

症 例

症例：71歳、男性。

主訴：夜間喘鳴。

既往歴：虚血性心疾患、糖尿病、高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：30本/日×46年間（25～71歳、BI=1410）。

現病歴：夜間就寝時の喘鳴が出現し、近医で行った胸部X線写真で右下肺野に腫瘍影を認め、肺癌の疑いで精査加療目的に当院紹介となった。

血液検査所見：糖尿病はHbA1c（JDS）5.8%とコントロール良好であった。その他に血算・生化学的検査と血液ガス検査で明らかな異常所見を認めなかった。

腫瘍マーカー：シフラ1.1 ng/ml、CEA 1.6 ng/ml。



Figure 1. Chest radiography showed a 5.2-cm mass in the right lower lung field.

胸部X線所見（Figure 1）：右下肺野に5.2 cm大の腫瘍影を認めた。軽度心拡大を認めた（CPR=53.8%）。

PET-CT所見（Figure 2、3）：右下肺葉S₆/S₉に、長径5.5 cmの比較的境界明瞭で充実性の腫瘍影を認めた。内部は不均一に軽度造影され、SUVmax=19.9のFDG集積を認めた。石灰化は認めなかった。

気管支鏡検査（Figure 4）：右下葉気管支入口部に壊死組織と思われる白色肉芽を認めた。同部を生検・擦過するも、壊死組織を認めるのみで確定診断を得られなかった。

呼吸機能検査：VC 1.94 l、%VC 64.0%、FEV_{1.0} 1.04 l、FEV_{1.0}% 53.6%で閉塞性換気障害を認めた。

入院後経過：右下葉肺癌疑い（cT2bN0M0、cStage IIA）の診断にて、開胸右下葉切除術+縦隔リンパ節郭清ND2a-2を施行した。

手術所見：前側方切開とし第5肋骨間を開胸した。右下葉に約5 cm大の腫瘍を認めたが、臓側胸膜や周囲への浸潤は認めなかった。胸水貯留や播種性病変は認めなかった。#7リンパ節は軽度腫大していた。術中右下葉切除後の迅速組織診断では、紡錘形異型細胞の増生からなる悪性腫瘍で、扁平上皮癌や腺癌の成分は指摘できず、小細胞癌も否定的で、紡錘細胞癌などを疑った。

摘出標本肉眼所見（Figure 5）：4.5×4.0×3.5 cm大、比較的境界明瞭な黄白色充実性の腫瘍を認めた。

病理組織学的所見（Figure 6）：組織像は紡錘形または短紡錘形細胞からなる肉腫様成分が主体であり、小範囲には軟骨、類骨成分や扁平上皮癌、胎児型腺癌様の成分が認められ、病理学的に癌肉腫と診断した。脈管侵襲、リンパ節転移は認めなかった。炎症細胞浸潤の程度はリンパ球主体の炎症細胞が部分的に認められる程度であった。免疫組織染色では、上皮性成分と非上皮性成分の

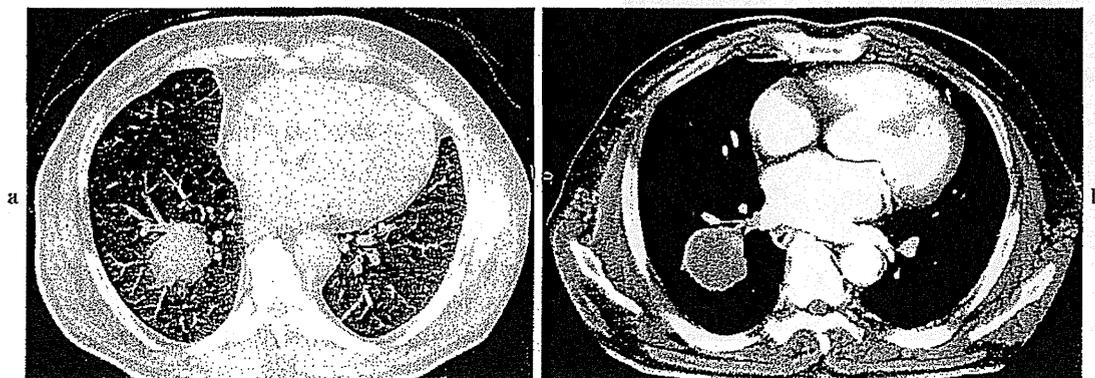


Figure 2. a. Computed tomography revealed a solid tumor shadow measuring 5.5 cm in diameter with a relatively distinct border in the right lower lobe segments S₆ and S₉. b. The interior of the lesion was non-uniform and slightly contrasted. No calcification was observed.

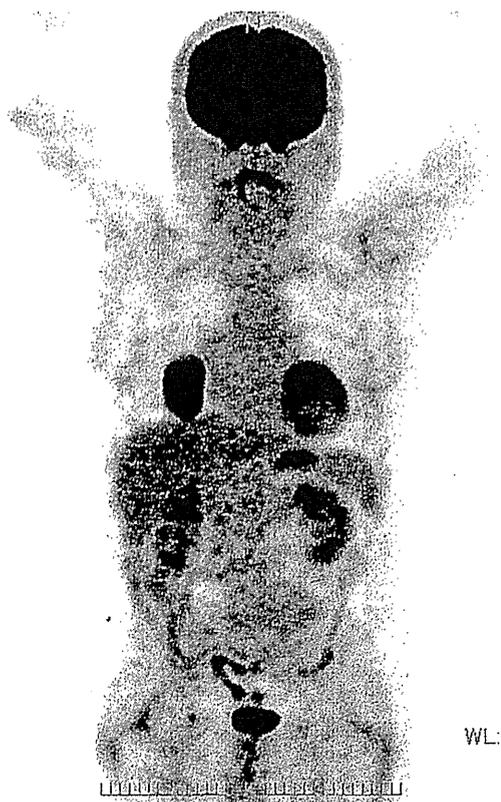


Figure 3. Positron emission tomography and computed tomography scans demonstrated a fluorodeoxyglucose uptake of SUVmax = 19.9 in the tumor.

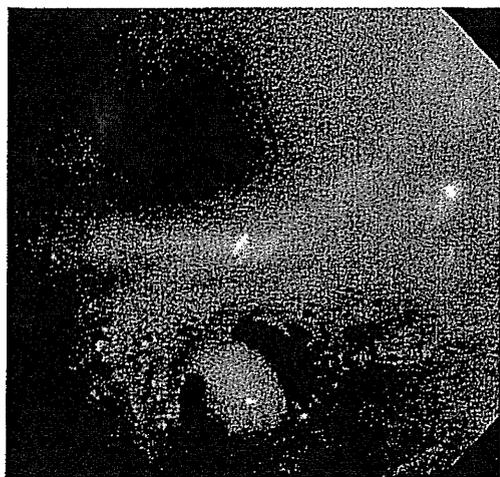


Figure 4. White granulation tissue thought to be necrotic was observed in the right lower lobe bronchial inlet on bronchoscopy.

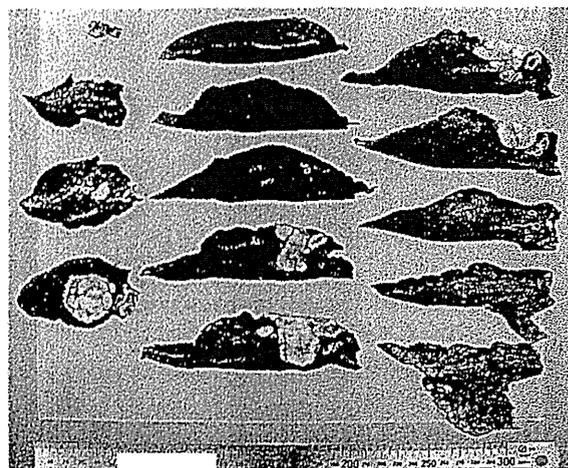


Figure 5. The macroscopic findings of the resected specimen revealed a protruding, yellow-white solid tumor measuring 4.5×4.0×3.5 cm in size with a relatively distinct border.

MIB-1 標識率は、上皮性成分(扁平上皮癌)は 30% 程度、非上皮性成分は 70% 程度であり、非上皮性成分の増殖能が高かった。p53 は上皮性成分、非上皮性成分とも陰性であった。EGFR は上皮性成分、非上皮性成分とも一部で陽性像を認めた。

術後経過：合併症なく経過し、術後 12 日 H に退院した。病理病期は T2aN0M0, Stage IB であり、術後補助化学療法として UFT 400 mg/day を 2 年間内服した。術後 2 年 3 ヶ月、無再発生存中である。

考 察

癌肉腫は上皮性および非上皮性の腫瘍細胞からなり、肉腫様成分が骨や軟骨、筋組織などの間葉系組織へ分化する「真の癌肉腫」と、これらの形成を認めない「いわゆる癌肉腫」を含んでいたが、2003 年の肺癌取り扱い規約第 6 版では、癌腫成分と横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫などの明らかな分化がみられない紡錘形細胞または巨細胞からなる腫瘍は、多形癌と分類されるようになり、2004 年の WHO 組織分類では肺癌肉腫は癌腫成分と分化した軟骨肉腫・骨肉腫・横紋筋肉腫などを含む肉腫成分よりなる腫瘍とされ、これまで「いわゆる癌肉腫」とされてきたものは除外された。2010 年の肺癌取り扱い規約第 7 版でも、癌肉腫の定義は「癌腫と悪性の軟骨、骨、骨格筋のような異所性成分を含む肉腫との混在からなる悪性腫瘍である。異所性成分のない腫瘍は多形癌と分類される」としている。⁴

