

201221067A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

N0 口腔癌における選択的頸部郭清術と
センチネルリンパ節ナビゲーション手術の
無作為化比較試験

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川泰久

平成25（2013）年 5月

I. 総括研究報告	
NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験 長谷川 泰久	----- 3
(資料 1)「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」 研究結果	-----12
(資料 2)「ICG 蛍光法と RI を用いた口腔咽喉頭癌 SN 生検術の実行可能性の検討」 研究結果	-----23
(資料 3)「咽喉頭癌に対する経口的切除術とインドシアニングリーン蛍光法 センチネルリンパ節生検術による低侵襲手術の研究」研究計画書	-----32
II. 分担研究報告	
1. 当院における舌がんセンチネルリンパ節生検術についての研究報告 吉本 世一	-----62
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 OSNA 法と CK19 免疫染色との比較 松塚 崇	-----65
3. ICG 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	-----68
4. 「NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション 手術の無作為化比較試験」に関する研究 本間 明宏	-----70
5. 口腔癌、咽喉頭癌における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	-----73
6. 頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節理論による lymphatic chemotherapy の確立に関する研究 横山 純吉	-----77
7. 頭頸部扁平上皮癌のセンチネルリンパ節検索の基礎的研究 大倉 康男	-----79
8. NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション 手術の無作為化比較試験 小須田 茂	-----81
9. 口腔癌における FDG-PET での MaxSUV 値に関する研究-潜在的リンパ節転移の危険因 子としての可能性- 近松 一朗	-----83
10. 生化学的手法による頭頸部癌頸部リンパ節転移診断についての検討 小柏 靖直	-----86
11. 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	-----88

12. 磁性体造影剤の舌癌周囲粘膜下注入 MRI によるセンチネルリンパ節抽出に関する研究 上村 裕和	-----90
13. NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験 三浦 弘規	-----92
14. NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験 菅澤 正	-----94
15. NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験 鈴木 幹男	-----97
16. NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験 宮崎 眞和	-----98
17. NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験 平野 滋	-----100
18. 無作為化比較試験に関する研究 尾瀬 功	-----103
19. センチネルリンパ節理論による頭頸部癌微小転移の病理学的研究 谷田部 恭	-----105
20. NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験 伊地知 圭	-----110
21. NO 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験 鈴木 基之	-----112
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----114

IV. 研究成果の刊行物・別刷

総括研究報告書

N0 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の
無作為化比較試験

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

頭頸部癌治療において、低侵襲と機能温存を目指す個別化医療の開発が求められている。予後因子である頸部リンパ節転移について頸部郭清術でそれを実現し、さらに新たな診断および治療法を開発することが目的である。

1) 口腔癌に対する研究：

研究課題：「N0 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験」（UMIN000006510）

基盤研究として「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」を実施し、平成 23 年 7 月に登録予定症例数 56 例の登録を終了した。その研究成果を受け SN ナビゲーション手術の無作為化比較試験を開始した。臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例について、ラジオアイソトープ(RI)を用いたセンチネルリンパ節(SN)生検法に基づくナビゲーション手術の予防的頸部郭清術が一律の選択的頸部郭清術に対して生存率は非劣性であるが、術後機能障害および合併症において優位性、すなわち低侵襲性を有することを検証する。対象はリンパ節転移を認めない口腔癌 lateT1～T2 症例で、主エンドポイントは 3 年全生存率である。目標症例数は 274 例、登録期間は 4 年間である。これまでに倫理委員会の承認が得られ、登録可能となった施設数は 15 施設であり、当初の計画に達した。一方、登録症例数は平成 24 年 12 月までで 55 例、20%であり、当初の予定より進捗の遅れがある。

2) 咽喉頭癌に対する研究：

研究課題：「咽喉頭癌に対する経口的切除術とインドシアニングリーン蛍光法センチネルリンパ節生検術による低侵襲手術の研究」（UMIN000009331）

これに先立って「インドシアニンググリーン蛍光法と RI を用いた口腔咽喉頭癌 SN 生検術の実行可能性の検討」の研究を行った。RI 法とインドシアニンググリーン(ICG)法には高い一致率が認められ、ICG 法による SN 同定が可能と判断された。この結果を受け、早期咽喉頭癌に対して、経口的切除法に ICG による SN 生検法を併用する治療法の臨床試験を計画した。本試験では最新の診断と治療法の併用で最適かつ低侵襲な治療ができるものと期待される。一次的エンドポイントは後発頸部リンパ節転移率で、目標症例数は 40 例で計画した。10 月に研究代表者施設の倫理委員会の承認が得られ、他施設の承認申請を行うと共に、12 月にキックオフミーティングを行い、研究を開始した。これまでに 4 施設で倫理委員会の承認が得られ、症例登録を開始した。登録症例数は 3 例と少ないが、これまでの結果では全例で ICG 法により SN が同定され、研究継続が可能であることが示された。

咽喉頭癌に対する経口法は低侵襲機能温存手術が可能であり、潜在的リンパ節転移にも ICG 法による SN 生検法を行うことでリンパ節に対する最適かつ低侵襲の新たな治療法が確立できると期待される。さらにトレーサーに RI に変わり ICG を用いる非 RI 法は、医療従事者および被験者の被曝が避けられ、安全な医療の観点からも有用である。

研究分担者

吉本 世一
国立がん研究センター中央病院
頭頸部腫瘍科 医長
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 准教授
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
大倉 康男
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
近松 一朗
群馬大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
小柏 靖直
杏林大学医学部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
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
奈良県立医科大学
耳鼻咽喉科 研究員

