

ワークショップ 6

分子標的薬の現状と将来

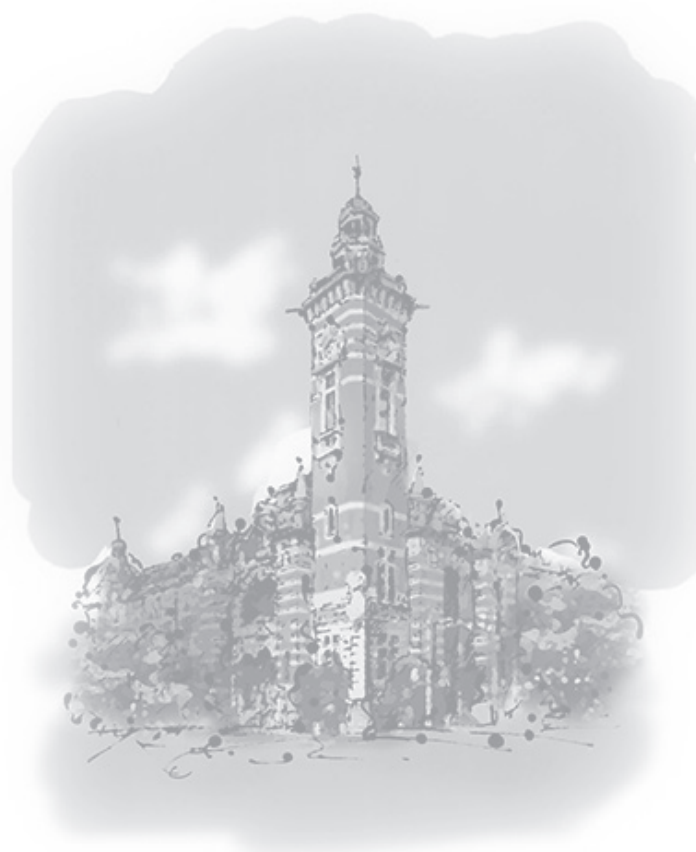
座長

梅田 正博

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

楠川 仁悟

久留米大学医学部 歯科口腔医療センター



ワークショップ 6 分子標的薬の現状と将来

WS6-1 当院における局所進行, 再発/転移口腔癌に対するセツキシマブの使用経験: 特に遠隔転移巣の制御について

Cetuximab for unresectable locally advanced and recurrent/metastatic oral cancer: an investigation of distant metastasis

○鳴瀬 智史¹、柳本 惣市¹、松下 祐樹¹、坂本 由紀¹、大場 誠悟²、池田 久住²、山田 慎一³、朝比奈 泉²、梅田 正博¹

¹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、²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 顎口腔再生外科学分野、³信州大学医学部 歯科口腔外科学教室

Tomofumi Naruse¹, Souichi Yanamoto¹, Yuki Matsushita¹, Yuki Sakamoto¹, Seigo Ohba², hisazumi Ikeda², Shin-ichi Yamada³, Izumi Asahina², Masahiro Umeda

¹Departments of Clinical Oral Oncology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, ²Departments of Regenerative Oral Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, ³Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine

【緒言】今回われわれは、セツキシマブの治療効果と有害事象、特に遠隔転移症例についても検討したので、その概要を報告する。

【対象および方法】2015年7月までに当院でセツキシマブを投与した21例を対象とした。エンドポイントは無増悪期間とし、有効性(最良総合効果判定)、無増悪生存率(PFS)、全生存率(OS)および有害事象について検討した。

【結果】奏効率は57.1%であり、うちCR率は33.3%であった。PFSおよびOSの中央値はそれぞれ5.5か月、8.0か月であった。遠隔転移症例では、奏効率は60.0%であり、うちCR率は40.0%であった。PFSおよびOSの中央値はそれぞれ3.8か月、5.8か月であった。次いで、セツキシマブ承認以前の遠隔転移症例とのhistorical control studyでは有意差はないものの、1年生存率で生存率の向上を認めた。有害事象について、初回投与時にGrade3以上のInfusion Reactionは4例みられ、全例投与中止となっている。またセツキシマブに起因する重篤な薬剤性間質性肺炎が1例認められた。ざ瘡様皮疹は全例にみられたが、重篤なものはみられなかった。低Mg血症は10例に認めた。

【結語】セツキシマブは時に強い有害事象を認めるときもあるが、高い治療効果が期待でき、さらに遠隔転移の制御も期待できる可能性が示唆された。

WS6-2 群馬大学口腔外科におけるLA-OSCCおよびR/M-OSCCに対するcetuximab使用の現状と新たな適応

Current status and new indication of treating for locoregionally advanced and recurrent or metastatic oral squamous cell carcinoma with cetuximab

