

【付随研究】

化学放射線療法による頸部リンパ節制御と下咽頭癌調査研究

A. 研究目的

本研究の目的は、化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) による腫瘍制御が、原発巣と比較して困難と推測される頸部リンパ節転移巣に対して、CRT後の制御率を低下させる因子を解明し、さらにはその対処として一般臨床に応用できる治療方法を確立することである。具体的な研究項目は下記の3項目である。

- 1) CRTによる頭頸部がん臓器別の転移リンパ節残存状況と原因を解明する。
- 2) CRT後に組み込む頸部制御手術、特に計画的頸部郭清術 (planned neck dissection: PND) の必要性和有効性について検討する。
- 3) PNDの安全性と、利益・不利益について検討する。
- 4) 本邦における下咽頭癌治療の現状について把握・検討する目的で、下咽頭癌について多施設後ろ向き観察研究をおこなう。

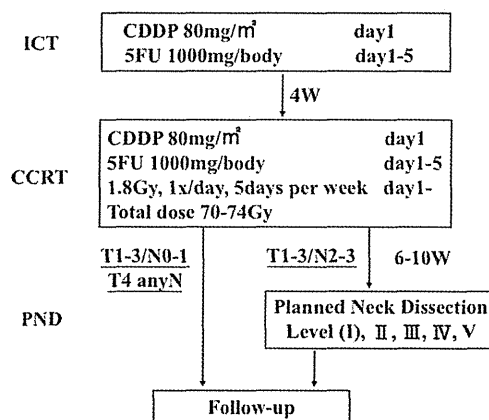
B. 研究方法

同時併用化学放射線療法 (Concurrent chemoradiotherapy: CCRT) 施行患者、特に発症早期から頸部リンパ節転移を来す頻度が高い咽頭癌患者を対象とした。まず導入化学療法 (Induction chemotherapy: ICT) とCCRTを施行し、CCRT終了後8~12週目にPNDを施行した (図1)。CCRTによる制御の不十分さを補完する目的でのPNDはその妥当性が支持される結果となるが、PNDを要さない症例を如何にして排除すべきかについてはさらなる検討を要する。PNDの安全性と利益・不利益については、術後のQOLに関する検討を以前に行っているが (岩江ら 耳鼻と臨床 2009)、今回はさらなる詳細な検討をおこなった。

下咽頭癌に関する後ろ向き観察研究では、当院を含む研究協力18施設における、2006年4月から2008年3月までの間に初回治療をおこなった症例について検討した。検討項目は、

- 1、初診時年齢、性、初診日、部位 (亜部位)、ステージ (TNM)、組織型 (分化度)、既往歴、重複癌、身長、体重、治療前Cr、飲酒歴、喫煙歴
 - 2、胃瘻増設の有無、口腔ケアの介入の有無
 - 3、治療内容: 照射・化学療法の内容、手術の詳細
 - 4、治療結果: 手術の病理所見、再発の有無、再発後の治療、治療後の発声、嚥下機能、転帰 (イベント発生日、最終観察日)
- 等で、病期と治療法の傾向、治療法と予後について検討をおこなった。

図1 当院のICT/ CCRT/ PND



(倫理面への配慮)

個人は特定されず個人情報の観点からの問題はない。また治療内容は現在の保険診療に則ったものである。したがって倫理的問題はないものとする。下咽頭癌に対する後ろ向き観察研究についても、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」の“観察研究であって、人体から採取された試料等を用いない場合”に該当し、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないと判断されるが、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。そのため、本研究では、審査委員会で承認の得られた文書を国立病院機構東京医療センターホームページに掲載することにより、情報公開を行うこととしたため、同様に倫理的問題はないものとする。

C. 研究結果

同時併用化学放射線療法 (CCRT) 後に計画的頸部郭清術を施行した中咽頭癌9例, 下咽頭癌6例を対象として, 自覚症状を中心にアンケート形式で評価・検討を行った。CCRTのみで経過観察した症例を比較対照とした。自覚症状に関する内容でいくつかの有意差は認められたが, 嚥下や会話, 上肢挙上など多くの項目で有意差は認められなかった (小松, 岩江ら 頭頸部癌 2011)。

下咽頭癌の後ろ向き観察研究では, 18施設から982例の回答を得た。それを元に解析をおこなった結果は下記のとおりである。

a患者背景

男性902例女性80例、年齢は33～93歳（中央値64歳）、組織型は860例（98%）が扁平上皮癌であった。発生部位の亜部位は、梨状陥凹708例（72%）後壁132例（13%）輪状後部77例（8%）詳細不明65（7%）であった。重複癌は下咽頭癌の治療前・治療時・治療後の全期間を通して回答807例中の379例（47%）に認められ、食道癌、頭頸部癌、胃癌の順が多かった。喫煙率は86%、飲酒率は90%であった。

b 初診時病期

下図のとおりであった。

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	計
Tis	18	0	0	0	0	0	18
T1	91	13	6	17	4	8	139
T2	110	40	17	74	26	14	281
T3	66	41	8	69	40	13	237
T4a	36	25	5	96	56	16	234
T4b	2	1	0	2	7	1	13
計	323	120	36	258	133	52	922

Stage	0	I	II	III	IVA	IVB	IVC	X
case	18	91	110	160	479	64	38	22
(%)	(1.8)	(9.3)	(11.2)	(16.3)	(48.8)	(6.5)	(3.9)	(2.2)

