

化学療法抵抗性の難治性絨毛癌に対してPembrolizumabを投与した1例

中橋 一嘉・宇佐美知香・井上 彩・恩地 裕史・加藤 宏章
安岡 稔晃・森本 明美・松原 裕子・藤岡 徹
松原 圭一・松元 隆・杉山 隆

愛媛大学大学院医学系研究科 産科婦人科

Pembrolizumab treatment for chemotherapy-resistant choriocarcinoma: A case report

Kazuyohi Nakahashi・Tomoka Usami・Aya Inoue・Hiroshi Onji・Hiroaki Kato
Toshiaki Yasuoka・Akemi Morimoto・Yuko Matsubara・Toru Fujioka
Keichi Matsubara・Takashi Matsumoto・Takashi Sugiyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University Graduate School of Medicine

症例は53歳、子宮体癌疑いにて単純子宮全摘術+両側付属器摘出術を施行し、術後の病理検査にて絨毛癌と診断された。転移所見は無く経過観察していたが、術後2カ月でhCGが上昇し、肺転移を認めた。EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide, vincristine) 療法を施行し寛解したが、その後hCGの上昇と肺転移を認めた。EMA/EP (etoposide, methotrexate, actinomycin-D, cisplatin) 療法を施行し寛解したが、再度hCGの上昇を認め、PET-CTにて肺転移を指摘された。肺病変に対して胸腔鏡下肺部分切除を施行した後MEA (methotrexate, etoposide, actinomycin-D) 療法を施行したが、2サイクル目以降はhCGの低下が得られず、また末梢神経障害と口内炎の副作用が高度にて5サイクルで終了した。本症例が将来有効とされる化学療法に抵抗性であることと腫瘍組織のPD-L1が高発現であり、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できる可能性を検討し、院内の倫理審査委員会の承認と患者の同意を得てpembrolizumabの投与を行った。4サイクル施行したがhCGの低下が得られず、肺転移に加え腹膜播種病変も出現し全身状態が悪化のため、治療を終了した。絨毛癌は化学療法の感受性は高いが、10%程度は化学療法抵抗性を示し予後不良である。化学療法抵抗性の絨毛癌に対しては有効な治療法がない。腫瘍細胞のPD-L1発現のある症例での免疫チェックポイント阻害薬の有効性について報告されており、今後の治療開発が望まれる。

A 53-year-old woman underwent total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy for endometrial cancer. Postoperative histopathological evaluation confirmed diagnosis of choriocarcinoma without metastases, and she underwent follow-up; however, serum human chorionic gonadotropin (hCG) levels increased 2 months postoperatively, and computed tomography (CT) revealed lung metastases. Etoposide, methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide, and vincristine therapy achieved remission; however, she had elevated serum hCG levels and pulmonary metastasis. She received etoposide, methotrexate, actinomycin-D, cisplatin therapy for recurrence and achieved remission; however, serum hCG levels were re-elevated, and positron emission tomography-CT showed lung metastases. She underwent thoracoscopic resection of lung lesions, followed by methotrexate, etoposide, and actinomycin-D therapy. Serum hCG level elevation persisted after the second cycle, and she developed peripheral neuropathy and stomatitis, necessitating treatment termination after five cycles. The tumor tissue expressed high levels of programmed death ligand 1; therefore, immune checkpoint inhibitor (pembrolizumab) treatment was initiated, following Ethics Committee approval and the patient's consent. Despite four cycles, serum hCG elevation persisted, and the patient's general condition deteriorated owing to lung metastasis and peritoneal seeding; therefore, treatment was discontinued.

Choriocarcinomas are usually sensitive to chemotherapy; however, approximately 10% are chemotherapy-refractory lesions with poor prognosis, and effective treatments are currently unavailable for this malignancy. We report a case of chemotherapy-resistant recurrent choriocarcinoma successfully treated using pembrolizumab.

