

CASE REPORT

小細胞肺癌化学放射線療法後に発生した
同一肺葉内多発肺腺癌の1切除例伊藤温志¹・高尾仁二¹・島本 亮¹・
新保秀人¹・内田克典²A Resected Case of Metachronous Multiple Adenocarcinomas
That Developed in the Same Lobe After Chemoradiotherapy
for Small Cell Lung CancerAtsushi Ito¹; Motoshi Takao¹; Akira Shimamoto¹;
Hideto Shimpol¹; Katsunori Uchida²¹Department of General Thoracic and Cardiovascular Surgery, ²Department of Clinical Pathology, Mie University School of
Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** It is difficult to differentiate whether new pulmonary nodules in long-term survivors of small cell lung cancer represent lung metastasis or a second metachronous malignancy. **Case.** A 67-year-old woman was diagnosed with limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC, cTxN2M0) by mediastinal lymph node biopsy. She was treated with concurrent chemoradiotherapy consisting of six cycles of carboplatin and etoposide and radiotherapy (54 Gy) of the hilar and mediastinum regions. She achieved a clinical complete response and underwent prophylactic cranial irradiation. At the four-year follow-up examination, chest computed tomography (CT) revealed three nodules in the right upper lobe (S¹a, 11 mm; S¹b, 5 mm; S²b, 6 mm). CT guided biopsy of the nodule in S¹a resulted in a diagnosis of adenocarcinoma with no features of recurrent SCLC. We performed right upper lobectomy and lymph node dissection by complete video assisted thoracic surgery. A histopathological examination of the resected specimen revealed that all of the nodules were adenocarcinomas of different subtypes. A gene mutation analysis revealed that all were EGFR wild type, but the same K-ras mutation of codon 12 was found in both the S¹a and S²b tumors. Thus, the diagnosis was multiple pulmonary adenocarcinoma with intrapulmonary metastasis, pT3N0M0 (Stage IIB). The patient is currently well without recurrence at 20 months after surgery. **Conclusion.** We herein described a case of metachronous multiple pulmonary adenocarcinomas in the same lobe that occurred four years after chemoradiotherapy for LS-SCLC.

(JLCC. 2018;58:93-98)

KEY WORDS — Small cell lung cancer, Chemoradiotherapy, Metachronous multiple lung cancers, Intrapulmonary metastasis

Corresponding author: Atsushi Ito.

Received November 2, 2017; accepted January 9, 2018.

要旨 — **背景.** 小細胞肺癌の長期生存例における肺結節の出現は、肺転移の他に第二癌も鑑別となり、その診断は治療方針の決定に重要である。**症例.** 67歳女性。縦隔リンパ節生検で小細胞肺癌(cTxN2M0)と診断され、化学放射線療法(CBDCA+VP-16計6コース、54 Gy/30 fr)と予防的全脳照射を施行。画像上完全寛解であったが、4年目のCTで右上葉に3個の結節(S¹a: 11 mm,

S¹b: 5 mm, S²b: 6 mm)が出現。CTガイド下針生検でS¹a病変は肺腺癌と診断され、胸腔鏡下右肺上葉切除術+リンパ節郭清(ND1b)を施行。病理検査では組織型は異なるものの、いずれも腺癌であった。遺伝子変異解析では全てEGFR wild typeであったが、K-rasでS¹aとS²bの腫瘍にコドン12に同一変異を認めた。以上より、肺内転移を伴う同一肺葉内多発肺腺癌(pT3N0M0,

pStage IIB)と診断した。術後20ヶ月現在、無再発生存中である。**結論**。小細胞肺癌化学放射線療法後4年目に発症した同一肺葉内多発肺腺癌の症例を経験したので、

文献的考察を加えて報告する。

索引用語——小細胞肺癌, 化学放射線療法, 異時性多発肺癌, 肺内転移

背景

小細胞肺癌の長期生存例における肺結節の出現は、肺転移の他に異時性多発肺癌も鑑別となり、その診断は治療方針の決定に重要である。今回、小細胞肺癌化学放射線療法後4年目に発生した同一肺葉内多発肺腺癌を経験したので、報告する。

