

## CASE REPORT

## 術前同時併用化学放射線療法と外科切除が有効であった肺原発多形癌の1例

西田 達<sup>1</sup>・伊東友好<sup>1</sup>・南 謙一<sup>1</sup>・  
増田大介<sup>1</sup>・小林大起<sup>1</sup>・藤井祥貴<sup>1</sup>

## A Case of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma Treated with Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Successful Tumor Resection

Tatsuya Nishida<sup>1</sup>; Tomoyoshi Itoh<sup>1</sup>; Kenichi Minami<sup>1</sup>;  
Daisuke Masuda<sup>1</sup>; Daiki Kobayashi<sup>1</sup>; Yoshitaka Fujii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Respiratory Center, Ishikiriseiki Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary pleomorphic carcinoma is an aggressive tumor with a poor prognosis. The preoperative diagnosis of this carcinoma is difficult, and thus far, no optimal treatment modality has been established. **Case.** A 43-year old woman visited a local hospital with unbearable pain extending from the right axillary region to the back in July, 2007. Chest radiography showed an abnormal shadow in the right upper lung field. She was referred to our hospital for further evaluation. Computed tomography of the chest showed an ill-defined 6-cm mass with surrounding ground-glass opacity, accompanied by thickening of the interlobular septa in the right upper lobe of the lung, which invaded the right posterior chest wall. Transbronchial biopsy revealed the possibility of sarcomatoid carcinoma composed of carcinoma cells including giant cells. Systemic examination of the patient did not reveal distant metastasis. The mass was diagnosed as pulmonary pleomorphic carcinoma and the cancer stage was identified as IIB (cT3N0M0) preoperatively. Subsequently, the patient was given preoperative concurrent chemoradiotherapy [radiation therapy (RT), 40 Gy/20 Fr and 3 cycles of chemotherapy with cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> on day 1) and vinorelbine (20 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8)]. CT revealed that the thickening of the pleura of the right posterior chest wall remained but the solid tumor with surrounding ground-glass opacity in the right upper lobe of the lung had almost completely disappeared. Therefore, preoperative concurrent chemoradiotherapy was considered to have obtained a partial response. We performed right upper lobectomy of the lung, chest wall resection from the 3rd to the 6th rib, and lymph node dissection (ND2a); reconstruction of the chest wall was performed using a Composix Mesh. Postoperative pathological examination revealed residual tumor in the bone, muscle, thickened pleura and lung in the region between the 4th rib and 4th intercostal muscle of the right side. Since there were no complications, the patient was discharged on the 10th postoperative day. The patient is currently alive at 27 months after the operation without signs of recurrence. **Conclusion.** We report a case of pulmonary pleomorphic carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy followed by successful resection of the tumor. Combined therapy including surgery and chemoradiotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma is important to obtain good outcome, however, further study of similar cases is required.

(JJLC. 2010;50:828-834)

**KEY WORDS** — Primary lung cancer, Pleomorphic carcinoma, Preoperative concurrent chemoradiotherapy, Ground-glass opacity

Reprints: Tatsuya Nishida, Respiratory Center, Ishikiriseiki Hospital, 18-28 Yayoi-cho, Higashiosaka-shi, Osaka 579-8026, Japan (e-mail: nishidat@msic.med.osaka-cu.ac.jp).

Received February 12, 2010; accepted August 6, 2010.

**要旨** — **背景.** 肺原発多形癌は、術前診断が困難で、標準的治療も確立されていない予後不良な疾患であ

<sup>1</sup>石切生喜病院呼吸器センター。

別刷請求先：西田 達，石切生喜病院呼吸器センター，〒579-8026 大阪府東大阪市弥生町18-28(e-mail: nishidat@msic.med.

osaka-cu.ac.jp)。

受付日：2010年2月12日，採択日：2010年8月6日。

る。症例。43歳女性。2007年7月右腋窩から背部への疼痛を主訴に近医受診。胸部異常陰影を指摘され当院紹介受診となった。画像所見より胸壁浸潤を伴う肺悪性腫瘍を疑い経気管支生検を施行。巨細胞を含む癌細胞からなる肉腫様癌の可能性があると病理組織所見を得た。全身検索では転移を認めず、胸壁浸潤を伴う肺原発多形癌 (cT3N0M0, stage IIB) と術前診断し、CDDP (80 mg/m<sup>2</sup> day 1) + VNR (20 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8)3コースと同時放射線治療 40 Gy/20 Fr を行った。腫瘍はほぼ消失し治療効果はPRと判定した。手術は右上葉切除+第3~6肋骨合併切除+ND2aとComposix Meshによる胸壁再

