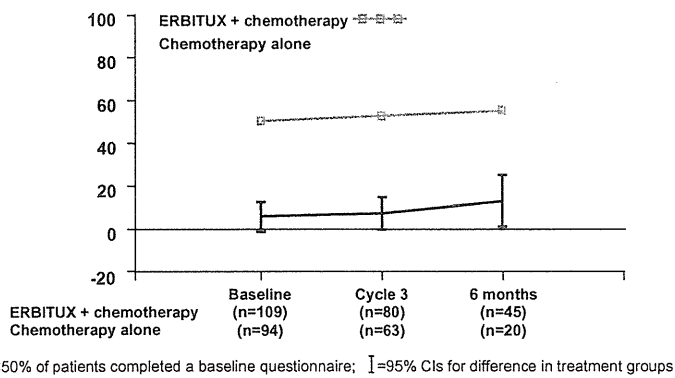
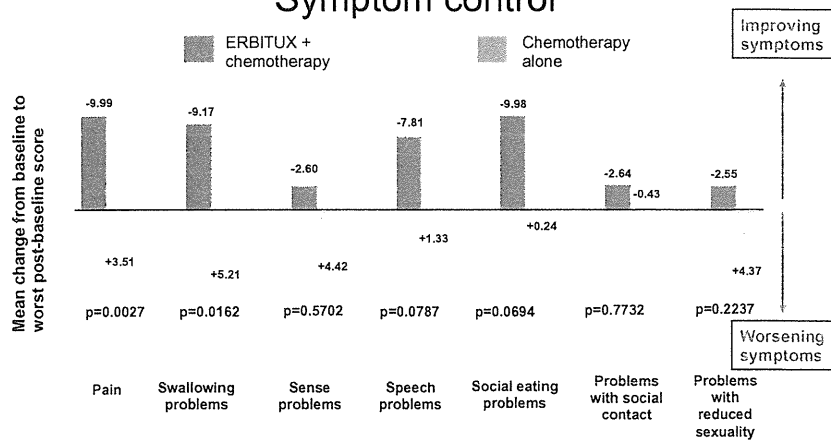


ERBITUX + platinum-based chemotherapy in recurrent/metastatic SCCHN Global health status/QoL



Mesia et al. Ann Oncol 2010;21:1967-1973

ERBITUX + platinum-based chemotherapy in recurrent/metastatic SCCHN Symptom control



Rivera Herrero et al. Ann Oncol 2008;19(suppl 18):Abstract 693PD

2) 国内における臨床試験

第Ⅲ相試験の結果から国内での頭頸部がんに対する cetuximab の効能追加を目指して、遠隔再発頭頸部扁平上皮癌を対象とした PF + cetuximab の第Ⅱ相試験 (056 試験) が実施された。奏効割合 36.4%(12/33)、PFS 中央値 4.1、全生存期間中央値 12.8 ヶ月と良好な結果が得られ、また毒性に関しては管理可能であり、治療関連死亡も認められず、認容可能であった。以

上から日本人局所進行頭頸部扁平上皮癌患者に対する PF+Cetuximab は、十分な忍容性を有する有効な治療法であると結論されている。

局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する Cetuximab

1) 海外における臨床試験

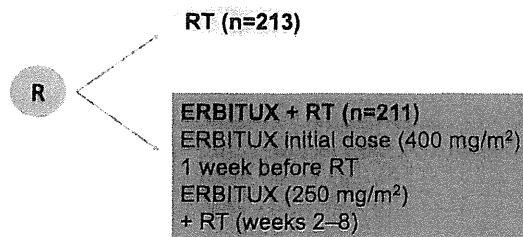
Cetuximab は基礎的実験により放射線増感作用を有することが報告されている。Bonner らは 2006 年に中下咽頭・喉頭の Stage III/IV の局所進行扁平上皮癌を対象に RT に cetuximab を上乗せする意義を検証した第Ⅲ相試験の結果を報告した³。局所制御期間中央値は Cetuximab と RT 同時併用群(cetuximab+RT)で 24.4 ヶ月、RT 単独群で 14.9 ヶ月と cetuximab+RT 群で有意に良好であった (HR 0.68, p=0.005)。median OS も cetuximab+RT 群で 49 ヶ月、RT 単独群で 29.3 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、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された。標準治療である化学放射線療法との優劣は不明であるが、現在、局所進行頭頸部癌の治療のオプションと認識されている。 Grade2 以上の皮疹が出現した方が予後良好であることも報告されており、皮疹管理を十分に行い継続することが重要である。

