

## The 29th Lung Cancer Workshop

### 37 歳男性, 治療抵抗性の小細胞癌の 1 例

松田俊明<sup>1</sup>・木村智樹<sup>1</sup>・谷口博之<sup>1</sup>・  
近藤康博<sup>1</sup>・川口晃司<sup>2</sup>・横井香平<sup>2</sup>

#### Refractory Small Cell Lung Carcinoma: Salvage Surgery for Combined Small Cell Lung Cancer

Toshiaki Matsuda<sup>1</sup>; Tomoki Kimura<sup>1</sup>; Hiroyuki Taniguchi<sup>1</sup>;  
Yasuhiro Kondoh<sup>1</sup>; Koji Kawaguchi<sup>2</sup>; Kohei Yokoi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Separating small cell lung carcinoma (SCLC) from non-small cell lung carcinoma (NSCLC) is critical when making the diagnosis of lung cancer. However, SCLC contains discrete areas of NSCLC morphologic components, found in up to 28% of cases. We herein report a case of poorly differentiated adenocarcinoma that was finally diagnosed via salvage resection of the right upper lobe and chest wall after concurrent chemo-radiotherapy for refractory SCLC. **Case.** A 37-year-old man visited our hospital with an abnormality on chest X-ray at an annual health checkup. A chest CT scan revealed a subpleural mass in the right upper lobe of the lung. The CT-guided needle lung biopsy (CTNLB) specimen showed small cell lung carcinoma on immunohistochemistry (IHC) staining. The tumor grew rapidly despite first- and second-line chemotherapy for extensive disease of SCLC. A second CTNLB revealed findings suspicious for undifferentiated carcinoma, although the IHC staining patterns were the same as those noted on the first biopsy. The patient received chemotherapy, consisting of two cycles of carboplatin and paclitaxel with definitive radiation therapy of 60 Gy following salvage resection of the right upper lobe of the lung and involved chest wall. The pathological findings of the resected tumor revealed poorly differentiated adenocarcinoma (sT3N0M0, stage IIB). Three months after the surgery, the patient showed new brain metastasis and local recurrence. Thereafter, he received third-line chemotherapy and died of tumor progression six months after the surgery. **Conclusions.** SCLC lesions may contain a non-small cell carcinoma component. In refractory cases of SCLC, salvage resection is a potential treatment.

(JLCC. 2015;55:241-246)

**KEY WORDS** — Salvage surgery, Chemoradiotherapy, Combined small cell lung carcinoma, Poorly differentiated adenocarcinoma

Reprints: Hiroyuki Taniguchi, Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital, 160 Nishioiwake-cho, Seto City, Aichi 489-8642, Japan.

**要旨** — **背景.** 混合型小細胞肺癌は, 生検時に小細胞肺癌と診断され外科切除検体や剖検時に非小細胞肺癌の成分の混合が判明することがある. **症例.** 37 歳男性. 検診時の胸部 X 線写真で右上肺野に腫瘤を指摘. 胸部 CT で右肺 S<sup>2</sup> に 41 mm 大の腫瘤がみられ, CT ガイド下生検にて小細胞肺癌と診断. 当初, 進展型小細胞肺癌 (cT4N3M0, IIIIB) として化学療法を施行したが原発巣は増大. CT ガイド下生検の再検を行い免疫染色検査

の結果は初回生検時と同じであったが, 未分化癌も否定できないと判断された. 右肺 S<sup>6</sup> 副腫瘍結節は消退傾向, 対側肺門部リンパ節は縮小していることから, 非小細胞肺癌 (cT3N2M0, IIIA) として放射線化学療法を導入. 原発巣の縮小を認め, サルベージ手術により右肺上葉切除術および胸壁合併切除を施行. 切除肺の病理所見は低分化腺癌であった. 術後 3 ヶ月で転移性脳腫瘍・切除部位の再発を認め全脳照射および化学療法を施行したが,

<sup>1</sup>公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科; <sup>2</sup>名古屋大学大学院呼吸器外科学.

