

ただ、体重減少に個人差がある・・・

治療前にかかヒントとなる情報はないだろうか？

↓

厚生労働省がん研究助成金浅井班
「化学放射線療法を行う頭頸部がん患者を対象とする
クリニカルパスを用いた疼痛管理法、有効性/安全性評価試験」

のデータを解析

検討対象

ステージⅢ/ⅣでCDDP+RT療法による
根治治療を行った39症例
(CDDP: 80~100mg/m²、3W毎)

⇒ 体重減少率: 平均 -8.17% (+3.57~-16.07%)
39例中37例が体重減少

栄養の指標: 「体重」

治療における全身症状の有害事象に「体重減少」がある。
(CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版)

G0: ベースラインから<5%の減少
G1: ベースラインから5~<10%の減少: 治療を要さない
G2: ベースラインから10~<20%の減少: 栄養補給を要する
G3: ベースラインから20%以上減少: 経管栄養・TPNを要する

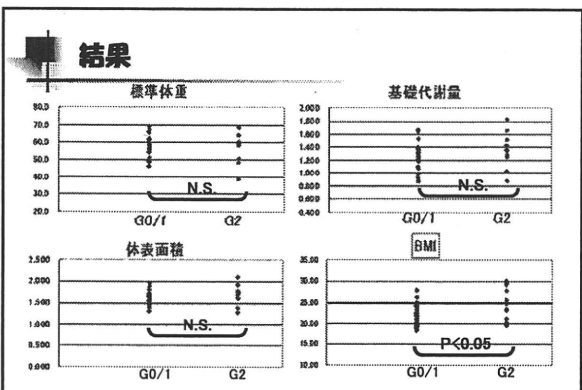
検討事項

体重減少率にて2群に区分

⇒ G0/1群 : 28例 (G0: 6例、G1: 22例)
G2群 : 11例

↓

治療前の標準体重、基礎代謝量、体表面積、BMIを比較した



結果を解析すると・・・

CCRT治療前にBMI高値(すなわち肥満傾向)の患者ほど、体重減少率大きい。
⇒ 脂肪の消費が大きいと推測

∴ 6~7週間にわたる放射線治療は、慢性炎症を引き起こしている。つまり慢性消耗性疾患と同様の状況と考えられる。慢性消耗性疾患では脂肪から消費されていく。

放射線治療では脂肪消費が考えられる？

頭頸部癌、肺癌に対する放射線療法患者57人の
プラセボ対照二重盲検ランダム化試験

⇒酢酸メゲストロール(MA)を800mg/日で投与

⇒MA投与群では有意に体重維持が認められた。

(McQuellon RP, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52 : 1180-1185, 2002.)

MA: 食欲刺激活性、体重増加(体脂肪貯蔵量の増加)

インピーダンス法による体組成測定

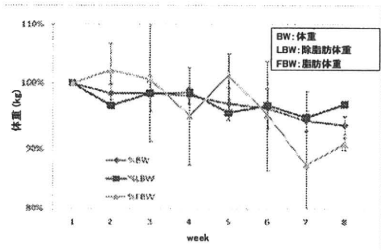
・REE測定と同時期に測定

・Inbody S20 (Biospace Inc., Korea) を使用し、生体電気インピーダンス法(BIA法: bioelectrical impedance analysis)により、体脂肪率、体脂肪量、除脂肪体重(lean body weight, LBW)等を測定

・8点の電極と多周波数を用いて部位別のインピーダンスを測定



結果: 体組成の推移



LBW, FBW共に減少するが、FBWがより減少幅が大きい

まとめ②

- ①治療前BMI高値の患者は体重減少率が高い。
- ②CRTの進行に伴い、除脂肪体重、脂肪体重共に減少が見られたが、特にCRT終盤で脂肪体重の減少が高度であった。



