

頭頸部癌の分子標的治療薬 — エビデンスと問題点

国立がん研究センター東病院 頭頸部内科 田原 信

はじめに

頭頸部癌の組織型は90%以上が扁平上皮癌であることから、扁平上皮癌を中心に治療開発がされてきた。放射線療法と化学療法の併用は、放射線療法単独と比較して局所進行頭頸部癌扁平上皮癌の予後、局所制御の向上、さらに喉頭温存などの機能温存を向上させてきたが、これらの約半数が再発するとされており、まだ十分とは言えない。また、化学療法、放射線療法にて局所制御向上を目指してきたことで、粘膜炎、口腔内乾燥、咽頭狭窄、嚥下障害、誤嚥のリスク上昇、長期間の栄養管理などの急性・晩期毒性も問題となっている。

これらの治療の限界から、頭頸部扁平上皮癌にも分子標的薬剤を導入することで、患者の予後の改善と同時に毒性の軽減も目指している。上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor; EGFR) に特異的に結合する IgG1 キメラ抗体である cetuximab が、局所進行頭頸部扁平上皮癌の局所制御、生存への上乗せ効果、さらに遠隔転移再発頭頸部扁平上皮癌に対する生存への上乗せ効果を示した。この結果から、EGFR 阻害剤のみならず様々な分子標的薬剤が臨床試験に導入されている。本日は、今年発表された以下の重要な試験結果を中心に述べたい。

- 1) RTOG0522 : 化学放射線療法に cetuximab を加える意義があるか?
- 2) TREMP LIN study : 導入化学療法後の治療として cetuximab+RT は化学放射線療法の代替となるか?
- 3) SPECTRUM study バイオマーカー解析 : HPV 陽性の有無で panitumumab の効果は変わるか?

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)のターゲットとする根拠

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor; EGFR) は、HER-1 としても知られる膜貫通性糖タンパクである。この EGFR は頭頸部扁平上皮癌の 90%以上で発現しており重要な標的の 1 つである。80-90%の頭頸部扁平上皮癌において EGFR の過剰発現が認められており、また前癌病変から浸潤癌にもなってその発現が上昇することも報告されている。また EGFR の過剰発現は、腫瘍サイズの増大、stage の進行、再発のリスク増加、放射線療法低感受性、予後不良にも関与している。以上の理由から、EGFR は頭頸部癌の治療のターゲットとなっている。現在は、抗 EGFR キメラ抗体と EGFR tyrosine kinase 阻害剤の二つが臨床開発されている。これらの主な毒性は、acne-like rash であり、抗 EGFR キメラ抗体では infusion reaction、EGFR tyrosine kinase 阻害剤では下痢などの消化器毒性が認められるが、いずれも grade 3 以上の頻度は少ない。

遠隔再発頭頸部扁平上皮癌に対する Cetuximab

CetuximabはこのEGFRに結合することにより細胞増殖を阻害し細胞死を誘導する抗EGFRキメラ抗体である。頭頸部扁平上皮癌に対するcetuximabは、CDDPとの併用療法のphase IB studyにてcisplatin不応な患者9名中6名にpartial response (PR)が得られたことが初めて報告された¹(Table1)。その後platinum-不応の頭頸部扁平上皮癌に対してCDDP+cetuximab併用療法は11-20%のPRが報告されている²⁻⁴。また、platinum-不応の頭頸部扁平上皮癌に対してcetuximab単剤の第II相試験(n=103)ではPR 13%が認められ⁵、米国では頭頸部癌の二次治療としてcetuximabは承認された。

遠隔再発頭頸部扁平上皮癌に対するFirst lineとして、CDDP±cetuximabの無作為化第III相試験(n=117)が行われ、奏効割合ではcetuximab併用群にて有意に優れていたが(26% vs. 10%, p=0.03)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)において有意差は認められなかった。2007年のASCOにてヨーロッパ17カ国80施設で行われた遠隔再発頭頸部扁平上皮癌を対象としたFP療法とFP+cetuximabの無作為化比較試験(EXTREME study)の結果が報告された。全442例が登録され、PF療法にcetuximabを加えた群の全生存期間中央値は10.1ヶ月であり、PF療法単独群の7.4ヶ月に比べて有意に優れており(Hazard Ratio (HR)0.797, p=0.0362)、cetuximabの生存への上乗せ効果が示された⁶。以上から、Platinum-basedの化学療法にcetuximabを併用することが転移再発頭頸部扁平上皮癌の新たな標準治療と認識されている。しかし、化学療法単独群にはcetuximabは投与されなかったことから、cetuximabは最初からFPと同時併用すべきなのか、FP療法後にcetuximab投与すべきなのかは結論が出ていない(Fig.1)。

