

令和 6 年 4 月 9 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09620

研究課題名(和文) 頭頸部がんセンチネルリンパ節ナビゲーション手術における微小リンパ節転移を定義する

研究課題名(英文) Attempt to define sentinel node micrometastasis in oral squamous cell carcinoma

研究代表者

松塚 崇 (MATSUZUKA, Takashi)

朝日大学・保健医療学部・教授

研究者番号：80336461

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：センチネルリンパ節(SN)の転移が微小であるときにはSNより下流の郭清を省略できないが、微小転移の定義について先行研究データから付随的に集計した。先行3試験でSNに転移があり頸部郭清を行った55例を対象に、非SNの転移は9例、術後頸部再発は10例あり、NSNの潜在転移は29%(16/55)に認めた。SN内の病巣はITCから15mmで平均3.8mmであり、SMSNが0.9mm以下で非SNの潜在転移は8%(1/12例)であった。SN転移が単発に限ると、SN内の病巣が3.0mm以下の18例で非SNの潜在転移は0%であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

潜在転移リスクのない微小転移の定義についての提案はSN転移が単発でありSN内の病巣が3.0mmかそれより小さいときである。これからもSNの情報を収集し頭頸部癌の微小転移を定義したい。本研究結果からSNの転移が微小であるとき、SNより下流の郭清を省略できる可能性がある。この結果を基にSNが微小転移であった際に、頸部郭清を省略するか、画一的な頸部郭清術を行うかとの治療法の比較・検証を行う前向き比較試験をデザインした研究に継承する。

研究成果の概要(英文)：This sentinel node (SN) biopsy trial, included 55 patients from three previous trials, aimed to assess its effectiveness in identifying predictive factors of micrometastases and to determine whether elective neck dissection (END) is necessary in oral squamous cell carcinoma. The relationship between the sizes of the metastatic focus and metastasis in non-sentinel node (NSN) was investigated. The difference of prevalence between negative- and positive-NSN was statistically significant with regard to age, long diameter of primary site and number of cases with regional recurrence. In comparing the size of largest metastatic focus dividing the number of positive SN, with metastatic focus range of < 3.0 mm in one-positive SN group, there were 18 (33%) negative-NSN and no positive-NSN. Regarding prognosis, 3-year overall survival rate of this group and other were 94 % and 73 % (p=0.04), and 3-year recurrence free survival rate of this group and other were 94 % and 51 % (p=0.03), respectively.

研究分野：頭頸部腫瘍

キーワード：Sentinel lymph node Lymphatic metastasis Neck dissection Micrometastases Oral carcinoma

1. 研究開始当初の背景

頭頸部がんの病理組織型は殆どが扁平上皮癌であり、リンパ行性に転移しやすいのが特徴で、例えば口腔がんの病期がⅠ期(T1N0M0)やⅡ期(T2N0M0)の早期でも潜在リンパ節転移率は20%程度である。更に、リンパ節転移はもっとも予後に関わる要因であるため、頸部リンパ節の取り扱いを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く、約600例の口腔がんを対象としたランダム化比較試験でも予後において実証されている。

一方、頸部郭清術は神経損傷などの様々な合併症を生じやすく、適切な症例に行う明確な指標が求められる。SNは腫瘍から最初に転移するリンパ節と定義され、トレーサー(追跡子)となる薬剤を腫瘍周囲に注入し最初に流入するリンパ節がSNと見做され、ここに転移がなければ他のリンパ節に転移がないと推定される。手術範囲を最小限とするSNNSは様々な領域で実施され、乳がんと悪性黒色腫において国際的に標準的診療法となっている。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が、SNNSはこの問題の解決にも適した手段である。頭頸部がんに対するSNNSは欧米において臨床で用いられているが[2]、本邦では未だ保険収載されていない。これまでのわれわれは国内他施設共同で頭頸部がんに対するSNNSの臨床データを積み上げてきた。現在、第3相試験として口腔癌を対象とした無作為化比較試験(目標症例数274例登録済)および口腔咽喉頭癌を対象としたインドシアニングリーン(ICG)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(目標症例数40例登録済)を行っており、SNNSと一律な予防的頸部郭清術との非劣性を明らかにして頭頸部がんにおけるSNNSの安全性と診断手技を確立し、診療手段として保険収載へ向けて準備を行っている。

SNNSの普及により新たな課題が生じることが想定されるが、そのひとつとしてSNNSはそれ以外の方法では確認することのできないリンパ節転移を検出方法であるため、頭頸部がんにおける転移が十分に微小である場合は広範囲な郭清を要しないかは明らかにされていないことがある。