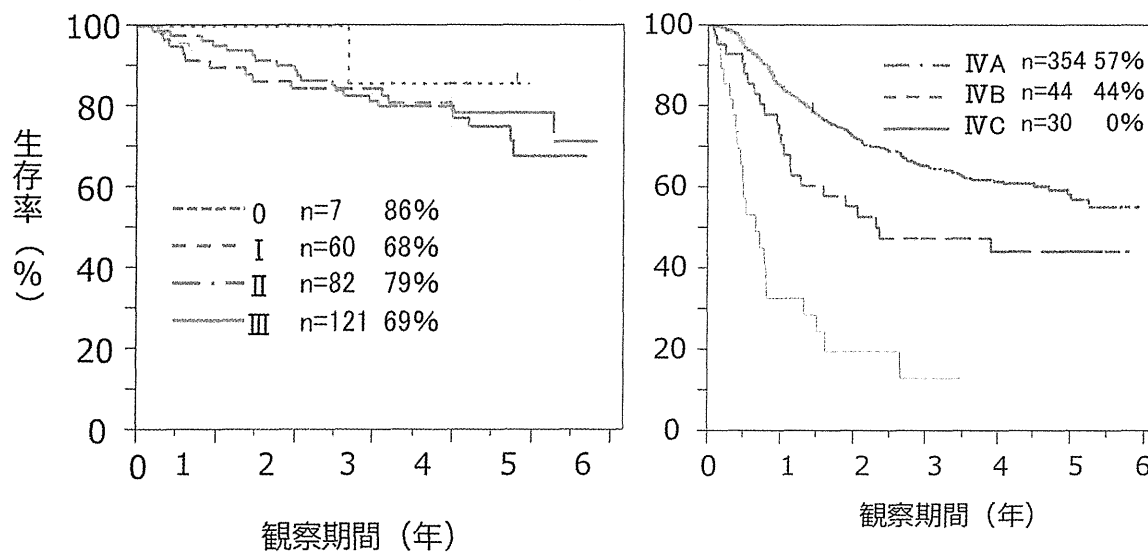
c 病期別原発巣治療

病期別にみた原発巣の治療態度（手術、照射単独、化学放射線療法）は下表のとおりであった。いずれのステージでも各種治療法が選択されていた。

Stage	症例数	主たる治療		
		手術	RT	CRT
I	91	54(59%)	23(25%)	12(13%)
II	110	35(32%)	34(31%)	36(33%)
III	159	52(33%)	22(14%)	64(40%)
IVA	485	179(37%)	56(12%)	165(34%)
IVB	66	9(14%)	7(11%)	43(65%)
IVC	39	1(3%)	6(15%)	17(44%)

d 5年全生存率

Kaplan-Meier法による病期別5年全生存率は下図のとおりであった。



e ステージⅢ, ⅣA, ⅣB症例における手術治療群と化学放射線治療群との生存率比較は下表のとおりで、群間に生存率に有意差はなかった。

Stage	手術	CRT	p=
Ⅲ	74% (n=47)	72% (n=55)	0.800
ⅣA	51% (n=151)	47% (n=141)	0.196
ⅣB	29% (n=7)	42% (n=29)	0.404

D. 考察

PNDによる頸部リンパ節転移巣の制御については、その必要性や合併症に関する議論が賛否両論存在する。実際に、ICT/CCRT後の転移リンパ節内のviable cellの残存状況について検討した報告（米澤, 岩江ら 頭頸部癌 2007）では、CCRT後に腫瘍残存リンパ節を同定するのは困難であるとの結論であり、またリンパ節領域別に検討した照射線量因子の検討（藤井, 岩江ら 頭頸部癌 2009）でも、頸部後方のレベルⅤでは線量分布が低下しやすく注意を要するとの結論となっている。CCRT後のviable cellの残存率が比較的高率であったことを考慮すると、CCRTによる頸部制御の不十分さを補完する目的でのPNDはその妥当性が支持される結果となるが、PNDの安全性と利益・不利益については検討課題である。術後のQOLに関する検討を我々は以前にも行っているが（岩江ら 耳鼻と臨床 2009）、今回はそのさらなる詳細な検討となっている。

PND後のアンケートを主体とした後ろ向き調査では、自覚症状に関する内容でいくつかの有意差は認められたが、嚥下や会話, 上肢挙上など多くの項目で有意差は認められなかった。術後の嚥下障害や上肢挙上障害などの有害事象は重篤なものではないと考えられ、少なくとも有害事象を理由にPNDに対して消極的になる必要はないと考えられた（小松, 岩江ら 頭頸部癌 2011）。

下咽頭癌の後ろ向き観察研究で得られた結果の患者背景では、重複癌が47%と非常に高率に認められることがわかった。重複頻度の高い食道癌や頭頸部癌はいずれも喫煙や飲酒との関連が指摘されている癌腫であり、下咽頭癌の制御や全生存率の向上においては無視できない頻度であることから、後発重複癌を想定した治療の選択も重要になるものと推測され、治療の困難さが浮き彫りとなった。