三浦 弘規
国際医療福祉大学三田病院
頭頸部腫瘍センター 准教授
菅澤 正
埼玉医科大学国際医療センター
頭頸部腫瘍科 教授
鈴木 幹男
琉球大学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
宮崎 眞和
国立がん研究センター東病院
頭頸部腫瘍科 医員
平野 滋
京都大学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
尾瀬 功
愛知県がんセンター
疫学・予防部 主任研究員
谷田部 恭
愛知県がんセンター
遺伝子病理診断部 部長
伊地知 圭
名古屋市立大学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
鈴木 基之
大阪府立成人病センター
耳鼻咽喉科 診療主任

A. 研究目的

1) 口腔癌に対する研究

早期口腔癌の20-30%に潜在的頸部リンパ節転移が認められることが報告されている。この病態に対して過去に wait and see の方針が、現在では予後の観点から選択的頸部郭清術の方針がとられている。選択的頸部郭清術は症例によっては過剰な侵襲を加えることになり、その省略の適応、すなわち個別化の確立が必要とされている。その課題を解決する手段として、SN 生検法は良い適応である。その適応により頸部郭清術の省略に期待が持たれているが、十分なエビデンスが得られていない。これまでの研究の限界を打破するため、省略も含めた個々の症例の個別的な頸部郭清範囲の決定への応用について研究を行った。まず同定生検と術中診断の習熟上と技術的課題を克服するため、SN 領域郭清術の考えを計画に取り入れた臨床第2相研究を実施した。

資料1「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」の概要

背景

口腔癌 NO 症例に対するセンチネルリンパ節生検(SNB)の有用性に関し、本邦からいくつかの単施設による報告がなされている。これらの報告では手術手技や病理学的検索法において施設により若干の違いが認められる。我々はSNBの更なる普及および標準化を目的とし、多施設共同の第II相試験を行った。

対象と方法

対象は前治療のない口腔癌 lateT2-T3, NO 症例とし、10施設より57人の患者が登録された。

センチネルリンパ節(SN)の同定法はRI法を用い術前画像として、リンパシンチ、SPECT-CTを、術中はγ-プローブを用いSNを同定した。術中診断として多割面迅速凍結病理診断を行った。この結果を用いてSN navigation lymphatic basin

dissection(SNNBD)+バックアップ郭清を施行した。主要エンドポイントはSNNBDの偽陰性率とした。

結果

SNは全57症例中、全症例で同定された。57例中22症例で転移陽性であった。22症例中、7症例では微小転移による転移陽性と診断された。すべての2mm以上の転移は術中診断が可能であったが、微小転移は7例中3例のみが可能であり、残りの4例は術後の永久標本により診断が可能であった。これらの4例はSNNBD+バックアップ郭清により適切な領域の郭清がなされた。

転移陰性SN症例のうち2例で陽性の非SNを認めた(SN(-)nonSN(+))。しかしいずれのSN(-)nonSN(+))もSN流域(SN basin)に認められSNNBDにおける偽陰性症例は認めなかった。

2年OSは94.4%でSN(+)群では有意に生存率の低下を認めた。2年DFSは86.0%であった。

まとめ

口腔癌に対するSNBにおける多施設共同の第II相試験を行うに当たり、SNNBDを用いた。偽陰性症例はなく比較的経験の浅い施設においても、腫瘍学的に安全性を確保できる手技であることが期待される。今後の長期的な観察が望まれる。SNBの更なる普及と標準化にT1,2症例に関するより大規模な研究が必要と考える。

この第2相試験の結果より第3相試験に向けての成果が得られた。

①口腔癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション一期的頸部郭清術(One step procedure) (欧米では二期的手術が主流)の妥当性が示された。

②多施設での共通プロトコールによるSN生検術の施行の可能性が示された。

③Lymphatic basin dissection法の効果として同定生検と術中診断における習熟上と技術的課題の克服が得られた。

④SN生検術施行施設の拡大

この成果を基礎として、第3相試験を実施し、SN生検法に基づく治療の有用性を検証する。

2) 咽喉頭癌に対する研究

近年の咽喉頭癌の外科治療の展開に対応し、経口的切除法可能な咽喉頭癌に対するSN生検法の有用性を検証する。早期咽喉頭癌に対する頸部リンパ節転移については、これまでに経口的切除法のNO咽喉頭癌で深達度が1mmを超える症例で頸部郭清の適応を明らかにした(Ann Surg Oncol, 2011)。咽喉頭癌に対する経口法は低侵襲機能温存手術が可能であり、潜在的リンパ節転移にSN生検法を行うことで原発部位と所属リンパ節を含めた最適かつ低侵襲の新たな治療法が確立できると期待される。一方で、早期咽喉頭癌のSN生検法に用いるトレーサーには非RIが適していると考えられた。そこで、早期咽喉頭癌に対するSN生検法の臨床試験に先立って基礎的研究が必要とされた。ICG蛍光法が頭頸部癌SN生検法の標準的手技であるRI法と高い相関性を示し、代替法として実行可能であるかを明らかにすることである。

資料2 「インドシアニングリーン蛍光法と放射線同位元素法を用いた口腔咽喉頭癌センチネルリンパ節生検術の実行可能性の検討」の概要

目的

咽喉頭癌においてラジオアイソトープ(RI)法を行なった場合、経口的に可能な範囲は中咽頭に留まり、下咽頭および喉頭では内視鏡下注入が必要とされ、技術的および設備的課題により医療のきんてん化は制限される。そこで、特に咽喉頭癌において非RI法の開発が必要とされる。

