

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09990

研究課題名(和文) 口腔癌に対する導入化学療法併用小線源治療の効果と安全性に関する研究

研究課題名(英文) Safety and Effectiveness of Induction Chemotherapy Followed by Brachytherapy for Thick Oral Cancer

研究代表者

吉村 亮一 (YOSHIMURA, Ryoichi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：40302864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：cT1-2N0だが予後不良とされる厚みのある口腔扁平上皮癌患者に対し、導入化学療法併用小線源治療の有害事象と短期成績を評価した。2015年8月～2017年6月に16名が本研究に登録され治療を受けた。TS-1服用に伴う発疹、倦怠感、腎障害、肝機能障害が認められたが、小線源治療に伴う有害事象の増強は認めなかった。局所制御率はTS-1投与においても従来の成績と差を認めなかったが、後発頸部リンパ節転移発生率はTS-1の投与サイクル数に依存し、2サイクル施行した症例では本研究期間の2年間において頸部リンパ節転移の発症を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：To improve the treatment results of brachytherapy for thick oral cancer, we started this study of induction oral-chemotherapy using TS-1 followed by low-dose-rate brachytherapy. The treatment protocol consisted of 1 or 2 cycles of the TS-1 regimen (80-120 mg/day) according to a 2-weeks-on/1-week-off schedule followed by brachytherapy using low-dose-rate Ir-192 pins or Au-198 grains. The primary endpoint was the rate of complications, and the secondary endpoints were the local control rate and the rate of secondary cervical lymph node metastasis. Between August 2015 and June 2017, 16 patients were enrolled. Although a few patients suffered from renal dysfunction, hepatic dysfunction, severe fatigue, or dermatitis by TS-1, the incidence of complications due to brachytherapy did not increase. The local control rate was the same as that in past reports. However, the rate of cervical lymph node metastasis was correlated with the number of cycles of the TS-1 regimen.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：口腔癌 導入化学療法 小線源治療

1. 研究開始当初の背景

口腔癌治療後の口腔機能の低下は、患者の社会復帰を難しくするとともに誤嚥性肺炎などの合併症の危険を伴う。イリジウム-192へアピンおよびシングルピン、あるいは金-198粒子を用いた低線量率小線源治療は治療後も患者の生活の質を治療前と同等に維持できるため、高齢者や合併症を有している患者にも安全に施行できる。これは線源を病変内あるいは近傍に誘導留置することで病変に大量の放射線を照射することができる一方、急峻な線量勾配を形成する線源のため周囲の正常組織への照射線量を低く抑えることができるからである。T1-2期の早期口腔癌では80%以上の制御率を得ることができ、この結果は手術に匹敵する。

しかし、小線源治療の予後不良因子として腫瘍厚が確認されている。我々の今までの研究から、腫瘍厚が15mmを越える舌癌は治療成績が不良であることと重篤な副作用の発生頻度が高くなることから小線源治療の適応ではないとしているが、それ以下でも腫瘍厚が10mmを越えると5mm以下の場合と比較し3倍の再発率を認めた。その結果を踏まえ、舌癌治療に用いることの多いイリジウム-192の線源の特徴からは厚さ8mm以下が最も治療効果が期待でき、その他の口腔癌に用いることの多い金-198の場合には腫瘍厚5mm以下が望ましいとなる。

昨今、口腔癌の発症数は増えており、その半数が原病によって死亡している。予後の悪い、厚さのある口腔癌においても根治性を高めるとともに、治療後も生活の質を高く維持するために口腔機能を温存する治療方法の確立は急務である。

2. 研究の目的

小線源治療を施行したT1-2期舌癌患者324例を後方視的に解析した結果、化学療法施行後に小線源治療を施行していた症例が14例あり、いずれも腫瘍厚のある口腔癌を有していたが、全例で局所制御が得られていた。

小線源治療を中心とした集学的治療を行うことで、予後不良因子を有する口腔癌患者でも、口腔機能を温存した状態での根治性が高まる可能性がある。そこで本研究では、小線源治療前に化学療法を行う導入化学療法併用小線源治療を施行し、前方視的にその効果と安全性を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

導入化学療法には、頭頸部癌に適応があり、外来での投与が可能なティーエスワン(TS-1)を用いることで、「日常生活の質を維持した治療」を損なうことなく遂行できると考えた。

小線源治療では再発や副作用のほとんどが治療後2年以内に認められるため、本研究では追跡調査期間2年間と設定することで制御率や副作用を小線源治療の過去の報告と

比較することができる。

現在までに前方視的に化学療法を併用した小線源治療の報告はないため、本研究におけるprimary endpointは安全性確認のため副作用の発生頻度、secondary endpointsとして局所制御率、後発リンパ節転移発症率、全生存率を設定する。