初診時病期については、ステージⅢ・Ⅳの進行癌が計75.5%と大部分を占めており、早期に発見される頻度が低いことがうかがわれる。5年全生存率は、ステージ0/Ⅰ/Ⅱが86/68/79%に対して、ステージⅢ/ⅣA/ⅣB/ⅣCが69/45/40/0%と劣ることからも、早期発見の重要性は高い。ステージ0/Ⅰ/Ⅱでは手術や放射線治療で喉頭温存が可能な症例が多いことをふまえて考えても、下咽頭癌に関する啓蒙活動や禁煙指導などもさらに積極的におこなうべきであろう。ステージⅢ・Ⅳ症例のうち、原発巣がT2、T3、T4と進行していくにつれて、手術での喉頭温存は困難となっていく。したがって原発巣進行例で喉頭温存を希望する症例に対しては、通常化学放射線療法が選択される。ステージⅢ/Ⅳ症例について、手術症例と化学放射線治療症例との5年全生存率を比較してみると、どのステージに於いてもほぼ同等で有意差がないことがわかった。喉頭温存治療としての化学放射線治療が、根治治療として成り立つ治療法であるものと思われた。

E. 結論

咽頭癌においては、CCRTでは頸部リンパ節転移巣の制御が困難であることが推測されるため、それを補完する目的でのPNDを効果的に取り入れることが重要となる。今回の検討より、術後の嚥下障害や上肢挙上障害などの有害事象は重篤なものではないと考えられ、少なくとも有害事象を理由にPNDに対して消極的になる必要はないと考えられた。

下咽頭癌の後ろ向き観察研究では、病期進行例が多くまた重複癌も多いことがわかった。ステージⅢ/Ⅳの病期進行症例における喉頭温存を目的とした化学放射線療法は、生存率の観点から手術と同等の治療成績が得られることがわかった。

論文発表

1. Fujii M, Tomita k, Nishijima W, Tsukuda M, Hasegawa Y, Ishitoya J, Yamane H, Homma A, Tomita T Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced/recurrent head and neck cancer Jpn J ClinOncol 40, 3, 214-221, 2010
2. Tahara M, Minami H, Hasegawa Y, Tomita K, Watanabe A, Nibu K, Fujii M, Onozawa Y, Kurono Y, Sagae D, Seriu T, Tsukuda M Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2010 Dec 24. [Epub ahead of print]
3. Sung G, Fujii M, Sonoda A, Tokumaru Y, Matsunaga T, Habu N Identification of stem-like cells in head and neck cancer cell lines Anticancer Research 30, 2005-2010, 2010
4. Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, et al. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. Ann Oncol. 22(1) : 175-80: 2011
5. Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, et al. Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. Radiother Oncol. May;95(2) :240-4, 2010
6. Homma A, Sakashita T, Oridate N, Suzuki F, Suzuki S, Hatakeyama H, Mizumachi T, Taki S, Fukuda S : Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer. Head Neck 32:148-53. 2010
7. Taki S, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Suzuki F, Sakashita T, Fukuda S : Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 267:1765-9. 2010
8. Fujii M, Tomita k, Nishijima W, Tsukuda M, Hasegawa Y, Ishitoya J, Yamane H, Homma A, Tomita T Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced/recurrent head and neck cancer Jpn J ClinOncol 40, 3, 214-221, 2010
9. Tahara M, Minami H, Hasegawa Y, Tomita K, Watanabe A, Nibu K, Fujii M, Onozawa Y, Kurono Y, Sagae D, Seriu T, Tsukuda M Weekly paclitaxel in patients with

- recurrent or metastatic head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Dec 24. [Epub ahead of print]
10. Sung G, Fujii M, Sonoda A, Tokumaru Y, Matsunaga T, Habu N Identification of stem-like cells in head and neck cancer cell lines *Anticancer Research* 30, 2005–2010, 2010
 11. Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, et al. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol.* 22(1) : 175–80: 2011
 12. Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, et al. Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol.* May;95(2) :240–4, 2010
 13. Homma A, Sakashita T, Oridate N, Suzuki F, Suzuki S, Hatakeyama H, Mizumachi T, Taki S, Fukuda S : Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 32:148–53. 2010
 14. Taki S, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Suzuki F, Sakashita T, Fukuda S : Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:1765–9. 2010
 15. Kano S, Homma A, Hayashi R, Fujii M, et al. Salvage surgery for recurrent oropharyngeal cancer after chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2012.
 16. Sakamoto K, Imanishi Y, Tomita T, Fujii M, et al. Overexpression of SIP1 and downregulation of E-cadherin predict delayed neck metastasis in stage I/II oral tongue squamous cell carcinoma after partial glossectomy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 612–619.
 17. Kano S, Homma A, Hayashi R, Fujii M, et al. Matched-Pair Analysis in Patients with Advanced Oropharyngeal Cancer: Surgery versus Concurrent Chemoradiotherapy. *Oncology* 2013; 84: 290–298.
 18. Zenda S, Ishi S, Kawashima M, Arahira S, Tahara M, Hayashi R, et al. A Dermatitis Control Program (DeCoP) for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a prospective phase II study. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology.* 2012.
 19. Ishiki H, Tahara M [Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy for

