

と病理組織学的分類が有意な予後因子であった。また全変量を含めて行った Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果では、後発頸部リンパ節転移のみが独立した有意な予後因子であった。後発頸部リンパ節転移を認めなかった症例の 5 年累積生存率は 98.5%であった。一方、後発頸部リンパ節転移を同側頸部に認めた症例では 70.0%、対側頸部に認めた症例では 66.7%であった。

口腔癌 N0 症例における選択的頸部郭清術の概念はすでに定着しているが、郭清領域に関しては施設間ならびに術者によって依存されていると思われる。ここで問題となるのは skip metastasis と思われる。口腔癌の頸部リンパ節転移は古くは Lindberg[8]の報告以来、level I, II, III が主であることはよく知られており、Byers ら[9]も病理組織学的にその立証を行った。Shah[10]の報告では N0 口腔癌で選択的頸部郭清術(RND)を行った症例で、level IV への潜在的転移を 9%に、level V へは 2%に認めた。また Byers[11]は level III, IV への skip metastases の頻度を調査して、15.8%の舌癌症例に level III 以上あるいは level IV のみの転移を認めた。さらに level I- III の郭清を行う Supraomohyoid Neck Dissection (SOHND) を行った N0 症例では level IV の後発転移を 9.9%に認めたと報告し、N0 舌癌における level I-IV の郭清を提案している。Crean[12]は level IV まで郭清する Extended Supraomohyoid Neck Dissection (ESOHND) を N0 口腔癌に行い、10%の level IV への潜在性転移を報告している。Byers[11]とともに Extended or Expansive SOHND の必要を述べている。

愛知県がんセンター頭頸部外科では、手術療法を行った舌癌一次症例 113 例(cN0)を対象に調査[13]が行われた。選択的頸部郭清術を行わなかった 56 例中 13 例(23.2%)に後発頸部リンパ節転移を認め、5 例(8.9%)に level IV への転移を認めた。選択的頸部郭清術を行った症例は 57 例であり、15 例(26.3%)で pN+を認め 3 例(5.3%)に level IV の潜在的転移を認めた。本症例における郭清領域は症例ならびに術者によって依存されており、level IV を郭清領域に含めなかった症例を加味するとさらなる頻度が考えられることより同領域の扱いも重要と思われる。

頸部リンパ節転移の状態は次の 3 つに分類できるとと思われる。1) overt nodal disease (clinical metastases)、2) non-overt nodal disease (occult or subclinical metastases)、3) negative nodal disease (absence of metastases by pathological and subpathological investigations)。

2) に関しては病理組織学的診断により検出され、2-3mm 以下のものに関して微小転移とされる。形態的に連続切片による HE 染色と免疫組織化学による検出ならびに非形態的な分子生物学的解析にもよるが挙げられるが、pN0 症例の中で前者による微小転移の検出は約 15%[14]、後者では約 20%とされている[15, 16]。

こういった中で臨床実用性が高いと考えられるのが SN 生検である。過去の報告では cN0 症例の約 30%で潜在的頸部リンパ節転移が検出され、陰性リンパ節の検出率は 96%を示したことより高い信頼性と正確性を持ち” Staging tool” としての有用性が期待されている[17]。また De Cicco[18]はリンパ流のマッピングとして RI トレーサーによるリンパシンチグラフィの応用を報告している。

3.2. 頭頸部癌に対する本邦における feasibility study

2001 年より頭頸部癌微小転移研究会で SN 生検法が検討された。防衛医科大学[19, 20]、杏林大学[21]、福島医科大学[22]、群馬大学[23]で feasibility study が行われ、口腔咽頭癌で SN 理論が成立することが示唆され、診断手技が研究された。

愛知県がんセンター頭頸部外科では寺田らが報告し[24]、リンパシンチを併用したガンマプローブによる検出で放射線活性の高い 3 つの SN が重要であり、それらリンパ節の病理組織診断により頸部の状態が反映されうると報告した。99mTC フチン酸をトレーサーとした術中ガンマプローブのカウントと同等された頸部リンパ節のレベル、ならびにバックアップ頸部郭清術による郭清組織内リンパ節転移を行った研究で、SN 転移 6 個中 4 個が微小転移であったとして確実な術中診断の必要性が示唆された。さらに術中 SN 生検術の診断にもとづく頸部郭清術適応決定の臨床治験においては、微小転移の診断には 2mm スライスによる多断面凍結迅速診断の正診性が高く、SN 生検術による術中病理組織診断の有効性を示し、リンパ節の検出には SPECT と CT の併用が有効であることも示した。

さらに愛知県がんセンターでは口腔癌に対して SN 生検法を用いて、頸部郭清の適応決定について研究

を行った。SN 生検法の妥当性の確認と SN 転移陰性例における頸部再発の有無を検討し、さらに本法施行患者における予後を検討した。2003 年 8 月から 2009 年 2 月までの間に、SN 生検法を行い、頸部郭清の適応を SN の術中迅速診断で決定した臨床的に N0 の口腔癌 61 例を対象とした。61 例中 1 例で SN 同定が不可能であった。SN への転移を 8 例に認めた。1 例は SN に転移を認めず、非 SN に転移を認めた。術中迅速診断では 6 例の SN の転移を見出した。手術後、永久標本での病理診断時点での SN 術中迅速診断の感度、特異度、精度はそれぞれ、患者ベースで 66.7%、100%、95%であった。術後経過観察中に局所再発、頸部再発および遠隔転移等何らかの再発をきたした症例は 15 例であった。SN 転移陽性で 5 例、SN 転移陰性で 10 例に再発を認めた。SN 転移陰性で後発の同側頸部リンパ節転移のみを生じた症例が 3 例認められた。これらは臨床的偽陰性と考えられ、臨床的偽陰性率は 3/51 の 5.9%であった。カプランマイヤー法を用いた分析では、SN 転移陰性例で有意に良い累積生存が得られた。SN 生検法を用いた頸部郭清適応の決定の妥当性が示唆された。

3.3. SN 生検法の医療経済的効果[25]

SN 生検法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。具体例として、N0 例において不必要な頸部郭清術が避けられれば、SN 生検法の経費を引いて、一症例あたり 146,000 円の医療費削減効果が見込まれると試算される。

3.4. 多施設共同研究の必要性

頭頸部癌の罹患率とその臓器不均一性、さらに手技の統一を考えると、現時点では安全性を損なわず、腫瘍の病態に考慮した SN 領域郭清術の臨床研究を多施設共同で計画実施し、個別化治療のエビデンスを得ることが必要である。このことから、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た。

