頭頸部癌に対する集学的治療の進歩 —化学放射線療法を中心に—

藤 井 正 人

要旨：頭頸部癌に対する化学放射線療法は標準治療としてのエビデンスが報告されている。併用する化学療法はCDDP単独併用が標準となっている。近年JCOG頭頸部がんグループが組織され、標準的レジメンの開発を目的に臨床試験が開始されている。そこでは術後化学放射線療法のJCOG1008と上顎洞癌に対する超選択的動注化学放射線療法であるJCOG1212が施行されている。一方、化学放射線療法の問題点としては化学放射線療法の強い毒性のために不十分な治療となる場合や、晩期毒性によって根治治療に成功しても長期生存に結びつかないことが報告されている。今後は、分子標的薬であるセツキシマブの併用など薬物療法の工夫によりさらに化学放射線療法の長期成績向上が期待される。

キーワード：化学放射線療法, 術後化学放射線療法, セツキシマブ

Summary The progress of multimodality treatment for head and neck cancer with special reference to chemoradiotherapy:

Masato Fujii. Department of Otolaryngology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Regarding chemoradiotherapy for head and neck cancers, evidence for the standard treatment is reported. When chemotherapy is used together, the use of single CDDP together is the standard. The JCOG head and neck cancer group was set up in recent years, and clinical trials to develop a standard regimen have begun. JCOG1008 is studying post-operative chemoradiotherapy for high-risk patients. JCOG1212 is studying super-selective intra-arterial chemoradiotherapy for maxillary sinus cancer. On the other hand, sometimes chemoradiotherapy is an unsuitable treatment due to its toxicity. It is also reported that patients cannot achieve long-term survival even if chemoradiotherapy is successful due to late toxicity. Long-term improvement of chemoradiotherapy results is expected by devising drug therapies such as using cetuximab in the future.

Key words: chemoradiotherapy, post-operative chemoradiotherapy, cetuximab

[Received Mar. 6, 2015, Accepted May. 27, 2015]

はじめに

現在頭頸部癌に対する薬物療法で最もエビデンスが高いのは、化学放射線療法（CRT）である。海外ではCRTに関する多くのランダム化比較試験が行われている。大規模なメタアナリシスが、2000

年に Pignon らによって報告されている。65 のランダム化比較試験で 10,850 例の症例を対象としたものであり、放射線療法に対して化学療法の同時併用は放射線療法単独と比較して 5 年生存率で 8% の上乗せ効果を認めている¹⁾(表 1)。さらに、2009 年にはデータが更新され、進行頭頸部癌に対する CRT は標準治療として認識されている²⁾これ以降の第Ⅲ相比較試験でも様々な化学療法の併用療法が検討されている。これらの比較試験の大部分は切除不能例を対象としており、ほとんどが放射線治療単独と比

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
[平成 27 年 3 月 6 日受付, 平成 27 年 5 月 27 日受理]

表 1 メタ解析による化学療法併用と生存率解析

(生存率への上乗せ効果*)

	試験数 (患者数)	ハザード比 (95% CI)	P 値	2 年	5 年
補助化学療法	8 (1,854)	0.98 (0.85 ~ 1.19)	0.74	1%	1%
導入化学療法	31 (5,269)	0.95 (0.88 ~ 1.01)	0.1	2%	2%
化学放射線療法	26 (3,727)	0.81 (0.76 ~ 0.88)	< .0001	7%	8%
全体	65 (10,850)	0.90 (0.85 ~ 0.94)	< .0001	4%	4%

