

神経内分泌腫瘍の最近の話題

京都大学 NETユニット
肝胆膵・移植外科
増井 俊彦

神経内分泌腫瘍（NET）の特徴とは？

✓比較的ゆっくり進行

- 2003年膵臓にNETを発見
- 2011年10月5日、永眠

✓悪性腫瘍

- 2009年肝臓への転移
- 2009年肝移植手術



神経内分泌腫瘍（NET）の歴史

- ✓2000年 WHOにより病理組織的分類による用語の統一
- ✓2003年 ENETS(ヨーロッパ内分泌腫瘍研究会) 設立
- ✓2010年 WHOにより腫瘍の増殖率による分類を規定
- ✓2012年 今村らが中心となりJNETS（日本神経内分泌腫瘍研究会）設立

日本神経内分泌腫瘍研究会
Japan NeuroEndocrine Tumor Society (JNETS)

[HOME](#)

[理事長挨拶](#)

[理事会](#)

日本神経内分泌腫瘍研究会とは

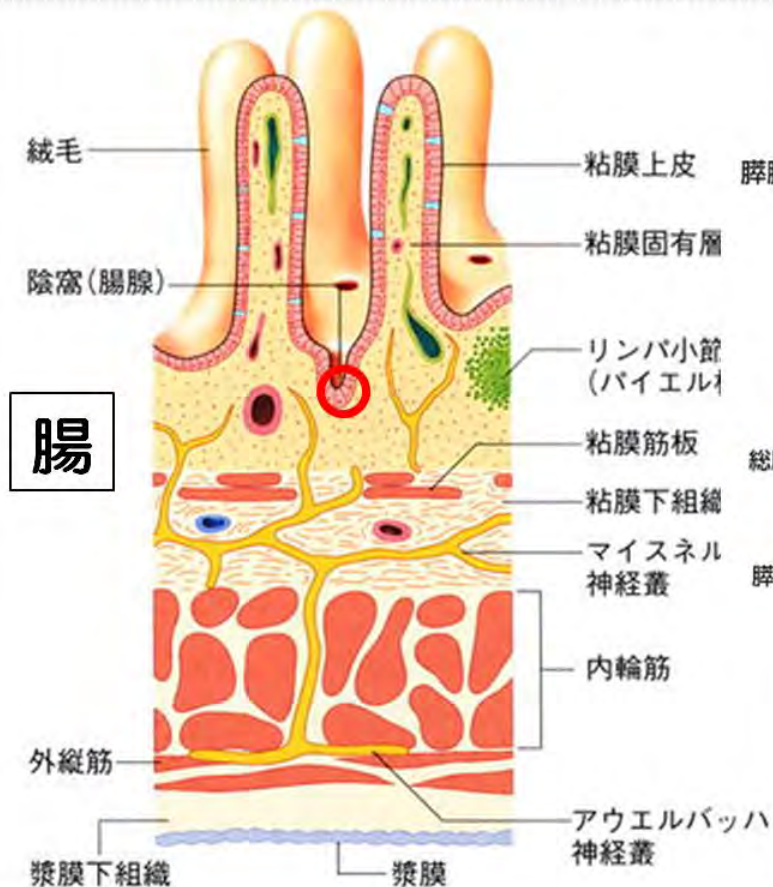
本会は、本邦における神経内分泌腫瘍の調査とともにその成果を広く国内外に向かって情報神経内分泌腫瘍の診療の質の向上に益すること設立されました。

主たる事業として 神経内分泌腫瘍患者登録

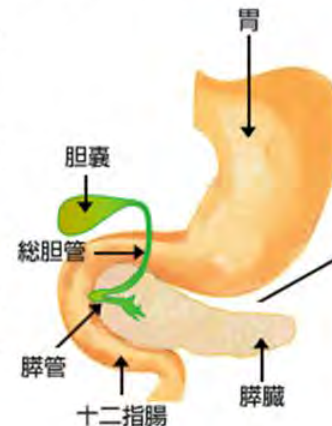
神経内分泌腫瘍（NET）発生細胞

全身に分布する神経内分泌細胞に由来する腫瘍

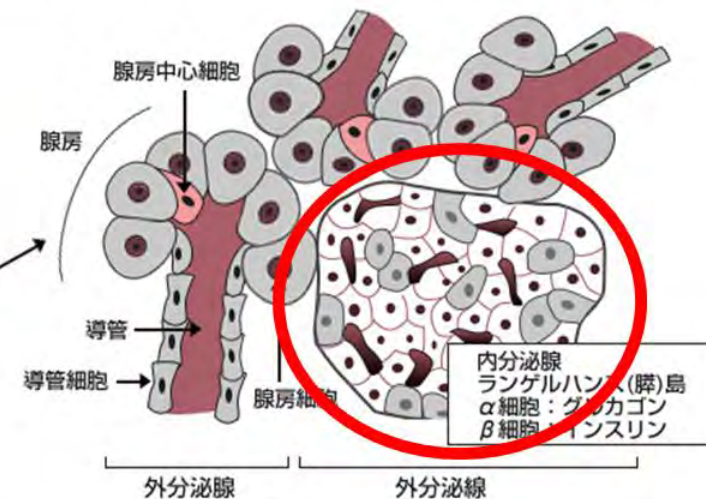
- ✓ 神経内分泌マーカー（クロモグラニンA・シナプトフィジン）を発現
- ✓ いわゆる“癌”とは発生細胞が異なる



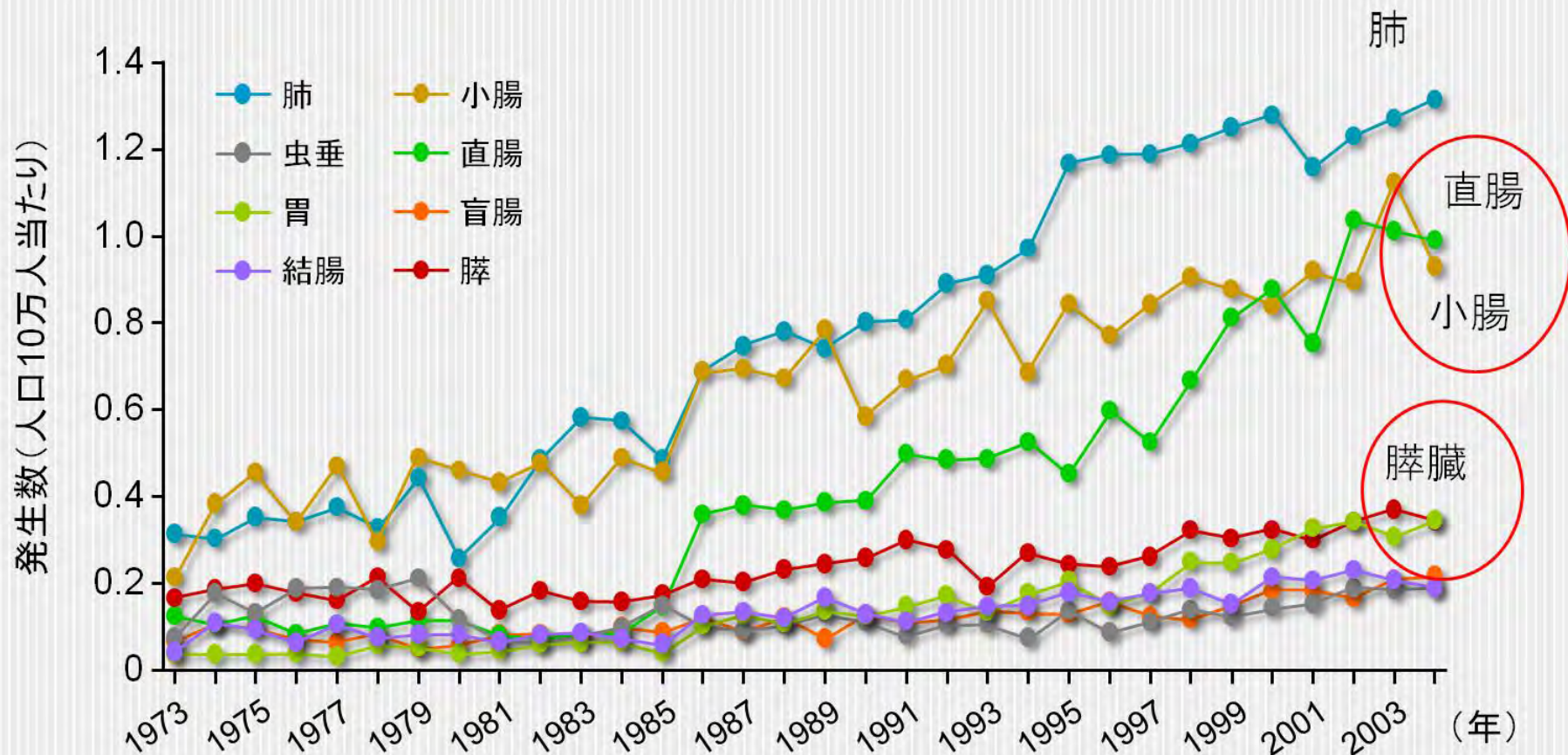
膵臓とランゲルハンス島



膵臓



NET発生率の年次別推移



SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results

SEER 9(1973-1991)/13(1992-1999)/17(2000-2004)に登録されたNET35,825例のデータ

本邦での膵・消化管NET発生率

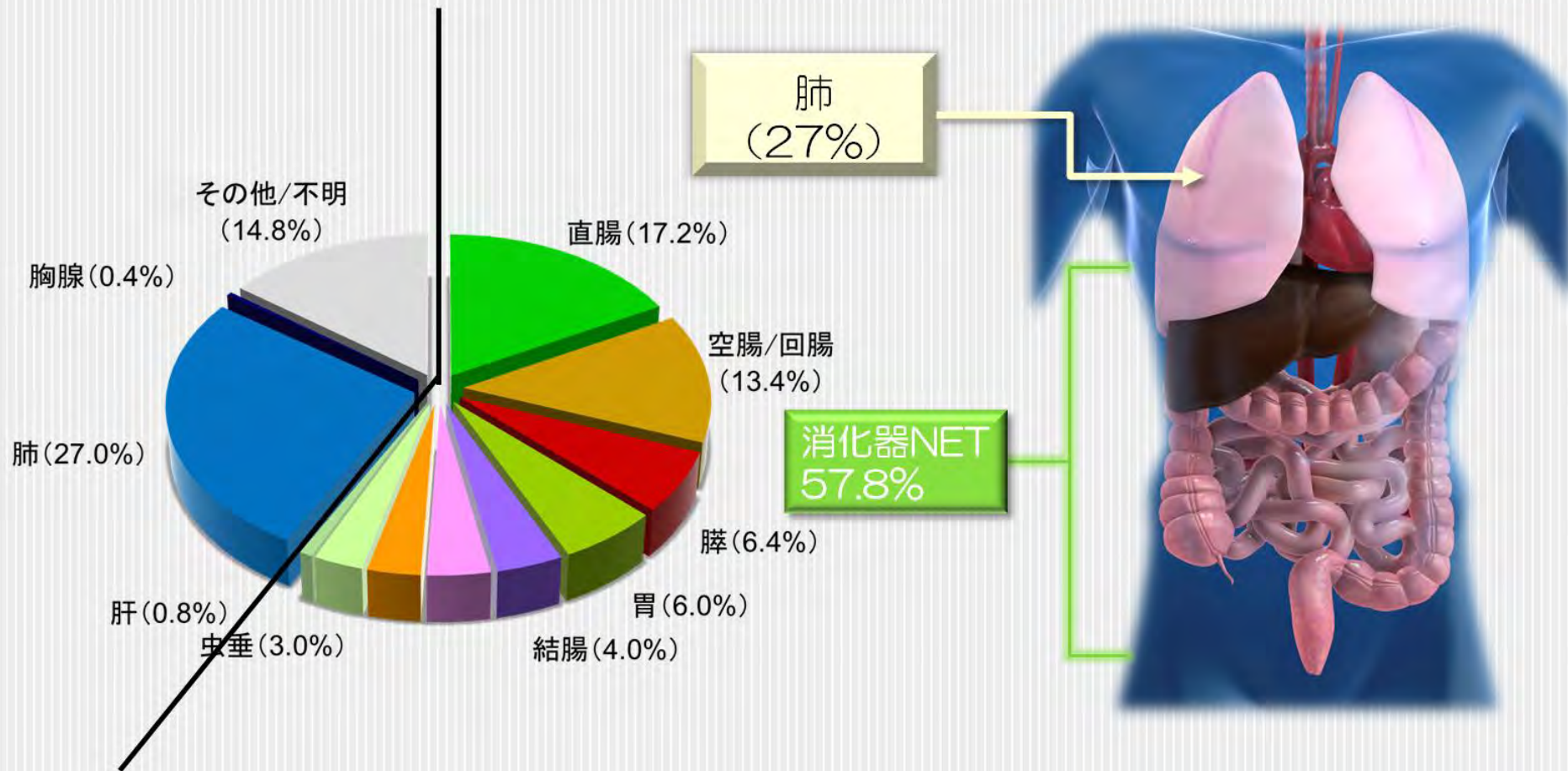
- 疫学：新規発症者数 膵臓1.27人/10万人/年
消化管3.51人/10万人/年

Ito T et al. J Gastroenterol. 2014 Feb 6.

