

INVITED REVIEW ARTICLE

肺・縦隔発生の神経内分泌腫瘍：病理診断と治療 Update

後藤 悌¹・元井紀子²Neuroendocrine Tumor of Lung and Mediastinum:
the Updated Pathological Diagnosis and TreatmentYasushi Goto¹; Noriko Motoi²¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — Neuroendocrine tumors (NETs) of the lung and mediastinum are very rare, with annual incidences of only 1.49 and 0.02 per 100,000, respectively, according to Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data. According to the 4th edition of the WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, published in 2015, NETs of the lung and mediastinum include small cell carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), and atypical and typical carcinoid tumor. Small cell carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma are considered high-grade lesions, atypical carcinoid as intermediate-grade lesions, and typical carcinoid as low-grade lesions. Of note, in the 4th edition WHO classification, NETs were introduced as a single major category, despite having been grouped into different categories in the previous (3rd) edition. The pathological diagnosis of LCNEC requires not only morphological characteristics but also the differentiation phenotype; this is a drastic change of mode. It is expected to help improve our understanding of a lesion's biological characteristics and facilitate the suitable selection of treatment options. The first-line treatment for pulmonary or mediastinal neuroendocrine tumors is surgical resection, but for unresectable cases, drug therapy is performed. For high-grade tumors, platinum-based chemotherapy is used, and for carcinoids, a wide range of treatment options, such as a somatostatin analogue and the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor everolimus, which is a molecular-targeted drug, are available. This review article outlines the epidemiology, pathological diagnosis, and treatment of pulmonary and mediastinal neuroendocrine tumors, including the latest findings. We hope this article will serve as a guide in routine clinical practice for rare tumors.

(JLCC. 2019;59:37-45)

KEY WORDS — Neuroendocrine tumor, Lung, Mediastinum, WHO pathological classification, Molecular target therapy

Corresponding author: Noriko Motoi.

要旨 — 肺・縦隔発生の神経内分泌腫瘍は、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌、異型カルチノイド、定型カルチノイドに分類され、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌は高悪性度、異型カルチノイドは中悪性度、定型カルチノイドは低悪性度に大別される。WHO分類第3版(2004年)では異なる大分類項目に記載されていたが、最新のWHO分類第4版(2015年)では、神経内分泌腫瘍として1つの疾患グループにまとめられた。神経内分泌分化を示す大細胞神経内分泌癌が小細胞癌と同じカテゴリーに分類された点は大きな変更であり、生物学的特性の理解、

今後の治療戦略の構築に有益と考えられる。肺・縦隔神経内分泌腫瘍の治療は外科切除が第一選択で、切除不能例に対しては薬物療法が施行される。高悪性度ではプラチナ製剤を中心とする化学療法が、カルチノイドではソマトスタチンアナログ、分子標的薬 mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬エベロリムスと、治療の選択肢が広がっている。本稿では、肺・縦隔神経内分泌腫瘍の疫学と病理診断、治療について、最新の知見を含めて概説する。稀な腫瘍の日常診療の一助となれば幸いである。

国立がん研究センター中央病院¹呼吸器内科、²病理・臨床検査科。

論文責任者：元井紀子。

索引用語 — 神経内分泌腫瘍, 肺, 縦隔, WHO 病理分類, 分子標的治療

1. はじめに

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor, NET) は、神経内分泌性を有する細胞から成る腫瘍であり、膵臓や消化管をはじめ、全身の様々な部位に発生する。胸部では、肺および縦隔に発生し、縦隔 NET のほとんどは胸腺原発である。NET の分類は、神経内分泌性の証明法として用いられる免疫染色の進歩とともに変遷してきたが、2015 年の肺、縦隔腫瘍に関する WHO 分類改訂により、肺および胸腺 NET の病理学的分類に大きな変化があった。¹ また、治療の面でも、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬 (一般名: エベロリムス) が肺を含む NET の治療薬として保険収載されるなどの進歩がみられる。そこで本稿では、胸部に発生する NET の疫学と病理診断、そして治療について、最新の話題を含めて概説する。

