

肺神経内分泌腫瘍に対する外科的完全切除後，17年経過して脳内に単独で神経内分泌がんを生じた1例

隅井俊満¹⁾，富田祐介¹⁾，高尾 俊²⁾，西垣翔平^{1, 3)}，小橋藍子¹⁾，藪下広樹⁴⁾，牧野圭悟¹⁾，木谷尚哉¹⁾，村岡賢一郎¹⁾，廣常信之¹⁾，西野繁樹¹⁾

1) 広島市立広島市民病院脳神経外科・脳血管内治療科 〒730-8518 広島県広島市中区基町 7-33

2) 広島市立広島市民病院呼吸器内科

3) 岡山大学病院脳神経外科

4) 広島市立広島市民病院病理診断科

【背景】 神経内分泌腫瘍は神経内分泌細胞から生じる腫瘍の総称である。増殖能の高さによってグレード分類されるが，グレード間の関連については不明な点が多い。

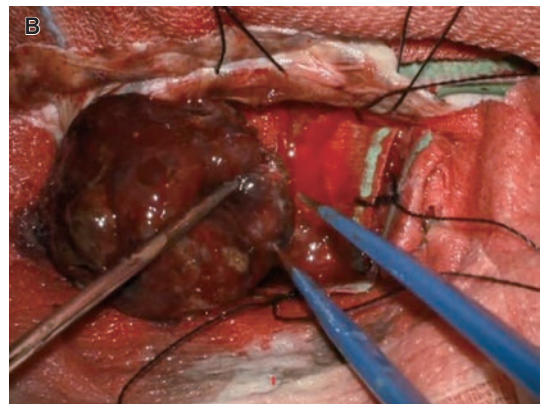
【症例】 78歳女性。17年前に限局型小細胞肺がんの診断で他院にて肺葉切除および術後補助化学療法を行い無再発で経過。1カ月前に構音障害を自覚し，頭部MRIで多発脳病変を認めた。左側頭葉病変に対し開頭腫瘍摘出術を施行し，病理学的に神経内分泌がんと診断した。術後全脳照射を施行し，術後1年間無再発で経過している。肺病変の病理標本を再評価すると，現在では肺神経内分泌腫瘍グレード2相当であった。

【結語】 肺神経内分泌腫瘍が悪性転化し，晚期脳転移を生じ得る可能性が示唆された。

Key Words

metastatic brain tumor, neuroendocrine carcinoma, neuroendocrine tumor

Key Slide



(Received April 8, 2024; Accepted July 8, 2024)

I. 背景

神経内分泌腫瘍（neuroendocrine neoplasm：NEN）は神経内分泌細胞から生じる腫瘍の総称であり、高分化型である neuroendocrine tumor（NET）と低分化型である neuroendocrine carcinoma（NEC）が含まれる。肺 NEC は小細胞肺がん和大細胞神経内分泌がんに分類され、その多くが小細胞肺がんであり、肺悪性腫瘍全体の約 15% を占めている¹⁾。NET と NEC は臨床的には細胞形態、有糸分裂像を含めた核所見、壊死の有無に基づいて判別されるが、腫瘍のゲノムプロファイルが明確に異なることから生物学的に異なる腫瘍であると考えられている¹⁾。

今回、多発性脳腫瘍に対して開頭術を行い脳 NEC と診断した症例を経験した。10 年以上前に小細胞肺がんの診断で治療を受けていたが、検討の結果、肺 NET の悪性転化の可能性が示唆されたため文献的考察を加えて報告する。

II. Case presentation

症例：78 歳女性。

主訴：一過性構音障害。

既往歴：他院で左乳がんと左小細胞肺がんに対して加療歴があった。59 歳時に左乳がん（T2N0M0，II A 期）を指摘され、同年に左乳房切除術と術後放射線療法およびホルモン療法（詳細不明）が施行された。さらに 61 歳時に限局型小細胞肺がん（左 S6 区域，T1N0M0，I 期）と診断され、左下葉切除術と術後補助化学療法（カルボプラチンおよびエトポシド）を 4 コース施行された。転移性脳腫瘍の発生予防を目的とした予防的全脳照射は行われていない。以後、原発巣の