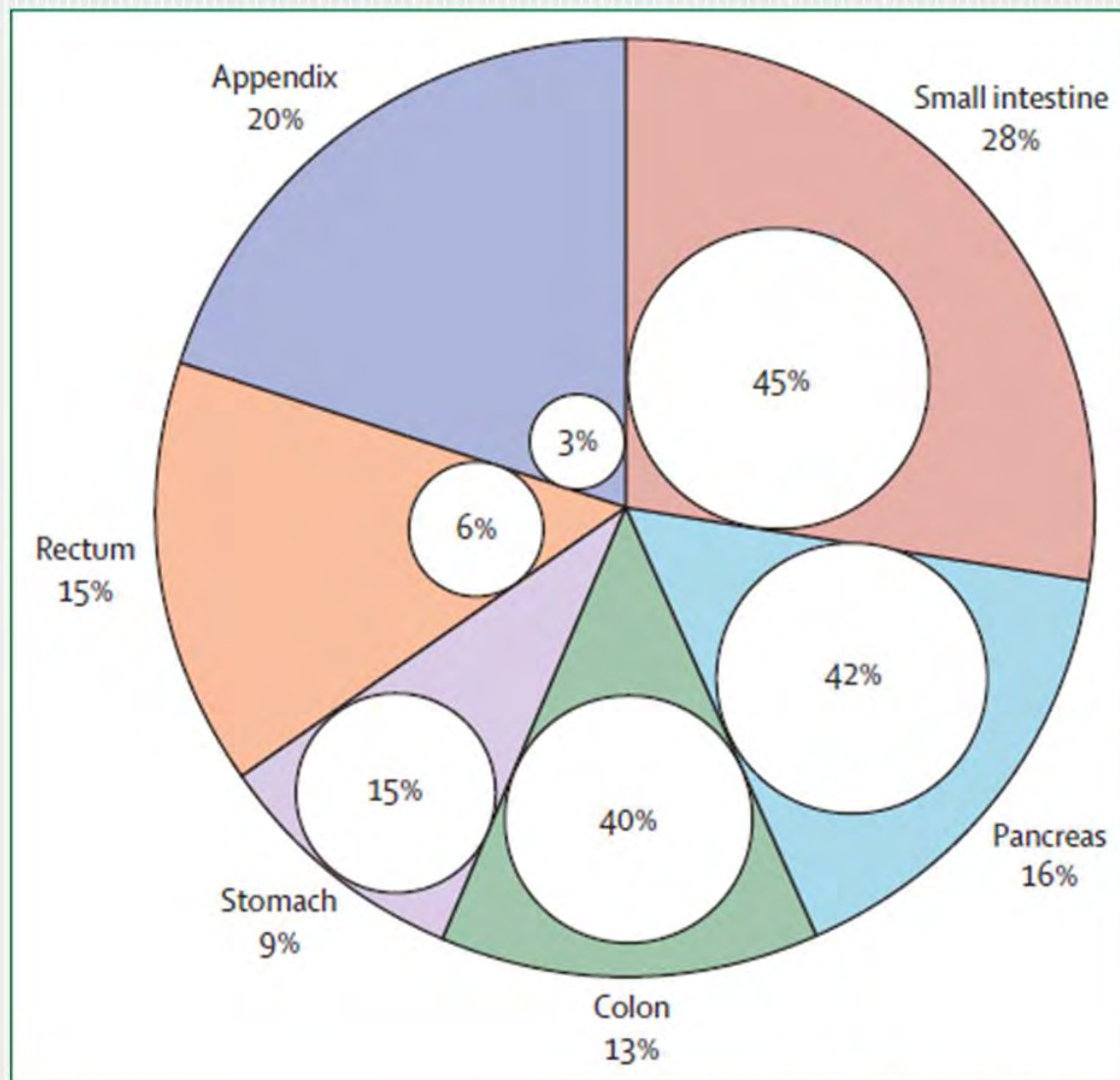
ちなみに 膵癌:25.2人/10万人/年
胃癌:61.6人/10万人/年
大腸癌:98.2人/10万人/年 2010年本邦

新規発生数は消化器癌の2～5%

NET発生部位別割合

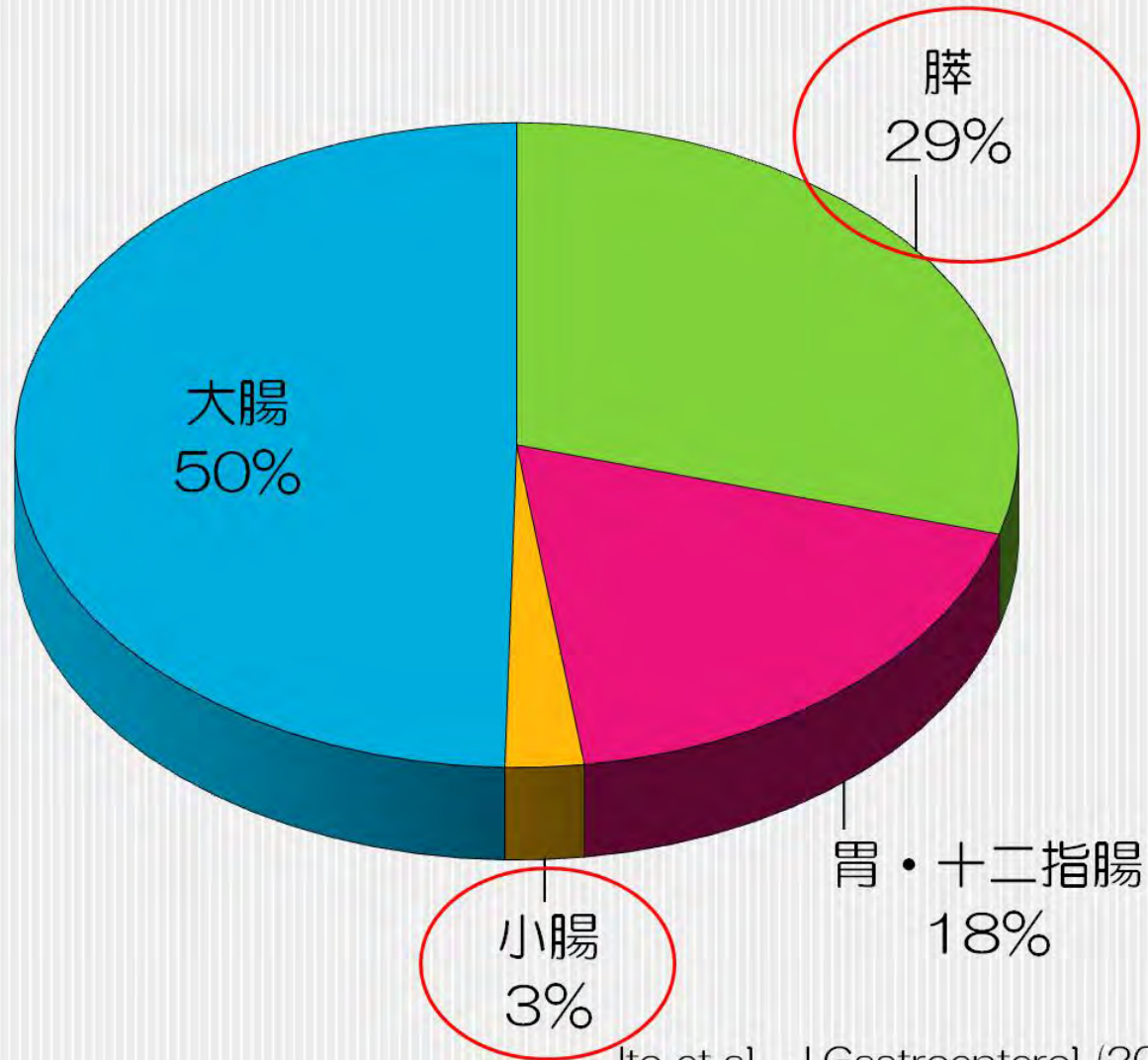


膵・消化管NET割合



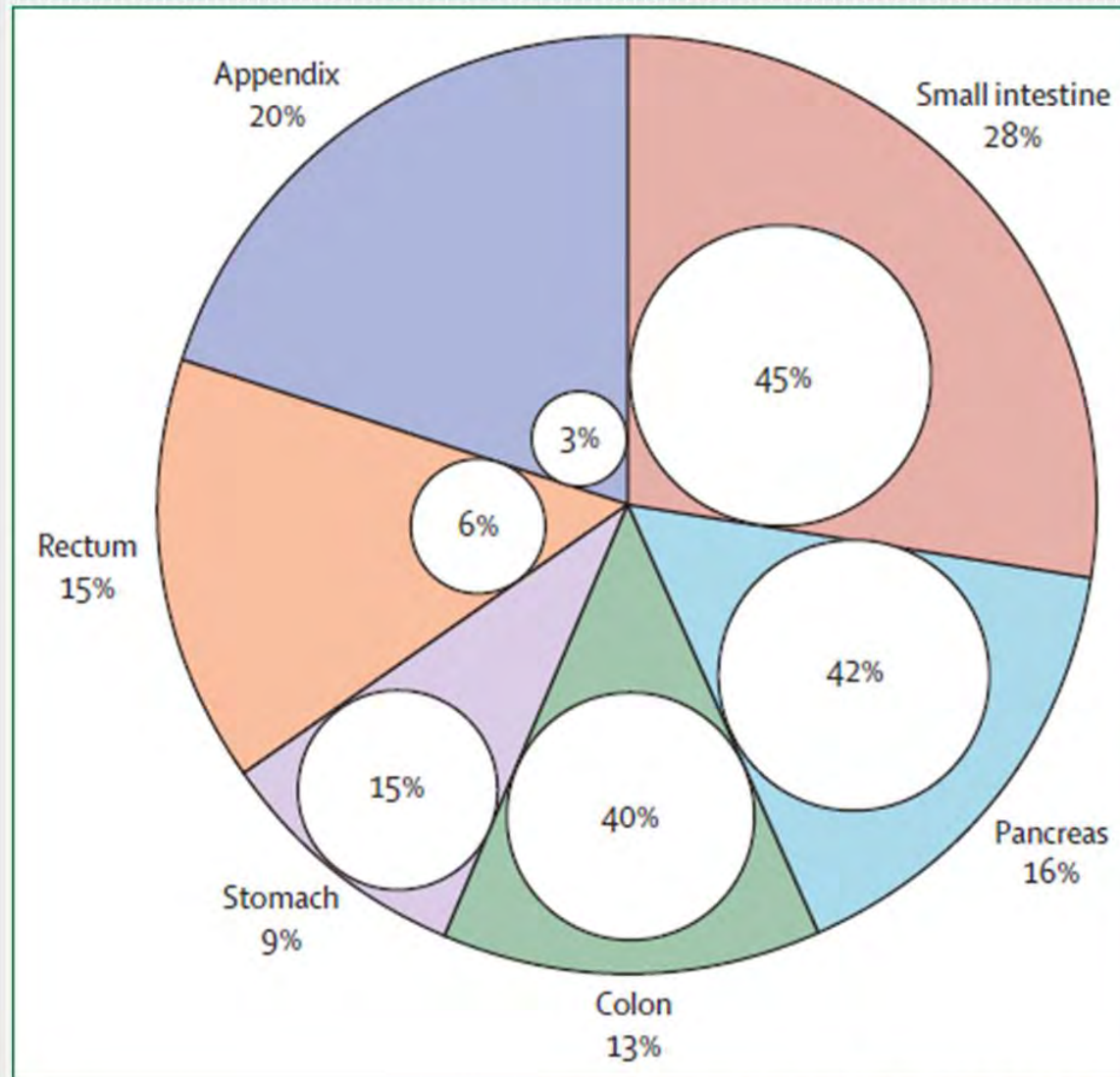
Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1–18.

