

Table 4. Univariate analysis of clinicopathological factors associated with clinical outcome in the surgery group (n = 21).

Characteristics	n	p-value (log-rank)			
		PFS	LC	NPFS	DMFS
Age at diagnosis (years)					
<65	5	0.17	0.58	0.56	0.27
≥66	16				
Primary tumor SUVmax					
<9.8	15	0.50	0.53	0.13	0.74
≥9.8	6				
Nodal SUVmax					
<4.0	14	0.013	0.48	0.17	0.0037
≥4.0	7				
T status					
T1–2	6	0.56	0.11	0.56	0.87
T3–4	15				
N status					
N0	11	0.12	0.34	0.32	0.049
N1–3	10				
NM stage (AJCC)					
Stage I–III	9	0.29	0.25	0.41	0.12
Stage IV	12				

n: number of patients.

PFS: progression-free survival.

LC: local control.

NPFS: nodal progression-free survival.

DMFS: distant metastasis-free survival.

SUVmaximum: maximum standardized uptake value.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

doi:10.1371/journal.pone.0096999.t004

Acknowledgments

We wish to thank Takashi Okunaga RT, Hajime Aoki RT and Kazuhiro Kubo RT (Radiology Division, Kobe University Hospital, Kobe, Japan) and for their excellent technical assistance and generous support.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: DM KY YE RS MS NO KN NK KS. Performed the experiments: YS TK HK TM. Analyzed the data: KK. Contributed reagents/materials/analysis tools: YS TK. Wrote the paper: KK. Manuscript editing & review: KK YS TK DM KY YE RS HK MS NO KN NK TM KS.

References

- Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, Haag D, Dimitrakopoulou A, et al. (1991) Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. *J Nucl Med* 32: 1548–1555.
- Minn H, Clavo AC, Grenman R, Wahl RL (1995) In vitro comparison of cell proliferation kinetics and uptake of tritiated fluorodeoxyglucose and L-methionine in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med* 36: 252–258.
- Zhang B, Li X, Lu X (2010) Standardized uptake value is of prognostic value for outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* 130: 756–762.
- Xie P, Li M, Zhao H, Sun X, Fu Z, et al. (2011) ¹⁸F-FDG PET or PET-CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a metaanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 137: 1085–1093.
- Demirci U, Coskun U, Akdemir UO, Benekli M, Kapucu O, et al. (2011) The nodal standard uptake value (SUV) as a prognostic factor in head and neck squamous cell cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 12: 1817–1820.
- Inokuchi H, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Tomita N, et al. (2011) Clinical usefulness of [¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in 178 head-and-neck cancer patients with nodal metastasis treated with definitive chemoradiotherapy: consideration of its prognostic value and ability to provide guidance for optimal selection of patients for planned neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 747–755.
- Kubicek GJ, Champ C, Fogh S, Wang F, Reddy E, et al. (2010) FDG-PET staging and importance of lymph node SUV in head and neck cancer. *Head Neck Oncol* 2: 19–25.
- Allal AS, Slosman DO, Kebdani T, Allaoui M, Lehmann W, et al. (2004) Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 1295–1300.
- Tang C, Murphy JD, Khong B, La TH, Kong C, et al. (2012) Validation that metabolic tumor volume predicts outcome in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83: 1514–1520.
- Beaulieu S, Kinalian P, Tseng J, Dunnwald LK, Schubert EK, et al. (2003) SUV varies with time after injection (18)F-FDG PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences. *J Nucl Med* 44: 1044–1050.
- Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, et al. (1993) Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer—a PET study. *J Nucl Med* 34: 1–6.
- Keyes JW (1995) SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 36: 1836–1839.
- Schöder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, et al. (2004) Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *J Nucl Med* 45: 559–566.

