

## CASE REPORT

### 多彩な組織像を呈した肺癌肉腫の1例

高山裕介<sup>1</sup>・江川博彌<sup>1</sup>・中村有美<sup>1</sup>・  
菅原文博<sup>1</sup>・向田秀則<sup>2</sup>・金子真弓<sup>3</sup>

#### A Case of Pulmonary Carcinosarcoma with Multiple Carcinomatous and Sarcomatous Components

Yusuke Takayama<sup>1</sup>; Hiromi Egawa<sup>1</sup>; Yumi Nakamura<sup>1</sup>;  
Fumihiko Sugahara<sup>1</sup>; Hidenori Mukaida<sup>2</sup>; Mayumi Kaneko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>3</sup>Department of Pathology, Hiroshima City Asa Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary carcinosarcoma is an extremely rare tumor among lung cancers, having a mixture of carcinoma and sarcoma features histologically, and it is difficult to establish a correct diagnosis pre-operatively. **Case.** A 67-year-old man presented with hemoptysis and chest pain. Chest CT showed a 40-mm tumor in the apex of the right lung. Because malignancy was highly suspected, surgery was performed. The tumor had invaded the chest wall, therefore a right upper lobectomy and chest wall partial resection were performed. On histopathological examination, the tumor mainly showed features of anaplastic carcinoma, but also a small area of a squamous cell carcinoma with distinct keratinization and a large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). Moreover, small foci of chondrosarcoma were also recognized. According to these histopathological findings, this case was diagnosed as pulmonary carcinosarcoma. The postoperative stage diagnosis was pT3N0M0, stage IIB. Because the histological findings contained LCNEC, chemotherapy with cisplatin and etoposide was performed. However, we performed only 1 cycle of chemotherapy because of the development of herpes zoster. Two years postoperatively, the patient has had no recurrence. We collected and reviewed 87 cases of pulmonary carcinosarcoma reported in the Japanese literature during the past 20 years, with special consideration of their histopathological findings. **Conclusion.** We report 1 case of pulmonary carcinosarcoma with various pathological features including LCNEC, and reviewed the cases of pulmonary carcinosarcoma reported in the Japanese literature.

(JLCC. 2010;50:151-156)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Pulmonary carcinosarcoma, Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)

Reprints: Yusuke Takayama, Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Asa Hospital, 2-1-1 Kabeminami, Asakita-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 731-0293, Japan (e-mail: high\_mt14@yahoo.co.jp).

Received June 1, 2009; accepted December 18, 2009.

**要旨** — **背景.** 肺癌肉腫は組織学的に癌腫と肉腫の両成分が混在する腫瘍で、肺癌の中でもその発生頻度は非常に低く、術前の正確な診断は困難である。 **症例.** 67歳男性。血痰、胸痛で発症した。胸部CT検査にて右肺尖部に40mm大の腫瘤影を認めた。肺癌を強く疑い、手術を施行した。腫瘍は胸壁に浸潤しており、一部胸壁も合併切除した。組織学的に腫瘍の大部分は未分化癌の像を

呈していたが、一部に角化の明瞭な扁平上皮癌の像と、さらに一部に大細胞神経内分泌癌(LCNEC)の成分が混在していた。また、ごく一部には軟骨肉腫の像も認めた。以上の所見より、本例は肺癌肉腫と診断した。術後病期診断はpT3N0M0, Stage IIBであった。癌腫の部分にLCNECの混在がみられたことより、術後シスプラチンとエトポシドによる化学療法を実施したが、同治療中に

広島市立安佐市民病院<sup>1</sup>呼吸器内科、<sup>2</sup>呼吸器外科、<sup>3</sup>病理部。  
別刷請求先：高山裕介，広島市立安佐市民病院呼吸器内科，  
〒731-0293 広島県広島市安佐北区可部南2丁目1番1号(e-mail:

high\_mt14@yahoo.co.jp)。

受付日：2009年6月1日，採択日：2009年12月18日。

帯状疱疹を併発したために1コースのみとなった。現在経過観察中であるが、術後2年再発なく生存中である。本邦における過去20年間の、組織診断の明確な肺癌肉腫87例を蒐集し検討を行った。**結論**。LCNECを含む多彩

