シンポジウム

「予防的頸部郭清術はどのような症例で有用か？」

口腔癌 N0 症例の治療戦略について

(センチネルリンパ節生検症例から考える予防的頸部郭清術の適応と今後の課題)

合 田 啓 之 中 城 公 一 日 野 聡 史
栗 林 伸 行 徳 善 紀 彦 内 田 大 亮

要旨：近年の治療法の向上にもかかわらず、約 30 年の間、早期口腔癌の治療成績は改善を認めていない。早期口腔癌における頸部リンパ節転移の有無は最も重要な予後因子である。それゆえに、頸部リンパ節転移の早期発見は予後の改善につながると考えられる。cN0 症例における頸部マネジメントについては、経過観察もしくは予防的頸部郭清術のいずれかが選択されてきており、長年の論点となってきた。センチネルリンパ節生検は多くの領域で受け入れられている方法であり、口腔癌においては頸部郭清術の適否を判断する検査法である。本研究ではセンチネルリンパ節生検症例の同定部位、転移陽性レベル等から予防的頸部郭清術の適否について検討を行うとともに、今後の展望について述べる。

キーワード：口腔癌、cN0、センチネルリンパ節生検

はじめに

口腔癌の特性上、頸部リンパ節転移の有無は最も重要な予後因子である。cN0 症例における潜在転移率は約 20 ~ 30%であり、治療方針としての経過観察、予防的頸部郭清術に関する議論は幾度となく繰り返されてきた。2015 年 D'Cruz ら¹⁾ が NEJM にランダム化比較試験の結果を報告し、予防的頸部郭清術の有意性を報告したが、潜在転移率の高さ、救済率の低さにより本邦で受け入れられている印象は少ない。センチネルリンパ節生検 (SNB) は、1992 年に Morton ら²⁾ によって、悪性黒色腫に対する有用性が示されて以来、乳癌、消化器癌、前立腺癌、頭頸部癌など様々な癌に応用されてきた。SNB の臨床的意義は、正確な staging に基づく適切な治療法の選択と低侵襲治療の実現にある。本稿では、舌癌における SNB の症例解析を行い、センチネルリンパ節のマッピングや転移リンパ節のマッピングを検討した。そして至適郭清範囲としての予防的頸部郭清術 (level I-III) の適応の可否と、SNB の現状と課題について検討を行った。また、主題である予防的頸部郭清術の適応症例について、当科で現在進めている取り組みを今後の展望として述べる。

SNB 症例の解析による予防的頸部郭清術の適応に関する考察

SNB は、手術前日に ^{99m}Tc-Tin colloid (74MBq, 0.4ml) を原発腫瘍周囲 4 か所に注入し、約 2 時間後にシンチカメラにて頭頸部の撮影を行い、センチネルリンパ節の位置と個数を確認した。術当日には、センチネルリンパ節近傍の皮膚を小切開し、RI ガンマプローブガイド下に、センチネルリンパ節を同定した。同定されたリンパ節は術中迅速病理組織診断および Cytokeratin-19 mRNA を標的とする One-step nucleic acid amplification (OSNA 法) による術中迅速遺伝子診断による転移の有無を評価した。

対象は、2001 年から 2016 年に当科にて SNB を行った 135 症例のうち舌扁平上皮癌 66 症例とした。このうち、2 症例は cT3 症例であったため除外し、最終的に 64 症例を解析対象とした。

センチネルリンパ節の同定は RI 法を使用することで 100%であった。舌癌センチネルリンパ節の同定側は患側のみが 49 症例 (84.5%)、健側のみが 2 症例 (3.4%)、両側に認められたものが 7 症例 (12.1%) であった (表 1)。

舌癌 SNB の臨床成績に関しては、センチネルリンパ節転移陰性症例が 49 症例、センチネルリンパ節転移陽性症例が 9 症例、後発リンパ節転移症例が 6 症例であった。結果、感度 60% (9/15)、特異度 100% (49/49)、正診率

