sup>2</sup> on Day 5, vincristine 1.2 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 5, etoposide 80 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, and cisplatin 32 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5. Regimen B: cyclophosphamide 210 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, doxorubicin 42 mg/m<sup>2</sup> on Day 5, vincristine 1.05 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 5, etoposide 70 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, and cisplatin 28 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5. Regimen C: cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> on Days 1-5, all other doses the same as in Regimen B. Regimen D: cisplatin 28 mg/m<sup>2</sup>, no vincristine, all other doses the same as in Regimen A. Regimen E: cisplatin 16 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 0.56 mg/m<sup>2</sup>, all other doses the same as in Regimen B.

age 45 years, PBSC could not be collected, and she accumulated stem cells from bone marrow. She was able to undergo stem cell transplantation safely, and she maintained a CR.

## DISCUSSION

Esthesioneuroblastoma is so rare that good treatment modalities have not been determined. Four years ago, we had a girl age 11 years whose esthesioneuroblastoma occurred in the nasal cavity and infiltrated the intracranial space. Her disease was inoperable and too

expanded to receive irradiation. Among many reports about combination chemotherapy, there are few studies of standardized chemotherapy.<sup>17,18,23</sup> A European study group used an approach that included two cycles of the alternative regimen, CADO and CVP, for neuroblastoma.<sup>24</sup> In that study, the median age at diagnosis was 3.5 years, with 19% of patients age < 2 years. No patients had disease that involved the olfactory nerve. Although their response rate (CR and PR) was 64% after preoperative chemotherapy, the CR rate was only 1%. After surgery, the CR rate in that study was 42%.