

CASE REPORT

ニボルマブが有効であった大細胞神経内分泌癌の1例

田辺千織¹・田中寿志¹・當麻景章¹・
糸賀正道¹・白鳥俊博¹・田坂定智¹

A Case of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Successfully Treated with Nivolumab

Chiori Tabe¹; Hisashi Tanaka¹; Kageaki Taima¹;
Masamichi Itoga¹; Toshihiro Shiratori¹; Sadatomo Tasaka¹

¹Department of Respiratory Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Although immune checkpoint inhibitors have been shown to be effective for the treatment of non-small cell lung cancer, their efficacy in the treatment of large cell neuroendocrine carcinoma remains unclear. **Case.** A 51-year-old man was transferred to a local hospital with symptoms of headache, vomiting, and dizziness. Computed tomography revealed a tumor in the right lung and metastatic brain tumors in the cerebellum and cerebrum. The cerebellar lesion was resected, and the pathological diagnosis was large cell neuroendocrine carcinoma. The patient was referred to our hospital, and chemotherapy was initiated as per the standards for small cell lung cancer. After third-line treatment, the patient experienced disease progression. Nivolumab was started as a fourth-line treatment. The patient achieved a partial response, and has received 21 cycles of nivolumab without disease progression. **Conclusion.** Immune checkpoint inhibitors may be effective for the treatment of large cell neuroendocrine carcinoma.

(JLCC. 2019;59:1156-1161)

KEY WORDS — Large cell neuroendocrine carcinoma, Metastatic brain tumor, Immune checkpoint inhibitor, Nivolumab

Corresponding author: Hisashi Tanaka.

Received June 26, 2019; accepted September 6, 2019.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害剤は非小細胞肺癌に対して有効性が認められているが、大細胞神経内分泌癌に対する有効性は明らかでない。**症例.** 51歳、男性。頭痛、嘔吐、めまいを自覚し脳梗塞疑いで近医搬送となった。右肺腫瘍および小脳と大脳の転移性脳腫瘍を指摘された。切除された小脳病変から大細胞神経内分泌癌と診断され、肺原発として当科紹介となった。進展

型小細胞肺癌に準じて、3次治療まで施行したが病勢進行となり、4次治療としてニボルマブを導入した。部分奏効が得られ、21コースまで継続中である。**結論.** 大細胞神経内分泌癌に対して免疫チェックポイント阻害剤が有効な症例が存在する。

索引用語 — 大細胞神経内分泌癌、転移性脳腫瘍、免疫チェックポイント阻害剤、ニボルマブ

はじめに

大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) は、WHO 分類第3版で大細胞癌の亜型

として非小細胞肺癌に分類されていたが、2015年のWHO分類第4版では神経内分泌癌に分類された。LCNECは比較的稀であり、前向き試験が困難なため、大規模第III相試験が行われておらず、標準治療が定まっ

¹弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座。
論文責任者：田中寿志。

受付日：2019年6月26日、採択日：2019年9月6日。

ていないのが実臨床の現状である。LCNEC に対する化学療法としては、小細胞肺癌に準じた治療の有効性が示されており、¹ 第 II 相試験においては、シスプラチン+イリノテカン、シスプラチン+エトポシドの有効性についても報告されている。^{2,3} 一方、LCNEC に対する免疫チェックポイント阻害剤の効果に関しては、少ないながらも有効であったとする報告があり、症例の集積が必要な分野である。今回、LCNEC に対して 4 次治療で免疫チェックポイント阻害剤を投与し、奏効した症例を経験したため報告する。

症 例

症例：51 歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：頸椎症。

合併症：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：40 本/日，27 年間。

現病歴：X 年 12 月頭痛，歩行障害，嘔吐，めまいを自覚し，脳梗塞疑いで前医に搬送された。頭部磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging：MRI) にて左小脳虫部および左前頭葉に脳腫瘍を，胸部コンピューター断層 (computed tomography：CT) で右肺 S¹ に腫瘤影を指摘された。脳病変に対しては，脳浮腫対策として浸透圧利尿剤やステロイドの投与が行われた。また，小脳病変に関しては単発で 3 cm を超えており，症状の緩和と脳室圧排解除が必要であったことから手術適応と考えられ，当院脳外科にて摘出術が施行された。手術検体から LCNEC の診断となり，当科に紹介となった。

