

台灣口腔癌淋巴尚未轉移之早期 與晚期患者臨床研究分析報告

鄭介原 劉崇基

馬偕紀念醫院

2015年11月

研究背景

- 口腔癌不僅占全球惡性腫瘤發生率第六位，在台灣男性惡性腫瘤死亡率更是排名第四。而淋巴轉移是患者預後重要的因素，但仍有一部分非淋巴轉移患者其預後不佳；或者縱使腫瘤已經非常巨大確仍然不會轉移。因此，本研究團隊針對台灣口腔癌淋巴尚未轉移之早期與晚期患者做臨床研究分析，期望得到重大的風險因子對日後口腔癌的治療有所幫助。

研究目標

- 針對口腔癌早期T1, T2 N0 患者，統計其手術淋巴結顆數與存活率之相關性，並分析其他風險因子所扮演的角色。
- 針對口腔癌晚期T3, T4 N0 患者，統計其手術淋巴結顆數與存活率之相關性，並分析其他風險因子所扮演的角色。
- 比較口腔癌早期T1, T2 N0與晚期T3, T4 N0 患者之間臨床變化與差異

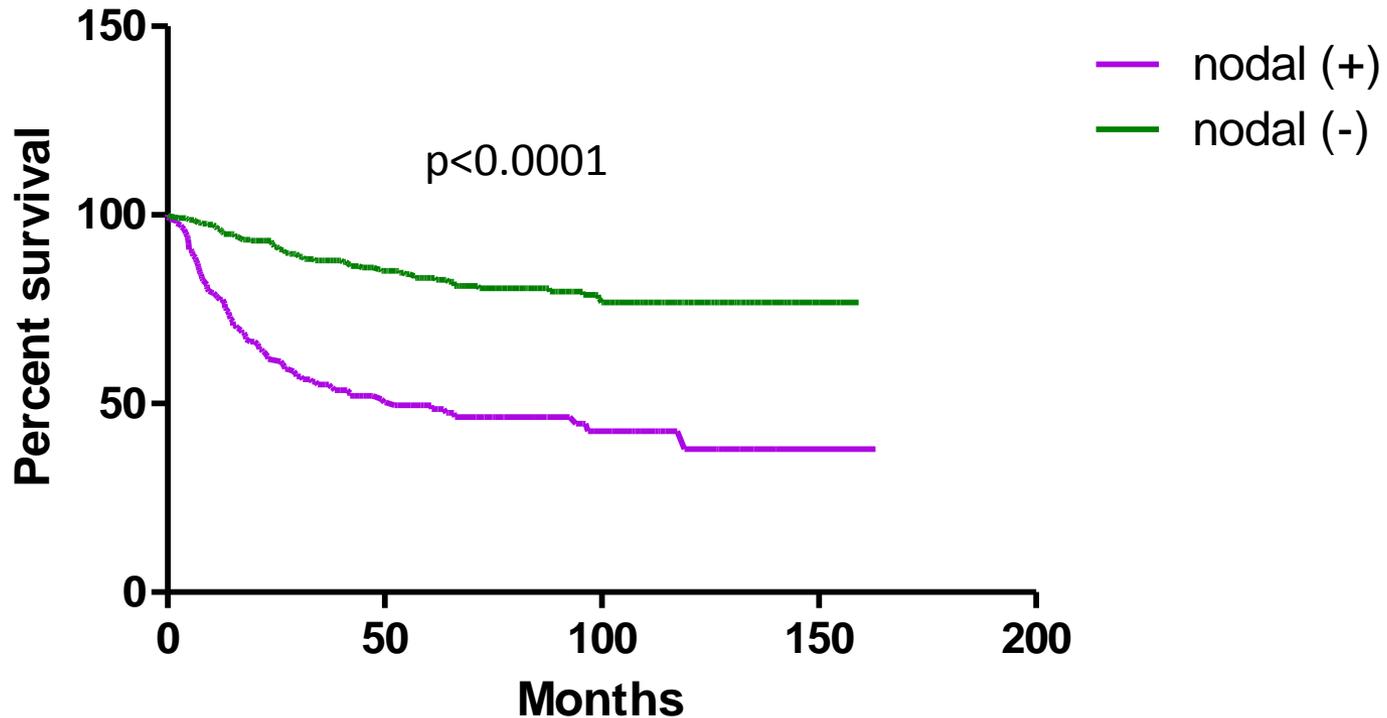
口腔癌早期T1, T2 N0 患者其手術淋
巴結顆數與存活率之相關性

介紹

- 口腔癌占頭頸部惡性腫瘤的多數。超過90%口腔癌患者選擇以手術來當作主要的治療方式；一旦頸部淋巴結轉移，其預後存活率會有明顯下降。因此，足夠且適當的頸部淋巴擴清術對口腔癌的治療與控制占有重要的決定因素。

