

清術を行った RSOND 群 34 例にランダム割り付けし(非層別化)、予後および頸部リンパ節転移率を比較検討した。さらに性、年齢、部位 Stage さらに組織標本上の腫瘍の厚み(4mm 以下と 4mm を越える 2 群)などの因子と予後の関係を検討した。

エンドポイント

■主要エンドポイント:

無病生存率および全生存率の比較。

■副次エンドポイント:

因子別の頸部リンパ節転移陽性率

統計解析法

無病生存率および全生存率は Kaplan-Meier 法により推定し、群間差は Wilcoxon 符号順位検定を用いた。因子別分析には Mantel-Haenszel カイ二乗検定を行った。

主な結果

【主要エンドポイント】

3.5 年目の無病生存率は RA 群 49%、RSOND 群 72%であった。特に腫瘍の厚さが 4mm を越える場合に RSOND 群が有意に予後良好であった($P=0.05$)。

【副次エンドポイント】

全体として局所および所属リンパ節再発率は 33%であった。その中で T2 が T1 に比べ、さらに腫瘍の厚さが 4mm を越える症例が 4mm 以下の症例に比べ有意に再発率は高かった。RSOND 群における潜在的頸部リンパ節転移率は 21%(7/34)であった。RA 群における頸部リンパ節後発転移率は 33%(11/33)であり、その内制御できたのは 27%(3/11)であった。RSOND 群で頸部リンパ節再発は 4 例であったが、その内制御できたのは 1 例のみであった。

結論

舌口腔底扁平上皮がんにおいて予防的頸部郭清術は必要である。特に腫瘍の厚さが 4mm を越える場合には、予防的頸部郭清術により有意に予後が良好となる。

疾患レビューコメント

治療後の追跡期間が記載されておらず、3.5 年の生存率が用いられており推計学的な信頼性に乏しい。頸部リンパ節転移に対するサルベージ手術による制御率が極めて低いが、これは十分な経過観察が行われていないための発見の遅れによる可能性が高い。慎重な経過観察が行われていれば頸部リンパ節再発に対する制御率は上昇し、本論文のような結論が出ない可能性がある。以上より本論文の評価は低いと考えられる。(岸本誠司)

題名 : Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection.

著者 : Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, et al.

出典 : Head & Neck 21(6):517-25. 発行年: 1999

クリニカルクエスチョンおよびこの論文における回答

Q: T1/2N0 舌がんに対して、予防的頸部郭清術は有用であるか？

A: 予防的頸部郭清術を施行した群では生存率の向上が認められ、予防的頸部郭清は有用であると考えられた。

目的

T1/T2, N0 舌がん症例に対し予防的頸部郭清術を行った群と行わなかった群を比較し、予防的頸部郭清術が生存率向上に及ぼす有用性について検討を行う

研究デザイン

後ろ向き研究

セッティング

: 1施設 (Glasgow の Canniesburn Hospital)

対象者

■症例数等:

1980～1996年に Glasgow の Canniesburn Hospital に登録された舌がん(舌根原発を含む)症例で、初診時に臨床的に T1/T2, N0 と診断された 137 例

■採用基準:

次の 3 群: 全く頸部郭清術を施行しなかった(no neck dissection: NKD0) 53 例、予防的頸部郭清術を施行した(synchronous neck dissection: NKDS) 47 例、予防的頸部郭清術を行わず転移が明らかになってから頸部郭清術を施行した(metachronous neck dissection: NKDM) 37 例

■除外基準:

なし

■患者背景:

137 例のうち 107 例は未治療例で、30 例は他院で原発巣に対して治療が行われていたが頸部には治療が加わっていない症例。T1 が 50 例、T2 が 87 例であった。年齢・性別分布は 3 群間に差を認めなかった。T2 および舌根原発の比率が NKDS でやや高く、NKDS では初回治療として術後照射施行例の比率が有意に高率であった。pT 病期が T3/T4 に進行した症例も NKDS では有意に高率であった。

介入(要因曝露)

頸部郭清術の有無・時期

エンドポイント

■主要エンドポイント:

