

ネダプラチンを用いた化学放射線療法が有効であった巨大な外鼻癌の1例

時吉貴宏[†] 河村 進 藤田悟志 門田伸也*

IRYO Vol. 69 No. 6 (290-293) 2015

要 旨

症例は両頸部リンパ節転移をともなう巨大な外鼻癌を有する87歳女性。病変の首座は皮膚にあると考えられ、病理組織学的に扁平上皮癌と診断された。MRIで鼻骨、上顎骨、鼻中隔に浸潤しておりT3N2M0 Stage IVの皮膚有棘細胞がんと診断した。治療は手術侵襲を考慮して化学放射線療法を選択し、腎毒性および心血管系への負荷が少ないネダプラチンを用いた。ネダプラチンは高齢にともなう骨髓予備能の低下を考慮して分割投与とし、1回投与量も減量して15-23mg/m²、7日毎、合計5コース投与した。放射線治療として電子線を66Gy/33Fr/51日間で照射した。治療終了6カ月後のMRIで完全奏効の所見を得た。シスプラチン不耐患者における切除し得ない頭頸部の皮膚有棘細胞がんに対してネダプラチンが化学放射線療法の選択肢となりうると考えた。

キーワード 化学放射線療法, 皮膚がん, 有棘細胞癌, リンパ節転移

序 文

頭頸部の有棘細胞癌や扁平上皮癌はいずれも、原発巣の巨大なものやリンパ節転移をともなうものであっても治療の第一選択は根治的切除である¹⁾³⁾。しかし高齢者では切除範囲の大きさや、再建術が必要な場合はその侵襲の大きさから手術の適応が困難な場合も多く、第二選択の治療法として化学療法や放射線療法を症例に応じて適用することとなる。本報告は頸部リンパ節転移をともなうシスプラチン不

耐の巨大な外鼻癌有棘細胞がんに対してネダプラチンを用いた化学放射線療法 (chemoradiotherapy : CRT) を行い、良好な結果を得たものである。

症 例

患者：87歳女性
主訴：外鼻部の巨大腫瘍
既往歴：29歳時に子宮外妊娠。これまでに複数回の外鼻部挫創を受傷したがいずれも治癒。認知機能障

国立病院機構四国がんセンター 形成外科 *頭頸科 †医師
別刷請求先：時吉貴宏 国立病院機構四国がんセンター 形成外科 〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160
e-mail : tatokiyoshi@shikoku-cc.go.jp
(平成26年9月22日受付, 平成27年3月13日受理)

A Case of Nasal Squamous Cell Carcinoma Managed with Chemoradiation Therapy using Cis-diammine Glycolate Platinum

Takahiro Tokiyoshi, Susumu Kawamura, Satoshi Fujita and Nobuya Monden*, Independent Administrative Agency, NHO Shikoku Cancer Center, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, *Independent Administrative Agency, NHO Shikoku Cancer Center, Department of Head and Neck Surgery.

(Received Sep. 22, 2014, Accepted Mar. 13, 2015)

Key Words : chemoradiationtherapy, skin cancer, squamous cell carcinoma, lymph node metastasis