2. 疫学および予後

1) 肺 NET

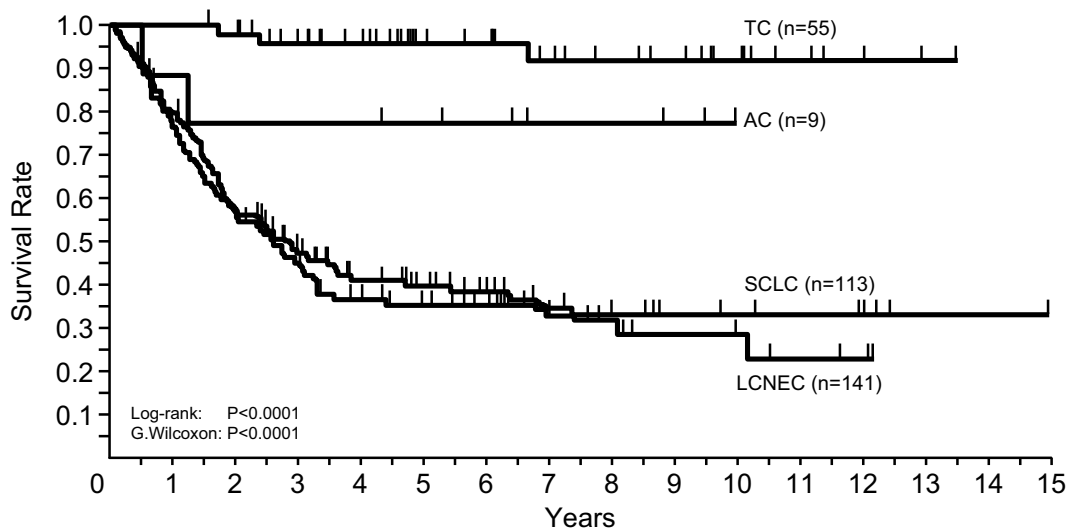
米国 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースによると、肺 NET の発症頻度は近年増加しており、2000~2012 年における人口 10 万人あ

たりの年間発症頻度は 1.49 人で、NET の原発部位としては最多であることが示されている。²

肺 NET の組織型は、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)、定型カルチノイド、異型カルチノイドの 4 つがある。小細胞癌および LCNEC は高悪性度であり、異型カルチノイドは中悪性度、定型カルチノイドは低悪性度に大別できる。肺 NET の大部分は小細胞癌であり、新規肺癌患者の約 13% を占める。一方、カルチノイドの頻度は低く、全肺癌の 1% 未満を占めるに過ぎない。¹ 特に、異型カルチノイドはきわめて稀であり、Asamura H, et al. による国内多施設共同研究では、肺 NET と診断された外科切除例 365 例のうち、異型カルチノイドはわずか 9 例 (2.5%) であったと報告されている。³

小細胞癌および LCNEC は、喫煙との関連性が深く、患者の多くは高齢者や男性である。これに対し、カルチノイドは 60 歳未満の若年者にも発症し、女性患者も多く、喫煙との関連性は乏しい。¹

肺 NET の予後は組織型で大きく異なり、カルチノイドは比較的予後良好とされるが、小細胞癌および LCNEC の予後は不良である。本邦の多施設共同研究によると、全ステージを合わせた肺 NET 切除後の 5 年生



TC, typical carcinoid; AC, atypical carcinoid; SCLC, small-cell lung carcinoma; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma. Reprinted with permission. © 2006 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Asamura, H et al: J Clin Oncol Vol. 24(1), 2006: 70-76.

Figure 1. Overall survival curves in lung neuroendocrine tumors of all stages according to histologic types.

Table 1. WHO Classifications of Lung and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Lung	WHO2015			Gut	WHO2010		Pancreas	WHO2017	
	Mitotic index	Necrosis			Mitotic index	Ki-67 index		Mitotic index	Ki-67 index
Typical carcinoid	<2/10 HPF	No	Well-differentiated	NET G1	<2/10 HPF	≤2%	NET G1	<2/10 HPF	<3%
Atypical carcinoid	2-10/10 HPF	Focal, if any		NET G2	2-20/10 HPF	3-20%	NET G2	2-20/10 HPF	3-20%
				NET G3	>20/10 HPF	>20%		>20%	
LCNEC	>10/10 HPF	Yes	Poorly-differentiated	NEC	>20/10 HPF	>20%	NEC	>20/10 HPF	>20%
SCLC	>10/10 HPF	Yes	Mixed neoplasms	MANEC			MinEN		

HPF high-power field (per 2 mm²); LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; SCLC, small cell lung carcinoma; NEC, neuroendocrine carcinoma; MANEC, mixed adenoneuroendocrine carcinoma; MinEN, mixed neuroendocrine/non-neuroendocrine neoplasm.

Reproduced with permission from Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. World Health Organization Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC, Lyon, 2015. Based on Bosman FT, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. IARC, Lyon, 2010. Reproduced with permission from Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs, Fourth edition. IARC, Lyon, 2016.

存率は、定型カルチノイドで96.2%、異型カルチノイドで77.8%であるのに対し、LCNECでは40.3%、小細胞癌では35.7%と報告されている (Figure 1).³

2) 縦隔 NET

縦隔 NET の大部分は胸腺原発である。米国の SEER データベースによると、2000～2004 年における人口 10 万人あたりの胸腺 NET の年間発症頻度は 0.02 人であり、NET 全体の 0.4%、⁴ 胸腺腫瘍全体の 2～5% を占めるに過ぎないきわめて稀な腫瘍である。¹

組織型は、肺 NET と異なり、中悪性度の異型カルチノイドの頻度が高い。International Thymic Malignancy Interest Group と European Society of Thoracic Surgeons のデータベースによる胸腺 NET 205 例の検討では、定型カルチノイド、異型カルチノイドおよび LCNEC/小細胞癌の占める割合は、それぞれ 28%、40% および 28% であったと報告されている。⁵

