

研究課題名：肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立

課題番号：H23-がん臨床-一般-012

研究代表者：国立がん研究センター中央病院消化管内科 病棟医長 濱口 哲弥

1. 本年度の研究成果

本研究は、稀少疾患である肛門管扁平上皮癌のうち臨床病期II期およびIII期の症例に対して、患者にとって利便性の高い治療であると期待できる経口S-1+MMC急速静注併用放射線療法が、標準治療である5-FU5日間持続静注+MMC急速静注併用放射線療法と比べて同等以上の有効性と安全性を有するか否かを評価することで、新しい国内標準治療とできるかどうかを検証するものである(JCOG0903)。

(1) 登録状況と登録促進のための試み

平成22年2月から平成23年11月まで、JCOG大腸がんグループ17施設の共同試験として第I相部分を行い、推奨投与量を決定した。平成23年12月より第II相部分を開始し、施設を広げ本年11月末までに46施設で施設IRB承認が得られた。肛門管扁平上皮癌は国内では年間200例たらずの発症数であるが、これまで月1-2例の登録を維持して登録が進み計40例(第I相部分10例、第II相部分30例)となった。第II相部分より新規に参加した8施設より12例の登録があった。予定登録数は月0.8名を見込んでいたが、第II相部分にはいって月1.3名と順調に登録が進んでいる。また登録施設も北は山形県立中央病院から、西は高知医療センターと全国から登録が進んでいるところである。第II相部分28例目の治療評価が終了する、平成26年夏に中間解析を行う予定である。またJCOG大腸がんグループ以外の施設からの登録推進を目的に、肛門扁平上皮癌の疾患概念、標準治療および当臨床試験の概要を記したホームページを作成中であり、年度内に公開する予定である。

(2) 平成25年8月末までの登録例の治療成績

本年8月31日までの登録された39例にて平成25年度前期モニタリングをおこなった。

・背景：年齢中央値60歳、性別：男/女=3/36名、PS：0/1=32/7名であった。治療前から治療後のCRFが回収された35例の集計では、TNM(%)：T1/T2/T3/T4 = 0/67.7/22.6/9.7, N0/N1/N2/N3 = 37.1/14.3/20/28.6, stage II/IIIA/IIIB = 35.3/14.7/50, 併存症(%)：あり/なし = 68.6/31.4であった。本試験結果は米国で行われたRTOG-9811試験結果をヒストリカル・コントロールとして評価することになっているが、RTOG-9811の患者背景は、年齢中央値55歳、TNM(%)：T2/T3/T4 = 64.6/26.4/9.0, N1/N2/N3/N4 = 69.6/9.9/12.3/3.7/4.5, stage I/II/IIIA/IIIB = 46.9/17.9/8.9/22.2であり、RTOG-9811試験に比べて当試験に登録された患者の方が高齢かつstageも進んでいる傾向にあった。

・安全性評価：8月31日までの治療経過は、治療中9例、プロトコール治療完了29例であり、プロトコール治療中の増悪、有害事象による中止、患者拒否による試験中止は認めていない。ただし腫瘍の局在により当該施設の施設放射線治療医が小腸穿孔のリスクが高いと判断し登録後プロトコール治療中止となった症例が1例あった。安全性評価については、CRF回収が完了した推奨投与レベルであるMMC 10mg/m², (day 1, 29) + S-1 80 mg/m²/day (day 1-14, day 29-42) + RT 50.4Gy (1.8Gy x 33fr)の26例において、Grade 3/4の白血球減少73.1%, 好中球減少46.2%, 血小板減少15.4%, 悪心、食欲不振および放射線性皮膚炎19.2%, 下痢11.5%, 発熱性好中球減少が7.7%と、現時点ではS-1+MMC併用化学放射線療法はfeasibleといえる内容であった。尚、治療関連死およびプロトコール治療中及び最終プロトコール治療日から30日以内の死亡は認めていない。

・有効性評価：8月31日までに有効性のCRFが回収された26例（レベル0（S-1; 60mg/m²/day)/1（S-1; 80mg/m²/day）=3/23例）において、主治医判定ではCRおよびnon-CRがそれぞれ23例、3例と良好な成績であった。Non-CRとなったうちの1例については救済手術が施行されたが、病理結果はpathological CRであった。平成26年1月末に症例21以降の中央効果判定会議を行う予定である。

2. 前年度までの研究成果

（1）S-1+MMC 併用化学放射線療法の推奨投与量の決定

第I相部分では、MMCの投与量を10mg/m²（day 1, 29）、RTを1回1.8Gy、計33回、総線量59.4Gyに固定し、S-1投与量を60, 80mg/m²/day（day 1-14, 29-42）の2段階で検討した結果、S-1の第II相部分における推奨投与量は80mg/m²/dayに決定した。

