

CASE REPORT

局所再発を繰り返し、外科切除にて 混合型小細胞肺癌と診断した 1 例

立原素子¹・渡邊香奈¹・横内 浩¹・
鈴木弘行²・石田 卓¹・棟方 充¹

Combined Small Cell Lung Carcinoma Diagnosed by Surgery After Repeated Local Recurrence

Motoko Tachihara¹; Kana Watanabe¹; Hiroshi Yokouchi¹;
Hiroyuki Suzuki²; Takashi Ishida¹; Mitsuru Munakata¹

¹Department of Pulmonary Medicine, ²Department of Pulmonary Surgery, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Combined small cell lung carcinoma (CSCLC) is histologically classified as the only variant of small cell carcinoma (SCLC). We report a case of CSCLC, that was finally diagnosed by surgery after a long series of chemotherapy treatments for local recurrence of SCLC. **Case.** A 67-year-old man presented with a tumor 20 mm in diameter, located in the left S⁶. Transbronchial lung curetting cytology revealed SCLC. Stage IIIA (cT1N2M0) SCLC was diagnosed by systemic examination. Concurrent chemo-radiotherapy (cisplatin + etoposide, 40 Gy/20 Fr) was administered and 4 cycles of sequential chemotherapy (carboplatin + etoposide) was performed. The lesion then disappeared completely. Local recurrence at the primary site subsequently occurred twice in 3 years, and was treated with carboplatin + etoposide every time. Tumor was disappeared by chemotherapy at the first recurrence. However, at the second recurrence, the effect to chemotherapy was partial response (PR) and tumor increased only 2 months later. There was no evidence of metastasis to lymph nodes and other tissues by examination including positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Since recurrence occurred at the primary site every time, left lower lobectomy was performed. Histopathological examination showed SCLC with an element of adenocarcinoma. We finally diagnosed CSCLC and added 4 cycles of adjuvant chemotherapy with amrubicin. No relapse has since been seen, as of 5 years after surgery. **Conclusion.** SCLC has the possibility of containing a non-small cell carcinoma component. In cases with repeated local recurrence, surgical resection is one potential method of therapy.

(JJLC. 2011;51:820-824)

KEY WORDS — Lung cancer, Combined small cell lung carcinoma, Surgery

Reprints: Motoko Tachihara, Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 650-0017, Japan (e-mail: mt0318@med.kobe-u.ac.jp).

Received August 2, 2011; accepted October 26, 2011.

要旨 — **背景.** 小細胞肺癌の特殊型に混合型小細胞肺癌がある。長期にわたる小細胞肺癌の治療経過で、繰り返す局所再発・再燃に対し、外科切除を施行し混合型小細胞肺癌と診断した症例を経験したため報告する。**症例.** 67歳男性。左S⁶に20mm大の結節がみられ、気管支鏡検査を施行。キュレットによる細胞診で小細胞肺癌と診断した。全身精査を行い、原発性小細胞肺癌(cT1N2M0, IIIA)と診断、同時放射線化学療法(シスプラチン+エトポシド+放射線治療40Gy/20Fr)を施行後、カルボプラチン+エトポシドを4コース追加しCRを得た。その後2回にわたり、原発巣部位に一致し局所再発がみられたため、その度にカルボプラチン+エトポ

シスプラチン+エトポシド+放射線治療40Gy/20Fr)を施行後、カルボプラチン+エトポシドを4コース追加しCRを得た。その後2回にわたり、原発巣部位に一致し局所再発がみられたため、その度にカルボプラチン+エトポ

福島県立医科大学¹呼吸器内科、²呼吸器外科。

別刷請求先：立原素子，神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科分野，〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5

番1号(e-mail: mt0318@med.kobe-u.ac.jp)。

受付日：2011年8月2日，採択日：2011年10月26日。

シドにて加療した。1度目の再発では化学療法により腫瘍は消失したが、2度目の再発時の治療効果はPRであった。しかし治療終了2ヶ月後に残存腫瘍の増大がみられた。FDG-PETを含めた再精査でリンパ節転移・遠隔転移を認めず、原発巣のみが毎回再発を繰り返したため、左下葉切除術を施行した。病理組織学的所見は、腺

