

CASE REPORT

腺癌成分の術後転移再発を確認しえた 腺癌成分を含む肺扁平上皮癌の1例

尾下豪人^{1,3}・高橋達紀¹・妹尾美里¹・船石邦彦¹・
藤原 誠²・三玉康幸¹・奥崎 健¹

A Case of Squamous Cell Carcinoma with Foci of Adenocarcinoma with Confirmed Metastatic Recurrence of the Adenocarcinoma Component

Hideto Oshita^{1,3}; Tatsuki Takahashi¹; Misato Senoo¹; Kunihiko Funaiishi¹;
Makoto Fujiwara²; Yasuyuki Mitama¹; Ken Okusaki¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Respiratory Surgery, Mihara Medical Association Hospital, Japan;

³Department of Respiratory Medicine, Yoshijima Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Adenosquamous carcinoma is a relatively rare lung cancer, and reports of borderline cases that do not meet the diagnostic criteria of adenosquamous carcinoma are even rarer. **Case.** A man in his 60s with a history of smoking underwent lobectomy for a cavitous tumor in the upper lobe of the left lung. The resected tumor was 95% non-keratinizing squamous cell carcinoma and 5% papillary adenocarcinoma, and consequently, he was diagnosed with squamous cell carcinoma with foci of adenocarcinoma. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) performed three years and five months after lobectomy revealed the accumulation of FDG in the left axillary lymph node and thoracic vertebra. Only papillary adenocarcinoma was histopathologically confirmed in the resected lymph node. This patient was treated with carboplatin/pemetrexed/pembrolizumab combination therapy and exhibited a significant response. **Conclusion.** As a result, even adenosquamous carcinoma with a small proportion of adenocarcinoma components requires attention due to metastasis.

(JLJC. 2021;61:402-406)

KEY WORDS — Adenosquamous lung carcinoma, Adenocarcinoma, Squamous cell carcinoma, Postoperative recurrence

Corresponding author: Hideto Oshita.

Received February 5, 2021; accepted May 17, 2021.

要旨 — **背景.** 腺扁平上皮癌は比較的稀な肺腫瘍であるが、その診断基準を満たさず境界領域に位置する症例の報告は少ない。 **症例.** 喫煙歴のある60歳代の男性が、左肺上葉の空洞性腫瘍に対して上葉切除術を施行された。腫瘍は病理組織学的に95%の非角化型扁平上皮癌に加え、5%の乳頭型腺癌を含んでおり、腺癌成分を含む肺扁平上皮癌と診断された。3年5ヶ月後のFDG-PET/CT

で左腋窩リンパ節と胸椎にFDG集積を認め、摘出した左腋窩リンパ節には乳頭型腺癌のみを認めた。Carboplatin/pemetrexed/pembrolizumab併用療法が著効した。 **結論.** 腺癌成分比率が低くても腺扁平上皮癌では転移に注意を要する。

索引用語 — 肺腺扁平上皮癌、腺癌、扁平上皮癌、術後再発

三原市医師会病院¹内科、²呼吸器外科、³国家公務員共済組合連合会吉島病院呼吸器内科。

論文責任者：尾下豪人。

受付日：2021年2月5日、採択日：2021年5月17日。

緒言

腺扁平上皮癌は全肺癌の1~6%を占める、いわゆる希少肺癌である。¹ その発生機序としては、EGFR変異などのドライバー遺伝子変異が腺癌と扁平上皮癌の両成分に検出されることから、多分化能を持つ腫瘍細胞が部位によって双方の組織型へと分化して生じると考えられている。^{2,3}

肺癌取扱い規約によると、腺扁平上皮癌は扁平上皮癌と腺癌の成分がそれぞれ10%以上を占めている腫瘍と

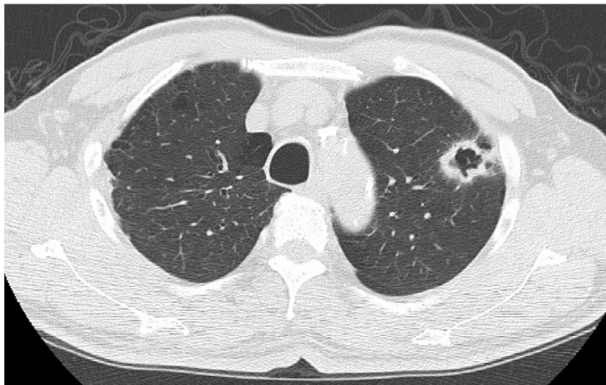


Figure 1. Chest CT performed before lobectomy of the left upper lobe. CT demonstrated a cavitous tumor with pleural indentation in the upper lobe of the left lung.