建を行った。術後病理組織所見では第4肋骨と第4肋間筋および同部の肥厚した胸膜内とその胸膜直下の肺内に残存する腫瘍組織を認めた。術後経過は良好で術後10日目に退院、術後2年3ヶ月現在無再発生存中である。

結論。術前同時併用化学放射線療法と外科切除が有効であった1例を報告した。予後不良な肺原発多形癌であるが、集学的治療の確立により予後の改善が期待できると考える。

索引用語——原発性肺癌, 多形癌, 術前同時併用化学放射線療法, すりガラス様陰影

## はじめに

肺原発多形癌は肺原発悪性腫瘍の0.4%を占めるに過ぎないが極めて予後不良であり,<sup>1</sup> 術前診断も困難で治療方針も未だ確立されていない疾患である。今回我々は経気管支生検を含めた臨床所見より肺原発多形癌と術前診断し、術前同時併用化学放射線療法と外科切除が有効であった1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：43歳女性。

主訴：右腋窩から背部にかけての疼痛。

既往歴：10歳虫垂炎, 42歳頸椎症。

喫煙歴：30本/日×20年。

現病歴：2007年5月頃より右腋窩部痛が出現したため整形外科を受診した。非ステロイド性抗炎症薬を投与されたが、改善しないため2007年7月近医を受診。胸部画像検査にて異常陰影を検出され、精査加療目的に当院呼吸器センター紹介入院となった。

入院時現症：身長151.2 cm, 体重48.7 kg, 血圧102/70 mmHg, 脈拍92/分：整, 体温36.6℃。結膜に貧血・黄染認めず。表在リンパ節は触知せず。胸部聴診および腹部触診上は異常所見を認めず。

入院時検査所見：WBC 20550/μl, RBC 437×10<sup>4</sup>/μl, Hb 10.6 g/dl, Ht 33.4 g/dl, PLT 50.6×10<sup>4</sup>/μl, CRP 4.34 mg/dl, その他の生化学検査に異常所見なし。腫瘍マーカー (CEA, CYFRA, ProGRP) は正常範囲内であった。

入院時胸部X線所見：右上肺野に境界不明瞭な径6 cmの腫瘍影を認めた (Figure 1)。

入院時胸部CT所見：右S<sup>2</sup>に境界不明瞭な径6 cmの腫瘍影を認めた。腫瘍影は右背側の胸壁に浸潤し、腫瘍影周囲の肺野には嚢胞性変化とすりガラス様陰影を認めた (Figure 2)。縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

気管支鏡所見：可視範囲内に異常所見は認めなかったが、経気管支生検ではHE染色上、10高倍視野に12個の核分裂像を認め、巨細胞を含む非小細胞癌組織からなる癌腫と診断された。さらに免疫染色上、非上皮性腫瘍成分はCK7陽性・CK20陰性、AE1/AE3陽性、vimentin陽性、αSMA陰性であり、肉腫様癌の可能性があると診断された (Figure 3)。

FDG-PET所見：縦隔リンパ節へのFDGの集積は認めなかったが、右上葉6 cm大の腫瘍にはFDG集積を認めた。また脊椎と腸骨にもFDGの集積を認めたため (Figure 4)、骨髓生検を行い骨髓過形成との診断を得た。

以上より胸壁浸潤を伴う肺原発多形癌 (cT3N0M0, stage IIB) と術前診断し、CDDP (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + VNR (20 mg/m<sup>2</sup>, days 1, 8)3コースおよび腫瘍部への

