

CASE REPORT

扁平上皮癌，腺癌の各成分を均等に含んだ混合型小細胞癌切除例の1例

島貫結衣<sup>1</sup>・磯部和順<sup>1</sup>・鎬木教平<sup>1</sup>・伊豫田明<sup>2</sup>・  
栃木直文<sup>3</sup>・本間 栄<sup>4</sup>・岸 一馬<sup>1</sup>

A Resected Case of Combined Small Cell Carcinoma Containing Components of Squamous Cell Carcinoma, and Adenocarcinoma

Yui Shimanuki<sup>1</sup>; Kazutoshi Isobe<sup>1</sup>; Kyohei Kaburaki<sup>1</sup>; Akira Iyoda<sup>2</sup>;  
Naobumi Tochigi<sup>3</sup>; Sakae Homma<sup>4</sup>; Kazuma Kishi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Chest Surgery, <sup>3</sup>Department of Surgical Pathology, <sup>4</sup>Department of Advanced and Integrated Interstitial Lung Diseases Research, School of Medicine, Toho University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Combined small cell lung carcinoma is a small cell cancer containing non-small cell lung cancer components, such as adenocarcinoma and/or squamous cell carcinoma. **Case.** A 61-year-old man with chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma was admitted to our hospital because of a nodule in the right lower lobe that was detected on follow-up CT. His serum carcinoembryonic antigen level was slightly elevated. High-resolution CT revealed a lobulated nodule measuring 10 mm in diameter. Fiberoptic bronchoscopy was non-diagnostic. However, lung cancer was suspected because the nodule increased in size on serial CT. Thoracoscopic right lower lobe resection with mediastinal lymph node resection was performed. A pathological examination of the resected specimen revealed a tumor composed of similar proportions of small cell carcinoma cells, adenocarcinoma cells, and squamous cell carcinoma cells. **Conclusion.** Most combined small cell carcinomas contain cells of one type of non-small cell carcinoma; however, in the present case, small cell carcinoma, adenocarcinoma, and squamous cell carcinoma cells were distinctively present in similar proportions.

(JLCC. 2021;61:225-229)

**KEY WORDS** — Primary lung cancer, Combined small cell carcinoma, Adenocarcinoma, Squamous cell carcinoma

Corresponding author: Kazutoshi Isobe.

Received December 9, 2020; accepted March 11, 2021.

**要旨** — **背景.** 混合型小細胞癌は、腺癌や扁平上皮癌などの非小細胞癌成分を含む小細胞癌である。**症例.** 61歳、男性。慢性B型肝炎および肝細胞癌で当院消化器内科に通院中であった。定期検査の胸腹部CTにて右下葉に結節を指摘され、当科に紹介となった。採血上はCEAの軽度上昇を認め、診断目的に気管支鏡検査を施行したところ悪性所見は得られなかったが、辺縁不整な結節の緩徐な増大から肺癌が疑われ、術中肺癌の確定診断後に

胸腔鏡下右肺下葉切除兼縦隔肺門リンパ節郭清術を施行した。切除検体では小細胞癌細胞、腺癌細胞、扁平上皮癌細胞が均等に混在し合っている所見が認められた。**結語.** 混合型小細胞癌のほとんどは1成分の非小細胞癌の混合であるが、本症例は小細胞癌と腺癌、扁平上皮癌が均等に含まれた極めて稀な症例であった。

**索引用語** — 原発性肺癌、混合型小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌

東邦大学医学部<sup>1</sup>内科学講座呼吸器内科学分野(大森)、<sup>2</sup>外科学講座呼吸器外科学分野(大森)、<sup>3</sup>病院病理学講座(大森)、<sup>4</sup>びまん性肺疾患研究先端統合講座。