別刷請求先: 谷口博之, 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科, 〒489-8642 愛知県瀬戸市西追分町 160.

治療抵抗性であり術後6ヶ月(診断時より13ヶ月後)で永眠。結論。治療抵抗性の小細胞肺癌は非小細胞肺癌の成分を有する可能性がある。サルベージ手術の意義については今後も症例集積が必要と考えられるが、治療抵抗

性の小細胞肺癌に対する選択肢の一つと考えられる。

索引用語——サルベージ手術, 化学放射線療法, 混合型小細胞肺癌, 低分化腺癌

## はじめに

小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma: SCLC) は、化学療法、放射線療法に高い感受性を示す腫瘍であるが、なかには各種治療にほとんど反応しないものが存在し、種々の治療後の手術や剖検時に SCLC とは異なった組織像を示し混合型小細胞肺癌 (combined small cell lung carcinoma: CSCLC) と診断されることがある。<sup>1,2</sup> 今回、CT ガイド下生検では SCLC と診断したが化学療法に対して治療抵抗性であり、放射線化学療法後に施行したサルベージ手術により低分化腺癌と診断され CSCLC と考えられ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: 37 歳, 男性。

主訴: 胸部異常陰影。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

喫煙歴: Current smoker 20 本/日 × 20 年。

現病歴: X 年 4 月, 検診にて右上肺野に陰影を指摘され当科へ紹介となった。

入院時現症: 身長 173 cm, 体重 63 kg, 理学所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見: 血算, 生化学は異常を認めず。腫瘍マーカーは NSE 17.6 ng/ml (基準値: <16.3 mg/ml), SLX 69.7 U/ml (基準値: <38.0 U/ml) の上昇を認めた。

胸部画像所見: 胸部 X 線写真で右上肺野に胸壁に接する腫瘍影を認めた (Figure 1)。胸部 CT では右肺上葉に胸膜と連続する 41 × 39 mm 大の、造影剤にてまだらに濃染する腫瘍を認めた (Figure 2)。

病理組織学的所見 (Figure 3): 一部に N/C 比の高い中型から小型の異型細胞が、一部壊死を伴い充実胞巣を形成して増殖を認めた。免疫染色検査ではシナプトフィジン陽性だがクロモグラニン A が弱陽性、サイトケラチンなどの上皮性マーカーは陰性であった。

臨床経過: CT ガイド下生検の結果より進展型 SCLC (cT4N3M0, stage IIIB) と判断した。T 因子については右上葉の原発巣 (41 mm) および同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節 (右 S<sup>6</sup>) より T4 と判断し、N 因子について

は縦隔リンパ節 (#4R) および両側肺門部リンパ節 (#10R, #10L) より N3 と判断した。一次化学療法を開始 (シスプラチン 60 mg/m<sup>2</sup> [day 1] + イリノテカン 60 mg/m<sup>2</sup> [day 1, 8, 15]) したが、1 コース施行後に原発巣の増大を認めた (41 mm → 70 mm)。二次治療としてカルボプラチン (CBDCA), オンコビン, ドキソルビシン, エトポシドの 4 剤による modified CODE 療法を導入したが効果は乏しく原発巣の増大を認めた (70 mm → 88 mm)。病変は限局していることもあり、治療方針再検討のため再度 CT ガイド下生検を施行した。2 度目の生検の結果でも初回診断時の CT 下生検で得られた病理組織と同様の免疫染色が陽性となっていたが、小検体であり CSCLC の可能性を否定できず、また SCLC に類似した低分化癌も否定できないと判断され、このことから非小細胞肺癌として治療方針を変更した。生検検体は EGFR をはじめ ALK, ROS1, RET 遺伝子変異は陰性であった。原発巣は増大しているが右肺 S<sup>6</sup> の結節は消退傾向、対側リンパ節は縮小していることから、T 因子, N 因子を変更し非小細胞肺癌 (cT3N2M0, stage IIIA) として X 年 8 月, 化学放射線療法 [weekly CBDCA + パクリタキ



Figure 1. Chest X-ray on admission shows a mass shadow in the right upper lung field.



