

CASE REPORT

乳癌術後に発症した肺癌肉腫の1例

佐藤征二郎¹・白戸 亨¹・富樫賢一¹・佐藤和弘²

A Case of Pulmonary Carcinosarcoma After Surgery for Breast Cancer

Seihiro Sato¹; Toru Shirato¹; Ken-ichi Togashi¹; Kazuhiro Sato²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagaoka Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Carcinosarcoma of the lung is a rare malignant tumor. As no effective treatment other than surgery has been established, its outcome is often poor. **Case.** The patient was a 65-year-old woman who had undergone atypical mastectomy to treat right breast cancer at the age of 61. After 47 months, a mass of about 3 cm was detected in the S³ region of the right lung on chest CT during a follow-up examination. Bronchoscopic findings suggested primary adenocarcinoma of the lung, and upper and middle lobectomy of the right lung and ND2a were performed. Histopathological examination indicated carcinosarcoma of the lung, in which poorly differentiated adenocarcinoma and chondrosarcoma were mixed, and which was T2N1M0 p-stage IIB. After surgery, adjuvant chemotherapy using gemcitabine was given. Twenty-five months after this surgery, breast cancer metastasis to the femur, and images of multiple masses in bilateral lungs were noted. The lung masses were also considered to be breast cancer metastasis, and chemotherapy using TS-1[®], carboplatin, paclitaxel, and docetaxel was given, but the patient developed respiratory insufficiency and died 42 months after surgery for carcinosarcoma of the lung. **Conclusion.** We report a patient who developed carcinosarcoma of the lung after surgery for breast cancer.

(JLCC. 2010;50:172-177)

KEY WORDS — Pulmonary carcinosarcoma, Adenocarcinoma, Chondrosarcoma, Breast cancer, Immunohistochemical finding

Reprints: Seihiro Sato, Department of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Nagaoka Hospital, 2-297-1 Senshu, Nagaoka-shi, Niigata 940-2085, Japan (e-mail: seitoypu@hotmail.co.jp).

Received August 28, 2009; accepted February 2, 2010.

要旨 — **背景.** 肺癌肉腫は肺悪性腫瘍の中でも稀な疾患であり、手術以外に有効とされている治療法も確立されておらず、予後不良である。 **症例.** 65歳、女性。61歳時、右乳癌にて非定型乳房切除術を施行された。3年11ヵ月後、経過観察のための胸部CTにて右肺S³領域に約3cmの腫瘤を認めた。気管支鏡検査では原発性肺腺癌が疑われ、右肺上中葉切除、ND2aを施行した。病理組織診断では低分化腺癌に軟骨肉腫の混在する肺癌肉腫、T2N1M0 p-stage IIBと診断された。術後 gemcit-

abineによる補助化学療法を施行した。同手術の2年1ヵ月後、乳癌大腿骨転移と両側多発肺腫瘍影を認めた。一元的に考え乳癌の肺転移と判断し、TS-1[®], carboplatin, paclitaxel, docetaxelによる化学療法を追加したが、肺癌肉腫術後、3年6ヵ月に呼吸不全となり死亡した。 **結論.** 乳癌術後に認めた肺癌肉腫の1例を経験し、報告した。

索引用語 — 肺癌肉腫、腺癌、軟骨肉腫、乳癌、免疫組織化学所見

長岡赤十字病院¹呼吸器外科、²呼吸器内科。
別刷請求先：佐藤征二郎、長岡赤十字病院呼吸器外科、〒940-

2085 新潟県長岡市千秋 2-297-1 (e-mail: seitoypu@hotmail.co.jp)。
受付日：2009年8月28日、採択日：2010年2月2日。

はじめに

肺癌肉腫は2003年10月の第6版肺癌取扱い規約で、多形、肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌の中に分類され、単一腫瘍内に上皮性成分と間葉系成分を含む悪性腫瘍であり、肺原発悪性腫瘍の約0.3%と報告されており稀な腫瘍である。今回、われわれは乳癌術後に発生した肺癌肉腫の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：65歳，女性。

