

CASE REPORT

KRAS 変異陽性浸潤性粘液産生性肺腺癌に対して  
4 次治療のニボルマブが奏効した 1 例

大槻 歩<sup>1</sup>・中島 啓<sup>1</sup>・三沢昌史<sup>1</sup>・青島正大<sup>1</sup>

A Good Response to Nivolumab in a Patient with Heavily Pre-treated  
KRAS Mutant Invasive Mucinous Adenocarcinoma

Ayumu Otsuki<sup>1</sup>; Kei Nakashima<sup>1</sup>; Masafumi Misawa<sup>1</sup>; Masahiro Aoshima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Kameda Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Invasive mucinous adenocarcinoma (IMA) is an adenocarcinoma variant that shows a strong correlation with the KRAS mutation. In addition, IMA is often without an EGFR mutation and shows a poor tumor response to anticancer chemotherapy. Nivolumab is an immune checkpoint inhibitor that is specific for programmed death 1 and is reported to be effective in prolonging the overall survival in cases of KRAS mutation-positive non-small-cell lung cancer. We herein report a case of KRAS mutation-positive IMA with a good response to nivolumab. **Case.** A 60-year-old man was admitted to our hospital because of sputum. He was diagnosed with adenocarcinoma (cT3N0M0 stage IIB). A month later, he underwent right lower lobectomy. Two months later, he had tumor recurrence and was treated with a combination of carboplatin and pemetrexed for 6 cycles, followed by maintenance therapy with pemetrexed for 3 cycles. After disease progression, he received albumin-bound paclitaxel as second-line therapy for 12 cycles and docetaxel as third-line therapy for 2 cycles. After disease progression, a transbronchial lung biopsy was performed, which revealed KRAS mutation-positive IMA. The patient received nivolumab as fourth-line therapy. A partial response was maintained after receiving nivolumab for 14 cycles. **Conclusion.** Nivolumab may be an effective treatment for IMA after determining the KRAS mutation status.

(JLJC. 2017;57:843-848)

**KEY WORDS** — Invasive mucinous adenocarcinoma, KRAS mutation, Nivolumab

Corresponding author: Masafumi Misawa.  
Received July 14, 2017; accepted September 13, 2017.

**要旨** — **背景.** 浸潤性粘液産生性肺腺癌 (IMA) は肺腺癌の特殊型に分類されており, KRAS 変異陽性率は高い. 一方, EGFR 変異陽性率は低く, 殺細胞性薬の効果が乏しいことが多い. ニボルマブは抗 PD-1 抗体であり, KRAS 変異陽性例に対して全生存を延長することが報告されている. KRAS 変異陽性の IMA にニボルマブを投与し奏効した 1 例を経験した. **症例.** 60 歳男性. 喀痰を主訴に初診. 右下葉原発の肺腺癌 cT3N0M0 stage IIB と診断され 1 ヶ月後に右下葉切除術が施行された. 術後 2 ヶ月で早期再発し, 1 次治療カルボプラチンとペメトレキセドを 6 サイクル投与後, 維持療法としてペメトレキセドを 3

サイクル投与. RECIST PD のため 2 次治療アルブミン懸濁型パクリタキセルを 12 サイクル投与. その後 PD のため 3 次治療ドセタキセルを 2 サイクル投与. PD 対側肺病変より経気管支肺生検を施行し, KRAS 変異陽性の IMA を認めた. 4 次治療ニボルマブを開始し 14 サイクル投与後, PR を継続中. **結論.** KRAS 変異を検索することで IMA に対しニボルマブが治療選択肢の 1 つとなり得る.

**索引用語** — 浸潤性粘液産生性肺腺癌, KRAS 遺伝子変異, ニボルマブ

<sup>1</sup>医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科.  
論文責任者: 三沢昌史.

受付日: 2017 年 7 月 14 日, 採択日: 2017 年 9 月 13 日.

