

大細胞神経内分泌癌の成分と他の組織型の成分が混在した 原発性肺癌切除例の検討

前田 亮¹・磯和理貴¹・河崎雄司²・
徳安宏和²・唐下泰一²

要旨—— **目的.** 大細胞神経内分泌癌は臨床病理学的に新たに確立されたまれな腫瘍であるが、その組織像は均一でないことがある。この研究の目的は、当院で経験した大細胞神経内分泌癌の成分を含んだ混合型大細胞神経内分泌癌もしくは混合型小細胞癌の臨床病理学的特徴を解明することである。 **対象.** 2003年4月から2008年3月までの間に、大細胞神経内分泌癌の成分を含んだ混合型大細胞神経内分泌癌もしくは混合型小細胞癌と診断された4例を対象とした。 **結果.** 性別は全例男性であり、年齢は65~85歳で平均76.8歳であった。術前のpositron emission tomography (PET) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) 検査では全例腫瘍に高度な集積が認められた。術式は区域切除が1例、肺葉切除が3例で、病理病期はI期2例、II期1例、III期1例であった。大細胞神経内分泌癌の成分に混在していた成分は、腺癌1例、扁平上皮癌1例、小細胞癌2例であった。1例に術後10ヶ月目に再発が認められた。 **結論.** 大細胞神経内分泌癌の成分と他の組織型の成分が混在した混合型の予後については、言及できなかった。しかし、全例術前のFDG-PET検査で腫瘍に高度な集積が認められており、high-gradeな腫瘍であることが予想された。今後症例の蓄積によって混合型の適切な治療や予後の解明が待たれる。(肺癌, 2008;48:693-699)

索引用語—— 肺癌, 混合型大細胞神経内分泌癌, 混合型小細胞癌

Primary Lung Carcinoma with a Component of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma (LCNEC)

Ryo Maeda¹; Noritaka Isowa¹; Yuji Kawasaki²;
Hirokazu Tokuyasu²; Hirokazu Touge²

ABSTRACT—— **Objective.** Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) is an uncommon tumor of the lung that is a newly recognized clinicopathologic entity. A small percentage of LCNEC is histologically heterogeneous. The aim of this study is to elucidate the clinicopathologic characteristics of lung carcinoma with a component of LCNEC. **Study Design.** We retrospectively reviewed 4 cases diagnosed as combined LCNEC or combined small cell carcinoma (SCC) with a component of LCNEC between April 2003 and March 2008. **Results.** The age of the patients ranged from 65 to 85 years (mean 76.8 years), all were male and had been smokers. In all cases, preoperative positron emission tomography (PET) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) revealed high FDG accumulation in the lesions. The surgical modalities were segmentectomy in 1 case, and lobectomy in 3 cases. Two cases were classified as stage I, 1 stage II and 1 stage III. The components with LCNEC were squamous cell carcinoma in 1 case, adenocarcinoma in 1 case and small cell carcinoma in 2 cases. One case had recurrence 10 months after surgery. **Conclusion.** We could not clarify the prognosis of lung carcinoma with a component of LCNEC in this study. But since preoperative FDG-PET revealed

松江赤十字病院 ¹呼吸器外科, ²呼吸器内科.
別刷請求先: 前田 亮, 松江赤十字病院呼吸器外科, 〒690-8506
島根県松江市母衣町 200 (e-mail: ryomaedamatsue@yahoo.co.jp).

¹Division of Thoracic Surgery, ²Division of Respiratory Medicine, Matsue Red Cross Hospital, Japan.

Reprints: Ryo Maeda, Division of Thoracic Surgery, Matsue Red Cross Hospital, 200 Horomachi, Matsue-shi, Shimane 690-8506, Japan (e-mail: ryomaedamatsue@yahoo.co.jp).

