

## ●症 例

## 肺カルチノイド術後再発に対して放射性核種標識ペプチド療法を行った1例

佐藤 祐麻<sup>a</sup> 榎原 純<sup>a</sup> 黒木 俊宏<sup>a</sup>  
 松野 吉宏<sup>b</sup> 平田 健司<sup>c</sup> 今野 哲<sup>a</sup>

要旨：症例は47歳男性。定型肺カルチノイドに対して右肺中葉切除4年後に肝転移再発で各種全身治療後、病勢進行を認めた。ソマトスタチン受容体シンチグラフィで肝転移に集積、免疫組織染色で肝転移生検検体と肺手術検体にてソマトスタチン受容体2陽性を認め、放射性核種標識ペプチド療法 (peptide receptor radionuclide therapy : PRRT) を行った。4コース投与後肝転移は縮小し病勢進行なく経過している。

キーワード：肺カルチノイド、放射性核種標識ペプチド療法、ソマトスタチン受容体

Pulmonary carcinoid, Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), Somatostatin receptor

## 緒 言

肺カルチノイドは神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor : NET) に分類され、10万人あたり0.2~2人と稀な発症頻度であり治療方法は限られている<sup>1)</sup>。放射性核種標識ペプチド療法 (peptide receptor radionuclide therapy : PRRT) の一種であるルテチウムオキソドトロオチド (lutetium oxodotreotide : <sup>177</sup>Lu-DOTATATE) が2021年6月にわが国でソマトスタチン受容体 (somatostatin receptor : SSTR) 陽性のNETに対して承認された。<sup>177</sup>Lu-DOTATATEは、腫瘍細胞上のSSTRに結合後に細胞内に取り込まれβ線を照射することで標的細胞のDNA損傷を引き起こし、抗腫瘍効果を発揮する<sup>2)</sup>。今回PRRTを行い、病勢制御が得られた肺カルチノイドの症例を経験した。

## 症 例

患者：47歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：アトピー性皮膚炎，高血圧症。

家族歴：父親 大腸癌。

生活歴：喫煙歴15本/日 (20~37歳)，喫煙指数255。

飲酒歴：機会飲酒。

アレルギー歴：さば，ガドリニウム造影剤。

職業歴：製造業。

病歴：20XX-9年に胸部異常影を指摘され近医を受診し，CTで右肺S<sup>4</sup>に無気肺を認め当科紹介となった。気管支鏡検査にて，右B<sup>4</sup>bに腫瘍性病変を認め生検を行い，肺カルチノイドの診断となった。遠隔転移は認めず胸腔鏡下右肺中葉切除術が施行され，定型肺カルチノイドpT2bN0M0 Stage IIAであった。20XX-5年8月のCTで肝内に結節性病変が出現し (Fig. 1)，肝生検を施行し肺カルチノイド肝転移と診断した。<sup>18</sup>F-FDG PET/CTも再発病変は肝転移のみであったが多発しており，消化器内科に確認のうえ肝動脈塞栓療法やラジオ波治療は適応外と判断した。同年10月からエベロリムス (everolimus) を開始し最良効果はstable disease (SD) であった。20XX-2年5月に肝転移増大でprogressive disease (PD) となるが，増大が緩徐でありエベロリムスを継続した。20XX-1年3月肝転移増悪のためエベロリムス終了後，2次治療としてシスプラチン (cisplatin) + イリノテカン塩酸塩水和物 (irinotecan hydrochloride hydrate) を施行し最良効果はSDであったが，4コース終了後の20XX-1年8月のCTで肝転移増大を認めPDと判断した。20XX-1年10月より3次治療としてカルボプラチン (carboplatin) + エトポシド (etoposide) を投与し最良効果はSDで4コース終了後の20XX年1月のCTで肝転移増大を認めPDと判断した。術後再発からの経過で肝転移は個数の増加とサイズの増大を認めた (Fig. 1)。20XX-1年11月にソマトスタチン受容体シンチグラフィ (somatostatin receptor scintigraphy : SRS) を撮像し，多発肝転移にインジウム111標識ペンテトロオチドの集積

