

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) HPV 関連中咽頭癌の治療最適化に関する研究
(英語) Study on precision medicine for HPV-related oropharyngeal carcinoma

研究開発担当者 (日本語) 近畿大学医学部奈良病院 耳鼻咽喉科 教授 家根旦有
所属 役職 氏名： (英語) Kindai University Nara Hospital, Otorhinolaryngology, Professor,
Katsunari Yane

実施期間： 平成28年9月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 頭頸部癌基礎研究会からのデータ集積および解析
開発課題名： (英語) Accumulation and analysis on the data from the Japan Cooperative Study
Group for Basic Research in Head and Neck Cancer

研究開発分担者 (日本語) 東京医療センター 聴覚平衡覚研究部 研究員 藤井正人
横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 主任教授 折館伸彦
所属 役職 氏名： (英語) National Tokyo Medical Center, Division of Hearing and Balance
Disorders, Research Staff, Masarto Fujii
Yokohama City University School of Medicine, Department of
Otolaryngology-Head & Neck Surgery, professor, Nobuhiko Oridate

分担研究 (日本語) 癌登録の開発
開発課題名： (英語) Development of Head and Neck Cancer Registry

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 副院長 頭頸部外科科長
林 隆一
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer center Hospital East, Division of Head and Neck Surgery,
Deputy Director, Ryuichi Hayashi

- 分担研究 (日本語) 頭頸部悪性腫瘍と HPV 関連中咽頭癌登録の解析と整備
開発課題名: (英語) Analysis and improvement of registry system in head and neck cancer and HPV associated oropharyngeal cancer in Japan
- 研究開発分担者 (日本語) 日本医科大学医学部 耳鼻咽喉科 准教授 中溝宗永
所属 役職 氏名: (英語) Nippon Medical School, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, associate professor, Munenaga Nakamizo
- 分担研究 (日本語) 頭頸部癌全国症例登録システムの構築と臓器温存治療のエビデンス創出
開発課題名: (英語) Construction of national registration system and evidence-building for organ-preservation strategy for head and neck cancer
- 研究開発分担者 (日本語) 神戸大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野 教授 丹生健一
所属 役職 氏名: (英語) Kobe University Graduate School of Medicine, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Professor and Chairman Ken-ichi Nibu
- 分担研究 (日本語) 研究全体の調整および癌登録システムの開発
開発課題名: (英語) Coordination of whole research and development of cancer registration system
- 研究開発分担者 (日本語) 東京大学 耳鼻咽喉科 助教 齊藤祐毅
所属 役職 氏名: (英語) University of Tokyo, Otolaryngology-Head and Neck surgery, assistant professor, Yuki Saito

II. 成果の概要（総括研究報告）

1. 頭頸部癌基礎研究会からのデータ集積および解析

頭頸部癌基礎研究会が母体となって平成26年5月から平成28年3月31日まで、全国で18施設がHPV関連中咽頭癌の多施設共同研究に参加した。対象は臨床病期 stage III、IVA、IVB の進行癌で92例が登録された。結果は、中咽頭癌全体のHPV陽性率はPCR法で70.7%（HPV16型85%）、部位は側壁が75.0%(69/92)と多くHPV陽性率も81.2%(56/69)と高率であった。この結果は平成20年から平成22年に21施設で行なった全国多施設共同研究のstageIII、IV症例のHPV陽性率56.9%と比べても明らかに増加していた。治療成績は、HPV陽性症例は抗EGFR抗体薬（セツキシマブ）でも良好な治療成績を示し、従来の抗がん薬（CDDP）と比べても遜色ないことが示された。これらの結果は頭頸部癌診療ガイドライン改定の参考になるものと思われる。

2. 観察研究に関するプロトコール作成および倫理委員会での承認

HPV関連中咽頭癌を対象とした治療最適化のための観察研究に関するプロトコール「全国頭頸部悪性腫瘍登録に登録されたHPV関連中咽頭癌を対象とする一次治療最適化のための観察研究」を平成28年12月14日に作成した。平成28年12月19日に頭頸部癌学会の倫理委員会に申請書を提出し平成29年4月10日に承認を得た。近畿大学医学部の倫理委員会には平成29年12月19日に倫理審査申請書を提出し平成29年2月13日に承認された。

3. HPV関連中咽頭癌登録を目的としたweb-CRFの作成

2017年に改定されたAJCC第8版におけるTNM分類では、HPV関連中咽頭癌としてp16陽性中咽頭癌を従来の中咽頭癌とは別に分類されることになった。そこで、上記に記載したHPV関連中咽頭癌を対象とする観察研究のプロトコールを用いて、UMIN・INDICEを利用したweb-CRFによる新しいシステムを構築し、HPV関連中咽頭癌を調査するための準備を整えた。評価項目は、主要アウトカムを生命予後、副次アウトカムは機能評価（嚥下機能評価：FOSS評価、経口摂取および気管切開の有無）を評価項目として設定した。現在、すでにデータ収集するシステムの運用は可能な状態となっている。

1. Analysis of the relationship of HPV with Oropharyngeal Cancer in the Study of Japan Cooperative Study Group of Basic Research of Head and Neck Cancer.

