

ORIGINAL ARTICLE

肺原発多形癌の切除例 13 例の検討

小野寺賢¹・桜田 晃¹・三友英紀¹・星 史彦¹・松田安史¹・
野田雅史¹・星川 康¹・遠藤千顕¹・岡田克典¹

The Clinical Course of Surgically Treated Pleomorphic Carcinoma of the Lung

Ken Onodera¹; Akira Sakurada¹; Hideki Mitomo¹; Fumihiko Hoshi¹; Yasushi Matsuda¹; Masafumi Noda¹; Yasushi Hoshikawa¹; Chiaki Endo¹; Yoshinori Okada¹

¹Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Pleomorphic carcinoma of the lung is a histological type that was first proposed in 1999. This tumor is rare and accounts for approximately 1.6-2.6% of all cases of lung cancer; thus, to date, few studies have described the clinical course of surgical cases. **Methods.** The characteristics, treatments, histological parameters, and outcomes of 13 patients with pleomorphic carcinoma of the lung who underwent pulmonary resection at Tohoku University from 2007 to 2013 were studied. **Results.** The ages of the patients ranged from 41 to 84 years (mean, 67 years; male, n=9; female, n=4). Lobectomy and partial resection were performed for 11 (bilobectomy, n=1) and 2 patients, respectively. Seven patients experienced postoperative recurrence within 6 months; 5 of the 7 patients died. Disease-free survival ranged from 38 to 2,801 days (median, 562 days). One patient with single brain metastasis at the time of the initial diagnosis underwent pulmonary resection and received gamma knife treatment. Relapse was observed at the supraclavicular lymph node and was treated with chemotherapy. A complete response was achieved, and this patient remains alive without evident disease at 1,816 days. **Conclusion.** Although pleomorphic carcinoma of the lung has a poor prognosis and the efficacy of chemotherapy in treating it is unclear, our results indicate that a sub-section of the population may show a good prognosis.

(JLJC. 2017;57:8-11)

KEY WORDS — Pleomorphic carcinoma, Lung, Operation, Adjuvant chemotherapy

Corresponding author: Akira Sakurada.

Received February 28, 2016; accepted November 2, 2016.

要旨 — **目的.** 肺原発多形癌は 1999 年に初めて提唱された組織型である。全肺癌の 1.6~2.6% と比較的稀な腫瘍であり、複数の手術例をまとめた報告は少ない。**方法.** 2007 年 2 月から 2013 年 2 月までの間に当科において手術を施行した肺原発多形癌 13 例を対象とした。患者背景、治療内容、予後等について検討した。**結果.** 年齢は 41~84 歳 (中央値 67 歳)、男性 9 例、女性 4 例。術式は二葉切除 1 例を含む肺葉切除 11 例、部分切除 2 例であった。7 例で再発し、うち 5 例は死亡した。無再発生存期間

は 38~2801 日 (中央値 562 日) であった。初診時に脳転移のため IV 期と診断された症例では、ガンマナイフと肺切除施行後に鎖骨上窩リンパ節転移をきたし、放射線化学療法を施行した。腫瘍縮小効果は CR で、その後の再発は認めず、再発後 1816 日の生存が得られている。**結論.** 肺原発多形癌は予後が不良であり化学療法の効果は不明であるが、多形癌の中にも比較的良好的な予後を示す症例が存在する可能性がある。

索引用語 — 多形癌, 肺, 手術, 術後補助化学療法

¹東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野。
論文責任者: 桜田 晃。

受付日: 2016 年 2 月 28 日, 採択日: 2016 年 11 月 2 日。

はじめに

肺原発多形癌は1999年にWHO分類(第3版)で初めて提唱された組織型であり、肺癌取り扱い規約(第7版)では、「低分化な非小細胞肺癌であり、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のみからなる腫瘍」と定義されている。^{1,2} 多形癌は肉腫様癌の一型に分類されており、肉腫様癌は全肺癌の0.3~4.7%、多形癌は1.6~2.6%とされ、比較的稀な腫瘍であるといえる。^{1,3}