* 対照の 2 年生存率, 5 年生存率を各々 50%, 32%にした場合

較して化学療法併用療法の優位を報告している。

化学放射線療法のレジメン

CRT に併用する抗癌剤は、以前はブレオマイシンやメトトレキサートなどが単剤または併用して使用されてきた³⁾。プラチナ製剤としては、筆者らは毒性の少ないカルボプラチンの併用を報告した⁴⁾。一方、海外ではメタアナリシスによって CDDP 併用が標準的レジメンと考えられるようになった²⁾。Al-Sarraf らは上咽頭癌に対する多施設共同研究の長期成績を報告し CDDP 併用化学放射線療法と CDDP+5FU (FP) による補助化学療法は上咽頭癌の標準的治療となっている⁵⁾。Zenda らの報告では局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して標準的である CDDP100 mg/m² の 3 週ごと投与を検討し十分に耐用可能であることを示している⁶⁾。一方、CDDP 分割投与による CRT も検討されており⁷⁾、今後 CDDP の至適投与法に関して投与量や投与スケジュールが再検討されると思われる。また筆者らは、DOC 併用 CRT の臨床第Ⅱ相試験を行い、DOC を 10mg/m² で毎週投与を行う CRT の有効性と安全性を報告している⁸⁾。多剤併用療法による CRT も様々なレジメンで施行されているが、その中でも標準的な多剤併用療法である FP 療法を放射線療法と併用する CRT は、多くの施設で実際に行われている。フランスの GORTEC からの報告では Stage Ⅲ / Ⅳ の中咽頭癌でカルボプラチンと 5-FU 併用療法による CRT において放射線治療単独と比較して 5 年生存率は 31% から 51% へ有意に上昇した。しかし重篤な粘膜炎も化学療法の併用療法により 39% から 71% と高率となっている⁹⁾。

根治切除不能例に対する化学放射線療法

根治的手術が適応とならない進行癌に対して、様々な第Ⅲ相比較試験が行われ CRT は放射線治療単独と比較して骨髄毒性、粘膜炎の増強が認められるものの局所制御率、生存率が有意に優れているこ

とが示されており現在では切除不能な頭頸部癌に対しては CRT が標準的治療として考えられている¹⁰⁾。Adelstein らは切除不能頭頸部癌に対する大規模な比較試験を行い、放射線治療併用化学療法に関して単剤と多剤併用を比較検討した¹¹⁾。すなわち、放射線治療単独、CDDP と放射線治療併用療法、CDDP と 5-FU 併用療法と放射線治療併用の 3 群比較を行った。その結果、3 年生存率は CDDP 併用群が放射線治療単独と比較して有意に優れていたが CDDP+5-FU 併用療法群は放射線治療単独群と比較して生存率の向上はみられなかった。これは、CDDP+5-FU 併用療法群では放射線治療休止期間があり副作用のため治療期間が長くなったことも考えられると考察している。切除不能例では、腫瘍の進行によって栄養障害など全身状態が不良の場合が多く、化学放射線治療の副作用も十分に考慮して治療が完遂できるようにすべきである。日本臨床腫瘍グループ (JCOG) において 2011 年に JCOG 頭頸部がんグループが発足した。そこで初めて臨床試験として行った JCOG0706 は根治切除不能例に対する CDDP と S-1 を同時併用する CRT の第Ⅱ相試験である¹²⁾。これは、根治切除不能な喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌を対象としており S-1 は 60mg/m²/day で day1 から day14、CDDP は 20mg/m²/day で day8 から day11 まで 4 日間として放射線療法 70Gy の照射と合わせて 2 コース行い、さらに効果を認めた症例には同様の化学療法を 2 コース追加するレジメンである。Primary endpoint の奏効率は中央判定で 64.4% であり補助化学療法までの完遂率も良好であった。

一方、JCOG 頭頸部がんグループでは切除不能の上顎洞癌に対する動注化学放射線療法の臨床試験 JCOG1212 も行っている。これは、局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する CDDP の超選択的動注療法と放射線同時併用療法の第Ⅰ / Ⅱ 相試験として局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する CDDP の超選択的動注療法と放射線同時併用療法の至適スケ

ジュールを決定し、有効性と安全性を評価する試験である¹³⁾。すでに JCOG 頭頸部がんグループの 5 施設で登録が開始されており、希少癌に対する世界初の前向き試験として期待されている。

術後化学放射線療法

欧米では 1970 年に Fletcher らが術後放射線療法を報告して以来、根治的手術後に術後放射線療法を単独で施行することが広く行われてきた¹⁴⁾。しかし、このような術後放射線療法を行った場合でも局所再発率は 30%，遠隔転移再発率は 25% と高く、5 年生存割合も 40% 程度であり、手術単独の成績と比較して大きな改善は見られなかった¹⁵⁾。そこで術後再発や転移の可能性が高い症例を対象にして術後に化学放射線療法を行うことが検討されるようになり様々な第Ⅲ相臨床試験が行われている¹⁶⁻¹⁸⁾。2004 年には口腔・中咽頭・下咽頭・喉頭を原発巣とする頭頸部扁平上皮癌に対する術後化学放射線療法の有用性がヨーロッパと米国から報告された。Bernier らヨーロッパのグループは EORTC22931 試験¹⁹⁾を報告したが、第Ⅲ、Ⅳ期の症例に対して根治的手術を施行した後に断端陽性や転移リンパ節の節外浸潤などがある症例に対して、CDDP と放射線治療併用療法を施行した。5 年無増悪生存割合、5 年全生存割合いずれも CDDP による化学放射線療法が放射線単独療法より優れている事が示された。一方、Cooper ら米国のグループは RTOG9501 試験²⁰⁾の結果を報告した。ここでも、放射線治療と共に併用化学療法として CDDP100mg/m² の 3 週おきの投与を使用しており、RTOG95-01 試験では 416 例を対象に 3.8 年無増悪生存割合が化学放射線療法に対して放射線単独療法より有意に良好であった。