症例

症例：67歳女性。

主訴：胸部異常陰影。

併存疾患：強皮症, COPD, 僧帽弁閉鎖不全症。

家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：30本/日×30年間。

既往歴：強皮症の精査中に施行した胸部CTで気管分岐下リンパ節、肺門部リンパ節の腫大を指摘された。全身造影CT, 上部・下部消化器内視鏡検査, 気管支鏡検査で、原発巣は確認できなかったが、気管分岐下リンパ節へのEUS-FNAで小細胞肺癌と診断された。頭部MRI検査で脳転移を認めず, cTxN2M0, limited stageと診断された。同時化学放射線療法 [carboplatin (CBDCA) + etoposide (VP-16) 計6コース, 右肺門・縦隔への radiation therapy (RT) 計54 Gy/30 Fr] を施行後に complete response (CR) となり、予防的全脳照射が追加された。

胸部CT所見 (小細胞肺癌発症時)：気管分岐下に径57 mmの一塊となったリンパ節の腫大と、右肺門部に径14 mmのリンパ節の腫大を認める (Figure 1a)。

PET/CT所見 (小細胞肺癌発症時)：右肺門, 気管分岐下リンパ節にSUVmax=6.9までのFDG集積を認めるが、肺野に有意集積はなく原発巣を疑う結節なし (Figure 1b)。

EUS-FNA病理所見 (小細胞肺癌発症時)：微細顆粒状のクロマチンを有する裸核状の腫瘍細胞が、壊死や木目込み配列を伴い、充実性に増殖し、免疫染色でTTF-1 (+), CD56/NCAM (+), synaptophysin (+), chromogranin A (-)であり小細胞肺癌のリンパ節転移と考えられた (Figure 2a~2d)。

現病歴：転移再発を認めなかったが、4年目の胸部CTで右上葉に限局した3個の結節を指摘された。CTガイド下肺針生検でS1a結節より肺腺癌が検出され、同一肺葉内多発肺癌の疑いで手術加療目的に当科紹介となった。

入院時現症：身長153 cm, 体重52.8 kg, 血圧125/82 mmHg, 脈拍81回/min・整, SpO₂97% (室内気)。表在リンパ節は触知せず, 呼吸音や心音に異常はなかったが、指先のむくみと硬化を認めた。

血液検査所見：血算・生化学検査では異常はなく、腫瘍マーカーはCEA 1.3 ng/ml, NSE 8.7 ng/ml, ProGRP

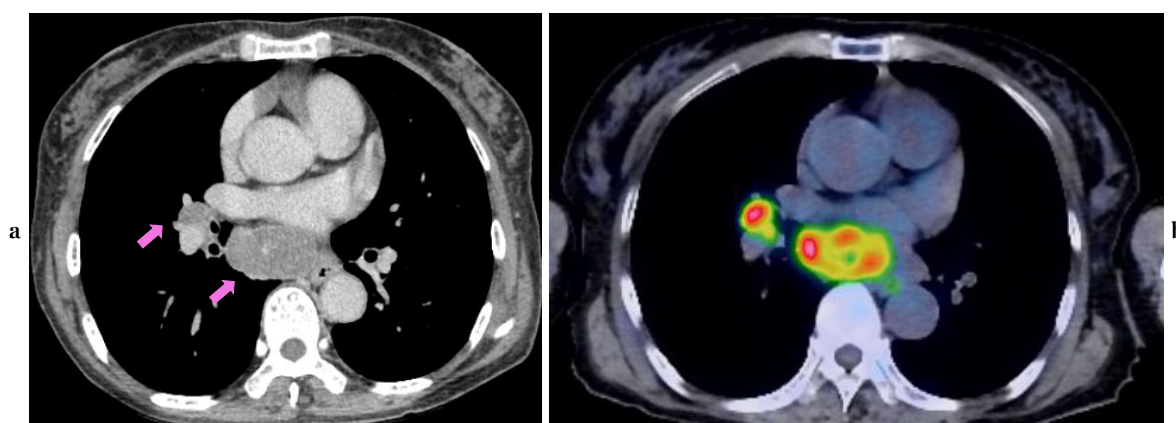


Figure 1. a. Chest CT of limited stage small cell lung cancer before chemoradiotherapy showed lymph node swelling at the bifurcation of the trachea and interlobar lymph nodes (arrows). b. FDG-PET/CT revealed abnormal accumulation in the bifurcation and interlobar lymph nodes (SUVmax, 6.9). No abnormal accumulation was observed in other regions.

