

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

川野亮二¹・日野春秋¹・星野竜広¹・田川公平¹・
横田俊也¹・池田晋悟¹・羽田圓城¹

要旨 — **目的.** 肺多形癌7例について臨床病理学的検討とともに肺切除検体を用いた抗癌剤感受性試験(HDRA: histoculture drug response assay)の検討を行い、その結果を基にドセタキセル(DTX)の抗癌剤治療による奏効例を経験したので報告する。**対象と方法.** 対象は1999年1月～2006年12月の期間に肺切除を行い、肺多形癌と診断された7例である。HDRA法は肺切除時に検体採取を行い感受性を調べた。**結果.** 多形癌患者の平均年齢は70.4歳(男性6例、女性1例)で全例喫煙者であった。平均腫瘍径は7.0cm、全例が末梢肺発生型で、pT2-5例、胸壁浸潤に伴うpT3-2例、pN0-2例、pN1-5例であった。組織学的には全例腺癌成分をもち、6例は紡錘形細胞/巨細胞成分が腫瘍領域の多くを占め、全例に脈管侵襲を伴った。予後は約2年の観察期間で他病死を除いた5例中2例が遠隔転移(腸管、脳など)および局所再発を来し、このうち1例はDTX単剤(60 mg/m², 3週毎)、2コース投与でpathological CRを得た。7例中4例に感受性試験を行い、タキサン系抗癌剤の感受性が高かった。**結論.** 肺多形癌症例は比較的類似した臨床病理学的特徴を有した。再発した1例に抗癌剤感受性試験結果に基づきDTXを使用した結果、臨床的に優れた治療効果を得ることが可能であった。(肺癌. 2008;48:106-111)

索引用語 — 多形癌, 抗癌剤感受性試験, HDRA法, 肺癌化学療法, ドセタキセル

Clinicopathological Investigation of Seven Resected Cases of Pleomorphic Carcinoma of the Lung, and the Results of Their Chemosensitivity Tests

Ryoji Kawano¹; Haruaki Hino¹; Tatsuhiro Hoshino¹; Kohei Tagawa¹;
Toshiya Yokota¹; Shingo Ikeda¹; Enjo Hata¹

ABSTRACT — **Objective.** We performed a clinicopathological analysis on 7 patients with pleomorphic carcinoma of the lung. Furthermore, we also evaluated the chemosensitivity of their tumors using a histoculture drug response assay (HDRA). **Materials and Methods.** Seven patients with pleomorphic carcinoma underwent a pulmonary lobectomy between January 1999 and December 2006. Surgical specimens were evaluated by HDRA. **Results.** The average age of the patients was 70.4 years (6 men, 1 woman), and all patients were smokers. The mean tumor diameter was 7.0 cm, and all tumors originated from the peripheral lung parenchyma, and the postoperative TN factors were as follows: T2/T3, 5/2; N0/N1, 2/5. A histopathological analysis revealed that all patients had adenocarcinoma and spindle cell/giant cell elements. In 6 of them, the proportion of spindle cells/giant cells was greater than that of adenocarcinoma in those tumors. All patients had vascular invasion. Two patients showed distant metastases to the intestinal tract and brain, etc. and locoregional recurrence during the 2-year follow up. According to the results of HDRA in 4 patients, an-

¹三井記念病院呼吸器センター外科.

別刷請求先: 川野亮二, 三井記念病院呼吸器センター外科,
〒101-8643 東京都千代田区神田和泉町1番地.

¹Surgical Department of the Respiratory Center, Mitsui Memorial Hospital, Japan.

Reprints: Ryoji Kawano, Surgical Department of the Respiratory Center, Mitsui Memorial Hospital, 1 Kandaizumicho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8643, Japan.