3.5. 多断面迅速凍結病理診断

頭頸部癌における SN ナビゲーション手術の実現可能性研究を、N0 口腔癌を対象に行いその実現性を既に報告した[24]。

これに続く研究として、N0 口腔癌を対象に術中診断として多断面迅速凍結病理診断と捺印細胞診を用い、頸部郭清の適応は迅速凍結診断の結果に基づいて行う臨床試験を実施し、その成果を報告した[26]。迅速凍結病理診断、捺印細胞診、術後の永久標本の結果との比較を行い、それぞれの感度、特異度、精度等を検討した。また、微小転移の検出の検討も併せて行った。その結果、術中診断および微小転移の検出には凍結迅速診断が捺印細胞診より優れるという結果が得られた。

これまでの乳腺の報告から、凍結診断と捺印細胞診の診断能は匹敵するか、捺印細胞診が凍結診断より優れるという結果を予想していたが、実際には凍結診断が捺印細胞診よりも優れるという結果が得られた。

3.6. 選択的（予防的）頸部郭清術

口腔癌は化学療法に低感受性であり、これまでに根治切除不能な口腔癌に対して化学放射線療法が有用であるという報告はない。前述のごとく N0 口腔癌においても 20-30%の潜在的頸部転移があり、特に lateT2(3-4cm)以上においてはその転移率の高さから、予防的頸部郭清術が標準的治療に組み込まれている。「頭頸部がんのリンパ節転移に対する標準的治療法の確立に関する研究」班の報告[27]では lateT2N0 症例では潜在転移率は 31%で、earlyT2N0 症例の後発転移と差は認めなかったが、N 死亡率は 23%と高率であった。また T3N0 の潜在転移率は 36%と高率であり大半は舌半切以上の切除が行われ、遊離組織移植による再建術が施行されることが多い。そのため頭部操作がどうしても必要となり、それに併せて予防的頸部郭清術が多く施設で施行されてきた。そこで lateT2N0, T3N0 症例に対して選択的（予防的）頸部郭清術を施行するのは妥当であると考えられた。

4. 試験のデザイン

本試験は、lateT2-T3N0 口腔癌に対して、SNナビゲーション頸部郭清術の安全性と有用性を評価する第Ⅱ相試験である。

4.1. 本試験の位置付け

口腔癌の治療において、潜在的リンパ節転移の可能性が高いグループでは予防的頸部郭清術を行い、低いグループでは、後発転移の出現を待って治療的頸部郭清術を行うのが現状である。前者では多くの実際には転移のない症例に過大な手術が行われ、後者では不足の手術が行われることになる。また予防的頸部郭清術には機能障害の多い根治的郭清術を避け、機能温存を目指した選択的頸部郭清術が行われる。この一律の選択的頸部郭清術も個々の潜在的転移に対応していない。本試験では過不足のない適切な頸部郭清術を実現する。本試験ではSNナビゲーション領域頸部郭清術の安全性と有用性の検討を行う。

口腔癌に関するSN診断の報告は症例数が限られ、方法もそれぞれ異なった少数の報告が多い。SN生検の妥当性を示す偽陰性率を検証するためには多数例での検討が必要であるため、本試験のような方法論を統一した多数例での多施設共同研究が必須となる。

4.2. SNナビゲーション領域頸部郭清術

三輪ら[28, 29]は早期胃癌を対象に色素法によるSN生検術を行いLymphatic basin dissection法を考案した。Lymphatic basinとはセンチネルリンパ節が存在するリンパ流域である。色素法ではリンパ流と色素に染まるセンチネルリンパ節 (blue nodes) を視覚的に確認することができ、この色素によって染めだされるリンパ領域をLymphatic basinとした。RI法におけるhot nodesもまたこのLymphatic basinの中にのみ認められた。このLymphatic basin dissection法は胃癌におけるSN生検法の2つの問題点に対応するために開発された。1) 術野での同定・生検の難易度が高い。2) 転移診断法を偽陰性の危険をはらむ術中迅速病理に頼らざるを得ない。

この2点を頭頸部癌のSN生検法でも同様である。通常の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。術中診断法の精度はこれまでの検討では凍結迅速診断法が捺印細胞診に優るが、その精度は十分に高いとは言えない。特に微小転移の診断においては、時間的技術的制限は避けられない。今後RT-PCR法の応用により、より精度の高い迅速な診断法の開発が行われているが、頭頸部癌の臨床応用にはさらなる成果が現状では必要とされる。

頸部リンパ節は解剖学的には副神経リンパ節鎖、頸横リンパ節鎖、内頸静脈リンパ節鎖の3つのリンパ節鎖が三角形に配置する。レベル分類[30]はMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerより提唱された頸部のリンパ節分類であり、レベルⅠ～Ⅳまで分けられている。Shah[10]は全頸部を郭清した1081例にて病理組織学的転移の形式を報告した。N0およびN+例でレベルⅠ-Ⅴまでを郭清し転移頻度を示した報告である。N0例において潜在的転移の形式を理解するのに有用である。N0の343例では口腔はレベルⅠ-Ⅲへの頻度が58%、51%、26%と高く、レベルⅣとⅤはそれぞれ9%と2%で低頻度であった。中下咽頭・喉頭ではⅡ-Ⅳへの頻度が高く、レベルⅠとⅤへの転移は0%から14%と少ない。Lindberg[8]やByers[9]も原発部位別のリンパ節転移のレベルによる頻度を報告した。このレベル分類は3つのリンパ節鎖を臨床的見地から細分しているが、これまでの臨床データからそれぞれのレベルをリンパ領域と考えて良い。本研究で用いられるJapan Neck Dissection Study Group(JNDSG)より新たに提唱された頸部リンパ節分類案であるが、レベル分類と解剖学的な差異は少ない。

Lymphatic basin dissection法は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が、この考えを頭頸部癌SN生検法に応用した。

SNを認めるJNDSGリンパ節分類亜区域を一括切除する郭清がSNナビゲーション領域頸部郭清術である。この方法でSNを漏らさず生検することが可能であり、術中迅速病理診断法で偽陰性が生じても転移リンパ節を遺残させる危険性は極めて低くなる。SN生検法を安全かつ正確に臨床応用する手技と考える。

4.3. エンドポイントの設定根拠

主要エンドポイントに SN ナビゲーション領域頸部郭清術の偽陰性率を設定した。

本試験での実施計画に基づく成果により SN ナビゲーション手術は偽陰性率が十分に低く、安全性が高いことが評価されれば、それにより頸部郭清術の適否と範囲領域を決定する治療方針が可能となる。そこで、SN ナビゲーション（領域）頸部郭清術の妥当性をエンドポイントで評価することにした。