以上の結果から欧米では、局所進行頭頸部扁平上皮癌の切除後再発ハイリスク群に対する術後補助療法は化学放射線療法が標準と考えられ、併用化学療法としては CDDP100mg/m² の 3 週ごと投与が欧米における最も標準的なレジメンと考えられている。現在わが国でも JCOG 頭頸部がんグループで顕微鏡的断端陽性と節外浸潤陽性の術後ハイリスク症例に対する補助化学放射線療法の臨床試験 (JCOG1008) が行われている²¹⁾。

化学放射線療法の問題点

2003 年に Forastiere らによって報告された RTOG 91-11 試験では、切除可能な喉頭がん症例に対して喉頭温存を目的として、放射線治療、CDDP 併用化学放射線治療、と導入化学療法と化学放射線治療の 3 群を比較した大規模なランダム化第Ⅲ相試験であった。その結果、化学放射線治療群が生存期間、喉頭温存率で最も優れていたと報告されている。そして 2013 年に 10 年経過した後の治療成績が報告された²²⁾。その結果、喉頭温存率では化学放射線治療群が最も優れていることには変化なく、局所制御率も化学放射線治療で最も良好であった。しかし、生存を見ると喉頭温存患者の生存率は化学放射線治療と導入化学療法群で差がなく、他因死も含めた全生存率では化学放射線治療群が最も劣る結果となった (表 2)。これは、化学放射線治療群で他因死の率が高いことが推察され化学放射線治療の晩期毒性や長期に渡ると様々な合併症が発生しやすいことが示唆される結果と考えられる。化学放射線治療の治療成績の向上は著しいが、その毒性も十分考慮すべきで長期にわたると QOL の低下や肺炎などの合併症が問題となる。

表 2 RTOG91-11 の 10 年経過観察による生存解析

	導入化療＋放治			化学放射線療法			放治单独		
	%	95%	CI(%)	%	95%	CI(%)	%	95%	CI(%)
喉頭温存生存率									
5 年	44.1	36.6 ～ 51.6		47	39.5 ～ 54.5		34	26.8 ～ 41.3	
10 年	28.9	21.9 ～ 36.0		23.5	16.8 ～ 30.3		17.2	11.2 ～ 23.3	
無病生存率									
5 年	37.7	30.4 ～ 45.0		38	30.8 ～ 45.3		28	21.1 ～ 34.8	
10 年	20.4	14.0 ～ 26.7		21.6	15.2 ～ 28.0		14.8	9.2 ～ 20.3	
全生存率									
5 年	58.1	50.6 ～ 65.5		55.1	47.6 ～ 62.6		53.8	46.1 ～ 61.4	
10 年	38.8	31.2 ～ 46.3		27.5*	20.4 ～ 34.5		31.5	24.1 ～ 39.0	

*化学放射線療法は全生存率で低下している

分子標的薬剤と放射線療法との併用

文 献

セツキシマブと放射線療法の併用について、ランダム化比較第Ⅲ相試験が Bonner らによって報告されている²³⁾。これによると、セツキシマブ併用により副作用の増強はなく、治療成績は放射線療法単独と比較して 50% 生存期間は 29 か月から 49 か月に延長し 3 年全体生存率は 45% から 55% に改善し、3 年局所制御率も有意に向上している。わが国でも、Bonner らの報告と同様の方法でセツキシマブと放射線治療との併用試験を行い同様の成績を得ている²⁴⁾。一方、Lefebvre らによって、切除可能な喉頭癌または下咽頭癌症例に対して導入化学療法のもとに CDDP 併用化学放射線療法とセツキシマブ併用放射線治療を行うランダム化比較試験 (TREMPLIN 試験) が行われている²⁵⁾。ここでは、導入化学療法としてはドセタキセル、CDDP、5-FU 併用療法が行われ 3 コース後に効果がなければ喉頭全摘 + 術後照射を、効果があれば CDDP + 放射線治療とセツキシマブ + 放射線治療に無作為に割り付けられた。全 153 名の小規模な試験であるが CDDP 併用とセツキシマブ併用で、喉頭温存割合、全生存期間、いずれも統計学的に有意差は認められなかった。このように、現在までの臨床試験では化学放射線療法に対してセツキシマブ併用放射線治療の優位性は証明されていない。今後はセツキシマブを中心とした分子標的薬剤と放射線療法併用レジメンは、毒性の違いや薬理作用の違いを考えた上で、CDDP を中心とした化学放射線療法との比較が必要と考えられる。

