

# 当院における頭頸部癌に対するセツキシマブ併用放射線治療

土屋 高旭<sup>1)</sup>, 池田 光<sup>1)</sup>, 高田 優<sup>2)</sup>

## 要 旨

2013年3月～2014年9月にセツキシマブ（商品名：アービタックス）を併用した根治的分子標的薬併用放射線治療を施行した頭頸部癌10例について、一次効果と有害事象について検討した。一次効果はCRが9例、PRが1例で良好な成績であった。一方で皮膚炎・粘膜炎・ざ瘡様皮疹の有害事象を認め、皮膚炎はGrade 3が60.0%、粘膜炎はGrade 3が70.0%と高度な有害事象の割合は高いものであった。有害事象の増悪時には栄養介入やセツキシマブ投与中止など、適宜介入が必要と考える。

キーワード：放射線治療、頭頸部癌、セツキシマブ

## 背 景

2012年12月に日本においてセツキシマブ（商品名：アービタックス）が頭頸部癌への使用を認可された。これにより、頭頸部癌に対する根治的治療としてセツキシマブを併用した放射線治療が可能となっている。当科におけるセツキシマブ併用放射線治療の初期経験について、一次効果と有害事象について報告する。

## 対 象

2013年3月～2014年9月において頭頸部癌に対するセツキシマブ併用で根治的放射線治療を施行し、2ヶ月以上経過観察できた、10例を対象とする。原発部位は喉頭が4例、中咽頭が4例、下咽頭が2例であった。またStage分類はStageⅡが3例、StageⅢが2例、ⅣAが5例であった。合併症としては脳梗塞後1例、閉塞性動脈硬化症1例、人工透析2例など6例で認めた。セツキシマブ併用放射線治療は腎機能障害など合併症で

CDDP併用困難な症例や、CDDP併用よりもセツキシマブを希望した症例に対して施行した。

（表1）

表1. 患者背景

年齢	57歳～84歳(中央値61.5歳)
性別	男性:6例 / 女性:4例
原発部位	喉頭:4例 / 中咽頭:4例 / 下咽頭:2例
T分類	T1:2例 / T2:4例 / T3:3例 / T4:1例
N分類	N0:5例 / N1:1例 / N2a:2例 / N2b:2例
Stage分類	Ⅱ:3例 / Ⅲ:2例 / ⅣA:5例
病理組織	扁平上皮癌:10例
合併症	脳梗塞後:1例 / 閉塞性動脈硬化症:1例 / 人工透析:2例 / リウマチ:1例 / パセドウ病:1例

## 方 法

### 1) 放射線治療

放射線治療は4 MVもしくは6 MVのX線を用いて66Gy/33fr～70Gy/35frの投与を行った。照射方法は疾患や病期などに応じて決定し、照射方法は3次元放射線治療（3D-RT）または強度変調放射線治療（IMRT）を行っている。

1) 市立札幌病院 放射線治療科

2) 札幌医科大学医学部 放射線治療科

## 2) セツキシマブ投与

セツキシマブは初回投与400mg/m<sup>2</sup>、2回目以降は250mg/m<sup>2</sup>で週1回、計8回を目安に毎週静脈投与を行った。原則として初回投与は放射線治療開始1週間前に施行した。インフュージョンリアクション対策として投与前にデキサメタゾンや抗ヒスタミン剤を投与した。皮膚症状対策としてミノサイクリン内服と保湿を行った。経口摂取が困難となった時点等で投与中止した。

## 結 果

放射線治療については、1例で感冒症状により1日の放射線治療休止を認めた以外は放射線治療を予定通り行うことができた（照射プロトコル遵守率90.0%）。セツキシマブ投与については粘膜炎や皮膚炎の悪化のため5例でセツキシマブを途中終了とした一方、5例で8回以上の投与ができた（完遂率50.0%）。

一次効果は治療後1ヶ月時点でCTや喉頭ファイバー所見等で評価を行い、CRが9例、PRが1例であった。

有害事象はCTCAE version4.0を利用し評価した。セツキシマブ投与時のインフュージョンリアクションは出現を認めなかった。皮膚炎・粘膜炎・ざ瘡様皮疹は全例でGrade 4以上の有害事象は無いものの、皮膚炎Grade 3が6例、粘膜炎Grade 3が7例であった。また栄養補助を必要とした患者は5例であり、中央値58Gy時点で補液や経鼻胃管を使用した。（表2）

表2. 一次効果・有害事象

一次効果	CR:9例 /PR:1例
インフュージョンリアクション	全例で出現なし
皮膚炎	Grade2: 4例 /Grade3: 6例
粘膜炎	Grade2: 3例 /Grade3: 7例
ざ瘡	Grade1: 8例 /Grade2: 2例
補液or経鼻胃管利用	あり:5例 /なし:5例
補液or経鼻胃管利用までの線量	36Gy~66Gy(中央値58Gy)
発熱の有無	あり:4例 /なし:6例
CRP最大値	1.58~14.37(中央値7.07)