定義されている。⁴ 我々は腺扁平上皮癌の診断基準を満たさないものの、少数の腺癌成分を含む肺扁平上皮癌症例において、術後再発病変から腺癌成分のみを確認した。診断基準を満たさない minor component を混在する肺癌とそれに対する化学療法についての報告は少なく、示唆に富む症例であったため報告する。

症例

症例：68歳、男性。

主訴：なし。

現病歴：20XX-3年4月に、左肺上葉の空洞性病変 (Figure 1) に対して胸腔鏡補助下左肺上葉切除術を施行された。病理組織学的に腫瘍組織は95%を非角化型扁平上皮癌 (p40, CK5/6陽性) が占め、5%の乳頭型腺癌成分 (TTF-1, Napsin A陽性) を含んでいた (Figure 2)。腺癌成分が10%未満であったため、腺扁平上皮癌の診断基準を満たさず、腺癌成分を含む肺扁平上皮癌 (pT2aN0M0, p-stage IB) と診断された。術後補助化学療法として tegafur-uracil (UFT) を2年間で内服した。20XX年9月のFDG-PET/CTで左腋窩リンパ節および胸椎に集積亢進 (Figure 3) を指摘されたため、20XX年12月に左腋窩リンパ節摘出術目的で入院した。

併存症：高血圧症、2型糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙は20本/日を45年間 (65歳まで)。職業

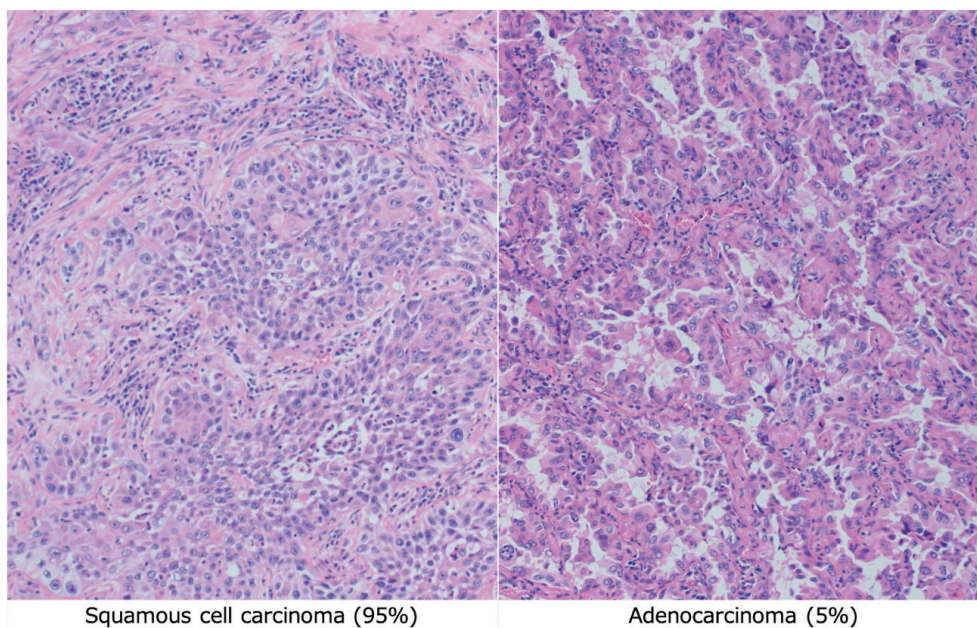


Figure 2. Histological findings of the cavitous tumor of the left upper lobe. The resected tumor consisted of non-keratinizing squamous cell carcinoma (95%) and papillary adenocarcinoma (5%) components.

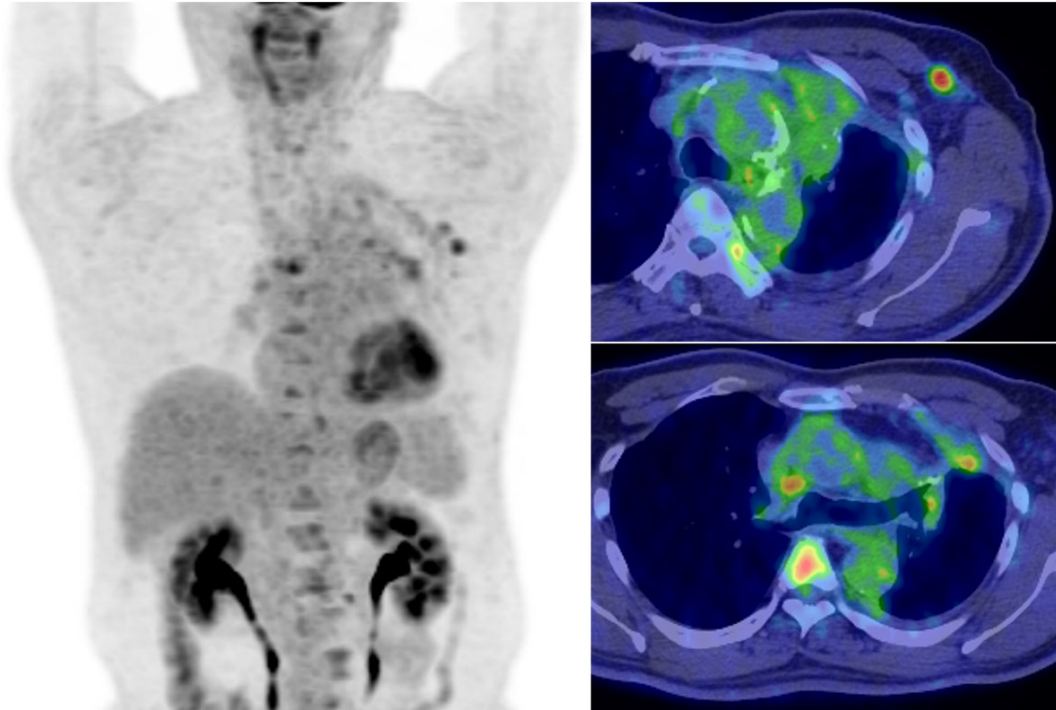


Figure 3. FDG-PET/CT revealed the accumulation of FDG in the left axillary lymph node and thoracic vertebra.

は販売業（粉塵や石綿の曝露歴なし）。

入院時身体所見：Performance statusは0。身長161 cm、体重61 kg、体温36.4℃、血圧142/89 mmHg、呼吸数18回/分、脈拍84回/分・整、SpO₂97%（室内気）。胸部聴診では呼吸音は清、心雑音なし。左腋窩にリンパ節を触知する。

入院時検査所見：CEAは104 ng/ml、KL-6は1,560 U/mlと高値であった。

入院時画像所見：胸部単純X線では肺野に異常陰影を認めない。

臨床経過：第1病日に局所麻酔下に左腋窩リンパ節切除術を施行した。術後経過は良好のため、第2病日に退院した。病理組織学的検査では、摘出リンパ節内に乳頭腺管構造を示して増殖する異型な上皮細胞を認め（Figure 4）、乳頭型腺癌と診断した。免疫染色ではTTF-1が陽性であった。20XX-3年に切除した左肺上葉腫瘍の保存検体および腋窩リンパ節検体で、EGFR変異とALK融合遺伝子はともに陰性、PD-L1（22C3 pharmDx「ダコ」）の発現率は1%未満であった。左肺上葉腫瘍の腺癌成分と形態的に類似していたこと、免疫染色や遺伝子変異の結果が一致していたことから、左腋窩リンパ節の腺癌は術後再発と診断した。約1ヶ月後からcarboplatin（CBDCA, AUC5）/pemetrexed（PEM, 500 mg/m²）/pembrolizumab（200 mg/body）を開始した。問題となる

有害事象は認めず、4コース終了時のFDG-PET/CTで胸椎への集積はほぼ消失し、CEAは15.4 ng/mlまで低下した。

考 察

本症例は原発腫瘍内に少数の腺癌成分を含むものの、腺扁平上皮癌の診断基準を満たさなかった症例である。肺癌取り扱い規約には、「10%以上」の基準はあくまでも便宜的であること、10%未満である場合もその所見を記載することとされている。⁴本症例は、ごく少数であった腺癌成分が転移再発を起こしており、肺癌におけるminor component混在の重要性を示唆する貴重な症例と考えられた。

Kongらは、腺扁平上皮癌26例のリンパ節転移巣を病理組織学的に検討し、24例で腺癌、2例のみで腺扁平上皮癌を認めたと報告している。⁵また、Shimosatoは扁平上皮癌成分が優勢な腺扁平上皮癌症例においても、腺癌成分の転移頻度が高いことから、その生物学的悪性度は腺癌成分によるところが大きいと述べている。⁶腺扁平上皮癌においては、腺癌成分がごく少数であっても転移に注意を要すると考えられる。また、本症例の経過からは、腺癌の比率は必ずしも「10%」という便宜上の定義にこだわるべきではないことも示唆された。なお、本症例の限界として、骨転移についての病理学的検索はできて