初診時現症：体温 36.9°C，血圧 127/71 mmHg，脈拍 82 拍/分，呼吸数 12 回/分，経皮的動脈血酸素飽和度 (室内気) 97%。表在リンパ節腫脹認めず。

ECOG Performance Status：1。

聴診：肺音，心音に異常なし。

腹部：平坦，軟。

神経学的所見：脳神経に異常所見は認めなかった。小脳失調や歩行障害は術後に改善していた。

当科初回入院時血液検査成績：血算，生化学では異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは神経特異エノラーゼ (neuron specific enolase：NSE) 21.0 ng/ml と正常範囲内だったが，ガストリン放出ペプチド前駆体 (progastrin releasing peptide：ProGRP) が 265 pg/ml と上昇していた。

画像所見：前医で撮影された胸部 X 線写真 (Figure 1A) では，右肺門部上方に縦隔陰影の突出を認め，胸部 CT では右 S¹ に 35 mm 大の腫瘤影を認めた (Figure 1B)。切除前の頭部 MRI では左小脳虫部に 50 mm，左前

頭葉に 12 mm 大の腫瘤を認めていた (Figure 1C)。ポジトロン断層撮影 (positron emission tomography：PET) では，縦隔リンパ節と右上葉の原発巣に陽性集積を認めた (Figure 1D)。また，右鎖骨上窩リンパ節，右肺尖部 S¹ の小結節影にも陽性集積を認めた。小結節は増大傾向もあり，副腫瘍結節と考えられた。

病理組織所見：Hematoxylin eosin (HE) 染色では，不整でやや大型の核および明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が柵状配列を伴っており，背景には広範な壊死を伴っていた。高倍率 10 視野あたり 11 個を超える核分裂像を認めた (Figure 2A)。免疫組織化学染色では synaptophysin (Figure 2B) および chromogranin A (Figure 2C) が陽性であり，LCNEC と診断した。Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 陽性腫瘍細胞 (tumor proportion score：TPS) は，22C3 免疫染色において 1% 未満，マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability：MSI) は陰性であった。

経過：cT3N3M1c stage IVA の診断で全身化学療法の方針となった。X+1 年 2 月に初回化学療法としてシスプラチン (60 mg/m²) + イリノテカン (60 mg/m²) を開始した。3 サイクル施行後に，両側小脳半球，右前頭葉，右側頭葉に多発する新規脳病変を認め，同年 6 月からアムルピシン (40 mg/m²) で 2 次治療を導入し，11 サイクル施行した。経過中に心毒性は認められなかった。また，骨髄抑制に関しては G-CSF 製剤 (ペグフィルグラスチム) を併用していたため，好中球減少は認められなかった。アムルピシン投与中に胸郭内病変は縮小を維持できていたが，多発する新規の微小脳病変の出現を認めていた。脳病変に対しては，その都度 γ ナイフ治療を追加し，アムルピシン投与期間中に 5 回の γ ナイフ治療が行われた。11 コース施行後，縦隔リンパ節腫大による上大静脈症候群のため上大静脈内にステントを留置した。X+2 年 2 月からカルボプラチン (area under the curve：5) + エトポシド (100 mg/m²) で 3 次治療を開始した。2 サイクル施行したが，縦隔リンパ節と原発巣の増大を認め，4 次治療としてニボルマブ (3 mg/kg) を開始した。16 サイクル後の CT で部分奏効が確認され，胸郭内病変，脳病変ともに縮小を維持 (Figure 3) しており，現在 21 サイクルまで投与を継続している。脳病変に対しては，ニボルマブ開始までに計 7 回の γ ナイフ治療が施行されていた。ニボルマブ 15 コース投与後に，右側脳室体部脳梁側に新規出現した小病変に対して γ ナイフ治療が 1 回追加となったが，脳病変のコントロールは良好であった。