また、治療期間中の発熱が4例と半数近くに認め、発熱と有害事象との関連を検討した。発熱患者群の方が皮膚炎や粘膜炎のGrade 3割合が高く、CRP最大値も高い傾向であった。この中で1例に敗血症を認めた以外は明らかな感染源を認めな

かった。（表3）

表3. 発熱と有害事象

	発熱患者4例	非発熱患者6例
皮膚炎Grade3	4例(100%)	2例(33.3%)
粘膜炎Grade3	4例(100%)	3例(50%)
CRP最大値	7.66-14.37 (中央値8.68)	1.58-9.28 (中央値3.54)

有害事象が遷延した症例も認めた。治療後3週間が経過しても皮膚炎がGrade 2、Grade 3と遷延している症例を2例、治療途中から経口摂取不能となり治療後半年経過しても経口摂取不能であったために胃瘻を増設した症例を1例それぞれ認めた。

## 考 察

頭頸部癌に対する根治治療として一般的にはCDDP-5-FUを併用した化学放射線治療が行われている。年齢や合併症などによりCDDP併用困難な症例が存在するが、そのような症例に対してセツキシマブ併用放射線治療を行うことができる。セツキシマブ併用放射線治療はヨーロッパを中心に行われており、良好な治療効果が示されている。有害事象については、局所進行頭頸部癌に対するセツキシマブ+放射線療法併用と放射線療法単独について比較検討した代表的な試験であるBonner試験で、放射線治療単独と比較してセツキシマブ併用放射線治療でも皮膚炎や粘膜炎は増強しないとされている（皮膚炎Grade 3 23%、粘膜炎Grade 3 56%）<sup>1)</sup>。しかし、今回の報告では皮膚炎Grade 3 60.0%、粘膜炎Grade 3 70.0%と症例数は少ないものの高度な有害事象の割合は高いものであった。一方でセツキシマブ併用放射線治療はCDDP併用よりも皮膚炎や粘膜炎が強いとの国内外からの報告もある<sup>2) 3)</sup>。また、セツキシマブ投与が8回以上施行できた割合は50.0%だった。Bonner試験ではセツキシマブ完遂率100%であったのに対し、国内の他報告（Murakami et al; 46.7%）<sup>3)</sup>と同様であった。

今回の報告では、Bonner試験と比較して有害事象の発生が多い傾向を示している。その理由は不明であるが、当院での対象がCDDP同時併用

困難な症例が多くを占めていたために有害事象が強まった可能性がある。セツキシマブによる有害事象の増強にどのような因子が関係しているかは今後検討の必要がある。セツキシマブ併用放射線治療を行う際には、これらの有害事象を考慮の上で適切な適応判断と支持療法を行い、増悪時にはセツキシマブ投与中止の判断が必要である。

また、今回の検討で4例(40.0%)に38度以上の発熱が生じたが、1例を除き明らかな原因はわからなかった。発熱した症例ではGrade3の皮膚炎や粘膜炎が多い傾向であり、高度な局所炎症による全身性の発熱や、あるいは診断確定には至らないものの誤嚥性肺炎などを発症していた可能性は否定出来ないと考える。

## 結 語

セツキシマブ併用放射線治療の一次効果は良好であった。一方で粘膜炎や皮膚炎といった有害事象が強く生じている。セツキシマブ併用放射線治療を行う際には、適切な適応判断と支持療法を行

い、増悪時にはセツキシマブ投与中止の判断が必要である。

## 参考文献

- 1) Bonner JA, et al.: Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2006; 354: 567-578.
- 2) Lorraine Walsh, et al: Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiotherapy and Oncology* 98; 2011; 38-41
- 3) Naoya Murakami, et al: Severe gastrointestinal bleeding in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by concurrent radiotherapy and Cetuximab. *J Cancer Res Clin Oncol*; 2015 Jan; 141(1): 177-84

# Concurrent radiotherapy and Cetuximab for head and neck cancer at a single institution

Takaaki Tsuchiya<sup>1)</sup>, Hikaru Ikeda<sup>1)</sup>, Yu Takada<sup>2)</sup>

1) *Department of Radiotherapy, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Radiotherapy, Sapporo Medical University*

## Summary

From March 2013 to September 2014, 10 patients with head and neck cancer were treated with concurrent bioradiotherapy (with Cetuximab). We investigated the treatment results and adverse events of these cases. Nine patients achieved complete response (CR) and one achieved partial response (PR). This result was relatively good, but Grade 3 dermatitis and mucositis developed in 60% and 70% respectively, revealing high rates of severe advanced events. In the case of bioradiotherapy, we must select good candidates and conduct supportive care. When those adverse events progress, careful consideration regarding continuation of treatment is required.

Keywords : bioradiotherapy, head and neck cancer, Cetuximab