

主論文の要旨

Eosinophil prognostic scores for patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab

〔 ニボルマブ治療を受けた頭頸部扁平上皮癌患者の
好酸球予後スコア 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座 耳鼻咽喉科学分野

(指導：曾根 三千彦 教授)

西川 大輔

【緒言】

プラチナ製剤を含む化学療法後に進行したプラチナ抵抗性の再発/転移頭頸部扁平上皮癌(R/M HNSCC)は予後不良である。国際共同第Ⅲ相試験である Checkmate 141 試験は、プラチナ抵抗性 R/M HNSCC の患者において、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI)の内、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ投与で全生存期間(OS)が有意に延長されたことを示した [Hazard ratio (HR) 0.70; 97.73%CI 0.51-0.96; P = 0.01]。

従来の殺細胞性抗癌剤とは異なり、ICI は症例によっては長期生存をもたらす可能性があるが、ICI の全体的な奏効率は 13%-17%と低い。しかし、これまで免疫療法の効果を予測する決定的なバイオマーカーは見つかっていない。

我々は以前、ニボルマブ投与の開始時の好酸球比および Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) が、ニボルマブで治療された R/M HNSCC 患者の予後因子であることを報告した。本研究の目的は、前研究で得られた知見を応用し、ニボルマブ療法における有望な予後マーカーを選択、ICI 治療のための新しい予後スコアを作成することである。

【対象と方法】

2017 年 4 月から 2019 年 4 月に、愛知県がんセンターにおいて再発または転移頭頸部扁平上皮癌に対してニボルマブ治療を行った患者を対象とした。

好酸球に関連する 2 つの末梢血バイオマーカーを以下のように定義した。Relative eosinophil count (REC) : 初回と 2 回目のニボルマブ投与の間の最も高い好酸球数を白血球数で割ったもの。Ratio of eosinophil increase (REI) : ニボルマブ投与 2 週後の好酸球比を初回ニボルマブ投与時の好酸球比で割ったもの。さらに複数の変数を含め Cox 比例ハザードモデルで解析を行い、OS に有意に ($P < 0.05$) 関連する変数を選択した。次に、選択した各変数を hazard ratio-based scoring algorithms に基づいて重み付けし、ICI で治療した R/M HNSCC 患者の新しい予後スコアを作成した。

【結果】

研究期間中に合計 107 例の R/M HNSCC 患者がニボルマブによる治療を受けた。非扁平上皮癌、治療効果判定不能、ECOG-PS および血球数に関する情報欠損の患者 20 例が除外され、87 例が解析対象となった。

生存解析と変数の選択

多変量解析の結果、ECOG PS ≥ 3 (HR 124.90, 95% CI 19.78–788.20; $P < 0.001$)、REC ≥ 0.015 (HR 0.39, 95% CI 0.19-0.83; $P = 0.01$)、および REI ≥ 15 (HR 0.39, 95% CI 0.19-0.82; $P = 0.01$) が OS と有意に関連していた。

Eosinophil Prognostic Score と治療アウトカム

多変量解析の結果に従って、ECOG PS、REC、REI という 3 つの変数を選択した。

次に、これらの変数を hazard ratio-based scoring algorithms を用いて重み付けし、Very good(スコア=0)、Good(スコア=1)、Intermediate(スコア=2)、Poor(スコア=3)の4つの予後グループに分けた(Table 1)。

予後グループ別のOSとPFSには有意差があった。OSにおいて、Poor、Intermediate、Goodの予後グループはVery goodと比較し有意に高いHRを示した[Poor:33.21(95%CI; 6.83-161.60)、Intermediate: 10.18(95% CI; 2.34-44.34)、Good: 2.77(95% CI; 0.63-12.13); trend P < 0.001](Figure 1-A)。PFSにおいても同様の傾向が見られた(trend P<0.001)。Eosinophil Prognostic Scoreと生存率の間の有意な用量反応関係は、OSとPFSの両者において観察された(trend P<0.001)。

Eosinophil Prognostic Scoreの予後グループ毎の最良総合効果をFigure 2に示す。Poor、Intermediate、Good、Very goodのdisease control rate(DCR: CR + PR + SD)は、それぞれ16.7%、32.0%、57.9%、66.7%であった(Cochran-Armitage trend test P = 0.002)。Poor、Intermediate、Good、Very goodのresponse rate(RR: CR + PR)は、それぞれ8.3%、12.0%、26.3%、33.3%であった(Cochran-Armitage trend test P = 0.048)。