癌成分を含む混合型小細胞肺癌であった。術後化学療法としてアムルピシンを4コース施行した。現在、術後5年経過するが再発はみられていない。**結論**。小細胞肺癌は非小細胞肺癌成分を有する可能性があり、局所再発を繰り返す場合は、外科切除も選択の一つである。

索引用語——肺癌，混合型小細胞肺癌，外科切除

はじめに

小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma ; SCLC) の特殊型に比較的稀な混合型小細胞肺癌 (combined small cell lung carcinoma ; CSCLC) がある。今回、SCLC と診断し放射線化学療法を行ったが、2度の局所再発と1度の局所再燃を生じ、外科的切除を行った結果、CSCLC と診断し、長期生存を得ている症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：67歳，男性。

主訴：咳，痰。

既往歴：52歳より糖尿病。

家族歴：特になし。

喫煙歴：20本/日×40年(20～60歳，喫煙指数800)。

現病歴：52歳時より糖尿病があり定期的に近医に入院していた。2003年3月に咳・痰が出現し、胸部X線で左中肺野に腫瘍影が認められ、肺癌疑いにて2003年5月精査加療目的に当科紹介となった。

現症：身長162cm，体重68kg，体温36.4℃，血圧130/80mmHg，脈拍64回/分・整。表在リンパ節は触知しなかった。呼吸音では深呼吸時にwheezeを聴取した。

検査成績：末梢血・生化学的検査では特に異常を認めなかった。腫瘍マーカーはProGRP 16pg/ml (基準値≤46.0pg/ml)，NSE 8.7ng/ml (基準値≤12.0ng/ml)，CEA 3.5ng/ml (基準値≤5.0ng/ml) と正常であった。呼吸機能検査ではVC 2.64l (%VC 81.5%)，FEV_{1.0} 1.48l (%FEV_{1.0} 59.4%) と閉塞性障害を認めた。

胸部X線写真：左肺動脈と一部シルエットサイン陽性の2cm大の辺縁不整な結節影を認めた (Figure 1)。

胸部CT所見：両側の気腫性変化と左S₆に20×18mmの結節と同側肺門縦隔リンパ節の腫大を認めた (Figure 2)。

経過：気管支鏡検査では可視範囲に異常は認めず、左S₆結節に対しキュレットを行い、細胞診にてSCLCと診断した (Figure 3)。全身精査を行い原発性小細胞肺癌 (cT1N2M0, stage IIIA) と診断した。2003年5月より根

治療として、シスプラチン (CDDP, 80 mg/m², day 1) + エトポシド (ETP, 100 mg/m², day 1~3) を開始し、同時に放射線療法 (40 Gy/20 Fr) を併用した。化学療法3コース目からは軽度のクレアチニン上昇がみられたため、CDDP をカルボプラチン (CBDCA, AUC 5) に変更し、計6コース化学療法を施行し、CRを得た (Figure 4A)。予防的全脳照射 (30 Gy) を行い、定期的に経過観察をしていた。2004年10月の胸部CTで左S₆原発巣の再出現が認められ、局所再発と診断した (Figure 4B)。最終化学療法より8ヶ月経過していたため、同年11月から2005年2月にかけてCBDCA + ETP を4コース施行し、再び結節は消失した。同年11月、再度同部位の再発があり (Figure 4C)，再度、同レジメンで2006年3月まで4コース施行し、PRを得た (Figure 4D)。しかし2ヶ月後に胸部CTで残存していた結節の再増大を認めた (Figure 4E)。positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) 検査では、局所再発部位に一致して standardized uptake value (SUV) max 6.6 の集積を呈したが、リンパ節転移や遠隔転移はみられな



Figure 1. Chest X-ray film on admission shows a mass shadow in the left middle lung field.