対象と方法

SN生検を行う際、従来であればトレーサーはRIがリンパ節の同定に使用されていた。しかし、この手法は被曝するというデメリットがあるため改善が必要

である。ICGは人体に投与可能な肝臓や眼底などの検査試薬であるが、赤外光(760-780nm)によって励起され、波長の異なる近赤外蛍光(800-850nm)を発する。どちらも生体を透過しやすい波長域の光である。ICGを体内に注入し、赤外線検出カメラで検出することで、組織表面下の動態を非侵襲的に観察することができる。

本試験は、lateT2~T3N0 口腔癌、中下咽頭および声門上癌 T1~T3N0 症例(明らかな上皮内癌は除く)に対して、RI法と同時にICG蛍光法を行い、ICG蛍光法によるSN同定の安全性と有用性を評価する実行可能性試験である。主要エンドポイントはICG蛍光法によるSN同定率とした。

結果

登録症例は20例で、その内適格例18例について検討した。18例全例においてSNの同定が可能であった。SN同定数はRI法の中央値が3個、ICG法では4個であったが有意な差は認めなかった。RI法とICG法の一致率はSNレベルで各々を母数とすると98%と92%であった。症例レベルでは94%と83%であった。SNレベルおよび症例レベルのいずれにおいても両者では高い一致率が認められた。

結語

本研究では深部観察カプセルにて組織を圧迫して観察する報告を用いた。この方法を用いることにより、非RI法であるICG蛍光法により深頸部のリンパ節が同定可能であることが明らかにされた。

早期口腔癌を対象にSN生検法の標準的方法であるRI法と非RIとしてICG蛍光法を比較検討した。両者にはSN同定において高い一致率を認め、ICG蛍光法がSN同定に有用であることが示され、早期咽喉頭癌の経口的切除例への応用が期待された。

ICG蛍光法のRI代替法としての実行可能性の研究成果を踏まえ、早期咽喉頭癌経口切除法とSN生検法の応用による簡

便での確性が高い低侵襲治療の研究が可能となった。

B. 研究方法

1) 口腔癌に対する研究

臨床第 3 相試験 (UMIN000006510) 「N0 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験」

早期口腔癌の選択的頸部郭清術群に対する SN 生検術群の非劣性について、検証試験の実施計画の立案し、倫理委員会の承認を得た後、平成 23 年末より研究を開始した。予定症例数およびその算定根拠:主エンドポイントである 3 年全生存率について、SN ナビゲーション頸部郭清術施行群および選択的頸部郭清術施行群はともに 85%と想定される。両群の間で臨床上許容できる 3 年生存率の差を 12%として、これを片側 $\alpha=0.05$ と検出力 80%の条件下に非劣性を証明するのに必要な症例数は一群 130 名となる。10%の不適合症例の可能性を考慮し、登録期間 3 年で予定症例数は 274 名とした。本研究項目は研究代表者長谷川を中心に、研究者分担者全員が行う。

2) 咽喉頭癌に対する研究

近年の咽喉頭癌の外科治療の展開に対応し、代替法としての実行可能性が示された ICG 蛍光法を用いて、経口的切除法可能な早期咽喉頭癌に対する SN 生検法の臨床第 2 相試験にてその安全性と有用性を検証する計画する。非 RI センチネルリンパ節生検法として、ICG 蛍光法を行う。手術当日、ICG を腫瘍周囲に注入し赤外観察カメラを使用し、必要に応じ深部観察カプセルにて経皮的に蛍光発光する SN を同定する。術後病理診断で転移陽性と判明した例は二期的に頸部郭清術を受ける。目標症例数は 40 例である

研究代表者長谷川、研究分担者塩谷、平野を中心に、研究分担者と協力者を含め

て行う。

C. 研究結果

1) 口腔癌に対する SN 生検術の研究

「N0 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為化比較試験」を計画した。代表者施設の倫理委員会の承認を受け、平成 23 年 11 月より登録を開始し、これまでに分担研究者所属施設を含む 15 施設で登録を開始した。

<研究概要>

0.1 目的

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。

臨床的にリンパ節転移を認めない口腔癌症例について、ラジオアイソトープ (radioisotope, RI) を用いた SN 生検法に基づくナビゲーション手術の予防的頸部郭清術が一律の選択的頸部郭清術に対して生存率は非劣性であるが、術後機能障害および合併症において優位性、すなわち低侵襲性を有することを検証する。

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 lateT1~T2 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

本試験は、lateT1-T2N0 口腔癌において、選択的頸部郭清術群に対する SN ナビゲーション頸部郭清術群の非劣性を評価する多施設共同無作為化比較試験 (第 3

