

CASE REPORT

## 化学放射線治療後 S-1 投与が奏効した口蓋扁桃転移を有する肺多形癌の 1 例

藤本 源<sup>1</sup>・古橋直樹<sup>1</sup>・安達勝利<sup>2</sup>・井端英憲<sup>1</sup>・小林 哲<sup>3</sup>・田口 修<sup>3</sup>

### A Case of Pleomorphic Carcinoma with Tonsillar Metastasis Successfully Treated with S-1 Following Chemoradiation Therapy

Hajime Fujimoto<sup>1</sup>; Naoki Furuhashi<sup>1</sup>; Katsutoshi Adachi<sup>2</sup>; Hidenori Ibata<sup>1</sup>; Tetsu Kobayashi<sup>3</sup>; Osamu Taguchi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Mie Central Medical Center, Japan; <sup>3</sup>Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Medicine and Biomedical Science, Mie University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pleomorphic carcinoma is considered to be a histologic subset of lung cancer in the revised classification proposed by the WHO in 1999. Although treated as non-small cell lung cancer, the effects are usually limited and the prognosis is poor. On the other hand, metastasis of the palatine tonsils is very rare and considered to be a poor prognostic factor. We experienced a case of pleomorphic carcinoma with tonsillar metastasis that was very effectively treated with S-1 after chemoradiation therapy. **Case.** A 63-year-old male with an abnormal chest X-ray film shadow visited a general physician and was found to have a chest tumor that was diagnosed as non-small cell lung cancer on a needle biopsy. The patient was referred to our hospital where he underwent resection of the left upper lobe. A pathological examination revealed a histological tumor diagnosis of pleomorphic carcinoma, T2N0M0, stage IB. Tumor recurrence in the left tonsil occurred during uracil-tegafur (UFT) adjuvant chemotherapy, and we administered intravenous chemotherapy consisting of carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy; however, the treatment failed to shrink the tumor. Consequently, the patient received oral S-1 therapy, and the tumor disappeared seven months later. He has exhibited progression-free survival for four years and six months on S-1 therapy. **Conclusions.** In the present case, S-1 therapy achieved a long-term antitumor effect on chemoradiation-refractory pleomorphic carcinoma with tonsillar metastasis. Additional cases are needed to confirm the efficacy of S-1 in patients with pleomorphic carcinoma.

(JJLC. 2013;53:771-777)

**KEY WORDS** — Pleomorphic carcinoma, Tonsillar metastasis, S-1, Chemoradiation

Reprints: Hajime Fujimoto, Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Mie Central Medical Center, 2158-5 Hisaimyoin-cho, Tsu-city, Mie 514-1101, Japan (e-mail: genfujimoto1974@yahoo.co.jp).

Received February 18, 2013; accepted August 22, 2013.

**要旨** — **背景.** 多形癌は1999年のWHOによる肺癌の組織学的再分類に伴い、新たに提唱された肺癌の組織型の1つである。通常非小細胞肺癌として治療されるが、効果は乏しく、予後は不良とされている。一方、口蓋扁桃への転移性腫瘍は非常に稀で、予後不良因子と考えられている。我々は口蓋扁桃へ転移し、化学放射線治療後

にS-1を投与したところ、著効した多形癌を経験したので報告する。**症例.** 63歳男性。検診で左肺の異常陰影を指摘され前医を受診、経皮針生検で非小細胞肺癌と診断され、手術目的に当院へ紹介となった。左肺上葉切除術を施行し、多形癌 pT2N0M0 stage IB と診断。術後補助化学療法として uracil-tegafur (UFT) を処方していたが、

国立病院機構三重中央医療センター<sup>1</sup>呼吸器科、<sup>2</sup>呼吸器外科；<sup>3</sup>三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座呼吸器内科学。  
別刷請求先：藤本 源，国立病院機構三重中央医療センター呼