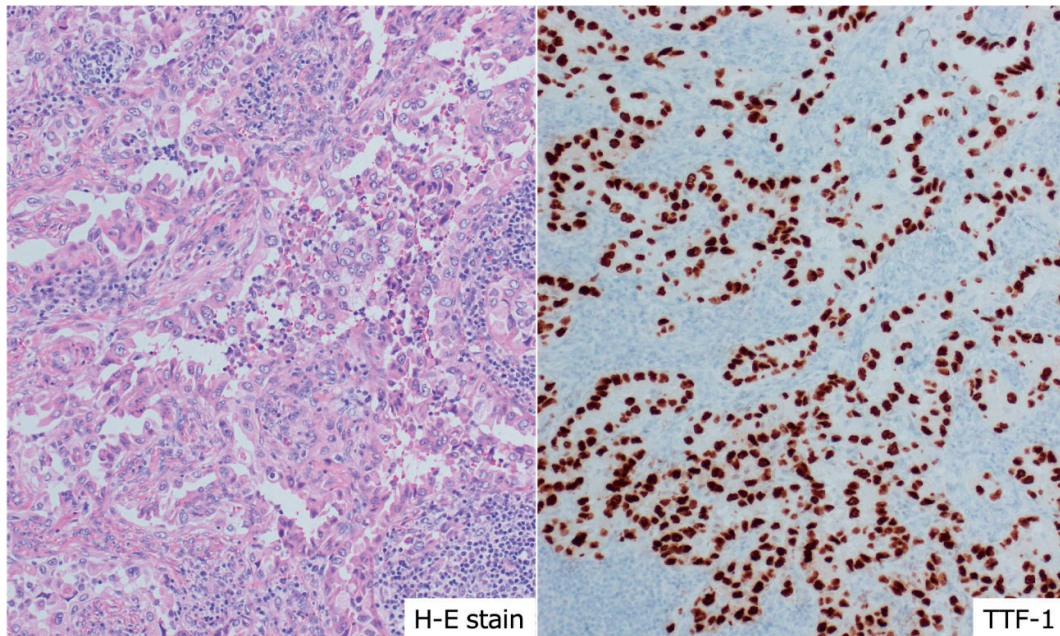


Figure 4. Histological findings of the left axillary lymph node. The proliferation of atypical epithelial cells was observed, being consistent with papillary adenocarcinoma (hematoxylin and eosin (H-E) stain, $\times 20$). The atypical cells were positive for thyroid transcription factor-1 (TTF-1) by immunohistochemistry and were considered to be the primary lung tumor.

いないため、腺癌以外の成分も残存している可能性は否定しきれないことを付け加えておく。

本症例で術後に行ったUFT療法は、肺癌診療ガイドラインにおいて、腫瘍径 >2 cmの術後病理病期IA/IB/IIA期の完全切除、腺癌症例に対して推奨されている(推奨の強さ1, エビデンスの強さA)。⁷ 少数ながら腺癌成分を含んでおり、それが転移再発したことから、妥当なレジメン選択であったと思われるが、その効果を単独症例で評価することは難しい。腺扁平上皮癌に対しては、術後プラチナ製剤併用化学療法の予後改善効果が示唆されている^{8,9}が、UFT療法の有効性については明らかでない。また、再発時のレジメンについても、希少肺癌であることに加えて、どちらの組織成分が再発したのかの確定が困難な症例も多いことから検討が難しく、確立されたものはない。¹ 本症例では腺癌成分の転移再発が確認されたことから、KEYNOTE-189試験¹⁰において、PD-L1発現にかかわらず、未治療の転移性非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)患者で有効性が確認されたCBDCA/PEM/pembrolizumab併用療法を選択し、著効した。近年では希少疾患について、症例レジストリなどのリアルワールドデータを用いた検討が盛んに行われるようになっており、¹¹ 腺扁平上皮癌のような予後不良な希少肺癌に対する最善の治療戦略について明らかにしていく必要がある。

以上、腺癌成分の術後転移再発が確認された少数の腺癌成分を混在した肺扁平上皮癌の1例を報告した。腺癌成分の比率が低くても、腺扁平上皮癌では転移に注意を要する。腺扁平上皮癌に対する治療戦略は今後の検討課題である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 齊藤春洋, 横瀬智之, 伊藤宏之, 中山治彦, 山田耕三. 肺腺扁平上皮癌, 肺多形癌のCT画像と臨床像. *肺癌*. 2015; 55:1045-1053.
2. 谷田部恭. 腺扁平上皮癌の診断(切除組織). *病理と臨*. 2016;34:351-355.
3. Toyooka S, Yatabe Y, Tokumo M, Ichimura K, Asano H, Tomii K, et al. Mutations of epidermal growth factor receptor and K-ras genes in adenosquamous carcinoma of the lung. *Int J Cancer*. 2006;118:1588-1590.
4. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 第8版. 東京: 金原出版; 2017.
5. Kong M, Jin J, Cai X, Shen J, Ma D, Ye M, et al. Characteristics of lymph node metastasis in resected adenosquamous lung cancer. *Medicine*. 2017;96:e8870.
6. Shimosato Y. Pulmonary Neoplasms. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. New York: Raven Press; 1989:785-827.
7. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2019年版. 東京: 金原出版; 2019.

8. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, Giobbe R, Macri L, Bruna MC, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer*. 2011;74:25-29.
9. Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung. *Oncotargets Ther*. 2018;11:4829-4835.
10. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:387-397.
11. 林 邦彦. リアルワールドデータの特徴とその利用. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2017;7:197-203.