

The 29th Lung Cancer Workshop

左肺全摘後，肺動脈内に再発をきたした intimal sarcoma の 1 例

小林祥久¹・光富徹哉¹・坂尾幸則²・谷田部恭³

A Case of Recurrent Pulmonary Artery Intimal Sarcoma After Left Pneumonectomy

Yoshihisa Kobayashi¹; Tetsuya Mitsudomi¹; Yukinori Sakao²; Yasushi Yatabe³

¹Department of Thoracic Surgery, Kinki University Faculty of Medicine, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary intimal sarcoma is a rare sarcoma arising from the pluripotent intimal cells of the pulmonary artery. We report a patient with a pulmonary mass who was initially diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC). An intimal sarcoma was intraoperatively revealed in the left main pulmonary artery and her clinical course was severe. **Case.** A 54-year-old woman presented with left back pain. Computed tomography (CT) showed a 5 cm mass in the lower lobe of the left lung. The initial diagnosis, based on a CT-guided core-needle lung biopsy specimen, was NSCLC. She was referred to our hospital. Contrast-enhanced CT showed a vague low-density area in the left main pulmonary artery. However, it was regarded as an artifact because of the lack of reproducibility. Reevaluation, including an immunohistochemical analysis of the sample (which was obtained at the previous hospital), revealed that the tumor was a sarcoma. Although a left lower lobectomy was attempted, the tumor in the left main pulmonary artery was intraoperatively palpated and it corresponded to the filling defect on CT. Therefore, the tumor and the mass in the lower lobe were diagnosed as the primary intimal sarcoma and its metastasis, respectively. Pneumonectomy was performed. Recurrence occurred in the pulmonary artery one month later. Second surgery on extracorporeal cardiopulmonary bypass was performed and the patient was disease-free at 4 months; however, he died of the disease 3.5 months later. **Conclusion.** Clinicians should maintain suspicion of intimal sarcoma in patients with a filling defect in the pulmonary artery, even when a solitary pulmonary mass is detected.

(JJLC. 2015;55:251-256)

KEY WORDS — Pulmonary artery sarcoma, Intimal sarcoma, Pneumonectomy

Reprints: Yoshihisa Kobayashi, Department of Thoracic Surgery, Kinki University Faculty of Medicine, 377-2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama 589-8511, Japan (e-mail: ykobayashi@surg.med.kindai.ac.jp).

要旨 — **背景.** 肺 intimal sarcoma は肺動脈血管内皮由来の稀な肉腫である。当初非小細胞肺癌と診断された肺腫瘍に対する手術中に、左主肺動脈内の intimal sarcoma の存在が判明し治療に苦慮した症例を報告する。

症例. 54 歳女性。左背部痛を主訴に受診した。CT で左肺下葉に 5 cm の腫瘍影があり、CT ガイド下肺生検で非小細胞肺癌と診断されて紹介された。造影 CT で肺動脈に淡い造影欠損域がみられたが、再現性がなく画質の問題と判断した。前医で採取された検体を免疫組織染色も含

め再検すると肉腫であった。左肺下葉切除の方針としたが、術中に左主肺動脈内の腫瘍を触知し、これは CT での造影欠損域と一致していた。それゆえ、肺動脈内の腫瘍は intimal sarcoma であり、下葉の腫瘍はその転移であることが判明した。左肺全摘術を施行した。術後 1 ヶ月で肺動脈内に再発したため人工心肺下に再手術を行ったが 4 ヶ月で再発し、その後 3 ヶ月半で死亡した。**結論.** 単発の肺腫瘍がある症例でも、肺動脈の造影欠損像があれば intimal sarcoma を疑うことが重要である。

¹近畿大学医学部外科学講座呼吸器外科部門；愛知県がんセンター中央病院 ²呼吸器外科部，³遺伝子病理診断部。
別刷請求先：小林祥久，近畿大学医学部外科学講座呼吸器外科

部門，〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2 (e-mail: ykobayashi@surg.med.kindai.ac.jp)。