吸器科，〒514-1101 三重県津市久居明神町2158-5(e-mail: genfujimoto1974@yahoo.co.jp)。  
受付日：2013年2月18日，採択日：2013年8月22日。

3カ月で口蓋扁桃へ転移した。carboplatin+paclitaxelによる化学療法および放射線治療を併用したが腫瘍縮小効果は得られず、その後S-1を投与したところ7カ月後には転移巣は消失した。現在S-1開始後4年6カ月経過しているが、無増悪生存中である。**結論**。口蓋扁桃へ転

移した多形癌に対し、化学放射線治療後にS-1を投与し、著効した症例を経験した。今後、多形癌に対するS-1の有効性を検討する意義がある。

**索引用語**——多形癌、転移性扁桃腫瘍、S-1、化学放射線治療

## 緒言

肺多形癌は、全肺腫瘍の0.1~0.3%を占める極めて稀な癌である。<sup>1</sup> 定義は、紡錘形細胞あるいは巨細胞を含む非小細胞癌で、少なくとも紡錘形細胞あるいは巨細胞が腫瘍全体の10%を占めることが必要とされる。<sup>2</sup> 予後は非常に悪く、5年生存率は10%と言われている。<sup>1</sup> 予後不良因子として、リンパ組織などへの転移、進行病期(III期以上)、大きな凝固壊死巣(腫瘍の25%以上)などが挙げられる。<sup>3</sup> 化学放射線治療に抵抗性であり、現在標準療法として確立されたものはない。今回われわれは、術後左扁桃や左頸部リンパ節へ転移再発した肺多形癌に対して、carboplatin(以下CBDCA)+paclitaxel(以下PTX)による化学療法2コースと放射線療法60Gyを施行したが効果なく、その後S-1内服治療が完全寛解をもたらした症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症例

症例：63歳、男性。

主訴：なし。

既往歴：61歳時に右足関節骨折。

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

| Hematology    |                              | Blood chemistry |            |
|---------------|------------------------------|-----------------|------------|
| WBC           | 8390/ $\mu$ l                | Na              | 142 mEq/l  |
| RBC           | $459 \times 10^4$ / $\mu$ l  | K               | 4.0 mEq/l  |
| Hb            | 14.2 g/dl                    | Cl              | 104 mEq/l  |
| Ht            | 43.1%                        | BUN             | 11.1 mg/dl |
| Plt           | $24.8 \times 10^4$ / $\mu$ l | Cr              | 0.95 mg/dl |
|               |                              | AST             | 23 IU/l    |
|               |                              | ALT             | 23 IU/l    |
| Serology      |                              | ALP             | 339 IU/l   |
| CRP           | 0.33 mg/dl                   | $\gamma$ GTP    | 40 IU/l    |
|               |                              | LDH             | 188 IU/l   |
| Tumor markers |                              | T-Bil           | 0.5 mg/dl  |
| CEA           | 2.4 ng/ml                    | ChE             | 248 IU/l   |
| SLX           | 20.4 U/ml                    | TP              | 7.7 g/dl   |
| SCC           | 1.0 ng/ml                    | Alb             | 4.3 g/dl   |
| CYFRA         | 1.1 ng/ml                    | Glu             | 98 mg/dl   |
| NSE           | 10.9 ng/ml                   |                 |            |

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20本/日、42年間。

職業歴：農業に従事。

現病歴：2008年春に健康診断の胸部X線で異常陰影を指摘され前医を受診、胸部CTにて左肺上葉に長径35mm大の腫瘍陰影を認め、CTガイド下生検で非小細胞肺癌と診断された。全身検索の結果cT2N0M0 stage IBと診断され、手術目的に当院呼吸器外科へ紹介入院となった。

入院時現症：身長165.2cm、体重59.2kg、体温36.5°C、血圧120/76mmHg、脈拍90/分整、扁桃腫大なし、頸部リンパ節触知せず、心音正常、呼吸音異常認めず、その他の身体所見に特に異常を認めず。

