

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する CDDP の超選択的動注と放射線同時併用療法の用量探索および有効性検証試験 (JCOG1212) : T4aN0M0 患者における有効性検証相の結果

論文名	Dose-finding and efficacy confirmation trial of the superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for locally advanced maxillary sinus cancer (JCOG1212): Results of the efficacy confirmation phase in patients with T4aN0M0
掲載雑誌	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2023 Nov 24:S0360-3016(23)08160-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.11.031
著者名	Homma A, Mikami M, Matsuura K, Onimaru R, Yoshida D, Shinomiya H, Ohkoshi A, Hayashi R, Saito Y, Tachibana H, Shiga K, Ueda T, Uemura H, Nakamura K, Fukuda H; Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HNCSG)
試験のスポンサー名	A Health and Labour Sciences Research Grant for Clinical Cancer Research, Japan, National Cancer Center Research and Development Fund of Japan, and AMED

#### ・本試験のデザイン[1]

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対しシスプラチン (CDDP) の超選択的動注と放射線同時併用療法 (RADPLAT) の用量探索および有効性を検証する試験である。用量探索相で CDDP の推奨投与回数を決定し、用量探索相と有効性検証相で、T4aN0M0 患者 65 人、T4bN0M0 患者 62 人の計 127 例の登録を行い、RADPLAT の有効性と安全性を T4aN0M0 および T4bN0M0 に分けて評価した。

用量探索相で CDDP の推奨投与回数は 7 回と決定された[2]。有効性検証相の主要評価項目は 3 年生存割合 (overall survival、以下 OS) とした。副次的評価項目は全生存期間、無イベント生存期間、局所無イベント生存期間、腫瘍消失割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合とした。

## エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント (いずれか早いもの)	打ち切り日
全生存期間 Overall survival (OS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>あらゆる死亡</li> </ul>	最終生存確認日
無イベント生存期間 Event-free survival (EFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>あらゆる死亡</li> <li>原発巣の増悪 (再発を含む)</li> <li>頸部リンパ節再発</li> <li>遠隔転移</li> <li>救済手術</li> </ul>	臨床的にイベントのないことが確認された最終日
局所無イベント生存期間 Local-Event-free survival (LEFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>あらゆる死亡</li> <li>原発巣の増悪 (再発を含む)</li> <li>原発巣の救済手術</li> </ul>	臨床的に局所イベントや死亡がないことが確認された最終日

## 対象と方法

対象は、原発巣が上顎洞に存在し、生検により扁平上皮癌、画像診断にて T4a/T4bN0M0 と診断され、頸部超音波検査にて総頸動脈と内頸動脈に狭窄や血栓を認めない 20 歳以上の患者とした。

治療は 1 回 2 Gy、1 日 1 回、週 5 回、計 35 回、総線量 70 Gy の放射線治療を行い、同時に CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>/日を週に 1 回投与して計 7 回行った。CDDP の投与と同時にチオ硫酸ナトリウムを経静脈的に投与し CDDP を中和した。

T4aN0M0 については、historical control として T4aN0M0 に対する標準治療と考えられている手術療法における 3 年 OS が 81.9% (JCOG 参加・協力施設の観察研究) であったことより [2]、期待 3 年 OS を 80% と仮定し、非劣性マージンを 15% (RADPLAT の期待 3 年 OS 80%、閾値 3 年 OS 65%)、 $\alpha=0.05$  (片側)、検出力 80% とすると必要解析対象数は 62 人で、予定登録数は若干の不適合例や追跡不能例を見込んで 65 人と設定した。

JCOG 頭頸部がんグループに所属している施設のうち、本研究を行う体制の整っている施設による多施設共同試験として実施した。CDDP 動注を行う IVR 担当医を認定制とし、十分な技術と経験を有する IVR 専門医のみが RADPLAT を行った。また、RADPLAT 実施時の血管造影画像と IVR 時の CT 画像を収集して中央判定を行い、治療手技の妥当性の向上と施設間のバラツキの最小化を図った。放射線治療に関しても JCOG 標準の品質管理を行った。

