

A case study of partial response after anti- EGFR antibody treatment in a patient with systemic chemotherapy-resistant Virchow metastases of colon cancer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-12-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 呉林, 秀崇, 五井, 孝憲, 成瀬, 貴之, 澤井, 利次, 森川, 充洋, 山口, 明夫, Morikawa, Mitsuhiro, Kurebayashi, Hidetaka, Goi, Takanori, Naruse, Takayuki, Sawai, Katsuji, Yamaguchi, Akio メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/10017

抗EGFR抗体が有効であった化学療法抵抗性大腸癌Virchowリンパ節転移の1例

呉林秀崇, 五井孝憲, 成瀬貴之, 澤井利次, 森川充洋, 山口明夫*

医学部附属病院 第一外科

A case study of partial response after anti-EGFR antibody treatment in a patient with systemic chemotherapy-resistant Virchow metastases of colon cancer

KUREBAYASHI, Hidetaka, GOI, Takanori, NARUSE, Takayuki, SAWAI, Katsuji, MORIKAWA, Mitsuhiro and YAMAGUCHI, Akio*

First Department of Surgery, University of Fukui Hospital

Abstract:

The patient was a 36-year-old female with cancer of the sigmoid colon accompanied by peritoneal dissemination. As first-line systemic chemotherapy, mFOLFOX6, FOLFIRI, and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody were administered in this order. However, recurrent Virchow metastases were exacerbated.

As third-line chemotherapy, the patient received anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody (6mg/kg once in two week). After 6 courses, US revealed the Virchow metastases had decreased, and the tumor markers CEA significantly decreased from 18.4 U/mL (normal range= <5.0 U/mL) to 1.6 U/mL. She has continued anti-EGFR antibody and maintained excellent PS for 8 months.

We report a case of partial response to anti-EGFR antibody in a patient who showed resistance to systemic chemotherapy with anti-VEGF antibody, mFOLFOX6, and FOLFIRI.

Key Words: Anti-EGFR antibody, colon cancer, Virchow lymph node metastasis

要旨:

36歳, 女性. 紹介医にてS状結腸癌, 卵巣転移(破裂)に対し, S状結腸切除術, 卵巣切除が行われた。術後, mFOLFOX6, FOLFIRIを順に施行, 25か月後に傍大動脈リンパ節再発を生じ, 抗VEGF抗体+FOLFIRIが行われた。転移リンパ節は約1年間, 径1cmに維持されたが, 化学療法の副作用によるQOLの低下から継続が困難となり当科紹介となった。再発巣が長期間, 傍大動脈リンパ節のみであったため, 開腹術を施行したが, 傍大動脈リンパ節の他に骨盤内での腹膜播種(P2)も認めため, 傍大動脈リンパ節郭清, 腹膜播種巣切除, HIPECを施行した。術後はLV/5FU療法を行ったが, 術後10ヶ月で径3cmのVirchowリンパ節再発を認めため, 抗EGFR抗体療法を施行した。6回終了後, 腫瘍マーカーは正常化し, 腫瘍径は0.8cmと縮小した。その後も新病変の出現も無く外来化学療法を継続している。

キーワード: 抗EGFR抗体, 大腸癌, Virchowリンパ節転移

*福井医療短期大学
Fukui College of Health Science

(Received 4 October, 2016 ; accepted 16 November, 2016)

はじめに

切除不能・再発大腸癌に対する治療は、大腸癌治療ガイドライン¹⁾において FOLFOX や FOLFIRI 療法に抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体、抗 epidermal growth factor receptor (EGFR) 抗体を加えた全身化学療法が列記されている。一般的に再発巣は肝転移を始めとする血行性転移が主であり、その有効性は認められているが、Virchow 転移を含めた遠隔リンパ節転移において有効な治療法は明確でない。今回、FOLFOX, FOLFIRI, 抗 VEGF 抗体療法に抵抗性を示した大腸癌 Virchow リンパ節転移巣に対して、抗 EGFR 抗体療法が有効性を認めた症例を経験したので報告する。

