

CASE REPORT

小細胞肺癌の治療後の癒痕より発生した腺扁平上皮癌の1切除例

河瀬成穂<sup>1</sup>・服部 登<sup>1</sup>・藤高一慶<sup>1</sup>・  
宮田義浩<sup>2</sup>・岡田守人<sup>2</sup>・河野修興<sup>1</sup>

**A Resected Case of Pulmonary Adenosquamous Cell Carcinoma Developed from a Scar Formed After Chemoradiation Therapy for Small Cell Lung Carcinoma**

Shigeo Kawase<sup>1</sup>; Noboru Hattori<sup>1</sup>; Kazunori Fujitaka<sup>1</sup>;  
Yoshihiro Miyata<sup>2</sup>; Morihito Okada<sup>2</sup>; Nobuoki Kohno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan;

<sup>2</sup>Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Reports of pulmonary adenosquamous cell carcinoma which form following chemoradiation therapy for small cell lung carcinoma are rare. **Case.** A 65-year-old man, who had received chemoradiation therapy for a limited stage small cell lung carcinoma (SCLC) located in the left upper lobe, and who achieved complete response (CR) in 1995, had been followed up in our hospital and had shown no sign of recurrence until 2007. However, he complained of hoarseness, and therefore we performed chest CT scanning, but this showed only unchanged SCLC post-treatment scar in the left upper lobe. We suspected laryngeal cancer, and he was examined by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) which showed an increased uptake of FDG in the larynx and in the scar region in the left upper lobe. A transbronchial lung biopsy specimen from the scar region showed squamous cell carcinoma. We administered chemoradiation therapy for laryngeal cancer, but a second FDG-PET scan showed a remaining area of high FDG uptake in the scar region. In January 2008, left upper lobectomy was performed. The final pathological diagnosis was adenosquamous cell carcinoma, which was different from the typical appearance of SCLC recurrence or metastasis of laryngeal cancer. **Conclusion.** We encountered a case of pulmonary adenosquamous cell carcinoma which may have formed from the cicatricial tissue following chemoradiation therapy for SCLC.

(JLCC. 2011;51:182-187)

**KEY WORDS** — Adenosquamous cell carcinoma, Small cell lung carcinoma, Scar cancer, Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography

Reprints: Noboru Hattori, Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan (e-mail: nhattori@hiroshima-u.ac.jp).

Received July 26, 2010; accepted February 23, 2011.

**要旨** — **背景.** 小細胞肺癌の放射線化学療法後の癒痕から発症する腺扁平上皮癌は稀である。 **症例.** 65歳男性。1995年、左肺上葉の限局型小細胞肺癌に対し、放射線化学療法が行われ complete response (CR) を得た。2007年9月頃より嗄声が出現したため胸部CTが施行されたが、左肺上葉末梢の癒痕化した陰影のみ認められた。当院耳鼻咽喉科にて喉頭癌と診断され、

fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) で、喉頭および左肺上葉癒痕部に一致してFDGの集積を認めた。癒痕部における小細胞肺癌の再発が疑われたが、経気管支肺生検で扁平上皮癌が検出された。喉頭癌は放射線化学療法によってCRを得た。2008年1月、左肺上葉切除および胸壁合併切除術が行われ、病理組織検査の結果、腺扁平上皮癌であることが判明し

<sup>1</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学；<sup>2</sup>広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科。

