

## ●症 例

## ペムブロリズマブが著効した exon 20 挿入変異陽性肺腺癌の1例

堀部 亮多<sup>a</sup> 澤井 健之<sup>b</sup> 菅 香菜美<sup>a</sup>  
石川 立<sup>c</sup> 橋本みどり<sup>a</sup> 西山 薫<sup>a</sup>

要旨：78歳女性。左肺上葉腫瘍を指摘され当科初診，精査の結果，肺腺癌cT4N3M1a Stage IVAと診断された。EGFR遺伝子変異解析でexon 20挿入変異を認め，またPD-L1発現率は95%であった。ペムブロリズマブ（pembrolizumab）で初回治療を開始し，速やかに抗腫瘍効果を認め，合計17コース投与し部分奏効を維持した。本症例はexon 20挿入変異において，免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）が著効した稀な症例であり報告する。

キーワード：EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌，Exon 20挿入変異，免疫チェックポイント阻害薬  
EGFR-mutant lung adenocarcinoma, Exon 20 insertion mutation,  
Immune checkpoint inhibitor (ICI)

## 緒 言

原発性肺腺癌のうち，EGFR遺伝子変異はチロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor：TKI）の有用な標的であるが，そのうち4～10%ほどの頻度とされているexon 20挿入変異<sup>1)</sup>に関してはTKIの有効性が示されていない<sup>2)</sup>。2019年版の肺癌診療ガイドラインにおいてもEGFR-TKIは行わないように推奨されている<sup>3)</sup>。

一方，免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）に関しても，一般的にドライバー遺伝子変異/転座陽性例では抗腫瘍効果は限定的とされているが，症例検討数が少ないため，ガイドライン上は単剤・細胞障害性抗癌剤との併用ともに，推奨度決定不能となっている<sup>3)</sup>。

今回EGFR exon 20挿入変異陽性例での初回治療として，ICI単剤にて著明な抗腫瘍効果を呈した症例を経験したため，文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者：78歳，女性。

主訴：倦怠感。

既往歴：甲状腺腫（75歳）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

現病歴：20XX年7月，倦怠感のため前医を受診された。スクリーニングの胸腹部CTにて左肺上葉腫瘍とその他両側肺葉に多発する小結節を認め，精査加療目的に当科を紹介受診された。

初診時現症：身長152cm，体重48kg，performance status 1，血圧128/60mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）98%，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，頸部リンパ節触知せず，甲状腺腫大なし，呼吸音清明。

初診時血液検査（Table 1）：末梢血では軽度の貧血を認め（Hb 11.5g/dL），生化学検査ではCRP 0.32mg/dLと軽度上昇を認めるのみで，その他特記所見を認めなかった。腫瘍マーカーはCYFRA 4.8ng/mLと軽度上昇を認めたが，その他SCC，CEA，SLX，CA19-9，NSEはいずれも陰性だった。

画像所見：胸部単純X線写真正面像（Fig. 1a）では左肺野に腫瘍影と，両側肺野に多発結節影を認めた。胸腹部造影CT（Fig. 1b～d）では左肺上葉S<sup>3</sup>にB<sup>3</sup>cを入口部から途絶させる径55×50mmの腫瘍影を認め，また全肺葉に10～20mm前後の境界明瞭な多発結節影を認めた。多発縦隔リンパ節腫大を認めており，対側縦隔（#4R）の腫大も認めていた。腹部実質臓器には転移所見を認めなかった。後日施行した骨シンチグラフィ，造影脳MRI検査でも病変を認めなかった。

臨床経過：左上葉腫瘍より経気管支肺生検を行った。

連絡先：堀部 亮多

〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西15丁目

<sup>a</sup> NTT東日本札幌病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 函館五稜郭病院呼吸器内科

<sup>c</sup> 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座  
(E-mail: r\_horibe\_57@yahoo.co.jp)

(Received 25 Dec 2019/Accepted 17 Feb 2020)

病理組織学的に核の腫大を示す異型細胞が充実胞巣状に増殖しており、免疫染色でTTF-1陽性、p40陰性を呈し肺腺癌の所見であった。他の画像所見から、原発性肺腺

癌cT4N3M1a Stage IVAと診断した。遺伝子変異および、PD-L1発現率検索の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性 (exon 20挿入変異)、ALK融合蛋白陰性、*ROSI*融合遺伝子陰性、PD-L1発現率 (22C3) 95%と判明した。