90.6% (58/64), 潜在転移率 23.4% (15/64), 後発リンパ節転移率 10.9% (6/55) であった。これはその他の亜部位を含めた全症例での結果と大きく乖離するものではなかった (表 2)。口腔癌の潜在転移率の観点からは、一般に経過観察群においては後発リンパ節転移が 20 ~ 30% 程度認められる。また、予防的頸部郭清術群では 70 ~ 80% 程度に過剰な治療となり、後発リンパ節転移が 10% 程度認められる。このことと比較する、SNB 群では、後発リンパ節転移に対する抑制効果が示唆される結果であった。

舌癌 SNB 後発リンパ節転移症例の内訳を表 3 に示す。後発リンパ節転移までの期間は 3 か月から 3 年 8 か月であり、原病死は 1 症例のみ認められた。後発リンパ節転移の原因としては、これまでの報告の通り、同定法における色素使用や shine through による影響、リンパ節転移診断法によるものが考えられた。

センチネルリンパ節生検で最も問題となるのは、偽陰性症例である。上記原因により偽陰性症例の存在が皆無とはいえない現状では、より安全域のある根治性を損なわない術式が要求される。つまり、センチネルリンパ節を含むそのリンパ領域 (basin) を選択的に郭清する術式 (basin dissection) が推奨される。センチネルリンパ節同定の技術的問題や術中迅速診断の見逃しにより、偽陰性が生じた場合でも、実際のリンパ節転移は basin 内に存在する可能性が高いことが他領域でも明らかとなっている³⁾。一方、センチネルリンパ節に明らかな転移が認められる症例では basin 領域外にも転移が存在する可能性が否定できない。そのため、現時点では標準的な切除郭清術が必要と考えられる。標準的な予防的頸部郭清術として行われているいわゆる肩甲舌骨筋上頸部郭清術 (level I-III) がいわゆる basin dissection として適切であるかどうかを、センチネルリンパ節同定部位およびセンチネルリンパ節転移

陽性部位のマッピング解析により検討を行った。図 1 に示すように、センチネルリンパ節同定領域は、患側 level I-III 領域内に 84.4% (54/64) 症例が認められ、患側領域外が 3.2% (2/64) 症例、健側 level I-III 領域は 12.5% (8/64) 症例、健側領域外には認められなかった。さらに、図 2 に示すように、舌癌 SNB 陽性 9 症例の転移リンパ節同定領域は、患側 level I-III 領域内に 88.9% (8/9) 症例が認められ、健側 level I-III 領域は 11.1% (1/9) 症例が認められ、いずれもセンチネルリンパ節同定側であった。以上のことから、センチネルリンパ節理論とマッピング結果より、早期舌癌における至適郭清範囲としての、予防的頸部郭清術 (肩甲舌骨筋上頸部郭清術) の有用性が示唆された。一方で、約 15% の舌癌症例において、健側または両側のセンチネルリンパ節 basin が存在することが示され、lymphoscintigraphy の必要性が示される結果となった。

口腔癌センチネルリンパ節の現状と課題

早期口腔癌症例における頸部マネジメントとしては、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) によるガイドラインがあげられる。本ガイドラインでは、tumor thickness または、SNB による頸部郭清術の適否の決定が推奨されている。SNB は、口腔癌診療ガイドラインにおいても補足としての域を出ておらず、その有用性に関する報告が増加してきているものの、質の高いエビデンスは得られていないのが現状である⁴⁾。現在、「頭頸部癌センチネルリンパ節生検多施設共同研究 (UMIN ID 000006510)」が、厚生労働科学研究費補助研究により進行しており、N0 口腔癌における選択的頸部郭清術とセンチ

表 1 センチネルリンパ節同定側

患側のみ	49 症例 (84.5%)
健側のみ	2 症例 (3.4%)
両側	7 症例 (12.1%)