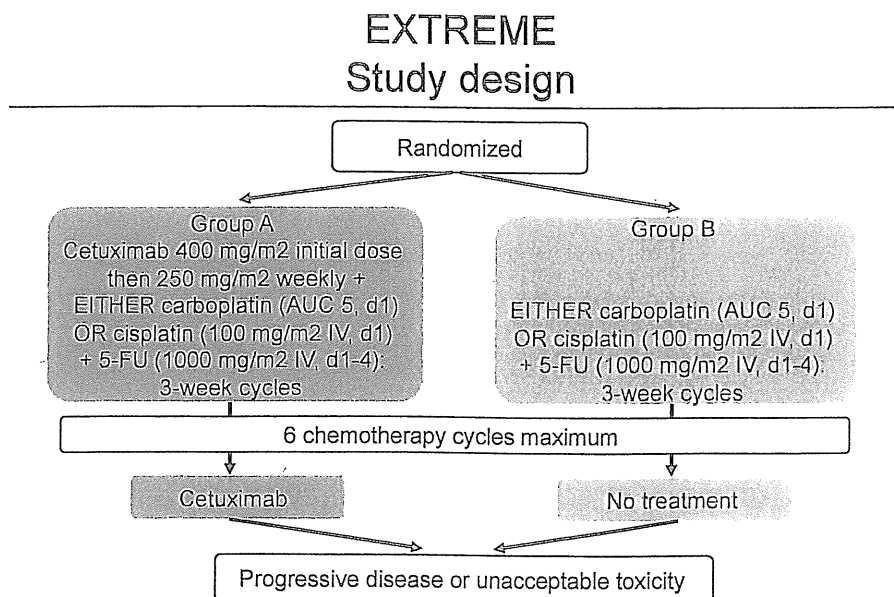
Table 1. 転移再発頭頸部扁平上皮癌に対する Cetuximab

著者 (year)	Phase	対象	併用療法	N	RR	Median PFS (TTP)	Median OS
Baselga (2005)	II	Platinum refractory	CDDP or CBDCA	98	.10%	(85日)	183日
Herbst (2005)	II	Platinum refractory	CDDP	25(PD/1) 54(PD/2) 51(SD)	20% 6% 18%	3.0M 2.0M 4.9M	6.1M 4.3M 11.7M
Buentzel (2007)	II	Platinum refractory	PXL+CBDCA	23	56%	5M	8M
Burtness (2005)	III	First line	CDDP Placebo	58 58	26% 10% p=0.03	4.2M 3.1M p=0.09	9.1M 8.0M p=0.21
Vermorken (2007)	III	First line	FP+Cetuximab FP	222 220	35.6% 19.5% p=0.0001		10.1M 7.4M P=0.0362

RR: response rate= complete response+ partial response, PXL: paclitaxel, CBDCA: carboplatin, PD/1: プロトコール治療(FP またはPXL+CDDP)にてfirst lineを行い、PDとなって登録した患者群。

PD/2: プロトコール治療外にて3ヶ月以内のplatinum-based の化学療法にてPDとなって登録した患者群, SD: プロトコール治療(FP またはPXL+CDDP)にてfirst lineを行い、SDと判定された患者群。

