CASE REPORT

ペムブロリズマブが奏効して長期生存を得た
肺紡錘細胞癌の2例大城雄基¹・鈴木繁紀¹・櫻田明久¹・
濱田賢一¹・山本倫子²・風間暁男³A Long-term Survival in Two Cases of Pulmonary Spindle Cell Carcinoma
Treated with PembrolizumabYuki Oshiro¹; Shigeki Suzuki¹; Akihisa Sakurada¹;
Kenichi Hamada¹; Michiko Yamamoto²; Akio Kazama³¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Pathology, Sagami Hospital, Japan.

ABSTRACT — Background. Pulmonary spindle cell carcinoma is a rare disease with a poor prognosis; it accounts for only about 0.2% of primary lung cancer. We herein report two patients with recurrent/unresectable spindle cell carcinoma who maintained a good response for a long time. **Case 1.** A 70-year-old man felt chest pain, and a mass (47 mm) was identified in the left-anterior segment. We clinically suspected lung cancer with chest wall invasion (cT3N0M0) and performed left upper lobectomy combined with chest wall resection. Finally, the pathological diagnosis was pulmonary spindle cell carcinoma. Four months after surgery, chest computed tomography detected recurrent lesions in the left axillary lymph node, left adrenal gland, and pancreas. He received pembrolizumab monotherapy. He has since finished 23 courses of pembrolizumab, and his disease has remained stable. Metastatic lesions are now present only in his pancreas. **Case 2.** A 75-year-old woman was suspected of having ascending colon cancer due to right lower abdominal pain. A close examination revealed multiple lesions in multiple organs, including the colon and left lung. This was considered to be multiple metastases from a malignant tumor. A computed tomography-guided lung biopsy did not lead to a definitive diagnosis, and ascending colectomy was performed to improve the abdominal pain. Pathologically, the tumor in the colon was diagnosed as spindle-shaped malignant tumor, which led to suspicion of primary lung cancer. Partial resection of the left lower lobe was performed to achieve a diagnosis and as treatment, and the tumor was diagnosed as pulmonary spindle cell carcinoma (pT2N0M1c). We selected pembrolizumab monotherapy. At present, after 29 courses of pembrolizumab, no obvious lesions can be seen radiologically. **Conclusion.** While pulmonary spindle cell carcinoma is a histological type with a poor prognosis, in some cases, pembrolizumab is effective, and a long-term survival can be achieved.

(JLCC. 2021;61:327-335)

KEY WORDS — Pulmonary spindle cell carcinoma, Immune-checkpoint inhibitor, Multimodality treatment

Corresponding author: Shigeki Suzuki.

Received January 26, 2021; accepted April 5, 2021.

要旨 — 背景. 肺紡錘細胞癌は原発性肺癌の0.2%ほどと稀で、予後不良である。肺紡錘細胞癌にペムブロリズマブを投与し、長期に奏効した症例を経験したので報告する。**症例 1.** 70歳、男性。左胸痛を契機に左S³に腫瘤を指摘された。胸壁浸潤を伴う左上葉肺癌(cT3N0M0)疑いで左上葉切除を施行し、肺紡錘細胞癌と診断された。

術後4カ月目のCTで左腋窩リンパ節、左副腎、脾臓に再発を認め、ペムブロリズマブ投与を開始した。現在ペムブロリズマブ23コース目で脾病巣のみ残存し、SDを維持している。**症例 2.** 75歳、女性。腹痛を契機に上行結腸癌が疑われ、精査で結腸、左下葉を含む悪性腫瘍の多発遠隔転移が疑われた。肺生検では診断に至らず、症状

相模原協同病院¹呼吸器外科、²呼吸器内科、³病理科。
論文責任者：鈴木繁紀。

受付日：2021年1月26日、採択日：2021年4月5日。

改善目的に上行結腸切除を先行し、紡錘形悪性腫瘍と診断された。肺原発を疑い、診断的治療目的に左下葉部分切除を施行し、肺紡錘細胞癌 (pT2N0M1c) と診断された。ペムブロリズマブ投与を開始し、現在 29 コース目で画像的に同定可能な病巣を認めず、near CR を維持して

