

JIVROSG-0808

## 上顎癌に対する放射線併用シスプラチン動注化学療法第II相臨床試験

研究代表者

吉田大介

北海道大学医学部放射線科

事務局

田中法瑞

久留米大学医学部放射線科

TEL 0942-31-7576, FAX 0942-32-9405

e-mail: nori@med.kurume-u.ac.jp

2009年10月30日 計画書案第1版作成

2009年11月4日 計画書案第2版作成

2010年4月5日 計画書案第3版作成

2010年6月27日 計画書案第4版作成

2010年8月2日 計画書案第5版作成

2011年5月20日 計画書案第6版作成

2011年11月5日 計画書案第7版作成

### 参加予定施設

国立がん研究センター放射線診断部

北海道大学放射線科

岩手医科大学放射線科

山形大学放射線科

宮城県立がんセンター放射線診断科

総合南東北病院血管内治療センター

聖マリアンナ医科大学放射線科

奈良医科大学放射線科

兵庫医科大学放射線科

産業医科大学放射線科

久留米大学放射線科

JIVROSG-0808

## 上顎癌に対する放射線併用シスプラチニ動注化学療法第II相臨床試験

JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)

JIVROSG: 臨床試験によるがん治療におけるIVRのエビデンス構築を目的とする

現在36の臨床試験が終了・登録中・検討中であるが、頭頸部領域の臨床試験は、今回が初めてである。

経皮的椎体形成術関係では3つの臨床試験が行われ、腫瘍性病変の保険適応に役割を果たした。

JIVROSG-0808

## 上顎癌に対する放射線併用シスプラチン動注化学療法第II相臨床試験

### 臨床試験の背景と問題点

2002年の日本頭頸部癌学会の調査結果では45施設139症例の上顎癌において40.3%に大腿動脈経由あるいは浅側頭動脈経由で何らかの動注化学療法が施行されており、最近ではこれら動注療法の頻度はさらに増加する傾向にあるとされている。

個々の施設の臨床経験のみが先行し、国内において治療の標準化がなされていない。

こうした現状を背景として、国内での規格化された動注療法のエビデンスの確立を求める昨今の動向を踏まえ、本治療法を実践してきた我が国の代表的な施設が中心となって協力し合い、第II相試験として統一プロトコールの有効性、有害事象を評価するため多施設共同試験を立案した。

JIVROSG-0808

## 上顎癌に対する放射線併用シスプラチニ動注化学療法第II相臨床試験

### 目的

進行上顎癌に対するセルジンガー法による放射線併用シスプラチニ(CDDP)動注化学療法を施行し、局所効果、生存率からその有効性の評価を行い、併せて有害事象についても検討する。

Primary endpoint: 局所制御率

Secondary endpoint: 一次腫瘍縮小効果、有害事象の発現頻度と程度、生存率・再発率

予定症例数: 44例

登録期間: 2012年4月から2年間、追跡期間: 5年間

## 0. 概要

### 0.1 目的

進行上顎癌に対するセルジンガー法による放射線併用シスプラチニ(CDDP)動注化学療法を施行し、局所効果、生存率からその有効性の評価を行い、併せて有害事象についても検討する。

