

CASE REPORT

乳頭腺腫の悪性転化と考えられた乳頭型肺腺癌の1例

高橋秀悟<sup>1</sup>・齋藤芳太郎<sup>1</sup>・村上正代<sup>2</sup>・  
後藤明輝<sup>3</sup>・松崎郁夫<sup>1</sup>

A Case of Papillary Lung Adenocarcinoma Derived from Malignant Transformation of Papillary Adenoma

Shugo Takahashi<sup>1</sup>; Yoshitaro Saito<sup>1</sup>; Masayo Murakami<sup>2</sup>;  
Akiteru Goto<sup>3</sup>; Ikuo Matsuzaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Diagnostic Pathology, Noshiro Kosei Medical Center, Japan; <sup>3</sup>Department of Cellular and Organ Pathology, Akita University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary papillary adenoma may malignantly transform into lung adenocarcinoma, although this is very rare. We herein report a case of papillary lung adenocarcinoma derived from malignant transformation of papillary adenoma. **Case.** A 45-year-old man was referred to our department for the examination and treatment of a nodular shadow in the right lower lobe on computed tomography (CT) performed by a primary care physician because of right back pain. Eight years previously, a nodular shadow was incidentally found in the right lower lung lobe on CT, and surgical biopsy was considered. However, the patient had refused to address it. Bronchoscopy raised the suspicion of lung adenocarcinoma, and right lower lung lobe resection and mediastinal lymph node dissection were performed. Grossly, the tumor was well-defined, round, and 20 mm in diameter. A pathological examination revealed papillary proliferation and lepidic growth at the tumor margin. Although the clinical course, imaging and gross findings were suggestive of papillary adenoma, the diagnosis of papillary lung adenocarcinoma was made based on the relatively high degree of nuclear atypia and the presence of lepidic growth. In addition, CTNNB1 mutation was detected, which suggested malignant transformation. **Conclusion.** We report a very rare case of papillary adenoma with malignant transformation into lung adenocarcinoma.

(JLCC. 2023;63:314-318)

**KEY WORDS** — Papillary adenoma, Papillary lung adenocarcinoma, CTNNB1

Corresponding author: Shugo Takahashi.

Received February 1, 2023; accepted April 6, 2023.

**要旨** — **背景.** 肺乳頭腺腫は非常に稀であるが、肺腺癌へ悪性転化する場合がある。今回我々は、肺乳頭腺腫の悪性転化と考えられた乳頭型肺腺癌の1例を経験した。**症例.** 45歳男性。X-8年前にCTで偶発的に右下葉に結節影を認め、外科的生検を検討していたが、通院を自己中断した。X年に右背部痛を主訴に近医を受診し、CTで右下葉結節影が認められたため、精査・加療目的に当科へ紹介された。気管支鏡検査で肺腺癌の疑いと診断を得たため、右下葉切除+縦隔リンパ節郭清術を施行した。肉眼的所見では、20 mm大の境界明瞭な類円形の腫瘍で

あった。病理学的所見では、乳頭状増殖を示し、腫瘍辺縁には置換性増殖もみられた。臨床経過や画像、肉眼所見は乳頭腺腫を示唆する所見であったが、核異型が比較的高度である点や置換性増殖を認める点から、乳頭型肺腺癌と診断した。また次世代シーケンサーによる遺伝子解析では、CTNNB1遺伝子変異が陽性であった。**結論.** 乳頭腺腫が肺腺癌へ悪性転化したと考えられた非常に稀な症例を経験した。

**索引用語** — 乳頭腺腫、乳頭型肺腺癌、CTNNB1

能代厚生医療センター<sup>1</sup>呼吸器外科、<sup>2</sup>病理診断科；<sup>3</sup>秋田大学大学院医学系研究科医学専攻病態制御医学系器官病態学講座。

論文責任者：高橋秀悟。

受付日：2023年2月1日、採択日：2023年4月6日。

## はじめに

肺乳頭腺腫は非常に稀な肺の良性上皮性腫瘍であり、1980年にSpencerらにより初めて報告された。<sup>1</sup> 肺乳頭腺腫は、病理学的診断において肺腺癌との鑑別に苦慮する場合がある。今回我々は、肺乳頭腺腫の悪性転化が疑われた若年性の乳頭型肺腺癌の1切除例を経験したので報告する。