また、口腔癌に対するこれまでの予防的頸部郭清術ではレベル I-III の肩甲舌骨筋上頸部郭清術が画一的に行われてきた。選択的頸部郭清術を従来の画一的な領域の郭清から、より個別的な選択的郭清術を可能とするため、SN ナビゲーション領域頸部郭清術の妥当性をエンドポイントで評価することができる。特にレベル IV と対側頸部の領域の郭清の必要性を決定することができると思う。

4.4. 臨床的仮説と登録数設定根拠

頭頸部癌に対する本邦における feasibility study の項 (3.2.) で示したように、愛知県がんセンターにおける SN 生検法の妥当性の検討では、臨床的偽陰性率は 3/51 の 5.9% であり、SN ナビゲーション頸部郭清術の妥当性を多施設で検証することが可能であると考えられた。

自験例に加え、これまでの口腔中咽頭癌 N0 に対する SN 生検法の報告 [17] を合わせて、SN 生検法の要約を表に示した。

Summary of the literature review

Author	n a	SLN b	Pos SLN c	%Pos SLN c	Neg SLN d	FN SLN e	NPV f	FNR g
Civantos6	18	18	10	56%	8	1	88%	12.5%
Werner14	55	55	9	16%	46	2	96%	4.3%
Kovacs16	15	15	1	7%	14	1	93%	7.1%
Mozzillo8	41	39	4	10%	35	1	97%	2.9%
Pastore19	20	20	5	25%	15	0	100%	0.0%
Pitman17	20	19	2	11%	17	0	100%	0.0%
Shoaib18	40	36	16	44%	20	1	95%	5.0%
Barzan7	15	14	3	21%	11	1	91%	9.1%
Stoeckli13	19	19	6	32%	13	0	100%	0.0%
ACC	61	60	8	13%	51	3	94%	5.9%
Total	304	295	64	22%	231	11	96%	4.3%

SLN, sentinel lymphnode; Pos, positive; Neg, negative; FN, false negative; NPV, negative predictive value.

a Number of patients.

b Number of patients with successful detection of a SLN.

c Number and percent of patients with occult disease in the SLN.

d Number of patients without occult disease in the SLN.

e Number of patient with false-negative sentinel lymphnodes, i.e., negative SLNs but occult disease in the neck dissection specimen.

f Negative predictive value of a negative SLN for the remainder of the neck.

g False negative rate

これによれば、10報告、304例の検討ではSN同定率は97 (93-100) %、SN転移陽性率は22 (7-56) %、偽陰性率は4.3 (0-12.5) %であった。本試験で偽陰性率を5%、SN同定率は95%と設定することは十分に実現可能と考える。試験計画の根拠の項で述べたようにN0口腔癌で通常の選択的頸部郭清術 (SOHND、Level I-III) の領域外 (Level IV-V、対側頸部) への潜在性転移が克服すべき課題と考える。Level IVの再発は報告者によっては、頻度は低いとあるが、それらの報告の多くは術後照射を併用しており実際の転移率はマスクされていると考えられる。初回治療時にLevel IV以上の郭清を行った報告では11% (Shah、Level IV+V)、9.9% (Byers)、10% (Crean) にLevel IVへの転移が認められた。さらに対側頸部転移のリスクがあり、N0口腔癌で6% (自験例、2/33)、14% (De Cicco、2/14) の報告がある。そこで、N0口腔癌にSOHNDを行ったとして、15%位の後発リンパ節転移が予測される。Level IV-Vと対側頸部リンパ節については陰性と評価されてSOHNDが行われているので、この数値はSOHNDでのLevel IV-Vと対側頸部リンパ節転移の偽陰性率と考えられる。

Level IVへの転移への対応としてESOHNNDを行うとしても、乳糜瘻や横隔神経麻痺のリスクを増大させることになる。一律に頸部郭清術を行うこととのリスク/ベネフィットからSNナビゲーション頸部郭清術の臨床応用が可能と考えられる。

以上のパラメータを用いて後述 (統計学的事項の項参照) する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間年2年、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。

5. 診断基準と用語の定義

5.1. 診断基準

5.1.1. 口腔癌の概要

口腔は解剖学的に舌、口腔底、上歯肉、下歯肉、頬粘膜、硬口蓋の6つの亜部位に分類され、それぞれに特色のある機能・形態をもっている。これら亜部位の癌に対しては、その部位の特色に応じたきめ細かな治療法が行われている。海外では、NCI (National Cancer Institute)、AHNS (The American Society for Head and Neck Surgery)、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインによると、いずれも Stage I・II の早期の口腔癌は手術療法と放射線療法が並存しており、一方 Stage III・IV の進行癌は手術が主体となっている。本邦での治療成績は、舌癌ではおおむね Stage I で 80~90%、II : 70%台、III : 40~60%、IV : 30%前後である。文献的には、早期の口腔癌に対する手術治療成績は 5 年生存率で 42~86% であり、亜部位別では頬粘膜癌が予後不良と報告されている。予後不良因子として ①断端陽性 ②リンパ節転移 ③浸潤発育が挙げられている。

5.1.2. UICC TNM 分類

1) 原発腫瘍 (T)

T1 : 最大径が 2cm 以下の腫瘍

T2 : 最大径が 2cm を超え、4cm 以下の腫瘍

T3 : 最大径が 4 cm を超える腫瘍

T4 : (口唇) 骨髄質、下歯槽神経、口腔底、または顔面(すなわち、顎または鼻)の皮膚に浸潤する腫瘍

- T4a : (口腔) 隣接臓器(たとえば、骨髄質、舌深層の筋肉[外舌筋]、上顎洞、および顔面の皮膚)に浸潤する腫瘍

- T4b : 咀嚼間隙、翼突板、または頭蓋底に浸潤する腫瘍および/または内頸動脈を包み込む腫瘍

2) 所属リンパ節 (N)

N0 : 所属リンパ節に転移を認めない

N1 : 同側の単発性リンパ節転移で、その最大径が 3cm 以下のもの

N2 : 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3cm を超え、6cm 以下のもの ; または同側の多発性リンパ節転移で最大径が 6cm 以下のもの ; または両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が 6cm 以下のもの

- N2a : 同側の単発性リンパ節転移で直径が 3cm を超え 6cm 以下

- N2b : 同側の多発リンパ節転移で最大径が 6cm 以下

- N2c : 両側あるいは対側リンパ節転移で最大径が 6cm 以下

N3 : 最大径が 6cm を超えるリンパ節転移

3) 遠隔転移 (M)