Fig 1. EXTREME study design



Vermorken JB, et al. N Engl J Med 2008;359:1116-1127

局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する Cetuximab

Cetuximab は基礎的実験により放射線増感作用を有することが報告されている。Bonner らは 2006 年に中下咽頭・喉頭の Stage III/IV の局所進行扁平上皮癌を対象に RT に cetuximab を上乗せする意義を検証した第Ⅲ相試験の結果を報告した⁷。局所制御期間中央値は Cetuximab と RT 同時併用群(cetuximab+RT)で 24.4 ヶ月、RT 単独群で 14.9 ヶ月と cetuximab+RT 群で有意に良好であった (HR 0.68, p=0.005)。median OS も cetuximab+RT 群で 49 ヶ月、RT 単独群で 29.3 ヶ月と cetuximab+RT 群で有意に良好であり (ハザード比 0.74, p=0.03)、cetuximab の RT に対する生存への上乗せ効果が示された。全ての癌において分子標的治療薬として初めて放射線療法への生存の上乗せ効果を示したが、局所進行頭頸部癌の標準治療はもはや RT 単独ではなく、化学放射線療法であることから、合併症、PS などにより化学放射線療法が不適の場合に限るべきであると認識されている。

Cetuximab を化学放射線療法に併用する治療法も臨床試験で行われている。局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象とした Cisplatin(100mg/m², week1,4)を同時併用する化学放射線療法に cetuximab の第Ⅱ相試験にて、21 名中 5 名に重篤な毒性(2 名死亡と 2 名の grade4 の cardiac event)が認められたことから試験中止となったが、3 年の PFS 56%、3 年の OS 76%と治療効果は良好であることが報告された⁸。この結果をもとに RTOG にて Stage III/IV の局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象に Cisplatin(100mg/m², week1,4)を同時併用する化学放射線療法に対する Cetuximab の上乗せ効果を検証する第Ⅲ相比較試験 (RTOG0522)が実施され、今年の ASCO にてその結果が報告された⁹(Fig 2)。Grade3 以上の粘膜炎、皮疹の頻度は明らかに cetuximab 併用群で高く (Table 2)、Primary endpoint である PFS, OS ともに cetuximab の上乗せ効果は示めされなかった (Fig3)。この原因は、1) 化学放射線療法に感受性の高い HPV 陽性率の高い中咽頭癌の登録割合が多かったこと、2) cetuximab 併用に伴う毒性増強のため、2 コース目の cisplatin のコンプライアンスが不良となったことなどが考えられるが、明らかではない。

Fig 2. RTOG0522 study design

RTOG 0522: Study Design

Stage III & IV* SCC of:

- Oropharynx
- Larynx
- Hypopharynx

Stratify :

- Lx vs Non-Lx
- N0 vs N1-2b vs N2c-3
- Zubrod PS
- 3-D vs IMRT
- PET (yes vs no)

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

→ 1. AFX-CB: 72 Gy/42 F/6 W +
Cisplatin: 100 mg/m², q3W x 2

→ 2. AFX-CB: 72 Gy/42 F/6 W +
Cisplatin: 100 mg/m², q3w x 2
Cetuximab: 400 mg/m² x1, then
250 mg/m²/w

