

●原 著

進行期大細胞神経内分泌癌の臨床的検討

岸 一馬¹⁾²⁾⁵⁾ 本間 栄²⁾⁵⁾ 高谷 久史²⁾ 宮本 篤²⁾
坂本 晋²⁾ 黒崎 敦子³⁾ 元井 紀子⁴⁾ 吉村 邦彦²⁾⁵⁾

要旨：大細胞神経内分泌癌（LCNEC）は切除例での報告が多く，進行例に関する報告は少ない。そこで，進行期 LCNEC に関する臨床的検討を行った。2002 年 6 月より 2004 年 7 月までに当科にて入院加療した LCNEC 9 例（男性 7 例，女性 2 例，年齢中央値 61 歳）を対象とし，臨床像，腫瘍マーカー，治療を検討した。喫煙者は 7 例（78%）であった。腫瘍マーカーは，proGRP が 6 例（67%），NSE が 5 例（56%）で上昇していた。診断方法は手術が 7 例，脳転移手術が 1 例，CT ガイド下針生検が 1 例であった。病期は，IIIA 期 1 例，IIIB 期 1 例，IV 期 3 例，術後再発 4 例であった。治療は，化学療法単独が 7 例，全脳照射と化学療法が 1 例，術後放射線照射が 1 例であった。化学療法単独治療例は，カルボプラチンを含む併用療法が行なわれ，その効果は PR 5 例，SD 1 例，PD 1 例で，奏効率 71.4% であった。進行期 LCNEC では proGRP が上昇する頻度が高く，化学療法への反応性は良好である。

キーワード：肺癌，腫瘍マーカー，化学療法

Lung cancer, Tumor marker, Chemotherapy

緒 言

対象と方法

大細胞神経内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma, 以下 LCNEC）は，1991 年に Travis ら¹⁾が提唱した疾患概念で，1999 年の WHO 組織分類の改訂により新たに大細胞癌の組織亜型の一つに加えられた²⁾。その定義は，神経内分泌形態を有する大細胞癌で，免疫組織化学ないしは電顕で神経内分泌細胞形態が確認されるもの，である。LCNEC は，定型カルチノイド，非定型カルチノイドから小細胞癌という一連の肺神経内分泌腫瘍のスペクトラムにおいて，非定型カルチノイドと小細胞癌の中間的悪性度を有する腫瘍として規定されている¹⁾²⁾。

LCNEC は比較的新しい疾患概念のため，その臨床的特徴は明らかではない。特に，小さな生検による診断が困難なため，これまでの報告は，ほとんどが外科切除例に関するもので³⁾，進行例に対する化学療法の報告は僅少であった⁴⁾。今回，われわれは進行期 LCNEC に関する臨床像および治療反応性を検討したので報告する。

2002 年 6 月より 2004 年 7 月までに当科に入院した原発性肺癌 282 例中，臨床または病理病期が IIIA 期以上の LCNEC 9 例（全肺癌症例の 3.2%）を対象とし，臨床像，腫瘍マーカー，高分解能 CT（HRCT）所見，治療，予後を検討した。LCNEC の診断は WHO 分類に基づき，以下の（1）から（5）を満たすものとした²⁾。すなわち，HE 標本で，（1）神経内分泌形態を示す（organoid nesting, trabeculae, palisading, rosettes など），（2）核分裂像は 10 高倍視野で 11 個以上，（3）広範な壊死，（4）腫瘍細胞は大形で，N/C 比が低く，粗大ないし微細顆粒状の核クロマチンを有する。核小体は明瞭であることも不明瞭であることもある。（5）免疫組織化学染色により，chromogranin A, synaptophysin, neural cell adhesion molecule のいずれか 1 つ以上が陽性である。

胸部 CT の機種は single slice CT の General Electric 社製 Hi Speed Advantage 9800 と multidetector-row CT の東芝社製 Aquilion または Asteion である。通常 CT 画像は 10mm 厚，10mm 間隔で，HRCT 画像は 1~3mm 厚，3~5mm 間隔で描出した。肺野の画像表示条件は，ウィンドウレベル -500HU，ウィンドウ幅 1,800HU とした。HRCT 画像で検討した項目は，病変の形状，内部構造，周囲組織との関係である。尚，術後再発例については，手術前の CT 所見を解析した。

治療効果判定は RECIST 規準⁵⁾に従った。生存期間は

〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2

¹⁾ 虎の門病院臨床腫瘍科

²⁾ 呼吸器センター内科

³⁾ 放射線診断科

⁴⁾ 病理部

⁵⁾ 冲中記念成人病研究所

(受付日平成 17 年 10 月 4 日)

