頭頸部扁平上皮癌肺転移症例に対する TPF 療法の検討

渡邊 潤・朴 秀典・橋本美咲子
長原 昌萬*・仙波 治

Chemotherapy for Pulmonary Metastases of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

Jun Watanabe, Hidenori Boku, Misako Hashimoto and Osamu Semba

(Osaka Kouseinenkin Hospital)

Masamitsu Nagahara

(Nagahara Otolaryngological Clinic)

We report six cases of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) treated with modified TPF chemotherapy (docetaxel combined with nedaplatin and 5-FU).

All patients received 4 courses of TPF chemotherapy every 3 weeks, docetaxel 60 mg/m² on day 1; nedaplatin 75 mg/m² on day 1 and 5-FU 1000 mg/body by continuous infusion on days 1 to 4.

Chemotherapy-associated grade 3 fatigue, fever and diarrhea occurred in one patient each. Grade 3 or 4 leucopenia was observed in 2 patients, and thrombocytopenia was in 3 patients.

Clinically there were 3 complete and 3 partial responders. Partial responders died of pulmonary metastases 7, 8 and 12 months after the diagnosis of metastasis. In one of the complete responders, pulmonary metastases recurred 8 months after the diagnosis of pulmonary metastasis, and at 20 months he died of acute myocardial infarction. In another complete responder it recurred 22 months after diagnosis and the remaining patient is free of pulmonary metastasis at 25 months.

Overall, TPF chemotherapy is associated with a high rate of clinical response (100%) and complete response (50%) for pulmonary metastases of SCCHN. However, partial responders died by 12 months after diagnosis, and partial response is suspected not to be related with prognosis.

TPF chemotherapy will improve the prognosis and quality of life.

Key words : head and neck cancer, pulmonary metastasis, docetaxel nedaplatin fluorouracil

はじめに

近年、頭頸部扁平上皮癌に対する再建手術、放射線療法、化学療法の進歩によって原発巣やリンパ節転移の制御率が向上してきている。それに伴い遠隔転移の制御は治療上重要となっており、現在さまざまな治療法が報告されている。

頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法は CDDP, 5-FU を

併用した CF 療法が広く行われてきたが、近年、docetaxel (DOC) を CF 療法に加え、CDDP, DOC, 5-FU の 3 剤による TPF 療法が Neo-Adjuvant chemotherapy や Concurrent chemoradiotherapy として報告¹⁾されている。局所に対しては奏効率 90% を超える優れた治療成績も報告²⁾されているものの、肺転移に対する報告は現在のところみられない。

大阪厚生年金病院耳鼻咽喉科

* 長原耳鼻咽喉科 (大阪市)

今回われわれは 2004 年から 2005 年までの 2 年間、頭頸部扁平上皮癌肺転移症例に対して nedaplatin (CDGP), DOC, 5-FU の 3 剤を併用した TPF 療法変法(以後 TPF 療法)を施行したためその成績について検討を行った。

対 象

当科にて治療を行った頭頸部扁平上皮癌症例のうち、2004 年以降に TPF 療法を行った肺転移症例 6 例を対象とした。

原発巣は上咽頭が 1 例、中咽頭が 2 例、下咽頭が 2 例で口腔底が 1 例であった。

平均年齢は 63.3 歳ですべて男性であり、初診時の病期は stage II が 2 例、stage IV が 4 例であった。初回治療として 2 例は手術療法と術後放射線療法を、4 例は化学療法併用放射線療法を施行した。

治療方法

TPF 療法:DOC 60 mg/m² (day 1), CDGP 75 mg/m² (day 1), 5-FU 1000 mg/body × 4days (day 1-day 4: 持続点滴静注)にて行った。

