

## 症例報告 (第11回若手奨励賞受賞論文)

### Trastuzumab 単剤療法が著効した切除不能進行胃癌の1例

宮内雅弘<sup>1)</sup>, 寺前智史<sup>2)</sup>, 宮本弘志<sup>2)</sup>, 大塚加奈子<sup>2)</sup>, 三好人正<sup>2)</sup>, 香川美和子<sup>2)</sup>, 高場 梓<sup>2)</sup>, 谷口達哉<sup>2)</sup>, 郷司敬洋<sup>2)</sup>, 北村晋志<sup>2)</sup>, 高岡 遠<sup>2)</sup>, 仁木美也子<sup>2)</sup>, 佐藤桃子<sup>2)</sup>, 六車直樹<sup>2)</sup>, 岡久稔也<sup>2)</sup>, 井本逸勢<sup>3)</sup>, 澤 靖彦<sup>4)</sup>, 高山哲治<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器内科学

<sup>3)</sup>同 人類遺伝学

<sup>4)</sup>澤内科胃腸科

(平成26年10月29日受付) (平成26年11月25日受理)

症例は70代, 男性。下腿浮腫の原因検索中に胃幽門部腫瘍と多発性肝腫瘍を指摘されたため当科紹介受診となった。検査結果よりHER2陽性切除不能進行胃癌cStage IV (T3N1M1)と診断された。腎機能障害のためDS-T療法(Docetaxel+S-1+Trastuzumab (Tmab))を開始した。初回治療後に顔面に滲出液を伴うびらん, 手掌・手背に暗紅斑が出現したため, DocetaxelかS-1による薬疹を疑い, Trastuzumab単剤による治療を継続したところ, 5コース終了後にはRECIST評価でpartial responseが得られ, 現在も化学療法を継続中である。Trastuzumab単剤投与は標準治療が困難なHER2陽性進行胃癌に対して, 治療の選択肢の一つになりうると考えられた。

#### はじめに

現在わが国における死因の第1位は悪性新生物であり, その中でも胃癌の罹患率は日本人男性では1位, 女性でも乳癌について第2位である。2011年に乳癌で使われている分子標的薬のTrastuzumabが「HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発胃癌」に対して追加承認された。胃癌の領域においてもHER2陽性胃癌という新たなカテゴリーが誕生し, 進行・再発胃癌の治療

はHER2陽性と陰性それぞれの治療戦略を立てることが求められている。HER2陽性進行胃癌に対する標準治療は5-FU/Capecitabine+Cisplatin+Trastuzumab療法であるが, 高齢者や腎機能障害を有する症例では治療困難となる場合がある。今回われわれは, Trastuzumab単剤療法によりpartial response (PR)が得られた症例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

【患者】70代, 男性

【主訴】下腿浮腫

【既往歴】高血圧

【家族歴】特記事項なし

【内服薬】アムロジピンベシル酸塩5mg/日, バルサルタン40mg/日

【現病歴】約3週間前より足のむくみが発現し, 近医を受診した。腹部超音波検査で多発肝腫瘍を, 上部消化管内視鏡検査で幽門部に腫瘍を認め, 進行胃癌の疑いで精査加療目的に当科紹介となった。

【入院時現症】身長:158cm, 体重:54kg, Performance Status 1, 血圧:122/67mmHg, 脈拍:89/分・整, 体温:36.6℃, 眼瞼結膜:貧血なし, 眼球結膜:黄染なし,

表在リンパ節腫脹なし，心音・呼吸音に異常認めず，腹部：平坦・軟・圧痛なし，肝を2横指触知，腸蠕動音良好，両側下腿浮腫あり

【初診時検査所見】

血液検査：軽度の貧血 (Hb11.0g/dl)，低ALB血症 (2.8g/dl)，肝胆道系酵素の上昇 (GOT80U/L, GPT61U/L, ALP1063U/L,  $\gamma$ -GTP555U/L) を認めた。BUN16mg/dl, Cr0.88mg/dl は正常値であったが，Ccr は51.7ml/min と低下を認めた。また，腫瘍マーカーはCEA9850ng/ml CA19-9 5270U/ml と異常高値を示していた。

腹部造影CT検査 (図1)：肝内に多発する low density mass，幽門部下部に約20mm のリンパ節腫大，また幽門部に限局した胃の壁肥厚を認めた。

上部消化管内視鏡検査 (図2)：幽門部に進行胃癌と考えられる3型腫瘍を認め，生検が施行された。

病理組織検査 (図3)：腺管構造を有する腫瘍の増殖を



図3 生検組織標本のHER2免疫組織化学染色

認めた。病理診断は well to moderately differentiated tubular adenocarcinoma であった。また HER2染色では腫瘍細胞の細胞膜が染まっており，HER2 3+であった。