入院時検査所見(Table 1)：血液検査では軽度のCRP上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEA、SLX、SCC、CYFRAは基準値範囲内で、NSEのみ軽度上昇を認めた。

胸部X線像(Figure 1)：左上肺野に腫瘍陰影を認めた。



**Figure 1.** A chest radiograph revealed a mass shadow in the left upper lung field.



**Figure 2.** Chest computed tomography showed a solitary mass measuring 35 mm in diameter at the left S<sup>1+2</sup> with a regular margin adjacent to the chest wall (**a**: mediastinal window, **b**: lung window).

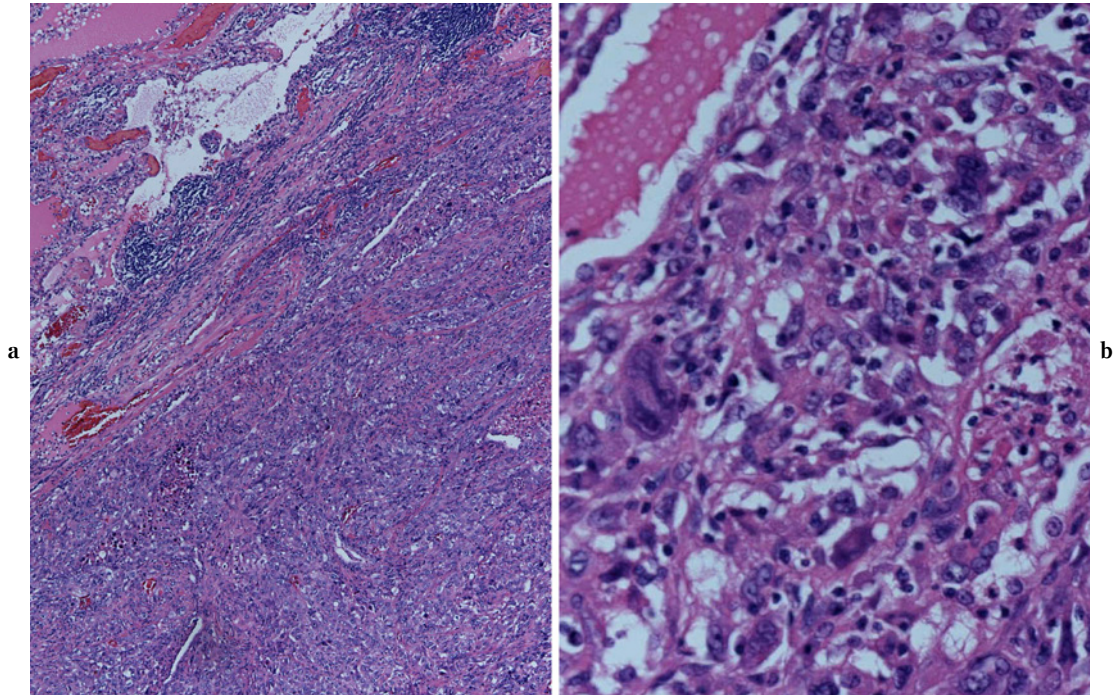
胸部 CT 像 (Figure 2a, 2b) : 左肺上葉 S<sup>1+2</sup>に、長径 35 mm 大の比較的境界明瞭で胸壁に接する腫瘤を認められた。

