

原著論文

進行子宮頸癌に対してベバシズマブ併用化学療法が著効した一症例

盛岡赤十字病院 産婦人科

藤原 純・本田 達也・船越 真生・三浦 自雄
畑山 寿緒・菅原 英治・松田 壮正

A case of advanced cervical cancer successfully treated using bevacizumab combined with chemotherapy

Abstract

We used bevacizumab combined with chemotherapy (carboplatin + paclitaxel therapy) to treat a patient with initial-onset stage IVB cervical cancer with major metastases to the para-aortic lymph nodes. This treatment resulted in disappearance of the primary lesion and the return of pelvic lymph nodes to normal size, while the para-aortic lymph nodes shrank markedly. No subsequent relapse was seen on bevacizumab maintenance therapy and no adverse events that would require the cessation of bevacizumab therapy occurred.

The present case demonstrates that bevacizumab combined with chemotherapy may offer an effective and safe treatment for advanced cervical cancer.

Key words : Cervical cancer, Chemotherapy, Bevacizumab, TC therapy

【はじめに】

進行子宮頸癌特にIVB期の予後は、化学療法の進歩により徐々に改善されてきたものの、依然として不良である。最近分子標的薬であるベバシズマブが登場し、進行子宮頸癌の予後の改善に寄与するのではないかと期待されている。後述するGOG240試験¹⁾の結果を受け、2016年5月23日に進行、再発子宮頸癌に対し、ベバシズマブが追加承認され、臨床の場で使われ始めているが、未だその報告は少ない。われわれは子宮頸癌IVB期の症例に対し、化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）とベバシズマブを併用し、病変が著明に縮小し、その後ベバシズマブの維持療法により寛解を維持している症例を経験したのでここに報告し、進行子宮頸癌に対す

るベバシズマブの可能性と、問題点に関して考察する。

【症 例】

患者は72歳女性で5妊3産（2回流産）、月経歴は初経15歳、閉経55歳である。既往歴は特記事項なし。2016年の3月28日から性器出血を訴え、4月12日に近医を受診、子宮頸部に易出血性の腫瘍を指摘され、精査目的で4月13日に当科紹介になった。

子宮頸部は硬く、腫大し、出血していた。子宮頸管内に白色の脆弱な癌性の組織があり、組織を採取した。直腸診では両側の子宮傍結合織は伸展性良好であった。以上より子宮頸癌を疑い、同日MRIを施行した。画像上子宮頸部は腫大し、頸部間質との境

界不明瞭な長径31mmの不整形の充実性腫瘍がみられ、腫瘍は子宮体下部や膈上部1/3との境界が不明瞭であった。両側子宮傍結合織には腫瘍形成や異常信号はなかった（図1）。子宮頸部細胞診では傍基底細胞を中心に核腫大と核形不整、核濃染を示す細胞がみられ、扁平上皮癌を強く疑った（図2）。子宮頸部の病理組織所見において、扁平上皮細胞核は腫大して濃染し、核配列が不整で、扁平上皮癌と診断した（図3）。血液検査では腫瘍マーカーであるSCCが76.5ng/mlと異常高値を示した。

さらに造影CTを施行したところ子宮頸部に不均一な腫瘍性病変と周囲脂肪組織への浸潤が認められ（図4左）、大動脈リンパ節、右外腸骨リンパ節への転移が認められた（図5左、図6左）。以上より、子宮頸癌（扁平上皮癌）IVB期と診断した。

治療方針は子宮頸癌治療ガイドライン²⁾に従い、全身化学療法であるTC療法（パクリタキセル+カルボプラチン）を選択し、ベバシズマブが追加承認された後、それを併用する方針とした。患者のPSは1であった。



