

導入化学療法: 機能温存について

導入化学療法:

- ✓ 機能温存を考慮する際に行ってよいのか?
- VALSG, EORTC: 機能温存を考慮する場合には、導入化学療法の効果をみて判断することは許容。
- RTOG 91-11: 機能温存を考慮する場合には、化学放射線療法が導入化学療法より優れている。
- つまり、機能温存の標準治療は化学放射線療法

導入化学療法: TPF療法について

TAX 323 trial

- Unresectable
- Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck
- NEJM 2007

TAX 324 trial

- Stage III-IV
- Unresectable, Low curability and Organ preservation
- NEJM 2007

GORTEC 2000-01 trial

- Required total laryngectomy
- Larynx and Hypopharynx
- JNCI 2009

導入化学療法+CRT vs. CRT

Trial	Institute	Phase	Treatment
GSTTC Trial	Italian G	II/III	TPFx3 → FP-RT vs. FP-RT
DeCIDE Trial	U of C	III	TPFx2 → THFX vs. THFX
SWOG0427	USA	III	TPFx2 → CDDP/RT vs. CDDP/RT
Paradigm Study	DFCI USA	III	TPFx3 → CBDDCA/RT → PXL/RT vs. CDDP/RT


導入化学療法+CRT vs. CRT

Trial	Institute	Phase	Treatment
GSTTC Trial	Italian G	II/III	TPFx3 → FP-RT vs. FP-RT
DeCIDE Trial	U of C	III	TPFx2 → THFX vs. THFX
SWOG 0427	USA	III	TPFx2 → CDDP/RT vs. CDDP/RT
Paradigm Study	DFCI USA	III	TPFx3 → CBDDCA/RT → PXL/RT vs. CDDP/RT

Complete accrual !!

GSTTC: RPII 終了後に大規模な amendment SWOG 0427, Paradigm study は試験が中止された。
ASCO2009で報告されたHIT からのスペインからの報告は解析方法に大きな問題があり判断不能。

Routine Use of Induction Chemotherapy without careful selection criteria can be Reckless not Risky



“what--me worry?”

David Raben, MD, Radiation Oncologist, ASCO 2008

導入化学療法:まとめ

導入化学療法の意義

- 生存への寄与:明確に示されていない。
- 機能温存への寄与:

- 導入化学療法は考慮されるが...
- 化学放射線療法>導入化学療法

導入化学療法の標準治療:TPF療法

導入化学療法後の放射線療法/化学放射線療法は有望だが、その是非は標準治療の化学放射線療法との比較試験の結果を待つ必要がある。



頭頸部扁平上皮癌に対する術後補助療法

- 治癒率を向上させる非常に重要な治療戦略
- 術後補助療法の標準治療はCisplatin+RTである。
- 術後病理所見で再発リスク因子を伴うものが対象。
- 再発リスク因子:

Major Risk: 顕微鏡的断端陽性 節外浸潤(ECE)

Minor Risk: 多発リンパ節転移 神経周囲浸潤など

現在、術後補助化学療法単独のエビデンスはない。



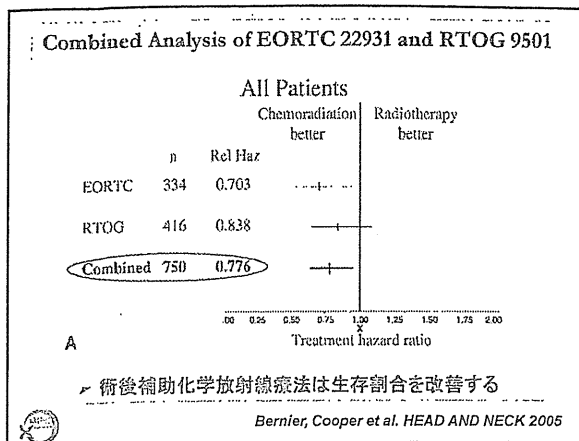
Pivotal Trials in Post Operative Setting

