CASE REPORT

ニボルマブ投与により巨大皮膚転移の縮小を認めた
肺腺癌の1例大橋佳奈¹・山本美咲¹・北園美弥子¹・
和田曉彦¹・高森幹雄¹A Case of Pulmonary Adenocarcinoma with Large Skin Metastasis
That Showed a Remarkable Response to Nivolumab TherapyKana Ohashi¹; Miake Yamamoto¹; Miyako Kitazono¹;
Akihiko Wada¹; Mikio Takamori¹¹Department of Respiriology and Oncology, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Japan.

ABSTRACT — Background. The mean survival time from the diagnosis of skin metastasis from lung cancer is reported to be between three and six months. The prognosis of lung cancer patients with skin metastasis is very poor. Chemotherapy does not have a sufficient effect on skin metastasis, probably because of the poor blood supply to the skin. Nivolumab, an anti-programmed death-1 specific monoclonal antibody, is recommended as a second-line (or later) chemotherapy agent for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Nivolumab is considered to be ineffective in the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive pulmonary adenocarcinoma. **Case.** A 57-year-old nonsmoking woman received cytotoxic chemotherapy and radiation therapy for postoperative recurrent EGFR mutation-positive pulmonary adenocarcinoma. A metastatic lesion appeared on the skin of the patient's chest and gradually become larger. She received nivolumab as fifth-line chemotherapy. The large metastatic lesion on the skin of the patient's chest became markedly smaller. **Conclusion.** We reported a case of EGFR mutation-positive pulmonary adenocarcinoma with skin metastasis that showed a remarkable response to nivolumab therapy. Our experience suggests that nivolumab therapy may be effective for the treatment of skin metastasis.

(JLCC. 2018;58:122-126)

KEY WORDS — Lung cancer, Skin metastasis, Nivolumab

Corresponding author: Kana Ohashi.

Received November 21, 2017; accepted January 22, 2018.

要旨 — 背景. 肺癌における皮膚転移発見後の生存期間は3~6ヶ月と予後不良であり、皮膚へは血流が少ないために、皮膚転移に対しては化学療法が効きづらいとされている。ニボルマブは免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体であり、進行非小細胞肺癌の2次治療以降で行うよう勧められているが、EGFR遺伝子変異陽性の場合に効果が乏しいことが示唆されている。**症例.** 57歳、非喫煙女性。EGFR遺伝子変異陽性の肺腺癌術後再発に対して化学療法や放射線療法を施行したが、経過

中に前胸部に皮膚転移が出現し、徐々に増大した。5次治療としてニボルマブによる治療を開始したところ、前胸部の巨大な皮膚転移は著明に縮小した。**結論.** ニボルマブ投与により巨大転移性皮膚腫瘍の縮小を認めた、EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌の1例を経験した。ニボルマブは皮膚転移に対して効果的な可能性があると考えられる。

索引用語 — 肺癌、皮膚転移、ニボルマブ¹東京都立多摩総合医療センター呼吸器・腫瘍内科。
論文責任者：大橋佳奈。

受付日：2017年11月21日、採択日：2018年1月22日。

背景

肺癌における皮膚転移発見後の生存期間は、3～6 ヶ月と予後不良である。また皮膚へは血流が少ないために、皮膚転移に対しては化学療法が効きづらいとされている。

ニボルマブは免疫チェックポイント阻害薬の1つである programmed cell death-1 (PD-1) 抗体であり、進行非小細胞肺癌の2次治療としての有効性が認められている。本邦では2015年12月に、非小細胞肺癌に対する初の免疫チェックポイント阻害薬として導入された。また、免疫チェックポイント阻害薬はEGFR 遺伝子変異陽性の場合に効果が乏しいことが各種臨床試験で示唆されている。

今回、われわれは巨大皮膚転移を有するEGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌に対してニボルマブが著効した症例を経験したので、報告する。

症例

症例：57歳，女性。

主訴：なし（前胸部巨大腫瘍）。

既往歴：子宮筋腫。

喫煙歴：なし。

現病歴：X-3年2月の健診で胸部異常陰影を指摘され、肺癌の診断で前医にて左上葉切除術＋リンパ節郭清術を施行された。術後病理は肺腺癌 pT2aN2M0, stage IIIA, EGFR 遺伝子変異陽性（exon19 欠失変異）であった。好中球減少を認めたため、術後化学療法は行われな