おわりに

進行頭頸部癌に対する化学放射線療法は標準的治療としてのエビデンスが証明されているが、実際の医療の現場ではその副作用や再発後の救済手術に苦勞する場合が多い。実臨床では、標準とされている CDDP 100mg/m² の 3 週ごと投与は放射線治療と併用して 3 コース完遂できるのは 50% 程度であると考えられる。今後は、化学放射線療法の強い毒性によって QOL 低下や他因死増加が問題となり、今までの毒性の強い化学放射線療法は見直される方向になると考えられる。そこで JCOG 頭頸部がんグループは、わが国で実臨床に基づいた標準治療確立に向け臨床研究を行う組織として重要な役割を果たすことが期待されている。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

- 1) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 355 (9208) : 949-955, 2000.
- 2) Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 92 : 4-14, 2009.
- 3) Fu KK, Phillips TL, Silverberg IJ, et al: Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: update of a Northern California Oncology Group randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 5 : 1410-1418, 1987.
- 4) 藤井正人, 大野芳祐, 神崎 仁, 他: 当科における放射線とカルボプラチン同時併用の治療成績. *頭頸部腫瘍*, 20 : 525-529, 1994.
- 5) Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16 : 1310-1317, 1998.
- 6) Zenda S, Onozawa Y, Tahara M, et al: Feasibility study of single agent Cisplatin and concurrent radiotherapy in Japanese patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary results. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 725-729, 2007.
- 7) Homma A, Inamura N, Oridate N, et al: Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41 : 980-986, 2011.
- 8) Fujii M, Tsukuda M, Satake B, et al: Phase I/II trial of weekly docetaxel and concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Clin Oncol* 9 : 107-112, 2004.
- 9) Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91 : 2081-2086, 1999.
- 10) Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16 : 1318-1324, 1998.
- 11) Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21 : 92-98, 2003.
- 12) Nakamura K, Tahara M, Kiyota N, et al: Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with S-1 plus

- cisplatin in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0706). *Jpn J Clin Oncol* 2009 ; 39 : 460-463.
- 13) Homma A, Nakamura K, Matsuura K, et al: Dose-finding and efficacy confirmation trial of superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for patients with locally advanced maxillary sinus cancer (JCOG1212, RADPLAT-MS). *Jpn J Clin Oncol* 45 : 119-122, 2015.
 - 14) Fletcher GH, Evers WT: Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck. *Radiology* 95 : 185-188, 1970.
 - 15) Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, et al: Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 : 705-713, 1992.
 - 16) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, et al: Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for post-operative radiochemotherapy? *Head Neck* 20 : 588-594, 1998.
 - 17) Bachaud J, Cohen-Jonathan E, Alzieu C: Combined Postoperative Radiotherapy and Weekly Cisplatin infusion for Locally Advanced Head and Neck Carcinoma: Final Report of a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 : 999-1004, 1996.
 - 18) Argiris A, Karamouzis MV, Johnson JT, et al: Long-Term Results of a Phase III Randomized Trial of Postoperative Radiotherapy With or Without Carboplatin in Patients With High-Risk Head and Neck Cancer. *Laryngoscope* 118 : 444-449, 2008.
 - 19) Bernier J, Domette C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 : 1945-1952, 2004.
 - 20) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350 : 1937-1944, 2004.
 - 21) 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). *Jpn J Clin Oncol* 44 : 770-774, 2014.
 - 22) Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al: Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31 : 845-852, 2013.
 - 23) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354 : 567-578, 2006.
 - 24) 古平 毅, 吉野孝之, 藤井正人, 他: 局所進行性頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法+セツキシマブ国内第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験との比較. *頭頸部癌*, 38 : 181, 2012.
 - 25) Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al: Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 31 : 853-859, 2013.