キーワード：ペンブロリズマブ、絨毛癌、免疫チェックポイント阻害薬

Key words : pembrolizumab, choriocarcinoma, immune checkpoint inhibitor

緒 言

絨毛癌は絨毛性疾患の1つで、妊娠性と非妊娠性に分かれ、妊娠性絨毛癌の発生率は日本での妊娠40,000人あたり3.3人、北米とヨーロッパの妊娠40,000人あたり1人の割合である¹⁾。非妊娠性の絨毛癌は非常に稀な腫瘍ですべての卵巣胚細胞腫瘍の0.6%程度で、妊娠性絨毛癌に比較して予後不良だとされている²⁾。絨毛癌は、組織学的には正常絨毛組織の欠如と異常な栄養膜細胞の存在を示し、壊死や出血を呈していることが多く²⁾、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG; human chorionic gonadotropin) が高値となる。悪性度は高いが化学療法の感受性は高く、全体として80~90%の生存率が得られている。しかし絨毛癌の約10%は化学療法抵抗性を示し予後不良である。

今回、化学療法抵抗性の再発絨毛癌に対して pembrolizumab を投与した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：53歳（初診時）

妊娠分娩歴：1妊1産（帝王切開1回）

月経歴：未閉経（持続する出血のため、詳細不明）

既往歴：30歳 帝王切開術，38歳 子宮筋腫核出術

家族歴：特になし

身体所見（初診時）：身長 162 cm，体重 62.7 kg，血圧 103/61 mmHg，脈拍数 56 回/分

血液検査（初診時）：白血球数 $4.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，赤血球数 $4.57 \times 10^6/\mu\text{L}$ ，血色素量 14.0 g/dL，血小板数 $21.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ ，AST 18 U/L，ALT 12 U/L，LD 211 U/L，ALP 225 U/L，BUN 23 mg/dL，CRE 0.81 mg/dL，CEA 3.0 ng/ml，CA19-9 2.0 U/ml未満，CA125 23.3 U/ml，CA72-4 3.5 U/ml，SCC 0.6 ng/ml，シフラ 2.5 ng/ml

現病歴：X年12月 数カ月持続する性器出血を主訴に前医を受診したところ、子宮内膜肥厚を指摘され、当院に精査加療目的に紹介された。内膜組織診を施行し、漿液性癌の診断結果（図1）であった。MRIにて子宮体部に拡散強調像で高信号となる腫瘍形成を認め（図2），子宮体癌IA期の診断で手術（単純子宮全摘術+両側付属器摘出術+大網切除術）を施行した。術後病理で細胞性トロホブラスト類似細胞と合体トロホブラスト類似細胞で構成されており、腫瘍内の高度の出血や壊死、核異形や多数の核分裂像のある所見を認め、絨毛癌と診断さ