- the patients with far-advanced nasopharyngeal carcinoma – our treatment strategy].
Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy. 2012; 39 (5) : 698-701.
20. Fujii S, Uryu H, Akashi K, Suzuki K, Yamazaki M, Tahara M, et al. Clinical significance of KRAS gene mutation and epidermal growth factor receptor expression in Japanese patients with squamous cell carcinoma of the larynx, oropharynx and hypopharynx. International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology. 2012.
 21. Kiyota N, Tahara M, Okano S, Kawashima M, Matsuura K, Onozawa Y, et al. Phase II Feasibility Trial of Adjuvant Chemoradiotherapy with 3-weekly Cisplatin for Japanese Patients with Post-operative High-risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Jpn J Clin Oncol. 2012; 42(10) : 927-33.
 22. Radiotherapy for stage I or II hypopharyngeal carcinoma.
Nishimura H, Sasaki R, Yoshida K, Miyawaki D, Okamoto Y, Kiyota N, Saito M, Otsuki N, Nibu K.
J Radiat Res. 2012 Nov 1;53 (6) :892-9
 23. Phase II feasibility trial of adjuvant chemoradiotherapy with 3-weekly cisplatin for Japanese patients with post-operative high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck.
Kiyota N, Tahara M, Okano S, Kawashima M, Matsuura K, Onozawa Y, Nibu K, Hayashi R, Yoshimura K, Ohtsu A. Jpn J Clin Oncol. 2012 Oct;42(10) :927-33
 24. Taki S, Homma A, Suzuki F, Oridate N, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Sakashita T, Inamura N, Yoshida D, Onimaru R, Shirato H, Fukuda S. Combined Modality Therapy for Locally Advanced Laryngeal Cancer with Superselective Intra-arterial Cisplatin Infusion with Concomitant Radiotherapy. Int J Clinical Oncol 2012 Oct;17 (5) :441-6.
 25. Homma A, Suzuki F, Hatakeyama H, Sakashita T, Yoshida D, Tsuchiya K, Onimaru R, Oridate N, Shirato H, Fukuda S. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule: a report of two cases. International Cancer Conference Journal.
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13691-012-0044-z>
 26. Ogawa T, Saiki Y, Shiga K, Chen N, Fukushige S, Sunamura M, Nagase H, Hashimoto S, Matsuura K, Saijo S, Kobayashi T, Horii A : miR-34a is downregulated in

- cis-diamminedichloroplatinum treated sinonasal squamous cell carcinoma patients with poor prognosis. *Cancer Sci.* 2012 May 24. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02338.x. [Epub ahead of print]
27. Shiga K, Ogawa T, Katagiri K, Yoshida F, Tateda M, Matsuura K, Kobayashi T.: Differences between oral cancer and cancers of the pharynx and larynx on a molecular level. *Oncol Lett.* 2012 Jan;3(1):238-243. Epub 2011 Oct 19.
 28. Ito S, Ishida E, Skalova A, Matsuura K, Kumamoto H, Sato I: Case report of mammary analog secretory carcinoma of the parotid gland. *Pathology International.* 62: 149-152, 2012
 29. 藤井正人 頭頸部がんに対する補助化学療法 1) 頭頸部がんに対する術後補助化学療法腫瘍内科 5, 359-364, 2010
 30. 藤井正人 特集 頭頸部腫瘍診察における論点-下咽頭喉頭頸部編-下咽頭癌 T1N2-3 の治療は? 化学放射線治療の立場から *JOHNS* 26, 1605-1608, 2010
 31. 藤井正人 進行頭頸部がん切除不能例や再発・転移例に対する治療の可能性 緩和ケア 21, 30-34, 2011
 32. 全田貞幹 隈部篤寛, 特集がんの最前線 放射線治療. 東京理科大学科学フォーラム 28-31;11:2010
 33. 松浦一登: 頸部郭清術の EBM. *JOHNS* 27(2), 153-156, 2011
 34. 松浦一登: 【頭頸部腫瘍診察における論点-下咽頭喉頭頸部編】下咽頭癌に対する導入化学療法は必要か? 不必要とする立場から. *JOHNS* 26(10), 1617-1619, 2010
 35. 米澤宏一郎 岩江信法 長谷川稔文 小松弘和 副島俊典 辻野佳世子 太田陽介 藤井收 中・下咽頭癌に対する Planned neck dissection におけるリンパ節転移残存状況に関する検討 頭頸部癌 36(1), 89-92, 2010
 36. 藤井正人 頭頸部がんに対する補助化学療法 1) 頭頸部がんに対する術後補助化学療法腫瘍内科 5, 359-364, 2010
 37. 藤井正人 特集 頭頸部腫瘍診察における論点-下咽頭喉頭頸部編-下咽頭癌 T1N2-3 の治療は? 化学放射線治療の立場から *JOHNS* 26, 1605-1608, 2010
 38. 藤井正人 進行頭頸部がん切除不能例や再発・転移例に対する治療の可能性 緩和ケア 21, 30-34, 2011
 39. 全田貞幹 隈部篤寛, 特集がんの最前線 放射線治療. 東京理科大学科学フォーラム 28-31;11:2010

40. 松浦一登：頸部郭清術のEBM. JOHNS 27 (2) , 153-156 , 2011
41. 松浦一登：【頭頸部腫瘍診療における論点—下咽頭喉頭頸部編】下咽頭癌に対する導入化学療法は必要か？不必要とする立場から. JOHNS 26 (10) , 1617-1619, 2010
42. 米澤宏一郎 岩江信法 長谷川稔文 小松弘和 副島俊典 辻野佳世子 太田陽介 藤井收 中・下咽頭癌に対する Planned neck dissection におけるリンパ節転移残存状況に関する検討 頭頸部癌 36 (1), 89-92, 2010