考 察

LCNEC はこれまで大細胞癌の亜型に分類されていたが，⁴ 2015 年の WHO 分類の改訂に伴い，肺癌は腺癌，扁

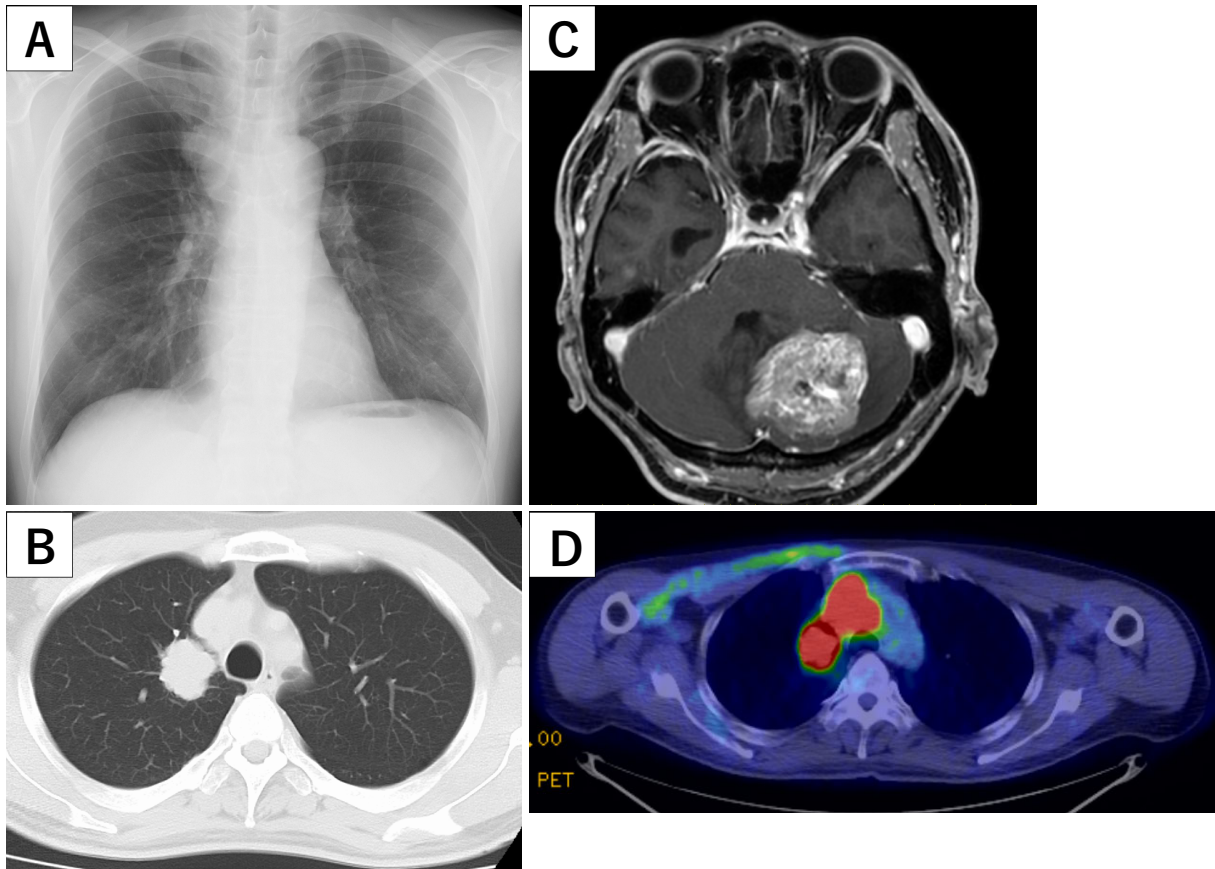


Figure 1. A chest radiograph showed a mass lesion in the right hilar margin (A). A CT scan of the chest obtained on admission showed a mass lesion in S¹ of the right upper lobe (B). Enhanced T1-weighted MRI showed a high intensity area in the left cerebellum (C). PET/CT demonstrated a high uptake at the mediastinal lymph nodes and primary lesion (D).

