

局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する tirapazamine (TPZ) + シスプラチン + 放射線療法と シスプラチン + 放射線療法とを比較する 第Ⅲ相試験 (TROG 02.02)



Phase III study of tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02).

Danny Rischin (Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia)

頭頸部癌

Hypoxic cytotoxin である tirapazamine (TPZ) を化学放射線療法と併用

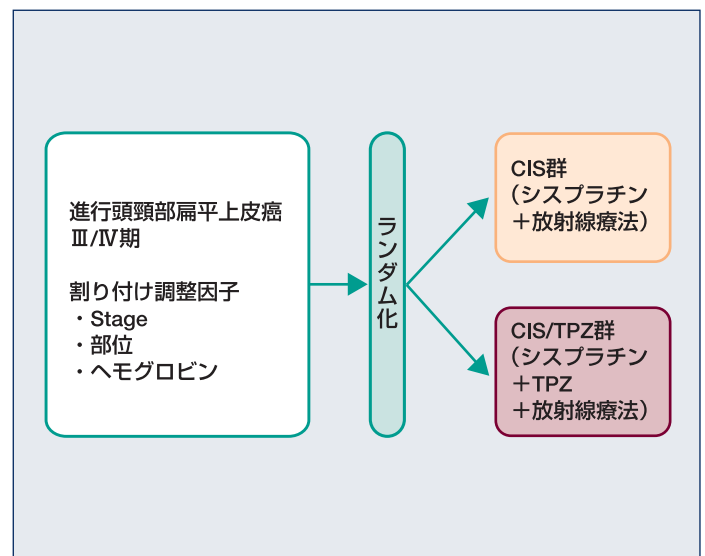
低酸素状態 (hypoxia) の細胞は放射線治療抵抗性であり、低酸素状態の腫瘍細胞は放射線療法を行う頭頸部癌症例の予後不良因子となる。Tirapazamine (TPZ) は低酸素細胞に選択的に細胞毒性を示す薬剤で、preclinical model では放射線感受性やシスプラチンの作用を高めることが知られている。また、進行頭頸部扁平上皮癌に対するシスプラチンを用いた化学放射線療法に TPZ を上乗せする意義を検討したランダム化第Ⅱ相試験 (TROG 98.02 試験) では、TPZ の化学放射線療法に対する上乗せ効果が期待される結果であった (Rischin et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 79-87)。このため、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する標準的治療であるシスプラチン同時併用化学放射線療法とシスプラチン + TPZ 同時併用化学放射線療法とを比較する多国籍共同ランダム化第Ⅲ相試験 (HeadSTART 試験) が行われることになった。第Ⅱ相試験の症例の低酸素状態を評価した付随研究では、腫瘍に低酸素状態が認められる症例に限って TPZ の上乗せ効果が期待できることが示唆されている (Rischin et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2098-2104) が、今回の試験では低酸素状態による症例選択は行っていない。

今回の試験の対象は、前治療歴がなく、Stage Ⅲ/Ⅳ (T1N1、T2N1 または M1 の症例は除外) および PS 0-2 の頭頸部 (口腔、中咽頭、下咽頭、喉頭) 扁平上皮癌で、CIS 群 (シスプラチン + 放射線療法) と CIS/TPZ 群 (シスプラチン + TPZ + 放射線療法) にランダム化割り付けした (図 1)。70Gy (週 5 回、35 回の分割照射) の根治的放射線療法との同時併用化学療法として、CIS 群では、シスプラチン 100mg/m² day 1 を第 1 週、第 4 週、第 7 週の 3 回投与し、CIS/TPZ 群では、シスプラチン 75mg/m² day 1 + TPZ 290mg/m² day 1 を第 1 週、第 4 週、第 7

週に投与した。さらに、第 2 週および第 3 週においては、TPZ 160mg/m² を週の day 1, 3, 5 に単独で投与した (図 2)。主要評価項目は全生存期間 (OS) で、副次評価項目として、Failure-Free Survival (FFS)、locoregional failure (LRF) までの期間、安全性、および QOL も評価した。