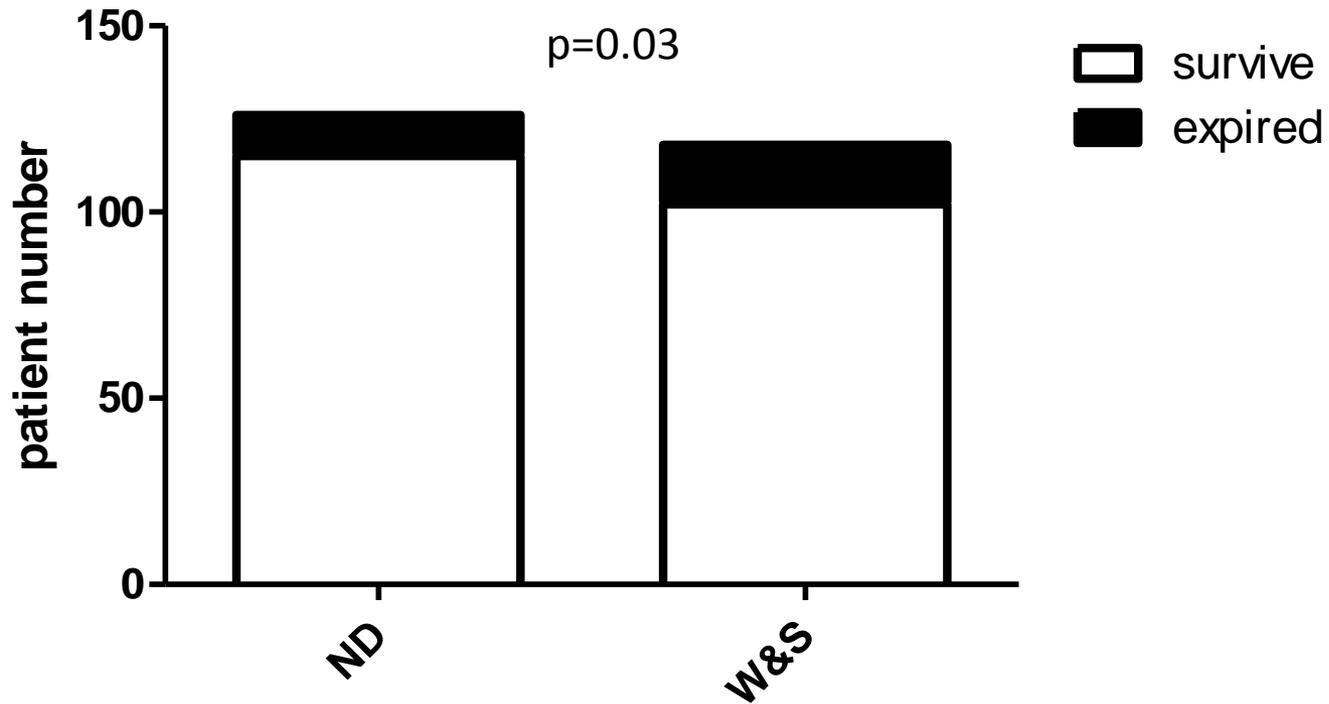
Capote A et al 2007;29: 3-11

Survival proportions



本科之前的統計分析顯示：頸部淋巴結轉移的口腔癌患者其存活率明顯低於非頸部淋巴結轉移的患者

T1,2N0 Oral cancer



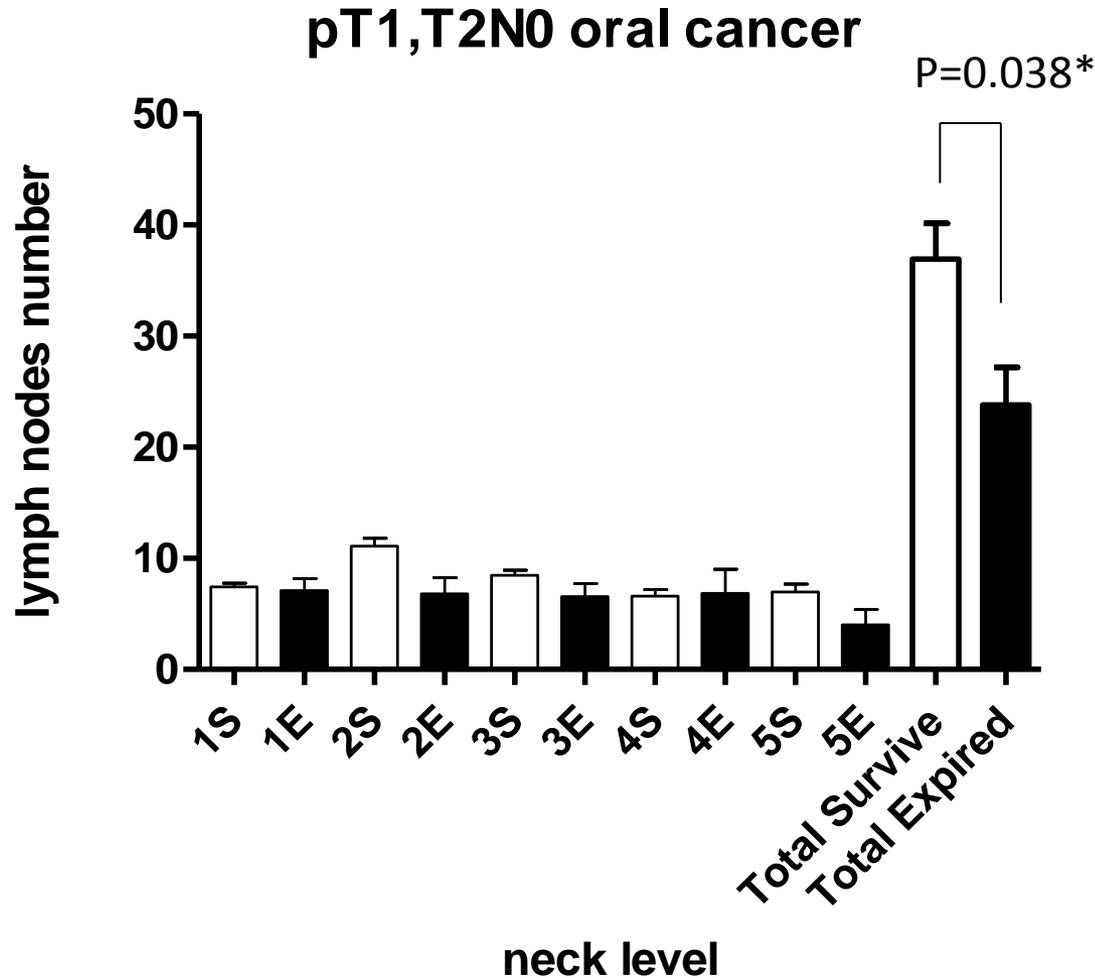
而針對早期口腔癌患者研究發現，接受腫瘤廣泛性切除合併頸部淋巴結擴清術比只接受腫瘤廣泛性切除而無頸部淋巴結擴清術患者存活率明顯增加。



Results

T1,T2N0 oral cancer patients Expire 11 Survive 115	Univariable Method: (cox regression analysis)		Multivariable Method: Forward stepwise (Conditional LR)	
	HR (95%)	P value	HR (95%)	P value
Tumor size				
T1	1.0	0.822		
T2	1.165 (0.308-4.407)			
Radiotherapy				
Yes	4.844	0.012*		
No	1.0			
Age	0.981(0.929-1.034)	0.471		
Differentiation				
Well	1.0		12.845(1.655-99.677)	0.015*
Moderate	3.086(0.641-14.860)	0.160		
Poor	12.728(1.788-90.593)	0.011*		
Tumor thickness	1.093	0.253		
Nerve invasion				
(+)	19.957	<0.001***	14.496(3.486-60.272)	<0.001***
(-)	1			
Vascular invasion				
(+)	7.459	0.057		
(-)	1.0			
Lymph node number/each level				
I	0.974	0.749		
II	0.875	0.087		
III	0.924	0.306		
IV	1.002	0.979		
V	0.859	0.320		
Lymph nodes (Total numbers)	0.953(0.885-0.988)	0.017*	0.935(0.876-0.998)	0.044*
Recurrent				
Yes	1.139	0.869		
No	1.0			

A Mann–Whitney test demonstrated a significant difference in the total number of examined lymph nodes between those patients who survived and died of pT1/T2N0 oral cancer; $P = .038$



多變量分析顯示：

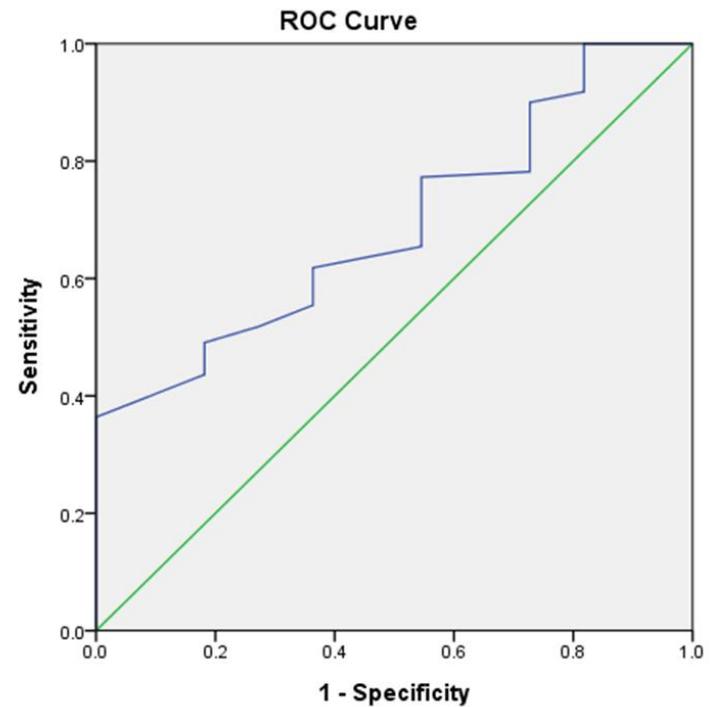
早期口腔癌患者(尚未頸部淋巴結轉移)

