

CASE REPORT

ニボルマブにて治療を行った肺大細胞神経内分泌癌の5例

加藤さや佳¹・角田陽平¹・木村 令¹・折中雅美¹・
宮松晶子¹・龍華祥雄¹・浅野周一¹・服部行紀²

Five Cases of Large-cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung Treated with Nivolumab

Sayaka Kato¹; Yohei Tsunoda¹; Ryo Kimura¹; Masami Orinaka¹;
Shoko Miyamatsu¹; Yoshio Ryuge¹; Shuichi Asano¹; Yukinori Hattori²

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology Medicine, Japan Community Healthcare Organization, Chukyo Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The efficacy of immune checkpoint inhibitors for the treatment of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung has not been sufficiently investigated. We experienced five cases of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung that were treated with nivolumab. **Case.** The cases involved five men who were 64-74 years old. Of these, two patients were diagnosed using biopsy specimens obtained via endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration, and three were diagnosed using surgical specimens. The programmed death-ligand 1 (PD-L1) tumor expression was high in one patient, and nivolumab was effective only in that patient. **Conclusion.** We experienced a case of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung that was effectively treated using nivolumab. The PD-L1 expression may be a predictive biomarker for the efficacy of nivolumab treatment in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Further studies are needed.

(JLCC. 2020;60:1017-1021)

KEY WORDS — Large-cell neuroendocrine carcinoma, Immune checkpoint inhibitor, Nivolumab

Corresponding author: Shuichi Asano.

Received June 4, 2020; accepted September 16, 2020.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬の肺大細胞神経内分泌癌に対する有効性は十分に検討されていない。当院において、ニボルマブにて治療を行った肺大細胞神経内分泌癌の症例を5例経験した。**症例.** 症例は全例男性、64～74歳の肺大細胞神経内分泌癌の5例。2例は超音波気管支鏡ガイド下縦隔リンパ節生検、3例は手術検体により診断された。5例中1例に腫瘍細胞において programmed death-ligand 1 の高発現を認め、その1

例のみニボルマブが奏効した。**結論.** ニボルマブが有効な肺大細胞神経内分泌癌の症例を経験した。肺大細胞神経内分泌癌においても腫瘍細胞中の programmed death-ligand 1 の発現率がニボルマブの効果予測因子となる可能性があり、さらなる検討が望まれる。

索引用語 — 肺大細胞神経内分泌癌, 免疫チェックポイント阻害薬, ニボルマブ

はじめに

肺大細胞神経内分泌癌 (large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung : LCNEC) は低分化型神経内分泌癌

に分類され、肺癌の約3%を占める比較的まれな疾患である。¹ LCNEC に対する化学療法治療は、これまで小細胞肺癌 (small-cell carcinoma : SCLC) に準じた治療が主に用いられてきたが、近年、非小細胞肺癌 (non-small-cell

地域医療機能推進機構中京病院¹呼吸器内科、²病理診断科。
論文責任者：浅野周一。

受付日：2020年6月4日、採択日：2020年9月16日。

Table 1. Summary of Our Cases

No.	Age (years)	Sex	Stage	PS	History of smoking	Specimen	Sample	Immunohistochemical staining	PD-L1 TPS	Nivolumab treatment	Response
1	65	M	IVB	1	45 pack-years	EBUS-TBNA	Mediastinal lymph nodes	Chromogranin A ⁺ , Synaptophysin ⁻	<1%	5th line = 2	PD
2	68	M	IVA	3	86 pack-years	Surgery	Brain metastasis	Chromogranin A ⁺	<1%	6th line = 2	PD
3	67	M	IIB	0	100 pack-years	Surgery	Upper left lung	Chromogranin A ⁺	<1%	3rd line = 3	PD
4	74	M	IVA	0	100 pack-years	EBUS-TBNA	Mediastinal lymph nodes	Chromogranin A ⁻ , Synaptophysin ⁻	1-24%	2nd line = 2	PD
5	64	M	IVA	0	40 pack-years	Surgery	Brain metastasis	Chromogranin A ⁺ , Synaptophysin ⁺	50-70%	4th line = 21	PR