5年調整生存率

■副次エンドポイント:

潜在性頸部転移率、頸部転移のパターン

統計解析法

生存率は Kaplan-Meier 法、有意差検定は χ^2 検定および logrank 検定

■サンプルサイズの計算:

なし

主な結果

【主要エンドポイント】

NKDS は NKDM および NKD0+NKDM に比し有意な生存率の向上が認められた (NKDS 80.5%、NKD0 59.7%、NKDM 44.8% および NKD0+NKDM 53.6%)。

【副次エンドポイント】

潜在性頸部転移率は全体では 41%、(T1 21%、T2 53%) であった。NKDS の 47%、NKD0+NKDM の 38% とこの 2 群間には有意差はみられなかった。

NKDM は NKDS に比べて有意に転移リンパ節の個数が多く被膜外進展の頻度も高率に認められた。転移陽性症例の 5 年生存率は NKDS の 69% に比し NKDM は 35% と有意な低下が認められた。

結論

予防的頸部郭清術を施行した群では、T2 および pT 病期の進行したハイリスク症例

や舌根原発の比率がやや高率であったにもかかわらず、生存率の向上が認められた。舌がんでは潜在頸部転移率は高く、転移が明らかとなつてからでは根治性の低下を招く。予防的頸部郭清術を行うことで、頸部転移に関するより多くの情報が得られ追加治療の計画も立てられるメリットがある。

疾患レビューコメント

Wait-and-see policy を原則としてきた施設から、T1/T2 舌がんに対する予防的頸部郭清術の妥当性を支持する結論が述べられている。潜在性頸部転移率が T1 で 21%、T2 で 53% と高い印象を受けた。頸部リンパ節転移に対する N0 の診断方法の記載がないため、種々の画像検査を駆使して行う現在の日本の状況とは異なることを考慮に入れながら読むべきであると思われる。(藤井隆)

題名: Management of occult neck metastases in oral cavity squamous carcinoma.

著者: Hughes CJ, Gallo O, Spiro RH, et al.

出典: American Journal of Surgery 166(4):380-3. 発行年: 1993

クリニカルクエスチョンおよびこの論文における回答

Q: 口腔扁平上皮がん症例に対して、予防的頸部郭清術は有用か？

A: 予防的頸部郭清術による生存率の有意な向上は見られなかったが、頸部制御の向上による生存の質に寄与することが示された。

目的

口腔扁平上皮がんに対して予防的に頸部郭清術を行った症例を、予防的頸部郭清術を行わず転移が明らかになってから頸部郭清術を行った症例および N1 に対して治療的頸部郭清術を行った症例と比較して、予防的頸部郭清術の有用性について

研究デザイン

後ろ向き研究

セッティング

1 施設 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

対象者

■症例数等:

1965～1986 年に Memorial Sloan-Kettering Cancer Center に登録された未治療口腔扁平上皮がん 501 例のうち頸部郭清術が施行された症例

■採用基準:

次の 3 群: 予防的頸部郭清術を施行し転移陽性が確認された (elective neck dissection: ED) 62 例、予防的頸部郭清術を行わず転移が明らかになってから頸部郭清術を行った (subsequent therapeutic neck dissection: STD) 92 例、N1 に対して治療的頸部郭清術を行った (immediate therapeutic neck dissection: ITD) 79 例

■除外基準:

予防的頸部郭清術を施行し転移陰性であった 127 例

■患者背景:

年齢・性別分布は3群間に差を認めず。T病期では、SDTにT1の比率が高く、ITDにT3以上の比率が高かった。原発部位では、SDTで舌がんの比率が高かった。生存症例の観察期間は全例5年以上。

介入(要因曝露)

radical neck dissection の時期

エンドポイント

■主要エンドポイント:

生存率

■副次エンドポイント:

頸部転移のパターン、非制御部位

統計解析法

生存率は直接法による算出、有意差検定は Fisher 直接検定法

■サンプルサイズの計算:

(一)

