

症例報告 (第22回若手奨励賞受賞論文)

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の再発に対してニボルマブが有効であった一例

山本 翔子¹⁾, 鈴江 涼子²⁾, 宮本 憲哉²⁾, 手塚 敏史²⁾, 稲山 真美²⁾, 葉久 貴司²⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾徳島県立中央病院呼吸器内科

(令和元年11月11日受付) (令和元年12月18日受理)

症例は88歳女性。かかりつけ医の胸部 X 線で異常陰影が認められ、当院に紹介となった。CT で右上葉に内部に気管支透亮像を伴う不整形腫瘍が認められるため、経気管支肺生検が施行され、組織診にて class V (腺癌) がみられた。全身検索の結果、右上葉肺腺癌 (cT4N0M0 stage IIIA), epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性 (exon21 L861Q) と診断された。手術や放射線治療なども提示されたが、高齢であることなどから抗癌剤での治療を希望された。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブで治療を開始するも、1年半後に病勢進行 (progressive disease: PD) と診断され、その後他の抗がん剤で治療を試みたが、いずれも PD となった。EGFR 遺伝子変異は陽性であったが、6次治療としてニボルマブの投与を開始したところ、腫瘍の縮小、CEA の低下が認められ、現在も大きな増悪なく経過している。

はじめに

完全ヒト型 IgG4抗体であるニボルマブは、非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) として日本で初めて承認された薬剤である。ニボルマブは、がん免疫経路である programmed death-1 (PD-1) と programmed death ligand-1 (PD-L1) 及び PD-L2 との結合を阻害し、癌抗原特異的 T 細胞活性化と細胞障害活性増強などにより腫瘍

増殖を抑制する。現在、ニボルマブは非小細胞肺癌においてプラチナ製剤併用化学療法耐性後の EGFR/anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子変異陰性の場合で標準的二次治療薬として選択される。しかし、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対しては抗 PD-1抗体の治療効果が乏しいことが示唆されている^{1,2)}。また、ニボルマブ投与後の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 使用で間質性肺炎を発症した重症例が複数報告されていることから、EGFR-TKI 既治療例でのニボルマブの治療成績に関する報告は少数である。

今回、EGFR 陽性・再発非小細胞肺癌にて、ニボルマブが奏効した一例を経験したので報告する。

症 例

症 例：88歳 女性

主 訴：胸部異常陰影 (自覚症状なし)

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴なし、飲酒は機会飲酒程度。

現病歴：X-4年6月、かかりつけ医の A クリニックより胸部 X 線で右上葉の腫瘍影に対する精査目的で当院呼吸器内科を紹介受診された。当院来院時の呼吸器症状は特になかった。

初診時血液検査所見 (表1)：初診時の検査所見では、CEA の上昇のみであった。

胸部 X 線（図 1）：両側肋横骨は鋭角で胸水なし。右上肺野に 3 × 2 cm 大の腫瘤影を認める。

胸部 CT 画像（図 2）：右上葉（S2）に径 3.8 cm の内部に気管支透亮像を伴う不整形腫瘤あり。

臨床経過：X-4 年 7 月，右上葉（S2）の腫瘤に対して経気管支生検を行ったところ腺癌と診断された。陽電子放射断層撮影（positron emission tomography：PET）検査で明らかな遠隔転移やリンパ節転移を指摘されず，右上葉原発の肺腺癌（cT4N0M0 Stage IIIA），EGFR 遺伝子変異陽性（exon21 L861Q 点突然変異）と診断した。

手術や放射線治療なども治療候補として提示したが，高齢であることなどから抗癌剤での治療を希望された。PS は 0 であり，一次治療として EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）であるゲフィチニブで治療を開始するも，1 年半後に PD と診断した。再生検を行ったが T790M 変異陰性，PD-L1 tumor proportion score（TPS）（IHC 28-8 で検査）0%，ALK 融合遺伝子変異陰性であった。二次治療としてカルボプラチン（Carboplatin：CBDCA）+ ペメトレキセド（Pemetrexed：PEM）を開始したが，全身に発疹が出現し CBDCA のアレルギー

