口腔癌に対するセツキシマブの安全性と有効性に関する 多施設共同後ろ向き観察研究

藤 内 祝¹⁾ 梅 田 正 博²⁾ 桐 田 忠 昭³⁾
柳 本 惣 市²⁾ 山 下 徹 郎⁴⁾ 平 塚 博 義⁵⁾
横 尾 聡⁶⁾ 丹 沢 秀 樹⁷⁾ 鶴 澤 成 一⁸⁾
柴 原 孝 彦⁹⁾ 高 野 伸 夫¹⁰⁾ 太 田 嘉 英¹¹⁾
栗 田 浩¹²⁾ 大 倉 正 也¹³⁾ 関 根 淨 治¹⁴⁾
浜 川 裕 之¹⁵⁾ 楠 川 仁 悟¹⁶⁾ 篠 原 正 徳¹⁷⁾

要旨：口腔癌におけるセツキシマブの安全性と有効性を評価するために、多施設共同後ろ向き研究を行った。2012 年 12 月から 2014 年 6 月までの間にセツキシマブを使用した放射線療法あるいは化学療法を行った 145 例について、有害事象および臨床経過を後ろ向きに検討した。

セツキシマブを併用した放射線併用療法は 65 例に行われ、セツキシマブを併用した化学療法は 80 例に行われていた。全ての症例は初回のセツキシマブの投与を入院下での対応であった。セツキシマブによる主な有害事象である infusion reaction、ざ瘡様皮疹および間質性肺炎の grade 3 以上の発現率は、それぞれ 3.4%、5.5%および 2.1%であった。間質性肺炎はセツキシマブ放射線併用療法を受けた 5 例にみられた。セツキシマブ放射線併用療法の全奏率は 64.8%で、1 年無増悪生存率および全生存率は、それぞれ 24.1%および 51.8%であった。一方、セツキシマブ+シスプラチン（あるいはカルボプラチン）+ 5FU 療法の全奏率は 54.5%で、1 年無増悪生存率および全生存率は、それぞれ 25.0%および 58.6%であった。

セツキシマブは口腔癌に対して有害事象の面からも忍容性が高く適応であり、有効であった。

キーワード：口腔癌、セツキシマブ、安全性、有効性、多施設共同後ろ向き研究

緒 言

本邦において、セツキシマブは 2008 年の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に続き、2012 年 12 月に頭頸部癌に対して適応拡大が承認された。海外からの局所進行頭頸部扁平上皮癌（LA-SCCHN）および再発・転移頭頸部扁平上皮癌（R/M-SCCHN）に対する有効性についての報告¹⁻³⁾と本邦における 2 つの第 II 相試験^{4,5)}の結果から、放射線療法との併用、そしてシスプラチン（CDDP）あるいはカルボプラチン（CBDCA）と 5-FU との併用レジメ

ンが取り入れられるようになった。しかしながら、本邦における LA-SCCHN に対する放射線併用セツキシマブ療法の忍容性と抗腫瘍効果について検討したオープン試験⁴⁾では登録数 22 例で、また R/M-SCCHN に対するファーストライン治療としてのプラチナベース抗癌薬併用セツキシマブ療法の有効性と安全性について検討したオープン試験⁵⁾では登録数 33 例と少数であった。さらに、これまでの LA-SCCHN に対する放射線併用セツキシマブ療法についての国内外の 2 つの臨床試験^{1,4)}では口腔癌は含まれていない。

このような背景から、本邦での口腔癌におけるセツキシ

¹⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学（主任：藤内 祝教授）

²⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野（主任：梅田正博教授）

³⁾ 奈良県立医科大学口腔外科学講座（主任：桐田忠昭教授）

⁴⁾ 恵佑会札幌病院歯科口腔外科（主任：山下徹郎顧問）

⁵⁾ 札幌医科大学医学部口腔外科学講座（主任：平塚博義教授）

⁶⁾ 群馬大学大学院医学系研究科顎口腔科学分野（主任：横尾 聡教授）

⁷⁾ 千葉大学大学院医学研究院口腔科学（主任：丹沢秀樹教授）

⁸⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面外科学（主任代行：山口 聡講師）

⁹⁾ 東京歯科大学口腔顎顔面外科学講座（主任：柴原孝彦教授）

¹⁰⁾ 東京歯科大学口腔がんセンター（主任：高野信夫教授）

¹¹⁾ 東海大学医学部外科学系口腔外科（主任：太田嘉英教授）

¹²⁾ 信州大学医学部歯科口腔外科学教室（主任：栗田 浩教授）

¹³⁾ 大阪大学大学院歯学研究科第一口腔外科（主任：古郷幹彦教授）

¹⁴⁾ 島根大学医学部歯科口腔外科学講座（主任：関根淨治教授）

¹⁵⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科口腔顎顔面外科学講座（主任：浜川裕之教授）

¹⁶⁾ 久留米大学医学部歯科口腔医療センター（主任：楠川仁悟教授）

¹⁷⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部歯科口腔外科学分野（主任：中山秀樹教授）

〔受付：2016 年 8 月 24 日，受理：2016 年 9 月 29 日〕

マブの有害事象や使用成績に関する情報は不十分であると思われる、その使用状況および安全性と有効性を調査することは急務であり、本研究を行った。

対象および方法

対象は（一社）日本口腔腫瘍学会の共同研究員会ワーキング・グループ 1「分子標的薬」の委員所属などの 17 施設において、2012 年 12 月から 2014 年 6 月までの 1 年半の間に、セツキシマブを用いた放射線療法あるいは化学療法を施行した口腔癌症例 145 例で、安全性と有効性について検討した。