表 2 舌癌 SNB の治療成績

	リンパ節転移 陰性	リンパ節転移 陽性	後発リンパ節 転移	
SNB negative	49	0	6	55
SNB positive	0	9	0	9
	49	15		64

表 3 舌癌 SNB 偽陰性症例 (後発リンパ節転移症例)

	原発	cT stage	pT stage	SLN	同定法	診断法	転移までの 期間	予後
1	舌	2	2	Level 1, 2	Dye	病理	7M	無病生存
2	舌	1	1	Level 1	Dye + RI	病理	3Y8M	他病死
3	舌	2	2	Level 1, 3	Dye + RI	病理	3M	他病死
4	舌	1	1	Level 1	Dye + RI	病理+OSNA	6M	原病死
5	舌	1	1	Level 1	RI	病理+OSNA	5M	無病生存
6	舌	1	1	Level 1	RI	病理+OSNA	5M	無病生存

図 1 センチネルリンパ節同定部位 (症例別)

図 2 センチネルリンパ節転移陽性 9 症例における転移リンパ節分布

ネルリンパ節ナビゲーション手術の無作為比較試験が行われている。本研究にて生存率に対する非劣性、術後機能障害および合併症における優位性が示されれば、口腔癌における SNB の妥当性が証明されることとなるであろう。一方、予防的頸部郭清術に関しては、「cN0 舌癌に対する予防的頸部郭清術の前向き観察研究 (UMIN ID 000027875)」および「Stage 1/2 舌癌に対する予防的頸部郭清省略の意義の検証 (JCOG 1601)」が進行中であり、その結果が待たれる。

また、これまで報告されているように SNB は予防的頸部郭清に比較すると明らかに低侵襲である⁵⁾。また、医療

経済効果として不必要な頸部郭清術を回避する意味で片側の頸部郭清術に比較して、1 症例あたり 17.2 万円の医療費削減が期待できることが日本核医学会のワーキンググループより報告されている。

しかしながら、口腔癌における SNB においては様々な課題があるのも現状である。課題は大きく分けて ①センチネルリンパ節の同定法 (shine through), ②転移診断法, ③煩雑性があげられる。センチネルリンパ節の同定法に関しては、頸部は広頸筋および胸鎖乳突筋に広く覆われている解剖学的理由と、先述したセンチネルリンパ節のマッピング結果より、RI の使用は必須と考える。一方、RI 法で

