

臨床研究セミナー【基礎編】  
2022年9月13日 17:30～18:30

疾患と臨床試験シリーズ  
【頭頸部がん】

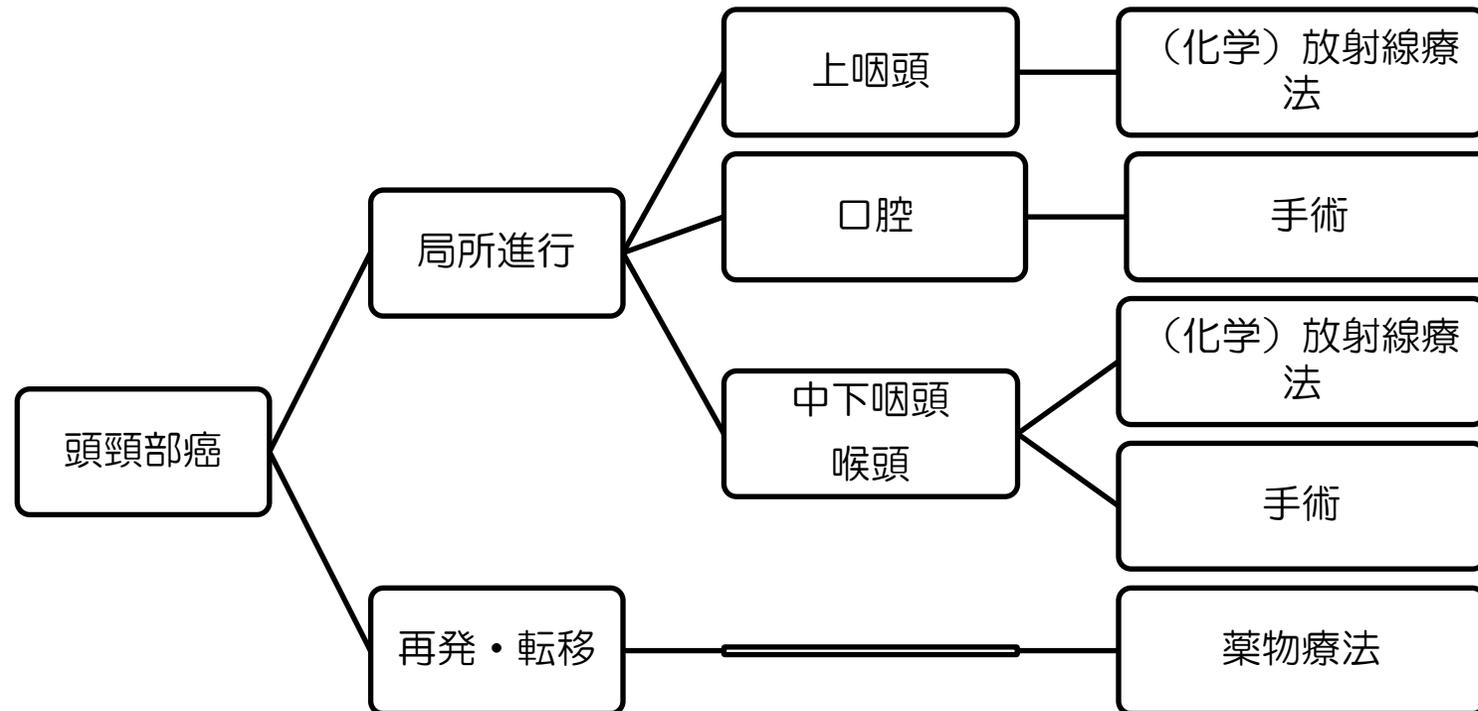
頭頸部内科  
岡野 晋

# 利益相反開示事項

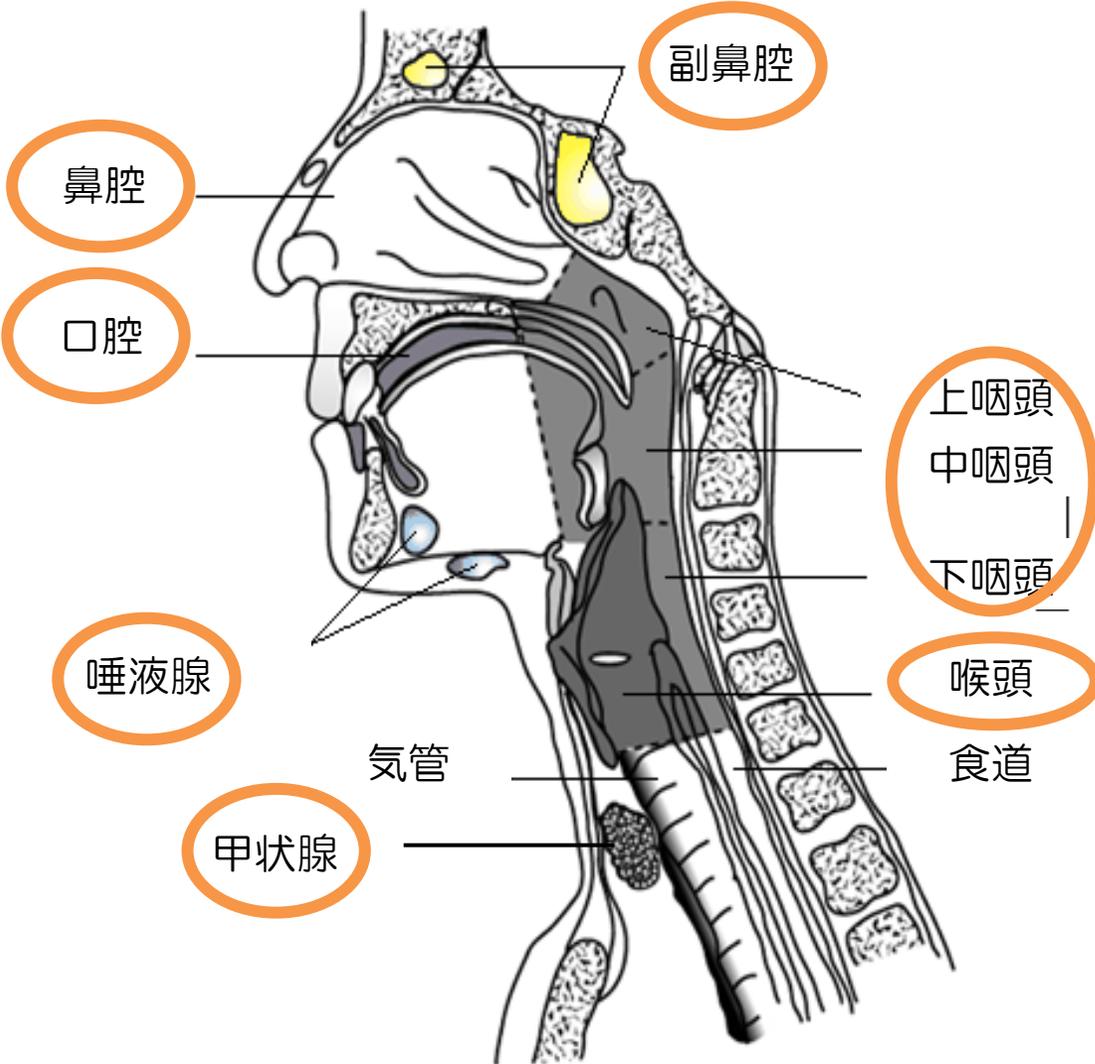
研究費の財源	<input type="checkbox"/> 科学研究費 <input type="checkbox"/> 受託 <input type="checkbox"/> 寄付 <input type="checkbox"/> その他 ( ) <input checked="" type="checkbox"/> 該当なし	財源のスポンサー	なし
発表者氏名	岡野 晋	所属/身分	国立がん研究センター東病院/ 医員
	該当なし	該当有りの場合：企業名等	
企業の職員・法人の代表	<input checked="" type="checkbox"/>		
企業等の顧問職	<input checked="" type="checkbox"/>		
株式など	<input checked="" type="checkbox"/>		
講演料など	<input type="checkbox"/>	Merck Biopharma, Ono Pharmaceutical Co., Bristol-Myers Squibb, MSD.	
原稿料など	<input checked="" type="checkbox"/>		
研究費（治験等）	<input checked="" type="checkbox"/>		
寄付金	<input checked="" type="checkbox"/>		
専門的助言・証言	<input checked="" type="checkbox"/>		
臨床試験実施法人の代表	<input checked="" type="checkbox"/>		
その他（贈答品等）	<input checked="" type="checkbox"/>		

# 始めに

- 頭頸部とは、顔面頭蓋から頸部にかけての部位（脳や脊髄、眼窩内などは除く）
- 発生部位により「がん」の性質が異なるため部位別の治療戦略が必要
- 治療方針の大別



# 頭頸部領域



# 講義内容

## 1. 頭頸部癌の基本

疫学

リスクファクター

組織型

部位分類と頻度

病期分類と予後

## 2. 治療の概要

局所進行

上咽頭癌

口腔・喉頭・中下咽頭癌

再発転移

頭頸部扁平上皮癌

甲状腺癌

唾液腺癌

## 3. まとめ

# 講義内容

## 1. 頭頸部癌の基本

疫学

リスクファクター

組織型

部位分類と頻度

病期分類と予後

## 2. 治療の概要

局所進行

上咽頭癌

口腔・喉頭・中下咽頭癌

再発転移

頭頸部扁平上皮癌

甲状腺癌

唾液腺癌

## 3. まとめ

# 疫学

- ✓ 米国で8番目、本邦では10番目に多い
- ✓ 罹患率・死亡率共に、全体としては増加傾向

## <罹患率（口唇・口腔・咽頭）>

2012年 年齢調整罹患率(人口10万人対)

男性：13.7      女性：4.4

## <死亡数・死亡率（口唇・口腔・咽頭・喉頭・鼻腔および中耳）>

2015年 死亡数 7380人（日本人の癌死亡の約2%）

2015年 年齢調整死亡率（人口10万人対）

男性：4.3      女性：1.1

# リスクファクター

## <発症リスク>

喫煙：5～25倍、飲酒：2～6倍、喫煙＋飲酒：15～40倍

## <同時性・異時性多発癌：Field cancerization>

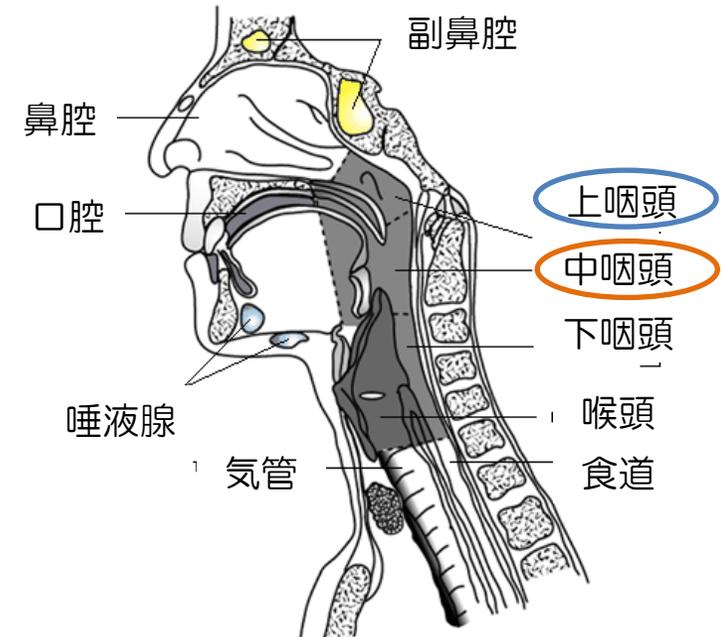
頭頸部癌、食道癌、肺癌の発生 2～6%/年

## <EBV(Epstein-Barr Virus)>

上咽頭癌（非角化型・未分化型）の発症に関与

## <HPV(Human Papilloma Virus)>

中咽頭癌の発症に関与

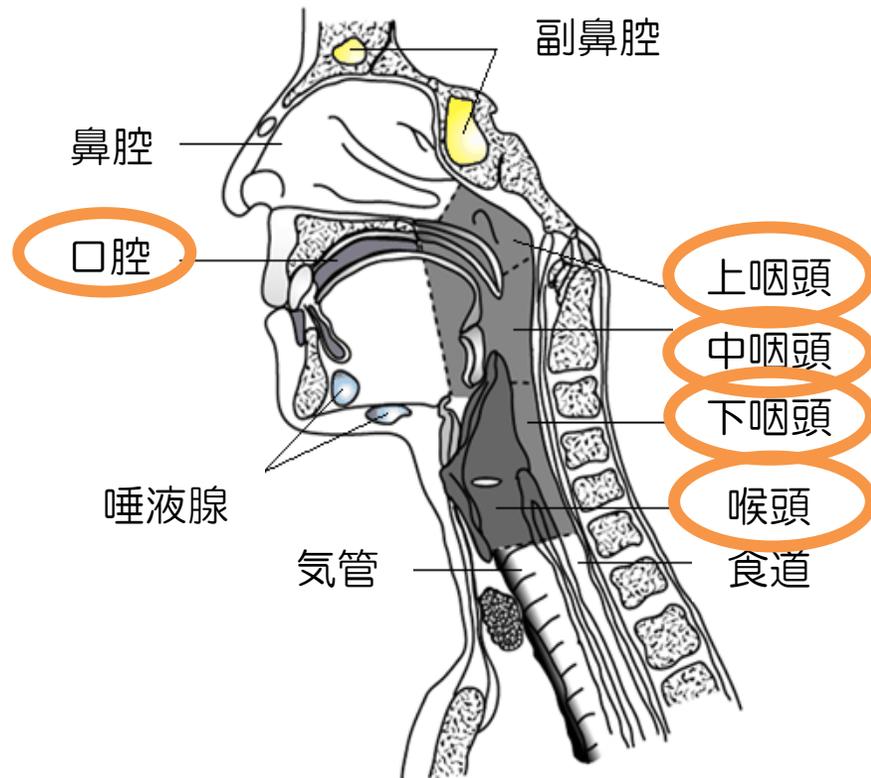


# 組織型

頭頸部癌学会による全国登録(2014年度)

組織型	組織型の頻度 (%)
扁平上皮癌	87.2
腺様嚢胞癌	1.9
粘表皮癌	1.2
腺癌	0.9
悪性黒色腫	0.8
未分化癌	0.4

# 部位分類と頻度



原発部位	頻度	主症状
鼻副鼻腔	7.1%	鼻閉、出血、頬部痛
口腔	26.3%	潰瘍、疼痛
上咽頭	3%	出血、中耳炎、視覚障害
中咽頭	16.5%	違和感、出血
下咽頭	20%	嚥下痛
喉頭	21.3%	嗄声、嚥下痛

## 病期別・部位別予後（5年生存率）

stage	上咽頭	鼻腔 副鼻腔	中咽頭	下咽頭	口腔	喉頭
I	71.5	53.0	72.6	53.0	59.2	50.4
II	64.2	51.5	58.0	39.3	46.9	50.8
III	62.2	40.0	45.0	36.0	36.3	45.0
IV	38.4	29.2	32.4	24.4	26.5	29.3

# 頭頸部癌の基本 まとめ

- ✓ 罹患率・死亡率共に、全体としては増加傾向
- ✓ リスクファクターは飲酒、喫煙、ウイルス(EBV, HPV)感染
- ✓ 主な組織系は扁平上皮癌
- ✓ 原発部位および病期により治療方針・予後は大きく異なる

# 講義内容

## 1. 頭頸部癌の基本

疫学

リスクファクター

組織型

部位分類と頻度

病期分類と予後

## 2. 治療の概要

局所進行

上咽頭癌

口腔・喉頭・中下咽頭癌

再発転移

頭頸部扁平上皮癌

甲状腺癌

唾液腺癌

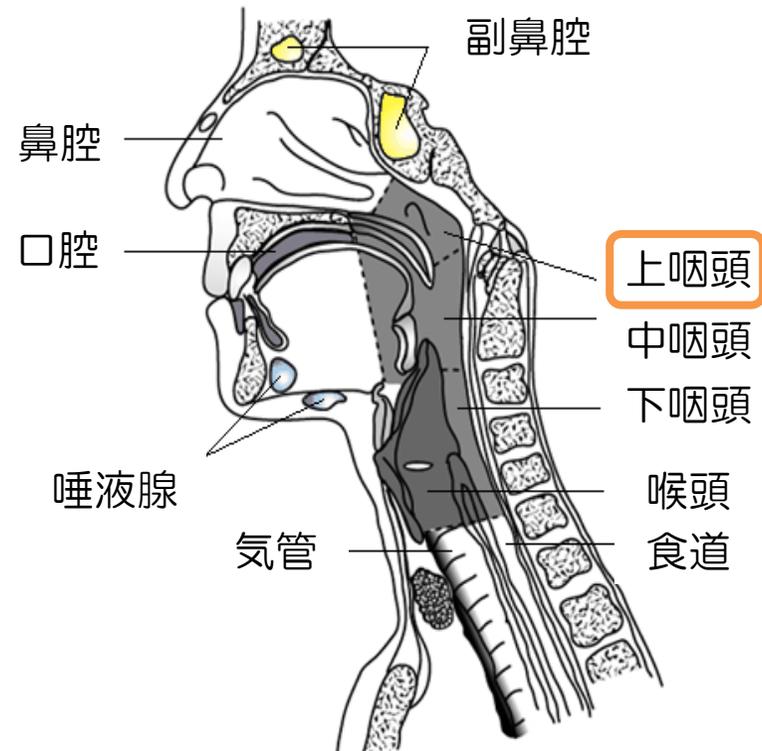
## 3. まとめ

# 局所進行例に対する治療

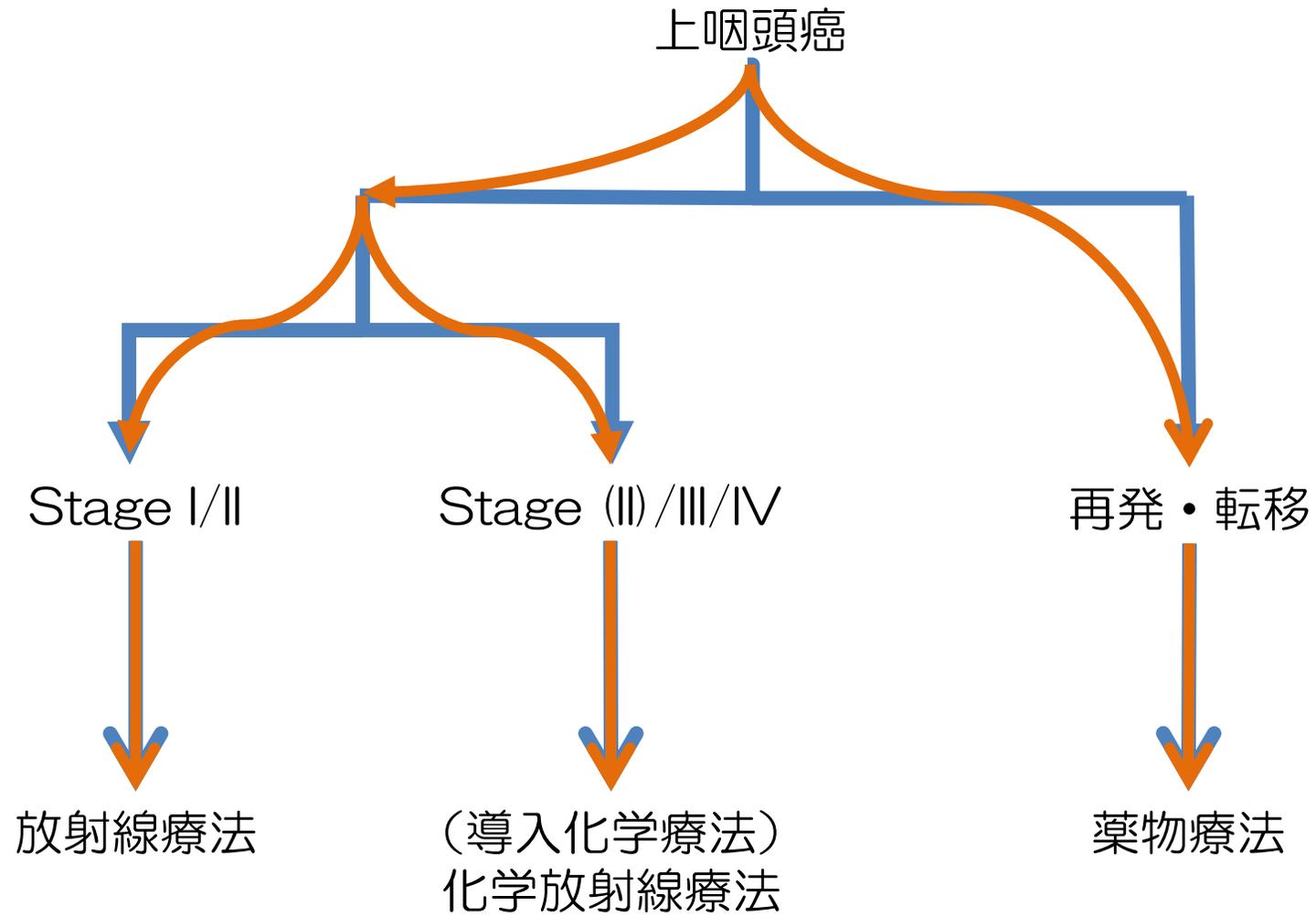
部位によって発症要因、頻度、治療に対する感受性、アプローチが異なる

## 部位別の治療開発

- ① 鼻副鼻腔癌（上顎洞）
- ② 上咽頭癌
- ③ 口腔・喉頭・中下咽頭癌
- ④ 甲状腺癌
- ⑤ 唾液腺癌



# 上咽頭癌 治療



# CDDP-RT

(第Ⅲ相試験)

上咽頭癌 Stage II (T1-2N1) : CRTの適応を検討

局所進行  
Stage II  
(T1-2N1:85%, T2N0:15%)

上咽頭癌

230名



RT 70Gy

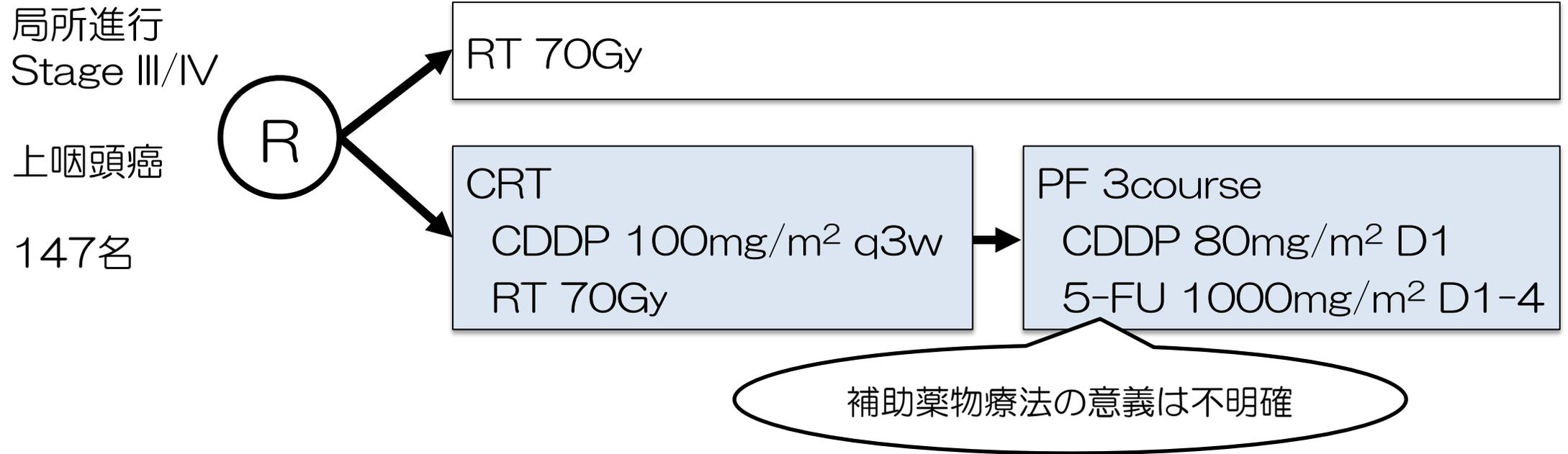
CRT  
CDDP 30mg/m<sup>2</sup> weekly  
RT 70Gy

	RT (%)	CRT (%)	HR	P
全生存率 (5年)	86	95	0.3 (0.12-0.76)	0.007

# CDDP-RT→PF

Intergroup 0099試験 (第Ⅲ相試験)

上咽頭癌 Stage III/IV : CRT(→adj PF)が標準治療



	RT (%)	CRT (%)	HR	P
全生存率 (3年)	47	78	2.5(1.59-4.84)	<0.005

# TPF→CDDP-RT

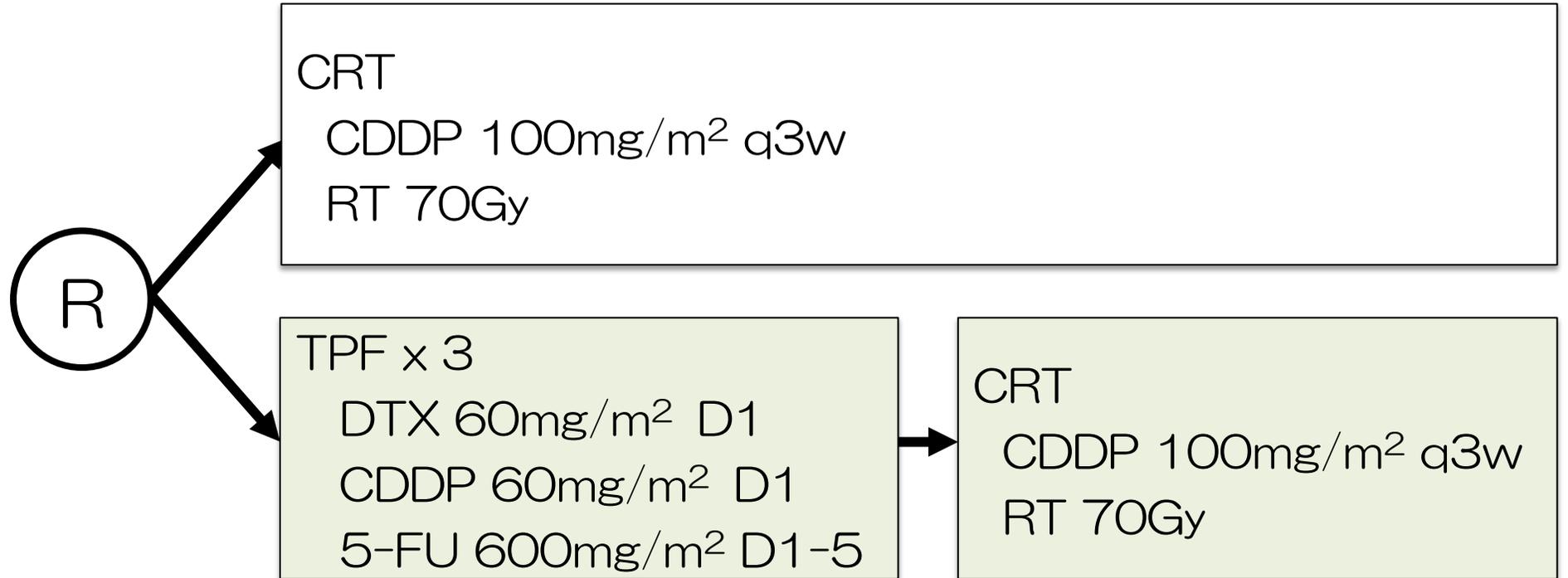
(第Ⅲ相試験)

上咽頭癌 Stage III/IV : TPF→CRTが標準治療の一つ

局所進行  
Stage III/IV (NO除く)

上咽頭癌  
(non-keratinizing)

480名



	TPF→CRT (%)	CRT (%)	HR	P
治療奏効維持生存率(3年)	80	72	0.68(0.48-0.97)	<0.034

# 上咽頭癌：まとめ

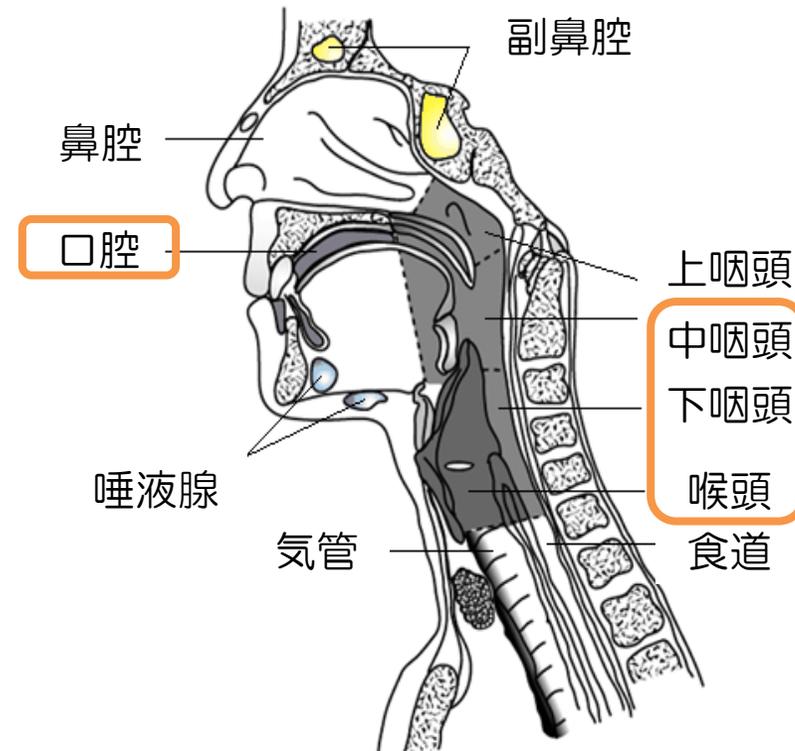
- Stage I : RT単独
- Stage II : NOにはRT単独、N1にはCRT
- Stage III/IV : CRT(→PF), TPF→CRT

# 局所進行例に対する治療

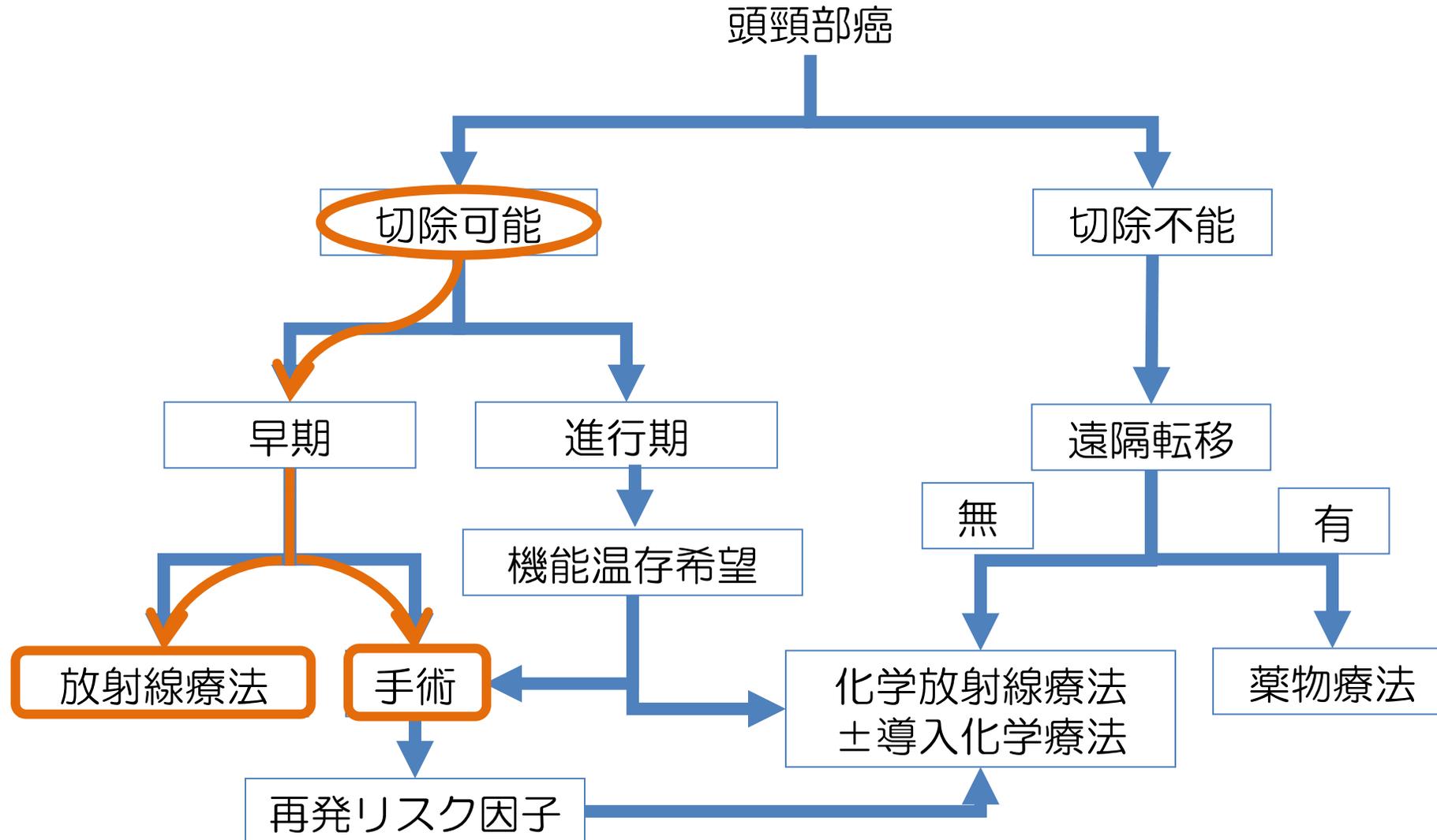
部位によって発症要因、頻度、治療に対する感受性、アプローチが異なる

## 部位別の治療開発

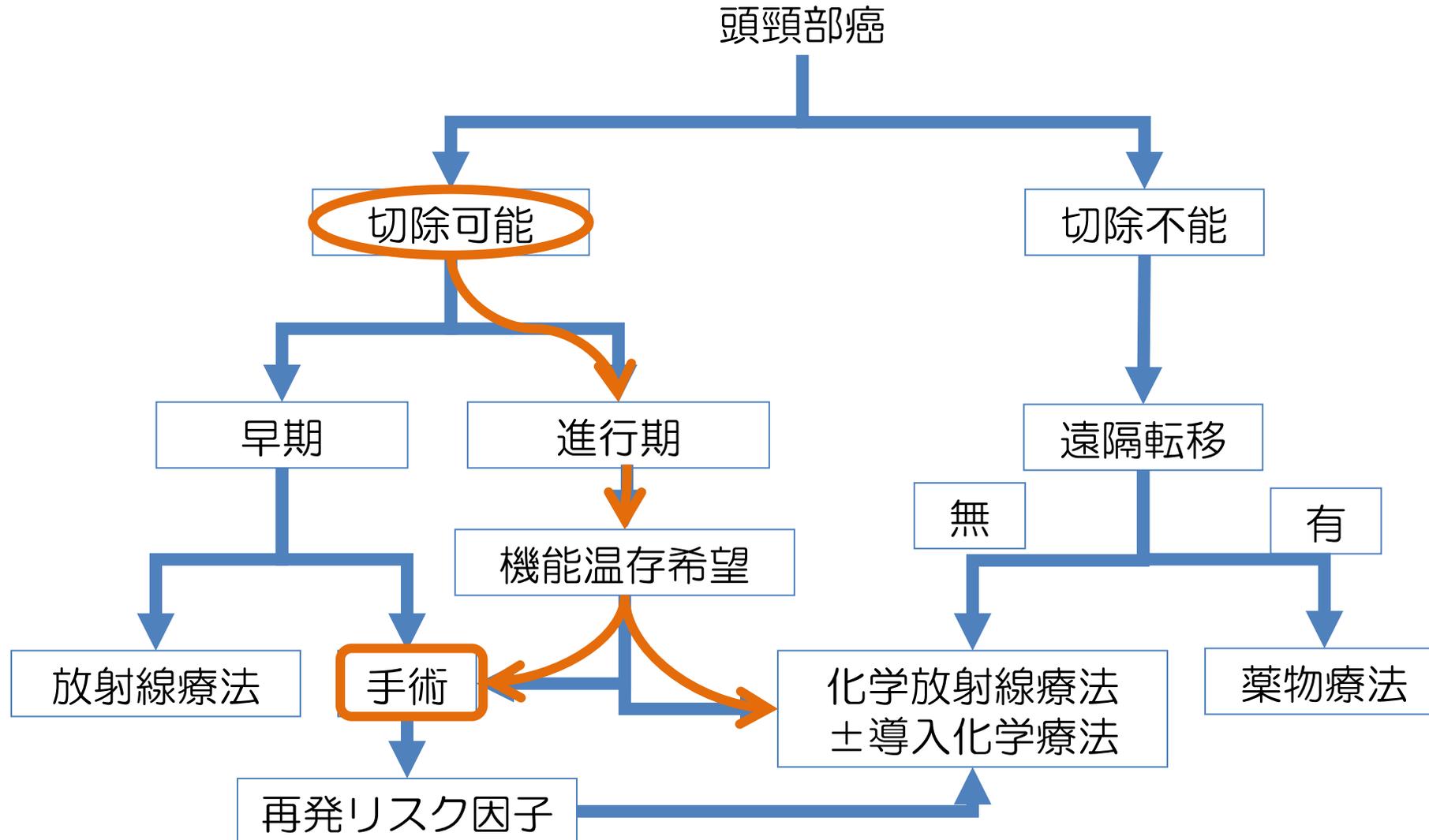
- ① 鼻副鼻腔癌（上顎洞）
- ② 上咽頭癌
- ③ 口腔・喉頭・中下咽頭癌
- ④ 甲状腺癌
- ⑤ 唾液腺癌



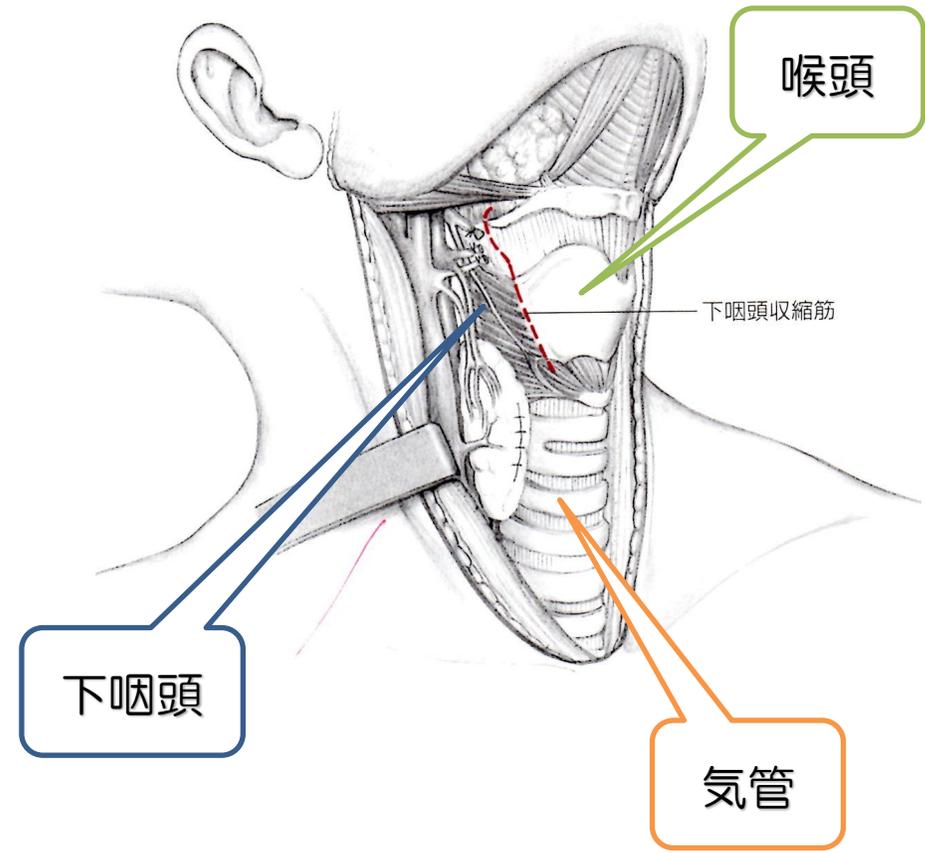
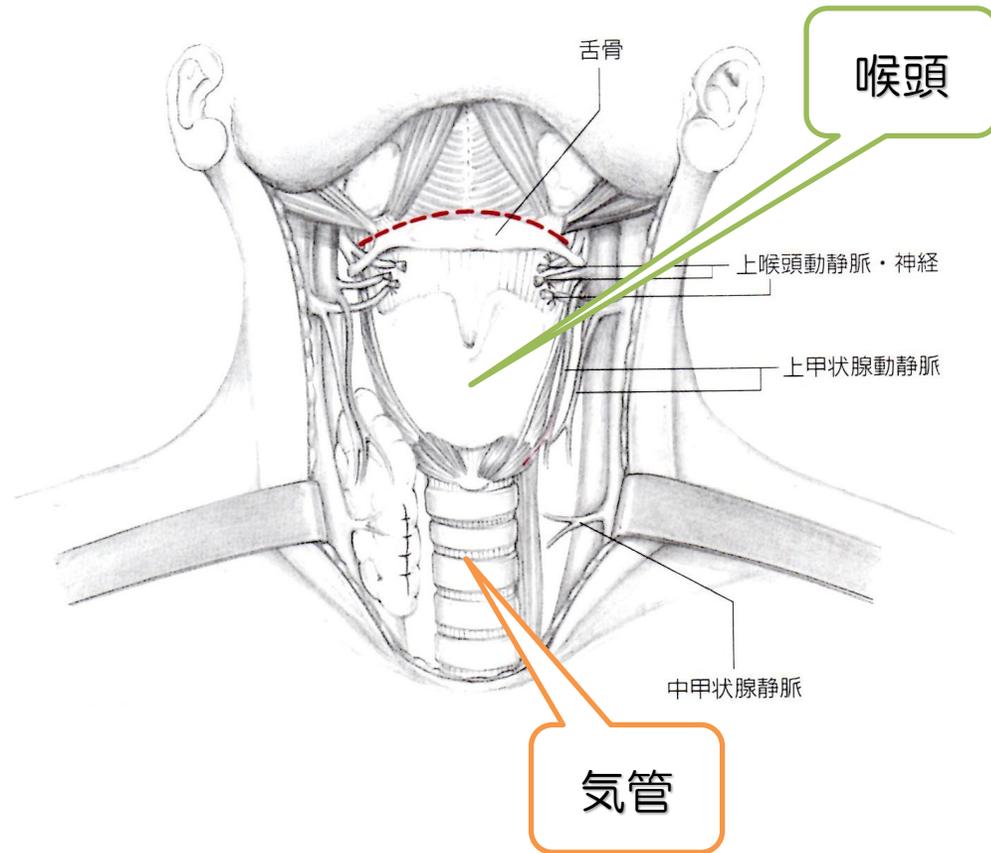
# 頭頸部癌 治療方針



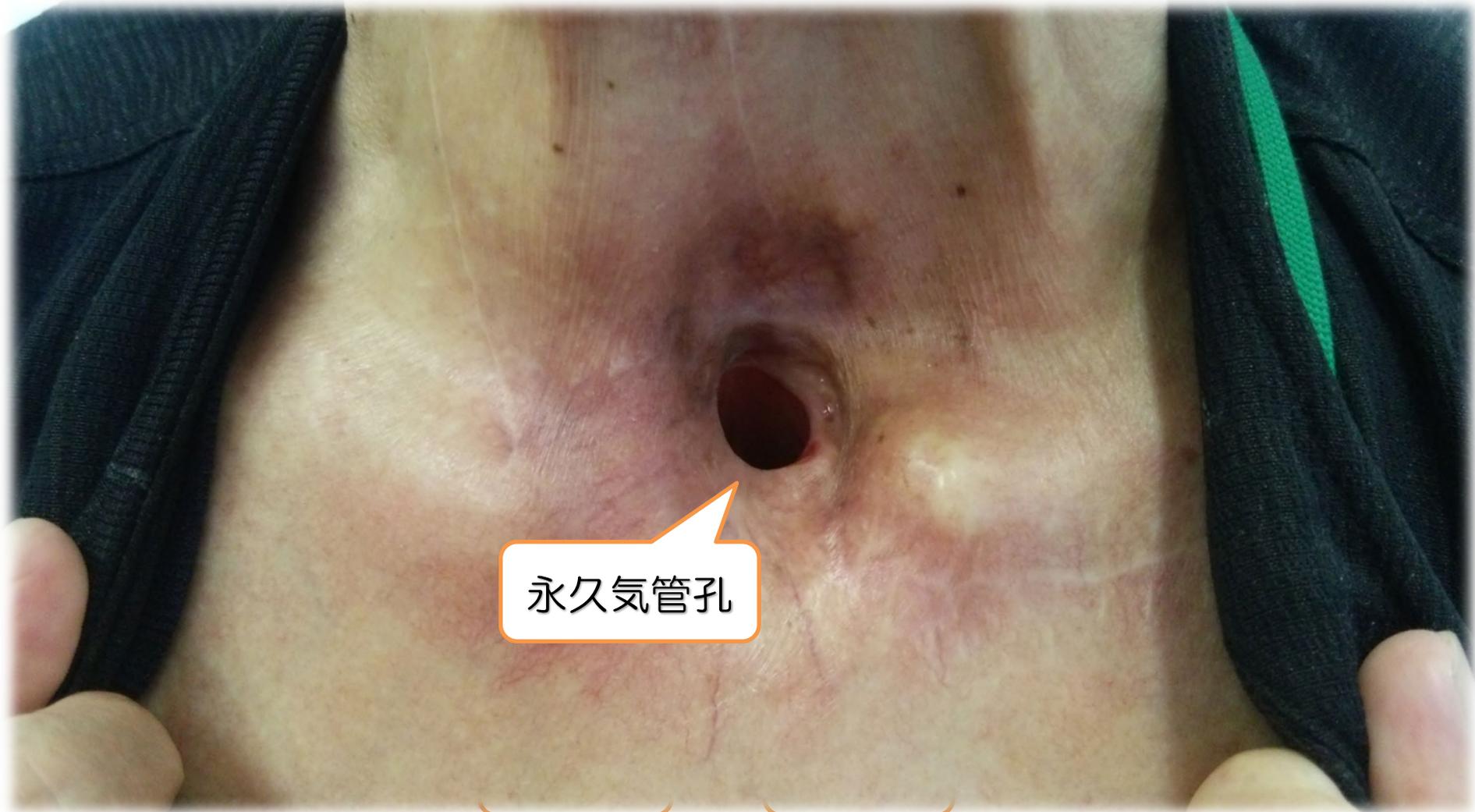
# 頭頸部癌 治療方針



# 手術時の解剖所見



## 下咽頭癌・喉頭癌の術後所見



永久気管孔

# 手術・化学放射線療法の問題点

## 手術（喉頭摘出）

音声・言語機能の廃絶

気管の乾燥・出血

嗅覚脱失

入浴の制限、排便困難

鼻漏排出困難

## 化学放射線療法

嚥下機能の低下

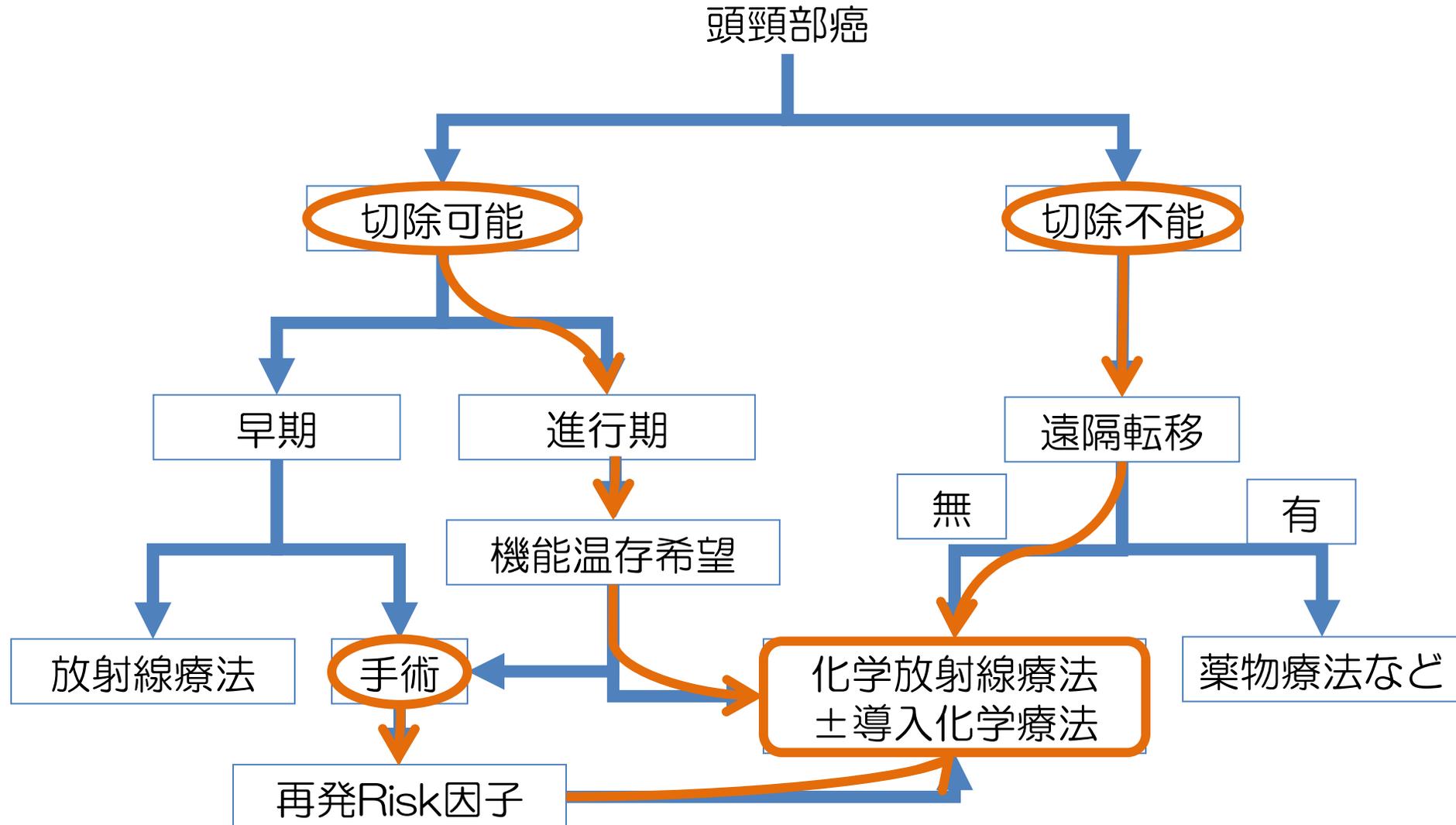
口腔内乾燥

味覚障害

四肢末梢のしびれ

2次発がんの危険性

# 頭頸部癌 治療方針



# 局所進行例に対する薬物療法の歴史

- 1970年代：手術もしくは放射線療法(RT)
- 1980年代：導入化学療法(IC)の開発
- 1990年代:化学放射線療法(CRT)の有用性が証明  
CDDP（シスプラチン）  
◀ CRTの標準レジメン
- 2000年代：Cetuximab併用RTの有用性が証明  
Cmab（セツキシマブ）  
CDDP  
◀ CDDPの代替レジメン  
◀ 術後CRTの標準レジメン
- 2000年代：導入化学療法(IC)におけるTPF療法の有用性が証明  
TPF(ドセタキセル+シスプラチン+5-FU)  
◀ ICの標準レジメン

# 局所進行例に対する薬物療法

薬剤	用法・用量
導入化学療法	
ドセタキセル(DTX) シスプラチン(CDDP) フルオロウラシル(5-FU)	75mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w 75mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w 750mg/m <sup>2</sup> , D1-5, q3w
化学放射線療法	
シスプラチン(CDDP)	100mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w
セツキシマブ(Cmab)	400→250mg/m <sup>2</sup> , D1, qw
カルボプラチン(CBDCA) フルオロウラシル(5-FU)	70mg/m <sup>2</sup> day1, q3w 600mg/m <sup>2</sup> day1-4, q3w
術後補助化学放射線療法	
シスプラチン(CDDP)	40mg/m <sup>2</sup> , q3w

# 放射線療法に化学療法を同時併用するのが最も有効

化学療法の有用性を検証（93のランダム化試験を含むメタアナリシス）

化学療法のタイミング		Risk reduction (%)	P-value	5-y Absolute benefit (%)
Adjuvant	(後)	-6	N.S.	1
Neoadjuvant	(前)	4	N.S.	2.4
Concomitant	(同時)	19	<0.0001	6.5
Total	(全体)	10	<0.0001	4.5

# CDDP-RT

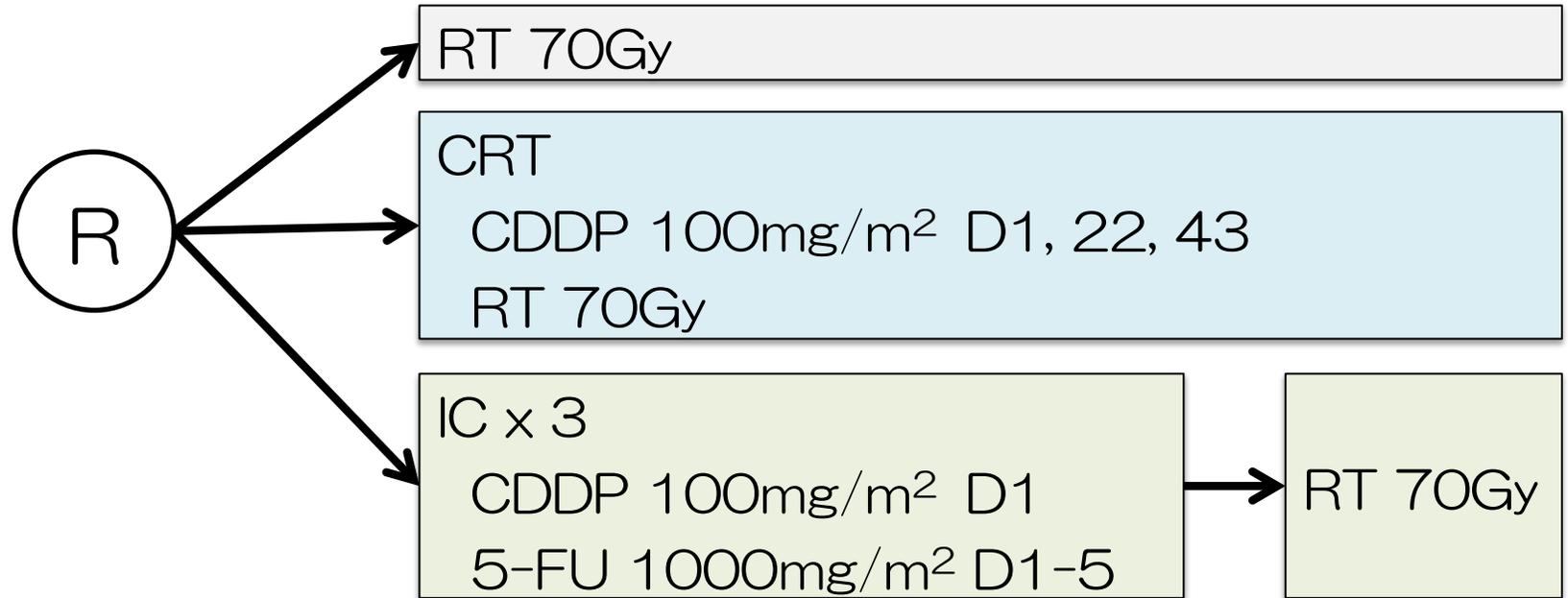
## RTOG 91-11試験（第Ⅲ相試験）

喉頭温存希望例：CDDP-RTが標準治療

局所進行  
Stage III/IV  
切除可能（喉頭温存希望）

喉頭

N=547



	RT	CRT	IC→RT
2年喉頭温存割合(%)	70	88	75
2年生存割合(%)	75	74	76

# CDDP-RT

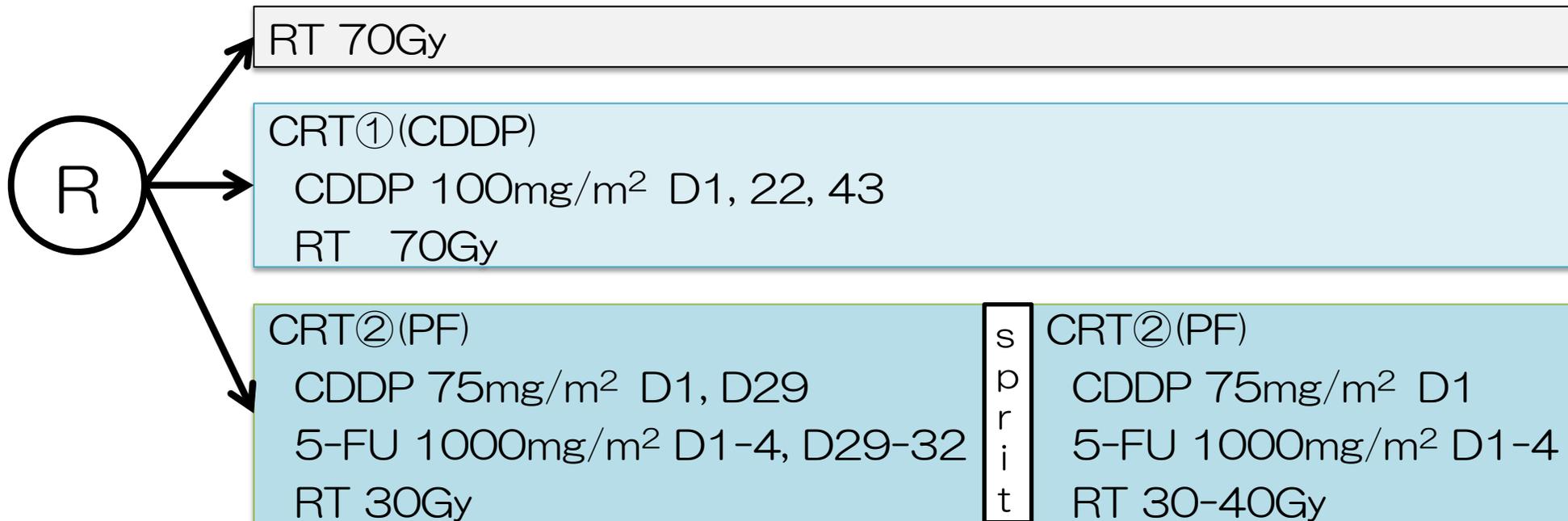
## INT 0126 (第Ⅲ相試験)

切除不能例：CDDP-RTが標準治療

局所進行  
Stage III/IV  
切除不能

口腔  
中下咽頭  
喉頭

N=295



	RT	CRT①	CRT②
3年生存割合(%)	23	37	27

# CDDP不適例

	禁忌	high-risk
PS	3, 4	2
Age	高齢者機能評価ツールにより評価	
Ccr	<50ml/min	50-60ml/min
難聴・耳鳴り	Gr 2, 3, 4	Gr 1
神経障害	Gr 2	Gr 1
前治療歴		CDDP >200mg/m <sup>2</sup>
社会経済		サポートなし

# Cetuximab-RT

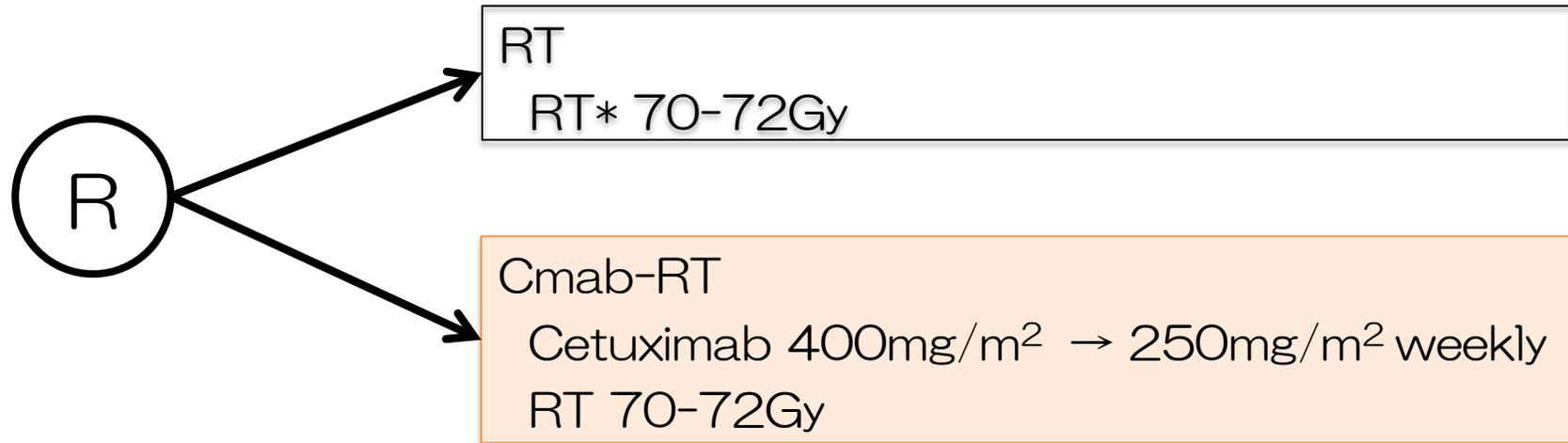
## Bonner試験 (第Ⅲ相試験)

Cmab-RTはRTより有効

局所進行Stage III/IV

中下咽頭  
喉頭

424例



	RT (%)	Cmab-RT (%)	Hazard	P
2年局所制御割合	41	50	0.68 (0.52-0.89)	0.005
3年生存割合	45	55	0.74 (0.57-0.97)	0.03

# CBDCA+5-FU-RT

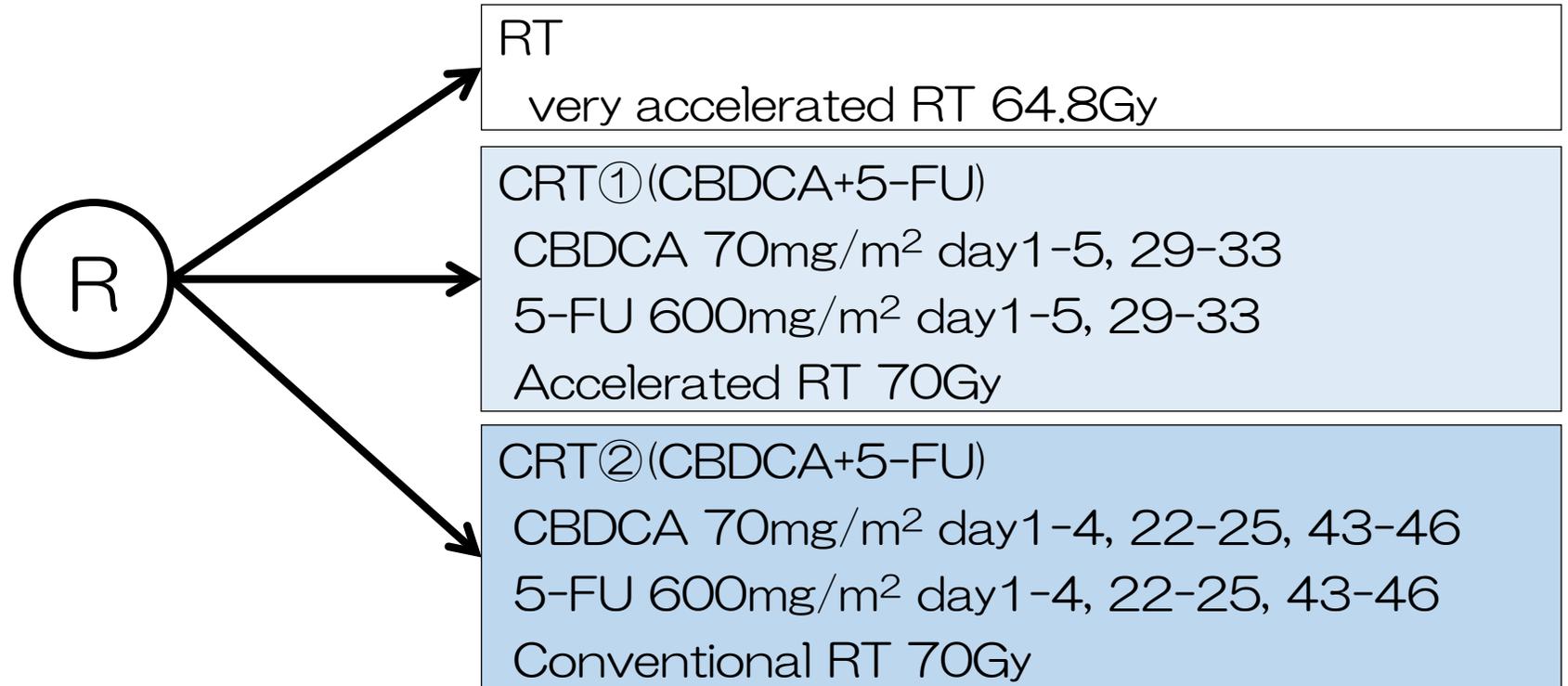
## GORTEC 99-02 (第Ⅲ相試験)

CBDCA+5-FU-RTはRTより有効

局所進行Stage III/IV

口腔  
中咽頭  
喉頭  
下咽頭

N=279



	RT	CRT①	CRT②
3年生存割合(%)	37	39	43
3年無増悪生存割合(%)	32	34	38

# 化学放射線療法

- 標準レジメンはCDDP
  - RTOG 91-11（切除可能な喉頭温存希望例）
  - INT 0126（切除不能例）
  
- CDDPの代替レジメンはCetuximab, CBDCA+5-FU
  - Bonner trial
  - GORTEC 99-02

# 局所進行例に対する薬物療法

薬剤	用法・用量
導入化学療法	
ドセタキセル(DTX) シスプラチン(CDDP) フルオロウラシル(5-FU)	75mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w 75mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w 750mg/m <sup>2</sup> , D1-5, q3w
化学放射線療法	
シスプラチン(CDDP)	100mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w
セツキシマブ(Cmab)	400→250mg/m <sup>2</sup> , D1, qw
カルボプラチン(CBDCA) フルオロウラシル(5-FU)	70mg/m <sup>2</sup> day1, q3w 600mg/m <sup>2</sup> day1-4, q3w
術後補助化学放射線療法	
シスプラチン(CDDP)	40mg/m <sup>2</sup> , q3w

# CDDP-RT (第Ⅲ相試験)

## EORTC22931, RTOG95-01

＜再発リスク因子＞

顕微鏡的断端陽性、リンパ節節外浸潤、多発リンパ節転移、神経周囲浸潤など

		局所領域無再発割合	無再発生存割合	全生存割合
EORTC22931 (5年生存割合)	RT (%)	31	36	40
	CDDP-RT (%)	18	47	53
	Hazard ratio	0.55	0.75	0.70
	P value	0.007	0.04	0.02
RTOG 95-01 (3年生存割合)	RT (%)	33	36	47
	CDDP-RT (%)	22	47	56
	Hazard ratio	0.61	0.78	0.84
	P value	0.01	0.04	0.09

Bernier et al. N Engl J Med 2004;350:1945-52

Cooper et al. N Engl J Med 2004;350:1937-44

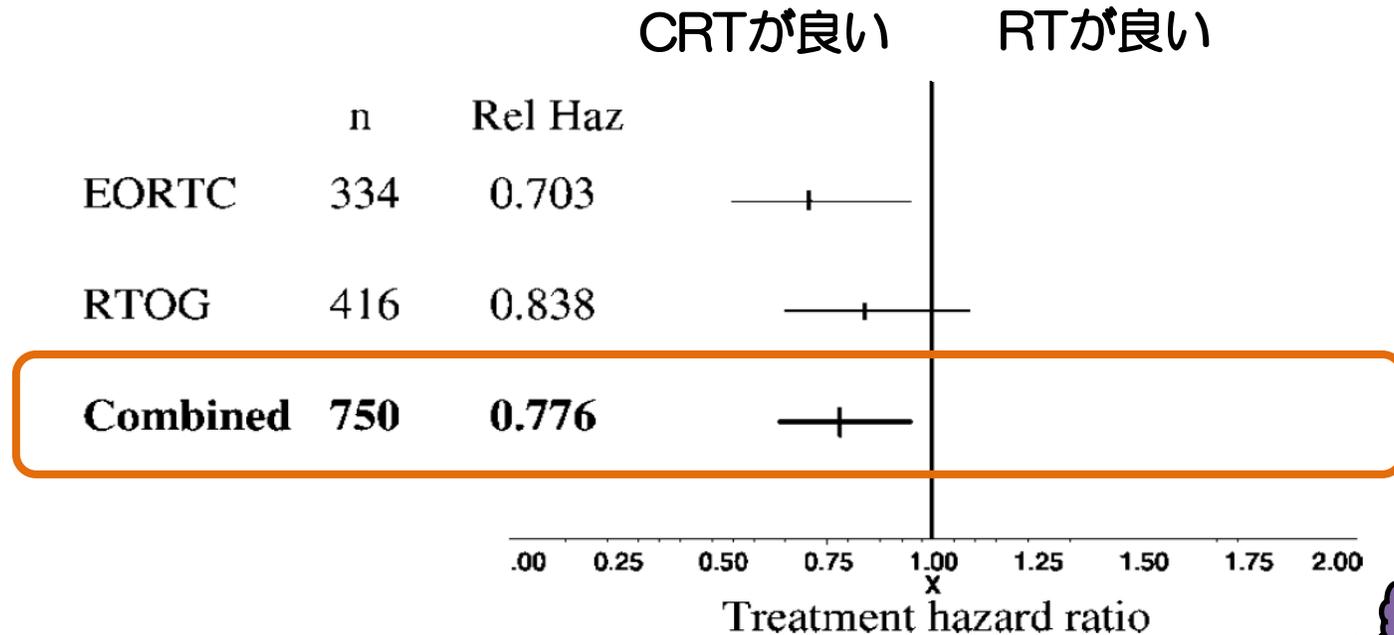
Bernier, Cooper et al. Head Neck 2005;27: 843- 850

www.icrweb.jp

# 術後再発高リスク症例には化学放射線療法

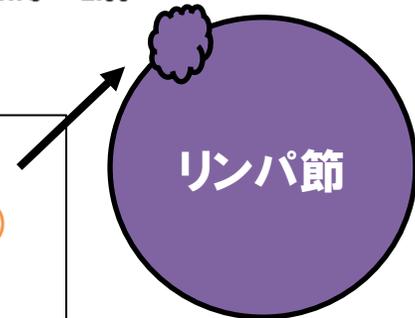
## EORTC 22931試験, RTOG 95-01試験の統合解析

術後補助療法：CDDP-RTが標準治療



### <再発リスク因子>

Major Risk：顕微鏡的断端陽性 リンパ節節外浸潤（ECE）  
 Other Risk：多発リンパ節転移 神経周囲浸潤など



# weekly CDDP-RT

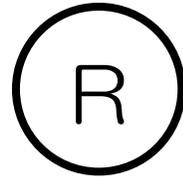
## JCOG1008試験（第Ⅲ相試験）

術後再発高リスク症例に対する補助療法の標準治療

局所進行Stage III/IV  
術後再発高リスク症例

口腔  
中・下咽頭  
喉頭

261例



CRT (tri-weekly)  
CDDP 100mg/m<sup>2</sup> Day1, 22, 43  
RT

CRT (weekly)  
weekly CDDP 40mg/m<sup>2</sup> Day1, 8, 15, 22, 29, 36, 43  
RT

	Weekly	Tri-weekly	Hazard	P
3年生存割合(%)	72	59	0.69 (0.37-1.27[<1.32])	0.0027<0.0043

# 術後補助化学放射線療法

- 標準レジメンは(weekly) CDDP
  - JCOG1008
  
- 補助薬物療法にエビデンスなし

# 局所進行例に対する薬物療法

薬剤	用法・用量
導入化学療法	
ドセタキセル(DTX) シスプラチン(CDDP) フルオロウラシル(5-FU)	75mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w 75mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w 750mg/m <sup>2</sup> , D1-5, q3w
化学放射線療法	
シスプラチン(CDDP)	100mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w
セツキシマブ(Cmab)	400→250mg/m <sup>2</sup> , D1, qw
カルボプラチン(CBDCA) フルオロウラシル(5-FU)	70mg/m <sup>2</sup> day1, q3w 600mg/m <sup>2</sup> day1-4, q3w
術後補助化学放射線療法	
シスプラチン(CDDP)	40mg/m <sup>2</sup> , q3w

# 導入化学療法役割

- 喉頭温存を希望する場合
- 遠隔転移のリスクが高い場合

# TPF

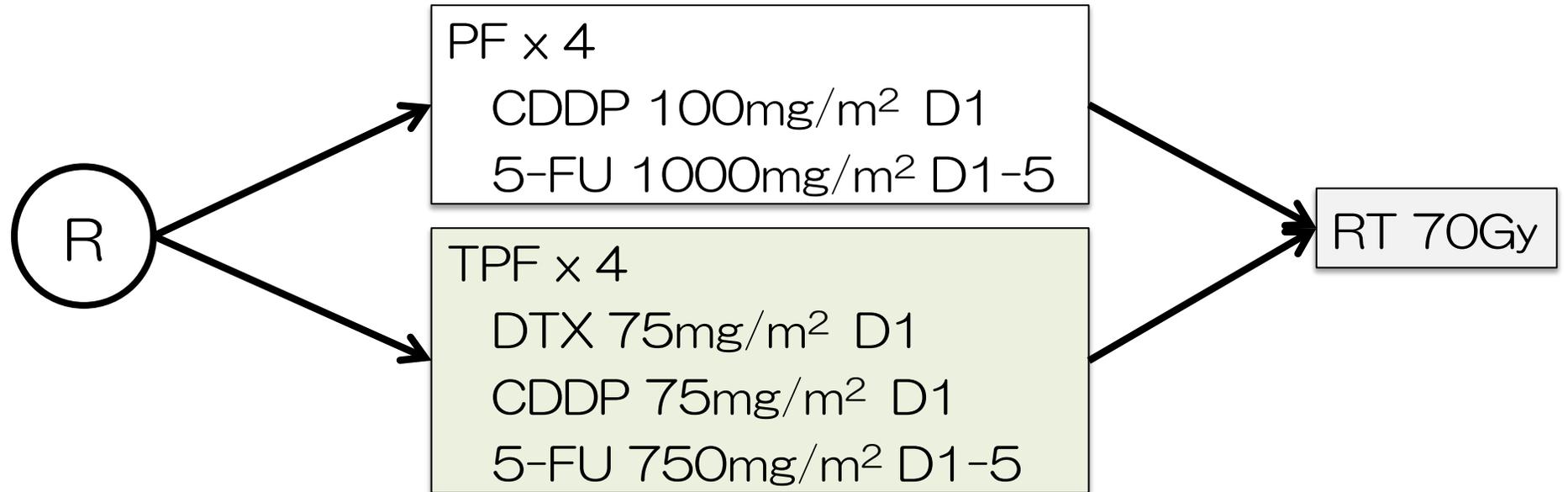
## GORTEC 2000-01試験（第Ⅲ相試験）

切除可能な喉頭温存希望例へのICの標準レジメン：TPF療法

局所進行  
切除可能  
(喉頭温存希望)

下咽頭  
喉頭

213例



	TPF(%)	PF(%)	P値
3年喉頭温存割合	70	58	0.03
奏効率	80	59	0.002

# TPF

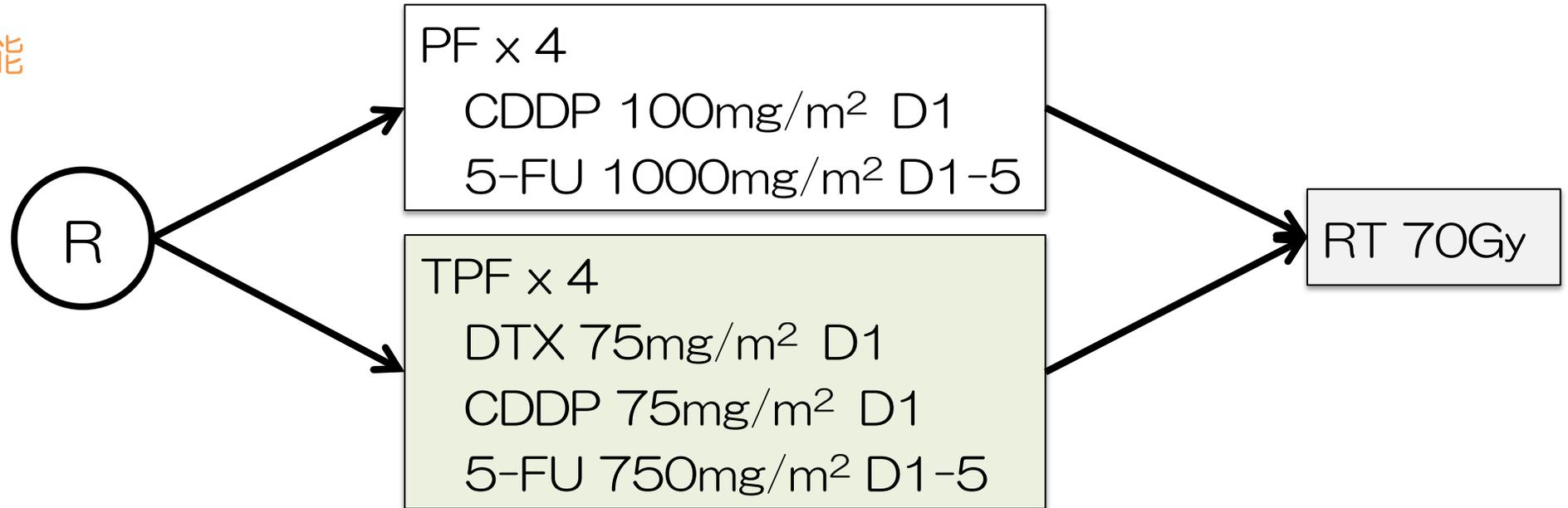
## TAX323試験（第Ⅲ相試験）

切除不能例へのICの標準レジメン：TPF療法

局所進行切除不能

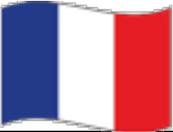
口腔  
中下咽頭  
喉頭

358例



	TPF (%)	PF (%)	Hazard	P
3年無増悪生存割合	17	14	0.72 (0.57-0.91)	0.007
3年生存割合	37	26	0.73 (0.56-0.94)	0.02

# IC→CRT vs. CRT

Trial	Phase	Treatment
SWOG0427 	III	TPFx2 → CDDP-RT vs. CDDP-RT
DeCIDE 	III	TPFx2 → THFX vs. THFX
H&N07 	III	TPFx3 → FP-RT or Cmab-RT vs. FP-RT or Cmab-RT
GORTEC 2007-02 	III	TPFx3 → Cmab-RT vs. FP-RT

# 導入化学療法→化学放射線療法 vs. 化学放射線療法

試験名	相	治療内容
SWOG0427 	III	TPFx2 → CDDP-RT vs. CDDP-RT
DeCIDE 	III	TPFx2 → THFX vs. THFX
H&N07 	III	TPFx3 → FP-RT or Cmab-RT vs. FP-RT or Cmab-RT
GORTEC 2007-02 	III	TPFx3 → Cmab-RT vs. FP-RT

Early termination

Slow accrual and negative

Positive

Negative

# 遠隔転移のリスクが高い例

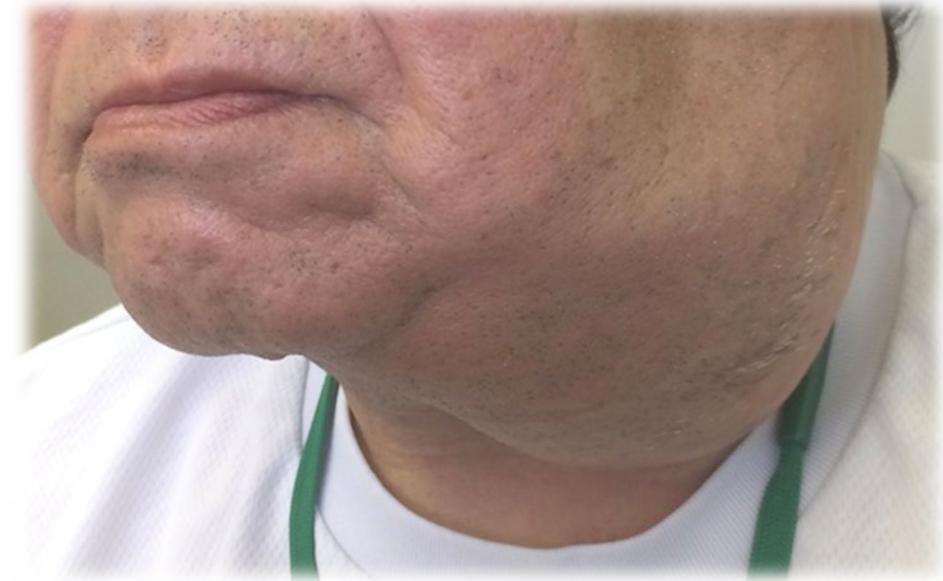
70歳台 下咽頭癌(SCC, T4aN3M0)

## 【現病歴】

20XX/04 頸部腫瘍

20XX/06 急速増大のため近医受診

20XX/07 診断：下咽頭癌



## <患者条件>

局所進行（切除不能）

N3

## <治療目標>

遠隔転移の制御

## <治療>

導入化学療法→化学放射線療法

Characteristic†	Cases, No.	Distant Metastases, No. (%)
Pathologic stage		
pN0	471	
pN1	223	23 (10.3)
pN2	293	78 (26.6)
pN3	77	36 (46.7)
Extracapsular spread‡		
No	361	52 (14.4)
Yes	232	85 (36.6)

# 導入化学療法

- 標準レジメンはTPF
  - TAX 323
  - GORTEC 2000-01
  
- 有用性に関する結論は出ていない  
(IC→(C)RTは試験的治療)
  - H&N07
  - GORTEC 2007-02

# 局所進行例に対する薬物療法

- 上咽頭癌に対する化学放射線療法  
標準レジメン：CDDP  
\* 導入化学療法は一部対象に有効  
\* 補助薬物療法の意義は不明確
- 頭頸部癌（上咽頭癌を除く）に対する化学放射線療法  
標準レジメン：CDDP  
代替レジメン：Cetuximab, CBDCA+5-FU
- 頭頸部癌（上咽頭癌を除く）に対する術後補助化学放射線療法  
標準レジメン：CDDP
- 頭頸部癌（上咽頭癌を除く）に対する導入化学療法  
標準レジメン：TPF  
\* 多数の検証試験があるが結論は出ておらず試験的な治療

# 講義内容

## 1. 頭頸部癌の基本

疫学

リスクファクター

組織型

部位分類と頻度

病期分類と予後

## 2. 治療の概要

局所進行

上咽頭癌

口腔・喉頭・中下咽頭癌

再発転移

頭頸部扁平上皮癌

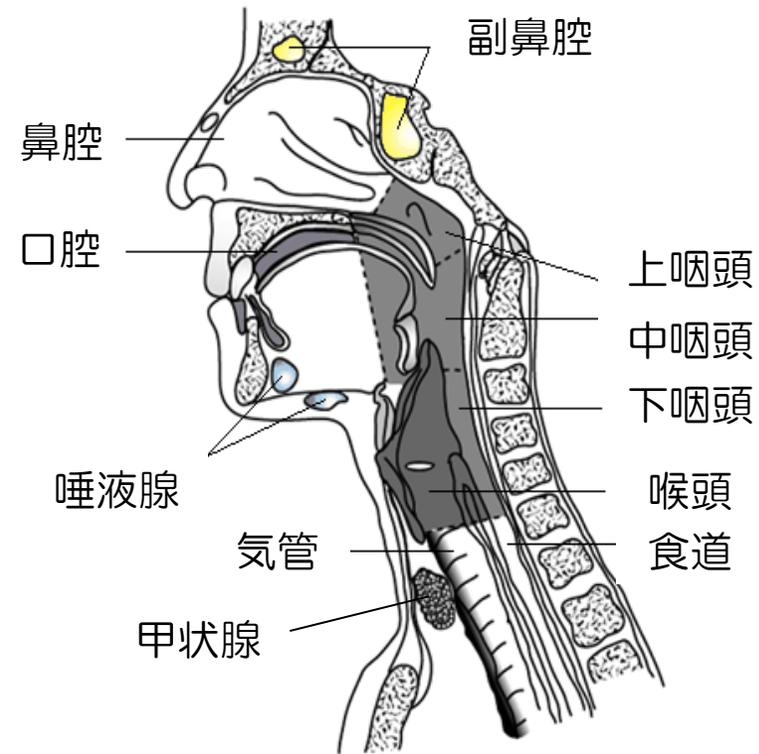
甲状腺癌

唾液腺癌

## 3. まとめ

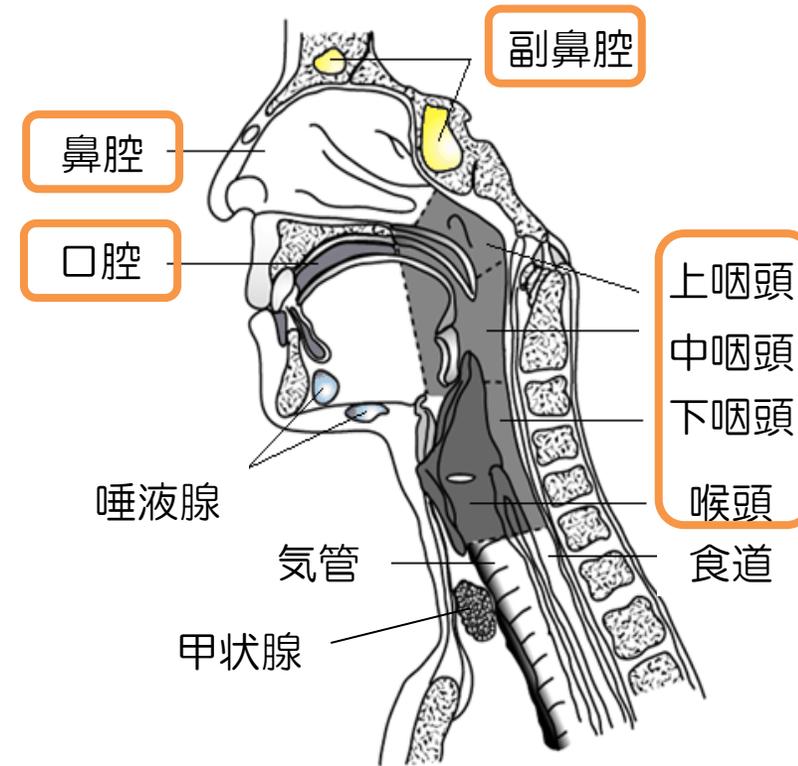
# 再発・遠隔転移例に対する治療

- ① 頭頸部癌（扁平上皮癌）
- ② 甲状腺癌
- ③ 唾液腺癌

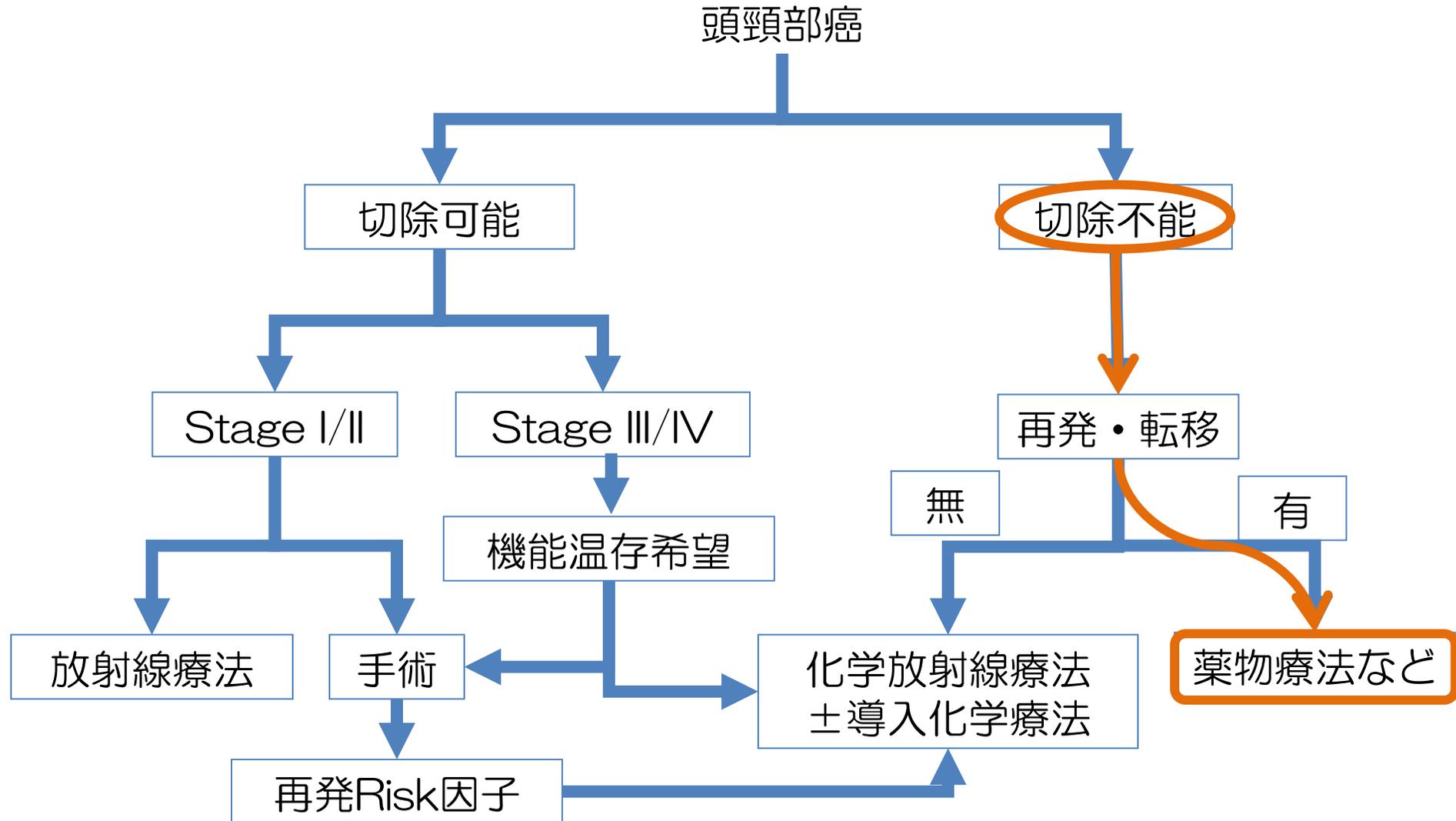


# 再発・遠隔転移例に対する治療

- ① 頭頸部癌（扁平上皮癌）
- ② 甲状腺癌
- ③ 唾液腺癌



# 頭頸部癌 治療方針



# 再発転移扁平上皮癌に対する治療の歴史

- 1970年代 CDDP単剤がBSCと比較して生存期間を延長
- 1980-2000年 多剤併用療法が単剤と比較してRRやPFSで優る  
Platinum+5FU(PF療法)
- 2008年 PF療法への上乗せ効果が証明  
Platinum+5-FU+Cetuximab
- 2016年 プラチナ製剤抵抗性に対する有用性が証明  
Nivolumab
- 2019年 プラチナ製剤感受性に対する有用性が証明  
Pembrolizumab  
Platinum+5-FU+Pembrolizumab
- 2020年 ホウ素中性子捕捉療法
- 2021年 光免疫療法

Morton et al. Cancer Chemother Pharmacol 15:283-289, 1985  
Vermorken et al. N Engl J Med 2008;359:1116-27.

[www.icrweb.jp](http://www.icrweb.jp)

# 再発・転移例に対する薬物療法など

薬剤	用法・用量
プラチナ製剤感受性	
シスプラチン(CDDP)	100mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w
5-FU	1000mg/m <sup>2</sup> , D1-4, q3w
セツキシマブ(Cmab)	400→250mg/m <sup>2</sup> , qw
ペムブロリズマブ(Pem)	200mg/b, q3w
シスプラチン(CDDP)	100mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w
5-FU	1000mg/m <sup>2</sup> , D1-4, q3w
ペムブロリズマブ(Pem)	200mg/b, q3w
プラチナ製剤抵抗性	
ニボルマブ(Nivo)	240mg/b, q2w(q4w)
新たな治療	
光免疫療法(PIT)	
ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)	

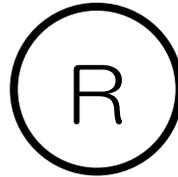
# CDDP + 5-FU + Cmab

## EXTREME試験（第Ⅲ相試験）

プラチナ製剤感受性 1<sup>st</sup> lineの標準治療の一つ

再発・転移  
扁平上皮癌

442例



Platinum + 5-FU  
CDDP 100mg/m<sup>2</sup> Day1 or CBDCA AUC 5 Day1  
5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> Day1-5

Platinum + 5-FU + Cetuximab  
CDDP 100mg/m<sup>2</sup> Day1 or CBDCA AUC 5 Day1  
5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> Day1-5  
Cetuximab:400mg/m<sup>2</sup>→250mg/m<sup>2</sup> weekly

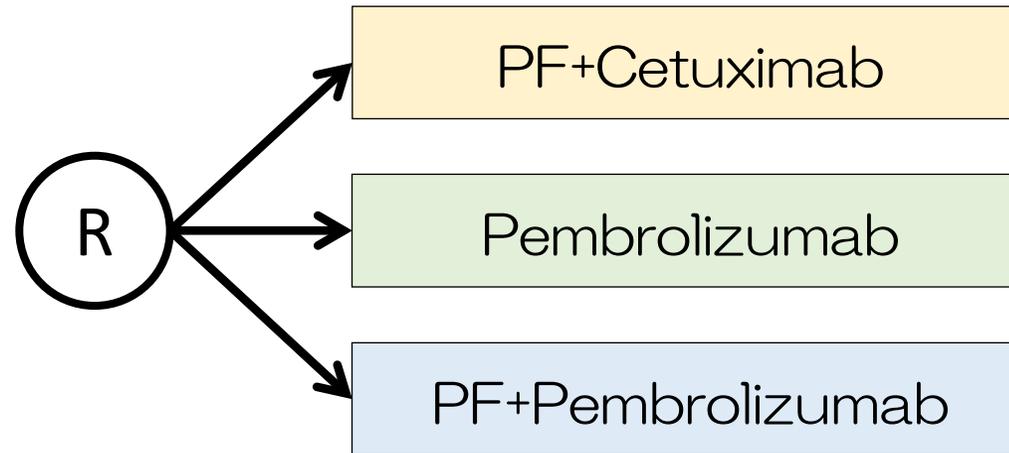
	PF	PF+Cmab	Hazard	P
奏効率(%)	20	36	-	<0.001
全生存期間(m)	7.4	10.1	0.80 (0.64-0.99)	0.04

# Pembrolizumab or PF+Pembrolizumab KEYNOTE-048試験 (第Ⅲ相試験)

プラチナ製剤感受性 1<sup>st</sup> lineの標準治療

R/M-SCCHN  
プラチナ製剤感受性  
1<sup>st</sup> line

N=882

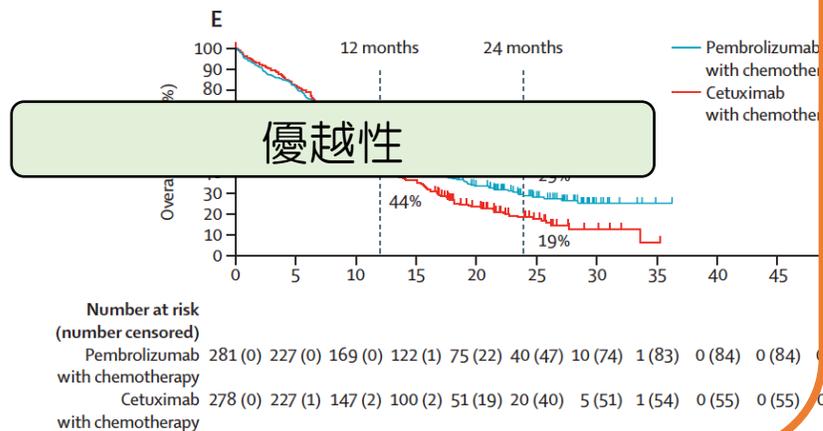


\* 主要評価項目：ITT集団およびPD-L1発現別のOS、PFS

	PF+Cetuximab	Pembrolizumab	PF+Pembrolizumab
Median OS(m)	10.7	11.5	13.0
Median PFS(m)	5.2	2.3	4.9
RR(%)	36.0	16.9	35.6

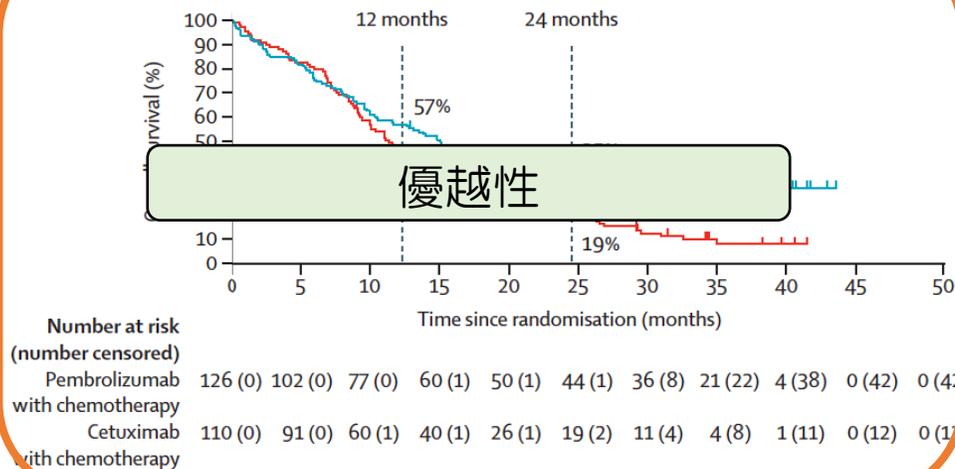
# PF+Pembrolizumab vs PF+Cetuximab (OS) (PD-L1発現別のOS)

## All patients

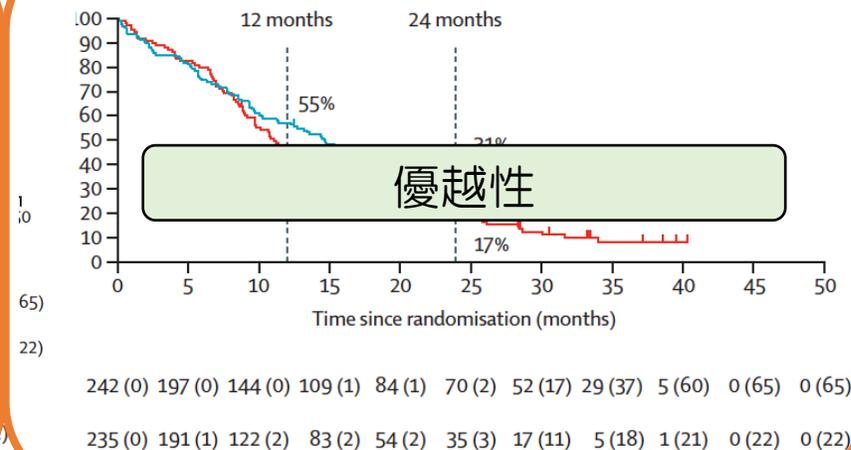


	median OS(m)		P HR(95%CI)
	PF+Pem	PF+Cmab	
total	13.0	10.7	0.00025 0.72(0.60-0.87)
CPS $\geq$ 20	14.7	11.0	0.0004 0.60(0.45-0.82)
CPS $\geq$ 1	13.6	10.4	<0.0001 0.65(0.53-0.80)

## CPS $\geq$ 20

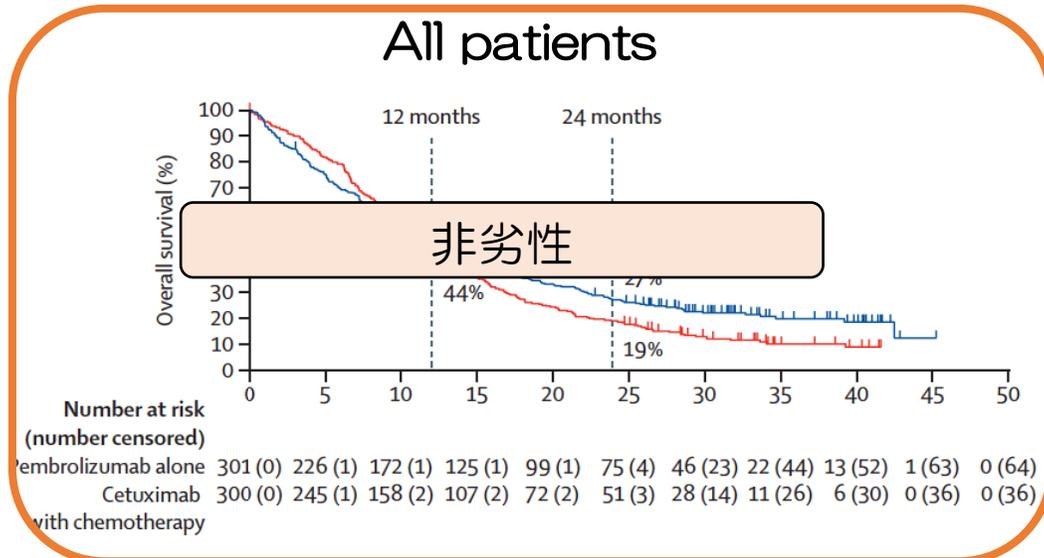


## CPS $\geq$ 1



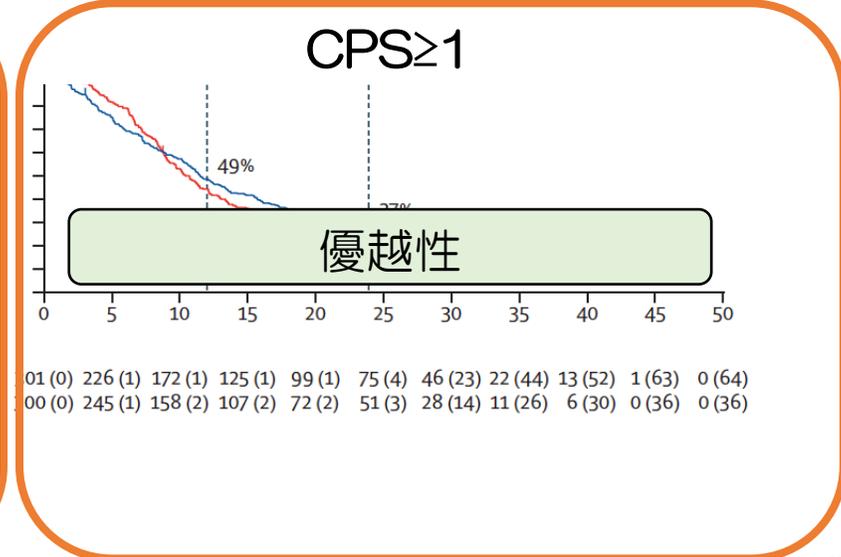
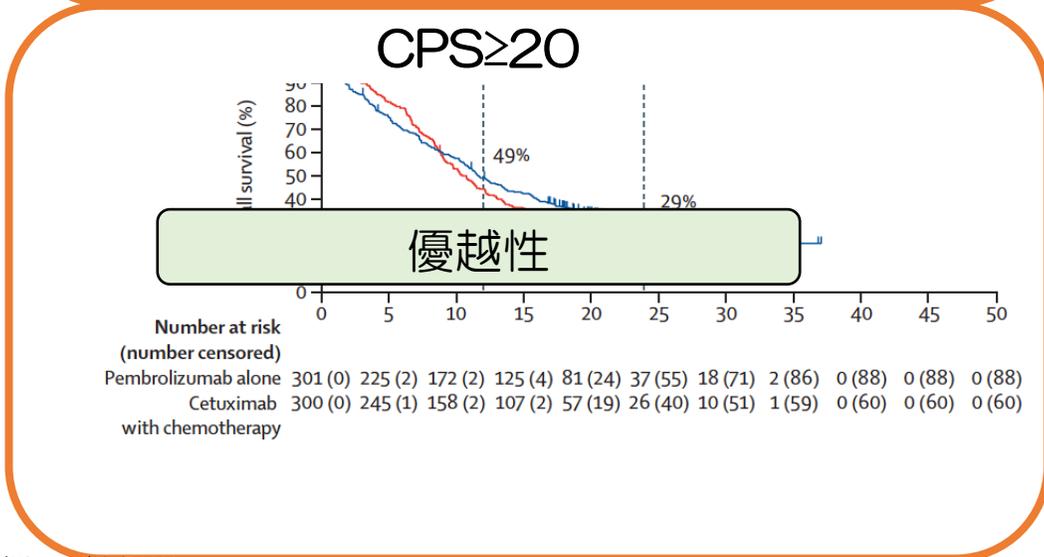
# Pembrolizumab vs PF+Cetuximab (OS)

## (PD-L1発現別のOS)



B

	median OS(m)		P HR(95%CI)
	Pem	PF+Cmab	
total	11.5	10.7	0.0199 0.83(0.70-0.99)
CPS $\geq$ 20	14.8	10.7	0.00010 0.58(0.44-0.78)
CPS $\geq$ 1	12.3	10.3	0.00133 0.74(0.61-0.90)



# 有効性のまとめ

## PF+Pembrolizumab vs PF+Cetuximab

	median OS(m)		median PFS(m)		ORR(%)	
	PF+Pem	PF+Cmab	PF+Pem	PF+Cmab	PF+Pem	PF+Cmab
total	優越性		4.4	5.1	35.1	36.3
CPS≥20	優越性		5.0	5.3	40.1	38.2
CPS≥1	優越性		5.0	5.0	36.1	35.7

## Pembrolizumab vs PF+Cetuximab

	median OS(m)		median PFS(m)		ORR(%)	
	Pem	PF+Cmab	Pem	PF+Cmab	Pem	PF+Cmab
total	非劣性		2.3	5.2	16.9	36.0
CPS≥20	優越性		3.0	5.3	23.1	36.1
CPS≥1	優越性		3.2	5.0	19.1	34.9

Burtness B, et al. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928.

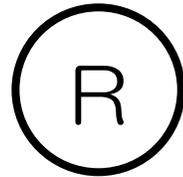
# Nivolumab

## CheckMate-141試験 (第Ⅲ相試験)

プラチナ製剤抵抗性 標準治療

再発転移  
扁平上皮癌  
プラチナ製剤抵抗性

N=361



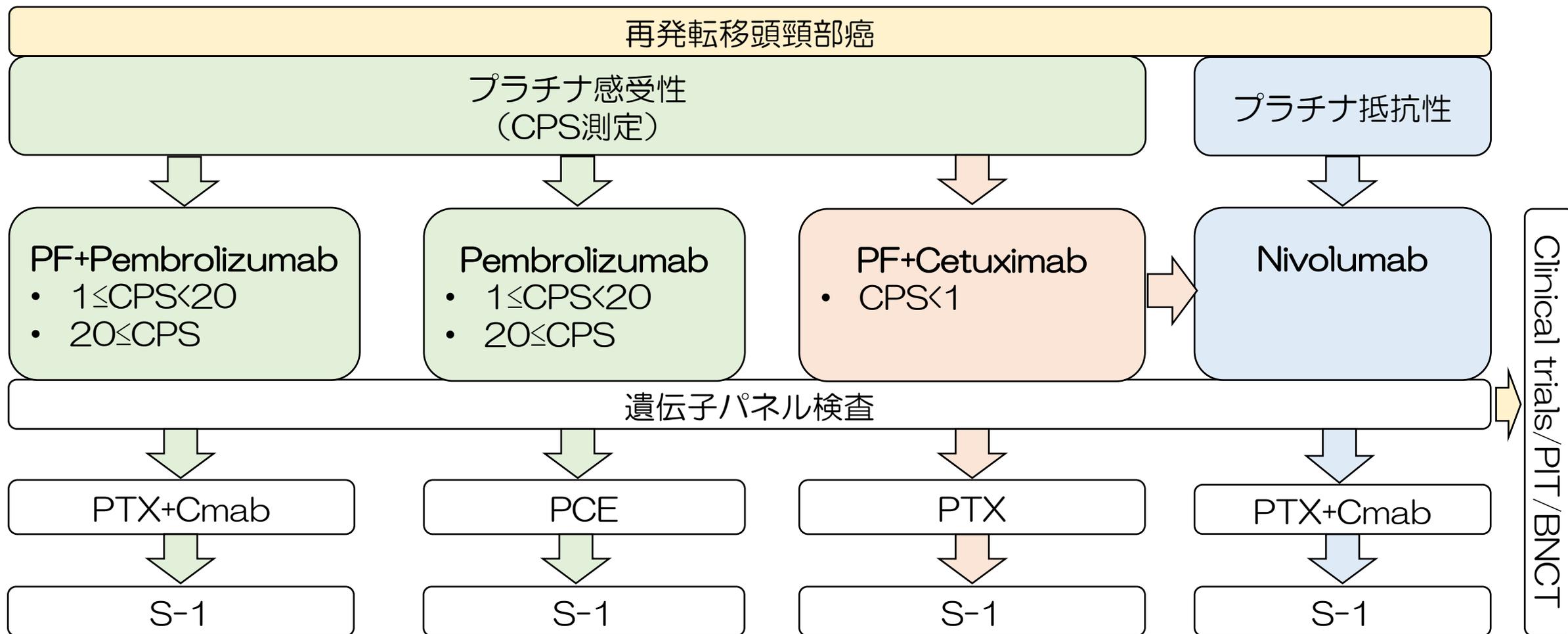
治験医師選択治療

- Methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> IV weekly
- DTX 30 mg/m<sup>2</sup> IV weekly
- Cmab 400 → 250 mg/m<sup>2</sup> weekly

- Nivolumab 3 mg/kg IV q2w

	医師選択治療	Nivolumab
1年生存割合(%)	16.6	36.0
奏効率(%)	5.8	13.3

# エビデンスに基づいたレジメン選択案



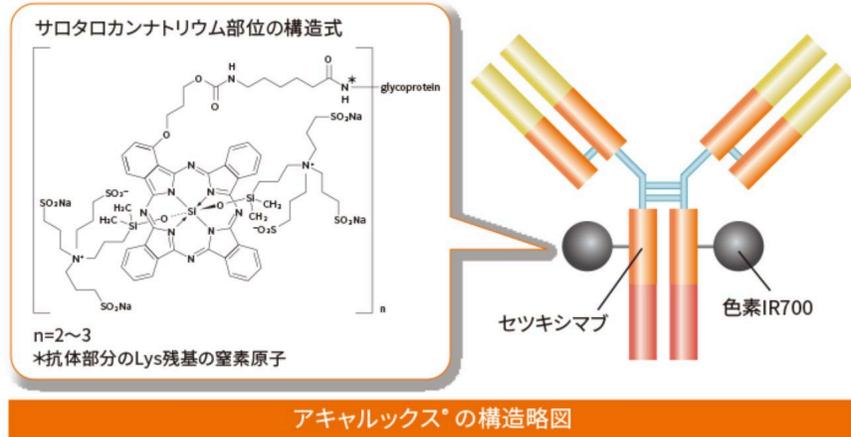
# 再発・転移例に対する薬物療法など

薬剤	用法・用量
プラチナ製剤感受性	
シスプラチン(CDDP) 5-FU セツキシマブ(Cmab)	100mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w 1000mg/m <sup>2</sup> , D1-4, q3w 400→250mg/m <sup>2</sup> , qw
ペムブロリズマブ(Pem)	200mg/b , q3w
シスプラチン(CDDP) 5-FU ペムブロリズマブ(Pem)	100mg/m <sup>2</sup> , D1, q3w 1000mg/m <sup>2</sup> , D1-4, q3w 200mg/b, q3w
プラチナ製剤抵抗性	
ニボルマブ(Nivo)	240mg/b, q2w(q4w)
新たな治療	
光免疫療法(PIT)	
ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)	

# 光免疫療法

## Photoimmunotherapy (PIT)

2022年5月時点 国内50施設



効能又は効果

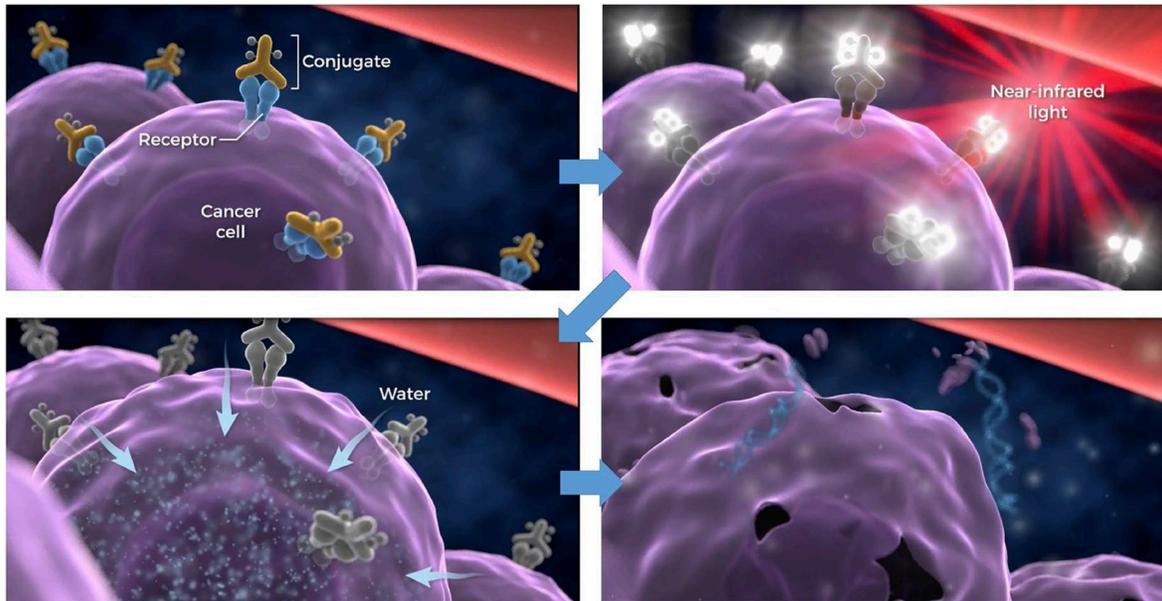
切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

(標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先)

1日1回640mg/m<sup>2</sup>を2時間以上かけて点滴静注  
点滴静注終了20~28時間後にレーザー光を病巣部位に照射  
[薬価：1,026,825円/瓶(250mg)]

用法及び用量に関連する注意

4週間以上の間隔を空けて、最大4回まで照射可能





# 症例

50歳台 下咽頭癌(SCC) 中咽頭後壁再々発

20XX年 下咽頭癌の診断

術前：CDDP+5-FU 1コース

手術：下咽頭喉頭全摘+空腸再建

術後：RT(50Gy)

20XX+1年 Rouviere LN再発

サイバーナイフ(30Gy)

20XX+7年 中咽頭後壁再発

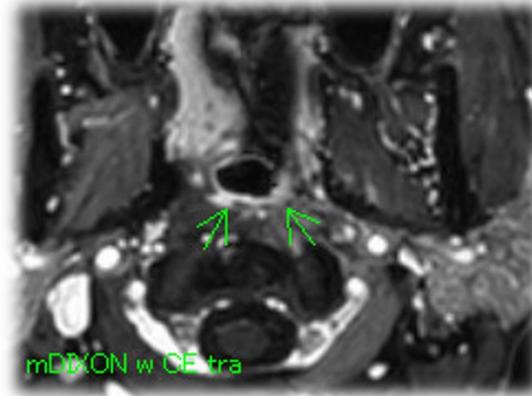
中咽頭悪性腫瘍切除+ALT再建

20XX+8年 中咽頭後壁再々発

PF+Cmab 2コース施行も不応

20XX+10年 光免疫療法

治療前



2週後

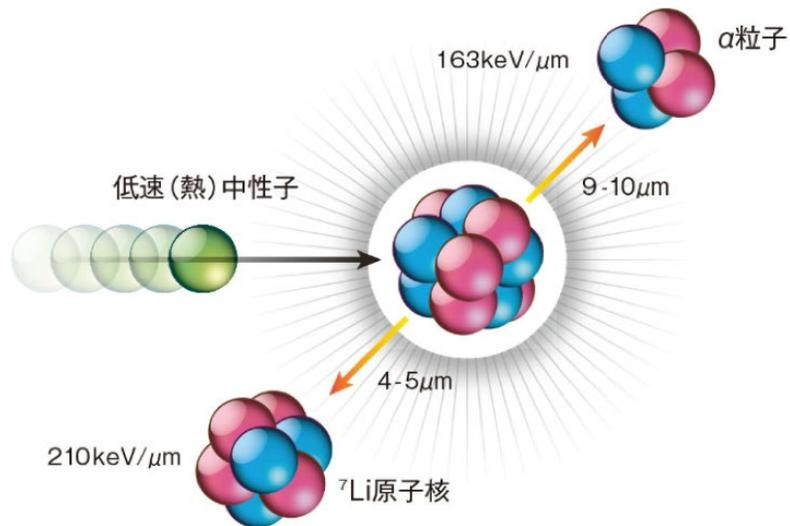
8週後



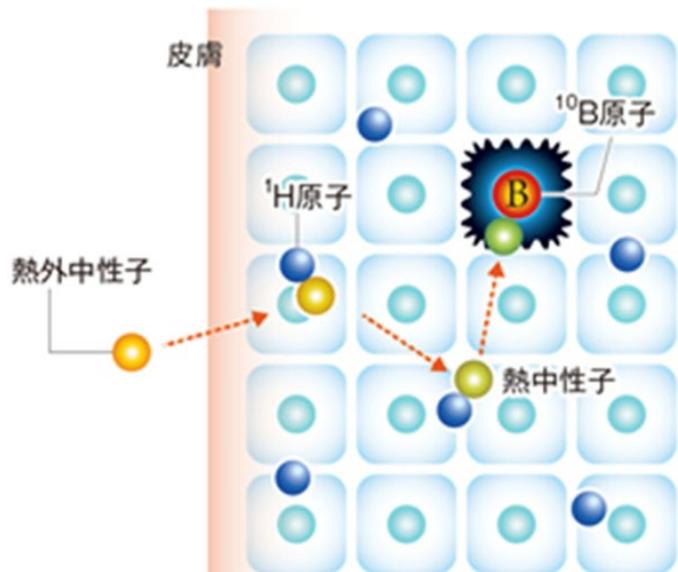


# ホウ素中性子捕捉療法

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)



- ✓ ホウ素( $^{10}\text{B}$ )と熱中性子との核反応で生じる高LET放射線の $\alpha$ 粒子(ヘリウムイオン)を用いて癌細胞のみを破壊する放射線治療
- ✓ 発生する $\alpha$ 粒子の組織内での飛程が約 $10\sim 14\ \mu\text{m}$ で、癌細胞一個の直径にほぼ相当することから、癌細胞に特異的に集積するホウ素化合物を用い、癌細胞選択的治療が可能

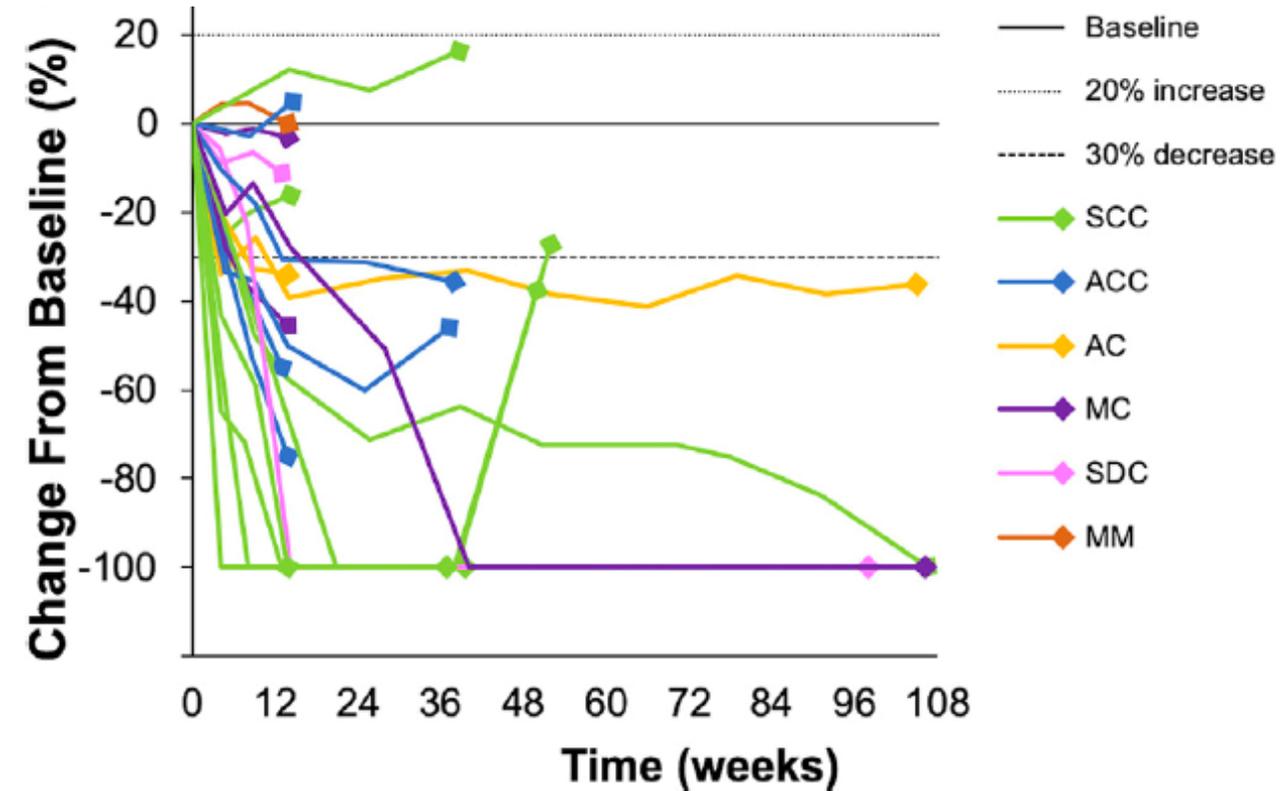
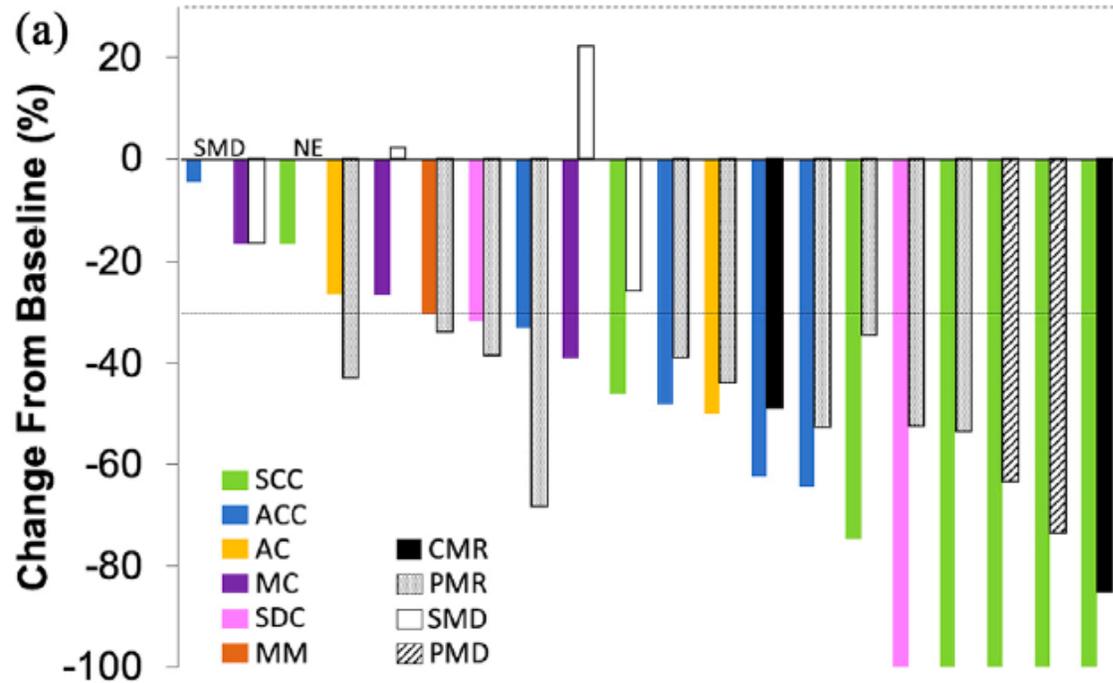


- 治療効果が予測できる
- 照射範囲が広く取れる
- 生物学的効果比が非常に高い
- 原則1回の照射で終了

# BNCT

## JHNO02試験 (第II相試験)

切除不能な局所再発の頭頸部癌：21例





# 症例

60歳台 上顎洞癌(SCC)局所再発

現病歴：

20XX年 導入化学療法(TPF)

20XX年 化学放射線療法(CDDP併用)

20XX+1年 局所再発

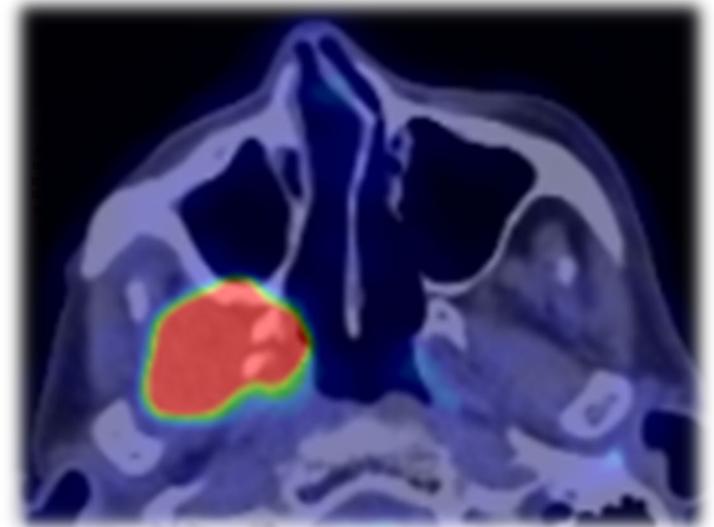
20XX+1年 PTX+CBDCA+Cmab

20XX+2年 Nivolumab

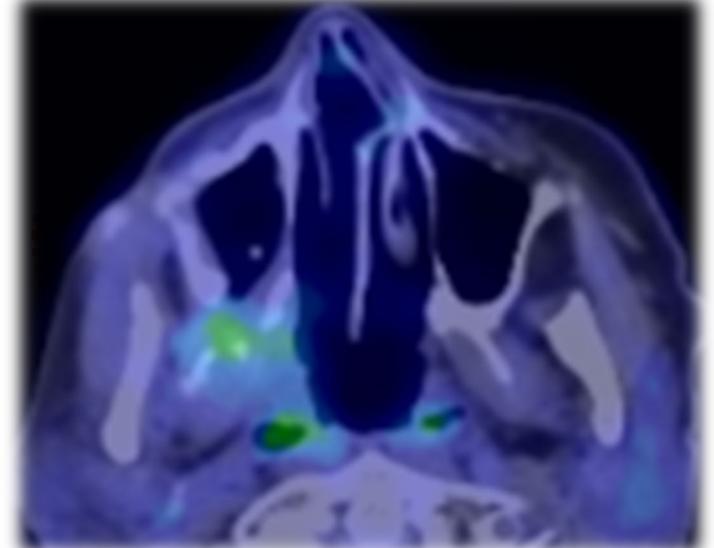
20XX+2年 S-1

20XX+3年 BNCT

BNCT前



現在

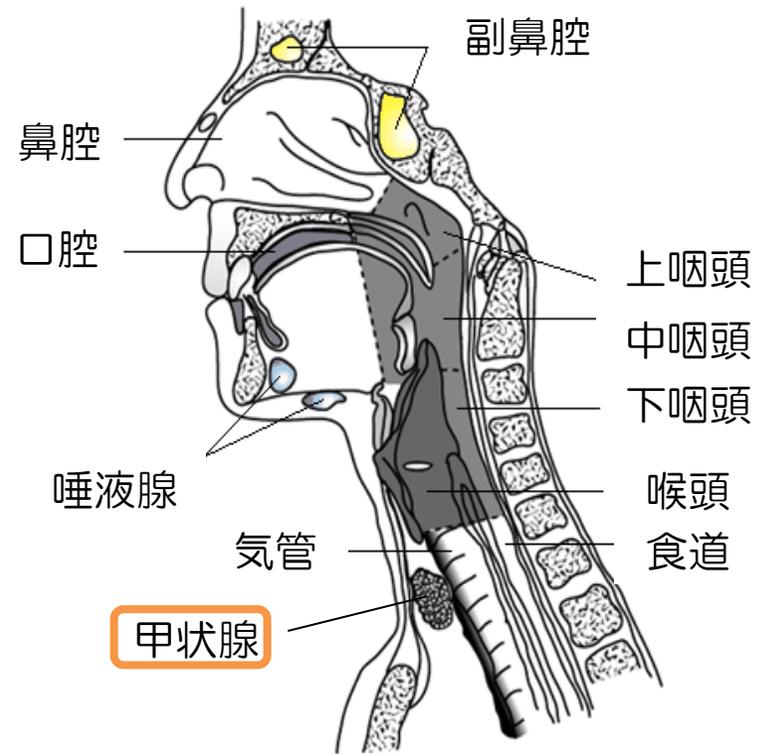


# 再発・転移例に対する薬物療法など：まとめ

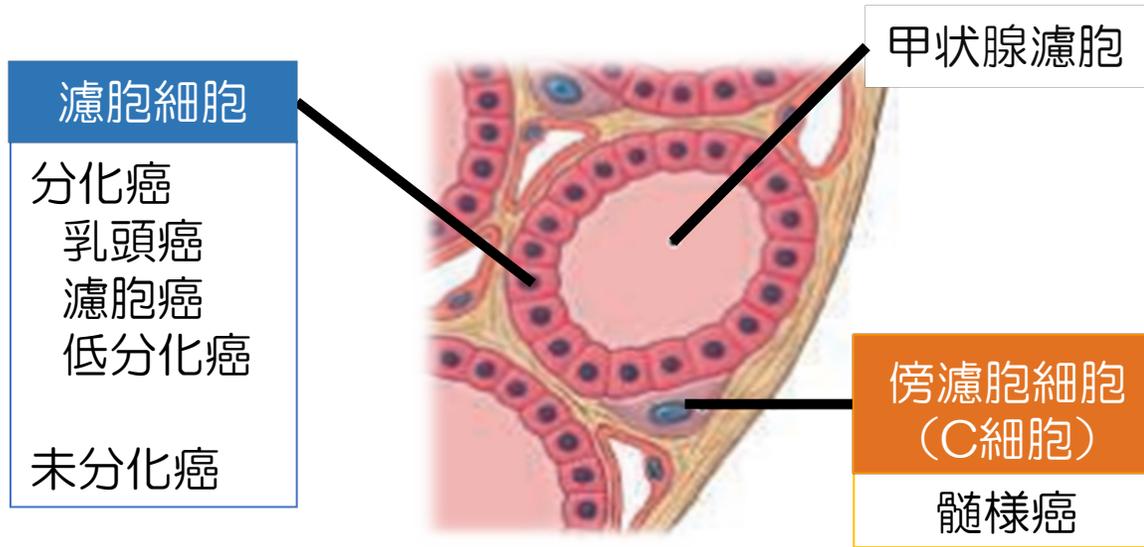
- プラチナ製剤感受性RM-HNSCCへの標準レジメン  
Pembrolizumab or PF+Pembrolizumab or PF+Cmab  
(CPS, 病勢を考慮し選択)
  - EXTREME試験
  - KEYNOTE-048試験
  
- プラチナ製剤抵抗性RM-HNSCCへの標準レジメン  
Nivolumab
  - CheckMate-141試験
  
- 新たな治療  
PIT, BNCT
  - RM-1929-101試験
  - JHNO02試験

# 再発・遠隔転移例に対する治療

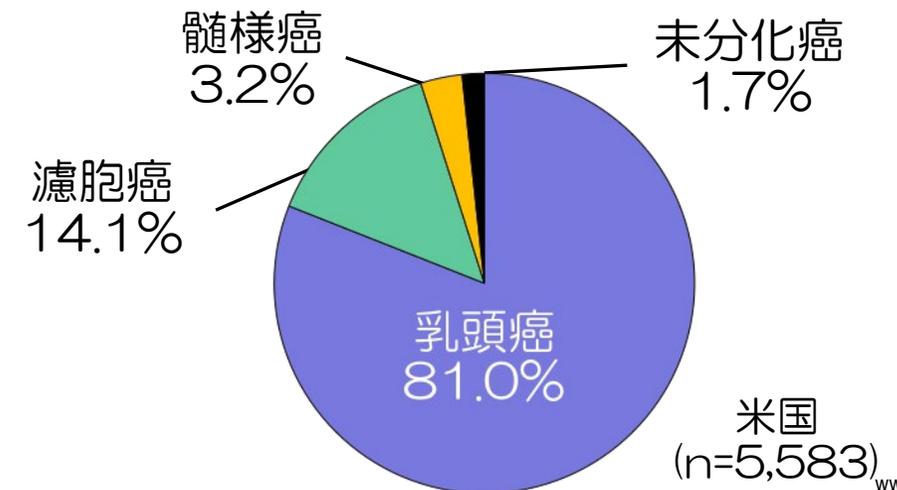
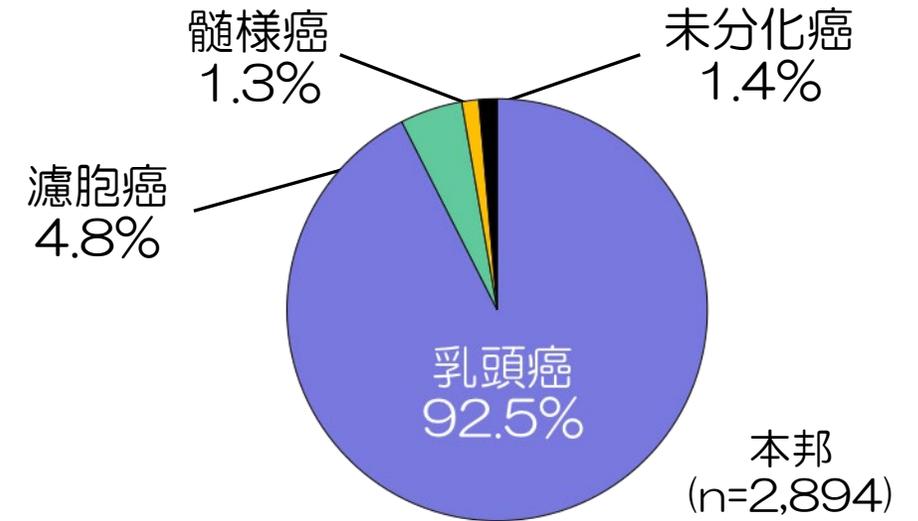
- ① 頭頸部癌 (扁平上皮癌)
- ② 甲状腺癌
- ③ 唾液腺癌



# 甲状腺癌



- 内分泌がんにおいて、最も頻度が高い
- 罹患率は増加（特に腫瘍系の小さなもの）
  - 頸部超音波検査数の増加、診断能力の向上なども影響
- 組織型により悪性度、治療、予後は大きく異なる



# 罹患率および死亡率の年次推移



罹患率、死亡率共に増加傾向

<罹患率>

2012年 年齢調整罹患率(人口10万人対)

男性： 4.1      女性： 12.3



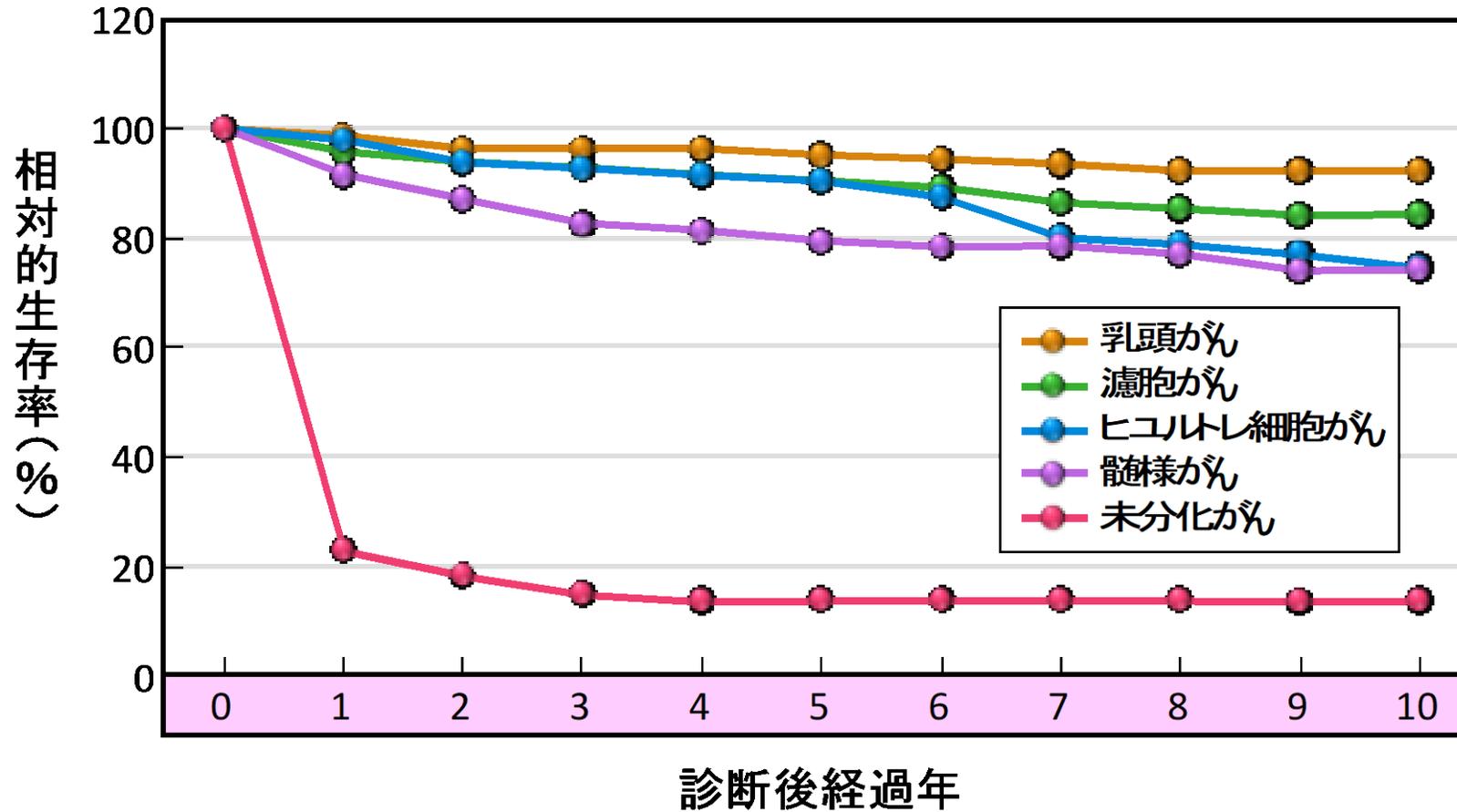
<死亡数・死亡率>

2015年 死亡数 1729人 (日本人の癌死亡の1%未満)

2015年 年齢調整死亡率 (人口10万人対)

