

20122/0/6B

厚生労働省科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 藤 井 正 人

平成25年（2013）年5月

厚生労働省科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 藤 井 正 人

平成25年（2013）年5月

目次

I. 総合研究報告

| | | |
|---|-------|----|
| 進行頭頸部がんに対する化学放射線療法 | ----- | 1 |
| を中心とした集学的治療の開発に関する研究 | | |
| 藤井正人 | | |
| (資料) モニタリングレポート JCOG0706 (phase II) | ----- | 31 |
| (資料) モニタリングレポート JCOG1008 (phase II/III) | ----- | 57 |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 61 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷 | ----- | 73 |

1. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

（総合）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

研究代表者 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

本研究の主たるプロトコルである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施設で多施設共同第II相試験として開始された。登録は平成20年7月28日に開始され、平成22年7月2日に登録が終了した。症例は男性43例、女性2例で中咽頭癌26例、下咽頭癌15例、喉頭癌4例であった。高分化扁平上皮癌が10例、中分化が17例、低分化が10例であった。主たる解析は平成24年2月に行われた。Primary endpointである腫瘍完全消失割合は、中央判定の結果64.4%であった。その内訳は、CR8例、goodPR21例、PR9例であった。2012年11月のモニタリングレポートでは3年の全生存割合は67.7%、3年無増悪生存割合は60.0%であった。グレード3以上の副作用は粘膜炎が46.7%、嚥下障害が46.7%、食欲不振が42.2%、放射線皮膚炎が26.7%、好中球現象が26.7%であり重篤な副作用はなかった。

本試験は、primary endpointとして設定した腫瘍完全消失割合は60%を上回る成績であり、本レジメンは今後第III相試験を施行し標準治療としての確立を目指すべきと考えられた。今後の第III相試験を踏まえて、「頭頸部がんに対する集学的治療としての薬物療法と放射線療法」と題してシンポジウムを行った。今後の頭頸部癌治療に重要な位置をしめると考えられる分子標的薬剤の導入についても検討を行った。化学放射線療法が多職種協力の協力で成り立つことから、医師、看護師、そのほかの医療従事者、医療情報関係者と様々な方面からの参加を得た。後半にはアンサーパッドを用いた全員参加型のパネルディスカッションで標準的治療と様々な治療法の選択、その場合の支持療法や治療結果、QOLの評価法に関する実践に基づいた討議が行われた。術後の化学放射線療法に関してはJCOG1008「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発High-Risk患者に対する3-Weekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法とWeekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第II/III相試験」として平成22年10月にプロトコル承認となり、登録が開始された。

本研究により、毎年シンポジウムがおこなわれ進行頭頸部癌に対する集学的治療について討議がなされた。また、進行上顎洞癌に対する多施設研究のプロトコルの検討が開始された。

分担研究者氏名・所属研究機関及び
職名

藤井正人 国立病院機構東京医療セ
ンター耳鼻咽喉科 部長

田原 信 国立がん研究センター東
病院 頭頸部腫内科 副科長

清田尚臣 神戸大学大学院医学研究
科腫瘍内科助教

全田貞幹 国立がん研究センター病
院 粒子線医学開発部 医員

本間明宏 北海道大学大学院医学研
究科耳鼻咽喉科 准教授

松浦一登 宮城県立がんセンター耳
鼻咽喉科 部長

岩江信法 兵庫県立がんセンター頭
頸部外科 部長

A. 研究目的

本研究の主たるプロトコールとして
進行頭頸部がんを対象に、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。さら
に、進行頭頸部癌に対する導入化学療法、

術後の化学放射線療法について JCOG プ
ロトコールを作成する準備を行う。同時
に、頭頸部がんに対する化学放射線療法
の標準化のためのシンポジウムを行い
今後の新規治療開発に関して検討する。

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。

そこで我々はJCOG0706（根治切除不能な
局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象に、S-1
とCisplatin (CDDP) を同時併用する化学放
射線療法の第 II 相試験）を実施し、主たる解
析についてはすでにASCO2012にて発表した。

遺残・再発に対する救済手術による合併症の発生頻度は、全体で33～61%、喉頭を含めた切除の場合は33～64%、頸部郭清のみの場合は31～50%と、喉頭を含めた切除で合併症がやや増加することが示唆されている。

