

CQ
9-7

再発・転移唾液腺癌に対して薬物療法は有効か？

推奨

再発・転移唾液腺癌に対する薬物療法の有効性は確立していないが、行うことを考慮してもよい。AR 陽性、HER2 陽性、NTRK 融合遺伝子陽性唾液腺癌に対しては適用となる薬物療法を行うことを考慮する。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：C 合意率：100% (今回は投票を行わず)

解説

唾液腺癌は症例数が少なく病理組織型も多彩であることから、多数例での臨床試験が困難であるため、再発・転移唾液腺癌に対する薬物療法の報告は少数例での第Ⅱ相試験やレトロスペクティブな解析のみである。

殺細胞性抗がん薬に関してはさまざまな薬物の単剤または併用療法が報告されているが、客観的奏効割合 (ORR : CR+PR) が 30%以上の報告として、シクロホスファミド+ドキシソルビシン+シスプラチン (レトロスペクティブ, n=15, ORR 60%)¹⁾、カルボプラチン+パクリタキセル (レトロスペクティブ, n=38, ORR 39%)²⁾、シスプラチン+ビンORELレビン (第Ⅱ相試験, n=40, ORR 35%)³⁾、カルボプラチン+ドセタキセル (レトロスペクティブ, n=24, ORR 42%)⁴⁾、シスプラチン+ドセタキセル (第Ⅱ相試験, n=23, ORR 45%)⁵⁾がある。これらの報告の無増悪生存期間中央値 (mPFS) は 6.3~8.4 カ月、全生存期間中央値 (mOS) は 15.1~26.5 カ月であった。

病理組織型別では、腺様嚢胞癌を主な対象としたイマチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブなどのチロシンマルチターゲットキナーゼ阻害薬を用いた第Ⅱ相試験が多数報告されている⁶⁻¹⁷⁾。しかし、いずれの試験においても ORR が 0~16%と有効性を示すことができなかったにとどまっている。マルチターゲットキナーゼ阻害薬であるアキシチニブの経過観察群を対照とした非盲検ランダム化第Ⅱ相試験の報告²⁵⁾では、ORR は両群ともに 0%であったものの病勢制御割合はアキシチニブ群で良好 (100% vs. 51.9%) であり、主要評価項目である mPFS において優越性が示されている (10.8 vs. 2.8 カ月, HR: 0.25 [95%信頼区間: 0.14-0.48], p<0.0001)。

一方、唾液腺導管癌、多形腺腫由来癌、腺癌 NOS などはヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) の過剰発現を示すため、HER2 陽性唾液腺癌に対して抗 HER2 薬であるトラスツズマブとドセタキセルの併用第Ⅱ相試験が報告された¹⁸⁾。57 症例が登録され、ORR 70.2%、臨床的有効割合 (CBR : CR+PR+24 週以上の SD の割合) 84.2%、mPFS 8.9 カ月、mOS 39.7 カ月と良好な結果であった。また、これらの組織型はアンドロゲン受容体 (AR) の過剰発現も示すことから、AR に対する内分泌療法も報告されている。Fushimi らは、AR 陽性唾液腺癌に対して LH-RH アゴニストであるリュープロレリンと抗アンドロゲン剤であるビカルタミドを併用した CAB (combined androgen blockade) 療法による第Ⅱ相試験を行い、36 例が登録され、ORR 41.7%、CBR 75.0%、mPFS 8.8 カ月、mOS 30.5 カ月と報告した¹⁹⁾。これらの治療薬は

