

## 上皮成分が高悪性度胎児肺型腺癌 (H-FLAC) であった 巨大肺癌肉腫の 1 治験例

神田裕史<sup>1</sup>・岡村光英<sup>2</sup>・良河光一<sup>3</sup>

**要旨** — **背景.** 肺癌肉腫は非常に稀な肺悪性腫瘍である。その術前診断は困難で、確立された化学療法もない。**症例.** 69 歳男性。労作時呼吸困難で近医受診し、左気胸、胸水貯留の診断で胸腔ドレナージを受けるも、胸部 CT スキャンにて巨大な腫瘍像を認めたため、当院転院となる。FDG-PET にて高集積を示した。経皮的針生検では確定診断を得られず、腫瘍が急速に増大したため、救命目的で手術を施行した。術後病理診断にて、肺癌肉腫と診断され、その上皮成分は高悪性度胎児肺型腺癌 (H-FLAC) であった。一旦は退院するも、術後第 81 病日に残存腫瘍増大にて死亡した。**結論.** 本邦において、本症例と同様の症例報告はない。また、術後の病理診断の際、高悪性度胎児肺型腺癌の確定診断に  $\beta$ -catenin による免疫染色が有用であった。本症の術前診断は困難で、予後は悪く、診断法の検討と化学療法の確立が必要である。(肺癌. 2008;48:709-714)

**索引用語** — 肺癌肉腫, 高悪性度胎児肺型腺癌 (H-FLAC), 外科的手術,  $\beta$ -catenin

## A Case of Giant Pulmonary Carcinosarcoma with the Epithelial Component of High-grade Adenocarcinoma of Fetal Lung Type (H-FLAC)

Hirofumi Kanda<sup>1</sup>; Terue Okamura<sup>2</sup>; Koichi Yoshikawa<sup>3</sup>

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary carcinosarcoma is an extremely rare subtype of malignant lung tumors. Preoperative diagnosis is very difficult, and there is no established method of treatment. **Case.** A 69-year-old man developed exertional dyspnea and visited a local physician. Left pneumothorax and pleural effusion were identified, and pleural drainage was performed. Afterwards, a CT scan revealed a tumor. The man was then transferred to our hospital. The CT showed a large tumor in the left side of the thoracic cavity. An 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scan showed an extremely high SUV. A percutaneous needle biopsy did not obtain a definitive diagnosis. However, because the tumor was growing rapidly, we performed emergency surgery to try to save the man's life. A postoperative pathologic diagnosis identified the disease as pulmonary carcinosarcoma with the epithelial component of high-grade adenocarcinoma of fetal lung type (H-FLAC). The patient was released from the hospital but died 81 days later from residual tumor growth. **Conclusion.** In Japan, there have been no case reports of this disease in the medical literature. Preoperative diagnosis is very difficult, and immunostaining for beta-catenin is very useful to diagnose H-FLAC. Since the prognosis of this disease is invariably bad, it is essential to develop effective preoperative diagnostic and treatment methods. (*JJLC*. 2008;48:709-714)

大阪府済生会中津病院 <sup>1</sup>呼吸器外科, <sup>2</sup>PET センター; <sup>3</sup>住友病院呼吸器外科。

別刷請求先: 神田裕史, 大阪府済生会中津病院呼吸器外科, 〒530-0012 大阪市北区芝田 2-10-39.

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>PET Center, Saiseikai Nakatsu Hospital, Japan; <sup>3</sup>Department of General Thoracic Sur-

gery, Sumitomo Hospital, Japan.

Reprints: Hirofumi Kanda, Department of Thoracic Surgery, Saiseikai Nakatsu Hospital, 2-10-39 Shibata, Kita-ku, Osaka 530-0012, Japan.

Received March 3, 2008; accepted August 11, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

**KEY WORDS**— Pulmonary carcinosarcoma, High-grade adenocarcinoma of fetal lung type (H-FLAC), Surgical treatment, Beta-catenin

## はじめに

肺癌肉腫 (carcinosarcoma) は非常に珍しい肺悪性腫瘍であり、その上皮成分がいわゆる高悪性度胎児肺型腺癌 (high-grade adenocarcinoma of fetal lung type: H-FLAC) であったことを言及した症例報告は非常に稀である。また、その予後は非常に悪く、手術以外に確立された治療法もない。今回著者らは、肺外性に発育した上皮成分が H-FLAC であった巨大肺癌肉腫の 1 例を経験し、一時的な救命のため腫瘍ならびに左肺全摘術を行った症例を経験したので、若干の文献的検索を含め報告する。

## 症 例

69 歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：2007 年 4 月下旬、労作時呼吸困難のため近医受診。左気胸ならびに胸水貯留の診断にて、胸腔ドレナージを受ける。胸部 CT スキャンにて左胸腔内に巨大腫瘍影を認め、当院に精査加療目的にて紹介、転院となる。

喫煙歴：20 本×50 年。

既往歴：40 年前虫垂炎にて手術。石綿曝露歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現症：身長 170 cm、体重 62 kg、血圧 142/78 mmHg、

脈拍 72/分、整。呼吸音は左側にて減弱。

入院時検査所見：赤血球数  $414 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 12.8 g/dl と軽度貧血を認めた。白血球数は  $6400/\mu\text{l}$  と正常であったが、CRP は 13.54 mg/dl と異常高値を示した。腫瘍マーカーでは、CEA、AFP、SLX などは陰性であったが HCG- $\beta$  は 62.9 pg/ml/Cre と軽度高値を示した。経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) は 95% であった。

前医初診時の胸部単純 X 線写真像では、左気胸があり、大きな腫瘍影と液面形成を認め (Figure 1)、胸部 CT スキャンでは左胸腔に大きな腫瘍の存在が確認された (Figure 2)。

当院転院時の胸部単純 X 線写真では、左胸腔をほぼ占める巨大腫瘍影を認め、3 本の胸腔ドレーンが留置されていた。

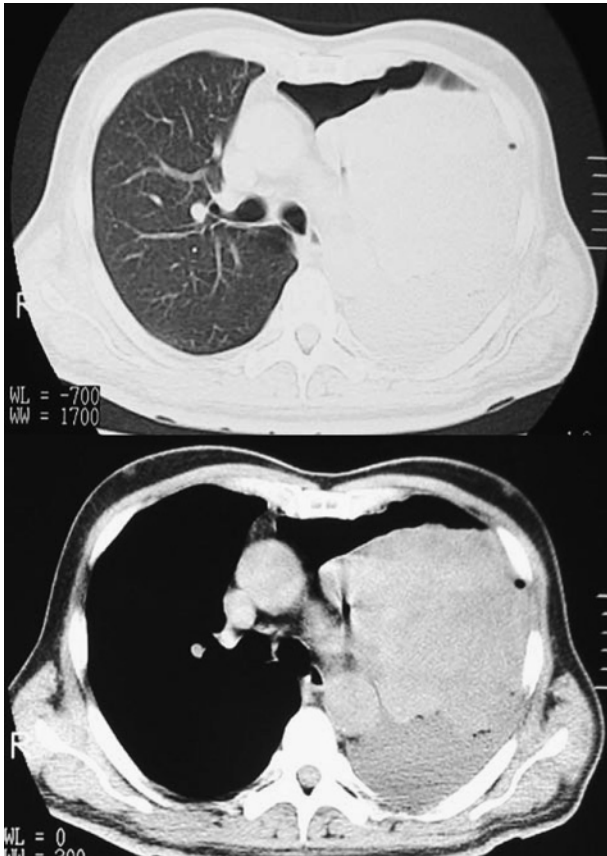
胸部 CT スキャンでは、左胸腔に縦隔を右方へ圧迫する巨大な腫瘍が存在し、不均一に造影されていた (Figure 3)。また、横隔面付近には液体の貯留も認めた。

脳 MRI では特に異常は認めなかった。

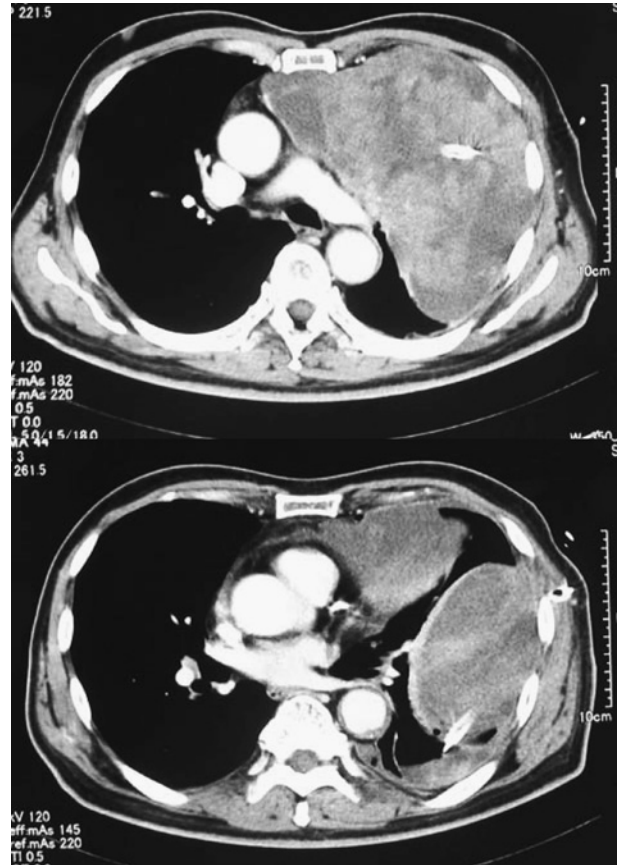
18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) では左胸腔を大きく占拠する腫瘍に一致して、FDG の異常高集積を不均一に認め、standardized uptake value (SUV) が 12.2 と非常に高値を示した。また、胸部以外には異常集積は認められなかった (Figure 4)。



**Figure 1.** Chest X-ray film taken in April 2007 showing left pneumothorax and pleural effusion.



**Figure 2.** Chest CT in April 2007 revealed left pneumothorax, pleural effusion, and large tumor in the left thoracic cavity.



**Figure 3.** Chest enhanced CT in May 2007 showing irregularly enhanced tumor and left lung compressed by the large tumor.

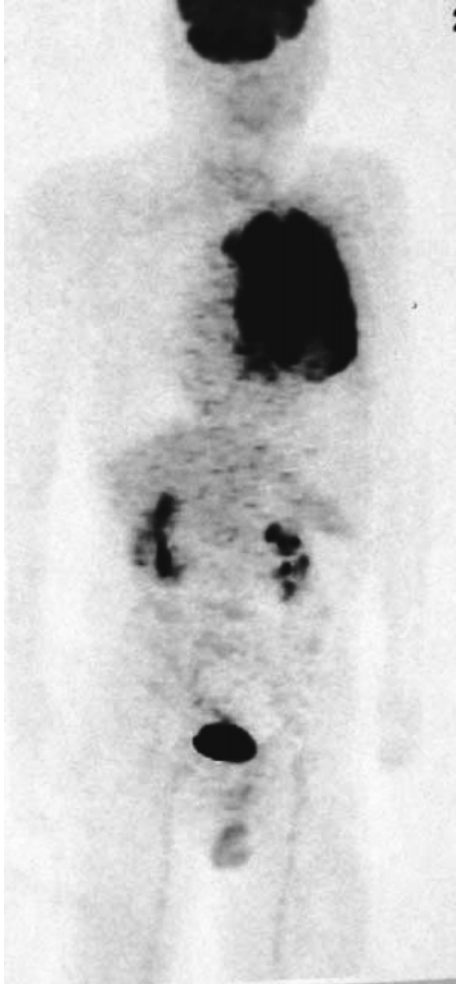
## 入院経過

入院時、ドレーンよりの排液は少なく、3本のうち2本を抜去し、新たに1本挿入したところ、約1100 mlの茶褐色透明な漿液が流出し、結果、一時的に部分的な肺の拡張を認めた。胸水の細胞診では悪性細胞は認められなかった。前胸壁より経皮的にエコー下生検を行った。結果は、malignant non-epithelial tumorで、中皮腫の肉腫型の可能性も示唆されたが、確定診断は得られなかった。

根治的な手術は不能と考えたが、確定診断が得られない以上、化学療法を選択もできず経過を見ていたが、酸素4 l/分吸入下にてSpO<sub>2</sub>が95%と徐々に呼吸状態が悪化し、歩行も困難となった。胸部単純X線写真では、左胸腔を占める腫瘍が気管及び心臓を右方に圧迫していた (Figure 5)。6月になり胸部CTスキャンを再検したところ、前回のCTスキャン (Figure 3)に比し、腫瘍は明らかにさらに巨大化し、縦隔は右方に偏位していた (Figure 6)。腫瘍の増大速度が極めて速く、このままでは短期間で絶命することが予想された。本人、家族が、も

う一度退院し、自宅での生活を希望されたため、救命のため手術を施行することとした。

手術：6月に全身麻酔及び硬膜外麻酔下に仰臥位にて手術を開始した。左胸膜肺全摘術を行うべく、胸骨正中切開ならびに胸骨を横切断し、左第4肋間前方開胸 (T字型開胸)にて縦隔、左胸腔に達した。腫瘍は左上葉から発生し、肺外性に左胸腔内及び縦隔内に増殖し、さらに播種による拡がりも認められ、左胸腔を充満していた。縦隔を右方に圧迫していたが、壁側胸膜を越えての浸潤はないと考えられた。腫瘍は黄白色で、非常に柔らかく、把持すると容易にくずれ、手術操作に難渋し、胸膜肺全摘除術を断念せざるを得なかった。次善の策として可及的に腫瘍を左肺上、下葉とともに切除することとした。できるだけ限り胸膜外剝離を行い腫瘍を切除したが、下行大動脈、横隔膜への強い癒着を認め、一部残存する形で手術を終えた。手術時間は5時間1分で、術中出血量5400 ml、摘出標本は20×15×10 cmで重量は2100 gであった (Figure 7)。以上より、P2 D2 Eh2 PM0 T4N0M0 Stage IIIBと診断した。



**Figure 4.** FDG-PET showing relatively intense uptake in the entire left thoracic cavity.

病理所見：細胞質の非常に乏しいクロマチン繊細な核を持った未熟な類円形から紡錘形の間葉系細胞が増殖し、一部に軟骨化生も散見された。その間葉系細胞の増殖の中に高円柱状の明るい胞体を持った細胞からなる腺管を認め、胎児肺型腺癌と考えられた。この癌細胞は免疫染色では、 $\beta$ -cateninにより膜性に染色され、高悪性度胎児肺型腺癌(H-FLAC)と判明した。上皮細胞と間葉系細胞の2種類の細胞からなる腫瘍で、上皮成分はわずかで、上皮成分のみからなる部分は見られなかった。また、上皮成分は胎児型のもののみで、通常型腺癌の像は見られなかった。軟骨肉腫と高悪性度胎児肺型腺癌による肺癌肉腫(pulmonary carcinosarcoma)と診断した(Figure 8, 9)。カルレチニン陰性、D2-40陰性、CEA陽性、EMA陽性、CK7陽性、CK20陰性、TTF-1陽性であった。

術後経過：比較的良好に経過し、リハビリテーションを行った。術後4週目の胸部CTでは、腫瘍が左胸腔で再



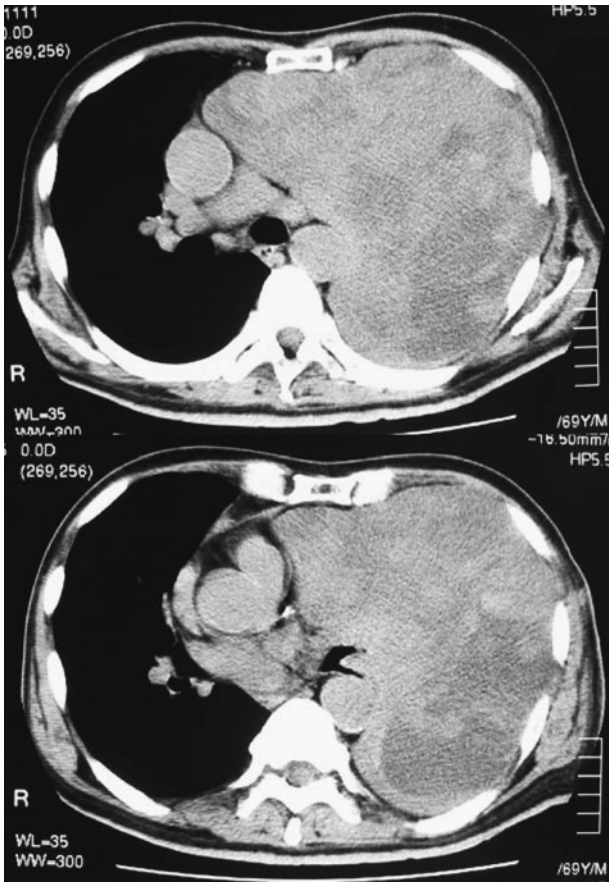
**Figure 5.** Chest X-ray film in June 2007 showing right shift of the mediastinum.

度増大していたが、7月下旬一旦退院となった。8月中旬呼吸困難増悪のため再入院し、9月初旬死亡した。

## 考 察

肺癌肉腫はその構成が上皮成分(癌腫)と非上皮成分(肉腫)からなる肺の悪性腫瘍で、その頻度は全肺悪性腫瘍の0.2~0.3%と非常に稀な腫瘍である。<sup>1</sup> Kossらの肺癌肉腫66例の検討では、<sup>2</sup> 男女差は男性が58/66(88%)と男性に多く、平均年齢は65歳(38~81歳)で、その2/3が60歳以上であったとしている。また、喫煙歴との関連も深いとされている。一方、鑑別診断において、肺癌肉腫と同様、上皮成分を含む二相性の病理像を呈するものとして肺芽腫があげられるが、Kossらは24例の二相性肺芽腫の検討で、<sup>3</sup> 男女差は男女比11対13と性差はなく、平均年齢は39歳でそのピークは40歳代であったとしている。また、諸家の症例報告では、さまざまな癌腫成分と肉腫成分の組み合わせが報告されているが、<sup>4,6</sup> WHO分類(2004年)によると、扁平上皮癌が最も多く45~70%を占め、次いで腺癌が多く20~31%で、大細胞癌が10%であるとされている。<sup>7</sup> そして、それらの20%にいわゆる高悪性度胎児肺型腺癌(H-FLAC)に組織型が似ている部分があったとしている。このH-FLACはNakataniらが提唱する胎児肺型腺癌の分類の1タイプである。<sup>8</sup> Nakataniらは胎児肺型腺癌を低悪性度型(low-grade adenocarcinoma of fetal lung type) :





**Figure 6.** Trachea and heart were shifted more to the right side by tumor compression on the chest CT in June 2007 than in May.

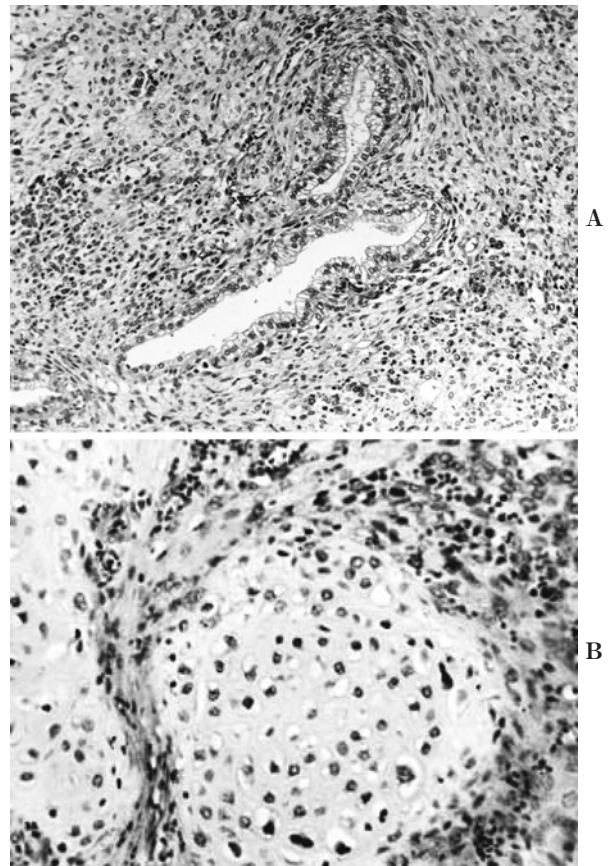
L-FLAC) と高悪性度型 (H-FLAC) に分類し、この L-FLAC は WHO 分類の高分化胎児型腺癌 (well-differentiated fetal adenocarcinoma; W DFA) にあたるとしている。そしてこの L-FLAC/W DFA の発生には  $\beta$ -catenin 遺伝子変異を含む Wnt シグナル伝達系の活性化が関与するとし、これらの鑑別には  $\beta$ -catenin の免疫染色が有用で、L-FLAC/W DFA では核・細胞質優位のパターンを示し、H-FLAC では通常型肺癌と同様、細胞膜優位のパターンを示すとしている。<sup>9,10</sup>

本症例では、術前の生検では確定診断が得られなかったが、これは本腫瘍の構成上やむを得なかったと考える。術後の病理診断では腫瘍が上皮成分と非上皮成分によりなる二相性の構成を示し、さらにその上皮成分が胎児肺型腺癌と考えられたため、同様の構成を持つ肺芽腫との鑑別が問題となったが、上皮成分が  $\beta$ -catenin 染色にて細胞膜優位に染色され、また、非上皮成分が軟骨肉腫へ分化していたため、最終的に肺癌肉腫と診断した。

また、Nakatani らは過去に肺芽腫と診断された 9 例を再検討し、うち 4 例はその上皮成分が L-FLAC/W DFA

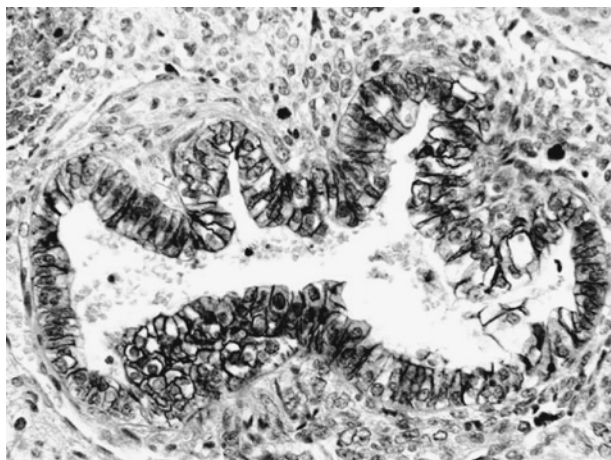


**Figure 7.** Macroscopic appearance of the resected specimen (weight: 2,100 g).



**Figure 8.** Microscopic finding shows biphasic appearance with a fetal type gland (A) and a chondrosarcoma (B) (HE  $\times 20$ ).

であり、肺芽腫であったとしているが、残り 5 例は本症例と同様、H-FLAC であり、肺癌肉腫であったとし、これらを癌肉腫の芽腫様亜型 (blastomatoid variant) としている。<sup>11</sup> これら肺癌肉腫と肺芽腫の関連性については



**Figure 9.** The epithelial component showed predominantly membranous expression with immunostaining for beta-catenin.

未だ議論のあるところではあるが、これまでに本症例の如く、肺癌肉腫の芽腫様亜型と診断された症例報告はなく、非常に稀な症例と考えられる。しかし、過去に肺芽腫と診断された症例の一部にも本症が含まれている可能性が予想され、今後のさらなる検討が必要であろうと考えられた。また、前述した如くこの芽腫様亜型であっても、H-FLACは上皮成分の一部に存在することが通常であるが、本症例では病理検査を行った部位の上皮成分がすべてH-FLACであり、こういった意味においても非常に珍しい症例であろうと思われた。

本腫瘍は増大速度が速く、治療法としては手術による完全切除以外、有効な治療法はない。ある種の化学療法が有効であったとする報告が散見されるのみで、<sup>4</sup>未だ確立されたものはない。また、予後は非常に悪く、Kossらは5年生存率を21.3%と報告し、<sup>2</sup>Davisらは術後2年生存率を10%以下と報告している。<sup>1</sup>また、腫瘍径が6 cm未満と6 cm以上では予後に差があったが、その発生部位や病期、病理学的な構成成分などでは有意差がなかったとしている。<sup>2</sup>これらのことから、現状では、早期発見の下での根治的な切除術のみが有効な治療法であろうと考えられた。本症例では、胸膜肺全摘術による完全切除を予定し、完遂し得れば長期生存も期待し得たが、術中、腫瘍の脆弱性により本術式は断念せざるを得なかった。実際には完全切除は非常に困難であることが術前より予想され、その増大速度の速さから、縦隔の圧迫により短期間で絶命することが必至であった。本人らの希望もあり手術を行い、多少の延命効果を得ることができた。一旦、退院も可能となったが、残存した腫瘍の増大も速く、術後81日で死亡した。

## 結語

今回著者らは、肺外性に急速に発育し巨大化した肺癌肉腫症例を経験した。本症例の上皮成分はH-FLACであり、癌肉腫の芽腫様亜型と診断した。救命のために手術を行い、短期間ではあるものの延命効果を得ることができた。肺癌肉腫はその病理学的な特徴から、生検だけでは確定診断に至らないことが多く、また、手術以外に有効な治療法も確立されていない。今後、診断法の検討と、有効な集学的治療法の確立が急務であろうと結論した。

## REFERENCES

1. Davis MP, Eagan RT, Weiland LH, Pairolero PC. Carcinosarcoma of the lung: Mayo Clinic experience and response to chemotherapy. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:598-603.
2. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1514-1526.
3. Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. *Cancer.* 1991;67:2368-2381.
4. 今泉和良, 溝口健二, 村手孝直, 村瀬圭吾. 肺の癌肉腫の1例. *日胸疾会誌.* 1992;30:143-147.
5. 松川 誠, 寺島秀夫, 島田友幸, 相田弘秋, 目黒 昌, 近藤克幸. 肺癌肉腫の2症例. *日胸外会誌.* 1996;44:970-977.
6. 三戸晶子, 西野亮平, 秋田 慎, 塩見桂史, 駄賀晴子, 大橋信之, 他. 肺の癌肉腫の1例と本邦報告例16例のまとめ. *日呼吸会誌.* 2004;42:749-754.
7. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology & Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours.* Lyon: IARC Press; 2004:53-62.
8. Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, Kamijo S, Nagashima Y, Shimoyama K, et al. Pulmonary adenocarcinomas of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:399-411.
9. Nakatani Y, Masudo K, Miyagi Y, Inayama Y, Kawano N, Tanaka Y, et al. Aberrant nuclear localization and gene mutation of beta-catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: up-regulation of the Wnt signaling pathway may be a common denominator for the development of tumors that form morules. *Mod Pathol.* 2002;15:617-624.
10. Sekine S, Shibata T, Matsuno Y, Maeshima A, Ishii G, Sakamoto M, et al. Beta-catenin mutations in pulmonary blastomas: association with morule formation. *J Pathol.* 2003;200:214-221.
11. Nakatani Y, Miyagi Y, Takemura T, Oka T, Yokoi T, Takagi M, et al. Aberrant nuclear/cytoplasmic localization and gene mutation of beta-catenin in classic pulmonary blastoma: beta-catenin immunostaining is useful for distinguishing between classic pulmonary blastoma and a blastomatoid variant of carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:921-927.