Received June 4, 2008; accepted August 18, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

high FDG accumulation at the lesions in all cases, lung carcinoma with a component of LCNEC is considered to be a high-grade malignant tumor of the lung. We need further experience of such cases to elucidate optimal therapy and prognosis of this tumor of the lung. (*JJLC*. 2008;48:693-699)

KEY WORDS — Lung cancer, Combined large cell neuroendocrine carcinoma, Combined small cell carcinoma

はじめに

大細胞神経内分泌癌は1991年 Travis ら¹によって提唱された疾患概念で、1999年改訂のWHO分類²から大細胞癌の一亜型として組み入れられている。非定型カルチノイドと小細胞肺癌の中間の悪性度を有し、肺癌切除例中の2~3%を占めるといわれている。³近年、同疾患の報告例が増加しており、^{4,6} その臨床像、治療方針が確

立されつつあるが、大細胞神経内分泌癌の成分と他の組織型の成分が混在していることはまれであり、その報告例は少ない。⁷⁻⁹ 肺癌取扱い規約改訂第6版¹⁰では、腺癌、扁平上皮癌、巨細胞癌あるいは紡錘細胞癌が混在する大細胞神経内分泌癌は混合型大細胞神経内分泌癌に、小細胞癌の成分が混在する場合は混合型小細胞癌に分類されており、「将来の研究によって混合型の生物学的態度がより十分に解明されるまでは、このような腫瘍を混合型と