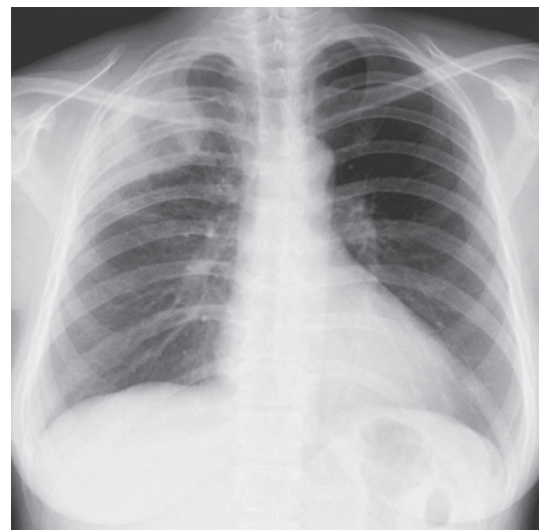
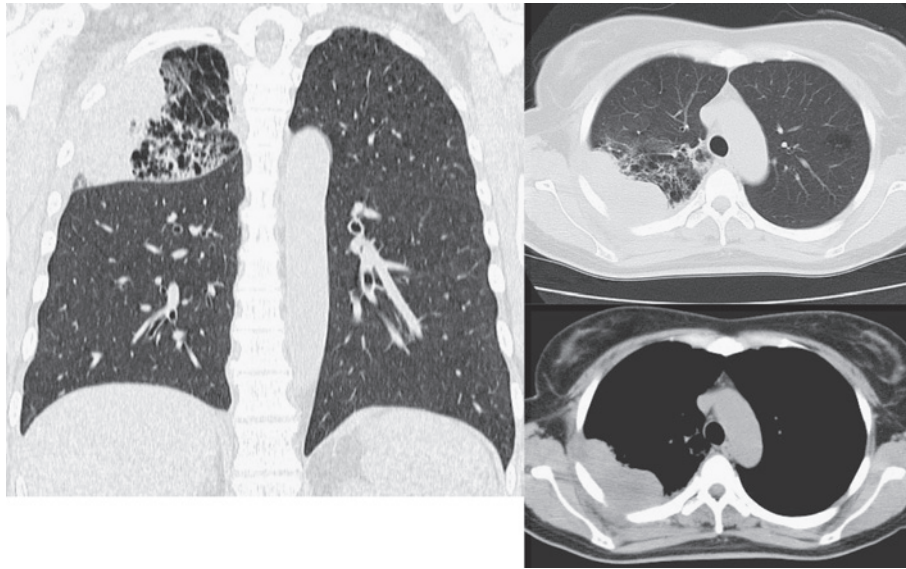
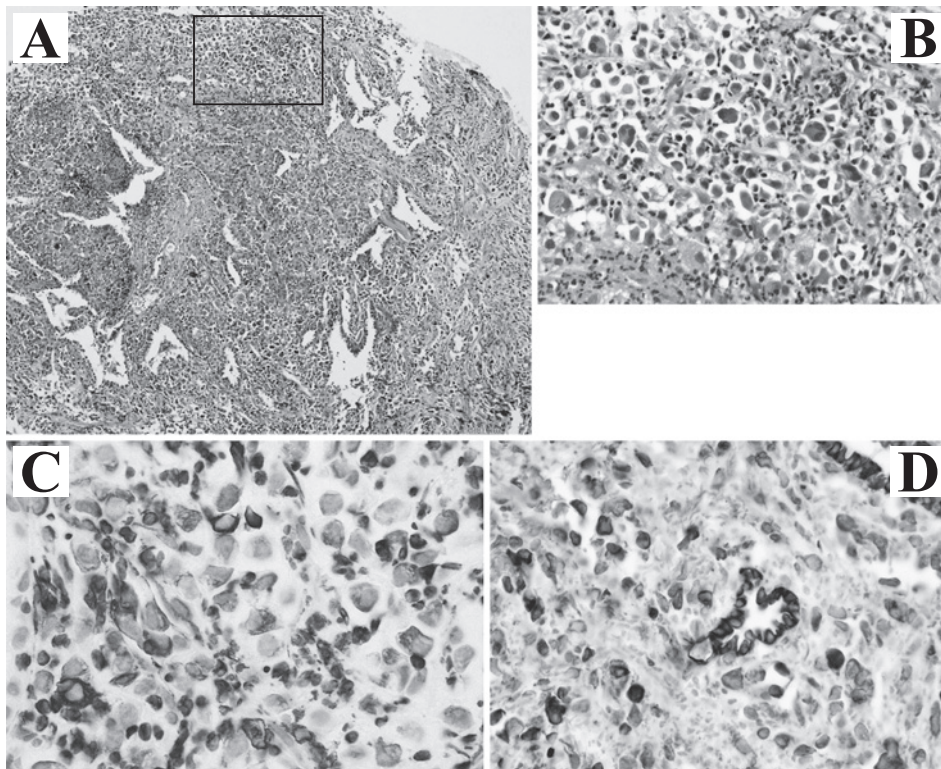