当院における再発・転移頭頸部がんに対する ドセタキセル・シスプラチン併用 (DC) 療法の遡及的解析

島田 貴信^{1,2)} 清田 尚臣¹⁾ 今村 善宣¹⁾
森本 浩一⁴⁾ 斉藤 幹⁴⁾ 西村 英輝³⁾
大月 直樹⁴⁾ 佐々木 良平³⁾ 丹生 健一⁴⁾

要 旨

目的：再発・転移頭頸部がんに対するドセタキセル・シスプラチン (DC) 療法の安全性および効果について後方視的に検討する。

対象および方法：2006年7月から2012年10月までにDC療法を実施した再発・転移頭頸部がん患者24例。

結果：扁平上皮癌（上咽頭がん3例を除く）17例を対象とする有効性に関する検討では、奏効割合47%（完全奏効18%、部分奏効29%）、生存期間中央値390日、無増悪生存期間中央値188日であった。全24例を対象とする安全性に関する検討では、有害事象は発熱性好中球減少が8例（33%）にみられ、そのうち5例は1コース目で発症していた。有害事象のために減量が必要となった、または治療を中止した症例はそれぞれ12例（50%）、2例（8%）であった。治療関連死亡は認めなかった。

結論：再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対するDC療法は既報と同程度の治療効果を示した。実施にあたっては発熱性好中球減少に対する適切な対応が必要と考えられた。

キーワード：ドセタキセル, シスプラチン, 緩和的化学療法, 発熱性好中球減少

Safety profile and efficacy of Chemotherapy with Docetaxel and Cisplatin (DC) for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer—A Retrospective Analysis in a Single Institution:

Takanobu Shimada^{1,2)}, Naomi Kiyota¹⁾, Yosinori Imamura¹⁾, Koichi Morimoto⁴⁾, Miki Saito⁴⁾, Hideki Nishimura³⁾, Naoki Otsuki⁴⁾, Ryohei Sasaki³⁾ and Ken-ichi Nibu⁴⁾

¹⁾ Department of Medical Oncology and Hematology, Kobe University Graduate School of Medicine

²⁾ Department of Otolaryngology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

³⁾ Division of Radiation Oncology, Kobe University Graduate School of Medicine

⁴⁾ Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

Summary

Purpose: To assess the safety profile and efficacy of chemotherapy with docetaxel plus cisplatin (DC) for recurrent or metastatic head and neck cancer, we retrospectively reviewed the medical chart of the patients in our institution.

Patients and methods: From July 2008 to October 2012, twenty-four patients with recurrent or metastatic head and neck cancer were treated with chemotherapy with DC. DC was administered until disease progression or unacceptable toxicities. DC consisted of docetaxel (DTX) 60~70 mg/m² d1 and cisplatin (CDDP) 75~80 mg/m² d1.

Results: We identified 17 patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck excluding 3 patients with nasopharyngeal carcinoma. We included these 17 patients in efficacy analysis. DC achieved response rate of 47% (complete response 18%, partial response 29%) and median overall survival and progression free survival were 390 days and 188 days, respectively. All of the 24 patients were included in safety analysis. Following grade 3/4 adverse events, including neutropenia (79%), anemia (17%), febrile neu-

¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学

²⁾ 独立行政法人国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科

³⁾ 神戸大学大学院医学研究科内科系講座放射線腫瘍学

⁴⁾ 神戸大学大学院医学研究科外科系講座耳鼻咽喉科頭頸部外科学

[平成25年12月11日受付, 平成26年10月17日受理]

別刷請求先：〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2

神戸大学大学院医学系研究科

内科学講座腫瘍・血液内科学

清田 尚臣

tropenia (FN, 33%), nausea (4%), anorexia (21%), stomatitis (4%) and diarrhea (17%) were observed. Of the eight patients complicated with FN, five patients suffered from FN at first course of DC. Twelve patients (50%) needed dose reduction of DC due to toxicities and 2 patients (8%) had to discontinue DC due to unacceptable toxicities. No treatment related death was observed.

Conclusion: Considering that this study was small sample sized retrospective analysis, chemotherapy with DC appeared to have at least similar efficacy to those reported previously. Because of the high incidence of FN, we have to take care of prevention and management of FN.

