

201020058A

厚生労働省科学研究費補助金

がん臨床研究事業

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした
集学的治療の開発に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤 井 正 人

平成23年（2011）年5月

厚生労働省科学研究費補助金

がん臨床研究事業

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした

集学的治療の開発に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤井正人

平成 23 年 (2011) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法	1
を中心とした集学的治療の開発に関する研究	
藤井正人	
(資料) シンポジウム 頭頸部がんに対する	
化学放射線療法の適応と実践 ハンドアウト	

II. 分担研究報告

1. 頭頸部癌にたいする化学放射線療法の研究	63
藤井正人	
2. 頭頸部癌に対する集学的治療としての化学放射線療法の開発	68
田原 信	
3. 術後化学放射線療法に関する研究	74
清田尚臣	
4. 高用量シスプラチンを用いた化学放射線療法	77
の管理技術向上に関する研究	
全田貞幹	
5. わが国における中咽頭癌に対する集学的治療の検討	81
本間明宏	
6. 化学放射線療法の QOL 向上を目指した支持療法の開発	86
松浦一登	
7. 化学放射線療法による頸部リンパ節制御	94
岩江信法	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

1. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究

研究代表者 藤井正人
国立病院機構東京医療センター臨床研究センター 部長

研究要旨

本研究の主たるプロトコルである JCOG0706「根治切除不能な頭頸部がんに対する S-1+CDDP を同時併用する化学放射線療法の第 II 相試験」は 13 施設での多施設共同第 II 相試験開始されており、予定登録患者数 45 名は平成 22 年 7 月 2 日に予定の登録が終了した。現在、登録症例の治療が行われ効果と副作用が検討されている。、現在、治療中の症例は 16 例、治療終了または中止となった症例は 29 例である。平成 22 年度後期の JCOG モニタリングレポートでは平成 22 年 6 月 25 日までに登録された症例の CRF がチェックされ効果・安全性が評価された。その時点でプロトコル治療が完了した症例は 21 例であり、無効中止が 2 例、有害事象による中止が 5 例であった。安全性においては問題がなく治療が遂行されている。治療前報告用紙が回収された 42 例の内訳は、中咽頭癌が 24 例、下咽頭癌が 14 例、喉頭癌が 4 例であり、中咽頭癌がもっとも多くを占めている。有害事象としては grade3 以上の口腔・咽頭粘膜炎が 32-41% であり、食欲不振が 38.2% であった。白血球減少は 23.1% で、そのほかの血液毒性や腎機能障害は軽度であった。予想されていた通り、粘膜炎とそれによる摂食障害が高度であった。

放射線治療に高用量の CDDP を併用する場合の管理技術向上の研究を推進するとともに、本プロトコルのような強力な化学放射線療法においては、粘膜炎や摂食障害などに対する支持療法が必要であることから、本研究の一貫として日本対がん協会 がん医療水準均てん化推進事業の後援を得てシンポジウムを行った。シンポジウムは「頭頸部がんに対する化学放射線療法の適応と実践」として、関東一円で頭頸部がん治療にたずさわる医師 38 名 看護師 21 名、コメディカルその他 7 名の 66 名が参加した。シンポジウムでは、化学放射線療法の実践的管理、エビデンスにもとづいた皮膚炎/粘膜炎の毒性管理、化学放射線療法を成功に導く口腔ケア、化学放射線療法における栄養管理、とし本研究の分担研究員が講師となって講演を行い活発な討議がおこなわれた。また、支持療法とともに栄養管理に関しても研究を行った。

一方、導入化学療法に関しても検討を開始し、CDDP、ドセタキセル、S-1 の併用療法について臨床第 I 相試験を行った。手術に関しては化学放射線療法で

残存した頸部転移に対する頸部郭清術について検討を行った。そして術後の化学放射線療法に関しては、JCOG プロトコール JCOG1008 で検討を始めた。「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発 High-Risk 患者に対する 3-Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法と Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第 II/III 相試験」として平成 22 年 9 月 11 日に JCOG コンセプト承認となった。

分担研究者氏名・所属研究機関及び職名

藤井正人 国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科 部長
田原 信 国立がん研究センター東病院 頭頸部腫瘍科・形成外科 副科長
清田尚臣 神戸大学大学院医学研究科腫瘍内科 助教
全田貞幹 国立がん研究センター東医学開発部 医員