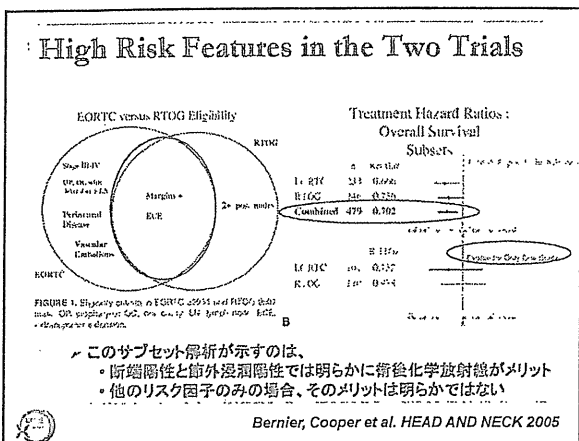
		LFR(%)	DFS(%)	OS(%)
EORTC22931 (5-year rate)	RT	31	36	40
	CDDP/RT	18	47	53
	Hazard ratio	0.546	0.750	0.703
	P value	0.007	0.02	0.04
RTOG 95-01 (3-year rate)	RT	33	36	47
	CDDP/RT	22	47	56
	Hazard ratio	0.610	0.777	0.838
	P value	0.01	0.04	0.09

LFR: Locoregional Failure Rate, DFS: Disease Free Survival OS: Overall Survival



Bernier, Cooper et al. HEAD AND NECK 2005





Pooled analysis from 4 RCTS for Adjuvant CRT

Author	Subject	Chemotherapy	LRFR	DFS	Survival Rate
Bachaud	High Risk	W-CDDP	23%	45%	36%
5 year		None	41%	23%	13%
			p=0.08	P<0.02	P<0.01
Smid	Stage III/IV	MMC, BLM	14%	76%	74%
2 year		None	31%	60%	64%
			P=0.037		P=0.036
Bernier	High Risk	3W-CDDP	18%	47%	53%
5 year		None	31%	36%	40%
			P=0.007	P=0.04	P=0.02
Cooper	High Risk	3W-CDDP	19%	40%	50%
3.8 year		None	30%	30%	41%
			P=0.01	P=0.04	P=0.19

➢ Relative Reduction in the Risk of locoregional recurrence: 0.59 (0.47-0.75)

➢ Relative Reduction in the Risk of death: 0.80 (0.71-0.90)

Winqvist et al. HEAD AND NECK 2007

分子標的薬を用いた術後試験

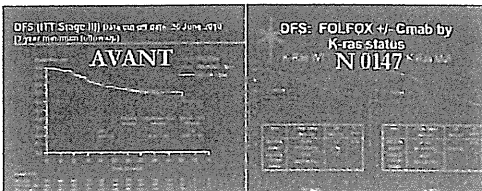
Trial	Phase	N	objective	treatment	PE	Status
RTOG0234	RPII	230	High Risk	Cet+wCis+RT vs. Cet+Doc+RT	DFS	Complete Accrual
RTOG0619	RPII	170	High Risk	Van+w-Cis+RT vs. HD-Cis+RT	DFS	Complete Accrual
RTOG0920	RPIII	700	Int. Risk	IMRT vs. Cet+IMRT	OS	Recruiting
EORTC22071	RPIII	800	High Risk	Pani+HD-Cis+RT vs. HD-Cis+RT	DFS	Holding
IHN01	RPIII	710	High Risk	Nimo+HD-Cis+RT vs. HD-Cis+RT	DFS	Recruiting
GSK trial	RPIII	680	High Risk	Lap+HD-Cis+RT vs. HD-Cis+RT	DFS	Recruiting

Cet: Cetuximab, Van: Vandetanib, Pani: Panitumumab, Nimo: Nimotuzumab, Lap: Lapatirib