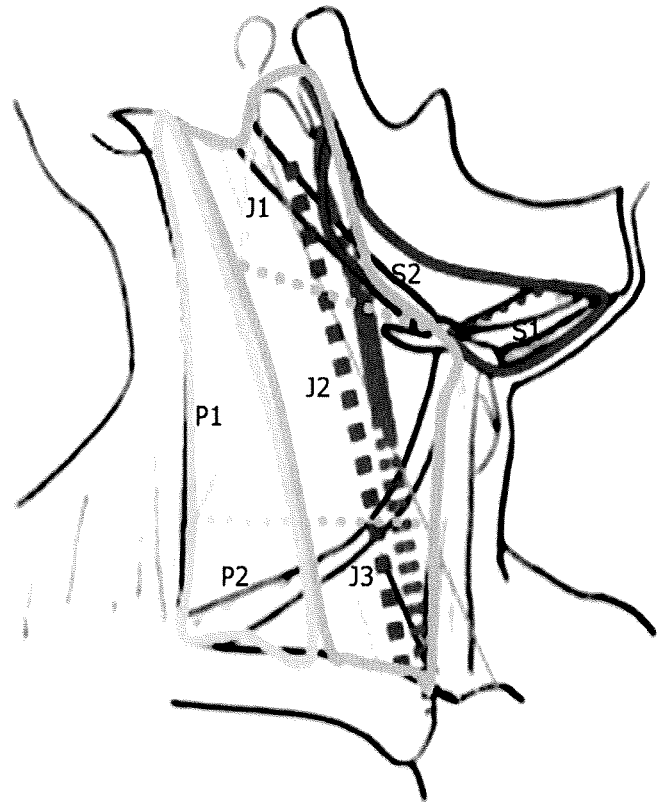
M0 : 遠隔転移を認めない

M1 : 遠隔転移あり

5.1.3. リンパ節領域の定義と名称 (JND SG 分類)

本研究においてはリンパ節と頸部郭清術の分類は米国のレベル分類に基づく従来のものでなく、Japan Neck Dissection Study Group (JND SG) より新たに提唱された頸部リンパ節と呼称と分類を用いる [31]。記述性に優れ、多様な頸部郭清術に対応しているからである。

名称	略名
基本領域／亜区域	
オトガイ下・顎下リンパ節	S (S1-2)
1. オトガイ下リンパ節	S1
2. 顎下リンパ節	S2
内頸静脈リンパ節	J (J1-3)
1. 上内頸静脈リンパ節	J1
2. 中内頸静脈リンパ節	J2
3. 下内頸静脈リンパ節	J3
後頸三角リンパ節	P (P1-2)
1. 副神経リンパ節	P1
2. 鎖骨上窩リンパ節	P2
その他の領域	
気管周囲リンパ節	p t
咽頭後リンパ節	r p
耳下腺リンパ節	p g
浅頸リンパ節	s c
上縦隔リンパ節	s m



5.1.4. NO 診断基準

5.1.4.1. CT

CT は NO の判定に必須とする。

以下のごとくの診断基準では原則として本研究検討対象症例から除外するが、理学所見および US 所見を加えて総合的に判断する。

1. サイズ：

①最大径(横断像)が上内深頸リンパ節・顎下リンパ節は 15mm 以上、その他は 10mm 以上、②最小径(横断像)が上内深頸リンパ節は 11mm 以上、その他は 10mm 以上、③咽頭後リンパ節は 8mm 以上。

2. 画像所見：

①中心壊死を示す局所欠損像、②節外進展を示す境界不明瞭像、③3 個以上のリンパ節融合、④患側の最大径が健側の 2 倍以上の非対称性。

5.1.4.2. US

US は NO の判定の補助手段とする。その診断基準は以下のごとくである。

US で、頸部全体を観察し、検出されたリンパ節のサイズを 3 次元で測定し、さらに形状、内部エコーを観察し診断する。

皮膚に垂直な面でリンパ節の最大断面を描出し、最大径を長径、最大径と直交する方向の長さを厚みとする。

1) リンパ節の部位にかかわらず、頸部に厚み 6 mm 以上のリンパ節がある。

2) 厚みが 6 mm 未満の場合でも、次のいずれかの条件を満たすリンパ節がある。

a) 厚み / 長径 > 0.5

b) リンパ門の消失

5.2. 用語の定義

1) 後発リンパ節転移

術後の再発形式のひとつである。頸部郭清領域外のリンパ節転移で、原発とその近傍、さらに郭清領域内（頸部再発とする）に再発のない場合とする。

2) lateT2

腫瘍長径が 3cm 以上 4cm 未満の T2 を指すことが多い。本プロトコルの適格においては腫瘍径に係わらず 5mm 以上の腫瘍深達度の T2 も含める。腫瘍深達度 (depth) は腫瘍辺縁の粘膜面を基準とした浸潤の深さであり、腫瘍の厚み (thickness) とは異なる。US、CT、MR のいずれかにて診断する。

6. 対象症例

6.1. 適格基準

同意取得時に以下の条件を満たす症例を選択する。

- 1) 画像診断(頸部 CT)にて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

6.2. 除外基準

同意取得時に以下のいずれかの条件に該当する対象は除外する

- 1) 根治治療後再発症例
- 2) 頸部に放射線治療の既往のある症例
- 3) 診断後、手術前に何らかの前治療(化学療法、放射線治療等)がなされた症例
- 4) 妊娠の可能性または意思のある女性、妊婦または授乳婦
- 5) その他の理由により担当医が本試験の対象として不適当と判断した症例

7. 登録

7.1. 登録の手順

各施設の担当医は同意が得られた該当症例の手術を行う際に、対象患者が適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、Web 登録システムの「被験者登録フォーム」に必要事項を入力し登録を行う。入力データが不十分な場合は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。適格と判断された場合、その症例の中央登録番号が発行される。

登録の連絡先と受付時間

データセンター

ナイフィックス株式会社

東京都中央区日本橋兜町 21-7

TEL : 03-5651-1411

FAX : 03-3660-0402

E-mail : sn_datacenter@thurch.org

受付時間 : 平日 10～18 時 (土・日曜、祝祭日、年末年始は除く)

症例選択基準に関する問い合わせ先

試験事務局 長谷川泰久

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 : hns-gairai@aichi-cc.jp

各施設の担当医は、被験者が Web 登録システムに適格と判断されるまで、プロトコル治療を実施してはならない。

Web 登録システムより入手した「登録確認票」は、各施設で保管する。

8. 実施計画

8.1. SN 同定および生検

8.1.1. 放射性薬剤(トレーサー)

RI の調製、投与は管理区域内で行う。原則として術前日に行う。放射性医薬品には ^{99m}Tc phytate (フイチン酸) を用いる。

^{99m}Tc -phytate(フイチン酸):テクネフイチン酸キット(52AM448, 2 バイアル 4,700 円, 10 バイアル 23,000 円) を用いる。 ^{99m}Tc との標識には、 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ジェネレータもしくは ^{99m}Tc パーテクネテート(過テクネチウム酸ナトリウム) 注射液を用いる。

