

CASE REPORT

長期生存中の肺癌肉腫の1切除例

河本宏昭¹・上野 剛¹・末久 弘¹・
澤田茂樹¹・山下素弘¹・高畑浩之²

Resection of Pulmonary Carcinosarcoma with Long-term Survival

Hiroaki Kawamoto¹; Tsuyoshi Ueno¹; Hiroshi Suehisa¹;
Shigeki Sawada¹; Motohiro Yamashita¹; Hiroyuki Takahata²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary carcinosarcoma is a rare malignant neoplasm composed of a mixture of carcinoma and sarcoma containing ectopic components, including malignant cartilage, bone and skeletal muscle. **Case.** The patient was a 71-year-old man who developed nighttime wheezing. Chest computed tomography (CT) revealed a 5.5-cm tumor shadow in the right lower lobe, although a definitive diagnosis was not reached on bronchoscopy. The patient subsequently underwent resection of the right lower lobe and mediastinal lymph node dissection for suspected lung cancer, and a pathological examination revealed pulmonary carcinosarcoma with mixed components of squamous cell carcinoma and fetal adenocarcinoma as well as sarcoma-like components with cartilage and osteoid. The patient is currently alive without relapse at two years and three months postoperatively. **Conclusions.** Carcinosarcoma progresses quickly and has a poor prognosis; however, most patients who undergo complete surgical resection achieve long-term survival. Further research with respect to surgical treatment and chemotherapy for pulmonary carcinosarcoma is thus required.

(JJLC. 2014;54:795-799)

KEY WORDS — Lung cancer, Pulmonary carcinosarcoma

Reprints: Hiroaki Kawamoto, Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, 160 Minamiumenomoto-machi, Matsuyama City, Ehime 791-0280, Japan.

Received March 17, 2014; accepted August 4, 2014.

要旨 — **背景.** 肺癌肉腫は、癌腫と悪性の軟骨、骨、骨格筋のような異所性成分を含む肉腫との混在からなる、稀な悪性腫瘍である。**症例.** 71歳、男性。夜間喘鳴で発症した。胸部CTにて右下葉に5.5cm大の腫瘤影を認めたが、気管支鏡では確定診断に至らなかった。肺癌の疑いで右下葉切除および縦隔リンパ節郭清を行った。病理検査では軟骨、類骨を伴う肉腫様成分と扁平上皮癌、胎

児型腺癌様の成分の混在する肺癌肉腫であった。術後は2年3ヵ月無再発生存中である。**結論.** 癌肉腫は進行が早く予後も不良な疾患であるが、外科的完全切除後には長期生存例が少なからず存在する。肺癌肉腫に対する手術適応と化学療法については、さらなる検討が必要である。

索引用語 — 肺癌、肺癌肉腫

はじめに

肺癌肉腫は、癌腫と悪性の軟骨、骨、骨格筋のような

異所性成分を含む肉腫との混在からなる悪性腫瘍である。進行が早く予後も不良な疾患であるが、^{1,2} 外科的完全切除後には長期生存例が少なからず存在する。³

独立行政法人国立病院機構四国がんセンター¹呼吸器外科,²病理科。

別刷請求先：河本宏昭，独立行政法人国立病院機構四国がんセ

ンター呼吸器外科，〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160。

受付日：2014年3月17日，採択日：2014年8月4日。

症 例

症例：71 歳，男性。

主訴：夜間喘鳴。

既往歴：虚血性心疾患，糖尿病，高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：30 本/日×46 年間（25～71 歳，BI = 1410）。

現病歴：夜間就寝時の喘鳴が出現し，近医で行った胸部 X 線写真で右下肺野に腫瘤影を認め，肺癌の疑いで精査加療目的に当院紹介となった。

血液検査所見：糖尿病は HbA1c（JDS）5.8% とコントロール良好であった。その他に血算・生化学的検査と血液ガス検査で明らかな異常所見を認めなかった。

腫瘍マーカー：シフラ 1.1 ng/ml，CEA 1.6 ng/ml。

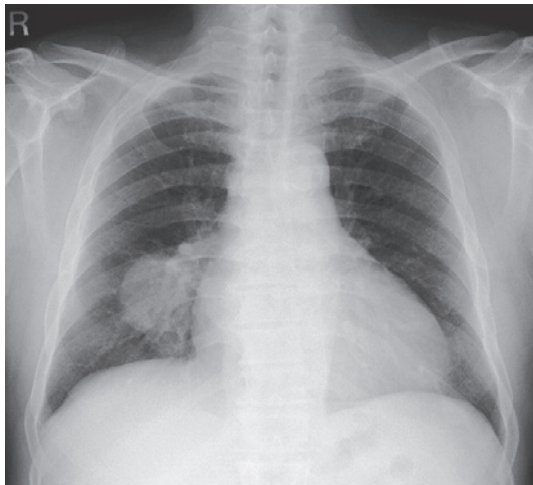


Figure 1. Chest radiography showed a 5.2-cm mass in the right lower lung field.

