

●症 例

胸腔鏡下肺切除術で診断された印環細胞癌様の形態を呈した肺腺癌の1例

成田 大輔^a 宮内 栄作^a 齊藤 涼子^b
江場 俊介^c 岡田 克典^c 一ノ瀬正和^a

要旨：症例は70歳，女性．左中肺野の陰影の増大を認め，気管支鏡検査で腺癌（cT2bN0M0 Stage IA）と判断された．胸腔鏡下肺切除術にて左下葉に広範な胸膜播種を認め，胸膜播種巣の部分切除のみ施行した．播種巣は組織学的に印環細胞様の形態を呈し，免疫組織学的検討では消化器由来の悪性腫瘍の肺転移の可能性が考えられた．上下部内視鏡検査では消化管腫瘍は認めず，最終的に印環細胞癌様の形態を呈した肺腺癌と診断し，薬物療法を開始した．印環細胞癌様の形態を呈した肺腺癌は，消化管腫瘍の肺転移との鑑別が重要となる．

キーワード：肺癌，印環細胞癌

Lung cancer, Signet ring cell carcinoma

緒 言

印環細胞癌は腺癌の一亜型に分類されており，胃癌などの消化器悪性腫瘍で頻度が高く，肺原発は稀であり，この場合はWorld Health Organization（WHO）分類および肺癌取扱い規約により充実型腺癌に分類される．今回我々は，胸腔鏡下肺切除術で印環細胞癌様の形態を呈する腺癌の診断となり，消化管悪性腫瘍の除外を行ったうえで原発性肺腺癌と診断し，初回治療として免疫チェックポイント阻害薬による治療を行った1例を経験した．印環細胞様の形態を呈し，なおかつ消化管由来を示唆する免疫組織化学的所見を示す肺腺癌の報告は稀であり，免疫チェックポイント阻害剤の治療報告はないため，肺原発印環細胞癌の臨床的特徴とともに報告する．

症 例

患者：70歳，女性．

主訴：なし．

既往歴：白内障．

生活歴：喫煙歴5本/日×10年，飲酒歴なし，職業：物

流関係の品出し．

現病歴：20XX年の健診で胸部異常影を指摘され，前医を受診し胸部CTで左下葉S⁶に結節影を認めた．症状はなく，結節影も小さかったため，本人の希望により経過観察となっていた．20XX+3年2月の胸部CTで陰影の増大を認めたため，精査加療目的に当院呼吸器外科へ紹介された．気管支鏡検査を施行し肺腺癌の診断となり，胸腔鏡による手術を施行した．しかし，左下葉の胸膜表面に広範に胸膜播種と思われる2～3mm大の多発小結節を認めたため，葉切除術はせず胸膜播種巣の部分切除のみ施行し終了となった．病理組織学的検討の結果，印環細胞癌様の形態を示す肺腺癌（cT2bN0M1a Stage IVA, PLE）と診断され，薬物療法目的に当科へ紹介された．

入院時現症：Performance status 0, Japan Coma Scale 0, 体温36.8℃, 血圧109/67mmHg, 脈拍81回/分・整, SpO₂ 98%（室内気）, 呼吸音；ラ音を聴取せず．

血液所見：WBC 4,800/μL（Neut 60.4%）, Hb 12.9g/dL, Plt 27.7×10⁴/μL, AST 20U/L, ALT 11U/L, LDH 207U/L, BUN 16mg/dL, Cre 0.47mg/dL, Na 139mmol/L, K 4.2mmol/L, Cl 104mmol/L, Ca 9.7mg/dL, UA 4.8mg/dL, CRP 0.12mg/dL, CEA 2.9ng/mL, CYFRA 1.1ng/mL, ProGRP 28.1pg/mL, CA19-9 44.5U/mL, CA125 13.5U/mL．

胸部単純X線写真所見（Fig. 1A）：左肺門部に結節影を認めた．

胸部造影CT所見（Fig. 1B, C）：左肺S⁶に長径46mmの腫瘤を認めた．

連絡先：宮内 栄作

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

^a 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

^b 同 大学院医学系研究科病理病態学講座病理診断学分野

^c 同 加齢医学研究所呼吸器外科学分野

(E-mail: miyauchi@rm.med.tohoku.ac.jp)

(Received 25 Feb 2020/Accepted 3 Jul 2020)