【考察】

ECOG PS、REC、REIを組み合わせた予後スコアに基づいて、ニボルマブで治療されたHNSCC患者の予後を階層化した。我々の知る限りでは、これは頭頸部癌におけるICIの有効性についての予後スコアの最初の報告である。さらには、好酸球比と好酸球増加によるスコアリングシステムはこれまで報告されていない。

他部位の癌に対するICI治療の予後スコアに関しては複数の報告がある。抗PD-1/PD-L1抗体で治療した非小細胞肺癌(NSCLC)患者において、喫煙歴、肝転移、乳酸脱水素酵素(LDH)、好中球リンパ球比(NLR)を組み合わせたESPILoNスコアはPFSと有意に相関していた。抗PD-1抗体で治療された再発/転移腎細胞癌において、単球対リンパ球比(MLR)、Body Mass Index(BMI)、転移部位の数を含むEmory risk scoring systemにおいてvery poor risk群の患者は、有意にPFS、OSが不良であった。GRImスコアは、LDH、血清アルブミン、NLRを使用しており、NSCLCに対して抗PD-1/PD-L1抗体を投与された患者においてOSと有意に相関していると報告されている。RHMスコアは、LDH、血清アルブミン、および転移部位の数の組み合わせでスコア化し、抗PD-1/PD-L1抗体で治療されたNSCLC患者におけるPFSと有意に相関していた。いくつかの報告は末梢血球バイオマーカーを含んでいるが、好酸球に関連する指標を評価した報告はない。

以前我々は、好酸球比低値は、ニボルマブで治療されたR/M HNSCC患者のPFS、OSにおける独立した予後不良因子であると報告した。この結果は、ICIで治療された結腸癌、食道癌、陰茎癌、前立腺癌に関する報告と一致していた。好酸球の抗腫瘍作用としては、major basic protein(MBP)などの細胞傷害性タンパク質を脱顆粒することにより腫瘍を攻撃する直接作用と、chemoattractantを放出することによって腫瘍特異的CD8+T細胞の腫瘍への遊走を誘導することで腫瘍の排除を行う間接作用が考えら

れている。

腫瘍部位における好酸球は、腫瘍細胞によって産生されるいくつかの chemokine によって媒介される。好酸球によって分泌される eotaxin (CCL11) の組織発現は、ホジキンリンパ腫における好酸球の増加と相関していた。さらに、腫瘍壊死組織によって放出される damage-associated molecular pattern (DAMP) 分子は、好酸球遊走を誘導する。High-mobility group box 1 (HMGB1) はこれらの分子の一つである。腫瘍壊死組織から放出された HMGB1 は、好酸球に発現する receptor for advanced glycation end products (RAGE) を介して好酸球を集め、脱顆粒を誘導する。従って、高い好酸球数は、腫瘍壊死および崩壊による腫瘍抗原の増加を反映している可能性があり、さらには、免疫療法に対する高い治療反応性につながる可能性がある。また DAMP は danger signal として機能し、免疫細胞上の受容体に結合することによって、樹状細胞、マクロファージ、好中球、ナチュラルキラー細胞を含む自然免疫細胞を直接活性化し、樹状細胞または好中球の機能的成熟を誘導し、適切な腫瘍関連抗原の処理および提示を促進する。

本研究の結果は、ニボルマブ投与後の好酸球増加も、予後に関連していることを示した。ニボルマブ投与初期の好酸球増加は、免疫機能の反応性が良好であること、ICI による腫瘍壊死が進んだことを表していると考えられる。切除不能 stage III/IV の悪性黒色腫において、イピリムマブ投与初回と 2 回目の間に好酸球数 $>100/\text{mm}^3$ 増加患者は OS が有意に改善していたとの報告がある ($P=0.012$)。また、治療反応を認めた患者では、イピリムマブの初回投与後早期に末梢血好酸球数が意に増加したとの報告もある ($HR\ 23.2; P=0.017$)。一方、転移悪性黒色腫患者において、BRAF 阻害剤では ICI 投与初期の好酸球の上昇が OS と相関していなかったとの報告もあり、好酸球の増加が ICI 治療特異的な指標であることを示唆している。

【結論】

好酸球数、好酸球増加、および ECOG PS で構成されるニボルマブ治療のための新規予後スコアを作成した。Eosinophil Prognostic Score は、ニボルマブ投与期間の早い時期に、ニボルマブ治療を継続するか別の化学療法レジメンに変更すべきかを決定するのに有用である可能性がある。