

しまうまサークル@関西

膵・消化管神経内分泌腫瘍 と 集学的治療

関西電力病院 外科

河本 泉

2017年4月15日
ひと・まち交流館 京都

Since 2004,
Jobs' had been battling a rare type of pancreatic cancer.

Jobs' pancreatic cancer:

The pancreas is an organ located behind the stomach. Shaped a little like a fish, it is about 6 inches long and less than 2 inches wide,

2011年10月

膵癌だけど...

- 神経内分泌腫瘍といわれる
- ホルモンを産生能を有する
- 多くのサブカテゴリーに分かれる
- 内分泌腺原発
- 良性のことも悪性のこともある
- 稀
- 多くは、腫瘍が進展して初めて診断される
- 悪性度がそれほど高くない



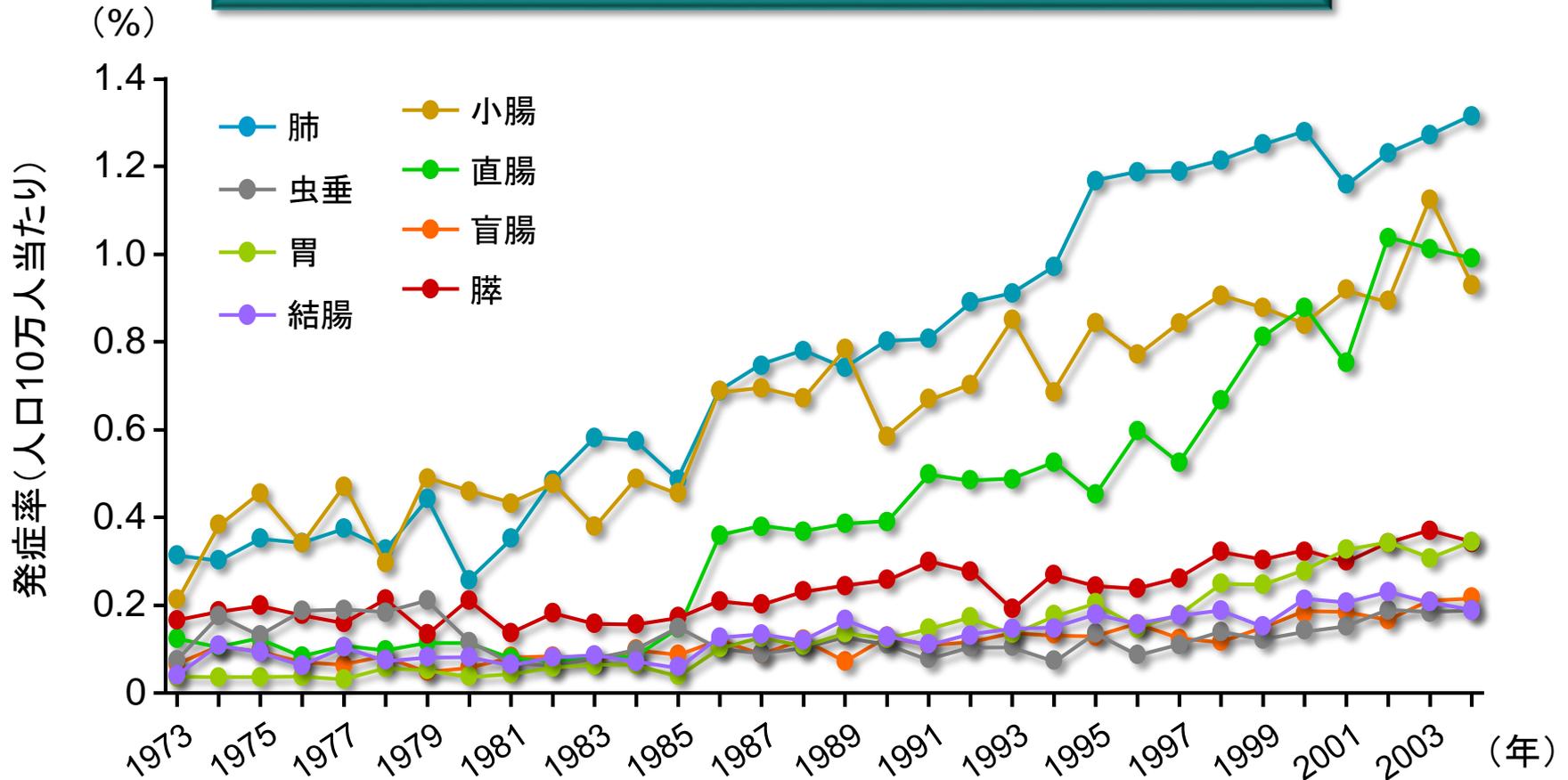
ed pancreatic neuroendocrine
ng hormones in the pancreas.
ording to the type of hormone it
become cancerous.
cancer affects the hormone-producing
nes.
benign tumour can look very
similar under the microscope, thus at the time of diagnosis it's not always clear if it is cancer. Many
times, diagnosis becomes clear only after it spread outside the pancreas.

膵・消化管NETの特徴

1. ホルモン症状を有する(機能性NET)
2. 機能性NETでは腫瘍が小さい(数mm大)
3. 非機能性NETは腫瘍が大きくなってから見つかる
4. 悪性腫瘍(リンパ節・肝転移)としての性質
5. 多発する傾向(特にMEN1)

NET発症率の年時別推移

20年間で発症率が約5倍に上昇(1.03人 → 5.25人)



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

2010年の膵・消化管NET発症率・有病率

年間新規発症率 (10万人当たり)

	2005年	2010年
膵NET	1.01	1.27
消化管NET	2.10	3.51

年間有病率 (10万人当たり)

	2005年	2010年
膵NET	2.23	2.69
消化管NET	3.45	6.42

膵NETと消化管NETの臨床的特徴

	膵内分泌腫瘍(152例)	消化管NET(192例)
診断時平均年齢(男性、女性)	57.6歳(56.4歳、57.7歳)	59.8歳(61.3歳、57.3歳)
男女比	1:1.6	2:1
リンパ節転移の頻度	-	4%
遠隔転移の頻度	21%	6%
平均腫瘍径	3.03cm	1.34cm
平均腫瘍個数	1.4個	2.1個
診断契機 有症状	60%	31%
診断契機 検診	24%	44%
診断までの平均期間	21.7ヵ月	4.7ヵ月
カルチノイド症候群の頻度	-	3.4%
MEN1合併率	10%	1.0%
A型胃炎合併率	-	4.2%
外科的切除施行率	84%	89%
死亡率	9.0%	4.0%

膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)の特徴

分類

NETの分類

I 内分泌症状	機能性/症候性	特異的内分泌症状を伴う腫瘍
	非機能性/非症候性	内分泌症状を伴わない腫瘍
II 原発部位	膵 消化管:前腸、中腸、後腸 肺・胸腺・・・・	
III 遺伝性	非家族性/散発性 家族性;多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1)	副甲状腺・膵消化管・下垂体
IV 病理 (WHO)	膵・消化管 肺	WHO2010 WHO2015

神経内分泌腫瘍(内分泌症状)

機能性NET

- 症候性NETとも呼ばれる
- 膵NETの30-40%、消化管NETの10-60%を占める
- 分泌するホルモンによって症状が異なる
 - ・インスリノーマ
 - ・ガストリノーマ(ゾリンジャー・エリソン症候群)
 - ・VIPオーマ(WDHA症候群)
 - ・カルチノイド(カルチノイド症候群)
- 遠隔転移を伴う

非機能性NET

- 無症候性NETとも呼ばれる
- 膵NETの60-70%、消化管NETの40-90%を占める
- ホルモン由来の症状はないが、進行例では腫瘍進展に伴う症状が認められる
- 遠隔転移を伴う

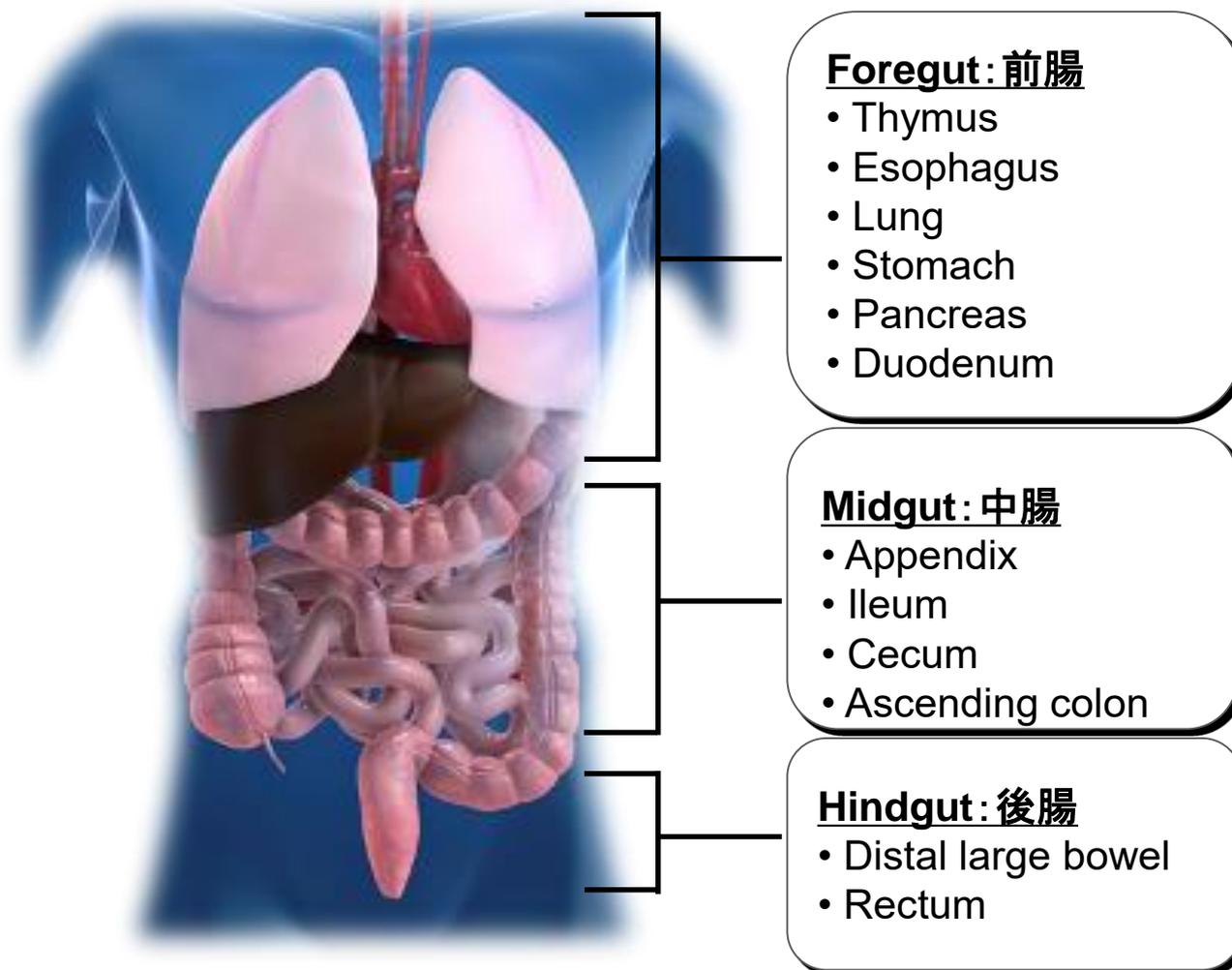
Distribution of Pancreas-NETs

Functioning tumors	
Insulinoma	38.2%
Gastrinoma	7.9%
Glucagonoma	2.6%
Somatostatinoma	0.7%
VIPoma	0%
Non-functioning tumors	47.4%
No reply	3.3%
Total	100%

NETの分類

I 内分泌症状	機能性/症候性 特異的内分泌症状を伴う腫瘍
	非機能性/非症候性 内分泌症状を伴わない腫瘍
II 原発部位	膵 消化管:前腸、中腸、後腸 肺・胸腺・・・・
III 遺伝性	非家族性/散発性 家族性;多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) 副甲状腺・膵消化管・下垂体
IV 病理 (WHO)	膵・消化管 WHO2010 肺 WHO2015

NET 原発部位による分類



消化管NETの疫学

部位	1年間の受領者数	有病患者数 (人口10万人あたり)	1年間の新規発症率 (人口10万人あたり)
前腸	1,338人	1.05人	0.64人
中腸	423人	0.33人	0.20人
後腸	2,645人	2.97人	1.26人
全体	4,496人	3.45人	2.10人