安全性については、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE v4.0) 日本語訳 JCOG 版を用いて治療中および治療後 8 週間までの急性期有害事象について調査し、有害事象別に grade の頻度を算出し検討した。

有効性については、New response evaluation criteria in solid tumors (Revised RECIST) version 1.1 ガイドライン⁶⁾に従い、最良総合効果判定を行い検討した。効果判定対象については、放射線療法の場合は 50Gy 以上の照射が行われ、かつセツキシマブが初回の loading dose での投与に引き続き 2 回以上、すなわち合計 3 回以上投与できた症例とし、化学療法の場合はレジメンが多岐にわたっていたため、その大半を占めていたセツキシマブ + CDDP (あるいは CBDCA) + 5-FU レジメンに限って、2 コース以上投与できた症例とした。また無増悪生存期間は、セツキシマブ初回投与日から臨床的に増悪 (progression) がないことが確認された最終日までの期間とし、全生存期間はセツキシマブ初回投与日から死亡日までの期間とした。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

なお本研究は、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (医学系) 倫理委員会の承認 (承認番号 14061990-2) および各施設 IRB の承認を得て実施した。

結 果

対象症例 145 例の年齢は 29 ~ 92 歳 (中央値 67 歳) で、男女比は 1.8 で男性に多く、performance status (PS) は 0 が 107 例で全体の 73.8% を占めていた。原発部位では舌が 50 例 (34.5%) と最も多く、次いで下顎歯肉 29 例 (20.0%)、上顎歯肉・硬口蓋 27 例 (18.6%) の順であった。組織型では扁平上皮癌が 134 例 (92.4%) で大半を占めており、腺様嚢胞癌 5 例、その他が 6 例 (4.2%) であった。初診時病期は stage III, IV が 113 例 (77.9%) であった。症例区分は、局所進行口腔癌 (LA-O) が 43 例 (29.7%)、再発・転移口腔癌 (R/M-O) が 102 例 (70.3%) で、レジ

メンは、放射線併用が 65 例 (44.8%)、化学療法併用 (セツキシマブ単剤も含む) が 80 例 (55.2%) に行われていた (表 1)。また化学療法のレジメンについては、セツキシマブ + CDDP (あるいは CBDCA) + 5-FU が 62 例 (77.5%) で最も多く、セツキシマブ + パクリタキセルおよびセツキシマブ単剤がそれぞれ 6 例 (7.5%) で、セツキシマブ + CBDCA が 5 例 (6.3%) で、セツキシマブ + S-1 が 1 例 (1.3%) に行われていた (表 2)。

セツキシマブ投与時の入院対応の状況は初回のみの入院が 5 施設 (29.4%)、2 回目までの入院対応が 6 施設 (35.3%)、3 回目以上も入院対応が 6 施設 (35.3%) であり、全ての施設で初回投与時は入院での対応であった (表 3)。

急性期有害事象については放射線併用療法と化学療法併用療法 (セツキシマブ単剤療法を含む) の症例に分けて検討した (表 4, 5)。放射線併用療法 65 例における grade 3 以上の有害事象は、放射線性皮膚炎 16 例 (24.6%)、口腔・咽頭粘膜炎 20 例 (30.8%)、infusion reaction (以下 IR) 3 例 (4.6%)、ざ瘡様皮疹 4 例 (6.2%)、間質性肺炎 3 例 (4.6%) で、下痢および食欲不振がそれぞれ 1 例 (1.5%) であった。なお IR の発現は全 grade で 3 例にみられたが全てセツキシマブの初回投与時であった。間質性肺炎は全 grade で 5 例みられたが、そのうち 1 例はセツキシマブ投与開始 7 週後に生じた grade 5 の死亡例であった。なおこの症例は喫煙者であり、肺転移に対して放射線治療を行っていた。また間質性肺炎は全て放射線併用療法で発現しており、全員が喫煙者であった。

一方、化学療法併用療法 (セツキシマブ単剤療法を含む) 80 例における grade 3 以上の有害事象は、ざ瘡様皮疹 4 例 (5.0%)、IR 2 例 (2.5%)、白血球減少と低マグネシウム血症がそれぞれ 3 例 (3.8%)、下痢と爪囲炎がそれぞれ 2 例 (2.5%) で、皮膚炎、口腔・咽頭粘膜炎、食欲不振および血栓塞栓症がそれぞれ 1 例 (1.3%) であった。また IR は全 grade で 5 例 (6.3%) にみられ、そのうち 4 例はセツキシマブの初回投与時であったが、1 例は 7 回目の投与時に grade 3 がみられた。化学療法併用療法群に間質性肺炎は 1 例も認めなかった。

