

## ●症 例

## HER2遺伝子変異陽性肺癌に対して化学放射線療法後に デュルバルマブを投与した1例

佐々木悠子 田中 寿志 牧口 友紀  
小堀 由璃 小田切 遥 田坂 定智

**要旨：**HER2 exon 20挿入変異陽性局所進行非小細胞肺癌における，化学放射線療法後のデュルバルマブ（durvalumab）の効果は明らかではない．症例は65歳女性．肺腺癌（cT2aN3M0，Stage ⅢB）に対して化学放射線療法後，デュルバルマブ投与を1年間継続した．デュルバルマブ導入から15ヶ月後に再発．以降6次治療まで施行したが病勢進行となり，デュルバルマブ導入から3年3ヶ月で永眠された．HER2 exon 20挿入変異陽性局所進行非小細胞肺癌に対するデュルバルマブ療法は第Ⅲ相PACIFIC試験と同様の無増悪生存期間であった．

**キーワード：**HER2 exon 20挿入変異，非小細胞肺癌，免疫チェックポイント阻害剤，デュルバルマブ  
HER2 exon 20 insertion mutation, Non-small cell lung cancer (NSCLC),  
Immune checkpoint inhibitor (ICI), Durvalumab

### 緒 言

ヒト上皮成長因子受容体（human epidermal growth factor receptor：HER）2遺伝子変異は，非小細胞肺癌（non-small cell lung cancers：NSCLC）の約2～4%にみられ<sup>1)2)</sup>，重要な治療標的と考えられており新規薬剤の開発が進行中だが，既存の薬物療法の有効性は明らかでない．切除不能なⅢ期NSCLC患者を対象としたPACIFIC試験において，根治的放射線療法（chemoradiotherapy：CRT）後に病勢進行のない患者への1年間のデュルバルマブ（durvalumab）療法は，全生存期間（overall survival：OS）および無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）の有意な改善を示している<sup>3)4)</sup>．しかしながら，希少な遺伝子変異や融合遺伝子を有する肺癌に対しての有効性は明らかではない．今回，HER2 exon 20挿入変異陽性局所進行Ⅲ期NSCLCに対してCRT後にデュルバルマブを投与した症例を経験したため報告する．

### 症 例

患者：65歳，女性．

主訴：なし．

既往歴：十二指腸潰瘍．

合併症：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：5本/日，10年間（30歳まで）．

現病歴：20XX年，健診にて異常を指摘され，紹介受診．胸部コンピューター断層撮影（computed tomography：CT）で左上葉S<sup>1+2</sup>に胸膜陥入像を伴う長径2.2cmの充実性の結節影を認め，気管支鏡検査で肺腺癌と診断，臨床病期cT2aN3M0（Stage ⅢB）として治療目的に入院となった．

初診時現症：身長156cm，体重50.7kg，体温36.9℃，血圧135/75mmHg，脈拍62拍/分，呼吸数12回/分，経皮的動脈血酸素飽和度（室内気）97%．Performance status 0．聴診は呼吸音，心音に異常なし．表在リンパ節触知せず．

初診時血液検査：血算，生化学では異常所見を認めなかった．癌胎児性抗原（carcinoembryonic antigen：CEA），CYFRAはいずれも正常範囲だった．

画像所見：胸部CTで左上葉S<sup>1+2</sup>に胸膜陥入像を伴う長径2.2cmの結節影を認めた（Fig. 1A）．ポジトロン断層撮影（positron emission tomography：PET）では左上葉S<sup>1+2</sup>および左肺門部，大動脈下，左鎖骨上窩の各リンパ節に陽性集積を認めた（Fig. 1B）．

病理組織所見：病理組織診断では不整で腫大した核および腫大した核小体を有する腫瘍細胞が小集塊状に増殖

連絡先：田坂 定智

〒036-8562 青森県弘前市在府町5

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座

(E-mail: tasaka@hirosaki-u.ac.jp)

(Received 25 May 2022/Accepted 13 Jul 2022)

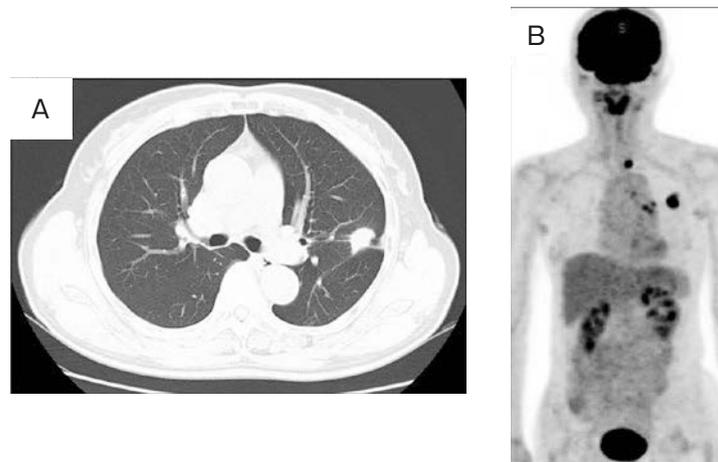


Fig. 1 Imaging findings. (A) CT scan of the chest on admission showed a mass lesion in S<sup>1+2</sup> of the left upper lobe. (B) PET demonstrated a high uptake at the primary site and mediastinal lymph nodes.

