

## 乳癌の加療中に発症した脳転移を伴う肺大細胞神経内分泌癌の

### 1 切除例

日野直樹<sup>1</sup>・露口 勝<sup>1</sup>・中川靖士<sup>1</sup>

**要旨**—— **背景**. 肺大細胞神経内分泌癌は1999年WHO分類に採用された新たな組織型で、他の非小細胞肺癌より予後が悪いことが知られている。我々は脳転移と原発巣を切除し術後2年間無再発生存中の症例を経験したので報告する。**症例**. 45歳、女性。2001年12月に乳癌で手術した。2003年5月に右上肺野に結節を認め、乳癌の肺転移としてホルモン療法を行ったが腫瘍は次第に増大した。2004年10月に小脳転移を認めこれを摘出し、大細胞神経内分泌癌の脳転移と診断した。2005年1月に原発巣の右肺上葉切除を行い、pT4N0M1であった。術後化学療法を行い、現在再発の兆候はなく復職している。**結論**. 原発巣と脳転移をともに切除しえた肺大細胞神経内分泌癌症例を経験した。症例によっては手術することで長期生存が期待できる場合があると思われた。(肺癌. 2007;47:269-272)

**索引用語**—— 肺大細胞内分泌癌, 脳転移, 切除例

## A Resected Case of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma with Brain Metastasis, Which Occurred During Treatment of Breast Cancer

Naoki Hino<sup>1</sup>; Masaru Tsuyuguchi<sup>1</sup>; Yasushi Nakagawa<sup>1</sup>

**ABSTRACT**—— **Background**. In 1999, pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) was categorized as new histologic type by the World Health Organization (WHO) classification. It is known that the prognosis of LCNEC is worse than that of the other non-small cell lung carcinomas. We report a resected case of LCNEC with metastasis to the brain, in which the patient is alive for 2 years after the surgery with no recurrence. **Case**. A 39-year-old woman underwent an operation for breast cancer in December 2001. In May 2003 we recognized a small tumor in the right upper lung. Although hormone therapy was given since it was thought to be a hematogenous metastasis from the breast cancer, it grew gradually, and a cerebellar tumor was found in October 2004. It was removed surgically and diagnosed as a metastatic brain tumor from LCNEC. We performed right upper lobectomy for primary lesion in January 2005. The postoperative stage was IV, pT4N0M1, and chemotherapy was performed postoperatively. For 2 years since this operation, she has been alive without any recurrence and has returned to work. **Conclusion**. We encountered a rare case of LCNEC in which the primary lesion and brain metastasis were removed surgically. If appropriate choice of case is done, operation may prolong survival time. (*JJLC*. 2007;47:269-272)

**KEY WORDS**—— Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), Brain metastasis, Resected case

<sup>1</sup>徳島市民病院外科.  
別刷請求先: 日野直樹, 徳島市民病院外科, 〒770-0812 徳島県  
徳島市北常三島町2丁目34.

<sup>1</sup>Department of Surgery, Tokushima Municipal Hospital, Japan.  
Reprints: Naoki Hino, Department of Surgery, Tokushima

Municipal Hospital, 2-34 Kitajousanjimachou, Tokushima-shi,  
Tokushima 770-0812, Japan.

Received February 5, 2007; accepted March 23, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

肺大細胞神経内分泌癌 (pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)) は 1999 年 WHO 分類<sup>1</sup> に採用された新たな組織型で、本邦でも 2003 年肺癌取扱い規約に記載され、近年その臨床像や治療方針について報告がなされるようになった。早期でもその予後は悪いことが報告<sup>2</sup>され、集学的治療が求められるようになってきている。今回我々は、乳癌術後の肺転移と考え、その加療中に脳転移をきたした LCNEC の 1 例を経験した。脳転移と原発巣の切除後 2 年間無再発生存中であるが、脳転移とともに切除しえた LCNEC の報告例はなく極めて稀と思われたので報告する。

