

200925068A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

センチネルリンパ節理論による頭頸部癌微小転移の
解明と個別的治療法の開発

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川泰久

平成22(2010)年 5月

I. 総括研究報告		
センチネルリンパ節理論による頭頸部癌微小転移の解明と個別的治療法の開発		
長谷川 泰久	-----	3
(資料1)「頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態調査」 調査研究実施計画書		
(資料2)「頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態調査」表		
(資料3) 口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究-臨床第2相試験- 研究計画書、説明文書、症例報告書		
II. 分担研究報告		
1. 頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態に関する研究		
吉本 世一	-----	60
2. 分子生物学的手法による頭頸部癌リンパ節転移診断の臨床的意義の検討に関する研究		
松塚 崇	-----	64
3. 近赤外蛍光カラーイメージングを使用した頭頸部センチネルリンパ節同定への応用に関する研究		
甲能 直幸	-----	66
4. センチネルリンパ節理論による頭頸部微小転移の解明と個別的治療法の開発に関する研究		
本間 明宏	-----	67
(資料) 自主臨床研究 口腔癌における動注化学療法によるセンチネルリンパ節への薬剤の移行性と その臨床的意義の解明		
5. センチネルリンパ節理論による頭頸部微小転移の解明と個別的治療法の開発に関する研究		
塩谷 彰浩	-----	75
6. 頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節(SN)理論によるlymphatic chemotherapyの確立に関する研究		
横山 純吉	-----	77
7. 口腔癌のセンチネルリンパ節(SN)検索の基礎的研究		
藤岡 保範	-----	79
8. センチネルリンパ節理論による頭頸部微小転移の解明と個別的治療法の開発に関する研究		
小須田 茂	-----	81
9. 分子生物学的手法を用いた転移リンパ節の迅速診断法に関する研究		
古屋 信彦	-----	83
10. センチネルリンパ節理論による頭頸部微小転移の解明と個別的治療法の開発に関する研究		
吉田 知之	-----	85
11. 分子標的手法による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断の有用性の検討		
永藤 裕	-----	86
12. 口腔癌に対するセンチネルリンパ節薬物療法に関する研究		
吉崎 智一	-----	87
13. センチネルリンパ節理論による頭頸部癌微小転移の解明と個別的治療法の開発 ～磁性体造影剤を用いたMRIによる頸部リンパ節転移診断～		
上村 裕和	-----	88
(資料) 磁性体造影剤を用いたMRIによる頸部リンパ節転移診断(頭頸部癌)		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	94

総括研究報告書

センチネルリンパ節理論による頭頸部癌微小転移の解明と個別的治療法の開発

研究代表者 長谷川 泰久 愛知県がんセンター 頭頸部外科部長

研究要旨

全体研究である多施設共同臨床試験および調査研究について検討を重ね計画し、実施した。さらに分担研究である新たな画像と分子生物学的診断法の研究について検討した。

1) 頭頸部癌リンパ節生検法の症例登録によるデータベース化とガイドライン作成： 調査研究計画「頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態調査」を実施した。口腔咽喉頭癌でこれまでに各施設でセンチネルリンパ節生検を行った症例を調査対象とした。7施設、計177症例のセンチネルリンパ節(SN)生検術の実態調査を行った結果、本研究によるSN生検の偽陰性率は6.9%であった。今後さらに集積を重ね、手技のガイドライン化のための基礎データとする。

2) 口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究-臨床第2相試験-： 本研究のプロトコールとCRFを作成した。目的は臨床的にリンパ節転移を認めないlateT2とT3口腔癌症例について放射性トレーサーを用いたセンチネルリンパ節同定および生検を行い、SNナビゲーション領域頸部郭清術の有用性を検証することである。選択的頸部郭清術は従来の画一的な領域の郭清から、より個別化された選択的郭清術へと変わる。平成21年12月からは登録を開始し、1月にweb登録を導入、これまで6施設でweb登録システムの導入を完了した。

3) 咽喉頭癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究： 分担研究者の実行可能性の研究の結果を基に、多施設での前向き研究の計画を検討した

4) 分子生物学的手法によるセンチネルリンパ節微小転移検出とその臨床応用
従来の迅速病理組織診断に代わる分子生物学的診断手法として、loop mediated isothermal amplification methodとその応用であるOne Step Nucleic Acid Amplification法の臨床応用を検討した。①頭頸部扁平上皮癌の検出に最適なマーカーの探索を基礎研究として2施設で開始した。②さらに乳癌で確立されたマーカーのサイトケラチン19が頭頸部癌で有用であるかの臨床試験を倫理委員会の承認を得て2施設で開始した。

5) 放射性同位元素を用いないセンチネルリンパ節診断法の開発： 被爆のないより安全な、さらに空間分解能に優れたSN検出法として、①磁性体造影剤を用いたSN診断法(MRI lymphography)と②インドシアニンググリーン蛍光法によるSN生検法の開発の基礎および臨床研究に着手した。口腔癌手術症例に磁性体造影剤を用いたMRI lymphographyを行い、至適条件の検証を1施設で開始した。ICG蛍光法は超高感度CCDと光学フィルターを組み合わせた新カメラシステムを用い、臨床応用の前段階として動物を用いた基礎研究を開始した。

6) センチネルリンパ節標的治療(薬物療法)の研究：
転移リンパ節の制御に、SN理論に基づくリンパ管を利用したlymphatic chemotherapyを頭頸部癌で開発する基礎および臨床的研究を3施設で開始した。

分担研究者

吉本 世一

国立がんセンター中央病院

頭頸部外科 医員

松塚 崇

福島県立医科大学

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

甲能 直幸

杏林大学医学部

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

本間 明宏

北海道大学医学部

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

塩谷 彰浩

防衛医科大学校

耳鼻咽喉科 教授

横山 純吉

順天堂大学医学部

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授

藤岡 保範

杏林大学医学部

病理学 教授

小須田 茂

防衛医科大学校

核医学 教授

古屋 信彦

群馬大学医学部

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

吉田 知之

東京医科大学八王子医療センター

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

永藤 裕

杏林大学医学部

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

吉崎 智一

金沢大学医学部

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

上村 裕和

大阪府立成人病センター

頭頸部外科 副部長

本邦では頭頸部がんに対するセンチネルリンパ節 (SN) 生検についてはその有用性は認識されているものの、一部の施設を除いては未だ普及しているとは言えない状況にある。そこで本研究では、積極的に SN 生検を施行している施設を対象に実態調査をすることで、本邦における頭頸部がんに対する SN 生検の有用性、問題点などを明らかにし、ガイドライン作成の基礎データを集積するのが目的である。

2) 口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究-臨床第2相試験-
臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌においても潜在的リンパ節転移が約20~30%あるといわれている。これまで、T1, T2口腔癌においては、原発部位のみ切除し頸部リンパ節については経過観察をする方法と、初回手術時に選択的頸部郭清をする方法が行われた。経過観察中に見出されたリンパ節転移が既に進行した状態である症例を時に経験すること、選択的頸部郭清施行群においては約7割の病理組織学転移陰性が存在すること、さらに郭清領域外リンパ節に再発を認める例があることから、初回治療時の頸部リンパ節ステージングの重要性が再認識され、従来の画像診断を超える精度の高い新たなステージング法の開発が望まれているのが現状である。

3) 咽喉頭癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究
咽喉頭癌症例で機能温存手術、特に経口的切除可能例ではリンパ節転移に対してもSN生検法により手術の低侵襲化が求められている。