相試験) である。

0.5 エンドポイント

主要エンドポイント：3年全生存率

副次エンドポイント：

- 1) 頸部郭清術による術後機能障害
- 2) 頸部郭清術による術後頸部合併症

3) 3年無再発生存率

4) 対側頸部再発率と偽陰性率

5) 術中凍結診断正診率とSN同定率

0.6 予定登録数と研究期間

目標症例数：274例、登録期間：4年間(2011年～2015年)、追跡期間：3年間

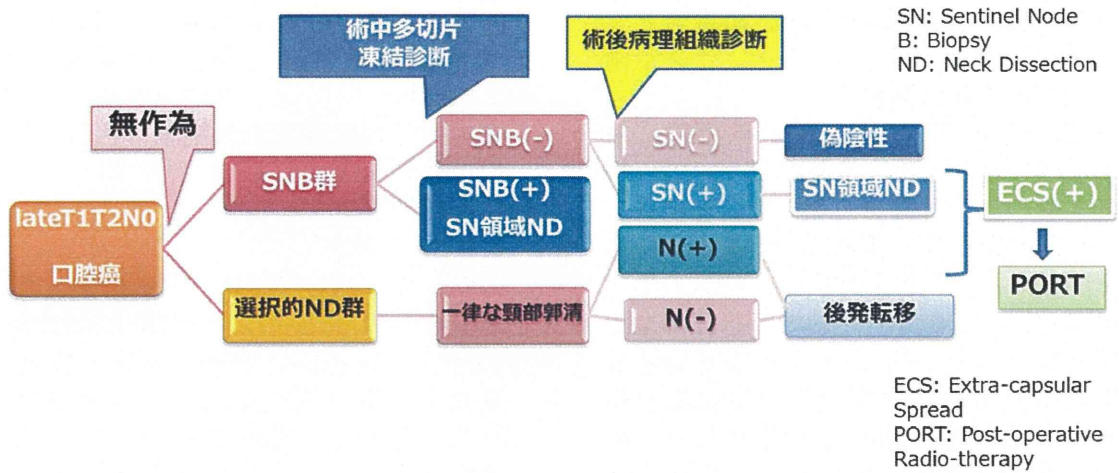


図1. 無作為化比較試験シエーマ

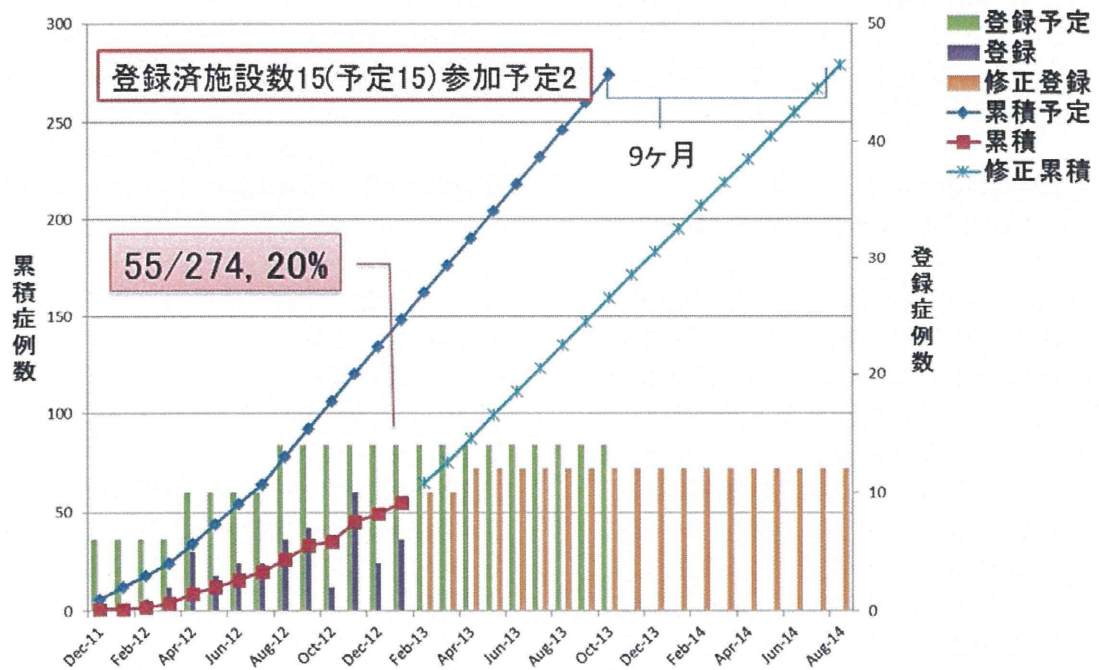


図2. 症例登録の進捗状況

これまでに倫理委員会の承認が得られ、登録可能となった施設数は 15 施設であり、当初の計画に達した。一方、登録症例数は平成 24 年 12 月までで 55 例、20% であり、当初の予定より約 9 か月の進捗の遅れがある。

2) 咽喉頭癌に対する研究

「咽喉頭癌に対する経口的切除術とインドシアニグリーン蛍光法センチネルリンパ節生検術による低侵襲手術の研究」を計画した。代表施設における倫理委員会を得て、平成 24 年 12 月より症例登録を開始した。さらに研究共同者の 4 施設において臨床試験を開始した。これまでの症例登録数は 3 例、8% であるが、ICG 蛍光法による SN 同定が可能であった。

<研究概要>

0.1 目的

早期咽喉頭癌の診断が内視鏡特殊強観察の技術により可能となってきたが、治療法の確立は十分でない。特に潜在的リンパ節転移に対する低侵襲治療の開発は行われていない。咽喉頭癌に RI 法を行う場合、内視鏡下注入が必要で制限がある。経口的切除法に非 RI の SN 生検法を併用する治療法は、最適かつ低侵襲な治療ができると期待される。

0.2 対象

N0 で経口的切除可能な T1~T2 中下咽頭癌および声門上癌を対象とする。

0.3 適格基準

1) リンパ節転移を認めず、さらに経口的切除可能な T1~T2 中下咽頭癌および声門上癌。

2) 明らかな上皮内癌は除く

3) 前治療のない初回手術治療例

4) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の症例

5) 本人より文書による同意が得られている症例

ばくへの懸念が強くなったこと。

これらへの対応として、①施設数の増加、②無作為化への理解、③予防的手術の予後的意義、④非劣性試験への理解、⑤放

0.4 実施計画

非 RI センチネルリンパ節生検法として、ICG 蛍光法を行う。手術当日、ICG を腫瘍周囲 4 か所の粘膜下に注入し赤外観察カメラを使用し、必要に応じ深部観察カプセルにて経皮的に蛍光発光する SN を同定する。同定された SN は 2 mm 幅に分割され HE 染色とサイトケラチン免疫染色に供される。術後病理診断で転移陽性と判明した例は二期的に頸部郭清術を受ける。

