

CASE REPORT

術前組織診断が小細胞癌であった類基底細胞型扁平上皮癌の
1 切除例

森 彰平¹・三石雄大²・野田祐基¹・
加藤大喜¹・仲田健男¹・大塚 崇¹

A Surgical Case of Lung Basaloid Squamous Cell Carcinoma Whose
Preoperative Histological Diagnosis Was Small Cell Carcinoma

Shohei Mori¹; Takehiro Mitsuishi²; Yuki Noda¹;
Daiki Kato¹; Takeo Nakada¹; Takashi Ohtsuka¹

¹Department of Surgery, ²Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** It is sometimes difficult to distinguish non-small cell lung cancer with neuroendocrine differentiation from neuroendocrine carcinoma by specimens obtained by a transbronchial biopsy. In the present case, we diagnosed small cell carcinoma by a transbronchial lung biopsy before surgery, but the lesion turned out to be basaloid squamous cell carcinoma with neuroendocrine differentiation according to an examination of a surgically resected specimen. **Case.** Two tumors were observed in S² and S³ of the right upper lobe of an 83-year-old man, and we diagnosed the specimen as small cell carcinoma by a transbronchial lung biopsy of the S³ tumor. The patient had chronic kidney disease, so he underwent lung resection instead of definitive chemoradiotherapy. Right upper lobectomy was performed, and the postoperative pathologic diagnosis was basaloid squamous cell carcinoma with neuroendocrine differentiation. The S² tumor was pulmonary metastasis, the #4R lymph node was positive for cancer, and the pathological stage of lung cancer was IIIA. No recurrence has been recognized in the two years since the surgery. **Conclusion.** In the pathological diagnosis of micro specimens, a tumor may be non-small cell lung cancer with neuroendocrine differentiation even if it has small cell carcinoma morphology and positive neuroendocrine marker staining.

(JLCC. 2019;59:76-81)

KEY WORDS — Lung cancer, Neuroendocrine differentiation, Basaloid squamous cell carcinoma

Corresponding author: Shohei Mori.

Received October 28, 2018; accepted November 27, 2018.

要旨 — **背景.** 神経内分泌分化を伴う非小細胞癌は、微小検体による診断では神経内分泌癌との鑑別が問題になることがある。今回我々は、経気管支肺生検にて小細胞癌と診断されたが、手術切除標本にて神経内分泌分化を伴う類基底細胞型扁平上皮癌と最終診断を得た症例を経験したので、報告する。**症例.** 83歳男性。右上葉S²、S³に2つの腫瘍を認め、S³の腫瘍に対する経気管支肺生検で小細胞癌の診断を得た。併存疾患に慢性腎臓病があり根治的放射線療法が困難と考えられたため、根治的手術の方針とした。右上葉切除術を施行し、術後病理診

断は神経内分泌分化を伴う類基底細胞型扁平上皮癌であった。S²の腫瘍は肺内転移で、#4Rリンパ節転移陽性であり、pT3N2M0 pStage IIIAと診断した。術後2年現在再発を認めていない。**結論.** 微小検体での組織診断において、小細胞癌の形態があり免疫組織化学染色で神経内分泌マーカーが陽性であっても、神経内分泌分化を伴う非小細胞癌の可能性もあることを念頭におくべきである。

索引用語 — 肺癌, 神経内分泌分化, 類基底細胞型扁平上皮癌

東京慈恵会医科大学¹外科学講座, ²病理部.
論文責任者: 森 彰平.

受付日: 2018年10月28日, 採択日: 2018年11月27日.

はじめに

非小細胞癌の10～20%に、光顕上は神経内分泌形態を認めないが、免疫組織化学染色や電顕にて神経内分泌分化が証明されることがあり、これらは神経内分泌分化を伴う非小細胞癌と総称される。^{1,3}しかし特別なカテゴリーへの分類はなく、他の形態学的診断、免疫組織化学染色診断などをもってそれぞれ腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌に分類され、神経内分泌マーカーが陽性であると付記されるに留まる。⁴しかし、これらの腫瘍の予後や化学療法への反応性を含めた臨床的特徴は未だ解明されていない。また、神経内分泌マーカーが陽性であることから、微小検体による診断では小細胞癌を含む神経内分泌腫瘍との鑑別が問題になることもある。