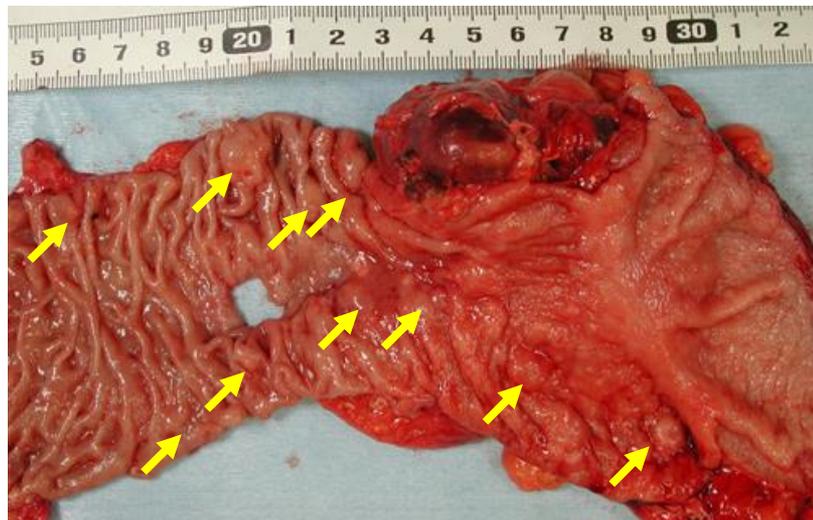
NETの分類

I	内分泌症状	機能性/症候性 特異的内分泌症状を伴う腫瘍
		非機能性/非症候性 内分泌症状を伴わない腫瘍
II	原発部位	膵 消化管:前腸、中腸、後腸 (肺・胸腺……)
III	遺伝性	非家族性/散発性 家族性;多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) 副甲状腺・膵消化管・下垂体
IV	病理 (WHO)	膵・消化管 WHO2010 肺 WHO2015

多発性内分泌腫瘍症1型

(Multiple Endocrine Neoplasia type 1: MEN1)

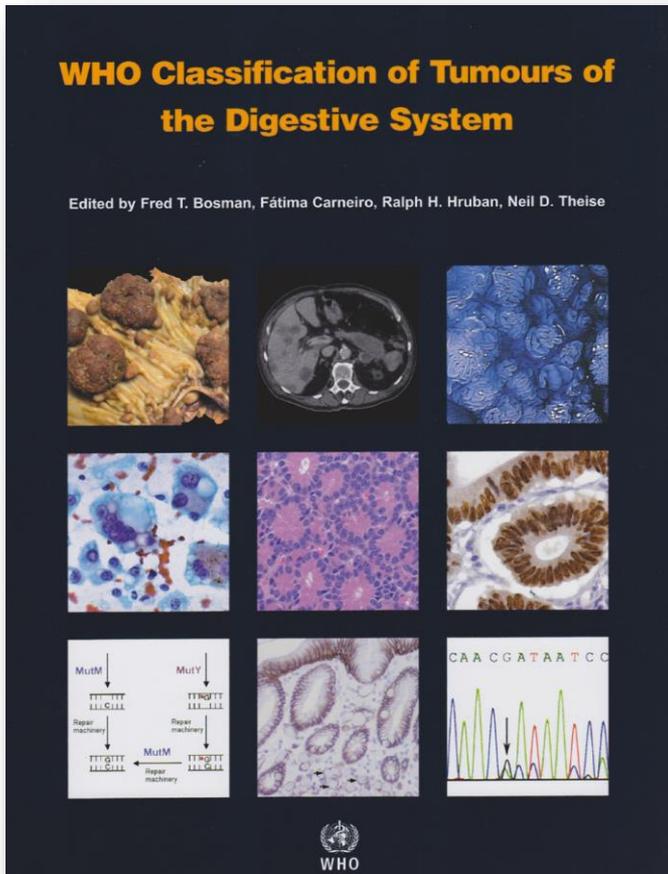
- *men1* (11q13)遺伝子の変異
- 常染色体優性遺伝
- 主に内分泌臓器が冒される
- 主要病変：副甲状腺機能亢進症
膵・消化管神経内分泌腫瘍
下垂体腺腫
- 膵・消化管NETは同時性・異時性に多発



NETの分類

I	内分泌症状	機能性/症候性 特異的内分泌症状を伴う腫瘍
		非機能性/非症候性 内分泌症状を伴わない腫瘍
II	原発部位	膵 消化管:前腸、中腸、後腸 (肺・胸腺……)
III	遺伝性	非家族性/散発性 家族性;多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) 副甲状腺・膵消化管・下垂体
IV	病理 (WHO)	膵・消化管 WHO2010 肺 WHO2015

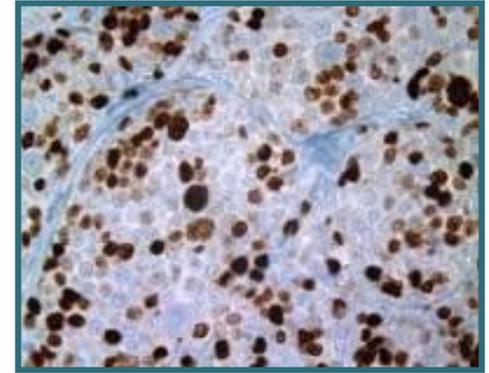
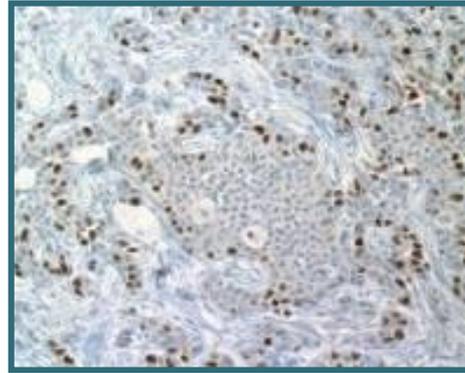
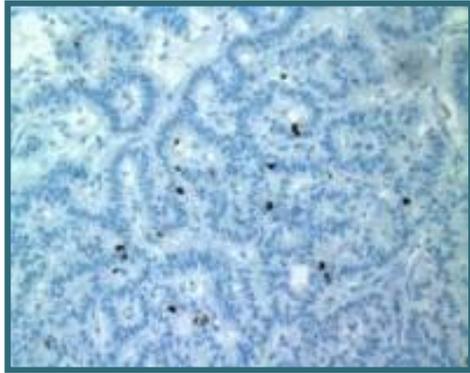
膵・消化管NET WHO分類2010



- “Endocrine” から “Neuroendocrine” へ
 - ✓ ペプチドホルモン・アミン産生能を有し、神経細胞と共通するマーカーを発現している腫瘍
- Gradingの導入
 - ✓ 細胞の増殖動態によって分類
 - G1、G2、G3
- Staging (TNM分類)の導入
 - ✓ 腫瘍径、浸潤、転移
 - ✓ AJCC/UICC TNM, ENETS TNM

WHO分類2017案ではNECがNET G3と NECに分類される

膵・消化管NETのGrade分類 ENETS



Ki67 index	≤ 2	3–20	> 20
Grade	G1	G2	G3 (NEC)

膵・消化管NETの診断法 (存在診断と局在診断)

画像診断(CT/ MRI/ 内視鏡/ EUS/ SRS)
機能的診断法(採血/ 絶食試験/ SASI test)

機能性NET

- ガストリノーマ** 胃酸分泌亢進、消化性潰瘍
穿孔・出血 (Zollinger-Ellison 症候群)
- インスリノーマ** 低血糖(空腹時・食後)、意識喪失発作
計算力・記憶力低下、過食・肥満
性格変化、鬱様、
- グルカゴノーマ** 移動性表皮融解性紅班、
異化性代謝反応
(糖尿, 蛋白質崩壊・高アミノ酸血症)
- VIPoma** 重症下痢(水溶性・分泌性
低K/低Cl血症:WDHA症候群、
代謝性アシドーシスを伴う)
- 消化管NET** 紅潮、腹痛、下痢、右心不全、喘鳴
ペラグラ様皮疹(カルチノイド症候群)

鑑別すべき疾患 画像診断から

基本的に膵・消化管NETは多血性腫瘍である

膵

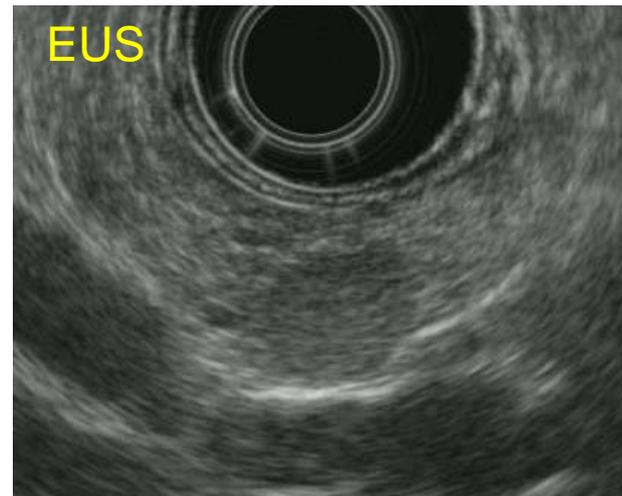
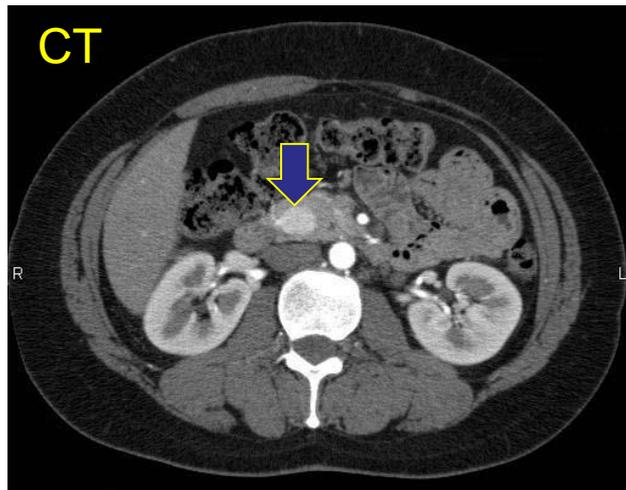
通常型膵癌
腺房細胞癌(多血性腫瘍)
転移性膵腫瘍

肝

肝細胞癌
他の転移性肝腫瘍

消化管

GIST、平滑筋腫など他の粘膜下腫瘍



画像提供：
伊藤鉄英先生

どのように腫瘍を見つける（みつける）か

膵・消化管NETのみに認める症状は少ない

詳細な病歴・家族歴(MEN1)をとる



いかにNETを疑うか



採血を行う（膵消化管ホルモン / Ca / Fajan指数）

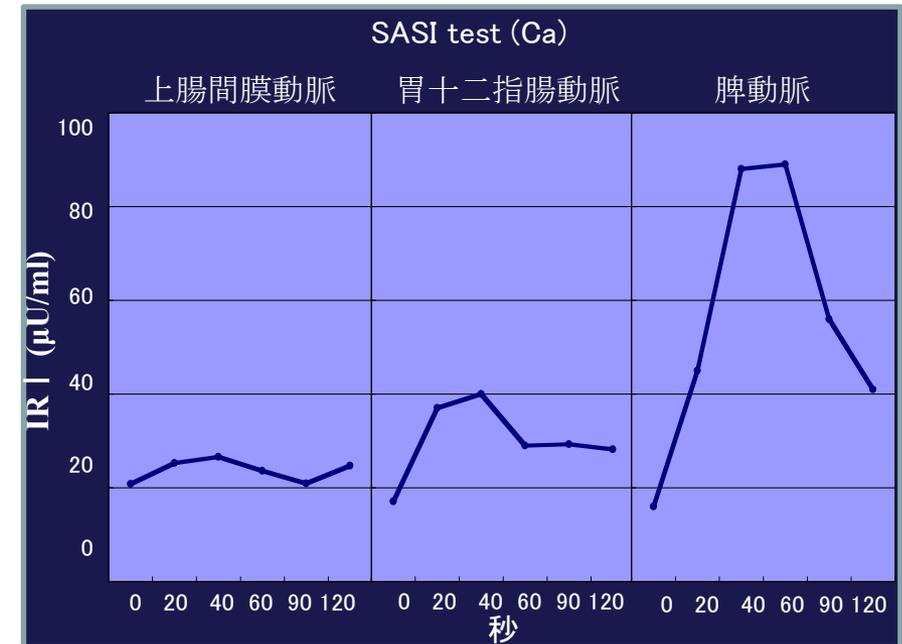
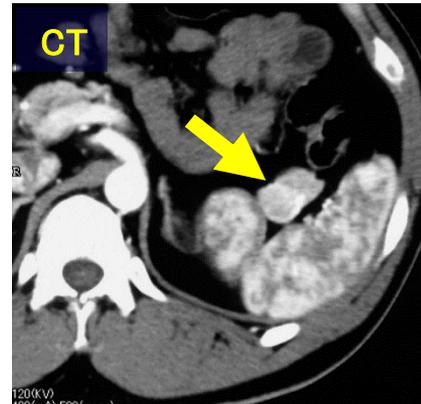
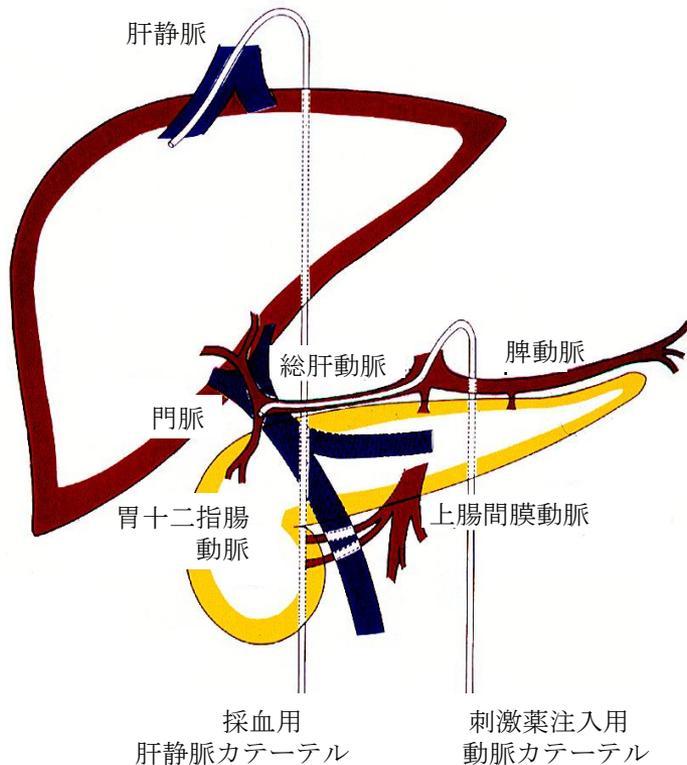
画像・内視鏡検査（CT / US / MRI / GIF）