索引用語——肺動脈肉腫, Intimal sarcoma, 肺全摘術

背景

肺動脈肉腫は、血管内皮由来の intimal sarcoma と血管壁由来の mural sarcoma に分類される。前者は低分化で、osteosarcoma や chondrosarcoma などの成分が混在することもある。¹ 後者は軟部肉腫 (leiomyosarcoma) として別に分類されている。Intimal sarcoma は、血管内膜をポリープ状に増殖することで肺動脈の狭窄及び閉塞をきたし致命的となる。呼吸困難、胸痛などの症状出現時には既に進行期であることが多く、予後不良である。

今回、当初非小細胞肺癌と診断された肺腫瘍に対して手術に臨んだところ、術中に左肺動脈内の intimal sarcoma の存在が判明し治療に苦慮した症例を報告する。

症例

54 歳女性。2002 年 11 月に左背部痛のため前医を受診

したところ、心電図異常はなく胸部 X 線で左下肺野の腫瘍影と胸水を指摘された。胸水の細胞診は陰性で、肺腫瘍は CT ガイド下肺生検により低分化腺癌または低分化扁平上皮癌と診断された。PET、頭部 MRI、骨シンチで遠隔転移はなく、愛知県がんセンターに紹介された。

腫瘍は、5×5 cm 大で左肺下葉の中枢から一部上葉にまたがって位置していた (Figure 1)。造影 CT で肺動脈に淡い造影欠損域がみられたが、2 回の撮影で再現性がなかったため画質の問題と判断した (Figure 2A)。PET では当初左肺下葉の腫瘍のみの集積と判断され (Figure 2B)、非小細胞肺癌臨床病期 IB と診断した。

CEA 1.7 ng/ml, CYFRA 1.4 ng/ml と正常であり、心電図、心エコーで異常はなかった。呼吸機能検査は VC 3316 ml, %VC 125%, FEV_{1.0} 2760 ml, %FEV_{1.0} 124%, FEV_{1.0}% 91%, %DLCO 80% と良好であった。前医に生検標本の借用を依頼すると同時に JCOG0204 試験 (導入



Figure 1. A chest X-ray image shows a mass in the lower field of the left lung (A). Computed tomography images show a mass in the lower lobe of the left lung in both the lung and mediastinal windows (B and C).

