

## CASE REPORT

## 乳癌に対する放射線照射範囲内に発生した肺原発血管肉腫の1例

高橋智彦<sup>1</sup>・滝沢昌也<sup>1</sup>・小林弘明<sup>1</sup>・白崎浩樹<sup>2</sup>・村田亜香里<sup>2</sup>・  
鈴木淳也<sup>2</sup>・岡藤和博<sup>2</sup>・中沼安二<sup>3</sup>・須藤嘉子<sup>3</sup>

## Radiation-induced Primary Pulmonary Angiosarcoma After Treatment for Breast Cancer

Tomohiko Takahashi<sup>1</sup>; Masaya Takizawa<sup>1</sup>; Hiroaki Kobayashi<sup>1</sup>; Hiroki Shirasaki<sup>2</sup>; Akari Murata<sup>2</sup>; Junya Suzuki<sup>2</sup>; Kazuhiro Okafuji<sup>2</sup>; Yasuni Nakanuma<sup>3</sup>; Yoshiko Sudou<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>3</sup>Department of Pathology, Fukui-ken Saiseikai Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** There are few reports of primary pulmonary angiosarcoma. We herein report a case of primary pulmonary angiosarcoma developing in the left upper lobe, which was involved in the radiation range of adjuvant therapy for breast cancer after surgery. **Case.** The patient was a 47-year-old woman, who had previously undergone partial resection for multiple breast cancer. She had received adjuvant chemoradiotherapy and continued to receive hormone therapy. An abnormality was detected on a chest radiograph obtained in a periodic health examination 8 years after surgery. Recurrence of breast cancer, primary lung cancer, and inflammatory change were considered in the differential diagnosis. A bronchoscopic examination and pleural fluid cytology did not provide us with malignant findings; thus, we decided to perform exploratory surgery. The intraoperative findings indicated a nodular lesion in the lingular segment, bloody effusion, and multiple lesions in the parietal pleura. We performed partial resection of the lung lesion and pleural biopsy, which were diagnosed as primary pulmonary angiosarcoma and pleural dissemination. Contrast CT performed 1 month after the operation revealed the progression of pleural dissemination and multiple lymph node and liver metastases. Chemotherapy was administered; however, the patient eventually died 6 months after the operation. **Conclusion.** We described a rare case of primary pulmonary angiosarcoma. In this case, we concluded that this angiosarcoma could be a radiation-induced sarcoma because it developed in the radiation range of radiotherapy administered after breast cancer surgery.

(JJLC. 2021;61:30-34)

**KEY WORDS** — Primary pulmonary angiosarcoma, Radiation-induced sarcoma

Corresponding author: Masaya Takizawa.

Received July 29, 2020; accepted October 5, 2020.

**要旨** — **背景.** 肺を原発とする血管肉腫は非常にまれである。今回我々は、乳癌術後の放射線照射範囲内に発生した肺原発血管肉腫を経験したので報告する。**症例.** 47歳女性。多発乳癌に対して左乳房部分切除術、術後残乳照射および化学療法を施行され、その後ホルモン治療を継続中。手術から8年経過後、職場健診の胸部X線写真で左肺野異常陰影および左胸水を指摘された。鑑別診断として乳癌肺転移、原発性肺癌、炎症性変化などが考えられた。気管支鏡下生検と胸水細胞診では悪性所見が得られず、診断目的に手術を施行した。術中所見では、

左肺舌区の結節と血性胸水の貯留、壁側胸膜の多発結節を認めた。肺結節および壁側胸膜の部分切除を施行し、病理組織学的に肺原発血管肉腫および胸膜播種と診断した。術後1か月の胸腹部造影CTで、胸膜播種の増悪、肺門・縦隔および大動脈周囲リンパ節転移、多発肝転移を認めた。化学療法を行ったが奏功せず、手術から約6か月後に死亡した。**結論.** 本症例は乳癌術後の放射線照射範囲内の肺野に発生した血管肉腫であり、放射線誘発肉腫である可能性が考えられた。

