

ORIGINAL ARTICLE

肺原発多形癌切除例の検討

松井優紀¹・坂巻 靖¹・寛島隆史¹・田中 諒¹・
小牟田清²・辻本正彦³・安岡弘直³

A Review of Resected Pleomorphic Carcinoma Cases

Yuki Matsui¹; Yasushi Sakamak¹; Takashi Hiroshima¹; Ryo Tanaka¹;
Kiyoshi Komuta²; Masahiko Tsujimoto³; Hironao Yasuoka³

¹Department of Chest Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Pathological Examination, Osaka Police Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary lung pleomorphic carcinoma is a rare entity showing a poor prognosis. We investigated the clinicopathological characteristics of lung pleomorphic carcinoma in our surgical cases. **Subjects and Methods.** A total of 14 patients who underwent surgery with curative intent for lung pleomorphic carcinoma at our institution between January 2005 and December 2015 were reviewed. **Results.** The study included 14 patients (12 men and 2 women) with the mean age of 69.5 years. Lobectomy was performed on 13 patients and segmentectomy on 1. The pathological diagnosis was stage I in 4 patients, stage II in 6, and stage III or higher in 4. Tumor recurrence was found in 8 patients who all died of recurrent cancer. The 5-year overall survival rate was 21.0% for all patients. An immunohistochemical study of the resected tumor revealed the expression of programmed cell-death ligand 1 (PD-L1) in 12 patients, 5 of whom had tumors strongly expressing PD-L1. The further accumulation of cases will hopefully help clarify the details of primary lung pleomorphic carcinoma.

(JLCC. 2018;58:24-28)

KEY WORDS — Pleomorphic carcinoma, Lung cancer, Surgical outcome, Surgical resection, PD-L1

Corresponding author: Yuki Matsui.

Received August 18, 2017; accepted December 15, 2017.

要旨 — **背景.** 肺原発多形癌は予後不良とされる稀な肺癌である。当科で手術した肺原発多形癌症例について、その臨床像と組織学的特徴を検討した。**対象と方法.** 2005年1月から2015年12月までに当科で手術を施行し、肺原発多形癌と診断された14例。**結果.** 男性12例、女性2例で平均年齢69.5歳。術式は区域切除1例、葉切除13例であった。病理病期はI期4例、II期6例、III期以上4例であった。8例に再発を認め、全例原病死で

失った。治療成績は5年生存率が21%と、予後は不良であった。また、分子学的療法のコンプニオン診断について、12例にprogrammed cell-death ligand 1 (PD-L1)の発現を認め、うち5例が高発現であった。肺多形癌の詳細解明に今後も症例の蓄積が望まれる。

索引用語 — 多形癌, 肺癌, 治療成績, 外科的切除, PD-L1

はじめに

肺原発多形癌は1999年改訂のWHO分類¹で初めて提唱され、「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で、紡錘細胞あるいは巨細胞が少なくとも腫瘍の10%を占める」と定義される。全肺悪性腫瘍の0.1~0.3%²と稀で、その臨床像の詳細

大阪警察病院 ¹呼吸器外科, ²呼吸器内科, ³病理診断科.
論文責任者: 松井優紀.

受付日: 2017年8月18日, 採択日: 2017年12月15日.

Table 1. The Preoperative Characteristics of Patients (n = 14)

case	age	sex	BI	symptom	tumor origin	CT tumor size (cm)	c-Stage
1	72	M	ND	ND	LUL	ND	IIB
2	61	M	ND	asymptomatic	RUL	5.0	IB
3	73	F	0	ND	RUL	4.5	IB
4	70	M	500	asymptomatic	LLL	6.0	IIA
5	78	M	1600	backache	RLL	2.0	IIB
6	48	M	720	hemoptum	RUL	4.2	IIIA
7	71	M	0	hemoptum	RLL	8.5	IIIA
8	56	M	900	asymptomatic	RUL	2.8	IIA
9	74	M	200	cough	LLL	7.5	IIB
10	87	M	360	asymptomatic	LUL	4.3	IB
11	79	M	800	chillness	RLL	1.6	IA
12	67	M	700	asymptomatic	RUL	8.3	IIB
13	57	M	820	hemoptum	LUL	5.0	IIIA
14	80	F	0	asymptomatic	LUL	2.1	IA

BI: Brinkman Index, RUL: right upper lobe, RLL: right lower lobe, LUL: left upper lobe, LLL: left lower lobe, ND: not described.