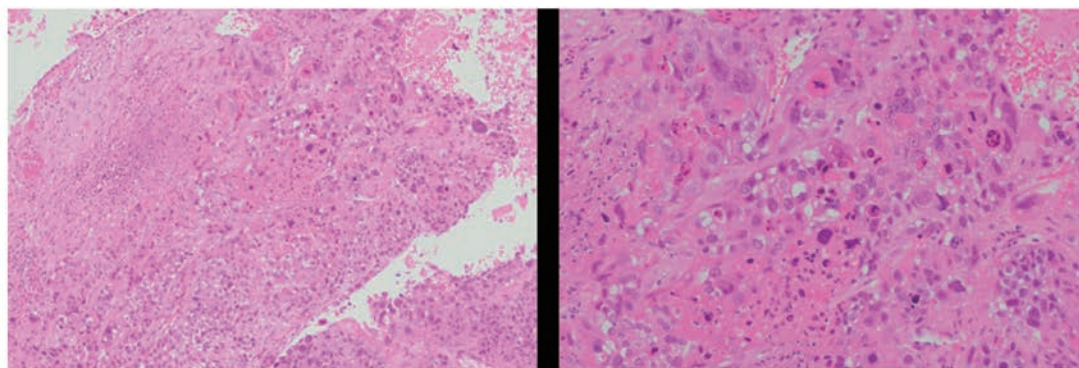


図1 内膜組織診 HE染色 左：弱拡大 右：強拡大
大型、多形性に富む異形細胞を認め、壊死を伴っている

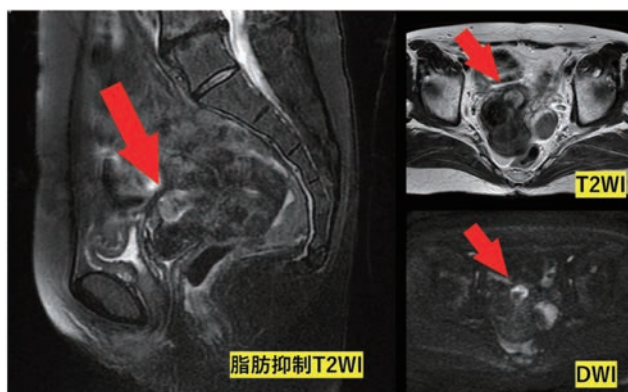


図2 MRI像

病変→ 子宮内にT2強調像で高信号、拡散強調像で高信号を示す領域あり

れた (stage IA) (図3)。術前血清のhCGは442 mIU/ml (術前はhCG測定していなかったため、保存していた血清で測定した) で術後のhCGは5.0 mIU/mlと低下を認めため、血清hCGの定期検査による経過観察の方針とした。術後3カ月にhCGが412 mIU/mlに上昇し、CTにて左肺転移もしくは胸膜播種を認めため再発と診断し、EMA/CO療法 (etoposide (100 mg/m²), methotrexate (300 mg/m²), actinomycin-D (0.5 mg/body), cyclophosphamide (600 mg/m²) and vincristine (1 mg/m²) を施行した。4サイクル後に血清hCGは陰性化 (<2.0 mIU/ml) し、CTでも肺転移は縮小を認め、追加で2サイクル施行した。再発治療後2カ月でhCGが29 mIU/mlと再度上昇し、CTにて肺病変の再増大と新たな肺転移を認め、再々発と診断した。EMA/EP療法 (etoposide (100 mg/m²), methotrexate (300 mg/m²), actinomycin-D (0.5 mg/body) and cisplatin (75 mg/m²) を施行し、6サイクル後に血清hCGは陰性化し、追加で3サイクル施行した。肺転移も消失した。再治療後5カ月で血清hCGが427 mIU/mlと上昇し、左肺の播種病変の増大を認めた。2レジメンの

化学療法後であり化学療法抵抗性であること、また播種病変はこれまでと同様の場所でPET-CTで活動性のある病変とされる箇所は2か所であったことから、病巣摘出の方針として腹腔鏡下肺部分切除術を施行した。その後MEA療法 (methotrexate (450 mg/body), etoposide (100 mg/body), and actinomycin-D (0.5 mg/body)) を施行し、2サイクル後に血清hCGが20-30 mIU/mlに低下したが、以降hCG値は同程度で推移し陰性化は認めず、末梢神経障害と口内炎の副作用が高度で5サイクルで終了した。MEA療法後1カ月で再度血清hCGが246 mIU/mlへの上昇とCTでの肺転移の出現を認めた (図5)。標準治療が終了している状況であったため、腫瘍のMSI検査を施行したが、結果は陰性であった。さらにFDI[®]CDx [Foundation Medicine社] でのがんゲノム検査を施行したが治療につながる遺伝学的結果は認めなかった。しかし、ゲノム検査結果を検討するエキスパートパネルにおいて、絨毛癌ではPD-1の発現を認めることも多くその場合、pembrolizumabが有効とする情報が得られた。そこで、腫瘍組織の免疫染色を行ったところ、PD-L1の発現を認めた。そこで、免疫チェックポ



