

CASE REPORT

Pembrolizumab による治療を行った肺多形癌の 2 例

大橋洋介¹・服部健史¹・丁子 卓¹・
網島 優¹・岡本賢三²・須甲憲明¹

Two Cases of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma Treated with Pembrolizumab

Yosuke Ohashi¹; Takeshi Hattori¹; Takashi Choji¹; Masaru Amishima¹; Kenzou Okamoto²; Noriaki Sukoh¹

¹Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center, Japan; ²Department of Pathology, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary pleomorphic carcinoma (PPC) is a rare and highly malignant tumor that is considered to be resistant to chemotherapy. We report the cases of two patients with PPC who were treated with pembrolizumab. **Case 1.** A 64-year-old man was referred to our department with right back pain. A large mass in the right lower lobe was noted and CT-guided percutaneous biopsy of the mass revealed PPC with the high expression of PD-L1 (tumor proportion score 100%), which was classified as clinical stage IVA. He was treated with pembrolizumab as an initial treatment, which led to a partial response. **Case 2.** A 62-year-old woman was diagnosed with pathological stage IIB (pT3N0M0) PPC after right upper resection following a diagnosis of early clinical stage non-small cell lung carcinoma. Pleural metastasis was noted two months after surgery. The expression of PD-L1 in the resected specimen was low (tumor proportion score 30%). The tumor was responsive to the first-line combined chemotherapy with carboplatin and nab-paclitaxel, but non-responsive to the second-line treatment with pembrolizumab. **Conclusion.** Pembrolizumab might show a degree of efficacy for PPC with the high expression of PD-L1.

(JLCC. 2018;58:969-974)

KEY WORDS — Pulmonary pleomorphic carcinoma, Immune checkpoint inhibitor, Programmed cell death ligand-1 (PD-L1), Epithelial mesenchymal transition (EMT)

Corresponding author: Noriaki Sukoh.
Received May 31, 2018; accepted September 3, 2018.

要旨 — **背景.** 肺多形癌は悪性度の高い稀な腫瘍で、化学療法抵抗性として知られる。Pembrolizumab による治療を行った肺多形癌の 2 例を経験したので報告する。 **症例 1.** 64 歳、男性。右背部痛を主訴に受診し、CT で右肺下葉に腫瘤と胸膜結節を指摘された。腫瘤に対し CT ガイド下経皮生検を行い肺多形癌(cT4N0M1a, stage IVA)の診断が得られた。PD-L1 の高発現 (tumor proportion score 100%) を認め、pembrolizumab による治療を行ったところ腫瘍は縮小した。 **症例 2.** 62 歳、女性。外科的手術後、扁平上皮癌と紡錘形の肉腫様成分からなる肺多

形癌 (pT3N0M0, stage IIB) と診断された。PD-L1 は低発現 (tumor proportion score 30%) であった。Carboplatin 及び nab-paclitaxel による一次治療を行い奏効したのちに再発し、二次治療として pembrolizumab を投与したが、腫瘍は増大し奏効しなかった。 **結論.** PD-L1 高発現の肺多形癌に対して pembrolizumab が有効である可能性が示唆された。

索引用語 — 肺多形癌, 免疫チェックポイント阻害薬, PD-L1, 上皮間葉転換

¹国立病院機構北海道医療センター呼吸器内科；²北海道中央労災病院病理診断科。

論文責任者：須甲憲明。
受付日：2018 年 5 月 31 日、採択日：2018 年 9 月 3 日。

はじめに

肺多形癌は化学療法や放射線療法に治療抵抗性を示す進行の速い、予後不良な腫瘍とされる。2015年12月に肺非小細胞癌に対して免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor；ICI）が保険適用となり、肺多形癌に対してもICIが奏効した報告がされるようになりその効果が期待されるが、報告例は少ない。今回われわれは一次治療、二次治療として pembrolizumab を使用した肺多形癌の2例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例 1