Received December 5, 2007; accepted February 8, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

ticancer agents of the taxan series also showed a good sensitivity for those tumors. Furthermore, single-agent chemotherapy using docetaxel (60 mg/m², 3 times weekly) showed a pathologically complete response in 1 patient with tumor recurrence. **Conclusion.** The patients with pleomorphic carcinomas all tended to have similar clinicopathological characteristics. Docetaxel was therefore suggested to show a good response against pleomorphic carcinoma of the lung based on the results of HDRA and its clinical application is thus considered to be effective. (*JJLC*. 2008;48:106-111)

KEY WORDS — Pleomorphic carcinoma, Chemosensitivity test, Histoculture drug response assay, Chemotherapy for lung cancer, Docetaxel

はじめに

肺に発生する多形癌は、1999年にWHO分類で新たなカテゴリーに分類された腫瘍であり、¹ その発生頻度は肺腫瘍の約0.3%ときわめてまれな腫瘍である。² 本腫瘍の組織像は、その診断基準を考慮すると各成分の多寡によって多彩な組織所見を示すため、生物学的特性も variety に富むことが示唆されるが未だ明らかになっていない。臨床的には、中高齢の喫煙歴をもつ男性に多く発生し、腫瘍径は大型で胸壁などへの浸潤傾向が著しく、早期に血行性転移を来しやすい特徴をもち、予後は不良とされる。^{3,4}

一方、近年、いくつかの抗癌剤感受性試験が開発され、このうち histoculture drug response assay (以下HDRA)法に基づく感受性結果は、臨床効果と良好な相関を示すことが報告されている。⁵⁻⁹ 肺多形癌が予後不良とされる原因の一つに抗癌剤に対する低感受性が臨床的に示唆されるが、本腫瘍の感受性試験のデータは未だ報告されていない。

そこで、当科で肺多形癌切除を行った7例について臨床病理学的特徴の検討を行うとともに、本腫瘍に対するHDRA法による抗癌剤感受性試験を行い、その結果を基に行った再発症例に対する抗癌剤治療の奏効例を経験したので報告する。

対象と方法

対象は1999年1月～2006年12月までの期間に当施設で経験した肺多形癌切除例の7例である。この期間の原発性肺癌切除例は834例あり、当院での肺多形癌の頻度は0.8%であった。術後観察期間は最長で約25ヵ月である。術前臨床診断は、7例中3例が経気管支鏡的に、CTガイド下生検および経皮針生検がそれぞれ2例ずつに施行された。術前に肺多形癌の疑いと診断された症例は1例(14.3%)のみで、6例は腺癌あるいは低分化癌のいずれかであった。

HDRA法は、3次元培養法を用いた抗癌剤感受性測定法である。これは、固定腫瘍から一辺が約1mmの腫瘍塊

を切り出し、ゼラチンスポンジ上で培養し薬剤との接触を行い、これにより各抗癌剤との感受性を生体内により近い状態で測定する方法である。具体的な細胞培養手順ならびに感受性判定法などは成書に譲る。検体は肺摘出後迅速に、細胞成分の多いとみなされる部分から、少なくとも小指頭大以上(0.5g以上)の組織採取を行った。その際、清潔操作で保存液(ハックス液)に入れ、24時間以内に細胞培養状態に移行した。抗癌剤の選択はPTX(パクリタキセル)、DTX(ドセタキセル)、CDDP(シスプラチン)、CBDCA(カルボプラチン)、CPT-11(イリノテカン)、GEM(ゲムシタピン)で、それぞれの接触濃度は順に40 µg/ml(以下同単位)、100、20、25、0.2、1000にされた。Cut-off値は、既報告例ならびに当院のデータを参考にして上記薬剤の順に60%、40%、50%、30%、50%、30%に設定した。⁶⁻⁹ また感受性薬剤数については、可能な限り多種薬剤の感受性を検索した。なお、患者およびその家族には、本検査の利点欠点を十分説明した上で、同意が得られた場合にのみ本検査を行った。

結果

1) 臨床病理学的因子別分類

7例の内訳はTable 1に示す。対象の平均年齢は70.4歳で、男性6例、女性1例であった。全例が喫煙者で、5例(71.4%)は重喫煙者(Brinkmann Index: 600以上)であった。原発肺葉別では、上葉例数が下葉例数よりも若干多い傾向を認め、腫瘍の平均最大径は7.0 cmと大型で、全例が末梢肺発生型であった。TNM因子別では、T3(胸壁浸潤例)を2例(28.6%)に認めた。N因子別では、7例中5例(71.4%)がpN1で、縦隔リンパ節転移の症例はなかった。M因子では同時性の副腎転移を1例に認めた。なおこの症例は、右副腎転移巣が大きく、局所進展に伴う有害事象が危惧されたため、副腎切除を肺切除に先行して行った。全例が肺切除術を受け、症例1を除く全例が完全切除例であった。手術術式は、原発巣に対して肺葉切除が6例、2葉切除が1例で、リンパ節郭清は標準的郭清以上(ND2a～ND3α)の領域が行われた。

