

ORIGINAL ARTICLE

外科治療を施行した肺原発多形癌症例の検討

渡邊真祥¹・堤 昭宏²・黒田 葵²・中島隆裕²・
寺嶋 毅²・佐々木文³・江口圭介¹

A Single-center Surgical Case Series of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma

Masayoshi Watanabe¹; Akihiro Tsutsumi²; Aoi Kuroda²; Takahiro Nakajima²;
Takeshi Terashima²; Aya Sasaki³; Keisuke Eguchi¹

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Pathology and Laboratory Medicine, Tokyo Dental Collage Ichikawa General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objectives.** To examine the clinical profiles of pulmonary pleomorphic carcinoma and its treatment in surgical cases. **Materials and Methods.** We retrospectively reviewed the clinical profiles of seven patients with pulmonary pleomorphic carcinoma who underwent surgery at our hospital between January 2016 and June 2021. **Results.** The seven patients were five males and two females, aged 64-81 years. The clinical stage was IA (three cases), IB (one case), IIA (one case), IIB (one case), and IIIA (one case). Pneumonectomy (one case), lobectomy (five cases), and segmentectomy (one case) were performed in the patients. Two patients who underwent surgery alone lived without recurrence until 31 and 28 months, respectively, after the lung surgery. Post-surgical recurrences were detected in five cases, two of which died of early and aggressive cancer progression after discharge. Adrenal metastasis was detected in the remaining three cases, and one patient with bilateral adrenal metastases received systemic chemotherapy and immune checkpoint inhibitors and lived without recurrence until 32 months after the lung surgery; the two cases with unilateral metastasis, one of which underwent laparoscopic adrenalectomy alone, and another of which underwent chemotherapy following laparoscopic adrenalectomy, lived without recurrence for 66 and 52 months, respectively. **Conclusion.** Patients with a single unilateral adrenal metastasis after surgery for pulmonary pleomorphic carcinoma had a good prognosis after metastasectomy and administration of immune checkpoint inhibitors. In some cases, aggressive surgical intervention including metastasectomy might contribute to a long-term survival.

(JLCC. 2024;64:97-101)

KEY WORDS — Pleomorphic carcinoma, Primary lung cancer, Surgical treatment, Adrenal metastasis

Corresponding author: Keisuke Eguchi.

Received March 27, 2023; accepted January 22, 2024.

要旨 — **背景.** 肺原発多形癌の臨床像とその治療法を手術症例で検討する. **対象・方法.** 2016年1月から2021年6月の間に当院で手術を施行した肺原発多形癌7例の臨床像を後方視的に検討した. **結果.** 対象7例は男性5例と女性2例で、年齢は64~81歳であった. 臨床病期はIA期3例、IB期1例、IIA期1例、IIB期1例、IIIA期1例で、術式は肺全摘1例、肺葉切除5例、区域切除1例であった. 術後無再発の2例は31ヶ月、28ヶ月間生存中であるが、5例に術後再発が認められ、うち2例は術後早期に癌死した. 他3例には副腎転移が見られ、両側

副腎転移の1例には化学療法と免疫チェックポイント阻害薬を投与し、術後32ヶ月も無再発生存中である. 片側副腎転移の2例には副腎摘除術を施行、1例には化学療法を追加し、66ヶ月と52ヶ月の間無再発生存中である. **結論.** 肺原発多形癌術後の単発の片側副腎転移症例は転移巣切除や免疫チェックポイント阻害薬投与により予後良好であった. 一部の症例では転移巣を含む積極的な外科的治療の介入が長期生存の一助となり得る可能性が示唆された.

索引用語 — 多形癌, 原発性肺癌, 外科治療, 副腎転移

東京歯科大学市川総合病院 ¹呼吸器外科, ²呼吸器内科, ³臨床検査科.

論文責任者: 江口圭介.

受付日: 2023年3月27日, 採択日: 2024年1月22日.