厚生労働省がん研究助成金による吉野班(17-4)によって「中・下咽頭癌、喉頭癌に対する化学放射線療法後の救済手術の検討」が行われ、2007年頭頸部癌学会で報告された。2001年から2006年に9施設において中・下咽頭癌、喉頭癌に対して化学放射線療法が行われ、その後救済手術が施行された155名を対象に調査が行われた。この救済手術には遺残、再発のいずれに対するものも含まれている。化学療法は5-FUとCDDPを中心とした多剤併用療法であり、化学療法の投与経路は、静脈内投与94名、動脈内投与が15名であった。静脈投与の94名中、手術操作が困難と判定されたのは15名(16.0%)であり、そのうち4名が非常に困難と判定された。創部合併症は32.7%(49/150)に認められ、2名が治療関連死した。動脈内投与も含めると6名が手術操作が非常に困難と判定されたが、いずれも照射2年以内の患者であった。この6名のうち5名に創部合併症が、2名に治

療関連死が認められたことから、照射後早期は合併症のリスクが高いことが示唆された。

2000年から2005年の6年間に国立がんセンター東病院で下咽頭・頸部食道癌に対する咽喉食摘後の遊離空腸移植術を施行した160名(術前治療なし群107名、放射線治療群29名、化学放射線療法群24名)をretrospectiveに検討した結果、局所合併症の発生頻度は術前治療なし群32名(29.9%)、放射線治療群7名(24.1%)、化学放射線療法群6名(25.0%)で、発生頻度に統計学的な有意差は認められなかった。一方、腸管全壊死、血栓形成、創部感染、血腫、リンパ漏、頸部皮弁壊死の各々の発生頻度に有意差は認められなかったが、瘻孔の発生頻度は、術前治療なし群4名(3.7%)、放射線治療群3名(10.3%)、化学放射線療法群4名(16.7%)であり、化学放射線療法群で高い傾向にあった。特に化学放射線療法後に救済手術を行った場合には、創傷治癒が遅延することや、未治療患者と比べて全身状態が不良であることを原因として、ひとたび合併症を生じると患

者に非常に大きな負担を強いることも予想される。したがって、救済手術の適応は十分検討を行った上で決定すべきである。そのため、本試験では救済手術実施可能規準を定めて、救済手術の適応を慎重に検討することとした。また、長期予後と晩期毒性についても検討した

一方、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 が有用であるかも検討された。さらに、JCOG1008 局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発ハイリスク患者に対する 3-Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法と Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験が開始された。

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) を行い追跡調査により生存割合を検討する。

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。

年次計画に従って、平成 24 年度は、主たる解析の後、生存追跡をおこなった。その結果は平成 24 年度の ASCO で発表された。

【実施したプロトコール治療】

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 (2hr) 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する。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。

主たる解析結果: JCOG データセンターにおいて平成 24 年 2 月に行われた。今後、平成 25 年まで追記調査を行い、生存割合の検討が行われる。

研究組織; JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ) 平成 23 年 4 月から JCOG 頭頸部がんグループで施行。

対象の主な適格規準は、以下の通りである。

- 1) 原発巣が組織学的に扁平上皮癌と確認されている。
- 2) 中咽頭、喉頭、下咽頭のいずれかに原発を有する。
- 3) 原発巣または頸部リンパ節転移巣が以下の①~③をいずれかを満たす。

① 原発巣または頸部リンパ節転移巣が頸動脈、頭蓋底あるいは頸椎 (椎前筋も含める) に浸潤している。

② N2cまたはN3である。

③ 原発巣が中咽頭かつT4である。

4) 遠隔臓器転移を認めない (cM0) 。

5) 登録時の年齢が20歳以上75歳以下。

6) RECISTでの測定可能病変*を有する。

7) 主要な臓器機能が保持されている。

方法

1) プロトコール治療は以下のとおり。

- ・ 化学放射線療法
- ・ 追加化学療法

上記の2つの治療の終了をもって、プロトコール治療完了とする。

ただし、腫瘍残存が疑われ救済手術可能と判断された場合には救済手術終了をもってプロトコール治療完了とする。

◆ 化学放射線療法

1) S-1: 60mg/m² を各コース開始日 (day1, 36) から 1 日 2 回朝食後と夕食後に 14 日間内服する。(治療に伴う粘膜炎などの有害事象により S-1 をカプセルのまま内服が困難なときは、崩壊懸濁法により投与することを許容する)