図3 摘出標本 肉眼所見
子宮体部に後壁に連続する腫瘍を認める

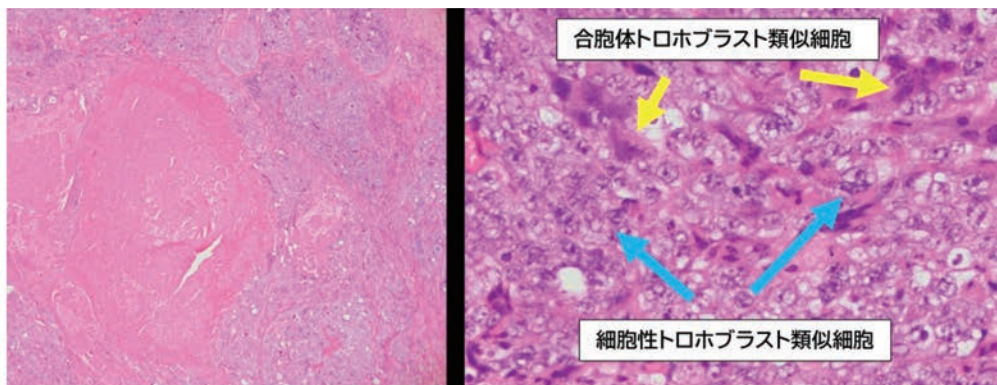


図4 摘出標本 病理所見 H&E染色
左：弱拡大 壊死や出血像あり 右：強拡大
合体体トロホプラスト類似細胞と細胞性トロホプラスト類似細胞で構成される

イント阻害薬の有効性について検討し、適応外使用に関する院内の倫理審査委員会の承認と患者の同意を得て pembrolizumab を投与する (2 mg/kg) 方針となった。3 サイクル施行したが、血清hCGの低下は得られず増加を続け (639→14,897 mIU/ml), CTにて肺転移の増大に加え、腹膜播種病変も出現し (図6), 全身状態の悪化も見られたため、治療を終了した。以後、緩和治療が主体となり、初回手術より3年1カ月で逝去された。

考 案

絨毛癌は絨毛性疾患の1つで、β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCGβ) 産生を持つ胎盤栄養膜細胞の悪性腫瘍として定義される。妊娠性と非妊娠性に分類され、絨毛癌のほとんどが妊娠性であり発生率は日本での妊娠40,000人あたり3.3人である。妊娠性絨毛癌は妊娠に由来

し、正常妊娠、流産、胞状奇胎などに続発しうる。非妊娠性絨毛癌はすべての卵巣胚細胞腫瘍の0.6%程度と非常に稀な腫瘍で、妊娠によらず発症する。妊娠性と非妊娠性化学療法に対する感受性および予後が異なることが知られており、どちらかを診断することは重要であるが、病理学的形態や生化学的検査 (hCG値など) では同様の所見を呈し、鑑別することは難しい。診断には父方のDNAの検索が必要であり、妊娠性は父型のゲノム構造を持ち、非妊娠性は母親由来のゲノムしか持たないことから区別される³⁾。今回はDNAの検査は行っておらず、妊娠性か非妊娠性かは不明であった。絨毛癌の病理組織像として細胞性トロホプラスト類似細胞、合体体トロホプラスト類似細胞、中間型トロホプラスト類似細胞などがさまざまな割合で認められ、腫瘍の中心部は出血や壊死を呈しているのが特徴である⁴⁾。画像所見では

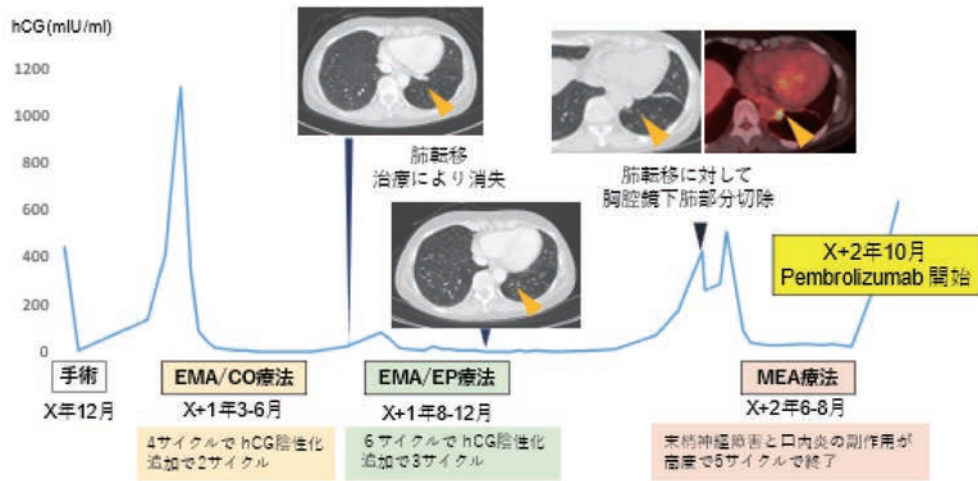


図5 治療経過
治療中のhCGの経過 (Pembrolizumab使用まで)

