

〈脳神経外科速報 vol.34 no.5 e20243405a, 2024〉

# ミスマッチ修復遺伝子異常を伴う 膠芽腫に対してペムブロリズマブが 奏効した1例

石毛良実<sup>1)</sup>, 水戸部祐太<sup>1)</sup>, 松田憲一朗<sup>1)</sup>, 北岡匠<sup>2)</sup>, 大江倫太郎<sup>2)</sup>, ニ口充<sup>2)</sup>,  
鈴木修平<sup>3)</sup>, 吉岡孝志<sup>3)</sup>, 金村米博<sup>4)</sup>, 園田順彦<sup>1)</sup>

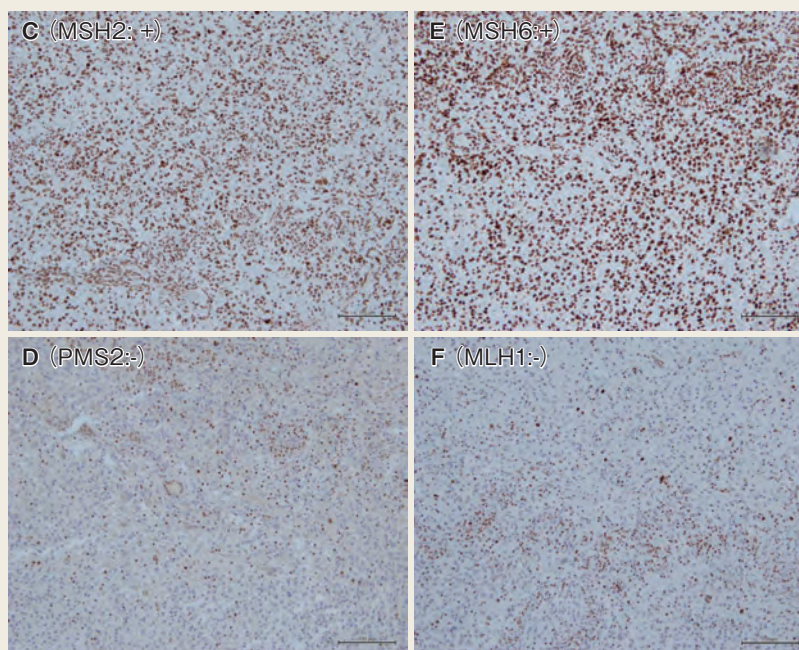
1) 山形大学医学部脳神経外科講座 〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

2) 山形大学医学部病理診断学講座

3) 山形大学医学部腫瘍内科学講座

4) 大阪医療センター臨床研究センター先進医療研究開発部

## Key Slide



**Fig. 2**

This tumor showed normal expression of MSH2 and MSH6 (C, E), and defect of PMS2 and MLH1 (D, F).

# A case of glioblastoma with mismatch repair gene mutation successfully treated with pembrolizumab

Yoshimi ISHIGE <sup>1)</sup>, Yuta MITOBE <sup>1)</sup>, Kenichiro MATSUDA <sup>1)</sup>, Takumi KITAOKA <sup>2)</sup>, Rintaro OE <sup>2)</sup>, Mitsuru FUTAKUCHI <sup>2)</sup>, Shuhei SUZUKI <sup>3)</sup>, Takashi YOSHIOKA <sup>3)</sup>, Yonehiro KANEMURA <sup>4)</sup>, Yukihiro SONODA <sup>1)</sup>

1) Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of medicine

2) Department of Pathology, Yamagata University Faculty of medicine

3) Department of Clinical Oncology, Yamagata University Faculty of medicine

4) Department of Biochemical Research and Innovation, Institute for Clinical Research, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Lynch syndrome is caused by germ line mutations in mismatch repair genes and is associated with the development of various malignant tumors, including colorectal cancer. In this case report, we describe a glioblastoma (GBM) patient with suspected Lynch syndrome who was successfully treated with pembrolizumab. The patient was a 47-year-old woman. Her medical history included rectal cancer, transverse colon cancer, and uterine cancer, which were treated with surgical resection and radiation therapy. She had a cancer family history; her mother and other family members had cancers without a detailed genetic evaluation. She developed progressive motor weakness in the left upper and lower extremities. Neuroradiological examinations revealed a ring-enhanced tumor in the right frontal lobe. We performed tumor resection and diagnosed glioblastoma. She received radiation chemotherapy with temozolomide (Stupp regimen) postoperatively, but a follow-up MRI after radiation therapy revealed a recurrent contrast-enhanced lesion around the

removal cavity. The tumor was found to be MSI-high type solid cancer, with deletions of mismatch repair system genes PMS2 and MLH1. With pembrolizumab, we introduced molecular-targeting therapy. Since then, the contrast-enhanced lesion and fluid-attenuated inversion recovery high-signal area around the cavity have decreased. Although pembrolizumab has been in use for 36 months, there has been no evidence of progressive disease on imaging or neurological features. We consider this case to provide recommendations for GBM treatment with immune checkpoint inhibitors and report with a literature review.

**Key Words :** glioblastoma, Lynch syndrome, pembrolizumab

(Received May 8, 2023; Accepted October 10, 2023)

Correspondence to Kenichiro MATSUDA, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine, 2-2-2 Iidanishi, Yamagata-shi, Yamagata, 990-9585, Japan

## I. 緒 言

Lynch 症候群は、患者や家系内で大腸がんや子宮内膜、卵巣、胃、小腸、胆道系、腎盂・尿管がんなどを併発する遺伝性疾患として知られている<sup>1)</sup>。原因となる遺伝子異常は生殖細胞系列でのミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 遺伝子 (MSH2, MLH2, MSH6, PMS1, PMS2) の変異であり、常染色体優性遺伝を示す。診断としては家族歴、年齢や関連がん既往などから一次スクリーニングを行い、さらに遺伝子検査などを追加して確定診断に至る<sup>1, 2)</sup>。今回我々は、Lynch 症候群が疑われ膠芽腫を併発した症例で、ペムプロリズマブが奏効した 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

なお、本症例報告については患者本人より書面による同意を得ている。

## II. 症 例

**患 者**：47 歳女性。

**主 訴**：左上下肢麻痺。

**既往歴**：23 歳 直腸がん (手術), 40 歳 横行結腸がん (手術), 子宮内膜がん (手術, 放射線治療)。

**家族歴**：母 胃がん, 姉 乳がん。

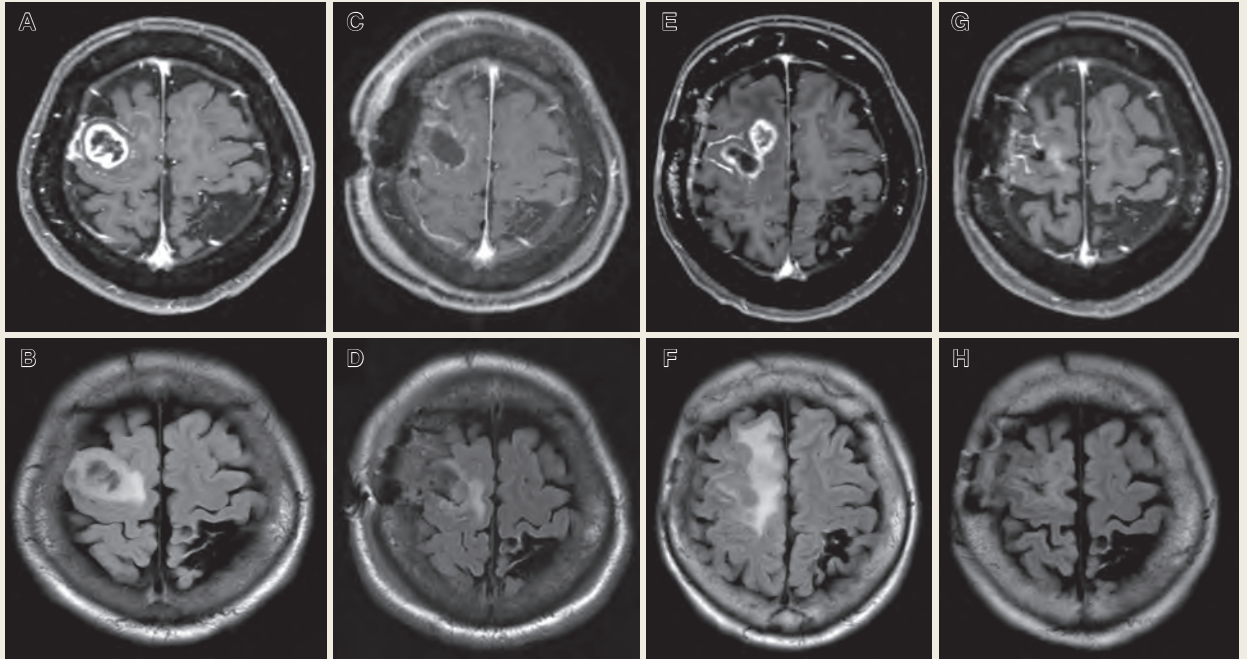
**現病歴**：X 年 7 月中旬より進行性の左上下肢脱力を自覚し、近医で MRI 撮像したところ右前頭葉腫瘍性病変を指摘。精査加療のため当科紹介となった。