病院 粒子線
本間明宏 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科 准教授
松浦一登 宮城県立がんセンター耳鼻咽喉科 部長
岩江信法 兵庫県立がんセンター頭頸部外科 部長

A. 研究目的

本研究の主たるプロトコールとして進行頭頸部がんを対象に、S-1 (TS-1) と Cisplatin (CDDP) および放射線同時併用療法の有効性と安全性を第 II 相試験にて確認し、次の第 III 相試験にて標準治療である CDDP 単独化学放射線療法に対する優越性を検証して新たな標準治療を確立する。第 II 相試験終了後、CDDP+S-1 併用化学放射線療法の、CDDP 併用化学放射線療法に対する優越性を検証するランダム化比較第 III 相試験をおこない標準治療の確立を目指す。さらに、進行頭頸部癌に

対する導入化学療法、術後の化学放射線療法について JCOG プロトコールを作成する準備を行う。同時に、化学放射線療法における支持療法、栄養管理について検討し安全で効果的な施行を目指す。

B. 研究方法

総括報告では、根治切除不能な局所進行頭頸部がんに対する CDDP+S-1 を同時併用する化学放射線療法の第 II 相試験 (JCOG0706) 及び、支持療法に関するシンポジウム、そして現在作成中の術後ハイリスク症例に対する化学放射線療法について述べ、導入化学

療法、支持療法については、各分担報告書で述べる。

【研究全体の計画と年次計画】

全体計画：根治切除不能な局所進行頭頸部がんに対する CDDP+S-1 を同時併用する化学放射線療法の第Ⅱ相試験 (JCOG0706) を行う。さらにその結果に基づいて、CDDP 単剤と放射線治療併用とのランダム化比較試験を行う。JCOG0706 に関する；研究期間：登録期間：2 年、追跡期間：登録終了後 3 年、総研究期間：5 年 主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間や晩期有害事象評価する目的で、登録終了後 3 年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

年次計画に従って、平成 22 年度は、引き続き JCOG に症例登録を行った。平成 23 年度からは臨床経過観察とし、平成 24 年度はじめに試験結果をまとめる。平成 23 年度からは JCOG0706 の奏効率に基づいて CDDP 単剤併用の化学放射線療法をとるランダム化比較試験のプロトコール作成に入り平成 24 年度からの実施を目指す。

【実施したプロトコール治療】

化学療法スケジュール

S-1+ CDDP療法

放射線治療開始と同時に、以下のレジメンを5週1コースとして2コース繰り返す。

S-1 60 mg/m²/day 1日2回（朝、夕食後1時間以内）分割投与 day 1

-14

CDDP 20 mg/m²/day 点滴静注 (2 hr) day 8-11

放射線治療：1日1回2Gy、週5回、総線量70Gy、総治療期間7週間（放射線治療は予定休止期間を設けない。）追加化学療法としてS-1+ CDDP療法を施行する：化学放射線療法にてCR、Good PR、PRの場合、最終の放射線照射日から4週間後に追加化学療法を開始する。化学放射線療法時と同じのレジメンを4週1コースとして2コース繰り返す。

救済手術：2コースの追加化学療法後の効果判定でCR/Good PR以外と判定された場合には救済手術の実施を検討する。CR/Good PR以外で救済手術が行えなかった場合にはプロトコール治療中止、後治療自由とする。

現在までの登録実施状況；JCOG データセンターにおいて平成 21 年 11 月に中間評価が行われ、効果と有害事象を検討した結果、有益性ありと判断されて臨床試験登録が継続された結果、平成 22 年 7 月 2 日にて予定の 45 例が登録された

研究組織；JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ) 消化器がん内科グループ ただし、平成 23 年 4 月からは JCOG 頭頸部がんグループで施行。

【化学放射線療法支持療法に関する講習会】

化学放射線療法における支持療法の研修のため、平成22年度がん医療水準均てん化推進事業として平成22年12月3日にシンポジウム「頭頸部がんに対する化学放射線療法の適応と実

践」(於; ホテルセンチュリーサザンタワー 新宿)を施行した。

【術後化学放射線療法のプロトコール作成】

JCOG1008「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発High-Risk患者に対する3-Weekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法とWeekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験」プロトコールを作成しコンセプト承認となった。