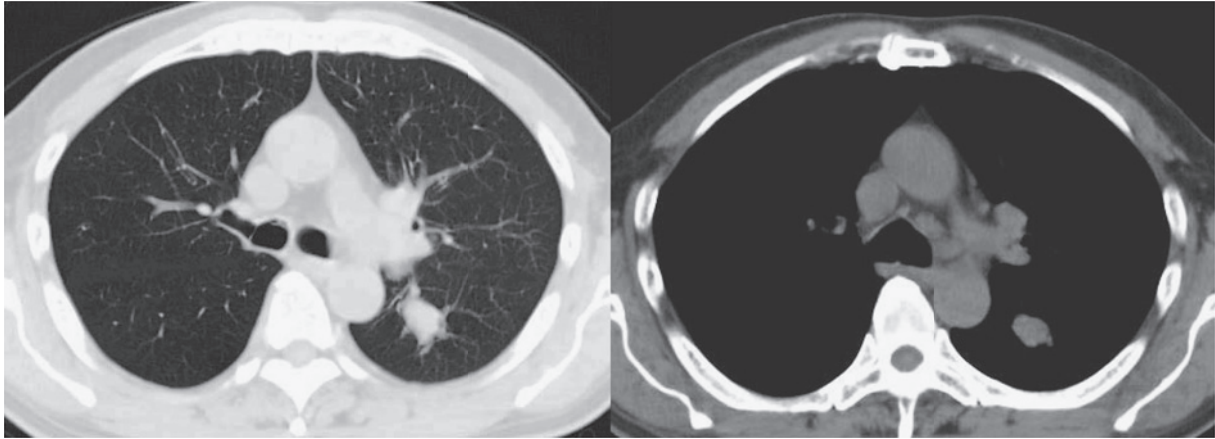


Figure 2. Chest CT scan shows a nodule, 20 mm in size in the left S₆, with mediastinal lymphadenopathy.

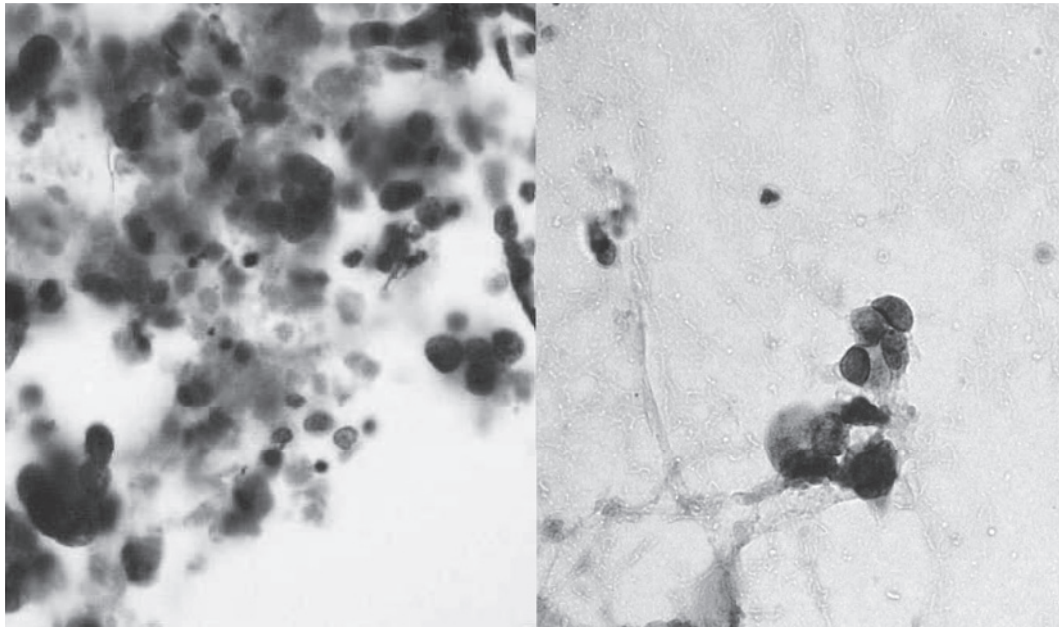


Figure 3. Curette cytology of the nodule findings reveal small cell carcinoma (Papanicolaou stain, $\times 40$).

