

総説

口腔癌の外科治療：国際共同研究の結果と比較して 治療結果を検証する

平塚博義¹⁾, 宮崎晃亘¹⁾, 出張裕也¹⁾, 萩和弘¹⁾, 三木善樹¹⁾,
小林淳一¹⁾, 上田愛¹⁾, 五十嵐友彦¹⁾, 島西真琴¹⁾,
仲盛健治²⁾, 宮川明³⁾, 関口隆⁴⁾, 井出隆⁵⁾

¹⁾札幌医科大学医学部口腔外科学講座

²⁾那覇市立病院歯科口腔外科

³⁾札幌歯科口腔外科クリニック

⁴⁾手稲溪仁会病院歯科口腔外科

⁵⁾にじいろ歯科口腔外科

Clinical outcomes of oral squamous cell carcinomas treated by surgery over 9 years: a comparison of results to those in a 2003 international collaborative study

Hiroyoshi HIRATSUKA¹⁾, Akihiro MIYAZAKI¹⁾, Hironari DEHARI¹⁾, Kazuhiro OGI¹⁾, Yoshiki MIKI¹⁾,
Jun-ichi KOBAYASHI¹⁾, Megumi UEDA¹⁾, Tomohiro IGARASHI¹⁾, Makoto SHIMANISHI¹⁾,
Kenji NAKAMORI²⁾, Akira MIYAKAWA³⁾, Takashi SEKIGUCHI⁴⁾, Takashi IDE⁵⁾

¹⁾Department of Oral Surgery, Sapporo Medical University of Medicine

²⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Naha city Hospital

³⁾Sapporo Oral and Maxillofacial Surgery Clinic

⁴⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Teine Keijinkai Hospital

⁵⁾Nijiuro Oral and Maxillofacial Surgery Clinic

和文抄録

2004年1月から2012年12月までの9年間に札幌医科大学附属病院歯科口腔外科を受診した口腔悪性腫瘍患者は332例で、この中の口腔扁平上皮癌（口腔癌）183例に外科治療を行った。治療経過と転帰について海外7か国、7施設による口腔癌2003例を集積した国際共同研究のデータと比較検討を行うことでわれわれの治療方針の検証を行った。

国際共同研究における全症例の5年病因特異的および5年全生存率、stage I, IIの5年全生存率、stage III, IVの5年全生存率は81%, 70%, 77%, 63%であった。札幌医科大学で治療を行った183例の同生存率は85%, 77%, 85%, 63%で、国際標準に劣らない治療結果を示した。この臨床データを基に治療および予後因子の検索を行うのが課題である。

ABSTRACT

A total of 332 malignant neoplasms of the oral cavity were recorded at Department of Oral Surgery, Sapporo Medical University (OSSMU) between January 2004 and December 2012. Of these, the clinical outcomes of 183 oral squamous cell carcinomas (OSCC) treated by surgery were analyzed. These results were carefully compared with those seen in a 2003 international collaborative study, which are widely considered the global standard concerning OSCC survival rates.

The five-year disease-specific survival rate for the 183 patients was 85% and the overall survival rate was 77%. For stage I and II patients, the overall survival rate was 85% and for stage III and IV patients, the rate of overall survival was 63%. These rates compared favorably to those from the 2003 study (81%, 70%, 77% and 63%). Based on these results, future OSSMU studies should focus on the potential favorable and unfavorable factors of OSCC.

(Accepted November 25, 2015)

Key words: oral squamous cell carcinoma, surgical treatment, global standard survival

緒言

Global Burden of Disease Study 2013¹⁾に基づく世界統計に依れば、口唇・口腔癌の発生数は1990年の238,000人から2013年には409,000人と増加している²⁾。一方、日本の口腔・咽頭癌の年齢調整罹患率は1980年代から増加が止まらず³⁾、2011年には10万人に12.4人の割合で発生したと推測されている⁴⁾。同死亡率は1990年代後半から大きな変動はなく推移しており、2003-2005年の5年相対生存率は54.3%と推計されている^{5,6)}。

口腔扁平上皮癌（口腔癌）の標準治療は外科治療である^{7,8,9)}。癌病巣と癌周囲健全粘膜の境界は異型上皮を介するため切除範囲の設定に難渋することが多いのが特徴の一つである。したがって、異型上皮の悪性化による局所再発もしばしば経験する。しかし、このような粘膜表層に再発をきたす症例の腫瘍制御は比較的容易である。勿論、口腔癌の予後は局所再発と領域（頸部）リンパ節転移の有無に大きく左右されるが、一般には頸部転移の有無が最も重要な予後因子である。