Key words : Docetaxel, Cisplatin, Palliative chemotherapy, Febrile neutropenia

[Received Dec. 11, 2013, Accepted Oct. 17, 2014]

はじめに

これまで、再発・転移頭頸部扁平上皮癌 (Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, R/M-SCCHN) に対する全身化学療法は、過去の臨床試験の結果からシスプラチン (CDDP) を含む 2 剤併用療法が標準的であると認識されてきた。そのような中で、Vermorken らは R/M-SCCHN 患者を対象に、5-フルオロウラシル (5-FU) と CDDP を併用する FP 療法に上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) に対する抗体薬であるセツキシマブ (Cetuximab, C-MAb) を上乘せする効果を検証する第Ⅲ相ランダム化比較試験を行い、FP + C-MAb 療法が全生存期間 (Overall Survival, OS) および無増悪生存期間 (Progression Free Survival, PFS) において FP 療法を上回ることを示した (EXTREME study)¹⁾。この結果と国内第Ⅱ相試験の結果²⁾から我が国においても C-MAb は 2012 年 12 月に頭頸部がんに対して適応追加され、海外における R/M-SCCHN に対する標準治療である FP + C-MAb 療法が、日本においても使用可能となった。

タキサン系抗がん薬であるドセタキセル (DTX) を CDDP と併用する DC 療法は 2000 年代前半に複数の第Ⅱ相試験で安全性、有効性が検討され³⁻⁷⁾、FP 療法と並んで R/M-SCCHN に対する緩和的化学療法の選択肢の一つと考えられている⁸⁾。しかし、日本人の R/M-SCCHN 患者に対する DC 療法の安全性及び有効性に関する報告は少ない。

当科では DC 療法を再発・転移頭頸部がんに対する緩和的化学療法として実施してきたため、その安全性及び有効性を検討したので報告する。

対象および方法

2006 年 7 月より 2012 年 10 月までに当院で DC 療法による全身化学療法を行った頭頸部がん患者 24 例について後方視的に検討した。

DC 療法は以下の 2 種類の方法で投与した。A : DTX 60 mg/m², CDDP 80 mg/m², day1, 3 週間毎, B : DTX 70 mg/m², CDDP 75 mg/m², day1, 3 週間毎。

A が 20 例, B が 4 例に対して行われていた。

各抗がん薬の減量は以下のように行った。DTX は、発熱性好中球減少を発症した場合または DTX に起因する Grade3 以上の非血液毒性出現時に次コースより DTX を 20% 減量した。CDDP は糸球体濾過量 (Glomerular Filtration Rate, GFR) が 50 ml/min 以上 60 ml/min 未満で 20% 減量し、40 ml/min 以上 50 ml/min 未満では 40% 減量した。また CDDP に起因する Grade 3 以上の非血液毒性 (電解質異常を除く) 出現時に次コースより CDDP を 20% 減量した。ただし、聴力障害は Grade 2 以上で 20% 減量した。

2~3 ヶ月毎に頭頸部内視鏡, CT/MRI などを用いた画像診断による効果判定を行い、病勢進行もしくは耐容できない毒性が出現するまで、4~6 コースを目標に治療を継続した。支持療法として、十分な補液を 3 日間程度行い、悪心・嘔吐予防として 5-HT3 受容体拮抗薬 (グラニセトロンまたはパロノセトロン), デキサメタゾン, NK-1 受容体拮抗薬 (アプレピタントまたはフォスアプレピタント) を使用した。

有害事象, 治療コンプライアンスについては全例 (n = 24) を検討対象とした。有害事象は CTCAE ver.4.0 を用いて評価し、血液毒性 (好中球数, ヘモグロビン値, 血小板数), 非血液毒性 (発熱性好中球減少, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 粘膜炎, 肝障害, 腎障害) について全 Grade および Grade3/4 の頻度を算出した。治療コンプライアンスについては実施コース数, Relative Dose Intensity (RDI), 減量または中止した症例数およびその理由を検討した。