胸部 X 線所見（Figure 1）：右下肺野に 5.2 cm 大の腫瘤影を認めた。軽度心拡大を認めた（CPR = 53.8%）。

PET-CT 所見（Figure 2, 3）：右下葉 S⁶/S⁹ に，長径 5.5 cm の比較的境界明瞭で充実性の腫瘤影を認めた。内部は不均一に軽度造影され，SUV_{max} = 19.9 の FDG 集積を認めた。石灰化は認めなかった。

気管支鏡検査（Figure 4）：右下葉気管支入口部に壊死組織と思われる白色肉芽を認めた。同部を生検・擦過するも，壊死組織を認めるのみで確定診断を得られなかった。

呼吸機能検査：VC 1.94 l，%VC 64.0%，FEV_{1.0} 1.04 l，FEV_{1.0}% 53.6% で閉塞性換気障害を認めた。

入院後経過：右下葉肺癌疑い（cT2bN0M0，cStage IIA）の診断にて，開胸右下葉切除術＋縦隔リンパ節郭清 ND2a-2 を施行した。

手術所見：前側方切開とし第 5 肋間で開胸した。右下葉に約 5 cm 大の腫瘍を認めたが，臓側胸膜や周囲への浸潤は認めなかった。胸水貯留や播種性病変は認めなかった。#7 リンパ節は軽度腫大していた。術中右下葉切除後の迅速組織診断では，紡錘形異型細胞の増生からなる悪性腫瘍で，扁平上皮癌や腺癌の成分は指摘できず，小細胞癌も否定的で，紡錘細胞癌などを疑った。

摘出標本肉眼所見（Figure 5）：4.5×4.0×3.5 cm 大，比較的境界明瞭な黄白色充実性の腫瘍を認めた。

病理組織学的所見（Figure 6）：組織像は紡錘形または短紡錘形細胞からなる肉腫様成分が主体であり，小範囲には軟骨，類骨成分や扁平上皮癌，胎児型腺癌様の成分が認められ，病理学的に癌肉腫と診断した。脈管侵襲，リンパ節転移は認めなかった。炎症細胞浸潤の程度はリンパ球主体の炎症細胞が部分的に認められる程度であった。免疫組織染色では，上皮性成分と非上皮性成分の

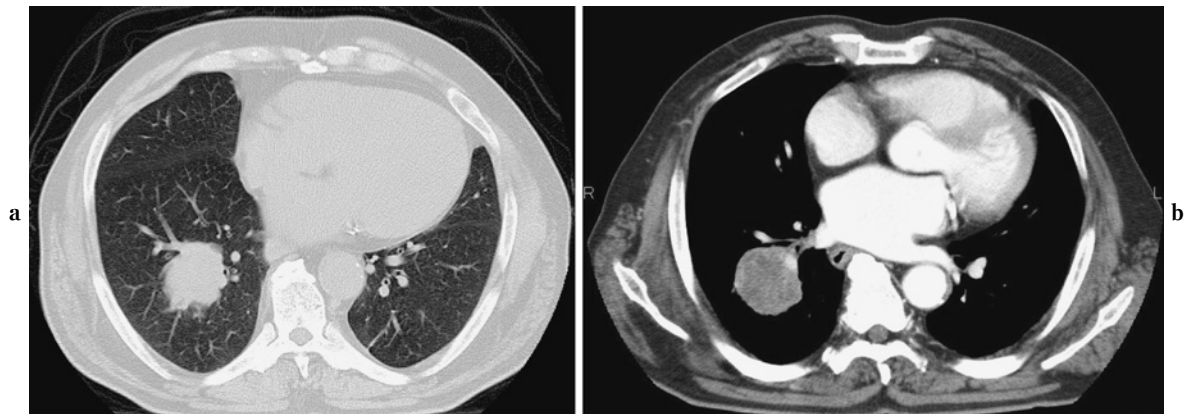


Figure 2. a. Computed tomography revealed a solid tumor shadow measuring 5.5 cm in diameter with a relatively distinct border in the right lower lobe segments S⁶ and S⁹. b. The interior of the lesion was non-uniform and slightly contrasted. No calcification was observed.

