

乳癌肺転移と鑑別を要した肺大細胞神経内分泌癌の1手術例

市立甲府病院 呼吸器外科¹⁾ 乳腺外科²⁾ 外科³⁾ 病理科⁴⁾

塚原悠¹⁾ 宮澤正久¹⁾ 國友和善²⁾ 塚原勇³⁾ 榎本健太郎³⁾ 柴修吾³⁾ 角田元³⁾
千須和寿直³⁾ 飯野弥³⁾ 巾芳昭³⁾ 宮田和幸⁴⁾

要旨：症例は71歳、女性。乳癌術後経過観察中の胸部CTで右肺S³に小結節が出現し、臨床的に乳癌肺転移あるいは原発性肺癌(cT1aN0M0)が疑われた。術前診断が困難であり、胸腔鏡下肺生検の結果、肺大細胞神経内分泌癌と確定診断した。201X年7月、根治的に右上葉切除＋リンパ節廓清(ND2a-1)を施行し、病理病期はpT1aN2M0, pStage IIIAで、#4R, #12uリンパ節に転移を認めた。肺大細胞神経内分泌癌は早期でも予後不良とされている。本症例では、補助化学療法(シスプラチン＋エトポシド)を2コース施行し、術後1年4ヵ月無再発で生存中と良好な経過が得られている。

キーワード：肺大細胞神経内分泌癌、乳癌、肺転移

はじめに

肺大細胞神経内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC)は、肺癌切除例の約2～3%と比較的稀な腫瘍であり、その予後は不良とされている。今回我々は、乳癌術後経過観察中に小結節として発見され、臨床的に乳癌肺転移と鑑別を要したLCNECの1手術例を経験したので報告する。

症例

症例：71歳、女性

主訴：なし

既往歴：58歳 右乳癌(Invasive ductal carcinoma, scirrhous carcinoma, pT1b(m)

N1aM0, pStage II A, ER+, PgR+, HER2-

家族歴：特記すべきことなし

喫煙歴：30本/日×50年

飲酒歴：なし

現病歴：201X-12年、右乳癌に対し当院乳腺外科で乳房切除術を施行した。その1年後のfollow up CTで両肺にGGNを認め経過観察されていた。201X-1年4月の胸部CTで右肺S³に新たに小結節が出現し、その後のCTで増大傾向を示した。201X年4月のPETで同結節に集積を認め、悪性病変の疑いで呼吸器内科に紹介された。精査の結果、確定診断には至らなかったが、乳癌肺転移あるいは原発性肺癌の疑いで当科紹介となった。

入院時検査所見：血算、生化学に特記所見はなく、腫瘍マーカーは CEA のみ上昇を認めた(表 1)。呼吸機能検査は正常であった。

表 1 入院時血液検査所見

Hematology		BUN	10 mg/dl
WBC	6,800 / μ l	Cre	0.53 mg/dl
RBC	462×10^4 / μ l	Na	141 mEq/l
Hb	13.4 g/dl	K	4.4 mEq/l
Ht	40.5 %	Cl	107 mEq/l
Plt	24.6×10^4 / μ l	Ca	9.2 mg/dl
Biochemistry		CRP	0.1 mg/dl
TP	7.4 g/dl	Glu	91 mg/dl
Alb	4.1 g/dl	Tumor marker	
T-Bil	0.6 mg/dl	CEA	23.2 ng/ml
ALP	215 IU/l	NSE	12 ng/ml
AST	18 IU/l	ProGRP	54.7 pg/dl
ALT	18 IU/l	CYFRA	1.3 ng/ml
LDH	213 IU/l	SCC	0.7 ng/ml

画像所見：胸部単純 X 線写真で、右上肺野外側に小結節を認めた(図 1)。

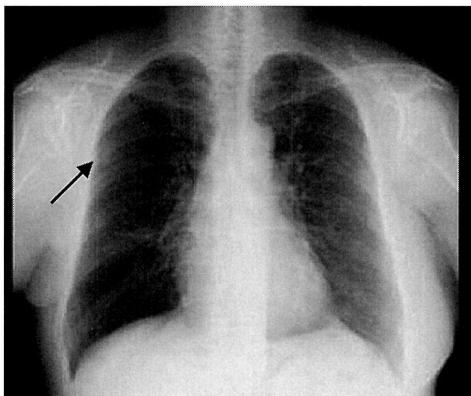


図 1 入院時胸部単純 X 線写真

胸部単純 CT でみると、201X-1 年 4 月に右肺 S³ 抹消に新たに単発性の小結節を認め(図 2A)、その後の CT で増大傾向を示した。201X 年 6 月には、小結節は 10mm 大まで増大した(図 2D)。

