ニボルマブを使用した再発・転移性頭頸部癌 44 例の検討

川瀬 勝隆 越塚 慶一 米田 理葉
山崎 一樹 米倉 修二 花澤 豊行

要 旨

ニボルマブは、Programmed cell death 1 (PD-1) とそのリガンドとの結合を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する免疫チェックポイント阻害薬であり、Checkmate-141 試験にて再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対し、全生存期間を延長することが示された。今回我々は、当科にてニボルマブを使用した再発・転移性頭頸部癌 44 症例について、治療効果や予後予測因子などを中心に検討した。全生存期間中央値は 12.0 ヶ月、無増悪生存期間中央値は 3.9 ヶ月であった。Performance status (PS) 0 の群 (p 値 : 0.001 未満) とニボルマブ投与終了後に治療を継続した群 (p 値 : 0.003) で有意に予後良好であり、治療開始時の末梢血好中球リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio : NLR) が 5 以上の症例では有意に予後不良 (p 値 : 0.040) であった。

キーワード : ニボルマブ, 頭頸部癌, 免疫チェックポイント阻害薬, 末梢血好中球リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio : NLR)

A study of 44 cases of recurrent or metastatic head and neck cancer treated with nivolumab:

Katsushige Kawase, Keiichi Koshizuka, Riyo Yoneda, Kazuki Yamasaki, Syuji Yonekura and Toyoyuki Hanazawa
Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine

Summary

Nivolumab is an immune checkpoint inhibitor that exerts its antitumor effect by inhibiting the binding of programmed cell death protein 1 (PD-1) to its ligands to prolong overall survival in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. In the present study, we studied 44 patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with nivolumab in our department, focusing on treatment efficacy and prognostic factors. Survival analysis showed that the median overall survival was 12.0 months. The median progression-free survival was 3.9 months, with a significantly better prognosis for patients in the Performance Status 0 group (p-value: <0.001) and the group that continued treatment after completion of nivolumab therapy (p-value: 0.003), suggesting that continued chemotherapy after completion of nivolumab therapy was associated with longer overall survival. In addition, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) at the beginning of the treatment was examined as a predictor of treatment efficacy. Patients with an NLR of 5 or more had a significantly poorer prognosis (p-value: 0.040), suggesting that the NLR may be useful in predicting treatment effect.

Key words : Nivolumab, Head and neck cancer, Immune-checkpoint inhibitor, Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)

[Received Dec. 14, 2020, Accepted Feb. 12, 2021]

はじめに

ニボルマブは、Programmed cell death 1 (PD-1) とそのリガンドの結合を阻害することで抗原特異的 T 細胞を活性化し、細胞障害活性から抗腫瘍効果を発揮する薬剤で

ある。プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対してニボルマブと医師選択治療を比較した国際共同第Ⅲ相試験 (CheckMate-141 試験 : 以下 CM-141 試験とする) では、主要評価項目である全生存期間を延長することが示されている¹⁾。これにより、本邦

では2017年3月から頭頸部癌領域において保険収載されることとなった。ニボルマブが広く使用されるようになり、治療効果および予後予測因子などについて実臨床とCM-141試験との比較検討が必要と考えられる。今回我々は当科にてニボルマブを使用した再発・転移性頭頸部癌44症例について、治療効果や予後予測因子などを中心に検討したので報告する。

対象と方法

対象は、標準治療を行いその後切除不能の再発・転移性頭頸部癌として、当科で2017年7月から2020年6月までにニボルマブの投与を開始した44症例とした。ニボルマブの治療ラインは、再発・転移を認めてから行った化学療法を対象として定義した。また、全生存期間（overall survival：OS）と無増悪生存期間（progression free survival：PFS）の起点は、ニボルマブ投与開始日とし、データカットオフ日は2020年6月30日とした。

生存曲線の解析はKaplan-Meier法を用い、有意差検定にはログランク検定を使用し、p値は0.05未満で有意差ありと判定した。

CM-141試験では扁平上皮癌のみを対象とし、喉頭、咽頭、口腔を原発とした症例が97%を占めているのに対し、本研究では扁平上皮癌以外の症例を含み、喉頭、咽頭、口腔を原発とした症例が59.1%とその他の領域（鼻副鼻腔、上咽頭、唾液腺、皮膚、外耳道）を原発とする症例を多く含んでいるため、扁平上皮癌とそれ以外の組織型および喉頭、咽頭、口腔を原発とした症例とその他の領域を原発とした症例について比較検討した。

ニボルマブの治療効果の予測因子として様々な報告がなされているが、本研究では、セツキシマブの曝露歴の有無、ニボルマブ開始直前の血液検査から算出したNLRについてカットオフ値を5と7に設定した群、ニボルマブ開始時のperformance status（PS）が0と1の群、ニボルマブを継続投与中およびCRの判定となった症例を除いた39症例についてニボルマブ投与終了後に化学療法を含めた何らかの治療を継続した群としなかった群でOSについて比較検討した。また、ニボルマブ開始時のPSがニボルマブ投与終了後の治療継続に関連性があるかどうかカイ二乗検定を行った。

さらに、ニボルマブ投与終了後の予後と治療を継続していく意義について検討するために、ニボルマブ最終投与日と起点日に再設定しその後の生存期間について検討を行った。

結 果

対象とした44例の結果を表1に示す。年齢は35歳～81歳（中央値63歳）、性別は男性39例、女性5例であった。ニボルマブ開始時のPSは0が27例、1が14例、2が3例であった。原発部位は中咽頭が12例、鼻副鼻腔が8例、口腔が7例、下咽頭が6例、唾液腺が4例、上咽頭が4例、喉頭が1例、皮膚が1例、外耳道が1例で、組織型は扁平

表1 本研究の症例の背景

症例	44	割合(%)
年齢（歳）	35-81（中央値 63）	
性別	男性	39
	女性	5
PS	0	27
	1	14
	2	3
治療ライン	1st	15
	2nd	15
	3rd	10
	4th	4
原発部位	中咽頭	12
	鼻副鼻腔	8
	口腔	7
	下咽頭	6
	唾液腺	4
	上咽頭	4
	喉頭	1
	皮膚	1
	外耳道	1
病理組織	扁平上皮癌	36
	腺様嚢胞癌	5
	唾液腺導管癌	2
	腺房細胞癌	1
最良治療効果	CR	1
	PR	6
	SD	11
	PD	26
	奏効率	7
	病勢制御率	18
セツキシマブ使用歴	有	14
	無	30
先行手術歴	有	14
	無	30
NLR	5以上	17
	7以上	10
観察期間（月）	2.0-31.9（中央値 8.7）	
投与回数	1-50（中央値 7）	

上皮癌が36例、腺様嚢胞癌が5例、唾液腺導管癌が2例、腺房細胞癌が1例であった。奏効率は15.9%、病勢制御率は40.9%であった。OS中央値は12.0ヶ月、PFS中央値は3.9ヶ月で、1年生存率は44.5%、1年無増悪生存率は21.4%、2年生存率は27.4%、2年無増悪生存率は21.4%（図1）であった。観察期間内に実際に2年以上生存したのは4例で、中咽頭癌が2例と上咽頭癌が2例で、上咽頭癌2例のうち1例はCRの判定となった。また、上咽頭癌に関しては、残りの2例も1年以上の生存が得られた。

Grade 3以上の有害事象は2例のみで、grade 3の皮膚

図 1

a : 全生存期間 (OS), b : 無増悪生存期間 (PFS)

図 2

喉頭, 咽頭, 口腔 (26 例) とその他の領域 (18 例) の全生存期間の比較 (p 値 : 0.047)

炎と grade 4 にあたる中毒性表皮壊死融解症であった。

扁平上皮癌とそれ以外の組織型で OS について有意差は認めなかった (p 値 : 0.610) (OS 中央値 : 扁平上皮癌 12.0 ヶ月, それ以外の組織型 15.4 ヶ月) (data not shown)。喉頭, 咽頭, 口腔を原発とした群とその他の領域を原発とした群では, その他の領域を原発とする群で OS が有意に良好であった (p 値 : 0.047) (図 2)。セツキシマブ非曝露例と曝露例では, OS に有意差は認めなかった (p 値 : 0.986) (OS 中央値 : 曝露例 12.2 ヶ月, 非曝露例 11.4 ヶ月) (data not shown)。NLR 5 未満の群と 5 以上の群では, 5 以上の群で予後が悪く有意差を認め (p 値 : 0.040) (図 3a), NLR 7 未満の群と 7 以上の群でも, 7 以上の群で予後が悪かった (p 値 : 0.009) (図 3b)。

ニボルマブ開始時の PS が 0 と 1 の群で OS について比較検討した結果, PS 0 の群において有意に良好であった (p 値 : 0.001 未満) (図 4)。

ニボルマブ投与終了後に化学療法を含めた何らかの治療を継続した群としなかった群での比較検討では, 継続した群で有意に OS が良好であった (P 値 : 0.003) (図 5a)。ニボルマブ投与終了後に治療を継続した症例は 25 例で, ニボルマブ終了直後の治療の内容は, パクリタキセル + セツキシマブが 9 例, TS-1 が 9 例, パクリタキセル単剤が 5 例, セツキシマブ + 5-FU + シスプラチンが 1 例, 肝転移に緩和的照射を行った 1 例であった。治療継続しなかった群は, 全例緩和医療に移行していた。ニボルマブ開始時の PS 0 および 1 とニボルマブ投与終了後の治療継続

図 3

a : NLR 5 をカットオフ値としたときの全生存期間の比較 (p 値 : 0.040)

b : NLR 7 をカットオフ値としたときの全生存期間の比較 (p 値 : 0.009)

図 4

PS 0 (27 例) と PS 1 (14 例) の全生存期間の比較 (p 値 : 0.001 未満)

の有無についてカイ二乗検定を行ったところ、PS とニボルマブ投与終了後の治療継続の有無に統計学的に有意と言える程の関連性は認められなかった (p 値 : 0.501)。

治療を継続した群は、ニボルマブ最終投与日を起点とした生存期間の中央値が 8.4 ヶ月で、1 年生存率は 34.3% であった。また、治療を継続しなかった群は、ニボルマブ最終投与日を起点とした生存期間の中央値が 2.5 ヶ月で、1 年生存率は 14.3% であった (図 5b)。治療を継続した群は、ニボルマブ最終投与日を起点とした生存期間においても有意に良好であった (p 値 : 0.003)。

考 察

CM-141 試験における再発転移性頭頸部扁平上皮癌に対するニボルマブの効果として、OS 中央値は標準化学療法の 5.1 ヶ月に対し、ニボルマブは 7.7 ヶ月と統計学的に有意な延長を示した¹⁾。同試験における奏効率 17.1%、病勢制御率 46.5%、1 年生存率 36.0% であったが、本研究では奏効率 15.9%、病勢制御率 40.9%、1 年生存率 44.5% であり、一概に比較はできないがほぼ同程度の結果で、OS 中央値は 12.0 ヶ月と良好な結果であった。本研究では、喉頭、咽頭、口腔を原発とする症例以外の群が有意に予後良

図 5

- a: ニボルマブ投与終了後に継続して治療を行った群 (25 例) と治療を行わなかった群 (14 例) のニボルマブ投与開始日を起点とした生存期間 (全生存期間) の比較 (p 値: 0.003)
- b: ニボルマブ投与終了後に継続して治療を行った群 (25 例) と治療を行わなかった群 (14 例) のニボルマブ最終投与日を起点とした生存期間の比較 (p 値: 0.003)

好であったが、それは特に上咽頭癌に対して良好な治療結果を示したことによるものと考えられる。Ma らは、再発・転移性の上咽頭癌 44 例に対するニボルマブの検討で、OS 中央値は 17.1 ヶ月、1 年生存率は 59% と良好な結果であったことを報告しており²⁾、本研究の結果からも上咽頭癌に対してはニボルマブの効果が得られやすい可能性が示唆された。また、扁平上皮癌以外の組織型に対しても扁平上皮癌と同程度の効果が期待でき、喉頭、咽頭、口腔以外を原発とした症例および扁平上皮癌以外の組織型の症例に対しても、ニボルマブは有効な治療選択肢として考えられる。

CM-141 試験のサブグループ解析では、セツキシマブ非曝露例ではセツキシマブ曝露例に比して良好な結果が得られた³⁾ との報告があるが、症例数が少ないためか本研究ではセツキシマブの曝露歴の有無は OS に関して有意な差は認めなかった。1 つの仮説としてセツキシマブ投与歴のある再発症例は免疫療法の効果が低くなる可能性がある³⁾ としているが、今後基礎研究などにおいて詳細な機序が明らかにされることが期待される。

非小細胞肺癌においてニボルマブの効果予測因子として、NLR が高値である症例は有意に予後が悪かったとの報告⁴⁾ があり、頭頸部癌でも NLR 高値の症例では予後が悪かったとの報告^{5,6)} が散見されるようになってきた。特に、ニボルマブ開始時の末梢血好中球リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio: NLR) が 5 以上⁵⁾ もし

くは 7 以上⁶⁾ で予後が不良であったとの報告がある。リンパ球、特にニボルマブによって活性化された抗原特異的 T 細胞が抗腫瘍効果を発揮する一方で、好中球は血管新生に関わる様々な因子を産生することで腫瘍増大に関与すると考えられている^{7,8)}。そのため、NLR が高いほど癌にとって有利な環境であると言え、ニボルマブの効果が得られにくいのではないかと推測される。本研究では NLR が 5 以上の群で予後が悪く、7 以上の群ではさらにその傾向は顕著であった。NLR が高値な症例ほど予後不良であることが示され、効果の予測因子として有用である可能性が示唆された。

非小細胞肺癌において PS が良好な症例ほど予後が良かったとの報告⁹⁾ がある。これまでの細胞性の抗がん剤と異なり患者自身の抗原特異的 T 細胞を活性化する作用機序をもったがん免疫治療薬であるため、全身状態が良好な症例ほど免疫活性が期待できるのではないかと考えられ、本研究では PS 0 と 1 の群を比較検討した。飯島ら¹⁰⁾ の報告では、16 例全例が PS 0 でありそのことが良好な予後につながったと報告されているが、本研究では PS 0 と 1 の比較検討で PS 0 の群において有意性 (p 値: 0.001 未満) を示している。また、PS 0 の群はニボルマブ投与終了後に化学療法を継続できた症例が多い可能性が考えられたが、PS とニボルマブ投与終了後の治療の継続の有無には統計学的に有意と言える程の関連性は認められず、ニボルマブ開始時