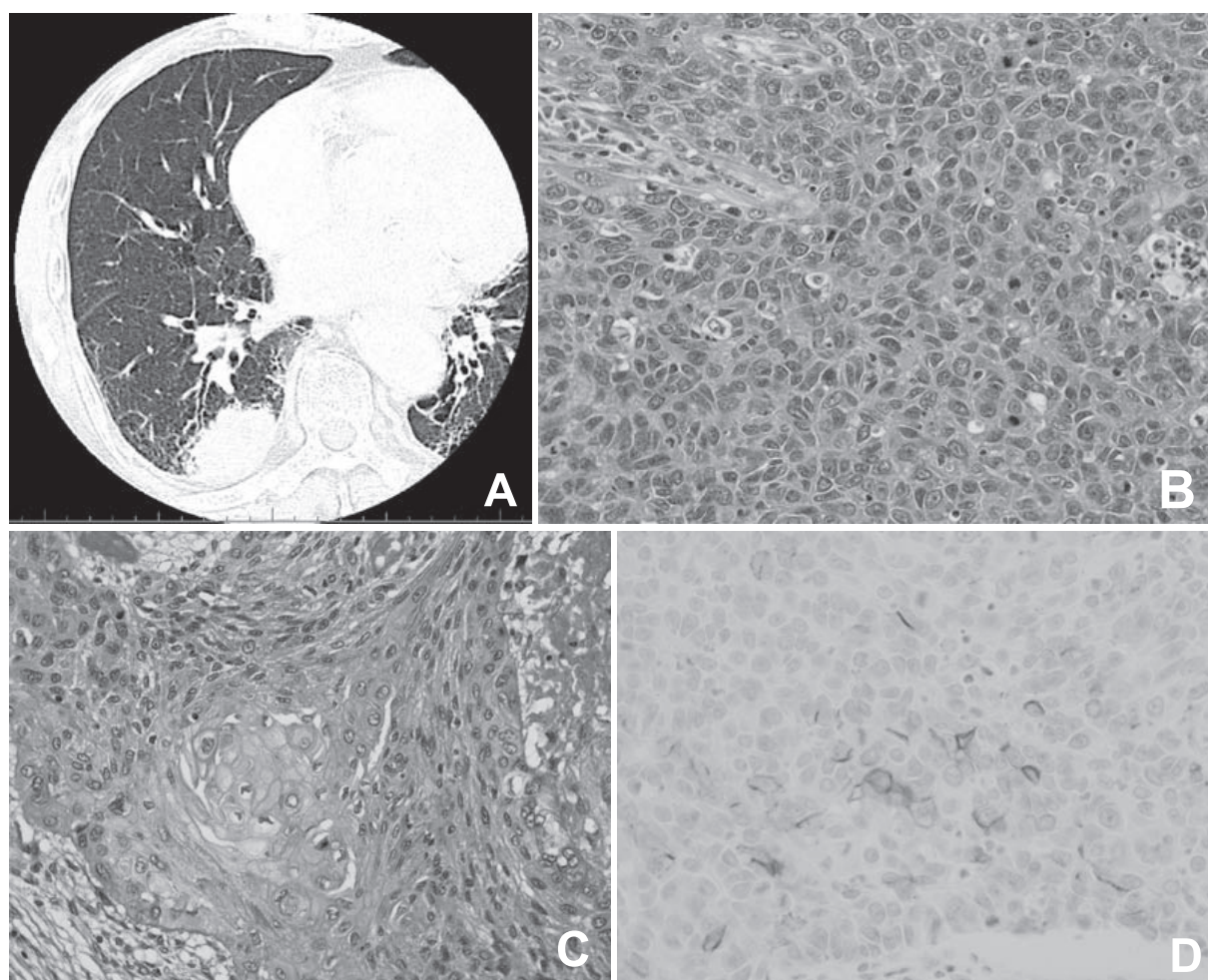


Figure 1. (A) CT reveals a mass measuring 3.5 cm in diameter in the right lower lobe, which has rapidly grown for 2 months. (B) Hematoxylin and eosin stain shows tumor cells are large with abundant and finely granular cytoplasm and rosette-like structures ($\times 400$). (C) Hematoxylin and eosin stain shows squamous carcinomatous cells are partially seen ($\times 400$). (D) Immunohistochemical stain shows that only the component of the large cell neuroendocrine carcinoma is positive for CD56 ($\times 400$).

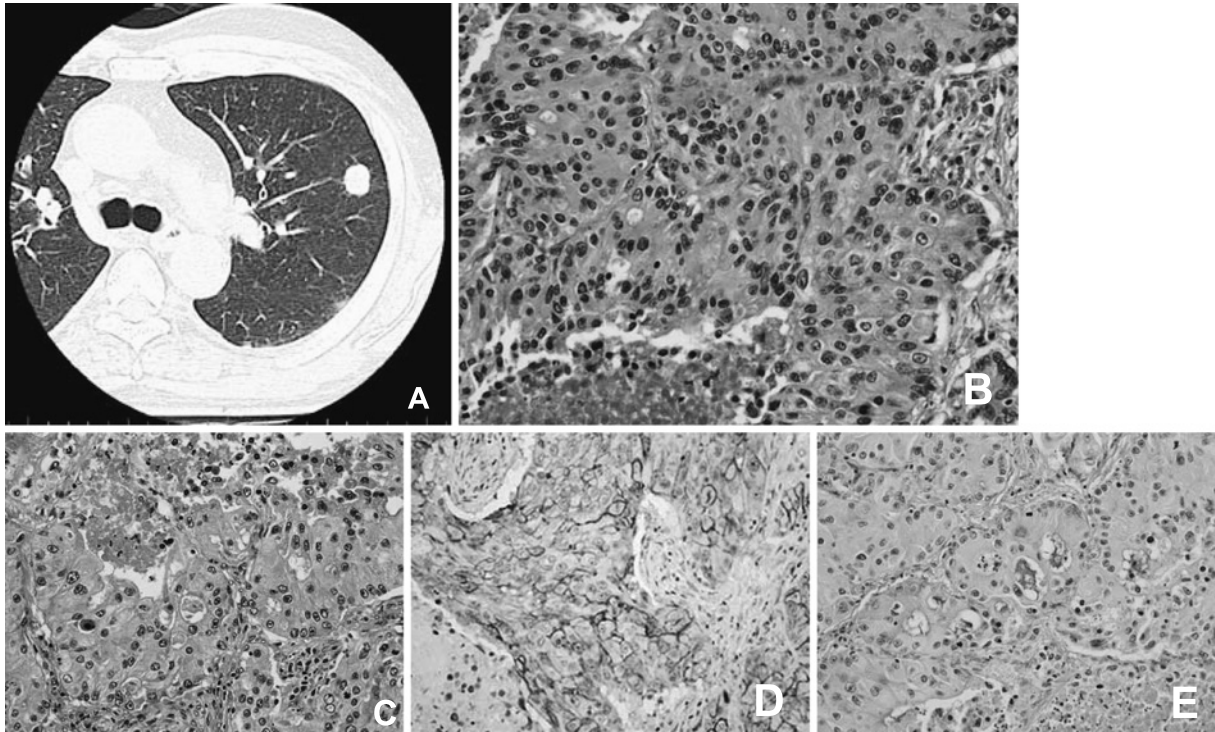


Figure 2. (A) CT reveals a mass measuring 1.5 cm in diameter in the left upper lobe. (B) Hematoxylin and eosin stain shows tumor cells are large with easily discernible nucleoli in some cells and rosette-like structures ($\times 400$). (C) Hematoxylin and eosin stain shows adenocarcinomatous cells with mucin are seen ($\times 400$). (D) Immunohistochemical stain shows that only the component of the large cell neuroendocrine carcinoma is positive for CD56 ($\times 400$). (E) Immunohistochemical stain shows that adenocarcinomatous cells with mucin are positive for Alsin blue ($\times 400$).