経気管支肺生検にて小細胞癌と診断されたが、手術切除標本にて神経内分泌分化を伴う類基底細胞型扁平上皮癌と最終診断を得た症例を経験したので、報告する。

症例

症例：83歳 男性。

主訴：血痰。

現病歴：1ヶ月前からの血痰を主訴に当院を受診した。胸部単純X線、胸部CTで右上葉に2つの結節影を認めたため、診断目的に気管支鏡検査を施行した。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高血圧症；慢性腎臓病 stage 4；慢性心房細動。

生活歴：喫煙歴；40本/日 40年間（20～60歳）。飲酒歴；機会飲酒。

初診時現症：身長164 cm、体重74 kg、SpO₂ 96% (room air)。血圧122/60 mmHg、脈拍82回/分不整、体温36.2℃、頸部触診上リンパ節腫大なし、胸部聴診上異常を認めず、腹部は平坦で軟で圧痛なし、腫瘤触知なし、下腿浮腫なし。神経学的所見に異常を認めなかった。

胸部X線単純写真 (Figure 1)：右上肺野に2つの結節影を認める。

頸部胸部腹部CT検査 (Figure 2A, 2B)：右S²に2.2 cmの結節影、S³に周囲にスリガラス影を伴う、内部に空洞のある3.5 cmの腫瘤影あり、頸部・肺門・縦郭のリンパ節腫大なし、明らかな遠隔転移を認めない。

頭部MRI検査：明らかな脳転移を認めない。



Figure 1. A chest radiograph showed two nodules with parts overlapping in the right upper field.

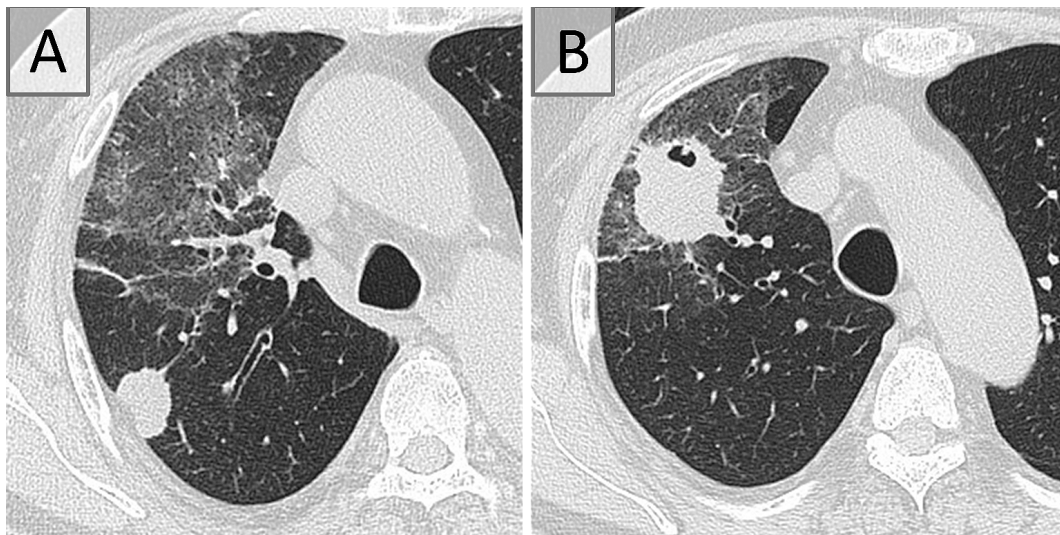


Figure 2. Chest computed tomography showed a nodule in S², 2.2 cm in size (A), and a mass in S³, 3.5 cm in size (B), with an internal cavity and surrounding ground-glass opacity.