再発なく経過し、70 歳時にフォロー終了となっていた。

現病歴：一過性構音障害を契機に近医脳神経外科を受診し、頭部 MRI で左側頭葉に 33 mm および左前頭葉に 16 mm の出血を伴う脳実質内病変を認め当院脳神経外科に紹介となった。

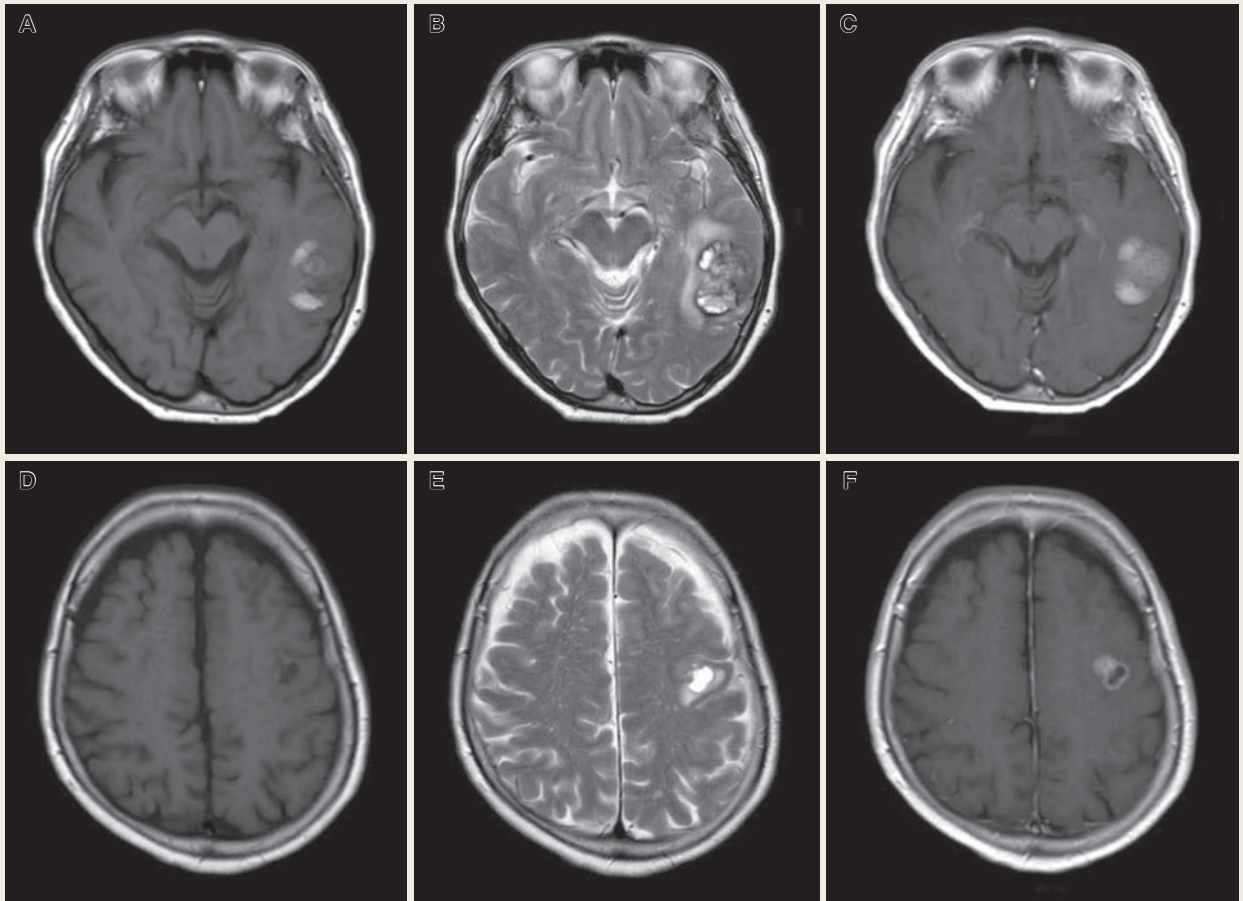
内服歴：レベチラセタム 1,000 mg/日。

喫煙歴：なし。

入院時神経所見：意識清明。神経学的に無症候。Karnofsky Performance Status（KPS）は 100 であった。

入院時検査所見：単純 MRI では側頭葉病変は T1 強調画像，T2 強調画像で不均一な信号を呈しており（Fig. 1A, B），ガドリニウムで病変中央部のみが淡く増強された（Fig. 1C）。左前頭葉病変でも同様の所見を呈していた（Fig. 1D-F）。入院後の腫瘍マーカー測定では，neuron specific enolase（NSE 16.5 ng/mL，正常値 16.3 ng/mL 以下）と pro-gastrin-releasing-peptide（ProGRP 553.9 pg/mL，正常値 81 pg/mL 以下）が上昇していた。¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）で他臓器に有意な集積を認めなかった。左乳がんと左小細胞肺がんのいずれも完全寛解から 10 年以上が経過していたこと、画像所見から海綿状血管腫などの非腫瘍性病変を含めた鑑別も必要と考え、組織学的検索を主目的とした手術を行う方針とした。