## 症例

症例：45歳、男性。

主訴：右背部痛、喀痰。

現病歴：X-8年前に数ヶ月続く胸背部痛を主訴に当院呼吸器内科を受診した。CTで右下葉に11mmの類円形で境界明瞭な結節影を認め、気管支鏡検査を行ったが悪性所見を認めなかった。CTによる経過観察を行い、年単位での緩徐な増大傾向を認めたため、外科的生検を検討していたがX-5年で通院を自己中断した。X年3月に右背部痛、喀痰の増加を主訴に近医を受診し、胸部単純X線写真、CTで右下葉に腫瘤影を指摘され、精査・加療目的に当科へ紹介された。

既往歴：脂質異常症、高尿酸血症、慢性副鼻腔炎。

喫煙歴：20本/日×17年間（18～35歳）。

飲酒歴：ビール350ml×3本/日、ほぼ毎日。

職業歴：理容師。

入院時現症：身長178.9cm、体重78.5kg、血圧143/110mmHg、脈拍90回/分、体温36.9℃、SpO<sub>2</sub>99%（室内気）。

血液生化学検査：CEA 1.8 ng/ml、CA19-9 17.2 U/ml、SLX 25.1 U/ml、CYFRA 1.5 ng/ml、SCC 0.9 ng/ml、ProGRP 26.0 pg/ml、NSE 12.2 ng/ml、KL-6 328 U/mlといずれも基準値内であった。

呼吸機能検査：VC 4,050 ml、%VC 86.7%、FEV<sub>1.0</sub> 3,350 ml、%FEV<sub>1.0</sub> 85.2%、FEV<sub>1.0</sub>(G)83.75%、DLco' 32.87 ml/min/mmHg、%DLco' 122.7%。

胸部単純X線写真：右下肺野縦隔側に比較的境界明瞭な類円形の腫瘤影を認めた（Figure 1）。

CT：右S7を主座とする28mm大の境界明瞭な類円形腫瘤影を認め、造影効果を認めた（Figure 2A～2D）。8年間で非常に緩徐な増大であり（Figure 2E）、良性腫瘍の可能性を考えた。また腫瘍の周囲には出血などを疑うすりガラス影を認めたが、血痰の訴えはなかった。

気管支鏡検査：B7aから透視下で腫瘍へアプローチし、擦過細胞診、生検、洗浄細胞診を施行した。生検組織は悪性所見を認めなかった。擦過・洗浄細胞診では、腺癌を疑う異型細胞は認めしたが、良性異型細胞との鑑別を要するという結果であった。

頭部MRIや骨シンチグラフィで遠隔転移を疑う所見を認めず、cT2aN0M0の肺腺癌の疑いとして、手術の方針とした。

手術所見：手術時間4時間19分、出血量115ml。3ポートで手術を行った。腫瘍は下葉の横隔膜面に突出しており（Figure 3A）、横隔膜との索状癒着を認めたが、胸水や播種結節は認めなかった。乳頭腺腫などの良性腫瘍の可能性を考えたため、癒着を切離し、下葉を部分切除して腫瘍を摘出した。迅速病理診断に提出した結果、乳頭型肺腺癌との診断を得たため、完全胸腔鏡下での右下葉切除+ND2a-1リンパ節郭清術を施行した。

病理肉眼所見：20mm×20mm×20mm、白色調、類円形の境界明瞭な腫瘍であった（Figure 4A）。肺表面に突出する形で発育しており、胸膜を切開すると肺から容易に外れる腫瘍であった（Figure 3B）。

病理組織所見：HE染色では、核異型が高度な上皮細胞が乳頭状に増殖していた（Figure 4B, 4C）。また、腫瘍の辺縁には少量であるが、置換性増殖した部分を認めた（Figure 4D, 4E）。脈管侵襲や臓側胸膜浸潤は認めなかった。免疫組織化学染色ではCK7、TTF-1、Napsin A、PE10が陽性で、Ki-67は3%であった。Oncomine DxTTによる解析（腫瘍細胞含有率52.1%）では、CTNNB1遺伝子変異（S33C）が陽性（変異アレル頻度48.2%）であり、β-catenin（クローン：14）を追加で免疫組織化学染色したところ、細胞膜や細胞質は陽性であったが、核内は陰性であった（Figure 4F）。上記所見より乳

