

●症 例

カルボプラチン，パクリタキセル，ベバシズマブ併用療法が奏効した
肉腫様肺癌と考えられた1例菅野 哲平* 森 雅秀 灘波 良信
上浪 健 各務 慎一 横田総一郎

要旨：症例は、63歳の喫煙男性。左側胸部痛を訴え、胸部CT上で左肺S⁶に5cm大の腫瘤、左胸水を指摘された。CTガイド下生検で、紡錘形の異形細胞が肉腫様に増殖しており、肉腫様肺癌と考えられた。遠隔転移は認めずcT3N2M1a, stage IVと診断した。カルボプラチン，パクリタキセル，ベバシズマブによる3剤併用化学療法を5コース行い、著明に奏効した。肉腫様肺癌は化学療法に抵抗性とされており、この3剤併用療法が有用である可能性が示唆された。

キーワード：肺癌，肉腫様肺癌，多型癌，化学療法，ベバシズマブ

Lung cancer, Sarcomatoid carcinoma, Pleomorphic carcinoma, Chemotherapy, Bevacizumab

はじめに

肉腫様肺癌は2004年版のWHO分類で再定義され、多型癌をはじめとする5種類に分類された¹⁾。まれな肺腫瘍で全肺腫瘍の1%以下と報告されている^{2)~5)}。一般的には、非小細胞肺癌と比べて進行した段階で発見される事が多く、また通常の細胞障害性抗癌剤の効果も乏しいため、予後も悪いとされている^{2)~5)}。

今回、我々はカルボプラチン，パクリタキセル，ベバシズマブの併用療法が著効したおそらく多型癌と考えられた肉腫様肺癌の1例を経験した。肉腫様肺癌に対してベバシズマブ併用療法が奏効した報告例はなく、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：63歳，男性。
主訴：左側胸部痛。
既往歴：40歳 右自然気胸，40歳 肝炎。
家族歴：母 肺癌。
喫煙歴：10本/日，40年間。
職歴：薬品研究者。
現病歴：6月より左上背部痛を自覚していたが、自然

に消失した。9月より左側胸部痛を自覚したため、近医を受診し胸部異常陰影を指摘された。胸部CT上左肺腫瘤と左胸水を認め、他院で精査を受けたが診断に至らなかった。精査加療目的で、翌年1月当院入院となった。

入院時現症：身長170cm，体重60kg，体温35.9℃，血圧125/60mmHg，脈拍63/分整，SpO₂ 98%，意識清明，表在リンパ節触知せず，呼吸音清，心雑音なし。腹部異常なし。

血液検査：

入院時検査所見(Table 1)：白血球軽度上昇。腫瘍マーカーはcyfra21-1のみ3.5ng/mlと軽度上昇(正常値2.6未満)。

胸部X線像：左中肺野に腫瘤影を認めた(Fig. 1A)。

胸部CT像：左肺S⁶に胸膜に接する5×3cm大の腫瘤影，および少量の左胸水を認めた(Fig. 1B)。

臨床経過：経気管支生検では確定診断に至らず，CTガイド下生検を施行した。生検の組織像では，紡錘形の異形細胞が肉腫様に増殖していた(Fig. 2A)。免疫組織染色では，上皮系マーカーのcytokeratin (CK) 7, CK (AE1/AE3)が陽性(Fig. 2B)を示した一方で，肺腺癌マーカー(TTF-1)，扁平上皮癌マーカー(P63)，中皮腫マーカー(Calretinin, D2-40)，間葉系マーカー(CD 34, α-SMA)のいずれもが陰性であった。以上より肉腫様肺癌と判断した。腹部CT検査，頭部MRI，骨シンチグラフィでは明らかな遠隔転移を認めず，cT3N2M1a, Stage IVと診断した。

カルボプラチン(AUC6, day1)，パクリタキセル(200

〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1
独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器腫瘍内科
*現 独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳
腺・腫瘍内科

(受付日平成22年9月17日)

Table 1 Examination on admission

Hematology		Biochemistry		Tumor Marker	
RBC	452×10 ⁴ /mm ³	AST	15 IU/l	CEA	2.9 ng/ml
Hb	14.6 g/dl	ALT	12 IU/l	cyfra21-1	3.5 ng/ml ↑
Hct	44.1%	LDH	199 IU/l	proGRP	28.1 ng/ml
WBC	10,050/mm ³	CK	64 IU/l		
Neut	64.6%	TP	6.9 g/dl		
Lymph	22.9%	Alb	3.8 g/dl		
Mono	5.0%	BUN	13.7 mg/dl		
Eosino	7.3%	Cre	0.9 mg/dl		
Baso	0.2%	Na	140 mEq/dl		
Plt	35.7×10 ⁴ /mm ³	K	4.4 mEq/dl		
		Cl	144 mEq/dl		
Serology					
CRP	0.5 mg/dl				