○小川 将、菅原 圭、清水 崇寛、小坂橋 敦、高山 優、牧口 貴哉、宮崎 英隆、横尾 聡
群馬大学大学院医学系研究科 顎口腔科学分野

Masaru Ogawa, Kei Sugawara, Takahiro Simizu, Atsushi Koitabashi, Yu Takayama, Takaya Makiguchi, hidetaka Miyazaki, Satoshi Yokoo
Department of Stomatology and Maxillofacial Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan

【緒言】群馬大学では、cetuximab単剤、cetuximab+paclitaxel、cetuximab+FP、cetuximab併用放射線療法のプロトコールが登録されている。今回われわれは、当科におけるcetuximabの治療成績について報告する。

【対象】当科においてcetuximabを使用した治療を行った14例(LA-OSCC:11例、R/M-OSCC:3例)。

【治療成績】PR11例、SD1例、評価不能2例であった。

【有害事象】間質性肺炎1例、低マグネシウム血症2例、 α -galの関連が疑われたアナフィラキシーショック1例であった。

【症例1】88歳、男性。2013年10月に左舌癌(cT2N0M0)に対して舌部分切除術施行。2013年12月に左顎下リンパ節後発転移を認め、LA-OSCC手術不能例(高齢、腎障害)としてCetuximab+RTによる治療を施行した(治療効果:PR)。その後、残存病変に対してCetuximab投与を継続し、12カ月という長期間にわたり縮小を維持することができた。

【症例2】87歳、女性。2015年1月に右頬粘膜癌(cT4bN1M0)に対して頬粘膜部分切除術、大胸筋皮弁による再建術、右根治的頸部郭清術変法を施行。2015年7月に左上内頸静脈リンパ節後発転移を認めた。転移リンパ節は周囲に浸潤性に増殖し、総頸動脈への癒着が疑われた。病変のconversionを目的にCetuximab+RT(40Gy)を施行した。治療により病変は手術可能な範囲までconvertされ、頸部郭清術を施行した。

【結論】Cetuximabは手術不能例や切除不能例に対して新たな治療の選択肢となり得ることが示唆された。

ワークショップ 6 分子標的薬の現状と将来

WS6-3 切除不可能な転移再発口腔癌症例に対するCetuximabを併用した化学療法の検討

Chemotherapy combined with Cetuximab for unresectable metastatic or recurrent oral cancer

○内田 堅一郎、原田 耕志、真野 隆充、三島 克章、上山 吉哉
山口大学大学院医学系研究科 歯科口腔外科学

Kenichiro Uchida, Kohji Harada, Takamitsu Mano, Katsuaki Mishima, Yoshiya Ueyama
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

【目的および背景】従来のPF療法にCetuximabを併用した化学療法（PF+C-mab療法）は、切除不可能な再発進行頭頸部癌に対する標準治療である。さらに、近年ではPaclitaxel+ Cetuximab療法（PC療法）の有用性が報告されている。当科では、PF+C-mab療法を第一選択とし、同療法が適応困難な症例や、腎機能障害等により継続困難な症例に対してPC療法を施行している。当科でCetuximabを併用した化学療法施行症例について検討したので報告する。

【対象】2013年1月より2015年9月までの間にPF+C-mab療法を施行した8例と、PC療法を施行した6例である。PC療法を施行した症例の中で2例は、PF+C-mab療法施行後に腎機能障害が生じたため、PC療法に移行した。

【結果】PF+C-mab療法施行例およびPC療法施行例ともに重篤な有害事象が生じた症例は無かった。両療法に共通して高頻度生じた有害事象は、ざ瘡様皮疹と白血球減少症であった。さらに、PF+C-mab療法施行例では貧血と血小板減少症を認め、PC療法施行例では末梢神経障害を認めた。PF+C-mab療法施行例の生存期間の中央値は13ヶ月であり、PC療法施行例の生存期間の中央値は16ヶ月であった。

【結論】Cetuximabを併用した化学療法の、再発進行口腔癌症例に対する化学療法としての有用性が示唆された。

WS6-4 再発転移頭頸部扁平上皮癌におけるセツキシマブ+パクリタキセルの有用性とその使いどころ

Efficacy and Safety of Weekly Cetuximab and Paclitaxel in R/M-SCCHN

○伏見 千宙、三浦 弘規、多田 雄一郎、増淵 達夫、松木 崇、猪俣 徹、菅野 千敬
国際医療福祉大学三田病院 頭頸部腫瘍センター

Chihiro Fushimi, Kouki Miura, Yuichiro Tada, Tatsuo Masubuchi, Takashi Matsuki, Toru Inomata, Chihiro Kanno
Department of head and neck oncology and surgery, international university of health and welfare

はじめに

再発転移頭頸部扁平上皮癌(R/M-SCCHN)の標準治療は、シスプラチン、5-FU、セツキシマブ(CFE)を用いた化学療法である。しかし、臨床的に適さない場合がある。今回我々は、R/M-SCCHNにセツキシマブ、パクリタキセル(Cet+PTX)を使用した症例に後方視的解析を行った。対象は、当センターで治療した再発転移頭頸部扁平上皮癌である。