連絡先：榎原 純

〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目

<sup>a</sup>北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室

<sup>b</sup>北海道大学病院病理部病理診断科

<sup>c</sup>北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野画像診断学教室

(E-mail: konishj@med.hokudai.ac.jp)

(Received 19 Sep 2023/Accepted 24 Nov 2023)

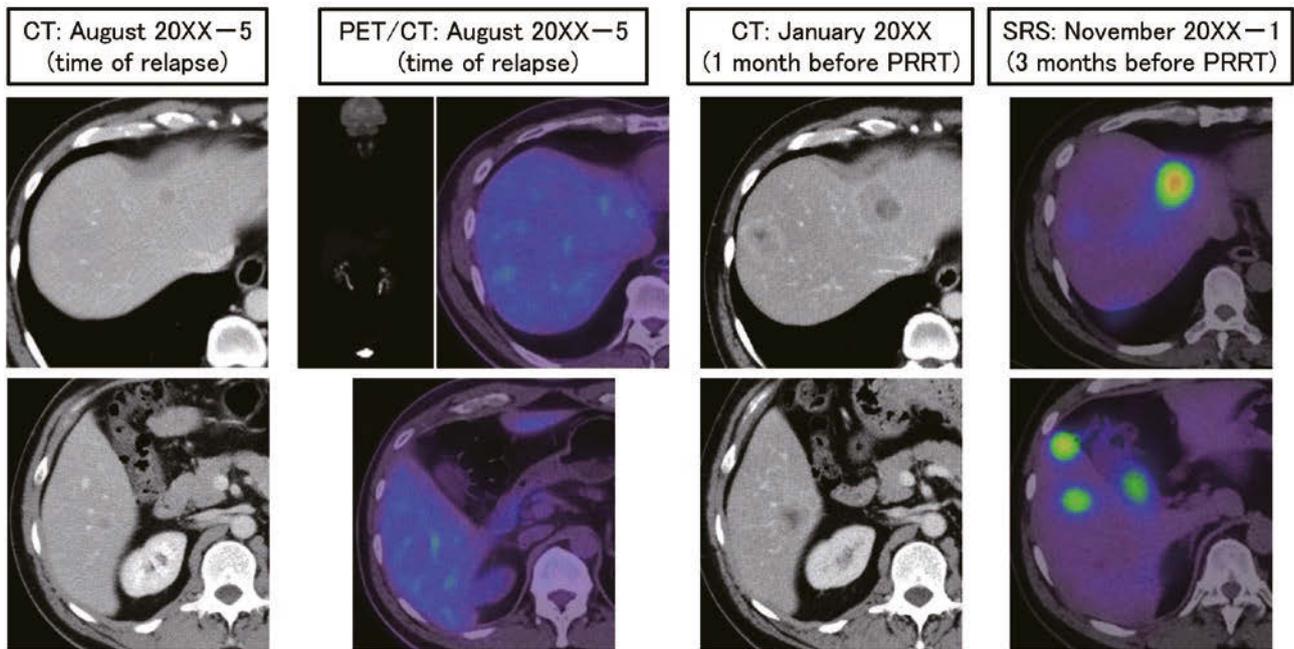


Fig. 1 Enhanced computed tomography (CT) at time of relapse showed liver metastases.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT showed no abnormal uptake in liver metastases or other lesions. Liver metastases progressed in January 20XX. Positive uptake of indium-111 labeled pentetretotide was observed in the same region by somatostatin receptor scintigraphy (SRS).

