ニボルマブ治療後に増悪した再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に 対する救済化学療法の効果

花 牟 禮 豊 林 多 聞
高 木 実 伊 東 小 都 子

要 旨

再発・遠隔転移性頭頸部癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが承認されたが、従来の抗癌剤や分子標的治療薬とは異なる反応や治療効果が示されている。先に承認された非小細胞肺癌においては免疫チェックポイント阻害薬投与後の救済化学療法の有効性が高いことが示されている。今回、後方視的にニボルマブ投与を行った再発・転移性頭頸部扁平上皮癌の12症例を検討し、その中で病勢が進行し後治療として救済化学療法を行った5症例についてさらに詳細に検討した。救済化学療法は、タキサン系薬剤を含むレジメン（60%）とプラチナ系薬剤を含むレジメン（40%）を使用した。ニボルマブの奏効率は16.7%、病勢制御率は33.3%であった。一方、ニボルマブ後の救済化学療法の奏効率は40%、病勢制御率は80%であった。ニボルマブ治療により、救済化学療法の感受性が高まり有効性が期待できる可能性が示唆された。

キーワード：ニボルマブ、再発・転移性頭頸部扁平上皮癌、救済化学療法

Response to salvage chemotherapy after progression on nivolumab in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma:

Yutaka Hanamure, Tamon Hayashi, Minoru Takaki and Kotoko Ito

Department of Otolaryngology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima

Summary

Nivolumab has shown efficacy in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (RM-HNSCC). Recent data suggest increased response rate to salvage chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung carcinoma. We evaluated responses to salvage chemotherapy in RM-HNSCC patients who have progressed on nivolumab. A retrospective study was conducted at Kagoshima City Hospital. From May 2017 to February 2018, 12 patients were treated with nivolumab for RM-HNSCC and 5 patients whose diseases have progressed on nivolumab were received salvage chemotherapy. The overall response rate to nivolumab was 16.7% and the disease control rate was 33.3%. Salvage chemotherapy included taxane-based regimen (60%) and platinum-based regimen (40%). The overall response rate to salvage chemotherapy was 40% and the disease control rate was 80%. This suggests that nivolumab could make tumor more vulnerable to subsequent chemotherapy in RM-HNSCC patients.

Key words : Nivolumab, Recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma, Salvage chemotherapy

[Received Jul. 29, 2018, Accepted Feb. 15, 2019]

はじめに

再発または遠隔転移を有する頭頸部癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが承認された¹⁾。頭頸部癌治療の選択肢が増えその効果が期待されている

が、従来の抗癌剤や分子標的治療薬とは異なる反応や治療効果が示されている。偽増殖（Pseudoprogression）や過増殖（Hyperprogression）を示す例があること^{2,3)}、また、奏効例では長期に効果が持続することや、不変例においても長期間、腫瘍の増悪が押さえられることが報告されてい

鹿児島市立病院耳鼻咽喉科

[平成30年7月29日受付, 平成31年2月15日受理]

別刷請求先：〒890-8760 鹿児島市上荒田町37-1

鹿児島市立病院耳鼻咽喉科

花牟禮 豊

る。さらに、先に承認された非小細胞肺癌においては免疫チェックポイント阻害薬投与後の救済化学療法の有効性が高いことが示唆されている^{4,5)}。

今回、ニボルマブによる治療を行った再発・転移性頭頸部扁平上皮癌の症例を検討し、その中で病勢が進行し後治療として救済化学療法を行った症例についてさらに詳細に検討したので報告する。

対象と方法

鹿児島市立病院耳鼻咽喉科において2017年5月から2018年2月までにニボルマブ投与を行った再発・転移性頭頸部扁平上皮癌患者12症例を対象とした。レトロスペクティブに腫瘍径変化率、総合効果、奏効率、病勢制御率、生存期間などについて検討した。また、ニボルマブ治療での進行例については、化学療法の追加(救済化学療法)が可能であった症例について、同様に化学療法の治療効果について検討した。治療効果判定にはResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST ver.1.1)を用いた。なお、本研究については院内IRBにて承認を得て行った(承認No. 2018-09)。