主な結果

【主要エンドポイント】

3群の生存率に有意差を認めず。

粗生存率は ED 31%、STD32%、ITD25%。

死因特異的生存率は ED 41%、STD40%、ITD35%。

【副次エンドポイント】

STDではEDに比べて下頸部(レベルⅢ・Ⅳ)の転移の比率が有意に高率であった。再発部位の中で同側頸部再発の占める比率がED 30%・ITD 25%に比べて、STDでは51%と有意に高率であった。

頸部非制御率も ED 13%・ITD 14%に比べて、STDでは24%と有意に高率であった。

舌がんではSTDにT1症例が多く含まれていたにもかかわらず、頸部非制御率はED 12%に比べて、STDでは26%と有意に高率であった。

結論

予防的頸部郭清術による生存率の有意な向上は見られなかったが、転移が明らかになってからでは頸部郭清術を行っても頸部の制御率は有意に低下していたことから、予防的頸部郭清術は頸部制御の向上による生存の質に寄与することが示された。

疾患レビューコメント

治療が後手後手に回った場合に危惧されることが、多数例での検討から導き出された結論として述べられているが、この結論を日常臨床にそのままあてはめるには注意が必要であろう。本論文は 1965～1986 年に登録された症例が対象症例であるため、頸部リンパ節転移に対する N0 の診断精度や頸部再発発見の困難さは、種々の画像検査も参考にして行う現在の日本の状況とは異なることを考慮に入れながら読むべきであると思われる。(藤井隆)

切除可能進行がんの手術治療についての検討 1.

題名: Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer.

著者: Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al.

出典: International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 51(3):571-8.

発行年: 2001

クリニカルクエスチョンおよびこの論文における回答

Q: 進行頭頸部扁平上皮がん症例では術後放射線療法は有用か？

A: 術後照射の要否、量を決定するのに病理学的悪性度による分類は有用であった。局所制御は術後照射で改善させることが可能である。

目的

頭頸部扁平上皮がん進行例における、組織学的悪性度(手術転移リンパ節の数と大きさ、断端陽性、神経周囲浸潤により判定)別臨床経過および、術後放射線治療の要否および照射量に関して多施設で検討する。さらに、加速照射を用いる術後放射線の有用性、全体の治療期間が治療結果におよぼす影響を検討する。

研究デザイン

ランダム化試験 + 非ランダム化試験

セッティング

組織学的低リスク群(術後照射なし)31例(A群)、組織学的中等度リスク群(術後照射 57.6Gy)(B群) 31例、組織学的高リスク群(C群)151例。さらにC群をランダム化、加速照射群(63Gy/5週)(C-a群)76例、通常照射群(63Gy/7週)(C-b群)75例。

対象者

■採用基準:

1991.8-1995.3. の期間、外科手術および術後照射を要すると判断した頭頸部扁平上皮がん. PS 0-2. 3施設。

■患者背景:

国籍区別せず、男女区別せず、年齢区別せず

介入(要因曝露)

エンドポイント

局所頸部制御率、生存率、有害事象

統計解析法

(一)

主な結果

局所頸部制御率および生存率ともには A 群、B 群に比較し、C 群で有意に低かった。5 年遠隔転移出現率は A 群 3%、B 群 4%、C 群 33%であった。C-a 群は C-b 群に比べて、局所頸部制御率、生存率ともに上回っていた。C-b 群では手術から術後照射までの期間が長いほど、局所頸部制御率および生存率が低かったが C-a 群ではこの傾向はみられなかった。C-a 群で晩期有害事象の増加はなかった。

結論

術後照射の要否、量を決定するのに病理学的悪性度による分類は有用であった。高リスク群では治療全体に要する期間が短い群で治療成績が良好であった。加速照射群で晩期有害事象は増えていなかった。

疾患レビューコメント

この論文の結果は、手術標本を組織学的に分類し、高リスク群では治療成績がかなり不良であったとしている。局所制御は術後照射で改善させることが可能であると思われる。しかし、遠隔転移出現率が高リスク群で非常に高いことを考慮すると、放射線治療だけでは限界があるのではないかと考える。さらに生存率を向上させるためには化学療法の併用も考慮すべきかと思われる。(古川まどか)

切除可能進行がんの手術治療についての検討 2.