平上皮癌，大細胞癌，神経内分泌癌に分類され，神経内分泌癌の中に小細胞癌，LCNEC，定型カルチノイド，非定型カルチノイドが含まれるようになった。⁵ LCNECの頻度は比較的稀であり，切除検体を用いた検討では肺癌全体の2~3%と報告されている。⁶ LCNECの問題点として，生検などの小検体では確定診断できないことが多く，手術標本で確定される場合が多いことがある。そのため，進行期におけるLCNEC症例に対してガイドラインとして推奨するだけのエビデンスの高い前向きなランダム化比較試験の報告はなく，小規模の前向き検討が報告されているのみである。そのため標準治療が定まっていないのが現状であるが，実地臨床においては，小細胞肺癌に準じた治療が選択される場合が多い。LCNECを小細胞肺癌レジメンで治療した群と，非小細胞肺癌レジメンで治療した群とで比較した報告では，小細胞肺癌レジメン群 vs 非小細胞肺癌レジメン群で，奏効率 (response rate : RR) 73% vs 50%，無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) 6.1ヶ月 vs 4.9ヶ月，全

生存期間 (overall survival : OS) 16.5ヶ月 vs 9.2ヶ月と，小細胞肺癌レジメン群で良好な結果が得られていた。¹ また，本邦からNihoらが報告したシスプラチン+イリノテカン併用療法の第II相試験では，LCNECにおいてRR 47%であったことが示されている。² 他にも，LCNECに対してシスプラチン+エトポシドを投与し，PFS 5.0ヶ月という結果が得られ，小細胞肺癌とほぼ同等の効果であったとする報告³もあるため，小細胞肺癌に準じた治療の有効性が示されている。

免疫チェックポイント阻害剤については，ドライバー変異のない非小細胞肺癌の初回治療および既治療例において有効性が示され，標準治療として確立されている。⁷ LCNECに対して免疫チェックポイント阻害剤が有効であったとする報告も，これまで少数ながらある (Table 1)。LevraらはLCNEC 10例中6例で奏効したと報告している。⁸ また，Chauhanらは2例の肺原発LCNECに対してニボルマブを投与し，1例が完全奏効したと報告している。⁹ 本邦からは関根らが9例のLCNEC症例に免