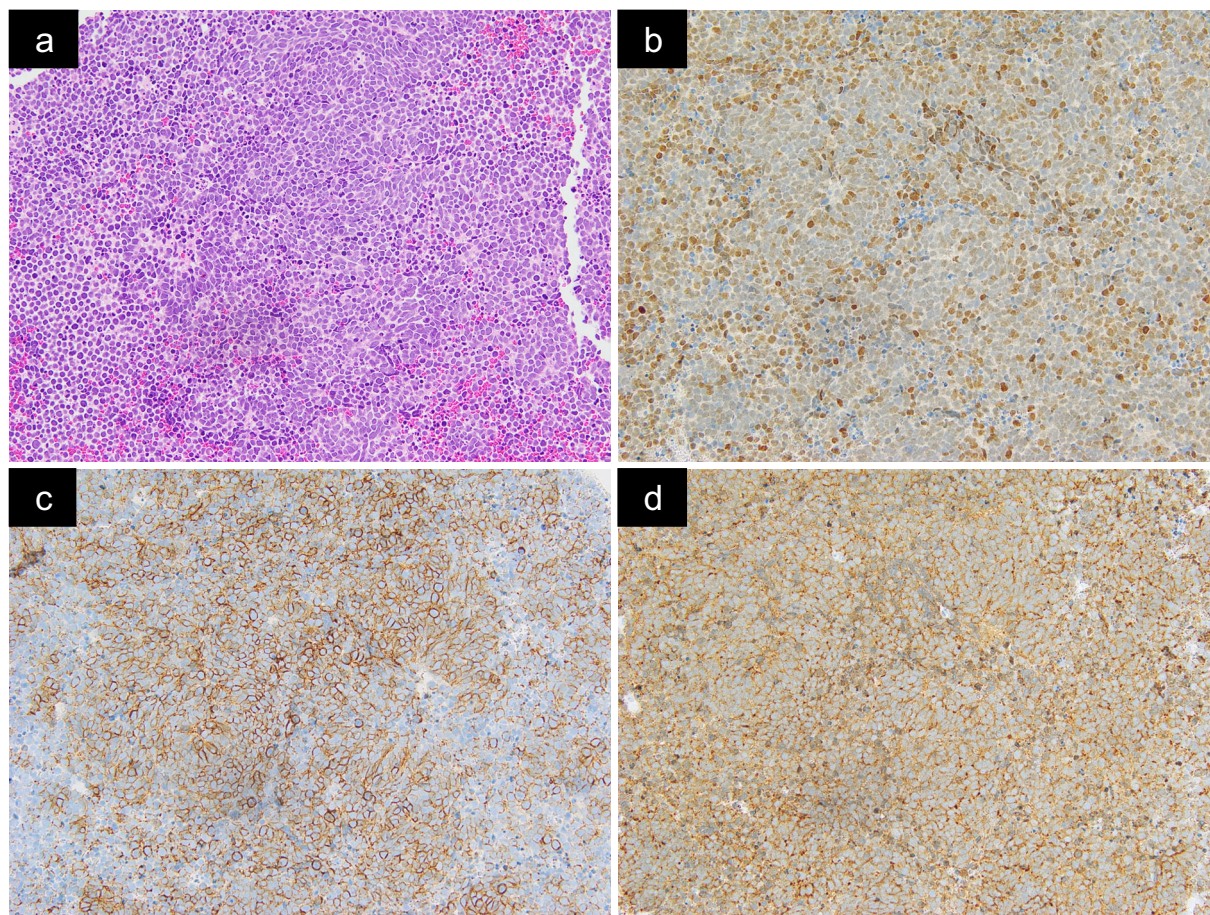


Figure 2. The pathological findings of the mediastinal biopsy specimen revealed lymph node metastasis of small cell lung cancer. HE staining (a). Immunohistochemical staining for TTF-1 (b), CD56/NCAM (c), synaptophysin (d).

42 pg/ml で正常範囲内であった。感染症検査ではクリプトコックス抗原、アスペルギルス抗原、T-SPOT は全て陰性であった。

呼吸機能検査：VC 1930 ml, %VC 76.6, FEV_{1.0} 1180 ml, FEV_{1.0%} 64.1.

胸部 CT 所見 (当科紹介時)：右上葉に局限した 3ヶ所の結節 (S¹a：11 mm, S¹b：5 mm, S²b：6 mm) を認める。リンパ節の腫大は認めない (Figure 3a)。

PET/CT 所見 (当科紹介時)：S¹a の結節に SUVmax 4.0 の FDG 集積を認め、S¹b, S²b にもそれぞれ若干の FDG 集積 (SUVmax 1.1 及び 1.6) を認める (Figure 3b)。

手術所見：完全鏡視下右上葉切除術+リンパ節郭清 (ND1b) を施行した。手術は 3 ポートで行い、術中病理検査で肺門リンパ節に転移は認めず、上縦隔郭清は省略した。手術時間は 142 分、出血量は 75 ml であった。

病理組織所見：いずれの腫瘍も肺腺癌で、胸膜浸潤、リンパ節転移はなかった。S¹a [solid adenocarcinoma (solid 95%, lepidic 5%), 1.1×0.9×0.7 cm (invasive 1.1 cm), G3], S¹b [lepidic adenocarcinoma (lepidic 90%,

acinar 10%), 0.8×0.5×0.5 cm (invasive 0.2 cm), G2], S²b [solid adenocarcinoma (solid 85%, lepidic 10%), 0.8×0.4×0.5 cm (invasive 0.5 cm), G3] (Figure 4a~4c)。遺伝子変異解析ではいずれの腫瘍も EGFR は wild type であったが、K-ras 遺伝子変異の解析では S¹a, S²b 腫瘍のみにコドン 12 に同一のミスセンス変異を認め、これらの結果から肺内転移を伴う同一肺葉内多発肺腺癌 (pT3N0M0 pStage IIB) と診断した。

術後経過：経過は良好で、術後 7 日目に退院となった。術後 20 ヶ月現在、再発は認めていない。

考 察

化学療法と放射線療法の同時併用などの集学的治療により小細胞肺癌の予後が改善され、長期生存例も増えてきている。長期生存例においては、第二癌の発生や晩期再発が予後に大きく影響すると考えられる。小細胞肺癌加療後の第二癌については、喫煙などの疫学的な発癌因子や、化学療法や放射線療法などの第一癌に対する治療が第二癌発生のリスクになるとする報告もある。¹ 小細