症例：64歳，男性。

主訴：労作時息切れ，右背部痛。

既往歴：虫垂炎手術。

喫煙歴：25本/日×46年。

現病歴：X年8月頃から労作時息切れと右背部痛を自覚するようになり近医を受診し，肺腫瘍を指摘され当科紹介となった。

入院時現症：Performance status（PS）1，身長162.7 cm，体重52.4 kg，血圧115/73 mmHg，脈拍109回/分，体温38.5℃，SpO₂ 96%（室内気），心音・呼吸音正常，表在リンパ節触知せず。

入院時検査所見：白血球数19000/μl，CRP 19.0 mg/dl と炎症反応の上昇を認めた。腫瘍マーカーはSCCが2.7 ng/ml と高値であった。

胸部CT：右下葉S^{9/10}に径9 cmの境界明瞭で胸壁浸潤を伴う腫瘍影を認めた（Figure 1A）。胸膜，横隔膜上に1～1.5 cm大の結節を3カ所認めた。

経過：発熱，炎症反応高値を認めたが血液培養陰性，抗菌薬無効で，ナプロキセン投与後に解熱傾向となり炎症は腫瘍由来と考えられた。右下葉腫瘍からCTガイド下経皮肺生検を行い，組織学的には広範な壊死を背景として，細胞異型の強い紡錘形細胞及び多方形細胞が分化した配列なく増殖し，巨細胞の散在を認めた。腫瘍内には中等度のリンパ球浸潤，好中球浸潤が認められたが，感染を示唆する所見は認めなかった（Figure 2A）。免疫組織染色ではCAM5.2・ビメンチン強陽性，CK AE1/AE3・p40・p63陽性，カルレチニン・WT1一部陽性，CEA・TTF-1・D2-40陰性などの結果から，肺多形癌，cT4N0M1a，stage IVAと診断した。EGFR遺伝子変異は陰性，抗ヒト programmed cell death ligand-1（PD-L1）抗体（Dako 22C3）を用いたPD-L1の発現率（tumor proportion score；TPS）は100%であった（Figure 2B）。一次治療として pembrolizumab を投与開始し，4コース終了後の時点で42%の縮小を認め partial response（PR）で

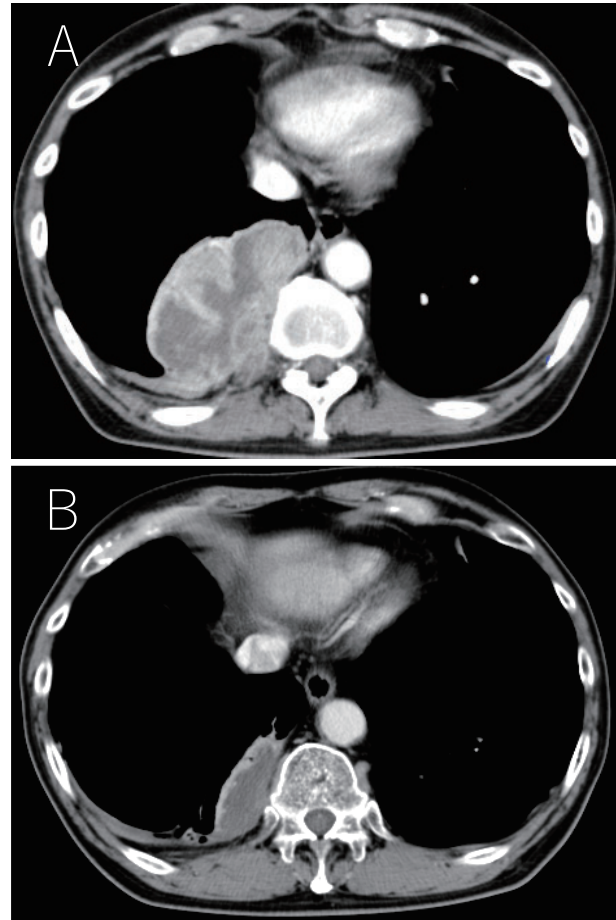


Figure 1. Chest computed tomography (CT) showed (A) a large tumor in the right lower lobe and (B) that the tumor decreased in size after four courses of pembrolizumab therapy.

