

## CASE REPORT

### 神経内分泌形質を有する腺癌を混在した肺混合型小細胞癌の1例

林 諭史<sup>1</sup>・北田正博<sup>1</sup>・小沢恵介<sup>1</sup>・  
佐藤一博<sup>1</sup>・徳差良彦<sup>2</sup>・三代川齊之<sup>2</sup>

#### Combined Small Cell Lung Carcinoma and Adenocarcinoma with a Neuroendocrine Phenotype

Satoshi Hayashi<sup>1</sup>; Masahiro Kitada<sup>1</sup>; Keisuke Ozawa<sup>1</sup>;  
Kazuhiro Sato<sup>1</sup>; Yoshihiko Tokusashi<sup>2</sup>; Nariyuki Miyokawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, Asahikawa Medical College, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** We report a rare case of combined small cell carcinoma of the lung (CSCLC), what has been histologically classified as the only variant of small cell carcinoma of the lung (SCLC). **Case.** A 64-year-old man had a tumor 22 mm in diameter, located in the right lower lobe. The tumor was suspected to be poorly differentiated adenocarcinoma on intraoperative diagnosis. Because of firm adhesion around the pulmonary artery, we performed right middle and lower lobectomy and mediastinal lymph node dissection. This case was finally diagnosed as CSCLC. It contained an adenocarcinoma component that was positive for neuroendocrine markers. **Conclusion.** Since patients with CSCLC are considered to have poor outcome, and careful follow-up is necessary.

(JJLC. 2009;49:268-272)

**KEY WORDS** — Combined small cell carcinoma, Lung, Neuroendocrine marker

Reprints: Satoshi Hayashi, Department of Surgery, Asahikawa Medical College, 2-1-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-8510, Japan.

Received October 10, 2008; accepted December 17, 2008.

**要旨** — **背景.** 肺小細胞癌の唯一の亜型である稀な混合型小細胞癌の1切除例を経験したため報告する. **症例.** 64歳, 男性. 右肺下葉に22 mm大の結節影を認め, 術中迅速組織診で低分化型腺癌と診断された. 肺動脈周囲の癒着が強く, 右肺中下葉切除, 縦隔リンパ節郭清を施行した. 摘出標本の病理組織学的所見により, 肺混合

型小細胞癌と診断された. 非小細胞癌成分として神経内分泌マーカーが陽性の腺癌を含んでいた. 術後50病日で癌性胸水を認め, 現在化学療法中である. **結論.** 本組織型は予後不良と考えられ, 慎重な経過観察が必要である. **索引用語** — 混合型小細胞癌, 肺, 神経内分泌マーカー

#### はじめに

肺混合型小細胞癌 (Combined small cell lung carcinoma; CSCLC) は WHO 分類上, 小細胞癌 (Small cell lung carcinoma; SCLC) の唯一の亜型として記載されている.<sup>1</sup> CSCLC は, SCLC に加え, 非小細胞癌 (Non-small cell lung carcinoma; NSCLC) の成分を含む癌で, 合併する組織型は腺癌, 扁平上皮癌, 大細胞癌が多いと記載さ

れている.<sup>2</sup>

我々は, 術中迅速組織診で低分化型腺癌と診断し, 右肺中下葉切除, 縦隔リンパ節郭清を施行し, 術後に CSCLC と診断した1例を経験した. 本症例は NSCLC 成分として腺癌を含み, 免疫染色上腺癌にも神経内分泌マーカーが陽性となった. 同様の報告は稀で, 文献的考察を加え報告する.

旭川医科大学<sup>1</sup>外科, <sup>2</sup>病理部.

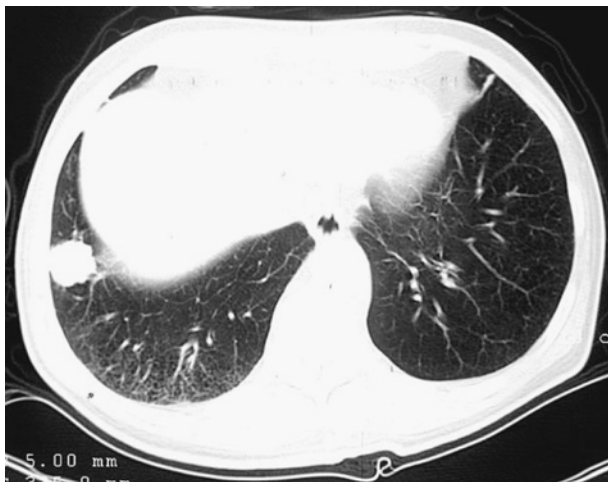
別刷請求先: 林 諭史, 旭川医科大学外科, 〒078-8510 北海道

旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号.

