

症例報告

Bevacizumab併用mFOLFOX6療法が奏効した 上行結腸内分泌細胞癌の1例

釘宮成二^{1, 2)}, 小林成紀¹⁾, 重田匡利¹⁾, 植木幸一¹⁾, 榎 忠彦²⁾, 濱野公一²⁾

山口県済生会下関総合病院外科¹⁾ 下関市安岡町8丁目5番1号 (〒759-6603)
山口大学大学院医学系研究科器官病態外科学(外科学第一)²⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 大腸内分泌細胞癌, 化学療法, Bevacizumab

和文抄録

症例は70歳代, 男性. 腹痛, 腹部膨満を主訴に精査が行われた. 大腸内視鏡検査で上行結腸に腫瘍を認め, 生検で混合型小細胞癌が疑われた. 遠隔転移を認めたが, 腸閉塞の発症が危惧されたため, 右半結腸切除術を施行した. 摘出標本の病理組織診断でChromograninA, Synaptophysinに陽性を示し, 上行結腸原発の内分泌細胞癌と診断された. 最終病期診断はStageIV (SiN3M1)であった. 術後1ヵ月のCTで多発リンパ節転移, 肝転移, 腰椎転移を認め, Bevacizumab併用mFOLFOX6療法を開始した. 4クール施行後のCTで転移巣の著明な縮小を認め, 以後も化学療法を継続し, 無増悪で生存中である. 大腸内分泌細胞癌は稀であり, 有効な化学療法が確立されておらず, 分子標的薬を用いた化学療法の報告も少ない. 大腸内分泌細胞癌と化学療法について, 文献的考察を加えて報告する.

はじめに

大腸原発の内分泌細胞癌は稀で, 悪性度も高く, 手術単独での根治は困難で, 集学的治療による予後の改善が試みられている. しかし, 有効な化学療法は確立されていないのが現状である.

今回我々は, Bevacizumab併用mFOLFOX6療法

が奏効した上行結腸原発の内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する.

症 例

患 者 : 70歳代, 男性.

主 訴 : 腹痛, 腹部膨満.

既往歴 : 脂質異常症.

現病歴 : 約2ヵ月前からの腹部膨満感, 腹痛を主訴に, 精査が行われ, 上行結腸癌と診断され, 当科紹介となった.

入院時現症 : 右下腹部に弾性硬な成人手拳大の腫瘍を触知した.

血液生化学検査所見 : Hb : 10.1g/dlと軽度の貧血を認めた. 腫瘍マーカーはCEA : 16.3ng/ml (正常値5ng/ml以下), CA19-9 : 57.2U/ml (正常値37U/ml以下), NSE : 24ng/ml (正常値10ng/ml以下)といずれも高値であった.

大腸内視鏡検査 : 上行結腸に全周性の2型腫瘍を認めた (図1a). 同部位より行った生検では, 小型の異型細胞が細い血管結合織網を間質として増生するほか, 一部にやや大型で胞体内空胞を有する異型細胞巣も伴っており, 混合型小細胞癌が疑われた (図1b).

胸腹部および骨盤CT : 上行結腸に壁肥厚があり, 周囲リンパ節および傍大動脈, 上腸間膜静脈, 左腸骨動脈周囲のリンパ節に腫大を認めた. 肝, 肺などの他臓器への転移はなかった (図2).

以上より遠隔リンパ節への転移を伴った上行結腸癌と診断した。腸閉塞の発症が危惧され、手術を施行した。

手術所見：少量の腹水を認めましたが細胞診はclass Iで、腹膜播種は認められなかった。上行結腸に約7cm大の腫瘍があり、横行結腸に直接浸潤し、リンパ節は上腸間膜周囲（No.214）まで硬く腫大していた。右半結腸切除術を行った。

摘出標本肉眼的所見：中心に潰瘍を伴い、61×68mm大、環周率100%の2型腫瘍で、横行結腸に直接浸潤していた（図3a）。

病理組織学的検査所見：類円形の核をもった細胞が充実性シート状や胞巣状、索状に増殖し、血管周囲や胞巣辺縁での柵状配列、ロゼット様構造がみられた。ChromograninA, Synaptophysinに陽性を示し（図3b, c, d）、Ki-67陽性率は80%以上であった。ソマトスタチン受容体はSSTR2aが陰性であった。結腸傍リンパ節、上腸間膜リンパ節（No.214）に転移を認めた。以上より最終診断はA, type2, 61×68mm, SI（横行結腸）, int, INFb, ly2, v1, N3, M1（No.216）, StageIVであった。