其存活率與下列因素有關

- (1) 口腔癌癌細胞的分化程度
- (2) 口腔癌癌細胞是否具有神經侵犯
- (3) 頸部淋巴擴清手術取下的淋巴結顆數

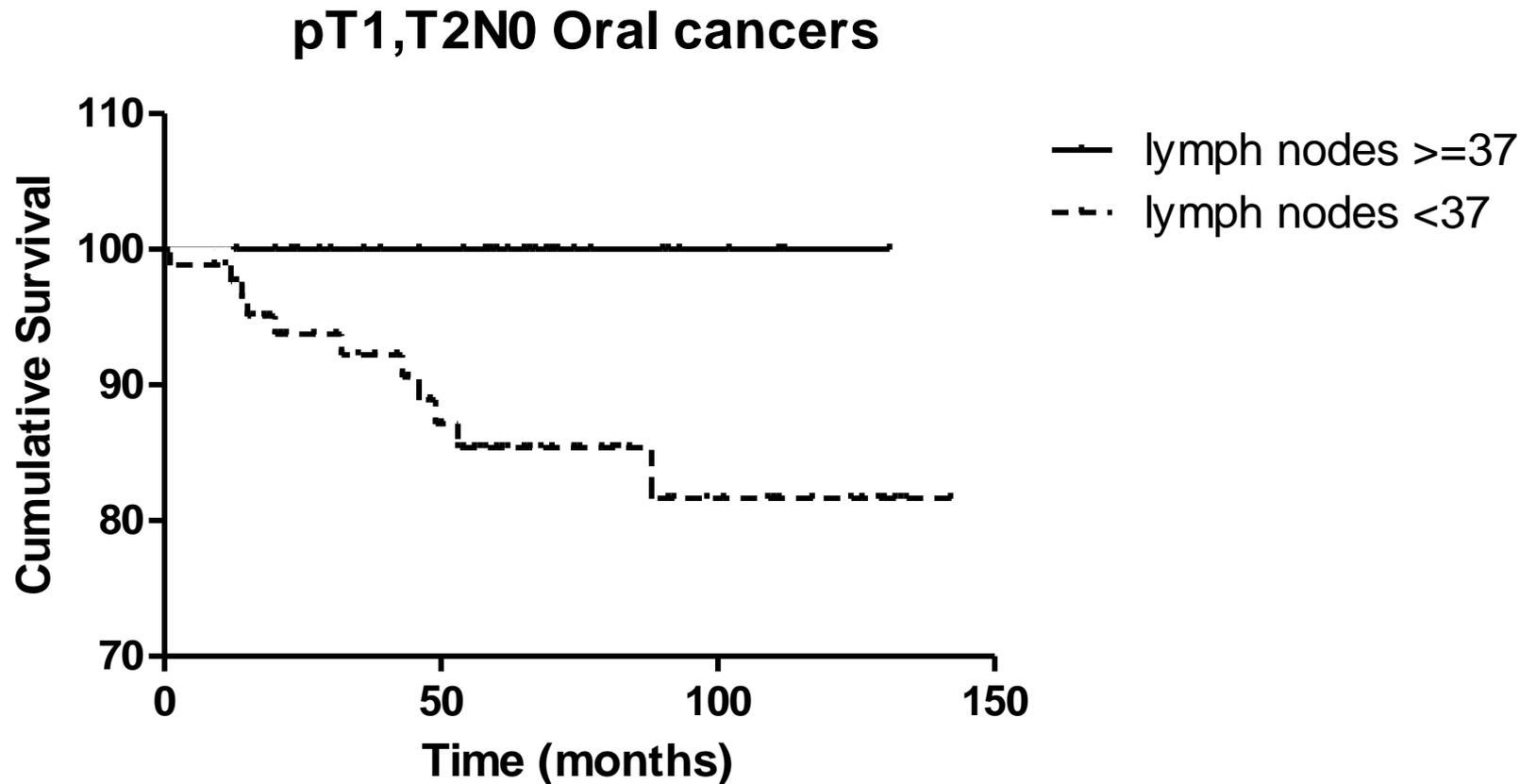
ROC curve

- Cut off point : 36.5



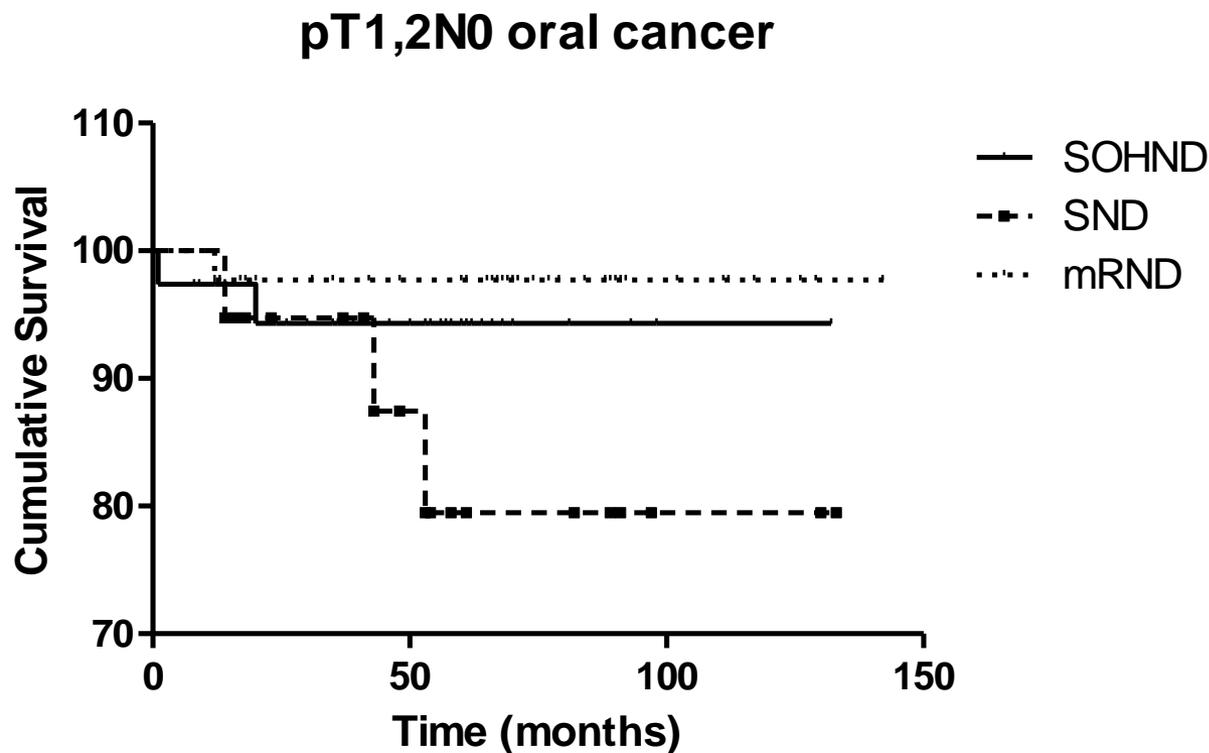
Diagonal segments are produced by ties.

Kaplan–Meier curves demonstrated a significant difference in survival between the total number of retrieved lymph nodes: ≥ 37 and < 37 ; $P = .019$



ROC及Kaplan-Meier 統計法顯示37顆淋巴結是個界限；一旦頸部淋巴擴清手術取下的淋巴結顆數大於等於37顆，其存活率可以高達100%，且明顯高於未達37顆之另一組。

Kaplan–Meier curves demonstrated the overall survival of patients with T1/T2N0 oral squamous cell carcinoma after a supraomohyoid neck dissection (SOHND), selective neck dissection (SND), and modified radical neck dissection (mRND); $P = .431$



我們同時也發現不同的頸部淋巴擴清手術並不影響早期口腔癌患者的存活率

口腔癌早期T1, T2 N0 患者--- 結論

1. 預防性頸部淋巴擴清手術對口腔癌早期T1, T2N0 患者是有幫助的，但不同的頸部淋巴擴清手術術式並不影響患者之後的存活率。
2. 施以頸部淋巴擴清手術獲取足夠的淋巴結顆數對存活率是有幫助與改善的。
3. 口腔癌的分化程度及癌細胞是否具有神經侵犯也是影響存活率的重要因素。
4. 假使早期口腔癌T1, T2N0 患者手術發現其淋巴結擴清顆數小於37顆，且病理報告顯示不良分化且神經侵犯，則建議患者需密集追蹤且會診腫瘤科醫師做相關性的放射線及化學藥物治療評估。

口腔癌晚期T3, T4 N0 患者其手術淋
巴結顆數與存活率之相關性

患者與實驗方法

- 2000年至2014年7月之回溯性研究
- 共247名晚期口腔癌cT3,T4 N0患者，其中177名接受頸部淋巴擴清手術及患部廣泛性切除手術而70名患者只接受患部廣泛性切除手術。

Demographics and clinical pathological characteristics of T3,T4 N0 oral cancer patients (total 247) with neck dissection	
Demographics	N (%)
Age	54.79 (30-86)
Gender	
Male	231 (93.5)
Female	16 (6.5)
Location	
Tongue	30 (12.1)
Buccal	102 (41.3)
Gum	82 (33.2)
Palate	19 (7.7)
Other	14 (5.7)
T & Stage classification	
III	48 (19.4)
IVA	190 (76.9)
IVB	9 (3.7)
Depth of invasion	Mean=15.7mm (113-134mm)
Margin	
>=5mm (safe margin)	21 (32.3)
<5mm (close margin)	36 (55.4)
0 mm (positive)	8 (12.3)
Differentiation	
Well	113 (45.7)
Moderate	124 (50.2)
Poor	10 (4.1)
Nerve invasion	
N-	216 (87.4)
N+	31 (12.6)
Vascular invasion	
V-	237 (96.0)
V+	10 (4.0)
Neck dissection	
Bilateral neck	36 (14.6)
SOHND (I,II,III)	18 (7.3)
Selective (I,II,III,IV)	13 (5.3)
Mrnd (I,II,III,IV,V)	110 (44.5)
Radiotherapy	
Negative	89(36.0)
Positive	158(64.0)
Recurrent	
Negative	206 (83.4)
Positive	41 (16.6)
Prognosis	
Survive	166 (67.2)
Expire	81 (32.8)

腫瘤復發與存活率之關係

Crosstab					
			復發10		Total
			0	1	
存活(1,0)	alive	Count	152	14	166
		% within 復發10	73.8%	34.1%	67.2%
	dead	Count	54	27	81
		% within 復發10	26.2%	65.9%	32.8%
Total	Count		206	41	247
	% within 復發10		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	24.379 ^a	1	.000	.000	.000	
Continuity Correction ^b	22.614	1	.000			
Likelihood Ratio	22.898	1	.000	.000	.000	
Fisher's Exact Test				.000	.000	
Linear-by-Linear Association	24.281 ^c	1	.000	.000	.000	.000
N of Valid Cases	247					

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13.45.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 4.928.

結果：腫瘤復發與存活率有明顯的相關

腫瘤侵犯深度與存活率之關係

Tumorthicknessmm_15 * 存活(1,0) Crosstabulation

			存活(1,0)		Total
			alive	dead	
Tumorthicknessmm_15	<15	Count	55	7	62
		% within 存活(1,0)	60.4%	31.8%	54.9%
	>=15	Count	36	15	51
		% within 存活(1,0)	39.6%	68.2%	45.1%
Total		Count	91	22	113
		% within 存活(1,0)	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5.861 ^a	1	.015	.018	.014	
Continuity Correction ^b	4.762	1	.029			
Likelihood Ratio	5.901	1	.015	.018	.014	
Fisher's Exact Test				.018	.014	
Linear-by-Linear Association	5.809 ^c	1	.016	.018	.014	.011
N of Valid Cases	113					

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.93.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 2.410.

結果： 腫瘤侵犯深度與存活率有明顯的相關。
當腫瘤侵犯深度 ≥ 15 mm，其存活率有明顯的下降。

腫瘤侵犯深度、腫瘤邊緣距離、腫瘤復發之相對關係

t test -- 有無復發

Group Statistics

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
復發10					
Tumor thickness (mm)	1	8	19.25	13.936	4.927
	0	105	15.48	11.310	1.104
Magin(mm)	1	3	3.67	2.082	1.202
	0	62	3.42	2.658	.338

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	of the Difference	
									Lower	Upper
Tumor thickness (mm)	Equal variances assumed	1.491	.225	.895	111	.373	3.774	4.215	-4.579	12.127
	Equal variances not assumed			.747	7.719	.477	3.774	5.049	-7.944	15.492
Magin(mm)	Equal variances assumed	.262	.610	.158	63	.875	.247	1.562	-2.874	3.368
	Equal variances not assumed			.198	2.328	.859	.247	1.248	-4.461	4.955

