

CASE REPORT

治癒切除できた IA 期小細胞肺癌の病理学的検討

飯島秀弥¹・洞口 亮¹・田畑俊治²・
須田祐司¹・進藤百合子¹・澤井高志³

Curative Surgery for Stage IA Small Cell Lung Cancer and Its Histological Evaluation

Hideya Iijima¹; Ryo Horaguchi¹; Toshiharu Tabata²;
Yuji Suda¹; Yuriko Shindoh¹; Takashi Sawai³

¹Department of Respiratory Medicine, Sendai Open Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital, Japan; ³Department of Pathology, Sendai Open Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The standard therapy for limited stage small cell lung cancer (SCLC) is chemoradiation. Although it is considered to be highly responsive to initial therapy, SCLC usually becomes drug resistant and recurs. The pathological changes that occur at the time of the acquisition of drug resistance have not been reported. On the other hand, it is reported that surgical excision may improve the survival rate of patients with stage IA SCLC. **Case.** A 75-year-old man was referred to our department for a nodular shadow of the right middle lobe that was pointed out in an examination prior to surgery to repair an abdominal aortic aneurysm. He was diagnosed with stage IA SCLC on the basis of bronchoscopy and radiological examinations. The tumor went into almost complete remission after 4 courses of chemotherapy with carboplatin and etoposide. However, the tumor recurred eight months later. He was again diagnosed with stage IA SCLC by bronchoscopy and radiological examinations. The same chemotherapy was repeated but was stopped after 2 courses due to poor tolerability. He underwent right middle lobectomy, followed by prophylactic cranial irradiation. He has now been under observation without recurrence for 3 years. Pathological examinations were performed three times in the clinical course of the present case. The bronchoscopic biopsy specimen taken just before the second chemotherapy was almost the same as that taken before the first chemotherapy. However, the surgically removed tumor showed highly atypical features with multiple mitotic figures and rosette formation. **Conclusion.** Curative surgery can be performed in some patients in which yc-stage IA SCLC recurs after chemotherapy and acquires drug resistance.

(JLCC. 2016;56:205-209)

KEY WORDS — Small cell lung cancer, Curative surgery, Drug resistance

Corresponding author: Hideya Iijima.

Received November 3, 2015; accepted March 21, 2016.

要旨 — **背景.** 限局型小細胞肺癌の標準治療は化学放射線治療である。治療によく反応するが、容易に薬剤耐性を獲得し再発する。この耐性獲得時の病理学的変化をみた報告はない。また IA 期であれば、外科切除を加えることで、生存率を向上させ得ることも報告されている。**症例.** 75 歳、男性。腹部大動脈瘤の術前検査で右中葉結節影を指摘された。気管支鏡検査と画像診断で IA 期小細胞肺癌と診断された。化学療法 4 コースでほぼ消失し

たが、8 ヶ月後に局所再発を認めた。今回も IA 期小細胞肺癌と診断された。前回と同じ化学療法を行ったが、忍容性不良で中断し、外科切除を施行した。治癒切除が得られ、予防的全脳照射を施行し、3 年間再発を認めていない。経過中に 3 回の病理学的検討を行った。2 回目の化学療法前の生検組織は、初回化学療法前の生検組織と同等であったが、手術標本では異型性が強く、核分裂像やロゼット形成も認められた。**結論.** 化学療法後に再発し、

¹仙台市医療センター仙台オープン病院呼吸器内科；²東北医科大学病院呼吸器外科；³仙台市医療センター仙台オープン病院病理部。

論文責任者：飯島秀弥。

受付日：2015 年 11 月 3 日，採択日：2016 年 3 月 21 日。

薬剤耐性を獲得した小細胞肺癌でも、IA 期であれば治癒切除を期待できる症例が存在する。

索引用語——小細胞肺癌，根治手術，薬剤耐性

緒言

小細胞肺癌 (SCLC) は、増殖が速く転移性が高く、初回抗腫剤治療にはよく反応するものの、容易に薬剤耐性を獲得し再発するという独特の生物学的特性を有し、肺癌の中で最も予後不良な組織型とされている。今回、化学療法後再発の IA 期 SCLC に根治手術を施行し、抗腫剤に対する薬剤耐性獲得前後の病理組織を比較できた症例を経験したので、報告する。

症例

症例：75 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：クモ膜下出血，胃癌手術(当科初診 4 ヶ月前；腺癌 T1bN0M0：IA 期)，腹部大動脈瘤。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：40 本/日×57 年，4 年前から禁煙。