主訴：胸部異常影。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：2000年乳癌にて手術。

喫煙歴：なし。

現病歴：2000年3月，右乳癌に対しAuchincloss術を施行された。腫瘍径は3.5 cmで，リンパ節転移を認めず，病理病期II期であった。病理組織診断では乳頭状の増殖と管腔形成を認め，間質への浸潤を伴う乳頭腺管癌であった(Figure 1)。ホルモンレセプターはエストロゲン，プロゲステロンともに陰性であった。そのため，術後補助療法は施行せず，外来で経過観察された。2004年2月の胸部X線，CTにて右肺上葉S³領域に最大径3 cmの腫瘍影を認めた。気管支鏡検査にてadenocarcinoma, class Vを認め，転移性肺腫瘍よりは肺癌が疑われ手術目的に4月当科入院となった。

入院時現症：身長150 cm，体重57 kg，頸部リンパ節触知せず。呼吸音清。

入院時検査所見：血液・生化学所見に異常なし。腫瘍マーカーはCEA，CA15-3，CYFRA，ProGRPともに正

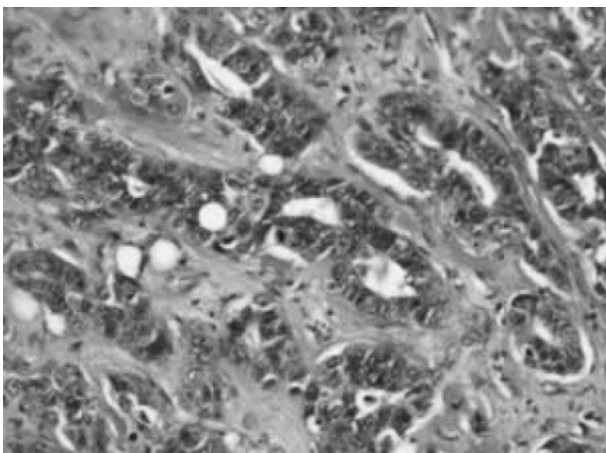


Figure 1. Histologically, the breast cancer was papillotubular carcinoma (HE ×100).

常範囲であった。

胸部X線所見：右中肺野，肺門部に径3 cmの腫瘍影を認めた(Figure 2)。

胸部CT所見：右S³領域を主体として中葉に一部またがるように，最大径3 cmの分葉状の腫瘍を認めた。明らかな縦隔リンパ節腫大は認めなかった(Figure 3)。

以上より，原発性肺癌の疑い，cT1N0M0にて手術となった。

手術所見：分葉は比較的良好であったが，腫瘍は葉間を越え中葉にも食い込んでいたため上中葉切除，リンパ節郭清(ND2a)を行った。また，肺動脈のA²，中葉動脈は腫瘍に近く肺動脈形成を要した。

切除肉眼所見：3.4×3.1 cm大の剖面不均一で比較的境界明瞭な黄白色の腫瘍であった(Figure 4)。

病理組織学的所見：腫瘍細胞は肺実質を破壊しながら増殖し，壊死のほか腫瘍中心部で線維化がみられた。腫瘍は胞巣状で一部腺管形成のみられる低分化腺癌の部分と，軟骨基質ならびに軟骨小窩様構造を認める軟骨肉腫の部分と混在しており，以前切除された乳癌の組織像とは異なっていた(Figure 5A, 5B)。骨肉腫を疑わせる類骨形成や横紋筋肉腫を疑わせるrhabdoid cellsはなかった。癌部と肉腫部分との境界では移行像が認められた。腺癌成分では肺芽腫を思わせる細胞質の明るい高円柱状細胞からなる胎児肺に類似した像はなく，管腔の枝分かれやmoruleの形成もなかった。

免疫組織化学染色でも腺癌細胞は肺芽腫とは異なり細胞膜優位のβ-catenin陽性像を示した(Figure 5C)。肉腫



Figure 2. A chest X-ray film showing a mass shadow in the right hilum.

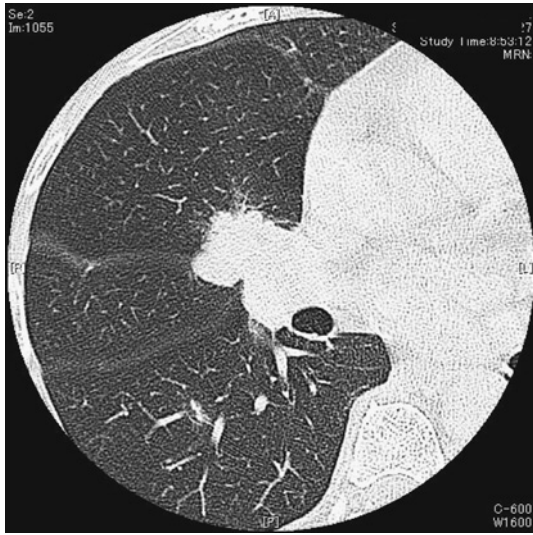


Figure 3. Chest CT reveals a 3.0-cm tumor extending from the right upper lobe to the right middle lobe.

