第6回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会

ランチョンセミナー

「肺神経内分泌腫瘍

－大細胞神経内分泌癌研究の新時代－」

東邦大学医学部　外科学講座　呼吸器外科学分野

伊豫田明先生

2018年9月8日（土）

　MC　ただいまよりランチョンセミナー「肺神経内分泌腫瘍～大細胞神経内分泌癌研究の新時代～」を開催いたします。座長の東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野教授、笹野公伸先生、よろしくお願いいたします。

　笹野（座長）　それでは、時間もまいりましたので、ただいまからランチョンセミナーを開催させていただきたいと思います。本日はLCNECという90年代初めに確立された概念のところの癌の話を、伊豫田明先生からお願いしたいと思います。

　伊豫田先生のご略歴を紹介させていただくと、1991年に信州大学をご卒業の後、三井記念病院、千葉大学、北里大学を経て、2013年に東邦大学呼吸器外科の主任教授に就任なされています。種々の肺癌関係の学会では非常にご活躍であり、専門医も呼吸器内視鏡、それから脳外科、胸部外科、呼吸器外科、そして臨床細胞学会のほうでも指導医をなされています。それから、もう一つは『Toho Journal of Medicine』の編集長、editor in chiefもなされているということで、肺癌学会の篠井・河合賞という、肺癌学会で一番権威のある賞を2015年に受賞されています。

　それでは、伊豫田先生、よろしくお願いいたします。

　伊豫田　笹野先生、過分なご紹介をありがとうございます。それから、このような機会をくださいました上本理事長、伊達会長、それから京都大学の教職員の皆さま、誠にありがとうございます。

（スライド）

　私は呼吸器外科を専門としており、縁あって、この肺神経内分泌腫瘍の研究、特に大細胞神経内分泌癌の研究に携わってきました。話は呼吸器外科関係が結構多いですが、このようにほかの分野の先生方にお話しする機会があまりありませんので少し緊張していますが、肺のことを中心にお話をさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

（スライド）

　COIは、肺癌学会のあれなので特にありませんが、今回、富士フイルムの方にいろいろ多大なご後援をいただいています。

（スライド）

　東邦大学ですが、3つキャンパスがあり、私のいる大森が大田区、東京の一番南です。最近新しく竣工した大橋病院、それから佐倉病院と、この3つの病院で今やっています。

（スライド）

　これが本院の大森病院ですが、大正14年に帝国女子医専として創立された、もとは女子の医学専門学校ということですが、戦後共学になり、「梅ちゃん先生」というドラマがありましたが、あの舞台になった病院です。

（スライド）

　National committeeで肺の神経内分泌腫瘍は浅村班から続いていますが、私はこの永井班から参加させていただき、研究に携わってきました。

（スライド）

　おかげさまで2008年第1回日本呼吸器外科学会賞。

（スライド）

　それから、先ほど笹野先生にご紹介いただきました篠井・河合賞を受賞させていただきました。

（スライド）

　それから、2013年と2017年にNeuroendocrine tumorでWorld Conference on Lung CancerでInvited speakerとして招いていただきました。

（スライド）

　きょうお話しするのは、これは2013年の「Bronchopulmonary Carcinoids」。

（スライド）

　それから、これは2017年ですが、「Surgical Treatment for Neuroendocrine Tumors other than Small Cell Lung Cancer」ということで、お話しした内容を中心にお話をさせていただきたいと思います。

（スライド）

　まず、カルチノイド。笹野先生からカルチノイドを、消化器の先生もいらっしゃるし、病理の先生もいらっしゃるので、そこら辺からLarge cellに特化してお話をするようにというご指示をいただきましたので、このような順番でお話をさせていただきたいと思います。

（スライド）

　最初1999年に大きな予後を…？…した分類が肺癌でなされ、これがWHOの第3版ということになります。2004年にモディファイしたイラストが出て、2015年にさらに第4版が出たことになります。

（スライド）

　肺のいわゆる神経内分泌腫瘍は、古くは1900年代前半からということになりますが、明確にカルチノイド、それからSmall、特にカルチノイドはAtypicalとTypicalに分かれ、この3群が分かれたのがだいたい1972年の、Arrigoni先生のメイヨークリニックの報告です。ここから肺の神経内分泌腫瘍はほぼカテゴリーが決まり、ずっと1990年代まで続いてきました。

（スライド）

　これは先ほど園部先生がシンポジウムでお話しされていましたが、rigidに決まった肺の分類です。

（スライド）

　消化器はKi-67を使われていますが、肺の場合はまだ目でカウントしている状況です。

（スライド）

　これは2015年の胸部外科学会の統計ですが、4万例の肺癌切除例の中で実はカルチノイドは230例ほど（0.5％）で、Large cell neuroendocrine carcinomaが460例ほど（1％）で、Smallが少し多いことになっています。ですから、全部合わせると1300例ほどですが、実はこれは切除症例で、非切除症例がこの中にさらに加わる状況だと思います。ですから、バックグラウンドはかなり広い分野だと思います。

（スライド）

　カルチノイドです。

（スライド）

　カルチノイドはTypical carcinoid、Atypical carcinoid、日本語で言うと定型カルチノイド、異型カルチノイドということ。

（スライド）

　先生方はご存じのように類円形で比較的monotonousに、organoid構造、trabecular、それからpalisading、リボン状、ロゼット様など、さまざまな神経内分泌形態を呈します。

（スライド）

　一番は高倍率、術視野です。対物40倍で、術視野でだいたい2mm2に相当しますが、mitosesで0か1がTypical carcinoidで、2～10がAtypical carcinoidというように…？…で分かれています。

（スライド）

　これが典型的な中枢にできたTypical carcinoid症例で、このように正常粘膜をかぶったような感じで…？…に出ています。

（スライド）

　このように、monotonousに血管周囲に比較的細胞質の多い核異型の少ない小細胞が密に増殖していて、細胞診で診るとこのようにロゼット様構造を起こしているのが典型的なカルチノイド症例です。