結果

2013年4月から2015年3月までに35例が登録された。Grade3以上の有害事象は、白血球減少、貧血、ざ瘡様皮疹で20%に認められた。一次治療効果は奏効率(RR)は46%、臨床的有用率(DCR)は80%であった。無増悪生存率期間の中央値(mPFS)は、6.0か月であった。1st lineと2nd lineで特に有意差はなく、シスプラチン使用後6か月以降の再発例で有意に治療効果が高かった。

考察

HittらはCet+PTXを行い、RR54%、mPFS4.2か月と報告している。当科における、奏効率も既報告と同等であった。Grade3以上の血液毒性は、EXTREME試験が82%と高いのに対し、我々の報告では50%以下と安全性が高いことが示唆された。

結論

Cet+PTXは高い治療効果に加え安全性に優れていた。外来治療希望・シスプラチン不適のみならず従来であればCFEの適応とされるシスプラチン使用後6か月以上経過した症例や2nd lineとしても有用であった。これらをふまえて、どのような症例にどのレジメンを使用すべきかを発表したい。

ワークショップ 6 分子標的薬の現状と将来

WS6-5 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

Multicenter retrospective observational study on safety and efficacy of cetuximab in oral cancer

○梅田 正博¹、山下 徹郎²、平塚 博義³、横尾 聡⁴、丹沢 秀樹⁵、鶴澤 成一⁶、柴原 孝彦⁷、藤内 祝⁸、太田 嘉英⁹、栗田 浩¹⁰、桐田 忠昭¹¹、大倉 正也¹²、浜川 裕之¹³、楠川 仁悟¹⁴

¹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、²社会医療法人恵佑会札幌病院 歯科口腔外科、³札幌医科大学医学部 口腔外科学講座、⁴群馬大学大学院医学系研究科 顎口腔外科分野、⁵千葉大学大学院医学研究院 口腔科学、⁶東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面外科、⁷東京歯科大学 口腔がんセンター、⁸横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学、⁹東海大学医学部 外科学系口腔外科、¹⁰信州大学医学部 歯科口腔外科、¹¹奈良県立医科大学 口腔外科学講座、¹²大阪大学大学院歯学研究科 第 1 口腔外科、¹³愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学講座、¹⁴久留米大学医学部 歯科口腔医療センター

Masahiro Umeda¹, Tetsuro Yamashita², Hiroyoshi Hiratsuka³, Satoshi Yokoo⁴, Hideki Tanzawa⁵, Narikazu Uzawa⁶, Takahiko Shibahara⁷, Iwai Tohnai⁸, Yoshihide Ota⁹, Hiroshi Kurita¹⁰, Tadaaki Kirita¹¹, Masaya Okura¹², Hiroyuki Hamakawa¹³, Jingo Kuskawa¹⁴
¹Department of Clinical Oral Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital, ³Department of Oral Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine, ⁴Department of Stomatology and Maxillofacial Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Oral Science, Graduate School of Medicine, Chiba University, ⁶Department of Maxillofacial Surgery, Maxillofacial Reconstruction and Function, Division of Maxillofacial and Neck Reconstruction, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, ⁷Oral cancer center, Tokyo Dental College, ⁸Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ⁹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokai University School of Medicine, ¹⁰Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine, ¹¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University, ¹²First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dentistry, Osaka University, ¹³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine, ¹⁴Dental and Oral Medical Center, Kurume University School of Medicine

抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブは、本邦において 2012 年 12 月に頭頸部癌に対して適応拡大が承認された。しかしながら、頭頸部癌に対するセツキシマブの忍容性と抗腫瘍効果について検討した本邦でのオープン試験では登録数が少数であることに加え、放射線療法とセツキシマブとの併用療法についての国内外の 2 つの臨床試験では、口腔癌は含まれていない。したがって、口腔癌におけるセツキシマブの副作用や使用成績に関する情報は不十分であると思われ、それらを調査することは適正使用のために急務である。

本研究は、日本口腔腫瘍学会のワーキング・グループ 1「分子標的薬」の委員所属 14 施設において、2012 年 12 月から 2014 年 6 月までの間に、セツキシマブを併用した化学療法あるいは放射線療法を受けた口腔癌患者を対象とした多施設共同後ろ向き観察研究である。観察対象患者は 169 例で、その内訳は局所進行口腔癌が 58 例 (34.3%)、再発・転移口腔癌が 111 例 (65.7%) であった。観察期間は 1 年で、有効性に関する主要評価項目は 1 年無増悪生存率および 1 年生存率、安全性の解析については治療完遂率および急性期有害事象の頻度を集計した。

本邦の口腔癌におけるセツキシマブの安全性および有効性に関する多施設共同後ろ向き観察研究は、適正使用に有用な指針をもたらすと思われ、今後さらに症例数を増やした大規模な前向き観察研究なども必要である。