現症：身長 150 cm，体重 51.6 kg。血圧 141/71 mmHg，脈拍 58 回/分 整，経皮的酸素飽和度 98%。腹部正中に手術創を認める以外は理学的所見に特記事項なし。

血液検査所見：軽度の低アルブミン血症，LDH 高値，貧血を認めた。肺癌関連腫瘍マーカーは基準値内であった。

経過：腹部大動脈瘤術前の胸部 CT で中葉の結節影を指摘され (Figure 1)，当科を受診した。気管支鏡下生検で SCLC と診断された (Figure 2)。ご本人の強い希望で、腹部大動脈瘤手術を優先施行した。

術後に CT，PET，頭部 MRI 検査を施行し，cT1aN0M0：Stage IA と病期診断した。右 S³，右 S⁵ にも結節を認めたが，1 年前と同じ所見であった。手術を勧めたが，胃癌および腹部大動脈瘤の手術後間もないことから固辞された。当院には放射線治療設備がなく，ご本人が転院を固辞されたことから，カルボプラチン (CBDCA，AUC=5 day 1)+エトポシド (ETP，100 mg/m² day 1~3) による単独化学療法を開始した。グレード (G)4 の好中球減少，G3 の血小板減少が生じ，2 コース目から両薬剤とも 80% に減量した。2 コース後の胸部 X 線写真で腫瘍は消失し，4 コース終了後の胸部 CT にて痕跡程度となり，化学療法を終了した。3 ヶ月後の胸部 X 線写真でも再発を認めず，完全奏効 (CR) と判定した。

さらに 5 ヶ月後の胸部 CT で局所再発を認めた (Figure 1)。腫瘍は初発時と比べ若干扁平であった。気管支鏡下生検で小細胞癌を確認した (Figure 2)。核が若干紡錘形を呈していたが，基本的には初回時と同等で，免疫組織学的にも同等であった (Figure 3，Table 1)。右 S³，右 S⁵ の結節は不変であり，CT，PET，頭部 MRI 検査にて

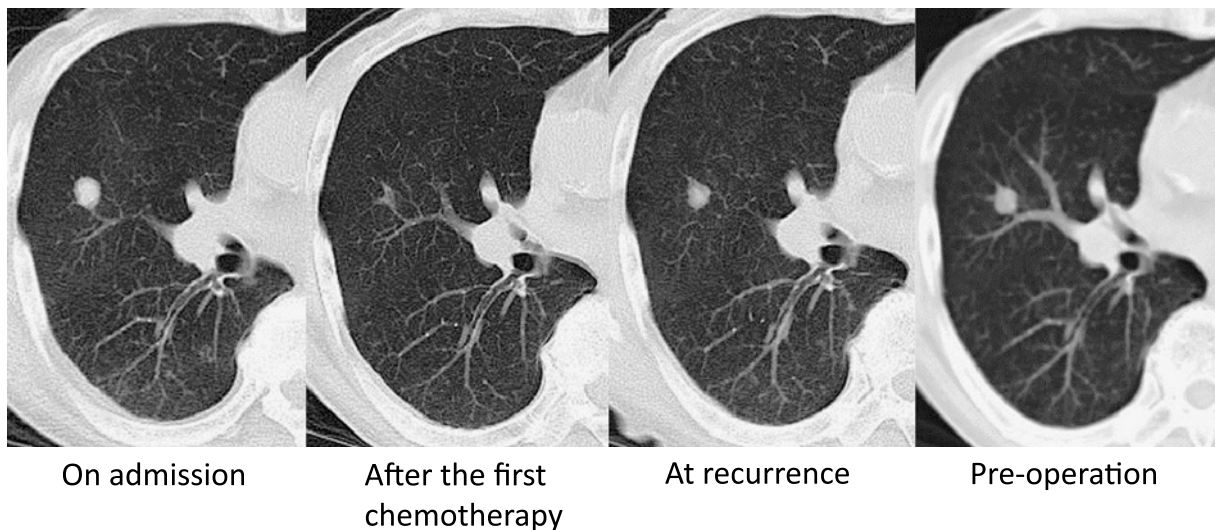


Figure 1. Chest CT on admission showed a nodular shadow measuring 13×11 mm in size in the right middle lobe, which disappeared after the first chemotherapy, and recurred 8 months later. The second chemotherapy only achieved a partial reduction in size.

