

《症例報告》

Pembrolizumab が著効し、臍頭十二指腸切除術、
門脈合併切除にて pCR を確認した切除不能胃癌の1例

山井礼道¹⁾、清水茂翔¹⁾、南城和正¹⁾、溝渕海¹⁾、行重佐和香¹⁾、植田康司¹⁾、
岩部純¹⁾、松岡永¹⁾、甫喜本憲弘¹⁾、近森文夫¹⁾、大西一久¹⁾、谷田信行¹⁾、
窪田綾子²⁾、内多訓久²⁾、岡崎三千代²⁾、頼田顕辞³⁾

要旨：【はじめに】近年、免疫チェックポイント阻害剤（以後、ICI）が癌治療の一翼を担うようになった。ICI が著効した胃癌患者に対して臍頭十二指腸切除術を行い、完全奏功を確認した一例を経験したので報告する【症例】60歳代男性。腹部膨満感を主訴に当院受診。精査の結果、局所進行胃癌（LD Type2 T4bN2M0 c-Stage IV a）であった。多数の著名に腫大したリンパ節を認めたため、術前化学療法の方針となった。SOX 療法、Ramucirumab + Paclitaxel 療法を行うも病勢が増大し、切除不能となった。MSI 検査にて MSI-high であったことから、Pembrolizumab を投与、画像上は完全奏功となった。ICI が著効した症例での原発巣評価は経験が無く、腫瘍遺残が否定出来ず、臍頭十二指腸切除、門脈合併切除、リンパ節郭清を施行した。病理組織検査で腫瘍細胞は認めず、化学療法の効果判定は Grade 3 であった。術後2年以上経過するが再発は無く経過良好である。

Key word：進行胃癌、完全奏功、Pembrolizumab、臍頭十二指腸切除、化学療法

はじめに

免疫チェックポイント阻害剤（以後、ICI）が癌治療の選択肢となり、多種の癌で治療コンセプトが大きく変わってきている。切除不能胃癌を対象に Nivolumab の有効性を検証した ATTRACTION-2 試験では全生存期間の延長や無増悪生存期間の延長を認めた¹⁾。また、胃癌を含む MSI-high 固形癌を対象に Pembrolizumab の有効性を検証した KEYNOTE-158 試験でも良好な全生存期間と無増悪生存期間を認め、胃癌における ICI の有効性が証明され、胃癌の標準治療に組み込まれた²⁾。しかし、完全奏功例についての経過、詳細は不明な点が多い。今回、術前化学療法に奏功せず、切除不能となった局所進行胃癌に対して Pembrolizumab の投与を行い、病理学的完全奏功を得た症例を経験したので報告する。

症例

67歳男性。腹部膨満感を主訴に当院受診。腹部は軟で圧痛なし。体表のリンパ節腫大はなし。血液検査では特記事項無く、腫瘍マーカーは CEA が 9.9ng/mL と上昇、CA19-9 は 2.00U/ml 以下と正常であった。

上部消化管内視鏡検査（初診時）：前庭部に全周性で周堤の保たれた Type2 腫瘍を認めた。（図1）十二指腸に一部浸潤を認めた。

生検結果では低分化型腺癌を中心に中分化型から高分化型腺癌を認めた。

CT 検査（初診時）：胃前庭部から幽門輪に全周性の壁肥厚を認め、幽門輪周囲では臍と胃壁の境界が失われていた。また、幽門下ならびに幽門上リンパ節で 10 mm を超えるリンパ節腫大を複数個認めた。肺、肝に腫瘍影は認めなかった。胃癌臍浸潤ならびにリンパ節転移と考えた。

¹⁾ 高知赤十字病院 外科

²⁾ 〃 消化器内科

³⁾ 〃 病理診断科部

経過

臨床的に T4bN2M0 stage IV a で臍浸潤，多数のリンパ節転移が疑われ，術前化学療法の方針とした．SOX 療法を 1 コース施行するも施行中の造影 CT 検査でリンパ節の増大，腫瘍マーカーの増加を認めた．化学療法を変更し，Ramcirumab+Paclitaxel 療法を 3 コース施行するも腫瘍マーカーはさらに増加し，腫大リンパ節は増大し，増加も認めた．#16b1 リンパ節腫大も出現したことから切除不能と考えた．切除不能と判断したため，MSI 検査を行ったところ，MSI-high であっ

た．Pembrolizumab を投与し，2 コース投与後の造影 CT 検査で病変はほぼ消失していた．さらに 3 コース投与後の造影 CT 検査でも病変は消失したままで，上部消化管内視鏡検査でも病変は癒痕化し，生検結果でも腫瘍細胞は認めなかった．

