

CASE REPORT

再発縦隔リンパ節切除で免疫チェックポイント阻害薬
治療継続可能であった非小細胞肺癌の1例橋本鉄平¹・井上政昭¹・名部裕介¹・吉田順一¹Continuous Treatment of Non-small-cell Lung Cancer
with an Immune Checkpoint Inhibitor Followed by Resection
of Recurrent Mediastinal Lymph Node MetastasisTepei Hashimoto¹; Masaaki Inoue¹; Yusuke Nabe¹; Junichi Yoshida¹¹Department of Thoracic Surgery, Shimonoseki City Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Immune checkpoint inhibitors (ICI) have contributed to major improvements in the antineoplastic treatment of non-small-cell lung cancer. However, studies have reported different patterns of response to programmed cell death protein 1 (PD-1) blockade among individual tumors. **Case.** A 66-year-old man was diagnosed with squamous cell carcinoma in the bilateral upper lobes (simultaneous multiple lung cancer). He underwent combination therapy consisting of ICI treatment and platinum-based chemotherapy (pembrolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel). After four courses of therapy, computed tomography revealed a response in the bilateral tumors. After 23 courses of maintenance treatment with pembrolizumab, the tumor in the left upper lung remained undetectable, while that in the right upper lung had decreased in size. However, the right mediastinal lymph node (#4R) had increased in size. Images obtained via [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography revealed the accumulation of fluorodeoxyglucose at the same site, which we then diagnosed as mediastinal lymph node metastasis. Although the right hilar tumor remained, there was no obvious increase in size. Therefore, mediastinal lymph node resection was performed to control the disease and perform analyses for genetic mutations. Maintenance therapy with pembrolizumab was continued following the procedure. The patient's condition remains stable without exacerbation 1 year and 11 months after the diagnosis (4 months after surgery). **Conclusion.** The progression pattern as a response to PD-1 blockade across individual metastases in non-small-cell lung cancer is heterogeneous in some cases. For patients exhibiting local progression, surgical resection may aid in controlling the disease.

(JLJC. 2023;63:95-100)

KEY WORDS — Non-small-cell lung cancer, Programmed cell death protein 1, Immune checkpoint inhibitor, Pembrolizumab, Lung cancer

Corresponding author: Masaaki Inoue.

Received May 11, 2022; accepted October 11, 2022.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬は非小細胞肺癌において病変ごとに異なる治療効果を示すことが知られている。**症例.** 66歳、男性、両側上葉肺扁平上皮癌(同時性多発肺癌)。心呼吸機能低下のため両腫瘍に対する根治手術は困難であり、免疫複合療法(CBDCA + nab-PTX + pembrolizumab)を選択。4コース投与後に両側腫瘍は縮小。Pembrolizumab単剤による維持療法23コース後のCTで左上葉肺癌は消失、肺門リンパ節と一

塊となった右上葉肺癌原発巣は縮小を維持していたが、#4Rリンパ節のみが腫大。PET-CTでは同リンパ節と右肺門部病巣にFDG集積を認めた。経過から縦隔リンパ節転移と判断した。右肺門部に腫瘍の残存はあるが、縮小維持されていたため、病勢コントロール目的と遺伝子検査目的に縦隔リンパ節切除術を施行した。術後は維持療法を継続し初回治療から1年11ヶ月(術後4ヶ月)経過した現在無増悪生存中。**結論.** 非小細胞肺癌に対する

¹下関市立市民病院呼吸器外科。
論文責任者：井上政昭。

受付日：2022年5月11日、採択日：2022年10月11日。

PD-1 阻害薬治療において、個々の病変ごとに不均一な増悪パターンを示す場合は、増悪病変を外科的切除することで病勢をコントロールできる可能性がある。

緒言

PD-1/PD-L1 阻害薬は PD-1/PD-L1 シグナル経路を阻害することで T 細胞を介しての抗腫瘍効果が回復し、種々の癌における強力な抗腫瘍活性と持続的な反応をもたらすことが出来る。一般的に、転移を有する非小細胞肺癌に対する PD-1 阻害薬治療において、奏功する場合は均一性をもって転移全体が同期的に縮小するが、一方で進行・増悪する場合は個々の転移病巣間で異なる進行様式をとることがある。しかし、この免疫治療後の部分的増悪病変に対する局所治療を追加することの有効性や意義については明らかではない。

