

## 14-12 頭頸部がんに対する放射線化学療法の適応と有効性の評価に関する研究

主任研究者 愛知がんセンター 不破 信和

### 研究成果の要旨

研究成果の要旨は以下の3点である。

1. 上咽頭癌に対する放射線と CDDP, 5FU のよる交替療法を用いる phase II study を立案し、2003 年 12 月に最終案を完成し、登録を開始した。本臨床試験への参加施設数は 49 施設であり、我が国で初めての大規模臨床試験となった。2006 年 3 月で予定症例数 90 例の登録を終了した。
2. 今後増加が予想される高齢者頭頸部癌患者の喉頭温存率の向上を目指し、taxotere を放射線増感剤として用いる喉頭癌、下咽頭癌を対象とした phase II study を立案し、2004 年 8 月より登録を開始した。2006 年 3 月現在、登録数は 13 例である。
3. 下咽頭癌に対する放射線と Nedaplatin, 5FU による交替療法を用いる phase II study を立案し、2004 年 8 月より登録を開始した。2006 年 3 月現在、登録数は 7 例である。

### 研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
不破信和	愛知がんセンター中央病院部長	頭頸部がんに対する放射線治療と化学療法の交替療法と同時併用療法との比較試験
藤内 祝	名古屋大学教授	<b>口腔癌に対する放射線治療と動注化学療法との同時併用療法の研究</b>
佃 守	横浜市立大学教授	CDDP, 5FUを含む2つのレジメの放射線同時併用療法の比較試験
家根旦有	奈良県立医科大学助教授	頭頸部癌に対する放射線化学療法の先行指標に関する研究
河島光彦	国立がんセンター東病院医長	下咽頭・咽頭癌に対する放射線化学療法の有効性の評価に関する研究
戸板孝文	琉球大学医学部助教授	下咽頭がんに対する化学放射線療法(第2相試験)

## 総合研究報告

## 1 研究目的

抗癌剤の併用は1980年代から1990年代前半の報告では否定的な報告が多かったが、最近の報告例では放射線治療単独成績に比較し、生存率が有意に改善するという報告が多く、頭頸部癌に対する化学放射線療法の有効性は明らかにされつつある。現在までに40編以上の無作為比較試験が報告されているが、一方我が国からの報告は1編のみであり、先進国の中では最も少ないものであった。その原因の一つとして挙げられるのが、頭頸部癌において多施設で前向きに臨床研究を行う体制の未熟さである。

本研究班の目的は、頭頸部癌に対する化学放射線療法の適応と有効性について、十分に吟味された前向き臨床試験を立案し、実施することにより、信頼性の高い結果を得、頭頸部癌治療の進歩に寄与することである。originalityの高いphase I/II studyのみならず、今までに我が国で行われなかった質の高い無作為比較試験の立案と実施を行い、その結果が次世代の標準治療に繋がる臨床研究を目指す。

## 2 研究方法

以下の5項目を具体的な当面の目標として設定した。

- ① 亜部位別の臨床試験の立案
- ② 多数施設の参加と情報の共有
- ③ 臨床試験立案時からの統計センターの参加
- ④ Nedaplatin, TS-1の客観的評価
- ⑤ 動注療法の再評価

以下にその理由について述べる。

## ① 亜部位別の臨床試験の立案

頭頸部癌は同じ扁平上皮癌であっても亜部位により放射線治療、化学療法の感受性は異なり、また治療方法も変わるため、今後は亜部位別に治療戦略を考えることが必要であり、亜部位別の臨床試験を計画する。

## ② 多数施設の参加と情報の共有

従来、班研究は限られた施設、構成員で行われることが多かったが、この班では原則、公開とし、臨床試験の参加もできるだけ多くの施設に呼びかけることとした。頭頸部癌の絶対数が少ないこと、出来るだけ短期間で結果を出す必要があること、研究成果を多くの施設で共有することが我が国の頭頸部癌全体の治療成績の向上に結びつくものと考えられる。

## ③ 臨床試験立案時からの統計センターの参加

試験の質の向上、安全性、客観性を保つ上で、臨床試験の立案時から統計専門家の参加をお願いし、また症例の登録は神戸先端医療センターをお願いすることとした。

## ④ Nedaplatin, TS-1の客観的評価

Nedaplatin, TS-1はわが国で開発された優れた抗癌剤である。最近、わが国で開発されたにもかかわらず欧米で評価され、逆輸入の形で使われる抗がん剤があるが、本剤の正当な評価を行うことは本研究班の重要な役割であると考えられる。まずは第二相試験で評価し、有効性が評価された場合は第三相試験までを行い最終評価を行う。

## ⑤ 動注療法の再評価

動注療法は元々、頭頸部癌にその端を発する。1990年代に入り、選択動注が可能になり、その臨床的意義が再認識された。薬剤にCDDPとその中和剤であるチオ硫酸ナトリウムの使用により、さらに良好な腫瘍効果が期待されている。大腿動脈からのone shot方式と浅側頭動脈からの持続動注療法の2種類の方法があるが、各々の臨床上の意義と役割を明確にする。

## 3 研究成果

研究班で計画、立案した3編の臨床試験の背景、概要、登録状況について述べる。

## ① 上咽頭癌に対する化学療法(CDDP, 5FU)と放射線治療との交替療法 -phase II study-

上咽頭癌は解剖学的特徴により手術療法が困難であり、また病理組織学的に未分化癌が多く、その放射線感受性が比較的高いために放射線治療が第一選択の治療として行われる。しかし、他の頭頸部癌に比べ遠隔転移の多いこともあり、様々な併用方法での化学放射線療法が行われてきた。