Table 1 Summary of clinical findings of advanced large cell neuroendocrine carcinoma in nine patients

Case	Age/sex	Smoking history (BI)	Stage	Metastasis/management	Treatment	Response
1	59/F	380	cT3N0M1, IV	Pulmonary	Cb/Pac×6	PR
2	71/M	2,500	cT4N2M1, IV	Mediastinal LN, brain/S, WBI	Cb/VP×4	PR
3	74/M	1,010	Postope recurrence	Mediastinal LN, bone	Cb/VP×3	PR
4	38/M	250	Postope recurrence	Pulmonary	Cb/Doc×2	PD
5	59/M	No	cT1N0M1, IV	Brain/WBI	Cb/VP×4	NE
6	61/F	No	pT2N2M0, IIIA	Mediastinal LN	RT	NE
7	77/M	1,720	Postope recurrence	Mediastinal LN, chest wall/RT	Cb/VP×4	PR
8	52/M	2,400	cT1N3M0, IIIB	Mediastinal LN	Cb/VP×4	PR
9	75/M	1,600	Postope recurrence	Liver	Cb/VP×4	SD

BI: Brinkman index S: surgery WBI: whole brain irradiation RT: radiation therapy

Cb: carboplatin Pac: paclitaxel VP: etoposide Doc: docetaxel

Table 2 Tumor markers of advanced large cell neuroendocrine carcinoma in nine patients

Tumor markers/Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ProGRP (< 46.0 ng/l)	75.3	175.0	16.0	154.0	170.0	22.5	116.9	138.0	12.8
NSE (≤ 10.0 μg/l)	11.0	10.5	52.6	7.4	6.7	3.9	58.9	14.5	7.6
CEA (0.8-4.8 μg/l)	12.0	2.1	5.5	560.0	2.0	1.9	9.2	5.3	3.1

Table 3 High-resolution CT findings of large cell neuroendocrine carcinoma in nine patients

Case	Location	Size (mm)	Lobulation	Spiculation	Pleural tag	Internal low density	Calcification	Air-bronchogram
1	RLL	60	+	-	-	+	-	-
2	LUL	50	-	-	-	+	-	-
3*	LLL	19	+	+	+	-	-	+
4*	RML	15	+	+	+	-	-	-
5	LLL	20	+	-	+	-	+	-
6	RLL	12	+	-	-	-	+	-
7*	RUL	14	-	-	-	-	-	-
8	LUL	12	+	+	-	-	-	-
9*	RLL	25	+	-	+	-	-	-

* Preoperative CT scans were evaluated.

RUL: right upper lobe RML: right middle lobe RLL: right lower lobe LUL: left upper lobe LLL: left lower lobe

化学療法ないし放射線治療開始日より Kaplan-Meier 法で算出した。

成績

患者の概要を Table 1 に示す。性別は男性 7 例、女性 2 例で、年齢は 30 歳から 77 歳、中央値 61 歳であった。喫煙歴は 7 例 (77.8%) に認められ、Brinkman index は 5 例が 1,000 以上であった。合併症は、間質性肺炎 2 例、肝硬変 1 例、前立腺癌 1 例であった。Performance status は 0 が 5 例、1 が 4 例であった。有症状例は 4 例で、血痰 2 例、構音障害 1 例、呼吸困難 1 例であった。

腫瘍マーカーは、proGRP が 6 例 (66.7%)、NSE と

CEA が各 5 例 (55.6%) で上昇しており、その平均値 ± 標準偏差は、proGRP が $97.8 \pm 67.5 \text{ ng/l}$ 、NSE が $19.2 \pm 21.0 \mu\text{g/l}$ 、CEA が $66.8 \pm 185.0 \mu\text{g/l}$ であった (Table 2)。

HRCT 所見を Table 3 に示す。全例が末梢性の充実性結節ないし腫瘍であった。大きさは 12 から 60mm、中央値 19mm であった。辺縁はいずれも明瞭で、lobulation を 7 例 (77.8%)、spiculation を 3 例に認めた。内部に壊死、石灰化が各 2 例 (22.2%) に存在した。症例 5 は内部に石灰化を有する径 20mm の結節であったが、既に多発脳転移が存在した (Fig. 1)。