まとめ①②から・・・

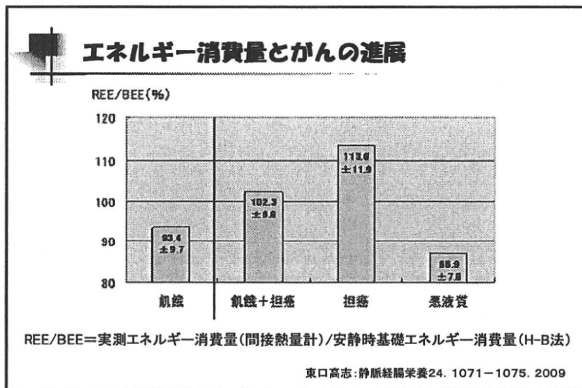
REE/BEEの変化は、当初は担癌状態による代謝亢進を表し、CRTに伴いそれが減少し、終盤はCRTに伴う咽頭/頸部の炎症を反映していると考えられる

では・・・

頭頸部癌CCRT患者にはストレス係数1.0~1.2で算出される栄養を与え、治療後半には抗炎症剤と脂肪製剤の投与を行えばよいのか・・・。

待ち受ける種々の疑問!

- ・担癌患者は、「癌がある」というだけで基礎代謝量が増加している。
- ・体重1Kgの増減は7000Kcalに相当する・・・本当か?
- ・そもそも、Harris-Benedictの式を用いる事は適切か?
- ・必要とする栄養は全て外部から与えるべきものなのか?



体重1Kg=7000Kcalは正しい?

世の中に普及しているダイエットの定義では、体重1Kgを減らすには7000Kcalのエネルギー消費が必要とされている。しかしこれは、「体脂肪」を減らすことを目的として設定している。脂肪1g=9Kcalであり、体脂肪は約2割の水分を含むことより体脂肪1g=7Kcalとし算出している。

当然の事ながら、身体組成は脂肪のみで出来ているわけではない。残念ながら体重1Kgの増減に要するカロリーがどれほどなのかはわかっていない。

Harris-Benedictの式を用いる事は適切?

日本人の性・年齢階級別に基礎代謝量を実測値と推定値(H-B式)で比較すると

- ・高齢男性(60歳以上)では比較的一致
- ・それ以外では、過大評価される。若いほどその差が大きい

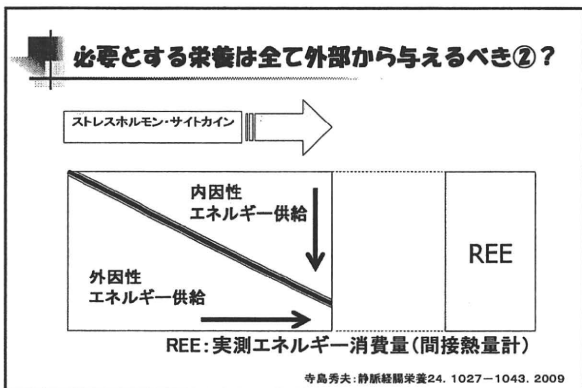
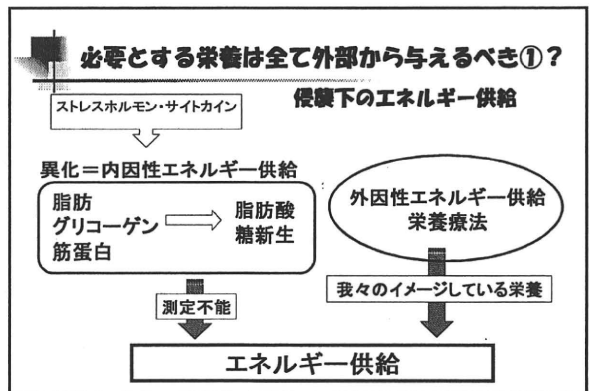
↓

国立健康・栄養研究所の式

$$BMR = (0.1238 + 0.0481 \times \text{体重(Kg)} + 0.0234 \times \text{身長(cm)} - 0.0138 \times \text{年齢(歳)} - 0.5473 \times \text{性別}) \times 1000 / 4.186$$