かった。X-3年9月に鎖骨上リンパ節転移、縦隔リンパ節転移で術後再発を認めた。ゲフィチニブが開始されたが progressive disease (PD) となり、根治照射を施行され complete response (CR) と評価された。経過観察されていたが、1年後に縦隔リンパ節腫大と左胸水貯留で再発した。カルボプラチン (CBDCA)＋ペメトレキセド (PEM)＋ベバシズマブ (BEV) 計6コース後に PEM による維持療法を3コース施行し、縦隔リンパ節は縮小するも前胸部に皮下腫瘍が出現した。生検を行ったところ、免疫染色で TTF-1 陽性、CK5/6 陰性、p40 陰性であり、肺腺癌の皮膚転移と診断された。その後3次治療としてドセタキセル (DTX)2コース、4次治療としてエルロチニブが投与されたが、いずれも効果を認めず皮膚転移は増大傾向となった。皮膚転移からEGFR 遺伝子変異を再検したところ、肺の組織と同様に exon19 欠失変異を認めたが、T790M 変異は陰性であった。皮膚転移への照射を検討したが、縦隔リンパ節への照射部位とほぼ一致していたため施行できなかった。X年11月ニボルマブ導入目的に入院となった。

現症：Performance status (PS)1. 身長164 cm, 体重54 kg, 脈拍100回/分, 血圧117/54 mmHg, 体温36.1℃, SpO₂ 98% (室内気)。表在リンパ節を触知せず、心音は正常、呼吸音は異常なし、前胸部に16×14×2.5 cmの自壊した腫瘍 (Figure 1A) を認めた。

検査所見 (Table 1)：血算はHb 8.0 g/dl と貧血を認めた。免疫生化学所見では Alb 2.0 g/dl, Na 135 mEq/l と、低 Alb 血症および低 Na 血症を認めた。CRP 6.38 mg/dl と高値であった。腫瘍マーカーは CEA 0.5 ng/ml, CA19-

Figure 1. Photographs of metastatic lesion on the skin of the patient's chest. (A) Before the induction of nivolumab therapy. (B) After three cycles of nivolumab therapy, the metastatic lesion on the skin of the patient's chest became small. (C) After ten cycles of nivolumab therapy, the metastatic lesion on the skin of the patient's chest had almost disappeared.

Table 1. The Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	5400/ μ l	TP	7.3 g/dl
neut	79%	Alb	2.0 g/dl
lym	10%	BUN	12.6 mg/dl
mono	5%	Cr	0.52 mg/dl
eos	5%	UA	2.8 mg/dl
baso	0%	Na	135 mEq/l
RBC	335×10^4 / μ l	Cl	104 mEq/l
Hb	8.0 g/dl	K	3.9 mEq/l
Ht	26.6%	Ca	7.6 mg/dl
Plt	28.2×10^4 / μ l	T-Bil	0.4 mg/dl
Tumor Markers		AST	15 IU/l
		ALT	9 IU/l
		LDH	275 IU/l
CEA	0.5 ng/ml (≤ 5.0)	ALP	232 IU/l
CA19-9	1.0 U/ml (≤ 37.0)	CRP	6.38 mg/dl
SLX	56 U/ml (≤ 38.0)		

9 1.0 U/ml と正常値, SLX 56 U/ml と軽度上昇していた。

胸部単純写真 (Figure 2) : 左肋骨横隔膜角の鈍化, 前胸部に巨大な不整形腫瘍を認めた。

胸部造影 CT (Figure 3) : 前胸部に $17 \times 14 \times 5$ cm 大の巨大腫瘍, 縦隔肺門部リンパ節腫大, 両側胸水貯留を認めた。

経過 : 入院後ニボルマブ療法 (3 mg/kg, 150 mg/body, 2 週間毎) を開始した。特に有害事象は認めず, 1 コース目の day 12 で退院し, その後は外来で治療を継続した。3 コース終了時より著明に前胸部の皮膚転移は縮小し, 10 コース終了時点で皮膚転移はほぼ消退を認めた (Figure 1B, 1C)。X+1 年 10 月時点で 20 コース終了しているが, 増悪なく経過している。

考 察

肺癌は遠隔転移をきたしやすい癌の 1 つである。転移する臓器としては脳, 肺, 肝臓, 副腎, 骨などの頻度が多い。皮膚への転移が多い腫瘍としては, 男性では肺癌が最多である。¹ 肺癌の皮膚転移の発生頻度は 0.9~12% と比較的少ない。²⁴ 皮膚転移を契機に肺癌が発見されることもある。長径は 5 mm~10 cm 程度であり, 多発することもある。²⁶ 発生部位は多岐にわたるが胸部, 頭頸部, 背部, 腹部が多く, 四肢には少ないとされている。²⁵ 原発は上葉であることが多い。²⁶ 皮膚転移は予後不良の兆候とされており, すでに他の臓器への転移を認めることが多い。³⁻⁵ また皮膚転移発見後の生存期間は 3~6 ヶ月と予後不良であると報告されており, 1 年を超える症例は少ない。^{24,6} 治療としては化学放射線療法, 化学療法, 放射線療法などが行われるが, 効果に乏しいとされてい

Figure 2. A chest radiograph shows a shadow in the area of the metastatic lesion on the skin of the patient's chest.

