
総 説

頭頸部癌の治療の変遷と最新のトピック

平 野 滋*

京都府立医科大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

**Modality Change and Recent Topic on
Management of Head and Neck Cancer**

Shigeru Hirano

*Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science***抄 録**

頭頸部癌は頭頸部領域にできる癌の総称であり、口腔癌、中下咽頭癌、喉頭癌が主である。咀嚼、構音、発声、嚥下など重要な機能に関わる場所であり、治療も変遷を繰り返してきた。とりわけ20世紀末から機能温存治療が世界的に広がるとともに、21世紀に入り分子標的薬や免疫治療薬が矢継ぎ早に登場し、臨床の現場が混乱しつつある。これに対応して頭頸部癌診療ガイドライン、頭頸部癌薬物治療ガイダンスが作成され、多様化する頭頸部癌診療に一定の指針が示されている。かつて拡大切除と再建手術が主体であった頭頸部癌であるが、近年は非手術的治療としての化学放射線療法（CRT）が機能温存治療として標準化された。しかしCRTの限界と長期毒性が解ってきて、その適応には一定の歯止めがかかるとともに、長期毒性の少ない分子標的薬を用いた治療（BRT）が普及してきている。分子標的薬は再発・転移癌に対しても従来なかった毒性が少なく長期的に癌と共生できる治療法として認識されるようになった。さらに喫緊では免疫治療薬であるニボルマブが再発・転移頭頸部癌に対して承認され、治療の幅がさらに広がった。多様化する頭頸部癌診療を整理し、かつ今後の展望について解説した。

キーワード：頭頸部癌、再建手術、化学放射線療法、分子標的薬、免疫療法。

Abstract

Head and neck cancer includes cancers at oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx. Treatment for locally advanced head and neck cancer often causes severe dysfunction of swallow, voice, respiration, articulation, and mastication. Five decades ago, the main treatment was extended surgical resection, which led to severe dysfunction post-operatively. At late 20th century, organ preservation treatment using chemoradiotherapy has become standard treatment for advanced head and neck cancer, but limitation and long-term adverse effects became issues. The 21st century is the era of management

平成29年6月7日受付

*連絡先 平野 滋 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
hirano@koto.kpu-m.ac.jp

of advanced head and neck cancer to improve curability as well as function to maintain quality of life of survivors (QOS). Molecular targeting drugs and immunotherapy came out in early 21st century, and have received widespread attention for better treatment of head and neck cancer.

Key Words: Head and neck cancer, Reconstructive surgery, Chemoradiotherapy, Molecular targeting therapy, Immunotherapy.

はじめに

頭頸部癌は気道、食道を主とする頭頸部領域に発生する癌の総称で、主に口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、頻度は少ないが鼻副鼻腔癌、外耳癌などが含まれる。咽頭癌は上咽頭、中咽頭、下咽頭にわかれ、それぞれ発癌リスク、生物学的特徴、治療法が異なる。頭頸部癌は全癌の5%程度であるが、喫煙と飲酒が最大の発癌リスクであり、日本においては高齢化とともに増加傾向にある上、嚥下・発声・呼吸などの重要な機能を有する場所なので治療による機能障害が大きな問題となる。頭頸部癌の治療は機能温存の観点から様々な変容を遂げており、治療レベルの均霑化のために近年漸くガイドラインが制定されるに至っている。本稿ではこれまでの頭頸部癌治療の変遷と、分子標的薬や免疫療法といった最新の治療について概説する。

頭頸部癌の治療の歴史と変遷 (図1)

頭頸部癌治療のこれまでの推移を概説すると、頭頸部癌の治療はかつては手術主体であったが、術後の整容的醜形、嚥下障害、音声障害、構音障害などが著明であり、1980年代から遊離移植皮弁が発展してかなり緩和されたものの機能障害が問題として残っていた。同じ頃、欧米ではシスプラチン (CDDP) が登場し、CDDP 併用の化学放射線療法 (CRT: chemoradiotherapy) が徐々に浸透し、手術をせずに治せる機能温存治療として脚光を浴びるようになり、20世紀末には世界中に広がる事となった。しかし、長期的に経過をみると局所および全身の長期毒性が問題となり、結果的には嚥下障害や誤嚥性肺炎などの重篤な後遺症が頻発し、癌治療後の QOL は決して良くない事がわかってきた。また、局所進行癌に対する CRT の乱用によって、米国で