## 背景

浸潤性粘液産生性肺腺癌 (invasive mucinous adenocarcinoma: IMA) は肺腺癌の特殊型に分類されており、頻度は5%と比較的稀な疾患である。<sup>1</sup> 肺腺癌の epidermal growth factor receptor (EGFR) 変異と anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子は代表的なドライバー遺伝子変異であり、様々な臨床研究で分子標的薬群と殺細胞性薬群を比較して分子標的薬が無増悪生存期間を延長させた報告があり、EGFR 変異や ALK 融合遺伝子を検査することは治療上重要である。<sup>2</sup> しかし、IMA は EGFR 変異例が少なく、KRAS 変異陽性となる症例が多いため分子標的薬の治療適応となることが少ない。<sup>3,4</sup> また、一般的に殺細胞性薬の治療効果も乏しい。<sup>3</sup> 免疫治療薬としてニボルマブが承認され、checkmate017 試験や checkmate057 試験では非小細胞肺癌に対してドセタキセル投与群と比較し全生存期間 (overall survival: OS) を延長する結果が得られたが、<sup>5,6</sup> checkmate057 試験のサブグループ解析で、肺腺癌に対して3次治療以降で使用した場合ドセタキセル投与群とニボルマブ投与群の OS に有意差は認められなかった。同試験のサブグループ解析で KRAS 変異陽性例はニボルマブ投与群がドセタキセル投与群に比し OS が良好と報告されており、<sup>6</sup> IMA に対してニボルマブを投与し効果を認めた報告はなく、1例を経験したため報告する。

