

症例報告

2次治療 Ipilimumab+Nivolumab 療法により conversion surgery が可能となった MSI-High 上行結腸癌の1例

児玉 朋子¹⁾ 中澤 潤一¹⁾ 川平 正博¹⁾
堀 剛²⁾ 基 俊介²⁾ 柳 政行²⁾
濱田 信男⁴⁾ 末吉 和宣³⁾ 坪内 博仁²⁾
井戸 章雄⁵⁾

要旨：症例は上行結腸癌 cT4bN2M1a(LYM)cStage IVA, BRAF mutant V600E 変異陽性, MSI-High の68歳女性。1次治療として modified FOLFOXIRI 療法を開始したが、奏功は得られず、2次治療として Ipilimumab+Nivolumab 療法を施行したところ奏功し、原発巣の腹壁浸潤が消退したため conversion surgery が可能となった。

索引用語：Ipilimumab, Nivolumab, MSI-High 大腸癌, 免疫チェックポイント阻害剤, conversion surgery

はじめに

今回われわれは Microsatellite Instability-High (MSI-High) および BRAF V600E 変異陽性の上行結腸癌に対し、2次治療として免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) である Ipilimumab+Nivolumab 併用療法を施行し奏功を得られたことから、conversion surgery が可能となった1例を経験した。本邦では ICI 治療奏功後の手術例の報告が少なく貴重な症例と考えられたため、若干の文献的考察を加えて報告する。

1 症 例

患者：68歳，女性。

主訴：腹痛，下血。

既往歴：糖尿病。

生活歴：特記すべき事項なし。

家族歴：兄 肺癌，弟 食道癌，祖母 食道癌。

当院初診時の現症：身長 156.6cm, 体重 58.5kg, 体温 37.1℃, 血圧 128/80mmHg, 脈拍 100bpm, SpO₂ 94%。身体所見：右下腹部に6~8cm 大の mass を触知した。mass 周囲の腹部はやや硬く右下腹部から下腹部正中にかけて圧痛があり，腹膜刺激症状は認めなかった。

現病歴：X-1年12月から腹部全体の疼痛を自覚して，近医を受診したところ糖尿病を指摘され，腹痛に関しては糖尿病性疼痛が疑われていた。X年1月からは右下腹部の腫瘤を自覚し，同年2月に下血があり，右下腹部の疼痛が治らず，下血も頻回になったため当院救急外来を受診された。造影CT検査，全大腸内視鏡検査，ガストロ造影検査，PET-CT検査にて上行結腸癌 cT4b (腹壁) N2M1a (LYM) cStage IVA と診断し，遠隔転移は大動脈周囲リンパ節のみであったが，原発巣は

1) 鹿児島市立病院腫瘍内科

2) 鹿児島市立病院消化器内科

3) 鹿児島市立病院臨床病理科

4) 鹿児島市立病院消化器外科

5) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院消化器疾患・生活習慣病学

Corresponding author：児玉 朋子 (ku.kodama.2020@gmail.com)



Figure 1. 造影CT画像評価の経過 A：診断時，B：mFOLFOXIRI療法4コース施行後，C：Ipilimumab + Nivolumab療法4コース施行後.

腹壁浸潤があり，診断時点での根治術は困難と判断した．原発巣による閉塞症状があったため，化学療法に先行して回腸ストーマ造設後のX年3月に化学療法導入となった．

ICI治療開始時の血液検査所見：血算所見：白血球 $5200/\mu\text{l}$ ，segment $4030/\mu\text{l}$ ，lympho $858/\mu\text{l}$ ，赤血球 $4.10 \times 10^6/\mu\text{l}$ ，Hb 11.0g/dl ，血小板 $213 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，血液生化学所見：空腹時血糖 207mg/dl ，HbA1c (NGSP) 7.6%，TP 7.3g/dl ，Alb 3.9g/dl ，BUN 7.6mg/dl ，Cre 0.41mg/dl ，T-Bil 0.4mg/dl ，AST 14U/L ，ALT 11U/L ，ALP 126U/L ， $\gamma\text{-GTP}$ 123U/L ，Na 134mmol/L ，K 4.3mmol/L ，Ca 9.0mg/dl ，Cl 9.0mmol/L ，免疫血清学的所見：CRP 3.18mg/dl ，抗ペルオキシダーゼ抗体陰性，抗サイログロブリン抗体陰性，TSH $4.63\mu\text{IU/ml}$ ，FT3 (CLIA) 2.93pg/ml ，FT4 (CLIA) 1.10ng/dl ，コルチゾール $11.7\mu\text{g/dl}$ ，ACTH 28.1pg/ml ，Cペプチド 6.0ng/ml ，腫瘍マーカー：CEA 6.0ng/ml ，CA19-9 29.1U/ml ，KL6 129U/ml ．