臨床経過：当院呼吸器外科に入院、2008年5月下旬に壁側胸膜の一部を含めた左肺上葉切除術を施行した。病理学的所見では、多形性を示す核と錯綜状に配列する紡錘形の細胞を認め、多形癌と診断した (Figure 3)。pT2N0M0 stage IBであったため、術後補助化学療法として UFT 内服を開始し、外来経過観察となったが、同年7月下旬より血痰が出現した。翌8月に当院耳鼻科を受診し、左扁桃の腫脹を認め (Figure 4a)、頸部 MRI でも同部位および左頸部リンパ節に有意な腫脹を認めた (Figure 4b)。扁桃生検を施行したところ、多形性を示す上皮性の腫瘍細胞が認められ、肺癌の組織型と類似の所見であった (Figure 5a)。CK7 に対する免疫組織染色でも扁桃の腫瘍は肺多形癌の組織と同様に陽性で (Figure 5b, 5c)、また p16 に対する免疫組織染色ではいずれの組織でも陰性であったことから (Figure 5d, 5e)、肺多形癌の転移と診断した。CBDCA + PTX による化学療法2コースと同時に放射線治療 60 Gy を照射したが、治療直後の CT では左扁桃および左頸部リンパ節の腫瘍縮小は認められなかった (Figure 6a)。この化学放射線治療にて performance status (PS) は 1 から 3 へ低下し、経静脈的

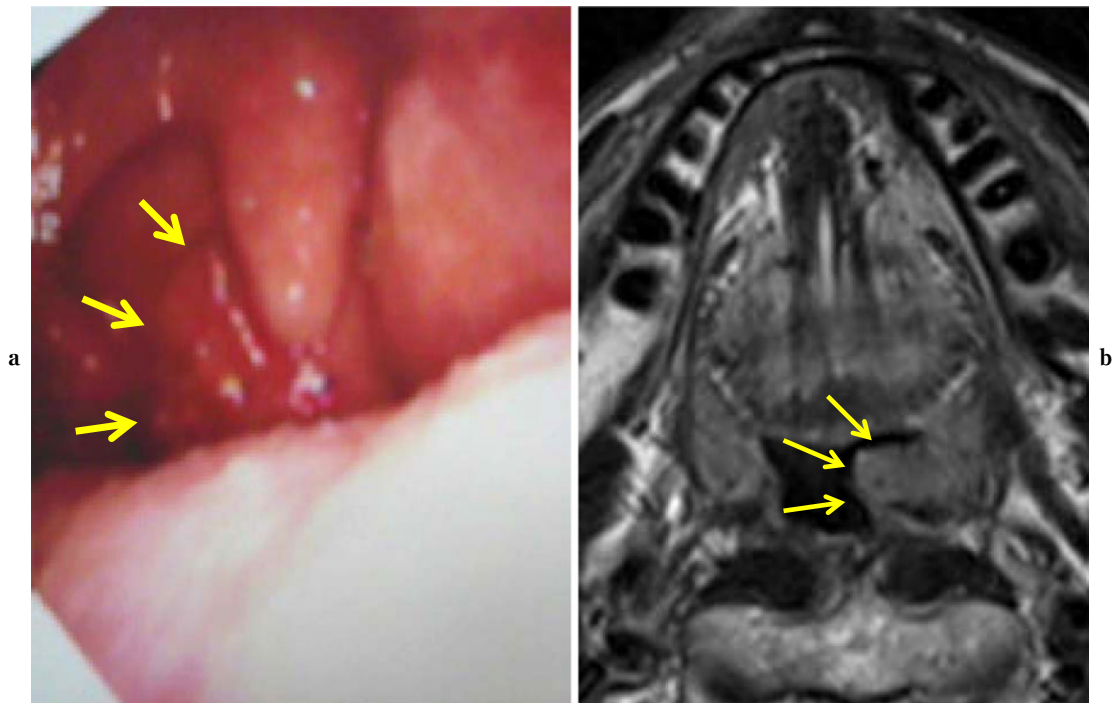
な殺細胞性抗癌剤の投与は困難と判断され、S-1 内服による外来通院加療となった。S-1 内服3カ月後の CT (2009年2月) で左扁桃および左頸部リンパ節の腫瘍縮小が確認され (Figure 6b)、7カ月後 (2009年6月) の CT では腫瘍はほぼ消失した (Figure 6c)。現在 S-1 内服開始後4年6カ月经過したが腫瘍の再発、転移は認めていない。