(1) 適格基準

cT1-2N0M0の口腔扁平上皮癌を有し、告知されている

腫瘍の厚みが8mmを越える舌癌でイリジウム-192を用いる、あるいは5mmを越える口腔癌で金-198を用いる予定である

Performance status (ECOG)が3以下
年齢が20歳以上

口腔癌に対する根治的治療の既往がない

下記の条件をすべて満たす。

)ヘモグロビン: 9.0 g/dL以上

)白血球数: 4,000/mm³以上
12,000/mm³以下

)血小板: 10×10⁴/mm³以上

)総ビリルビン: 1.5mg/dL以下

)GOT: 100IU/L以下

)GPT: 100IU/L以下

)Ccr(計算値) 60mL/min/body

CcrはCockcroft-Gaultの式による計算値を用いる。

男性: $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (Kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性: $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (Kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

)血清クレアチニン値(Cr): 1.2 mg/dL以下

試験参加について患者本人より文書による同意が得られている

(2) 除外基準

活動性の重複癌を有する

妊娠中または妊娠の可能性のある、または授乳中の女性

フェニトインを常用している

精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される

重篤な心疾患、心不全、6ヶ月以内の心筋梗塞、6ヶ月以内の狭心症発作のいずれかもしくは複数の既往がある。

活動性の細菌、真菌感染症を有する

小線源治療が不適切と判断される

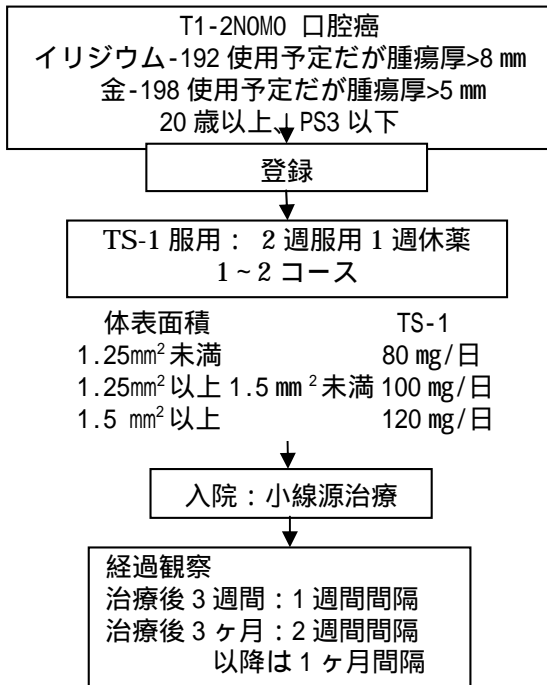
その他、担当医が、試験への参加が困難と判断した場合

(3) 予定登録数

予定登録症例数を20例と設定とする。

年間の口腔癌の小線源治療患者数を70例と設定し、内3分の1(24例)が本研究の対象となり、その8割に同意が得られると考え、1年間で20症例を登録する。

(4) プロトコールシエーマ



4. 研究成果

2015 年 8 月~2017 年 6 月に 16 名が本研究に登録された。年齢は 33~90 歳(中央値 72 歳)女性 6 名、男性 10 名。Performance states は 0 が 13 名、1 が 2 名、2 が 1 名であった。

舌癌 11 名、頬粘膜癌 3 名、口腔底癌 2 名であり、T1 期が 4 名、T2 期が 12 名であった。腫瘍厚は舌癌で 8~22mm(中央値 15mm)、舌以外の口腔癌で 5~8mm(中央値 5mm)であった。

初診から小線源治療の時期および有害事象の状況から TS-1 服用が 1 サイクル未満で終了したのが 4 名、1 サイクル施行完了が 8 名、2 サイクル施行完了したのが 4 名であった。

舌癌のうち 10 名にイリジウムを用い、残りの 1 名および舌癌以外の口腔癌 5 名に金粒子を用いた。

(1)安全性：TS-1 開始に伴い Grade2 の発疹、倦怠感、Grade1 の腎障害、倦怠感が各 1 例に認められ投与を中断したが、その後、症状は軽快し、小線源治療は問題なく施行可能であった。また、小線源治療に伴う有害事象は有意な増強や遷延を認めなかった。

TS-1 服用後の有害事象		
Grade	Morbidity	n (%)
3	肝機能障害	1(6)
2	倦怠感	1(6)
	下痢	1(6)
	発疹	1(6)
1	倦怠感	4(25)
	食欲不振	2(13)
	口内炎	2(13)

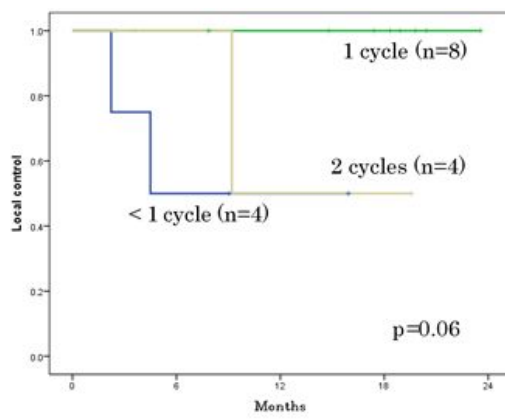
嗅覚異常 1(6)
 腎機能障害 1(6)

小線源治療後の有害事象

Grade	Morbidity	n
2	粘膜炎	16

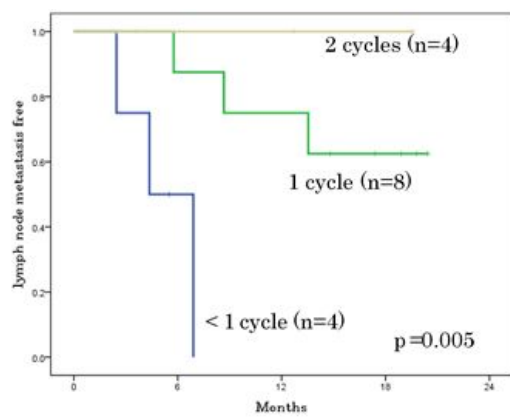
(2)局所制御率：1 年および 2 年局所制御率 78%と過去のデータと比較し改善を認めず、TS-1 投与サイクル数での比較においても有意な差を認めなかった。その他、年齢や性別、PS、癌発生部位、T 期、がんの厚さによる制御率の差も認めなかった。

TS-1 服用サイクル別局所制御



(3)後発頸部リンパ節転移発生率：TS-1 投与サイクル数は後発頸部リンパ節転移発生率に有意な影響を与えた。1 サイクル未満の症例では全例で頸部リンパ節転移を認め、1 サイクル施行例では 1 年リンパ節転移制御率 63%、2 サイクル施行例ではリンパ節転移発生を認めなかった。その他、年齢や性別、PS、癌発生部位、T 期、がんの厚さによる制御率の差は認めなかった。

TS-1 服用サイクル別頸部リンパ節発生制御



(4)全生存率：いずれの症例においても観察期間内の死亡は認めなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Ozaki Y, Watanabe H, Kaida A, Miura M, Nakagawa K, Toda K, Yoshimura R, Sumi Y, Kurabayashi T. Estimation of whole-body radiation exposure from brachytherapy for oral cancer using Monte Carlo simulation. J Radiat Res, 査読有, 2017; 58(4): 523-528. Doi: 10.1093/jrr/rrx002

Kaida A, Watanabe H, Toda K, Y-Nakagawa K, Yoshimura R, Miura M. Effects of dose rate on early and late complications in low dose rate brachytherapy for mobile tongue carcinoma using Ir-192 sources. Oral Radiol, 査読有, 2017; 33(3): 187-192. Doi: 10.1186/213014-016-0669-8

Murakami N, Kato S, Nakano T, Yamanaka T, Sakurai H, Yoshimura R, Hiratsuka J, Kuroda Y, Yoshioka K, Itami J. A phase I/II clinical trial for the hybrid of intracavitary and interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Bio Med Central Cancer, 査読有, 2016; 08: 16 (640) .

Asahina T, Kaida A, Goto T, Yoshimura R, Sasai K, Miura M. Temporo-spatial cell-cycle kinetics in HeLa cells irradiated by Ir-192 high dose-rate remote afterloading system (HDR-RALS). Radiat Oncol, 査読有, 2016; 07: 11.

〔学会発表〕(計 4 件)

吉村 亮一、厚みのある口腔癌に対する導入化学療法併用小線源治療の安全性に関する前方視的研究、日本放射線腫瘍学会、2017年

吉村 亮一、Brachytherapy 他施設研究頭頸部・乳腺、日本放射線腫瘍学会小線源治療部会、2016年

吉村 亮一、Brachytherapy techniques: intracavitary implants、Congress of the Japan Oncoplastic Breast Surgery Society、2016年

吉村 亮一、Brachytherapy using Au-198 grains for oral or oropharyngeal carcinomas in patients with past histories of cancer treatment in their regions、日本放射線腫瘍学会、2015年

〔図書〕(計 1 件)

吉村 亮一、南江堂、臨床頭頸部癌学、2016

〔その他〕

パンフレット：口腔癌・口唇癌・中咽頭癌の小線源治療

(1)研究代表者

吉村 亮一 (YOSHIMURA, Ryoichi)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：40302864