ERBITUX + RT in locally advanced SCCHN Study design

Stage III and IV
non-metastatic
SCCHN
(n=424)

Stratified by

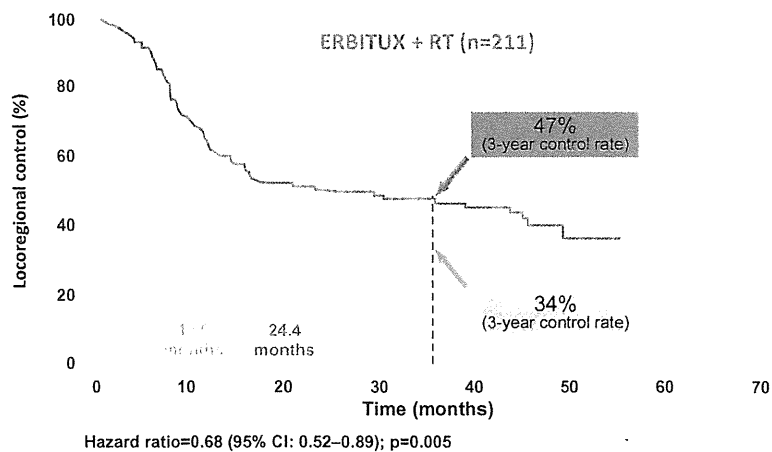
- Karnofsky PS
- Nodal involvement
- Tumor stage
- RT regimens



*Investigators' choice

Bonner et al. *N Eng J Med* 2006; 354:567-578

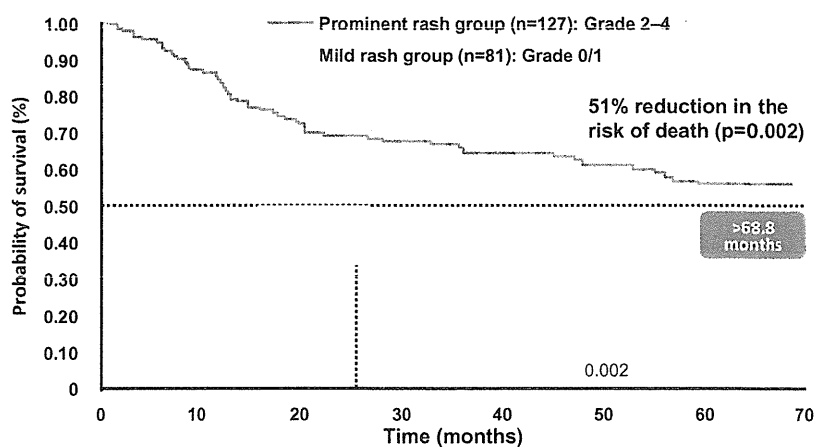
ERBITUX + RT in locally advanced SCCHN Locoregional control



Bonner et al. *N Eng J Med* 2006; 354:567-578

ERBITUX + RT in locally advanced SCCHN Skin rash grade and survival

Development of skin rash is a strong predictive factor for prolonged survival



Bonner et al. *Lancet Oncol* 2010; 11:21-28

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。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 の上乘せ効果を検証する第Ⅲ相比較試験 (RTOG0522) が実施され、2011 年の ASCO にてその結果が報告された⁴(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 1)、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。この結果から 化学放射線療法に cetuximab を併用することは推奨されていない。