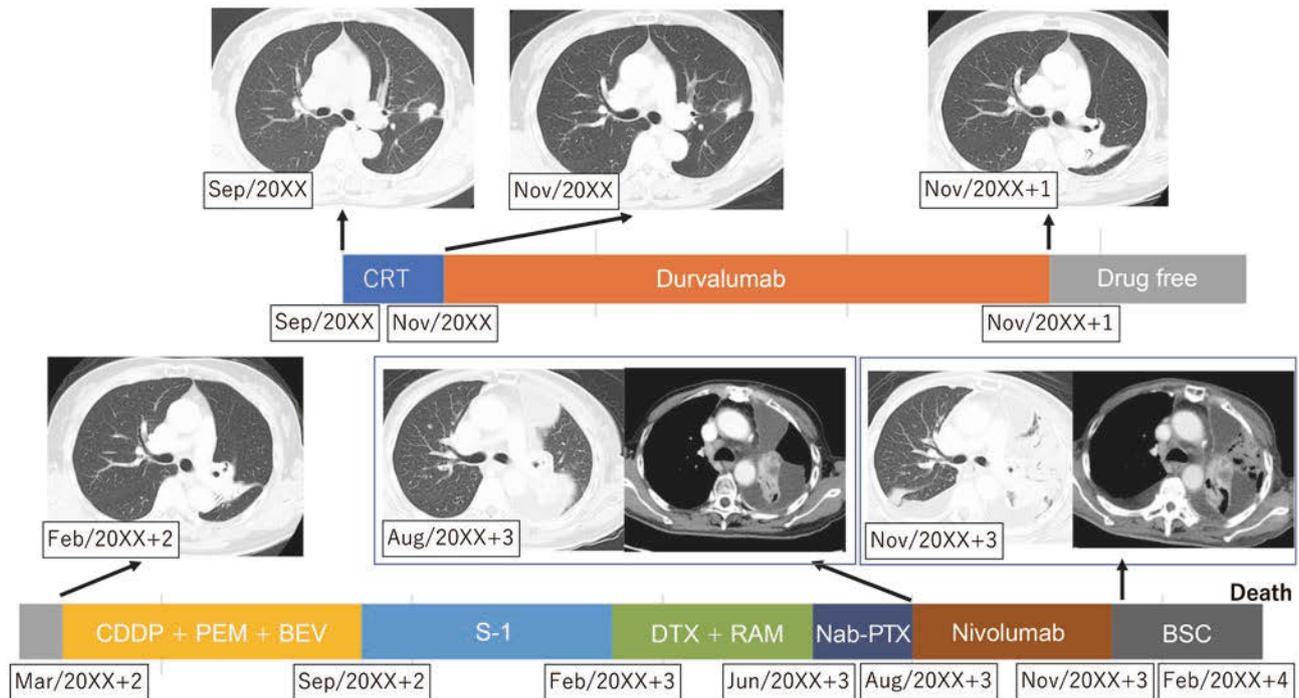
しており、免疫組織化学染色ではTTF-1陽性、Napsin A陽性、p40陰性であり、肺腺癌と診断した。Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 陽性腫瘍細胞 (tumor proportion score : TPS) は、20%であった。希少肺がんの遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan, 現・LC-SCRUM-Asia) の遺伝子スクリーニング結果においてHER2 exon 20挿入変異 (A775-G776 ins) 陽性、tumor mutation burdenは2.52Mbであった。