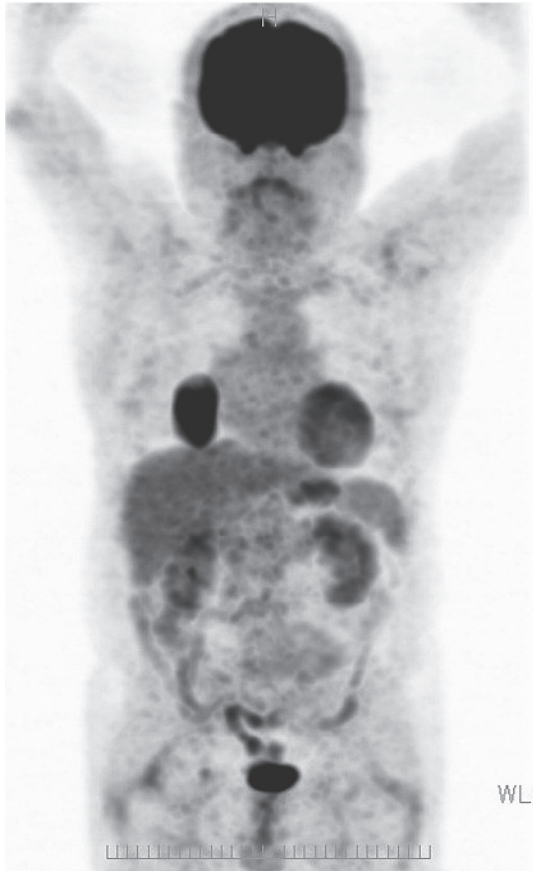


Figure 3. Positron emission tomography and computed tomography scans demonstrated a fluorodeoxyglucose uptake of SUVmax = 19.9 in the tumor.



Figure 4. White granulation tissue thought to be necrotic was observed in the right lower lobe bronchial inlet on bronchoscopy.



Figure 5. The macroscopic findings of the resected specimen revealed a protruding, yellow-white solid tumor measuring 4.5×4.0×3.5 cm in size with a relatively distinct border.

MIB-1 標識率は、上皮性成分(扁平上皮癌)は 30% 程度、非上皮性成分は 70% 程度であり、非上皮性成分の増殖能が高かった。p53 は上皮性成分、非上皮性成分とも陰性であった。EGFR は上皮性成分、非上皮性成分とも一部で陽性像を認めた。

術後経過：合併症なく経過し、術後 12 日目に退院した。病理病期は T2aN0M0、Stage IB であり、術後補助化学療法として UFT 400 mg/day を 2 年間に内服した。術後 2 年 3 ヶ月、無再発生存中である。

考 察

癌肉腫は上皮性および非上皮性の腫瘍細胞からなり、肉腫様成分が骨や軟骨、筋組織などの間葉系組織へ分化する「真の癌肉腫」と、これらの形成を認めない「いわゆる癌肉腫」を含んでいたが、2003 年の肺癌取扱い規約第 6 版では、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り、2004 年の WHO 組織分類では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、これまで「いわゆる癌肉腫」とされてきたものは除外された。2010 年の肺癌取扱い規約第 7 版でも、癌肉腫の定義は「癌腫と悪性の軟骨、骨、骨格筋のような異所性成分を含む肉腫との混在からなる悪性腫瘍である。異所性成分のない腫瘍は多形癌と分類される」としている。⁴

肺原発の癌肉腫は稀であり、その発生頻度は原発性肺癌の 0.27% と報告されている。⁵ 男女比は 4~8 : 1 と男

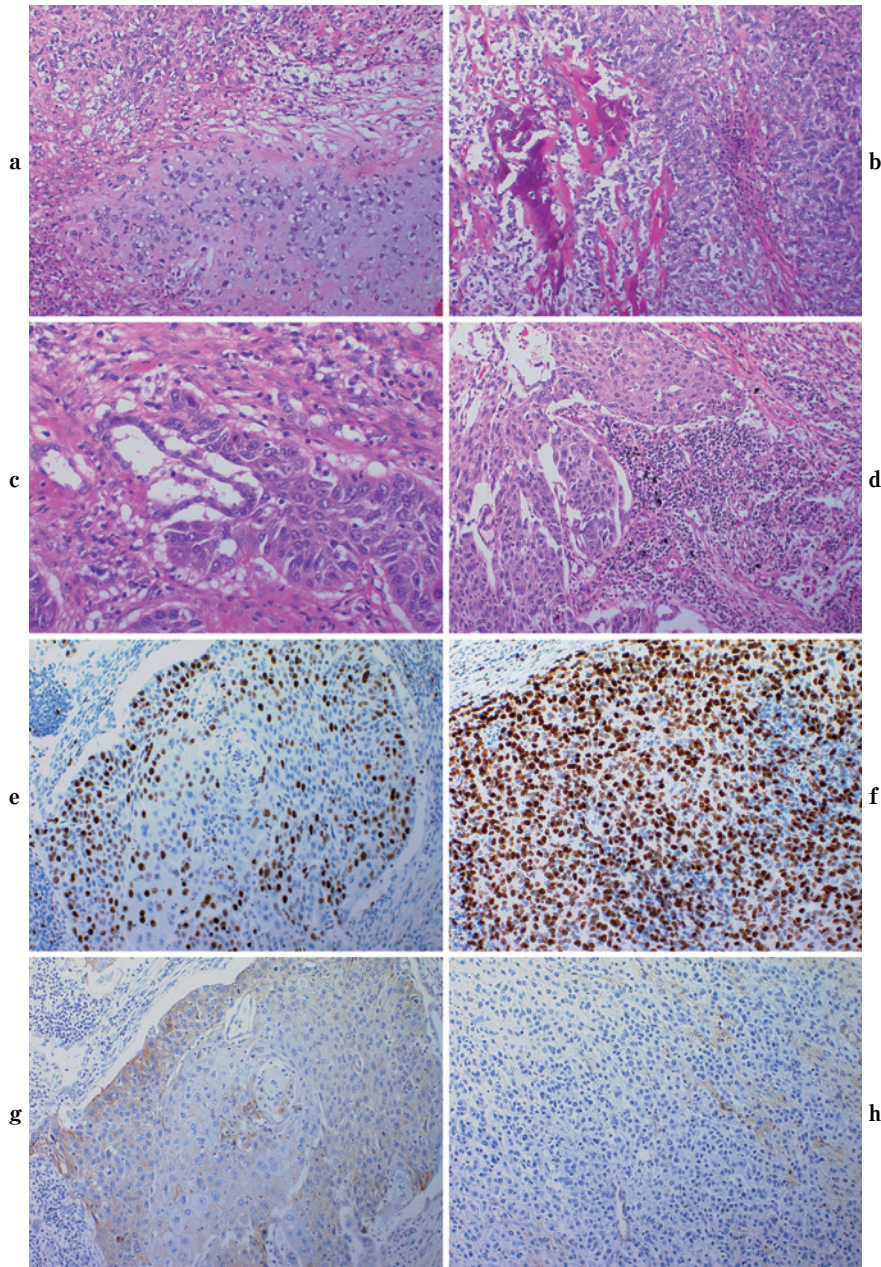


Figure 6. **a.** Histology showed sarcoma-like components composed of spindle-shaped and short spindle cells with cartilage (HE staining, $\times 200$). **b.** The tumor was partially composed of osteoid components (HE staining, $\times 200$). **c.** The majority of the tumor was composed of sarcoma-like components, although both squamous cell carcinoma and fetal adenocarcinoma-like components were noted in some areas (HE staining, $\times 200$). **d.** Invasion of inflammatory cells primarily consisting of lymphocytes was detected around the epithelial component (squamous cell carcinoma) (HE staining, $\times 100$). **e.** The labeling index of MIB-1 antibodies in the epithelial component (squamous cell carcinoma) was approximately 30% (MIB-1 staining, $\times 100$). **f.** The labeling index of MIB-1 antibodies in the non-epithelial component (sarcoma component) was approximately 70% (MIB-1 staining, $\times 100$). **g.** EGFR staining of the epithelial component (squamous cell carcinoma) was partially positive (EGFR staining, $\times 100$). **h.** EGFR staining of the non-epithelial component (sarcoma component) was partially positive (EGFR staining, $\times 100$).

性に多く、喫煙者に好発する。¹ 肺癌肉腫は発生部位によって endobronchial type (中枢型, 53~63%) と peripheral type (末梢型, 38~41%) に分類され, 前者は気道閉塞に伴う肺炎や無気肺, 呼吸困難などを呈する一方, 後者は症状に乏しく, 局所浸潤や遠隔転移で発見されることが多く予後不良とされる。^{1,2} 癌肉腫の発生に関しては, 癌と肉腫の両方の分化能を持つ胚芽組織から発したとする説(幹細胞由来説), 両方同時に発生したとする説(衝突腫瘍説), 癌の間質が肉腫様変化したとする説(偽肉腫様間質反応説), 癌が肉腫様変化したとする説(上皮性腫瘍説)などがあり, 幹細胞由来説と偽肉腫様間質反応説が有力であるとされている。^{1,2,6} 上皮性成分は重複を含めると扁平上皮癌 56%, 腺癌 52%, 小細胞癌 6% とされ, 肉腫成分は軟骨肉腫 56%, 横紋筋肉腫 30%, 骨肉腫 24% であったとされている。³ 一般的に術前確定診断は困難である。^{3,7}

