

〈症例報告〉

Tumor mutational burden 高値を根拠に nivolumab 導入も hyper progressive disease に至った マイクロサテライト安定大腸癌の1例

堅田 洋佑, 永坂 岳司, 佐野 史典, 谷岡 洋亮, 岡脇 誠, 山村 真弘, 山口 佳之

川崎医科大学臨床腫瘍学

抄録 がん遺伝子パネル検査は、次世代シーケンサーにより多数のがん関連遺伝子を網羅的に検索し、検出された遺伝子変異に対する治療による恩恵を受ける可能性のある患者を特定するためのコンパニオン診断である。今回我々は FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルにて tumor mutational burden 高値 (TMB-high) が判明し、nivolumab 導入に至ったマイクロサテライト安定大腸癌の一例を経験したので報告する。

症例は50代男性。20XX年10月に倦怠感、心窩部痛を主訴に来院し、S状結腸癌 cT3cN3cH3cM1b (多発肺, 肝), cStage IV B, *RAS-BRAF* 遺伝子変異陰性と診断された。標準治療及び臨床試験参加を含め、一次治療から五次治療を行い、六次治療導入時に microsatellite instability (MSI) 検査及びがん遺伝子パネル検査を行ったところ、MSI は陰性であったが TMB-high と判定されたため、nivolumab の臨床試験に参加した。しかし、nivolumab 単剤投与1コース施行後に急速な肝転移の増大と肝不全を認め、nivolumab 開始から約2か月後に永眠された。後方視解析により、本患者は nivolumab により hyper progressive disease (HPD) が誘導されたと考えられた。本症例は、がん遺伝子パネル検査施行時期がやや遅れたことは否めないが、結果的には、この検査施行時期がやや遅れたことが、余命延長に寄与している。このように、新規薬剤への適応参加が必ずしも期待される結果に至らないことを理解して、がん遺伝子パネル検査を行う必要がある。

doi:10.11482/KMJ-J202147061 (令和3年2月5日受理)

キーワード：がん遺伝子パネル検査, Tumor mutational burden, 大腸癌,
Nivolumab, Hyper progressive disease

緒言

がん遺伝子パネル検査は、次世代シーケンサーにより多数のがん関連遺伝子を網羅的に検索し、検出された遺伝子変異に基づいた治療を患者に提供するためのコンパニオン診断である。標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が

終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）を対象に、2019年5月19日から FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルと、OncoGuide NCC オンコパネルシステムが保険適応となっている。今回我々は六次化学療法中に FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルにて tumor mutational burden 高値 (TMB-high)

別刷請求先

堅田 洋佑

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学臨床腫瘍学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (464) 1134

