

CASE REPORT

肺内に発生した未分化/分類不能型肉腫の1例

伊達直希¹・庄司 剛¹・若月悠佑¹・
山田裕一²・小田義直²・片倉浩理¹

Undifferentiated/unclassified Sarcoma in the Lung: a Case Report

Naoki Date¹; Tsuyoshi Shoji¹; Yusuke Wakatsuki¹;
Yuichi Yamada²; Yoshinao Oda²; Hiromichi Katakura¹

¹Department of Thoracic Surgery, Otsu Red Cross Hospital, Japan; ²Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary pulmonary sarcomas are rare tumors, and their differential diagnosis has many branches. **Case.** A 79-year-old woman was urgently transferred to our institution complaining of hemoptysis. Chest computed tomography revealed a lung tumor measuring 5 cm in size in the central area of the right middle lobe. Bronchoscopy did not provide a definitive diagnosis. We performed right pneumonectomy for the diagnosis and treatment. A histological examination showed the proliferation of round to short spindle-shaped cells with oval nuclei. The tumor was unable to be classified into any well-defined categories due to the lack of distinguishing immunohistochemical features. Ultimately, a diagnosis of undifferentiated/unclassified sarcoma was made. **Conclusion.** Primary pulmonary sarcomas are very rare, and their differential diagnosis is sometimes difficult.

(JLCC. 2017;57:866-869)

KEY WORDS — Undifferentiated/unclassified sarcoma in the lung

Corresponding author: Tsuyoshi Shoji.

Received April 18, 2017; accepted October 14, 2017.

要旨 — **背景.** 肺原発肉腫は稀な腫瘍であり、鑑別も多岐にわたる。**症例.** 79歳女性。血痰を主訴に救急搬送となり、胸部CTで中葉中枢側に5cm大の腫瘍性病変を指摘された。気管支鏡下生検が行われたが、診断確定には至らなかった。診断、治療目的で右肺摘除術が施行された。術後永久病理標本で腫瘍は類円形の核を有し、円

形～短紡錘形の細胞増殖から成り立っていた。各種免疫染色を追加し、詳細な検討を行ったが分類は困難であり、最終的に未分化/分類不能型肉腫と診断した。**結論.** 肺原発の肉腫は非常に稀であり、診断に難渋することがある。

索引用語 — 未分化/分類不能型肉腫

はじめに

肺原発肉腫は非常に稀であり、全肺悪性腫瘍の0.5%以下の発生率である。¹ 肉腫は鑑別に難渋することが多く、軟部肉腫の20%は分類不能型肉腫となる。¹ 分類不能型肉腫は明確な分化を認めず、組織学的、免疫組織化学的、遺伝子学的検索を行っても他の分類に当てはまら

ない腫瘍であり、除外的に診断される。今回、我々は詳細に検討したが最終的に未分化/分類不能型と診断した肺原発肉腫の1切除例を経験した。

症例

症例：79歳女性。

主訴：血痰。

¹大津赤十字病院呼吸器外科；²九州大学大学院医学研究院形態機能病理学。

論文責任者：庄司 剛。

受付日：2017年4月18日、採択日：2017年10月14日。

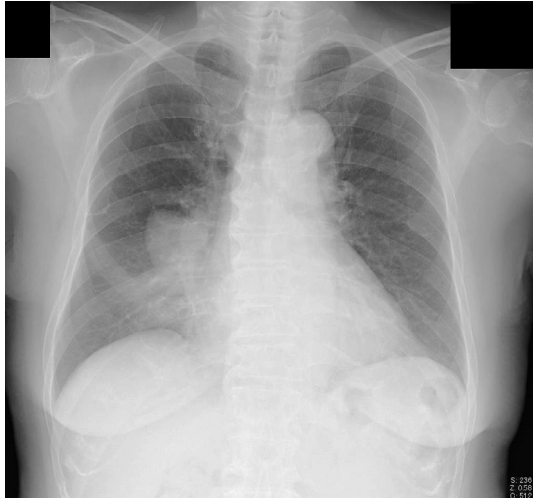


Figure 1. A chest radiograph at admission revealed a mass shadow in the right middle lung field.

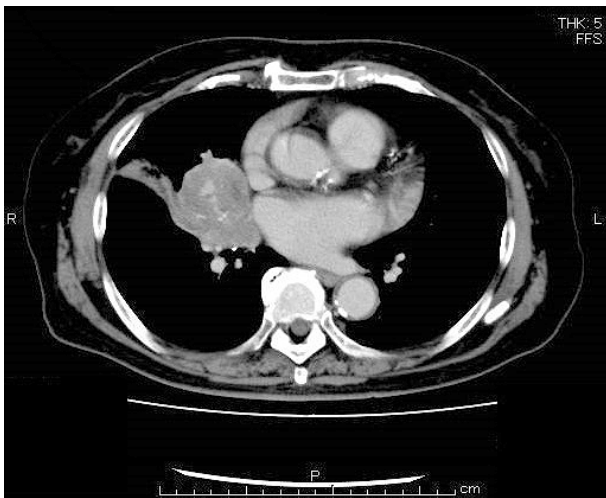


Figure 2. Chest computed tomography (CT) showed a mass lesion in the right middle lobe.

現病歴：血痰が出現し当院へ救急搬送となり、胸部CTにて右中葉に腫瘤影を認めた。精査のため気管支鏡下肺生検を行ったが診断確定には至らなかった。画像所見上は原発性肺癌の可能性を否定できず、診断および治療目的で手術を行う方針となった。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：脳梗塞2年前・子宮摘出術10年前。

生活歴：喫煙歴：なし・飲酒歴：機会飲酒。

入院時現症：身長154.2 cm，体重59 kg，血圧164/90 mmHg，脈拍82回/分，体温36.5℃，胸部聴診に異常を認めなかった。腹部平坦で軟，圧痛なく，腫瘤を触知しなかった。下腿浮腫なし，表在リンパ節触知せず，神経



Figure 3. The cut surface of the resected lung showing an irregularly shaped tumor of white to yellow color measuring 52×40 mm in size.

学的所見に異常を認めなかった。

検査所見：尿・血液一般および生化学検査で異常を認めず，肺癌の一般腫瘍マーカー（CEA，SCC，CYFRA，NSE，SLX，pro-GRP）もすべて正常範囲内であった。

胸部X線写真：右中肺野に5 cm大の腫瘤影を認め，右第2弓とのシルエットサイン陽性であった。右下肺野縦隔側に透過性低下を認めた（Figure 1）。

頸部～骨盤造影CT：右中葉中樞側に5 cm大の腫瘤影を認めた。中葉気管支は腫瘤により閉塞し，中葉無気肺の状態であった。また腫瘤は肺動脈，上葉肺静脈，心膜と広く接しており，浸潤の可能性が指摘された。その他に明らかな転移巣は認めなかった（Figure 2）。

FDG-PET：施行していない。

頭部MRI，骨シンチグラフィ：明らかな転移巣は認めなかった。

以上より原発性肺癌，solitary fibrous tumorの可能性を念頭に手術を施行した。

手術所見：右肺中下葉切除を予定し胸腔鏡下手術を開始した。肺の胸壁への癒着はなく，胸水，播種病変も認めなかった。腫瘤は中葉基部に存在し，胸壁や心膜への浸潤は認めなかった。上中葉間剥離を試みたが腫瘍と肺動脈上葉枝・上肺静脈との癒着が高度で剥離困難であり，中下葉切除は困難と判断した。出血量も増加したことから開胸へと移行し，右肺摘除を行った。

病理所見：右肺中葉に52×40 mm大の辺縁不明瞭な黄白色充実性腫瘤を認め（Figure 3），同部位に類円形核を持つ円形～短紡錘形細胞がシート状に増生していた

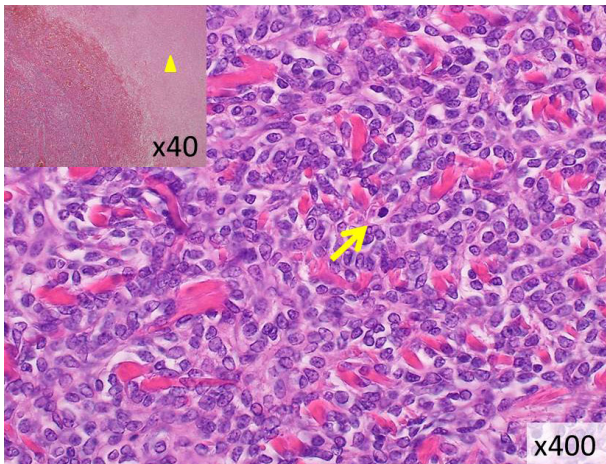


Figure 4. A microscopic view (HE staining, magnification: $\times 40$, $\times 400$) showing the proliferation of round cells with small nucleoli and eosinophilic collagen fibers. Mitotic figures (arrow) and large geographic necrosis (arrowhead) are also seen.

(Figure 4). 好酸性の線維が介在しており、内部には壊死を認めた。核分裂像は高度に認められ(10/10 HPFs)、気管支・静脈へ浸潤しており、気管支内腔はほぼ閉塞していた。気管支断端は陰性であった。各種免疫染色を施行した結果を Table 1 に示す。また、RT-PCR 法および FISH 法にて CIC-DUX4 融合遺伝子および CIC 遺伝子転座は認められなかった。さらに SS18-SSX キメラ遺伝子は陰性であった。

組織像から malignant small round cell tumor の一種と考えられたが、既存の分類に当てはめることができず、臨床的な所見と合わせて最終的に未分化/分類不能型肉腫 (undifferentiated/unclassified sarcoma) と診断した。

術後経過：術後経過は良好で術翌日にドレーン抜去、術後 8 日目に退院となった。退院後は外来にて経過観察していたが、術後 11 ヶ月の CT で右肺門、縦隔リンパ節に再発を認め、他院にて分子標的薬パゾパニブの使用を開始されたが約 3 週間で高血圧、薬疹などの副作用により中止、以降も腫瘍は増大し、術後 1 年 4 ヶ月後に原病死した。

考 察

本症例のように比較的小型の円形～短紡錘形細胞で構成される悪性腫瘍を総称して、悪性小円形細胞腫瘍 (malignant small round cell tumor) という。代表的な鑑別として、small cell carcinoma, poorly differentiated synovial sarcoma, Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor (EWS/PNET), rhabdomyosarcoma, desmoplastic small round cell tumor, Wilm's tumor, neuroblastoma,

Table 1. The Result of Immunohistochemistry

positive	WT-1, vimentin, CD34 (focally), BCL2, alpha-SMA (weakly), MDM2, TLE1, Ki-67 (50%)
negative	AE1/AE3, CAM5.2, CK5/6, CK7, CK8, CK14, CK20, EMA, p63, chromogranin A, synaptophysin, HHF35, h-caldesmon, desmin TTF1, Melan A, HMB45, S-100, ERG, DOG1, CDK4, collagen type 4, CCNB3, MUC4, calretinin, NKX2.2, STAT6, CD99

lymphoma, melanoma などが挙げられる。このように悪性小円形細胞腫瘍は上皮細胞性、間葉系細胞性、造血細胞性など様々な系統の腫瘍に分類されるにもかかわらず、類似した組織像を示す。Hematoxylin & Eosin (HE) 染色標本のみでの鑑別は難しく、免疫組織化学的検査が重要である。²³ 上記した疾患に加え、solitary fibrous tumor, malignant mesothelioma などの可能性も考慮し、本症例では種々の免疫染色を行った。

上皮細胞性腫瘍の可能性に関しては、各種上皮系マーカー (AE1/AE3, CAM5.2, CK5/6, CK7, CK8, CK14, CK20) がすべて陰性であったため否定的と考えられた。また腫瘍全域がきわめて均一な small round cell neoplasm となっており、組織像として多様性がなく、低分化癌の mesenchymal transformation は否定的であった。中間径フィラメントである vimentin が腫瘍全体で陽性であり、本症例は間葉系細胞性腫瘍と判断した。

CD34 が部分的に陽性であり、好酸性の線維が介在していることから、solitary fibrous tumor の可能性を検討したが、追加で施行した STAT6 が陰性であり否定的と考えられた。

Malignant mesothelioma はマーカーの一つである WT-1 が陽性であったが、同じく陽性マーカーである calretinin, D2-40, CK5/6 がすべて陰性であったため否定的であった。

Melanoma の可能性は、Melan A, HMB45, S-100 が陰性であり否定された。

Rhabdomyosarcoma は、筋細胞の骨格蛋白である desmin が陰性であり否定的であり、同様に desmoplastic small round cell tumor, Wilm's tumor も desmin 陰性であることから否定的であった。

Neuroblastoma は、神経内分泌系マーカー (chromogranin A, synaptophysin) が陰性であり否定された。

EWS/PNET は小円形細胞肉腫の代表的な疾患の一つであるが、均一な類円形細胞からなる密な核の配列をとる。本症例は HE 形態像が大きく異なっており、CD99 陰性であることから EWS/PNET は否定的と考えた。

