

(総合研究報告書)

25-B-2 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共同研究
田原 信 国立がん研究センター東病院 頭頸部内科

研究の分類・属性

後期開発

研究の概要

進行頭頸部癌の予後は未だ不良であり、治療成績向上を目指した治療開発が急務である。局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発 High-Risk 患者に対する術後補助療法の標準治療は CDDP (100mg/m²,day1,22,43) を同時併用する化学放射線療法 (以下 3-weekly CDDP+RT) である。しかし、以下の点から新たな標準治療の確立が望まれている。1) 毒性が強い、2) 治療のコンプライアンスが充分でない、3) 長期入院が必要、4) 術後高頻度の Surgical site infection (SSI) の悪化が懸念される。欧米では CDDP (30-40mg/m²) を毎週投与する化学放射線療法 (以下 weekly CDDP+RT) が、以下の点から汎用されている。1) 好中球減少が少ない、2) 外来通院治療が可能、3) SSI のリスクが低い、4) 腎機能障害の頻度が少ない、5) コンプライアンスが良好。しかし、標準治療である 3-weekly CDDP+RT とのランダム化比較試験は行われていないためその真の有用性は不明である。

本研究の目的は、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 CDDP+RT が、3-weekly CDDP+RT に生存期間で劣らないこと (非劣性) をランダム化比較第 II/III 相試験 (JCOG1008) によって検証することである。非劣性が検証されればリスク/ベネフィット比が優れる新たな標準治療が確立する。非劣性が検証されない場合は、効果の劣る weekly CDDP+RT の汎用の抑止につながる。

頭頸部癌における治療選択や、再発に関するバイオマーカーは確立していない。附随研究として腫瘍検体の遺伝子解析、治療中の血液中のマイクロ RNA の発現変化を解析し、新たなバイオマーカーを探索する。

本研究は以下の点が独創的である。1) 3-weekly CDDP+RT と weekly CDDP+RT を比較する世界初のランダム化比較試験、2) 進行頭頸部癌に対して本邦で本格的に行われる初のランダム化比較試験、3) 血液検体のマイクロ RNA 解析を行う、4) JCOG と欧州の EORTC との初の国際共同試験。

頭頸部癌全体に対する治療開発の体制整備に大きく貢献するとともに、国際共同試験に参加可能な施設が増え、ドラッグラグの短縮にも寄与し得る。

研究経費

年 度	研究経費
平成 25 年度	1,902 千円
平成 26 年度	7,105 千円
平成 27 年度	3,223 千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・部局名・部科名・職名	分担研究課題名
田原 信	国立がんセンター東病院・頭頸部内科 頭頸部内科長	頭頸部癌に対する集学的治療としての化学放射線療法の開発

藤井 正人	独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター、聴覚平衡覚研究部長	頭頸部癌に対する集学的治療としての化学放射線療法の開発
藤井 誠志	国立がん研究センター東病院・臨床開発センター・臨床腫瘍病理分野、ユニット長	頭頸部癌における遺伝子発現解析
古平 毅	愛知県がんセンター中央病院・放射線治療部、部長	進行頭頸部癌の局所制御向上を目的とした至適放射線治療法に関する研究
清田 尚臣	神戸大学大学院・医学系研究科内科学講座腫瘍・血液内科、助教	頭頸部癌に対する術後化学放射線療法の開発
田原 栄俊	広島大学大学院医歯薬保健学研究院細胞分子生物学、教授	頭頸部癌に対するマイクロRNA解析

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

(目的)

- ・ 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 CDDP+RT が、標準治療である 3-weekly CDDP+RT に生存期間で劣らないこと（非劣性）をランダム化比較試験(JCOG1008)によって検証する。
- ・ 手術時の腫瘍組織検体の遺伝子解析、さらに、術前、術後及び再発時の血液中のマイクロ RNA の発現変化の解析にて新たなバイオマーカーを探索する。

(到達目標)

- ・ 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 CDDP+RT が、3-weekly CDDP+RT に生存期間で劣らないこと（非劣性）を明らかにする
- ・ 頭頸部癌における治療選択や、再発に関するバイオマーカーは確立する

(第3年次評価時点の実績要点)

- ・ JCOG1008 の第 II 相部分にて weekly CDDP+RT と 3-weekly CDDP+RT の安全性を確認することができた。現在、第 3 相部分にて有効性を検証中である。
- ・ 頭頸部癌における遺伝子解析から CK-4 の低発現が予後不良であることが同定され、術後補助療法における新たな再発高リスク因子となることが示唆された。術前、術後の血液中のマイクロ RNA の発現変化にて、有意に変動するマイクロ RNA が同定され、頭頸部癌再発に関する腫瘍マーカーとして有望な候補が同定することができた。