*性別→男性:1 女性:2

田中茂穂: 静脈経腸栄養24, 1013-1019, 2009



頭頸部領域における栄養管理の意義

頭頸部CCRTについての侵襲は十分に検討されていない。しかし、著名な体重減少を来たす症例が少ない事より、栄養管理は重要な支持療法と考えられる。

しかし、「何を」「どれぐらい」投与すれば良いのかが、全く判っていない。

この事を明確にできたなら、治療後のQOLのみならず、治療中のQOLを高めることに繋がること期待される。

とくにあえず、現時点で何を目標とするか？

体重減少の意味すること

Overall survival Model (E1393 and E1395) Cox Proportional Hazards Model

	MST (M)	HR of death (95% CI)	P-value
体重減少 >5% vs. <5%	5.4 vs. 9.1	1.48 (1.19-1.85)	0.0004
ECOG PS 1 vs. 0	6.2 vs. 10.9	1.45 (1.15-1.83)	0.0016
分化度 Poor vs. well/mod	8.6 vs. 7.7	0.77 (0.61-0.97)	0.028
部位 口腔・下咽頭 vs 他部位	6.2 vs. 8.4	1.32 (1.06-1.64)	0.011
照射歴 Yes vs. No	6.6 vs. 12.6	2.1 (1.55-2.80)	<0.0001

* Eastern Oncology Cooperative Group Argriss et al. Cancer 2004;101:2222-9

今のところ
体重減少率を
5%以内に収めたい…。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究課題 頭頸部癌にたいする化学放射線療法の研究

研究分担者 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

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ー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。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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。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。

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

開始める。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。

（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. 研究結果

(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。

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 に続くプロトコールが検討される見込みである。

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」プロトコー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。

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 ciaplatin combination chemotherapy in patients with advanced/recurrent head and neck cancer Jpn J Clin Oncol 40,3,214-221,2010
2. Fukada J Shigematsu N, Takeda A, Ohashi T, Tomita T, Shiotani A, Kunieda E, Kawaguchi O, Fujii M, Kubo A. Weekly Low-Dose Docetaxel-Based Chemoradiotherapy for Locally Advanced Oropharyngeal or Hypopharyngeal Carcinoma: A Retrospective, Single-Institution Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76,2,417-424,2010
3. 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. Published Online 2010
4. 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
5. 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
6. 藤井正人 他科の医師の期待：耳鼻咽喉科・頭頸部外科 耳鼻咽喉科医からみた化学放射線療法 JASTRO NEWSLETTER 95,14-15,2010
7. 藤井正人 特集 頭頸部腫瘍診察における論点・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

8. 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

学会発表

18. 徳丸 裕、藤井正人、羽生 昇、矢島陽子、進藤彰人、松崎佐栄子、松永達雄、角田晃一、加我君孝 頭頸部癌における p53 disruptive mutation の検出とその意義 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会 仙台市 2010 年 5 月 20-22 日
19. 徳丸 裕、藤井正人、羽生 昇、矢島陽子、進藤彰人、松崎佐栄子、松永達雄、角田晃一、加我君孝 頭頸部癌におけるハイリスク型 HPV 検出のためのブラッシング検査の有用性 第 34 回日本頭頸部癌学会 東京 2010 年 6 月 11 日

20. 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
21. 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
22. 藤井正人 頭頸部癌におけるヒト乳頭腫ウイルス感染 第 8 回新潟頭頸部 DIF 研究会 新潟市 2010 年 10 月 16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究課題；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

研究分担者 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

研究要旨：根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療は、化学放射線療法であるが未だ予後不良である。最近導入化学療法が良好な治療成績を示し、新たな標準療法になることが期待されている。我々は局所進行・遠隔再発頭頸部癌を対象にDocetaxel、Cisplatin、S-1 (TPS) 併用療法の第I相試験を実施し、局所頭頸部例に対してTPS療法は認容性があり、抗腫瘍効果も有望であることを示した。以上から今後比較試験で検討に値する治療法と思われる。

A. 研究目的

根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療は、CDDPを同時併用する化学放射線療法である。しかし、その約半数は再発することことから、新たな治療の開発が求められている。

Docetaxel + CDDP + 5-FU (TPF) 併用療法は、最近局所進行頭頸部扁平上皮癌の導入化学療法の標準レジメンと認識されている。導入化学療法は未だ局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療ではないが、この導入化学療法を標準療法である化学放射線療法に加える意義を検証するため数多くの無作為化比較試験が進行中である。