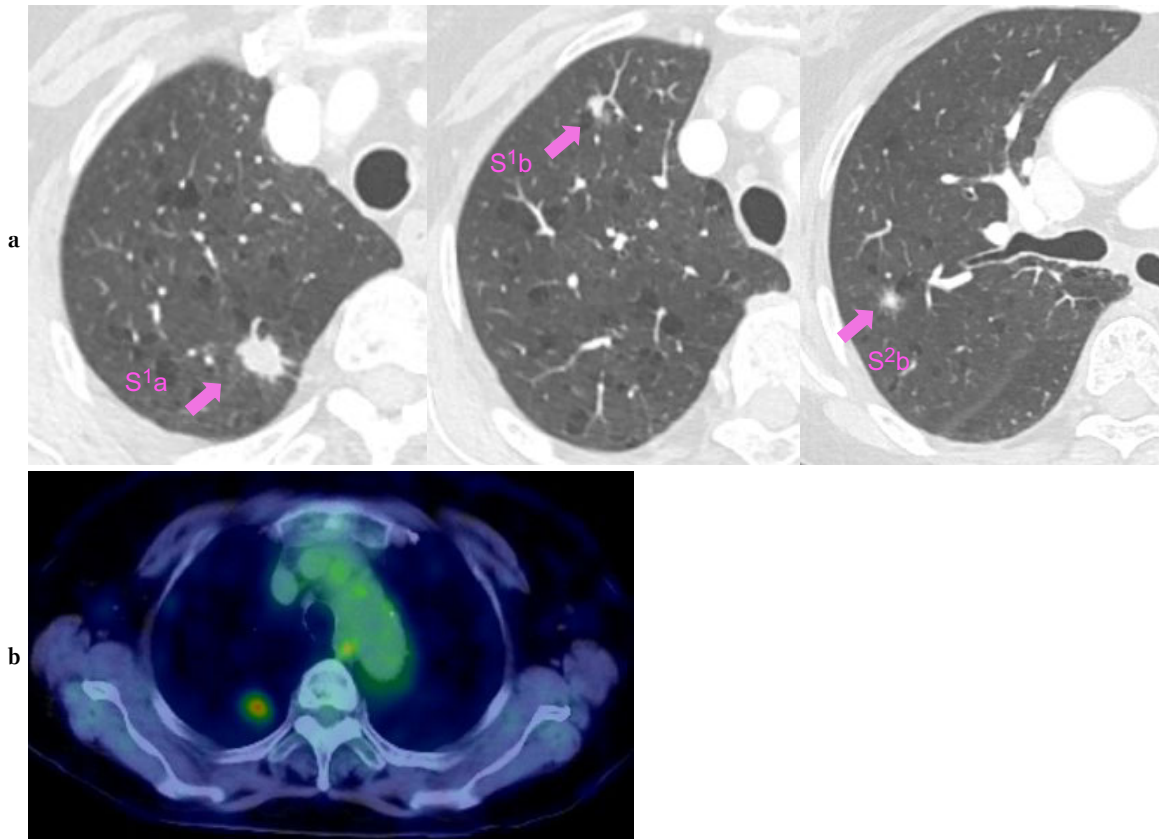


Figure 3. a. Chest CT performed at the time of surgery showed three nodules in the right upper lobe (S¹a, 11 mm; S¹b, 5 mm; S²b, 6 mm). b. FDG-PET/CT revealed the abnormal accumulation of nodules in the right upper lobe (SUVmax: S¹a, 4.0; S¹b, 1.1; S²b, 1.6). There was no abnormal accumulation in the other regions.

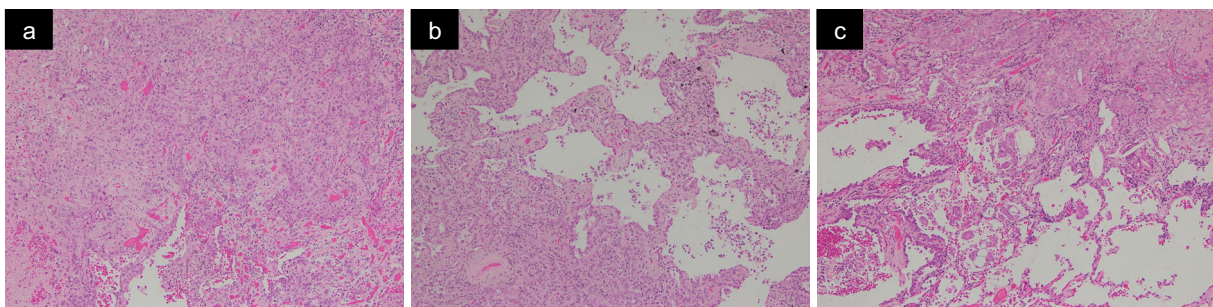


Figure 4. All lung tumors were histologically diagnosed as adenocarcinoma (HE staining). S¹a (solid, 95%; lepidic, 5%) (a), S¹b (lepidic, 90%; acinar, 10%) (b), S²b (solid, 85%; lepidic, 10%) (c).