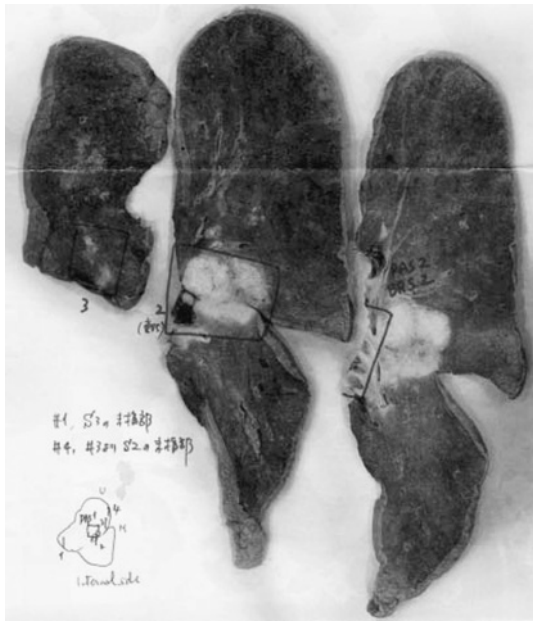


Figure 4. A cut surface of the resected specimen shows a 3.4×3.1-cm yellowish-white tumor with a clear border.

成分は vimentin, S-100 が陽性, α -smooth muscle actin, p63, カルボニン, GFAP, HMB-45 はいずれも陰性であった。

郭清したリンパ節のうち、葉気管支リンパ節 (#12u) に癌成分のみの転移を認めた。以上より肺癌肉腫, p3 (葉間) D0 E0 pm0 T2N1M0, stage IIB 期と診断した。

臨床経過：術後7日目に退院された。1ヵ月後の2004

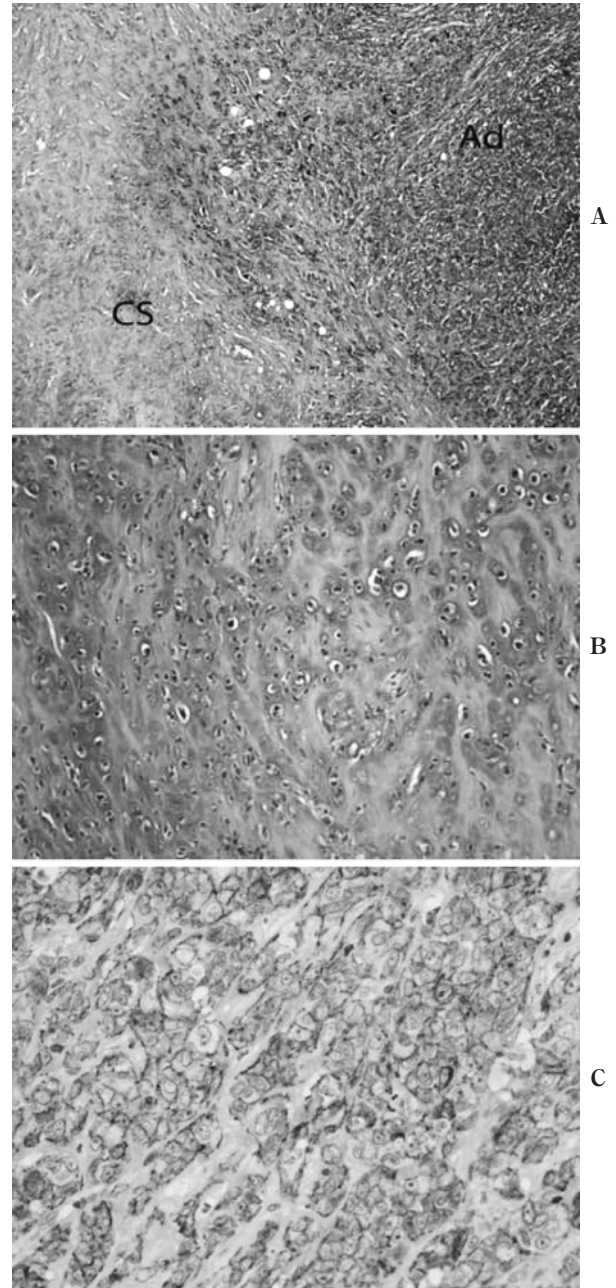


Figure 5. **A.** The tumor consisted of both adenocarcinomatous (Ad) and chondrosarcomatous (CS) components (HE ×100). **B.** Microscopic findings show sarcoma cells in the lacunae, surrounded by chondroid matrix. **C.** The epithelial component showed predominantly membranous expression with immunostaining positive for beta-catenin.