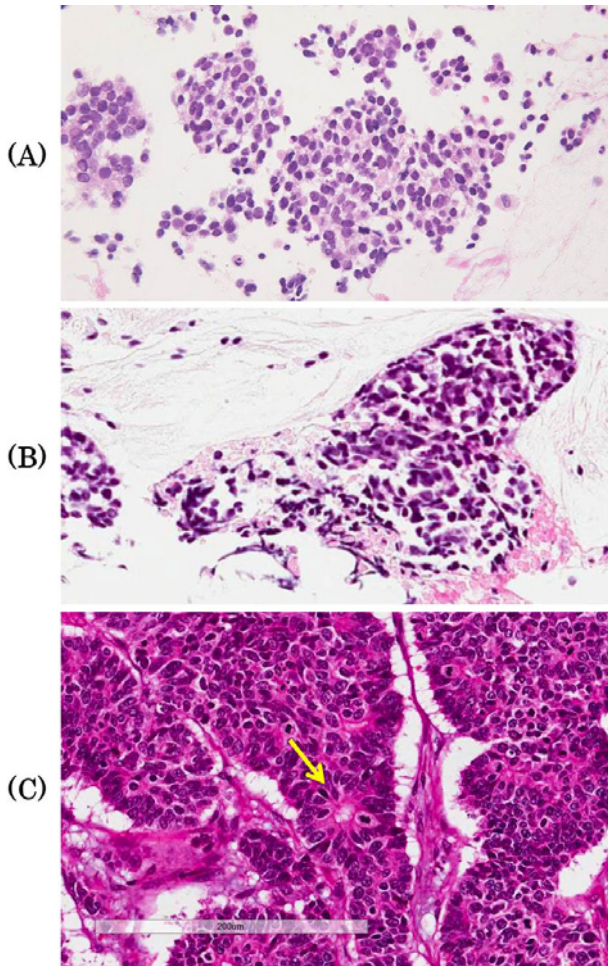


Figure 2. Histopathological images of the tumor (hematoxylin-eosin staining). (A) The first biopsy: Small cells with round to oval nuclei without severe atypia form a solid pattern without an evident tubular structure. The size and N/C of the tumor cells are slightly larger than lymphocytes. (B) The second biopsy (at recurrence): The tumor features at the second biopsy were similar to the features at the first biopsy. (C) The surgically resected tissue: The tumor cells showed highly atypical features with multiple mitotic figures and rosette formation (arrow).

ycT1aN0M0 : Stage IA と病期診断した。前回と同じ治療では同等以上の効果は期待できないと考え、ご本人に説明したところ、今度は同意が得られ、放射線化学療法目的に A 病院に紹介した。しかし、同院の呼吸器内科・放射線科合同カンファレンスで、“胸部 CT で原発巣以外に認められた結節影が転移巣の可能性あり、放射線化学療法の適応ではない”と結論され、当院に逆紹介となった。

CBDCA + ETP (前回化学療法 2 コース目以降と同量) による治療を開始したが、G3 の食思不振と G2 の貧血の

ため、2 コース直後に入院が必要となった。部分奏効 (PR) ではあったが、前回化学療法時より効果不良であり、忍容性から次コースではさらに減量が必要と判断された。ご本人も同意され、再発後の化学療法開始 2 ヶ月後 (2 回目の気管支鏡検査から 3 ヶ月後) に、胸腔鏡下肺中葉切除術を施行した。

胸腔内はほぼ全面癒着を認めた。腫瘍は S⁴ に存在し、硬く小指頭大で P0 であった。葉間を切離後、中葉を切除し、リンパ節 (#4R, #7, #12m) を郭清した。腫瘍は白色調の充実性腫瘍で、核クロマチンが増量した裸核状の異型細胞が、大小不規則な充実胞巢形成性に増殖していた。核分裂像やロゼット形成も認められた (Figure 2)。免疫組織学的には、サイトケラチンや TTF-1、および神経内分泌マーカーのクロモグラニン、シナプトフィジン、NCAM の発現は変わらなかったが、Ki67 や p53 の発現が高かった (Figure 3, Table 1)。pT1aN0M0, pI0, G4, Ly0, V1, R0/br (-), pm0, pN0 であり、治癒切除と考えられた。予防的全脳照射 25 Gy を施行して経過観察しているが、胸部 CT 検査にて 3 年間再発を認めていない。

考 察

今回我々は、IA 期 SCLC に対し、化学療法後の外科治療で治癒切除が得られ、初回化学療法前および局所再発後の化学療法前後での病理組織の比較を心得た症例を経験した。

