

CASE REPORT

多形癌と粘表皮癌を併発した同時性多発肺癌の1例

森 将鷹¹・井上政昭¹・本多陽平¹・
岡 壮一¹・吉田順一¹

A Case of Pleomorphic Carcinoma and Mucoepidermoid Carcinoma Occurring as Synchronous Multiple Primary Lung Cancers

Masataka Mori¹; Masaaki Inoue¹; Yohei Honda¹;
Soichi Oka¹; Junichi Yoshida¹

¹Department of Chest Surgery, Shimonoseki City Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pleomorphic carcinoma (PMC) and mucoepidermoid carcinoma (MEC) of the lung are rare histological types of tumor. We herein describe a case of PMC and MEC occurring as synchronous multiple primary lung cancers. **Case.** A 74-year-old man was referred to our department because of a double mass in the left lower lobe. The examination of a transbronchial lung biopsy specimen confirmed the presence of non-small cell lung carcinoma (NSCLC). Both lesions were localized in the left lower lobe, and we performed thoracoscopic left lower lobectomy with lymph node dissection (2a-1). The pathological diagnoses were PMC (S⁶, pT3N0M0, Stage IIB) and MEC (S⁹, pT4N0M0, Stage IIIA). The postoperative course was uneventful. He left our hospital 2 weeks after surgery. **Conclusion.** We described a rare case of simultaneous PMC and MEC. This shows that multiple lung nodules can be synchronous multiple primary lung cancers as well as primary lung cancer and pulmonary metastases.

(JJLC. 2019;59:66-70)

KEY WORDS — Lung cancer, Pleomorphic carcinoma, Mucoepidermoid carcinoma, Synchronous multiple primary lung cancers

Corresponding author: Masataka Mori.

Received August 6, 2018; accepted November 14, 2018.

要旨 — **背景.** 肺癌で多形癌と粘表皮癌はともに比較的稀な組織型である。それぞれが孤発する例は時折経験するが、今回同時に併発した症例を経験したため報告する。**症例.** 倦怠感を主訴とした74歳男性。胸部CTで左下葉S⁶に62 mmとS⁹に65 mmの不整形腫瘤を認めた。2つの腫瘍は辺縁が比較的滑らかな充実性結節で、ともにスリガラス陰影を一部に伴って、画像的に類似した陰影を呈していた。気管支鏡でB⁹から生検し悪性細胞が検出された。重複癌と肺内転移の両方の可能性が考えら

れたが、同一肺葉内であるため左下葉切除と縦隔リンパ節郭清(ND2a-1)を施行した。病理診断はS⁶腫瘍が多形癌 pT3N0M0 stage IIB, S⁹腫瘍が粘表皮癌 pT4N0M0 stage IIIAの結果であった。リハビリテーションを施行し術後2週間で退院した。**結論.** 今回、稀な組織型である多形癌と粘表皮癌の同時多発例を経験した。多発肺結節である時は肺内転移だけでなく常に多発癌の可能性も考えておく必要がある。

索引用語 — 肺癌, 多形癌, 粘表皮癌, 同時多発癌

¹下関市立市民病院呼吸器外科。
論文責任者: 森 将鷹。

受付日: 2018年8月6日, 採択日: 2018年11月14日。

はじめに

肺癌で多形癌と粘表皮癌は比較的稀な組織型である。それぞれが孤発する例は時折経験するが、同時に併発した例は極めて稀である。今回、多形癌と粘表皮癌を併発した1例を経験したので、若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：74歳，男性。

主訴：倦怠感。

既往歴：高血圧。

現病歴：高血圧で近医通院中，倦怠感を主訴に受診し胸部X線にて左肺に腫瘍影を認めた。胸部CTでは左下葉に2個の腫瘍を認め、当科紹介となった。

喫煙歴：あり，15本/day×53年（20～73歳）。

血液検査所見：SCC 8.9 ng/mlと上昇を認めた。

胸部X線（Figure 1A）：左中肺野～下肺野にかけて2つの腫瘍影を認めた。

胸腹部CT（Figure 1B, 1C）：左下葉S⁶に62 mmの不整形腫瘍，S⁹にB⁹を閉塞する65 mmの不整形腫瘍を認めた。2つの腫瘍はともに大部分は造影効果が乏しく，S⁹の腫瘍は内部不均一であった。それ以外に明らかな病変は認めなかった。