受付日: 2008年10月10日, 採択日: 2008年12月17日.



**Figure 1.** Chest X-ray showing tumor shadow at the right lower lung field.



**Figure 2.** Chest CT showing the right lung tumor (22 mm in diameter) with notching and spicula formation.

## 症 例

症例：64 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

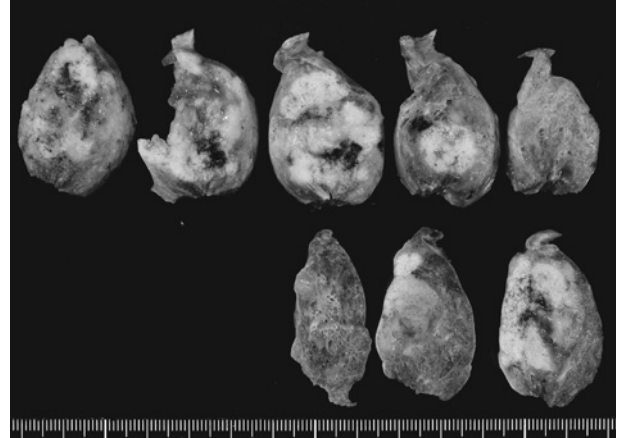
既往歴：特記すべきことなし。

嗜好歴：喫煙 20 本/日，44 年間。Brinkmann Index 880。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：手術 1 ヶ月前，検診の胸部単純 X 線写真で右下肺野の異常影を指摘され，悪性腫瘍が疑われたため当科紹介となった。

入院時現症：身長 162 cm，体重 60 kg。血圧 140/95



**Figure 3.** Macroscopic appearance of the resected tumor. The tumor is solid and white.

mmHg。脈拍は 60 回/分，整。胸部聴診上，心音，呼吸音に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血算，生化学検査では異常を認めなかった。腫瘍マーカーは，CEA 1.9 ng/ml，CYFRA 1.6 ng/ml，ProGRP 24.4 pg/ml，ICTP 3.2 ng/ml と基準値内であった。呼吸機能検査では，%肺活量 118.7%，1 秒率 59.5%，1 秒量 2390 ml と閉塞性換気障害を認めた。

胸部単純 X 線写真：右下肺野に径 2 cm 大の，Notch のある結節影を認めた（Figure 1）。

胸部 CT 写真：右肺 S<sup>8</sup> 末梢に径 22 mm 大，辺縁に Notch と Spicula を伴う内部濃度均一な結節影を認めた。また，肺気腫を認めた（Figure 2）。

気管支鏡検査：右 B<sup>8</sup> より擦過・洗浄細胞診を施行したが，悪性所見は得られなかった。

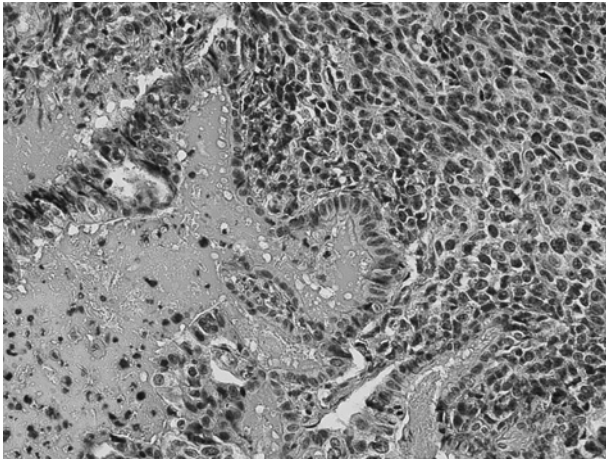
手術所見：胸腔鏡補助下，小開胸で右肺下葉部分切除を施行した。腫瘍を術中迅速病理診断に提出した結果，低分化型腺癌の診断であった。リンパ節 #11i，#12m と A<sup>4</sup>，A<sup>5</sup> が高度に癒着しており，右肺中下葉切除および縦隔リンパ節郭清を施行した。胸膜播種，胸水貯留は認めなかった。手術時の胸腔内洗浄細胞診では悪性細胞を認めなかった。

摘出標本肉眼所見：腫瘍は右肺 S<sup>8</sup> 末梢に存在し，径は 35 mm 大であった。腫瘍は充実性で，灰白色調の部分と淡紅色調の部分の混在していた（Figure 3）。

