

Large cell neuroendocrine carcinoma の像を伴った 肺小細胞癌の 1 例

Small Cell Lung Carcinoma With Foci of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma

安樂真樹^{1,2}・津浦幸夫¹・五十嵐誠治¹・松隈治久²・神山由香理³・横井香平²

要旨：患者は 62 歳の女性で、咳嗽、喀痰を主訴に来院した。胸部単純 X 線写真にて右中肺野に 1.5cm 大の結節影を、胸部 CT にて右上葉に同結節および縦隔リンパ節の腫大を認めた。喀痰細胞診にて腺癌と診断され、右肺上葉管状切除術を施行した。摘出標本による最終病理診断は小細胞癌 (small cell lung carcinoma, 以下 SCLC) で、組織の一部に large cell neuroendocrine carcinoma (以下 LCNEC) の像を伴うものであった。LCNEC は 1991 年 Travis らによって提唱され、1999 年の WHO 分類にて大細胞癌の亜型として記載された比較的新しく認識された組織型である。同腫瘍は SCLC との鑑別がしばしば困難であることが指摘されている。本例では、両組織像が同一腫瘍内に連続性をもって認められたため、その解釈において興味深い症例と考えられた。現状として SCLC と LCNEC は鑑別が難しい部分があり、診断一致率も他の組織型に比べて低いこと、予後において両者に有意な差が認められていないことなどから、組織型としての独立性のみならず、臨床的な違いも含めて今後の検討課題であると思われる。

[肺癌 41 (3): 259 ~ 263, 2001, JJLC 41 : 259 ~ 263, 2001]

Key words : Small cell lung carcinoma, Large cell neuroendocrine carcinoma, WHO International histological classification, Histologic diagnosis

はじめに

1991 年の Travis らの報告¹⁾以降、定型的カルチノイド (typical carcinoid, 以下 TC), 非定型的カルチノイド (atypical carcinoid, 以下 AC), large cell neuroendocrine carcinoma (以下 LCNEC), 小細胞癌 (small cell lung carcinoma, 以下 SCLC) という一連の肺神経内分泌腫瘍としての spectrum が明確にされ、1999 年の WHO の組織型分類²⁾では大細胞癌の亜型として LCNEC が記載された。今回我々は SCLC の組織像の一部に LCNEC の組織像を呈する症例を経験したので、今後の病理学的、臨床的問題点の考察を含めて報告する。

症 例

患者：62 歳，女性。

主訴：咳嗽，喀痰。

既往歴：約 20 年前に子宮癌にて子宮切除（詳細不明）

喫煙歴：40 本/日 × 42 年間。

現病歴：2000 年 6 月初旬より咳嗽，喀痰が出現し，また 37 度の発熱も認めたため近医を受診した。内服治療を受けるが症状持続するため，同年 7 月 26 日当院を受診した。外来受診時の喀痰細胞診で腺癌と診断された。本人の希望で入院が延期され，診断から約 2 ヶ月後の 10 月 10 日入院となった。

入院時現症：身長 152cm，体重 68kg，血圧 134/70 mmHg，脈拍 72/分，体温 37.1℃，胸部理学的所見上肺雑音は聴取されなかった。

入院時検査成績：末梢血，一般生化学的検査に異常は認められなかったが，血清 CEA 値 47.1ng/ml (正常値：5.0ng/ml)，CA19-9 値 88.2U/ml (37.0U/ml)，ProGRP 値 254pg/ml (46.0pg/ml) といずれも著明な上昇が認められた。

胸部単純 X 線写真：右中肺野に 1.5cm 大の淡い結節影を認めた (Fig. 1)。約 2 ヶ月前の初診時と比較して結節影は軽度増大していた。

胸部 CT 所見：右 S³a に境界明瞭で分葉状の，内部が不均一に造影される 1.5cm 大の結節を認めた (Fig. 2)。また右 #11s リンパ節が 3cm 大に，#3 リンパ節が 2.5cm 大に腫大していた。

気管支鏡検査所見：右上葉支口から B³ 入口部にかけて発赤，充血および浮腫性変化を認め，リンパ管炎の存

1. 栃木県立がんセンター 病理

2. 同 呼吸器外科

3. 同 呼吸器科

別刷請求先：横井香平 栃木県立がんセンター呼吸器外科

〒320-0834 宇都宮市陽南 4-9-13

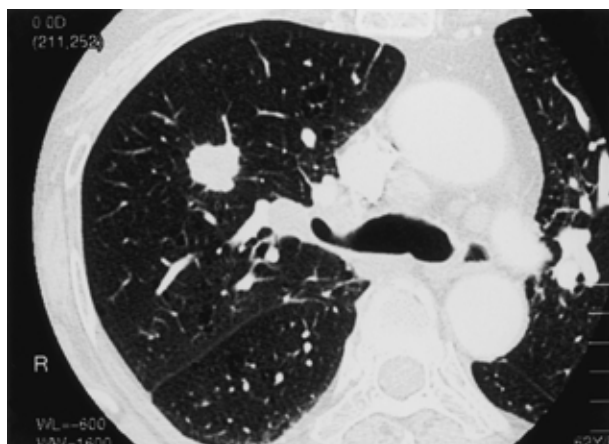
TEL : 028-658-5151

E-mail : kyokoi@tcc.pref.tochigi.jp

Fig. 1. Chest X-ray film on admission shows a small nodule about 1.5cm in diameter in the right middle lung field.



Fig. 2. Chest CT scan shows a lobulated, well-defined nodule about 1.5cm in diameter in the right upper lobe.



在が疑われた。気管支内腔からは腫瘍は認められなかった。

喀痰細胞診所見：腺癌の細胞像と推定した（病理学的所見で後述）。

その他、腹部CT/超音波検査、骨シンチグラム、頭部MRIを施行したが、異常所見は認められなかった。以上より右肺上葉原発腺癌、術前病期T1N2M0の診断にて2000年10月16日手術を施行した。

手術所見：右後側方切開、第5肋間で開胸した。腫瘍はS^{3a}に存在し、胸膜面に異常を認めなかった。肺門では#12uリンパ節を中心に3cm大のリンパ節腫大を、また縦隔では#3リンパ節の腫大を認めた。術前の気管支鏡

Fig. 3. Macroscopic appearance of the resected specimen demonstrated a well-defined, lobular nodule in the right upper lobe. Swollen lymph nodes(# 11s, 12, 13) were observed.

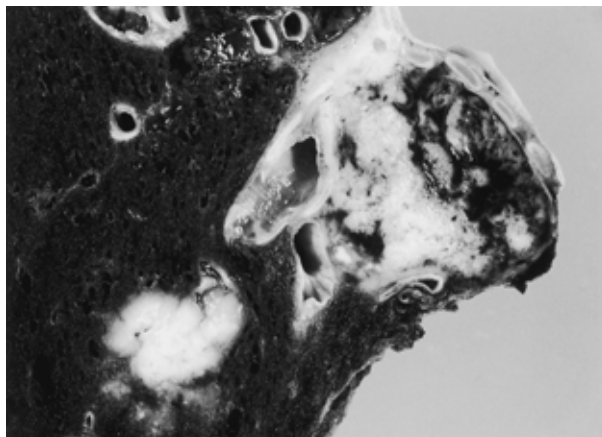
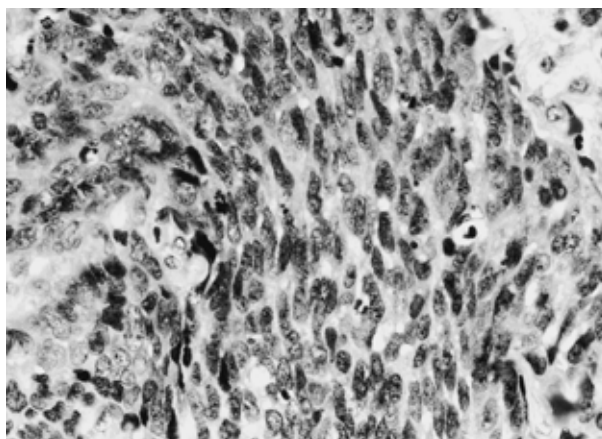


Fig. 4. Tumor cells show features of SCLC. The cells have scant cytoplasm, finely granular nuclear chromatin with inconspicuous nucleoli.(H.E. stain, × 400)



検査で上葉支口からB³にかけてリンパ管炎様の所見を認めたこと、また腫大したリンパ節が上葉支口から中間幹にかけて固着し剝離困難であったことから右上葉管状切除術を施行した。ND2aのリンパ節郭清を行い、気管支吻合部は有茎肋間筋弁で被覆した。

摘出標本の病理学的所見：肉眼的には胸膜表面に変化は見られなかった。断面ではS³領域に白色充実性、分葉状の腫瘍が、また#11s、#13リンパ節の著明な腫大が認められた(Fig. 3)。組織学的には腫瘍は大小の不規則な充実性胞巣からなり、胞巣中心部には壊死を広範囲に認めた。癌細胞の大部分は紡錘形で胞体に乏しく、シート状の配列を示していた。核は微細なクロマチンを有しており、核小体は目立たず、SCLCの組織像と考えられた(Fig. 4)。その一方で部分的には癌胞巣がいわゆる organoid pattern をとり、腫瘍細胞の rosette 形成と胞巣辺縁の

Fig. 5. This area shows features of LCNEC. Multiple rosette formations and palisading patterns are seen. These tumor cells are slightly larger and have more prominent cytoplasm. (H.E. stain, $\times 200$)

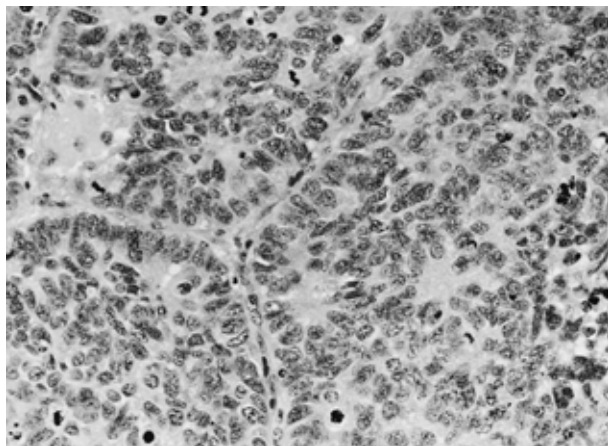
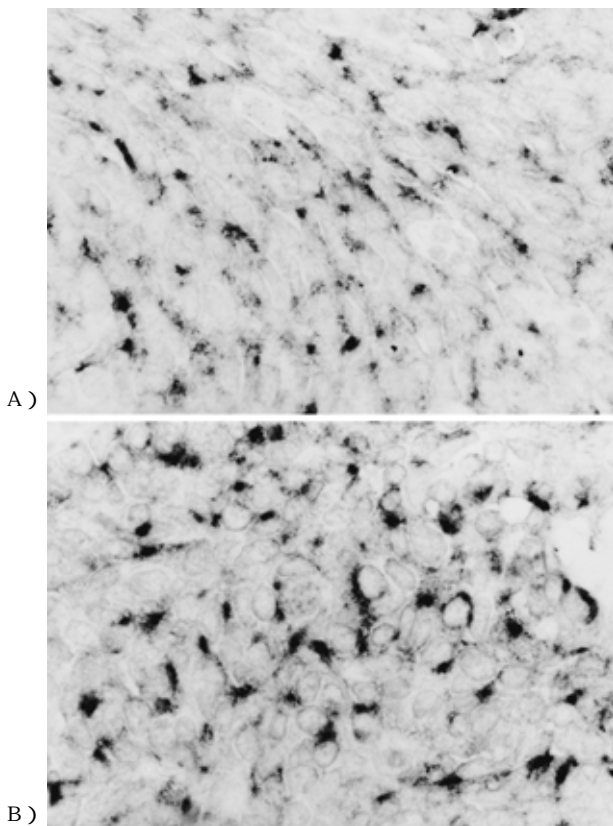
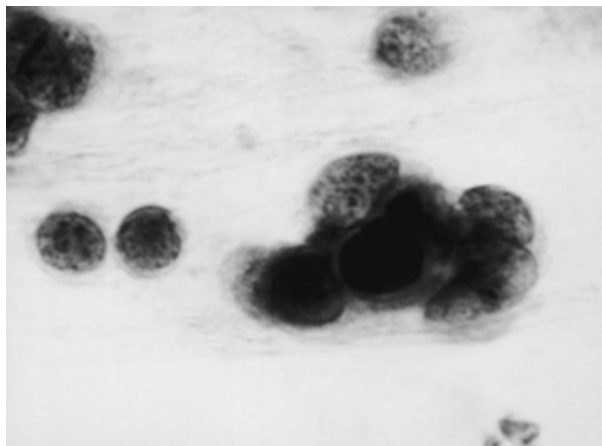


Fig. 6. All tumor's cells stained focally but intensely for chromogranin A. A) SCLC, B) LCNEC ($\times 120$)



palisading pattern を呈する像を認めた . 同部分の腫瘍細胞は主として多角形で N/C 比が比較的小さく , 核クロマチンはやや粗い顆粒状で , 目立つ核小体を有していた . また mitosis を多数認めたことから , WHO 分類における LCNEC の組織像と解釈した (Fig. 5) . 免疫組織学的には

Fig. 7. Sputum cytology shows a few atypical cells have scant cytoplasm and fine granular chromatin. Small cell lung carcinoma was suspected retrospectively. (Papanicolaou stain, $\times 400$)



いずれの組織像においても chromogranin A, synaptophysin が陽性で , 発現には差を認めなかった (Fig. 6) .

以上の所見より , LCNEC の組織像を伴う SCLC と診断した .

喀痰細胞診標本を見直すと , 術前腺癌と推定した細胞とは別に , 胞体に乏しく , クロマチンが粗顆粒状に増加した核を有する異型細胞が孤立散在性または小型クラスター状に認められ , SCLC と診断しうる細胞像であった (Fig. 7) .

患者の術後経過は良好で , 手術から 19 日目に退院となった . なお術後の補助化学療法は患者の希望もあり施行していない .

考 察

近年 TC , AC , LCNEC , SCLC という一連の肺神経内分泌腫瘍の組織型が提唱されるようになり , 1999 年の WHO の組織型分類にも大細胞癌の亜型として LCNEC が記載された . LCNEC は大細胞癌が組織上 organoid nesting , trabecular , rosette-like , palisading などの神経内分泌腫瘍への分化を示す pattern を呈し , かつ電顕上もしくは免疫組織学的に神経内分泌への分化を示す所見から診断される . 今回の症例では SCLC の組織像の一部に neuroendocrine morphology が目立ち , また個々の腫瘍細胞の核所見もクロマチンが粗顆粒状であり , 比較的核小体が目立つ LCNEC と考えられる組織像を含んでいるものであった . ただし従来であればこの部分も neuroendocrine morphology が広範囲に認められる SCLC の組織像と解釈されるところである . 本例では両組織像に明瞭な境界は認められず , 連続性に移行する像を呈していた . このことは 1999 年以前の WHO 分類で記載されていたいわゆる intermediate cell type の SCLC と , LCNEC との

鑑別が難しいことを示している。神経内分泌腫瘍として、ACとLCNEC、SCLCの鑑別については病理学的所見としてはmitotic rateが重要な基準となり、ACが5-10/10 HPFであるのに対してLCNEC、SCLCは11/10 HPF以上(平均75/10 HPF)と高率であることから比較的鑑別は容易である¹⁾。しかしSCLCとLCNECの組織学的鑑別においては胞体の形や核の大きさ、核・核小体の所見等の複数の所見から決定する必要がある。Neuroendocrine morphologyの際だったSCLCとLCNECの鑑別は必ずしも容易ではなく、曖昧さを残しているのが現状である。Travisらが40例の肺神経内分泌腫瘍(TC, AC, LCNEC, SCLC)における組織型診断の再現性について論じているが³⁾、経験豊かな5人の肺病理医間で組織型について全員の合意が得られた率は、SCLC 70%、TC 58%、AC 50%、LCNEC 40%と、LCNECの全員合意率は他の組織型に比べて低く、特にSCLC(mixed small cell/large cell type)やACとの鑑別に混同があるとしている。さらにLCNECは低分化な腺癌や扁平上皮癌などの非小細胞癌との鑑別にも注意が必要で、Jiangらは肺癌切除例の組織標本の再検討の結果、LCNECと診断した22例中18例は非小細胞癌と診断されていたと報告している⁴⁾。

LCNECにおいて腫瘍マーカーに関する報告は未だなされていない。本例では術前測定したPro GRP値とCEA値が高値を示していた。CEAに関しては切除標本で免疫染色を行ったが、いずれの組織型でも陽性で明らかな差異を認めず、組織型の鑑別とはならなかった。Pro GRP値に関しては、組織標本において90%程度はSCLCの組織型であることからSCLCを反映していると考えられた。

肺神経内分泌腫瘍における細胞診、特にLCNECにお

いてはrosetteなどのneuroendocrine featureが見出されない場合、個々の腫瘍細胞の特徴からは低分化な非小細胞癌との鑑別が困難であることは組織診と同様で、未だ一定の基準はない⁵⁾。本例の喀痰細胞診でもneuroendocrine featureを示唆する所見は認められなかった。

肺神経内分泌腫瘍における免疫組織学的、遺伝子学的解析としてKi67, p53, Rb等の発現異常の差や, 3p, 5q, 11qなどの染色体のLOH(loss of heterozygosity)の差について報告されているが⁶⁾⁻⁹⁾、SCLCとLCNECの間に明確な違いは見出されていない。

LCNECの治療についてはDreslerらが40例のLCNECでretrospectiveに検討しており¹⁰⁾、いずれの臨床病期においても術後化学療法、放射線治療は予後を改善していなかったと述べている。その他の報告もいずれもretrospectiveな検討であり¹¹⁾¹²⁾、術前診断の難しさや、頻度の低さ、組織型としての歴史の浅さなどもあって、治療における一定の見解は認められていない。予後の比較では5年生存率においてGarcia-Yusteらの報告¹²⁾ではSCLC 14%に対してLCNEC 21%、またTravisら¹³⁾はSCLC 9%に対してLCNEC 27%と報告しており、わずかにLCNECがSCLCを上回るものの有意な予後の差は認められていない。今後の症例の集積と最適な治療法の検討が望まれるところである。疾患としてSCLCとLCNECを別に分類すること自体の必要性についても病理所見のみならず、予後、化学療法に対する反応性、腫瘍マーカーとの相関、再発形式の違い、画像上の特徴など、今後検討されるべき課題であると考えられる。

謝辞：本例の病理学的診断について貴重な御助言を頂きました北里大学病理学教室亀谷徹先生、蒋世旭先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al: Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 15: 529-553, 1991.
- 2) Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al: WHO International histological classification of tumors. Histological typing of lung and pleural tumors. 3rd edition, World Health Organization, 1999.
- 3) Travis WD, Gal AA, Colby TV, et al: Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol* 29: 272-279, 1998.
- 4) Jiang SX, Kameya T, Shoji M, et al: Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. A histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 22: 526-537, 1998.
- 5) Nicholson SA, Ryan MR: A review of cytologic findings in neuroendocrine carcinomas including carcinoid tumors with histologic correlation. *Cancer* 90: 148-161, 2000.
- 6) Rusch VW, Klimstra DS, Venkatraman ES: Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. *Ann Thorac Surg* 62: 798-810, 1996.
- 7) Cagle PT, El-Naggar AK, Xu HJ, et al: Differential retinoblastoma protein expression in neuroendocrine tumors of the lung. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 150: 393-400, 1997.
- 8) Onuki N, Wistuba II, Travis WD, et al: Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. *Cancer* 85: 600-607, 1999.
- 9) Dosaka-Akita H, Cagle PT, Hiroumi H, et al: Differential retinoblastoma and p16^{INK4A} protein expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer* 88: 550-556, 2000.
- 10) Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, et al: Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 63: 180-185, 1997.
- 11) Carretta A, Ceresoli GL, Arrighi G, et al: Diagnostic and

- therapeutic management of neuroendocrine lung tumors. A clinical study of 44 cases. *Lung Cancer* 29 : 217-225, 2000.
- 12) García-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, et al : Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors : A Spanish multicenter study. *Ann Thorac Surg* 70 : 258-263, 2000.
- 13) Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al : Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with classification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 22 : 934-944, 1998.

(原稿受付 2001 年 2 月 5 日 / 採択 2001 年 5 月 10 日)

Small Cell Lung Carcinoma With Foci of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma

*Masaki Anraku^{1,2}, Yukio Tsuura¹, Seiji Igarashi¹, Haruhisa Matsuguma²,
Yukari Kamiyama³ and Kohei Yokoi²*

Divisions of Pathology¹, Thoracic Surgery², and Thoracic Diseases³, Tochigi Cancer Center

Background : Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) is a newly recognized histological concept of high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung. Although its diagnostic criteria are clearly defined, there remain some difficulties in distinguishing it from other neuroendocrine tumors and poorly differentiated non-small cell lung carcinoma.

Case : A 62-year-old woman was referred to our hospital, complaining of cough and sputum. Chest X-ray films and CT scans showed a lobular nodule in the right upper lobe of the lung. Right upper sleeve lobectomy was performed and pathologic examination of the resected specimen revealed small cell lung carcinoma (SCLC) with foci of large cell neuroendocrine carcinoma. Each area of the tumor was immunohistochemically positive for chromogranin A and synaptophysin.

Conclusion : To distinguish LCNEC from SCLC is difficult, especially when SCLC shows conspicuous neuroendocrine morphology. At present, we cannot determine whether LCNEC is a distinctive independent subtype of neuroendocrine tumor of the lung or not, until the significant clinical differences from other tumors are shown.

[JJLC 41 : 259 ~ 263, 2001]