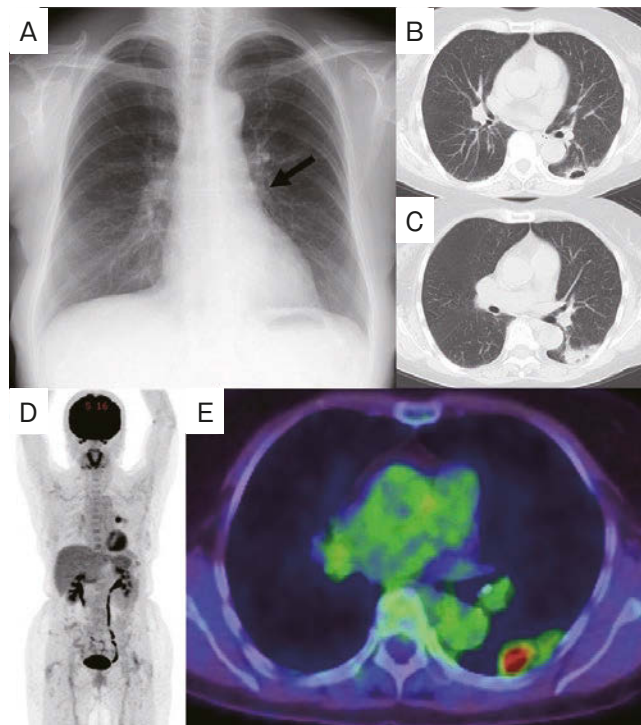


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest X-ray on admission showed a 46mm mass in the left lower lobe of the lung (arrow). (B, C) Chest computed tomography (CT) on admission showed a 46mm mass in the left lower lobe of the lung, and a small amount of left pleural effusion. (D, E) FDG-PET/CT showed a mass with an SUVmax of 8.1 in the left lower lobe of the lung.

FDG-PET/CT 所見 (Fig. 1D, E)：左肺S⁶の腫瘤に SUVmax 8.1の集積を認めた。胸膜や膀胱、卵巣に異常集積を認めなかった。

上部消化管内視鏡検査所見：胃体中部前壁に癒痕様変化を認め、生検にて慢性萎縮性胃炎と診断された。

下部消化管内視鏡検査所見：上行結腸に5mm以下の腺腫、横行結腸に10mm程度のIIa型腺腫、S状結腸に5mm以下のIs型腺腫を認めた。

気管支鏡検体の病理組織所見：細胞診ではClass IV adenocarcinomaの所見であったが印環細胞は認めなかった。組織診では悪性所見を認めなかった。

手術検体の病理組織所見 (Fig. 2A~C)：胸膜播種病変では、豊富な粘液を有する淡明な異型細胞が肺の既存構築を破壊しながら浸潤性に増殖していた。一部に円柱状細胞も認められたが、類円形を呈する印環細胞が優位であり腫瘍全体の約2/3を占めていた。胞巣の大部分は充実性であり一部に腺管形成が認められた。以上より、印環細胞癌様の形態を呈する充実型腺癌と診断された。

免疫染色：CK7陽性、CK20陰性、CDX2陽性、TTF-1陰性、Napsin A陰性、CD10陰性、CA125陽性、CA19-9陽性、MUC5AC陽性、MUC1陽性であった。腫瘍細胞のPD-L1は低発現であった。

遺伝子変異検査：EGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性 [ペンタナOptiView ALK (D5F3)]、ROSI遺伝子変異陰性、BRAF遺伝子変異陰性であった。

入院後経過：胸膜播種切除標本の病理組織所見から消化管由来の悪性腫瘍が疑われたため、上下部消化管内視鏡を施行したが、消化管には腫瘍性病変は認められなかった。以上から原発性肺腺癌と診断し、初回治療としてカルボプラチン (carboplatin : CBDCA, AUC5, day 1, 3週ごと)、ペメトレキセド (pemetrexed, 500mg/m², day 1, 3週ごと)、ペムプロリズマブ (pembrolizumab, 200mg/body, 3週ごと) による薬物療法を開始した。有害事象はGrade 1の白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン低下と軽度の血液毒性がみられたが、その他の有害事象は認められなかった。4サイクル施行後の胸部造影CTでは原発巣は軽度縮小しており、stable diseaseと判定し (Fig. 3A~D)、現在、ペメトレキセドとペムプロリズマブによる維持療法を継続中である。