Eメール：katata@med.kawasaki-m.ac.jp

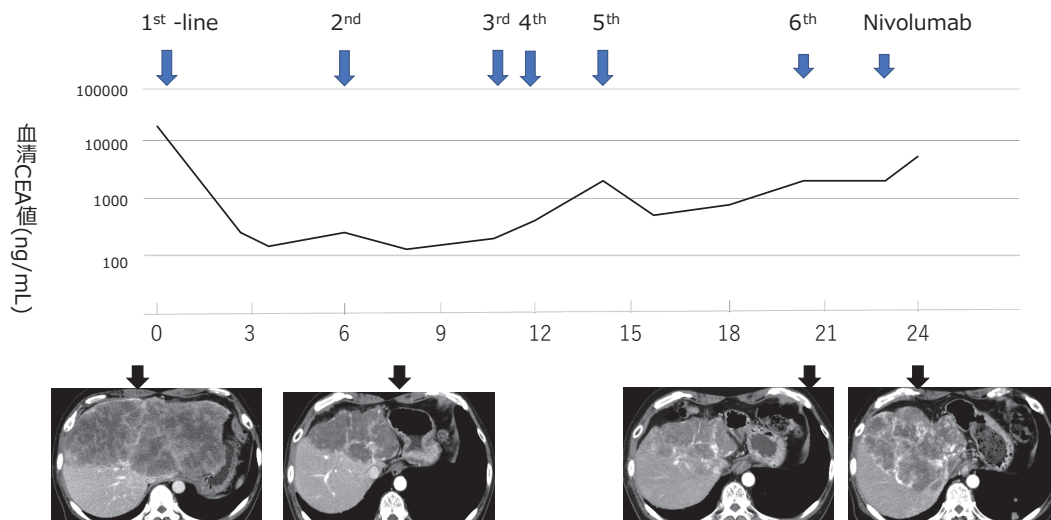


図1 治療経過における CEA 値及び CT 画像

が判明し、治験参加を経て、nivolumab 導入を行なったが、hyper progressive disease (HPD) を誘発し、結果的に予後不良な転機を呈した大腸癌の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳代男性

既往歴：パニック障害（40歳代で発症，治療開始時無治療）

生活歴：喫煙：なし 飲酒：機会飲酒

その他：アレルギーなど特記事項なし

現病歴：20XX 年 9 月頃から倦怠感，心窩部痛が出現し，近医受診。CT にて多発肺腫瘍，多発肝腫瘍，多発傍大動脈リンパ節腫大と，S 状結腸壁肥厚を認め当院へ紹介。下部消化管内視鏡検査にて S 状結腸に 3/4 周性の 2 型病変を認め，同部位の生検で高分化型腺癌の所見を認めたため，S 状結腸癌 cT3N3M1b stage IV B と診断した。腸閉塞症状を認めず，肝転移が著明で *RAS-BRAF* 遺伝子変異は認めなかったことから化学療法による治療を優先する方針とし，一次治療として FOLFOX + panitumumab（抗 EGFR 抗体）療法を開始した。治療経過を図 1 に示す。一次治療開始後，速やかに発熱や心窩部痛は消失し，LDH や CEA の低下

も認めた。6 コース後の胸腹部造影 CT 検査では，原発巣の壁肥厚の改善，傍大動脈リンパ節の縮小，多発肺転移と肝転移の縮小と，部分奏効（PR）を認めた。しかし，20XX+1 年 3 月の CT 検査にて傍大動脈リンパ節転移の再増大を認め，臨床的増悪（PD）と判断，治療変更を行なった。大腸癌治療ガイドライン¹⁾上では，FOLFIRI + 抗 VEGF 抗体療法が推奨されるが，本症例は，response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 基準を満たさない臨床的 PD でもあったため，病勢進行後の panitumumab 継続の意義を見る panitumumab beyond progression 試験に患者の同意を得て参加し，二次治療として FOLFIRI + panitumumab 療法を選択した。二次治療 3 コース後の CT では，原発や多発肝転移，肺転移，傍大動脈リンパ節転移の増大無く病勢安定（SD）と判断し継続したが，10 コース後の CT 検査にて傍大動脈リンパ節転移の再増大を認め，また，皮疹などの副作用もあり，不耐と判断し，三次治療として regorafenib（80 mg/day）を開始した。Regorafenib 1 コース day21 に Grade 3 の手足症候群を認めたため不耐と判断し，四次治療として trifluridine/tipiracil hydrochloride 療法を開始した。Trifluridine/tipiracil hydrochloride 療法 2

コース後の胸腹部骨盤造影 CT 検査にて肝転移や肺転移の増大を認めたため, PD と判断し, 五次治療として irinotecan + bevacizumab 療法を開始したが, 14コース後の CT 検査にて肺転移の増大を認めた. このため, 六次治療として FOLFOX 療法の再導入を行いつつ, 患者の同意を得て, microsatellite instability (MSI) 検査および FoundationOne CDx によるがん遺伝子パネル検査を行った. MSI 検査では MSI-high を認めなかったが, FoundationOne CDx では, 治療標的となり得る特定の遺伝子変異は認めなかったものの, 18変異/百万塩基と TMB-high であった. エキスパートパネルにて, 臨床治験参加の可能性の提示を受け, 患者の臨床治験参加の意思の確認及び同意を得て, TMB-high 癌に対する nivolumab 治療の治験に参加した. 治験担当病院は遠方であることから, 当院では治験治療以外の薬剤処方や症状緩和を継続することとなった.