学会発表

1. Yamazaki T, Tahara M, Okano S, Zenda S, et. al, Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma, 2010 ESMO Annual Meeting, Milano.
2. Kato K, Hara H, Daiko H, Igaki H, Hamamoto Y, Nagase M, Kadowaki S, Tahara M. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) for clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma. 2011 ASCO Gastrointestinal Cancer symposium, Sanfrancisco.
3. Homma A, Suzuki F, Oridate N, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Inamura N, Taki S, Sakashita T, and Fukuda S : Superselective intra-arterial cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for laryngeal cancer. 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, June 15-19, 2010 (Seoul, Korea)
4. Homma A, Zenda S, Tahara M, Matsuura K, Kato K, Tachibana H, Kirita T, Monden N, and Asai M. : Multicenter Phase II Study of an Opioid-based Pain Control Program for Head and Neck Cancer Patients Receiving Chemoradiotherapy. 35th European Society for Medical Oncology Congress, October 8-12, 2010 (Milan, Italy)
5. Homma A, Oridate N, Suzuki F, Sakashita T, Furusawa J, Taki S, Inamura N, Mizumachi T, Kano S, Yoshida D, Onimaru R, and Fukuda S : The efficacy of superselective intra-arterial infusion for unresectable carcinoma of the paranasal sinuses. The American Head and Neck Society 2010 Research Workshop, October 28-30, 2010 (Arlington, VA, USA)
6. Kazuto Matsuura, et. al: Estimation of heat requirement and stress index in head and neck cancer patients under chemoradiation therapy : 4th European Conference

- on Head and Neck Oncology, Athens (Greece), 2010.
7. Tahara M, Okano S, Yamazaki T, Kiyota N, Zenda S, Kawashima M, et.al, Olfactory neuroblastoma: Impact of induction chemotherapy and Proton beam therapy, 2010 ESMO Annual Meeting, Milano.
 8. Yamazaki T, Tahara M, Okano S, Zenda S, et.al, Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma, 2010 ESMO Annual Meeting, Milano.
 9. Kato K, Hara H, Daiko H, Igaki H, Hamamoto Y, Nagase M, Kadowaki S, Tahara M. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) for clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma. 2011 ASCO Gastrointestinal Cancer symposium, Sanfrancisco.
 10. Tahara M, Kiyota N, et. al, Phase II trial of chemoradiotherapy concurrent with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) : results of the Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 0706. 2012 ASCO Annual Meeting, Chicago. Abst 5542
 11. Tomoko Kataoka, Naomi Kiyota, Takanobu Shimada, Masanori Toyoda, Yutaka Fujiwara, Kenichi Nibu, Takahide Komori, Hironobu Minami
A Randomized Phase II Trial Comparing Standard Pain Control with or without Gabapentin for The Treatment of Pain Related to Radiation-induced Mucositis in Head and Neck Cancer
37th ESMO, Abstract 1581P, 2012. 9
 12. Makoto Tahara, Naomi Kiyota, Junki Mizusawa, Kenichi Nakamura, Ryuichi Hayashi, Tetsuo Akimoto, Yasuhisa Hasegawa, Shigemichi Iwae, Nobuya Monden, Kazuto Matsuura, Hirofumi Fujii, Yusuke Onozawa, Akihiro Homma, Akira Kubota, Haruhiko Fukuda, Masato Fujii
 13. Phase II trial of chemoradiotherapy concurrent with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) : Results of the Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 0706
 14. Fujii M. Human papilloma virus in oropharyngeal cancer-current status in Japan
8th International conference on head and neck cancer 2017. 7. Toronto

15. Fujii M. HPV in Oropharyngeal Cancer among Asians 3rd Congress of the Asian Society of Head and Neck Oncology 2013. 3 Cebu City
16. 藤井正人 頭頸部癌に対する化学放射線療法の現状と今後の展望 Meet the expert 2010 金沢市 2010年6月20日
17. 藤井正人 頭頸部癌への化学放射線療法を受ける患者の看護-頭頸部腫瘍とその治療がん放射線治療看護セミナー 東京都 2010年10月2日
18. 田原信：頭頸部癌、第8回日本臨床腫瘍学会学術集会、東京
19. 田原 信：頭頸部癌に対する最新の化学療法、第46回日本医学放射線学会春季臨床大会、横浜
20. 田原信、ラウンドテーブルディスカッション：本邦における頭頸部癌化学療法の展望、第34回日本頭頸部癌学会、東京
21. 田原信：頭頸部がんについて、Best of ASCO 2010 in Japan, 東京.
22. 田原信：頭頸部癌の化学療法の新知見、第16回頭頸部癌化学療法研究会、東京.
23. 田原信：頭頸部癌の化学放射線療法における支持療法、第2回頭頸部がん支持療法研究会、広島
24. 田原信：頭頸部腫瘍に対する化学療法の最近の話題、第一回愛媛頭頸部腫瘍セミナー、愛媛
25. 田原信：局所進行頭頸部癌に対する標準治療、第55回日本口腔外科学会総会・学術大会、千葉
26. 田原信：局所進行頭頸部癌に対する標準治療、東海医学会講演会、神奈川
27. 田原信、教育講演：頭頸部癌、第8回日本臨床腫瘍学会学術集会、東京
28. 田原 信, 教育講演：頭頸部癌に対する最新の化学療法、第46回日本医学放射線学会春季臨床大会、横浜
29. 田原信、ラウンドテーブルディスカッション：本邦における頭頸部癌化学療法の展望、第34回日本頭頸部癌学会、東京
30. 田原信、講演：頭頸部がんについて、Best of ASCO 2010 in Japan, 東京.
31. 田原信、講演：頭頸部癌の化学療法の新知見、第16回頭頸部癌化学療法研究会、東京.
32. 田原信、講演：頭頸部癌の化学放射線療法における支持療法、第2回頭頸部がん支持療法研究会、広島
33. 田原信、講演：頭頸部腫瘍に対する化学療法の最近の話題、第一回愛媛頭頸部腫瘍セミナー、愛媛
34. 田原信、講演：局所進行頭頸部癌に対する標準治療、第55回日本口腔外科学会総会・