臨床的には、他の非小細胞肺癌と比べ高悪性度であり、浸潤・転移傾向が強く、他の肺腫瘍では稀な食道、空腸、直腸、腎臓への転移などが認められる。また、術後補助化学療法や放射線療法の効果も乏しく、I期での5年生存率が20%、全体での5年生存率が10%と予後が不良とされている。^{1,4}

これまでに肺原発多形癌の切除予後や術後補助化学療法についてのまとまった報告は少なく、^{5,8} 未だ有効な治療法は確立されていない。我々は当科で切除を行った肺原発多形癌13例に対して臨床学的特徴や予後、術後補助化学療法の効果などについて検討したので報告する。

対象と方法

2007年2月から2013年2月までの間に当科において手術を施行し、肺原発多形癌と診断した13例について、患者背景、TNM分類(肺癌取り扱い規約第7版による)、手術術式と術後補助化学療法、再発の有無および無再発生存期間、全生存期間について後向きに検討した。同期間の当科における原発性肺癌切除例は492例であり、当科における肺原発多形癌の頻度は2.6%であった。また、術後観察期間は最長で2801日であった。

結果

年齢は41~84歳(中央値67歳)、男性9例(69.2%)、女性4例(30.8%)であった。Brinkman indexは0~2640(中央値700、うち0は2例)と高値であり、喫煙との関連性が示唆された。腫瘍の局在は右肺上葉が7例(53.8%)と最も多く、次いで右肺下葉、左肺上葉、下葉がそれぞれ2例(15.4%)ずつであった。腫瘍の最大径は18~85mm(中央値42mm)、PETでの集積はSUVmax 0~18.5(中央値9.4)であった。病期としては、IB期が5例(38.5%)、IA期、IIB期、IIIA期、IV期がそれぞれ2例(15.4%)ずつであった(Table 1)。IV期の症例はいずれも単発の転移であり、手術による腫瘍制御の可能性を考慮し手術を施行していた。

手術としては、二葉切除1例を含む肺葉切除が11例、部分切除が2例であった。部分切除の症例はいずれも低

Table 1. Patient Characteristics (n = 13)

Characteristics		Value
Age (median)		67 (41-84)
Sex	M	9 (69.2%)
	F	4 (30.8%)
B. I.	Median	700 (0-2640)
	>400	10 (76.9%)
Location	RUL	7 (53.8%)
	RML	0 (0%)
	RLL	2 (15.4%)
	LUL	2 (15.4%)
	LLL	2 (15.4%)
Tumor size (median)		42 (18-85)
SUVmax (median)		9.4 (0-18.5)
pStage	IA	2 (15.4%)
	IB	5 (38.5%)
	IIA	0 (0%)
	IIB	2 (15.4%)
	IIIA	2 (15.4%)
	IIIB	0 (0%)
	IV	2 (15.4%)

B. I., Brinkman index; RUL, right upper lobe; RML, right middle lobe; RLL, right lower lobe; LUL, left upper lobe; LLL, left lower lobe.

肺機能のため、消極的縮小手術として部分切除を選択した。術後補助化学療法を施行したのは13例中2例であった。3例では術後補助化学療法に移行する前に再発が確認されていた(Table 2; Case 4, 11, 13)。無再発生存期間は38~2801日(中央値562日)で、再発例全7例が6ヶ月以内に再発し、うち5例は死亡した。初回再発部位としては副腎が3例、脳が1例、気管支内が1例、気管支断端が1例であり、遠隔転移が主な再発様式であった。

再発後1816日の生存を得ている症例では、脳転移に対して2度のガンマナイフ、右鎖骨上窩リンパ節への転移に対してCBDCA (Carboplatin) + DTX (Docetaxel) + 放射線療法(計60 Gy)を施行されCRとなった(Table 2; Case 5)。