結果：腫瘤侵犯深度、腫瘤邊緣距離、腫瘤復發並無明顯相對關係。

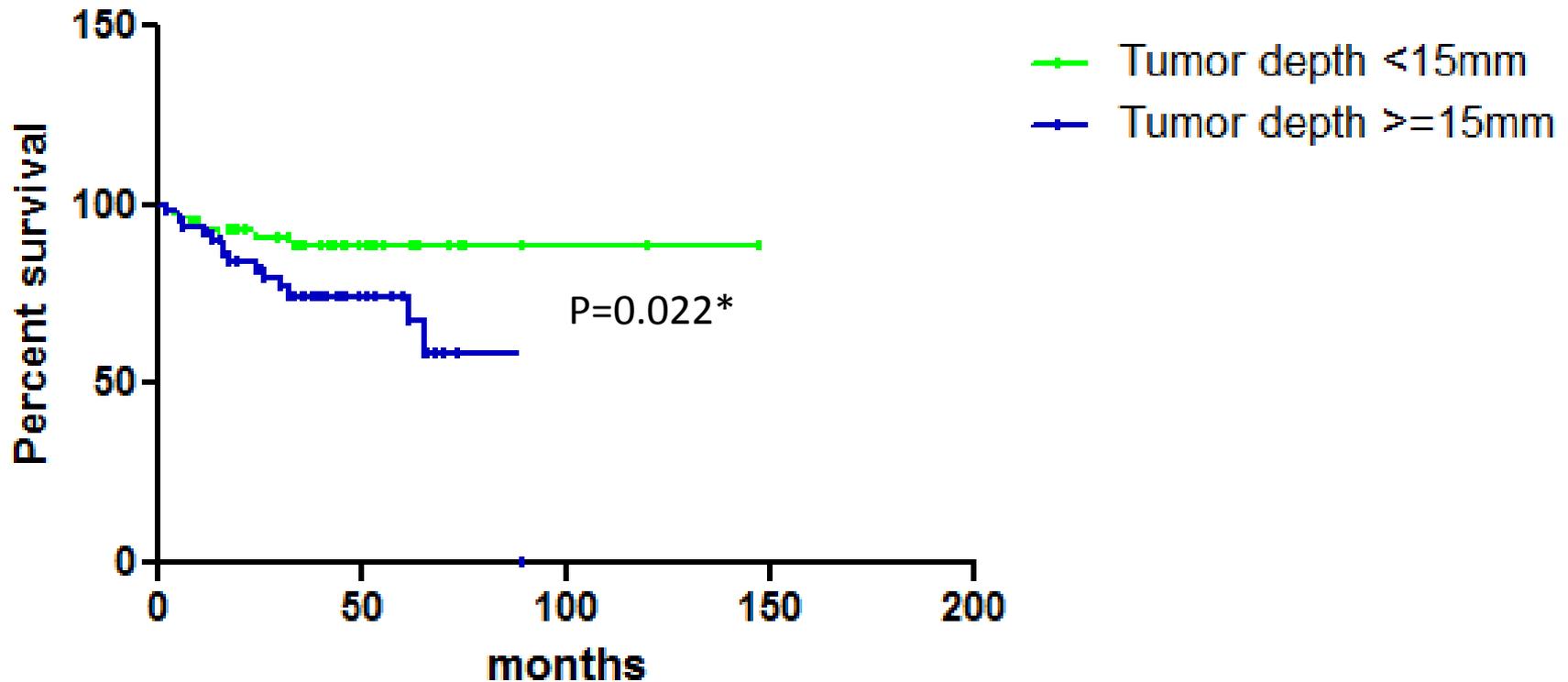
腫瘤侵犯深度、腫瘤邊緣距離、手術取下淋巴結顆數之相對關係

Pearson's correlation analysis

Correlations				
		淋巴結顆數	Magin(mm)	Tumor thickness (mm)
淋巴結顆數	Pearson Correlation	1	-.158	.156
	Sig. (2-tailed)		.279	.127
	N	175	49	97
Magin(mm)	Pearson Correlation	-.158	1	-.178
	Sig. (2-tailed)	.279		.162
	N	49	65	63
Tumor thickness (mm)	Pearson Correlation	.156	-.178	1
	Sig. (2-tailed)	.127	.162	
	N	97	63	113

結果: 腫瘤侵犯深度、腫瘤邊緣距離、手術取下淋巴結顆數之間並無明顯相對關係。

Survival proportions



結果：腫瘤侵犯深度與存活率有明顯的相關。
當腫瘤侵犯深度 \geq 15mm，其存活率有明顯的下降。

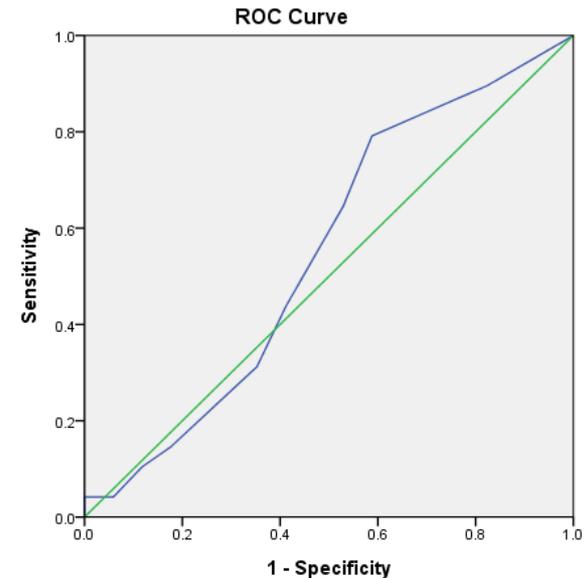
Case Processing
Summary

存活 10_ROC	Valid N (listwise)
Positive ^a	48
Negative	17
Missing	182

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state. The positive actual state is 1.

腫瘤邊緣距離、存活率之關係

結果：腫瘤邊緣距離與存活率並無明顯相對關係。



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result \ Magin(mm)

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.548	.088	.555	.375	.722

The test result variable(s): Magin(mm) has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

手術取下淋巴結顆數 與存活率之關係

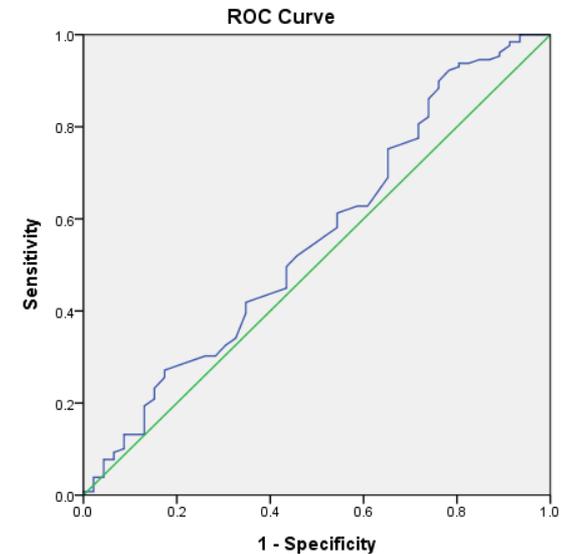
結果：手術取下淋巴結顆數與存活率
並無明顯相對關係。

Case Processing Summary

存活	Valid N (listwise)
10_ROC ^a	
Positive ^b	129
Negative	46
Missing	72

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state.

a. The test result variable(s): 淋巴結顆數 has at least one tie
b. The positive actual state is 1.



Area Under the Curve

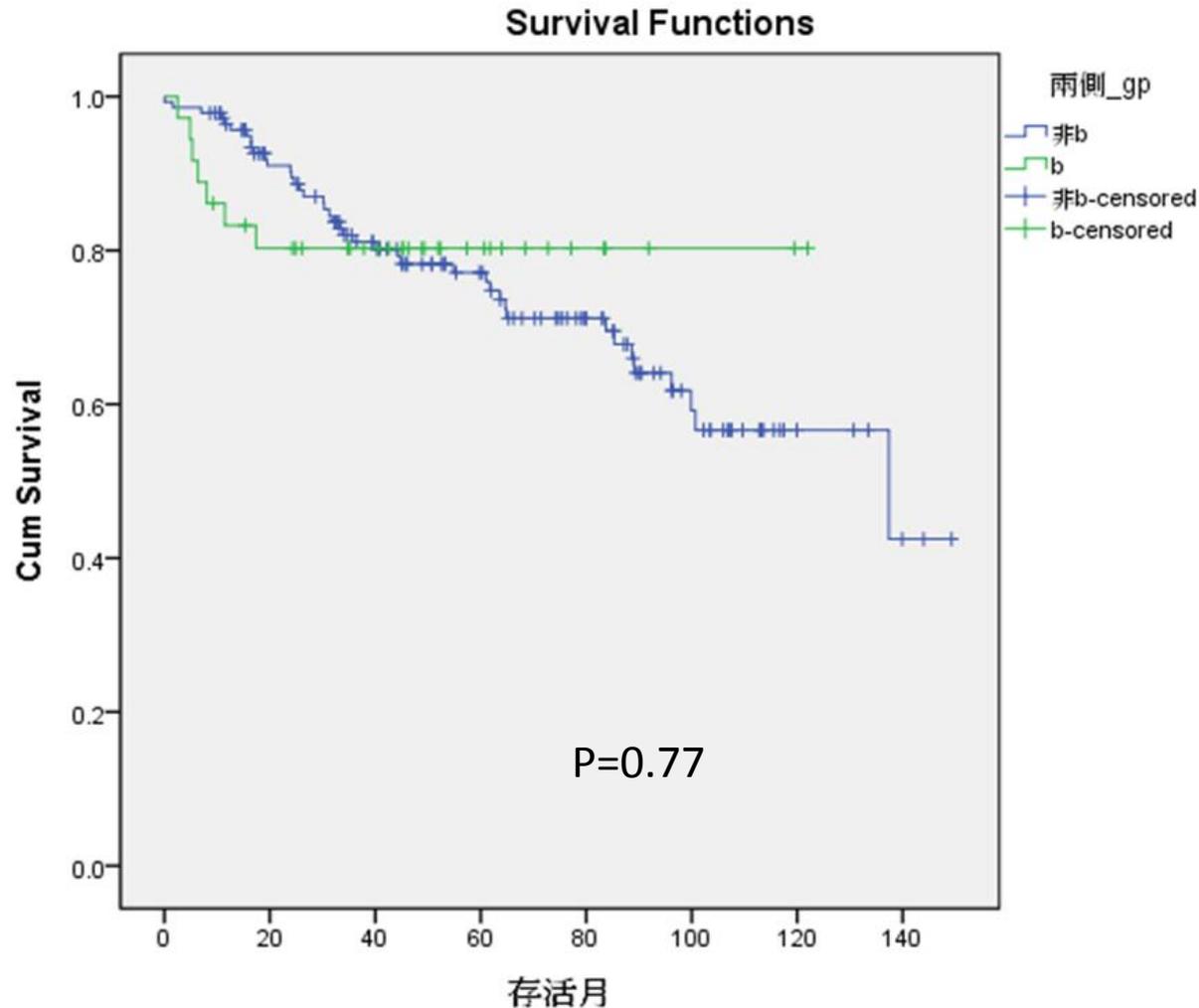
Test Result \ 淋巴結顆數				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.556	.051	.261	.456	.656