本邦での痔・消化管NET割合



Ito et al. J Gastroenterol (2015) 50:58-64

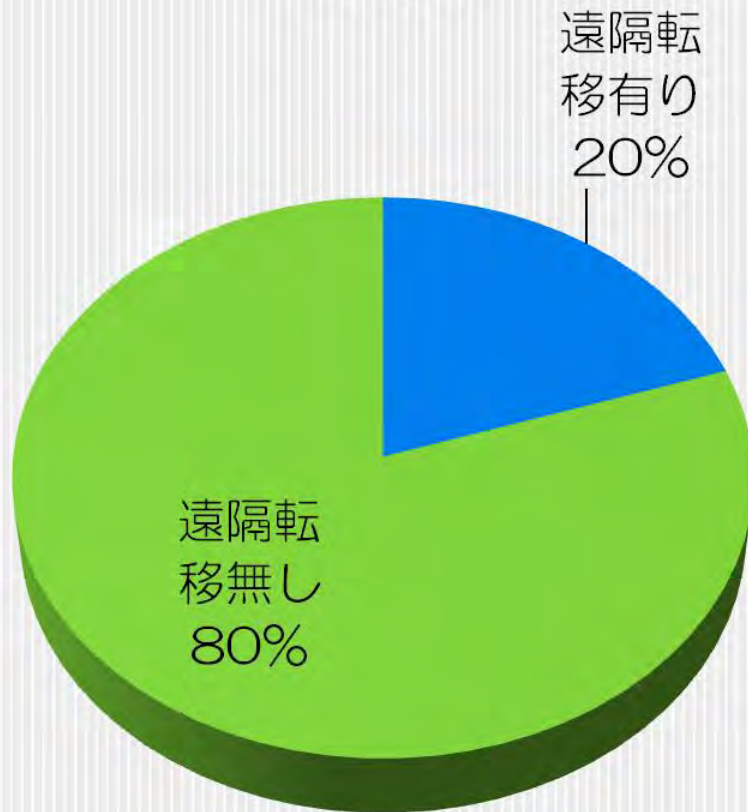
原発部位別に見た診断時の遠隔転移率



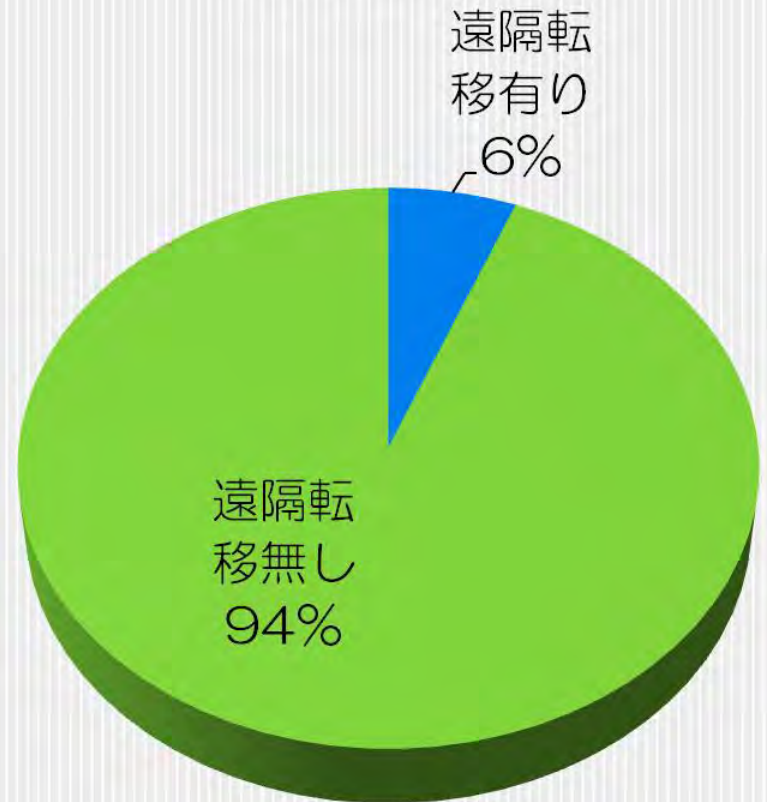
Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1–18.

本邦での初診時遠隔転移率

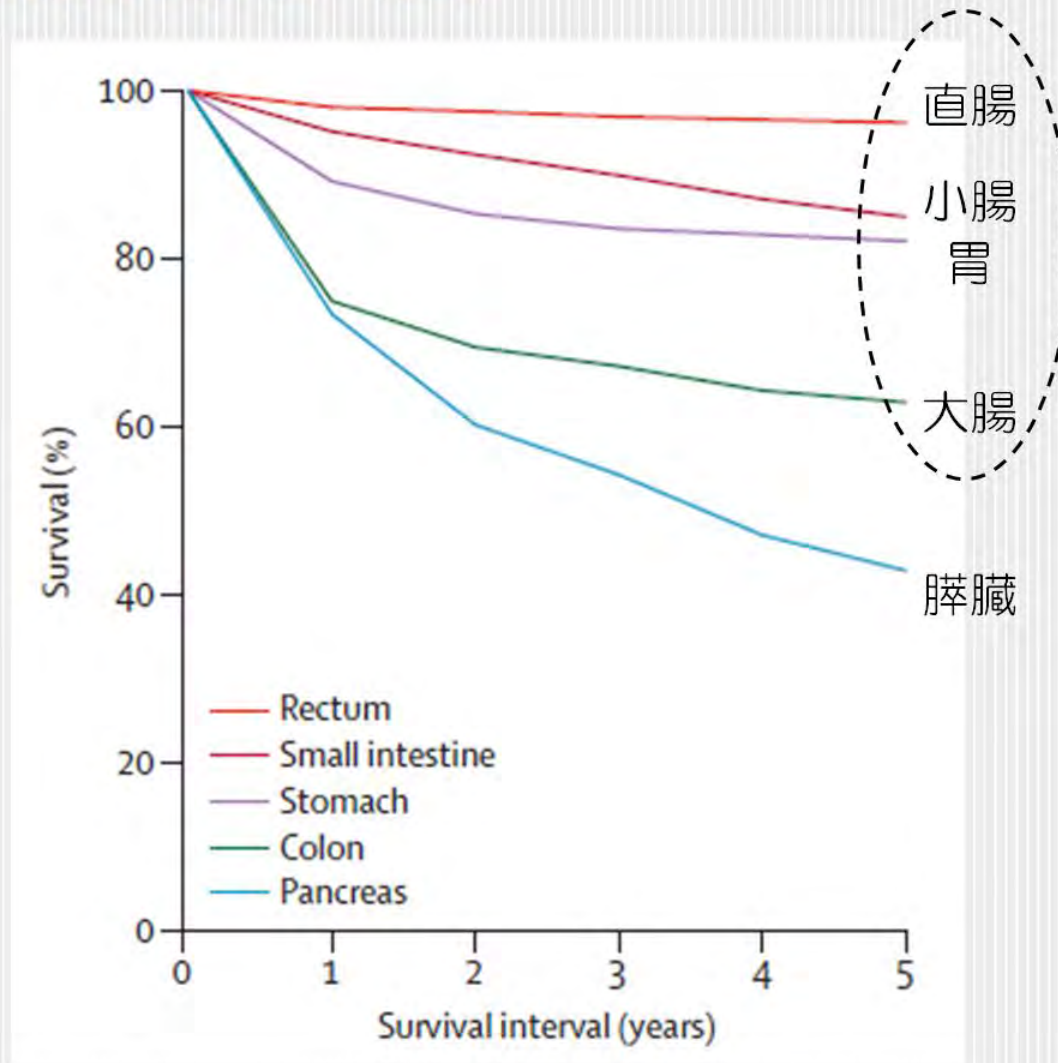
膵NET



消化管NET



部位別の予後

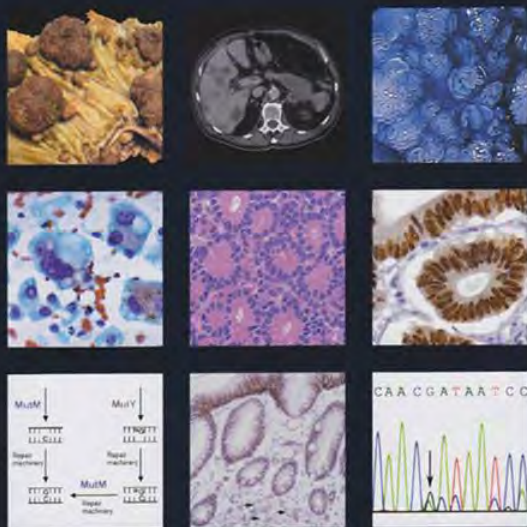


➤ 消化管NETのほうが良好な予後。

膵・消化管NET分類 (WHO2010)

WHO Classification of Tumours of the Digestive System

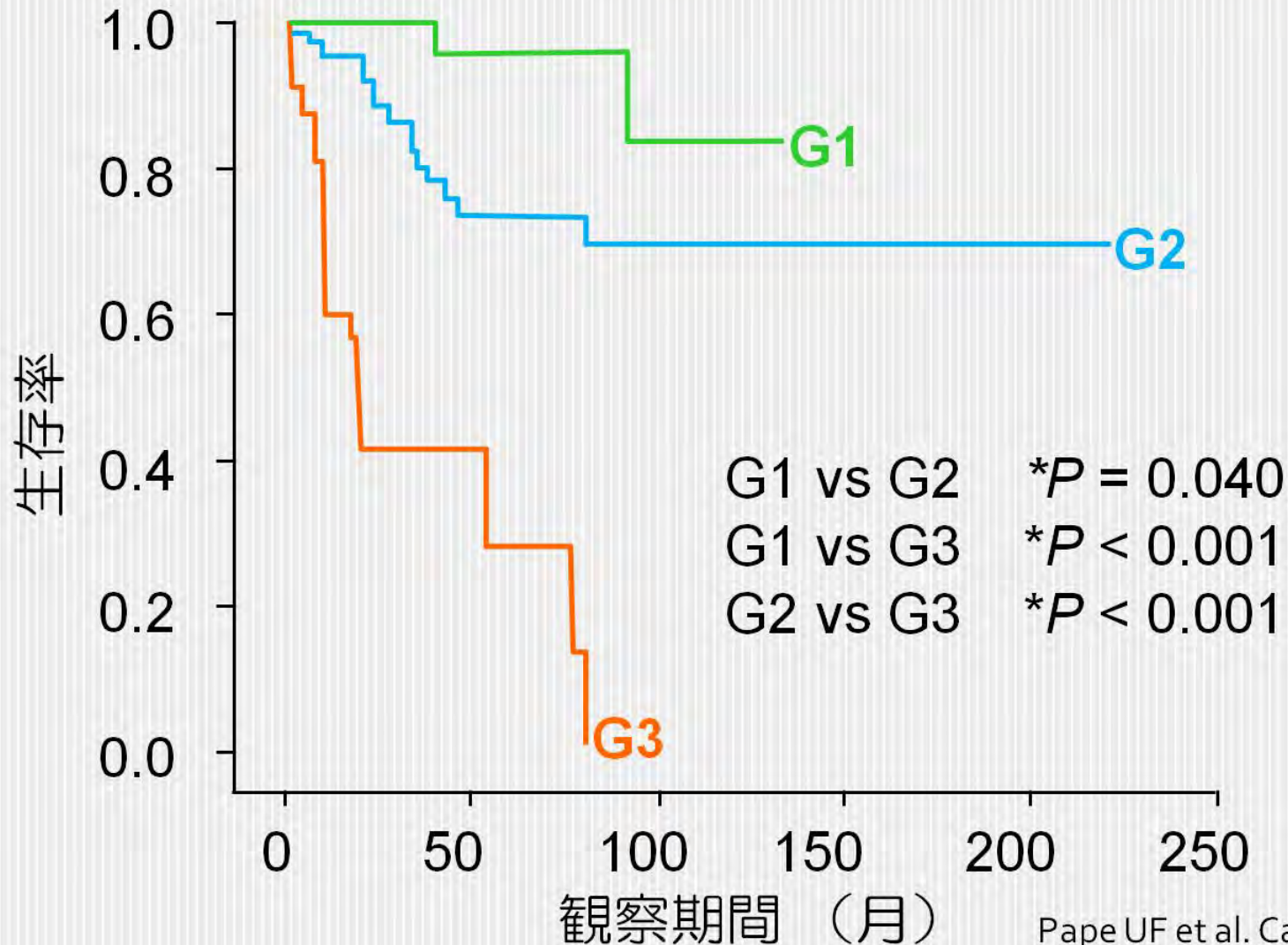
Edited by Fred T. Bosman, Fátima Carneiro, Ralph H. Hruban, Neil D. Theise



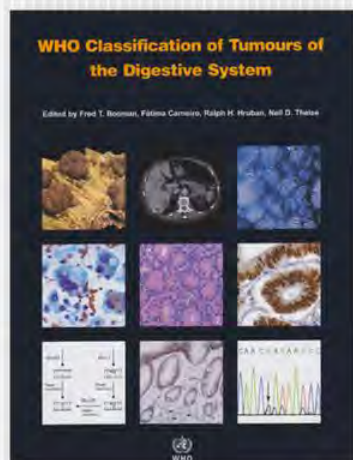
WHO

分類	核分裂数 (10HPF)		Ki-67 (%)
NETG1	<2	and /or	≤ 2
NETG2	2-20	and /or	3-20
NEC	> 20	and	> 20

膵・消化管NET分類の根拠



膵・消化管NET分類の今後



分類	核分裂数 (10HPF)		Ki-67 (%)
NETG1	<2	and /or	≤ 2
NETG2	2-20	and /or	3-20
NEC	> 20	and	> 20

NETG3
NECG3 に分かれる可能性が高い

➤ 治療法が変わってくる。

→NETG3では分子標的薬（膵NETではエベロリムス、スーテント、消化管NETではサンドスタチン）の効果

→NECG3では抗がん剤（シスプラチン、エトポシド）の効果

日本神経内分泌腫瘍研究会

日本神経内分泌腫瘍研究会

Japan NeuroEndocrine Tumor Society (JNETS)