8.1.2. トレーサーの注射

まず、キシロカイン注射液 1% 1.0 mL を局所に注入する。ただし、キシロカイン又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者にはキシロカインは使用しない。

フイチン酸キットに ^{99m}Tc 注射液 2~8mL を加え、よく振り混ぜて ^{99m}Tc -phytate を作成する。74 MBq (2 mCi), 1 mL を腫瘍周囲粘膜内 4 か所 (1 か所あたり 0.25 mL) に 27G 針で分注する。注入後、うがいをし、口腔内の残存放射能を除去しておく。注入後、注入部位を軽くマッサージしてもよい。

8.1.3. リンパシンチの撮像

撮影は投与後 1~2 時間に、シンチカメラで前面、左右斜位像(顔面を横に向けてシンチカメラのガントリーを 10 から 15 度傾斜)、左右側面像の 5 方向を撮影する。Shine through の影響を防ぐため、適宜、鉛製円盤等を用いて撮影する。患者の背側にアクリル製の面線源容器 (^{99m}Tc 37 MBq の溶液を満たす) を用いて撮影すると患者の輪郭が描出される。撮影時間は 1 コマ 5~10 分とする。症例によっては SPECT (360 度収集、15 分間) 収集し、再構成する。SPECT/CT 装置があれば、SPECT と CT の融合画像(axial, sagittal, coronal) を作成する。

8.1.4. 術中 SLN 同定、摘出

手術当日、原発切除、頸部郭清に先立ってリンパシンチ(SPECT または SPECT/CT) を参考にガンマプローブ(neo2000 または Navigator™ GPS) を用いて SN を検索する。RI が集積しバックグラウンドの 10 倍以上のカウント数(cpm)を示すリンパ節で、カウント数(cpm)の高い順に最大 5 個までを SN とする。その存在する部位を頸部郭清術の分類と名称に関する試案(厚労省科学研究費補助金研究班)の分類でガンマプローブのカウント数(cpm)とともに記録する。その後、頸部郭清および原発巣切除を施行する。その後確認のため再度ガンマプローブによる検索を行う。

8.1.5. 郭清組織における SN の検索

郭清組織において再度ガンマプローブを用いて SN の取り残しの有無につき確認をする。バックグラウンドの 10 倍以上のカウント数(cpm)を示す SN があれば、術中検索時と同様に SLN の存在 Level、カウント数(cpm)を記録しておく。これらは、術中摘出 SN と区別して、郭清組織から見出されたことがわかるようにしておく。

8.1.6. SN 同定率

SN 同定率は、適格な本試験参加症例数のうち SN 同定された症例数を百分率で表す。

8.2. 頸部郭清術

8.2.1. 郭清範囲

選択的頸部郭清術の内容は、下記に示す郭清範囲を行う。

1) 患側：ND(SJ1-2)

2) 健側：原発巣の進展範囲に応じて判断するが、明らかに正中を越えている場合には、ND (SJ1-2) を行う。

3) この原則的頸部郭清範囲に加え、SN を認めた亜区域の郭清を行う。すなわち、SN 領域ナビゲーション郭清術を行う。

4) SN に微小転移以上の転移が術中に見出された場合には SJ の領域内では ND(SJ)、P 領域内では ND(SJP) を行う。健側においても同様である。

8.2.2. 原発切除の先行

Shine through を避ける目的で、可能ならば原発切除を先行させる。Pull through 切除の場合はその限りでない。

8.2.3 術後補助療法

リンパ節被膜外浸潤を認める症例においては、原則として頸部照射 60Gy を術後 6 週間以内に行う。

8.3. SN および郭清組織における病理組織学的検索

8.3.1. 切り出し方法

SN は、摘出後直ちにリンパ節専用カッター（ティッシュカッター：シスメックス社製）を用いて 2mm 幅のブロックを作製し、切り出し面の凍結迅速検査を行う。SN のブロックおよびその他の郭清リンパ節はホルマリン固定を行い、その他の郭清リンパ節は代表 1 割面の切り出しを行う。

8.3.2. 術中病理組織学的検索

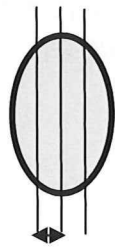
SN は、2mm 幅のブロックを作製後、各ブロックで凍結迅速検査を行い転移の有無を確認する。

8.3.3. 術後病理組織学的検索

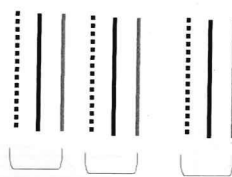
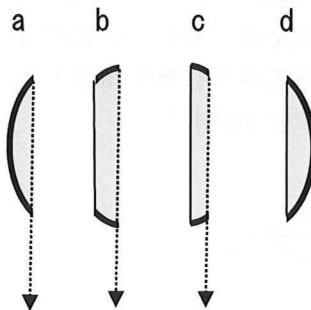
パラフィン包埋後、SN は 2mm 幅のブロックで各切り出し面の 4 μ m の薄切標本を 2 枚作製し、HE 染色とサイトケラチン(CK)免疫染色を行う。その他の郭清リンパ節については代表 1 割面で癌の転移の有無を HE 染色で検索する。

免疫染色は抗サイトケラチン抗体 AE1/3(Signet Laboratories, MA, USA)を一次抗体とし酵素抗体間接法(Streptavidin-biotin(SAB)法)にて行う。

SNの切り出し



2mm

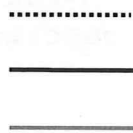


① ② ③

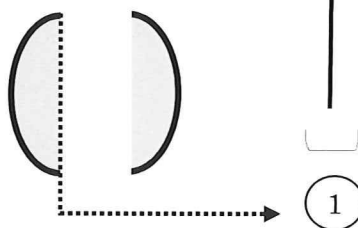
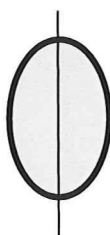
迅速凍結