## 考 察

WHO 分類 1999 年版では、紡錘形細胞や巨細胞を含む肺癌を“肉腫様癌”と呼び、多形癌・紡錘細胞癌・巨細胞癌・癌肉腫・肺芽腫の5つの亜型に分類した。そのうち多形癌は、紡錘細胞あるいは巨細胞を含む非小細胞癌で、少なくとも紡錘形細胞あるいは巨細胞が腫瘍全体の10%を占めることが必要と定義されている。<sup>2</sup> 臨床背景であるが、頻度は全肺腫瘍の0.1~0.3%と極めて稀で、男女比は3~10:1と男性に多く、発症年齢は35~83歳(平均60~65歳)で喫煙者に多いとされている。病変は右肺および上葉に多い傾向があり、多くは孤立性の腫瘍で、腫瘍径は2.2~18 cm (平均6.3 cm) と大きい。60%が末梢肺に発生し、24%が胸壁に浸潤していたとの報告がある。<sup>3,5</sup> 多形癌は他臓器への転移を起しやすく、脳・骨・副腎・肝臓などの肺癌として頻度の多い転移臓器以



**Figure 3.** Microscopic findings of the tumor showing the specimen to be composed primarily of spindle cells intermingled with bizarre giant cells (HE stain. **a:**  $\times 40$ , **b:**  $\times 200$ ).