2) CDDP: 各コース 8 日目から (day 8, 43) に 20mg/m² を 2 時間かけて点滴静注にて 4 日間投与する。

3) 放射線治療は化学療法 1 コース目の Day1 に開始する。予定休止期間は設けない。1 回 2 Gy、1 日 1 回、週 5 回、計 35 回、総線量 70 Gy。

◆ 追加化学療法

化学放射線療法後に治療効果認められた場合は、以下のスケジュールで追加化学療法を施行する。

1) S-1: 60mg/m² を、各コース開始日 (day 78, 108) から 1 日 2 回朝食後と夕食後に 14 日間内服する。

2) CDDP: 各コース 8 日目から (day 85, 115) に 20mg/m² を 2 時間かけて点滴静注にて 4 日間投与する。

◆ 遺残に対する救済手術

追加化学療法 2 コース終了後 4 週目の 2 回目の効果判定時に総合効果が「縮小 (PR)」、「不変 (SD)」、「増悪 (PD)」と判定された際には、以下の 1) の条件をすべて満たす場合、規準を満たしてから 4 か月以内に救済手術を実施する。1) の条件を 1 つでも満

たさない場合には、プロトコール治療中止とし、後治療自由とする。救済

手術を行うにあたっては原則として 2) の条件をすべて満たすことを確認する。

1) 救済手術実施可能規準

① 以下のいずれかを満たし、プロトコール期間中の原発巣あるいは頸部リンパ節の腫瘍残存と診断される。

ただし、可能な限り、生検あるいは細胞診にて腫瘍の存在を確認することが望ましい。

i) 追加化学療法 2 コース終了後 4 週目の 2 回目の効果判定時に総合効果「不変 (SD)」、「増悪 (PD)」と判定

ii) 追加化学療法 2 コース終了後 4 週目の 2 回目の効果判定時に総合効果「縮小 (PR)」と判定され、その後 3 回目の効果判定時に「縮小 (PR)」、「不変 (SD)」、「増悪 (PD)」と判定

iii) 追加化学療法 2 コース終了後 4 週目の 2 回目の効果判定時に総合効果「完全奏効 (CR)」、「瘢痕化 (good PR)」と判定され、その後の confirmation のための 3 回目の効果判定時に「縮小 (PR)」、「不変 (SD)」、「増悪 (PD)」と判定

iv) 3 回目の効果判定時に初めて「完全奏効 (CR)」、「癒痕化 (good PR)」と判定され、その後のconfirmation のための4 回目の効果判定時に「縮小 (PR)」、「不変 (SD)」、「増悪 (PD)」と判定

② 残存した腫瘍が切除可能と判断される

③ 放射線皮膚炎による頸部の癒痕形成が著明ではなく、頸部郭清が可能と判断される

④ 明らかな遠隔転移を有さない (cM0)

統計的事項

閾値腫瘍消失割合40%、期待腫瘍消失割合60%とする。試験全体での片側有意水準 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.1$ (検出力90%) とした。本試験ではSWOG の2stage design に準じた方法を採用し、1 段階目で対立仮説に対して行う検定の片側有意水準0.02、2 段階目で帰無仮説に対して行う検定の片側有意水準0.105 とする。以上のパラメータより、必要解析対象者数を求めると1 段階目25 名、2 段階目20 名の計45 名となった。

。

【シンポジウム 頭頸部がんに対する化

学放射線療法の標準化と実践】

化学放射線療法の標準化に関するシンポジウムを行った。今後導入される分子標的薬剤に関する検討も行い新規治療開発に関する検討を行った。【術後ハイリスク症例に対する化学放射線療法】

JCOG1008 「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発High-Risk患者に対する3-Weekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法とWeekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験」プロトコールを作成しコンセプト承認となりプロトコールを作成した。平成24年度に登録開始となる。

(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. 研究成果

(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。) 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ール治療とし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ール治療中止、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症例登録の完了と主たる解析
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。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。主たる解析は平成24年2月に行われた。Primary endpointである腫瘍完全消失割合は、中央判定の結果64.4%であった。その内訳は、CR8例、goodPR21例、PR9例であった。2012年11月のモニタリングレポートでは3年の全生存割合は67.7%、3年無増悪生存割合は60.0%であった。グレード3以上の副作用は粘膜炎が46.7%、嚥下障害が46.7%、食欲不振が42.2%、放射線皮膚炎が26.7%、好中球現象が26.7%であり重篤な副作用はなかった。

