

CASE REPORT

## 左側 IIIA 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法逐次 durvalumab 後の切除で病理学的完全奏効を確認し得た右側 IIA 期非小細胞肺癌の 1 例

吉田果央<sup>1</sup>・井上考司<sup>2</sup>・勝田知也<sup>2</sup>・橋さやか<sup>2</sup>・近藤晴香<sup>2</sup>・  
中村純也<sup>2</sup>・能津昌平<sup>2</sup>・相原健人<sup>2</sup>・中西徳彦<sup>2</sup>・森高智典<sup>2</sup>

### A Case of Right Stage IIA Non-small-cell Lung Cancer Confirmed to Have Shown a Pathological Complete Response After Chemoradiotherapy Followed by Durvalumab for Contralateral Left IIIA Non-small-cell Lung Cancer

Kao Yoshida<sup>1</sup>; Koji Inoue<sup>2</sup>; Tomoya Katsuta<sup>2</sup>; Sayaka Tachibana<sup>2</sup>; Haruka Kondo<sup>2</sup>;  
Junya Nakamura<sup>2</sup>; Shohei Nozu<sup>2</sup>; Kento Aibara<sup>2</sup>; Norihiko Nakanishi<sup>2</sup>; Tomonori Moritaka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Training Center, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Ehime Prefectural Central Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** The efficacy of immune check point inhibitors against cStage I to II non-small-cell lung cancer (NSCLC) is unknown. **Case.** A 66-year-old man was admitted to our hospital for hemoptysis and a chest X-ray abnormality. Computed tomography (CT) showed a mass in the left upper lobe with mediastinum lymph node swelling and a mass with an air cavity in the right upper lobe. We confirmed squamous cell carcinoma in each lesion and diagnosed him with multiple NSCLC (stage IIIA in the left upper lobe, stage IIA in the right upper lobe). Chemoradiotherapy and durvalumab consolidation therapy for the prognosis-defining left NSCLC were conducted, followed by fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography-CT to determine the efficacy after completion. The accumulation of FDG in the bilateral upper lobe lesions had disappeared, indicating complete clinical remission. Right upper lobe lung resection was performed to add curative treatment for the right NSCLC, and the surgical specimen showed no tumor cells with pathologically confirmed complete remission. **Conclusion.** We experienced a case of stage IIA NSCLC with pathologic complete remission after one-year durvalumab consolidation.

(JLCC. 2023;63:302-307)

**KEY WORDS** — Pathological complete response, NSCLC, Durvalumab

Corresponding author: Koji Inoue.

Received January 12, 2023; accepted March 13, 2023.

**要旨** — **背景.** I~II 期非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果に関する報告は稀であるが、病理学的に完全寛解を得られた症例を経験したため報告する。**症例.** 66 歳、男性。血痰及び胸部異常陰影のため当科に紹介となった。左肺上葉腫瘤と縦隔肺門リンパ節腫大、また右肺上葉に気腔を伴う腫瘤を認め、各病変より squamous cell carcinoma を確認し、多発非小細胞肺癌 (左上葉 IIIA 期、右上葉 IIA 期) と診断した。予

後を規定する左 IIIA 期病変に対しての化学放射線療法及び durvalumab による地固め療法を先行した。治療完遂後の効果判定 PET-CT では両側上葉原発巣及び左肺門リンパ節の FDG 集積は消退し、臨床的完全寛解と判断した。右 IIA 期病変に対する根治的治療追加のため右肺上葉切除を行ったが、手術検体では腫瘍細胞を認めず、病理学的にも完全寛解を確認した。**結論.** 対側肺癌の治療目的で投与した durvalumab 地固め療法後の病理学的

完全寛解を確認したIIA期非小細胞肺癌の1例を経験した。

**索引用語**—— 病理学的完全寛解, 非小細胞肺癌, Durvalumab

## 緒言

免疫チェックポイント阻害薬 (immune check point inhibitor: ICI) はドライバー遺伝子変異陰性IV期非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer: NSCLC) の初回治療, 2次治療以降, III期化学放射線療法後の地固め療法など, 進行期NSCLCにおける薬物療法の中心的役割を担っているが, 手術治療可能なI~II期NSCLCに対する効果についての知見は限られている。今回, 我々是对側NSCLCの治療の為に用いた化学放射線療法後のdurvalumab1年間投与後に, 手術切除で病理学的完全寛解を確認した症例を経験した。