肺原発の癌肉腫は稀であり、その発生頻度は原発性肺癌の 0.27% と報告されている。⁵ 男女比は 4~8 : 1 と男

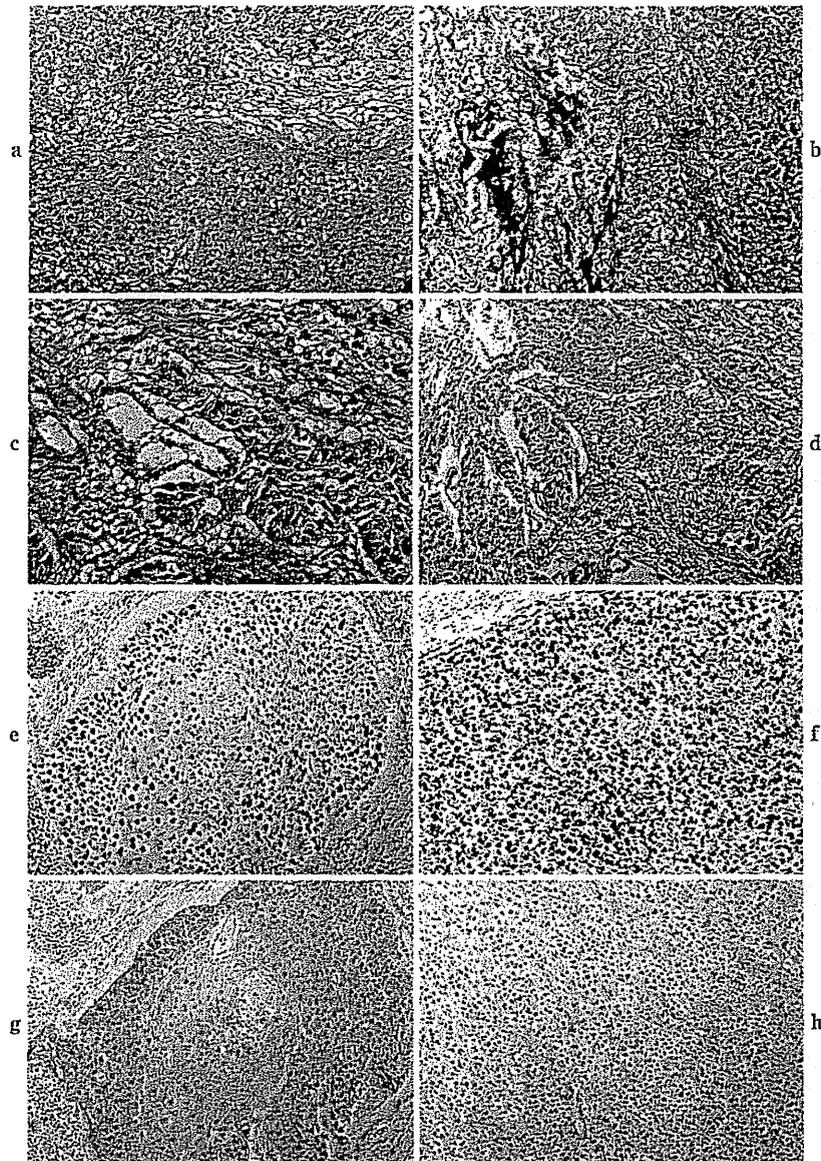


Figure 6. a. Histology showed sarcoma-like components composed of spindle-shaped and short spindle cells with cartilage (HE staining, $\times 200$). b. The tumor was partially composed of osteoid components (HE staining, $\times 200$). c. The majority of the tumor was composed of sarcoma-like components, although both squamous cell carcinoma and fetal adenocarcinoma-like components were noted in some areas (HE staining, $\times 200$). d. Invasion of inflammatory cells primarily consisting of lymphocytes was detected around the epithelial component (squamous cell carcinoma) (HE staining, $\times 100$). e. The labeling index of MIB-1 antibodies in the epithelial component (squamous cell carcinoma) was approximately 30% (MIB-1 staining, $\times 100$). f. The labeling index of MIB-1 antibodies in the non-epithelial component (sarcoma component) was approximately 70% (MIB-1 staining, $\times 100$). g. EGFR staining of the epithelial component (squamous cell carcinoma) was partially positive (EGFR staining, $\times 100$). h. EGFR staining of the non-epithelial component (sarcoma component) was partially positive (EGFR staining, $\times 100$).

性に多く、喫煙者に好発する。¹ 肺癌肉腫は発生部位によって endobronchial type(中樞型, 53~63%)と peripheral type(末梢型, 38~41%)に分類され, 前者は気道閉塞に伴う肺炎や無気肺, 呼吸困難などを呈する一方, 後者は症状に乏しく, 局所浸潤や遠隔転移で発見されることが多く予後不良とされる。^{1,2} 癌肉腫の発生に関しては, 癌と肉腫の両方の分化能を持つ胚芽組織から発したとする説(幹細胞由来説), 両方同時に発生したとする説(衝突腫瘍説), 癌の間質が肉腫様変化したとする説(偽肉腫様間質反応説), 癌が肉腫様変化したとする説(上皮性腫瘍説)などがあり, 幹細胞由来説と偽肉腫様間質反応説が有力であるとされている。^{1,2,6} 上皮性成分は重複を含めると扁平上皮癌 56%, 腺癌 52%, 小細胞癌 6%とされ, 肉腫成分は軟骨肉腫 56%, 横紋筋肉腫 30%, 骨肉腫 24%であったとされている。³ 一般的に術前確定診断は困難である。^{3,7}

高山ら³は, 1988~2007年に本邦で報告された肺癌肉腫 87例について検討し, 腫瘍径 6 cm 以上は予後不良で, 局所浸潤が主体で転移がない例の予後は比較的良く, peripheral type と endobronchial type では予後については大きな差異は認めず, T3 症例でも N・M 因子を認めず, 完全切除例であれば長期生存の可能性があるとされている。また石川ら⁶は, 一般に進行が早く予後不良なものであることを踏まえ, 手術適応にならない進行性肺癌の非剖検例の中に報告される割合以上の肺癌肉腫症例が含まれている可能性を指摘している。

術後平均生存期間は 9 ヶ月で, 6 ヶ月生存割合は 27% であり, 術後早期に再発する症例が多いとされるが,² T2 以下の症例については長期生存例が存在することから, 外科的切除が最良の治療法とする報告もある。⁸ 佐藤ら⁹は本邦報告 30 例を検討し, 手術を行わなかった 7 例は全例 6 ヶ月以内に死亡しており, 手術しても完全切除できたのは 18 例 (78%) にすぎず, 不完全切除となった 5 例はいずれも再発, 転移をきたしたとしている。

化学療法に関しては Huwer ら¹⁰が, 肺癌肉腫の再発巣はいずれも sarcoma component のみであったことから doxorubicin, adriamycin, ifosfamide, dacarbazine などの悪性軟部組織肉腫に対する薬剤の有効性を示唆している。術後補助化学療法については確立していないのが現状である。

また廣島ら¹¹は多形癌などの肉腫様成分を含む肺癌における p53 蛋白発現に関して, 扁平上皮癌や腺癌に比べると p53 蛋白発現の頻度は少ないが, 変異がみられることもある, としている。一方で岩崎ら⁷は, 「いわゆる肺癌肉腫」では上皮性, 非上皮性の両組織成分に p53 蛋白発現を認めたが, 「真の肺癌肉腫」ではいずれの組織にも

p53 蛋白発現を認めなかったとしている。本症例では p53 は上皮性成分, 非上皮性成分とも陰性であった一方, EGFR は上皮性成分, 非上皮性成分とも一部で陽性像を認めた。MIB-1 標識率は, 上皮性成分で約 30%, 非上皮性成分で約 70% であり, 非上皮性成分の増殖能が高かった。

結語

本症例は術前未確定の肺癌疑いで標準治療としての外科的切除を行い, 術後病理で肺癌肉腫と診断がついた。幸いリンパ節転移は認めなかったが, 腫瘍径は 4.5 cm と大きく, 非小細胞肺癌として術後補助化学療法は UFT 内服とした。術後 2 年 3 ヶ月の現在再発を認めていないが, 予後不良な疾患であり, 今後も厳重なフォローアップが必要と考える。再発の際には, これまでの報告にあるように肉腫成分に対する抗悪性腫瘍剤の選択も考慮に入れる必要があると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

REFERENCES

1. 安達勝利, 保坂直樹, 土岐純子, 池原進, 田中仁, 高尾仁二, 他. 真の肺原発癌肉腫の 2 切除例. 日呼外会誌. 2000;14:67-76.
2. 佐藤徹, 安孫子正美, 塩野知志. 肺癌肉腫の 2 例. 日臨外会誌. 1998;59:678-683.
3. 高山裕介, 江川博彌, 中村有美, 菅原文博, 向川秀則, 金子真弓. 多彩な組織像を呈した肺癌肉腫の 1 例. 肺癌. 2010;50:151-156.
4. 臨床・病理肺癌取扱規程. 日本肺癌学会. 編集. 第 7 版. 東京: 金原出版; 2010:81-82.
5. Diaconitã G. Bronchopulmonary carcinosarcoma. *Thorax*. 1975;30:682-686.
6. 石川将史, 毛受暁史, 大竹洋介, 奥村典仁, 青木稔. 真の肺癌肉腫の 1 切除例. 日呼外会誌. 2003;17:618-624.
7. 岩崎昭憲, 吉永康照, 桑原元尚, 岡林寛, 白石武史, 米川徹, 他. 肺原発癌肉腫症例の検討—免疫組織学的検討及び p53 蛋白発現に関する検討を加えて—. 日呼外会誌. 1997;11:692-698.
8. 成田吉明, 鈴木善法, 倉島 隆, 中村 透, 七戸俊明, 宮崎恭介, 他. 長期生存がえられた「真の」肺癌肉腫の 1 例. 日呼外会誌. 1998;12:717-721.
9. 佐藤征二郎, 白戸亨, 富樫賢一, 佐藤和弘. 乳癌術後に発症した肺癌肉腫の 1 例. 肺癌. 2010;50:172-177.
10. Huwer H, Kalweit G, Straub U, Feindt P, Volkmer I, Gams E. Pulmonary carcinosarcoma: diagnostic problems and determinants of the prognosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10:403-407.
11. 廣島健三, 渋谷 潔, 高野浩昌, 藤澤武彦, 大和田英美. 肉腫様形態を含む肺腫瘍のスペクトラム. 病理と臨床. 2003;21:512-517.