別刷請求先：服部 登，広島大学大学院医歯薬学総合研究科分

子内科学，〒734-8551 広島市南区霞1-2-3(e-mail: nhattori@hiroshima-u.ac.jp)。

受付日：2010年7月26日，採択日：2011年2月23日。

た。結論、本症例は、小細胞肺癌の再発や喉頭癌の転移例ではなく、放射線化学療法後の瘢痕組織を母地として発生した腺扁平上皮癌の1切除例であり、貴重な症例と

考えられた。

索引用語——腺扁平上皮癌、小細胞肺癌、瘢痕癌、FDG-PET

## はじめに

皮膚の炎症後の瘢痕部から発症する瘢痕癌は、皮膚癌の約1%にみられ、皮膚科領域ではよく知られているところである<sup>1</sup>が、肺癌においては陳旧性肺結核巣や膿胸腔からの発症の報告が散見される。<sup>2</sup>今回、我々は13年前に行った小細胞肺癌に対する放射線化学療法後の肺内の瘢痕部より発症した腺扁平上皮癌の1例を経験した。治療後の瘢痕から発症した、肺の二次発症は極めて稀であり、ここに報告する。

## 症 例

症例：65歳、男性。

主訴：特になし。

既往歴：52歳時に小細胞肺癌、59歳時に胃癌。

生活歴：飲酒 ビール中瓶1本/日、喫煙 35本/日×30年間（現在も喫煙中）。

職業歴：粉塵吸入歴およびアスベスト曝露歴なし。

現病歴：1995年、左肺異常陰影を指摘され、当院受診。胸部X線では左中肺野に腫瘤影が認められ、気管支鏡検査が施行された。左肺上葉S<sup>4</sup>より擦過細胞診が行われ、小細胞肺癌と診断された（Figure 1）。精査の結果、限局型であり、当院でcisplatin + irinotecanによる化学療法および逐次胸部放射線照射（total 50 Gy）が行われ、胸部CTにて左肺舌区末梢に放射線照射後の変化と考えられる硬化像は残存したが、抗腫瘍効果はcomplete response

（CR）と判断された。以後は外来で年に1回程度胸部CTが施行され、再発の検索も含めて経過観察されていた。2007年9月頃より嗄声が出現したため、胸部CTが直ちに再検されたが、左肺舌区末梢の瘢痕化した陰影の形状は経過観察中から不変のままであった。その後、同年10月に当院耳鼻咽喉科を受診し、喉頭ファイバー検査で左声帯全面にわたる白色病変を認め、喉頭癌の疑いと診断され、fluorodeoxyglucose-positron emission tomography（FDG-PET）検査を受けた。喉頭に加えて左肺舌区の瘢痕

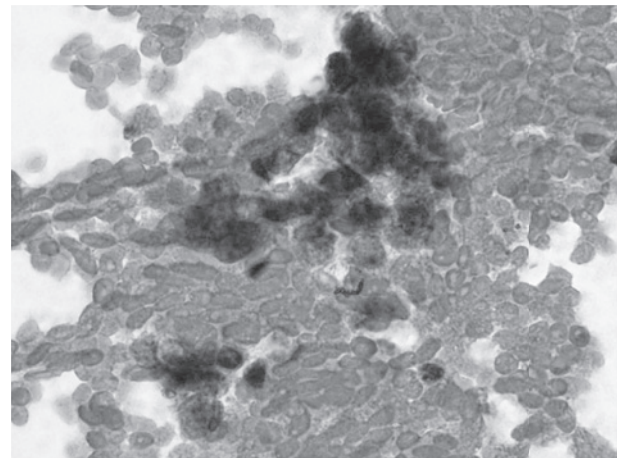
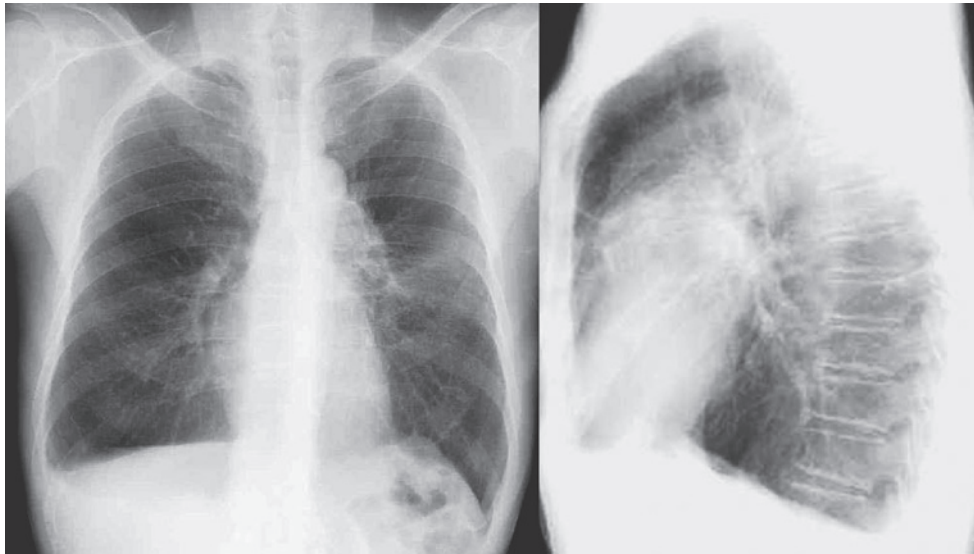


