

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。

平成 27 年度研究経費

3,223 千円

研究班の組織

第3年次

研究者名	所属研究機関名・部局名・部科名・職名	分担する研究課題名・項目
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	神戸大学医学部附属病院・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。

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。

第3年次評価時点

平成25年度は第Ⅱ相部分の登録(計66例)が完了し、第Ⅲ相部分の登録が開始された(現在104例登録)。症例集積改善策として放射線照射にIMRT実施可能施設が増加し、月4~5例と症例集積は改善してきている。

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(ALDH3A1など)、再発高リスクに高く発現している22遺伝子を同定した(MMP-10など)。Validation setにおいても統計学的に有意に再発と関連していた(無再発生存中央値:再発低リスク未達 vs. 再発高リスク25.1ヶ月, $p=0.046$)。さらに外科切除施行した頭頸部癌患者腫瘍ホルマリン固定標本(129例)にて再発の関連を免疫組織学的検討(129例)した結果、CK-4の発現が無再発生存($p=0.004$)、生存($p=0.0001$)と有意に関連し、予後良好のマーカーであることが同定された。

頭頸部癌患者(n=15)において、IonPGMの次世代シーケンシング(NGS)解析による網羅的解析により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。NGS解析では、同一マイクロRNAの配列情報の違いや未知遺伝子の配列情報を用いた新規予後バイオマーカーの可能性を見いだすことにも成功した。また、qRT-PCRによるプラットフォームにおいても、網羅的な解析を実施して22種の候補マイクロRNAを同定した。

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ー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のプロトコール審査委員会、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
(雑誌論文)

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)

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ー化学放射線療法を中心にー 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)

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))

1. 田原信 頭頸部癌がん薬物療法ガイドンス作成部会 副部会長 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ドンス作成部会 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ドンス作成部会 委員 2015年7月10日第1版第1刷, 金原出版株式会社