臨床治験参加前身体所見: ECOG PS 1, 身長 160.8 cm, 体重 66.8 kg, 血圧 128/75 mmHg, 脈拍 79 回/分, 体温 36.6 度, 呼吸数 16 回/分, SpO2 99% (room air), 眼瞼結膜 蒼白様, 眼球結膜 黄染なし, 心音肺音異常なし, 腹部 平坦, 軟, 腸雑音正常, 右肋骨弓下二横指まで肝を触れる, 圧痛なし, 下腿浮腫無し, 皮膚に明らかな皮疹なし

主要な検査所見: 表 1 に示す. 肝転移によると思われる γ -GTP と ALP, LDH 高値を認める. ALB は低下しているが, 凝固の延長や血小板減少なく T-Bil も正常値であり, 肝機能低下よりも化学療法などによる栄養状態の低下が主体と考えられた.

主要な画像所見: 胸腹部骨盤造影 CT 検査: 肝臓には多発する低吸収の結節を認め, 造影では結節辺縁の造影効果を認める. 両側肺野には数ミリの多発小結節を認める. 傍大動脈リンパ節には 8-11mm 程度の腫大したリンパ節を複数認める.

臨床経過: Nivolumab 療法開始から19日後の当院定期受診の際に, 眼球結膜に黄疸を認め

表 1 試験前検査所見

血球		生化学	
WBC	$6.26 \times 10^3 / \mu\text{L}$	TP	5.9 g/dL
RBC	$3.36 \times 10^6 / \mu\text{L}$	ALB	3 g/dL
HGB	10.5 g/dL	AST	86 U/L
HCT	31.3 %	ALT	59 U/L
MCV	93.2 fL	LD	2232 U/L
PLT	$174 \times 10^3 / \mu\text{L}$	ALP	1036 U/L
電解質		γ -GT	384 U/L
Na	137 mEq/L	CK	153 U/L
K	4.2 mEq/L	CRE	0.53 mg/dL
Cl	104 mEq/L	UN	11.2 mg/dL
Ca	8.4 mEq/L	T-Bil	0.7 mg/dL
IP	2.4 mEq/L	凝固	
腫瘍マーカー		INR	0.89
CEA	3596 ng/mL	APTT	26.4 sec
CA19-9	388 U/mL	Fib	359 mg/dL

た. Lab data では, T-Bil 5.6 mg/dL, D-Bil 4.1 mg/dL, γ -GTP 641 U/L, ALP 2098 U/L, LDH 3328 U/L, AST 145 U/L, ALT 80 U/L と胆道障害が示唆された. しかし, 胸腹部骨盤単純 CT 検査では胆管拡張は目立たず, 急激な肝転移と肺転移の増大を認めるのみであり, 肝転移増大による肝胆道系の障害と肝不全と診断した. 入院加療を勧めたが, 患者の希望で通院による保存的治療となった. その 1 週間後には, T-Bil 21.7 mg/dL, D-Bil 16.2 mg/dL, γ -GTP 513 U/L, ALP 2650 U/L, LDH 3304 U/L, AST 404 U/L, ALT 223 U/L とさらなる胆道障害及び肝機能障害の増悪を認めた. 胸腹部骨盤単純 CT 検査では, 肝転移の増悪を認めたが, 胆管拡張は目立たず, 胆道ドレナージの適応外であった. 入院加療を開始し, nivolumab による肝障害も考慮してプレドニゾン換算で 2 mg/mg/kg のステロイド治療も直ちに行ったが, 肝不全は改善することなく, 入院後 30日目 (化学療法開始から24ヵ月) に永眠された.