0.5 予定登録数と研究期間

一次的エンドポイントは後発頸部リンパ節転移率である。本試験により、後発リンパ節転移率を 25% から 10% まで減ずることが可能と期待できる。これを片側 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ にて検定した所、必要な症例数は 38 例で、SN 同定率を 95% として目標症例数は 40 例である

登録期間：3 年間(2012 年~2015 年)、

追跡期間：2 年間

D. 考察

1) 口腔癌に対する研究

これまでの研究では、その方法について問題点は出ていない。但し、症例登録の進捗の遅れに対応が必要とされる。

その要因として、これまでの試験経験から以下の課題が考えられた。

①開始後に十分な登録施設数確保に約半年の期間を要したこと。

②無作為化への不安があり、その理解を得るために説明が十分と言えなかったこと。

③特に T1 症例ではより小さな手術の希望があり、深達度を考慮した本研究の対象選択への理解が十分に得られなかったこと。

④本研究ではラジオアイソトープを用いるため、自然災害の経験から放射線被射線への不安の解消を図ることが必要とされた。

施設数の増加については、さらに 2 施設の参加が予定されている。②から④につ

いては、説明の際に用いる質問回答集(Q&A)を作成し対応する予定である。これにより、十分な理解のもとに被験者の参加が得られると期待される。

本研究の最も大きな成果は、早期頭頸部癌において、個別的、さらに低侵襲かつ機能温存の治療法が行われることである。本研究は必要とされる症例と領域に適切な頸部郭清術を行い、不必要な症例と領域には行わない。治療は個々の病態に応じて行われ、一般に言う体にやさしい治療を行うことである。

2) 咽喉頭癌に対する研究

従来の ICG 蛍光法に深部観察カプセルを用いることによって、咽喉頭癌の好発リンパ節転移領域である深頸リンパ節の SN を同定することが可能であった。これまでに 4 施設で倫理委員会の承認が得られ、症例登録を開始した。登録症例数は 3 例と少ないが、これまでの結果では全例で ICG 法により SN が同定され、研究継続が可能であることが示された。咽喉頭癌に対する経口法は低侵襲機能温存手術が可能であり、潜在的リンパ節転移にも ICG 法による SN 生検法を行うことでリンパ節に対する最適かつ低侵襲の新たな治療法が確立できると期待される。

E. 結論

1) 口腔癌に対する研究

臨床第 2 相に続き、3 相試験を開始した。これにより口腔癌の治療における SN ナビゲーション領域頸部郭清術の有効性を明らかにする。

2) 咽喉頭癌に対する研究

早期咽喉頭癌に対して、経口的切除法と ICG 蛍光法による SN 生検術の組み合わせによる低侵襲機能温存手術の確立を目指す。

F. 健康危険情報

これまでの研究で健康に危険を生じた報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsuzuka T, Takahashi K, Kawakita D, Kohno N, Nagafuji H, Yamauchi K, Suzuki M, Miura T, Furuya N, Yatabe Y, Matsuo K, Omori K, Hasegawa Y. Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Ann Surg Oncol.* 19: 3865-70, 2012.

2) 古川まどか, 三浦弘規, 花井信広, 松塚崇, 吉本世一. 選択的頸部郭清術. 頸部郭清術研修会テキスト, 長谷川泰久編, 名古屋, 2012.

3) 平川 仁, 長谷川泰久. 口腔癌に対するセンチネルナビゲーション手術. *日気食会報*, 64(2):80, 2013.

2. 学会発表

1) Hasegawa Y. Feasibility study of ICG fluorescence navigated sentinel node biopsy in head and neck cancer. 5th International Symposium on Sentinel Node Biopsy in Head and Neck Cancer, 2012. オランダ (アムステルダム) .

2) Hirakawa H, Hasegawa Y, Yoshimoto Y, Sugawara M, Honma A, Shiotani A, Miura K, Uemura H, Okura Y, Kohno N, Kosuda S, Takahashi K, Nagahuji H, Matsuzuka T, Yokoyama J, Yoshizaki T, Yoshida T. Sentinel Node Navigation Surgery for Oral Cancer. 8th International Conference on Head and Neck Cancer, 2012. カナダ (トロント) .

3) 平川 仁, 長谷川泰久. 口腔癌に対

するセンチネルナビゲーション手術.
第 64 回日本気管食道科学会ならびに学
術講演会, 2012. 東京.

4) 長谷川泰久、吉本世一、松塚崇、甲能
直幸、本間明宏、塩谷彰浩、横山純吉、
大倉康男、小須田茂、近松一朗、小柏靖

直、吉崎智一、上村裕和、三浦弘規、菅
澤正、鈴木幹男、宮崎眞和、平野滋、尾
瀬功、谷田部恭、伊地知圭、鈴木基之. 頭
頸部癌センチネルリンパ節生検術臨床
試験. 第 14 回 SNNS 研究会学術集会,
2012. 名古屋.

