

ORIGINAL ARTICLE

肺多形癌 5 剖検例の臨床病理学的検討

匂坂伸也¹・上原正裕¹・原田雅教¹・佐藤 潤¹・内山 啓¹・
妹川史朗¹・安田和雅¹・谷岡書彦²・須田隆文³・千田金吾³

Clinicopathological Investigation of 5 Autopsy Cases
of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma

Shinya Sagisaka¹; Masahiro Uehara¹; Masanori Harada¹; Jun Sato¹; Hiroshi Uchiyama¹;
Shiro Imokawa¹; Kazumasa Yasuda¹; Fumihiko Tanioka²; Takafumi Suda³; Kingo Chida³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology and Laboratory Medicine, Iwata City Hospital, Japan;
³Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — Objectives. There are many studies and case reports of pulmonary pleomorphic carcinoma (PC), but few published autopsy studies. The purpose of this study was to determine the clinicopathological characteristics of PC through an investigation of autopsy cases. **Methods.** We collected and investigated the clinicopathologic features of 5 cases, in which PC was diagnosed at autopsy in our institution between January 2005 and December 2006. **Results.** All cases were men, with a median age of 69 years (range, 60-91), and a median smoking index of 45 pack-years (range, 21-112.5). In 3 diagnosis was obtained by transbronchial biopsy and the remaining 2 by pleurocentesis, while initial histological examination reported either adenocarcinoma or large cell carcinoma, not PC. One patient was clinical stage IIB, 2 were stage IIIB, and 2 were stage IV. Three received either chemotherapy or chemoradiotherapy, but with no benefit, and their median survival time was 72 days (range, 8-180). Autopsies revealed metastases in the small intestine in 2 cases, in the spleen in 1, and in the kidney in 1 case. These are considered rare metastatic sites of lung cancer. In all cases, ratio of carcinomatous and sarcomatous component and morphologic features of the metastatic lesion were similar to those of the primary lesion. **Conclusions.** To diagnose PC accurately by biopsy and cytology alone is very difficult, and therefore frequency of PC may be higher than previously reported. More findings from autopsy cases should be collected to determine the clinicopathological characteristics of PC.

(JJLC. 2010;50:803-808)

KEY WORDS — Pleomorphic carcinoma, Autopsy, Pathological anatomy, Metastases

Reprints: Shinya Sagisaka, Department of Respiratory Medicine, Iwata City Hospital, 512-3 Okubo, Iwata-shi, Shizuoka 438-8550, Japan (e-mail: sagisakas@hospital.iwata.shizuoka.jp).

Received January 25, 2010; accepted August 24, 2010.

要旨 — 目的. 肺多形癌の症例報告は増加傾向にあるものの、剖検例を集積した報告はない。肺多形癌の臨床的および病理学的特徴を明らかにする必要があると考え、剖検を施行した症例につき検討を行った。**対象と方法.** 2005年1月から2006年12月までに剖検で肺多形癌と診断した5例につき、臨床病理学的検討を施行した。**結果.** 全例男性であり年齢は60~91歳(中央値69歳)、喫煙指数は21~112.5 pack-years (中央値45 pack-years)

であった。3例は経気管支生検で、他2例は胸水細胞診で悪性腫瘍の診断に至ったが、生前の組織診断は腺癌もしくは大細胞癌であり多形癌の診断は得られていなかった。病期はIIB期が1例、IIIB期が2例、IV期が2例であり、治療可能であった症例には化学療法、放射線療法を施行したものの生存期間は初診時から8~180日(中央値72日)と予後不良であった。剖検では肺癌で比較的稀とされる小腸転移を2例、脾臓転移を1例、腎臓転移を

磐田市立総合病院¹呼吸器内科、²臨床検査科病理、³浜松医科大学呼吸器内科。

別刷請求先：匂坂伸也、磐田市立総合病院呼吸器内科、〒438-

8550 静岡県磐田市大久保512-3(e-mail: sagisakas@hospital.iwata.shizuoka.jp)。

受付日：2010年1月25日、採択日：2010年8月24日。

1例に認めた。いずれの症例も原発巣と転移巣で、癌腫成分と肉腫様成分の形態および比率に大きな相違は認めなかった。結論。肺多形癌において生検および細胞診による確定診断は困難であり、肺多形癌の頻度は従来の報告

