



〔症例〕 再発・転移を認めた口腔扁平上皮癌症例に対する セツキシマブ併用化学療法の検討

神津由直^{1,2)} 椎葉正史^{2,3)} 永塚啓太郎^{1,2)} 宮本 勲²⁾
笠間洋樹^{1,2)} 伊豫田 学²⁾ 中嶋 大²⁾ 笠松厚志²⁾
坂本洋右²⁾ 鵜澤一弘²⁾ 滝口裕一³⁾ 丹沢秀樹²⁾

(2020年5月8日受付, 2020年9月8日受理, 2020年12月10日公表)

要 旨

頭頸部癌に対して分子標的薬であるセツキシマブ (Cmab) が2012年12月に適用承認がされた。今回、再発転移口扁平上皮癌に対して当科にてCmabとシスプラチン (CDDP) とフルオロウラシル (5-FU) の併用化学療法を施行した4症例を検討した。症例は36歳～64歳, 男性3例, 女性1例であった。原発巣は舌3例, 下顎歯肉1例であった。再発・転移部位は肺4例, 頸部リンパ節3例, 舌1例, 胸椎1例, 外腹膜壁1例, 甲状腺1例であった (重複あり)。1例は経過中に心筋梗塞を発症し, Cmab併用化学療法を中止し, 評価不能であった。2例においては転移腫瘍がやや縮小したが治療効果判定としてはstable disease (SD) であった。1例における治療効果判定はprogressive disease (PD) であった。副作用は皮膚毒性, 口内炎, 嘔気, 心筋梗塞, 肺塞栓症, infusion reaction (IR) などが出現した。心筋梗塞, 肺塞栓症, IRなどは生命を危険にさらす重大な副作用であるので, Cmab併用化学療法には全身管理が非常に重要である。

Key words: セツキシマブ (Cetuximab), 上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR), 再発性・転移性口腔扁平上皮癌 (recurrence or metastasis of oral squamous cell carcinoma: R/M-OSCC), infusion reaction (急性輸液反応)

¹⁾ 国保直営総合病院君津中央病院歯科口腔外科

²⁾ 千葉大学医学部附属病院歯科・顎・口腔外科

³⁾ 千葉大学大学院医学研究院臨床腫瘍学講座

Yukinao Kouzu^{1,2)}, Masashi Shiiba^{2,3)}, Keitaro Eizuka^{1,2)}, Isao Miyamoto²⁾, Hiroki Kasama^{1,2)}, Manabu Iyoda²⁾, Dai Nakashima²⁾, Atsushi Kasamatsu²⁾, Yosuke Endo-Sakamoto²⁾, Katsuhiro Uzawa²⁾, Yuichi Takiguchi³⁾, and Hideki Tanzawa²⁾. A molecular target drug, Cetuximab, combined chemotherapy in four patients with recurrence and/or metastases of oral squamous cell carcinoma.

¹⁾ Division of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kimitsu Chuo Hospital, Kisarazu 292-8535.

²⁾ Division of Dentistry and Oral-Maxillofacial Surgery, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677.

³⁾ Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Phone: 0438-36-1071. Fax: 0438-36-3867. E-mail: kouzuy@gmail.com

Received May 8, 2020, Accepted September 8, 2020, Published December 10, 2020.

I. 緒言

頭頸部扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma in the head and neck region: SCCHN) は再発率が比較的高く, 転移再発症例の予後の改善に有効な治療法の研究, 開発が課題である。頭頸部癌において米国では2006年, 欧州では2008年, そして本邦では2012年12月に分子標的薬のセツキシマブ (Cmab) が保険適応・追加承認された。Cmab はヒト上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) と特異的に結合するモノクローナル抗体で, 腫瘍細胞のEGFRを介したシグナル伝達経路を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する[1]。本薬剤の承認により口腔癌に対する化学療法の様相が大きく変化してきている。本来, 分子標的薬は骨髄抑制が少なく使いやすい抗がん剤として開発されたが, 実際に使用されるようになり, これまでの抗がん剤には認められなかった分子標的治療薬特有の有害事象が報告され始めた[2-7]。