## 症例

症例：60歳。男性。

主訴：喀痰。

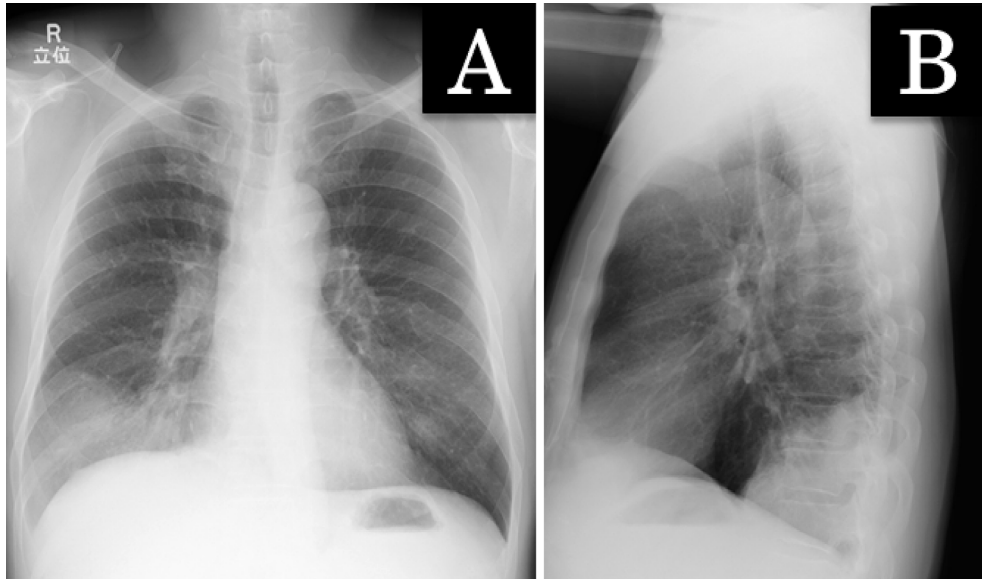
既往歴：高血圧、脂質異常症。

現病歴：持続する喀痰を主訴に当科初診となった。胸部 CT で右下葉に広汎な浸潤影を認め、細菌性肺炎とし

てセフジトレンピボキシルとアジスロマイシンを処方されたが胸部 X 線所見の改善を認めなかった (Table 1, Figure 1, 2)。右下葉より経気管支肺生検を施行し、肺腺癌 cT3N0M0 stage IIB (TNM 分類第7版) の病期診断となり1ヶ月後右下葉切除術が施行された (pT3N0M0 stage IIB)。術材病理は IMA であった (Figure 3)。2ヶ月後撮影された胸部 CT で、両側肺野に新規浸潤影を認め術後再発と考えられた。術材組織で EGFR 変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性を確認後、1st line でカルボプラチン (AUC 5) とペメトレキセド (500 mg/m<sup>2</sup>) の併用を6サイクル投与後、ペメトレキセド (500 mg/m<sup>2</sup>) の維持療法を行った。維持療法3サイクル投与後に RECIST ver 1.1 で progressive disease (PD) となった (最優良総合効果 stable disease (SD))。2nd line でアルブミン懸濁型パクリタキセル (100 mg/m<sup>2</sup>) を開始し12サイクル投与後に PD となり (最優良総合効果 SD)、3rd line でドセタキセル (60 mg/m<sup>2</sup>) を開始し2サイクル投与後に PD となった。増悪を認めた左下葉より経気管支肺生検を施行し、同検体を肺癌遺伝子変異スクリーニング Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM-Japan) に提出したところ、KRAS 変異陽性を認めた (Figure 4)。同検体での PD-L1 発現は4%と低発現であった。その後、4th line でニボルマブ (3 mg/kg) を開始し、2サイクル投与後、胸部 CT で右上葉、右中葉と左舌区の浸潤影は縮小を認めた。7サイクル目頃より食欲不振が出現し、Grade 3 (CTCAE version 4.0) のため8サイクル目を休薬し、上部消化管内視鏡など全身精査を施行したが明らかな異常所見を認めず、ニボルマブに起因する有害事象と判断した。9サイクル施行時も食欲不振は持続し、食欲増進を目的としてプレドニゾロン 5 mg の内服を開始した。その後食欲不振は徐々に改善し10、11サイクル目を再開したが、再度食

**Table 1.** The Laboratory Data Before the Administration of Nivolumab

Hematology		Blood chemistry		Tumor marker	
WBC	8600/μl	TP	7.2 g/dl	CEA	3.1 ng/ml
Neu	58.9%	Alb	4.3 g/dl	CYFRA	7.1 U/ml
Lymph	22.6%	AST	38 IU/l	Pro-GRP	62.8 pg/ml
RBC	506 × 10 <sup>4</sup> /μl	ALT	45 IU/l		
Hb	16.6 g/dl	LD	194 IU/l		
Plt	26.6 × 10 <sup>4</sup> /μl	ALP	211 IU/l		
		T-Bil	0.5 mg/dl		
		BUN	16 mg/dl		
		Cre	1.05 mg/dl		
		Na	141 mEq/l		
		K	3.9 mEq/l		
		Cl	106 mEq/l		
		CRP	0.10 mg/dl		



**Figure 1.** Frontal (A) and lateral chest X-ray (B) showed consolidation in the right lower lung field.



**Figure 2.** Chest CT showed CT angiogram signs (A) and consolidation (B) in the right lower lobe, and PET/CT showed the accumulation of FDG (SUVmax 4.34) in the right lower lobe (C).