年6月より術後補助療法を開始した。癌肉腫に有効とされているレジメンがないことと、副作用が少ない薬剤を本人が強く希望されたため、gemcitabine 1000 mg/body (day 1, 8) を2コース行った。その後は外来にて経過観察となった。2005年9月に直腸腫瘍を認め経肛門的に切

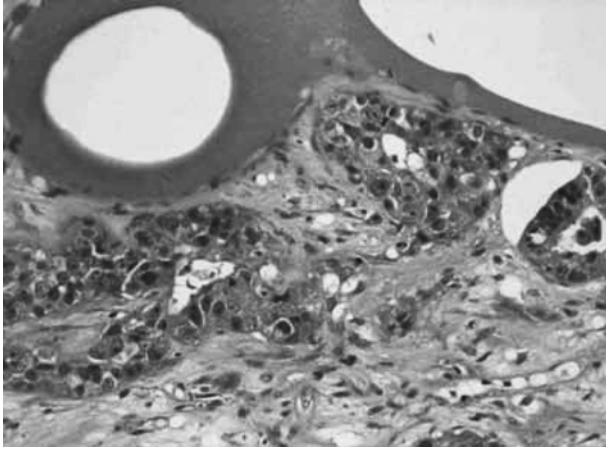


Figure 6. Histologically, the femoral neoplasm was well differentiated adenocarcinoma, identical to the breast cancer (HE ×100).

除された。病理組織学的には粘膜内癌で直腸原発であった。2006年6月、右大腿骨頸部骨折にて骨頭置換術を施行された。切除された骨検体の病理組織像は骨梁内に高分化な乳頭状増殖を示す管腔形成を認め、乳癌の骨転移と診断した (Figure 6)。ホルモンレセプターは陰性、HER-2 蛋白発現 score は1点であった。また、その際施行された胸部 X 線にて多発肺結節を認めた。乳癌術後6年3ヵ月、肺癌肉腫術後2年1ヵ月のことであった。多発肺結節の出現が骨転移の出現とほぼ同時期であることから、まずは一元的に乳癌の肺転移と考え、同月より TS-1® 80 mg/day を開始した。同年8月の胸部 X 線、CTにてPDであったため、癌肉腫の肺転移の可能性も考慮し、乳癌と非小細胞肺癌の標準治療の1つとされる carboplatin (CBDCA)/paclitaxel (PTX) 併用化学療法を開始した。大腿骨頸部骨折後であることと、労作時の軽度呼吸困難感を認めたため薬剤投与量は CBDCA AUC = 5, PTX 100 mg/body を day 1, 8 で投与し、4週毎に行った。同年12月に4コース終了しSDであった。2007年3月、胸部 X 線上、肺結節の増大を認めたため、再度4コースの CBDCA/PTX を行った。同年6月、PDであったため本人と相談したところ化学療法の継続を希望され、7月より docetaxel 60 mg/body を2コース施行したが、9月脳転移を認め、11月呼吸不全にて死亡した。

考 察

肺癌肉腫は上皮性成分と非上皮性成分の腫瘍細胞からなることが明らかであるものとされており、原発性肺悪性腫瘍の0.3%と報告されている。¹ 2003年の第6版肺癌取扱い規約では、癌腫成分と横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫などの明らかな分化がみられない紡錘形細胞また