(研究終了時点の実績要点)

- ・ 術後補助療法として weekly CDDP+RT と 3-weekly CDDP+RT の安全性を確認することができた。
- ・ 外科切除施行した頭頸部癌患者腫瘍検体の遺伝子解析・免疫組織学的検討にて、再発高リスク因子となるバイオマーカーが同定できた。
- ・ 頭頸部癌患者において、術前および術後、さらに健常人との比較にて有意に変動するマイクロ RNA が同定され、頭頸部癌早期発見又は再発に関する腫瘍マーカーとして有望な候補が同定することができた。

第3年次

(到達目標) 評価委員からの指摘も踏まえ、最終年度の到達目標について見直しを行う

- 1 第 II 相部分 計 66 名の登録を終了し、両群の安全性を確認し、速やかに第 III 相部分の登録を開始した。登録集積改善のため、IMRT 実施可能施設の増加を目指す。
- 2 外科切除施行した頭頸部癌患者腫瘍検体の遺伝子解析、免疫組織学的検討から頭頸部癌における再発高リスクに関するバイオマーカーを同定する。

- 3 再発時に特異的なマイクロ RNA を同定する。

(年次評価時点の実績要点)

- 1 第Ⅱ相部分 計 66 名の登録を終了し、両群の安全性を確認し、速やかに第Ⅲ相部分の登録を開始した（平成 27 年 12 月 6 日現在 104 名登録）。現在までに IMRT 実施可能施設を 14 施設（全 24 施設中）まで増加させた。
- 2 外科切除施行した頭頸部癌患者腫瘍検体の遺伝子解析として、免疫組織学的検討から CK-4 が頭頸部癌における再発リスクに関するバイオマーカーであることが示された。
- 3 頭頸部癌患者（n=15）において、術前および術後に有意に変動するマイクロ RNA を 10 種同定した。さらに健常人との比較においても有意に頭頸部がんを早期発見できるマイクロ RNA を 7 種同定した。

研究方法

1. JCOG1008：術後再発 High-Risk 因子を有する局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象に 3-weekly CDDP+RT と weekly CDDP+RT を比較するランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験

A 群：CDDP 100mg/m², day 1, 22, 43, RT 一日 1 回、週 5 回分割法、Total 66Gy

B 群：CDDP 40mg/m², day 1, 8, 15, 22, 29, 36, RT 一日 1 回、週 5 回分割法、Total 66Gy

適格患者に A 群、B 群いずれかの治療をランダム割付けし、第Ⅱ相部分では両群の治療の安全性を確認し、第Ⅲ相部分にて全生存期間を Primary endpoint として weekly CDDP+RT の、標準治療である 3-weekly CDDP+RT に対する非劣性を検証する。

Primary endpoint：第Ⅲ相部分：全生存期間、第Ⅱ相部分：治療完遂割合

Secondary endpoints：第Ⅲ相部分：無再発生存期間、局所無再発生存期間、有害事象

第Ⅱ相部分：有害事象

研究実施施設：JCOG 頭頸部がんグループ 18 施設

臨床的仮説と予定登録数：

本試験の臨床的仮説は「試験治療群（B 群：weekly CDDP+RT）の全生存期間が標準治療群（A 群：3-weekly CDDP+RT）に対して非劣性である」であり、これが証明された場合、Weekly CDDP 併用化学放射線療法を術後補助療法の標準治療と判断する。3-weekly CDDP+RT の 3 年生存割合を 49%、非劣性マージンを 10%、片側 $\alpha=0.05$ 、検出力 75% として、必要適格例数は 1 群 128 名、両群計 256 名となる。若干の不適合例などを考慮して両群計 260 名を当初の予定登録数とした。しかし、EORTC との共同研究となったため、本試験の primary endpoint を無再発生存期間に変更、全生存期間については本試験と EORTC 試験の最終解析後に両試験の統合解析を行って非劣性を検証するデザインとすることで、本試験の予定登録数を少なくして登録期間を短縮することを検討中である（JCOG 220 例、EORTC380 例、合計 600 例、非劣性マージン 6%、片側 $\alpha=0.05$ 、検出力 80%）。

2. バイオマーカーの研究

- 1) 遺伝子解析

Training set として本試験の主な適格規準を満たす過去の患者の腫瘍検体を GeneChip マイクロアレイ解析システム GCS3000Dx にて遺伝子発現解析用マイクロアレイを行い、遺伝子の発現レベルと予後・再発とのデータから再発・予後と関連する遺伝子プロファイルを探索する。Validation set として、本試験に登録されバイオマーカー解析に同意の検体を用いて、凍結保存検体の Gene chip マイクロアレイ解析およびホルマリン固定標本の免疫組織学的検討を行う。マイクロアレイ解析によって同定された遺伝子異常が免疫学的組織学的検討にても同定可能かどうかを検討し、より簡便な方法でのバイオマーカーの同定を目指す。