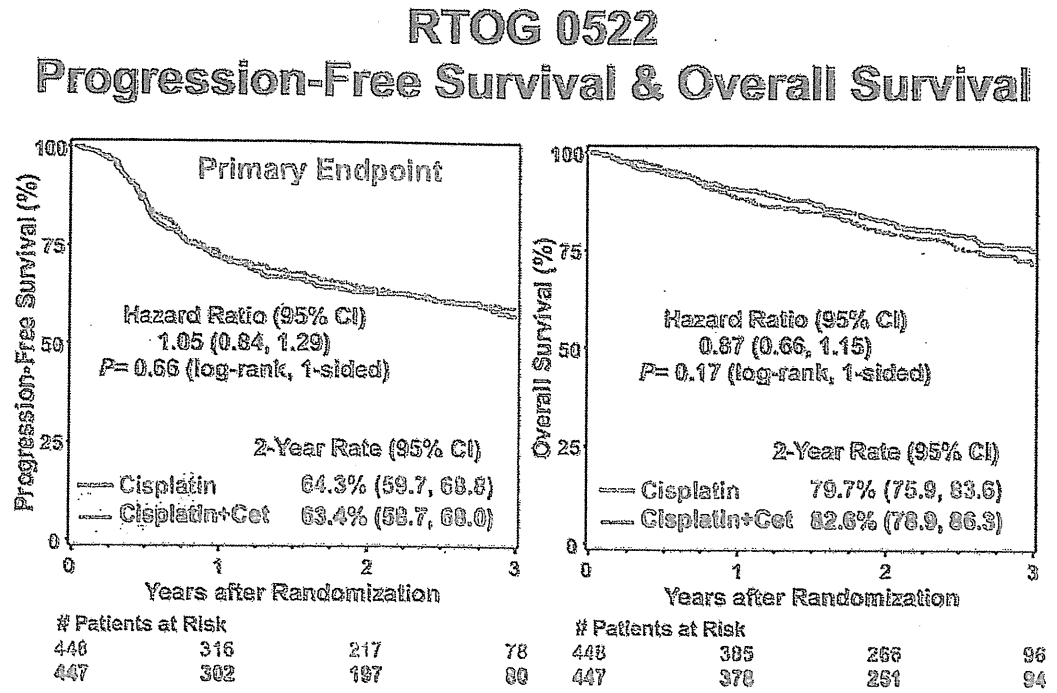
Excluded T1N+, T2N1

Primary endpoint: PFS

Table 2 RTOG 急性毒性

RT+Cisplatin		Cetuximab	
		併用なし(N=448)	併用あり(N=447)
粘膜炎 (p=0.004)	なし	126 (28%)	85 (19%)
	Grade 1-2	174 (39%)	172 (38%)
	Grade 3-4	148 (33%)	190 (43%)
皮膚反応-照射内 p<0.001	なし	98 (22%)	104 (23%)
	Grade 1-2	285 (64%)	231 (52%)
	Grade 3-4	65 (15%)	112 (25%)
皮膚反応-照射外 p<0.001	なし	385 (86%)	87 (19%)
	Grade 1-2	60 (13%)	273 (61%)
	Grade 3-4	3 (1%)	87 (19%)

Fig 3. RTOG0522 PFS, OS



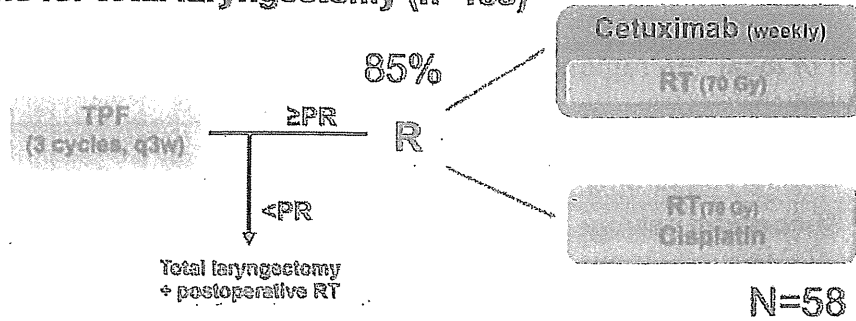
導入化学療法後の放射線治療に cetuximab 併用

導入化学療法後の放射線照射に cetuximab を併用することが試みられている。喉頭全摘を必要とする切除可能喉頭・下咽頭癌を対象に導入化学療法 TPF 後に、Cisplatin を同時併用する化学放射線療法と cetuximab+RT との無作為化比較第Ⅱ相試験(TREMPIN study)の結果が報告された¹⁰(Fig 4)。TPF 3 コース後に効果なければ(<PR)で喉頭全摘+術後照射を、効果あれば(≥PR)、Cisplatin+RT と Cetuximab+RT に無作為に割り付けられた。全 153 名が登録され、85%が効果ありと判定され、55 名が Cetuximab+RT、58 名が Cisplatin+RT を実施した。Primary endpoint である治療 3 ヶ月後の喉頭温存割合、secondary endpoint である治療 18 ヶ月後に再発、気切、feeding tube いずれも認められない喉頭温存割合、全生存期間、いずれも統計学的に有意差は認められなかった(Table3)。しかし、cetuximab 併用群において統計学的には有意な差ではないが局所再発率が高い傾向を示した (Fig4, 21.4% vs. 11.7%, p=0.14)。cetuximab 群において救済手術が feasible に行われ、成功した割合も高いが、喉頭温存を希望する患者にとって、救済手術が安全に実施できる治療より、局所再発の少ない治療の方が適している。今後大規模な第Ⅲ相試験で検証が必要であり、化学放射線療法の代替療法として cetuximab+RT を実施するのは時期尚早である。