いる。**結論.** 肺紡錘細胞癌は予後不良であるが、ペムブロリズマブが奏効し、長期生存が得られる症例も存在する。

索引用語——肺紡錘細胞癌, 免疫チェックポイント阻害剤, 集学的治療

背景

紡錘細胞癌は、現行の肺癌取り扱い規約では肉腫様癌に分類される、紡錘形の腫瘍細胞のみからなる組織型である。¹ 紡錘細胞癌は全原発性肺癌の 0.2~0.3% と非常に稀であり、肉腫様癌の 13.3% との報告もある。² 紡錘細胞癌は予後不良な組織型として知られるが、今回、切除不能症例と術後再発症例に対してペムブロリズマブが奏効し、比較的長期の生存を得た 2 例を経験したので報告する。

症例

症例 1: 70 歳, 男性。

既往歴: 狭心症, 高血圧, 肺気腫。

家族歴: なし。

喫煙歴: 20 本/日 × 50 年間。

現病歴: 左胸痛を主訴に近医を受診し、胸部単純 X 線写真 (Figure 1A) で左上肺野の腫瘍影を指摘され、当院を紹介受診した。CT で左上葉の前胸壁に接する腫瘍を指摘され、胸壁浸潤を伴う肺癌が疑われた (Figure 1B)。診断目的に経気管支肺生検と CT ガイド下肺生検

を施行したが、確定診断には至らなかった。頭部 MRI と PET/CT (Figure 1C) では遠隔転移を認めず、左上葉肺癌 (cT3N0M0, cStage IIB) 疑いで、根治手術の方針となった。

入院時現症: 身長 169 cm, 体重 58 kg, 血圧 120/66 mmHg, 体温 36.4℃, 脈拍 49/min, SpO₂ 97% (室内気)。

入院時検査所見: 血液生化学検査では、腫瘍マーカーは CEA 6.5 ng/ml, CYFRA 2.9 ng/ml, ProGRP 25.8 pg/ml であり、軽度の CEA 上昇の他、異常を認めなかった。

胸部単純 X 線写真: 左上肺野に長径 55 mm の、胸壁との境界不明瞭な腫瘍影を認めた (Figure 1A)。

胸部 CT 写真: 肺気腫を背景に、左上葉 S³ を主座とする長径 52 mm の辺縁不整な腫瘍を認めた。腫瘍と胸壁との境界は不明瞭で、腫瘍の胸壁浸潤を疑った (Figure 1B)。

PET/CT: 左上葉 S³ 領域の腫瘍に SUVmax 21.5 の FDG 集積を認めた。リンパ節や他臓器に FDG 集積を認めなかった (Figure 1C)。

臨床経過: 左上葉肺癌 (cT3N0M0, cStage IIB) 疑いで手術の方針とし、術中迅速病理診断で肺癌と診断して、左上葉切除と胸壁合併切除を行った。病理組織学的には、

Figure 1. **A.** Chest X-ray findings. A mass adjacent to the chest wall is shown in the left upper lung field at chest X-ray (arrow). **B.** Chest CT findings. Chest CT shows an irregularly shaped mass, 47 mm in size, in the anterior segment in the left upper lobe that is suspected of being invasion to the chest wall (arrow). **C.** Positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) findings. The FDG uptake is increased in the tumor in the left upper lobe (arrow), and the maximum SUV is 21.5. There is no other lesion with an FDG uptake suggestive of metastases.

Figure 2. Histopathological findings (HE staining [A] and immunohistochemical staining [B and C]). **A.** The tumor cells are composed completely of spindle cells with marked nuclear atypia and eosinophilic cytoplasm. **B.** Positive staining of cytokeratin reveals the epithelial carcinoma differentiation of spindle elements. **C.** Vimentin shows positive tumor cells.