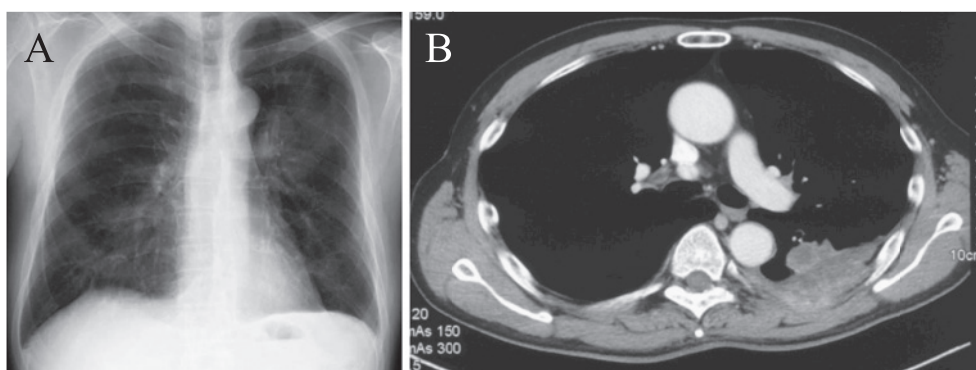


Fig. 1 Chest X-ray film and CT scan on admission: the chest X-ray film shows a mass shadow in the left middle lung field (A); the chest CT scan shows a mass in the left S⁶ touching the pleura (B).

mg/m², day1), ベバシズマブ (15mg/m², day1) による3剤併用療法を開始した。1コース終了時点で腫瘍長径の31%縮小を認め、3週毎に5コース施行した後は腫瘍は著明に縮小(長径46%縮小)し、部分寛解(partial response: PR)を得た(Fig. 3)。Grade3の好中球減少がみられたが、それ以外はGrade2以上の副作用を認めなかった。患者の希望で5コース終了後にベバシズマブ維持療法に移行した。さらにベバシズマブを4コース施行した時点ではPRを維持している。

考 察

WHOが定めた肺ならびに胸膜腫瘍組織型分類改訂2004年版において、肉腫様肺癌は肉腫様成分を10%以上含む非小細胞肺癌で、多形癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫、肺芽腫の5種類に分類されている¹⁾。そのうち多形癌は、紡錘形細胞あるいは巨細胞が腫瘍全体の10%以上を占める腫瘍で、非肉腫様成分としては腺癌を含むものが45%、大細胞癌が25%、扁平上皮癌が8%であ

り、肺腫瘍全体の0.1~0.4%に過ぎず、男性、高齢者、喫煙者に多いとされる²⁾³⁾。また紡錘細胞癌は、紡錘形細胞のみからなる非小細胞肺癌と定義されており、全例に喫煙との関連が認められている⁶⁾。癌肉腫は上皮性の癌腫成分と非上皮性の肉腫成分が共存する腫瘍であり、肉腫部分は軟骨、骨、骨格筋への明らかな分化が認められるものとされ、肺芽腫はhCG陽性の胎児肺様の腺管構造を認める。肉腫様肺癌の成因としては、腫瘍内に両者の細胞形態の移行部分が存在し、肉腫様組織でも上皮性のマーカーが陽性であることなどから、肉腫様成分は上皮性細胞が変化したものと考えられている³⁾。

本症例では組織所見で紡錘形細胞の増殖が見られ、上皮性マーカーが陽性であることから、分類の定義に基づけば多形癌と紡錘細胞癌のいずれかである可能性が高いと考えられる。診断確定の目的での外科的生検は患者が希望しなかったため施行しなかった。