4) 分子生物学的手法によるセンチネルリンパ節微小転移検出とその臨床応用

頭頸部癌に対する治療法は主に画像等による臨床診断と病理組織診断により決定されている。しかしながら、画像や生検組織の病理組織学的所見より頸部リンパ節の微小転移を正確に診断することは困難である。迅速病理組織診断および準連続切片作製は術中応用が可能なレベルにまで達してきたが、SN生検の結果に基づいて安全な頸部リンパ節転移に対する縮小手術を実用化するためには、より精度の高い術中リンパ節転移検出技術を開発することが必要である。

5) 放射性同位元素を用いないセンチネルリンパ節診断法の開発

A. 研究目的

1) 頭頸部癌リンパ節生検法の症例登録によるデータベース化とガイドライン作成

被爆のないより安全な、さらに空間分解能に優れたSN検出法として、磁性体造影剤を用いたMRI lymphographyとインドシアニンググリーン(ICG)蛍光法によるSN生検法の開発の研究をさらに進める。

6) センチネルリンパ節標的治療(薬物療法)の研究

SNは微小転移が存在する可能性のある部位であり、手術療法以外の治療法の標的ともなり得る。リンパ移行性の高い抗癌剤封入粒子をSNに集積させる薬物療法が新規の転移抑制治療となる可能性がある。

B. 研究方法

1) 頭頸部癌リンパ節生検法の症例登録によるデータベース化とガイドライン作成

「臨床研究に関する倫理指針」に従い調査研究計画「頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態調査」(資料1)を実施した。計画書で1.目的、2.対象と方法(1)連結可能匿名化について(2)データの種類(3)初期データフォーマット、3.研究の医学的意義、4.研究の社会的意義、5.倫理的問題点、6.研究組織、7.研究資金等を明らかにし、研究代表施設で倫理委員会の承認を得た。口腔咽喉頭癌でこれまでに各施設でセンチネルリンパ節生検を行った症例を調査対象とした。協力施設および症例数は、愛知県がんセンター(87例)、福島県立医大(30例)、防衛医大(20例)、群馬大(17例)、杏林大(11例)、東京医大(10例)、鳥取大(2例)の計7施設、177例が対象となった。このうち防衛医大の20例は喉頭癌または下咽頭癌であったが、それ以外の157例は全例口腔癌であった。これらの症例につき実態調査を行った結果の集計を行った。

本研究項目は主任研究者長谷川、分担研究者吉本、甲能が中心になって行った。

2) 口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究-臨床第2相試験-

本研究のプロトコールとCRFを作成した。代表施設での倫理委員会の承認を受け、全研究分担施設での倫理委員会への申請手続に入った。目的は臨床的にリンパ節転移を認めないlateT2とT3口腔癌症例について放射性トレーサーを用いたSN同定および生検を行い、SN領域頸部郭清術の有用性を検証することである。選択的頸部郭清術は従来の画一的な領域の郭清から、より個別化された選択的郭清術へと変

わる。主要エンドポイントはSN領域のリンパ節転移偽陰性率である。登録期間年2年で、計56例(SN同定率95%、片側有意水準0.05、パワー0.8)を登録予定数とした。

本研究項目は主任研究者長谷川、分担研究者吉田が中心になって行った。

3) 咽喉頭癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究

分担研究者の実行可能性の研究の結果を基に、多施設での前向き研究の計画を検討した。

本研究項目は分担研究者塩谷が中心になって行った。

4) 分子生物学的手法によるセンチネルリンパ節微小転移検出とその臨床応用

従来の迅速病理組織診断に代わる分子生物学的診断手法として、loop mediated isothermal amplification method(LAMP法)とその応用であるOne Step Nucleic Acid Amplification(OSNA法)の臨床応用を検討した。①頭頸部扁平上皮癌の検出に最適なマーカーの探索を基礎研究として2施設で開始した。②さらに乳癌で確立されたマーカーのサイトケラチン(CK)19が頭頸部癌で有用であるかの臨床試験を倫理委員会の承認を得て2施設で開始した。OSNA法ではリンパ節を可溶化し、該試料中に内在するRNAを抽出・精製することなく、CK19mRNAを直接増幅・検出し、転移診断を行う。この中間解析データを第11回SNNS研究会学術集会サテライトシンポジウムにて報告した。

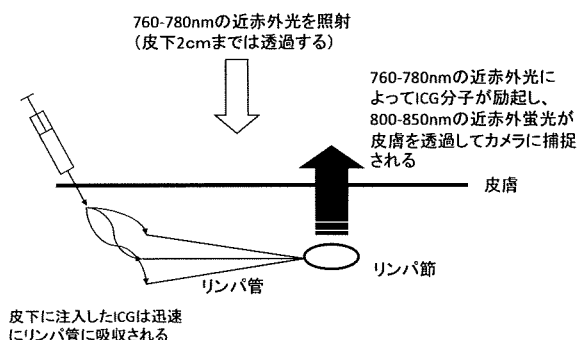
本研究項目は分担研究者松塚、永藤、古屋、藤岡が行った。

5) 放射性同位元素を用いないセンチネルリンパ節診断法の開発

①磁性体造影剤を用いたSN診断法(MRI lymphography)と②インドシアニンググリーン(ICG)蛍光法によるSN生検法の開発の研究に着手した。MRI lymphographyの研究ではMRI造影剤superparamagnetic iron oxide(SPIO)であるResovist、FeridexおよびGd含有造影剤であるEOB Primovistを用い、ヌードマウスで基礎的研究を行った。さらに倫理委員会による承認を得た上で、口腔癌手術症例に対して磁性体造影剤Resovistを用いたMRI lymphographyを行い、造影剤の希釈と至適量、さらに撮影至適時間の検証を開始した。

ICG 蛍光法は超高感度 CCD と光学フィルターを組み合わせた新カメラシステムを用い、臨床応用の前段階としてウサギを用いた基礎研究を開始した。ICG に励起光を照射して近赤外光を撮像し、体表から深部のリンパ管とリンパ節が同定可能であることを検討した。

近赤外蛍光が発せられるしくみ



本研究項目は分担研究者上村、小須田、甲能が行った。

6) センチネルリンパ節標的治療(薬物療法)の研究

頭頸部癌の最大の予後因子である転移リンパ節の制御に SN 理論に基づくリンパ管を利用した lymphatic chemotherapy を頭頸部癌で確立し、侵襲を与えずに、転移リンパ節に持続的に強力な治療効果を発揮する治療の実用化を目指した研究である。最適な Drug Delivery System (DDS) と化学療法剤を決定し、転移リンパ節を効率よく治療する Targeting Chemotherapy を確立するための研究に着手した。

基礎研究ではミセル化したシスプラチン (NC-6004) と liposome に配合した化学療法剤を用いて、舌癌頸部リンパ節転移の動物モデルに投与することで、その抗腫瘍効果、化学療法剤濃度および安全性をこれまでの投与方法と比較検討する。

臨床研究では口腔癌に対して術前にシスプラチンの超選択的動注療法を行い、手術時に原発巣の切除と頸部郭清術を行う。その際に SN 生検も行い、リンパ節内のプラチナ組織内濃度を測定し、SN への薬剤の移行性を検討する。

本研究項目は分担研究者本間、横山、吉崎が行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行う臨床研究は全てヘルシンキ宣言を遵

