

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 8 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 佃 守	名古屋大学教授 横浜市立大学教授	口腔癌に対する動注化学療法と放射線療法との併用療法 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)

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は

- a. 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。
- b. 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治療に繋がる臨床研究を目指すこと、とした。

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わ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する。

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に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する。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を使用により、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。

2 研究成果

最初に本年度の成果を班員、班友別に要約する。

不破（主任研究者）は初期成績が良好であった上咽頭癌に対する放射線治療と化学療法（CDDP/5FU）との交替療法のプロトコールを作成し、2003年12月から49施設が参加予定の第II相試験を開始した。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。

高用量の抗癌剤が投与出来ない高齢者と全身状態不良の喉頭癌、下咽頭癌（II期、III期）に対する weekly docetaxel と放射線治療との同時併用療法による第II相試験のプロトコールを作成し、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。

動注療法については浅側頭動脈から動注療法について遡及的に検討し、部位別では舌癌が、薬剤としては CBDCA の持続動注療法より CDDP とその中和剤であるチオ硫酸ナトリウムを使用する方法が有意に生存率、局所制御率の高いことを示した。特にIII期、IV期舌癌に対する CDDP（中和作用をもつチオ硫酸ナトリウム併用）による動注化学療法併用による放射線治療の成績は手術と同等あるいはそれ以上であり、今後の臨床試験の対象になり得ることを示した。現在、再発頭頸部癌例に対し CDDP とその中和剤であるチオ硫酸ナトリウムを使用する動注療法の CDDP 至適量を決定する phase I study を施行中である。

藤内（班員）は頭頸部癌に対する動注化学療法の有効性を確認するため、特に頸部転移リンパ節への抗がん剤の移行について実験的に検討した。VX-7腫瘍を日本白色家兔の舌に移植し、腫瘍径が1cmに達した時点で実験を開始した。Cisplatin (CDDP) 2 mg/kg を投与し、総頸動脈へ投与する群（動注群）と耳静脈に投与する群（静注群）とに分類し、CDDP を投与終了直後の舌腫瘍、頸部リンパ節転移巣のプラチナ濃度を動注群と静注群とで測定し、比較検討した。舌腫瘍内のプラチナ濃度は、動注群

では $2.97 \mu\text{g/g}$ 、静注群では $0.33 \mu\text{g/g}$ と有意に動注群での組織内濃度が高い事を示した。頸部リンパ節転移巣においても投与直後は動注群で $2.25 \mu\text{g/g}$ 、静注群で $0.25 \mu\text{g/g}$ と動注群で有意に高く、頸部リンパ節転移に対する動注療法の有効性を示した。臨床での検討では口腔癌患者で UICC 分類の Stage III, IV の 35 例（舌癌：15 例、頬粘膜癌：4 例、上顎歯肉癌：10 例、下顎歯肉癌：4 例、口底癌：3 例）を対象に、docetaxel (DOC) と cisplatin (CDDP) を使用し、浅側頭動脈からの超選択的動注法を用い DOC を週 1 回 5mg/m^2 、CDDP 5mg/m^2 を週 5 回、計 4 週間投与し、同時期に放射線治療 40Gy を投与し、4 週間後に手術を行った。CR が 25 例 (80.6%)、PR が 6 例 (19.4%) と良好な治療効果を認めた。また摘出物の病理組織効果（大星・下里分類）は grade III 以上が 28 例 (90.3%) ときわめて高く、動注療法の治療効果は極めて高く、術前治療から非手術治療への選択枝になり得ることを示した。

佃（班員）は、進行癌に対する術前の neoadjuvant chemotherapy として CDDP/5FU よりもこの 2 剤に leucovorin/MTX を加えた 4 剤での化学療法の方が生存率が高いことを報告した。またこれらの薬剤を neoadjuvant chemotherapy として用いるよりも放射線治療と同時に併用する concurrent chemotherapy の方が生存率が高いことを証明した。現在 Stage III/IV（口腔癌、中下咽頭癌、喉頭癌）を対象に放射線同時化学療法として CDDP/5FU/leucovorin/MTX の 4 剤による化学療法と TXT/CDDP/5FU の 3 剤の化学療法との比較試験を進行中である。