2. 研究の目的

本研究では頭頸部がんにおける微小転移を定義する。そしてSNが微小転移とみなされた場合に頸部郭清の省略が可能かを検証する前向き比較試験をデザインすることを目的とする。

頭頸部がんにおけるSNNSの現状の指針ではSNに転移が存在する場合、一律に郭清術を行うとされているが、リンパ節転移の病理像は数個の腫瘍細胞が存在する状態から占拠した状態まで様々である。乳がん領域ではリンパ節の微小転移をITC、micrometastasisと定義し治療方針を区別している。頭頸部がんのSNNSにおいても、既研究の結果より、SNの転移が進行してより下流のリンパ節(NSN)に転移が進んでいる場合には郭清術を行い根治術とするが、SNの転移の状態が微小で早期と判断される時、SNより下流に転移が及んでいないと予想されSNの摘出のみで根治術とみなすことができる可能性があるが、現在のところ頭頸部がんではその定義はなく、微小転移時の取り扱いは定まっていない。

既研究の結果では対象症例数が十分ではないため、更なる症例蓄積を要する。そこで本研究ではふたつの先行試験であるN0口腔癌における選択的頸部郭清術とSNNSの無作為化比較試験(UMIN000006510)(目標症例数274例登録済)ICG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(UMIN000006509)(目標症例数40例登録済)を基盤とした頭頸部がんに対するSNNSの臨床研究の対象からSNの情報を取得し、データベースの臨床情報を照合して予後と転移病巣の関係について解析し、頭頸部がんにおける微小転移を定義する。そしてSNが微小転移とみなされた場合に頸部郭清の省略が可能かを検証する前向き比較試験をデザインする。

3. 研究の方法

1. データベースの構築

ふたつの先行試験であるN0口腔癌における選択的頸部郭清術とSNNSの無作為化比較試験(UMIN000006510)と、ICG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(UMIN000006509)から基本情報及びSNに関する登録情報、経過観察に関する情報をそれぞれ抽出し、スタンドアローンのパーソナルコンピューター内にデータベースを再構築する。

2. SN内の転移病巣の分析

SNの転移状況を再確認のうえ転移病巣の径を計測する。SNの情報は原則としてHE染色とサイトケラチン(CK)免疫染色標本から確認する。CK免疫染色が実施されていないSN標本は、2mm幅のブロックで各切り出し面の4μmの薄切標本を再作製し、サイトケラチン(CK)免疫染色を行う。

CK 免疫染色は抗サイトケラチン抗体 AE1/3(Signet Laboratories, MA, USA)を一次抗体とし酵素抗体間接法(Streptavidin-biotin(SAB)法)にて行う。

3. 微小転移の定義に関する解析

データベースに得られた臨床情報を後ろ向きに照合し予後と転移病巣の径との関係を調査する。SN の下流に後発を含むリンパ節転移(positive NSN)が出現するリンパ節径を算出し、微小転移と診断するカットオフ値を求める。

4 . 研究成果

SN 内の病巣は ITC が 4 例で他の 51 例は 0.2 から 15mm であり、中央値 2.6 mm あった (図 A)。55 例中、NSN への病理学的転移は 9 例 (16%) に認められ、46 例 (84%) に認められなかった。最初の手術時に NSN に病理学的転移が認められなかった 46 例のうち、7 例は経過観察中に (後発) 頸部リンパ節転移を認めた。これらの結果から、positive NSN は 16 例 (29%)、negative NSN は 39 例となり、これらの 2 群間で以下の検討を行った。両群の内訳を表 B に示す。年齢、そして症例ごとの転移のある SN 数は両群間に差があった。

positive NSN の有無と SN 内の病巣との関係を図 C に示す。positive NSN なしの群 (の 39 例) の SN 内の病巣は ITC が 3 例で他の 36 例は 0.2 mm から 14 mm であり、中央値 1.8 mm であった。positive NSN ありの群 (の 16 例) の SN 内の病巣は ITC が 1 例で (この 1 例は舌 T2N0M0, pN2b で 3 個のリンパ節転移があり、SN が 2 個 (いずれも ITC) NSN が 1 個であり、術後郭清内の頸部再発を生じた)、他の 15 例は 0.9mm から 15 mm であり、中央値 3.8 mm であった。

