

●症 例

オクトレオチドが長期間奏効した肺非定型カルチノイド術後再発の1例

笹本 磨央^{a,b} 柴田 祐司^a 宇田川 響^a
 中井登紀子^c 二宮 浩樹^b 後藤 功一^a

要旨：症例は41歳女性。20XX-8年に肺非定型カルチノイドの診断で手術を施行した。その後、遠隔転移再発に三度の手術を施行した。20XX年に多発頸部リンパ節転移を認め、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ (somatostatin receptor scintigraphy : SRS) で同部位へのインジウム111標識ペンテトレオチドの集積を認めたため、オクトレオチド (octreotide) を開始した。投与1ヶ月で腫瘍は著明に縮小し、5年以上奏効が持続している。オクトレオチドは毒性が少なく、特にSRS陽性例では有用な治療選択肢となる可能性がある。

キーワード：肺カルチノイド、非定型カルチノイド、オクトレオチド、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ
 Pulmonary carcinoid (PC), Atypical carcinoid (AC), Octreotide,
 Somatostatin receptor scintigraphy (SRS)

緒 言

肺カルチノイド (pulmonary carcinoid : PC) は原発性肺癌のうち0.8~1%を占める稀な腫瘍である¹⁾²⁾。実際に、1992年7月~2022年3月に国立がん研究センター東病院で診断された、胸部悪性腫瘍12,554例のうち77例(0.6%)がPCであった。核分裂像の数や壊死により、定型カルチノイド (typical carcinoid : TC) と非定型カルチノイド (atypical carcinoid : AC) に分類される。PCは全カルチノイドの20~30%を占め、消化管に次いで2番目に多い³⁾。胸部腫瘍のWHO分類では、PCは小細胞肺癌や大細胞神経内分泌癌とともに神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor : NET) に含まれ、切除不能例の5年生存率はTCで92%、ACで66%と報告されている¹⁾。PCに対するソマトスタチンアナログ (somatostatin analog : SSA) の奏効率 (objective response rate : ORR) は3.3~6.5%と報告されている⁴⁾⁵⁾が、今回我々は、オクトレオチド (octreotide) が長期間奏効した肺AC術後再発の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：41歳、女性。
 主訴：咳嗽。
 既往歴：特記事項なし。
 家族歴：特記事項なし。
 生活歴：喫煙3本/日×5年(20~25歳、以降禁煙)。機会飲酒。
 職歴：看護師。
 現病歴：20XX-8年、咳嗽を契機に近医を受診し胸部単純X線写真で胸部異常陰影を指摘され (Fig. 1a)、当院呼吸器外科へ紹介された。CTで右肺中葉に長径5cm大の腫瘤影を認めた (Fig. 1b)。ProGRPが異常高値であり、小細胞肺癌やPCが鑑別に挙げられた。術前病期はcT2bN1M0 stage II Bであり、小細胞肺癌であれば化学放射線療法、PCであれば手術と、治療方針が異なる。そのため術前に気管支鏡検査でACと診断し、右肺中葉切除と縦隔リンパ節郭清を施行した (pT2bN1M0)。ヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin-eosin : HE) 染色では、類円形の核と好酸性の細胞質を有する比較的均一な細胞が充実性胞巣を形成し、索状・リボン状配列を呈していた。壊死巣はなく、核分裂像を7/10HPF/mm²認めた。また免疫染色では、synaptophysin, chromogranin A, CD56はいずれも陽性であり、Ki-67陽性細胞率は20%であった (Fig. 2)。核分裂像はやや多かったが、細胞の異型が乏しく、手術検体においてもACと診断した。
 20XX-5年に右顎下・鎖骨上窩リンパ節転移、20XX

連絡先：柴田 祐司

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

^a 国立がん研究センター東病院呼吸器内科

^b 医療法人社団圭春会小張総合病院呼吸器内科

^c 国立がん研究センター東病院病理・臨床検査科
 (E-mail: yujshiba@east.ncc.go.jp)

(Received 2 Feb 2022/Accepted 2 Jun 2022)