今回われわれは、両側の肺扁平上皮癌(同時多発肺癌)に対して pembrolizumab 単剤治療中に増大した転移縦隔リンパ節を切除することで、その後も免疫治療を継続出来た 1 例を経験したため報告する。

症例

症例：66 歳，男性。

主訴：なし。

診断：右上葉肺癌，Sq，cT2aN1M0，c-stage IIB(N1：#12u)(肺癌取り扱い規約第 8 版)。左上葉肺癌，Sq，cT2aN0M0，c-stage IB。上記，同時性多発肺癌(>転移性肺腫瘍)と診断。

既往歴：左腎臓癌術後，2 型糖尿病，陳旧性心筋梗塞，

索引用語——非小細胞肺癌，PD-1，免疫チェックポイント阻害薬，Pembrolizumab，肺癌

拡張型心筋症，胸部外傷(多発肋骨骨折)。

生活歴：喫煙 20～55 歳×40 本/日，アスベスト曝露歴なし，職歴サービス業(研修所)。

初診時腫瘍マーカー：CEA 5.4 ng/ml，SCC 1.7 ng/ml，CYFRA 3.9 ng/ml，SLX 33.7 U/ml，PRO-GRP 71.8 pg/ml。

治療経過：感冒症状の精査目的に施行した胸部 X 線写真で左下肺野と右肺門に腫瘍影を認め，肺癌疑いの診断であった。CT では左舌区に 38×28 mm の腫瘍および右上葉肺門に #12u リンパ節と一塊となっている 34×32 mm 大の腫瘍を認めた(Figure 1)。両側腫瘍から気管支鏡下肺生検を行い，いずれも肺扁平上皮癌の診断となり，腫瘍陰影から同時性多発肺癌と診断した。心臓エコー検査および呼吸機能検査で著明な心肺機能低下(EF 21.9%，FVC 2720 ml，FEV_{1.0} 1490 ml，FEV_{1.0%} 46.7%，%DLco 22.1%)のため，手術による根治的な両側肺葉切除は困難であり，免疫複合化学療法を行う方針とした。CBDCA+nab-PTX+pembrolizumab 4 コース投与後に両側腫瘍の縮小が得られた(Figure 2)。その後，維持療法として pembrolizumab 単剤投与を継続して，1 年後の CT で右肺門部腫瘍は縮小維持，左上葉の腫瘍は消失維持であったが，#4R リンパ節のみ増大を認めた。その後も pembrolizumab 単剤による治療を継続したが，腫瘍マーカー(CEA，CYFRA)は緩徐に増加傾向であり(Figure 3)，3 ヶ月後の PET-CT は右肺門部腫瘍と #4R

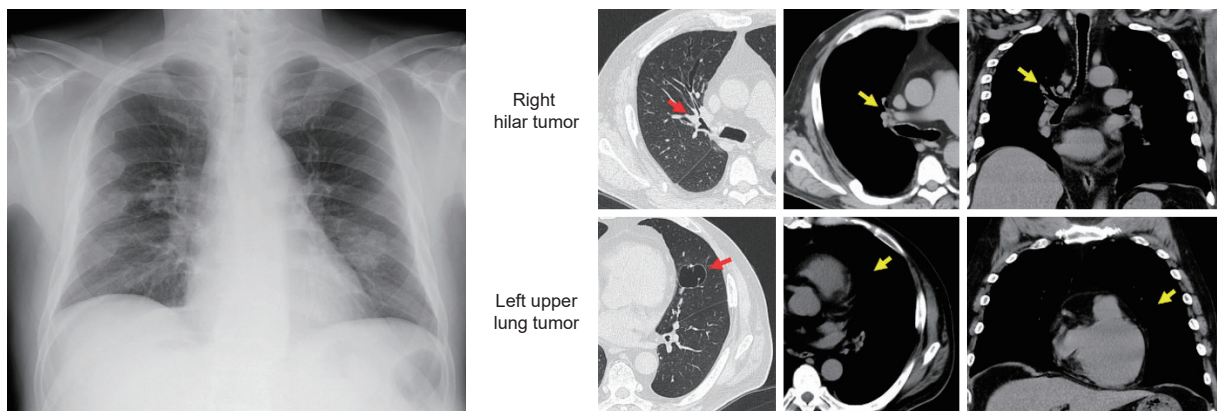


Figure 1. Imaging findings at the diagnosis. Chest X-ray showed masses in the left lower field and right hilum. Computed tomography showed a 34×32-mm mass in the right hilum of the upper lobe and a 38×28-mm mass in the left upper lobe.