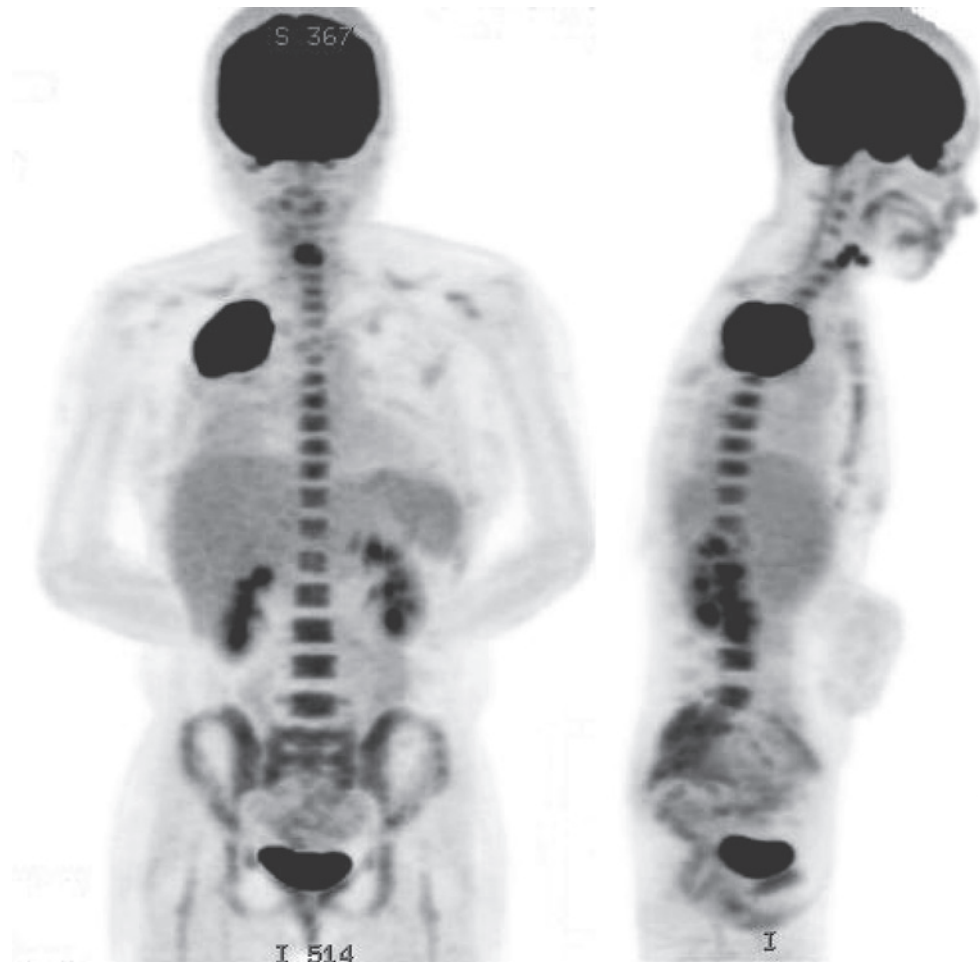
Figure 1. Chest radiograph obtained on admission shows the shadow of an ill-defined mass in the right upper lung field.



**Figure 2.** Computed tomography of the chest reveals an ill-defined 6-cm mass with surrounding ground-glass opacity accompanied by thickening of the interlobular septa in the right upper lobe of the lung, which was invading the right posterior chest wall.



**Figure 3.** Microscopic transbronchial biopsy section of the mass (A) (hematoxylin-eosin (HE) stain). Enlargement of the rectangular portion shows sarcomatoid carcinoma with giant cells (B). Immunohistochemical staining of the transbronchial biopsy section. The tumor cells were positive for vimentin (C) and AE1/AE3 (D).



**Figure 4.** Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) revealed abnormal uptake in the mass, vertebrae, and iliac bone.