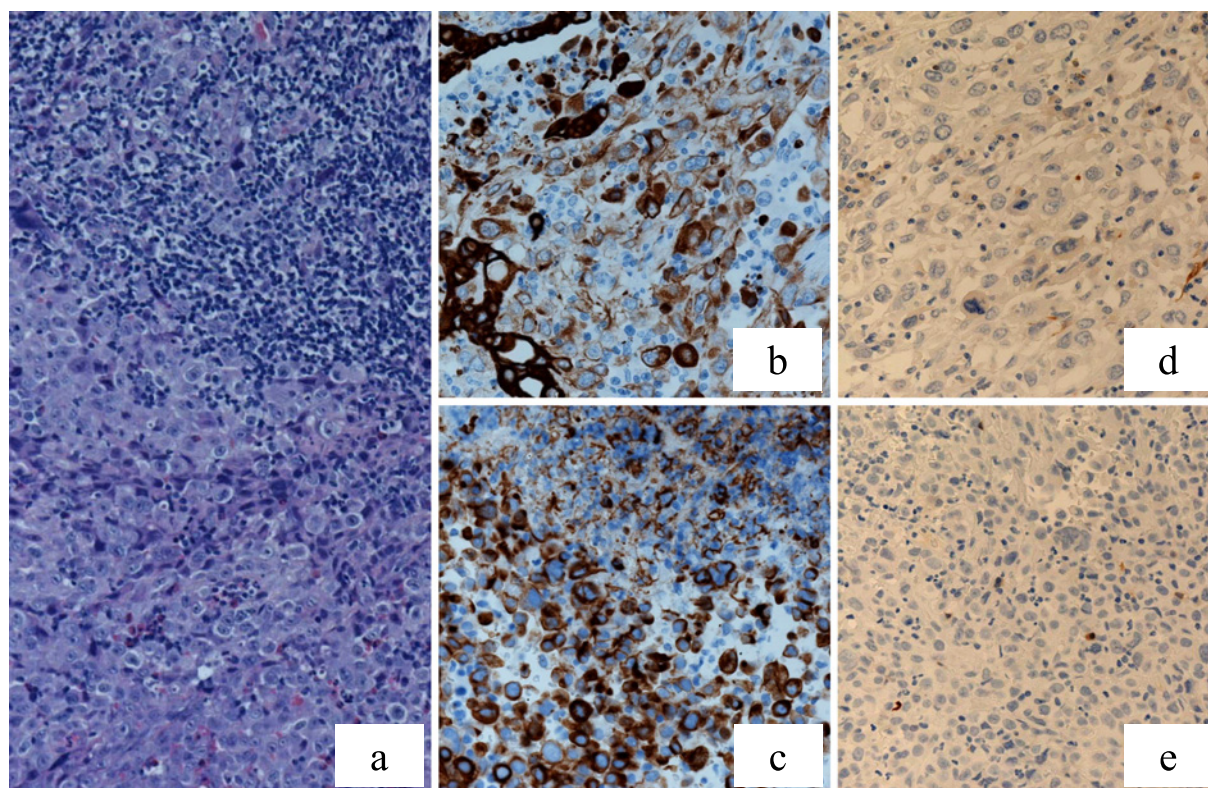


**Figure 4.** **a)** The left tonsils were swollen (arrows). **b)** Magnetic resonance imaging (MRI) showed marked swelling of the left tonsils on T1-weighted images (arrows).

外にも、皮膚・口腔・食道・胃・十二指腸・空腸・直腸などの臓器にも稀な転移の報告例がある。<sup>3,6</sup> 本症例は、

喫煙歴のある60歳の男性で、病変は上葉末梢側の胸壁に接する形で存在し、扁桃への転移も生じた点から、多





**Figure 5.** a) HE image of the left tonsils obtained using a biopsy showed cuboidal polymorphic tumor cells similar to the tumor tissue of the lungs. b, c) Images of immunohistochemical staining using cytokeratin 7 (CK7) antibodies. Most tumor cells obtained from the lungs (b) and tonsils (c) were positive for CK7. d, e) Images of immunohistochemical staining using p16 antibodies indicated the presence of human papillomavirus 16 and 18. Most tumor cells obtained from the lungs (d) and tonsils (e) were negative for p16.