治療経過 (Fig. 2) : cT2aN3M0 Stage ⅢBの診断でCRTの方針となった。20XX年9月に放射線照射 (60Gy/30Fr) + 隔週カルボプラチン [carboplatin, area under the curve (AUC) 4] + ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel, 100mg/m<sup>2</sup>) で1次治療を開始した。導入療法で左上葉の原発巣の部分奏効が得られ、維持療法として20XX年11月にデュルバルマブ (10mg/kg) を導入し1年間完遂した。20XX+2年2月胸部CTで左上葉に局所再発を認めため、3月からシスプラチン (cisplatin, 75mg/m<sup>2</sup>) + ペメトレキセド (pemetrexed, 500mg/m<sup>2</sup>) + ベバシズマブ (bevacizumab, 15mg/kg) で2次治療を導入し、4コース施行後ペメトレキセド+ベバシズマブで維持治療を行った。3コース施行したところで、病勢の進行を認めため同年9月テガフル・ギメラシル・オテラシル (tegafur/gimeracil/oteracil : S-1, 120mg/day) で3次治療を開始、20XX+3年1月の胸部CTで原発巣の増大と左胸水出現を認めため胸膜癒着術施行後、同年2月ドセタキセル (docetaxel, 60mg/m<sup>2</sup>) + ラムシルマブ (ramucirumab, 10mg/kg) で4次治療を開始した。4コース施行後、原発巣の増大、右胸水、肺転移を認めため同年6月ナブパクリタキセルで5次治療を開始した。2コース施行後、胸膜播種や縦隔リンパ節腫大、多発肺

転移が出現した。右側の胸膜癒着術施行後、同年8月ニボルマブ (nivolumab, 240mg/body) で6次治療を開始した。8コース終了時点で多発肺転移は縮小を維持していたが、心嚢液貯留と胸水の増加を認め、入院のうえで心嚢ドレナージが施行された。しかし、その後全身状態の低下からベストサポータティブケアのみとなり、初回治療導入より3年5ヶ月で永眠された。

## 考 察

HER2遺伝子変異は、NSCLCの約2~4%にみられ、女性・非喫煙者・腺癌に多い。肺癌の発生におけるHER2遺伝子変異のほとんどは過剰発現や核酸増幅よりもexon 20の挿入によるとされ、HER2遺伝子変異の予後は不良と報告されている<sup>2)5)</sup>。現時点でHER2遺伝子変異に対する標的治療は承認されていないが、現在開発中の薬剤としてトラスツズマブ デルクステカン (trastuzumab deruxtecan) の第Ⅱ相試験 (DESTINY-Lung01 試験) が報告されている。既治療HER2遺伝子変異陽性患者における奏効率は50.0%、PFSは8.2ヶ月で、今後、期待される薬剤である<sup>6)</sup>。本症例はHER2 exon 20挿入変異陽性肺癌に対するCRT後にデュルバルマブを投与した症例である。Ⅳ期NSCLCにおいてはdriver遺伝子変異に応じた標的治療が選択されるが、Ⅲ期においては現在、根治的CRTが標準治療であり、driver遺伝子によって治療選択が分かれていない。遺伝子変異を有する症例での根治的CRT後のデュルバルマブ療法の効果に関しては、PACIFIC試験の4年フォローアップのデータが報告されている。EGFR遺伝子変異陽性群はプラセボ群と比較してPFSのhazard ratio (HR) が0.84 (95%信頼区間0.40~1.75)、OSのHRが0.97 (95%信頼区間0.40~2.33) で



**Fig. 2** Clinical treatment course. CRT was started in September 20XX. The primary tumor in the left upper lobe was reduced to PR. The patient was treated with durvalumab for one year from November 20XX. CT in February 20XX+2 showed local recurrence in the left upper lobe, and CDDP + PEM + BEV was introduced in March of the same year. In August 20XX+3, pleural dissemination, mediastinal lymph node enlargement, and multiple lung metastases appeared, and nivolumab was started. Eight courses were completed; multiple lung metastases reduced in number, but pericardial effusion and pleural effusion increased. The patient was hospitalized and underwent pericardial drainage. However, due to the deterioration of her general condition, she was given best supportive care only. CRT: chemoradiotherapy, PR: partial response, CDDP: cisplatin, PEM: pemetrexed, BEV: bevacizumab, S-1: tegafur/gimeracil/oteracil, DTX: docetaxel, RAM: ramucirumab, Nab-PTX: nab-paclitaxel, BSC: best supportive care.

あり<sup>7)</sup>, 有効性が限定的であることが示唆されている。また, AredoらはCRTを施行された*EGFR*遺伝子変異陽性肺癌37例のPFSは, デュルバルマブ投与群10.3ヶ月, デュルバルマブ非投与群22.8ヶ月 ( $p=0.18$ )であり, デュルバルマブ非投与群でPFSが長い傾向にあったと報告している<sup>8)</sup>。SchmidらはCRTを施行された*ALK*融合遺伝子20例のPFSは, デュルバルマブ投与群12.5ヶ月, デュルバルマブ非投与群5.9ヶ月 ( $p=0.16$ )であり, 有意差はないもののデュルバルマブ投与群でPFSが長くなる傾向が認められたと報告している<sup>9)</sup>。特定のdriver遺伝子変異を有する肺癌においてCRT後デュルバルマブ維持療法が生存期間延長に寄与するか否かは現時点で明らかではないが, 変異によって治療効果が異なる可能性が示唆される。*HER2*遺伝子変異陽性肺癌に関してはさらにデータが限られている。