症例

患者：36 歳，女性

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

主訴：左頸部腫瘍

入院時現症：身長 167cm, 体重 54kg, 体温 36.8℃。

左鎖骨上部に母指頭大腫瘍を触知し、軽度の圧痛を認めた。

現病歴ならびに臨床経過：2008 年 4 月，紹介医にて S 状結腸癌，卵巢転移（破裂）に対し，S 状結腸切除術(D1)ならびに卵巢切除が行なわれた。病理組織診断にて，S, 3.6×3 cm, type2, mod, se, ly1, v1, N0, M1(卵巢) StageIV と診断した。術後に全身化学療法として mFOLFOX6 (12 回施行時にアレルギー出現), FOLFIRI を順に施行した。しかし 25 ヶ月後に傍大動脈リンパ節再発を生じた。K-Ras 遺伝子の変異について検討したところ野生型であったため，抗 VEGF 抗体+FOLFIRI の施行となった。

転移リンパ節は約 1 年間，径 1 cm に維持されていたが，化学療法の副作用（全身倦怠感，食欲不振）によって QOL の低下し，継続が困難となり当科紹介となった。

当科では再発巣の状態が長期間，傍大動脈リンパ節のみであったため，転移巣の切除を予定した。開腹すると，傍大動脈リンパ節の他に骨盤内での腹膜播種 (P2) も認められたため，傍大動脈リンパ節，中間・主リンパ節郭清，さらに腹膜播種切除，次いで hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)²⁾ を施行した。術後は LV/5FU 療法をおこなっていたが，術後 10 ヶ月で Virchow リンパ節腫大(径 2.5 cm)を認め，再発と画像診断した (Figure.1)。

入院時血液生化学所見：WBC 4300/ μ L, Hb 14.1 g/dL, T-Bil 0.7 mg/dL, AST 22 U/L, γ -GTP 12 IU/L, LD 209 U/L, ALP 242 IU/L と貧血，臓器障害は認めなかった (Table1)。また腫瘍マーカーは CEA 18.4 U/mL と高値であった。

治療経過

2012 年 10 月，本邦の大腸癌治療ガイドラインに示される 4 種類の化学療法剤の全身投与に抵抗性を示し，Virchow リンパ節 (Figure.2a) の制御が不能の状態となったため，抗 EGFR 抗体 (6 mg/kg) の施行となった。

2 回終了後血液検査データでは腫瘍マーカー：CEA が 18.4 IU/ml から 7.6 IU/ml と低下を認め，さらに 6 回終了後にはら 1.6 IU/ml と正常値となった (Figure.3)。また Virchow リンパ節の再発巣は径約 0.8 cm と縮小した (PR) (Figure.2b)。その後は 8 ヶ月経過したが，新病変の出現は無く，PR 状態が継続している。経過中の副作用は痤瘡が Grade1 で認められたのみであった。

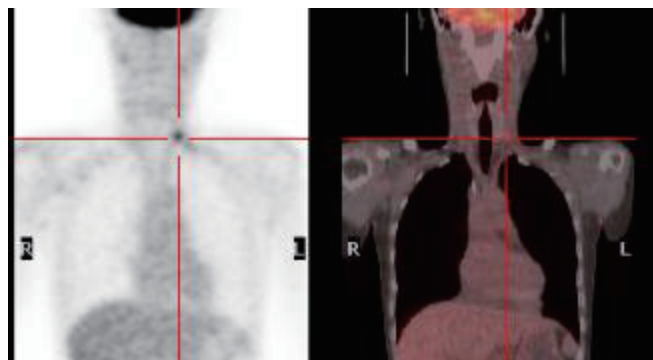


Figure 1: Positron emission tomography showed uptake in the Virchow lymphnode

抗 EGFR 抗体が有効であった化学療法抵抗性大腸癌 Virchow リンパ節転移の 1 例

WBC	4300	/ μ l	T-BIL	0.7	mg/dl
RBC	421x10 ⁴	/ μ l	AST(GOT)	22	IU/l
HB	14.1	g/dl	ALT(GPT)	19	IU/l
PLT	16.8x10 ⁴	/ μ l	LD	209	IU/l
			ALP	242	IU/l
			γ -GTP	12	IU/l
			CK	111	IU/l
NA	140	mEq/l			
K	3.7	mEq/l			
Cl	102	mEq/l	CEA	18.4	mg/dl \uparrow
Ca	10.9	mg/dl	CA19-9	34.0	mg/dl
UN	10	mg/dl			
CRNN	0.63	mg/dl			
TP	7.6	g/dl			