あった（Figure 1B）。WBC，CRPは腫瘍縮小に伴い低下し疼痛も改善した。重篤な有害事象なく10コース目まで施行し，9コース終了後のCTで腫瘍は44%の縮小を認めた。

症例 2

症例：62歳，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，緑内障。

喫煙歴：40本/日×25年間。

現病歴：X年4月頃から咳嗽を自覚するようになり，健診で右上肺野腫瘍影を指摘され精査目的に当科紹介となった。

入院時現症：PS 1，身長148.0 cm，体重62.2 kg，血圧123/70 mmHg，脈拍71回/分，体温36.4℃，SpO₂ 94%（室内気），心音・呼吸音正常，表在リンパ節触知せず。

初診時検査所見：CRP 2.1 mg/dl と軽度上昇を認め

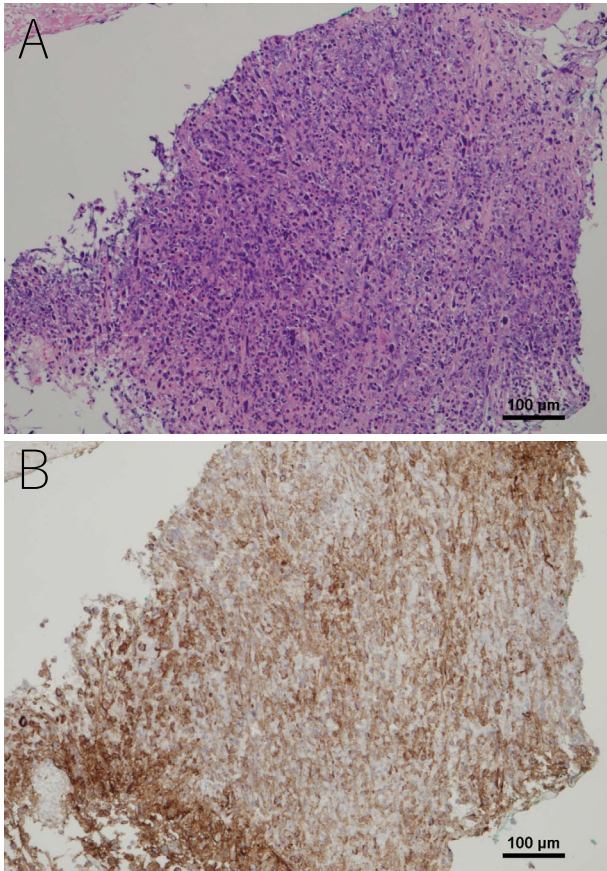


Figure 2. The pathological findings of a needle biopsy specimen. (A) The pathological diagnosis was pleomorphic carcinoma (H&E) and (B) the tumor cells strongly expressed PD-L1 (PD-L1 staining); the tumor proportion score was 100% ($\times 100$).

た。腫瘍マーカーは CEA 8.7 ng/ml, SCC 4.6 ng/ml と高値であった。

胸部 CT：右 S² に径 56 mm の空洞を伴う腫瘤があり (Figure 3A), 右 S⁶ への浸潤も認めた (Figure 3B)。

経過：内科的精査の結果、右上葉肺扁平上皮癌 (cT2bN0M0) と診断し、X 年 7 月右上葉切除、縦隔リンパ節郭清 (ND2a-2)、右 S⁶・胸壁合併切除術を施行した。術後標本では扁平上皮癌成分が 4 割、紡錘形の肉腫様成分が 6 割を占める肺多形癌、pT3N0M0, stage IIB と診断された (Figure 4A)。腫瘍内リンパ球浸潤はごくわずかであった。EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子は陰性であった。PD-L1 発現をみると、PD-L1 陽性細胞が多かった領域は胞形成が不明瞭で、一部は紡錘形変化をきたしており、免疫染色では p40 陽性、ビメンチン陽性であり、低分化な肉腫様成分では PD-L1 がより優位に発現しており、全体としては TPS 30% であった (Figure 4B~4D)。術後 2 カ月で胸膜転移が出現したため (Figure

