

様

試験研究の参加と協力をお願い

【頭頸部癌根治手術後放射線治療の厳格化への検討】

1 試験研究の目的

咽頭癌、喉頭癌を治療する場合、病気を根治させることと、会話や飲み込みなどの機能を保つことが同時に成り立つことが理想的です。病気の根治に主眼を置いた場合には手術が、機能温存に主眼を置いた場合には放射線治療が主要な治療方法として発展して来ましたが、治療に伴う副損傷等を考慮すると根治と機能温存を同時に成立させるには改善の余地がある治療方法と考えられます。

近年、癌治療を行うための支援機器の発展には著しいものがあります。その一つにビデオ喉頭鏡の開発が挙げられます。以前は肉眼もしくは手術用顕微鏡を用いて行われていた咽頭癌、喉頭癌の手術が、高精度の内視鏡システムを用いることでより精密な観察と、厳格な切除が可能となりました（経口腔的ビデオ内視鏡下手術、TOVS：transoral videolaryngoscopic surgery）。手術は口からビデオ喉頭鏡を挿入して観察と切除が行われます。咽頭や喉頭は限られた空間に存在するため本術式の適応は原則として原発が早期の癌に対して行われます。頸部リンパ節に転移がある場合は同日または後日、頸部郭清術を行います。

従来の治療方針では原発のみに早期の癌が存在する場合は放射線治療が、原発が進行した場合や頸部リンパ節に転移を認める進行した癌の場合は再建を伴う拡大手術や化学療法を併用した放射線治療が行われます。放射線治療を行った場合、唾液が出にくくなることや首から肩にかけての筋肉が硬くなることなどが患者さんへの大きな負担として存在します。再建を伴う手術を行った場合、喉頭を摘出することで声を失ったり飲み込みの機能が障害を受けるなどの不利益が生じます。またこのような大きな手術が必要な患者さんには手術後に放射線治療が行われる場合が多く、化学療法併用放射線治療に比較して程度は軽いとされますが唾液量の低下や首から肩にかけての動きが悪くなる場合があります。

TOVSはこれらの欠点を回避するため必要最小限の大きさで原発を切除することで根治性と機能温存の共存を期待する治療方法です。しかしTOVSの欠点としては手術の適応が原則として原発が早期の癌に限られること、手術操作を行う空間が限られているため部分的に観察や切除が不十分になる可能性が挙げられます。従来より欧米で提唱されている治療指針に従った場合、手術検体の病理学的検査結果により手術後に放射線治療適応が決定されます。頭頸部癌への術後放射線治療の適応には米国のRTOGまたはヨーロッパのEORTCの提唱する基準が世界的に標準とされますが、その基準には共通する項目と共通しない項目が存在します。私たちが患者さんへTOVSの適応を説明する場合、TOVSのみでの根治性と機能温存を目的とし放射線治療に伴う不利益を最大限回避することを目標としています。ただし一定の割合で手術後に放射線治療が必要となる患者さんが存在することは事実であり、これらの患者さんに必要な治療を行わないことも患者さんの不利益につながります。本研究では上述の施設が提唱する基準から共通する項目が適応の核心と考え、以下の2つの基準、①TOVSにより切除された原発巣の切除範囲が不十分な場合（ただし再度TOVSを行うことで完全切除が可能と判断された場合は追加切除を優先する場合があります）、②頸部郭清術を行った患者さんで転移リンパ節がリンパ節外に浸潤していた場合、のみ手術後に放射線治療を追加施行します。その他の患者さんには手術後に継続した追加の放射線治療は不要と判断いたします。どちらの群に属した場合でも通常の経過観察、すなわち定期的な診察・各種検査および再発時の追加治療などは同等に行われます。本研究は術後放射線治療を厳格化し手術のみで病気の治療が対応可能かどうかを確認することを目的としています。

2 試験研究の方法及び期間（本研究の特徴）

以下の条件および手順で適応を検討いたします。

- 1) 中咽頭、下咽頭、喉頭に早期原発巣を有し、TOVSで原発切除が可能と判断された癌患者さんを対象とします。また頸部郭清術で切除可能と判断された頸部リンパ節転移を認める患者さんも対象に含まれます。
- 2) 全身麻酔下にTOVSにより原発巣を切除します。頸部リンパ節転移を認める場合、同日または後日に頸部郭清術を併せて行います。
- 3) 摘出検体の病理検査結果で原発巣の完全切除の可否を確認します。頸部郭清術を行った場合、転移性リンパ節の節外浸潤の有無を確認します。原発巣の完全切除が不十分かつ追加切除不可能な場合、およびまたは転移性頸部リンパ節の節外浸潤を認めた場合は術後放射線治療を行った後に経過観察を開始します。その他の場合は術後放射線治療を施行せずに経過観察を行います。
- 4) 第1群は術後放射線治療が不要と判断された患者群で術後非照射群に振り分けられます。第2群は術後放射線治療が必要と判断された患者群で術後照射群に振り分けられます。
- 5) 術後非照射群、術後照射群のいずれの場合でも咽頭癌・喉頭癌に対する通常の診察や検査は行われ、追加治療が必要な場合には速やかに最善の治療方法を検討し提示いたします。