な組織像を呈した肺癌肉腫の1例を報告し、本邦で報告された肺癌肉腫症例の検討を行った。

**索引用語**——肺癌，肺癌肉腫，大細胞神経内分泌癌

## はじめに

肺癌肉腫は組織学的に癌腫と肉腫の両成分が混在する腫瘍で、肺癌の中でもその発生頻度は低く、術前の正確な診断は困難とされている。今回我々は大細胞神経内分泌癌(LCNEC)を含む多彩な組織像を呈した肺癌肉腫の1手術例を経験した。さらに我々が調べ得た組織型の記載が明確な肺癌肉腫の本邦報告例は、本例を含む自験3例を加えて87例であったので、それらの症例の検討を加えて報告する。

## 症例

症例：67歳，男性。

主訴：血痰，胸痛。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：35本/日，50年間，喫煙指数：1750。

現病歴：2006年11月初旬より血痰を認めていたが、放置していた。12月初旬になり、深呼吸時に右前胸部の疼痛が出現してきたため近医を受診し、CT検査を受けた。その結果、右肺尖部に40mm大の腫瘤影を発見され、12月下旬に当院へ紹介入院となった。

入院時身体所見：身長167cm，体重58.1kg，体温36.5℃，血圧106/54mmHg，脈拍78/分・整，表在リンパ節触知せず，心音・呼吸音異常なし，腹部・四肢に異常なし。

入院時検査所見：血液生化学検査では特に異常は認めなかった。腫瘍マーカーではNSEは13.8(正常値0~10)ng/mlと軽度上昇を認めた。なおNSE値は、手術前(2007年1月)には23.6ng/mlまで上昇していた(Table 1)。

入院時胸部X線写真(Figure 1)：右肺尖部に40mm大の腫瘤影を認めた。

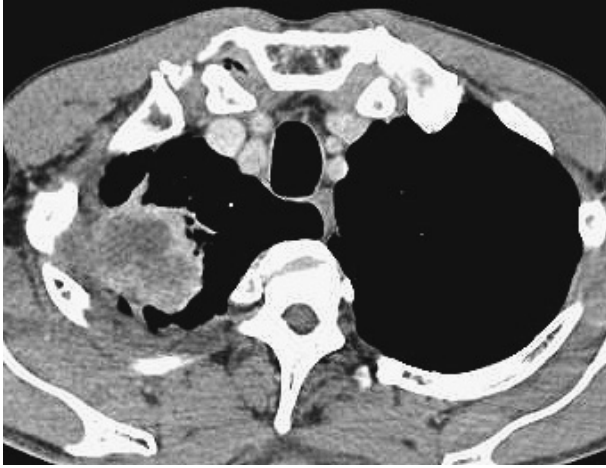
入院時胸部CT(Figure 2)：右肺尖部に40mm大の腫瘤を認めた。胸壁と接し、胸壁の脂肪織内への浸潤が疑われた。縦隔・肺門リンパ節の有意な腫大は認めなかつ

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

Hematology		Serology	
WBC	6630/ $\mu$ l	CRP	0.9 mg/dl
Neu	73%	Blood gas analysis	
Eo	1.2%	pH	7.446
Ba	0.3%	pCO <sub>2</sub>	39.8 mmHg
Mo	10.7%	pO <sub>2</sub>	98.0 mmHg
Ly	14.8%	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26.8 mmol/l
RBC	413×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	BE	2.6 mmol/l
Hb	13.7 g/dl	Coagulation	
Ht	40.9%	PT	11.9 sec
Plt	30.1×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	APTT	28.3 sec
Blood chemistry		Tumor markers	
TP	6.8 g/dl	CEA	4.8 ng/ml
Alb	3.6 g/dl	SCC	0.8 ng/ml
GOT	28 U/l	NSE	13.8 ng/ml
GPT	14 U/l	CYFRA	2.0 ng/ml
LDH	227 U/l	ProGRP	13.2 pg/ml
$\gamma$ -GTP	33 U/l		
T-Bil	0.5 mg/dl		
BUN	17.0 mg/dl		
Cre	0.7 mg/dl		
Na	139 mEq/l		
K	4.3 mEq/l		
Cl	102 mEq/l		