なお全症例 145 例における IR、ざ瘡様皮疹、間質性肺炎の有害事象の出現は、全 grade で IR 8 例 (5.5%)、ざ瘡様皮疹 69 例 (47.6%)、間質性肺炎 5 例 (3.4%) であり、grade 3 以上のものは IR 5 例 (3.4%)、ざ瘡様皮疹 8 例 (5.5%)、間質性肺炎 3 例 (2.1%) であった。また IR については grade 3 以上の症例の 5 例のうち 4 例が四国、九州地区での施設であった。

有効性についても放射線併用療法と化学療法併用療法の症例に分けて検討した。放射線併用療法 65 例のうち効果判定対象は 54 例で、効果判定は完全奏効 (complete response: CR) 17 例 (31.5%)、部分奏効 (partial response: PR) 18

表 1 患者背景 (145 例)

因子	全体 症例数：145 例	レジメン別症例数	
		放射線併用：65 例	化学療法併用：80 例 (セツキシマブ単剤を含む)
年齢			
中央値	67 (幅 29-92)	74 (幅 35-92)	64 (幅 26-82)
< 65	62 (42.8%)	15 (23.1%)	47 (58.8%)
≥ 65	83 (57.2%)	50 (76.9%)	33 (41.2%)
性別			
男性	94 (64.8%)	38 (58.5%)	56 (70.0%)
女性	51 (35.2%)	27 (41.5%)	24 (30.0%)
PS			
0	107 (73.8%)	39 (60.0%)	68 (85.0%)
1	35 (24.1%)	24 (36.9%)	11 (13.8%)
2	3 (2.1%)	2 (3.1%)	1 (1.2%)
部位			
舌	50 (34.5%)	27 (41.5%)	23 (28.8%)
上顎歯肉・硬口蓋	27 (18.6%)	10 (15.4%)	17 (21.2%)
下顎歯肉	29 (20.0%)	13 (20.0%)	16 (20.0%)
口底	14 (9.7%)	3 (4.6%)	11 (13.8%)
頬粘膜	16 (11.0%)	8 (12.3%)	8 (10.0%)
その他	9 (6.2%)	4 (6.2%)	5 (6.2%)
組織型			
扁平上皮癌	134 (92.4%)	60 (92.3%)	74 (92.5%)
腺様嚢胞癌	5 (3.4%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)
その他	6 (4.2%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)
病期 (UICC)			
Stage I - II	27 (18.6%)	13 (20.0%)	14 (17.5%)
Stage III	11 (7.6%)	7 (10.8%)	4 (5.0%)
Stage IV A	83 (57.2%)	36 (55.4%)	47 (58.8%)
Stage IV B	18 (12.4%)	8 (12.3%)	10 (12.5%)
Stage IV C	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.2%)
不明あるいは分類不能	5 (3.5%)	1 (1.5%)	4 (5.0%)
症例区分			
LA-O	43 (29.7%)	34 (52.3%)	9 (11.3%)
R/M-O	102 (70.3%)	31 (47.7%)	71 (88.7%)

LA-O：局所進行口腔癌

R/M-O：再発・転移口腔癌

表 2 セツキシマブを併用の化学療法のレジメン
(n = 80)

レジメン	n	(%)
セツキシマブ + CDDP (あるいは CBDCA) + 5FU	62	(77.5%)
セツキシマブ + PAC	6	(7.5%)
セツキシマブ単剤	6	(7.5%)
セツキシマブ + CBDCA	5	(6.3%)
セツキシマブ + S-1	1	(1.3%)

CDDP：シスプラチン, CBDCA：カルボプラチン,
PAC：パクリタキセル表 3 セツキシマブ投与時の
入院対応 (全 17 施設)

入院	施設数 (%)
初回のみ	5 (29.4)
2 回目まで	6 (35.3)
3 回目～	6 (35.3)

表 4 セツキシマブと放射線療法併用の有害事象 (n = 65)

有害事象	Grade					全 Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
	1	2	3	4	5		
放射線性皮膚炎	3	3	16	0	0	22 (33.9)	16 (24.6)
口腔・咽頭粘膜炎	5	16	20	0	0	41 (63.1)	20 (30.8)
下痢	0	1	1	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)
食欲不振	1	2	1	0	0	4 (6.2)	1 (1.5)
白血球減少	0	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
低 Mg 血症	0	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
Infusion reaction	0	0	1	2	0	3 (4.6)	3 (4.6)
ざ瘡様皮疹	17	11	4	0	0	32 (49.2)	4 (6.2)
爪囲炎	15	5	0	0	0	20 (30.8)	0 (0.0)
血栓塞栓症	0	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺炎	1	1	2	0	1	5 (7.7)	3 (4.6)

表 5 セツキシマブと化学療法併用の有害事象 (n = 80)

