

平28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 進行頭頸部がんに対する術後補助療法の標準治療確立のための多施設共同研究
(英語) Multicenter study for establishing standard therapy for postoperative adjuvant treatment for advanced head and neck cancer

研究開発担当者： (日本語) 東病院頭頸部内科 科長 田原信
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Hospital East, Chief of Department of Head and Neck Medical Oncology, Makoto Tahara

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究
開発課題名： (日本語) 頭頸部癌に対する術後補助療法の開発
(英語) Development of optimal adjuvant treatment for head and neck cancer

分担研究
開発課題名： (日本語) 進行頭頸部癌の局所制御向上を目的とした至適放射線治療法に関する
(英語) Clinical study of optimal radiation therapy to improve locoregional control for locally advanced head and neck cancer.

研究開発分担者： (日本語) 古平毅
所属 役職 氏名： (英語) Aichi Cancer Center Hospital, Chief of Department of Radiation, Tsuyoshi Kodaira

分担研究
開発課題名： (日本語) 頭頸部癌に対する術後補助療法の開発
(英語) Development of optimal adjuvant treatment for head and neck cancer

研究開発分担者:	(日本語)	清田尚臣
所属 役職 氏名:	(英語)	Kobe university, Assistant Professor of Department of Medical Oncology and Hematology, Naomi Kiyota
分担研究	(日本語)	頭頸部癌に対するマイクロ RNA 解析
開発課題名:	(英語)	Analysis of microRNA in head and neck cancer
研究開発分担者:	(日本語)	田原栄俊
所属 役職 氏名:	(英語)	Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Professor of Department of Cellular and Molecular Biology, Hidetoshi Tahara

II. 成果の概要 (総括研究報告)

術後再発 High-Risk 因子 (切除断端陽性、リンパ節外浸潤) を有する進行頭頸部扁平上皮癌患者には、術後に補助療法として CDDP (100mg/m², day1, 22, 43) を同時併用する化学放射線療法 (以下 3-weekly CDDP+RT) を行うことが標準治療である。しかし、毒性を管理しやすい CDDP (30-40mg/m²) を毎週投与する化学放射線療法 (以下 weekly CDDP+RT) が汎用されているがそのエビデンスは乏しい。そこで我々は世界初となる 3-weekly CDDP+RT と weekly CDDP+RT とのランダム化比較試験を計画した。本試験の目的は、局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発 High-Risk 患者を対象として weekly CDDP+RT が、3-weekly CDDP+RT に生存期間で劣らないこと (非劣性) をランダム化比較第 II/III 相試験 (JCOG1008) によって検証することである。非劣性が検証されればリスク/ベネフィット比が優れる新たな標準治療が確立する。非劣性が検証されない場合は、効果の劣る weekly CDDP+RT の汎用の抑止につながる。第 II 相部分で両治療法の安全性を確認することができた。正常組織への RT の用量を軽減ができる IMRT の使用を許可する施設を増加させることで、症例集積の改善させることができた。本臨床試験を通じての IMRT の浸透は頭頸部癌患者における放射線照射法の標準化につながり患者の QOL 向上に大きく貢献するものである。第 III 相へと移行して現在まで (平成 29 年 5 月 8 日まで) に 184 名 (予定登録数 260 名) が登録した。

頭頸部癌における治療選択や、再発に関するバイオマーカーは確立していない。マイクロ RNA は、細胞増殖および細胞分化、アポトーシスなどの広範な生物学的プロセスの遺伝子の発現調節に関与することから、最近バイオマーカーとして注目されている。頭頸部癌患者の腫瘍検体、血液検体のマイクロ RNA 発現を次世代シーケンサにより解析し、新たなバイオマーカーを探索した。その結果、頭頸部がん特異的なマイクロ RNA を同定することが出来た。また、健常人 (非がん) の血液検体との比較にて、頭頸部がんの診断バイオマーカーとして適していることを確認できた。

For patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) who have high postoperative risk factors for recurrence (microscopic resection margin positivity, extracapsular nodal extension positivity), the standard of care is postoperative concurrent chemoradiotherapy at 100 mg/m² on days 1, 22 and 43 (3-weekly CDDP+RT). In daily clinical practice, however,

postoperative chemoradiotherapy with weekly CDDP at 30-40 mg/m² (weekly CDDP+RT) is commonly used due to its easier control of toxicity compared with 3-weekly CDDP+RT. Given the lack of evidence for weekly CDDP+RT, however, we have initiated a randomized phase II/III trial to evaluate the non-inferiority of weekly CDDP+RT compared with 3-weekly CDDP+RT for postoperative high risk patients with locally advanced SCCHN. If the non-inferiority of weekly CDDP+RT to the standard 3-weekly CDDP+RT is demonstrated, it will become an established standard adjuvant therapy for this population. If we fail to demonstrate the non-inferiority, we can discourage the routine use of weekly CDDP+RT in clinical practice. In the phase II part, we have so far confirmed the feasibility of both arms. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces the dose to normal tissue, leading to less toxicity than with 3D-RT. Patient enrollment in the study has been improved by the greater number of institutions now approved to use IMRT, and 184 of a planned 260 patients have now been enrolled. This wide utilization has made IMRT a standard RT technique, and lead to improvements in patient quality of life.

