

**HPV 陽性の中咽頭癌に対するセツキシマブ (Cetuximab) 併用の放射線治療と
シスプラチン (CDDP) 併用の放射線治療のランダム化比較試験
(NRG Oncology RTOG 1016)**

論文名	Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial.
掲載雑誌名	Lancet. 2019;393:40-50.
著者名	Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, Jordan RCK, Zhao W, Sturgis EM, Burtness B, Ridge JA, Ringash J, Galvin J, Yao M, Koyfman SA, Blakaj DM, Razaq MA, Colevas AD, Beitler JJ, Jones CU, Dunlap NE, Seaward SA, Spencer S, Galloway TJ, Phan J, Dignam JJ, Le QT.
試験のponsor ンサー名	Radiation Therapy Oncology Group, National Cancer Institute (NCI), NRG Oncology

・試験デザイン

局所進行 HPV 陽性の中咽頭癌 (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、標準治療であるシスプラチン (CDDP) 併用の放射線治療 (CDDP+RT 群)^{*1,2} に対するセツキシマブ (Cetuximab) 併用の放射線治療 (Cetuximab+RT 群)^{*1,3} の非劣性を検証する第Ⅲ相試験である。

*1 : 加速強度変調放射線治療 (70Gy/35fr/6 週)

*2 : CDDP 100mg/m²/3 週、総量 200mg/m²

*3 : Cetuximab 400mg/m²にて導入、250mg/m²/週、総量 2150mg/m²

・本論文における結果の要約

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-sided95% 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。

・本論文の結語

HPV 陽性中咽頭癌において Cetuximab+RT は CDDP+RT に対して全生存期間において非劣性を示すことはできなかった。よって CDDP+RT が HPV 陽性中咽頭癌に対する標準治療である。

<コメント>

進行頭頸部癌における非手術治療での標準的アプローチは CDDP+RT であるが、それに対して放射線治療単独療法に上乗せ効果を示したもう一つの薬剤 Cetuximab が非劣性を示すことができるのか検証した試験である。

中咽頭には HPV 陽性癌と陰性癌があり予後に違いがあることが明らかとなってきたが、CDDP+RT は効果も高いが毒性も強いことで知られ、予後の良い HPV 陽性癌に対して過剰な、強すぎる治療ではないかという臨床的疑問から本研究が行われた。Cetuximab+RT は Bonner study 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新治療として期待された。しかし、本論文では 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 は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。以上より、HPV 関連中咽頭がんに対する標準治療は、これまで同様に CDDP+RT である。

低リスクの HPV 陽性の中咽頭癌に対するシスプラチン (CDDP) 併用の放射線治療とセツキシマブ (Cetuximab) 併用の放射線治療とのランダム化第 III 比較試験 (De-ESCALaTE HPV)

論文名	Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngealcancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomized controlled phase 3 trial.
掲載雑誌名	Lancet. 2019;393:51-60.
著者名	Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, Dalby M, Mistry P, Sen M, O'Toole L, Al Booz H, Dyker K, Moleron R, Whitaker S, Brennan S, Cook A, Griffin M, Aynsley E, Rolles M, De Winton E, Chan A, Srinivasan D, Nixon I, Grumett J, Leemans CR, Buter J, Henderson J, Harrington K, McConkey C, Gray A, Dunn J; De-ESCALaTE HPV Trial Group.
試験のスポンサー名	Cancer Research UK

・試験デザイン

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、標準治療である CDDP 併用の放射線治療 (CDDP+RT 群) ^{*1,2} と比較して Cetuximab 併用の放射線治療 (Cetuximab+RT 群) ^{*1,3} の毒性が軽減されることを検証する第 III 相試験である。

*1 : 強度変調放射線治療 (70Gy/35fr/7 週)

*2 : CDDP 100mg/m²/3 週×3 コース

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

・本論文における結果の要約

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)。

・本論文の結語

Cetuximab 併用の放射線治療は CDDP 併用に比べ毒性の軽減が得られず、全生存期間においても劣っていた。CDDP が適応できる低リスクの HPV 陽性中咽頭癌においては CDDP 併用の放射線治療を用いるべきである。

<コメント>

進行頭頸部癌における非手術治療での標準的アプローチは CDDP 併用放射線治療 (CDDP+RT) であるが、それに対して放射線治療単独療法に上乗せ効果を示したもう一つの薬剤 Cetuximab が毒性の頻度に関して優越性を示すことができるかを検証した試験である。

HPV 陽性癌は予後が良く若年者にも好発するため、生存の改善だけでなく晩期毒性にも注意を払う必要がある。その意味では CDDP+RT は唾液腺障害や嚥下障害など深刻な晩期毒性が懸念されており、毒性がより少ないレジメンの開発が望まれてきた。一方で、Cetuximab+RT は Bonner study 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新治療として期待されたことから、本研究が行われることになった。結果は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少ない」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 G3-5 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

この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。