Case Report

A Rare Case of Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Diaphragmatic Parietal Pleura with Dissemination

Tsuyoshi Ueno^{a*}, Motohiro Yamashita^a, Shigeki Sawada^a, Hiroshi Suehisa^a,
Hiroaki Kawamoto^a, and Hiroyuki Takahata^b

Departments of ^aThoracic Surgery, and ^bPathology, Shikoku Cancer Center, Matsuyama 791-0280, Japan

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare neoplasm that occurs at different sites in the body. Pleural IMT in particular is especially rare. IMTs infrequently tend to have malignancy. We report a rare case of advanced diaphragmatic parietal pleural IMT with dissemination. A 30-year-old woman complained of right upper abdominal pain. Computed tomography showed a large lobulated mass over the right diaphragm, but no disseminated nodules were noted. Intraoperatively, we found the primary tumor arising from the diaphragmatic parietal pleura and a dozen disseminated nodules, and we removed them completely. The histopathological and immunohistochemical diagnosis was IMT.

Key words: inflammatory myofibroblastic tumor, pleura, dissemination

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare neoplasm that has been reported to occur in nearly every site in the body, including the lung, bladder, spleen, breast, pancreas, liver, colon, prostate, peripheral nerves, soft tissue and orbit. In the chest site, IMT commonly arises in the lung nodules. Pulmonary IMTs were reported to occupy 0.04% of resected lung nodules [1, 2]. A pleural IMT of the diaphragm or chest wall is a rare clinical entity compared to pulmonary IMT [3-5]. IMT has been considered a primary immunologic lesion, fibrogenetic disorder, or a specific reaction to infectious agents, trauma, or adjacent necrosis or neoplasm [2]. Chromosomal translocation involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene was present in 50% of IMTs, and approximately half of IMTs may be malignant [6]. Histologically, IMT belongs to a subgroup

in the broad category of inflammatory pseudotumors and consists of a variable mixture of collagen, inflammatory cells and usually cytologically bland spindle cells showing myofibroblastic differentiation [7]. IMT is an intermediate malignant soft tissue tumor because it can be infrequently confused with a malignant tumor to invade locally, recur or metastasize [3][8]. Here we report a rare case of advanced diaphragmatic parietal pleural IMT with dissemination.

Case Report

A 30-year-old woman complained of right upper abdominal pain and sought medical attention at a nearby outpatient clinic. Chest X-ray showed blunting of the right costophrenic angle, and abdominal computed tomography (CT) revealed a 7.8 cm well-defined low attenuation lesion over the right diaphragm. She

Received May 14, 2014; accepted September 25, 2014.

*Corresponding author. Phone: +81-89-999-1111; Fax: +81-89-999-1100
E-mail: tsueno@shikoku-cc.go.jp (T. Ueno)

Conflict of Interest Disclosures: No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

was subsequently referred to our hospital.

Her past history included appendectomy at the age of 14. Her family history was unremarkable. She had been smoking half a pack of cigarettes per day for 14 years upon visiting our hospital.

She had experienced pain in the right upper abdomen when coughing over the last few months. No

other abnormalities were observed on a chest and abdominal physical examination. Her complete blood count was within the normal range. Her levels of blood urea nitrogen, creatinine, liver function, C-reactive protein (CRP) and electrolytes were within normal limits.

Contrast-enhanced CT showed a 7.8×3 cm heterogeneous lobulated mass over the right diaphragm with early phase heterogeneous and delayed enhancement (Fig. 1). Very slight pleural effusion but no disseminated nodules were noted. The maximum standardized uptake value on fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the tumor lesion was 2.6. In the tumor, T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) showed isointense lesions, and T2-weighted MRI showed mixed isointense and mild hypointense lesions. We preoperatively diagnosed solitary fibrous tumor (SFT) arising from the pleura of the diaphragm or chest wall.

The patient underwent video-assisted thoracic surgery for the purpose of diagnosis and treatment. Intraoperatively, the primary tumor, with a stalk, was seen arising from the diaphragmatic parietal pleura and was flexible on the diaphragm without invasion. A dozen disseminated 3–15 mm nodules were found nearby on the parietal pleura of the chest wall and diaphragm, but no pleural effusion was observed (Fig. 2). The primary tumor and all visible disseminated nodules were completely removed.

The histological findings on hematoxylin and eosin

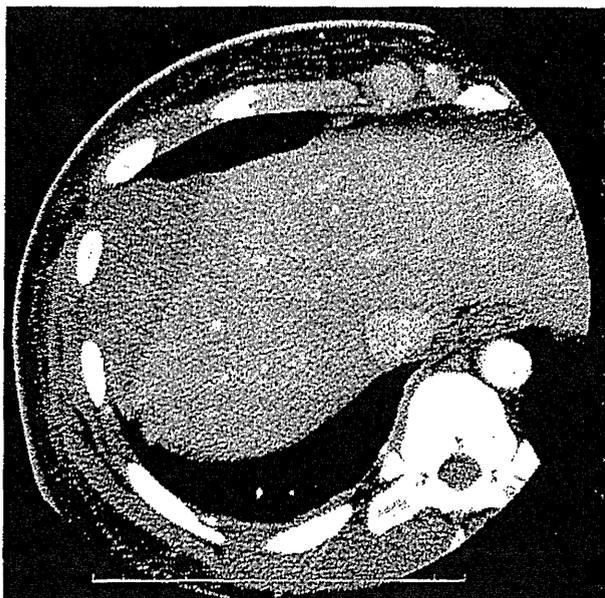


Fig. 1 Contrast-enhanced computed tomography showed a 7.8×3 cm heterogeneous lobulated mass over the right diaphragm. It showed early phase heterogeneous and delayed enhancement.

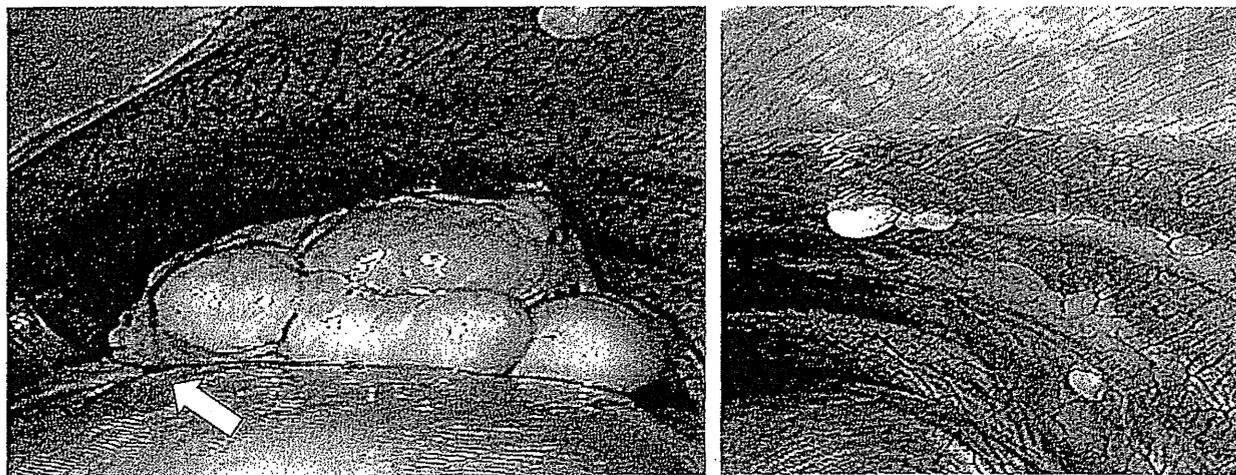


Fig. 2 The primary tumor arose from the diaphragmatic parietal pleura with a stalk (white arrow). Then, a dozen disseminated 3–15 mm nodules were found on nearby parietal pleura on the chest wall and diaphragm.

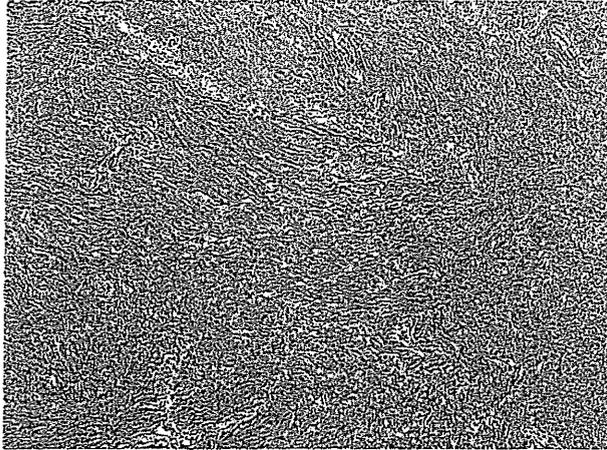


Fig. 3 The hematoxylin and eosin histology suggested the proliferation of spindle cells (fibroblasts and myofibroblasts) and monomorphic cells (macrophages, lymphocytes and plasma cells).

staining suggested proliferation of spindle cells (fibroblasts and myofibroblasts) and round cells (macrophages, lymphocytes and plasma cells) (Fig. 3). However, no evidence of malignancy, nuclear pleomorphism, or necrosis was found. Occasional mitoses, with 2 mitoses/50 high-power fields, were observed. In immunohistochemistry, the tumor was negative for cytokeratin AE1/3, CD117, smooth muscle cell actin (SMA) and S100. It was positive for calponin and HHF-35, and slight staining for desmin and CD34 was seen. The percentage of MIB-1 staining in the tumor was less than 1%, indicating low proliferative capacity. ALK was negative. There were no signs of a specific infectious disease such as tuberculosis. We finally diagnosed IMT after the histopathological and immunohistochemical analyses. The primary tumor arising from the diaphragmatic parietal pleura and the disseminated nodules showed the same pathological results.

We did not perform adjuvant chemotherapy or radiotherapy. The patient has remained asymptomatic and free from recurrence for 1 year after the operation.

Discussion

Previous studies have reported that most IMTs manifest as solitary masses in the lung parenchyma [1, 2]. In the chest, IMTs arising from extrapulmonary sites such as the pleura, diaphragm and chest

wall are rare and have appeared in only a few reports [3-5]. IMT can occur commonly in patients under 40 years of age, and our patient was young, at age 30 [2]. The findings of clinical examination and laboratory tests tend to be nonspecific or unremarkable [5]. The nonspecific imaging characteristics of IMT make it difficult to reach a preoperative diagnosis [9, 10]. We made a preoperative diagnosis of SFT based on the imaging findings and the frequency of occurrence in the chest wall or in pleural tumors.