はじめに

肺原発多形癌は①腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌と10%を超える紡錘細胞癌，巨細胞癌を含む癌，または②紡錘細胞と巨細胞からのみなる癌であり，全非小細胞肺癌の2~3%を占めるまれな疾患¹である。本疾患は急激な臨床経過を辿り予後は不良とされるが，術後再発を含めた治療戦略のコンセンサスは得られていない。今回我々は当院の肺原発多形癌7切除例の検討を行い，臨床的特徴や予後について検討した。

対象と方法

2016年1月から2021年6月までに当院呼吸器外科で手術を施行し，術後病理診断で肺原発多形癌と診断された7例について後方視的検討を行った。これらの症例は同時期の当院の原発性肺癌切除例の2.9%に相当する。

なお本研究は東京歯科大学市川総合病院倫理審査委員会にて承認を受けた。

結果

全7例の内訳は，男性5例，女性2例で，年齢は64~81歳(平均72.7歳±6.0歳)であった。全患者に喫煙歴があり，自覚症状を有する症例は5例であった。

術前に肺癌の病理診断が得られたのは6例であったが，多形癌と診断された症例はなかった。術前に18F-FDG PET/CTを6例に行い，原発巣のmaximum standardized uptake value (SUVmax)は7.2~32.2(13.8±8.6)と高値を示した。臨床病期はIA~IIIA期で，入院1週間前に胸部CT検査を実施した3例では，腫瘍最大径は初回CTと比較してcase5で1.5倍(81日間隔)，case6で1.4倍(65日間隔)，case7で1.3倍(64日間隔)の増大が認められた(データ非表示)。

術式は肺葉切除が5例，左上区域切除1例，左肺全摘(左迷走神経切除・心膜合併切除)が1例で，全症例にND2a-1相当のリンパ節郭清を行った(Table 1)。術後再発は5例で認められ，うち2例は術後早期に病勢が進行し，case4は肝転移・両側副腎転移・多発リンパ節転移を認め術後26日目に癌死，case3は胸膜播種を認め術後81日目に癌死した。

副腎転移が認められた3例(case1, 2, 5)にはいずれの症例も肺切除検体からTPS75%以上のPD-L1高発現が認められた(データ非表示)。Case1は左肺動脈に浸潤を伴う中枢型肺癌(Figure 1A, 1B)の左肺全摘後5ヶ月に発熱で，case2は右肺S⁶の末梢型の肺癌(Figure 2A)で右肺下葉切除後2ヶ月に腹痛を契機に，それぞれ左副腎転移が発見され(Figure 1C, 2B)，腹腔鏡下副腎摘除術を施行した。Case1は本人の希望で化学療法は施行せず，case2には肺術後6ヶ月(副腎術後3ヶ月)に再発転移巣術後の術後補助化学療法としてcisplatin+vinorelbineを3コース施行した。肺癌術後から，case1が66ヶ月，case2が52ヶ月無再発生存中である。両側副腎転移のcase5には再発時のレジメンとしてcarboplatin+pemetrexed+pembrolizumabを4コース施行しclinical CRが得られた。immune-related Adverse Events(irAE)による肝機能障害の出現後，無治療で経過観察となったが，術後32ヶ月経過も無再発生存中である。肺原発巣手術のみの2症例(case6, 7)は，それぞれ術後31ヶ月，28ヶ月無再発生存中である(Table 2, Figure 3)。

組織型に関しては，上皮成分では腺癌が優位な症例は3例で，扁平上皮癌と大細胞癌が優位な症例は1例ずつであった。肉腫様成分では紡錘形細胞が95%以上を占めるものが4症例認められた(Table 2)。

Table 1. Clinical Characteristics

Case	Age	Sex	Symptom	cTNM	Preoperative pathological diagnosis	SUVmax of PT	Tumor location	Lung resection
1	64	M	Dry cough	cT4N1M0	NSCLC	32.2	LUL	Pneumonectomy
2	75	F	Hemoptysis	cT1bN0M0	Carcinoma	14.5	LU	Lobectomy
3	81	M	Chest pain	cT2aN0M0	Carcinoma	11.5	RU	Lobectomy
4	64	M	Hemoptysis	cT1cN0M0	Ad	10.4	RL	Lobectomy
5	78	M	Productive cough	cT2bN1M0	Sq	7.2	RL	Lobectomy
6	74	F	-	cT1bN0M0	-	7.5	LU	Upper segmentectomy
7	73	M	-	cT1bN0M0	NSCLC	NE	RU	Lobectomy