病理所見：乳頭状・管状の中分化型腺癌成分と，充実性シート状増殖を示す分化度の低い腫瘍成分を認めた（Figure 4）。充実性部分を構成する細胞は，細胞質に乏しくクロマチンが繊細で核小体が不明瞭であった。後者の充実性成分は，免疫染色（Figure 5）上 CD56（Neural cell adhesion molecules；NCAM）・Synaptophysin（Syn）が陽性，Chromogranin A（CgA）が陰性であり，



術中迅速診断で疑われた低分化型腺癌ではなく SCLC

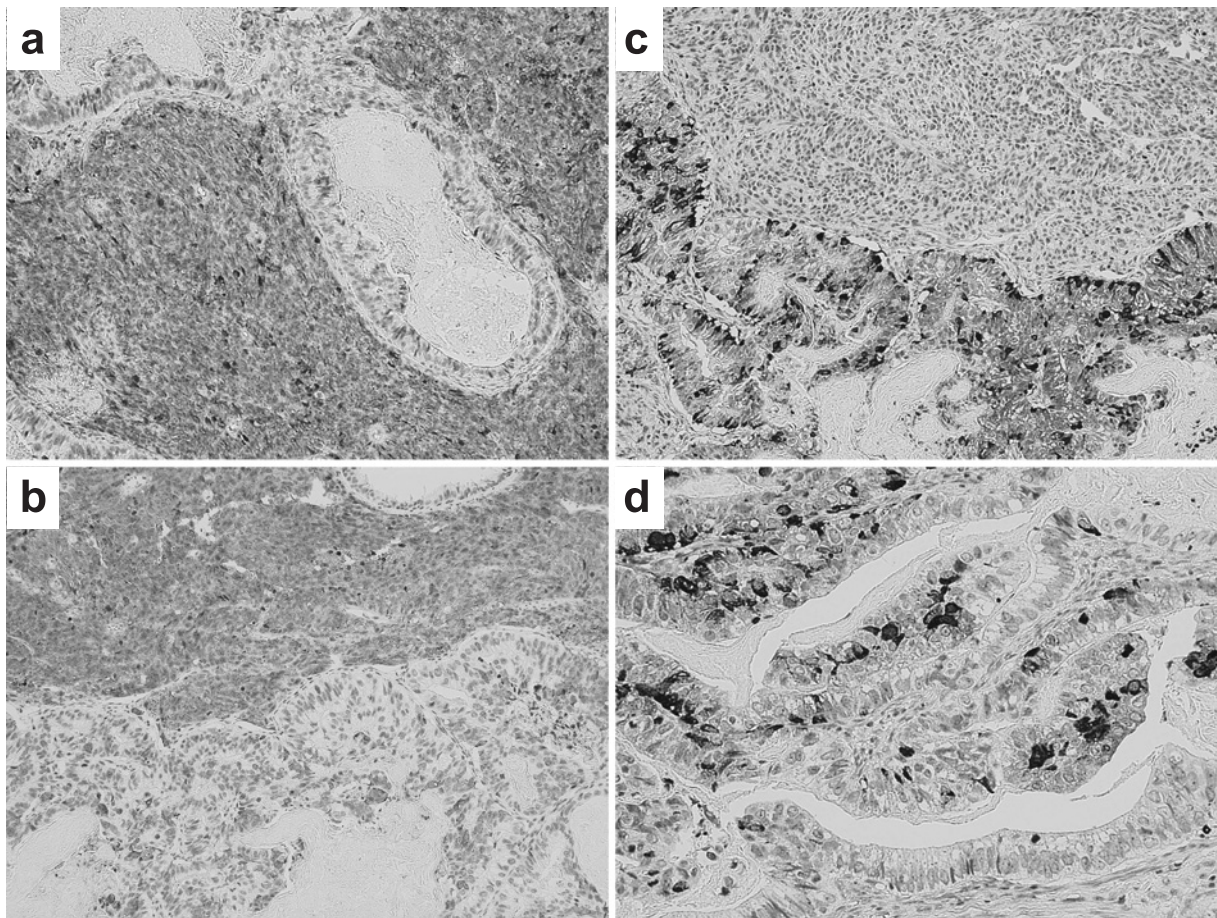


**Figure 4.** Microscopic findings (Hematoxylin and eosin stain  $\times 200$ ). Left: adenocarcinoma. Right: small cell carcinoma.