**索引用語** — 肺原発血管肉腫, 放射線誘発肉腫

## はじめに

血管肉腫は全悪性軟部腫瘍の1~2%程度とまれであり、原発部位としては高齢者の頭部および顔面の皮膚が好発部位である。肺に発生する血管肉腫はそのほとんどが他部位を原発とする血管肉腫の転移であり、肺を原発とする血管肉腫は極めてまれである。今回我々は、肺原発血管肉腫の1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：47歳、女性。

主訴：なし。

既往歴：左乳癌。

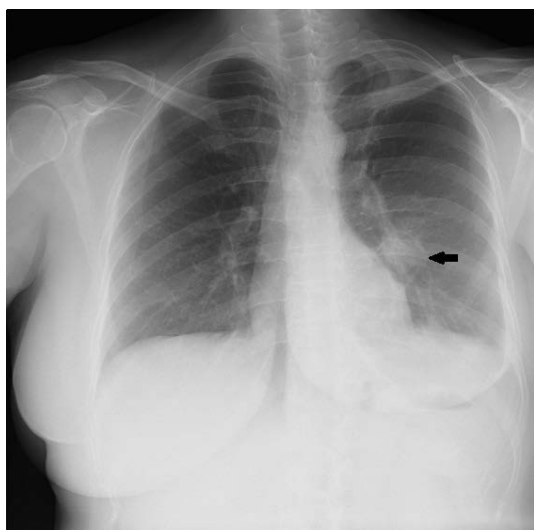
喫煙歴：なし。

職業歴：介護職員。

現病歴：X-8年に左多発乳癌に対して乳房部分切除術およびセンチネルリンパ生検を施行した。病理診断は浸潤性微小乳頭癌、pT2N1M0、IIB期であった。術後に残乳および腋窩リンパ節に放射線照射を行い、補助化学療法としてフルオロウラシル、エピルピシン、シクロフォスファミドの併用療法を4コース、ドセタキセル単剤を4コース行った後、タモキシフェンとトラスツズマブの投与18コースを行った。その後リュープロレリン+タモキシフェン併用のホルモン療法を継続し、明らかな再発はなかった。

X年5月、職場健診の胸部X線写真で異常陰影を指摘され、当院を受診した。

血液検査所見：特記すべき異常所見なし。腫瘍マ-



**Figure 1.** A chest X-ray shows a nodular lesion of 3 cm in diameter in the left middle lung field, and the buildup of pleural effusion.

カーはCEAが1.2 ng/ml、CA15-3が3 U/mlと基準値未満であった。

胸部X線所見：左中肺野に辺縁不整、境界やや不明瞭、内部不均一な3 cmの結節影および左胸水を認めた (Figure 1)。

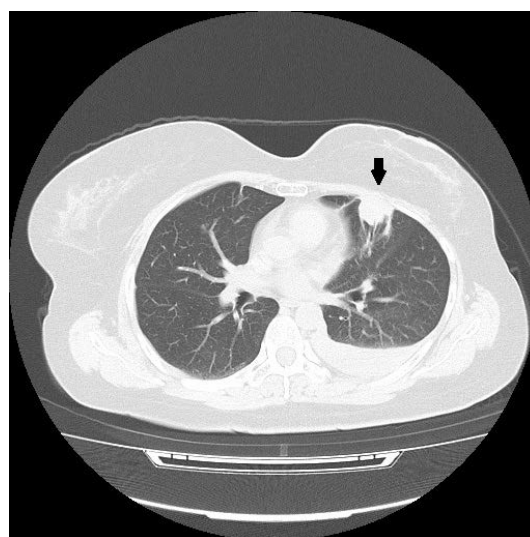
胸部CT所見：左肺上葉舌区に辺縁不整、境界明瞭な径2.6 cm大の充実性結節を認め、血管および気管支の集束像を伴っていた。後方視的には1年前の胸部CTでも同部位に小結節を認めたが、炎症後変化の疑いとして経過観察となっていた。また、左胸水貯留を認めた (Figure 2)。

FDG-PET所見：結節に一致して、SUVmax=5.8のFDG高集積を認めた (Figure 3A)。また、壁側胸膜にFDG集積を伴う多発結節を認めた (Figure 3B)。胸部以外には異常所見は認めなかった。

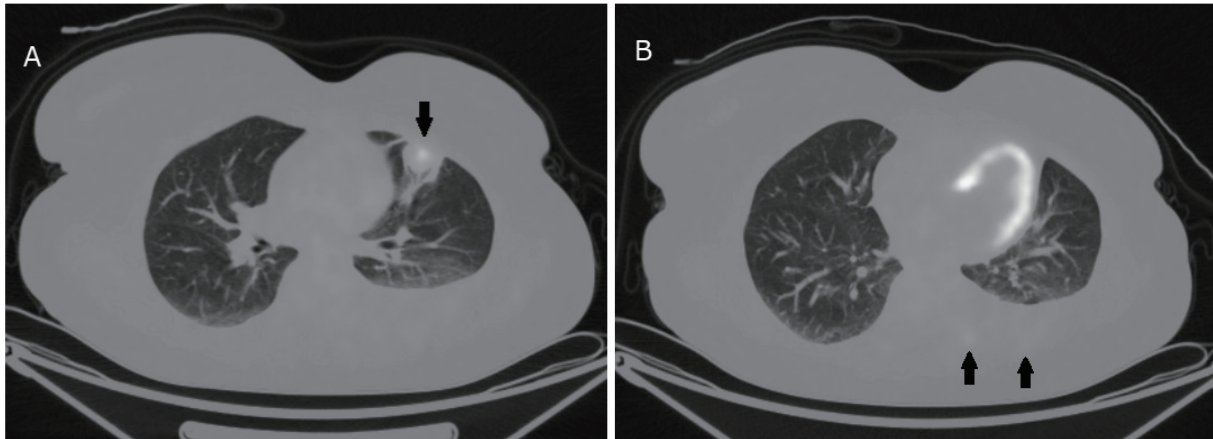
気管支鏡検査所見：気管支内腔には明らかな異常所見を認めなかった。ガイドシース法を用いて、左B<sup>5</sup>から経気管支肺生検、気管支肺洗浄、擦過細胞診を施行し、いずれも陰性であった。

胸腔穿刺を施行し、血性胸水550 mlを回収した。胸水細胞診およびセルブロックでは、明らかな悪性所見を認めなかった。鑑別診断として、乳癌術後肺転移、原発性肺癌、炎症性結節などが考えられた。十分な量の組織検体の採取および胸膜播種の診断のため、針生検ではなく、鏡視下手術で肺病変と壁側胸膜の部分切除を行った。

手術所見：左胸腔内には血性胸水の貯留を認めた。壁



**Figure 2.** Chest computed tomography (CT) shows a nodular lesion measuring 2.6 cm in diameter with the convergence of vessels and bronchi in the lingular segment, and the accumulation of pleural effusion.



**Figure 3.** Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) shows (A) an increased uptake in the nodular lesion of the lingular segment (SUVmax=5.8), and (B) some involvement with an increased uptake in the left parietal pleura.

側胸膜は全体的に肥厚し、多数の粒状の結節性病変を認めた。上葉舌区に胸膜陥入を伴う結節を認めた。結節を含めた肺部分切除および壁側胸膜部分切除を行い、手術を終了した。

病理組織学的所見：病変は胸膜陥入を伴った弾性軟な結節 (Figure 4A) で、断面の肉眼初見は黄白色の充実性結節であり、境界は一部で不鮮明であった (Figure 4B)。HE 染色では、肺の結節には核の腫大や核型不整な細胞が増殖し、腫瘍細胞が不規則な内腔や吻合を伴う毛細血管様構造を形成して、既存の肺胞隔壁や小葉間隔壁を通じて浸潤性に増殖していた (Figure 4C, 4D)。放射線照射を行った範囲の肺組織に照射による変化は認めなかった。免疫染色では血管内皮マーカーである CD34 (Figure 4E) と第 VIII 因子関連抗原および間葉系マーカーであるビメンチンが陽性で、上皮系マーカーである AE1/3 や CK7, CK20, EMA, TTF-1, Napsin A はいずれも陰性であった。以上の所見から、肺の結節は血管肉腫と診断した。壁側胸膜の結節も同様の所見であった。術前の全身検索で胸部以外には病変を認めなかったため、胸膜播種を伴う肺原発血管肉腫と診断した。

術後経過：術後経過は問題なく術後 6 日目に退院した。その後、全身化学療法を行う方針となった。術後 1 か月の胸腹部造影 CT では多発肝転移、縦隔・肺門や腹部大動脈周囲の多発リンパ節転移、胸膜播種の増大を認めた。パクリタキセル単剤での全身化学療法を開始したが、肝転移の増悪を認めたため、アドリアマイシンとイフォスファミドの併用療法を 4 コース施行した。しかしながら、治療は奏功せず、手術から 6 か月後に死亡した。剖検は得られなかった。

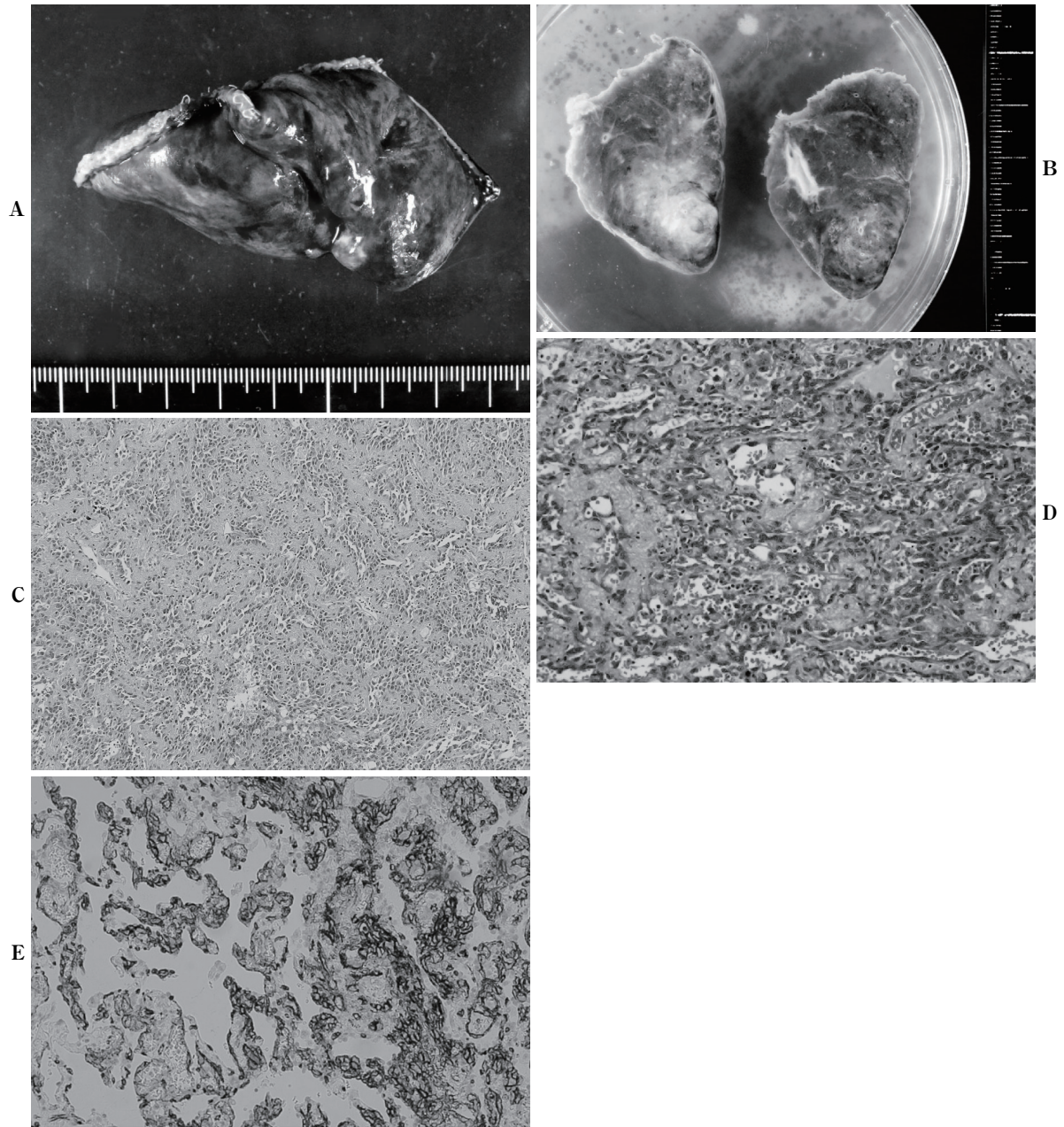
## 考 察

血管肉腫は全悪性軟部腫瘍の 1~2% 程度とまれである。原発部位としては高齢者の頭部および顔面の皮膚を好発とし、発症例の 89.5%<sup>1</sup> を占める。頭部血管肉腫に関しては診療ガイドライン<sup>2</sup>が策定されているが、集学的治療によっても、本邦での 5 年生存率は 9% と予後不良である。<sup>3</sup> 肺は血管肉腫の転移の好発部位であるが、肺を原発として血管肉腫が発生することは極めてまれである。Shimabukuro ら<sup>4</sup> や Ren ら<sup>5</sup> の過去の症例報告のまともに加えて、我々が国内外の報告を検索し得た範囲では、本症例を除いて 49 症例が報告されていた。

今回我々が経験した症例は、乳癌術後の放射線照射範囲内の肺野に発生した血管肉腫 (Figure 2, 5) であり、放射線治療との関連が疑われた。検索した限りでは、放射線治療後に発生した血管肉腫として胸壁血管肉腫<sup>6</sup> や皮膚血管肉腫<sup>7</sup> の報告は認めしたが、肺原発血管肉腫の報告はなかった。放射線治療後に発生する軟部肉腫の診断基準として、Cahan ら<sup>8</sup> により提唱され、Arlen ら<sup>9</sup> によって修正された以下の定義が広く認知されている。

- ①放射線治療から少なくとも 3 年以上経てから肉腫が発生していること。
- ②放射線治療を行った照射範囲内に発生する肉腫であること。
- ③肉腫の組織型が放射線治療を行った原発腫瘍と異なること。

本症例では、上記のいずれの条件も満たしており、放射線誘発肉腫と判断した。また、経過を通じて胸壁には粗大な病変を認めなかったこと、および、1 年前の CT で同部位に既に結節が存在していたことから、胸壁原発

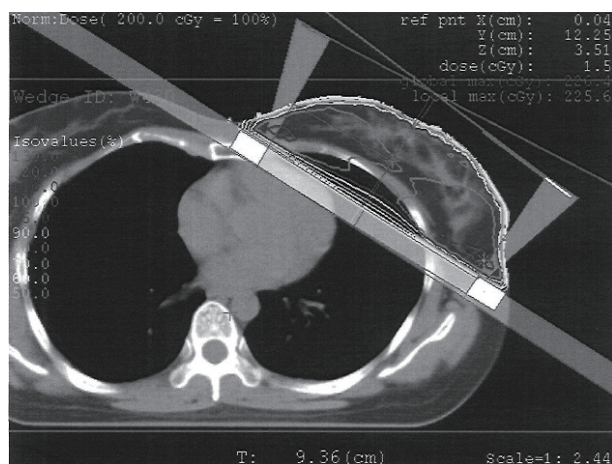


**Figure 4.** (A) The resected specimen was elastic soft and had pleural indentation. (B) Macroscopically, the tumor was a yellowish white solid nodule, and was poorly marginated. (C, D) Hematoxylin and eosin (HE) staining revealed tumor cells with vasoformative architecture with irregular lumina and anastomosing vessels (original magnification, (C)  $\times 80$ , (D)  $\times 400$ ). (E) Immunohistochemical staining revealed that the tumor cells were positive for CD34.

ではなく肺原発血管肉腫とその胸膜播種と診断した。乳癌に対する放射線治療後には、肺癌、食道癌、肉腫の発症リスクが上昇することが報告されており、<sup>10</sup> 検診により早期に乳癌が診断されるようになって、放射線治療併用の乳房温存手術の割合が多くなっていることや、化学療法の改良・発展により放射線治療後患者の予後が延長している現状<sup>11</sup>に鑑みると、今後は乳癌に対する放射線

治療後に二次的に発生する肉腫は増加していくものと考えられる。

肺原発血管肉腫は報告例が極めて少ないことから標準治療は確立されておらず、手術、放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的治療が行われる。予後は極めて不良であり全生存期間の中央値は3~7か月と報告されている。<sup>4,5,12</sup> Obeso Carillo ら<sup>13</sup>の報告では治癒切除が可能



**Figure 5.** The left upper lobe where the tumor originated was involved in the radiation range of adjuvant therapy that was administered after breast cancer surgery.

であった症例では中央値 16.8 か月と予後の長期化が認められており、頭部血管肉腫と同様に、切除が可能な場合には発見後早期の外科的切除を行うことが予後の向上に極めて重要であると考えられる。

本症例の乳癌治療に関しては、多発乳癌であり、標準治療として乳房全摘を提示されたが、本人の希望により 2 か所の乳房部分切除を行ったため、術後の残乳照射を要したという経緯があった。乳房全摘を行っていたら術後照射を行うことはなかったと考えられ、肉腫が発生しなかった可能性もあると思われた。

## 結語

乳癌術後の放射線照射範囲内に発生した肺原発血管肉腫の 1 例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 石原和之, 斎田俊明, 山本明史. 血管肉腫の統計. *Skin Cancer*. 2001;16:281-288.
2. 増澤幹男, 竹中秀也, 村田 哲, 村上信司, 田口理史, 浅

越健治, 他. 頭部血管肉腫診療ガイドライン. *日皮会誌*. 2015;125:1871-1888.

3. 水上晶子, 田口理史, 鈴木 正, 土田哲也. 血管肉腫ガイドライン作成に向けて 血管肉腫 日本皮膚外科学会アンケート調査結果を中心に. *Skin Cancer*. 2010;24:350-362.
4. Shimabukuro I, Yatera K, Noguchi S, Kawanami Y, Iwanami T, Nishida C, et al. Primary Pulmonary Angiosarcoma Presenting with Hemoptysis and Ground-Glass Opacity: A Case Report and Literature Review. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237:273-278.
5. Ren Y, Zhu M, Liu Y, Diao X, Zhang Y. Primary pulmonary angiosarcoma: Three case reports and literature review. *Thorac Cancer*. 2016;7:607-613.
6. Miller R, Mudambi L, Vial MR, Kalhor N, Grosu HB. Radiation-induced Angiosarcoma as a Cause of Pleural Effusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:e10-e11.
7. 野村真治, 岡崎嘉一, 藤井雅和, 秋山紀雄, 友澤尚文, 森重一郎. 温存術後乳房に発生した放射線照射後皮膚血管肉腫の 1 例. *日臨外会誌*. 2008;69:1601-1605.
8. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone; report of eleven cases. *Cancer*. 1948;1:3-29.
9. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*. 1971;28:1087-1099.
10. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. Bethesda: U.S. Department of Health And Human Services, National Institutes of Health; 2006:5.
11. Neuhaus SJ, Pinnock N, Gibling V, Fisher C, Thway K, Thomas JM, et al. Treatment and outcome of radiation-induced soft-tissue sarcomas at a specialist institution. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:654-659.
12. Krenke R, Klimiuk J, Korczynski P, Kupis W, Szolkowska M, Chazan R. Hemoptysis and spontaneous hemothorax in a patient with multifocal nodular lung lesions. *Chest*. 2011;140:245-251.
13. Obeso Carillo GA, García Fontán EM, Cañizares Carretero MÁ, Pérez Pedrosa A. Primary pulmonary angiosarcoma, an exceptional neoplasm with a poor prognosis: report of two cases and review of the literature. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61:643-647.