資料 1

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

はじめに

口腔癌 T1-T2N0 症例における頸部の最適な治療法に関し、未だ議論の余地がある。予防的郭清は現状で最も信頼性の高いステージング法、および治療法である¹⁻⁵。約 20-30% の患者においてリンパ節転移を認める一方、70-80% の患者においては転移陰性の為、結果的にではあるが不必要な治療を施したことになる。頸部郭清術は肩の機能障害、頸部の知覚異常などの後遺症を伴う治療である。予防的郭清術を行わず(後遺症なく^{6,7})、正確なステージングが可能として⁸⁻¹²、さらには予後予測因子として^{13,14}、近年 SNB が頭頸部領域でも注目され多くの研究の結果が報告されてきた^{10,15-17}。本邦においても同様でその有用性がいくつかの施設によって報告されてきた^{13,18,19}。しかし未だ限られた施設でのみ行われているのが現状である。今回 SNB の本邦における更なる普及および標準化を目的とし多施設共同研究を行うこととした。

対象と方法

対象は口腔癌 lateT2-T3, N0 症例とした。参加施設は 10 施設であり、登録期間は 2009 年 12 月から 2011 年 7 月までである。

プロトコールは各施設における IRB で承認を得た。

全患者に説明書を用いて臨床試験の参加への承諾を取り、文書で同意を得た。

術者はそれぞれの施設でプロトコールに従い SNB の手技を習得した。

適格および除外基準

口腔癌 lateT2(腫瘍径 3-4 cm)、T3 症例で CT によりリンパ節転移の存在が否定された例が適格症例である。補助診断として MRI、超音波、PET を用いることが可能である。手術、放射線治療や化学療法を受けている例、重複癌を有する例は除外することとした。

放射線同位元素の注射法および SN 同定法

RI のトレーサーとして 99mTc フチン酸を用いた。手術の 24 時間前に、腫瘍の周囲粘膜下 4 か所に 18.5MBq/0.25ml ずつ、計 74MBq/ml を注入した。

同日にリンパシンチ±SPECT-CT により SN を同定した。

術中はγプローブを用いて SN を同定、摘出を行った。7 施設では neo2000 (Neoprobe, OH, USA)、3 施設では Navigator TM GPS (RMD Instruments, MA, USA)

が用いられた。

SN の病理組織学的診断

SN はγプローブのカウント数により高い順から SN1, SN2, SN3 のように順位付けされ、5 個までを SN として迅速診断に提出した。病理検査部では 2 mm 間隔の多切片凍結標本が作製された。それぞれの切片から、3 枚の SN のスライスが作成され 1 枚目は H&E 染色、2 枚目は永久標本による診断へ、3 枚目はサイトケラチン AE1/3 による免疫染色を行った。

転移の診断は 2 mm 以上の転移、200 μm 以上 2 mm 未満を微小転移、さらに 200 μm 未満で腫瘍の間質反応を認めないものを ITC²⁰ とした。ただし今回の研究では ITC を転移陰性リンパ節として扱った。

術中の迅速診断により一期的に頸部郭清を行った。

頸部郭清法

頸部の領域の区分および頸部郭清の名称は Japan Neck Dissection Study Group の分類を用いた²¹。SN の存在する頸部の亜区域を SN 流域 (SN basin) とした。術中に SN が同定された SN basin を郭清することとした (SN navigation lymphatic basin dissection: SNNBD と略)。

全症例にバックアップ郭清として患側の ND (SJ12) を施行した。腫瘍が正中を超える場合には両側 ND (SJ12) を行った。

郭清組織は術後に再度プロブを用いて SN の検索を行った。

腫瘍切除断端陽性例、リンパ節陽性の節外浸潤例には術後放射線治療を行った。

術後の頸部フォローは各施設の標準的な方法に従い CT および超音波を組み合わせで行った。

生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、それぞれの生存曲線の比較にはログランクテストを用いた。p 値 < 0.05 を有意水準として検定した。

これらの統計学的分析は JMP® 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

結果

57 症例が登録された Table1。年齢中央値は 63 歳 (範囲 30-85 歳) であり、男性 42 人 (73.7%)、女性 17 人 (29.8%) であった。

原発部位は舌が 49 例 (86%)、口腔底が 3 例 (18.6%)、その他の部位 (5 例) であった Table1。

T ステージは lateT2 が 50 例 (87.7%)、T3 が 7 例 (12.3%) であった。

2 症例で pT4 と診断された。1 例は下歯肉癌、他の 1 例は口腔底癌でありいずれも下顎骨への浸潤を認めたことによる診断であった。逆に 20 例は pT1 と診断された。

原発切除に関し、40 例で経口的切除が可能であり、17 例ではプルスルー法を要した。

20 例で再建を要した。13 例は遊離皮弁、7 例は有茎皮弁により再建が行われた。

手術時間は平均 329 (±155) 時間、出血量は 238 (±213) ml、術後入院期間は 24 (±16) 日であった。これら因子に関し施設間で差は認められなかった。

57 例中 22 例 (38.6%) においてリンパ節転移を認めた。転移陽性例 22 例のうち 7 例は微小転移例であった。これらの 7 例のうち 3 例は術中多割面凍結標本にて診断されたが残りの 4 例は永久標本にてのみ診断がなされた。ITC は 3 例において認められたが、いずれも永久標本での診断であった。

SN は全 193 個が同定され、その分布は 50 個 (36%) が S1 または S2、70 個 (36%) が J1、49 個 (25%) が J2、10 個 (5%) が J3、14 個 (7%) が対側頸部に認められた。

陽性 SN は 27 個のリンパ節に認められた。その分布は 7 個 (26%) が S2、11 個 (41%) が J1、7 個 (26%) が J2、2 個 (7%) が対側への転移であった。