同時放射線治療（40 Gy/20 Fr；Figure 5）を施行した。RECISTによる効果判定では胸部X線像およびCT像上、胸膜の肥厚を認めるものの腫瘍はほぼ消失したため（Figure 6）、PR（partial response）と評価し2007年11月手術を行った。

手術所見：胸腔鏡下手術を先行し、胸腔内に胸膜播種のないことを確認した。まず右上葉の肺血管および気管支の処理を行い、肺葉切除を行った。次いで後側方切開を追加し第3、4、5、6肋骨を離断。右上葉と胸壁とを一塊にして摘出し、第2a群リンパ節郭清とComposix Meshによる胸壁再建を行い手術を終了した。

切除標本と術後病理組織所見：肉眼右上葉内の腫瘍は明らかではなかったが、第4肋骨から第5肋骨上縁にかけて強固な浸潤を認めた（Figure 7）。術後病理組織所見では、第4肋骨と第4肋間筋および同部の肥厚した胸膜内とその胸膜直下の肺内に残存する腫瘍組織を認めた。この腫瘍の性状はHE染色上、大細胞癌が50%、紡錘細胞が30%、巨細胞が20%を占める非小細胞癌組織

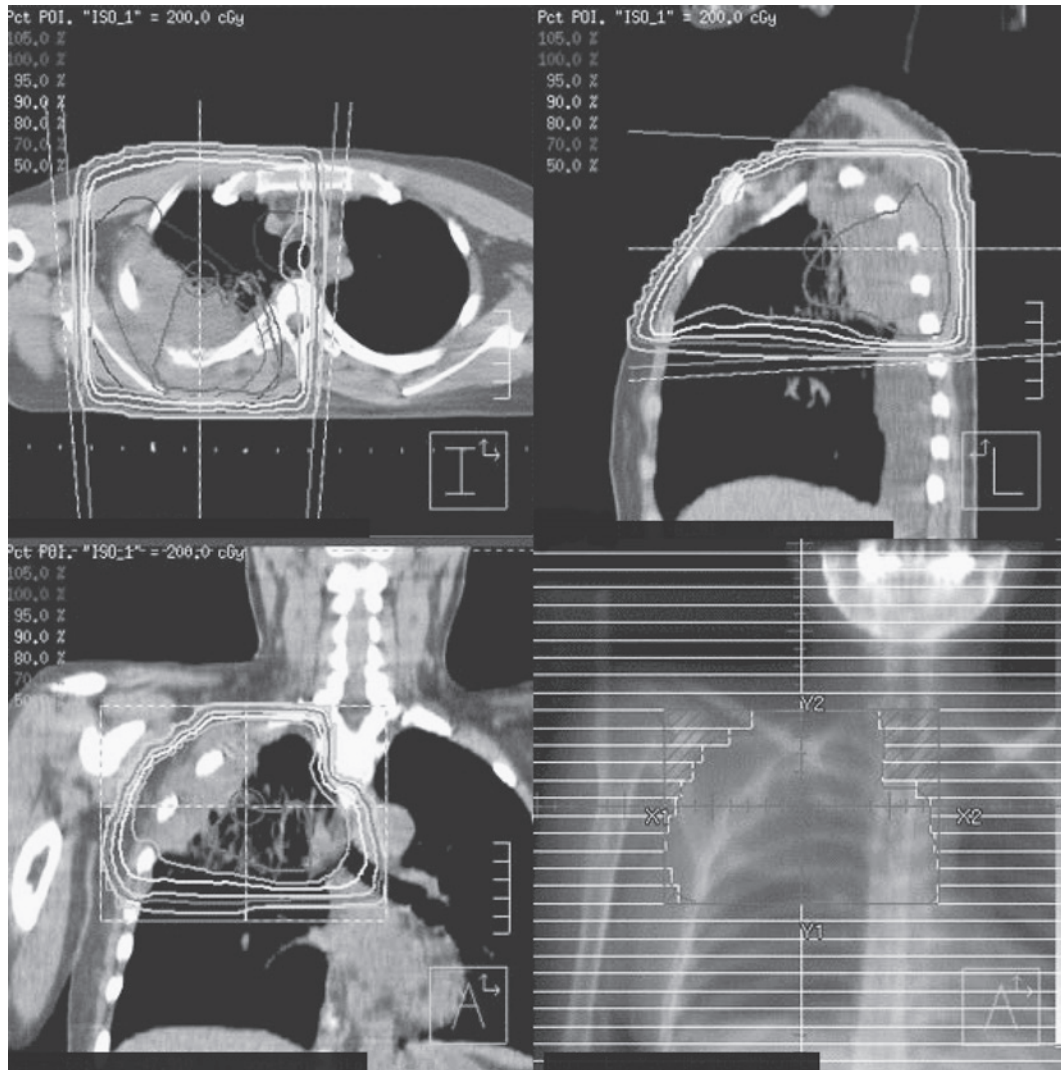
であり、10高倍視野に12個の核分裂像を認めた（Figure 8）。また免疫染色も経気管支生検と同様に、非上皮性腫瘍細胞はCK7陽性・CK20陰性、AE1/AE3陽性、vimentin陽性、 $\alpha$ SMA陰性であり、多形癌と診断された。