Fig 4. TREMPLIN study design

TREMPLIN study: TPF followed by RT with cetuximab or cisplatin

Previously untreated SCC larynx/hypopharynx suitable for total laryngectomy (n=153)



Primary endpoint: larynx preservation 3 months after treatment

Secondary endpoints: larynx function preservation and survival 18 months after treatment

Lefebvre et al. JCO 2009

Table 3, Endpoint

Endpoint (Intend to treat)

	CDDP arm (N=60)	Cetuximab arm (N=56)	p value
Primary endpoint(3 months after end of Tx)			
Larynx preservation	95%	93%	0.63
Secondary endpoints (18months after end of Tx)			
Larynx function* preservation	87%	82%	0.63
Overall survival	92%	89%	0.44

* larynx in place without tumor/trach/feeding tube

Lefebvre et al, ASCO 2011

Table 4, 再発形式

Assesment of Failures (Intent to Treat)

	Last evaluation with a median follow-up of 36 months		
	cisplatin arm	cetuximab arm	p value
Total of local (+/- regional) failures	7 (11.7 %)	12 (21.4 %)	Log-rank: 0.14
Feasible salvage total laryngectomy	1/6*	9/12 (1 refused)	0.04
Successful salvage total laryngectomy	0/1	7/8	
Ultimate local failure rate	6 (10 %)*	5 (8.9 %)	NS
Regional failure alone	5 (8.3 %)	5 (8.9 %)	NS
Distant metastases	2 (3.3 %)	2 (3.6 %)	NS
Second primary tumor	3 (5 %)	3 (5.3 %)	NS

* Data missing for 1 patient lost to follow-up at 5 months

Lefebvre et al, ASCO 2011

頭頸部癌と HPV

HPV 感染と頭頸部癌との関係はすでに retrospective な解析にて、中咽頭癌における重要な予後因子であることが示されており、HPV 陽性の中咽頭癌患者は、HPV 陰性の場合と比べて、抗癌剤、放射線照射の感受性が良好であり、予後も良好であることが示されている。RTOG0129 (standard Fractionation 70Gy/35fr/7weeks+cisplatin 100mg/m² on day 1, 22, 43 vs. Accelerated Fractionation 72Gy/42fr/6 weeks + cisplatin 100mg on days 1, 22 の比較試験)に登録された中咽頭癌患者において、HPV 16 in situ hybridization, P16 免疫組織学的検索が行われた¹¹。OS、PFS、局所再発のいずれも有意に HPV 陽性患者が良好であり、5年 OS の差は、29%であった(82.4%, vs. 57.1%, log-rank p<0.001)。多変量解析を行っても、HPV 感染(陽性 vs. 陰性)にて HR 0.42 (0.27-0.66) p<0.001 と独立した予後因子であることが示された。この結果から、HPV 関連の中咽頭癌は、今後の臨床試験において層別化すべきであると認識されている。しかし、外科的切除を施行した場合でも、HPV 陽性の場合には予後良好であることが指摘されており¹²、HPV 陽性であることが重要な治療決定因子とは言えない。

