

研究課題名：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

課題番号：H24-がん臨床一般-006

研究代表者：愛知県がんセンター中央病院 副院長兼頭頸部外科部長 長谷川 泰久

## 1. 本年度の研究成果

1) 「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」(UMIN00006510) (以下、「口腔癌 SN ナビゲーション手術無作為化比較試験」)：早期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症例には一律の選択的頸部郭清術が予防的に行われるが、一般に潜在的転移率は 20~30%であり、多くには不要な手術が行われている。そこで過不足のない適切な頸部郭清術、すなわち個別的治療が求められる。臨床的にリンパ節転移を認めない早期口腔癌症例を対象に、ラジオアイソトープ(RI)を用いた SN 生検法に基づくナビゲーション手術の頸部郭清術(SNB 群)が一律の選択的頸部郭清術(ND 群)に対して生存率は非劣性であるが、術後機能障害と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。目標症例数は 2 群で 274 例である。16 施設にて倫理委員会の承認を得て試験を開始した。本試験参加者が不利益を被ることがないように、登録症例数が半数に達した時点で計画に従い中間解析を実施し、群間の生存期間の差および SN 生検法の適正施行について評価した。既登録症例のうち、生存に関する評価が可能な 6 ヶ月以上の観察期間を有する症例を解析対象とした。解析は無作為割付の層別化因子を考慮した層別化ログランク検定にて行い、p 値が 0.0056 を上回るか否かで、試験継続の可否を判定した。副次エンドポイントである偽陰性率と SN 非同定例の検定も行い、それぞれの解析対象例に対する 95%信頼区間の下限が各々 10%と 5%を越えるか否かを検定した。解析対象は 138 例で、両群の年齢、性、部位、cT、術後合併症、切除術式には差を認めなかったが、平均出血量は SNB 群の 30g に対し ND 群では 90g で、順位和検定の p 値が 0.003 で有意差を認め、SNB 群の低侵襲性が示唆された。生存期間の解析は登録 138 例のうち、手術未施行例を含む手術日不明例と生存例のうち最終確認日が 180 日未満の症例を除外した 72 名で行った。1 年生存率は SNB 群が 97.1%、ND 群が 100%で、層別化ログランク検定で p 値は 0.1573 であり、さらに偽陰性率は 38 例中 2 例、SN 非同定率は 67 例中 2 例で、各々の 95%信頼区間は 0.64-17.75%、0.36-10.37%であり、いずれも許容範囲内で試験続行は可能と判定した。11 月末までの進捗率は 143/274 例、52%である。

2) 「口腔癌に対する SN ナビゲーション頸部郭清術の研究」(H21-がん臨床一般-016 継続研究)：本研究課題にて症例登録完了後 2 年間の症例追跡を実施し終了した。この成果を論文にまとめ、投稿する準備を行った。さらにこの研究より得られた検体を用いて倫理委員会の承認の基に口腔癌 SN におけるリンパ管新生と転移に関する免疫組織化学的検討を行った。その成果として、①転移成立前にリンパ管新生が起こることを支持する、②原発巣の VEGF-D 発現は SN 転移を促進する、③原発巣の VEGF-D 発現は再発予測因子となる、結果が得られた。

3) 「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」(UMIN00009331) (以下、「咽喉頭癌 ICG 法 SN 生検術試験」)：早期咽喉頭癌の診断が内視鏡特殊光観察の技術により可能となってきたが、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。そこで、本試験に先立って ICG 蛍光法の実行可能性を検討した。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。これまでの進捗率は 15/40 例、37.5%である。

4) 頭頸部癌における ICG 法センチネルリンパ節生検の工夫- ICG-フチン酸混合法の基礎的検討 -: ICG 法では ICG の流れが速く、注入直後から経時的に蛍光リンパ節数が増加し、SN から 2 次リンパ節へ流入するため、ICG 注入から頸部イメージング開始まで手間取ると SN を見失う危険性があること課題であった。そこで、マウスを用いて ICG-フチン酸キット混合による検出能の変化を検討した。その結果、ICG 単独では、30 分 - 60 分以降、12 時間まで 2 次リンパ節が検出されるが、ICG-フチン酸混合により、2 次リンパ節は検出されないことが明らかとなった。