Primary endpoint: 局所制御率

Secondary endpoint: 一次腫瘍縮小効果、有害事象の発現頻度と程度、生存率・再発率

### 0.2 対象

リンパ節転移および遠隔転移を有しない未治療の進行上顎癌症例。

### 0.3 治療方法

上顎癌を対象にシスプラチニを主な栄養動脈内に投与する。シスプラチニの投与は週1回原則として同じ曜日に、合計4回行う。期間を同じくして放射線外照射を施行する。

### 0.4 予定症例数と研究期間

予定症例数： 44例。

登録期間： 試験開始から2年間、追跡期間5年間。

---

放射線治療と同時併用で、シスプラチニの動注を週1回、原則として合計4回行う

### 3.1 適格条件

以下の条件を全て満たすもの。

- 1) 組織学的に扁平上皮癌と確認された上顎癌症例。
  - 2) T staging of maxillary sinus cancer (UICC 2002)で規定されるT3ないしT4である。
  - 3) 同取り扱い規約において規定されるN0かつM0である。
  - 4) 初回化学療法例。
  - 5) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) の測定可能病変に合致すること。
  - 6) 選択的血管造影手技により、支配動脈への選択的造影を行うことが出来、少なくとも内頸動脈、顔面動脈および顔面横動脈については選択的に造影し、CDDPの動注を行うことの出来る症例。
  - 7) 原則として外科手術を行わず、放射線治療併用動注化学療法のみで治療する症例。ただし本治療後に残存腫瘍 もしくは再発腫瘍に対する救済手術が必要になっても、本適格条件からは外れない。
  - 8) 年齢20歳以上、75歳以下。
  - 9) 8週間以上の生存が期待できる。
  - 10) Performance Status (ECOG) が0, 1, 2である。
  - 11) 主要臓器(骨髄、心、腎など)機能が十分保持され、登録前2週間以内の臨床検査で下記の基準を満たす。
- 

上顎洞扁平上皮癌、T3 or T4 N0M0の初回治療例、75歳以下

### 3.2 除外条件

以下の条件のいずれかに該当するもの。

- 1) 骨髓抑制状態。
- 2) 頭頸部領域に重度の感染症を合併している。(註1)
- 3) 重篤な合併症(腸管麻痺, 腸閉塞, 間質性肺炎, 肺線維症, コントロール困難な糖尿病, 心不全, 腎不全, 肝不全)を有する。
- 4) 活動性の重複がんを有する。
- 5) 頭頸部への放射線照射の既往がある。上顎以外への照射の既往であっても、除外対象である。
- 6) ヨード造影剤や白金含有製剤に対する過敏症の既往がある。
- 7) 重度の精神障害がある。
- 8) 妊婦もしくは妊娠している可能性のある症例および授乳婦。
- 9) 初めから摘出手術を前提としたstage down目的の動注化学療法を行う症例。
- 10) 動脈硬化その他でカテーテルアクセスが極めて困難であることが予測される症例。
- 11) その他、担当医が本試験の対象に不適当と判断した症例。

---

10)の「動脈硬化その他でカテーテルアクセスが極めて困難であることが予想される症例」の除外は、頭頸部癌動注に特徴的な有害事象である脳梗塞をおこさないために重要である。適応にあたって、術前CTでの評価が大切。

#### 5.1.1.1 CDDPの1回投与量の決定

CDDPの1回投与量は体表面積から計算する。動注1回につき腫瘍サイズに応じて、合計 $120\text{mg}/\text{m}^2$ のCDDPを投与する。

#### 5.1.1.2 CDDPの投与

栄養動脈に留置したマイクロカテーテルから、機械式インジェクターを用いて一定速度でCDDPを注入する。注入速度は、上頸動脈 $0.5\text{mL/sec}$ 、顔面横動脈・顔面動脈 $0.3\text{mL/sec}$ を基準に、CRFに記載のうえ、担当医師の裁量で逆流しない最適な速度に調節できるものとする。

#### 5.1.1.3 動注化学療法の試行回数

動注化学療法は週に1回、合計4回施行する。

動注の回数は原則として4回である。しかし後述するように症例によって3回以内で終了したり、5回以上に追加されたりする例もあり得る。

CDDP単剤による動注である限りこれらはすべて許容され、各個に解析対象となる。

---

動注回数は原則として4回であるが、明らかに残存腫瘍が疑われる場合に5回以上の動注も許容される。

#### 5.1.1.1 CDDPの減量基準

CDDP $120\text{mg}/\text{m}^2$ を用いた動注化学療法では血液毒性の出現は一般に1回目・2回目では軽度であり3回目以降から進行をみる。したがって本療法の開始早期から血液毒性が高度に出現し、治療の延期を挟んでも完遂が望めないと予測される場合は、CDDPの投与量を $100\text{mg}/\text{m}^2$ に減量することができる。具体的には以下の場合に減量が許容される。

- 1) 1回目の治療後、2回目の治療前にCTCAE Grade 3以上の血液毒性が出現した場合
  - 2) 2回目の治療後、3回目の治療前にCTCAE Grade 4以上の血液毒性が出現した場合
  - 3) その他、担当医師が減量を必要と認めた場合
- 