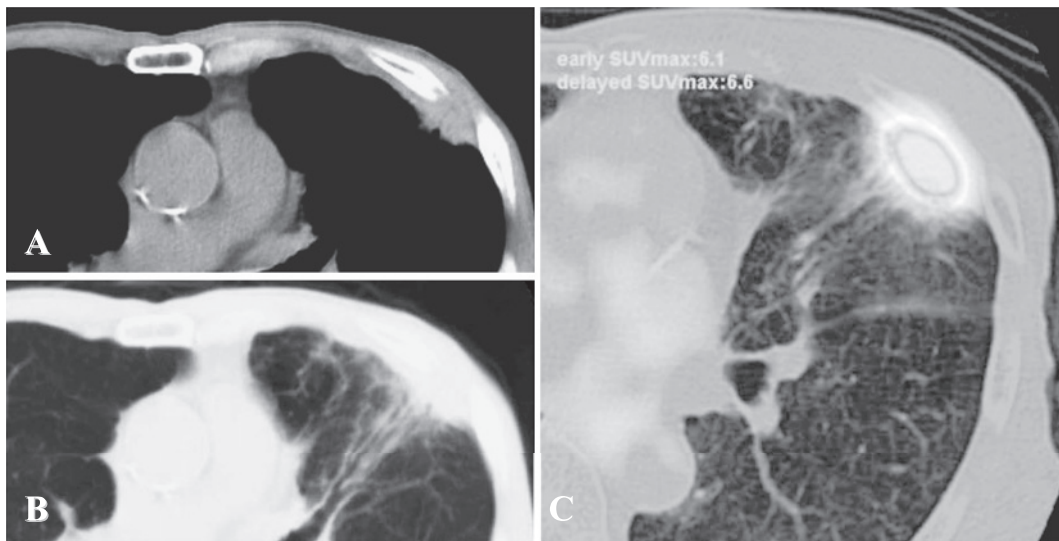
Figure 1. Cytological specimen of small cell carcinoma diagnosed in 1995, shows clusters of atypical small and round cells (Papanicolaou stain, ×600).

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Na	143 mEq/l
WBC	4820/mm <sup>3</sup>	T-Bil	0.5 mg/dl	K	4.6 mEq/l
RBC	4.05×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	AST	24 IU/l	Cl	106 mEq/l
Hb	13.2 g/dl	ALT	21 IU/l	FBS	90 mg/dl
Ht	37.9%	LDH	163 IU/l	HbA1c	7.0%
PLT	27.6×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	ChE	294 IU/l		
		ALP	197 IU/l	Serology	
		γ-GTP	32 IU/l	CRP	<0.2 mg/dl
Blood coagulation		CK	58 IU/l		
PT	11.2 sec	TP	6.8 g/dl	Tumor markers	
APTT	22.6 sec	Alb	4.4 g/dl	CEA	5.2 ng/ml
FBG	289.8 mg/dl	BUN	16 mg/dl	CYFRA	2.3 ng/ml
PT-INR	0.99 INR	Cr	0.66 mg/dl	NSE	8.6 ng/ml
		UA	4.6 mg/dl	SCC	1.5 ng/ml



**Figure 2.** Chest X-ray film on admission shows dullness of bilateral costophrenic angles and reticular shadows in the left upper lung.