今回, 口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma: OSCC) の再発転移症例4例に対し, Cmab併用化学療法を施行したので, その効果および副作用などについて検討した。

II. 症例

対象は2013年1月から10月に千葉大学医学部

附属病院歯科・顎・口腔外科において1次治療後に再発性・転移性口腔扁平上皮癌 (recurrence or metastasis of oral squamous cell carcinoma: R/M-OSCC) と診断され, Cmab+シスプラチン (CDDP), フルオロウラシル (5-FU) の併用 (Cmab+PF) 療法を施行した4例を対象とした。投与スケジュールは, Cmabの投与量は初回が400mg/m², 2回目以降は250mg/m²を毎週投与し, 3週間ごとにCDDPは80mg/m²を1日目, 5-FUは800mg/m²を4日間投与した。評価項目は, 治療内容, 抗腫瘍効果, 有害事象とし, 検討を行った。なお抗腫瘍効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)[8], 有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver4.0[9]に従って評価した。

【患者背景】原発巣の組織型は4症例とも扁平上皮癌であり, 分化度は高分化型1例, 中分化型1例, 低分化型2例であった。病期はStage IIIが2例, Stage IVAが2例であった。原発巣に対する1次治療後の再発または転移までの期間は1症例では7か月であったが, 他3症例は2か月であった。患者4例の年齢は36~64歳で, 原発部位は舌癌が3例, 下顎歯肉癌が1例であった。Performance status (PS) は4例全例で1であった。再発・転移部位は原発巣の舌1例, 肺転移4例, 頸部リンパ節3例, 胸椎転移1例, 外腹膜壁1例, 甲状腺1例であった (重複あり。表1)。再発・転移巣に対する前治療歴は追加の手術療

表1 対象症例

症例	性別	年齢	原発部位	組織型 (分化度)	pTNM分類	病期	局所再発	転移部位	ECOG PS	再発・転移期間 (1次治療後)
1	男	36	左側舌	扁平上皮癌 (高分化)	T1N1M0	III	(-)	右側肺底部胸膜 左側外腹膜壁 右側Th8-9 右側鎖骨上窩 リンパ節	1	7か月
2	男	43	右側下顎歯肉	扁平上皮癌 (低分化)	T2N1M0	III	(-)	左側肺S1+2, S5 右側鎖骨上窩 リンパ節	1	2か月
3	女	64	左側舌	扁平上皮癌 (低分化)	T4aN0M0	IVA	(+)	左側舌 左側顎下リンパ節 甲状腺左葉 右側肺S4	1	2か月
4	男	56	左側舌	扁平上皮癌 (中分化)	T4aN1M0	IVA	(-)	左側肺S3, S8 右側肺S10	1	2か月

法2回とドセタキセル (DTX) とCDDP+5-FU (TPF) の化学療法1回が1例, サイバーナイフ治療が2例, 治療無しが1例であった。

【抗腫瘍効果】 Cmabの投与回数の中央値は9 (1~47) 回で, complete response (CR) とpartial response (PR) は0例, stable disease (SD) は2例, progressive disease (PD) は1例, not evaluated (NE) は1例であった。このNE症例では経過中に心筋梗塞を発症し, Cmab併用化学療法が中止となったため評価が出来なかった。生存期間は12か月が1例, 4か月が2例, 不明が1例で転帰は3例が死亡して1例は不明であった (表2)。自験例の抗腫瘍効果は奏効率 (CR+PR=response rate: RR) が0%, 病勢制御率 (CR+PR+SD=disease control rate: DCR) は66.7%であった。腫瘍マーカーのSCC抗原の低下はCmab併用化学療法後にSD症例1例とPD症例1例で認められた。

【EGFRの発現】 全4症例に半定量RT-PCR法と免疫組織化学染色を行いEGFRの発現を確認した。半定量RT-PCR法はPolymerase Chain ReactionはKOD FX Neoキット (TOYOBO, Osaka, Japan) を用いて行った。PCRによる目的DNAの増幅は以下の条件で行った。94℃, 2分 (pre-heating), 98℃, 10秒 (denature), 56℃, 30秒 (annealing), 68℃, 30秒 (extension)。PCR生成物10μlをアガロースゲル上に電気泳動し, エチジウムブロマイ