【入院後経過】

以上の結果より，進行胃癌3型 (T3, N1, M1, H1



図1 腹部造影CT検査 (来院時)

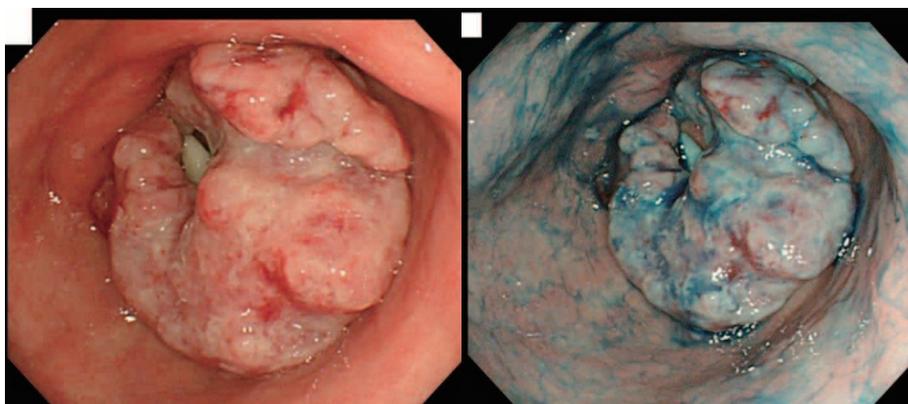


図2 上部消化管内視鏡検査 (来院時)

cStage IV)と診断した。Stage IV進行胃癌の標準治療はSP療法や、XP+Tmab療法であるが<sup>1)</sup>、本例は、高齢者でありCcrが低値(約50ml/min)であったことから、Cisplatinを含む治療は困難と判断した。そこで、当科でpilot studyとして行っているDocetaxel(DTX)+S-1+Trastuzumab(DS-T)療法(図4)を選択した。1コース開始時にはHER2染色検査結果が出ていなかったためDTX+S-1(DS)療法で開始し、Trastuzumabは16日遅れで投与した。しかし、1コース終了時点での効果判定の腹部CT検査で肝転移巣の増大を認め、腫瘍マーカーも増悪傾向を示してDS療法は効果に乏しいと考えられた。また、DTXやS-1によると思われる口内炎症状(grade3)が増悪し、2コース目には眼囲・口囲に浸出液を伴うびらん・手掌・手背に浸出液を伴う暗紅斑を呈するようになった(grade3)。手背の病変部の病理組織からは薬疹が強く疑われた。そのほかgrade4のWBC減少を認めたため、以後DTXおよびS-1は中止とした。後に施行した薬剤リンパ球刺激試験ではS-1が陽性であり、S-1による薬疹であったと考えられた。その後はTrastuzumab単剤による治療を継続したが、上昇したCEAは著しい改善を認めた(図5)。Trastuzumab単剤2コース終了後の治療効果判定目的に行った内視鏡検査(図6)では潰瘍病変の著明な縮小を認め、腹部造影CT検査(図7)では、いったん増大した肝転移巣は著明な縮小を認め、RECIST分類でPRを認めた。治療開始後から11ヵ月後も外来でTrastuzumab単剤療法を継続し、PRを維持している。