本治療法の効果については、非扁平上皮がんおよび上咽頭がんを除いた R/M-SCCHN (n = 17) を対象に検討した。腫瘍縮小効果は、RECIST ver 1.1 に基づいて評価した。生存期間については、2013 年 7 月末日をカットオフ日とした全生存期間 (Overall Survival, OS), 無増悪生存期間 (Progression Free Survival, PFS) を Kaplan Meier 法を用いて推定した。OS, PFS の定義はそれぞれ治療開始日から死亡日 (すべての死因による), 治療開始日から腫瘍の増悪もしくは死亡 (すべての死因による) のいずれかの早い方までとした。

結 果

1. 患者背景

対象患者の背景を Table1. に示す。88%が男性で年齢の中央値は64歳であった。組織型は83%が扁平上皮癌であった。扁平上皮癌症例の原発部位は下咽頭が最も多く、以下口腔、中咽頭、上咽頭、喉頭、鼻副鼻腔が続いた。非扁平上皮癌の4症例は大唾液腺または外耳道原発であった。67%が既治療例で、診断時点で遠隔転移を伴う未治療例は33%であった。初発例8例の担がん部位は、原発巣8例、リンパ節8例、遠隔転移6例、再発例16例の担がん部位は、原発巣6例、リンパ節9例、遠隔転移11例であった(重複あり)。再発例16例中、先行治療として手術が15例、放射線治療(化学放射線療法を含む)は16例に行われていた。化学療法は11例に行われ、そのうち10例がプラチナ系抗がん薬を含む化学療法であった。先行するプラチナ系抗がん薬の最終投与日から腫瘍増悪までの期間(Platinum-Free Interval, PFI)が6ヶ月未満の症例は11例中1例であった。

2. 安全性および治療コンプライアンス

24例に対し、91コースが行われた。実施コース数別の症例数は、3コース以下10例(42%)、4コース6例(25%)、5コース以上8例(33%)で、実施コース数の中央値は4コース(範囲1~6コース)であった。11例において治療中止となっており、中止理由の内訳は病勢進行7例、合併症2例(重複癌の悪化、口腔皮膚炎各1例)、有害事象2例であった。有害事象により中止となった2例の詳細は、せん妄を伴った発熱性好中球減少(Febrile Neutropenia, FN)が1例、ドセタキセルに対するGrade 3のInfusion reactionが1例であった。

薬剤の減量は24例中12例(50%)、91コース中28コース(31%)で行われ、RDIはDTX 90%(範囲58~100%)、CDDP 84%(51~100%)であった。減量の理由および症例数・減量されたコース数(重複あり)は血清クレアチニン(Cre)上昇5例・11コース、FN 4例・10コース、食欲不振2例・5コース、下痢1例・2コース、Radiation recallに伴う粘膜炎1例・2コース、テタニーを伴う低Mg血症1例・2コースであった。

有害事象(Table2)は好中球減少(Grade 3以上79%)の頻度が高く、非血液毒性(Grade 3以上)はFN(33%)、食欲不振(21%)、下痢(17%)、口内炎(4%)などを認めた。FNを発症した8例中5例は1コース目で発症しており、2コース目、3コース目、5コース目で発症した症例が各1例であった。FNを発症した8例は、全例治療開始時のPSが1であり、PS0の7例でFNを発症した症例はなかった。また、治療関連死亡は認めなかった。

3. 治療効果

R/M-SCCHNにおける腫瘍縮小効果は完全奏効(Complete Remission, CR)3例(18%)、部分奏効(Partial Remission, PR)5例(29%)、不変(Stable Disease, SD)6