題名: Prospective randomized study of post-operative chemotherapy with levamisole and UFT for head and neck carcinoma.

著者: Lam P, Yuen AP, Ho CM, et al.

出典: European Journal of Surgical Oncology 27(8):750-3. 発行年: 2001

クリニカルクエスチョンおよびこの論文における回答

Q: Levamisole と UFT を用いた頭頸部扁平上皮がん術後化学療法は予後の改善につながるか?

A: Levamisole と UFT を用いた術後化学療法は遠隔転移を制御する傾向が認められた。

目的

Levamisole と UFT を用いた頭頸部扁平上皮がん術後化学療法の意義を検討する

研究デザイン

ランダム化試験

セッティング

術後化学療法施行群 31 例(化学療法群)、術後化学療法非施行群 34 例(コントロール群)

対象者

・症例数等:

頭頸部扁平上皮がん 65 例.

・採用基準:

1993 年から 1995 年に病期Ⅲ・Ⅳで遠隔転移がない頭頸部扁平上皮がん

・患者背景:

国籍区別せず、男女区別せず、年齢区別せず

介入(要因曝露)

(一)

エンドポイント

■主要エンドポイント:

5年無病生存率

統計解析法

(一)

主な結果

【主要エンドポイント】

化学療法群 31 例中 29 例で術後化学療法を施行し 17 例で完遂。5 年生存率(化学療法群 57% vs. コントロール群 39% $p=0.207$)、局所再発率(化学療法群 14% vs. コントロール群 21%.NS)、頸部再発率(化学療法群 21% vs. コントロール群 21%.NS)、遠隔転移再発率(化学療法群 10% vs. コントロール群 32%.NS, Chi-square test $p=0.06$)

結論

Levamisole と UFT を用いた術後化学療法は遠隔転移を制御する傾向が認められた。

疾患レビューアコメント

この論文の結果は、Levamisole と UFT による術後化学療法が遠隔転移を制御する可能性を示唆しており、生存曲線でも有意差はでていないが化学療法群が良好な傾向が示されており、筆者も考察しているように、より大きなグループで検討することで、有意差が出てくる可能性があると思われた。(古川まどか)

切除可能進行がんの手術治療についての検討 3.

題名: Combination chemotherapy as induction therapy for advanced resectable head and neck cancer.

著者: Maipang T, Maipang M, Geater A, et al.

出典: Journal of Surgical Oncology 59(2):80-5. 発行年 1995

クリニカルクエスチョンおよびこの論文における回答

Q: 進行頭頸部扁平上皮がん症例に対して導入化学療法は生存率向上に有用か？

A: 導入化学療法の有無による生存率には統計学的有意差を認めなかった。

目的

進行頭頸部扁平上皮がんにおいて、手術放射線療法の導入化学療法は生存率に寄与するかの検討。

研究デザイン

ランダム化比較試験。登録期間は 1998 年 10 月から 1993 年 6 月。

セッティング

(一)

対象者

■症例数等:

局所進行頭頸部扁平上皮がん患者 54 例。

■採用基準:

生検により確認された前治療歴のない切除可能な Stage III, IV の口腔、中咽頭、下咽頭または喉頭扁平上皮がん。

75 歳未満。ECOG PS 0-2。腎肝骨髄機能正常(BUN<25mg/dl, cr<1.5mg/dl, ccr>50ml/min, bil<1.5mg/dl, WBC>4000/ μ l, Ht>30%, PLT>100,000 μ l.)。

遠隔転移なし。全身に感染なし。5 年以内に皮膚がん以外の重複がんなし。

■除外基準:

上咽頭及び副鼻腔がん。

介入(要因曝露)

コントロール群と導入化学療法群をランダム割付け。導入化学療法は 1～5 日目 cisplatin20mg/m²,3～7 日目 bleomycin10mg/m²,15 と 22 日目 methotrexate40mg/m² を 2 コース実施。化学療法実施後 3 週間以内に手術放射線療法を開始。