- 2) マイクロ RNA 解析

次世代シーケンサーを用いて、エクソソームから調製したマイクロ RNA・mRNA の種類を同定し、それらの含有率を調べる。同年令の健常者のエクソソームに含まれるマイクロ RNA・mRNA の種類・含有率と比較する。

それぞれの解析の比較から、以下のマイクロ RNA・mRNA・タンパク質を同定する。1) 患者サンプルにのみ優位に共通して検出される、2) 多くの患者サンプルにのみ優位に共通して消失する、3) 患者サンプルに共通して優位に含有率が高い場合に共通して優位に含有率が低い。

同定されたマイクロ RNA・mRNA・タンパク質について、術前、術後、再発時のサンプルを用いて比較し、頭頸部癌特異的なマーカーとなりうるかどうかを調べる。

研究成果と考察

全期間（研究終了時）

- ・ JCOG1008 の第 II 相部分にて、術後補助療法として weekly CDDP+RT と 3-weekly CDDP+RT の安全性を確認することができた。第 3 相部分にて有効性を検証中である（現在 133 例登録）。欧州（イタリア、ポルトガルなど）において同じデザインの臨床試験が計画されており、最終結果時には統合解析を目指している。本試験は、HNC intergroup の次期臨床試験候補として検討されており、各国の臨床試験グループが参加する可能性もある。本試験の意義を欧州からも評価され、intergroup study への候補にもなっていることは評価に値する。
- ・ 外科切除施行した頭頸部癌患者腫瘍検体の遺伝子解析にて、再発低リスクに高く発現している 5 遺伝子、再発高リスクに高く発現している 22 遺伝子を同定し、さらに CK-4 の発現が無再発生存、生存と有意に関連していることが示し、再発高リスク因子となるバイオマーカーが同定できた。
- ・ 頭頸部癌患者において、術前および術後に有意に変動する血液中のマイクロ RNA を 10 種、さらに健常人との比較にて有意に変動するマイクロ RNA を 7 種同定され、頭頸部癌早期発見又は再発に関して有望なバイオマーカーが同定することができた。

倫理面への配慮

参加患者の安全性確保のため、適格条件やプロトコ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従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視：JCOG（Japan Clinical Oncology Group）は国立がん研究センターがん研究開発費 A 枠 7 班（23-A-16～23-A-22）を中心とする他施設共同研究グループであり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。
- 5) 検体の遺伝子解析は、腫瘍組織を用いた体細胞変異の検索であることから「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とはならないが、個人情報保護の観点から、「臨床研究に関する倫理指針」に準拠した JCOG の「非ゲノム解析研究」ポリシーに従って適切に連結可能匿名化もしくは連結不可能匿名化を行った上で実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

研究開始以前のもので特記すべきもの

（学会発表）

1. 田原 信 化学放射線療法のエビデンス シンポジウム 6 第 37 回日本頭頸部癌学会 平成 25 年 6 月 13 日 東京

（雑誌論文）

第 1 年次

1. 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. 2013; 18(2): 350-5.
2. Yoshino T, Hasegawa Y, Tahara M, et.al, Platinum-based Chemotherapy Plus Cetuximab for the First-line Treatment of Japanese Patients with Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase II Trial. Jpn J Clin Oncol. 2013; 43(5): 524-31.
3. Okano S, Yoshino T, Tahara M, Kodaira T et.al, Phase II Study of Cetuximab Plus Concomitant Boost