2008年のASCOにて、局所進行頭頸部癌に対する化学放射線療法単独 vs. TPFによる導入化学療法 + 化学放射線療法のランダム化第II相試験の結果

が報告され、TPF群は、CR割合、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) において化学放射線療法単独群と比較して良好な成績を示した (CR割合：50% vs. 21%, $p=0.004$ 、PFS: 30.4ヶ月 vs. 19.7ヶ月)。この結果ら、導入化学療法TPFが新たな標準療法になることが期待されている。

しかし、5-FUは5日間の持続点滴を必要としており、患者の利便性、持続点滴に伴う合併症などから患者のQOLを低下させることが懸念されている。S-1は経口5FU剤であり、遠隔再発頭頸部癌に対して34%の抗腫瘍効果を有し、さらに局所進行頭頸部癌に対してシスプラチンとの併用で86%と良好な抗腫瘍効果が報告されている。そこで我々は、このTPFの5-FUをS-1に変更して、局所進行・遠隔再発頭頸部癌を対

象にDocetaxel、Cisplatin、S-1 (TPS) 併用療法の第I相試験を実施した。本試験の主要評価項目は「ドセタキセル+シスプラチン+S-1 (TPS) 併用療法のMTD、推奨用量を決定すること」であり、副次評価項目は、この治療の安全性、認容性を評価すること、プロトコル治療完遂割合、抗腫瘍効果を評価することであった。

B. 研究方法

対象

対象は、組織学的、細胞学的に頭頸部癌と診断された遠隔再発あるいは局所進行癌であり、前化学療法歴のない、年齢20-75歳、PS 0-1、十分な臓器機能を有する、文書での同意を取得しているなどを適格基準とした。

方法

TPS療法は、docetaxel 50, 60, and 70 mg/m², cisplatin 70 mg/m²/day をday1に、S-1 一日2回 40, 60, and 80 mg/m²/day をday 1からday14まで服用、これを3あるいは4週毎に投与した。遠隔再発症例は、TPSを最大6コースまで、局所進行症例は最大3コースまで、病状悪化、許容困難な毒性が認められなければ継続した。局所進行症例はTPS終了後に化学放射線療法を施行した。level 5、6においては予防的に第5日目からシプロキサンを600mg/日を10日間投与したが、予防的G-CSFは使用しなかった。各レベルの投与用量、投与間隔は、表1の通りである。

表 1

	Docetaxel (mg/m ²)	Cisplatin (mg/m ²)	S-1 (mg/m ²)	Cycle (week)	Disease status
Level 1	50	70	40	4	R/M & LA
Level 2	60	70	40	4	R/M & LA
Level 3	60	70	60	4	R/M & LA
Level 4	60	70	80	4	R/M & LA
Level 5	70	70	80	3	LA
Level 6	70	70	60	3	LA

R/M: Recurrent or Metastatic, LA:

Locally Advanced

C. 研究結果

2004年10月から2008年9月まで40例が登録され、年齢中央値50歳(22-74)、主な亜部位は上咽頭13、中咽頭10、下咽頭9などであり、主な組織型は扁平上皮癌23、未分化癌9、腺様嚢胞癌3などであり、遠隔再発11例、局所進行29例であった。

全116サイクル投与され、中央値で3サイクル、7日以上投与遅延は6サイクル、投与用量減量が必要であったのは、20サイクルであった。TPS投与中止の理由は、病状悪化6例、毒性中止が2例、患者拒否が2例、緩和的化学療法として6サイクル完遂が3例、導入化学療法として3サイクル完遂が27例であった。

レベル4までMTDに達せず、ドセタキセルの増量(60→70mg/m²)、1サイクルの短縮(4週→3週毎)、対象を局所進行癌のみにプロトコール改訂し、レベル5、6を設けて、局所進行頭頸部癌の導入化学療法としてのTPSの推奨用量を検討した。

レベル5(TPS:70/70/80, 3週毎)における骨髄毒性は、6例中全例に好中球減少grade4、発熱性好中球減少が1例に認められ、DLT(用量規制毒性)としてgrade3の感染、grade3の高ビリルビン血症が認められた。S-1をレベル5より減量したレベル6においては、grade3以上の好中球減少が、12例中9例(75%)、発熱性好中球減少が4例認められ、DLTとして1例のgrade3の下痢、grade3のALT/AST上昇を認めた。レベ