No biomarkers to guide treatment decisions and predict the recurrence of head and neck cancer (HNC) have yet been identified. Micro RNAs, which regulate biological processes ranging from differentiation and cell growth to apoptosis, have been confirmed as noteworthy biomarkers in the diagnosis of occurrence, recurrence and disease progression of cancer, and analyses of micro RNA expression in both tumor tissues and blood samples in HNC patients using next-generation sequencing (NGS) have been conducted. Results have identified HNC-specific micro RNAs; comparison of the micro RNA profiles of HNC patients and healthy persons should help identify promising biomarkers for the diagnosis of HNC.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 30件、国際誌 56件)

国内誌

1. 田原 信. 【化学療法の進歩と展開-Head & Neck Summit 2014 を中心に-】 化学療法終了後のセツキシマブ単剤をどのようにマネジメントして治療継続するか. 頭頸部癌 Frontier 2014; 2: 161-162.
2. 田原 信. 【化学療法の進歩と展開-Head & Neck Summit 2014 を中心に-】 口腔粘膜炎への対応 栄養管理、口腔ケアも含めて. 頭頸部癌 Frontier 2014; 2: 156-160.
3. 田原 信. 【化学療法の進歩と展開-Head & Neck Summit 2014 を中心に-】 舌癌 再発転移性頭頸部扁平上皮癌の症例. 頭頸部癌 Frontier 2014; 2: 150-152.
4. 田原 信, 藤井 正. セツキシマブ承認後の1年を振り返って. 頭頸部癌 Frontier 2014; 2: 115-118.
5. 田原 信. 導入化学療法の役割. 頭頸部癌 Frontier 2015; 3: 143.
6. 田原 信. 【甲状腺癌】 レンビマ 治験中の甲状腺がん治療薬. クリニシアン 2015; 62: 837-843.

7. 田原 信. 【甲状腺癌の治療戦略】 甲状腺癌の薬物療法. 癌と化学療法 2015; 42: 670-675.
8. 田原 信. 放射性ヨウ素治療抵抗性の局所進行または転移性分化型甲状腺がんを対象としたソラフェニブの第 III 相臨床試験(DECISION 試験). がん分子標的治療 2015; 13: 133-136.
9. 田原 信. 放射性ヨウ素治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌を対象としたソラフェニブ第 III 相臨床試験(DECISION 試験) 日本人集団サブ解析結果. Thyroid Cancer Explore 2015; 1: 63-65.
10. 田原 信. Molecular Biology Lecture 腫瘍血管新生. Thyroid Cancer Explore 2015; 1: 49-56.
11. 田原 信. がん治療(標準治療)の基礎知識 治療の流れを理解し、より適切な治療を受けるために(第 15 回) 頭頸部がん(鼻腔・副鼻腔がん、喉頭がん、口腔がん、唾液腺がん). ライフライン 21 がんの先進医療 2016; 23: 67-74.
12. 田原 信. 【頭頸部がん、肺がん】 頭頸部がんに対する immune checkpoint 阻害薬の開発状況. 腫瘍内科 2016; 17: 616-621.
13. 田原 信. 【がん標的分子と治療開発-現状と将来】 各臓器別の新薬開発の現状と将来 頭頸部がんの分子標的治療薬 現在の治療開発と今後の展開. 医学のあゆみ 2016; 258: 511-517.
14. 田原 信, 伊藤 康. 放射性ヨウ素治療抵抗性の転移性甲状腺分化癌に対する分子標的薬導入と中止の時期 患者の状態を適正に評価して投与の適応を決める. 日本医事新報 2016; 59-60.
15. 田原 信, 榎田 智. 【がん免疫療法のブレイクスルー-免疫チェックポイント阻害薬】 頭頸部がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の可能性と現状. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2016; 88: 134-139.
16. 田原 信, 清田 尚, 高橋 俊, 小野田 尚. 甲状腺癌に対する分子標的薬 誰に、いつ、何を. Thyroid Cancer Explore 2016; 2: 105-114.
17. 田原 信. 【がん薬物療法】 甲状腺がん 甲状腺がんの分子標的薬. クリニシャン 2017; 64: 217-229.
18. 田原 信. がん治療(標準治療)の基礎知識 治療の流れを理解し、より適切な治療を受けるために(第 16 回) 咽頭がん(上咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん). ライフライン 21 がんの先進医療 2017; 24: 67-70.
19. 古平 毅. 頭頸部腫瘍領域 A.治療総論 5.IMRT のエビデンスは?. EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療. 2015-2016, 532-535.
20. 古平 毅. 喉頭癌治療における要点と注意点、放射線治療の場合. 特集 新しい観点からの喉頭癌診療. JOHNS. 2015, 31(4) 427-431.
21. 古平 毅. 機能温存の適応と放射線療法 / 薬物療法 薬物療法を併用した放射線治療. 頭頸部Frontier. 2015, 3(1), 23-26.
22. 古平 毅. 第III章 治療 3.放射線療法 b.外部照射. 臨床頭頸部癌学 系統的に頭頸部癌を学ぶために. 2016, 165-174.
23. 古平 毅, 他. 頸部食道癌に対するIMRT IMRTの応用で何が変わるか?. 医学のあゆみ. 2016, 257(1), 77-83.
24. 古平 毅. 頭頸部IV 上咽頭癌/ XII CTVアトラス. 放射線治療計画ガイドライン 日本放射線腫瘍学会 金原出版. 2016, 97-104/137-141.