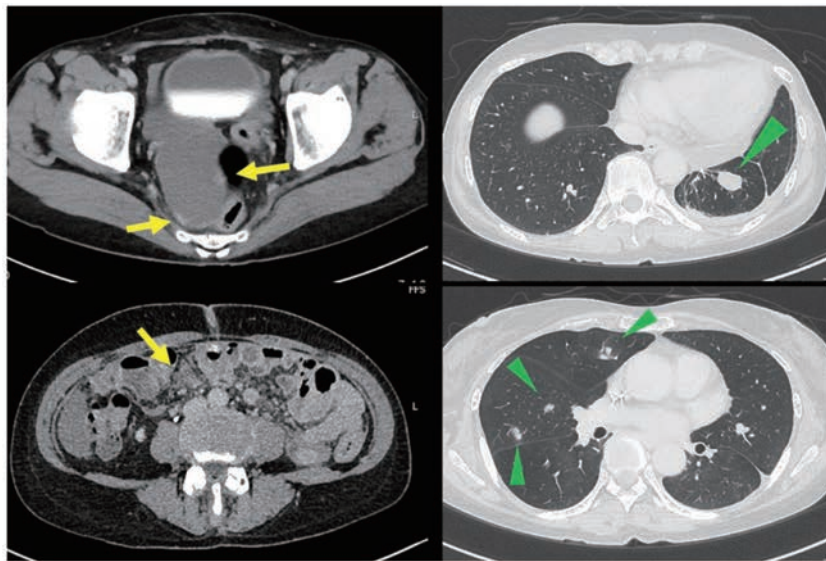


図6 CT (Pembrolizumab投与後)
播種病変➡, 肺転移▶ 播種病変, 転移病変の増大が認められる

MRIにおいてT2強調像で低～高信号を示し、T1強調像では出血を反映して高信号を呈することが多いとされる⁵⁾。

絨毛癌の生存率は84～86%⁶⁾との報告があり、化学療法の進歩により劇的に予後が改善されてきたが、一部は化学療法抵抗性で予後不良とされる。また妊娠性と非妊娠性でも異なり、妊娠性と比べて非妊娠性は予後不良で化学療法抵抗性とも言われている。絨毛癌の標準治療は、子宮体癌治療ガイドライン2018年版によるとEMA/CO療法で初回治療として汎用されている。またMEA療法もEMA/CO療法と治療成績は同様とされる。これらの治療に抵抗性や再発が見られたとき、EMA/EP療法、FA療法(5-FU and actinomycin-D)などが、勧められている。そして、化学療法にてhCGが正常範囲になった後に追加として3～4サイクル行うことが必須とされている。上記に抵抗性を示した場合、色々と試みられてはいるが、積極的に勧められるレジメンはない。また、化学療法抵抗性として病変が確認できれば、その病変を切除することも検討するとされている⁶⁾。今回の症例は、絨毛癌としてEMA/CO療法施行し、再発に対してEMA/EP療法、再々発に対して病巣切除とMEA療法を施行したが、治療抵抗性を示した。現時点で標準治療が終了した再発難治性の絨毛癌に対する確立された治療法はない。

一方、治療抵抗性の絨毛癌において、pembrolizumabが効果的であったとする報告が散見され、背景にはPD-1/PD-L1の発現が関係することが示唆されている^{7) 8) 9)}。胎盤は父方の抗原を発現しているため、妊娠中は母体の免疫認識の標的となり、PD-L1の発現により妊娠耐容能が維持されており、PD-L1の発現が無ければ胎児拒絶反応が引き起こされる。胎盤の中でも栄養膜細胞におけるPD-L1の発現が報告されており^{10) 11)}、そのため絨毛癌にPD-L1が強く発現しているが示唆されている。したがって、薬剤抵抗性の妊娠性絨毛癌に対してpembrolizumabを用いてPD-1を阻害することで有効となる可能性があり、NCCN2022ガイドラインにも治療抵抗性妊娠性絨毛癌に対する治療として、免疫チェックポイント阻害薬が提案されている¹²⁾。今回の症例も標準療法に対して抵抗性でPD-L1高値であったことから、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を期待して、適応外使用について倫理審査委員会の承認を得てpembrolizumabを投与した。しかし、本症例ではpembrolizumabを投与し、hCGが急上昇し腫瘍の増大を認め、治療終了となった。免疫チェックポイント阻害薬を使用した場合、明確な定義はないが“hyperprogression”と言われる、腫瘍の急速な増大を引き起こす症例が報告されており¹³⁾、今回の症例はこれに該当するかもしれないと考えられた。