偽陰性症例として 2 例、4 個の SN (-) nonSN (+) を認めた (Fig2)。1 例目は 2 個の nonSN (+) を S2 に認めた。しかし同部位には同時に SN も認めており、SN basin 内で有ることが判明した (Fig2a)。

他の 1 例にも 2 個の nonSN (+) を認めた。そのうち 1 個は S2 に、他の 1 個は J1 に認められ、いずれも SN basin 内であった (Fig2b)。この 2 症例 4 個の non SN

(+) は SNNBD により郭清が可能であった。SNNBD における偽陰性症例は 1 例も認めず、偽陰性率は 0% であった。

節外浸潤例および原発の断端陽性例はいずれも 2 例ずつに認められ、計 4 例に術後照射が施行された。

頸部リンパ節再発は3例に認められた。そのうち2例はSN(+)例であり、2例とも原病死された。他の1例は頸部郭清により救済され、非担癌生存中である。

2年粗生存率は94.4%であり、SN(+)群では84%、SN(-)群では100%でこの2群間に統計学的有意差を認めた($p=0.02$)。2年無再発生存期間は86.0%でありSN(+)群では75.0%、SN(-)群では91.9%とSN(+)群で低い傾向にあったが統計学的有意差を認めなかった($p=0.07$)。Fig3

考察

口腔癌に対するSNBの多施設共同研究をSNNBDを用いて行った。

我々は多くのnonSN(+)がSN basinに存在するという仮説のもとに、SNNBDの腫瘍学的安全性を検討した。

本邦では早期胃がん症例におけるSNNBDの高い正診率の報告がある²²。ここではRI法によるhot nodesはいずれも、色素法により染め出されるSN basinに存在する報告されている。

頭頸部癌領域のリンパ流は比較的多くのドレナージパターンが存在するとされているが、頸部リンパ節の転移様式に関し多くの研究がなされており、口腔癌においても転移様式は予測が可能である^{23,24}。早期胃がんで報告されている同手技臨床応用することは可能と考えられる。

本邦では口腔癌T1, early T2の頸部管理をwatchful waitingで行っている施設も少なくない。しかしlateT2, T3N0症例では多くの施設で予防的郭清を行っている。本試験ではバックアップ郭清NDSJ12を前提としているため本来多くのSNBの研究でT1-2を対象としているのに対し、lateT2またはT3症例を対象とするのが適当と考えた。

本研究では多切片術中凍結迅速診断による一期的頸部郭清術を行った。

すべての2mm以上の転移はこれにより診断可能であったが、微小転移については7例中4例(57.1%)で不可能であった。SNBにおける術中迅速診断法は依然として議論の余地がある。凍結切片による診断法は現状では最も多く使用されている方法である^{25,26}。しかし診断能に関しては、感度は60-70%との報告が多く成績を落としている原因の多くが微小転移にある^{13,27,28}。これらの問題を解決するため、分子生物学的手法による診断法の開発の報告²⁹が近年みられる。フェリスら³⁰はRT-PCR法による術中診断の有用性を報告しており、松塚ら³¹はOSNA法による診断法の可能性を報告している。これらの比較的新しい方法が今後、術中診断能の向上につながるかもしれない。

ITCに関し本研究では3例のICT(+)症例を認めた。これら3例においてはいずれもITC(+)のリンパ節以外、陽性リンパ節を認めなかった。ITCの臨床的意義に関して未だ不明確である。乳がん領域では予後不良因子との報告がありここではDFSを落とすとの報告がある^{32,33}。頭頸部領域でもこれを支持する報告がある³⁴。本研究ではITCを転移陰性として扱った。この3例において未だ頸部再発は認めていない。

我々の調査の範囲では、SN(+)が粗生存率に有意差を持って影響したとの報告は、これまでに2つしかない^{13,14}。スイスの研究グループはDSSで有意差を認めたが、OSではそれに至らず、おそらく症例数の問題であろうと報告している^{16,34}。

ヨーロッパの多施設共同研究での報告ではSN(+)は予後不良因子であろうと考察しているが、明確な記載はされていない¹⁰。本研究ではSN(+)群において統計学的有意差をもって粗生存率の低下を認めた。SN(+)群ではSNNBDを加えたにも関わらず、予後不良であった。

しかし我々の研究では他の研究に比べ比較的進行したTステージ群を含んでいること、観察期間が短いことが他の研究と違う点であることを考慮に入れる必要がある。SNBは

本来 T1/2 症例において最も恩恵が多いと考えられる。これらの症例群においてさらに大規模な研究が SNB の普及を可能にするかもしれない。

結論

本邦における SNB の普及、および標準化を目的とした多施設共同研究第 II 相試験を行った。術中迅速多切片凍結診断による一期的頸部郭清術を行い、頸部郭清術は SN navigation lymphatic basin dissection 法を採用した。2 症例、4 個の偽陰性リンパ節を認めたが、いずれも SN basin 内に存在し郭清がなされその安全性が確認された。2 年粗生存率は 94.4%であった。本方法での腫瘍学的安全性が確認され SNB の普及および標準化の可能性が強く示唆された。

1. Montes DM, Schmidt BL. Oral maxillary squamous cell carcinoma: management of the clinically negative neck. *J Oral Maxillofac Surg.* Apr 2008;66(4):762-766.
2. Capote A, Escorial V, Munoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck.* Jan 2007;29(1):3-11.
3. Huang SF, Kang CJ, Lin CY, et al. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer.* Mar 1 2008;112(5):1066-1075.
4. Yuen AP, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head Neck.* Oct 1997;19(7):583-588.
5. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MH, Robertson AG, MacDonald DG. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck.* Sep 1999;21(6):517-525.
6. Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck.* Apr 2009;31(4):503-512.
7. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* Sep 2011;33(9):1260-1264.
8. Goerkem M, Braun J, Stoeckli SJ. Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Ann Surg Oncol.* Feb 2010;17(2):527-535.
9. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, et al. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol.* May 2002;9(4):406-410.
10. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial.