また、付随研究として、低酸素状態などのバイオマーカーも測定し、治療効果や有害事象との相関もみる予定となっていた。2 年生存率が CIS 群の 60% から CIS/TPZ 群では 70% まで改善すること (ハザード比 0.69) を α エラー 0.05、検出力 90% で検出するために 850 例の症例数が設定された。放射線療法のプロトコールが遵守されているかどうかについては、品質保証委員会 (QARC) が審査することとした。放射線治療計画は治療開始後 1 週間以内に提出され、修正すべき点があれば各施設に助言がなされ、修正した治療計画は再度審査を受けた。審査は、治療群についての情報はブラインドのまま行なわれた。治療終了後にプロトコール逸脱の程度と治療効果や安全性への影響も評価された。

■ 図 1 試験デザイン



TPZ を上乗せしても生存期間は改善せず

16カ国 89施設から 861例 (CIS群 431例、CIS/TPZ群 430例) が登録された。2群間の患者背景に偏りはなく、疾患背景も CIS群と CIS/TPZ群でそれぞれ、Stage IVが 86%と 88%、中咽頭が 53%と 56%、口腔が 12%と 13%、喉頭が 18%と 17%、下咽頭が 16%と 14%でこちらも偏りはなかった。

2年生存率は CIS群 65.7%、CIS/TPZ群 66.2%であり、OSに差は認められなかった(図3)。FFSや LRFまでの期間についても2群間で差は認められなかった。Grade 3以上の急性毒性は、CIS群と CIS/TPZ群でそれぞれ嘔吐 13%と 10%、筋肉痛 0.2%と 8.4% ($p < 0.0001$)、聴力障害 4.5%と 1.5% ($p = 0.02$)、好中球減少 24%と 20%、発熱性好中球減少 8%と 8%で、筋肉痛が CIS/TPZ群で聴力障害が CIS群で有意に多く認められた以外に差はなかった。治療 30日以内の有害事象による死亡は CIS群の 12例 (2.8%)、TPZ/CIS群の 13例 (3.0%) に認められた。CIS群の 95%、CIS/TPZ群の 93%の症例に 66.5Gy以上の放射線治療が行われ、大部分の症例で 8週間以内に照射が終了した。CIS群の 72%、CIS/TPZ群の 79%の症例にシスプラチンが予定通り 3回投与された。