口腔癌の治療経過や生存率に関する最新の英語文献は2013年末のCancer誌に掲載された国際共同研究の集計報告である¹⁰⁾。治療期間は1990-2011年で、参加施設と参加登録数は、Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan (1176例)、Tata Memorial Hospital, Mumbai, India (540例)、Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia (255例)、Hospital AC Camargo, Sao Paulo, Brazil (245例)、University of Cologne, Cologne, Germany (230例)、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA (218例)、University of Brescia, Brescia, Italy (74例)の7か国、7施設、計2738例を対象としている。2000年までの10年間と2001年以降の治療結果を比較すると全生存率（実測生存率）および病因特異的生存率（補正生存率）ともに後期が前期を約10%上回ったと報告している¹⁰⁾。前期と後期の症例分布の違いは、後期は進行癌が多く、補助療法として術後照射を行った症例の割合が高いのが特徴である。臨床所見と治療成績が逆転しており一見矛盾した結果であるが、この背景には、組織再建技術の発展の他に、画像機器の開発と診断技術の向上、治療法の選択肢の増加、そしてチーム医療の向上が貢献していると推察される。本稿では、国際共同研究の治療結果を国際標準値と見做し、同研究の後期、すなわち2001年以降に外科治療が行われた2003例と2004年以降に著者らが札幌医科大学で外科治療を担当した183例を比較し、治療方針と結果の検証を行った。

臨床所見

筆頭著者が札幌医科大学に赴任後、腐心したこと

一つは一向に治療成績が向上しない進行癌に対する治療法の選択であった。最初の数年は教室員が慣れ親しんでいる術前化学療法+外科治療を踏襲し、数年経過して進行口腔癌に対する動注化学療法と放射線照射の同時併用を放射線科に依頼できるようになった。諸々の紆余屈曲があったが、動注照射同時併用療法は必ずしも術前治療として位置づけせずにcomplete response (CR) が得られれば手術を回避する一方で、出来るだけ深追いを避けた。きわめて難治性である放射線誘発顎骨壊死の発生を危惧したからである。こういった背景のもとに外科治療を行った症例を対象に、生存例の最低観察期間を2年間設け、最終経過観察月を2014年12月とすると、治療期間は9年、対象は183例となる。因みに同期間に札幌医科大学附属病院歯科口腔外科を受診した口腔の悪性腫瘍症例は332例であった。

外科治療183例の性別は、男性107例、女性76例で、口腔癌発生の亜部位は舌90例、下顎歯肉36例、口底26例、頬粘膜15例、上顎歯肉15例、硬口蓋1例であった。年齢、頸部郭清の郭清範囲および術式と治療法別の症例数およびUICC (Union for International Cancer Control) /AJCC (American Joint Committee on Cancer) のTNM (tumor-node-metastasis) staging system (2009) に基づいたT分類、N分類、臨床病期 (cTNM) 別の症例数は国際共同研究の集計と対比させてTable 1に示した。国際共同研究の結果と比べると札幌医科大学の症例は、70歳以上の高齢者の占める割合が高く、T1、2およびstage I, IIの早期癌の占める割合が高い特徴があった。しかし、Montero et al.¹¹⁾ に依れば札幌医科大学の症例分布はMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerのそれに酷似している。先進国の発生頻度として特異な分布を示しているわけではない。また、札幌医科大学の選択的頸部郭清術の郭清範囲は全例がレベルI-III (胸鎖乳突筋と肩甲骨筋が交差する中内深頸リンパ節から上方で、副神経・顎二腹筋・顎下リンパ節を含む範囲) である。この術式は内頸静脈、副神経、胸鎖乳突筋を保存できるので術後の機能障害を後遺しない利点がある。治療法は外科治療単独を除いて異なる。国際共同研究の「Surgery+RT」と「Surgery+CRT」は外科治療後の補助療法として放射線治療（術後照射）と化学放射線治療を行っているのに対し、札幌医科大学の「Surgery+RT」は放射線治療後の再発例に外科治療を適用した症例であり「Surgery+CRT」は動注照射同時併用療法を行い、腫瘍の残存が疑われた症例に対して外科治療を適用したグループである。この治療法は進行癌のほかに癌の発生部位を考慮して適応症例を選択したが、手術を回避できて経過している症例が10例あり、切除組織に腫瘍の残存が認められなかったpCR (pathological CR)

Table 1. Clinical characteristics of 2003 patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) analyzed by an International Collaborative Study Group between 2001 and 2011 and 183 patients treated at Sapporo Medical University between 2004 and 2012