## 症 例

症例：45 歳，女性。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

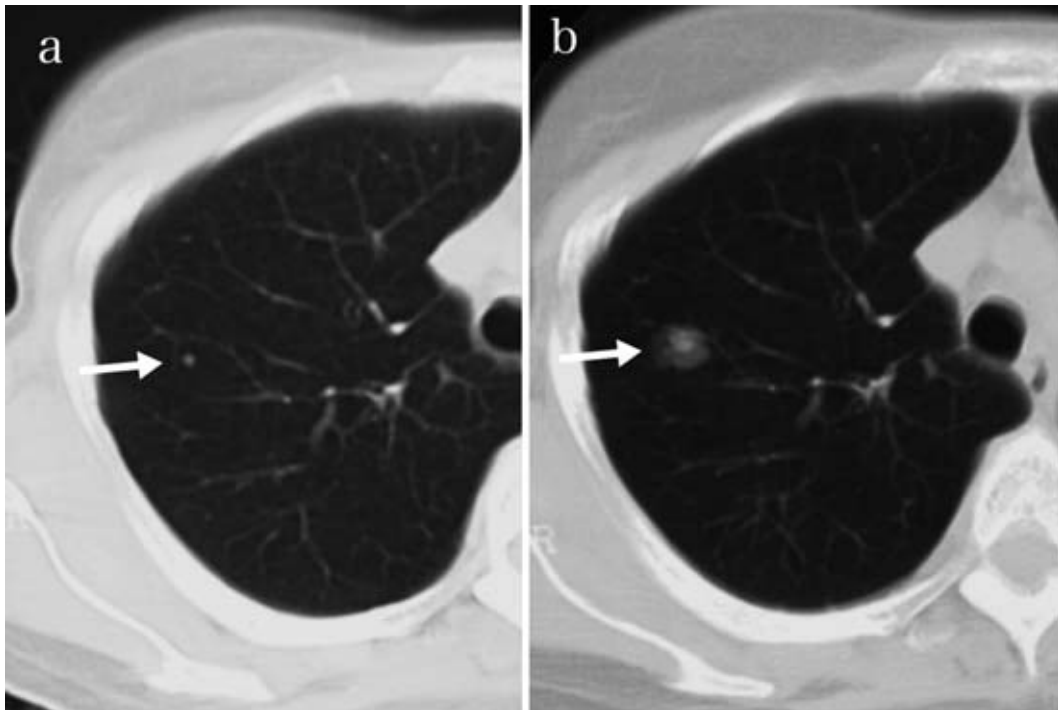
臨床経過：2001 年 (39 歳時) に右 C 領域の乳癌にて、乳腺部分切除と腋窩リンパ節郭清を行った。病理診断は invasive ductal carcinoma, scirrhous carcinoma；pT2N1M0, Stage IIB で、estrogen receptor (ER) と progesterone receptor (PgR) は陽性であった。術後に化学療法と放射線治療を行い、その後タモキシフェン (TAM)

を投与した。luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) アゴニストは患者が拒否したため用いなかった。2003 年 5 月、CT で右上肺野に結節を認めた (Figure 1a)。乳癌の肺転移と考えホルモン療法を続けたが腫瘍は次第に増大した (Figure 1b)。2004 年 10 月に頭痛と嘔吐が出現し、精査にて小脳に腫瘍を認めた (Figure 2)。

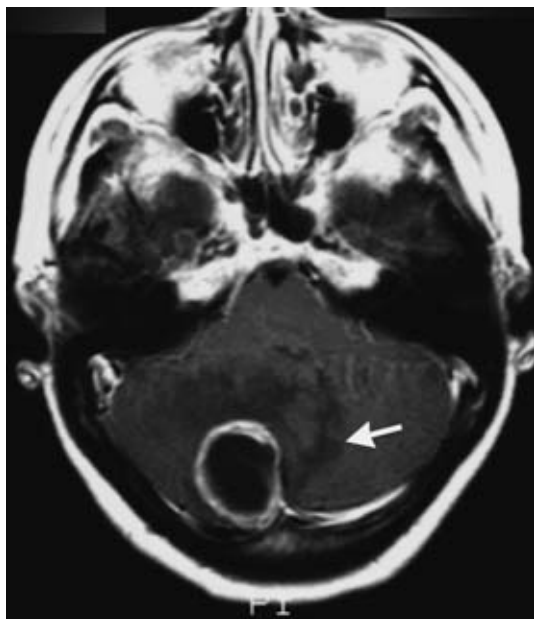
血液検査：末梢血液像、生化学検査、血液ガスに異常なく、腫瘍マーカーは CEA 0.7 ng/ml, SCC 0.8 ng/ml, ProGRP 15.4 pg/ml, NSE 6.5 ng/ml と正常であった。

乳癌の脳転移を疑い、当院脳外科にて腫瘍摘出術と術後全脳照射 (30 Gy) を施行した。

脳腫瘍病理所見：腫瘍は嚢胞状で、嚢胞壁には大型の細胞が胞巣状・索状に増殖し organoid structure と散在性の壊死を、胞巣周囲では神経内分泌形態である核の palisading を認めた (Figure 3a, 3b)。免疫染色では内分泌マーカーの synaptophysin, neural cell adhesion molecule (NCAM), chromogranin A が陽性で (Figure 4), ER, PgR はともに陰性であった。以上より large cell neuroendocrine carcinoma の脳転移と診断し、肺腫瘍が原発巣と考え 2005 年 1 月に右上葉切除 + ND2a を行った。上葉に以前より CT で認めていた 15 mm の充実性腫瘍の他に、S<sub>3</sub>にも 5 mm の腫瘍を認め、ともに脳腫瘍と同様の組織像で LCNEC と診断した。リンパ節転移はなく pT4N0M1 であった。



**Figure 1.** A thoracic CT showed a solid nodule in the right upper lobe in May 2003 (a). The tumor grew to 15 mm in diameter in October 2004 (b).