有害事象	Grade					全 Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
	1	2	3	4	5		
皮膚炎	1	2	1	0	0	4 (5.0)	1 (1.3)
口腔・咽頭粘膜炎	9	6	1	0	0	16 (20.0)	1 (1.3)
下痢	5	1	2	0	0	8 (10.0)	2 (2.5)
食欲不振	11	2	1	0	0	14 (17.5)	1 (1.3)
白血球減少	0	2	3	0	0	5 (6.3)	3 (3.8)
低 Mg 血症	1	0	3	0	0	4 (5.0)	3 (3.8)
Infusion reaction	1	2	2	0	0	5 (6.3)	2 (2.5)
ざ瘡様皮疹	18	15	4	0	0	37 (46.3)	4 (5.0)
爪囲炎	10	12	2	0	0	24 (30.0)	2 (2.5)
血栓塞栓症	0	0	1	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6 セツキシマブと放射線療法併用の有効性 (n = 54)

効果判定	n	(%)
CR	17	(31.5)
PR	18	(33.3)
SD	9	(16.7)
PD	8	(14.8)
NE	2	(3.7)
全奏成功率 (CR + PR)	35	(64.8)

CR: complete response, PR: partial response,
SD: stable disease, PD: progressive disease,
NE: not evaluated.

例 (33.3%), 安定 (stable disease: SD) 9 例 (16.7%), 進行 (progressive disease: PD) 8 例 (14.8%) で, CR 率 31.5% (17/54 例), 奏効率 64.8% (35/54 例) であった (表 6)。無増悪期間は平均 8.7 か月, 中央値 5.3 か月, 1 年無増悪生存率は 24.1% で, 全生存期間は平均 15.9 か月,

中央値 14.2 か月, 1 年全生存率は 51.8% であった (図 1)。一方, 化学療法併用療法 (セツキシマブ単剤療法を含む) 80 例の大半を占めていたセツキシマブ + CDDP (あるいは CBDCA) + 5-FU レジメン 62 例のうち, 効果判定対象は 44 例で, 効果判定は CR 8 例 (18.2%), PR 16 例 (36.4%), SD 9 例 (20.5%), PD 10 例 (22.7%) で, CR 率 18.2% (8/44 例), 奏効率 54.5% (24/44 例) であった (表 7)。無増悪期間は平均 8.4 か月, 中央値 5.6 か月, 1 年無増悪生存率は 25.0% で, 全生存期間は平均 17.7 か月, 中央値 17.2 か月, 1 年全生存率は 58.6% であった (図 2)。さらに遠隔転移を有する再発・転移例 22 例に限って, セツキシマブ + CDDP (あるいは CBDCA) + 5-FU レジメンの有効性を検討したところ, 無増悪期間は平均 7.4 か月, 中央値 6.1 か月, 1 年無増悪生存率は 13.6% で, 全生存期間は平均 14.9 か月, 中央値 12.1 か月, 1 年全生存率は 49.6% であった (図 3)。

表 7 セツキシマブと化学療法 (CDDP または CBDCA と 5FU) 併用の有効性 (n = 44)

効果判定	n	(%)
CR	8	(18.2)
PR	16	(36.4)
SD	9	(20.5)
PD	10	(22.7)
NE	1	(2.3)
全奏功率 (CR + PR)	24	(54.5)

CDDP: シスプラチン, CBDCA: カルボプラチン
CR: complete response, PR: partial response,
SD: stable disease, PD: progressive disease,
NE: not evaluated.

考 察

セツキシマブは、標的分子である上皮成長因子受容体 epidermal growth factor receptor (EGFR) に特異的に結合する IgG1 キメラ抗体である。EGFR は頭頸部癌の 90% 以上に発現しているとされ、他の癌と比較しても際立って発現率が高いとされている⁷⁾。これまでも EGFR 発現と救済手術後の予後との関係や放射線感受性との関係などが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。さらに最近、Mehta ら¹¹⁾ は口腔扁平上皮癌再発症例における EGFR 発現を免疫組織化学的に定量し、独立した予後予測因子であったと報告している。

図 1 セツキシマブと放射線併用療法の無増悪生存率および全生存率 (54 例)

図 2 セツキシマブと CDDP (あるいは CBDCA) + 5-FU 療法の無増悪生存率および全生存率 (44 例)

(n:22)

図 3 遠隔転移を有する再発・転移例におけるセツキシマブ + CDDP (あるいは CBDCA) + 5-FU 療法の無増悪生存率および全生存率 (22 例)

このように口腔癌の治療成績向上を図る上で、EGFR の発現は重要な意義を有しており、これを標的分子とするセツキシマブの導入は口腔癌患者における予後の改善に大変有用であると考えられる。

しかしながら、通常の抗癌剤とは異なるセツキシマブ特有の有害事象である IR、ご瘡様皮疹などの皮膚症状があり、適切な対応を要するとされている¹²⁾。本研究における対象症例 145 例は、国内頭頸部癌領域で最も多くの症例を対象とした多施設での検討であり、セツキシマブの安全性に関して、後ろ向き研究であるものの一定の評価を行い得るものと考えられる。