25. 古平 毅. 下咽頭癌・喉頭癌に対する放射線治療. 特集 下咽頭癌・喉頭癌はここまできた. ENTONI. 2016, 195, 44-50.
26. 古平 毅. Radiotherapy Today III 強度変調放射線治療(IMRT)の現状と今後の展望. 3. トモセラピーによるIMRTの実際. INNERVISION. 2016, 31(11), 31-34.
27. 古平 毅. VIII章 頭頸部癌の治療 2放射線治療・薬物療法 (4)口腔・咽頭・喉頭癌 ①(癌薬物)同時併用療法. 日本臨床増刊 頭頸部癌学 診断と治療の最終研究動向. 2017, 441-445.
28. 今村 善宣, 清田 尚臣, 大月 直樹, 森本 浩一, 四宮 弘隆, 江島 泰生, 南川 勉, 佐々木 良平, 丹生 健一. 当院における再発転移頭頸部扁平上皮癌に対する初回化学療法としてのセツキシマブ併用療法の遡及的検討. 頭頸部癌 2015, 42, 432-437
29. 四宮 瞳, 大月 直樹, 山下 大介, 四宮 弘隆, 手島 直則, 江島 泰生, 清田 尚臣, 佐々木 良平, 丹生 健一. 耳下腺癌 72 例の臨床的検討. 頭頸部癌, 2016, 42, 51-56
30. 島田 貴信, 清田 尚臣, 今村 善宣, 森本 浩一, 斉藤 幹, 西村 英輝, 大月 直樹, 佐々木 良平, 丹生 健一. 当院における再発・転移頭頸部がんに対するドセタキセル・シスプラチン併用(DC)療法の遡及的解析. 頭頸部癌, 2014, 40, 490-496

国際誌

1. Suzuki S, Enokida T, Kobayashi T, Yajima Y, Ishiki H, Izumi K, Endo K, Tahara M. Evaluation of the impact of a flowchart-type leaflet for cancer patients. SAGE Open Med. 2014 Apr 15;2:2050312114531256.
2. Tahara M, Onozawa Y, Fujii H, et al. Feasibility of cisplatin/5-fluorouracil and panitumumab in Japanese patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Jpn J Clin Oncol 2014; **44**(7): 661-9.
3. Shinozaki T, Hayashi R, Miyazaki M, Tahara M et al. Gastrostomy Dependence in Head and Neck Carcinoma Patient Receiving Post-operative Therapy. Jpn J Clin Oncol 2014; **44**(11): 1058-62.
4. Machiels JP, Licitra LF, Haddad RI, Tahara M, Cohen EE. Rationale and design of LUX-Head & Neck 1: a randomised, Phase III trial of afatinib versus methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who progressed after platinum-based therapy. BMC cancer 2014; **14**: 473.
5. Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, et al. Randomized phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008). Jpn J Clin Oncol 2014; **44**(8): 770-4.
6. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Kiyota N et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015; **372**(7): 621-30.
7. Kiyota N, Tahara M, Fujii M. Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2015; **45**(1): 2-6

8. Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, et al. Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). *Cancer science*. 2015; **106**(6): 726-33
9. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Tahara M et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**(5): 583-94.
10. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ. Lenvatinib in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; **372**(19): 1868
11. Zenda S, Ishi S, Akimoto T, Tahara M et al. DeCoP, a Dermatitis Control Program using a moderately absorbent surgical pad for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a retrospective analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2015; **45**(5): 433-8.
12. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Tahara M et al. A subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer science* 2015; **106**(12):1714-21.
13. Zenda S, Kawashima M, Arahira S, Tahara M et al. Late toxicity of proton beam therapy for patients with the nasal cavity, para-nasal sinuses, or involving the skull base malignancy: importance of long-term follow-up. *Int J Clin Oncol* 2015; **20**(3): 447-54.
14. Tahara M, Fuse N, Mizusawa J, et al. Phase I/II trial of chemoradiotherapy with concurrent S-1 and cisplatin for clinical stage II/III esophageal carcinoma (JCOG 0604). *Cancer science*. 2015; **106**(10): 1414-20.
15. Motegi A, Fujii S, Zenda S, Tahara M, et al. Impact of Expression of CD44, a Cancer Stem Cell Marker, on the Treatment Outcomes of Intensity Modulated Radiation Therapy in Patients With Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 461-468.
16. Suzuki S, Enokida T, Kobayashi T, Tahara M, et al: Evaluation of the impact of a flowchart-type leaflet for cancer inpatients. *SAGE Open Med* 2014; 2:2050312114531256.
17. Satake H, Tahara M, Mochizuki S, Kiyota N, et al: A prospective, multicenter phase I/II study of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) followed by chemoradiotherapy in patients with unresectable locally advanced esophageal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78:91-9.
18. Licitra L, Keilholz U, Tahara M, et al: Evaluation of the benefit and use of multidisciplinary teams in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016; 59:73-9.
19. Ooishi M, Motegi A, Kawashima M, Tahara M, et al: Patterns of failure after postoperative intensity-modulated radiotherapy for locally advanced and recurrent head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(10):919-927.
20. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Tahara M, et al: Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; jc20153989
21. Enokida T, Fujii S, Kuno H, Tahara M, et al: Combined salivary duct carcinoma and squamous cell carcinoma suspected of carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Pathol Int* 2016; 66:460-5

22. Chow LQ, Haddad R, Gupta S, Tahara M, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol* 2016; 17(7):956-65.
23. Clement PM, Gauler T, Machiels JP, Tahara M, et al. Afatinib versus methotrexate in older patients with second-line recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: subgroup analysis of the LUX-Head & Neck 1 trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 1585-1593.
24. Licitra L, Keilholz U, Tahara M et al. Evaluation of the benefit and use of multidisciplinary teams in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016; 59: 73-79.
25. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Tahara M et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; jc20153989.
26. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Kiyota N, Tahara M et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; 375: 1856-1867.
27. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Tahara M et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4103-4109.
28. Suzuki S, Sakurai H, Kawasumi K, Tahara M et al. The impact of pharmacist certification on the quality of chemotherapy in Japan. *Int J Clin Pharm* 2016; 38: 1326-1335.
29. Yamazaki T, Enokida T, Wakasugi T, Tahara M et al. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement on treatment tolerance in head and neck cancer patients treated with cetuximab plus radiation. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 825-831.
30. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol* 2017; 7: 25.
31. Tahara M, Schlumberger M, Elisei R et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer* 2017; 75: 213-221.
32. Suzuki S, Abbott R, Sakurai H Tahara M et al. Evaluation of community pharmacist ability to ensure the safe use of oral anticancer agents: a nationwide survey in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47(5):413-421.
33. Nakamura N, Zenda S, Tahara M et al. Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Radiother Oncol* 2017; 122: 368-372.
34. Yamazaki T, Tahara M, Enokida T et al. Pharmacokinetics of initial full and subsequent reduced doses of S-1 in patients with locally advanced head and neck cancer-effect of renal insufficiency. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47(5):407-412.
35. Kodaira T, Ijichi K, et al. Selection of therapeutic treatment with alternating chemoradiotherapy for larynx preservation in laryngeal carcinoma patients. *Jpn J of Clin Oncol*. 2014, 44 (11), 1063-9.
36. Kodaira T, Kunieda F, et al. Randomized Phase II/III Trial of Post-operative Chemoradiotherapy Comparing 3-Weekly Cisplatin with Weekly Cisplatin in High-risk Patients with Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008). *Jpn J of Clin Oncol*. 2014, 44(8), 770-4.