胸腺 NET の好発年齢は 40 歳代後半～50 歳代である。カルチノイドおよび LCNEC は男性に多いが、小細胞癌では男女差はみられない。多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) の合併はカルチノイドのみに認められる。肺の NET と同様に、胸腺のカルチノイドにおいても喫煙との関連性は示されていない。¹

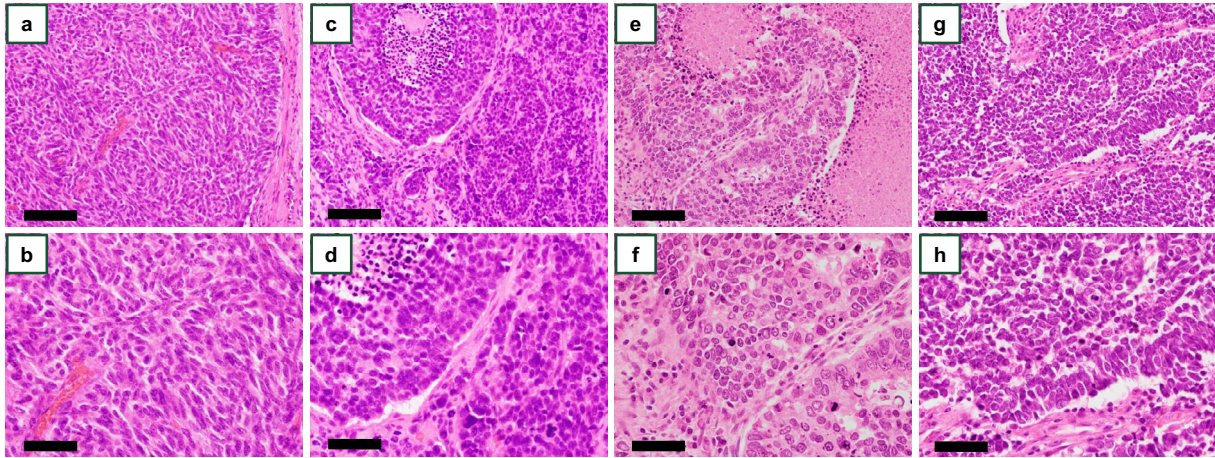
胸腺 NET は、術後の局所再発や遠隔転移の頻度が高く、他部位発生例に比べると予後不良である。5 年生存率は、定型カルチノイドで 50～70%、LCNEC で 30～66%、小細胞癌で 0% と報告されており、また、定型カルチノイドの予後は異型カルチノイドに比べて若干よいとされている。¹

3. 病理診断

1) 肺 NET 病理学的分類の変遷

肺 NET は、小細胞癌、LCNEC、定型/異型カルチノイドに大別される。2004 年の肺癌 WHO 分類第 3 版では、形態学的特徴に基づき、異なる大分類項目に分類されていた。⁶ すなわち、小細胞癌は 4 大組織型 (腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌) の 1 つとして位置づけられ、LCNEC は大細胞癌の亜型、カルチノイドは 4 大組織型以外の腫瘍として分類されていた。2015 年に改訂された WHO 分類第 4 版では、「神経内分泌腫瘍」が肺癌の 4 大組織型の 1 つとなり、その亜型として、小細胞癌、LCNEC、定型/異型カルチノイドがまとまったグループとなり、さらに非浸潤性病変としてびまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成が亜型の 1 つと位置づけられた。¹ このように、神経内分泌分化を有する腫瘍が NET として 1 つの疾患単位にまとめられたことは、従来の形態学的特徴による分類から分化形質を統合した分類であるという意味で、大きな変更であった。神経内分泌分化は、電子顕微鏡的あるいは免疫組織化学的染色 (免疫染色) により検索できるが、免疫染色の進歩と普及が大きく影響している。これまで LCNEC は小細胞癌とは別の非小細胞癌として分類されていたが、同じカテゴリーの腫瘍として分類された意義は大きい。LCNEC の臨床病理学的特徴や生物学的特徴は小細胞癌と類似していることから、新分類を用いることで、疾患の特性の理解および治療方針の決定に有益と思われる。

2017 年に発刊された肺癌取り扱い規約第 8 版⁷ は、2015 年 WHO 分類第 4 版に準拠し、「神経内分泌腫瘍」の項目が独立した。なお、病期分類は、2017 年改訂の Union for International Cancer Control (UICC)/American Joint



Hematoxylin-eosin staining, a, c, e, g: bar=100 mm, b, d, f, h: bar=50 mm.

Figure 2. Histological features of pulmonary neuroendocrine tumors. Typical carcinoids (a, b), atypical carcinoids (c, d), large cell neuroendocrine carcinoma (e, f), and small cell carcinoma (g, h).