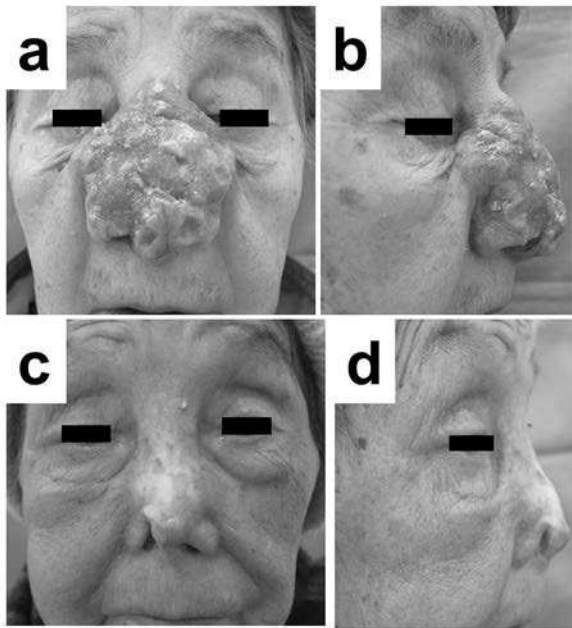


図1 外鼻部腫瘍所見

- a) 当科初診時，正面像：著明に増大し，一部潰瘍化した腫瘍を認める（最大径6 cm）。
 b) 当科初診時，側面像
 c) CRT 後1年時，正面像：右鼻孔に変形を認めるが，腫瘍部分は平坦化している。
 d) CRT 後1年時，側面像

害なし。

現病歴：

2011年12月に受傷した外鼻部挫創が治癒せず潰瘍化し，以後徐々に増大し腫瘤を形成した。2012年4月近医を受診し，生検で扁平上皮癌と診断された。頸部にも腫瘤を触知したため Positron emission tomography-CT (PET-CT) を撮影し，主病変である外鼻部以外に左耳前部・両側顎下部・オトガイ下部・左鎖骨上窩部に fluorodeoxyglucose (FDG) の集積亢進をともなった軟部腫瘤を認め，頸部リンパ節転移と診断された。根治治療を目的に2012年5月当四国がんセンターへ紹介受診となった。

現症：

身長150.3 cm，体重40.6 kg，体表面積1.31 m²。初診時の Performance status は1で，日常生活は自立していた。

鼻部に最大径6 cmの巨大な腫瘤を認め，一部に潰瘍をともなっていた(図1 a, b)。また腫瘍は鼻腔内にも充満していた。頸部にはPET-CTで認めたFDG集積部位に一致して腫瘤を触知した。

画像検査所見：

造影MRIで，鼻骨，両上顎洞前内壁，鼻中隔前

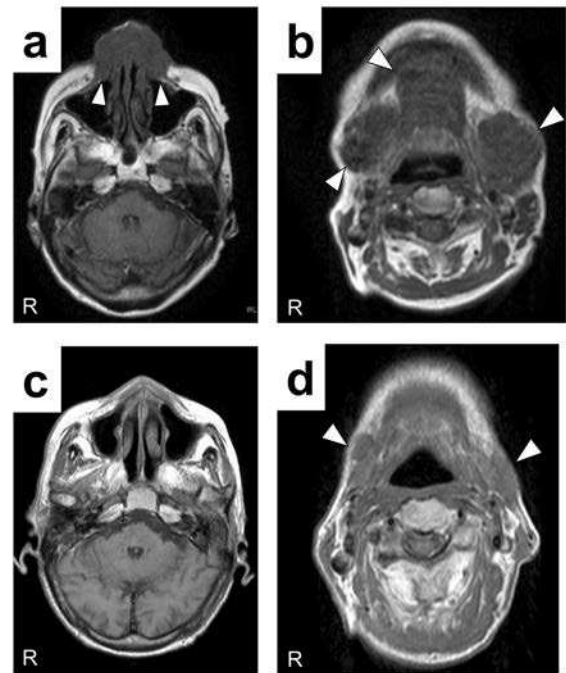


図2 治療開始前および治療6カ月後MRI所見

- a) 治療前 T1，水平断：上顎前壁への浸潤(矢頭)を認める。
 b) 治療前 T1，水平断：リンパ節転移(矢頭)を認める。
 c) 6カ月後 T1，水平断：病変は消失している。
 d) 6カ月後 T1，水平断：リンパ節病変は縮小し，いずれも短径1 cm以下となっている(矢頭)。

方への腫瘍の浸潤を認めた(図2 a)。頸部(右レベルI A，両側レベルI B-II，左レベルIV)に最大径43 mmのリンパ節転移を認めた(図2 b)。

病理組織学的所見：

前医での生検標本において，小範囲で角化をともなった異型扁平上皮細胞の小胞巣状の浸潤増生を認め，低分化な扁平上皮癌と診断した。病歴からは皮膚原発の有棘細胞癌が疑われたが，生検標本からは病変の原発が皮膚か粘膜かは判別できなかった。

