

●症 例

ペムブロリズマブを含むプラチナ併用化学療法が有効であった肺多形癌の2例

丸山 総一^{a,b} 鈴木 崇文^b 高梨 靖久^a
 近藤 大地^a 千秋 智重^a

要旨：肺多形癌は化学療法・放射線療法抵抗性の悪性腫瘍である。肺多形型の2例に対し複合免疫療法を実施した。症例1. 64歳男性。肺多形癌 (cT4N2M1a, cStage IVA) と診断, ペムブロリズマブ (pembrolizumab) +カルボプラチン (carboplatin : CBDCA) +ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel : nab-PTX) による1次治療にてSDであった。症例2. 77歳男性。肺多形癌 (cT3N2M1b, cStage IVA) の診断を経てpembrolizumab+CBDCA+PTXにて1次治療を行いPRであった。複合免疫療法が肺多形癌に対し有効である可能性が示唆された。

キーワード：肺多形癌, 化学療法, 免疫チェックポイント阻害薬

Pulmonary pleomorphic carcinoma (PPC), Chemotherapy, Immune checkpoint inhibitor (ICI)

緒 言

肺多形癌はリンパ節転移, 遠隔転移を伴うと予後不良¹⁾で, 肺癌全体の0.1~0.4%を占める稀な悪性腫瘍である²⁾。今回, 我々は肺多形癌の2例を経験した。免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) を含む化学療法を施行し治療効果を認めたため, 文献の考察も含めて報告する。

症 例

【症例1】

患者：64歳, 男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：小児喘息。

喫煙歴：現喫煙者 (20本/日×44年)。

現病歴：20XX年7月労作時呼吸困難が出現し, 同年8月近医を受診。胸部単純X線写真で原発性肺癌が疑われ, 同月当科を紹介受診。

初診時現症：身長175cm, 体重71.5kg, 体温36.9℃, 血圧139/95mmHg, 脈拍95回/分, SpO₂ 95% (室内気), 心音に異常なし。右下肺野で呼吸音減弱を認めた。

検査所見：胸部単純X線写真で, 右下肺野に腫瘤影, 同側胸水を認めた。造影CTでは, 右下葉に10cm大の腫瘤を認め, 右胸水貯留・胸膜の不整な肥厚, 右肺門リンパ節・気管分岐下リンパ節腫大を伴っていた (Fig. 1A)。FDG-PET/CTでは, 右下葉巨大腫瘤, 右肺門リンパ節腫大, 気管分岐下リンパ節腫大に各々SUVmax = 11.45, 4.44, 3.72のFDG集積を認めた (Fig. 1B)。

臨床経過：右下葉腫瘤に対しCTガイド下経皮肺生検を実施。病理所見では, 腺構造と間質成分の2相性を伴い, 上皮成分でTTF-1陽性, sal-like protein 4 (SALL4) 陰性だが, 間質成分ではTTF-1陰性, SALL4陽性であった。モルラの形成やβ-カテニンの核集積を認めず肺芽腫は否定的であり, 肺多形癌 (cT4N2M1a, cStage IVA) と考えた (Fig. 2)。EGFR遺伝子変異, ALK融合遺伝子, ROS1融合遺伝子はいずれも陰性, programmed cell death ligand-1 (PD-L1) 発現も認めなかった。1次治療としてペムブロリズマブ (pembrolizumab) +カルボプラチン (carboplatin : CBDCA) +ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel : nab-PTX) を開始。RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドラインv1.1日本語訳JCOG版に従うと, 4コース終了時点でstable disease (SD) であった (Fig. 3A)。しかし, 免疫関連有害事象と考えられる急性尿細管障害をきたしたため化学療法を中断し, プレドニゾロン (prednisolone) 60mg/日を開始。急性尿細管障害は改善し, prednisoloneを減量して10mg/日の段階でpembrolizumab単剤療法を再開した。Pembrolizumab 6コース終了時点でもSDを維持している。

連絡先：丸山 総一

〒383-8505 長野県中野市西1-5-63

^a JA長野厚生連北信総合病院呼吸器内科

^b 国立大学法人東京医科歯科大学呼吸器内科
 (E-mail: iamso39@gmail.com)

(Received 24 Jan 2021/ Accepted 19 Jul 2021)