HOME

理事長挨拶

理事会

日本神経内分泌腫瘍研究会とは

本会は、本邦における神経内分泌腫瘍の調査とともにその成果を広く国内外に向かって情報神経内分泌腫瘍の診療の質の向上に益すること設立されました。

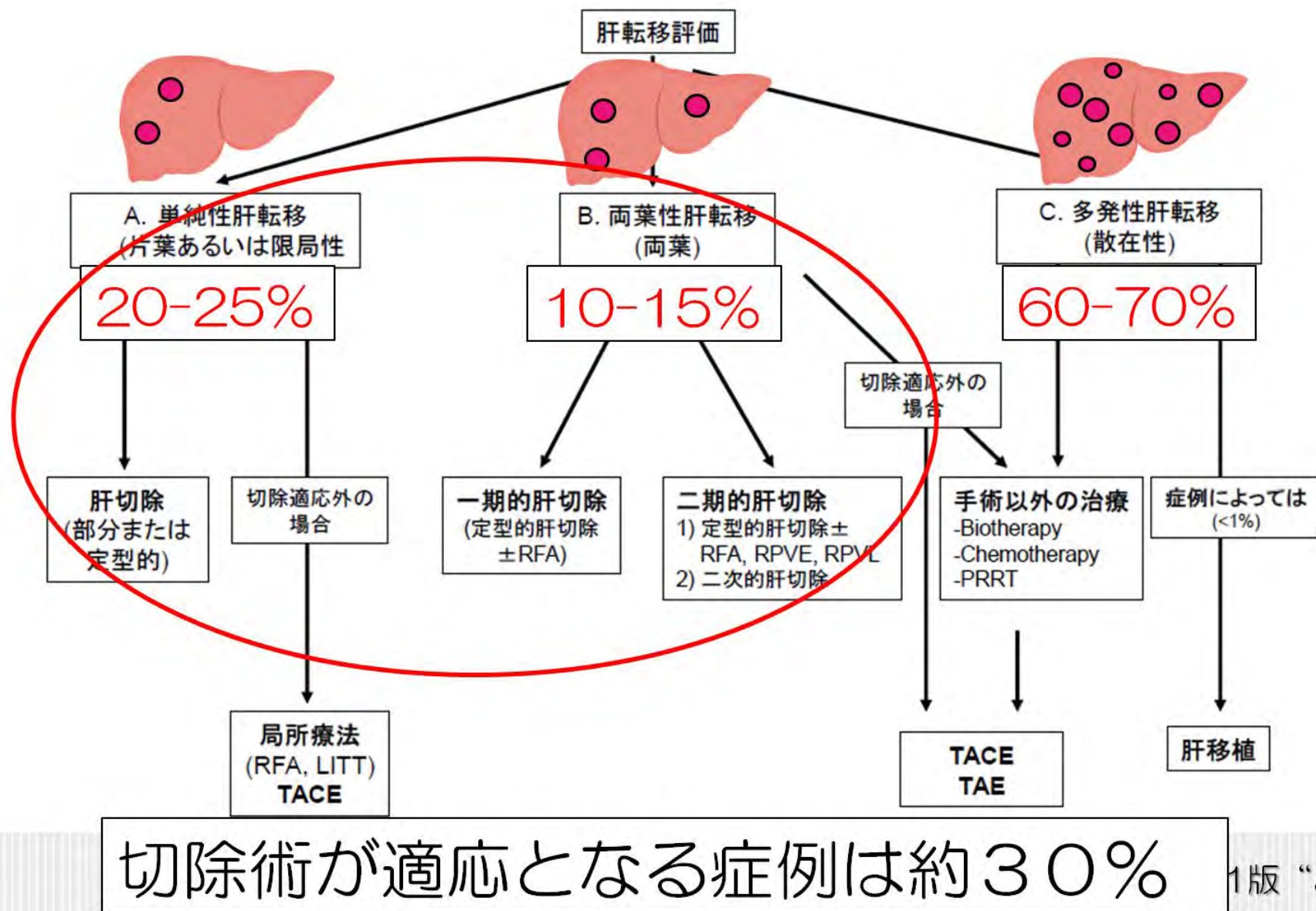
主たる事業として 神経内分泌腫瘍患者登録

- 2012年設立、企業のバックアップのない公的団体
- 主な事業
 - 学術集会による啓蒙
 - ガイドラインの改訂
 - 登録事業による本邦におけるエビデンスの創出
- 理事長：今村正之京都大学名誉教授
- 事務局：京都大学医学部付属病院 肝胆膵・移植外科

膵・消化管内分泌腫瘍肝転移に対する治療

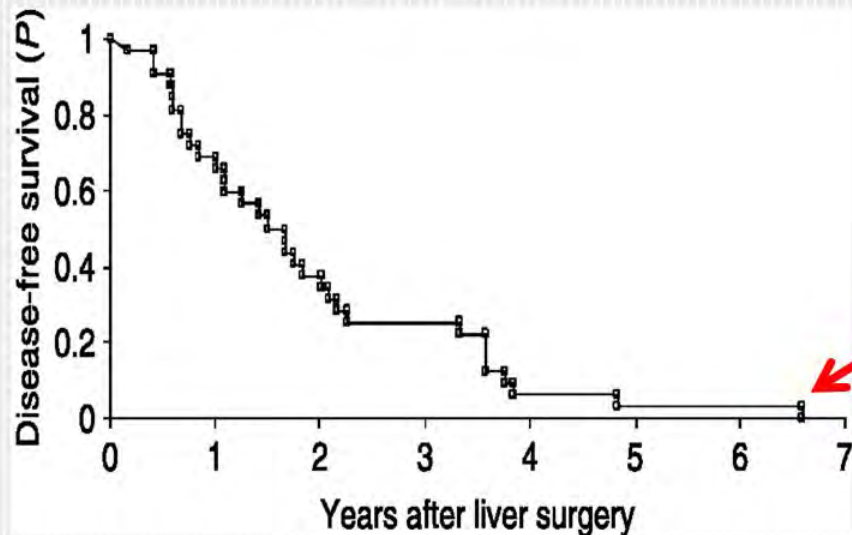
- 外科的切除
 - 血管内治療（TACE/TAI）
 - 薬物治療（アフィニトール、スーテント、サンドスタチン、ストレプトゾシン）
- } 局所治療

肝転移に対する治療ガイドライン



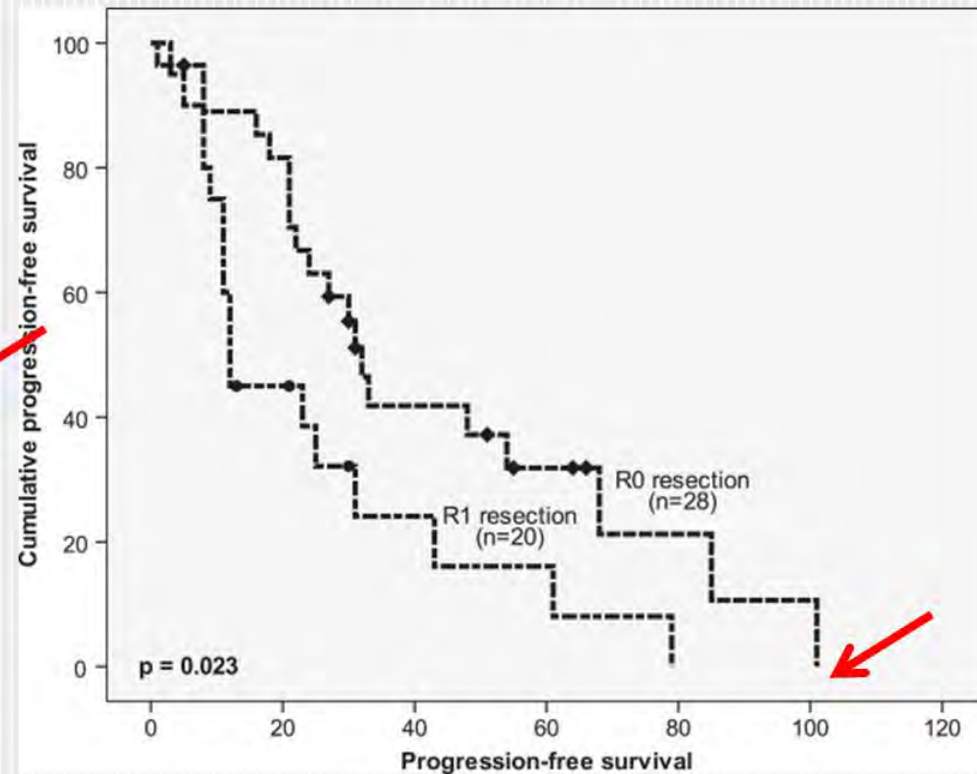
肝転移切除後の無再発生存

無再発生存期間



Scigliano A et al. Endocr Relat Cancer. 2009 Sep;16(3):977-90

無再発生存期間

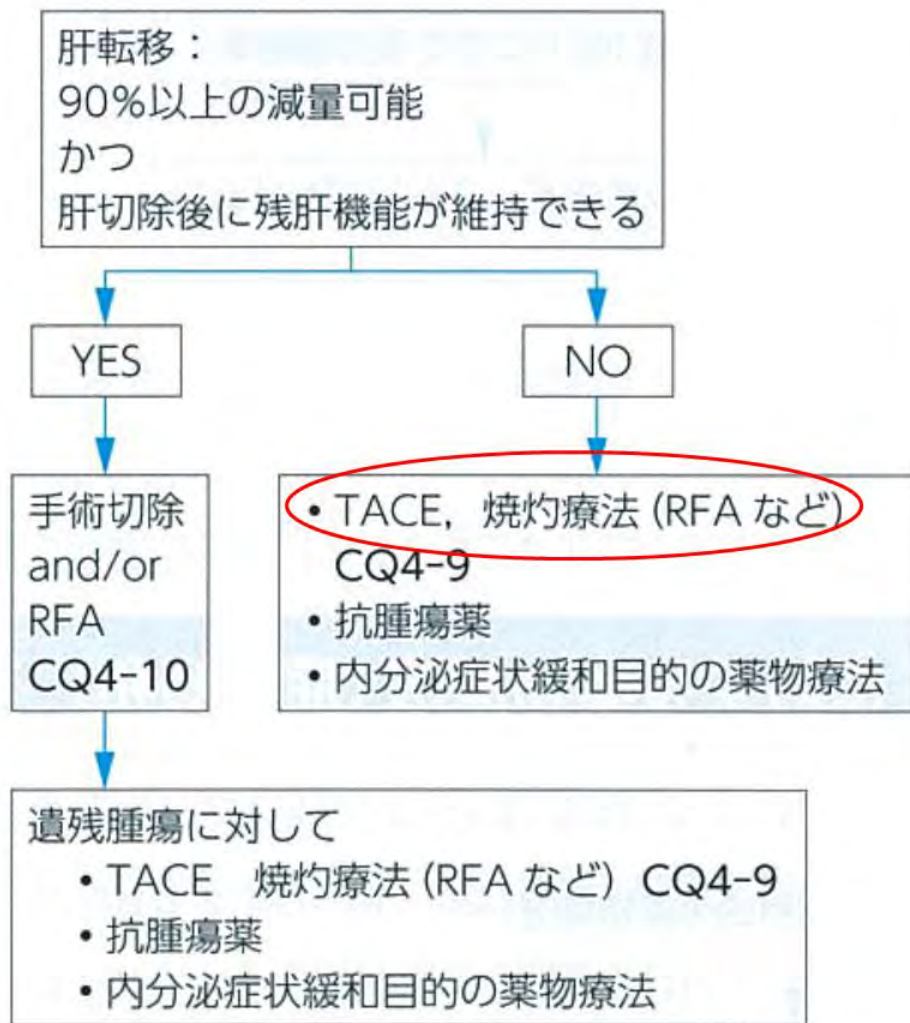


Saxena A. et al. Surgery 2011 Feb;149(2):209-220

小括：転移巣切除

- 肝転移で根治術可能な症例は約30%。
- 転移巣切除単独で治療が終了することは非常に少ない。
- 外科的切除は様々な治療の一部としてとらえる必要がある。

肝転移に対する局所療法



膵・消化管
神経内分泌腫瘍
(NET)
診療ガイドライン

2015年【第1版】

日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS)
膵・消化管神経内分泌腫瘍
診療ガイドライン作成委員会

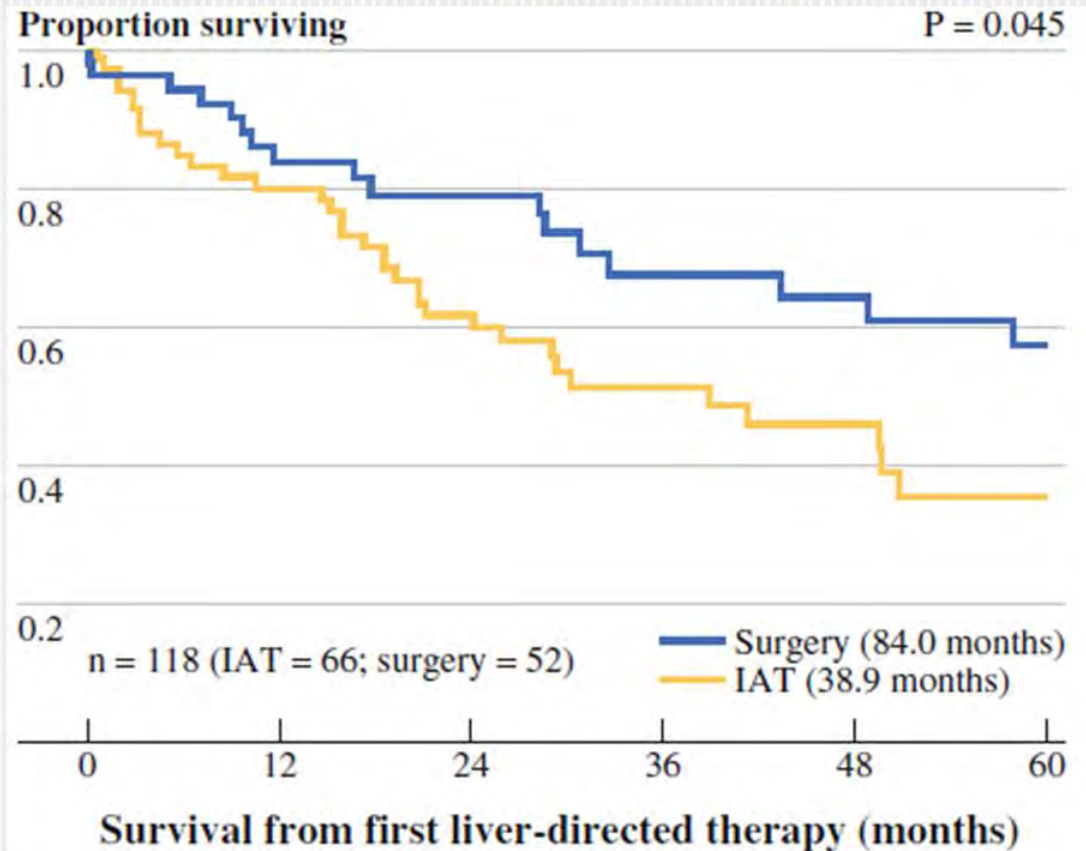
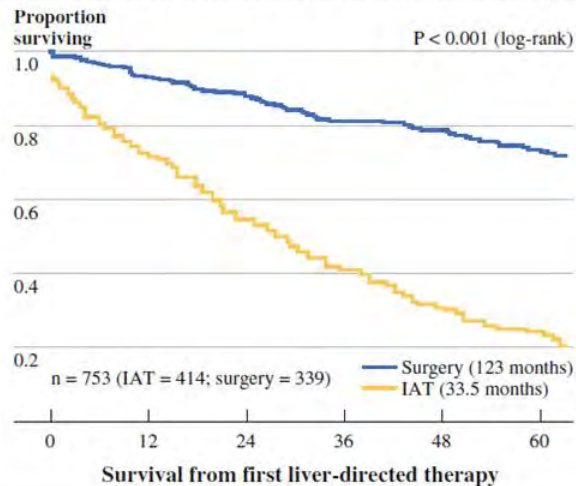
血管内治療（TACE/TAI）