37. Kodaira T, Editor Y Nishimura, R, Komaki. Intensity Modulated Radiotherapy Springer Clinical Evidence and techniques. Part II Clinical application, 9 Oropharyngeal Cancer. 2015, 171-192.
38. Kodaira T, Fuwa N, et al. The long-term outcomes of alternating chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multiinstitutional phase II study. *Cancer Medicine*. 2015, 4(8), 1186-95.
39. Kodaira T, et al. Definitive radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma; update and perspectives on the basis of EBM. *Jpn J Clin Oncol*. 2015, 45(3), 235-43.
40. Kodaira T, Takehana K, et al. Retrospective analysis of the clinical efficacy of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016, 46(4), 344-9.
41. Kodaira T, Kimura K, et al. Clinical results of definitive intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer: retrospective analysis of treatment efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol*. 2016, 46(1), 78-85.
42. Kodaira T, Shimizu H, et al. Rotational output and beam quality evaluations for helical tomotherapy with use of a third-party quality assurance tool. *Radiol Phys Technol*. 2016, 9(1), 53-9.
43. Kodaira T, Suzuki H, et al. Impact of total lesion glycolysis measured by ¹⁸F-FDG-PET/CT on overall survival and distant metastasis in hypopharyngeal cancer. *Oncol Lett*. 2016, 12(2), 1493-1500.
44. Kodaira T, Suzuki H, et al. The Charlson comorbidity index is a prognostic factor in sinonasal tract squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2016, 46(7), 646-51.
45. Kodaira T, Nakata Y, et al. Treatment results of alternating chemoradiotherapy with early assessment for advanced laryngeal cancer: a multi-institutional phase II study. *Auris Nasus Larynx*. 2017, 44(1), 104-110.
46. Nibu KI, Hayashi R, Asakage T, Ojiri H, Kimata Y, Kodaira T, Nagao T, Nakashima T, Fujii T, Fujii H, Homma A, Matsuura K, Monden N, Beppu T, Hanai N, Kirita T, Kamei Y, Otsuki N, Kiyota N, Zenda S, Omura K, Omori K, Akimoto T, Kawabata K, Kishimoto S, Kitano H, Tohnai I, Nakatsuka T. Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Mar 18. [Epub ahead of print] Review.
47. Zenda S, Kojima T, Kato K, Izumi S, Ozawa T, Kiyota N, Katada C, Tsushima T, Ito Y, Akimoto T, Hasegawa Y, Kanamaru M, Daiko H. Multicenter Phase 2 Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil With Concurrent Radiation Therapy as an Organ Preservation Approach in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Dec 1;96(5):976-984.
48. Kataoka T, Kiyota N, Shimada T, Funakoshi Y, Chayahara N, Toyoda M, Fujiwara Y, Nibu K, Komori T, Sasaki R, Mukohara T, Minami H. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Dec;43(6):677-84.
49. Funakoshi Y, Fujiwara Y, Kiyota N, Mukohara T, Shimada T, Toyoda M, Imamura Y, Chayahara N, Tomioka H, Umezu M, Otsuki N, Nibu K, Minami H. Validity of new methods to evaluate renal function in cancer patients treated with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Feb;77(2):281-8.
50. Suenaga Y, Kitajima K, Ishihara T, Sasaki R, Otsuki N, Nibu K, Minamikawa T, Kiyota N, Sugimura K. FDG-PET/contrast-enhanced CT as a post-treatment tool in head and neck squamous cell carcinoma:

comparison with FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT. Eur Radiol. 2016 Apr;26(4):1018-30.

51. Shinomiya H, Hasegawa S, Yamashita D, Ejima Y, Kenji Y, Otsuki N, Kiyota N, Sakakibara S, Nomura T, Hashikawa K, Kohmura E, Sasaki R, Nibu K. Concomitant chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the temporal bone. Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1:E949-53.
52. Singer S, Araújo C, Arraras JI, Baumann I, Boehm A, Brokstad Herlofson B, Castro Silva J, Chie WC, Fisher S, Guntinas-Lichius O, Hammerlid E, Irrarázaval ME, Jensen Hjermsstad M, Jensen K, Kiyota N, Licitra L, Nicolatou-Galitis O, Pinto M, Santos M, Schmalz C, Sherman AC, Tomaszewska IM, Verdonck de Leeuw I, Yarom N, Zotti P, Hofmeister D; EORTC Quality of Life and the EORTC Head and Neck Cancer Groups. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N Module, Phase III. Head Neck. 2015 Sep;37(9):1358-67.
53. Kitajima K, Suenaga Y, Kanda T, Miyawaki D, Yoshida K, Ejima Y, Sasaki R, Komatsu H, Saito M, Otsuki N, Nibu K, Kiyota N, Minamikawa T, Sugimura K. Prognostic value of FDG PET imaging in patients with laryngeal cancer. PLoS One. 2014 May 12;9(5):e96999.
54. Mateescu B, Kowal EJ, van Balkom BW, Bartel S, Bhattacharyya SN, Buzás EI, Buck AH, de Candia P, Chow FW, Das S, Driedonks TA, Fernández-Messina L, Haderk F, Hill AF, Jones JC, Van Keuren-Jensen KR, Lai CP, Lässer C, Liegro ID, Lunavat TR, Lorenowicz MJ, Maas SL, Mäger I, Mittelbrunn M, Momma S, Mukherjee K, Nawaz M, Pegtel DM, Pfaffl MW, Schiffelers RM, Tahara H, Théry C, Tosar JP, Wauben MH, Witwer KW, Nolte-t Hoen EN, Obstacles and opportunities in the functional analysis of extracellular vesicle RNA - an ISEV position paper, J Extracell Vesicles. 2017 Mar 7;6(1):1286095.
55. Tahara H, Telomere G-Overhang Length Measurement Method 2: G-Tail Telomere HPA, Methods Mol Biol. 2017;1587:63-69.
56. Hosoi T, Nakatsu K, Shimamoto A, Tahara H, Ozawa K, Inhibition of telomerase causes vulnerability to endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death, Neurosci Lett. 2016 Aug 26;629:241-4.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国内.

