

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16934

研究課題名(和文) 頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の微小転移に関する実態調査

研究課題名(英文) A research about sentinel node micrometastasis in oral squamous cell carcinoma

研究代表者

小針 健大 (Kobari, Takehiro)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・助手

研究者番号：40795085

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、早期口腔癌患者31例を対象にセンチネルリンパ節ナビゲーション手術で同定したセンチネルリンパ節(Sentinel Node, SN)について、免疫染色を行いSNの病巣を再評価し、転移の有無、転移巣の大きさと予後情報を統合し、予防的頸部郭清を省略しうるSNの微小転移の大きさについて検討した。

31例中6例でSN転移陽性が確認され、そのうち5例で頸部郭清術が施行された。SN転移が0.57mmとSN転移巣の最も小さい症例で、非SNの頸部リンパ節に転移を認めた。ゆえに本研究からは、予防的頸部郭清を省略しうるSNの微小転移径を定義することは困難であり、今後症例数の増加が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SNの微小転移が定義可能となった場合、センチネルリンパ節ナビゲーション手術(SNNS)を行いSNが微小転移とみなされた上で頸部郭清術を省略し経過観察とすると、SNNSを行わずに原発巣切除のみで経過観察とするときと比べ術後の頸部転移・再発のリスクを減じ、さらに頸部郭清術を一律に行うときの合併症や後遺症のリスクを減じることが出来るようになる可能性があると考えられた。

本研究のみからは、予防的頸部郭清術を省略しうるSNの微小転移の大きさを定義することは困難であり、今後症例数を増やし頭頸部癌におけるSNの微小転移を定義し、根治術のさらなる個別化、低侵襲化を図っていくことが重要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed immunostaining on the sentinel lymph node (SN) identified by Sentinel Node Navigation Surgery(SNNS) in 31 patients with early stage oral cancer, and re-evaluated the lesion of SN to determine the presence or absence of metastases and the size of metastatic lesion, and then integrated them and prognosis information. Finally We examined the size of SN micro-metastases that could omit the prophylactic neck dissection.

Six out of 31 cases were positive for SN metastases, and 5 cases underwent neck dissection. The case in which SN metastasis was 0.57 mm, which was the smallest case of SN metastasis, showed that a metastasis was observed in non-SN cervical lymph nodes. Therefore, from this study, it is difficult to define the micro-metastases diameter of SN that can omit prophylactic neck dissection, and it is considered necessary to increase the number of cases in the future.

研究分野：頭頸部外科学

キーワード：センチネルリンパ節 センチネルリンパ節ナビゲーション手術 微小転移 予防的頸部郭清術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の代表的な疾患のひとつである口腔癌の早期の潜在リンパ節転移率は 20%程度のため、頸部リンパ節の取り扱いには経過観察の方針は薦められず、予防的頸部郭清術を行うべきだという意見が多い。

一方で、センチネルリンパ節(Sentinel Node, SN)とは、悪性腫瘍の原発巣からのリンパ流を最初に受けるリンパ節で、リンパ節転移はこの SN から始まるとされている¹⁾。SN を摘出し SN に転移がなければ所属リンパ節郭清術を省略できると考えられ、このような術式はセンチネルリンパ節ナビゲーション手術(Sentinel Node Navigation Surgery, SNNS)と呼ばれる²⁾。当科では不要な頸部郭清術を減らすことを目的に、学内倫理委員会の承認を受けた上で、センチネルリンパ節生検(SN 生検)に関する研究を行い、2000 年より口腔・中咽頭 N0 症例に SN 生検を施行してきた³⁾。過去の研究では、原則的に SN に腫瘍細胞を認めた場合(転移陽性)には頸部郭清術を行い、腫瘍細胞を認めなかった場合(転移陰性)には頸部郭清術を省略し SN 生検のみで終了とした⁴⁾。

ここで、乳癌の領域において、SN 転移はその最大径によってマクロ転移(2mm を超える)、微小転移(0.2mm ~ 2mm まで)、isolated tumor cell(ITCs)(0.2mm 以下)に分類されており、日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインでは SN の転移が微小転移であると確定できた場合には、臨床病理学的因子を考慮し、適切な術後療法を加えることで腋窩リンパ節郭清を追加する意義は少なく、腋窩郭清を省略することが勧められている⁵⁾。