**Figure 1.** Chest radiography shows a mass in the apex of the right lung.



**Figure 2.** Chest CT shows a 40-mm tumor in the apex of the right lung. The mass seems to show chest wall invasion.

た。

骨シンチグラム：骨転移を疑う異常集積は認めなかった。

Ga シンチグラム：右肺上葉の腫瘤に一致して集積像を認めた。その他の部位への集積は明らかでなかった。

気管支鏡検査：可視範囲に異常所見は認めなかった。病巣擦過、洗浄細胞診では class II と悪性所見は得られなかった。

入院後経過：画像上悪性疾患が強く疑われ CT ガイド下生検を計画したが、ご本人が手術を受けることを希望されたため、外科紹介となった。

術前診断：肺癌の疑い、cT3N0M0, cStage IIB.

手術所見：肺尖部に腫瘤を認めたが、腫瘤は胸壁に浸潤し不動であった。針生検を施行し、迅速病理に提出したところ、低分化な悪性腫瘍が疑われるとの診断であった。右上葉と、浸潤していた壁側胸膜を合併切除し、リンパ節郭清 (ND2a) を行った。さらにその周囲の壁側胸膜を追加切除し迅速病理に提出したところ浸潤なしとの報告であった。

摘出標本肉眼所見 (Figure 3)：灰白色充実性、多分葉状の腫瘤を認めた。内部には広範に出血・壊死を伴っており、一部胸壁への浸潤を認めた。腫瘤周囲には閉塞性肺炎像がみられた。

病理組織所見 (Figure 4, 5)：腫瘍の大部分は未分化癌の像であり、中心部は広範な凝固壊死を呈し、辺縁部には大部分で分化傾向の乏しい上皮性の腫瘍組織 (Figure 4A) を認めた。その一部には、癌真珠の形成を伴う分化型扁平上皮癌病巣 (Figure 4B) や軟骨基質を伴う結節状の異型軟骨細胞増殖からなる軟骨肉腫病巣 (Figure 4C) を認めた。広範な凝固壊死を伴う未分化癌領域の一部では、大型の類円形～棍棒状の核と中等量の胞体をも



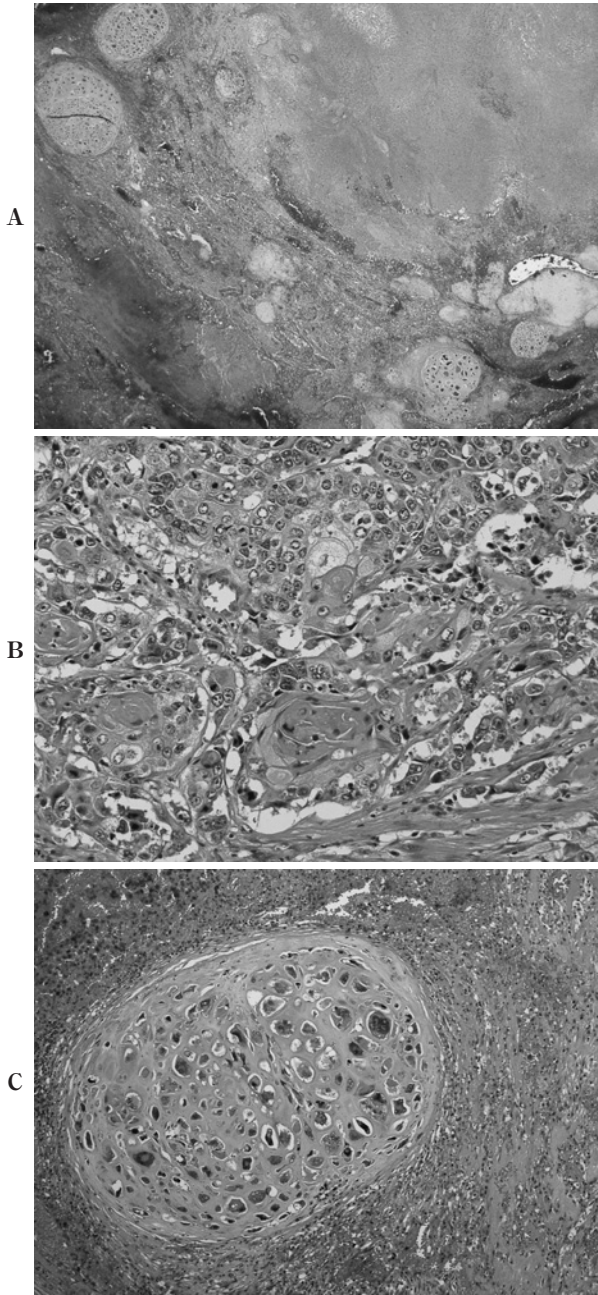
**Figure 3.** Gross appearance of the right upper lung. The tumor was solid, with a gray-whitish nodule containing central necrotic and hemorrhagic areas.