ドで染色し, 解析を行った。免疫組織化学染色はパラフィン切片を10mMクエン酸緩衝液 (pH 6.0) で抗原賦活化を行い, 過酸化水素による内在性ペルオキシターゼの活性阻害を行った。切片をPBSで洗浄し, Blocking One (ナカライテスク株式会社, 京都) にてブロッキングし, 一次抗体として抗EGFR抗体 (#4267; Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA) を添加し, 4℃条件下で一晩静置した。その後, 二次抗体を添加し, 室温条件下で1時間静置した後, DAB免疫染色法により, 免疫染色を行った。全4症例はmRNA, 蛋白レベルにおいてEGFR陽性であった (図1 A, B, C)。

【有害事象】 主な副作用として皮膚毒性は4例全例に認め, Grade (G) 1, 2のざ瘡様皮疹2例, G1, 2の皮膚乾燥2例, G2の爪囲炎1例であった (図2 A, B, C)。重篤な副作用としてG4としての心筋梗塞1例, G3として肺塞栓症1例, 口内炎1例, G2としてinfusion reaction (IR) 1例を認めた。その他にG2の発熱性好中球減少症1例, G2の好中球減少症1例, G1, 2の嘔気3例, それぞれG1の体幹・四肢浮腫1例, 倦怠感1例, 食欲不振1例, G2の低カリウム血症1例, G2の異常行動1例, G1, 2の吃逆 (しゃっくり) 1例であった (表3)。肺塞栓症をきたした症例では7回目のCmab投与後, 初回投与から42日後に自覚症状は無かったが, 腫瘍効果判定の造影CT検査にて右側肺動脈に造影欠損があり血

表2 抗腫瘍効果

症例	原発部位	標的病変	治療法	画像の変化	評価	生存期間	転帰	副作用 (Grade 3以上)
1	左側舌	Th8-9 骨転移	Cmab + PF 2回 Cmab + ZA 10回 Cmab35回	Th8-9 骨転移: 縮小	SD	12か月	死亡	肺塞栓症 (3)
2	右側下顎 歯肉	右側鎖骨上窩 胸膜播種 右側肺S5	Cmab + PF 2回 Cmab 6回	右側鎖骨上窩: 評価不能 胸膜播種: 変化なし 右側肺S5: 評価不能	PD	4か月	死亡	胃腸障害 (3)
3	左側舌	舌 甲状腺左葉 右側肺S4	Cmab + PF 2回 Cmab 7回	左側顎下: 変化なし 甲状腺左葉: 縮小 右側肺S4: 変化なし	SD	4か月	死亡	無し
4	左側舌	左側肺S3 左側肺S8 右側肺S10	Cmab + PF 1回	-	NE	不明	不明	心筋梗塞 (4)