エンドポイント

■主要エンドポイント:

無病生存率

統計解析法

解析法; Kaplan-Meier 法にて算出

主な結果

【主要エンドポイント】

3年生存率はコントロール群、導入化学療法群でそれぞれ 57%と 60%であった。4年生存率はコントロール群、導入化学療法群でそれぞれ 57%と 45%であった。

結論

両群の生存率に統計学的有意差を認めなかった。

疾患レビューコメント

(藤本保志)

切除可能進行がんの手術治療についての検討 4.

題名: Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DOSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up).

著者: Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, et al.

出典: International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery 23(3):140-8. 発行年: 1994

クリニカルクエスチョンおよびこの論文における回答

Q: T2-4, N0-3 口腔および中咽頭がんに術前化学放射線療法は有用であるか？

A: 3年生存率での評価であるが、術前化学放射線療法の併用は手術単独治療に比べて有意に予後を改善する。

目的

口腔、中咽頭がんに対する術前化学放射線化学療法の有用性を評価する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

German-Austrian-Swiss Association for Head and Neck Tumors (DOSAK)の多施設共同試験(ドイツの7大学)

対象者

・採用基準:

遠隔転移を伴わない口腔および中咽頭原発の未治療扁平上皮がん(原発巣のサイズが2cm以上:T2-4 N0-3)症例

・患者背景

Group 1:手術単独例(141例)

原発巣は 1cm 以上の margin を確保し切除を行う。頸部は RND を行う。

Group 2: 術前放射線化学療法併用例 (127 例)

術前治療のレジユメは、放射線療法 (5 × 2Gy per week, total 36Gy)、併用化学療法 (CDDP 12.5mg/m² × 5days) である。前治療施行後、10-14 日間隔を置き、Group1 同様の手術を施行した。

除外基準として口唇がんは除外した。

介入(要因曝露)

1989 年 1 月-1992 年 6 月まで 377 例登録、うち治療を完遂し 1992 年 9 月までフォローし得たものは 316 例であった。このうちプロトコール違反 23 例、術前 CRT 終了後に根治治療を放射線療法へ変更した 25 例の計 48 例を除いた 268 例を解析の対象とした。

エンドポイント

主要エンドポイント: 粗生存率

副次エンドポイント: 局所頸部制御率

統計解析法

予後因子については単変量および多変量解析を施行した。

生存率の推定は Kaplan-Meier 法により行い、群間の有意差検定は一般化 Wilcoxon 検定と log rank 検定を用いた

主な結果

・主要エンドポイント

1 年・2 年・3 年粗生存率は Group1 では 85%、70%、45%、Group2 では 90%、79%、77%であった。(グラフより読み取り)

生存率において1年目で 4.5%、2年目 8.3%、3年目 20%以上の差 (3年目は $p < 0.05$) が認められた。

・副次エンドポイント

観察期間 (1989 年 1 月 ~ 1992 年 9 月) 中に 28.2% の患者で頸部再発を来し、27.2% が死亡した。Group1 では再発率 31%、死亡率 28% を認め、Group2 では再発率 15.6%、死亡率 18.6% を認めた。いずれも有意に Group 1 で多く認められた。

・単変量解析

全症例において、病理学的リンパ節転移陽性例では有意に予後不良であった。 $(p < 0.01)$ 。

Group2において、術後病理検査にて原発巣に viable cell が認められない群では有意に生存率が良いことが認められた $(p < 0.01)$ 。

また、照射開始から手術までが50日以内に行われた場合、有意に生存率が良いことが認められた $(P < 0.05)$ 。

・多変量解析

全症例において、病理学的リンパ節転移陽性では有意に予後不良であり $(p < 0.001)$ 、女性のほうが男性より予後良好であった $(p = < 0.05)$ 。

Group 2 のみの解析では、原発巣の viable cell の有無(無いほうが予後良好: $p < 0.05$)、治療期間(短いほうが予後良好: $p < 0.05$)が予後因子として重要であった。

結論

術前化学放射線療法施行例が手術単独例と比べて、生存率の改善が認められたことは注目に値する。しかしながら、経過観察期間が短く、最終的な評価は今後の再検討を要する。

疾患レビューコメント

術前化学放射線治療が、手術成績を改善することを示した前向き研究である。予後因子として、病理学的リンパ節転移の有無が選ばれたことは理解できる。また、術前治療群において腫瘍の残存が認められないほどの効果を示した症例では予後良好であることも日常臨床にて経験することである。さらに術前治療を行う場合に全治療期間を認識することを示唆した点も評価できる。ただし、口腔がんと中咽頭がんをひとまとめにして臨床試験を組んだことは現在では問題である。なぜならば中咽頭がんと HPV との関連が示されており、HPV(+)ならば化学放射線治療で非常に良好な成績が得られていることが示されている。本研究の対象症例に HPV(+)症例が含まれている可能性が否定できない。また、観察期間は非常に短いため、主要エンドポイントの評価が難しい。よって術前化学放射線治療が有用であると結論付けるには物足りない。(松浦一登、嵯峨井俊)

切除可能進行がんの手術治療についての検討 5.

題名: Early closure of a randomized trial: surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumors.

著者: Robertson AG, Soutar DS, Paul J, et al.

出典: Clinical Oncology 10(3):155-60. 発行年 1998

クリニカルクエスチョンおよびこの論文における回答

Q: 口腔がん治療において手術＋術後放射線療法と放射線単独療法とでは、どちらが有用か？

A: 口腔がんに対しては放射線単独療法に比べて手術＋術後放射線療法を行ったほうが圧倒的に予後良好である。

目的

口腔内がんに対する手術と術後照射からなる治療と放射線治療の無作為化された比較試験

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

イギリス専門施設多施設

対象者

■症例数等:

口腔内扁平上皮がん患者 35 例

■採用基準:

PSは 2 以下

■除外基準:

T1 症例は除外されている。

■患者背景:

放射線治療のみ 18 例 (T2:6 例、T3:6 例、T4:5 例、記載無し:1 例 / 舌:8 例、口腔底 8 例、臼後部 2 例、扁桃・中咽頭側壁:0 例)

術後照射 17 例 (T2:8 例、T3:3 例、T4:6 例 / 舌:6 例、口腔底 7 例、臼後部 2 例、扁桃・中咽頭側壁:2 例)

* 口腔内とは、口腔がんにくわえ、舌根、扁桃由来のがんを含んでいる。

1991年 12 月より開始。

介入(要因曝露)

対象患者を術後照射群と放射線治療のみの群にランダムに割り付けた。手術は根本的に行われ、マージンは10mm、再建は必要に応じて行われた。術後照射群は60 Gy30回(一回2Gy)を術後6-8週の間を開始して行った。照射群は66Gyを33回(一回2Gy)で行った。

エンドポイント

■主要エンドポイント:

2 年生存率,

統計解析法

コックスの比例ハザードモデル、Mann-Whitney U 検定

主な結果

【主要エンドポイント】

350 症例集める予定であったが非常にはっきりした有意差が 35 症例集まった時点で認められたため、早期に終了した。粗生存率で相対死亡比 0.24 (p=0.001 95%CI 0.10-0.59)疾患特異的生存率で相対死亡比 0.27 (p=0.009 95%CI 0.10-0.76)

結論

口腔内がんに対しては手術+術後照射群の予後が圧倒的に良好だった

疾患レビューコメント

口腔がんに対して多施設共同のランダムイズド・スタディがなされている。登録された症例の半数以上が局所進行がんである。外照射単独よりも手術＋術後照射の治療成績が良いとされたが、圧倒的な優位差がわずかな症例で示されたことに意味があると考えられる。我が国では小線源治療の出来る施設は限られており、本論文にて外照射による腫瘍制御が難しいと示されたことより、標準的治療を考える上で重要なデータであると思われた。エビデンスレベル:lb

(浅田行紀・松浦一登)