治療経過：X年4月に BRAF V600E 変異陽性結腸癌として mFOLFOXIRI 療法を開始した（診断時のCT所見：Figure 1A）．なお，Bevacizumab は，原発巣の腸管内部と腹壁との瘻孔形成を懸念して併用しなかった．5月に4コース目を施行し，6月に治療効果判定目的に造影CTを施行したところ原発腫瘍は著変なく SD (Stable Disease) であった (Figure 1B)．腹壁浸潤も残存し原発切除が困難であること，triplet レジメンとしては初回で奏功が得られなかったことから，高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) 固形がんとして，2次治療の Ipilimumab + Nivo-

lumab 併用療法に変更した．初回投与当日に腹痛を認めたが自然軽快した．以降，免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events ; irAE) を含め重篤な有害事象はみられなかった．8月の4コース目投与後に再度治療効果判定目的に造影CTを撮像したところ，原発腫瘍，大動脈周囲リンパ節ともに縮小が得られ，原発の腹壁浸潤に明らかな改善がみられた (Figure 1C)．原発の腹壁浸潤が改善していることから，原発巣および大動脈周囲リンパ節転移に対する切除を検討することとなった．PET-CT 再検では大動脈周囲リンパ節は集積がみられなくなり活動性の低下が示唆され (Figure 2)，全大腸内視鏡検査では癒着と思われる操作性不良のため詳細な観察は困難であったが，腫瘍の縮小がみられた (Figure 3)．以上から，原発および大動脈周囲リンパ節切除目的に9月に腹腔鏡下右半結腸および大動脈周囲リンパ節切除術施行となった．肝転移や腹膜播種はなく，腫瘍は上行結腸に存在し，横行結腸の一部に浸潤を認めた．腫瘍外側は腹膜浸潤が診断時は疑われていたため腹壁の一部と合併切除し，右半結腸切除が施行された．また，化学療法前に遠隔転移が疑われた大動脈周囲リンパ節を摘出した．術後経過は，術後9日目にリンパ漏があったが1日間の絶食で改善し翌日より食事再開され，翌々日にはドレーン抜去となり，術後13日で自宅退院されており，経過はおおむね良好であった．

病理結果は poorly differentiated adenocarcinoma (A, type 5, $35 \times 25\text{mm}$, por1, ypT4b (SI, transverse colon), INFb, LY0 (D2-40), V0 (VB, CD31), BD3, Pn0, pPM0 (165mm), pDM0 (160