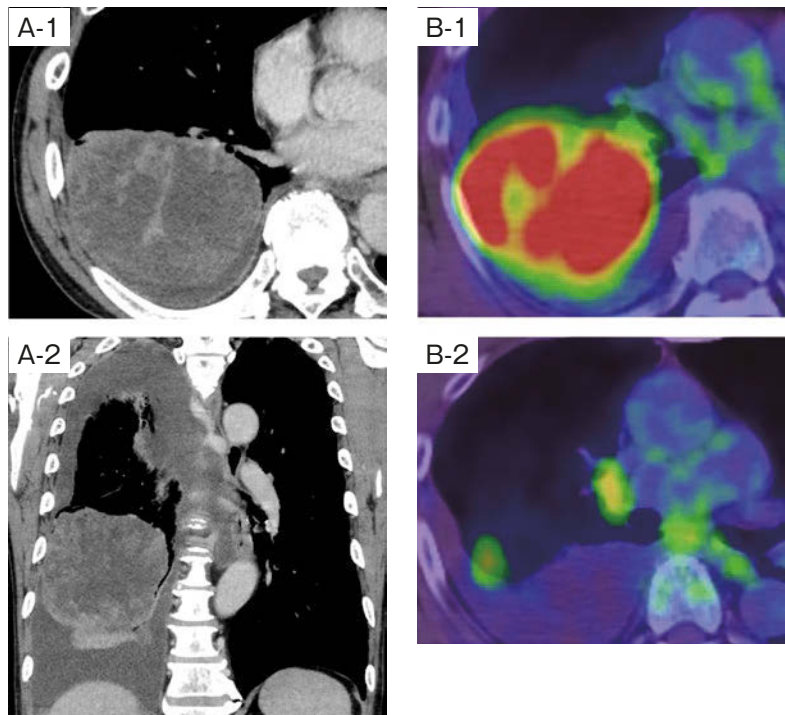


Fig. 1 Contrast-enhanced CT showed a very large tumor in the right lower lobe, which accompanied irregular pleural thickening and pleural effusion (A). FDG-PET/CT showed FDG accumulation in the mass of right lower lobe, the right hilar lymph node, and the subcarinal lymph node (SUVmax=11.45, 4.44, 3.72, respectively) (B).

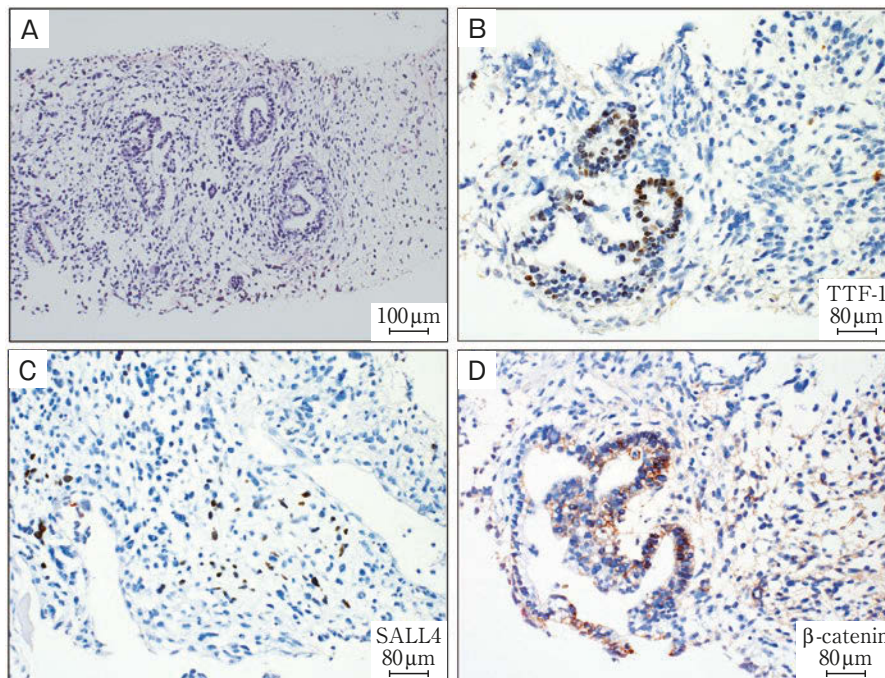


Fig. 2 The pathological findings of a needle biopsy specimen. Hematoxylin-eosin (HE) stain showed a biphasic structure comprising the epithelial part and the interstitial part (A). Immunohistochemical staining showed that the epithelial part was positive for thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (B), but the interstitial part was negative. Also, the former was positive for sal-like protein 4 (SALL4), but the latter was negative (C). Moreover, both parts were negative for nuclear accumulation of β -catenin (D).