考 察

免疫組織化学的に消化管形質を示す肺原発印環細胞癌は稀である。肺由来の印環細胞癌の頻度は全肺癌全体の0.14~1.9%とされている¹⁾。WHO分類 (2015) および肺

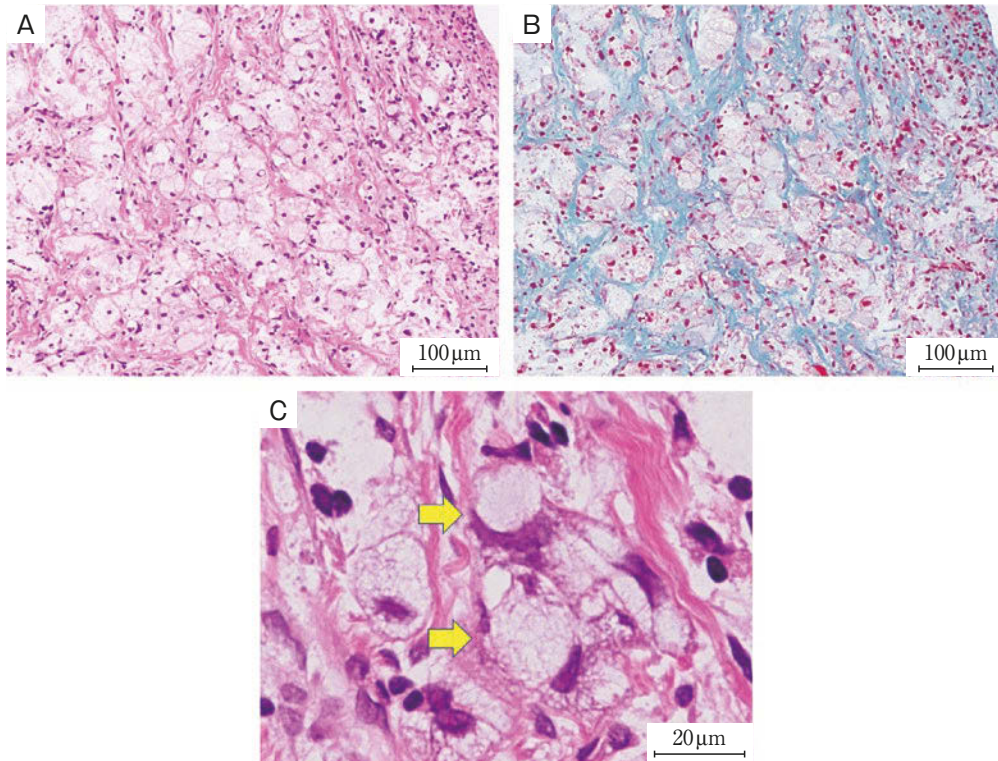


Fig. 2 Histological findings. (A) The tumor consisted of mainly solid foci or glandular structures [hematoxylin-eosin (HE) staining, Bar: 100µm]. (B) Invasive proliferation with destruction of parenchyma and desmoplastic reaction was found (Elastica-Masson staining, Bar: 100µm). (C) Signet ring carcinoma cells: most of the tumor cells demonstrated clear round cells with abundant mucus (arrows) (HE staining, Bar: 20µm).