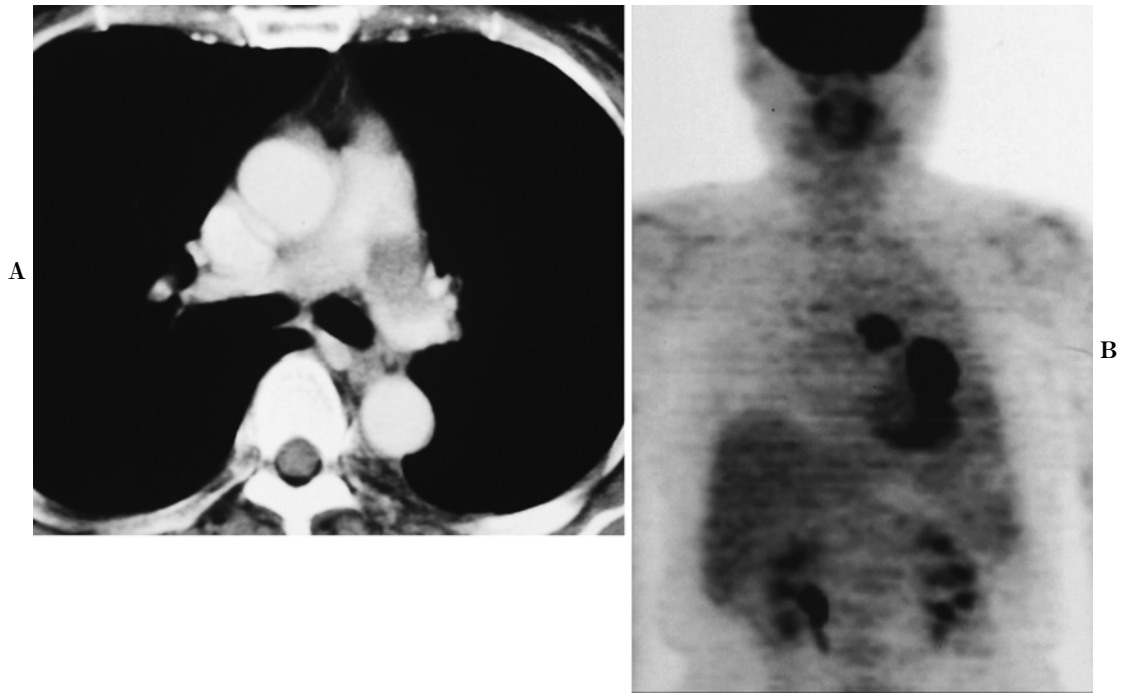


Figure 2. Contrast-enhanced computed tomography shows a vague low-density area in the left main pulmonary artery (A). The pulmonary mass showed fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography. The uptake was retrospectively detected in the left main pulmonary artery (B).

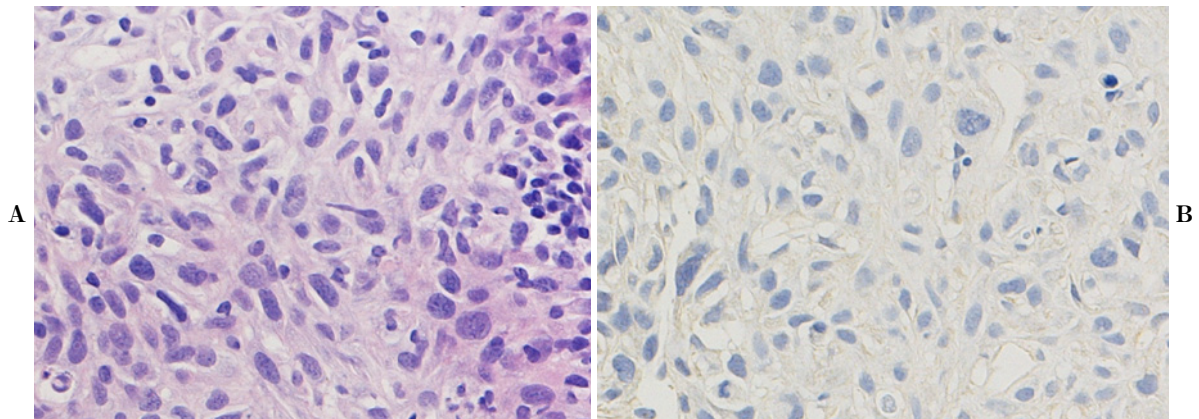


Figure 3. Spindle cells were observed in the computed tomography-guided core-needle lung biopsy specimen (A). The immunohistochemical examination was negative for keratin, a marker of tumors of epithelial origin (B).

化学療法としてのドセタキセルとシスプラチン+ドセタキセルの第II相比較試験)に参加した。

ドセタキセル群に割り振られ1コース施行後に借用標本が届いた。再検したところ紡錘形からperihemangiomasな腫瘍細胞がみられ(Figure 3A), 免疫染色でpan-cytokeratin (-)(Figure 3B), cytokeratin 7(-), S100beta(-), CD34(-)であったことから肉腫と診断した。ドセタキセルを中止し手術に臨んだ。

初回手術所見：前方腋窩切開にて第4肋間で開胸した。葉間からの肺動脈露出を試みたが、腫瘍が肺動脈の外側を取り囲むように上下葉間に位置しており露出困難であった。

左肺を全摘する方針とし、まず肺動脈中樞を確保しようとしたところ左主肺動脈根部に硬結を触知した。硬結はさらに中樞側へと広がっていた。これがCTでの淡い造影不良域と一致していたため、この時点で初めて肺動

