

別添3

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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 副院長兼頭頸部外科部長

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。2013 年 11 月 18 日に中間の 137 例を達成し、中間解析を行い、試験継続の妥当性について検討した。プロトコルにおいて定めた中間解析の因子の生存期間、SN 偽陰性率、SN 非同定率はすべて設定の許容範囲内であり、臨床試験の続行が可能であることが明らかになった。

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。代表施設における倫理委員会を得て、2013 年 1 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。2013 年末までの進捗率は 18 例、45%であった。

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究:

仮説「口腔癌ではリンパ節転移が起こる前にリンパ管新生が起こる」について、摘出済みセンチネルリンパ節を免疫染色して検証を行った。転移陽性症例の転移陰性リンパ節でリンパ管新生が亢進していたことは、仮説を支持する結果であった。

研究全体図



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 一郎
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・頭頸部外科 教授
宮崎 真和
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
川北 大介
名古屋市立大学
耳鼻咽喉・頭頸部外科 臨床研究医
塚原 清彰
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 講師
鈴木 基之
大阪府立成人病センター
耳鼻咽喉科 診療主任
村上 善子
愛知県がんセンター
遺伝子病理診断部 医長

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 相試験「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」を実施した。

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 N0 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ことを明らかにすることである。

そこで、「インドシアニング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」を実施した。

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的確性が高い低侵襲治療の研究が可能となった。

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究

SN は、原発巣から流れ出たリンパ液が最初に流入するリンパ節である。SN で転移が陰性であれば、リンパ節転移が陰性である可能性が高い。近年、SN にお

けるリンパ管新生は前転移ニッチの構築に重要であることが明らかになってきた。リンパ節転移は口腔癌の重要な予後規定因子である。本研究では、口腔癌の SN におけるリンパ管新生とリンパ節転移の関連について検討する。

そして、「仮説 1：口腔癌リンパ節では転移が起こる前にリンパ管新生が始まる。」、「仮説 2：センチネルリンパ節内のリンパ管新生の程度を調べれば、ある程度、転移再発を予測できる。」を検証する。

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。

「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。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。

<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

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究

調査研究「口腔癌のセンチネルリンパ節におけるリンパ管新生とリンパ節転移に関する検討」を計画した。代表者施設の倫理委員会の承認を受け、平成 24 年 8 月より調査研究を開始した。分担研究者所属施設を含む 15 施設で登録を開始した。本研究項目は研究分担者吉崎を中心に、研究者代表者長谷川、分担者吉本、三浦、塩谷、横山、菅澤の 7 施設の研究者が研究に参加した。

研究概要（資料 1「口腔癌のセンチネルリンパ節におけるリンパ管新生とリンパ節転移に関する検討」計画書）

対象は「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廓清術の研究—臨床第二相試験—」に登録された cT2-3N0 の 57 例中 46 例である。原発巣再発を来した 5 例は解析から除外した。全 SN について 200 倍の視野におけるリンパ管が占める面積の割合を計測し、症例毎の「全 SN における最大値 (LVR)」と「転移陰性 SN における最大値 (LVRN)」を記録した。