ル5と6において非血液毒性に大きな違いは認められなかったが、Relative dose intensityにおいて中央値がレベル5で0.78に対してレベル6が0.96であったことから、レベル6においてはコンプライアンスが良好であることが示された。以上からレベル6をRDに決定した。

TPSの治療効果は、全奏効割合70%(28/40)、1年PFS 64%、1年OS 85%と良好であった。また、局所進行例では奏効割合76%(22/29)、遠隔再発例では55%(6/11)であった。さらにCRが局所進行例で4例、遠隔再発例でも2例に認められ、非常に良好な抗腫瘍効果を示した。29例の局所進行例は、TPS後に陽子線治療を含む化学放射線療法を全例行った(1例のみ対症療法目的の化学放射線療法)。化学放射線療法中は特に重篤な毒性もなく治療完遂していた。また、化学放射線療法後の治療効果は、29例中23例(79%)にCRが認められ、1年のPFSも74%と良好であった。

D. 考察

局所進行例にTPSは忍容性があり、第II相試験の推奨用量は、TPS: 70/70/60 mg/m²/day, 3週毎とした。抗腫瘍効果はCR割合79%とかなり有望であった。現在進行であるJCOG0706(根治切除不能な局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象とするS-1+CDDPを同時併用とする化学放射線療法の第II相試験)が終了後に比較試験を検討しているが、TPS療法+化学放射線療法も十分比較検討に値する治療法の候補と考えられた。

E. 結論

局所頭頸部癌に対してTPS療法は認容性があり、抗腫瘍効果も有望であるので、今後比較試験で検討に値すると思われる。

F. 研究発表

論文発表

1. Mochizuki S, Yoshino T, Tahara M, Kojima T et al. Therapeutic Significance of a D-dimer Cut-off Level of >3g/ml in Colorectal Cancer Patients Treated with Standard Chemotherapy plus Bevacizumab. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(10): 933-7.
2. Kato K, Tahara M, Hironaka S et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010.
3. Tahara M, Minami H, Hasegawa Y, Tomita K, Watanabe A, Nibu K, et al. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010.
4. Shimura T, Fuse N, Yoshino T, Minashi K, Tahara M, Doi T, et al. Clinical features of interstitial lung disease induced by standard chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) for colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2010; 21(10): 2005-10.
5. Zenda S, Kohno R, Kawashima M, Tahara M, et al. Proton Beam Therapy for Unresectable Malignancies of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010.
6. 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*. 2011; 22(1): 175-80.
7. Tahara M, Minami H, Kawashima M, Kawada K, Mukai H, Sakuraba M, et al. Phase I trial of chemoradiotherapy with the combination of S-1 plus cisplatin for patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Sci*. 2011; 102(2): 419-24.
8. Doi T, Tahara M, Yoshino T, Yamazaki K, Tamura T, Yamada Y, et al. Tumor KRAS Status Predicts Responsiveness to Panitumumab in Japanese Patients with Metastatic

- Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41(2): 210-6.
9. Asayama M, Fuse N, Yoshino T, Yano T, Tahara M, Doi T, et al. Amrubicin for the treatment of neuroendocrine carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective analysis of five cases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011.
 10. Daiko, H., Hayashi, R., Sakuraba, M., Ebihara, M., Miyazaki, M., Shinozaki, T., Saikawa, M., Zenda, S., Kawashima, M., Tahara, M., et al. A Pilot Study of Post-operative Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for High-risk Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41, 508-513.
 11. 学会発表
 - 1) Tahara M, Okano S, Yamazaki T, Kiyota N, Zenda S, Kawashima M, et.al, Olfactory neuroblastoma: Impact of induction chemotherapy and Proton beam therapy, 2010 ESMO Annual Meeting, Milano.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 田原信、教育講演：頭頸部癌、第8回日本臨床腫瘍学会学術集会、東京
 - 5) 田原 信、教育講演：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
 - 6) 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
 - 7) 田原信、講演：頭頸部がんについて、Best of ASCO 2010 in Japan, 東京.
 - 8) 田原信、講演：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.
 - 9) 田原信、講演：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

- 10) 田原信、講演：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
- 11) 田原信、講演：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
- 12) 田原信、講演：頭頸部癌に対する分子標的治療薬、日本放射線腫瘍学会第23回学術大会、千葉
- 13) 田原信、講演：頭頸部癌の分子標的治療薬、第8回頭頸部表在癌研究会、千葉
- 14) 田原信、講演：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