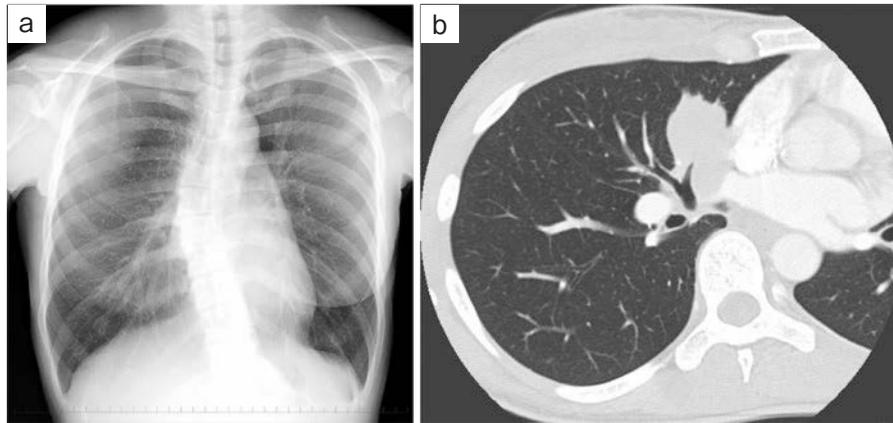


Fig. 1 Imaging findings. Chest X-ray (a) and chest CT (b) before the bronchoscopy. The chest CT showed a 5-cm-long shadow in the right middle lobe.

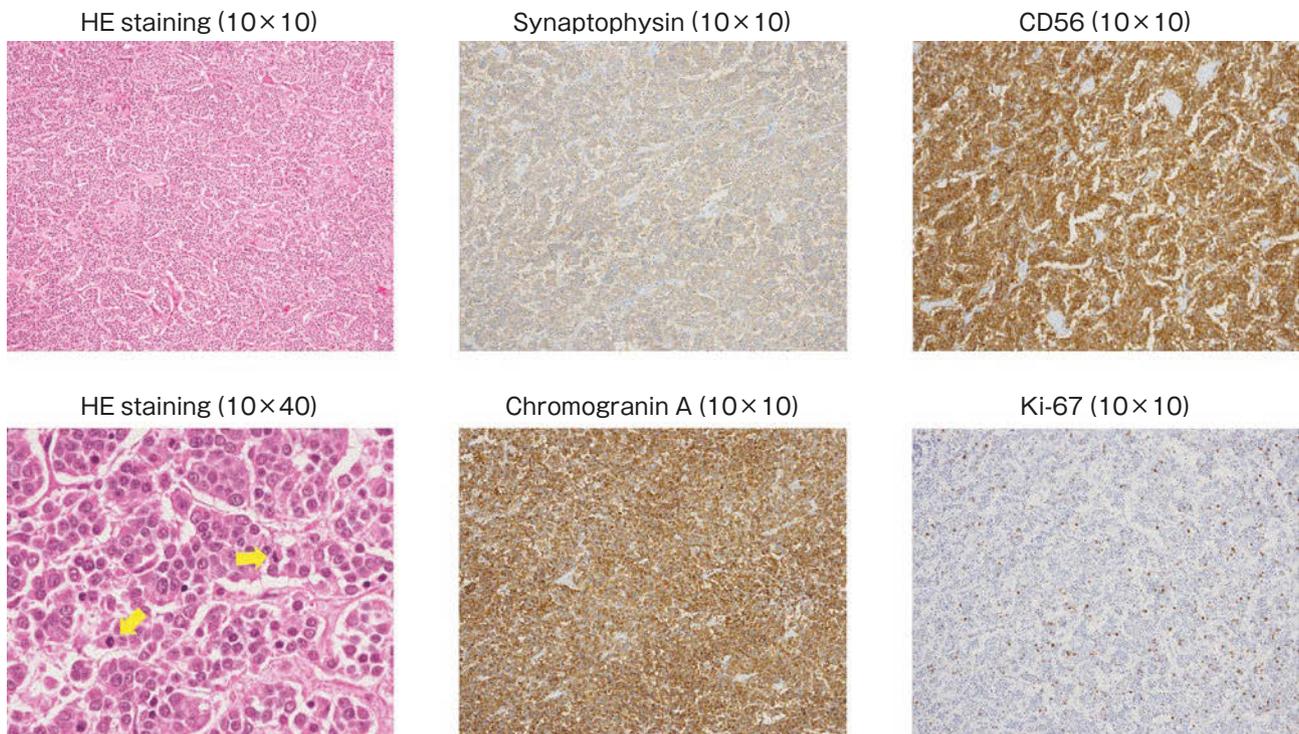


Fig. 2 Pathology of resected lung specimen. Hematoxylin-eosin (HE) staining showed that the tumor cells formed substantial foci and were arranged in a trabecular pattern. There were no necrotic foci, and 7 mitoses per 10 high-power fields (arrows). Synaptophysin, chromogranin A, and CD56 were positive, and Ki-67 was 20%.