（スライド）

　だいたい臨床的なバックグラウンドとしては、High-grade neuroendocrine tumorに比べると比較的若年者で、それから男女比が1対1ぐらいで、喫煙とはあまり関係ないことは従来言われていることです。ただ、高齢者がいないわけではありません。

（スライド）

　Travis先生の報告によると、神経内分泌マーカーは比較的NSE、Chromogranin A、Leu-7それからSynaptophysinに高率に染色されます。

（スライド）

　ただ、肺癌でよく言われているミューテーション関係、p53、pRb、それからK-ras、C-raf、それからdeletion、3p、5q、9p、13qの欠失などは、通常の肺癌に比べると低いですが、11qのDNAの欠失があるのが特徴のようです。

（スライド）

　臨床的にはリンパ節転移は比較的少なく、報告によると10％ぐらいというものもありますが、われわれが臨床等でみていると、ほとんど数パーセントあるかないかという状況です。

（スライド）

　ですから、定型カルチノイドの場合は予後が比較的良好で、5生率がだいたい90％以上でほとんど再発しない。

（スライド）

　ですから、定型カルチノイドに対してはlimited surgery、縮小手術を検討されていてランダム化比較試験はできませんが、レトロでみて比較的差はないというようなデータもあります。

（スライド）

　ただ、これはChen先生、京都大学の先生ですが、このようにリンパ節転移が時々あったりとか多発例がある。それから、診断が肺の場合は比較的TypicalかAtypicalか難しい場合があります。これは後でお見せします。

　カルチノイド症例はさらに、ケモやラジエーションがSmallほどあまり効かないということで、スタンダードな手術がいいのではないかというように報告されています。

（スライド）

　これがAtypical carcinoidです。染色が悪いですが、真ん中にネクローシスがあり、ここにネクローシスがあるとAtypical carcinoidであることになります。

（スライド）

　Atypical carcinoidは、これは私の前に出した症例で、これはESTSのデータですが、Typical carcinoidに比べると予後が少し悪いのが現状です。

（スライド）

　最近経験した、最近といっても1年ぐらい前ですけれど、実は今週も手術をしましたが、データが1年前のものがそろいましたので提示させていただきます。40代の女性です。このように下葉の…？…いました。

（スライド）

　これは開存したわけですが、右の下葉…？…がだんだん悪くなってきて、このようにみると中間気管支幹にポリポイド腫瘍。内視鏡でみると、これが右の上葉支で、これが中間気管支幹ですが、このようにポリポイドに…？…しています。

（スライド）

　これはオクトレオスキャンで、結構かなりしっかりと染まっています。

（スライド）

　このままだと？中下葉切除になってしまう可能性があるので、腫瘍のdebulkingをやりました。

（スライド）

　これはいま内視鏡でずっとみていますが、先ほどお話ししたように、これがsecond carina、これが右の上葉支、これが中間気管支幹。

（スライド）

　先生方、スネアリングは比較的、消化器の先生は粘膜が消化管はフレキシブルなので多いでしょうが、肺の場合は結構軟骨なのでなかなか広がらないので向こうが見えない。今これはスネアをかけようとしているところですが、なかなか創部にかからない。下手にかけてやると大出血を起こしたりするので、そうすると？気道で窒息したりします。ですから、これは慎重にやらなくてはいけなくて、肺のスネアリングは結構ドキドキしながらやっています。

（スライド）

　何回かこのように通そうとして、少しずつ焼き、どの程度か、すぐに切れるのか、debulkingは簡単なのか、それから引っ張れるのかということを探りながらやります。

　なかなかこれは一気的には難しいだろうということなので、これは分割して取るしかないと判断して、いま途中でかけている様子ですが、これはかけて引っ張り上げています。…？…これは結構進展すると思って。

（スライド）

　今これは焼いて、結構粗っぽくやっています。ただ、意外と止血は良好で出血はしないでこのときは取れました。時々結構飛び出て慌てるときがあります。ですから、場合によってはアルゴンプラズマコアギュレーターなどをスタンバイしながらやっています。

（スライド）

　そうすると、このようにいち早く改善され、あの向こう側にこれがあります。中葉支とこれが下葉支です。あの後さらにdebulkingをずっと鉗子で除去して、ここまで持ってきます。そうすると左の下葉支の…？…が見えてくるので、これだと中葉は温存できるなということで温存手術をしました。

　このビデオも、消化器の先生もたくさんいらっしゃるので、あと病理の先生もいらっしゃるので、「ああ、肺の手術はこういうものか」ということで、ちょっとお見せします。

　ノンスモーカーの女性なので、肺は比較的きれいです。これは下肺静脈をいまテーピングするところです。ですから、この手術は、下葉は切除しますが、中葉は温存するという気管支形成の手術です。

　これはA6…？…をいま結紮しています。

　傷は通常、肺癌のVATSはだいたい8cm以下と規定されていますが、だいたい通常は4～6cmぐらいでやっています。この場合は傷が10cmぐらいです。

　これは？テイカンを自動縫合器で切り、これで肺動脈の処理は終わり、下肺静脈の切離もこれで終わる。

　こちらが中葉でこちらが下葉ですが、中下葉間をこのように形成して、気管支はメスで最初切りますが、腫瘍が近くて時々出血することがあるので、慎重に切らなくてはいけません。

　これはいま押えているのは、肺動脈がこのすぐ横にあるので、ちょっとメスがはねたりしてもそれで大変なことになってしまうので、結構慎重に取ります。

　あと、奥のほうはよくマージンを見ながら。肺の場合はギリギリでそんなにマージンはとれません。ですから、だいたい5mmぐらいはとるようにしています。

　これで切除は終わっています。ちょっと腫瘍がのぞいていますが、断端…？…確認して、あとは縫合しますが、この縦隔側に結構固定されています。先ほど園部先生はスリーブを出されていましたが、？DVHのほうが、血流が温存され、？fistelのリスクがほとんどないので、私はDVHを結構多用してやっています。