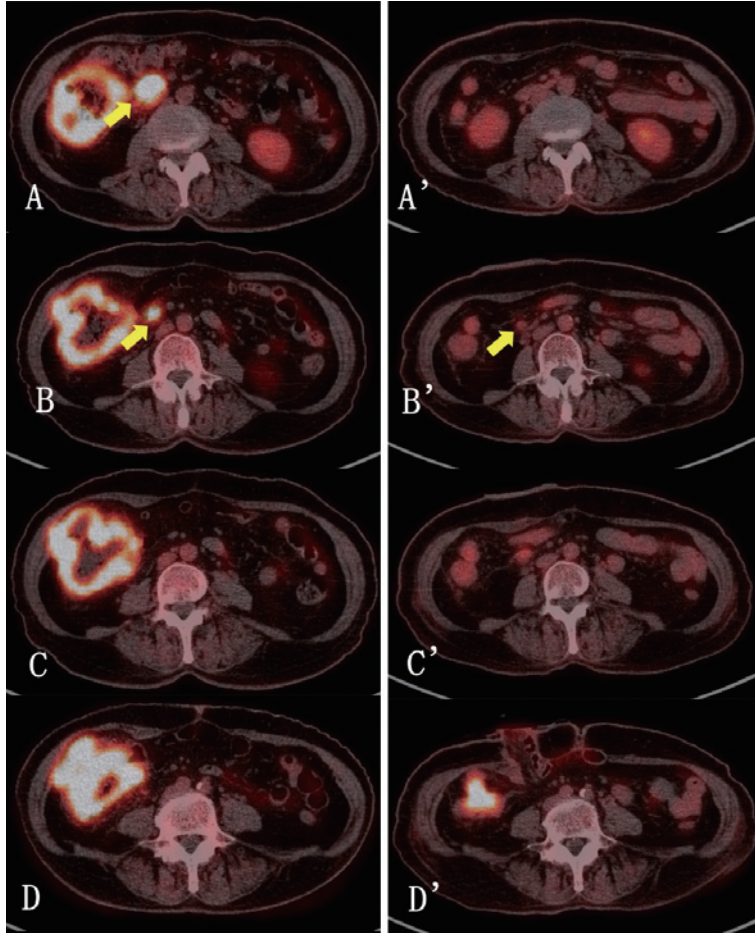


Figure 2. 画像評価の経過 A: 診断時のPET-CTでの大動脈周囲リンパ節転移部位 (黄色矢印はリンパ節転移部位), A': ICI治療後のAと同レベルの部位 (リンパ節転移縮小にともない同レベルでは認識できず), B: Aのやや尾側レベルの部位, B': ICI治療後のBと同レベルの部位 (このレベルでは元々の転移リンパ節がわずかに描出はされるが集積は指摘されなくなった), C: 診断時のPET-CTでの原発, 腹壁浸潤がみられる, C': ICI治療後のCと同レベルの部位 (腫瘍縮小により同レベルでは腫瘍が認識できず), D: Cのやや尾側レベルの部位, D': ICI治療後のDと同レベルの部位 (ICI治療後はこのレベルが最も腫瘍が残存してみられた).

mm), pN1a(1/12), 薬物治療の効果判定: Grade 2), right hemicolectomy, Lymph node: Metastasis of carcinoma (n-201: 0/0, n-202: 0/0, n-203: 1/2, n-211: 0/0, n-216: 0/2, n-221: 0/1, n-222-rt: 0/4, n-223: 0/3))であった (Figure 4, 5A, 5B). また, 特徴的なものとしては壊死した腫瘍の周囲に肉芽腫構造が多数みられた (Figure 5C).

術後6週間後の10月のCT検査再検では大動脈周囲リンパ節ははっきりとせず術後経過は良好で, 術後の体力回復もしたため, 5コース目としてNivolumab単剤療法を再開とした. 現在もNivolumab単剤療法を継続中である (Figure 6).

II 考察

本症例は60歳代女性に発症した右側結腸, 低

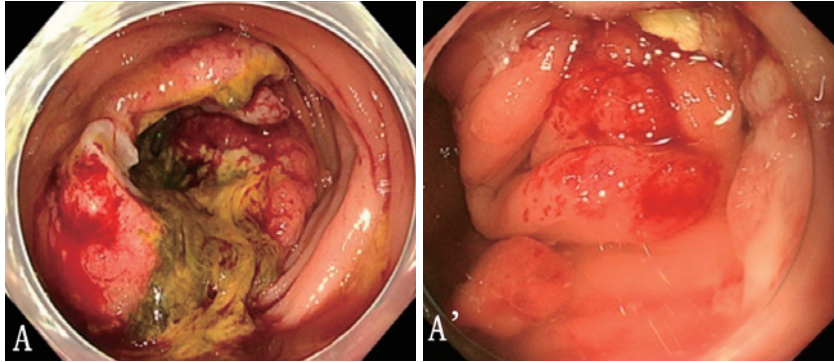


Figure 3. A: 診断時の内視鏡画像, 原発部位, A': ICI 治療後の内視鏡画像. 左) 横行結腸癒着部位, 右) 原発部位.



Figure 4. 手術検体.

分化型腺癌で, MSI-High かつ BRAF V600E 変異陽性の症例であった. 遺伝子発現により大腸癌を4つのサブタイプに分類した Consensus molecular subtype (CMS) では CMS1 に分類され, 術後再発例では予後が不良とされてきたタイプであった¹⁾. しかし, 近年 MSI-High かつ BRAF V600E 陽性の場合には予後不良ではないとの報告が多い^{2)~4)}.