表 1. 入院時検査所見

血算		生化学		腫瘍マーカー・感染症	
WBC	5,900/μL	CRP	0.0 mg/dl	CEA	14.6 ng/mL
Neut	47.9%	AST	15 U/L	SLX	26.0 U/mL
Eo	1.0%	ALT	13 U/L	KL-6	163 U/mL
Baso	0.2%	ALP	193 U/L	シフラ	1.7 ng/mL
Mono	8.8%	LD	162 U/L	PRO-GRP	50.9 ng/mL
Lymp	42.1%	BUN	12.9 mg/dL	T-SPOT	(-)
RBC	408 × 10 ⁴ /μL	CRE	0.76 mg/dL	アスペルギルス抗原	0.7
Hb	13.4 g/dL	Na	145.1 mg/dL	C-ANCA	1.0 未満
Plt	17.1 × 10 ³ /μL	K	3.73 mEq/L		
		Cl	111.0 mEq/L		
		Ca	9.0 mg/dL		

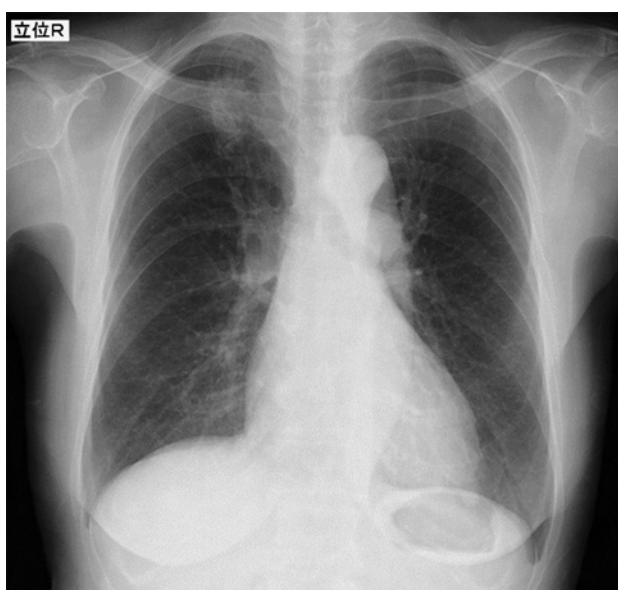


図 1. 初診時胸部 X 線画像

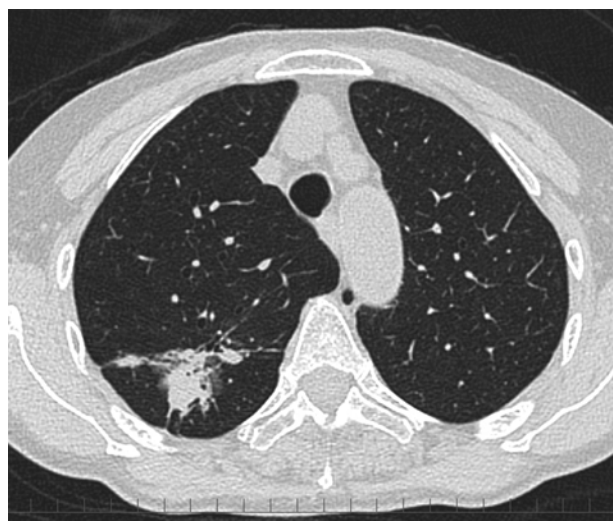


図 2. 初診時胸部 CT 画像

が出現し中止となった。その後も PEM 単剤, EGFR-TKI のリチャレンジとしてアファチニブ, さらにテガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤 (TS-1) 単剤での治療を行ったが, いずれも PD となった。EGFR 遺伝子変異は陽性であったが, X 年11月より6次治療としてニボルマブ (3 mg/kg, 2週ごと) を開始したところ, 治療開始から42日以降より画像上にて腫瘍病変の縮小, 異常陰影の改善を認めた。ニボルマブ開始時に測定した CEA は33.9 ng/ml であったが, 治療開始から98日後には4.8 ng/ml まで低下し正常範囲内となった (表2)。さらに治療後188日に CT にて部分奏効 (partial response: PR) と診断され (図4), 間質性肺炎など重篤な有害事象の発現なく経過した。現在, 約5ヵ月間 PR を維持しておりニボルマブにて治療継続中である。