3C), X 年 9 月から carboplatin (CBDCA) と nab-paclitaxel による化学療法を 3 コース施行し胸膜転移はほぼ消失したが (Figure 3D), X+1 年 1 月薬剤性間質性肺炎出現のため中止した。X+1 年 5 月胸壁転移が出現し (Figure 3E), SpO₂ 92% (室内気), PS 2 と全身状態はやや低下していた。X+1 年 6 月から二次治療として pembrolizumab を 3 コース行ったが、胸壁転移は 23% 増大し progressive disease (PD) と判定した (Figure 3F)。Docetaxel (DTX) を用いた三次化学療法を 1 コース行ったが、効果なく死亡した。

考察

肺原発多形癌は、病理組織上紡錘細胞あるいは巨細胞が少なくとも 10% を占めるものとされ、癌肉腫、肺芽腫を含めた肉腫様癌の頻度は全肺癌の 1% 以下と稀な腫瘍であり、これらはすべて予後不良とされている。¹

肺多形癌における化学療法の効果に関する報告では、いずれも治療抵抗性が示されている。Bae ら² が術後再発及び進行肺多形癌 13 例に対して DTX を含まない初期治療レジメンの効果を検討し、奏効例を認めず 11 例 (85%) が PD であったと報告している。Tamura ら³ は 16 例の進行肺多形癌における一次化学療法の効果を検討し、評価可能な 9 例中 CBDCA, paclitaxel 併用療法による 1 例の stable disease を除いた 8 例 (89%) が PD と極めて不良であったと報告している。肺多形癌の抗がん剤感受性試験を検討してタキサン系の感受性が高いとの報告⁴ もあり、実際に現在もタキサン系を中心とした化学療法が行われているが、奏効した報告例は少なく、現在なお化学療法抵抗性と考えられている。

肺多形癌における分子標的治療に関しては、EGFR 遺伝子変異陽性の頻度は 14~22.1% と比較的低い。^{3,5} EGFR 遺伝子変異陽性肺多形癌に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) の効果に関しては、complete response 例³ や、PR 例⁶ の報告もあるが、複雑な組織構造を反映して、上皮成分が Exon 19 deletion 陽性、間葉成分が Exon 19 deletion + T790M 変異陽性で効果が低かった症例も報告されている。⁷ ALK 融合遺伝子変異陽性の頻度に関しては、Chen ら⁸ によれば 96 例中 3 例 (3.1%) が陽性で、この中で ALK-TKI を使用した 1 例は奏効したと報告されている。このように肺多形癌に対する分子標的治療薬は、EGFR-TKI, ALK-TKI とともに有効である可能性はあるが、肺多形癌自体の頻度のみならず、その遺伝子変異陽性の頻度が低く、また肺多形癌の組織学的多様性もあり、その有効性はまだ確立されたものではない。