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

特許取得

＜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. 29 0556US0, 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)

1. 実用新案登録
なし
2. その他

厚生労働省科学研究補助金(がん臨床研究事業)

分担研究報告書

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

分担研究課題:術後化学放射線療法に関する研究

分担研究者 清田尚臣 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座腫瘍内科 助教

研究要旨: 頭頸部扁平上皮癌術後再発High-Risk群に対する標準的術後補助療法はCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法である。本邦では標準的な術後補助療法が定まっておらず、これまでAdjuvant CRTの前向き試験の報告はない。今回我々はCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法の日本人における実施可能性を前向きに検討した。対象は組織学的に証明された局所進行頭頸部扁平上皮癌で以下の適格規準を満たす25例を2006年から2009年にかけて登録した。その結果、CDDP総投与量240mg/m²以上投与できたCRT完遂割合は80%[80%CI: 66.0-89.9%]であった。これは設定した期待完遂割合60%を上回っていた。急性期有害事象は海外の報告と大差なく管理可能であった。

A. 研究目的

頭頸部扁平上皮癌術後再発High-Risk群に対する標準的術後補助療法はCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法である。本邦では標準的な術後補助療法が定まっておらず、これまでAdjuvant CRTの前向き試験の報告はない。今回我々は海外での標準的術後補助療法であるCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法の日本人における実施可能性を前向きに検討した。

B. 研究方法

対象は組織学的に証明された局所進行頭頸部扁平上皮癌で以下の適格規準を満たす25例を2006年から2009年にかけて登録した。

適格基準:

1. 原発巣: 口腔・中下咽頭・喉頭

2. 根治切除後再発リスク因子(顕微鏡的断端陽性、節外浸潤、多発リンパ節転移)を有する症例
3. 年齢20歳以上75歳以下
4. ECOG-PS 0 or 1
5. 明らかな遠隔転移を認めない
6. 主要臓器機能が維持されている
7. 本試験参加についての本人からの文書による同意が得られている。

これらを満たす25例に対してCisplatin 100mg/m²(D1, 22, 43)による術後化学放射線療法(2Gy/Fr、総線量66Gy/33Fr)を行った。

プライマリーエンドポイント: 治療完遂割合

治療完遂の定義: 放射線治療が終了予定日から14日以内に66Gy完遂かつ放射線治療終了後2週間以内に

CDDP総投与用量240mg/m²以上が終了した場合をプロトコル治療完遂とする。

セカンダリーエンドポイント:

安全性評価項目:放射線治療完遂割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

有効性評価項目:無病生存期間、全生存期間

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および臨床研究の倫理指針に従って本試験を実施した。また各参加施設倫理審査委員会の審議の上で本試験の実施決定が許可された。登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し詳しく試験についての説明を行い文書による同意を得た。

C. 研究結果

登録25例の内訳は、p-Stage III/IV A/IVB=1/18/1の局所進行例が20例と局所再発切除後が5例。原発巣別には、口腔/中咽頭/下咽頭/喉頭/=17/4/3/1例であった。再発リスク因子別には、顕微鏡的断端陽性もしくは節外浸潤を有する症例が20例で、多発リンパ節転移のみの症例は5例であった。放射線治療期間中央値49日(45-58日)、放射線治療完遂割合96%。CDDPのMedian RDIは0.83と良好で、CDDP総投与量240mg/m²以上投与できたCRT完遂割合は80%[80%CI: 66.0-89.9%]であった。これは設定した期待完遂割合60%を上回っていた。急性期有害事象は海外の報告と大差なく管理可能であった。また治療終了後30日以内死亡を認めなかった。有効性については、観察期間中央値25ヶ月の時点で、2年生存割合58%で2年無再発生存割合47%であった。

D. 考察

本試験の結果から、世界的な標準治療であるCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法は日本人においても安全に施行しうることが示された。しかし、本試験は25例と小規模なPhase II試験であるため、本試験結果のみでは、術後補助化学放射線療法の普及を図るのに十分とはいえない。このため術後化学放射線療法の普及を図りつつ、さらに管理しやすい術後化学放射線療法のレジメンの開発を行うために、新たな臨床試験を計画中である。