しておく。」と解説されているものの、混合型の生物学的特性はまだまだ十分には解明されていない。そこでわれわれは、大細胞神経内分泌癌の成分と他の組織型の成分が混在した混合型の臨床像を解明するために、当院で経験した手術症例を検討したので報告する。

対象と方法

対象は2003年4月から2008年3月までの5年間に当院で施行された肺癌手術194例中、大細胞神経内分泌成分を含んだ混合型大細胞神経内分泌癌もしくは混合型小細胞癌と診断された4例(2.1%)である。

年齢、性別、術式、病理所見、病理病期、術後補助療法、術後経過などについて検討した。組織分類、病期分類は肺癌取扱い規約改訂第6版¹⁰に準じたが、混合型と診断する明確な定義が曖昧であり、当院では便宜上、混在する大細胞神経内分泌癌の成分と他の組織型の成分がそれぞれ腫瘍全体の10%以上に認められる場合を混合型と定義した。

結果

患者背景は、4例全例男性で、年齢は65～85歳で平均

76.8歳であった。全例喫煙歴が認められた。術前に症状が認められた症例はなかった。術前腫瘍マーカーはcarcinoembryonic antigen (CEA) (正常値5.0 ng/ml以下)、cytokeratin fragment (CYFRA) 21 (正常値3.5 ng/ml以下)、pro-gastrin-releasing peptide (Pro-GRP) が測定されていたが、4例全例にCEAの上昇が認められ、1例にCEAの上昇に加えCYFRAの上昇が認められた。部位は右上葉、右中葉、右下葉、左上葉がそれぞれ1例であった(Figure 1～4)。術前画像上、増大傾向が認められた症例は2例あり、症例1は2ヶ月間に腫瘍径が2.0 cmから3.5 cmと急速に増大していた。術前のpositron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) 検査では全例腫瘍に高度な集積が認められた。術式は、区域切除+第1b群までのリンパ節郭清が1例、肺葉切除+ND2aリンパ節郭清が3例であった。腫瘍径は15～40 mmで平均26 mmであった。混在していた組織型は扁平上皮癌1例、腺癌1例、小細胞癌2例で、腫瘍における比率はそれぞれ30%、50%、30%、50%であった(Figure 1～4)。病理病期はIA期1例、IB期1例、IIB期1例、IIIA期1例であった。全例術後合併症は認められなかった。術後補助療法を施行したのは3例で、症例