結 果

対象症例は、口腔癌2例、上咽頭癌2例、中咽頭癌1例、下咽頭癌5例、上顎癌1例、耳下腺癌1例の計12例であった。局所再発が10例、遠隔転移が3例であり、1例は局所再発と遠隔転移の合併を認めた。ニボルマブ投与以前に複数の化学療法行われており、そのレジメン数は、平均

2.4(範囲:2~3)であった。シスプラチン、ドセタキセル、5-Fu、パクリタキセル、セツキシマブを組み合わせた複数のレジメン(TPF, FP+セツキシマブ、セツキシマブ単独、パクリタキセル単独、シスプラチン単独)の使用歴があり、1例(症例10)を除き11例はセツキシマブの使用歴があった。ニボルマブの投与回数は中央値6(範囲:2~24)であった。ニボルマブによる総合効果は、完全奏効(CR)1例、部分奏効(PR)1例、安定(SD)2例、進行(PD)8例であり、奏効率は16.7%であった。病勢制御率は33.3%であり、ニボルマブ療法開始後の生存期間は、現在生存中の7例を含めて中央値30週(範囲:7~60)であった(表1)。

ニボルマブ単独療法にてPDであった8症例の中で5例に後治療として化学療法(救済化学療法)の追加が可能であった。救済化学療法は、PTX+Cmab療法(パクリタキセル80mg/m², セツキシマブ250mg/m², 毎週)2例, DTX療法(ドセタキセル60mg/m², 3週間毎)1例, FP+Cmab療法(5-Fu 1,000mg/m² day1-4, CDDP 100mg/m² day1, 3週間毎, セツキシマブ初回400mg/m², 2回目以降250mg/m², 毎週)2例であった。救済化学療法を開始後、腫瘍は縮小傾向を示す症例が多く(図1)、最良総合効果は、CR 0例, PR 2例, SD 2例, PD 1例であり、奏効率40%、病勢制御率は80%であった。CT画像での標的病変の評価が可能であった4例の中では、腫瘍径最大変化率が-78.9%に達する症例もあった(図2)。また、救済化学療法症例のニボルマブ開始からの生存期間は、中央値54週(範囲:19~60)であった(表1)。2018年7月現在、5例中3例は

表 1

症例	病名	年齢*	性	TNM 分類 (治療開始時)	ニボルマブ投与前			ニボルマブ療法		救済化学療法		生存 期間 (週)**	予後
					治療経過	レジメン	再発転移 部位	投与 回数	総合 効果	レジメン	最良総合 効果		
1	中咽頭癌	68	女	T3N2cM0	ICT, BRT, CT	PTX+Cmab	局所	5	PD	PTX+Cmab	PD	19	DOD
2	下咽頭癌	63	男	T4bN2cM0	ICT, CRT, CT	FP+Cmab	局所	12	PD	DTX	SD	60	担癌生存
3	上咽頭癌	62	男	T2N1M0	BRT, CT	TPF	咽頭後 LN	24	CR	-	-	58	生存
4	口腔癌	74	女	T4aN0M0	ICT, OP, CT	FP+Cmab	局所	4	PD	PTX+Cmab	PR	56	担癌生存
5	口腔癌	66	女	T3N2bM0	OP, CT, BRT	TPF	局所	10	PR	-	-	55	担癌生存
6	下咽頭癌	65	男	T4aN2bM0	ICT, BRT, CT	PTX+Cmab	局所	4	PD	FP+Cmab	PR	54	担癌生存
7	下咽頭癌	49	男	T4aN2bM0	ICT, BRT, CT	FP+Cmab	局所	3	PD	-	-	7	DOD
8	耳下腺癌	65	男	T4bN2bM0	粒子線, CT	FP+Cmab, PTX+Cmab	遠隔(肺)	2	PD	-	-	12	DOD
9	下咽頭癌	69	男	T4bN2bM0	ICT, BRT, CT	FP+Cmab	局所	6	PD	-	-	11	DOD
10	上顎癌	74	女	T3N2bM0	ICT, OP, CRT	CRT (CDDP)	局所+遠隔 (肺, 肝)	6	PD	FP+Cmab	SD	30	DOD
11	下咽頭癌	73	男	T4aN2bM0	OP, CRT, CT	FP+Cmab	遠隔(肺)	11	SD	-	-	30	担癌生存
12	上咽頭癌	65	女	T4N1M0	CRT, CT	FP+Cmab	咽頭後 LN	7	SD	-	-	21	担癌生存

