HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

子宮頸部腺癌ⅣB期に対してパクリタキセル/シスプラチン+ベバシズマブ+ペムブロリズマブ療法が著効した一例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2024-12-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平山, 雄一朗, 金田, 容秀, 大島, 直紀, 星野, 将輝, 岩垣, 杏奈, 伊地知, 航司, 九鬼, 紗葵, 瀬山, 理恵, 熊谷, 麻子, 矢田, 昌太郎, 田中, 里美, 田中, 利隆 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000301

子宮頸部腺癌ⅣB 期に対してパクリタキセル/シスプラチン＋ベバシズマブ＋ペムブロリズマブ療法が著効した一例

順天堂大学医学部附属静岡病院産婦人科
平山雄一朗、金田容秀、大島直紀、星野将輝、岩垣杏奈、伊地知航司、九鬼紗葵、瀬山理恵、熊谷麻子、矢田昌太郎、田中里美、田中利隆
Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine Shizuoka Hospital
Yuichiro HIRAYAMA, Hiroshi KANEDA, Naoki OHSHIMA, Masaki HOSINO, Anna IWAGAKI, Koji IJICHI, Saki KUKI, Rie SEYAMA, Asako KUMAGAI, Shotaro YATA, Satomi TANAKA, Toshitaka TANAKA

〈概要〉
進行子宮頸癌に対する全身化学療法は従来タキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法が標準治療であったが、2017 年にはベバシズマブを追加したレジメンが標準治療となった。さらに免疫チェックポイント阻害薬の研究が進み、本邦でも 2022 年にペムブロリズマブが進行子宮頸癌に対する治療として適応承認を得た。今回我々は、73 歳の子宮頸部腺癌ⅣB 期に対してパクリタキセル/シスプラチン＋ベバシズマブ＋ペムブロリズマブ療法を 3 コース行い、明らかな有害事象なく病巣の縮小と腹水の減少を認めた症例を経験した。ペムブロリズマブは活性化 T 細胞上に発現する PD-1 受容体に結合するモノクローナル抗体であり、PD-L1 と PD-L2 との相互作用をブロックすることで腫瘍細胞が免疫監視を回避するのを阻害する。本症例を通して、進行子宮頸部腺癌に対して免疫チェックポイント阻害薬が有効であることを示した。(363 文字)

〈abstract〉
Traditionally the systemic chemotherapy for advanced cervical cancer has been a combination of taxane and platinum, but in 2017, bevacizumab was combined with the regimen as standard therapy. Recently, the research on immune checkpoint inhibitors has progressed, and pembrolizumab was approved in Japan in 2022 for the treatment of advanced cervical cancer. In this study, we report a case of stage IVb cervical adenocarcinoma with three courses of paclitaxel/cisplatin plus bevacizumab and pembrolizumab therapy. After the treatment, reduction of both primary tumor and metastasis and ascites was observed without any adverse events. Pembrolizumab is a monoclonal antibody that binds to the PD-1 receptor on Tcell and blocks the interaction between PD-L1 / PD-L2 and PD-1, thereby preventing tumor cells from evading immune surveillance. Through this case, we suggest that immune checkpoint inhibitors can be a good treatment option for advanced cervical adenocarcinoma.

〈緒言〉

本邦における子宮頸癌の罹患率は高く、がん統計によると年間 10,879 人が罹患し（2019 年）、2,894 人が死亡している（2020 年）[1]。子宮頸癌の治療には、進行期に応じて手術療法、放射線療法、化学療法が選択されるが、再発や遠隔転移を有する場合は、化学療法が治療の主体になる。

進行子宮頸癌に対する全身化学療法としてシスプラチンを含む２剤併用療法の有用性が第Ⅲ層試験で示され、タキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法が標準レジメンとなった[2]。その後 2014 年の GOG240 試験において、血管新生阻害薬であるベバシズマブ併用による有効性が認められ[3]、2017 年の本邦ガイドラインより推奨レジメンとされた。これらの結果から、進行性および再発性子宮頸癌に対しては、パクリタキセル・シスプラチンもしくはパクリタキセル・カルボプラチンの併用療法を中心として、ベバシズマブの上乗せを考慮することが標準治療と考えられており、これは扁平上皮癌・腺癌とも同様である。一方で、これらの治療でも進行性および再発子宮頸癌の予後が著しく改善されたわけではなく、治療効果が乏しい症例に対しては有効な治療法がないのが現状である。