　こちら側が中間幹側で、これが中葉側です。

　ただ、ここは結構長く取らなくてはいけないので、最終的に気管支鏡を見ていただきますが、粘膜が折れて少し変形します。ですから、内腔は狭くはありませんが少し変形します。

　この運針も肺動脈に結構注意しながら、打ち間違えると傷が小さいので肺動脈に刺さったりすると大変なので、気を付けて。

　これは私が最終的には縫ったのですが、この前に1回、うちの15年目ぐらいの医師に縫わせたのですが結局狭窄してしまい、これは再縫合しているところです。

　最近は自動縫合器で切ることが多く、こういう縫合を若い人があまりしなくなったので、教育的にもなるべくさせるようにはしています。

　軟骨を縫うので、消化器の先生と違うのはカッティングを起こしてしまうことがあり、軟骨にかけないように注意して、なるべく？ワイドをしっかり取り、間隔は1mmだと少し狭すぎるので、2mm弱ぐらいを念頭に縫合します。これだと8～10針ぐらい縫う形になる。

　ただ、あと縫い方の追加縫合というのは、気管支はすごくやりにくいです。ですから、これは2針かけて1針にする方法で、万が一カッティングを起こしたときにも対応できるように縫っています。

（スライド）

　ここに少し映っているのが肋間筋になりますが、最終的には肋間筋は肺動脈との穿通で万が一fistelを起こすとうっ血死してしまうことがあるので、穿通を予防するためにPAと気管支の間に挟み込むようにはしています。ただし、巻き付けると狭窄してしまうので、…？…、ですから本当に間に置いてくる形になります。

　10cmの傷だと、僕は、指は長いですが入らないので、このようにノットプッシャーです。成毛のノットプッシャーで縫合はしています。

　これで縫合は終わりました。このように換気して、ちゃんと膨らむけれど、ちゃんとこのようにエアーがスーッと抜けるということは狭窄がないので、これで縫えたなということで、エアーリークのないことを確認して終了ということになります。

（スライド）

　これが術後のレントゲンです。下葉、中葉はしっかり膨らんでいます。

（スライド）

　これは気管支です。先ほどお話ししたように、少しこちら側は折りたたんで変形しますが、これは1週間後の気管支鏡ですが内腔の狭窄はなく、今のところ術後1年経過しましたが、再発なく経過しています。

（スライド）

　これがNCCNのガイドラインですが、比較的Typical carcinoidは早期の症例が多く、あまり再発しませんので、基本的にはロベクトミーと縦隔リンパ節郭清もしくはサンプリング。Atypical carcinoidもそうです。ただし、Ⅲ期になると、この2017年のガイドラインではAtypical carcinoidはSmallに準じたシスプラチンへ。ラジエーションと書いてありますが、ラジエーションはプラスマイナス。ですから、シスプラチンとこのアジュバントをレコメンドするような記載になっています。

　2018年は、まだ確認しただけですが、最近はTypical carcinoidもこれがアジュバントを推奨するというような記載が追加されたようです。

（スライド）

　これはESTSのテキストになりますけれども、組織型によって決定されるべきであるが、基本的にはリンパ節郭清を伴った肺葉切除を推奨するという記載になっています。

（スライド）

　肺全摘を回避するために気管支形成を伴った温存手術は検討に値するということで、なかなか難しいですが、術中迅速による適切なマージン確保が必要。

（スライド）

　それから、末梢の定型カルチノイドは大きな部分切除もしくは区域切除で治療されることがあるが、実は北米などは結構部分切除で終わってしまうことがありますが、異型カルチノイドにおいては再発率が高く、肺癌と同様に標準的な手術を適応すべきというように記載されています。

（スライド）

　それから、日本肺癌学会のガイドラインでも、切除可能なカルチノイドは、非小細胞癌に準じた外科切除を行うよう勧められると書いてあります。

（スライド）

　小細胞癌です。

（スライド）

　これは小細胞癌の2014年の厚生労働省の統計で、肺の悪性腫瘍もしくは気管・気管支の悪性腫瘍が14万6000人います。正確な統計は実はありませんが、肺癌全体のだいたい15％ぐらいが小細胞癌と言われているので、単純に計算するとだいたい2万1900人ぐらいが小細胞癌の患者であることになります。

　小細胞癌の規定は、本当に従来言われていた裸核状の腫瘍細胞で、mitosisが高倍率術視野で11以上ですが、だいたい11、12はありませんで、平均60～70ぐらいのmitosisを持つ。

　興味深いのは、ずっとですけれど神経内分泌腫瘍ですがNeuroendocrineの発現、免疫染色とか電顕に関しては全く触れられていません。ですから結構、Smallと診断しても神経内分泌マーカーが陰性というものもあります。

（スライド）

　これが典型的な小細胞癌です。

（スライド）

　しかし、小細胞癌はずっと治療のガイドラインが肺癌学会で決まっており、手術できるのは臨床病期のⅠ期だけです。ですから、リンパ節に全然転移のない、今だと4cm以下ということになっていますが、これは手術で必ず可能ならばアジュバントのケモセラピーをやるようにレコメンドされています。それ以降のⅡ期以降はケモラジ中心で、進展型だったら薬物療法ということになってきて、非小細胞癌とは様相がだいぶ違うことになります。

（スライド）

　ここからは大細胞神経内分泌癌（Large cell neuroendocrine carcinoma）の話をさせていただきます。

（スライド）

　これがオーソリティのTravis先生です。ちょうどこれはニューヨークに私が留学させていただいたときに撮った写真です。Martini先生の肖像画の下で撮ったのはValerie Rusch先生です。Thoracic Serviceのトップですが、その先生の下でTravis先生と一緒に研究をさせていただきました。