術中所見：左側頭開頭による側頭葉腫瘍摘出術を行った。腫瘍は中下側頭回を主座とする病変で、出血性変化を反映したためか暗赤色調を呈していた。播種を予防するため周囲の正常脳を綿片で保護したうえで摘出操作を開始した（Fig. 2A）。言語野がすぐ吻側に近接して存在することが推定され

**Fig. 1**

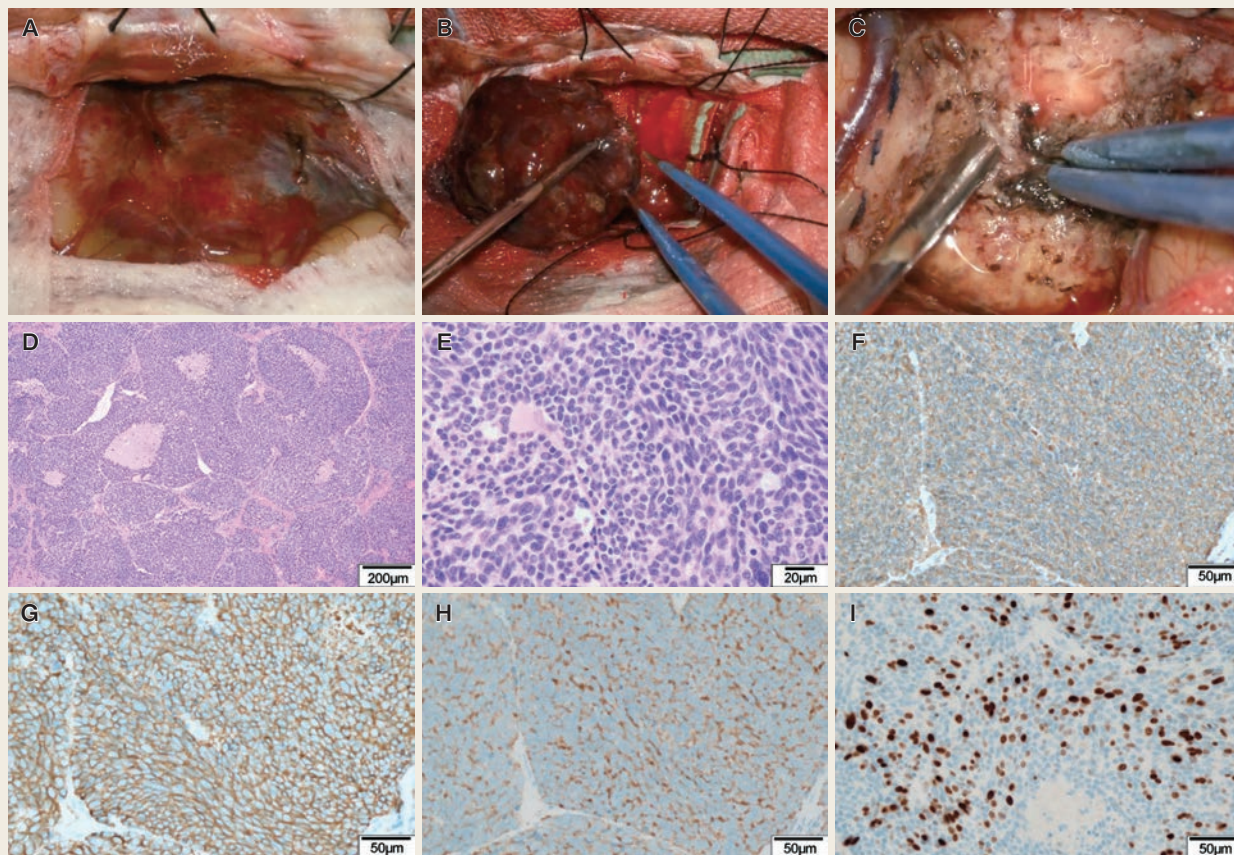
Magnetic resonance images of the (A-C) left temporal lesion and (D-F) left frontal lesion. (A and D) T1-weighted images, (B and E) T2-weighted images, and (C and F) gadolinium enhanced T1-weighted images. (A, B, D, and E) The tumor exhibited mixed intensity with moderate peritumoral edema. (C and F) Gadolinium-enhanced T1-weighted image showed mild enhancement in the core of the lesion.