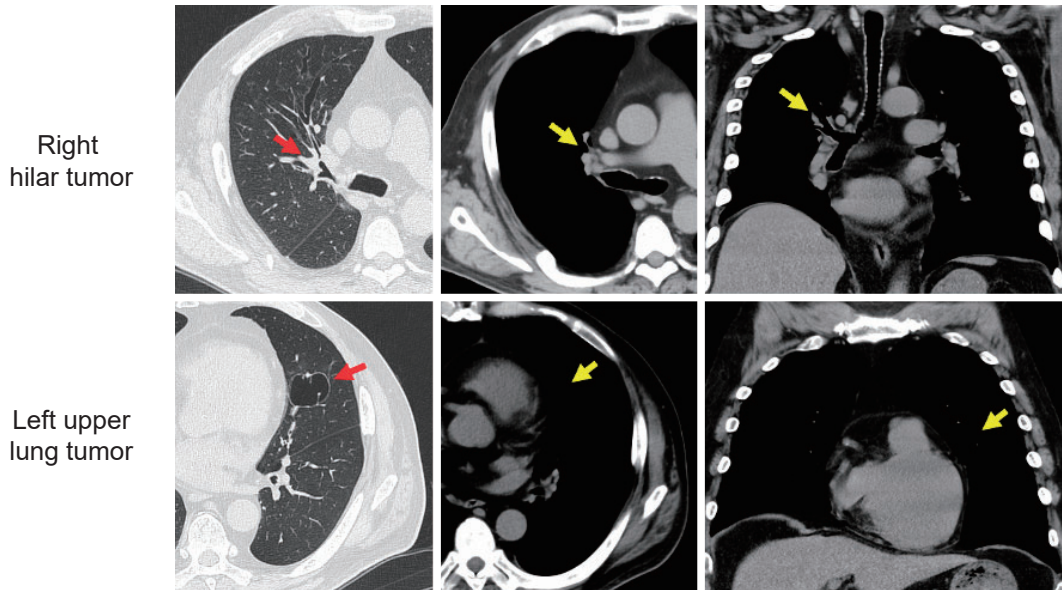


Figure 2. Computed tomography (CT) showing the response after four courses of pembrolizumab + CBDCA + nab-PTX. Bilateral tumors showed improvement on CT. CBDCA, carboplatin; nab-PTX, nab-paclitaxel.