遠隔再発頭頸部扁平上皮癌に対する panitumumab と HPV

完全ヒト型 IgG2 抗体である panitumumab においては、遠隔転移再発頭頸部扁平上皮癌を対象として、FP 療法と FP+panitumumab とのランダム化比較試験(SPECTRUM 試験)の結果が 2010 年の ESMO で報告された。尚、この試験は本邦からも参加している。PFS は、panitumumab 併用群が FP 療法群より有意差に優れていた(5.5 M vs. 4.6M, HR 0.78、95%IC 0.66-0.92、p=0.004)。しかし、primary endpoint である OS では、panitumumab 併用群、FP 療法群で有意差を認めなかった(11.1M vs. 9.0M, HR0.87、95%IC 0.73-1.05、p=0.14)。panitumumab の上乗せ効果が示せなかった原因として、FP 療法単独群の OS が 9.0 ヶ月とこれまでの報告より 2-3 ヶ月良好であることことから、HPV 感染陽性患者の増加が関与していることが考えられた。治療前の腫瘍組織のバイオマーカー解析が行われ、今年の ESMO/ECCO にて HPV 発現の有無による層別解析結果が報告された¹³。全 443 例(67%)の腫瘍検体が集まり、そのうち 411 検体(63%)が解析可能であったであった。HPV の陽性は、p16 の免疫組織学的検索で代用された。HPV 陰性の患者においては、panitumumab の生存の上乗せ効果が示された。全体の 21%にあたる 93 例で HPV 陽性、318 例で HPV 陰性と判定された。PFS、OS ともに HPV 陽性患者では両群に差が認められなかったが、HPV 陰性患者では panitumumab 併用群において有意に優れていた (Table 5)。HPV 陽性頭頸部癌には EGFR 阻害剤が効果ないことが示唆される結果であり、今後の治療開発に大きく影響を与えるものと思われる。

Table 5, SPECTRUM study; HPV 感染の有無による層別解析結果

	HPV positive			HPV negative		
	Pmab+CT	CT alone	HR(95%CI)	Pmab+CT	CT alone	HR(95%CI)
Median OS months	10.9 (7.1-12.6)	12.1 (7.6-17.4)	0.96 (0.59-1.57) P=0.88	11.8 (9.8-14.0)	8.6 (6.9-11.3)	0.73 (0.57-0.94) P=0.02
Median PFS months	5.5 (4.3-6.2)	5.3 (3.3-6.6)	1.04 (0.67-1.63)	6.5 (5.6-6.9)	5.1 (4.0-5.5)	0.68 (0.54-0.86)

P; p-value

Table 6, SPECTRUM study; 治療効果に影響を与える因子

		HR1 (95%CI)	P-value
HPV negative	Pmab+ Chemo vs. Chemo alone	0.73 (0.56-0.94)	0.014
	ECOG Performance status 0 vs. other	0.65 (0.49-0.87)	0.003
	Prior platinum chemotherapy yes vs. no	1.38 (1.06-1.80)	0.017
HPV positive	Pmab+ Chemo vs. Chemo alone	1.03 (0.60-1.77)	0.913
	ECOG Performance status	0.61 (0.34-1.08)	0.09
	Pack-years tobacco use >10 vs. ≤10	1.87 (1.08-3.25)	0.026
	>5% involuntary weight loss* yes vs. no	1.90 (0.95-3.78)	0.068
	Prior platinum chemotherapy yes vs. no	2.13 (1.23-3.69)	0.007

* last 6 months

おわりに

頭頸部癌はまれな癌であるが、頭頸部癌に対する分子標的薬剤も第 III 相試験にて生存の上乗せ効果を示さなければ、本邦でも承認を得るのは厳しいことが予想される。海外 80 ヶ国以上で頭頸部癌に承認されている Cetuximab は未だわが国に効能追加されておらず、ドラックラグが生じている。このような状況を二度と繰り返さないためにも我々も積極的に国際共同試験に参加すべきである。そのためには、国際共同試験に参加可能な施設も増やしていかなければならない。

文献

1. Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, Shin HJ, Wu JY, Zhang P, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2001; 7(5): 1204-13.
2. Baselga J, Pfister D, Cooper MR, Cohen R, Burtness B, Bos M, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol*. 2000; 18(4): 904-14.
3. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortes-Funes H, Hitt R, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2005; 23(24): 5568-77.
4. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2005; 23(24): 5578-87.
5. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25(16): 2171-7.
6. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359(11): 1116-27.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006; 354(6): 567-78.
8. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol*. 2006; 24(7): 1072-8.
9. Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, Nguyen-Tan P, Sherman EJ, Weber RS, et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). *J Clin Oncol*. 2011; 29(suppl): abstr 5500.

10. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Results of the randomized phase II TREMPLIN study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(suppl): abstr 5501.
11. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(1): 24-35.
12. Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24(36): 5630-6.
13. Vermorken JB, Stöhlmacher J, Oliner K, Villanueva C, Foa P, Winqvist E, et al. Safety and Efficacy of Panitumumab (pmab) in HPV Positive (+) and HPV Negative (-) Recurrent/metastatic (R/M) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): Analysis of the Phase 3 SPECTRUM Trial. The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress; 2011; Stockholm; 2011. p. abstr 25.

頭頸部がんに対する
導入化学療法と術後化学放射線療法

神戸大学医学部附属病院
腫瘍・血液内科
清田 尚臣



本日の内容

導入化学療法: Induction Chemotherapy
術後化学放射線療法: Adjuvant Chemoradiotherapy



本日の内容

導入化学療法: Induction Chemotherapy
術後化学放射線療法: Adjuvant Chemoradiotherapy



導入化学療法とは？

定義:

根治的な局所治療(手術や放射線治療)の前に行う化学療法のこと

目的:

これにより、臓器温存や治癒率の向上を目指す



Horizontal lines for writing answers to the first question.

導入化学療法とは？

定義:

根治的な局所治療(手術や放射線治療)の前に行う化学療法のこと

→手術の前なのか？放射線治療の前なのか？

目的:

これにより、臓器温存や治癒率の向上を目指す

→実際に臓器温存・治癒率向上に寄与するの？



Horizontal lines for writing answers to the second question.

導入化学療法:

- 手術前なのか、放射線治療前なのか？

STUDIO induction chemotherapy trial

┆ Stage III-IV, LA-SCCHN

┆ Paccagnella et al. JNCI 1994

┆ Zorat et al. JNCI 2004 (10 years update)

GETTEC trial

┆ Stage II-IV, Oropharyngeal cancer

┆ Closed early due to slow accrual

┆ Domenge et al. BJC 2000

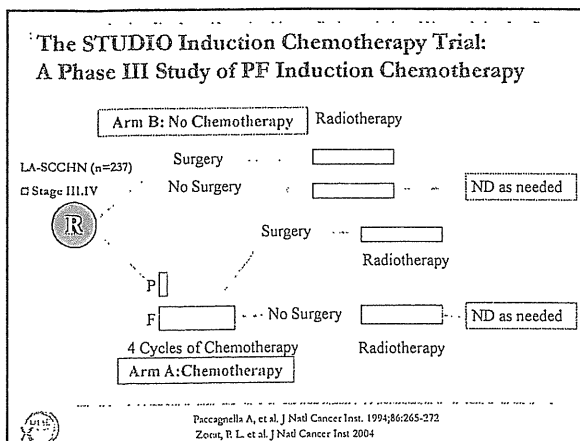
MACH-NC

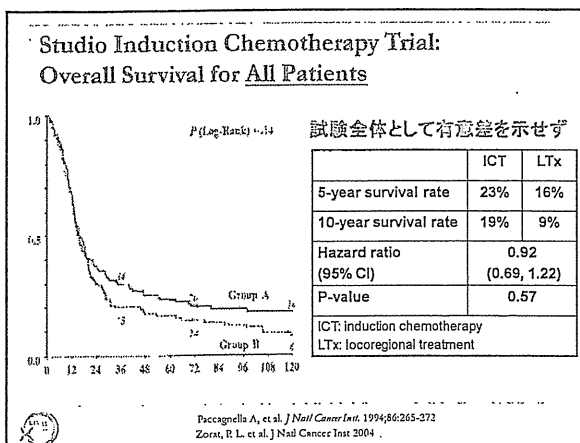
□ Meta-Analysis

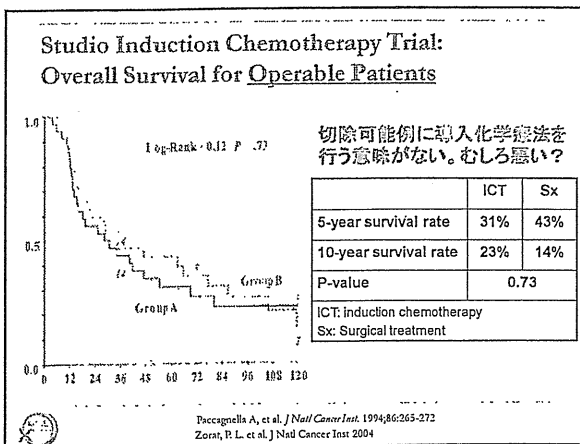
□ Pignon et al. Lancet 2000, Radiotherapy Oncology 2009