術後経過：術後経過は良好で術後21病日に軽快退院となった。術後1ヵ月目のCTでは、頸部、傍大動脈、左腸骨リンパ節、腰椎、肝外側区域と後区域に転移を認めた（図4a, b）。Bevacizumab併用mFOLFOX6療法を開始した。腫瘍マーカーは化学療法前にはCEA：41.7ng/ml, CA19-9：264U/mlであったが、4クール終了時にはCEA：6.4ng/ml, CA19-9：38.8U/mlと著明に減少した。4クール施行後のCTでは全ての標的病変に対して腫瘍縮小効果が得られた。肝転移巣は32%（25mm→17mm）,

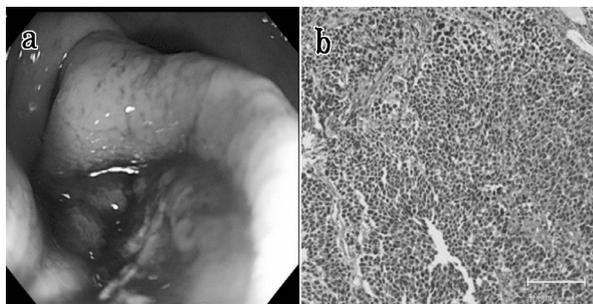


図1

Colonoscopic examination reveal an ulcerating tumor in the ascending colon (a). Microscopic tumor findings of biopsy show round tumor cells proliferated (b).

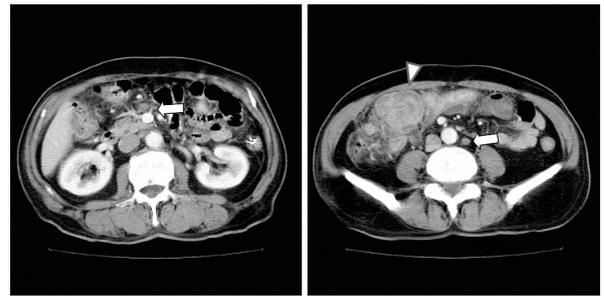


図2

Abdominal enhanced computed tomography scan reveal ascending colon wall thickness (arrow head) and the swelling lymph nodes around superior mesenteric vein and paraaortic portion (arrow).

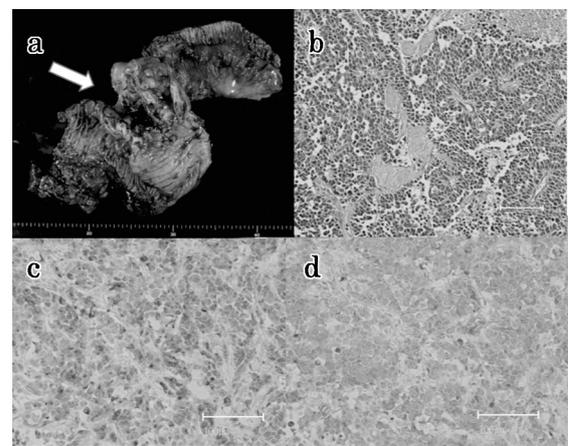


図3

Macroscopic findings of the resected specimen show a type 2 tumor (white arrow), 61×68mm in a diameter (a). Microscopic tumor findings show proliferation of carcinoma cells and formed rosette pattern (b: H. E. × 50). Immunohistochemical findings demonstrate tumor cells are positive for chromograninA (c×100) and synaptophysin (d×100).

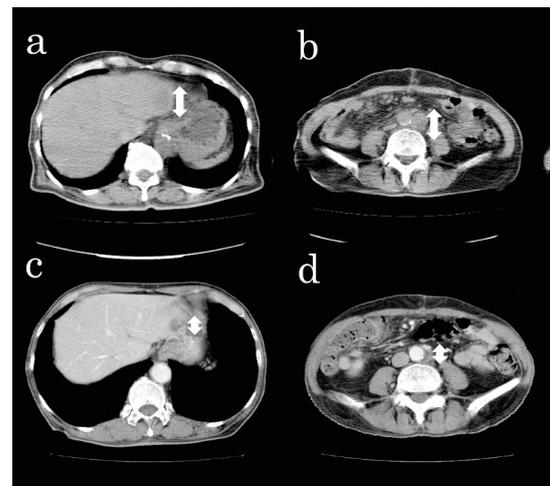


図4

CT show the metastases of liver (a) and paraaortic lymph node (b). The liver (c) and lymph node (d) metastasis have reduced after the chemotherapy.