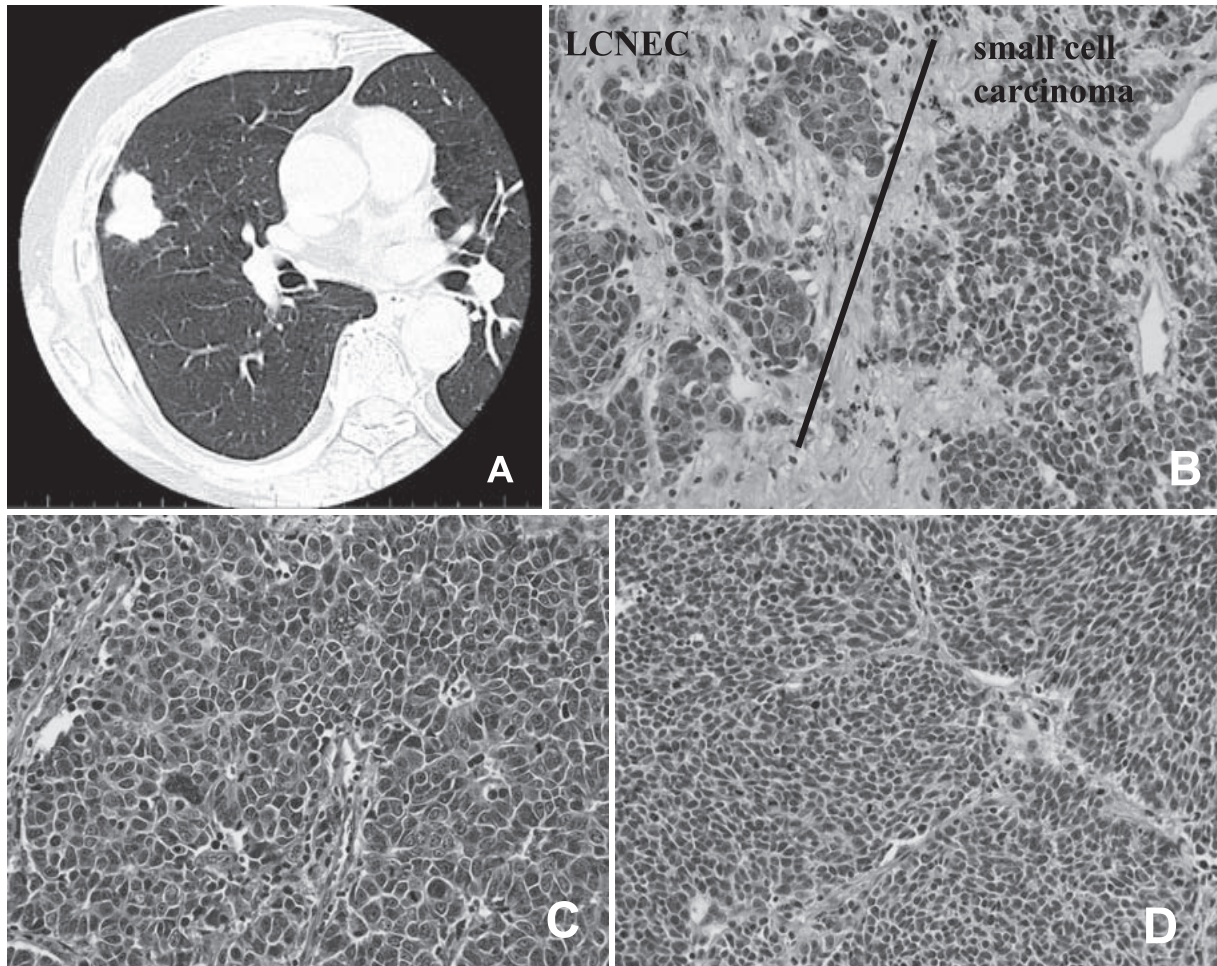


Figure 3. (A) CT reveals a mass measuring 3.5 cm in diameter in the right middle lobe. (B) Hematoxylin and eosin stain shows large cell neuroendocrine carcinoma with a component of small cell carcinoma ($\times 400$). (C) Hematoxylin and eosin stain shows tumor cells are large with discernible nucleoli in some cells ($\times 400$). (D) Hematoxylin and eosin stain shows tumor cells are small and hyperchromatic cells; almost no visible cytoplasm and inconspicuous nucleoli ($\times 400$).

1 が tegafur, uracil (UFT) (300 mg/day) の内服, 症例 2 が gemcitabine (GEM) (1000 mg/m²: day 1, 8) + vinorelbine (VNR) (25 mg/m²: day 1, 8) 4 コース, 症例 3 が carboplatin (CBDCA) (AUC = 5: day 1) + irinotecan (CPT-11) (60 mg/m²: day 1, 8, 15) 1 コースであった。症例 3 は grade 4 の好中球減少が遷延したため, 化学療法は 1 コースで中止された。症例 4 は 85 歳と超高齢であり, また患者が希望しなかったため, 術後補助療法は施行されなかった。術後観察期間は, 12~25 ヶ月であり, IIIA 期であった 1 例に術後 10 ヶ月目に再発が認められ, 残りの 3 例は無再発生存中である (Table 1)。

考 察

大細胞神経内分泌癌は 1991 年に Travis ら¹ によって提唱され, 1999 年の WHO 分類² で大細胞癌の一亜型と

して組み入れられた神経内分泌腫瘍である。生物学的特性は, 従来の非定型カルチノイドと小細胞癌との中間とされ, これらは神経内分泌腫瘍として一連のスペクトラムをなすとされている。³ 病理組織学的特徴としては, ① 類器官構造, 索状, ロゼット様, 柵状配列など, 神経内分泌分化が認められる, ② 腫瘍細胞は大きく, 中等量から豊かな細胞質を有する, ③ 核小体はしばしば認められ, ときに目立つ, ④ 多数の核分裂像 (高倍視野中 10 個以上) が認められる, ⑤ 壊死が認められる, ⑥ 免疫組織学的または電顕的に神経内分泌腫瘍の性質を有する, などがあげられる。¹⁰ 自験例では, 4 例とも大細胞神経内分泌癌の成分を有する部位でこれらの特徴がすべて備えられていた。