守って実施した。研究の遂行に当たっては研究計画について倫理委員会の承認を得た。検体採取前に「同意説明文・同意書」に基づき、研究の内容などを患者に説明し、その後患者に十分な時間を与え文書により自由意思による同意を得る。この中で、研究の目的と方法、予測される危険性、本研究に同意されない場合でも不利益を受けないこと、同意後にいつでも撤回できることを、さらにプライバシーの保護と人権擁護について、文書に基づき説明する。症例報告書の作成、取り扱い等において、被験者の機密保護に配慮する。研究成果を発表する際には個人を識別できる情報は一切入れない。

C. 研究結果

1) 頭頸部癌リンパ節生検法の症例登録によるデータベース化とガイドライン作成

これまでに得られた調査研究の結果では、全体の内訳は男性 124 例、女性 53 例、年齢は 21 歳から 92 歳で中央値は 63 歳であった。原発巣は舌が 125 例、口腔底が 16 例、頬粘膜が 7 例、下歯肉が 4 例、上歯肉が 3 例、硬口蓋が 2 例、声門が 14 例、声門上が 2 例、下咽頭が 4 例であった。口腔癌 157 例については、初診時の TNM 分類の内訳は表 1(資料 2) のようであった。原発巣の切除方法は T1 では口内法 64 例、pull-through 法 2 例に対し、T2 では口内法 66 例、pull-through 法 15 例、その他 2 例、T3 では口内法 3 例、pull-through 法 3 例、T4 では口内法 0 例、pull-through 法 2 例であった。頸部の治療方針に関しては、T1 では郭清なしが 58 例、片側郭清が 6 例、両側郭清が 2 例、T2 では郭清なしが 55 例、片側郭清が 27 例、両側郭清が 1 例、T3 では郭清なしが 1 例、片側郭清が 4 例、両側郭清が 1 例、T4 では片側郭清が 1 例、両側郭清が 1 例であり、原発巣が早期であれば SN 生検のみもしくは SN 領域郭清のみで、予防的郭清は行っていない施設が多いようであった。舌癌の口内法切除で頸部郭清も再建も行わなかった 90 例中、詳細不明の 3 例を除いた 87 例では、手術時間は 27 分~237 分で中央値は 105 分、出血量は少量~320ml の中央値 20ml であった。術後合併症については、口腔癌 157 例のうち 137 例 (87%) に認めていなかったが、創部感染が 7 例、出血が 3 例、瘻孔が 3 例、皮弁壊死が 2 例、胃潰瘍が 2 例、肺炎が 1 例、せん妄が 1 例、その他が 1 例認められた。また舌癌の口内法切除で頸部郭清も再建も行わなかった 90 例中、術後合併症も術後治療もない 83 例の入院期間の中

中央値は9日であった。また口腔癌157例で術後治療なしが141例(90%)、放射線治療が4例、化学放射線治療が3例、CDDP動注が3例、経口抗癌剤が4例、不明が2例であった。同じく口腔癌症例の術後のTNM分類では表1のようになり、頸部転移の術前診断における偽陰性率は $27/153=17.6\%$ となった。

SNに関する基本情報としては、トレーサーは7施設全てアイソトープであり、6施設が ^{99m}Tc 標識フチン酸、残り1施設はレニウムもしくは ^{99m}Tc 標識フチン酸が使われていた。トレーサーの放射線量および注入量は施設により様々であり、 $35\sim 592\text{MBq/ml}$ を $0.2\sim 0.8\text{ml}$ の範囲で使用されていた。また注入箇所および分注数は全て粘膜下および4分注であり、注入法は喉頭・下咽頭の症例が内視鏡下だった以外は直視下で注入されていた。注入日は6施設が前日、1施設が前日もしくは当日であった。ガンマプローブによるSN同定およびリンパシンチグラフィは全施設で行われていたが、SPECTが行われていたのは2施設のみであった。ガンマプローブに関してはneo2000使用が3施設、Navigator™GPSが4施設であった。また3施設がシンチレーションカウンター測定を行っており、2施設では一部の症例のみ測定されていた。Shine-through現象対策は、原発先行切除を行ったのが2施設、原発先行切除と遮蔽物の両方を行ったのが1施設、他の4施設は特に対策は取られていなかった。同定されたSNの診断法であるが、ほとんど全ての症例で凍結標本による術中迅速診断が行われていたが、その際の切片の作成は1mm間隔が2施設、2mm間隔が1施設、正中のみが4施設であった。術後病理診断についてはHEのみが6施設で、1施設のみサイトケラチン免疫染色を行っていた。またその際の切片の作成法は1mm間隔が1施設、2mm間隔が3施設、正中のみが3施設であった。その中で1施設のみOSNA法が併用されていた。非SNに関しては、ほとんど全てが正中のみの切片で、HE染色のみが行われていて、RT-PCRはどの施設でも行われていなかった。

リンパシンチグラフィによるSN同定に関しては、口腔癌(157例中不明の20例を除いた137例)では合計363個が描出されており、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は2.6個、中央値は2個であった。領域別では患側J1が最多であった。喉頭および下咽頭癌の20例では合計51個が描出されており、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は2.6

個、中央値は2個で、領域別ではやはり患側J1が最多であった。

SPECTによるSN同定に関しては、口腔癌(157例中結果が確認された71例)では合計190個が描出されており、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は2.7個、中央値は3個であった。また領域別ではやはり患側J1が最多であった。

最終的なガンマプローブによるSN同定に関しては、口腔癌157例では3症例を除く154例で合計458個が同定されており(SN同定率98.1%)、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は2.9個、中央値は3個であった。喉頭および下咽頭癌の20例では全例で合計75個が同定されており(SN同定率100%)、1例あたりの描出リンパ節数の平均値は3.8個、中央値は3個であった。

描出方法別の比較を行うと口腔癌に関しては、リンパシンチグラフィ、SPECT、ガンマプローブの間に1例あたりの描出リンパ節数の有意差はなかった(Median検定)。また領域別の描出リンパ節数の分布に差はなかった。喉頭および下咽頭癌でもリンパシンチグラフィとガンマプローブの間に1例あたりの描出リンパ節数の有意差はなく(Median検定)、領域別の描出リンパ節数の分布にも差はなかった。

非SN転移症例は表2(資料2)に示すように5例あり、3例はSNにも転移があったが、2例はSNが全て転移なく、非SNのみに転移を認めていた。その詳細を検討すると、症例4以外はSN領域内ではなく、非SN領域であったがバックアップ郭清した部位にあった。

ガンマプローブで同定されたSNは口腔癌で458個、喉頭および下咽頭癌では75個あり、その合計533個のうち病理学的診断が不明の13個を除いた520個中に病理学的転移あったのが40個で7.7%(症例数では30例で17.2%)となり、その内訳は口腔癌445個中33個(7.422%、症例数では25例で16.2%)、喉頭および下咽頭癌75個中7個(9.3%、症例数では5例で25%)となっていた。口腔癌と喉頭および下咽頭癌での転移頻度に有意差はなかった。病理学的転移のあった40個は、凍結切片を検索せずHEのみの検索で転移を認めたのが3個、凍結切片で転移があったが、それが2mm以上の転移だったものは25個、それ未満の微小転移であったものが6個、凍結切片では転移がなかったものが6個であった。凍結切片で微小転移と診断された6個は、迅速病理診断を1mm切片で行っていた施設