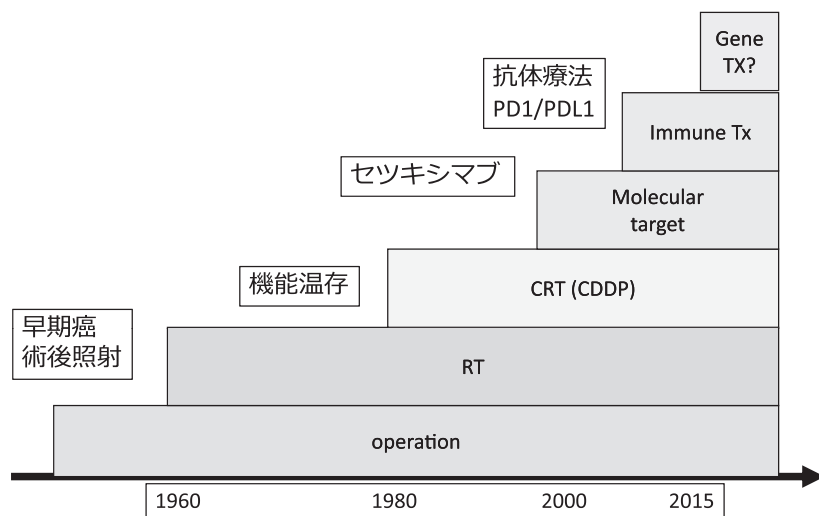


図1 頭頸部癌治療の推移.

の喉頭癌の治療成績はほぼ全ての他癌種が向上しているのに対し、逆に悪くなっていることが指摘された。現在 CRT については世界的に反省期にはいっており、適正使用が検討されている状況である。その一方で、従来、頭頸部癌に対しては殺細胞性抗癌剤しかなかったところ、2012年に初めて分子標的薬として EGFR 阻害薬であるセツキシマブが我が国でも保険承認となり頭頸部癌に対して使われ始めた。殺細胞性の抗癌剤と異なり長期的な臓器障害が少ないので、治療後の QOL (QOS: quality of survivor) の向上に期待が高まっている。さらに、2017年に免疫療法である抗 PD1 抗体 (ニボルマブ) が再発転移頭頸部癌に保健適応となり、頭頸部癌の治療は益々複雑化している。

米国ではこれらの新規薬剤は日本より早く入っており、分子標的薬や免疫治療薬も次々と FDA の承認を得ており、遅からず日本でも同様の事が起こると考えられる。米国ではすでに次世代治療として遺伝子治療が模索されている状況となっている。以下、頭頸部癌治療の大きなインパクトとなったイベントを中心に解説する。

**機能温存治療時代の到来：
同時化学放射線療法と導入化学療法**

かつて頭頸部癌の治療が手術主体であった頃は、治療後は無喉頭者や下顎欠損者、顔面・眼球欠損者などが多数発生し、治療後の QOL は低く社会復帰も極めて厳しい状況であった。これらを打開すべく機能温存治療の幕開けとなったのが、1991年に発表された VA study¹⁾ である。当初喉頭癌における喉頭温存から始まった潮流であるが、それまで局所進行喉頭癌の治療は喉

頭全摘であったところ、まず CDDP + 5FU (PF) による化学療法を行う事で腫瘍を縮小させたうえで放射線療法 (RT) で根治できるかどうかを試みられた。その結果、生存率は喉頭全摘群と変わらず、喉頭温存率は手術では当然 0 であるところ 60% まで高める事ができた。その後、ランドマーク的な臨床試験として RTOG91-11²⁾ が公表された。ここでも進行喉頭癌を対象に、導入化学療法 + RT と化学療法併用同時化学放射線療法 (CRT), あるいは RT 単独 (コントロールとして) がランダムに施行され、CRT が有意に生存率を向上させる事が解り、CRT のエビデンスとなった。一方、先の VA study で採用された導入化学療法は生存率向上には寄与しないとされ、いったん意義を否定される。さらに、その後 2000 年に発表された局所進行頭頸部癌 (喉頭癌に限らず) 対象の meta-analysis³⁾ で、CRT の有効性が確認され、以後、進行頭頸部癌に対して CRT が標準治療の位置づけを得た (表 1)。

これを受けて欧米を中心として進行頭頸部癌に対し CRT が主流となり、日本でも同様の流れが来たが、CRT 後のフォローアップで CRT の問題点が浮き彫りとなってきた。一つは、先の RTOG91-11 試験の 10 年に渡る長期経過で、局所制御率は依然として CRT が最も良かったが、粗生存率では差がなくなり、有意差はないものの CRT がむしろ最低となった⁴⁾。これは CRT 治療例が腫瘍制御は保っているものの、他の要因で死亡していることを示しており、可能性として長期毒性による臓器障害や嚥下障害からの誤嚥性肺炎が推測されている。これは癌生還者の QOL (QOS: quality of survivor) が明らかに低下していることを示すものである。一方で、米