より多く存在する可能性がある。肺多形癌にはいまだ不明な点も多く、剖検例も含めさらなる症例集積が必要である。

索引用語——肺多形癌，剖検，病理解剖，遠隔転移

はじめに

肺多形癌はWHO分類第3版で<多形，肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌>の<紡錘形細胞あるいは巨細胞を含む癌>の中に含まれる組織亜型として新しく加わった。¹ さらに、2004年版WHO分類では<多形，肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌>は<肉腫様癌>と名称を変更され、その中の1つに多形癌は分類されている。² 肺多形癌は全ての肺悪性腫瘍のうち0.1~0.4%と頻度は稀である^{3,5}とされているが、WHO分類で明確に定義されて以後手術例を中心に多数の報告例が集積している。しかし剖検例を集積した報告は我々が検索した範囲では存在しない。今回、我々は急速な腫瘍の増大や転移を呈した肺癌症例を主に剖検を行ったところ、比較的短期間に複数の多形癌症例を診断し得た。肺多形癌の臨床病理学的特徴を明らかにするために剖検例の検討は重要と考えられ、今回我々は剖検で多形癌と診断し得た症例に対し臨床的・病理学的検討を行った。

対象と方法

2005年1月から2006年12月までに家族の同意を得て当施設で剖検を行い、肺多形癌と最終診断した5例を対象とした。臨床的検討として背景因子（性別、年齢、喫煙歴、症状）、画像所見、病期、治療内容および有効性につき検討し、また生命予後については、同期間に当院で組織診断の得られた臨床的に切除不能であった非小細胞肺癌症例と比較した。さらに病理学的検討として生検、細胞診、剖検で得られた病理像および転移臓器についての検討を行った。なお、全ての症例において中枢神経系の剖検は同意が得られず施行できなかった。

結果

性別は全例男性、年齢は60~91歳（中央値69歳）であった。全例において濃厚な喫煙歴を認め、喫煙指数は21~112.5 pack-years（中央値45 pack-years）であった。自覚症状として発熱および呼吸困難を2名に認めるほか、咳嗽や胸痛、血痰、嘔吐を認めたが、多形癌に特有と思われる症状は認めなかった。診断時の病期診断はIIB期が1例、IIIB期が2例、IV期が2例であり、治療は1例に放射線化学療法、2例に化学療法が実施されたが部分寛解および完全寛解に至った例はなく、初診後8~180日（中央値72日）で死亡した（Table 1）。同期間に組織診断が得られ、かつ臨床的に切除不能であった非小細胞肺癌の非剖検例は32例であり（Table 2）、その生存中央値は317日（44~1578日）であり、両群の比較で多形癌の生命予後が短い傾向が認められた（Figure 1）。画像所見として、原発巣の最長径は50~80 mm（中央値75 mm）と進行した段階で発見されており、4例は末梢型肺癌であった。空洞形成を2例、胸壁浸潤を3例に認めた（Table 3）。生前の病理診断は3例が経気管支生検、2例が胸水細胞診により行われたが、生前に多形癌と診断された症例はなく、特に経気管支生検を施行された例については低分化腺癌もしくは大細胞癌と診断されていた。剖検では、遠隔転移として肝転移を3例、副腎転移を3例、心筋転移を2例に認め、さらに肺癌では比較的稀とされる小腸転移を2例、脾臓転移を1例、腎臓転移を1例に認めた。組織学的には、上皮成分として腺癌2例、大細胞癌2例、腺癌と扁平上皮癌の混合を1例に認め、肉腫様成分として巨細胞癌を1例、紡錘細胞癌を1例、両者の混合を3例に認めた（Table 4）。原発巣と転移

Table 1. Clinical Data of 5 Patients with Pleomorphic Carcinoma of the Lung

Case	Age/Gender	Smoking status (Smoking index)	Symptoms	TNM Stage	Therapy	OS (day)
1	76/M	Former (112.5)	Hemoptysis, dyspnea	cT3N0M0, IIB	Radiotherapy + Chemotherapy	122
2	60/M	Current (21)	Nausea, vomiting	cT4N2M1, IV	Chemotherapy	72
3	91/M	Former (25)	Dyspnea, fever	pT4N2M1, IV*	Not done	8
4	69/M	Current (50)	Cough, fever	cT4N2M0, IIIB	Not done	20
5	69/M	Current (45)	Thoracic pain	cT4N2M0, IIIB	Chemotherapy	180

OS: overall survival (from first admission), Smoking index: pack-years. *Diagnosed for the first time at autopsy.