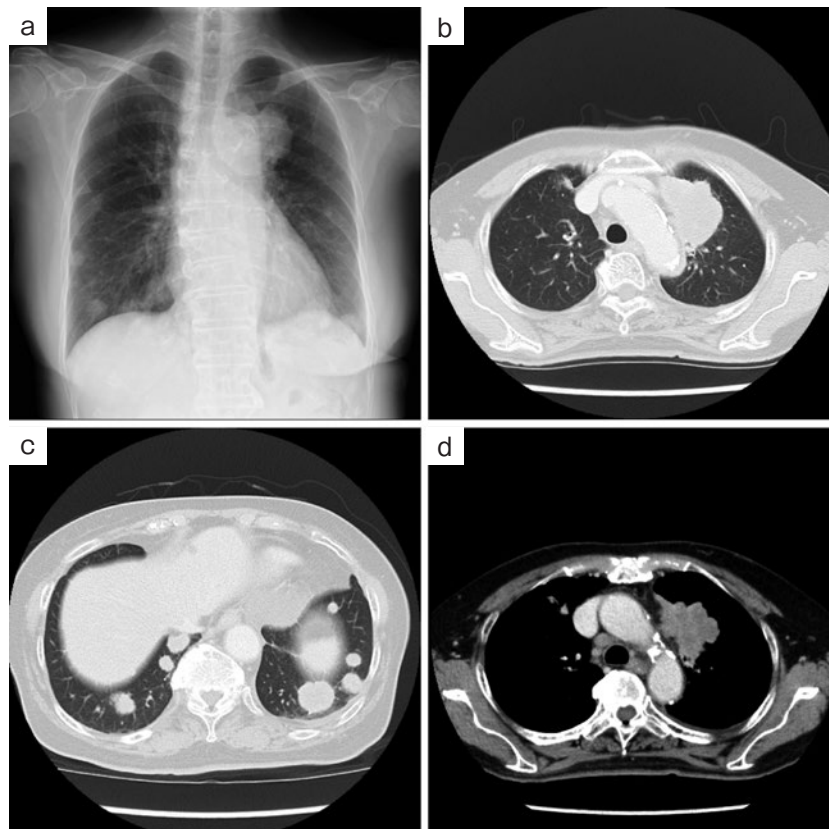
治療法の選択時にご本人の希望もあり、20XX-1年8月の初回治療からペムプロリズマブ (pembrolizumab) 200mg/bodyでの加療とし、20XX年10月3コース終了後の評価は部分奏効 (partial response : PR) であった。その間自覚症状を伴う有害事象は認めなかった。その後もペムプロリズマブの投与を継続し、20XX+1年7月まで合計16コース施行し、PRを維持していた (Fig. 2)。20XX+1年8月の17コース投与後に、難治性の無菌性膀胱炎を発症し、精査の結果、免疫関連有害事象CTCAE Grade 2の膀胱炎の診断となった。そのため、17コース目以降の投薬を中止したが、20XX+1年11月まで無治療で病勢増悪なく経過している。

### 考 察

本症例は、*EGFR* exon 20挿入変異陽性例に対して、ICI単剤治療で長期にわたり抗腫瘍効果を得た稀な症例であ

**Table 1** Laboratory data at first medical examination

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	6,100 / $\mu$ L	Glu	105 mg/dL
Neut	70 %	TP	6.9 g/dL
Lymp	21.8 %	Alb	3.8 g/dL
Mono	4.2 %	T-bil	0.6 mg/dL
Eos	3.7 %	AST	14 U/L
Baso	0.3 %	ALT	10 U/L
RBC	$401 \times 10^4$ / $\mu$ L	LDH	179 U/L
Hb	11.5 g/dL	$\gamma$ -GTP	18 U/L
Plt	$14.2 \times 10^4$ / $\mu$ L	CPK	61 U/L
		BUN	13 mg/dL
		Cr	0.48 mg/dL
		Na	140 mmol/L
		K	3.9 mmol/L
		Cl	105 mmol/L
		CRP	0.32 mg/dL
Tumor markers			
CEA	1.6 ng/mL		
SLX	29 U/ml		
CYFRA	4.8 ng/mL		
NSE	16 ng/mL		
ProGRP	45.5 pg/mL		



**Fig. 1** Imaging findings. (a) A chest X-ray shows the mass shadow at the left upper lung field, and some nodular shadows in both lung fields. (b, c) A chest contrast-enhanced CT shows the 55mm mass at the left upper lobe (S<sup>3</sup>), and many nodules at both lower lobes. (d) A chest contrast-enhanced CT shows multiple enlarged mediastinal lymph nodes.

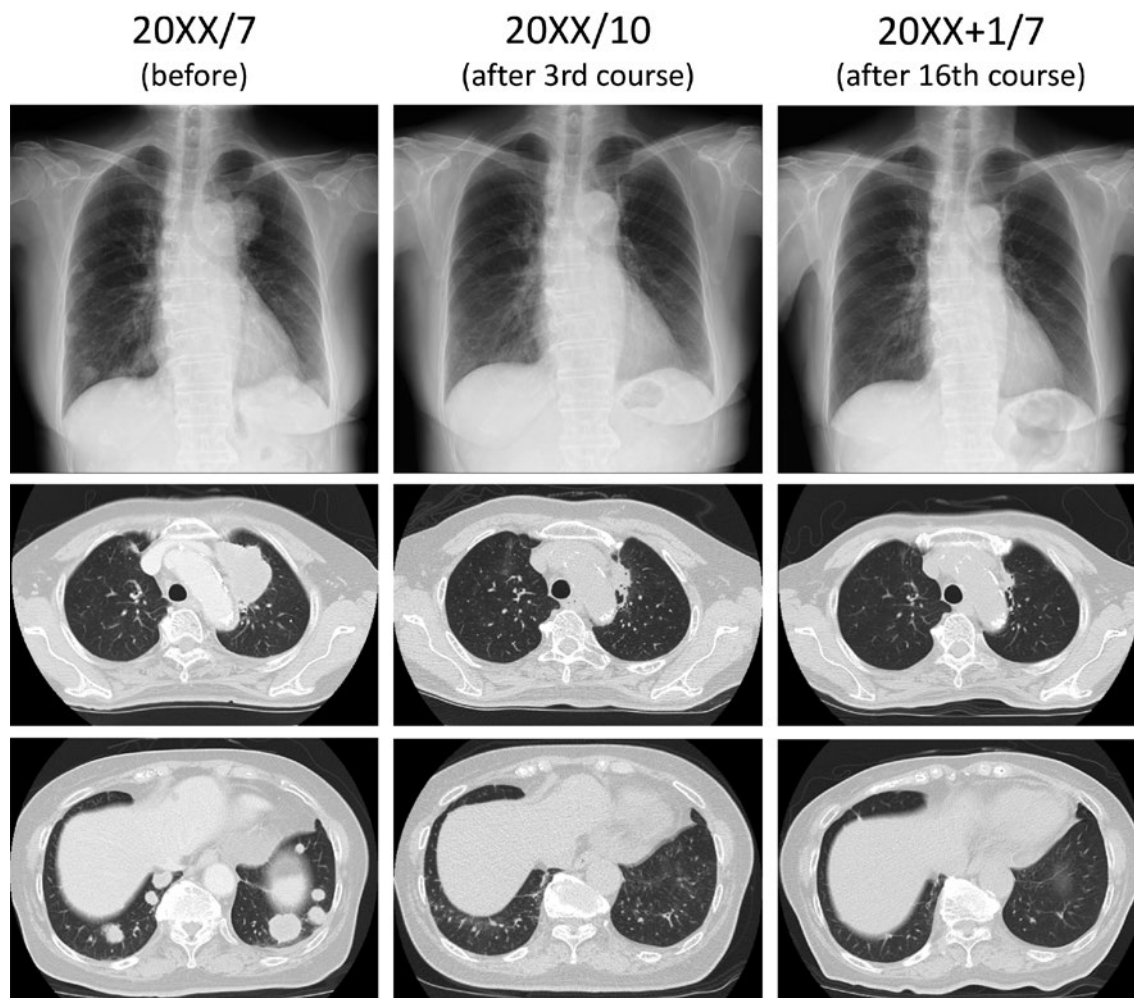


Fig. 2 Clinical course. The mass at the left upper lobe, and multiple nodules at both lower lobes were reduced remarkably after 3rd course of pembrolizumab. The antitumor effect was maintained until 16th course.

り、ドライバー遺伝子変異陽性例において、ICIの効果を示した点においても貴重である。

EGFR 遺伝子変異陽性例のうち、exon 20 挿入変異は LUX-Lung 2, 3, 6 のサブグループ解析等<sup>2)</sup> から EGFR-TKI の効果が乏しいとされており、肺癌診療ガイドライン 2019 年版でも「エクソン 20 の挿入変異には EGFR-TKI を行わないよう推奨する（推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C）」とされている<sup>3)</sup>。

Exon 20 挿入変異では EGFR-TKI の標的となる薬剤結合ポケットが分子構造的に狭くなるとされ、従来の TKI では標的に結合できない。その結果、抗腫瘍効果を発揮できないと推測されている<sup>4)</sup>。第 2 世代の EGFR-TKI にて抗腫瘍効果を認めた報告<sup>5)</sup> や、新規 EGFR-TKI である ポジオチニブ (poziotinib) の第 II 相試験での有効性<sup>4)</sup> も報告されているが症例数は少数に留まっている。Exon 20 挿入変異のうち A763\_Y764instFQEA に関しては *in vitro*, *in vivo* とともに第 1 世代 EGFR-TKI で抗腫瘍効果が示され

ている<sup>1)</sup> が、同挿入変異は exon 20 挿入変異全体の 5% 程度であり、また現在の実臨床で、挿入変異の部位・アミノ酸配列を確認する術がないため、やはり当面はガイドラインどおり TKI の積極的使用はなされないと考えられる。

一方、ICI に関しては EGFR 遺伝子変異を含むドライバー遺伝子変異/転座陽性例全般において、抗腫瘍効果は限定的とされている<sup>6)</sup>。LC-SCRUM-Japan の臨床ゲノムデータベースを用いて、exon 20 挿入変異に限定した検討もされているが、2~4 次治療での ICI の奏効率率は 0% と報告されている<sup>7)</sup>。変異陽性例での PD-L1 陽性率が比較的低いこともあるが、PD-L1 強発現例でも ICI の抗腫瘍効果は乏しいと報告されている<sup>8)</sup>。理由として、EGFR 遺伝子変異陽性例では腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutation burden: TMB) が野生型と比較が少ないこと<sup>9)</sup> や、EGFR 下流の Raf-MEK-ERK pathway の亢進による腫瘍浸潤リンパ球の抑制による影響等<sup>10)</sup> が推測されているが、はっきりとした結論は出ていない。



しかし近年, ATLANTIC 試験や IMpower150 試験のサブグループ解析で, ICIの有効性を示唆する結果も散見され始め<sup>11)12)</sup>, 必ずしも *EGFR* 遺伝子変異陽性例全例で, ICIの効果が乏しいとはいえない状況となっている。

Hastings らは *EGFR* 遺伝子変異のサブタイプにより, それぞれ TMB が異なる傾向があり, それにより ICI の効果も異なることを報告した。それによると, Del 19 群は L858R 群と比較し TMB が有意に低値であり, ICI の全奏効率も有意に低いが, L858R 群の全奏効率は wild type 群との有意差はなかったとしている<sup>13)</sup>。同報告では exon 20 挿入変異群も少数ながら解析されているが, TMB や ICI の全奏効率はいずれも Del 19 群同様低いという結果であった。

Exon 20 挿入変異と ICI に関して, Takeda らは exon 20 挿入変異の挿入部位・アミノ酸配列の同定と, PD-L1 発現率を測定し, それらに対する 2・3 次治療として 5 症例に ICI を投与しその抗腫瘍効果を報告している。それによると, PD-L1 高発現であった 1 症例で PR を示していた。興味深いのは同様に PD-L1 高発現していた別の挿入変異を有する症例は早期 PD となっており, 挿入変異ごとに腫瘍のプロファイルが異なる可能性を示している<sup>14)</sup>。TMB は PD-L1 とともに, それらの発現がどちらも ICI の有効性予測因子であり, またそれぞれが独立した因子であるとも報告されている<sup>15)</sup>。本症例では TMB 測定されていないが, PD-L1 の発現とともに同様に TMB 高値であった可能性はあり, exon 20 挿入変異の部位やアミノ酸配列の種類によってその TMB 発現, ICI の効果が異なることも推測される。

2018 年 1 月に厚生労働省より, オシメルチニブ (osimertinib) の使用成績調査中間報告において, ニボルマブ (nivolumab) の前治療歴のある症例での間質性肺疾患発症に関して注意喚起がなされた。Exon 20 挿入変異以外の *EGFR* 遺伝子変異に対する EGFR-TKI による初回治療には異論のないところであり, 第 1・2 世代 EGFR-TKI 使用後の T790M 検出まで筋道が確立し, また初回治療から第 3 世代 EGFR-TKI が使用できる状況を鑑みると, EGFR-TKI に先立った ICI の使用は特殊な状況に限定される。しかし, 本症例のような exon 20 挿入変異に関しては少し状況が異なる。ICI は単剤のみならず, 2018 年からは初回治療にて細胞障害性抗腫瘍剤との併用が可能となっており, early line での ICI の使用頻度が増えている。今後何らかの EGFR-TKI が exon 20 挿入変異陽性例に対して有効性を示した場合, その使用による間質性肺疾患の増加が懸念される。この問題は, 新規ドライバー遺伝子変異/転座を標的とするキナーゼ阻害薬が開発された場合も起こりうる。進行期肺癌患者の平均的な全生存期間が伸びているからこそ, なおさら ICI の有効性を鋭敏に予

測できるバイオマーカーの確立が強く望まれる。

ICI は進行期肺癌治療において, パラダイムシフトを引き起こした。Tail plateau という, 従来の治療ではなしえなかった治療効果も広く知られるところとなった。免疫関連有害事象に対しては細心の注意が必要ではあるが, 適切な症例に ICI を含めた適切な治療が提供できるよう, 今後も症例の蓄積が必要である。

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) Vyse S, et al. Targeting *EGFR* exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2019; 4: 5.
- 2) Yang JC, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015; 16: 830-8.
- 3) 肺癌診療ガイドライン 2019 年版作成委員会. 肺癌診療ガイドライン 2019 年版. 2019.
- 4) Robichaux JP, et al. Mechanisms and clinical activity of an *EGFR* and *HER2* exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Nat Med* 2018; 24: 638-46.
- 5) Chan RT. Afatinib for an *EGFR* exon 20 insertion mutation: a case report of progressive stage IV metastatic lung adenocarcinoma with 54 months' survival. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; 14: 7-9.
- 6) Lee CK, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer—a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 403-7.
- 7) 宇田川 馨, 他. *EGFR/HER2* exon 20 挿入変異陽性肺癌に対する既存の薬物療法の効果. 第 60 回日本肺癌学会学術集會号 (ワークショップ 17-3). *肺癌* 2019; 59: 588.
- 8) Lisberg A, et al. A phase II study of pembrolizumab in *EGFR*-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1138-45.
- 9) Offin M, et al. Tumor mutation burden and efficacy of EGFR-tyrosine kinase inhibitors in patients with *EGFR*-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1063-9.
- 10) Ebert PJR, et al. MAP kinase inhibition promotes T cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade. *Immunity* 2016; 44: 609-21.
- 11) Garassino MC, et al. Durvalumab as third-line or

- later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 521-36.
- 12) Reck M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower 150): key subgroup analyses of patients with *EGFR* mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 387-401.
- 13) Hastings K, et al. *EGFR* mutation subtypes and response to immune checkpoint blockade treatment in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 1311-20.
- 14) Takeda M, et al. Clinical characteristics of non-small cell lung cancer harboring mutations in exon 20 of *EGFR* or *HER2*. *Oncotarget* 2018; 9: 21132-40.
- 15) Rizvi H, et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol* 2018; 36: 633-41.

### Abstract

#### ***EGFR* exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinoma with a remarkable response to pembrolizumab: a case report**

Ryota Horibe<sup>a</sup>, Takeyuki Sawai<sup>b</sup>, Kanami Suga<sup>a</sup>,  
Tatsuru Ishikawa<sup>c</sup>, Midori Hashimoto<sup>a</sup> and Kaoru Nishiyama<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pulmonary Medicine, NTT Medical Center Sapporo

<sup>b</sup>Department of Pulmonary Medicine, Hakodate Goryokaku Hospital

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine

A 78-year-old woman was referred to our hospital because of a lung tumor. The diagnosis was lung adenocarcinoma (cT4N3M1a, Stage IVA) with *EGFR* mutations (exon 20 insertion) and high expression of PD-L1 (95%). She received pembrolizumab as the primary treatment, resulting in an immediate antitumor effect. While she received a total of 17 courses of treatment, a partial response was maintained. We report a rare case of adenocarcinoma harboring *EGFR* exon 20 insertion mutations that responded to treatment with an immune checkpoint inhibitor.