- Radiotherapy in Japanese Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol*. 2013; 43(5): 476-82.
4. Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winkvist E, Villanueva C, Tahara M et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *The lancet oncology*. 2013; 14(8): 697-710
 5. Hara H, Tahara M, Daiko H et al. Phase II feasibility study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer science*. 2013.
 6. Kawashima M, Arijji T, Kameoka S, Tahara M et al. Locoregional control after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma with an anatomy-based target definition. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;43(12):1218-25
 7. Fujii S, Uryu H, Akashi K 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*. 2013;18(3):454-63.
 8. Suzuki K, Hayashi R, Ebihara M Tahara M et al. The effectiveness of chemoradiation therapy and salvage surgery for hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;43(12):1210-7.
 9. 田原 信 初回治療でここまで治る一適応と成績 分子標的薬の可能性 *JOHNS Vol.29 No.6* 1005-1012, 2013
 10. 田原 信 どのような位置づけで使われるべきか-実臨床での使われ方- 頭頸部癌 *FRONTIER Vol.1 No.1* 59-69, 2013
 11. 田原 信 日本国内における頭頸部に対する化学療法の実況 頭頸部癌 *FRONTIER Vol.1 No.2* 26-28, 2013
 12. 藤井正人 海外の臨床試験とエビデンス 頭頸部癌 *FRONTIER Vol.1* ; 12-22, 2013
 13. Kano S, Homma A, Hayashi R, Kawabata K, oshino K, wae S, asegawa Y, Nibu K, Kato T, Shiga K, Matsuura K, Monden N and Fujii M Matched-pair analysis in patients with advanced oropharyngeal cancer: surgery versus concurrent chemoradiotherapy. *Oncology* 84(5):290-298,2013
 14. 藤井正人 分子標的時代の化学放射線療法 *Tips on Oncology* 2 ; 4-5,2013
 15. Fujii M Multidisciplinary approach for the treatment of head and neck cancer. *Int J Clin Oncol* 2014 Feb 13 [Epub ahead of print]
 16. Funakoshi Y, Fujiwara Y, Kiyota N, Mukohara T, Shimada T, Toyoda M, Imamura Y, Chayahara N, Umezu M, Otsuki N, Nibu K, Minami H. Prediction of glomerular filtration rate in cancer patients by an equation for Japanese estimated glomerular filtration rate. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Mar;43(3):271-7.
 17. 清田尚臣 頭頸部癌に対する分子標的薬治療 頭頸部癌に対する分子標的薬の将来展望 セツキシマブのほかには何かあるのか *鼻咽喉科・頭頸部外科* 85(7): 488-492, 2013
 18. Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hisrakawa H, Kodaira T, Hasegawa Y. Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis. *Int J Clin Oncol* 2013 in press.
 19. Goto Y, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Ito J, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Hasegawa Y. Clinical Outcome and Patterns of Recurrence of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with a Limited Field of Postoperative Radiotherapy. *Jpn J of Clin Oncol*; 43(7):719-25,2013.
 20. Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hisrakawa H, Kodaira T, Hasegawa Y. Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis. *Int J Clin Oncol* 19(1):30-7,2014
 21. Kuno H, Onaya H, Fujii S, Ojiri H, Otani K, Satake M. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. *Eur J Radiol*. 83: e23-35, 2014.2013 Oct 27. pii: S0720-048X(13)00553-6. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.10.022. [Epub ahead of print]
 22. Suzuki K, Hayashi R, Ebihara M, Miyazaki M, Shinozaki T, Daiko H, Sakuraba M, Zenda S, Tahara M, Fujii S. The effectiveness of chemoradiation therapy and salvage surgery for hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:1210-7.
 23. Kuno H, Fujii S. 5.A case of adenoid cystic carcinoma arising from the nasopharynx. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:942.
 24. Tomioka T, Hayashi R, Ebihara M, Miyazaki M, Shinozaki T, Fujii S. Observation as an option for

epithelial positive margin after partial glossectomy in stage I and II squamous cell carcinoma: analysis of 365 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:520-3.

25.

26. Xu D, Tahara H, The role of exosomes and microRNAs in senescence and aging, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(3):368-375, 2013