腫瘍細胞は cytokeratin と vimentin 陽性の紡錘形細胞のみからなり、紡錘細胞癌と診断された (Figure 2A~2C)。リンパ節転移は認めず、pT3N0M0, pStage IIB と診断された。患者希望で術後補助化学療法は行わずに経過観察としたが、術後4カ月目のCTで左腋窩リンパ節、左副腎、脾臓に再発を認めた (Figure 3A~3C)。左腋窩リンパ節生検で再発の組織学的診断を得て、肺切除検体で PD-L1 が高発現 (PD-L1 TPS 100%) していたことから、ペムブロリズマブ (200 mg/3 週間毎) による治療を開始した。投与開始11コース目のCTで左副腎腫瘍と腋窩リンパ節はほぼ消失したものの、脾腫瘍のみ増大 (Figure 3D~3F) したため、原発性脾癌の除外目的に脾生検を行い、肺癌脾転移であることを確認した。腹痛も見られたために、局所制御目的に脾病変に対して放射線治療 (66.7 Gy) を追加した。現在ペムブロリズマブ23コース目を終了して脾転移巣以外の病変を認めず、再発後の治療開始から24カ月、担癌生存を維持している。

症例2：75歳、女性。

既往歴：左乳癌 (21年前に手術)、虫垂炎。

家族歴：なし。

喫煙歴：15本/日×55年間。

現病歴：右下腹部痛を契機に、下部消化管内視鏡検査で大腸腫瘍を指摘された (Figure 4A)。胸部CTでは21年前から変化のない右肺結節の他、左下葉に長径31mm大の辺縁不整な腫瘍を認めた (Figure 4B)。全身精査で施行したPET/CTでは、左下葉、第7頸椎、腸骨、胃、小腸、上行結腸、腹壁に集積を認めた (Figure 4C)。診断目的に左下葉病変に対してCTガイド下肺生検を施行したが、確定診断には至らなかった。術前精査として上部消化管内視鏡検査も施行し、胃転移を疑う腫瘍を確認した (Figure 4D)。右下腹部痛が主訴であり、診断的治療として大腸病変の切除を先行し、病理学的に紡錘形腫瘍細胞

を認めた (Figure 5A) が、大腸癌取り扱い規約には紡錘細胞癌は存在しないことから、原発巣として肺癌が疑われ、左下葉病変の診断的切除目的に当科紹介となった。

入院時現症：身長147cm、体重45kg、血圧109/58mmHg、体温36.6℃、脈拍66/min、SpO₂ 96% (室内気)。

入院時検査所見：血液生化学検査では腫瘍マーカーはCA15-3 18.9 U/ml、CEA 4.7 ng/ml、CYFRA 2.1 ng/ml、CA125 5.8 U/ml、ProGRP 51.2 pg/ml、NSE 12.1 ng/ml と上昇を認めず、その他異常なし。

胸部CT写真：右下葉の境界明瞭な小結節と左下葉の不整形腫瘍を認めた (Figure 4B)。右下葉の小結節は、肺癌の手術を行った21年前から不変であり、良性肺結節と判断した。

PET/CT：左下葉 (SUVmax 9.81)、左腋窩、第7頸椎、腸骨、胃、小腸、上行結腸、腹壁にFDG集積を認めた (Figure 4C)。

上部消化管内視鏡検査：胃体中部大弯前壁に隆起性の病変を認めた (Figure 4D)。

下部消化管内視鏡検査：回腸末端に壊死を伴う、隆起性病変を認めた (Figure 4A)。

臨床経過：診断目的に左下葉腫瘍の部分切除を施行した。病理組織学的には cytokeratin 陽性、vimentin 陽性の紡錘形細胞のみからなり、肺紡錘細胞癌 (pT2N0M1c, pStage IVB) と診断された (Figure 5B~5C)。その後、肺組織のPD-L1が高発現 (PD-L1 TPS 90%) していたことからペムブロリズマブ (200 mg/3 週間毎) による治療を開始した。6コース目終了後に上部消化管内視鏡検査施行し、胃病変はほぼ消失していた (Figure 6A)。ペムブロリズマブ19コース目時点で、PET/CTで治療前に見られた遠隔転移巣へのFDG集積は消失していた (Figure 6B)。現在ペムブロリズマブ29コース目を終了し、画像的に同定可能な明らかな病変を認めず、診断時から24

Figure 3. CT findings of the tumor before and after treatment with pembrolizumab. Four months after surgery, recurrence occurred in the left axillary lymph node (A), left adrenal gland (B) and pancreas (C). After the administration of 11 cycles of pembrolizumab, metastatic lesions in the left axillary lymph node (D) and left adrenal gland (E) had almost disappeared, while the lesion in the pancreas (F) had grown (arrows).