(倫理面への配慮)

JCOG プロトコールでは適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に遵守する。

C. 研究成果

(1) JCOG0706「根治切除不能の局所進行頭頸部がんに対する CDDP+S-1 を同時併用する化学放射線療法の第Ⅱ相試験」プロトコール作成と症例登録

JCOG0706に若干のプロトコール改訂を行いJCOGの承認の元で確定して症例の登録を行った。Primary endpointは完全奏効割合(CR割合)、Secondary endpointは局所無増悪生存期間、無増悪生存期間、治療成功期間、全生存期間、栄養補助を要さない期間、有害事象である。化学療法スケジュールはS-1+ CDDP療法であり、放射線治療開始と同時に、以下のレジメンを5週1コースとして2コース繰り返す。S-1を60 mg/m²/dayで1日2回

(朝、夕食後1時間以内)分割投与をday 1-14まで行い、CDDPは20 mg/m²/dayでday 8-11に点滴静注(2 hr)投与する。放射線治療は、1日1回2 Gy、週5回、総線量70Gy、総治療期間7週間(放射線治療は予定休止期間を設けない。)として、追加化学療法としてS-1+ CDDP療法を施行する。化学放射線療法にてCR、Good PR、PRの場合、最終の放射線照射日から4週間後に追加化学療法を開始する。追加化学療法は化学放射線療法時と同じ化学療法レジメンを4週1コースとして2コース繰り返す。救済手術もプロトコール治療としCR/Good PR以外で救済手術が行えなかった場合にはプロトコール治療中止、後治療自由とする。予定登録数は1段階目25名、2段階目20名の計45名となった。

(2) JCOG0706症例登録の完了と中間解析

症例登録は2010年7月2日で予定症例数45例が達成された。これらの症例は2013年まで追跡される。2010年前期のモニタリングレポートでは、治療終了または中止の症例は29例で治療中が16例であった。治療を完了した症例は21例であり、無効中止が2例、有害事象による中止が6例であり治療の完遂に関しては想定内であった。症例の内訳は、年齢が45歳から75歳で平均63歳であり男性43例女性2例であった。登録時のPSは0が36例で1が9例であった。原発部位では中咽頭が24例ももっとも多く、下咽頭が14例、喉頭が4

例であった。対象症例が「根治切除不能」であるので、病期としてはN2c（両側に転移リンパ節がある）症例が21例と多くを占めた。Tに関してはT4が22例であり、局所進行例が多く登録された。実施に当たっては胃瘻増設を推奨しており、32例で胃瘻が増設された。救済手術は6例に施行されたが原発部位の切除は2例のみで4例は頸部に残存したリンパ節の摘出にとどまった。現在までに回収されたCRFによる有害事象ではgrade3-4の粘膜炎が約44%、食欲不振が約38%と高率であった。そのほかの骨髄毒性などは10%以下と比較的軽度であり、毒性に関しては予想を超えるものはなかった。今後、追跡調査を行い primary endpoint であるCR割合を求め、主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間や晩期有害事象を評価する予定である。

(3) 術後に再発ハイリスクと判断された症例に対する化学放射線療法の開発

JCOGにおいて、新規プロトコールとして「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発High-Risk患者に対するHigh dose CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法とweekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験」を計画している。本試験は、局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発High-Risk患者に対するweekly Cisplatin (CDDP)を同時併用する化学放射線療法の有効

性と安全性を評価するため、標準治療であるHigh dose CDDPを同時併用する化学放射線療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行うものである。Primary endpointは第Ⅱ相部分：治療完遂割合 第Ⅲ相部分：全生存期間、とし術後病理組織標本にて以下の①から③の1つを以上を満たす（術後再発ハイリスク因子を有すると診断されている）症例とする、①顕微鏡的切除断端陽性である ②リンパ節転移の節外浸潤を認める。③多発頸部リンパ節転移（2個以上）を認める。治療は、A群：High dose CDDP+RT 群 CDDP 100mg/m² : D1, 22, 43 放射線治療：1日1回、週5回分割法、Total 66Gy B群：Weekly CDDP+RT 群 CDDP 40mg/m²:D1, 8, 15, 22, 29, 36 放射線治療：1日1回、週5回分割法、Total 66Gyとして2群を比較する。症例数の設定などは今後、プロトコールを検討して確定する予定である。