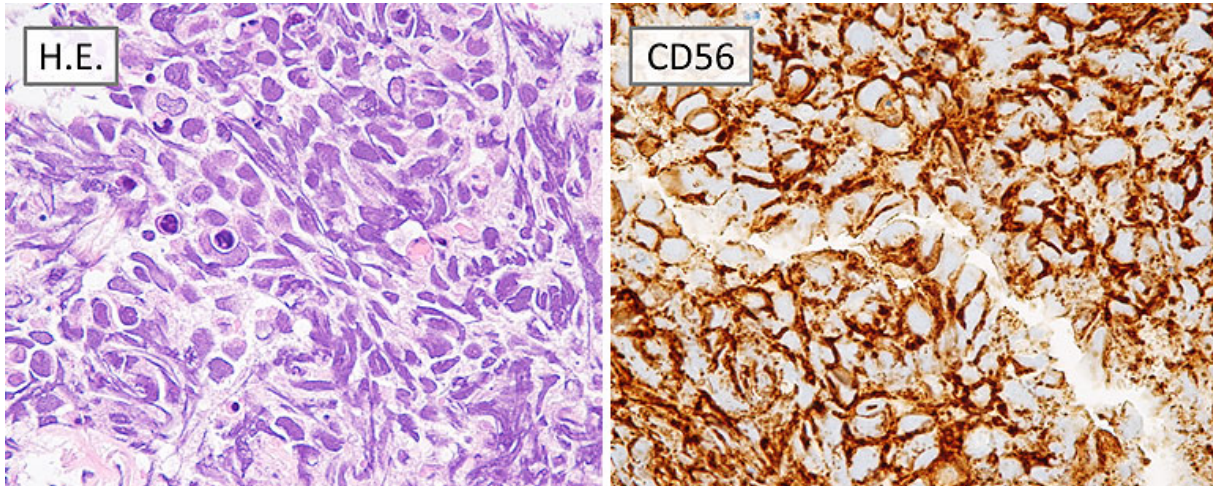


Figure 3. A microscopic examination of a transbronchial biopsy specimen from the tumor in S³ revealed tumor cells with a high nucleus/cytoplasm ratio and irregular hyperchromatic nucleus proliferating solidly. Atypical cells like bare nucleus were also seen. Immunohistochemistry revealed that the tumor cells were positive for CD56. Based on these findings, the tumor was diagnosed as small cell carcinoma.



Figure 4. A gross view of the surgically resected specimen showed two white lobular and irregular tumors. The tumor of S³ showed internal hemorrhaging and necrosis.

骨シンチグラフィ：明らかな骨転移を認めない。

血液検査所見：WBC $6.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, Hb 11.0 g/dl, Plt $217 \times 10^3/\mu\text{l}$, UN 39 mg/dl, Cr 2.87 mg/dl, CRP 0.13 mg/dl, CEA 5.9 ng/ml, NSE 18.1 ng/ml, Pro-GRP 125 pg/ml, CYFRA 10.8 ng/ml, SCC 2.0 ng/ml, SLX 29 U/ml, KL-6 388 U/ml, BNP 460.2 pg/ml.

呼吸機能検査：VC 2.63 l, FVC 2.48 l, FEV_{1.0} 1.64 l, %VC 87.4%, %FEV_{1.0} 85.9%, FEV_{1.0%} 66.1%.

気管支鏡検査：右 B³ 入口部に血痰あり。右 B^{2b} と右 B^{3b} それぞれから擦過細胞診、経気管支肺生検を行った。

病理組織所見：B²；腫瘍性病変なし，B³ (Figure 3)；N/C 比が極めて高く，核クロマチンの増加した異型細胞の充実性増殖を認めた。裸核状の異型細胞や核分裂像も

目立っていた。また核線形成もみられた。免疫組織化学染色で Napsin A + (a few), TTF1 + (a few), CD56 + (diffuse), Synaptophysin -, Chromogranin A - を示した。以上の所見より小細胞癌と診断した。

細胞診所見：B²；線毛円柱上皮細胞が主体で異型細胞なし，B³；壊死性背景に，N/C 比が極めて高く，微細顆粒状のクロマチンを有する異型細胞を認めた。裸核状の異型細胞もみられた。粘液産生や角化異常細胞は認められなかった。以上から小細胞癌と診断した。