で1個、2mm切片で行っていた施設で3個、多切片法を行っていなかった施設で2個であった。またこれらのうち3個がHEでは転移が確認できず、全て永久標本の検索に2mm切片で多切片を作成していた施設で認められていた。凍結切片で転移がなかったものの最終的に転移ありと診断された6個のうち、1個は術中のスタンプ細胞診のみで陽性、1個はサイトケラチンの免疫染色のみ陽性、残りの4個はHEで陽性となっていた。したがって最終的に転移ありと診断された40個のうち5個(12.5%)は迅速診断では同定されなかったという結果になった。

ガンマプローブのカウントと病理学的転移の関係では、40個の転移のうち、SNの中で最大のカウント数だったもの17個、2番目のカウント数だったもの11個(うち4個は最大のもが陽性)、3番目のカウント数だったもの6個(うち3個は2番目のものが陽性)、4番目のカウント数だったもの1個、5番目のカウント数だったもの2個、カウント数不明だったもの3個となり、結局37個中13個が、カウント数が自分より大きいものの中に転移陰性であるものがあった。これらのカウント状況の詳細は表3(資料2)に示す通りで、その中には転移陰性だったものとのカウント数の差が大きいものもあった。

術後治療が177例中22例に行われており、その内訳は放射線治療が19例(うち化学放射線同時併用6例)、化学療法が3例であった。また放射線治療の対象は、原発に対し4例、頸部に対し5例、原発と頸部両方が10例であった。術後治療を行った22例の予後は、再発なしが14例、再発ありが8例となった。一方、術後治療を行わなかった155例の予後は、再発なしが124例、再発ありが31例となった。再発のあった合計39例(22.0%)中、原発再発が18例(原発再発か頸部再発か不明の3例を含む)で、予後は非担癌生存12例、原病死4例、他癌および他病死2例であった。頸部再発は17例で、予後は非担癌生存11例、担癌生存1例、原病死3例、他病死1例、死因不明1例であった。遠隔転移は4例で、原病死3例、担癌生存1例であった。頸部再発17例の詳細は、患側郭清領域内再発は3例で、うち2例は手術±術後治療で制御、1例は化学放射線同時併用のみで非制御、患側郭清領域外再発は6例で、うち4例は手術±術後治療で制御、2例は手術できず非制御、対側郭清領域外再発は3例で、うち2例は手術+術後治療で制御、

1例は化学放射線同時併用のみで非制御、再発領域不明が4例で、うち3例は手術±術後治療で制御、1例は死因不明であった。頸部再発に関しては、手術で切除できれば制御が可能と考えられ、最終的な頸部の制御率は97.5%に達していた。口腔癌157例の5年累積生存率は81.8%、無病再発5年累積生存率は92.2%であり、喉頭および下咽頭癌20例ではどちらも89.4%であった。

SN生検についての偽陰性率は、SNが同定された174例中SN陰性例144例あり、非SN転移症例数と後発転移症例数があわせて10例(6.9%)あり、その詳細を表4に示す。また、SNナビゲーション領域NDにおけるSN領域のリンパ節転移偽陰性率(郭清範囲内のSN領域(-)SN領域外(+))転移例+後発転移例/SN陰性例)も、SNナビゲーションNDにおけるSN転移偽陰性率(郭清範囲内のSN(-)SN外(+))転移例+後発転移例/SN陰性例)も同様に6.9%となった。

2) 口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究-臨床第2相試験-平成21年11月にスタートアップミーティングを行い、12月より臨床試験の登録を開始した。平成22年1月からはweb登録を導入した。これまで10施設で倫理委員会の承認が得られ、6施設でweb登録システムの導入を完了した。これまでの登録症例はlateT2舌がんが6例であり、全例センチネルリンパ節が同定され、この内、2例に潜在性の転移が認められた。

3) 咽喉頭癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究
今年度内には研究計画の完成までには至らなかった。

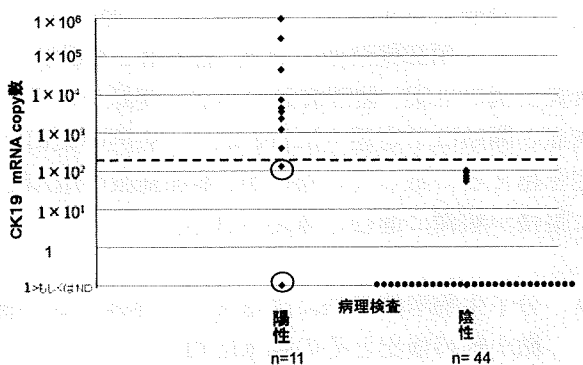
4) 分子生物学的手法によるセンチネルリンパ節微小転移検出とその臨床応用
OSNA法とLAMP法の基礎的研究では16個のリンパ節について検討した。(1)CK19標的OSNA法では偽陽性と偽陰性が各1例あった。(2)CK19標的LAMP法では1例の偽陰性があった。(3)SCCA標的LAMP法は、扁平上皮癌の転移は100%正確に検出したが、腺扁平上皮癌では反応を認めなかった。(4)特異的CK19抗体による免疫染色は腺扁平上皮癌症例のみ僅かに染まるのみで、扁平上皮癌では無反応であった。免疫組織学的検討ではCKAE1/AE3、CK903およびp63は何れも全例で同程度の明瞭な陽性を示した。

CAM5.2 および CK19 はごく少数の腫瘍細胞に陽性を示す症例が半数程度みられた。

臨床研究では頭頸部扁平上皮癌の治療および診断目的で採取した 21 症例の 55 リンパ節で、OSNA 法での解析結果を従来の病理結果と比較した。内訳は病理で転移陽性のリンパ節が 11 個、転移陰性リンパ節が 44 個であった。

250copy/ μ L をカットオフとし病理で転移陽性であった 11 個のリンパ節のうち 2 個は OSNA 法で陰性であった。病理で転移陰性であった 44 個のリンパ節のうち OSNA 法で陽性はなく、44 個すべてが陰性であった。

2施設での病理検査とCK19mRNA copy数



5) 放射性同位元素を用いないセンチネルリンパ節診断法の開発

基礎的研究ではMRI造影剤SPIO Resovist, Feridex および Gd 含有造影剤である EOB Primovist いずれを用いてもリンパ節を描出しえた。Resovist が持続的かつ良好に描出され優れた成績が得られた。臨床研究では転移なしと評価された頸部リンパ節は病理学的にも一致した結果が得られた。ただし、磁性体造影剤注入からMRI施行までの時間が長く、現時点ではSNに相当すると考えられる頸部リンパ節を特定するには至らなかった。

ICG 蛍光法の基礎的研究ではウサギで経皮的にリンパ節の存在部位が視認できた。豚では皮膚、脂肪層が厚く経皮的にはリンパ節の存在部位を同定できなかった。

6) センチネルリンパ節標的治療 (薬物療法) の研究

基礎的研究では舌癌頸部リンパ節転移の動物モデルを作成中である。

臨床研究では、「口腔癌における動注化学療法によるセンチネルリンパ節への薬剤の移行性とその臨

床的意義の解明」の臨床試験を立案し、倫理委員会の承認を得た。

D. 考察

1) 頭頸部癌リンパ節生検法の症例登録によるデータベース化とガイドライン作成

HE 標本で病理組織学的転移ありと診断された SN40 個のうち 5 個 (12.5%) は迅速診断では同定されなかった。87.5%で術中の診断が可能であることを示しており、SN 生検法による頸部郭清術の振り分けが可能であることが示唆された。SN 生検に関して偽陰性率は 6.9%となったが、文献的な比較ではやや高いと思われた。この背景には各施設の learning curve、原発巣の大きさ、shine-through 対策、患者の年齢的要素などが考えられるが、特定ものは同定できなかった。