手術範囲を最小限化する SNNS は乳癌と悪性黒色腫においては国際的に標準的診療法となっている一方で、頭頸部はリンパ網が豊富で転移しやすいリンパ節の特定が難しいとされるが、SNNS はこの問題の解決にも適した手段である。欧米では多施設共同試験が行われ、米国では FDA そして欧州では CHMP が 2014 年にトレーサー製剤が頭頸部癌の SNNS に承認し、" NCCN Guideline Ver. 1. 2015 " には T1-2N0 の治療選択肢に SNNS が挙げられている。本邦においては未だ頭頸部癌のセンチネルリンパ節生検は保険診療で認められておらず欧米に遅れを生じているが、トレーサーの頭頸部癌における薬事追加承認の準備が進められており、頭頸部癌に対する SNNS が選択肢となりつつある。

2. 研究の目的

センチネルリンパ節ナビゲーション手術(Sentinel Node Navigation Surgery, SNNS)に関わる頭頸部癌の個別化医療の実用化に向けた国内多施設共同研究が平成 21 年より実施されている。本研究は、早期口腔癌においても SN を微小転移とした場合に予防的頸部郭清が省略可能かどうかを検討することを最終目標とし、当科において過去の研究で得られた SN について、AE 1/3 cytokeratin 染色を行い SN の病巣を再計測し、SN 転移巣の大きさと SN 以外のリンパ節(非 SN)節転移の有無および術後頸部再発の有無などの予後情報を統合し、予防的頸部郭清を省略しうる SN の微小転移の大きさについて検討した。尚、本研究は福島県立医科大学学内倫理委員会により承認された(一般 29180)。

3. 研究の方法

2000 年から 2008 年の期間に当科に入院し SN 生検を施行された、臨床的にリンパ節転移を認めない早期口腔癌症例 31 例(T1N0M0 : 15 例、T2N0M0 : 16 例) を調査対象とした。内訳は、男性が 16 例、女性が 15 例で年齢は 31 歳から 82 歳で平均 62.8 歳であった^{6),7)}。選択したトレーサーは 99mTc-レニウムコロイドが 16 例、99mTc-フチン酸が 15 例で

あった。

初回手術において、手術前日に、トレーサー注入 2 時間後にシンチカメラを使用し SN の集積位置を確認した。手術当日は、全身麻酔の導入後、原発巣の腫瘍切除に先行し、ハンディタイプ γ 線検出器(ネオ 2000 : ネオプローブ社)を用い経皮的に集積部位を確認し、SN 生検を行い、採取された SN を迅速病理診断に提出した。SN を 2 mm 厚に薄切しヘマトキシリンエオジン (HE) 染色にて病理学的評価を行い、SN に腫瘍細胞を認めた場合(転移陽性)には頸部郭清術を行い、腫瘍細胞を認めなかった場合(転移陰性)には生検にて終了した。

上記手技にて、31 例全例で SN が同定され、HE 染色で SN に転移が存在する(転移陽性)と診断されたのは 6 例で、25 例で SN 転移陰性であった。SN 転移陽性 6 例のうち、5 例で頸部郭清術が施行され、1 例は郭清術を拒否していた。術後経過観察期間は最短 8 か月から最長 205 か月で中央値 74 か月であったが、術後頸部再発は 31 例中 5 例、SN 転移陽性 6 例中 3 例、SN 転移陰性 25 例中 2 例に認めた。

今回の研究では、得られた 31 例のすべての SN に対して、AE 1/3 cytokeratin 染色および HE 再染色を行い、SN 転移の有無の再評価を行い、SN 転移を認めた例では SN 転移巣の最大径を計測した。得られた SN 転移のデータとそれぞれの症例の非 SN 転移や術後頸部リンパ節再発の有無等の予後情報を統合し、SN の微小転移と定義しうる大きさについて検討を行った。(図 1)

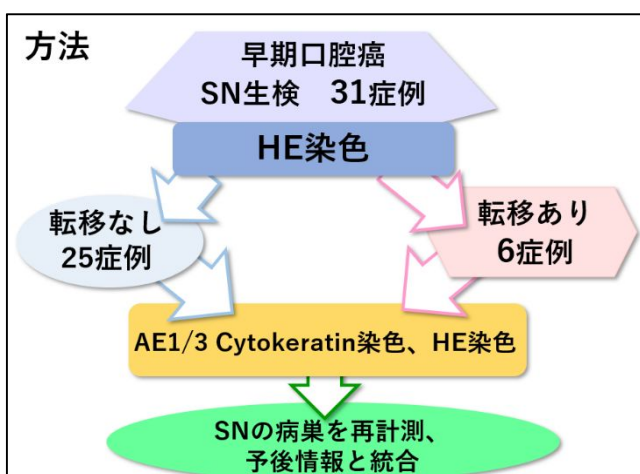


図 1 研究方法

4. 研究成果

初回手術で SN 転移陰性とされた 25 症例については、今回の HE 再染色および AE1/3 染色でも、SN 転移陰性であった。

一方で、初回手術で SN 転移陽性と診断された 6 例では、すべて AE 1/3 染色でも SN に腫瘍細胞の転移が確認できた。SN 転移陽性 6 例中、非 SN 転移陽性は 2 例、非 SN 転移陰性は 4 例であった。

