

●症 例

ニボルマブが奏効した進行肺癌と食道癌の同時性重複癌の1例

窪田 幸司^a 水野 圭子^b 安田 俊介^a
 福田 宏正^a 井上 博雅^b

要旨：症例は69歳，男性．左肺扁平上皮癌 stage ⅢBと胸部中部食道扁平上皮癌の同時性重複癌と診断し，化学療法を継続したが，病状は徐々に進行．6次治療ではあったが，performance status (PS) が良好であったので，ニボルマブ (nivolumab) 投与を開始したところ，pseudoprogressionを経て肺癌と食道癌はいずれも縮小した．免疫チェックポイント阻害剤が奏効した同時性重複癌の報告は稀であり報告する．

キーワード：ニボルマブ，重複癌，肺癌，免疫チェックポイント阻害剤，Pseudoprogression
 Nivolumab, Multiple primary cancers, Lung cancer, Immune checkpoint inhibitor

緒 言

ニボルマブ (nivolumab) は programmed cell death-1 (PD-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体¹⁾ であり，PD-1 と PD-1 リガンド (PD-L1 および PD-L2) との結合を阻害することで，癌細胞に不応答となっていた抗原特異的 T 細胞を回復・活性化させ，抗腫瘍効果を示す．ニボルマブは，2015年12月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して承認された．その後も種々の癌腫に適応が拡大しているが，食道癌ではまだ適応となっていない．我々は進行肺癌と食道癌の同時性重複癌にニボルマブが奏効した1例を経験した．免疫チェックポイント阻害剤が奏効した重複癌の報告は未だ稀であり，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：69歳，男性．

主訴：前胸部痛，食道通過障害，嗝声．

既往歴：66歳 胆嚢炎．

喫煙歴：20本/日×45年，20歳から65歳まで．

飲酒歴：焼酎2合/日×40年，25歳から65歳まで．

現病歴：20XX-3年1月に食道腫瘍の精査中に左肺上葉に50mm大の腫瘤影と縦隔および鎖骨上窩リンパ節腫

大を認めた．3月に気管支擦過細胞診で扁平上皮癌が判明し，最終的に左上葉原発肺扁平上皮癌 cT2aN3M0 stage ⅢB (肺癌取扱い規約第7版) と診断した．胸部中部食道でも扁平上皮癌が検出され，当初転移も疑ったが，肉眼分類で表在型 (0-IIa型) であり，多発性でもなかったことから原発性食道癌との同時性重複癌と診断した．食道癌は内視鏡的切除が不可能と判断され，肺癌治療を優先することとして，化学療法を開始した．1次治療カルボプラチン (carboplatin) + S-1 [テガフルル・ギメラシル・オテラシル (tegafur-gimeracil-oteracil)] を6コース施行した．2次治療はアルブミン懸濁型パクリタキセル (nanoparticle albumin-bound paclitaxel) 単剤治療を1コース行い，奏効したが有害事象 (薬疹) のため中止した．3次治療ゲムシタビン (gemcitabine) 3コース後に増悪したため，4次治療としてはアルブミン懸濁型パクリタキセルをステロイドと抗アレルギー剤を併用のうえで再開し，有害事象なく継続でき，15コース行った．20XX-1年6月に骨転移が判明し，5次治療ビノレルビン (vinorelbine) に加え，デノスマブ (denosumab) の投与も開始した．本人の希望によりビノレルビンは2コースで終了し，デノスマブのみ継続した．20XX年7月より食道癌による前胸部痛と食道通過障害，8月より右鎖骨上窩リンパ節転移による反回神経麻痺から嗝声が出現したため，9月に本人が化学療法の再開を希望した．

身体所見：身長160cm，体重58kg，血圧106/64mmHg，脈拍数90/min，体温36.3℃，呼吸数16/min，SpO₂ 96% (室内気)，右鎖骨上窩リンパ節の触知あり．心音・呼吸音異常なし．腹部異常なし．下腿浮腫なし．Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 1.