上部消化管内視鏡検査（Pembrolizumab 2 コース投与後）：前庭部に全周性の周堤を認めるも，粘膜面は保たれ，良性の壁肥厚が疑われた．

CT 検査（Pembrolizumab 2 コース投与後）：胃前庭部から幽門輪に軽度の壁肥厚を認めるも，初診時に認めた有意に腫大したリンパ節は消失していた．

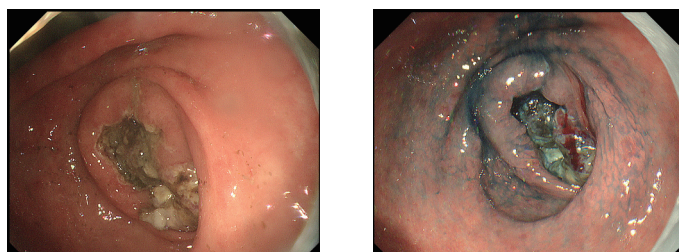


図 1：初診時の上部消化管内視鏡検査

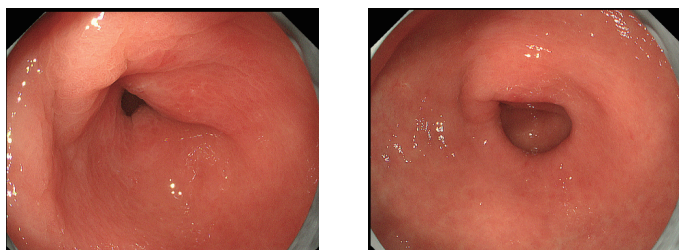


図 2：Pembrolizumab 2 コース投与後の上部消化管内視鏡検査

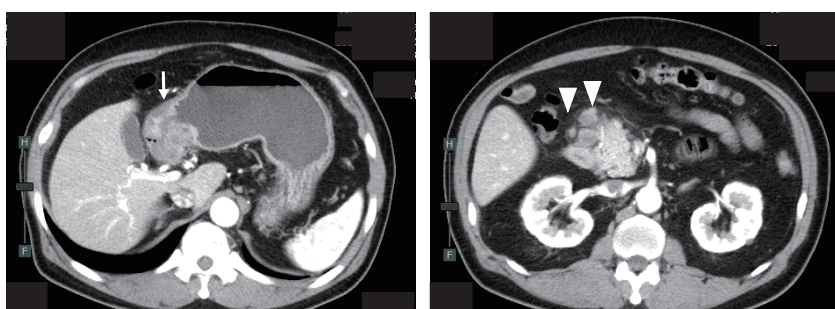


図 3：初診時の腹部 CT 検査

左) 矢印：前庭部の著名な壁肥厚を認めた，右) 矢印：腫大したリンパ節

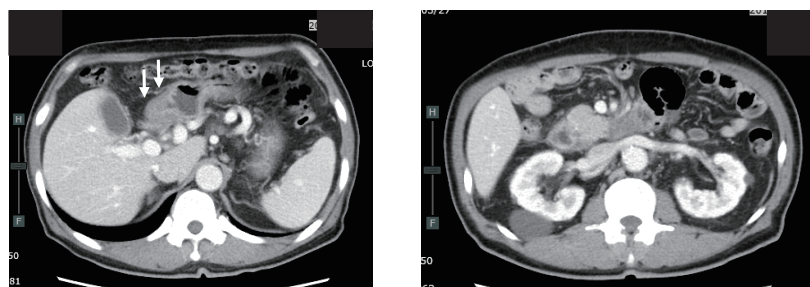


図 4：Pembrolizumab 2 コース投与後の腹部 CT 検査

左) 矢印：前庭部の肥厚は改善していた

画像上はCRと考え、ICIを継続するか、原発巣での腫瘍遺残を考え切除を行うかについてカンファレンスを行った。カンファレンスではPembrolizumabは保険収載からも期間が短い新規薬剤で過去の投与後に切除を行った症例報告も無く、病巣が遺残している可能性は否定出来ず、切除を勧めたほうが良いとの結論になった。インフォームドコンセントを行った結果、切除を希望されたので、初診から10ヶ月後に臍頭十二指腸切除、D2リンパ節郭清、門脈合併切除、大伏在静脈再建を施行した（縮小した#16リンパ節を含め、領域外リンパ節は郭清しない方針であった）。Clavien-Dindo分類におけるGradeⅢaの胆汁漏を認めたが、保存的に改善し術後31病日に退院した。病理組織検査で腫瘍細胞は認めなかった。8個のリンパ節は壊死に陥っていたが、腫瘍細胞は認めず、転移リンパ節であったと推測された。また、門脈壁を外側から圧排し、門脈内部に突出した腫瘍も転移したリンパ節と考えられた。化学療法の効果判定はGrade3であった。術後、6コースのPembrolizumab投与を行ったが、胆管炎のために中止となった。現在まで2年以上経過するが再発無く経過良好である。

考察

Pembrolizumabは癌免疫療法で使用されるヒト型モノクローナル抗体で、活性化T細胞の表面に発現する受容体であるPD-1（Program death-1）を阻害する薬剤である⁴⁾。本邦では2016年根治切除不能な悪性黒色腫で保険収載となった。また、MSI-high固形癌を対象にしたKEYNOTE-158試験でMSI-high固形癌の良好な全生存期間と無増悪生存期間を認めたことから、癌腫に関わらないMSI-high固形癌の治療薬として保険収載となった。この臨床試験では胃癌患者も対象に含まれ、MSI-high胃癌においても良好な成績であった²⁾。胃癌に対する癌免疫療法では切除不能胃癌を対象にした第Ⅲ層比較試験のATTRACTION-2試験が既によく知られており、Nivolumab投与患者の全生存期間の延長や無増悪生存期間の延長を認め、標準治療としてガイドラインに掲載された^{2,3)}。Attraction-2の2年経過観察でCRが得られた患者の生存期間中央値は26.6ヶ月で、良好な成績が報告された。しかし、CR後の再燃症例もあり、その詳細はまだ報告されてい