術後経過：術後3日目に胸腔ドレーン抜去、術後10日目に退院となった。術後2年3ヶ月現在、外来での嚴重な経過観察中であるが無再発生存中である。

## 考 察

肺原発多形癌は1999年のWHO分類<sup>2</sup>で新たに提唱された組織型で、肺原発悪性腫瘍の0.4%を占める稀な腫瘍である。<sup>1</sup> このWHO分類に基づいて改訂された肺癌取り扱い規約（第6版）<sup>3</sup>では、その組織学的定義は、紡錘細胞あるいは巨細胞を含む非小細胞癌、あるいは紡錘細胞や巨細胞のみからなる腫瘍とされ、紡錘細胞や巨細胞が腫瘍全体の10%以上を占める必要があるとされている。

肺原発多形癌の術前診断は極めて困難とされている。

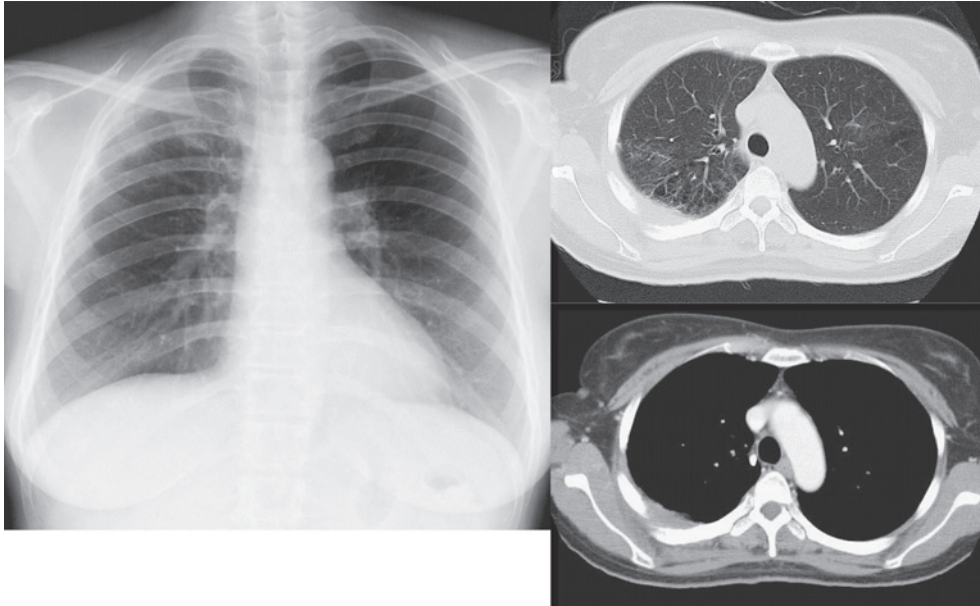


**Figure 5.** The irradiation plan. The irradiation dose was 2 Gy  $\times$  20 Fr (total, 40 Gy).

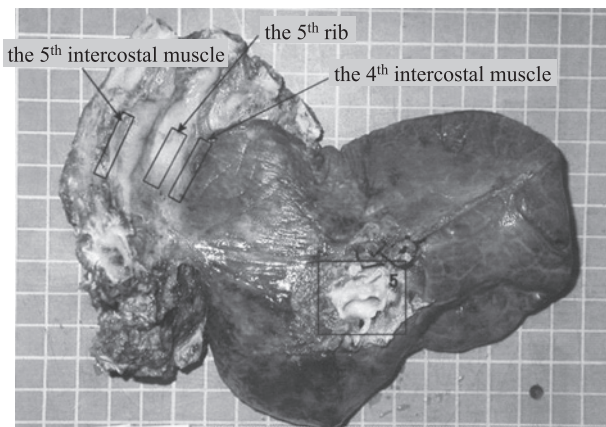
なぜなら病理組織学的所見では、多形癌は上皮成分と肉腫成分を含む二相性腫瘍のため、腫瘍の一部を採取する生検では十分な組織量がなく両成分を同定することは非常に困難だからである。しかし自験例のように経気管支生検であっても、肉腫様癌の可能性ありと診断される症例があること、また肺原発多形癌の臨床的特徴として、<sup>4,5</sup> 有症状での発見、喫煙者、周囲への浸潤を伴った急速な増殖などが報告されており、これらの臨床的特徴を呈する患者で、術前組織診断で異型性や多形性の強い多核巨細胞や紡錘細胞が得られた場合には、稀な疾患ではあるが肺原発多形癌を念頭におくことが重要と考える。また自験例で認められた腫瘍周囲の多数の囊胞性変化とすりガラス様陰影も、Kim ら<sup>6</sup>は、肺原発多形癌の画像上の特徴であると報告しており、術前画像診断上、多形癌を強く疑う有用な所見と考える。この腫瘍周囲の変化の原因は明らかにされていないが、中村ら<sup>7</sup>は腫瘍周囲に広範