論文責任者：磯部和順。

受付日：2020年12月9日、採択日：2021年3月11日。

## はじめに

混合型小細胞癌は、通常、腺癌や扁平上皮癌などの非小細胞癌の1成分を含む稀な小細胞癌の亜型である。今回、小細胞癌の他に、腺癌、扁平上皮癌の2成分を均等に含んだ混合型小細胞癌を報告する。

## 症 例

症例：61歳、男性。

主訴：なし。

既往歴：慢性B型肝炎、肝細胞癌。

家族歴：父、2型糖尿病。

生活歴：喫煙歴20本/日、41年、粉塵曝露歴なし。

現病歴：慢性B型肝炎および肝細胞癌で当院消化器内科に通院中、定期検査の胸部CTで緩徐に増大する右肺結節を認め、X年12月に精査目的のため当科紹介となった。

初診時現症：身長159cm、体重58.6kg。意識清明、体温36.5℃、脈拍66回/分、血圧110/60mmHg、呼吸数15回/分、SpO<sub>2</sub>98%（室内気）。胸部聴診所見では異常なし。

初診時検査所見（Table 1）：CRP、白血球数や白血球分画は正常範囲内であった。腫瘍マーカーではCEAが6.1ng/mlと軽度上昇していた。

入院時画像所見：胸部単純X線写真上、右下肺野に1cm大の結節影を認めた（Figure 1）。High-resolution CT（HRCT）では、右S<sup>9</sup>胸膜下に境界明瞭で辺縁不整な分葉状の結節が認められた（Figure 2）。PET-CTでは同部位にSUV max 3.6のFDG集積を認め、その他の全身臓器

に異常集積はなかった（Figure 3）。

臨床経過とCT所見から原発性肺癌を疑い、診断目的に気管支鏡検査を施行したが悪性所見は認められなかった。しかし、半年の間で増大傾向を認め、PET-CTでも同部位にFDG集積を認めたことから、手術を施行した。

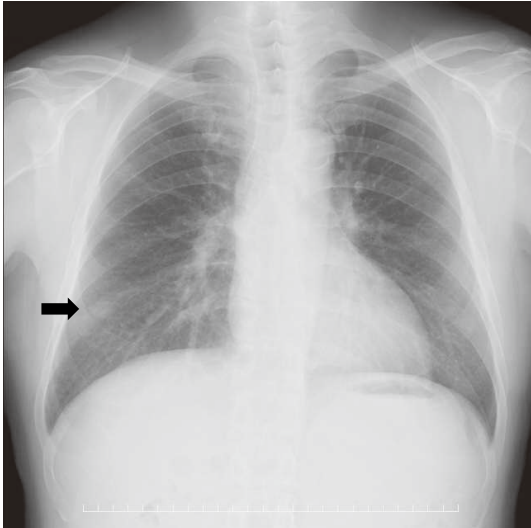
術中所見：右下葉に白色調の胸膜変化を伴う、弾性硬の15mm大の結節を触知したが、胸膜への露出は明らかではなかった。術中結節を含んだ肺部分切除を施行し、切除した右肺下葉の術中迅速病理診断で扁平上皮癌と腺癌の成分が混在していると診断され、胸腔鏡下右肺下葉切除兼縦隔肺門リンパ節郭清術（ND2a-2）を追加した。

切除検体の病理所見：手術検体の肉眼所見では右下葉胸膜直下に灰白色調の結節を認め、胸部CT画像における病変の場所と一致していた。腫瘍は形態的に異なる3つの腫瘍細胞がほぼ同量混合して存在していた（Figure 4）。まず1つ目はN/C比が高く核小体が目立たない異型細胞が胞巣を形成しており、免疫染色ではsynaptophysinおよびCD56が陽性であり神経内分泌腫瘍であることが示唆され、小細胞癌成分であると考えられた（Figure 5A, 5B）。2つ目は角化細胞が認められ、免疫染色でp40が陽性であり、扁平上皮癌成分であると考えられた（Figure 5C, 5D）。3つ目の成分では腺管構造を有しており、一部で粘液産生細胞を認めた。免疫染色ではTTF-1染色が陽性（Figure 5E, 5F）、一部でNapsin Aが陽性であり、腺癌成分であることが示唆された。

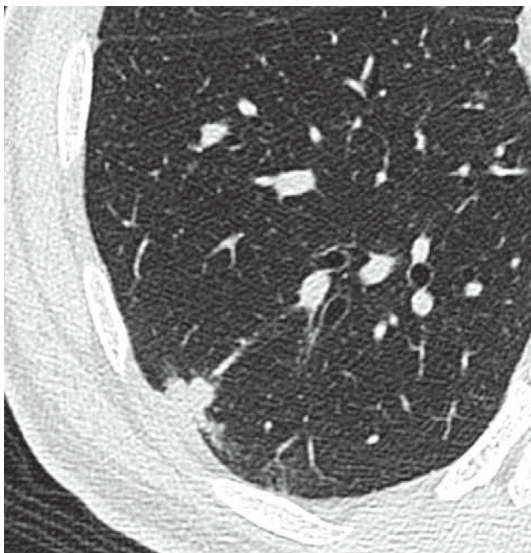
切除検体のPD-L1発現は1%未満であり、EGFR遺伝子変異、ROS-1遺伝子転座、ALK遺伝子転座、BRAF遺伝子変異は陰性であった。以上より、混合型肺小細胞

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
RBC	4.5 × 10 <sup>6</sup> /μl	CRP	0.0 mg/dl	CEA	6.1 ng/ml
Hb	13.9 g/dl	Na	141 mM	Cyfra	1.4 ng/ml
Ht	39.6%	K	4.0 mM	SCC	0.6 ng/ml
WBC	5.2 × 10 <sup>3</sup> /μl	Cl	107 mM	NSE	8.8 ng/ml
baso	1.0%	T-P	7.2 g/dl	ProGRP	37.5 pg/ml
eosino	4.3%	Alb	4.4 g/dl		
lymph	33.9%	BUN	14 mg/dl		
mono	4.8%	Cr	0.67 mg/dl		
neutro	56.0%	AST	14 IU/l		
Plt	103 × 10 <sup>3</sup> /μl	ALT	16 IU/l		
		LDH	190 U/l		
Urinalysis		ALP	225 U/l		
pH	5.0	γGTP	54 U/l		
Sugar	(+)	HbA1c	6.6%		
Protein	(-)				
RBC	(-)				
Specific gravity	1.020				
WBC	(-)				



**Figure 1.** A chest radiograph on admission showing a nodular shadow in the right lower lung field.



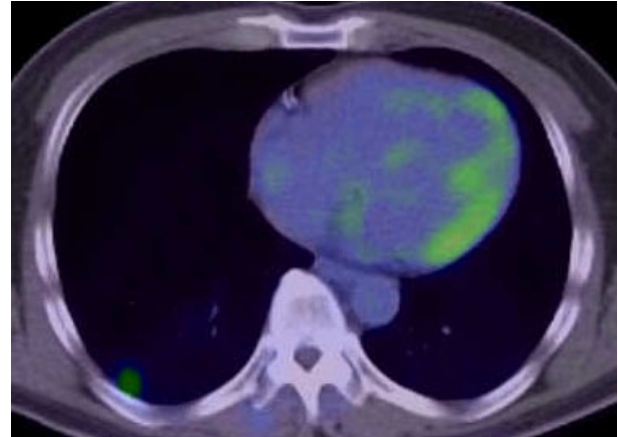
**Figure 2.** A high-resolution CT scan showing a lobulated nodule measuring 10 mm in diameter in the subpleural area of the right lower lobe.