Histologically, IMT is a distinctive neoplasm characterized by the presence of myofibroblasts and chronic inflammatory cells; the histopathological findings in this case were consistent with IMT [7]. In immunohistochemistry, positive results for SMA (86%) were frequently seen in a previous report [11]. The tumor was negative for SMA in the present case, but it was positive for calponin, HHF-35 and desmin, which were myofibroblast markers same as SMA. According to these results and other negative stains such as cytokeratin AE1/3, CD117 and S100, the pathological diagnosis was IMT.

Most IMTs manifest as solitary masses with discrete margins and have good prognoses if completely resected, because recurrence after complete resection is rare [3]. However, patients with incompletely resected or recurrent IMTs have been reported to have poor prognoses, because no effective treatment for this disease has been established [3]. In this case, the primary tumor and all visible disseminated nodules were completely removed, but visually unidentified disseminated nodules might have been missed. We did not perform adjuvant chemotherapy or radiotherapy because they have not been established as efficient treatments for IMT [5]. Anticancer drug combinations of paclitaxel and carboplatin or celecoxib and methotrexate have been reported to be helpful for advanced IMTs that are unresectable, show invasiveness, or have metastasized [12, 13]. It has been reported that non-steroidal anti-inflammatory drugs and steroids are also therapeutic [14]. Crizotinib, an ALK inhibitor, has been effective in some cases where ALK is positive on immunohistochemistry [15]. However, the results of these treatments have been widely variable, ranging from ineffective to complete regression.

We reported here a rare case of advanced diaphragmatic parietal pleural IMT with dissemination.

The patient has remained asymptomatic and free from recurrence for one year after resection, but careful observation is required.

References

1. Coffin CM, Watterson J, Priest JR and Dehner LP: Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* (1995) 19: 859-872.
2. Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG, Deschamps C, Trastek VF, Miller DL and Poirero PC: Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg* (1999) 67: 933-936.
3. Lee HJ, Kim JS, Choi YS, Kim K, Shim YM, Han J and Kim J: Treatment of inflammatory myofibroblastic tumor of the chest: the extent of resection. *Ann Thorac Surg* (2007) 84: 221-224.
4. Bothale KA, Mahore SD, Patrikar AD and Mitra K: A rare case of inflammatory myofibroblastoma of diaphragm. *Indian J Surg* (2013) 75: 243-246.
5. Loeffler-Ragg J, Bodner J, Freund M, Steurer M, Uprimny C, Zelger B and Kahler CM: Diagnostic and therapeutic challenges of a large pleural inflammatory myofibroblastic tumor. *Case Rep Pulmonol* (2012) 2012: 102196.
6. Li J, Yin WH, Takeuchi K, Guan H, Huang YH and Chan JK: Inflammatory myofibroblastic tumor with RANBP2 and ALK gene rearrangement: a report of two cases and literature review. *Diagn Pathol* (2013) 8: 147.
7. Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N and Dehner LP: Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granuloma). Clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Am J Clin Pathol* (1990) 94: 538-546.
8. Jo VY, Fletcher CD: WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology* (2014) 46: 95-104.
9. Kakitsubata Y, Theodorou SJ, Theodorou DJ, Nabeshima K, Kakitsubata S and Friedman PJ: Myofibroblastic inflammatory tumor of the lung: CT findings with pathologic correlation. *Comput Med Imaging Graph* (2007) 31: 607-613.
10. Takayama Y, Yabuuchi H, Matsuo Y, Soeda H, Okafuji T, Kamitani T, Kinoshita Y, Kubokura N, Sakai S, Oda Y, Hatakenaka M and Honda H: Computed tomographic and magnetic resonance features of inflammatory myofibroblastic tumor of the lung in children. *Radiat Med* (2008) 26: 613-617.
11. Makhlof HR and Sobin LH: Inflammatory myofibroblastic tumors (inflammatory pseudotumors) of the gastrointestinal tract: how closely are they related to inflammatory fibroid polyps? *Hum Pathol* (2002) 33: 307-315.
12. Kubo N, Harada T, Anai S, Otsubo K, Yoneshima Y, Ijichi K, Koga T, Takayama K and Nakanishi Y: Carboplatin plus paclitaxel in the successful treatment of advanced inflammatory myofibroblastic tumor. *Intern Med* (2012) 51: 2399-2401.
13. Kusunoki-Nakamoto F, Matsukawa T, Tanaka M, Miyagawa T, Yamamoto T, Shimizu J, Ikemura M, Shibahara J and Tsuji S: Successful treatment of an unresectable inflammatory myofibroblastic tumor of the frontal bone using a cyclooxygenase-2 inhibitor and methotrexate. *Intern Med* (2013) 52: 623-628.
14. Applebaum H, Kieran MW, Cripe TP, Coffin CM, Collins MH, Kaipainen A, Laforme A and Shamberger RC: The rationale for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for inflammatory myofibroblastic tumors: a Children's Oncology Group study. *J Pediatr Surg* (2005) 40: 999-1003; discussion 1003.
15. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, Dal Cin P, Antonescu CR, Jhanwar SC, Ladanyi M, Capelletti M, Rodig SJ, Ramaiya N, Kwak EL, Clark JW, Wilner KD, Christensen JG, Janne PA, Maki RG, Demetri GD and Shapiro GI: Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* (2010) 363: 1727-1733.

症 例

胸壁原発の悪性線維性組織球腫の1例

渡邊 元嗣*¹, 上野 剛*¹, 末久 弘*¹
 澤田 茂樹*¹, 山下 素弘*¹, 高畑 浩之*²

要 旨

症例は67歳の女性。3ヵ月前より右の側胸部に腫瘤を自覚。咳嗽が持続するため近医を受診し、胸部Xpで右下肺野の腫瘤陰影と胸水貯留を指摘。CTで右第7・8肋骨を破壊し、胸腔内に突出する腫瘍を認め、当院へ精査・加療目的に紹介となった。生検の結果は悪性末梢神経鞘腫瘍で、遠隔転移を認めなかったため手術を施行。断端までの距離を確保する目的で第6-8肋骨、前鋸筋を部分的に合併切除した。腫瘍は肺に浸潤しておらず、en blocで切除可能であった。胸壁はGORE® DUALMESH®で再建した。術後の病理診断では、悪性線維性組織球腫(malignant fibrous histiocytoma, MFH)との診断に至った。MFHは四肢の軟部組織に好発し、胸部領域での発生は比較的稀である。治療の機会を逃さず、必要十分な広範囲切除を行うこと、必要に応じて胸壁の再建を行うことが重要であると思われ、文献的考察を加え報告する。

索引用語：悪性線維性組織球腫，胸壁腫瘍
 malignant fibrous histiocytoma, chest wall tumors

緒 言

悪性線維性組織球腫(malignant fibrous histiocytoma, MFH)は、四肢の軟部組織に好発する悪性腫瘍であり、胸部領域での発生は比較的稀である。MFHは予後不良な疾患であり、治療は手術による切除が唯一の根治療法とされ、化学療法および放射線療法の有効性は確立されていない。今回、胸壁原発で切除しえたMFHの1例を経験したので、文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

患者：67歳，女性。
 主訴：咳嗽，呼吸困難。
 家族歴：特記事項なし。
 既往歴：高血圧。

現病歴：3ヵ月前より右の側胸部に腫瘤を自覚。咳嗽が持続するため近医を受診し、胸部Xpで右下肺野の腫瘤陰影と胸水貯留を指摘され、前医へ紹介された。CTで右第7・8肋骨の破壊を伴った、胸腔内に突出する腫瘍と多量の胸水貯留を認め、当院へ精査・加療目的に紹介となった。

入院時現症：身長150cm，体重49kg，意識清明。体温37.2℃，脈拍73回/分・整，血圧96/73mmHg，SpO₂96% (room air)。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし。右側胸部に8×8cmのやや弾性・硬で可動性不良な圧痛を伴わない腫瘤を触知した。頸部・鎖骨上リンパ節は触知しなかった。

血液検査所見：Alb 3.1g/dlと低下を認める以外には大きな異常所見はなかった。

呼吸機能：VC 1.82L，%VC 75.2%，FEV_{1.0} 1.38L，FEV_{1.0%} 78.86%。

胸部X線写真：右下肺野に腫瘤陰影と胸水貯留を認めた (Fig. 1A)。

胸部MRI所見：右第8肋骨に長径7cm強の腫瘍を認め、その腫瘍から発生するような形で長径8.5cm程度の腫瘍が右胸腔内に突出しており、全体としてはダルマ

*1四国がんセンター胸部外科

*2同 病理

原稿受付 2013年6月26日

原稿採択 2013年8月22日

本論文の要旨は第30回日本呼吸器外科学会総会にて発表された。

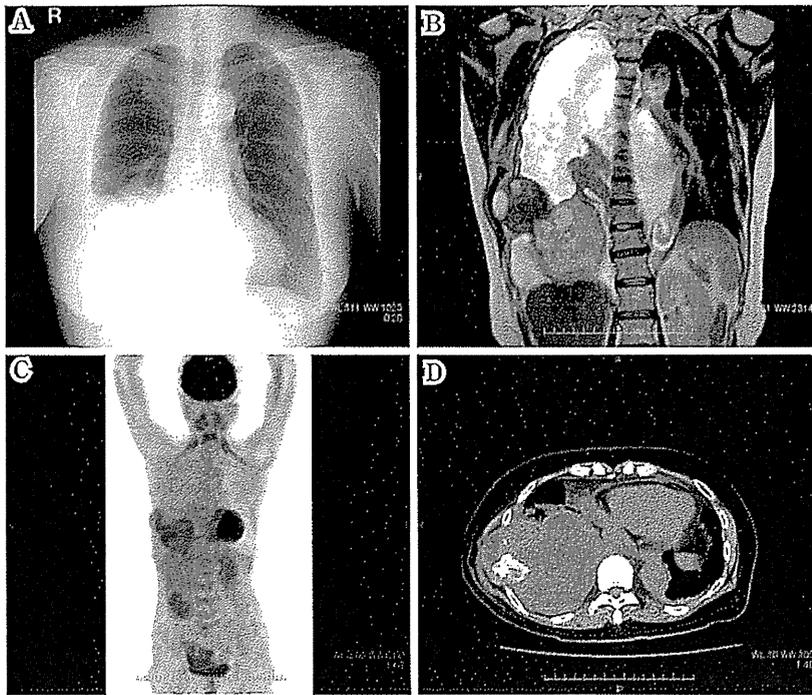


Fig. 1 A: Chest radiograph on admission.
 B: Dynamic magnetic resonance imaging showed a low-to iso-intensity, invasive mass on T2WI.
 C: Positron emission tomography showed ^{18}F -fluorodeoxy glucose uptake on the right chest wall.
 D: Computed tomography showed the presence of an ovoid-shaped mass in the anterior chest wall. The tumor destroyed the 7th rib and chest wall structure.