近年HellyerらはCRT後にデュルバルマブ療法を施行した*EGFR*遺伝子変異11例, *HER2* exon 20挿入変異3例を含むErbB family遺伝子変異を有する群と遺伝子変異陰性群とを比較した検討では, 遺伝子変異陽性群が有

意にdisease-free survivalが短いと報告している (7.5ヶ月 vs. not reached, HR=2.8)<sup>10)</sup>。*HER2* exon 20挿入変異の症例数が3例と少ないため詳細な解析は行われておらず, さらに多数例での検討が必要である。

本症例はデュルバルマブ治療完遂後の再発症例であったため, 免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の再投与としてニボルマブ療法を選択した。*HER2* exon 20挿入変異陽性例へのICI療法に関しては, レトロスペクティブな検討のみであり, 前治療歴を有する2次治療以降におけるデータであるが, 単剤での奏効率が7~29%, PFSは2.2~4.0ヶ月と報告されており, 一定の効果を示している<sup>11)~14)</sup>。本症例でもPFSは同様であった。ICI治療に関してErbB family活性化変異肺癌では腫瘍浸潤リンパ球が少ないとされ, ICIが効きにくい腫瘍環境である可能性がある<sup>15)</sup>。PD-L1などのバイオマーカーも特定のdriver遺伝子変異陽性例では必ずしも効果予測になっておらず, さらに検討が必要である。

*HER2* exon 20挿入変異陽性Ⅲ期NSCLCに対して

CRT後にデュルバルマブを投与し、第Ⅲ相PACIFIC試験と同様の生存が得られた。本遺伝子変異を有する症例の前向きなデータの蓄積が待たれる。

謝辞：LC-SCRUM-Japan研究における遺伝子変異解析を行っていただいた国立がん研究センター東病院呼吸器内科の松本慎吾先生、後藤功一先生に深謝します。

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) Shigematsu H, et al. Somatic mutations of the *HER2* kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res* 2005; 65: 1642–6.
- 2) Mazières J, et al. Lung cancer that harbors a *HER2* mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1997–2003.
- 3) Antonia SJ, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919–29.
- 4) Antonia SJ, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379: 2342–50.
- 5) 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.
- 6) Li BT, et al. Trastuzumab deruxtecan in *HER2*-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 241–51.
- 7) Faivre-Finn C, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—an update from the PACIFIC trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 860–7.
- 8) Aredo JV, et al. Durvalumab for stage III *EGFR*-mutated NSCLC after definitive chemoradiotherapy. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 1030–41.
- 9) Schmid S, et al. Treatment patterns and outcomes in early-stage *ALK*-rearranged non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2022; 166: 58–62.
- 10) Hellyer JA, et al. Role of consolidation durvalumab in patients with *EGFR*- and *HER2*-mutant unresectable stage III NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 868–72.
- 11) Mazieres J, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019; 30: 1321–8.
- 12) Guisier F, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with *BRAF*, *HER2*, or *MET* mutations or *RET* translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 628–36.
- 13) Lau SCM, et al. Subtypes of *EGFR*- and *HER2*-mutant metastatic NSCLC influence response to immune checkpoint inhibitors. *Clin Lung Cancer* 2021; 22: 253–9.
- 14) Saalfeld FC, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors alone or in combination with chemotherapy in NSCLC harboring *ERBB2* mutations. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 1952–8.
- 15) Kumagai S, et al. Antitumour immunity regulated by aberrant ERBB family signalling. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 181–97.

**Abstract****A case of *HER2*-mutation-positive locally advanced non-small cell lung cancer treated with durvalumab after chemoradiotherapy**

Yuko Sasaki, Hisashi Tanaka, Tomonori Makiguchi,  
Yuri Kobori, Haruka Odagiri and Sadatomo Tasaka

Department of Respiratory Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Consolidation therapy with durvalumab after chemoradiotherapy has been standard treatment for patients with stage III, locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, there have been few reports about its efficacy for patients with driver mutations. Notably, it remains unclear whether durvalumab is effective for patients with locally advanced NSCLC harboring *HER2* mutation.

A 65-year-old female was referred to our hospital because of an abnormal shadow on her chest roentgenogram. We made a diagnosis of adenocarcinoma (cT2aN3M0, Stage IIIB) and treated the patient with definitive chemoradiotherapy followed by durvalumab for one year. After 15 months, she developed disease recurrence. After the sixth-line treatment, she died 3 years and 3 months after the start of durvalumab treatment.