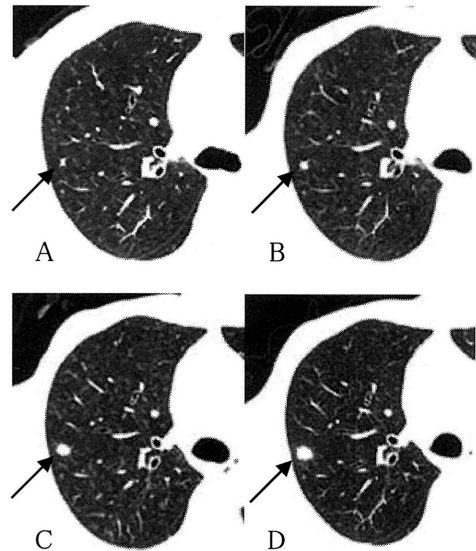


図 2 胸部単純 CT 所見

A : 201X-1 年 4 月 B : 201X-1 年 10 月
C : 201X 年 4 月 D : 201X 年 6 月

FDG-PET 所見では、右肺 S³ の結節に軽度の FDG 集積を認めた(図 3A)。SUVmax は早期相 1.00→後期相 1.08 と低値であったが、視覚的には明らかな集積があり活動性病変と考えられた。#4R リンパ節に軽度の集積を認めた(図 3B)が、撮影時点では炎症性の集積と考えられた。骨シンチグラフィ、頭部 MRI では遠隔転移を疑う所見は認めなかった。

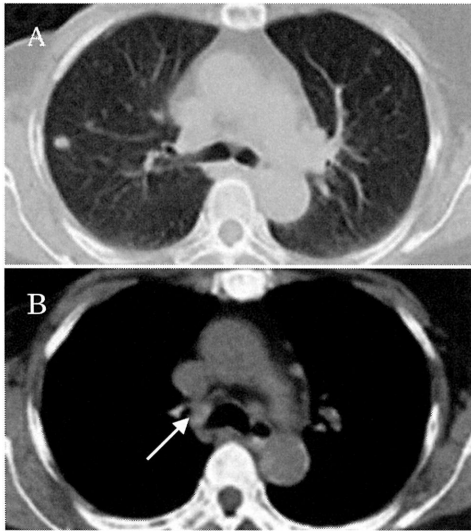


図3 FDG-PET 所見(201X年4月)

気管支鏡検査：右気管支 B³ より採取した検体では、擦過細胞診が Class II、気管支肺胞液細胞診が Class I と明らかな異型細胞は認めなかった。

経過：臨床的に、右上葉原発性肺癌(cT1aN0M0, cStage I A)あるいは乳癌肺転移と考え、201X年6月に胸腔鏡下肺生検を施行した。術中迅速病理診断では、組織型の確定には至らなかったが、低分化癌の像を認めた。201X-12年に切除した乳癌とは組織型が異なることから原発性肺癌の可能性が高いと考えられた。追加の肺切除は行わずに、生検のみで初回手術を終了した。

摘出した標本は、最大径 9mm の充実性で不整な腫瘍であった。病理組織所見では、異型細胞が大小の不整な胞巣を形成し、増殖している像を認めた(図 4A)。

核分裂像が多数みられ、胞巣によっては中心部に壊死を認めた(図 4B)。腫瘍細胞は比較的大きく、中等度の細胞質を有し、核はすりガラス状で、多くに核小体がみられた。部位によっては大型で異型の高度な核がみられた。また、ロゼット様の配列が散見された(図 4C, D)。

免疫組織化学的には、神経内分泌マーカーとして、Chromogranin A は陰性であったが、Synaptophysin と CD56、他に TTF-1 が陽性であった。Napsin A や CK5/6, p63、前回乳癌で陽性であった ER はいずれも陰性であった。免疫染色から神経内分泌癌と考え、形態学的所見と併せて LCNEC と確定診断した。

生検後の 201X年7月に撮影した胸部 CT 所見から、右下部気管傍リンパ節(#4R)が3ヵ月間で5mm大から14mm大へと増大しており、転移が疑われた(図 5A, B)。初回手術より1ヵ月後、根治目的に胸腔鏡下残存右上葉切除+リンパ節廓清(ND2a-1)を施行した。病理病期は pT1aN2M0, pStage IIIA で、#4R, #12u リンパ節に転移を認めた。術後補助化学療法として、シスプラチン(CDDP)およびエトポシド(ETP)による併用療法を施行し、2コースで終了した。2コース目開始時点で CEA は陰性化しており、その後の再上昇は認めていない(図 6)。201X+1年11月(術後1年4ヵ月)現在まで、無再発で経過している。

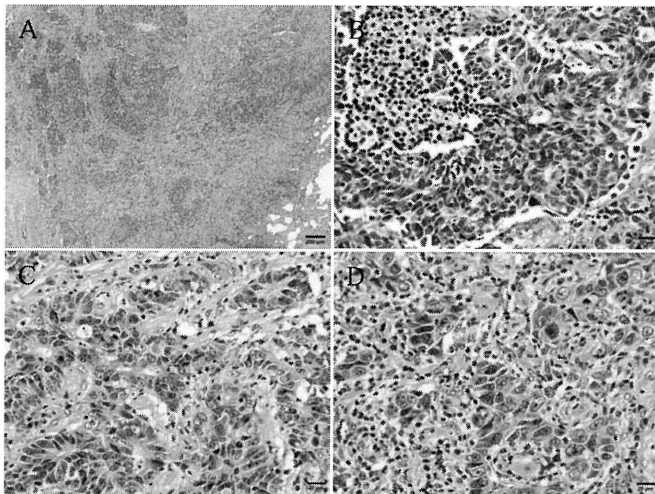


図4 病理組織学的所見(HE染色)