たため、摘出範囲は病変に局限して、周囲脳と腫瘍との境界面に沿って全周性に剥離を進めた。境界面の同定は比較的容易であった。病変は一塊にして摘出し (Fig. 2B)、止血処置を行って閉頭した (Fig. 2C)。

病理所見:ヘマトキシリン・エオジン染色により、N/C比の高い腫瘍細胞が出血および壊死を伴いながらびまん性に増殖していた (Fig. 2D, E)。免疫染色を行うと chromogranin A 陽性、CD56 陽性、synaptophysin 陽性であった (Fig. 2F-H)。Ki-67 陽

性率は24%であった (Fig. 2I)。以上の所見から、神経内分泌がんと診断した。

術後経過:術後の頭部造影MRIにて少なくとも5カ所の転移巣および播種巣を認めた (Fig. 3A-E)。多発病変であることを考慮して術後全脳照射 (35 Gy/14回) を施行した。全脳照射後の造影MRIで病変の縮小および消失を認めた。全身状態は安定して経過し術後36日目に自宅退院した。以後は、3カ月に1回のMRIと腫瘍マーカー測定による経過観察を行った。1年経過時点におい

**Fig. 2**

Intraoperative photographs and pathological findings of the left temporal lesion. (A) The tumor was centered in the middle and inferior temporal gyrus and had a dark red hue. To prevent dissemination, the surrounding normal brain was protected with a piece of cotton before tumor resection. (B) The lesion was removed en bloc. (C) Hemostatic procedures were then performed. (D, E) Hematoxylin-eosin staining showing epithelial neoplastic cells with round to oval nuclei in a rosette formation. (F-I) Immunohistochemical staining. The tumor tissues were strongly positive for (F) chromogranin A, (G) CD56, (H) synaptophysin, and (I) Ki-67.