C. 研究結果

1) 口腔癌に対する SN 生検術の研究

2013 年 11 月 18 日に中間の 137 例を達成し、中間解析を行い、試験継続の妥当性について検討した。

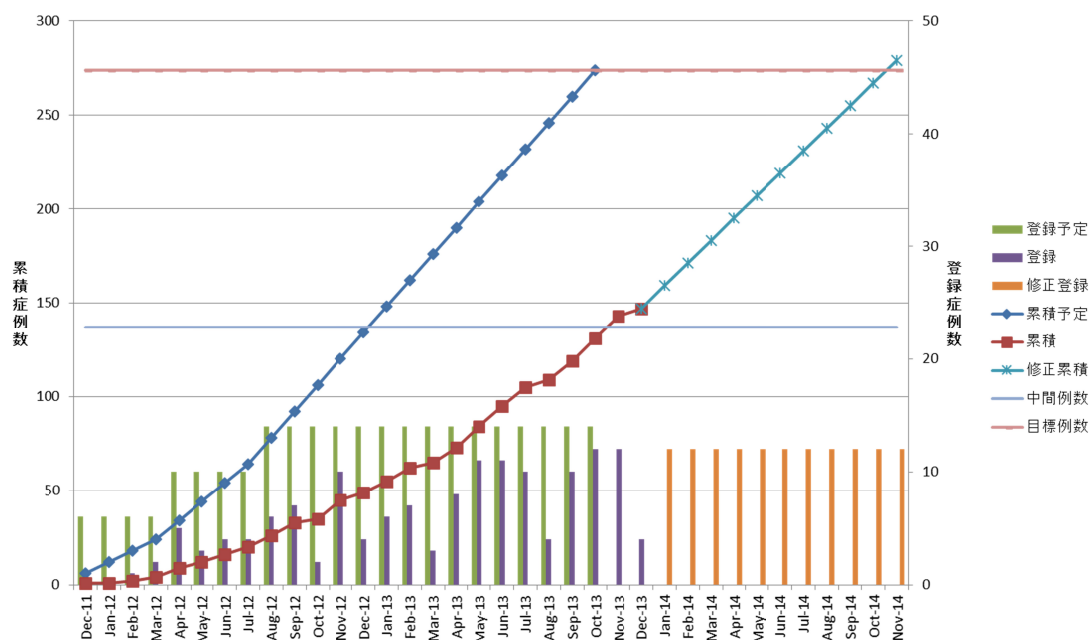


図 1. 症例登録の進捗状況

昨年の 11 月 18 日までに登録された 138 例で中間解析を行った。うち 2 例は頸部

郭清術を拒否したため除外した。症例の内訳を表 1 に示した。

表 1. 症例の内訳

		SNB群	ND群	P-value
登録数		70	66	
年齢	中央値	63.5	61.0	0.234
	範囲	21-90	34-85	
性	男性	48	44	0.812
	女性	22	22	
部位	舌	61	55	0.531
	舌以外	9	11	
T	cT1	13	11	0.771
	cT2	57	55	
出血量	中央値	30	90	0.009
術後合併症	あり	10	6	0.354
	なし	48	48	
切除術式	口内法	50	49	0.774
	Pull through	15	13	