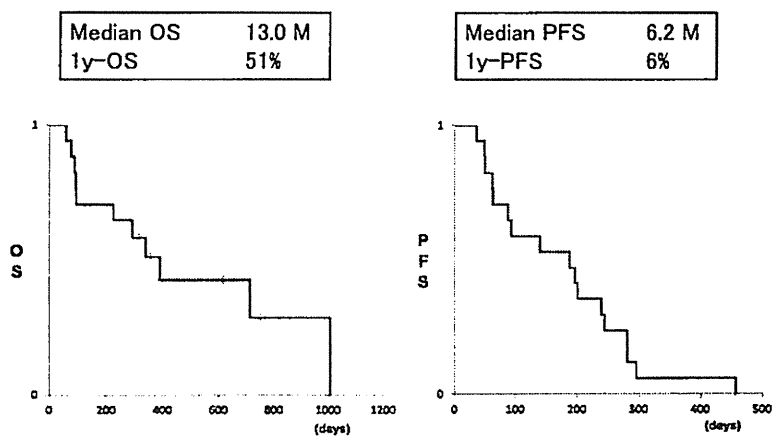
Table 1 Patient Characteristics

	Number of patients (%)
Gender	
Male	21 (88%)
Female	3 (12%)
Age	
Median	64
Range	36~73
Histology	
Squamous Cell Carcinoma	20 (83%)
Adenoid Cystic Carcinoma	1 (4%)
Acinic cell Carcinoma	1 (4%)
Mucoepidermoid Carcinoma	1 (4%)
Unclassified	1 (4%)
Primary site	
Sinonasal	1 (4%)
Oral Cavity	5 (21%)
Nasopharynx	3 (13%)
Oropharynx	4 (17%)
Hypopharynx	6 (25%)
Larynx	1 (4%)
Salivary gland	3 (13%)
Others	1 (4%)
Timing of Diagnosis	
Newly diagnosed	8 (33%)
Recurrent	16 (67%)
Metastasis	
M0	7 (29%)
M1	17 (71%)
Prior Treatment	
Surgery	15 (63%)
Definitive	10 (42%)
Salvage	5 (21%)
Radiotherapy/CRT	17 (71%)
Definitive/Preoperative	7 (29%)
Adjuvant	7 (29%)
Palliative	3 (13%)
Chemotherapy	11 (46%)
Platinum-based	10 (42%)
PFI < 6 months	1 (4%)
PFI ≥ 6 months	9 (38%)
Others	4 (17%)
Complicated malignancy	
Synchronous	5 (21%)
Metachronous	3 (13%)

PFI: Platinum Free Interval, m: Month

Table 2 Adverse events (AEs)

	All grades (%)	Grade 3-4 (%)
Hematological AEs		
Neutropenia	96	79
Anemia	92	17
Thrombocytopenia	13	0
Non-hematological AEs		
Nausea	88	4
Anorexia	88	21
Diarrhea	38	17
Constipation	33	0
Peripheral neuropathy	25	0
Creatinin increase	21	0
Stomatitis	17	4
Infusion reaction	8	0
Febrile neutropenia	33	33



•Data for 17 patients with R/M SCCHN excluding nasopharyngeal cancer (NPC).
 •Median follow-up period was 12.6 M (Range 9.5-25.0 M)

Fig. 1 Survival of RM-SCCHN treated with DC

OS : Overall Survival, PFS : Progression-Free Survival,
 R/M SCCHN : Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, M : months, y : year

例(35%), 病勢進行(Progressive Disease, PD) 3例(18%)であり、奏効割合 (Overall Response Rate, ORR) 47%, 病勢コントロール割合 (Disease Control Rate, DCR) 82%であった。

OSおよびPFSをFig.1に示す。生存例の観察期間中央値は386日(範囲286~751日)であった。OSの中央値は390日、1年生存割合は51%であった。PFSの中央値は188日、1年無増悪生存割合は6%であった。

上咽頭癌を除く頭頸部扁平上皮癌 (n=17) に対する治療効果を初発例 (n=6) および再発例 (n=11) について

解析・比較すると、ORRは83%および27%、1年生存割合は63%および45%、1年無増悪生存割合は17%および0%であった。

考 察

DC療法はシスプラチン併用化学療法の一つであり、R/M-SCCHNに対する緩和的化学療法の選択肢の一つとして用いられてきた。海外で実施された第II相試験における用量はDTX 75~100 mg/m², CDDP 70~75 mg/m²であり (Table3)³⁻⁷⁾, DTX 75 mg/m², CDDP 75 mg/m²が代