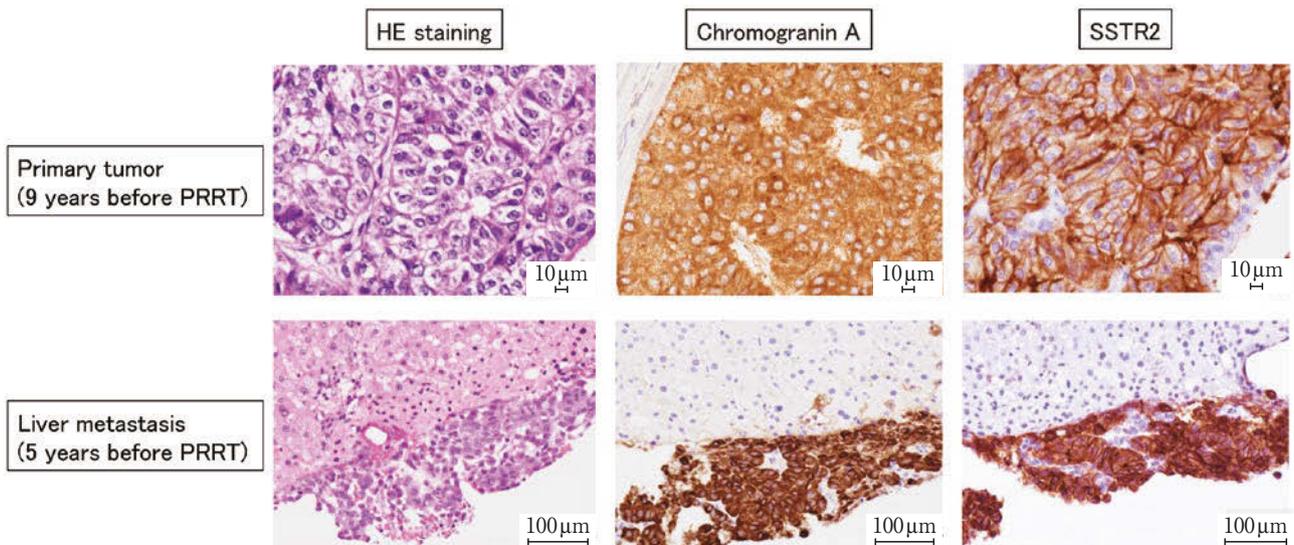


Fig. 2 Pathology of lung primary tumor and liver metastasis. Hematoxylin-eosin (HE) staining showed that the tumor cells formed a trabecular pattern. The tumor cells were positive for chromogranin A and somatostatin receptor (SSTR) 2.

を認めた (Fig. 1). 手術検体と肝生検検体に免疫組織染色を行い、腫瘍細胞に SSTR2 の発現を認めた (Fig. 2). SSTR 陽性の肺カルチノイド肝転移と判断し、PRRT を行う方針とした。

治療経過：20XX 年 2 月、3 月、5 月、8 月に  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (7.4GBq/回) を計 4 コース投与した。投与日は放射線治療病室で対応し、翌日に退室基準を確認し

退室とした。治療経過中にグレード 1 の悪心、血小板減少、下腿浮腫、グレード 2 の好中球減少を認めたが一過性で忍容性は良好であった。 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与経過中のシンチグラフィでは、肝転移の集積は経時的に低下していた (Fig. 3)。4 コース終了後の 20XX 年 8 月の CT で肝転移の軽度縮小を認め SD で、20XX +1 年 4 月の CT でも肝転移の縮小は維持されていた (Fig. 4)。20XX