表 1 頭頸部癌における化学療法の役割に関するランドマーク的な報告。

報告	報告 相	n	病期	治療	生存率	
					5年粗生存率	喉頭温存率
RTOG91-11 ²⁾	2003 III	547例	III, IV期	induction (PF)	58%	71%
				concomitant (CDDP)	55%	84%*
				RT単独	54%	66%
Pignon ³⁾	2000 meta-	63 RCT (1965-1993) 10741例	III, IV期	Adjuvant	5年生存率上乗せ効果	
				induction	1%	
				concomitant	2%	
					8%*	

国における癌の生存率は年々向上して来ているのに、喉頭癌のみがCRTの頻度の上昇と反比例するかの如く徐々に低下している事が明らかとなり⁵⁾、CRTの適応についての疑問符が打たれた。

これらCRTの台頭と減衰の一方で、導入化学療法は21世紀に入り再び見直されることになる。米国とヨーロッパで同時に行われたTAX study⁶⁾⁷⁾がそれであり、従来のPF(CDDP+5FU)に対してDTX(ドセタキセル)を追加した3剤によるTPF療法が行われ、TPFのほうがPFより有意に生存率を向上した。これによって頭頸部進行癌に対する導入化学療法はTPFが世界標準となり、導入化学療法に注目が集まっている(表2)。日本においてもTPFが全国的に行われるようになり、咽喉頭癌に対する70~90%にわたる高い奏効率を示しているが、一方で、強力な殺細胞性抗癌剤の組み合わせにより重篤な副作用の報告もなされており、実際の運用には注意が必要である。実はTAX studyにおいても治療関連死が数%出ている。最も注意を要するのが発熱性好中球減少症であり、対策が一步遅れると一気に重症感染症から敗血症、ARDSを併発し予後不良となる事がある。このような強力な殺細胞性抗癌剤による化学療法には一定の限界がきており、分子標的薬が今後も開発されていくであろう現在においては、レジメンの見直しの可能性も考えられる。実際に、殺細胞性抗癌剤の代わりに分子標的薬であるセツキシマブを組み込んだ導入化学療法が考案され、第二相試験ではあるが高い奏効率と副作用の軽減が示されている⁸⁾。

導入化学療法の意義

前述のごとく導入化学療法はいったん否定さ

れたものの、TPFの時代となり見直され、日本でも多くの施設で行われるようになった。現時点での導入化学療法の意義は1. 腫瘍縮小によるCRT効果の増強、2. 遠隔転移の抑制効果、3. 腫瘍縮小による縮小手術の可能性が指摘されている。

1. 腫瘍縮小によるCRT効果の増強

21世紀にはいろいろつかの大規模臨床試験が行われたが、それぞれに問題があり、導入化学療法の効果はまだ確認されていない。PARADIGM試験⁹⁾は切除不能頭頸部癌を対象として第三相試験で、TPFの後CR(寛解例)にはCBDCA(カルボプラチン)併用CRTを、PR(部分寛解)-SD(不変)例にはDTX(ドセタキセル)併用CRTを行い、導入化学療法なしのCDDP併用CRTと治療効果を比較した。結果、3年粗生存率(OS)、無増悪生存率(PFS)に有意差を認めず、導入化学療法の上乗せ効果は確認できなかった。しかし、この試験ではCRTのレジメンが各群で異なっており比較対象試験としての正当性には問題がある。

DeCIDE試験¹⁰⁾では、N2/3を対象とした第三相試験であるが、TPFの後DTX, FU, hydroxyurea併用のCRT群と、CRT群を比較しており、OS, PFS共に有意差を認めなかった。TPF後のCRTのレジメンが全く標準治療であるCDDPとかけ離れているのが問題である。他にもいくつか同様の試験が報告されているが、ほとんどが予後不良の切除不能癌を対象としており、本来の対象であるべき切除可能進行癌に対する治療効果の上積みについては不明といえる。

一方、切除可能進行癌に対する臨床試験で、第二相試験ではあるがTPF+PF併用CRTとPF併用CRTを比較した臨床試験が報告されており、ここでは2年OS, PFSともに導入化学療