Committee on Cancer (AJCC) の TNM 分類第 8 版⁸ に従って評価する。

2) 肺 NET の病理診断基準と組織像

Table 1 に示すように、肺 NET の WHO 分類¹は、膵・消化管 NET の WHO 分類^{9,10}とは、やや異なっている。膵・消化管 NET は、主に増殖能 (Ki-67 または核分裂像) に基づいてグレード分類が行われ、低分化型と高分化型に大別される。これに対し、肺では低悪性度の定型カルチノイド、中悪性度の異型カルチノイドおよび高悪性度の神経内分泌癌に大別され、さらに高悪性度の神経内分泌癌は小細胞癌と LCNEC に分けられる。カルチノイドと高悪性度神経内分泌癌との間で、臨床的特徴や遺伝子学的背景、治療反応性が大きく異なるため、両者の鑑別がきわめて重要である。その分類は、細胞形態、核分裂像数、壊死像の有無に基づいて行われる。

肺 NET の組織像は、他臓器発生の NET と同様で、胞巣状 (Figure 2a)、類器官様 (Figure 2b)、柵状 (Figure 2a, 2g, 2h)、リボン状、島状 (モザイク状) (Figure 2c, 2e)、ロゼット状 (Figure 2d, 2f) などの神経内分泌形態が特徴的である。

カルチノイドは、比較的単調な腫瘍細胞が、神経内分泌形態を示して増殖する腫瘍である (Figure 2a~2d)。定型 (Figure 2a, 2b) と異型 (Figure 2c, 2d) カルチノイドの鑑別は、核分裂像数と壊死像の有無に基づいて行われる (Table 1)。

LCNEC (Figure 2e, 2f) と小細胞癌 (Figure 2g, 2h) は、カルチノイドよりも細胞異型が強く、核分裂像が多い異型度の高い腫瘍である。両者の鑑別点は細胞形態であり、細胞の大きさ、核小体の有無、核クロマチン構造、核・細胞質 (N/C) 比などの所見を総合的に評価する。

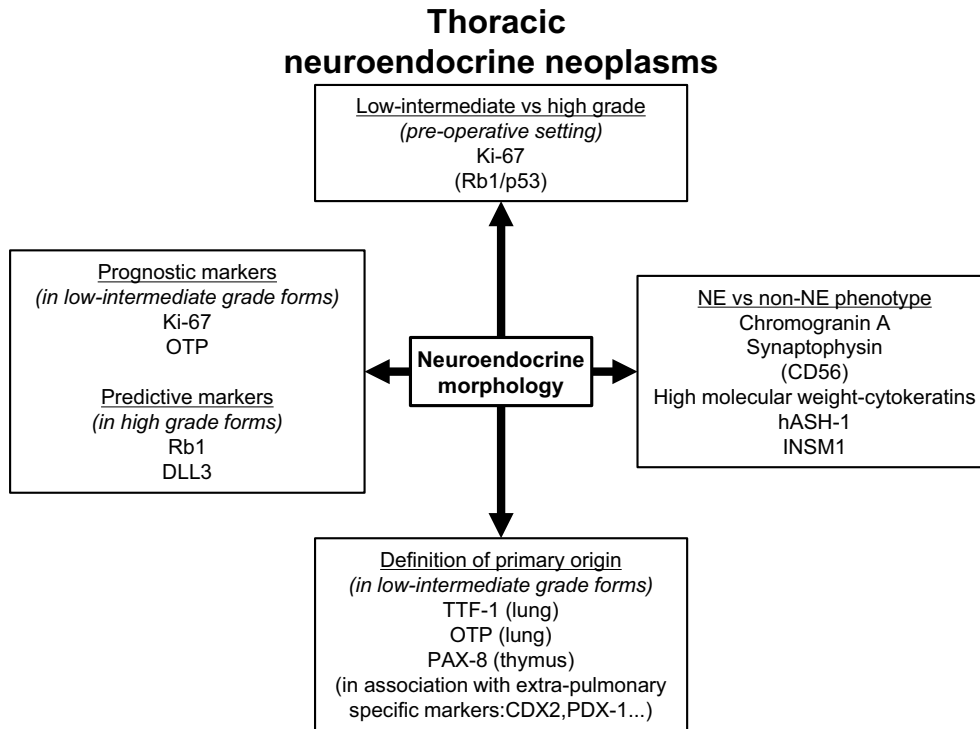
肺 NET の病理診断は、生検などの小さな検体や腫瘍細胞の挫滅が強い検体では難しいこともあるが、次項で述べるように、免疫染色での神経内分泌マーカーの検索は有用である。膵・消化管 NET と異なり、Ki-67 (MIB-1) を用いた細胞増殖能は診断基準には採用されていないものの、実臨床では鑑別に有用な指標である。

3) 肺 NET の診断に用いられる免疫染色マーカー

神経内分泌マーカーの検索は、カルチノイドおよび小細胞癌の診断では必須ではないが、LCNEC の診断には必須である。NET の診断に用いられる神経内分泌マーカーは、いずれも単独で十分な感度・特異度を持ち合わせないため、複数のマーカーを組み合わせる。一般に、カルチノイドでは、神経内分泌マーカーがびまん性に強陽性となることが多いが、小細胞癌や LCNEC での陽性率や染色強度は様々であり、非常に少なく、弱いこともある。推奨される神経内分泌マーカーは、クロモグラニン A、シナプトフィジンであり、これに CD56 などを組み合わせる (Figure 3)¹¹。また、新たな神経内分泌マーカーとして、神経内分泌細胞の分化に関連する転写因子 insulinoma-associated protein 1 (INSM1) も注目されている。^{12,13} 筆者らの検討では、肺 NET の診断における INSM1 の感度および特異度はそれぞれ 77% および 97% であった。¹³