Table 2. Histologically Diagnosed Cases of NSCLC in Our Institute from January 2005 to December 2006

	AC	SqC	LC	PC	Others	Total
All	53	18	0	5	1	77
Surgical diagnosis	33	6	0	0	0	39
Technically non-resectable biopsy/cytology	20	12	0	5	1	38
autopsy	1	0	0	5	0	6

NSCLC: non-small-cell lung carcinoma, AC: adenocarcinoma, SqC: squamous cell carcinoma, LC: large cell carcinoma, PC: pleomorphic carcinoma.

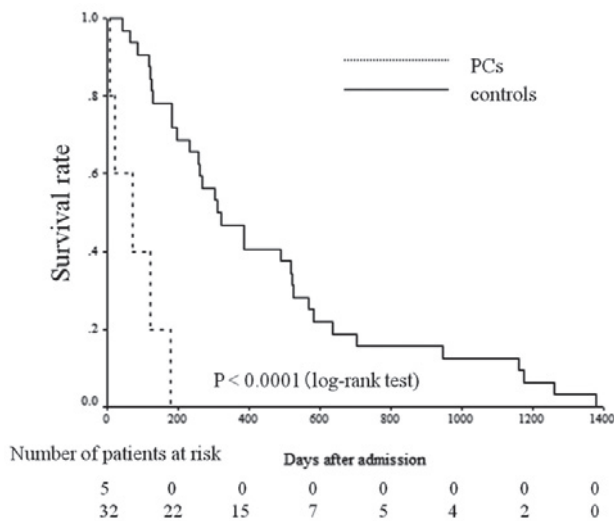


Figure 1. Kaplan-Meier overall survival curve according to the histology of 5 patients with PC and 32 control patients, given diagnoses from January 2005 to December 2006. Median survival times were 72 and 317 days, respectively, and the difference was statistically significant. For details of the controls, see text. PC: pleomorphic carcinoma.

巢において、上皮成分や肉腫成分の形態的な相違および、それらの比率の明らかな相違は認められなかった。

考 察

肺多形癌は低分化な非小細胞癌であり、紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞からなる腫瘍と定義され、WHO分類第3版で新たに定義された癌である。¹ WHO分類改訂にあたり大きな影響を与えたFishbackら⁶の論文の中には剖検診断例も含まれているが、現在までの報告の多数は手術診断例であり、剖検例のみを集積し検討したものは本報告が初である。なお、本検討期間中に施行した6件の非小細胞肺癌の剖検例のうち5件が肺多形癌と偏りが認められるが、これは急速に進行するなどの、通常の非小細胞肺癌と異なる経過を呈した症例に対し剖検

Table 3. CT Findings in 5 Patients with Pleomorphic Carcinoma

Case	Size (mm)	Site	Location	Cavity	Chest-wall invasion
1	80	Right/UL	Peripheral	+	+
2	50	Left/UL	Peripheral	-	+
3	80	Left/LL	Peripheral	-	-
4	75	Left/LL	Peripheral	-	-
5	55	Right/UL	Central	+	+

UL: upper lobe, LL: lower lobe.

を積極的に行った故の結果である。

今回検討した症例は全て濃厚な喫煙歴を有する高齢男性であった。過去の報告でも同様に喫煙歴を有する男性に圧倒的に多く、男性は81~91%、喫煙既往を有するものは75~92%と報告されている。⁷⁻¹¹ ただし、同期間に当院で行った剖検は全て喫煙歴を有する男性症例であり、その点でバイアスが生じた可能性は否定できない。