浅村³ の報告では, 大細胞神経内分泌癌は, 原発性肺癌切除例 2790 例中 87 例 (3.1%) に認められ, 平均年齢 68

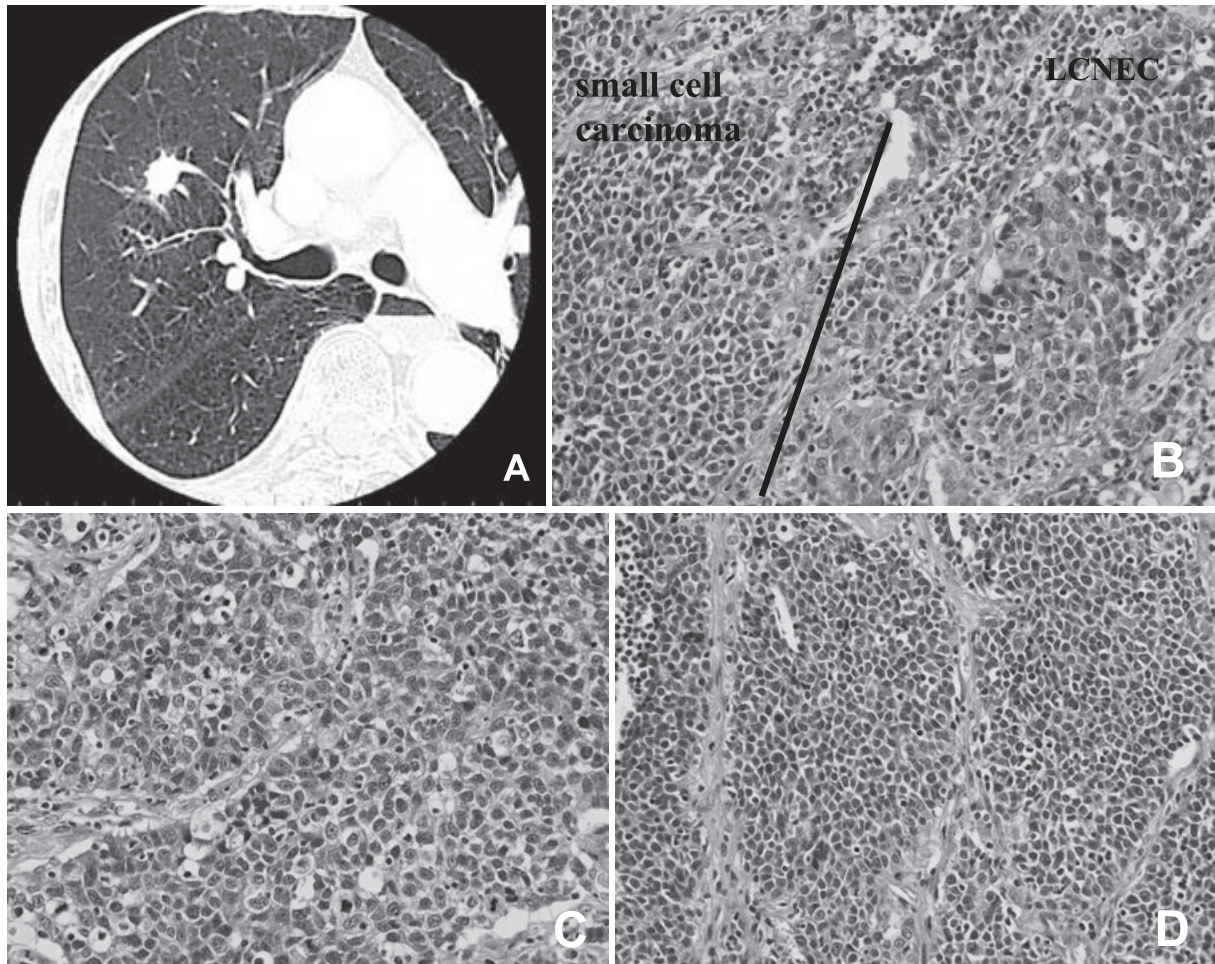


Figure 4. (A) CT reveals a mass measuring 1.5 cm in diameter in the right upper lobe. (B) Hematoxylin and eosin stain shows large cell neuroendocrine carcinoma with a component of small cell carcinoma ($\times 400$). (C) Hematoxylin and eosin stain shows tumor cells are large; easily discernible nucleoli in some cells ($\times 400$). (D) Hematoxylin and eosin stain shows tumor cells are small and hyperchromatic cells; almost no visible cytoplasm and inconspicuous nucleoli ($\times 400$).