家根（班員）は新しい臨床応用の可能な放射線・化学療法 of 感受性検査を開発することを目的とし、HDRA (Histoculture Drug Response Assay) 法を用いた放射線感受性検査の研究を行った。p53 遺伝子型のみが異なる 2 種類の舌扁平上皮癌由来の細胞株 SAS/neo（正常型）と SAS/mt（変異型）を遺伝子導入法で作製し、SAS/neo の放射線感受性は高く、SAS/mt の放射線感受性が低いことを示した。この 2 種類の細胞をヌードマウスに移植し、放射線感受性検査に用いた。適切な放射線照射量を決定するために 2、10、30、50Gy の 4 種類の線量を照射し、コハク酸脱水素酵素活性 (MTT assay) を用い、腫瘍発育抑制率を算出した。HDRA 法を応用した放射線感受性検査は、培養細胞におけるコロニーアッセイ法と相関し、腫瘍発育抑制率の結果から、10Gy と 30Gy が HDRA 法に適した照射線量であることを示し、今後の臨床応用に向けて有用な結果を得た。

河島（班員）は上咽頭癌に対する放射線治療例における化学療法 of 予後に及ぼす影響を検討する目的で、全国 17 施設 360 例を対象に上咽頭癌症例 of 治療法と予後に関する調査を行い、その結果を Japanese Journal of Clinical Oncology 誌に掲載した。

Stage III/IV の化学放射線治療を施行した症例に対する治療効果判定の時期として治療後 4 週間、3 ヶ月後、6 ヶ月後で検討し、6 ヶ月での効果判定結果がその後の予後を最も反映したことを示した。また切除可能であるが手術を行うと喉頭全摘になる喉頭癌、下咽頭癌に対し CDDP/TS-1 による同時併用放射線治療 of 第 II 相試験を進行中である。現在 22 例が登録され、2 年喉頭温存率 82%、2 年生存率 75% と良好な結果を得つつある。

戸板（班員）は 5FU, Nedaplatin (NDP) と放射線療法の交替療法 of 良好な初期成績を元に、早期下咽頭癌に対する 5FU, Nedaplatin (NDP) と放射線療法の交替療法を計画した。倫理委員会 で 2004 年 8 月に承認され、2006 年 3 月現在 8 例が登録されている。

また上咽頭癌に対する多施設共同試験 of 放射線治療 of 品質管理について小委員会を作り、放射線治療 of 質的評価を行い、問題点、改善すべき事項を明らかにした。

班長協力者である吉崎、横山は喉頭全摘術が基本である喉頭癌 T3/T4 に対し、喉頭を保存し癌の根治を図ることを目的とし、CDDP による超選択的動注法を用いた化学放射線療法を施行した 26 例 of 治療成績を検討した。方法は CDDP $50\text{--}70\text{mg}$ を Seldinger 法により大腿動脈より上甲状腺動脈経路で上喉頭動脈より超選択的に動注し、週に 1 回として 2~3 回施行した。同時に CDDP の中和作用のあるチオ硫酸ナトリウムを CDDP 動注に合わせて静注した。放射線治療は動注した翌日から $60\text{--}70\text{Gy}$ 施行した。喉頭温存率は 75% であった。これらの症例は従来なら喉頭摘出された症例であり、この治療 of 意義が高いことを確認した。またこの治療で再発があったとしても喉頭摘出術は可能であり予後に関しても喉頭全摘術と遜色のないことを確認した。

今後検討すべき臨床試験として遡及的検討で良好な治療結果が得られている動注併用化学放射線治療について以下の 3 点について検討した。

- ① III、IV 期口腔癌に対する全身化学療法と浅側頭動脈からの CDDP (チオ硫酸 Na 併用) 選択的動注併用放射線治療 第 II 相試験。
- ② 高齢者ならびに高用量 of 化学療法に不適な内科的合併症を有する口腔進行癌に対する浅側頭動脈からの CDDP (チオ硫酸 Na 併用) 選択的動注併用放射線治療 第

II 相試験。

③声帯 T3-4 例に対する大腿動脈からの CDDP (チオ硫酸 Na 併用) 選択的動注併用放射線治療 第 I / II 相試験。

3 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 (プロトコール) 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、個人情報保護を行う。