Table 1: Results of blood tests on admission

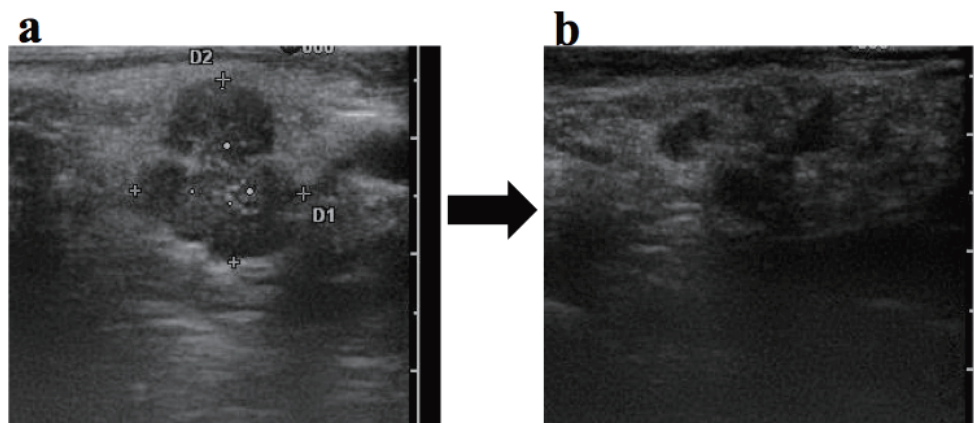


Figure 2: Clinical course of Ultrasonography (US) a)Before anti-EGFR Ab treatment(Oct/2012)
b)US after 6 course of anti-EGFR Ab decreased Virchow lymphnode metastases(Jan/2013)

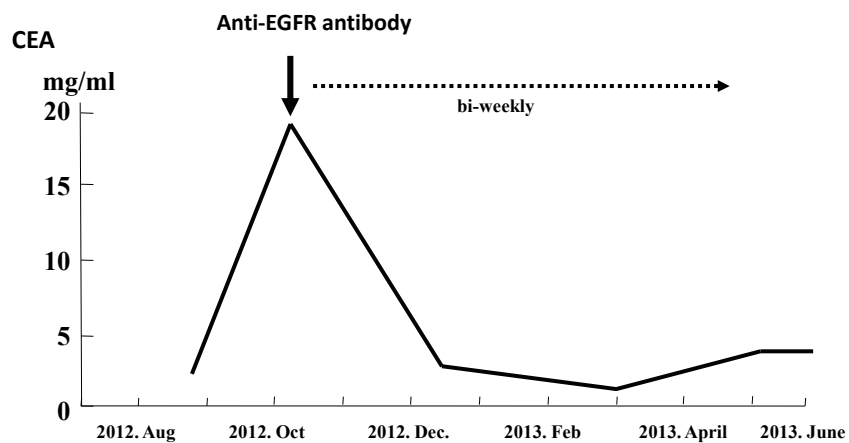


Figure 3: Clinical course and changes in tumor marker (CEA)