考察

冒頭に述べた通り肺原発多形癌は稀な組織型であるが、今回の我々の検討でも発生頻度としては2.6%とほぼ報告通りの結果であった。文献では平均年齢は60~65歳、男性の割合が70~90%と多く、また喫煙との関連性も指摘されている。^{4,7-10} 自験例では平均年齢66.8歳、男性の割合69.2%、Brinkman index 400以上の重喫煙者が76.9%と概ね同様の傾向を示していた。腫瘍の発生部位については右肺上葉が最も多く、33~56%と報告されており、^{4,5,7-9,11} 自験例においても右肺上葉が53.8%であった。

Table 2. The Stage, Therapy and Prognosis

Case	Age	Sex	Surgery	pT (mm)	pN	pl	v	ly	pStage	DFS (day)	OS (day)	Prognosis	Initial recurrence
1	80	F	L	>50	1	2	1	0	IIB	181	412	Dead	Bronchus stump
2	72	F	L	25	0	0	1	0	IA	2801	2801	Alive	-
3	67	M	L	45	0	0	2	1	IB	2423	2423	Alive	-
4	84	M	L	85	2	3	1	1	IIIA	38	112	Dead	Bronchus
5	74	M	L	80	0	2	1	0	IV	130	1946	Alive	Supraclavicular lymph node
6	62	M	W	18	0	0	1	0	IA	2173	2173	Alive	-
7	59	F	L	34	0	0	1	0	IB	259	259	Alive	-
8	69	M	L	47	0	0	1	1	IB	183	562	Dead	Adrenal gland
9	65	M	L	24	0	1	1	0	IB	619	619	Alive	-
10	63	M	L	42	0	1	1	1	IV	46	64	Dead	Brain
11	41	M	L	50	0	3	0	0	IIB	62	304	Alive	Adrenal gland
12	76	M	W	30	0	2	1	0	IB	929	929	Alive	-
13	56	F	L	28	2	0	1	0	IIIA	41	81	Dead	Adrenal gland

L, lobectomy; W, wedge resection; DFS, disease-free survival; OS, overall survival.

その理由については明らかにされておらず、さらなる検討が必要と思われる。

肺原発多形癌の予後は極めて不良とされ、2000年代前半までの報告では生存期間の中央値は3~10ヶ月とされている^{4,10,12}が、最近の報告では生存期間の中央値が23ヶ月とする報告もある。⁸ また術後の5年生存率についてはChenら⁸が48%、濱武ら⁷が43.6%と報告している。自験例では3年生存率が57.7%であり、これまでの報告と大きく変わらないと考えられる。予後不良因子としてFishbackら、Ravegliaら、濱武らの報告ではリンパ節転移陽性を挙げている。自験例でもリンパ節転移を有した2例 (Table 2; Case 4, 13) で術後2ヶ月の間に遠隔転移での再発を認めている。一方、I期7例中6例は無再発で経過しており、比較的良好な経過であった。

予後が不良である理由の一つとして、肺原発多形癌は化学療法や放射線療法の効果があまり期待できないことが挙げられている。^{1,4,10} 近年では肺原発多形癌に化学療法が有効であったという報告^{13,14}も散見される。川野ら⁶は抗癌剤感受性試験 (HDRA法) を用いて *in vitro* でDTXの効果を確認し、切除後再発例1例に対してDTX単剤での有効性を報告している。自験例のIV期であった症例5においては、脳転移に対するガンマナイフ治療の後に、鎖骨上リンパ節転移が認められたが、CBDCA+DTXを用いた放射線化学療法が行われ、その後の再発は認められていない。このように効果の認められる症例が存在するので、今後の症例の集積が重要であると考えられる。

また非小細胞肺癌のIB期以上の症例に対して術後補助化学療法が有効とされているが、今回の肺多形癌症例においてはI期に関しては術後補助化学療法の有無に関わらず比較的予後良好であった。自験例においてT因