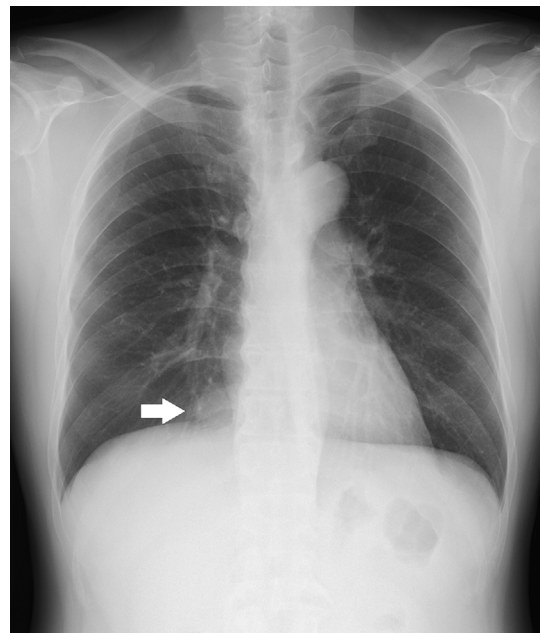
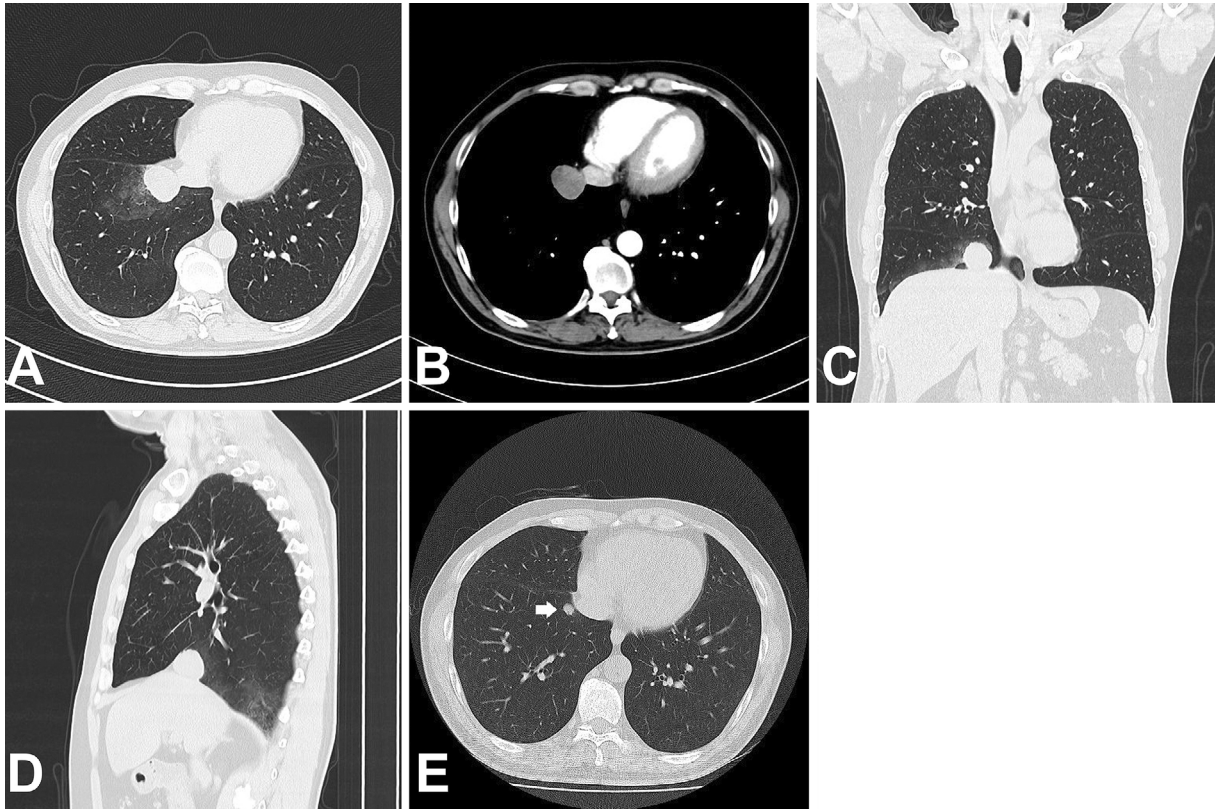
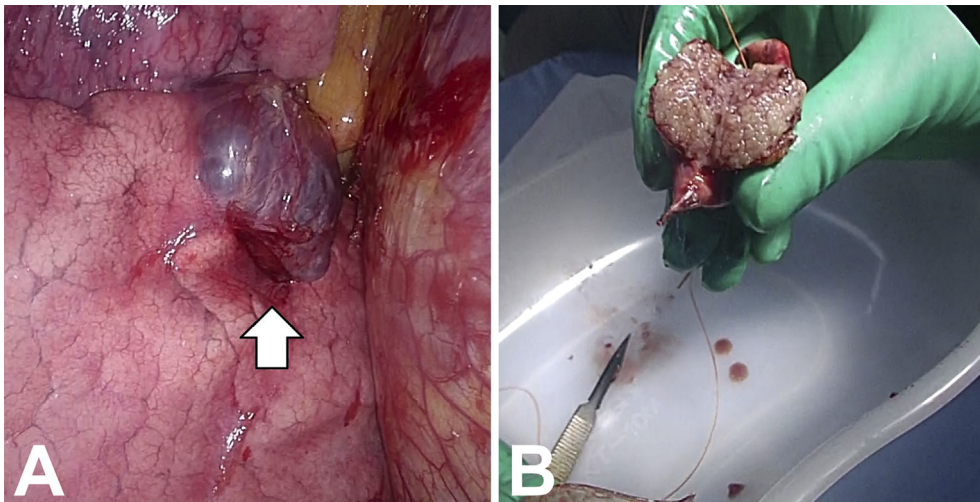


