

CASE REPORT

## 肺肉腫様癌に対しニボルマブ/イピリムマブ併用療法が奏効した1例

渡邊広樹<sup>1</sup>・村井裕衣<sup>1</sup>・鈴木明日美<sup>1</sup>・山岸郁美<sup>1</sup>・尾方英至<sup>1</sup>・宮林貴大<sup>1</sup>・影向 晃<sup>1</sup>・渡部正俊<sup>2</sup>・阿部徹哉<sup>1</sup>

### Successful Treatment of Sarcomatoid Carcinoma Using Nivolumab Plus Ipilimumab Combination Immunotherapy: a Case Report

Hiroki Watanabe<sup>1</sup>; Yui Murai<sup>1</sup>; Asumi Suzuki<sup>1</sup>; Ikumi Yamagishi<sup>1</sup>; Eiji Ogata<sup>1</sup>; Takao Miyabayashi<sup>1</sup>; Akira Youkou<sup>1</sup>; Masatoshi Watanabe<sup>2</sup>; Tetsuya Abe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Niigata City General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary pleomorphic carcinoma, a subtype of sarcomatoid carcinoma, is a rare lung malignancy. This cancer is usually resistant to chemo- and radiotherapy, and no standard treatment protocols are currently available. We herein report a case of sarcomatoid carcinoma in a patient who responded to combination therapy using nivolumab plus ipilimumab. **Case.** A 62-year-old man who was a current smoker was referred to our hospital with right lower extremity paresis. Computed tomography revealed a mass in the right upper lung, and magnetic resonance imaging showed multiple brain metastases. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of the mass revealed sarcomatoid carcinoma with a low expression of programmed cell death ligand-1 (PD-L1), and the tumor proportion score was 10%, being classified as clinical stage IVB (cT3N0M1c [BRA]). Following stereotactic radiotherapy to the brain lesions, he was administered combination immunotherapy using nivolumab (360 mg/kg every 3 weeks) and ipilimumab (1 mg/kg every 6 weeks). We observed shrinkage of both lung and brain lesions, which was considered a partial response, and he showed only mild immunotherapy-induced toxicity. **Conclusion.** Immune checkpoint inhibitors may serve as an effective therapeutic option in patients with sarcomatoid carcinoma; combination therapy using these agents may provide an improved therapeutic benefit in such cases.

(JLCC. 2022;62:996-1000)

**KEY WORDS** — Sarcomatoid carcinoma, Immune checkpoint inhibitor, Programmed cell death ligand-1 (PD-L1), Nivolumab, Ipilimumab

Corresponding author: Tetsuya Abe.

Received November 12, 2021; accepted July 5, 2022.

**要旨** — **背景.** 肺多形癌は肺肉腫様癌の亜型であり、全肺腫瘍の0.1~0.3%とされる稀な肺癌である。一般的には化学療法・放射線治療に抵抗性であり、治療法についても確立されたものはない。今回我々は、肺肉腫様癌に対してニボルマブ/イピリムマブ併用療法を行い、奏効した症例を経験したので報告する。**症例.** 62歳、男性。現喫煙者。右下肢麻痺を主訴に受診し、CTで右肺上葉の腫瘍を、MRIで多発性脳腫瘍を認めた。右肺腫瘍に対して気管支鏡生検を行い、PD-L1低発現 (tumor proportion score 10%) の肺肉腫様癌 (cT3N0M1c [BRA] stage IVB)

の診断が得られた。脳病変への定位放射線療法を先行した後に、ニボルマブ (360 mg/body, 3週毎)/イピリムマブ (1 mg/kg, 6週毎) 併用療法を行ったところ、肺・脳病変ともに縮小を認め、部分奏効 (PR) と判定した。忍容性は問題なかった。**結論.** 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は肺肉腫様癌に対する有効な治療として期待されており、またICI併用によってさらに良好な治療効果が得られる可能性がある。

**索引用語** — 肺肉腫様癌, 免疫チェックポイント阻害薬, PD-L1, ニボルマブ, イピリムマブ

## 緒言

肺多形癌は悪性度が高く予後不良な肺癌の一つである。化学療法・放射線治療ともに抵抗性であり、<sup>1,3</sup> 現時点で確立された治療法はない。ニボルマブ/イピリムマブ併用療法は、CheckMate227 試験<sup>4</sup> を経て、本邦において2020年11月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して適応が承認された。肺多形癌は非小細胞肺癌の中ではPD-L1 発現率が高く、<sup>25</sup> 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の有効性が期待されているが、現時点で報告例は少数である。今回我々は、筋肉腫様癌に対する一次治療としてニボルマブ/イピリムマブ併用療法を行い奏効した症例を経験した。同様の報告例は少なく、貴重な症例と考えられたため報告する。