　これはサンフランシスコでWCLCがあったときのバースデーパーティーの、私がちょうどバースデーだったので、Travis先生と後で出てくるBrambilla先生がお祝いをしてくれたときの写真です。隣に立っていらっしゃるのは、後で私の共同研究者の廣島健三先生です。この研究を指導いただいた先生です。その隣が近藤晴彦先生です。いま杏林大学の教授をしている先生です。ビッグに囲まれ、少し緊張しています。

（スライド）

　Large cell neuroendocrine carcinomaが明らかに明文化されたのは、1999年のWHOの分類です。このときはLarge cellのvariantとして分類をされました。大細胞が非小細胞癌として分類されました。

（スライド）

　このもとになったのが、1991年の『The American Journal of Surgical Pathology』と、98年のさらにそれをリバイスした『The American Journal of Surgical Pathology』のデータから、明文化されるようになりました。

（スライド）

　では、そこで初めてLarge cell neuroendocrine carcinomaが見つかったのかというと実はそうではなく、その前からどうもTypical、Atypical、それからSmallのカテゴリー以外に、第4のカテゴリーがあるのではないかとおっしゃっていた先生が、これだけたくさんいらっしゃいます。

（スライド）

　ここでお断りしておきますが、よく先生方は“LCNEC（エルシーネック）”とおっしゃり、肺の中でも多いですが、私はTravis先生をまねして、Travis先生はLCNECとは言わないので、すみません、Large cell neuroendocrine carcinomaと言わせていただいています。

　この臨床像です。

（スライド）

　これは病理像とすると、クライテリアとするとmitosisはSmallと同じです。高倍率術視野で11以上。ただ、これも11、12というとbehaviorはカルチノイドに近くて予後はいいですが、だいたい平均のmitosisは60～70ぐらいのものもあります。決定的な違いは細胞質が多く、細胞の大きさです。比較的見慣れてくると、これはかなりSmallとくっきり分かれる症例が多くなってきます。

（スライド）

　この分類で明らかなのは、初めて肺癌の？良性腫瘍で神経内分泌マーカーもしくは電顕をクライテリアに用いたのが一番で、WHOの推奨はChromograninかSynaptophysin、それからNCAMも信頼できるマーカーだということですが、ここにNSEを持ってきてしまうと結構微妙です。NSEはfalse positiveも結構多いので、当初いろいろな報告が出てきましたが、ここら辺はかなりいろいろ雑多な報告がたくさんあるのが実際です。

　これは典型的なLarge cell neuroendocrine carcinomaで、末梢に比較的境界明瞭な腫瘍として出てくることが多いように思います。

　これが典型的な組織像で、このようにtrabecular patternとか、よく見るとロゼットとか、比較的ピンク色の細胞質が多い腫瘍細胞で、ネクローシスがこのように多く、Smallと明らかに違います。

　Neuroendocrineマーカーは、びまん性に染まるかというと結構patchyに染まり、染まらないようなエリアもあります。

　あともう一つ特徴なのは、コンバインドタイプが多く、結構Large cell neuroendocrine carcinomaにAdenoとかSquamousとかというコンポーネントが部分的にみられる症例もあります。これにSmallを合併すると、これはCombined smallというクライテリアになります。

（スライド）

　Large cell neuroendocrine carcinomaの神経内分泌マーカーは、Chromograninがだいたい82％。これは国立がんセンターの2002年のJTCVSのデータですが、Synaptophysinが91％、NCAMが91％染まります。3つとも陽性となったのは68％で、実は1つしか陽性にならなかったものも15％ぐらいいます。ですから、ある施設は1つだけ染めているとか、ある施設は2つだけ染めていて診断しているというと、これは見逃してしまう可能性があることになります。

（スライド）

　コロニーです。結構ネクローシスの部分などが全く染まらなかったり、間質はもちろん染まりませんし、染まっている部分も結構patchyに染まります。

（スライド）

　頻度ですが、切除症例のだいたい2から、もう少し広げて最近は1～3％ぐらいというようなことです。

（スライド）

　男性が明らかに優位。

（スライド）

　喫煙者がほとんどです。

（スライド）

　腫瘍マーカーですが、意外とSmallのProGRPが高いかというとそうでもなく、CEAが結構高いという報告があります。これは私と浅村班のデータですが、浅村班ではだいたい5割近く上がるというデータもあります。

（スライド）

　これは先ほどと同じ図ですが、カルチノイドに比べるとHigh-grade neuroendocrine tumorは、いまお話ししたように男性優位で高齢で重喫煙者が多い。

（スライド）

　カプランマイヤーを描くと、このカルチノイドとはかなりはっきり分かれることになります。

（スライド）

　この腫瘍の問題点は、1つは術前診断が難しいことです。今までの報告はほとんど切除症例に関するものばかりで、なかなか生検で病理の先生が、これはLarge cell neuroendocrine carcinomaかもしれないなと思われることは結構少なく、うちの今の症例でも、いくつか施設を私はみていますが、だいたい10％ぐらいかと思います。そこでさらに神経内分泌マーカーを染めるという、もう一手間かかるので、なかなか術前診断率は上がらない。

（スライド）

　実は、これは国立がんセンターのデータですが、ほとんどの症例はどのように分類されていたかというと、Poorly adenoとかPoorly squamousとか、あとは昔で言うIntermediateのSmallというようにして分類されています。

（スライド）

　問題点は、これは本当にLargeでいいのかというのが当時の私の疑問で、実はこの当時、いろいろな先生がLarge cell neuroendocrine carcinomaの研究をなさっていましたが、ほとんどはSmallとの違いを一生懸命研究されていましたけれど、私は少し皮肉れているので、本当にSmallでいいのかということを研究していた。