第2年次

1. Kiyota N, Tahara M and Fujii M (2014). "Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma." *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Nov 19. pii: hyu195. [Epub ahead of print] Review.
2. Kunieda, F, Kiyota N, Tahara M, Kodaira T, Hayashi R, Ishikura S, Mizusawa J, Nakamura K, Fukuda H and Fujii M (2014). "Randomized phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008)." *Jpn J Clin Oncol* 44(8): 770-774. doi: 10.1093/jco/hyu067. Epub 2014 May 19.
3. Sakashita, T, Hayashi R, Homma A, Matsuura A, Kato K, Kawabata K, Monden N, Hasegawa Y, Onitsuka T, Fujimoto Y, Iwae S, Okami K, Matsuzuka T, Yoshino K and Fujii M (2014). "Multi-institutional retrospective study for the evaluation of ocular function-preservation rates in maxillary sinus squamous cell carcinomas with orbital invasion." *Head Neck*.
4. Sakashita T, Homma A, Hayashi R, Kawabata K, Yoshino K, Iwae S, Hasegawa Y, Nibu S, Kato T, Shiga K, Matsuura K, Monden N and Fujii M (2014). "The role of initial neck dissection for patients with node-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas." *Oral Oncol* 50(7): 657-661.
5. Fujii M (2014). "Recent multidisciplinary approach with molecular targeted drugs for advanced head and neck cancer." *Int J Clin Oncol* 19(2): 220-229.
6. Fujii M (2014). "Multidisciplinary approach for the treatment of head and neck cancer." *Int J Clin Oncol* 19(2): 209-210.
7. Singer S, Araújo C, Arraras JI, Baumann I, Boehm A, Brokstad Herlofson B, Castro Silva J, Chie WC, Fisher S, Guntinas-Lichius O, Hammerlid E, Elisa Irarrázaval M, Jensen Hjermstad M, Jensen K, Kiyota N, Licitra L, Nicolatou-Galitis O, Pinto M, Santos M, Schmalz C, Sherman AC, Tomaszewska IM, Verdonck de Leeuw I, Yarom N, Zotti P, Hofmeister D; on behalf of the EORTC Quality of Life and the EORTC Head and Neck Cancer Groups. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III. *Head Neck*. 2014 May 15. doi: 10.1002/hed.23762.
8. Kitajima K, Suenaga Y, Kanda T, Miyawaki D, Yoshida K, Ejima Y, Sasaki R, Komatsu H, Saito M, Otsuki N, Nibu K, Kiyota N, Minamikawa T, Sugimura K. Prognostic value of FDG PET imaging in patients with laryngeal cancer. *PLoS One*. 2014 May 12;9(5):e96999. doi: 10.1371/journal.pone.0096999. eCollection 2014.
9. Satake H, Yano T, Muto M, Minashi K, Yoda Y, Kojima T, Oono Y, Ikematsu H, Aoyama I, Morita S, Miyamoto S, Fujii S, Yoshizawa A, Ochiai A, Hayashi R, Kaneko K. Clinical outcome after endoscopic resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. *Endoscopy*. 2014 Sep 30. [Epub ahead of print]
10. Yagishita A, Fujii S, Yano T, Kaneko K. Endoscopic findings using narrow-band imaging to distinguish between basal cell hyperplasia and carcinoma of the pharynx. *Cancer Sci*. 2014;105:857-61.
11. Kuno H, Onaya H, Fujii S, Ojiri H, Otani K, Satake M. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. *Eur J Radiol*. 2014. 83:e23-35.
12. Zenda S, Kawashima M, Arahira S, Tahara M et al. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology* 2014.
13. Yoshida M, Suzuki S, Enokida T, Tahara M et al. [Evaluation of aprepitant as a prophylactic antiemetic in the Cisplatin split regimen combined with radiation for patients with head and neck cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* 2014; 41(9): 1103-6
14. Tahara M, Onozawa Y, Fujii H, et al. Feasibility of cisplatin/5-fluorouracil and panitumumab in Japanese patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Japanese journal of clinical oncology* 2014;

- 44(7): 661-9.
15. Shinozaki T, Hayashi R, Miyazaki M, Tahara M et al. Gastrostomy Dependence in Head and Neck Carcinoma Patient Receiving Post-operative Therapy. Japanese journal of clinical oncology 2014; 44(11): 1058-62.
 16. Machiels JP, Licitra LF, Haddad RI, Tahara M, Cohen EE. Rationale and design of LUX-Head & Neck 1: a randomised, Phase III trial of afatinib versus methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who progressed after platinum-based therapy. BMC cancer 2014; 14: 473.
 17. Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, et al. Randomized phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008). Japanese journal of clinical oncology 2014; 44(8): 770-4.

第3年次

1. Hamamoto T, Fujii S, Miyazaki M, Shinozaki T, Tomioka T, Hayashi R. Nine cases of carcinoma with neuroendocrine features in the head and neck: clinicopathological characteristics and clinical outcomes. Jpn J Clin Oncol. 2015, 45(4):328-35.
2. Kiyota N, Tahara M, Fujii M. Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. Japanese journal of clinical oncology 2015; 45(1): 2-6
3. Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, et al. Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). Cancer science 2015; 106(6): 726-33
4. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Tahara M et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(5): 583-94.
5. Tahara M. [Anti-Cancer Drugs for Thyroid Cancer]. Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy 2015; 42(6): 670-5.
6. Yamazaki T, Tahara M. [5-FU+CDDP(FP)+cetuximab in recurrence/metastasis head and neck cancer]. Nihon Rinsho 2015; 73 Suppl 2: 562-6.
7. Zenda S, Ishi S, Akimoto T, Tahara M et al. DeCoP, a Dermatitis Control Program using a moderately absorbent surgical pad for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a retrospective analysis. Japanese journal of clinical oncology 2015; 45(5): 433-8.
8. Zenda S, Kawashima M, Arahira S, Tahara M et al. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. International journal of clinical oncology 2015; 20(3): 447-54.
9. Tahara M, Fuse N, Mizusawa J, et al. Phase I/II trial of chemoradiotherapy with concurrent S-1 and cisplatin for clinical stage II/III esophageal carcinoma (JCOG 0604). Cancer science 2015; 106(10): 1414-20.
10. Takeshi K, Yasumasa N, Yoshikazu K, Yoshinori I, Naoto S, Satoshi I, Masahiro H. Definitive radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: update and perspectives on the basis of EBM. Jpn J Clin Oncol.45(3),235-43,2015
11. Kimura K, Kodaira T, Tomita N, Tachibana H, Makita C, Yoshida M, Nishikawa D, Hirakawa H, Suzuki H, Hanai N, Hasegawa Y. Clinical results of definitive intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer: retrospective analysis of treatment efficacy and safety. Jpn J Clin Oncol in press
12. Motegi A, Fujii S, Zenda S, Arahira S, Tahara M, Hayashi R, Akimoto T, Impact of expression of CD44, a cancer stem cell marker, on the treatment outcomes of intensity-modulated radiotherapy in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics, 2015. in press.
13. Mukaigawa T, Hayashi R, Miyazaki M, Shinozaki T, Tomioka T, Fujii S. Cystadenocarcinoma of the salivary glands with potential lymph node metastasis. Auris Nasus Larynx. 2015 Oct 1. pii: S0385-8146(15)00212-6. doi: 10.1016/j.anl.2015.08.012. [Epub ahead of print], in press.
14. Satake H, Yano T, Yoda Y, Fujii S, Zenda S, Tomioka T, Shinozaki T, Miyazaki M, Kaneko K, Hayashi R. Feasibility of salvage endoscopic resection for patients with locoregional failure after definitive