高山ら³は, 1988~2007年に本邦で報告された肺癌肉腫 87例について検討し, 腫瘍径 6 cm 以上は予後不良で, 局所浸潤が主体で転移がない例の予後は比較的良く, peripheral type と endobronchial type では予後については大きな差異は認めず, T3 症例でも N・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とされている。また石川ら⁶は, 一般に進行が早く予後不良なものであることを踏まえ, 手術適応にならない進行性肺癌の非剖検例の中に報告される割合以上の肺癌肉腫症例が含まれている可能性を指摘している。

術後平均生存期間は 9 ヶ月で, 6 ヶ月生存割合は 27% であり, 術後早期に再発する症例が多いとされるが,² T2 以下の症例については長期生存例が存在することから, 外科的切除が最良の治療法とする報告もある。⁸ 佐藤ら⁹は本邦報告 30 例を検討し, 手術を行わなかった 7 例は全例 6 ヶ月以内に死亡しており, 手術しても完全切除できたのは 18 例 (78%) にすぎず, 不完全切除となった 5 例はいずれも再発, 転移をきたしたとしている。

化学療法に関しては Huwer ら¹⁰が, 肺癌肉腫の再発巣はいずれも sarcoma component のみであったことから doxorubicin, adriamycin, ifosfamide, dacarbazine などの悪性軟部組織肉腫に対する薬剤の有効性を示唆している。術後補助化学療法については確立していないのが現状である。

また廣島ら¹¹は多形癌などの肉腫様成分を含む肺癌における p53 蛋白発現に関して, 扁平上皮癌や腺癌に比べると p53 蛋白発現の頻度は少ないが, 変異がみられることもある, としている。一方で岩崎ら⁷は, 「いわゆる肺癌肉腫」では上皮性, 非上皮性の両組織成分に p53 蛋白発現を認めたが, 「真の肺癌肉腫」ではいずれの組織にも

p53 蛋白発現を認めなかったとしている。本症例では p53 は上皮性成分, 非上皮性成分とも陰性であった一方, EGFR は上皮性成分, 非上皮性成分とも一部で陽性像を認めた。MIB-1 標識率は, 上皮性成分で約 30%, 非上皮性成分で約 70% であり, 非上皮性成分の増殖能が高かった。

結 語

本症例は術前未確定の肺癌疑いで標準治療としての外科的切除を行い, 術後病理で肺癌肉腫と診断がついた。幸いリンパ節転移は認めなかったが, 腫瘍径は 4.5 cm と大きく, 非小細胞肺癌として術後補助化学療法は UFT 内服とした。術後 2 年 3 ヶ月の現在再発を認めていないが, 予後不良な疾患であり, 今後も厳重なフォローアップが必要と考える。再発の際には, これまでの報告にあるように肉腫成分に対する抗悪性腫瘍剤の選択も考慮に入れる必要があると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

REFERENCES

1. 安達勝利, 保坂直樹, 土岐純子, 池原 進, 田中 仁, 高尾仁二, 他. 真の肺原発癌肉腫の 2 切除例. 日呼外会誌. 2000;14:67-76.
2. 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.
3. 高山裕介, 江川博彌, 中村有美, 菅原文博, 向田秀則, 金子真弓. 多彩な組織像を呈した肺癌肉腫の 1 例. 肺癌. 2010;50:151-156.
4. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第 7 版. 東京: 金原出版; 2010:81-82.
5. Diaconitǎ G. Bronchopulmonary carcinosarcoma. *Thorax*. 1975;30:682-686.
6. 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.
7. 岩崎昭憲, 吉永康照, 桑原元尚, 岡林 寛, 白石武史, 米田 敏, 他. 肺原発癌肉腫症例の検討—免疫組織学的検討及び p53 蛋白発現に関する検討を加えて—. 日呼外会誌. 1997;11:692-698.
8. 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.
9. 佐藤征二郎, 白戸 亨, 富樫賢一, 佐藤和弘. 乳癌術後に発症した肺癌肉腫の 1 例. 肺癌. 2010;50:172-177.
10. 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.
11. 廣島健三, 渋谷 潔, 高野浩昌, 藤澤武彦, 大和田英美. 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.