5) 選択的頸部郭清術研修会の開催 : SN 生検法による個別的頸部郭清術を実践するためには、機能温存術式である選択的頸部郭清術の技術の習得が不可欠である。そこで、将来的な SN 生検法の普及に備えて、耳鼻咽喉科医師を対象にこの術式の研修会を 12 月 8 日に開催し 51 名の参加を得た。

## 2. 前年度までの研究成果

1) 「口腔癌に対する SN ナビゲーション頸部郭清術の研究」: H21 - がん臨床一般-016 からの継続研究として、再発等の追跡観察を継続した。

2) 「口腔癌 SN ナビゲーション手術無作為化比較試験」: 症例登録と症例報告書の web 入力システムを構築し運用を開始した。14 施設にて倫理委員会の承認を得て試験を開始した。進捗率は 65/274 例、24%であった。

3) 咽喉頭癌 ICG 法 SN 生検術試験 : 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。そこで、本試験に先立って ICG 蛍光法の基礎研究として、口腔咽喉頭癌を対象に「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」を実施し、症例登録を終了した。RI 法と ICG 法を併用し、集積の一致性を検証した。評価可能 18 例の解析では、SN 節同定は各症例 1 から 8 個で、RI 法で 1 症例あたり 3.5 個、ICG で 4 個であった。SN 総数に対する転移陽性率は 7~9%で、症例に対する SN 転移陽性率は 28%であった。エンドポイントである SN 同定率は 100%であり、ICG 法と RI 法の一致率はそれぞれ 97%と 94%であった。一致度の評価では両検査は強い一致を示し、ICG 蛍光法が RI 代替法として可能であることが示された。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、研究代表者施設と他施設の倫理委員会の承認が得て、1 月より症例登録を開始した。

4) 選択的頸部郭清術研修会の開催 : SN 生検法による個別的頸部郭清術を実践するためには、機能温存術式である選択的頸部郭清術の技術の習得が不可欠である。若手医師を対象にこの術式の研修会を 12 月 15 日に開催し、62 名の医師の参加を得た。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

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個別的に行われる。また、SN 生検法は医療の質の向上のみならず、不必要な手術を行わないことで医療経済に

も寄与すると期待される。RI に変わりトレーサーに ICG を用いる非 RI 法は低コストのため医療費の削減にも寄与する。さらに、放射線防護設備器機と要員の無い施設でも行うことが可能となり、医療のきんてん化に役立つことが期待される。また、医療従事者および被験者の被爆が避けられる。安全な医療の観点からも有用である。RI 法におけるガンマプローブと ICG 蛍光法の赤外観察カメラなどの医療機器の開発と高性能化の求めは医療技術水準の向上とそれによる医療機器産業の振興につながる。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究で行う研究は全てヘルシンキ宣言を遵守して実施する。臨床研究の遂行に当たっては「臨床研究に関する倫理指針」と「疫学研究に関する倫理指針」に基づいた研究計画を作成し、倫理委員会の承認を得る。試験前に「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。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利益相反を明らかにし、さらに個人を識別できる情報は一切入れない。

また、動物実験を行う場合は「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」に従い、動物愛護の観点に配慮しつつ、適切に維持管理された施設及び設備において科学的観点に基づく適正な動物実験を行う。