臓器特異的なマーカーとして、肺の thyroid transcription factor-1 (TTF-1)、胸腺の PAX-8 などがある (Figure 3)¹¹。ただし、TTF-1 は抗体のクローンにより染色性が異なること、PAX-8 は甲状腺癌、婦人科癌などでも陽性になるため注意が必要である。

Ki-67 陽性率は細胞増殖能の指標であり、検体量が少なく、カルチノイドと神経内分泌癌との鑑別が困難な場



Modified from Uccella S, et al. Endocr Pathol. 2018;29:150-168.

Figure 3. Immunohistochemical markers in thoracic neuroendocrine neoplasms.

合に有用である。¹ 小細胞癌および LCNEC は高値 (40～100%) を示すのに対し、定型および異型カルチノイドは低い値をとる。ただし、Ki-67 は染色法および計測法の標準化やカットオフ値の妥当性が今後の課題である。その他、Rb, p53, Delta-like 3 (DLL3), Orthopedia Homeobox (OTP) などが肺・縦隔 NET での予後層別化因子として注目されている。¹¹

4) 肺 NET における分子病理学的特徴

睪・消化管 NET などの他臓器 NET と胸部 NET には共通した分子病理学的特徴があり、分子標的治療薬の適応が拡大されている。

肺 NET における治療標的分子としては、ソマトスタチン受容体 (somatostatin receptor, SSTR) と mTOR が挙げられる。ソマトスタチンアナログの標的である SSTR2A の発現率は、肺カルチノイドに比べて肺神経内分泌癌で低いことが示されている。¹⁴ また、AKT/mTOR 経路の活性化については、肺 NET 210 例の外科切除標本を用いた免疫組織学的検討の結果、リン酸化 AKT およびリン酸化 mTOR を高発現している割合がカルチノイドで 60～73% であるのに対し、神経内分泌癌では 30% 前後であった (Table 2)。¹⁵ したがって、カルチノイドでは、ソマトスタチンアナログ、mTOR 阻害薬

の効果が期待される。

また近年、一部の非小細胞肺癌において、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, ICI) である抗 programmed cell death 1 (PD-1) 抗体薬や抗 programmed cell death ligand 1 (PD-L1) 抗体薬が注目されている。ICI バイオマーカーである PD-L1 の発現は、LCNEC の 10.4%、小細胞癌の 5.8% に認められたが、カルチノイドは全例で陰性であった (Table 3)。¹⁶ 非小細胞肺癌に比べて NET の PD-L1 陽性率は低い。

5) 縦隔 (胸腺) NET の病理診断

胸腺 NET は、WHO 分類 2004 では、胸腺癌の亜型として分類されていたが、WHO 分類 2015 では、胸腺上皮性腫瘍の 1 つとして、胸腺腫や胸腺癌とならび、独立した腫瘍群に位置づけられている。¹ 胸腺 NET は、肺 NET の分類基準に準じて、定型カルチノイド、異型カルチノイド、LCNEC および小細胞癌に分類される。¹ 胸腺 NET は、肺に比べると異型カルチノイドの頻度が高く、他の組織型はきわめて稀である。また、高悪性度の神経内分泌癌の場合は、他臓器からの転移を鑑別する必要がある。

Table 2. The p-AKT and p-mTOR Expression in Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumor Tissue

	Tumorlet n = 7	Typical carcinoid n = 75	Atypical carcinoid n = 26	LCNEC n = 17	SCLC n = 85
p-AKT expression (p-AKT %)					
Low (<median)	1 (<80)	30 (<60)	7 (<70)	13 (<10)	54 (<40)
High (≥median)	6 (≥80)	45 (≥60)	19 (≥70)	4 (≥10)	31 (≥40)
p-mTOR expression (p-mTOR %)					
Low (<median)	2 (<50)	27 (<25)	10 (<30)	11 (<10)	59 (<5)
High (≥median)	5 (≥50)	48 (≥25)	16 (≥30)	6 (≥10)	26 (≥5)

p-AKT and p-mTOR expression was analyzed as a dichotomous variable in all tumor samples, using the median value as the cut-off to distinguish tumors with a low expression from those with a high expression.

mTOR, mammalian target of rapamycin; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; SCLC, small cell lung carcinoma. Modified from Ali G, et al. *Exp Ther Med.* 2011;2:787-792.

Table 3. The PD-L1 Expression in Neuroendocrine Tumors of the Lung

	PD-L1 expression status	
	Positive (n = 15)	Negative (n = 212)
Typical carcinoid	0 (0%)	46 (100%)
Atypical carcinoid	0 (0%)	6 (100%)
LCNEC	11 (10.4%)	95 (89.6%)
SCLC	4 (5.8%)	65 (94.2%)

PD-L1, programmed cell death ligand 1; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; SCLC, small cell lung carcinoma. Adapted from Tsuruoka K, et al. *Lung Cancer.* 2017;108:115-120.