学術大会、千葉

35. 田原信、講演：頭頸部癌に対する分子標的治療薬、日本放射線腫瘍学会第23回学術大会、千葉
36. 田原信、講演：頭頸部癌の分子標的治療薬、第8回頭頸部表在癌研究会、千葉
37. 田原信、講演：局所進行頭頸部癌に対する標準治療、東海医学会講演会、神奈川
38. 藤井正人 シンポジウム頭頸部がん治療の過去と未来－進行頭頸部癌に対する化学放射線療法 第50回 日本癌治療学会 2012.10 横浜

2012 年度後期定期モニタリングレポート

JCOG0706 (phase II)

根治切除不能な頭頸部扁平上皮癌に対するS-1+CDDPを同時併用する化学放射線療法の第II相試験

研究グループ: 消化器がん内科グループ →頭頸部がんグループ(2011年4月より)	試験進捗: 登録終了、追跡中
研究代表者: 藤井 正人 国立病院機構東京医療センター	登録開始日: 2008年7月28日
研究事務局: 田原 信 清田 尚臣 国立がん研究センター東病院 神戸大学医学部附属病院	登録終了日: 2010年7月2日
データマネージャー: 山田 英申/今井美恵子 JCOG データセンター	追跡終了予定: 2013年7月
医学的コメント: 中村 健一/國枝 太史 江場 淳子 JCOG 運営事務局	プロトコル改正: 第1回:2010年4月16日 プロトコル改訂: 第1回:2009年3月23日

提出日:2013年2月15日

研究概要

研究目的

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)の両薬剤と、放射線照射同時併用療法の有効性と安全性を評価する。

対象

- 1) 原発巣が組織学的に扁平上皮癌と確認されている
- 2) 原発巣が中咽頭、下咽頭、喉頭のいずれかに存在する
- 3) 原発巣または頸部リンパ節転移が以下の①~③の少なくとも1つを満たしている
 - ① 原発巣または頸部リンパ節転移が頸動脈、頭蓋底あるいは頸椎に浸潤している
 - ② 頸部リンパ節転移がN2cまたはN3である
 - ③ 原発巣が中咽頭かつT4である
- 4) 原発巣と頸部リンパ節による瘻孔形成を認めない
- 5) 明らかな遠隔臓器転移を認めない
- 6) 20歳以上75歳以下である
- 7) PS(ECOG)が0または1である
- 8) 頭頸部癌に対する根治手術の既往がない
- 9) 他のがん種も含め放射線治療、化学療法、内分泌治療のいずれの既往もない
- 10) 主要臓器機能が保たれている
- 11) 安静時心電図で治療を必要とする異常を認めない
- 12) 試験参加について患者本人より文書による同意が得られている

試験治療

化学放射線療法

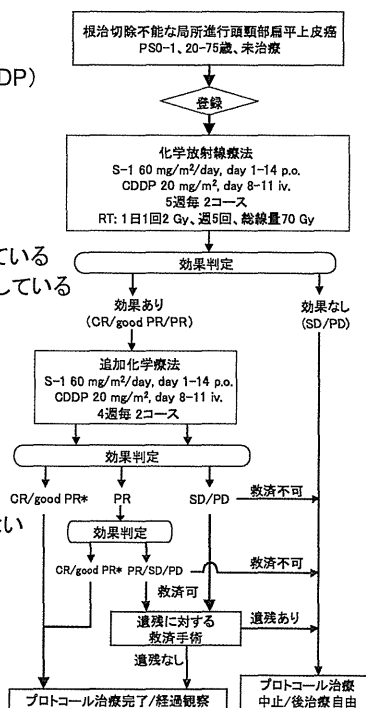
S-1(60 mg/m²/day) day 1-14×2コース+ CDDP(20 mg/m²/day) day 8-11 5週毎2コース
放射線治療(1日1回2 Gy、週5回、総線量70 Gy、1コースday1~)

追加化学療法

S-1(60 mg/m²/day) day 1-14×2コース+ CDDP(20 mg/m²/day) day 8-11 4週毎2コース

救済手術

追加化学療法後の効果判定で「消失(CR)」、「瘢痕化(good PR)」以外の場合には救済手術の実施を検討する。



エンドポイント

Primary endpoint: 腫瘍消失割合
Secondary endpoints: 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、無栄養補助手段生存割合、有害事象