A: 弱拡大, B~D: 強拡大

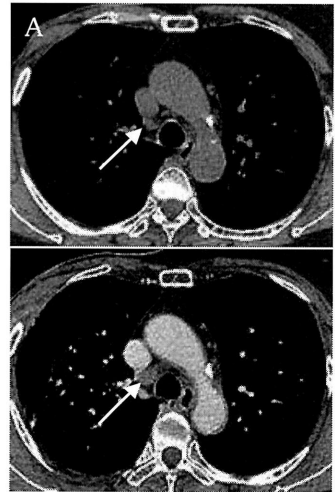


図5 #4Rリンパ節の増大

A: 201X年4月

B: 201X年7月

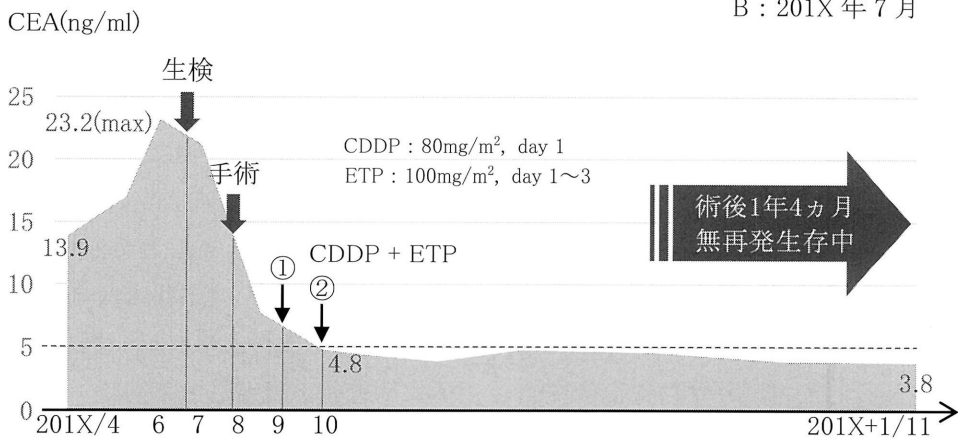


図6 CEAの経時的変化と経過

考察

LCNECは、神経内分泌腫瘍の1区分として1991年にTravisらが提唱した¹⁾。1999年のWHO肺癌組織分類の改定で、大細胞癌の一亜型として分類されたが、生物学的には小細胞癌と類似した特徴を有する低分化なhigh grade carcinomaである。術前診断が困難であり、多くは

手術標本において確定される。そのため、LCNECの確立された治療法はなく、現時点では手術療法が中心となる。予後は小細胞癌と同等に不良とされ、病理病期IA期であっても、小細胞癌に準じた術後補助化学療法を推奨する報告がある²⁾。

本症例は、乳癌術後経過観察中に胸部CTで小結節として発見され、比較的速

い増大傾向を示した。乳癌術後 12 年経過し、単発結節影ではあったが、臨床的には乳癌肺転移の可能性も考慮された。術前診断に至らず、胸腔鏡下肺生検により LCNEC と確定した。生検後の CT で #4R リンパ節への転移が疑われたが、遠隔転移を認めず、右上葉切除+ND2a-1 を改めて施行した。現在、臨床病期Ⅲ期の進行 LCNEC に対する外科的切除の有効性を検討した報告はなく、主に小細胞癌に準じた化学療法が行われている。2013 年には、進行・再発 LCNEC に対してフランスと日本の 2 グループによる前向き第 2 相臨床試験結果が報告され、無増悪生存期間が 5.2~5.9 ヶ月、全生存期間が 7.7~15.1 ヶ月と一定の効果を示す結果であった³⁴⁾。本症例は、臨床病期ⅢA 期と考えられたが、外科的切除と小細胞癌に準じた補助化学療法により、術後 1 年 4 ヶ月無再発で経過している。この結果から、臨床病期ⅢA 期の進行 LCNEC に対しては、一般的な非小細胞癌の様に、状況によっては外科的切除が有効である可能性が考えられた。一方で、腫瘍径は僅か 9mm であったが、リンパ節転移を認め、LCNEC の高悪性度を示唆する結果となった。術前診断に難渋する際は、胸腔鏡下肺生検を含め早期に診断することが重要と思われた。LCNEC は、完全切除例での再発も多く、今後も慎重な経過観察が必要である。

結語

乳癌術後経過観察中に胸部 CT で小結節として発見され、臨床的に乳癌肺転移と鑑別を要した LCNEC の 1 手術例を経験した。

引用文献

- 1) Travis WD, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases, *Am J Surg Pathol.* 1991; 15: 529-553.
- 2) Iyoda A, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1802-1807.
- 3) Le Treut J, et al. Multicenter phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Annals of Oncology.* 2013; 24: 1548-1552.
- 4) Niho S, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol.* 2013; 8: 980-984.