つ異型上皮が充実性胞巣状に増殖し (Figure 5A)、核のモザイク状配列や、不明瞭なロゼット様構造、胞巣辺縁には核の柵状配列を認め、神経内分泌分化を示唆する特徴的な像を呈していた (Figure 5B)。さらに腫瘍細胞は CD56 (Figure 5C)、synaptophysin などの神経内分泌マーカーに陽性所見を示し、LCNEC の像と診断された。以上の組織所見は肺癌肉腫に一致した。腫瘍は胸膜弾性板を貫いて壁側胸膜の結合織層まで浸潤していたが、脂肪織には至っていなかった。胸膜剥離面に腫瘍の露出は認めず、また気管支断端および肺動脈、肺静脈断端にも腫瘍の露出はなく、術後病期は pT3N0M0, IIB 期であった。

術後経過：Carcinoma の成分に LCNEC を認めたため、術後化学療法としてシスプラチン (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + エトポシド (100 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 2, 3) を実施した。しかしながら同治療中に帯状疱疹を併発したことなどにより、化学療法は 1 コースのみで終了した。現在当院外来にて経過観察中であるが、術後 2 年再発なく生存中である。なお、術前に上昇を認めた NSE については、術後 (2007 年 2 月) には 9.2 ng/ml と正常化していた。

## 考 察

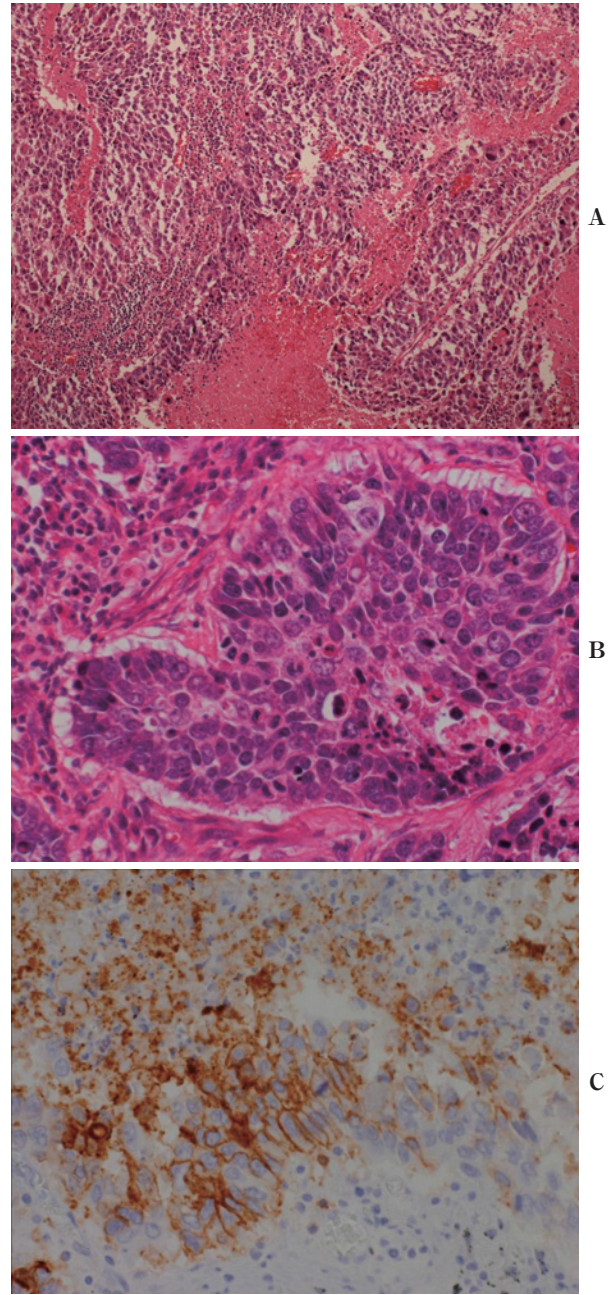
2004 年の WHO 組織分類にて、肺癌肉腫は癌腫成分と分化した軟骨肉腫・骨肉腫・横紋筋肉腫などを含む肉腫成分よりなる腫瘍とされ、本症は Travis ら<sup>1</sup>によると、全肺腫瘍の 0.1%、Koss ら<sup>2</sup>は 0.2~0.3% にみられるとしているが、当院で手術並びに剖検にて腫瘍の全体像を検討



