

CQ XX

HPV 関連中咽頭癌の初回治療として化学放射線療法を行う場合、薬物療法の治療強度を変更することは推奨されるか？

推奨グレード

C3

HPV関連中咽頭癌の化学放射線療法において、標準治療であるシスプラチン併用以外の薬物療法は推奨されない。

解説

HPV関連中咽頭癌はHPV非関連癌に比べて予後が良好である[1]ことから、HPV関連の有無によって中咽頭癌の治療強度を変更する試みがなされている。具体的には、HPV関連中咽頭癌の初回治療として化学放射線療法を行う場合の標準治療はシスプラチン(CDDP)併用の放射線治療(CDDP+RT)であるが、治療強度低減のために薬物療法を変更することが検討されている[2]。

セツキシマブ(Cetuximab)併用の放射線治療(Cetuximab+RT)はBonner study[3]において強い毒性が出ることなく放射線治療単独療法に効果において優越性を示したことから、HPV関連中咽頭癌に対する新治療として期待された。CDDP+RTに対するCetuximab+RTを比較した2つの第Ⅲ相試験の結果を以下に示す。

RTOG 1016試験[4]は、局所進行のHPV関連中咽頭癌(TNM分類第7版T1-2, N2a-N3, M0またはT3-T4, N0-N3, M0)を対象に、主要評価項目を全生存期間とした。2011年9月から2014年7月までに米国とカナダの182施設からCetuximab+RT群とCDDP+RT群にそれぞれ425例、424例が登録された。観察期間中央値4.5年の時点で、5年全生存割合はCetuximab+RT群で77.9%、CDDP+RT群で84.6%であり、事前に規定した非劣性ハザード比1.45を95%信頼区間の上限値が1.94($P=0.5056$)と上回り非劣性は証明できなかっただけでなく、全生存期間は有意にCetuximab+RT群で劣っていた(two-sided 95% CI 1.03-2.05; log-rank $p=0.0163$)。急性期および晩期毒性の生じた割合は両群間でほぼ同等であった。結果として本試験は、Cetuximab+RTは効果において非劣性を示すことができず、さらに非劣性試験の根拠となるCetuximab+RTの毒性が低いことを示すこともできなかった。HPV関連癌が予後良好であることや毒性の軽減を理由として、Cetuximabを使用する根拠は乏しく、CetuximabはCDDPが使用できない場合の一つの選択肢にとどまる。

De-ESCALaTE試験[5]は、喫煙歴が10 pack-years未満の低リスクの局所進行HPV陽性の中咽頭癌(TNM分類第7版T3-T4, N0-N3, M0またはT1N1-T4N3, M0)を対象に、主要評価項目を治療終了後24か月までのgrade3-5の重篤な毒性とした。2012年11月から2016年10月までにアイルランド、オランダ、英国の32施設からCDDP+RT群、Cetuximab+RT群にそれぞれ166例、168例が登録された。主要評価項目である治療終了後24か月までのgrade3-5の重篤な毒性のイベント数はCDDP+RT群で1患者あたり4.81、Cetuximab+RT群で4.82であり、有意差を認めなかった($p=0.98$)。しかし、副次的評価項目である全生存割合は、2年割合においてCDDP+RT群で97.5%、Cetuximab+RT群で89.4%であり、有意差をもってCetuximab+RT群で劣っていた($p=0.001$)。結果として本試験では、重篤な毒性のイベント数

においてほとんど差がなく、「Cetuximab+RTのほうが重篤な毒性の頻度が低い」という仮説を証明することができなかった。この点について皮膚毒性はCetuximabで強く、腎障害や難聴はCDDPに多いように、両レジメンでの毒性プロファイルに大きな違いがあったため今回の試験デザインであるgrade3-5の重篤なイベント数という総合的な比較では差が検出できなかった可能性がある。本試験は若年者に対する晩期毒性を懸念して有害事象の少ないものを選択する、といったコンセプトでエンドポイントが設定されていた。結果は毒性出現の頻度では差がなかったということであるが出現した毒性の種類に違いがあったため全く同等であるという意味ではない。しかし、CDDPが使用可能な患者にはCDDP+RTを使用すべきという結論は正しく、Cetuximab+RTのほうがless toxicであるという仮説は棄却されたと考えるべきである。

本邦の全国調査[6]の解析結果においても、HPV関連中咽頭癌に対して放射線治療への上乘せ効果を示しているのはシスプラチンであり(HR 0.37(0.19-0.71, p=0.003))、セツキシマブの上乗せ効果は示されていない(HR 1.20(0.59-2.42, p=0.613))。この結果もRTOG1016試験とDe-ESCALaTE試験の結果を支持している。以上より、HPV関連中咽頭癌に対する化学放射線療法の標準治療は、これまで同様にCDDP+RTである。

補)各試験のレジメン

RTOG 1016試験 [4]

加速強度変調放射線治療(70Gy/35fr/6週)

CDDP 100mg/m²/3 週 × 2コース

Cetuximab 400mg/m² にて導入、250mg/m²/週 × 7コース

De-ESCALaTE試験 [5]

強度変調放射線治療(70Gy/35fr/7週)

CDDP 100mg/m²/3週 × 3コース

Cetuximab 400mg/m² にて導入、250mg/m²/週 × 7コース

参考文献

- 1) Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010;363:24-35. (レベル II)
- 2) Masterson L, Moualed D, Liu ZW, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. Eur J Cancer. 2014;50:2636-48. (レベル I)
- 3) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006;354:567-78. (レベル II)
- 4) Gillison M, Trotti A, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. Lancet. 2019;393:40-50. (レベル II)

- 5) Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:51–60. (レベル II)
- 6) Saito Y, Hayashi R, Iida Y, et al. Optimization of therapeutic strategy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: Multi-institutional observational study based on the national Head and Neck Cancer Registry of Japan. *Cancer*. 2020;126:4177–87. (レベル IV)

検索式

oropharyngeal cancer, human papillomavirus, systemic therapy, chemotherapy, chemoradiotherapy, adverse effects, quality of life, prognosis