MSI 検査は ICI の効果予測やリンチ症候群のスクリーニングに用いられている. また, RAS/BRAF 遺伝子検査は切除不能進行大腸癌化学療法における分子標的薬の適応など, 薬物療法のレジメン決定に必須の検査である. BRAF V600E 変異陽性ではリンチ症候群の合併は非常にまれとされていることから, BRAF V600E 遺伝子の検

査は, リンチ症候群のスクリーニングとしても用いられている⁵⁾. MSI-High や BRAF V600E 変異陽性大腸癌の大腸癌全体に占める割合はそれぞれ 4%⁶⁾と 5%⁷⁾程度と多くはない. しかし MSI-High の大腸癌では, Stage II/III 結腸癌の検討ではあるが, 35.3% と高い頻度で BRAF V600E 変異をともなっている⁸⁾.

本症例のように, MSI-High かつ BRAF V600E 変異陽性症例の多くは MLH1 遺伝子のプロモーター領域の後天的なメチル化が原因とされている⁹⁾. DNA mismatch repair-deficient (dMMR)/MSI-High 患者は非常に多くの塩基置換変異を生じるため, 高い腫瘍遺伝子変異負荷を有する. その結果, ネオアンチゲンが豊富で免疫細胞に認識されやすい環境にあるため, ICI の効果が高いとされている²⁾.

大腸癌治療ガイドライン 2019 年版では Stage IV 大腸癌の治療方針として, 切除が可能な場合は遠隔転移および原発巣の切除が推奨されている. 遠隔転移, 原発巣のいずれかが切除できない場合は, 切除以外の方法を選択することが推奨されている¹⁰⁾. 本症例は傍大動脈リンパ節への遠隔転移に対する外科的切除は可能と考えられたが, 原発巣に対する切除は腫瘍が腹壁まで浸潤していたことより, 遺残なく切除しようとした場合に広範囲に皮膚欠損をきたす可能性があり手術先行は適切ではないと判断し, 人工肛門造設後に薬物療法を導入した.

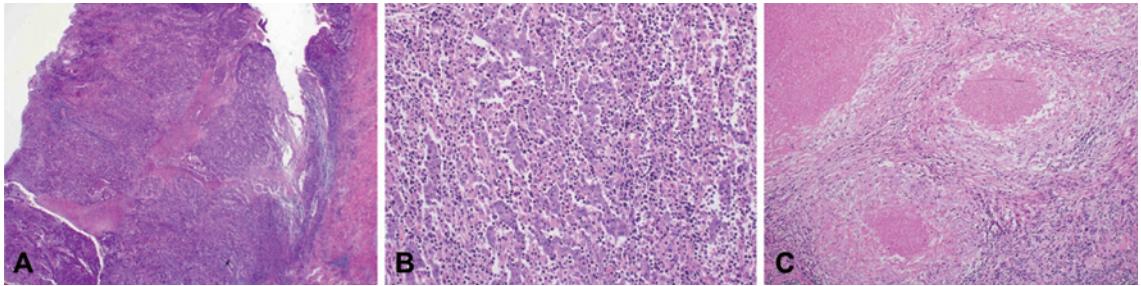


Figure 5. A: 腫瘍部位病理写真, B: 腫瘍部位の拡大, C: 治療により壊死した細胞周囲にみられた肉芽腫構造.