カ月、担癌生存中である。

考 察

2015年版WHO組織分類において、肉腫様癌は多形癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫、肺芽腫を包括した組織型とされ、その中で、紡錘細胞癌は紡錘形腫瘍細胞のみからなる肺癌と定義されている。¹ 肺紡錘細胞癌の報告は少ないが、濱中らは肺原発の紡錘細胞癌と思われる症例報告16例をまとめ、肺紡錘細胞癌の特徴として、発症年齢は中央値60(31~74)歳で、男性の喫煙者に多

いと報告している。² 今回我々は、PubMedと医学中央雑誌で検索可能な範囲で肺紡錘細胞癌に対する治療施行例29例をまとめたが(Table 1)、年齢の中央値は65(43~78)歳で、75%が男性であった。

肉腫様癌は壊死成分が多く、針生検などの小さい検体では確定診断は難しいとされている。³ 肉腫様癌の先行文献のうち、術前に生検が行われて組織学的診断が得られた症例は、29例中10例(34.5%)であった。自験例では2例とも術前の生検では確定診断には至らず、手術切除検体で紡錘細胞癌と診断された。病理組織学的には、

Figure 4. **A.** Lower gastrointestinal endoscopy reveals a protruded tumor at the end of the ileum. Necrotic tissue exists at the top of the tumor. **B.** Chest CT shows an irregularly shaped mass in the left basal segment. **C.** Positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) findings. There are multiple lesions with an FDG uptake in the iliac bone, abdominal wall, stomach, large intestine, liver, left upper limb, and left lower lobe. **D.** Upper gastrointestinal endoscopy reveals protruded tumors at the anterior wall of the greater curvature of the middle body of the stomach.

Figure 5. Histopathological findings (HE staining [A] and immunohistochemical staining [B and C]). **A.** The tumor cells are composed almost entirely of spindle cells with marked nuclear atypia and eosinophilic cytoplasm. **B.** Positive staining of cytokeratin revealing the epithelial carcinoma differentiation of spindle elements. **C.** Vimentin shows positive tumor cells.

Figure 6. Radiological findings of the tumor after treatment with pembrolizumab. **A.** Upper gastrointestinal endoscopy reveals that the metastatic lesions in the stomach have almost disappeared. **B.** Positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) findings. The FDG uptake in multiple metastatic lesions has disappeared.

肉腫様癌は肉腫様の増殖形態を示し、免疫染色で間葉系マーカーである vimentin, S-100, α -SMA が陽性となる他, cytokeratin, EMA などによる腫瘍細胞の上皮への分化の確認が診断に有用とされる.⁴ 肉腫様癌のうち、紡錘細胞癌は腫瘍細胞が紡錘形細胞のみで構成される組織型である。自験例でも、腫瘍細胞は紡錘形細胞のみからなり、cytokeratin と vimentin が陽性であり、紡錘細胞癌として矛盾しなかった。

肉腫様癌に対する治療は非小細胞癌に準じて行われるが、手術による完全切除を行った場合でも早期再発例が見られ、2年生存率は10%程度と報告されている。⁵ 進行、再発多型癌に対するプラチナ併用化学療法では、無増悪生存期間中央値3カ月と、化学療法の有効性も示されていない。⁶ 過去の治療報告例 (Table 1) において、症例の半数は報告時点での打ち切りであるが、初回治療で手術を行った17例のカプランマイヤー法による全生存期間の中央値は18カ月であった。その中で、術式や予後の記載がある10例中5例で術後早期(術後の観察期間中央値3.5 (1~8) カ月) で再発を認めていた。⁴ 自験例1では臨床病期 IIB 期で根治切除を行ったが、術後4カ月で再発を認めた。自験例2と同様のIV期症例は9例見られ、全生存期間の中央値は16カ月であった。化学療法と免疫チェックポイント阻害剤で治療を受けたIV期症例の打ち切りまでの観察期間は、33カ月と比較的予後良好であった。