歳(37~82歳), 男性が88.5%で喫煙歴が92%の症例で認められた。病理病期の内訳はIA期20例, IB期21例, IIA期3例, IIB期10例, IIIA期17例, IIIB期13例, IV期3例であった。臨床的特徴として極めて悪性度の高い予後不良な腫瘍であること, 再発例においては術後比較的早期に再発し, 再発後の進行も速いことがあげられている。Takeiら⁴も, 特にI期の症例の予後が, 他の非小細胞肺癌と比較して5年生存率が39%と有意に不良であったことを報告している。

肺癌取扱い規約改訂第6版¹⁰では, 腺癌, 扁平上皮癌, 巨細胞癌あるいは紡錘細胞癌が混在する大細胞神経内分泌癌は混合型大細胞神経内分泌癌に分類され, また小細胞癌の成分が混在する場合は, 混合型小細胞癌に分類されている。症例1~2は, 神経内分泌大細胞癌の成分に, それぞれ扁平上皮癌, 腺癌の成分が認められたため混合

型大細胞神経内分泌癌に, 症例3~4は混在していた成分が小細胞癌であったため, 混合型小細胞癌に分類された。前述のように, 混合型と診断する明確な定義がまだ曖昧であるため, われわれは, 肺癌取扱い規約改訂第6版¹⁰の腺扁平上皮癌や多形癌での定義(混在する成分が腫瘍全体の10%以上に認められること)に準じて, 混在する大細胞神経内分泌癌の成分と他の組織型の成分がそれぞれ腫瘍全体の10%以上に認められる場合を混合型と定義した。

小林ら⁷は, 自身の報告に過去の報告例を加えて, 混合型大細胞神経内分泌癌7例の検討を行っているが, それによると, 年齢は50~80歳で, 男性が5例で, 7例全例喫煙者であった。記述のあった症例では4例中2例で術前CEAの上昇が認められた。混在する組織型は, 腺癌2例, 扁平上皮癌2例, 扁平上皮癌と小細胞癌2例, 紡錘

Table 1. Clinical Findings of Patients with Lung Carcinoma with a Component of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma (LCNEC)

Age/ Gender	Brinkmann index	Positive tumor marker	Location	SUV max	Surgical modality	Size (mm)	Stage	Component combined with LCNEC (the rate of the tumor population)	Positive immunohis- tochemical stains for LCNEC component	Postoperative adjuvant therapy	Recurrence	Outcome
1 75/male	500	CEA (7.7 ng/ml)	right, lower lobe	20	lobectomy	40	T2N0M0 (stage IB)	squamous cell carcinoma (30%)	CD56, synaptophysin	UFT	none	25 months alive
2 65/male	900	CEA (8.2 ng/ml)	left, upper lobe	12.21	lobectomy	15	T1N2M0 (stage IIIA)	adenocarcinoma (50%)	CD56, synaptophysin	GEM+VNR 4 courses	supraclavicular and mediastinal lymph nodes	13 months alive
3 82/male	1000	CEA (5.2 ng/ml)	right, middle lobe	12.41	lobectomy	34	T2N1M0 (stage IIB)	small cell carcinoma (30%)	CD56, synaptophysin, chro- mogranin A	CBDCA+CPT-11 1 course	none	12 months alive
4 85/male	550	CEA (6.5 ng/ml) CYFRA (5.1 ng/ml)	right, upper lobe	9.06	segmentect- omy	15	T1N0M0 (stage IA)	small cell carcinoma (50%)	CD56, synaptophysin	none	none	13 months alive

SUV max, maximum standard uptake value; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; CEA, carcinoembryonic antigen; CYFRA, cytokeratin fragment 21; UFT, tegafur, uracil; GEM, gemcitabine; VNR, vinorelbine; CBDCA, carboplatin; CPT-11, Irinotecan.