**Figure 3.** Chest computed tomography (CT) scan shows linear and funicular shadows around pleural thickening (A, B) and FDG-PET scan shows increased uptake of FDG in the left upper lobe (C).

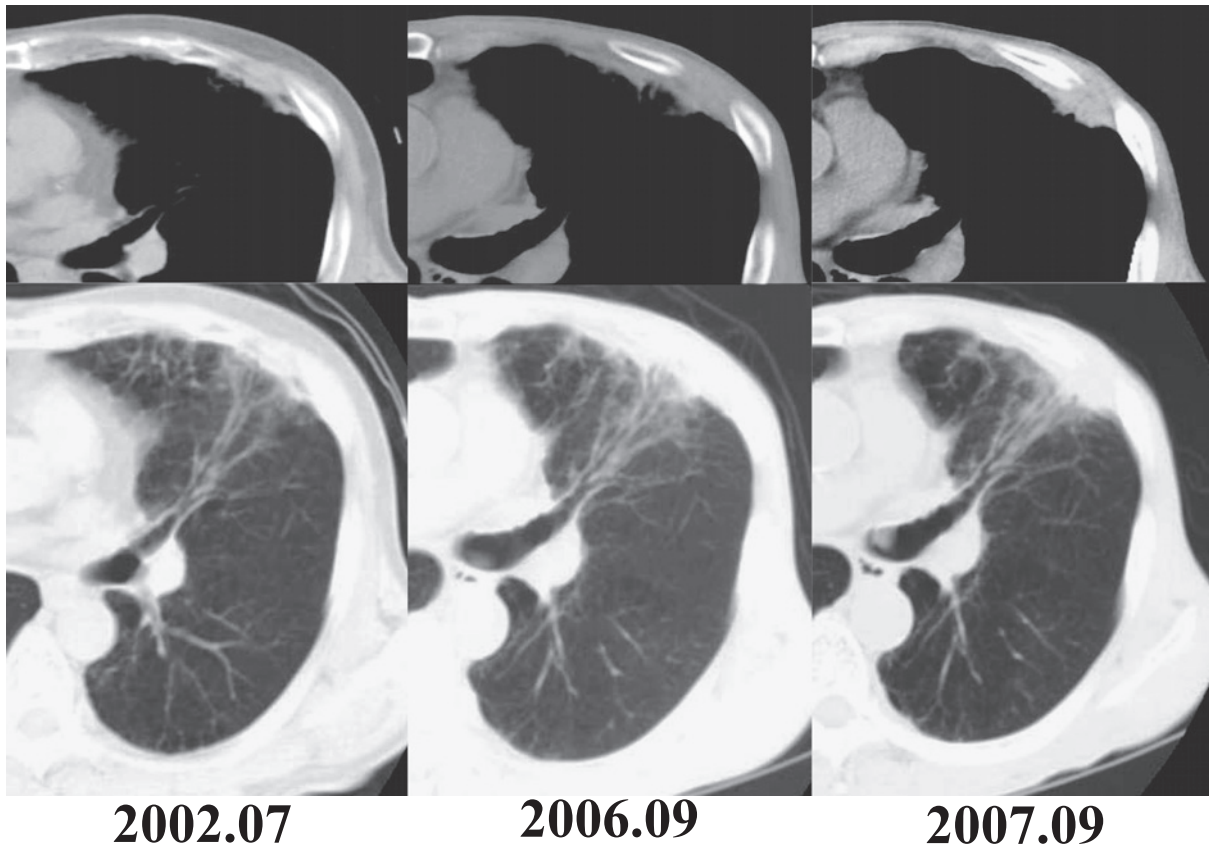
部にも FDG の集積 (standardized uptake value (SUV)<sub>max</sub> 6.6) が認められたため、左肺癒痕部より経気管支肺生検が行われ扁平上皮癌が検出された。喉頭癌は生検で高分化型扁平上皮癌と診断され、放射線化学療法が行われ CR を得た。その後 FDG-PET の再検にて、喉頭の FDG 集積は消退していたが、左肺癒痕部は依然として FDG の集積を認めた。この病変が原発性肺癌であれば、臨床病期は stage IB (cT2N0M0) であり、手術適応と判断され、左肺上葉切除術の目的で当院呼吸器外科に入院した。

