

CASE REPORT

扁桃転移を伴った肺大細胞神経内分泌癌の1例

奥田祐亮¹・田中雄悟¹・清水奈保子¹・
小川裕行¹・法華大助¹・眞庭謙昌¹

A Case of Large-cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung with Tonsillar Metastasis

Yusuke Okuda¹; Yugo Tanaka¹; Nahoko Shimizu¹;
Hiroyuki Ogawa¹; Daisuke Hokka¹; Yoshimasa Maniwa¹

¹Department of General Thoracic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Large-cell neuroendocrine carcinoma is a relatively unusual histological type of primary lung cancer, and tonsillar metastasis from lung cancer is rare. **Case.** A 52-year-old man with a history of pharyngalgia for 1 month was referred by a local practitioner to our hospital for workup. After a further examination at the otorhinolaryngological department, he was diagnosed with oropharyngeal cancer in the right palatine tonsil (undifferentiated type, cT2N2b). Positron emission tomography/computed tomography was performed to detect possible distant metastases and revealed a 20-mm nodule on the bullar wall in the right upper lobe. Although synchronous double cancer was possible, an endobronchial biopsy was difficult to perform because of the bulla. We prioritized treatment for the pharyngeal tumor rather than the lung tumor because he also had dysphagia from the tonsillar tumor. After chemoradiotherapy, he was referred to our department to undergo surgery. Thoracoscopic right upper lobectomy and mediastinal lymph nodes dissection were performed, and his postoperative course was uneventful. The pathological diagnosis of the lung nodule was large-cell neuroendocrine carcinoma. Immunohistochemical staining of the biopsy from the tonsillar tumor showed a pattern similar to that of the lung tumor. Therefore, we determined that the patient had a tonsillar metastasis from the lung cancer. Eighteen months after chemoradiotherapy, he remained stable without additional treatment. **Conclusion.** We encountered a rare case of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung with tonsillar metastasis. Treating these lesions as synchronous double cancer was successful and associated with a relatively good outcome.

(JJLC. 2017;57:41-45)

KEY WORDS — Lung cancer, Large-cell neuroendocrine carcinoma, Tonsillar metastasis

Corresponding author: Yoshimasa Maniwa.

Received February 16, 2016; accepted December 13, 2016.

要旨 — **背景.** 大細胞神経内分泌癌は原発性肺癌において比較的少ない組織型であり、肺癌が扁桃転移を来す例は非常に稀である。**症例.** 52歳男性。1か月続く咽頭痛を認め、近医より精査目的で当院へ紹介となった。耳鼻科での精査の結果、中咽頭癌(右口蓋扁桃、低分化癌、cT2N2b)と診断された。遠隔転移検索目的のPET/CTにて右上葉に bulla 壁に接する約 20 mm の結節を認め、原発性肺癌との重複癌が考えられたが、生検困難な位置であった。嚥下障害を認めたため、咽頭に対し治療を優先する方針となった。化学放射線療法が行われた後に、

右上葉結節に対し手術目的に当科紹介となった。胸腔鏡下右上葉切除術および縦隔リンパ節郭清を施行した。病理組織診断にて、大細胞神経内分泌癌の診断となり、咽頭生検組織に免疫染色を加えて検討を行ったところ、肺と同様の染色パターンを示し、肺癌の扁桃転移と判断した。咽頭治療後より1年6か月現在、新規病変の出現は認めず、追加治療を行うことなく無増悪生存中である。**結論.** 肺大細胞神経内分泌癌の扁桃転移を経験した。原発性肺癌と中咽頭癌の重複癌と考え原発巣および転移巣を治療したことにより、比較的良好な経過を得た。

¹神戸大学大学院医学研究科外科学講座呼吸器外科学分野。
論文責任者：眞庭謙昌。

受付日：2016年2月16日、採択日：2016年12月13日。

索引用語 — 肺癌, 大細胞神経内分泌癌, 扁桃転移

はじめに

扁桃における悪性腫瘍は、大多数が原発性であり、転移性扁桃腫瘍は稀とされている。今回我々は、当初中咽頭癌と肺癌の重複癌と考えられた、右口蓋扁桃に転移を伴う肺大細胞神経内分泌癌 (large-cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC) の1例を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