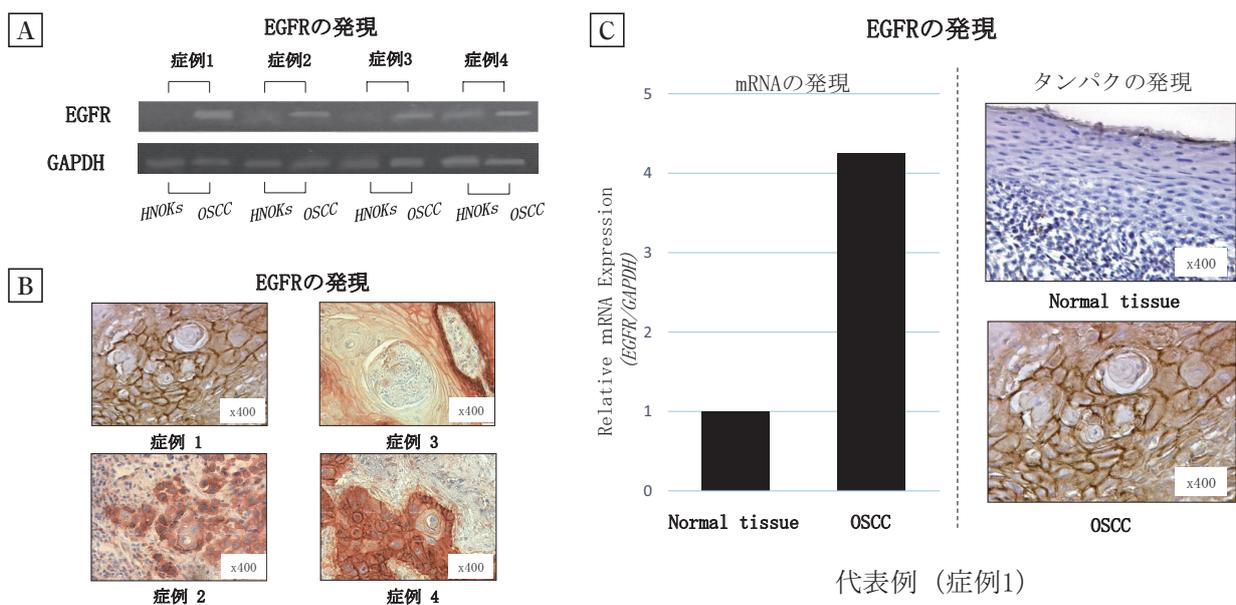


図1 各症例におけるEGFRの発現

- (A) 半定量RT-PCR法にてEGFRのmRNAの発現は正常組織 (HNOks) と比較して腫瘍細胞 (OSCC) で高発現であった。
- (B) 免疫組織化学染色によります全症例においてEGFRタンパクの発現が認められた。
- (C) 代表例のEGFR mRNA発現と免疫組織化学染色: 正常細胞と比較し, 腫瘍組織で4倍の高発現を認めた。また, 腫瘍細胞の細胞膜に陽性を認めた。

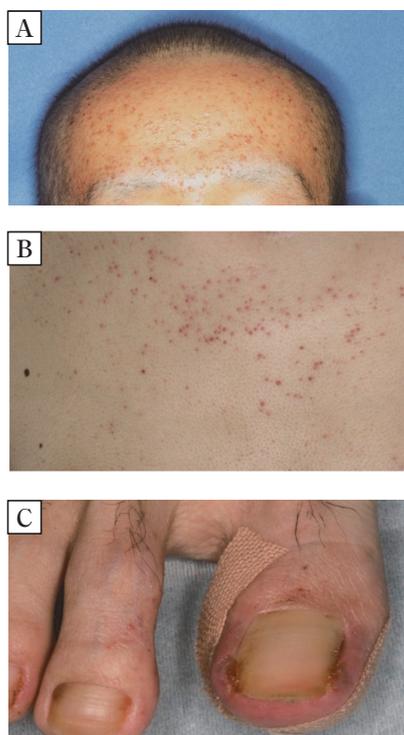


図2 皮膚毒性

- (A) 初回投与から10日目に前額にご瘡様皮疹を認めた。
- (B) 胸部にもご瘡様皮疹を認めた。
- (C) Cmax初回投与から30日目に爪囲炎の紅斑, 角質の剥脱を認めた。

表3 有害事象

有害事象項目 (Grade)	症例数 (%)
血液系障害	
発熱性好中球減少症 (2)	1 (25%)
好中球減少症 (2)	1 (25%)
心臓障害	
心筋梗塞 (4)	1 (25%)
胃腸障害	
口腔粘膜炎 (3)	1 (25%)
悪心 (1, 2)	3 (75%)
全身障害	
Infusion reaction (2)	1 (25%)
体幹・四肢浮腫 (1)	1 (25%)
倦怠感 (1)	1 (25%)
代謝及び栄養障害	
食欲不振 (1)	2 (50%)
低カリウム血症 (2)	2 (50%)
精神障害	
異常行動 (2)	1 (25%)
呼吸器障害	
吃逆 (しゃっくり) (1, 2)	2 (50%)
肺塞栓症 (3)	1 (25%)
皮膚障害及び皮下組織障害	
皮膚乾燥 (1, 2)	2 (50%)
ご瘡様皮疹 (1, 2)	2 (50%)
爪囲炎 (2)	1 (25%)