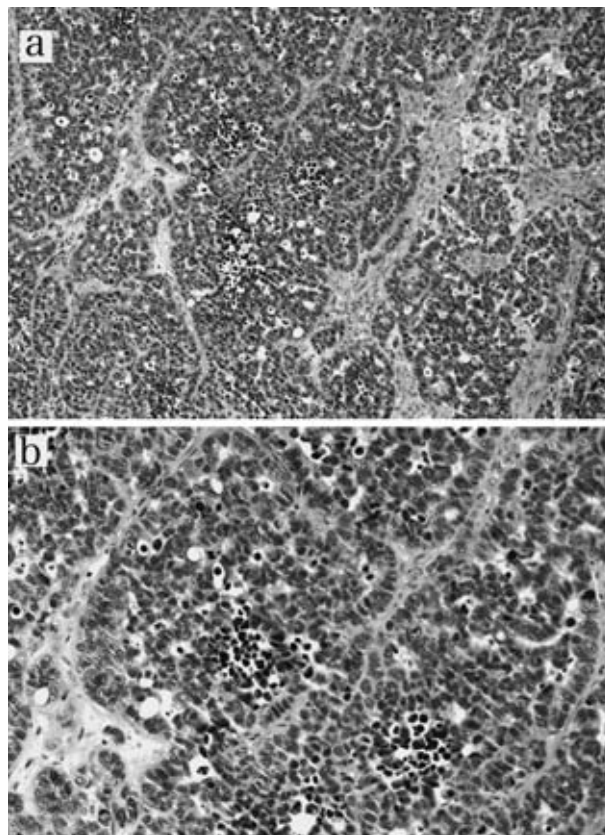
**Figure 2.** Magnetic resonance imaging of brain showed cystic tumor and surrounding edema in the cerebellum.

術後、タキソール・パラプラチンによる化学療法を行った。TAMは5年間投与したため2006年12月に終了した。2007年1月現在、再発の兆候はなく復職している。

### 考 察

本症例では、乳癌術後に発生した末梢性の円形単発性肺腫瘍を、腫瘍が小さいため生検は行わず臨床的に乳癌の肺転移と考えた。ホルモン感受性のあるno life-threatening diseaseとして、ホルモン療法を続けた<sup>3</sup>が腫瘍は次第に増大した。もし病理的に診断のついた乳癌肺転移なら化学療法への切り替えを検討するべきであるが、本症例のように診断がついていない症例では、この段階で胸腔鏡下の肺部分切除を含めた生検による確定診断が必要である。乳癌患者に発生する組織診断をすることができない小さな肺腫瘍を乳癌の転移として治療することはしばしばあるが、常に転移以外の可能性を考えて治療することが大切である。

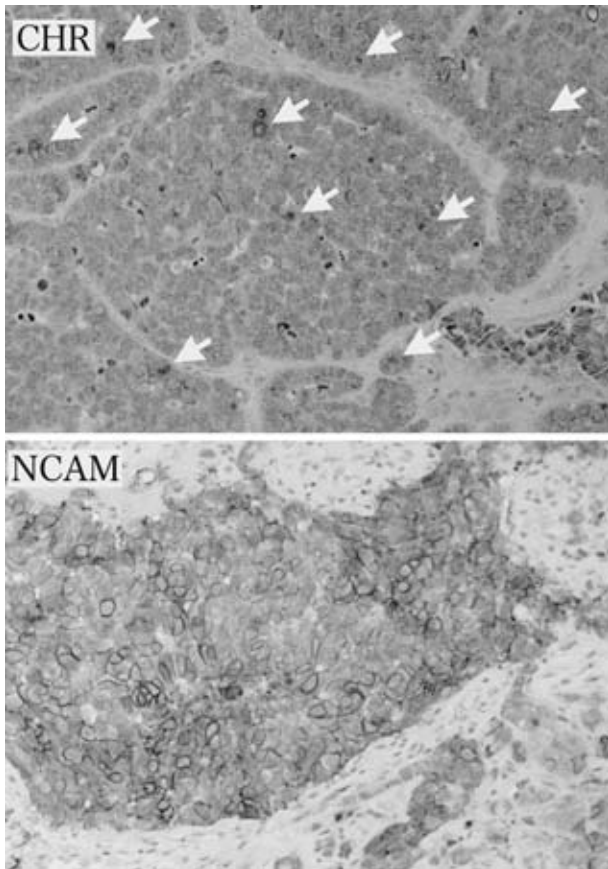
LCNECは肺小細胞癌と同様の肺神経内分泌腫瘍の高悪性度群に属する非小細胞肺癌である。病理的には神経内分泌形態を示し、非小細胞癌の形態を有すること、1種類以上の神経内分泌マーカー(synaptophysin, NCAM, chromogranin A)が免疫染色で陽性であるか、電顕で内分泌顆粒が確認されることが診断基準となる。本症例では脳腫瘍・肺腫瘍ともこれらの特徴を全て満たしていた。一方、患者は喫煙者が92%を占め88.5%が男