表2 導入化学療法におけるTPFとPFの臨床試験。

報告	報告年	相	n	病期	治療	粗生存	無増悪生存
TAX323 ⁷⁾	2007	III	358	切除不能	PFx4 + RT TPFx4 + RT		8.2 カ月 11.0 カ月*
TAX324 ⁶⁾	2007	III	358	切除不能	PFx4 + CBDCA/CCRT TPFx4 + CBDCA/CCRT	3年粗生存率 48% 62%*	

法群のほうが良い傾向にあり、有意差はないものの導入化学療法の上乗せ効果の可能性を示すものとして注目されている¹¹⁾。今後切除可能癌に対する第三相試験の結果が待たれるところである。

2. 遠隔転移の抑制効果

これも議論の分かれる所で、結論から言うと導入化学療法による遠隔転移の予防効果は確認されていない。しかし、古くから予防効果を示唆する報告はなされている。例えば前述の RTOG91-11 において、導入化学療法による生存率への寄与は否定されたものの、導入化学療法による遠隔転移の減少は認められている。同じく前述の Pignon の meta-analysis においても、遠隔転移においては CRT の効果は乏しく導入化学療法のほうが遠隔リスクを減少させていた。その後もこの点についてはエビデンスとなる報告がないが、進行頭頸部癌の局所制御成績は向上するものの、局所は治っていても遠隔転移（特に肺転移）で予後不良となるケースは未だ改善が乏しく、エビデンスはないものの導入化学療法による遠隔転移予防効果に対しては実臨床レベルでは期待されている。

3. 腫瘍縮小による縮小手術の可能性

CRT が大きな治療の柱となっている咽喉頭癌と異なり、口腔癌は病期に関わらず手術が主体であるため、導入化学療法を行っても CRT とはならない。この場合の導入化学療法の意義は

手術範囲の縮小による機能温存にかかってくる。進行口腔癌の手術は拡大切除が主体であり、舌亜全摘、舌全摘、下顎骨区域切除、上顎亜全摘、全摘など侵襲が大きく、かつ遊離皮弁移植による再建が必要であるものの術後の機能損失は大きい。これを改善するための方策として導入化学療法後の縮小手術の可能性が考えられる。また世界的にコンセンサスが得られているわけではないが、これによって患者への侵襲の軽減と機能温存の可能性が指摘されている¹²⁾。図2は50歳台男性の進行舌癌である。右舌縁に大きな潰瘍病変を伴う T3 癌であり、通常舌亜全摘、再建を要する症例であるが、TPF 療法後は肉眼的には腫瘍はほぼ消失し、舌部分切除で再建を要さず根治切除する事が出来た。口腔癌に対する導入化学療法の奏効率は60%台で、喉頭、中下咽頭に比較すると低い（図3）、一定の割合でこのような機能温存手術に寄与する事が期待される。

分子標的薬、免疫療法の登場

この5年ほどで頭頸部癌領域では分子標的薬と免疫療法が続々と登場し、頭頸部癌診療に変革を巻き起こしている。図4に頭頸部領域における分子標的薬の一覧を示す。セツキシマブが最初に登場したのが2012年で、その後3剤が次々と承認されたが、これらはいずれも甲状腺癌に対して開発されたもので、いわゆる扁平上

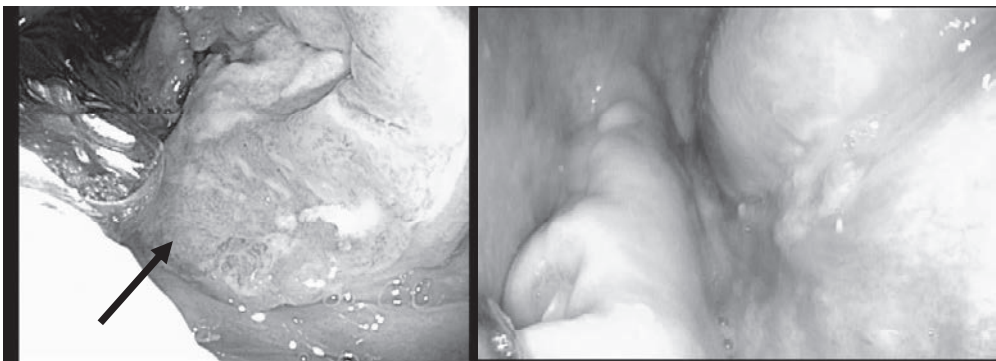


図2 進行舌癌に対する TPF 療法の効果。(左) 治療前、潰瘍性の進行癌を右舌縁に認めた。(右) TPF 後肉眼的にはほぼ腫瘍は消失。

部位	奏効率
中下咽頭癌	80%
喉頭癌	70%
口腔癌	60%
上顎癌	50%

図3 導入化学療法の部位別奏効率。

皮膚を主体とする頭頸部癌には適応が取れておらず、本稿では省略する。2017年3月に承認されたばかりのニボルマブは免疫療法薬である。以下、現在の頭頸部癌に使用可能なセツキシマブとニボルマブについて適応と使用の現状について解説する。

