

令和元年6月7日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11254

研究課題名(和文) 化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討

研究課題名(英文) Examination about US diagnosis of cervical lymph node after chemoradiotherapy

研究代表者

花井 信広 (HANAI, Nobuhiro)

愛知県がんセンター(研究所)・がん予防研究分野・研究員

研究者番号：80381797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：USによるCRT後の治療効果判定基準(案)を用いて頸部リンパ節診断を行い、CRT後におけるUS診断の有用性を評価した。最終的な結果として、USの正診率は81%(特異度83%、陰性適中率86%)であった。観察項目中のサイズ変化、エコーレベル、血流については治療前と12週目で有意な変化を認めた。一方でPET-CTの正診率は94%(特異度93%、陰性適中率100%)であった。PET-CTの正診率に及ばない結果であったが、治療効果判定基準(案)の改良や施行者間の読影の均一化により精度を上げることができる可能性がある。USは安価で簡便であり、低侵襲で反復できる点で優れていることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CRT後の頸部リンパ節診断は正診率においてPET-CTが最も優れると言われるが、PET-CTは設備の偏在、また高額であることから保険制度上の施行制限があり、実臨床ではCTによって診断を行わざるを得ない場面も多い。本研究はCRT後の頸部リンパ節診断におけるUS診断の有用性、またCTに対する優位性を示したものである。USは人体にとって低侵襲であり、反復検査を行うことができる。US診断を用いることによって、患者負担を軽減し、医療経済面でもコストの軽減が可能である。

研究成果の概要(英文)：Cervical lymph node diagnosis was performed using the treatment effect criteria (draft) after CRT by US, and the usefulness of US diagnosis after CRT was evaluated. As a final result, the correct diagnosis rate of US was 81% (specificity 83%, negative predictive value 86%). There were significant changes in size, echo level and blood flow in the observation items before and 12 weeks after treatment. On the other hand, the correct diagnosis rate of PET-CT was 94% (specificity 93%, negative predictive value 100%). Although the correct diagnosis rate was less than that of PET-CT, there is a possibility that the accuracy can be further improved by the improvement of the treatment effect judgment criteria (draft) and the equalization of the interpretation among the practitioners. The US was shown to be excellent in that it was inexpensive and simple, and was minimally invasive and repeatable.

研究分野：頭頸部外科学

キーワード：超音波検査 頭頸部癌 化学放射線療法 頸部リンパ節転移

1. 研究開始当初の背景

頭頸部がんの治療において臓器温存を目的とした化学放射線療法 (CRT) は近年特に増加し、その重要性が増している。頸部リンパ節の制御は頭頸部がんの予後を左右するため、CRT 後の転移リンパ節の治療効果が不十分な場合は追加治療として頸部郭清術が必要となる。

しかし効果不十分と判定され CRT 後に頸部郭清術を行った症例でも、実際に病理学的な残存腫瘍を認めないことはしばしば経験され、また CRT 後には術後の合併症や機能障害の頻度が増加することも問題とされる。そのため、症例をよく選択して手術を行うことが必要となる。現時点では CRT 後 12 週以降に行われる PET-CT (positron emission tomography - Computed Tomography) 診断が感度、特異度ともに優れるとされている[1]。PET-CT 診断の問題点としては、設備の偏在、検査費用・適応の問題から必ずしもルチーンの検査となり得ないこと、また正診率が高くなる時期 (12 週間後) まで待つことのできない症例が存在することが挙げられる。

頸部 US (ultrasonography: 超音波検査) はリンパ節個々の変化をより鋭敏に評価できるため、このような CRT 後の評価に有望視される。また現在の US の性能は格段に進歩しており、変性の有無、つまりドプラ血流イメージングにて血流の変化をとらえることが可能である[2]。

US 診断は、簡便で安価な検査であり、繰り返し検査が可能であり、診断に適した時期が幅広く、造影 CT に比べ CRT 後の腎機能の点からも生体にとって侵襲の少ない検査である、など多くの利点を持つ。特に治療後早期の診断においては転移リンパ節が縮小・変性していくものであるのかどうかを見極め、経過観察としてよいリンパ節であるのか否かを選別することが最も重要であるが、繰り返し検査を行うことのできる US はこの点に関しても有用であると考えられる。

本研究では研究協力者である古川によって提案された「超音波検査 (US) による化学放射線治療後の治療効果判定基準 (案)」を取り入れ、頸部 US による CRT 後の転移リンパ節の治療効果評価法の有用性につき検討する。

[1] Ong SC, Schöder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, Pfister DG, Shah JP, Larson SM, Kraus DH. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med.* 2008;49(4):532-40.

[2] 古川まどか、斉川雅久、藤本保志、門田伸也、松浦一登、花井信広. 【ここまで変わった頸部郭清術】 頸部リンパ節の画像診断 超音波診断. *JOHNS.* 2011;27(2);171-177.