栓が疑われたため、抗凝固薬を服用し、改善を認めたのでCmab投与を継続した。IRをきたした症例はCmab初回投与の点滴開始45分後に振戦、皮膚搔痒感、呼吸苦を認めたため、Cmab投与を中止し、ステロイド投与で症状は軽快したため、1週間後にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム250mgとd-クロルフェニラミンマレイン酸塩5mgを加えて前投薬の強化を行い、慎重にCmab投与を再開した。心筋梗塞をきたした症例は初回のCmab投与から6日後に意識消失し、大腿動脈触知できず心肺停止を認めたため、心肺蘇生、AED施行し気管内挿管・人工呼吸措置にて救命できた。冠動脈血管造影にて右冠動脈閉塞による心筋梗塞を確認し冠動脈形成術を施行した上で、Cmab療法は終了とした。

Ⅲ. 考 察

本邦において頭頸部癌は、2003年の罹患者数は15,384人であり、2007年の死亡者数が7,478人と増加傾向にあるとされる[10]。またSCCHNは再発率が高く、標準的化学療法とされるCDDP+5-FU (PF) 療法では制御が難しい症例も多く、より有効な治療成績を求めて頭頸部扁平上皮癌にも分子標的薬が導入された[11,12]。

CmabはヒトIgG1の定常領域とマウス抗体の変異領域からなるキメラ抗体であり、EGFRに結合することにより細胞の生存、増殖、転移、血管新生を促すシグナル伝達を抑制し抗腫瘍効果が発揮される[1]。EGFRはHER1としても知られる膜貫通性糖蛋白である。EGFRは皮膚や毛包などの細胞に加え、結腸・直腸癌、非小細胞癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、頭頸部癌などの固形癌組織に発現することが知られており、頭頸部扁平上皮癌の90%以上で発現していることから重要な分子標的の1つである[13]。また、前癌病変から浸潤癌へと進行することに伴いEGFRの発現量が上昇することが知られ、EGFRの過剰発現は、腫瘍サイズの増大、病期の進行、再発リスクの増加、放射線療法低感受性、不良な予後と関連する。以上の理由からEGFRの発現は頭頸部癌の治療において、重要な指標や標的となっている[14-16]。また、Mehtaら[17]は口腔扁平上皮癌再発

症例のEGFRの発現を免疫組織学的に定量し、独立した予後予測因子であると報告しており、自験例においてもmRNA、蛋白レベルでEGFRは全4例で過剰発現しており予後不良と関連していると思われた。2008年にVermorkenら[18]はSCCHN再発・転移腫瘍に対するPF療法に関して、Cmabの有意な上乘せ効果を示す第Ⅲ相試験(EXTREME試験)の結果を報告した。本邦においても2012年12月に頭頸部癌に対するCmabの適応が追加され、これによりSCCHN再発・転移腫瘍の標準治療はCmab+PF療法となった。