IR はモノクローナル抗体薬投与時にみられる特徴的な急性輸注反応で、頭頸部癌領域の使用における発現頻度は約 10 ~ 20 % で、grade 3 以上の重篤なものは約 2 ~ 7 % であるとされているが^{1-3, 13)}、すべて海外の報告である。症状としては、発熱、悪寒、発疹、呼吸困難などがあり、重症例では急速な気道閉塞症状 (気管痙攣、喘鳴、嚔声)、蕁麻疹、血圧低下などアナフィラキシー様症状が発現する¹²⁾。発生機序については、セツキシマブ特異的 IgE がセツキシマブ重鎖の Fab 領域に存在する galactose- α -1, 3-galactose (α -gal) に特異的に反応して産生されるサイトカインの関与が考えられており¹⁴⁾、地域差があることや牛肉アレルギー、マダニ咬傷との関連性などが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。本邦における頭頸部癌領域の IR 発現率について、吉田ら¹⁸⁾ は愛媛県において 17 例中 4 例 (23.5 %) と比較的高率で発現しており、そのうち 3 例が牛肉、豚肉、鶏肉、または α -Gal のいずれかに対する特異的 IgE 高値が

認められたとしている。これは愛媛県ではマダニによって媒介される重症熱性血小板減少症候群の多発地区であり、そのことも関連するとしている。本検討でも出生地、牛肉アレルギーおよびマダニ咬傷についての調査を行ったが、牛肉アレルギーあるいはマダニ咬傷の既往を有した症例は全 grade については明らかではなかった。しかし grade 3 以上の IR は 5 例にみられたが、そのうち 4 例が四国、九州地区の施設であり、IR の発現に地域差は今後も引き続き重要な検討課題かと思われた。IR の予防法として、抗ヒスタミン薬の投与は必須で、副腎皮質ステロイド剤の併用で発現頻度が明らかに低下するとされている¹⁹⁾。IR が起こった際には、速やかに投与を中断し、抗ヒスタミン薬、NSAIDs、副腎皮質ステロイド剤を投与して経過観察を行い、血圧低下などの重症例では、エピネフリン筋注などアナフィラキシーショックに準じた処置を行うことが重要であるとされている¹²⁾。また Yamaguchi ら²⁰⁾ は、本邦の大腸癌患者 114 例における IR の発現率は全 grade で 5.7 %、grade 3 以上が 1.1 % であったと報告している。本検討では 145 例中 8 例 (5.5 %) に IR が発現し、grade 3 以上は 5 例 (3.4 %) に認められた。Grade 3 以上の IR 発現率に限っては本邦の大腸癌患者よりやや高い発現率を示していたが、これまでの海外の報告^{1, 3, 13)} と比較しても発現率は低かった。この結果は、本研究参加施設において全施設において初回投与は入院下での投与でもあり、IR 予防策が全例において徹底されていたため grade 5 の発現がなかったかとも考えられた。しかし IR の 8 例のうち 7 例の発現時期は初回投与時であったが、1 例は 7 回目の投与

時に grade 3 を認めており, Touma ら¹³⁾ も頭頸部癌患者の投与において 2 ~ 3% は 2 回目以降の投与時も発現するとしており, 今後も投与時には注意が必要かと思われた。

ざ瘡様皮疹および爪囲炎などの皮膚症状は, セツキシマブの副作用として高頻度にみられ, 正常皮膚に存在する EGFR シグナリングを阻害することにより上皮の萎縮や角化異常を来すことによって起こるとされている²¹⁾。ざ瘡様皮疹の発現頻度については, 全 grade では約 60 ~ 80% と高率に発現し, セツキシマブの減量や中止の原因となるような grade 3 以上のものは, 約 10 ~ 20% とされている¹⁻⁵⁾。本検討におけるざ瘡様皮疹の発現率は, 放射線併用療法と化学療法併用療法別に, 全 grade では, それぞれ 49.2% および 46.3%, grade 3 以上はそれぞれ 6.2% および 5.0% であり, 比較的低い発現率を示していた。皮疹の予防には, ミノサイクリン内服を行い, 基本的な管理方法としては, ヘパリン含有クリームや尿素配合クリームを用いた保湿を行い, 皮疹の程度によってステロイド含有軟膏を使用することが推奨されており²²⁾, 本検討症例におけるざ瘡様皮疹の発現率が低かった理由として, これらの基本的管理方法が徹底されていたと思われる。また爪囲炎の発現率に関しては, 多領域の癌におけるメタアナリシスで, 全 grade で 14.9%, grade 3 以上は 1.0% という報告がなされている²³⁾。本報告では, 全 grade では約 30%, grade 3 以上は 4 例 (2.8%) とやや高い発現率を示していた。予防方法としては, 爪先端部のスクエアカットやテーピングなどが推奨されており, 爪囲炎の進行に伴う肉芽形成などに対しては, grade 3 になる前に皮膚科専門医にコンサルトすべきであるとされている²⁴⁾。