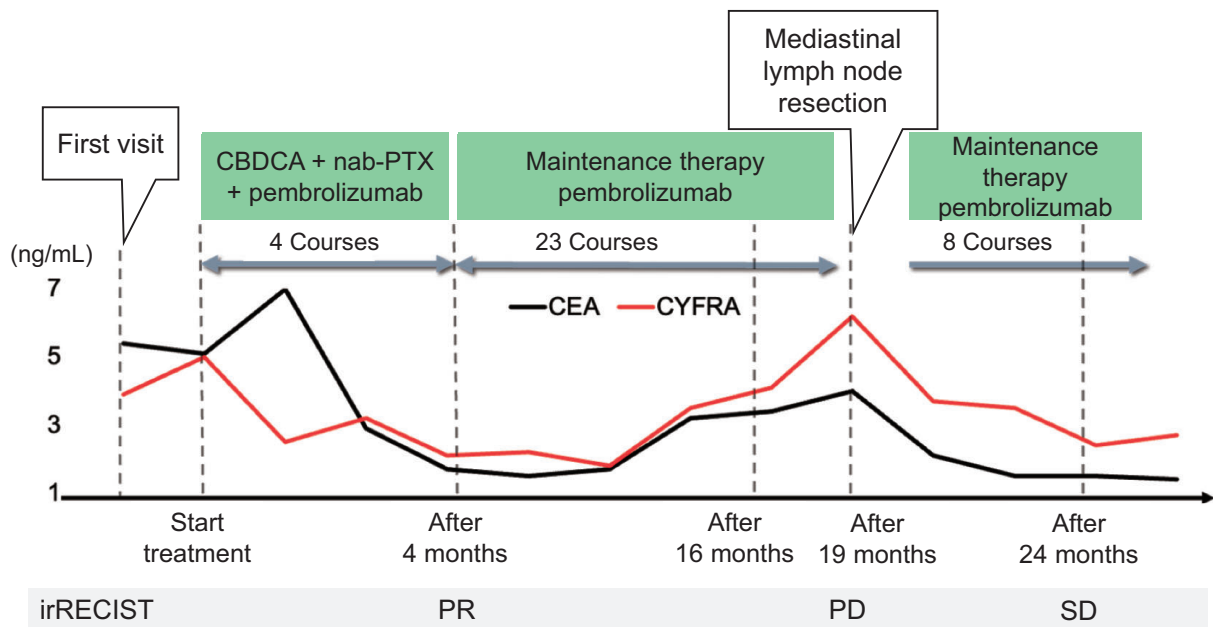


Figure 3. Clinical course of the patient. CBDCA, carboplatin; nab-PTX, nab-paclitaxel.

リンパ節に FDG 集積を認めたが、CT では #4R リンパ節のみ増大しており、Progressive Disease (RECIST v1.1) と判断した (Figure 4)。縦隔リンパ節のみに抗腫瘍効果が得られていないと診断し、抗癌剤治療開始 1 年 7 ヶ月後に病勢コントロールと今後の肺癌治療のための遺伝子検査目的に胸腔鏡下縦隔リンパ節切除術を施行した (Figure 3)。切除した #4R リンパ節の最終病理診断は

「角化型扁平上皮癌 (肺癌リンパ節転移)」であり、組織学的治療効果判定は「E1.0」、遺伝子検査・免疫染色検査では ALK/EGFR/ROS-1 陰性、PD-L1 1~10% (TPS 10% IHC 22C3 pharm DX KIT)、FGFR および PIK3CA amputation が認められた。その後も pembrolizumab 単剤を継続し、右肺上葉腫瘍の増大や縦隔リンパ節再発なく、治療継続可能であった (Figure 3)。