MSN 数別の positive NSN 割合は、MSN が 1 個 (単発) が 11% (3/27)、2 個が 45% (9/20)、3 個以上が 50% (4/8) であり、単発は優位に潜在転移が少なかった (Fisher 直接法 $p=0.003$)。MSN 別に positive NSN の有無と SN 内の病巣との関係を図 D に示す。MSN が単発 (MSN が 1 個) に限ると、positive NSN なしの群 (の 24 例) の SN 内の病巣は 3 例で ITC であり、そのほかの 21 例 (の SN 内の病巣) は 0.2mm から 10 mm であり、中央値 1.2 mm であった (図 D)。NSN の潜在転移ありの群 (の 3 例) の SN 内の病巣はそれぞれ 3.5, 3.6, 10 mm であった。(MSN が単発 (MSN が 1 個) に限ると、) SN 内の病巣が 3.0mm 以下の 18 例では NSN の潜在転移をみとめなかった。

NSN へのリンパ節転移の有無別に SMSN を比較すると、SMSN が大きいと NSN へのリンパ節転移の割合が大きくなる傾向であるが、positive NSN の中に SMSN が ITC である症例があり、微小転移を明らかに定義するカットオフ値を定めるのが難しい。一方で MSN 数は NSN へのリンパ節転移のある群がない群より多かった。そこで MSN 数別に NSN へのリンパ節転移の有無別に SMSN を比較したところ、MSN が単発 (1 個) であったときに SMSN が小さいと NSN へのリンパ節転移がない (割合が小さくなる) ことが見いだされた。一般に複数リンパ節への転移は予後不良因子であり、(本研究結果からも) 郭清の省略の対象を明確にするための微小転移の定義から複数転移は除外すべきであることが導かれた。本研究結果からの (潜在転移リスクのない) 微小転移の定義についての提案は SN 転移が単発であり SMSN が 3.0 mm かそれより小さいときである。

潜在転移リスクのない微小転移の定義についての提案は SN 転移が単発であり SN 内の病巣が 3.0 mm かそれより小さいときである。これからも SN の情報を収集し頭頸部癌の微小転移を定義したい。本研究結果から SN の転移が微小であるとき、SN より下流の郭清を省略できる可能性がある。