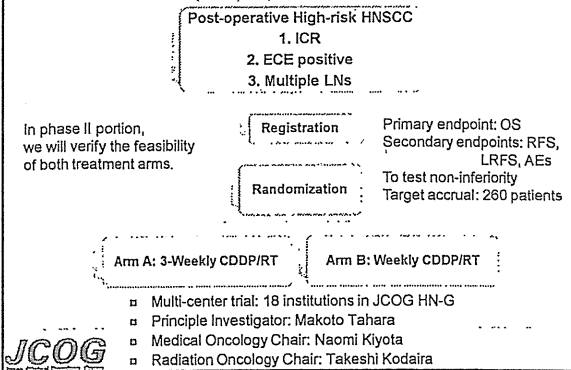


術後補助療法における分子標的薬

- 分子標的薬
 - 殺細胞性抗がん薬に比べて副作用が少ない
 - 理論的には拮細胞性効果
 - 各種進行がんにおいて殺細胞性抗がん薬への上乘せ効果
 - 大腸がんの術後補助療法で残念な結果: 注意が必要!
 - Bevacizumab: NSABP C08, AVANT
 - Cetuximab: N0147 → 悪化させる懸念?



JCOG 1008: Schema



術後化学放射線療法:まとめ

術後補助療法

術後化学放射線療法:生存割合を向上させる

- 術後化学療法:効果は証明されていない

術後化学放射線療法の対象:

- 絶対適応: 断端陽性、節外浸潤陽性
- 相対適応: その他のリスク因子

今後の開発:

- Less toxicな術後補助療法の開発
- JCOG 1008: Weekly CDDP+RT
- 分子標的薬と放射線治療の併用



Take Home Message

導入化学療法

TPF療法は非常に有望ですが...

- 使いどころを誤れば不利益すら生じます
- 切除可能例には特に注意が必要

術後補助療法

術後化学放射線療法が標準

- 治癒を狙って力を入れるべきはこのタイミング
- 術後化学療法は生存割合を改善しない

何もしないより、何かしたほうがよい?

