

# 切除可能局所進行頭頸部癌に対するTPE導入化学療法と セツキシマブ併用放射線治療の第Ⅱ相試験 (ECRIPS study)

UMIN000009928

太田 陽介<sup>1</sup>、小林 雅夫<sup>2</sup>、佐々木 良平<sup>3</sup>、利安 隆史<sup>4</sup>、吉村 通央<sup>5</sup>、  
萬 篤憲<sup>6</sup>、村上 祐司<sup>7</sup>、片岡 正明<sup>8</sup>、山中 竹春<sup>9</sup>、全田 貞幹<sup>10</sup>、田原 信<sup>11</sup>

- |                   |        |
|-------------------|--------|
| 1. 兵庫県立がんセンター     | 放射線治療科 |
| 2. 東京慈恵会医科大学附属病院  | 放射線治療部 |
| 3. 神戸大学医学部附属病院    | 放射線腫瘍科 |
| 4. がん研究会有明病院      | 放射線治療科 |
| 5. 京都大学医学部附属病院    | 放射線治療科 |
| 6. 国立病院機構東京医療センター | 放射線科   |
| 7. 広島大学病院         | 放射線治療科 |
| 8. 四国がんセンター       | 放射線治療科 |
| 9. 横浜市立大学大学院      | 臨床統計学  |
| 10. 国立がん研究センター東病院 | 放射線治療科 |
| 11. 国立がん研究センター東病院 | 頭頸部内科  |

# 日本放射線腫瘍学会第30回学術大会 COI 開示

筆頭発表者名： 太田 陽介

## <研究資金>

本研究は、メルクセローノ株式会社からの研究支援のもと、研究代表者と公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターおよび、共同研究機関と公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター間で締結される委受託契約に基づき実施する、医師主導臨床研究である。