近年、nivolumab や pembrolizumab などの ICI が非小細胞肺癌に対して有効であることが認められ、保険収載

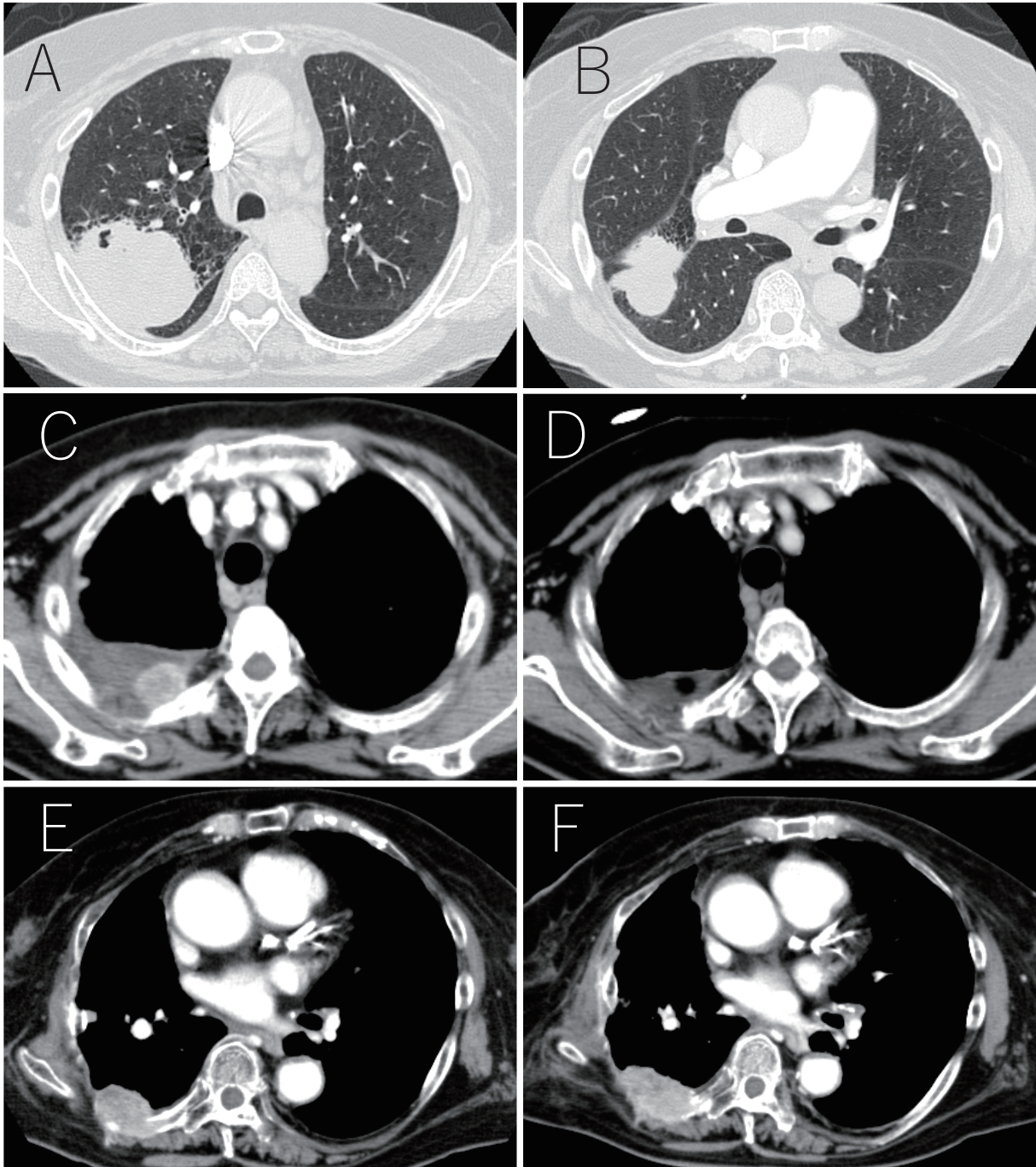


Figure 3. CT showed (A) a large tumor with cavity in the right upper lobe and (B) that the tumor had spread to the lower lobe before surgery. (C) Pleural metastasis was recognized two months after surgery. (D) The tumor was responsive to the first-line treatment with carboplatin and nab-paclitaxel. (E) Chest wall metastasis was recognized after the discontinuation of treatment. (F) The tumor increased in size after three courses of pembrolizumab therapy.