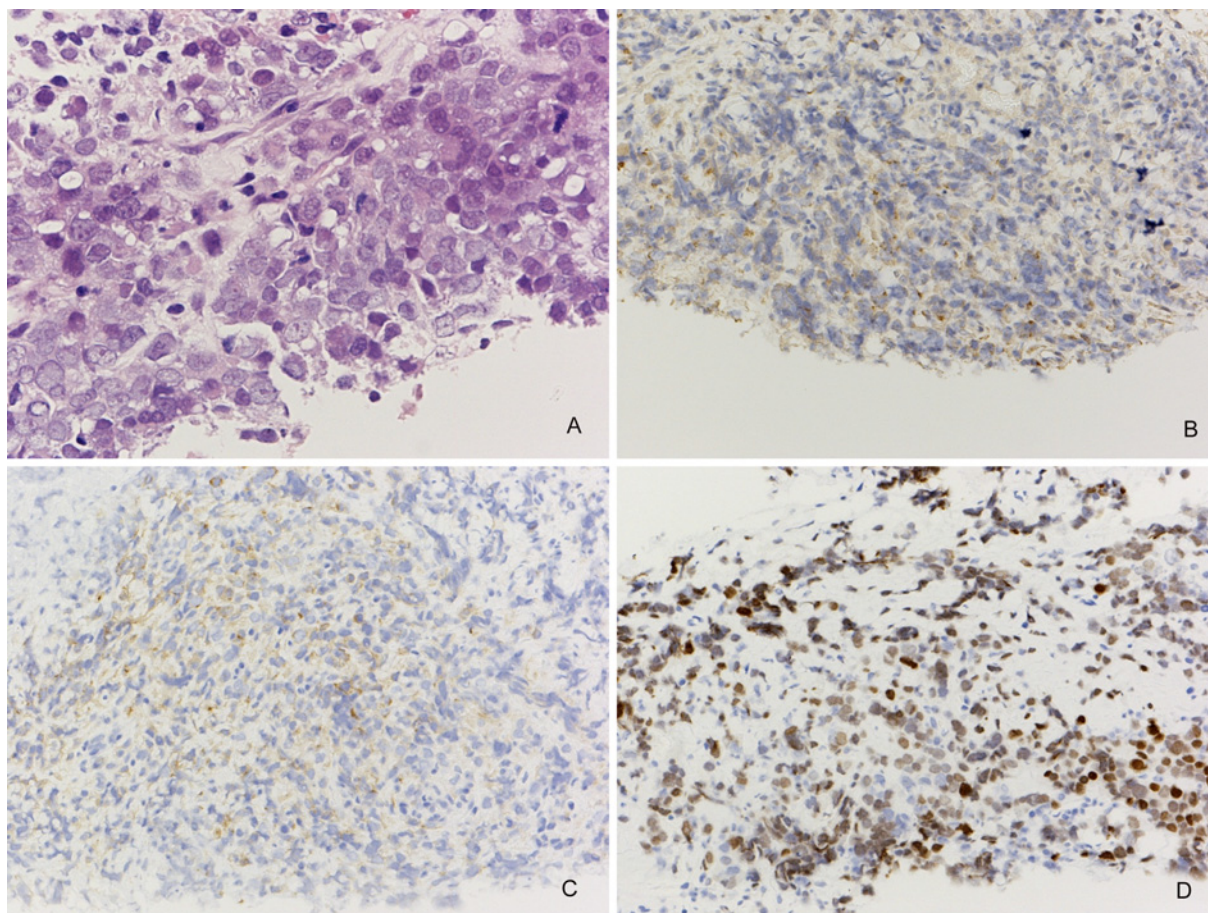
**Figure 2.** A chest CT scan shows a right upper lobe tumor measuring 41 mm, with an additional tumor nodule in the right lower lobe (S<sup>6</sup>) and contralateral hilar lymph node.