傍大動脈リンパ節は35% (21mm→13mm) の縮小であり (図4c, d), 部分奏効 (Partial Response, 以下PR) と判定した. Bevacizumab併用mFOLFOX6療法を継続しており, 術後6カ月の現在も, 無増悪で経過している.

考 察

大腸原発の内分泌細胞癌は稀な大腸悪性上皮性腫瘍であり, 全大腸癌の0.03%と報告されており¹⁾, 進行癌が多く, 予後は不良である.

治療としては, 手術による切除が行われてきたが, 遠隔転移を有することが多く, 肝動注療法, 放射線療法を組み合わせた集学的治療が試みられてきた²⁻³⁾. 有効性が確立された化学療法のレジメンはなく, 肺小細胞癌に準じて, EP療法 (Etoposide + CDDP), IP療法 (CPT-11 + CDDP) が多く行われてきた²⁻⁵⁾. 大腸内分泌細胞癌に対してFOLFOX療法を施行した報告例は10例であった³⁻¹²⁾ (医学中央雑誌 (1990~2012年, キーワード「大腸癌」, 「内分泌細胞癌」「FOLFOX」) で検索を行った). 2例^{6, 7)} は根治術後の補助療法のため効果判定は不可能だが, その他の8例中1例⁸⁾ がPR, 1例³⁾ が安定 (Stable Disease: 以下SD) で, 6例は進行 (Progression Disease: 以下PD) であった.

大腸原発の内分泌細胞癌において, 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) が通常の大腸癌に比して高発現であることが報告されており¹³⁾, 類縁疾患であるカルチノイド腫瘍においてもVEGFに対するモノクローナル抗体であるBevacizumabが臨床的に有効性であることが報告されている¹⁴⁾. このことから, 内分泌細胞癌に対しても, Bevacizumabの上乗せ効果が期待される. 検索した前述の10例の報告では, Bevacizumabの使用は4例^{4, 5, 10, 11)} であった. 1例⁵⁾ はEP療法との併用でPRが得られていたが, その他の3例はmFOLFOX6との併用でPDであった.

今回我々は, 化学療法のレジメン選択に際して, 大腸原発であるということを考慮してFOLFOX療法を選択し, Bevacizumabの上乗せ効果を期待して, 併用することとした. 化学療法の開始後より腫瘍マーカーは減少し, 4クール終了後のCTではPRが得られた. 本邦で大腸原発内分泌細胞癌に対して, Bevacizumab併用mFOLFOX6療法によりPRが得

られた報告例はなく, 本症例が初となる.

WHO分類では神経内分泌腫瘍を生物学的悪性度という観点より, ①神経内分泌腫瘍NET G1②神経内分泌腫瘍NET G2③神経内分泌癌NECに分類している¹⁵⁾. 細胞増殖の程度, 組織学的分化度, 腫瘍径, 浸潤・転移の有無によって分類され, なかでもKi-67を重視し, Ki-67が20%以上で神経内分泌細胞癌に分類されている. 化学療法としてはEP療法の有効性が報告されている¹⁶⁾. 本症例はKi-67が80%以上の増殖が速い高悪性度の腫瘍であるが, mFOLFOX6療法が奏効しており, 大腸原発の内分泌細胞癌に対してFOLFOX療法が選択肢と成り得る可能性を示唆する症例といえる. また, 神経内分泌腫瘍に対してはソマトスタチンアナログであるオクトレオチドの抗腫瘍効果も報告されている¹⁷⁾ が, 本症例ではソマトスタチンレセプターが陰性であり, 効果は期待できないと思われる. 大腸内分泌細胞癌に対して, 抗癌剤治療にBevacizumabを併用することに対する異論はないと思われる. しかし, 抗癌剤のレジメン選択に際しての指標として何が有効であるかは不明であるといわざるを得ない. 効果判定を短期間で行い, 効果的なレジメンへ変更していく必要があると考える.

結 語

上行結腸原発の内分泌細胞癌に対してBevacizumab併用mFOLFOX6療法が奏効した症例を経験した.

謝 辞

本症例の病理組織学的診断について御高診をいただいた山口県済生会下関総合病院病理部の奥田信一郎先生に深謝致します.

