

頭頸部癌における免疫療法

榎田智弘 Tomohiro ENOKIDA 国立がん研究センター東病院頭頸部内科

はじめに

頭頸部癌は、手術療法、化学療法、分子標的薬、放射線療法に加えて免疫チェックポイント阻害剤の有効性が示され、転移/再発症例においては実地臨床で用いられている。本稿では頭頸部癌におけるがん免疫療法に関するおもな臨床試験を紹介する。

口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭原発の 転移/再発症例における免疫チェックポイント阻害剤

1. CheckMate-141 試験

プラチナ製剤を含む化学放射線治療後6カ月以内の病勢増悪、または転移/再発病変に対するプラチナ製剤を含む薬物療法後6カ月以内の病勢増悪を認めた症例を対象として、抗programmed cell death-1 (PD-1) 抗体であるニボルマブと治験担当者選択治療(セツキシマブ、ドセタキセル、またはメトトレキサート)が比較された。programmed cell death-ligand1 (PD-L1) の発現状況を問わず症例登録が行われ、主要評価項目である全生存期間(overall survival: OS)がニボルマブ群で有意に良好(中央値: 7.7カ月 vs. 5.1カ月, ハザード比: 0.68, 95%CI: 0.54-0.86)で、QOLの維持や症状改善効果も良好であることが示された^{1,2)}。これらは、日本人を含むアジア人サブグループでも示され³⁾、わが国でも2017年3月に保険承認されている。これにより、ニボルマブはプラチナ製剤に抵抗性を有する集団において、第III相試験で最初に全生存期間の延長を示した薬剤となった。なお、頭頸部癌のうち中咽頭癌の一部は、その発症にヒトパピローマウイルス(*human papilloma virus*: HPV)

が関連するため、同試験ではHPVの関与の有無でニボルマブの治療効果を層別する試みもなされたが、両者間に明らかな関連性は得られていない。

2. KEYNOTE-040 試験

同様に抗PD-1抗体であるペムプロリズマブはCheckMate-141試験とほぼ同様のデザインで評価され、事前に規定した有意水準を上回る全生存期間が観察されたことから、治験担当者選択治療(セツキシマブ、ドセタキセル、またはメトトレキサート)群への優越性が示された(OS中央値: 8.4カ月 vs. 6.9カ月, ハザード比: 0.80, 95%CI: 0.65-0.98, $p=0.0161$)⁴⁾。現時点でわが国での頭頸部癌におけるペムプロリズマブの承認には至っていないが、すでに米国ではFDAによる承認を受けている。

3. KEYNOTE-048 試験

転移/再発病変を有する症例に対する1次治療として、ペムプロリズマブ単剤、ペムプロリズマブと化学療法(シスプラチンないしカルボプラチンのプラチナ製剤およびフルオロウラシル)の併用療法および従来の標準治療であるシスプラチンないしカルボプラチンのプラチナ製剤、フルオロウラシルおよびセツキシマブ併用療法(EXTREME regimen)の3群が第III相試験で比較されている⁵⁾。層別化因子としてPD-L1発現(tumor proportion score: TPS, 腫瘍細胞膜におけるPD-L1発現)の多寡(50%以上 vs. 50%未満)、中咽頭原発症例におけるp16陽性/陰性およびPS(performance status) (PS 0 vs. 1)が設定された。主要評価項目は、combined positive score (CPS, PD-L1陽性の腫瘍細胞, リンパ球およびマクロファージ数を全腫瘍細胞数で除したもの)が