

題名: Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck.

著者: Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al.

出典: New England Journal of Medicine 350(19):1937-44. 発行年: 2004

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: 頭頸部がん切除を行った高リスク患者において、術後放射線療法に化学療法を同時併用すると、術後放射線療法を単独で実施した場合に比べ、局所領域制御率、無病生存率を改善させるか？

A: 頭頸部がん切除を行った高リスク患者において、術後放射線療法に化学療法を同時併用すると、術後放射線療法を単独で実施した場合に比べ、局所領域制御率、無病生存率を改善させる。

目的

高リスクで手術可能な頭頸部がん患者において、cisplatin 投与と術後放射線療法の併用は、局所領域制御率を改善するか否かを検討。

研究デザイン

ランダム化比較試験

年齢、切除段端における腫瘍の有無で層別後、Zelen の置換ブロック法にてランダム割付け。

ランダム化は中央にて実施。

第 III 相。

登録期間は 1995 年 9 月 9 日～2000 年 4 月 28 日。

生存患者の追跡期間中央値は 45.9 カ月 (範囲 24.8～85.1 カ月)。

セッティング

複数施設。

対象者

■症例数等:

頭頸部がん患者 459 例。

43 例が基準を満たさないなどの理由により試験から除外されたため、解析対象者は 416 例。

■採用基準:

口腔, 中咽頭, 喉頭または下咽頭より生じた扁平上皮がん; 肉眼で確認できる完全な切除歴; 高リスク (下記のいずれかまたはすべて: 組織学的に証明された 2 カ所以上の所属リンパ節浸潤, リンパ節病変の節外拡大 [extracapsular extension of nodal disease], 顕微鏡で確認された切除粘膜断端の病変), 化学療法施行可能 (Karnofsky performance score ≥ 60 , 白血球数 $\geq 3,500/\text{mm}^3$, 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$, クレアチニンクリアランス $\geq 50\text{mL}/\text{分}$)。

■除外基準:

—

■患者背景:

症例数 (放射線療法群 210 例, 同時併用群 206 例), 年齢中央値 (55 歳 [範囲 28 ~ 79 歳], 56 歳 [24 ~ 80 歳]), 男性 (86%, 86%), 白人/ヒスパニック系/黒人/アジア系/アメリカ先住民/その他 (73/6/18/1/1/<1%, 76/2/21/<1/0/<1%)。

介入(要因曝露)

放射線療法群** と同時併用群* にランダム割付け。

*30 回, 総線量 60Gy を 6 週間で照射 (適宜, 高リスク部位への追加照射 [3 日間 3 回, 6Gy] を実施)。

**放射線療法群と同一の放射線照射に加え, cisplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1, 22, 43 日目に静注。治療前後に水分補給を行い, 医師の判断により制吐薬を投与。絶対好中球数 $< 1,000/\text{mm}^3$, 血小板 $< 75,000/\text{mm}^3$ の場合は化学療法を延期。神経毒性が認められた場合は cisplatin を 40%減量。またクレアチニンクリアランスが $40 \sim 50\text{mL}/\text{分}$ に減少した場合は $75\text{mg}/\text{m}^2$ に減量し, それ以下の場合は投与中止。

術後 8 週間 (56 暦日) 以内に放射線療法を開始。両群とも, 経管栄養の使用とタイミングは任意。

エンドポイント

■主要エンドポイント:

局所領域制御率 (制御失敗は原発腫瘍床での再発, 頸部リンパ節転移と定義)。

■副次エンドポイント:

無病生存期間, 全生存率, 有害作用 (放射線療法開始後 90 日以内を早期毒性, 90 日以降を晩期毒性とする)。

統計解析法

局所領域制御率は累積発生率を推定し, 群間差は Gray 検定で評価。全生存率および無病生存率は Kaplan-Meier 法により推定し, 群間差は log-rank 検定で評価。

■サンプルサイズの計算:

過去の試験に基づき, 術後放射線療法 2 年後までの再発率を 38%と推定し, 検出力 0.80, 両側有意水準 0.05 にて 15%の絶対的改善を検出するために要するサンプルサイズは 398 例。脱落等を 10%と推定し, 最終的に 438 例の登録を予定した。