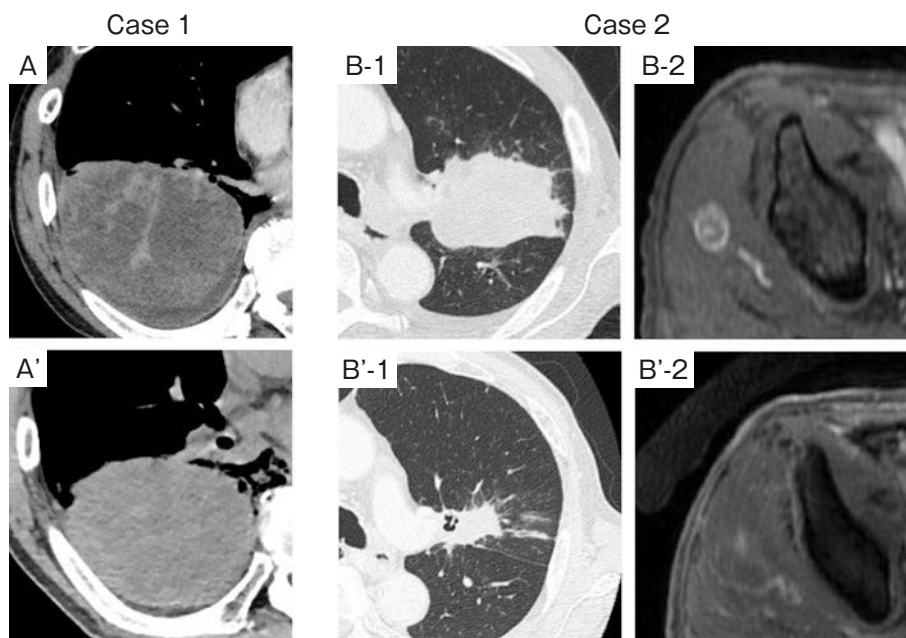


Fig. 3 CT and MRI findings. Case 1: CT showed a very large tumor in the right lower lobe (A). The primary lesion did not grow in size after the fourth cycle of the platinum-based chemotherapy plus pembrolizumab (A'). Case 2: CT showed a tumor less than 7 cm in diameter in the right upper lobe (B-1). MRI showed high intensity with markedly enhanced margins in the right gluteus medius muscle (B-2). The primary lesion and the metastatic mass decreased in size after the fourth cycle of the platinum-based chemotherapy plus pembrolizumab (B'-1, B'-2).

【症例2】

患者：77歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特になし。

喫煙歴：既喫煙者（20本/日×15年）。

現病歴：20YY年3月から農作業中に，同年5月より平地歩行時に呼吸困難を自覚し，同年6月当科受診。

初診時現症：身長163cm，体重52.5kg，体温36.7℃，血圧152/81mmHg，脈拍91回/分，SpO₂ 85%（室内気）。心音に異常なし。左肺野全体で呼吸音減弱を認めた。

検査所見：胸部単純X線写真で，左肺野全体に透過性低下を認め，患側への縦隔偏位と左主気管支の途絶像を伴っていた。造影CTでは，左上葉に7cm大の造影増強効果を伴う腫瘤を認め，左主気管支は閉塞し同側完全無気肺を呈していた。また，左下部気管傍リンパ節腫大，左胸水も伴っていた（Fig. 4A）。気管支鏡検査では，左主気管支に突出する白色調で表面平滑な腫瘤を認め，スネア，鉗子で切除し左下葉気管支を開通させた。病理所見として，大型で異形高度の核を持った巨細胞の集簇を認め，その近傍に紡錘形細胞を認めた。免疫染色ではTTF-1陰性，p40陰性，かつAE1/AE3陽性，CAM5.2陽性であり肺多形癌を考えた。FDG-PET/CTで既存の左上葉腫瘤，同側気管傍リンパ節へのFDG集積（各々SUVmax