PS: performance status, TPS: tumor proportion score, PD-L1: programmed death-ligand 1, PD: progressive disease, PR: partial response, EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration.

carcinoma: NSCLC) に用いる化学療法レジメンの有効性を示す報告²もあり, 一定の見解がないのが現状である。また, 肺癌治療に広く用いられるようになった免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) においても, 臨床試験では LCNEC の症例は含まれておらず,^{3,4} ICI の LCNEC に対する有効性は明らかではない。今回, 当院において抗 programmed cell death 1 (PD-1) 抗体: ニボルマブを投与した LCNEC 症例を 5 例経験した。それぞれの臨床的背景と治療経過について, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症例 (Table 1)

症例 1: 65 歳男性。58 歳まで 30 本/日×30 年の喫煙歴あり。X-1 年 1 月に超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration: EBUS-TBNA) により得られた縦隔リンパ節生検組織により LCNEC (cT4N3M1c, stage IVB UICC 第 8 版), TPS (tumor proportion score: PD-L1 免疫染色による腫瘍細胞における陽性率) <1% と診断した。X-1 年 2 月より化学療法を開始。4 次治療まで行うも増大 (progressive disease: PD), X 年 1 月より 5 次治療としてニボルマブの投与 (240 mg/day 2 週毎) を開始した。投与開始時の performance status (PS) は 1 であった。しかしニボルマブ開始翌日より食思不振 (Grade 2) が出現し同年 1 月に入院となった。入院後, 一時的に食欲が回復したためニボルマブをさらに 1 コース投与したが, 2 コース投与後の評価にて PD となったため投与終了, その後は best supportive care (BSC) の方針となり X 年 3 月に永眠された。

症例 2: 68 歳男性。診断時まで 40 本/日×43 年の喫煙歴あり。X-2 年 8 月に脳転移に対し開頭腫瘍摘出手術を施行し LCNEC (cT3N0M1b, stage IVA UICC 第 8 版, TPS <1%) と診断された。X-2 年 9 月に全脳照射を施

行, 殺細胞性化学療法も開始した。その後 5 次治療まで施行するも PD となり, X 年 1 月より 6 次治療としてニボルマブ投与を開始した。治療開始時 PS は 3 と不良であり, ニボルマブ 2 コース投与終了後の評価にて PD となったため投与終了した。その後は BSC の方針となり, X 年 2 月ホスピスへ転院された。

症例 3: 67 歳男性。診断時まで 40 本/日×50 年の喫煙歴あり。X-1 年 6 月に左上葉切除術を施行され LCNEC (pT1bN1M0, stage IIB UICC 第 8 版, TPS <1%) と診断された。その後術後補助化学療法 2 コースを施行したのち経過観察していたが, X 年 1 月に再発を認めた。殺細胞性化学療法を 2 次治療まで施行したが PD となり, X 年 5 月に 3 次治療としてニボルマブ投与を開始した。開始時の PS は 0 であった。ニボルマブ 3 コース投与後の評価にて PD となったため投与終了した。4 次治療としてイリノテカン (60 mg/m² day 1, 8, 15, 4 週毎) を 2 コース投与したが, 状態悪化し, X 年 9 月永眠された。

症例 4: 74 歳男性。診断時まで 40 本/日×50 年の喫煙歴あり。X-1 年 9 月に EBUS-TBNA による縦隔リンパ節生検により LCNEC (cT2aN3M1b, stage IVA UICC 第 8 版, TPS: 1~24%) と診断された。X-1 年 10 月より殺細胞性化学療法を施行されたが, PD となり, X 年 5 月より 2 次治療としてニボルマブ投与を開始した。投与開始時の PS は 0 であった。ニボルマブを 2 コース施行したが, PD となり終了した。その後, 殺細胞性化学療法を 4 次治療まで施行したが, PS 低下を認め, BSC の方針となり, X 年 11 月に永眠された。

症例 5: 64 歳男性。61 歳まで 20 本/日×40 年の喫煙歴あり。X-1 年 6 月に脳転移に対し開頭腫瘍摘出手術を施行し LCNEC (cT3N0M1b, stage IVA UICC 第 8 版, TPS: 50~70%) と診断した (Figure 1)。脳腫瘍摘出手術後に全脳照射施行, X-1 年 7 月より殺細胞性化学療法を開始した。3 次治療まで施行するも胸膜転移が新たに出現し PD