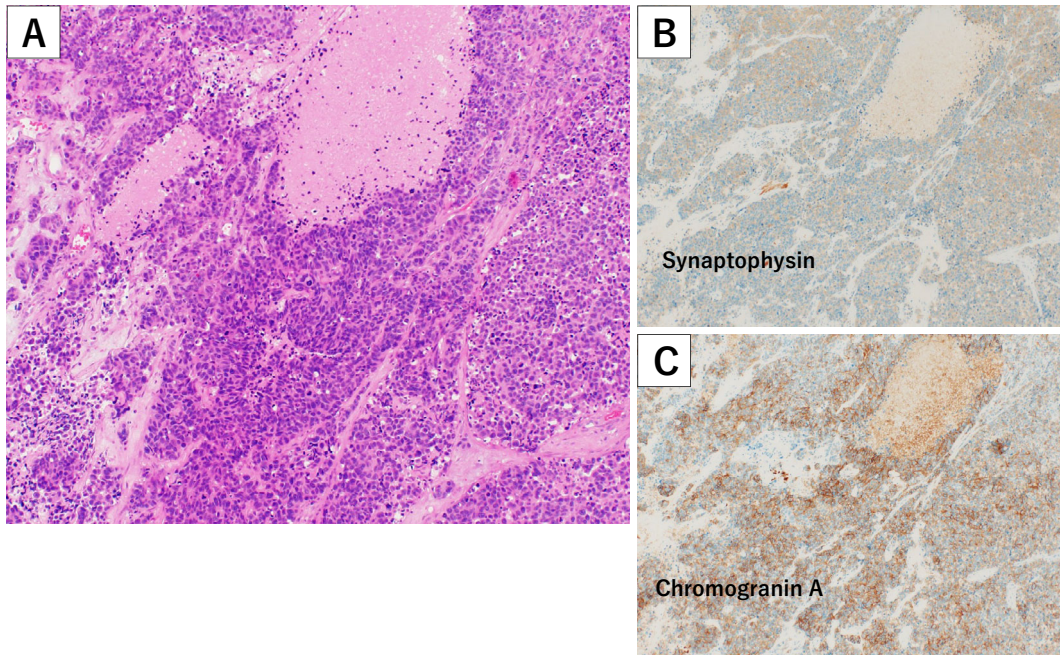


Figure 2. A high-magnification view. Histologic features of the tumor cells include a large cell size and clear nucleoli. The tumor cells displayed neuroendocrine architectural features, such as palisading features, necrotic areas and a high mitotic rate (≥ 11 mitoses per 10 high-power fields) (A). Immunohistochemical staining revealed that the tumor cells were positive for synaptophysin (B) and chromogranin A (C).

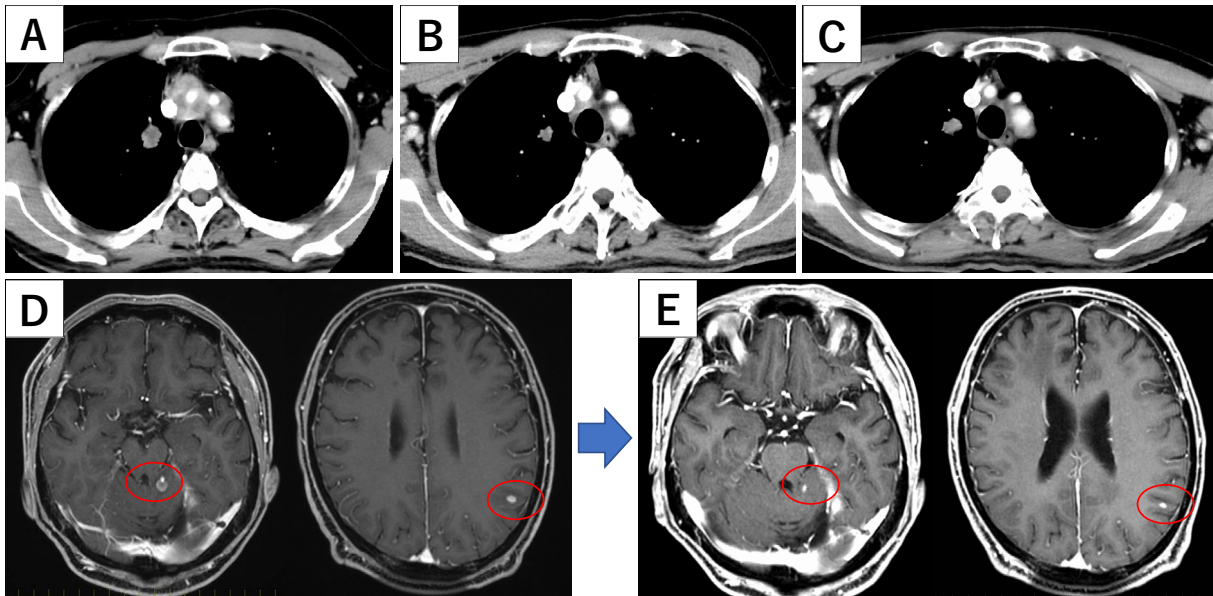


Figure 3. Chest CT images obtained at base line (A), after 8 cycles of nivolumab (B), and after 18 cycles of nivolumab (C), showing remarkable reduction of the tumor. Head MRI at base line (D) and after 8 cycles of nivolumab (E), showing the shrinkage of 2 tumor lesions.

疫チェックポイント阻害剤を投与し、RR 25%と報告した。¹⁰ いずれも少数例の報告であるが一定の効果を示し

ており、非小細胞肺癌で報告されているRR 20%前後と遜色ない成績である。非小細胞肺癌において、免疫チェッ

Table 1. Existing Reports in Which Immune Checkpoint Inhibitors Were Effective for LCNEC

	N	Efficacy	Progression-free survival
Levra et al. [8]	10 (9: nivolumab, 1: pembrolizumab)	PR: 6 RR: 60% SD: 1	57 weeks
Chauhan et al. [9]	2: nivolumab	CR: 1 SD: 1	NE
Sekine et al. [10]	9 (7: nivolumab, 2: pembrolizumab)	PR: 2 RR: 25%	5.1 months
Wang et al. [15]	1: pembrolizumab	Regression RECIST (-)	NE

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; NE, not evaluate; RR, response rate.