上記を 1 コースとし、3 週間ごとに施行、4 コースを目標とした。2 コース終了時に治療効果の判定を行い、治療効果の認められた場合に継続治療を行った。

治療後経過

今回検討を行った TPF 療法の肺転移に対する治療成績は 6 例中 CR 3 例、PR 3 例であった。PR であった 3 例については肺転移診断後 7 ヶ月、8 ヶ月、12 ヶ月にて肺転移が原因となり死亡の転帰をとった。CR 3 例中 2 例は 8 ヶ月、22 ヶ月にて肺に再発を認め、1 例は 25 ヶ月間再発を認めず、経過観察中である (表 1)。

Common Terminology Criteria for Adverse Events において grade III 以上の有害事象が認められたものは全身倦怠 1 例、発熱 1 例、下痢 1 例、顆粒球減少 2 例、血小板減少 3 例であったがいずれも可逆的であった (表 2)。

今回はこの中から化学療法後長期生存が認められた 3 例について詳細を報告する。

【症例 1】55 歳、男性。上咽頭癌、cT1N3M0 stage IVB。

2002 年 8 月左頸部腫脹を主訴に来院。上咽頭左側、左上頸部から上縦隔までリンパ節腫脹を認めた。DOC 60 mg/m²/3w × 4 コース併用の放射線療法を行ったところ視診、画像上 CR を認めた。

2004 年 7 月 CT にて右下肺野に腫瘍陰影が認められ (図 1-1)、気管支鏡下生検術施行にて、肺転移と診断されたため 2004 年 8 月より TPF 療法を 4 コース施行したところ、治療開始より 14 週後、画像上 CR が得られた (図 1-2)。

2005 年 9 月 (図 1-3) 初診時より 14 ヶ月後、明らかな

表 1 症例一覧

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
年齢	55	66	58	65	73	63
初診日	02. 08. 13	04. 10. 18	03. 09. 05	03. 04. 20	01. 06. 15	03. 02. 05
原発	上咽頭	中咽頭	中咽頭	下咽頭	下咽頭	口腔底
分化度	高	低	高	中	中	高
Stage	IVB	IV	II	IVA	IVB	II
局所治療	Chemo-RT	Chemo-RT	Chemo-RT	Chemo-RT	op. + RT	op. + RT
使用薬剤	DOC	DOC	DOC	DOC	—	—
肺転移診断日	04. 07. 20	05. 07. 22	04. 04. 23	04. 03. 20	04. 07. 21	04. 01. 07
初診から肺転移発症までの期間	23 ヶ月	9 ヶ月	7 ヶ月	11 ヶ月	37 ヶ月	11 ヶ月
転移巣数 (個)	2	5	7	5	5	2
転移最大径 (mm)	35	40	15	20	80	15
肺転移診断後観察期間	26 ヶ月	8 ヶ月	29 ヶ月	21 ヶ月	12 ヶ月	7 ヶ月
局所再発	なし	あり	なし	なし	なし	なし
転帰	生存 22 ヶ月にて 肺転移再発	死亡 肺転移死	生存 再発なし	死亡 他病死	死亡 肺転移死	死亡 肺転移死

(2006 年 9 月現在)

表 2 TPF 療法による有害事象一覧
(数字は CTCAE toxic grade)

症例	1	2	3	4	5	6
全身倦怠	0	3	2	0	2	2
発熱	0	2	1	0	0	3
食欲不振	0	0	0	0	0	2
下痢	0	0	0	0	3	0
顆粒球減少	3	4	0	0	0	2
血小板減少	0	3	0	0	4	4

