上縦隔リンパ節転移の気管浸潤に対して放射線療法とセツキシマブを併用し延命した多発口腔癌の 1 例

松 岡 裕 大 石 本 俊 介 北 村 龍 二

要旨：今回われわれは口腔癌の外科的切除不可能な上縦隔リンパ節転移の気管浸潤に対し、放射線療法とセツキシマブを併用し延命した 1 例を経験したので報告する。

患者は数回にわたり口腔内および頸部リンパ節に再発転移を繰り返した 79 歳、女性。嗄声および咯血を主訴に当科を受診した。CT 検査で、右側上縦隔リンパ節転移および気管浸潤を認めた。化学療法（シスプラチン + 5-FU + セツキシマブ）も考慮したが、高齢であり重篤な副作用が懸念されたため放射線療法とセツキシマブを併用した。治療施行後約 9 か月間は再発・転移等認めなかったが 10 か月後に右肺に転移を認め、治療施行後約 14 か月で呼吸不全のため永眠された。

キーワード：再発・転移性頭頸部扁平上皮癌（R/M-SCCHN）、局所進行性頭頸部扁平上皮癌（LA-SCCHN）、放射線療法、セツキシマブ、Bio-Radiotherapy（BRT）

緒 言

切除不可能な再発・転移性頭頸部扁平上皮癌（R/M-SCCHN）に対する効果的な治療法の選択肢は多くない。これまでの標準的な治療法は化学療法で、シスプラチン + 5-FU による FP 療法が第一選択であった¹⁻⁴⁾。また FP 療法の有効性は示されたものの全生存期間中央値は 8.5 か月程度と短く、決して生存期間の延長につながるものではなかった¹⁻⁴⁾。しかしながら、近年頭頸部扁平上皮癌に対する治療薬として上皮成長因子受容体（EGFR）に対する分子標的治療薬であるセツキシマブが承認され、従来の FP 療法にセツキシマブ併用することで全生存期間中央値も 11 か月程度まで延長した⁵⁾。そのため現在 R/M-SCCHN の治療成績を向上させる効果的な化学療法の一つとして考えられている⁵⁾。また同様に、局所進行性頭頸部扁平上皮癌（LA-SCCHN）に対する標準的治療としてもシスプラチンを併用した化学放射線療法（CRT）が確立されてきた⁶⁻¹²⁾。しかしながらその一方で、シスプラチンを併用することで急性期・晩期放射線関連有害事象の増加が懸念されている^{7,13)}。そのため LA-SCCHN に対する治療も放射線療法にセツキシマブを併用した治療法が急性期・晩期放射線関連有害事象を軽減させ、さらに治療効果に関してもシスプラチンを併用した化学放射線療法と同程度の効果をもたらすことが期待されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

R/M-SCCHN の標準的治療法としては化学療法が第一選択となるが、患者は高齢である上に従来の化学療法によ

る重篤な副作用のために治療の中断が懸念された。そのため今回われわれは多発口腔癌症例の経過観察中に上縦隔リンパ節転移から気管浸潤に至った症例に対し、放射線療法とセツキシマブを併用し延命した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：79 歳、女性。

主訴：嗄声および咯血。

現病歴：患者は、当科にて 2006 年から口腔癌およびリンパ節転移にて手術を繰り返した後、定期的に経過観察し局所再発・遠隔転移もなく制御が得られていた。経過としては、2006 年 4 月右側舌癌（T1N0M0）にて舌部分切除術施行。同年 9 月再発し、再度舌部分切除術を施行。2007 年 1 月右側頸部リンパ節転移を認めたため、全頸部郭清術施行。2009 年 3 月再々発にて、再度舌部分切除術を施行。2012 年 2 月再々発し、再度舌部分切除術を施行。同年 3 月、右側頬粘膜癌（T1N0M0）にて切除術施行。同年 5 月、右側下口唇癌（T1N0M0）にて切除術施行。以後、経口抗癌剤 TS-1 単剤を同年 12 月まで投与し経過観察中で原発巣に再発所見は認めなかった。2013 年 5 月下旬ごろ、突然の嗄声および咯血を自覚し当科予約外受診となった。