2. 研究の目的

本研究は、頸部 US による CRT 後の転移リンパ節の治療効果評価法を確立することを目的とする。CRT 後の評価法としては通常 CT や PET-CT が行われるが、CT は診断率が不十分なこと[3]、PET-CT は日本では特に医療コストの面で問題がある。US は近年、機器の性能が向上し、リンパ節内の構造や血流までも詳細に把握できるようになってきている。しばしば US は客観性に劣ることが欠点として指摘されるが、明確な診断基準・評価法が設けられていないこともその原因である。本研究においてはこれまでの経験をもとに作成した「超音波検査 (US) による化学放射線治療後の治療効果判定基準 (案)」[4]に沿った評価を従来の検査に併せて行い、その有用性について検討する。

[3] 花井信広、古川まどか、藤本保志、松浦一登、門田伸也、斉川雅久. 化学放射線療法後の頸部郭清に関する検討 -feasibility study-. *頭頸部外科.* 2012; 22(2): 233-240.

[4] Furukawa MK, Furukawa M. Diagnosis of lymph node metastases of head and neck cancer and evaluation of effects of chemoradiotherapy using ultrasonography. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(1):23-32.

3. 研究の方法

対象症例の適格基準を以下とする。1) 治療前頸部リンパ節転移陽性と診断された頭頸部扁平上皮癌症例、2) 根治治療が可能と判断される症例、3) 頸部リンパ節転移に対しても CRT を施行する症例、4) 白金製剤ベースの CRT (またはセツキシマブを併用した BRT (bioradiotherapy)) を行う症例、5) 放射線量として少なくとも頸部への予防的線量を 40Gy 以上、原発部および画像的リンパ節転移陽性部への根治線量を 60Gy 以上加えること、6) 本プロトコルに沿って治療効果判定を行う症例、7) 患者本人から文書による同意が得られていること。化学放射線療法 (CRT) については化学療法に白金製剤を含むレジメンを用いるものとする。ただし頸部への予防的線量は 40Gy 以上、原発部および画像的リンパ節転移陽性部への根治線量は 60Gy 以上を必要とする。

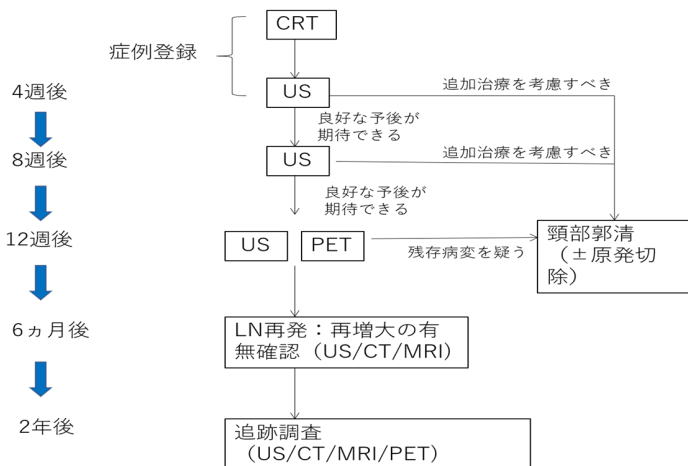
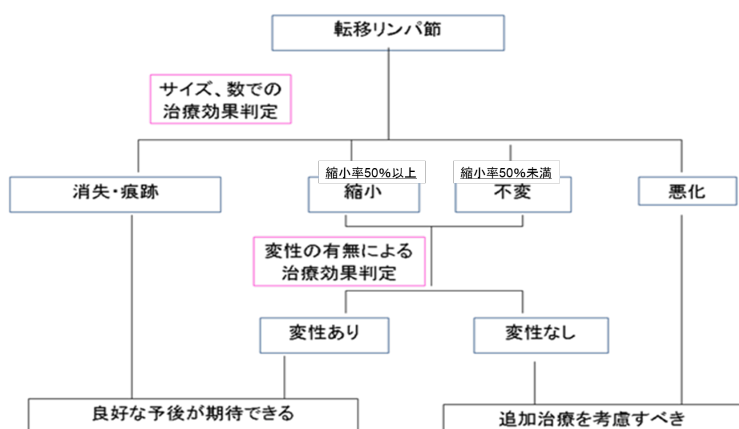
CRT 終了 4 週後、8 週後に US を行い、追加治療を考慮すべきと判定された場合には頸部郭清術 (±原発切除) を施行する。この判定には「超音波検査 (US) による化学放射線治療後の