な間質性陰影、WBC 増加、CRP 上昇を認めた肺原発多形癌症例を報告し、腫瘍の産生する何らかのサイトカインの関与を推測し、水野ら<sup>8</sup>は血中 G-CSF 高値を示した肺原発多形癌症例を報告している。自験例でも腫瘍周囲に存在する囊胞性変化とすりガラス様陰影、WBC 増加、CRP 上昇、骨髄過形成が認められており、経気管支生検からの免疫組織学的検査では G-CSF は陰性であり推測の域を超えないが、肺原発多形癌より産生されるサイトカインが関与していたのではないかと考える。

肺原発多形癌の治療法であるが、化学療法・放射線療法の効果はあまり期待できない。<sup>4,5,9</sup> また外科療法も完全切除が得られた症例であっても術後早期に血行性転移で再発することが多く、<sup>10,11</sup> 現在のところ標準的治療と言えるものは確立されておらず、本腫瘍の予後は極めて不良である。Chang ら<sup>4</sup>は平均生存期間は手術症例で5ヶ月、化学療法症例で2.7ヶ月、腫瘍の組織型、臨床病期、



**Figure 6.** A chest radiograph obtained after concurrent chemoradiotherapy dose not show any mass shadow in the right upper lung field. Computed tomography performed after concurrent chemoradiotherapy reveals the thickened pleura of the right posterior chest wall and almost complete disappearance of the solid tumor surrounded by ground-glass opacity in the right upper lobe of the lung.



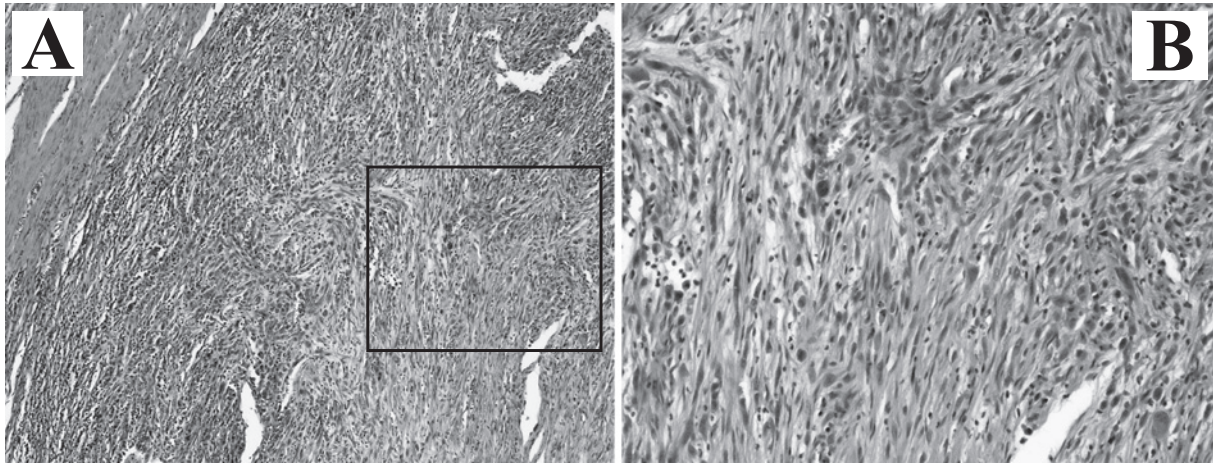
**Figure 7.** Macroscopic view of the resected specimen shows direct invasion of the chest wall.