1. セツキシマブ

上皮成長因子受容体 (EGFR) の阻害薬で2012年に日本において頭頸部癌一般に適応となった。注目すべきは頭頸部癌の殆どがEGFRの過剰発現を示すためEGFR発現の確認が不要で、またEGFRの変異は頭頸部癌の約半数に認められるものの、変異の有無による効果への影響は少なく、これも確認する必要がなく、さらに頭頸部癌の殆どは扁平上皮癌であるが一部の腺癌も含め組織型に関係なく使用できる点である。つまり頭頸部癌であれば無条件に使用可能となる。セツキシマブをどのように頭頸部癌診療に

組み込むかは試行錯誤的な部分もあったが、現在日本での使用経験も蓄積され一定の方向性が固まってきた。基本、進行癌に対して用いられるが、初回治療としての放射線併用療法、導入化学療法後の放射線併用療法、再発・転移癌に対する全身化学療法として広く使用されている。

1) 放射線併用療法

セツキシマブの最初のエビデンスになったのがBonner試験¹³⁾で、進行頭頸部癌に対してセツキシマブ併用放射線療法 (BRT: bioradiotherapy) とRT単独での治療効果を比較し、セツキシマブによる有意な生存率の上乗せ効果を示した。これにより保険承認となったわけであるが、問題は対照がRTであり、本来の標準治療であるCRTでないために、進行頭頸部癌に対する一次治療としてCRTとBRTの選択をどうするかが臨床上大きな課題となり現在も残っている。当初、CRTのできないような高齢者やPS不良例に対してBRTが導入されたが、セツキシマブに由来する高度の粘膜炎が問題となり、条件の悪い症例に安易に施せる治療法ではない事が明らかになった。現在は、PS 0~1, 65歳以下、腎障害がありCRTができない、T2~3のnon-bulky腫瘍、HPV陽性中咽頭癌などがBRTの良い適応と考えられている。CRTとの如何については欧米で進行中のCRT対BRTの臨床試験の結

一般名	商品名	Trial	承認年	適応
Cetuximab	アービタックス	Bonner Tremplin Extreme	2012/11	頭頸部癌
Sorafenib	ネクサパール	DECISION	2014/6	甲状腺癌
Lenvatinib	レンビマ	SELECT	2015/5	甲状腺癌
Vandetanib	カブレルサ	ZETA	2015	甲状腺癌
Nivolumab	オプジーボ	Check-mate 141	2017/3	再発・転移頭頸部癌

図4 本邦の頭頸部領域における分子標的薬 (免疫治療を含む)

果を待たねばならない。

2) 導入化学療法後の放射線併用療法

前述のごとく、現在の導入化学療法の標準治療は TPF であるが、高容量の CDDP が 2~3 回入るため、その後の CDDP 併用 CRT (CDDP が 3 回入る) は完遂が難しく、また CDDP の蓄積による長期毒性が問題視されている。TREMPLIN 試験¹⁴⁾ は、TPF3 回後の CRT と BRT の耐用性、効果、安全性を確認した第三相試験である。結果、完遂率は CRT が 43% に対し BRT が 71% と圧倒的に BRT が勝っており、生存率、喉頭温存率は同等で、少なくとも CDDP 主体の導入化学療法後は BRT の優位性が示された。現在、NCCN のガイドラインでも導入化学療法後の CRT は

推奨されておらず、BRT を選択するようになっている。

3) 再発・転移癌に対する化学療法

切除不能の再発・転移頭頸部癌は予後不良であり、通常余命 1 年程度とされていた。推奨される化学療法は FP (5FU, CDDP) であったが、効果は乏しく、かつ毒性のため長期的な投与は困難であった。FP に対しこれにセツキシマブを追加する FPE 療法が検討され (EXTREME 試験¹⁵⁾)、奏効率が FP 20% に対し FPE 36% と高い効果を認めた。また FPE においては FP は最高 6 クールまで行われるが、実臨床では有害事象のためせいぜい 2~3 クールしか入らない。しかし、その後も毎週セツキシマブだけは PD あ