−3年に後腹膜転移 (Fig. 3a), 20XX−1年に右甲状腺転移 (Fig. 3b) が出現し, 外科的切除を施行した. 右顎下・鎖骨上窩リンパ節, 後腹膜, 甲状腺転移の核分裂像は各々4/10, 4/10, 14/10HPF/mm²であった. 甲状腺転移のKi-67は50%であり以前に比べ高値であったが, 細胞の異型は軽度であり, 肺ACの転移に矛盾しない所見であった. 20XX年, ProGRP 2,840pg/mL, NSE 39.5ng/mLと腫瘍マーカーが上昇し, 造影CT (Fig. 4a) では多発頸部リンパ節腫大を認め, ソマトスタチン受容体シン

チグラフィ (somatostatin receptor scintigraphy : SRS) (Fig. 4b) では同部位へのインジウム111標識ペンテトレオチドの集積を認め, 肺ACの転移再発と診断した. 多発リンパ節転移であったため切除不能と判断し, 薬物療法の方針となった. カルチノイド症状は認めなかったが, 毒性が軽微と予想されるオクトレオチドを選択した. 短時間作用型製剤50μg×3回/日を3日間, 100μg×3回/日を4日間投与し, 特記すべき有害事象を認めなかったため, 長時間作用型製剤30mg/4週ごとの投与へ変更した.

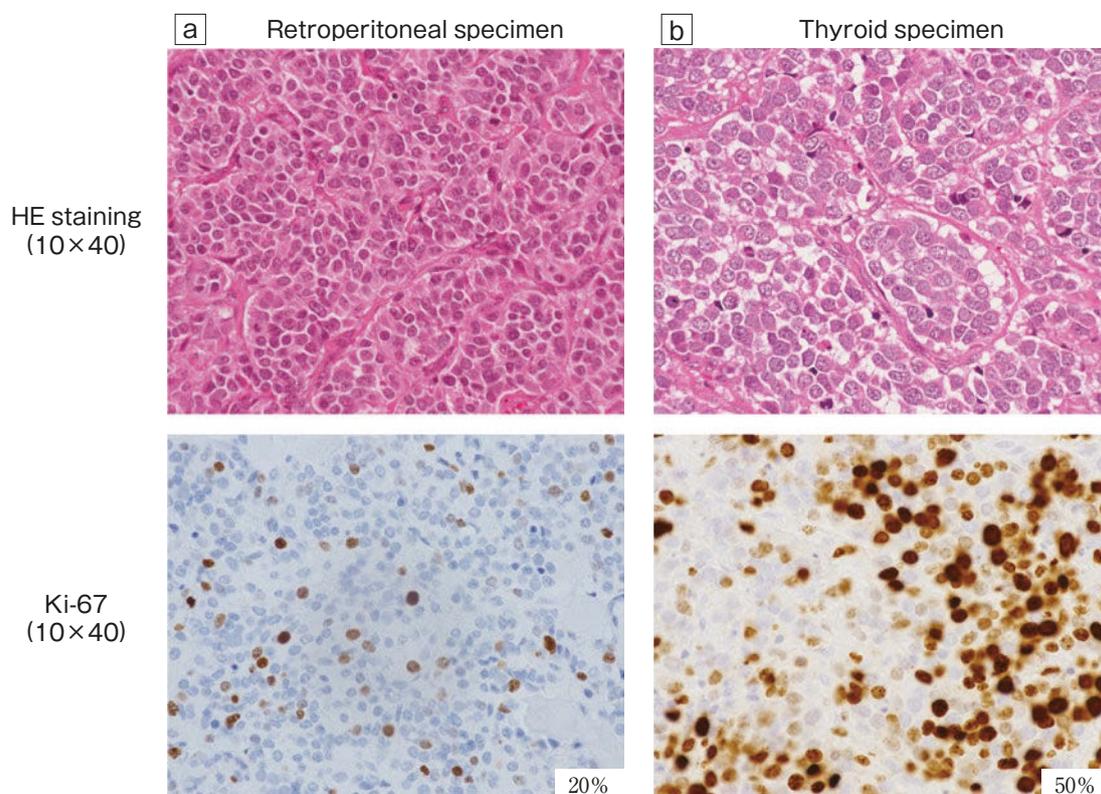


Fig. 3 Pathology of metastases. Compared with retroperitoneal metastases (a), thyroid metastases (b) showed enlarged individual nuclei and Ki-67 was 50%.