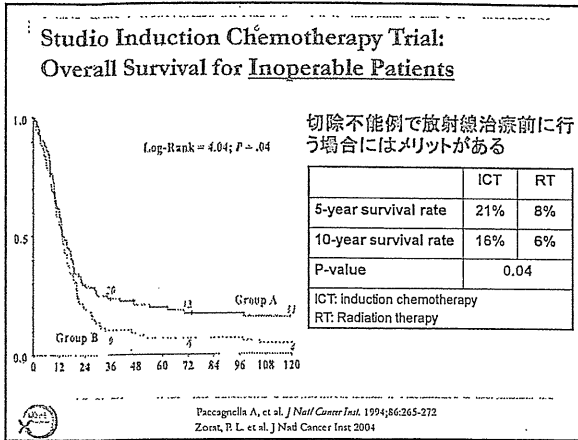


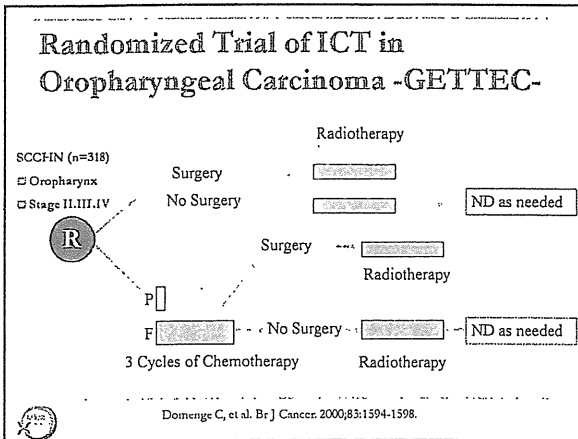
Horizontal lines for writing answers to the third question.

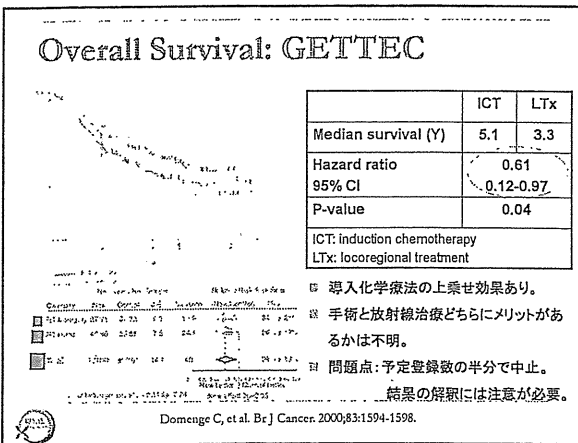














Meta-analysis: MACH-NC  MACH-NC
Meta-Analysis of Chemotherapy
 in Head & Neck Cancer

Chemotherapy timing	Risk reduction	P value	Absolute benefit at 5 years
Adjuvant	-6%	NS	1%
Neoadjuvant	4%	NS	2.4%
Concomitant	19%	< 0.0001	6.5%
Total	10%	< 0.0001	4.5%

Pignon et al, Lancet 2000, updated at Radiotherapy and Oncology 2009 (93 trials / 17,346 pts)



導入化学療法のタイミング


導入化学療法:

✓ 手術前なのか？放射線治療前なのか？

□ そもそも、局所治療への上乘せは示されていない。

□ 手術前、放射線治療前のいずれの場合においても

□ 切除可能症例の術前化学療法にはリスクすらある。



導入化学療法:

- 機能温存に関して

VALSG induction chemotherapy trial

- Stage III/IV
- Laryngeal cancer
- VALSG. NEJM 1991

EORTC induction chemotherapy trial

- Stage II-IV
- Hypopharynx (pyriform sinus and aryepiglottic fold)
- Lefebvre et al. JNCI 1996

RTOG 91-11 trial

- Stage III-IV, intermediate stage
- Laryngeal cancer
- Forastiere et al. NEJM 2003