再発はみられなかった。

2006 年 5 月肺転移の再発を認め (図 1-4), 現在追加治療中である。

図 1-1 肺転移初診時
右 S⁹ に腫瘍陰影が描出されている。

図 1-2 TPF 療法 4 コース施行後
右 S⁹ の陰影はわずかに線維化を残すのみである。

図 1-3 肺転移より 14 ヶ月後
腫瘍のみられた部位は気腫様となっている。明らかな再発はみられない。

図 1-4 初診時より 22 ヶ月後
再発を疑う陰影が S⁹ に出現している。

【症例 3】58 歳, 男性. 中咽頭癌, cT2N0M0 stage II. 合併症として SLE, ネフローゼ症候群, 陳旧性心筋梗塞があった。

2003 年 10 月咽頭痛を主訴に当科受診。右側口蓋扁桃原発の扁平上皮癌と診断し, DOC 20 mg/m²/w×3 コース併用の放射線療法を施行した。視診, 画像上 CR を認め, 2004 年 4 月, 胸部 CT にて多発性肺転移が見つかった (図 2-1)。合併症をもっていたが, 腎機能が Ccr=66 と比較的良好であることから TPF 療法を 80% 量にて 4 コース施行したところ, 治療開始より 14 週にて画像上 CR が得られた (図 2-2)。2006 年 4 月現在, 局所・転移ともに再発を認めず経過観察中である (図 2-3)。

【症例 4】65 歳, 男性. 下咽頭癌, cT3N2bM0 stage IVA.

図 2-1 肺転移初診時

右 S⁸, S⁹ に再発を疑う結節性陰影がみられる。

図 2-2 TPF 療法 4 コース施行後

施行前にみられた陰影は消失している。

図 2-3 肺転移より 24ヵ月後

再発を疑う陰影はみられず。

他院にて右頸部の腫脹を主訴とする右側下咽頭梨状陥凹原発の扁平上皮癌と診断され、2003 年 5 月当院紹介となる。手術適応であったが、患者の手術拒否にて DOC 20 mg/m²/w × 4 コース併用の放射線療法にて治療を行ったところ視診、画像上 CR を認めた。2004 年 3 月胸部 CT にて多発性肺転移が見つかり (図 3-1)、2004 年 4 月より TPF 療法 4 コース施行した。治療開始より 14 週にて画像上肺転移に対し CR を認めた (図 3-2)。2004 年 12 月肺転移が再発し (図 3-3)、TPF 療法 2 コースを施行したところ、肺転移の治療効果は PR となった (図 3-4)。2005 年 9 月、肺転移の増大を認め (図 3-5) TPF 療法を 1 コース施行し、外来にて経過観察を行っていたが急性心筋梗

塞にて 2005 年 12 月 29 日死亡した。局所は死亡時まで制御されていた。

考 察

遠隔転移に対する治療法は外科的切除や放射線療法はある程度の条件を満たせば有効であるが、多発性のものや不顕性の micrometastasis に対してはその適応はなく、予後には変化は認められないことが多い。それゆえ遠隔転移に対しては一般的には全身的経静脈的抗癌化学療法が選択されることが多い。

今回当科で使用した化学療法のレジメは DOC を他の 2 剤に先行させる形で行った。白金製剤は taxanes に先行投与すると taxanes の microtubules 障害や Bcl-2 発現を抑制するため併用効果が減弱するとの報告³⁾があり、また 5-FU を taxanes に先行させると taxanes の G2/M block が障害され、やはり抗腫瘍性が低下すると報告⁴⁾されているためである。

TPF 療法の原法では DOC, CDDP, 5-FU の 3 剤を使用しているが、当科では腎障害を軽減するため CDDP に代わり CDGP を使用した。

肺転移に対する治療法は近年胸腔鏡下摘出術⁵⁾や Video Assisted Thoracic Surgery (VATS) による摘出術⁵⁾、呼吸運動を考慮した照射野を設定した放射線療法も報告されており、いずれも一定の治療効果が報告⁶⁾されている。一方、化学療法は標準的な治療法はいまだ確立されておらず、一般的には CR を認めても短い期間で再発し、長期の陰影消失が認められることはまれである。頭頸部扁

図 3-1 肺転移初診時
左 S³ に結節性陰影を認める。

図 3-2 TPF 療法 4 コース施行後
S³ の陰影は消失している。

図 3-3 肺転移より 9 ヶ月後
左 S³ に陰影が現れ、再発が疑われた。

図 3-4 TPF 療法 2 コース追加により陰影は索状となり PR と判断した。

図 3-5 肺転移より 18 ヶ月後
左 S³, 左 S¹⁺², 右 S³ に再発を認めた。この段階で自覚症状はなく、患者はゴルフに通うことが可能であった。

平上皮癌肺転移症例に対する化学療法の治療成績は平均余命 120 日, 1 年粗生存率 0% と報告⁷⁾ されている。

化学療法の CR 率の向上と再発率の低下を図る一つの手段として内視鏡下生検腫瘍を用いた制癌剤感受性試験⁸⁾ などが考えられるが, 残念ながら現在では実用には至っていない。