主な結果

【主要エンドポイント】

局所領域再発率は, 併用群 (19%) は放射線療法群 (30%) に比し有意に低かった (ハザード比 0.61, 95%信頼区間 [confidence interval: CI] 0.41~0.91, P=0.01)。2 年局所領域制御率は, 放射線療法群 72%, 併用群 82%。

【副次エンドポイント】

・無病生存率

無病生存期間は, 併用群で放射線療法群に比して有意に長かった (イベント発生のハザード比: 0.78, 95%CI 0.61~0.99, P=0.04)。

・全生存率

全生存率に群間差はみられなかった (死亡のハザード比: 0.84, 95%CI 0.65~1.09, P=0.19)。

・毒性

グレード 3 以上の急性毒性は, 併用群 (77%) は放射線療法群 (34%) より有意に多かった (P<0.001)。重篤な晩期毒性には群間差は認められなかった (放射線療法群 17%, 併用群 21%)。グレード 3 以上の急性および晩期毒性の合計は, 併用群

(78%) は放射線療法群 (46%) より有意に多かった ($P < 0.001$)。プロトコールに関連する毒性は、放射線療法群 0 例、併用群 4 例 (2%)。

結論

頭頸部がん切除を行った高リスク患者において、術後放射線療法に化学療法を同時併用すると、局所領域制御率、無病生存率を有意に改善させる。ただし、併用療法により毒性は大きく増加した。

疾患レビューコメント

ハイリスク頭頸部扁平上皮がん手術例に対する術後補助療法として、化学放射線同時併用療法の局所領域再発に対する治療効果を検証するために、放射線療法単独と比較検討した報告である。ハイリスク因子は、2 個以上のリンパ節転移、リンパ節被膜外浸潤、切除断端陽性である。対象は口腔・中下咽頭・喉頭がんである。ハイリスク例に対する術後放射線治療は、2008 年発刊予定の頭頸部癌ガイドラインにおいても示された。本論文ではこれに cisplatin ($100\text{mg}/\text{m}^2$, 3 コース d1, 22, 43) を併用することで、無病生存期間の有意な延長が得られることを示した。実臨床では、化学放射線同時併用療法で有害事象も有意に増加し、化学療法のコンプライアンスが 61% であったことに留意することが必要である。(長谷川泰久)

切除可能進行がんの手術治療についての検討 7.

題名: Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer.

著者: Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al.

出典: New England Journal of Medicine 350(19):1945-52. 発行年: 2004 年

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: 局所進行頭頸部がん患者において、放射線療法を併用した高用量 cisplatin の術後投与は、放射線治療のみの場合に比べ、無増悪生存率を改善するか?

A: 局所進行頭頸部がん患者において、放射線療法を併用した高用量 cisplatin の術後投与は、放射線治療のみの場合に比べ、無増悪生存率を改善する。

目的

III 期または IV 期の頭頸部がん患者において、補助化学療法と放射線療法の併用と放射線療法単独の、無増悪生存率、全生存率、局所または領域制御率を比較。

研究デザイン

ランダム化比較試験

施設と腫瘍部位により層別後、Pocock 最小化法にてランダム割付け。

中央電話 (またはインターネット) 登録により割付け。

登録期間は 1994 年 2 月～2000 年 10 月。

治療期間中央値は 47 日、追跡期間中央値は 60 ヶ月。

セッティング

23 施設。

対象者

■症例数等:

頭頸部扁平上皮がん患者 334 例。

■採用基準:

組織学的に証明された未治療の口腔、中咽頭、下咽頭または喉頭の扁平上皮がん; pT3 または pT4 かつリンパ節転移 (喉頭の T3N0 は除く) があり、切除縁陰性また

は T1 か T2 かつ N2 か N3 で、遠隔転移なし (M0); T1 か T2 かつ N0 か N1 で病理所見が不良 (リンパ節外への進展, 切除縁陽性, 神経周囲への関与, 血管腫瘍塞栓症); 口腔または中咽頭腫瘍を有し, Robbins らの解剖学的リンパ節分布でレベル IV または V; 18 歳~70 歳; WHO performance status が 0~2; 血清クレアチニン \leq 1.36mg/dL; 白血球 \geq 4,000/mm³, 血小板数 \geq 100,000/mm³, ヘモグロビン \geq 11.0g/dL, ALT およびビリルビン値が正常上限の 2 倍以内。

■除外基準:

浸潤がんまたは同時がん歴 (非黒色腫皮膚がんを除く), 化学療法歴, 中枢神経系疾患。

■患者背景:

症例数 (放射線療法群 167 例, 併用群 167 例), 年齢中央値 (53 歳, 55 歳), 男性 (93%, 92%)。

介入(要因曝露)

根治手術実施後, 併用群*と放射線療法群**にランダム割付け。

*2Gy/回, 週 5 回を 6.5 週間, 総線量 66Gy を照射。放射線療法の 1, 22, 43 日目に cisplatin 100mg/m² を併用。

**放射線 66Gy を 6.5 週間で照射。

エンドポイント

■主要エンドポイント:

無増悪生存率。

■副次エンドポイント:

全生存率, 局所領域再発率, 急性または遅発性の有害作用。

統計解析法

intention-to-treat 解析。

無増悪生存率および全生存率は Kaplan-Meier 法にて推定し, 群間比較には log-rank 検定を用いた。各イベントの累積発生率は, その他の原因による死亡を競合リスクとした競合リスク法にて推定。群間比較には Gray 検定を実施。

■サンプルサイズの計算:

両側有意水準5%および検出力80%にて、無増悪生存率の絶対増加率15% (3年で40%→55%) を検出するため、338例の登録を予定。

主な結果

【主要エンドポイント】

治療の失敗は、放射線療法群103例、併用群91例に認められ、無増悪生存率は併用群で有意に高かった ($P=0.04$)。がん進行のハザード比は0.75 (95%信頼区間 [confidence interval: CI] 0.56~0.99, $P=0.02$)。

無増悪生存期間中央値は、放射線療法群23ヵ月 (95%CI 18~30), 併用群55ヵ月 (95%CI 33~75), 5年無増悪生存率はそれぞれ36%, 47%であった。

【副次エンドポイント】

・全生存率

死亡は放射線療法群95例、併用群79例に認められ、全生存率は併用群で有意に高かった ($P=0.02$)。死亡のハザード比0.70 (95%CI 0.52~0.95, $P=0.04$)。

生存期間中央値は放射線療法群32ヵ月 (95%CI 25~46), 併用群72ヵ月 (95%CI 51~94), 5年生存率はそれぞれ40%, 53%。

・局所領域再発率

局所領域再発は放射線療法群52例、併用群31例に認められ、5年再発率は併用群 (18%) は放射線療法群 (31%) より有意に低かった ($P=0.007$)。

・晩期毒性

遅発毒性の累積発現率に、有意な群間差はなかった。

・急性毒性

グレード3以上の重症粘膜性毒性の発現率は、併用群 (41%) は放射線療法群 (21%) に比して高かった ($P=0.001$)。併用群では、重症白血球減少症16%, 重症顆粒球減少症13%, 激しい吐き気12%, 激しい嘔吐11%が生じた。

治療に関連する毒性による死亡は、各群1例であった。

結論

局所進行頭頸部がん患者において、放射線療法を併用した高用量 cisplatin の術後

投与は放射線治療のみの場合より有効であり、晩期毒性の発現率も高くないことが示された。

疾患レビューコメント

局所進行頭頸部がんに対する化学療法同時併用または非併用の術後放射線療法の比較検討に関する報告である。術後放射線治療や術後補助化学療法の目的は、一般的に局所再発と遠隔転移再発の防止である。これら術後補助療法が局所制御率や遠隔転移率の抑制に有用であったとする報告はこれまでも複数散見された。しかし、いずれの報告でも生命予後に対する有用性は証明されなかった。本論文では、局所制御率、生存率および無病生存率のいずれにおいても有意に化学放射線併用治療群が優れていることが報告されている。各々の群の適格条件が多少異なること（年齢、口腔内がんや中咽頭がんの症例数など）が挙げられるものの、生命予後の有用性を報告した点では意義深い。なお、本論文は進行がんに対する報告であり、病気がⅠ期、Ⅱ期など再発の危険が低い症例に対しては、毒性の問題から症例選択の必要があると思われる。（林 隆一・今泉宏哲）

題名: Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study.