2) 口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究-臨床第 2 相試験-

本試験研究ではSNナビゲーション領域頸部郭清術を治療手順としている。これはSNを認めるJNDSGリンパ節分類亜区域を一括切除する郭清である。胃癌におけるLymphatic basin dissection法を応用した。同定生検と術中診断における習熟上と技術的課題を克服する試みである。通常SN生検法であるpick up法ではすべてのSNを漏らさず生検するために習熟を要す。特に口腔癌ではオトガイ下と顎下は原発部位のShine throughが避けられず、見落としが問題となっている。この領域郭清術ではこの同定生検と術中診断の課題に対し、より安全な治療を行うことを可能にしている。

3) 分子生物学的手法によるセンチネルリンパ節微小転移検出とその臨床応用

OSNA 法と LAMP 法の基礎的研究では、OSNA 法は mRNA を抽出しないため、簡便で迅速な検査が行える利点がある反面、核酸増幅を阻害するタンパク質などを多く含むため、偽陽性と偽陰性が出やすい問題点があると考えられた。CK19 は腺上皮によく発現しているが、扁平上皮癌における発現量は少ないことを免疫組織学的に確認し、より高感度のマーカーの必要性が示された。

臨床研究ではOSNA法で偽陰性となった2例は節内が壊死で占められていた。壊死リンパ節はOSNA法で陰性となるため、乳癌では検査対象外とされている。壊死リンパ節を除くと、OSNA法での解析結果と従来

の病理検査結果は44リンパ節すべてで一致していた。

		OSNA法	
		陽性	陰性
迅速病理	陽性	9	0
	陰性	0	44

4) 放射性同位元素を用いないセンチネルリンパ節診断法の開発

放射性コロイドでは粒子径200~1000nmがセンチネルリンパ節同定に優れているとされるが、MRIの基礎的研究でSPI0では粒子径60~200nmのResovistが投与24時間後まで持続的かつ良好に描出され優れた成績が得られた。Feridexを用いても遜色のない結果であったが、翌日のMRI検査には不適と思われた。Resovistは生体内で粒子径が変化することが考えられる。鉄剤であるためマクロファージにより多く貪食され長時間リンパ節内に保持される可能性がある。

MRIの臨床研究で局所注射によっても磁性体造影剤はリンパ節転移有無を評価することに利用出来ることが示された。しかし、磁性体造影剤の希釈と注射量の至適量、撮影までの至適時間、さらに適切な注射部位と深度を再検討する必要がある。

ICG蛍光法の検討ではリンパ節の存在部位を経皮的に視認できる深度は平均2.5cmぐらいであり、それ以上の深度があると経皮的にはリンパ節の存在部位を視認できないと考えられた。

5) センチネルリンパ節標的治療（薬物療法）の研究

頭頸部癌に対する選択的動注療法は、原発巣に対して選択的に抗癌剤を投与する方法であるが、頸部リンパ節に対しても高い効果が得られている。そこから、センチネルリンパ節を標的とした薬物療法の可能性が示唆される。

E. 結論

1) 頭頸部癌リンパ節生検法の症例登録によるデータベース化とガイドライン作成

SN生検術の実態調査を行い、その結果をデータベース化した。7施設から計177症例の集積があり、

ガンマプローブ法でSN458個（口腔癌）+75個（喉頭/下咽頭癌）の計533個が同定され、SN同定率は口腔癌では98.1%、喉頭および下咽頭癌では100%となった。病理学的診断が明らかな520個中40個（7.7%）に病理学的転移を認めたが、その内の5個（12.5%）は術中診断が困難であった。口腔癌157例の5年累積生存率は81.8%、無病再発5年累積生存率は92.2%であり、喉頭および下咽頭癌20例ではどちらも89.4%となった。本研究によるSN生検の偽陰性率は6.9%であった。

これらの結果を基礎データとして、頭頸部癌センチネルリンパ節生検法ガイドラインの作成を今後行う。

2) 口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究-臨床第2相試験-

研究計画の立案、倫理委員会承認、登録システムの確立と開始は予定通りに行われた。症例の集積は予定を超えるに至っていないが、参加施設の増加と共に集積が順調に進むと考えられる。

3) 分子生物学的手法によるセンチネルリンパ節微小転移検出とその臨床応用

基礎的研究では、扁平上皮癌のリンパ節転移の検出にCK19をマーカーとするより、SCCA、CKAE1/AE3、CK903およびp63をマーカーにした方が、感度が上がる可能性が示唆された。

臨床研究の結果からは、OSNA法を用いた転移リンパ節の迅速診断は病理診断と同等の精度を持つ可能性があると考えられた。将来的にSN転移術中迅速転移診断への臨床応用が可能であることが示唆された。

4) 放射性同位元素を用いないセンチネルリンパ節診断法の開発

基礎的研究からはResovistが持続的かつ良好に描出され優れた成績が得られた。臨床的には検査条件のさらなる検討が必要とされた。

さらに、ICG蛍光法では頭頸部領域のセンチネルリンパ節を経皮的に同定できると考えられ、人体への応用も十分に可能と考えられた。

5) センチネルリンパ節標的治療（薬物療法）の研究

将来的には、リンパ移行性に優れた薬剤を臨床応用することで、頭頸部癌において潜在的リンパ節転移

を予防でき、または手術不能症例に対して、また高齢者や基礎疾患をもち従来は化学療法の適応のなかった症例においても投与が可能となり治療成績の向上が期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①寺田聡広、長谷川泰久：頸部郭清の基本手技－全頸部郭清術－. 頭頸部外科 19(1):33-37, 2009.
- ②Suzuki H, Hasegawa Y: Tumor thickness, depth of invasion, and Bcl-2 expression are correlated with FDG-uptake in oral Squamous cell carcinomas. Oral Oncology 45:891-897, 2009
- ③花井信広、長谷川泰久：頸部リンパ節転移. J

HONS 26(3):500-504, 2010

- ④Hasegawa Y, Saikawa M: Update on the classification and nomenclature system for neck dissection: revisions proposed by the Japan Neck Dissection Study Group. Int J Clin Oncol 15:5-12, 2010.
- ### 2. 学会発表
- ①長谷川泰久、甲能直幸、Japan Sentinel Node in head and neck cancer Study Group(JSNS G)：頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態調査. 第11回Sentinel Node Navigation Surgery研究会学術集会, 2009, 東京

頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態調査
調査研究実施計画書 ver1.2

研究代表者：愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科 長谷川泰久
研究事務局：愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科
第1版：2009/06/18

研究計画

1. 目的

これまでの頭頸部癌の治療は原発部位と病期により一律に行われてきた。センチネルリンパ節（SN）理論に基づく頭頸部癌微小転移の診断法と治療法の開発は、これまでの治療法の改良でなく、個別かつ低侵襲の治療法を実現することを目指した革新的な診断・治療法を実現する可能性がある。

これまで口腔癌においては各施設の判断にてfeasibility studyが行われ、SN検法が臨床研究されているが、標準的手技は確立されていない。欧州にてSN病理診断のガイドラインが示されたが、その臨床的意義を実証するに至っていない。本邦の実情に適した施行方法の確立が求められている。

2. 対象と方法

頭頸部癌のセンチネルリンパ節（SN）については、2001年に頭頸部癌微小転移研究会（代表世話人：長谷川泰久）が設立され、5回の検討会が行われた。今回の研究では頭頸部癌微小転移研究会においてセンチネルリンパ節生検術を報告した5施設が参加し、それぞれの施設において1998年から2009年の12年間に経験した症例の基本属性、診断手法、病理組織学的結果、治療法ならびに経過などのデータを規定のフォーマットに記入する。