Figure 1. Chest X-ray shows a tumor shadow in the right lower lung field (arrow).



**Figure 2.** Chest computed tomography shows a 28 mm, well-defined, enhanced nodular shadow in the right lower lung lobe (S7) that is larger in size than the shadow observed 8 years previously. (A, B) horizontal, (C) coronal, (D) sagittal, (E) 8 years previously (arrow).



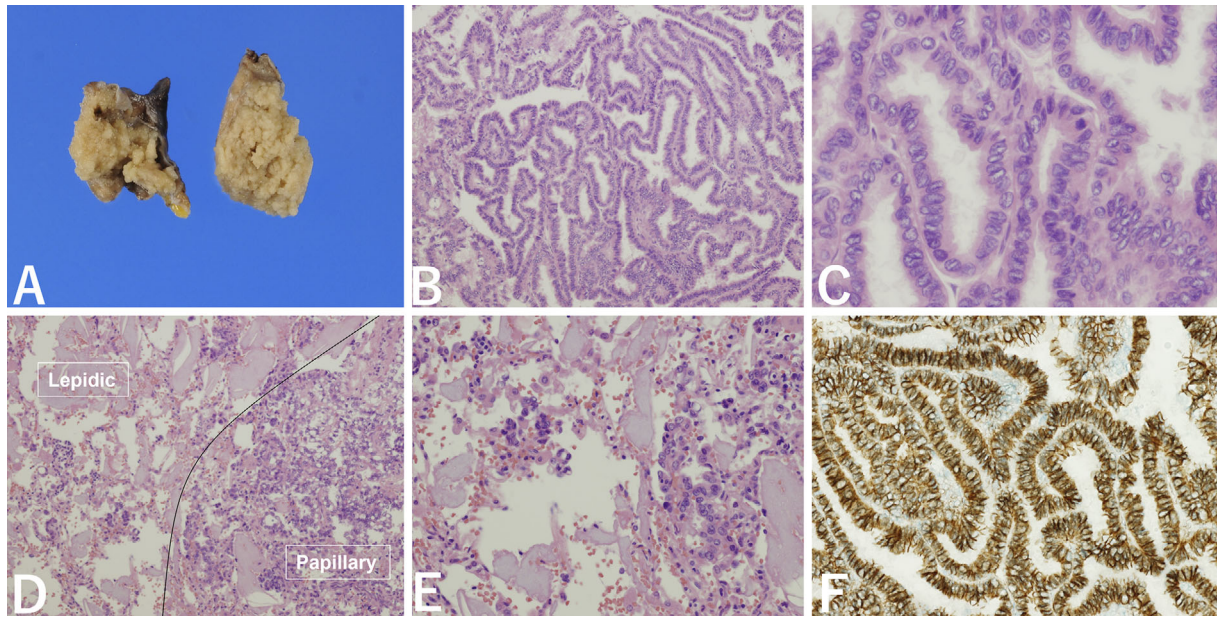
**Figure 3.** (A) A reddish tumor is exposed on the surface of the lower lung lobe (arrow). (B) When the pleura on the tumor surface was incised, the tumor was easily dislodged.