細は不明な点が多い。今回、当科で経験した肺原発多形癌の手術症例に関して、その臨床像と組織学的特徴を検討した。

対象と方法

当科で2005年1月から2015年12月の間に治療目的の手術を施行した非小細胞肺癌のうち、病理組織学的に肺多形癌と診断された14例を対象とした。生存率はKaplan-Meier法により算出した。切除標本の組織学的診断については、通常のHE染色に加え免疫組織化学的染色を行った。

結果

症例背景をTable 1に示す。年齢は48～87(平均69.5)歳で、男性が12例、女性が2例であった。腫瘍の原発部位は右上葉5例、右下葉3例、左上葉4例、左下葉2例で、有症状は6例(血痰3、背部痛1、悪寒1、咳嗽1)であった。術前CTでの腫瘍径は1.6～8.5(平均値4.8)cmで、臨床病期はIA期が2例、IB期が3例、IIA期が2例、IIB期が4例、IIIA期が3例であった。術前に気管支鏡検査で肺多形癌の組織診断を得た症例は1例のみであった。

手術時以降の症例背景をTable 2に示す。術式は区域切除1例、葉切除13例で、2例で周囲浸潤組織の合併切除を要した(奇静脈弓1例、壁側胸膜1例)。また、2例で術中に胸膜播種を認めた。

各症例の術後病理診断をTable 2に示す。病理病期はIA期1例、IB期3例、IIA期4例、IIB期2例、IIIA期2例、IV期2例であり、うち5例に肺門または縦隔リ

ンパ節転移を認めた。切除腫瘍径は1.3～7.0(平均4.3)cmで、臓側胸膜因子は8例がp11以上で、脈管侵襲は7例に認めた。腫瘍細胞のDNA増殖能の指標(Ki-67 Labeling Index)は、25.3～74.5(平均39.6)%であった。また、代表的な分子標的療法におけるコンパニオン診断に関しては、epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異(PCR Clamp法)、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 免疫染色で陽性を有する症例は全例に認めなかった一方で、programmed cell-death ligand 1 (PD-L1)の免疫染色(22C3)では、12例(約86%)が陽性で、tumor proportion score (TPS)で見ると低発現(TPS 1～49%)が7例、高発現(TPS 50%以上)が5例であった。

再発は8例に認め、術後無再発生存期間中央値は4.5ヶ月であった。再発部位は胸腔内6(播種4、局所2)、他臓器6(腹部4、残肺1、左房内1)(重複含む)であった。再発した8例中2例に化学療法を施行したが、再発後26ヶ月以内に全例が原病死した。無再発生存例は5例で、観察期間は12～90(平均38.2)ヶ月であり、50ヶ月以上の無再発生存例は2例のみであった(Table 3)。

考察

肺多形癌の頻度は全肺悪性腫瘍の約0.1～0.3%で、²本邦手術症例の集計では1.6～2.6%とされている。³患者の平均年齢は62歳で男性の喫煙者に多く、^{2,4,6}症状は胸痛、血痰、咳嗽が多く報告されている。^{5,7}発生部位は右上葉の末梢肺野に多いとされ、^{6,8}自験例でも5例(36%)が右上葉発生であった。自験例では血痰を3例に認めたが、これらはいずれも末梢肺野発生で、急速な腫瘍の増大に伴う癌腫の自壊を反映しているものと考えられた。

Table 2. Surgical Results and Pathological Findings (n = 14)

case	operation	lymph node dissection	combined resection	sarcomatous elements	epithelial components	tumor size (cm)	pN	p-Stage	Ki-67 (%)	EGFR mutation	ALK mutation	PD-L1
1	lob	2a-2	-	S>G	Ad>Sq	5.0	0	IB	44.5	-	-	low
2	lob	2a-1	-	S>G	Sq>Ad	6.0	2	IIIA	74.5	-	-	-
3	lob	1b	-	S	Ad	3.0	0	IB	39.3	-	-	high
4	lob	1b	dissemination node	S	Ad	6.0	1	IV	31.2	-	-	low
5	lob	2a-1	-	G	Ad	3.0	0	IIB	43.7	-	-	low
6	lob	2a-1	arch of azygos vein	S>G	-	necrosis	0	IIB	38.9	-	-	high
7	lob	2a-2	parietal pleura	S	Ad	7.0	0	IIA	32.4	-	-	high
8	lob	2a-2	-	G	Sq	2.2	1	IIA	31.3	-	-	high
9	lob	2a-2	dissemination node	G	Ad	3.7	1	IV	25.3	-	-	low
10	lob	1b	-	S	Sq	4.6	0	IB	46.2	-	-	low
11	lob	1b	-	S	Ad	1.3	2	IIIA	27.3	-	-	low
12	lob	1b	-	S>G	-	6.5	0	IIA	36.7	-	-	low
13	lob	2a-1	-	S	-	5.3	0	IIA	46.1	-	-	high
14	seg	1b	-	G	Ad	1.9	0	IA	36.8	-	-	-

lob: lobectomy, seg: segmentectomy, S: spindle cell, G: giant cell, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, EGFR: epidermal growth factor receptor, ALK: anaplastic lymphoma kinase, PD-L1: programmed cell-death ligand 1.

Table 3. The Postoperative Clinical Course of Patients (n = 14)

case	adjuvant therapy	recurrence from op (months)	site of recurrence	postrecurrent therapy	OS (months)	outcome
1	-	5	dissemination	-	5	died
2	-	-	-	-	30	died
3	-	1	carcinomatous pleurisy	-	1	died
4	CBDCA + PTX	0	dissemination, lung	CBDCA + PTX	16	died
5	-	6	bronchus stump	S-1	9	died
6	CBDCA + PTX	-	-	-	90	alive
7	-	0	brain	-	6	died
8	CBDCA + PTX	8	adrenal	-	15	died
9	CDDP + VNB	4	dissemination, LN	-	9	died
10	-	-	-	-	50	alive
11	-	26	left atrium, abdominal LN, adrenal	-	26	died
12	CDDP + VNR	-	-	-	23	alive
13	-	-	-	-	16	alive
14	-	-	-	-	12	alive

CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, VNB: vinorelbine, S-1: tegafur/gimeracil/oteracil, OS: overall survival.

Ro らは 14 例の臨床的検討で肉腫様癌は進行期症例が多かったと報告しているが,⁹ 腫瘍の増大速度と組織学的成分との相関は明らかではない。¹⁰ 組織学的成分として、上皮性成分は腺癌、大細胞癌、扁平上皮癌が多く、肉腫様成分は紡錘細胞と巨細胞の両方を有するものが 38~51% にみられるとの報告がある。^{4,5} 自験例では、上皮性成分として腺癌を、肉腫様成分として紡錘細胞を有する例が多く認められ、上皮性成分、肉腫様成分が単一であった症例は各々 12 例(86%)、10 例(71%)であった。

肺多形癌の予後は不良との報告が多い。^{2,5,8} Fishback らは平均生存期間 23 ヶ月、生存期間中央値(MST)10 ヶ月、5 年全生存率(OS)は 10% と報告し、⁵ Chang らは

MST 3 ヶ月、² Raveglia らは MST 8 ヶ月、無再発 MST 5 ヶ月⁸ とそれぞれ報告している。自験例は 5 年 OS 21% (Figure 1)、MST 16 ヶ月、無再発 MST 4.5 ヶ月で、諸家の報告と同等であった。予後因子として、Fishback らは 5.0 cm 以上の腫瘍径、リンパ節転移、遠隔転移を、Rossi らは病期をそれぞれ挙げているが、^{4,6} 一定の見解は得られていない。また、Ki-67 の発現は肉腫様成分で高頻度に陽性を示すとする報告¹¹ もあるが、予後との関連は明らかではない。手術以外の治療法に関して、多形癌は化学療法、放射線療法のいずれにも抵抗性であるとされ、稀少な組織型ゆえエビデンスのあるレジメンは存在しない現状にあるが、platinum-base やドセタキセル、あるいは

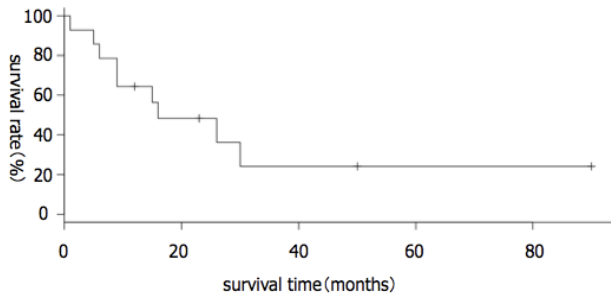


Figure 1. The overall survival rate of surgically treated of pleomorphic lung cancer patients.

ジェムシタピンとドセタキセルの併用療法による奏功例も散見される。¹²⁻¹⁵ また最近では、PD-L1の高発現患者に対して、抗PD-L1抗体薬が著効したとの報告もあり、^{16,17} 本腫瘍のPD-L1高発現例の頻度解明について、今後の研究が期待される。肺多形癌における分子学的療法のコンパニオン診断について、Kairaらは肺多形癌17例中3例(約18%)にEGFR遺伝子変異を認めたと報告しており、¹⁸ 本邦ではALK融合遺伝子を認める報告例も散見されるが、^{19,20} 自験例ではEGFR変異例、ALK陽性例は認めなかった。一方、Kimらが約90%の肺多形癌患者に発現を認めたと報告しているPD-L1²¹に関しては、自験例でも86%の症例に発現を認め、高発現の症例も少なからず存在しており、今後の症例蓄積にあたり検討すべき点と考えられた。

結語

当科における肺原発多形癌手術症例14例に関して、その臨床像と組織学的特徴について検討した。肺多形癌に関する報告は増加しつつあり、^{3,6,7,11-14} 今後も症例の蓄積により本腫瘍の臨床像と病理組織学的特性を明らかにし、抗PD-L1抗体薬を含む有効な治療法についてさらなる検討が必要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

なお、本論文の要旨は第105回日本肺癌学会関西支部学術集会(2017年2月)において発表したものである。

REFERENCES

- Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumours. World Health Organization international histological classification of tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer; 1999.
- 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.

3. 匂坂伸也, 上原正裕, 原田雅教, 佐藤 潤, 内山 啓, 妹川史朗, 他. 肺多形癌5剖検例の臨床病理学的検討. *肺癌*. 2010;50:803-808.
4. 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.
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. 坂根理司, 渡辺梨砂, 松岡隆久, 長井信二郎, 植田充宏, 宮本好博, 他. 肺原発多形癌手術症例の検討. *日呼外会誌*. 2015;30:8-13.
7. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1727-1735.
8. 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.
9. Ro JY, Chen JL, Lee JS, Sahin AA, Ordóñez NG, Ayala AG. Sarcomatoid carcinoma of the lung. Immunohistochemical and ultrastructural studies of 14 cases. *Cancer*. 1992;69:376-386.
10. Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, Lee HJ, Goo JM, Im JG, et al. Pleomorphic carcinoma of lung: comparison of CT features and pathologic findings. *Radiology*. 2004;232:554-559.
11. 南健一郎, 齊藤幸人, 大宮英泰, 今村洋二, 坂井田紀子, 岡村明治. 肉腫像を伴う末梢型肺腺癌, Pleomorphic Carcinoma (WHO) の1例—Ki-67による増殖能の検討—. *肺癌*. 2002;42:29-33.
12. 市山崇史, 田名部毅, 吾妻俊彦, 山本 洋, 小泉知展, 久保恵嗣. 持続する発熱を契機に発見され、化学療法が奏効した肺多形癌の1例. *日呼吸会誌*. 2010;48:214-218.
13. 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.
14. 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.
15. Bae HM, Min HS, Lee SH, Kim DW, Chung DH, Lee JS, et al. Palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer*. 2007;58:112-115.
16. Kanazu M, Uenami T, Yano Y, Nakatsubo S, Hosono Y, Ishijima M, et al. Case series of pleomorphic carcinomas of the lung treated with nivolumab. *Thorac Cancer*. 2017;8:724-728.
17. Matsumoto Y, Miura T, Horiuchi H, Usui K. The Successful Treatment of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma with Pembrolizumab: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2017;10:752-757.
18. Kaira K, Horie Y, Ayabe E, Murakami H, Takahashi T, Tsuya A, et al. Pulmonary pleomorphic carcinoma: a clinicopathological study including EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5:460-465.

19. 菊地憲孝, 齋藤春洋, 伊坂哲哉, 伊藤宏之, 横瀬智之, 山田耕三. CT 画像所見で腫瘍周囲に GGA (ground-glass attenuation) 陰影を認めた肺の ALK 陽性多形癌の 1 例. 肺癌. 2016;56:98-102.
20. Shiroyama T, Tanaka A, Tamiya M, Hamaguchi M, Osa A, Takeoka S, et al. A Rare Case of Pleomorphic Carcinoma of the Lung Harboring an Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearrangement. *Intern Med.* 2015;54:2741-2743.
21. Kim S, Kim MY, Koh J, Go H, Lee DS, Jeon YK, et al. Programmed death-1 ligand 1 and 2 are highly expressed in pleomorphic carcinomas of the lung: Comparison of sarcomatous and carcinomatous areas. *Eur J Cancer.* 2015;51:2698-2707.