このような中、様々な癌種で免疫チェックポイント阻害薬の有効性が評価された。子宮頸癌においては組織の PD-L1 の発現が正常な組織と比較して亢進していることが報告されており[4][5]、子宮頸癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待され、様々な臨床試験が進められた。プラチナ製剤を含む化学療法に対して免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブの上乗せによる有効性を検証した KEYNOTE826 試験が行われ、ペムブロリズマブ併用群が全生存期間（overall survival: OS）、無増悪生存期間（progression free survival: RFS）を有意に延長した[6]。この結果を受け、本邦でも 2022 年 9 月よりペムブロリズマブは進行または再発の子宮頸癌に対する治療として適応承認を得た。

今回我々は、子宮頸部腺癌Ⅳb 期に対してパクリタキセル/シスプラチン＋ベバシズマブ＋ペムブロリズマブ療法を行い、高い治療効果が得られた一例を経験した。

〈症例〉

73 歳、4 妊 4 産（正常経腟分娩 4 回）。

既往歴：高血圧、メニエール病、B 型肝炎（根治）

家族歴：特記事項なし

現病歴：数か月前から体重減少を認め、その後腹部膨満感と不正出血を認め、前医を受診した。前医で施行した腹部造影 CT 検査にて子宮頸部に腫瘤性病変、腹水貯留と腹膜結節および直腸浸潤を認めた。下部消化管内視鏡検査を施行し大腸癌は否定的され、内診にて腟内に腫瘍を触知したため子宮頸癌を疑われ当院紹介受診となった。

初診時所見

身体所見：体重 38 kg、身長 152 cm、血圧 104/64 mmHg、脈拍 91/分、意識鮮明

腟鏡診・内診所見：褐色帯下、子宮頸部から後腟円蓋部にかけて乳頭状の腫瘤を触知した。

経腟・経腹超音波断層法検査：子宮頸部に 35 mm 大の腫瘤性病変を認め、膀胱子宮窩にエコーフリースペースを認めた。（図１）

血液検査：(表 1)

子宮頸部細胞診：核偏在性の異形細胞が不規則

な重積集塊で散見され、核は大小不同・不整が見られ腺癌の所見を認めた。
子宮頸部組織診：腺癌は管状、乳頭状の増生が主体で、endocervical adenocarcinoma usual type であった。 （図 2）
骨盤部造影 MRI 検査：子宮頸部に 45mm 大の乏血性腫瘤(図３)、子宮右側や子宮傍組織への浸潤と考えられる突出像を認めた(図４)。
頸部～骨盤造影 CT 検査：子宮頸部に腫瘤性病変を認め(図５)、骨盤内と傍大動脈リンパ節は多数腫大を認めた(図６)。腹膜播種と腹水貯留も認めた(図７)。

治療経過：
以上より、子宮頸部腺癌ⅣB 期の診断となった。食思不振による著名な脱水を認めたため、補液により全身状態が改善した後に、パクリタキセル/シスプラチン＋ベバシズマブ＋ペムブロリズマブ療法を行った。3 コース終了した時点で、子宮頸部腫瘤の縮小（図 8）と骨盤リンパ節腫大の縮小（図 9）および腹膜播種病変の縮小を認め、腹水は消失した（図 10)。CA125 は、1 コース終了後 1785μg/ml、2 コース終了後 499μg/ml、3 コース終了後 72 μg/ml と減少した。明らかな有害事象はなく経過した。