## 症例

症例: 66歳男性。

主訴: 血痰。

既往歴: 2型糖尿病, 高尿酸血症。

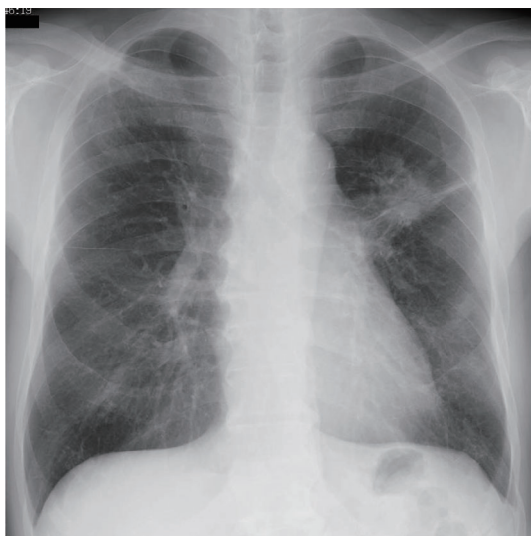
生活歴: 喫煙15本/日×44年(当科初診まで)。

現病歴: 数か月前からの上記主訴と胸部異常陰影のため当院に紹介となった。初診時に血痰は消失しており, 全身状態は良好でPS0であった。血液検査で腫瘍マーカーCYFRA 8.3 pg/mlと上昇あり, 胸部X線は左上中肺野に胸膜を巻き込む不整な腫瘤影, 右上肺野に輪状の

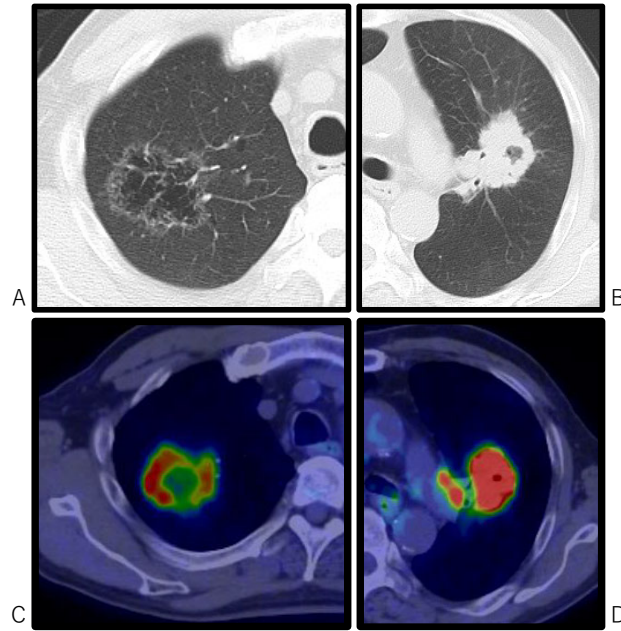
すりガラス陰影を示した (Figure 1)。胸部CTでは右上葉S1に気腔周囲の輪状すりガラス影, 左上葉に5 cmの不整腫瘤, 左肺門リンパ節腫大を示し, PET-CTでは左上葉肺門部から肺門部リンパ節にかけて一塊となる不整形腫瘤にFDG高集積 (SUVmax.=16.6), 右肺上葉S1病変辺縁にFDG集積亢進 (SUVmax.=10.2) を認めた (Figure 2)。気管支鏡検査にて, 左主気管支は腫瘍浸潤による粘膜不整を伴い易出血性であったが (Figure 3A), 同部位より直視下生検を実施した。後日, 右肺上葉病変に対してEBUS-GSを用いてlow echoic lesionを確認し経気管支生検を追加した。それぞれの生検検体より角化, 細胞間橋を認める癌胞巣を確認しsquamous cell carcinomaと判定した (Figure 3B, 3C)。また生検組織を用いてPD-L1免疫染色 (22C3) を行い, 左側はTumor Proportion Score (TPS) 80%で高発現, 右側は0%で陰性であった。

