

血清HER2-ECD値がバイオマーカーとして有用であった進行胃癌の1例

メタデータ	<p>言語: Japanese</p> <p>出版者:</p> <p>公開日: 2017-10-03</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En):</p> <p>作成者: 寺川, 裕史, 尾山, 勝信, 渡邊, 利史, 柄田, 智也, 岡本, 浩一, 木下, 淳, 古河, 浩之, 牧野, 勇, 中村, 慶史, 林, 泰寛, 井口, 雅史, 中川原, 寿俊, 宮下, 知治, 田島, 秀浩, 高村, 博之, 二宮, 致, 北川, 裕久, 伏田, 幸夫, 藤村, 隆, 太田, 哲生</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	http://hdl.handle.net/2297/39062

● 症 例 ●

血清 HER2-ECD 値がバイオマーカーとして
有用であった進行胃癌の1例

寺川 裕史	尾山 勝信	渡邊 利史	柄田 智也	岡本 浩一
木下 淳	古河 浩之	牧野 勇	中村 慶史	林 泰寛
井口 雅史	中川原寿俊	宮下 知治	田島 秀浩	高村 博之
二宮 致	北川 裕久	伏田 幸夫	藤村 隆	太田 哲生*

[Jpn J Cancer Chemother 41 (4): 491-493, April, 2014]

A Case of Advanced Gastric Cancer in Which the Serum HER2-ECD Level Could Be Used as a Biomarker: Hirofumi Terakawa, Katsunobu Oyama, Toshifumi Watanabe, Tomoya Tsukada, Koichi Okamoto, Jun Kinoshita, Hiroyuki Furukawa, Isamu Makino, Keishi Nakamura, Hironori Hayashi, Masafumi Inokuchi, Hisatoshi Nakagawara, Tomoharu Miyashita, Hidehiro Tajima, Hiroyuki Takamura, Itasu Ninomiya, Hirohisa Kitagawa, Sachio Fushida, Takashi Fujimura and Tetsuo Ohta (Dept. of Gastroenterologic Surgery, Kanazawa University)

Summary

An 83-year-old woman was diagnosed as having advanced gastric cancer with multiple lymph node and hepatic metastases. Histopathological examination revealed that the tissue was human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive. The patient underwent gastrojejunostomy to improve stomach obstruction. Thereafter, S-1 and trastuzumab combination chemotherapy was administered as first-line treatment; irinotecan (CPT-11), cisplatin, and trastuzumab combination chemotherapy, as second-line treatment; and docetaxel plus trastuzumab combination chemotherapy, as third-line treatment. Although both primary and metastatic lesions decreased in size temporarily, their size increased again, and the patient died 1 year and 7 months later. The level of serum HER2-extracellular domain (ECD) was a valuable indicator of response to chemotherapy. Thus, serum HER2-ECD could be a useful biomarker for HER2-positive gastric cancer. **Key words:** Gastric cancer, Serum HER2, Biomarker (Received Jun. 3, 2013/Accepted Aug. 22, 2013)

要旨 症例は83歳、女性。多発リンパ節転移、多発肝転移を伴う進行胃癌を指摘された。生検検体のHER2判定は陽性であった。通過障害改善目的の胃空腸バイパス術後に化学療法を開始した。first-lineにS-1+trastuzumab, second-lineとしてirinotecan (CPT-11)+cisplatin+trastuzumab, third-lineとしてdocetaxel+trastuzumabを行った。いずれも一時的には治療効果が得られたが不応となり、1年7か月後に永眠された。経過中、血清HER2-ECD値の増減と治療効果に相関を認めた。血清HER2-ECD値はHER2陽性胃癌の治療効果を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

はじめに

胃癌におけるHER2蛋白の過剰発現は9~38%の症例にみられると報告されている¹⁾。ToGA試験では、HER2陽性胃癌症例に対するtrastuzumabの化学療法への上乘せ効果が報告された²⁾。胃癌領域において、血清HER2細胞外ドメイン(HER2-ECD)測定の有用性は明らかにされていない。

I. 症 例

患者: 83歳、女性。

主訴: 心窩部不快感。

既往歴: 80歳、大腸憩室炎。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2年前より心窩部不快感を自覚していたが、様子をみていた。症状が徐々に悪化するため、上部消化管