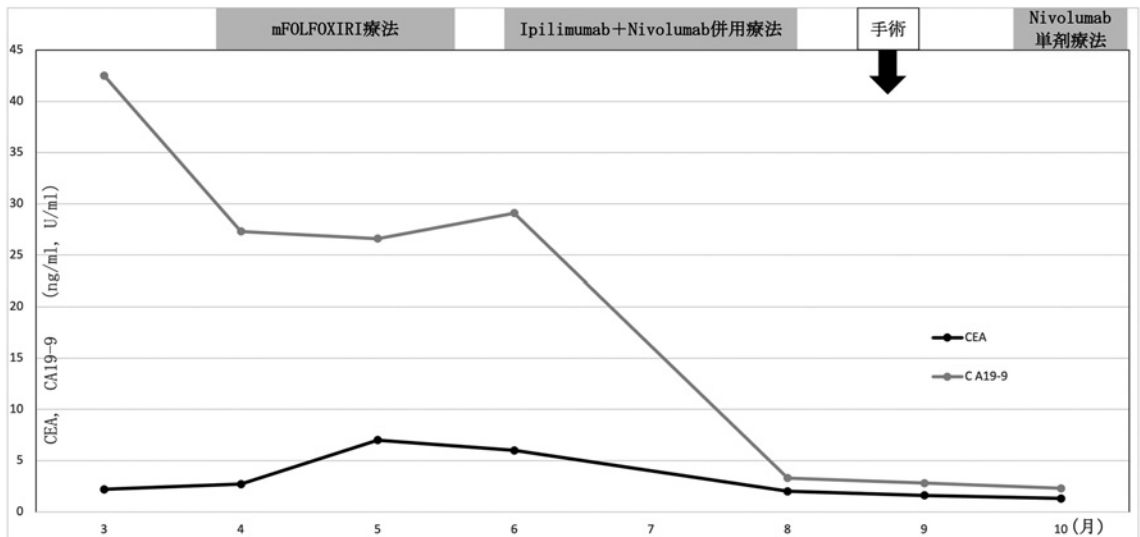


Figure 6. 治療経過.

大腸癌治療ガイドラインでは、切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法において、BRAF変異型に対しては、全身状態が良好な fit patient には triplet+Bevacizumab が1次治療で推奨されている。本症例では1次治療 mFOLFOXIRI 療法を行ったが、最良評価はSDで治療継続中に原発巣の軽度の悪化傾向を認めたため、2次治療として Ipilimumab + Nivolumab 療法を選択した。

CheckMate142 試験¹¹⁾で、Ipilimumab + Nivolumab 療法は前治療のある dMMR/MSI-High の進行大腸癌において、奏功率は55%、12カ月時点における無増悪生存期間と全生存期間はそれぞれ71%と85%であった。登録患者全体の76%が2レジメン以上の前治療歴のある集団で

の試験であったが、高い治療効果を示し、2020年11月に本邦でもミスマッチ修復機能欠損(dMMR/MSI-High)を有する切除不能進行再発大腸癌の2次治療以降として保険適用となった。

なお、本症例はBRAF陽性でもあり、BRAF陽性大腸癌に対する2次治療としてのBEACONレジメンも選択肢としてはあり、こちらも48%の奏功率と報告されているが、より奏功率の高いIpilimumab + Nivolumab 療法を選択した。

結果、本症例ではIpilimumab + Nivolumab 療法が奏功し原発巣および遠隔リンパ節転移に対する切除が可能となった。術後病理検査結果では原発巣では大部分で癌が消失し、残存している癌細胞も変性をともなっており、組織学的効果判定は

Grade 2であった。原発巣が病勢悪化した際には、腹壁浸潤しており皮膚瘻の形成や尿路系の閉塞などQOLを著しく低下させる懸念があったため、薬物療法が奏功し原発巣を遺残なく切除できたことは本症例においてメリットが大きいと考えられた。

なお、本症例では術後経過は良好であったが、ICI使用後の術後合併症が報告されており、特にICI使用による腸管穿孔に関連した緊急手術での術後死亡率が高い傾向にあるとの報告もあり¹²⁾、術後経過には注意が必要と考える。また今後ICIの各癌腫での使用範囲が広がるため、本症例のような手術例での報告の集積が望まれる。

また、本症例のようにICI奏功例におけるconversion手術症例の術前術後の治療期間については、今のところエビデンスがあるものはない。本症例が術前に3カ月間の治療期間となったのは、Ipilimumab+Nivolumab療法の併用期間が最初の3カ月間で、その後の治療はNivolumab単剤療法に移行する時期であり、治療効果判定にて腹壁から離れるほどの奏功が得られていたこと、CheckMate124試験でも3~6カ月での治療奏功期間が示されていることから、最も奏功している期間と判断したためである。術後の治療に関しても本症例はR0切除かどうかの判断が困難であったため、術後は一般的なStage III以上の結腸癌の術後補助化学療法期間である半年間は継続する方針となり、今後は画像フォローでの再発がみられなければ休薬を検討することとした。

dMMR/MSI-High大腸癌に対しては、ICIが高い有効性を示すことより、1次治療からのPembrolizumab療法の使用が米国では承認されている。本症例での2次治療開始時には未承認であったが、本邦でも2021年8月に1次治療からPembrolizumab療法が使用可能となった。承認の元となった試験はMSI-High大腸癌に対する1次化学療法における無作為化第III相試験のKEYNOTE-177である¹³⁾。1次化学療法を受けるMSI-High大腸癌患者に対し、Pembrolizumab群を試験群とし5FUベースの標準治療群との治療効果を比較した試験である。結果、無増悪生存期