診断：

病変はUICC第7版⁴⁾に準じてT3N2M0 stage IVと診断した。

経過：

外鼻病変の根治切除および両側頸部郭清，遊離組織移植による外鼻再建を考慮したが顔面の変形や年齢を考慮し，CRTを行う方針とした。治療開始時の血清クレアチニン値は0.74 mg/dl，推定GFR値は34.38 ml/min/1.73 m²と腎機能低下を認めたため，化学療法にはシスプラチンと比較して腎毒性が軽度なネダプラチンを用いる事とした。頭頸部癌に対す

るネダプラチンのレジメンは院内のレジメン審査・登録を経ており、治療内容は形成外科-頭頸科カンファレンスにより決定した。ネダプラチンを15-23 mg/m²、7日毎、合計5コース投与し、鼻部の主病変および全頸部に対して電子線を66Gy/33Fr/51日間で照射した。投与回数は過去の報告⁵⁾を参考に、線量は皮膚悪性腫瘍ガイドライン¹⁾を参考に決定した。ネダプラチン投与日のみ1500 ml/日の輸液を行ったが、経過中のクレアチニン値は最高で0.74 ml/dlであり、ネダプラチン投与前から上昇を認めなかった。また輸液にともなう心不全兆候を認めなかった。突出していた外鼻腫瘍はCRT終了時にはほぼ平坦化した。頸部リンパ節転移は原発病変ほどの著明な縮小を認めなかったが、経過と共に徐々に縮小した。CRT終了6カ月後に撮影したMRIでは原発病巣は同定困難で、リンパ節はいずれも短径10 mm以下に縮小していたため、画像上は完全奏効(Complete response: CR)の所見であった(図2c, d)。以降治療後1年の観察期間で外鼻部の局所再発および頸部リンパ節の増大を認めておらず、鼻孔の変形を認めるものの外鼻皮膚は平坦化し整容的に許容しうる結果を得た(図1c, d)。

副作用として積算線量50Gy時にGrade4の好中球減少(好中球数470/ μ l)を認め、他にGrade2の血小板減少(血小板数5.8万/ μ l)、Grade3の口内炎、Grade2の外鼻皮膚潰瘍を認めた。骨髄抑制は顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤を計3回投与して軽快したが、この間に計2日間放射線治療を中断した。口内炎、外鼻皮膚潰瘍は保存的に治療し軽快した。

考 察

進行原発巣とリンパ節転移を有する皮膚有棘細胞癌がんで手術が適応にならない症例の治療は、国内皮膚悪性腫瘍ガイドラインおよび米国National Comprehensive Cancer Network(NCCN)の皮膚扁平上皮癌診療ガイドラインでもCRTが推奨されており^{1),3)}、これは国内およびNCCNの頭頸部がん診療ガイドラインでも同様である^{2),6)}。皮膚有棘細胞癌に対する根治的なCRTについては質の高いエビデンスが無く、併用化学療法として確立されたレジメンは無い^{7),8)}もののNCCNの皮膚有棘細胞癌ガイドラインでは頭頸部がんに準じたCRTが推奨されており³⁾、ここではシスプラチンが第一選択とされて

いる²⁾。そのため皮膚有棘細胞癌に対しても白金製剤を中心とした治療が行われている^{7),8)}が、シスプラチンには腎毒性があるため、投与に際しては一般に腎機能障害予防目的で大量の輸液付加を必要とする⁹⁾。

一方ネダプラチンはとくに扁平上皮癌に優れた抗腫瘍効果があるとされている¹⁰⁾薬剤で、頭頸部がんに対する奏効率は前期第II相臨床試験で37.5%¹¹⁾、後期第II相臨床試験で43.9%¹²⁾と報告されている。これはシスプラチンの第II相臨床試験での奏効率26.0%¹³⁾、カルボプラチンの20.0%¹⁴⁾と比較して良好な成績である。用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity, DLT)は血液毒性で、主に好中球減少と血小板減少が見られる。その頻度は1回投与量100 mg/m²、4週間毎の投与においてGrade3以上の発現率が20.8%とされる。一方で腎毒性は消化器毒性と同様にシスプラチンと比較して軽度とされ、クレアチニントリクリアランス値の低下を8.3%に、BUNおよび血清クレアチニン値の上昇をそれぞれ4.2%に認めたとされる¹¹⁾。