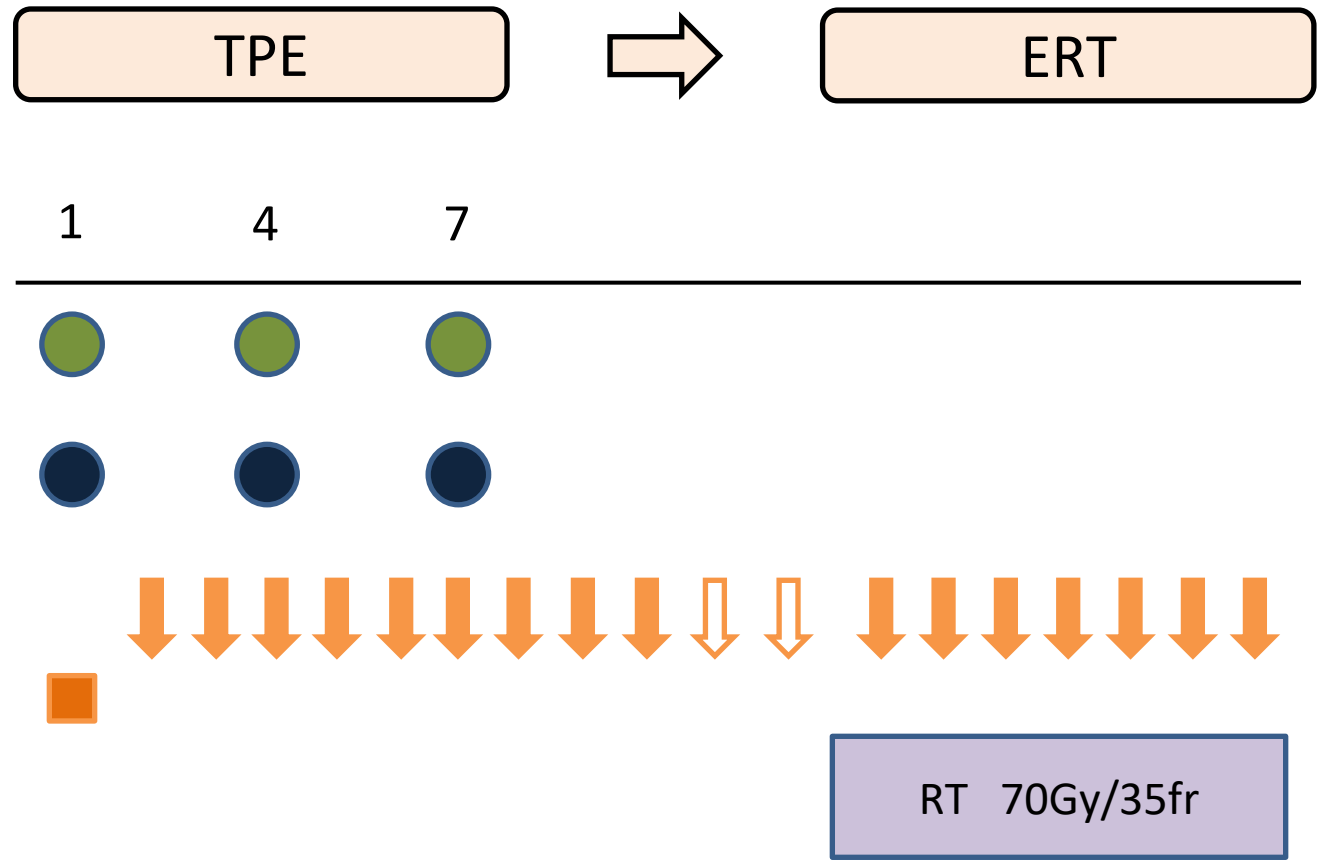
# 背景

- **喉頭温存を目的とした、局所進行頭頸部扁平上皮癌 (LA-SCCHN) に対する導入化学療法 (IC) の後に(化学)放射線療法 ((C)RT) を行う治療は有用な治療法と考えられている。**
- **ICの標準レジメンはドセタキセル (DTX) , シスプラチン (CDDP) , 5-FUの3剤併用療法 (TPF) であるが、その毒性と続く治療への影響は大きく、新たなレジメンが求められている。**
- **IC 後の RT との最適な併用薬は決まっておらず、地域・施設により異なる。**
- **セツキシマブ併用RT (ERT) はその高い完遂率から、CDDP併用RT に代わるIC後の併用治療として期待されている。**

# 目的

**LA-SCCHNに対する導入化学療法(DTX, CDDP, Cmab: TPE)と放射線治療及びセツキシマブ併用療法(ERT)を併用する治療が実施可能であるか第Ⅱ相試験で検討した。**

# 治療スケジュール



# 主な選択基準

- **原発巣が組織学的に扁平上皮癌**
- **原発巣が中咽頭、下咽頭、喉頭のいずれかに存在**
- **Stage III又はIV (UICC TNM分類 第7版)**
- **切除可能LA-SCCHN**
- **同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下**
- **PS( ECOG )が0または1**
- **主要な臓器機能が保持されている**
- **試験参加について患者本人より文書による同意**

