

VI 乳がん診療における新たな治療技術を理解する

3. 乳がんに対する免疫療法の実際

水元 千尋 / 河口 浩介 三重大学医学部附属病院乳腺センター

近年のさまざまな標的治療の登場により、乳がんの治療戦略はパラダイムシフトを迎えている。そのうちの重要な治療の一つとして、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が挙げられる。乳がんは、免疫細胞浸潤が強く関連する腫瘍免疫微小環境を形成することが知られており、免疫の制御が治療奏効において非常に重要である。

本稿では、本邦における乳がんに対する免疫療法の実際について、今後の展望を踏まえて解説する。

乳がん周術期における免疫療法の役割

現在、ステージⅡならびにⅢのトリプルネガティブ乳がん (TNBC) 患者に対して、術前化学療法に加えて周術期のICI投与が標準治療となっている。その根拠となったKEYNOTE-522試験は、ステージⅡならびにⅢのトリプルネガティブ乳がん患者1174名を対象に、従来の術前化学療法に加えて周術期のペムプロリズマブ併用効果を検証した第Ⅲ相臨床試験である¹⁾。術前化学療法は、パクリタキセル+カルボプラチンの後に、アンスラサイクリン+シクロホスファミドを投与し、手術後は、最大9サイクルのペムプロリズマブまたはプラセボによる術後療法を行った。

602名を対象とした最初の中間解析では、ペムプロリズマブ群で病理学的完全奏効 (pCR) 率が有意に改善した [64.8% vs. 51.2%, Δ 13.6, 95%信頼区間 (CI) 5.4~21.8, $P < 0.001$]。さ

らに、追跡期間36か月の時点で、ペムプロリズマブ群はプラセボ群と比べて無再発生存率 (EFS) が有意に改善した [EFS中央値: 84.5% vs. 76.8%, ハザード比 (HR) 0.63, 95% CI 0.48~0.82, $P = 0.0003$]。特に遠隔転移イベントの発生率に大きな差が見られた (12.8% vs. 20.3%)。

注目すべき点として、pCR達成患者の予後は治療群に関係なく良好だった (EFS: 94.4% vs. 92.5%, HR 0.73, 95% CI 0.39~1.36) 一方、pCR非達成患者ではペムプロリズマブの追加によりEFSが大きく改善した (67.4% vs. 56.8%, HR 0.70, 95% CI 0.52~0.95)。また、残存腫瘍量 (RCB) に関する探索的解析では、ペムプロリズマブによりRCBが低下し、特にRCB-Ⅱの患者でEFSの改善が見られた。この結果は、pCRに至らなくても腫瘍量の減少がEFS改善につながる可能性を示唆している。

転移・再発乳がんにおける免疫療法の役割

乳がんにおいてはICI単独療法の臨床効果が限定的であることから、転移・再発トリプルネガティブ乳がんに対して、化学療法との併用が標準治療となった。これは、化学療法が新抗原の増加、免疫原性細胞死の誘導、腫瘍浸潤リンパ球 (TILs) 数の増加など、腫瘍免疫微小環境のリプログラミング効果をもたらしたことが要因として考えられる。以下

に、重要な2つの臨床試験について紹介する。

IMpassion 130試験では、902名の患者を対象に、nab-パクリタキセルにアテゾリズマブの上乗せ効果を評価した²⁾。PD-L1陽性 (SP142抗体により評価) 患者は40.9%であった。アテゾリズマブの追加により、intention to treat (ITT) およびPD-L1陽性患者の両群で無増悪生存期間 (PFS) の改善が認められた (ITT: 7.2 vs. 5.5か月, HR 0.80, $P = 0.002$ 。PD-L1陽性: 7.5 vs. 5.0か月, HR 0.62, $P < 0.0001$)。ITTでの全生存期間 (OS) には有意差がなかったため (21.0 vs. 18.7か月, HR 0.87, $P = 0.077$)、PD-L1陽性群でのOSは正式には検定されなかったが、事後解析では、PD-L1陽性サブグループでアテゾリズマブ群のOSはさらに延長傾向であった (25.4 vs. 17.9か月, HR 0.67)。

KEYNOTE-355試験は、転移性トリプルネガティブ乳がんの一次治療においてICIを評価した第Ⅲ相試験である³⁾。この試験では、根治的治療から6か月以上経過した患者、または初発の転移性疾患を有する847名の患者を対象とし、2:1の割合で化学療法とペムプロリズマブまたはプラセボの併用群に無作為に割り付けた。化学療法の選択肢にはパクリタキセル、nab-パクリタキセル、またはカルボプラチン+ゲムシタビンが含まれ、PFSとOSについて評価を行った。

ペムプロリズマブの追加により、PD-L1陽性CPS (combined positive score) ≥ 10 の患者群 (試験対象の38%)