・ 本論文における結果の要約

患者背景

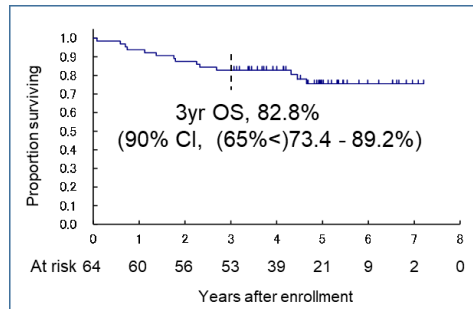
2014年4月から2018年8月までにT4aN0M0の65人が18施設から登録された(含 用量探索相)。内訳は、男性54人、女性11人、年齢の中央値は64歳(40-78歳)でECOG PSは0が58人、1が7人であった。適格規準を満たさない1人を除いた64人について、効果と安全性の解析を行った。放射線治療は3DCRTが31人、IMRTが33人に行われた。

有効性

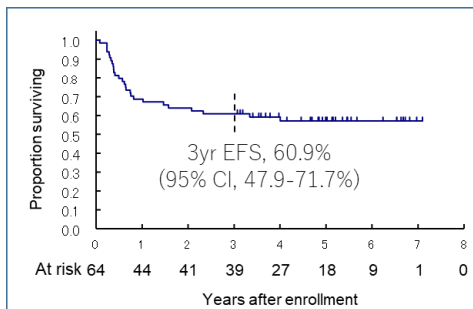
治療効果は、消失(CR)15人、癒痕化(good PR)32人で、腫瘍消失割合は73.4%(47/64, 95% CI, 60.9%-83.7%)であった。

主要評価項目の3年OSは、82.8%(90% CI, 73.4%-89.2%)(観察期間中央値は4.5年)で、90%信頼区間\*の下限が65%を越えた、つまりhistorical controlの手術に対して非劣性であるとする仮説が検証された。3年EFS、3年LEFSはそれぞれ60.9%(95% CI, 47.9%-71.7%)、65.6%(95% CI, 52.5%-75.8%)であった。

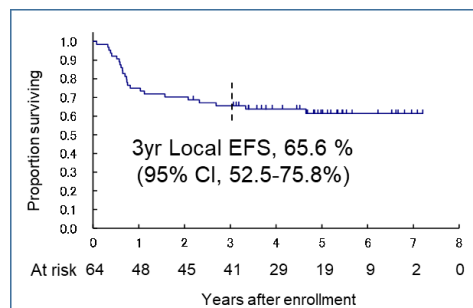
全生存期間(OS)



無イベント生存期間(EFS)



局所無イベント生存期間(LEFS)



\*本試験で検証したい仮説は片側なので、有意水準は片側5%、仮説検証はそれに対応する両側90%信頼区間を用いている

## 安全性

急性期有害事象は、好中球減少（≧ grade 3）11人(14.1%)、クレアチニン増加（≧ grade 2）2人(3.1%)、聴覚障害（≧ grade 2）2人(3.1%)、口腔粘膜炎（≧ grade 3）13人(20.3%)、脳卒中（≧ grade 2）1人(1.6%)が出現した。また、血栓塞栓症による死亡が1人あった。

晩期有害事象(≧ grade 3)は、疲労 1人(1.6%)、下顎骨壊死 2人(3.1%)、開口障害 1人(1.6%)、患側の眼の晩期有害事象として網膜症 11人(17.5%)、白内障 8人(12.7%)などが観察された。

## 本論文における結語

RADPLAT は、上顎洞原発扁平上皮癌 T4aN0M0 患者において historical control の手術と比較して3年 OS が良好であることが示された。しかし、historical control と比較したものであること、この治療特有の毒性も発生したことから、この試験の解釈には注意を要するが、RADPLAT は手術に匹敵する新たな治療オプションとして認識される。

## ・コメント

### 本試験の背景

動注化学療法は、1960 年代から手術、放射線治療、動注を組み合わせた三者併用療法として行われてきた[3]。しかし、従来の浅側頭動脈から逆行性にカテーテルを挿入し動注する方法は、技術的問題、血管解剖の variation から薬剤が病巣に到達しない場合もあり、治療効果のばらつきが大きかった。そのため結果として T3 では5年 OS が60-80%程度と比較的良好な予後が報告されたものの、T4 では5年 OS は40%程度と十分な治療効果を示せていなかった[4,5]。