胞肺癌加療後の第二癌発生についての Tucker らの報告によると 611 例中で 87 例に第二癌を認め、そのうち気管・肺発生が 51 例と最も多かった。その組織型は扁平上皮癌が 26 例 (51%)、腺癌が 13 例 (25%)、大細胞肺癌が 2 例 (4%)、カルチノイドが 1 例 (2%)、分類不能癌が 9 例 (18%) であった。² 第二癌のうち肺癌の占める割合が多いのは、小細胞肺癌に罹患する集団がすでに喫煙などの発癌因子に多く曝露しており、疫学的に癌が生じやす

い集団であることが推察されている。放射線誘発癌については、本邦では酒井らの確信度分類が用いられることが多く、第一癌と第二癌の組織型及び発生臓器が異なり、かつ第一癌より 5 年以上の潜伏期間を有して放射線照射部位に発生した癌は、放射線誘発癌の確信度が高いとされる。³ 前述の Tucker らの報告によると、一般人口に対する第二癌の相対リスクは非放射線療法施行例では 6 倍であったのに対し、放射線療法施行例では 13 倍に増加し

ている。また、経年的に第二癌発生のリスクは増加し、小細胞肺癌治療後の累積発癌リスクは12年で32% ($\pm 5\%$)、14年で44% ($\pm 8\%$)にまで至る。²

第二癌の治療は、外科切除よりも化学療法が行われることが多い。その理由として、限局性小細胞肺癌の場合は放射線治療を施行されていることが多く、放射線の影響で画像上第二癌の発見が遅れて進行癌として発見される。または呼吸機能の観点から切除困難である場合や、治療後の組織の癒着や癒着で手術リスクが高いと危惧されるなどが理由として挙げられる。一方、藤原らは限局性小細胞肺癌治療後の第二肺癌に対して外科切除を行った3例中2例が無再発で術後2~3年経過していることを報告しており、外科切除の有用性が期待される。⁴

本症例は、治療により画像上寛解となった4年後に発生した第二肺癌に対する完全鏡視下での右上葉切除術であり、放射線治療の影響による胸膜・結合織の肥厚・線維化と癒着により血管鞘の剥離に難渋したものの、開胸コンバートをせず完遂できた。リンパ節郭清に関しては本症例では上縦隔郭清を省略したが、右上葉肺癌の#4Rへのスキップ転移はしばしば起こる転移形式であり、根治切除を目的としている以上は本症例において上縦隔郭清を省略したことは反省点である。しかし、肺癌におけるサルベージ手術を検討した報告では、60 Gy以上の線量の放射線治療を行った場合は、組織の血流障害や組織の線維化により困難な手術となり、合併症率や死亡率も上がるとされている。⁵ 本症例はサルベージ手術の基準の範疇ではないが、肺門・縦隔へ54 Gyの放射線治療が施行されていることから、気管支断端瘻などの重篤な合併症を予防するために、気管支断端への肋間筋弁や心嚢前脂肪織などによる被覆を追加して上縦隔郭清を施行する選択肢もあったと考えられる。

切除後の病理検査では組織亜型の異なる3ヶ所の肺腺癌を認め、同時多発肺癌か肺内転移かの鑑別に苦慮した。同時多発肺癌と肺内転移の鑑別には一般的にMartiniらの基準が用いられ、多発肺癌の診断は組織型が異なるか、組織型が同じ場合は各々が異なった肺葉に存在し、*carcinoma in situ*からの発生で、共通したリンパ系に転移を認めず、肺外転移を認めないこととされている。⁶ さらに現在では、EGFR, p53, K-rasなどの遺伝子変異の解析や組織型や組織亜型を考慮して、同時多発肺癌と肺内転移の鑑別を行うことが重要と考えられている。ただし、EGFR, p53, K-rasなどのbiomarkerも原発巣と転移巣で12~45%程度の不一致を認めると報告されており、必ずしも原発巣と転移巣で同一ではないことを念頭におく必要がある。⁷ 本症例では、同一肺葉内で組織型も腺癌で同一であり、Martiniらの基準に従えば多発肺癌とは診断できないが、組織亜型をみるとS1aとS2b腫瘍はsolid