連絡先：水野 圭子

〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1^b

^a 公益社団法人鹿児島共済会南風病院呼吸器内科

^b 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学

(E-mail: keim@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp)

(Received 13 Mar 2019/Accepted 7 May 2019)

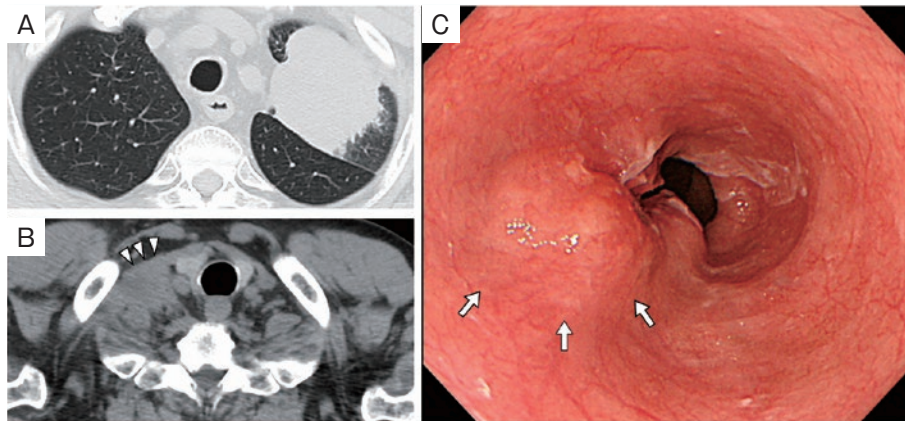


図1 ニボルマブ開始前の胸部単純CTと上部消化管内視鏡所見. (A) 左肺上葉の原発巣. (B) 右鎖骨上窩リンパ節転移巣 (矢頭). (C) 胸部中部食道に管腔の約1/3周を占める原発性食道癌 (矢印).