セル (PTX)] を導入した。50 Gy 照射した時点で腫瘍は縮小しており、名古屋大学病院呼吸器外科へサルベージ手術の適応についてコンサルテーションを行った。年齢が若いこと、化学療法による効果が乏しいという経過から、サルベージ手術の方針となった。総線量 60 Gy 照射完遂後に手術目的にて同院へ転院（胸膜浸潤の疼痛のため転院時の performance status は 1）。X 年 10 月、右肺上葉切除術、胸壁合併切除（第 2～5 肋骨）術を施行した。切除標本では poorly differentiated adenocarcinoma, sT3N0M0, PL3, E0, D0, PM0, stage IIB, EGFR 遺伝子変異は陰性であった (Figure 4)。術後化学療法は希望されず当科外来にて経過観察していたが、術後 3 ヶ月で転移性脳腫瘍、切除部位の再発を認めた。転移性脳腫瘍に対して全脳照射 (43 Gy)、三次化学療法 (CBDCA +

weekly PTX) を 2 コース施行したが、術後 6 ヶ月後に原病死となった。

## 考 察

SCLC は、化学療法、放射線療法に高い感受性を示す腫瘍であるが、なかには各種治療にほとんど反応しないものが存在する。生検では SCLC と診断され、化学療法や放射線療法を受けた後に手術や剖検で SCLC とは異なった組織像を示すことも報告されている。<sup>1,2</sup> SCLC が組織学的に多様であることはかなり以前から認識されており、過去の WHO 分類でも SCLC の亜型が挙げられている。現在の肺癌取り扱い規約では CSCLC は SCLC の特殊型に分類され、SCLC の所見に加え非小細胞肺癌の成分を含む癌であり、合併する組織型は腺癌、扁平上皮癌、



