



## 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, Naomi

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2014-07-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙第3252号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003252>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



## 学位論文の内容要旨

### 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

頭頸部扁平上皮癌術後ハイリスク患者に対する術後シスプラチニ併用  
化学放射線療法の実施可能性を検討する第II相試験

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻内科学講座腫瘍・血液内科学分野  
南 博信教授)

清田 尚臣

#### 背景：

局所進行頭頸部扁平上皮癌術後に再発ハイリスク因子が認められた場合、その予後は不良である。ここでの再発ハイリスク因子とは、顕微鏡的断端陽性もしくはリンパ節の節外浸潤陽性などが代表的であり、このようなリスク因子を有する場合には、海外では術後補助療法としてシスプラチニ併用化学放射線療法が標準的に施行されている。

一方、本邦では局所進行頭頸部扁平上皮癌術後補助療法は確立しているとは言えず、術後放射線単独療法や根拠のない術後化学療法が行なわれていることも少なくない。この背景には、頭頸部扁平上皮癌術後患者にシスプラチニ  $100 \text{ mg/m}^2$  を併用する化学放射線療法を行なうことの安全性が日本人で確かめられていないことが一つの原因であると考えられた。

そこで我々は、日本人における頭頸部扁平上皮癌術後ハイリスク患者に対する術後シスプラチニ併用化学放射線療法の実施可能性を検討するために第II相試験を計画した。

#### 目的：

日本人における頭頸部扁平上皮癌術後ハイリスク患者に対する術後シスプラチニ併用化学放射線療法の実施可能性及び安全性を検討すること

#### 方法：

1. 以下の適格規準を満たす患者を対象に文書による同意を得て本臨床試験に組み込んだ
  - ・原発巣：口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭
  - ・扁平上皮癌である
  - ・根治的切除後の病理学的検査結果でいずれかの再発ハイリスク因子を有する：  
顕微鏡的断端陽性、節外浸潤陽性、2個以上のリンパ節転移
  - ・20歳以上 75歳以下
  - ・ECOG-PS 0-1
  - ・主要臓器機能が保たれている
2. 以下の協力施設と多施設共同第II相試験として行なった。  
神戸大学医学部附属病院、国立がん研究センター東病院、静岡県立静岡がんセンター、  
宮城県立がんセンター
3. 治療方法
  - ・化学療法：原則的に放射線治療期間中に以下の抗がん薬を投与した。  
シスプラチニ  $100 \text{ mg/m}^2$  を3週毎に合計3回、経静脈的に投与。
  - ・放射線療法：1日1回 2 Gy で低リスク領域には 40 Gy/20Fr、高リスク領域には 66 Gy/33Fr、まで照射されるように計画された。
4. 治療後の画像的フォローアップは最初の1年は3ヶ月毎、2-3年目は4ヶ月毎に行なった。
5. 本治療法の実施可能性の評価方法：放射線治療期間中 (66 Gy/33Fr) にシスプラチニ

の総投与量が 240 mg/m<sup>2</sup>以上（80%以上）施行できればプロトコール治療完遂と定義し、そのプロトコール治療完遂例が海外での本治療法の完遂割合である 60%を超えることが見込まれた場合に、本治療法は本邦でも実施可能であると他の毒性の情報と併せて判断することにした。

#### 結果：

2006 年 8 月から 2009 年 6 月までの間に 25 名の患者がエントリーされた。

年齢中央値は 59 歳で、PS 0 が 18 名で PS 1 が 7 名であった。再発リスク因子については（重複あり）は頸微鏡的断端陽性 6 名・節外浸潤陽性 15 名・多発リンパ節転移 22 名であった。

放射線治療については、根治的手術から放射線治療開始までの期間の中央値は 47 日であり、放射線治療期間の中央値は 49 日と良好であった。1 例で分割照射法の違反（66 Gy/30Fr）を認めたが、他の 24 例ではプロトコールが遵守されており 66 Gy/33Fr の放射線治療を完遂していた。

シスプラチニンの投与については、25 例中 23 例ではプロトコールで定められた減量規準に沿った減量を行ないつつも予定通りの 3 コースを投与できており、2 例では合計 2 コース投与されていた。ただし、先述の分割照射法の違反の 1 例と、3 コース目のシスプラチニン投与方法を 4 日間に分割した投与方法違反の 1 例は非完遂と判断した。

最終的に、放射線治療期間中にシスプラチニン 240 mg/m<sup>2</sup>以上投与可能であったのは 25 例中 20 例（80%）であり、この 90% 信頼区間の下限値 64% は、海外における本治療法の完遂割合 60% を超えるため統計学的にも事前に設定した条件を満たしていた。

毒性については、Grade 3 以上の非血液学的有害事象は粘膜炎（44%）・嚥下困難（28%）・皮膚炎（24%）が代表的なものであり、Grade 3 以上の血液学的有害事象は貧血（36%）・好中球減少（32%）が認められたが、発熱性好中球減少は認められなかった。これらの結果は、やや血液学的有害事象が強いものの既報のシスプラチニン併用化学放射線療法のものと大差はなく十分に管理可能であった。さらに、再建臓器への重篤な有害事象は認められず、治療終了後 30 日以内死亡も認められなかった。

有効性については、本試験の主目的が実施可能性の検討であり、対象に局所再発根治的切除例も含まれているため参考までになるが、観察期間中央値 39 ヶ月において 3 年局所制御割合 74%、3 年無再発生存割合 43%、3 年生存割合 60% であった。この結果は、通常よりもさらに悪い対象群が含まれていることも考慮すれば比較的良好な結果であると考えられた。