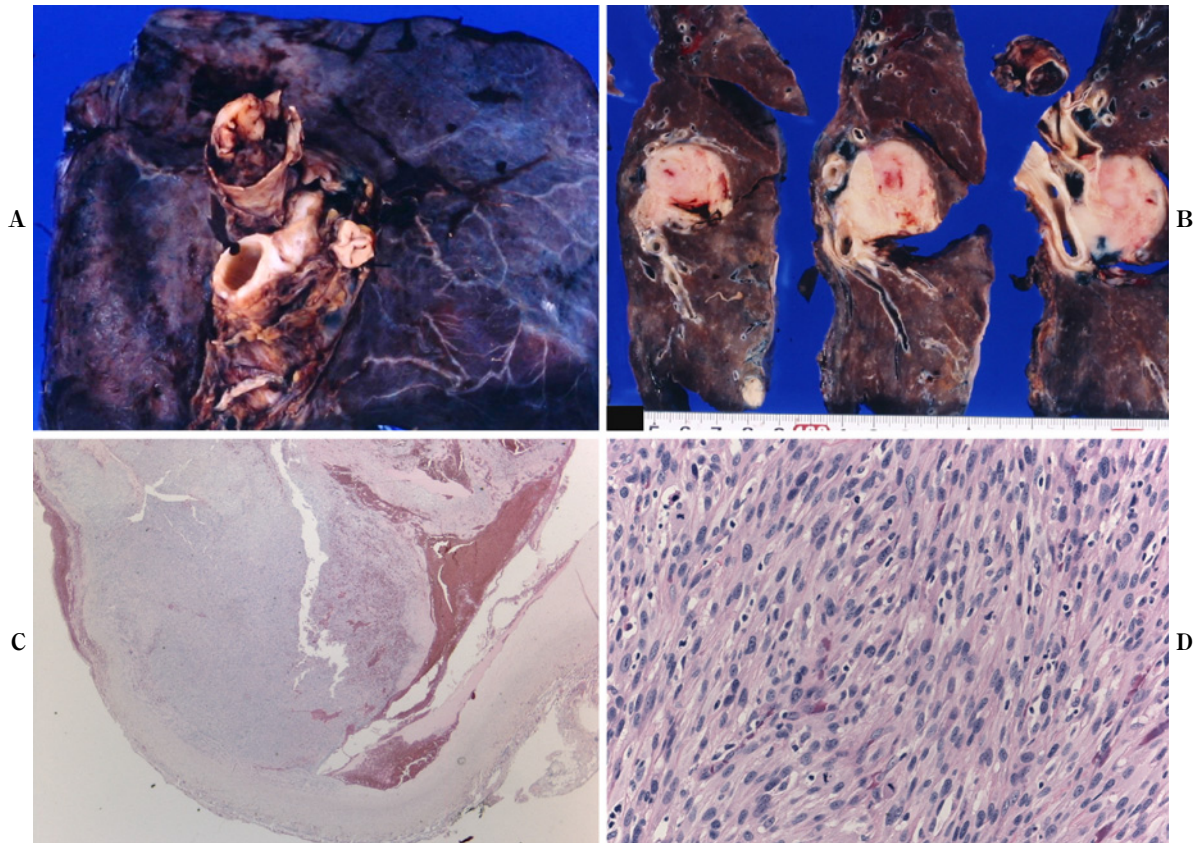


Figure 4. The macroscopic and microscopic appearances of the resected intimal sarcoma. The resected specimen showed a tumor obliterating the left main pulmonary artery (A). The metastatic tumor in the lower lobe of the left lung (B). A histopathological examination (hematoxylin-eosin staining) demonstrates spindle cells arising from the intima of the pulmonary artery (C and D).

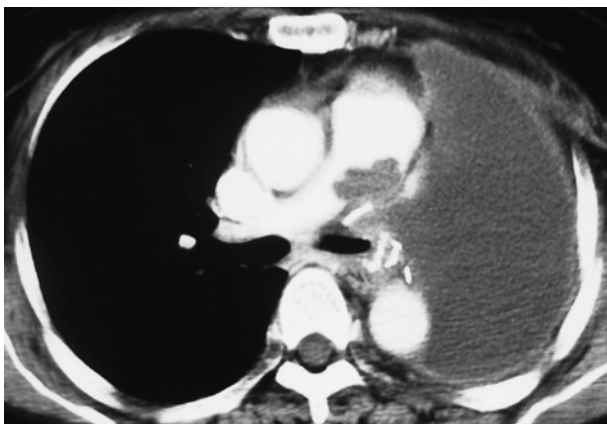


Figure 5. A computed tomography image demonstrating a recurrent intimal sarcoma in the surgical margin of the left main pulmonary artery.

