有棘細胞癌の化学療法ガイドライン

皮膚有棘細胞癌に対する抗がん剤の 適正使用ガイドライン（試案）

齋田 俊明* 宇原 久*

Proposition of Guidelines for Chemotherapy of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Based on the Data Obtained from Relevant Literatures

Toshiaki Saida, Hisashi Uhara

Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine

As members of the expert committee of the Japan Society of Clinical Oncology for the proposition of guidelines for cancer chemotherapy, we collected and critically evaluated relevant literatures of chemotherapy of cutaneous squamous cell carcinoma using standardized criteria. After summing up all the available data, we described recommendation statements on several issues concerning chemotherapy of squamous cell carcinoma and grade of each recommendation was evaluated. Critical response from readers to this paper is welcomed, which helps us to refine these guidelines. [*Skin Cancer (Japan)* 2001 ; 16 : 170-173]

Key words : Squamous cell carcinoma, chemotherapy, Guidelines, Evidence-based medicine

はじめに

本論文は、前報の「悪性黒色腫に対する抗がん剤の適正使用ガイドライン（試案）」¹⁾の続編

であり、皮膚の有棘細胞癌に対する化学療法に関する調査結果を記述するものである。前報で述べたように、厚生労働省の委託を受けて日本癌治療学会と日本臨床腫瘍研究会の合同委員会として「抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会」が設立された。その目的は、主として進行期の各種悪性腫瘍に対する化学療法の現況を

* 信州大学皮膚科学教室

国際的視野で文献調査し、各レジメンなどのエビデンスの質と勧告の強さを評価することであった。その経緯と手法については前報に記載した。

以下にわれわれが作成し、同委員会の有吉委員長へ提出した報告書（試案）のうちの皮膚有棘細胞癌に関する部分を掲載する。この試案に対し、読者の先生方から忌憚のないご批判やご意見をお寄せいただき、これを改訂することより、完成度の高いガイドラインを作成したいと考えている。

エビデンスの質と勧告のグレード

本ガイドライン作成委員会は、主として進行期の悪性腫瘍に対する化学療法の役割、対象、安全性、投与期間などにつき国内外の文献を網羅的に検索、調査した。また secondline の化学療法についても検索した。収集した各文献を evidence-based medicine の手順に則った一定の形式の「エビデンス調査票」にまとめ、そのエビデンスの質の高さを前報で記した基準に基づいて評価した¹⁾。このようにして評価した複数の文献を総合的に検討したうえで、各論点に関する「勧告」（これを本稿では太字で記載した）を作成、記述し、その「勧告のグレード」を前報で記した基準によって判定した。なお、

本文中では薬剤を表 1 に記した略語にて表わした。各レジメンの詳細は論文末尾に註記として記載した。

有棘細胞癌の化学療法

1. 化学療法の役割

進行した原発巣 (T3,4N0M0) と所属リンパ節までの転移には抗がん剤による化学療法が生存期間延長や QOL (quality of life) の改善に関して意義がある。

<エビデンスの質：III>

<勧告のグレード：B>

皮膚有棘細胞癌の進行原発巣あるいは郭清困難な所属リンパ節転移に対し、抗がん剤化学療法により 40～80% の奏効率がえられるとする報告が複数存在する。PEP 単独で T3 (径 5cm 以上) に 65% の、T4 (深部組織浸潤) に 40%、所属リンパ節転移に 25% の奏効率が報告されている²⁾。また、CDDP/ADM にて病期 II (T2,3N0M0)、III (T4N0M0, anyTN1M0) に 58% の奏効率、完全寛解 (CR) 33% がえられたと報告されている³⁾。これらの化学療法施行後に外科療法あるいは放射線療法を施行し、長期間完全寛解がえられた症例も少なくない。また、本腫瘍は日光露出部とくに顔面に好発するので、進行原発巣を化学療法で縮小させた後に手術療法を行うことにより (neoadjuvant therapy)、縮小手術が可能となるので、QOL の改善という点からも意義がある。

