

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：17301
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2021
課題番号：18K09818
研究課題名（和文）多施設共同前向き研究による舌癌予防郭清の適応決定と転移関連バイオマーカー検索

研究課題名（英文）A multicenter study of indication of elective neck dissection and metastasis-related biomarker in patients with tongue cancer

研究代表者
梅田 正博（Umeda, Masahiro）
長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・教授

研究者番号：60301280
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：早期舌癌の治療戦略において潜在性頸部転移に対する予防的頸部郭清術の適応は有効な治療法であるが、その適応基準は不明確である。本研究は日本口腔腫瘍学会共同研究委員会の協力を得て行う多施設共同研究で、症例登録後に予防郭清をランダム化せずに根治治療を施行し、その後統一した経過観察を行うという実臨床に最も即した形の前向き観察研究である。さらに症例登録時に癌組織のサンプリングを行い、潜在性頸部転移のバイオマーカー探索を行うことも目的としている。2021年度で研究を終了する予定であったが、目標症例数の860例に届かず、2022年10月まで登録期間を延長した。症例登録終了後、ただちに解析に入る予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

舌癌における予防郭清の是非については現在もさまざまな意見がある。海外では予防郭清を推奨するガイドラインも存在するが、厳重な経過観察が可能な日本において予防郭清は生存率向上に寄与するのかがどうかは不明である。本研究では早期舌癌における予防的頸部郭清の是非や適応基準を明らかにすることを目的としており、その研究成果により、早期舌癌患者においてオーバートリートメントを避け、良好な予後とQOLの維持を両立させる治療法を確立することが可能になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Prophylactic neck dissection for occult cervical metastasis is an effective treatment strategy for early tongue cancer, but the criteria for its indication are unclear. This study is a multicenter study conducted with the cooperation of the Japanese Society of Oral Oncology. After registration, curative treatment is performed without randomizing elective neck dissection, and then unified follow-up is performed. This is a prospective observational study in the most clinical form. Furthermore, the cancer tissue is sampled at the time of case registration, and metastasis-related biomarkers are investigated. The study was scheduled to be completed in 2021, but the target number of cases, 860, was not reached, and the registration period was extended until October 2022. The analysis will be started immediately after the case registration is completed.

研究分野：口腔外科学

キーワード：舌癌 予防的頸部郭清 経過観察 バイオマーカー 潜在性頸部転移 頸部後発転移 予後

1. 研究開始当初の背景

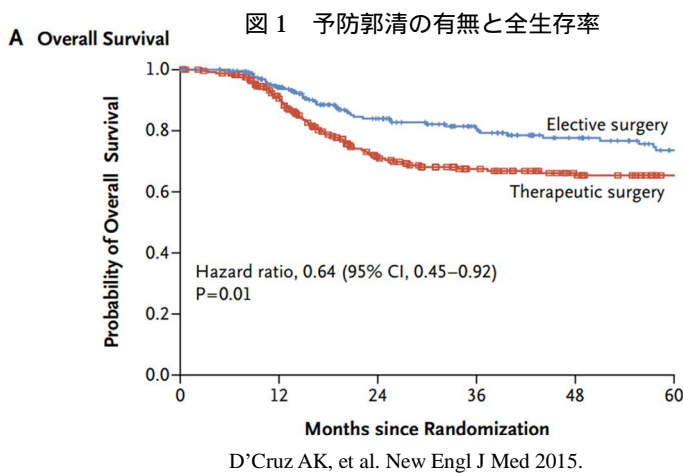
口腔癌の所属リンパ節転移の制御は予後を決定する最も重要な因子である。臨床的にリンパ節転移を認める場合は頸部郭清術が施行されるが、臨床的に転移なしと判断された場合でも原発巣の状況によっては予防的に頸部郭清術が行われることもある。

臨床的に頸部リンパ節転移のない舌癌(cN0舌癌)では、約20%の頻度ですでに潜在性の頸部リンパ節転移が存在し、原発巣のみの切除を行った場合は後に頸部リンパ節後発転移を生じると言われている。そのためcN0であっても予防的に頸部郭清術を施行したほうが良いという考えと、厳重に経過観察し頸部リンパ節後発転移が臨床的に明らかになった時点で頸部郭清術を行えばよいとする考え(wait and see policy)が古くからあり、いまだに意見の一致をみしていない。