以上より, 多発NSCLC (左上葉cStage IIIA; cT3N1M0, 右上葉cStage IIA, cT2bN0M0) と診断した。

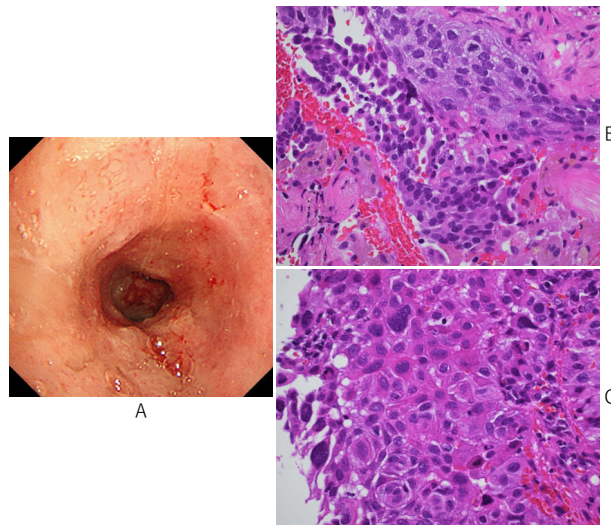
経過: 呼吸器内科, 外科, 放射線科とのカンファレンスにて, より病期が進行し予後を規定すると考えられた左IIIA期病変の治療を先行し, 右IIA期病変に対しては, その後の状況で追加治療を検討する方針とした。左IIIA期病変は主気管支への浸潤が及んでおり全摘手術切除は回避し, 化学放射線療法 (cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8, 29, 36 + docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8, 29, 36 + 放射線 2 Gy × 30回) を行い, 部分奏効 (partial response: PR) を確認後にdurvalumab (10 mg/kgを2週間毎に1年間) による免疫地固め療法を追加した (Figure 4)。Durvalumab投与8か月の時点でgrade 2の関節炎, 筋肉痛を来したが対症療法で軽快した。また終了直前に受けたインフルエンザワクチン後に一過性の多発神経炎症状を来したが, 自然軽快した。Durvalumab完遂後のPET-CTでは, 左上葉に放射線肺臓炎による線維変化 (grade 1) を認めるものの, 両側原発巣及び左肺門部リンパ節のFDG集積は消退しており, 臨床的に完全寛解が得られた。全身状態は良好であり, 右IIA期病変に対する根治的局所治療追加が可能と判断したためロボット支援完全鏡視下右肺上葉切除術を行った。手術標本では大型の空洞形成とその周囲の線維化の所見のみであり, 広範囲な検索を行ったが癌細胞の残存は認めず, 病理学的にも完全寛解を確認した (Figure 5)。化学放射線療法導入後4年5か月, 右肺上葉切除後3年を経過しているが,



**Figure 1.** Chest X-ray showed an irregular mass lesion with pleural indent and a ring-shaped ground-glass shadow in the right upper field.



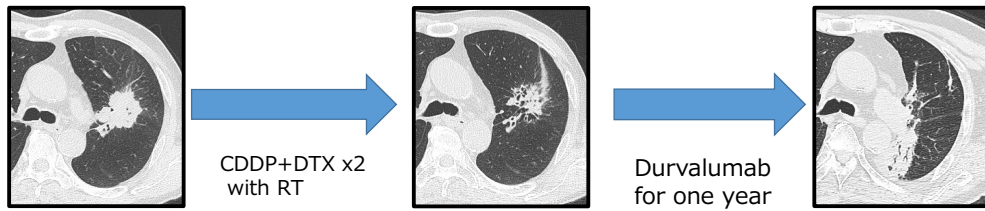
**Figure 2.** Chest computed tomography showed a ring-shaped ground-glass shadow with air cavity in the S<sup>1</sup> of the right upper lobe (A), a 5-cm irregular mass in the left upper lobe (B), and an enlarged left hilar lymph node. Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography-CT showed a high FDG accumulation (maximum standardized uptake value = 16.6) in an irregular mass clustered between the tumor of the left upper lobe and hilar lymph nodes (C) and an increased FDG accumulation (maximum standardized uptake value = 10.2) at the margins of the S<sup>1</sup> lesion in the right upper lobe (D).