〈考察〉
子宮頸癌はほとんどが扁平上皮癌と腺癌からなり、その中でも扁平上皮癌が大半を占め、手術療法と同時化学放射線療法による加療が奨励されている。一方、腺癌は子宮頸癌の約 25%を占めており国際的にも増加傾向で[7]、扁平上皮癌に比べて予後不良とされている[8-10]。今回我々は、予後不良が予想された進行子宮頸部腺癌に対して、パクリタキセル/シスプラチン＋ベバシズマブ＋ペムブロリズマブ併用療法を行い、高い治療効果が得られた。
ペムブロリズマブは、PD-1 受容体に結合するモノクローナル抗体である。腫瘍細胞上の PD-L1/PD-L2 は T 細胞上の PD-1 受容体と結合することで T 細胞の免疫反応を回避する。ペムブロリズマブはこの結合を阻止し T 細胞の免疫応答の再獲得を促す[11]。子宮頸癌（扁平上皮癌 156 例、腺癌 49 例）の PD-L1 の発現を検討した研究では、扁平上皮癌は腺癌に比べて PD-L1 の陽性の頻度が高く（扁平上皮癌 54%、腺癌 14%)、PD-L1 陽性の腫瘍関連マクロファージがより多く認められた（扁平上皮癌 53%、腺癌 12%）[5]。また抗 PD-L1 抗体が使用される以前は、PD-L1 陽性の腫瘍関連マクロファージを認める腺癌患者は認められない患者に比べて疾患特異的生存率が有意に不良であった（p=0.014)。
CPS（combined positive score）とは PD-L1 陽性細胞率を算出した値で、(PD-L1 を発現した腫瘍細胞＋リンパ球やマクロファージなどの腫瘍浸潤免疫細胞）/ 総腫瘍細胞×100 で表される。KEYNOTE826 試験では、ペムブロリズマブの上乗せにより、全生存期間のハザード比が CPS<1 で 0.64 (95%CI: 0.53-1.89)、1≦CPS<10 で 0.67 (95%CI: 0.46-0.97)、CPS≧10 で 0.61 (95%CI: 0.44-0.84)と CPS が高値であるほど全生存期間を延長させた(表 2)。また、無増悪生存期間のハザード比は CPS<1 で 0.62 (95%CI: 0.52-1.70)、1≦CPS<10 で 0.65 (95%CI: 0.49-0.94)、CPS≧10 で 0.58 (95%CI: 0.44-0.77)と CPS が高値であるほど無増悪生存期間を延長させた[6](表 3)。
その一方で肺癌、胃癌、大腸癌、腎細胞癌、膀胱癌や悪性黒色腫など、PD-L1 陰性の原

発腫瘍を持つ患者でも、抗 PD-L1 治療への治療効果が示されている[12-15]。さらに子宮頸部腺癌、腎細胞がん、卵巣がんで腫瘍細胞の PD-L1 の発現が原発巣と転移巣で異なるという報告も見られる[5)16-18)]。またタキサン製剤＋プラチナ製剤（±ベバシズマブ）の全身化学療法後に増悪した子宮頸癌 608 例（扁平上皮癌 477 例、腺癌/腺扁平上皮癌 131 例）を対象とした、セミプリマブ（遺伝子組み換え抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体）の有効性を検討した EMPOWER-Cervical 試験では、PD-L1 発現別のサブグループ解析（254 例）が行われた。セミプリマブは単剤化学療法と比べて全生存期間の死亡ハザード比が 0.69、無増悪生存期間の死亡ハザード比が 0.75 と減少させた。またセミプリマブは単剤化学療法と比べて PD-L1 の発現が 1%以上の死亡ハザード比が 0.7、1%未満の死亡ハザード比が 0.98 であり、PD-L1 発現率が低い患者でもセミプリマブが有効となる可能性が示唆された。[19)]。このように、子宮頸癌には PD-L1 の発現が認められ抗 PD-L1 抗体が治療効果を示すが、PD-L1 の発現率が予後因子改善となるのかは不明である。

免疫チェックポイント阻害薬を投与する際には、免疫関連有害事象（immune-related Adverse Event: irAE）の出現に注意する必要がある。発現頻度と重症度から特に注意したい有害事象として、肝炎、甲状腺機能低下、大腸炎・小腸炎、間質性肺炎、皮膚障害（紅斑、水泡、口内炎など）などがあげられ、これらに対する早期発見と適切な対処・治療が必要である[20)]。本症例は明らかな irAE は認められなかった。

現在新たな治療の選択肢として、抗 PD-L1 抗体薬のバルスチリマブと CTLA-4 抗体薬のザリフレリマブを併用する ICI 併用療法の有効性と安全性が検証されている。155 人を対象にした第Ⅱ層試験では全奏効率（overall response rate: ORR）が 25.6% (95%CI: 18.8-33.9)で、より多くの患者に奏功する可能性が示唆されている[21)]。そのほか抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate: ADC）であるチソツマブ ベトチンの単剤療法の有効性が評価され、ORR は 24% (95%CI: 16-33)であった[22)]。