放射線併用療法における口腔・咽頭粘膜炎に関しては, これまでの報告では grade 3 以上の有害事象が少ないとされており^{25, 26)}, 腎機能低下や全身状態から殺細胞性抗癌薬の併用が困難な場合などには, 治療の選択肢として検討する意義が高いとされている²⁷⁾。しかしながら, 最近では, grade 3 以上の口腔・咽頭粘膜炎の発現率はプラチナ製剤併用放射線療法と比較して 64.3 ~ 85.7% と高く, 重度の放射線性皮膚炎もみられることから必ずしも less toxic なレジメンではなく, 安易に適応することなく注意を要するとしている^{4, 28-30)}。さらに欧米と比較してアジアでは, 口腔・咽頭粘膜炎の重症例が比較的多いとの報告もある³⁰⁾。本検討では, 放射線併用療法 65 例において, 口腔・咽頭粘膜炎は全 grade で 63.1%, grade 3 以上で 30.8% と低い発現率を示していた。この結果については, 詳細な検討を行っておらず定かではないが, 全く同時期に周術期口腔機能管理が歯科保険収載され, 口腔外科施設では, 比較的早期に治療前からの口腔ケアをはじめとする口腔機能管理が行っていた結果ではないかと推測される。従って, 口腔機能管理における口腔・咽頭粘膜炎の管理はセツキシマブ併

用放射線療法の有害事象を軽減し, 治療の継続性あるいは安全性の向上に寄与するものと考えられる。今後は具体的な管理方法などについても確立が望まれる。

また本検討で出現したセツキシマブの有害事象のうち, 頻度は少ないものの重大なものとして, 間質性肺炎が挙げられる。間質性肺炎の頭頸部領域における発生頻度については不明であるが, Satoh ら³¹⁾ は, 本邦の 2006 例の大腸癌においては全 grade で 1.2%, grade 3 以上が 0.7%, そして grade 5 死亡例は 0.5% であったとしている。本検討では, 対象症例 145 例の中で 5 例 (3.4%) に間質性肺炎が認められた。また grade 3 以上の症例が 3 例 (2.1%) とやや多く認められ, grade 5 の死亡例も 1 例 (0.7%) にみられた。間質性肺炎は一旦発症すると急性増悪を呈し, きわめて予後不良であるとされ, とくにセツキシマブ投与開始後 90 日以内で発症することが多いことから, この期間には頻繁なモニタリングを行うべきであるといわれている³¹⁾。さらに胸部 X 線検査, 胸部 CT および間質性肺炎マーカー (surfactant protein-A および B, KL-6) を用いた既存の肺病変の精査および早期発見も重要であるとされている³²⁾。間質性肺炎発症の最大のリスク因子は間質性肺炎そのものの既往であるとされているが³¹⁾, 今回の検討では既往を有している症例はなかった。また頭頸部癌における間質性肺炎の有害事象は放射線併用療法で多く発症していたとする報告がある³³⁾。本報告においても, 間質性肺炎 5 例はすべて放射線併用療法で発症しており, 化学療法併用療法ではみられなかった。セツキシマブによる間質性肺炎の発症機序については不明であり, 今後その解明がなされることが期待される。また間質性肺炎の発症は, これまでの欧米人を対象とした先行研究においては報告がなく, アジア人を対象としたもので報告されている³¹⁾ ことから人種差の関与も推測される。今回の結果では放射線併用症例で間質性肺炎などの有害事象が多くみられたが, これは表 1 に示すように放射線併用症例において高齢者が多く, PS も悪い症例が多かったことも影響しているかもしれない。また頭頸部癌患者では, 喫煙歴や呼吸機能低下などを有している頻度が高いことが予想され, 今後は頭頸部癌領域における間質性肺炎の詳細なリスク評価方法の確立も望まれる。

有効性については, 本研究自体が後ろ向き研究であることや既報告と観察期間が異なることから, 一概に比較することに関しては問題があるものの, 比較検討を行った。放射線併用療法でのこれまでの報告では口腔癌を含んでいるものではなく, 奏効率は 74 ~ 82% であり^{4, 30, 31)}, 本報告では奏効率 64.8% とやや低かった。また 1 年無増悪生存率は 24.1%, 1 年全生存率は 51.8% であり, 観察期間の違いはあるものの, これまでの報告^{1, 2)} と比較しても低い値であった。本来, LA-SCCHN に対する化学放射線療法の良

い適応は、感受性の良い咽頭癌で、中でもヒトパピローマウイルス (HPV) 陽性例は比較的予後良好であるとされていることから^{34, 35)}、咽頭癌を多く含むこれまでの報告^{2, 4, 30, 33)}と比較して有効性は低い結果となったことも考えられる。さらに本検討における放射線併用療法の約3分の1は、原発・頸部再発での手術困難例が占めていたことから予後不良であったとも考えられる。従って、口腔癌におけるセツキシマブ放射線併用療法の有効性については、適応を考慮した上での更なる検討が必要であると思われる。

本検討における化学療法併用療法については、レジメンが多岐に渡っていたため、RM-SCCHN に対する標準レジメンであるセツキシマブ + CDDP (あるいは CBDCA) + 5-FU レジメンに限って検討を行った。これまでの EXTREME 試験³⁾や本邦での第II相試験⁵⁾では、奏効率は36%で、無増悪生存期間の中央値は4~5か月、全生存期間の中央値は10~14か月とされているが、本検討では、奏効率54.5%およびCR率18.2%、無増悪生存期間の中央値は5.6か月、全生存期間の中央値は17.2か月、1年全生存率は58.6%で、比較的良好な結果であった。とくに遠隔転移を有する口腔癌について、全生存期間の平均値は193日(6.4か月)であったとする報告³⁶⁾や5年全生存率は0%であったとする報告³⁷⁾があり、きわめて予後不良である。本検討においても遠隔転移を有していた再発・転移症例に限った検討を行ったところ、無増悪生存期間の中央値は6.1か月で全生存期間の中央値は12.1か月で、良好な結果を示していた。前述したように本検討が後ろ向き研究であるため一概に比較できないが、セツキシマブを使用した化学療法は再発・転移口腔癌における有効な治療選択肢の一つだと考えられた。今後は、さらに長期的な観察を継続し、対象症例の背景因子を比較対象との間で揃えた上での検討を行うこともなされるべきであろう。