2. 化学療法レジメンと安全性

単剤の化学療法：

- 1) PEP (註 1)
- 2) BLM
- 3) CPT-11

<エビデンスの質：II または III>

<勧告のグレード：B>

併用化学療法：

- 1) PEP/MMC (註 2)
- 2) CDDP/ADM (註 3)

表 1. 薬剤の略語一覧表

略 語： 一 般 名 (代表的な商品名)
ADM: adriamycin/doxorubicin (アドリアマイシン)
BLM: bleomycin (ブレオ)
CBDCA: carboplatin (パブリプラチン)
CDDP: cisplatin (ランダ)
CPT-11: irinotecan (トポテシン、カンプト)
EPIR: epirubicin (ファルモルビシン)
5-FU: 5-fluorouracil (ファイブエフユー)
MMC: mitomycin C (マイトマイシン)
PEP: peplomycin (ペブレオ注)

3) CBDCA/EPIR (註4)

4) CDDP/5-FU/BLM あるいは PEP (註5)

<エビデンスの質: III>

<勧告のグレード: B>

皮膚有棘細胞癌に対する化学療法の臨床試験は単施設での少数例報告が多く、エビデンスの質は高くない。しかし、症例を適切に選択して施行すればかなり有用な治療法であることが経験的に広く知られている。上記の単剤、併用療法のうちで第一選択となるのは、効果と有害反応を考慮すると CDDP/ADM (CA 療法) といえる^{3) 4)}。CR を含めて高い奏効率がえられ、かつ BLM や PEP のように呼吸器障害の危険性がないため高齢患者が多い本症に用いやすいからである。CA 療法で予想される腎障害と心障害を回避するために薬剤の組み合わせを CBDCA/EPIR とする変法も用いられる (C'A' 療法)⁴⁾。

呼吸機能に問題がなければ PEP も高い奏効率を示す有用な薬剤である。PEP/MMC (PM 療法) にて少数例でのデータだが 56% という奏効率が報告されている²⁾。CDDP/5-FU/BLM についてはやはり少数例での成績だが、奏効率 85% (CR 31%) と報告されている⁵⁾。

3. 化学療法の期間

薬物有害反応が許容範囲内で、患者の同意がえられ、増悪が認められなければ、原則として同じ化学療法を継続する。ただし、BLM と PEP の呼吸器障害、ADM の心障害は投与総量依存性とされるので、原則として BLM は 300mg 以下、PEP は 150mg 以下の総量とし、ADM は 500mg/m² までとする。なお、手術不能な進行原発巣や進行所属リンパ節転移巣が化学療法によって縮小して根治術が可能となった場合には、その時点で化学療法を終了し、外科療法の適応を考慮する。

<エビデンスの質: III>

<勧告のグレード: B>

皮膚有棘細胞癌の化学療法については、縮小した原発巣あるいはリンパ節転移巣を外科的に

切除することにより、長期生存がえられるとする報告がある³⁾。しかし、年齢や合併症でハイリスクの患者の場合などには手術を施行せず、化学療法のみとする選択肢も考慮される。なお、遠隔転移であっても少数個ならば化学療法で縮小させたうえで、残存腫瘍を外科的に切除することも検討される。以上いずれの場合も化学療法に放射線療法を併用することがある。

4. second line の化学療法

最初に行った化学療法と異なるレジメンが second line の化学療法となる。

<エビデンスの質: なし>

<勧告のグレード: D>

皮膚有棘細胞癌は抗がん剤に中等度感受性の癌腫であり、CA 療法 (あるいは C'A' 療法) や PM 療法にてかなり高い奏効率がえられ、QOL も向上することが多いので、これらが進行期皮膚有棘細胞癌の標準的な治療法といえる。したがって、second line の化学療法はこれら以外のレジメンということになるが、他のレジメンも BLM, PEP, CDDP を含むものが多い。CPT-11 (註6) は強い有害反応 (骨髄抑制、高度の下痢、肝障害、腎障害など) を生じる危険性があり、第一選択とはなりにくいが、他の薬剤とは異なる系統に属し、皮膚有棘細胞癌に対して切れ味のよい薬剤であることが示されている⁶⁾。したがって、副作用に気を付けながら CPT-11 を second line として用いるという考え方も成り立ちうる。

おわりに

以上、主として 2000 年末までの文献に基づき、皮膚有棘細胞癌に対する化学療法の適正使用ガイドラインを作成し、記述した。当然のことながら、本ガイドラインは今後の治療法の進歩に伴って、適宜に改訂されるべきものである。

謝 辞

本論文は厚生労働省から委託された「抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会」における研究成果をまとめたものであり、同省より研究費の補助を受けた。

<付記：本論文に記載したレジメンの薬剤投与量や投与法の詳細を以下に記す。>

註1：<PEP>

以下を1週毎に4～5回繰り返す²⁾。

PEP：5mg（朝夕各2.5mg）/日（im），第1日より第6日まで。1日休薬。

註2：<PEP/MMC>

以下を1週毎に繰り返す²⁾⁴⁾。

PEP：5mg（朝夕各2.5mg）/日（im），第1日より第6日まで

MMC：10mg/日（iv），第7日

註3：<CDDP/ADM>

以下を3週毎に繰り返す³⁾⁴⁾。

CDDP：60～90mg/m²/日（iv），第1日

ADM：20～40mg/m²/日（iv），第2日

註4：<CBDCA/EPIR>

以下を3週毎に繰り返す⁴⁾。

CBDCA：200～400mg/m²/日（iv），第1日

EPIR：30～60mg/m²/日（iv），第2日

註5：<CDDP/5-FU/BLMまたはPEP>

以下を3～4週毎に繰り返す⁵⁾。

CDDP：100mg/m²/日（iv），第1日

5-FU：650mg/m²/日（持続iv），第1日より第5日まで

BLM：15mgを第1日（iv），その後16mg/m²/

日を5日間（持続iv）

註6：<CPT-11>

以下を1週毎に3～4回投与し，2週間休薬。可能ならば2コース以上繰り返す⁶⁾。

CPT-11：100mg/m²/日（iv），第1日

文 献

- 1) 斎田俊明，宇原久：悪性黒色種に対する抗がん剤の適正使用ガイドライン（試案）. Skin Cancer, 16 : 158-169, 2001.
- 2) Ikeda, S., Ishihara, K., Matsunaka, N.: Peplomycin therapy for skin cancer in Japan. Drug Exptl. Clin. Res., 12 : 247-255, 1986.
- 3) Guthrie, T.H., Porubsky, E.S., Luxenberg, M.N., Shah, K.J., Wurtz, K.L., Watson, P.R.: Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: Results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. J. Clin. Oncol., 8 : 342-346, 1990.
- 4) 鈴木正，井上靖，清原祥夫，池田重雄：有棘細胞癌および基底細胞癌。癌と化学療法，24 : 16-22, 1997.
- 5) Sadek, H., Azli, N., Wendling, L., Cvikovic, E., Rahal, M., Mamelie, G., Guillaume, J.C., Armand, J.P., Avril, M.F.: Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. Cancer, 66 : 1692-1696, 1990.
- 6) 池田重雄，石原和之，大浦武彦，高橋誠，大塚藤男，玉置邦彦，北村啓次郎，柳川茂，石橋康正，森嶋隆文，高橋久，大原國章，中嶋弘，斎田俊明，森俊二，松中成浩，荒田次郎，島尾周平，山本昇壮，堀嘉昭，野中薫雄，小川暢也，田口鐵男：有棘細胞癌および悪性黒色腫に対する塩酸イリノテカン（CPT-11）の後期第II相臨床試験。Skin Cancer, 8 : 503-513, 1993.