

HPV 関連頭頸部癌

山下 拓

近年、ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) が中咽頭癌を中心とした一部の頭頸部癌の発癌に関与していることが分かってきた。欧米各国において、中咽頭癌発症の増加傾向、なかでも40-50代の比較的若年層で中咽頭癌発症の急激な増加がみられることが報告されている。また中咽頭癌症例に占める HPV 陽性例の頻度はここ20-30年で急増していることも報告されている。このような背景から NCCN ガイドラインでは中咽頭癌の治療前検査として HPV の検索や代替マーカーである p16 の免疫染色による検出が推奨されている。

現在まで様々な臨床試験のサブグループ解析において、HPV 陽性患者は陰性患者に比較し、若年で PS 良好な症例が多く、局所病変が比較的早期の症例が多いことが報告されている。また HPV 陽性患者は陰性患者に比べ著明に予後が良好であり、HPV status は TNM 分類よりも強い予後規定因子であることが示されている。これら臨床試験の結果は、HPV 陽性中咽頭癌が HPV 陰性癌とは異なる独立した疾患であることを示している。これらの結果を受けて、HPV 陽性中咽頭癌の予後予測に有用な新たな TNM 分類も提唱 (International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging; ICON-S) されてきており、今後 TNM 分類、病期分類やガイドラインが改定の方へ進むと考えられる。

HPV 陽性患者が予後良好である理由としていくつかの仮説が報告されている。HPV 関連癌では p53 遺伝子が野生型で残存していることが多いため p53 を介したアポトーシス誘導能が残存しているのであろうと予想されている。また HPV 関連癌患者は非ないし低喫煙者が多いため、頭頸部癌に多くみられる field cancerization がほとんど起こらないためであるとの仮説もある。さらに HPV 関連癌患者では局所免疫の賦活すなわち CD8+T 細胞 (CTL) の浸潤が多くみられることも良好な予後に寄与している可能性も示唆されている。

HPV 陽性中咽頭癌という予後良好な独立した疾患に

対し、生存率を落とさず治療の副作用を軽減することを目的に治療強度を下げる試みが臨床試験として複数行われている。シスプラチン併用化学放射線治療 (CCRT) の治療強度を下げるため、Cisplatin の代わりに分子標的薬 Cetuximab の併用に変更したり、総線量を減じたり、放射線治療 (RT) 単独に変更したりといった治療戦略の検証が行われている。また CCRT の副作用軽減を目的とした経口的切除術 (TOS) を組み合わせた治療法の是非についても検討されている。局所が T1、T2 くらいまでの HPV 陽性症例を対象に TOS を行ったのち、切除標本の病理組織学的検索によりリスク分類を行い、中等度ないし高度危険群に対して、生存率を下げずに Adjuvant therapy の強度軽減ができるかを検証する臨床試験が行われている。また HPV 陽性中咽頭癌患者に対する TOS + 頸部郭清術と (CC) RT との比較試験において、生存率および治療後機能温存の点でいずれが推奨されるかを明らかにする第 II 相試験も行われている (ORATOR study)。これらの臨床試験の結果により、近い将来、中咽頭癌を中心とした頭頸部癌の診断治療法が大きく変化する可能性があり、その結果が待たれる。