**Figure 3.** Microscopic findings of a resected brain specimen showed large tumor cells, nuclear palisading, organoid structure, and scattered coagulation necrosis (a: H&E stain, low power micrograph ×25, b: H&E stain, high power micrograph ×50).

性であったとの報告もあるように喫煙男性に多い。また腫瘍マーカーは40%にCEAの上昇を認めるがNSE, ProGRPなどに異常を認めないことが多い。<sup>4</sup> 自験例はこれらのどれにも当てはまらずLCNECとしては稀な症例と思われる。予後は、切除例全病期の3年生存率は47.6%, 5年生存率は40.3%, Stage Iに限っても5年生存率57.8%であり小細胞癌と同等で予後不良である。<sup>4</sup> 従って、治療は外科切除療法単独では不十分と考えられ、化学療法・放射線療法などの補助療法が必要と思われるが、全肺癌症例の1~3%程度<sup>1,5,6</sup>の稀な疾患であるため詳細な検討はなされていない。本症例では脳転移があったこともあり、我々の施設での非小細胞肺癌に対する標準治療であるパクリタキセルとカルボプラチンを術後投与した。LCNECに対する化学療法の報告は少ないが、シスプラチンを含むレジメンで小細胞癌と同等の63.2%の奏効率も報告<sup>7</sup>されており、化学療法の効果が期待できる可能性がある。

脳転移を伴ったLCNECの切除報告は今回我々の検索



**Figure 4.** Immunohistochemically, tumor cells were positive for chromogranin A (CHR) and neural cell adhesion molecule (NCAM).

しえた範囲ではなかったが、遠隔転移の切除例としては、術後副腎転移の切除例<sup>8</sup>があり1年生存中であった。脳転移を伴う非小細胞肺癌の切除症例の検討では、予後因子として胸腔内リンパ節転移の有無<sup>9</sup>あるいは組織型が報告<sup>10</sup>されている。その5年生存率は20%前後<sup>11</sup>と予後不良であるが、症例を選べば外科的切除も選択肢となりうると思われる。脳転移で発見された非小細胞肺癌に対してもに切除した自験例14例の検討<sup>12</sup>では、最長生存例は45ヵ月（他病死）で、現在4例（内3例は無再発）が生存中で、最長は36ヵ月であった。他に転移がなく局所がT1かN0であった症例は、そうでない例より有意に生存期間が長かった。今回の症例はこの報告に含まれて

いるが、胸腔内リンパ節転移はなく長期生存が見込めるかもしれない。今回我々は原発巣と脳転移とともに切除しえた肺大細胞神経内分泌癌症例を経験した。症例によっては手術と化学療法で長期生存が期待できる場合があると思われた。

#### REFERENCES

1. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. *World Health Organization International Histological Classification of Tumors*. Berlin: Springer; 1999:7-12.
2. 松野吉宏, 浅村尚生, 永井完治. 肺神経内分泌腫瘍の臨床病理. *肺癌*. 2006;46:101-109.
3. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998;339:974-984.
4. 浅村尚生, 永井完治, 亀谷 徹, 他. 神経内分泌学的な特性をもった肺癌の病態の把握と手術適応に関する研究. 国立がんセンター, 編集. 平成12年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告集. 2000:426-428.
5. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:285-292.
6. 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*. 1991;15:529-553.
7. Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 2005;49:217-223.
8. 松岡隆久, 森景則保, 久我貴之, 他. 副腎転移を認めた肺大細胞癌の1例. *胸部外科*. 2005;58:499-503.
9. Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:548-553.
10. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest*. 2001;119:1469-1475.
11. Furak J, Trojan I, Szoke T, et al. Lung cancer and its operable brain metastasis: survival rate and staging problems. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:241-247.
12. 日野直樹, 露口 勝, 中川靖士. 脳転移で発症し、脳転移巣切除後に肺原発巣を切除し得た肺癌症例の検討. *日本呼吸器外科学会雑誌*. 2006;20:975.