

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Characteristics of microsatellite instability high gynecologic cancer and efficacy of pembrolizumab: a single institution experience
別タイトル	婦人科がんにおける高頻度マイクロサテライト不安定性症例の特徴とペムブロリズマブの有効性:単施設研究
作成者(著者)	坂本(谷口)智子
公開者	東邦大学
発行日	2023.01.18
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 島田英昭 / タイトル: Characteristics of microsatellite instability high gynecologic cancer and efficacy of pembrolizumab: a single institution experience / 著者: Tomoko Sakamoto Taniguchi, Shinichi Komiyama, Masaru Nagashima, Mineto Morita / 掲載誌: European Journal of Gynaecological Oncology / 巻号・発行年等: 42(4): 752-756, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2971号
学位記番号	乙第2807号
学位授与年月日	2023.01.18
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD42567123

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

坂本（谷口）智子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2807 号

学位申請者 : さか もと たにぐち とも こ
坂 本 (谷口) 智 子

学位論文 : Characteristics of microsatellite instability-high gynecologic cancer and efficacy of pembrolizumab: A single-institution experience

(婦人科がんにおける高頻度マイクロサテライト不安定性症例の特徴とペムブロリズマブの有効性：単施設研究)

著 者 : Tomoko Sakamoto Taniguchi, Shinichi Komiyama, Masaru Nagashima, Mineto Morita

公表誌 : European Journal of Gynaecological Oncology 42(4): 752-756, 2021

論文内容の要旨 :

背景・目的:

マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability :MSI) は、ゲノムのマイクロサテライト領域に発生する異常で、ミスマッチ修復 (mismatch repair :MMR) システムの機能不全によって引き起こされる。MMR の機能が失われると、修復されない DNA エラーが蓄積され、細胞ががん化する可能性がある。これらのがんは、マイクロサテライト領域が異常な数の繰り返しを示す (高頻度マイクロサテライト不安定性、microsatellite instability-High :MSI-H) ことから、「MSI-H 固形がん」と呼ばれている。MSI-H の固形がんは、正常細胞に比べ、腫瘍特異的抗原の発現が増加し、T 細胞に認識されやすくなると考えられ、ペムブロリズマブを含む免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測することが知られている。MSI-H は、大腸癌や子宮体癌などの消化器系や婦人科系の悪性腫瘍に多く認められる。しかし、これらの知見は欧米諸国の患者を対象とした解析であり、現在までのところ、日本の婦人科がん患者を対象とした臨床現場での実データは存在しない。本研究は、婦人科がん患者における MSI-H の頻度と特徴、およびこれらの症例に対するペムブロリズマブの有効性を、単施設の経験に基づき検討することを目的とした。

方法：

東邦大学医療センター大森病院にて2019年2月から2021年2月までにMSI検査を受けた進行・再発婦人科がん患者におけるMSI-Hの頻度と特徴を後方視的に検討した。(1)標準治療後の再発癌、標準治療抵抗性の癌あるいは(2)遠隔転移を伴う難治性の進行癌あるいは(3)標準治療が存在しない希少癌を対象とした。MSI検査では、手術または生検で得られた腫瘍を使用し5つのマイクロサテライトマーカー(BAT25、BAT26、NR21、NR24、MONO27)におけるマイクロサテライト長の分布をマルチプレックスPCR(multiplex polymerase chain reaction)により解析した。2つ以上のマイクロサテライトマーカーが陽性の場合をMSI-Hとした。各症例について年齢、組織型、進行期、MSI検査時の前化学療法レジメン数、ペムプロリズマブの投与状況などの臨床情報を、診療録から取得した。ペムプロリズマブを投与した症例は、投与前後の臨床経過や治療効果についても診療録から取得した。

結果：

51症例にMSI検査を実施した。子宮体癌20症例、卵巣癌15症例、子宮頸癌8症例、子宮肉腫8症例で、年齢の中央値は59歳(範囲：32-81歳)であった。51症例中4症例(7.8%)がMSI-Hを示した。4症例の内訳は再発子宮体癌2症例(類内膜癌G3、類内膜癌G2+明細胞癌+漿液性癌)、進行子宮体癌1症例(IVB期、G3)、進行卵巣癌(IIIC期、明細胞癌)であった。これらは子宮体癌の15.0%、卵巣癌の6.7%に相当した。子宮頸癌と子宮肉腫の症例ではMSI-Hは認めなかった。MSI-Hの子宮体癌2症例にペムプロリズマブ単剤療法(200mg、3週間ごと)を行った。いずれも投与開始後3サイクルで部分奏効が確認され、12カ月以上部分奏効を維持し治療中止を要する有害事象は発生していない。他の2症例は標準治療で完全奏効が得られたため、経過観察中である。MSI-Hの4症例中2症例は遺伝カウンセリング後にMMR遺伝子検査を実施し、生殖細胞系列の病的変異は検出されなかった。残りの2症例は遺伝学的検査を提示したが希望しなかった。