既往歴：高血圧症。

現症

全身所見：身長 141.1cm、体重 55.6kg。栄養状態は普通であった。

顔貌所見：左右対称。

所属リンパ節所見：右側鎖骨上窩にくるみ大で弾性硬の

可動性を有しない腫瘤を触知した。

CT 所見：右側上縦隔から気管浸潤をともなう境界不明瞭で中心壊死を示す転移リンパ節を認めた（図 1）。

診断：右側上縦隔リンパ節転移，気管浸潤。

処置および臨床経過：入院下，放射線治療はリニアックを用い，1 日 1 回，1 回 2.5Gy，処方線量 50Gy/20fr とした。また，同時期よりセツキシマブ初回投与量 400mg/m²，維持量 250mg/m² で毎週 1 回投与した（図 2）。治療開始 5 週目ころより気管浸潤による喘声および咯血は消失した。照射終了後も放射線の効果が持続する 7，8 週目までセツキシマブを 250mg/body に減量しながら継続投与したが，皮膚症状悪化傾向にあったため最終的に計 8 回を投与し終了とした。治療効果の確認は，放射線治療終了 1 か月後，CT による画像検査（図 3），3 か月後に気管支鏡検査による生検，5 か月後に再度 CT による画像検査を行った（図 4）。

図 1 造影 CT（治療前）
右側上縦隔から気管浸潤をともなう境界不明瞭で中心壊死を示す転移リンパ節が認められる（矢印）。

図 2 セツキシマブと放射線療法（BRT）スケジュール

図 3 造影 CT（放射線治療終了 1 か月後）
右側上縦隔転移リンパ節は縮小し，気管浸潤も画像上では認められない（矢印）。

図 4 造影 CT（放射線治療終了 5 か月後）
右側上縦隔転移リンパ節は消失し画像上でも認められない（矢印）。

図5 造影CT（放射線治療終了10か月後）
右側肺野に空腔変性をともなう転移像を認める。

その結果、いずれの検査でも再発または転移を認めなかった。しかしながら治療開始から10か月後のCTによる画像検査にて右肺に空腔変性をともなう扁平上皮癌特有の転移像を認めた（図5）。その後治療開始から12か月後から軽度呼吸困難および全身倦怠感を訴えられたため入院となった。そして治療開始から13か月ころより症状増悪、14か月で呼吸不全のため永眠された。

考 察

頭頸部扁平上皮癌、特に再発・転移性頭頸部扁平上皮癌（R/M-SCCHN）の標準的治療法は化学療法でシスプラチンを主体としたシスプラチン＋5-FU（FP療法）が第一選択であった¹⁻⁴。しかしながら全生存期間中央値は8.5か月程度と比較的短く、生命予後を改善させる新規薬剤の登場が待たれていた。また同時期に局所進行性頭頸部扁平上皮癌（LA-SCCHN）の切除不能例、臓器温存希望例、または術後複数の予後不良因子を有する症例に対する標準的治療の一つとして化学放射線療法（CRT）が確立されてきた^{6,11}。特に放射線療法にシスプラチンを併用することで局所制御および全生存期間の延長が示されている^{7-9,11,12}。しかしながら、シスプラチンを併用することで早期および晩期放射線関連有害事象の増加が報告されている^{7,13}。また高齢者や腎機能障害などの合併症をもつ患者にはその有効量が使いにくいのが現状である。

一方、近年、種々の分子標的治療薬が開発され、臨床試験を経て実用化されつつあり、頭頸部扁平上皮癌に対しても、2006年に登場した抗上皮成長因子受容体（EGFR）抗体薬であるセツキシマブが存在する^{14,15}。特に、近年セ

ツキシマブの登場によりセツキシマブ＋FP療法がR/M-SCCHNの治療成績を向上させ有効な化学療法の一つとして考えられている⁵。実際、R/M-SCCHNに対する1次治療としてセツキシマブの有効性を評価したEXTREME試験において全生存期間中央値は11か月程度まで延長し、セツキシマブの上乗せが生存の延長に大きく寄与することが示された⁵。またBonner試験においてLA-SCCHNに対する治療としても放射線療法とセツキシマブの併用療法が注目されている¹⁴⁻¹⁶。放射線療法とセツキシマブの併用療法は早期および晩期放射線関連有害事象が少ないというだけでなく、高齢者および腎機能障害などの合併症をもつ患者に対しても使用できる利点がある¹⁷。また生存期間および病勢コントロール期間を有意に延長し、奏効率を改善する治療として今後治療法の選択肢の一つとして期待されている¹⁴⁻¹⁶。本症例においても、本来ならばシスプラチンを主体とした化学療法が第一選択となる。しかしながら患者は高齢でありシスプラチンを用いた化学療法による副作用の悪化等により死期を早める可能性および完遂できない可能性が高いと判断した。そのため放射線療法とセツキシマブの併用療法を使用し、処方線量50Gy/20frおよびセツキシマブ計8回を投与することができた。その結果、治療開始5週目ころより気管浸潤による嚔声および咯血は完全に消失した。また、最終的には右肺転移増悪により治療開始から14か月後にお亡くなりになったものの、5か月間はCTによる画像検査でも再発および転移を認めず、およそ12か月間は無症状で自宅生活を送ることができた。以上より、セツキシマブ＋FP療法との比較はできないが、放射線療法とセツキシマブの併用療法により無増悪生存期間の改善およびquality of life（QOL）を損なうことなく延命効果が得られたと考える。

放射線療法にシスプラチンを併用した症例とセツキシマブを併用した症例の直接比較はないが、セツキシマブの利点としてgrade 3以上の有害事象が明らかに少ないと報告されている^{16,17}。特にシスプラチン併用時にみられる有害事象、例えば血液毒性、粘膜炎の増加は明らかに少ないとされている^{16,17}。しかしながら、抗EGFR抗体薬に特有な有害事象である皮膚症状、例えば皰瘡様皮疹等、さらには分子標的治療薬使用時のinfusion reaction（IR）等には注意する必要がある¹⁷。本症例においてもシスプラチン併用時にみられる有害事象である血液毒性、粘膜炎等は認めなかった。そのため治療期間中は食事摂取量も減ることなく身体機能の低下を防ぎ治療が継続できた。また分子標的治療薬使用時に注意すべきIRも認められなかった。しかしながら、セツキシマブ投与時に特有な有害事象である皰瘡様皮疹により減量を余儀なくされた。そのため皮膚症状管理のため保湿剤、抗生剤、および抗ヒスタミン薬等にて対応したが、皮膚症状悪化のため8週目でセツキシマブ

の投与を中止した。今後は照射終了後も放射線の効果が持続すると考えられる期間（4～8週間程度）は減量することなくセツキシマブが投与できればより効果的な治療になると考えられる。そのために症状が悪化傾向を示す前に皮膚科に対診し専門的な加療依頼も考慮すべきである。

今回われわれは口腔癌の外科的切除不可能な上縦隔リンパ節転移の気管浸潤に対し、放射線療法とセツキシマブを併用し無増悪生存期間の改善および QOL を損なうことなく延命効果をもたらした。現時点では R/M-SCCHN に対する治療としてのセツキシマブを併用した BRT は標準的な治療法ではなくすべての R/M-SCCHN に適応できるものではないが、高齢者や合併症をもつ患者への有効な治療選択肢の一つとして考慮すべきだと考える。さらには、今回の症例以外にも予後不良因子を有する R/M-SCCHN の延命療法として症例を重ね、十分にその効果を検討する必要があると考えられる。