クポイント阻害剤の効果予測に有用なバイオマーカーは、腫瘍変異負荷 (tumor mutation burden: TMB) や PD-L1 がある。神経内分泌癌において、小細胞肺癌と LCNEC を比較すると、LCNEC で PD-L1 の陽性率が 10% 前後と報告されており、小細胞癌よりも高いとされている。¹¹ 本症例では PD-L1 が 1% 未満であったにも関わらず免疫チェックポイント阻害剤が奏効し、その理由として TMB が高値であった可能性が考えられたが、今回は費用の面から患者の同意を得られず TMB を測定することができなかった。また、本症例の PD-L1 検査検体は脳病変であったが、胸郭内病変の PD-L1 は未検査であり、脳病変の PD-L1 発現率と異なっている可能性も考えられた。また、MSI high の固形癌に対してペムブロリズマブの第 II 相試験が報告されており、全体として RR 37% と報告されている。神経内分泌腫瘍として 2 例が含まれているが、LCNEC が含まれていたかどうかは不明であり、LCNEC に関してはデータがないのが現状である。¹² 脳病変に関しても、ニボルマブ投与中に新規出現した小病変に対して γ ナイフを 1 回施行されたが、それ以外の脳病変も縮小を維持しており、中枢神経病変に対する有効性¹³ が考えられた。また、 γ ナイフ治療により胸郭内病変に対するアブスコパル効果が得られていた可能性もある。¹⁴

LCNEC の治療選択、診断、バイオロジーについては未だ不明な点が多いが、いわゆるアンメットニーズに対するさらなる知見の集積が必要である。

結 語

LCNEC に対してニボルマブが有効な症例も存在する。前向きに検討した臨床データ、症例の蓄積が待たれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理組織診断につき弘前大学医学部附属病院病理診断

部、黒瀬顕先生に御協力をいただきましたので、誌上にて深謝します。

REFERENCES

- Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, Um SW, Kim H, Kim HK, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*. 2012;77:365-370.
- 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.
- 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.
- 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 Press; 2004:45-50.
- 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 Press; 2015.
- Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:285-292.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-2092.
- Levra MG, Mazieres J, Valette CA, Molinier O, Planchard D, Frappat V, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Large Cell Neuroendocrine Lung Cancer: Results from a French Retrospective Cohort. *J Thorac Oncol*. 2017;12(Suppl):S702-S703.
- Chauhan A, Arnold SM, Kolesar J, Thomas HE, Evers M, Anthony L. Immune checkpoint inhibitors in large cell neuroendocrine carcinoma: current status. *Oncotarget*. 2018;9:14738-14740.
- 関根克敏, 神田慎太郎, 松元祐司, 村上修司, 後藤 悌.

- 堀之内秀仁, 他. 既治療大細胞神経内分泌癌に対する免疫チェックポイント阻害薬単剤療法の後方視的検討. *肺癌*. 2018;58:701.
11. 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.
 12. Diaz L, Marabelle A, Kim TW, Geva R, Van Cutsem E, André T, et al. Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 5):v122-v141.
 13. Gouvain C, Vauléon E, Chouaid C, Le Rhun E, Jabot L, Scherpereel A, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases. *Lung Cancer*. 2018;116:62-66.
 14. Yu WD, Sun G, Li J, Xu J, Wang X. Mechanisms and therapeutic potentials of cancer immunotherapy in combination with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cancer Lett*. 2019;452:66-70.
 15. Wang VE, Urisman A, Albacker L, Ali S, Miller V, Aggarwal R, et al. Checkpoint inhibitor is active against large cell neuroendocrine carcinoma with high tumor mutation burden. *J Immunother Cancer*. 2017;5:75.