4. 治療

1) カルチノイドの治療

2018年のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインでは、肺気管支・胸腺カルチノイドに対する治療方針として、局所/局所領域病変で切除可能な症例に対しては外科切除を第一選択としており、局所切除不能例に対しては全身療法または放射線療法±全身療法、局所進行例や遠隔転移例に対しては全身療法を選択肢に挙げている。¹⁷

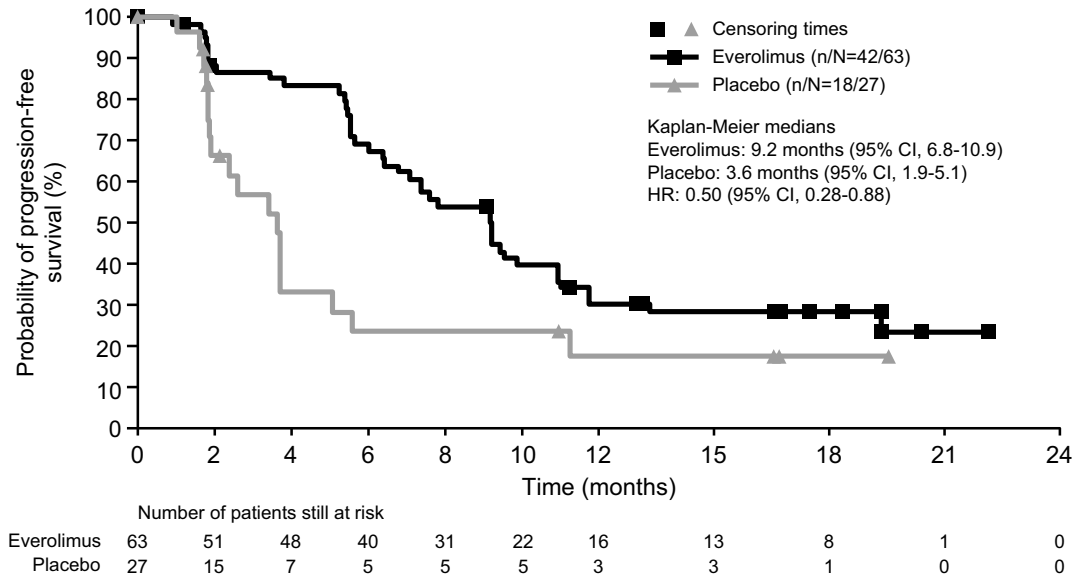
全身療法の選択肢としては、ソマトスタチンアナログ、エベロリムス、peptide receptor radionuclide therapy (PRRT, 本邦未承認)があり、異型カルチノイドの一部では化学療法も選択肢になる。しかし、どの薬剤を第一選択とするかについては、エビデンスが十分でないことから言及されていない。

一方、European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)のガイドラインでは、進行/切除不能肺カルチノイドの治療に関して、細胞形態(定型, 異型), Ki-67,

SSTRの発現状況、増殖速度などに基づく薬剤選択方針が示されており、Ki-67 <10%で増殖が遅く、SSTR強陽性であればソマトスタチンアナログ、それ以外の場合はエベロリムスを第一選択とし、Ki-67 >15%の異型カルチノイドについては、ソマトスタチンアナログやエベロリムスが無効であれば化学療法を考慮するとしている。¹⁸⁻²⁰

以下にエベロリムス、ソマトスタチンアナログ、化学療法の治療成績について記す。

現在、本邦で肺NETに対して適応を有する薬剤は、エベロリムスのみである。本剤の肺NETに対する有効性・安全性は、非機能性の高分化型進行消化管・肺NET患者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第III相国際共同臨床試験RADIANT-4で検証されている。²¹同試験では、対象302例が2:1の比率でエベロリムス群(10 mg/日, 205例)またはプラセボ群(97例)に無作為割付され、至適支持療法併用下で治療された。登録症例のうち、肺NETは90例であった。主要評価項目である独立中央画像評価機関判定に基づく無増悪生存期間(PFS)中央値は、プラセボ群の3.9ヵ月に対し、エベロリムス群では11.0ヵ月であり、有意な延長が認められた(ハザード比0.48, 95%信頼区間0.35~0.67, P<0.00001, 層別片側ログランク検定)。エベロリムス群およびプラセボ群における奏効割合はそれぞれ2%および1% [いずれも部分奏効(PR)], 病勢安定(SD)が得られた患者割合はそれぞれ81%および64%, 腫瘍縮小が認められた患者割合はそれぞれ64%および26%であり、エベロリムスによるPFS延長には、病勢安定効果と腫瘍縮小効果が寄与しているものと推察された。安全性に関しては、エベロリムス群における主な有害事象は口内炎, 下痢, 疲労などであり、グレード3~4の有害事象



Hazard ratio (HR) values presented are based on unstratified Cox regression analysis. CI, confidence interval. Adapted from Fazio N, et al. *Cancer Science*. 2018;109:174-181.