Fig 2. RTOG0522 study design

RTOG 0522: Study Design

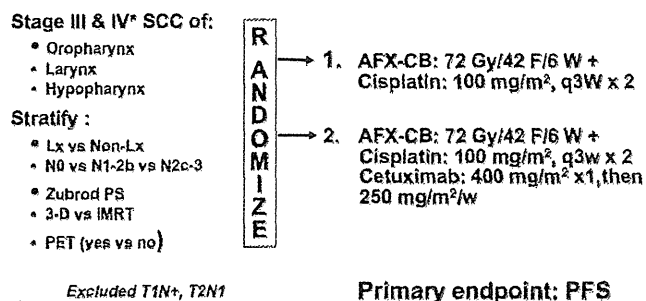
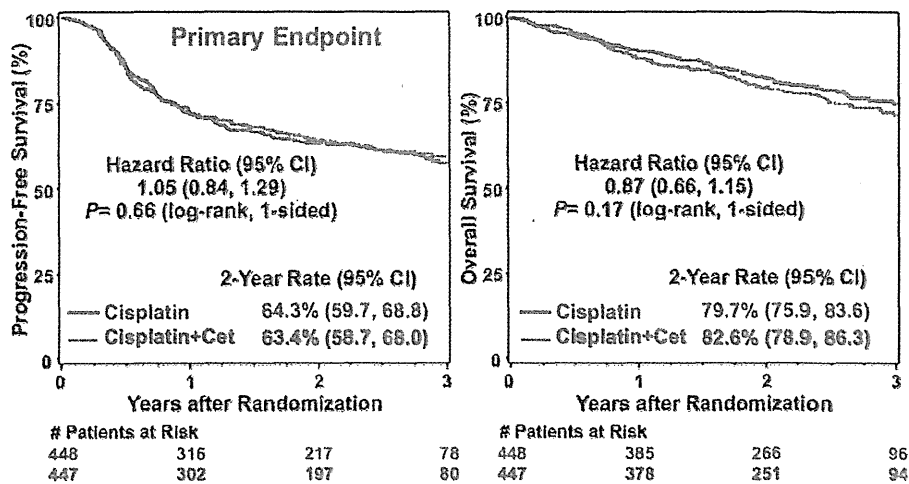


Table 1. RTOG 急性毒性

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

RTOG 0522 Progression-Free Survival & Overall Survival



2) 国内における臨床試験

日本人 Stage III/IV の局所進行頭頸部扁平上皮癌患者 22 例を対象に、Cetuximab (400 mg/m²[第 1 週]、250 mg/m² [第 2~7 週]) +RT (72.0 Gy[42 回、6 週間]、同時追加照射法) に関する第 II 相試験 (053 試験)¹⁷⁾ が実施され、忍容性 (治療完遂率) と、安全性 (有害事象) 及び有効性 (抗腫瘍効果) について検討された。その結果、全 22 例の治療完遂率は 100% であり、有害事象は予測できる範囲内かつ忍容できるもので、grade 3/4 の有害事象としては粘膜の炎症 (16 例; 72.7%)、皮膚炎 (6 例; 27.8%)、感染 (5 例; 22.7%)、口内炎 (5 例; 22.7%) 及び放射線皮膚損傷 (5 例; 22.7%) などが発現した。治験終了後 8 週時点での奏効率 (CR+PR) は 81.8% であった。

本試験と海外第 III 相試験 (Bonner trial) の結果とを比較し、治療完遂率 (100% 対 94.0%)、抗腫瘍効果 (81.8% 対 79.5%)、有害事象 (皮膚症状 [100% 対 91.5%]、粘膜炎 [86.4% 対 89.7%]、嚥下障害 [40.9% 対 65.8%]、感染 [63.6% 対 69.2%]) に関して、大きな相違はみられず、日本人に対する有効性と安全性プロファイルは、海外で行われた第 III 相臨床試験の結果と同様であり、初発の日本人局所進行頭頸部扁平上皮癌患者に対する Cetuximab+RT は、十分な忍容性を有する有効な治療法であると結論されている。

おわりに

Cetuximab には従来の抗がん剤とは異なる毒性（皮疹、infusion reaction など）が認められるので、患者の QOL を損なうことなく治療継続するには十分な毒性管理方法を習得する必要がある。

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。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、ドラッグラグが生じている。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. Vermorcken JB, Mesia R, Rivera F, et al: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116-27, 2008
2. Mesia R, Rivera F, Kawecki A, et al: Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 21:1967-73, 2010
3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-78, 2006
4. Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, 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* 29:abstr 5500, 2011

本日の内容

- ▶ **JCOG1008試験の背景**
- ▶ **JCOG1008試験の概要**
- ▶ **EORTC Head and Neck Cancer Group との共同試験計画**
- ▶ **おわりに: JCOG1008試験の意義**

JCOG

本日の内容

- ▶ **JCOG1008試験の背景**
- ▶ **JCOG1008試験の概要**
- ▶ **EORTC Head and Neck Cancer Group との共同試験計画**
- ▶ **おわりに: JCOG1008試験の意義**