The surveillance study of HPV-related oropharyngeal cancer was performed by Japan Cooperative Study Group for Basic Research of head and neck cancer from May, 2014 to March, 2016. 92 cases of oropharyngeal cancer, stage III/IVA/IVB were registered by 18 facilities which joined the Cooperative study. The patients with HPV+ by PCR-method were 65 cases (70.7%) and the rate of HPV16 among HPV+ were 85%. The lateral wall cancer was the most frequent (75%, 69/92) and HPV+ rate was also high (81.2%, 56/69).

These results indicate that the frequency of HPV+ rate increased obviously compared to the previous study (The HPV+ rate was 56.9% in stage III/IV oropharyngeal cancer from 21 facilities, 2008-2010.)

In the HPV+ cases, it indicate that treatment with cetuximab(anti-EGFR drug) showed as good prognosis as that with CDDP. These results could help the revision of the guideline of head and neck cancer treatment.

2. Preparation of the protocol of the observational study and the approval of the ethics board

We made a protocol of the observational study for the treatment optimization of HPV-related oropharyngeal cancer, “the observational study for the first treatment optimization of HPV-related oropharyngeal cancer for the patients who registered in the nationwide head and neck cancer registration”, on December 14, 2016. We applied the application form in the ethics board of the Japan Society for Head and Neck Cancer on December 19, 2016, and obtained the approval on April 10, 2017. We also applied the application form in the ethics board of Kindai University Faculty for Medicine on December 19, 2016, and obtained the approval on February 13, 2017.

3. Preparation of web-CRF for the registration of HPV-related oropharyngeal cancer

In TNM classification of AJCC 8th edition revised 2017, p16 positive oropharyngeal cancer will be staged by a separate staging algorithm. We made a new web-CRF system using UMIN・INDICE for the research of HPV-related oropharyngeal cancer based on the protocol mentioned above. We set the evaluation category as the following: the primary outcome is prognosis and the secondary outcome is the function evaluation (evaluation of the swallowing function: FOSS evaluation, take food orally or not, tracheostomy or not). At present, these data gathering system is able to work.

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 0件、国際誌 7件）

1. Hatano T, Sano D, Takahashi H, Hyakusoku H, Isono Y, Shimada S, Sawakuma K, Takada K, Oikawa R, Watanabe Y, Yamamoto H, Itoh F, Myers JN, Oridate N. Identification of human papillomavirus (HPV) 16 DNA integration and the ensuing patterns of methylation in HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *International journal of cancer* 140(7) 1571-1580, 2017
2. Sano D, Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *International journal of clinical oncology* 21(5) 819-826, 2016
3. Nishimura G, Taguchi T, Takahashi M, Shiono O, Komatsu M, Sano D, Yabuki K, Arai Y, Takahashi H, Hata M, Oridate N. Phase II trial of concurrent bio-chemoradiotherapy using docetaxel, cisplatin, and cetuximab for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 77(6) 1315-1319, 2016
4. Nibu K, 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, Tohno I, Nakatsuka T. Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer. *Auris Nasus Larynx*. 44(4):375-380, 2017.
5. Nakamura H, Yano T, Fujii S, Kadota T, Tomioka T, Shinozaki T, Hayashi R, Kaneko K. Natural

history of superficial head and neck squamous cell carcinoma under scheduled follow-up endoscopic observation with narrow band imaging: retrospective cohort study. BMC Cancer. 2016 Sep 21;16(1):743.

6. Homma A, Hayashi R, Kawabata K, Fujii T, Iwae S, Hasegawa Y, Nibu K, Kato T, Shiga K, Matsuura K, Monden N, Fujii M. Association of impaired renal function and poor prognosis in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head Neck 38(10): 1495-1500, 2016.

7. Fujiki M, Sakuraba M, Miyamoto S, Hayashi R. Predictive factors of dysphagia after lateral and superior oropharyngeal reconstruction with free flap transfer. J Surg Oncol. 113(2):240-243, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. HPV 関連中咽頭癌の治療最適化に関する研究, 口頭, 家根旦有, 日本医療研究開発機構 (AMED) 「Medical Arts の創成に関する研究」公開シンポジウム, 2017/2/3, 国内
2. 頭頸部癌全国症例登録システムの構築と臓器温存治療のエビデンス創出, 口頭, 丹生健一, 日本医療研究開発機構 (AMED) 「Medical Arts の創成に関する研究」公開シンポジウム, 2017/2/3, 国内
3. HPV 関連癌の基礎・予防・診断, 口頭, 家根旦有, 第 1 回日本 HPV 研究会, 2016/10/19, 国内
4. 中咽頭癌集学的治療での HPV 関連癌治療成績-頭頸部癌基礎研究会報告, 口頭, 藤井正人, 第 1 回日本 HPV 研究会, 2016/10/19, 国内
5. 中咽頭癌とヒトパピローマウイルス, 口頭, 藤井正人, 第 19 回浅草医学会, 国内
6. HPV 関連中咽頭扁平上皮癌症例に対する新病期分類の有用性について. 口頭, 佐野大佑、矢吹健一郎、田辺輝彦、荒井康裕、西村剛志、折館伸彦. 第 27 回日本頭頸部外科学会学術講演会 2017/2/2, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし