

●症 例

免疫チェックポイント阻害剤併用化学療法が著効した EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の1例

松島 秀和 太田 啓貴 大場 智広
 山川 英晃 赤坂 圭一 天野 雅子

要旨：症例は、48歳男性。背部痛、胸部異常陰影にて紹介受診された。原発性肺扁平上皮癌cT3N3M1c stage IVB, EGFR 遺伝子変異陽性と診断。オシメルチニブ (osimertinib) 内服治療5ヶ月後、多発肺内転移にて progressive diseaseとなった。二次治療として免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) 併用化学療法を施行したところ、肺内転移の著明な縮小を認めた。治療中、ICIの有害事象のため、維持療法を2コースで中止したが、partial responseを維持している。ドライバー遺伝子変異/転座陽性肺癌の治療においてICI併用化学療法も考慮すべきである。

キーワード：肺癌，扁平上皮癌，EGFR 遺伝子変異，免疫チェックポイント阻害剤

Lung cancer, Squamous cell carcinoma, EGFR mutation, Immune checkpoint inhibitor (ICI)

緒 言

進行再発肺癌の治療として、近年免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) 併用化学療法の有効性が証明され^{1)~5)}、ICI併用化学療法の頻度が増えている。しかし、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異をはじめとするドライバー遺伝子変異/転座陽性肺癌の治療においては、二次治療でのICI単剤治療の有効性が証明できていないこと^{6)~10)}、一次治療でのICI併用化学療法の有効性がIMpower150試験におけるサブグループ解析での progression free survival (PFS) 改善のみであることから、ICIを併用しない治療選択が推奨されている³⁾。今回我々はEGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌においてEGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) 投与5ヶ月後に progressive disease (PD) になり、二次治療にICI併用化学療法を行ったところ著明な腫瘍縮小を認め、partial response (PR) を維持している症例を経験した。進行再発肺癌の薬物治療において、細胞障害性抗癌剤のみの化学療法が本例のように著効を示すことは実臨床では多くなく、本例の化学療法著効はICIの併用によると考え、報

告する。

症 例

患者：48歳，男性。

主訴：咳嗽，背部痛。

既往歴：40歳代，胆嚢腺筋症。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

現病歴：20XX年2月より咳嗽，背部痛が出現，持続したため同年3月に近医を受診。胸部異常陰影を指摘され，当科紹介受診，原発性肺扁平上皮癌 (Fig. 1a, b) cT3N3M1c stage IVBと診断。また経気管支生検体のEGFR 遺伝子変異陽性 (exon 19 deletion陽性)，programmed death ligand-1 (PD-L1) 高発現 [tumor proportion score (TPS) 95%，Fig. 1c] が判明した。同年4月，多発骨転移に対して放射線治療を施行し，一次治療としてオシメルチニブ (osimertinib, 80 mg/日) 内服を開始し，症状および画像所見の改善を認めたが，治療5ヶ月後の胸部CTにて多発肺内転移を認め，PDと判定。同年10月，二次治療目的で入院となった。

入院時現症：身長166cm，体重57kg。血圧120/100 mmHg，脈拍101回/分・整。呼吸数16回/分，SpO₂ 98% (room air)。眼瞼結膜は貧血なく，眼球結膜は黄疸なし。表在リンパ節は触知せず，甲状腺腫大なし。胸部呼吸音正常，ラ音なし，腹部異常なし，浮腫なし，チアノーゼなし。脊椎，肋骨など骨格系における圧痛は認めていない。

入院時検査所見：WBC 15,880/μLと上昇し，CRP 3.37 mg/dL，赤沈28mm/1時間と炎症反応亢進を認めた。生

連絡先：松島 秀和

〒330-8553 埼玉県さいたま市中央区新都心1-5

さいたま赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: hidematsushima27863@saitama-med.jrc.or.jp)

(Received 30 May 2020/Accepted 1 Sep 2020)

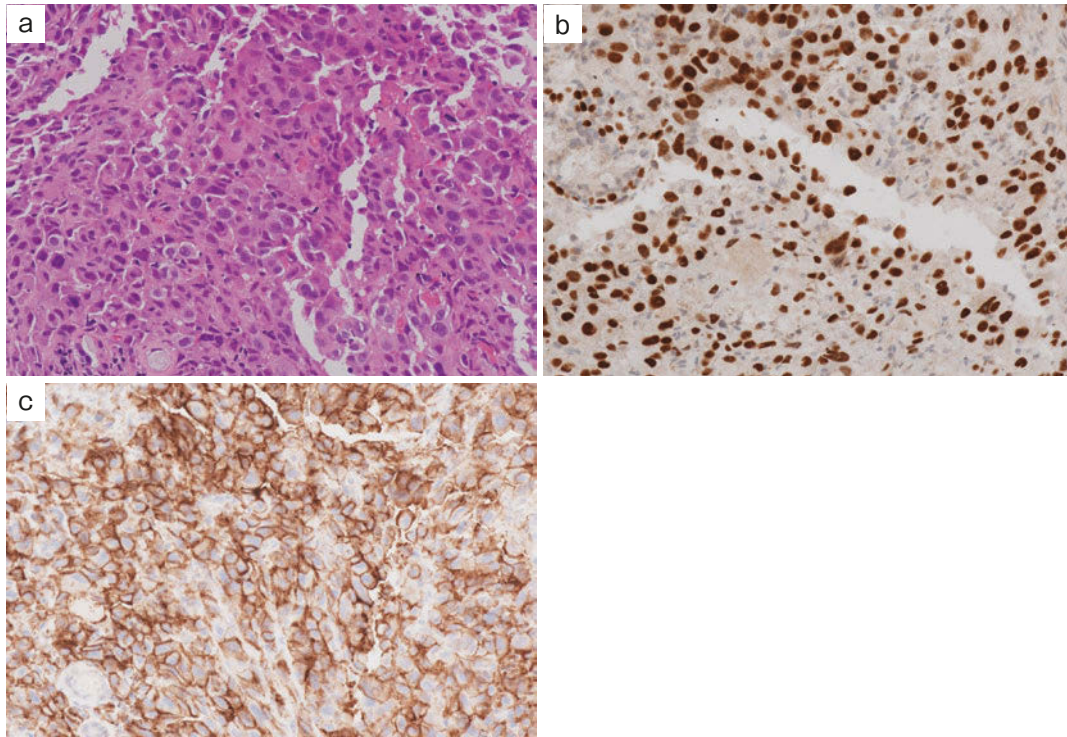


Fig. 1 Pathological examination. (a, b) Pathological findings of trans-bronchial biopsy specimen showed (a) diffuse invasion and proliferation of malignant cells with a distorted nucleus margin and prominent nuclear body and (b), positive immunostaining for p40, leading to a diagnosis of squamous cell carcinoma; (c) PD-L1 tumor proportion score by means of PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay was 95%.



Fig. 2 Chest X-ray on admission showed diffuse nodular shadows in bilateral lung fields.

化学にてALP 613U/Lと上昇し、骨転移によるものと考えた。腫瘍マーカーではCYFRAのみが23ng/mLと上昇していた。

入院時胸部画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 2) では両側びまん性に多発結節影を認めた。胸部HRCTでは、両側肺に肺内転移に矛盾しないびまん性多発結節 (Fig.

3a, b), 右下葉S¹⁰に原発巣である厚壁空洞を伴う結節 (Fig. 3b) を認めた。

入院後経過：以上より原発性肺扁平上皮癌、一次治療PDと判断した。二次治療の選択において、年齢が40歳代と若いこと、進行が早くより抗腫瘍効果のある薬剤を選択したかったこと、PD-L1高発現であったことから、informed consentののちICI併用化学療法を選択した。カルボプラチン (carboplatin : CBDCA, AUC 6)、ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel : nab-PTX, 100mg/m²)、ペムプロリズマブ (pembrolizumab, 200mg/body) にて治療を開始した。治療1コース後より胸部画像所見は著明に改善し、化学療法3コース後の胸部HRCTでは多発肺内転移は消失し (Fig. 4a)、右下葉の原発巣の空洞は薄壁化した (Fig. 4b)。また治療前に上昇していた血清ALP値は治療後129U/Lと改善し、血清CYFRA値も治療後1.0ng/mL以下と正常化した。化学療法4コース終了後全身関節痛が出現、徐々に悪化した。全身検索にて骨転移含め肺癌再発の所見を認めず、膠原病・リウマチ内科にコンサルトしたが関節リウマチを含め明らかな原因疾患を見いだせず、ICIによる有害事象としての全身関節痛と判断した。ステロイド、サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine) 内服を開始したところ症状は

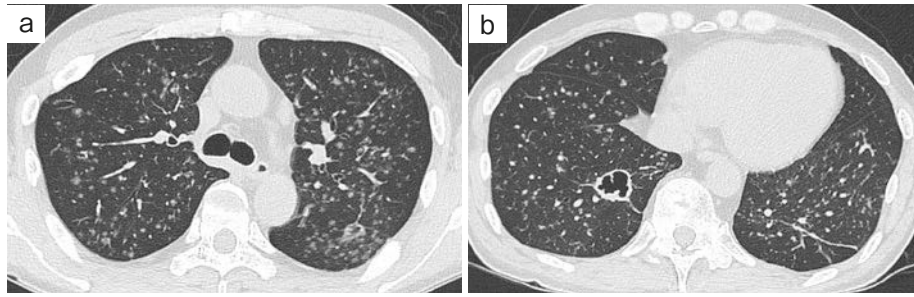


Fig. 3 Chest HRCT findings on admission. (a, b) Chest HRCT findings on admission revealed diffuse nodular opacities with random distribution (a, b), and tumor shadow with thick-walled cavity (b).

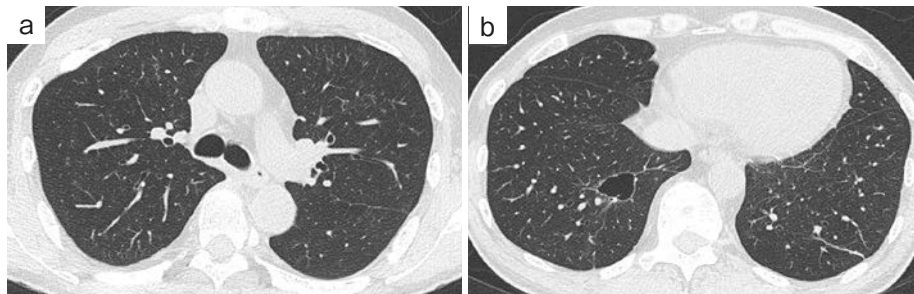


Fig. 4 Chest HRCT findings 3 months after chemotherapy. (a, b) Chest HRCT findings 3 months after chemotherapy in combination with an immune checkpoint inhibitor revealed the elimination of multiple pulmonary metastases (a, b), and reduction in size of the primary tumor (b).

軽快したが消失はせず、本人の希望もあり維持療法の継続は困難と判断し、pembrolizumabによる維持療法は2コースで終了としたが、その後もPRを維持している。

考 察

今回我々は、EGFR 遺伝子変異陽性進行性肺扁平上皮癌の二次治療にICI併用化学療法を行い、腫瘍の著明な縮小を認めた症例を経験した。進行再発肺癌の薬物治療において、細胞障害性抗癌剤のみの化学療法で本例のようにここまで著効を示す症例は臨床試験、実臨床では決して多くなく、本例はICI併用の上乗せ効果によって腫瘍の著明な縮小効果を認めたと推察した。

本例は、EGFR 遺伝子変異陽性例であった。進行再発肺癌の治療にICI併用化学療法が有効であるが、その臨床試験はEGFR 遺伝子変異などドライバー遺伝子変異/転座陽性例は含まれず、一次治療におけるICI併用化学療法の有効性を示したものはIMpower150試験におけるサブグループ解析でのPFS改善のみである³⁾。また、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌のICI単剤による二次治療の有効性は否定的であること^{6)~10)}から、「肺癌診療ガイドライン2019年版」ではドライバー遺伝子変異/転座陽性肺癌症例にICI併用化学療法を勧めるだけの根拠が明確ではないと記載されている。しかし、近年PD-L1高発現

のEGFR 遺伝子変異陽性肺癌の二次治療にICIが有効だった報告¹¹⁾、ALK融合遺伝子陽性肺癌の二次治療にICIが有効だった報告¹²⁾など、ドライバー遺伝子変異/転座陽性肺癌症例におけるICI有効効率が散見されることから、ドライバー遺伝子変異/転座陽性肺癌症例においてもICIによる治療の是非について検討が必要になった。本例はPD-L1高発現であるが、ICI併用化学療法を選択したところ、腫瘍の著明な縮小を認めた。進行再発非小細胞肺癌のサードライン以降の抗PD-L1抗体 [デュルバルマブ (durvalumab)] の有効性を検討したATLANTIC試験によると、EGFR/ALK陽性肺癌はEGFR/ALK陰性肺癌と比較して奏効率は低いが、PD-L1発現率が25%以上と高ければEGFR/ALK陰性肺癌と同様奏効率が上がるとされ¹³⁾、本例のようなPD-L1高発現症例にはICIの効果が期待されるかもしれない。しかし、ドライバー遺伝子変異/転座陽性肺癌においてICIの効果とPD-L1発現率とは相関しないとの報告もあり、一致した見解が得られていないのが現状である。ドライバー遺伝子変異/転座陽性肺癌の治療法としてICI併用化学療法のエビデンスがまだ乏しいのが現状であるが、本例のように治療選択肢にICI併用化学療法も考慮すべきであり、その決定にPD-L1発現率も参考になると考えた。また、ICI有効症例はTKIの有効性が乏しい症例が多く¹¹⁾、本例も osimer-

tinib内服5ヶ月後のPDより, ICIが著効する経過を推察できたかもしれない. 今後症例の蓄積とともに, 臨床試験での証明が必要と思われる.

また本例はEGFR遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌であった. EGFR遺伝子変異陽性扁平上皮癌におけるEGFR-TKIの有効性については腺癌と同様の奏効率という報告から, 腺癌より奏効率が低い報告とさまざまである^{14)~16)}. 本例はEGFR-TKI内服5ヶ月後のPDであり, 効果が乏しいと考えた. Hataら¹⁴⁾は喫煙者, 扁平上皮癌関連腫瘍マーカー上昇例, 空洞・壊死などの画像所見症例などは有効性が乏しいと報告している. 本例は非喫煙者ではあったが, 空洞・壊死を伴う腫瘍でCYFRA高値であることから, EGFR-TKIが効きにくい症例の可能性を考えた. また一次治療のEGFR-TKIの有効性が乏しかったこと, PD-L1高発現より, ICIが有効となる可能性を推定できるとも考えた. EGFR遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の一次治療の選択において, 症例ごとの腫瘍学的特徴を理解しながらEGFR-TKIか, 化学療法かを検討することが必要と考えた. また, 化学療法を選択する際にはICI併用化学療法も治療選択肢の一つと考えた.

EGFR遺伝子変異を含めドライバー遺伝子変異/転座陽性症例においても, ICI併用化学療法を考慮し, TKIの治療効果, PD-L1発現率を検討すべきと考えた.

謝辞: 本例の診療についてご助言をいただきました, さいたま赤十字病院呼吸器内科 佐藤新太郎先生, 川辺梨恵先生, 西沢知剛先生, 塚原雄太先生, 木田 言先生, 病理診断科 安達章子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) Gandhi L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-92.
- 2) Paz-Ares L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2040-51.
- 3) Socinski MA, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378: 2288-301.
- 4) West H, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 924-37.
- 5) Langer CJ, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1497-508.
- 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) Lee CK, et al. Clinical and molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 210-6.
- 8) Gainor JF, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 4585-93.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Uenami T, et al. Two cases of response to pembrolizumab in epidermal growth factor receptor mutated lung adenocarcinoma patients with programmed death-ligand 1 overexpression. *Ann Transl Med* 2018; 6: 444.
- 12) Yamasaki M, et al. Nivolumab therapy for synchronous ALK-positive lung cancer and gastric cancer. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 361-7.
- 13) 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.
- 14) Hata A, et al. How sensitive are epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for squamous cell carcinoma of the lung harboring EGFR gene-sensitive mutations? *J Thorac Oncol* 2013; 8: 89-95.
- 15) Shukuya T, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: a pooled analysis of published reports. *Cancer Sci* 2011; 102: 1032-7.
- 16) Yamada K, et al. Phase II trial of erlotinib for Japa-

nese patients with previously treated non-small-cell lung cancer harboring *EGFR* mutations: results of

lung oncology group in Kyushu (LOGiK0803). Jpn J Clin Oncol 2013; 43: 629-35.

Abstract

A case of advanced primary lung squamous cell carcinoma harboring *EGFR* mutation, treated very effectively by chemotherapy combined with an immune checkpoint inhibitor

Hidekazu Matsushima, Hiroki Ohta, Tomohiro Ohba,
Hideaki Yamakawa, Keiichi Akasaka and Masako Amano
Department of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital

A 48-year-old male diagnosed with advanced primary lung squamous cell carcinoma harboring *EGFR* mutation with a high proportion of PD-L1 was assessed for progressive disease 5 months after administration of osimertinib. We treated him with second-line chemotherapy combined with an immune checkpoint inhibitor; multiple pulmonary metastases rapidly disappeared and the primary tumor decreased in size. We considered this case to be very effectively treated by chemotherapy in combination with an immune checkpoint inhibitor. Even in lung cancer cases harboring driver mutations, including *EGFR*, chemotherapy in combination with an immune checkpoint inhibitor should be considered, especially in cases with high proportions of PD-L1.