考察：

固形がんにおけるMSI-Hの頻度は3.8%、婦人科領域のMSI-Hの頻度は、子宮体癌の17%-31%、子宮頸癌の2.6%-3.5%、子宮肉腫の2.5%、上皮性卵巣癌の1.3%-1.5%と報告されている。本研究では婦人科がん患者51症例を対象にMSI検査を行った。子宮体癌におけるMSI-Hの頻度はこれまでの報告と同等であった。一方、卵巣癌では報告よりも高頻度であった。本研究は単施設での比較的少数の症例を対象としており、結果の信頼性には限界があるため、今後、MSI検査を行う症例が増加するとともにMSI-Hの頻度は変化する可能性がある。一般に再発・進行子宮体癌の予後は不良であるが、本研究においてペムプロリズマブの投与を受けたMSI-Hの2症例に対しては治療が奏効し、長期間にわたり治療効果が持続している。ペムプロリズマブはMSI-Hの子宮体癌症例に対して高い奏効率と長い奏効期間が期待できる。

結論：

本研究は日本人の婦人科がん患者におけるMSI-H症例について調査した臨床現場からの最初の報告である。婦人科がんの進行・再発症例において、ペムプロリズマブの治療効果が期待できる症例を同定するため、臨床場でMSI検査を積極的に実施すべきである。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2807 号	氏名	坂本 (谷口) 智子
学位審査担当者	主査	島田 英昭
	副査	澁谷 和俊
	副査	田中 京子
	副査	狩野 修
	副査	三上 哲夫

学位論文の審査結果の要旨：

高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) を有する固形腫瘍は、T 細胞に認識されやすくなり、ペムブロリズマブを含む免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が高いことが知られている。婦人科腫瘍に関するデータは欧米諸国の患者を対象とした解析であり、日本人における十分なデータは本論文投稿時点にはほとんど存在しなかった。本研究は、日本人婦人科腫瘍における MSI-H の頻度とペムブロリズマブの治療効果を東邦大学医療センター大森病院における婦人科腫瘍合計 51 症例について後方視的に解析した。対象は子宮体癌 20 症例、卵巣癌 15 症例、子宮頸癌 8 症例、子宮肉腫 8 症例で、年齢の中央値は 59 歳 (範囲 : 32-81 歳) であった。51 症例中 4 症例 (7.8%) が MSI-H であった。4 症例の内訳は再発子宮体癌 2 症例 (類内膜癌 G3、類内膜癌 G2+明細胞癌+漿液性癌)、進行子宮体癌 1 症例 (IVB 期、G3)、進行卵巣癌 (III 期、明細胞癌) であった。これらは子宮体癌の 15.0%、卵巣癌の 6.7% に相当した。子宮頸癌と子宮肉腫の症例では MSI-H は認めなかった。MSI-H の子宮体癌 2 症例にペムブロリズマブ単剤療法を行い、いずれも部分奏効が確認された。

日本人における MSI-H の頻度は、欧米の婦人科腫瘍における MSI-H の頻度とほぼ同様の結果であった。MSI-H 症例では、ペムブロリズマブの治療効果が高く、長期間にわたり治療効果が持続していることが確認できた。本研究は日本人の婦人科がん患者における MSI-H 症例について調査した新規性のある実臨床のデータであり、今後の診療に有益な研究結果である。

学位審査会は 2022 年 11 月 21 日、書面審査 2 名を含めて合計 5 名の審査委員が審査した。申請者による研究発表に続いて、活発な質疑応答が行われた。日本人における新規性、治療効果の詳細と長期予後、保険適応と実臨床における研究成果の応用、有害事象と治療効果との関連性、など多岐にわたる質問に対して申請者は適切に回答した。

当該研究は、日本人婦人科腫瘍における MSI-H 症例の頻度について新規性のある解析研究であり、実際の治療効果を長期間観察できた貴重な研究であり、学位授与に相当するものであることを審査委員全員で認めた。