本症例ではPSは良好であったものの加齢にともなう腎機能低下をきたしており、大量輸液を必要とするシスプラチンは心負荷増大にともなううっ血性心不全発症のリスクがあり不適切と考えられたため、腎毒性が軽く大量輸液を要さないネダプラチンを選択した。また骨髄予備能の低下を考慮して投与方法を1回/週の分割投与とした。頭頸部扁平上皮癌に対してネダプラチンを用いたCRTのweekly投与については仙波ら¹⁵⁾が1回投与量を30-50 mg/m²とする研究を報告している。本症例ではこれを更に15-23 mg/m²に減量して用いたが、Grade4の骨髄抑制を認めた。これはG-CSF製剤の投与で軽快したが、ネダプラチン併用時はシスプラチン併用時よりも嚴重な血液毒性のモニタリングが必要であり、患者の状態によっては減量を考慮すべきであると考えた。

手術不耐である顔面皮膚有棘細胞がんに対しCRTを行うことによって、腫瘍制御のみでなく手術による整容的不利益、患者のquality of life低下を回避できる可能性があると考えられた。

結 語

頸部リンパ節転移をともなう手術不耐シスプラチン不耐の巨大な外鼻癌に対して、ネダプラチンを用いたCRTを行ってCRを得た。このような患者に

おける CRT にネダプラチンは併用する化学療法の選択肢となると考えられた。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 斎田俊明, 真鍋 求, 竹之内辰也ほか. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン. 日皮会誌 2007; 117: 1855-925.
- 2) NCCN. Clinical practice guideline in oncology version 2 2013. Head and neck cancers. 2013.
- 3) NCCN. Clinical practice guideline in oncology version 1 2013. basal cell and squamous cell skin cancers. 2013.
- 4) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, Wiley-Blackwell; 2009.
- 5) 出井知子, 坂元秀樹, 中島義之ほか. 進行, 再発子宮頸癌症例に対する Concurrent Weekly Nedaplatin + Radiation 療法の経験. 癌と化療 2003; 30: 505-9.
- 6) 日本頭頸部癌学会. 頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版. 東京: 金原出版; 2013.
- 7) Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Oncologist 2010; 15: 1320-8.
- 8) 宇原 久. 皮膚悪性腫瘍の化学療法 進行した有棘細胞癌の治療. 日皮会誌 2011; 121: 3218-9.
- 9) Meyer KB, Madias NE. Cisplatin nephrotoxicity. Miner Electrolyte metab 1993; 20: 201-13.
- 10) 伊田正道, 石原亮尚, 福田和彦ほか. CDGP/TS-1 による化学療法と放射線治療の同時併用を試みた口腔癌の1例. 山口医 2002. 04 2002; 51(2): 41-5.
- 11) 犬山征夫, 三宅浩郷, 堀内正敏ほか. 頭頸部癌に対する254-S (Cis-diammine glycolato platinum) の前期第2相臨床試験. 癌と化療 1992; 19: 863-9.
- 12) 犬山征夫, 三宅浩郷, 堀内正敏ほか. 頭頸部癌に対する新白金錯体 254-S (Cis-diammine glycolato platinum) の後期第2相臨床試験. 癌と化療 1992; 19: 871-7.
- 13) 犬山征夫, 竹田千里, 木田亮紀ほか. 頭頸部癌に対する Cisplatin の Phase2 Study. 癌と化療 1986; 13: 232-8.
- 14) 犬山征夫, 戸川 清, 森田 守ほか. 頭頸部癌に対する Carboplatin の Phase2 Study. 癌と化療 1988; 15: 2131-8.
- 15) 仙波 治, 長原昌萬, 宮崎信雄ほか. 頭頸部癌症例に対する少量ネダプラチン併用放射線療法の検討. 頭頸部腫瘍 2002; 28: 219-25.