著者: Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, et al.

出典: International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 61(3):762-71.

発行年: 2005

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: 局所進行頭頸部扁平上皮がん症例の術後放射線治療として、AF (accelerated hyperfractionation) と CF (conventional fractionation) ではどちらが有用か？

A: AF は頭頸部扁平上皮がんの術後照射としての有用性はない。

目的

局所進行頭頸部扁平上皮がんの術後放射線治療として accelerated hyperfractionation (AF) と conventional fractionation (CF) のどちらが局所・頸部リンパ節制御率が良いかを明らかにすること。

研究デザイン

4施設において一つ以上の高危険因子 (pT4、断端陽性、pN>1、神経あるいはリンパ管浸潤陽性、節外浸潤陽性、声門上進展) を持つ術後症例を CF 群 (2Gy/day × 6weeks, total 60Gy) と AF 群 (first and last weeks boost, 64Gy in 6weeks) にランダムに振り分け局所・頸部リンパ節制御について比較検討。

セッティング

進行頭頸部扁平上皮がん術後 (口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭)。

対象者

■症例数等:

226 例 (CF 群、AF 群共に 113 例ずつ、1994~2001)

■採用基準:

18歳~80歳の頭頸部扁平上皮がん (口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭) で原発巣、頸部リンパ節転移ともに手術治療が行われた症例。PS ≤ 2。遠隔転移なし。一つ以上の高危険因子 (pT4、断端陽性、pN>1、神経あるいはリンパ管浸潤陽性、節外浸潤陽

性、声門上進展)あり。

■除外基準:

非根治切除例。遠隔転移例。同時重複がん、5年以内の異時重複がん、喉頭の機能的あるいは再建手術を施行したもの(?)。

■患者背景:

1994~2001年に症例集積。年齢は30~82歳、平均61.5歳。男性209例、女性17例。口腔がん44例、中咽頭がん40例、下咽頭がん51例、喉頭がん91例。Stage I: 2例、stage II: 5例、stage III: 21例、stage IV: 198例。

介入(要因曝露)

CF群(2Gy/day×6weeks, total60Gy)とAF群(first and last weeks boost, 64Gy in 6weeks)にランダムに振り分け。

エンドポイント

■主要エンドポイント:

局所・頸部リンパ節転移の制御率

■副次エンドポイント:

粗生存率と有害事象

統計解析法

Kaplan-meier法にて生存曲線を描き、log-rank法にて群間比較を行った。また局所・頸部リンパ節転移の因子分析においてはCoxの重回帰分析を行った。

主な結果

【主要エンドポイント】

2年局所・頸部リンパ節制御率はCF群で80%±4%、AF群で78%±5%で差を認めなかった(p=0.52)。独立した多因子を用いた多変量解析を施行したが、照射法は有意な因子とはならなかった。しかしながら手術から照射開始までが6.9週以上経過した群で比較するとAF群の方がCF群に比較して局所・頸部リンパ節制御率が良い傾向を認めた(6.9週未満では差なし)。

【副次エンドポイント】

2年粗生存率はCF群で67%±5%、AF群で64%±5%で同様に差を認めなかった(p=0.84)。

有害事象については grade3 の急性粘膜炎が AF 群で有意に多かった(p=0.013)。晚期障害については grade2, grade3 の障害が AF 群で多い傾向にあった。

結論

accelerated hyperfractionation は頭頸部扁平上皮がんの術後照射としての有用性はないが、術後照射の開始が遅くなった症例に対しては一つの選択肢となり得ると考えた。

疾患レビューコメント

二つの問題点を有する。第一に共著者に外科医が入っていないため主たる治療であるはずの手術の内容が全く触れられていない。第二に原発部位も口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭と 4 つの予後が異なる部位が混在している。手術手技に関して施設間差の少ないと思われる下咽頭PS進行がんに対する咽喉食摘後の術後照射などのように条件を絞って検討すべき trial であったと思う(朝蔭孝宏)。

切除可能進行がんの手術治療についての検討 9.

題名: Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial.

著者: Vandembrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al.