ICT: 導入化学療法, BRT: セツキシマブ併用放射線療法, CRT: 化学放射線療法, OP: 手術, CT: 化学療法

CR: 完全奏効, PR: 部分奏効, SD: 安定, PD: 進行, DOD: 原病死

*: ニボルマブ投与開始時の年齢, **: ニボルマブ開始後の生存期間

図1 ニボルマブ投与症例の spider plot
ベースラインからの腫瘍径変化率の推移を示す。

生存中である。特に著明な効果が得られた1例（症例4）を提示する。

症 例

症例：74歳 女性（表1の症例4）。

主訴：右下顎歯肉違和感。

既往歴：13年前 右舌縁癌にて舌部分切除術。

6年前 右口腔底癌にて手術し術後放射線治療を施行。

現病歴：

X-2年（Xはニボルマブ投与開始時点）右下顎歯肉違和感が出現した。

X-17M（X-17ヶ月）近医歯科を受診し当科を紹介された。

経過：

X-16M 右下顎歯肉癌，T4aN0M0，Stage IVAの臨床診断にて，右下顎歯肉悪性腫瘍手術（右下顎歯肉頬粘膜口腔底切除，下顎骨区域切除術），下顎口腔底再建術（下顎再建用チタンプレート，腹直筋皮弁術）を施行した。

X-8M（術後8ヶ月）口腔底正中再発および左頸部リンパ節転移を認めた。全身化学療法の一次治療としてFP+Cmab療法（5-Fu 1,000mg/m² day1-4, CDDP 100mg/m² day 1, 3週間毎，セツキシマブ初回400mg/m²，2回目以降250mg/m²，毎週）を開始した。FP+Cmab療法2コースを施行したが，骨髄抑制が遷延化するため，Cmabのみを継続し，PRを維持していた。

X+0M 口腔底正中および左頸部リンパ節再発の増大を認めた。最終のシスプラチン投与後6ヶ月以内の再増大であり，プラチナ抵抗性と判断し，ニボルマブ単独療法を開始した。

X+2M ニボルマブ開始2ヶ月後にオトガイ下部と左頸部リンパ節転移の急速な増大があり，疼痛の増強および嚥下障害が出現した。ニボルマブ投与を中止し，三次治療（救済化学療法）としてPTX+Cmab療法（パクリタキセル80mg/m²，セツキシマブ250mg/m²，毎週）を開始した。

X+3M 骨髄抑制のため化学療法を2投1休に変更した。

X+5M び瘡様皮疹および下腿紅色丘疹，膿疱が増強し，

図2 ニボルマブ療法後の救済化学療法の効果
ニボルマブ単独療法にてPDであり，CT画像での標的病変の評価が可能であった4例の救済化学療法の効果（標的病変における腫瘍径の最大変化率）を示す。

皮膚症状の増強（Grade 3）を認めたため化学療法を1ヶ月間休止した。

X+6M 化学療法（PTX+Cmab療法，PTXを80%量に減量）を再開した。

X+7M 気管支肺炎を生じ化学療法を6週間休止した。下顎再建のチタンプレートがオトガイ部皮膚から一部露出した。

X+8M 化学療法（PTX+Cmab療法）をPTX 80%量，2週毎投与に変更し，再開した。腫瘍は著明に縮小しPRを維持している（図3）。

考 察

再発・遠隔転移を来した頭頸部癌に対する初回化学療法として，現在，CDDP+5-Fuにセツキシマブを併用するEXTREMEレジメン⁶⁾（FP+Cmab療法）が頭頸部癌診療ガイドラインにても推奨され標準治療となっている⁷⁾。初回化学療法にて効果が得られない場合，二次治療（2nd line）としてPTX+Cmab療法やDTX療法が治療選択肢として位置づけられている。CheckMate-141試験にて免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの有効性・安全性が示され¹⁾，2017年3月に頭頸部癌へ適応拡大となり，ニボルマブが2nd lineの治療として普及しつつある。ニボルマブは，従来の抗癌剤や分子標的治療薬とは異なる反応や治療効果が示されており，生存が長期にわたり，全生存期間（OS）の延長や長期間の効果持続が期待されている。われわれの症例でも再発・遠隔転移例にもかかわらず，また，ニボルマブにてSDやPD症例においてもニボルマブ投与開始後1年以上の長期生存例が複数確認された。

がんに対しては免疫応答が機能しており，臨床的にわ

図3 症例4の画像所見

X+0M: ニボルマブ開始前のPET/CT (術後1年4ヶ月), X+2M: ニボルマブ投与4回目のCT (救済化学療法前), X+6M: 救済化学療法4ヶ月目のCT, X+7M: 救済化学療法5ヶ月目のCT

れわれが遭遇する癌患者はすでに免疫からの逃避相にあり, 何らかの免疫抑制, 免疫逃避機構を獲得していることが予想されている⁸⁾。ニボルマブの投与により, がん免疫微小環境が変化し, 次治療の奏効率を高め, その結果, 予後延長の可能性が指摘されている。非小細胞肺癌において, 免疫チェックポイント阻害薬投与後に使用した殺細胞性抗癌剤による化学療法の有効性が高いことが報告されており^{4, 5)}, 胃癌においても同様のことが示唆されている。CheckMate-141 試験のサブ解析にて, 日本人集団のOSが良かったことが指摘され, その理由に日本人集団の多くが後治療の化学療法を受けていたことが挙げられている⁹⁾。

今回の症例数は少ないものの, ニボルマブ療法の奏効率は16.7%であるが, ニボルマブPD後に追加された救済化学療法の奏効率は40%と高い効果が得られた。ニボルマブ療法後に救済化学療法の有効性が期待できる可能性が示唆される。今後, ニボルマブ投与前の化学療法とニボルマブ後の救済化学療法について, 症例を集積した上で奏効率等の比較検討が望まれる。

今回提示した一症例では, ニボルマブ後に使用した化学療法 (PTX + Cmax 療法) にて, Grade 3 の皮膚症状が出現した。セツキシマブによる有害事象と考えられるが, 本症例はニボルマブ使用前にもセツキシマブ使用歴があり, その際は, このように強い皮膚症状はなく, ニボルマブ使用後にセツキシマブに対する反応性が増強したことがうか

がわれる。ニボルマブ投与前に行った化学療法では効果が無かったのに, ニボルマブ後に行った化学療法では反応性が増し, 効果を示す症例があることを示している。その機序は不明であるが, PD-1 阻害薬は2ヶ月以上にわたりリンパ球のPD-1を占拠することが報告されており¹⁰⁾, ニボルマブ後に引き続き化学療法を行うことにより殺細胞性の化学療法薬とニボルマブの相加作用, 相乗作用を示した可能性も考えられる。

従来の化学療法は, 癌細胞の細胞増殖抑制や細胞障害性によってその効果がもたらされていると考えられてきた。しかし, 近年になって長期臨床効果にはT細胞に代表される免疫細胞が関与していることが明らかになってきている。化学療法薬は, 癌細胞のみでなく, 免疫担当細胞や免疫抑制細胞に直接働きかけ, 抗腫瘍効果に影響を及ぼすことが判明している。シスプラチンは, 腫瘍特異的抗原の発現上昇とそれに伴うCTL (細胞障害性T細胞) の誘導促進が報告されている¹¹⁾。パクリタキセルは, 癌細胞上のMHC (主要組織適合遺伝子複合体) Class I分子の発現を亢進し抗原性を高めることや, 樹状細胞に直接的に作用し, T細胞への抗原提示能を亢進することが示されている¹²⁾。また, フルオロウラシルは, 骨髄由来免疫抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cells; MDSCs) のアポトーシスを選択的に誘導し, 抗腫瘍効果を増大させることも明らかにされている¹³⁾。これらの殺細胞性化学療法薬の前に,

ニボルマブを投与することにより、癌免疫微小環境が変化し、次の化学療法薬による免疫担当細胞や免疫抑制細胞への作用が影響を受け、本来の殺細胞効果との相互作用により効果が高まる可能性も考えられ大変興味深い点である。

複数の薬剤を組み合わせる複合的免疫療法が考えられており、免疫チェックポイント阻害薬を先に投与することにより体内の免疫環境が変化し、他の治療法に切り替えても、その変化した免疫環境が維持されている可能性がある。また、単剤の免疫療法が無効でも、免疫サイクル⁸⁾を考慮すると複数の免疫療法薬あるいは免疫療法薬と化学療法薬を組み合わせることで有効性が示される可能性があり、さらに、免疫療法薬に従来の抗癌剤や分子標的治療薬との順序を考慮した治療戦略も期待される。頭頸部癌においても、今後の治療戦略が大きく変化する可能性が示唆される。

ま と め

ニボルマブを投与した再発・遠隔転移性頭頸部扁平上皮癌患者において、PD 後の救済化学療法により腫瘍縮小が高率に認められた。ニボルマブ治療後に行う救済化学療法において有効性が期待できる症例があることが示唆された。

本論文について申告すべき利益相反は有しない。

本論文の要旨は第 42 回日本頭頸部癌学会（2018 年 6 月）にて発表した。

文 献

- 1) Ferris R.L., Blumenschein G. Jr., Fayette J., et al: Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 375 : 1856-1867, 2016
- 2) Champiat S., Dercle L., Ammari S., et al: Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 23 : 1920-1928, 2017
- 3) Saâda-Bouazid E., Defaucheux C., Karabajakian A., et al: Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 28 : 1605-1611, 2017
- 4) Schvartsman G., Peng S.A., Bis G., et al: Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 112 : 90-95, 2017
- 5) Park S.E., Lee S.H., Ahn J.S., et al: Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 13 : 106-111, 2018
- 6) Vermorken J.S., Mesia R., Rivera F., et al: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359 : 1116-1127, 2008
- 7) 丹生健一：再発・転移頭頸部癌に対する初回化学療法においてセツキシマブの併用は有用か？ 頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版, 日本頭頸部癌学会編, 金原出版, 東京, 2017, pp152-153.
- 8) Chen D.S., Mellman I.: Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity* 39 : 1-10, 2013
- 9) Kiyota N., Hasegawa Y., Takahashi S., et al: A randomized, open-label, Phase III clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A subanalysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141. *Oral Oncology* 73 : 138-146, 2017
- 10) Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., et al: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 28 : 3167-3175, 2010
- 11) Jackaman C., Majewski D., Fox S.A., et al: Chemotherapy broadens the range of tumor antigens seen by cytotoxic CD8 (+) T cells in vivo. *Cancer Immunol Immunother* 61 : 2343-2356, 2012
- 12) Shurin G.V., Tourkova I.L., Kaneno R., et al: Chemotherapeutic agents in noncytotoxic concentrations increase antigen presentation by dendritic cells via an IL-12-dependent mechanism. *J Immunol* 183 : 137-144, 2009
- 13) Vincent J., Mignot G., Chalmin F., et al: 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res* 70 : 3052-3061, 2010