HE染色

免疫染色



非SNの切り出し



8.3.4. 微小転移と ITC(isolated tumor cells)の定義

UICC TNM分類(6版)およびHermanek Pらの報告[32]より以下のごとく定義する。

微小転移はその最大径が0.2 mmより大きく、しかし、2.0 mm以下とする。

ITCは、単一の腫瘍細胞または0.2mm以下の小細胞のクラスターとする。ITCは通常、悪性の証拠、例えば、増殖や間質反応を示さない。

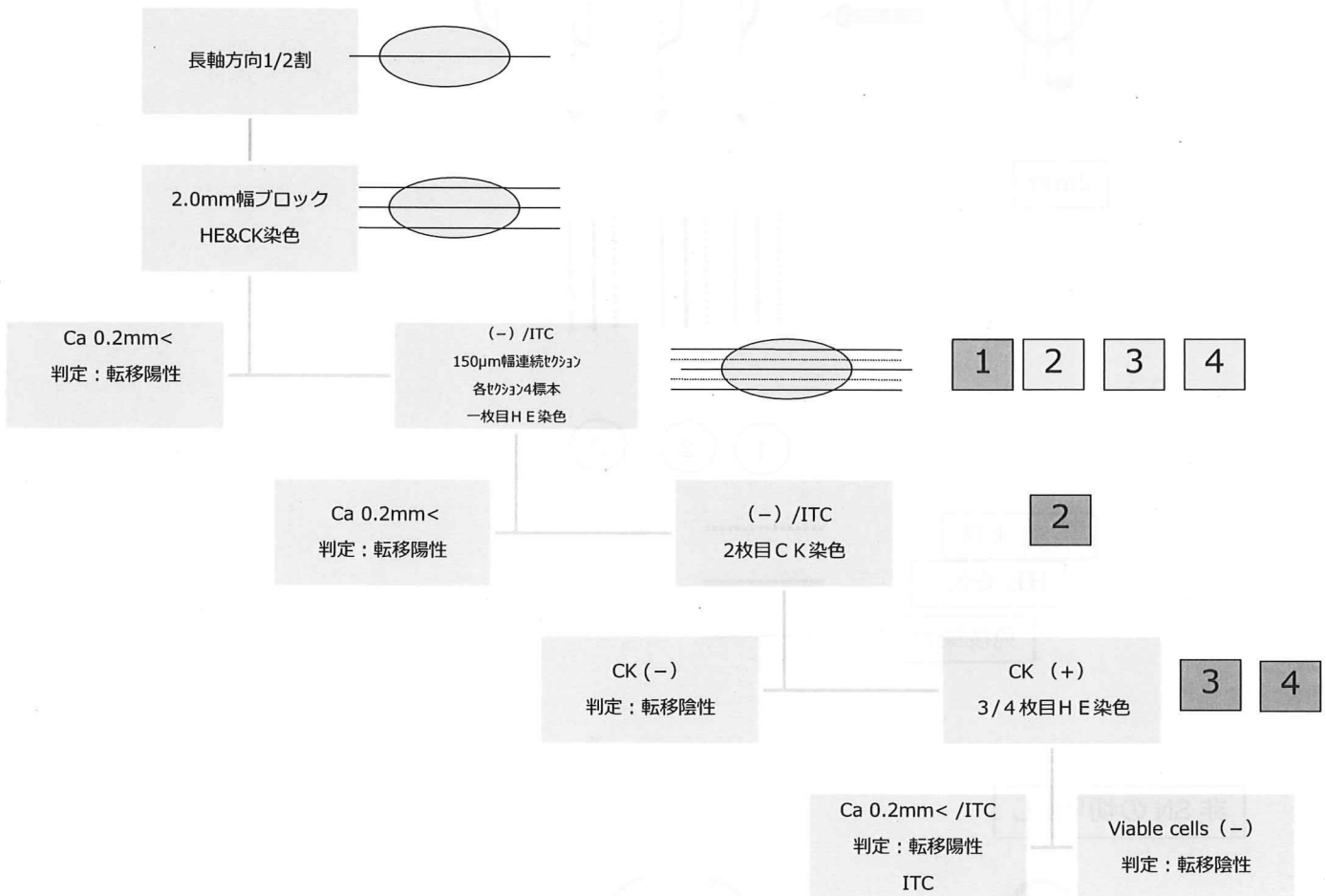
8.4. 付随研究

付随研究については必須でなく、各施設の判断と倫理委員会の承認に拠る。

8.4.1. 微小転移および ITC の検索 [17]

転移陰性例においてはさらに連続切片を作製し、微小転移および ITC を検索する。

SN においては、2mm 幅のブロックを作製する。各ブロックで HE 染色と CK 免疫染色を行う。転移陰性または ICT の場合は、150 μm 幅の連続スライスを作製し、各スライス面で 4 枚の標本を作製する。150 μm 幅の連続スライス標本で HE 染色を各 1 枚行い、陰性または ITC の場合はさらにサイトケラチン免疫染色 (AE1/3) を各 1 枚作製し、癌転移の有無を検索する。CK 免疫染色陽性の場合、連続する 2 枚の標本でさらに HE 染色を行い、転移を確認する。



9. 有害事象の評価

9.1. 薬剤情報と予想される有害事象

9.1.1. 薬剤情報

9.1.1.1. テクネフイチン酸キット（富士フィルム RI ファーマ株式会社製品 52AM448, 2 バイアル 4,700 円, 10 バイアル 23,000 円）詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.1.2. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータ（富士フィルム RI ファーマ株式会社製品ウルトラテクネカウ 14800AMY00047000 あるいは日本メジフィジックス株式会社メジテック 95AM641）詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.1.3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ パーテクネテート（過テクネチウム酸ナトリウム）注射液（富士フィルム RI ファーマ株式会社製品テクネゾール 05AM16 あるいは日本メジフィジックス株式会社テクネシンチ注-10M 02AM849）詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.1.4. キシロカイン注射液 1%（アストラゼネカ株式会社）詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

9.1.2. 予想される有害事象

9.1.2.1. 薬物による有害反応

テクネフイチン酸キットでは（社）日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、静脈投与した場合、まれに血管迷走神経反応（顔面蒼白、冷汗など）、発熱、アレルギー反応があらわれることがあると報告されている。

キシロカイン注射液 1%では徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害等を生じ、まれに心停止を来すことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こしたとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には、適切な処置を行う。本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

9.1.2.2. 放射線による有害事象

患者、術者等、検査に従事する者の放射線による有害事象の報告はない。術者の被曝量は自然放射線による被曝量とほとんど変わらない。

9.1.2.3. 手術による有害事象

下内頸静脈リンパ節（J3）に SN が同定される場合にはこの領域の郭清を行うが、これにより、乳糜瘻や横隔神経麻痺の有害事象が生じる危険がある。乳糜瘻の頻度は 1-2%である[33]。

9.2. 有害事象の定義と評価

9.2.1. 有害事象の定義

プロトコル治療に際して観察される、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疾患であり、プロトコル治療との因果関係は問わない。

9.2.2. 重篤な有害事象

有害事象が下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象として取り扱う。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