肉腫様癌では免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子の1つとされるPD-L1抗体の発現度 (TPS) が高い

症例が多いとされ、⁷ Ali らは44例の肉腫様癌のうち、84%の症例がTPS 1%以上で、うち47%がTPS 50%以上であったと報告している。⁸ 免疫チェックポイント阻害剤はKEYNOTE-024試験、⁹ CheckMate-026試験¹⁰で、切除不能・再発非小細胞肺癌に対する一次治療として、標準化学療法よりも良好な治療成績が報告されている。検索可能な範囲で、これまで肺紡錘細胞癌に対して免疫チェックポイント阻害剤を用いた報告は2例のみであるが、^{11,12} 肉腫様癌に範囲を広げて検索すると、自験例2例も含めて14例の免疫チェックポイント阻害剤による治療報告例 (Table 2) が見られた。14例全てでPD-L1 TPSは50%以上であり、いずれも免疫チェックポイント阻害剤の効果判定はPR以上であり、13例は報告時点で生存中 (打ち切り) であった。予後不明の1例を除き、免疫チェックポイント阻害剤単剤による治療を受けた7例の打ち切りまでの観察期間の中央値は15.5 (4~17) カ月であり、うち3例でCRが得られていた。免疫チェックポイント阻害剤と抗癌剤併用例は2例見られ、それぞれの打ち切りまでの観察期間は29, 31 カ月であった。原発巣の切除が行われた症例は自験例も含めて4例見られ、報告時点で全例生存中であり、打ち切りまでの観察期間の中央値は28 (24~53) カ月であった。一方、原発巣非切除症例もその9例は打ち切りであるため、切除の有無による生存期間の比較は困難であり、現時点で免疫チェックポイント阻害剤治療における原発巣切除の付加価値は不明である。

肉腫様癌ではこれまで放射線治療は奏効しがたいと言

Table 1. Summary of the Previous Reported Treatments and Outcomes of Pulmonary Spindle Cell Carcinoma

No.	First author (year)	Age (years)	Sex	TNM (Stage*)	Treatments		PFI (m)	Survival time (m)	Out- come
					Local therapy (detail)	Systemic therapy (regimens)			
1	Rossi (2003)	57	M	T1bNXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	>40	Alive
2		62	M	T3NXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	32	Dead
3		70	M	T3NXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	53	Dead
4		74	M	T3NXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	18	Dead
5		73	M	T1bNXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	>19	Alive
6		54	M	T1bNXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	>22	Alive
7		64	M	T1cNXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	13	Dead
8		57	M	T2bNXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	>10	Alive
9		48	M	T3NXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	8	Dead
10		45	M	T3NXMX (NA)	Surgery (pneumonectomy or lobectomy)	NA	NA	>11	Alive
11	Hamanaka (2005)	68	M	T3N0M0 (IIB)	Surgery (lobectomy with chest wall resection) and radiotherapy (NA)	Chemotherapy (S-1 + PSK)	2	6	Dead
12	Tamura (2007)	70	M	T2aN0M0 (IB)	Surgery (lobectomy)	None	1	5	Dead
13	Tounai (2009)	53	M	T3N1M1 (IV)	None	Chemotherapy (CBDCA + PTX)	1.5	2	Dead
14	Misumida (2009)	59	F	T4N3M1 (IV)	Radiotherapy (lung, 2 Gy)	Chemotherapy (CBDCA + PTX)	3	6	Dead
15	Sugawara (2010)	70	M	T4N2M1 (IV)	Radiotherapy (thoracic vertebra and rib, 30 Gy)	Chemotherapy (CBDCA + VNR)	2	5	Dead
16	Terada (2010)	53	M	T2bN0M0 (IIA)	None	Chemotherapy (NA)	-	>8	Alive
17		75	M	T2bNXM0 (NA)	None	Chemotherapy (NA)	NA	>25	Alive
18		70	M	T2aNXM1 (IV)	None	Chemotherapy (NA)	NA	16	Dead
19	Satoh (2011)	65	M	T4N2M0 (IIIB)	None	Chemotherapy (CDDP + VNR)	3	5	Dead
20	Morimoto (2011)	73	F	T2aN0M0 (IB)	Surgery (lobectomy)	Adjuvant chemotherapy (S-1)	-	>11	Alive
21	Kontic (2013)	43	F	T3N0M0 (IIB)	Surgery (lobectomy)	Chemotherapy (CDDP + GEM)	8	>8	Alive
22	Kida (2015)	74	M	T3N0M1a (IV)	None	Chemotherapy (CBDCA + PEM)	0.5	1	Dead
23	Yokota (2015)	78	F	T3N1M0 (IIIA)	Surgery (lobectomy)	None	3	9	Dead
24	Tsuji (2015)	65	M	T4N1M1b (IV)	None	Chemotherapy (CDDP + DTX, CBDCA + nab-PTX)	-	>9	Alive
25	Dian-JunQi (2017)	59	F	T2aN0M0 (IB)	Surgery (lobectomy) and radiotherapy (NA)	Chemotherapy (CDDP + DTX)	4	6	Dead
26	Xu Lu Lu (2018)	74	F	T1aN0M0 (IA)	Surgery (lobectomy)	None	-	>7	Alive
27	Cun-Liang Cai (2019)	72	M	T1bN1M1b (IV)	Radiotherapy (brain)	Chemotherapy (CZT + BV)	6	>18	Alive