のPSは重要な予後予測因子であると考えられた。

ニボルマブ投与終了後に治療を継続した群は、OSおよびニボルマブ最終投与日を起点とした生存期間共に有意に良好であった。ニボルマブの投与を終了したあとの期間に限定しているにもかかわらず、治療を継続した群では生存期間の中央値が8.4ヶ月であった。直接比較検討できるものではないが、CM-141試験の標準化学療法群のOS 5.1ヶ月よりも良好な傾向があり、ニボルマブ投与後の化学療法は、ニボルマブを投与しない従来の化学療法よりも効果が高い可能性が考えられ、ニボルマブ後に継続して化学療法を行うことにより生存期間を延長できる可能性が示唆された。また、Wakasakiらも再発・転移性頭頸部癌に対しニボルマブ後にパクリタキセル+セツキシマブもしくはTS-1を行った10例に関する検討で、ニボルマブ投与終了後を起点としたPFS中央値が5.4ヶ月、奏効率が60%と良好な結果で、ニボルマブ投与終了後に化学療法を行うことは有用であると報告している¹¹⁾。さらにWakasakiらは、上記10例を含めた再発・転移性頭頸部癌39例に対しニボルマブ後にパクリタキセル+セツキシマブもしくはTS-1を行った検討で、OS中央値が13.5ヶ月であったと報告しており¹²⁾、ニボルマブ後に化学療法を行うことは生存期間延長に有用であると考ええる。

ニボルマブは従来の殺細胞性抗がん剤と異なる全く新しい作用機序の薬剤であるため、効果予測因子を明らかにすることは、数ある選択肢の中から治療法を決定する上で重要であり、今後症例を積み重ねて明らかにしていくことが大切である。

まとめ

当科においてニボルマブを投与した44症例について後方視的に治療効果を検討し報告した。奏効率は15.9%、病勢制御率は40.9%であり、CM-141試験とほぼ同程度の結果であった。OS中央値は12.0ヶ月、PFS中央値は3.9ヶ月であった。ニボルマブ導入時のNLRが高値を示す症例は予後が悪い可能性が示唆された。ニボルマブ開始時のPSが0と1の症例では、PS 0の症例が有意に予後良好(p値:0.001未満)で、ニボルマブ投与終了後に治療を継続した症例と継続しなかった症例では、治療を継続した症例で有意に予後良好(p値:0.003)であった。

本論文について申告すべき利益相反を有しない。

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) Ma B.B.Y., Lim W.T., Goh B.C., et al: Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: An international, multicenter study of the mayo clinic phase 2 consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol* 36(14) : 1412-1418, 2018
- 3) Ferris R.L., Licitra L., Fayette J., et al: Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety in checkmate 141 by prior cetuximab use. *Clin Cancer Res* 25(17) : 5221-5230, 2019
- 4) Bagley S.J., Kothari S., Aggarwal C., et al: Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 106 : 1-7, 2017
- 5) Yasumatsu R., Wakasaki T., Hashimoto K., et al: Monitoring the neutrophil-to-lymphocyte ratio may be useful for predicting the anticancer effect of nivolumab in recurrent or metastatic head and neck cancer. *Head and Neck* 41(8) : 2610-2618, 2019
- 6) Matsuki T., Okamoto I., Fushimi C., et al: Hematological predictive markers for recurrent or metastatic squamous cell carcinomas of the head and neck treated with nivolumab: A multicenter study of 88 patients. *Cancer Med* 9(14) : 5015-5024, 2020
- 7) Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., et al: Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 : 12293-12297, 2002
- 8) Shaul M.E., Fridlender Z.G.: Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 16 : 601-620, 2019
- 9) Adachi Y., Tamiya A., Taniguchi Y., et al: Predictive factors for progression-free survival in non-small cell lung cancer patients receiving nivolumab based on performance status. *Cancer Med* 9(4) : 1383-1391, 2020
- 10) 飯島宏章, 酒井昭博, 山内真由他: Nivolumabを投与した再発・転移性頭頸部癌症例に関する検討 頭頸部癌 46(3) : 278-283, 2020
- 11) Wakasaki T., Yasumatsu R., Uchi R., et al: Outcome of chemotherapy following nivolumab treatment for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 47(1) : 116-122, 2020
- 12) Wakasaki T., Yasumatsu R., Masuda M., et al: Prognostic Biomarkers of Salvage Chemotherapy Following Nivolumab Treatment for Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* 12(8) : 2299, 2020