2002 年の調査報告¹によると、SCLC は初診時の臨床病期が IA 期 7.1%、IB 期 4.2% と、早期診断が難しい癌であり、SCLC 全体の 5 年生存率は 14.7% と予後不良である。SCLC は増殖が速く転移性が高く、診断時すでに多くの症例でリンパ節転移や遠隔転移を有していること、また抗癌剤や放射線に対する感受性が高い²ことから、限局型小細胞肺癌 (LD-SCLC) であっても標準治療は化学放射線治療とされている。しかし、化学放射線療法を行った患者の 35~50% に局所再発がみられる。³ Gaspar⁴ は米国の癌データベースを用い、1985 年から 2000 年まで、5 年毎の 4 つの LD-SCLC 患者群 (計 22969 名) を解析し、5 年生存率は 10~13% で、15 年間で有意な向上は得られていないことを報告している。これに対し、I 期であれば、外科切除単独あるいはこれに化学療法、放射線療法を加えることで、40~70% の 5 年生存率が得られることも多数報告されている。Takei⁵ は本邦で 2004 年に施行された SCLC 手術症例 243 名の解析で、c-Stage および p-Stage IA 期の 5 年生存率はそれぞれ 64.3%、72.3% であったことを報告している。しかしながら、外科切除の対象となる LD-SCLC の絶対数が少ないため、外科切除を含む治療法と他の治療法の比較試験は

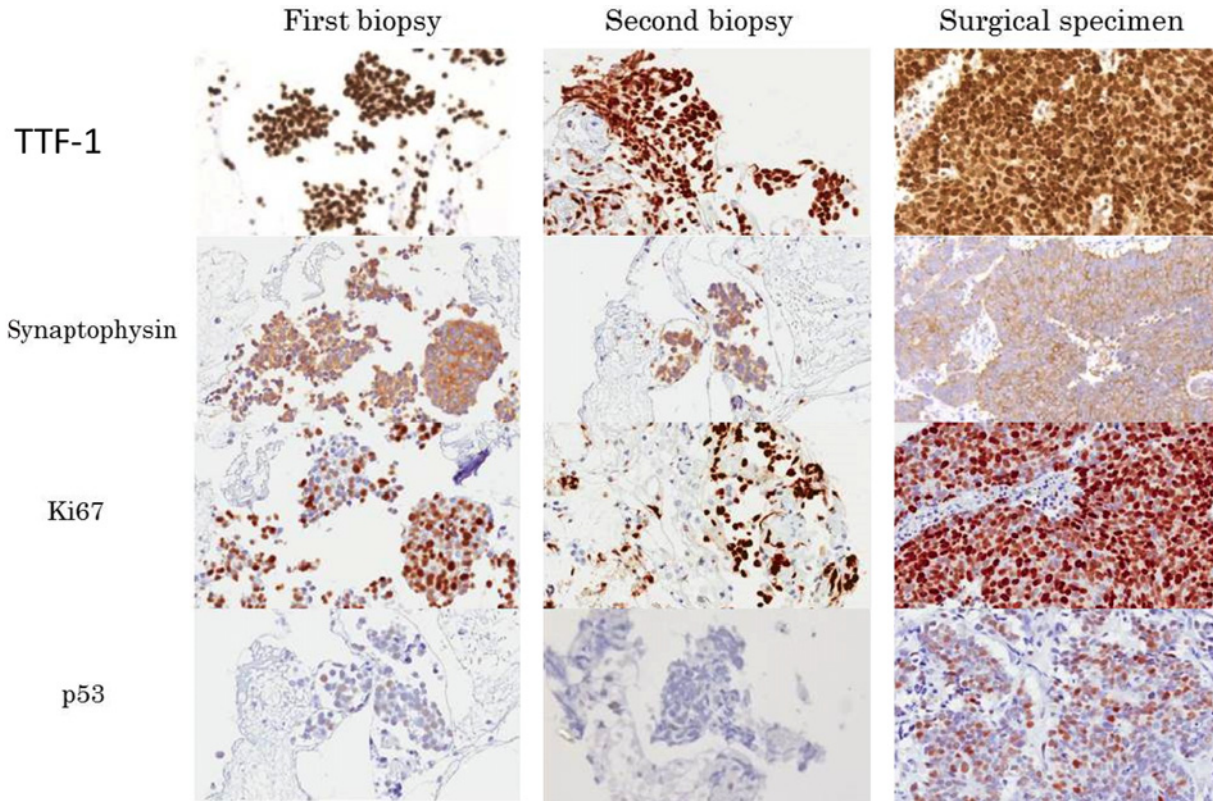


Figure 3. A comparison of the first and second biopsies and the surgically resected tissue (immunohistochemical staining). Although the pattern of epithelial and neuroendocrine markers was similar in all of the stages, Ki67, which is associated with cellular proliferation, and p53, which is related to characteristic cellular changes were far more prevalent in the surgically resected tissue.