HER2 や AR といったバイオマーカーにより症例を選択することで高い有効性が期待できる。2021 年 11 月に HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対してトラスツズマブ（ハーセプチン[®]）の保険適用が承認された。2024 年 2 月に、アンドロゲン受容体陽性の唾液腺癌に対するリュープロレリンとビカルタミドが保険審査上認められた (https://www.ssk.or.jp/pressrelease/pressrelease_r05/press_060226_1.html)。添付文書には、リュープロレリン：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌、ビカルタミド：小児・女性には禁忌、と記載されているので留意が必要である。なお、適応外使用に関し、日本医学会からの留意事項として、「情報提供する審査の一般的な取扱いについては、療養担当規則等に照らし、当該診療行為の必要性、用法・用量の妥当性などに係る医学的・歯科医学的判断に基づいた審査が行われることを前提としておりますので、本提供事例に示された適否が、すべての個別診療内容に係る審査において、画一的あるいは一律的に適用されるものではないことにご留意ください。」の記載がある。

さらに、神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ (*NTRK*) 融合遺伝子が高頻度に認められる分泌癌に関しては、TRK 阻害剤であるラロトレクチニブ、およびエヌトレクチニブを用いた臓器横断的な第 II 相試験がそれぞれ行われ、唾液腺癌のサブ解析において ORR 90% (n=20), 85.7% (n=7) と良好な効果が報告されている^{20,21)}。現在これらの薬 TRK 阻害剤はがん遺伝子性パネル検査の一つである FoundationOne CDx と FoundationOne Liquid がコンパニオン診断薬となっており、*NTRK* 融合遺伝子を確認することで使用可能である。また、個別のコンパニオン診断を行わずに遺伝子パネル検査を実施し、エキスパートパネルで推奨された場合にも TRK 阻害剤は保険診療上使用可能となる。

そのほか、頭頸部癌に使用可能な薬剤に関する報告として、抗 EGFR 抗体であるセツキシマブを用いた第 II 相試験では 30 症例が登録され、ORR 0%, CBR 50%であった²²⁾。また、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブを使用したレトロスペクティブな解析では、24 例が登録され、ORR 4.2%, CBR 12.5%であった²³⁾。同じく免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブを用いた PD-L1 \geq 1%の進行固形がんを対象とした第 I b 相試験では、26 例の唾液腺癌が登録され、ORR 12%, CBR 23%であった²⁴⁾。

以上のように、再発・転移唾液腺癌に対する薬物療法については多くのレジメンが検討されているが、これまでに第 III 相試験が実施されたことがなく、標準的なレジメンの確立に至っていない。しかし、AR 陽性、HER2 陽性、*NTRK* 融合遺伝子陽性唾液腺癌に対してはそれぞれに対する薬物療法の有効性が報告されているため、適用となる薬物療法を考慮する。その一方で、唾液腺癌全般に使用可能な薬剤のなかではカルボプラチン+パクリタキセル、カルボプラチン+ドセタキセル、シスプラチン+ドセタキセルといったプラチナ製剤とタキサン系抗がん剤の併用が比較的良好な成績であるため、十分な科学的根拠に乏しいが、明らかな病勢進行が認められる、あるいは臨床症状を有する場合には考慮してもよい。ただし、腺様嚢胞癌のように年単位で緩徐に進行する組織型の場合は、無症状例に対する薬物療法の適応適用は慎重を期すべきである。