診断方法は手術が 7 例、脳転移手術が 1 例、CT ガイド下針生検が 1 例であった。手術で診断した 7 例中 2 例

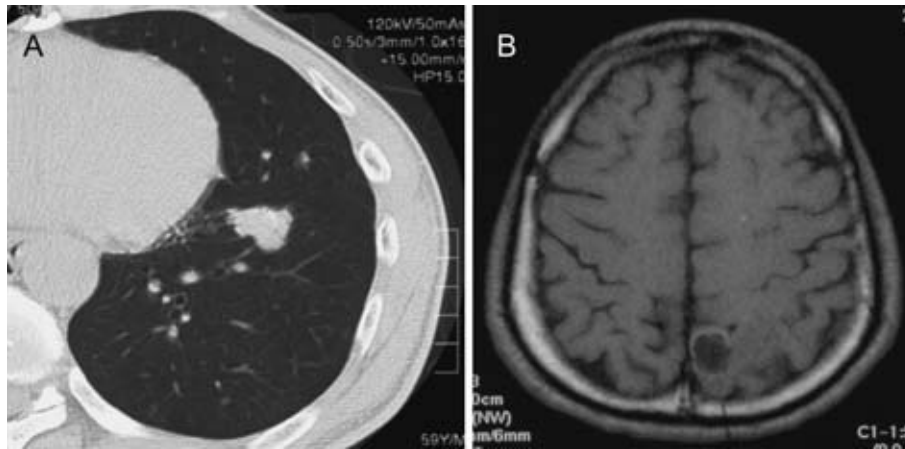


Fig. 1 Chest CT and brain MRI scans of large cell neuroendocrine carcinoma of Case 5. A. High-resolution CT scan showing a well-defined, lobulated nodule containing punctuate calcifications. B. T₁-weighted MRI scan showing a metastatic brain tumor with ring enhancement in the left parietal lobe.

(症例 5, 8) は、術前に脳転移と対側縦隔リンパ節転移が存在したが、確定診断のため胸腔鏡下肺手術で原発巣を楔状切除した。病期は、術後再発が 4 例、IV 期が 3 例、IIIA と IIIB が各 1 例であった。症例 6 は、右下葉の径 12mm の結節で、cT1N0M0 のため下葉切除術を施行したが、気管分岐部リンパ節に転移を認めた (Table 1)。

治療は、化学療法単独が 7 例、全脳照射と化学療法が 1 例 (症例 5)、術後放射線照射が 1 例 (症例 6) であった (Table 1)。化学療法を受けた 8 例中、初回治療例は 7 例、既治療例は 1 例 (術後化学療法) であった。化学療法のレジメンは、カルボプラチン (day 1) + エトポシド (80mg/m², days 1~3) が 6 例、カルボプラチン (day 1) + パクリタクセル (180mg/m², day 1) が 1 例、カルボプラチン (day 1) + ドセタクセル (60mg/m², day 1) が 1 例であった。カルボプラチンの量は、Calvert の式を用いて AUC=5 とした。化学療法のコース数は、2 から 6、中央値 4 であった。化学療法単独で治療された 7 例の効果は、PR が 5 例、SD が 1 例、PD が 1 例で、奏効率は 71.4% であった。

転帰は、現在生存中が 5 例、死亡が 4 例で、観察期間は 4.7~37.8 カ月、中央値 17.6 カ月であった。全例の生存期間は、1 年生存率が 66.7% であった。

考 案

LCNEC は稀な腫瘍で、その頻度は切除肺癌の約 3% と報告されている^{3,4,6-8}。患者は重喫煙歴を有する男性に多いと報告されており、自験例と一致する。LCNEC の病理学的診断は生検材料では困難であり、外科切除材料に基づくことが多い^{3,4}。自験例でも、1 例を除いてす

べて外科切除材料で病理診断されており、約半数は術後再発例であった。腫瘍マーカーについて、Takei ら³は、国立がんセンター中央病院で手術した 87 例の検討から、CEA が 49% (42/86 例)、NSE が 17% (8/48 例)、proGRP が 11% (1/9 例) で上昇していたと報告した。一方、自験例では、proGRP が 67%、NSE が 56% で上昇しており、進行例では、これら小細胞癌の腫瘍マーカーが増加する頻度が高くなると考えられる。

胸部 CT 所見の特徴は、末梢性の境界明瞭で分葉状の充実性腫瘍と報告されており、自験例でも同様であった⁹⁻¹¹。石灰化に関しては、なしとする報告が多いが⁹⁻¹¹、Takamochi ら¹²は 35 例中 3 例 (9%) に石灰化を認めている。自験例では、9 例中 2 例 (22%) に点状の石灰化を認めており、石灰化を呈する症例は稀ではないと推察される。