9.2.3. 有害事象とプロトコル治療との因果関係

有害事象とプロトコル治療との因果関係は、以下の 6 段階で判定する。

define (明確に)	プロトコル治療との因果関係は、明らか(plausible)で、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等では説明できないもの
probable (おそらく、十中八九は)	プロトコル治療との因果関係は、妥当であり(reasonable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等によるものではなさそうなもの
possible (ありうる)	プロトコル治療との因果関係は、妥当で(reasonable)あるが、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等でも説明できる
unlikely (ありそうにない)	プロトコル治療との因果関係は、明らかでなく(improbable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等で説明されるもの
not related (関係ない)	プロトコル治療との因果関係はなく、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの
unassessable (評価不能)	判断するデータが不十分で、より詳細なデータが必要なもの(conditional)、又は評価困難なもの

9.2.4. 有害事象の重症度の判定

有害事象の重症度の評価は、「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いて判定する。なお、これらの規準に記載されていない有害事象が発現した場合は、以下に従って、担当医師が臨床的判断により分類する。

Grade	判定基準
Grade 1	軽度の有害事象 軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常／検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する。
Grade 3	高度の有害事象 入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する。
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能／動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する。
Grade 5	有害事象による死亡

10. 観察および評価項目

10.1. 登録前の観察・評価項目

10.1.1. 患者背景

- ・ 同意取得日
- ・ 年齢
- ・ 性別

10.1.2. 癌に対する前治療歴

- ・ 既往治療
- ・ 頸部照射歴

10.2. 術前・術後の観察・評価項目

10.2.1. トレーサー投与状況

- ・放射線量
- ・注入量
- ・注入箇所
- ・分注数
- ・注入法

10.2.2. リンパシンチグラフィ

手術当日に、リンパシンチグラフィ（SPECT, CT）を実施し、SNを同定（部位、個数）する。

10.2.3. 手術に関する観察・評価項目

- ・手術日
- ・原発部位
- ・切除部位
- ・切除術式
- ・再建の有無
- ・手術時間
- ・出血量

10.2.4. 術中リンパ節の同定

- ・shine-through 現象対策の有無
- ・術中迅速凍結診断の有無
- ・ガンマプローブ検索部位（術中、郭清後）およびカウント

10.2.5. 病理所見（SN、非SN）

- ・多切片法
- ・染色法
- ・転移状況

10.3. 経過観察

登録した全患者において、手術後6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月及び24ヶ月の経過の追跡を行う。観察の項目は、局所再発、後発頸部リンパ節転移、遠隔転移で、それぞれにつき、診断根拠、診断日の記載を要する。これらに対する加療について制限はなく、参加各施設における方針で行う。施行した内容および経過については記載を要する。

11. 有害事象の報告

「Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床安全性情報取扱いガイドライン」に従い、重篤な有害事象（serious adverse event、SAE）または予期されない有害事象が生じた場合、施設研究責任者は試験事務局/研究代表者へ報告する。

なお、各施設の医療機関の長への報告については、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

- 1) プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から30日以内のすべての死亡

プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30日以内であれば急送報告の対象とする。

- 2) 予測されないGrade 4の有害事象

プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される以下の有害事象を通常報告の対象とする。

- 1) 最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡
明らかな原病死は該当しない。
- 2) 予測される Grade 4 の有害事象
- 3) 予測されない Grade 3 の有害事象
- 4) その他重大な医学的事象

11.2. 報告手順

11.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、症例の担当医は施設研究責任者を経て、有害事象発生を知ってから極めて迅速に（72 時間以内に電話、ファックス等で）「研究代表者（試験事務局宛）」に報告（1 次報告）しなければならない。さらに施設研究責任者は、より詳しい情報を記述した報告書を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に「研究代表者（試験事務局）」に報告（2 次報告）しなければならない。

11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は、有害事象発生を知ってから 15 日以内に試験事務局へ郵送または FAX 送付する。

11.2.3. 報告対象期間

有害事象の報告対象期間は、プロトコル治療開始から術後補助療法開始までとする。術後補助療法時までに有害事象が回復しない場合は、可能な限り有害事象が回復するまで経過を観察する。

11.3. 研究代表者/試験事務局の責務

11.3.1. 緊急対応の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講じる。また、試験中止おるいはプロトコル改訂の必要性などについても検討する。

11.3.2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、急送報告または通常報告の対象となる有害事象に該当すると判断した場合、当該有害事象に関する研究代表者の見解、および講じた対応策等を施設から送付された報告書類とともに速やかに効果安全性評価委員会に提出し、有害事象の評価とそれに対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

11.4. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性委員会は、研究代表者から報告された有害事象に関して検討を行い、本臨床研究の継続の可否、プロトコルの改訂の要否を含む今後の対応について、研究代表者に文書で勧告する。

12. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：56 例
- 2) 研究期間：2009 年～2013 年
- 3) 登録期間：2 年間(2009 年～2011 年)
- 4) 追跡期間：2 年間(各症例登録後 2 年間)