入院時身体所見：身長 160.1 cm, 体重 49.2 kg, 意識清

明。血圧 106/68 mmHg, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気), 体温 36.6°C, 脈拍 62 回/分, 整。表在リンパ節触知せず。頭頸部：特記事項なし。肺：正常呼吸音, ラ音なし。心：心音異常なし。腹部：平坦, 軟。四肢：浮腫なし。神経学的所見：異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：入院時血液検査では、腫瘍マーカーも正常範囲内であり、HbA1c 高値の他に特記すべき異常は認めなかった。

入院時胸部 X 線写真 (Figure 2)：右肋骨横隔膜角の鈍化と左肺門から末梢にかけての透過性の低下を認め



**Figure 4.** Chest CT scans show the chronologic development of pulmonary fibrosis and pleural thickening.

た。

胸部造影 CT (Figure 3A, 3B)：左肺舌区末梢に胸膜肥厚とそれに連続する線状影，索状影を認めた。縦隔リンパ節腫大や胸水などは認めなかった。同病変は経時的に線維化が進行し，胸膜肥厚も目立つようになったものの，明らかな腫瘍形成は認めなかった (Figure 4)。

FDG-PET (Figure 3C)：喉頭および左上葉末梢の陰影に一致して FDG の集積 ( $SUV_{max}$  6.6) を認めた。

入院後経過：2008 年 1 月，呼吸器外科入院後，左肺上葉切除術，左肺門・縦隔リンパ節郭清および胸壁合併切除術が施行された。切除肺での病変の大きさは  $2.8 \times 2.5 \times 1.3$  cm で，肉眼的に炭粉沈着を伴い，灰白調であった。腫瘍は第 4 肋骨に接しており，高度に癒着していた。病理組織学的には胸壁の軟部組織に浸潤を認めたが，肋骨浸潤は認めなかった。

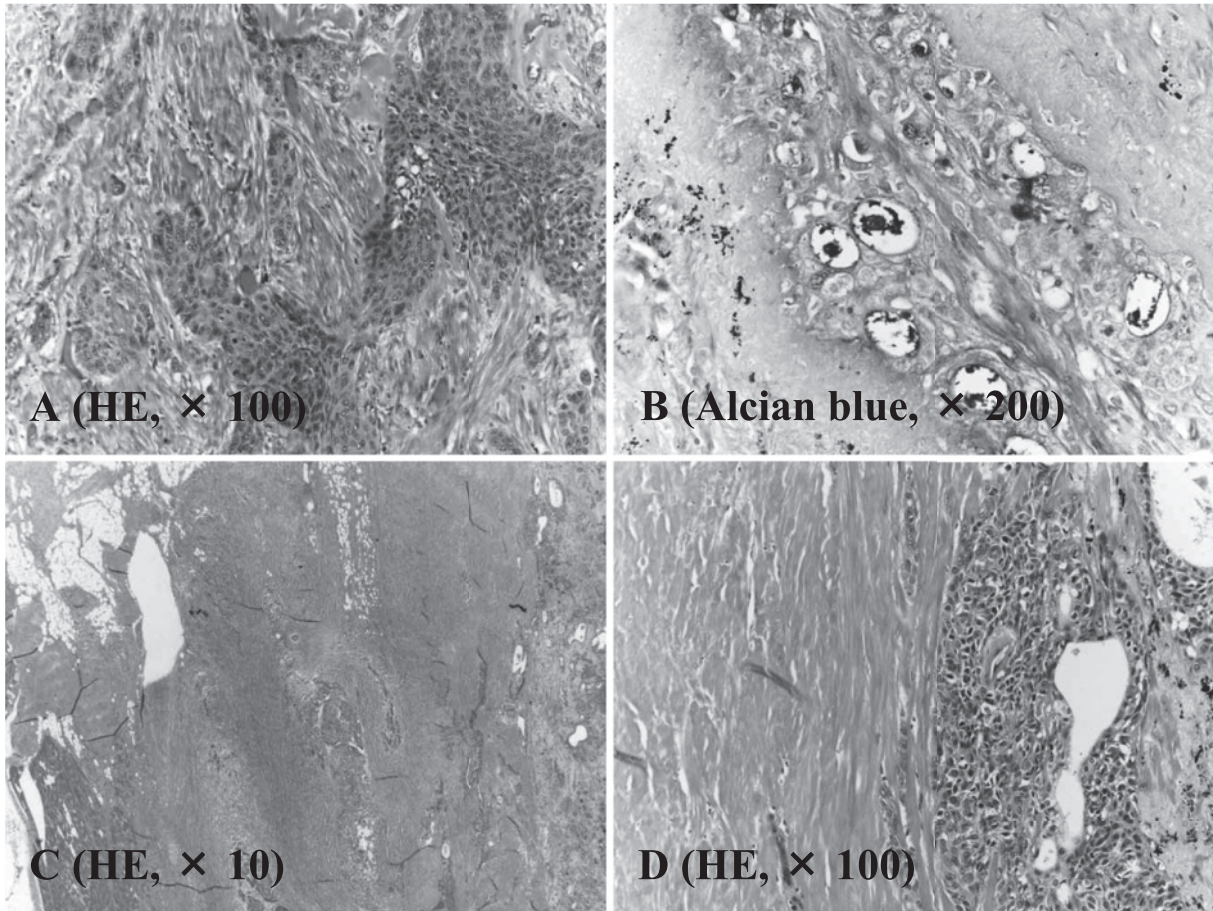
病理組織学的所見 (Figure 5)：腫瘍の主体は中分化型扁平上皮癌であり，Alcian blue 陽性の粘液産生を示す acinar adenocarcinoma の部分を 10% 以上混在して認めたため，腺扁平上皮癌と診断した。背景には硝子化した膠原線維（癒痕組織）の増生が著明であったが，腫瘍巣と癒痕組織の境界は明瞭で，間質反応に乏しかった。腫瘍は大部分が完成した線維化，すなわち癒痕を背景に

発生しており，既存の肺組織に浸潤を認め，その部分では，炎症細胞浸潤や肉芽の形成を認めた。幼弱な新しい線維化と見做される部分はほとんど認めなかった。また，左肺門リンパ節と縦隔リンパ節への転移は認めなかった。本症例は，小細胞肺癌再発，喉頭癌肺転移のいずれでもなく，以前小細胞肺癌に対して行った放射線化学療法後の癒痕組織を母地として発生したものと判断した。

病理病期は stage IIB (pT3N0M0) であり，術後化学療法を勧めたが，希望されなかった。しかし術後 1 年で左肺下葉に spicula を伴う結節影が出現した。喉頭癌の局所制御は良好であり，CEA および CYFRA の上昇と画像所見から，切除した腺扁平上皮癌の再発病変と考えた。その後 carboplatin および paclitaxel による併用化学療法をはじめとする全身化学療法が行われたが，治療効果は乏しく再発 1 年 5 ヶ月後に原病死した。