- radiotherapy for pharyngeal cancer. *Endosc Int Open*. 2015;3:E274-80.
15. Hamamoto T, Fujii S, Miyazaki M, Shinozaki T, Tomioka T, Hayashi R. Nine cases of carcinoma with neuroendocrine features in the head and neck: clinicopathological characteristics and clinical outcomes. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45:328-35.
 16. Satake H, Yano T, Muto M, Minashi K, Yoda Y, Kojima T, Oono Y, Ikematsu H, Aoyama I, Morita S, Miyamoto S, Fujii S, Yoshizawa A, Ochiai A, Hayashi R, Kaneko K. Clinical outcome after endoscopic resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. *Endoscopy*. 2015;47:11-8.
 17. Suenaga Y, Kitajima K, Ishihara T, Sasaki R, Otsuki N, Nibu KI, Minamikawa T, Kiyota N, Sugimura K. FDG-PET/contrast-enhanced CT as a post-treatment tool in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT. *Eur Radiol*. 2015 Jul 19.
 18. Shinomiya H, Hasegawa S, Yamashita D, Ejima Y, Kenji Y, Otsuki N, Kiyota N, et al. Concomitant chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Head Neck*. 2015 May 20. doi: 10.1002/hed.24133.
 19. Singer S, Araújo C, Arraras JI, Baumann I, Boehm A, Brokstad Herlofson B, Castro Silva J, Chie WC, Fisher S, Guntinas-Lichius O, Hammerlid E, Irrarrázaval ME, Jensen Hjermsstad M, Jensen K, Kiyota N, et al; EORTC Quality of Life and the EORTC Head and Neck Cancer Groups. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III. *Head Neck*. 2015 Sep;37(9):1358-67.
 20. Motegi A, Fujii S, Zenda S, Tahara M et al. Impact of Expression of CD44, a Cancer Stem Cell Marker, on the Treatment Outcomes of Intensity Modulated Radiation Therapy in Patients With Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 461-468

(国立がん研究センター研究開発費による支援のある論文)

1. Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, et al. Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). *Cancer Science* 2015, doi: 10.1111/cas.12657. The study was supported by the National Cancer Center Research and Development Fund (23-A-16, 23-A-21, 25-B-2 and 26-A-4)
2. Kataoka T, Kiyota N, Shimada T, et al. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Mar 15. pii: S0385-8146(16)30067-0. doi: 10.1016/j.anl.2016.02.012.
This study was partially supported by National Cancer Center Research and Development Funds (25-B-2 and 26-A-4) and the Practical Research for Innovative Cancer Control from Japan Agency for Medical Research and development, AMED.

(学会発表)

第1年次

1. 藤井正人 頭頸部がん化学療法の進歩と展望 第58回日本口腔外科学会総会・学術講演会 2013年10月12日 福岡
2. 藤井正人 進行頭頸部癌に対する喉頭温存療法の後ろ向き多施設共同研究 第51回 日本癌治療学会 2013年10月24-26日 京都市
3. 清田尚臣 頭頸部癌:頭頸部がん薬物療法のトピック 教育講演 第11回日本臨床腫瘍学会 2013年8月31日 仙台
4. 田原栄俊 岡本沙矢香 Ion Torrent(TM) を利用した最新研究成果 第2回 Ion Torrent ユーザーグループミーティング 2013年7月10日 メルパルク大阪
5. 田原栄俊 マイクロ RNA を用いた革新的がん診断・治療 第14回ホルモンと癌研究会 2013年7月12日 東京大学山上会館
6. 田原栄俊 がんの発生・進展におけるマイクロ RNA の関与 名古屋大学 H25 特徴あるプログラム_がんサイエンスコース 2013年7月16日 名古屋大学
7. 田原栄俊 老化を誘導する抗腫瘍核酸医薬の可能性 第72回日本癌学会学術総会 2013年10月5日 パシフィコ横浜