結論

極めて予後不良で治療の選択肢が少ないⅣB 期の進行子宮頸部腺癌に対してパクリタキセル/シスプラチン＋ベバシズマブ＋ペムブロリズマブ療法が奏功し、免疫チェックポイント阻害薬が有効であることを示唆した。

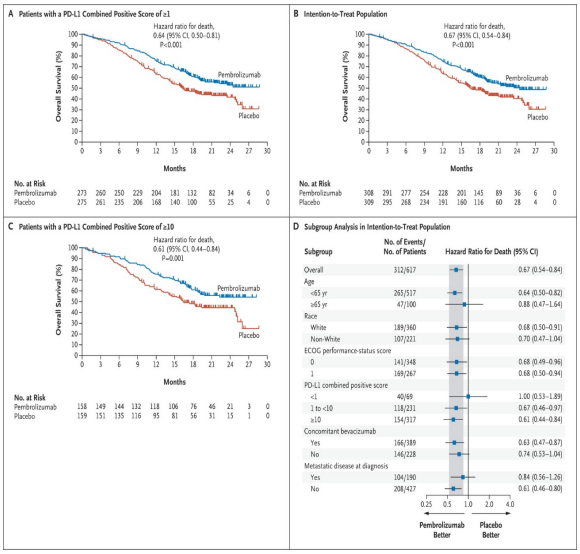
(表 1)

血算/凝固	数値
WBC	8800/μl
RBC	39 万/μl
Hb	11.5g/dl
Plt	40 万/μl
D ダイマー	22.6μg/ml

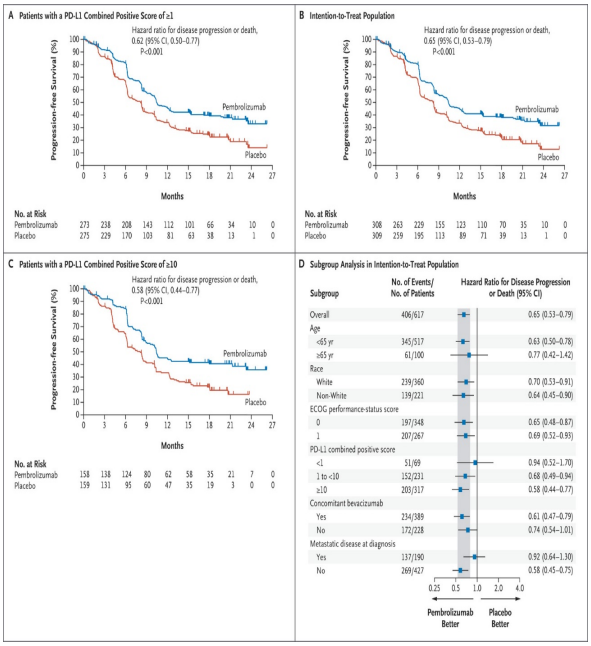
生化学	数値
AST	22U/l
ALT	13U/l
LD	231U/l
BUN	28.4mg/dl
Cre	0.64mg/dl
CRP	3.43mg/dl

腫瘍マーカー	数値
SCC	0.8ng/ml
CA125	7515μg/ml
CEA	1.0μg/ml
CA19-9	7.0μg/ml

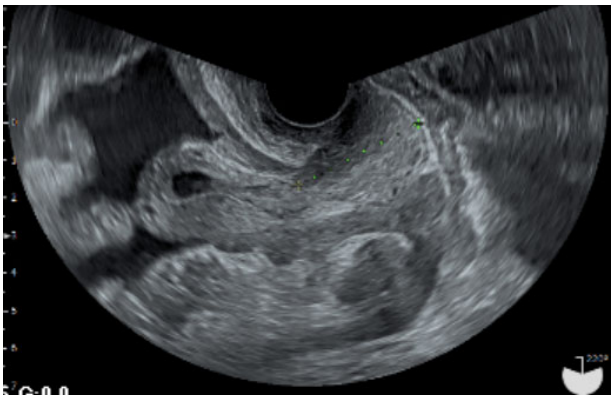
(表 2) N Engl J Med 385: 1856-1867. 2021
より引用