癌 pT2aN0M0 と診断した。

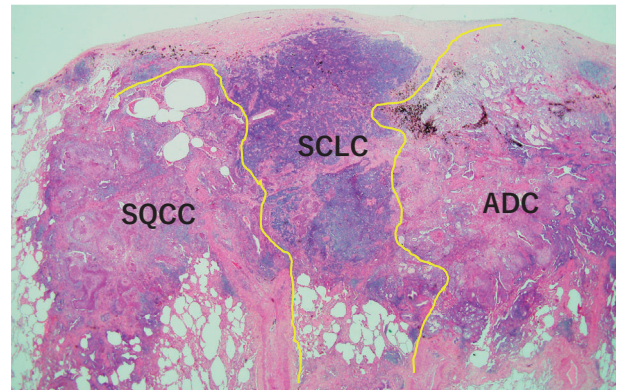
術後補助化学療法として小細胞肺癌に準じてカルボプラチン+エトポシドを4コース施行し、現在、術後2年6ヶ月経過しているが無再発生存中である。

### 考 察

混合型小細胞癌は、腺癌や扁平上皮癌などの非小細胞癌成分を含む小細胞癌である。一般的に、すべての肺癌の中で小細胞癌は15~20%を占めると言われており、混



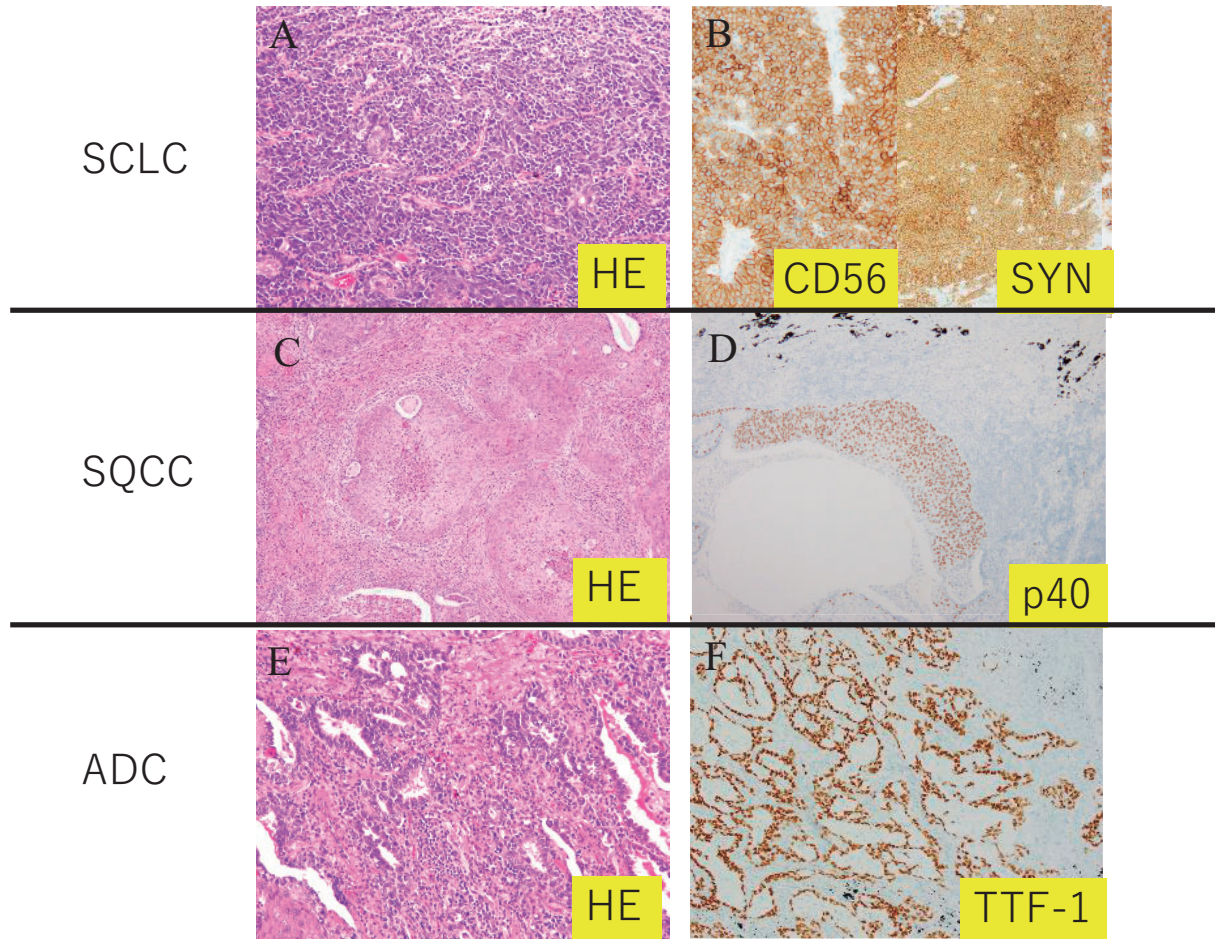
**Figure 3.** An FDG-PET image showing the abnormal uptake of the nodule with a maximal standardized uptake value of 3.6.