## 症例

症例：62歳、男性。

主訴：右下肢麻痺。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20本/日、20～62歳、42 pack-year。

現病歴：X年12月に右下肢の力の入りづらさを自覚した。症状が改善せず、X+1年1月に前医脳神経外科を受診し、頭部MRIで多発性脳腫瘍を認めたため、精査加療目的に当院脳神経外科に紹介され入院した。胸部造影CTで右肺上葉に腫瘤を認め、原発性肺癌による転移性脳腫瘍を疑われ、当科に転科となった。

入院時現症：Performance Status (PS) 2。身長 179 cm、体重 66.5 kg、血圧 118/70 mmHg、脈拍数 70 回/分、SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)。心音・呼吸音正常。体表リンパ節を触知しない。

入院時検査所見：血液・生化学検査に特記すべき異常を認めなかった。CEA、ProGRP、SCC、シフラはいずれも正常範囲内だった。

入院時画像所見 (Figure 1)：胸部単純X線では右肺尖部に腫瘤影を認めた。胸部造影CTでは右S<sup>1</sup>に最大5.0 cm 径の腫瘤性病変を認めた。頭部造影MRIでは小脳、右前頭葉、左前頭・頭頂葉内側面に脳浮腫を伴う腫瘍性病変を認めた。

治療経過：入院後に右上葉病変より超音波ガイド下経気管支針生検 (EBUS-TBNA) を行い、組織所見として高度の異型を伴う悪性細胞の浸潤性増殖を認めた。腫瘍細胞は大部分が紡錘形を示しており (Figure 2A)、免疫染色では AE1/AE3 と CK7 でごく一部陽性を示すのみであったことから、筋肉腫様癌 (cT3N0M1c [BRA] stage IVB) と診断した。PD-L1 抗体 (22C3) を用いた PD-L1 発現率 (tumor proportion score ; TPS) は 10% (Figure

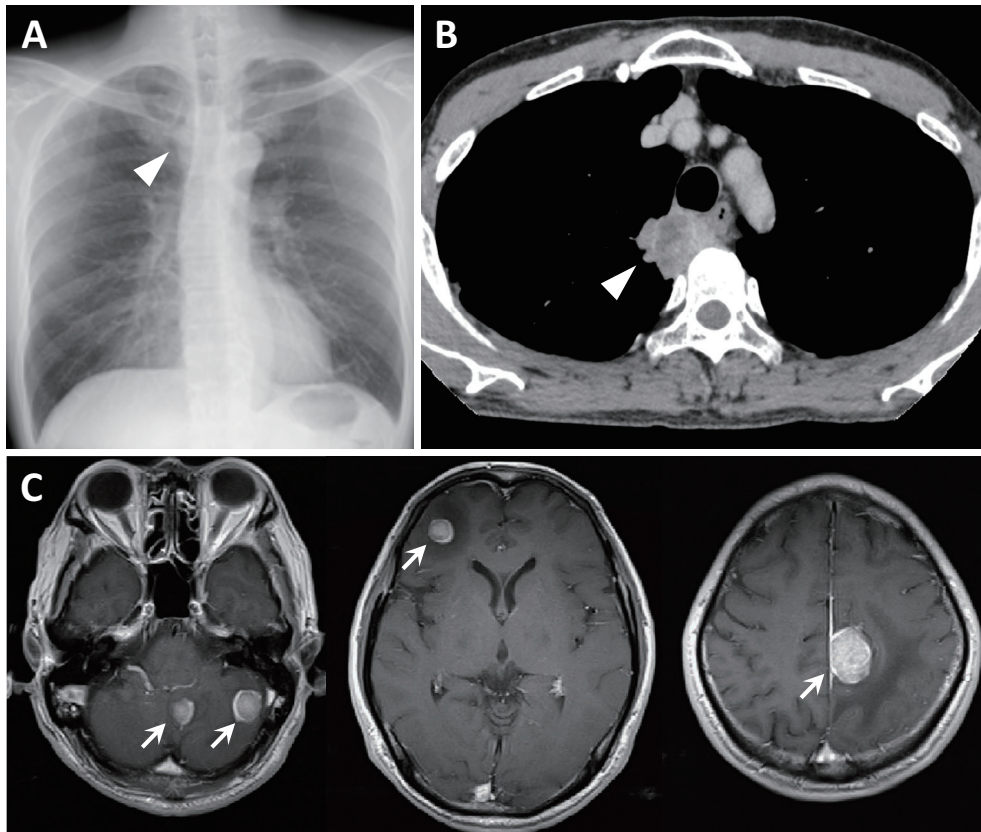
2C)、また腫瘍組織内の CD8 陽性リンパ球浸潤の所見は乏しかった (Figure 2B)。ドライバー遺伝子変異は、採取した組織量が少量であったため、EGFR 遺伝子変異解析 (cobas<sup>®</sup> EGFR 変異検出キット v2.0) および MET スキッピング変異解析 (Archer<sup>®</sup> MET) のみ施行し、いずれからも変異は検出されなかった。先行して転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療 (大脳病変：30 Gy/4 回、小脳病変：30 Gy/4 回) を行った後、X+1 年 2 月に薬物療法施行目的に再度当科に入院した。再入院時、PS は 1 に回復していた。本人からインフォームドコンセントを得たうえで、一次治療としてニボルマブ (360 mg/body、3 週毎)/イピリムマブ (1 mg/kg、6 週毎) 併用療法を開始した。治療開始後 10 日目に 38℃ 台の発熱と体幹部に grade 2 の皮膚障害を認めた。同日から抗ヒスタミン内服薬とステロイド外用薬を投与し、また薬疹の可能性も考慮して定期内服薬 (メトホルミン、ファモチジン、レベチラセタム) を全て中止したところ、2 日後には解熱し皮疹は消退した。ほかには特記すべき有害事象を認めず、通院治療に移行した。1 コース後の胸部 CT と頭部 MRI で肺・脳病変ともに縮小を認めた (Figure 3)。