1回あたりのCDDPの動注量は $120/\text{m}^2$ であるが、2回目以降 $100/\text{m}^2$ に減量することができる。

## 今回の上顎洞癌動注化学放射線治療プロトコール作成で最大の臨床的問題

---

動注プロトコール終了時に

「救済手術に行くのか経過観察するのかの判断を誰がするのか」

### 頭頸部外科医の本音

「救済手術に行くべき症例を経過観察して再発し、制御不能になった場合に誰も責任をとれないのではないか？」

「救済手術に行く判断は、各施設に任されるべきでプロトコールに書くことはできないのではないか？」

「画像的にCRでも再発することがある。動注プロトコールには参加できるが、救済手術は必要である」

「救済手術が制約されるような動注プロトコールには参加できない」

## 6.4 救済治療の判断について

### 1) 救済手術

本研究の目的は、動注化学放射線治療でどれだけ進行上頸癌の局所制御が可能か、を明らかにする点にある。実際の臨床的判断として最も問題となるのは、プロトコールを終了した時点で画像的、内視鏡的に残存が疑われた場合、これを経過観察するのか、salvage surgeryに行くのかの判断基準をプロトコールで規定することが困難である点にある。この判断は各施設に任せられる。しかしここで、salvage surgeryを行った患者群を検討対象に入れなければ、動注化学放射線治療の局所制御の成績を算出することはできなくなる。この場合、salvage surgeryで病理学的診断により腫瘍細胞が活動性の形で残存していたかどうかの追跡が不可欠になる。salvageに行っても摘出組織に腫瘍細胞が認められなければ動注化学療法で経過観察して再発が認められなかった群と同様に局所制御された患者群に含められるべきであり、salvage surgeryで残存腫瘍が認められた患者群については局所制御失敗群に含めて局所制御率を算出しなければならない。

### 2) 動注の追加

残存腫瘍の存在が疑われた場合、5回目以降の動注を追加する事は許容される。ただしタキソテール等、CDDP以外の抗腫瘍剤を用いた追加動注は許容されない。

---

動注の追加、救済手術は許容されている。

#### 8.1.1.1 救済手術症例の効果判定について

救済手術が行われた症例については、病理学的に残存腫瘍についての効果判定を行う。この判定には、「大星・下里の分類」に従い、下記のように判定する。

Grade	Histologic characterization	効果判定
0	No therapeutic effects observed	
1	Degenerative changes in tumor cells but no destruction of tumor nests	
2	Destruction and disappearance of tumor nests but viable cell remain	
2a	Viable cells occupy large areas ( $>1/3$ )	
2b	Viable cells occupy small areas ( $<1/3$ )	
3	Tumor cells remains but appear noninvasive	CR
4	No tumor cells remain	CR

Grade 0,1,2a, 2bについては、救済手術直前の画像評価を効果判定とする。

---

救済手術の場合には、「大星・下里の分類」によって病理学的に治療効果を判定する。

## 0.1 疾患に対する動注化学療法の本邦における現況

Robbinsらの報告を受け、全身化学療法に比べ少ない副作用で手術に準ずる高い完全奏功率が得られる動注化学療法は本邦においても多くの施設で取り入れられた。上頸癌においては動注化学療法の導入によって救済手術率が従来の治療に比べて少なくなり、特に眼球温存率は90%以上と極めて高い結果が示されている。2002年の日本頭頸部癌学会の調査結果では45施設139症例の上頸癌において40.3%に大腿動脈経由あるいは浅側頭動脈経由で何らかの動注化学療法が施行されており、最近ではこれら動注療法の頻度はさらに増加する傾向にあるとされている。国内での治療の普及、症例数の増加に伴う技術的洗練により各施設の成績も向上しており、2009年のHommaらの報告では上頸癌のT4b症例群に対し5年生存率が61.1%，T3-T4aでも71.1%とRobbinsを上回る結果を示している。また2010年にKanotoらは、23例の進行上頸癌に動注併用放射線治療を行い、その後全例で手術を行い22例(95.7%)で病理学的にCRであったことを示した。