13. エンドポイントの定義

13.1. 主要エンドポイント

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

SN 領域（亜区域）におけるリンパ節転移偽陰性率（郭清範囲内の SN 領域（-）領域外（+）転移例+後発転移例/SN 陰性例）

13.2. 副次エンドポイント

1) SN ナビゲーション頸部郭清術における SN 転移偽陰性率

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）

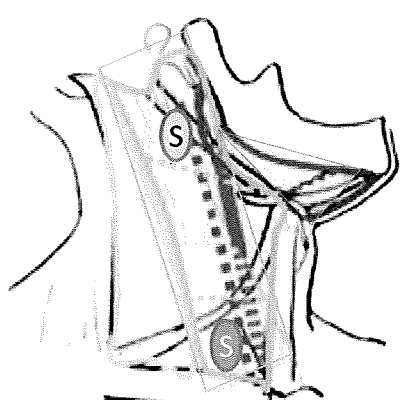
2) 無病再発生存期間および全生存期間

3) SN 同定率

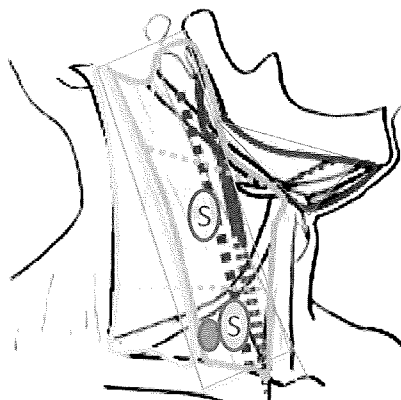
4) 術中迅速診断正診率

5) 2mm 幅 3 レベル法と多切片法の潜在性転移検出率（付随研究）

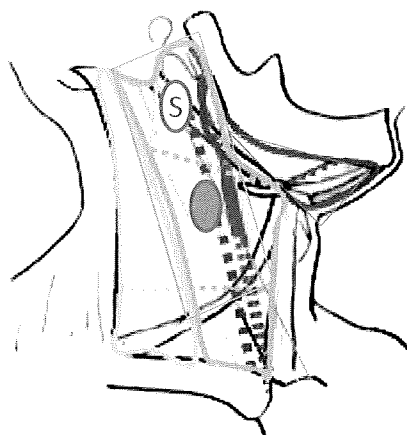
センチネルリンパ節によるリンパ節転移形式とエンドポイントの定義



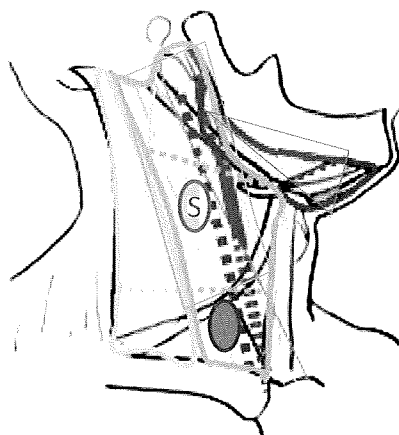
A) SN(+)
ND(+)



B) SN(-)
SN basin(+)



C) SN(-)
ND(+)



D) SN(-)
ND(-) 後発転移(+)

- 1) SNナビゲーション領域頸部郭清術の妥当性
SN領域(亜区域)におけるリンパ節転移偽陰性(C+D)
 - 2) SNナビゲーション頸部郭清術の妥当性
SN転移偽陰性(B+C+D)
- A+B+D=15% C+D=5% と仮定する

14. 統計学的考察

14.1. 目標症例数設定の根拠

本試験により、旧来の方法で診断困難なリンパ節転移の偽陰性率を15%から5%まで減ずることが可能と期待できる。

帰無仮説：SNナビゲーション領域頸部郭清術による偽陰性率は改善しない ($p_0=p_a=0.15$)。

対立仮説：SNナビゲーション領域頸部郭清術による偽陰性率は異なる ($p_a \text{ not equal } p_0$)。

上記を片側有意水準0.05、パワー80%にて検定し、評価する。これに必要な症例数は53例でSN同定率を95%として目標症例数は56例である。

14.2. 中間解析と試験の早期中止

14.2.1. 中間解析の目的と時期

試験期間の途中において、偽陰性率とSN同定率が臨床応用に際しての許容範囲を逸脱しているかどうか調べるために中間解析を行う。「臨床的仮説と登録数設定根拠」より偽陰性率が5%以上かSN同定率が95%以下ならば設定された症例数での臨床的証明は困難と考えられ、登録を一時停止し、試験の継続に関する検討を行う。

14.2.2. 中間解析の方法

登録数が28名に達した時点で、データセンターは試験事務局にその旨を通知し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期を予想する。データセンターは試験事務局と協力して予想した解析時期に適切な中間解析が行えるよう、記録用紙の督促や記録用紙の不明点の問い合わせなどを行う。研究事務局は解析に先だって記録用紙の検討(CRF review)を行い、解析に用いる効果判定などのデータを確定する。研究事務局は、偽陰性例またはSN非同定例が5例以上(中間解析対象28例に対する95%信頼区間の下限が5%を越える症例数)に達したときに、本プロトコルの臨床応用は困難と考え、登録を一時停止する。登録が一時停止された場合、研究事務局は偽陰性例とSN非同定例の詳細について検討を加えた上で偽陰性例とSN非同定例の追加検討レポートを作成し、効果安全性評価委員会に提出する。また、それと同時にデータセンターは安全性・有効性情報を更新した中間解析レポートを作成し、効果安全性評価委員会に提出する。

14.2.3. 中間解析結果の報告と審査

登録が一時中止された場合、中間解析レポートがデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は中間解析レポートおよび研究事務局から提出された偽陰性例とSN非同定例の追加検討レポートを元に、以下に示す有益性と不利益とのバランスを考慮して試験継続の可否について検討する。効果・安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

試験を続ける事の利益：SN生検が頭頸部癌に対するSNナビゲーション領域郭清術の応用は困難と考えられる場合でも、多数例において口腔癌のリンパ流をprospectiveに生体内で明確にすること、すなわちリンパ流のマッピングが可能となり、従来から行われている頸部郭清範囲の検証に役立つ意義のある情報が得られる。

試験を続ける事の不利益：SN生検の手技を加えることにより、手術合併症が増加する。

15. 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は重篤な有害事象、効果、安全性について研究代表者の求めに応じて審議し、提言する。

- 1) 佐藤孝至 愛知学院大学歯学部耳鼻咽喉科
- 2) 加藤久和 岐阜大学耳鼻咽喉科
- 3) 波多野潔 愛知県がんセンター中央病院

16. 症例報告書 (Case Report Form:CRF)

病理検査報告があり次第、エクセルによる報告フォーマットに入力し、研究事務局へ報告する。その際には個人情報保護の観点に基づき、施設コード・年齢・性別・手術日の報告に留め、患者氏名、カルテ番号、生年月日など個人が特定される情報は除外する。その後半年ごとに予後情報フォーマットに入力し研究事務局へ報告する。

16.1. CRFの種類と提出期限

本試験で用いる CRF と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|---------------------|-------------------|
| 1) 登録連絡票 | 研究事務局へ速やかに FAX する |
| 2) 表紙 | 2)-8)は術後 30 日以内 |
| 3) 臨床基本情報 | |
| 4) SN 基本情報 | |
| 5) リンパシンチ SPECT データ | |
| 6) γプローブデータ | |
| 7) SN 病理診断データ | |
| 8) 非 SN 病理診断データ | |
| 9) 予後情報 | 術後半年ごとに報告する |
| 10) AE | 11. 有害事象の報告に従う |

16.2. CRFの送付方法

登録連絡票を除き、すべての CRF は CDROM に入力し研究事務局へ送付する。

16.3. CRFの修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「10. 観察および評価項目」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。CRF の修正に関する報告は施設の規定に従う。

17. 倫理的事項

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

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針（2008年7月31日 厚生労働省）、並びに研究実施計画書を遵守して実施する。

17.2. 被験者の同意

17.2.1. 説明文書及び同意書の作成

試験責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書（及びその他の説明文書）を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂された当該文書は、倫理審査委員会の承認を得て使用する。説明文書には少なくとも以下の項目を含むこととする。

- 1) 当該臨床研究への参加は任意であること
- 2) 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- 3) 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- 4) 被験者として選定された理由
- 5) 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間