非常に危険。

科学的な根拠に基づいた治療選択を。



厚生労働科学研究(がん臨床研究)推進事業
シンポジウム

頭頸部がんに対する化学放射線治療の標準化と実践
—分子標的薬導入をふまえて

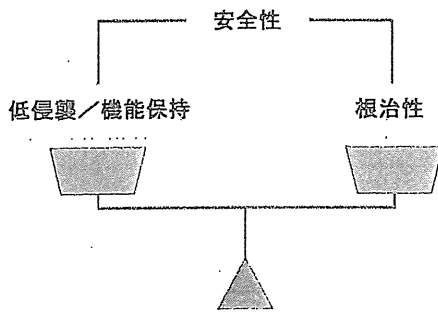
第2群 手術治療

集学的治療の中での手術治療

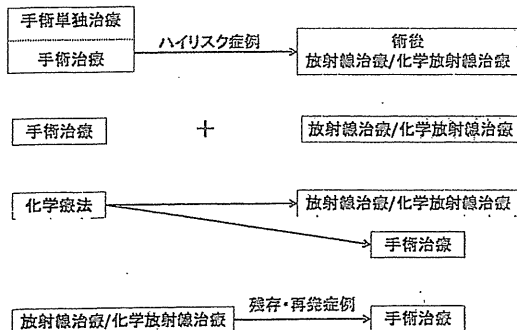
林 隆一

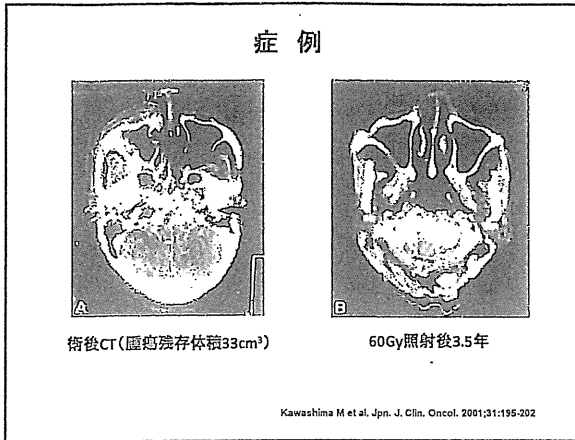
国立がん研究センター東病院頭頸部外科

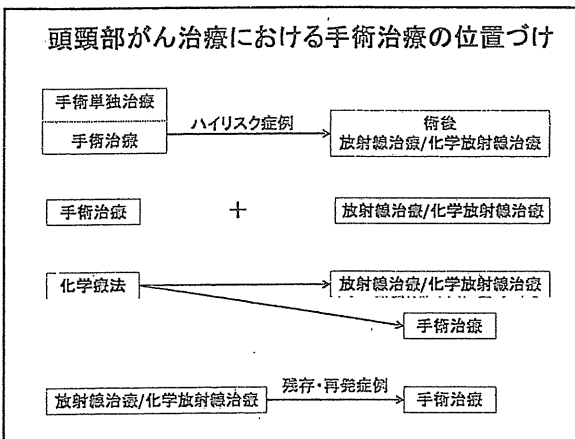
手術治療に求められるもの

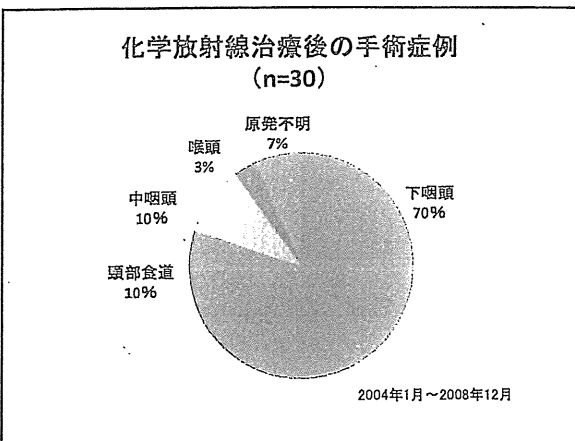


頭頸部がん治療における手術治療の位置づけ



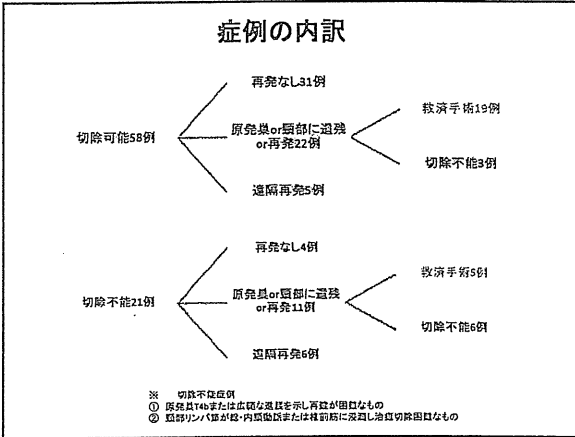






**下咽頭がんに対する化学放射線療法後の
救済手術の検討**

- 目的:
下咽頭がんに対する化学放射線療法後の遺残・再発症例に
対する救済手術について治療成績、合併症、郭清範囲について
検討
- 対象:
2004年1月から2009年1月の間に国立がん研究センター東病院
で下咽頭扁平上皮がんに対する初回治療として化学放射線療
法(GRT)を行った79例のうち、その遺残・再発に対して救済手術
を施行した24症例。



救済手術症例 n=24

- 性別
男/女 22/2
- 年齢
中央値(範囲) 61.5(36-75)歳
- 原発部位
梨状陥凹/輪状後部/後壁 18/2/4
- 初回治療
併用化学療法

5FU+CDDP	14
S-1+CDDP	2
CDDP	8
- 初回治療前に切除可能であったもの19例、切除不能5例

救済手術(n=24)の内訳

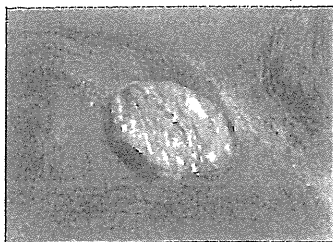
- 1. 原発巣切除(咽喉食摘+空腸)単独 7例
 - 2. 原発巣切除*+頸部郭清 9例
 - 3. 頸部郭清単独 8例
- | | | |
|------|--------------|-----|
| 郭清範囲 | 系統的郭清(II-IV) | 4例 |
| | 1ないし2領域 | 13例 |