一般に肉腫様肺癌は化学療法単独での治療効果は乏しく、予後不良とされている。非小細胞肺癌として、白金

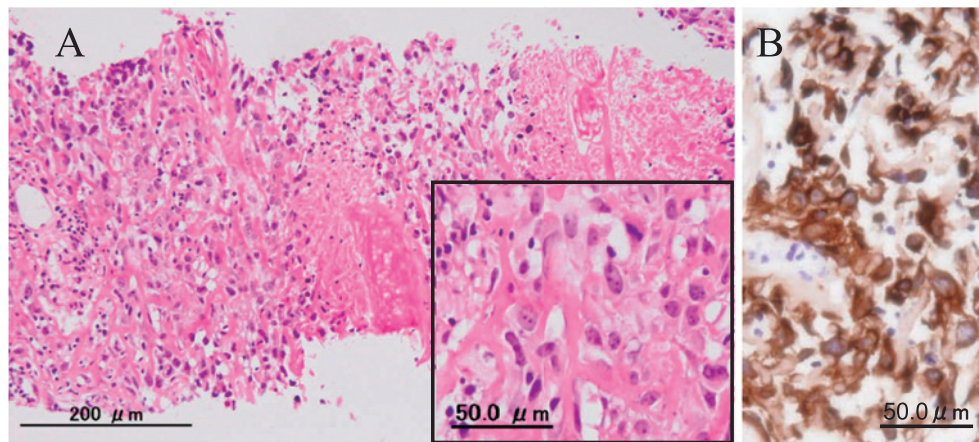


Fig. 2 Microscopic examination and immunohistochemical staining. Proliferation of spindle-shaped tumor cells with sarcomatous features was observed (A; hematoxylin-eosin stain). Immunohistochemical staining revealed an expression of cytokeratin 7 (brown area), the marker for epidermal cells (B), indicating a diagnosis of sarcomatoid carcinoma of the lung.

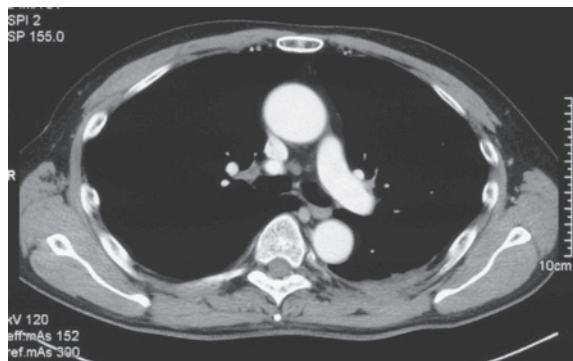


Fig. 3 Chest CT scan after treatment shows a reduction in the primary lesion.

製剤を含む2剤併用を選択する症例が多いと考えられるが、まれな組織型であるため、多数例での治療法、奏効率を検討した報告は少ない。肺多型癌に関しては少数例での化学療法の報告が散見される。Baeらは13例に対する抗腫瘍剤投与で、進行 (progressive disease : PD) 11例、安定 (stable disease : SD) 2例、さらに8例にsecond lineの治療を行い全例PDであったと報告している⁷⁾。またHongらの報告では、12例に対しPRは2例のみで、PD7例、SD3例であった⁸⁾。Kairaらは化学療法単独の初回治療6例でPD4例、SD2例、second lineでのカルボプラチン+ゲムシタビンの1例のみPRであり⁹⁾、ItoらもPRは5例中ゲフィチニブ投与の1例のみであったと報告している⁵⁾。一方で化学療法が有効であった症例報告も散見され、シスプラチン+ビノレルビン¹⁰⁾、ゲムシタビン+ドセタキセル¹¹⁾、さらに本症例の治療のベースとなるカルボプラチン+パクリタキセル¹²⁾での著効例も報告されている。紡錘細胞癌については、報告自

体が限られるがやはり抗腫瘍剤の治療効果は乏しいと考えられている¹³⁾¹⁴⁾。また、Italianoらは肉腫様肺癌22例において、全例に上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) の過剰発現を認めたが、全例でEGFRの遺伝子変異は認めなかったとしている¹⁵⁾。一方Kairaらは、EGFRの変異を17例中3例に認めたと報告しており⁹⁾、一部の限られた症例ではEGFR阻害剤が有効かもしれない。

2009年11月よりベバシズマブが腺癌を中心とした非小細胞肺癌に適応が拡大された。ベバシズマブは、血管新生を促進する血管内皮成長因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) を標的として作製されたIgG1ヒト化モノクローナル抗体で¹⁶⁾、血中のVEGFと結合して血管内皮細胞のVEGF受容体への結合を阻害することにより血管新生を抑制して抗腫瘍効果を発揮するとされる¹⁷⁾。また、VEGFの阻害により腫瘍血管のアポトーシスを誘導して正常化することで血管透過性の亢進と漏出が改善し、結果として腫瘍組織の間質圧が正常化して併用する抗腫瘍薬の腫瘍組織への到達が改善することにより、効果が増強されるというメカニズムも推測されている¹⁸⁾。非小細胞肺癌の患者において、従来の標準治療の一つであるカルボプラチン+パクリタキセルの2剤併用に対し、ベバシズマブを加えた3剤併用療法が、奏効率 (15% vs 35%)、全生存期間 (MST 10.3m vs 12.3m) を改善したと報告された¹⁹⁾。

本症例は非小細胞非扁平上皮肺癌であり、ベバシズマブの禁忌ではなかったため、この3剤併用療法を選択し、幸いにも著効を得ることができた。本例でベバシズマブの併用療法が奏効した理由としては、肉腫様成分自体にベバシズマブの併用療法が有効であった可能性の他に、