状の形状となっていた。2つの腫瘤のうち、外側の腫瘤は嚢胞成分・充実成分が混在し、充実成分がT2WIで低信号となっている。内側の腫瘤はT2WIで比較的高信号。充実成分は共に比較的良好造影されており、肋骨原発の骨肉腫などの腫瘍を疑う (Fig. 1B)。

PET-CT 所見：右胸壁の軟部腫瘤に一致して SUV Max = 3.68 の FDG 集積を認めた。明らかな遠隔転移を示唆する所見はなかった (Fig. 1C)。

胸部 CT 所見：MRI 撮影から 12 日後、胸部 X 線写真で胸腔内の腫瘤の増大を認めたため CT 撮影。胸壁の腫瘍は著変ないものの、胸腔内の腫瘤は長径 8.5 cm から 12 cm へと増大していた (Fig. 1D)。

入院後経過：腫瘤による圧迫と胸水貯留に伴う呼吸困難に対し、胸水ドレナージを行った。胸水の細胞診は Class III で、cell block を作成しても診断には至らず、反応性の胸水であった。前医で行われた CT ガイド下生検

の結果から、悪性末梢神経鞘腫が疑われた。右肺および横隔膜には広く接しているものの、画像所見から浸潤はないものと考えられたことと、リンパ節・遠隔転移を認めなかったことから、完全切除可能と判断して手術を施行した。

手術所見：全身麻酔下に左下側臥位。腫瘍は第 7 肋骨と第 8 肋骨に明らかに浸潤しており、エコーで腫瘍の辺縁を確認し、断端を 2 cm 以上とるように切除ライン皮膚にマーキング。腫瘍直上の皮膚を切開した。前鋸筋には浸潤が疑われたので safety margin を付け部分的に合併切除することにし、広背筋を温存しつつ第 6 肋間で開胸。腫瘍からの距離を確保する目的で第 6~8 肋骨を部分切除した。胸腔内の腫瘍は壁側胸膜に微かに癒着していたが、フィブリンに因るものであったため鈍的に剥離可能で、腫瘍を en bloc に切除した。胸壁の欠損は 10×10 cm 程度であったため、GORE® DUALMESH® を使用し



Fig. 2 Surgical specimen showed an elastic and soft tumor with a cystic change.

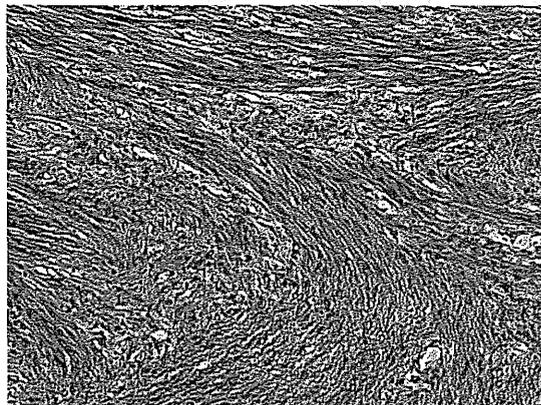


Fig. 3 Pathological features. (H&E staining, $\times 40$)

The tumor showed cytological and nuclear pleomorphism and admixed spindle cells with elastic fibers. It also had a myxoma part and necrosis. There was no specific histological differentiation. Immunohistochemistry showed strong positivity for Vimentin, and SMA and S100 protein showed partial positivity.

て再建した。Mesh の上を広背筋で被覆した。

摘出標本：肋骨の腫瘍が $7 \times 6 \times 5$ cm で、胸腔内に突出する腫瘍が $12 \times 9 \times 8.5$ cm のダルマ型であった。内部は灰白色の嚢胞を伴う充実性の腫瘍であった (Fig. 2)。

病理組織学所見：多形性の目立つ異型紡錘形細胞の錯綜した増生を示す腫瘍で、膠原線維性基質を伴っていた。一部では細胞密度がやや疎で粘液腫状の部分もみられた。組織学的には特異的な分化は認められず、部分的に壊死を伴っていた。核分裂数は 15 個/10 HPF 程度であった。異型紡錘形細胞は免疫組織学的には vimentin 強陽性、SMA と S100 が一部で陽性、desmin 陰性、CD 56 陰性、CD34 陰性、CD117 陰性、cytokeratinAE1/3 陰性、EMA 陰性であった (Fig. 3)。

鑑別診断としては、多形型脂肪肉腫、多形型悪性線維性組織球腫、多形型平滑筋肉腫、多形型横紋筋肉腫、多形性癌腫などが考えられたが、本症例の組織像では脂肪芽細胞を認めないので多形型脂肪肉腫は否定的であり、筋原性マーカーである desmin が陰性より、多形型平滑筋肉腫、多形型横紋筋肉腫は否定的であり、また上皮性マーカーの cytokeratinAE1/3 が陰性より多形性癌腫も否定的で、除外診断として多形型悪性線維性組織球腫 (pleomorphic MFH) と診断された。切除断端は陰性であり、完全切除であった。

術後経過：術後は合併症なく経過した。術直前には room air で SpO_2 90~93% 程度まで低下していたが、術後は 96~98% 程度に回復した。術後 5 ヶ月の呼吸機能検査は、VC 2.41 L, %VC 99.6%, $FEV_{1.0}$ 1.83 L, $FEV_{1.0\%}$

75.93% となっており、術前よりも改善していた。現在、手術から 9 ヶ月経過したが、無再発生存中である。

考 察

原発性胸壁腫瘍の割合は、全ての胸部腫瘍の 5% および全ての原発腫瘍の 1~2% と言われている。約半数は良性で、骨軟骨腫、軟骨腫、および線維性骨異形成が多い。悪性の胸壁腫瘍の半数以上は、遠隔臓器からの転移または隣接臓器 (乳房、肺、胸膜、縦隔) からの直接的な浸潤である。一般的な原発性の悪性腫瘍は肉腫であり、約 55% が軟骨組織または骨組織、約 45% が軟部組織から発生する。その中では軟骨肉腫が最も一般的である。軟部組織原発の悪性腫瘍で一般的なのは、線維肉腫 (デスマイド腫瘍、神経線維肉腫) および MFH である¹⁾。

MFH は 1964 年に O'Brien らによって、線維性組織球腫のうち高頻度な分裂像や浸潤性発育・転移といった悪性所見を示すものを、“malignant fibrous xanthoma”として初めて報告された²⁾。軟部悪性腫瘍の中では発生頻度が最も高く、50 代に発生のピークがあり、好発部位は四肢や体幹とされている。胸壁原発の MFH は比較的珍しく、1998 年に Sawai らが胸壁原発の MFH 37 例について報告している³⁾。2010 年に土居らの報告によると、Sawai らの後には、17 件 19 例の報告がある⁴⁾。

MFH の治療における第一選択は外科的切除であり、

原則は腫瘍を含めた広範囲切除である。腫瘍から断端までの距離についてエビデンスレベルの高い報告は無い。軟部腫瘍診療ガイドラインでは、Kawaguchiらの報告を踏まえ、浸潤傾向の乏しい高悪性肉腫では2cm相当以上の健常組織をつけての切除、低悪性肉腫では1cm相当以上の健常組織をつけての切除が適切な切除縁となる、としている⁹⁾。本症例においては、腫瘍から1肋骨間の距離をとって切除しており、約2cmは切除縁として得られている。しかし、胸壁原発の場合、縦隔などの重要臓器に近く適切な切除縁を確保できない症例もあると思われる。Yangらは、手術後に放射線治療を併用することにより、局所再発率を低下させると報告しており、症例に応じ、術後に放射線治療を行うことも有用であると思われる⁶⁾。

Yoshidaらは、術後補助化学療法、術後放射線治療に関するデータは少なく、有効性を示す報告も散見されるものの、初回の手術で十分な断端を得ることが重要で、そのためにも早い段階で診断を得ることの重要性を強調している⁷⁾。北村らは、5回の局所再発を起こしたMFHに対して集学的治療を行うことで、初回手術より9年5ヵ月、最終手術から4年9ヵ月後も無再発生存している症例を報告している⁹⁾が、やはり十分な断端までの距離を確保した外科的切除が重要であるようである。本症例では術前は悪性末梢神経鞘腫の疑いと診断していたが、北村らの症例では術前は脂肪肉腫の疑いと診断しており、確定診断が困難な症例がある⁹⁾。しかし、中には本症例のように急速に増大した症例の報告も散見される^{9,10)}。よって、MFHを含め、悪性軟部腫瘍が疑われ、明らかな遠隔転移を認めない場合は、速やかに外科的切除を考慮すべきと考える。

胸壁原発のMFHに対し、十分な断端を得るように手術を行った場合、胸壁の欠損は不可避である。胸壁再建の適応に関しては、肋骨切除が前方胸壁では3本以上、後方胸壁では4本以上の場合、または欠損面積が100cm²以上となる場合を推奨している報告が多い¹¹⁾。森らは、胸壁再建に特徴的な条件として、呼吸生理学的な面から、胸壁側とは強固に癒着し、かつ肺側とは癒着が起きないことが理想である、としてexpanded-polytetrafluoroethylene (e-PTFE sheet)を用いている¹²⁾。本症例でもe-PTFE sheetであるGORE® DUALMESH®を用いた。組織浸潤面と癒着防止面を表裏で併せもつことにより、再建胸壁と肺との癒着を防止し胸郭運動機能を

を可及的に温存することができると考えられている。本症例においては、術前に拘束性換気障害を認めていたが、術後5ヵ月の時点で呼吸機能の改善が見られており、良好な経過を得られている。

結 語

比較的稀な胸壁原発のMFHの1切除例を経験し、若干の文献的考察をふまえて報告した。本症例のように進行の早い症例が存在すると思われるが、治療の機会を逃さず、必要十分な広範囲切除を行うこと、必要に応じて胸壁の再建を行うことで治療及び呼吸機能の温存が可能と思われる。

利益相反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

1. 第5節 肺の疾患. Beers MH, Berkow R 編. メルクマニュアル 第18版. 日本語版. 日経BP社; 2006: 536.
2. O'Brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964; 17: 1445-55.
3. Sawai H, Kamiya A, Kurebayashi S, Yamanaka Y, Manabe T. Malignant fibrous histiocytoma originating from the chest wall: Report of a case and collective review of cases. *Surg Today* 1998; 28: 459-63.
4. 土居 満, 熊谷謙治, 富田雅人, 野崎義宏, 田中克己, 田川 努, 他. 胸壁原発の悪性線維性組織球腫(Malignant Fibrous Histiocytoma)の1例. *整形外科と災害外科* 2010; 59: 840-3.
5. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita Y. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 419: 165-72.
6. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 197-203.
7. Yoshida N, Miyanari N, Yamamoto Y, Egami H. Successful Treatment of Malignant Fibrous Histiocytoma Originating in the Chest Wall: Report of a Case. *Surg Today* 2006; 36: 714-21.

8. 北園 巖, 西元寺秀明. 集学的治療により長期生存が得られた悪性線維性組織球腫. 胸部外科 2007; 60: 221-4.
9. 北村美奈, 中村誠昌, 下松谷匠. 胸壁に発生した悪性線維性組織球種の 1 例. 日臨外会誌 2013; 74: 39-42.
10. Foroulis CN, Karayannopoulou G, Kostopoulos I, Papakonstantinou C. Giant Malignant Myxoid Fibrous Histiocytoma of the Chest Wall. J Thorac Oncol 2010; 5: 907.
11. 横手薫美夫, 長田博昭. 胸壁再建の適応と方法. 胸部外科 1996; 49: 38-41.
12. 森 彰平, 秋葉直志, 丸島秀樹, 森川利昭. 胸壁腫瘍に対する GORE-TEX® Dual Mesh を用いた胸壁再建の 1 手術例. 日呼外会誌 2011; 25: 194-7.

A case of malignant fibrous histiocytoma of chest wall

*Mototsugu Watanabe*¹, Tsuyoshi Ueno*¹, Hiroshi Suehisa*¹
Shigeeki Sawada*¹, Motohiro Yamashita*¹, Hiroyuki Takahata*²*

*¹Department of Thoracic Surgery, *²Department of Pathology, Shikoku Cancer Center

We report a case of a malignant fibrous histiocytoma involving chest wall resection and chest wall reconstruction using GORE® DUALMESH®.

A 67-year-old woman had been aware of a mass on the right inferior chest wall for 3 months. She consulted an outpatient clinic because of a cough, and a chest radiograph showed a large mass on the right inferior chest wall and pleural effusion. Chest computed tomography showed massive pleural effusion and a tumor presenting osteolytic changes in the right seventh and eighth ribs and sticking out into the thoracic cavity. Because the tumor grew rapidly and pleural effusion pooled fast, she was transferred to our hospital. Because the tumor did not invade the adjacent lung, complete en-block resection was achieved by resecting the 6th to 8th ribs, intercostal muscle, and part of the serratus anterior muscle.

We reconstructed the chest wall using GORE® DUALMESH®. As a result of immunohistochemical staining, the tumor was diagnosed as a malignant fibrous histiocytoma (MFH).

MFH is the most common malignant soft tissue tumor, found most commonly in the extremities, retroperitoneum, and peritoneum, but rarely in the chest wall.

症 例

肺癌と原発不明縦隔リンパ節癌の同時二重癌の術後10年目に
発生した異時多発肺多形癌

河本 宏昭^{*1}, 寺本 典弘^{*2}, 上野 剛^{*1}
末久 弘^{*1}, 澤田 茂樹^{*1}, 山下 素弘^{*1}

要 旨

症例は60歳男性。レントゲンで右上肺野異常影を指摘され、CT検査で右S1に25mm大の結節を認めたが明らかなリンパ節腫大は認めなかった。右肺癌の診断で右上葉切除術+ND2aリンパ節郭清を行った。病理検査では上葉の腫瘍は高分化型腺癌であったが、気管気管支リンパ節に大細胞癌を認めた。肺高分化型腺癌 pT1N0M0, Stage IA と原発不明縦隔リンパ節大細胞癌の同時性二重癌と考えフォローアップした。無再発で10年経過し左上葉に肺癌を疑う腫瘤が出現し、左上葉切除を行うと組織学的には紡錘形癌と腺癌よりなる多形癌であった。右上葉腺癌と左上葉多形癌は、縦隔リンパ節大細胞癌とは組織学的に異なる癌と診断された。原発不明縦隔リンパ節癌は稀で、肺癌手術で偶然発見された場合には、切除肺に原発巣が隠れている可能性があるが、慎重な病理学的検索にも関わらず原発巣が見つからない場合には、厳重なフォローアップが必要である。

索引用語：原発不明癌，縦隔リンパ節癌，肺癌

carcinoma of unknown primary, carcinoma of mediastinal lymph node, lung cancer

はじめに

原発不明癌の初発部位としてリンパ節は頻度が高いが、縦隔リンパ節が初発部位となることは稀で、また大細胞癌も稀である。さらに同時性多発癌として肺癌と原発不明縦隔リンパ節癌の合併は非常に稀であり、若干の文献的考察を交え報告する。

症 例

患者：60歳、男性。

主訴：なし（検診異常）。

既往歴：1995年（45歳）器質化肺炎 胸腔鏡下肺生検

（右上葉）。

喫煙歴：30本/日×25年間（20～45歳）。

職業：農業。

アスベスト吸入歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2001年検診目的の胸部レントゲンにて右上肺野に異常陰影を指摘され、精査加療目的に当院初診となった。右上葉肺癌疑い cT1N0M0, Stage IA の診断にて、胸腔鏡下右上葉切除+縦隔リンパ節郭清 ND2a を施行した。病理組織学的に右上葉は高分化型腺癌であったが、気管気管支リンパ節に大細胞癌を認めた (Fig. 1)。原発性肺腺癌 (pT1N0M0, Stage IA) と原発不明縦隔リンパ節大細胞癌の同時性重複癌の診断となり、術後は補助療法を行わず経過観察した。術後10年目、年1回施行していたフォローのCTで左上葉肺門部に腫瘤を認めた。

胸部 Xp 所見 (Fig. 2-a)：左上肺野縦隔側に約4cm大の腫瘤影を認めた。

PET-CT 所見 (Fig. 2-b, c)：左肺上葉 S¹⁺² に大動脈弓

*1四国がんセンター呼吸器外科

*2同 病理科

原稿受付 2014年3月11日

原稿採択 2014年5月8日

本論文の要旨は第47回日本呼吸器学会中国・四国地方会にて発表した。

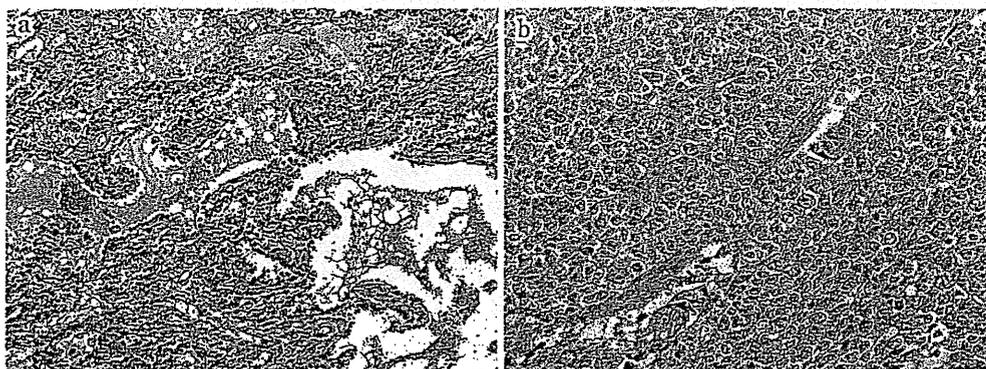


Fig. 1 a: The tumor of the right upper lobe was composed of invasive adenocarcinoma, with predominant mucin production but without other components (H.E. stain, $\times 100$).
b: The tracheobronchial lymph node was composed of a large cell carcinoma without a ductal structure (H.E. stain, $\times 200$).

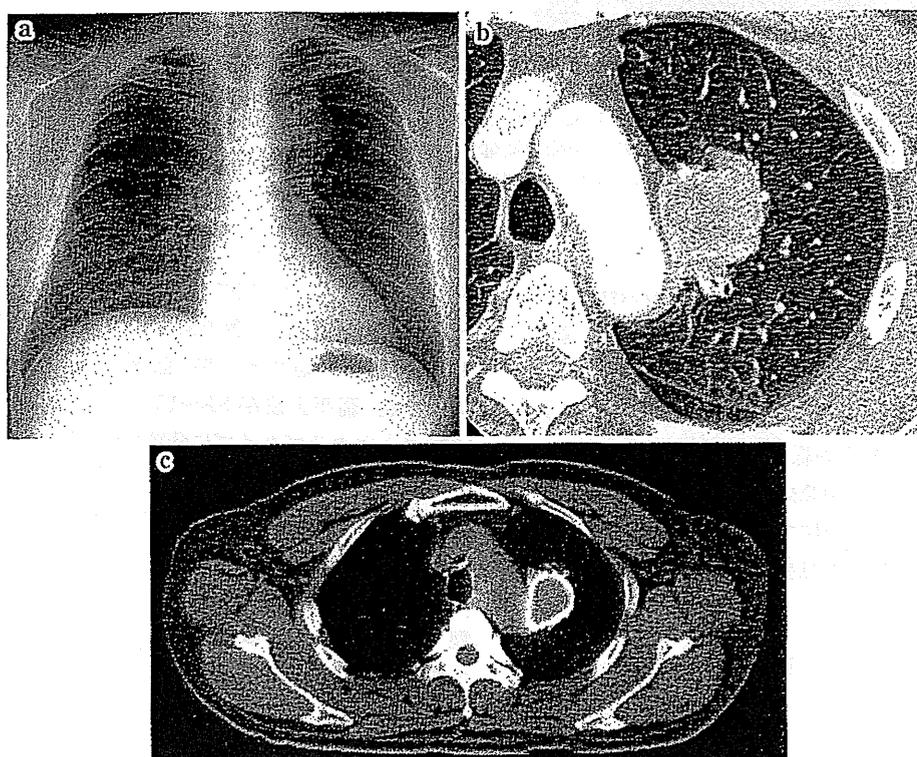


Fig. 2 a: Chest radiograph shows a mass shadow in the left upper lung field.
b: Chest CT shows a tumor measuring 41 mm in diameter in the left S1+2.
c: PET-CT shows abnormal FDG uptake in the left S1+2 (SUVmax: 9.9).

に接する 40 mm 大の腫瘍を認めた。縦隔胸膜浸潤は否定できなかった。PET では SUVmax. =9.9 の FDG 高集積を伴っていた。

手術所見：術前気管支鏡で TBLB を行い、多形癌の診断であった。既往の右上葉肺癌とは組織型が異なり、異時性多発肺癌の診断にて胸腔鏡下左上葉切除+縦隔リン

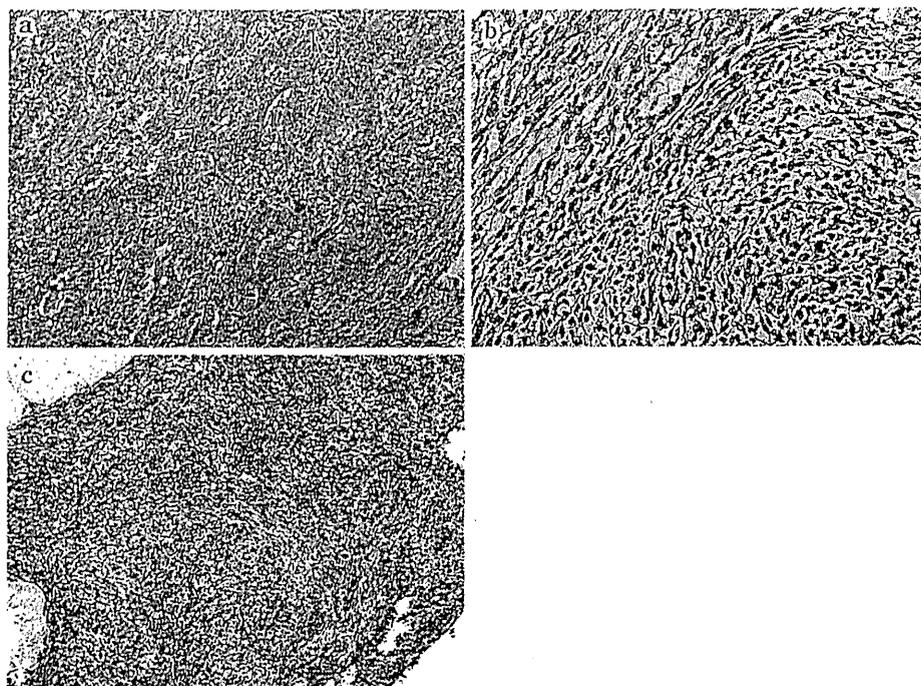


Fig. 3 The tumor of the left upper lobe was composed of non-small cell carcinoma (a, H.E. stain, $\times 100$) with at least 10% neoplastic spindle cells (b, H.E. stain, $\times 200$). In the sarcomatoid component, vimentin was positive (c, Vimentin stain, $\times 100$). The diagnosis was pleomorphic carcinoma.

パ節郭清 ND2a-2 を施行した。腫瘍と肺門リンパ節は一塊となっていた。壁側胸膜への浸潤は認めなかった。縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

病理組織学的所見 (Fig. 3) : 腫瘍径は $4.2 \times 3.6 \times 3.3$ cm. 紡錘形細胞からなる肉腫様成分を 10% 以上含む腺癌で多形癌と診断された。肉腫成分以外の部分では腺管構造を呈しており、前回手術時で大細胞癌を認めた右気管気管支リンパ節の組織像とは異なっていた。郭清リンパ節には転移を認めなかった。

考 察

原発不明癌は、「転移性悪性腫瘍であることが組織学的に証明されている腫瘍のうち、治療前の評価期間中に原発巣を同定できないもの」と定義され^{1,3)}、臨床的に原発巣が確認できない、早期から播種を起こす、進行が速い、転移パターンの予測が困難などの特徴がある^{1,4)}。その頻度は、すべての癌の約 2.3~7.8% とされる^{1,3,4)}。

原発巣は脾 8%、肺 8%、結腸・直腸が 3%、卵巣・腎・胃・肝がそれぞれ 2%、乳腺が 1.5% とされているが、剖

検でも 15~25% が同定できない¹⁾。転移巣として多いのはリンパ節・肝・肺・骨である¹⁾。その組織型は、高分化または中分化腺癌 28~65%、低分化腺癌または未分化癌 14~30%、扁平上皮癌 5.8~15%、未分化悪性腫瘍 5~10% の 4 つのサブタイプに分類され^{1,2,4,5)}、神経内分泌腫瘍は約 4% と稀である²⁾。

原発不明癌全体の予後は不良で、生存期間中央値は約 6~9 ヶ月と報告されている⁵⁾。生存率は上記の臨床病理学的サブタイプで大きく異なり、重要な予後因子は組織型・浸潤臓器・腫瘍数・性別・performance status (PS) である。すなわち予後良好な因子は低分化癌・扁平上皮癌・神経内分泌癌・鎖骨上以外のリンパ節転移・女性・PS0-1・アルカリホスファターゼ低値で、予後不良な因子は腺癌・肝転移・肺転移・骨転移・3 病変以上・男性・PS>1 である^{1,4,5)}。

原発不明癌のうち原発不明リンパ節癌は、部位別では縦隔リンパ節 30%、鎖骨上 27%、後腹膜 23%、頸部 16%、腋窩 15% とされ²⁾、扁平上皮癌の頸部リンパ節転移、女性の腺癌の腋窩リンパ節転移、未分化癌のリンパ節転移

は良好な予後が期待できる一方、鎖骨上リンパ節転移は予後不良とされる¹⁾。また原発不明リンパ節癌のうち縦隔または後腹膜などの正中領域のリンパ節転移は、50歳以下の男性では特に“extragonadal germ cell syndrome”であることが多く、未分化または低分化で、 β -HCG や α -fetoprotein (AFP) が陽性となることがある。これらは進行が早い一方で、化学療法が著効するといった側面がある^{4,5)}。

本邦の原発不明縦隔リンパ節癌 31 症例をまとめた林らの報告によると、男性が 25 例と多く、組織型は腺癌 60%・扁平上皮癌 20% で大細胞癌・小細胞癌・未分化癌が続く。初回治療後に原発巣が明らかとなったのは 3 例で、5 年を超える長期生存は 4 例みられ、12 ヶ月以上経過観察された 20 例の生存期間中央値は 28 ヶ月であり、原発不明癌全体と比較すると予後良好であったとしている⁶⁾。その理由として、真崎ら⁷⁾が指摘するリンパ節内に迷入した上皮が癌化した、いわゆる原発性縦隔リンパ節癌の可能性を挙げている。

守尾らが検討した原発不明縦隔リンパ節癌の本邦報告 21 例の検討⁸⁾では、術後化学療法が行われた 7 例では再発が 1 例だけであった一方で、術後化学療法が行われなかった 12 例中 5 例で再発が認められ、術後化学療法の重要性を指摘している。しかし術後放射線治療は再発抑止に寄与していなかったとしている。

また原発不明縦隔リンパ節癌が完全切除できた場合の予後は N2 肺癌と比し良好であるとされ⁹⁾、外科的な完全切除と術後化学療法を行うことは妥当と思われる。

多形癌は「低分化な非小細胞癌であり、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ある」と定義される。一般的に喫煙歴を有する男性に多く、進行が早く予後は不良とされる。匂坂らは肺多形癌 5 剖検例の検討で、遠隔転移に肝転移 3 例・副腎転移 3 例・心筋転移 2 例の他、肺癌では比較的稀な小腸転移 2 例・脾臓転移 1 例・腎転移 1 例を報告している。さらにその原発巣と転移巣の組織像は、癌腫成分と肉腫様成分の形態および比率に差はなかったとしている。

肺癌と原発不明縦隔リンパ節癌の同時性多発癌は非常に稀であり、検索しうる限りでは自験例を含め 2 例のみであった。馬場ら¹⁰⁾は肺扁平上皮癌の郭清リンパ節（葉気管支間リンパ節と右下部気管傍リンパ節）に原発不明の神経内分泌大細胞癌を認め、原発不明縦隔リンパ節癌

と診断した症例を報告しているが、切除肺内に神経内分泌大細胞癌の原発巣を十分検索していたか否かや、扁平上皮癌の腫瘍内に神経内分泌大細胞癌のコンポーネントが混在していたか否かは論じられておらず不明である。

本症例は初回手術で右上葉に高分化型腺癌、気管気管支リンパ節に大細胞癌を認めた。右上葉の高分化型腺癌はいわゆる Invasive adenocarcinoma, Solid predominant with mucin production であり、大細胞癌と類似したコンポーネントの混在も認められなかった。また縦隔リンパ節には気管気管支リンパ節の single station にのみ大細胞癌を認めたが、免疫染色では Chromogranin A と Synaptophysin が陰性であり、神経内分泌癌は否定的であった。これらは組織学的に全く異なる形態をとっていることから、原発性肺腺癌と原発不明縦隔リンパ節大細胞癌の同時性重複癌の診断となった。右上葉の既知の腺癌の他に画像上検出不能な大細胞癌原発巣が存在しており右上葉切除時に切除されていた可能性も検討したが、切除肺の十分な病理学的検索を行ったにもかかわらず大細胞癌原発巣と思われる病変は指摘できなかった。術後は患者希望もあり補助療法を行わなかった。術後は原発不明縦隔リンパ節癌として厳重なフォローアップを行ったが、術後 10 年間無再発かつ原発巣の出現を認めることなく経過した。その後出現した左上葉の多形癌が縦隔リンパ節大細胞癌の原発巣とするには経過が 10 年と長すぎるため、左上葉癌は異時性多発肺癌と考え左上葉切除と縦隔リンパ節郭清を行った。また多形癌が縦隔リンパ節癌の原発巣とすれば、縦隔リンパ節癌には腺癌成分と肉腫様成分が認められるはずであり、多形癌が縦隔リンパ節の原発巣ではないと考えるのは妥当と思われる。