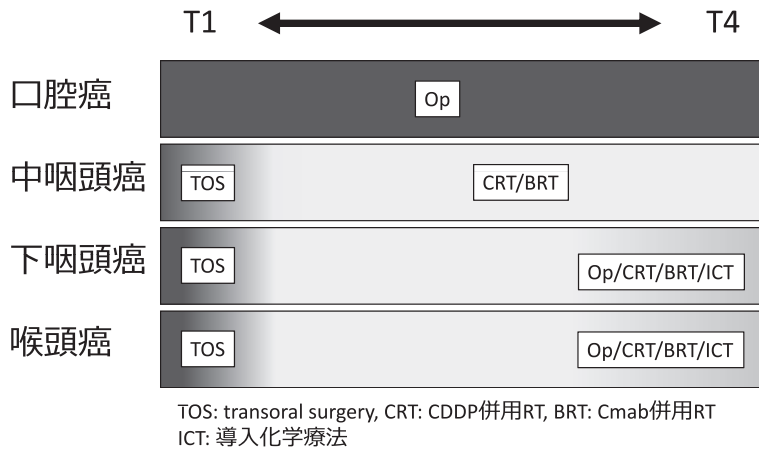


図5 頭頸部癌診療ガイドラインによる一次治療の選択。

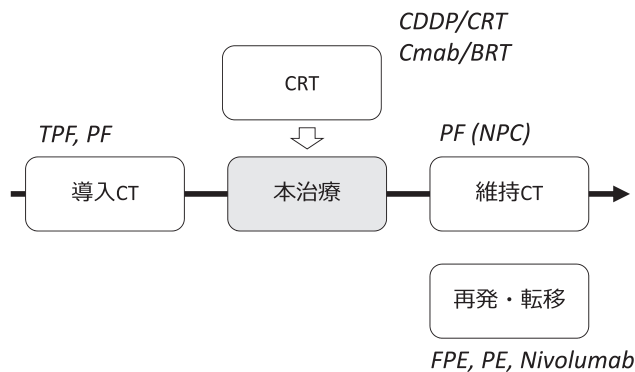


図6 頭頸部癌診療における化学療法の位置づけ。 TPF: DTX, CDDP, 5FU, Cmad: セツキシマブ, FPE: 5FU, CDDP, Cmad.

るいは寛容できない有害事象が出現するまで授与し続ける事が出来る。その結果、従来では考えられなかった2~3年以上の長期生存例が増えており、セツキシマブを含めたレジメンが現在の標準治療となった。

2. ニボルマブ

PD1抗体であるニボルマブが2017年3月に再発・転移頭頸部癌に対して承認された。頭頸部癌においては初の免疫治療薬となる。エビデンスとなった国際共同治験 (Check mate-141⁽⁶⁾) では、プラチナ抵抗性の再発・転移頭頸部癌に対し対照アームである抗癌剤やセツキシマブより有意なOSの延長を認めた。前述のごとく、再発・転移頭頸部癌に対する標準治療はFPEであり、ニボルマブはその2nd lineの位置づけであるが、予後不良頭頸部癌患者のさらなる予後向上が期待されている。一方で、免疫関連のこれまで経験しなかったような有害事象が確認されている。間質性肺炎、大腸炎、肝炎、劇症型I型糖尿病、重症筋無力症、甲状腺機能異常、脳炎などであり、これらの頻度は少ないものの中には劇症型糖尿病のような対応が遅れると致命的になる合併症が含まれ、徹底した管理体制が厚労省より求められている。管理可能な十分な体制と癌治療の経験豊富な医師団が必要不可欠である。まだ本邦での頭頸部癌に対する使用経験は始まったばかりであり、今後の推移を見守る必要がある。

頭頸部癌の診療ガイドライン

現在、このような頭頸部癌診療の多様化に対応して本邦においても頭頸部癌診療ガイドライン (2013年版) が作成されている。一次治療としては口腔癌は早期癌、局所進行癌に関わらず手術治療が標準治療であり、逆に中咽頭癌では病期に関わらずCRT (BRT) が標準となっているが、下咽頭癌、喉頭癌では早期癌では経口的低侵襲手術かRTが、またT3,4については手術かCRTが症例に応じて選択される (図5)。ここに導入化学療法が関与してくるのでさらに治療体系が複雑化し、さらに分子標的薬、免疫治療が入ってくる可能性もある。