され使用できるようになった。とりわけ pembrolizumab は 22C3 抗ヒト PD-L1 抗体を用いて発現の程度をみることで治療効果のある程度事前に予測することが可能で、肺癌診療ガイドライン（2017年版）では PD-L1 高発現（TPS \geq 50%）では一次治療、PD-L1 低発現（50%>TPS

\geq 1%）の場合は二次治療以降として、発現率の違いに応じた治療選択を推奨・提案している。⁹

肺多形癌は間葉細胞成分における癌腫の上皮間葉転換（epithelial mesenchymal transition；EMT）によって生じると考えられている。¹⁰ 肺腺癌において EMT の性質

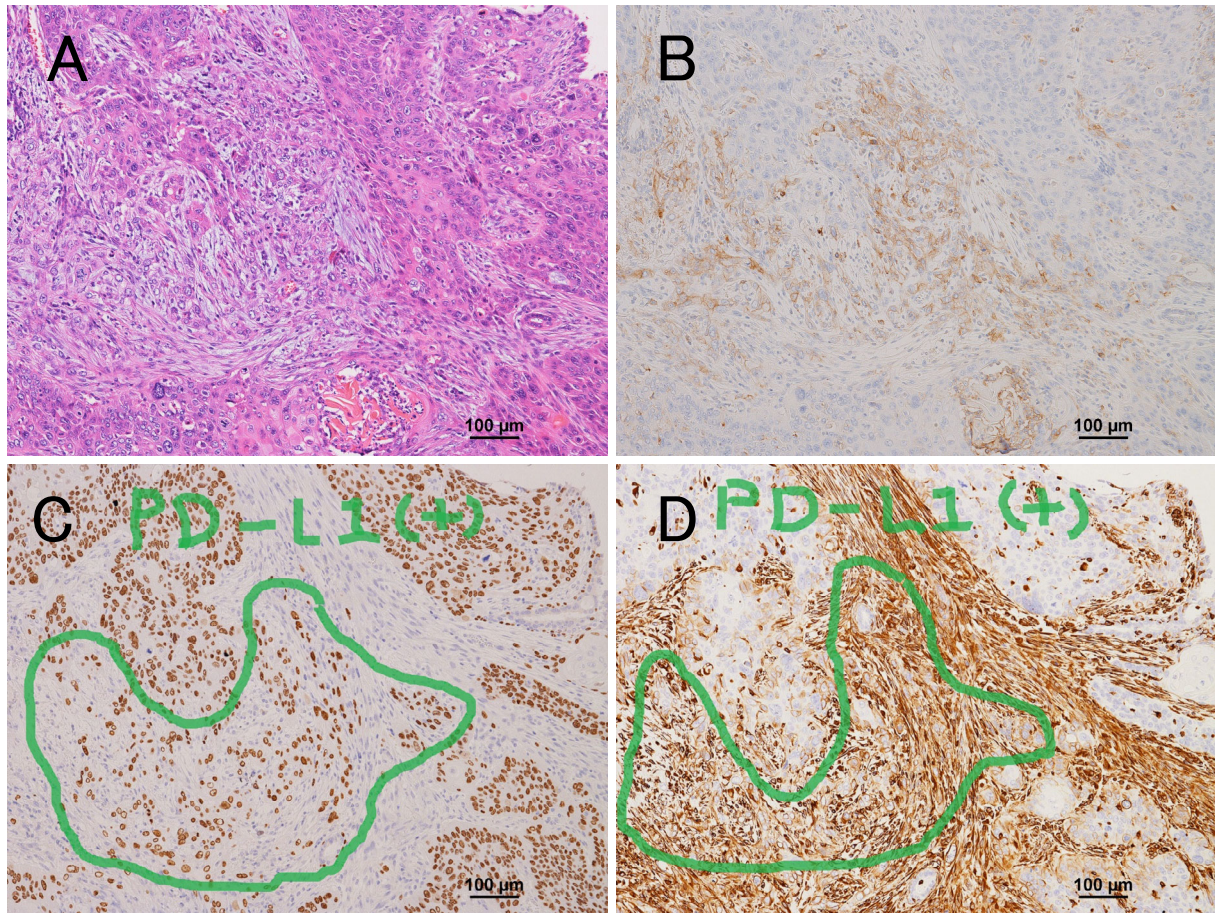


Figure 4. The pathological findings of the surgical specimen. (A) The pathological diagnosis was pleomorphic carcinoma (H&E) and (B) the tumor cells weakly expressed PD-L1 (PD-L1 staining; tumor proportion score 30%). The tumor cells predominantly expressed PD-L1 in the sarcomatoid part. (C) Both the epithelial and sarcomatoid parts of the tumor were positive for p40 (p40 staining). (D) Only the poorly differentiated sarcomatoid part of the tumor was positive for vimentin (vimentin staining).

Table 1. List of 11 Cases with Pulmonary Pleomorphic Carcinoma Treated with PD-1 Inhibitor

Case	Age	Sex	Stage	PD-L1	Diagnostic procedure	PD-1 inhibitor	Line of therapy	Response	Authors	Year of publication
1	51	M	IVB	50%	Surgery	Pembro	1st	PR	Matsumoto	2017 Aug. Case Rep Oncol.
2	71	M	*ND	80%	Needle biopsy	Pembro	1st	Regression	Ikematsu	2017 Oct. Lung Cancer.
3	64	M	IVA	100%	Needle biopsy	Pembro	1st	PR	Ohashi	
4	62	F	†IIIB	30%	Surgery	Pembro	2nd	PD	Ohashi	
5	67	M	IV	Positive	Surgery	Nivo	7th	Regression	Ito	2016 Oct. J Thorac Oncol.
6	61	F	IIIA	ND	‡TBB	Nivo	4th	SD (regression)	Saito	2017 Jun. JJLC.