頭部MRI：脳転移は認めなかった。

骨シンチ：骨転移は認めなかった。

気管支内視鏡所見：左B⁹内腔に突出する腫瘍性病変を認め同部より生検，carcinomaの診断であった。

術前診断：可能性としては同時多発癌，もしくは原発巣と同一肺葉内転移が考えられた。同時多発癌の場合，左下葉肺癌（S⁶）cT3N0M0 stage IIB，左下葉肺癌（S⁹）cT3N0M0 stage IIBの診断であり，どちらかが肺葉内転

移である場合は左下葉肺癌（S⁶またはS⁹）cT3N0M0 stage IIBの診断となる。いずれの診断であっても臨床病期は同じで病巣は左下葉に限局していたため，左下葉切除と縦隔リンパ節郭清を行う方針を前提に気管支鏡検査を行った。気管支鏡でB⁹に腫瘍を確認し生検が可能であったため，S⁶の腫瘍は生検を行わなかった。B⁹の生検で悪性所見を確認できたため，胸腔鏡下肺切除術を施行した。

手術所見：手術は第7肋間中腋窩線上にカメラポート，第4肋間前腋窩線上に5 cmのアクセスポートを置いて，胸腔鏡下に行った。胸腔内を観察するとS⁶腫瘍部は胸壁と癒着しており，腫瘍部と胸壁の剥離を行った。一部胸壁浸潤が疑われたため胸壁の追加切除が必要と判断し，第7肋間後腋窩線上に5 cmのアクセスポートを置いて直下の第7肋骨と第8肋骨を切断して胸壁を切除，左下葉切除および縦隔リンパ節郭清（ND2a-1）を施行した。胸腔内に明らかな播種や胸水は認められず，洗浄細胞診も陰性であった。

病理組織所見：左S⁶腫瘍は紡錘形・多稜形細胞の瀰漫性増生が大半を占め，強い壊死と炎症を伴っていた。一部に乳頭状配列が認められ，腺癌成分を有する多形癌であった（Figure 2）。最大径69 mmで胸壁軟部組織への浸潤を認めており，pleomorphic carcinoma, ly1, v1, pl3（胸壁軟部組織），pm0, pT3N0M0 stage IIBと診断した。S⁹腫瘍は気管支内腔を閉塞するようなポリープ状腫瘍とそれに連続する肺内浸潤性病変で，好中球浸潤を主体とする強い炎症を伴っていた。細胞間橋の明らかな扁平上皮細胞，粘液産生が著明な細胞と，両者の中間細胞を認めた。核分裂像は3個/10 HPF程度認められ，高悪性度粘表皮癌であった（Figure 3）。最大径97 mmのhigh-grade mucoepidermoid carcinoma, ly1, v1, pl0, pm0, pT4N0M0 stage IIIAと診断した。遺伝子検査（EGFR，

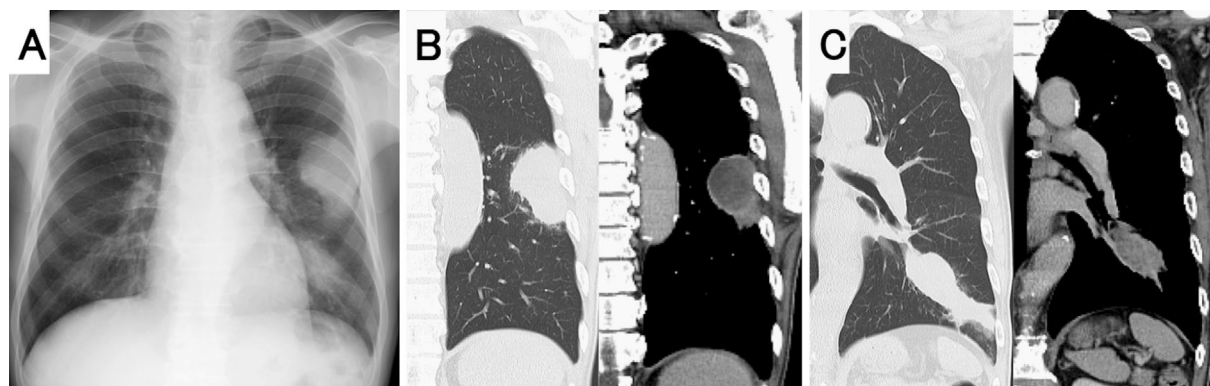


Figure 1. A chest X-ray showed two masses in the left lung field (A). Computed tomography demonstrated an irregularly shaped mass of 62 mm in S⁶ (B), and a 65-mm mass occluding B⁹ (C). The insides of both tumors had a poor contrast effect.

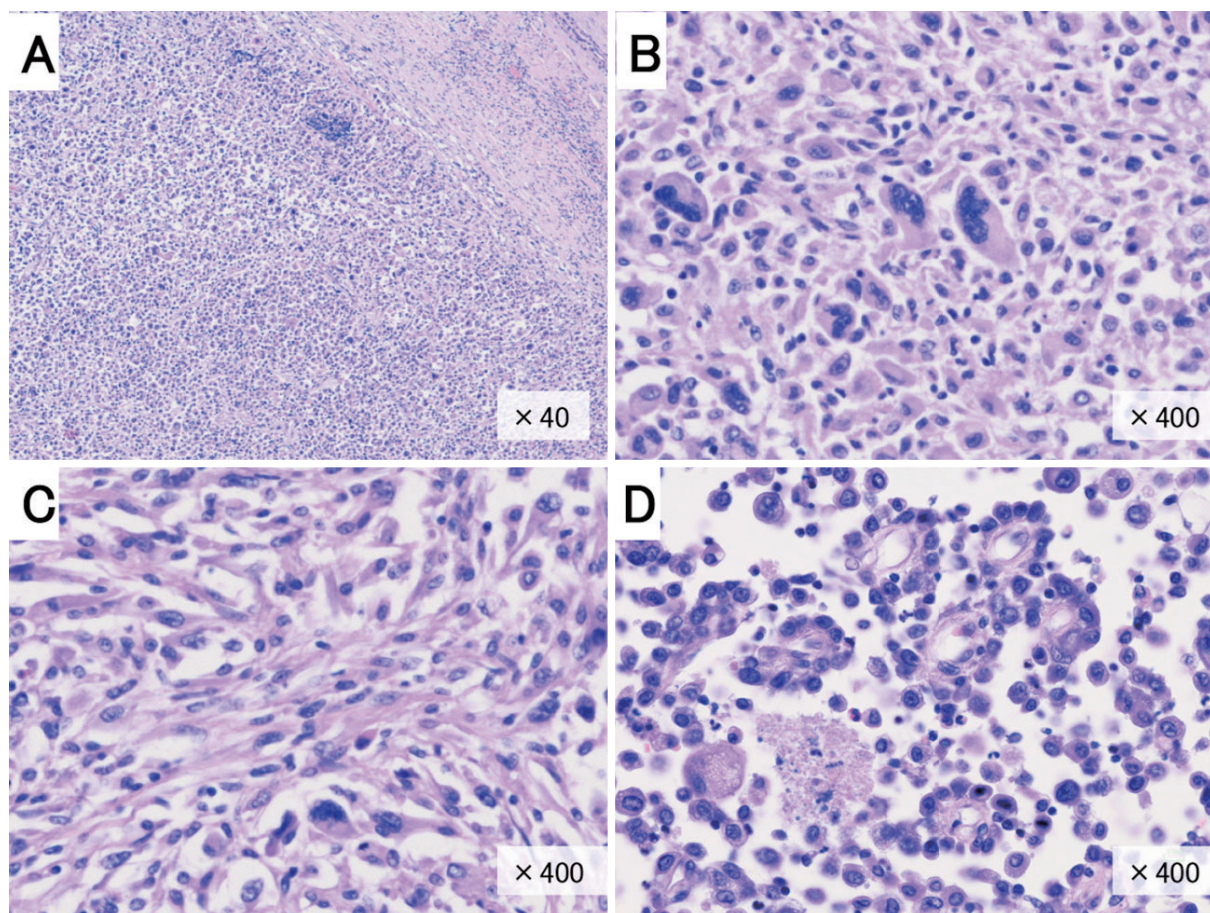


Figure 2. Microscopic findings of the S⁶ tumor (hematoxylin and eosin staining). (A) A low-power view ($\times 40$) showed a solid tumor with stroma. A high-power view ($\times 400$) showed foci of bizarre giant cells (B), spindle cells (C) and adenocarcinoma components (D).

ALK, ROS-1, MAML2) および PD-L1 の評価は施行していない。

術後経過：術後3日目に胸腔ドレーン抜去，術後経過は順調で，2週間のリハビリテーションを施行し自宅退院された。患者は術後補助化学療法を希望しなかったため遺伝子変異・PD-L1発現の評価は行わず，外来経過観察となったが，術後2ヶ月でイレウスを発症した。造影CTにて小腸の腸重積を認め緊急手術を施行した。小腸に認めた5 cm 大の腫瘍が先進部となり腸重積を起こしており，腸重積を解除した後に小腸切除を施行した。病理診断は多形癌の小腸転移であった。その後は初回手術から4ヶ月で脳転移を発症，その進行により初回手術から11ヶ月後に永眠された。

考 察

我が国の肺癌手術統計によれば，腺癌：69.3%，扁平上皮癌：18.8%，大細胞癌：1.8%（大細胞神経内分泌癌：1.1%），小細胞癌：1.7%，腺扁平上皮癌：1.4%，多形癌を

含む肉腫様癌：1.1%，カルチノイド：0.6%，粘表皮癌を含む唾液腺型腫瘍：0.1%である。¹ 多形癌の肺癌全体における頻度は0.1～0.4%²と報告されており，肺癌の中でも稀な組織型である。その病理像は，非小細胞癌の組織像に加えて紡錘細胞と巨細胞の一方または両者を10%以上の割合で含む腫瘍，または紡錘細胞と巨細胞の両者のみからなる腫瘍と定義されている。³ 一方，粘表皮癌は唾液腺型腫瘍の1亜型であり，頻度は0.1%^{1,4}で多形癌と同様に稀な組織型である。病理学的特徴としては粘液産生細胞，扁平上皮様細胞，中間細胞³より構成される。多形癌と粘表皮癌の単独発生は時折経験するが，同時発生は非常に希少であると考えられ，上記2癌の同時多発例の報告は，PubMed・医学中央雑誌・メディカルオンラインにおいて筆者らの調べる限り，報告は認められなかった。