また大細胞癌の原発巣が切除されずに残っているにしては、10 年間原発巣が出現せずに生存することは考えにくい。そこで先に述べた真崎らの提唱する原発性縦隔リンパ節癌の可能性も否定できないと考えている。

利益相反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

1. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Origin. *Oncologist* 1997; 2: 142-52.
2. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Ab-

- bruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3403-10.
3. Stewart JF, Tattersall MH, Woods RL, Fox RM. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J* 1979; I: 1530-3.
 4. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003; 14(Suppl 3): iii11-8.
 5. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1990-2005.
 6. 林 亨治. 原発不明縦隔リンパ節癌の長期生存例 本邦報告例 31 例の検討. *日呼外会誌* 2007; 21: 624-9.
 7. 真崎義隆, 五味淵誠, 田中茂夫, 笹井 巧. 原発不明肺門縦隔リンパ節癌の本邦報告例の検討. *胸部外科* 1997; 50: 743-7.
 8. 守尾 篤, 宮元秀昭, 泉 浩, 王 志明, 山崎明男, 細田泰之. 原発不明縦隔リンパ節転移腺癌の 1 治験例 本邦報告例 21 例の検討. *肺癌* 2001; 41: 73-8.
 9. 三好健太郎, 奥村典仁, 古角祐司郎, 松岡智章, 亀山耕太郎, 中川達雄. 原発不明肺門縦隔リンパ節癌の検討. *肺癌* 2007; 47: 245-50.
 10. 馬場哲郎, 浦本秀隆, 山田壮亮, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正. 原発不明の縦隔リンパ節癌 3 切除例の検討. *日呼外会誌* 2011; 25: 175-81.

A case of pleomorphic carcinoma of the lung 10 years after surgery for synchronous lung cancer and mediastinal lymph node carcinoma of unknown primary origin

*Hiroaki Kawamoto**¹, *Norihiro Teramoto**², *Tsuyoshi Ueno**¹
*Hiroshi Suehisa**¹, *Shigeki Sawada**¹, *Motohiro Yamashita**¹

*¹Department of Respiratory Surgery, *²Department of Pathology, Shikoku Cancer Center

The patient was a 60-year-old male. Six years after thoracoscopic lung biopsy (right upper lung) for organizing pneumonia, an abnormal shadow was identified in the right upper lung on radiograph. Computed tomography (CT) of the chest revealed part-solid ground-glass nodules of 25 mm in the right S¹; however, no clear swelling of the lymph nodes was observed. On a diagnosis of right lung cancer, a right superior lobe resection and ND2a lymph node dissection were performed. Pathological examination revealed that the tumor in the superior lobe was well-differentiated adenocarcinoma; however, large cell carcinoma was observed in the 4th mediastinal lymph node. Follow-up was conducted on the suspicion of synchronous double Stage IA, pT1N0M0 well-differentiated pulmonary adenocarcinoma and mediastinal lymph node large cell carcinoma of unknown origin. After 10 years of follow-up with no recurrence, a tumor suggestive of left superior lobe lung cancer appeared. On conducting left superior lobe resection, the tumor was histologically found to be pleomorphic carcinoma. The right superior lobe adenocarcinoma and left superior lobe pleomorphic carcinoma were considered unlikely to be the primary lesion of the mediastinal lymph node carcinoma of unknown primary origin. Mediastinal lymph node carcinoma of unknown primary origin is rare, and when incidentally discovered during surgery for lung cancer, the primary lesion may be hidden in the resected lung. If the primary lesion cannot be identified in spite of careful pathological examination, close follow-up is necessary.

A proposal of postoperative follow-up pathways for lung cancer

Shigeki Sawada · Satoshi Shiono · Yoshinori Yamashita ·
Tsutomu Tagawa · Hiroyuki Ito · Toshihiko Sato ·
Hiroaki Harada · Motohiro Yamashita

Received: 26 September 2014 / Accepted: 4 December 2014 / Published online: 18 December 2014
© The Japanese Association for Thoracic Surgery 2014

Abstract

Objectives Although follow-up surveillance after resection for lung cancer is commonly performed in clinical practice, there is no standard follow-up program. We attempted to establish follow-up examination schedules that we considered would be acceptable to the majority of doctors, and would like to propose them as standard postoperative follow-up pathways.

Methods We carried out a retrospective analysis of patients' data and reviewed the time of detection of recurrence and the site of recurrence after resection. Published papers were also reviewed. The postoperative follow-up pathways were established based on these data.

Proposed follow-up pathway The follow-up period was set at as 5 years after resection, and physical examinations, chest radiography, chest CT and blood examination are recommended. Two follow-up pathways were proposed taking the risk of recurrence into consideration: the Risk of recurrence-based pathway and the Comprehensive pathway. In the Risk of recurrence-based pathway, the follow-up examination schedule is modified according to the risk of recurrence. In the Comprehensive pathway, a single universal examination schedule is recommended for all patients. The choice between these two pathways is left to the discretion of the attending doctor.

Conclusions We proposed two follow-up pathways, based on retrospective analysis of patients' data and a review of published papers, which we considered would be acceptable to the majority of doctors and would be suited to the current medical environment in Japan. A prospective study to evaluate the efficacy of the follow-up pathways is ongoing.

S. Sawada (✉) · M. Yamashita
Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization
Shikoku Cancer Center, 160 Kou, Minamiumemoto-chou,
Matsuyama, Ehime 791-0280, Japan
e-mail: ssawada@shikoku-cc.go.jp

S. Shiono
Department of Thoracic Surgery, Yamagata Prefectural Central
Hospital, Yamagata, Japan

Y. Yamashita · H. Harada
Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization
Kure Medical Center, Chugoku Cancer Center, Hiroshima, Japan

T. Tagawa
Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization
Nagasaki Medical Center, Nagasaki, Japan

H. Ito
Department of Thoracic Surgery, Kanagawa Cancer Center,
Yokohama, Japan

T. Sato
Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Hospital,
Kyoto, Japan

Keywords Lung cancer surgery · Postoperative care ·
Outcomes

Introduction

Surgical resection is the treatment of first choice for patients with early non-small cell lung cancer (NSCLC). After surgical resection, a postoperative follow-up program or postoperative surveillance is usually adopted, consisting of periodic physiologic and radiographic examinations. The purpose of such postoperative follow-up is early detection of recurrences, even though the benefits and efficacy of postoperative follow-up are still under debate. Several investigators have questioned the benefit of

postoperative follow-up of lung cancer patients after resection from the point of view of the efficacy and cost-effectiveness [1–4]. On the other hand, some investigators have reported that the survival duration is longer in patients with recurrences detected in the asymptomatic stage than in those with recurrences diagnosed after the onset of symptoms, and that follow-up is useful for the detection of asymptomatic recurrences [5, 6]. While there is a recommended postoperative follow-up program for colon cancer and gastric cancer, there is no standardized postoperative follow-up program for lung cancer [7, 8]. Several foreign medical societies have designed postoperative follow-up programs for lung cancer and recommended them individually, but there is a wide divergence in the follow-up modalities and frequencies, especially in relation to imaging examinations such as computed tomography (CT) [9–12]. Under these circumstances, each doctor draws up his or her own follow-up surveillance program for his/her patients. Standardization of cancer treatment and elimination of cancer care disparities among institutes nationwide are now required. A clinical pathway is considered to be one of the useful tools to manage the quality of treatment. The Ministry of Health, Labour and Welfare has been developing and applying clinical pathways for the treatment of various major cancers. As a part of this project, we have established postoperative follow-up examination schedules, which we consider would be feasible in clinical settings and be acceptable to the majority of doctors, and would like to propose them as standard follow-up pathways.

Methods

This project was conducted as a part of the “Study on Database Construction of Cancer Information and Medical Facilities Database to provide useful Information for Patients, Families and the Public” (Wakao group) undertaken by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. The purpose of this project was to propose an examination schedule after complete resection for lung cancer patients that would be acceptable to the majority of doctors and would be suited to the medical situation in Japan. For this purpose, experienced thoracic surgeons were selected from six different high-volume cancer centers across the country to collect various opinions and to eliminate local disparities and the following analysis was performed.

1. Reviewing published articles: We carried out a systematic search for published articles, using the PubMed from January 1995 to January 2014. The main keywords used for the search were *lung cancer*,

postoperative follow-up and surveillance. We also manually reviewed literature, which described the efficacy of CT, chest radiography, brain CT/magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET/CT), bone scintigraphy and abdominal ultrasonography in the setting of the postoperative follow-up. The results of questionnaire surveys about postoperative follow-ups conducted by Sawada et al. [13] were also reviewed to grasp a current status of the postoperative follow-up surveillance in Japan. In total, 28 articles were reviewed in this study [1–27].

2. Retrospective analysis of clinical data: A retrospective analysis was performed in 230 lung cancer patients who developed recurrence after complete resection at Shikoku Cancer Center. The time interval from resection to the diagnosis of recurrence, the site of the first recurrence, and the examinations, which were useful for detection of the recurrence, were carefully reviewed and the results of this retrospective analysis were referred to for this project.

The followed issues were discussed, based on the analysis described above:

1. Follow-up period.
2. Examinations to be performed and their schedules.
 - (a) CT
 - (b) Chest radiography
 - (c) Brain CT/MRI
 - (d) Blood examinations, including tumor markers
 - (e) PET/CT, bone scintigraphy and abdominal ultrasonography
3. Frequency and interval of the examinations.

We also noted the following issues while drawing up the follow-up pathways.

- The follow-up pathways are considered to be feasible and acceptable in clinical settings, with adequate frequencies of examinations.
- Establishment of the follow-up pathway was mainly focused on the early detection of recurrence, although metachronous cancer or other diseases were possibly detected by chance during the follow-up period.

Summary and results of the retrospective analysis

Summary of the questionnaire surveys about postoperative follow-ups conducted by Sawada et al. is shown in Table 1. Of the 26 doctors, 15 arranged follow-up schedules based on the disease stage. All doctors performed blood examinations, chest radiography and computed tomography