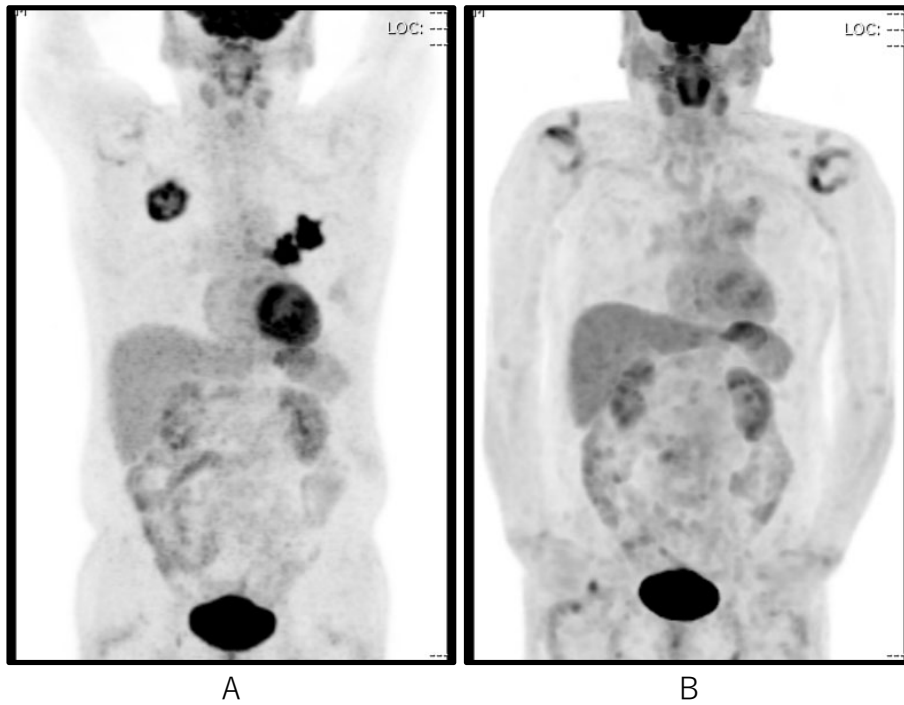
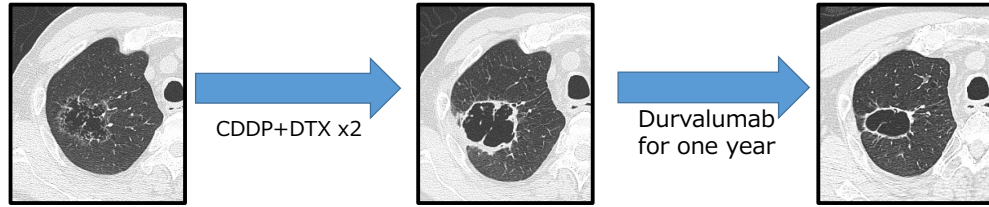
**Figure 3.** Bronchoscopy revealed that the left main bronchus was hemorrhagic with mucosal irregularity due to tumor invasion (A). Each biopsy specimen was confirmed to be squamous cell carcinoma with keratinization and intercellular bridges (B: right upper TBB, C: left upper EBB).



Left IIIA NSCLC cT3N1M0



Right IIA NSCLC cT2bN0M0



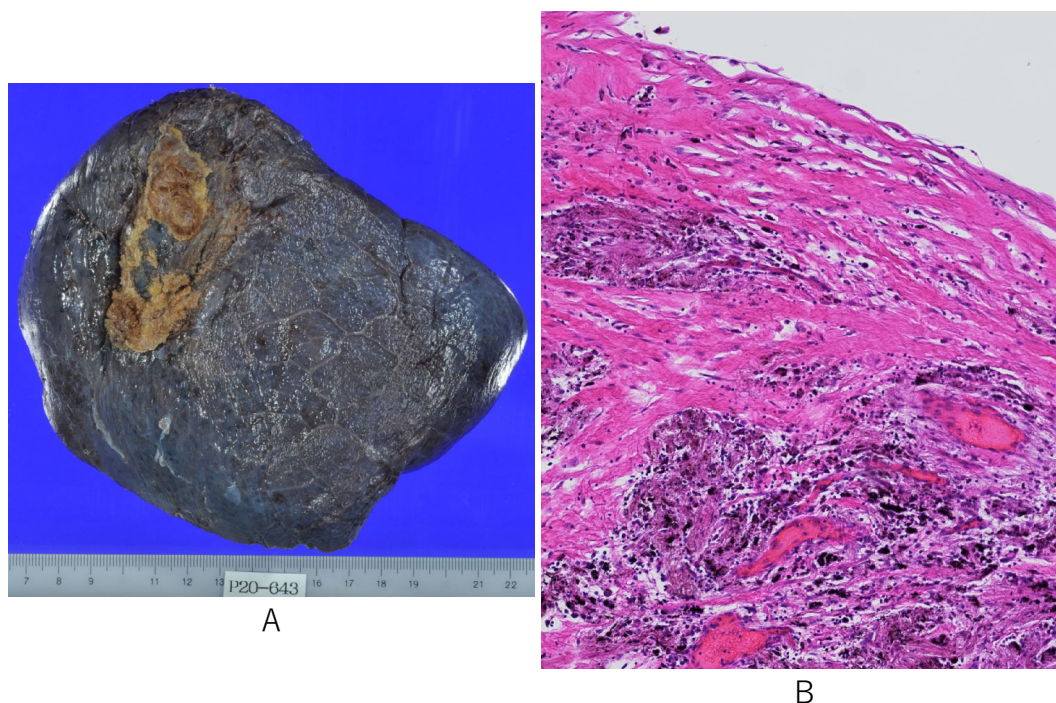
**Figure 4.** Clinical course with cisplatin and docetaxel concurrent with radiotherapy followed by durvalumab.