(4) シンポジウム「頭頸部がんに対する化学放射線療法の適応と実践」の開発

財団法人：日本対がん協会「がん医療水準均てん化推進事業」の一貫として、頭頸部がんに対する化学放射線療法の水準均てん化を目的に平成22年12月3に、班員を中心にシンポジウムを行った。参加人数は67人で、医師37人、看護師21人、その他医療技術者、出版社などが9人であった。プログラムは「わが国における頭頸部がん化学放射線療法の現状」藤井正人、「頭頸部

がんの標準治療と支持療法」田原 信、「局所進行頭頸部癌に対する化学放射線療法の実践的管理」清田尚臣、「エビデンスに基づいた毒性管理 粘膜炎/皮膚炎」全田貞幹、「頭頸部がん化学放射線療法を成功に導く口腔ケア」 大田洋二郎「化学放射線療法に栄養管理は必要？不必要？」松浦一登、であった。

D. 考察

JCOG0706 は順調に症例が集積され今後追跡調査により効果、生存率、有害事象などが解析されわが国初のJCOG データとしてエビデンスが証明されると考えられる。さらに、平成23年度からJCOG 頭頸部がんグループが組織され JCOG0706 に続くプロトコルが検討される見込みである。術後の化学放射線療法計画中であるが化学放射線療法は毒性も強いことから施行に当たっては十分な毒性管理などが必要である。化学放射線療法に対する技術の均てん化を目的として研修会を行った化学放射線療法は頭頸科、耳鼻咽喉科のみならず放射線科医師、看護師、歯科口腔外科など多職種の協力体制が不可欠である。したがって、今後もこのような研修会を行ってわが国でも標準的治療としての化学放射線療法が安全に効果的に施行できる体制の構築が必要と考えられる。

頭頸部がんに対する化学放射線療法は現在多くの施設で行われているが、本研修会ではエビデンスに基づい

た方法で安全に施行できるように講師は頭頸科、腫瘍内科、放射線科、歯科口腔外科と関連する科をカバーするものとした。このような研修会は本邦では初めての試みであり、今後化学放射線療法を施行する症例の増加に伴って重要性が高まってくると考えられる。

E. 結論

JCOG0706「根治切除不能の局所進行頭頸部がんに対する CDDP+S-1 を同時併用する化学放射線療法の第II相試験」プロトコル作成と症例登録は順調に経過しており今後、追跡調査を行って治療成績を確定することができる。

さらに第III相試験に向けて準備を行うことができる。そして、新しいレジメンとして術後ハイリスク症例に対する化学放射線療法に関するプロトコルも準備が進んでいる。これらを実臨床に移行するための、支持療法や放射線治療の管理などについても同時に研究が進んでいる。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表 論文発表

1. Fujii M, Tomita k, Nishijima W, Tsukuda M, Hasegawa Y, Ishitoya J, Yamane H, Homma A, Tomita T Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combination

- chemotherapy in patients with advanced/recurrent head and neck cancer Jpn J ClinOncol 40,3,214-221,2010
2. Tahara M, Minami H, Hasegawa Y, Tomita K, Watanabe A, Nibu K, Fujii M, Onozawa Y, Kurono Y, Sagae D, Seriu T, Tsukuda M Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2010 Dec 24. [Epub ahead of print]
 3. Sung G, Fujii M, Sonoda A, Tokumaru Y, Matsunaga T, Habu N Identification of stem-like cells in head and neck cancer cell lines Anticancer Research 30,2005-2010,2010
 4. Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, et al. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. Ann Oncol. 22(1): 175-80: 2011
 5. Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, et al. Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. Radiother Oncol. May;95(2):240-4, 2010
 6. Homma A, Sakashita T, Oridate N, Suzuki F, Suzuki S, Hatakeyama H, Mizumachi T, Taki S, Fukuda S : Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer. Head Neck 32:148-53.2010
 7. Taki S, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Suzuki F, Sakashita T, Fukuda S : Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 267:1765-9.2010
 8. 藤井正人 頭頸部がんに対する補助化学療法 1)頭頸部がんに対する術後補助化学療法腫瘍内科 5,359-364,2010
 9. 藤井正人 特集 頭頸部腫瘍診療における論点・下咽頭喉頭頸部編・下咽頭癌 T1N2-3 の治療は？ 化学放射線治療の立場から JOHNS 26,1605-1608,2010
 10. 藤井正人 進行頭頸部がん切除不能例や再発・転移例に対する治療の可能性 緩和ケア 21,30-34,2011
 11. 全田貞幹 隈部篤寛, 特集がんの最前線 放射線治療. 東京理科大学科学フォーラム 28-31;11:2010
 12. 松浦一登 : 頸部郭清術の EBM. JOHNS 27(2) ,153-156 ,2011
 13. 松浦一登 : 【頭頸部腫瘍診療における論点—下咽頭喉頭頸部編】 下咽頭癌に対する導入化学療法は必