dominantで、S1b腫瘍はlepidic dominantであり、遺伝子変異の解析でsolid dominantの腫瘍のみにK-rasコードン12ミスセンス変異を認めたため、S1aとS2b腫瘍は肺内転移、S1b腫瘍は多発と考え、最終的に肺内転移を伴う同時多発肺癌と診断した。本症例では施行していないが、近年ではEGFR, p53, K-rasといった個別の遺伝子変異による鑑別診断のみならず、LOH (loss of heterozygosity)に着目した手法、aCGH (array comparative genomic hybridization)を活用した手法など、遺伝子の状態を評価してより精度高く鑑別する試みもなされている。^{8,9} AJCC (American Joint Committee on Cancer) staging manual第8版によると、EGFRなどのbiomarkerの一致は原発巣と転移巣の関連性を示唆する一つの要因にとどまるが、CGHの一致は転移巣のクローン性を示す根拠であると提唱しており、今後ますます遺伝子解析による鑑別診断の有用性が高まることが期待される。¹⁰

本症例は小細胞肺癌治療後は結節が指摘されるまで6ヶ月毎にCT検査による画像follow upがなされていたが、後方視的にみると今回の1年前のCT検査にてS1aとS1b腫瘍のみ確認された。1年間の画像上の腫瘍増大速度はS1a: 4→11 mm, S1b: 3→5 mmと、腫瘍の増大速度に差がみられ、この間にS1a病変の肺内転移と示唆されたS2b結節が出現している。S1b腫瘍は画像上すりガラス影は伴っておらず、1年前のCT検査の画像でもすりガラス影の指摘はできなかったが、病理検査ではlepidic dominantで画像上の増大速度とも矛盾はなかった。本症例は多発肺結節の出現であり肺内転移再発も考えられたが、画像上で収縮性変化と胸膜陥入を伴っていたために転移よりも原発性肺癌の可能性を疑った。感染症検査は全て陰性で、最終的に肺針生検を施行し術前診断に至った。

今後、化学放射線療法による小細胞肺癌の治療成績の向上に伴い、長期生存例が増加すると予想される。小細胞肺癌治療後の第二癌の発生は経年的に増加し、治療後10~12年時点で約30%に発生することからも、治療後10年以上の長期的な経過観察を行う必要がある。⁴ また、第二癌として肺・気道系のみならず、頭頸部、食道、胃、膵臓、膀胱、腎臓などの発生例もみられることから、6ヶ月に一度は頸部から腹部までのCT検査が望ましいと考えられる。²

結語

小細胞肺癌治療後に出現した肺結節は、転移再発の他に第二肺癌の可能性を念頭に置き、積極的に組織学的診断を行い、外科的切除も含めた治療戦略を検討する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 井上貴之, 村上順一, 佐野史歩, 林雅太郎, 上田和弘, 濱野公一. 小細胞肺癌の化学放射線療法後に被照射肺に発生した腺癌の1切除例. 日呼外会誌. 2016;30:584-588.
2. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1782-1788.
3. 酒井邦夫, 日向 浩, 北村達夫. 放射線治療と発癌. 臨床放射線. 1981;26:865-869.
4. 藤原俊哉, 西川仁士, 稲田順也, 金原正志, 小谷一敏, 松浦求樹. 限局型小細胞肺癌治療後に非小細胞肺癌が発生し治癒切除しえた3例. 肺癌. 2013;53:760-766.
5. Shimada Y, Suzuki K, Okada M, Nakayama H, Ito H, Mitsudomi T, et al. Feasibility and efficacy of salvage lung resection after definitive chemoradiation therapy for Stage III non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23:895-901.
6. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:606-612.
7. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:651-665.
8. 加藤大志朗, 阿部かおり, 岩崎 靖, 高山浩一, 今林達哉, 安川 覚, 他. エルロチニブ投与後に完全切除した同時性5重肺癌の一例. 京府医大誌. 2016;125:471-477.
9. Leuzzi G, Cesario A, Vita ML, Parisi AM, Petrone G, Martini M, et al. Difference in clonality as a tool for differential diagnosis of primary versus secondary lung neoplasms. *J Thorac Oncol.* 2012;7:934-936.
10. Schneider F, Dacic S. Histopathologic and molecular approach to staging of multiple lung nodules. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6:540-549.