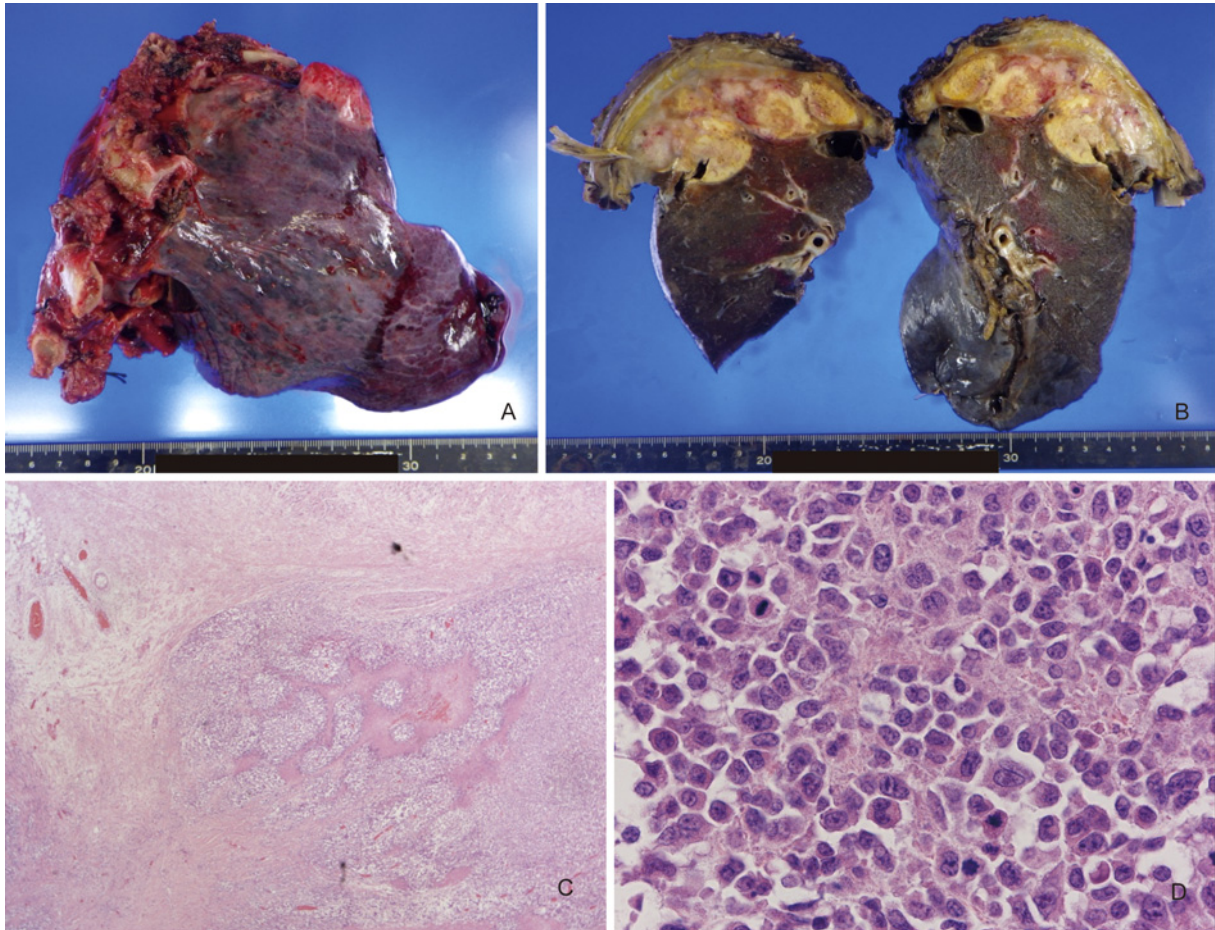
**Figure 3.** Hematoxylin-eosin (HE) (A) and immunohistochemistry staining of the CT-guided needle lung biopsy specimen showing small cell lung carcinoma; the cells were very slightly positive for chromogranin A (B) and positive for synaptophysin (C) and thyroid transcription factor (TTF)-1 (D).

大細胞癌が多いとされている。<sup>3</sup> その頻度については SCLC の 2% という報告もあるが、<sup>24</sup> これらの検討は腫瘍全体の検索ではなく生検標本による診断に基づいている。Nicholson らは SCLC 100 例の手術切除標本を検討し、28 例 (28%) に CSCLC を認めたと報告しており、<sup>5</sup> 実際の CSCLC の頻度を反映している可能性がある。本症例では、2 度目の CT ガイド下生検では免疫染色検査が初回と同じパターンであり SCLC に矛盾しないという見解もある一方で、低分化腺癌の可能性も否定できないと判断し非小細胞肺癌として治療方針を変更した。結果的にサルベージ手術による切除肺の病理組織は低分化腺癌であり、CT 下生検組織では腫瘍の一部しか評価できていなかった可能性がある。以上より、過去の報告と同様に CSCLC の範疇と考えられた。

予後に関して組織亜型による差は認めないという報告もあるが、Kim らは SCLC 95 例を後方視的に検討し限局型の症例に限ってみた場合、SCLC (28 例) と CSCLC (5 例) の予後に有意差があったと報告している (60.7

ヶ月 vs 12.1 ヶ月,  $p=0.02$ )。<sup>6</sup> この他にも、CSCLC では手術が行われた患者に長期生存例が多いという報告があり、<sup>7</sup> また局所再発を繰り返す SCLC に外科切除を行ったところ CSCLC が判明し長期生存を得たという症例報告もみられる。<sup>8</sup> これらの報告は放射線治療や化学療法に対する感受性が劣る非小細胞肺癌の成分に対する手術の意義を示唆していると考えられる。