予定登録数、登録期間、追跡期間

予定登録数:45名
登録期間:2年、追跡期間:登録終了後3年

頭頸部がんグループ/参加医療機関/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ 解析

中間解析:登録数が25名に達した時点で行う。

主たる解析:登録終了12ヵ月を目処に行う。2011年7月予定。

プロトコール改正・改訂

第1回改訂:休止期間のカウント法の変更、抗凝血薬内服患者の除外規準への追加

第1回改正:

- 1)支持療法の記載補完
- 2)S-1 顆粒剤市販開始による顆粒剤の追加
- 3)予期される有害反応の追加
- 4)治療期間中の有効性評価の追加とそれに伴う変更
- 5)MRI 困難例における、CT 評価の許容
- 6)中央判定開催時期と、判定委員選出条件の変更
- 7)定型的な記載、研究者情報の更新

進捗状況

2009年7月17日:登録一時中止。中間解析における腫瘍縮小割合が判明となる前に登録終了となる可能性があるため。

2009年11月18日:第1回中間解析にて試験の継続承認。

2009年11月20日:登録再開

頭頸部がんグループ/参加医療機関/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

登録状況

全登録例 45 例

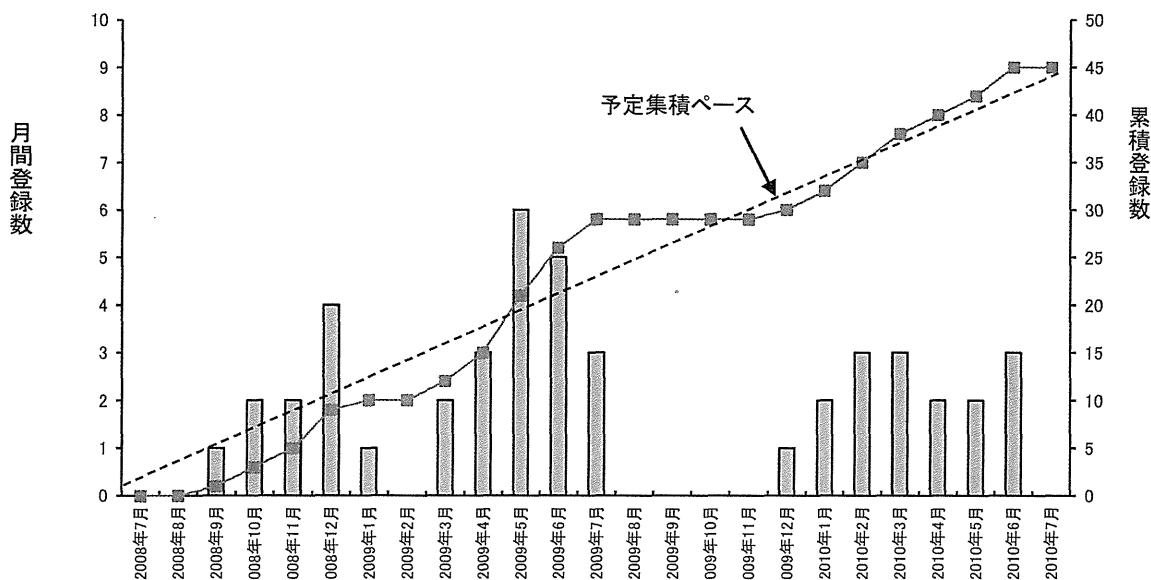
参加施設別登録数

	改正プロトコール IRB 承認状況	計
北海道大学病院	○	1
宮城県立がんセンター	○	3
#1 山形県立中央病院	○	0
自治医科大学	○	3
国立がん研究センター東病院	○	9
※1 東京女子医科大学	○	1
国立病院機構東京医療センター	○	8
※1 神奈川県立病院機構神奈川立がんセンター	○	1
静岡県立静岡がんセンター	○	3
愛知県がんセンター中央病院	○	5
神戸大学医学部	○	4
兵庫県立がんセンター	○	4
国立病院機構四国がんセンター	○	3
合計		45

協力施設へ移行: ※1 2011年4月1日付

グループ再編に伴い、頭頸部がんグループへ不参加となった施設: #1 2011年4月1日付

集積ペース



今回のモニタリング作業

作業内容

- ① 追跡調査(2012年11月16日発送、12月7日〆切、12月10日督促)
- ② CRFの回収状況チェック
- ③ 未回収CRF・不明点についての問い合わせ
- ④ マニュアルチェック
- ⑤ データ入力
- ⑥ 入力データとCRFの整合性チェック
- ⑦ ロジカルチェック
- ⑧ 集計・解析