SNに転移 (HE)	なし	あり				
	25	6				
SNに転移 (AE1/3)	なし	あり				
	25	6				
非SNのリンパ節転移		なし	あり			
		4	2			
術後頸部再発	なし	あり	なし	あり	なし	あり
	23	2	2	2	1	1
SN転移巣の最大径 (mm)			1.76 10.00	2.03 4.43	0.57	2.18

表 1 転移状況と SN 転移巣最大径

非 SN 転移陽性 2 例のうち、術後頸部再発のどちらも認めた例は 1 例で SN 転移巣最大径は 2.18mm であった。非 SN 転移陽性で、術後頸部再発を認めなかった 1 例の SN 転移巣最大径は 0.57mm であった。

非 SN 転移陰性 4 例のうち、術後頸部再発は 2 例にあり、2 例の SN 転移巣最大径はそれぞれ 2.03mm、4.43mm であった。非 SN 転移陰性で術後頸部再発を認めなかった 2 例の SN 転移巣最大径はそれぞれ 1.76mm、10.0mm であった(表 1)。

臨床的にリンパ節転移を認めない早期口腔癌に対して、予防的頸部郭清が標準的な治療

である。一方、舌癌 T1N0・T2N0 症例に対して予防的に行った頸部郭清術における病理学的転移陽性率は 33%との報告もあり⁸⁾、過半数において頸部郭清術は不要であった可能性も考えられる。また、頸部郭清術の合併症として、術後出血、顔面神経下顎縁枝の麻痺や副神経損傷による上肢の挙上障害、顔面の浮腫やリンパ液の貯留、知覚異常や疼痛を特徴とする神経障害などがあげられる^{6),9)}。そのため、不必要な頸部郭清術を省略することができれば、これらの合併症の発生する危険を回避でき、手術侵襲も軽減され入院期間の短縮も期待できると考えられた。

ここで、乳癌の領域において、SN 転移はその最大径によってマクロ転移(2mm を超える)、微小転移(0.2mm ~ 2mm まで)、isolated tumor cell(ITCs)(0.2mm 以下)に分類されており、ITCs または微小転移が認められた場合の非 SN 転移頻度は 9 ~ 26%と報告されている¹⁰⁻¹⁴⁾。また SN 微小転移を対象としたランダム化比較試験 IBCSG 23-01 では腋窩リンパ節郭清群と腋窩リンパ節郭清省略群の間で無病再発率、全生存率とも有意差を認めなかったとの報告もあり¹⁵⁾、日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインでも SN の転移が微小転移であると確定できた場合には、臨床病理学的因子を考慮し、適切な術後療法を加えることで腋窩リンパ節郭清を追加する意義は少なく、腋窩郭清を省略することが勧められている⁵⁾。そのため、臨床的にリンパ節転移を認めない早期口腔癌においても、不要な予防的頸部郭清術を省略することを目標とし、センチネルリンパ節転移の微小転移を定義するため本研究を行った。

三浦らは⁹⁾、口腔癌のセンチネルリンパ節生検に関する他施設共同研究の第 2 相試験において、臨床的にリンパ節転移を認めない late T2N0(T2 において腫瘍直径が 3cm 以上もしくは腫瘍の厚さが 5mm 以上)50 例および T3N0 の口腔扁平上皮癌(oral squamous cell carcinoma : OSCC)7 例の計 57 例について報告している。第 2 相試験では初回手術時に、センチネルリンパ節生検を行った後に一律に頸部郭清術を併施しているが、57 例のうち全症例で SN は同定され、うち 35 例では SN 転移および非 SN リンパ節転移どちらも認めなかった。一方、20 例で SN に転移を認め、そのうち 3 例では非 SN リンパ節にも転移を認めた。また、SN に転移を認めなかった 2 例で非 SN リンパ節に転移を認め、SN の結果が偽陰性であったと判明した。SN 転移陽性 20 例中、マクロ転移が 13 例、微小転移が 7 例であった。また、マクロ転移は術中の迅速診断ですべて同定されたが、微小転移は 8 個のうち 5 個が術中には同定されなかった。一方で、病理学的にリンパ節転移陽性とみなさない ITC は 4 例中で 5 個みられ、4 個は永久病理診断で、また 1 個の ITC は術中に同定された。ITC が確認された 4 例では、いずれも非 SN リンパ節転移および術後の再発は認めなかった。この三浦らの研究からは、予防的頸部郭清を省略しうる SN 転移の大きさは、術中の迅速診断で ITC (<0.2 mm)と確認された場合のみと考えられる。