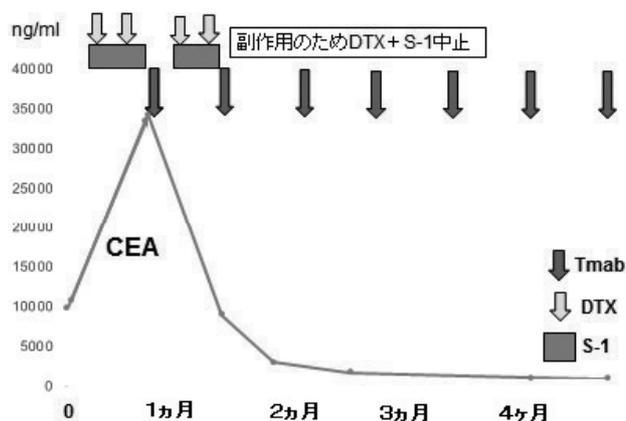


図5 臨床経過

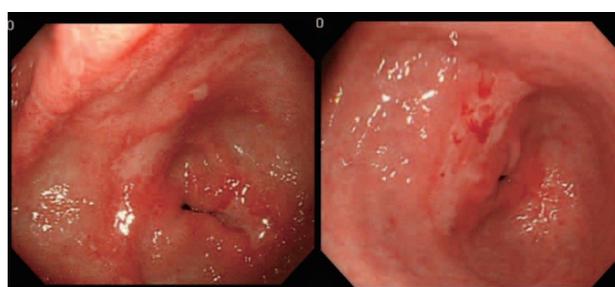


図6 上部消化管内視鏡検査(左:Tmab2コース終了後 右:Tmab3コース終了後)



図7 腹部造影CT検査(Tmab8コース終了後)

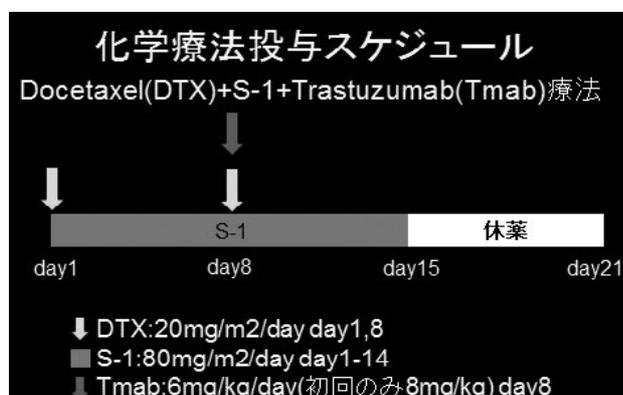


図4 DS-T療法スケジュール

## 考 察

HER2はHER2/neuまたは185kDaの膜貫通型チロシンキナーゼ受容体で、上皮増殖因子受容体(EGFR)ファミリーに属し細胞の増殖や分化、アポトーシスなどにかかわる<sup>2,3)</sup>。HER2は乳癌をはじめ胃癌、卵巣癌、非小細

胞癌などさまざまな癌組織で過剰発現が認められ、分子標的治療のターゲットとして注目されている。胃癌組織は約20%に HER2蛋白過剰発現がみられ<sup>4)</sup>、分子標的薬 Trastuzumab の胃癌への効果が期待されている。HER2 陽性進行胃癌を対象とした5-FU/Capecitabine + Cisplatin による対照群と Trastuzumab を併用する併用群を比較するランダム化比較試験 (ToGA 試験) の結果が報告され、全生存期間 (overall survival: OS) における併用群の優越性が証明された。Primary endpoint である OS の比較では平均生存期間が対象群11.1ヵ月、併用群13.8ヵ月、ハザード比0.74 (95%CI: 0.60~0.91), p=0.0046 と有意に Trastuzumab による有意な生存期間の延長が証明された<sup>5)</sup>。HER2陽性の切除不能進行胃癌に対する初回治療として Trastuzumab を含む化学療法が新たな標準治療として位置づけられている。

本症例では、肝転移による肝障害を認めており早急な化学療法の導入が必要と考えられた。一次治療として標準治療である SP 療法の実施を考慮したが、高齢、腹水貯留、Ccr の低下などから、Cisplatin を含む治療は困難と判断した。そこでガイドラインにおいて推奨度2である DS 療法を一次治療のレジメとして選択した。S-1の使用に当たっては、腎障害に注意する必要があるが、適切な減量をすることで使用には問題がないと判断した。その後、HER2の結果から Trastuzumab を追加して、当科で pilot study として行っている DS-T 療法によって治療を施行した。しかし、DS 療法による薬疹の出現および治療効果が乏しかったことから、Trastuzumab 単剤による治療を継続した。この時点で二次治療への移行も考慮したが、抗癌剤の有害事象による全身状態の悪化および新規抗癌剤の使用による新たな副作用の出現を考慮し、少数ではあるが有効例の報告もみられる Trastuzumab 単剤による治療を選択した。

進行胃癌に対して Trastuzumab 単剤で治療効果を認

めた症例を PubMed で検索したところ Choi<sup>6)</sup>らが報告した1例のみであった (表1)。Choi らは Trastuzumab 単剤のみで PR を維持している。類似の報告として、Inui<sup>7)</sup>らは Trastuzumab だけでなく陽子線療法や放射線治療を併用した治療を行い PR が得られたと報告している。