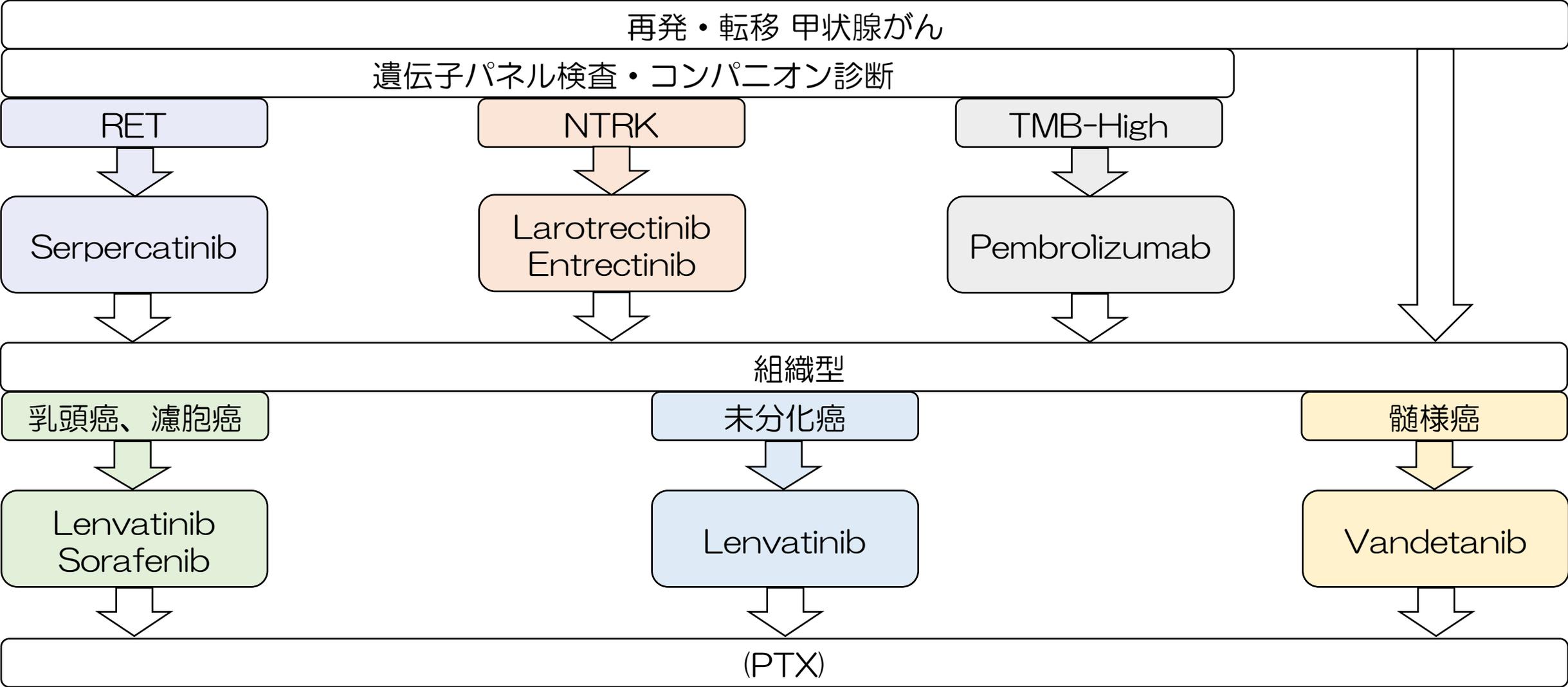
男性： 0.4      女性： 0.5

# 病理組織別生存率



A National Cancer Data Base Report on 53,856 Cases of Thyroid Carcinoma Treated in the U.S., 1985-1995.  
Scott A. Hundahl, et al., Cancer, Vol.83 No.12 Copyright © 1998 John Wiley and Sons

# 再発・転移 甲状腺癌に対する治療選択（日本）



# Sorafenib

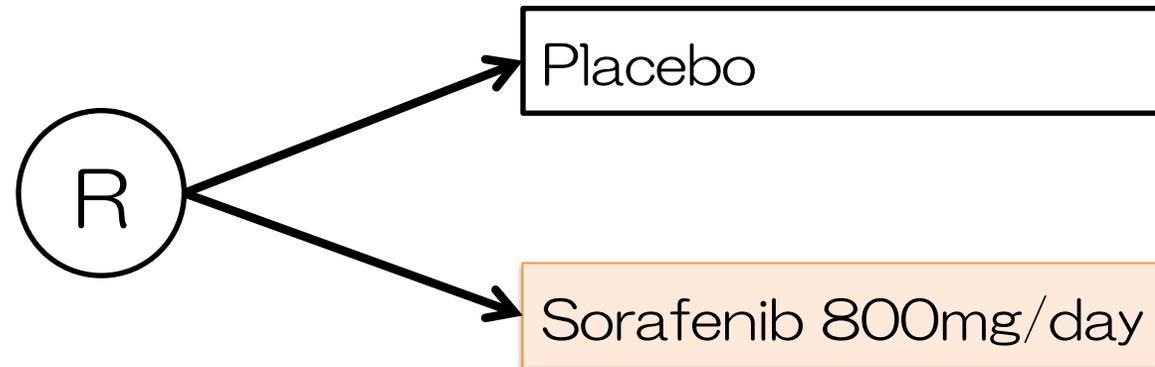
## DECISION試験（第Ⅲ相試験）

分化癌に対する有効性を証明

### 分化癌

手術・ヨード治療適応なし  
14ヶ月以内の病状進行

417例



	Placebo	Sorafenib	Hazard	P
無増悪生存期間中央値(m)	5.8	10.8	0.59 (0.45-0.76)	<0.0001
奏効率(%)	0.5	12.2		<0.0001

# Lenvatinib

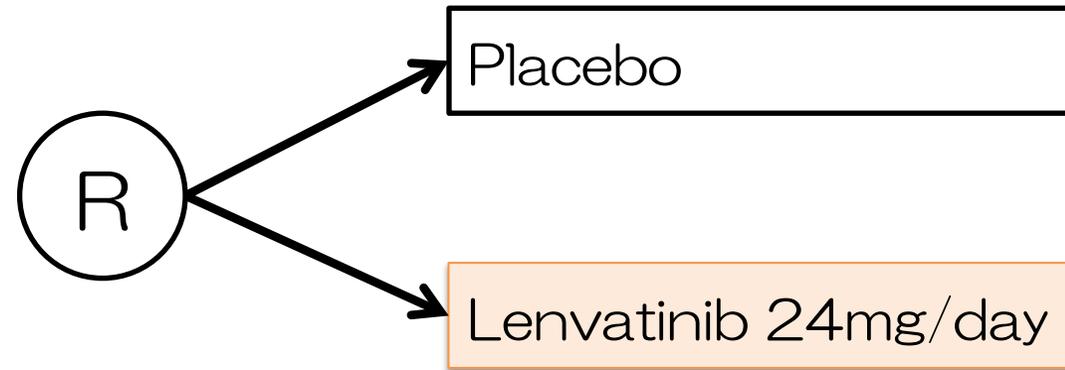
## SELECT試験（第Ⅲ相試験）

分化癌に対する有効性を証明

分化癌

手術・ヨード治療適応なし  
13ヶ月以内の病状進行

392例



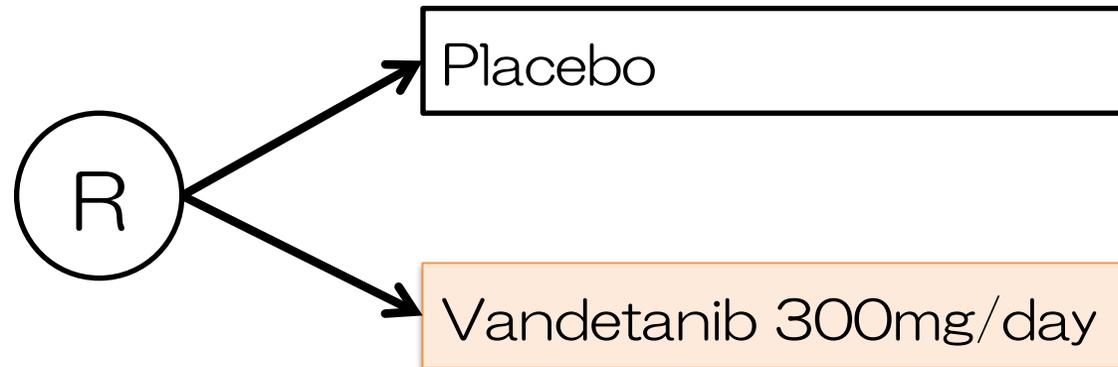
	Placebo	Lenvatinib	Hazard	P
無増悪生存期間中央値(m)	3.6	18.3	0.21 (0.14-0.31)	<0.001
奏効率(%)	1.5	64.8		<0.001

# Vandetanib

## ZETA試験 (第Ⅲ相試験)

髄様癌に対する有効性を証明

髄様癌  
手術適応なし  
331例



	Placebo	Vandetanib	Hazard	P
無増悪生存期間中央値(m)	19.3	30.5	0.46 (0.31-0.69)	<0.001
奏効率(%)	1	44		<0.0001

# 症例

60歳台 女性 甲状腺癌再発転移（頸部・肺）

症状：頸部圧迫感

PS：1

## 【現病歴】

20XX年 甲状腺癌の診断：手術①

20XX+1年 左頸部再発：手術②

20XX+2年 頸部再発、肺転移：手術③

病理：分化癌（低分化癌）

20XX+2年 左頸部再発、肺転移増大

20XX+2年 ヨード放射線治療：適応なし

20XX+2年 遺伝子パネル検査：治療対象となる異常なし

20XX+2年 Lenvatinib



## ＜患者条件＞

- ✓ 再発転移、切除不能
- ✓ ヨード放射線治療適応なし
- ✓ 低分化癌

## ＜治療目標＞

生存

## ＜治療＞

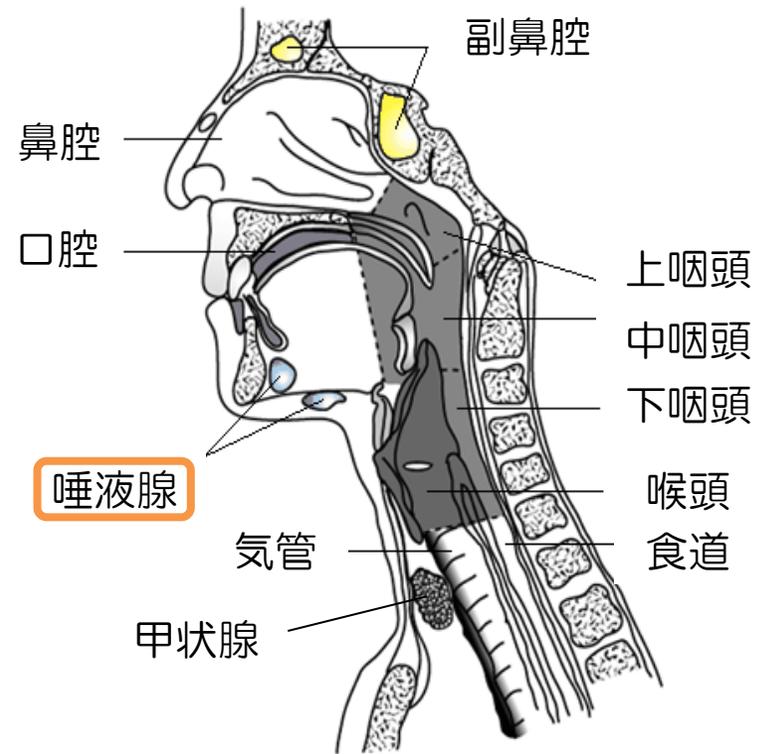
Lenvatinib

# 甲状腺癌

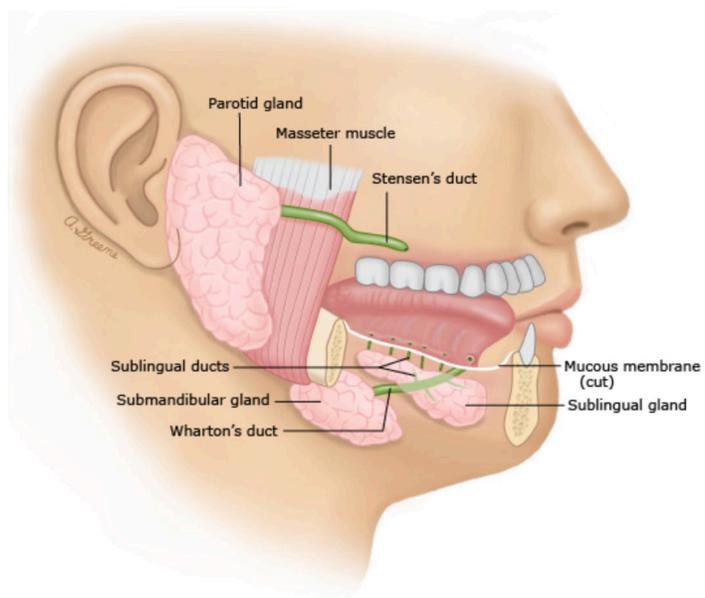
	分化型			未分化癌	髄様癌	RET	NTRK
	乳頭癌	濾胞癌	低分化癌				
頻度(%)	90	5	2	2	1		
10年生存率(%)	>95	>90	50	-	80		
その他				OS中央値：<6m	1/3:遺伝性		
ソラフェニブ適応	◎	◎	◎		○		
レンバチニブ適応	◎	◎	◎	○	○		
バンデタニブ適応					◎		
セルペルカチニブ						◎	
ラロトレクチニブ							◎
エヌトレクチニブ							◎

# 再発遠隔転移例に対する治療

- ① 頭頸部癌 (扁平上皮癌)
- ② 甲状腺癌
- ③ 唾液腺癌



# 唾液腺がん

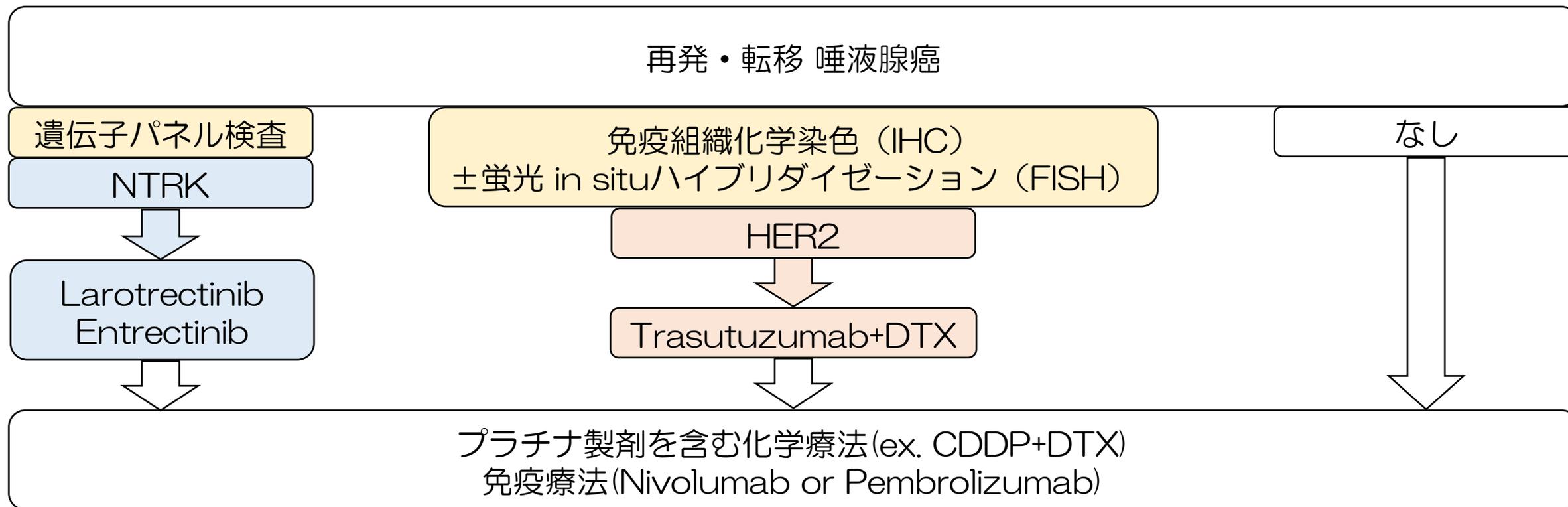


- 分類：大唾液腺（耳下腺・顎下腺・舌下腺）、小唾液腺
- 頻度：頭頸部癌全体の3-8%
- 組織型：23種類に分類(2017 WHO)
- 悪性度：SDC・SCC・Ca ex-PAなどは予後不良

## 唾液腺がんの組織型分類

粘表皮癌	Mucoepidermoid Ca
腺様嚢胞癌	Adenoid cystic Ca
腺房細胞癌	Acinic cell Ca
多型腺癌	Polymorphous adenocarcinoma
明細胞癌	Clear cell Ca
基底細胞腺癌	Basal cell adenocarcinoma
導管内癌	Intraductal Ca
腺癌, NOS	NOS Adenocarcinoma, NOS
唾液腺導管癌	Salivary duct Ca
筋上皮癌	Myoepithelial Ca
上皮筋上皮癌	Epithelial-myoepithelial Ca
多形腺腫由来癌	Ca ex pleomorphic adenoma
分泌癌	Secretory Ca
脂腺癌	Sebaceous adenocarcinoma
癌肉腫	Carcinosarcoma
低分化癌	Poorly differentiated Ca
未分化癌	Undifferentiated Ca
大細胞神経内分泌癌	Large cell neuroendocrine Ca
小細胞神経内分泌癌	Small cell neuroendocrine Ca
リンパ上皮癌	Lymphoepithelial Ca
扁平上皮癌	Squamous cell Ca
オンコサイト癌	Oncocytic Ca
境界悪性腫瘍	Uncertain malignant potential
唾液腺芽腫	Sialoblastoma

# 再発・転移 唾液腺がんに対する治療選択（日本）





# Trasutuzumab+Docetaxel HUON-003-01試験（第Ⅱ相試験）

進行・再発唾液腺癌  
根治切除不能  
HER2陽性\*

16例

Trastuzumab: 8mg/kg→6mg/kg q3w  
Docetaxel: 70mg/m<sup>2</sup> q3w

\*IHC法3+、又はIHC法2+かつDISH法陽性

主要評価項目：奏効率

副次的評価項目：PFS, OS, DCR

奏効率：60.0%(32.3-83.7)

	All grade	Gr3以上
好中球減少症	10(62.5)	2(12.5)
貧血	9(56.3)	1(6.3)
白血球減少	9(56.3)	1(6.3)
倦怠感	6(37.5)	1(6.3)
抹消性浮腫	6(37.5)	
気管支炎及び肺感染		1(6.3)

2021年11月 適応拡大承認  
HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

# 再発転移例に対する薬物療法

- 1<sup>st</sup> lineのレジメン：PF+Cmab or Pembrolizumab or PF+Pembrolizumab  
（CPS, 病勢を考慮し選択）
  - EXTREME study
  - KEYNOTE-048
  
- プラチナ製剤不応・抵抗性へのレジメン：Nivolumab
  - CheckMate-141
  
- 甲状腺癌のレジメン：Sorafenib, Lenvatinib, Vandetanib, Selpercatinib  
（組織型、遺伝子異常、病勢、薬剤毒性を考慮し選択）
  - DECISION
  - SELECT
  - ZETA
  
- 唾液腺癌のレジメン：Trasutuzumab+DTX, Larotrectinib, Entrectinib  
（組織型、遺伝子異常、病勢、薬剤毒性を考慮し選択）
  - HUON-003-01

# 講義内容

1. 頭頸部癌の基本  
疫学  
リスクファクター  
組織型  
部位分類と頻度  
病期分類と予後
2. 治療の概要  
局所進行  
上咽頭癌  
口腔・喉頭・中下咽頭癌  
再発転移  
頭頸部扁平上皮癌  
甲状腺癌  
唾液腺癌
3. まとめ

# まとめ

## 頭頸部癌の基本

- 増加傾向にあり、飲酒・喫煙・ウイルス感染がリスクファクター
- 扁平上皮癌が主であり、治療方針・予後は原発部位・病期により大きく異なる

## 局所進行例に対する治療（頭頸部扁平上皮癌：HNSCC）

- 根治的化学放射線療法：CDDP（代替：Cetuximab, CBDCA+5-FU）
- 術後補助化学放射線療法：weekly CDDP
- 導入化学療法：TPF

## 再発遠隔転移例に対する治療

- プラチナ感受性HNSCC：Pembrolizumab or PF+Pembrolizumab or PF+Cmab
- プラチナ抵抗性HNSCC：Nivolumab
- その他：PIT, BNCT
- 甲状腺癌：Lenvatinib, Sorafenib, Vandetanib, Selpercatinib
- 唾液腺癌：Trasuzumab+DTX, Larotrectinib, Entrectinib