サルベージ手術は、切除の対象とならない症例に対して化学療法や放射線療法、または両者の併用療法を行った後に、残存あるいは再発した病変を切除しようとするものである。限局型 SCLC に対するサルベージ手術の意義については 1990 年代まで遡るが、Shepherd らは化学療法を施行した 28 例 (うち 13 例は術前に原発巣と縦隔に放射線治療を実施) に対して外科切除を行い、診断時からの生存期間が 105 週、術後の生存期間は 74 週と報告している。<sup>9</sup> なお、この報告では術後の病理診断は SCLC のみが 18 例と大半を占めており、SCLC と非小細胞肺癌の混合が 4 例、非小細胞肺癌のみが 6 例であった。一方



**Figure 4.** Macroscopic appearance of the tumor in the right upper lobe showing a solid tumor measuring 100×40 mm in diameter (A and B). The resected primary lung tumor was histologically diagnosed to be poorly differentiated adenocarcinoma (C and D) (HE stain).

で非小細胞肺癌に対するサルベージ手術はまとまった報告は少なく、その予後に与える影響は不明である。<sup>10</sup> 局所進行非小細胞肺癌に対するサルベージ手術については、Baumanらが報告している。<sup>11</sup> 根治的放射線治療 (>59 Gy) を施行後にサルベージ手術を行った24例を対象とした検討で、症例を適切に選択すれば生存期間を延長できたと述べられている。この研究ではサルベージ手術が計画された集学的治療と異なる点として、原発巣に対する根治的化学療法を施行後であること、照射から2ヶ月以上経過後(中央値21週間後)に手術が施行されたことが挙げられている。このことが、原発巣組織の高度な線維化を促し、出血量の増加、気管支断端瘻のリスク増大、手術時間の延長につながると論じられている。局所進行肺癌化学放射線治療後のサルベージ手術施行例の報告はまだ少なく、安全性と有効性を検証するためにさらなる症例の蓄積と検証がもたれる状況である。本症例では根治的放射線治療と同様に計60 Gyの放射線治

療が施行され、その1ヶ月後にサルベージ手術を施行した。周術期には有害事象を認めず術後の経過は良好であった。

## 結語

治療抵抗性のSCLCを経験した。放射線化学療法後にサルベージ手術として右肺上葉切除術および胸壁合併切除を施行、切除肺の組織診断は低分化腺癌でありCSCLCと考えられた症例であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理診断にご協力いただきました、陶生病院病理部小野謙三先生、鈴木康彦先生、愛知県がんセンター中央病院遺伝子病理診断部谷田部恭先生、RET、ROS1遺伝子再構成の検査にご協力いただきました公益財団法人がん研究会竹内賢吾先生に深謝申し上げます。

## REFERENCES

1. 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.
2. Abeloff MD, Eggleston JC, Mendelsohn G, Ettinger DS, Baylin SB. Changes in morphologic and biochemical characteristics of small cell carcinoma of the lung. A clinicopathologic study. *Am J Med*. 1979;66:757-764.
3. 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.
4. 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.
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. Kim YH, Mishima M, Date H. "Combined" small cell and "pure" small cell lung cancer: is there a clinical difference? *Med Oncol*. 2013;30:600.
7. Baker RR, Ettinger DS, Ruckdeschel JD, Eggleston JC, McKneally MF, Abeloff MD, et al. The role of surgery in the management of selected patients with small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 1987;5:697-702.
8. 立原素子, 渡邊香奈, 横内 浩, 鈴木弘行, 石田 卓, 棟方 充. 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. *肺癌*. 2011;51:820-824.
9. Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA, Feld R, Goss PE, Pearson FG, et al. Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:196-200.
10. ト部憲和, 影山善彦, 渡部克也. salvage surgery を施行した扁平上皮癌の1例. *日呼外会誌*. 1999;13:858-861.
11. Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, Kurland BF, Eaton KD, Wood DE. Salvage lung resection after definitive radiation (>59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1632-1639.