その後、1990 年代の Robbins[6]の報告以来、動注化学療法が、“超選択的動注療法”として再び注目されるようになった。その方法は、カテーテルを選択的に腫瘍の栄養血管に挿入し、そこから大量の CDDP を動注し、同時にチオ硫酸ナトリウムを静脈投与することで中和し、CDDP の副作用を軽減しつつ毎週動注を行うというものであった。この超選択的動注療法に放射線治療を同時併用するのが RADPLAT である。JCOG 頭頸部がんグループを中心として行われた 2006~2007 年の2年間の T4 (T4a+T4b) 上顎洞原発扁平上皮癌の観察研究で、RADPLAT が promising な結果が得られ本試験が実施された[7]。

### 本試験の結果に対するコメント

希少がんである上顎洞癌に対して、手術と RADPLAT という治療内容が大きく異なる治療についての無作為比較試験を行うことは、現実的には今後も実施は難しいと思われる。そのため、historical control と比較した本試験の結果をもって RADPLAT の有効性を検証し、RADPLAT を標準治療に位置づけることが目指された。本試験は JCOG 試験として行われた質の高い前向き多施設共同臨床試験で、動注の手技および放射線治療についての品質管理がプロトコールで規定されていた。RADPLAT の高い効果を複数の施設で再現可

能な形で示したことは高く評価される。

安全性については、血管塞栓症による死亡が1人あり、この治療で懸念される脳卒中は、grade 1, 2の有害事象がそれぞれ1人ずつ計2人(3.2%)に発生した。カテーテル操作が加わる本治療特有の有害事象であるため注意が必要である。また、そのほかの急性期有害事象として好中球減少(≧ grade 3) 11人(14.1%)、口腔粘膜炎(≧ grade 3) 13人(20.3%)が出現した。動注回数の中央値は7回と治療のコンプライアンスは高く、クレアチニン増加(≧ grade 2) 2人(3.1%)となっており、チオ硫酸ナトリウムによる中和の効果と考える。

晩期有害事象として、患側の眼の重篤な障害(網膜症、白内障、角膜潰瘍など)が多く発生しており、あらかじめ予測されてはいたが強調されるべき有害事象である。また、本治療は7回の動注、顔面・口腔に70Gyの放射線治療が行われる高侵襲な治療であること、チオ硫酸ナトリウムによるCDDPの中和、経験のあるIVR専門医の協力が必須であることも強調されるべきである。

以上より、有害事象に注意を要するものの、3年OS 82.8% (90% CI, 73.4%-89.2%)は手術に匹敵する成績であり(OSについては救済手術例を含んでいることに留意を要する)、RADPLATは上顎洞原発扁平上皮癌 T4aN0M0に対する新たな治療オプションと位置づけてよいと考える。

## ・参考文献

- [1] Homma A, Nakamura K, Matsuura K, Mizusawa J, Onimaru R, Fukuda H, Fujii M. 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*. 2015 Jan;45(1):119-22. doi: 10.1093/jjco/hyu169. Epub 2014 Oct 19. PMID: 25332419.
- [2] Homma A, Onimaru R, Matsuura K, Shinomiya H, Sakashita T, Shiga K, Tachibana H, Nakamura K, Mizusawa J, Kitahara H, Eba J, Fukuda H, Fujii M, Hayashi R. Dose-finding and efficacy confirmation trial of the superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for locally advanced maxillary sinus cancer (Japan Clinical Oncology Group 1212): Dose-finding phase. *Head Neck*. 2018 Mar;40(3):475-484. doi: 10.1002/hed.25001. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29130565.
- [3] Sato Y, Morita M, Takahashi HO, Watanabe N, Kirikae I. Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinusitis. *Cancer* 1970;25:571-9.
- [4] 安松隆治, 中島寅彦, 綾田寅之進, 白土秀樹, 藤賢史, 小宗静男. 当科における上顎洞癌症例の臨床的検討. *頭頸部癌* 2009;35:257-60.
- [5] 宮崎 眞和, 篠崎 剛, 林 隆一. 上顎洞扁平上皮癌 T3、T4 症例における手術の位置付け-当院治療例の検討-. *耳鼻と臨床* 2012;58(補 1):S44-51.
- [6] Robbins KT, Vicario D, Seagren S, Weisman R, Pellitteri P, Kerber C, et al. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1994;168:419-422.
- [7] 本間明宏、林 隆一、松浦一登、加藤健吾、川端一喜、門田伸也、他. 上顎洞原発扁平上皮癌 T4 症例の多施設による後ろ向き観察研究. *頭頸部癌* 2013;39(3):310-6.