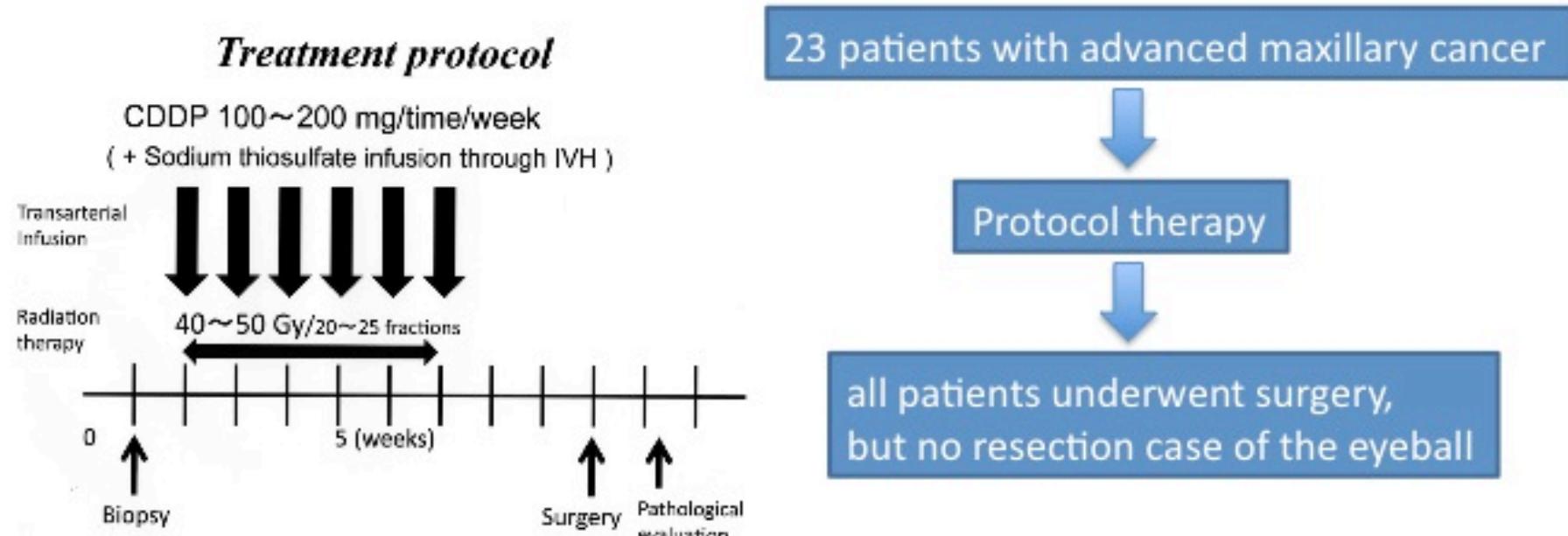
---

2010、AJNRに掲載された山形大学からの論文についての記載を追加した  
(参考文献にも追加記載した)

## 上顎癌の動注化学放射線治療後の病理学的CR率は95.7%であった

Impact of superselective transarterial infusion therapy of high-dose cisplatin on maxillary cancer with orbital invasion.