症例

症例：52歳男性。

主訴：咽頭痛。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 30本/日×32年、飲酒歴なし、事務職、粉塵吸入歴なし。

現病歴：咽頭痛が持続することから、近医耳鼻科を受診したところ、右扁桃腫大を指摘された。抗菌薬などの投薬を受けるも約1か月間症状改善しないため、前医を紹介受診した。前医の右扁桃の生検で、悪性所見を認めため本院耳鼻科に紹介となった。

当院受診時の咽頭所見 (Figure 1) は、右口蓋扁桃から軟口蓋、口蓋垂の近傍までの粘膜不整を認め、右口蓋扁桃より再度生検が行われた。結果は、核の不整を呈する腫瘍細胞が充実胞巣状、シート状に増殖しており、免疫染色では、AE1・AE3陽性、 α SMA弱陽性、p40陰性、



Figure 1. Macroscopic findings. Nasopharyngeal fiberoptic endoscopy shows a bulky tumor covered with necrotic tissue at the right palatine tonsil.

S-100陰性であり、分化がはっきりしない低分化癌との病理診断結果であった。頸部MRI (Figure 2) で右口蓋扁桃の腫瘍影の他に右内深頸リンパ節の腫大を認め、臨床的に中咽頭癌 (cT2N2b) と診断された。また、遠隔転移検索目的のPET/CTにて、右上葉S²のbulla壁沿いに約20mmの境界明瞭な結節を認め (Figure 3)、同部位に18-F-fluorodeoxyglucoseの集積亢進 (maximum standardized uptake value: 6.07) を認めた。画像所見から原発性肺癌の合併の可能性が考えられたが、気管支鏡下生検は腫瘍との間にbullaが介在し、経皮的針生検も気胸のリスクが高く、体外からの生検は困難と考えられた。経過中、徐々に扁桃腫大による嚥下障害が出現しており、右肺結節の確定診断は得られていなかったが、中咽頭癌

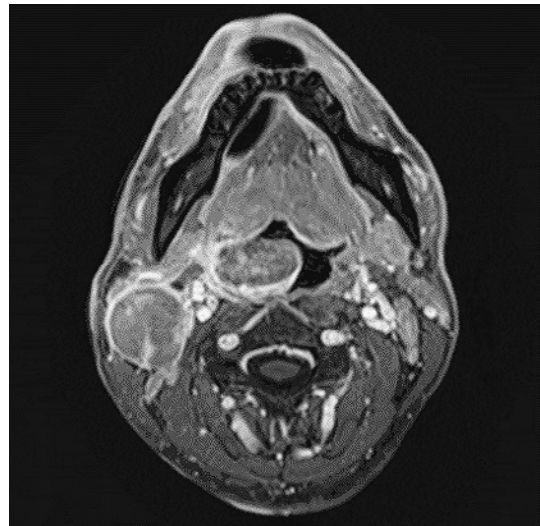


Figure 2. MRI findings. Neck MRI shows a right oropharyngeal tumor and swelling of a right internal jugular node.



Figure 3. CT findings. Chest CT shows a 20-mm well-defined nodule on the wall of the bulla at right upper lobe.

(cT2N2bMX)として、当院初診から約1か月後に症状改善も期待できる根治的化学放射線療法 (cisplatin (CDDP): 100 mg/m² 2コースで終了, 放射線照射: 69.96 Gy/33 Fr)を開始した。治療終了のおよそ3か月後に、肺結節の切除目的に当科紹介となった。

再検した胸部CTでは、右上葉結節の著明な増大はなく(21 mm)、頭部MRIやPET/CTなどの全身検索においても他に病変の指摘はできなかった。十分な全身検索により、新規病変の出現と局所再発のないことを確認したのちに、当科紹介から約3か月後に原発性肺癌(cT1bN0M0)疑いの右上葉結節に対し診断と治療を兼ねた手術を実施した。診断のための腫瘍の部分切除は位置的に困難であったため、胸腔鏡下右上葉切除術および縦隔リンパ節郭清(ND2a-1)を施行した。なお、術中迅速診断は術式に影響を与える所見を得ることに繋がらないと判断して施行しなかった。術後経過は良好で退院となった。