図1 初診時のMRI（T2強調画像矢状断）

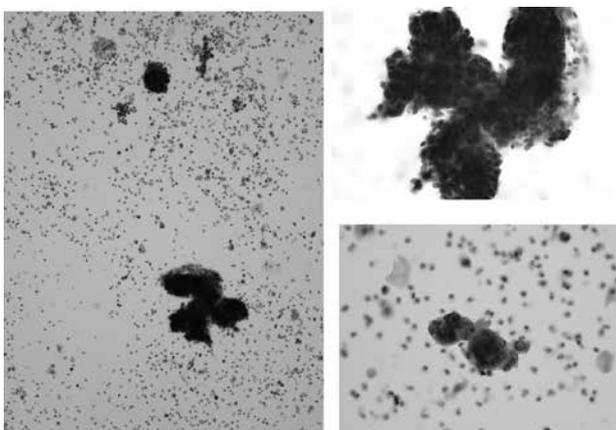


図2 初診時の子宮頸部細胞診

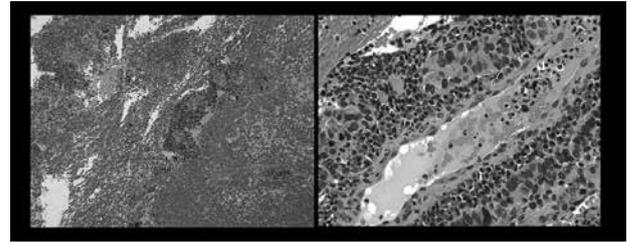


図3 初診時の子宮頸部生検の病理組織診

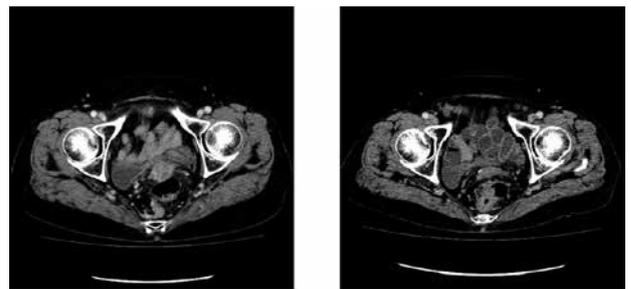


図4 子宮頸部の造影CT
左が治療前、右が治療後の9月21日に撮影したもので、子宮頸部腫瘍が治療により消失している。

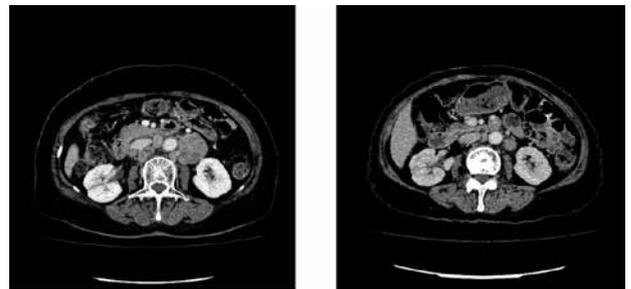


図5 腹部大動脈節領域の造影CT
左が治療前、右が治療後の9月21日に撮影したもので、大動脈リンパ節の腫瘍が治療により著明に縮小している。

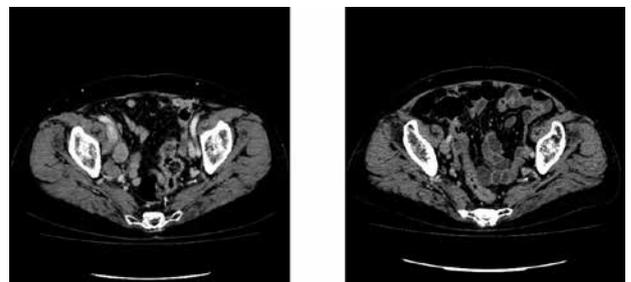


図6 骨盤リンパ節領域の造影CT
左が治療前、右が治療後の9月21日に撮影したもので、右外腸骨節に転移がみられていた部分が治療後に正常化している。

【治療経過】

2016年5月2日に1回目のTC療法（パクリタキセル260mg/body, カルボプラチン 500mg/body）を開始し、以後3週間ごとに6回投与した。ベバシズマブ775mg/bodyを4回目のTC療法から併用し、TC療法終了後は3週間ごとの単独維持療法に切り替え、治療継続中である。

治療効果であるが、SCCがTC2回終了後の6月1日には10.8ng/ml（投与前76.5ng/ml）に低下し、TC5回、ベバシズマブ2回終了後の8月3日には1.4ng/mlと正常値になり、以後増加はみられていない。局所所見においても、TC終了後の9月29日には肉眼的な癌は消失し、細胞診ではわずかなviableなSCC細胞が残存していたが、その後のベバシズマブの維持療法により12月13日には細胞診もNILMに変化した。リンパ節転移に関しては9月21日のCT所見において、転移がみられていた傍大動脈節が著明に縮小し、右腸骨リンパ節も正常大になった（図5右、図6右）。またCT上でも子宮頸部の腫大はみられなくなった（図4右）。