## 考察

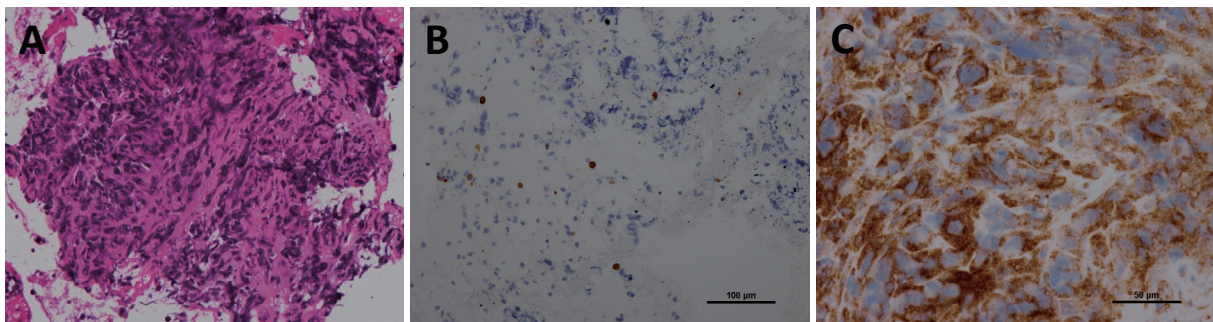
肺多形癌は、病理組織上、非小細胞癌の中に肉腫様成分を認めるもの、または紡錘細胞と巨細胞だけからなるものと定義され、全肺腫瘍の 0.1～0.3% とされる稀な肺癌である。<sup>6</sup> 多形癌は悪性度が高く、生存期間中央値は 10～12 ヶ月、5 年生存率は 10% 程度と言われている。<sup>7</sup> 化学療法・放射線治療ともに抵抗性を示し、EGFR 遺伝子変異陽性・ALK 融合遺伝子陽性の頻度はともに低いとされている。<sup>1,3</sup>

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。<sup>8</sup> 腺癌において EMT の性質をもつ腫瘍では PD-L1 陽性率が高いという報告もあり、<sup>9</sup> 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。<sup>25</sup> さらに癌腫部分よりも肉腫様部分の方が PD-L1 発現率が高く、EMT が PD-L1 の発現を亢進している可能性がある。また、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。<sup>5</sup> 肺癌組織内に存在する PD-1 陽性 CD8 陽性 T 細胞はがん抗原に特異的な一群を形成しており、この細胞分画が多い症例では PD-1 阻害薬の効果が高いとされている。<sup>10</sup> このような背景から、肺多形癌に対する ICI の有効性が期待されている。

2015 年 12 月に非小細胞肺癌に対して ICI が保険適用となり、肺多形癌に対する ICI 投与例が報告されている。本邦での肺多形癌に対する ICI 治療報告は少数である