* 金沢大学附属病院・消化器・乳腺・移植再生外科

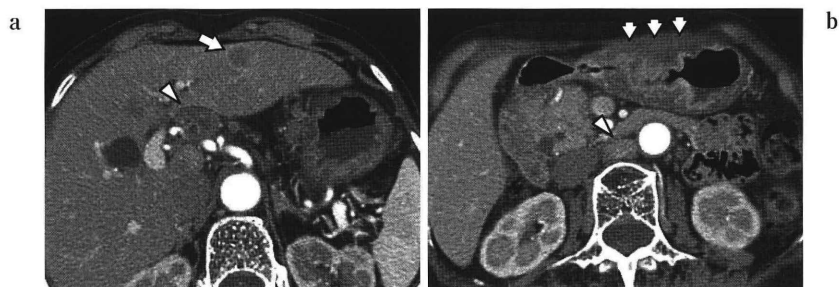


図 1 初診時腹部造影 CT 所見

a: 肝にはリング状に早期濃染する腫瘤を認めた (白矢印)。肝門部にリンパ節腫大を認めた (白矢頭)。
b: 胃前庭部に全周性の壁肥厚を認めた (白矢印)。傍大動脈にリンパ節腫大を認めた (白矢頭)。

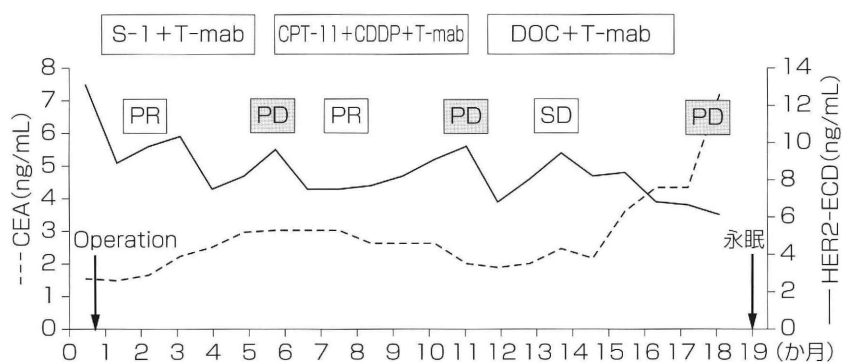


図 2 治療経過 (HER2-ECD および CEA の推移)

T-mab: trastuzumab, CPT-11: irinotecan, CDDP: cisplatin, DOC: docetaxel

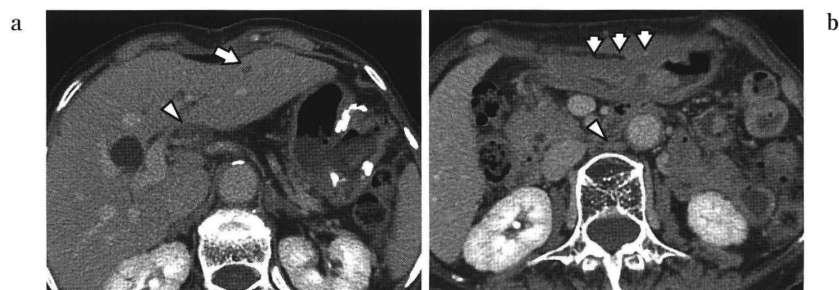


図 3 S-1+trastuzumab 1 コース終了後 CT 所見

a: 肝転移の縮小を認めた (白矢印)。肝門部リンパ節の縮小を認めた (白矢頭)。
b: 胃の壁肥厚に改善を認めた (白矢印)。傍大動脈リンパ節の縮小を認めた (白矢頭)。

内視鏡検査を施行したところ進行胃癌を指摘された。

入院時現症: 腹部は平坦・軟。圧痛なし、腫瘤触知なし。

初診時上部消化管内視鏡検査所見: 胃体下部から幽門前庭部にかけて全周性の 3 型腫瘍を認めた。病変部より生検を施行した。

生検部病理組織所見: 中～低分化腺癌と診断された。免疫組織化学的方法 (immunohistochemistry: IHC) では、HER2 (2+) と判断し、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization: FISH) 法にて増幅を認め HER2 陽性と診断した。

初診時腹部造影 CT 所見 (図 1): 胃前庭部に全周性の不整な壁肥厚を認めた。胃周囲、肝十二指腸間膜および

大動脈周囲に複数のリンパ節腫大を認めた。肝にはリング状に濃染する腫瘤が多発していた。

初診時血液検査所見: Hb 6.3 g/dL の小球性貧血を認めた。CEA, CA19-9 は正常範囲内であった。初診時の HER2-ECD は 7.5 ng/mL であった。血清 HER2-ECD 測定はシーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス (株) に依頼し、Centaur (CLIA 法) を用いて測定した。