**入院時現症**：意識清明で左上下肢 MMT 4/4 程度の片麻痺を認めた。

**放射線学的所見**：頭部 MRI 上右前頭葉一次運動野に局在し、周囲に広範な浮腫を伴うリング状造影病変を認めた (Fig. 1A, B)。

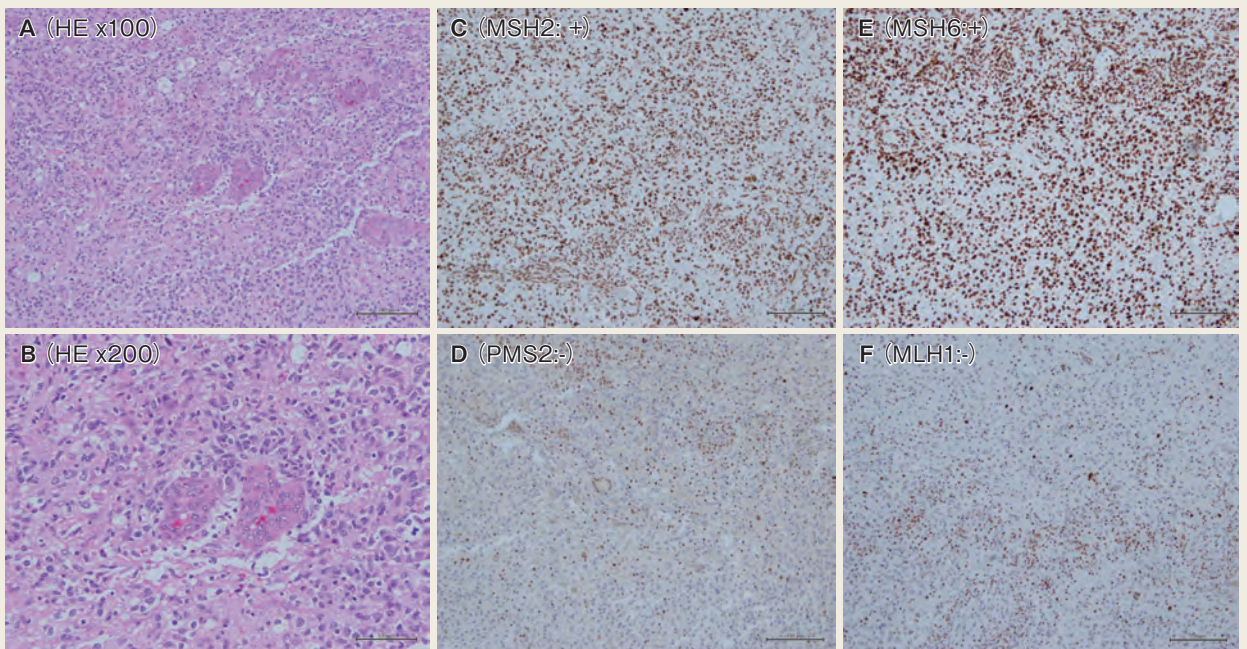
**経 過**：重複がんの既往があるものの局所再発や遠隔再発はないことから膠芽腫を疑い、X 年 8 月 3 日に頭蓋内腫瘍摘出術を施行した。病変は一次運動野に局在すると考えられたため、周囲脳組織の損傷を最小限にすべく皮質および皮質下マッピングを用いながらの核出術とした (Fig. 1C, D)。病理診断では膠芽腫 (Glioblastoma, IDH wild type, WHO grade 4) であった (Fig. 2A, B)。分子生物学的検索では *TERT* プロモーターは wild type, *MGMT* プロモーター領域は非メチル化であった。術直後の左上下肢筋力は MMT 3 程度であった。

術後、X 年 8 月 19 日～10 月 1 日の期間でテモゾロミド併用放射線化学療法を施行した。治療終盤に左上下肢脱力の増悪傾向を認め、MMT 2 程度となった。照射終了時の MRI では摘出腔前方に造影病変の出現を認め、再発と考えられたが、外



**Fig. 1**

Clinical course of MRI findings. Preoperative image (A, B) , post-operative image at POD 2 (C, D) , images after chemoradiation therapy (E, F) , images at 4 months after administration of pembrolizumab.



**Fig. 2**

HE-staining and immunohistochemical findings of tumor. There are some microvascular proliferations in the tumor (A, B) . This tumor showed normal expression of MSH2 and MSH6 (C, E) , and defect of PMS2 and MLH1 (D, F) .

**Table 1** Present case summary result of FoundationOne CDx

Nucleated tumor cell rate	50
Depth	615
Tumor Mutational Burden	6.3
Microsatellite instability	high
Single nucleotide variant	allele frequency (%)
FBXW7 R472fs*4	17.8
NF1 S2172P	7.1
PIK3R1 E520fs*7	30.7
NF1 P678fs*10	39
PARP2 I331T	49.9
FANCA R350Q	49.8
MITF S206G	50.9
PDCD1LG2 splicing variant 632-1G>C	59.6
SETD2 S2382fs*24	43.7
NF1 N78fs*29	36.6
MLH1 N551T	95.8
ATRX T1582fs*24	26.7
MLL G73E	9.6
TP53 R273C	89.7
RNF43 R519Q	49.5
Rearrangement	KDM5A intron24 rearrangement

来でテモゾロミド維持療法を施行することとした。左上下肢の麻痺はMMT 4/4程度に改善し、KPS 80で自宅退院した (Fig. 1E, F)。

一方で、既往歴や家族歴からLynch症候群も疑われたため、同時にFoundationOne CDxによるがんゲノムプロファイリング検査を行った。結果としてMicrosatellite instability (MSI) -High固形がんと診断した (Table 1)。免疫組織学的評価によりMMR系蛋白の発現状態を確認するとPMS2, MLH1の欠失が認められた (Fig. 2C-F)。

治療方針についてキャンサートリートメントボードで検討のうえ、テモゾロミド使用下での再発でありMSH-High固形がんへの適応としてPD-1阻害薬であるペムブロリズマブの投与をX + 1年1月13日より開始し、テモゾロミドは維持療法2コースを施行した時点で中止とした。ペムブロリズマブ導入後、造影病変の縮小と周囲FLAIR高信号域の縮小が得られており、術後36カ月が経過した時点でも画像上、神経学的所見上での明らかな増悪は認められていない (Fig. 1G, H)。また、ペムブロリズマブによる明らかな副作用もなく、現在も治療を継続している。

### III. 考 察

Lynch 症候群においては大腸がんの発症がよく知られており、全大腸がん症例中での頻度は 2.4 ~ 3.7% とされる<sup>1, 2)</sup>。一般的な Lynch 症候群の診断は、家族歴や既往歴といった臨床情報とガイドラインによる一次スクリーニングのうち、MSI 検査による二次スクリーニング、およびミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異をもってなされる<sup>2)</sup>。本症例ではミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異については未検であるため確定診断には至らないが、臨床情報や MSI 検査などからは Lynch 症候群が疑われた。なお、家族についても詳細な検討はなされていなかった。

Lynch 症候群では大腸がん、子宮がんなどを合併することが知られている。一方、Lynch 症候群に脳腫瘍を合併する頻度は 3.5% とされ、そのなかでも最多とされる膠芽腫の発症頻度は全 Lynch 症候群症例のうち 1 ~ 3% とする報告もある<sup>3)</sup>。

Lynch 症候群は MMR 系遺伝子の異常が原因とされる<sup>1)</sup>。MMR 系異常が存在する状況下では MSI が増えることにより、腫瘍特異抗原の放出が増加する。その腫瘍特異抗原によって活性化された細胞障害性 T 細胞が腫瘍細胞を殺傷するため、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) である PD-1 阻害薬ペムブロリズマブを用いることで、より効果的な腫瘍細胞の死滅に導くことができる<sup>4)</sup>。MSI や、同じく遺伝子変異程度を示す tumor mutational burden (TMB) を指標として、様々ながん腫における ICI の効果は KEYNOTE-158 試験で検討されている。しかしながら、その報告における脳腫瘍症例のコホートでは、奏効は認められなかった<sup>5)</sup>。

そもそも、Lynch 症候群に合併した症例以外の一般的な膠芽腫症例においても MMR 系の異常は認められることが知られている。しかし初発、再発膠芽腫に ICI を用いた先行研究では、有効とされる結果は得られなかった<sup>6, 7)</sup>。我々が渉猟する限り、MMR 変異を有する神経膠腫に対して ICI を使用した症例報告は 24 例あり、そのうち Lynch 症候群に合併した症例は 3 例であった。しかし、膠芽腫において長期予後を得られた症例はごく一部であった。報告にある症例では MMR 変異のうち MSH2, MSH6 の変異が認められる。一方で Lynch 症候群の MMR 変異は MSH2, MLH1 変異が多いとされている。表に示した症例は TMZ 治療歴もあることから、TMZ による MMR 変異の存在をみている可能性も考えられる (Table 2)<sup>8-13)</sup>。

多くの症例で ICI の効果が得られなかった要因として、膠芽腫の腫瘍周囲微小環境にはリンパ球浸潤が少ないため PD-1 などの発現が低いこと、非特異的 T 細胞や骨髄系細胞が腫瘍免疫抑制に働くことが関与しているとする仮説も提唱されている<sup>14)</sup>。

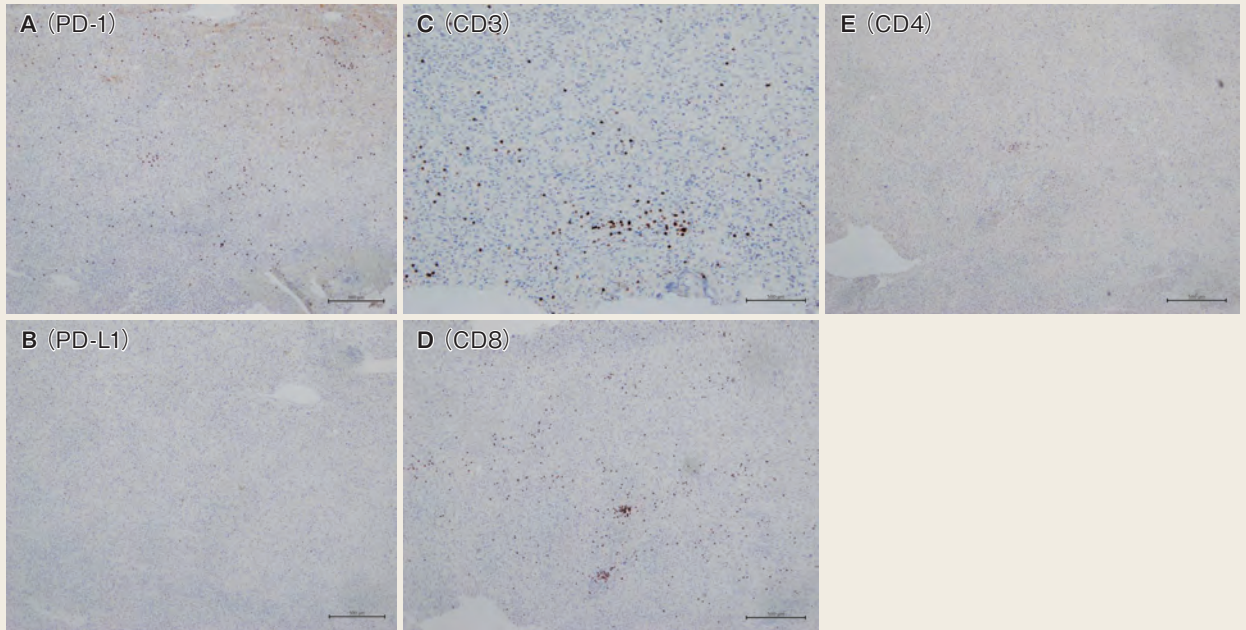
**Table 2** GBM patients treated with ICI in literatures

No.	Author/year	age	sex	pathology	MMR mutation	OS (mo)	ICI	adjTMZ	mTMZ
1	Kawaguchi/2021	79	F	GBM	MSH2	15.5	Pmab	+	10
2		45	F	GBM	PMS2	8.6	Pmab	+	2
3	Larkin/2021	9	M	GBM	MSH2	—	Nmab	—	0
4	Anghileri/2020	33	F	GBM	MSH2	>81	Nmab	+	2
5	Thomsen/2021	17	M	GBM	MSH2	12	Pmab	+	0
6	Lombardi/2020	43	M	AA	MSH2	9	Pmab	ND	ND
7		47	F	GBM	MSH2, MSH6	1.7	Pmab	ND	ND
8		21	F	GBM	MSH2, MSH6	1.7	Pmab	ND	ND
9		55	M	GBM	MSH2, MSH6	3.6	Pmab	ND	ND
10		34	M	AA	MSH2, MSH6	29.4	Pmab	ND	ND
11		30	F	AA	MLH1, PMS2	1.2	Pmab	ND	ND
12		30	M	GBM	MSH6	20	Pmab	ND	ND
13		65	M	GBM	MLH1, PMS2	2.8	Pmab	ND	ND
14		64	F	GBM	MSH2	18.2	Pmab	ND	ND
15		42	F	AOD	MSH2, MSH6	21.4	Pmab	ND	ND
16		37	M	GBM	MSH2, MSH6	2.8	Pmab	ND	ND
17		48	F	AA	MSH2, MSH6	23.1	Pmab	ND	ND
18		53	M	GBM	MSH6	5.6	Pmab	ND	ND
19	Ahmad/2019	46	M	OD	MSH6	13 year	Pmab	+	19
20		60	M	GBM	MSH6	3 year	Pmab	+	17
21		49	M	OD	MSH6	15 year	Pmab	—	ND
22		27	F	A	MSH6, MLH1	21 year	Pmab	+	12
23	Alharbi/2018	5	F	GBM	MSH6	5	Nmab	+	10
24	Yang/2019	16	M	GBM	MSH6	12	Nmab	+	4

GBM : glioblastoma, AA : anaplastic astrocytoma, AOD : anaplastic oligodendroglioma, OD : oligodendroglioma, A : astrocytoma. Pmab : pembrolizumab, Nmab : nivolumab, adjTMZ : adjuvant temozolomide, mTMZ : maintenance temozolomide (cycles)

自験例において腫瘍周囲組織のリンパ球浸潤やPD-1発現を評価したところ、PD-1陽性の細胞の存在は少数であった一方で、リンパ球浸潤については、過去の膠芽腫腫瘍周囲環境でのリンパ球浸潤の調査が乏しく、比較は困難だが、CD8陽性T細胞の存在が比較的多く認められた (Fig. 3)。このような所見がICIの奏効に関与していた可能性も考えられる。

MMRの生殖細胞系列変異によって発がんを来す疾患としてはbiallelic MMR deficiency syndrome (bMMRD)も知られている。小児期に悪性神経膠腫や血液腫瘍をはじめとする多彩な発がんを呈することが特徴である。MMR遺伝子のうち1つの遺伝子におけるhomozygous deletionが原因とされ、ICIの感受性が高いこ



**Fig. 3**

Immunohistochemical analysis of PD-1, PD-L1 (A, B) and expression of CD3, CD8, CD4 (C-E) of tumor. The presence of PD-1 positive cells was small. CD8 positive T cells were relatively common.

とも知られている<sup>15)</sup>。

膠芽腫に対するペムプロリズマブの効果は一般的には限定的であり，治療薬としての使用を検討するにあたっては免疫賦活作用を有する薬剤の併用などの治療ストラテジーを検討するとともに，継続的な症例の蓄積と評価が必要と考えられる。

#### IV. 結 語

Lynch 症候群が疑われる症例に合併した膠芽腫に対し，ペムプロリズマブ投与が奏効した1例を報告した。膠芽腫一般におけるICIの効果は現時点で限定的であり，治療ストラテジーの検討やさらなる症例の蓄積と評価が望まれる。

## 文献

- 1) Lynch HT, et al: Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 76: 1-18, 2009
- 2) 大腸癌研究会編: 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020年版. 金原出版, 東京, 2020
- 3) Therkildsen C, et al: Glioblastomas, astrocytomas and oligodendrogliomas linked to Lynch syndrome. *Eur J Neurol* 22: 717-24, 2015
- 4) Le DT, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357: 409-13, 2017
- 5) Marabelle A, et al: Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 21: 1353-65, 2020
- 6) Reardon DA, et al: Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6: 1003-10, 2020
- 7) Weller M, et al: A randomized phase 2, single-blind study of temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) combined with nivolumab or placebo (PBO) in newly diagnosed adult patients (pts) with tumor O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) -methylated glioblastoma (GBM) -CheckMate-548. *Annals of Oncology* 27 (suppl\_6) :DOI:10.1093/annonc/mdw367.34, 2016
- 8) Kawaguchi K, et al: Genetic Characteristics of Mismatch Repair-deficient Glioblastoma. *NMC Case Rep J* 8: 565-71, 2021
- 9) Larkin T, et al: Upfront Adjuvant Immunotherapy of Replication Repair-Deficient Pediatric Glioblastoma With Chemoradiation-Sparing Approach. *JCO Precis Oncol* 5: 1426-31, 2021
- 10) Anghileri E, et al: High tumor mutational burden and T-cell activation are associated with long-term response to anti-PD1 therapy in Lynch syndrome recurrent glioblastoma patient. *Cancer Immunol Immunother* 70: 831-42, 2021
- 11) Thomsen W, et al: Early Presentation of Homozygous Mismatch Repair Deficient Glioblastoma in Teen With Lynch Syndrome: Implications for Treatment and Surveillance. *JCO Precis Oncol* 5: 670-5, 2021
- 12) Ahmad H, et al: Checkpoint inhibitor failure in hypermutated and mismatch repair-mutated recurrent high-grade gliomas. *Neurooncol Pract* 6: 424-7, 2019
- 13) AlHarbi M, et al: Durable Response to Nivolumab in a Pediatric Patient with Refractory Glioblastoma and Constitutional Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *Oncologist* 23: 1401-6, 2018
- 14) Chuntova P, et al: Unique challenges for glioblastoma immunotherapy-discussions across neuro-oncology and non-neuro-oncology experts in cancer immunology. Meeting Report from the 2019 SNO Immuno-Oncology Think Tank. *Neuro Oncol* 23: 356-75, 2021
- 15) Bouffet E, et al: Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *J Clin Oncol* 34: 2206-11, 2016