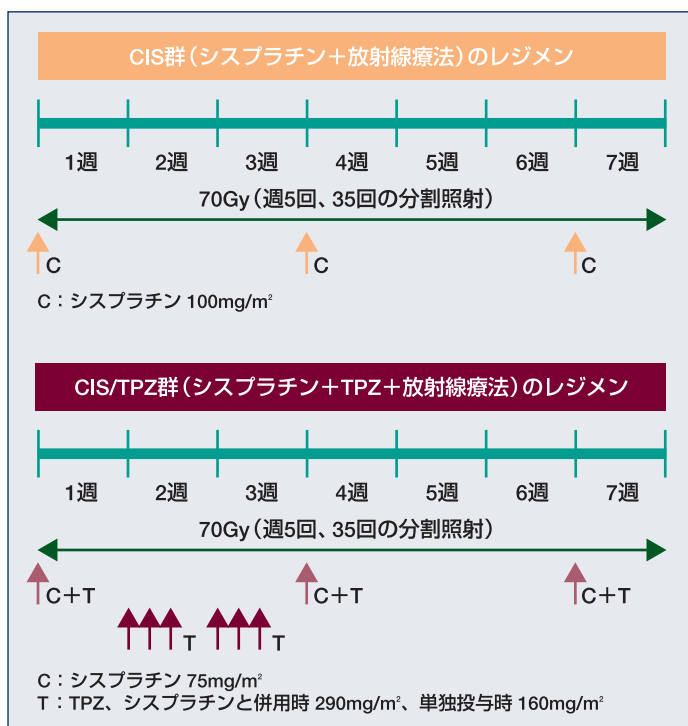
CIS/TPZ群の 69%の症例に TPZが予定通り 9回投与された。

多国籍共同試験の問題点：放射線治療計画の逸脱症例が治療成績に影響を与えた可能性

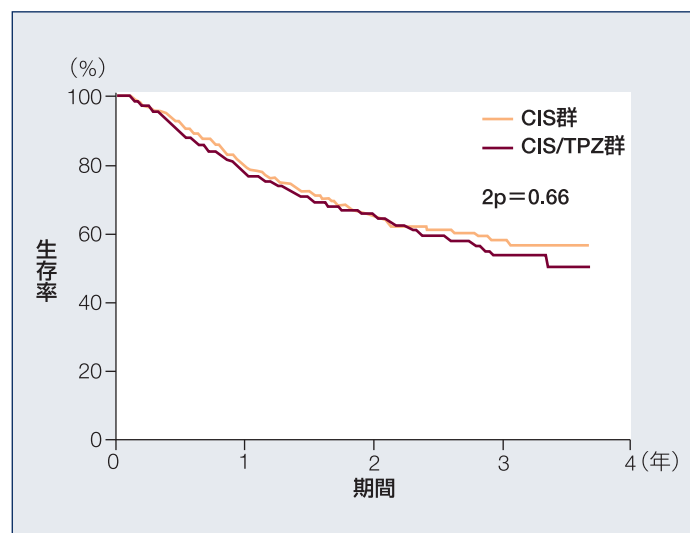
完全な放射線治療計画が提出されたのは 617例 (72%)で、そのうち 195例 (32%)で治療計画の修正が助言され、89例が計画を修正した。修正に応じなかった 106例中、96例はプロトコル逸脱と判断された。全体では、評価可能な 820例中、208例 (25%)がプロトコル逸脱と判断され、その内の 90例 (11%)については、生存や局所制御に対して悪影響を与えるようなプロトコル逸脱であると判断された。この生存や局所制御に対して悪影響を与えるようなプロトコル逸脱があった 90例を除外し、60Gy以上の放射線照射がなされた症例に限って解析すると、LRFまでの期間が CIS群よりも CIS/TPZ群で延長する傾向が認められた。

今回の第Ⅲ相試験では、多国籍共同試験の治療品質管理の問題があったとはいえ、局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学放射線療法において TPZの上乗せ効果を示す事はできなかった。

■ 図2 レジメン



■ 図3 全生存曲線



神戸大学医学部附属病院腫瘍内科 清田 尚臣

本試験は hypoxic cytotoxin である tirapazamine (TPZ) の化学放射線療法に対する生存への上乗せ効果を検討したランダム化第Ⅲ相試験である。TPZ は放射線療法抵抗性の原因となる低酸素状態の腫瘍細胞に対する殺細胞効果を持つと同時に、いわゆる radiosensitizer としての役割も果たす薬剤である。TPZ は、このような薬剤としては数少ない有望な薬剤として注目されており今回の第Ⅲ相試験を行うに至った。しかし残念ながら結果的には、TPZ の化学放射線療法に対する生存への上乗せ効果は認められず negative study であった。ただし、本試験は多国籍共同第Ⅲ相試験であり放射線治療計画の逸脱症例が多く、これが試験結果に少なからず影響を与えた可能性は否定できない。今後、日本も国際共同試験に参加する機会が増えていく事が予想されるが、放射線治療の品質管理の重要性を改めて思い知らされた結果であった。



TTMed-Oncology 日本語版における、第 44 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会 (44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. Prous Science S.A.U. (以下、Prous Science) によって運営されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみの利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてではありませんが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 44 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国臨床腫瘍学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメントおよびグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正および変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。© Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判します。

44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting ("2008 ASCO Annual Meeting") Express Reports in TTMed-Oncology Japanese Edition ("Express Reports") is governed by the following terms and conditions ("Terms and Conditions"):

1. Access and use of the Express Reports, an educational service produced by Prous Science S.A.U. ("Prous Science"), is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of 2008 ASCO Annual Meeting. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American Society of Clinical Oncology.
4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the programs(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
6. The Express Reports are protected by copyright under international law. © Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.