考 察

日本人の肺腺癌における EGFR 遺伝子変異の陽性頻度は約45%程度とされ³⁾, exon18点突然変異, exon19欠失変異 (19del), exon20の挿入変異, exon21点突然変異 (L858R) の4つに大きく分けることができ, そのうち19del (44.8%) と L858R (39.8%) が最も頻度の高い変異であり, これらの変異を有する症例では EGFR-TKI が高い割合で奏効するため, ガイドラインでも一次治療として推奨されている⁴⁾。一方, 本症例の exon21 L861Q 変異を含めた uncommon mutation では common mutation と比較し EGFR-TKI に対する効果が乏しく, EGFR-TKI 耐性を獲得してしまう⁵⁾。

本症例も EGFR-TKI に対して耐性を示しており, 治療方針を決定するために T790M の有無および他の遺伝子変異を調べるための再生検が行われた。しかし, 再生

表2. ニボルマブ投与前後での血中腫瘍マーカーの推移

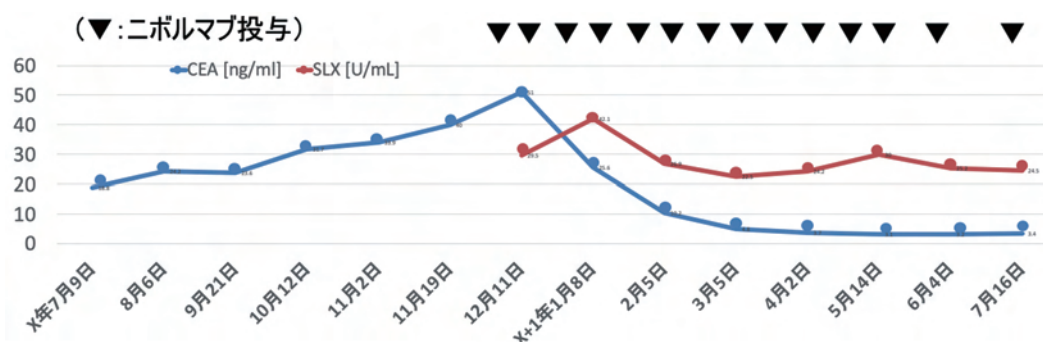


図3. ニボルマブ投与開始前



図4. ニボルマブ投与開始188日後

検の結果は T790M 変異陰性, PD-L1 TPS 0%, ALK 融合遺伝子変異陰性であり, 二次治療としてプラチナ製剤を含めた細胞障害性抗腫瘍剤が使用されたが治療は奏効しなかった。

EGFR-TKI 治療後に PD-L1 発現が見られた場合, ニボルマブ等の免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が考慮される。

ICI は非小細胞肺癌の薬物療法において新しい時代をもたらしたと言われるが, 現在, EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌で ICI の治療は推奨されていない。実際に, EGFR 変異陽性肺癌に対する二次治療での ICI (ニボルマブ, ペンプロリズマブ, アテゾリズマブ) とドセタキセルの第Ⅲ相試験を統合解析した結果, ICI はドセタキセルに対して全生存期間 (Overall Survival : OS) は改善しなかった⁶⁾。

しかし, 近畿大学の共同研究では, EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌で T790M 陰性の患者における EGFR-TKI 治療後のニボルマブに感受性がある症例は, CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内浸潤と non-synonymous mutation burden が高いことが報告されている⁷⁾。

京都大学の吉田らは, EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌でニボルマブの有効性を予測する因子として, Brinkman Index (BI) ≥ 600 の喫煙歴, 一次治療である EGFR-TKI に対して 6 ヶ月未満と短期間の治療反応, EGFR 遺伝子の uncommon mutation 変異を有する場合の 3 つを報告している。さらに, uncommon mutation を有する患者において, tumor mutation burden の発現が高い可能性がある⁸⁾と述べている。

また, 山田らは, exon18 G719X 変異や exon20 の挿入変異を含めた uncommon mutation が common mutation と比較し, ICI に対して無増悪生存期間 (progression free survival : PFS) がそれぞれ 256 日対 50 日 ($P=0.003$) と著しく有意差を認めたことを報告している⁹⁾。

現在, ニボルマブ等の ICI は EGFR 遺伝子変異陽性例で効果が乏しい可能性がある¹⁰⁾と報告されてきたが, 対象を揃えた前向き試験の結果はない。本症例では, exon21 L861Q の uncommon mutation を有する患者でニボルマブの奏効を経験した。本症例のような臨床報告が増え, さらなる臨床研究が行われて, ICI が EGFR 遺伝子の

uncommon mutation 変異を有する非小細胞肺癌患者の EGFR-TKI 治療無効後の次の選択肢となりうるかもしれない。

また, 本症例ではニボルマブ投与後に重篤な有害事象は見られなかったが, ニボルマブ治療後の EGFR-TKI 投与時の間質性肺炎発症例および間質性肺炎死亡例も報告されている¹⁰⁾。有害事象を伴う可能性があることを十分に承知した上で, 特に高齢者等のリスクの高い症例においては, その忍容性を考慮し, ニボルマブ等 ICI を慎重に投与すべきだと考えられる。

結 語

EGFR 遺伝子変異陽性例でニボルマブ治療が奏効した一例を経験した。EGFR 陽性例でニボルマブが奏効した遺伝子変異を含めた臨床背景等について今後さらなる症例集積や臨床試験によりニボルマブ奏効例の臨床像が解明されることが望まれる。

文 献

- 1) Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., Honjo, T., *et al.* : Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* Nov., 11 (11) : 3887-3895, 1992
- 2) 日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2018 年度版, 2018
- 3) Midha, A., Dearden, S., McCormack, R. : EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology : a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res.* Aug 15., 5 (9) : 2892-2911, 2015
- 4) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き 第 4.2 版, 2019
- 5) Kobayashi, Y., Mitsudomi, T. : Not all EGFR mutations in lung cancer are created equal : Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci.* Sep., 107 (9) : 1179-1186, 2016
- 6) Lee, C. K., Man, J., Lord, S., Links, M., *et al.* :

- Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta- Analysis. J Thorac Oncol. Feb., 12(2) : 403-407, 2017
- 7) Haratani, K., Hayashi, H., Tanaka, T., Kaneda, H., *et al.* : Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment. Ann Oncol. Jul., 28(7) : 1532-1539, 2017
- 8) Yoshida, H., Kim, Y. H., Ozasa, H., Nagai, H., *et al.* : Nivolumab in non-small-cell lung cancer with EGFR mutation. Ann Oncol. Mar 1., 29(3) : 777-778, 2018
- 9) Yamada, T., Hirai, S., Katayama, Y., Yoshimura, A., *et al.* : Retrospective efficacy analysis of immune checkpoint inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Cancer Med. Apr., 8(4) : 1521-1529, 2019
- 10) Oshima, Y., Tanimoto, T., Yuji, K., Tojo, A. : EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. Aug 1., 4(8) : 1112-1115, 2018

A case of recurrent EGFR-mutant Non-Small Cell Lung Cancer successfully treated with Nivolumab

Shoko Yamamoto¹⁾, Ryoko Suzue²⁾, Kenya Miyamoto²⁾, Toshifumi Tezuka²⁾, Mami Inayama²⁾, and Takashi Haku²⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Respiratory Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Nivolumab is approved for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who experience progression of disease on or after standard platinum-based chemotherapy. But there are still a few reports of nivolumab treatment in after EGFR-TKI treatment since NSCLC patients with EGFR mutations has been said to have poor effect on anti-PD-1/PD-L1 agents. Also, there are several reports of severe interstitial pneumonitis when Nivolumab is used after EGFR-TKI treatment.

A 88-year-old woman was diagnosed with lung adenocarcinoma with an EGFR exon 21 L861Q mutation (clinical stage IIIA ; cT4N0M0). She had received Gefitinib for 18 months, until she had disease progression (PD). Re-biopsy showed T790M-negative, ALK-negative and PD-L1 0%. Several other drugs were attempted after Gefitinib, but none of them showed any effect. Nivolumab treatment was initiated as her sixth chemotherapy, four and a half years after being diagnosed. Her tumor responded well to Nivolumab treatment and still remains effective without any severe side effects such as interstitial pneumonitis.

Our case suggests that Nivolumab treatment is a treatment option for NSCLC patients with EGFR uncommon mutations who are refractory to EGFR-TKI treatment.

Key words : EGFR uncommon mutation, Immune-checkpoint inhibitor, Non-small-cell lung cancer (NSCLC), Nivolumab