Table 1. Summary of the Previous Reported Treatments and Outcomes of Pulmonary Spindle Cell Carcinoma (continued)

No.	First author (year)	Age (years)	Sex	TNM (Stage*)	Treatments		PFI (m)	Survival time (m)	Out- come
					Local therapy (detail)	Systemic therapy (regimens)			
28	Sukrithan (2019)	56	F	T2aNXM1 (IV)	None	Chemotherapy (CDDP + PEM), ICI (pembrolizumab)	-	>33	Alive
29	Tsurumi (2020)	76	M	T4N2M1 (IV)	None	ICI (pembrolizumab)	-	>5	Alive

BV: bevacizumab, CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin, PFI: progression free intervals, CZT: crizotinib, DTX: docetaxel, F: female, S-1: tegafur, gimeracil, oteracil potassium, GEM: gemcitabine, M: men, NA: not available, PEM: pemetrexed, PSK: krestin, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbine.

*According to the TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition.

Table 2. Summary of the Previous Reported Cases of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Treated by Immune-checkpoint Inhibitors

No.	Author (year)	Age (years)	Sex	TNM (Stage*)	Histology	Details of ICI	The other treatments			Efficacy of ICI	Survival time (m)	Outcome
							Surgery	Chemo-therapy	RT			
1	Matsumoto (2017)	51	M	T2aN2M1b (IV)	Pleomorphic	Pembrolizumab	No	None	No	PR	NA	NA
2	Ikematsu (2017)	71	M	TXNXM1b (IV)	Pleomorphic	Pembrolizumab	No	None	No	PR	>4	Alive
3	Salati (2018)	74	M	T4NXM1b (IV)	Pleomorphic	Nivolumab	Yes (lobectomy)	CBDCA + PEM, DTX	No	PR	>32	Alive
4	Tokuyasu (2019)	73	M	T4N3M1b (IV)	Pleomorphic	Pembrolizumab	No	None	No	PR	>17	Alive
5	Kotlowaska (2019)	53	M	T3N2M1 (IV)	NA	NA	Yes (lobectomy)	CBDCA + PAC	Yes (primary)	CR	>53	Alive
6		46	M	NA	Pleomorphic	Pembrolizumab	No	CDDP + ETP, GEM + DTX	Yes (brain)	PR	31	Dead (infection)
7	Sukrithan (2019)	56	F	T4N3M1b (IV)	Spindle cell	Pembrolizumab	No	CDDP + PEM	No	CR	>29	Alive
8		64	F	NA	Pleomorphic	Pembrolizumab	No	None	No	PR	>17	Alive
9		57	M	T4N2M1b (IV)	NA	Pembrolizumab	No	None	No	CR	>17	Alive
10		67	F	NA	NA	Pembrolizumab	No	None	No	PR	>14	Alive
11	Cimpeanu (2020)	69	M	T4N1M0 (IIIA)	NA	Pembrolizumab	No	None	Yes (palliative)	PR	>14	Alive
12	Tsurumi (2020)	76	M	T4N2M1 (IV)	Spindle cell	Pembrolizumab	No	None	No	PR	>5	Alive
13	Our case 1	70	M	T3N0M0 (IIB)	Spindle cell	Pembrolizumab	Yes (lobectomy)	None	Yes (pancreas)	PR	>24	Alive
14	Our case 2	75	F	T2N0M1c (IVB)	Spindle cell	Pembrolizumab	Yes (wedge resection)	None	No	PR	>24	Alive

CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin, CR: complete response, DTX: docetaxel, ETP: etoposide, F: female, GEM: gemcitabine, ICI: immune-checkpoint inhibitor, M: men, NA: not available, PEM: pemetrexed, PD: progressive disease, PR: partial response, PTX: paclitaxel, RT: radiation therapy.

*According to the TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition.

われていた。¹³ 免疫チェックポイント阻害剤に放射線治療を加えた症例は自験例も含めて4例見られ、全生存期間の中央値は31カ月であった (Table 2)。放射線治療後

の免疫チェックポイント阻害剤による治療では、アブスコパル効果¹⁴と呼ばれる効果増強作用が報告されている。放射線治療後の免疫チェックポイント阻害剤の有効

性と安全性については、Shaverdian らの報告がある。¹⁵ 彼らは非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた患者を放射線治療の既往の有無で分け、放射線治療歴のある患者は有意に無増悪生存期間（[HR] 0.56, $p=0.019$ ；中央値 4.4 カ月 vs 2.1 カ月）と全生存期間（[HR] 0.58, $p=0.026$ ；中央値 10.7 カ月 vs 5.3 カ月）が長く、また治療関連肺毒性に差はなく、安全性は許容され得ると報告している。¹⁵ 自験例 1 ではアブスコパル効果との関連は不明だが、腭転移巣のみ増大したため腭病変への放射線治療を追加し、再度免疫チェックポイント阻害剤を続け、有害事象なく SD を維持している。

結 語

肺紡錘細胞癌は予後不良な疾患であるが、免疫チェックポイント阻害剤により比較的長期生存が得られる症例も見られる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1240-1242.
2. 濱中一敏, 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 1 例. 肺癌. 2005;45:363-366.
3. 佐藤未来, 若林 修, 荒谷義和, 吉田史彰, 地主英世, 石館卓三. 胃転移を来した肺紡錘細胞癌の 1 剖検例. 肺癌. 2011;51:814-819.
4. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:311-324.
5. Mainwaring MG, Poor C, Zander DS, Harman E. Complete remission of pulmonary spindle cell carcinoma after treatment with oral germanium sesquioxide. *Chest*. 2000;117:591-593.
6. Vieira T, Girard N, Ung M, Monnet I, Cazes A, Bonnet P, et al. Efficacy of first-line chemotherapy in patients with advanced lung sarcomatoid carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1574-1577.
7. Velcheti V, Rimm DL, Schalper KA. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1). *J Thorac Oncol*. 2013;8:803-805.
8. Ali G, Bruno R, Poma AM, Affinito O, Monticelli A, Piaggi P, et al. Whole transcriptome targeted gene quantification provides new insights on pulmonary sarcomatoid carcinomas. *Sci Rep*. 2019;9:3536.
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
10. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:2415-2426.
11. Sukrithan V, Sandler J, Gucalp R, Gralla R, Halmos B. Immune checkpoint blockade is associated with durable responses in pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Clin Lung Cancer*. 2019;20:e242-e246.
12. Tsurumi K, Kawashima Y, Akahira J, Saito R, Toi Y, Nakamura A, et al. A remarkable clinical response to pembrolizumab in a rare spindle cell carcinoma of the lung. *JMA J*. 2020;3:83-86.
13. 田村光信, 岩崎輝夫, 中川勝裕, 桂 浩, 中根 茂. 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.
14. Siva S, Callahan J, MacManus MP, Martin O, Hicks RJ, Ball DL. Abscopal [corrected] effects after conventional and stereotactic lung irradiation of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:e71-e72.
15. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:895-903.