治療効果判定基準(案)」を用いる。またこの判定基準(案)に記載されている以外の所見、具体的には充実成分のエコーレベルがリンパ節転移残存の有無を判断するための参考所見となることが判ってきている。このようにリンパ節内部の性状の評価も極めて重要であるため、リンパ節内部の性状に関しても[A. 液体成分の有無、B. (転移病巣による占拠性病変の) 充実成分のエコーレベル、C. (転移病巣による占拠性病変の) 充実部分の均一性、D. 内部血流の有無]と詳細な記録を行う。

12 週後には PET-CT と US を併せて行い、PET-CT で残存を疑った場合には頸部郭清術(±原発切除)を施行する。担当医は各検査所見を総合的に判断し、頸部郭清術の要否を判定する。ただしデータ集積にあたり各評価法の効果判定は、それぞれのモダリティのみによる判定で記載する。頸部郭清術を施行した場合、病理検査結果(リンパ節転移残存の有無、節外浸潤の有無) 摘出標本の剖面写真を記録する。経過観察した場合には再発・再増大の有無を治療後 6 ヶ月で US/CT/MRI (magnetic resonance imaging) のいずれかを用いて評価する。追跡調査として再発・再増大・転移の有無を記録する。

主要エンドポイントは US による特異度とする。US での特異度の期待値を 80% とし、閾値を 60% とし、頸部リンパ節転移残存ありとなしの割合は予備研究の結果から 1:3 であったため、症例数としては 31 例が必要となり、目標症例数を 34 例とする。副次エンドポイントとしては US による正診率、病理診断との一致率、PET-CT による正診率とする。

USによる頸部転移リンパ節化学放射線治療後の効果判定(案)



✓ 観察項目

1. サイズ変化によるGrade
2. 液体成分(+, -)
3. 充実成分 エコーレベル (低-等-高)
4. 充実部分均一性 (均一, 不均一)
5. 内部血流(+, -)

grade	評価基準	変化
1	消失	
2	正常リンパ節構造	
3	横断像の面積縮小率 50%以上	
4	横断像の面積縮小率 50%未満	
5	増大	

変性 (あり, なし)

✓ 正診率

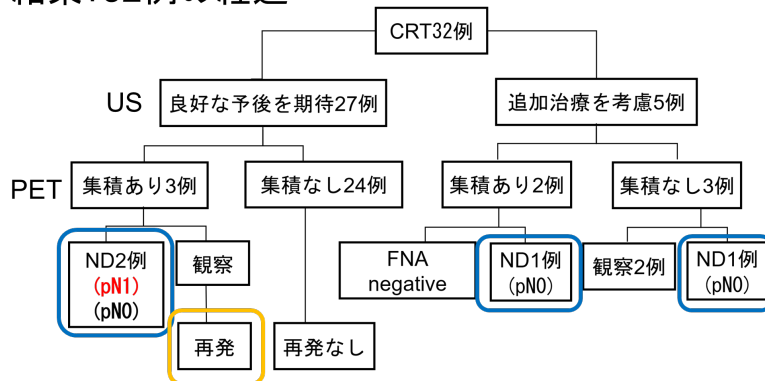
(US判定と病理学的所見が一致した例数 + US判定と再発・再増大が一致した例数)

USで転移判定を行った例数

4. 研究成果

多施設共同にて行う研究であり、連携研究者との連絡調整、患者リクルートのため定期的（年間4回）に研究会を開催した。2014年10月～2017年1月、34例から同意取得し、目標登録症例数である34例の患者の登録を達成した。うち解析可能であった32例で検討を行った。対象患者の平均年齢は64.5歳、男性29例、女性3例。32例中USにて良好な予後を期待した症例が27例、うちPET集積を認めた3例中2例で頸部郭清術がおこなわれた。病理学的に残存腫瘍を認めたものが1例、認めなかったものが1例であった。残りの24例についてはPETでも集積を認めず、経過観察期間後まで再発も認めなかった。USで追加治療を考慮すべきと考えられた症例が5例。うちPET集積のあった2例中、1例は頸部郭清を行ったが残存腫瘍は認めなかった。またもう1例は穿刺細胞診で陰性であったため、経過観察となった。PET集積を認めなかった3例中、2例は経過観察となった。1例では頸部郭清術がおこなわれたが、残存腫瘍を認めないという結果であった。

結果:32例の経過



* ND: 頸部郭清術, FNA: fine-needle aspiration (穿刺細胞診), negative: 陰性

最終的な結果として、USの正診率は81%（特異度83%、陰性適中率86%）であった。観察項目中のサイズ変化、エコーレベル、血流については治療前と12週目で有意な変化を認めた。一方でPET-CTの正診率は94%（特異度93%、陰性適中率100%）であった。primary endpointである特異度の期待値80%は達成され、また臨床的に重要である正診率が81%も良好な結果を得ることが出来た。PET-CTの正診率に及ばない結果であったが、治療効果判定基準（案）の改良や施行者間の読影の均一化でより精度を上げることができる可能性がある。USは安価で簡便であり、低侵襲で反復できる点で優れていることを示した。