Figure 4. The progression-free survival in patients with lung neuroendocrine tumors.

Table 4. The Response to Treatment for Patients with Pulmonary Carcinoid

Regimen	Response rate	Disease control rate	Median PFS (months, range)
Etoposide + platinum (n = 13)	23%	69%	7 (3-13)
Temozolomide-based (n = 14)	14%	57%	10 (6-29)
Other cytotoxic chemotherapy (n = 11)*	20%	70%	4 (3-18)
Any cytotoxic chemotherapy (n = 38)	18%	63%	7 (3-29)
First-line cytotoxic chemotherapy (n = 20)†	20%	70%	8 (3-18)
Second-line cytotoxic chemotherapy (n = 10)	20%	70%	5 (3-10)
Third-line cytotoxic chemotherapy (n = 6)	16%	50%	5 (4-12)

*11 regimens, 8 patients, including 1 patient treated with neoadjuvant cytotoxic chemotherapy.

†Includes 4 patients treated with neoadjuvant cytotoxic chemotherapy.

Modified from Chong CR, et al. *Lung Cancer*. 2014;86:241-246.

として、口内炎、下痢、感染症、貧血、疲労、高血糖などが認められた。

RADIANT-4 試験では、臓器別 PFS サブグループ解析も実施されており、肺 NET 患者においても試験全体集団と一貫した有効性・安全性が示されている。²² 肺 NET 患者 90 例における独立中央画像評価機関判定に基づく PFS 中央値は、プラセボ群 3.6 ヶ月に対し、エベロリムス群では 9.2 ヶ月であった(ハザード比 0.50, 95% 信頼区間 0.28~0.88, 非層別 Cox 比例ハザードモデル, Figure 4)。

以上のように、エベロリムスは、肺 NET を含む第 III 相臨床試験により有効性と安全性が示されており、切除不能/進行肺カルチノイドに対する有用な治療選択肢になると考えられる。

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド LAR は、NET に関連した内分泌症状の改善効果に加えて、進行中腸 NET に対して抗腫瘍効果を示すが、²³ 肺 NET に対しても同様に抗腫瘍効果を示すか否かは不明である。本邦では保険適応上、肺 NET に対してはカルチノイド症状の改善を目的とする場合に限り、オクトレオチド LAR が使用可能である。

肺カルチノイドに対する化学療法のエビデンスは限られているが、1990~2012 年の患者の記録を基にした米国の後ろ向き研究が報告されている (Table 4)。²⁴

当院での実症例を紹介したい。30 歳代、男性。腰痛を自覚し、前医を受診。MRI により骨転移の疑い。第 12 胸椎からの骨生検検体は、組織学的に異型カルチノイドに相当し、免疫染色の結果は TTF-1(-), シナプトフィ

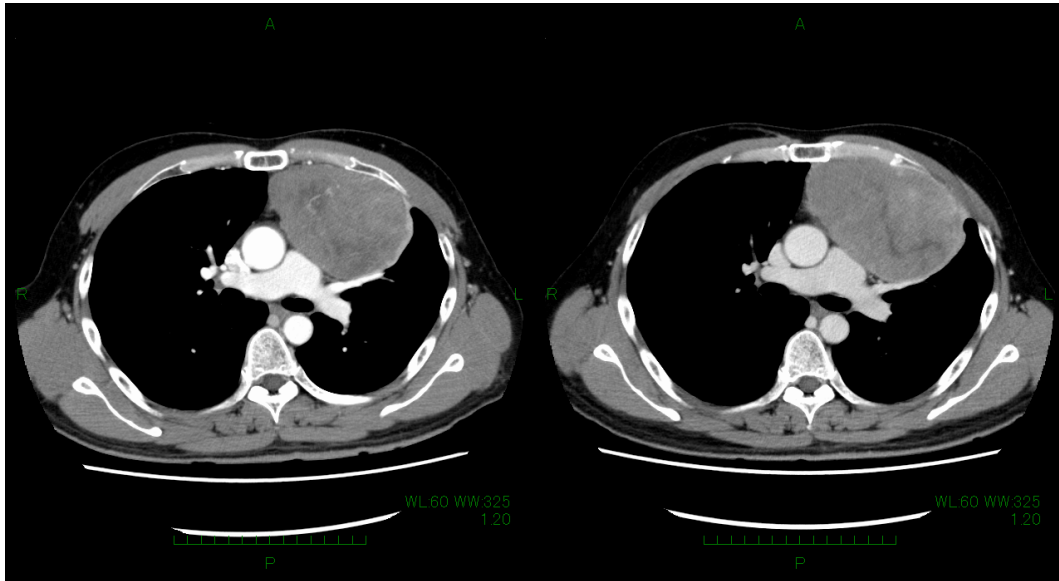


Figure 5. Positron emission tomography findings of a male patient with thymus neuroendocrine tumors (atypical carcinoid).