抗腫瘍効果はまだ観察期間が短く、正確に評価できないが、本検討4症例では、SD2例、PD1例、NE1例であった。Cmab併用療法後にSCC抗原値の低下がSD1例、PD1例に認められ、一方でSD1例においてSCC抗原値は上昇しており抗腫瘍効果と関連していなかった。評価可能な3例における病勢制御率は66.7%と比較的良好であった。従来、抗がん剤の副作用といえば骨髄抑制が中心であったが、分子標的薬はそれぞれ全く作用機序が異なるため、従来とは異なった副作用がみられる。Cmabの場合、モノクローナル抗体薬であることから過敏性反応であるIRに注意が必要であり、海外の報告では、頭頸部癌領域のIRの発現頻度は約10~20%で、Grade3/4の重篤症例は約2~7%であるとされている[11,19]。また、MABEL試験では、IRのGrade3/4の発現が抗ヒスタミン剤前投与群では4.7%である一方、抗ヒスタミン剤+ステロイド前投与群では1.0%と低減したと報告している[20]。今回のわれわれの症例ではIRの発現は1例(25%)に認められたが、Cmab投与前に抗ヒスタミン剤+ステロイドを全例に投与したことでIRの発現を最小限に抑えられ、発現した1例もGrade2で重篤な状態に至らなかったと推測する。IR発現後はCmabを直ちに中止し、ステロイドを投与する事で緩徐に改善を認めた。その後症状は安定したため、1週間後にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムとd-クロルフェニラミンマレイン酸塩を加えて前投薬の強化を行う事で、再度のIR出現は認めず、Cmab投与を再開可能であった。また、IRの発現時期は、初回で投与24時間以内に発現することが多いが[7]、頭頸部癌患者の投与

において2-3%は2回目以降の投与時にも発現するとの報告もある[19]。今回のわれわれの検討例もCmab初回投与で投与から45分後にIRが出現した。また、前田ら[21]は少なくとも投与開始2時間と投与3回目までの2点をIRの観察ポイントとし、より安全で実行性を伴ったCmab投与後のIRの管理を可能にすると報告されているため、今後もその点を認識する必要があると考えられた。

他に重篤な有害事象として心筋梗塞を1例に認めた。本症例は心血管疾患系の既往は無く、術前の循環器内科の診察では、長期間の喫煙により冠動脈疾患のリスクはあるが、運動耐容能は非常に良好であり、器質性疾患を示唆する所見はなく、周術期の心予備能に大きな問題はないと診断されていたが、Cmab1回目の投与後6日目に心筋梗塞を発症し、Cmab併用療法を中止した。国内使用成績調査の結果、循環器系の有害事象として心毒性0.9%と報告されており[7]、冠動脈疾患、うっ血性心不全、不整脈などの心血管系の既往や症状については十分な聴取と観察が必要であり、そのような既往がない場合も含めて、発症時期の予測は困難であり、発症を念頭においた臨床症状を観察し、発症した場合は早期に診断し、適切な治療を行うことが重要である。

またCmabに関連する重篤な有害事象として塞栓症の報告もあり、我々の症例でも1例に肺塞栓症を認めた。この症例では自覚症状はなかったが、抗腫瘍効果判定のCT画像検査にて肺塞栓症が認められたため抗凝固薬を投与し、改善したのを確認してCmab投与を再開した。一般に悪性腫瘍患者においては血栓・塞栓症を合併する危険性が高いため、注意が必要である[22]。

また、皮膚毒性（ざ瘡様皮疹、爪囲炎、皮膚乾燥）も副作用として高頻度に見られるため管理が求められる。正常皮膚のEGFRシグナリングを阻害することで上皮の萎縮や角化異常を来すことによって起こるとされている[23]。皮膚毒性において本邦第Ⅱ相試験[24]ではざ瘡様皮疹の発現頻度は87.2%であり、自験例も4例中2例（50%）に認めた。皮膚乾燥は2例（50%）、爪囲炎は1例（25%）に認めたが、皮膚障害コントロール上、継続治療は可能であった。皮膚毒性はQOL

を低下させる有害事象であり、積極的対策は重要であると考えられた。本検討例においても投与開始時の生活指導、保湿剤の使用、ざ瘡様皮疹出現時のステロイド軟膏、塩酸ミノサイクリン投与を行い、皮膚科への診察依頼も行った。

Cmab併用化学療法は、再発転移口腔扁平上皮癌の病勢制御が期待できる一方で、患者の生命を脅かす有害事象も発症することがあることを常に念頭に置き、発症時には関連各科と速やかに連携して適切に対処することが極めて重要である。

貢献者

神津：本研究の構想及び計画，研究データの収集・分析・解釈，論文の草稿作成を行った。永塚，宮本，笠間，伊豫田，中嶋，笠松，坂本：研究データの収集・分析・解釈，論文の推敲を行った。椎葉，鶴澤，滝口，丹沢：本研究の構想及び計画，研究データの収集・分析・解釈，論文の作成及び推敲を行った。全著者は、最終的な原稿の確認を行った。