**Figure 1.** Images showing findings at the time of the diagnosis. Chest radiograph (A) and CT (B) showing a mass (5.0 cm in diameter) in the right upper lung lobe (arrowheads). (C) Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI showing multiple brain metastases with perifocal edema (arrows). CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging

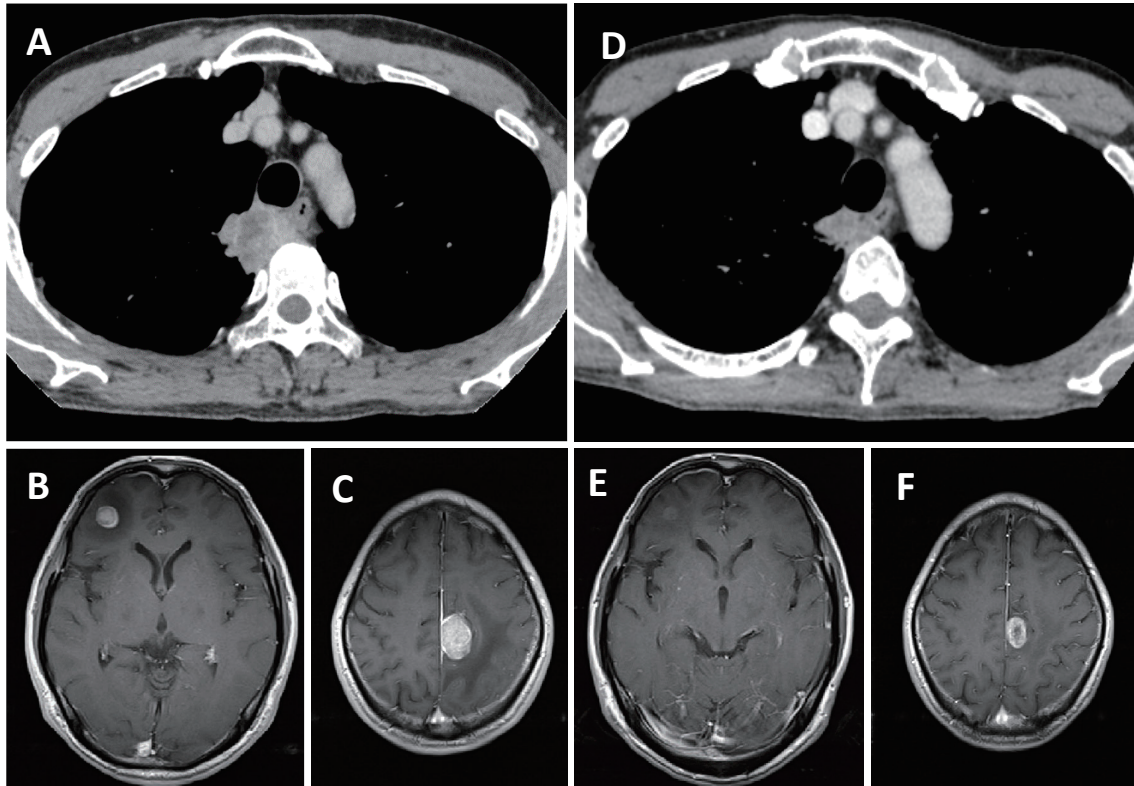


**Figure 2.** Histological findings of the biopsy specimen. Specimen stained using hematoxylin and eosin showing a tumor primarily composed of atypical spindle cells (A). An immunohistochemical analysis using CD8 stain showing a few CD8+ lymphocytes infiltrating the tumor (B). An immunohistochemical analysis of PD-L1 showing a tumor proportion score of 10%, although a few sites show high PD-L1 expression (C). PD-L1: programmed cell death ligand-1

が、11 例中 9 例で腫瘍縮小効果を認めたとされている。<sup>11</sup> この報告で著者らは、ICI 無効例と比べて有効例では、PD-L1 高発現であったこと、肉腫様成分比率が高かったこと、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と述べている。

本症例は多形癌の特徴を有する肺肉腫様癌の病理組織像を呈しており、かつ PD-L1 発現陽性だったことから、ICI の有効性が期待された。しかし、本症例では PD-L1



**Figure 3.** Chest CT and brain MRI findings: Before nivolumab/ipilimumab treatment (A, B, C) and after 1 treatment cycle (D, E, F) showing tumor shrinkage. CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging

陽性率が10%と低く、また腫瘍内へのCD8陽性リンパ球浸潤の程度も弱かったことから、抗PD-1抗体単剤治療では治療効果が弱いと推測されたため、抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法を行った。