機能的検査によるGEPNET存在鑑別診断
（Secretin test / Ca test / 胃内24時間pHモニター /
胃酸分泌測定 / C-peptide抑制試験 / 72時間絶食試験）

選択的動脈内刺激薬注入法 (SASI test, ASVS)

画像診断が困難な微小な機能性神経内分泌腫瘍の診断法



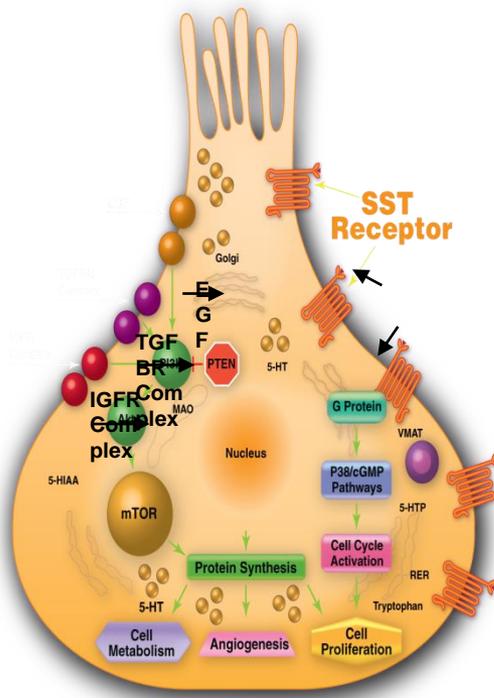
刺激薬(カルシウム)を動脈カテーテルより注入。
肝静脈より経時的に採血を行い、ホルモンを測定
することで機能性NETの存在領域を診断する。

(自験例)

ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS)

ソマトスタチンアナログ(^{111}In -Octreotide (SPECT)、 ^{68}Ga -DOTATOC (PET))を用いた局在診断法。

RI-標識合成ソマトスタチンは静注で投与されるとNETのソマトスタチン受容体に結合して、NETが描出される



特色

全体的検索ができる
転移、異所性NETに不可欠

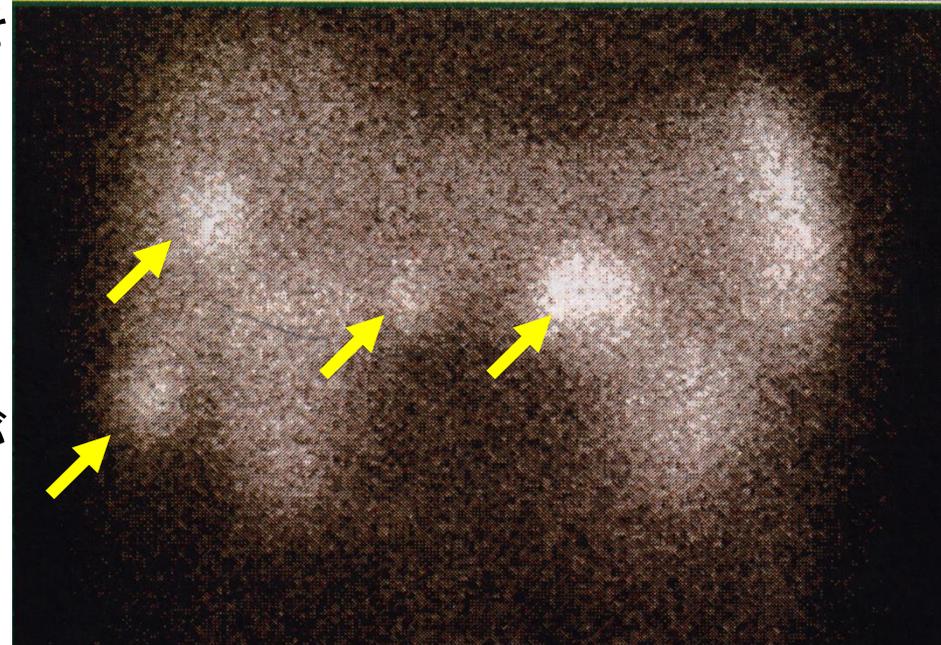
ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS)

ソマトスタチンアナログ(^{111}In Octreotide)を用いた局在診断法。

ソマトスタチン受容体を描出する。

GEPNETの種類により陽性率が異なるが
ガストリノーマでは90%以上の陽性率と
報告されている。

OctreoScanが2015年12月 保険承認



自験例

多発肝転移を伴う
膵体部原発ガストリノーマ症例

膵・消化管NETの治療法と適応

局所療法 手術療法とRFA, TAE
抗腫瘍薬療法
放射線療法(PRRT)

膵・消化管NETに対する治療

- 1、内分泌症状の改善・緩和
- 2、生命予後の改善（悪性腫瘍手術）

唯一の根治的治療法は手術による摘除のみ



根治的手術のできない患者に対する治療が問題になる

膵・消化管NETに対する治療

1. 手術

根治手術・減量手術・緩和手術

2. 薬物療法

分子標的薬・殺細胞性抗腫瘍薬・ホルモン療法

3. 局所療法

TACE・TAI・RFA・PEIT

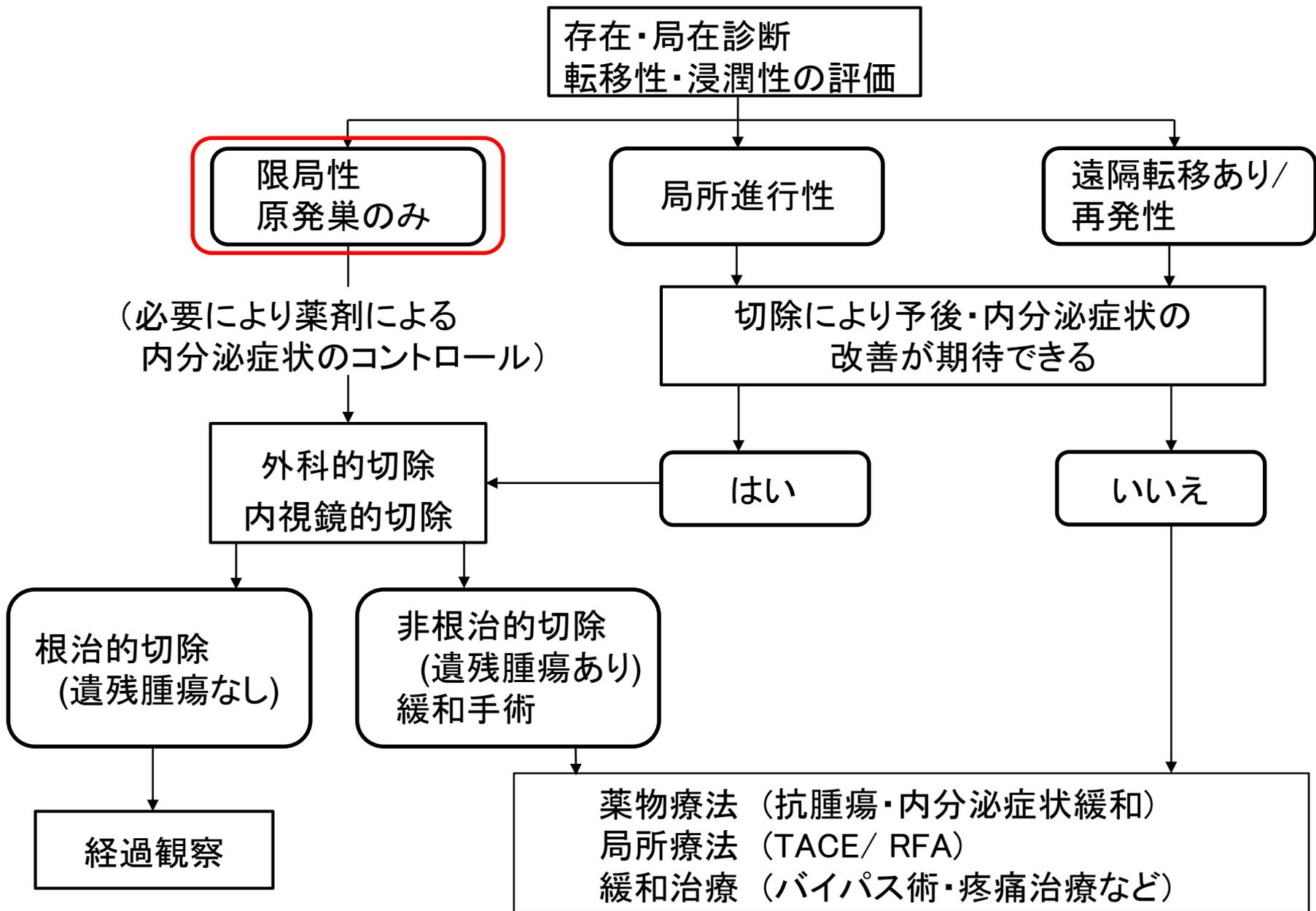
4. 放射線治療

PRRT(Peptide Receptor Radionuclide Therapy)

NETの治療

手術療法

膵・消化管NENの治療方針



膵・消化管NETの術式

膵頭部腫瘍

膵頭十二指腸切除術
(幽門輪温存・亜全胃温存)
核出術

膵体尾部腫瘍

膵体尾部切除術
膵温存膵体尾部切除術
膵体部分節切除術
核出術

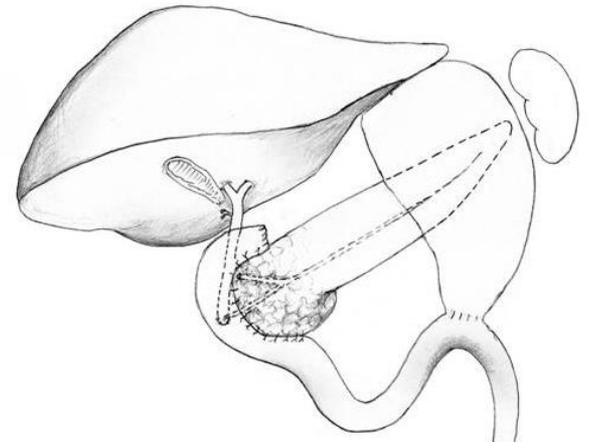
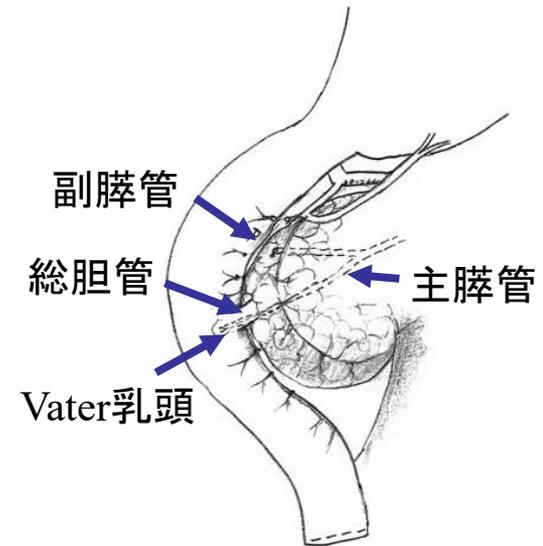
十二指腸腫瘍