以上より，S² と S³ が別の起源の腫瘍だとすれば，右上葉小細胞肺癌 (S³) cT2aN0M0 cStage IB と右上葉肺癌疑い (S²) cT1bN0M0 cStage IA の重複癌であり，S² の腫瘍を肺内転移とすれば右上葉小細胞肺癌 cT3N0M0 cStage IIB であると診断した。慢性腎臓病が Stage 4 であり，小細胞癌と肺内転移であっても根治的の化学放射線療法は不可能であると判断した。また，Pro-GRP が腎機能低下による上昇の範疇に留まる点や，S² の腫瘍の組織診断が得られていないことから，2つの腫瘍を小細胞癌と臨床的に決定し外科的切除の対象外として根治の可能性を逸してしまうことも懸念された。以上の理由から，根治的手術療法の適応と判断した。

手術所見：腫瘍は胸膜表面には露出なく PL0。播種や胸水を認めず E0D0。胸腔鏡下右上葉切除を施行した。リンパ節郭清は ND1 と #4R リンパ節のサンプリングを行った。

病理組織所見：肉眼的に2つの腫瘍はいずれも白色分葉状の充実性病変で，S³ の腫瘍は内部に出血・壊死を認めた (Figure 4)。組織学的に，異型細胞が胞巣充実性構