参考文献

- 1) Debaere D, Vander Poorten V, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced salivary gland cancer. *B-ENT*. 2011 ; 7 : 1-6. (ケースシリーズ) 【検】
- 2) Nakano K, Sato Y, Sasaki T, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients : differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol*. 2016 ; 136 : 948-51. (ケースシリーズ) 【検】
- 3) Hong MH, Kim CG, Koh YW, et al. Efficacy and safety of vinorelbine plus cisplatin chemotherapy for patients with recurrent and/or metastatic salivary gland cancer of the head and neck. *Head Neck*. 2018 ; 40 : 55-62. (非ランダム) 【検】
- 4) Okada T, Saotome T, Nagao T, et al. Carboplatin and Docetaxel in Patients With Salivary Gland Carcinoma : A Retrospective Study. *In Vivo*. 2019 ; 33 : 843-53. (ケースシリーズ) 【検】
- 5) Imamura Y, Tanaka K, Kiyota N, et al. Docetaxel plus cisplatin in recurrent and/or metastatic non-squamous-cell head and neck cancer : a multicenter phase II trial. *Med Oncol*. 2021 ; 38 : 128. (非ランダム) 【委】
- 6) Prefer MR, Talmi Y, Catane R, et al. A phase II study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands. *Oral Oncol*. 2007 ; 43 : 33-6. (非ランダム) 【委】
- 7) Ghosal N, Mais K, Shenjere P, et al. Phase II study of cisplatin and imatinib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011 ; 49 : 510-5. (非ランダム) 【検】
- 8) Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands : current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol*. 2012 ; 23 : 1562-70. (非ランダム) 【検】
- 9) Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, et al. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck*. 2015 ; 37 : 644-9. (非ランダム) 【検】
- 10) Keam B, Kim SB, Shin SH, et al. Phase 2 study of dovitinib in patients with metastatic or unresectable adenoid cystic carcinoma. *Cancer*. 2015 ; 121 : 2612-7. (非ランダム) 【検】
- 11) Ho AL, Dunn L, Sherman EJ, et al. A phase II study of axitinib (AG-013736)

- in patients with incurable adenoid cystic carcinoma. *Ann Oncol.* 2016 ; 27 : 1902-8. (非ランダム) 【委】
- 12) Wong SJ, Karrison T, Hayes DN, et al. Phase II trial of dasatinib for recurrent or metastatic c-KIT expressing adenoid cystic carcinoma and for nonadenoid cystic malignant salivary tumors. *Ann Oncol.* 2016 ; 27 : 318-23. (非ランダム) 【検】
 - 13) Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B, et al. A phase II study of sorafenib in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: Translational analyses and clinical impact. *Eur J Cancer.* 2016 ; 69 : 158-65. (非ランダム) 【検】
 - 14) Kim Y, Lee SJ, Lee JY, et al. Clinical trial of nintedanib in patients with recurrent or metastatic salivary gland cancer of the head and neck: A multicenter phase 2 study (Korean Cancer Study Group HN14-01) . *Cancer.* 2017 ; 123 : 1958-64. (非ランダム) 【検】
 - 15) Tchekmedyian V, Sherman E, Dunn L, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019 ; 37 : 1529-37. (非ランダム) 【委】
 - 16) Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, et al. Phase II trial with axitinib in recurrent and/or metastatic salivary gland cancers of the upper aerodigestive tract. *Head Neck.* 2019 ; 41 : 3670-6. (非ランダム) 【検】
 - 17) Locati LD, Galbiati D, Calareso G, et al. Patients with adenoid cystic carcinomas of the salivary glands treated with lenvatinib: Activity and quality of life. *Cancer.* 2020 ; 126 : 1888-94. (非ランダム) 【検】
 - 18) Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019 ; 37 : 125-34. (非ランダム) 【検】
 - 19) Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol.* 2018 ; 29 : 979-84. (非ランダム) 【検】
 - 20) Hong DS, DuBois SG, Kummer S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 : 531-40. (非ランダム) 【委】
 - 21) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. ; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 : 271-82. (非ランダム) 【委】

- 22) Locati LD, Bossi P, Perrone F, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas : A phase II study. Oral Oncol. 2009 ; 45 : 574-8. (非ランダム) 【検】
- 23) Niwa K, Kawakita D, Nagao T, et al. Multicentre, retrospective study of the efficacy and safety of nivolumab for recurrent and metastatic salivary gland carcinoma. Sci Rep. 2020 ; 10 : 16988. doi : 10.1038/s41598-020-73965-6. (ケースシリーズ) 【検】
- 24) Cohen RB, Derold JP, Doi T, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma : Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. Am J Clin Oncol. 2018 ; 41 : 1083-8. (非ランダム) 【委】
- 25) Kang EJ, Ahn MJ, Ock CY, et al. Randomized phase II study of axitinib versus observation in patients with recurred or metastatic adenoid cystic carcinoma. Clin Cancer Res. 2021; 27: 5272-5279. (ランダム) 【委】