これらのデータは連結可能匿名化したうえで、CD-R にダウンロードし、調査研究責任者に郵送する。調査研究責任者は各施設からのデータを一括化し、頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての疫学基礎データベースを構築する。

その上でデータ収集の流れや登録項目に必要な改善を加え、その後さらに他の施設にも参加を呼びかけることによって、質・量ともに信頼度の高いデータベースの構築を図る。

（1）連結可能匿名化について

各共同研究施設において個人情報管理者（調査研究責任者および共同研究機関・研究者と同一）が患者の連結可能匿名化作業を行う。符号化にあたっては医療機関ごとの集計・把握が可能になるよう[医療機関略号+連番]という共通の様式を用いる。匿名化された患者情報は調査研究責任者に送られ、そこで単一のデータベースに繰り込まれる。

その際、他のコンピュータと切り離されたコンピュータを使用し、外部記憶媒体に記憶させ、その記憶媒体は鍵をかけて厳重に保管する。

（2）データの種類

匿名化により個人を特定できないデータおよび人由来の試料を用いるが、データは既存のもので、試料は研究開始前に各施設においてインフォームド・コンセントのうえ採取された既存の病理組織標本であり、既存の病理組織学的情報が不十分な場合のみ当該施設で再検鏡される。したがって、「疫学研究に関する倫理指針」の試料の採取に侵襲を要しない場合に相当する。

（3）初期データフォーマット

エクセルファイルにて添付

3. 研究の医学的意義

頭頸部癌において、センチネルリンパ節（SN）理論によるリンパ節微小転移機構の解明と個別的低侵襲治療法の開発を目指す。SNの概念に基づく診断法は、転移する最も可能性の高いリンパ節を直接同定し、微小段階

で治療することを可能にし、予後不良な後発転移再発を防ぐことができる。多施設共同研究によるエビデンスのより高い臨床研究と革新的診断治療法の開発の必要性が求められている。そこで、これまでの成果をデータベース化し、頭頸部癌SN生検法標準手技の確立を目指す。

4. 研究の社会的意義

これまでの頭頸部癌の治療は原発部位と病期により一律に行われてきた。センチネルリンパ節 (SN) 理論に基づく頭頸部癌微小転移の診断法と治療法の開発は、これまでの治療法の改良でなく、個別のかつ低侵襲の治療法を実現することを目指した革新的な診断・治療法を実現する可能性がある。SN ナビゲーション手術はSN領域郭清術の実現により過剰な侵襲を避け、術後機能障害の軽減とQOLの向上をもたらす。口腔癌と咽喉頭癌においてその効果が期待される。精度の高い微小転移診断法と画像診断法は、個別の治療のより正確な実現に貢献すると期待される。さらに、SN生検法のSN標的治療法としての応用は、外科治療にとどまらず、他の治療法への広がりを持つ。これらは個別的低侵襲治療にさらに貢献すると考える。

また、本研究は医療の質の高さの向上のみならず、医療経済にも寄与すると期待される。本研究において期待される成果による新たな診断・治療法への発展は、頭頸部癌の治療を変革するのみならず、医療経済学的効果により社会へも還元されると考える。

5. 倫理的問題点

既存の臨床情報を匿名化して収集、解析する研究であり、被験者個人に対する危険、不快な状態、健康被害や不利益は生じず、試料の採取が侵襲性を有しない場合に相当する。研究対象者から文書により説明し文書により同意を受ける必要はないが、説明の内容及び受けた同意に関する記録を作成する。当該同意を受けることができない場合には、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けることにより当該試料を利用することができる。それゆえ、本研究では文書によるインフォームド・コンセントを得ないで行う。

資料については社会にその実情を資料の収集・利用の方法も含めて公開し、社会へ周知される努力を払う。

6. 研究組織

調査研究責任者: 1) 愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科・部長 長谷川泰久
共同研究機関・研究者: 2) 杏林大学耳鼻咽喉科頭頸部外科・教授 甲能直幸、3) 防衛医科大学校耳鼻咽喉科・教授 塩谷 彰浩、4) 福島県立医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科・講師 松塚崇、5) 群馬大学耳鼻咽喉科頭頸部外科・教授 古屋信彦、6) 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・教授 吉田知之
研究協力者: 愛知県がんセンター研究所疫学予防部・室長 松尾恵太郎

7. 研究資金等

平成21年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業 (H21-がん臨床-一般-016) に依る。本研究に企業等は関与しない。本研究において利害の衝突は起こり得ない。

8. その他

将来的に共同研究機関が追加される可能性がある。その他、本計画書に変更が生じた場合には、研究実施責任者は遅滞なく調査研究計画書の変更・追加申請を行い、審査を受ける。

参考文献

1. Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, Hyodo I, Ogawa T, Hanai N, Ikeda A, Nagashima Y, Masui T, Hirakawa H, Nakashima T. Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. *Oral Oncol.* 2008; 44(9):838-43.
2. Matsuzuka T, Kano M, Ogawa H, Miura T, Tada Y, Matsui T, Yokoyama S, Suzuki Y, Suzuki M, Omori K. Sentinel node mapping for node positive oral cancer: potential to predict multiple metastasis. *Laryngoscope.* 2008; 118(4):646-9.
3. Tomifuji M, Shiotani A, Fujii H, Araki K, Saito K, Inagaki K, Mukai M, Kitagawa Y, Ogawa K. Sentinel node concept in clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(9):2568-75.

資料 2

頭頸部がんセンチネルリンパ節生検術についての多施設における実態調査の表

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Total
T1	65	1	0	0	0	0	66
T2	80	2	0	1	0	0	83
T3	6	0	0	0	0	0	6
T4a	2	0	0	0	0	0	2
T4b	0	0	0	0	0	0	0
Total	153	3	0	1	0	0	157

	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3	Total
pT1	68	7	0	2	0	0	77
pT2	53	13	0	6	0	0	72
pT3	3	0	0	1	0	0	4
pT4a	2	1	0	1	0	0	4
pT4b	0	0	0	0	0	0	0
Total	126	21	0	10	0	0	157

表1 口腔癌157例についてのTNM分類の内訳
 頸部リンパ節に対する偽陰性率は27/153=17.6%であった

- 症例1 患側J1に2個のSN・・・2個とも陰性
 郭清した患側S2に転移あった リンパシンチやSPECTのデータなし
- 症例2 患側S2、対側J1、対側J3の3個のSN・・・全て陰性
 バックアップ郭清した患側S1と対側J2に転移あった
 リンパシンチでもSPECTでも描出されておらず
- 症例3 患側J1に2個、患側J2に1個のSN・・・患側J1の1個が陽性
 患側P1に転移あった
 リンパシンチでは描出なし SPECTは未施行
- 症例4 患側S2に2個、患側J1に1個のSN・・・患側S2の2個が陽性
 患側J1のSN以外のLNに転移あった リンパシンチやSPECTのデータなし
- 症例5 患側J1、患側J3、対側J1にSN・・・患側J1と対側J1が陽性
 患側J2と気管傍に転移あった リンパシンチでは縦隔に描出あった

表2 非SN転移症例（ただし3例はSNに転移あったが、2例はSN全て転移なし）
 症例4以外はSN領域内ではなく、非SN領域であったがバックアップ郭清した部位にあった