本研究は、平成26年3月6日の研究倫理委員会にて承認を得ています。（承認No. B140306001）

研究期間は、患者登録期間を平成26年4月1日～平成28年3月31日、経過観察期間を平成26年4月1日～平成31年3月31日とします。

3 予期される効果及び危険性（先行研究の有無及びその内容）

咽頭癌、喉頭癌に対するTOVSおよび頸部郭清術は通常の医療行為に該当します。ビデオ喉頭鏡の挿入手技は従来耳鼻咽喉科領域で行われている喉頭直達鏡を用いた手術と同様です。喉頭鏡挿入による副損傷として上顎前歯の動揺・欠損・脱落、舌の一時的なしびれや味覚障害、のどの一時的な痛みや違和感などが生じ得ます。手術全般に当てはまる副損傷として疼痛、出血、感染の可能性が挙げられます。TOVSでは病変の大きさにより切除範囲が変わります。ある程度広範な切除が必要な場合には疼痛、出血、感染の程度や頻度が高くなる可能性があります。出血や感染、また手術部位のむくみ（咽頭部の浮腫）が極めて高度の場合は重篤な副損傷として気道狭窄が生じ得ます。気道狭窄が生じた場合には窒息を回避するために緊急で気道確保（気管内挿管、気管切開術など）を行う場合があります。出血や感染が気道狭窄の原因である場合、再手術により止血や感染部位の除去・洗浄が行われる場合があります。

頸部郭清術は世界的に手技の確立された手術方法で、転移した頸部リンパ節を周辺の脂肪組織と共に摘出する手術です。転移したリンパ節の部位や状態により周辺の血管、神経、筋肉等を併せて切除する場合があります。TOVSと同様に手術全般に当てはまる副損傷として疼痛、出血、感染の可能性、頸部手術全般に当てはまる副損傷として気道狭窄の可能性が挙げられますが対応方法は上述と同様です。頸部郭清術に伴う副損傷として筋肉や神経の切断に伴う首や肩の運動制限や飲み込みにくさ、リンパ節の摘出に伴うリンパ液の漏出、神経の切断・損傷に伴う顔面神経や横隔神経の麻痺、血管の切断に伴う顔面のむくみなどが生じる可能性があります。運動制限に対してはリハビリテーションである程度改善が期待されます。リンパ液の漏出に対しては程度により経過観察可能な場合から再手術が必要な場合まで生じ得ます。神経の麻痺症状については対応困難な可能性が高いです。むくみに対しては半年から1年程度で消退するケースが多く、基本的には経過観察のみとなります。

上記手術後に放射線治療を行う目的は細胞レベルで残存している可能性のある癌細胞を死滅させることです。放射線治療は照射部位に火傷を生じることで効果が期待されます。放射線治療に伴う有害事象には治療中から直後に生じる早期有害事象と、治療後にも残存する晚期有害事象があります。早期有害事象は照射部位の皮膚炎、粘膜炎

が主なもので疼痛、それに伴う摂食障害などが挙げられます。鎮痛剤の使用等で対応しますが、通常治療終了2-4週間程度で回復します。晩期有害事象は唾液分泌障害、照射部位の癩痕化による運動制限、甲状腺機能低下などがあり、これらは永続的な有害事象となります。唾液分泌障害には有効な対処方法がなく、咽頭痛や摂食障害を示す場合には鎮痛剤の使用や水分摂取で対応いただきます。肩から首にかけての運動制限はリハビリテーションによりある程度改善が期待されます。甲状腺機能低下は程度によりホルモン剤の内服が必要になります。

本研究では原発巣をTOVSにより切除することで機能を温存し、また術後放射線治療の適応を厳格化することで放射線治療に伴う有害事象の発現を最小限に留めることが可能となり、患者さんにおける身体的・時間的・金銭的負担を軽減させることが可能と考えます。

4 試験研究への参加に同意しない場合の治療法について

この試験研究に協力して頂くかどうかは患者さんの自由です。本研究で術後照射適応があると判断された場合でも照射を拒否すること、また術後照射の適応がないと判断された場合でも照射を希望される場合は放射線治療を行うことが可能であり、たとえ参加を断った場合でも不利益になるようなことは一切ありません。

5 試験研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること

この研究に協力して頂くことに同意された後、または参加途中であっても、いつでも辞退することができます。

6 試験研究に関わる費用について

本研究は原則的には保険診療および研究費等で行われますので参加協力者に追加の費用負担はありません。合併症、再手術の際の医療費に関しましても保険診療内で行われます。

7 その他、人権保護に関し必要な事項

試験研究に参加して頂くことは自発的なものですから患者さんの気持ちが大切にされます。患者さんの氏名やプライバシーが外部に漏れる心配は全くありません。研究や手術について何か質問や心配事がありましたらいつでも遠慮なく申し出て下さい。

また患者さんの名前や病気のことなど個人のプライバシーに関する秘密は固く守られることを保証します。

8 試験研究成果の発表について

試験研究成果については今後の治療に役立てるため、学術集会や論文などで発表・公表させていただくことがございます。しかし患者さんの名前等の個人の秘密は堅く守られることを再度お約束させていただきます。

9 関係者が適正な実施のために診療に関する記録を閲覧すること

研究の適正な実施のために関係者（※）が閲覧させていただく可能性があります。

※「関係者」とは守秘義務を負う本研究の関係者全てを指します。

10 研究から知的財産権が生じた場合、その権利が協力者に属さないこと

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は全て研究者およびその研究機関に帰属し、患者さんには生じません。