年齢、性、部位、T 因子、術後合併症、
切除術式で両群間に有意差を認めなかつたが、

出血量においては SN 生検群が有意に低値であった。

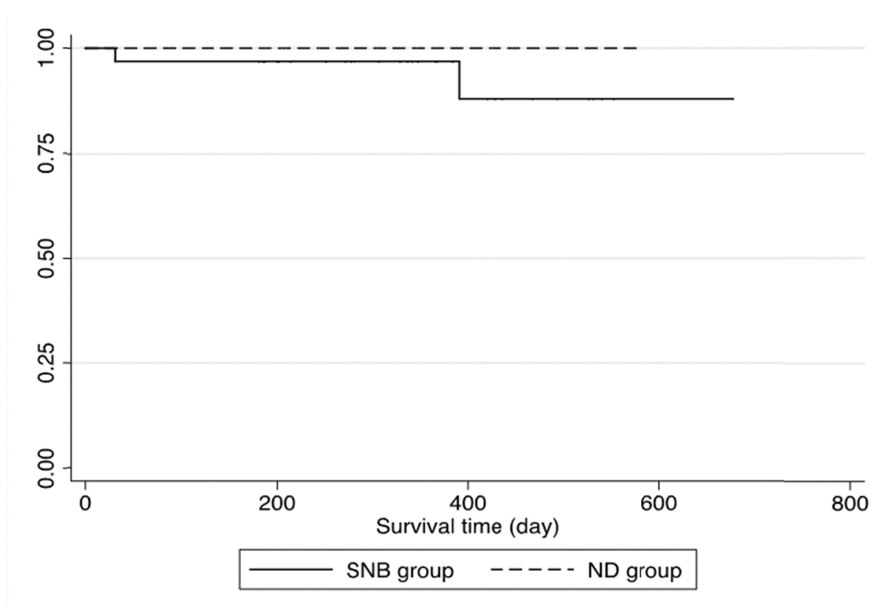


図 2. 生存期間

生存期間(図 2)においては観察期間が
180 日以上の 62 例において検討したが、

無作為割付の層別因子を考慮した層別
化ログランク検定において、p 値は

0.317 であり、許容値範囲内であった。SN 偽陰性率と SN 非同定率のいずれもその信頼区間の下限値は許容値範囲内であった。

表 2. SN 偽陰性率と SN 非同定率

	症例数	信頼区間	
偽陰性率	2例/39例	0.6-17.3%	<下限値10%
SN非同定率	4例/66例	1.6-14.7%	<下限値5%

プロトコルにおいて定めた中間解析の因子の生存期間、SN 偽陰性率、SN 非同定率はすべて設定の許容範囲内であり、臨床試験の続行が可能であることが明らかになった。

重篤な有害事象として 90 歳男性が術後 31 日目に間質性肺炎により死亡したが、本研究との因果関係は低いと考えられ

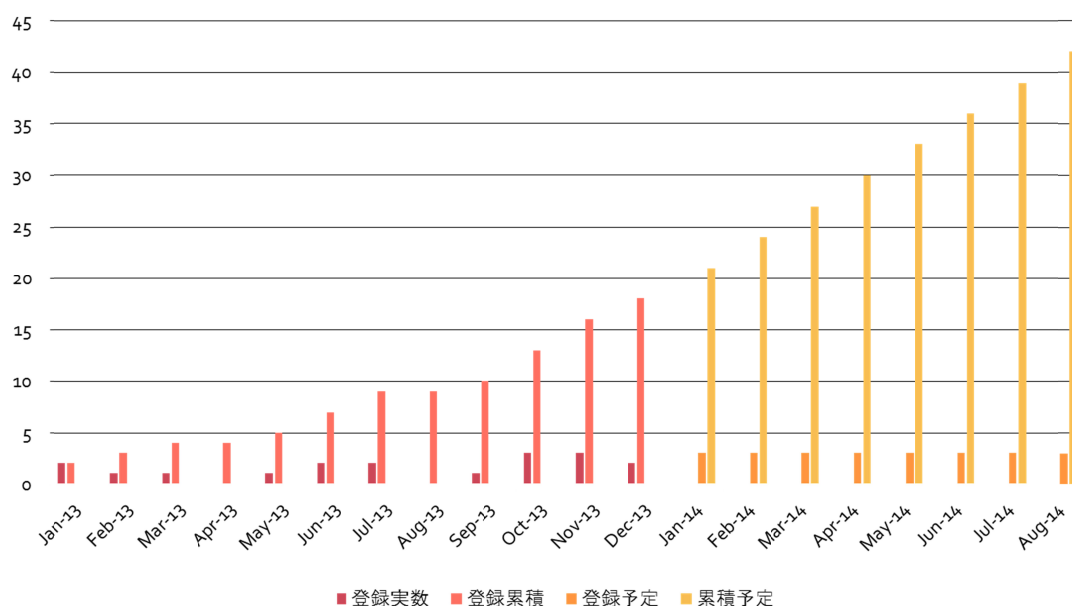
た。研究計画書に従い、当該施設長と効果安全性評価委員会に報告し、試験の継続可能と判定された。

2) 咽喉頭癌に対する研究

代表施設における倫理委員会を得て、2013 年 1 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。2013 年末までの進捗率は 18 例、45%であった。

1 例において術後不明熱と嚥下障害のため、想定以上の入院を要したため重篤な有害事象報告を行った。本研究との因果関係は低いと考えられた。研究計画書に従い、当該施設長と効果安全性評価委員会に報告し、試験の継続可能と判定された。