7	59	F	IIIA	80-90%	Surgery	Nivo	3rd	PR	Kanazu	2017 Nov. Thorac Cancer.
8	66	M	IV	≥95%	ND	Nivo	2nd	SD	Kanazu	2017 Nov. Thorac Cancer.
9	83	M	IIIA	60-70%	ND	Nivo	4th	PR	Kanazu	2017 Nov. Thorac Cancer.
10	69	M	IIIA	95%	Surgery	Nivo	2nd	Regression	Yamamoto	2017 Dec. JJLC.
11	75	M	IV	90%	Surgery	Nivo	3rd	CR	Okamura	2018 Jan. Thorac Cancer.

*ND: Not described. †Recurrence after surgery. ‡Transbronchial biopsy.

をもつ腫瘍ではPD-L1陽性率が高いという報告もされ、¹¹ 肺多形癌においてもPD-L1陽性率は70.5~90.2%

と非小細胞肺癌の中では高い。^{5,12} さらに癌腫部分よりも肉腫様部分の方がPD-L1発現が高く、EMTがPD-L1

の発現を亢進している可能性が示唆され、同時に PD-L1 陽性群で腫瘍細胞への CD8 陽性 T 細胞リンパ球浸潤が多かったとも報告されている。¹² このようなことから、肺多形癌では ICI の有効性が期待されている。

肺多形癌に対して ICI が投与された報告を Table 1 にまとめた。本報告例を含め、一次治療としての pembrolizumab 3 例、二次治療以降の nivolumab 7 例、pembrolizumab 1 例であり、11 例中 9 例で腫瘍縮小効果を認めた。症例報告の集積ではあるが、多くが TPS \geq 50% の PD-L1 高発現例で一次治療及び二次治療以降のいずれにおいても ICI が有効であったことは注目に値する。非小細胞肺癌において 22C3 抗ヒト PD-L1 抗体を用いた PD-L1 高発現、低発現、陰性の頻度はそれぞれ 23.2%、37.6%、39.2% で、pembrolizumab に対する奏効率は PD-L1 高発現の場合 45.2%、その中で未治療例では 50%、既治療例では 43.9% と報告されている。¹³ 松井ら¹⁴によれば、切除肺多形癌 14 例について 22C3 抗ヒト PD-L1 抗体を用いた PD-L1 発現を検討し、12 例 (86%) が陽性で、高発現 5 例 (36%)、低発現 7 例 (50%) であったと報告している。肺多形癌では PD-L1 の高発現が比較的多い可能性があり、肺多形癌に対して ICI が奏効する期待が大きいと思われた。本報告では、pembrolizumab 無効例と比べて有効例では PD-L1 高発現で、肉腫様成分比率が高かったことのほか、腫瘍内にリンパ球などの炎症細胞浸潤が多かったこと、未治療で化学療法による腫瘍微小環境変化がなかったこと、PS が良かったことなどの違いがあった。今回の症例では腫瘍内浸潤リンパ球の詳細な検討はできなかったが、腫瘍内 CD8 陽性細胞浸潤や、PD-L1 陽性免疫細胞、制御性 T 細胞が ICI 効果との関連を示唆する報告¹⁵ もあり、注目すべき点と思われた。