る。²⁵ 皮膚転移に対しては原発巣と比較して化学療法が効きづらいと言われており, これは肺と比較して皮膚へは血流が少ないためではないかと考えられている。^{4,5} 皮膚転移による出血や疼痛を認める場合は姑息照射を行うこともある。⁵

ニボルマブは PD-1 と programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) の結合を阻害することにより抗腫瘍免疫を再構築する免疫チェックポイント阻害薬であり, 進行非小細胞肺癌に対する 2 次治療を検討した CheckMate 017 試験⁷ および CheckMate 057 試験⁸ で DTX 群に対して全生存期間の優越性が示され, 本邦では 2015 年 12 月に非小細胞肺癌に対する初の免疫チェックポイント阻害薬として臨床導入された。肺癌診療ガイドライン 2016 年度版においても IV 期非小細胞肺癌の 2 次治療以降で行うよう, グレード A で推奨されている。⁹ 本症例はニボルマブ開始時点では PD-L1 陽性腫瘍細胞 (tumor proportion score : TPS) を測定していなかったが, 後に検査を行ったところ 22C3 免疫染色では 60%, 28-8 免疫染色では 55% と高発現であった。

EGFR 遺伝子変異陽性患者に対する免疫チェックポイント阻害薬は, ニボルマブの CheckMate 057 試験,⁸ ペムブロリズマブの KEYNOTE-010 試験,¹⁰ アテゾリズマブの OAK 試験¹¹ などで, 各薬剤の効果が乏しいと報告されている。EGFR 遺伝子変異陽性患者では mutation burden が少ないことからその効果が乏しいとされているが, 本症例のように奏功例も認めており, EGFR 遺伝子変異陽性であっても試す価値はあると考えられる。

Figure 3. Chest CT showed a large metastatic lesion on the skin of the patient's chest, mediastinal and hilar lymphadenopathy, and bilateral pleural effusion.

本症例はニボルマブ投与後に巨大皮膚転移が著明に縮小し、ニボルマブ投与開始から約12ヶ月、病勢の増悪を認めておらず、ニボルマブが著効した症例である。検索した範囲内では肺癌の皮膚転移にニボルマブが奏功したという報告は認めず、本症例が初と考えられる。

皮膚へは血流が少ないため、皮膚転移に対しては化学療法が効きづらいとされているが、^{4,5} ニボルマブは悪性黒色腫でもその有効性が報告されて臨床応用されており、^{12,13} 皮膚病変でも奏功することが想起される。ニボルマブは殺細胞性抗癌剤とは作用機序が異なるため、皮膚転移に対しても効果的な可能性がある。

結 語

ニボルマブ投与により巨大皮膚転移の縮小を認めた、EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の1例を経験した。化学療法が効きづらいとされている皮膚転移に対してもニボルマブは効果的な可能性が考えられ、今後の症例集積が待たれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumors of the skin. *Cancer*. 1972;29:1298-1307.
2. Terashima T, Kanazawa M. Lung cancer with skin metastasis. *Chest*. 1994;106:1448-1450.
3. Hidaka T, Ishii Y, Kitamura S. Clinical features of skin metastasis from lung cancer. *Intern Med*. 1996;35:459-462.
4. Triller Vadnal K, Triller N, Pozek I, Kecelj P, Kosnik M. Skin metastases of lung cancer. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2008;17:125-128.
5. Kamble R, Kumar L, Kochupillai V, Sharma A, Sandhoo MS, Mohanti BK. Cutaneous metastases of lung cancer. *Postgrad Med J*. 1995;71:741-743.
6. Coslett LM, Katlic MR. Lung cancer with skin metastasis. *Chest*. 1990;97:757-759.
7. 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.
8. 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.
9. 日本肺癌学会, 編集. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 2016年度版. 金原出版; 2016.
10. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-1550.
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer.

- cer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-265.
12. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372:320-330.
 13. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16: 375-384.