*咽喉食摘+空腸8例、喉頭全摘1例

術後局所合併症

合併症	原発巣切除±ND 群(n=16)	ND単独群(n=8)	P値(Fisher's test)
空腸壊死	1	-	
瘻孔形成	1	-	
気管孔壊死	3	-	
気管孔狭窄	1	-	
リンパ腫+皮膚壊死	1	0	
皮下出血	0	1	
合計	8(33%)	1(13%)	P=0.19

リンパ腫皮膚壊死の1例



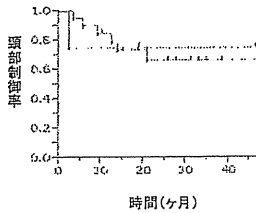
右鎖骨上部の皮膚壊死
頸部郭清時にSCM, IJV, X, 皮膚合切、
大胸筋皮弁で被覆

救済手術後の原発巣制御について

- 救済手術後の原発巣再発は今回の検討症例では認めなかった。
- 原発巣切除を行った16例のうち、切除断端陽性を2例に認めたが、原発巣再発は認めていない。

頸部制御率

全体の2年頸部制御率 67.6%



	2年頸部制御率
系統的郭清群 (n=4)	75.0%
部分郭清or郭清なし群 (n=20)	65.9%
N0	83.3%
N1-3	62.2%

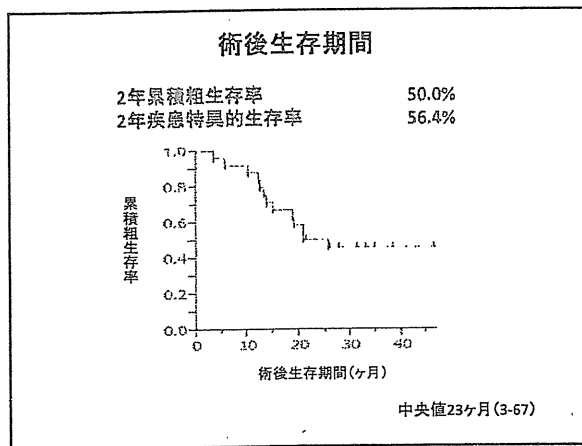
郭清範囲と頸部再発部位

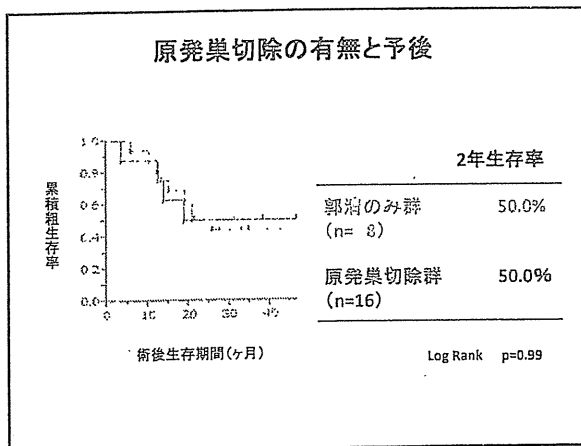
	系統郭清群 (n=4)	部分郭清or郭清なし群 (n=20)
頸部再発なし	3	14
頸部再発あり	1	6
患側LN	1	2
健側LN		2
外側咽頭後LN		2

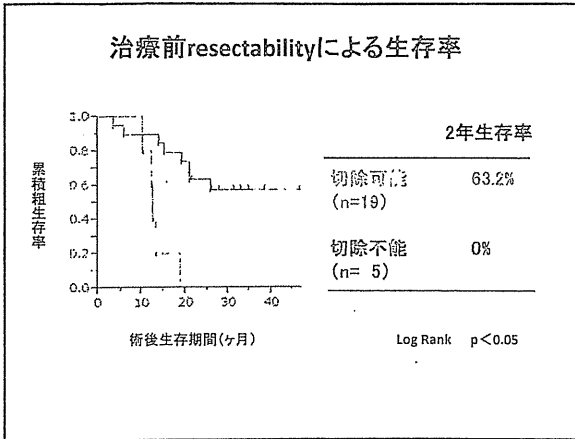
転帰の内訳

- 生存 11例
 - 無病生存 10例
 - 担がん生存 1例 (肺転移)