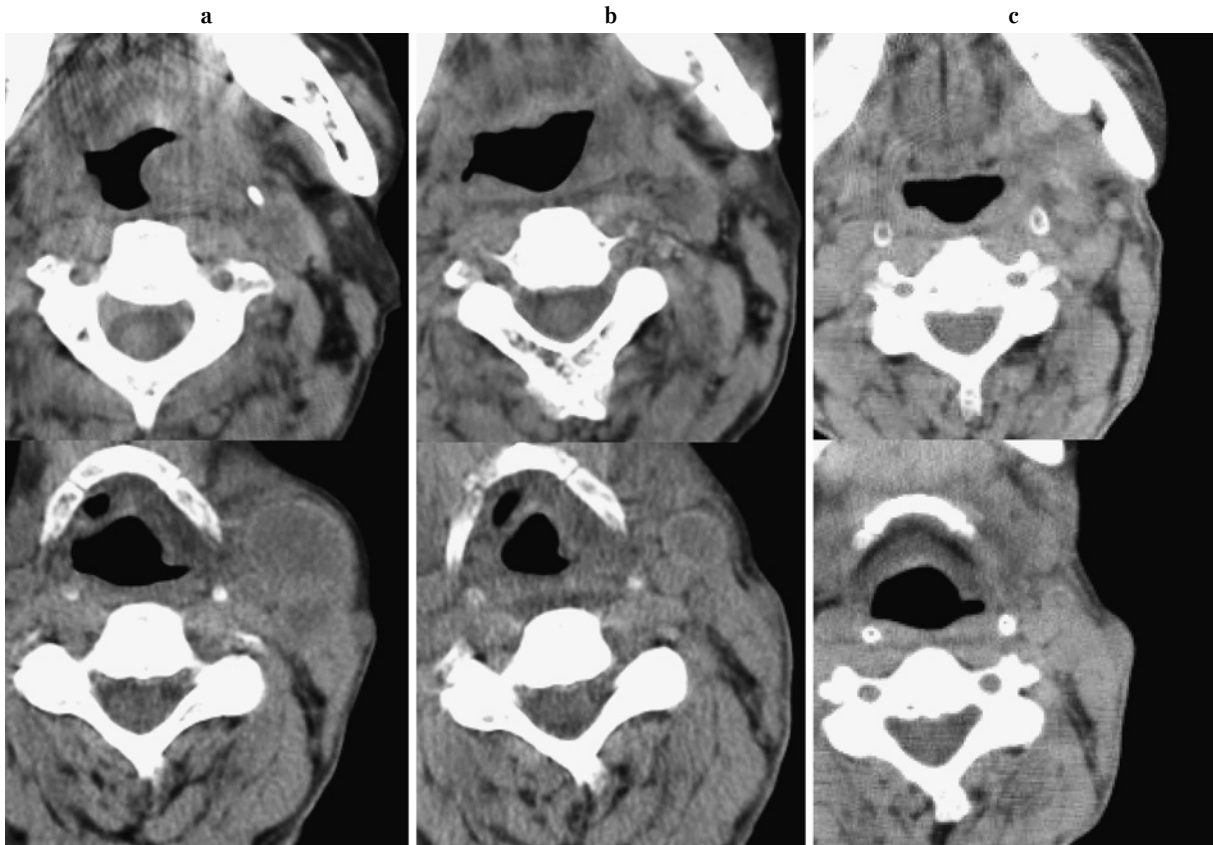
形癌の臨床背景と多くの点で合致していた。

一方、扁桃の転移性腫瘍も非常に稀である。Crawfordらは、扁桃悪性腫瘍1535例中転移性腫瘍は12例(0.78%)にすぎないと報告している。稀な理由として、扁桃には輸リンパ管が存在しないためリンパ行性転移を起こしにくいこと、あるいは扁桃は免疫機能を有する網内系器官であり腫瘍排除能が強いこと、などが考えられている。<sup>7</sup> Monforteらは89例の転移性扁桃腫瘍を集積し、最も多い原発腫瘍は皮膚メラノーマであり、肺・乳腺・腎が続くとした。89例中12例(13.5%)が肺原発で、11例が小細胞癌と報告している。<sup>8</sup> またBrownsonらも、76例中12例が肺由来で、全例小細胞癌であったと報告している。<sup>9</sup> 本邦では、原発性肺癌からの転移性扁桃腫瘍28例の検討があり、年齢31~75歳(平均58歳)、男女比は26:2、組織型は大細胞癌9例、腺癌7例、小細胞癌4例、扁平上皮癌3例、その他3例、不明2例、転移後の生存期間は2~22カ月(平均8カ月)という報告がある。<sup>10</sup>

多形癌の予後は一般的に不良と言われており、Fishbackらは5年生存率は10%、生存期間中央値は10カ月

としている。<sup>3</sup> Rossiらによると、病期I, II, III期の生存期間中央値はそれぞれ31カ月, 10.5カ月, 9カ月であるとしており、<sup>4</sup> Yukiらは、外科的切除例においても50%で6カ月以内に再発を認め、再発後の生存期間中央値は2.6カ月と報告している。<sup>11</sup> 予後不良因子として、扁桃を含むリンパ組織への転移、進行病期(III期以上)、大きな凝固壊死巣(腫瘍の25%以上)の存在、などが報告されている。化学療法に対しては抵抗性があり、標準化学療法として確立されたものはない。一般的に非小細胞肺癌に準じてプラチナ製剤+新規抗癌剤の2剤併用療法が行われることが多いが、奏効例が散見される程度である。<sup>12</sup> また、術後再発に対しては放射線単独よりも併用化学放射線治療が有効であったとの報告がある。<sup>13</sup>

本症例では化学放射線治療後にS-1を投与し、腫瘍消失を認めたが、これにはthymidylate synthase (TS) 活性低下の可能性が考えられる。5-FUの主たる作用機序は、5-FUの活性代謝産物であるfluoro deoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP)が、TS、5',10'-methylene tetrahydroforate (THF)と三元共有結合体を形成することでDNAの合成阻害をもたらすこと、とされている。この



**Figure 6.** CT scans of the tonsils and neck lymphadenopathy after chemoradiation therapy (a). Three months after S-1 therapy (b). Seven months after S-1 therapy (c).