**Figure 4.** A low-power view of the tumor reveals coagulation necrosis (A), and a high-power view demonstrates squamous cell carcinoma with keratinization (B), and chondrosarcoma (C).

し得た肺癌 738 例中 3 例 (0.4%) が本症であり、腫瘍の検索方法によりその頻度は異なると思われる。

我々は、過去 20 年間に本邦で報告された肺癌肉腫のうち組織所見が明確な 84 例と、我々が経験した本例を含む 3 例の計 87 例 (以後本邦例とする) の「真の癌肉腫」についてその特徴を検討した (Table 2)。Koss ら<sup>2</sup>は、男女比は 7.25 : 1 と男性に多く、年齢は 38 歳から 81 歳まで



**Figure 5.** A low-power view of the anaplastic areas showing an organoid pattern and central necrosis (A), and a high-power view shows large tumor cells, palisading and rosette-like structures (B), which also was CD56-positive on immunopathology (C).

で、平均は 65 歳としている。また Travis らは、本症は重喫煙者に多いとしている。本邦例では、男女比は 7 : 1、平均年齢は 66 歳、また喫煙歴の記載の明確な 36 例中 30 例が喫煙者であり、平均喫煙指数は 1132 と同様の傾向を認めた。症状は咳嗽 (39%)、胸痛 (26%)、咯血 (18%)、呼吸苦 (12%) とされ、また約 3 分の 1 は無症状で定期

**Table 2.** Cases of Pulmonary Carcinosarcoma Reported in the Japanese Literature (1988-2007)

Number of cases		87	
Gender	M 76 F 11		
Age	33-84 y.o. (mean 66 y.o.)		
Smoking	Smokers	30	
	Non smokers	6	
	Unknown	51	
Size of tumor (diameter)	1.2-22 cm		
	<6 cm	21	
	6 cm≤	33	
	Unknown	33	
Location	Rt upper lobe	16	
	middle lobe	2	
	lower lobe	26	
	Lt upper lobe	20	
	lower lobe	16	
	Unknown	7	
Growth pattern	Endobronchial type	13	
	Peripheral type	31	
	Mixed	1	
Methods of diagnosis	Unknown	42	
	OP	74	
	Autopsy	13	
Therapy	OP	58	
	OP+RT	6	
	OP+RT+CH	5	
	RT+CH	3	
	CH	3	
	OP+CH	2	
	RT	1	
	Unknown	9	
Pathological findings			
Carcinomatous lesion	87	Sarcomatous lesion	87
Sq	32	CS	20
Ad	27	RS	11
Ad-Sq	3	OS	10
LA	2	LS	5
Neuroendocrine tumor	1	FS	3
Sq+Ad	12	MFH	1
Sq+Small	2	Lipo	1
Sq+Small+Ad	2	CS+RS	12
Sq+Neuroendocrine tumor	1	CS+OS	8
Ad+LA+Small	1	CS+RS+OS	3
Unclassified	4	CS+LS	2
		CS+FS	2
		CS+MFH	2
		Unclassified	7

Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, Small: small cell carcinoma, Ad-Sq: adenosquamous carcinoma, LA: large cell carcinoma, CS: chondrosarcoma, RS: rhabdomyosarcoma, OS: osteosarcoma, LS: leiomyosarcoma, FS: fibrosarcoma, MFH: malignant fibrous histiocytoma, Lipo: liposarcoma, OP: operation, RT: radiation therapy, CH: chemotherapy.