しかし、これらはあくまで少数の症例報告や後方視野の検討であり、肺多形癌における PD-L1 発現程度や ICI の奏効率、腫瘍内浸潤リンパ球の関与など今後さらに多くの症例の蓄積が必要で、臨床試験も含めた検討が待たれる。

結 語

肺多形癌に対し pembrolizumab を使用した 2 例を経験した。PD-L1 高発現の肺多形癌に対して pembrolizumab が有効である可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理学のご指導をいただきました北海道大学病院病理部桑原健先生に深謝申し上げます。

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, 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;10:1243-1260.
2. Bae HM, Min HS, Lee SH, Kim DW, Chung DH, Lee JS, et al. Palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer*. 2007;58:112-115.
3. Tamura Y, Fujiwara Y, Yamamoto N, Nokihara H, Horinouchi H, Kanda S, et al. Retrospective analysis of the efficacy of chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *BMC Res Notes*. 2015;8:800.
4. 川野亮二, 日野春秋, 星野竜広, 田川公平, 横田俊也, 池田晋悟, 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;48:106-111.
5. Chang YL, Yang CY, Lin MW, Wu CT, Yang PC. High co-expression of PD-L1 and HIF-1 α correlates with tumour necrosis in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cancer*. 2016;60:125-135.
6. Ito K, Oizumi S, Fukumoto S, Harada M, Ishida T, Fujita Y, et al. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2010;68:204-210.
7. Ushiki A, Koizumi T, Kobayashi N, Kanda S, Yasuo M, Yamamoto H, et al. Genetic heterogeneity of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung: response to gefitinib and clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:267-270.
8. Chen X, Zhang Y, Lu J, Xu C, Liang J, Wang F, et al. Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma with ALK Rearrangement: Frequency, Clinical-Pathologic Characteristics, and Response to ALK Inhibitor. *Transl Oncol*. 2017;10:115-120.
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. 2017 年版. 東京: 金原出版; 2017.
10. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:442-454.
11. Kim S, Koh J, Kim MY, Kwon D, Go H, Kim YA, et al. PD-L1 expression is associated with epithelial-to-mesenchymal transition in adenocarcinoma of the lung. *Hum Pathol*. 2016;58:7-14.
12. Kim S, Kim MY, Koh J, Go H, Lee DS, Jeon YK, et al. Programmed death-1 ligand 1 and 2 are highly expressed in pleomorphic carcinomas of the lung: Comparison of sarcomatous and carcinomatous areas. *Eur J Cancer*. 2015;51:2698-2707.
13. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-2028.
14. 松井優紀, 坂巻 靖, 寛島隆史, 田中 諒, 小牟田清, 辻本正彦, 他. 肺原発多形癌切除例の検討. *肺癌*. 2018;58:24-28.
15. Okamura K, Fukuda Y, Soda H, Ogawara D, Iwasaki K, Fuchi S, et al. Pulmonary pleomorphic carcinoma with few PD-1-positive immune cells and regulatory T cells that showed a complete response to nivolumab. *Thorac Cancer*. 2018;9:193-196.