は、管理区域外での使用やガンマプローブ、ガンマカメラ等の特殊な機器を必要とし、shine through も問題としてあげられる。RI の導入に関しては、その過程および結果について新谷ら⁶⁾ が詳しく報告を行ったので参考にされたい。近年、インドシアニングリーン蛍光造影法⁷⁾ や single photon emission CT (SPECT)/CT guided lymphoscintigraphy を用いたセンチネルリンパ節同定法⁸⁾ も報告されており RI 導入の煩雑性を回避できる可能性がある。理想的なトレーサーとしては、局注部からの速やかなリンパ管・リンパ節への移行と、リンパ節における滞留という相反する性質が求められる。Lymphoseek (^{99m}Tc-tilmanocept) は、DTPA (diethylenetriamine pentaacetic acid) とマンノースの複数ユニットが 10kDa のデキストランに共有結合した高分子で、局注部位からのクリアランスに優れ、かつ、リンパ組織に移行後、マクロファージおよび樹状細胞表面のマンノース結合受容体 (CD206) に結合し、リンパ組織に集積する性質を持つ。米国では 2014 年 10 月には固形癌全体でリンパ節マッピングへの適応が FDA で認可され臨床応用されている。本トレーサーは国内未承認であるが、高い検出感度が報告されており⁹⁾、将来的にはセンチネルリンパ節の同定法に関する問題を根本的に解決する可能性がある。転移診断法に関しては、現在、従来の形態学的診断法から術中迅速遺伝子診断への転換期をむかえている。実際、OSNA 法は乳癌、大腸癌、胃癌および非小細胞肺癌における術中迅速遺伝子診断法として、保険適応されている。しかし、口腔癌を含む頭頸部扁平上皮癌における OSNA 法の診断精度は、感度 (82.4 ~ 86.9%)、特異度 (96 ~ 99.3%)、正診率 (94.2 ~ 96%) と偽陰性の存在の面での問題点が明らかとなった^{10,11)}。そこで、口腔癌におけるリンパ節転移の術中迅速遺伝子診断における新たな標的遺伝子の探索を試みた。口腔扁平上皮癌患者由来の転移リンパ節、非担癌患者由来リンパ節を用い Applied Biosystems 1700 Microarray Analyzer (Applied Biosystems) にて遺伝子発現の定量を行い、Gene Spring GX 7.3 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) を用いて解析を行い、新たな転移診断マーカーとしての遺伝子を 33 種類同定した。同定した 33 種類の遺伝子のうち、プライマー設計が可能であった 25 種類の遺伝子について、リアルタイム定量 RT-PCR 法による発現定量解析を行い、Annexin A8-like2 (ANXA8) と Desmoglein3 (DSG3) では、検討を行ったすべての転移リンパ節において高発現を認めた。続いて、OSNA 法の原理である RT-LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法におけるプライマーを設計し検討を行った。結果、CK19 と ANXA8 によるダブルマーカーにて転移診断の感度は 100% となり、臨床応用への可能性が期待される結果となった¹²⁾。煩雑性に関しては、センチネルリンパ節の同定、摘出、診断の各ステッ

プにおける手技の習得、人員および関連機器の整備等がある。手技の習得には、5 症例未満の経験者では、それ以上の経験症例数の群間と比較し、有意差をもって偽陰性症例が多かったと報告されている¹³⁾。また、同定における RI の導入や探索プローブまた、SPECT/CT guided lymphoscintigraphy 等は各施設での制限もあり倫理委員会の申請や費用面での問題もある。さらに、頸部郭清術の適否が術中に決定されるため、手術枠の確保の面での問題点もあげられる。

このように、NCCN のガイドラインをはじめ、SNB のエビデンスは数年以内に示される可能性があり、各ステップにおける課題も解決される目処はついてきている。しかしながら、標準治療とは「科学的根拠に基づいた観点で、現在利用できる最良の治療であることが示され、ある状態の一般的な患者に行われることが推奨される治療」と定義されているため、その煩雑性の観点からは標準治療化には疑問が残る。実際、本邦における SNB 実施施設が増加傾向にあるとはいいがたい現状がある。

今後の展望

口腔癌における頸部リンパ節転移の有無は、重要な予後因子であるが、画像検査の限界もあり、潜在転移率は約 20 ~ 30% 存在するのが現状である。また、頸部郭清術の合併症および低侵襲医療の立場を考慮すると、不必要な頸部郭清術は回避すべきである。本シンポジウムの主題である「予防的頸部郭清術はどのような症例で有用か？」は、まさに、今後克服すべき最重要課題といえる。2005 年に Roepman らは、原発組織での遺伝子発現の解析を行うことで、頸部リンパ節転移の有無を診断する試みを報告した¹⁴⁾。癌はゲノム・エピゲノム異常により生じることがよく知られており、口腔扁平上皮癌も例外ではなく、これまでに多くの遺伝子の構造や発現異常が報告されている。しかしながら、これらの知見は臨床において全く活用されていない。そこで、われわれは、原発腫瘍組織の遺伝子発現プロファイルに基づいた機械学習による頸部リンパ節転移予測の可能性について現在検討を行っている。方法は、口腔癌 T1-2 一次症例の原発腫瘍より組織を一部採取し、total RNA を抽出し、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、GeneSpring GX を用いてリンパ節転移と有意に関連して発現変動する遺伝子を探索する。次に、サポートベクターマシンを用いてリンパ節転移予測モデルを構築し、その精度を検証している。本法は、症例が蓄積されるにしたがい機械学習によりその予測精度は高まるため、臨床への応用が十分に期待できる。無用な予防的頸部郭清を回避することができ一方で、頸部郭清術が本邦に必要な「早期症例もどき」を選別でき、より適切な治