肺多形癌の画像所見としては、末梢発生の大きな充実性腫瘍として指摘されることが多く、しばしば内部に壊死などによる低吸収域を認める。さらに胸壁浸潤を伴っていることも珍しくない。¹² 本報告は手術不能例の集積であるため原発巣が大きいことは当然であると思われるが、過去の手術可能例を解析検討した報告でも初診時に5 cm以上の大きな腫瘍であった症例が多く、^{8,10,11} 既に増大した状態で発見されることが多いのは肺多形癌の進行の速さに起因していると推測される。

本報告において治療が施行された症例は3例であったが、治療効果は乏しく予後不良であった。過去の報告でも多形癌の予後は非常に不良であり、Fishbackら⁶はStage I/IIが50%を占めるにもかかわらず生存中央値10ヶ月と報告しており、Changら⁷も手術例で5ヶ月、非手術例で3ヶ月と報告している。さらに手術可能例であっても、術後再発例ではその後の生存中央値が2.6ヶ月であったとの報告もある。¹¹ 一方でYamamotoら¹⁰は切除例において80%の5年生存率を得ており、リンパ節

Table 4. Pathological Data of 5 Patients with Pleomorphic Carcinoma of the Lung

Case	Transbronchial biopsy	Pleurocentesis (cytology)	Autopsy	
			Epithelial/sarcomatous component (and ratio of both components)	Metastatic lesion
1	Poorly-dif. AC	-	LC/Mixed	(2:8) Liver, Adrenal gland, Small intestine, Mesenterium, Rectovesical-serosa
2	LC	-	LC/Giant cell	(3:7) Liver, Adrenal gland, Small intestine, Periureteral tissue
3	-	AC	AC/Mixed	(5:5) Cardiac muscle, Pericardium, Pleura, Diaphragm, Adrenal gland
4	Poorly-dif. AC	-	AC/Mixed	(2:8) Right lung, Cardiac muscle, Cervical lymph node
5	-	AC	SqC + AC/Spindle cell	(2:8) Liver, Spleen, Kidney, Diaphragm

AC: adenocarcinoma, SqC: squamous cell carcinoma, LC: large cell carcinoma, Mixed: spindle cells + giant cells.