リンパ節転移の有無は生存期間に影響しなかったと報告し、Fishbackら<sup>5</sup>は5年生存率10%、生存期間中央値10ヶ月であり、腫瘍径が5cmを超えるものや、リンパ節転移があるもの、遠隔転移のあるものがより予後不良と報告している。またRossiら<sup>12</sup>はstage Iの症例においてさえ生存期間中央値31ヶ月、5年生存率37%と不良であるが、stage II以上の場合は有意差をもってさらに予後不良と報告しており、現時点での有効な治療法は、早期発見での完全切除しかないことを示唆している。

自験例が同時併用化学放射線療法を先行し、手術による完全切除を目指した理由は、①経気管支生検を含めた臨床所見より、外科療法だけでは予後不良なstage II以上の肺原発多形癌と臨床診断したこと、②周囲への浸潤を伴い急速に増殖する多形癌に対し、十分なマージンを確保した外科切除を行うには、かなり広範囲の胸壁合併切除が必要となり、侵襲が大きくなると判断したこと、③肺原発多形癌であってもCDDP+VNRによる化学療法が有効な治療法となる可能性があること、<sup>13</sup>④放射線治療により隣接臓器への浸潤を抑制できる可能性があること、<sup>14</sup>⑤進行した非小細胞肺癌であっても、化学放射線療法が著効した症例は手術による切除により良好な予後となる可能性があること、<sup>15</sup>からである。術後補助化学療法が必要かどうかは意見の分かれるところであるが、自験例では術後補助化学療法は行わず、術後2年3ヶ月現在無再発生存中であり、なおも厳重な経過観察中である。

## 結語

経気管支生検を含めた臨床所見より肺原発多形癌と術前診断し、術前同時併用化学放射線療法と外科切除が有効であった肺原発多形癌の1例を報告した。肺原発多形癌は症例数が少なく、通常の非小細胞癌とは異なり組織学的に多様なため、術前診断や治療法の確立は容易では



**Figure 8.** Microscopic view of the residual tumor in the thickened pleura in the region between the 4th rib and the 4th intercostal muscle (A) [HE]. Enlargement of the rectangular portion shows spindle cell carcinoma and large cell carcinoma with giant cells (B).

ない。しかし自験例のように積極的に術前同時併用化学放射線療法を行い、手術による完全切除を目指すことで長期生存が見込まれる症例も存在するため、さらなる症例の蓄積と集学的治療の開発が必要である。

謝辞：本症例に対し、当院病理部の虎頭 廉先生および荒田貴敬氏にご尽力を頂きました。誌上ににて深謝いたします。

本論文の要旨は、第50回日本肺癌学会総会（2009年11月、東京）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. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, Sobin LH. *World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1999.
3. 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; 2003:110-156.
4. 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.
5. 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.
6. Kim TS, Han J, Lee KS, Jeong YJ, Kwak SH, Byun HS, et al. CT findings of surgically resected pleomorphic carcinoma of the lung in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185:120-125.
7. 中村信元, 堀内宣昭, 桂 大輔, 七條加奈, 吉田守美子, 原田英嗣, 他. Carboplatin, Paclitaxelによる術後化学療法により長期生存を得ている肺多形癌の1例—本邦報告例23例の文献的検討—. *癌と化学療法*. 2008;35:965-968.
8. 水野 学, 三好 立, 鍋島一樹, 岩崎昭憲, 白日高歩. 血中顆粒球コロニー刺激因子が高値を示し肺膿瘍との鑑別が困難であった肺多形癌の1例. *胸部外科*. 2006;59:859-863.
9. 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期. *胸部外科*. 2006;59:110-113.
10. 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.
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. 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.
13. 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肺原発性多形癌の1例. *日胸*. 2005;64:173-178.
14. 田中伸佳, 常塚宣男, 清水陽介, 片柳和義, 車谷 宏, 片桐亜矢子, 他. 術前放射線化学療法後に切除したパンコースト型肺多形癌の1例. *石川県中医誌*. 2007;29:29-31.
15. Yokomise H, Gotoh M, Okamoto T, Yamamoto Y, Ishikawa S, Nakashima T, et al. Induction chemoradiotherapy (carboplatin-taxane and concurrent 50-Gy radiation) for bulky cN2, N3 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:1179-1185.