文 献

- 1) 西村洋治, 関根 毅, 小林照忠他. 稀な大腸悪性腫瘍の臨床病理学的検討第54回大腸癌研究会アンケート調査報告. 日本大腸肛門病会誌 2004; 57: 132-140.
- 2) 竹島 薫, 山藤和夫, 朝見淳規他. 集学的治療

- が奏効し長期生存がえられた盲腸内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 2007 ; 40 : 757-763.
- 3) 須納瀬豊, 竹吉 泉, 小川哲史他. 集学的治療により再発後20カ月無増悪の直腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 2006 ; 67 : 1848-1852.
- 4) 田中友隆, 久賀祥男, 岡信秀治他. 消化管ポリポーシスを合併した若年発症直腸神経内分泌細胞癌の一例. 広島医学 2010 ; 63 : 175-180.
- 5) 黒田裕行, 石田七瀬, 酒井俊郎他. Bevacizumab併用etoposide/cisplatin療法が奏功した直腸原発神経内分泌細胞癌肝転移の一例. 旭川赤十字病院医学雑誌 2010 ; 22 : 75-80.
- 6) 指山浩志, 浜畑幸弘, 堤 修他. 肛門管内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 2010 ; 10 : 2682-2686.
- 7) 長谷川毅, 妙中直之, 日月垂希子他. 潰瘍性大腸炎術後残存直腸に発生した直腸内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 2010 ; 71 : 1247-1251.
- 8) 大島祐二, 井坂直秀, 武内俊章他. 術後化学療法が奏効した大腸腺内分泌細胞癌肝転移の一例. 日臨外会誌 2008 ; 69 : 2331-2336.
- 9) 植田 守, 浅沼晃三, 田川公平他. 内分泌細胞癌へ分化したIp型直腸S状部類基底細胞癌の一例. 埼玉県医学会雑誌 2009 ; 44 : 444-481.
- 10) Kuratate Shinji, Inoue Seiya, Chikakiyo Motoya et al. Coexistent poorly-differentiated neuroendocrine cell carcinoma and non-invasive well-differentiated adenocarcinoma in tubulovillous adenoma of the rectum. *J M Investigation* 2010 ; 57 : 338-344.
- 11) Tomoharu Shimizu, Takeshi Tatsuta, Eiji Meketa et al. A clinical potential of the anti-cancer drug sensitivity test for patients with endocrine cell carcinoma of the rectum. 日外会誌 2010 ; 35 : 804-809.
- 12) 川上浩司, 金城達也, 砂川宏樹他. 上行結腸内分泌細胞癌の1例. 手術 2010 ; 64 : 1735-1739.
- 13) 石塚直樹, 石橋敬一郎, 大澤智徳他. VEGFおよびVEGF-C 高発現を呈し, 急速な転帰をとった結腸内分泌細胞癌の1例. 日本大腸肛門病会誌 2007 ; 60 : 269-275.
- 14) Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX et al.

Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor. *J clin oncol* 2008 ; 26 : 1316-1323.

- 15) Kloppel G. Tumor biology and histopathology of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 21 : 15-33.
- 16) Moertel CG, Kvois LK, O'Connel MJ et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991 ; 68 : 227-233.
- 17) 笹野公伸. 膵内分泌腫瘍を含むNET (neuroendocrine tumor) のソマトスタチン受容体サブタイプとソマトスタチン製剤. 内分泌内科 2007 ; 24 : 56-65.

A Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Ascending Colon Successfully Treated with mFOLFOX6 Plus Bevacizumab.

Naruji KUGIMIYA^{1, 2)}, Seiki KOBAYASHI¹⁾, Masatoshi SHIGETA¹⁾, Kouichi UEKI¹⁾, Tadahiko ENOKI²⁾ and Kimikazu HAMANO²⁾

1) Department of Surgery, Yamaguchi Saiseikai Shimonoseki General Hospital, 8-5-1, Yasuoka, Shimonoseki, Yamaguchi, 759-6603, Japan 2) Department of Surgery And Clinical Science (Surgery I), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi, 755-8505, Japan

SUMMARY

We report a case of effective treatment of mFOLFOX6 plus bevacizumab for endocrine cell carcinoma of ascending colon. A 79-year-old man was admitted for abdominal pain and fullness. Colonoscopy showed a tumor with ulceration in the ascending colon and the tumor was diagnosed by the biopsy as carcinoma combined with small cell carcinoma. Right hemicolectomy was done (stage IV, SiN3M1) and endocrine cell carcinoma was diagnosed finally by histological examination

because of positive immunohistochemical staining with chromograninA and synaptophysin. One month after the surgery, multiple lymph nodes, liver and lumbar spine metastasis were found in CT. mFOLOFOX6 plus bevacizumab chemotherapy was started. After 4 cycles of the

therapy, the tumor diminished and the patient has remained progression free.

Endocrine cell carcinoma of the colon is rare and an effective chemotherapy has not been established. We report this case with a review of the literature.