（スライド）

　これはCytologyの、先ほど笹野先生からご紹介いただきましたように、私はCytologyの専門医なので、cytologicalに検討してみました。

（スライド）

　そうすると、ロゼットなどはLarge cell neuroendocrine carcinomaにしかない。

（スライド）

　palisadingもそうです。

（スライド）

　一方、クラシックな従来のLargeは、このように好中球が背景に結構あるようなbizarreな細胞が多いから、形態的には全然違うじゃないかと思いました。

（スライド）

　これを棒グラフにしてみると、これは形態的にはそういう特徴的な像は従来の大細胞にはないということで、これは少し違うのではないかと思い始めました。

（スライド）

　これは当時、2004年にKi-67を染めてみましたが、その増殖率が全く違う。

（スライド）

　Ki-67は染めて獲得してみると微妙で、この微妙な茶色をどうカウントしようかと思っていたのですが、はっきり染まったものだけカウントして39.1％。ですから、微妙なものも加えると、本当に50、60、70％ぐらい染まっているように見えるのではないかと思います。

（スライド）

　このSmallの16.6％は、実はこれも結構高く、Pure GGO、lepidicパターンの肺癌などはほとんど4～5％ですから、それでも大細胞癌は悪いですが、それに比べると増殖能がはるかに高い。

（スライド）

　これはBcl-2アポトーシス抑制タンパクなどを調べると、結構しっかりspecificに腫瘍細胞に染まるので、これはモレキュラーのbehaviorは違うのではないかと、このころ思いだしました。

（スライド）

　これは2001年の『Cancer』に、従来の大細胞癌と、フェノタイプを含めたLarge cell neuroendocrine carcinomaを比較した論文になります。

（スライド）

　これで予後を比較してみると、これもLarge cell neuroendocrine carcinomaとそのフェノタイプは明らかに予後が悪いと判断しました。

（スライド）

　これが今までの報告ですが、これがオーソリティのTravis先生で、その次に発表したぐらいのものが私で、あとはこれが国立がんセンター、これが…？…だったか、これはワシントン、これがヨーロッパ、フランス、これが浅村班、これは、Veronesiはイタリアだったかな。

　ということで、だいたいLarge cell neuroendocrine carcinomaは予後不良で、High-grade Neuroendocrine tumorだというコンセンサスが得られたのが、このころの状況です。

（スライド）

　分子生物学的な特徴として、これは古い論文で有名な論文ですが、Gazdar先生のところの『Cancer』に出た論文ですけれど、染色体のdeletionのような論文です。白がTypical、これがAtypicalで、Large cellでSmall。これを見ると、だんだんハイグレードになるにつれ欠失率が高くなる。

　ただ、これを見て勘違いした人がいます。実は、High-grade Neuroendocrine tumorはカルチノイドからできると、これを見て思ってしまった人がいます。しかし私は、それはたぶん全く別だと思っていて、ただ単にdeletionの頻度がこのようだったというように理解をしています。

（スライド）

　これは石川先生と、東大のこれは有名な『Lancet』に載ったプロファイリングのデータですが、このデータではLarge cell neuroendocrine carcinomaとSmallを比較して、実はプロファイリングでは鑑別できなかった。実は、このカテゴリーの中では2つのカテゴリーに分けられ、それは予後のいい群と悪い群の人という論文でした。

　私はこれで少し意を強くして、やはりLarge cell neuroendocrine carcinomaはかなり悪いのだ。Smallと見分けがつかないぐらい悪いのだと思いました。

（スライド）

　これは共同研究者の廣島先生と一緒に書いた論文です。

（スライド）

　まず、メチレーションです。p16のメチレーションを見ると、Large cell neuroendocrine carcinomaは従来の大細胞癌と似たbehaviorだ。

（スライド）

　一方、Smallは3番短腕のdeletionが多いのですが、そのdeletionを見ると、これはSmallに近いということで、どうもこのころからLarge cell neuroendocrine carcinomaは完全にSmallではないですが、non Smallでもない。その間というか中間というか、そういう腫瘍ではないかと思い始めました。

（スライド）

　こういう研究から、実は2004年まではLarge cell neuroendocrine carcinomaは大細胞癌の一亜型でしたが、2015年の分類では大細胞癌から消えた。

（スライド）

　神経内分泌腫瘍の亜型というように分類されるようになっています。

（スライド）

　こちらは、私が千葉大学時代にお世話になった大和田英美教授と廣島健三准教授で、いま東京女子医大八千代医療センターの病理の教授をなされています。この先生が「伊豫田君、ちょっとこれやってみない？」と言ってくれなければ、いま私はここの場に立っていないと思います。

（スライド）

　問題は治療です。

（スライド）

　先ほどのカルチノイドは、もうしっかりとしたガイドラインがありましたが、はっきりとNCCNのガイドライン、それからESTS textbookには、治療に関しては記載がありません。ESTS textbookには病理学的な所見の記載があるだけです。

（スライド）

　日本の肺癌学会のガイドラインにも記載がありません。ですから、治療に関するデータがほとんどないのがこのとき問題だと思い、一生懸命研究をしました。

（スライド）

　主にはこの4点が問題点というか、当時の一番の興味です。肺癌の場合は小型の腺癌、2cm以下の腺癌に対しては結構縮小手術、区域切除をすることがあり、当初は大細胞神経内分泌癌に対しても適応していた施設がありましたが、私は、これは結構疑問。

（スライド）

　これは千葉大学のレトロのデータをJTCVSに2009年に出しましたが、悲惨です。5例中3例再発して、もう1例も亡くなっていますから、結局存命は1例だけです。ということで、当然Smallに縮小手術はしませんので、これは適応ではない。

（スライド）

　JCOG0802/WJOG4607という肺癌の縮小手術に対する全国トライアルがなされていますが、ここにも実は大細胞神経内分泌癌は適応外だという記載があります。ですから、お近くの臨床医でもしやっているような方がいたら、これはご注意願いたいと思います。

（スライド）

　それから、アジュバントはどうなのかということです。当然、Smallはアジュバントをやるわけで、ほとんどSmallと似たbehaviorなので、アジュバントは考えるべきだと思います。