子、N因子、脈管侵襲、胸膜浸潤などの病理組織学的因子を比較検討したが、予後良好群と予後不良群の間に明らかな違いは認められなかった。早期発見が重要であると同時に、こういった要因での予後の差があるのか、分子生物学的な背景も含めた今後の検討が必要であろうと考える。II期以上に関しては術後補助化学療法に移行する前に再発している症例も多く、術後補助化学療法で再発を予防するというのは困難かもしれない。いずれにせよ術後補助化学療法の適応の是非については今のところ不明であり、有効な薬剤についての情報の蓄積は重要な課題である。

近年では肺原発多形癌においてEGFR (Epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異やALK (Anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子変異を有している症例も報告¹⁵⁻¹⁷されており、EGFR 遺伝子変異を有する肺原発多形癌に対するEGFR-TKIs (tyrosine kinase inhibitors) の有用性も報告されている。自験例では、1例 (Table 2; Case 7) にのみEGFR 遺伝子変異を認めたが、ALK 遺伝子変異を有しているものは認めなかった。EGFR 遺伝子変異を有している症例ではEGFR-TKIsが有用である可能性もあり、EGFR 遺伝子変異やALK 遺伝子変異の検索についても同様に症例のさらなる集積が必要であろう。

まとめ

当科で経験した肺原発多形癌の切除例13例を検討した。自験例においても文献で報告されているのと同様の臨床背景が確認された。肺原発多形癌は術後早期の遠隔転移が認められる特徴があった。I期症例の予後は比較的良好であったが、早期に再発した症例も認められ、この違いを規定する因子の解明が今後の課題であると考

える。術後補助化学療法を含めた化学療法の意義については今回の検討では明らかなことは言えないが、有効であった可能性のある症例も存在することから、今後さらなる症例の蓄積が必要と考える。効果が報告されている抗癌剤による術後補助化学療法の検討や、治療を前提としたEGFR遺伝子変異の検索を施行することも選択肢の一つとして考慮すべきである。

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, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2004.
2. 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.
3. 呼吸器外科学. 正岡 昭, 藤井義敬, 編集. 第4版. 東京: 南山堂; 2009.
4. 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.
5. 奥田昌也, 張 性洙, 中野 淳, 三崎伯幸, 石川真也, 山本恭通, 他. 肺原発多形癌に対する治療戦略についての検討. *日呼外会誌*. 2008;22:736-740.
6. 川野亮二, 日野春秋, 星野竜広, 田川公平, 横田俊也, 池田晋悟, 他. 肺多形癌切除7例の臨床病理学的検討と抗癌剤感受性試験の結果について. *肺癌*. 2008;48:106-111.
7. 濱武大輔, 宮原 聡, 吉田康浩, 濱中和嘉子, 加藤文章, 柳澤 純, 他. 肺原発多形癌25切除例の検討. *日呼外会誌*. 2010;24:156-161.
8. Chen F, Sonobe M, Sato T, Sakai H, Huang CL, Bando T, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:1037-1042.
9. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo 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.
10. Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, Furia S, Giuliani L, Conforti S, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1742-1747.
11. 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.
12. 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.
13. 荒牧竜太郎, 久良木隆繁, 白石素公, 白日高歩, 鍋島一樹, 渡辺憲太郎. 多形癌の3例. *肺癌*. 2007;47:59-64.
14. 鍋木大輔, 富澤由雄, 佐藤 賢, 後藤耕作, 青木 遥, 山下 均, 他. Cisplatin + Vinorelbineによる化学療法が効果を示した原発性肺多形癌の1例. *日本胸部臨床*. 2005;64:173-178.
15. Saitoh M, Nijima M, Takiguchi Y, Hiroshima K, Fujita Y, Nishio K, et al. An early event of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung. *Int J Clin Oncol*. 2011;16:770-773.
16. Lee S, Kim Y, Sun JM, Choi YL, Kim JG, Shim YM, et al. Molecular profiles of EGFR, K-ras, c-met, and FGFR in pulmonary pleomorphic carcinoma, a rare lung malignancy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:1203-1211.
17. Maruyama R, Matsumura F, Shibata Y, Takahashi H, Okabayashi H, Kosai S, et al. Detection of ALK rearrangement in an octogenarian patient with pleomorphic carcinoma of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64:167-169.