# 放射線治療

70 Gy/35 Fx. by 3D-CRT or SEQ-IMRT

40 Gy/20 Fx. to PTV<sub>boost</sub> + PTV<sub>subclinical</sub>

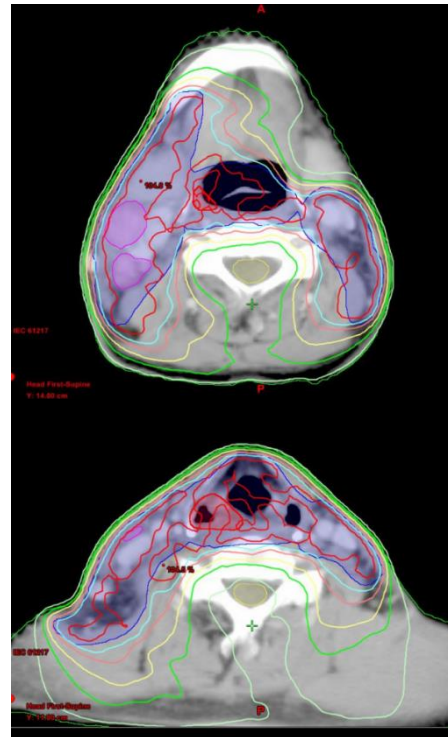


30 Gy/15 Fx. to PTV<sub>boost</sub>

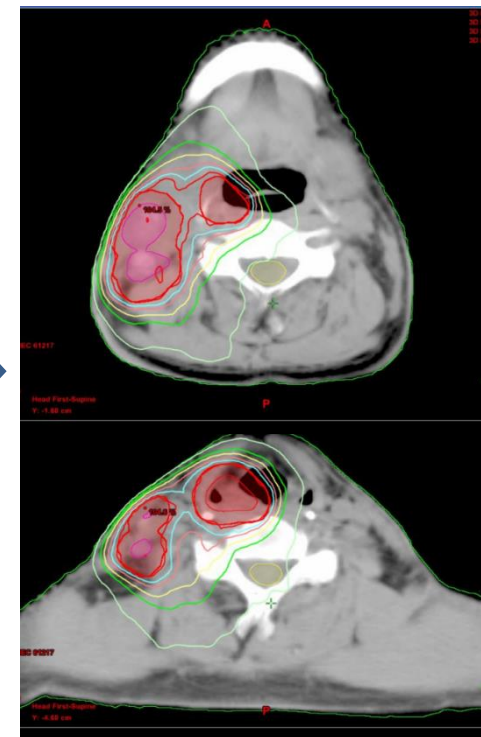
Dose to isocenter (3D-CRT)

Dose to D50% (IMRT)

\*2<sup>nd</sup> CT scan for adaptive RT  
at fraction #15-20.



40 Gy/20 Fx.



30 Gy/15 Fx.

# 主要評価項目と統計学的考察

## 主要評価項目: **治療完遂率**

- 試験治療(TPE→ERT)の閾値完遂割合は、TREMPLIN試験のCDDP-RTを参考に40%と設定し、期待完遂割合は、ERTを参考に65%と設定
- 片側有意水準2.5%、検出力90%以上のもとで、必要症例数は約50例と計算され、検出力低下に対処するために最終的な予定登録数は55例

### 治療完遂の定義

**\*以下の全てを満たす**

- ① ドセタキセル及びシスプラチンを2サイクル以上投与
- ② セツキシマブを12回以上投与
- ③ 放射線照射は70Gyを70日以内に照射施行
- ④ 導入化学療法最終投与後6週以内に放射線照射施行開始