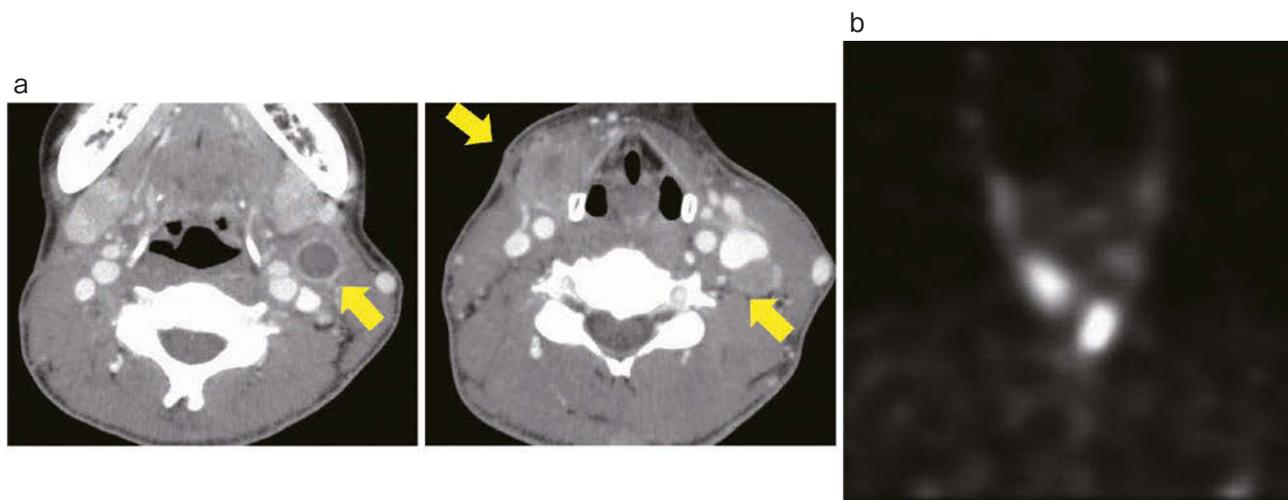


Fig. 4 Contrast-enhanced CT and somatostatin receptor scintigraphy. Contrast-enhanced CT (a) showed multiple enlarged cervical lymph nodes (arrows). Somatostatin receptor scintigraphy (b) showed accumulation of indium-111 labeled pentetreotide in the same region.

腫瘍は速やかに縮小し、腫瘍マーカーも著明に低下した (Fig. 5)。特記すべき有害事象を認めず、5年以上奏効が持続している。

考 察

消化管NETを対象にしたPROMID試験ではオクトレオチドのORRは2.4%、無増悪生存期間 (progression free survival : PFS) は14.3ヶ月と報告されている⁶⁾。過