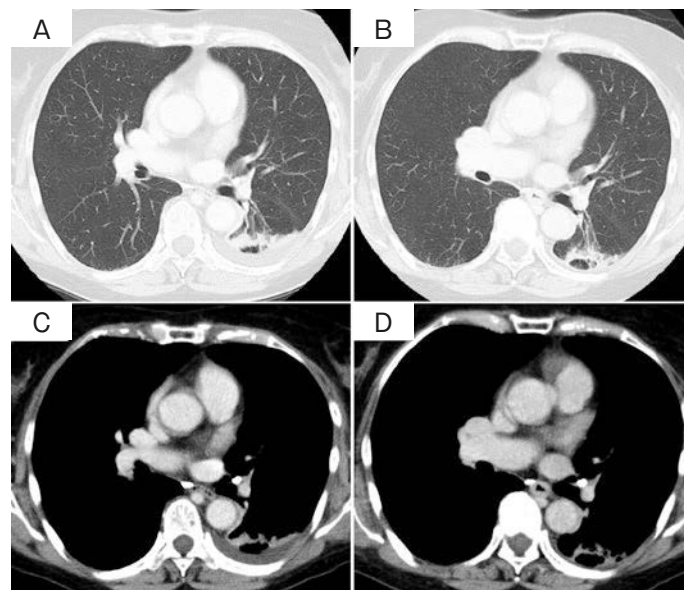


Fig. 3 A mass in the left lower lobe of the lung showed slight reduction on contrast-enhanced CT of the chest before (A, C) and after (B, D) four courses of chemotherapy.

癌取扱い規約第8版では、印環細胞癌は組織型亜型分類に含まれていないものの、細胞学的亜型として病理診断に際し記載が求められている。一般的に、印環細胞癌は

腺癌の一亜型の組織型で、さまざまな臓器に発生することが知られており、消化器系臓器、特に胃原発の頻度が高いと報告されている。肺生検で印環細胞癌が認められ

Table 1 Cases of primary signet ring cell carcinoma of the lung in Japan

Case	References	Age	Gender	pStage	Driver mutation	Treatment
1	7	32	M	II	-	CDDP + ETP
2	8	41	F	IV	-	CDDP + DTX
3	9	41	M	III	ALK +	CRZ → lobectomy
4	10	43	M	IV	ALK +	CRZ
5	11	55	F	III	ALK +, KRAS +, MET +	CRZ
6	12	55	M	IV	-	CBDCA + PTX
7	13	61	M	IV	-	chemo-radiation
8	14	64	M	I	-	lobectomy
9	15	65	M	IV	ALK +	CRZ

M: male, F: female, CDDP: cisplatin, ETP: etoposide, DTX: docetaxel, CRZ: crizotinib, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel.

た場合には、他臓器原発の印環細胞癌と同様に、原発性肺腺癌と転移性肺腺癌の鑑別のために全身検索を行う必要がある。印環細胞癌の形態を有する原発性肺癌39例の後方視的検討では、診断時の平均年齢は54.6歳と若く、性差はなく、66.7%が喫煙者であった。また、癌に占める印環細胞成分が50%未満のものでは5年生存率は50%であったが、50%以上では28.4%と印環細胞成分の割合が高いほど予後不良である可能性が示唆されている¹⁾。免疫組織化学的検討では、原発性肺腺癌と転移性肺腺癌の鑑別に有用なマーカーであるTTF-1が、肺原発印環細胞癌で高率に陽性になるとされている²⁾。また、CDX2は腸上皮細胞で高い感度と特異度を有することから、消化管原発の悪性腫瘍の免疫組織化学マーカーとして頻用されている³⁾が、消化管由来の印環細胞癌でも胃原発では43%、結腸・直腸原発では93%の症例においてCDX2が陽性となることが報告されている⁴⁾。一方、肺由来の腺癌ではCDX2の陽性率は12%であり、消化管由来に比して著しく低い⁵⁾。本例では豊富な粘液を有する類円形細胞が増殖し印環細胞癌様の形態を示していたことや、TTF-1, Napsin Aがともに陰性であり、CDX2, CA125, CA19-9, MUC5AC, MUC1は陽性であったことから、消化器由来の悪性腫瘍の肺転移の可能性も考えられた。よって、治療開始前に上部・下部内視鏡による消化管検索を実施し、消化器由来の転移性肺腺癌であることを除外し、最終的に原発性肺癌と診断した。

肺腺癌で印環細胞癌の形態を呈する症例はALK融合遺伝子陽性例が多いことが知られており⁶⁾、わが国における肺原発印環細胞癌の報告症例をまとめてみても同様の傾向があることが確認された^{7)~15)} (Table 1)。本症例ではALK融合遺伝子は陰性であり、プラチナ併用療法と免疫チェックポイント阻害剤による併用療法を実施した。わが国で報告されている肺原発印環細胞癌に対する治療を検討したところ、ALK融合遺伝子陽性の場合にはALK阻害薬による治療がなされ、ドライバー遺伝子変異陰性