頭型肺腺癌(乳頭型 98%, 置換型 2%), pT1bN0M0 stage IA2 と診断した。

術後経過: 術後肺瘻を認めるも自然に停止し, 術後 6 日目にドレーン抜去し, 術後 8 日目に退院した。現在再

発なく経過中である。また, 発見の契機となった背部痛症状については, 腫瘍摘出後も改善がなく, 追加で精査中である。





**Figure 4.** (A) The tumor size is 20×20×20 mm. The histopathological findings are consistent with papillary adenocarcinoma. The tumor mainly consists of papillary growth (B, ×100; C, ×400). Lepidic growth is observed at the tumor margin (D, ×100; E, ×200). Staining for  $\beta$ -catenin (clone 14) was positive on the plasma membrane and cytoplasm, but negative on the nucleus (F, ×200).

## 考 察

肺乳頭腺腫は、肺腺癌との鑑別において診断に難渋する場合がある。肺乳頭腺腫は、非常に稀な良性上皮性肺腫瘍であり、1980年にSpencerらが初めて報告した。<sup>1</sup>画像検査では、境界明瞭な類円形の充実性結節影を呈する 경우가多いが、嚢胞性病変などの非典型的な所見を示す場合もある。<sup>2</sup>また、典型的には肺の末梢側に発生する例が多いが、肺門部などの中枢側に発生する例も報告されている。<sup>3</sup>

病理学的所見は、線維血管性間質を伴い、単層の異型に乏しい立方状から円柱状細胞が、乳頭状に増殖する境界明瞭な腫瘍と定義されており、II型肺胞上皮細胞へ分化を示す。<sup>4</sup>

免疫組織化学染色では、II型肺胞上皮細胞を反映してTTF-1, EMA, CK, CK7, Napsin Aが陽性となり、<sup>5,6</sup> Ki-67は<2%とされている。<sup>7</sup>

一般的に乳頭腺腫は、①圧排性に増殖する、②壊死や核分裂像といった核異型は認めない、③間質に弾性線維を認めない、④辺縁にlepidic growthを認めない、といった特徴を有する。<sup>8,9</sup> 脈管や胸膜への浸潤を認める報告例があり、悪性としての性質を持つ可能性があるが、<sup>7,10</sup> 遠隔転移や局所再発の報告例はない。またEGFRやKRASなど、肺腺癌でみられる遺伝子変異を認めないため、遺伝子変異検索は有用と考えられる。<sup>11</sup> 肺腺癌へ悪性転化

する例も報告されており、c-Mycの発現が関与していると推定されている。<sup>12</sup>

CTNNB1は、 $\beta$ -cateninをコードする遺伝子である。 $\beta$ -cateninは2つの役割を担っており、1つは細胞接着に関与する。2つ目はWntシグナル伝達経路における遺伝子転写に関与している。この遺伝子の変異は、様々ながんの発生に関与しており、肺癌においては腺癌の数%に認める。<sup>13</sup> 組織型や性差などの特徴については、報告によって異なり、症例の蓄積が必要である。CTNNB1変異により、Wnt/ $\beta$ -cateninシグナル伝達経路が異常に活性化され、c-Mycやcyclin D1などのがん遺伝子発現が増加することが、がん発生の機序と考えられている。<sup>14</sup>  $\beta$ -cateninの免疫組織化学染色では、核内で陽性となる報告が散見されるが、本症例では細胞膜や細胞質で陽性である一方、核内は陰性であった。CTNNB1陽性肺癌の $\beta$ -catenin染色パターンに関する報告は、我々が検索し得た範囲では認めなかった。腫瘍は異なるが、デスモイド型線維腫症におけるCTNNB1変異状態と $\beta$ -cateninの染色パターンについて検討された報告によれば、CTNNB1陽性例の16%が核内陰性であった。<sup>15</sup> CTNNB1変異陽性の肺腺癌は予後不良とされているが、<sup>13</sup>  $\beta$ -cateninは治療薬の標的となり得る可能性があり、今後の研究が期待される。