Variable	No. of Patients (%)	
	ICS 2001-2011	SMU 2004-2012
Total	2003	183
Age		
< 70	1803 (90)	104 (57)
≥ 70	200 (10)	79 (43)
cT classification		
T1	276 (13)	43 (23)
T2	638 (32)	101 (55)
T3	239 (13)	12 (7)
T4	850 (42)	27 (15)
cN classification		
N0	1114 (56)	119 (65)
N1	304 (15)	27 (15)
N2	581 (29)	36 (20)
N3	4 (0.2)	1 (0.5)
cTNM staging		
I	553 (28)	38 (21)
II	301 (15)	72 (39)
III	90 (5)	22 (12)
IV	1059 (52)	51 (28)
Neck dissection levels		
I-III/ I-IV	989 (68)	56 (51)
I-V	189 (13)	20 (18)
Radical	15 (1)	3 (3)
Bilateral	270 (18)	31 (28)
Treatment		
Surgery	541 (27)	126 (69)
Surgery + RT	1001 (50)	8 (4)
Surgery + CRT	461 (23)	26 (14)
Surgery + NAC	0 (0)	23 (13)

Abbreviations:
ICS, International Collaborative Study
SMU, Sapporo Medical University
RT, radiotherapy
CRT, chemoradiotherapy
NAC, neoadjuvant chemotherapy

が7例あった。前者の10例は外科治療を行っていないので対象から除外してある。動注射同時併用療法を行うと癌の根治性と縮小効果は高いがgrade3までの口腔粘膜病を主とする有害事象は必発である。また、「Surgery+NAC (neoadjuvant chemotherapy)」は導入・術前化学療法後に外科治療を行った症例である。治療結果に寄与するエビデンスが得られないため、現在は治療法の選択肢に入れていない。

治療経過と転帰, 生存率

183例のうち36例(19%)に局所再発をきたし、非制御は17例であった。局所制御率は90%(166/183)

であった。頸部再発は28例(15%)、遠隔再発は2例(1%)で、全再発例のうち28例(42%)が原病死の転帰をとった。183例のうち死亡は43例で、15例が他病死であった。原発巣の切除と頸部リンパ節郭清の有無の関係およびリンパ節転移の組織診断の結果(pN0またはpN1, 2)のアルゴリズムをFigure 1に示した。国際共同研究では頸部転移の組織診断の結果を表示していないが、全体の6割(1643例)に当たるN0全例に頸部郭清術が適用(予防郭清)されているのに対し、札幌医科大学では触診と画像診断でN0と評価された119例中29例(24%)に予防郭清を行い、このうち5例(17%)に転移があった(pN+)。一般に、頸部郭清術は触診や画像検査でリンパ節転移があると診断された症例(N+)の他に、原発巣が大きい場合、試験切除組織の所見で癌の発育先進部に小さな癌細胞が散在性に浸潤している場合や原発巣切除後の組織再建に当たって便宜上行われる場合に適用される。また、頸部郭清術を適用せずに術後経過を診ていた(pNx)90例のうち18例が術後経過観察中に頸部リンパ節転移が明らかとなった(潜在性または後発リンパ節転移)。結局、N0の誤診率(false negative rate)は19%(23/119例)となる。一般的には約30%とされているので、札幌医科大学の画像診断能力の高さが証明されたものと言える。病理組織学的にリンパ節転移が確認された53例を対象として転移の様相と生存率の関係を検討したところ、たとえリンパ節転移があったとしても従来から指摘されているような全頸部を郭清する術式を選択は必ずしも必要でないこと、すなわちリンパ節転移が明らかな症例に郭清範囲を縮小しても予後に影響を与えないことも今回の検証で得られた重要な知見である(Table 2)。

国際共同研究で示された生存曲線に相応させて札幌医科大学症例のKaplan-Meier法による生存曲線を算出して対応させたのがFigure 2である。国際共同研究の病因特異的5年生存率(A)、5年全生存率(B)、stage I,

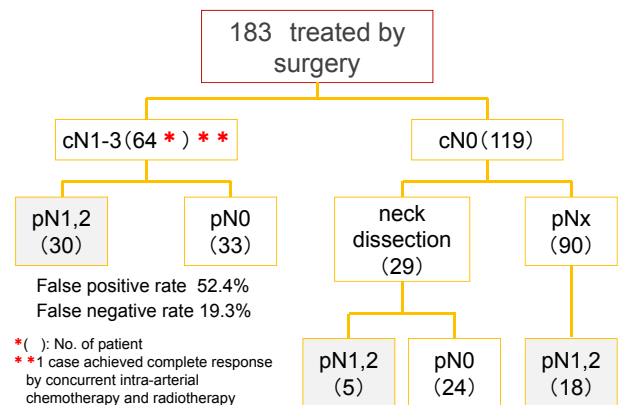


Figure 1. Flow diagram of neck dissection and pathological N status.