まだまだ追跡期間は短く症例数も少ないが, 今回の TPF 療法を用いた検討では CR 率 50% (3/6) 奏効率 100% (6/6) と高い成績が得られた。転移巣の数による治療効果の差はみられなかった。前治療に docetaxel を用いた症例を 4 例含んでいたが, 治療効果に差はみられず, 初回に放射線を併用した症例は DOC の投与量が少量であったため耐性が獲得されなかったこと, また TPF 療法は作用機序の異なった 3 剤を使用しているためその相乗効果

により作用が増強されたことを考察している。12ヵ月以内に死亡の転帰をとった3例は、いずれも肺転移の初回治療効果がPRであったため、PRは予後に影響しないという見解を支持する結果⁹⁾となった。

今回のPR例は局所再発を認めた例と転移巣の腫瘍径が80mmと大きかった例を各々1例ずつ含んでいた。このような症例は化学療法での制御は難しいであろうと考えている。このような肺転移症例にも前述した外科的手術や放射線治療とあわせた集学的治療を行うことで予後ならびにQOLの改善を目指さなければならないであろう。

ま と め

・ 当科にて頭頸部扁平上皮癌肺転移症例 6 例に対し TPF 療法を行った。

・ 3 例に CR を認め、うち 1 例は 8 ヶ月後に再発を認めたが 20 ヶ月担癌生存にて他病死され、1 例は 22 ヶ月で肺転移再発し、1 例は 25 ヶ月再発なしで経過観察中である。

・ 肺転移巣の数による予後の不良はみられなかった。

参考文献

- 1) 竹林宏記, 仙波 治, 長原昌萬, 他 : 抗癌剤併用放射線療法が著効した外耳道癌症例. 耳鼻臨床 99 : 473 ~ 479, 2006.
- 2) Posner MR, Glisson B, Frenette G, et al. : Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol 19 : 1096 ~ 1104, 2001.
- 3) Wang TH, Wang HS, Soong YK. et al. : Paclitaxel-induced cell death: where the cell cycle and apoptosis come together. Cancer 88 : 2619 ~ 2628, 2000.
- 4) Judson PL, Watson JM, Gehrig PA, et al. : Cisplatin inhibits paclitaxel-induced apoptosis in cisplatin-resistant ovarian cancer cell lines: possible explanation for failure of combination therapy. Cancer Res 59 : 2425 ~ 2432, 1999.
- 5) 佐竹文介, 古積 隆, 宇留間哲也, 他 : 手術切除が行われた頭頸部がん肺転移症例の検討. 頭頸部腫瘍 25 : 107 ~ 111, 1999.
- 6) Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, et al. : Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56 : 126 ~ 135, 2003.
- 7) 永橋立望, 鈴木章之, 樋口栄作, 他 : 頭頸部癌再発症例, 肺転移症例に対する外来化学療法としての TS-1 使用効果. 頭頸部腫瘍 30 : 111 ~ 115, 2004.
- 8) 河野和明 : 内視鏡生検腫瘍を用いた制がん剤感受性試験の基礎的, 臨床的研究. 日外会誌 93 : 232 ~ 240, 1992.
- 9) 浅井昌大, 海老原敏 : 遠隔転移に対する化学療法一特に肺転移について一. JOHNS 9 : 635 ~ 638, 1993.

原稿受付 : 平成18年 9 月 19 日
原稿採択 : 平成18年11月20日
別刷請求先 : 渡邊 潤
〒553-0003 大阪市福島区福島4-2-78
大阪厚生年金病院耳鼻咽喉科