出典: Cancer 46(2):386-90. 発行年 1980

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: T1-3N0 口腔がんに予防的頸部郭清は有用であるか？

A: 口腔扁平上皮がん T1-3N0 例では、予防的に頸部郭清を行わず、リンパ節転移がうたがわれた時点で治療的郭清をおこなってもよい(wait and see policy が成立する。)

目的

T1-3N0 の口腔がんを対象に、予防的頸部郭清とリンパ節転移が確認された時点で頸部郭清(治療的頸部郭清)の比較

研究デザイン

単施設におけるランダム化比較試験

登録期間 1966 年 12 月～1973 年 7 月

セッティング

Gustave-Roussy 単施設試験

対象者

■症例数等:

予防的郭清群と治療的郭清群の 2 群で予定症例数は各群 40 例、計 80 例

■採用基準:

舌または口腔底原発扁平上皮がん T1・T2・T3 で N0 初回治療症例

外照射や動注化学療法の前治療がないこと

皮膚の basal cell tumor を除いて他部位の原発巣のないもの

遠隔転移がないこと

3 年間の定期的通院が可能であること

■除外基準:

手術拒否や全身状態不良で手術適応のないものは除外

■患者背景:

登録症例数 80 例

予防的郭清群 40 例(脱落例1;手術拒否) 治療的郭清群 40 例 (脱落例4;原発巣の残存手術時頸部郭清施行2、定期通院困難 2)

平均年齢(57、57)男性(89%、89%)

介入(要因曝露)

原発巣にイリジウム 192 による組織内照射をおこない、6 週後に予防的郭清をおこなう群と、転移が確認された時点で頸部郭清を行う治療的郭清群にランダム割り付けがおこなわれた。

予防的郭清は原発巣治療後2か月以内に施行。原発巣が側方の場合は、患側の RND(胸鎖乳突筋・内頸静脈・副神経切除)をおこない、正中に近いか正中を超えるものでは反対側のレベル I、レベル II まで郭清を追加。郭清されたリンパ節に病理組織学的転移が確認された場合は全頸部に 55Gy までの術後照射をおこない、節外進展例には照射野をしばってさらに追加照射がおこなわれた。

治療的郭清群では、3 年間は定期的な通院が求められ、リンパ節腫脹が認められたとき頸部郭清がおこなわれ、転移が確認されたものには術後照射がおこなわれた。

フォローアップは 1 年目月 1 回、2 年目 2 か月 1 回、3 年目は 3 か月に 1 回とした。

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:

局所及び領域リンパ節再発率、セカンドプライマリー

統計解析法

生存率は原発巣治療を起点として Kaplan Meier 法で算定
log-rank 検定をもちいて生存率の群間比較をおこなった。

■サンプルサイズの計算:

3 年生存率の 2 群間の差が 10% 以内と仮定して、5% の有意差で 2 つの治療の優劣を検出するために必要なサンプルサイズを 80 例と算定。

主な結果

【主要エンドポイント】

予防的郭清群(40 例中 39 例に頸部郭清施行)と治療的郭清群(40 例中 36 例が条

件を満たし、経過観察中に 19 例にリンパ節転移が疑われ 17 例に頸部郭清施行)の 2 群の生存率に有意差はみられなかった。

【副次エンドポイント】

局所再発は両群ともに3例にみられた。リンパ節再発は、予防的郭清群で3例、治療的郭清群で5例にみられた。セカンドプライマリーは予防的郭清 39 例中 8 例、治療的郭清例 36 例中 6 例にみられた。

予防的郭清群 39 例中 49%に転移が見られ、13%に節外進展がみられた。治療的郭清群 36 例中郭清術施行例では 47%に転移がみられ 25%に節外進展がみられた。

結論

口腔扁平上皮がん T1-3N0 例では、予防的に頸部郭清を行わず、リンパ節転移がうたがわれた段階で治療的郭清をおこなっても治療成績に差はみられず、治療的郭清を選択することで治療上のリスクが増大することはない。ただ、定期的な経過観察のための通院が困難な症例では、予防的郭清の適用を推奨する。

疾患レビューコメント

口腔がんの T1 と T3 では転移の頻度も異なると思われ、これを一括して 2 群に分けた検討には問題が残る。(川端一嘉)

題名: Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer.

著者: Moe K, Wolf GT, Fisher SG, et al.

出典: Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 122(6):644-648. 発

行年: 1996

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: 進行喉頭扁平上皮がんのリンパ節転移様式は予後予測因子となり得るか?

A: 進行喉頭がんでは局所リンパ節転移数と転移レベルは予後に影響を与える重要因子である。さらに遠隔転移とも有意な関連が認められた。

目的

進行喉頭扁平上皮がんの所属リンパ節転移様式が、局所再発、遠隔転移および生存率へ与える影響を解析する

研究デザイン

無作為化比較試験

セッティング

米国の複数のがん専門病院の退役軍人喉頭がん治療グループ(Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group)で治療を受けた喉頭がん患者

対象者

■症例数等:

上記施設で治療を受けた喉頭がん患者 166 例

■採用基準:

手術拒否 5 例と切除不能 2 例を除く 159 例が解析対象

■除外基準:

159 例中 3 例が手術時に増大傾向が強く解析対象から除外

■患者背景:

声門上がん 97 例、声門がん 60 例、声門下がん 2 例

stage III 91 例, stage IV 68 例;

T2 14 例, T3 104 例, T4 91 例

N0 91 例、N1 25 例、N2 20 例、N3 23 例

介入(要因曝露)

原発巣手術時に根治的頸部郭清同時施行:93例、選択的頸部郭清施行:2例
4例(拒否症例)を除いて術後照射追加

エンドポイント

■主要エンドポイント:

生存率、局所制御率、遠隔転移、死因等を評価

■副次エンドポイント:

年齢、人種、性、飲酒、たばこ、PS、腫瘍因子(TNM,部位)の解析

統計解析法

各カテゴリ-の解析: Chi-square test, 多変量解析: Cox proportional hazards modeling

生存率解析: Kaplan-Meier 法

主な結果

【主要エンドポイント】

局所リンパ節転移は声門上がんが声門・声門下がんより($p<0.001$)多く、また腫瘍表面面積の大きいがん($p=0.04$)が有意に多かった。頸部リンパ節転移陽性例では無病生存期間($p<0.01$)、生存率($p=0.001$)が低く、遠隔転移率($p<0.001$)が高かった。

【副次エンドポイント】

転移リンパ節3個以上の例は遠隔転移($p<0.001$)、生存曲線($p<0.001$)に有意に影響を与えていた。転移レベルでは level 1 と level 5 が予後不良因子であった。

【その他】

年齢、人種、性、飲酒、たばこは局所リンパ節転移には関連因子とはならない。

結論

進行喉頭がんでは局所リンパ節転移数と転移レベルは予後に影響を与える重要因子である。さらに遠隔転移とも有意な関連があり、術後維持化学療法の重要性を示唆する。

疾患レビューコメント

進行喉頭がん患者の頸部リンパ節転移数と転移部位の予後に与える影響を解析した論文として評価できる。推奨度:A (中島格)

題名: Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034.

著者: Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, et al

出典: International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 23(4):705-13.

発行年: 1992

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: 切除可能な進行頭頸部扁平上皮がん症例に対して、術後放射線療法＋化学療法(CT/RT)は有効であるか？

A: 頸部リンパ節制御と遠隔転移の発症率の2点において、CT/RT群の方が術後放射線治療単独群より有意差を持って有効であった。

目的

進行がんであるが手術切除が可能な頭頸部原発扁平上皮がん症例を対象に、術後に投与する化学療法の有用性を評価すること

研究デザイン

ランダムイズスタディー

“CT/RT群:術後放射線治療→化学療法”と“RT群:術後放射線単独治療”との二群にランダムイズに分けて術後の追加治療を施行し、両治療群の治療成績の比較検討することにより、化学療法を追加したことの有効性を評価した。

セッティング

6施設の頭頸部腫瘍グループの共同研究

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)、Southwest Oncology Group (SWOG)、Eastern Oncology Group (ECOG)、Cancer and Leukemia Group B (CALGB)、Northern California Oncology Group (NCOG)、Southeast Group (SEG)

対象者

■症例数等:

登録症例数 696 例、有効症例 448 例

施設名	登録症例数	選択された症例	有効症例
RTOG	291 例	215 例	187 例
SWOG	151 例	151 例	147 例
ECOG	90 例	58 例	52 例
CALGB	64 例	46 例	36 例
NCOG	41 例	21 例	19 例
SEG	21 例	8 例	7 例
合計	696 例	499 例	448 例

■採用基準:

口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭に発生した手術摘出可能な扁平上皮がんで、手術で完全に切除されたと評価された症例

症例の病期評価: 1980 年度版 AJC(American Joint Committee)に基づいて決定する。

手術対象症例は、口腔がん・中咽頭がん・喉頭がんについては、Stage III、IV、症例を、下咽頭がんについては、Stage II、III、IVを対象とした。

手術基準

1) 喉頭がん・口腔がんの T3N0 症例: 同側頸部郭清術を施行

声門上喉頭がんで、正中部にまでがんが存在する T4N0 症例: 同側頸部郭清術を施行

2) 術前 N0 で術中にリンパ節転移判明例: 根本的頸部郭清術

3) 術者が両側頸部郭清術を必要と判断した症例

■除外基準:

遠隔転移を有する例、同時性多重がんを有する症例、既に放射線治療や生検以外の腫瘍切除術を既に受けている症例、18 歳未満の症例、Karnofsky performance が 60 未満の症例、白血球が 4000 未満の症例、血小板が 100000 未満の症例、クレアチンクリアランスが 60ml/分未満の症例、等は、対象から除外した。

登録後施行されなかった症例の背景

理由	症例数
手術断端陽性例	80
手術時に生じた合併症症例	24
病期未達成症例	32
第二の悪性腫瘍の発覚症例	14
不的確病理診断症例	6
施行実施時期の遅れ	6
偶発疾患の発生	3
死亡例	4
その他の理由	5

■患者背景:

表 3. 登録された 448 例の背景

項目	RT 群(225 例)	CT/RT 群(223 例)
原発部位		
口腔	69(31%)	53(24%)
中咽頭	51(23%)	62(28%)
下咽頭	34(15%)	42(19%)
喉頭(声門上)	44(19%)	32(14%)
喉頭(声門)	26(11%)	30(13%)
喉頭(声門下)	1(1%)	4(2%)
T 病期 (CLINICAL)		
T1	6(3%)	4(2%)
T2	55(24%)	52(23%)
T3	124(55%)	120(54%)
T4	40(18%)	47(21%)
N 病期 (CLINICAL)		
N0	71(31%)	81(36%)
N1	58(26%)	60(27%)
N2	63(28%)	53(24%)
N3	32(14%)	29(13%)
NX	1(1%)	0(0%)
KPS		
60-80	92(41%)	90(40%)
90-100	132(58%)	133(60%)
Unknown	1(1%)	0(0%)

Margins		
High risk	114(51%)	114(51%)
Low risk	111(49%)	109(49%)
性		
男性	188(84%)	186(83%)
女性	37(16%)	37(17%)
年齢		
平均	58.9	57.8
範囲	33-80	20-79

■対照群設定:

RT(放射線治療)について:研究では術後放射線治療投与線量を、腫瘍の拡がり方により、low-risk 群と high-risk 群とに分けて決定した。

low-risk 群と high-risk 群の分類

	low -risk 群	high-risk 群
surgical margin	≥5ミリ	<5ミリ
被膜外浸潤やリンパ節周囲への浸潤	無し	有り
surgical margin における carcinoma-in-site の有無	無し	有り
放射線量	50-54Gy	60Gy

■登録から開始まで:

三段階性で施行する。

第一段階:届け出登録性とし、登録後二週間以内に手術が施行される。

第二段階:手術結果を low-risk 群と high -risk 群とに分けて再登録される。

第三段階:登録本局から、ランダムイズに治療方法(CT/RT 群と“RT 群)の振り分けがなされる。4 週以内にプロトコールが実施される。

介入(要因曝露)

CT(化学療法)につて:投与時期は、手術終了後(2~4)週以内に開始する。抗がん剤は、CDDP+5FUを投与し、その投与量は、第1日目 CDDP(100mg/m²), 第2日以降(1~5日間:1000mg/24 時間)とする。これを3週間の間隔で3サイクル投与する。