考 察

本邦ならびに NCCN における大腸癌治療ガイドラインでは切除不能・再発大腸癌に対して FOLFOX や FOLFIRI 療法に抗 VEGF 抗体, 抗 EGFR 抗体を加えた全身化学療法が推奨されており, 奏効率は 55-56% と良好な成績が得られており生存期間中央値も 2 年を越えるところまで延長してきている^{1,3,4)}。EGFR はチロシンキナーゼを有する分子量 170 kDa の膜貫通型受容体であり, 主要な細胞内シグナル伝達経路である Ras/Raf/MAPK 経路, PI3K/AKT 経路, JAK/STAT 経路などを介して, 細胞の分化, 増殖, 発達, 維持に重要な役割を果たしている。癌細胞においては, EGFR の活性化が増殖, 浸潤, 転移, 血管新生に関与することが示されており, 抗 EGFR 抗体は, EGF や TGF α などのリガンドがレセプターに結合することを阻害し, EGFR の活性化を抑制することが主な作用機序と考えられている。また Fc 領域を介した抗体依存性細胞障害反応 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC) や補体依存性細胞障害活性 (complement-dependent cytotoxicity: CDC) の誘導も作用の機序の 1 つと考えられている⁵⁾。

本症例は初回手術時に腹膜播種 (卵巣) を認めており, 原発巣ならびに卵巣切除術後に全身化学療法を行なったが, 傍大動脈リンパ節, 腹膜播種再発を生じたため, 分子標的治療薬 (抗 VEGF 抗体), 外科的処置も併用した。しかし, さらに遠隔リンパ節 (Virchow リンパ節) 再発をきたし, 初期治療から 4 年経過しており, 化学療法が有効であったことは考えられるが, 4 剤を使用していたために, 抵抗性を獲得し, 難治性腫瘍であることが予想された。

一般に大腸癌における Virchow リンパ節転移を含めた 4 群リンパ節転移を生じた症例は, 有効性を示した報告も散見されるものの^{6,7)}, 化学療法の奏効率は低く, 予後不良であると言われている⁸⁾。医学中央雑誌において抗 EGFR 抗体, ウイルヒョウ (Virchow) リンパ節, 大腸癌をキーワードとして検索するが, 有効性を示す報告はなかった。しかし今回の経過は抗 EGFR 抗体療法開始後から腫瘍マーカーが低下し, US 画像上もリンパ節転移は縮小しており, さらに 8 ヶ月に渡って制御されたことから薬剤抵抗性腫瘍に対する有効性が示唆された。また副作用も皮膚症状 (瘡瘻: Grade1) 以外

に無く, QOL も十分に保たれている。このように全身化学療法 4 剤に抵抗性を示した Virchow リンパ節再発であるが, 抗 EGFR 抗体に PR を示したことは, 再発を繰り返す症例であったとしても, 癌細胞の生存・増殖が EGFR を介したシグナルに大きく依存する腫瘍であることが推測され, 大腸癌ガイドラインに列記されている 5 剤を使用することの重要性が再認識された。

結 語

抗 EGFR 抗体が有効であった全身化学療法に抵抗性の大腸癌 Virchow リンパ節転移の 1 例を経験した。再発を繰り返す症例であったとしても, 大腸癌ガイドラインに列記されている 5 剤を使用することが重要と考えられた。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン-医師用 2010 年版. 金原出版, 2010.
- 2) Yuka Fujishima, Takanori Goi, Akio Yamaguchi, et al. MUC2 protein expression status is useful in judging the effects of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal dissemination of colon cancer. *International Journal of Oncology* 40 : 960-964, 2012.
- 3) Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 138 : 65-72, 2012.
- 4) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28 : 4697-4705, 2010.
- 5) 大瀬良 省三, 岡本 涉, 吉野 孝之. 上皮成長因子受容体に対する抗体薬. *日本臨床* 72 : 246-249, 2014.
- 6) 廣瀬 創, 池田 正孝, 三吉 範克, 他. 集学的治療にて長期生存中の Virchow リンパ節転移を伴った直腸癌の 1 例. *癌と化学療法* 37 : 2545-2547, 2010.
- 7) 高橋 聡, 飯合 恒夫, 島田 能史, 他. 集学的治療により長期生存中の Virchow リンパ節転移と多発肺転移を伴った盲腸癌の 1 例. *癌と化学療法* 36 : 127-129, 2009.

- 8) 森武生, 高橋慶一, 大植雅之. 高度進行大腸癌治療の最
前線 高度リンパ節転移例に対する郭清. 消化器外科 24:
1335-1340, 2001.