結 語

今回、われわれは口腔癌由来の外科的切除不可能な上縦隔リンパ節転移の気管浸潤に対し、放射線療法とセツキシマブを併用し無増悪生存期間の改善および QOL を損なうことなく延命した 1 例を経験したので報告した。

本論文について申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Clavel, M., Vermorken, J.B., et al.: Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 5 : 521-526, 1994.
- 2) Forastiere, A.A., Metch, B., et al.: Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10 : 1245-1251, 1992.
- 3) Jacob, C., Lyman, G., et al.: A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 10 : 257-263, 1992.
- 4) Gibson, M.K., Li, Y., et al.: Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 23 : 3562-3567, 2005.
- 5) Vermorken, J.B., Mesia, R., et al.: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359 : 1116-1127, 2008.
- 6) Pignon, J.P., Bourhis, J., et al.: 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* 355 : 949-955, 2000.
- 7) Cooper, J.S., Pajak, T.F., et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350 : 1937-1944, 2004.
- 8) Bernier, J., Dornge, C., et al.: Postoperative irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 : 1945-1952, 2004.
- 9) Zenda, S., Onozawa, Y., et al.: Feasibility study of single agent Cisplatin and concurrent radiotherapy in Japanese patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary results. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 725-729, 2007.
- 10) Pignon, J.P., Bourhis, J., et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 29 : 4-14, 2009.
- 11) Kiyota, N., Tahara, M., et al.: Phase II feasibility trial adjuvant chemoradiotherapy with 3-weekly cisplatin for Japanese patients with post-operative high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 42 : 927-933, 2012.
- 12) 大崎光信, 太田嘉英, 他: 口腔扁平上皮癌術後ハイリスク群における 3 週毎シスプラチンを用いた化学放射線療法の検討. *口腔腫瘍* 25 : 1-6, 2013.
- 13) Machtay, M., Moughan, J., et al.: Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 26 : 2582-2589, 2008.
- 14) Bonner, J.A., Harari, P.M., et al.: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354 : 567-578, 2006.
- 15) Bonner, J.A., Harari, P.M., et al.: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11 : 21-28, 2010.
- 16) Curran, D., Giralt, J., et al.: Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 25 : 2129-2197, 2007.
- 17) Bernier, J., Bonner, J., et al.: Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 19 : 142-149, 2008.

**A case of multiple oral cancer whose life was prolonged by radiotherapy with
cetuximab for trachea invasion due to metastasis
of the upper mediastinal lymph node:
a case report**

Yudai Matsuoka, Shunsuke Ishimoto and Ryuji Kitamura

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kansai Rosai Hospital
(Chief: Dr. Ryuji Kitamura)

Abstract

We report a case of multiple oral cancer whose life was prolonged by radiotherapy with cetuximab for trachea invasion due to metastasis of the upper mediastinal lymph node.

A 79-year-old woman with a history of several times of oral cancer and cervical lymph node metastasis was referred to our department for the complaint of hoarseness and hemoptysis. Computed tomographic imaging revealed trachea invasion due to metastasis of the right upper mediastinal lymph node. Chemotherapy (Cisplatin + 5-FU + cetuximab) was considered at first. However, in consideration of the advanced age and severe adverse reactions, radiotherapy with cetuximab was performed eventually. The patient showed no signs of recurrence or metastasis during nine months of follow-up. However, the patient developed right lung metastasis at ten months and eventually died due to respiratory failure fourteen months after treatment initiation.

Key words : recurrent/metastatic-squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M-SCCHN), locally advanced-squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN), radiotherapy, cetuximab, Bio-Radiotherapy (BRT)

Requests for reprints to: Dr. Matsuoka Y., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kansai Rosai Hospital, 3-1-69, Inabaso, Amagasaki, Hyogo, 660-8511, Japan