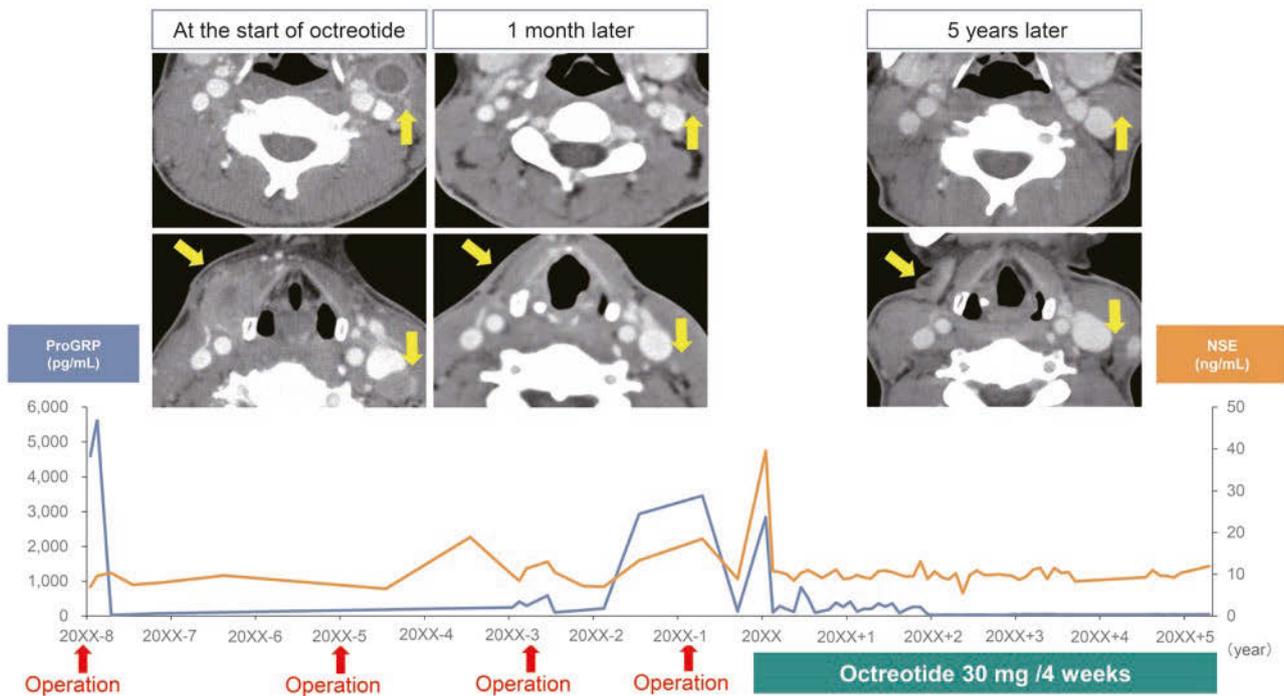


Fig. 5 Clinical course. After the start of octreotide therapy, the tumor rapidly shrank (yellow arrows) and the tumor markers decreased significantly. The response has been sustained for more than 5 years.

去の報告からPCに対するSSAの最良効果はstable diseaseが77~87%⁴⁾⁵⁾⁷⁾, ORRは3.3~6.5%であり, 腫瘍縮小効果は限定的と考えられる⁴⁾⁵⁾. さらに, Ki-67が10%以上のPCは10%未満の症例に比べて予後不良であることが報告されている⁸⁾. したがって, 再発時にKi-67が50%と高値を示したACに対してオクトレオチドが奏効した本症例は非常に稀である. ProGRPについては術後再発例において異常高値を示した症例が報告されており⁹⁾, 本症例もそれに該当するが, その原因は明らかでない. オクトレオチドは腫瘍の細胞膜上に発現するソマトスタチン受容体 (somatostatin receptor: SSTR) 2に結合し腫瘍増殖シグナルを抑制することで治療効果を発揮する. SRSはSSTRの局在を画像化するモダリティであり, SRS陽性例はオクトレオチドの治療効果が高く¹⁰⁾, 長期間の奏効の維持につながる可能性が考えられた. なお, SRS集積の明確な基準は確立されておらず, 現時点では個々の放射線科医の診断によるところが大きい. また分化度が高いNETではSSTR1~4の発現率が高いことが報告されている¹¹⁾. 本症例ではKi-67が高値であるものの, SRSが陽性であることからSSTR2の発現が高く分化度が高い腫瘍であったと推察される. 以上から, Ki-67が高値でもSRS陽性であればオクトレオチドの治療効果を期待できる可能性がある. なお, 本症例では原発巣および後腹膜転移検体においてSSTR2の免疫染色を施行しているが, 結果は陰性であり, その要因として腫瘍のheteroge-

neityが影響している可能性が考えられた. PROMID試験では肝転移の腫瘍量が10%以下の症例, 原発巣が切除されている症例で, オクトレオチドの治療効果がより高い傾向がみられ⁶⁾, 本症例の長期奏効はこれらと合致する. しかし, これらはあくまでごく少数例のサブグループ解析であり, 治療効果予測因子として確固たるものではない. SRS陽性以外にどのような症例にオクトレオチドを積極的に検討すべきかについては今後の課題である.

その他の薬物療法としては, エベロリムス (everolimus) や細胞傷害性抗癌剤が挙げられる. オクトレオチドとエベロリムスを直接比較した試験はないが, RADIANT-2試験のオクトレオチド単剤のORRは1.9%, PFSは11.9ヶ月, 毒性中止は3%¹²⁾であったのに対し, RADIANT-4試験ではエベロリムス単剤のORRは2.0%, PFSは11.0ヶ月, 毒性中止は29%であった¹³⁾ため, オクトレオチド単剤は忍容性が高い薬物療法と考えられる. PCに対する細胞傷害性抗癌剤は, 小細胞肺癌に準じてプラチナ製剤併用エトポシド (etoposide) を用いる場合が多く, 少数例の検討では, ORRは23%, PFSは7.0ヶ月と報告されている¹⁴⁾. なお, オクトレオチドとエベロリムスの併用を検討したRADIANT-2試験ではORRは2.3%, PFSは16.4ヶ月であった¹²⁾.