ては KPS や認知機能を含めた神経学的症状なく経過しており、画像上も血液学的にも再燃を認めていない (Fig. 4)。本症例報告に関して、患者本人からの同意を得ている。

III. 考 察

本症例は、小細胞肺癌と乳がんの治療後 10 年以上経過して脳内に単独で NEC を生じた 1 例である。ProGRP が高値であったが頭蓋外病変は指摘されなかったことから、既往疾患である小細

胞肺癌の脳内単独再発の可能性が示唆された。組織診断目的に開頭腫瘍摘出を行い病理学的に脳 NEC であったことから、この時点では小細胞肺癌の脳転移再発と診断した。術後全脳照射を施行し、1 年の経過で KPS は悪化することなく経過した。

転移性脳腫瘍は、組織診断だけではなく病歴、画像診断、腫瘍マーカーを含めた血液検査によっても診断し得る。特に多発性の転移性脳腫瘍においては、既往歴と画像所見で臨床診断を行うこと

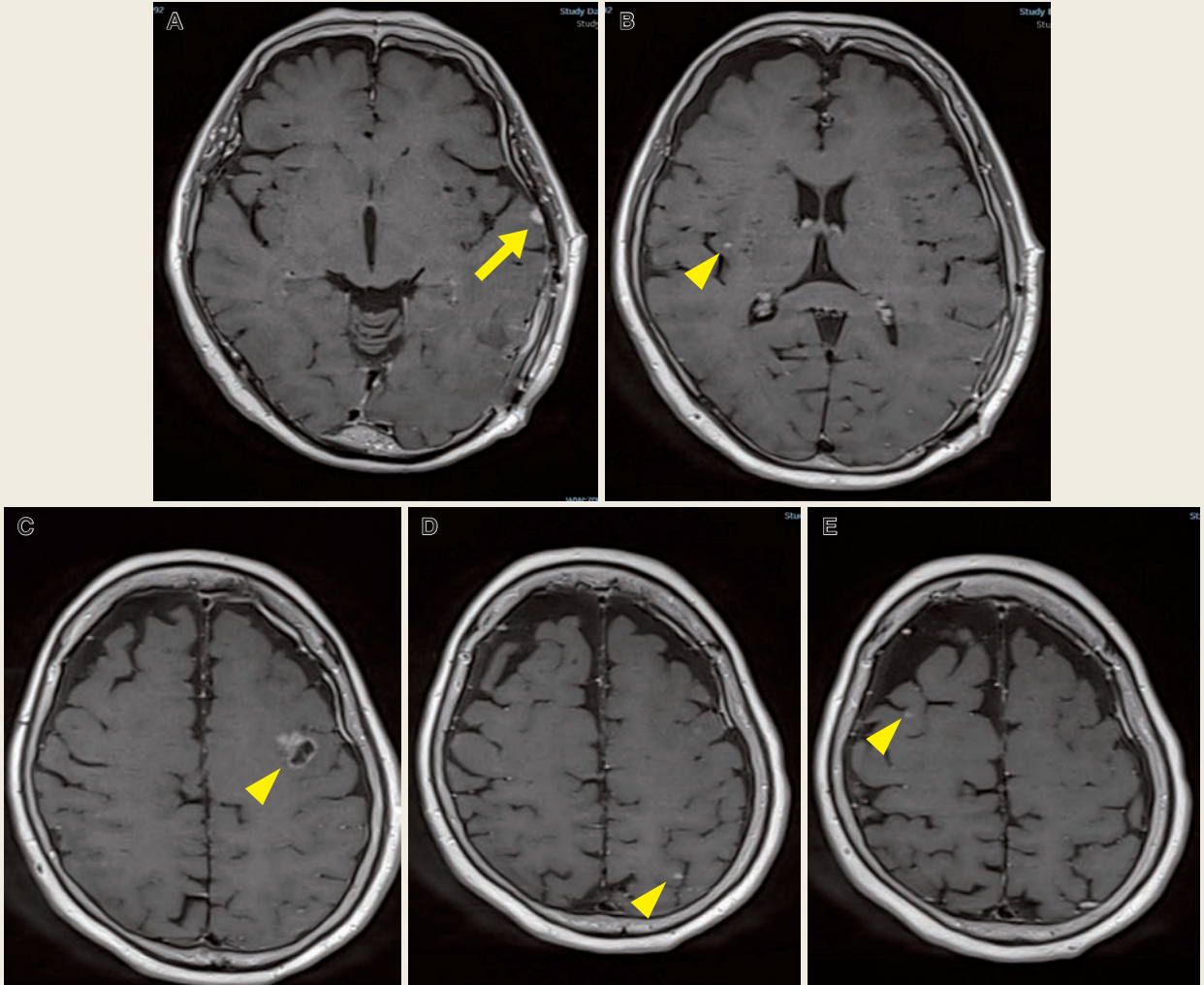


Fig. 3

Postoperative enhanced magnetic resonance image. Gadolinium-enhanced T1-weighted image showing (A) leptomeningeal lesions (arrow) and (B-E) multiple intraparenchymal lesions (arrowheads) .

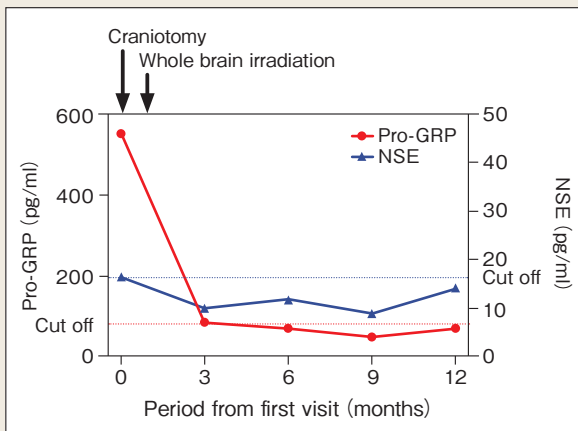
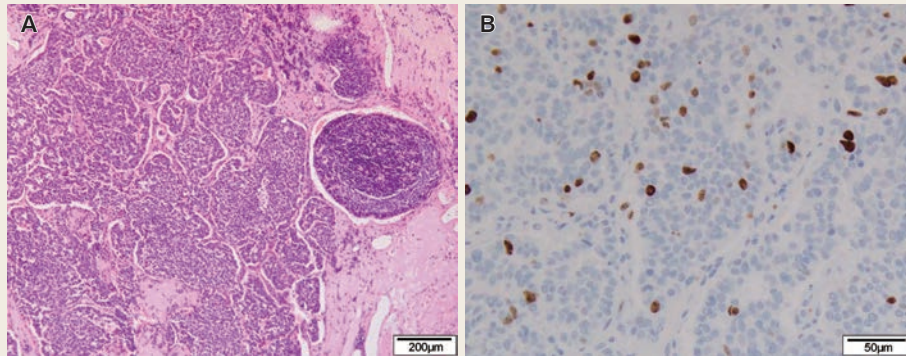


Fig. 4

Evolution of tumor markers. The levels of tumor markers (ProGRP and NSE) decreased after craniotomy and whole-brain irradiation. ProGRP: pro-gastrin-releasing peptide. NSE: neuron-specific enolase.

**Fig. 5**

Pathological findings of pulmonary lesion resected 19 years previously. (A) Hematoxylin-eosin staining showed well-differentiated neuroendocrine cells with a rosette formation. (B) Immunohistochemical staining for Ki-67.

も多く、組織診断を目的とした手術の必要性については懐疑的とされている²⁾。しかし、限局型小細胞肺癌に対して肺切除と術後補助化学療法で完全寛解が得られた症例で、10年以上を経て脳内単独再発を来すことは極めて稀である。そのためグリオーマや中枢神経原発悪性リンパ腫などの原発性脳腫瘍、海綿状血管腫やアミロイドアンギオパチーなどの非腫瘍性病変も鑑別する必要があったが、術前検査所見による診断は困難であった。また、近年は多くの難治性悪性腫瘍において網羅的遺伝子解析を行うことが新規治療の適用につながると期待されている³⁾。以上から、圧排効果の軽減、組織診断、およびパネル検査のための検体採取を目的とした開頭腫瘍摘出術は妥当であったと考える。