- ✓ 体の負担が少ない
- ✓ 多数の病変を治療可能
- ✓ 腫瘍により薬の効果は差がある
- ✓ 血管の状態により、回数に制限がある

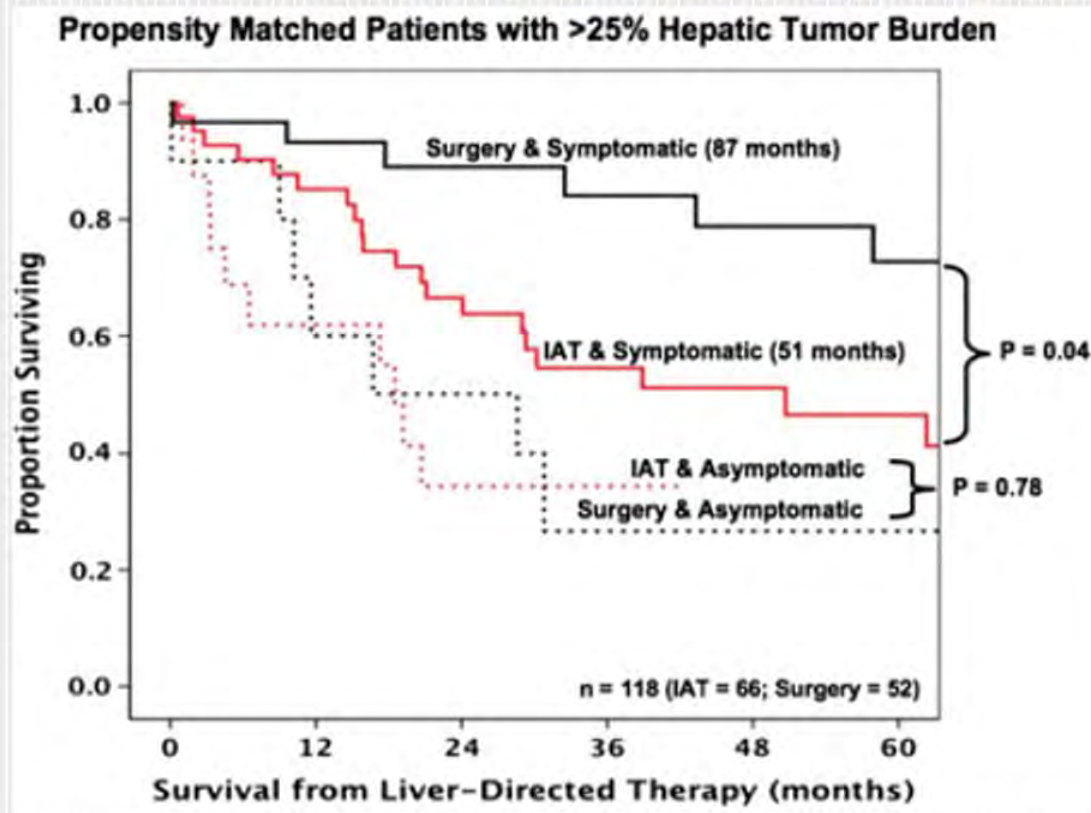
切除/RFAと血管内治療 ～どちらが有効か

753例、PNET 30%



- 背景をそろえてたところ切除群で良好なOS

切除/RFAと血管内治療 ～どの様な腫瘍に切除が有効か



切除/RFAで予後良好

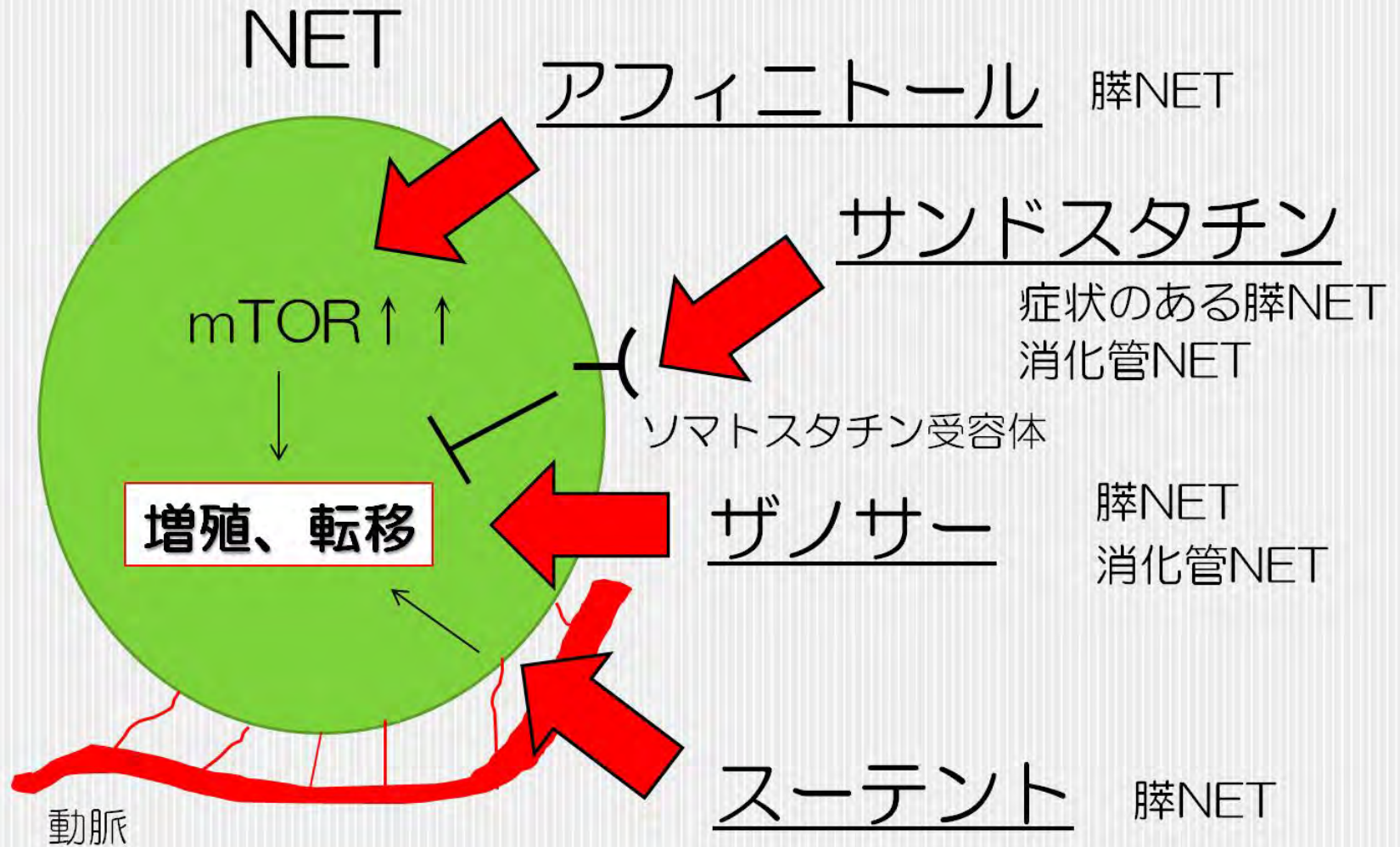
腫瘍量25%以下

腫瘍量25%超、機能性

肝転移に対する血管内治療と切除

- 肝転移の腫瘍量が少ない場合には切除が有利な可能性がある。
- 腫瘍量が多い場合には非機能性の場合には切除は肝外転移の有無などとバランスを考えて行う必要がある。

NETに対する薬物療法のターゲット



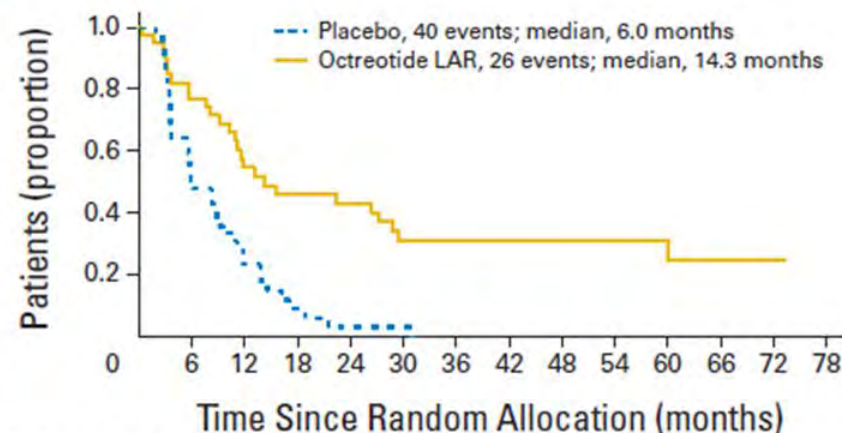
サンドスタチン



- ソマトスタチン受容体をターゲット
- PROMID試験
- 対象は消化管NET

無増悪生存期間

A



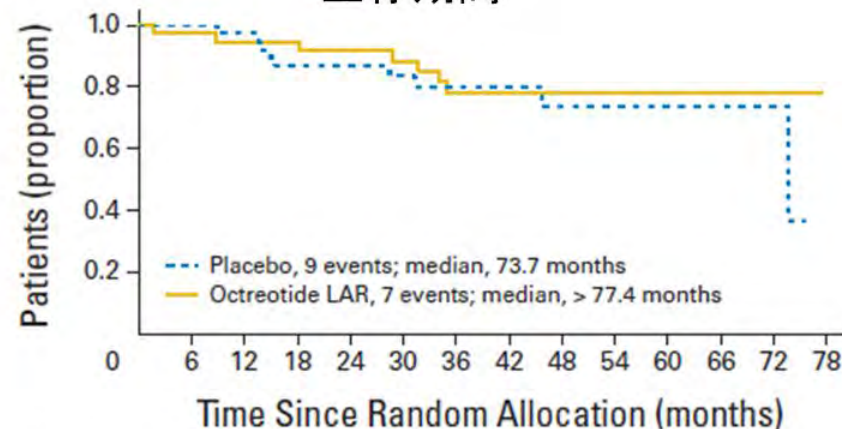
No. of patients at risk

Placebo	43	21	9	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Octreotide LAR	42	30	19	16	15	10	10	9	9	6	5	3	1	0

Log-rank test stratified by functional activity: $P = .000072$, HR = 0.34 (95% CI, 0.20 to 0.59)

B

生存期間



No. of patients at risk

Placebo	43	41	39	29	27	25	19	14	11	8	6	4	2	0
Octreotide LAR	42	39	32	31	29	27	20	16	16	10	9	7	2	0

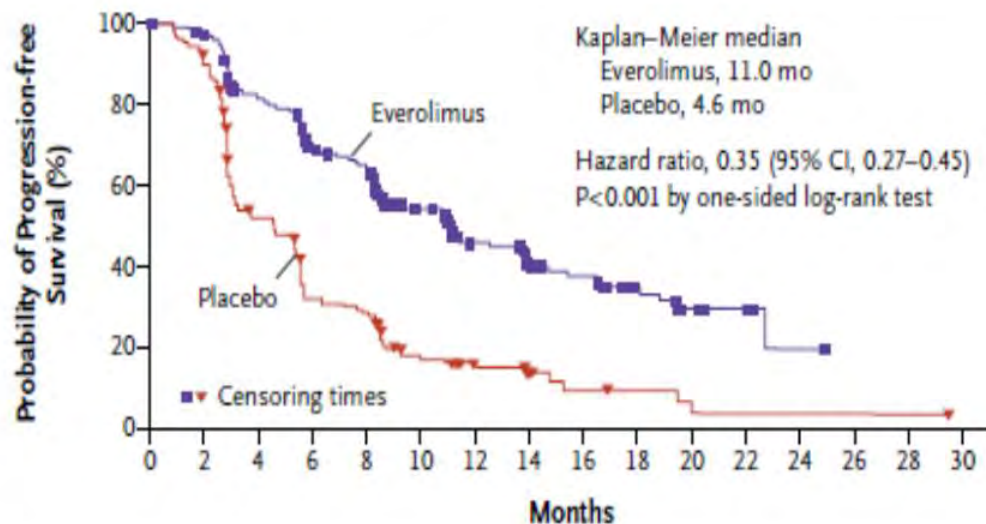
Log-rank test stratified by functional activity: $P = .77$, HR = 0.81 (95% CI, 0.30 to 2.18)