= 43.9, 40.0）だけでなく，右中殿筋にSUVmax = 41.1のFDG集積を伴う腫瘤を認めた（Fig. 4B）。骨盤造影MRIでは，右中殿筋に造影増強効果を伴う18mm大の結節を確認（Fig. 4C）。超音波ガイド下生検で得られた病理組織より，不整形核を有し筋組織に浸潤する悪性腫瘍を認めた。低分化腺癌の除外目的にNapsin A, Claudin 4, Ber-EP4の免疫染色を行い，いずれも陰性であった（Fig. 5）。形態学的に左上葉の病変と類似しており，肺多形癌の転移巣と考えた。肺多形癌（cT3N2M1b, cStage IVA）と診断，*EGFR* 遺伝子変異，*ALK* 融合遺伝子，*ROSI* 融合遺伝子はいずれも陰性，PD-L1はtumor proportion scoreで10%と発現を認めた。1次治療としてpembrolizumab + CDBCA + PTXを開始。4コース終了時点のCTにおける原発巣・左下部気管傍リンパ節・右中殿筋転移巣の径和は45%の縮小を認め，RECISTガイドライン v1.1日本語版に従うとpartial response（PR）と判断した（Fig. 3B）。

考 察

肺多形癌は2015年のWHO分類（第4版）で，（Ⅰ）低分化な非小細胞癌で，紡錘細胞あるいは巨細胞を10%以上の割合で含む腫瘍もしくは（Ⅱ）紡錘細胞と巨細胞のみからなる，肉腫様癌の一つと定義されている¹⁾。全肺腫

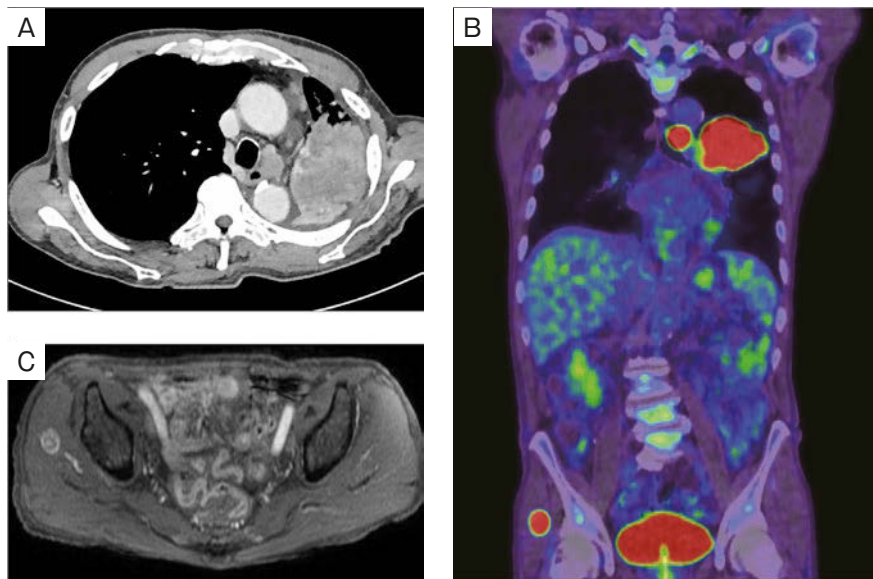


Fig. 4 CT showed a tumor less than 7 cm in diameter with left lung atelectasis, left tracheobronchial lymphadenopathy, and pleural effusion (A). FDG-PET/CT showed FDG accumulation in the right gluteus medius muscle (SUVmax=41.1) (B). Pelvic MRI showed high intensity with markedly enhanced margins in the right gluteus medius muscle (C).