予防的頸部郭清を実施することの問題点としては、潜在性転移のない約80%の患者に不要な手術を行うことである。近年では予防郭清の術式は肩甲舌骨筋上郭清術(supraomohyoid neck dissection: SOHND)が行われることが多く、全頸部郭清術(radical neck dissection: RND)と比べて術後の機能障害は軽減したものの、頸部に大きな皮膚切開を要することから審美的問題を生じるだけでなく、副神経損傷によるShoulder syndrome、顔面神経損傷による下口唇の運動障害、頸部の知覚障害、複合性局所疼痛症候群(CRPS)による疼痛などの症状を後遺することもある。一方でwait and see policyの問題点としては、後発転移の発見の遅れから頸部転移巣の非制御や、頸部郭清により頸部転移巣が制御できても遠隔転移を生じ、生命予後が不良になることがあることが挙げられる。国内ではこれまでは予防的頸部郭清を積極的に推奨する施設は少なく、wait and see policyや、潜在性転移のリスクが高い症例にのみ予防的頸部郭清を行うとする施設が多い。

潜在性転移のリスク因子としては、原発巣の大きさ(T2>T1)、組織学的分化度(低分化>中分化>高分化)、浸潤様式(YK分類の4C/4D型)、簇出(tumor budding)、腫瘍の深達度(depth of invasion: DOI)などが挙げられる。原発巣の大きさや浸潤様式についてはリンパ節転移や予後と関連することが以前から多く報告されてきたが、これらの因子のみで予防郭清を推奨するというエビデンスは示されていない。簇出は癌細胞が5個未満の小胞巣からなる浸潤病変のことで、大腸癌治療ガイドラインでは内視鏡的に摘出されたpT1(SM)癌においてgrade 2以上(5個以上)の簇出が認められた場合には追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸管切除を考慮することが記載されている。最近口腔癌においても簇出とリンパ節転移や予後との関連が報告されるようになった[1]が、簇出の程度を予防的頸部郭清施行適応の基準とするのが適切であるとする報告はない。腫瘍の深達度はリンパ節転移と関連することが広く知られており、DOI>4mmの場合頸部郭清を推奨するという報告もあるが、over treatmentの懸念もあり深達度のみで予防的頸部郭清を行うというコンセンサスは得られていない。UICCの口腔癌TNM分類第8版[2]や日本口腔腫瘍学会の口腔癌診療ガイドライン2019年版[3]では、従来のT1(最大径20mm以下)の腫瘍でもDOI>5mmの場合はT2に分類するように新たに定められた。しかしDOIが大きな場合、予防的頸部郭清を行ったほうが生存率が上昇するかどうかについては今後の課題である。これらのように潜在性転移のリスクが高い場合予防的頸部郭清を行ったほうがよいとする意見も多いが、その適応基準については定められていない。

最近海外のいくつかのランダム化比較試験により、予防郭清を行ったほうがwait and see例よりも有意に生存率が高くなるという報告がなされるようになり、海外では舌癌では予防的頸部郭清が標準治療と考えられるようになった(図1)[4-6]。しかしそれらの報告を詳細に検討すると、手術後の経過観察が厳密に行われていない可能性があり、国民皆保険制度が普及しかつ国内のほぼ全域で口腔癌治療の専門施設へアクセス容易であるという日本の現状を考慮すると、日本に



おいてはwait and see policyのほうが、不要な手術を回避でき患者のQOLが維持され、治療成績も予防郭清例と遜色がないため、推奨されるという考えが根強く存在する。しかしこれ

を裏付けるエビデンスレベルの高いデータは報告されていない[7-9]。

そこで（一社）日本口腔腫瘍学会共同研究委員会（委員長：梅田正博）では、舌癌に対する予防郭清は推奨されるか、また後発転移を予測できるバイオマーカーは何かという疑問を解決すべく、全国規模の多施設共同研究（END-TC study）を行うこととした。

2. 研究の目的

- (1) cN0 舌癌に対して予防的頸部郭清術は有効であるかどうかを明らかにする。
- (2) 潜在性頸部リンパ節転移を予測できるバイオマーカーは何か探索する。

3. 研究の方法

(1) 口腔腫瘍学会認定施設の中から研究参加に同意が得られた全国 48 施設において、cN0 舌癌で原発巣切除が行われる患者に対してインフォームドコンセントを行った上で登録する。治療介入は行わず予防的頸部郭清術を施行するか wait and see かについては各施設の判断で選択する。共通の経過観察を術後 2 年間施行する。経過だけではなく QOL 評価を研究事務局は長崎大学、データセンターは信州大学に置き、ACReSS を用いてデータ管理を行う。エンドポイントは全生存率、疾患特異的生存率、QOL 評価とする。