ジン (+), CD56 (+), クロモグラニン A (+) であり, Ki-67 は 20~30% 程度であった. CT により胸腺腫瘍と診断され, 当科を受診. PET は鎖骨上リンパ節, 脊椎および骨盤骨に集積を認めた (Figure 5). 縦隔腫瘍の生検により, cT2N0M1b stage IVB の胸腺 NET・異型カルチノイドと診断した. 骨転移に対して放射線療法, デノスマブ投与を実施. さらにシスプラチン+エトポシド併用療法 (EP 療法) を 4 コース実施したが腫瘍縮小は得られず, エベロリムスに切り替えた.

2) 肺神経内分泌癌 (LCNEC, 小細胞癌) の治療

小細胞癌は, 発見時に既に転移をきたしていることが多く, 治療の中心は薬物療法である. 局限型に対しては EP 療法と胸部放射線治療, 進展型に対してはシスプラチン+イリノテカン併用療法 (IP 療法) や EP 療法が施行されるが, 初回治療後の再発率はきわめて高い.

LCNEC の薬物療法については, エビデンスレベルの高い研究がほとんどなく, 小細胞癌に準じてプラチナベースの化学療法が施行されている. 手術可能症例では, 術前または術後に化学療法を加えることで, 予後が改善されるとの報告がある.^{25,26} 進行 LCNEC では, EP 療法の有効性を検討した前向き研究において小細胞癌と同程度の成績が示されている一方,²⁷ IP 療法では小細胞癌にやや劣るとの報告もある.²⁸

5. おわりに

本稿では, 肺および縦隔 NET の疫学, 病理診断および治療について概説した. 進行肺カルチノイドに対する薬物療法については, エビデンスを有する薬剤としてエベ

ロリムスが使用可能であり, カルチノイド症候群の特徴を呈する場合はオクトレオチド LAR も選択肢となる. 肺カルチノイドは稀な疾患であるため, 医師が経験を積むことも困難であり, 薬物治療のエビデンスも少ないが, 本稿が読者の皆様の参考になれば幸甚である.

本論文内容に関連する著者の利益相反: 後藤 悌 [講演料など] アストラゼネカ株式会社, ファイザー株式会社, [委受託研究 (治験等)] ノバルティス ファーマ株式会社

本論文の投稿に関する費用はノバルティス ファーマ株式会社が負担しました. 本論文のライティング/投稿サポートには EMC 株式会社が関与しました.

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th ed. Lyon: IARC; 2015.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3:1335-1342.
3. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*. 2006;24:70-76.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072.
5. Filosso PL, Yao X, Ahmad U, Zhan Y, Huang J, Ruffini E,

- et al. Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: A joint analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons databases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:103-109.e2.
6. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO Classification of Tumours*. 3rd ed. Lyon: IARC; 2004.
 7. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 第8版. 東京: 金原出版; 2017.
 8. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *Union for International Cancer Control (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors*. 8th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2017.
 9. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: IARC; 2010.
 10. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, eds. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
 11. Uccella S, La Rosa S, Volante M, Papotti M. Immunohistochemical Biomarkers of Gastrointestinal, Pancreatic, Pulmonary, and Thymic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2018;29:150-168.
 12. Rooper LM, Sharma R, Li QK, Illei PB, Westra WH. INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and Combined Use of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine Tumors of the Thoracic Cavity. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:1561-1569.
 13. 大久保祐, 助田 葵, 吉田朗彦, 渡辺俊一, 蔦 幸治, 元井紀子. 肺神経内分泌腫瘍における insulinoma-associated protein 1 (INSM1) 発現. 第57回日本肺癌学会学術集会. 福岡: 2016.
 14. Tsuta K, Wistuba II, Moran CA. Differential expression of somatostatin receptors 1-5 in neuroendocrine carcinoma of the lung. *Pathol Res Pract*. 2012;208:470-474.
 15. Ali G, Boldrini L, Capodanno A, Pelliccioni S, Servadio A, Crisman G, et al. Expression of p-AKT and p-mTOR in a large series of bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Exp Ther Med*. 2011;2:787-792.
 16. Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, et al. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer*. 2017;108:115-120.
 17. National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. NCCN Guidelines. Version 2. 2018: NET-6-NET-9.
 18. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26:1604-1620.
 19. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172-185.
 20. Wolin EM. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated and Intermediate-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Chest*. 2017;151:1141-1146.
 21. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, 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;387:968-977.
 22. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, Tesselaar ME, Wolin E, Van Cutsem E, et al. Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis. *Cancer Sci*. 2018;109:174-181.
 23. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, 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;27:4656-4663.
 24. Chong CR, Wirth LJ, Nishino M, Chen AB, Sholl LM, Kulke MH, et al. Chemotherapy for locally advanced and metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer*. 2014;86:241-246.
 25. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Takiguchi Y, Sekine Y, Shibuya K, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1802-1807.
 26. Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, Miyajima K, Shimada Y, Imai K, et al. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2010;21:89-93.
 27. Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Caer H, et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol*. 2013;24:1548-1552.
 28. Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol*. 2013;8:980-984.