追跡調査の依頼と回収状況

追跡調査対象例: 9施設(31例)
 督促した施設: 1施設(2例)愛知県がんセンター中央病院
 督促後も回答のない施設: なし

未回収CRFの督促と回収状況

なし
 登録適格性確認票 未回収施設一覧
 なし

CRFの不明点・未記入の問い合わせと回収状況

	依頼枚数	依頼施設数	未回収枚数	未回収施設
不明点・未記入の問い合わせ	1枚	1施設	0枚	0施設

適格性の検討

No.	施設名	詳細	データセンター コメント	グループ 検討結果
45	静岡県立静岡がんセンター	原発巣の部位: 中咽頭、臨床 TNM 分類: T3, N2b, M0。 原発巣または頸部リンパ節転移巣は、頸動脈、頭蓋底、あるいは頸椎に浸潤があるかと問い合わせたところ <担当医コメント>「浸潤していません」	根治的切除不能局所進行頭頸部癌とは言えないのではないか。	適格 リンパ節が頸動脈を全周性に取り巻き、明らかに切除不能の進行癌であることを確認した。

背景因子など

登録時の背景因子

対象: 全登録例 45 例

	計 n=45
年齢(歳)	
中央値	63
最小-最大	45-75
性別	
男	43
女	2
PS	
0	36
1	9

頭頸部がんグループ/参加医療機関/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

治療前報告

対象: 全登録例 45 例

	n=45
組織型	
扁平上皮癌	45
高分化	10
中分化	17
低分化	10
不明	8
その他	0
原発巣の部位	
中咽頭	26
下咽頭	15
喉頭	4
臨床 TNM 分類 (UICC)	
T1	1
T1a	0
T1b	0
T2	11
T3	7
T4a	17
T4b	9
TX	0
N0	2
N1	0
N2a	3
N2b	10
N2c	24
N3	6
NX	0
M0	45
M1	0
MX	0

	n=45
既往歴	
なし	23
あり	22
合併症	
なし	32
あり	13
胃瘻造設の有無	
なし	10
あり	35
主な栄養補助手段	
なし(経口)	37
胃瘻	7
経鼻胃管	1
中心静脈栄養	0
その他	0

組織型 扁平上皮癌 不明の詳細

No.	施設名	詳細
6	愛知県がんセンター中央病院	他院からの借用標本の為。
7	国立がん研究センター東病院	標本採取部位(表層近傍)により、分化度の判定ができませんでした。
13	神戸大学医学部	他院標本でありレビュー困難。
15	神戸大学医学部	他院標本持ち込み、レビュー済み。返却されており再検討困難。
31	国立がん研究センター東病院	標本の採取が表層に近い為、分化度が判定ができませんでした。
40	静岡県立静岡がんセンター	病理医に確認しましたが、生検の状態悪く判定できないとのこと。
42	静岡県立静岡がんセンター	病理医が判定不明とのこと。
45	静岡県立静岡がんセンター	他院借用標本。所見は CIS であり浸潤については不明。よって分化度についても不明と記載されています。

頭頸部がんグループ/参加医療機関/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

既往歴の内容

No.	詳細(担当医コメント)	グループ検討結果
1	脳挫傷	問題なし
2	虫垂炎、16歳 交通事故・輸血、63歳 尿管結石破砕術	問題なし
3	虫垂炎	問題なし
4	虫垂炎	問題なし
8	38歳 腰痛	問題なし
14	19歳 肺結核、48歳 胃潰瘍→1/3 胃切	問題なし
16	糖尿病、高血圧「経口剤でコントロール(2010年後期)」	問題なし
17	胃潰瘍	問題なし
18	腸閉塞、十二指腸潰瘍	問題なし
20	陳旧性肺結核の疑い、気管支喘息(3歳～小児)	問題なし
25	アルコール依存症、急性膵炎「慢性膵炎なし(2010年後期)」	問題なし
26	高尿酸血症、高血圧症「経口剤なし、生活指導のみ(2010年後期)」	問題なし
29	慢性中耳炎、平成2年手術。	問題なし
32	アルコール性肝障害、不整脈 Af。 「治療前、治療中の抗凝固剤の使用はありません(2011年前期)」	問題なし
33	42才 うつ	問題なし
34	急性肝炎、高血圧「40歳頃指摘にて内服していたが自己判断にて内服中止、 エントリー時 110～130 / 70～80 台にて経過(2010年後期)」	問題なし
35	胸部大動脈瘤ステント留置後、十二指腸潰瘍術後	問題なし
36	胆嚢炎	問題なし
37	アルコール性肝炎	問題なし
38	47才 胸腺腫	問題なし
39	右手骨折	問題なし
44	高血圧「経口剤でコントロール(2010年後期)」、高脂血症、椎間板ヘルニア、 十二指腸潰瘍胃切後	問題なし

合併症の内容

No.	詳細(担当医コメント)	グループ検討結果
2	胃潰瘍	問題なし
3	痛風、一過性心房細動	問題なし
4	高血圧症「無治療にて経過観察(2010年後期)」	問題なし
8	高血圧(タナトリル内服中)	問題なし
18	高尿酸血症、アルコール性肝障害、手湿疹	問題なし
19	高血圧「経口剤(一種類)にてコントロール(2010年後期)」	問題なし
20	肺気腫を指摘されているが無治療	問題なし
29	癌性疼痛	問題なし
30	45才から糖尿病「経口剤にてコントロール(2010年後期)」	問題なし
31	高血圧(アダラート CR 内服中)、高尿酸血症(内服中)	問題なし
35	高血圧症、胆石症「(高血圧は)経口剤にてコントロール(2010年後期)」	問題なし
39	高血圧症 オルメテック錠、ペルジピン錠 P.O 中にてコントロール	問題なし
41	高血圧、内服で十分コントロールされている。	問題なし