ない¹⁾。

Conversion surgeryは切除不能癌に対して化学療法を施行し、奏功した結果、根治切除可能と判断した症例に手術を行う治療戦略である。切除可能な患者に対して計画的に行う術前化学療法とは異なる⁵⁾。Conversion surgeryの報告では、切除後の標本で原発巣にのみ腫瘍が遺残していた報告もあり、手術が化学療法を補完し根治治療を完遂する意味合いでもある^{6,7)}。化学療法等が奏功した場合に、病理学的な完全奏功を確認するには外科的切除しかなく、そのため、結果的に外科的切除を検討せざるを得ないことが多い。

癌治療におけるICIは不明な点が多く、Conversion surgeryを考え、ICIが投与されることは無い。しかし、近年、切除不能進行胃癌に対してNivolumab投与後に切除を行い、Conversion surgeryとなった症例報告は散見されるようになっており、今後もこのような症例が増加してくることが推測される^{8,9)}。

本症例は初診時に#6, 8a, 14vリンパ節で10mmを超える腫大を認め、転移と考えた。腫瘍の隣浸潤ならびに#6リンパ節が隣へ節外浸潤を認めたことから臨床的にStageⅣaと診断し、術前化学療法を施行した。結果的に一次治療のSOX療法、二次治療のRamcirumab + Paclitaxel療法ともに奏功せず、病勢増悪を認めた。腫大したリンパ節の増加、リンパ節の門脈への節外浸潤、領域外リンパ節転移を認め、切除不能胃癌となった。MSI検査にてMSI-highと判明したことから、Prmbrorizumabを投与し、2コース終了時にはCT検査上での腫大リンパ節は消失していた。カンファレンスでは、病理学的完全奏功である可能性や手術侵襲が大きいことからConversion surgeryに消極的な意見と再燃した場合に外科的切除は困難な可能性が高く、かつ5-FU系、白金系とタキサン系抗癌剤に耐性を示していることから、後治療に期待出来ず、外科的切除を勧める意見があり、結果的には切除を勧めることとなった。切除標本では腫瘍細胞は認めず、切除することが最も良かったかどうかは更なる検証が必要と思われた。

胃癌患者におけるICI投与後の病理学的CR症例はNivolumab投与後の症例のみで、2例が報告されていた^{8,9)}。いずれも原発巣切除後の転移巣に対する投与で、原発巣を含めて切除した報告は無く、

Pembrolizumab 投与後の病理学的 CR 症例の報告も無かった。

Nivolumab 投与後の CR 症例のうち、1 例は CR 後も Nivolumab は継続投与されており、1 例では CR 後に投与は中断されている。

本症例は Pembrolizumab 投与前に腫大していた #16 リンパ節等は切除しておらず、組織学的治療効果判定も Grade 3 と著効していたが、患者に病状説明を行った上で術後も Pembrolizumab を継続投与した。結果的には胆管炎で 6 コースにて中止となった。

ICI 投与による CR 症例に対して、奏功する薬剤を継続投与すべきか、中止すべきか、また、原発巣等に腫瘍の遺残があることを考慮して Conversion 治療を遂行するかについては確固たる基準、方針が無いのが現状である。化学療法が著効した場合、Conversion surgery で根治性が向上することが報告されており、ICI でも Conversion surgery の概念が成立するかどうかについて、今後、明らかにされることが期待される。

を行った多発肝転移を伴う HER2 陽性胃癌の 2 例。癌と化学療法。44 (12) : 1662-1664, 2017

- 8) Namikawa T, et al.; Successful treatment of liver metastases arising from early gastric cancer achieved clinical complete response by nivolumab. Surg Case Rep; 4 (1) : 71, 2018.
- 9) Kashima S, et al.; Lymph node metastasis from gastroesophageal cancer successfully treated by nivolumab: A case report of a young patient. Front Oncol; 9: 1375, 2019.
- 1) Kang YK, et al.: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet; 390: 2461-2471, 2017.
- 2) Aurelien M, et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol; 38 (1) :
- 3) 胃癌治療ガイドライン医師用 2021 年 7 月改訂第 6 版. 日本胃癌学会. 金原出版社.
- 4) Blank C, et al.: PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. Cancer Res 2004; 64: 1140-1145, 2004.
- 5) Yoshida K, et al.; Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. Gastric Cancer; 19 (2) : 329-338, 2016.
- 6) 平井圭太郎, 他 : Virchow リンパ節, 傍大動脈リンパ節腫大を認めた進行胃癌に対し S-1 単独療法が著効した 1 例. 癌と化学療法. 37 (3) : 517-520, 2010
- 7) 小野秀高, 他 : 化学療法が著効し Conversion Therapy