予後は、7例中2例が術後2ヵ月までの間に他病死し、

Table 1. Patients Characteristics

Case	Age	Sex	Smoking	Location	Size (cm)	pT	pN	pM	p	preDiag	Histology	Ly/V	Prognosis
1	72	M	++	RL	8.0	2	1	1 (ADR)	1	p/d ca.	Sp>G=Ad	1/3	1.1 M dead
2*	52	M	++	RL	10.5	2	0	0	2	adca.	G>Sp>Ad	1/2	26.0 M dead (rec+)
3	84	M	++	LU	6.0	2	1	0	0	p/d ca.	Sp>G=Ad	1/1	1.4 M dead
4	82	M	++	RU	6.5	2	1	0	0	adca.	Sp>G=Ad	1/2	24.4 M alive
5	75	F	+	LL	3.8	2	1	0	1	pleo. ca.	Sp>G>Ad	2/2	23.9 M alive
6	67	M	++	RU	9.0	3	1	0	3 (CW)	adca.	Sp>G=Ad	1/1	7.1 M dead (rec+)
7	61	M	+	RU	5.3	3	0	0	3 (CW)	adca.	Ad>Sp=G	0/1	13.8 M alive

Abbreviations: ++: Brinkmann Index ≥ 600 ; +: <600; RL: right lower lobe; LU: left upper lobe; RU: right upper lobe; LL: left lower lobe; ADR: adrenal gland; CW: chest wall; preDiag: preoperative diagnosis; p/d ca.: poorly differentiated carcinoma; adca.: adenocarcinoma; pleo. ca.: pleomorphic carcinoma; Sp: spindle cell carcinoma; G: giant cell carcinoma; Ad: adenocarcinoma; Ly: invasion to lymph ducts; V: invasion to blood vessels; 1: mild; 2: moderate; 3: severe; M: months; rec+: tumor recurrence.

*: Patient with complete response by chemotherapy.

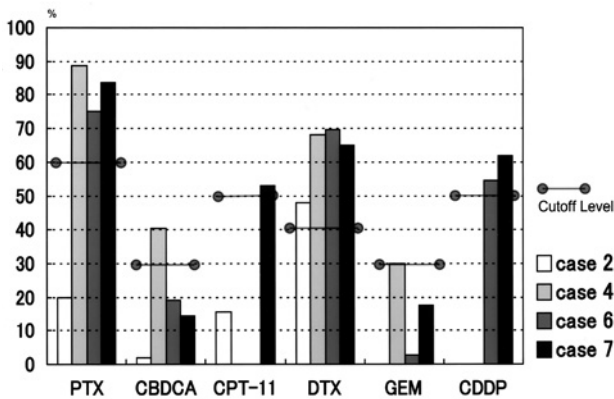


Figure 1. Chemosensitivity test using histoculture drug response assay.

残り 5 例のうち 2 例 (40.0%) が遠隔転移および局所再発を来した。この 2 例は、1 例が術後約 4 ヶ月目に局所再発および脳転移を認めたため、局所への放射線療法を行ったが効果なく、術後 7.1 ヶ月で全身転移により死亡した。もう 1 例は術後約 15 ヶ月目に小腸に初再発を来した症例で、26 ヶ月目に死亡した (後述)。

2) 肺多形癌の組織所見

7 例の腫瘍構成成分は、非小細胞肺癌成分が全て腺癌で、非小細胞肺癌成分以外の成分は全て紡錘形細胞と巨細胞の両者が増殖する症例であった。腫瘍に占める組織成分は、紡錘形細胞成分が 7 例中 5 例 (71.4%) と最も多くを占めた。リンパ管ないし血管内への侵襲は全例に認められ、リンパ管侵襲よりも血管内侵襲がより傾向に

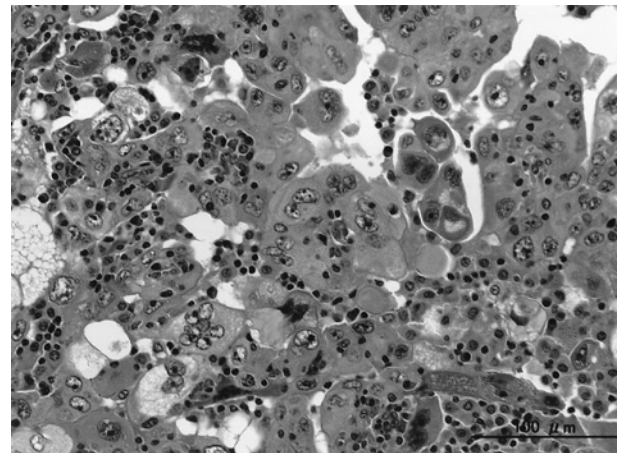


Figure 2. Histological findings of tumor of patient 2. Tumor is consisted of the cells with marked nuclear atypia and polymorphism. Many multinuclear giant cells were seen.

あった。また、腫瘍の壊死巣は全例で確認された。

3) 抗癌剤感受性試験 (HDRA 法) 結果

HDRA 法は 7 例中 4 例 (57.1%) に可能であった。それらの感受性試験結果を Figure 1 に示す。4 例の各薬剤の抑制率の平均値は PTX-66.9%, DTX-62.6%, CBDCA-19.1%, CDDP-58.2%, CPT-11-34.3%, GEM-12.5% で、cut-off 値を越える陽性症例の割合は PTX-75.0%, DTX-100%, CBDCA-25.0%, CDDP-100%, CPT-11-50.0%, GEM-0% であった。

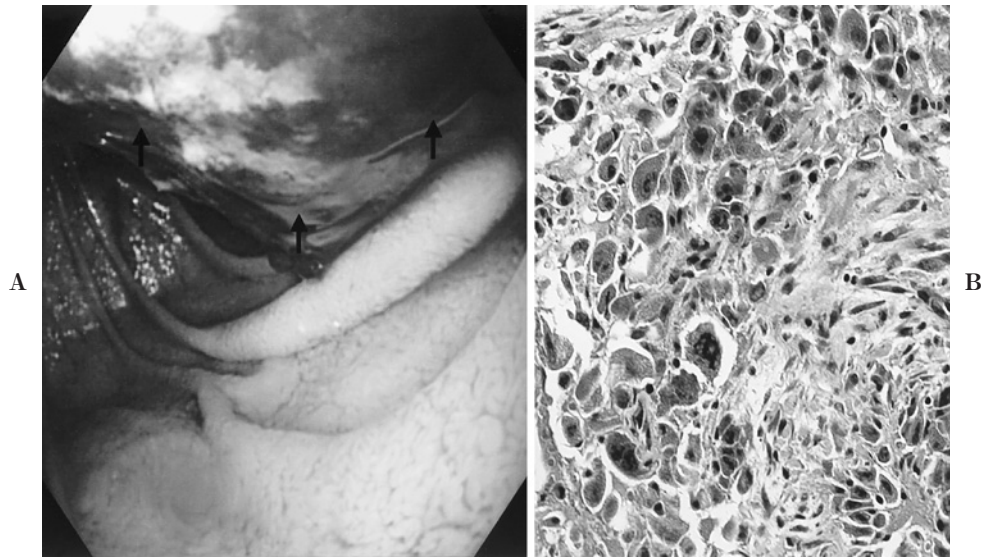


Figure 3. **A:** Endoscopic finding of descending portion of duodenum. The mass pointed by arrows was revealed. **B:** The pathological finding of this lesion was consistent with that of pleomorphic carcinoma of the lung.

4) 症例 2 の呈示

右肺下葉の肺多形癌 (Figure 2) に対し右下葉切除後、約 1 年 3 ヶ月目に小腸転移に伴う消化管出血が出現したため小腸部分切除を受けた。さらにその 10 ヶ月後、再び消化管出血に伴うつよい貧血 (ヘモグロビン: 5.3 g/dl) を来したため精査を受け、約 5 cm 大の十二指腸下行脚部への転移巣 (Figure 3A, 3B) およびほぼ同様な大きさの肩甲骨部軟部組織の転移巣も指摘された。以上から本例は全身化学療法の適応と判断され、抗癌剤感受性試験結果から DTX (60 mg/m²) 単剤投与を 3 週間隔で 2 コース行った。投与期間中に抗癌剤による大きな副作用はなく完遂された。本治療によって十二指腸からの出血は完全に止血され、貧血も正常化した。肩甲骨部の腫瘍の大きさは変化がみられなかった。患者は全身状態良好で第 45 病日に退院となった。しかしながら、自宅療養中に肺炎を来したため再入院となり、治療の甲斐なく肺癌術後 26 ヶ月目に MRSA 肺炎による呼吸不全にて死亡した。剖検が行われ、本症例の転移巣の所見は、十二指腸への転移と診断された部位は肉眼的に正常化しており、組織学的にも腫瘍は消失していた (Figure 4A, 4B, 4C)。また軟部組織転移部は腫瘍壊死による液状化を生じ、同部も腫瘍細胞が消失していた (Figure 4D)。その他腫瘍の転移痕跡部を左肺、腰椎に認めたが、いずれの部位も上記と同様の所見で臨床的には pathological CR (complete response) の状態であった。なお、肺内には抗癌剤投与に伴う間質性肺炎の所見はなかった。

考 察

WHO 分類における肺多形癌の組織学的診断は、紡錘形細胞あるいは巨細胞成分を含む非小細胞肺癌あるいは紡錘形細胞と巨細胞成分の両者の成分のみからなる非小細胞肺癌とされ、紡錘形細胞あるいは巨細胞が腫瘍全体の少なくとも 10% 以上を占める必要があると定義されている。¹ 紡錘形細胞あるいは巨細胞が単独で増殖する腫瘍はきわめてまれであり、本腫瘍とは別個に取り扱われている。

肺多形癌を構成する組織成分の組み合わせを考慮すると多くのパターンが存在し得る。これには組織成分の組み合わせの場合とそれら成分の腫瘍に占める割合の場合とがある。多形癌の組織構成成分については、報告者により様々で一定しないが、文献的には紡錘形細胞と巨細胞の両者の成分を同一腫瘍内にもつ症例が 40~70% と多く、非小細胞肺癌成分としては腺癌が約半数を占める結果であった。また、非小細胞肺癌成分と紡錘形細胞成分/巨細胞成分の腫瘍に占める割合はほぼ同等であった。^{2,4,10} 本症例では全例が紡錘形細胞成分/巨細胞成分および腺癌成分を有し、紡錘形細胞成分/巨細胞成分は非小細胞肺癌成分よりも多い症例が 85.7% を占め、類似する組織像を示し、それに伴って臨床的特徴も比較的共同する点が多かった。このような肺多形癌の組織像に対応する臨床的特徴を検討した報告はないが、分子生物学的には各組織成分の遺伝子異常の違いに着目し、非小細胞肺癌成分の肉腫様形態への変化および悪性度の獲得に、

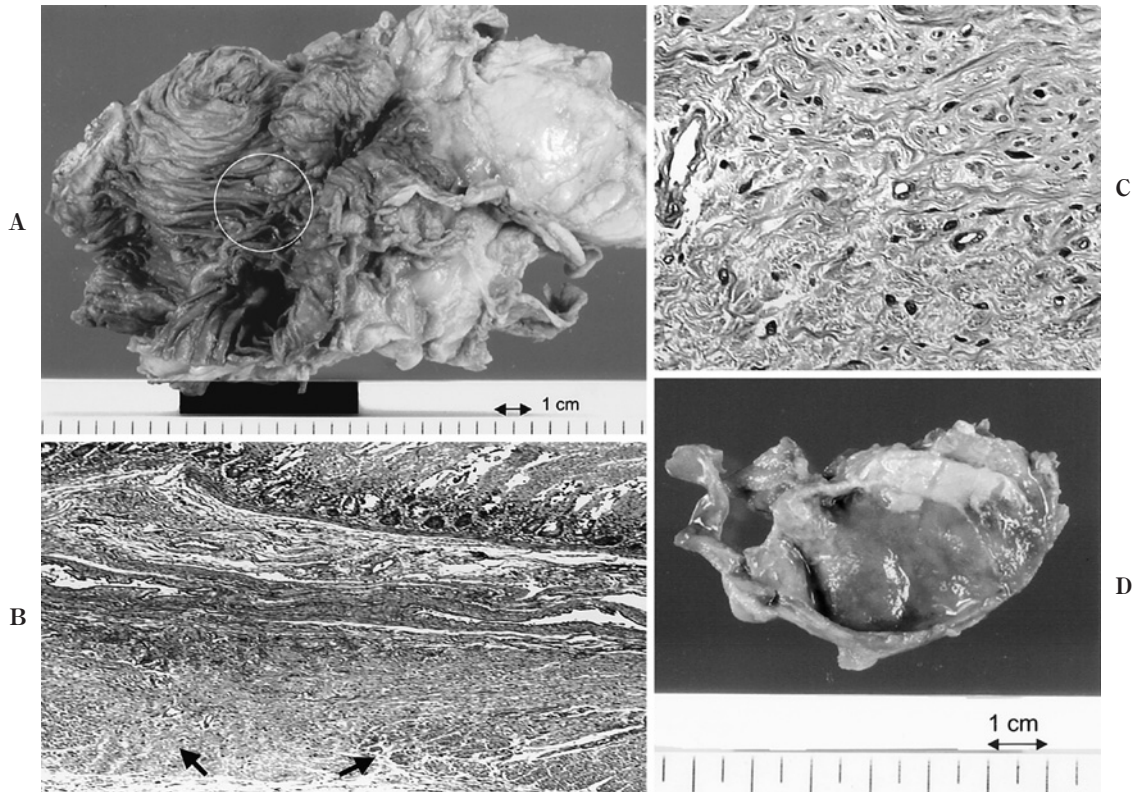


Figure 4. **A:** Autopsy finding of duodenum. The region of the tumor in encircled area disappeared macroscopically. **B:** Microscopical finding with lower magnification showed that muscle layer of duodenum pointed by arrows was disrupted. This region is assumed to produce scarring of tumor due to chemotherapy (H&E stain, $\times 4$). **C:** No tumor cells were identified in the scarring tissue regardless of detailed microscopical examination (H&E stain, $\times 20$). **D:** Cystic degeneration of tumor in soft tissue was seen. Liquefaction necrosis was formed by the degeneration of tumor metastasis. No tumor cells were identified in the wall and the contents of metastatic region.

こうした遺伝子異常との関連性を示唆する報告はある.¹¹

肺多形癌の診断は、その診断基準を考慮すると切除後に確定されるが、ときに術前の細胞組織診断で推定可能な場合がある。すなわち、異型性や多形性のつよい多核巨細胞や紡錘形細胞が得られている場合には、肺多形癌を疑う所見となり得る。肺多形癌の術前細胞組織所見を retrospective にみると肺多形癌に特徴的な所見が得られていることがあり、本腫瘍が疑われる場合には、予めその臨床情報を病理側に提供しておくことが診断率向上に役立つと考えられる。¹²

肺多形癌の治療は、外科治療、化学療法、放射線治療などが集学的に行われることが多い。本腫瘍に対する外科治療は術後早期に血行性転移で再発してくることが多い点を考慮すると、その適応には慎重にならざるを得ないが、多形癌の術前推定診断がかなり難しくその大半は術後に判明すること、他に有効といえる治療法がない現

状では、通常の非小細胞肺癌の手術適応基準に従うのが妥当と考える。また、本腫瘍が血行性転移を来しやすい特徴をもつことは化学療法が重要な役割を担うと考えられるが、上記のごとく有効であった報告例はきわめて少数である。本腫瘍の切除不能例あるいは再発例に対しファーストラインで使用された抗癌剤は、現在までに2剤併用療法でVNR(ビノレルビン)+CDDP, PTX+CDDP, CPT-11+CDDP, GEM+CDDP, GEM+VNR, VNR+CDDPが、3剤併用療法ではVNR+GEM+CDDPなどが報告されているが、臨床的に奏効した抗癌剤はVNR+CDDPのみであり、PTX+CDDP使用例がstable diseaseであった程度である。¹³⁻¹⁷ 一方、われわれが今回経験した肺多形癌再発例の1例では、DTX単剤投与が非常に有効であった。文献的には、本薬剤をファーストラインで使用した報告はなく、その効果は不明であるが、数例のセカンドライン使用例では全て無効であった。このDTXの臨床効果は、*in vitro*でのHDRA法の結

果と一致した。本感受性試験は、1)生体内での腫瘍環境に近い3次元構造の状態下での判定が可能である、2)手法が簡便で腫瘍の培養成功率が高く臨床データの蓄積があるなどの特徴をもつが、一方、3)検体量を比較的多く必要とする、4)腫瘍のheterogeneityがつかい場合には判定の信頼度が下がる、といった不利な面もある。^{6,9} 最近、Yoshimasuらにより原発性肺癌359例に対して行ったHDRA法を用いた抗癌剤感受性試験の結果が示された。この方法に基づいて臨床的に抗癌剤治療を行った場合、感受性試験の陽性および陰性適中率はそれぞれ73.2%、100%、正診率が83.0%と高い臨床効果との相関を示し、本検査の有用性が示された。⁷ 肺多形癌に対する感受性試験結果の報告はこれまでに認めないが、自験例ではこの*in vitro*での感受性試験結果に基づいてDTXを使用し、臨床的にも優れた治療効果を得ることができた。しかしながら、臨床使用できたのはこの1例のみであり、組織構成成分の違いによっては異なる治療結果を示す可能性が十分に考えられる。したがって今後は肺多形癌に対する感受性試験の結果を蓄積するとともに、本系統の抗癌剤の臨床使用例を増やしてその有用性を多角的に検証する必要がある。

まとめ

当科で経験した肺多形癌切除7例の臨床病理学的検討を行った。症例の臨床病理学的所見は各自類似した特徴を有した。本腫瘍に対する抗癌剤感受性試験(HDRA法)結果から、タキサン系抗癌剤が有効である可能性が示唆され、1再発例にドセタキセルの単剤投与が有効であった。臨床的に本腫瘍が予後不良で効果的な治療法を認めない現状では、本検討結果に基づいた薬剤選択も一考すべきと考える。

REFERENCES

- Histological typing of lung and pleural tumors. *World Health Organization international classification of tumors*. 3rd ed. New York: Springer; 1999.
- 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.
- Venissac N, Pop D, Lassalle S, Berthier F, Hofman P, Mouroux J. Sarcomatoid lung cancer (spindle/giant cells): an aggressive disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:619-623.
- Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, Furia S, Giuliani L, Conforti S, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1742-1747.
- Kawamura M, Gika M, Abiko T, Inoue Y, Oyama T, Izumi Y, et al. Clinical evaluation of chemosensitivity testing for patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) using collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test (CD-DST). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59:507-513.
- 吉増達也, 尾浦正二, 前部屋進自, 谷野裕一, 別所俊哉, 有本潤司, 他. 非小細胞肺癌における組織培養法抗癌剤感受性試験の成績. 癌と化学療法. 2000;27:717-722.
- Yoshimasu T, Oura S, Hirai I, Tamaki T, Kokawa Y, Hata K, et al. Data acquisition for the histoculture drug response assay in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:303-308.
- Kubota T, Sasano N, Abe O, Nakao I, Kawamura E, Saito T, et al. Potential of the histoculture drug-response assay to contribute to cancer patient survival. *Clin Cancer Res*. 1995;1:1537-1543.
- 吉増達也, 尾浦正二, 平井一成, 粉川庸三, 畑和仁, 川後光正, 他. 組織培養法抗癌剤感受性試験における Gemcitabine, Docetaxel, Paclitaxel の Cut-off 値の設定—非小細胞肺癌における検討—. 癌と化学療法. 2005;32:1013-1016.
- Pelosi G, Fraggetta F, Nappi O, Pastorino U, Maisonneuve P, Pasini F, et al. Pleomorphic carcinomas of the lung show a selective distribution of gene products involved in cell differentiation, cell cycle control, tumor growth, and tumor cell motility: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 31 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1203-1215.
- Kawano R, Takeshima Y, Inai K. Alteration of the p53 gene of lung carcinomas with sarcomatous transformation (spindle cell carcinoma): analysis of four cases. *Pathol Int*. 1996;46:38-45.
- 寺内利恵, 竹内美千穂, 朝倉善史, 中野万里子, 佐藤勝明, 佐川元保, 他. 肺多形癌の2例. 日臨細胞誌. 2007;46:227-231.
- 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.
- 鍋木大輔, 富澤由雄, 佐藤賢, 後藤耕作, 青木遙, 山下均, 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. 日胸. 2005;64:173-178.
- 明田晶子, 山田玄, 明田克之, 大西哲郎, 高橋葉子, 工藤和実, 他. 若年男性に発症し急速に進行した肺原発多形癌の2例. 日呼吸会誌. 2004;42:164-169.
- 懸川誠一, 川島修, 菅野雅之, 永島宗晃, 森下靖雄. 肺原発多形癌の臨床病理. 胸部外科. 2006;59:110-113.
- 荒牧竜太郎, 久良木隆繁, 白石素公, 白日高歩, 鍋島一樹, 渡辺憲太郎. 多形癌の3例. 肺癌. 2007;47:59-64.