咽喉頭ICG進捗状況(2013/12)



3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究

SN 転移陽性例は 15 例、転移陽性リンパ節は 151 個中 22 個であった。非センチネルリンパ節（非 SN）に転移を認めた症例は 4 例、頸部再発は 3 例であった。

SN 転移陰性で非 SN に転移を認めた症例は 2 例であった。頸部再発を来した症例はいずれも SN 転移陽性であった。センチネル転移陽性群（15 例）と頸部リンパ節転移陽性群（17 例）ではそれぞれの陰性群と比較して、LVR と LVRN

がともに有意に高かった。

D. 考察

1) 口腔癌に対する研究

臨床第3相試験の中間解析を行い、試験継続の妥当性について検討した。プロトコールにおいて定めた中間解析の因子の生存期間、SN 偽陰性率、SN 非同定率はすべて設定の許容範囲内であった。術中出血量は実験群で有意に低く、本研究の目的である低侵襲性が示唆された。この間に重篤な有害事象として術後31日目の間質性肺炎による死亡例を経験したが、本研究との因果関係は低いと考えられた。これらから、臨床試験の続行が可能であることが示された。

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。2013年末までの進捗率は18例、45%であった。進捗状況の遅れと想定以上の入院を要した1例はあるものの、症例の蓄積は確実に進んでおり、試験の達成は可能と考えられた。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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hirakawa H, Kodaira T, Hasegawa Y. Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究

転移陰性リンパ節でも、転移を来していた症例ではすでにリンパ管新生が亢進していたことは、リンパ節転移前に既にリンパ管新生が亢進することを支持する結果であった。頸部再発とリンパ管新生については、さらに患者予後の経過観察を要する。

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。中間解析より、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可能性が示された。

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ことが可能であることが明らかになった。

3) センチネルリンパ節におけるリンパ管新生に関する研究

SN 転移陽性症例ではリンパ管新生が亢進していた。転移陽性 SN を除外した解析でも同様の結果が得られたことから、リンパ管新生はリンパ節転移が起こる前に既に亢進しており、前転移ニッチの構築に寄与していると考えられた。

F. 健康危険情報

特に無し

and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis. Int J Clin Oncol. 19:30-7, 2014.

2) 古川まどか, 三浦弘規, 花井信広,

吉本世一，松塚崇．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，2013．

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) Hirakawa H, Uemura H, Miura K,
Yoshimoto S, Shiotani A, Kosuda S,
Sugasawa M, Homma A, Yokoyama J,
Tsukahara K, Yoshizaki T, Hasegawa Y.
Sentinel node navigation surgery for
oral cancer: A prospective
multi-institutional phase II trial.
Joint International
Oncology(Sentinel Node and Cancer
Metastasis)Congress, 2013. サンフラ
ンシスコ (アメリカ合衆国) .

2) Hasegawa Y. Head and Neck Surgery
and Oncology (Sentinel node biopsy on
Head and Neck Cancer). 20th
International Federation of
Oto-Rhino-Laryngological Societies

World Congress, 2013. ソウル (韓国) .

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) .

3) 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、宮崎真和、平野滋、尾
瀬功、谷田部恭、川北大介、塚原清彰、
鈴木基之、村上善子．頭頸部癌センチネ
ルリンパ節生検術多施設共同研究．第
15回 SNNS 研究会学術集会，2013．釧路．

4) 久場潔実、菅澤正、甲能直幸、塩谷
彰浩、小須田茂、長谷川泰久，ICG 蛍光
法と RI 法を用いた頭頸部がんセンチネ
ルリンパ節生検術の実行可能性の検討．
第 51 回日本癌治療学会学術集会，2013．
京都．

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

資料 1

平成 24 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

(H24-がん臨床-一般-006)