Kanato et al. AJNR Am J Neuroradiol 31:1390-1394, 2010

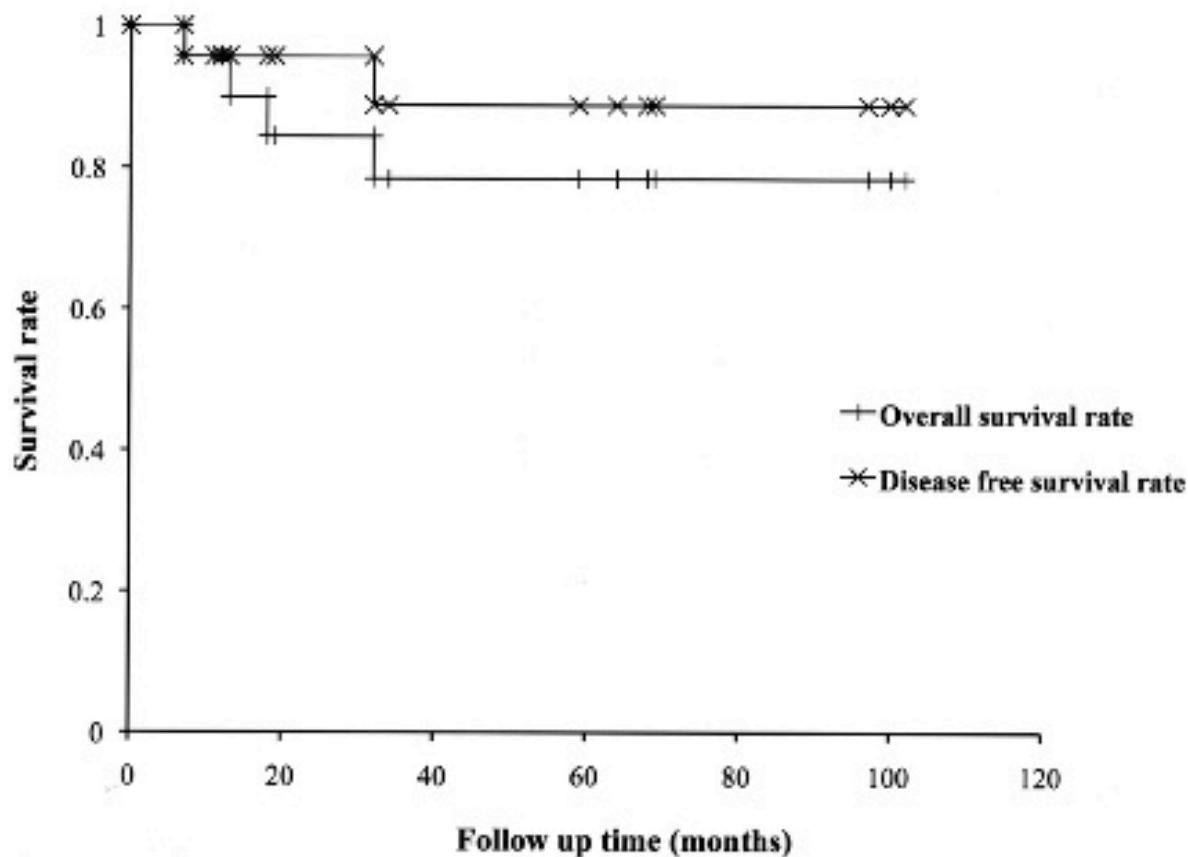


22/23(95.7%)が病理学的にCRであった。

動注の特徴は、回数が多いこと(平均6回)、顎動脈単独動注例が多いこと  
→顎動脈以外では、顔面横動脈(1例)、顔面動脈(3例)、浅側頭動脈(1例)

## 上顎癌の動注放射線治療(救済手術併用):生存率78.4%, DFS 88.8%

Kanato et al. AJNR, 2010



**Fig 2.** Disease-free survival rate and overall survival rate of the superselective high-dose cisplatin infusion therapy for maxillary cancer.

- the survival rate was 78.4%, and the disease-free survival rate was 88.8%.

## 頭頸部癌の動注と静注でのPhase3 studyの結果が発表された(2010, cancer)

# Intra-arterial Versus Intravenous Chemoradiation for Advanced Head and Neck Cancer: Results of a Randomized Phase 3 Trial

Coen R. N. Rasch, MD, PhD<sup>1</sup>; Michael Hauptmann, PhD<sup>2</sup>; Jan Schornagel, MD, PhD<sup>3</sup>; Oda Wijers, MD, PhD<sup>4</sup>; Jan Buter, MD, PhD<sup>5</sup>; Theo Gregor, MD, PhD<sup>6</sup>; Ruud Wiggenraad, MD<sup>7</sup>; Jan Paul de Boer, MD, PhD<sup>3</sup>; Annemiek H. Ackerstaff, PhD<sup>8</sup>; Robert Kroger, MD<sup>9</sup>; Frank J. P. Hoebers, MD, PhD<sup>1</sup>; and Alfons J. M. Balm, MD, PhD<sup>8,10</sup>