## 考 察

本症例では，小細胞肺癌に対する放射線治療部位に一致して線維化した癒痕組織が認められ，同部位に二次的に腺扁平上皮癌の発生が認められた。胸部 CT で，数年の長期にわたり，放射線照射後の癒痕陰影の存在が確認できており，臨床的には癒痕部位から発生した癌と考えて



**Figure 5.** Microscopic findings of the specimens obtained by left upper lobectomy. **A)** Poorly differentiated squamous cell carcinoma cells occupy the major part of the tumor tissue (hematoxylin-eosin [HE] stain  $\times 100$ ). **B)** Region of the tumor tissue contains acinar adenocarcinoma cells (Alcian blue stain  $\times 200$ ). **C)** Hyalinized collagen tissue surrounding the tumor tissue (HE stain  $\times 10$ ). **D)** A clearly defined border divides the tumor tissue and the cicatricial tissue (HE stain  $\times 100$ ).

よいであろう。さらに病理組織学的にも、癌に伴った線維化病変としては膠原線維の増生が顕著であり、腫瘍が認められない部位にも膠原線維が密に増生していることから、癒痕の存在する部位に発生した癌として妥当な所見が得られた。

一般的に癒痕癌は、熱傷などの癒痕に発生する皮膚有棘細胞癌を示すことが多く、これについては数多くの報告がみられる。<sup>1</sup> 1939年にFriedrichが肺腺癌は癒痕を基盤としていると報告して以来、<sup>3</sup> 呼吸器科領域では、結核・慢性感染・関節リウマチ・サルコイドーシス・異物による機械的刺激などが原因となり肺に線維化が起こり、線維化した組織から肺癌が発生することがあると報告されてきている。<sup>2</sup> また、Raeburnらは15例の肺癌症例を検討し、肺癌の初期発生過程に癒痕が関与していることを報告し、この癌を癒痕癌と称した<sup>4</sup>が、厳密な意味で、癒痕癌とは、癌の発生以前に慢性感染や関節リウマ

チなどの慢性炎症性の病態に伴う線維化や癒痕が予め存在し、経過中にその部位に発生した癌と定義される。本症例は癒痕から発生してはいるが、その癒痕は放射線照射後の癒痕であり、厳密には癒痕癌とは言えないと考えられる。

一方、下里は肺癌組織の検討から、癒痕は癌の発育とともにできるのではないかと報告している。<sup>5</sup> 確かに、過去に癒痕癌として報告された症例の中には、癌により二次的に線維形成が誘発された事例が数多く含まれている。実際、癒痕が癌を導くという意見に反して、癌組織が癒痕を形成する、癒痕は癌に対する生体の正常な反応であるという報告の方が数多くみられ、<sup>5,9</sup> 癒痕を伴う癌の周囲では活発な線維形成が起きていることは疑いのないところである。本症例は、放射線化学療法後に画像的に癒痕の存在が長期にわたって確認されている。さらに、その部位から証明された癌が13年前に罹患した小細胞

癌とは異なる組織型である腺扁平上皮癌であった点から、瘢痕部位に異時多発性に発癌したものと考えられる。瘢痕や腫瘍の中には正常な細気管支上皮も一部認められ、放射線治療後の線維化や、腫瘍の増殖・浸潤に伴い既存の肺組織から連続していたものが取り残された可能性があり、このような部位が今回の腫瘍の起源になった可能性は十分あるが、今回の手術標本では、すでに大部分が腫瘍に置き換わっており、腫瘍の起源を推測することは困難であった。

また、放射線治療自体が二次発癌に関与した可能性も考える必要がある。過去の報告では、胸部放射線治療後に悪性中皮腫が発症した例や非小細胞肺癌が発症した例がいくつか報告されているが、<sup>10-12</sup> 肺癌の放射線化学療法後に、今回のような瘢痕部から癌の発生をみた症例は検索した限り報告がない。