の X 線で発見される<sup>2</sup>との報告があるが、本邦例でも概ね同様であった。

肺癌肉腫の発生機序としては、単一の幹細胞系が胚葉を超えて上皮系・間葉系の両方に分化するという説や、<sup>3</sup>癌腫細胞が肉腫細胞へ化生する説が有力とされている。<sup>4</sup>

画像所見としては、CT 上周囲へ浸潤性に増殖することが多く、軽度～中等度 enhance される、内部不均一で壊死傾向がある腫瘍として報告されている。<sup>5</sup>しかし他の肺癌と鑑別し得るほどの特徴的な所見はなく術前診断は困難であり、生検での報告は極めて少なく、ほとんどの症例では確定診断は手術または剖検でなされている。

本症は一般的に発生部位により、endobronchial type と peripheral type とに分類され、その臨床像が異なる。<sup>6</sup>本邦例では、局在の記載の明らかな 45 例中 endobronchial type 13 例、peripheral type 31 例の割合となっていた。

肉眼所見は、灰白色で弾性硬、充実性の病変であることが多く、時に壊死や空洞を伴うこともある。組織学的には、本邦例の検討では、癌腫成分では扁平上皮癌 56% (49 例)、腺癌 52% (45 例)、小細胞癌 6% (5 例)であり、肉腫成分では軟骨肉腫 56% (49 例)、横紋筋肉腫 30% (26 例)、骨肉腫 24% (21 例)の順であった。本例では癌腫に神経内分泌腫瘍を認めているが、本邦例で同様の症例は真栄城ら<sup>7</sup>の 1 例と本例の 2 例しかなく極めて稀である。また、英文報告でも検索した限り、atypical carcinoma と横紋筋肉腫の組み合わせが報告されているに過ぎない。<sup>8</sup>

なお、神経内分泌腫瘍については、WHO 分類第 3 版 (1999 年)および 2004 年版にて、小細胞癌、LCNEC、定型カルチノイド、非定型カルチノイドの 4 つの組織型が一般的な神経内分泌の疾患群として定義されており、全肺癌中の 2~3% 程度を占めるとされている。LCNEC と診断するためには、光顕的に類器官構造、索状、ロゼット構造、柵状配列 (palisading) などの神経内分泌分化を示唆する組織形態を有し、さらに免疫染色や電子顕微鏡により神経内分泌分化を確認する必要がある。本例では、上記の特徴的な組織像を認め、CD56、synaptophysin などの神経内分泌マーカーに陽性であり、LCNEC との診断に至った。

治療法として、外科的切除は術後早期に再発する症例<sup>9</sup>が多いとされるが長期生存例も報告されており、<sup>10</sup> 第一選択であると思われる。本邦例では、手術は 71 例に施行されていた。化学療法については標準的治療は確立されていないが、軟部組織肉腫に対して用いられている薬剤 (ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン) の有効性を示す報告<sup>11</sup>や、シスプラチンの気管支動脈内投与により肺再発巣の局所制御を得たとする報告もある。<sup>12</sup>

さらに放射線治療も併用すべきとする石川ら<sup>13</sup>の報告もある。我々は癌腫成分に LCNEC を含むことよりシスプラチンとエトポシドの術後化学療法を実施した。なお、胸壁浸潤肺癌では、十分な切除範囲のとりづらいう椎体浸潤例や肺尖域胸壁浸潤例において切除断端部に対しての放射線治療も試みられているが、<sup>14</sup> 標準的治療ではなく本例では行わなかった。