**BACKGROUND:** Chemoradiation is the preferred treatment for advanced stage IV head and neck cancer. Higher doses of chemotherapy yielded promising results in vitro and vivo, confirmed by intra-arterial (IA) cisplatin-based chemoradiation in phase 2 studies. **METHODS:** Two hundred and thirty-nine patients with (functionally) unresectable head and neck cancer were included, from 2000 to 2004, in a multicenter, randomized phase 3 trial, comparing IA and intravenous chemoradiation. Intravenous chemoradiation comprised  $3 \times 100 \text{ mg/m}^2$  cisplatin infusion on Days 1, 22, 43 combined with 70 Gy in 35 daily fractions. The IA chemoradiation treatment arm comprised  $4 \times 150 \text{ mg/m}^2$  cisplatin administered in the tumor-feeding artery on Days 1, 8, 15, 22, immediately followed by systemic rescue with sodium thiosulfate with the same radiotherapeutic regimen. **RESULTS:** Two patients were excluded from analysis because of nontreatment-related death immediately after randomization ( $n=1$ ) and esophageal carcinoma ( $n=1$ ).

Primary endpoint: locoregional control

Secondary endpoint: DFS, OS, quality of life



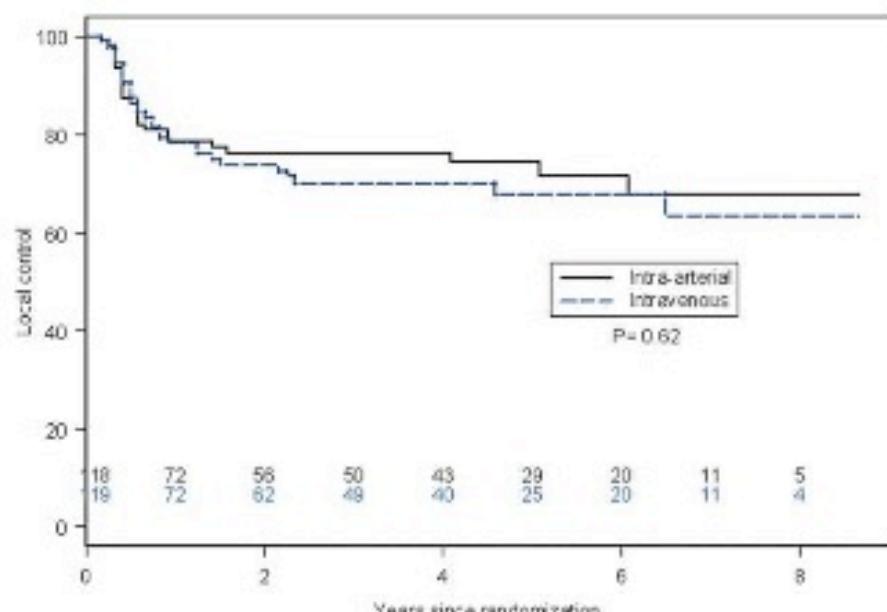
No significant differences

Intra-arterial armとintravenous armで、LC LRC, DFC, OSのいずれでも有意差なし

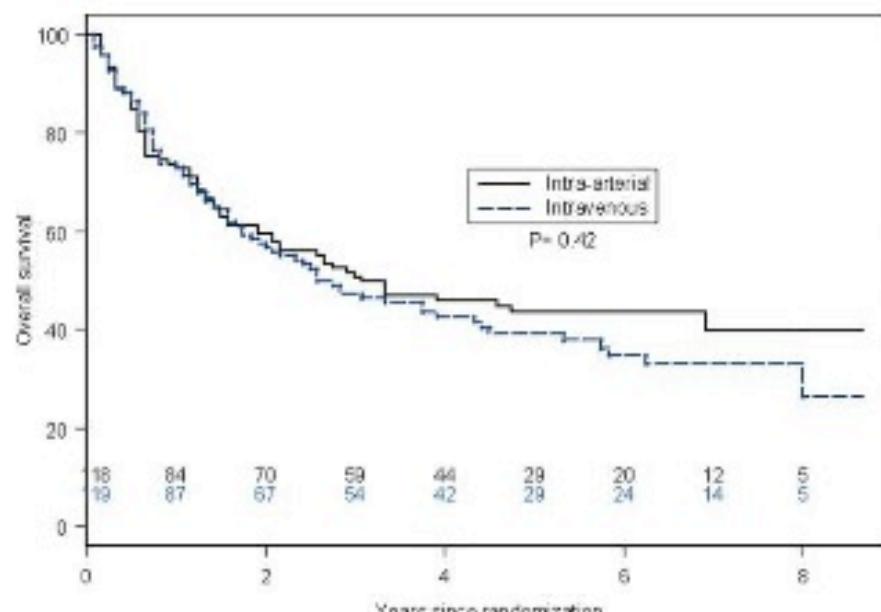
At 3 years	Intra-arterial	Intravenous
Local control	76	70
Locoregional control	63	65
Disease-free survival	44	47
Disease-specific survival	69	71
Distant metastasis-free survival	66	69
Overall survival	51	47

None of the differences are statistically significant.