一方、今回の我々の研究においても、SN 転移を認めた 6 例中、SN 転移巣最大径が 0.57mm と最も小さかった症例で、非 SN リンパ節転移を認めていることが判明した。そのことから、早期口腔癌において、乳癌領域で微小転移とされる SN 転移径 0.2 ~ 2.0mm の症例で頸部郭清を省略した場合、非 SN リンパ節転移を切除しきれない可能性や、術後の頸部再発をきたす可能性があると考えられた。

本研究からは、予防的頸部郭清を省略しうる SN の微小転移径を定義することは困難であり、今後症例数を増やし頭頸部癌における SN の微小転移を定義し、根治術のさらなる個別化、低侵襲化を図りたい。

<引用文献>

1. Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39: 456-466
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399
3. 松塚崇他：センチネルリンパ節生検による頸部リンパ節転移予測 - 第1報：頭頸部癌における頸部センチネルリンパ節生検の方法について - .*頭頸部腫瘍* ,27:192-197, 2001.
4. 鹿野真人、松塚崇：センチネルリンパ節生検 - 頸部リンパ節転移に対するその他の対応 - . *JOHNS* 18:1803-1806, 2002.
5. 乳癌診療ガイドライン 1、日本乳癌学会
6. 松塚崇、三浦智広、横山秀二他：頸部リンパ節手術 口腔癌 NO 症例について センチネルリンパ節生検と頸部郭清術：耳鼻と臨床, 55 巻 1:55-62, 2009
7. Takashi Matsuzuka, Masahiro Suzuki, Satoshi Saijo ,et al; Usefulness of sentinel node navigation surgery in the management of early tongue cancer. *Auris Nasus Larynx* 2014;41:475-478
8. 鹿野真人他：頭頸部癌(口腔咽頭)SNNS の応用と今後の展望. *Sentinel Node Navigation-癌治療への新しい展開-* . 北島政樹編 , 267 - 273, 金原出版, 2002
9. Kouki Miura, Hitoshi Hirakawa, Hirokazu Uemura, et al: Sentinel node biopsy for oral cancer: A prospective multicenter Phase trial . *Auris Nasus Larynx* 2017;44:319-326
10. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al ; Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study : predictive factors of nonsentinel lymph node involvement—Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 (12) : 1814—22.
11. Dabbs DJ, Fung M, Landsittel D, McManus K, Johnson R. Sentinel lymph node micrometastasis as a predictor of axillary tumor burden. *Breast J.* 2004 ; 10 (2) : 101—5.
12. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer.* 2000 ; 89 (3) : 574—81.
13. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Arisio R, Bori R, Peterse JL, et al. Sentinel lymph node biopsy in staging small (up to 15 mm) breast carcinomas. Results from a European multi—institutional study. *Pathol Oncol Res.* 2007 ; 13 (1) : 5—14.
14. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta—analysis of non—sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg.* 2004 ; 91 (10) : 1245—52.
15. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al ; International Breast Cancer Study Group Trial 23—01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel—node micrometastases (IBCSG 23—01) : a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 ; 14 (4) : 297—305.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松塚 崇
2. 発表標題 口腔がんセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術における微小転移の定義の試み
3. 学会等名 第28回日本頭頸部外科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小針 健大
2. 発表標題 口腔がんセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術における微小転移の定義の試み 福島県立医科大学での研究について -
3. 学会等名 第20回SNNS研究会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 松塚 崇
2. 発表標題 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における転移巣の大きさの検討
3. 学会等名 第20回SNNS研究会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Takashi Matsuzuka
2. 発表標題 Attempting to Define Sentinel Node Micrometastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma
3. 学会等名 ISNS 2018(International Sentinel Node Society Biennial Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 小針 健大
2. 発表標題 口腔癌センチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術における微小転移の定義の試み 本学での研究について -
3. 学会等名 第29回日本頭頸部外科学会学術講演会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 松塚 崇
2. 発表標題 センチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術における口腔癌のリンパ節転移巣の大きさの検討
3. 学会等名 第29回日本頭頸部外科学会学術講演会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 松塚 崇
2. 発表標題 口腔がんセンチネルリンパ節ナビゲーション頸部郭清術における微小転移の定義の試み
3. 学会等名 第28回日本頭頸部外科学会学術講演会
4. 発表年 2018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
研究協力者	松塚 崇 (Matsuzuka Takashi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	室野 重之 (Murono Shigeyuki)		
研究協力者	小川 洋 (Ogawa Hiroshi)		
研究協力者	鈴木 政博 (Suzuki Masahiro)		
研究協力者	川瀬 友貴 (Kawase Tomotaka)		
研究協力者	横山 秀二 (Yokoyama Shuzi)		