本症例は、発症年齢や画像所見、臨床経過から良性腫瘍の可能性を想定していた。また、術中所見や標本の肉

眼所見においても、腫瘍が肺外へ突出する発育形式や肺組織から容易に剥離されるなど、典型的な肺癌の所見ではなく、乳頭腺腫をはじめとした良性腫瘍を疑う所見であった。しかし病理所見では、核異型が高度であり、周囲に置換性増殖を認めた点なども踏まえ、乳頭型肺腺癌と診断した。非常に稀な形態の肺癌の可能性も否定はできないが、腫瘍の臨床経過や術中所見も踏まえ、乳頭腺腫が悪性へ転化した可能性を考えた。乳頭腺腫が悪性転化する例は非常に稀であり、次世代シーケンサーによる遺伝子解析がされた報告例はない。c-Myc 発現の関与が報告されており、<sup>12</sup> 本症例のように、CTNNB1 をはじめとしたより上流の遺伝子異常が関与している可能性も示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Spencer H, Dail DH, Arneaud J. Non-invasive bronchial epithelial papillary tumors. *Cancer*. 1980;45:1486-1497.
2. Papla B. Papillary adenoma of the lung. *Pol J Pathol*. 2009; 60:49-51.
3. Lin XY, Han Q, Wang EH, Zhang Y. Pulmonary papillary adenoma presenting in central portion: a case report. *Diagn Pathol*. 2015;10:190.
4. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 改訂第8版. 東京: 金原出版; 2017:111.
5. Wang XL, Jiang GJ, Zhang XZ, Chu LM, Cao Y. Pulmonary papillary adenoma: report of two cases. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27:582-583.
6. Cornejo KM, Shi M, Akalin A, Uy K, Cagle PT, Fraire AE. Pulmonary papillary adenoma: a case report and review of the literature. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013; 20:52-57.
7. Dessy E, Braidotti P, Del Curto B, Falleni M, Coggi G, Santa Cruz G, et al. Peripheral papillary tumor of type-II pneumocytes: a rare neoplasm of undetermined malignant potential. *Virchows Arch*. 2000;436:289-295.
8. Fantone JC, Geisinger KR, Appelman HD. Papillary adenoma of the lung with lamellar and electron dense granules. An ultrastructural study. *Cancer*. 1982;50:2839-2844.
9. Noguchi M, Kodama T, Shimamoto Y, Koide T, Naruke T, Singh G, et al. Papillary adenoma of type 2 pneumocytes. *Am J Surg Pathol*. 1986;10:134-139.
10. Mori M, Chiba R, Tezuka F, Kaji M, Kokubo T, Nukiwa T, et al. Papillary adenoma of type II pneumocytes might have malignant potential. *Virchows Arch*. 1996;428: 195-200.
11. Nakano T, Yokose T, Hasegawa C, Kameda Y, Kato Y, Ito H, et al. Papillary adenoma of the lung with a peculiar raw macroscopic feature. *Pathol Int*. 2011;61:475-480.
12. Ma H, Wang Y, Chen P, Zhang Z, Xu J. Pulmonary papillary adenoma with malignant transformation: report of one case and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13:792-798.
13. Zhou C, Li W, Shao J, Zhao J, Chen C. Analysis of the clinicopathologic characteristics of lung adenocarcinoma with CTNNB1 mutation. *Front Genet*. 2020;10:1367.
14. Liao Y, Feng J, Sun W, Wu C, Li J, Jing T, et al. CIRC promotes the progression of non-small cell lung cancer through activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling via CTNNB1. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40:275.
15. Koike H, Nishida Y, Kohno K, Shimoyama Y, Motoi T, Hamada S, et al. Is immunohistochemical staining for  $\beta$ -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis? A multi-institutional study. *Hum Pathol*. 2019;84:155-163.