また近年, 消化管NETを対象としたランダム化比較第Ⅲ相試験の結果に基づき¹⁵⁾, ペプチド受容体放射性核種療法も使用可能となった. PFSは未到達であるが, ORR

は18%とNETに対してペプチド受容体放射性核種療法は良好な腫瘍縮小効果を示し、大きな期待が寄せられている。ただし、PCは対象に含まれておらず、オクトレオチド既治療例が対象であった点など、結果の解釈には注意が必要である。

進行PCにおいて全生存期間の有意な延長を示した薬物治療や核医学療法はないため、どの治療を第一選択とするか明確な根拠はなく、本症例では毒性が軽度と考えられるオクトレオチドを選択した。本症例では自施設でのSRSの施行が可能であったが、SRSを施行できる施設は限られていることから、今日のPC診療において広く行われている検査とは言い難い。オクトレオチドは特にSRS陽性例において有用な治療選択肢となる可能性があり、Ki-67の染色率によらず可能であればSRSを行うことを考慮しても良い。今後の症例蓄積により、進行PCに対する有効性のさらなる検討が必要と考えられる。

本論文の要旨は、第189回日本肺癌学会関東支部学術集会(2021年3月、Web開催)において発表した。

謝辞：本症例の診断および治療に際し、御協力をいただきました国立がん研究センター東病院呼吸器内科の先生方、呼吸器外科 坪井正博先生、病理・臨床検査科 石井源一郎先生、放射線診断科 小林達伺先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：後藤 功一；講演料 (ノバルティス ファーマ株式会社)、研究費・助成金 (ノバルティス ファーマ株式会社)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Naalsund A, et al. Carcinoid lung tumors — incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 565-9.
- 2) 呉 書林, 他. 肺及び胸腺原発カルチノイド腫瘍の検討. *日呼外会誌* 2002; 16: 542-7.
- 3) Modlin IM, et al. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
- 4) Bongiovanni A, et al. Outcome analysis of first-line somatostatin analog treatment in metastatic pulmonary neuroendocrine tumors and prognostic significance of ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 415-20.
- 5) Lenotti E, et al. Outcome of patients with metastatic lung neuroendocrine tumors submitted to first line monotherapy with somatostatin analogs. *Front Endocrinol* 2021; 12: 669484.
- 6) Rinke A, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-63.
- 7) Sullivan I, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur J Cancer* 2017; 75: 259-67.
- 8) Ramirez RA, et al. Prognostic factors in typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ochsner J* 2017; 17: 335-40.
- 9) 伊藤哲思, 他. ProGRP異常高値を呈した非定型カルチノイドの1例. *胸部外科* 2010; 63: 505-7.
- 10) Janson ET, et al. [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]octreotide scintigraphy in patients with carcinoid tumours: the predictive value for somatostatin analogue treatment. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 577-81.
- 11) Tsuta K, et al. Differential expression of somatostatin receptors 1-5 in neuroendocrine carcinoma of the lung. *Pathol Res Pract* 2012; 208: 470-4.
- 12) Pavel ME, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005-12.
- 13) Yao JC, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968-77.
- 14) Chong CR, et al. Chemotherapy for locally advanced and metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer* 2014; 86: 241-6.
- 15) Strosberg J, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-35.

Abstract**An atypical pulmonary carcinoid tumor with a long-lasting response to octreotide: a case report**

Mao Sasamoto^{a,b}, Yuji Shibata^a, Hibiki Udagawa^a,
Tokiko Nakai^c, Hiroki Ninomiya^b and Koichi Goto^a

^aDepartment of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kobari General Hospital

^cDepartment of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center Hospital East

In 20XX – 8, a 41-year-old female patient was diagnosed with an atypical pulmonary carcinoid tumor and underwent middle lobectomy of the right lung and mediastinal lymph node dissection (pT2bN1M0). After that, she underwent surgical resection for metastatic recurrences three times. In the year 20XX, multiple enlarged cervical lymph nodes appeared and an accumulation of indium-111 labeled pentetreotide was observed in the same region by somatostatin receptor scintigraphy (SRS). It was judged to be an unresectable postoperative recurrence, and treatment with octreotide was started. The tumor shrank markedly, and the response has been sustained for more than 5 years. Octreotide has low toxicity and may be a useful treatment option, especially in SRS-positive patients.