1. 頭頸部癌治療における支持療法. 口頭, 田原信,日本耳鼻咽喉科学会 2014, 2014/5/15, 国内.
2. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A Subgroup analysis of the Phase 3 DECISION trial.口頭, 田原信, 第26回日本内分泌外科学会, 2014/5/23,国内.
3. Comprehensive analysis of serum biomarker and tumor gene mutation associated with clinical outcomes in the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT) .口頭, M.Tahara, ESMO2014, 2014/9/27, 国外.
4. Lenvatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer : Results of the Phase 3 trial (SELECT trial) 口頭, 田原信, JSMO2014, 2014/7/17, 国内.

5. 甲状腺がん. 口頭, 田原信, 第4回先端のがん薬物療法研究会, 2015/1/11, 国内.
6. 施設整備の重要性. 口頭, 田原信, 第4回先端のがん薬物療法研究会, 2015/1/11, 国内.
7. 進行喉頭癌・下咽頭癌に対する非化学的治療の適応, 口頭, 田原信, 第25回日本頭頸部外科学会, 2015/1/29, 国内.
8. 甲状腺癌に対する分子標的薬. 口頭, 田原信, 第31回神奈川県乳腺甲状腺外科研究会, 2015/3/14
9. 進行再発甲状腺分化癌に対する分子標的薬のベネフィットを最大化するために. 口頭, 田原信, 第115回日本外科学会, 2015/4/18, 国内.
10. 頭頸部癌における薬物療法 Update 分子標的薬 Cetuximab(アービタックス)をいかに使いこなすか? 口頭, 田原信, 日本耳鼻咽喉科学会 2015, 2015/5/21, 国内.
11. Role of induction chemotherapy. 口頭, 田原信, 第4回アジア頭頸部癌学会・第39回頭頸部癌学会: 2015/6/5, 国内.
12. Role of immunotherapy. 口頭, 田原信, 第13回日本臨床腫瘍学会: 2015/7/17, 国内
13. Toward global clinical trial to establish new standard of care for head and neck cancer. 口頭, 田原信, 第13回日本臨床腫瘍学会, 2015/7/17, 国内.
14. Afatinib versus methotrexate in recurrent and/or metastatic head and neck cancer after platinum therapy: LUX-Head & Neck 1. 口頭, 田原信, 第13回日本臨床腫瘍学会: 2015/7/17, 国内.
15. A Phase Ib Study of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Japanese Subjects with Advanced Head and Neck SCC. 口頭, 田原信, 第53回日本癌治療学会学術集会: 2015/10/30, 国内.
16. Second-line afatinib versus methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: subgroup/biomarker analysis of LUX-Head and Neck 1. 口頭, M. Tahara, ESMO Asia 2015: 2015/12/18, 国外.
17. 頭頸部がん. 口頭, 田原信, 第5回先端のがん薬物療法研究会, 2016/1/8, 国内.
18. 甲状腺未分化癌、低分化癌 Update 分子標的薬による出血のリスク. 口頭, 田原信, 日本内分泌・甲状腺外科学会 2016; 2016/5/26, 国内.
19. 分化型甲状腺癌を対象としたレンバチニブの治療効果探索のためのコホート研究(COLLECT study). 口頭, 田原信, 日本内分泌・甲状腺外科学会 2016; 2016/5/26, 国内.
20. Phase II trial of combination treatment with paclitaxel, carboplatin and cetuximab (PCE) as first-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CSPOR-HN02). ポスター, Tahara M, Kiyota N, et.al, ASCO2016, 2016/06/4, 国外.
21. Immunotherapy for head and neck cancer. 口頭, M. Tahara, Hong Kong Cancer Institute meeting 2016, 2016/12/19, 国外
22. ESMO Clinical Practice Guidelines, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, 口頭, M.Tahara, ESMO Asia 2016, 2016/12/17, 国外.
23. Immunotherapy results in recurrent and metastatic HNC. M.Tahara, ESMO Asia 2016, 2016/12/18, 国外.
24. Efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Subset analyses for Asia-pacific patients in KEYNOTE-012 (KN-012) B2 cohort. 口頭, M.Tahara, ESMO Asia 2016, 2016/12/16, 国外.