- 死亡 13例
 - 原病死 11例 P死 0例
 - N死 6例
 - M死 5例
 - 他病死 2例







局所合併症の予防

1. 血流の保持と死腔の充填
 当院におけるSalvage TPLEの工夫
 ①頤部の皮弁挙上を前頸筋膜下で行う (竹村ら, 2008)
 ②空嚢を通常より長く採取し腸管膜で死腔を充填する (根庭ら, 2005)
2. 死腔を減らす
 部分郭清を原則とする
 1領域に限定した道残リンパ節に対してはsuperselective neck dissectionで生存率に差を認めなかった (Robbins, et al. 2005)

郭清範囲について

Boyd TS et al	1998	RT alone	level II-IV	↑ selective ND (3 levels) ↓
Robins KT et al	1999	ia+RT	oral cavity level I-III 他level II-IV	
Doweck I et al	2003	HFRT	level II-IV	
Stenson KM et al	2006	CRT	selective	
Robins KT et al	2007	ia+RT	super (supra) selective 2 levels	↑ super (supra) selective ND (≦ 2 levels) ↓
Sandau A et al	2009	CRT		

手術適応

- ・ 初回治療前に切除不能であったものは、救済手術後の予後は有意に不良であった。

救済手術の予後不良因子

- ① 初回治療前stageIV、原発巣および頸部遺残または再発を同時に認める(Tan et al. 2010)
- ② 初回治療前N3(Luke et al. 2007)
- ③ 切除断端陽性および筋外浸潤(Esteller et al. 2010)

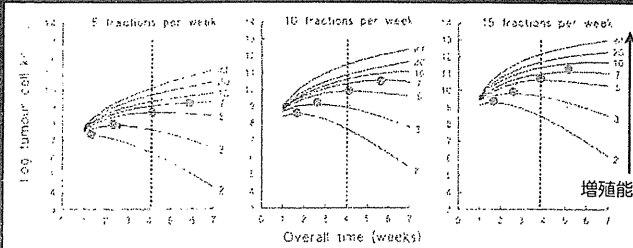
化学放射線治療後の遺残・再発に対する救済手術では、安全性を重視し慎重に適応を考慮する必要がある

頭頸部がんに対する 放射線治療の進歩と展望

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
秋元哲夫

腫瘍のclonogen doubling timeと分割・治療期間の相関

●：最大の腫瘍細胞死が得られるポイント



分割回数を多くして治療期間短縮すると抗腫瘍効果が高くなる

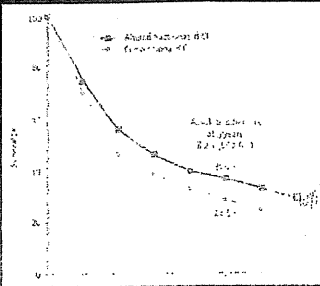
→ 加速過分割照射法が有効

通常分割照射 vs 多分割照射

トライアル	症例数	コントロール アーム	試験アーム	局所制御率の 向上(%)	試験アーム のタイプ
EORTC 22791	356	70Gy@2Gy @7週	1.15Gy bid: 80Gy@7週	19	過分割
RTOG 90-03	1073	70Gy@2Gy @7週	1.8/1.5Gy bid: 72Gy@7週	8.5	加速照射
RTOG 90-03	1073	70Gy@2Gy @7週	1.2Gy bid: 79Gy@7週	8.5	過分割
DAHANCA	1476	70Gy@2Gy @7週	2Gy qd: 70Gy@6週	10	加速照射