膵頭十二指腸切除術
(幽門輪温存・亜全胃温存)
膵温存十二指腸全切除術(PPTD)
腫瘍切除術

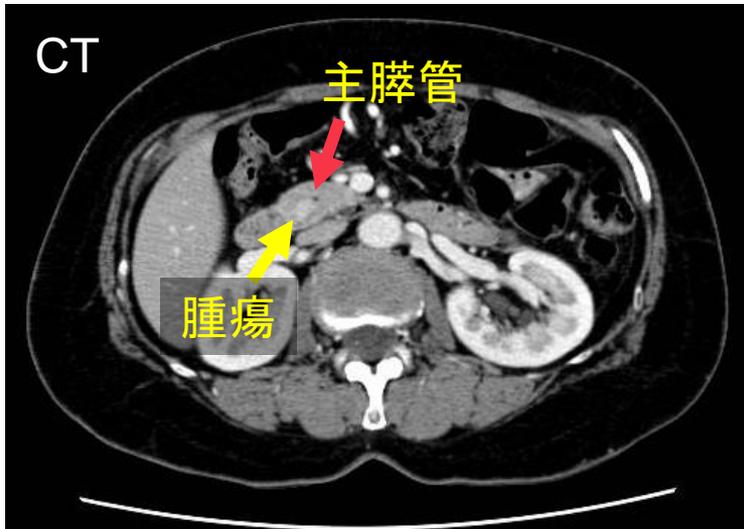
肝腫瘍

肝部分切除術
(定型的)肝切除術

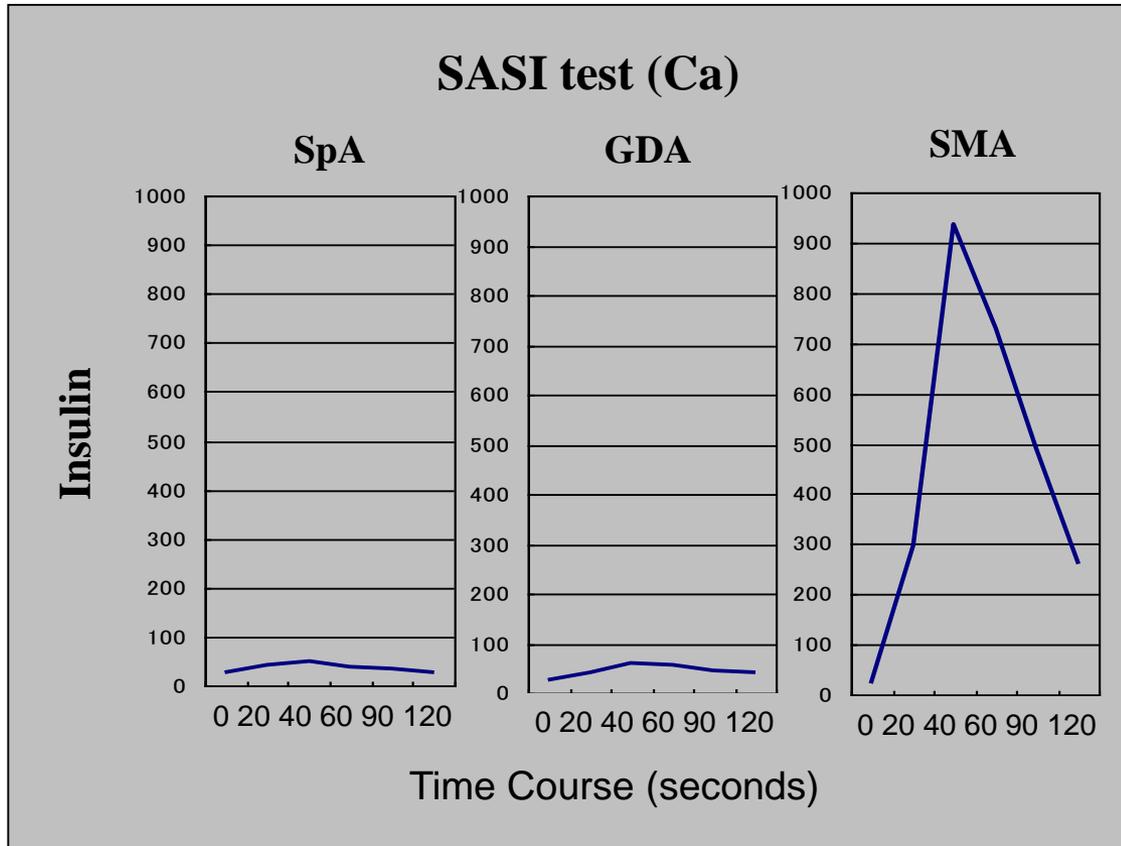
膵温存十二指腸全切除術 (PPTD)



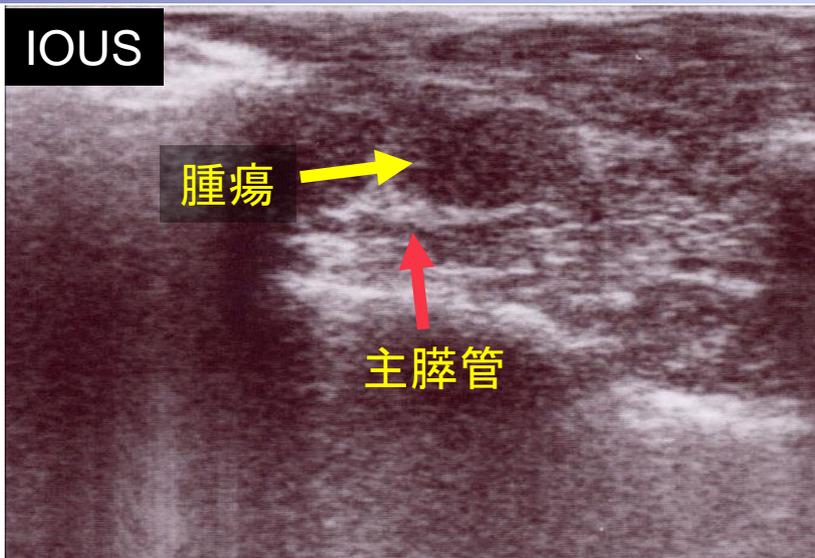
インスリノーマ1



主訴 : 意識消失発作
空腹時血糖 : 34mg/dl



インスリノーマ1



免疫組織学検査結果

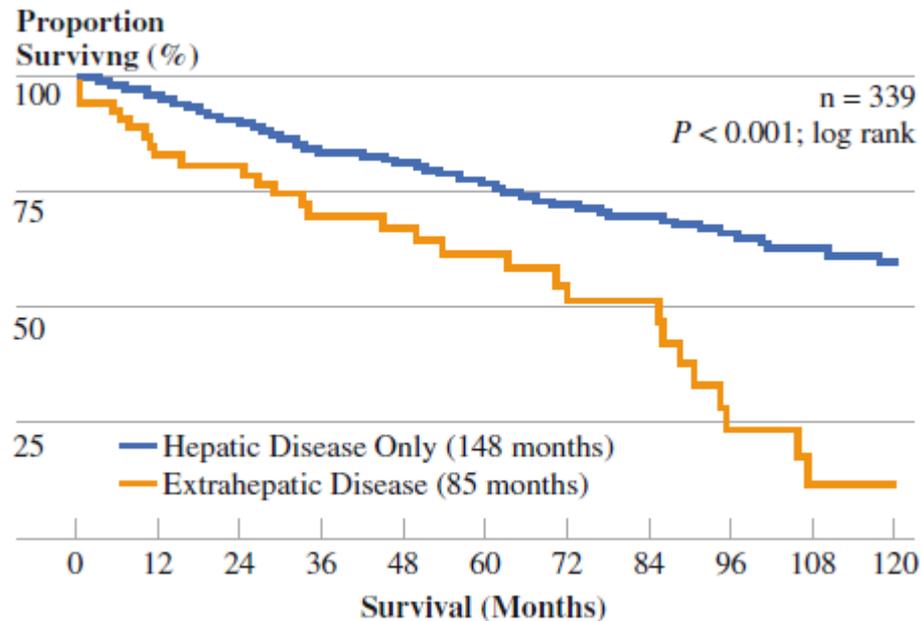
クロモグラニンA	: 陽性
インスリン	: 陽性
ソマトスタチン	: 陰性
グルカゴン	: 陰性
PP	: 陰性
ガストリン	: 陰性

NEN肝転移例の外科切除後の予後

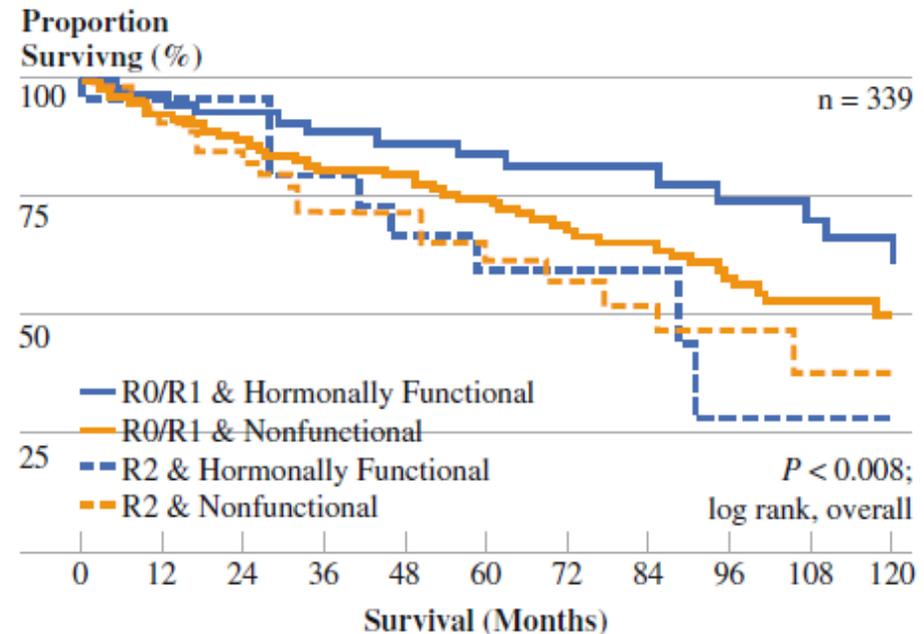
方法: 1985-2009年

米国及びヨーロッパの8つの主要な肝胆センターにて
肝転移切除を施行したNET患者339例を対象

初回肝切除施行時の
肝外転移の有無別全生存率



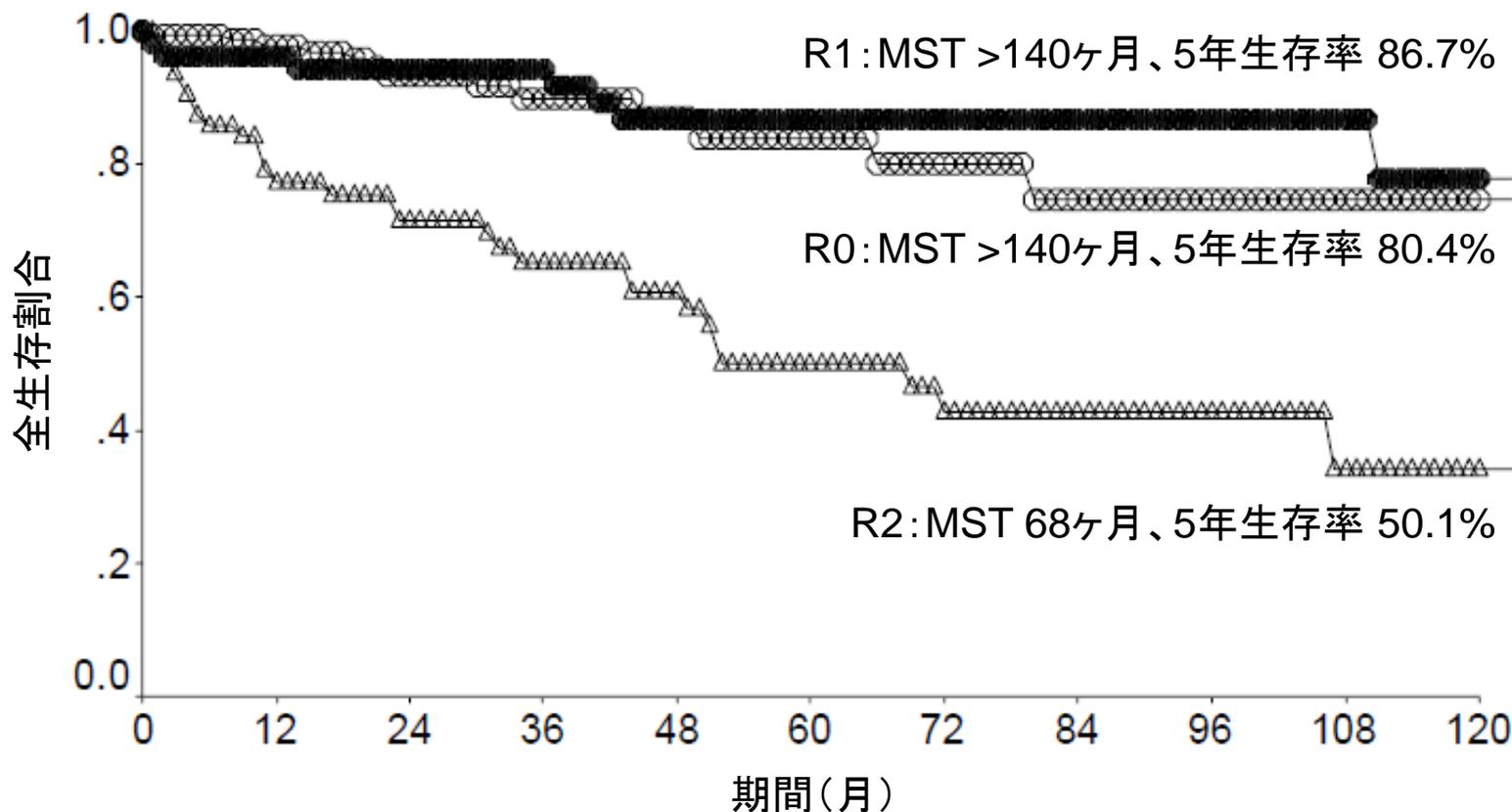
初回肝切除施行時の
腫瘍遺残別全生存率



切除後の腫瘍遺残別に評価した膵NENの予後について

— 膵癌登録 1981-2004 —

対象：全国膵癌登録(1981-2004年)に登録された膵腫瘍28,655例のうち膵内分泌腫瘍として登録された289例



NETの薬物治療

膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療

Grading別の治療

	NET G1	NET G2	NEC
消化管			
膵			

NETに対する薬物療法（保険収載）

Octreotide LAR (サンドスタチンLAR®) : ソマトスタチンアナログ

2011年9月

消化管神経内分泌腫瘍（抗腫瘍目的・症状の有無を問わない）

Everolimus (アフィニトール®) : mTOR阻害薬

2011年12月に保険収載

膵神経内分泌腫瘍

2016年8月

神経内分泌腫瘍

Sunitinib (スーテント®) :

Fit3、Kit、VEGF、PDGF受容体に対するキナーゼ阻害剤

2012年8月に保険収載

膵神経内分泌腫瘍

Streptozocin (ザノサー®) : アルキル化剤系の抗がん剤

2014年11月に保険収載

膵・消化管神経内分泌腫瘍

NETに対する薬物療法（保険収載）

		NET G1/G2		NEC	
		膵	消化管	膵	消化管
症状緩和		Octreotide* Lanreotide		Octreotide* Lanreotide	
腫瘍抑制	ホルモン療法	Lanreotide	Octreotide Lanreotide		
	分子標的薬	Sunitinib Everolimus	Everolimus		
	抗がん剤	Streptozocin Dacarbazine/Temozolocide		Etoposide+Cisplatin Irinotecan+Cisplatin	

* 症状緩和：Octreotideはガストリノーマ，VIPオーマとカルチノイド症候群に対して適応

消化管NETに対する ソマトスタチンアナログ徐放製剤の抗腫瘍効果

オクトレオチド徐放製剤 PROMID試験：海外第Ⅲ相試験

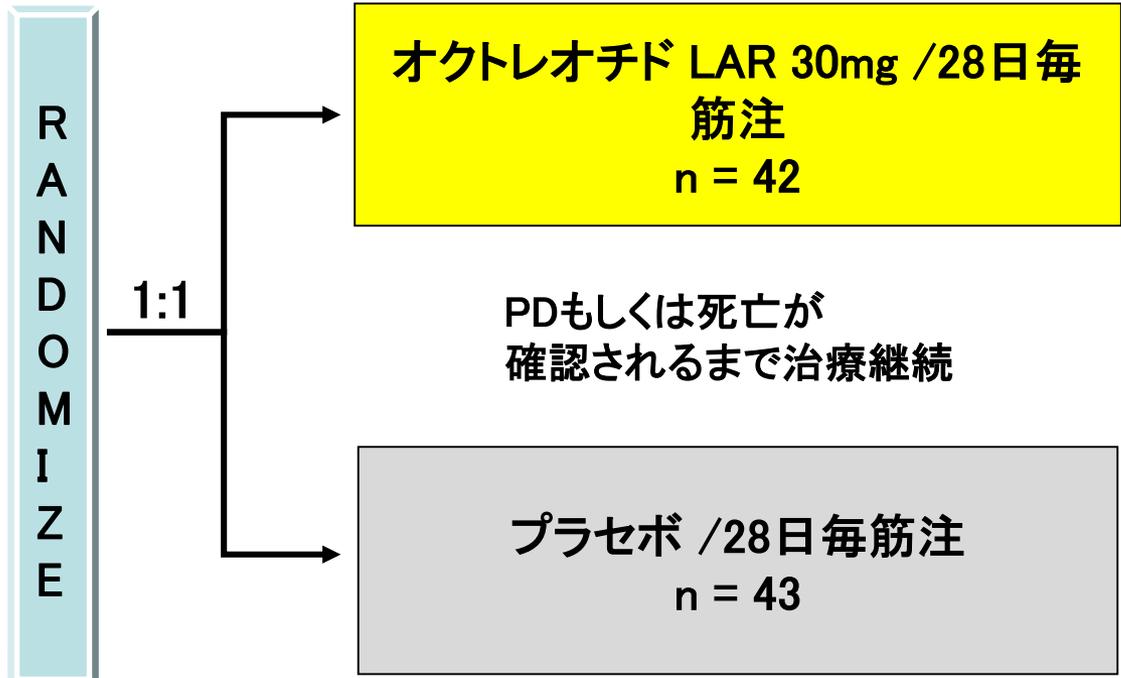
試験デザイン：多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検

進行中腸 *NET
(N = 85)

- ・ 初発、未治療(薬物療法)
- ・ 病理組織学的に確認された高分化型NET
- ・ 切除不能 or 転移性
- ・ KPS** > 60
- ・ カルチノイド症候群の有無は問わない

*中腸：十二指腸遠位～横行結腸近位2/3

**KPS:Karnofsky performance status



主要評価項目:

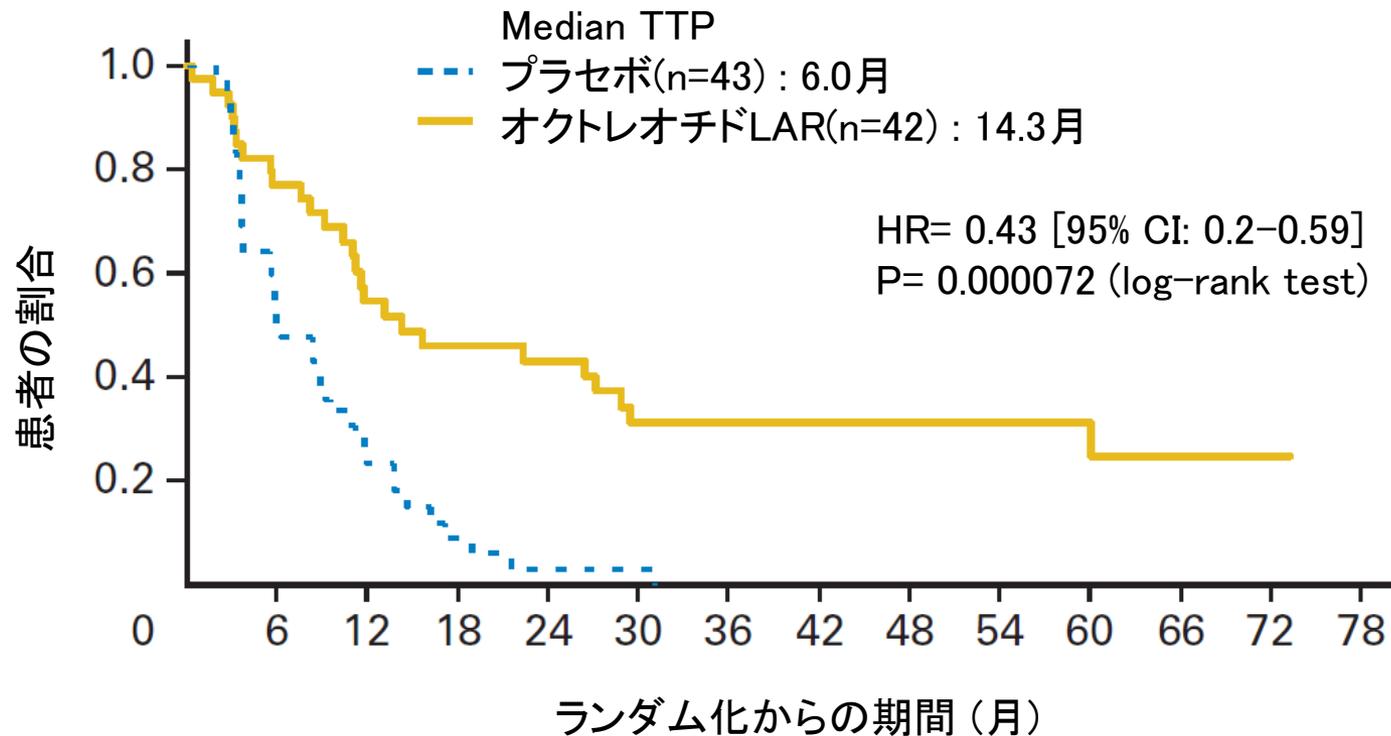
- ・ 無増悪期間(TTP)(WHO criteria)
:PD or 腫瘍増悪による死亡

副次評価項目:

- ・ 奏効率(WHO criteria)、全生存期間、症状改善、QOL(EORTC QLQ30)

消化管NETに対する オクトレオチド徐放製剤の抗腫瘍効果

PROMID試験：海外第Ⅲ相試験
TTP(主要評価項目)



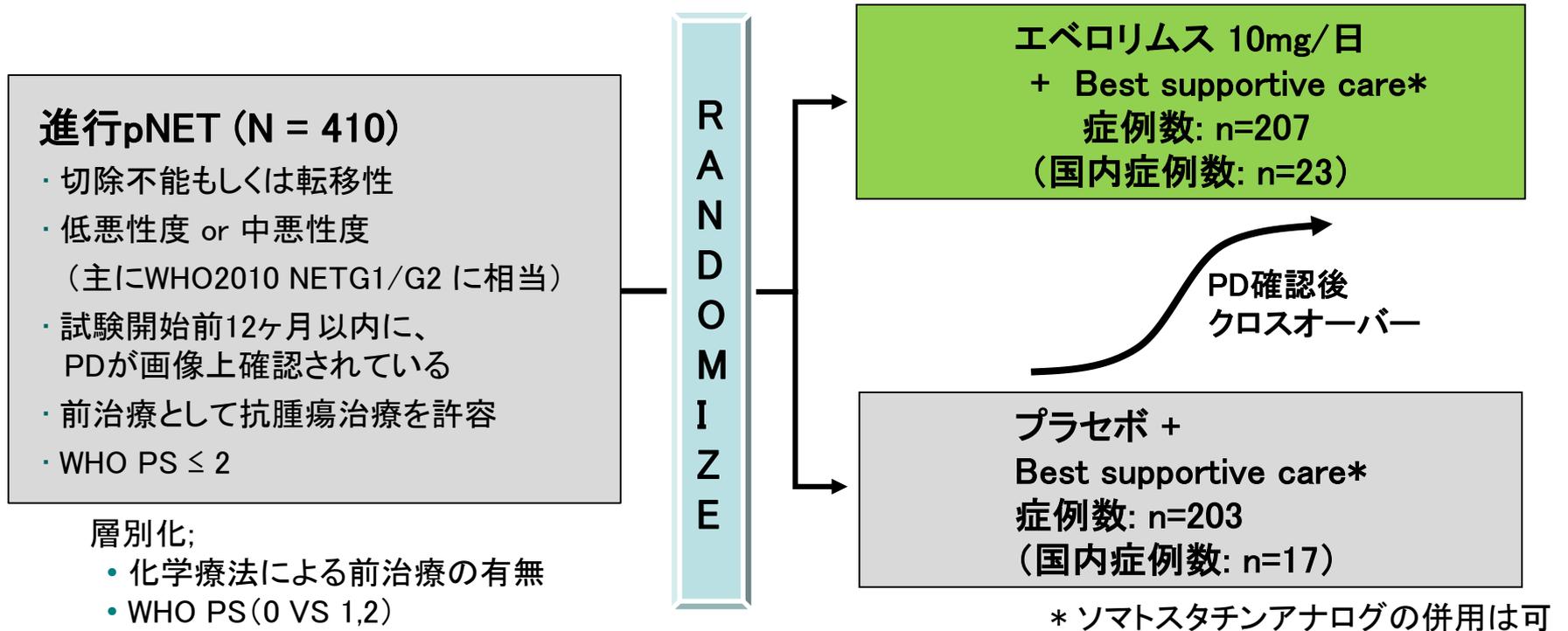
No. of patients at risk

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

分子標的治療

RADIANT-3試験: 国際共同第Ⅲ相試験

試験デザイン: 国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照



主要評価項目:

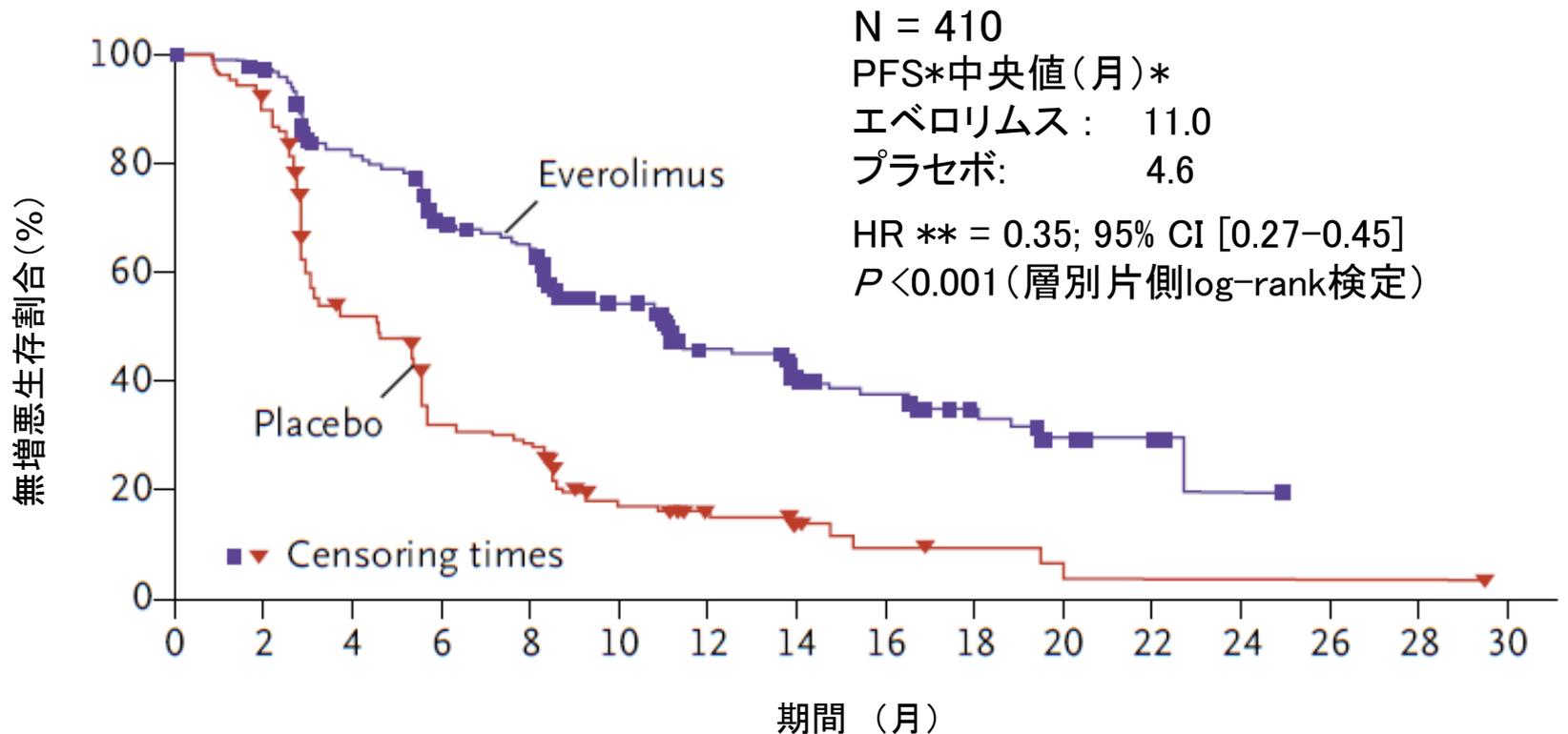
- ・ 無増悪生存期間 (PFS, 治験責任医師判定)