細胞癌 1 例であった。予後は 7 例中 5 例に再発が認められ、その内 4 例で術後 1 年以内に死亡していると報告している。自験例でも 4 例全例に CEA の上昇が認められ、全例喫煙歴が認められた。

Ruffini ら⁸ は、腫瘍の成分が混在する場合は単一の成分からなる腫瘍よりも予後が不良であると述べているが、他の組織型の成分を含んだ混合型が純粋な大細胞神経内分泌癌よりも予後が不良であるかどうかは、自験例では経過観察期間が短く、また混合型の報告例自体が少ないため言及できない。しかし、自験例では 4 例とも術前の FDG-PET 検査で腫瘍に高度な集積が認められており、また症例 1 では腫瘍の doubling time が 33 日であり、high-grade な腫瘍であることが予想された。

治療に関しては、Iyoda ら⁶ は大細胞神経内分泌癌の生物学的特性は小細胞癌に類似しており、手術単独での予後の不良さから、たとえ早期であっても術後補助療法を行うことを推奨している。混合型である自験例でも IA 期であった症例 4 を含めて全例に白金製剤をベースとした術後補助化学療法を当初は考慮した。症例 1 は患者の希望により UFT の内服となったが、術後 25 ヶ月現在、再発は認められていない。症例 2 は心筋梗塞の既往があり、術前左室駆出率が 35% と低心機能であったため、輸液負荷を必要とする白金製剤は使用せず、GEM+VNR を 4 コース施行したが、術後 10 ヶ月目に両鎖骨上窩リンパ節に再発が認められ現在放射線治療中である。症例 3 は、混在していた組織型が小細胞癌であったため、小細胞肺癌に準じて CBDCA+CPT-11 で術後補助化学療法を開始したが、副作用により 1 コースで断念した。症例 4 は超高齢であり、また患者が希望しなかったため、術後補助療法は施行されなかった。症例 3~4 はともに術後 1 年経過するが再発は認められていない。現段階では大細胞神経内分泌癌の成分に混在する成分が小細胞癌の場合は、小細胞癌に準じた術後補助化学療法を行い、さらに混在する成分が小細胞癌以外の場合も、たとえ早期であっても大細胞神経内分泌癌に準じて術後補助化学療法を考慮するのが妥当であると考えられる。症例 1 のように早期の場合は UFT 内服という選択枝も考えられるが、やはり白金製剤をベースにした化学療法をまず考慮すべきであると思われる。今後症例の蓄積によって、大細胞神経内分泌癌の成分と他の組織型の腫瘍成分が混在する混合型の予後や治療法についての解明が待たれるところである。

結 語

大細胞神経内分泌癌の成分と他の組織型の成分が混在した原発性肺癌の 4 切除例を検討した。予後については、経過観察期間が短く言及できなかったが、全例術前の

FDG-PET 検査で腫瘍に高度な集積が認められており、high-grade な腫瘍であることが予想された。今後症例の蓄積によって混合型の病態の解明が待たれる。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理組織診断をして頂きました当院病理部、三浦弘資先生、大沼秀行先生に深謝致します。

REFERENCES

1. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, 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.
2. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumors.* World Health Organization. 3rd ed. Berlin: Springer; 1999:40-41.
3. 浅村尚生. 神経内分泌学的な特性をもった肺がんの病態の把握と手術適応に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集. 2000:426-430.
4. Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:285-292.
5. 田中壽一, 井内敬二, 松村晃秀, 桂 浩, 大森謙一, 大倉英司, 他. 肺大細胞神経内分泌癌切除例の検討. 日呼外会誌. 2002;16:12-17.
6. Iyoda A, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:702-707.
7. 小林成行, 木下茂喜, 土肥俊之. 腺癌を伴った肺原発 combined large cell neuroendocrine carcinoma の 1 例. 日呼外会誌. 2005;19:656-660.
8. Ruffini E, Rena O, Oliaro A, Filosso PL, Bongiovanni M, Arslanian A, et al. Lung tumors with mixed histologic pattern. Clinico-pathologic characteristics and prognostic significance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:701-707.
9. Chetty R. Combined large cell neuroendocrine, small cell and squamous carcinomas of the lung with rhabdoid cells. *Pathology.* 2000;32:209-212.
10. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改訂第 6 版. 東京: 金原出版; 2003.