図6は頭頸部癌診療全体における化学療法の位置づけを示したものである。多様化する化学療法に対応して頭頸部癌薬物療法ガイドランスが作成されているが、今のところ導入化学療法は殺細胞性抗癌剤 (TPE, PF) が推奨され、分子標的薬は組み込まれていないが、セツキシマブを組み込んだ新たな導入化学療法も模索されている。化学放射線療法としてはCDDP併用CRTかセツキシマブ併用BRTが、再発・転移に対してはセツキシマブ主体の化学療法 (FPE, PE) が推奨されている。今後これらのレジメンも刻々と変わっていく可能性があり、常に最新の情報をキャッチアップする事が必要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690.
- 2) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-2098.
- 3) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 2000; 355: 949-955.
- 4) Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the

- larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 845-852.
- 5) Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, Ang KK, Gay G, Stewart A, Robinson RA. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006; 116(9 Pt 2 Suppl 111): 1-13.
- 6) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Raez LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM Jr, Haddad RI; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705-1715.
- 7) Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desautois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695-1704.
- 8) Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN Jr, Glisson BS, Lin HY, Lewin JS, Ginsberg LE, Gillaspay KA, Massarelli E, Byers L, Lippman SM, Hong WK, El-Naggar AK, Garden AS, Papadimitrakopoulou V. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 8-14.
- 9) Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, Clark J, Sarlis N, Lorch J, Beitler JJ, Limaye S, Riley S, Posner M. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 257-264.
- 10) Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, Brockstein BE, Agulnik MB, Mittal BB, Yunus F, Samant S, Raez LE, Mehra R, Kumar P, Ondrey F, Marchand P, Braegas B, Seiwert TY, Villaflor VM, Haraf DJ, Vokes EE. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2735-2743.
- 11) Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, Bonetti A, Camprostrini F, Gardani G, Ardizzioia A, Dondi D, Guaraldi M, Cavallo R, Tomio L, Gava A; Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo XRP 6976 F/2501 Study. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010; 21: 1515-1522.
- 12) 平野 滋. 頭頸部癌に対する導入化学療法への再考: 縮小手術の可能性. *耳鼻臨床* 2016; 109; 8: 521-531.
- 13) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-578.
- 14) Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, de Raucourt D, Malard O, Degardin M, Tuchais C, Blot E, Rives M, Reyt E, Tourani JM, Geoffrois L, Peyrade F, Guichard F, Chevalier D, Babin E, Lang P, Janot F, Calais G, Garaud P, Bardet E. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 853-859.
- 15) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-1127.
- 16) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; 375: 1856-1867.

著者プロフィール



平野 滋 Shigeru Hirano

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学・教授
略歴：昭和58年3月 久留米大学附設高等学校卒業
昭和59年4月 京都大学医学部入学
平成2年3月 京都大学医学部卒業
平成2年6月 京都大学耳鼻咽喉科研修医
平成3年6月 天理よろず相談所病院耳鼻咽喉科医員
平成6年4月 京都大学大学院医学研究科入学
平成10年3月 京都大学大学院医学研究科修了医学博士号(医博第1967号)
平成10年4月 京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学助手
平成11年8月 UCLA耳鼻咽喉科 研究員
平成13年4月 ウイスコンシン大学耳鼻咽喉科研究員
平成15年6月 京都医療センター気管食道科医長
平成17年11月 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講師
平成25年4月 先端医療センター病院診療部再生治療ユニット耳鼻科声帯再生担当部長(委嘱兼任)
平成27年1月 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学准教授
平成28年3月 京都府立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授

日本耳鼻咽喉科学会専門医, 日本気管食道科学会認定医, 日本がん治療認定機構認定がん治療認定医, 日本頭頸部外科学会頭頸部腫瘍専門医, 日本内分泌・甲状腺外科専門医