病理組織診断(Figure 4a)では、核/細胞質比の高い腫瘍細胞が管状やロゼット様構造を形成しながら胞巣状に増殖しており、免疫染色では、synaptophysin陽性、CD56一部陽性、chromogranin A陰性、また、thyroid transcription factor-1(TTF-1)、napsin Aもともに陽性であった。以上より、LCNEC(pT2aN0)と診断された。咽頭癌の組織型が非典型的な未分化癌の診断に留まっていたため、扁桃生検組織へ免疫染色を追加し再検討したところ、synaptophysin陽性、TTF-1・napsin Aが陽性で肺組織と同様の染色パターン(Figure 4b)を呈しており、扁桃転移を伴う原発性肺癌であったと判断した。

これにより、治療対象病変のないStage IV肺癌として、嚴重に経過を観察しているが、局所再発・新規病変の出現は認めず、咽頭治療後より1年6か月現在、追加治療を行うことなく無増悪生存中である。今後とも引き続き密に経過を観察し、治療対象の病変が出現した場合は、速やかに治療開始する予定である。

考 察

LCNECは、1991年にTravisら¹により大細胞癌の組織型の一つとして提唱され、切除例の約2~3%程度²とされる比較的稀な組織型である。その予後は不良で、Iyodaら³は、切除例の5年生存率を35.3%、Asamuraら⁴は肺神経内分泌腫瘍切除例318例を対象とした検討で、5年生存率はLCNECで40.7%と、小細胞癌の35.7%に近い予後不良を報告しており、両者は高悪性度神経内分泌腫瘍として分類されている。

扁桃転移に関しては、Crawfordら⁵は、転移性腫瘍は全扁桃悪性腫瘍の0.78%、本邦ではMurakawara⁶が肺癌剖検時に咽頭転移を来していたものは0.1%であった

と報告しており、肺癌の扁桃転移は非常に稀と考えられている。

LCNECがWHOの組織分類に導入された⁷、1999年以降の本邦での原発性肺癌の扁桃転移の文献報告例は、検索し得た範囲では14例あり、組織型は、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、LCNECがそれぞれ3例ずつ、その他が2例であった(Table 1)。小細胞癌とLCNECを合わせると扁桃転移例の42.9%となり、肺癌切除例全体における高悪性度神経内分泌腫瘍の頻度に比べて高く、扁桃転移は組織学的悪性度と関連する可能性が示唆される。

LCNECの診断に関しては、検体量が少ない生検検体では、形態的な特徴が乏しい場合確定診断が難しいとされている^{2,8}。本症例の扁桃生検の検体でも、神経内分泌分化を疑う病理学的な形態所見に乏しく、最終的に肺でLCNECの診断を得たあとに神経内分泌系の免疫染色を追加することで診断に至っている。

また、近年頭頸部領域においても稀にLCNECが発生することが報告されており、Kusafukaら⁹は、WHO組織分類における肺原発LCNECの基準に準じて頭頸部粘膜原発のLCNECを定義し、切除例の組織検体を再検討したところ、0.98%がLCNECであったと報告している。本症例においては咽頭組織の免疫染色でTTF-1・napsin Aがともに陽性を示したことから、肺癌の扁桃転移と判断した。

なお、頭頸部領域の癌において重複癌が多いことは知られており、斉川ら¹⁰の報告では、頭頸部扁平上皮癌の14.5%に重複癌を認め、部位別の割合では食道、頭頸部、胃に次いで肺は4番目(7.4%)に多いとしている。

以上のように、咽頭と肺に重複する腫瘍を認めた場合には、原発と転移のそれぞれの可能性があり、さらに組織型がLCNECであった場合には生検での治療前の確定診断が難しい可能性もある。また、本症例のように咽頭と頸部リンパ節の腫大の他は他臓器への転移を認めない症例¹¹も報告されている。

肺癌の扁桃転移の場合、腫瘍性病変による嚥下障害や上気道狭窄などのQOLを大きく低下させる症状が生じる可能性がある。遠隔転移に対する治療は、全身化学療法が原則であるが、咽頭の有症状の転移に対して、局所放射線療法や全身化学療法が局所治療に有効であったという報告もある¹²。本症例は、LCNECの扁桃転移であったが、臨床的に原発性肺癌と中咽頭癌の重複癌と考え、中咽頭に対し根治的放射線療法施行後に肺病変に対し右上葉切除およびリンパ節郭清を施行したことで、比較的長期の生存が得られている。文献的には扁桃転移が確定診断されてからの生存期間の平均は8か月¹²と報告されているが、本症例では現在18か月無増悪生存中であり、我々は今回の治療戦略は結果としては効果的であっ