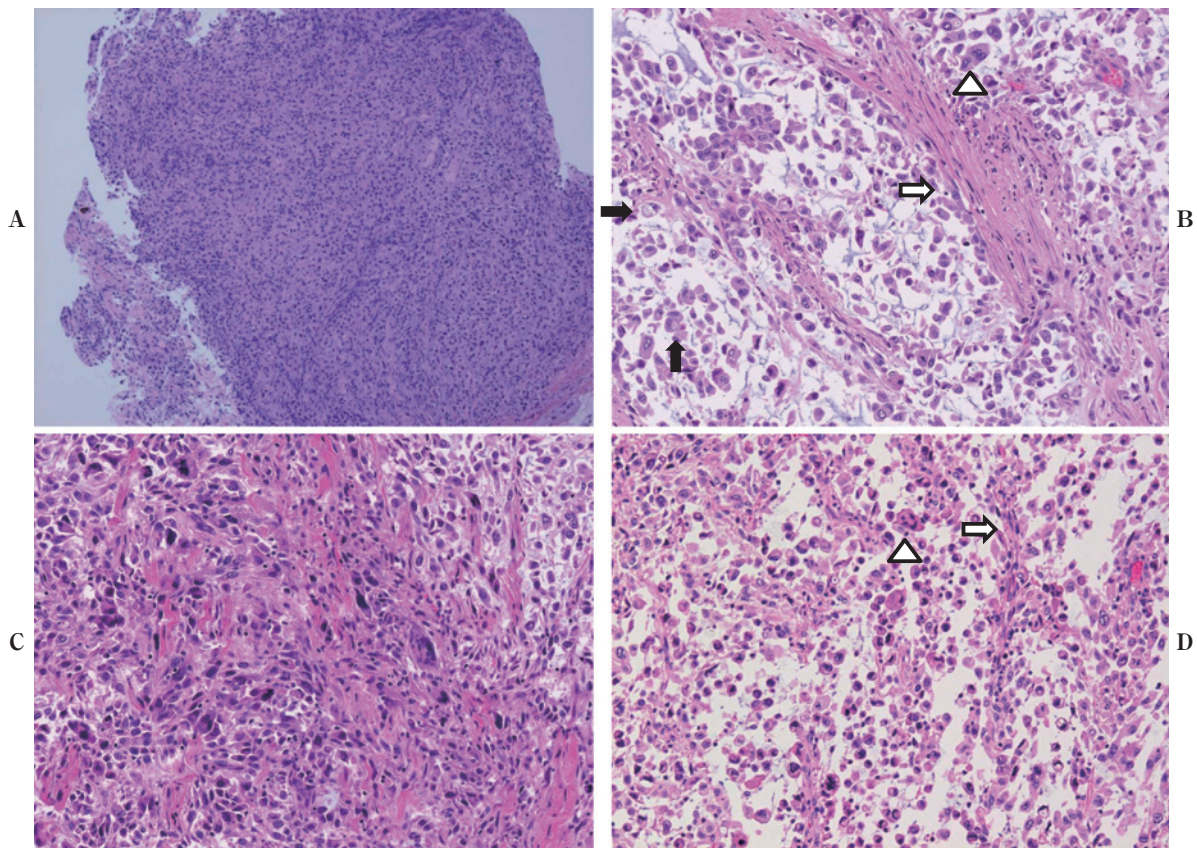


Figure 2. Pathological findings of Case 4. Tissue obtained by transbronchial biopsy revealed poorly-differentiated carcinoma, but did not include a sarcomatoid component (A). At autopsy, mucin-producing adenocarcinoma, containing signet ring cells (black arrows), appeared in a part of the carcinomatous component, and spindle cells (white arrow) and giant cells (white arrowhead) co-existed as sarcomatous components (B). Many more giant cells, spindle cells and bizarre cells appeared in other lung tumor locations (C). In a cervical lymph node, mucin-producing adenocarcinoma with spindle cells (white arrow) and giant cells (white arrowhead) appeared, which were similar to those of the primary lesion (D). Hematoxylin and eosin stain: A; $\times 40$, B-D; $\times 200$.

転移を認めないこと、治癒切除が可能であることが予後改善因子としている。化学療法はほぼ無効であることから早期発見および外科治療介入が肺多形癌の治療として

望ましいが、進行の非常に速い本疾患での早期発見は困難なことが多く、今後の課題と考えられる。

剖検を通じ判明したことは、全ての症例において生前

に多形癌の診断が得られていないという点である。Yukiら¹¹の報告でも45手術例の中で術前に多形癌と診断された症例は認めておらず、切除不能例では剖検を行わない限り多形癌の診断は極めて難しいと考えられる。今回の検討で気管支鏡検査による肺癌の組織診断が得られた症例は3例であったが、いずれも多形癌の確定は得られていない。その原因としては、腫瘍の一部のみしか採取されず、さらに手技により組織に影響を与える気管支鏡検査の検体では、Figure 2のように多形癌を疑わせるような異型性が強い上皮成分が得られ、肉腫様成分が含まれていたとしても低分化な非小細胞癌と診断せざるを得ないためと考えられた。また、たとえ肉腫様成分が多数含まれていたと仮定しても、多形癌の診断基準として10%以上の肉腫様成分が含まれることが条件である限り、部分的な検体しか得られない手技での多形癌の確定は困難であると考えられる。ただし、急速な経過と低分化な組織像を総合的に判断すれば、今後、同様の症例で多形癌の疑いを持つことは十分可能であろう。

当院でこの期間に、組織診断で非小細胞肺癌の確定診断が得られた症例は手術例も含めると77例であり、うち5例、即ち6.4%が多形癌であった。さらに外科的切除を施行していない非小細胞肺癌に限ると13.2%が多形癌であった(Table 2)。短期間での検討であるため本検討での多形癌の割合が有意なものであるとは言えないが、過去の本邦の手術例に限定した報告では多形癌の比率は1.6~2.6%と報告されており^{10,11,13}、少なくとも本邦では従来の0.1~0.4%とされている割合より多くの多形癌が存在している可能性があることが示唆される。切除不能肺癌も含めた際の多形癌の比率がどの程度かは剖検を行わないと推測は難しいが、多形癌にはその急速な進行性から切除不能のまま致命的な経過を辿っているものも多いと考えられ、非切除例では手術診断例以上に多形癌の比率が高い可能性も十分に考えられる。