この2つはともに稀な組織型であるが，その悪性度は全く異なる。多形癌は悪性度が高く，治療抵抗性，再発しやすいことが知られており，Mochizukiらの報告では，

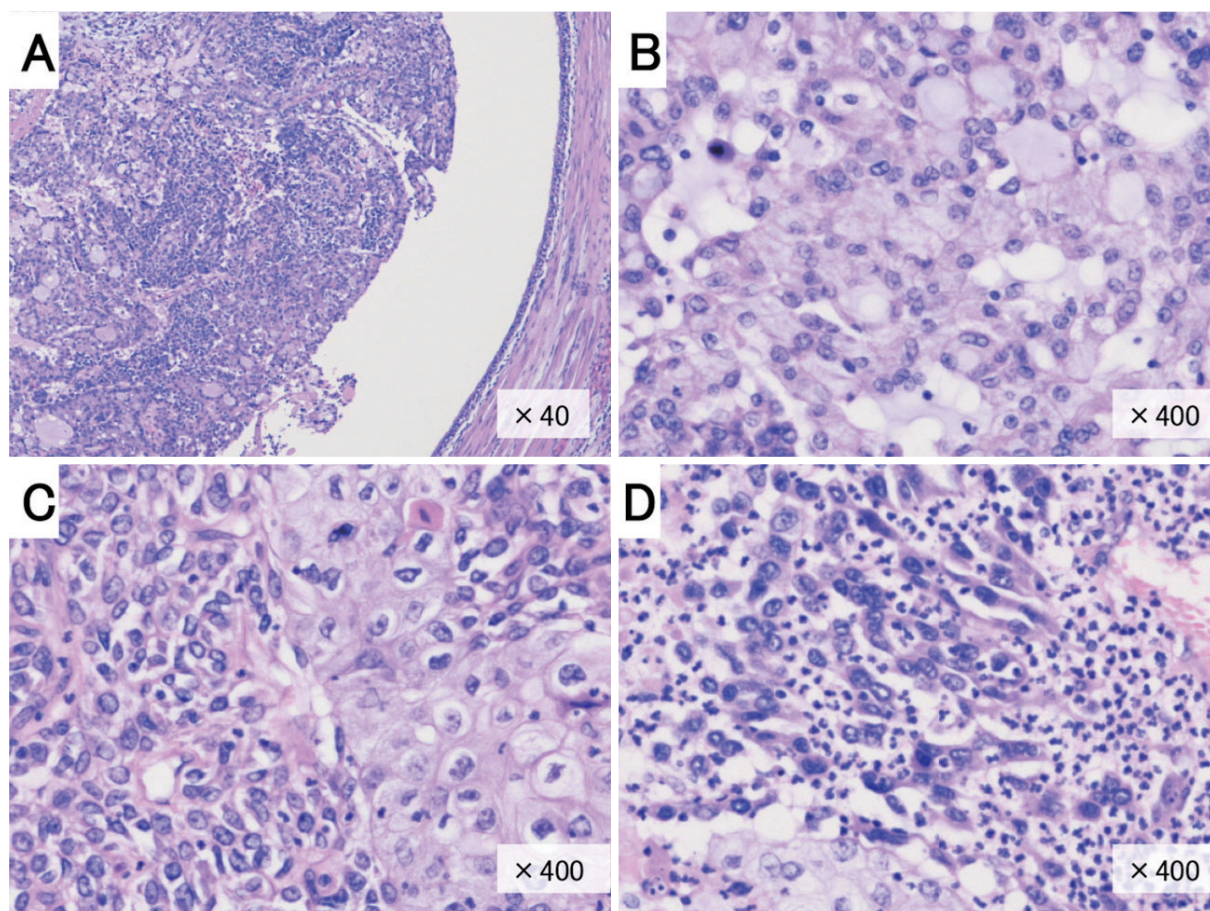


Figure 3. Microscopic findings of the S⁹ tumor (hematoxylin and eosin staining). (A) A low-power view (×40) showed a solid tumor occluding the bronchus. A high-power view (×400) showed mucin-secreting cells (B), intermediate cells surrounding squamoid cells (C), and more atypical cells with frequent mitotic figures (D).

多形癌を除く非小細胞肺癌手術例の5年生存率は59.4%であったのに対し、多形癌は36.7%と予後不良であることが示されている。⁵ Kimらの報告では、造影CTで内部壊死を示す低濃度吸収値を示し、高頻度(27%)に胸壁浸潤を認め、強い浸潤傾向が報告されている。⁶ 粘表皮癌は、細胞分裂が盛んで予後の悪い high-grade type、比較的予後の良い low-grade type に分類される。³ CT所見は、low-grade type は中枢に多く認められ、均一で中等度から強い造影効果を示すのに対し、high-grade type は末梢に多く認められ、不均一で中等度から弱い造影効果を示す。⁷ 粘表皮癌の予後因子として MAML2 分断遺伝子 (CRTC1-MAML2, CRTC3-MAML2 など)があり、この遺伝子変化は low-grade type、若い症例に多く認められ、遺伝子変異が認められた症例は予後良好である。⁸ この遺伝子変異が、Hsiehらの報告での65歳以上の症例で high-grade type が多く予後が悪い⁹と報告されていることに関連している可能性が考えられる。

術後に問題となるのが、高悪性度の多形癌の再発率が

高く治療抵抗性である⁵ことである。これまでの殺細胞性抗がん剤に対しては抵抗性である。多形癌において、EGFR 遺伝子変異は14~18%で認められると報告されている。^{10,11} Kairaらの報告症例では、L858R 変異陽性例に対し gefitinib 投与を行い SD (無増悪生存期間は3ヶ月)であった。¹⁰ Tamuraらの報告症例では、del19 変異陽性例に対し gefitinib 投与を行い CR (無増悪生存期間は35ヶ月)であった。¹¹ 多形癌においても、EGFR 遺伝子変異陽性例では予後延長が期待できる可能性はあると考えられる。最近の報告では多形癌に nivolumab が有効であった報告¹²も散見されている。本症例は術後補助化学療法を施行し、慎重な経過観察が必要であると考えていたが、術後の回復を待つ間に小腸転移によるイレウスを認め、さらにその術後の回復を待つ間に意識障害を伴う脳転移が出現した。全脳照射にて会話は可能なレベルに回復したが、PS不良のため化学療法は施行できず初回手術から11ヶ月で永眠された。また、粘表皮癌は多形癌と比較し予後は良好であるが、high-grade type の予後は