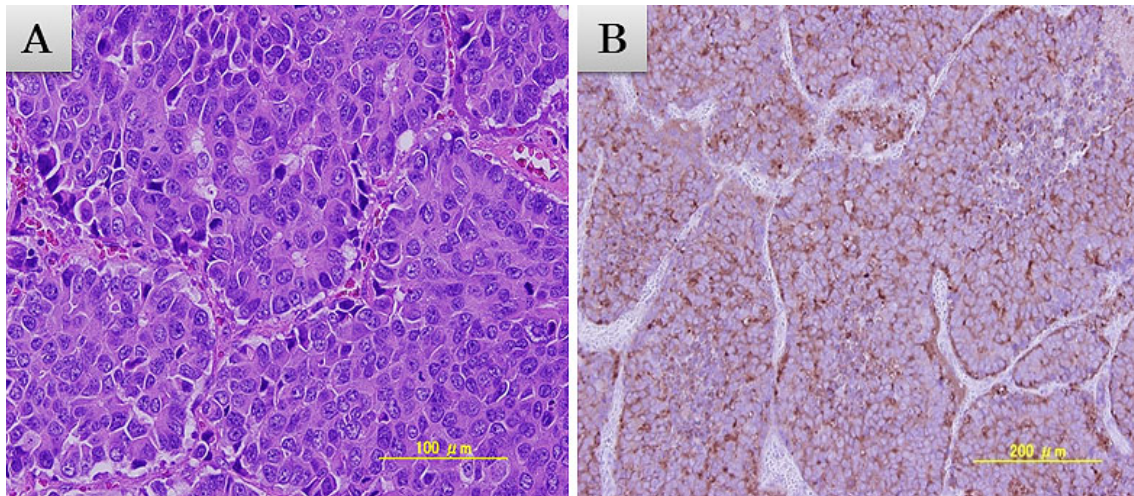


Figure 1. Histological findings of the brain metastatic tumor of case 2. (A) The tumor cells show neuroendocrine architectural features, such as rosette-like structures and peripheral palisading of the nuclei. (B) Chromogranin A strongly stains the tumor cells.