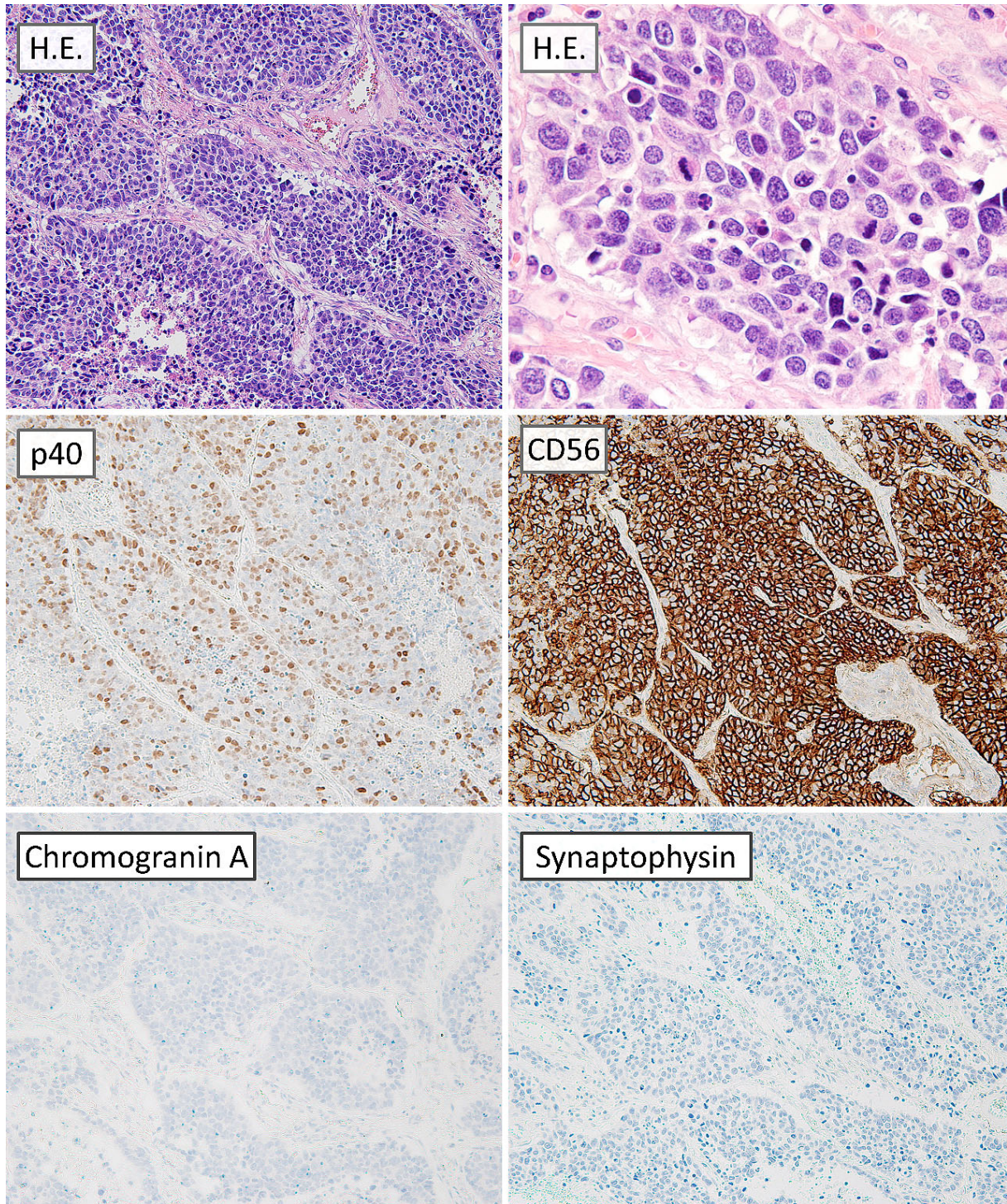


Figure 5. A microscopic examination of the surgically resected specimen revealed tumor cells with a high nucleus/cytoplasm ratio and irregular hyperchromatic nucleus proliferating solidly with invasive growth to the interstitium. The tumor cells showed a lack of keratinization and intercellular bridges but demonstrated peripheral palisading. Immunohistochemistry showed that the tumor cells were positive for CK5/6, p40 and CD56 and negative for Napsin A, TTF1, Chromogranin A and Synaptophysin. Based on these findings the tumor was ultimately diagnosed as basaloid squamous cell carcinoma with neuroendocrine differentiation.

造を形成し、間質浸潤性に増殖する腫瘍を認めた。腫瘍細胞はN/C比が高く、クロマチンの増加と核形不整を伴い、多数の核分裂像も認めた。腫瘍壊死も目立っていた。腺腔構造や角化は明らかではなかったが、胞巣辺縁で核の柵状配列を認めた。免疫組織化学染色では、p40+, CK5/6+, Napsin A-, TTF1-, CD56+, Synaptophysin-, Chromogranin A-を示した(Figure 5)。以上より、basaloid squamous cell carcinoma with neuroendocrine differentiationと診断した。核小体が目立たず、N/C比が高く、扁平上皮癌の免疫組織化学染色が陽性であることから大細胞神経内分泌癌の可能性を除外した。術前診断が小細胞癌であったため混合型小細胞癌の可能性も考慮し腫瘍標本を十分に検索したが、小細胞癌の成分は認められなかった。S²の腫瘍も同様の組織像と免疫組織化学所見を示し、肺内転移と診断した。また#4Rと#12uにリンパ節転移を認めた。よって、病期はpT3N2M0でpStage IIIA(肺癌取扱い規約第7版)であった。術前診断は小細胞癌であったが、最終診断は扁平上皮癌となったため、術前生検検体でp40の免疫組織化学染色を追加検討したところ、陽性であった。

慢性腎臓病の併存があることより、術後補助化学療法は行わず経過観察とした。現在、術後2年無再発生存中であり、腎機能の悪化は徐々に認めるものの透析導入には至っていない。

考 察

非小細胞肺癌の10~20%程度は免疫組織化学染色で、Chromogranin A, Synaptophysin, CD56などの神経内分泌マーカーが陽性になると報告されている。^{1,3} 神経内分泌マーカーが陽性であるのみで、形態学的にロゼットや柵状配列などの神経内分泌形態が確認されない場合は、それ以外の形態学的所見や免疫組織化学染色による所見から、それぞれ腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌などに分類、診断される。⁴ 神経内分泌マーカーが陽性であることは付記されるが、特別な診断分類によるカテゴリーはない。

Pelosiら¹は、神経内分泌マーカー陽性の肺腺癌は通常肺腺癌よりも予後不良であると報告した。Fujiwaraら⁵は肺腺癌の遺伝子発現プロファイリングを行い、神経内分泌性をもつ腺癌は予後不良であると報告している。一方で、Sterlacciら²は、神経内分泌分化は腺癌の19%、扁平上皮癌の6%に認められたが、予後には影響しないと報告した。同様に、Segawaら³は非小細胞癌の16%に神経内分泌分化が認められたとし、やはり予後には影響しなかったと報告している。