（スライド）

　これは私が2001年の『Cancer』に出した、今だと本当にこういってはなんですが、しようもない論文で、なぜこれが『Cancer』に載ったのかと思いますが、これは世界で初めてのポジティブデータで、Large cell neuroendocrine carcinomaはステージⅠには有用であった。

　ただ、そう思ったので、これはたぶん載らないだろうと思って出したら、ほとんどgrammatical errorのちょっとした修正だけですぐ載ってしまいました。ですから、やはり早い仕事は大切なのだと、このとき思いました。

（スライド）

　臨床上もSmallに、これはリンパ節再発ですが、カルボプラチン・エトポシドというものを使ってみるとほとんどCRになり、これはやはりSmallのレジメンが効くのではないかということで思っていました。

（スライド）

　これは先ほどのBrambilla先生のグループが、『Journal of Clinical Oncology』出してきたレトロのデータで、Smallに準じた術後補助化学療法がnon-Small、もしくはアジュバント非施行群に比べ、有意に予後良好だったというデータを出されました。

（スライド）

　これで意を強くしてというか、実はこのとき2000年ですが、もうプロスペクティブに、先ほどのバックグラウンドでProspective studyでone arm studyで、先ほど園部先生に出していただきましたが、ヒストリカルコントロールと比べるという比較試験をさせていただきました。これは当時の藤澤教授が「伊豫田、やれ」と言ってくれたからということですが、倫理委員会を通してさせていただきました。

　ただし、肺癌に対する術後アジュバントのポジティブデータは、2004年が初めてです。この仕事が始まったのは2000年なので、肺癌に対するアジュバントに関するエビデンスがなかった時代です。ですから、結構こわごわやりました。この論文を読んでいただくと分かりますが、シスプラチン・EPは通常3～4コースですが、これは2コースだけでした。

（スライド）

　やってみると結構差が広がり、これを慌てて論文に書いたのですが、見ていただくと、フォローアップが結構短い症例があります。これがいまだに言われ、私も気になったので調べてみました。

（スライド）

　そうすると、フォローアップを追加するとさらに差が開いてしまった。

（スライド）

　ということで、Large cell neuroendocrine carcinomaに対する術後Smallに準じたアジュバントはポジティブだなという意を強くした次第です。

（スライド）

　ⅠA期に対しアジュバントをやるのかということですが、これもはっきりしたエビデンスはありません。

（スライド）

　これは先ほどの浅村班で、Ⅰ期の症例はやはり悪いです。多くがDistant metastasisです。ですから、遠隔転移を制御するには、Ⅰ期でもアジュバントが必要ではないか。

（スライド）

　これは先ほどのVeronesi、イタリアのグループですが、やはりⅠ期に対しアジュバントをやるといい。実は、これはまだ有意差はないのですが、いい傾向があるというデータが出ていて、私は聞かれると基本的には推奨するようにはしています。

（スライド）

　先ほども出ていたJCOG1205/1206で、いまrandomizedでガチンコをやっていますが、これにもⅠ期は入っているので、基本的にⅠ期ではアジュバントをやるべきだと思います。

（スライド）

　これは今までのアジュバントに対するデータで、実はネガティブデータはありません。全部ポジティブです。これが唯一のプロスペクティブスタディで、あとは全部レトロです。

　この上に実はよく調べてみると1つだけ？ドレズラン先生という先生が『The Annals of Thoracic Surgery』に書いていますが、これは実はクライテリアが間違っています。ですから、正確に比較できませんので、ここには載せていません。

（スライド）

　Ⅱ期、Ⅲ期、Smallに準じているので、ではケモラジじゃないかと思われる先生がいらっしゃいますが、実はケモラジはそこまで効きません。

（スライド）

　これが永井班のデータで、Smallだとレスポンスレートはかなりいいですが、Large cell neuroendocrine carcinomaは46％、しかもCRがない。

（スライド）

　これは静岡がんセンターのデータですが、限局型Smallは、CRはありますが、Large cellに相当する組織型はないということで、Smallほど効かない。

（スライド）

　これは私がMemorialにいたときにレトロで解析したデータですが、Memorialには当時Large cell neuroendocrine carcinomaは100例いました。あそこはよくインダクションをやっているのでインダクションのデータですが、インダクションのデータでもやはりCRはない。

（スライド）

　これがadvancedのLarge cellに対するフェーズⅡのケモのデータですが、予後はあまりよくないです。Smallほどよくないので、この…？…に関してはnon Smallだな。ですから、なるべくなら可及的に取ったほうがいいだろうと思います。

（スライド）

　簡単に将来的な。

（スライド）

　実はLarge cell neuroendocrine carcinomaはEGFR mutationが結構あり、効く症例があります。

（スライド）

　これは私が初めて調べたのですが、私が調べたときはただExon 18というサイレントミューテーションだけでした。ですから、頻度はあまり多くないですが、時々ミューテーションがあります。

（スライド）

　あと、これはMemorialにいたときにTravis先生などと一緒に研究したのですが、検体は…？…でしたが、アバスチンが結構染まります。

（スライド）

　これは実はLarge cell neuroendocrine carcinoma、肺のLarge cellで手術をしてirisに転移をした症例ですが、アバスチンの点眼をやります。アバスチンの点眼をやったらみるみる効いてしまったというデータで、アバスチンはやはり効くのだと、このとき思いました。

（スライド）

　これはうちの施設でいま研究しているデータですが、SSTRに関しても約半分染まります。ですから、SSTRも可能性としてあるかな。

（スライド）

　そう思っていたら、このFilossoという彼がNSEとChromogranin Aの血中濃度の高い10例に対しオクトレオスキャンを施行して、陽性だった者に対しSSTRに対するPCRをやって全例陽性だったので、アジュバントをサンドスタチンでやったというデータがJTCVSにあり、そうしたところ再発は1例だけで有意に予後はよかったというデータを2005年に出しています。

（スライド）

　これがFilossoです。彼がいまESTSのNeuroendocrineのいろいろなペーパーを出しているので、先生方は「あっ、これは彼だな」と思っていただければと思います。