救済手術は7例に行われた。術中の合併症として術中損傷-頸動脈grade2が一例のみであった。術後の合併症は、創傷合併症-非感染grade3、grade1がそれぞれ一例、発熱grade2が一例、grade1が2例、皮弁の部分壊死は一例のみ、術後肺炎も認められなかった。プロトコール治療終了後のgrade3以上の有害事象は、嚥下障害(11.1%)、唾液腺の変化(6.7%)、口腔内乾燥(4.4%)、喉頭浮腫(4.4%)、歯(4.4%)であった。

観察期間中央値が3年に達していないが、3年生存割合67.7%と根治切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象とした臨床試験結果としては良好な結果である。晩期毒性も懸念されたが、grade3以上のもので20%を超えるものは認められなかったが、嚥下障害、口腔内乾燥、唾液腺変化と放射線療法によるものが認められた。現在、これらの毒性軽減に対してIMRTの有用性が報告されており、我が国での普及を期待したい。救済手術の合併症が懸念されたが、救済手術を施行した7例全例が安全に施行でき、重篤な合併症も認められなかった。救済手術の経験豊富な施設で実施したことが影響したものと思われる。

根治切除局所頭頸部癌に対してS-1+CDDPを同時併用とする化学放射線療法は認容性があり、抗腫瘍効果、生存も良好な結果であった。救済手術も安全に実施可能であったことから、今後も検討に値する治療法と思われる

(3) 術後に再発ハイリスクと判断された症例に対する化学放射線療法の開発 JCOGにおいて、新規プロトコールとして「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発 High-Risk 患者に対する High dose CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法と weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験」を計画している。

本試験を施行する前の実施可能性についての検討では、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 の実施可能性試験の最終解析結果を報告する。

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。本試験の最終解析結果から、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を示され、英文誌に報告した(Jpn J Clin Oncol. 2012 Oct;42(10):927-33.)。

JCOG1008 局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発ハイリスク患者に対する3-Weekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法とWeekly CDDPを同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験

上記に示した先行研究にて、海外の標準治療が日本人でも実施可能であることを示したが、術後補助両方は効果が同等であればless toxicな治療であることが望ましい。このため、我々は海外でも日本でもless toxicな治療として実臨床で使用されているWeekly CDDP+RTとの非劣性試験を計画した。本プロトコールはJCOG運営委員会で承認され、2012年10月より登録可能となっており、現在症例集積中である。

また、less toxicな術後化学放射線療法の開発は海外でも注目されており、EORTC (European Organization for Research and Treatment

of Cancer)のHead and Neck Group meetingとのJoint studyとなることが正式に決定し、JCOG1008の英文プロトコールも作成しEORTC HN-Gにも送付し現在実施に向けた具体的な準備段階にある。EORTCでの試験開始は平成25年度末になる見込みである。

本試験は、局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発 High-Risk 患者に対する weekly Cisplatin (CDDP) を同時併用する化学放射線療法の有効性と安全性を評価するため、標準治療であるHigh dose CDDP を同時併用する化学放射線療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行うものである。

Primary endpoint は第Ⅱ相部分：治療完遂割合 第Ⅲ相部分：全生存期間、とし術後病理組織標本にて以下の①から③の1つを以上満たす(術後再発ハイリスク因子を有すると診断されている)症例とする、①顕微鏡的切除断端陽性である ②リンパ節転移の節外浸潤を認める。③多発頸部リンパ節転移(2個以上)を認める。治療は、A 群：High dose CDDP+RT 群 CDDP 100mg/m² : D1, 22, 43 放射線治療：1日1回、週5回分割法、Total 66Gy B 群：Weekly CDDP+RT 群

CDDP 40mg/m² : D1, 8, 15, 22, 29, 36 放射線治療:1日1回、週5回分割法、Total 66Gy として2群を比較する。平成24年度にプロトコールを確定し症例登録を開始する予定である。

(4) シンポジウム「頭頸部がんに対する化学放射線療法の標準化と実践」の開催
財団法人：日本対がん協会「がん医療水準均てん化推進事業」の一貫として、頭頸部がんに対する化学放射線療法の標準化を目的に平成23年11月4日に、班員を中心にシンポジウムを行った。参加人数は118人で医師94人、看護師13人、そのほかの医療従事者2人 医療情報関係者9人と様々な方面からの参加を得た。プログラムは「わが国における頭頸部がん集学的治療」藤井正人、「頭頸部がんに対する分子標的治療薬」田原信、「導入化学療法と術後化学放射線療法」清田尚臣、「集学的治療の中での手術治療」林 隆一、「頭頸部がんに対する放射線治療の進歩と展望」秋元哲夫、「標準治療を安全に遂行するための支持療法」全田貞幹であった。