要か？不必要とする立場から。

JOHNS 26(10), 1617-1619, 2010

14. 米澤宏一郎 岩江信法 長谷川稔
文 小松弘和 副島俊典 辻野佳
世子 太田陽介 藤井收 中・下
咽頭癌に対する Planned neck
dissection におけるリンパ節転移
残存状況に関する検討 頭頸部癌
36(1),89-92, 2010

学会発表

1. Yamazaki T, Tahara M, Okano S, Zenda S, et.al, Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma, 2010 ESMO Annual Meeting, Milano.
2. Kato K, Hara H, Daiko H, Igaki H, Hamamoto Y, Nagase M, Kadowaki S, Tahara M. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) for clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma. 2011 ASCO Gastrointestinal Cancer symposium, Sanfrancisco.
3. Homma A, Suzuki F, Oridate N, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Inamura N, Taki S, Sakashita T, and Fukuda S : Superselective intra-arterial cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for laryngeal cancer. 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, June 15-19, 2010 (Seoul, Korea)
4. Homma A, Zenda S, Tahara M, Matsuura K, Kato K, Tachibana H, Kirita T, Monden N, and Asai M. : Multicenter Phase II Study of an Opioid-based Pain Control Program for Head and Neck Cancer Patients Receiving Chemoradiotherapy. 35th European Society for Medical Oncology Congress, October 8-12, 2010 (Milan, Italy)
5. Homma A, Oridate N, Suzuki F, Sakashita T, Furusawa J, Taki S, Inamura N, Mizumachi T, Kano S, Yoshida D, Onimaru R, and Fukuda S : The efficacy of superselective intra-arterial infusion for unresectable carcinoma of the paranasal sinuses. The American Head and Neck Society 2010 Research Workshop, October 28-30, 2010 (Arlington, VA, USA)
6. Kazuto Matsuura, et.al: Estimation of heat requirement and stress index in head and neck cancer patients under chemoradiation therapy : 4th European Conference on Head and Neck Oncology, Athens (Greece), 2010.

7. 藤井正人 頭頸部癌に対する化学放射線療法の現状と今後の展望 Meet the expert 2010 金沢市 2010年6月20日
 8. 藤井正人 頭頸部癌への化学放射線療法を受ける患者の看護-頭頸部腫瘍とその治療 がん放射線治療看護セミナー 東京都 2010年10月2日
 9. 田原信：頭頸部癌、第8回日本臨床腫瘍学会学術集会、東京
 10. 田原 信：頭頸部癌に対する最新の化学療法、第46回日本医学放射線学会春季臨床大会、横浜
 11. 田原信、ラウンドテーブルディスカッション：本邦における頭頸部癌化学療法の展望、第34回日本頭頸部癌学会、東京
 12. 田原信：頭頸部がんについて、Best of ASCO 2010 in Japan, 東京.
 13. 田原信：頭頸部癌の化学療法の新知見、第16回頭頸部癌化学療法研究会、東京.
 14. 田原信：頭頸部癌の化学放射線療法における支持療法、第2回頭頸部がん支持療法研究会、広島
 15. 田原信：頭頸部腫瘍に対する化学療法の最近の話題、第一回愛媛頭頸部腫瘍セミナー、愛媛
 16. 田原信：局所進行頭頸部癌に対する標準治療、第55回日本口腔外科学会総会・学術大会、千葉
 17. 田原信：局所進行頭頸部癌に対する標準治療、東海医学会講演会、神奈川
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得（分担研究員 田原 信）
 <職務発明・特許申請>
 職務発明：「S-1/CDDP放射線併用療法による頭頸部癌の治療方法」(国立がんセンター職務発明審査委員会認定)
 特許申請：U.S. patent and Trademark Officeに申請中, Docket: No. 290556US0, Serial No:11/412,792
 Title: METHOD FOR TREATING HEAD AND NECK CANCER (Concurrent chemoradiotherapy with S-1 and cisplatin for the head and neck cancer)
 2. 実用新案登録
 なし