本研究結果から SN の転移が微小であるとき、SN より下流の郭清を省略できる可能性がある。この結果を基に SN が微小転移であった際に、頸部郭清を省略するか、画一的な頸部郭清術を行うかとの治療法の比較・検証を行う前向き比較試験をデザインし次の研究に継承する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Matsuzuka Takashi, Tsukahara K, Yoshimoto S, Chikamatsu K, Shiotani A, Oze I, Murakami Y, Shinozaki T, Enoki Y, Ohba S, Kawakita D, Hanai Nobuhiro, Koide Yusuke, Sawabe Michi, Nakata Yusuke, Fukuda Y, Nishikawa D, Takano G, Kimura T, Oguri K, Hirakawa H, Hasegawa Yasuhisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Predictive factors for dissection-free sentinel node micrometastases in early oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-33218-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ozawa Taijiro, Oze I, Matsuzuka Takashi, Sasaki E, Yokoyama J, Sano Y, Tomifuji M, Araki K, Kogashiwa Y, Tateya I, Agena S, Sakashita T, Tsuzuki H, Terada H, Suzuki H, Nishikawa D, Beppu S, Matoba T, Mukoyama N, Oguri K, Hasegawa Yasuhisa	4. 巻 45
2. 論文標題 Indications for sentinel lymph node biopsy in node negative oral cancers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 2533 ~ 2543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.27477	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Takahito, Tsukahara K, Kawakita D, Yoshimoto S, Miura K, Sugasawa M, Chikamatsu K, Matsuzuka Takashi, Oze I, Kitamura M, Murakami Y, Otozai S, Shinozaki T, Ohba S, Araki K, Mizumachi T, Sato D, Wakisaka N, Hirakawa H, Hasegawa Yasuhisa	4. 巻 28
2. 論文標題 Macroscopic and multiple metastases in sentinel lymph node biopsy are respectively associated with poor prognosis in early oral cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 512 ~ 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-023-02305-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miura Kouki, Kawakita Daisuke, Oze Isao, Suzuki Motoyuki, Sugasawa Masashi, Endo Kazuhira, Sakashita Tomohiro, Ohba Shinichi, Suzuki Mikio, Shiotani Akihiro, Kohno Naoyuki, Maruo Takashi, Suzuki Chiaki, Iki Takehiro, Hiwatashi N, Matsumoto F, Kobayashi K, Toyoda M, Hanyu K, Koide Y, Murakami Y, Hasegawa Yasuhisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Predictive factors for false negatives following sentinel lymph node biopsy in early oral cavity cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10594-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirakawa Hitoshi, Matsuzuka Takashi, Uemura Hirokazu, Yoshimoto Seiichi, Miura Kouki, Shiotani Akihiro, Sugasawa Masashi, Homma Akihiro, Yokoyama Junkichi, Tsukahara Kiyooki, Yoshizaki Tomokazu, Hanai Nobuhiro, Suzuki Hidenori, Suzuki Mikio, Hasegawa Yasuhisa	4. 巻 49
2. 論文標題 Distribution pattern and pathologic analysis of metastatic sentinel and non-sentinel lymph nodes in lymphatic basin dissection for clinical T2/T3 oral cancer with clinical N0 status	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 680 ~ 689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.11.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Masakazu, Suzuki Masahiro, Matsuzuka Takashi, Ishii Shiro, Sato Hisashi, Murono Shigeyuki	4. 巻 80
2. 論文標題 Neoadjuvant Superselective Intra-Arterial Cisplatin Chemoradiotherapy Combined With Surgery in Patients With T4 Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 1445 ~ 1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joms.2022.04.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzuka Takashi, Hasegawa Yasuhisa	4. 巻 48
2. 論文標題 Sentinel node navigation surgery as a diagnosis and treatment tool to find occult metastasis for early oral cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toukeibu Gan	6. 最初と最後の頁 257 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5981/jjhnc.48.257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Yasuhisa, Tsukahara Kiyooki, Yoshimoto Seiichi, Miura Kouki, Yokoyama Junkichi, Hirano Shigeru, Uemura Hirokazu, Sugasawa Masashi, Yoshizaki Tomokazu, Homma Akihiro, Chikamatsu Kazuaki, Suzuki Mikio, Shiotani Akihiro, Matsuzuka Takashi, et.al	4. 巻 39
2. 論文標題 Reply to P. Kaul et al	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 3518 ~ 3519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.21.01554	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Matsuzuka Takashi
2. 発表標題 Neck Management Based on the Subsites of Oral Cavity Cancers: Indication, Extent, and Technique of Neck Dissection
3. 学会等名 19th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松塚 崇、塚原清彰、吉本世一、近松一朗、塩谷彰浩、尾瀬功、村上善子、篠崎剛、榎木祐一郎、大峽慎一、川北大介、花井信広、小出悠介、中多祐介、福田裕次郎、西川大祐、高野学、木村隆浩、平川仁、長谷川泰久
2. 発表標題 微小な口腔癌センチネルリンパ節転移は頸部郭清を省略できるか
3. 学会等名 第25回SNNS研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松塚 崇
2. 発表標題 頭頸部癌・婦人科癌領域における ¹⁸ F-ナフチン酸を用いたセンチネルリンパ節生検
3. 学会等名 第25回SNNS研究会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松塚 崇、長谷川泰久
2. 発表標題 センチネルリンパ節ナビゲーション手術 (SNNS)における微小転移の診断と治療
3. 学会等名 第46回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松塚 崇、長谷川泰久、花井 信広、吉本 世一、大峽 慎一、塚原 清彰、近松 一朗、榎木 祐一郎、塩谷 彰浩、篠崎 剛、尾瀬 功
2. 発表標題 口腔癌のSNNSにおける偽陰性率改善の取り組みと微小転移の取り扱い
3. 学会等名 第24回SNNS研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松塚 崇、長谷川泰久、花井 信広、小林 謙、大峽 慎一、塚原 清彰、近松 一朗、榎木 祐一郎、荒木 幸仁、篠崎 剛、尾瀬 功
2. 発表標題 センチネルリンパ節ナビゲーション手術(SNNS)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45回頭頸部癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松塚 崇、長谷川泰久、花井 信広、小林 謙、大峽 慎一、塚原 清彰、近松 一朗、榎木 祐一郎、荒木 幸仁、篠崎 剛、尾瀬 功
2. 発表標題 SNNS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23回SNNS研究会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松塚 崇、花井 信広、小林 謙也、大峽 慎一、塚原 清彰、近松 一郎、榎木 祐一郎、荒木 幸仁、篠崎 剛、長谷川 泰久
2. 発表標題 口腔がんの腫瘍径と深達度と頸部転移割合の関係
3. 学会等名 第31回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2022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	長谷川 泰久 (HASEGAWA Yasuhisa) (10261207)	朝日大学・歯学部・教授 (33703)	

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
---------	---------