財源支援

該当なし。

利益相反

著者らは、この論文の内容について財務的および非財務的な利益相反を有しないことを表明する。

倫理的承認

本治療研究に関しては千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会の承認（倫理番号680）を得ており、本症例の公表に関しては、患者本人より書面による同意を取得済みである。

データの可用性

全てのデータは論文中に示した。

文 献

- 1) Mendelsohn J, Baselga J. (2003) Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 21, 2787-99.
- 2) Herbst RS, Bunn PA Jr. (2003) Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 9, 5813-24.
- 3) Silvestri GA, Rivera MP. (2005) Targeted therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a review of the epidermal growth factor receptor antagonists. *Chest* 128, 3975-84.
- 4) Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. (2007) Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 56, 317-26.
- 5) Journagan S, Obadiah J. (2006) An acneiform eruption due to erlotinib: prognostic implications and management. *J Am Acad Dermatol* 54, 358-360.
- 6) Jatoi A, Nguyen PL. (2008) Do patients die from rashes from epidermal growth factor receptor inhibitors? A systematic review to help counsel patients about holding therapy. *Oncologist* 13, 1201-4.
- 7) 藤井正人, 田原 信, 古平 毅 (監修). (2020) アービタックス適正使用ガイド第4版. 東京: メルクバイオファーマ.
- 8) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45, 228-47.
- 9) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 – 日本語訳JCOG版 (CTCAE v4.0 – JCOG)
- 10) 財団法人がん研究振興財団. (2010) 「がんの統計」編集委員会/編: がんの統計09.
- 11) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11, 21-8.
- 12) Okano S, Yoshino T, Fujii M, Onozawa Y, Kodaira T, Fujii H, Akimoto T, Ishikura S, Oguchi M, Zenda S, de Blas B, Tahara M, Beier F. (2013) Phase II study of cetuximab plus concomitant boost radiotherapy in Japanese patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 43, 476-82.
- 13) Ciardiello F, Tortora G. (2003) Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *Eur J Cancer* 39, 1348-54.
- 14) Mayer A, Takimoto M, Fritz E, Schellander G, Kofler K, Ludwig H. (1993) The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 71, 2454-60.
- 15) Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang HZ, Katz R, Hammond EH, Fu KK, Milas L. (2002) Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 62, 7350-56.
- 16) Tahara M. (2012) II. Molecular targeting therapy for head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 39, 1055-60.
- 17) Mehta A, Chowdhary M, Sinha R. (2015) Immunoscoring of epidermal growth factor receptor expression in recurrent cases of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 44, 818-22.
- 18) Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, Knecht R, Amellal N, Schueler A, Baselga J. (2007) Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 25, 2171-77.
- 19) Touma W, Koro SS, Ley J, Wildes MT, Michel L, Tao Y, Adkins D. (2014) Risk factors for and pre-medications to prevent cetuximab-induced infusion reactions in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 50, 895-900.
- 20) Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aguilar EH, Aapro MS, Esser R, Loos AH, Siena S. (2008) Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol* 26, 5335-43.
- 21) 前田剛司, 立松三千子, 室 圭. (2011) セツキシマブ投与による Infusion Reaction の発現時期の検討. *癌と化学療法* 38, 963-66.
- 22) 向井幹夫. (2017) がん治療における血栓塞栓症腫瘍循環器 (Onco-Cardiology) における診断と治療. *心臓* 49, 816-21.
- 23) Segaert S, Van Cutsem E. (2005) Clinical signs, pathophysiology and management of skin

- toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 16, 1425-33.
- 24) Tahara M, Shirao K, Boku N, Yamaguchi K, Komatsu Y, Inaba Y, Arai T, Mizunuma N, Satoh T, Takiuchi H, Nishina T, Sakata Y. (2008) Multicenter Phase II study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin and fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Oncol* 38, 762-69.
-