以上のことから、本邦においても頭頸部扁平上皮癌術後ハイリスク患者に対する術後シスプラチニン併用化学放射線療法は実施可能であると考えられた。

神戸大学大学院医学(系)研究科 (博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2130 号	氏名	清田 尚臣
論文題目 Title of Dissertation	<p>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</p> <p>頭頸部扁平上皮癌術後ハイリスク患者に対する術後シスプラチニ併用化学放射線療法の実施可能性を検討する第II相試験</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner 佐々木 庄平</p> <p>副査 Vice-examiner 阪本 茂徳</p> <p>副査 Vice-examiner 丙利 善博</p>		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

背景:

局所進行頭頸部扁平上皮癌術後に再発ハイリスク因子が認められた場合、その予後は不良である。ここでの再発ハイリスク因子とは、顎微鏡的断端陽性もしくはリンパ節の節外浸潤陽性などが代表的であり、このようなリスク因子を有する場合には、海外では術後補助療法としてシスプラチニ併用化学放射線療法が標準的に施行されている。一方、本邦では局所進行頭頸部扁平上皮癌術後補助療法は確立しているとは言えず、術後放射線単独療法や根拠のない術後化学療法が行なわれていることも少なくない。この背景には、頭頸部扁平上皮癌術後患者にシスプラチニ  $100 \text{ mg/m}^2$  を併用する化学放射線療法を行なうことの安全性が日本人で確かめられていないことが一つの原因であると考えられた。そこで日本人における頭頸部扁平上皮癌術後ハイリスク患者に対する術後シスプラチニ併用化学放射線療法の実施可能性を検討するために第II相試験を計画した。

目的:

日本人における頭頸部扁平上皮癌術後ハイリスク患者に対する術後シスプラチニ併用化学放射線療法の実施可能性及び安全性を検討すること

方法:

1. 以下の適格規準を満たす患者を対象に文書による同意を得て本臨床試験に組み込んだ
  - 原発巣: 口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭
  - 扁平上皮癌である
  - 根治的切除後の病理学的検査結果でいずれかの再発ハイリスク因子を有する:
    - 顎微鏡的断端陽性、節外浸潤陽性、2個以上のリンパ節転移
    - 20歳以上 75歳以下
    - ECOG-PS 0-1
    - 主要臓器機能が保たれている
2. 以下の協力施設と多施設共同第II相試験として行なった。
 

神戸大学医学部附属病院、国立がん研究センター東病院、静岡県立静岡がんセンター、宮城県立がんセンター
3. 治療方法
  - 化学療法: 原則的に放射線治療期間中に以下の抗がん薬を投与した。  
シスプラチニ  $100 \text{ mg/m}^2$  を3週毎に合計3回、経静脈的に投与。
  - 放射線療法: 1日1回 2Gy で低リスク領域には 40 Gy/20Fr、高リスク領域には 66 Gy/33Fr、まで照射されるように計画された。
4. 治療後の画像的フォローアップは最初の1年は3ヶ月毎、2-3年目は4ヶ月毎に行なった。
5. 本治療法の実施可能性の評価方法: 放射線治療期間中 (66 Gy/33Fr) にシスプラチニの総投与量が  $240 \text{ mg/m}^2$  以上 (80%以上) 施行できればプロトコール治療完遂と定義し、そのプロトコール治療完遂例が海外での本治療法の完遂割合である 60%を超えることが見込まれた場

合に、本治療法は本邦でも実施可能であると他の毒性の情報と併せて判断することにした。

結果：

2006年8月から2009年6月までの間に25名の患者がエントリーされた。

年齢中央値は59歳で、PS0が18名でPS1が7名であった。再発リスク因子については（重複あり）は頭微鏡的断端陽性6名・節外浸潤陽性15名・多発リンパ節転移22名であった。

放射線治療については、根治的手術から放射線治療開始までの期間の中央値は47日であり、放射線治療期間の中央値は49日と良好であった。1例で分割照射法の違反(66Gy/30Fr)を認めたが、他の24例ではプロトコールが遵守されており66Gy/33Frの放射線治療を完遂していた。

シスプラチニンの投与については、25例中23例ではプロトコールで定められた減量規準に沿った減量を行ないつつも予定通りの3コースを投与しており、2例では合計2コース投与されていた。ただし、先述の分割照射法の違反の1例と、3コース目のシスプラチニン投与方法を4日間に分割した投与方法違反の1例は非完遂と判断した。

最終的に、放射線治療期間中にシスプラチニン240mg/m<sup>2</sup>以上投与可能であったのは25例中20例(80%)であり、この90%信頼区間の下限値64%は、海外における本治療法の完遂割合60%を超えるため統計学的にも事前に設定した条件を満たしていた。

毒性については、Grade3以上の非血液学的有害事象は粘膜炎(44%)・嚥下困難(28%)・皮膚炎(24%)が代表的なものであり、Grade3以上の血液学的有害事象は貧血(36%)・好中球減少(32%)が認められたが、発熱性好中球減少は認められなかった。これらの結果は、やや血液学的有害事象が強いものの既報のシスプラチニン併用化学放射線療法のものと大差はなく十分に管理可能であった。さらに、再建臓器への重篤な有害事象は認められず、治療終了後30日以内死亡も認められなかった。

有効性については、本試験の主目的が実施可能性の検討であり、対象に局所再発根治的切除例も含まれているため参考までになるが、観察期間中央値39ヶ月において3年局所制御割合74%、3年無再発生存割合43%、3年生存割合60%であった。この結果は、通常よりもさらに悪い対象群が含まれていることも考慮すれば比較的良好な結果であると考えられた。

以上のことから、本邦においても頭頸部扁平上皮癌術後ハイリスク患者に対する術後シスプラチニン併用化学放射線療法は実施可能であると考えられた。

よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。