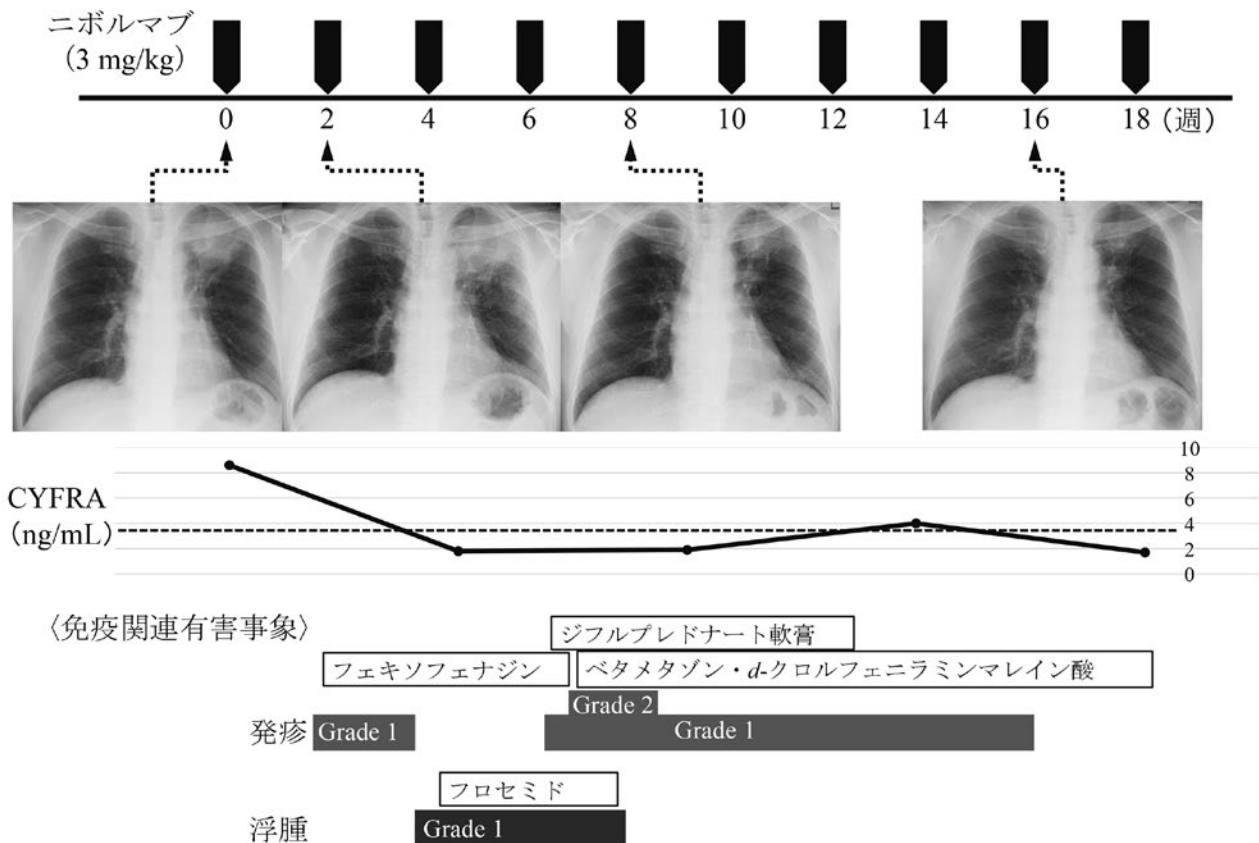


図2 ニボルマブ投与後の臨床経過.

血液検査所見：CYFRA 8.6ng/mL（基準値3.5ng/mL以下）と上昇，その他特記すべき異常なし。

胸部単純CTと上部消化管内視鏡所見（図1）：胸部CTでは左肺上葉に原発巣である65mm大の腫瘤影と，右鎖骨上窩リンパ節腫大を認めた。上部消化管内視鏡では，中部食道に管腔の約1/3周を占める腫瘤性病変を認め，以前より明らかに増大していた。

臨床経過（図2）：PSが1と良好で，臓器機能も保たれていたため，6次治療としてニボルマブを開始した。ニボルマブ1コース後に肺原発巣の増大を認めたが，臨床症状とPSに変化がなく，患者の同意を得て治療継続とした。2コース終了後よりCYFRA値の低下とともに肺原発巣は縮小した。前胸部痛，食道通過障害，嘔声は次第に軽快し，8コース後には肺原発巣と右鎖骨上窩リンパ

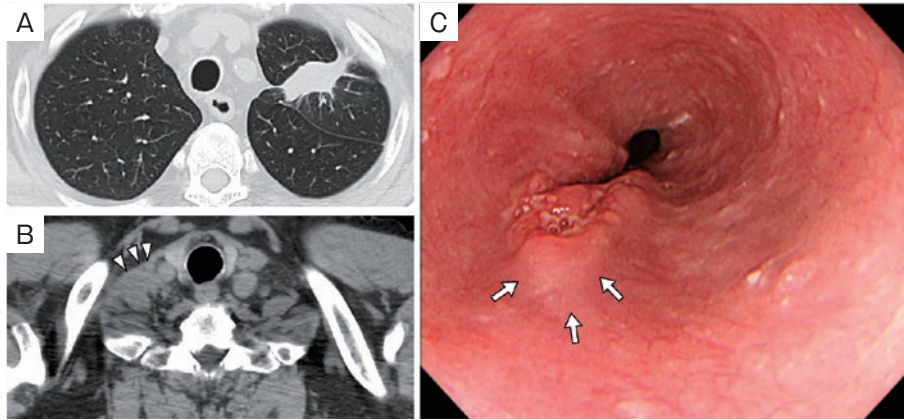


図3 ニボルマブ8コース終了後の胸部単純CTと上部消化管内視鏡所見。(A) 左肺上葉の原発巣は縮小。(B) 右鎖骨上窩リンパ節転移巣も縮小(矢頭)。(C) 胸部中部食道の原発性食道癌も縮小(矢印)。

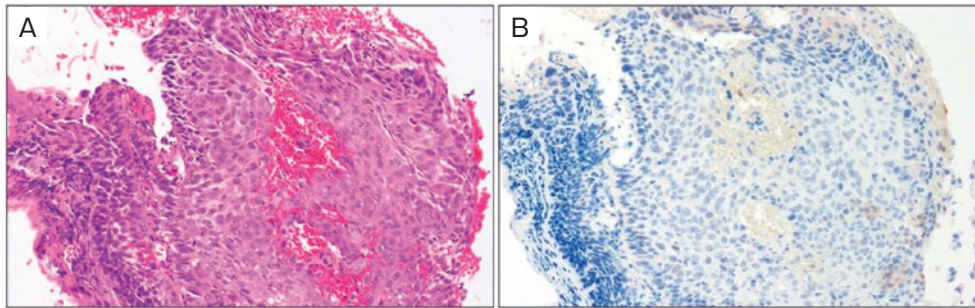


図4 診断時の食道癌生検病理組織。(A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色。(B) PD-L1免疫組織化学染色(28-8 pharmDx[®])は陰性。

節転移巣は明らかに縮小し、食道癌も同様に縮小した(図3)。免疫関連有害事象として、治療開始13日目より上肢に発疹[Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.0 Grade 1]を認めたが、抗アレルギー剤内服により2週間で消失した。61日目より体幹部を中心に発疹が再燃し、ステロイド外用薬を追加したが、下肢まで拡大(Grade 2)したため、ステロイド含有のベタメタゾン・*d*-クロルフェニラミンマレイン酸(beta-methasone・*d*-chlorpheniramine maleic acid)へ変更し軽快した。また、治療開始26日目より顔面と上肢を中心にGrade 1の浮腫を認めた。腎障害や甲状腺機能低下症、心筋炎などはみられず、フロセミド(furosemide)を開始し軽快した。

病理所見(図4): 肺癌の組織検体が未採取であり、診断時の食道癌生検組織でのPD-L1免疫組織化学染色(28-8 pharmDx[®])は陰性であった。

考 察

肺癌と食道癌の重複癌に関して、近藤らによる肺癌手術例における他臓器重複癌の検討では、重複癌101人中

食道癌は4人に認められ、特に本症例のような肺扁平上皮癌は食道癌や頭頸部癌合併例に多いと報告されている²⁾。今回我々はニボルマブが奏効した肺癌と食道癌の同時性重複癌を経験した。これまでに重複癌に免疫チェックポイント阻害剤のみで治療した報告は、検索し得た限り2編のみである。Yamasakiらは、肺癌と胃癌の重複癌に対して、いずれもニボルマブが奏効したと報告している³⁾。Yamaguchiらも肺癌と下咽頭癌の重複癌にニボルマブを投与したと報告しているが、下咽頭癌は奏効したものの肺癌には奏効しなかった⁴⁾、としている。

ニボルマブはPD-1に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体であり¹⁾、既治療の進行・再発非小細胞肺癌で有効性が証明されている⁵⁾⁶⁾。さまざまな癌腫に適応が拡大しているなかで、2019年6月現在まだ食道癌は承認されていない。日本人の食道扁平上皮癌を対象とした第2相試験で治療効果が報告され⁷⁾、2次治療としてタキサン系薬剤と比較した第3相試験が現在解析中である。

Ohigashiら⁸⁾やChenら⁹⁾による食道扁平上皮癌手術例を対象にした報告(症例数はそれぞれ31人と536人)では約40%で腫瘍細胞のPD-L1発現が認められたとしてい

るが、本症例の食道癌生検組織では腫瘍細胞のPD-L1発現はみられなかった。OhigashiらはPD-L1発現陽性患者で術後予後が不良であるとしているが、Chenらは術後予後と相関がみられないとし、一定の見解は得られていない。当初は腫瘍細胞のPD-L1発現が高いほど抗PD-1抗体の治療効果が高いと報告されていた¹⁾が、悪性黒色腫や腎細胞癌などPD-L1発現と治療効果に相関がみられない癌腫も多い。少なくとも食道癌では、本症例のようにPD-L1発現を認めない症例でも奏効する場合があるため、PD-L1発現は効果予測バイオマーカーとして不十分であると思われる。

本症例ではニボルマブ開始後に肺癌原発巣が一過性に増大し、その後に縮小するpseudoprogressionが認められた。免疫応答誘導までの時間が遅れることや活性化Tリンパ球が腫瘍に集まることで起きる現象とされているが、その病態はまだ詳細に解明されていない。抗PD-1抗体で治療された535人の非小細胞肺癌患者の解析ではpseudoprogressionが起きた患者は10人(1.9%)と少なく、本症例と同様に初回投与後に増大した患者は4人(0.7%)のみであった¹⁰⁾。

重複癌は免疫チェックポイント阻害剤臨床試験の除外基準に該当するため、その有効性に関するデータが乏しい。免疫チェックポイント阻害剤は従来の細胞障害性抗癌薬と作用機序が大きく異なっていることから、本症例のように癌腫の種類を超えて重複癌に奏効する可能性がある。臓器別ではなく、臓器を超えて遺伝子レベルで治療薬を選定する新しい癌治療時代の到来が間近なものになりつつある。診断技術の向上により同時性重複癌の患者が増えてきており、臨床現場への普及とともに免疫チェックポイント阻害剤が奏効する同時性重複癌の報告例が今後増えていくことが予想され、さらなる症例の蓄積が望まれる。

謝辞：病理診断と消化管内視鏡診断にご協力いただいた南風病院病理診断科 田中貞夫先生と消化器内科 島岡俊治先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54.
- 2) 近藤竜一, 他. 原発性肺癌切除例における他臓器重複癌の検討. *肺癌* 2008; 48: 33-8.
- 3) Yamasaki M, et al. Nivolumab therapy for synchronous *ALK*-positive lung cancer and gastric cancer. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 361-7.
- 4) Yamaguchi T, et al. Different response to nivolumab in a patient with synchronous double primary carcinomas of hypopharyngeal cancer and non-small-cell lung cancer. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 802-8.
- 5) Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
- 6) Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
- 7) Kudo T, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 631-9.
- 8) Ohigashi Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2947-53.
- 9) Chen K, et al. Prognostic significance of programmed death-1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 30772-80.
- 10) Kazandjian D, et al. Characterization of outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with programmed cell death protein 1 inhibitors past RECIST version 1.1-defined disease progression in clinical trials. *Semin Oncol* 2017; 44: 3-7.

Abstract

**Response to nivolumab in synchronous multiple primary cancers
in the lungs and esophagus: a case report**

Koji Kubota^a, Keiko Mizuno^b, Shunsuke Yasuda^a,
Kousei Fukuda^a and Hiromasa Inoue^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nanpuh Hospital

^bDepartment of Pulmonary Medicine, Graduate School of Medical & Dental Sciences, Kagoshima University

A 69-year-old man who was diagnosed with stage IIIB synchronous primary lung squamous cell carcinoma and esophageal squamous cell carcinoma was administered as continuous chemotherapy. His performance status was good, so we initiated nivolumab as sixth-line chemotherapy. The tumor sizes in both the lungs and esophagus then significantly reduced after initial pseudoprogression. We report here a rare case of synchronous multiple primary cancers effectively treated with immune checkpoint inhibitors.