**Figure 4.** A low-power microscopic examination of the resected specimen showing that the tumor was composed of almost equal proportions of small cell lung carcinoma (SCLC), squamous cell carcinoma (SQCC), and adenocarcinoma (ADC) (HE staining,  $\times 20$ ).

合型小細胞癌は全肺癌の2~5%とされている。<sup>1</sup> 小細胞癌100例の手術検体中の28例に混合型小細胞癌を認めたと報告もあり、<sup>2</sup> 全小細胞癌のうち約30%までが混合型小細胞癌の可能性があると考えられた。<sup>3</sup> 通常、混合型小細胞癌は手術検体の病理組織像により診断されるため、画像診断や手術技術の進歩によりその症例数は近年増加傾向である。<sup>4</sup>

混合型小細胞癌の非小細胞癌成分に関しては、Zhaoら<sup>1</sup>が切除された混合型小細胞癌10症例のうち2例が腺癌、5例が扁平上皮癌、3例が大細胞神経内分泌癌であったと報告している。一方でWagnerら<sup>3</sup>は7例のうち3例が腺癌、2例が扁平上皮癌、2例が大細胞神経内分泌癌であったと報告している。その他の報告でも混合型



**Figure 5.** High power microscopic and immunohistochemical examinations. **A)** The small cell lung carcinoma component shows atypical cells with a high N/C ratio and inconspicuous nucleoli forming follicles (HE,  $\times 200$ ). **B)** CD56 and synaptophysin (SYN) staining of the small cell carcinoma component ( $\times 200$ , positive). **C)** The squamous cell carcinoma component showing keratinized cells (HE,  $\times 200$ ). **D)** p40 staining of the squamous cell carcinoma component ( $\times 100$ , positive). **E)** The adenocarcinoma component showing a ductal structure and some mucus-producing cells (HE,  $\times 200$ ). **F)** TTF-1 staining of the adenocarcinoma component ( $\times 200$ , positive).

小細胞癌の非小細胞癌成分の組織型の種類に関しては統一された見解がなく、ほとんどは小細胞癌と非小細胞癌1成分との混合であった。<sup>1,3,5-9</sup> 我々の調べた範囲では、本症例のように小細胞癌と非小細胞癌2成分との混合は、Gotoh ら<sup>5</sup>の腺癌と扁平上皮癌の報告、Zhang ら<sup>6</sup>の切除された97症例中7例が腺扁平上皮癌であった報告、そしてAsahina ら<sup>7</sup>の扁平上皮癌と一部に紡錘細胞癌を認めた報告のみであった。

混合型小細胞癌手術例の全生存期間は小細胞癌手術例よりも不良であると報告されている。<sup>1</sup> その一因として、混合型小細胞癌では、小細胞癌よりも術後補助化学療法に対する感受性が低いことが挙げられる。混合型小細胞癌の術後補助化学療法で用いられるレジメンについては、進展型小細胞癌に準じてプラチナ製剤＋エトポシドまたはイリノテカンが選択されることが多い。Saito ら<sup>10</sup>