神経内分泌分化を伴う非小細胞癌を、現行のように非小細胞癌のひとつとするべきか、神経内分泌腫瘍の類縁とすべきなのか、予後や化学療法感受性などの臨床的意

義も含め、未だ十分に解明されていない。⁶

神経内分泌分化を伴う非小細胞癌は術前診断されにくい。経気管支肺生検などの微小検体において、形態的に分化方向が不明瞭な腫瘍の場合、通常はTTF1, Napsin Aやp40, CK5/6の免疫組織化学染色が行われる。神経内分泌マーカーの染色は、神経内分泌形態を疑うあるいは低分化な腺癌や扁平上皮癌の場合に行うことが望ましいが、実際に全症例に行うことは難しく、神経内分泌分化の有無が確認されていない非小細胞癌も多く存在すると考えられる。一方で、神経内分泌マーカー陽性所見が過大評価され、神経内分泌分化を伴う非小細胞癌が神経内分泌癌と術前診断される可能性もある。神経内分泌マーカー陽性となる非小細胞癌が10~20%存在することを考えると、神経内分泌マーカー陽性所見のみで非小細胞癌を否定するのは危険であると考えられる。^{7,8} 本症例では、手術切除標本においても、追加で行った術前生検検体においてもほぼすべての腫瘍細胞でp40が陽性であった。通常の小細胞癌はp40が陰性であることを考えると、経気管支肺生検の検体でp40の免疫組織化学染色を術前に行っていれば神経内分泌分化を伴う扁平上皮癌と診断できた可能性がある。結果的には慢性腎臓病の併存から根治的放射線療法は行わず、手術の方針としたため術前診断の違いによる治療方針の齟齬はなかったが、仮に手術とならなかった場合は最終診断に至る可能性も低かったため、本症例の反省点のひとつであると考えられる。一方で、生検診断には検体の質・量とともに限界があることを認識し、生検の診断を絶対視せずに、臨床経過や腫瘍の進行過程、腫瘍マーカー上昇の合致はあるかなど、多角的な情報を総合的に考え治療方針を決定することの重要性を認識させられた症例である。

本症例は最終診断でpT3N2M0 pStage IIIAと進行病期であり、経過中に化学療法が施行されていないにも関わらず術後2年での再発は認めていない。1例のみの私見ではあるが、小細胞癌や大細胞神経内分泌癌などの高悪性度神経内分泌癌とは臨床腫瘍学的な振る舞いが異なる印象を受けた。今後の研究により、神経内分泌分化を伴う非小細胞肺癌と高悪性度神経内分泌癌の臨床的差異や分子病理学的相違が明らかにされることが待たれる。

結 語

術前組織診断は小細胞癌であったが、術後病理診断で神経内分泌分化を伴う類基底細胞型扁平上皮癌であった肺癌の1例を経験した。微小検体での組織診断において、小細胞癌の形態があり神経内分泌マーカーが陽性であっても、神経内分泌分化を伴う非小細胞癌の可能性もあることを念頭におくべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, Maffini F, Maisonneuve P, Iannucci A, et al. Prognostic implications of neuroendocrine differentiation and hormone production in patients with Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2003; 97:2487-2497.
2. Sterlacci W, Fiegl M, Hilbe W, Auberger J, Mikuz G, Tzankov A. Clinical relevance of neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer assessed by immunohistochemistry: a retrospective study on 405 surgically resected cases. *Virchows Arch*. 2009;455:125-132.
3. Segawa Y, Takata S, Fujii M, Oze I, Fujiwara Y, Kato Y, et al. Immunohistochemical detection of neuroendocrine differentiation in non-small-cell lung cancer and its clinical implications. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135:1055-1059.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:69-72.
5. Fujiwara T, Hiramatsu M, Isagawa T, Ninomiya H, Inamura K, Ishikawa S, et al. ASCL1-coexpression profiling but not single gene expression profiling defines lung adenocarcinomas of neuroendocrine nature with poor prognosis. *Lung Cancer*. 2012;75:119-125.
6. 石川雄一. 神経内分泌性腫瘍—最近の知見とパスウェイから考えるあらたな地平. *医学のあゆみ*. 2012;240:1051-1055.
7. 石川雄一. 肺の神経内分泌腫瘍のスペクトラム—鑑別診断のために—. *病理と臨床*. 2003;21:507-511.
8. 濱中和嘉子, 石川雄一. 大細胞神経内分泌癌と周辺疾患の病理診断. *日胸*. 2008;67:S233-S237.