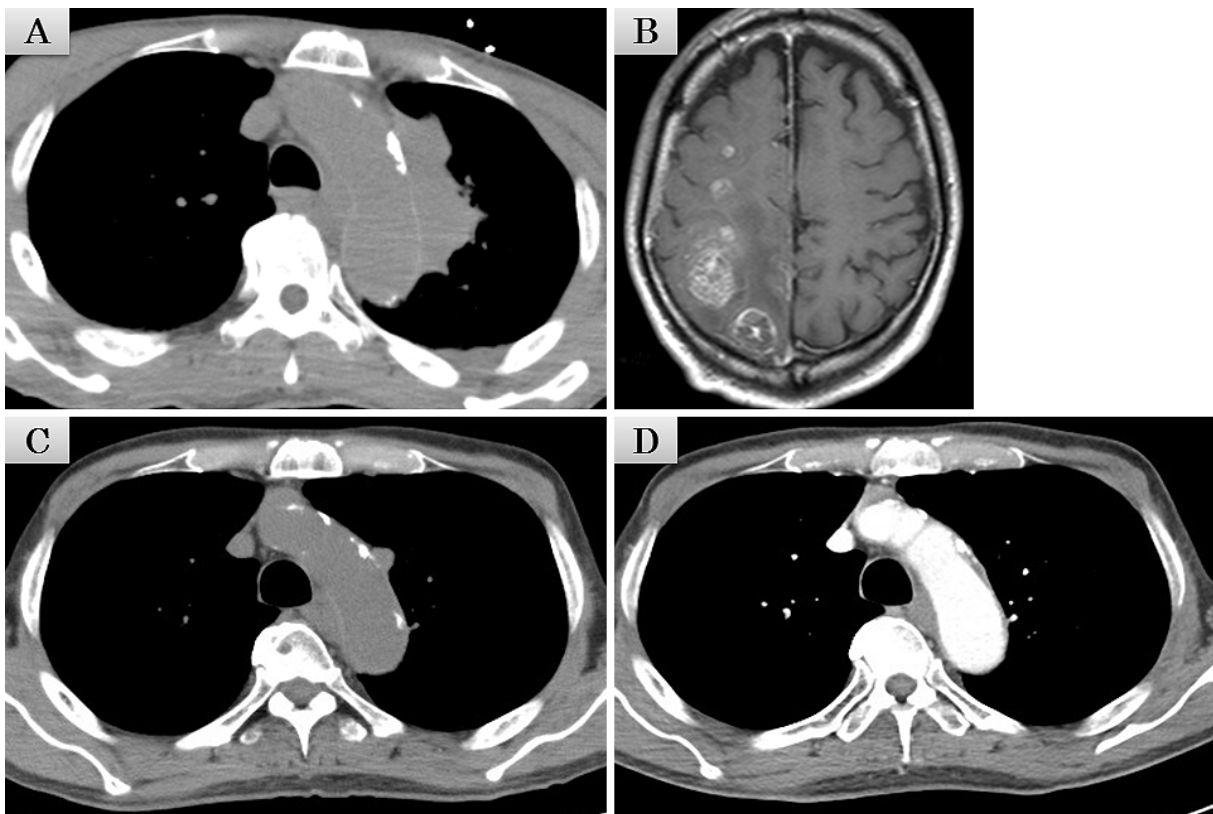


Figure 2. Chest computed tomography (CT) findings of case 5 at the diagnosis showed a mass lesion in the para-aortic arch (A). Magnetic resonance imaging at the diagnosis showed multiple brain metastases in the right parietal lobe (B). Chest CT findings of case 5 before nivolumab treatment. The pleural nodule in the paraaortic arch before (C) and after ten courses of nivolumab treatment (D). The lesion had shrunk after treatment.

となり、X年7月より4次治療としてニボルマブ投与を開始した。投与開始時のPSは0であった。5コース終了

後の評価にて腫瘍縮小を認め、部分寛解 (partial response : PR) となった (Figure 2)。その後も腫瘍増大を

認めず、現在 21 コースまで投与を継続している。

考 察

肺癌取扱い規約第 8 版⁵によると、LCNEC は類器官構造、索状、ロゼット様構造、柵状配列などの神経内分泌形態を示唆する組織学的特徴を示し、典型的には空胞状で核小体を持つ核と豊かな細胞質を持つ大型細胞よりなる、高悪性度の上皮性腫瘍である。病理診断基準としては形態的特徴以外に、chromogranin A, synaptophysin などの免疫組織化学的染色が陽性となることなども必要となる。一般的に LCNEC は生検検体などの小検体では腫瘍細胞量不足により上記の所見がそろわないため確定診断できないことが多く、論者によっては LCNEC と病理診断せずに高分化非小細胞神経内分泌癌 (high-grade non-small-cell neuroendocrine carcinoma : HNSCNEC) と定義する報告もある。⁶ 今回検討した 5 例のうち 2 例は EBUS-TBNA 検体での診断であるが、症例 1 については検体内に免疫組織化学染色陽性であることも含めて必要な所見が十分そろっていたため LCNEC と診断した。また症例 4 においては腫瘍組織量が少なく免疫組織学染色は陰性であるものの、LCNEC に典型的な形態学的特徴が明らかであったため、臨床所見と合わせ LCNEC と診断して治療を行うこととした。