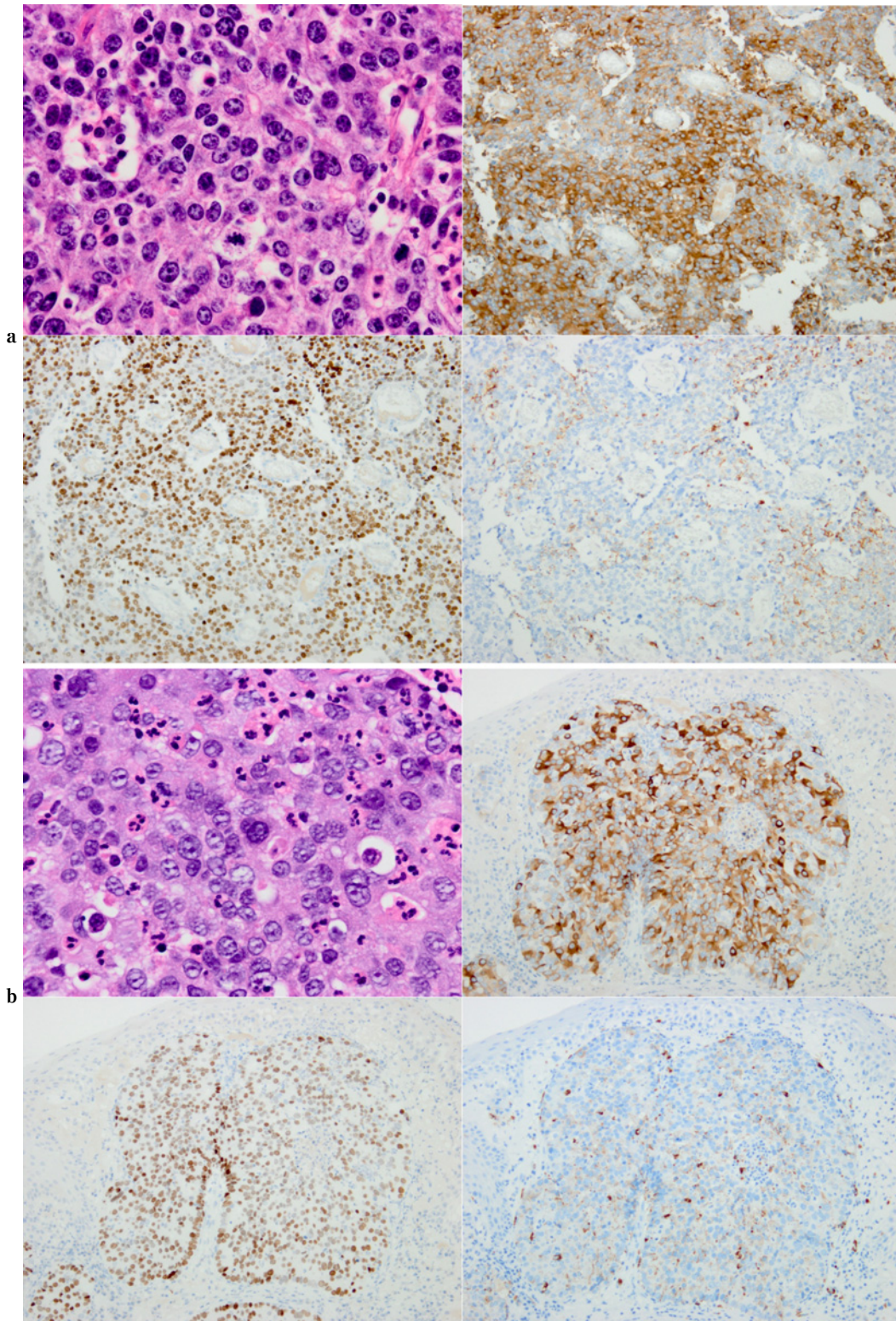


Figure 4. Microscopic findings (objective lens: $\times 40$, $\times 4$). **a.** Histopathologic staining of the lung tumor. Upper panels left to right: hematoxylin and eosin (H.E), synaptophysin; lower panels: thyroid transcription factor-1 (TTF-1), napsin A. **b.** Histopathologic staining of the biopsy materials from tonsil. Upper panels left to right: H.E, synaptophysin; lower panels: TTF-1, napsin A. The tonsillar tumor shows a similar staining pattern to the lung.