かった。また脳 MRI でも転移を疑わせる所見はなかった。毎回原発部位に限局する局所再発であることより、外科的切除も適切と判断し、2006年7月、左下葉切除術を施行した。病理組織学的所見では、腫瘍径 $1.2 \times 1.0 \times 0.9$ cm、腺房細胞腺癌を合併する SCLC で、CSCLC であった (Figure 5)。腺癌成分は腫瘍全体の 15% を占め、線維組織を介して小細胞癌成分と別々に存在していた。リンパ節・脈管侵襲はみられず、pT1N0M0、stage IA であった。術後補助化学療法として SCLC および腺癌に効果が期待できるアムルピシン (AMR, 40 mg/m^2 , day 1~3) を計 4 コース施行した。現在、術後 5 年経過するが再発

はみられていない。

考 察

CSCLC は WHO 分類上、SCLC の特殊型に分類されている。¹ CSCLC は、SCLC に加え、非小細胞肺癌の成分を含む癌で、合併する組織型は大細胞癌、腺癌、扁平上皮癌が多いとされている。² その頻度については、SCLC の約 2%³ と報告されているが、これらは気管支鏡検査などによる微小検体での診断であり、腫瘍全体の組織型を示していない。手術切除標本や剖検例を検討した報告では、13~28% と高率に CSCLC を認めている。^{4,6} 発生部