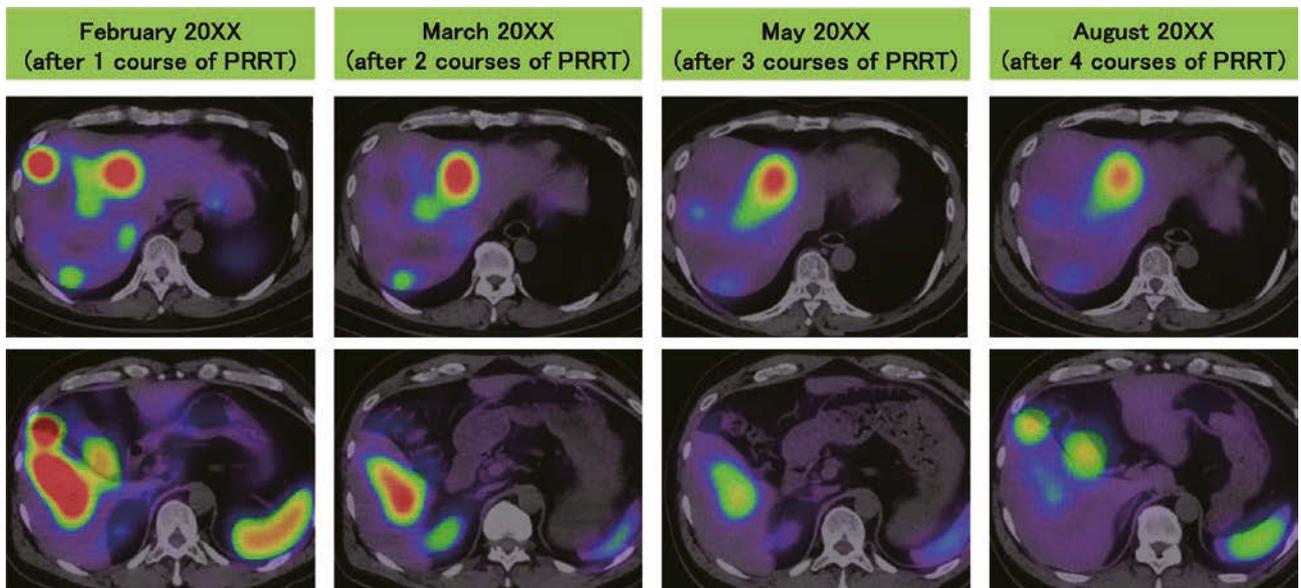


Fig. 3 Scintigraphy showed that accumulation decreased in liver metastases over time compared to at the start of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT).

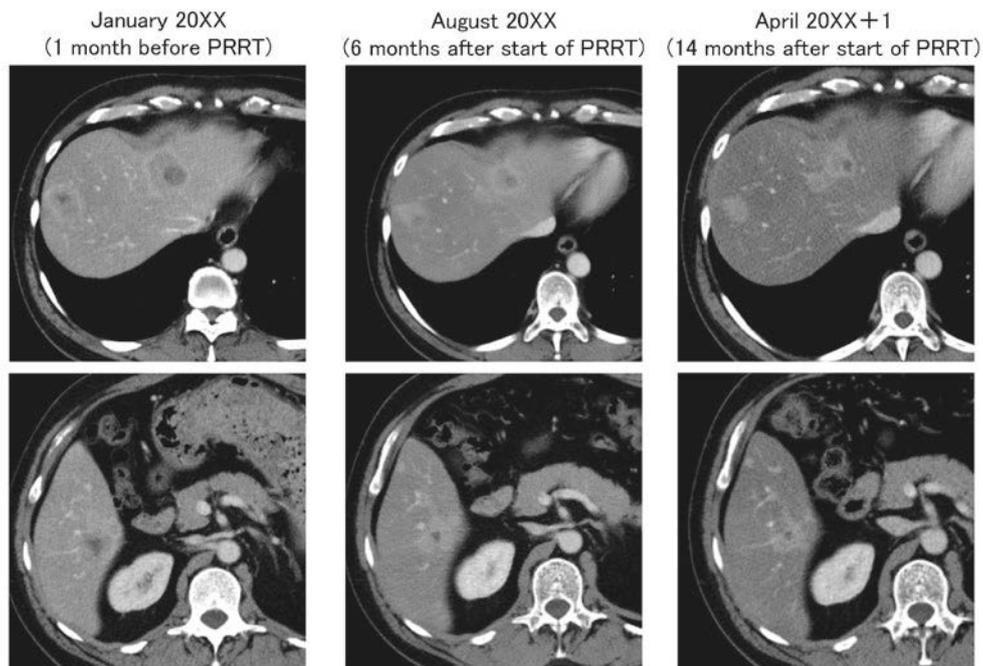


Fig. 4 CT showed shrinkage of liver metastases after PRRT. Stable disease has been maintained in liver metastases more than one year since PRRT treatment was performed.