Table 2. Prognostic factors associated with regional lymph node metastasis in 53 patients with histologically proven cancer metastasis

Variable	No. of patients (No. of event)	5-year overall survival rates	Logrank test	5-year disease-specific survival rates	Logrank test	
Total	53 (20)	61.1%		67.5%		
cN classification	N0	23 (5)	77.7%	p=0.0002	89.4%	p<0.0001
	N1	7 (2)	71.4%		83.3%	
	N2b	13 (5)	61.5%		61.5%	
	N2c	9 (7)	22.2%		22.2%	
	N3	1 (1)	0.0%		0.0%	
pN classification	pN1	21 (5)	75.9%	p=0.0095	89.1%	p=0.0004
	pN2b	18 (6)	65.0%		69.1%	
	pN2c	14 (9)	34.3%		34.3%	
No. of metastatic node	1	21 (5)	75.9%	p=0.0017	89.1%	p<0.0001
	2	14 (3)	78.6%		85.1%	
	≥ 3	18 (12)	29.6%		29.6%	
extra-capsular spread	no	37 (13)	64.0%	p=0.5498	70.9%	p=0.4541
	yes	16 (7)	53.0%		58.3%	
neck dissection levels	I-III	24 (7)	69.4%	p=0.1697	77.4%	p=0.1282
	I-V	29 (13)	54.3%		58.9%	

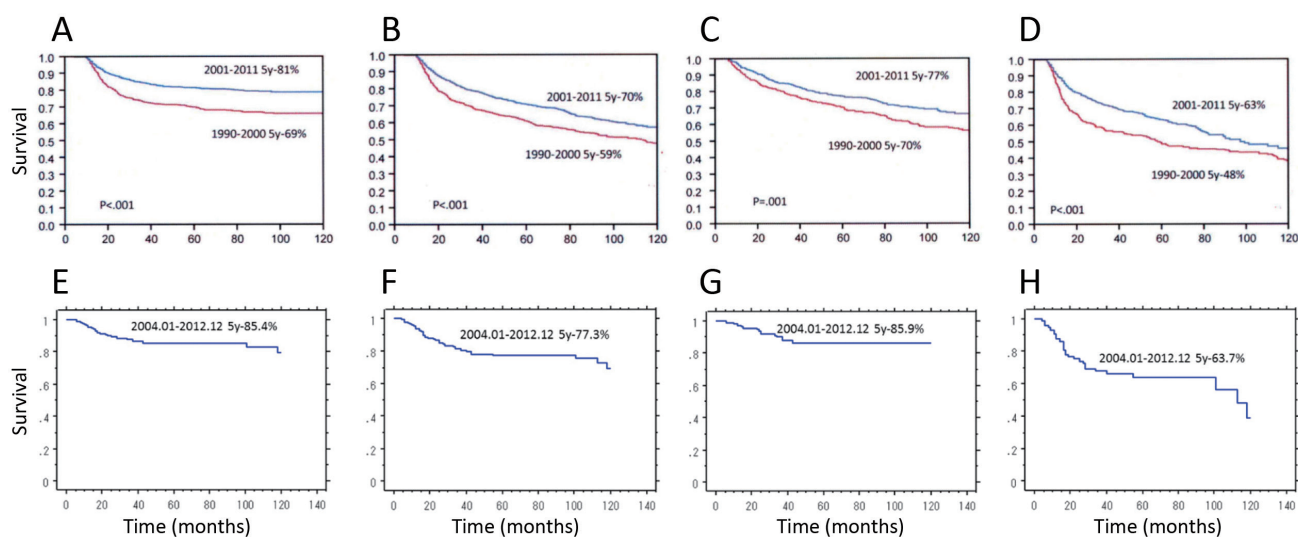


Figure 2. Comparison of Kaplan-Meier survival curves in patients with oral squamous cell carcinoma treated by surgery as described in a 2003 international collaborative study (A-D)¹⁰⁾ and patients treated by surgery at Sapporo Medical University (E-H). The five-year disease-specific survival rate for the 2003 patients in the international collaborative study was 81% (A). In the 183 patients treated at Sapporo Medical University, the rate was 85% (E). Overall (B), stage I and II (C) and stage III and IV (D) rates of survival for the international collaborative study patients were 70%, 77%, and 63%, respectively. For patients treated at Sapporo Medical University, overall (F), stage I and II (G) and stage III and IV (H) rates were 77%, 85%, and 63%, respectively.