も、50歳女性の混合型小細胞癌に対してシスプラチン＋イリノテカンを4コース施行し術後1年間無再発であったことを報告している。本症例では、カルボプラチン＋エトポシドによる術後補助治療を行い、現在のところ再発なく経過している。

混合型小細胞癌の発症機序に関連して、Ho ら<sup>11</sup>は多分化能を有する癌幹細胞の仮説を提唱している。本症例においても、このような多分化能を有する癌幹細胞が小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌に分化した可能性、あるいはより幼若な小細胞癌の一部が腺癌や扁平上皮癌に分化した可能性があり得ると考えられた。<sup>7</sup> 今後、混合型小細胞癌の発生起源を明らかにするため、分子生物学的なさらなる検討が必要である。

また、衝突癌の可能性についても考えられたが、衝突癌の場合は形態学的に雪だるま状の結節・腫瘤性病変が

認められることが多く,<sup>12</sup> 本症例に関しては術前画像検査や手術検体のマクロ像から否定的であった。

以上, 小細胞癌, 扁平上皮癌, 腺癌の各成分を均等に含んだ極めて稀な混合型小細胞癌の1例を報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反: 磯部和順 [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ株式会社

## REFERENCES

1. Zhao X, McCutcheon JN, Kallakury B, Chahine JJ, Pratt D, Raffeld M, et al. Combined small cell carcinoma of the lung: Is it a single entity? *J Thorac Oncol*. 2018;13:237-245.
2. 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.
3. Wagner PL, Kitabayashi N, Chen YT, Saqi A. Combined small cell lung carcinomas: genotypic and immunophenotypic analysis of the separate morphologic components. *Am J Clin Pathol*. 2009;131:376-382.
4. Men Y, Luo Y, Zhai Y, Liang J, Feng Q, Chen D, et al. The role of postoperative radiotherapy (PORT) in combined small cell lung cancer (C-SCLC). *Oncotarget*. 2017;8:48922-48929.
5. Gotoh M, Yamamoto Y, Huang CL, Yokomise H. A combined small cell carcinoma of the lung containing three components: small cell, spindle cell and squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:1047-1049.
6. Zhang C, Yang H, Zhao H, Lang B, Yu X, Xiao P, et al. Clinical outcomes of surgically resected combined small cell lung cancer: a two-institutional experience. *J Thorac Dis*. 2017;9:151-158.
7. Asahina M, Fukumura Y, Mamat O, Saito T, Hayashi T, Uekusa T, et al. A case of combined small cell lung carcinoma with unique morphology: Investigation of tumorigenesis. *Pathol Int*. 2018;68:618-623.
8. Hassan WA, Takebayashi SI, Abdalla MOA, Fujino K, Kudoh S, Motooka Y, et al. Correlation between histone acetylation and expression of Notch1 in human lung carcinoma and its possible role in combined small-cell lung carcinoma. *Lab Invest*. 2017;97:913-921.
9. 竹中 賢, 花桐武志, 平井文子, 浦本秀隆, 竹之山光広, 安元公正. 肺衝突癌の2切除例. *肺癌*. 2010;50:308-312.
10. Saito T, Tsuta K, Fukumoto KJ, Matsui H, Konobu T, Torii Y, et al. Combined small cell lung carcinoma and giant cell carcinoma: a case report. *Surg Case Rep*. 2017;3:52.
11. Ho KJ, Herrera GA, Jones JM, Alexander CB. Small cell carcinoma of the esophagus: evidence for a unified histogenesis. *Hum Pathol*. 1984;15:460-468.
12. 吉峯宗大, 瀬山厚司, 村上雅憲, 林 雅規, 井上 隆, 守田知明. 扁平上皮癌と小細胞癌からなる肺衝突癌の1例. *日本呼吸器外科学会雑誌*. 2018;32:523-528.