結果:観察項目における治療前後の変化

	治療前	4w	12w	p
サイズ変化		4 / 3	3 / 2	<0.05
液体成分	+ / -		-	0.07
エコーレベル	低		等-高	0.03
均一性	不均一		不均一	0.35
血流	+		-	<0.05

Wilcoxon符号付順次和検定

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- Hanai N, Sawabe M, Kimura T, Suzuki H, Ozawa T, Hirakawa H, Fukuda Y, Hasegawa Y. The high-sensitivity modified Glasgow prognostic score is superior to the modified Glasgow prognostic score as a prognostic predictor for head and neck cancer. *Oncotarget*. 査読有 9(97):37008-37016, 2018
- Hanai N, Terada H, Hirakawa H, Suzuki H, Nishikawa D, Beppu S, Hasegawa Y. Prospective randomized investigation implementing immunonutritional therapy using a nutritional

supplement with a high blend ratio of ω -3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas. Jpn J Clin Oncol. 査読有 48(4):356-361, 2018

3. 花井信広:【頭頸部悪性腫瘍の疑問に答える】手術手技 頸部郭清術の術前プランニングの実際について教えてください. JOHNS. 査読無 33(9):1276-1278, 2017
4. 寺田星乃、花井信広:【超音波検査ハンドブック】超音波診断各論 頭頸部癌治療効果判定. JOHNS. 査読無 32(10):1494-1498, 2016
5. 花井信広、的場拓磨、鈴木秀典、西川大輔、福田裕次郎、長谷川泰久: 導入化学療法を行った下咽頭癌の治療成績. 耳鼻と臨床. 査読有 62(補1):S51-S57, S70-S72, 2016

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 花井信広:化学放射線治療による喉頭温存. 第42回日本喉頭科学会総会・学術講演会. 久留米, 2019.3
2. 花井信広, 別府慎太郎, 西川大祐, 寺田星乃: 全身麻酔下の二期的シャント造設—福原法変法の有用性—. 第34回西日本音声外科学研究会. 沖縄, 2019.1
3. 花井信広:エビデンスに基づいた頭頸部癌の治療戦略. 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会. 横浜, 2018.5
4. Nobuhiro Hanai, Hidenori Suzuki, Daisuke Nishikawa, Yusuke Koide, Shintaro Beppu, Yasuhisa Hasegawa. Difficult neck management and further operative procedures. 2nd Congress of Asia-Pacific Society of thyroid Surgery. Naha, 2017.11
5. 花井信広, 寺田星乃, 長谷川泰久: 甲状腺乳頭癌と頭頸部扁平上皮癌のリンパ節転移様式の違い. 第39回乳腺甲状腺超音波医学会学術集会. 大宮, 2017.9
6. Nobuhiro Hanai, Takahiro Kimura, Michi Sawabe, Hidenori Suzuki, Taijiro Ozawa, Yasuhisa Hasegawa: The prognostic value of the modified Glasgow prognostic score and the high-sensitivity modified Glasgow prognostic score in head and neck cancer. IFOS. Paris, 2017.6
7. 花井信広: 表在リンパ節の超音波診断 リンパ節の計測法に関する問題点. 日本超音波医学会第90回学術集会・日本乳腺甲状腺超音波医学会第38回総会. 宇都宮, 2017.5
8. Hanai N, Terada H, Shimode Y, Furukawa MK, Sato Y, Hasegawa Y: The utility of ultrasound in the diagnosis of cervical lymph nodes after chemoradiotherapy. 5th Congress of Asian Society for Head and Neck Oncology. Bali, 2017.3
9. Nobuhiro Hanai, Takuma Matoba, Hidenori Suzuki, Daisuke Nishikawa, Yujiro Fukuda, Yasuhisa Hasegawa: Larynx-sparing treatment based on induction chemotherapy and its response in hypopharyngeal cancer. 19th WCBIP/WCBE World Congress. Florence, 2016.5
10. 花井信広, 寺田星乃, 長谷川泰久: 超音波検査による化学放射線療法後の頸部リンパ節診断に関する検討. 第36回日本乳腺甲状腺超音波医学界学術集会. 京都, 2016.5

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：古川まどか
ローマ字氏名：(FURUKAWA Madoka)
研究協力者氏名：松浦一登
ローマ字氏名：(MATSUURA Kazuto)
研究協力者氏名：藤本保志
ローマ字氏名：(FUJIMOTO Yasushi)
研究協力者氏名：門田伸也
ローマ字氏名：(MONDEN Nobuya)
研究協力者氏名：下出祐造
ローマ字氏名：(SHIMODE Yuzo)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。