Table 1. Previous Reports of Tonsillar Metastasis from Lung Cancer in the Japanese Literature (1999-2015)

Histologic types	Number of cases
Adenocarcinoma	3
Large-cell carcinoma	3
Small-cell carcinoma	3
LCNEC	3
Squamous cell carcinoma	1
Pleomorphic carcinoma	1
Total	14

たと考えている。

また、本症例は肺 LCNEC の扁桃への synchronous oligometastasis と考えられるが、oligometastasis に対する治療方針は報告が少なく未だ議論の分かれるところである。しかし、脳と副腎への synchronous oligometastasis については肺病変を切除し転移巣を局所治療することで予後が改善されるという報告もある。¹³ 調べ得る範囲では肺癌の synchronous oligometastasis に対する化学放射線療法の有効性については明らかではなかったが、今回は根治的照射を行っており、転移巣の治療に直接当てはめることはできないが、非小細胞肺癌の局所制御率は線量と相関する¹⁴ことが報告されており、また、CDDP を併用することで放射線の増感作用が生じる¹⁵ことも知られており、これらにより扁桃転移の局所制御が奏功し、生存期間延長に寄与した可能性がある。

本症例の比較的長期生存が得られているという興味深い経過からは、扁桃への synchronous oligometastasis を伴う肺 LCNEC に対しては、咽頭の根治的放射線療法後に肺の根治切除を行うという戦略が有効な可能性もあるが、本症例のみではその良悪は結論できない。今後、同様のケースで、今回のように重複癌と考えられるなどして根治的放射線療法と原発巣の根治切除を行った例の報告を期待したい。

結語

稀な扁桃転移を伴う LCNEC の 1 例を経験した。原発性肺癌と中咽頭癌の重複癌と考え原発巣および転移巣を治療したことにより、比較的良好的経過を得た。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理学的所見において多くの御教示を賜りました。神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理診断学分野神保直江先生、酒井康裕先生、伊藤智雄先生に深謝いたします。

す。

REFERENCES

- Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:529-553.
- 伊豫田明, 廣島健三, 中谷行雄, 藤澤武彦. 肺大細胞神経内分泌癌. 肺癌. 2006;46:315-320.
- Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer.* 2001;91:1992-2000.
- Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol.* 2006;24:70-76.
- Crawford BE, Callihan MD, Corio RL, Hyams VJ, Karnei RF. Oral pathology. *Otolaryngol Clin North Am.* 1979;12:29-43.
- Murakawa T, Nakajima J, Fukami T, Tanaka M, Takeuchi E, Takamoto S. Tonsillar metastasis from large cell carcinoma of the lung. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49:377-380.
- Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, Sobin LH, et al. *World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours.* 3rd ed. Berlin: Springer; 1999.
- 松野吉宏, 浅村尚生, 永井完治. 肺神経内分泌腫瘍の臨床病理. 肺癌. 2006;46:101-109.
- Kusafuka K, Abe M, Iida Y, Onitsuka T, Fuke T, Asano R, et al. Mucosal large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck regions in Japanese patients: a distinct clinicopathological entity. *J Clin Pathol.* 2012;65:704-709.
- 齊川雅久, 福田 諭, 永橋立望, 三橋紀夫, 村松博之, 鎌田信悦, 他. 統計からみた頭頸部多重がんの実態. 頭頸部腫瘍. 2003;29:526-540.
- 渡邊昭仁, 片山昭公, 岡安健至. 口蓋扁桃に転移した肺癌例. 耳鼻咽喉科臨床. 1998;91:1247-1251.
- 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.
- Suzuki H, Yoshino I. Approach for oligometastasis in non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64:192-196.
- Singer JM, Price P, Dale RG. Radiobiological prediction of normal tissue toxicities and tumour response in the radiotherapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1998;78:1629-1633.
- Chougule PB, Suk S, Chu QD, Leone L, Nigri PT, McRae R, et al. Cisplatin as a radiation sensitizer in the treatment of advanced head and neck cancers. Results of a phase II study. *Cancer.* 1994;74:1927-1932.