抗PD-1抗体であるニボルマブと抗CTLA-4抗体であるイピリムマブの併用療法は、CheckMate227試験において、未治療の進行非小細胞肺癌患者に対し、化学療法と比較して全生存期間・無増悪生存期間で優越性を示し、<sup>4</sup>その後、2020年11月に本邦において切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して適応が承認されている。

PD-1とCTLA-4はともにT細胞上に発現する免疫抑制受容体であるが、発現する細胞や時相が異なる。CTLA-4は制御性T細胞に恒常的に発現しており、主としてプライミング相におけるT細胞の活性化を制御するのに対して、PD-1はエフェクター相における細胞傷害性T細胞に作用する。抗PD-1抗体・抗CTLA-4抗体は、それぞれPD-1・CTLA-4のリガンドとの結合を阻害することで、T細胞への抑制シグナルを減少させ、T細胞活性化を維持・促進させることで抗腫瘍効果を発揮する。標的細胞や作用する時相が異なることから、イピ

リムマブとニボルマブはT細胞免疫を相補的に増強していると考えられている。

また、抗CTLA-4抗体は抗体依存性細胞傷害活性をもっており、制御性T細胞上のCTLA-4に結合することで、腫瘍局所環境中の制御性T細胞が減少することが報告されている。<sup>12</sup>さらに、抗CTLA-4抗体は抗原提示細胞による細胞傷害性T細胞活性化を増強し、腫瘍局所環境中への細胞傷害性T細胞浸潤を促進する作用がある。<sup>13</sup>抗CTLA-4抗体は、免疫抑制系細胞の除去および抗腫瘍免疫細胞の誘導を促進する作用により腫瘍微小環境を変化させ、抗腫瘍免疫が活性化される可能性がある。PD-1阻害薬単剤治療では治療効果が少ないことが推測される症例において、CTLA-4阻害薬を併用することによってより高い抗腫瘍効果を得られる可能性がある。

ただし、腫瘍のPD-L1発現は時間的、空間的に不均一性があることが知られており、発現の評価にはばらつきが生じることに留意する必要がある。本症例ではPD-L1の評価にEBUS-TBNAの検体を用いており、ばらつきが生じていた可能性は否定できない。PD-L1低発現の症例において、抗CTLA-4抗体を併用すべきかどうかは、症例の集積および検討が必要である。また、抗PD-1抗体と

抗CTLA-4抗体の併用では単剤治療と比較して、grade 3以上の有害事象の発現率が上昇することが知られており、それにより治療中断を余儀なくされる例も少なくなっている。併用療法を行う際の、免疫関連副作用への対策についても今後の課題と思われる。

## 結語

肺肉腫様癌に対しニボルマブ/イピリムマブ併用療法が奏効した症例を経験した。ニボルマブ/イピリムマブ併用療法は肺肉腫様癌に対する新たな治療戦略として期待される。

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新潟市民病院病理診断科 橋立英樹先生に深謝申し上げます。

## REFERENCES

1. 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.
2. Chang YL, Yang CY, Lin MW, Wu CT, Yang PC. High co-expression of PD-L1 and HIF-1 $\alpha$  correlates with tumour necrosis in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cancer*. 2016;60:125-135.
3. 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.
4. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med*. 2018;378:2093-2104.
5. 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.
6. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 第8版 [補訂版]. 金原出版; 2021:105.
7. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer*. 1994;73:2936-2945.
8. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:442-454.
9. 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.
10. Thommen DS, Koelzer VH, Herzig P, Roller A, Trefny M, Dimeloe S, et al. A transcriptionally and functionally distinct PD-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T cell pool with predictive potential in non-small-cell lung cancer treated with PD-1 blockade. *Nat Med*. 2018;24:994-1004.
11. 大橋洋介, 服部健史, 丁子 卓, 網島 優, 岡本賢三, 須甲憲明. Pembrolizumabによる治療を行った肺多形癌の2例. 肺癌. 2018;58:969-974.
12. Arce Vargas F, Furness AJS, Litchfield K, Joshi K, Rosenthal R, Ghorani E, et al. Fc Effector Function Contributes to the Activity of Human Anti-CTLA-4 Antibodies. *Cancer Cell*. 2018;33:649-663.
13. Pedicord VA, Montalvo W, Leiner IM, Allison JP. Single dose of anti-CTLA-4 enhances CD8<sup>+</sup> T-cell memory formation, function, and maintenance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:266-271.