8. 田原栄俊 テロメア・マイクロ RNA を用いた次世代健康診断システム 特別講演 ゲノムドクター&キャスターセミナー 2013年10月6日 東京
9. 田原栄俊 Therapeutic role of microRNAs in cancer and cellular senescence Small RNAs to Stem Cells & Epigenetic Reprogramming Asia-2013 Meeting 2013年11月25日 東京大学山上会館

第2年次

1. 藤井正人 学術セミナー9 頭頸部癌治療戦略の検討 第38回日本頭頸部癌学会 2014年(平成26年)6月13日 東京
2. 藤井誠志 咽頭表在性病変の病理組織診断～乳頭層毛細血管(IPCL)を繞る臨床と病理の協働 ワークショップ7 上部消化管粘膜に発生する上皮内癌および境界領域病変の診断基準 第103回日本病理学会総会 2014年4月24～26日、広島市。
3. 藤井誠志 The Clinical Impact of MRI for Assessment of Squamous Cell Carcinoma of the Tongue Traditional Posters The International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 10-16 MAY 2014 MiCo - Milano Congressi -, Milano, Italy
4. 藤井誠志 The Clinical Impact of MRI for Assessment of Squamous Cell Carcinoma of the Tongue Electronic Posters The International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 10-16 MAY 2014 MiCo - Milano Congressi -, Milano, Italy
5. Tahara M, Schlumberger L M, Wirth J, Comprehensive Analysis of Serum Biomarkers and Tumor Gene Mutations Associated With Clinical Outcomes in the Phase 3 Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid (SELECT), ESMO 2014, Proffered paper session, LBA30, 2014 Sep, Madrid, Spain.
6. Tahara M, Kiyota N, Muro K, Ando Y, et al, Lenvatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer : Results of the Phase 3 trial (SELECT trial), JSMO 2014 annual meeting, Oral presentation, O18-1-1, 2014, July 17, Fukuoka, Japan.

第3年次

1. 田原信 EGFR 阻害剤の支持療法 その他の副作用 第3回先端のがん薬物療法研究会 2015年(平成27年)1月10日 広島市
2. 田原信 甲状腺癌に対する分子標的薬 第31回神奈川県乳腺甲状腺外科研究会 2015年3月14日 横浜
3. 田原信 外来がん治療認定薬剤師に期待すること 日本臨床腫瘍薬学会 2015 2015年3月15日 京都
4. 田原信 進行再発甲状腺分化癌に対する分子標的薬のベネフィットを最大化するために 第115回日本外科学会 2015年4月18日 名古屋
5. 田原信 甲状腺癌に対する分子標的薬 第88回日本内分泌学会 2015年4月23日 東京
6. Tahara M, Pharmacodynamics analyses using serum biomarkers and monitoring response and adaptive resistance to treatments in the Phase 3 Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid (SELECT) ASCO2015 2015年5月30日
7. 田原信 Role of induction chemotherapy 第4回アジア頭頸部癌学会・第39回頭頸部癌学会 2015年6月5日 神戸
8. 田原信 Role of immunotherapy 第13回日本臨床腫瘍学会 2015年7月17日 札幌
9. Tahara M The PEACE trial: a proposed phase 3 trial of paclitaxel, carboplatin and cetuximab vs cisplatin, 5-FU and cetuximab in R/M SCCHN 第13回日本臨床腫瘍学会 2015年7月17日 札幌
10. Tahara M Afatinib versus methotrexate in recurrent and/or metastatic head and neck cancer after platinum therapy: LUX-Head & Neck 1 第13回日本臨床腫瘍学会 2015年7月17日 札幌
11. Tahara M Efficacy and Safety of Lenvatinib by Body Mass Index in Patients With ¹³¹I-refractory Differentiated Thyroid Cancer in the phase 3 SELECT study 15th International thyroid congress Oct 18-23, 2015 Florida, United state
12. 田原信 A Phase Ib Study of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Japanese Subjects with Advanced Head and Neck SCC 第53回日本癌治療学会学術集会 2015年10月31日 京都
13. Tahara M Early or delayed use of TKI ESMO Asia 2015 18-20, Dec, 2015, Singapore
14. Tahara M Controversial issues in managing locally advanced head and neck cancer: thyroid cancer ESMO Asia 2015 18-20, Dec, 2015 Singapore