D. 考察

JCOG0706 は順調に症例が集積され主たる解析が行われた。今後追跡調査により生存率、有害事象などが解析されわが国初の JCOG データとなる。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た。さらに術後ハイリスク症例に対する化学放射線療法に関するランダム化比較試験である JCOG1008 のプロトコールが作成され今後登録開始にむけて準備される。今後は分子標的薬剤も導入されることから頭頸部がんに対する化学放射線療法の標準化に関する研修会を行った。化学放射線療法は頭頸科、耳鼻咽喉科のみならず放射線科医師、看護師、歯科口腔外科など多職種の協力体制が不可欠である。したがって、今後このような研修会を行ってわが国でも標準的治療としての化学放射線療法が安全に効果的に施行できる体制の構築が必要と考えられる。

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」において主たる解析の結果、腫瘍完全消失割合が64.4%と優れた成績であった。また、全生存割合は67.7%、3年無増悪生存割合は60.0%と生存割合に関しても良好な結果となっている。そして、新しいレジメンとして術後ハイリスク症例に対する化学放射線療法に関するプロトコール

もほぼ確定し早期の登録開始を目指している。化学放射線療法の標準化に向けて研究が進んでいる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

【付随研究】

頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法と照射の同時併用療法の有用性に関する研究

研究要旨

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌 (T4aN0M0 および T4bN0M0) を対象に、多施設で cisplatin の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法の投与制限毒性を推定し、推

奨投与回数を決定する用量探索試験を行った後に、有効性 (T4aN0M0 および T4bN0M0 に分けて) と安全性を評価する有効性検証試験を行う臨床試験を計画した。

A. 研究目的

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌も治療は、切除可能であれば、手術が標準治療と位置付けられており、口蓋の切除を含む上顎全摘術が行われているが、進展範囲によっては、頬部皮膚の切除、眼窩内容の摘出も含むことになる。そのため、手術を希望しない例も少なくない。また、解剖学的に手術では十分な surgical margin を確保できないため、手術前あるいは後に放射線治療 (+化学療法) が行われる。切除不能の T4b に対しては、一般的には手術の対象とならず、放射線治療と化学療法の併用療法が一般的に行われているが治療成績は不良である。

このような局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対して、治療成績の向上、および、機能・形態の温存を目的に cisplatin の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法 (RADPLAT) の有効性と安全性を検証するために、多施設共同試験を行う。

B. 研究方法

1) 目的

用量探索部分

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌 (T4aN0M0 および T4bN0M0) を対象に、cisplatin (CDDP) の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法の投与制限毒性 (DLT) を推定し、推奨投与回数 (Recommended Cycle: RC) を決定する。

Primary endpoint: DLT 発生割合

Secondary endpoint: 有害事象発現割合

有効性検証部分

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌 (T4aN0M0 および T4bN0M0) を対象に、用量探索部分にて RC 以下の回数が行われた患者は有効性検証部分の患者として含め、CDDP の超選択的動注療法と放射線同時併用療法の有効性 (T4aN0M0 および T4bN0M0 に分けて) と安全性を評価する。

Primary endpoint: 3年生存割合

Secondary endpoint: 腫瘍消失割合、年次局所無増悪生存割合、有害事象発現割合

2) 対象

適格規準 (組み入れ規準)

- ・未治療の上顎洞原発扁平上皮癌 T4aN0M0 あるいは T4bN0M0
- ・20歳以上75歳以下である。(用量探索部分)
- ・20歳以上80歳以下である。(有効性検証部分)
- ・本試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。
- ・放射線治療医が規定を遵守して施行できると判断される。

健側の視力が確保できる

(健側眼球、視神経の線量規制を守れる)

脊髄、脳幹、視交叉の線量規制が守れる

3) 治療

用量探索部分

CDD100mg/m² I. A.

