

主論文の要旨

**Role of bevacizumab in neoadjuvant chemotherapy  
and its influence on microvessel density in rectal cancer**

直腸癌に対する術前補助化学療法における  
ベバシズマブの役割と腫瘍内微小血管密度への影響

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：榑野 正人 教授)

有元 淳記

## 【はじめに】

ベバシズマブ(Bev)は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGFを阻害することで腫瘍の血管新生を抑制し、抗腫瘍効果を発揮する。切除不能進行再発癌のみならず、近年は局所進行直腸癌や肝転移に対する術前補助化学療法(NAC)としても使用されているが、NACにおけるBev使用の意義はあきらかではない。また、癌の増殖には血管新生が必須とされ、腫瘍内微小血管(MV)増生は生存率悪化に関連すると考えられている。微小血管密度(MVD)は予後予測因子のみならず、治療効果を予測する因子となるとの報告も散見される。そこで本研究では、局所進行直腸癌に対するNACにおける、Bevの臨床病理学的影響を明らかにするとともに、腫瘍組織内MVに対するBevの影響を評価した。

## 【対象】

2008年8月から2012年11月の間に、49例の高度局所進行直腸癌に対し、オキサリプラチンベースのNAC後に根治切除術を施行した。このうち、Bevを使用し組織学的完全奏効(pCR)となった2例はMVの評価が不能なため除外し、47例を対象として後ろ向きに検討した。

NACの適応は、全身状態の保たれた高リスク直腸癌症例とし、MRI検査にて直腸間膜筋膜から1mm以内まで腫瘍が浸潤、間膜の脂肪織に5mm以上浸潤、cT4、N2以上のいずれかを満たすものとした。

## 【治療】

NACはXELOX、SOX、FOLFOXなどのオキサリプラチンをベースとした化学療法単独、またはBevを追加し施行した。創傷治癒阻害を考慮して最終サイクルではBev抜きとし、化学療法施行後に根治手術を施行した。Total mesorectal excision(TME)に加え、各症例必要に応じ、側方リンパ節郭清、自律神経や近接臓器の合併切除を行った。

## 【評価方法】

・客観的奏効率

MRI T2画像矢状断での腫瘍最大径を測定し、客観的奏効率を評価した。RESIST基準に基づきCRおよびPRを奏効例とし、SDおよびPDを非奏効例とした。

・組織学的奏効率

摘出標本の組織学的奏効の評価はTumor regression grade(TRG)に基づき行い、Grade3以上を奏効例とし、Grade2以下を非奏効例とした。

・微小血管数(MVC)および微小血管密度(MVD)

摘出組織の抗CD34抗体による免疫染色を施行し、腫瘍内の微小血管を染色した。腫瘍内の微小血管密度が高い領域3か所と、微小血管密度が低い領域3か所を選定し、各領域内の微小血管数(MVC)および微小血管密度(MVD)を測定した(Fig. 1)。MVD

は測定範囲面積における CD34 陽性面積の割合とした。6 か所全ての MVC の平均を MVC(all)、高密度領域 3 か所の MVC の平均を MVC(high)、6 か所の MVD の平均を MVD(all)、高密度領域 3 か所の MVD の平均を MVD(high)とした。

### 【結果】

・47 例の患者背景を (Table 1) に示す。Bev 併用群は 31 例 (66%)、Bev 非併用群は 16 例(34%)となり、2 群間で背景に有意な差は認めなかった。

・客観的奏効率は Bev 併用群で 64.5%となり、Bev 非併用群の 25.0%に比し有意に良好であった ( $p=0.015$ )。また腫瘍最大径も、Bev 併用群では非併用群よりも有意に縮小した ( $p=0.005$ ) (Table 2)。

・組織学的奏効率は、統計学的有意差はつかなかったものの ( $p=0.052$ )、Bev 併用群で 41.9%と、Bev 非併用群 12.5%に比べ良好であった (Table 2)。

・MVC および MVD は、Bev 併用群では非併用群よりも MVC(all)、MVC(high)、MVD(all)、MVD(high)の全てにおいて有意に低下した (Fig.2)。

・組織学的奏効例と非奏効例とをそれぞれ検討すると、組織学的奏効例においては、Bev 併用群では Bev 非併用群と比較して MVC(high)および MVD(high)が有意に低下した。また組織学的非奏効例では、MVC(all)、MVC(high)、MVD(all)、MVD(high)の全てにおいて有意に低下した。組織学的奏効の有無に関わらず、Bev 併用群で MV が抑制される事が示された (Table 3)。

### 【考察】

進行再発大腸癌に対する治療では、大規模無作為化試験にて Bev の有効性が示されており、一次治療での奏効率は 19-47%、二次治療においても 5.4-22.7%とされている。一方、ステージ II, III 結腸癌の術後補助化学療法においては、Bev の有効性は否定的とされている。術前化学療法についてはこれまでほとんど評価されておらず、今回、局所進行直腸癌に対する術前化学療法における Bev の有効性を検討した。

客観的奏効率は Bev 併用群では 64.5%と、Bev 非併用群に比し有意に高くなった ( $p=0.015$ )。また、組織学的奏効率は 41.9%で、統計学的有意差はなかったものの非併用群より良好であった ( $p=0.052$ )。局所進行直腸癌では、狭い骨盤内での手術となるため、術前化学療法による腫瘍径の縮小は手術根治性を高める事につながる。そのため、Bev による高い客観的奏効率と腫瘍径の縮小は大きな意義を持つ。

また Bev 併用群では有意な MVD の低下を認めた。MVD は転移や浸潤を促進する血管新生の代用マーカーとみなされている。Bev による MVD の低下は、癌の悪性度を下げて転移を抑制し、長期予後改善をもたらす可能性がある。

### 【結語】

局所進行直腸癌に対する術前化学療法における Bev の有効性と、腫瘍組織内における MVD 抑制が示された。長期予後の改善を評価するには、さらなる経過観察と、よ

り大規模な前向き検討が必要である。