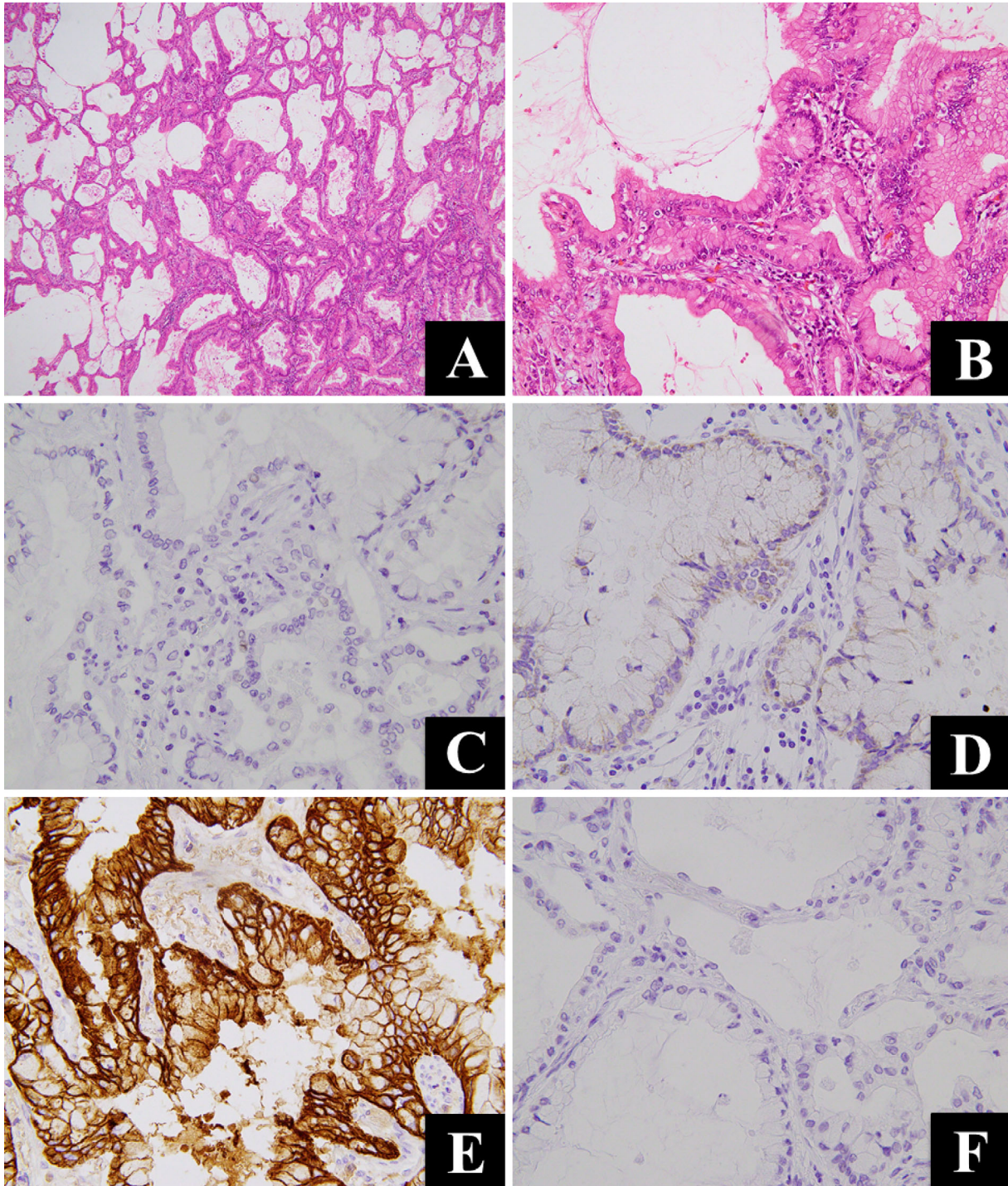
欲不振のため 12, 13 サイクル目は休業した。その後食欲が改善したため 14 サイクル目を投与し, RECIST partial response (PR), immune related response criteria (irRC) は irSD であり, 投与継続中である (Figure 5)。

## 考 察

2015 年度に発行された WHO 分類で, IMA は肺腺癌の特殊型に分類され,<sup>7</sup> 肺腺癌の中でも頻度は稀である。他の肺腺癌と異なり分布は下葉に多く,<sup>3</sup> 胸部 CT で肺炎様の浸潤影を認めることが多く, 同所見を認めた場合は他の CT 所見と比較して術後 5 年無再発生存率が不良であるとされている。<sup>8</sup> IMA は *EGFR* 変異陽性を示す症例が少なく, *KRAS* 変異と関連があるとされる。<sup>9</sup> *KRAS* 変異は人種間の差はあるが非小細胞肺癌の 10~40% に認められると報告されており,<sup>9</sup> 約 60% の IMA 症例に *KRAS* 変異を認めたとの報告もあり, *KRAS* 変異陽性率

は高率である。<sup>3</sup> 本症例も下葉主体に肺炎様陰影を認め, 術後早期に再発した *KRAS* 変異陽性の IMA であった。IMA で *KRAS* 変異陽性例は変異陰性例よりも OS が短い傾向にあるという報告や, IMA に対する殺細胞性薬の効果は乏しいという報告がある。<sup>10</sup>