“hyperprogression”を呈する絨毛癌は、非妊娠性絨毛癌での報告は散見されるが妊娠性絨毛癌での報告は確認できなかった。妊娠性絨毛癌では、父型の抗原を有する腫瘍が宿主の免疫細胞からの攻撃から免れるための免疫寛容システムの一つとしてPD-L1を発現していると考えられ、免疫チェックポイント阻害薬のメカニズムからも奏効が期待される。本症例はPD-L1が発現していたにも関わらずpembrolizumab投与後に腫瘍が急速に増大した。臨床経過はhyperprogressionを呈した非妊娠性絨毛癌に合致するが、今回はDNA検索を施行していないため推測の域を出ない。現段階では、PD-L1発現の状況や妊娠性が非妊娠性がどのように“hyperprogression”と関係するかは不明であるが、治療抵抗性の絨毛癌に対して免疫チェックポイント阻害薬を使用する際には、予後推測などの観点からもPD-L1発現の確認だけでなくDNA検索での妊娠性/非妊娠性の鑑別も重要であると考えられる。今後、治療抵抗性の絨毛癌を対象とした、治療効果予測のバイオマーカー探索を含めた免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験が期待される。

結 語

治療抵抗性のPD-L1発現を認める絨毛癌に対して、pembrolizumabを投与した症例を経験した。化学療法抵抗性の絨毛癌に対する有効な治療法がなく、今後新たな治療開発が望まれる。

本稿において全ての著者は開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 531-539.
- 2) Seck MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376: 717-729.
- 3) Koo H, Choi J, Kim K, Kim J. Pure non-gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by DNA polymorphism analysis. *Pathol Int* 2006, 56: 613-616.
- 4) 高石清美, 佐藤勇一郎. 一冊でわかる婦人科腫瘍・疾患. 東京: 文光堂, 2017; 93, 112-113.
- 5) 上野嘉子, 浦瀬靖代, 田中宇多留, 神田知紀, 村上卓道. 絨毛性疾患の超音波検査. *MRI 画像診断* 2019; 39: 733-744.
- 6) 公益社団法人日本婦人科腫瘍学会編. 子宮体がん治療ガイドライン2018年版. 東京: 金原出版, 2018;

203-205, 210-211.

- 7) Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, Akarca A, Marafioti T, Quezada SA, Sarwar N, Seckl MJ. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet* 2017; 390: 2343-2345.
- 8) Goldfarb JA, Dinoi G, Mariani A, Langstraat CL. A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with Pembrolizumab. *Gynecol Oncol Rep* 2020; 32: 100574.
- 9) Wong JA, Finch L, Pearson MJ, Pinto A, Huang M. Retreatment of chemotherapy-resistant metastatic choriocarcinoma with immunotherapy. *Gynecol Oncol Rep* 2022; 40: 100955.
- 10) Inaguma S, Wang Z, Lasota J, Sarlomo RM, McCue PA, Ikeda H, Miettinen M. Comprehensive immunohistochemical study of programmed cell death ligand 1 (PD-L1): Analysis in 5536 cases revealed consistent expression in trophoblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1133-1142.
- 11) Veras E, Kurman RJ, Wang TL, Shih IM. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Pathol* 2017; 36: 146-153.
- 12) Abu-Rustum RN, Yashar CM, Arend M, Barber E, Bradley K, Brooks R, Campos MS, Chino J, Chon SH, Chu C, Crispens AM, Damast S, Fisher MC, Frederick P, Gaffney KD, Giuntoli II R, Han E, Holmes J, Howitt EB, Lea J, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Podoll M, Salani R, Schorge J, Siedel J, Sisodia R, Soliman P, Ueda S, Urban R, Wethington LS, Wyse E, Zanotti K. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN[®]) Guidelines Gestational Trophoblastic Neoplasia, 2022
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf [2022.12.10]
- 13) Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria JC, Ferte C. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 748-762.

【連絡先】

中橋 一嘉

愛媛大学医学部附属病院産科婦人科学

〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454

電話：089-960-5379 FAX：089-960-5381

E-mail：nakahashi.kazuyoshi.kk@ehime-u.ac.jp