は巨細胞からなる腫瘍は、多形癌と分類されるようになった。² そのような症例を除外した報告として Koss ら³ が66例を報告している。発症時年齢は平均65歳、男女比は4~7.25:1とされる。本邦においては2008年までに本症例を含め30例報告されている。発症時年齢は平均68歳、男女比は6.5:1であり、本邦でも男性に多く認めた。その多くは重喫煙者であり平均喫煙指数は1139であった。症状は咳嗽(33%)、呼吸困難感(17%)、血痰(17%)であったが、無症状による胸部異常陰影にて発見される例も9例(30%)に認めた。腫瘍径は発見時平均7.8cmと比較的大きなものが多く10cmを越える腫瘍も2割強に認めた。上皮成分は腺癌が60%、扁平上皮癌が55%、大細胞癌が3.3%であり、肺癌と比較して扁平上皮癌の占める割合が高かった。肉腫成分は軟骨肉腫のみが33%、横紋筋肉腫のみが13%、骨肉腫のみが10%で、それらの組み合わせからなる組織多型が37%であった。遠隔転移に関する記載のある報告(27例)によると、経過中15例(56%)に転移を認め、転移巣では脳が7例(26%)、肺が6例(22%)と多かった。

鑑別診断は、廣島ら⁴が肺癌肉腫に類似した疾患として多形癌と肺芽腫について述べている。今回の症例では、非上皮性成分ではS-100が陽性であり、軟骨肉腫への分化が明らかであったため多形癌は否定した。また、二相性の病理像を呈する肺芽腫とは、枝分かれする管腔形成やグリコゲンに富む明るい細胞質を認めず、腺管内にmoruleの形成もなく、β-catenin染色にて肺芽腫では核・細胞質優位に染まるのに対し、本症例では細胞膜優位に染まることより鑑別した。

予後に関しては本腫瘍は増大速度が速く、不良とする報告が多い。^{3,5} 本邦での生存中央値は6ヵ月であった。予後因子に関しては、発生部位、病期、病理学的構成成分などでは有意差はなく、腫瘍径のみで有意差を認めたとの報告や、³ 癌肉腫の肉腫成分の割合、悪性の程度が予後を規定するとの報告がある。⁶ 実際、遠隔転移は肉腫成分が占める報告例が多くみられる。⁷⁻⁹

治療に関しては、外科的切除が第一選択とされている。本邦では23例に外科的治療が選択されており、それ以外での治療となった7例は、全例6ヵ月以内に亡くなっている。発見時に進行した状態であることも多く、外科的治療が選択されても完全切除となった症例は18例(78%)しかなく、不完全切除となった5例はいずれも再発。転移をきたし集学的治療にて1例16ヵ月、1例7ヵ月の生存を得たが、他は全例3~5ヵ月で亡くなっている。外科的完全切除が施行でき、生死の記載のある15例について検討すると (Table 1)、術後再発は9例に認めており、術後1~7ヵ月以内に全例再発所見を認めていた。本症例の再発は術後25ヵ月目であり、その点におい

Table 1. Summary of Cases of Pulmonary Carcinosarcoma Treated Surgical Complete Resection Reported in Japan

Case	Year	Author	Age	Gender	Symptom	Smoking index	Primary site	Size (cm)	Carcinomatous lesion	Sarcinomatous lesion	Meta-static lesion	TNM	Treatment	Outcome (period)	Recurrence (period)
1	1988	Araki	62	M	cough	840	LUL	NA	SC + AD	CS	BR	T3N0M0	OP, CH	dead (20 M)	4 M
2	1990	Ishida	56	M	cough	NA	RLL	NA	SC	RS	Pul	T2N0M0	OP, RT	dead (6 M)	1 M
3	1990	Ishida	68	M	malaise	NA	RUL	NA	AD	CS	LY	T2N1M0	OP, RT	dead (5 M)	3 M
4	1992	Adachi	65	M	abnormal Cx-p	1000	RLL	5.5×3.5×3.5	SC	CS	LY	T2N1M0	RT, OP, CH	alive (39 M)	none
5	1993	Kanehisa	77	M	cough	570	RUL	5×5×4	SC	CS	BR	T2N0M0	OP	dead (8 M)	7 M
6	1996	Iwasaki	74	M	hemoptysis	1500	RLL	NA	SC	RS	NA	T2N0M0	OP	dead (5 M)	5 M
7	1997	Hirano	72	M	hemoptysis	1000	LUL	4.5×2×3	SC + AD	OS	LY	T2N1M0	OP	alive (7 M)	none
8	1998	Satoh	81	M	chest pain	800	LLL	6.2×4.3×4.8	SC + AD	CS	BR	T2N2M0	OP	dead (3 M)	3 M
9	1998	Narita	62	M	abnormal Cx-p	1600	LUL	5×3.5×3.5	LA	RS	none	T2N0M0	OP	alive (5 Y)	none
10	2000	Adachi	62	F	cough	0	RLL	6×5×4	AD	LS + CS	BR	T3N0M0	OP	dead (6 M)	1 M
11	2002	Takahashi	72	M	dyspnea	1250	LLL	4×4	SC	FS	none	T2N0M0	OP	alive (6 M)	none
12	2003	Ishikawa	74	M	abnormal Cx-p	3240	RUL	1.2×0.7×0.6	AD + SC	CS + OS	none	T1N0M0	OP	alive (23 M)	none
13	2003	Asahina	68	M	abnormal Cx-p	940	RLL	6.5×4.5×4.5	SC	OS	none	T2N0M0	OP	alive (22 M)	none
14	2004	Hiyoshi	56	M	abnormal Cx-p	1250	LLL	4	AD	FS + CS	Pul	T2NxM0	OP	dead (5 M)	5 M
15	2007	Sakamoto	67	M	cough	1410	RUL	6.2×3.5×3.3	SC	OS + CS	BR	T2N0M0	OP	alive (6 M)	6 M