+1年7月時点で晩期障害や病勢進行なく経過している。

### 考 察

本症例は肺カルチノイドの術後再発においてPRRTを行い病勢制御が得られた。PRRTは1990年代にヨーロッパで施行され、わが国では2021年6月にSSTR陽性NETに対して承認されたが、わが国における肺カルチノイド

に対するPRRTの実臨床での報告は少なく、貴重な報告と考えられる。

$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATEはソマトスタチンアナログであるオキソドトレオチド (oxodotreotide) を放射性ルテチウム (lutetium) で標識を行った放射性医薬品であり、SSTRサブタイプのうち主にSSTR2と結合し腫瘍細胞内に取り込まれ、 $\beta$ 線が標的細胞の障害を引き起こし、抗腫瘍効

果を発揮する<sup>2)</sup>。SSTR陽性の中腸NETを対象とした第Ⅲ相試験であるNETTER-1試験では、無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) 中央値は<sup>177</sup>Lu-DOTATATEによるPRRT群では未到達、対照群では8.4ヶ月で、PRRT群で有意な延長を認めた。全生存期間 (overall survival : OS) 中央値についてもPRRT群で48.0ヶ月、対象群で36.3ヶ月と延長する傾向にある<sup>3)4)</sup>。気管支カルチノイドを対象とした第Ⅱ相試験では、<sup>177</sup>Lu-DOTATATEのPFS中央値は18.5ヶ月、OS中央値は48.6ヶ月、奏効率は15%、病勢制御率は62%であった<sup>5)</sup>。肺カルチノイドを対象とした後方的解析では、PFS中央値は23~27ヶ月、OS中央値は42~59ヶ月、奏効率は20~33%、病勢制御率は68~88%とされており<sup>6)~8)</sup>、PRRTはSSTR陽性肺カルチノイドにも有用と考えられる。

NETTER-1試験においてPRRTの主な有害事象としては悪心：59%、嘔吐：47%、浮腫：14%、血小板減少：25%等が報告されている<sup>4)</sup>。腎障害に関連するものはクレアチニン増加：3.6%、急性腎不全：2.7%等が挙げられる<sup>9)</sup>。いずれもグレード3以上のものは10%未満であり<sup>4)</sup>、比較的忍容性が高いと考えられる。しかし稀な晩期障害として骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病等が挙げられ<sup>9)</sup>、治療終了後も晩期障害には留意が必要である。本症例は悪心、浮腫、骨髄抑制を認めたがいずれも軽微であり、腎障害や重篤な消化器毒性の出現はなく忍容性は良好であった。20XX+1年7月時点で晩期障害の出現は認めないが、今後も長期間にわたり経過観察が必要と考えられる。

本症例はSRS陽性に加えて肺原発巣と肝転移においてSSTR2陽性であった。膵・消化管NETではSSTR2とSSTR5の発現率が高く<sup>10)</sup>、肺カルチノイドではSSTR2の発現率が高い傾向にある<sup>11)</sup>。SSTRは分化度が高いNETに発現しやすく、定型肺カルチノイドは非定型肺カルチノイドよりSSTR2の発現率が高いとされる<sup>11)</sup>。NETのSSTR発現の評価において、SSTR2の免疫組織染色とSRSの陽性一致率は93.8%とされており<sup>12)</sup>、PRRTの治療適応を検討する際のSSTRの評価においてはSRSに加えてSSTR2の免疫組織染色も有用な可能性がある。しかしSSTR評価は現時点では一般的でないことが多く自施設での検査が困難な場合は、検査可能な施設への紹介も検討される。SRSの集積強度によらずPRRTは有効であり<sup>4)</sup>、SSTRの発現強度とPRRTの治療効果に相関はないとされている<sup>13)</sup>。SSTRの発現強度とPRRTの効果の相関については報告が少なく、今後も検討が必要である。

PRRTは被曝防止のため、投与患者は退室基準 (1cm線量当量率18 $\mu$ Sv/h未満) を満たすまで放射線治療病室または一般病室に遮蔽板等の防護措置および汚染防止措置を行った特別措置病室で入院を行い、病室内でも汚染防止策を行う<sup>14)</sup>。特別措置病室では尿処理は汚染防止に

重要であり、排尿時は蓄尿を行い遮蔽容器に保管のうえ、廃棄施設で処理を行う。本症例は放射線治療病室を用いたが、放射線治療病室を有する施設は少なくPRRT普及には特別措置病室の利用も重要である。またPRRTを行う際は海外から放射性医薬品の輸入を行うため薬剤供給は不安定であり、患者にはあらかじめ日程変更の可能性について説明を行う必要がある。