と診断した。腺癌成分に関し、一部の細胞で CD56・Syn・CgA が陽性となり、神経内分泌的形質を有する腺癌と診断した。肉眼所見での灰白色調の部分に SCLC 成分が多く、淡紅色調の部分に腺癌成分が多かった。両者の比率は約 50% であった。リンパ節は #7, #12I がそれぞれ 1 個転移陽性で、ともに SCLC 成分であった。また、SCLC 成分が胸膜表面に一部露出しており、p2 と診断した。

以上の結果より本症例は、神経内分泌形質を有する腺癌を混在した CSCLC で、pT2N2M0, p-Stage IIIA と診断した。

術後経過：経過は良好で、術後 13 病日に退院となった。術後 50 病日の胸部 CT 写真で右胸水貯留を認め、胸水穿刺細胞診で SCLC を認め、癌性胸膜炎と診断した。術後 3 ヶ月経過し、現在 cisplatin + irinotecan による化学療法を施行中で、胸水の増量なく経過している。



**Figure 5.** Immunohistochemical study. **a:** Small cell carcinoma was positive staining for CD56, but the adenocarcinoma component was negative ( $\times 100$ ). **b:** Small cell carcinoma was positive staining for synaptophysin. Adenocarcinoma was partially positive ( $\times 100$ ). **c:** Small cell carcinoma was negative for chromogranin A, but the adenocarcinoma component was positive ( $\times 100$ ). **d:** Adenocarcinoma was partially positive for chromogranin A ( $\times 200$ ).

**Table 1.** Immunohistochemical Differences of SCLC and Adenocarcinoma Staining

Markers	SCLC	Adenocarcinoma
Chromogranin A	58%	10%
Synaptophysin	57%	33%
CD56 (NCAM)	100%	11%

SCLC, small cell lung carcinoma. NCAM, neural cell adhesion molecules.

## 考 察

肺癌取扱い規約<sup>2</sup>によると、CSCLCは、SCLCに加え、NSCLCの成分を含む癌とされる。合併する組織型は腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌が多く、紡錘細胞癌や巨細胞癌との合併は少ないとされている。その頻度については、SCLCの2～12%<sup>3,4</sup>と報告されているが、これらの検討は生検標本による診断であり、腫瘍全体を検索していない点が問題である。Nicholson ら<sup>5</sup>は、SCLC 100例の手術切除標本を検討し、28例にCSCLCを認めたと報告しており、実際のCSCLCの頻度を反映している可能性がある。

臨床的にSCLCかNSCLCかを判断することは、治療法の選択や予後判定において重要である。CSCLCについての報告<sup>3,6-9</sup>をまとめると、平均年齢は65歳で、男性が83%、喫煙歴を94%に認めている。病変部位は辺縁発生が71%と多く、十分な組織量を得られ難いことから術前の内科的な確定診断は困難であると考えられる。本症例も内科的に確定診断が得られなかったため、胸腔鏡下肺部分切除の方針とした。近年肺癌診療におけるCT検診の普及により、今後術前未確定で手術を行う症例が増加すると予想される。その結果、SCLCであっても腫瘍全体の病理学的検討が可能となり、CSCLCと診断される症例が増加する可能性がある。

Table 1にSCLCと腺癌に対する神経内分泌マーカー(CgA, Syn, CD56)の陽性率を示した。SCLCでは陽性の頻度が高く、<sup>5,10</sup> それに対し腺癌ではこれらのマーカーは陰性の頻度が高い。<sup>11-13</sup> 本症例ではSCLC成分において、CgAは陰性であった。また、腺癌成分ではCgA, Syn, CD56が一部陽性となる非典型的な染色形態を示した。Fukui ら<sup>9</sup>は、CSCLCのうちNSCLC成分として腺癌を含む症例を5例報告し、腺癌成分の免疫染色結果はCgAが40%、Synが80%、CD56が80%と高い陽性率を示し、これら3つのマーカー全てが陰性の症例は認めなかったとしている。またCSCLCのNSCLC成分として扁平上皮癌と腺癌が混在している2例も報告し、扁平上皮癌成分では神経内分泌マーカーが陰性であったとしている。<sup>9</sup> この免疫染色の結果から、CSCLC