シンポジウム

頭頸部がんに対する 化学放射線療法の 適応と実践

■日時：平成22年12月3日(金) 12:30-16:30

■会場：ホテルセンチュリー サザンタワー パークルーム(新宿)

オープニング わが国における頭頸部がん化学放射線療法の現状

◎藤井正人 / 国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 聴覚平衡覚研究部

第1部 至適な化学放射線療法を目指して

頭頸部がんの標準治療と支持療法

◎田原 信 / 国立がん研究センター東病院 頭頸部腫瘍科・形成外科

局所進行頭頸部がんに対する化学放射線療法の実践的管理

◎清田尚臣 / 神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科

第2部 化学放射線療法の完遂を目指して

エビデンスに基づいた毒性管理 粘膜炎/皮膚炎

◎全田貞幹 / 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター粒子線医学開発部 照射技術開発室

頭頸部がん化学放射線療法を成功に導く口腔ケア

◎大田洋二郎 / 静岡県立静岡がんセンター 歯科口腔外科

化学放射線療法に栄養管理は必要? 不必要?

◎松浦一登 / 宮城県立がんセンター 耳鼻いんこう科(頭頸科)

参加費 無料 / 定員 60名
(FAXによる事前登録)

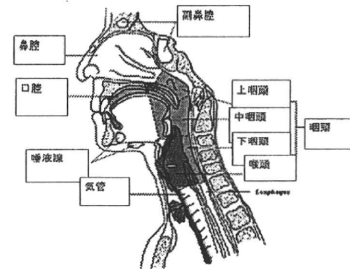
後援 / 財団法人 日本対がん協会 がん医療水準均てん化推進事業
主催 / 厚生労働省がん臨床研究事業 (H22-がん臨床一般-017)
「進行頭頸部がんに対する化学放射線療法を中心とした集学的治療の開発に関する研究」班
連絡先 / 国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 聴覚平衡覚研究部
〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
電話:03-3411-0111 FAX:03-3411-0185

シンポジウム
頭頸部がんに対する化学放射線療法の適応と実践

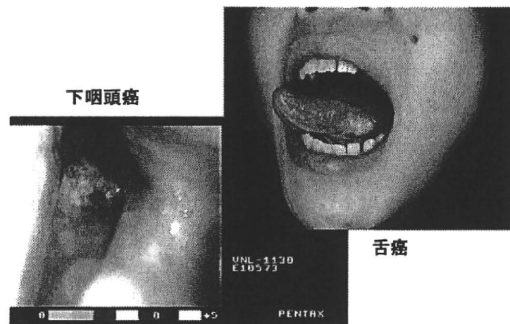
わが国における 頭頸部がん化学放射線療法の現状

国立病院機構 東京医療センター
臨床研究センター 耳鼻咽喉科
藤井正人

頭頸部の構造



初期癌



早期頭頸部癌(T1N0M0)の比率

	全症例	早期癌	比率(%)
声門癌	450	161	35.8
舌癌	342	88	25.7
声門上癌	279	66	23.7
下咽頭癌	292	22	7.5
上咽頭癌	240	13	5.4
中咽頭癌	227	12	5.2
上顎癌	576	3	0.5

日本TNM分類頭頸部関係資料より 1987

治療成績の現状

- 初期癌 (stage I and II) 単純切除 放射線療法単独
→5年生存率 70-90%
 - 進行癌 (stage III and IV) 集学的治療
→5年生存率 30-60%
- 切除可能: 60%< 局所再発, 10-20% 遠隔転移,
切除不能 : 5年生存率< 20%, 大部分は18ヶ月以内に死亡
- 再発/転移 Recurrent/metastatic disease
生存期間 中央値 6-9 months, 1年生存率 20-30%

化学放射線療法

Concurrent Chemo-radiation
CCRT

わが国における化学放射線治療

シンポジウムII 放射線と化学療法の同時併用療法の進歩

第18回 日本頭頸部腫瘍学会(1994 札幌)