研究実施計画書

研究課題

口腔癌のセンチネルリンパ節におけるリンパ管新生とリンパ節転移に関する検討

1. 研究概要

リンパ管新生とは、既存のリンパ管から新たにリンパ管が形成される過程で、発芽と過形成からなる。癌原発巣ではリンパ管新生が生じる事、さらにこのリンパ管新生は、所属リンパ節への転移を促進する事がまず悪性黒色腫で示され、以後、腫瘍リンパ管新生とリンパ節転移の関連性が注目されている。ところで近年、乳がんにおいてセンチネルリンパ節の概念が提唱され、頭頸部癌でも口腔癌を中心に同様の概念が提唱されている。興味深い事に、病理標本として提出されたセンチネルリンパ節が腫脹してリンパ管の拡張や炎症および免疫細胞の集積が見られても、癌細胞を認めず転移陰性と診断される事は珍しくない。この事実は、センチネルリンパ節への転移が成立してからリンパ管新生が始まるのではなく、転移以前にリンパ管新生が誘導されている可能性を示唆している。すなわち、癌リンパ節転移の機序として、まず原発巣から分泌されたリンパ管新生因子がリンパ管からセンチネルリンパ節へ流入してリンパ管新生を促進する。次いで、腫瘍細胞が新生リンパ管を介して原発巣からセンチネルリンパ節へ移動して転移が成立する、と考えられる。そこで、「転移前のリンパ節で著しくリンパ管新生が亢進した症例ではリンパ節転移が促進される環境が整っており、その結果、後発リンパ節転移をきたしやすい」、という仮説を提唱した。

当科における舌癌術後症例のうち、所属リンパ節転移が陰性と判明した 28 症例の初回手術標本の検索では、後発リンパ節転移を来した症例で初回手術時に転移陰性と診断された所属リンパ節におけるリンパ管新生が有意に亢進しており、さらに腫瘍原発巣におけるリンパ管新生因子の発現も亢進していた。以上から転移陰性所属リンパ節におけるリンパ管新生の解析は後発リンパ節転移に関する予後推定に有用と考えたが、対象をリンパ流が直接流入するセンチネルリンパ節とする事でさらに精度の高い推定が可能と思われる。

本研究では、まずセンチネルリンパ節標本におけるリンパ管新生とセンチネルリンパ節転移の有無との関連について解析し、転移陽性リンパ節でリンパ管新生が亢進しているかを検証する。その上で、転移陰性センチネルリンパ節におけるリンパ管新生と後発リンパ節転移の関連について検討する。さらに、腫瘍原発巣におけるリンパ管新生因子の発現とセンチネルリンパ節リンパ管新生の関連についても検討する。

2. 研究目的

仮説「転移前のリンパ節でリンパ管新生が亢進した症例ではリンパ節転移が促進される環境が整っており、その結果、後発リンパ節転移をきたしやすい」、を検証する。さらに、原発巣におけるリンパ管新生因子の発現についても評価し、リンパ節におけるリンパ管新生との相関を調べる。

3. 対象症例

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業 (H21-がん臨床-一般-016) 「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」に参加した臨床病期 II 期および III 期の N0 口腔癌 57 症例。

4. 説明と同意

愛知県がんセンター中央病院では医学研究に用いることを説明した包括同意書が取得されている。

包括同意書のない施設では資料提供者に別紙の説明文書に基づき説明し、文書による同意を得る。

既に通院していない資料提供者については、説明文書および同意書を切手貼付した返信用封筒とともに郵送し、本人あるいは代諾者から文書による同意を得る。

この説明文書では、以下の項目について担当医師より説明を行う。

- 1) 研究目的と概要
- 2) 研究方法
- 3) 研究協力の任意性と撤回の自由
- 4) 個人情報の保護
- 5) 研究計画等の開示
- 6) 資料提供者にもたらされる不利益
- 7) 費用負担に関する事項
- 8) 研究成果の公表

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

Retrospective Study

5.2. 研究方法

既に採取されているホルマリン固定パラフィン包埋標本を用い、免疫染色によるリンパ節におけるリンパ管の同定、腫瘍原発巣におけるリンパ管新生因子の同定を行い、臨床背景、治療成績および予後情報との相関性について解析する。