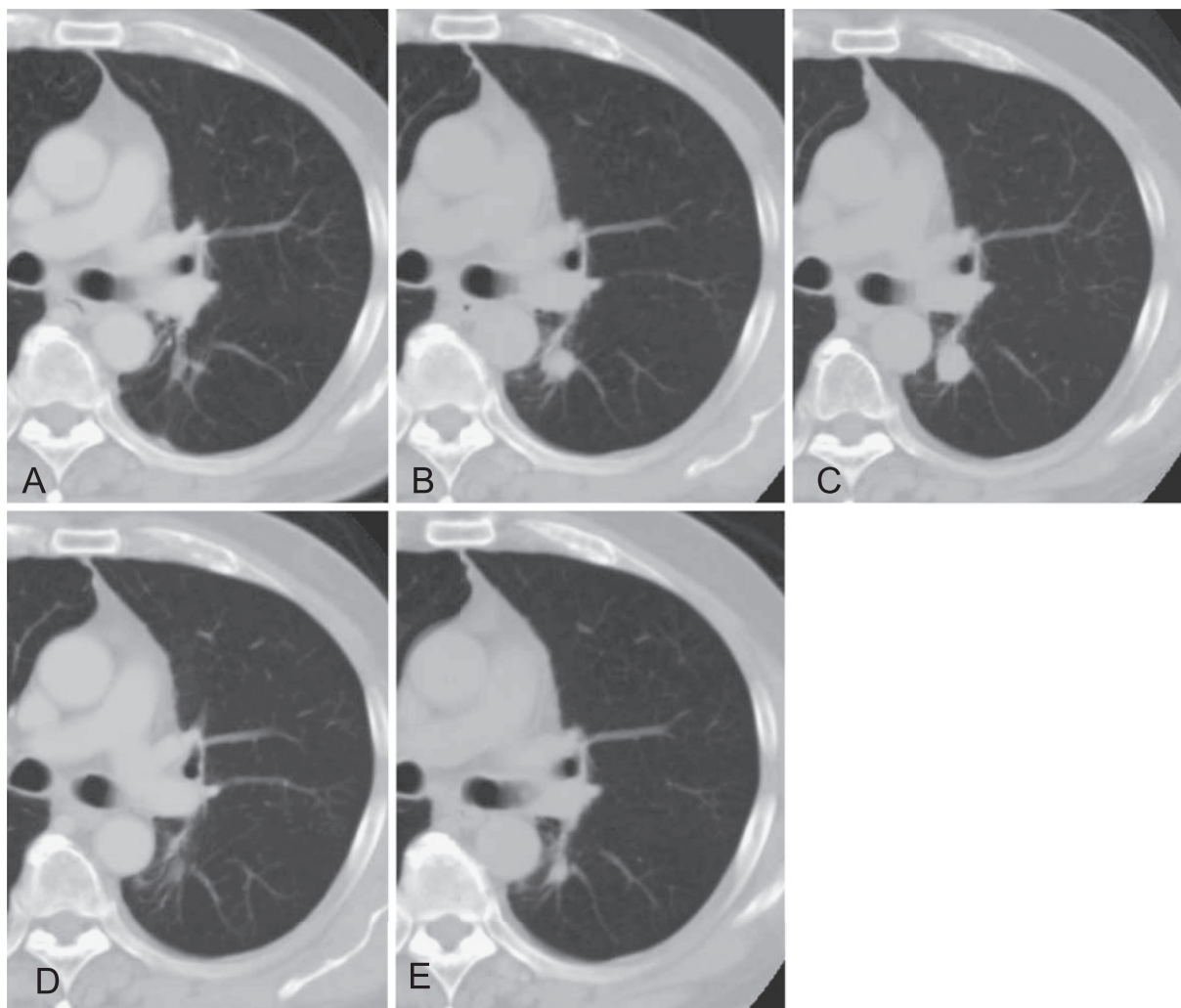


Figure 4. Clinical course. **A:** complete remission after 1st line chemotherapy. **B:** 1st recurrence. **C:** 2nd recurrence. **D:** partial response (PR) after 3rd line chemotherapy. **E:** relapse after PR.

位による検討では、SCLCの肺末梢発生が14%に対し、CSCLCのそれは56%と肺末梢発生が多いとされている。³ また、CEAの検討を行った報告では、肺末梢発生SCLCは中枢発生SCLCに比較してCEAが高値であったとしており、⁷ これは末梢発生SCLCはCSCLCである可能性が高いことを示唆していると思われる。当科で肺末梢SCLCの切除症例25例を検討したところ、うち6例(24%)がCSCLCであった。本症例では、病変は亜区域気管支より末梢の発生であり、最終的に外科切除によりCSCLCと診断された。

限局型SCLCに対する標準治療は化学放射線治療とされているが、その中でも臨床病期I期については外科切除を含む集学的治療により治癒が期待できる症例がある。外科切除と併用される放射線および化学療法のタイミングに関しては、十分なエビデンスはない。Ladらは限局型SCLCに対し、術前放射線化学療法でPR以上の効

果が得られた症例に対し外科切除を行う研究を行ったが、外科切除の追加は予後を改善しなかったと結論づけている。⁸ 一方、Tsuchiyaらは外科切除後にCDDP+ETPによる術後化学療法の有用性を検討しており、特に病理病期がstage IAであった症例は5年生存率が73%と良好な成績であったと報告している。⁹

CSCLCの治療については、SCLCの治療に準ずる。ただし使用する抗癌剤は、PSが良好で、また放射線治療を併用しない場合、非小細胞癌成分に対する有効性を考慮し、イリノテカン(CPT-11)やAMRの使用が望ましいと思われる。CSCLCの予後に関しては、生存期間中央値は8~16.8ヶ月^{3,10}と報告されている。Nicholsonら⁶は、100例のSCLC切除例を検討し、CSCLCとSCLCで予後に有意差を認めなかったと述べている。Mangumら³もCSCLCとSCLCで予後に差は認めないが、外科的切除と化学療法の両者を併用したものは長期生存が得られて