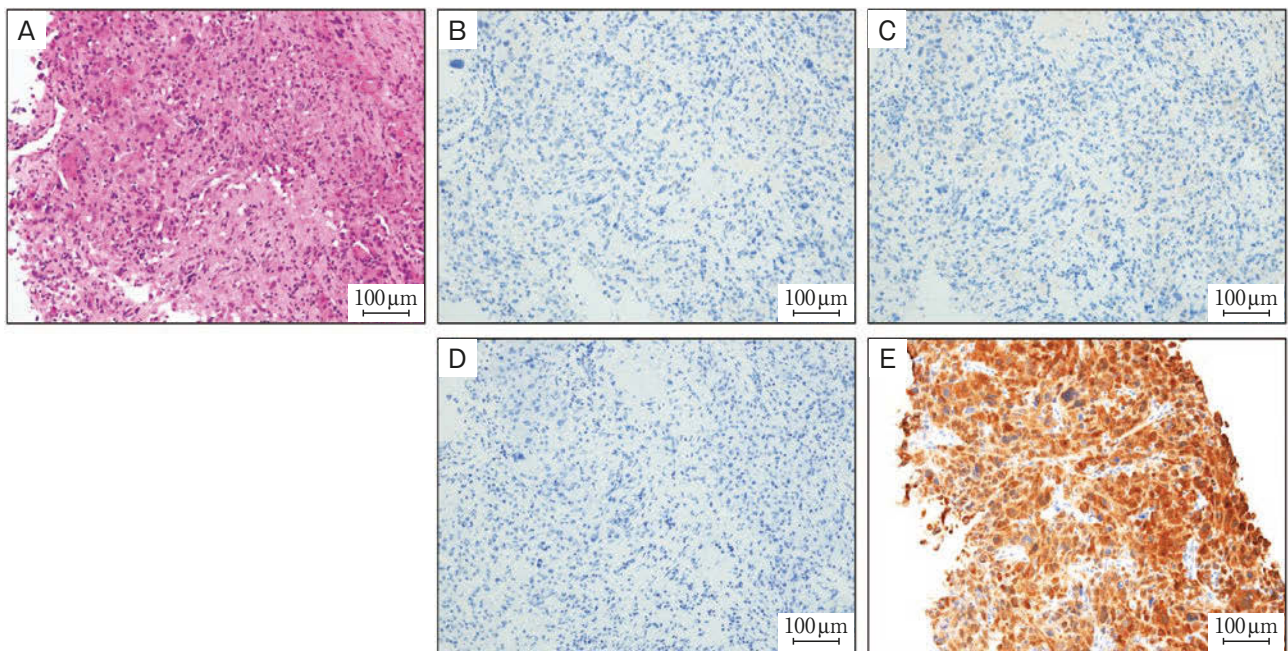


Fig. 5 The pathological findings of a needle biopsy specimen. It revealed carcinoma in the right gluteus medius muscle, which identified metastasis at this lesion (A). There was no expression of Napsin A, Claudin 4, Ber-EP4 (B-D), but it was positive for CAM5.2 (E), which excluded poorly differentiated adenocarcinoma.

瘍の0.1~0.4%と稀な腫瘍である²⁾。平均発症年齢はおおよそ60~65歳で、70~90%が男性を占め、喫煙との因果関係があると言われている³⁾。定義上、外科的切除術を有する報告が多い^{3) 4)}が、生検検体による診断例も報告されている⁵⁾。本症例では生検検体による診断であるという性

質上、低分化腺癌や他の肉腫様癌との鑑別が問題になるが、病理学的に検索し得た範囲でこれらを疑う所見に乏しく、最終的に肺多形癌と診断した。

肺多形癌は化学療法、放射線療法に抵抗性で予後不良とされている¹⁾。予後不良因子として、腫瘍径5cm以上、

リンパ節転移例、遠隔転移例が指摘されており、中間生存期間は10~12ヶ月で5年生存率は10%程度とされる⁶⁾。肺多形癌の抗癌剤薬剤感受性試験ではタキサン系の感受性が高いことが報告されている⁷⁾が、実臨床にて進行肺多形癌の1次治療としてタキサン系を用いても奏効率は9%、またプラチナ製剤併用でも14%であり⁸⁾⁹⁾、良好な効果は得られていない。

肺肉腫様癌は、一般に他の非小細胞癌に比べてPD-L1の発現率が高い傾向にあり¹⁰⁾、PD-L1高発現例の肺多形癌に対してpembrolizumab単剤投与で奏効した症例が複数報告されており¹¹⁾¹²⁾、さらに1例のみであるがpembrolizumab+CBDC+タキサン系投与で奏効した症例も報告されている¹³⁾。一方で、PD-L1低発現の進行非小細胞肺癌においても、化学療法にpembrolizumabを上乗せすることで全生存期間が化学療法単独群よりも有意に延長した(ハザード比0.63, 95%信頼区間0.50~0.79)というメタ解析があり¹⁴⁾、さらに、前述のとおり、肺多形癌はタキサン系への感受性が高いことが示されている。そのため、今回の2症例はいずれもPD-L1低発現であったがpembrolizumab+CBDC+タキサン系を選択し、結果としてSDとPRという一定の効果を認めた。機序としては、ICIは、腫瘍の免疫原性を高めるという化学療法の免疫調節作用を、PD-L1の発現率にかかわらず向上させることが指摘されており¹⁵⁾¹⁶⁾、そのような効果が今回の2症例に認められた可能性が考えられる。