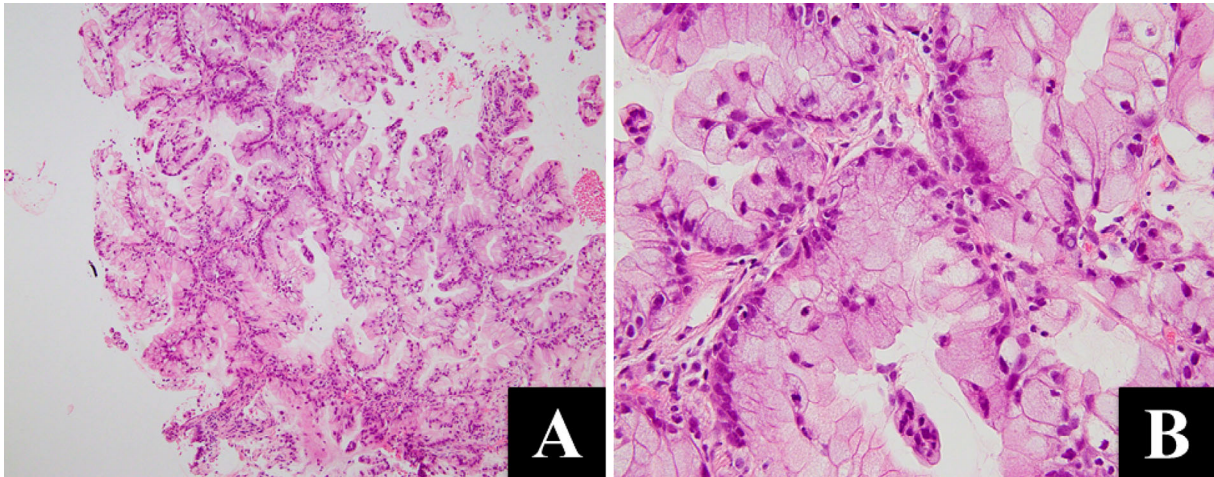
ニボルマブは抗 PD-1 抗体であり, 最初に悪性黒色腫に臨床応用が開始され, その後 checkmate017 試験や checkmate057 試験の結果から 2nd line 以降の非小細胞肺癌に対する標準治療となった。<sup>5,6</sup> 非小細胞肺癌に対して late line での殺細胞性薬の効果は乏しいが, ニボルマブを late line で投与した時の奏効率と 1st line, 2nd line で投与した時の奏効率は同程度であるとも報告されている。<sup>11,12</sup> Checkmate057 試験のサブグループ解析で, *KRAS* 変異陽性肺癌に対してニボルマブ投与群はドセタキセル投与群と比較し有意に OS を延長した (HR 0.52 (CI 0.29~0.95))。一方で *KRAS* 変異陰性肺癌に対して,



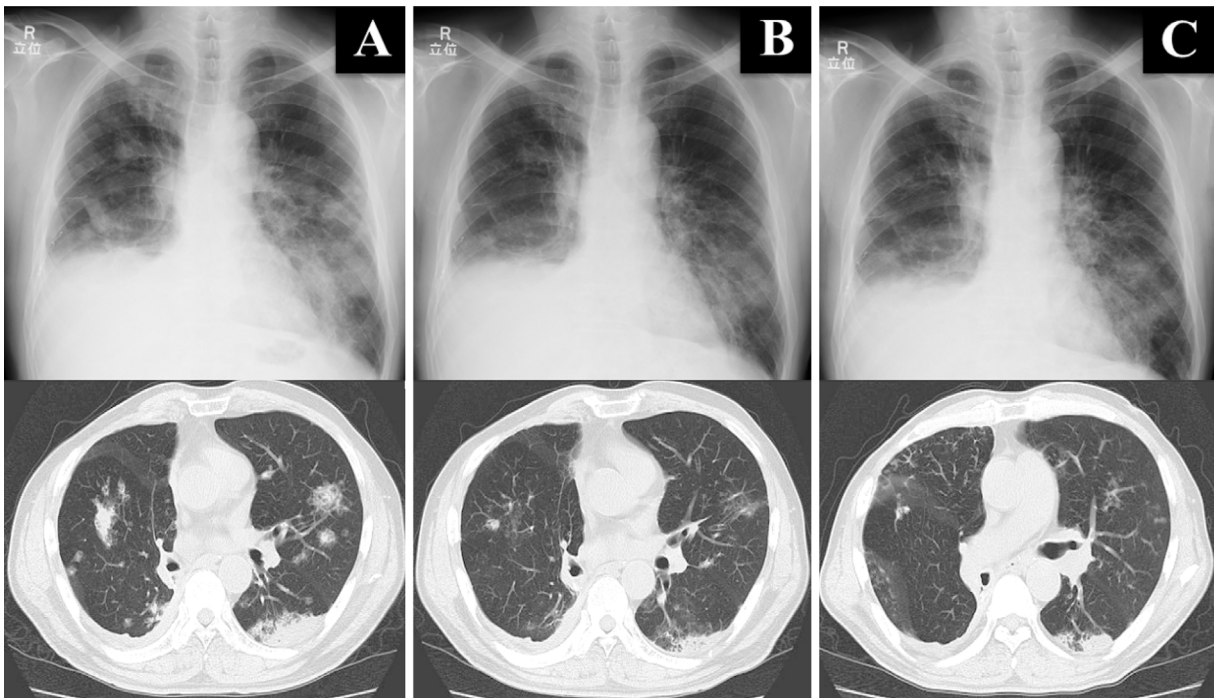
**Figure 3.** Hematoxylin and eosin staining of surgical specimens. The specimens showed invasive mucinous adenocarcinoma. (A) Hematoxylin and eosin  $\times 40$ . (B) Hematoxylin and eosin  $\times 200$ . Immunohistochemical staining of surgical specimens. (C) Negative for TTF-1. (D) Negative for p40. (E) Positive for CK7. (F) Negative for CK20.

ニボルマブ投与群はドセタキセル投与群と比較し OS の延長は認められなかった。<sup>6,13</sup> また、KRAS 変異陽性例にニボルマブが奏効した症例報告もある。<sup>14</sup> KRAS 変異陽性肺癌では PD-L1 発現が upregulation されるとの報告

があり、<sup>15</sup> checkmate057 試験では PD-L1 が低発現であっても発現がない症例に比較して 1 年生存率や OS が延長していることから、<sup>6</sup> 本症例においてニボルマブが著効したと考えた。したがって、本症例のように殺細胞



**Figure 4.** Hematoxylin and eosin staining (A×100, B×400) of transbronchial biopsy specimens. The specimens showed invasive mucinous adenocarcinoma.



**Figure 5.** Chest X-ray and chest CT showed multiple consolidations in both lungs. (A) Before the administration of nivolumab. (B) Two months after starting the administration of nivolumab. (C) Five months after starting the administration of nivolumab.

性薬の抗腫瘍縮小効果の乏しい IMA 例においても、KRAS 変異が高頻度に陽性であることを考慮すると、ニボルマブの効果が期待できる可能性があり、今後 IMA に対して KRAS 変異を検索することはニボルマブの治療選択肢を考慮する上で重要であり、一般施設において容易に KRAS 変異を検索できるようになることを期待

したい。

## 結 語

IMA は KRAS 変異陽性率が高いことより、ニボルマブは有効な治療選択肢の 1 つになる可能性がある。KRAS 変異を検査することはニボルマブの治療適応を考慮する

上で重要である。今後、さらなる症例集積が必要と考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Shim HS, Kenudson M, Zheng Z, Liebers M, Cha YJ, Hoang Ho Q, et al. Unique Genetic and Survival Characteristics of Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1156-1162.
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957.
3. Cha YJ, Kim HR, Lee HJ, Cho BC, Shim HS. Clinical course of stage IV invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2016;102:82-88.
4. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2013;31:992-1001.
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-135.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-1639.
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1243-1260.
8. Shimizu K, Okita R, Saisho S, Maeda A, Nojima Y, Nakata M. Clinicopathological and immunohistochemical features of lung invasive mucinous adenocarcinoma based on computed tomography findings. *Onco Targets Ther.* 2016;10:153-163.
9. Kadota K, Yeh YC, D'Angelo SP, Moreira AL, Kuk D, Sima CS, et al. Associations between mutations and histologic patterns of mucin in lung adenocarcinoma: invasive mucinous pattern and extracellular mucin are associated with KRAS mutation. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1118-1127.
10. Karachaliou N, Mayo C, Costa C, Magri I, Gimenez-Capitan A, Molina-Vila MA, et al. KRAS mutations in lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2013;14:205-214.
11. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:257-265.
12. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:2004-2012.
13. Kim JH, Kim HS, Kim BJ. Prognostic value of KRAS mutation in advanced non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis and review. *Oncotarget.* 2017;8:48248-48252.
14. Davar D, Socinski MA, Dacic S, Burns TF. Near complete response after single dose of nivolumab in patient with advanced heavily pre-treated KRAS mutant pulmonary adenocarcinoma. *Exp Hematol Oncol.* 2015;4:34.
15. Chen N, Fang W, Lin Z, Peng P, Wang J, Zhan J, et al. KRAS mutation-induced upregulation of PD-L1 mediates immune escape in human lung adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017 [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00262-017-2005-z