脈肉腫であること、下葉の腫瘍はその転移であることが判明した。心嚢内で左右肺動脈分岐部を明らかにし、肉眼的に腫瘍を遺残させないギリギリのラインで左主肺動

脈を切離し得た。手術時間3時間30分、出血230gであった。術中迅速病理検査で、下葉の腫瘍はintimal sarcomaと診断された。

病理所見 (Figure 4) : マクロ像では左主肺動脈の中に腫瘍が塞栓様につまっていた。下葉の病変は63×54mmであった。全ての腫瘍が脈管を通して連続していた。紡錘形細胞が密に増殖し肺動脈内膜から発生したintimal sarcomaと診断した。切離断端に腫瘍の遺残はなかった。

術後経過 : 術後1ヵ月でベースラインの比較対象としてCTを施行したところ、肺動脈内に再発を認めた (Figure 5)。手術、化学療法、放射線療法の選択肢を提示した上で、心臓外科のある他院に転院し手術に臨んだ。

胸骨正中切開で人工心肺下に再手術を行った。肺動脈周囲、特に後壁の癒着が強固で剥離困難であった。肺動脈全体を切除することができず、やむを得ず前壁を切開して腫瘍を可及的にかきだした。肺動脈弁直上の位置で肺動脈を切離し、グラフトで再建した。

再手術後4ヵ月で肺動脈幹内、残右肺に再発を認めた。放射線治療、化学療法を提示したが希望されず、3.5ヵ月

後に死亡した。

考 察

本症例では、肺動脈内の病変が画像上はつきりせず、肺実質に腫瘍があったため intimal sarcoma の診断が遅れ、手術とその後の治療に苦慮した。肺動脈の造影欠損像がわずかでも疑われる場合は、intimal sarcoma の可能性を念頭に置くことが重要である。

肺動脈肉腫の診断には、症状が非特異的であるため CT 所見が特に重要となる。しかし、肺動脈の造影欠損像は肺塞栓症でもみられるため鑑別が困難なことも多い。肺動脈肉腫についての単一施設として最多の報告では、前医の段階で肺動脈肉腫が疑われたのは 23% (7/31 例) にすぎず、68% で肺塞栓症と診断されていた (慢性血栓性肺塞栓性肺高血圧 15 例, 急性肺塞栓症 6 例)。² 別の報告でも同様に、肺動脈肉腫 9 例中 8 例 (intimal sarcoma に限っても 5 例中 4 例) の初回診断が肺塞栓症であった。³ 本症例では画像デバイスの古さによる CT 画像の不鮮明さに加え、肺実質に単発の腫瘍があったことが intimal sarcoma を疑いにくい要因であった。転移・再発部位としては肺、肝臓、脳、骨、胸壁、副腎、リンパ節などが報告されている。³ PET も診断に有用であるが、集積のみられない intimal sarcoma もある。⁴

肺動脈肉腫全体の生存期間中央値は 8~18 ヶ月との報告があるが、稀な腫瘍であるためこれらは初診時の進行度、病理組織型、治療法が様々な症例の混在したデータである。^{2,5-7} Blackmon らは、主肺動脈に局限するものを I 期、主肺動脈と片肺の病変を II 期、両肺病変を III 期、胸腔外転移のあるものを IV 期とする病期分類を提唱しており、⁸ 外科切除を評価する上で非常に有用と考えられる。Grazioli らは、片側に局限している肺動脈肉腫には根治目的の肺全摘術を、両側病変や片側のみであっても肺高血圧をきたしている症例に対しては緩和目的の肺動脈内膜切除術を推奨している。Intimal sarcoma に関する術後の予後を上述の病期別に検討すると、I/II 期の 3 例中 1 例は 110 ヶ月生存、2 例が在院死 (敗血症と右心不全)、III 期の 3 例中 1 例は 19 ヶ月生存、2 例はそれぞれ 2 ヶ月、8 ヶ月で死亡した。早期症例に関しては、完全切除による長期生存も見込めると考えられる。⁶