結 語

口腔癌におけるセツキシマブの安全性と有効性に関する多施設共同後ろ向き観察研究を行った。本研究における対象症例145例は、国内における口腔癌領域で最も多くの症例を対象とした多施設での検討であり、後ろ向き研究であるものの一定の評価を行うことができ、さらに適正使用に有用な指針をもたらすと思われる。

本論文の要旨は、第32回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会(2014年1月、札幌)、第34回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会(2016年1月、横浜)および第40回日本頭頸部癌学会(2016年6月、埼玉)にて発表した。

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) 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.
- 2) Vermorken, J.A., Mesia, R., et al.: Platinum-based chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck cancer. *N Engl J Med* 359 : 1116-1127, 2008.
- 3) 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.
- 4) Okano, S., Yoshino, T., et al.: Phase II study of cetuximab plus concomitant boost radiotherapy in Japanese patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 43 : 476-482, 2013.
- 5) Yoshino, T., Hasegawa, Y., et al.: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab for the first-line treatment of Japanese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 43 : 524-531, 2013.
- 6) Eisenhauer, E.A., Therasse, P., et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45 : 228-247, 2009.
- 7) Laskin, J.J., Sandler, A.B.: Epidermal growth factor receptor: a promising target in solid tumours. *Cancer Treat Rev* 30 : 1-17, 2004.
- 8) Kusakawa, J., Harada, H., et al.: The significance of epidermal growth factor receptor and matrix metalloproteinase-3 in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 36B : 217-221, 1996.
- 9) Agra, I.M., Carvalho, A.L., et al.: Biological markers and prognosis in recurrent oral cancer after salvage surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134 : 743-749, 2008.
- 10) Ang, K.K., Berkey, B.A., et al.: Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 62 : 7350-7356, 2002.
- 11) Mehta, A., Chowdhary, M., et al.: Immunoscoring of epidermal growth factor receptor expression in recurrent cases of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 44 : 818-822, 2015.
- 12) 清田尚臣: 分子標的薬の適正な使用のために一分子標的薬の特徴を理解するー 頭頸部癌 38 : 399-402, 2012.
- 13) Touma, W., Koro, S.S., et al.: Risk factors for and pre-medication to prevent cetuximab-induced infusion reactions in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 50 : 895-900, 2014.
- 14) Chung, C.H., Mirakhur, B., et al.: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1, 3-galactose. *N Engl J Med* 358 : 1109-1117, 2008.
- 15) Commins, S.P., Satinover, S.M., et al.: Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticarial after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 123 : 426-433, 2009.
- 16) Commins, S.P., Platts-Mills, T.A.: Anaphylaxis syndromes

- related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol* 124 : 652-657, 2009.
- 17) Commins, S.P., James, H.R., et al.: The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 127 : 1286-1293, 2011.
- 18) 吉田 正, 鶴久森 徹, 他: 当科のセツキシマブ投与による Infusion reaction 発現に関する検討. *頭頸部癌* 40 : 485-489, 2014.
- 19) Wilke, H., Glynn-Jones, R., et al.: Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol* 26 : 5335-5343, 2008.
- 20) Yamaguchi, K., Watanabe, T., et al.: Severe infusion reactions to cetuximab occur within 1h in patients with metastatic colorectal cancer: results of a nationwide, multicenter, prospective registry study of 2126 patients in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 44 : 541-546, 2014.
- 21) Segal, S., Van Cutsem, E.: Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 16 : 1425-1433, 2005.
- 22) Lacouture, M.E., Anadkat, M.J., et al.: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 19 : 1079-1095, 2011.
- 23) Benjamin, C., Garden, B.A., et al.: The risk of nail changes with epidermal growth factor receptors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 67 : 400-408, 2012.
- 24) 山崎直也監修: 皮膚症状ケアブック. メルクセローノ, 東京, 2012, 24-25.
- 25) Curran, D., Giral, 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.
- 26) 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.
- 27) 高野 学, 川北大介, 他: 高齢者頭頸部癌におけるセツキシマブ併用 IMRT 療法の有効性と安全性に関する検討. *頭頸部外科* 25 : 395-401, 2015.
- 28) Yokota, T., Onoe, T., et al.: Distinctive mucositis and feeding-tube dependency in cetuximab plus radiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 45 : 183-188, 2015.
- 29) Sakashita, T., Homma, A., et al.: Comparison of acute toxicities associated with cetuximab-based bioradiotherapy and platinum-based chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: a single-institution retrospective study in Japan. *Acta Otolaryngol* 135 : 853-858, 2015.
- 30) Kurokawa, M., Watanabe, M., et al.: Initial experience of radiotherapy plus cetuximab for Japanese head and neck cancer patients. *J Radiat Res* 56 : 849-855, 2015.
- 31) Satoh, T., Gemma, A., et al.: Incidence and clinical features of drug-induced lung injury in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab: results of a prospective multicenter registry. *Jpn J Clin Oncol* 44 : 1032-1039, 2014.
- 32) 山田慎一, 柳本惣市, 他: 当科における再発・進行口腔癌に対するセツキシマブ療法の治療経験—特に重篤な有害事象を認めた症例の検討—. *口腔腫瘍* 26 : 177-186, 2014.
- 33) 松井雅裕, 辻川敬裕, 他: 当科におけるセツキシマブ併用放射線療法. *口咽科* 28 : 149-153, 2015.
- 34) Rischin, D., Young, R.J., et al.: Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 28 : 4142-4148, 2010.
- 35) Ang, K.K., Harris, J., et al.: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363 : 24-35, 2010.
- 36) Sakamoto, Y., Matsushita, Y., et al.: Risk factors of distant metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121 : 474-480, 2016.
- 37) Hasegawa, T., Tanakura, M., et al.: Risk factors associated with distant metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152 : 1053-1060, 2015.