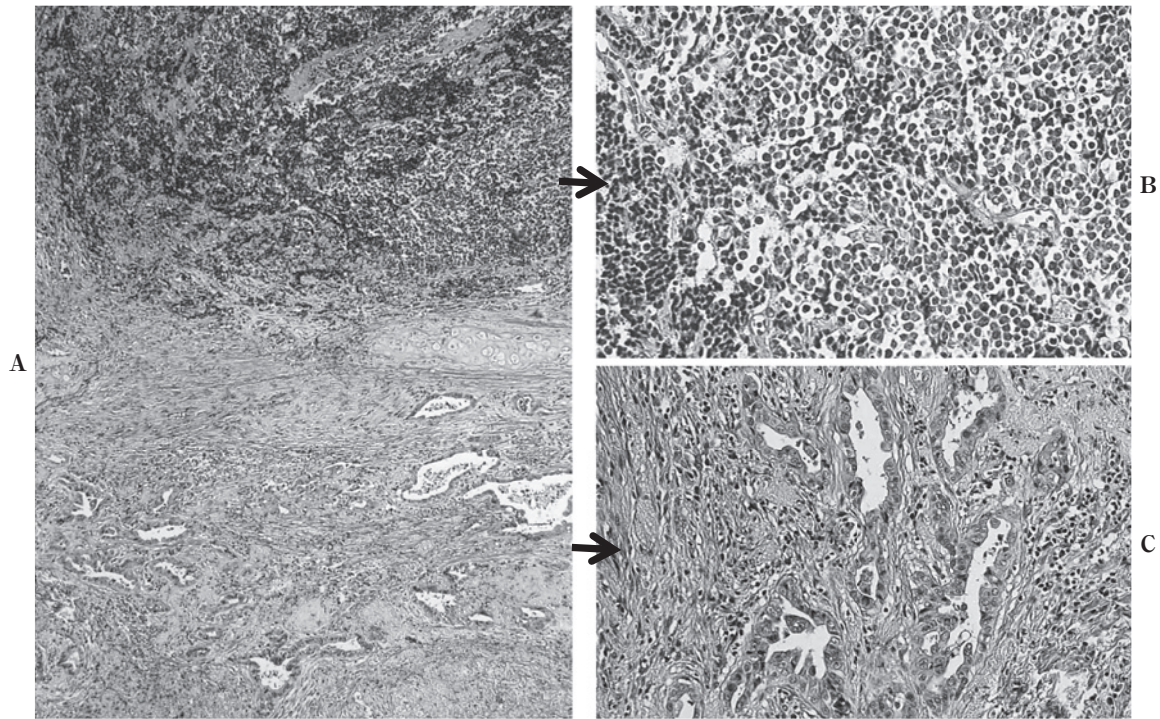


Figure 5. A: microscopic findings (HE stain) show combined SCLC ($\times 10$). Two elements are divided with fibrous tissue. B: SCLC component ($\times 40$). C: adenocarcinoma component ($\times 40$).

いたと報告している。したがって、臨床病期 I 期の CSCLC の治療についても SCLC に即して、外科切除を含む集学的治療が妥当であると考えられる。

まとめ

本症例のように、長期にわたる治療経過で繰り返す局所再発・再燃に対して、外科切除を施行し CSCLC と診断された報告は検索した限りない。このような末梢発生の SCLC で、このような臨床経過をたどる場合には、CSCLC である可能性も考慮に入れ、外科切除も一つの選択手段となりうることを示された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

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 7 版. 東京: 金原出版; 2010:75.
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. Hage R, Elbers JR, Brutel de la Rivière A, van den Bosch JM. Surgery for combined type small cell lung carcinoma. *Thorax*. 1998;53:450-453.
5. Sehested M, Hirsch FR, Osterlind K, Olsen JE. Morphologic variations of small cell lung cancer. A histopathologic study of pretreatment and posttreatment specimens in 104 patients. *Cancer*. 1986;57:804-807.
6. 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.
7. Bando S, Fujita J, Ueda Y, Fukunaga Y, Dohmoto K, Hojo S, et al. Expression of carcinoembryonic antigen in peripheral- or central-located small cell lung cancer: its clinical significance. *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31:305-310.
8. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*. 1994;106(Suppl):320S-323S.
9. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:977-983.
10. 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.