現在、LCNEC に対する化学療法治療については、日本の肺癌診療ガイドラインでも、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインにおいても、統一した見解は得られていない。⁷ LCNEC 症例に対し、SCLC に対するレジメンで治療した群のほうが NSCLC レジメンで治療した群よりも治療成績が優れていたとする報告があり、⁸ 実地臨床においては、SCLC に準じた治療が選択される場合が多い。しかし、最近では 1 次治療に NSCLC レジメンを使用した群のほうが SCLC レジメンを使用した群よりも全生存期間中央値を延長したとする報告²があり、NSCLC に準じた治療も選択されるようになってきている。NSCLC の治療に関しては、2015 年の CheckMate017/CheckMate057 試験^{3,4}を受けて、日本においても ICI の使用が開始され、現在では様々な種類の ICI が使用されている。LCNEC はこれら ICI の臨床試験において除外されているが、先に述べたとおり NSCLC レジメンが有効な症例が存在することから、LCNEC に対する ICI の有効性についても検討される必要がある。実際 LCNEC に対して ICI が有効であったとする複数の報告がある。⁹⁻¹³ Chauhan らはニボルマブが有効であった LCNEC 2 症例について報告している。1 例は TPS についての記載はなく完全奏効、もう 1 例は 39 歳の脳転移のある男性で喫煙歴は不明、腫瘍変異負荷 (tumor mutation burden : TMB) 高値、PD-L1 発現あり、病勢安定と

なっている。¹⁰ Levrá らは LCNEC 10 例中 6 例でニボルマブが奏効したと報告している。⁹ 本邦からも、関根らが 9 例の LCNEC 症例 (そのうち治療効果評価可能な症例は 8 例) に ICI を投与し奏効率が 25% であったと報告¹¹ しており、ICI はこの希少で治療に関する知見の乏しい疾患に対する新たな治療選択肢の 1 つとして期待される。

一般に ICI の効果予測因子として性別や年齢、喫煙歴、PS などの臨床背景の他、TMB やマイクロサテライト不安定性、PD-L1 などのバイオマーカーが報告されており、¹⁴ 特に PD-L1 は NSCLC において ICI の適応判断にも用いられている。LCNEC においては Hermans らが 16% に PD-L1 の発現を認めたと報告しているが、¹⁵ ICI の治療効果と PD-L1 に関して検討した報告は乏しい。本報告では、ニボルマブを投与した 5 例すべて ICI が効きやすいとされる男性、かつ喫煙歴がある症例であったが、TPS が高値であった 1 例のみに腫瘍縮小効果を認めた。一方、PD-L1 陰性例において ICI が奏効したという報告もあり、^{12,13} Wang らの報告ではその中に TMB 高値の症例が含まれていた。本報告では、TMB については検索しておらず、TMB と ICI の効果については不明であるが、5 例中 2 例に PD-L1 発現を認め、高発現である 1 例でニボルマブが奏効した。LCNEC においても PD-L1 高発現例では ICI の効果が期待され、さらなる検討が必要と考えられる。

結 語

LCNEC 5 例に対してニボルマブ投与を行ったところ、PD-L1 が高発現である 1 例においてのみ奏効を認めた。LCNEC に対する ICI 治療の効果予測因子について、さらなる症例集積、検討が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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.
2. Derks JL, van Suylen RJ, Thunnissen E, den Bakker MA, Groen HJ, Smit EF, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regimen matter? *Eur Respir J.* 2017;49:1601838.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-small-cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-1639.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Can-

- cer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
5. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 改訂第8版. 金原出版; 2017:100.
 6. Kasahara N, Wakuda K, Omori S, Nakashima K, Ono A, Taira T, et al. Amrubicin monotherapy may be an effective second-line treatment for patients with large-cell neuroendocrine carcinoma or high-grade non-small-cell neuroendocrine carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2017;6:718-722.
 7. Eldessouki I, Gaber O, Namad T, Wang J, Morris JC, Abdel Karim N. Small or Non-Small Cell Lung Cancer Based Therapy for Treatment of Large Cell Neuroendocrine Cancer of The Lung? University of Cincinnati Experience. *J Oncol*. 2018;2018:9761826.
 8. 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.
 9. Levrà 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 田辺千織, 田中寿志, 當麻景章, 糸賀正道, 白鳥俊博, 田坂定智. ニボルマブが有効であった大細胞神経内分泌癌の1例. 肺癌. 2019;59:1156-1161.
 13. 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.
 14. Nakamura Y. Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Tumor Response and Adverse Events. *Front Med*. 2019;6:119.
 15. Hermans BCM, Derks JL, Thunnissen E, van Suylen RJ, den Bakker MA, Groen HJM, et al. Prevalence and prognostic value of PD-L1 expression in molecular subtypes of metastatic large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). *Lung Cancer*. 2019;130:179-186.