術後MRIでは新規病変が多数見られており、播種もしくは新規の転移巣出現の可能性が考えられた。転移性脳腫瘍において摘出術を施行することによる播種の発生率は8.1%と報告されている⁴⁾。播種を最大限予防するため、一塊にした摘出を行うこと、超音波手術器の使用を避けることが示されている⁵⁾。本症例においてはそれらに加え、腫

瘍片の摘出腔周囲への遺残を予防すべく術中に綿片を周囲に敷き詰めて用い、摘出完了まで洗浄操作を避けるなどの対策を行った。しかしながら、腫瘍がWernicke言語野に面した位置に存在していたため安全域付き切除を行うことはできておらず、腫瘍床に遺漏した腫瘍細胞が播種したことで左側頭葉病変を生じた可能性は否定できない(Fig. 3A)。ただし、ほかの新規病巣については髄液腔と面していない部位にあることから外科的操作による播種は考えにくく、新規病変の可能性が高い。

脳病変の免疫染色では神経内分泌マーカーが陽性となっておりNECの組織型を呈していた。このことは既往疾患である小細胞肺癌(肺NEC)との関連が示唆されるが、10年以上無再発であったNECが脳単独再発した報告はない。脳NECとの関連を検討するため、過去に小細胞肺癌と診断された病理検体を他院から取り寄せ、現行のガイドラインに準拠した再評価を行った(Fig. 5)。興味深いことに、脳NECの組織と比して形態学的にはやや高分化な組織型を呈しており、肺NETに相当する所見であった(Fig. 5A)。増殖能を評価するとKi-67陽性率は6%であったことか

ら (Fig. 5B), 現在の分類では肺病変は NET グレード 2 に相当する腫瘍であることが判明した。以上の所見から, 脳 NEC は肺 NET と無関係である原発不明の転移性 NEC の可能性と肺 NET の悪性転化である可能性が考えられる。しかしながら, 切除可能な肺 NET グレード 2 と原発不明の転移性脳 NEC はいずれも極めて稀であり, 同一個体に 2 種類の NEN が発生することは一般的に考えにくい。肺 NET では晩期再発の頻度が高く⁶⁾, 脳 NEC/NET の原発巣は肺であることが多い⁷⁾。従来, NET と NEC は連続性のある疾患ではなく, 生物学的に異なると考えられてきたが^{8, 9)}, 近年 NET と NEC は共通の分子学的特徴を有していることが明らかになった¹⁰⁾。この事実からは, 本症例においては肺 NET が悪性転化して脳 NEC として再発した可能性が最も考えられる。一方で, NEN の診断基準はまだ流動的なため, 解析手法の向上や診断基準の変容に伴って, 本症例の解釈も今後変わり得ると考えられる。

本例では初期診断は小細胞肺癌とされていたが, 予防的全脳照射は行われていなかった。過去の臨床試験においては, 初発時の集学的治療後に完全寛解が得られた症例を対象に予防的全脳照射を施行することで生存率を有意に向上させており¹¹⁾, 現在も広く行われている。しかしながら, 肺 NET 術後の予防的全脳照射の有効性については, まだ報告されていない。前述のように本症例は現在の診断基準に照らし合わせると肺 NET グレード 2 であったが, このことは完全寛解後に 17 年間無再発であったという経過を裏付ける所見であったと考える。

脳単独発生の NEC に対する特異的な標準的治療は確立しておらず, 転移性脳腫瘍のガイドライ

ンに準じた治療が考慮される。本症例のような多発脳転移を認めた場合, 頭蓋外病変を認めなかったことを考慮すると術後再発予防のための全脳照射が推奨される²⁾。一方で全身病変を生じた場合には化学療法も考慮される。肺 NET は長期経過のなかで全身病変を生じる可能性があるため⁶⁾, 本症例は術後 1 年時点において全身病変は認めていないものの慎重に観察を続ける必要がある。