Table 1. The Morphological and Immunohistochemical Changes of the Tumor Cells and Tissue

	1st biopsy	2nd biopsy	Surgical resection
Cell size	small	small	large
Shape	oval	oval-fusiform	polymorphism
Nuclear chromatin	+	+	++
Nuclear division	-	-	++
Lumen structure	-	-	-
Rosette formation	-	-	++
Immunohistochemistry			
Cytokeratin	++	++	++
TTF-1	++	++	++
Chromogranin	+	+	+
Synaptophysin	++	++	++
NCAM	++	++	++
Ki67	++	++	+++
p53	+	-	++

存在せず、手術適応については個々の症例で慎重に検討する必要があるとされている。⁶ なお本症例では、術前に化学療法を累積6コース施行しており、忍容性不良で、ご本人が術後化学療法を望まなかったため実施しなかったが、その後3年間、胸部CTで再発を認めていない。

SCLCは、化学療法や化学放射線療法による初回治療が奏効しても多くの場合再発をきたす。再発例では腫瘍細胞が抗癌剤および放射線治療に対して耐性を獲得している場合が多く、その治療は初回治療に比較して著しく困難であるが、初回治療終了から再発の期間が3ヶ月以上のsensitive relapse症例では、初回治療と同じプラチナ・ベースの化学療法で効果が得られる可能性が高いことが知られている。⁷ 本症例は初回治療終了から8ヶ月後の再発であったが、2回目の化学療法の効果は初回化学療法と比べて不良であり、2コース目終了後1ヶ月ですでに再増大を認めたことから、薬剤耐性が獲得されたことが推察される。

SCLCの抗癌剤耐性獲得については、種々の機序が指摘されているが、⁸ 耐性獲得前後での病理変化をみた報告は見当らない。本症例において、初回および局所再発時の生検標本では、腫瘍細胞の核クロマチンは微細なものも多く、核分裂像を認識しにくく、ロゼット構造もみられなかったが、手術標本では腫瘍細胞の核は粗剛になり、核小体が見えるものもあり、細胞は大きく、核分裂像やロゼット構造も認められた(Table 1)。ただ、生検標本は腫瘍の辺縁を採取しており、しかも採取時の挫滅の影響も生じ得る。さらに検体が小さいため、過固定による細胞の萎縮が起こる可能性もある。こうしたことから、生検標本による診断の際には、良質なヘマトキシリン・エオジン染色による注意深い観察と、Ki67などの免疫組織染色による評価が推奨されている。⁹⁻¹¹ Ki67およびp53標識率が手術標本でより高くみえたもの(Figure 3, Table 1)、手術標本で腫瘍細胞が密に認められたことの影響と、前記固定条件の相違による可能性が考えられる。今回の検討では、SCLCの薬剤耐性獲得前後での腫瘍細胞の質的变化は指摘できなかつたものと考ええる。

手術時にまだなおIA期で、術前化学療法の恩恵を部分的にでも受けており、完全切除できたため、術後再発しなかつたものと思われる。化学療法後に再発し、薬剤耐性を獲得したSCLCでも、IA期であれば治癒切除を期待できる症例が存在すると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理学的検討でご指導いただいた東北医科薬科大学病院病理部の村上一宏先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. 澤端章好, 浅村尚生, 呉屋朝幸, 森 雅樹, 中西洋一, 江口研二, 他. 2002年の肺癌治療例の全国集計に関する報告. 日呼吸会誌. 2010;48:333-349.
2. Aisner J, Alberto P, Bitran J, Comis R, Daniels J, Hansen H, et al. Role of chemotherapy in small cell lung cancer: a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer workshop. *Cancer Treat Rep.* 1983; 67:37-43.
3. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;327: 1618-1624.
4. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, Putnam JB, Herbst RS, Bonner JA. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer.* 2005;6:355-360.
5. Takei H, Kondo H, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Date H, et al. Surgery for small cell lung cancer: a retrospective analysis of 243 patients from Japanese Lung Cancer Registry in 2004. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1140-1145.
6. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 金原出版: 2014:155-156.
7. Garassino MC, Torri V, Michetti G, Lo Dico M, La Verde N, Aglione S, et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis. *Lung Cancer.* 2011;72: 378-383.
8. Chen YT, Feng B, Chen LB. Update of research on drug resistance in small cell lung cancer chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:3577-3581.
9. 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.
10. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:179-187.
11. Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol.* 2012;25(Suppl 1): S18-S30.