E. 結論

本試験の結果から、世界的な標準治療であるCisplatin 100mg/m²による術後化学放射線療法は日本人においても安全に施行しうることが示された。

F. 健康危険情報(分担研究報告書であり割愛)

G. 研究発表

論文発表

1. 論文発表

英文

- 1) Management of axitinib (AG-013736)-induced fatigue and thyroid dysfunction, and predictive biomarkers of axitinib exposure: results from phase I studies in Japanese patients. Fujiwara Y, Kiyota N, Chayahara N, Suzuki A, Umeyama Y, Mukohara T, Minami H. Invest New Drugs.

- 2011 Feb 8. [Epub ahead of print]
- 2) Left atrial extension of metastatic lung tumor via pulmonary vein: report on the first case of Ewing sarcoma. Funakoshi Y, Mukohara T, Kataoka T, Tomioka H, Chayahara N, Fujiwara Y, Kiyota N, Shirasaka T, Oka T, Okada K, Okita Y, Hara S, Itoh T, Fumita S, Nakagawa K, Minami H. Rare Tumors. 2010 Sep 30;2(3):e53
- 3) 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. Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, Yoshino T, Doi T, Zenda S,

Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, Minami H, Ohtsu A. Ann Oncol. 2011 Jan;22(1):175-80. Epub 2010 Jun 7

和文

- 1) 清田尚臣 本邦における頭頸部癌化学療法の展望 —化学療法臨床研究の現状と対策—, 頭頸部癌 36: 278-281, 2010
 2. 学会発表
 - 1) 西村英輝, 吉田賢史, 河辺哲也, 宮脇大輔, 丹生健一, 斉藤幹, 大月直樹, 清田尚臣, 副島俊典, 佐々木良平: 下咽頭癌に対する術後放射線治療の遡及的検討 第34回日本頭頸部癌学会 2010.6.10
 - 2) 清田尚臣, 田原信, 門脇重憲, 岡野晋, 河島光彦, 松浦一登, 小野澤祐輔, 丹生健一, 林隆一: 局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発 High-Risk 群に対する High-dose CDDP+RT の実施可能性試験 第34回日本頭頸部癌学会 2010.6.10
 - 3) 清田尚臣: 本邦における頭頸部癌化学療法の展望 化学療法臨床研究の現状での問題点と対策第34回日本頭頸部癌学会 2010.6.10
- H. 知的財産権の出願・登録状況
予定なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究課題：高用量シスプラチンを用いた化学放射線療法の管理技術向上に関する研究

研究分担者 全田 貞幹 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発部

研究要旨

頭頸部放射線治療（RT）において粘膜炎はgrade3 が20-70% 発生する有害事象の一つだが、標準的対処法は確立されていない。今回我々はオピオイド製剤と胃瘻 を用いて管理することで治療完遂率が向上すると考えた。

Opioid based pain control programを元に最適なモルヒネ量及び本プログラムの適応患者の抽出を行った

A. 研究目的

放射線治療に伴う粘膜炎をOpioid based pain control programを用いて管理し、どのようなpopulationでこのprogramが有用であるかを検討する

B. 研究方法

臨床試験で行ったopioid based pain control programの具体的な解説を行い、各施設で実践する

Opioid based control program

治療前—治療開始時
局所進行頭頸部がんに対する化学放射線療法では、咽頭腔に50 Gy以上照

射される治療計画になることが多い。この場合、治療中に食事摂取が困難になる場合が想定されるため事前に胃瘻 を造設することが薦められる。

治療早期（のどの違和感、食事をすると少し引っかかる）

治療早期には咽頭、口腔内の違和感を訴え、次第に嚥下時痛、口腔内の易刺激感へと増強していく。この間アニリン系鎮痛薬を中心に使用する。アニリン系鎮痛薬は通常鎮痛薬として汎用されているプロピオン酸系、アニリン酢酸系薬剤（NSAIDs）と比べ腎機能障害の頻度が低くCDDPと併用での腎不全発症の危険が少ない。

治療前半（飲み込むと痛い、食事がつらくなってきた）

非オピオイド系薬剤にて鎮痛が得られなかった場合、従来の投与に