アフィニトール

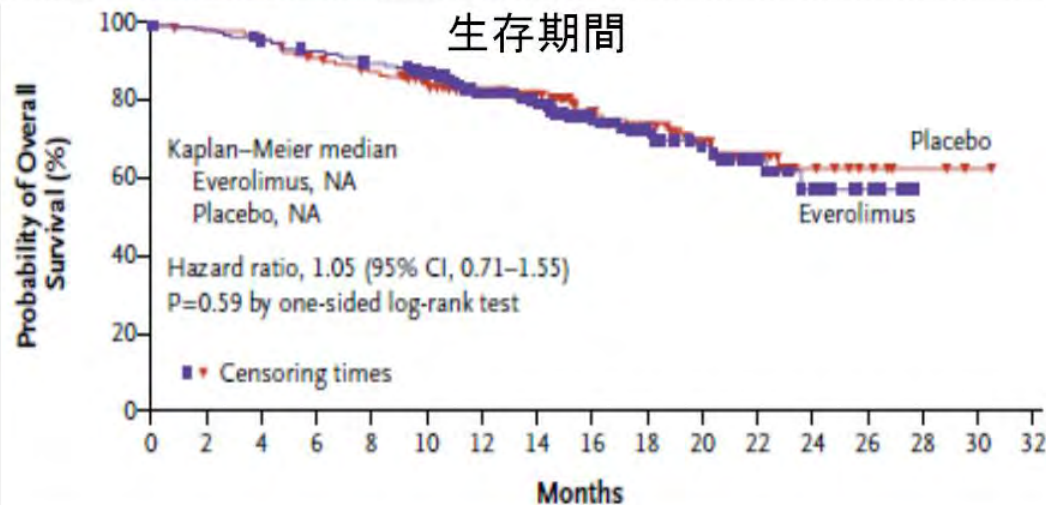


- mTORをターゲット
- RADIANT3試験
- 対象は膵NET

無増悪生存期間



生存期間

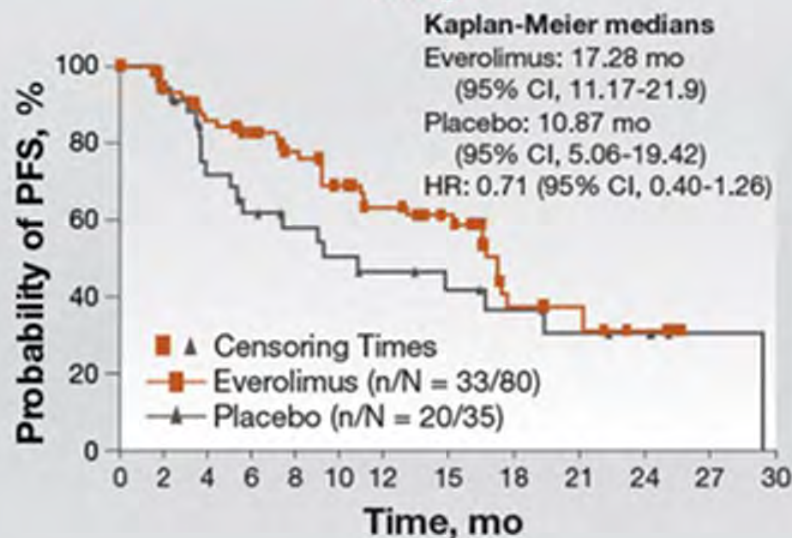


アフィニートール

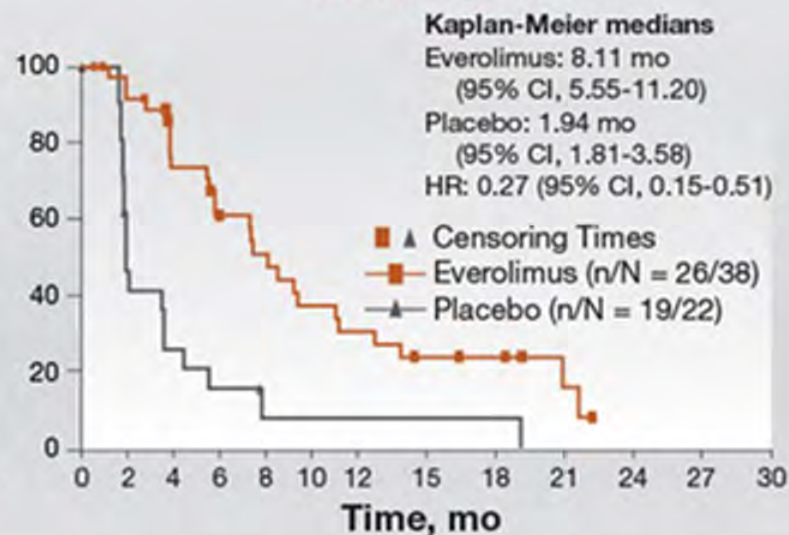
無増悪生存期間

Gastrointestinal Subgroup

Midgut^{a,b}



Non-Midgut^{a,c}

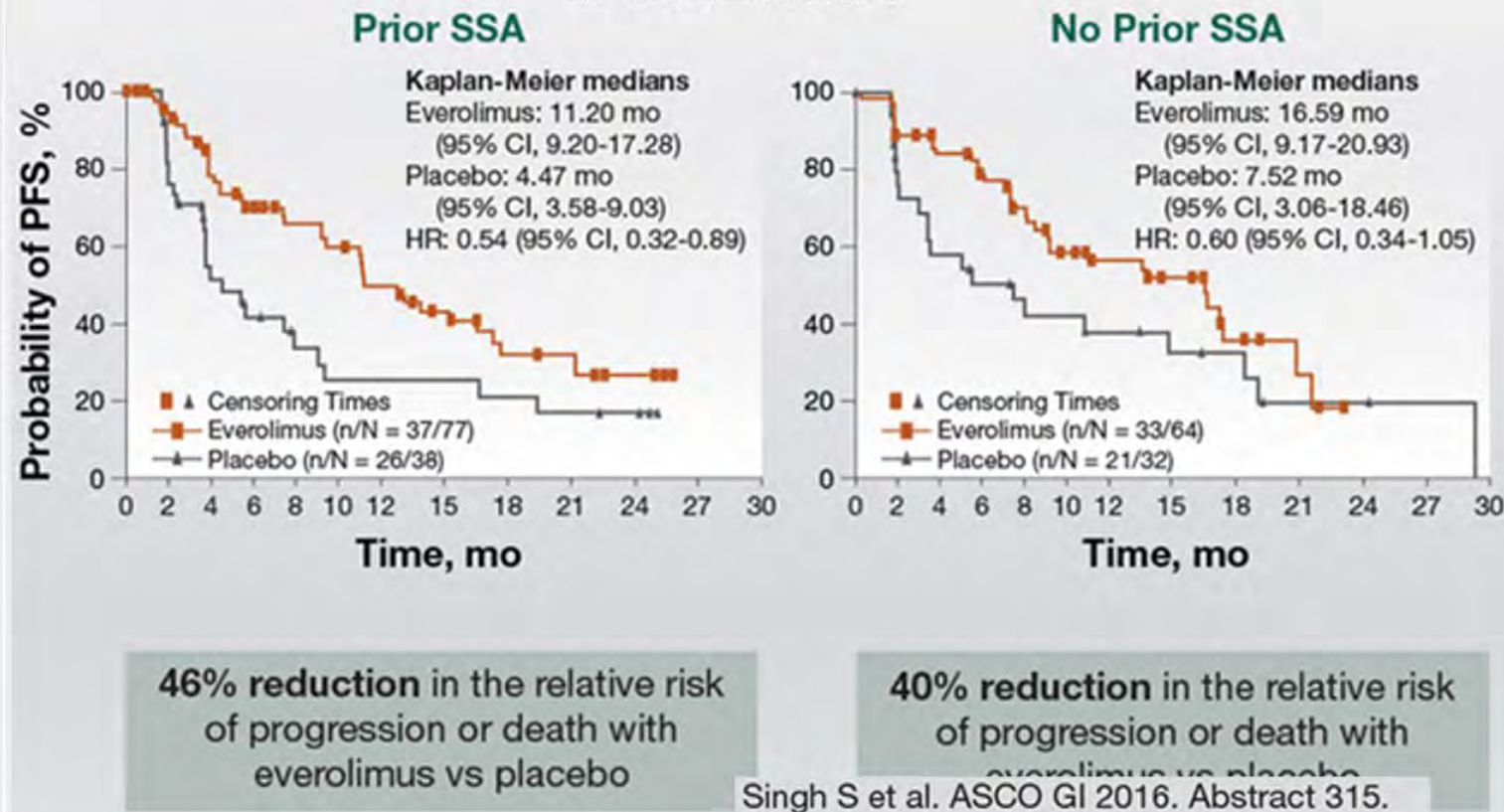


Singh S et al. ASCO GI 2016. Abstract 315.

- RADIANT4試験
- 肺NET・消化管NETにおいて今秋、承認の見通し

アフィニトール

無増悪生存期間

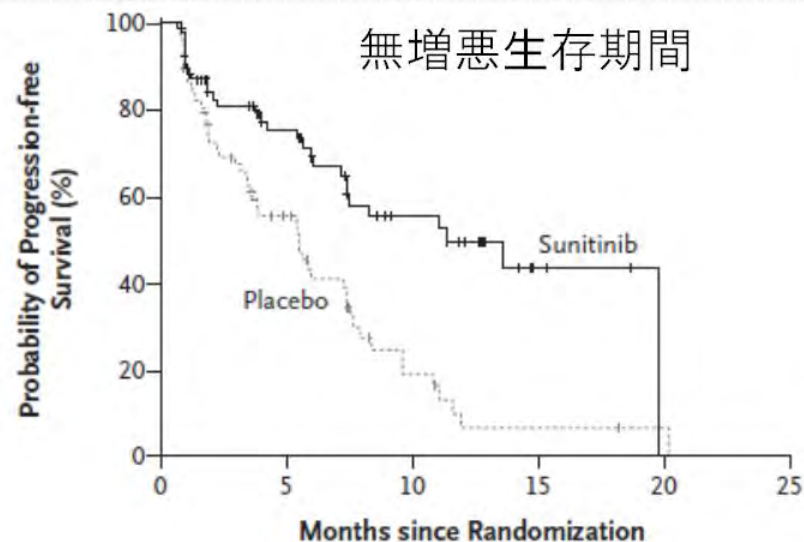


- ソマトスタチンを使用しても効果あり。

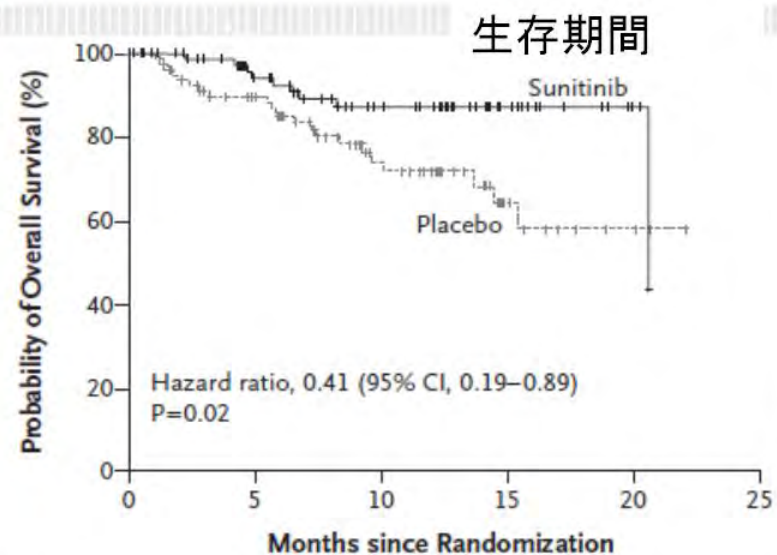
スーテント



- VEGF, PDGF (血管新生、腫瘍増殖因子) をターゲット
- 対象は膵NET



No. at Risk						
Sunitinib	86	39	19	4	0	0
Placebo	85	28	7	2	1	0



No. at Risk						
Sunitinib	86	60	38	16	3	0
Placebo	85	61	33	12	3	0

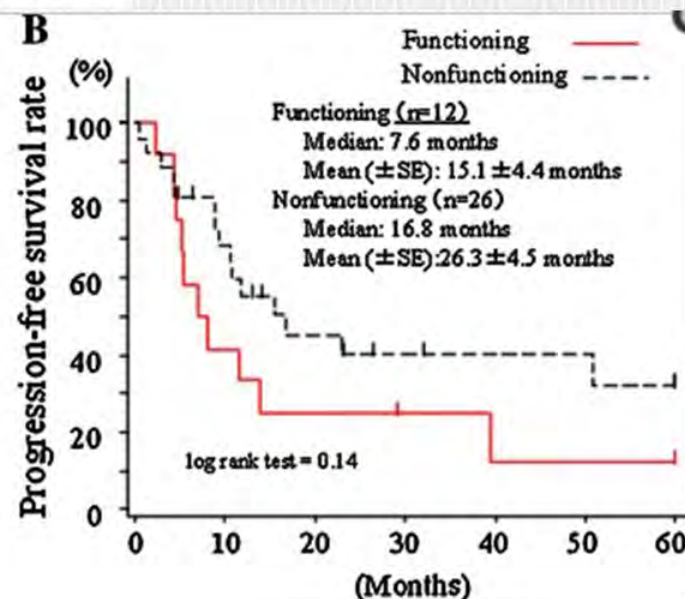
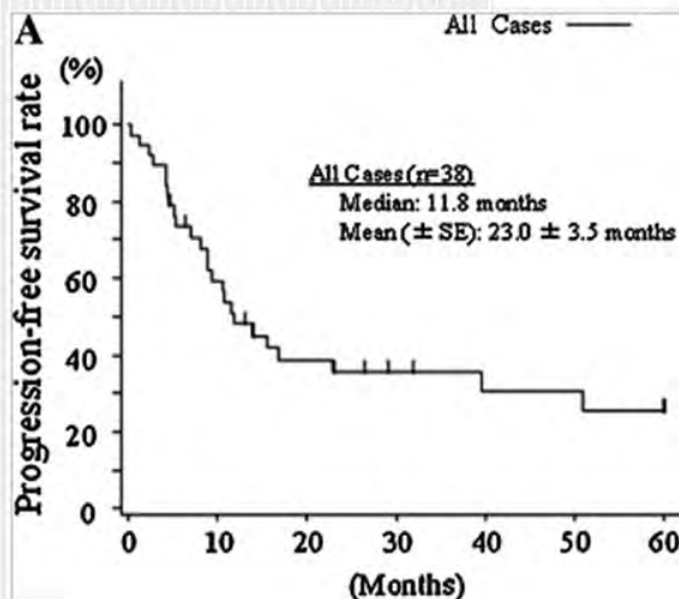
Raymond E, et al.: *N Engl J Med* 364 ; 501: 2011