米国での標準治療であるIntergroup 0099(以下0099)では高用量のcisplatin(以下CDDP)を3回放射線治療と同時に投与し、放射線治療後にCDDPと5-fluorouracil(以下5FU)を3回施行する方式であるが、治療完遂率が55%と低いこと、また総治療期間が4ヶ月を越えることが問題点として挙げられている。

愛知県がんセンターでは1997年より放射線治療と化学療法(CDDP/5FU)を交互に施行する交替療法を開始し、複数施設との共同臨床研究で開始した。2006年3月時点までに治療を施行した87例で3年粗生存率は92%、3年無再発生存率は79%と、良好な結果が得られている。本治療を米国の標準治療である0099と比較すると3年無再発生存率、治療完遂率、総治療期間の点で0099より良好

であり、交替療法は多施設の追試を行うに値する治療法であると考え、本臨床試験を計画した。

対象はUICC分類（2003年）でstage IIB-IV(M0)の診断を受け、組織学的にWHO type I-IIIに分類可能と確認された前治療のない症例。対象は18歳以上の70未満例の症例で、高用量の化学療法に不適な内科的合併症を有しない症例とする。

使用薬剤は5-FU (800 mg/m<sup>2</sup>/日、day 1-5 持続投与)、CDDP(50 mg<sup>2</sup>/日、day 6-7 持続投与)を1クールとして3回投与する。化学療法と放射線治療の併用方法は化学療法を先行させ、放射線治療と交互に行う交替療法とした。

症例登録状況：2003年12月に最終案が完成し、倫理委員会を通過した施設より順次登録が開始された。2006年3月で予定症例数である90例が登録され、終了となった。重篤な有害事象の報告はなかった。

②高齢者ならびに高用量の化学療法に不適な内科的な合併症を有する喉頭癌・下咽頭癌に対する weekly docetaxel と放射線治療による併用療法 -phase II study-

喉頭癌、下咽頭癌は手術による音声機能、嚥下機能の損失が大きく、放射線治療への期待は大きい。早期の声帯癌を除くとその局所制御率は50%程度で十分な成績とはいえない。近年、化学放射線療法の有用性が実証されているが、高用量の化学療法の併用は有害事象の発症が一定の割合で予測されることから、対象症例はPS良好な症例に限られ、高齢者や高危険因子の症例では忍容性が低いことから化学放射線療法の適用は困難とされている。

Docetaxel (Taxotere)は放射線への高い増感効果が確認されている新規抗癌剤であり、愛知県がんセンターで行われた高齢者頭頸部癌に対するphase I studyの結果はweekly docetaxelのrecommended dose (RMD)は12 mg/m<sup>2</sup>で、高齢者ならびに高危険因子を有するため強力な化学放射線療法が実施できない症例に対しても本法は適用が可能であることが確認された。また高度の粘膜炎が治療のcomplianceや治療中の患者のQOLを低下させることを考慮し、口腔、咽頭が照射されない喉頭癌・下咽頭癌が本治療の対象として適切であると判断した。

対象はUICC分類stage II-IIIの喉頭癌、下咽頭癌と診断された症例で、70歳以上の高齢者あるいは高用量の化学療法に不適な内科的合併症を有する症例とする。

Docetaxel 12 mg/m<sup>2</sup>を週1回、1時間で点滴静注し、

放射線治療と同時併用を行う。放射線治療は1回2 Gyの通常分割照射で計66 Gyの照射を行う。

症例登録状況：2004年8月より登録が開始され、2006年3月現在、13例が登録され、順調に症例の集積が行われている。

③T2下咽頭癌に対する5FU, Nedaplatin (NDP) と放射線治療の交替療法:第II相試験

下咽頭癌のT1は、放射線治療単独にて局所制御の可能性が高く、化学療法を追加する意義は少ないと考えられるが、T2については、化学療法の併用により局所制御確率が向上すれば、多くの症例で治癒を前提とした喉頭温存が図れると考え、T2を対象とした。T3,4については非手術的治療による局所制御は多くの症例で困難であり、その後の救済手術の安全性も確認されていないため、倫理的問題も考慮し、対象から除外した。

対象はUICCのTNM分類（2003年度版）でT2N0, T2N1の診断を受けた前治療歴のない下咽頭癌症例で、治療の内容は化学療法を先行させ、放射線治療と交互に行う交替療法(Alternating chemoradiotherapy)で、化学療法は5-fluorouracil (700mg/m<sup>2</sup>/day, day1-5 持続投与)、Nedaplatin (140mg/m<sup>2</sup>/day, day6 点滴静注)を1クールとして2回投与、放射線治療は1日1.8Gyの通常分割照射で、総線量66.6Gyとした。

症例登録状況：2004年8月より登録が開始され、2006年3月現在、8例が登録されている。

#### 4 倫理面への配慮

倫理面への配慮については、各施設の臨床試験への参加にあたっては、臨床試験計画書(プロトコル)が参加各施設の倫理審査委員会(Institutional Review Board: IRB)の審査を受け、承認されていることを必須条件とする。

ヘルシンキ宣言の精神を尊重し、本研究への参加は十分な説明の後、本人の自由意志により判断する。また参加決定後も本人の意志により参加の撤回が出来る。患者個人の情報は研究責任者、研究分担者により厳重な管理を行い、結果の公表は個人を特定出来ないように配慮し、個人情報の保護を行う。