福田 諭 他	CBDCA	100mg/m ² weekly	3years	66%
			喉頭温存 T2 80% T3 60% T4 50%	
藤井正人 他	CBDCA	75mg/m ² weekly	3years	54.9%
小宮山荘太郎	FU+VitB			
真崎規江	CDDP	4-5mg/m ² daily	2years	94%
			臓器温存率	65%
加賀美芳和	CDDP+MTX+PEP 他			
大川智彦	NAC +/-CBDCA/CDDP		奏効率	78% vs 81%

様々な部位における頭頸部がん治療

- 上咽頭癌 化学放射線療法+補助化学療法が標準
- 鼻・副鼻腔癌 拡大手術+再建術 動注療法など局所治療
- 口腔癌 手術+再建術 術後化学放射線療法
- 中咽頭癌 手術+再建術 化学放射線療法
- 下咽頭癌 拡大手術+遊離空腸再建
化学放射線療法
- 喉頭癌 拡大手術 機能温存手術 化学放射線療法

メタアナリシスで証明された化学放射線療法の有用性

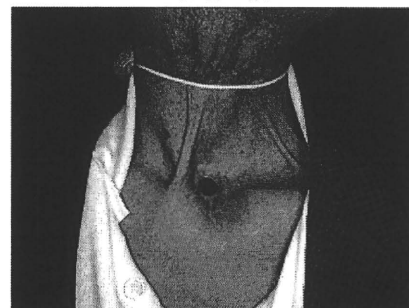
Type of CTX	No. of trials	No. of Patients	Relative risk of death(95%CI)	Comments
Pignon et al,2000; Bourhis et al, 1998				absolute benefit at 5years %
Induction	31	5269	0.95(0.88-1.01) NS	2
Concomitant	26	3727	0.81(0.76-0.88) <.0001	8
Adjuvant	8	1854	0.98(0.85-1.19) NS	1
TOTAL	65	10850	0.90(0.85-0.94) <.0001	4
El-Sayed and Nelson, 1996				reduction in mortality rate%
Induction+Maintenance	5	not stated	1.02(0.91-1.13) NS	none
Induction	9		0.95(0.83-1.01) NS	5
Concomitant	11		0.78(0.67-0.92) <.005	22
TOTAL	25	5883	0.90(0.85-0.94) <.05	11

放射線治療に併用する化学療法

- CDDP alone : 欧米では第一選択
- CDDP+5-FU : 実地に多く用いられている
- CBDCA : 欧米でinduction後に用いられている
- Docetaxel : 日本で多施設共同研究施行
- CDDP+S-1 : JCOG0706 現在症例追跡中
- Cetuximab : Bonner trial, 日本で治験中

頭頸部癌治療とQOL

喉頭全摘



機能温存！！



- 機能温存手術？
- 放射線療法+化学療法？

化学放射線療法による機能温存

機能の優先順位

気道 → 嚥下 → 発生

形態は温存されても機能は低下する可能性あり

Radiotherapy

唾液分泌低下
浮腫・気道狭窄
皮膚炎・皮下線維化
誤嚥
軟骨/骨壊死

Chemotherapy

全身消耗
悪心・嘔吐・食欲不振
脱毛
腎機能障害
肺線維症
感染症

シンポジウム 頭頸部がんに対する化学放射線療法の 適応と実践

このシンポジウムで学んでいただきたいこと

- 化学放射線療法の考え方
- 化学放射線療法を安全・効果的に行う方策
- 化学放射線療法は様々な専門領域で研究と臨床が必要

頭頸部がんの標準治療と支持療法

国立がん研究センター東病院
頭頸部内科
田原 信

Agenda

- 局所進行頭頸部がんの標準治療・試験的治療
- 支持療法の重要性
- 本邦の頭頸部がん治療の課題

局所進行頭頸部扁平上皮癌の治療

-中咽頭・口腔・喉頭・下咽頭-

局所進行頭頸部扁平上皮癌*の治療

	切除可能		切除不能
	喉頭温存 希望なし	喉頭温存 希望あり	
標準治療	外科的切除± 術後補助療法	化学放射線療法	
試験的治療	導入化学療法		
	標準治療 ± 分子標的治療薬		