(表 3) N Engl J Med 385: 1856-1867. 2021
より引用

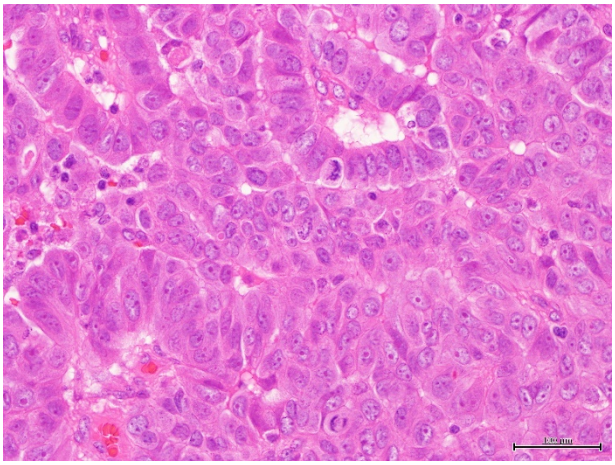


(図 1) 経腟超音波検査



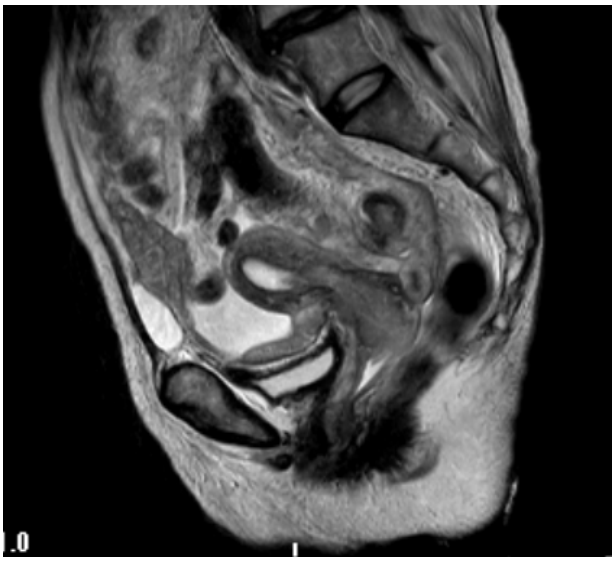
子宮頸部腫瘤とエコーフリースペースを認める。

（図 2）子宮頸部組織診　HE 染色　x400



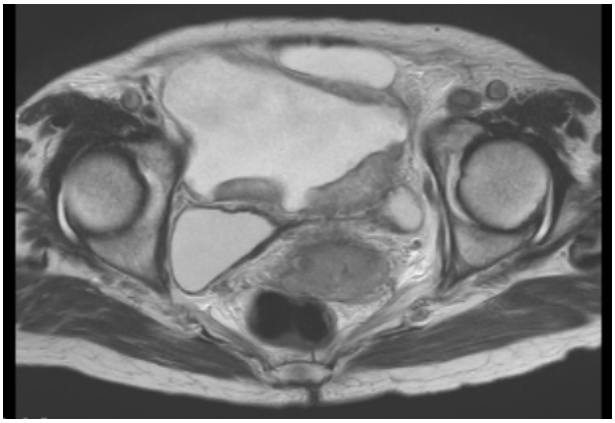
endocervical adenocarcinoma usual type

（図 3）　造影 MRI　T2 強調像　矢状断



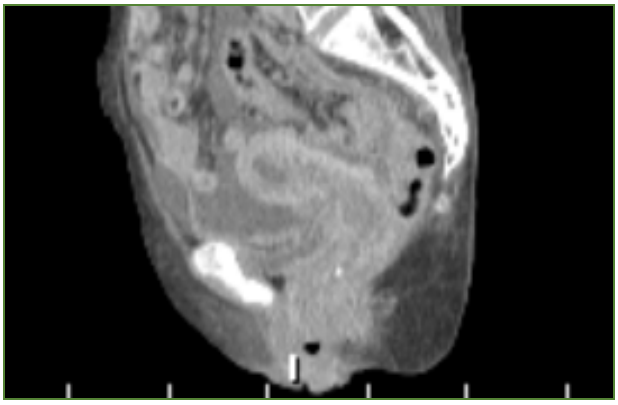
子宮頸部に腫瘤性病変を認める。

（図 4）造影 MRI　T2 強調像　水平断



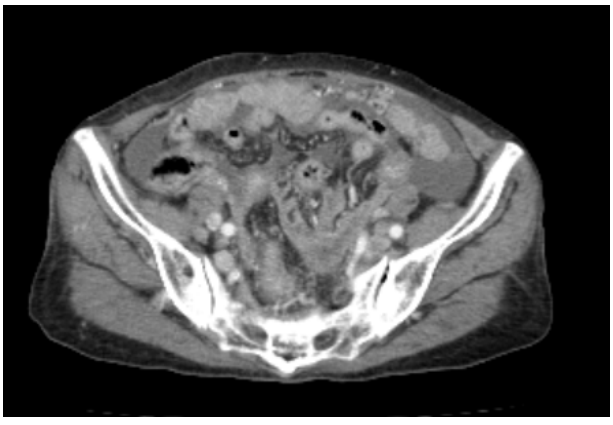
子宮傍組織への浸潤を認める。

（図 5）頚部～骨盤造影 CT　矢状断



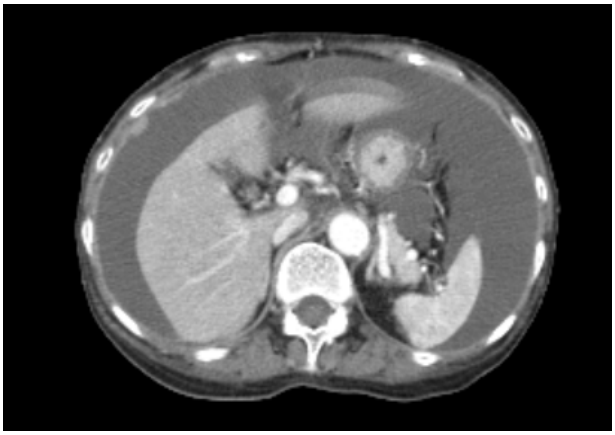
子宮頸部腫瘤を認める。

（図 6）頚部～骨盤造影 CT　水平断



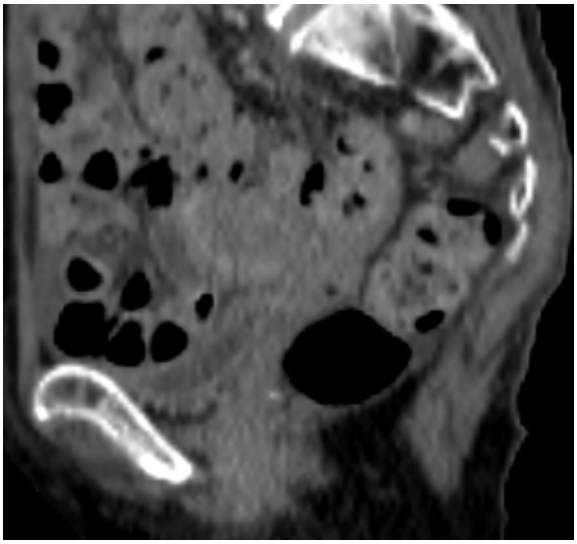
骨盤リンパ節腫大を認める。

（図 7）頚部～骨盤造影 CT　水平断



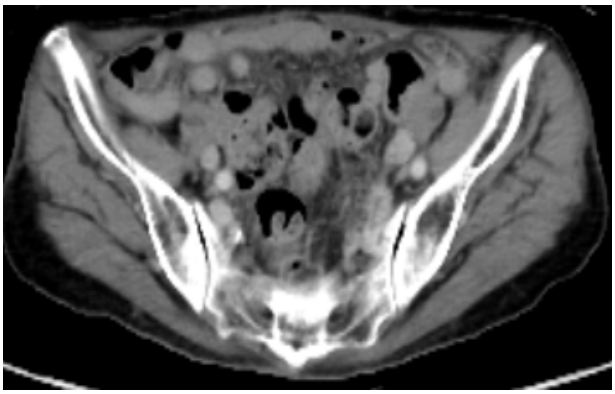
腹膜播種と腹水貯留を認める。

（図 8）頚部～骨盤造影 CT　矢状断



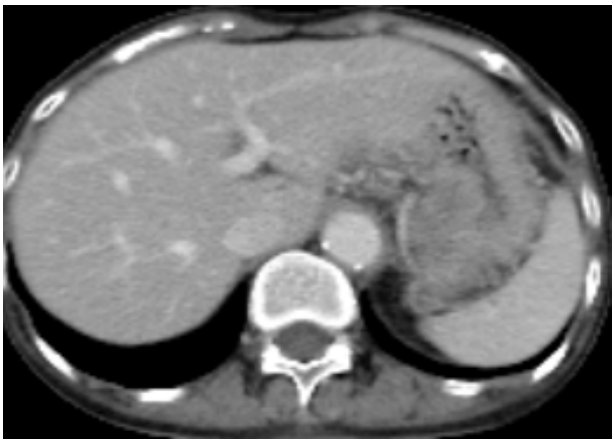
子宮頸部腫瘤の縮小を認める。

（図 9）頚部～骨盤造影 CT 水平断



骨盤リンパ節腫大の縮小を認める。

（図 10）頚部～骨盤造影 CT　水平断



腹水の減少と腹膜播種の縮小を認める。

〈参考文献〉

1）がん情報サービス：ganjoho.jp.
2) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al：Phase Ⅲ trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma：a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 27(28)：4649－4655 2009.
3) Tewari KS, Sill MW. Penson RT, et al：Bevacizumab for advanced cervical cancer：final overall survival and adverse event

analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial（Gynecologic Oncology Group 240）. Lancet 390（10103）: 1654－1663, 2017.