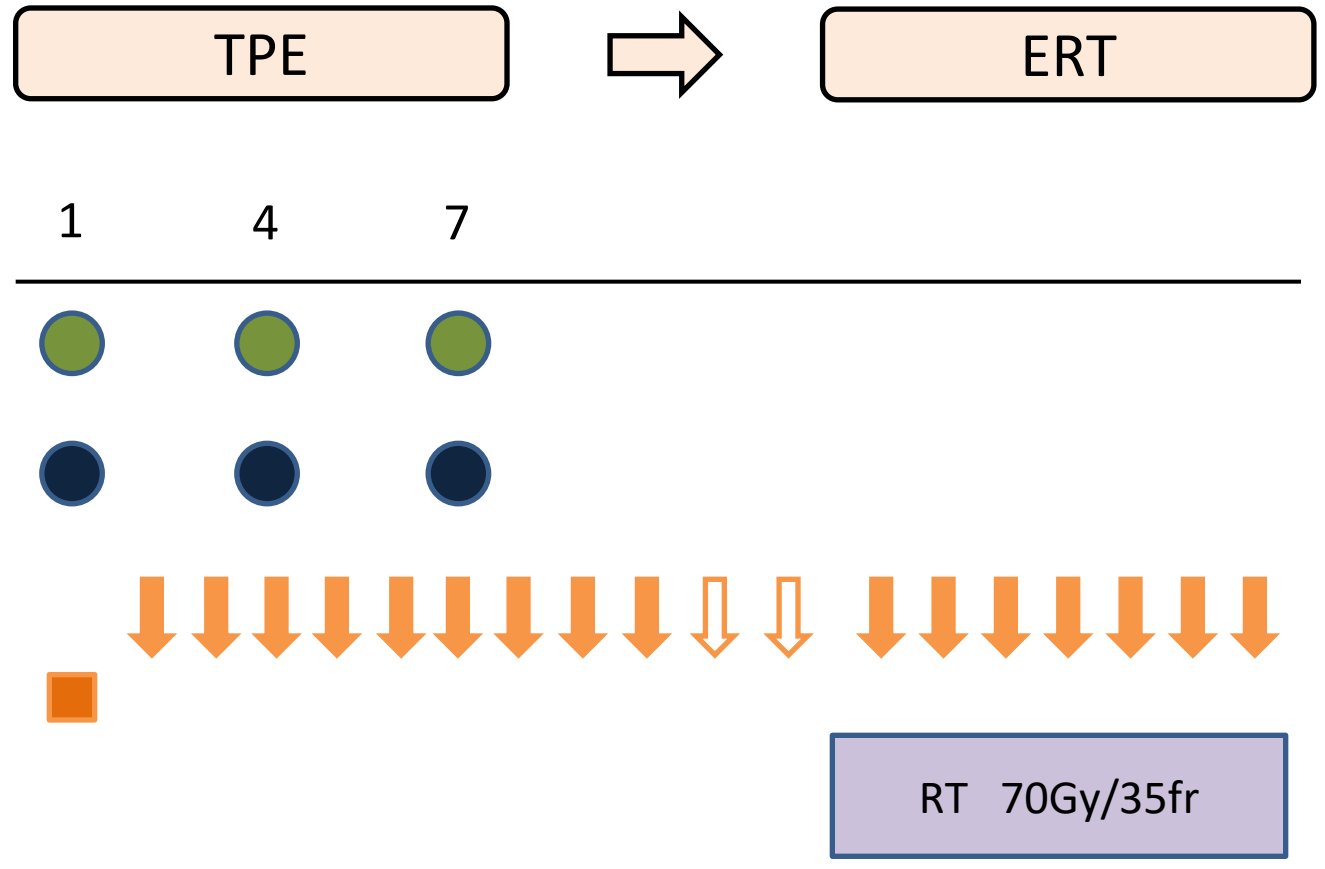


## 患者背景(n=54\*)

年齢		58(35-72)
性別	男/女	49/5
PS	0/1	42/12
原発巣	中咽頭	19
	(p16陽性)	14(73.7%)
	下咽頭	28
	喉頭	7

\*1例が解析から除外:登録後に選択基準を満たしていない事が確認されたため。

# 導入化学療法



# 導入化学療法

治療完遂割合		RDI (Relative Dose Intensity)	
3コース	44(81.5%)	Docetaxel	0.90(0.86-0.94)
100%予定投与量	23(42.6%)		
2コース	6(10.2%)	Cisplatin	0.84(0.80-0.88)
1コース	4(7.4%)		

## 治療未完遂の理由

7例:毒性(4例:アレルギー、2例:インフュージョンリアクション、1例:敗血症)

2例:病状進行

1例:他理由(十二指腸潰瘍)

# 導入化学療法における毒性(N=54)

	Grade (CTCAE ver. 4.0)				
	1	2	3	4	%(3-4)
好中球減少	0	2	15	35	93
血小板減少	25	4	0	0	0
貧血	36	11	4	1	9
嘔気	5	1	0	0	0
食欲不振	17	18	4	0	7
粘膜炎	15	11	3	0	6
ざ瘡様皮疹	24	21	2	0	4
Infusion reaction	0	4	2	1	6
アレルギー	0	2	4	1	9
発熱性好中球減少症	0	0	20	1	39



# 放射線療法

---

放射線治療開始人数	44/54(81.5%)
全量照射を行えた人数	41/44(93.2%)
照射線量中央値(Gy)	70(66-70)
照射期間中央値(日)	51(45-60)