25. Patient-Reported Outcomes in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Nivolumab or Investigator's Choice: CheckMate 14. 口頭, M.Tahara, ESMO Asia 2016, 2016/12/16, 国外.
26. Accelerated versus Conventional Fractionated Radiotherapy for Glottic Cancer of T1-2N0M0 (JCOG 0701): Comparison of acute toxicity of both group, 口頭, T.Kodaira 他, 5th World Congress of IFHNOS and Annual Meeting of the AHNS, 2014/7/26-7/30, 国外.
27. Aichi Cancer Experience of Chemo-IMRT using Helical tomotherapy for nasopharyngeal carcinoma, 口頭, T.Kodaira, 他, The 2nd annual meeting Taiwan-Japan Conference on the high precision radiation therapy, 2014/7/19-20, 国外.
28. Volumetric and dosimetric changes of parotid glands in 2 step IMRT for nasopharyngeal carcinoma, 口頭, T.Kodaira, T. Makita, 他, The 2nd annual meeting Taiwan-Japan Conference on the high precision radiation therapy, 2014/7/19-20, 国外.
29. 頭頸部癌治療における強度変調放射線治療の役割, 口頭, 古平毅, 第3回日本頭頸部外科学会主催教育セミナー, 2014/9/6, 国内.
30. Clinical Efficacy Of Helical Tomotherapy For Nasopharyngeal Cancer Treated With Definite Concurrent Chemoradiotherapy, ポスター, T. Kodaira, 他, 56th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2014/9/14-17, 国外.
31. Late hypothyroidism and the correlation of dose-volume histogram of thyroid after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer, ポスター, T. Kodaira, A. Shimizu, 他, 56th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2014/9/14-17, 国外.
32. Retrospective Analysis of Clinical Efficacy of IMRT Using Helical Tomotherapy among Patients Treated with Definitive Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer, ポスター, T. Kodaira, K. Takehana, A. 他, 56th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2014/9/14-17, 国外.
33. 頭頸部癌の治療画像解剖に基づく腫瘍と正常臓器の位置・線量情報 頭頸部癌治療 up date IMRT の現在とこれから, 口頭, 古平毅, 第28回ミッドウインターセミナー, 2015/1/24-25, 国内.
34. Definitive IMRT for head and neck cancer patients. Current Japanese status and perspectives, 口頭, T. Kodaira, 他, 15th International congress of radiation research, 2015/5/25-29, 国内.
35. Volumetric and dosimetric changes of parotid glands in two-step IMRT for nasopharyngeal carcinoma, ポスター, T.Kodaira, T.makita, 他, 15th International congress of radiation research, 2015/5/25-29, 国内.
36. Retrospective Analysis of Clinical Efficacy of IMRT among Patients Treated with Definitive Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer, ポスター, T.Kodaira, K.Takehana, 他, 15th International congress of radiation research, 2015/5/25-29, 国内.
37. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: Retrospective analysis of Aichi cancer center experience, ポスター, T.Kodaira, 15th International congress of radiation research, 2015/5/25-29, 国内.

38. How do we adequately treat with IMRT for locally advanced head and neck cancer ?, 口頭, T.Kodaira, 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology, 2015/6/4-5, 国内.
39. 「若手医師のためのがん放射線治療学講座－最新情報Update 強度変調放射線治療 (IMRT) の進歩：最新情報, 教育シンポジウム4, 古平毅, 第53回癌治療学会, 2015/10/29-31,国内.
40. Prospective clinical trials on IMRT for head and neck cancers in Japan, 口頭,T.Kodaira,第 28 回日本放射線腫瘍学会 Trilateral symposium Free-paper 2, 2015/11/19-21, 国内.
41. 頭頸部癌放射線治療の進歩と今後の展望, 口頭, 古平毅, 第 40 回日本頭頸部癌学会, 2016/6/9-10, 国内.
42. Final Analysis of a Randomized Phase III Trial of Accelerated versus Conventional Fractionation Radiotherapy for Glottic Cancer of T1-2N0M0 (JCOG0701), 口頭, Takeshi Kodaira, 58th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2016/9/25-18, 国外.
43. Clinical results of definitive chemoradiotherapy for cervical esophageal cancer: Comparison of failure pattern and toxicities between IMRT and 3DCRT group, ポスター, T. Kodaira , Y. Ito, _他, 58th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2016/9/25-18, 国外.
44. Tomotherapy, 口頭, T.Kodaira, IAEA-HICARE-CC international training course on advance radiation therapy, 2017/1/30-2/3, 国内.
45. 分子標的治療と放射線治療の併用, 口頭, 清田尚臣. 日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会, 2016/11, 国内
46. 喉頭温存の非外科的治療戦略の現状と展望, 口頭, 清田尚臣. 第 28 回日本喉頭科学会総会・学術講演会, 2016/ 3, 国内
47. International Symposium 6 JCOG1008: Phase II/III Trial of postoperative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck, 口頭, 清田尚臣. 第 13 回日本臨床腫瘍学会, 2015/7, 国内
48. 頭頸部がん治療医の養成の現状と今後の方向について 腫瘍内科医の立場から. 口頭, 清田尚臣. 第 38 回日本頭頸部癌学会. 2014/6, 国内
49. 高齢社会のがん薬物療法, 口頭, 清田尚臣, 第 68 回日本気管食道科学会総会. 2016/11, 国内
50. Efficacy and safety of nivolumab for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in Asia: CheckMate 141 subgroup analysis. 口頭, Hasegawa Y, Kiyota N, Takahashi A, Yokota T, Yen CJ, Iwae A, Shimizu Y, Hong RL, Goto M, Namba Y, Ferris RL, Monga M, Lynch M, Hagihara S, Tahara M. ESMO Asia2016, 2016/12, 国外.
51. Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141. 口頭, Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Haddad R, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese W, Kopit J, Shaw JW, Gillison M. ASCO2016, 2016/06, 国外.
52. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. 口頭, Gillison M, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba N,