SUVmax: maximum standardized uptake value; Ad: adenocarcinoma; Sq: squamous cell carcinoma; PT: primary tumor; NSCLC: non-small-cell lung cancer; NE: not examined; LU: left upper lobe; LUL: left upper lobe and lower lobe; RU: right upper lobe; RL: right lower lobe.

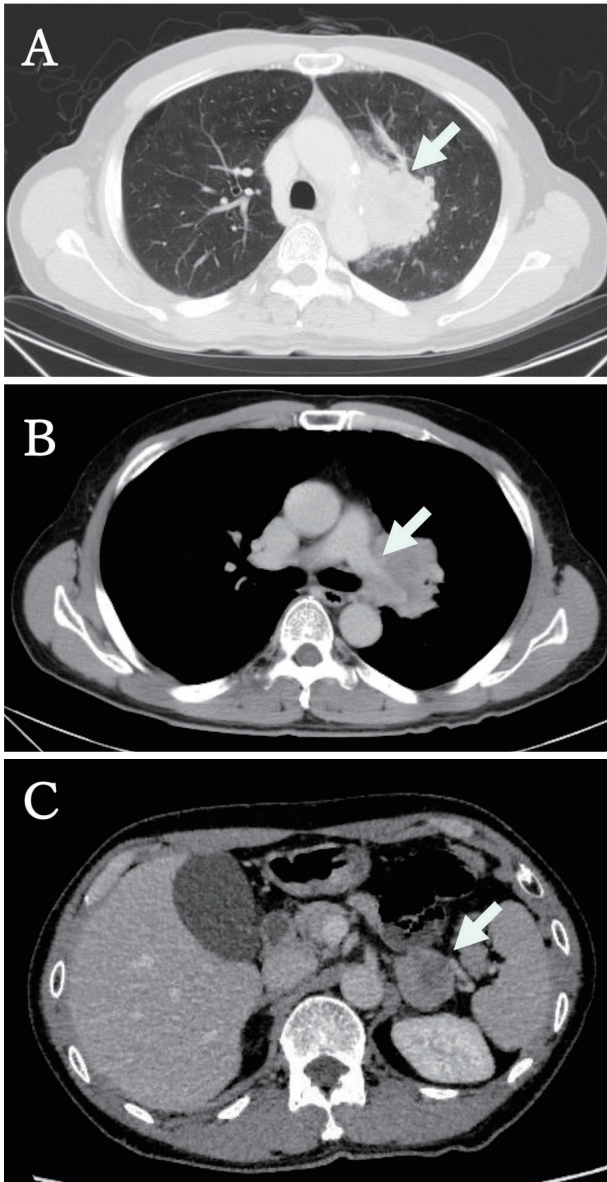


Figure 1. Chest computed tomography (CT) findings of case 1 showing an irregular tumor (arrow) located in the hilum of the left upper lobe of the lung (A) and tumor invasion (arrow) of the left pulmonary artery (B). (C) Abdominal CT findings showing a tumor (arrow) of the left adrenal gland.

考 察

肺原発多形癌術後の5年生存率は16~23.4ヶ月、無再発期間中央値は4.5~14.8ヶ月²³と予後不良とされるが、再発後に適切に治療介入を行うことにより長期生存の得られる症例も存在する。過去の報告では肺原発多形癌の遠隔転移巣の切除により、良好な成績を得た症例報告が散見される。これらの症例はいずれも有症状で緊急性が

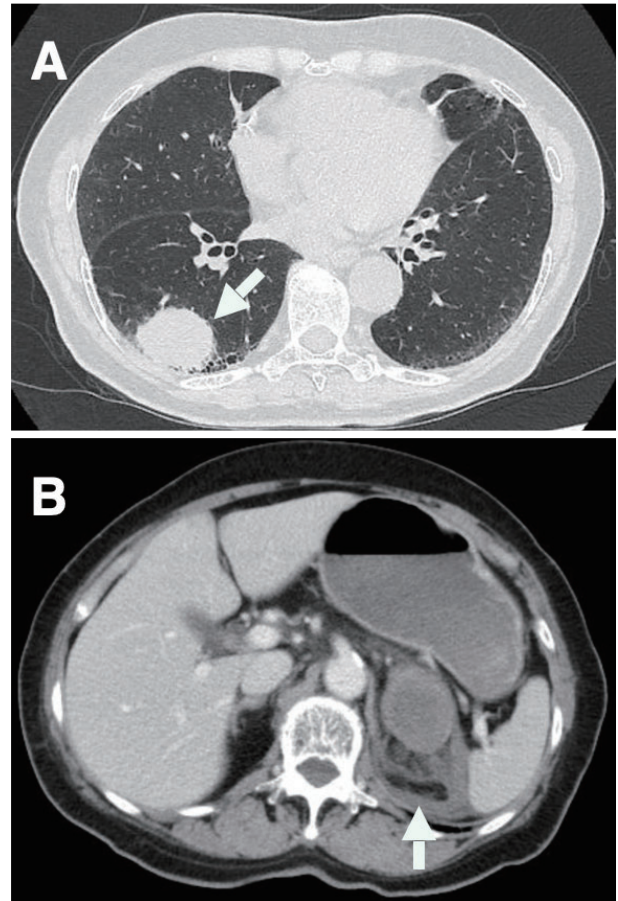


Figure 2. (A) Chest CT findings of case 2 showing a tumor (arrow) in S⁶ of the left lung. (B) Abdominal CT image showing a left adrenal tumor surrounded by a low-density area (arrow).

あったことや、化学療法や放射線療法の効果が期待できなかったなどの判断から手術が行われ、長期生存が得られたと報告されている。⁴⁶ 本報告の副腎単発転移再発の2症例に関しては、術後早期の再発である点は懸念されたが、耐術能があり、肺原発巣のコントロールができていたこと、転移が単発で切除可能な病変であること、化学放射線療法の効果があまり期待できないことから、腹腔鏡下副腎摘除術を行い、良好な成果を得ている。

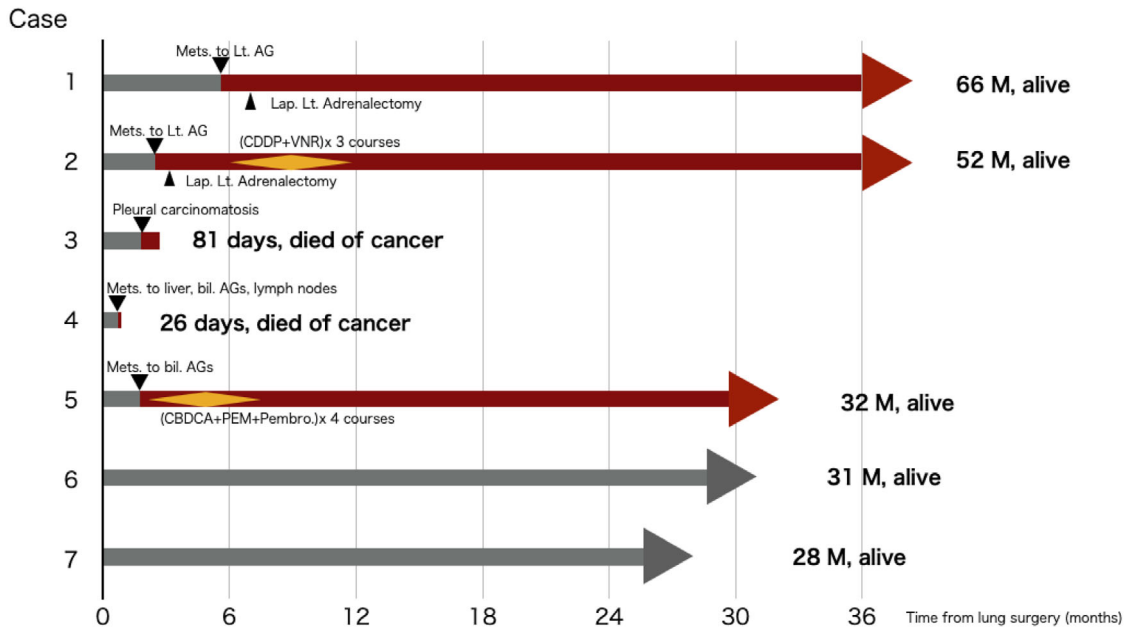
非小細胞肺癌の副腎転移は切除により長期予後が得られる場合があることが知られており、Razらは肺癌と同側副腎転移の切除は、対側副腎転移の切除より予後良好であると報告し、その理由は肺から副腎への転移は血行性よりも後腹膜経路のリンパ流による局所的な転移であるからと考察している。⁷ 本報告でも2症例とも左肺癌の左副腎転移で予後も良好であったことは一致するが、更なる症例の集積が期待される。

AbdallahらはNational Cancer Databaseを用いた後

Table 2. Pathological Findings and Postoperative Courses

Case	Maximum tumor size (cm)	Dominant epithelial components	Dominant sarcomatous components	pTNM	Types of recurrence	Time to recurrence	Treatment for recurrence	Outcome
1	6.0	Ad	SC (40%): GC (60%)	pT4N0M0	Mets. to left AG	168 days	Surgery	66 M, alive
2	4.0	-	SC (40%): GC (60%)	pT2bN0M0	Mets. to left AG	74 days	Surgery, Chemotherapy	52 M, alive
3	2.5	Ad	SC >95%	pT2aN0M0	Pleural carcinomatosis	55 days	-	81 days, died
4	6.5	-	SC (20%): GC (80%)	pT3N2M0	Mets. to liver, bil. AGs, lymph nodes	21 days	-	26 days, died
5	5.5	La	SC >99%	pT3N1M0	Mets. to bil. AGs	53 days	Chemotherapy	32 M, alive
6	2.7	Ad	SC >95%	pT2aN0M0	-	-	-	31 M, alive
7	2.5	Sq	SC >95%	pT2aN0M0	-	-	-	28 M, alive

Sq: squamous cell carcinoma; Ad: adenocarcinoma; La: large cell carcinoma; Mets: metastasis; AG: adrenal gland; bil: bilateral; SC: spindle cell; GC: giant cell.



Mets: metastasis; AG:adrenal gland; Lt: Left; bil: bilateral; M: months; Lap: Laparoscopic CDDP: Cisplatin; VNR: Vinorelbine; CBDCA: Carboplatin; PEM: Pemetrexed; Pembro: Pembrolizumab

- ➔ : post-relapse survival
- ➔ : recurrence-free survival
- ◆ : Duration of chemotherapy and immune checkpoint inhibitors use

Figure 3. Swimmer plots showing the clinical courses of the seven patients.

る向き研究で肉腫様肺癌のⅡ期、Ⅲ期に対して術後補助化学療法が有効と報告している。⁸ 多形癌の様な予後不良な疾患では手術治療と術後補助化学療法を組み合わせた治療を考えていく必要がある。本来検討すべきであるが case 1 は患者が固辞したため、case 3, 4 は癌の進行が極端に早く化学療法を施行することができなかった。Case 5 では両側副腎転移に対して、再発時の化学療法を施行した。本報告では補助化学療法の実行が不十分であったことに改善の余地がある。また症例により肉腫成分の種類や比率にも差のある多形癌に対して通常の非小細胞肺癌と同様の化学療法による対応が適切かどうか今後検討していくべき課題である。