専門分野：頭頸部腫瘍, 喉頭科学, 再生医療

興味のあること：頭頸部癌の喉頭温存治療, 声帯の手術, 喉頭の再生医療

- 主な業績：1. Hirano S, Kaneko M, Kishimoto Y. Regenerative Effects of Local Injection of Basic Fibroblast Growth Factor into the Vocal Fold Atrophy and Scarring: Results of 60 Cases. *Ann Clin Otolaryngol* 2017 Epub.
2. Kaneko M, Kishimoto Y, Suzuki R, Kawai Y, Tateya I, Hirano S. Protective Effect of Astaxanthin on Vocal Fold Injury and Inflammation Due to Vocal Loading: A Clinical Trial. *J Voice*. 2016 Jul 29. pii: S0892-1997(16)30180-1. doi: 10.1016/j.jvoice. 2016. 06. 017. [Epub ahead of print]
3. Fishman JM, Long J, Gugatschka M, De Coppi P, Hirano S, Hertegard S, Thibeault SL, Birchall MA. Stem cell approaches for vocal fold regeneration. *Laryngoscope*. 2016 Aug; 126: 1865-70. doi:
4. Kobayashi T, Mizuta M, Hiwatashi N, Kishimoto Y, Nakamura T, Kanemaru SI, Hirano S. Drug delivery system of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel for restoration of acute vocal fold scar. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44: 86-92.
5. Suzuki R, Kawai Y, Tsuji T, Hiwatashi N, Kishimoto Y, Tateya I, Nakamura T, Hirano S. Prevention of vocal fold scarring by local application of basic fibroblast growth factor in a rat vocal fold injury model. *Laryngoscope*. 2016 Jul 14. doi: 10.1002/lary.26138. [Epub ahead of print]
6. Hiwatashi N, Hirano S, Suzuki R, Kawai Y, Mizuta M, Kishimoto Y, Tateya I, Kanemaru S, Nakamura T, Dezawa M, Ito J. Comparison of ASCs and BMSCs combined with atelocollagen for vocal fold scar regeneration. *Laryngoscope* 2016; 126: 1143-50.
7. Hiwatashi N, Hirano S, Mizuta M, Kobayashi T, Kawai Y, Kanemaru SI, Nakamura T, Ito J, Kawai K, Suzuki S. The efficacy of a novel collagen-gelatin scaffold with basic fibroblast growth factor for the treatment of vocal fold scar. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015 Jun 29. doi: 10.1002/term. 2060. [Epub ahead of print]
8. Hiwatashi N, Hirano S, Mizuta M, Tateya I, Kanemaru SI, Nakamura T, Ito J, Kawai K, Suzuki S. Biocompatibility and Efficacy of Collagen/Gelatin Sponge Scaffold With Sustained Release of Basic Fibroblast Growth Factor on Vocal Fold Fibroblasts in 3-Dimensional Culture. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124: 116-125.
9. Hiwatashi N, Hirano S, Mizuta M, Tateya I, Kanemaru SI, Nakamura T, Ito J. Adipose-derived stem cells versus bone marrow-derived stem cells for vocal fold regeneration. *Laryngoscope* 2014; 124: E461-469.
10. Kitamura M, Hirano S, Kanemaru SI, Kitani Y, Ohno S, Kojima T, Nakamura T, Ito J, Rosen CA, Gilbert TW. Glottic regeneration with a tissue-engineering technique, using acellular extracellular matrix scaffold in a canine model. *J Tissue Eng Regen Med* 2016; 10: 825-832.
11. Mizuta M, Hirano S, Hiwatashi N, Kobayashi T, Tateya I, Kanemaru SI, Nakamura T, Ito J. Effect of astaxanthin on age-associated changes of vocal folds in a rat model. *Laryngoscope* 2014; 124: E411-7.
12. Mizuta M, Hirano S, Ohno S, Kanemaru S, Nakamura T, Ito J. Restoration of Scarred Vocal Folds Using 5 Amino Acid-Deleted Type Hepatocyte Growth Factor. *Laryngoscope* 2014; 124: E81-6.
13. Mizuta M, Hirano S, Kishimoto Y, Hiwatashi N, Tateya I, Kanemaru S, Nakamura T, Ito J. Pharmacokinetics and safety of human recombinant hepatocyte growth factor administered to vocal folds. *Laryngoscope* 2014; 124: 2131-2135.
14. Hirano S, Mizuta M, Kaneko M, Tateya I, Kanemaru SI, Ito J. Regenerative phonosurgical treatments for vocal fold scar and sulcus with basic fibroblast growth factor. *Laryngoscope*. 2013; 123: 2749-2755.
15. Ohno S, Hirano S, Kanemaru S, Mizuta M, Ishikawa S, Tateya I, Nakamura T, Ito J. Role of circulating MSCs in vocal fold wound healing. *Laryngoscope* 2012; 122: 2503-2510.
16. Hirano S, Tateya I, Kishimoto Y, Kanemaru S, Ito J. Clinical trial of regeneration of aged vocal folds with growth factor therapy. *Laryngoscope* 2012; 122: 327-331.
17. Gugatschka M, Kojima T, Ohno S, Kanemaru S, Hirano S. Recruitment patterns of side population cells during wound healing in rat vocal folds. *Laryngoscope* 2011; 121: 1662-1667.
18. Hirano S, Tateya I, Kitamura M, Kada S, Ishikawa S, Kanda T, Tanaka S, Ito J. Organ preservation surgery for advanced hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol* 2010; 130(suppl 563): 50-55.
19. Hirano S, Nagahara K, Moritani S, Kitamura M, Takagita S. Upper Mediastinal node dissection for hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 290-296.