JCOG

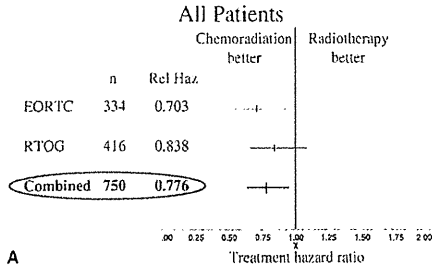
術後補助化学放射線療法のエビデンス

		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

EORTC 22931とRTOG 9501の統合解析



➤ 術後補助化学放射線療法は生存期間の改善に寄与する！

Bernier, Cooper et al. HEAD AND NECK 2005

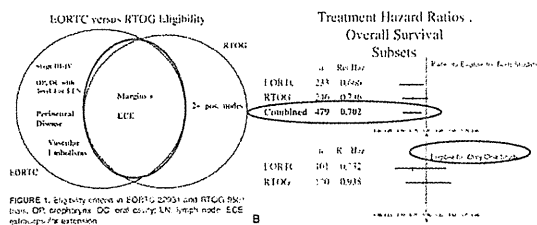
代表的な術後化学放射線療法の Pooled analysis

Author	Subjects	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

➤ 局所再発リスクを41%低下させる。 RR: 0.59 (0.47-0.75)
 ➤ 死亡リスクを20%低下させる。 RR: 0.80 (0.71-0.90)

Winquist et al. HEAD AND NECK 2007

術後再発高リスク因子とは？



➤ Major Risk: 顕微鏡的断端陽性と節外浸潤陽性の場合にメリットが大きい！

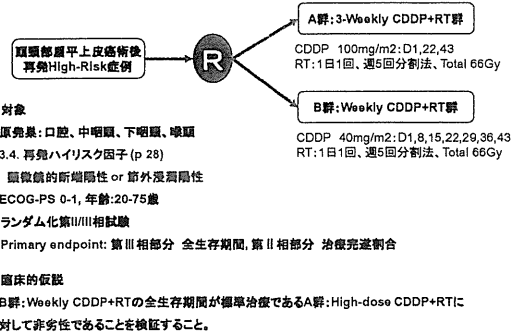
Bernier, Cooper et al. HEAD AND NECK 2005

本日の内容

- ※ JCOG1008試験の背景
- ▼ **JCOG1008試験の概要**
- ※ FORTIC Head and Neck Case of Group 2の意向試験詳細
- ※ 非推奨 JCOG1008試験の意義

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

試験デザイン



JCOG 1008: Main Eligibility Criteria

- 適格規準
 - 組織学的に扁平上皮癌と確認されている
 - 原発巣: 口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭
 - Stage III, IVA, or IVB (UICC 7th)
 - 以下の再発リスク因子のいずれかを有する
 - 顕微鏡的断端陽性 (Margin status: <5 mm)
 - 節外浸潤陽性
 - 根治切除後 56 日以内である
 - 20歳以上、75歳以下
 - 主要臓器機能が保たれている
 - 放射線治療、化学療法、ホルモン療法の既往がない

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

本日の内容

- ※ JCOG1008試験の背景
- ※ JCOG1008試験の概要
- ※ EORTC Head and Neck Cancer Group との共同試験計画
- ※ おわりに: JCOG1008試験の意義

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

本日の内容

- ※ JCOG1008試験の意義
- ※ JCOG1008試験の概要
- ※ EORTC Head and Neck Cancer Group との共同試験計画
- ※ おわりに: JCOG1008試験の意義

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

EORTC HEAD & NECK CANCER GROUP MEETING
14-15 Sep 2012 in Porto

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

EORTC
European Organisation for
Research and Treatment of Cancer

Phase II/III Trial of Postoperative Chemoradiotherapy
Comparing 3-weekly Cisplatin with Weekly Cisplatin
in High-risk Patients with SCCHN
JCOG 1008

Naomi Kiyota, MD
Assistant Professor
Department of Medical Oncology and Hematology,
Kobe University Hospital, Japan