(週に1回、7回を目指して行う)

+RT 1日1回、週5回分割法、総線量 70

Gy

18例の患者に対して cisplatin 100mg/m² を1週間隔で開始・スキップ規準に従って7回投与する。投与回数の分布と投与回数別の投与制限毒性発現状況から「許容可能な毒性の範囲での最大投与回数」を総合的に判断して、推奨投与回数を決定する。

有効性検証部分 CDDP I. A. (用量探索部分で決定した回数)

+RT 1日1回、週5回分割法、総線量 70 Gy

用量探索部分での推奨投与回数以下の回数が行われた患者は有効性検証部分の患者として含め、その効果と安全性を評価する。効果に関しては T4a と T4b を別々に評価する。

予定登録数：T4aNOMO 65例、T4bNOMO 62例

予定登録期間：5年、追跡期間：登録終了後3年

(倫理面への配慮)

「ヘルシンキ宣言(2008年10月修正)」および「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針)」を遵守して実施する。

C. 研究結果

平成25年3月16日にJCOGプロトコールコンセプトが承認された。現在、フルプロトコールを作成中である。

D. 考察

本試験を行うことにより、T4aNOMOの患者を対象に、RADPLATが手術的治療に対して非劣性が証明されれば、RADPLATには臓器温存や整容面の保持というメリットがあるため、手術を希望しないT4aNOMOの患者に対してRADPLATを手術に代わる選択肢として患者に提示できる根拠を確立することができる。また、手術に対して非劣性が証明されなくても、IV-CRTを上回る成績が得られれば、手術を希望しない患者に対して、より有望な治療の選択肢を提示できることになる。

T4bNOMOにおいて従来のIV-CRTよりも良好な成績が得られればやはり有望な治療となる。

E. 結論

本試験は、今までエビデンスがないまま、日本で広く行われている本治療の有用性を検証する意義があり、negativeな結果であってもRADPLATのエビデンス確立につながる。

【付随研究】

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

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。

本解析の結果に加え付随した情報についても解析する

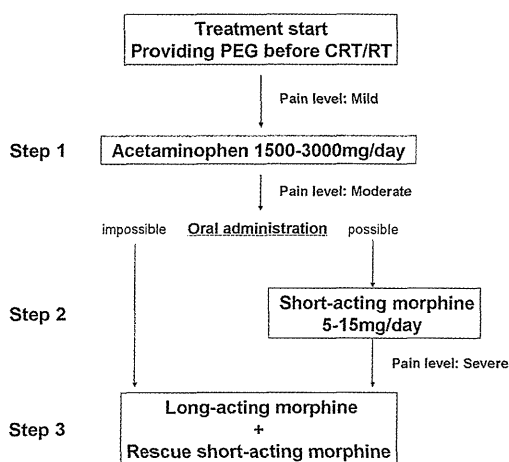
Opioid based control program

治療前に胃瘻を造設し、疼痛出現時はアセトアミノフェンから投与を開始して、食事摂取可能なら短期作用型オピオイドに切り替え、食事摂取困難になったら長期作用型オピオイドを使用する。

投与経路

経口摂取が不安定な状態、たとえば「経口摂取はできているが胃瘻も使用している」という場合にはオピオイド製剤の投与は経管で行うことが望ましい。

Opioid Based Pain Control Program



投与経路

経口摂取が不安定な状態、たとえば「経口摂取はできているが胃瘻も使用している」という場合にはオピオイド製剤の投与は経管で行うことが望ましい。

レスキューを含むモルヒネの使用量（オキシコドン、フェンタニルパッチ使用例では経口モルヒネ60mg＝オキシコドン40mg＝デュロテップパッチ*2.5mg＝デュロテップパッチMT*4.2mgとして換算）の記録を行なった。

C. 研究結果

放射線治療休止症例は12.7%であった。

照射休止期間の中央値は1日（1-4日）で1週間以上の予期せぬ治療休止は発生しなかった。

放射線治療完遂割合は99%であった。

PEG造設成功率は97%で、治療1年後PEG依存率は8.4%であった。モルヒネは全患者の83%で使用され、モルヒネの平均最大1日使用量は35mgであった。

D. 考察

現在、各原発部位、施設、年齢、性別などで多変量解析を行い、晩期毒性の評価を含めこのプログラムに最適な条件を検証中である

E. 結論

頭頸部放射線治療では支持療法の充実が完遂率の向上につながり、完遂率の向上は3-5年後の生存率向上につながると考えられるため本研究を継続する意義はある

本研究により、PEGやモルヒネをしよする施設が多くなってきており、頭頸部がん治療に支持両方の領域を確立できた