	SN(太字:転移陽性 斜字:微小転移)						カウント数					
	SN1	SN2	SN3	SN4	SN5	SN6	SN1	SN2	SN3	SN4	SN5	SN6
症例 1	患側J1	患側S2					59	51				
症例 2	患側J1	患側S2	患側S2	患側S2	患側J2		190	136	55	50	45	
症例 3	患側J2	患側J1	患側J2	患側J1			372	91	72	18		
症例 4	患側J1	患側J1					2200	1100				
症例 5	患側J1	患側J2	患側J1	患側J1	患側J2	患側J1	1000	400	400	400	400	80
症例 6	患側J2	患側J3	患側J1	患側S2	患側P1		147	144	142	76	13	
症例 7	患側J1	患側J3	対側J1				275	196	161			
症例 8	患側S1	患側S2					874	356				
症例 9	患側J1	患側J1	対側J1				122	52	10			
症例 1	患側S2	患側J1	患側S2				77	32	18			
症例 1	患側J2	患側J1	患側J1	患側J1			206	73	37	18		
症例 1	患側J2	患側J2	患側J2	患側J1	患側J1		81	75	28	19	6	
症例 1	患側S2	患側J1	患側J2	患側J3	患側J2		134	62	33	32	30	

表3 病理学的転移とガンマプローブのカウント数との関係

資料 3

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業
センチネルリンパ節理論による頭頸部癌微小転移の解明と個別的治療法の開発
(H 2 1 -がん臨床-一般-0 1 6)

口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の研究
-臨床第 2 相試験-

研究実施計画書 ver1.61

研究代表者：愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科 長谷川泰久
愛知県名古屋市千種区鹿子殿1番1号
TEL：052-762-6111
FAX：052-764-2944
E-mail:hasegawa@aichi-cc.jp

研究事務局：愛知県がんセンター中央病院 頭頸部外科
愛知県名古屋市千種区鹿子殿1番1号
TEL：052-762-6111
FAX：052-764-2944
E-mail:hnsurg@aichi-cc.jp

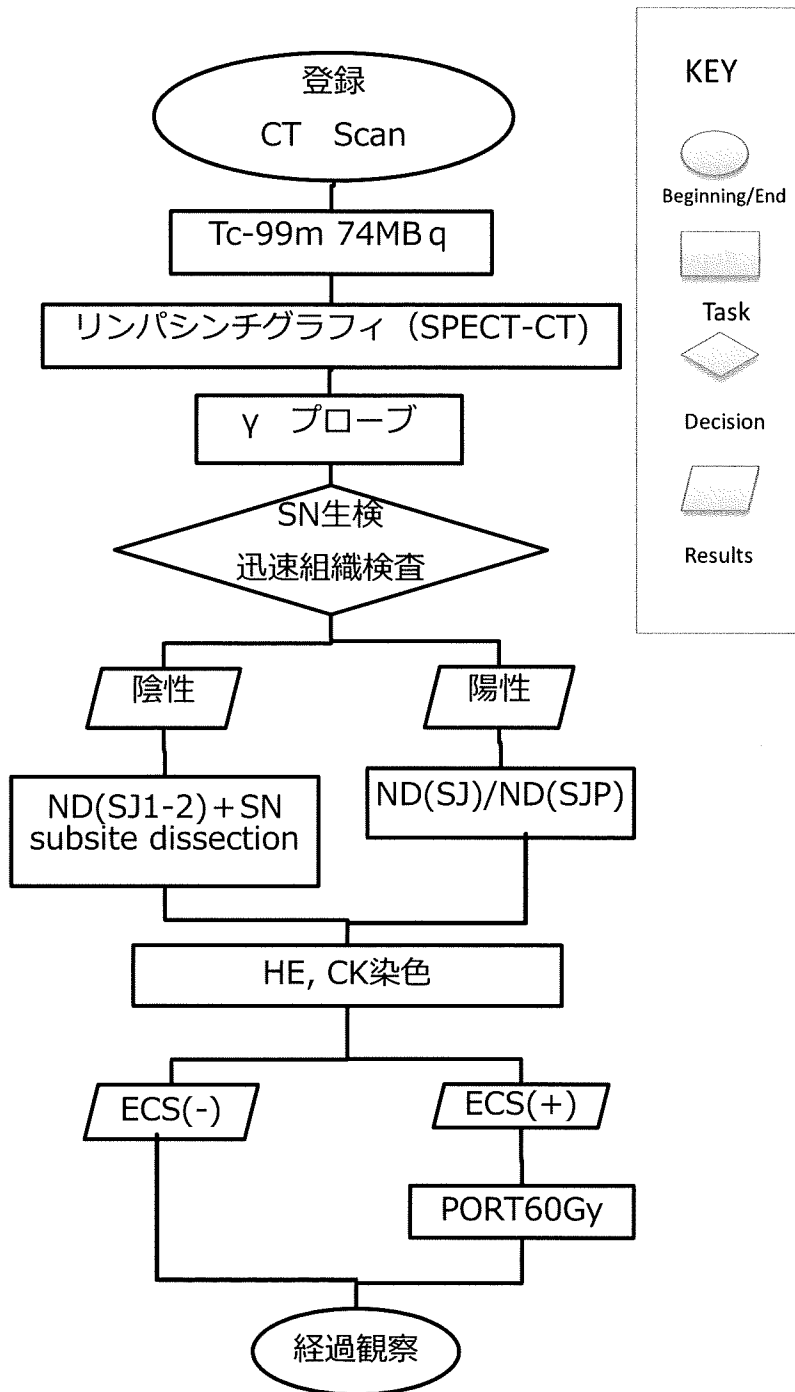
2009年 6月25日 第1.1版作成
2009年 8月 3日 第1.2版作成
2009年 8月30日 第1.3版作成
2009年10月 8日 第1.4版作成
2009年12月10日 第1.5版作成
2009年12月24日 第1.6版作成
2010年 1月17日 第1.61版作成

目次

0	研究の概要	- 18 -
0.0	シエーマ	- 18 -
0.1	目的	- 19 -
0.2	対象	- 19 -
0.3	適格基準	- 19 -
0.4	実施計画	- 19 -
0.5	予定登録数と研究期間	- 19 -
0.6	問い合わせ先	- 19 -
1.	目的	- 20 -
2.	背景	- 20 -
3.	試験計画の根拠	- 20 -
3.1.	予後向上のための後発リンパ節転移とスキップ転移の制御の必要性	- 20 -
3.2.	頭頸部癌に対する本邦における feasibility study	- 21 -
3.3.	SN 生検法の医療経済的効果[25]	- 22 -
3.4.	多施設共同研究の必要性	- 22 -
3.5.	多断面迅速凍結病理診断	- 22 -
3.6.	選択的（予防的）頸部郭清術	- 22 -
4.	試験のデザイン	- 23 -
4.1.	本試験の位置付け	- 23 -
4.2.	SN ナビゲーション領域頸部郭清術	- 23 -
4.3.	エンドポイントの設定根拠	- 24 -
4.4.	臨床的仮説と登録数設定根拠	- 24 -
5.	診断基準と用語の定義	- 26 -
5.1.	診断基準	- 26 -
5.2.	用語の定義	- 28 -
6.	対象症例	- 28 -
6.1.	適格基準	- 28 -
6.2.	除外基準	- 28 -
7.	登録	- 28 -
7.1.	登録の手順	- 28 -
8.	実施計画	- 29 -
8.1.	SN 同定および生検	- 29 -
8.2.	頸部郭清術	- 30 -
8.3.	SN および郭清組織における病理組織学的検索	- 30 -
8.4.	付随研究	- 31 -
9.	有害事象の評価	- 33 -
9.1.	薬剤情報と予想される有害事象	- 33 -
9.2.	有害事象の定義と評価	- 33 -
10.	観察および評価項目	- 34 -
10.1.	登録前の観察・評価項目	- 34 -
10.2.	術前・術後の観察・評価項目	- 35 -
10.3.	経過観察	- 35 -
11.	有害事象の報告	- 35 -
11.1.	報告義務のある有害事象	- 35 -
11.2.	報告手順	- 36 -