- Docampo L, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Schactman M, Kopit J, Shaw JW, and Ferris RL. AACR2016, 2016/04, 国外.
53. マイクロ RNA、細胞外小胞における癌研究最前線, 口頭, 田原栄俊, 第 18 回外科分子細胞治療研究会, 2016/4/15, 国内
 54. 老化誘導 miRNA によるがん細胞の増殖抑制, ポスター, 木根原匡希, 山本佑樹, 高木翔太, 嶋本頭, 田原栄俊, 日本組織培養学会第 89 回大会, 2016/5/25, 国内
 55. 核酸医薬の開発の現状と将来展望, 口頭, 田原栄俊, 第 20 回がん分子標的治療学会, 2016/5/31, 国内
 56. 抗腫瘍効果を示す細胞老化誘導マイクロ RNA の探索と同定, ポスター, 山本佑樹, 嶋本頭, 田原栄俊, 第 20 回がん分子標的治療学会, 2016/5/31, 国内
 57. DSE-FRET 法を用いて得られたテロメア結合タンパク質 TRF2 阻害剤, ポスター, 城間喜智, 新家一男, 嶋本頭, 田原栄俊, 第 20 回がん分子標的治療学会, 2016/5/31, 国内
 58. 老化、がんにおけるエクソソーム新展開, 口頭, 田原栄俊, 第 23 回肝細胞研究会, 2016/7/7, 国内
 59. The Significant Function Of EVs In Aging And Cancer, 口頭, Tahara H, Extracellular Vesicles 2016, 2016/7/12, 国外
 60. マイクロ RNA を活用した近未来がん診療, 口頭, 田原栄俊, 山本佑樹, 高木翔太, 矢野公義, 木根原匡希, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/30, 国内
 61. テロメア G テールとマイクロ RNA を活用した未病検知システム, 口頭, 田原栄俊, 情報計算化学生物学会 (CBI) , 2016/8/2, 国内
 62. 老化細胞由来エクソソームの miRNA 機能解析, ポスター, 寺西茂之, 岡田恵, 木根原匡希, 嶋本頭, 田原栄俊, 第 8 回日本 RNAi 研究会, 2016/8/31, 国内
 63. ヒト膀胱がん細胞における老化誘導 microRNA の p16 依存的な細胞死誘導, ポスター, 高木翔太, 福永早央里, 山本佑樹, 木根原匡希, 嶋本頭, 田原栄俊, 第 8 回日本 RNAi 研究会, 2016/8/31, 国内
 64. がん治療を目的とした PRPF19siRNA の核酸医薬への応用, ポスター, 矢野公義, 塩谷文章, 福永早央里, 高木翔太, 木根原匡希, 嶋本頭, 田原栄俊, 第 8 回日本 RNAi 研究会, 2016/9/1, 国内
 65. 老化誘導マイクロ RNA を用いたがん治療の可能性, 口頭, 田原栄俊, 日本癌学会, 2016/10/6, 国内
 66. miRNA biomarker identification using microarray and NGS, 口頭, 田原栄俊, AMED マイクロ RNA プロジェクト・国際シンポジウム, 2016/11/10, 国内
 67. Circulating microRNAs as novel promising biomarkers for early detection of Tongue Cancer, Poster , Yukie Nishiyama, Tahara H, ESMO ASIA, 2017/1/16, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 多職種連携医療, 田原信, 頭頸部癌支持療法研究会, 2016/6/11
2. 頭頸部がん治療とオプジーボ, 田原信, 免疫療法プレスセミナー, 2017/4/17
3. 細胞外小胞・マイクロ RNA 研究の新展開, 田原栄俊, 日本薬学会中国四国支部例会, 2016/6/18, 国内

4. テロメア・マイクロ RNA 検査で健康長寿をめざせ,田原栄俊,第 12 回アンチエイジング静岡カンファレンス,2016/7/27,国内
5. マイクロ RNA を用いた核酸薬の開発,田原栄俊,Cancer Frontiers Seminar,2016/7/28,国内
6. 細胞老化エクソソームとがん,田原栄俊, 千里 LF セミナー, 2016/9/16,国内
7. がんの微小環境における細胞外小胞エクソソームの機能,田原栄俊, Cancer Meeting, 2016/12/13,国内

(4) 特許出願
なし