考 察

がん遺伝子パネル検査により, マイクロサテライト安定 (microsatellite stable; MSS) 大腸癌に TMB-high を認めたため, nivolumab を導入した症例である. Nivolumab などの免疫

チェックポイント阻害薬 (immuno-checkpoint inhibitor; ICI) 単剤は、これまで MSI-high を有する固形癌に対して有効性が示されていたが²⁾、MSS 大腸癌に対する ICI 単剤の治療効果は乏しいのが現状であった。しかし、この MSI による絞り込みは十分ではないことが指摘されている。ICI の一つである pembrolizumab が切除不能胃癌に対する治療として Food and Drug Administration (FDA) から承認を受けた報告³⁾によれば、pembrolizumab 奏効例は、MSI-High 胃癌 7 例中 4 例 (57%)、MSS 胃癌 167 例中 15 例 (9%) と、確かに MSI-High 胃癌症例に奏効比率は高かった。しかし MSI-High の頻度はがん腫によって異なるものの、ほぼ 10% 未満であり、奏効実数で示すと、MSS 胃癌では 15 例、MSI-High 胃癌では 4 例となり、実奏効例数は MSS 胃癌のほうが明らかに MSI-High 胃癌より多くなる。これを pembrolizumab 奏効例に絞り、比率を示すと、pembrolizumab 奏効例 19 例中 15 例 (79%) が MSS 胃癌となる。すなわち、MSI だけによる pembrolizumab 適応症例のふり分けでは、pembrolizumab の奏効が期待される 80% を除外してしまうことになる。この問題を解決するために、TMB を測定し ICI に対する biomarker としての探索が行われている。直近では、がんゲノムマーカーパネルである FoundationOne CDx による TMB 測定結果と ICI 治療との関連が報告され⁴⁾、TMB-high 腫瘍に対する pembrolizumab の有効性が示唆された。これらの結果から、米国では 10 変異/百万塩基以上の固形がんを対象に pembrolizumab が FDA によって 2020 年 6 月に承認されている。よって国内でも TMB-high 腫瘍に対し、pembrolizumab と同様の作用機序を持つ nivolumab の臨床治験が開始され、本症例も参加した。

がん遺伝子パネル検査を行う時期については「標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者 (終了が見込まれる者を含む)」とされているが、個々の癌腫において標準治療の終了がどの治療レジメンまでを指すのか

具体的な言及はなかった。転移・再発大腸癌への標準的な化学療法は、近年まで FOLFOX、FOLFIRI、抗 EGFR 抗体薬、VEGF 阻害薬に限られていたが、2013 年の CORRECT 試験⁵⁾、2015 年の RECURSE 試験⁶⁾にて、それぞれ regorafenib、trifluridine/tipiracil hydrochloride が三次治療以降でプラセボに対する生存期間の優越性を示し保険適応となり大腸癌治療ガイドライン¹⁾においても推奨されている。しかし奏効率は約 1% と非常に低く、無増悪生存期間中央値も約 2 ヶ月と短い期間であり、これらの治療終了時までがん遺伝子パネル検査を施行できない場合、治療中に状態が悪化し検査を受けられない患者が増加することとなる。この問題に関して、大腸癌においては 2020 年 9 月に大腸癌研究会より、「二次治療開始から後方ライン治療移行までの間に実施することが望ましい」とコメント⁷⁾されている。

本症例は、MSI 検査では ICI の適応外である MSS と判定されたが、がん遺伝子パネル検査にて TMB-high と診断され、ICI 治療に至ることができたが、ICI 投与後に急速に腫瘍増大を認め不幸な転帰を経た。ICI 治療では、投与後に免疫療法によって活性化されたリンパ球が腫瘍に集簇し、まるで増悪したかのように腫瘍が大きくなる現象 (pseudo progression) を呈することが知られている。pseudo progression の場合、時間経過とともに腫瘍縮小などの奏効が認められる。その一方で、hyper progressive disease (HPD) という現象を ICI は誘導することも知られており、HPD を呈した患者群が予後不良であることも報告されている⁸⁾。本症例は、経過から、ICI 投与後に腫瘍増大を来とし、結果的に不幸な転帰を認めている。HPD の定義は、腫瘍増大速度 (tumor growth kinetics; TKG)、腫瘍増大率 (tumor growth rate; TGR)、治療打ち切りまでの期間 (time to treatment failure; TTF) など様々な指標があるが⁹⁾、本症例では、TGR を用い、HPD の定義を満たすかどうか算出を行なった (図 2)⁸⁾。Nivolumab 投与前における TGR は 7.5% (TGR reference; TGR REF) と

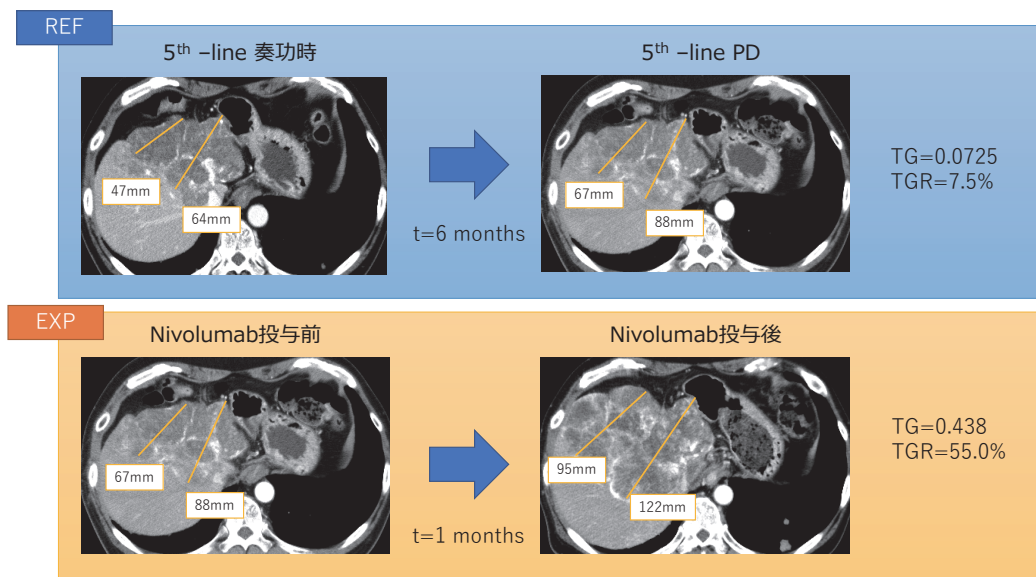


図2 Tumor Growth Rate の算出

Hyper Progressive Disease (HPD) の判定を行うために、Nivolumab 投与 (Experience; EXP) と Nivolumab 投与前 (Reference; REF, 本症例では 5 次治療 [5th-line] における奏効時から増悪 [PD] に至るまで) の Tumor Growth (TG) と Tumor Growth Rate (TGR) の算出を行った。TG と TGR は以下の計算式で算出している。

Tumor Growth (TG) = $3 \log (D_t/D_0)/t$

TGR = $100 [\exp (TG)-1]$

t は腫瘍の画像評価を行った期間 (月) を示す。

D_t は EXP における RECIST による評価病変の長径和を表し、 D_0 は REF における RECIST による評価病変の長径和を表す。

算出され、nivolumab 投与後は 55.0% と算出された (TGR experience; TGR EXP)。HPD は、 $TGR\ EXP > 2 \times (TGR\ REF)$ と定義されるため、本症例は HPD の条件を満たす。nivolumab 投与時における正常残肝量がないため、pseudo progression に耐えられず、肝不全を来した可能性もあるため、正常残肝量がより多い時期に nivolumab 投与可能なら肝不全を回避できていたかもしれない。しかし、残肝量が十分な時期でも HPD であった場合は同じような転帰をたどったと考えられる。

本症例は、nivolumab 投与後 2 ヶ月で不幸な転帰となり、画像および経過から HPD であった。経過から、がん遺伝子パネル検査施行時期がやや遅れたことは否めないが、結果的には、この検査施行時期がやや遅れたことが、余命延長に寄与している可能性も考えられた。このように、新規薬剤への適応参加が必ずしも期待される結果に至らないことを理解して、がん遺伝

子パネル検査を行う必要がある。

著者の利益相反開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし

引用文献

- 1) [http://www.jscrc.jp/guideline/2019/particular.html\(2020.12.1\)](http://www.jscrc.jp/guideline/2019/particular.html(2020.12.1)).
- 2) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, *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.* 2020; 38: 1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.
- 3) Fashoyin-Aje L, Donoghue M, Chen H, He K, Veeraraghavan J, Goldberg KB, Keegan P, McKee AE, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Recurrent Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Expressing PD-L1. *Oncologist.* 2019; 24: 103-109. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0221.

- 4) [https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Association-of-tumor-mutational-burden-with-outcomes-in-patients-with-select-advanced-solid-tumors-treated-with-pembrolizumab-in-KEYNOTE-158\(2020.12.1\)](https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Association-of-tumor-mutational-burden-with-outcomes-in-patients-with-select-advanced-solid-tumors-treated-with-pembrolizumab-in-KEYNOTE-158(2020.12.1)).
- 5) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, *et al.*: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 303-312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
- 6) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, *et al.*: Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1909-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1414325.
- 7) [http://www.jscrr.jp/guideline/news/202009_02.html\(2020.12.1\)](http://www.jscrr.jp/guideline/news/202009_02.html(2020.12.1)).
- 8) Champiat S, Dercle L, Ammari S, *et al.*: Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017; 23: 1920-1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- 9) Kim CG, Kim KH, Pyo KH, *et al.*: Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1104-1113. doi: 10.1093/annonc/mdz123.

〈Case Report〉

A case of unresectable microsatellite stable colon cancer with hyper progressive disease due to initiation of nivolumab based on the result as tumor mutational burden high

Yosuke KATATA, Takeshi NAGASAKA, Fuminori SANO, Hiroaki TANIOKA
Makoto OKAWAKI, Masahiro YAMAMURA, Yoshiyuki YAMAGUCHI

Department of Clinical Oncology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Cancer gene panel test is a companion diagnostic tool to identify the patients who will benefit from target therapies in relation to gene mutations detected by using next-generation sequencer procedures. Herein we report a case of microsatellite stable colorectal cancer who was diagnosed as tumor mutational burden-high by the Foundation One CDx, and thus, led to treat to nivolumab.

A male at his age 50s visited our hospital with a chief complaint of fatigue and epigastric pain, and was diagnosed with unresectable advanced sigmoid colon cancer; cStage IVB (cT3cN3cH3cM1b [multiple lung and liver metastases]). The primary tumor possessed neither RAS nor BRAF gene mutation. The patient was sequentially treated through the 1st -line to the 5th -line. At the start of the 6th -line, the Foundation One CDx as well as microsatellite instability (MSI) test was evaluated. The primary tumor possessed no MSI feature but tumor mutational burden (TMB)-high (18b/Mb). Thus, the patient enrolled a clinical trial of nivolumab and received nivolumab monotherapy. Unfortunately, he developed hyper progressive disease (HPD) and died 2 months after induction of nivolumab. In this case, the Foundation One CDx was performed a little later, but as a result, delay of this cancer gene panel test might had made his life the longer. In this way, it is necessary to carry out cancer gene panel tests with the understanding that participation in indications for new drugs does not always lead to the expected results.

(Accepted on February 5, 2021)

Key words : Cancer gene panel test, Tumor mutational burden, Colon cancer, Nivolumab, Hyper progressive disease

Corresponding author

Yosuke Katata

Department of Clinical Oncology, Kawasaki Medical
School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1194

E-mail : katata@med.kawasaki-m.ac.jp