例はプラチナ併用化学療法や手術、放射線治療が実施されていた。しかし、国外も含め肺原発印環細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の治療報告はみられず本症例が初の報告となる。消化器癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の有効性は肺癌と比較し低いことが知られており、消化器癌に多い印環細胞癌の形態をとりなおかつ免疫組織化学的にも消化管形質を示す肺腺癌の場合、免疫チェックポイント阻害剤の有効性は、通常の肺腺癌よりも低い可能性が考えられる。本症例では化学療法との併用療法によりわずかな腫瘍縮小が得られたが、印環細胞癌の形態を呈する肺腺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の有効性を明らかにすべく、今後も肺原発印環細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤治療症例の集積が必要であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Tsuta K, et al. Primary lung carcinoma with signet-ring cell carcinoma components: clinicopathological analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 868-74.
- 2) Merchant SH, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of lung: immunohistochemical study and comparison with non-pulmonary signet-ring cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1515-9.
- 3) Bayrak R, et al. The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody. *Diagn Pathol* 2012; 7: 9.
- 4) Terada T. An immunohistochemical study of pri-

- mary signet-ring cell carcinoma of the stomach and colorectum: III. expressions of EMA, CEA, CA19-9, CDX-2, p53, Ki-67 antigen, TTF-1, vimentin, and p63 in normal mucosa and in 42 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 630-8.
- 5) Cowan ML, et al. CDX-2 expression in primary lung adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24: 16-9.
 - 6) Yoshida A, et al. Comprehensive histologic analysis of *ALK*-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1226-34.
 - 7) Corvini M, et al. Primary lung signet ring cell carcinoma presenting as a cavitary pancoast tumor in a 32-year-old man. *J Am Osteopath Assoc* 2018; 118: 416-9.
 - 8) Kocas O, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the lung with cerebellar metastasis showing full response to cisplatin and docetaxel therapy. *Case Rep Oncol Med* 2014; 2014: 968723.
 - 9) Kilickap S, et al. Short-time use of crizotinib as neoadjuvant in *ALK*-positive non-small cell lung carcinoma can be a chance for resectability. *Cancer chemotherapy pharmacol* 2019; 83: 1195-6.
 - 10) Hao YQ, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung treated with crizotinib: a case report. *Oncol Lett* 2015; 9: 2205-7.
 - 11) Campos-Gomez S, et al. Lung adenocarcinoma with concurrent *KRAS* mutation and *ALK* rearrangement responding to crizotinib: case report. *Int J Biol Markers* 2015; 30: e254-7.
 - 12) Livieratos S, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the lung: a rare subtype. *BMJ Case Rep* 2013; 2013. pii: bcr2013200111.
 - 13) Terada T. Primary pure signet-ring cell carcinoma of the extrapulmonary left main bronchus: a case report with an immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 1138-41.
 - 14) Park HS, et al. Acantholytic squamous cell carcinoma of the lung showing significant signet ring cell component. *Histopathology* 2016; 68: 463-5.
 - 15) Muscarella LA, et al. *ALK* and *NRG1* fusions coexist in a patient with signet ring cell lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2017; 12: e161-3.

Abstract

A case of lung adenocarcinoma with signet ring cell carcinoma features diagnosed by thoracoscopic lung resection

Daisuke Narita^a, Eisaku Miyauchi^a, Ryoko Saito^b, Shunsuke Eba^c,
Yoshinori Okada^c and Masakazu Ichinose^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Anatomic Pathology, Tohoku University Graduate School of Medicine

^cDepartment of Thoracic Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

A 70-year-old woman was referred to our hospital due to a mass lesion detected in the left lower lobe of the lung field on chest computed tomography (CT). A bronchoscopy was performed, and she was diagnosed with lung adenocarcinoma, cT2bN0M0 Stage IIA, and partial thoracoscopic lung resection of the left lower lobe was performed due to extensive pleural dissemination in the lower left lobe. Histological examination of the resected tumor showed that clear columnar cells with abundant mucus had proliferated to form a small gland duct. The tumor cells yielded CK7 (+), CK20 (-), CDX2 (+), TTF-1 (-), and Napsin A (-) on immunohistological examination. Upper and lower endoscopy revealed no gastrointestinal tract tumors. Therefore, we finally diagnosed lung adenocarcinoma with a signet ring cell carcinoma-like morphology. She received carboplatin + pemetrexed + pembrolizumab combination therapy as a first-line treatment.