また、転移臓器としては縦隔リンパ節や肝臓、副腎など肺癌において比較的転移の多い部位にとどまらず、小腸、脾臓、腎臓という肺癌としては比較的稀とされる部位への転移も認められた。過去の肺癌剖検例の検討において、小腸転移は4.6~12.3%^{14,15}、脾臓転移は4~12%¹⁶⁻²⁰、腎臓転移は18~33%¹⁶⁻²⁰と報告されている。例えば小腸転移については大細胞癌に多い¹⁴、分化度の低いものに多いという報告があるが¹⁵、肺多形癌はこのような稀な転移を含めた全身播種を起しやすいためと考えられ、この点も予後を悪化させる因子と推測される。

多形癌が癌腫成分と肉腫様成分の混合病態であるため、早期転移をきたしやすい原因として肉腫様成分の播種などが起きているのではないかとの推測もしたが、今回の検討では転移臓器での組織型は原発巣と同様であっ

た。Fishbackら⁶は、多形癌は多能性幹細胞レベルでの癌化であり、結果多様な組織型を表現するとした。多形癌の肉腫様成分と癌腫成分は同一の起源であるという説は、その後も支持されているが、近年の分子学的検討からはepithelial-mesenchymal transition (EMT)が上皮細胞の肉腫様分化を惹起しているという仮説が唱えられている¹³。多形癌の2つの成分が同一起源であるという仮説は、今回の剖検結果からも支持されるものと考えられる。

最後に、肺多形癌の肺悪性腫瘍中に占める割合や、他の非小細胞肺癌と比較した転移様式の相違についてはいまだ不明な点が多いのが現状である。その全体像を把握するためにはさらなる症例の集積が必要であるが、手術不能肺癌においては剖検を施行しない限り診断は困難であると考えられる。生検で低分化な非小細胞癌と診断され治療に反応せず急速な進行を認めるような症例は、多形癌の疑いも念頭においた診療が必要と考えられる。

結 語

肺多形癌剖検例を集積し臨床病理学的検討を行ったが、手術不能例では多形癌の生前診断は困難であり、その中に多形癌は従来報告されている以上の割合で存在している可能性がある。病態解明のためにはさらなる剖検例の集積が必要である。

本論文の要旨は第48回日本呼吸器学会学術講演会(神戸)および第49回日本肺癌学会総会(北九州)で発表した。

REFERENCES

1. World Health Organization. *Histological typing of lung and pleural tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1999.
2. World Health Organization. *Pathology and Genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2004:10-11.
3. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-1068.
4. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002;23:65-81, viii.
5. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75(Suppl):191-202.
6. 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.
7. Chang YL, Lee YC, Shih JY, Wu CT. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*. 2001;34:91-97.
8. 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.
9. Pelosi G, Frassetto 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.
 10. Yamamoto S, Hamatake D, Ueno T, Higuchi T, Hiratsuka M, Shiraishi T, et al. Clinicopathological investigation of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:873-876.
 11. Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C, Yoshimura M, Tsubota N, Okita Y, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: a surgical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:399-404.
 12. Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, Lee HJ, Goo JM, Im JG, et al. Pleomorphic carcinoma of lung: comparison of CT features and pathologic findings. *Radiology.* 2004;232:554-559.
 13. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1727-1735.
 14. McNeill PM, Wagman LD, Neifeld JP. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Cancer.* 1987;59:1486-1489.
 15. Stenbygaard LE, Sørensen JB. Small bowel metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1999;26:95-101.
 16. Strauss B, Weller CV. Bronchogenic carcinoma; a statistical analysis of two hundred ninety-six cases with necropsy as to relationships between cell types and age, sex, and metastasis. *AMA Arch Pathol.* 1957;63:602-611.
 17. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer.* 1950;3:74-85.
 18. Engelman RM, McNamara WL. Bronchiogenic carcinoma: a statistical review of two hundred and thirty-four autopsies. *J Thorac Surg.* 1954;27:227-237.
 19. Onuigbo WI. Some pathological data on 2000 adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the lung. *Br J Cancer.* 1963;17:1-7.
 20. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung—a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncol.* 1997;36:301-306.