15. Tahara M Second-line afatinib versus methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: subgroup/biomarker analysis of LUX-Head and Neck 1 ESMO Asia 2015 18-20, Dec, 2015 Singapore
16. 藤井正人 頭頸部がんに対する集学的治療の進歩—化学放射線療法を中心に— 第25回日本頭頸部外科学会 2015年1月29日 大阪市
17. Fujii M Current and future role of chemoradiation for oropharyngeal cancer based on HPV status 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology 5th June 2015 Kobe
18. 古平毅 Definitive IMRT for head and neck cancer patients. Current Japanese status and perspectives. 15th International congress of radiation research 2015年5月29日 京都
19. 古平毅 Symposium 5 personalized chemoradiotherapy How do we adequately treat with IMRT for locally advanced head and neck cancer? 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology 5th June 2015 Kobe
20. Enokida T, Wakasugi T, Yamazaki T, Takahashi M, Higuchi Y, Hayashi R, Fujii S, Tahara M. A gene expression profile to predict recurrence of advanced tongue squamous cell carcinoma (TSCC): Discovery and external validation. 2015 ASCO Annual Meeting. McCORMICK PLACE, Chicago, Illinois, USA. May 29 - June 2, 2015.
21. 田原栄俊 マイクロRNA・細胞外小胞がもたらす脳神経内科の未来, 第13回脳神経内科ジョイントミーティング 2015年3月3日 広島市
22. 田原栄俊 microRNAが切り拓く創薬研究の新展開について 日本薬学会第135年会 2015年3月27日 神戸市
23. 田原栄俊 テロメア・マイクロRNAを用いた疾患の予防と早期診断 第40回日本脳卒中学会総会 2015年3月27日 広島市
24. Kiyota N JCOG1008: Phase II/III Trial of postoperative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck. International Symposium 第13回日本臨床腫瘍学会学術集会 2015年7月17日 札幌
25. Kiyota N Current status and future perspective of molecular targeting treatment for thyroid cancer. Panel discussion 第13回日本臨床腫瘍学会学術集会 2015年7月18日 札幌
26. Imamura Y, Kiyota N, Otsuki N et al. Prognostic value of the inflammation markers for platinum refractory head and neck squamous cell carcinoma. Poster session 第13回日本臨床腫瘍学会学術集会 2015年7月17日 札幌
27. Kiyota N, Robinson B, Shah M, Hoff A.O., et al. Defining 131I-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy and safety of Lenvatinib by 131I-refractory criteria in the SELECT trial (P247) Poster session ECC2015 2015 Sep 27 Vienne
28. Kiyota N Molecular targeted treatment for thyroid cancer. Symposium 4th ASHNO & 39th JSHNC (ASHNO2015) 2015 June 4 Kobe

(書籍)

第2年次

1. 藤井正人 頭頸部がん化学療法ハンドブック 2014年5月発行 中外医学社(東京)

第3年次

1. 古平毅 Intensity Modulated Radiotherapy Springer Editor Y Nishimura, R. Komaki : Clinical Evidence and techniques, Part II Clinical application, 9 Oropharyngeal cancer p171-192, 2015
2. 古平毅 EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2015-2016 V. 頭頸部腫瘍領域 A. 治療総論 5. IMRTのエビデンスは? p532-535, 2015
3. 藤井誠志. 頭頸部腫瘍 II (上気道・咽頭・口腔腫瘍と歯源性腫瘍) 腫瘍病理鑑別診断アトラス. 第3部鑑別ポイント. I. 口腔咽頭喉頭表面上皮由来腫瘍の良悪の判定. Page 224~236. 2015年.
4. 清田尚臣 頭頸部がん薬物療法ガイドンス, 編集 日本臨床腫瘍学会 第1版第1刷 2015年7月10日 金原出版社 東京 (日本臨床腫瘍学会 頭頸部がん薬物療法ガイドンス作成部会 委員 清田尚臣)

(政策提言 (寄与した指針等))

第1年次

1. 清田尚臣 頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版 ガイドライン作成協力 2013年6月17日第2版第1刷, 金原出版株式会社

第3年次

1. 田原信 頭頸部癌がん薬物療法ガイダンス作成部会 副部長 2015年7月10日第1版第1刷, 金原出版株式会社
2. 古平毅 頭頸部癌がん薬物療法ガイダンス作成部会 委員 2015年7月10日第1版第1刷, 金原出版株式会社
3. 清田尚臣 頭頸部癌がん薬物療法ガイダンス作成部会 委員 2015年7月10日第1版第1刷, 金原出版株式会社