治療経過 (図 2): 上記の検査結果より多発リンパ節転移、多発肝転移を伴う Stage IV の進行胃癌と診断した。原発巣による通過障害の症状が出現したため、胃空腸バイパス術を行った。術後 2 週間目から S-1 (80 mg/m², 2 週間投薬 1 週間休薬) および trastuzumab (初回 8 mg/

kg, 2回目以降6 mg/kg, 3週間に1回, S-1開始日に投与)の投与を開始し, 計6コース施行した。1コース終了後のCTではPR(図3)であったが, 6コース終了後のCTではPDと判断した。血清HER2-ECDもいったん低下傾向となったが, 再上昇していた。irinotecan (60 mg/m²), cisplatin (30 mg/m²), trastuzumab (6 mg/kg)にレジメンを変更し, 8コース施行した(3週間に1回投与, いずれの薬剤も同日に投与)。3コース終了後のCTではPR, 7コース終了後のCTではPDであった。この際も血清HER2-ECDはPR時には低下しPD時には上昇がみられた。その後, レジメンをdocetaxel (60 mg/m²)およびtrastuzumab (6 mg/kg)に変更し, 計8コース施行した(3週間に1回投与, いずれの薬剤も同日に投与)。2コース終了後のCTではSD, 6コース終了後のCTではPDであった。その後はbest supportive careを行い, 胃癌診断から1年7か月後に永眠された。血清HER2-ECDはこれまでとは対照的に低下傾向となった。

II. 考 察

乳癌領域において, HER2は予後予測因子として重要であり, 抗ヒトHER2抗体であるtrastuzumabの標的分子としての臨床的有用性は再発治療のみならず補助療法でも報告され, 既存の臨床的悪性度の順位さえも大きく変化させた。ToGA試験では, HER2過剰発現を認める胃癌症例に対するtrastuzumabの化学療法への上乗せ効果が報告され²⁾, この結果を受け, 2011年にtrastuzumabはHER2陽性進行・再発胃癌に対する治療薬として認可された。

今回測定を行ったHER2-ECDはHER2を構成する三つのドメインの一つであり, 血清中に遊離し, 可溶性蛋白値として測定が可能である。現在, 実臨床ではHER2過剰発現の判定方法としてIHC法, FISH法が用いられているが, 胃癌組織におけるHER2発現は同一組織内においても不均一性が高いといわれており³⁾, 問題視されている。血清HER2-ECD測定ではこの問題を克服できる可能性があり, さらに侵襲なく繰り返し測定すること

ができるという利点もある。乳癌領域においてはすでに, 血清HER2-ECD測定は治療効果を反映する指標となり得るとの報告がみられるが⁴⁾, 胃癌領域においてはその有用性は明らかになっていない。

本症例において, CTで評価した治療効果と血清HER2-ECDの推移に相関がみられ, 治療効果の指標として利用できる可能性が示唆された。しかし, 本症例においては検討を要する点がある。本症例の血清HER2-ECDの最高値は初回の7.5 ng/mLであった。乳癌領域における血清HER2-ECDのカットオフ値は15.2 ng/mLとされており, 本症例における数値の変化を有意とすることが可能であるかという点。次に, 本症例において最後に測定した血清HER2-ECDの値, いわゆる末期状態で測定した値は, 腫瘍の進行度とは対照的に低下していたという点である。何らかの影響で血中へのHER2-ECD遊離が阻害されたと考えられるが, その機序は不明である。胃癌領域において血清HER2-ECD測定について報告した文献⁵⁾は少なく, 今後症例を蓄積し検討する必要があると考えられる。

結 語

血清HER2-ECD測定は, HER2陽性胃癌の治療効果や病態を反映する指標となり得る可能性があると考えられた。

文 献

- 1) Gravalos C and Jimeno A: HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 19(9): 1523-1529, 2008.
- 2) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, 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, randomised controlled trial. *Lancet* 376(9742): 687-697, 2010.
- 3) Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al: Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 52(7): 797-805, 2008.
- 4) Carney WP, Leitzel K, Ali S, et al: HER-2/neu diagnostics in breast cancer. *Breast Cancer Res* 9(3): 207, 2007.
- 5) 尾山勝信, 伏田幸夫, 柄田智也・他: 胃癌患者における血清HER2-ECD値の意義. 癌の臨床 58(2): 83-88, 2012.