Johnson らは、小細胞肺癌の治療後 10 年以上経過しても、非小細胞肺癌が異時性に発症するリスクおよび消化器癌が発症するリスクは 6 倍以上増加すると報告している。<sup>13</sup> 一般的に原発性肺癌の組織型の中で、腺扁平上皮癌の頻度は低いため、本症例のように異時多発癌として、小細胞肺癌が先行し腺扁平上皮癌が発癌したケースは極めて稀と考える。

小細胞肺癌治療後の肺における二次発癌について、Tucker らは、胸部放射線照射を行った場合、非担癌患者と比較して 13 倍のリスクがあり、胸部放射線照射に加え喫煙を継続した場合には、肺の二次発癌の相対危険度がより増加することを報告している。<sup>14</sup> また、乳癌の放射線治療後においても、喫煙者では非喫煙者と比較して照射同側の肺癌の発症率が増加すると報告されている。<sup>15</sup> 本症例も小細胞肺癌の放射線化学療法後に禁煙をしていれば、瘢痕部における二次発癌のリスクを低減できた可能性がある。また、本症例のように放射線化学療法で治癒が得られた症例でも、二次発癌の可能性を常に念頭におき経過観察を行うことが肝要である。

## 結 語

今回我々は小細胞肺癌に対する放射線化学療法後の瘢痕から発生した腺扁平上皮癌の 1 例を経験した。本症例のように、小細胞肺癌の放射線化学療法後の瘢痕から十

数年の経過で、異なる組織型である腺扁平上皮癌が発生した症例は稀であると考えられた。

## REFERENCES

1. Kowal-Vern A, Criswell BK. Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis. *Burns*. 2005;31:403-413.
2. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Pulmonary fibrosis. In: *Fraser and Paré's Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999:1080.
3. Friedrich G. Periphäre Lungenkrebs auf dem Boden pleuranaher Narben. *Virchows Arch*. 1939;304:230-247.
4. Raeburn C, Spencer H. A study of the origin and development of lung cancer. *Thorax*. 1953;8:1-10.
5. 下里幸雄. 肺癌の形態と、進展様式・予後・機能との関係. *肺癌*. 1980;20:3-20.
6. Barsky SH, Huang SJ, Bhuta S. The extracellular matrix of pulmonary scar carcinomas is suggestive of a desmoplastic origin. *Am J Pathol*. 1986;124:412-419.
7. Cagle PT, Cohle SD, Greenberg SD. Natural history of pulmonary scar cancers. Clinical and pathologic implications. *Cancer*. 1985;56:2031-2035.
8. Madri JA, Carter D. Scar cancers of the lung: origin and significance. *Hum Pathol*. 1984;15:625-631.
9. McDonnell L, Long JP. Lung scar cancer - a reappraisal. *J Clin Pathol*. 1981;34:996-999.
10. Hofmann J, Mintzer D, Warhol MJ. Malignant mesothelioma following radiation therapy. *Am J Med*. 1994;97:379-382.
11. Witherby SM, Butnor KJ, Grunberg SM. Malignant mesothelioma following thoracic radiotherapy for lung cancer. *Lung Cancer*. 2007;57:410-413.
12. Munzuroglu F, Erturan S, Oz B, Dincbas FO, Demir G. Non small cell lung cancer within the small cell lung cancer radiotherapy field after 11 years. *J BUON*. 2009;14:313-316.
13. Johnson BE, Linnoila RI, Williams JP, Venzon DJ, Okunieff P, Anderson GB, et al. Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small-cell lung cancer for more than 2 years. *J Clin Oncol*. 1995;13:101-111.
14. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1782-1788.
15. Neugut AI, Murray T, Santos J, Amols H, Hayes MK, Flannery JT, et al. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer*. 1994;73:1615-1620.