EORTCとの国際共同試験計画

経緯

- ▶ EORTC Head and Neck Group meeting への定期的参加
 - ▶ 年に2回(3月、10月頃)開催
 - ▶ Group Chair:
 - 2006-2008年 Professor Jan Vermorken
 - 2009-2011年 Professor Hans Langendijk
 - 2012年- Professor Lisa Licitra
 - ▶ 2008年11月: Londonでの開催以降定期的に参加
- ▶ 2011年10月 EORTC HNG Group meeting in Milan
 - ▶ JCOG1008試験の紹介、共同試験の提案
 - ▶ Group meeting では賛成多数で共同試験を行う方針で調整へ
 - ▶ 実際にEORTC HNGIにおける次期試験候補の一つ
- ▶ 2011年12月: JCOG data centerでHans先生を交えて議論
- ▶ 2012年3月: Group meeting (Brussels)で実現に向けての準備開始



EORTC Head and Neck Group meeting in Porto



活発な議論は自由な雰囲気から: 理想の班会議



EORTCとの国際共同試験計画

- 現在想定している共同試験計画
 - ▶ 2 study, 2 protocol で行う
 - ※ JCOG, EORTCで、ほぼ同じプロトコルを別々に行う。
 - ※ 各試験終了後に予定した統合解析を行う。
 - 各試験の統計学的な検出力は高くない
 - 統合解析することで、これを解決する手法
 - ※ 他国と共同でやる場合、運用面で現実的。

JCOG

EORTC

EORTCとの国際共同試験計画

- EORTC と JCOG の国際共同試験におけるサンプルサイズ

Primary Endpoint	RFS	RFS	OS
Sample Size	204 pts (140 events) → 220 pts	372 pts (254 events) → 380 pts	600 pts (382 events)
Estimated Survival test vs. standard	3-year RFS 54% vs. 51%	3-year RFS 54% vs. 51%	5-year OS 52% vs. 49%
Non-inferiority margin	10%	10%	6%
alpha	0.05 (one-sided)	0.05 (one-sided)	0.05 (one-sided)
Power	0.7	0.9	0.8
Accrual period	5 years	5 years	5 years
Follow-up period	3 years	3 years	5 years

JCOG

EORTC

本日の内容

- ▶ JCOG1008試験の背景
- ▶ JCOG1008試験の概要
- ▶ EORTC Head and Neck Cancer Group との共同試験計画
- ▶ おわりに: JCOG1008試験の意義

JCOG

本日の内容

- JCOG 1008試験の背景
- JCOG1008試験の概要
- EORTC Head and Neck Cancer Groupとの共同試験計画
- **おわりに: JCOG1008試験の意義**

JCOG

JCOG1008試験の意義

- 3-Weekly CDDP+RTとWeekly CDDP+RTの比較試験は**世界初の試み**
 - 標準治療: 3-Weekly CDDP+RT
 - 多くの第3相試験で、その有効性は証明
 - 一方で、コンプライアンスが不十分
 - 試験治療: Weekly CDDP+RT
 - 前向き試験のデータは少ない
 - 骨髄抑制や腎障害などが軽く、コンプライアンスが良好
 - Less toxicな術後補助療法の開発
 - 術後化学放射線療法の普及
- EORTCとの国際共同試験は**日本初の試み!!**
 - 予定登録数を増やすことができる
 - 統計学的検出力を上げることができる
 - 非劣性マージンを小さくできる
 - 患者数が少ない癌腫の治療開発において共同試験は魅力的な解決法

JCOG



Acknowledgements

- EORTC Head and Neck Cancer Group
 - Professor Lisa Licitra
 - Professor Hans Langendijk
 - Professor Jan Baptist Vermorken
- Japan Clinical Oncology Group: JCOG
 - Makoto Tahara
 - Takeshi Kodaira
 - Sadamoto Zenda
 - Kenichi Nakamura
 - Masato Fujii
- My colleagues at Kobe University Hospital
- My family

JCOG



進行頭頸部がんに対する集学的治療としての薬物治療と放射線療法
 —実臨床での実践にむけて—

主 催
 厚生労働科学研究（がん臨床研究）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
 共 催
 公益財団法人 日本のがん協会