---

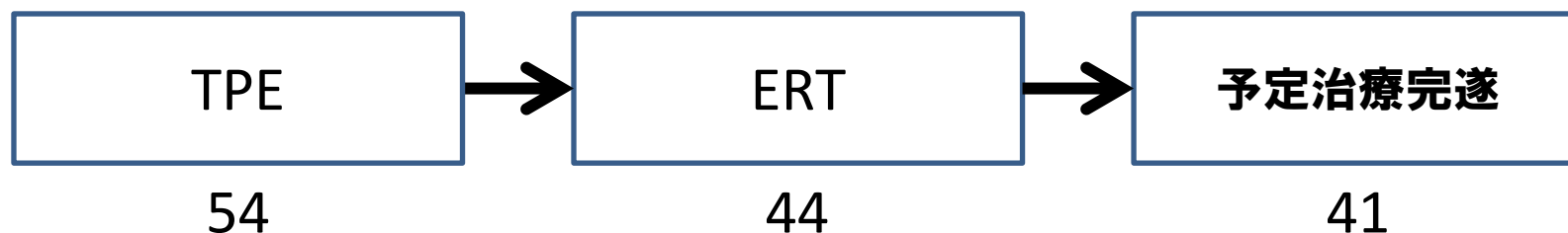
## 照射中断の理由

1例:プロトコール治療逸脱、1例:局所感染、1例:敗血症

# 放射線療法(N=44)

	Grade (CTCAE ver. 4.0)				
	1	2	3	4	%(3-4)
好中球減少	7	2	0	0	0
血小板減少	10	0	0	0	0
貧血	28	11	3	0	9
嘔気	5	2	0	0	0
食欲不振	15	11	6	0	14
粘膜炎	2	22	20	0	45
ざ瘡様皮疹	22	16	2	0	5
放射線性皮膚炎	2	18	21	0	48
アレルギー	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0

# 治療完遂率(主要評価項目)



- 
1. ドセタキセル及びシスプラチンを2サイクル以上投与  
92.6 %
  2. 導入化学療法最終投与後6週以内に放射線照射施行開始  
81.5%
  3. 放射線照射70Gyを70日以内で照射施行  
75.9%
  4. セツキシマブを12回以上投与  
80.0 %

---

(上記全てを満たす)治療完遂率: 75.9% (95%CI: 62.4-86.5%)



## 奏効割合 (N=54)

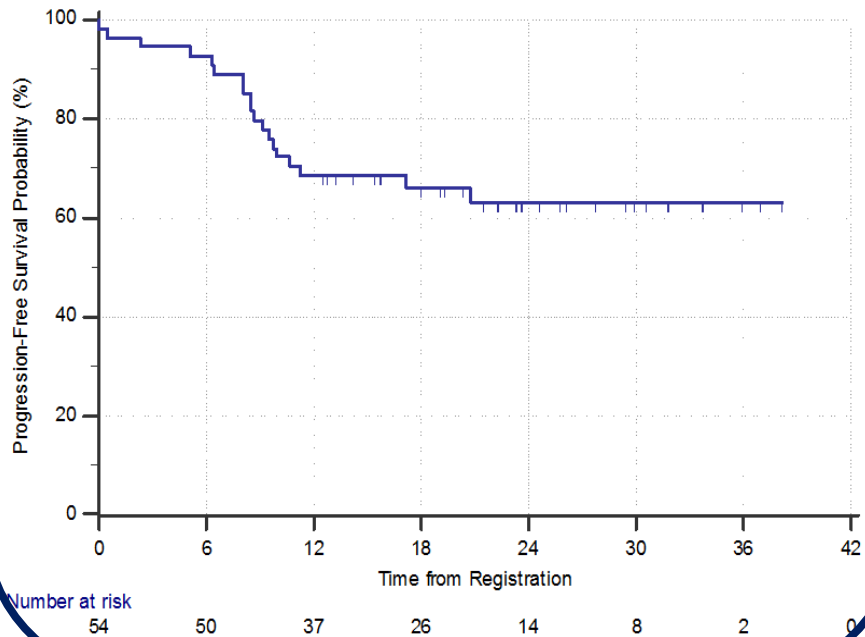
	IC (TPE)	ERT
CR	9(16.7%)	26(48.1%)
PR	30(55.6%)	15(27.8%)
SD	5(9.3%)	0(0%)
PD	1(1.9%)	1(1.9%)
CR + PR	39(72.3%)	41(75.9%)
NE	9(16.7%)	12(22.2%)

