

と考えられる。

### 3. TPF療法による集学的治療

TPFとFPを比較する第Ⅲ相試験でTPFはICの標準的レジメンと考えられるようになったが、ICを行わずにCCRTを施行する場合に対してTPFによるIC施行の優位性はいまだ十分に検証されていない。これに関してはHittらの第Ⅲ相試験やPaccagnellaらの第Ⅱ相試験がある。PaccagnellaらはstageⅢ又はⅣの進行がん101例にTPFをICとして3コース施行する場合と、ICを行わないでFP併用のCCRTを行う場合のランダム化比較第Ⅱ相試験を行い、CR率は各々21.3%, 50.0%とIC施行群で有意にCR率向上が見られたことを報告している<sup>17)</sup>。Hittらは2009年のASCOでICのあとCCRTを行う場合とCCRT単独とで比較した成績を発表した。439例をICとしてTPFを155例、FPを156例、CCRT単独を128例に施行した試験であるが、治療成功期間中央値がIC施行群で12.5か月、CCRT群で4.9か月、局所制御率が各々60.9%と44.5%となりIC施行群で有意に勝っていた。しかし、TPFによるICのCCRTに対する上乘せ効果については十分な解析が行われていない<sup>18)</sup>。このように現在のところ、進行頭頸部がんに対するCCRTのエビデンスと比較して、TPFによるICのあと化学放射線療法を行う場合のエビデンスは不十分と考えられている。効果的であるが毒性の強いTPFを導入化学療法として施行しその後、化学放射線療法を施行することによって進行頭頸部がん治療を成功に結びつけるためには適応となる症例を選んで施行することが必要である。BudachはTPFをICとして行うことによって治療成績を向上するためには、ICを行う症例の選択が必要であると報告しており、今後は患者の状態や腫瘍マーカーによって個別化治療が進むものと考えられる<sup>19)</sup>(表3)。

一方ではTPFをICとして施行してその後のCCRTでは副作用の少ないレジメンを検討する方向もある。TPFのあとに強力なCCRTを施行する場合は、通常では治療完遂率は50%程度に低下するといわれている。フランスで行われたTREMPLIN試験では、喉頭癌または下咽頭癌に対して喉頭温存を目指した第Ⅲ相試験を行っている。TPFの後、CDDPによる化学放射線療法を行った場合とセツキシマブ併用にCCRTを行った場合を比較しており、喉頭温存率は両者で差がなかったが、治療完遂率に関しては、CDDP併用で45%に対してセツキシマブを併用した放射線治療では71%と治療のコンプライアンスが向上したと報告している<sup>20)</sup>。

したがって、患者の状態とICで治療効果が期待できる原発部位や腫瘍の状態を判断して施行し、治療を安全

に完遂することが治療成績向上のために必要であると考えられる。強力なICを施行する判断基準は、将来、第Ⅲ相試験で明らかにすべき事項である。

### 今後の展望

TPF療法は第Ⅲ相試験によって、頭頸部がんに対するICの標準的レジメンとして考えられるようになってきた。今後は、TPF療法の高い効果によって、導入化学療法による生存期間延長に対する有用性がさらに証明される可能性がある。一方、FPにDOCを加えることによって毒性が強くなることが問題であり、特に好中球減少に対してG-CSFを使用するなど補助療法が重要である。進行頭頸部がんICとしてTPFを行う場合に後続のCCRTは、毒性の制御が容易で完遂率の高いものであることが必要と考えられる。

進行頭頸部がんの標準治療としてCCRTがあるが、TPFによるICでさらに治療効果を高めるためにはCCRTが中断することなく安全に完遂できることが条件となる。そのような観点から、セツキシマブなど分子標的薬剤の導入によってICのあとのCCRTに併用する薬剤もCDDP中心から変化する可能性が考えられる。

### 文 献

- 1) Wolf GT, Forastiere A, Ang K, *et al*: Workshop report: organ preservation strategies in advanced head and neck cancer-current status and future directions. *Head and Neck* 21: 689-693, 1999.
- 2) Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324: 1685-1690, 1991.
- 3) 藤井正人, 大野芳裕, 神崎 仁: 頭頸部癌に対するCDDPと5-FU併用療法におけるCDDP単回投与と5分割投与の比較. *J Jpn Soc Cancer Ther* 30: 1835-1839, 1995.
- 4) Inuyama Y, Kataura A, Togawa K, *et al*: Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 26(1): 107-116, 1999.
- 5) Baur M, Kienzer HR, Schweiger J, *et al*: Docetaxel/cisplatin as first-line chemotherapy in patients with head and neck carcinoma: a phase II trial. *Cancer* 94(11): 2953-2958, 2002.
- 6) Caponigro F, Massa E, Manzione L, *et al*: Docetaxel and cisplatin in locally advanced or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase II study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG). *Ann Oncol* 12(2): 199-202, 2001.
- 7) Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, *et al*: Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 20(6): 1593-1599, 2002.
- 8) Colevas AD, Norris RB, Tishler MP, *et al*: Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 17: 3505-3511, 1999.
- 9) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, *et al*: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated in-

- dividual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 355(9208):949-955, 2000.
- 10) Pignon JP, le Maître A, Maillard E, *et al*: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92(1):4-14, 2009.
  - 11) Monnerat C, Faivre S, Temam S, *et al*: End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *Ann Oncol* 13(7):995-1006, 2002.
  - 12) Colevas AD, Noris CM, Tishler RB, *et al*: Phase I / II trial of outpatient docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin (opTPFL) as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Am J Clin Oncol* 125: 153-159, 2002.
  - 13) Haddad R, Colevas AD, Tishler R, *et al*: Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: the Dana Farber Cancer Institute experience. *Cancer* 97: 412-418, 2003.
  - 14) Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, *et al*: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357(17): 1695-1704, 2007.
  - 15) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, *et al*: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357(17): 1705-1715, 2007.
  - 16) Lorch JH, Golubeva O, Haddad RI, *et al*: Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 12(2): 153-159, 2011.
  - 17) Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, *et al*: Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 21: 1515-1522, 2010.
  - 18) Hitt R, Grau JJ, A. Lopez-Pousa, *et al*: Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU follow by chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC) JCO 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 27(15) S (May 20 Supplement): 6009, 2009.
  - 19) Budach V: TPF Sequential Therapy: When and Whom? *The Oncologist* 15(suppl 3): 13-18, 2010.
  - 20) Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, *et al*: Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study. JCO 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 27(15) S (May 20 Supplement): 6010, 2009.
-