11.3.	研究代表者/試験事務局の責務	- 36 -
11.4.	効果安全性評価委員会での検討	- 36 -
12.	目標症例数と研究期間	- 36 -
13.	エンドポイントの定義	- 37 -
13.1.	主要エンドポイント	- 37 -
13.2.	副次エンドポイント	- 37 -
14.	統計学的考察	- 39 -
14.1.	目標症例数設定の根拠	- 39 -
14.2.	中間解析と試験の早期中止	- 39 -
15.	効果安全性評価委員会	- 39 -
16.	症例報告書 (Case Report Form:CRF)	- 40 -
16.1.	CRFの種類と提出期限	- 40 -
16.2.	CRFの送付方法	- 40 -
16.3.	CRFの修正	- 40 -
17.	倫理的事項	- 40 -
17.1.	ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針の遵守	- 40 -
17.2.	被験者の同意	- 40 -
17.3.	個人情報の保護	- 41 -
18.	プロトコル倫理審査委員会の承認	- 42 -
19.	プロトコルの変更	- 42 -
19.1.	プロトコルの改訂	- 42 -
19.2.	プロトコルの内容変更について	- 42 -
20.	試験の中止・中断・終了	- 42 -
20.1.	試験の中止・中断	- 42 -
20.2.	試験の終了	- 43 -
21.	記録の保存	- 43 -
21.1.	倫理審査委員会	- 43 -
21.2.	医療機関	- 43 -
21.3.	試験責任医師	- 43 -
21.4.	試験事務局	- 43 -
22.	研究組織	- 43 -
22.1.	研究代表者	- 43 -
22.2.	研究者分担者	- 44 -
22.3.	統計解析責任者	- 44 -
22.4.	試験事務局	- 44 -
23.	成果の公表	- 44 -
24.	文献	- 45 -

口腔癌第二相試験シェーマ



0.1 目的

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例についてアイソトープを用いたSN同定および生検を行い、センチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術の有用性を評価する。

主要エンドポイントはSNナビゲーション領域頸部郭清術におけるSN領域のリンパ節転移偽陰性率である。

0.2 対象

口腔扁平上皮癌

0.3 適格基準

- 1) リンパ節転移を認めない口腔癌 lateT2～T3 症例
- 2) 前治療のない初回手術治療例
- 3) 同意取得時の年齢が18歳以上の症例
- 4) 本人より文書による同意が得られている症例

0.4 実施計画

T2-3 口腔癌を対象に、センチネルリンパ節生検術を行う。その結果に従い、原則的頸部郭清範囲に加え、センチネルリンパ節を認めた亜区域の郭清を行う。すなわち、センチネルリンパ節領域ナビゲーション郭清術を行う。

0.5 予定登録数と研究期間

目標症例数：56例、登録期間：2年間(2009年～2011年)、追跡期間：2年間

0.6 問い合わせ先

愛知県がんセンター頭頸部外科 (代表：長谷川泰久)

名古屋市千種区鹿子殿1番1号

1. 目的

頭頸部癌において、センチネルリンパ節理論によるリンパ節微小転移機構の解明と個別的な低侵襲治療法の開発を目指す。SN の概念に基づく診断法は、転移する最も可能性の高いリンパ節を直接同定し、微小段階で治療することを可能にし、予後不良な後発転移再発を防ぐことができる。

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例についてアイソトープを用いた SN 同定および生検を行い、センチネルリンパ節ナビゲーション領域頸部郭清術の有用性を検討する。

2. 背景

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌においても潜在的リンパ節転移が約20～30%あるといわれている。従来、T1, T2口腔癌においては、原発部位のみ切除し頸部リンパ節については経過観察をするwait and seeと、初回手術時に選択的頸部郭清をする方法がなされ、いずれにおいてもそのbenefitについての報告がなされてきた。しかしながら、経過観察中に見出されたリンパ節転移が既に進行した状態である症例を時に経験することや、選択的頸部郭清施行群においては約7割のpN0が存在することから、初回治療時の頸部リンパ節ステージングの重要性が再認識され、従来の画像診断を超える精度の高い新たなステージング法の開発が望まれているのが現状である。

原発巣からリンパ流が最初に流れ込むリンパ節をセンチネルリンパ節(以下 SN)といい、癌の転移は最初に SN におこり、その後、次のリンパ節へと拡がって行くと考えられている。この概念が成立する腫瘍であれば、従来の画像診断で臨床的に領域リンパ節に転移を認めない場合においても SN における微小な転移の有無を調べれば、画像診断では知ることができないが既に転移が起こりつつあるのか否かを知ることが可能となる。

3. 試験計画の根拠

3.1. 予後向上のための後発リンパ節転移とスキップ転移の制御の必要性

頭頸部扁平上皮癌における標準治療の第一選択は手術療法もしくは放射線療法であるが、近年の手術ならびに放射線治療の進歩にも関わらず、5年累積生存率は約50%でありここ20年間で治療成績に大きな変化はおとずれていない[1]。また重要な予後因子は頸部リンパ節転移の有無であり、後発転移を認めることにより累積生存率は50%以下に低下するとも言われている。特に舌扁平上皮癌では原発腫瘍の深達度が潜在的頸部リンパ節転移の危険因子であることはよく知られており、口腔癌における後発頸部リンパ節転移と疾患予後との関係も過去に多く報告されてきた[2-5]。Fukanoら[4]は5mm以上の深達度のN0舌癌で43%の潜在的転移率を報告した。また、Shintaniら[6]は口腔癌の測定において口腔内超音波検査の有用性を報告した。

愛知県がんセンター頭頸部外科の調査[7]では、手術療法を行った可動部舌癌一次症例180例の疾患特異的5年累積生存率は、stage Iが92.7%、stage IIが91.1%、stage IIIが65.9%、stage IVが44.7%であり、stage I、IIが90%以上であるのに対して、stage IIIならびにstage IVとの間に大きな差を認めている。腫瘍の局所進展と頸部リンパ節転移の状態が疾患予後に直接結びつくことを反映した結果と考えられる。

後発頸部リンパ節転移を臨床的観点より評価した。対象とした症例は可動部舌癌一次症例90例である。stage Iは43例(47.8%)、stage IIは47例(52.2%)であり、初回手術の術式は、原発腫瘍切除と同時に選択的頸部郭清術を施行した症例が33例(36.7%)であり、経過観察期間は2-207ヵ月(平均74ヵ月;中央値66ヵ月)である。

術後経過に関しては、選択的頸部郭清術が施行された33例中8例(24.2%)に潜在的頸部リンパ節転移が確認された。また、20例(22.2%)に後発頸部リンパ節転移を認めた。局所領域再発は19例(21.1%)に認め、その内3例が原病死した。選択的頸部郭清術の2例(6%)に对側の後発転移を認めている。

予後因子については疾患特異的生存期間で検討した結果で、log-rank test では後発頸部リンパ節転移