化学療法・放射線療法抵抗性である肺多形癌において、pembrolizumabなどのICI+プラチナ併用化学療法は有効である可能性が示唆された。しかし、今回は2例のみの報告であり、今後さらなる症例および知見の集積が望まれる。

謝辞：本論文についてご精査いただきました国立がん研究センター中央病院病理診断科 谷田部 恭先生、呼吸器内科 新野祐樹先生、東京医科歯科大学呼吸器外科 石橋洋則先生、大久保憲一先生、包括病理学 倉田盛人先生に深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Travis WD, 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: 1243-60.
- 2) Travis WD, et al. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75 (1 Suppl): 191-202.
- 3) 小野寺 賢, 他. 肺原発多形癌の切除例13例の検討. *肺癌* 2017; 57: 8-11.
- 4) 栢分秀直, 他. 肺多形癌切除例27例の臨床的検討. *日呼外会誌* 2016; 30: 658-63.
- 5) 市山崇史, 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: 214-8.
- 6) Fishback NF, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73: 2936-45.
- 7) 川野亮二, 他. 肺多形癌切除7例の臨床病理学的検討と抗癌剤感受性試験の結果について. *肺癌* 2008; 48: 106-11.
- 8) Tamura Y, et al. Retrospective analysis of the efficacy of chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *BMC Res Notes* 2015; 8: 800.
- 9) Hong JY, et al. The role of palliative chemotherapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *Med Oncol* 2009; 26: 287-91.
- 10) Vieira T, et al. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1) and strong immune-cell infiltration by TCD3 cells and macrophages. *Lung Cancer* 2016; 98: 51-8.
- 11) 大橋洋介, 他. Pembrolizumabによる治療を行った肺多形癌の2例. *肺癌* 2018; 58: 969-74.
- 12) Matsumoto Y, et al. The successful treatment of pulmonary pleomorphic carcinoma with pembrolizumab: a case report. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 752-7.
- 13) Okauchi S, et al. Combination of pembrolizumab with platinum-containing chemotherapy for pleomorphic carcinoma of the lung. *In Vivo* 2020; 34: 1439-43.
- 14) Borghaei H, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer* 2020; 126: 4867-77.
- 15) Kersten K, et al. Exploiting the immunomodulatory properties of chemotherapeutic drugs to improve the success of cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2015; 6: 516.
- 16) Galluzzi L, et al. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 895-902.

Abstract

Two cases of pulmonary pleomorphic carcinoma successfully treated with platinum-based chemotherapy with pembrolizumab

Soichi Maruyama^{a,b}, Takafumi Suzuki^b, Yasuhisa Takanashi^a,
Daichi Kondo^a and Tomoshige Chiaki^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hokushin General Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Pulmonary pleomorphic carcinoma (PPC) is considered to be resistant to chemotherapy and radiotherapy. Here, we report two cases of PPC which were treated with pembrolizumab and platinum-based chemotherapy.

Case 1: A 64-year-old man visited our hospital with a chief complaint of dyspnea on exertion. Chest computed tomography (CT) showed a sizable tumor, 10 cm in diameter, in the right lower lobe. We conducted a CT-guided percutaneous biopsy, which indicated PPC (cT4N2M1a, cStage IVA). Although there was no expression of PD-L1, he was treated with pembrolizumab, carboplatin, and nab-paclitaxel as a first-line chemotherapy, which stabilized the disease.

Case 2: A 77-year-old man presented with dyspnea on exertion. CT showed a tumor less than 7 cm in diameter and atelectasis of the left lung. 18-fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT (FDG-PET/CT) imaging showed gluteus medius muscle metastasis. We conducted a bronchoscopy and ultrasound guided biopsy, which revealed PPC (cT3N2M1b, cStage IVA) with a low expression of PD-L1 (tumor proportion score, 10%). He was treated with pembrolizumab, carboplatin, and paclitaxel as a first-line chemotherapy, which led to a partial response.