ToGA 試験の subset analysis では、IHC2+/FISH 陽性あるいは IHC3+ の症例 (n=446) で、平均生存期間が 11.8ヵ月対16.0ヵ月、HR=0.65 (95%CI: 0.51~0.83) と HER2が強陽性であるほど Trastuzumab の効果はより顕著であった<sup>4)</sup>。自験例を含めた2症例でも HER2が強陽性であったため、より高い効果が得られたものと考えられた。他の要因には男性である点といった共通点が上げられるが、年齢、組織型、転移巣などはさまざまであり、今後症例数を蓄積したうえでの検討が必要と考えられる。Trastuzumab は有害事象として心毒性、infusion reaction が知られているが、有害事象が比較的軽微な分子標的治療薬であり、QOL を維持できる治療薬である。本症例においても長期間にわたる Trastuzumab 投与で有害事象は認めていない。Trastuzumab 単剤投与は高齢者や基礎疾患を有する HER2陽性進行胃癌に対して侵襲の少ない、かつ有効な治療選択肢の一つになりうると考えられた。

## 文 献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン第4版。金原出版株式会社，東京，2014
- 2) 布施望：胃癌における HER2発現と予後とのかかわり。癌との化学療法，38(7)：1073-1078，2011
- 3) 野口英美，小室泰司：HER2陽性胃癌に対する trastuzumab の有効性。血液内科，64(3)：311-316，2012
- 4) Yano, T., Doi, T., Ohtsu, A., Boku, N., *et al.*: Com-

表1 進行胃癌に対する Trastuzumab 単剤での報告例

	報告者	年齢	性別	転移巣	組織	HER2 score	効果	治療期間
1	Choi et al	47	M	骨	sig	3+	PR	5ヵ月
2	自験例	78	M	肝	tub1-2	3+	PR	11ヵ月

- parison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol. Rep.*, 15 : 65-71, 2006
- 5) Bang, Y. J., Van, Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., *et al.* : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*, 376 : 687-697, 2010
- 6) Choi, J. H., Han, H. S., Lee, H. C., Kim, J. T., *et al.* : Positive response to Trastuzumab in a case of HER2 overexpressing metastatic gastric cancer that presented as severe thrombocytopenia. *Onkologie*, 34 : 621-4, 2011
- 7) Inui, T., Asakawa, A., Morita, Y., Mizuno, S., *et al.* : HER2 over expression and targeted treatment by trastuzumab in a very old patient with gastric cancer. *J. Intern Med.*, 260 : 484-487, 2006

*A case of a positive response to trastuzumab in a patient with HER2-overexpressing metastatic gastric cancer*

Masahiro Miyauchi<sup>1)</sup>, Satoshi Teramae<sup>2)</sup>, Hiroshi Miyamoto<sup>2)</sup>, Kanako Otsuka<sup>2)</sup>, Jinsei Miyoshi<sup>2)</sup>, Miwako Kagawa<sup>2)</sup>, Azusa Takaba<sup>2)</sup>, Tatsuya Taniguchi<sup>2)</sup>, Takahiro Goji<sup>2)</sup>, Shinji Kitamura<sup>2)</sup>, Tohshi Takaoka<sup>2)</sup>, Miyako Niki<sup>2)</sup>, Momoko Sato<sup>2)</sup>, Naoki Muguruma<sup>2)</sup>, Toshiya Okahisa<sup>2)</sup>, Issei Imoto<sup>3)</sup>, Yasuhiko Sawa<sup>4)</sup>, and Tetsuji Takayama<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Gastroenterology and Oncology, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Department of Human Genetics and Public Health, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>4)</sup>Sawa Clinic, Tokushima, Japan

## SUMMARY

Trastuzumab, a humanized monoclonal antibody directed against human epidermal growth factor receptor2 (HER2), has been shown to be active against metastatic gastric cancer that over-express HER2. A 78-year-old man presented with an edema in the lower legs. He was diagnosed as having advanced gastric cancers with multiple liver metastases in our hospital. Immunohistochemistry of the tumor cells revealed HER2 overexpression with an intensity of 3+. The patient was treated with DS-T chemotherapy (Docetaxel+S-1+Trastuzumab) because of the presence of renal dysfunction. Due to the adverse effect appeared with his skin, DS-T chemotherapy has been canceled and trastuzumab chemotherapy was continued. After 11 months of trastuzumab monotherapy, metastatic liver tumors were diminished. There is very few report of a positive response to trastuzumab in a patient with HER2-overexpressing metastatic gastric cancer.

Key words : Trastuzumab, HER2, gastric cancer, docetaxel, S-1