* 中咽頭・口腔・喉頭・下咽頭

頭頸部癌化学放射線療法 標準レジメン

- ⊙ 化学療法: Cisplatin 100mg/m², day1, 22, 43
- ⊙ 放射線照射: total 66-70Gy

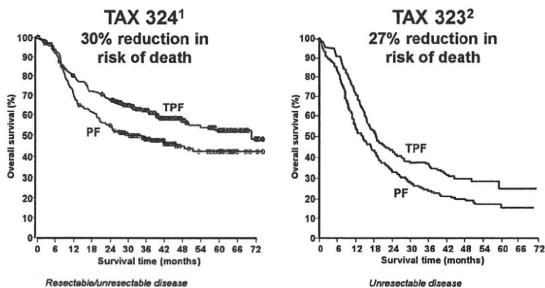
切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象とした 放射線治療単独 vs. 化学放射線治療の無作為比較試験

Author	n	Regimen	Radiation	局所制御 [CR rate]	3年生存
Zakrzynk (1998)	64	MMC+BLM RT alone	66-77Gy 66-77Gy	[75%] (p=007) [29%]	38% (p=019) 10% ^{ns}
Merlano (1998)	157	CDDP+5FU RT alone	66-77Gy	64% (p=038) 32%	24% (p=017) 10% ^{ns}
Adelstein (2000)	295	CDDP CDDP+5FU RT alone	70Gy 66-70Gy,split 70Gy	[40.2%] (p=07) [49.4%] (p=002) [27.4%]	37% (p=014) 29% (p=NS) 20%
Wendt (1998)	270	CDDP+5FU/LV RT alone	70Gy, bid, split	36% (p<004) 17%	48% (p<002) 24%
Brizel (1998)	116**	CDDP+5FU RT alone	70Gy, bid, split	70% (p=007) 44%	55% (p=07) 37%

** Oropharynx, b*3 yrs overall survival

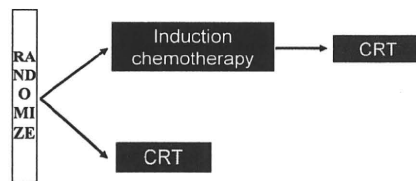
CDDP: CDDP 100mg/m² × day1, 22, 43

TPF は、PFより有意に生存を改善させる



¹Posner MR, et al. N Engl J Med 2007; 357:1705-15; ²Vermorken JB, et al. N Engl J Med 2007; 357:1695-704.

導入化学療法(Induction chemotherapy)の意義
標準治療であるCRTとの無作為化比較試験で検証中



- > Phase III Sequential Trial: University of Chicago
- > Italia Phase III/III TPF vs. CRT Trial
- > SWOG Phase III Oropharynx Trial S0427
- > The Paradigm Study

局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する
Induction chemotherapy (IC)
まとめ

- 〜 ICとしては、PF療法よりTPF療法が優れている
- 〜 標準治療である化学放射線療法にICを加えることで生存への上乗せ効果があるという十分なデータはない
- 〜 ICは局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療とは言えない
- 〜 ICを臨床試験以外の日常臨床で行うべきではないと言われている
- 〜 標準治療である化学放射線療法では根治が難しいと思われる症例には、ICを日常臨床でも行っている施設もある

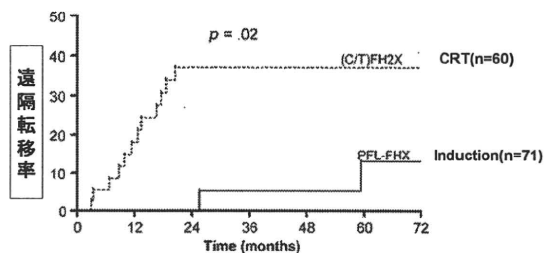
日常診療にて
Induction chemotherapyは
使用すべきでないのか？

MDACCにおける頭頸部癌に対する
Induction chemotherapyの適応

- 〜 標準治療であるCRTでは根治する可能性が低い
- 遠隔転移のリスク高い
 - > 多発頭部リンパ節転移(N2b以上)
 - > Level IVに頭部リンパ節転移



N2C-N3患者における遠隔転移の違い
化学放射線療法 vs. Induction



Brockstein, B. et al. Ann Oncol 2004 15:1179-1186; doi:10.1093/annonc/mdh308

Annals of
Oncology