（2）用量制限毒性（DLT）

レベル1（S-1; 80mg/m²/day）の7例中3例がDLT規準に該当した。DLTを認めた3例のうち2例はAST/ALT上昇、1例は好中球減少であった。

（3）プロトコール改訂

第I相部分のDLT症例をもとに肝障害時の減量規準を改訂した。また効果判定を、内視鏡判定のみならず、直腸診、骨盤MRI所見にて総合的に判断するようCR規準を修正した。

（4）第II相部分の集積

第II相部分より施設を広げ10月末までに41施設で施設IRB承認が得られ、月1-2例を維持して登録が進み計24例となった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

欧米の臨床試験結果より、肛門扁平上皮癌に対する標準治療は5-FU+MMC 併用放射線療法である。2006年にJCOG大腸がんグループで行ったアンケート調査では、標準治療として化学放射線療法（CRT）が定着しているとは言い難い状況であったが、本試験の実施により肛門扁平上皮癌に対して外科治療ではなくCRTが標準治療であることの理解が、国内医療従事者および患者・家族に広まっている。またCDHPの放射線増感作用により、S-1は5-FU持続静注に比べて同等以上の効果が期待でき、さらに入院が不要となることで患者の利便性のみならず、医療資源の有効利用に寄与することも期待できる。また放射線治療では3次元治療計画を必須とし放射線治療内容の均一化を目指し、かつ放射線治療の品質保証活動を通じてレベルアップに繋がることを期待できる。また多施設共同で症例を集積することで、稀な合併症やその対処法に関する情報が共有できる。このような稀少がんである肛門扁平上皮癌の治療に関する重要な情報を、医療者のみならず患者・家族向けに当該研究のHPで公開することも検討中である。また、本試験の次のステップとして有効性の向上と有害事象軽減を目的とする強度変調放射線治療（IMRT）を導入した試験治療を評価することを予定している。さらに本試験を通じてJCOG大腸がんグループにおいて大腸外科専門医、化学療法専門医および放射線治療専門医を含めたmultidisciplinary groupとしてさらなる成長が期待できる。

4. 倫理面への配慮

肛門管癌の登録が見込め、がん薬物療法専門医および認定医、放射線治療専門医がいる基幹施設が参加する。化学療法および放射線治療が安全に行える全身状態を適格規準とし

て設定することで、患者の安全性は確保される。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視：JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費の 7 つの研究班 (23-A-16~22) を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班の、合計 33 研究班の任意の集合体であり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

5. 発表論文

1. Takashima A, Shimada Y, Hamaguchi T et al. A Phase I/II trial of chemoradiotherapy concurrent with S-1 plus mitomycin C in patients with clinical Stage II/III squamous cell carcinoma of anal canal (JCOG0903: SMART-AC). Jpn J Clin Oncol 2011; 41: 713-717.
2. Satake H, Yoshino T, Sasaki T et al. Early clinical outcomes of anal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil plus mitomycin C in Japanese patients: experience at a single institution. Jpn J Clin Oncol 2012; 42: 861-864.
3. 須藤 剛, 石井 範, 川村 一 et al. 肛門管 Gastrointestinal stromal tumor(GIST) の 2 例. 日本大腸肛門病学会雑誌 2013; 66: 615-621.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究機関 における職名
濱口 哲弥	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立 (総括)	国立がん研究センター中央病院、消化管内科、(同上)	病棟医長
佐藤 敏彦	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立 (分担)	山形県立中央病院、外科、(同上)	手術部副部長
八岡 利昌	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立 (分担)	埼玉県立がんセンター、消化管外科、(同上)	副部長

齋藤 典男	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	国立がん研究センター東病院、大腸骨盤外科、（同上）	下部消化管外科科長
正木 忠彦	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	杏林大学医学部、消化器外科、（同上）	教授
高橋 慶一	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	東京都立駒込病院、大腸外科・化学療法、（同上）	外科部長
杉原 健一	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学分野、消化器外科、（同上）	教授
佐藤 武郎	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	北里大学医学部外科・北里大学東病院、（同上）	助教
絹笠 祐介	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	静岡県立静岡がんセンター、大腸外科、（同上）	大腸外科部長
小森 康司	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	愛知県がんセンター中央病院、消化器外科、大腸外科、（同上）	医長
能浦 真吾	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	大阪府立成人病センター、消化器外科、（同上）	副部長
久保 義郎	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	四国がんセンター、消化器外科、（同上）	消化器外科医長
白水 和雄	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	久留米大学、消化器外科、（同上）	教授
猪股 雅史	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	大分大学、消化器外科学、（同上）	准教授
伊藤 芳紀	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	国立がん研究センター中央病院、放射線治療科、（同上）	外来医長
唐澤 克之	肛門扁平上皮癌に対する新規化学放射線療法の確立（分担）	東京都立駒込病院、放射線診療科治療部、（同上）	部長