投与中の有害事象であるが、骨髄抑制は抗がん剤とベバシズマブの併用後に特に著しくなり、TC6回終了後には白血球が1480/ μ Lまで減少（grade3）しGCSFを使用。血小板も63000/ μ Lまで減少（grade2）したが休薬により回復した。ヘモグロビンは6.8g/dLまで低下（grade3）し輸血を行った。3回目のベバシズマブ投与後から高血圧がみられ、ARBを処方しコントロールしている。他に悪心（grade1）、口内炎（grade2）、脱毛（grade2）、しびれ（grade2）などがみられたが、いずれも投与を中止するような有害事象はみられていない。

【考 察】

初発子宮頸癌IVB期もしくは、再発子宮頸癌の治療においては、手術による根治切除、もしくは根治照射が困難であり、化学療法による症状緩和、延命、QOL向上が治療の主眼とされてきた。

2004年に報告されたGOG169試験³⁾によりパクリタキセル+シスプラチン（TP）療法が標準治療として位置づけられた。さらに2015年に報告されたJCOG05505試験において、TC療法がTP療法に対して非劣性であることが統計学的に示された⁴⁾。本症例では患者が高齢で、PS1であることから、シスプラチンに比べ腎毒性が少ないため、輸液量の減量と点滴時間の短縮が可能で、より忍容性の高いカルボプラチンを選択し、TC療法を行った。

がんの増殖、浸潤には血管内皮細胞増殖因子（VEGF）が大きく関与することは30年以上前からわかっており、近年は大腸癌、肺癌、乳癌、脳腫瘍、卵巣癌などの進行にVEGFの強い関連が着目され、VEGFを阻害するヒトモノクローナル抗体であるベバシズマブの臨床的有用性が証明されている。⁵⁾ 進行、再発子宮頸癌に対しても、GOG240試験によりTC療法にベバシズマブを追加投与した場合、全生存期間、無増悪生存期間ともに優位に延長し、その上乘せ効果が明らかになった。¹⁾ これにより米国では2014年8月にFDAが保険承認、わが国では2016年5月に承認された。

本症例において、TC+ベバシズマブは極めて高い癌の増殖抑制効果を示し、骨盤内の病巣の消失と、大動脈リンパ節の縮小が明らかであった。またその後のベバシズマブの維持療法によりさらなる増殖抑制と、再発予防の効果を期待している。今後の問題点の一つは、いつまで維持療法を続けるかという点である。高価な治療薬であり、医療費が高騰するという懸念から、今後蓄積された臨床データから適切な投与回数が検討されるであろう。一方では再発の問題である。進行子宮頸癌の治療に関しては、TPかTCというプラチナ誘導体とパクリタキセルという標準治療を上回る化学療法はまだ存在しない。よってこれらの薬剤に耐性ができた場合、セカンドラインの化学療法の効果はあまり期待がもてない。そのためできるだけ再発までの期間を延長するという意味でもベバシズマブの維持療法は有意義であると思われる。

ベバシズマブの重篤な副作用として消化管穿孔と臍腫があるが、本症例のような手術既往や放射線照

射がなく、消化管病変のない症例は低リスクと思われる。適応を選んでいけば問題ないと思われる。再発時にはこれらのリスクを再検討し使用すべきである。血栓症もD-ダイマーを測定し異常なかったが、疑わしい場合は造影CTなどで検索すべきである。骨髄抑制はTC併用時にはあらわれたものの、単独投与になってからはあらわれず、ベバシズマブ自体の骨髄抑制はほとんどないと思われる。本症例でベバシズマブによっておきたと思われる有害事象は高血圧のみで、降圧剤でコントロール可能であったが、今後長期にわたった場合、心血管系の合併症に十分注意してフォローしていかなければならない。

以上より初発の子宮頸がんのIVB期に対するベバシズマブ併用化学療法は有効でかつ安全な治療であることが本症例を通して示された。

文 献

- 1) Tewari KS, et al: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 370 (8) : 734-743, 2014
- 2) 子宮頸癌ガイドライン2011年版. 金原出版, 2011
- 3) Moore DH et al: Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004 : 22 : 3113-3119
- 4) Kitagawa R. et al : Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer : The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015 : 33 : 2129-2135
- 5) 喜多川亮 : 血管新生阻害薬と子宮頸癌 : 産科と婦人科 82 (2) : 185-189, 2015