The test result variable(s): 淋巴結顆數 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

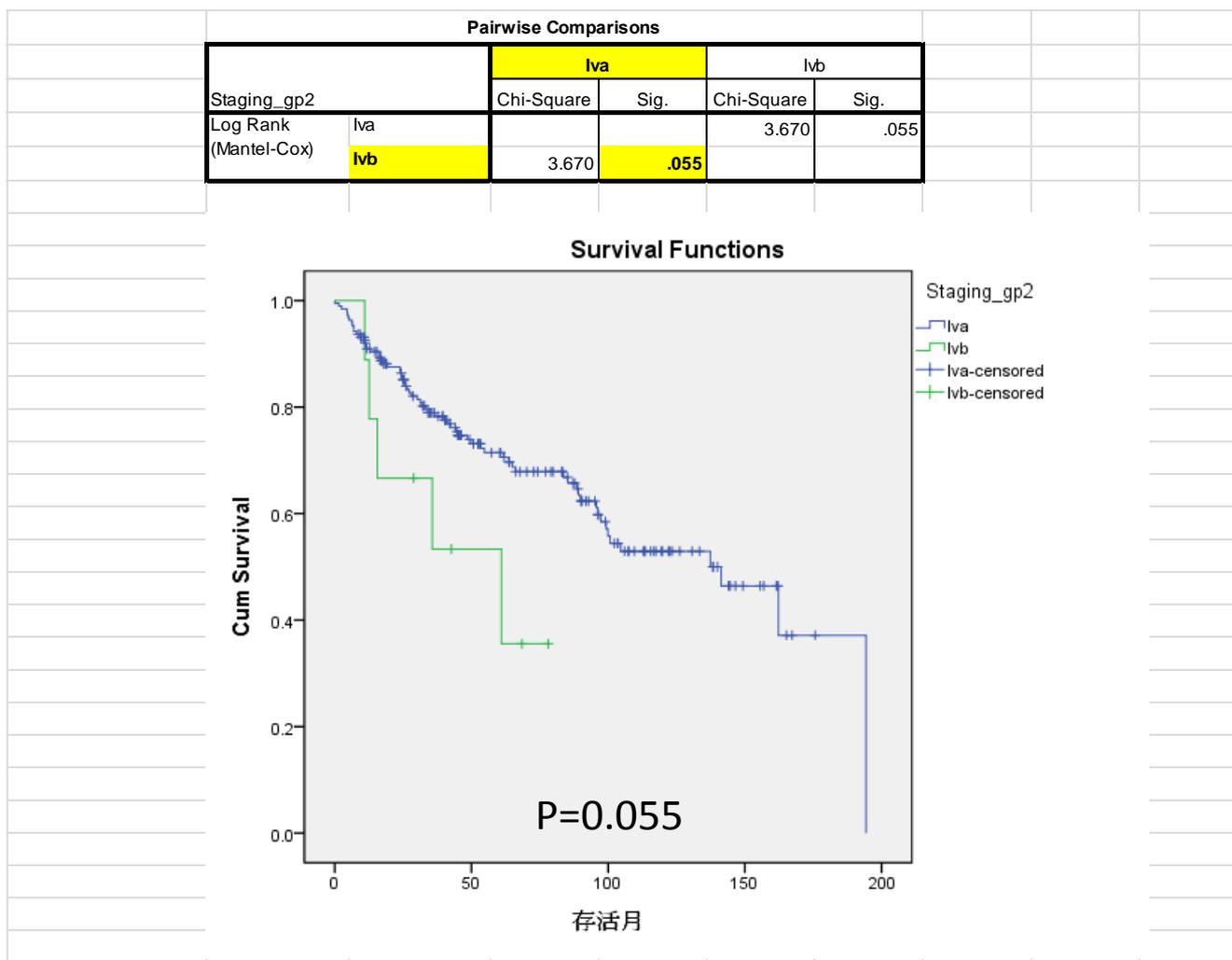
b. Null hypothesis: true area = 0.5

單側與雙側頸部淋巴結擴清手術與存活率之關係



結果：單側或雙側頸部淋巴結擴清手術與存活率並無明顯相對關係。

口腔癌第四期(IVa與IVb)之存活率關係



結果:口腔癌第四期(IVa 與IVb)存活率並無明顯相對關係。

T3,T4N0 oral cancer patients Expire 81 Survive 166	Univariable Method: (cox regression analysis)		Multivariable Method: Forward stepwise (Conditional LR)	
	HR (95%)	P value	HR (95%)	P value
Age	1.005(0.984-1.026)	0.657		
Tumor thickness	1.040(1.001-1.079)	0.044*		
Differentiation				
Well	1.0	0.097		
Moderate	1.638(1.034-2.594))	0.035*		
Poor	1.706(0.601-4.840)	0.315		
Neck dissection				
Negative	1.0			
Positive	2.397(1.349-4.258)	0.003**		

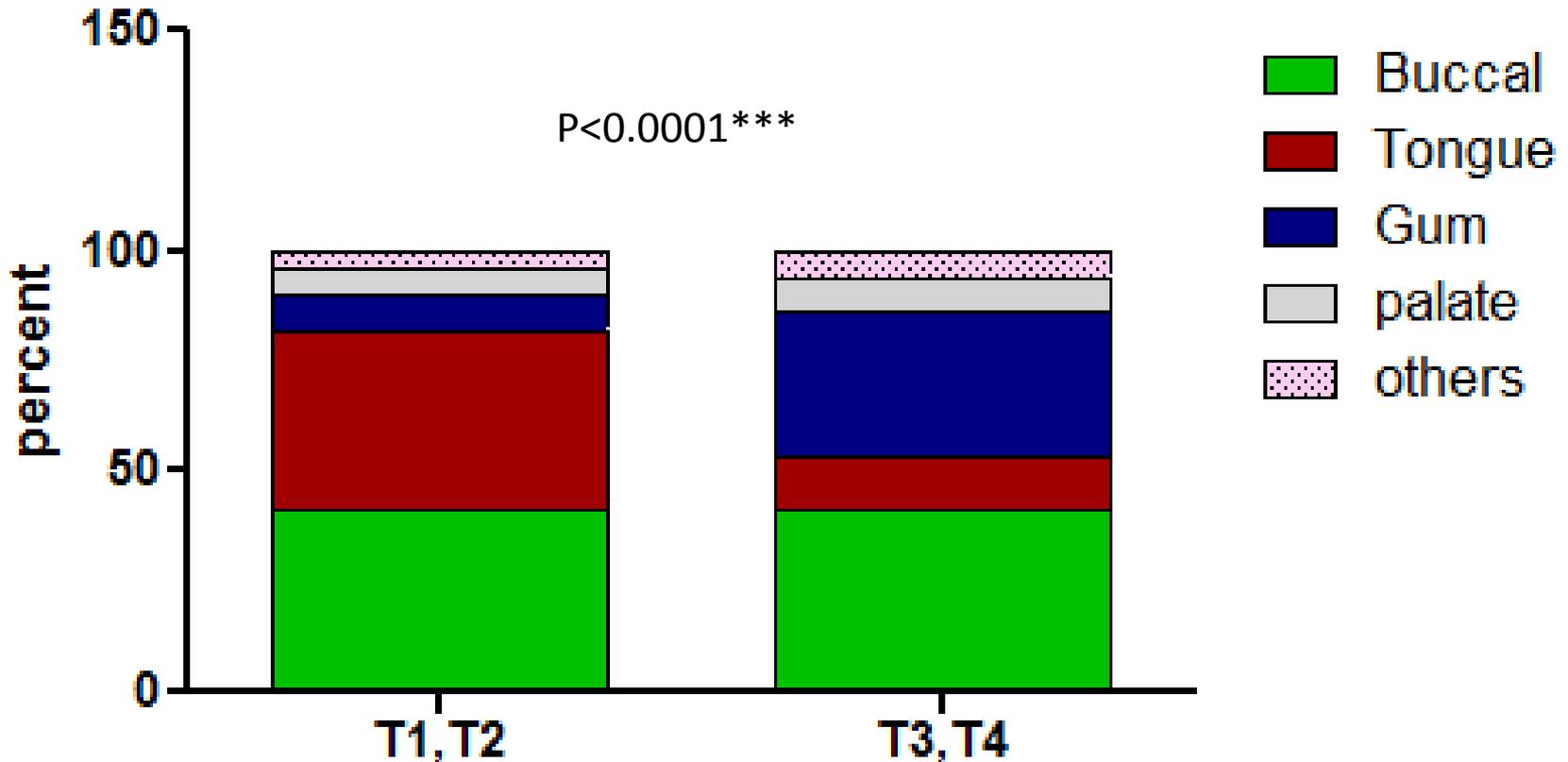
口腔癌晚期T3,T4 N0 患者--- 結論

- 手術取下淋巴結顆數與存活率並無明顯相關
- 中度分化程度比起良好分化口腔癌患者有較差的存活率
- 腫瘤侵犯深度與存活率有明顯的相關，當腫瘤侵犯深度 $\geq 15\text{mm}$ ，其存活率有明顯的下降。
- 口腔癌第四期(IVa 與IVb)存活率雖然並無明顯相對差異($p=0.055$)，但口腔癌第四期IVb 存活率呈現明顯下降。
- 頸部淋巴結擴清手術對T3,4N0 口腔癌患者存活率有改善並提高存活率的效果。
- 單側或雙側頸部淋巴結擴清手術與存活率並無明顯相對關係。