ザノサー

- 抗がん剤
- 本邦では第二相試験のみ
- 膵、消化管NET

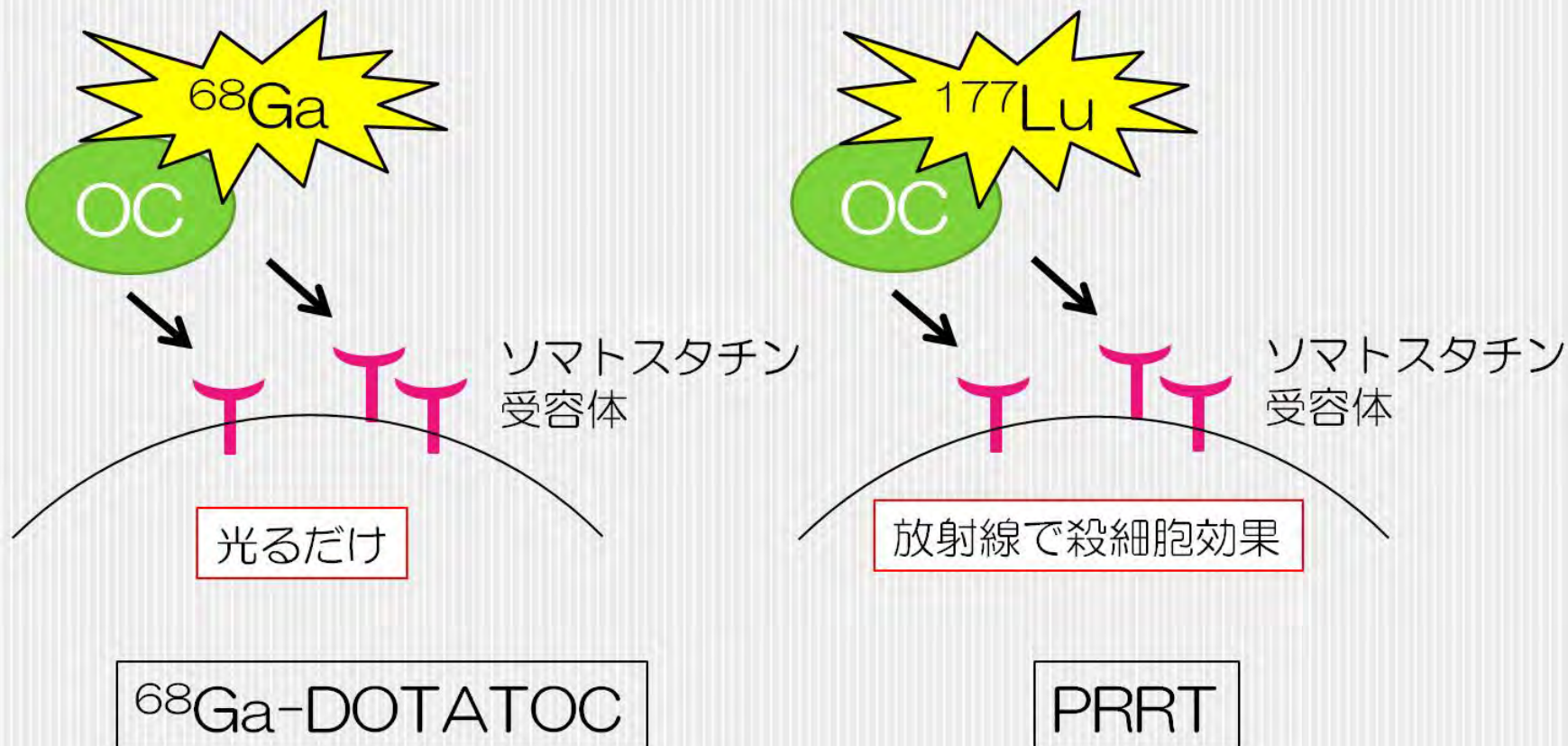


無増悪生存期間



PRRT

- Peptide Receptor Radionuclide Therapy
- 現在は欧州・米国で施行。



NETTER-1 試験

- 消化管NET対象
- PRRT+サンドスタチン

V.S.