4) Enwere EK et al : Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pretreatment specimens of locally advanced cervical cancer. Mod Pathol 30 : 577-586, 2017.
5) Heeren AM, Punt S. Bleeker MC, el al : Prognostic effect of different PD-LI expression patterns in sqllamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. Mod Pathol 29（7）: 753-763, 2016.
6) Colombo N, et al: KETNOTE-826 Investigators Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 385: 1856-1867. 2021
7) Seoud, M.; Tjalma, W.A.; Ronsse, V. Cervical adenocarcinoma: Moving towards better prevention. Vaccine 29: 9148–9158. 2011
8) Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States— a 24-year population-based study. Gynecol Oncol 78:97–105. 2000
9) Yamauchi M, Fukuda T, Wada T et al. Comparison of outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in patients with surgically treated stage I–II cervical cancer. Mol Clin Oncol 2:518–524. 2014
10) Biewenga P, van d V, Mol BW et al. Prognostic model for survival in patients with early stage cervical cancer. Cancer 117:768–776. 2011
11) Khoja L, Butler MO, Kang SP, Ebbinghaus S, Joshua AM. Pembrolizumab. J Immunother Cancer 3:36. 2015
12) Powles T, Eder JP, Fine GD et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 515: 558–562. 2014
13) Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. Mol Cancer Ther 14:847–856. 2015
14) Carbognin L, Pilotto S, Milella M et al. Differential activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers. PLoS One 10:e0130142. 2015
15) Zhong R, Zhang Y, Chen D, Gao S, Han B, Zhong H. Single-cell RNA sequencing reveals cellular and molecular immune profile in a Pembrolizumab-responsive PD-L1-negative lung cancer. Cancer Immunol Immunother 70: 2261-2274. 2021
16) Callea M, Albiges L, Gupta M et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma. Cancer Immunol Res 3: 1158–1164. 2015
17) Lalani AA, et al. Differential expression of c-Met between primary and metastatic

sites in clear-cell renal cell carcinoma and its association with PD-L1 expression. Oncotarget 8: 103428-103436. 2017
18) Parvathareddy SK, et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic epithelial ovarian cancer and its clinic-pathological correlation. Sci Rep. 11: 3750. 2021
19) Tewari KS et al. Investigators for GOG Protocol 3016 and ENGOT Protocol En-Cx9: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 386: 544-555. 2022
20) 津村志保, 温泉川真由. 免疫チェックポイント阻害薬の使い方&irAE 対策 婦人科がん. 薬事 65: 1128-1132. 2023
21) O'Malley DM et al. Dual PD-1 and CTLA-4 Checkpoint Blockade Using Balstilimab and Zalifrelimab Combination as Second-Line Treatment for Advanced Cervical Cancer : An Open-Label Phase II Study. J Clin Oncol 40: 762-771. 2022
22) Coleman RL et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer （innovaTV 204／GOG-3023／ENGOT-cx6）: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 22: 609-619. 2021