において、SCLCと腺癌は共通の幹細胞から発生している可能性がある」と述べており、腫瘍発生を推察する上で興味深い。

CSCLCのリンパ節転移についてFukui ら<sup>9</sup>は、リンパ節転移を6例中5例に認め、SCLC成分のみが転移したものが2例、腺癌成分のみが転移したものが1例、SCLC成分と腺癌成分の両者が転移したものが2例であったと報告している。遠隔転移については、転移組織型に一定の傾向は認めていないとされる。<sup>3</sup> 本症例のリンパ節転移、癌性胸水はSCLC成分であり、SCLC成分が予後を規定していると考えられる。ただし、CSCLCには腺扁平上皮癌のように構成成分の比率が明記されておらず、NSCLC成分による再発も考えられる。仮に本症例がNSCLC成分による再発を来した場合、NSCLCにのっとった治療がなされるべきと考える。

CSCLCの予後に関しては、平均生存期間は8～16.8ヶ月<sup>3,9</sup>と報告されている。Nicholson ら<sup>5</sup>は、CSCLCとSCLCで予後に有意差を認めないと述べており、治療法もSCLCに準じ、Stage Iであれば、肺葉切除+縦隔リンパ節郭清を行うことが妥当と考えられるが、CSCLC手術例で治療と予後について記載されたものは検索し得た限り2例のみである。<sup>6,7</sup> 2例中1例で再発がみられたが、ともに術後30ヶ月以上生存している。

本症例の術前診断はcT1N0M0、c-Stage IAであり、術中迅速病理診断で低分化型腺癌と診断し、さらに明らかにリンパ節の腫脹を認めなかったため、標準的に肺葉切除+縦隔リンパ節郭清を施行した。仮に術中迅速診断でSCLCと診断されたとしても、Stage IAであり、本邦の肺癌診療ガイドライン<sup>14</sup>に従い同様に手術を行う方針でよいと考えられる。ただし、本症例は術後早期に再燃しており、Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography CT (FDG-PET/CT)を行うなど、さらに正確な術前診断が必要であったのかもしれない。異常が検出された場合、診断的手術のみと、早期に集学的治療へ移行する選択肢もあったと考えられる。

今回我々は、稀なCSCLCの1例を経験した。今後はCT検診の普及により術前未確定の肺結節病変例が増加し、CSCLC例も増加する可能性があり、新たな治療法を模索する機会が得られるものと考えられる。

## 結 語

CSCLCの1例を報告した。症例数が少なく、標準治療法も確立されていないため、さらなる症例の積み重ねが必要である。

## REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris

- CC. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2004:31-34.
2. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第6版. 東京: 金原出版; 2003.
3. Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Combined small-cell and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1989;7:607-612.
4. Yokose T, Asami H, Ito Y. Immunohistochemical and ultrastructural study of mixed small cell/large cell carcinoma of the lung. Expression of Sialyl Le<sup>x</sup>-i antigens and scarcity of neuroendocrine characteristics. *Acta Pathol Jpn*. 1991;41:540-551.
5. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1184-1197.
6. Fellegara G, D'Adda T, Pilato FP, Froio E, Ampollini L, Rusca M, et al. Genetics of a combined lung small cell carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma. *Virchows Arch*. 2008;453:107-115.
7. Iezumi K, Masunaga A, Kadofuku T, Iwamoto S, Masuda M, Suzuki S, et al. Combined small cell carcinoma with pulmonary blastoma and adenocarcinoma: case report and clonality analysis. *Pathol Res Pract*. 2006;202:895-899.
8. Tsubota YT, Kawaguchi T, Hosono T, Nishino E, Travis WD. A combined small cell and spindle cell carcinoma of the lung. Report of a unique case with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:1108-1115.
9. Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe S, Asamura H, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci*. 2007;98:1714-1719.
10. Kontogianni K, Nicholson AG, Butcher D, Sheppard MN. CD56: a useful tool for the diagnosis of small cell lung carcinomas on biopsies with extensive crush artefact. *J Clin Pathol*. 2005;58:978-980.
11. Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM, Funa K, Matthews MJ, Cotelingam JD, et al. Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1988;90:641-652.
12. Sørhaug S, Steinshamn S, Haaverstad R, Nordrum IS, Martinsen TC, Waldum HL. Expression of neuroendocrine markers in non-small cell lung cancer. *APMIS*. 2007; 115:152-163.
13. Hage R, Elbers HR, Brutel de la Rivière A, van den Bosch JMM. Neural cell adhesion molecule expression: prognosis in 889 patients with resected non-small cell lung cancer. *Chest*. 1998;114:1316-1320.
14. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会, 編集. 2005年版. 東京: 金原出版; 2005:169-171.