研究成果の刊行発表

1. Fuwa N, et al. Relationship between the growth pattern of nasopharyngeal cancer and the cervical lymph nodes based on MRI findings: Can the cervical radiation field be reduced in patients with nasopharyngeal cancer? Br J Radiol in press.
2. Ariji Y, Fuwa N, et al. MR features of retropharyngeal lymphadenopathy in patients with nasopharyngeal cancer: relation to primary tumor spread and to cervical nodes metastasis. Acta Radiologica in press
3. Kodaira T, Fuwa N, et al. Single-institute phase I/II trial of alternating chemoradiotherapy with 5-FU and nedaplatin for esophageal carcinoma. Anticancer Res 26:471-478, 2006.
4. Shimizu Y, Fuwa N, et al. Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system. J Gastroen Hepatol. 20:1235-1240, 2005.
5. Ichimiya Y, Fuwa N, et al. Treatment results of stage I oral tongue cancer with definitive radiotherapy. Oral Oncol. 41:520-525, 2005.
6. Kodaira T, Fuwa N, et al. Phase I trial of weekly docetaxel and concurrent radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients or patients with complications. Jpn J Clin Oncol. 35:173-176, 2005.

7. Tohnai I. Chemotherapy using intra-arterial infusion for oral cancer Nagoya J Medicine. in press
8. Asai H, Tohnai I, et al. Heat and mechanical hyperalgesia in mice of cancer pain. Pain 117: 19-29, 2005.
9. Tsukuda M, et al. Communication strategies and interpersonal skills of instructors of esophageal speech. An observation study. Patient Educ. Couns.: in press.
10. Tsukuda M, et al. Antitumor effects of IDN5109 on head and neck squamous cell carcinoma. Oncol. Rep. 15:329-334. 2006.
11. Tsukuda M, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 and 9 and human papilloma virus infection are associated with malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. J. Surg. Oncol. 93:80-85. 2005.
12. Tsukuda M, et al. Chemotherapy Study Group of Head and Neck Cancer: Randomized scheduling feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. Br. J. Cancer 93: 884-889. 2005.
13. Tsukuda M, et al. Evaluation of soluble adhesion molecules CD44 (CD44st, CD44v5, CD44v6), ICAM-1, and VCAM-1 as tumor markers in head and neck cancer. Am. J. Otolaryngol. 26(5):308-313. 2005.
14. Tsukuda M, et al. Reduced excision repair cross-complementing 1 expression associated with enhanced papilloma formation and fibroblast transformation after genetic disruption of secreted protein acidic and rich in cysteine. Int J Oncol. 127(3): 759-768. 2005.
15. Tsukuda M, et al. Post-operative adjuvant chemoradiotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil for primary branchiogenic carcinoma. J. Laryngol. Otol. 119(6): 467-469. 2005.
16. Tsukuda M, et al. Expression of SPARC in tongue carcinoma of stage II is associated with poor prognosis: An immunohistochemical study of 86 cases. Int. J. Mol. Med. 16(2):263-268. 2005.
17. Tsukuda M, et al. Comparison of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) followed by radiation vs concurrent chemoradiotherapy with TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Oncol.: 17(3):148-152. 2005.
18. Tsukuda M, et al. A pilot study of the translation, cultural

- adaptation and validation of the EORTC head and neck cancer quality of life questionnaire module (QLQ-H&N35) for use in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 32(2):175-183.2005.
19. Tsukuda M, et al. Soluble CD44 standard, CD44 variant 5 and CD44 variant 6 and their relation to staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol*. 125(4): 392-397.2005.
20. Tsukuda M, et al. Acidic Extracellular pH Induces Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Mouse Metastatic Melanoma Cells through the Phospholipase D-Mitogen-activated Protein Kinase Signaling. *J Biol Chem*. Mar 25;280(12):10938-10944.2005.
21. Yane K, et al. Superselective intraarterial chemotherapy through the superficial temporal artery for advanced head and neck cancers. *New perspectives in cancer research and therapy*(ed by Kuriyama S and Yoshiji H). pp297-307. 2005.
22. Ohigashi Y, Yane K, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 11:2947-2953,2005.
23. Mitsunaga S, Kawashima M et al. Extrahepatic portal vein occlusion without recurrence after pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 730-735.2006.
24. Furuse J, Kawashima M, et al. Adverse hepatic events caused by radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 1512-1518.2005.
25. Ishii H, Kawashima M, et al. Relief of jaundice by external beam radiotherapy and intraluminal brachytherapy in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma: results without stenting. *Hepatogastroenterol* 51: 954-957.
26. Kawashima M, et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64: 1112-1121.2006.
27. Kawashima M, et al. When Should We Evaluate Tumor Response for Expecting Tumor Cure in Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 354s (Suppl).2005.
28. Kawashima M, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 1839-1846.2005.
29. Toita T, et al. Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 96:665-70.2005