一般的な非小細胞肺癌と同程度である³ため、粘表皮癌に対しても再発の可能性を念頭に経過観察を行う必要がある。

同時多発肺癌の頻度は0.2~8%と言われている。¹³ その診断基準として古くから用いられてきたのがMartiniらの分類である。Martiniらの分類では、腫瘍が離れて存在し2ヶ所以上の癌の組織型が異なる場合、または同じ組織型の場合は、上皮内癌の成分を有する場合か、両者に共通のリンパ経路に癌がなく、かつ肺外に転移のない場合が条件としてあげられている。¹⁴ 本症例では腫瘍は異なる区域に離れて存在しており、組織型も異なるため同時多発癌と診断された。術前の診断はCT所見で行われるが、本症例では悪性度の異なる2つの腫瘍の診断に苦慮した。この原因としてともに造影効果が強くなかったことが考えられる。しかし、粘表皮癌は多形癌と比較し内部は不均一に造影されていたため、腫瘍のCT所見を熟知していれば多発癌の可能性が高いと診断できたと思われる。近年では組織型が同じ場合でも、病理組織学的特徴やEGFR遺伝子変異などの遺伝子学的背景が異なる場合は、多発癌の可能性が高いと考えられている。しかし、最近の知見では、病理組織学的特徴や共通するEGFR遺伝子変異によって腺癌の肺内転移と診断されていても、全ゲノム解析によって実は同時多発癌であると診断されるケースも出てきている¹⁵ため、今後は病理診断にも遺伝子情報の重要性がさらに高まってくると考えられる。

今回、多形癌と粘表皮癌を同時併発した症例を経験した。多発肺結節である時は肺内転移だけでなく、常に多発癌の可能性も考えておく必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Masuda M, Endo S, Natsugoe S, Shimizu H, Doki Y, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66:581-615.
2. 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. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 2015:88-90, 99-100.
4. Zhu F, Liu Z, Hou Y, He D, Ge X, Bai C, et al. Primary salivary gland-type lung cancer: clinicopathological analysis of 88 cases from China. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1578-1584.
5. 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.
6. 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.
7. Wang YQ, Mo YX, Li S, Luo RZ, Mao SY, Shen JX. Low-Grade and High-Grade Mucoepidermoid Carcinoma of the Lung: CT Findings and Clinical Features of 17 Cases. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205:1160-1166.
8. Noda H, Okumura Y, Nakayama T, Miyabe S, Fujiyoshi Y, Hattori H, et al. Clinicopathological significance of MAML2 gene split in mucoepidermoid carcinoma. *Cancer Sci*. 2013;104:85-92.
9. Hsieh CC, Sun YH, Lin SW, Yeh YC, Chan ML. Surgical outcomes of pulmonary mucoepidermoid carcinoma: A review of 41 cases. *PLoS One*. 2017;12:e0176918.
10. 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.
11. Tamura Y, Fujiwara Y, Yamamoto N, Nokihara H, Horinouchi H, Kanda S, et al. Retrospective analysis of the efficacy of chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *BMC Res Notes*. 2015;8:800.
12. 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.
13. Warth A, Macher-Goeppinger S, Muley T, Thomas M, Hoffmann H, Schnabel PA, et al. Clonality of multifocal non-small cell lung cancer: implications for staging and therapy. *Eur Respir J*. 2012;39:1437-1442.
14. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606-612.
15. Liu Y, Zhang J, Li L, Yin G, Zhang J, Zheng S, et al. Genomic heterogeneity of multiple synchronous lung cancer. *Nat Commun*. 2016;7:13200.