RUL: right upper lobe, RLL: right lower lobe, LUL: left upper lobe, LLL: left lower lobe, SC: squamous cell carcinoma, AD: adenocarcinoma, LA: large cell carcinoma, CS: chondrosarcoma, RS: rhabdomyosarcoma, OS: osteosarcoma, LS: leiomyosarcoma, FS: fibrosarcoma, BR: brain, Pul: pulmonary, LY: lymph node, OP: operation, CH: chemotherapy, RT: radiation therapy, NA: not available.

ては肺癌肉腫の多発肺転移よりは乳癌の肺転移の可能性が強いと考えられた。また、無再発生存となった6例は、平均腫瘍径約4.0 cmで、病理病期においてはIA期1例、IB期3例、IIB期2例であった。化学療法、放射線療法に関しては一般的に有効性は示されていないが、肉腫成分が予後を規定する可能性から軟部組織肉腫に対する化学療法であるdoxorubicin, ifosfamide, vincristine, gemcitabine, docetaxelや、放射線療法を施行したほうがよいとする意見もある。⁶

今回、われわれは肺癌肉腫術後2年1ヵ月、乳癌術後6年3ヵ月目に乳癌の大腿骨転移と多発肺結節影を認めしたが、後者に関しては剖検を希望されなかったため結果はわからないが、大腿骨転移の発症と同時期であった点と、以前の報告での肺癌肉腫の再発時期は全例7ヵ月以内であった点を考えてみると乳癌の肺転移の可能性が高いと考えている。そうであれば、外科的治療としてはN0~1症例で長期生存が期待できると思われた。

結 語

今回われわれは、乳癌術後に発症した肺癌肉腫の症例を経験した。再発時期を考慮すると肺癌肉腫に関しては手術を行い、効果を得ることができたのではないかとと思われる。肺癌肉腫は一般的に発見時に進行していることも多く、今後有効な集学的治療法の確立が望まれる。

謝辞：本症例の病理学的診断に関し、ご指導いただきました当院病理部薄田浩幸先生に深謝いたします。

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. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改訂第6版. 東京: 金原出版; 2003:128-130.
3. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients.

- Am J Surg Pathol.* 1999;23:1514-1526.
4. 廣島健三, 渋谷 潔, 高野浩昌, 藤澤武彦, 大和田英美. 肺癌. 肉腫様形態を含む肺腫瘍のスペクトラム. 病理と臨床. 2003;21:512-517.
 5. Gebauer C. The postoperative prognosis of primary pulmonary sarcomas. A review with a comparison between the histological forms and the other primary endothoracic sarcomas based on 474 cases. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;16:91-97.
 6. 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.
 7. 磯本 一, 松永圭一郎, 下川 功, 竹島史直, 大曲勝久, 水田陽平, 他. 肺癌肉腫の空腸転移による消化管出血の1例. *Gastroenterol Endosc.* 1997;39:1254-1259.
 8. Testa T, Nahum M, Ceppa P, Carbone E, Motta G. Carcinosarcoma of the lung: a case report. *Tumori.* 2000;86:82-84.
 9. Shah R, Sabanathan S. True pulmonary carcinosarcoma. A case report. Undifferentiated carcinoma and chondrosarcoma. *J Cardiovasc Surg.* 2000;41:493-494.