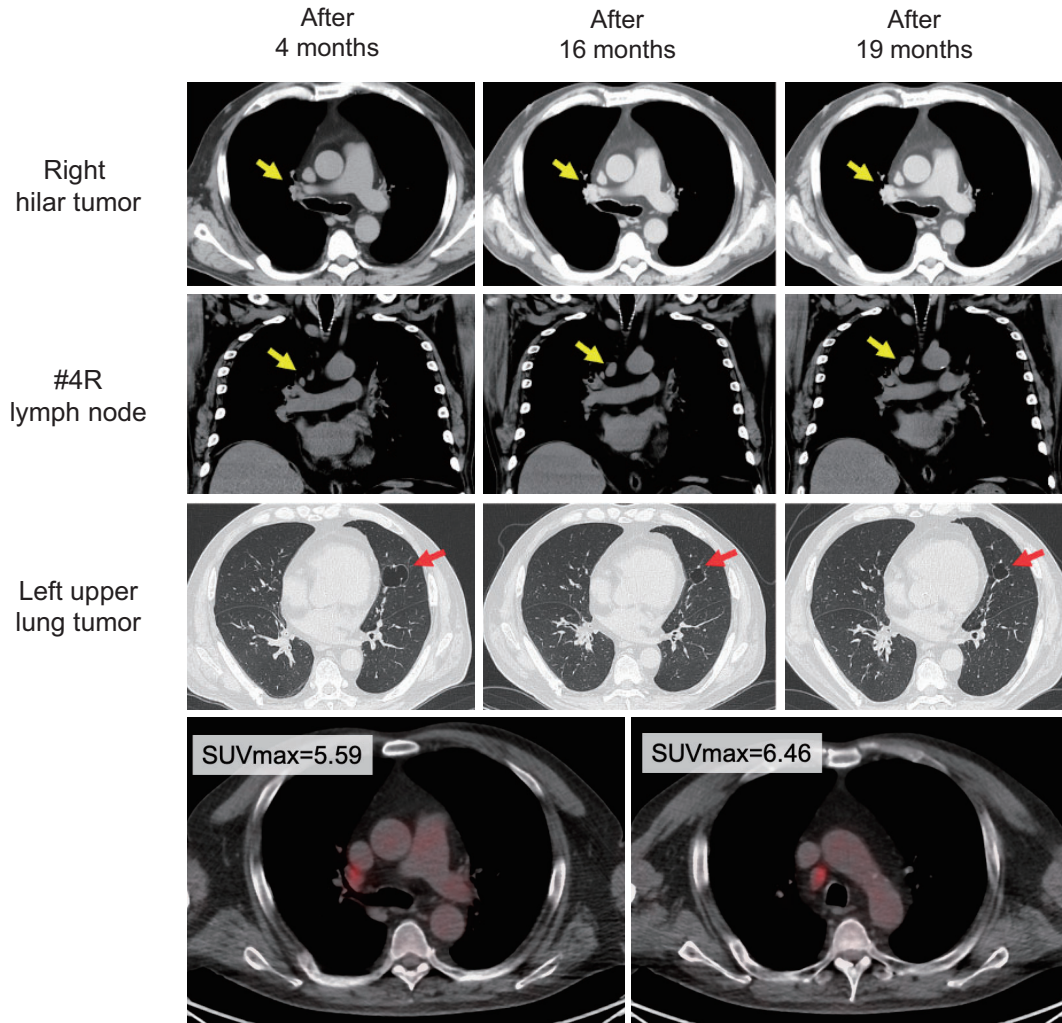


Figure 4. Computed tomography (CT) findings over the course of maintenance treatment with pembrolizumab. The upper panels show the right hilar tumor, the middle panels show the #4R lymph node, and the lower panels show the left upper lung tumor. CT was performed 4, 16, and 19 months after the start of treatment.

考 察

PD-1 はがん抗原特異的 T 細胞機能抑制に重要な因子であり,^{1,2} PD-1 阻害薬によって抗腫瘍効果が発揮でき、PD-L1 高発現例では高い治療効果が期待できる。³ 本邦では 2016 年 12 月に PD-1 抗体である pembrolizumab の単剤治療が「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対して承認され、2018 年 12 月には KEYNOTE-407 試験の結果をもとに、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する pembrolizumab + 化学療法という複合免疫療法が承認を得ている。

Pembrolizumab を含む免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は長期生存効果を示す点で従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的治療と大きく異なり、免疫関連有害事象 (im-

mune related adverse events : irAE) などの副作用や治療効果においても独自の特性がある。

Osorio らによると、転移を有する非小細胞肺癌に対する PD-1 阻害薬治療において、奏功時は全身性の反応、すなわち転移病巣間で同期的かつ均一な反応を示すことが多いが、対照的に増悪時には転移病巣間で異なる反応を示す傾向があったと報告している。⁴ この前者の PD-1 阻害薬に対する全身性の均一な反応は、PD-1 阻害薬によって末梢から動員され腫瘍に浸潤するクローナルな全身性の抗腫瘍免疫の重要性を示唆しており、前臨床試験⁵ や臨床研究でもこの末梢血循環を通り遊走された T 細胞が全身性の免疫に必要^{6,7} であることが示されており、その重要性も理解が得られている。また、後者の不均一または全身性の腫瘍の進行は、局所腫瘍環境 (intra-tumor

heterogeneity) や各腫瘍の臓器特異的な性質 (inter-tumor heterogeneity) の影響を受けている可能性についても提言している。⁴ 従来の細胞障害性抗癌剤や分子標的治療薬の自然に獲得される薬剤耐性の本質もこの遺伝子変異集積に基づく intra-tumor heterogeneity, inter-tumor heterogeneity にあり,⁸ その影響で病変ごとにドライバー遺伝子の発現や治療効果の異なることが報告されている。⁹

抗 PD-1 阻害薬治療は、がん抗原を認識するエフェクター T 細胞が活性化シグナルの保護を受けることで抗腫瘍効果を発揮しているが、³ durable な抗腫瘍活性には CD8+T 細胞のプライミングに関わる Th1 型エフェクター CD4+T 細胞が重要であることはわかっており、⁵ PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用による T 細胞免疫の相補的な増強効果も第 III 相臨床試験 CheckMate 227 で証明されている。¹⁰ これは抗 PD-1 治療においては、局所の腫瘍へ浸潤する細胞傷害性 T 細胞を全身に循環させ続けることが長期生存における 1 つの重要な鍵である可能性を示している。

固形がんの治療効果判定基準である RECIST ガイドラインで「Progressive Disease」に相当し、従来の細胞傷害性抗癌剤ではレジメン変更を余儀なくされる局所病変の増大や新規再発例においても、この抗 PD-1 抗体治療の反応の特性を鑑みると、同治療中の不均一な増悪病変では全身性の免疫は保たれたまま、その局所の選択的な腫瘍免疫のみが破綻している可能性を示唆している。

切除不能な非小細胞肺癌における ICI 治療後の残存病変や局所再発例に対する外科的切除が予後を改善する明確なエビデンスはない。しかし、非小細胞肺癌術後の少数転移再発 (oligometastatic progression) に対する局所治療 (外科的治療 ± 放射線治療) によって無増悪生存期間や全生存期間を有意に改善した報告や、^{11,12} 進行非小細胞肺癌に対する抗 PD-1 抗体治療後の残存病変に対する局所治療の有効性の報告もある。¹³⁻¹⁵

本症例では、pembrolizumab 単剤の投与継続によって右上葉腫瘍は縮小維持されており、その他の再発・進行病変もないため、局所に再発・増大した #4R リンパ節を外科的に切除し、同治療を継続することで長期生存が得られる可能性があると考えた。不均一な増悪が全身性の増悪と比較して全生存率および無増悪生存率に優れていることもこの考えを支持している。⁴

今後の肺癌治療では、術前・術後補助治療として免疫治療が導入される可能性が高いが、ICI と局所治療の組み合わせにおける長期的な治療効果については一定のコンセンサスは得られていない。ICI 治療における特性や腫瘍反応の特性を理解した上で、ICI 治療後に外科切除を追加しその後も ICI 治療を継続する有効性については

さらなる症例の集積が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：吉田順一 [研究費・助成金などの総額] IQVIA サービスズジャパン(株)、MSD(株)、塩野義製薬(株)

REFERENCES

- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11:3887-3895.
- Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol*. 1998;10:1563-1572.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
- Osorio JC, Arbour KC, Le DT, Durham JN, Plodkowski AJ, Halpenny DF, et al. Lesion-level response dynamics to programmed cell death protein (PD-1) blockade. *J Clin Oncol*. 2019;37:3546-3555.
- Spitzer MH, Carmi Y, Reticker-Flynn NE, Kwek SS, Madhiredy D, Martins MM, et al. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy. *Cell*. 2017;168:487-502.e15.
- Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, Ray JP, de Boer CG, Jenkins RW, et al. Defining T Cell states associated with response to checkpoint immunotherapy in melanoma. *Cell*. 2018;175:998-1013.e20.
- Zhang J, Ji Z, Caushi J, El Asmar M, Anagnostou V, Cottrell T, et al. Peripheral T cell repertoire evolution in resectable NSCLC treated with neoadjuvant PD-1 blockade. *J Thorac Oncol*. 2019;14:S293-S294.
- Lim ZF, Ma PC. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. *J Hematol Oncol*. 2019;12:134.
- Hashimoto T, Osoegawa A, Takumi Y, Abe M, Kobayashi R, Miyawaki M, et al. Intratumoral heterogeneity of copy number variation in lung cancer harboring L858R via immunohistochemical heterogeneous staining. *Lung Cancer*. 2018;124:241-247.
- Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2020-2031.
- Sonoda D, Matsuura Y, Kondo Y, Ichinose J, Nakao M, Ninomiya H, et al. Comparison of local therapy in patients with lung oligo-recurrence of non-small-cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 2021;123:1828-1835.
- Sun B, Brooks ED, Komaki R, Liao Z, Jeter M, McAleer M, et al. Long-term outcomes of salvage stereotactic ablative radiotherapy for isolated lung recurrence of non-small cell lung cancer: A Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol*. 2017;12:983-992.
- Griswold CR, Kerrigan K, Patel SB. Combination of local

- ablative therapy and continuation of immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy provides durable treatment response past oligometastatic progression in NSCLC: a case report. *Case Rep Oncol.* 2019;12:866-871.
14. Tobita S, Kinehara Y, Tamura Y, Kurebe H, Ninomiya R, Utsu Y, et al. Successful continuous nivolumab therapy for metastatic non-small cell lung cancer after local treatment of oligometastatic lesions. *Thorac Cancer.* 2020; 11:2357-2360.
 15. Smith A, Wali A, Montes A, Hadaki M, Harrison-Phipps K, Karapanagiotou EM, et al. Salvage pulmonary resection in stages IIIb-IV lung cancer after treatment with immune checkpoint inhibitors case series and literature review. *J Surg Oncol.* 2022;125:290-298.