II (早期癌) の5年全生存率 (C) 及び stage III, IV (進行癌) の5年全生存率 (D) はそれぞれ81%, 70%, 77%, 63%であったのに対し札幌医科大学の生存率はそれぞれ85% (E), 77% (F), 85% (G), 63% (H)であった。Stage III, IVの進行癌の全生存率が同等の63%であったのを除けば、いずれも国際標準値を上回る生存率であった。改良・改善の余地が残されて

いるとは言え、少なくとも著者らの進行口腔癌に対する治療方針はプラス方向に向いていることを実証できた。これには動注照射同時併用療法を開始して以降、頸部制御率の向上が得られたことが関与している。

以上の臨床データを得るのに10年以上を要した。臨床データの示す医学的意義はきわめて大きいことから、この蓄積されたデータを基にして治療効果関連因

子や予後因子などの解明に繋げるのが著者らの最終目標である。もう一つの課題は、口腔癌術後の補助的放射線治療の有効性が立証されつつあることから^{12,13)}、症例の選択基準を理論的に確立したうえで治療法の選択肢の一つに加えることである。最後に、有害事象が軽微であると証明されているがんワクチンが安価なインフルエンザワクチンのように容易に投与できる時代の到来が待ち遠しい。

謝 辞

口腔癌患者の治療には附属病院の全スタッフに協力を頂いている。特に、麻酔科（山蔭道明教授）、放射線診断科（畠中正光教授）、放射線治療科（坂田耕一教授）、病理部（長谷川 匡教授）、耳鼻咽喉科（氷見徹夫教授）、形成外科（四ッ柳高敏教授）の先生方の支援が無ければ、国際標準に匹敵する治療結果を残せなかったの言うまでもない。ここに記して御礼申し上げる。

この臨床成果を得る期間に科学研究費の支援を頂いた（筆頭著者分；平成18-19年度科学研究費基盤研究C：課題番号18592223，平成22-24年度基盤研究B：22390388，平成24-26年度挑戦的萌芽研究：24659901）。

本研究に関し、開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

1. Global Burden of Disease Study 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-171.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015; 1(4): 505-527.
3. Katanoda K, Hori M, Matsuda T, Shibata A, Nishino Y, Hattori M, Soda M, Ioka A, Sobue T, Nishimoto H. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958-2013. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 390-401.
4. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incident rates in Japan in 2008: A study of 25 population-based cancer registries for the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 44: 388-396.
5. 全国がん罹患モニタリング集計2003-2005年生存率報告. 独立行政法人国立がん研究センター, 2013.
6. 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成22年度報告書.
7. 頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版. 日本頭頸部癌学会編, 東京, 金原出版株式会社, 2013.
8. 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン 2013年版. 日本口腔腫瘍学会他編, 東京, 金原出版株式会社, 2013.
9. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer- Surgery. *Oral Oncol* 2009; 45: 394-401.
10. Amit M, Yen T-C, Liao C-T, Chaturvedi P, Agarwal JP, Kowalski LP, Ebrahimi A, Clark JR, Kreppel M, Zoeller J, Fridman E, Bolzoni VA, Shah JP, Binbaum Y, Petel SG, Gil Z, The International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: an international collaborative study. *Cancer* 2013; 119: 4242-4248.
11. Montero PH, Yu C, Palmer FL, Patel PD, Ganly I, Shah JP, Shaha AR, Boyle JO, Kraus DH, Singh B, Wong RJ, Morris LG, Kattan MW, Patel SG. Monograms for preoperative prediction of prognosis in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 214-221.
12. Chen MM, Roman SA, Yarbrough WG, Burtness BA, Sosa JA, Judson BL. Trends and variations in the use of adjuvant therapy for patients with head and neck cancer. *Cancer* 2014; 120: 3353-3360.
13. Iyer NG, Tan DSW, Tan VKM, Wang W, Hwang J, Tan N-C, Sivanandan R, Tan H-K, Lim WT, Ang M-K, Wee J, Soo K-C, Tan EH. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year updated and subset analysis. *Cancer* 2015; 121: 1599-1607.

別刷請求先：平塚 博義

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部口腔外科学講座

TEL: 011-611-2111 (内線 3580)

FAX: 011-641-7151

E-mail: hiratuka@sapmed.ac.jp