明らかな再発所見は認めていない。

### 考 察

ICI は、IV 期のドライバー遺伝子変異陰性 NSCLC において、PD-L1 発現の程度に応じて pembrolizumab 単剤治療や、細胞傷害性抗がん剤との併用、PD1 抗体と CTLA-4 抗体の併用など良好な全生存期間や無増悪生存期間の延長を示し NSCLC 一次治療の第一選択薬として使用されている。<sup>1-5</sup> また III 期 NSCLC に対する化学放射線療法後の durvalumab 地固め療法も無再発生存期間

や生存期間の延長を示しており、<sup>6</sup> 近年では ICI の周術期治療での臨床研究が盛んに行われるなど臨床応用が待たれるところである。ICI 登場前の細胞傷害性抗がん剤による術前化学療法において、病理学的完全奏効が得られる割合は平均で 4% (0~16%) 程度と非常に少ないとされていたが、<sup>7</sup> Forde らは CheckMate816 試験において IIB 期から IIIA 期の切除可能 NSCLC に対する白金製剤を含む術前化学療法への nivolumab 併用の有無で術後の評価を行い、event-free survival は併用群 31.6 か月、対照群 20.8 か月と有意に延長 (HR=0.63 ; 97.38%CI, 0.43



**Figure 5.** The surgical specimen showed large cavity formation and fibrosis around the cavity, and an extensive search revealed no residual cancer cells, with complete remission pathologically confirmed (**A**: macro, **B**: ×400).

to 0.91 ;  $P=0.005$ ), 切除病理評価で nivolumab 併用群の病理学的完全奏効が 24% (対照群 2.2%, odds 比 13.94) と非常に良好であったことを示した.<sup>8</sup> 本例の右肺上葉 IIA 期病変は対側 IIIA 期の治療に用いた cisplatin + docetaxel と地固め療法の durvalumab が影響を及ぼしているが, 既報データより細胞傷害性抗癌剤のみで病理学的完全奏効を得られることは稀であり, durvalumab 1 年間の投与の効果と推測される. 進行期 NSCLC において PD-L1-TPS は治療効果予測因子の一つとされているが, 本例の右肺癌の PD-L1-TPS は診断時に 1% 未満であった為に, ICI の有効性が得られるか懸念されたが, 結果的には病理学的完全寛解に至っている. CheckMate 816 のサブグループ解析で PD-L1 発現の程度に関わらず nivolumab 併用群で pathological complete response を得る傾向があり, ICI の有効性は tumor burden と負の相関があるとも言われていることから, 周術期のようなより病期の低い状況で効果が得られやすい可能性がある.<sup>9</sup> また放射線治療と腫瘍免疫に関する相乗効果 (abscopal effect) も提唱されており, 本例の治療にも影響があった可能性はある.<sup>10</sup> また CheckMate816 で nivolumab を含む術前化学療法を 3 コース実施し, 24% の病理学的寛解を得ているが, 今回我々の経験した症例は 1 年間の durvalumab 投与であり, 適切な投与方法や

投与期間については更なる研究が必要と思われる.

## 結 語

対側 IIIA 期 NSCLC に対して投与した durvalumab の効果と思われる病理学的寛解を確認し得た IIA 期 NSCLC の切除例を経験した. IIA 期 NSCLC に対する ICI の効果を示した報告は無く, 今後の ICI を含めた周術期治療戦略を考える上で重要な症例と思われ報告した.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

なお, 本論文の要旨は第 60 回日本肺癌学会中国・四国支部学術集会で発表した.

## REFERENCES

1. 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.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-2092.

3. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288-2301.
4. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:198-211.
5. 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.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379:2342-2350.
7. Waser NA, Adam A, Schweikert B, Vo L, McKenna M, Breckenridge M, et al. Pathologic response as early endpoint for survival following neoadjuvant therapy (NEO-AT) in resectable non-small cell lung cancer (rNSCLC): systematic literature review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2020;31:S806.
8. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1973-1985.
9. Kim SI, Cassella CR, Byrne KT. Tumor burden and immunotherapy: impact on immune infiltration and therapeutic outcomes. *Front Immunol.* 2021;11:629722.
10. Theelen WS, de Jong MC, Baas P. Synergizing systemic responses by combining immunotherapy with radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: The potential of the abscopal effect. *Lung Cancer.* 2020;142:106-113.