A multicenter retrospective observational study on the safety and efficacy of cetuximab for patients with oral cancer

Iwai Tohnai¹⁾, Masahiro Umeda²⁾, Tadaaki Kirita³⁾,
 Souichi Yanamoto²⁾, Tetsuro Yamashita⁴⁾, Hiroyoshi Hiratsuka⁵⁾,
 Satoshi Yokoo⁶⁾, Hideki Tanzawa⁷⁾, Narikazu Uzawa⁸⁾,
 Takahiko Shibahara⁹⁾, Nobuo Takano¹⁰⁾, Yoshihide Ota¹¹⁾,
 Hiroshi Kurita¹²⁾, Masaya Okura¹³⁾, Joji Sekine¹⁴⁾,
 Hiroyuki Hamakawa¹⁵⁾, Jingo Kusakawa¹⁶⁾ and Masanori Shinohara¹⁷⁾

- ¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine
(Chief: Prof. Iwai Tohnai)
- ²⁾ Department of Clinical Oral Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
(Chief: Prof. Masahiro Umeda)
- ³⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University
(Chief: Prof. Tadaaki Kirita)
- ⁴⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital
(Chief: Tetsuro Yamashita)
- ⁵⁾ Department of Oral Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine
(Chief: Prof. Hiroyoshi Hiratsuka)
- ⁶⁾ Department of Stomatology and Maxillofacial Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine
(Chief: Prof. Satoshi Yokoo)
- ⁷⁾ Department of Oral Science, Graduate School of Medicine, Chiba University
(Chief: Hideki Tanzawa)
- ⁸⁾ Department of Maxillofacial Surgery, Division of Maxillofacial and neck Reconstruction,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University
(Chief Deputy: Junior Associate Prof. Satoshi Yamaguchi)
- ⁹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. Takahiko Shibahara)
- ¹⁰⁾ Oral cancer center, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. Nobuo Takano)
- ¹¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokai University School of Medicine
(Chief: Prof. Yoshihide Ota)
- ¹²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine
(Chief: Prof. Hiroshi Kurita)
- ¹³⁾ First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dentistry, Osaka University
(Chief: Prof. Mikihiro Kogo)
- ¹⁴⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shimane University Faculty of Medicine
(Chief: Prof. Joji Sekine)
- ¹⁵⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine
(Chief: Prof. Hiroyuki Hamakawa)
- ¹⁶⁾ Dental and Oral Medical Center, Kurume University School of Medicine
(Chief: Prof. Jingo Kusakawa)
- ¹⁷⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University
(Chief: Prof. Hideki Nakayama)

Abstract

We conducted a multicenter retrospective observational study to evaluate the safety and effectiveness of cetuximab against oral cancer. Adverse events and clinical outcomes were retrospectively evaluated in 145 patients who underwent radiotherapy and chemotherapy using cetuximab between December 2012 and June 2014.

Sixty-five patients underwent radiotherapy combined with cetuximab and 80 received chemotherapy with cetuximab. All patients were hospitalized during the first administration of cetuximab. The main Grade ≥ 3 adverse events caused by cetuximab were infusion reaction, acneiform rash and interstitial pneumonia in 3.4%, 5.5%, and 2.1% of the patients, respectively. Interstitial pneumonia developed in five patients who were treated with both radiotherapy and cetuximab. The overall response rate to both radiotherapy and cetuximab was 64.8%, with one-year progression-free survival and overall survival rates of 24.1% and 51.8%, respectively. These rates were 54.5%, 25.0% and 58.6%, respectively among the patients treated only by chemotherapy using cetuximab, cisplatin (or carboplatin) and 5-FU. Cetuximab was well-tolerated, feasible and effective against oral cancer.

Key words : oral cancer, cetuximab, safety, efficacy, multicenter retrospective study

Requests for reprints to: Dr. Tohnai I., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3-9, Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan