

## 当科におけるマイクロサテライト不安定性検査とペムブロリズマブ投与の現況

長谷井稜子・松岡 敬典・入江 恭平・岡本 和浩  
依田 尚之・小川千加子・中村圭一郎・増山 寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

### Survey of microsatellite instability testing and pembrolizumab

Ryoko Hasei・Hirofumi Matsuoka・Kyohei Irie・Kazuhiro Okamoto  
Naoyuki Ida・Chikako Ogawa・Keiichiro Nakamura・Hisashi Masuyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

2018年12月、高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high; MSI-H) を有する固形癌に対して免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブが保険収載された。MSI-H症例は全固形癌の中で子宮体癌に最も多いと報告されている。そこで当科におけるMSI検査やペムブロリズマブ投与の現状、免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events; irAE) の発症について調査した。対象は、2018から2021年に化学療法後に増悪し、MSI検査を実施した婦人科癌患者とし、当院の倫理委員会の承認を得ておこなった。MSI検査提出数は65例であり、内訳は卵巣癌24例 (36.9%)、子宮体癌21例 (32.3%)、子宮頸癌18例 (27.7%)、外陰癌1例 (1.5%)、子宮癌肉腫1例 (1.5%)であった。陽性例は7例 (10.8%)であり、内訳は子宮体癌6/21例 (28.6%)、卵巣癌1/24例 (4.2%)であった。陽性7例中6例でペムブロリズマブが投与され、奏功は4/6例 (66.7%)、progression free survivalの中央値は24.5ヶ月 (3-37)であった。ペムブロリズマブ投与サイクル数の中央値は26サイクル (3-52)であった。投与継続中は3例、一時中止・再開は1例、中止は2例であった。3/6例でirAEを発症し、Grade2が1例 (甲状腺機能亢進症)、Grade3が2例 (自己免疫性髄膜炎、自己免疫性肝炎)であり、Grade3のirAE発症例は2例ともペムブロリズマブ投与を中止した。MSI-H症例は子宮体癌で有意に多く、ペムブロリズマブ使用例では半数以上が奏功している。セカンドライン以降の化学療法の有効性が低い子宮体癌においては特に、ペムブロリズマブは有効な治療となり得るため、コンパニオン診断としてMSI検査を提出することは重要である。投与に際しては臓器非特異的なirAEが起り得るため、院内連携システムの構築が重要である。

In December 2018, pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor (ICI) targeting programmed death receptor-1 (PD-1), was approved for microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors. Endometrial cancer reportedly contains MSI-H more often (10-16%) than other solid tumors; explaining the increasing use of pembrolizumab in gynecologic cancers. However, ICIs is associated with immune-related adverse events (irAEs) that may be severe or fatal. We investigated MSI testing, pembrolizumab administration, and irAE in our hospital. Patients with gynecologic cancers who had progressed after chemotherapy in 2018-2021 and underwent MSI testing were included. We assessed 65 MSI testing, including 24 (36.9%) ovarian cancer, 21 (32.3%) endometrial cancer, 18 (27.7%) cervical cancer, one (1.5%) vulvar cancer, and one (1.5%) uterine carcinosarcoma. Of which, seven (10.8%) were positive (endometrial cancer, six [28.6%]; ovarian cancer, one [4.2%]). Pembrolizumab was administered to six patients. The response rate was 4/6 (66.7%). Progression free survival was 24.5 months (3-37 months). Three patients (50%) developed irAEs, one with Grade 2 (hyperthyroidism) and two with Grade 3 (autoimmune meningoencephalitis and autoimmune hepatitis). Both patients with Grade 3 irAE discontinued pembrolizumab. Although pembrolizumab is very effective in cases of MSI-H, irAEs may occur during administration; therefore, it is important to establish a hospital-based collaborative system for the use of ICIs.

キーワード：高頻度マイクロサテライト不安定性、ペムブロリズマブ、子宮体癌、卵巣癌、免疫関連有害事象  
Key words : microsatellite instability-high (MSI-H), pembrolizumab, endometrial cancer, ovarian cancer, immune-related Adverse Events (irAE)

### 緒 言

2018年12月、高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high; MSI-H) を有する固形癌に対して免疫チェックポイント阻害剤であるペムプロ

リズマブが保険収載された。本邦において、腫瘍の原発臓器や組織型に関わらず、特定の遺伝子検査の結果により抗腫瘍薬の保険適応が認められたのは、ペムブロリズマブが初めてである。MSI-H症例は全固形癌の中で子宮体癌に最も多い (10-16%) と報告されており<sup>1)</sup>、婦人

科癌領域においてペムプロリズマブの使用症例の増加が予想される。一方で免疫チェックポイント阻害剤には、従来の殺細胞性抗癌剤とは異なる機序で発生する免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events; irAE) が知られており<sup>2)</sup>、ときに重症化し致死的な場合もあるが、臓器横断的な特徴を有するため、産婦人科医のみでは対応に苦慮する場合がある。

婦人科癌領域におけるMSI検査の実施状況とペムプロリズマブ投与の有効性と安全性を検証するため、2018年以降の当科の現況を報告する。

## 方 法

2018から2021年に当科で化学療法をおこなった後に増悪し、MSI検査を実施した婦人科癌患者を対象とした。MSI検査提出基準は原則として、初回治療時の病理組織が提出可能な再発婦人科癌において、再発に対する化学療法施行後に増悪を確認した全症例とした。ただし明らかな全身状態不良な症例や、その時点でのPS 2以上の症例は除外とした。また、検査方法についてはMSI検査キット (FALCO) に提出した症例のみを対象とし、がん遺伝子パネル検査によってのみMSI-Hと判明した症例は除外した。評価項目として癌種別のMSI陽性率とMSI陽性例の全生存期間 (overall survival; OS)、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS)、irAEの発症の有無、ペムプロリズマブ投与サイクル数、転帰 (投与継続、休薬、中止) とした。患者背景として年齢、癌種、組織型、進行期、再発部位、ペムプロリズマブ投与

前の化学療法レジメン数を検討した。

本検討は診療録を用いて後方視的におこない、岡山大学倫理委員会の認可を受けて実施した。(研2205-009)

## 結 果

表1にMSI検査を提出した癌種とそれぞれの陽性率を示す。MSI検査提出数は65例であり、手術摘出組織が48例 (73.8%)、生検組織が17例 (26.2%) であった。内訳は卵巣癌24例 (36.9%)、子宮体癌21例 (32.3%)、子宮頸癌18例 (27.7%)、外陰癌1例 (1.5%)、子宮癌肉腫1例 (1.5%) であった。陽性例は7例 (10.8%) であり、内訳は子宮体癌が6/21例 (28.6%)、卵巣癌が1/24例 (4.2%) となり、子宮体癌でMSI陽性率が高い結果となった。

陽性7例中、投与中の化学療法が奏功している1例を除いた6例でペムプロリズマブが投与された。表2にペムプロリズマブを投与した6例の要約を示す。奏功は4/6例 (66.7%) であり、子宮体癌が3例、卵巣癌が1例であった (症例①, ②, ③, ⑤)。

奏功群と非奏功群を比較し、組織型や進行期に偏りはみとめられなかった。ペムプロリズマブ投与前の化学療法レジメン数の中央値は2レジメンであり、再発子宮体癌の化学療法の実施率が少ないことが窺えた。ペムプロリズマブ投与サイクル数の中央値は26サイクル (3-52) であった。投与継続中は3例、一時中止・再開は1例、中止は2例である。PFSの中央値 (mPFS) は24.5ヶ月 (3-37) であった。図1にペムプロリズマブを投与した6例の経過を示す。奏功している4例のうち、継続中の3例はいずれも長期投与している。それに対してMSI陰性例では観察期間における死亡転帰は39/58例 (67.2%) と高く、検査施行時点での残された治療選択肢が少ないため、急速に増悪している症例も散見された。

表1 MSI検査を提出した癌種と陽性率

癌種	MSI検査数	MSI陽性	MSI陽性率 (%)
子宮体癌	21	6	28.6
卵巣癌	24	1	4.2
子宮頸癌	18	0	0
外陰癌	1	0	0
子宮癌肉腫	1	0	0
計	65	7	10.8

表2 ペムプロリズマブを投与した6例の要約

症例	年齢	癌種	組織型	進行期	再発部位	ペムプロリズマブ投与前の化学療法レジメン数	ペムプロリズマブ投与サイクル	転帰	irAE	PFS (月)	OS (月)
①	66	子宮体癌	Undifferentiated	IVB	リンパ節 骨盤底	1	52	投与継続 PR	Grade2 甲状腺機能亢進症	37	38
②	58	子宮体癌	Clear cell carcinoma +Serosus carcinoma	III C1	リンパ節	2	49	投与継続 PR	なし	35	36
③	52	子宮体癌	Endometrioid Grade1	II	リンパ節 腹腔内 肝表面	2	5	irAEで中止 PR 縮小維持	Grade3 自己免疫性髄膜脳炎	32	32
④	47	子宮体癌	Endometrioid Grade1 (Lynch症候群確定)	IA	腔断端	1	27	中止→再開 PD→死亡	なし	12	34
⑤	50	卵巣癌	Clear cell carcinoma	IVB	リンパ節	3	25	継続 PR	なし	17	19
⑥	65	子宮体癌	Endometrioid Grade1	IA	腔断端	3	3	irAEで中止 PD→BSC	Grade3 自己免疫性肝炎	3	10

irAEを発症したのは3/6例(50%)であり、そのうち2例はGrade 3のirAE発症のため投与を中止している。以下にirAEを発症した3例について経過を述べる。

症例1はペムプロリズマブを2サイクル投与後にFT4, FT3の上昇がみとめられ、Grade 2の甲状腺機能亢進症と診断されたが、自然軽快し投与を再開、irAEの発症なく現在までに52サイクルの投与を継続し、無増悪生存を維持している。

症例3は子宮体癌再発に対しセカンドラインの化学療法で増悪後、ペムプロリズマブを投与開始し、4サイクル後のCTで病変の改善を認めた(図2)。5サイクル投与7日後に意識障害が出現し、緊急受診された。見当識が失われており、JCS I-3で直ちに神経内科に連絡した。髄液検査で単核球優位の細胞数、蛋白増加、頭部MRIで両側尾状核、左被殻、両側視床、中脳水道周囲にT2 FLAIR高信号、脳波で前頭部優位のびまん性徐波がみとめられ、Grade 3の自己免疫性髄膜脳炎と診断された。ステロイドパルス療法により意識障害は速やかに軽快し、後遺症は残らなかった(図3)。ペムプロリズマブの投与は中止とし、中止後29ヶ月経過するが、無治療で無増悪生存を維持している。

症例6では、ペムプロリズマブを2サイクル投与後か

症例

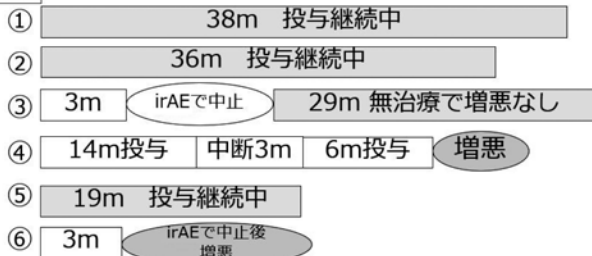


図1 ペムプロリズマブを投与した6例の経過

ら肝機能障害(ALT 275IU/L)をみとめ、Grade 3の自己免疫性肝炎と診断された。ペムプロリズマブの投与は中止した。その後、再度プラチナ製剤を含む化学療法を施行したが2ヶ月後にprogressive diseaseとなり、best supportive careに移行した。

考 案

二本鎖DNAの塩基配列はある一定の割合で複製時にエラーが起こる。細胞自体には恒常性の維持のため、塩基対のエラーを修復するMMR (mismatch repair) 機構が備わっている。MMR機構が低下している状態をdMMR (MMR deficient) と表現する。dMMRの状態では、マイクロサテライトの繰り返し配列にエラーが起こり、ゲノムの不安定を呈する。このように、dMMRによって生じたゲノムの不安定性をマイクロサテライト不安定性(MSI)といい、MSIが高頻度に認められる状態をMSI-Hという。

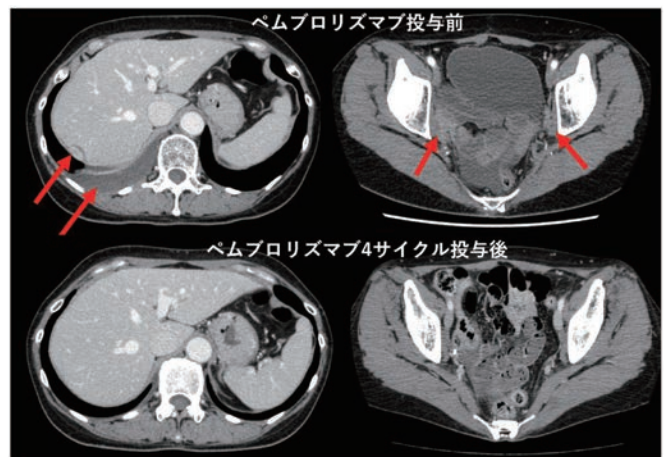


図2 症例3のペムプロリズマブ投与前後のCT比較  
ペムプロリズマブを4サイクル投与したところ、肝表の播種や胸水は消失し、骨盤リンパ節の縮小をみとめた。

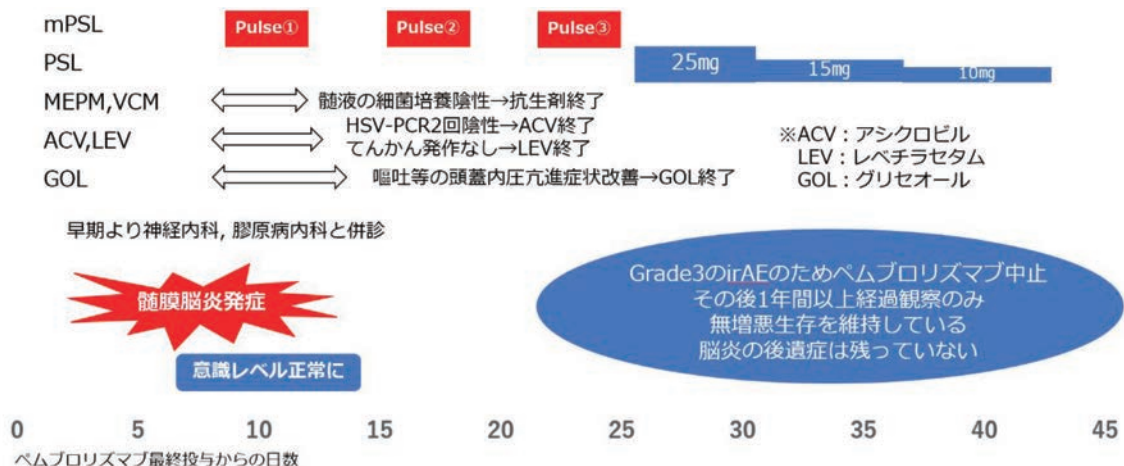


図3 症例3のirAEを発症した後の治療経過

MSI-Hの固形癌では、変異遺伝子がコードする異常タンパク質の発現により、ネオアンチゲンとしてCD8リンパ球などの免疫細胞の標的となりやすく、免疫チェックポイント阻害薬により癌の免疫逃避機構を解除することで、抗腫瘍効果を発揮するとされている<sup>1)</sup>。ある研究ではCD8が発現している患者の割合は、MSI陽性42人中23人(55%)、MSI陰性107人中30人(28%)とMSI陽性群において有意に高かった( $p=0.002$ )と報告される。また、PD-1が高発現している割合においても、MSI陽性42人中12人(29%)、MSI陰性107人中8人(7%)とMSI陽性群において有意に高く( $p=0.001$ )、抗PD-1抗体であるペムブロリズマブの投与はMSI-Hの固形癌において有用であるといえる<sup>3)</sup>。

癌種別のMSI-H陽性の頻度についての研究では、頻度の高い順に子宮体癌(16.9%)、小腸癌(8.6%)、胃がん(6.7%)、十二指腸癌(5.6%)、大腸癌(3.8%)となり、全固形癌の中で子宮体癌が最も高い結果であった。卵巣癌では2.22%、子宮頸癌では1.81%、子宮肉腫では0.89%であった<sup>1)</sup>。本検討においても、MSI-H陽性7例中6例が子宮体癌であった。

ペムブロリズマブ適応の根拠となった臨床試験KEYNOTE158では、標準的な化学療法歴のある切除不能な進行あるいは転移性のMSI-H/dMMRを有する、大腸癌以外の固形癌患者合計233名を対象にしており、ペムブロリズマブの奏功率は34.3%(80/233例)、mPFS 4.1ヶ月、OS 23.5ヶ月であった。婦人科癌は子宮体癌49例(21%)、卵巣癌15例(6.4%)が含まれており、子宮体癌における奏効率は57.1%(28/49例)、mPFS 25.7ヶ月、卵巣癌における奏効率は33.3%(5/15例)、mPFS 2.3ヶ月であり、他の癌腫と比較し子宮体癌における奏効率が高い結果となった<sup>4)</sup>。本検討ではペムブロリズマブが奏功したのは4例(66.7%)、mPFSは24.5ヶ月であり、現在も3例が投与継続しているため、PFSはさらに延長されると考える。子宮体癌においては5例中3例(60%)が奏功しており、先に示した研究の結果と一致する。セカンドライン以降の化学療法の有効性が低い子宮体癌においては特に、ペムブロリズマブは有効な治療であることがわかった。また、卵巣癌1例においても奏功を示し現在投与継続中であり、卵巣癌においても有効性が示された。MSI陰性例は選択可能なレジメンも少なく予後不良であり、MSI-H症例においてもペムブロリズマブを投与していなかった場合は同様に不良な予後になることが推測される。奏功が期待できる症例に対してペムブロリズマブを投与するためにも、癌種を問わず積極的にMSI検査を提出すべきと思われる。

免疫チェックポイント分子の阻害により、賦活化された免疫細胞が過剰に自己抗原に対する免疫の活性化を引き起こし、自己免疫疾患様の状態が生じる副作用

のことをirAEという<sup>2)</sup>。irAEの頻度は全Gradeで多い順に肝障害(16.6%)、甲状腺機能障害(14.4%)、間質性肺炎(4.5%)、腸炎(4.4%)、腎障害(2.4%)、infusion reaction(2.4%)であり、Grade 3以上で肝障害(5.1%)、腸炎(3.3%)、間質性肺疾患(1.6%)、腎障害(0.9%)である<sup>5)</sup>。今回irAEを発症したのは6例中3例(50%)であり、症例1はGrade 2の甲状腺機能亢進症を発症したが自然軽快し投与継続、症例3はGrade 3の自己免疫性髄膜脳炎、症例6はGrade 3の自己免疫性肝炎を発症し、ステロイドによる治療をおこない、ペムブロリズマブ投与は中止している。irAEの対応については、一部の神経毒性、血液毒性、心毒性を除きGrade 1のirAEでは慎重に副作用のモニタリングをしながら投与継続し、Grade 2では投与中断を考慮しステロイド投与をおこない、Grade 1まで回復すれば投与再開、Grade 3では一般的に投与中止し、高用量のステロイド投与(プレドニゾン1~2mg/kg/日またはメチルプレドニゾン1~2mg/kg/日)を開始し、少なくとも4~6週間にわたって漸減、Grade 4では投与は永久的に中止とされている<sup>2)</sup>。再投与に関してはエビデンスが確立していないのが現状であり、再投与をおこなった6123例のうち452例(7.4%)で奏功がみとめられ、452例中130例(28.8%)で初回投与時と同じirAEの再発がみとめられたという報告があり<sup>6)</sup>、本検討においても再投与はおこなわなかった。抗PD-1/抗PD-L1抗体における治療奏功と有害事象発生の関係を調べた研究では、奏功群351人中、irAE発症100人(28%)、非奏功群1396人中、irAE発症167人(12%)であり、irAE群はOS(全生存期間)が改善した(HR, 0.53; 95% CI, 0.43 to 0.66)<sup>7)</sup>。本検討の症例3はペムブロリズマブを5サイクル投与後に重篤なirAEを発症した例であるが、ペムブロリズマブ中止後も増悪なく長期間経過しており非常に奏功した例である。奏功している症例ほどirAE発症に注意すべきであり、免疫チェックポイントを投与している際は常にirAEの発症に留意し診療をおこなっていく必要がある。

最近の動向としては、婦人科癌領域においてもICIの適応は拡大してきている。2022年に発表されたKEYNOTE-775/309試験ではプラチナ製剤を含む化学療法歴のある進行・再発の子宮体癌患者を対象に、ペムブロリズマブ・レンバチニブ併用と単剤化学療法の比較試験がおこなわれ、有効性、安全性の検討がされた。その結果、MMRのプロファイリングに関わらず、化学療法群と比較してPFS、OSともに有意に延長した<sup>8)</sup>。この発表を受けて2022年2月より本邦では、子宮体癌に対してはMSI検査を未施行であっても、ペムブロリズマブ・レンバチニブ併用が使用可能となっている。MSI陽性例に対するペムブロリズマブ単剤投与とペムブロリズマブ・レンバチニブ併用投与の検討については発表されて

いないが、レンバチニブ併用療法における有害事象を考慮すると、実臨床においてMSI陽性例に対してはペムプロリズマブ単剤を選択する可能性もある。そのため、治療効果を予測する観点から、今後もMSI検査の重要性は変わらないものと考えられる。

## 結 語

MSI-H症例は子宮体癌で有意に多く、ペムプロリズマブ使用例では半数以上が奏功している。セカンドライン以降の化学療法の有効性が低い子宮体癌においては特に、ペムプロリズマブは有効であるといえる。irAEは非特異的に様々な病態を引き起こすため、診療科横断的に診療をおこなう必要がある。

## 文 献

- 1) Akagi K, Oki E, Taniguchi H, Nakatani K, Aoki D, Kuwata T, Yoshino T. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci* 2021; 112(3): 1105-1113.
- 2) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomasso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA. National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768.
- 3) Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Nakamura K, Ishibashi T, Sanuki K, Ono R, Sasamori H, Minamoto T, Iida K, Sultana R, Ishikawa N, Kyo S. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget* 2017; 9(5): 5652-5664.
- 4) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. 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): 1-10.
- 5) キイトルーダ適正使用ガイドp.6 MSD株式会社.
- 6) Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, Fedrizzi S, Chrétien B, Da-Silva A, Plane AF, Legallois D, Milliez PU, Lelong-Boulouard V, Alexandre J. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6(6): 865-871.
- 7) Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, Tang S, Agarwal S, Brave M, Ning YM, Singh H, Suzman D, Xu J, Goldberg KB, Sridhara R, Ibrahim A, Theoret M, Beaver JA, Pazdur R. Analysis of the association between adverse events and outcome in patients receiving a programmed death protein 1 or programmed death ligand 1 antibody. *J Clin Oncol* 2019; 37(30): 2730-2737.
- 8) Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM, Guerra EM, Sanli UA, McCormack MM, Smith AD, Keefe S, Bird S, Dutta L, Orlowski RJ, Lorusso D. Study 309-KEYNOTE-775 investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(5): 437-448.

### 【連絡先】

長谷井稜子  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室  
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5-1  
電話：086-223-7151 FAX：086-235-6761  
E-mail：ryokohasei@gmail.com