# 無増悪生存期間と全生存期間

観察期間中央値: 24ヶ月 (4-39)

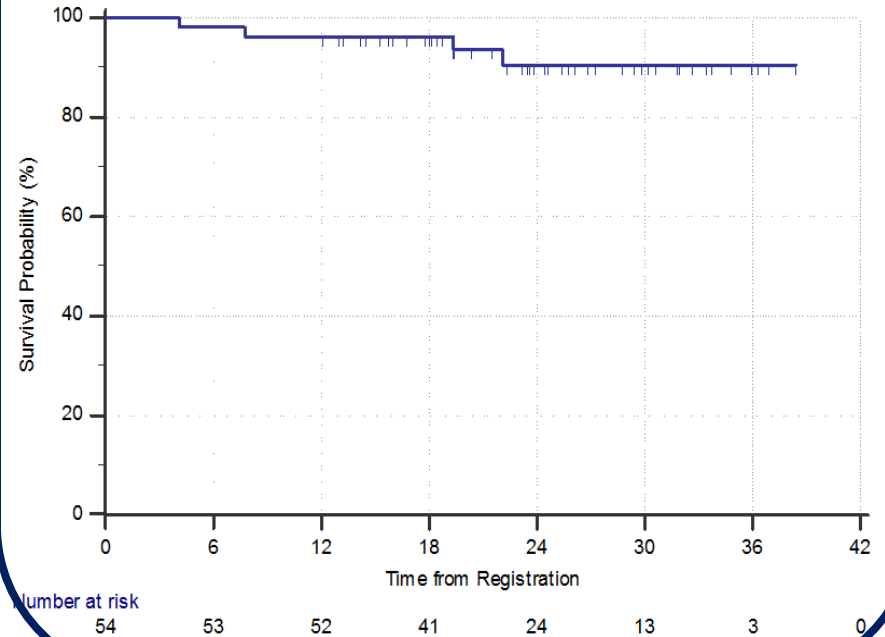
## 無増悪生存期間(PFS)

2-y PFS: 64.3%



## 全生存期間(OS)

2-y OS: 90.6%



# 結語

- ✓ TPE-ERT レジメンは高い完遂率を維持し実施可能であった。
- ✓ 今後導入化学療法戦略の候補として標準治療との比較が必要。

TPEは以下の事項を十分に準備・対応できる施設にて行われるべきである。

- 高率に発現する発熱性好中球減少症
- 重篤になりうるインフュージョンリアクション及びアレルギー
- 多職種連携の確立

# 共同研究機関一覧

1	国立がん研究センター東病院	放射線治療科 頭頸部内科	10	近畿大学医学部附属病院	腫瘍内科 放射線治療科 耳鼻咽喉科
2	千葉県がんセンター	腫瘍・血液内科 頭頸科 放射線治療部	11	静岡県立静岡がんセンター	消化器内科 頭頸部外科 放射線治療科
3	国立病院機構東京医療センター	耳鼻科 放射線科	12	自治医科大学附属病院	臨床腫瘍科 耳鼻咽喉科 放射線治療部
4	兵庫県立がんセンター	放射線治療科 腫瘍内科 頭頸部外科	13	愛知県がんセンター中央病院	頭頸部外科 放射線治療部 薬物療法部
5	がん研究会有明病院	総合腫瘍科 頭頸科 放射線治療科	14	神戸大学医学部附属病院	腫瘍・血液内科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 放射線腫瘍科
6	東海大学医学部附属病院	耳鼻咽喉科 放射線治療科	15	京都大学医学部附属病院	耳鼻咽喉科 放射線治療科 がん薬物治療科
7	四国がんセンター	頭頸科 呼吸器内科 放射線治療科	16	東京慈恵会医科大学附属病院	耳鼻咽喉科 放射線科
8	北海道大学病院	耳鼻咽喉科 腫瘍内科 放射線治療科	17	神戸市立医療センター中央市民病院	腫瘍内科 放射線治療科 頭頸部外科
9	奈良県立医科大学附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科 放射線治療科 腫瘍センター	18	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 放射線治療科 がん化学療法科