IV. 結 語

肺 NET グレード 2 が切除後 10 年以上を経て NEC へ転化し, 多発脳転移再発を来したと推察された 1 例を経験した。NEN は診断技術の向上などに伴い罹患率が上昇しているが, いまだに不明な点が多く, さらなる知見の蓄積が望まれる。

文献

- 1) Rekhman N: Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. *Mod Pathol* 35: 36-50, 2022
- 2) 日本脳神経外科学会 監修：成人転移性脳腫瘍. 脳腫瘍診療ガイドライン2019年版. 東京, 金原出版, 2019
- 3) Malone ER, et al: Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med* 12: 8, 2020
- 4) Nakasu Y, et al: [Surgical Resection of Metastatic Brain Tumors: Risk of Local Recurrence and Leptomeningeal Dissemination, and Implications for Individualized Treatment]. *No Shinkei Geka* 46: 185-95, 2018
- 5) Ahn JH, et al: Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. *J Neurosurg* 116: 984-93, 2012
- 6) Ferolla P, et al: Tumorlets, multicentric carcinoids, lymph-nodal metastases, and long-term behavior in bronchial carcinoids. *J Thorac Oncol* 4: 383-7, 2009
- 7) Maiuri F, et al: Single brain metastases of carcinoid tumors. *J Neurooncol* 66: 327-32, 2004
- 8) Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) , Network Genomic Medicine (NGM) : A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 5: 209ra153, 2013
- 9) Rekhman N, et al: Stage IV lung carcinoids: spectrum and evolution of proliferation rate, focusing on variants with elevated proliferation indices. *Mod Pathol* 32: 1106-22, 2019
- 10) Pelosi G, et al: Most high-grade neuroendocrine tumours of the lung are likely to secondarily develop from pre-existing carcinoids: innovative findings skipping the current pathogenesis paradigm. *Virchows Arch* 472: 567-77, 2018
- 11) Aupérin A, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341: 476-84, 1999

Brain neuroendocrine carcinoma 17 years after “curative” gross total resection of a lung neuroendocrine tumor

Toshimitsu SUMII¹⁾, Yusuke TOMITA¹⁾, Shun TAKAO²⁾, Shohei NISHIGAKI³⁾, Aiko KOBASI¹⁾, Hiroki YABUSHITA⁴⁾, Keigo MAKINO¹⁾, Naoya KIDANI¹⁾, Kenichiro MURAOKA¹⁾, Nobuyuki HIROTSUNE¹⁾, Shigeki NISHINO¹⁾

1) Department of Neurosurgery and Neuroendovascular Surgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

2) Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

3) Department of Neurological Surgery, Okayama University Hospital

4) Department of Pathology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

Introduction: Neuroendocrine neoplasms include neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. Neuroendocrine tumors are well-differentiated with mild proliferation capacity, whereas neuroendocrine carcinomas are poorly differentiated with high proliferation capacity. Although both types of tumors originate from the same cell populations, their associations remain unclear. We herein describe a patient with a neuroendocrine tumor, originally diagnosed and treated as small cell lung carcinoma according to the guideline at that time, who developed recurrence solely in the form of brain neuroendocrine carcinoma.

Case presentation: A 78-year-old woman with no smoking history was diagnosed with limited-disease small cell lung carcinoma 17 years previously. She underwent lobectomy and adjuvant chemotherapy. She remained recurrence-free for 9 years and was lost to follow-up. She developed transient dysarthria 1 month before presentation to our hospital, and head magnetic resonance imaging showed multiple brain lesions. Because the left temporal lesion was sequentially enlarging and hemorrhaging, we performed craniotomy to remove the lesion. The pathological diagnosis was a neuroendocrine carcinoma, possibly a metastasis from the pulmonary lesion. Interestingly, however, re-evaluation of the pulmonary lesion indicated that it was a grade 2 lung neuroendocrine tumor according to the current guideline. The patient underwent postoperative whole-brain irradiation. One year after surgery, she remained free from both recurrence and cognitive impairment.

Conclusion: Our case suggests the possibility of malignant transformation from a neuroendocrine tumor to neuroendocrine carcinoma.