Local control



Overall survival



## リンパ節転移の多い中・下咽頭癌、口腔癌を対象としたPhase 3 studyである

### A. Characteristics

	Intra-arterial	Intravenous
Median follow-up	33 Months	
Mean age, y	55	56
M/F ratio	2.5	2.7
Performance status (WHO)		
0	45%	52%
1	51%	42%
2	5%	5%
Sites		
Oropharynx	64%	62%
Oral cavity	17%	19%
Hypopharynx	19%	18%
T classification		
T2	3%	2%
T3	28%	31%
T4	68%	67%
N classification		
N0	18%	20%
N1	15%	9%
N2a	3%	7%
N2b	29%	25%
N2c	25%	29%
N3	9%	9%
Mean primary tumor volume, mL	40	41

80%以上がリンパ節転移を有する

Multi-feederであり動注に適さない



局所療法である動注放射線治療の対象とすべき亜部位の選択に疑問が残る。

頭頸部癌のなかで上顎癌は咽頭癌や口腔癌と違い、動注の多施設試験に適している

上顎癌はリンパ節転移の少ない亜部位である。

essential

→ 局所制御治療である動注が腫瘍制御に繋がることが多い。

腫瘍体積が大きく、全身化学放射線のみでの制御は経験的に困難である。

effective

→ 手術中心の治療となっているのが現状。動注は手術のNACとして行われている施設も多い。

→ 手術で切除された標本に、腫瘍細胞が含まれない症例が多い

上顎癌23例全例に動注放射線後手術。22例は病理学的にCR。

Kanato et al. AJNR Am J Neuroradiol, 2010

咽頭癌がmultiple feeding arteryであるのに対して、上顎癌は基本的には顎動脈のsingle feedingであることが多く、動注に適している。

easy

シスプラチニンの動注が頭頸部癌に正式に認められた

## 多施設共同研究(RTOG9615)の結果、施設間での合併症の頻度に有意差

Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting : results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615.

Robbins KT, Kumar T, et al. J Clin Oncol, 2005

米国の11施設が臨床試験に参加

口腔癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、61例が検討対象

14例がexperienced center(3施設) 47例がinexperienced center(8施設)で治療された。

RTOG 9615 protocol Median total dose: 70Gy, 動注: CDDP 150mg/m<sup>2</sup>×4

	No of Pts	完遂率	G4 rate	G5 rate	CR rate	Loco-regional control (2years)
Experienced center (3)	14	100%	4%	0%	79%	57.2%
Inexperienced center (8)	47	89%	47%	4%	87%	

注意すべきは、CDDPの1回動注のdoseはすべて150mg/m<sup>2</sup>であること

## 頭頸部外科医、放射線治療医からの質問

### 手術が頭頸部外科医によって強く主張される場合

プロトコールは、臓器温存を目的とするが救済手術を排除するものではない。また救済手術を行った場合でも、病理学的に90%以上はCRとする報告がある。

### 静注と動注で差がなかったというPhase 3の結果がでたのでは？

この論文は、リンパ節転移が多く全身化学療法の有効な咽頭癌、口腔癌を対象とした論文である。リンパ節転移の少ない上顎癌は、これらの癌より局所治療である動注放射線治療のよい適応部位であり、動注も容易である。

### JCOGでも耳鼻科主導で上顎癌の動注の多施設共同研究が計画されている

JCOGのプロトコール作成が遅れており、JIVROS-G0808が2012年4月に症例登録を開始できれば、登録期間が重複することはないと思われる。

## お願い

頭頸部IVRを行っている施設と、JIVROSGの参加施設は異なっているのが現状

JIVROSGに未参加の施設に、参加していただくことが課題となる

UMINに登録後、プロトコールの検討、臨床試験への参加を検討をください