肺原発多形癌の PD-L1 の陽性率は 76.9~90.2% との報告があり、免疫チェックポイント阻害薬が奏効した症例報告も見られる。^{5,9-12} また、Noguchi らは肺原発多形癌の中で肉腫様成分の方が癌腫様成分よりも PD-L1 の発現率が高いこと、癌腫様成分の PD-L1 発現が多形癌の予後不良に関連したと述べている。¹³ 当院の症例では、術後再発を来した症例のうち、肺切除検体で検査を行った 3 例全て (case 1, 2, 5) で PD-L1 高発現を示した。また、case 1, 5 では癌腫様成分が有意、case 2 では肉腫様成分が有意に見られた。主成分毎の PD-L1 発現率に関しては調べていないため、今後追加の検討を行いたい。PD-L1 が高発現であった両側副腎転移症例 (case 5) は、pembrolizumab の投与で副腎病変は消失し、clinical CR を得ることができたが、irAE による肝機能障害が出現したため投与中止とした。単発副腎転移を切除した 2 例 (case 1, 2) も PD-L1 高発現であり、再発時には治療選択肢の一つとして免疫チェックポイント阻害薬の使用を検討したいが、その効果に関しては今後の更なる症例の集積や臨床試験の結果を待つ必要がある。

結 語

当院における肺原発多形癌切除 7 例の報告を行った。術後再発率が高かったものの、単発副腎転移の切除例は予後良好であった。肺原発多形癌術後の単発の副腎転移巣に対する外科的切除は、良好な経過を辿る可能性が示唆された。今後の臨床試験などで免疫チェックポイント阻害薬などの新たな治療法の確立が期待される。

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 63 回日本肺癌学会学術集会 (2022

年 12 月) に発表したものである。

REFERENCES

- Rossi G, Boland JM, Pelosi G, Roden AC. Pleomorphic carcinoma of the lung. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. *WHO Classification of Tumors 5th Edition. Thoracic Tumors*. Lyon: IARC Publications; 2021:103-105.
- 松井優紀, 坂巻 靖, 寛島隆史, 田中 諒, 小牟田清, 辻本正彦, 他. 肺原発多形癌切除例の検討. *肺癌*. 2018;58:24-28.
- Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C, Yoshimura M, Tsubota N, Okita Y, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: a surgical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:399-404.
- 田中浩一, 森 雅樹, 斎藤 司, 錦織博貴, 本庄 統, 加藤治文. 急速増大を示した多形癌に対して外科的切除が有益であった 1 例. *肺癌*. 2005;45:745-750.
- 諸星直輝, 松毛真一, 川原洋一郎, 林 浩三, 細川誉至雄. Pembrolizumab が奏効した肺多形癌術後の胃・副腎転移切除後再発の 1 例. *日臨外会誌*. 2019;80:1099-1104.
- 藤田佳史, 伊藤通敏, 蔭山典男, 山岸久一. Pleomorphic carcinoma と診断された肺癌の小腸転移による腸重積の 1 例. *日消外会誌*. 2005;38:1480-1484.
- Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1788-1792.
- Abdallah HM, Martinez-Meehan D, Lutfi W, Dhupar R, Grenda T, Schuchert MJ, et al. Adjuvant chemotherapy for pulmonary sarcomatoid carcinoma: A retrospective analysis of the National Cancer Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163:1669-1681.
- Imanishi N, Hirai A, Yoneda K, Shimajiri S, Kuwata T, Tashima Y, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in pleomorphic carcinoma of the lung. *J Surg Oncol*. 2018;117:1563-1569.
- 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.
- 大橋洋介, 服部健史, 丁子 卓, 網島 優, 岡本賢三, 須甲憲明. Pembrolizumab による治療を行った肺多形癌の 2 例. *肺癌*. 2018;58:969-974.
- 丸山総一, 鈴木崇文, 高梨靖久, 近藤大地, 千秋智重. ペムプロリズマブを含むプラチナ併用化学療法が有効であった肺多形癌の 2 例. *日呼吸誌*. 2021;10:415-420.
- Noguchi M, Menju T, Nakajima N, Yoshizawa A, Ohsumi A, Nakajima D, et al. High programmed death ligand 1 expression in carcinomatous components predicts a poor prognosis in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Surg Today*. 2022;52:1090-1095.