#### 5. 発表論文

- 1) Endo K, Ueno T, Kondo S, Wakisaka N, Murono S, Ito M, Kataoka K, Kato Y, Yoshizaki T. Tumor-targeted chemotherapy with the nanopolymer-based drug NC-6004 for oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2013;104(3):369-74.
- 2) Goto M, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Hyodo I, Kodaira T, Ogawa T, Fujimoto Y, Terada A, Kato H, Hasegawa Y. Prognostic factors and outcomes for salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the tongue. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013.
- 3) Hasegawa Y, Saikawa M. The classification and nomenclature system for neck dissection: A systemic and simple system proposed by the japan neck dissection study group. In: Hao S-P, editor. *Oral Cancer (Symptoms, Management and Risk Factors)*. New York: Nova Biomedical; 2013. p. 151-63.
- 4) Hirakawa H, Hasegawa Y, Hanai N, Ozawa T, Hyodo I, Suzuki M. Surgical site infection in clean-contaminated head and neck cancer surgery: risk factors and prognosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(3):1115-23.
- 5) Kawakita D, Masui T, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Terada A, Nishio M, Hosoi H, Hasegawa Y. Impact of positron emission tomography with the use of fluorodeoxyglucose on response to induction chemotherapy in patients with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(5):523-30.
- 6) Mizokami D, Kosuda S, Tomifuji M, Araki K, Yamashita T, Shinmoto H, Shiotani A. Superparamagnetic iron oxide-enhanced interstitial magnetic resonance lymphography to detect a sentinel lymph node in tongue cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(4):418-23.

7) Suzuki H, Kato K, Fujimoto Y, Itoh Y, Hiramatsu M, Maruo T, Naganawa S, Hasegawa Y, Nakashima T. 18F-FDG-PET/CT predicts survival in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. Ann Nucl Med. 2013;27(3):297-302.

8) Tomifuji M, Araki K, Yamashita T, Shiotani A. Transoral videolaryngoscopic surgery for oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013. Epub 2013/06/04.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	④所属研究機関の職名
長谷川泰久	研究計画作成統括	愛知県がんセンター中央病院頭頸部外科	副院長
吉本 世一	口腔癌第3相試験 咽喉頭癌臨床試験	国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科	科長
松塚 崇	口腔癌第3相試験	福島県立医科大学耳鼻咽喉科	講師
甲能 直幸	口腔癌第3相試験	杏林大学耳鼻咽喉科頭頸部外科	教授
本間 明宏	口腔癌第3相試験	北海道大学耳鼻咽喉科	准教授
塩谷 彰浩	口腔癌第3相試験 咽喉頭癌臨床試験	防衛医科大学校耳鼻咽喉科	教授
横山 純吉	口腔癌第3相試験 咽喉頭癌臨床試験	順天堂大学耳鼻咽喉科頭頸科	准教授
大倉 康男	病理組織診断相談評価	杏林大学病理学	教授
小須田 茂	放射線診断相談評価	防衛医科大学校放射線医学講座	教授
近松 一朗	口腔癌第3相試験	群馬大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
小柏 靖直	口腔癌第3相試験	杏林大学耳鼻咽喉科頭頸部外科	講師
吉崎 智一	口腔癌第3相試験	金沢大学耳鼻咽喉科頭頸部外科	教授
上村 裕和	口腔癌第3相試験	奈良県立医科大学耳鼻咽喉科	研究員
三浦 弘規	口腔癌第3相試験	国際医療福祉大三田病院頭頸部腫瘍センター	教授
菅澤 正	口腔癌第3相試験	埼玉医科大学頭頸部腫瘍科	教授
鈴木 幹男	口腔癌第3相試験	琉球大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
宮崎 眞和	口腔癌第3相試験	国立がん研究センター東病院頭頸部外科	医員
平野 滋	口腔癌第3相試験 咽喉頭癌臨床試験	京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
尾瀬 功	統計学的事項	愛知県がんセンター疫学・予防部	主任研究員
谷田部 恭	病理組織診断相談評価	愛知県がんセンター遺伝子病理診断部	部長
川北 大介	口腔癌第3相試験	名古屋市立大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
鈴木 基之	口腔癌第3相試験	大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科	診療主任
塚原 清彰	口腔癌第3相試験 咽喉頭癌臨床試験	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
村上 善子	病理組織診断相談評価	愛知県がんセンター遺伝子病理診断部	医長