- Ann Surg Oncol. Sep 2010;17(9):2459-2464.
11. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* Mar 10 2010;28(8):1395-1400.
 12. Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishman S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck.* Sep 2005;27(9):739-747.
 13. Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, et al. Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Mar 2011;268(3):429-435.
 14. Kovacs AF, Stefenelli U, Seitz O, et al. Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer—a long-term study on 103 patients. *Ann Surg Oncol.* Feb 2009;16(2):233-239.
 15. Civantos FJ, Stoeckli SJ, Takes RP, et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2010? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Jun 2010;267(6):839-844.
 16. Stoeckli SJ, Broglie MA. Sentinel node biopsy for early oral carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* Jan 12 2012.
 17. Bilde A, von Buchwald C, Therkildsen MH, et al. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope.* Mar 2008;118(3):408-414.
 18. Yamauchi K, Fujioka Y, Kohno N. Sentinel node navigation surgery versus observation as a management strategy for early tongue carcinoma. *Head Neck.* Jun 17 2011.
 19. Yoshimoto S, Hasegawa Y, Matsuzuka T, et al. Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: A retrospective study of 177 patients in Japan. *Auris Nasus Larynx.* May 16 2011.
 20. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer.* Dec 15 1999;86(12):2668-2673.
 21. Hasegawa 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.* Feb 2010;15(1):5-12.
 22. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg.* Feb 2003;90(2):178-182.
 23. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer.* Jun 1972;29(6):1446-1449.
 24. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *American journal of surgery.* Oct 1990;160(4):405-409.
 25. Alkhatib W, Hertzenberg C, Jewell W, Al-Kasspoles MF, Damjanov I, Cohen

- MS. Utility of frozen-section analysis of sentinel lymph node biopsy specimens for melanoma in surgical decision making. *Am J Surg.* Dec 2008;196(6):827-832; discussion 832-823.
26. Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* Jan 2009;113(1):129-136.
 27. Rassekh CH, Johnson JT, Myers EN. Accuracy of intraoperative staging of the NO neck in squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope.* Dec 1995;105(12 Pt 1):1334-1336.
 28. Civantos FJ, Gomez C, Duque C, et al. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck.* Jan 2003;25(1):1-9.
 29. Shores CG, Yin X, Funkhouser W, Yarbrough W. Clinical evaluation of a new molecular method for detection of micrometastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Aug 2004;130(8):937-942.
 30. Ferris RL, Stefanika P, Xi L, Gooding W, Seethala RR, Godfrey TE. Rapid molecular detection of metastatic head and neck squamous cell carcinoma as an intraoperative adjunct to sentinel lymph node biopsy. *Laryngoscope.* May 2012;122(5):1020-1030.
 31. Matsuzuka T, Takahashi K, Kawakita D, et al. Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Annals of surgical oncology.* Nov 2012;19(12):3865-3870.
 32. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *The New England journal of medicine.* Aug 13 2009;361(7):653-663.
 33. Leidenius MH, Vironen JH, Heikkila PS, Joensuu H. Influence of isolated tumor cells in sentinel nodes on outcome in small, node-negative (pT1N0M0) breast cancer. *Annals of surgical oncology.* Jan 2010;17(1):254-262.
 34. Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* Oct 2011;18(10):2732-2738.

表1 Tumor Characteristics

Characteristics	NO.	%
Gender		
male	42	73.7
female	15	26.3
Age, median (range)	63 (30-85) yr	
Clinical T stage ^a		
lateT2	50	87.7
T3	7	12.3
Pathologic T stage ^a		
T1	20	35.1
T2	32	56.1
T3	3	5.3
T4	2	3.5
Tumor location		
Tongue	49	86.0
Floor of mouth	4	7.0
Alveolar ridge	3	5.3
Buccal mucosa	1	1.7
Tumor resection		
	partial resection	35
	hemi-subtotal resection	14
ND		
	ipsi	48
	bilateral	11
Reconstruction		
	pedicle flap	7
	free flap	13
Adverse events		
	grade 1	1
	grade 2	6
Adjuvant radiotherapy		5

^a According to the 7th edition of the Union for International Cancer Control tumor, node metastasis staging system

表2a SN Status

SN identification rate and size of metastatic node of 57(pts)	
SN identification rate	57pts(100%)
SN identification	193(nodes)
Mean No. of identified SN (γ -probe)	3.5(node)/pt
Positive SNs/Positive pts	27nodes/22pts
ma/mic	15/7pts
ITC	3pts
abbreviation ma: macrometastasis	
mic: micrometastasis	
ITC: isolated tumor cell	

表2b L/N Metastasis In /Out of SN Basin

L/N metastasis	L/N meta(+) in/out SN basin	SN,non SN status	N (%)
meta(-)		SN(-)nonSN(-)	35 (61.4)
		SN(+)nonSN(-)	17 (29.8)
meta(+)	in SN basin	SN(+)nonSN(+)	3 (5.3)
		SN(-)nonSN(+)	2 (3.5)
	out of SN basin	SN(-)nonSN(+)	0