上顎癌に対する動注化学療法

本間 明宏

北海道大学大学院医学研究科
 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野

平成24年11月16日（金）
 国立病院機構東京医療センター

上顎癌に対する動注化学療法

- 上顎洞癌に対する動注化学療法 総論
- 超選択的動注化学療法
- JCOG観察研究の紹介
- JCOG第111相臨床試験(PC1212)の紹介

上顎洞癌の治療成績

		SCC	T3	T4	T4a	T4b
Cantu G (ミラノ) (2008)	主に手術+RT	45.2% (n=156)	50.5% (n=37)	35.9% (n=206)		
Bhattacharyya N (2003)	全米のデータベース (1988-98)	29.3% (n=401)	39.8% (n=169)	28.9% (n=335)		
Hinerman RW (フロリダ) (2010)	RT:59%、手術+RT:41% (1969-2006)	30% (n=54)				
Bristol LJ (MD Anderson) (2007)	手術→RT (1969-2002)	49% (n=89)	57% (n=47)	50% (n=77)		
癌研 (2009)	過IA-RT→全摘		62.2% (n=40)		59.3% (n=59)	33.3% (n=12)
自治医大 (2009)	過IA-RT→保存的手術	73%	78%		61%	56%
山形大 (2011)	過IA-RT→手術	77.8% (n=33)	84.6% (n=13)	73.9% (n=23)		
北大 (2011)	過IA-RT (1999.10-2010.6)	73.3% (n=48)	70% (n=13)		83.3% (n=23)	55.0% (n=13)
東北大 (2009)	過IA-RT (→手術)	66.1%	68% (n=36)	66% (n=29)		

日本の上顎洞癌の治療成績が良い理由
は、

- かつては、上顎洞癌の約30%を占める
くらい症例数が多かった（現在は約3%）
— 経験が豊富なため？
- 手術が日本の耳鼻咽喉科/頭頸部外科医
は上手？
- 動注化学療法の効果？
- 実はそんなことはない？

頭頸部癌に対する動注化学療法の歴史

- 1950 Klopp nitrogen mustard (NH₂)
効果(+), 局所毒性(++)
- 1958 Sullivan
methotrexate (MTX), citrovorum factor (Leucovorin)
- 1960年代前半 鳥取大(近藤 1962)、
慶応大(三宅、犬山 1963)、東京大(佐藤、高橋 1963)
- 1992 Robbins KT (Univ. of Tennessee)
Superselective arterial infusion of decadose CDDP
- 1993 Robbins KT
上述の方法と放射線を同時併用
進行癌でCR率 90 %

“三者併用療法”

COMBINED SURGERY, RADIOTHERAPY, AND
REGIONAL CHEMOTHERAPY IN CARCINOMA
OF THE PARANASAL SINUSES

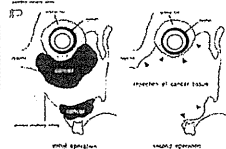
YASUO SATO, MD,* MAMORU MORITA, MD,¹ HIRO-OMI TAKAHASHI, MD²
NORITOSHI WATANABE, MD,³ AND ICHIRO KIRIKAE, MD⁴

Cancer 1970;25:571-9

動注 (5FU)

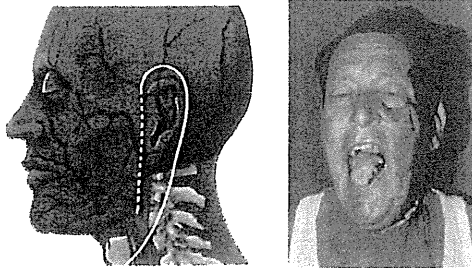
手術

照射

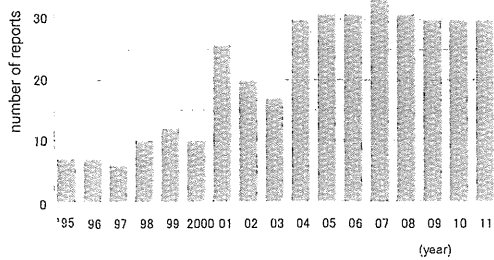


Nishino H, et al. Cancer 2000;89:1925-32

Classical IA chemotherapy



頭頸部癌学会における動注関連の発表数



日本における動注化学療法

- 投与経路：浅側頭動脈経由、大腿動脈経由
- 選択性：外頸動脈内にカテーテルを留置、超選択的
- 投与方法：持続動注、短時間で動注
- 動注の薬剤：シスプラチン、ドセタキセル、カルボプラチン、5FU、多剤併用など
- 位置づけ：照射との同時併用、術前治療、再発例への治療 など

様々な方法で行われているのが現状