療が行えると考えており、早期口腔扁平上皮癌症例の治療方針のパラダイムシフトにつなげることを最終目標としている。

本論文の要旨は第 37 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会 (2019 年 1 月, 長崎) のシンポジウム 4「予防的頸部郭清術はどのような症例で有用か?」において発表した。

本論文において申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) D'Cruz, A.K., Vaish, R., et al.: Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* 373 : 521-529, 2015.
- 2) Morton, D.L., Wen, D.R., et al.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127 : 392-399, 1992.
- 3) Kitagawa, Y., Takeuchi, H., et al.: Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 31 : 3704-3710, 2013.
- 4) 日本口腔腫瘍学会, 日本口腔外科学会編: 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン, 2013 年版, 金原出版, 東京, 2013, 109.
- 5) Schiefke, F., Akdemir, M., et al.: Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck* 31 : 503-512, 2009.
- 6) 新谷 悟, 矢野淳也, 他: 核医学的検出法によるセンチネルリンパ節生検実施までの経緯と現状. *日口外誌* 49 : 257-263, 2003.
- 7) Murase, R., Tanaka, H., et al.: Double sentinel lymph node mapping with indocyanine green and 99m-technetium-tin colloid in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44 : 1212-1217, 2015.
- 8) Khafif, A., Schneebaum, S., et al.: Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 28 : 874-879, 2006.
- 9) Aqrawal, A., Civantos, F.J., et al.: 99mTc Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase 3 Multi-institutional Trial. *Ann Surg Oncol* 22 : 3708-3715, 2015.
- 10) Goda, H., Nakashiro, K., et al.: One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 48 : 958-963, 2012.
- 11) Matsuzuka, T., Takahashi, K., et al.: Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Ann Surg Oncol* 19 : 3865-3870, 2012.
- 12) Oka, R., Nakashiro, K., et al.: Annexin A8 is a novel molecular marker for detecting lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 7 : 4882-4889, 2016.
- 13) Civantos, F.J., Zitsch, R.P., et al.: Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 28 : 1395-1400, 2010.
- 14) Roepman, P., Wessels, L.F., et al.: An expression profile for diagnosis of lymph node metastases from primary head and neck squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 37 : 182-186, 2005.

Management of cN0 case in oral cancer (Current status and issues)

Hiroyuki Goda, Koh-ichi Nakashiro, Satoshi Hino,
Nobuyuki Kuribayashi, Norihiko Tokuzen and Daisuke Uchida

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine
(Chief: Prof. Daisuke Uchida)

Abstract

Despite advances in early detection, diagnosis, and treatment of oral squamous cell carcinoma, the survival rate for patients with early stage has remained at approximately 80% for the past 30 years. Regional lymph node metastasis is an important prognostic factor. Therefore, early detection of cervical lymph node metastasis is expected to further improve survival. Whether patients with cN0 status should be treated with elective neck dissection or with therapeutic neck dissection after nodal relapse has been a matter of debate. Sentinel node biopsy (SNB) is a widely accepted procedure in various human malignancies. SNB has received considerable attention for its role in deciding whether to perform neck dissection. The main objective in this study is to investigate the topographical distribution of sentinel lymph nodes and occult metastatic lymph nodes to assess the validity of completion neck dissection of level I-III in early tongue squamous cell carcinoma patients and explain an outline of the current status of SNB in oral cancer.

Key words : oral cancer, cN0, sentinel node biopsy

Requests for reprints to: Dr. Goda H., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine, 454, Shitsukawa, Toon-shi, Ehime 791-0204, Japan