5.3. 対象因子

Podoplanin

VEGF-C (vascular endothelial growth factor-C)

VEGF-D (vascular endothelial growth factor-D)

VEGFR3 (vascular endothelial growth factor receptor 3)

5.4. 調査項目

- ・臨床情報：患者背景
- ・治療成績および予後情報：後発リンパ節転移発生率、生存率、生存期間、無再発生存率、など

6. 症例の登録方法

「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」に参加した臨床病期 II 期および III 期の N0 口腔癌 57 症例のうち、同意が得られた症例はすべて登録される。

7. 予測される有害事象に対する対応

本研究への参加にあたって、症例はすでに一次根治治療が終了しており、身体的な不利益、危険を被る可能性はない。また参加しない場合においても治療などあらゆる事に不利益を被ることがない事を保証する。

一旦同意した場合でも不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができる事を保証する。その場合、採取した標本や診療録などもそれ以降は研究目的に用いられることはない。それまでに得られた成果は、学会発表や論文などで公表されるが、個人情報は出さない。

8. 評価項目

1) 主要評価項目：センチネルリンパ節におけるリンパ管新生とセンチネルリンパ節転移の有無・リンパ節転移再発の有無の関連性について解析する。

センチネルリンパ節組織標本で podoplanin 抗体による免疫染色を行い、リンパ管を同定計数する。リンパ管数と後発リンパ節転移の関連性について検討する。

2) 副次評価項目：原発巣におけるリンパ管新生因子の発現を調べる。その結果と、リンパ節内リンパ管数の相関性、リンパ節転移の有無・リンパ節転移再発の有無の関連性について検討する。

9. 予定症例数と研究期間

9.1. 予定症例数

「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」に参加した臨床病期 II 期および III 期の N0 口腔癌 57 症例。

9.2. 研究期間

倫理審査委員会承認後から1年間

10. モニタリング

本研究はGCP準拠の試験に該当せず、モニタリングは特に必要としない。

11. 共同研究者

本研究は、標本を提供する「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班」との共同研究により実施する。

12. 費用と検体送付について

本研究の実施にあたり、免疫染色のための抗体は基盤研究(C) (21592189)から拠出する。免疫染色は金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科で実施する。被験者に負担はない。各施設は未染標本5枚を「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班」の中央登録番号を用いて匿名化して、金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科へ送る。

13. 匿名化臨床データの連結

中央登録番号を用いて匿名化された再発生存データは愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科より、金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科へ送られ染色データと中央登録番号にて連結される。

14. データ解析と保存

匿名化された診療情報や得られた情報をパーソナルコンピュータで解析する。この場合、電子化、暗号化した上でパーソナルコンピュータ内蔵のハードディスクドライブに保存する。内蔵ハードディスクドライブにはロック機能が付加されており、パスワードなしにはアクセスできない。

15. 研究組織

15.1. 研究実施責任医師

脇坂 尚宏 金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

15.2. 共同研究者

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班

長谷川泰久 愛知県がんセンター 頭頸部外科

吉本 世一 国立がん研究センター中央病院 頭頸部腫瘍科・形成外科

本間 明宏 北海道大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

塩谷 彰浩 防衛医科大学校 耳鼻咽喉科

横山 純吉 順天堂大学 耳鼻咽喉科頭頸科

鈴木 基之 大阪府立成人病センター 耳鼻咽喉科

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

菅澤 正 埼玉医科大学国際医療センター 頭頸部腫瘍科

15.3. 研究事務局

金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

住所：〒920-8641 金沢市宝町13-1

電話：076-265-2413（耳鼻咽喉科・頭頸部外科医局）

FAX：076-234-4265（耳鼻咽喉科・頭頸部外科医局）

16. 問い合わせ先

研究事務局（研究実施責任医師および研究分担医師）まで