Synovial sarcoma は上皮成分と間葉系成分からなる

二相性のものと、単相性のものがあり、二相性の synovial sarcoma は HE 形態像で診断が容易であることが多い。単相性の poorly differentiated synovial sarcoma には円形細胞像をとるものがあり、特に EWS/PNET と似た形態となる。² 本症例では上記した EWS/PNET と同様に HE 組織像が大きく異なっていた。また TLE1 と BCL2 が陽性であったが特異的なマーカーではなく、通常陽性となる EMA や collagen type 4 が陰性であった。さらに synovial sarcoma の細胞遺伝学的特徴である SS18-SSX キメラ遺伝子を認めず、⁴ poorly differentiated synovial sarcoma は否定された。

以上よりいずれの疾患にも合致せず、除外的に未分化/分類不能型肉腫 (undifferentiated/unclassified sarcoma) の診断となった。

肺原発肉腫は非常に稀であり、全肺悪性腫瘍の 0.5% 以下を占めるに過ぎない。また、肺内発生の肉腫のほとんどは転移性であり、肺原発と断定するには全身検索を行い他部位の病変を認めないことの証明が必要である。⁵ 本症例では PET-CT は施行していないが、造影 CT・骨シンチグラフィ・頭部 MRI で他病変を認めなかった。また腫瘍が大きく、組織学的な発生由来は不明であったが、術中所見で腫瘍は縦隔側・胸壁と全く癒着しておらず、肺内発生と判断した。

Undifferentiated/unclassified sarcoma は、2013 年刊行の骨軟部腫瘍 WHO 分類にて新しく追加された項目であり、組織学的、免疫組織化学的、遺伝子学的検索を行っても明確な分化を示さない肉腫とされ、⁶ 現在の手法では分類不能な未分化腫瘍や、既存の分類に当てはまらない未知の腫瘍である可能性が考えられる。細胞形態から spindle cell, epithelioid, pleomorphic, round cell sarcoma の亜型からなり、本症例は undifferentiated round cell sarcoma に相当する。Undifferentiated round cell sarcoma は悪性度が高く、治療法は確立されていない。手術加療、放射線治療、化学療法を用いた集学的治療が行われるが、多くは化学療法に不応性である。^{7,8} 本症例においても完全切除を施行したにもかかわらず術後早期に局所再発を認めており、その悪性度の高さが伺えた。また、近年 undifferentiated round cell sarcoma の中に CIC 遺伝子再構成を認める腫瘍群の存在が注目されている。⁷ 本症例では CIC 遺伝子再構成は認めなかったが、今後さらなる遺伝子学的検査の進歩により、現在は分類不能な腫瘍に新たな分類が生まれる可能性も期待される。

結語

今回、我々は免疫組織化学的検索、遺伝子学的検索を詳細に行ったが、既知の組織分類に当てはめられず、未分化/分類不能型肉腫と診断した 1 例を経験した。肺原発肉腫は非常に稀であり、鑑別も多岐にわたるため、診断に難渋することがある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本報告にあたり、本症例の診療に協力いただいた大津赤十字病院呼吸器外科山中晃先生、病理標本作製および検討いただいた病理診断科奥野知子先生、白瀬智之先生、国立がん研究センター病理診断コンサルテーション事務局に深謝いたします。

REFERENCES

1. El Ochi MR, El Hammoumi MM, Biyi A, Allaoui M, Kabiri EH, Albouzi A, et al. Pulmonary tumor diagnosed as an undifferentiated sarcoma with epithelioid features: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:274.
2. Bahrami A, Truong LD, Ro JY. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:326-348.
3. Rajwanshi A, Srinivas R, Upasana G. Malignant small round cell tumors. *J Cytol.* 2009;26:1-10.
4. Terasaki H, Niki T, Hasegawa T, Yamada T, Suzuki K, Kusumoto M, et al. Primary synovial sarcoma of the lung: a case report confirmed by molecular detection of SYT-SSX fusion gene transcripts. *Jpn J Clin Oncol.* 2001; 31:212-216.
5. Régnard JF, Icard P, Guibert L, de Montpreville VT, Magdeleinat P, Levasseur P. Prognostic factors and results after surgical treatment of primary sarcomas of the lung. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:227-231.
6. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer.* 2014;120:1763-1774.
7. Haidar A, Arekapudi S, DeMattia F, Abu-Isa E, Kraut M. High-grade undifferentiated small round cell sarcoma with t(4;19)(q35;q13.1) CIC-DUX4 fusion: emerging entities of soft tissue tumors with unique histopathologic features—a case report and literature review. *Am J Case Rep.* 2015;16:87-94.
8. Rainey D, Berriochoa J, Korpak A, Zeng J, Loggers ET, Jones RL, et al. Treatment of resectable intrathoracic sarcomas: a single institution experience over twenty years. *J Radiat Oncol.* 2016;5:169-177.