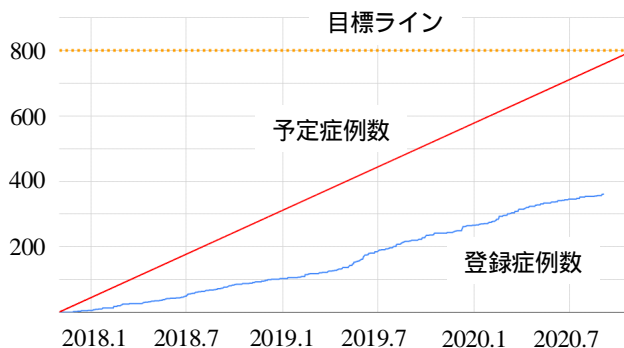
(2) T 分類、浸潤深さ (DOI)、脈管侵襲、リンパ管浸潤、分化度、浸潤様式、cyclin D1 (CCND1) などの因子と頸部リンパ節後発転移出現との関連について検索し、潜在性転移のリスク因子を同定する。CCND1 は mRNA 抽出後 real-time RT-PCR 法により mRNA 発現量を定量する。

4. 研究成果

(1) 新型コロナウイルス感染症の蔓延のため各協力施設との連携がとりにくくなったこともあり、症例登録が予定より遅れた (図 2)。そのため登録期間を当初の 2020 年 10 月より延長し、2022 年 10 月までの登録とした。現在ほぼ目標症例数であった 800 例程度の症例登録が進んでいるが、登録を終了していないため統計解析等は行っていない。

(2) 潜在性転移と関連すると思われる T 分類、DOI、脈管侵襲、リンパ管侵襲、分化度、浸潤様式などの因子のほか、近年注目されている cyclin D1 (CCND1) を同定するためにサンプリングを行っている。登録期間が終了してから解析を予定している。

図 2 END-TC study の登録状況



< 引用文献 >

1. Yamakawa N, Kirita T, Umeda M, Yanamoto S, Ota Y, Otsuru M, Okura M, Kurita H, Yamada SI, Hasegawa T, Aikawa T, Komori T, Ueda M; Japan Oral Oncology Group (JOOG). Tumor budding and adjacent tissue at the invasive front correlate with delayed neck metastasis in clinical early-stage tongue squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2019; 119, 370-378.
2. UICC 編. TNM classification of malignant tumours, 8th ed. Springer-Verlag, New York, 2016.
3. 日本口腔腫瘍学会編. 口腔癌診療ガイドライン 2019 年版. 金原出版, 東京, 2019.
4. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015; 373, 521-529.
5. Ibrahim SA, Ahmed ANA, Elersy HA, Daraheem IMH. Elective neck dissection in T1/T2 oral squamous cell carcinoma with N0 neck: essential or not? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277, 1741-1752.
6. Oh LJ, Phan K, Kim SW, Low TH, Gupta R, Clark JR. Elective neck dissection versus observation for early-stage oral squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2020; 105, 104661.
7. Otsuru M, Ota Y, Yanamoto S, Okura M, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Ueda M, Komori T, Yamakawa N, Kamata T, Hasegawa T, Shibahara T, Ohiro Y, Yamashita Y, Noguchi K, Noguchi T, Karakida K, Naito H, Aikawa T, Yamashita T, Kabata D, Shintani A. A multicenter retrospective study of elective neck dissection for T1-2N0M0 tongue squamous cell carcinoma: Analysis using propensity score-matching. *Ann Surg Oncol* 2019; 26, 555-563.
8. 大鶴光信. T1-2N0 舌癌に対し予防的頸部郭清術は必要か? *口腔腫瘍* 2019; 31, 131-

136.

9. 柳本惣市, 上田倫弘, 山下徹郎, 太田嘉英, 大鶴光信, 栗田 浩, 鎌田孝広, 大倉正也, 相川友直, 古森孝英, 重田崇至, 桐田忠昭, 山川延宏, 梅田正博. 口腔扁平上皮癌 stage I, II における後発頸部リンパ節転移例の治療成績に関する多施設共同後ろ向き研究. 口腔腫瘍 2014; 26, 103-112.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柳本惣市, 梅田正博, 栗田 浩, 桐田忠昭
2. 発表標題 cN0舌癌に対する予防的頸部郭清術の有効性に関する非ランダム化前向き観察研究 (END-TC study)
3. 学会等名 第45回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	栗田 浩 (Kurita Hiroshi) (10273103)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	柳本 惣市 (Yanamoto Souichi) (10315260)	長崎大学・病院（歯学系）・講師 (17301)	
研究分担者	桐田 忠昭 (Kirita Tadaaki) (70201465)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------