実際には肉腫様成分以外の比率が高くその非肉腫様成分に対して効果があったという可能性も否定はできない。また、カルボプラチン+パクリタキセルの2剤併用に対するベバシズマブの上乗せ効果を本例だけで評価することは困難である。今後症例を集積して検討すべき課題であろう。しかし、この3剤併用は今後の非小細胞非扁平上皮癌の標準治療の一つになることは間違いなく、多型癌をはじめとする肉腫様肺癌に対しても、治療選択の際に考慮すべき治療であると考えられる。

以上、カルボプラチン+パクリタキセルにベバシズマブを加えた3剤併用療法がおそらく多型癌と考えられた肉腫様肺癌に対して著効した1例を報告した。まれな腫瘍であり、さらなる治療経験の集積が必要であると考えられる。

(本症例の要旨は第75回日本呼吸器学会近畿地方会で報告した。)

謝辞：本症例の病理組織の御検討を頂いた当院病理部上田佳世先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004; 53—58.
- 2) Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73: 2936—2945.
- 3) Chang YL, Lee YC, Shih JY, et al. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2001; 34: 91—97.
- 4) Martin LW, Correa AM, Ordonez NG, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a predictor of poor prognosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 973—980.
- 5) Ito K, Oizumi S, Fukumoto S, et al. Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2010; 68: 204—210.
- 6) 田村光信, 岩崎輝夫, 中川勝裕, 他. 完全切除5ヶ月後に再発死亡した肺紡錘細胞癌の1例. *日呼外会誌* 2007; 21: 820—824.
- 7) Bae HM, Min HS, Lee SH, et al. Palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma. *Cancer* 2007; 58: 112—115.
- 8) Hong JY, Choi MK, Uhm JE, et al. The role of palliative chemotherapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *Med Oncol* 2009; 26: 287—291.
- 9) Kaira K, Horie Y, Ayabe E, et al. Pulmonary pleomorphic carcinoma: a clinicopathological study including EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 460—465.
- 10) 鎗木大輔, 富澤由雄, 佐藤 賢, 他. Cisplatin + Vinorelbine による化学療法が効果を示した原発性肺多形癌の1例. *日本胸部臨床* 2005; 64: 173—178.
- 11) 市山崇史, 田名部毅, 吾妻俊彦, 他. 持続する発熱を契機に発見され, 化学療法が奏効した肺多形癌の1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 214—218.
- 12) 中村信元, 堀内宣昭, 桂 大輔, 他. Carboplatin + Paclitaxel による術後化学療法により長期生存を得ている肺多形癌の1例—本邦報告例23例の文献的検討—. *癌と化学療法* 2008; 35: 965—968.
- 13) Matsui K, Kitagawa M. Spindle cell carcinoma of the lung. A clinicopathologic study of three cases. *Cancer* 1991; 67: 2361—2367.
- 14) 浜中一敏, 砥石政幸, 西村秀紀. 急激な経過をたどった肺紡錘細胞癌の一例. *肺癌* 2005; 45: 363—366.
- 15) Italiano A, Cortot AB, Ilie M, et al. EGFR and KRAS status of primary sarcomatoid carcinomas of the lung: Implications for anti-EGFR treatment of a rare lung malignancy. *Int J cancer* 2009; 125: 2479—2482.
- 16) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593—4599.
- 17) Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic in preclinical studies. *Cancer Res* 2005; 65: 671—680.
- 18) Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58—62.
- 19) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542—2550.

Abstract**A case of sarcomatoid carcinoma of the lung successfully treated with carboplatin, paclitaxel and bevacizumab**

Teppei Sugano, Masahide Mori, Yoshinobu Namba, Takeshi Uenami,
Shin-ichi Kagami and Soichiro Yokota

Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

A 63-year-old male smoker with left chest pain was admitted for examination of an abnormal chest shadow. A chest computed tomography (CT) scan revealed a tumor in S⁶ of the left lung, and left pleural effusion. Histological examination by CT-guided needle biopsy revealed a proliferation of spindle-shaped tumor cells with sarcomatous features. Immunohistochemical staining confirmed the tumor cells to be of epidermal origin, indicating a diagnosis of sarcomatoid carcinoma of the lung. No distant metastases were found, and his disease was judged to be clinical stage IV (T3N2M1a). He received 5 courses of systemic chemotherapy consisting of carboplatin, paclitaxel and bevacizumab, and the tumor shrank. Systemic chemotherapy is generally ineffective for sarcomatoid carcinoma of the lung. However, in the present case this chemotherapy was effective with the addition of bevacizumab.