Intimal sarcoma に対する積極的な複数回手術の有効性も報告されている。左主肺動脈切除をはじめ計 6 回の左胸腔内手術により 5 年 11 ヶ月経過 (報告時に生存中) した症例は I 期であるが、⁹ III 期であっても計 4 回にわたる主肺動脈のみならず右室流出路、肺動脈弁、心室中隔の一部まで含めた切除を行うことで 7 年生存 (最終的には脳転移で死亡) した症例もある。¹⁰ 本症例は II 期に相当するため、再発後の積極的な切除の方針は、長期生

存が見込める治療法として妥当であったと考えられる。

Intimal sarcoma に対する化学療法奏効例は 2005 年に初めて報告された (イホスファミド+エビルピシン併用)。¹¹ このレジメンは軟部悪性腫瘍に対する奏効率が 52% と高い。¹² その後、イホスファミド+アムルピシン併用、¹³ ベグ化リボソームドキソルピシン塩酸塩単剤、ビンクリスチン+イホスファミド+ドキソルピシン 3 剤併用療法の奏効例も報告された。⁷ 分子標的治療の研究も進められている。21 例の intimal sarcoma において、血小板由来増殖因子受容体 α (PDGFRA) の遺伝子増幅があり、EGFR や MDM2 の増幅と同時に起こること、さらにはダサチニブによる治療の可能性も示された。¹⁴ これらの遺伝子増幅は他の報告でも確認されている。¹⁵

結 論

Intimal sarcoma は予後不良であり、早期発見により根治切除を目指すことが重要である。そのためには、わずかでも肺動脈の造影欠損像があれば intimal sarcoma を疑うことが必要である。再発・進行例には積極的な再手術や化学療法を含めた集学的治療が求められ、さらなる予後の延長には分子標的治療の発展が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thy-mus and Heart*. 4th ed. Lyon: IARC; 2015:128-129.
2. Mussot S, Ghigna MR, Mercier O, Fabre D, Fadel E, Le Cesne A, et al. Retrospective institutional study of 31 patients treated for pulmonary artery sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:787-793.
3. Gan HL, Zhang JQ, Zhou QW, Xiao W, Gao YM, Liu S, et al. Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1469-1472.
4. Lee DH, Jung TE, Lee JH, Shin DG, Park WJ, Choi JH. Pulmonary artery intimal sarcoma: poor 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission computed tomography. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:40.
5. Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, Sung K, Lee YT, et al. Surgical treatment for pulmonary artery sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:712-716.
6. Grazioli V, Vistarini N, Morsolini M, Klersy C, Orlandoni G, Dore R, et al. Surgical treatment of primary pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:113-118.
7. Wong HH, Gounaris I, McCormack A, Berman M, Davidson D, Horan G, et al. Presentation and management of pulmonary artery sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2015;5:3.
8. Blackmon SH, Rice DC, Correa AM, Mehran R, Putnam JB, Smythe WR, et al. Management of primary pulmo-

- nary artery sarcomas. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:977-984.
9. Said SM, Sundt TM 3rd, Garces YI, Wigle DA. 5-year survival after multiple repeat metastasectomy for pulmonary artery angiosarcoma. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:e49-e51.
 10. Tanaka A, Shirasaka T, Okada K, Okita Y. Aggressive multiple surgical interventions to pulmonary artery sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47:384-385.
 11. Uchida A, Tabata M, Kiura K, Tanimoto Y, Kanehiro A, Aoe M, et al. Successful treatment of pulmonary artery sarcoma by a two-drug combination chemotherapy consisting of ifosfamide and epirubicin. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35:417-419.
 12. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dörken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1998;16:1438-1443.
 13. Chen X, Ren S, Li A, Zhou C. A case report of chemosensitive intimal pulmonary artery sarcoma. *Cell Biochem Biophys.* 2014;68:153-157.
 14. Dewaele B, Floris G, Finalet-Ferreiro J, Fletcher CD, Coindre JM, Guillou L, et al. Coactivated platelet-derived growth factor receptor α and epidermal growth factor receptor are potential therapeutic targets in intimal sarcoma. *Cancer Res.* 2010;70:7304-7314.
 15. Cuppens K, Delcroix M, Van Raemdonck D, Meyns B, Sciot R, Debiec-Rychter M, et al. A rare central thoracic tumor. *J Thorac Oncol.* 2014;9:897-899.