口腔癌早期T1,T2 N0與晚期T3,T4 N0
患者之間臨床變化與差異

Demographics and clinical pathological characteristics of T1,T2 N0 and T3,T4 N0 oral cancer patients with neck dissection					
Demographics	N (%)		N(%)		P value
	T1, T2 N0 (126 cases)		T3,T4 N0 (247 cases)		
Age	52.9(30-87)		54.79 (30-86)		
Gender					P=0.999
Male	112 (88.9)		231 (93.5)		
Female	14 (11.1)		16 (6.5)		
Location					P<0.0001***
Tongue	52 (41.3)		30 (12.1)		
Buccal	51 (40.5)		102 (41.3)		
Gum	10 (7.9)		82 (33.2)		
Palate	8 (6.3)		19 (7.7)		
Other	5 (4.0)		14 (5.7)		
T & Stage classification					
I	43 (34.1)		III		48 (19.4)
II	83 (65.9)		IVA		190 (70.9)
			IVB		9 (3.6)
Depth of invasion	Mean=5.24mm(0.5-23mm)		Mean=15.7mm (113-134mm)		
Margin					P=0.0001***
>=5mm (safe margin)	23(60.6)		21 (32.3)		
<5mm (close margin)	14(36.8)		36 (55.4)		
0 mm (positive)	1(2.6)		8 (12.3)		
Differentiation					P=0.082
Well	55 (43.7)		113 (45.7)		
Moderate	65 (51.6)		124 (50.2)		
Poor	6 (4.7)		10 (4.1)		
Nerve invasion					P=0.499
N-	115 (91.3)		216 (87.4)		
N+	11 (8.7)		31 (12.6)		
Vascular invasion					p=0.407
V-	124 (98.4)		237 (96.0)		
V+	2 (1.6)		10 (4.0)		
Neck dissection			Neck dissection		
SHND (I,II)	4 (3.2)		Bilateral neck		36 (20.3)
SOHND (I,II,III)	43 (34.1)		SOHND (I,II,III)		18 (10.2)
Selective (I,II,III,IV)	26 (20.6)		Selective (I,II,III,IV)		13 (7.3)
Mrnd (I,II,III,IV,V)	53 (42.1)		Mrnd (I,II,III,IV,V)		110 (62.2)
Radiotherapy					
Negative	110 (87.3)		89(36.0)		
Positive	16 (12.7)		158(64.0)		
Recurrent					P=0.422
Negative	111 (88.1)		206 (83.4)		
Positive	15 (11.9)		41 (16.6)		
Prognosis					P<0.001***
Survive	115 (91.3)		166 (67.2)		
Expire	11 (8.7)		81 (32.8)		

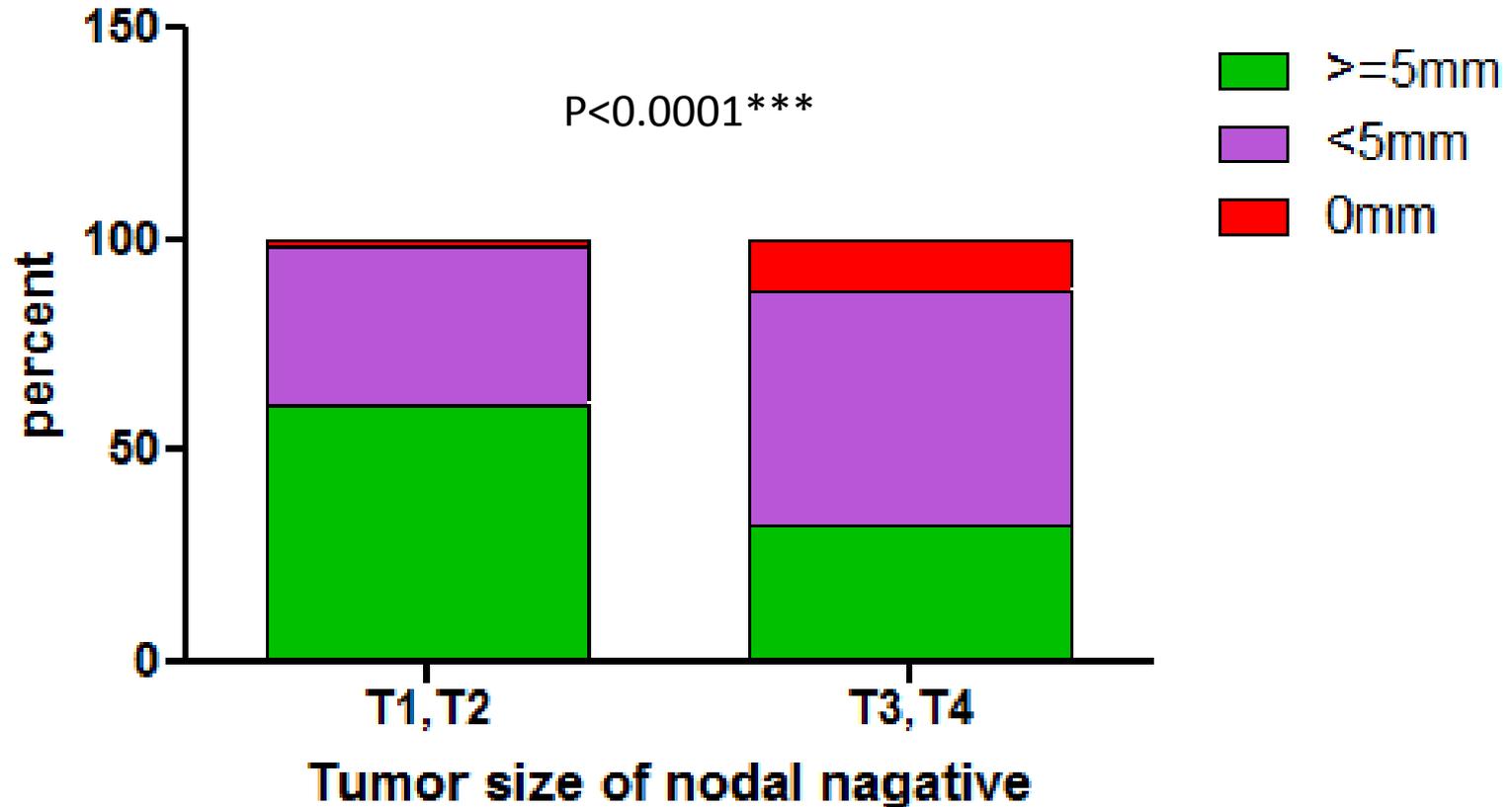
Locational distribution of T1,2 vs T3,4



結果:

1. 晚期舌癌的比例明顯下降,而牙齦癌的比例明顯上升
2. 頰癌不管在早期或晚期的比例無明顯差異

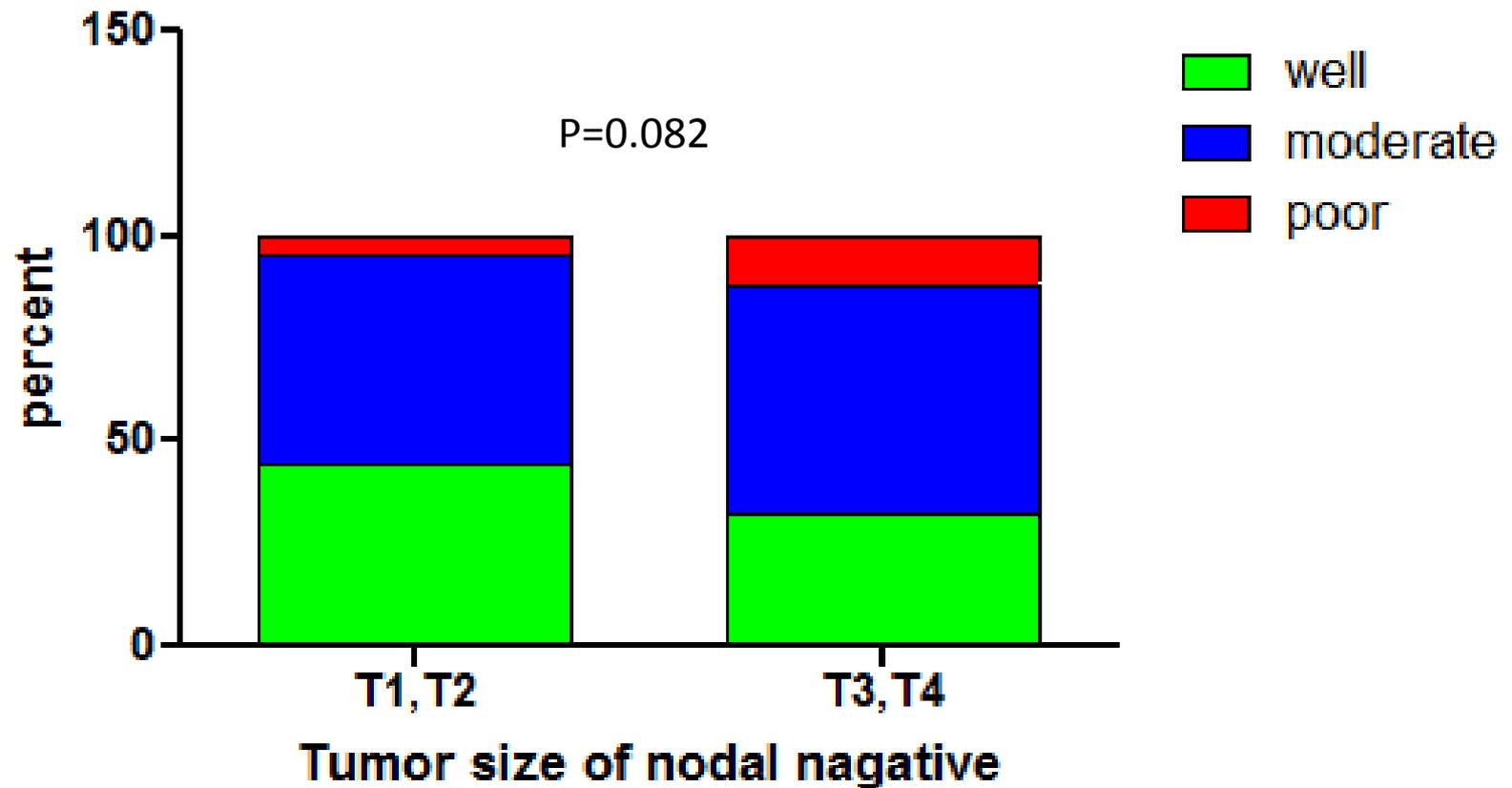
margin distribution



結果:

1. 晚期口腔癌安全邊緣距離(safe margin $\geq 5\text{mm}$, green color)比例明顯下降
2. 晚期口腔癌邊緣距離侵犯(margin involvement, red color)比例明顯增加

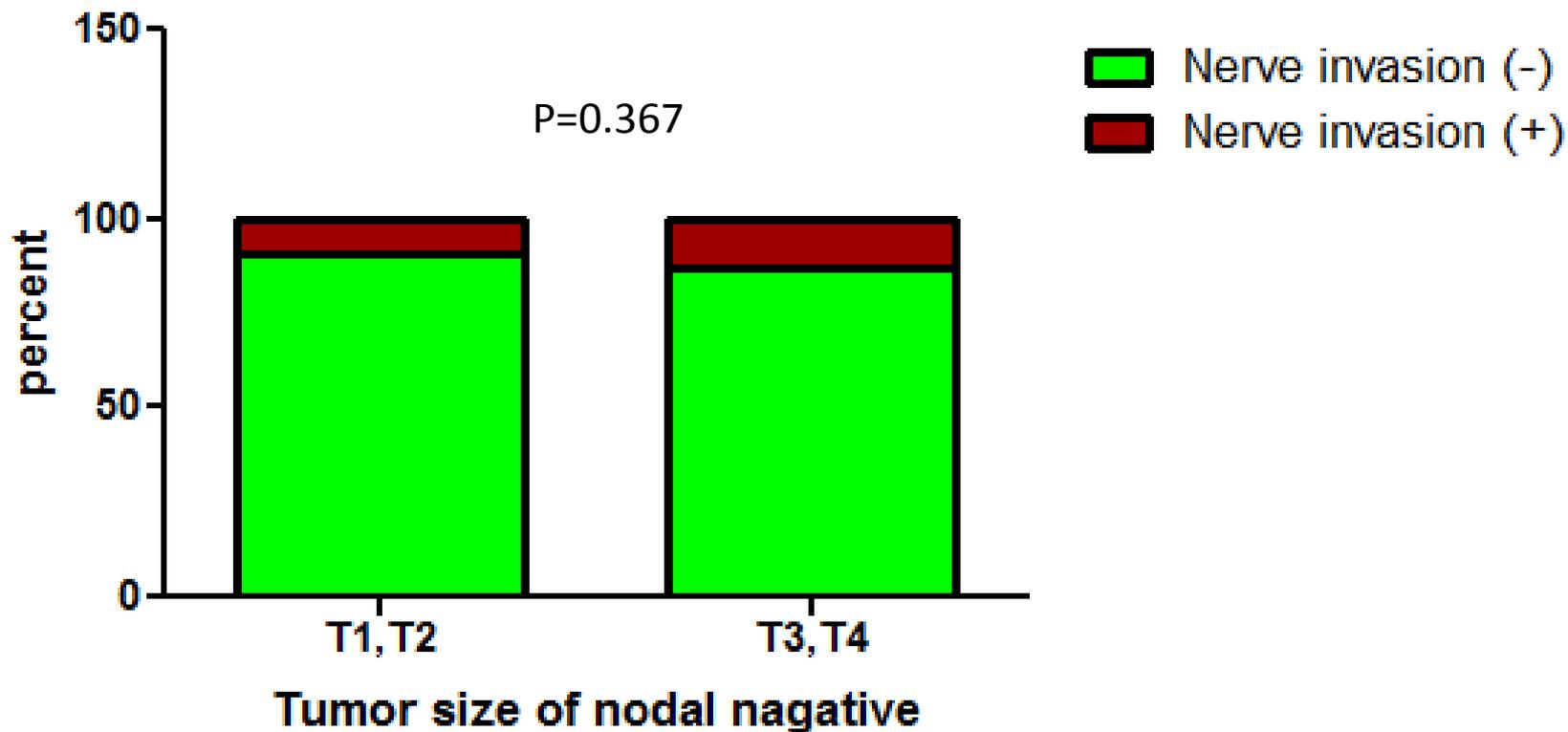
Differentiation distribution



結果:

1. 晚期口腔癌患者中度分化與低度分化有上升趨勢
2. 晚期口腔癌患者高度分化則有下降趨勢

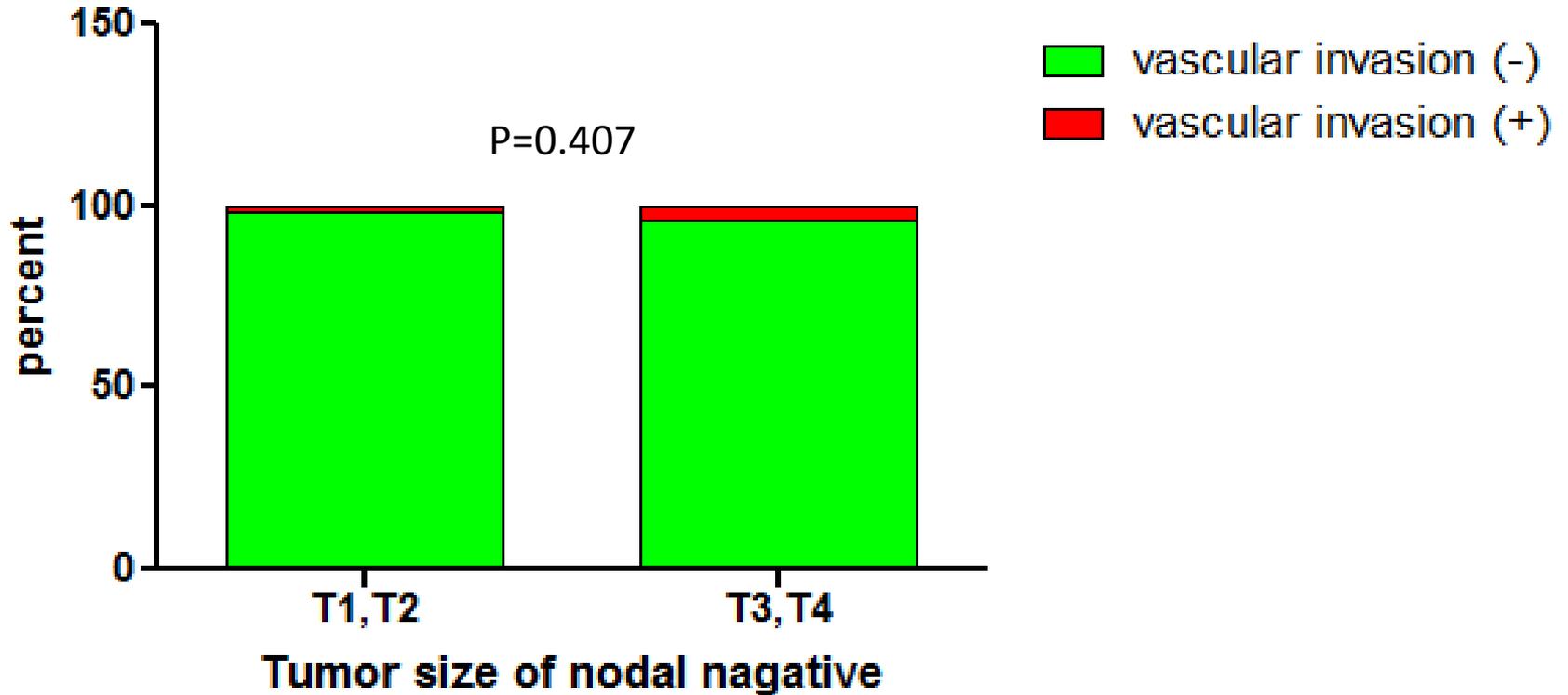
Nerve invasion distribution



結果:

晚期口腔癌患者神經侵犯比率有上升之趨勢，但無統計上之差異。

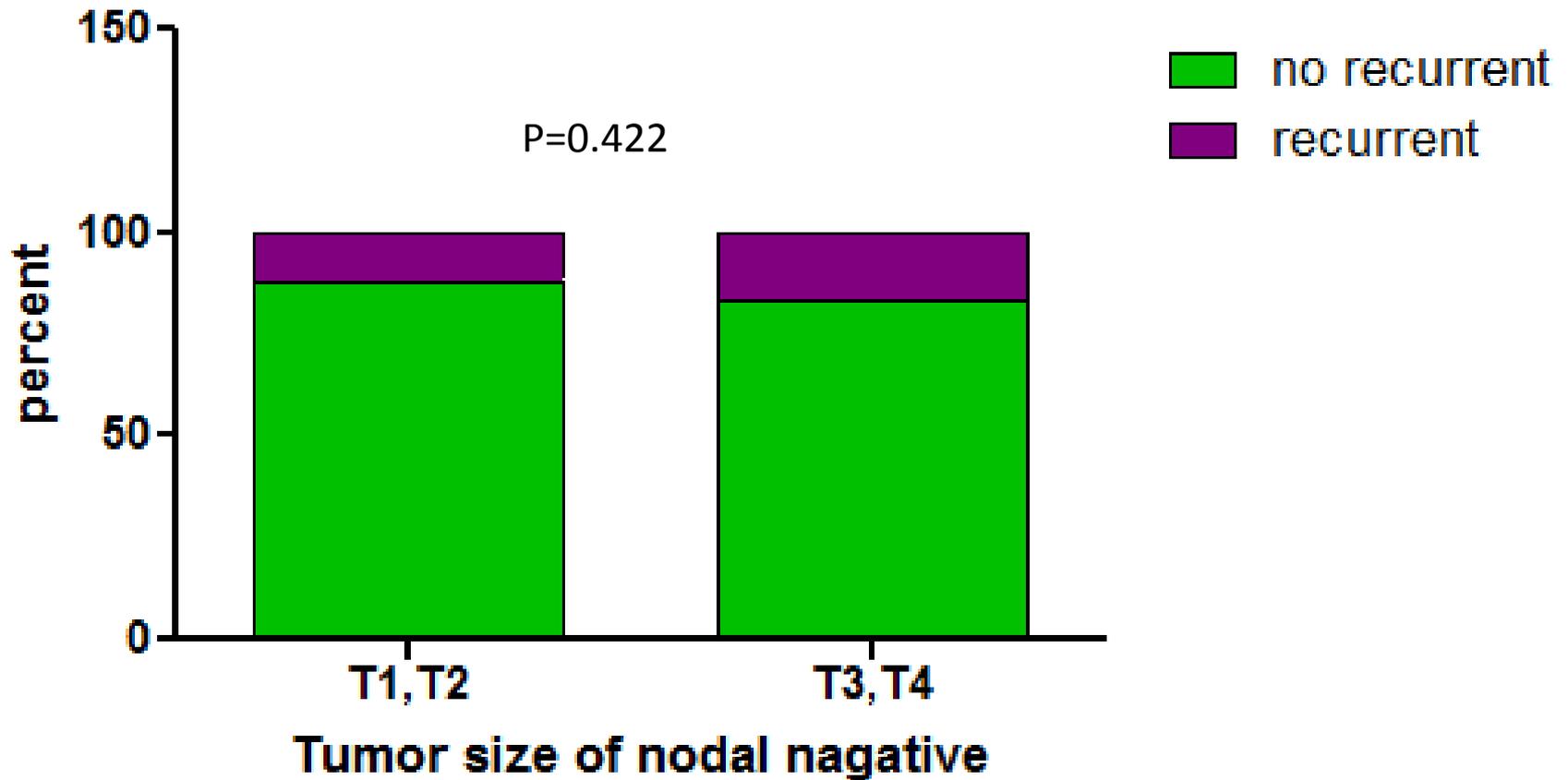
vascular invasion distribution



結果:

晚期口腔癌患者淋巴血管侵犯比率有上升之趨勢，但無統計上之差異。

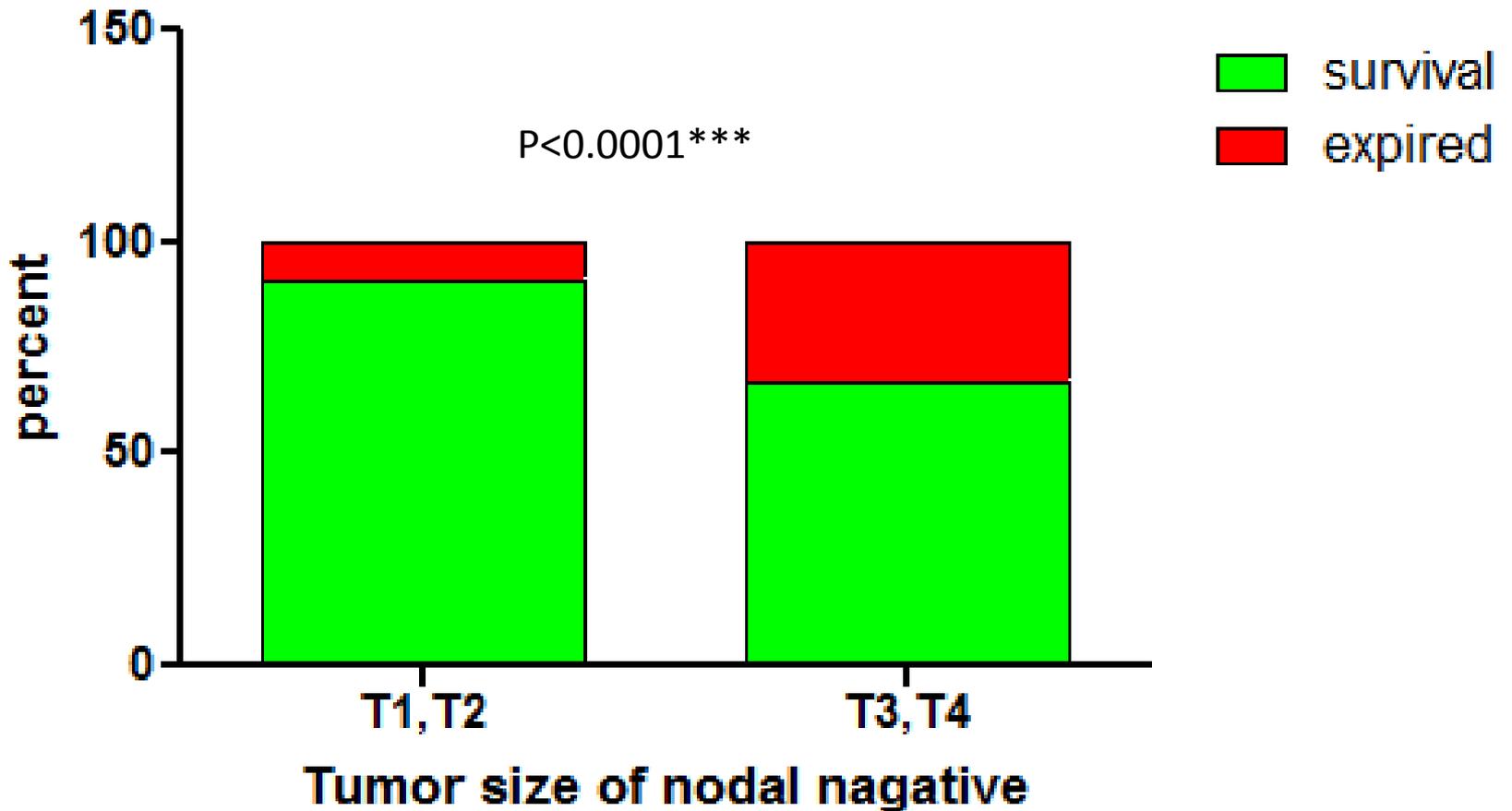
Recurrent distribution



結果:

口腔癌患者腫瘤大小與復發並無統計上之相關。

Survival distribution



結果:

1. 口腔癌患者腫瘤大小與存活率有明顯相關
2. 晚期口腔癌患者存活率明顯下降

口腔癌早期T1,T2 N0與晚期T3,T4 N0 患者之間臨床變化與差異

結論：

1. 相對於早期口腔癌患者，晚期口腔癌女性比例較低

可能因素：

因為女性患者警覺性較高，主動求診意願高且較易於早期口腔癌被篩檢出；因此晚期口腔癌的比例相對較低。

2. 晚期舌癌的比例明顯下降，而牙齦癌的比例明顯上升；頰癌則不管在早期或晚期的比例無明顯差異

可能因素：

早期的舌癌腫瘤往頰側生長，造成晚期口腔癌患者牙齦癌的比例上升。

3. 晚期T3, T4 N0 安全邊緣(safe margin) 比例降低，而接近邊緣(close margin) 及邊緣侵犯(positive margin) 的比例上升。

可能因素：

(1)當腫瘤大時，手術者可能心理壓力或視覺影響或解剖位置關係造成手術安全邊緣不夠 (margin)。

(2)當腫瘤大時，腫瘤立體空間關係造成不易掌控手術安全邊緣(margin)。

4. 腫瘤大時，也容易隨著時間拉長使高度分化(well differentiation)變成中度或低度分化(moderate or poor differentiation)
5. 神經侵犯與淋巴血管侵犯可能在早期就已經決定腫瘤特性，並不會隨著時間增長或腫瘤變大而增加其侵犯的比例。
6. 只要治療得當，晚期口腔癌患者其復發比例並不會因此而明顯增加。
7. 晚期口腔癌患者其存活率還是明顯下降, 可能與以下有關
 - (1) 癌細胞分化的程度
 - (2) 腫瘤侵犯的深度
 - (3) 是否施行頸部淋巴結擴清手術
 - (4) 患者本身基因的差異
8. 手術取下淋巴結顆數似乎是與早期口腔癌T1,T2 N0比較有關係，而晚期口腔癌T3,T4 N0則與淋巴結轉移顆數比例較有關係。

總結

- 淋巴結顆數及口腔癌的分化程度及是否具有神經侵犯與早期口腔癌患者T1,T2N0 存活率有明顯相關，且可用來預測口腔癌患者術後的癒後。
- 腫瘤侵犯深度及中度分化與晚期口腔癌患者T3,T4N0 存活率有明顯相關，且可用來預測口腔癌患者術後的癒後。
- 不管早期或晚期口腔癌患者，施行頸部淋巴結擴清手術皆能提高其存活率。
- 對於晚期口腔癌患者，足夠的手術安全邊緣以提高存活率是必需的。