（スライド）

　あとは先ほども少し話がありましたPD-L1です。PD-L1に関しては昨年『Lung Cancer』にデータがあり、カルチノイドは陽性になりませんが、Large cellは10％ぐらい陽性になります。ですから、もしかしたら有効な症例があるかもしれません。

（スライド）

　これはその有効だった2例の日本語のケースレポートですが、腫瘍マーカーの低下とか腫瘍の縮小を認めています。ですから、症例によっては有効かもしれない。

（スライド）

　それから、最近『Nature Communications』に少し面白いデータがあり、Large cell neuroendocrine carcinomaはどうもType ⅠとType Ⅱに分かれる。これはRBとかTP53のミューテーションで分けていますが、プロファイリングで分かれるのではないかというデータが出てきました。

（スライド）

　これが『Clinical Cancer Research』にも少し似たような、これはオランダのデータですが、ワイルドタイプのRB-1やRB-1タンパクを発現するものは、実はnon Smallのレジメンがいいのだというデータを出しています。ミューテーションがあるものは、これは差がなかったということで、皆さんが、伊豫田が…？…効くというけど効かなかったのは、もしかしたらこういうものかもしれない。

（スライド）

　これはMemorialのデータですが、やはり『Clinical Cancer Research』で最近出ました。Large cellは、実はSmall cell-like、non Small cell-like、それからCarcinoid-likeのパターンに分かれる。

（スライド）

　Adenocarcinoma-likeは、実はnapsin Aなどの発現はなく、adenoではないけれど、どうも形態とかbehaviorは似ている。ですから、もしかしたらこういうタイプはSmallのレジメンではなく、non Smallのレジメンが効くのではないかという考えが出てきます。これは今までのLarge cell neuroendocrine carcinoma equal to Small, similar to Smallが、さらにサブタイプにいって分かれてきている新しい流れかと思い、私もいま世界に追い付こうと思い、研究をしています。

（スライド）

　これは先ほどのTravis先生で、今の『Clinical Cancer Research』に書いたNatasha Rekhtmanです。これはきょう、うちのあれで発表したアズマ君で、これは？アザサマリーといって有名なAdenocarcinomaの研究者でMemorialスターです。

（スライド）

　ほかの臓器ではどうかというと、これはthymusですが、やはり手術、CPT-11が有効であるとか。

（スライド）

　head and neckも肺のSmallに準じた治療がいいのではないか。

（スライド）

　これはCervixです。子宮頸部もプラチナ＋エトポシド。

（スライド）

　magenですが、magenもシスプラチン＋エトポシドかCPT-11ということで、ほかの臓器の治療が肺をまねしているというか、肺に準じていろいろ治療してくれているのは大変ありがたいことで、こういう会でいろいろ先生方の発表会でも僕はすごくimpressiveですが、impressionを受けていますけれど、やはり非常に大切だと思います。

（スライド）

　これがASCOのガイドラインです。ここで見ていただくとおり、ASCOのUpdate Committeeはまさにアップデートですが、エトポシド＋プラチナがoptimal efficacyだというように書いているので、これはadvancedのLarge cellですが、研究が進んでいけばと思います。

（スライド）

　テークホームメッセージ。以上です。

（スライド）

　私はレビューで3つ。一番上が日本肺癌学会、それから『Annals of Surgery』、それから『General Thoracic and Cardiovascular Surgery』、一番下が先ほどご紹介いただいた『Toho Journal of Medicine』のレビューを書きました。もうすぐ…？…で出ると思いますから、もし先生方が、ご興味があったら見ていただければと思います。

（スライド）

　これがうちのスタッフになります。

（スライド）

　ご清聴、どうもありがとうございました。（拍手）

　笹野　carcinoidからAtypical、それからSmall cell、Large cell neuroendocrine carcinomaと、非常に広範なお話をどうもありがとうございました。今のご講演に対し、ご質問もしくはコメント等はございますでしょうか。いかがでしょうか。

　では先生、私から。恐らくSmall cell、Large cellも低分化の腺癌あるいは扁平上皮癌のほうがもともとあると思いますが、そうするところから出た、つまりcarcinoid、Atypical carcinoidからの進展は、全部どこの臓器でも否定的です。そうすると先生がおっしゃった、“LCNEC”は確かに？ビルも駄目だと言っているので、Large cell neuroendocrine carcinomaの中によりもとの低分化の癌の特徴を持っているようなものが、例えばオシメルチニブに反応したり、アバスチンに反応するということです。

　そうすると、今の肺癌学会のガイドラインのほうに準じると、もしそれを疑うには神経内分泌マーカーと併せて、例えばEGFRとALKまででしょうか、そういったものを検討しておくことが、今後のほかの消化管とか膵臓と違って望まれることになりますか。

　伊豫田　ありがとうございます。ポピュレーションとしてはそんなに多くありませんが、中には確かにそういうものが先ほどもお示ししたとおり、ALKに関しては少しあったかと思いますが、EGFRに関しては確かにあるので、たぶんほぼどの施設も術後の献体でルーチンに調べられているところが多いのではないかと思います。そういう中で、やはり再発してきたような症例に関しては、私は使用できる可能性はあるのではないかと思います。

　笹野　神経内分泌マーカーが出ると、例えばわれわれのところはEGFRとかは検討しないようになるのですが、イシカワ先生、そこら辺のところはいかがですか。

　イシカワ　SmallとLCNECでも、EGFRのミューテーションがあるものはあると思います。特にSmallのほうは非喫煙者の女性に起こったSmallというものもあります。それは最近特に疑われていますが、小細胞癌ではなく腺癌から悪性転化というか出てきたもので、ゲフィチニブが効かなくなった症例をよくみてみたらSmallになっていたという、そういうものでEGFRのミューテーションがあるものがあります。ですから、LCNECのことは、僕はよく知らなかったのですが、あり得ると思います。だから、調べてもいいのではないかと思います。