本症例はエベロリムス、化学療法後にPRRTを行った。肺カルチノイドにPRRTを行う時期として一定の見解はないが、欧州臨床腫瘍学会ではエベロリムス等の化学療法後の選択肢としてPRRTが推奨されており<sup>1)</sup>、2次治療以降での実施が考慮される。SSTR陽性の気管支カルチノイドを対象にPRRTの有効性を検討する第Ⅱ相試験 (NCT04665739) や、SSTR陽性の膵・消化管NETを対象にPRRTとエベロリムスの有効性を比較する第Ⅲ相試験 (NCT03049189) が進行しており、PRRTの有効性についてさらなる報告が期待される。

PRRTはわが国で承認されてから日が浅く、肺カルチノイドは膵・消化管NETと比較してPRRTの報告は少なく、肺カルチノイドに対するPRRTの有効性について今後の症例蓄積が期待される。

謝辞：治療に際しご協力いただきました北海道大学大学院医学研究院腫瘍内科学教室 竹内 啓先生、画像診断学教室 渡邊史郎先生、病理部病理診断科 三橋智子先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：榊原 純；奨学 (奨励) 寄付 (日本イーライリリー)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Baudin E, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 439-51.
- 2) Naraev BG, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced lung carcinoids. *Clin Lung Cancer* 2019; 20: e376-92.
- 3) Strosberg JR, et al. <sup>177</sup>Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1752-63.
- 4) Strosberg J, et al. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-35.
- 5) Ianniello A, et al. Peptide receptor radionuclide

- therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1040–6.
- 6) Sabet A, et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate in metastatic pulmonary neuroendocrine tumors: a dual-centre analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 7: 74–83.
  - 7) Lim LE, et al. Australian experience of peptide receptor radionuclide therapy in lung neuroendocrine tumours. *Oncotarget* 2020; 11: 2636–46.
  - 8) Zidan L, et al. Efficacy and safety of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in lung neuroendocrine tumors: a bicenter study. *J Nucl Med* 2022; 63: 218–25.
  - 9) ノバルティス ファーマ. ルタテラ®静注 適正使用ガイド. 2023.
  - 10) Wang Y, et al. Somatostatin receptor expression indicates improved prognosis in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, and octreotide long-acting release is effective and safe in Chinese patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett* 2017; 13: 1165–74.
  - 11) Vesterinen T, et al. Somatostatin receptor expression is associated with metastasis and patient outcome in pulmonary carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 2083–93.
  - 12) Hasegawa S, et al. Clinical usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in Japanese patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 2017; 96: 13–20.
  - 13) Brunner P, et al. The prognostic and predictive value of  $\text{sstr}_2$ -immunohistochemistry and  $\text{sstr}_2$ -targeted imaging in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 468–75.
  - 14) ノバルティス ファーマ. ルタテラ®静注 特別措置病室マニュアル Ver. 5. 2023.

### Abstract

#### A case of peptide receptor radionuclide therapy for postoperative recurrence of a pulmonary carcinoid

Yuma Sato<sup>a</sup>, Jun Sakakibara<sup>a</sup>, Toshihiro Kuroki<sup>a</sup>, Yoshihiro Matsuno<sup>b</sup>,  
Kenji Hirata<sup>c</sup> and Satoshi Konno<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Hokkaido University

<sup>b</sup>Department of Surgical Pathology, Hokkaido University Hospital

<sup>c</sup>Department of Diagnostic Imaging, Hokkaido University Graduate School of Medicine

A 47-year-old male patient underwent a right lung middle lobectomy 9 years ago for a typical carcinoid tumor. The carcinoid recurred 4 years later with liver metastases. He was treated with everolimus followed by chemotherapy, but the disease progressed after these treatments. Positive uptake was observed in liver metastasis on somatostatin receptor scintigraphy. Moreover, liver metastasis and the primary resected tumor were positive for somatostatin receptor (SSTR) 2 in immunohistochemistry. After he had received four cycles of Lutetium-177( $^{177}\text{Lu}$ )-DOTATATE, the liver metastases shrank, and the effect of treatment has been maintained for more than 1 year.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE is a promising treatment method.