際、TS 活性の高い腫瘍では 5-FU に抵抗性を、一方 TS 活性の低い腫瘍では 5-FU に対して感受性を示すことが報告されている。<sup>14</sup> 本症例では、UFT 内服時は TS 活性が高かったが、CBDCA + PTX および放射線療法で TS 活性が低下し、その後の S-1 内服が奏効した可能性が推測される。非小細胞肺癌に対して術前に化学放射線治療を施行し、TS 活性が低下した報告があり、<sup>15</sup> 本症例でも化学放射線治療は画像的には無効であったものの、TS 活性を下げ、S-1 の効果を引き出した点で有効であった可能性がある。今後、肺多形癌に対する治療戦略として TS 活性を低下させる治療後の S-1 が、新たな治療選択肢となる可能性があると思われる。実際の化学放射線治療前後の TS 活性測定なども含めて、今後の検討課題と考えられた。

## 結語

術後に左扁桃および左頸部リンパ節に転移し、CBDCA + PTX、放射線療法後 S-1 内服が著効した肺多形癌の 1 例を経験したので、報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Colby TV, Koss MN, Travis WD. *Tumors of the lower respiratory tract*. 3rd ed. Washington: AFIP; 1995:259-278.
2. Histological typing of lung and pleural tumors. *World Health Organization international histological classification of tumors*. 3rd ed. New York: Springer; 1999.
3. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer*. 1994;73:2936-2945.
4. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:311-324.
5. Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, Lee HJ, Goo JM, Im JG, et al. Pleomorphic carcinoma of lung: comparison of CT features and pathologic findings. *Radiology*. 2004;232:554-559.
6. 河野恵美子, 大野喜代志, 山崎芳郎. 短期間で急速な増大をきたした IA 期肺多形癌の 1 例. *日臨外会誌*. 2010;71:2301-2304.
7. Crawford BE, Callihan MD, Corio RL, Hyams VJ, Karnei

- RF. Oral pathology. *Otolaryngol Clin North Am.* 1979;12:29-43.
8. Monforte R, Ferrer A, Montserrat JM, Picado C, Palacín A. Bronchial adenocarcinoma presenting as a lingual tonsillar metastasis. *Chest.* 1987;92:1122-1123.
  9. Brownson RJ, Jaques WE, LaMonte SE, Zollinger WK. Hypernephroma metastatic to the palatine tonsils. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1979;88:235-240.
  10. 埴淵昌毅, 合田正和, 真鍋和義, 兼松貴則, 矢野聖二, 曾根三郎. 口蓋扁桃転移を来した非小細胞肺癌の2例. *肺癌.* 2003;43:319-324.
  11. Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C, Yoshimura M, Tsubota N, Okita Y, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: a surgical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:399-404.
  12. 錦木大輔, 富澤由雄, 佐藤 賢, 後藤耕作, 青木 遥, 山下 均, 他. Cisplatin + Vinorelbineによる化学療法が効果を示した原発性肺多形癌の1例. *日胸.* 2005;64:173-178.
  13. 奥田昌也, 張 性洙, 中野 淳, 三崎伯幸, 石川真也, 山本恭通, 他. 肺原発多形癌に対する治療戦略についての検討. *日呼外会誌.* 2008;22:736-740.
  14. Obara S, Yamamoto K, Hosogai N, Yoshimura Y. Evaluation of TS-1 based treatment and expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase on oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2005; 41:276-282.
  15. Yokomise H, Liu D, Chang S, Go T, Ishikawa S, Misaki N, et al. Biomarkers as prognostic factors for cN2 or 3 non-small cell lung cancer treated by induction chemoradiotherapy and surgery. *Anticancer Res.* 2013;33:1107-1115.