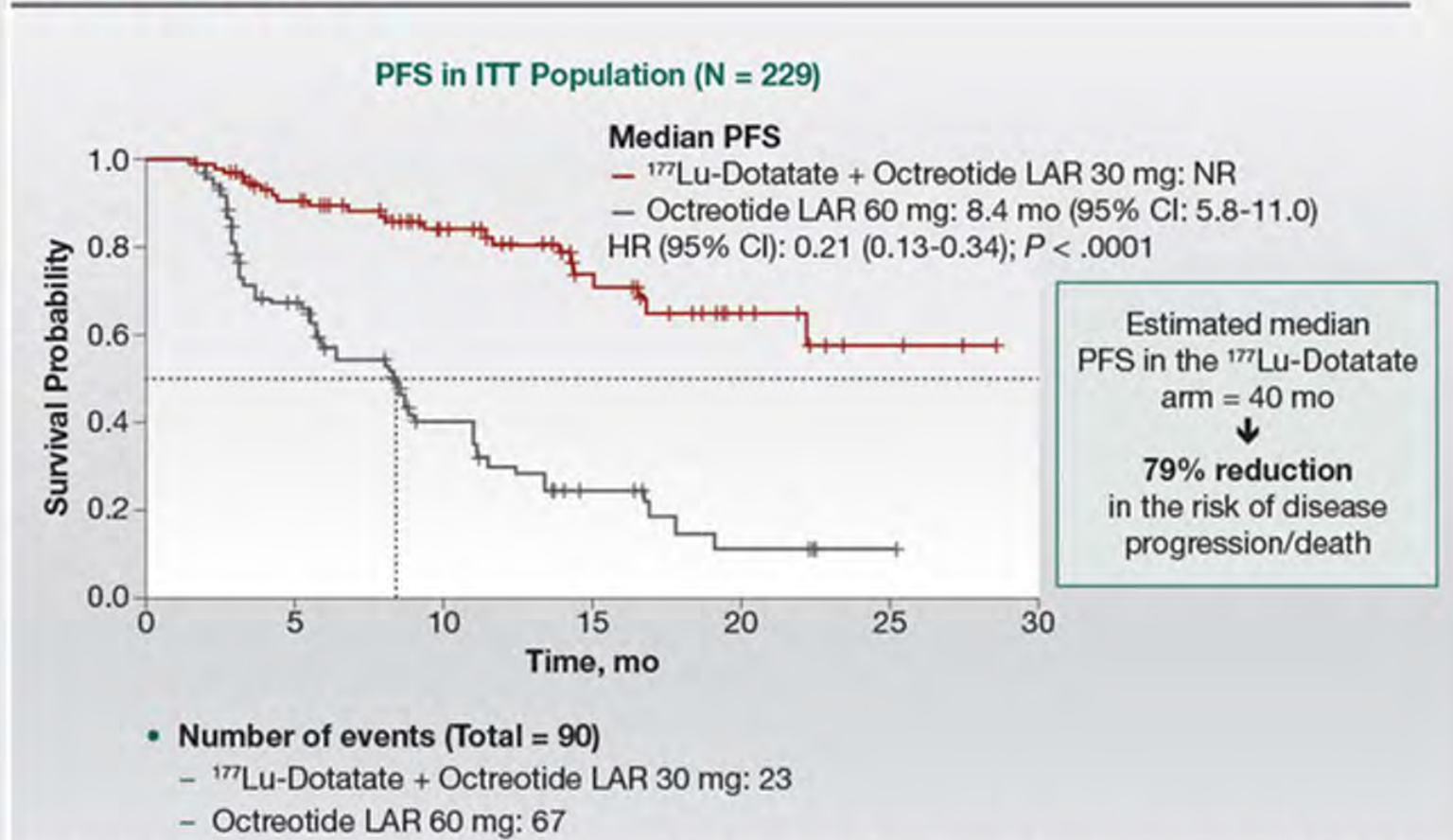
サンドスタチン倍量

TREATMENT AND ASSESSMENTS



NETTER-1 試験

NETTER-1: PFS



- サンドスタチン倍量群との比較では中間報告にて腫瘍増殖抑制に有望な結果。（無増悪生存期間：40.1ヶ月程度）
- 膵NETに関しては不明

ランレオチド（ソマチュリン）

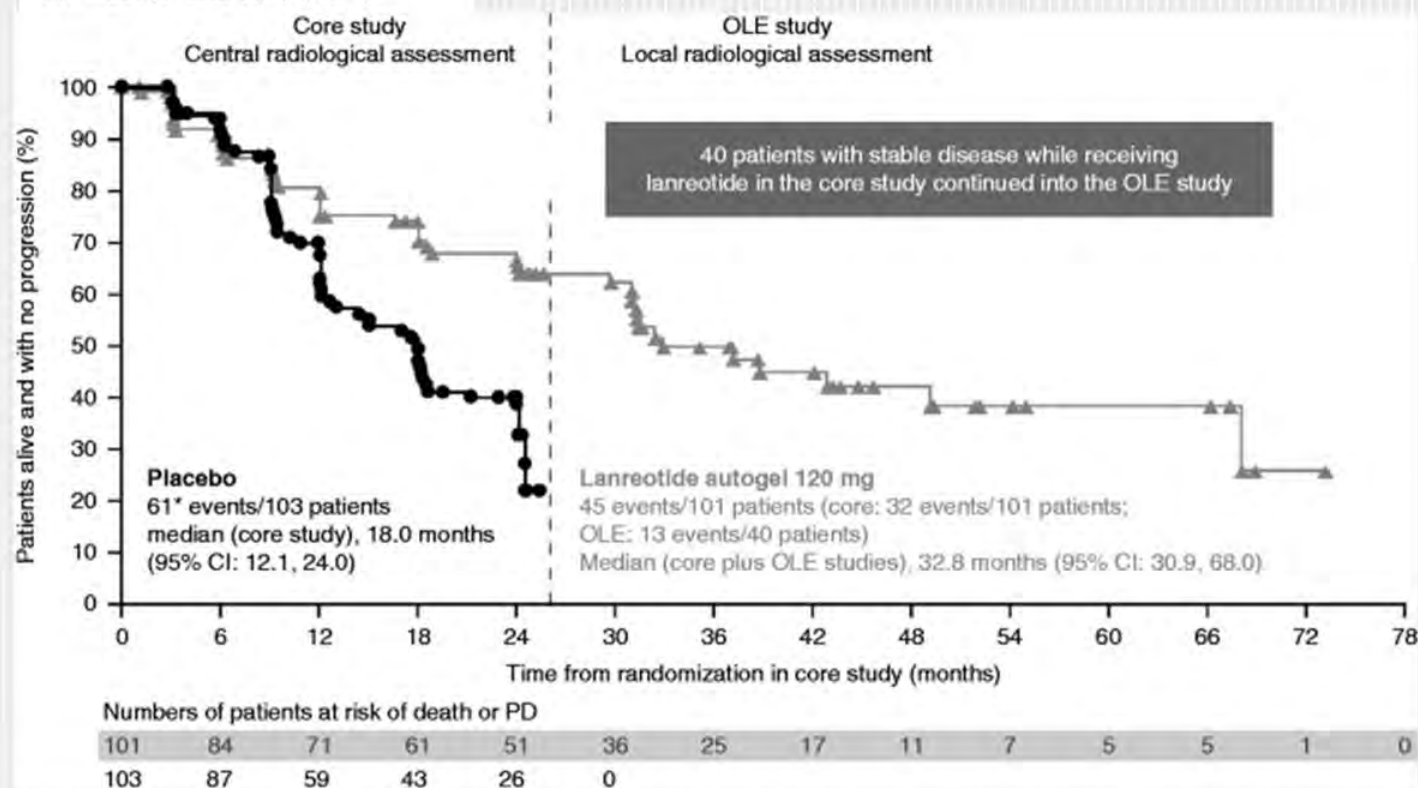


- 先端巨大症に適応あり
- オクトレオチドの強力版

CLARINET試験

■ 消化管NETおよび膵NET対象

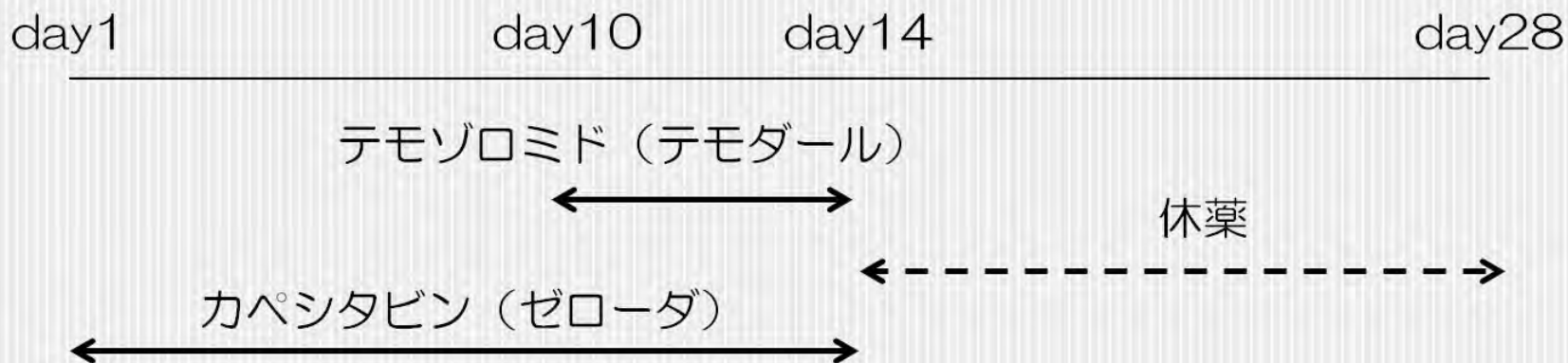
無増悪生存期間



- 無増悪生存期間 18.0ヶ月v.s.32.8ヶ月
- 膵NET単独では有効性を示せず。

CAPTEM療法

- 第二相試験のみ。
- テモゾロミド+カペシタビン併用
- 厚労省に適応外申請中



テモゾロミド（テモダール）



- 脳腫瘍に適応あり
- アルキル化抗がん剤（ザノサーと同系統）
- MGMT陽性腫瘍では効果がない。

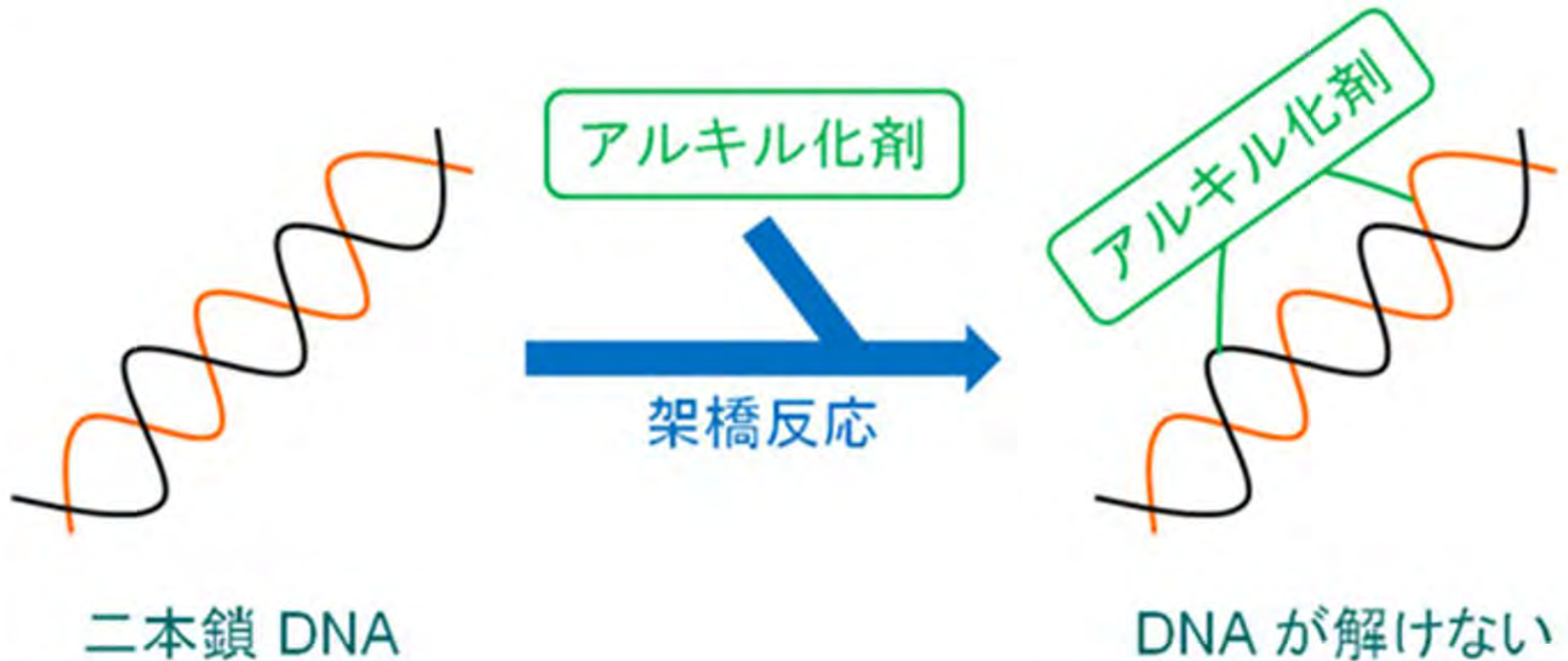
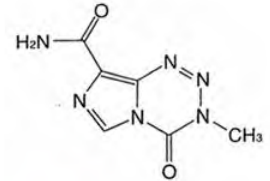
テモゾロミド（テモダール）

細胞分裂を阻害することによって
腫瘍増殖を抑える抗がん剤

一般名：テモゾロミド(JAN), Temozolomide(JAN), temozolomide(INN)

化学名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo [5,1-d][1,2,3,5] tetrazine-8-carboxamide(JAN)

構造式：



主な副作用としては、白血球減少、血小板減少、便秘、悪心

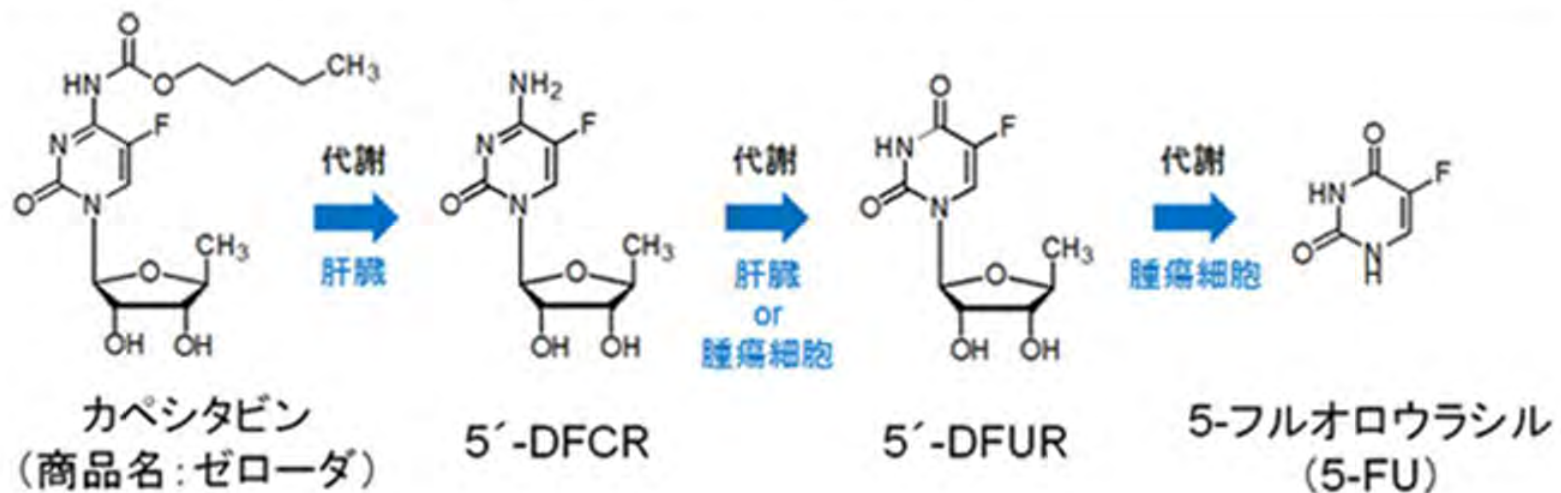
カペシタビン（ゼローダ）



- DNA合成阻害薬
- 5-FU系プロドラッグ
- 大腸癌、胃癌、乳がんなどで使用

カペシタビン（ゼローダ）

- 遺伝子を構成する（AGTC）のうち、チミンの合成阻害
- 毒性、体内消失が早いことから代謝を経て5-FUとなるように設計。



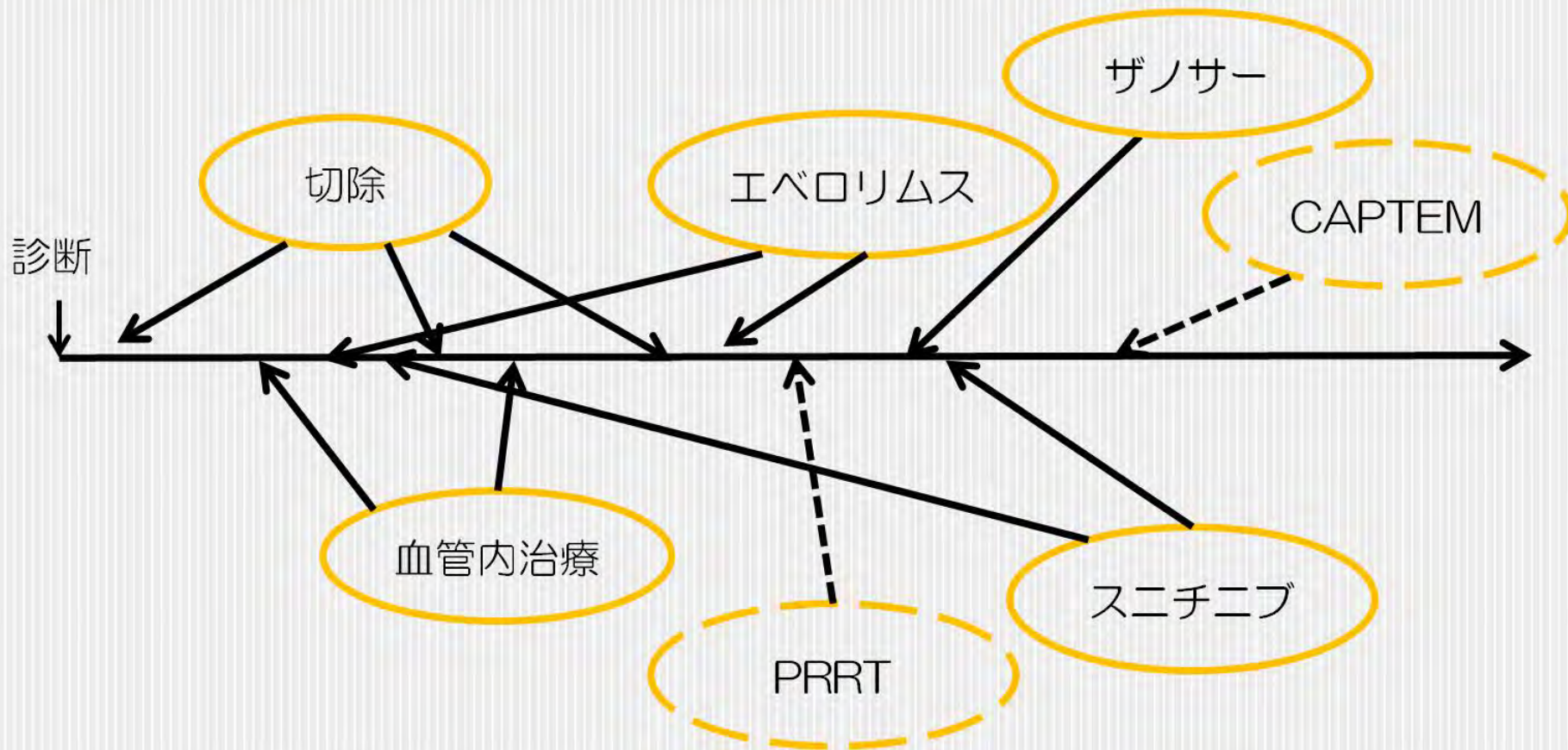
主な副作用としては手足症候群、悪心、食欲不振、赤血球数減少、下痢、白血球数減少、口内炎など

CAPTEMの成績

References	Regimens	奏功率 (CR/PR) (%)	無増悪生存率 (ヶ月)	生存率 (ヶ月)
Spada	テモゾロミド10-14日、 カペシタビン1-14日	22%	13	42
Fine	テモゾロミド10-14日、 カペシタビン1-14日	43%	14	83
Saif	テモゾロミド1-5日、 カペシタビン1-14日	42%	12	24
Strosberg	テモゾロミド10-14日、 カペシタビン1-14日	70%	18	n.d.
Yao	エベロリムス	5%	11.0	n.d.
Raymond	スニチニブ	9.3%	11.4	n.d.

- 悪性度の高い腫瘍、膵NETに効きやすい傾向

ゴールは症状緩和と長期生存



- さまざまな治療法を駆使してNETとつきあっていくことが大事