間はPembrolizumab群で16.5カ月、化学療法群で8.2カ月(hazard ratio, 0.60, P=0.0002)とPembrolizumab群が有意に延長していた。

本症例では2次治療として導入したIpilimumab+Nivolumab療法は、1次治療での使用での臨床試験(CheckMate142)¹⁴⁾が報告されており、奏効率69%、うち13%がcomplete responseと非常に高い治療効果を認めている。

本症例では、1次治療が明らかな増悪ではなかった状況で治療法をIpilimumab+Nivolumab療法に変更している。これはMSI-Highが判明しており、ICIに対する効果が期待できる状況にあったことも考慮した選択であった。

MSI-High大腸癌に対する1次治療からのICIの使用が可能となり、RAS/BRAF遺伝子検査と同様、根治切除不能進行大腸癌においてはMSI検査を早めに測定することが重要と考えられた。

結 語

MSI-HighおよびBRAF V600E変異陽性の進行上行結腸癌に対し、2次治療のIpilimumab+Nivolumab療法奏功後に切除し得た1例を経験した。MSI-High大腸癌に対する1次治療でのICIの使用が可能となった現在、RAS/BRAF遺伝子検査に加えて、MSI検査も進行大腸癌化学療法に際しては必須の検査と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

文 献

- 1) Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al: The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 21; 1350-1356: 2015
- 2) Kanani A, Veen T, Søreide K: Neoadjuvant immunotherapy in primary and metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 108; 1417-1425: 2021
- 3) Sahin IH, Goyal S, Pumpalova Y, et al: Mismatch Repair (MMR) Gene Alteration and BRAF V600E Mutation Are Potential Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors in MMR-Deficient Colorectal Cancer. *Oncologist* 26; 668-675: 2021
- 4) Sahin IH, Akce M, Alese O, et al: Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/

- MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms. *Br J Cancer* 121:809-818:2019
- 5) 遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版(第3版), 大腸癌研究会編, 金原出版, 東京, 65-76:2020
 - 6) Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al: Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci* 112:1105-1113:2021
 - 7) Yokota T, Ura T, Shibata N, et al: BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* 104:856-862:2011
 - 8) Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, et al: Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res* 18:6531-6541:2012
 - 9) Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, et al: Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 108:237-242:2004
 - 10) 大腸癌治療ガイドライン医師用2019年版, 大腸癌研究会編, 金原出版, 東京, 19-20:2019
 - 11) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36:773-779:2018
 - 12) Calini G, Abd El Aziz MA, Abdalla S, et al: Patient colon and rectal operative outcomes when treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Surg Oncol* 47:2436-2440:2021
 - 13) André T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 383:2207-2218:2020
 - 14) Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al: First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 40:161-170:2022

(論文受領, 2022年3月27日)
 (受理, 2022年7月26日)

MSI-high ascending colon cancer treated with second-line ipilimumab plus nivolumab for conversion surgery : a case report

Tomoko KODAMA, Junichi NAKAZAWA, Masahiro KAWAHIRA¹⁾, Takeshi HORI²⁾, Shunsuke MOTOI, Masayuki YANAGI, Nobuo HAMADA¹⁾, Kazuyoshi SUEYOSHI³⁾, Hirohito TSUBOUCHI²⁾ and Akio IDO⁵⁾

¹⁾ Department of Oncology, Kagoshima-city Hospital

²⁾ Department of Gastroenterology and Hepatology, Kagoshima-city Hospital

³⁾ Department of Pathology, Kagoshima-city Hospital

⁴⁾ Department of Gastroenterological Surgery, Kagoshima-city Hospital

⁵⁾ Department of Digestive Disease and Lifestyle-related Diseases, Kagoshima University Hospital

A 68-year-old woman with ascending colon cancer was the patient (cT4bN2M1a [LYM] cStage IVA, BRAF V600E mutation-positive, and MSI-high). She was given modified FOLFOXIRI as first-line therapy but did not respond. The infiltration of the primary lesion in the abdominal wall was alleviated, allowing conversion surgery to be performed.