今回の検討では、CT で測定した腫瘍径が 20mm 以下の結節でも、3 例で遠隔転移 (症例 5) または縦隔リンパ節転移 (症例 6, 8) が存在した。LCNEC は、CT 上明らかなリンパ節転移がなくても病理学的に微小な縦隔リンパ節転移や脈管浸潤の頻度が高いと報告されており¹³、注意が必要である。

LCNEC の治療として、化学療法に関する報告は少ない。Mazières ら¹⁴は、評価可能病変を有する術後再発 10 例にシスプラチンまたはカルボプラチンとエトポシドによる化学療法を行い、奏効率は 20% であったと報告した。最近、Yamazaki ら⁴は、LCNEC 20 例に対するシスプラチンを含む化学療法の効果を retrospective に検討し、全体の奏効率は 50% で、初回治療例では 64% であったと報告した。われわれは、カルボプラチンを含む併用療法を行い、症例数は少ないものの、良好な治療反

応性が得られた。

LCNEC の予後は不良とする報告が多い^{3)6)~8)15)}。Takei ら³⁾の報告では、LCNEC 87 例全体の 5 年生存率は 57% で、全病期で見ると、LCNEC の予後は他の非小細胞肺癌と比較して有意差がなかったが、I 期に関しては有意に不良であった。

進行期 LCNEC は、高頻度に proGRP が上昇し、化学療法への反応性は良好で、末梢型が多い以外には、小細胞癌に類似した臨床像を呈する。

文 献

- 1) Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, 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—533.
- 2) Travis WD, Colby IV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. In: World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 3rd ed. Berlin: Springer, 1999.
- 3) Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 285—292.
- 4) Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, et al. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005; 49: 217—223.
- 5) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhaver EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205—216.
- 6) Jiang SX, Kameya T, Shoji M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 526—537.
- 7) Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Clinical characterization of pulmonary neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91: 1992—2000.
- 8) Paci M, Cavazza A, Annessi V, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1163—1167.
- 9) Shin AR, Shin BK, Choi J-A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: Radiologic and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 567—573.
- 10) Jung K-J, Lee SL, Han J, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: Clinical, CT, and pathologic findings in 11 patients. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 156—162.
- 11) Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, et al. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR* 2004; 182: 87—91.
- 12) Takamochi K, Yokose T, Yoshida J, et al. Calcification in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 10—13.
- 13) Doddoli C, Barlesi F, Chetaille B, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive disease potentially treatable with surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1168—1172.
- 14) Mazières J, Daste G, Molinier L, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathologic study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer* 2002; 37: 287—292.
- 15) Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, et al. Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 180—185.

Abstract**A clinical study of advanced large cell neuroendocrine carcinoma**

Kazuma Kishi¹⁾²⁾⁵⁾, Sakae Homma²⁾⁵⁾, Hisashi Takaya²⁾, Atsushi Miyamoto²⁾, Susumu Sakamoto²⁾,
Atsuko Kurosaki³⁾, Noriko Motoi⁴⁾ and Kunihiko Yoshimura²⁾⁵⁾

¹⁾Department of Clinical Oncology

²⁾Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center

³⁾Department of Diagnostic Radiology

⁴⁾Department of Pathology, Toranomon Hospital

⁵⁾Okinaka Memorial Institute for Medical Research

Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) is a newly recognized clinicopathologic entity. The clinical features of advanced LCNEC are still unclear, because most of the previous reports have described resected cases. The aim of this study was to clarify the clinical characteristics and response to chemotherapy in patients with advanced LCNEC. From June 2002 to July 2004, nine patients (seven men and two women, median age 61) with advanced LCNEC were admitted to our hospital. We reviewed the clinical manifestations, tumor markers, and treatment of these patients. Seven of nine patients (78%) were current or ex-smokers. As for tumor markers, the levels of progastrin-releasing peptide (proGRP) and neuron-specific enolase (NSE) were elevated in six patients (67%) and five patients (56%), respectively. The diagnosis of LCNEC was made based on the resected specimens in 8 patients including resection of brain metastasis in 1 and CT-guided needle biopsy in 1. One patient was stage IIIA, 1 was stage IIIB, 3 were stage IV, and 4 had postoperative recurrence. Treatment included chemotherapy alone in 7 patients, chemotherapy plus whole brain radiation in 1, and postoperative radiotherapy in 1. Of 7 patients treated by chemotherapy alone who had received carboplatin-based chemotherapy, 5 showed partial response, yielding response rate of 71.4%. The proGRP level was frequently elevated in patients with advanced LCNEC and the response rate of LCNEC to carboplatin-based chemotherapy was comparable to that of small cell lung cancer.