通常分割 vs. 多分割照射 - メタアナリシス -

Bourhis et al Lancet 2006; 368: 843-54



- ✦ 加速過分割照射法より過分割照射法で生存率向上の寄与が大きい
- ✦ 通常分割照射に比較して過分割照射法で5年で8%の生存率上昇
- ✦ 通常分割照射に比較して過分割照射法で5年で6.4%の局所制御率上昇

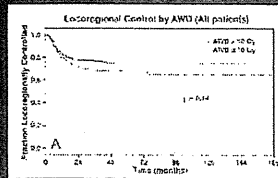
IMPACT OF AVERAGE WEEKLY DOSE OF RADIATION DURING RADIOTHERAPY ALONE OR CHEMORADIOTHERAPY IN HEAD AND NECK CANCER

AWD: Averaged weekly dose

Dragovic et al. Head and Neck 2010

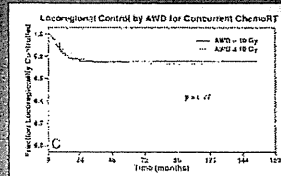
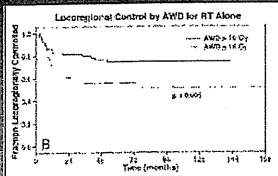
全例

601例の根治的な放射線治療を施行された頭頸部癌症例の解析



放射線治療単独

化学放射線療法



週間線量と治療成績

Dragovic et al. Head and Neck 2010

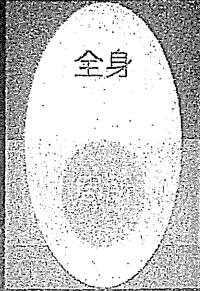
治療時期との相関

Treatment era	Radiation alone				Chemoradiotherapy			
	No. of patients	3-y LRC with AWD ≤ 10 Gy	3-y LRC with AWD > 10 Gy	p value	No. of patients	3-y LRC with AWD ≤ 10 Gy	3-y LRC with AWD > 10 Gy	p value
1995-2001	150	54.0%	77.0%	.054	158	73.8%	86.7%	.014
2002-2010	451	60.0%	84.2%	.002	272	75.9%	78.5%	.708
				Pooled across eras p = .009				Pooled across eras p = .718

原発部位による相違

Primary site	Radiation alone			Chemoradiotherapy		
	Decade (AWD)	No. of patients	3-y LRC p value	Primary site	No. of patients	3-y LRC p value
Larynx	≤ 10 Gy	81	82.6%	Larynx	43	70.7%
Larynx	> 10 Gy	37	85.9%	Larynx	43	83.1%
Oral cavity/hypopharynx	≤ 10 Gy	41	30.0%	Oral cavity/hypopharynx	117	72.5%
Oral cavity/hypopharynx	> 10 Gy	86	77.8%	Oral cavity/hypopharynx	103	76.1%
Hypopharynx	≤ 10 Gy	8	50.0%	Hypopharynx	16	81.0%
Hypopharynx	> 10 Gy	10	62.2%	Hypopharynx	17	83.1%

放射線と化学療法の併用



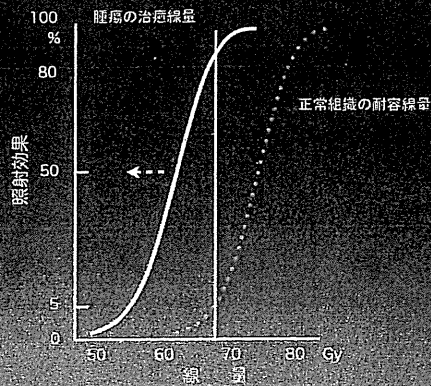
化学療法単独の効果

- ・ 潜在的転移病巣の制御（遠隔転移抑制）
- ・ 化学療法の有害事象
対象疾患の化学療法への感受性の理解
支持療法の重要性

放射線と化学療法の相互作用

- ・ 腫瘍に対する効果増強（局所制御向上）
- ・ 周囲正常組織への障害（有害事象も増加）
相互作用に対する理解とrationaleが重要

線量効果曲線



線量効果曲線