予後については、大きさのみが有意とし 6 cm 以上で予後不良とする報告、<sup>2</sup> 局所浸潤が主体で転移がない例の予後の良さを指摘した報告、<sup>15</sup> さらに peripheral type の予後が不良である<sup>6</sup>などの報告がある。ちなみに、Koss らは 5 年生存率を 21.3% と報告している。本邦例においても予後を検討した。本邦例のうち、TNM 分類と生存期間の記載が明確であったものは 40 例あり、報告時すでに死亡していた例は 60% (24 例) で、その生存期間中央値は 9 か月であった。一方報告時生存していた症例は 16 例認め、その生存期間中央値は 18 か月であった。報告時生存していた症例は全て遠隔転移を伴わない症例で、そのうち 1 年以上生存していたものは 7 例あり、T2N1M0 の 1 例を除きリンパ節転移は認めなかった。腫瘍径の明らかかなものは 35 例で、そのうち 6 cm 以上は 23 例あり、報告時にすでに死亡していた 17 例の生存期間中央値は 6.9 か月、6 cm 未満は 12 例あり、報告時すでに死亡していた 3 例の生存期間中央値は 15.3 か月であった。以上より、腫瘍径が小さく、局所浸潤が主体で転移がない例の予後が比較的良いと考えられる。なお peripheral type と endobronchial type では予後については大きな差異は認めなかった。本例は術後 24 か月再発なく生存中であり、T3 症例でも、N 因子・M 因子を認めず、完全切除例であれば長期生存の可能性があることが示唆された。しかし依然予後不良な疾患であることから、今後は手術不能または再発例についての化学療法を中心とした治療法の確立が必要であると考えられた。

## 結 語

LCNEC を含む多彩な組織像を呈した肺癌肉腫の 1 手術例を経験した。肺癌肉腫の中で、癌腫の成分に神経内

分泌腫瘍が混在した報告例はほとんどなく、極めて稀な症例であると考えられた。

本論文の要旨は、第 49 回日本肺癌学会総会 (北九州市) において発表した。

## REFERENCES

1. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75(Suppl):191-202.
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. 松井一裕. 肺の“癌肉腫”. 病理と臨床. 1996;14:1116-1124.
4. Sarma DP, Deshotels SJ Jr. Carcinosarcoma of the lung. *J Surg Oncol*. 1982;19:216-218.
5. Kim KI, Flint JD, Müller NL. Pulmonary carcinosarcoma: radiologic and pathologic findings in three patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:691-694.
6. Moore TC. Carcinosarcoma of the lung. *Surgery*. 1961;50:886-893.
7. 真栄城兼誉, 永松佳憲, 木村祐介ノーマン, 西 達矢, 若松謙太郎, 熊副洋幸, 他. 神経内分泌腫瘍が混在した癌肉腫の 1 手術症例. 肺癌. 2007;47:583.
8. Rainosek DE, Ro JY, Ordonez NG, Kulaga AD, Ayala AG. Sarcomatoid carcinoma of the lung. A case with atypical carcinoid and rhabdomyosarcomatous components. *Am J Clin Pathol*. 1994;102:360-364.
9. 佐藤 徹, 安孫子正美, 塩野知志. 肺癌肉腫の 2 例. 日臨外会誌. 1998;59:678-683.
10. 成田吉明, 鈴木善法, 倉島 庸, 中村 透, 七戸俊明, 宮崎恭介, 他. 長期生存がえられた“真の”肺癌肉腫の 1 例. 日呼外会誌. 1998;12:717-721.
11. Huwer H, Kalweit G, Straub U, Feindt P, Volkmer I, Gams E. Pulmonary carcinosarcoma: diagnostic problems and determinants of the prognosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10:403-407.
12. 谷川元昭, 木村美穂, 市岡稀典, 齋藤公正, 木村 誠. 真の肺癌肉腫の 1 例. 日呼吸会誌. 2003;41:496-501.
13. 石川将史, 毛受暁史, 大竹洋介, 奥村典仁, 青木 稔. 真の肺癌肉腫の 1 切除例. 日呼外会誌. 2003;17:618-624.
14. 太田安彦, 清水洋介, 加藤陽介, 松本 勲, 田村昌也, 小田 誠, 他. 壁側胸膜ないし胸壁浸潤肺癌に対する外科治療. 胸部外科. 2005;58:949-953.
15. 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.