副次評価項目:

- ・ 奏効率、奏効期間、全生存期間 (OS), 安全性

分子標的治療

RADIANT-3試験: 国際共同第Ⅲ相試験 PFS(治験責任医師判定); 主要評価項目

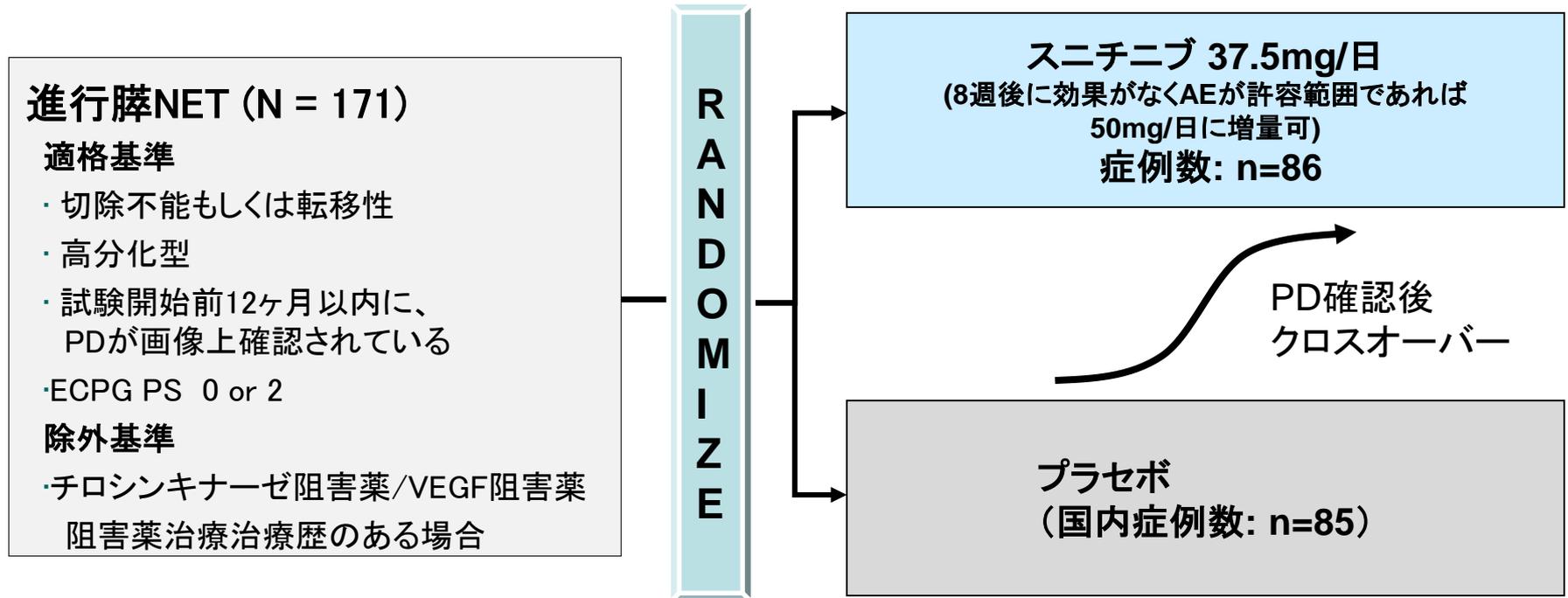


* Kaplan-Meier 法, **層別Cox比例ハザードモデル

分子標的治療

スニチニブ臨床試験

試験デザイン; 国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照



* ソマトスタチンアナログの併用は可

主要評価項目:

- ・ 無増悪生存期間 (PFS, RECIST Ver.1.0, 治験責任医師判定)

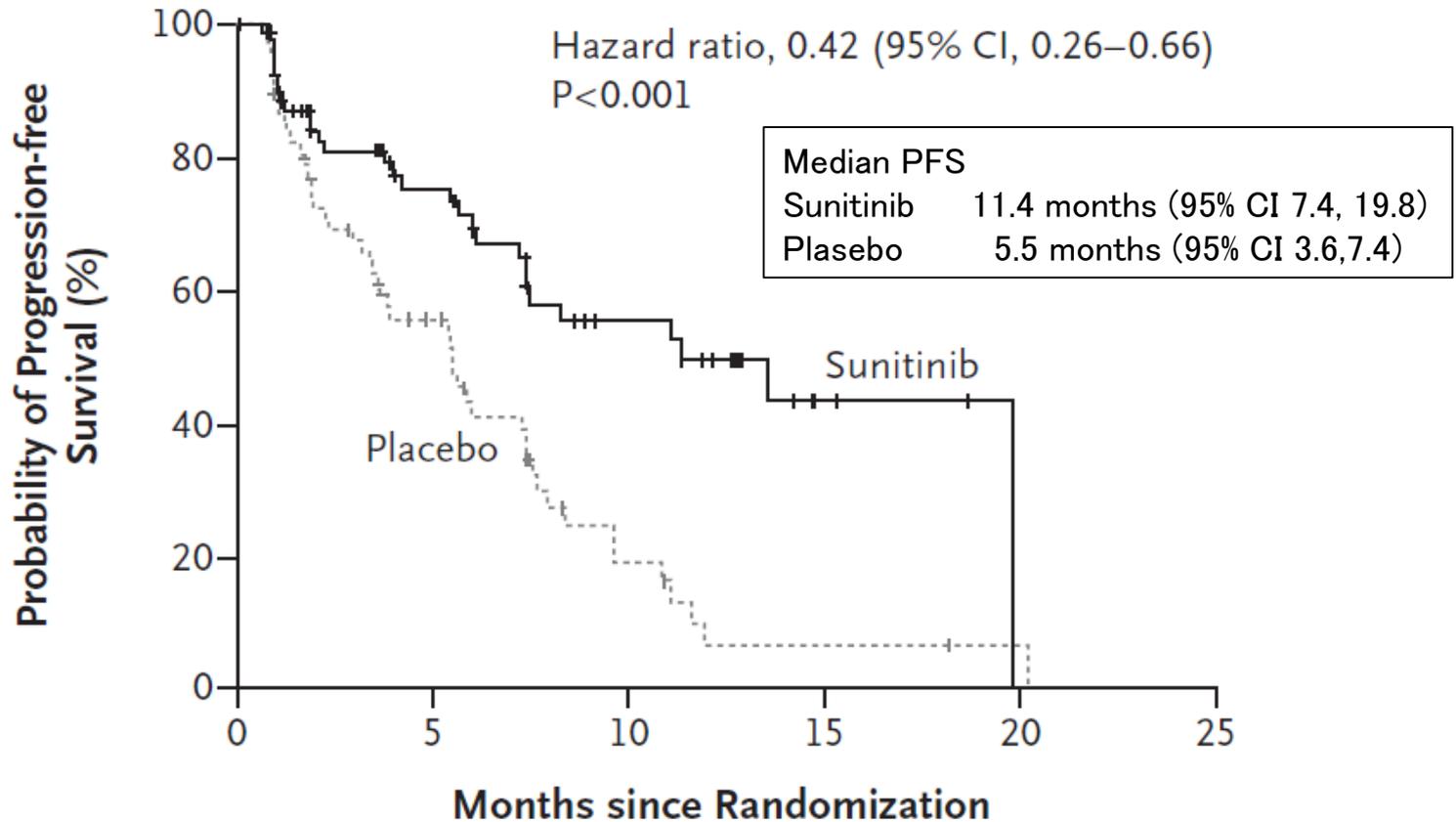
副次評価項目:

- ・ 全生存期間 (OS)、奏効率、奏効までの期間、奏効期間、患者報告アウトカム

分子標的治療

スニチニブ臨床試験

A Progression-free Survival



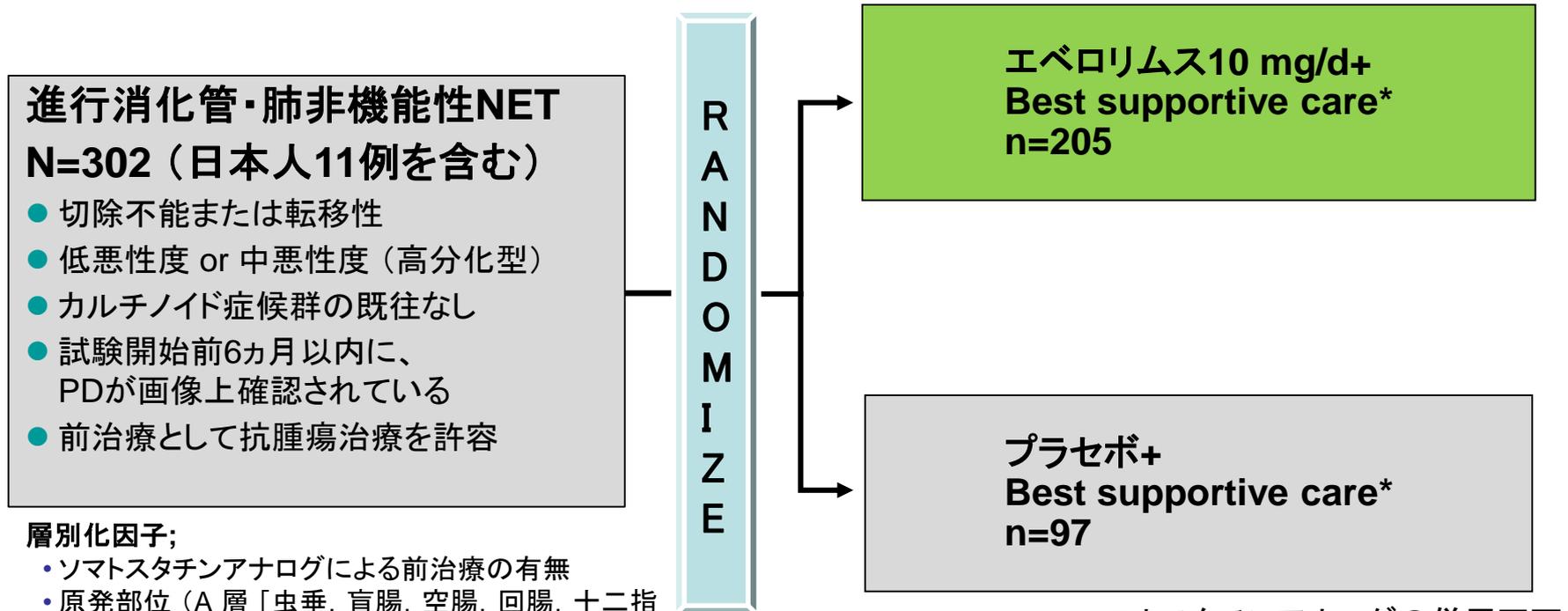
No. at Risk

Sunitinib	86	39	19	4	0	0
Placebo	85	28	7	2	1	0

分子標的治療

RADIANT-4試験: 国際共同第Ⅲ相試験

試験デザイン: 国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照



層別化因子;

- ソマトスタチンアナログによる前治療の有無
- 原発部位 (A 層 [虫垂, 盲腸, 空腸, 回腸, 十二指腸及び原発不明] vs. B 層 [肺, 胃, 直腸, 及び盲腸以外の結腸])
- WHO PS (0 VS 1)

主要評価項目:

- 無増悪生存期間 (PFS, 独立中央判定)

副次評価項目:

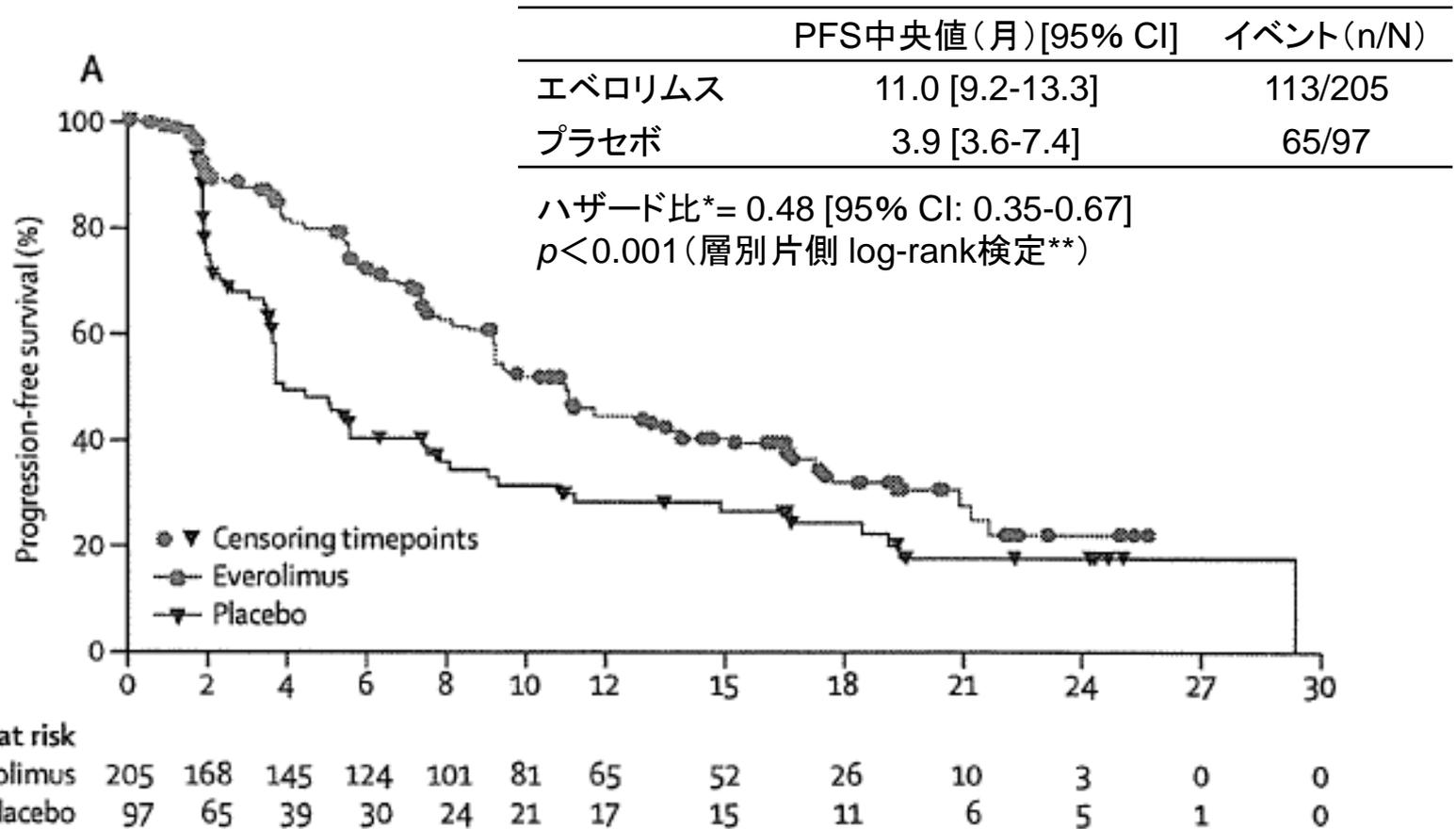
- 全生存期間 (OS)、抗腫瘍効果 (奏効割合、病勢制御割合、腫瘍縮小割合)、安全性

* ソマトスタチンアナログの併用不可

分子標的治療

RADIANT-4試験: 国際共同第Ⅲ相試験

無増悪生存期間

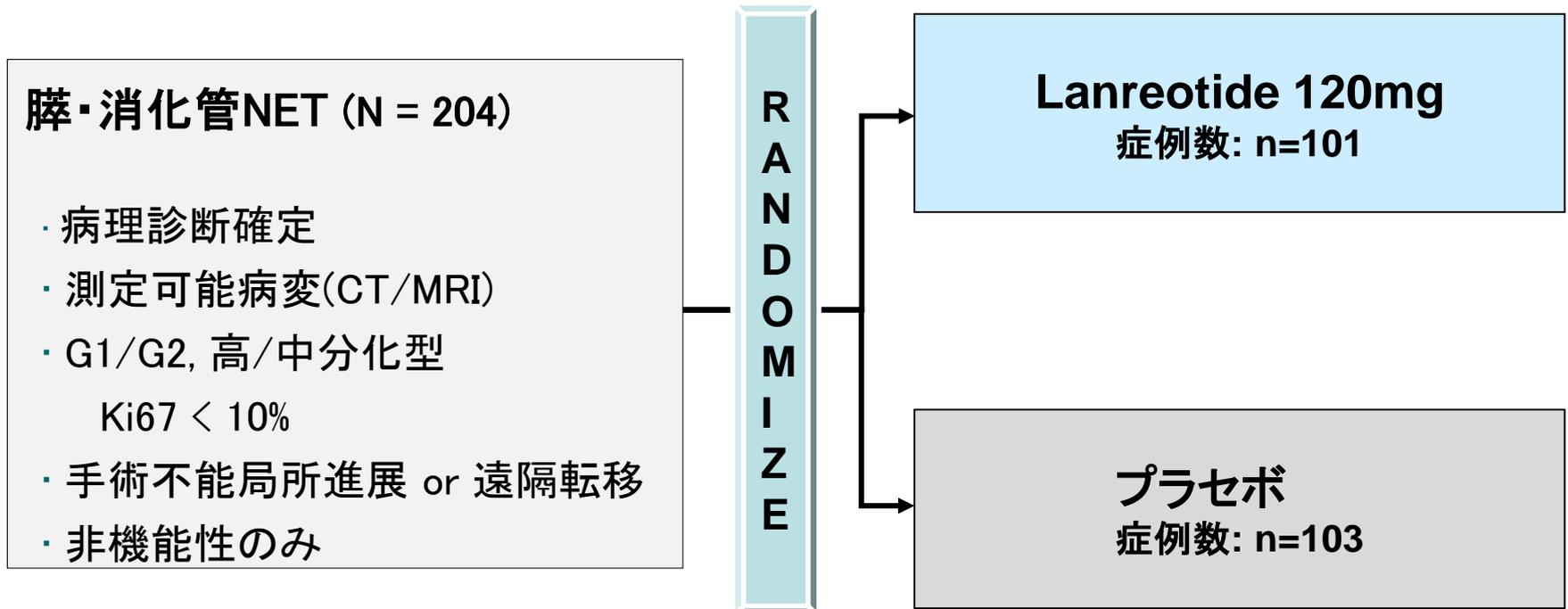


膵・消化管NETに対する ソマトスタチンアナログ製剤の抗腫瘍効果

Lanreotide

CLARINET: 国際共同第Ⅲ相試験

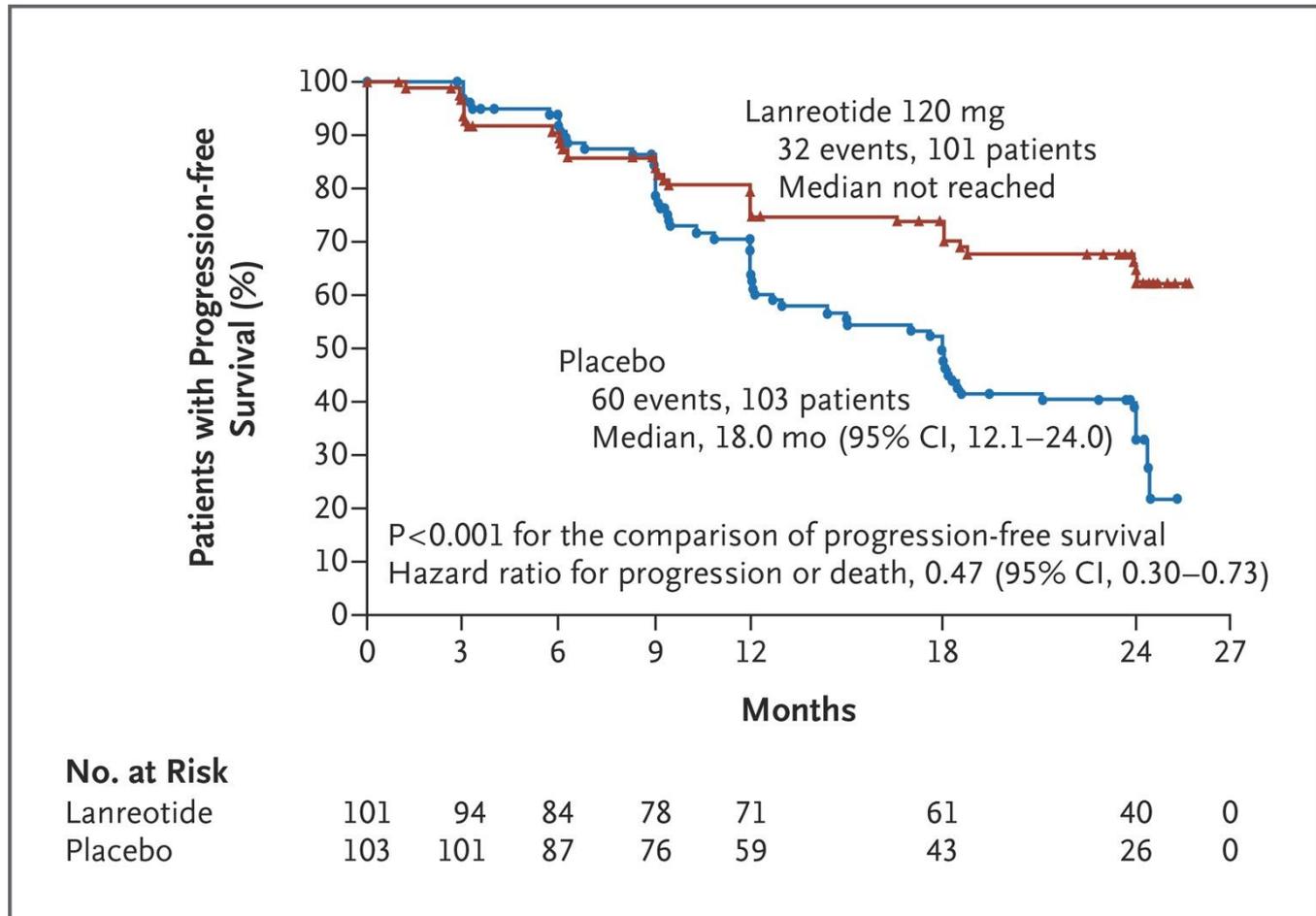
試験デザイン; 国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照



- 主要目的: PFS(無増悪生存期間)
- 副次的評価項目: AE, PK, QOL, CgA

膵・消化管NETに対する ソマトスタチンアナログ製剤の抗腫瘍効果

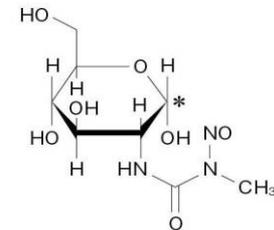
Lanreotide CLARINET: 国際共同第Ⅲ相試験



* 本邦未承認

殺細胞系抗腫瘍薬治療

Streptozocin



及びC*位エピマー

- アルキル化剤系の抗がん剤
- アメリカ、カナダ、フランス、イスラエル、スイスの5カ国で販売
- 未承認薬使用問題検討会議：早期に国内における治験が開始されるべき

Streptozocin 国内多施設共同治験

第 I / II 相試験 非盲検、非対照、多施設共同治験

対象：進行膵・消化管内分泌腫瘍

目的：有効性、安全性及び薬物動態の検討

期間：2011年8月～2012年5月(被験者登録期間)

参加施設：東京大学、国立がん研究センター中央病院、日赤医療センター、
山形大学、九州大学、関西電力病院

殺細胞系抗腫瘍薬治療

Streptozocin 国内多施設共同治験 結果

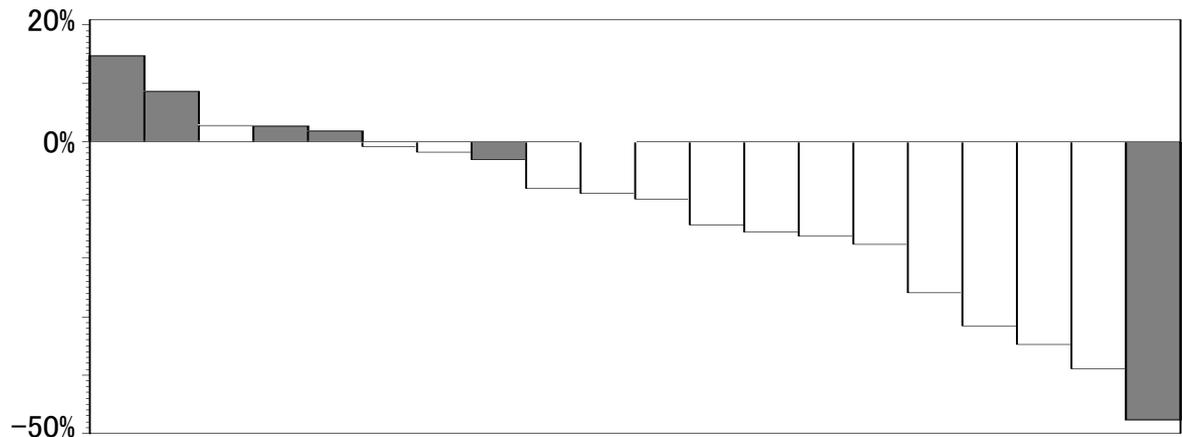
腫瘍縮小効果

PR	9.1% (2/22例)
SD	77.3% (17/22例)
Non-CR/Non-PD	9.1% (2/22例)
NE	4.5% (1/22例)