　ちなみに、LCNECという言葉ですが、これは日本人しか言いません。だから、日本人は言ってもいいのではないかと思います。Travisは…？…。

　笹野　ほか、膵臓とか消化管との比較等でどなたか何かございますか。どうぞ、先生お願いします。

　○○　すみません、素人なので。CEAが上がる症例があると検討していましたね。あれはmixedなのか、それともアデノ成分が、mixが関わっているということと、CEAが上がるものは何か治療法について考えなければいけないものはありますか。

　伊豫田　これは、実は浅村班のものはイシカワ先生が病理を診ていらっしゃるので、たぶん先生、あれはほとんどPureですよね。

　イシカワ　そうですね。普通のLCNECのところに、完全にCEAは染まりません。

　○○　治療は特にそれがあるからといって考える必要、変える必要はないということですか。

　伊豫田　やはりHigh-grade Neuroendocrine tumorとしてやるべきだと思います。

　○○　ありがとうございます。

　笹野　今の先生の話は、例えば胃にもLCNEC-likeが結構起きるのですが、そうすると、そうした場合も一応はHER2とかも検討しておく価値はありそうだというように一部ではなると思いますが、いかがでしょうか。例えば、肺の中で、もしかしてオシメルチニブに反応するようなものがあったとすると、同じようなことが言えるのではないかと思います。

　伊豫田　先ほどさらっと流してしまいましたが、うちのデータでも私が前にデータを出したものでも、頻度はそんなに多くありませんが、HER2の高発現に効く感じです。ですから、先生がおっしゃるように、調べられるのであれば調べておいたほうがいいと思います。

　笹野　あとはSSTRもびっくりして、オクトレオチドとかに反応するデータがありますが、むしろこれはPRRTとかそちらのほうに今後は広がっていくと考えてよろしいでしょうか、SSTR2の発現とかは。

　すなわち、先ほど先生が出したサンドスタチンのほうで結構効果があったというような。

　伊豫田　Filossoが書いていた。

　笹野　出ましたけれど、それはびっくりしたのですが、むしろSSTRの発現は今後PRRTとかそちらのほうに、つまりラジオアイソトープのほうの核医学的治療という方向になる可能性はありますでしょうか。

　伊豫田　どうでしょう。そこら辺は何とも。私はあまり専門家ではないので、分かりません。申し訳ありません。

　笹野　どうぞ、奥坂先生。

　奥坂　国立がんセンター肝胆膵内科の奥坂と申します。すごく面白かったです。ありがとうございます。きょうの主題と外れますが、カルチノイドにアジュバントは海外のガイドラインではプッシュされたという話があり、あれはTypicalのプラチナレジメンがプッシュされたという意味ですか。

　伊豫田　はい。2017年ではAtypicalだけでしたが、この間、今年のものも見たら、今年のものにもう入っていたようで、NCCNガイドラインではどうも推奨されたようです。

　奥坂　そのエビデンスがあるのかということと、日本で仮にガイドラインをつくるとすると、どうなるのか教えていただきたい。

　伊豫田　すみません。そのもととなったエビデンスも私はあまりよく知らないのですが、最近ESTSのグループが非常に多くのレジストリーをしていて、カルチノイドに関してたくさんのエビデンスを出しているので、もしかしたらそういうものがもとになったのかとは推測していますが、すみません、私は詳しくは。

　奥坂　仮に日本でつくるとすると、どうなるのでしょうか。

　伊豫田　日本でですね……、どうでしょう。それは肺癌学会のガイドラインのほうで検討していただくと思いますが、基本的にはnon Smallなので、やはりⅡ期、Ⅲ期は通常のnon Smallに準じてアジュバントになると思います。

　奥坂　プラチナレジメンですね。

　伊豫田　Ⅱ期、Ⅲ期はプラチナレジメンです。

　奥坂　ありがとうございます。

　笹野　そうすると、そこら辺がGEP-NETとかとは齟齬が出てくる可能性がありますね。G1でもシスプラチン系が、アジュバントがガイドラインでは勧められる可能性があるということですね。

　伊豫田　そうですね。通常の今の肺癌として準じてやると、そうなるかもしれません。

　笹野　ほか。どうぞ、先生。

　森本　理化学研究所の森本です。大変面白いお話をありがとうございました。途中で生物学的特性の話をされたときに、はじめにSmall cellとLarge cellで比較したときに、マイクロアレイだと差がないというか、分別できないという話で驚いたのですが、形態的に差はあるけれども遺伝子プロファイリングでは差が出ないのは、どのようにお考えでしょうか。

　伊豫田　恐らく、当時のプロファイリングでどのような遺伝子をセレクトしたか。これはイシカワ先生とかがん研の先生がよくご存じだと思います。ただ、behaviorがかなり近い場合には、私も昔、肺癌のプロファイリングをやりましたが、そこまで明確に分からないことは結構ありました。

　ですから、結構スタティスティシャンの先生とは相談をしてやりましたが、あれは明確に分かるには、かなりいろいろはっきりと分かるマーカーがたくさんないと難しいという話でしたので、かなり類似しているのだと私は単純に理解していました。

　森本　ある種、技術の発展によっては、これからそういったような分類は可能だということですか。

　伊豫田　十分あると思います。

　森本　ありがとうございました。

　笹野　あくまでも何年か前の時点でということでよろしいですか。

　伊豫田　あれは2004年の『Lancet』だった。

　笹野　イシカワ先生、いかがですか。

　イシカワ　特に追加はありません。

　笹野　ほか、ございますか。

　先生、それでは本日は非常に多岐にわたり非常に示唆に富むお話をいただき、本当にどうもありがとうございました。それでは、これでランチョンセミナーを終わりたいと思います。（拍手）

　MC　座長の笹野先生、ご講演いただきました伊豫田先生、ありがとうございました。これをもちましてランチョンセミナーを終了いたします。