奏効割合

Daily投与:	6.7% (1/15)
Weekly投与:	16.7% (1/6)
膵NET:	13.3% (2/15)
消化管NET:	0% (0/4)

Waterfall plot



NETに対する薬物療法(もうすぐ)

		NET G1/G2		NEC	
		膵	消化管	膵	消化管
症状緩和		Octreotide* Lanreotide		Octreotide* Lanreotide	
腫瘍抑制	ホルモン療法	Lanreotide	Octreotide Lanreotide		
	分子標的薬	Sunitinib Everolimus	Everolimus		
	抗がん剤	Streptozocin Dacarbazine/Temozolocide		Etoposide+Cisplatin Irinotecan+Cisplatin	

* 症状緩和: Octreotideはガストリノーマ, VIPオーマとカルチノイド症候群に対して適応

NEC の治療

	NET G1	NET G2	NEC
消化管			
臍			

NECの治療

膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン第1版

CQ4-3-2 膵NECに対して推奨される抗腫瘍薬は何か？

[推奨]

小細胞肺癌の治療に準じ、白金製剤をベースとする併用療法が推奨される(グレードC1)

膵NECに対するEtoposide + Cisplatinの成績

原発臓器	症例数	奏効率(%)	生存期間中央値(月)	報告者、報告年
消化管・膵	18	67	19	Moertel CG;1991
消化管・膵	41	42	15	Mitry E; 1999
膵	3	67	NA	Fjallskog ML;2001
肝臓・胆道・膵	21	14	5.8	Iwasa S;2010

膵NECに対するIrinotecan + Cisplatinの成績

原発臓器	症例数	奏効率(%)	生存期間中央値(月)	報告者、報告年
消化管・膵*	15	7	11	Kulke MH;2006
消化管・膵	19	58	NA	Mani MA;2008

NA: 評価不能

*NET G1/G2を含む

NETに対する薬物療法（保険収載）

		NET G1/G2		NEC	
		膵	消化管	膵	消化管
症状緩和		Octreotide* Lanreotide		Octreotide* Lanreotide	
腫瘍抑制	ホルモン療法	Lanreotide	Octreotide Lanreotide		
	分子標的薬	Sunitinib Everolimus	Everolimus	保険適用外 ↓	
	抗がん剤	Streptozocin Dacarbazine/Temozolocide		Etoposide+Cisplatin Irinotecan+Cisplatin	

* 症状緩和: Octreotideはガストリノーマ, VIPオーマとカルチノイド症候群に対して適応

NECの治療

Annals of Oncology 24: 152–160, 2013
doi:10.1093/annonc/mds276
Published online 11 September 2012

Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study

- **Patients with Ki-67 < 55% were less responsive to platinum-based chemotherapy, but had a longer survival.**
- **Our data indicate that it may not be correct to consider all GI-NEC as one single disease entity.**

rate or survival. The most important negative prognostic factors for survival were poor performance status (PS), primary colorectal tumors and elevated platelets or lactate dehydrogenase (LDH) levels.

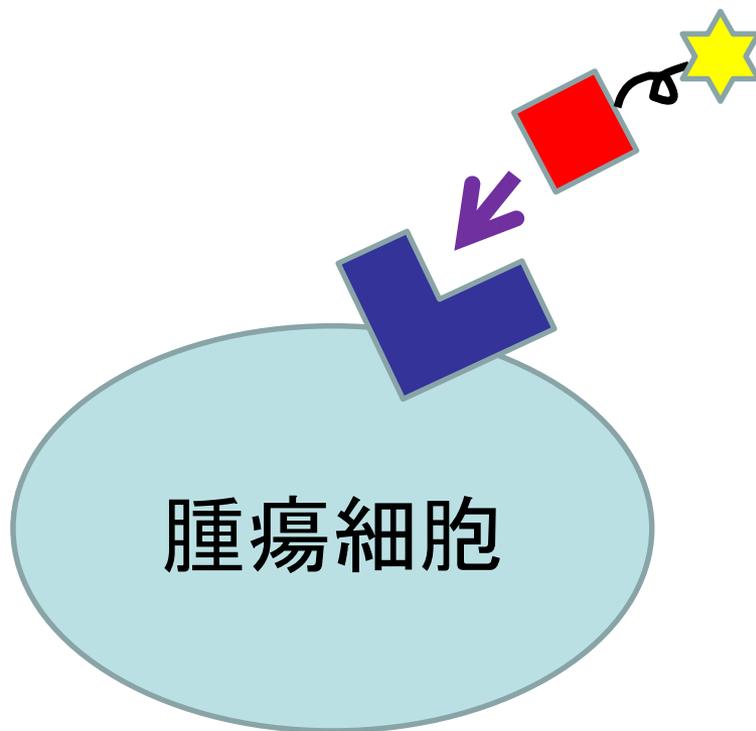
Conclusions: Advanced GI-NEC patients should be considered for chemotherapy treatment without delay. PS, colorectal primary and elevated platelets and LDH levels were prognostic factors for survival. Patients with Ki-67 < 55% were less responsive to platinum-based chemotherapy, but had a longer survival. Our data indicate that it may not be correct to consider all GI-NEC as one single disease entity.

Key words: Chemotherapy, gastrointestinal cancer, neuroendocrine cancer, neuroendocrine carcinoma, predictive factors, prognostic factors

今後期待される他の治療

PPRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy

(本邦未承認)



放射線標識された
オクトレオチド

^{177}Lu -DOTATOC

^{90}Y -DOTATOC

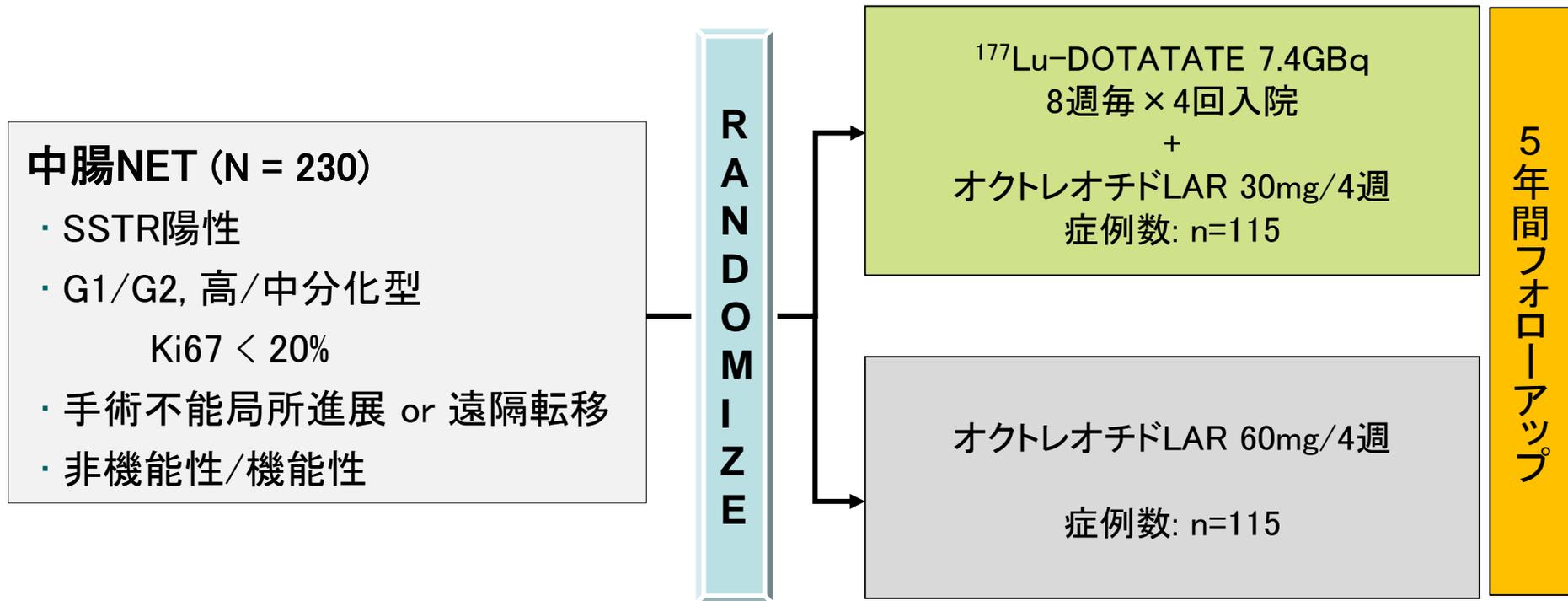
受容体と結合することで、
腫瘍細胞に直接放射線を
当てることが理論上可能

注: ^{177}Lu -DOTATATEとオクトレオチドとの併用は適応外

今後期待される治療

NETTER-1 Study: ^{177}Lu -DOTATATE

試験デザイン; 国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照

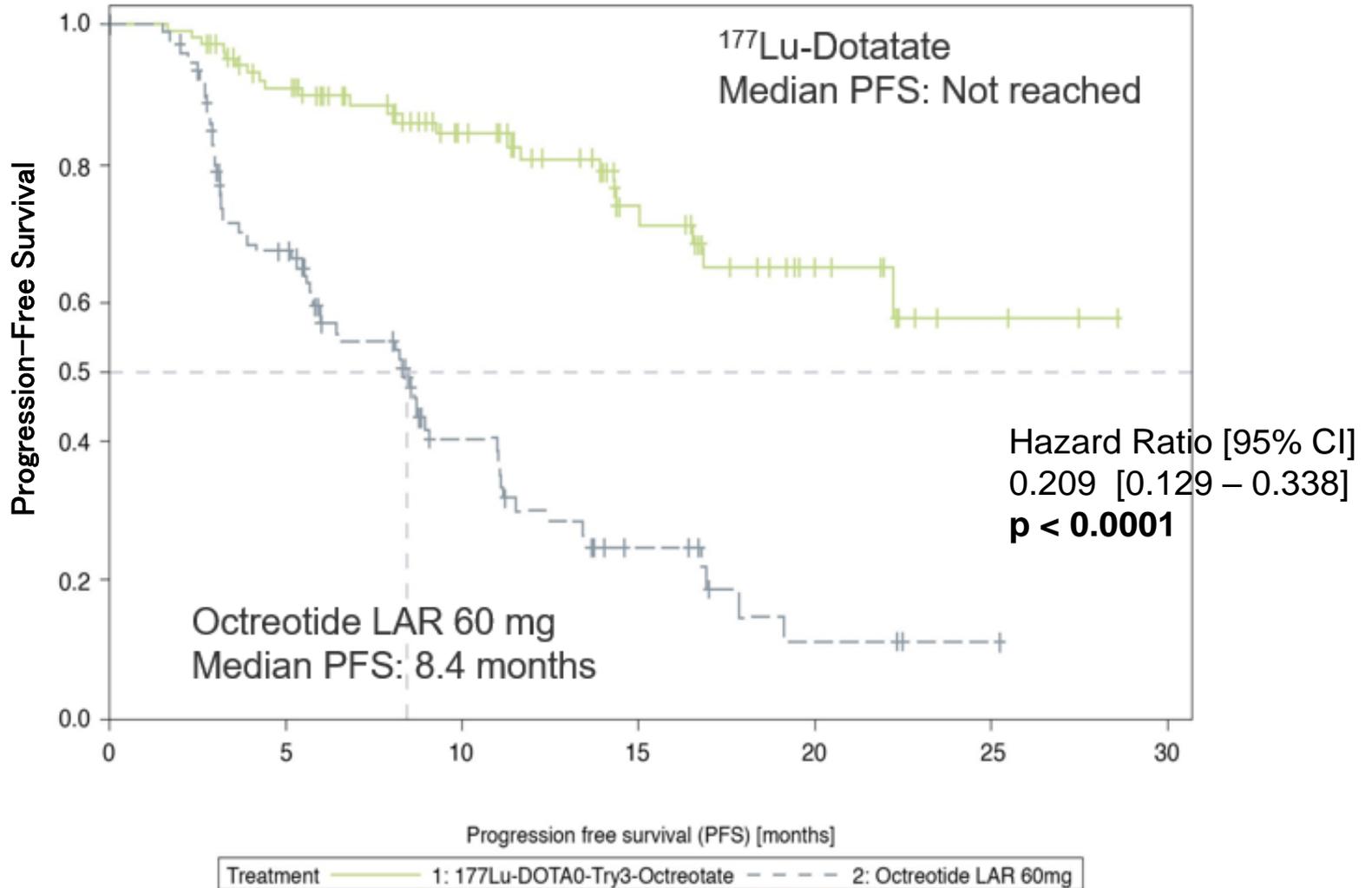


- **主要目的: PFS(無増悪生存期間)**
- **副次的評価項目: ORR, OS, TTP, 安全性, 忍容性, QOL**

今後期待される治療

NETTER-1 Study: ^{177}Lu -DOTATATE

試験デザイン; 国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照



NETに対する集学的治療

1. 手術

根治手術・減量手術・緩和手術

2. 薬物療法

分子標的薬・殺細胞性抗腫瘍薬・ホルモン療法

3. 局所療法

TACE・TAI・RFA・PEIT

4. 放射線治療

PRRT

神経内分泌腫瘍は治療を組み合わせることで
予後が期待できる