

第 28 回患者会

「知っておきたい神経内分泌腫瘍の治療 切除から最新薬物療法まで」

京都大学 肝胆膵・移植外科 増井 俊彦先生

本日のテーマ

1. NETのおさらい
2. 集学的診療と外科
3. NET最新治療

1. NETのおさらい

① NETの歴史—正体を明らかにする歴史

11907年オーベンドルファーという病理医が「カルチノイド（がんもどき）」という名称を付けてまとめ、良性の腫瘍として発表されました。

2000年WHOで、神経物質を分泌する腫瘍としてNETの定義がなされました。

2010年になりKi67（増殖力のマーカー）を基にする分類がなされ、2017年には増殖力だけでなく分化度（どれくらい悪いか）を用い分類が変わりました。

② Ki67は増殖のマーカー

Ki67が出ていると細胞が分裂している時期であることが分かります。

Ki67指標は「細胞の中のどのくらいが分裂しているか」をパーセンテージで示す指標です。

③ WHO2017でのポイント —膵NETG3とNEC—

WHO2010分類ではKi67指標で20%以上はNECと診断されていましたが、その中に分化度の違う2つのカテゴリーがあることが分かりました。膵NETG3はNETG1、G2と同列にあり、一方NECは全く異なって膵がんや大腸がんから来たものと考えられます。

治療法も全く異なります。NECに対する薬物療法は「NETG3は分子標的薬、NECG3はプラチナ系抗がん剤が推奨される」というふうになりました。

2. 集学的診療と外科

① NETは全て大きくとらないとダメ？

NETの診療ガイドラインのアルゴリズムでは20mm以下は膵切除とあります。しかし、日本の膵NETは20mm以下がほとんど（4割程度）。検査技術の進歩に伴って小さい腫瘍が見つかり患者数も増加してきています。小さな腫瘍の中には手術しないでいいものもあるのではないかとわれてきています。

② 本邦での消化管NETは？

日本では消化管NETは5mmから10mmが最も多くおよそ30%以上を占めています。しかし、大きさだけで判断するのは難しい。

原発巣別に予後の違いがけっこうあります。

原発巣は前腸・中腸・後腸という分類されます。十二指腸よりも上のもの（胃・食道・肺・膵）が前腸で、十二指腸から大腸の手前まで（十二指腸・空腸・回腸・盲腸）が中腸、その下の大腸・結腸・直腸が後腸です。

場所によって予後が変わってきます。

小さくても直腸NETは転移があるので怖い。

③ 転移しやすいものを見極めることが大切

大事なのは、一つは Ki67 (増殖力)。もう一つ脈管浸潤 (静脈に入り込んでいる、あるいはリンパ管に入り込んでいる)。この場合は、いくら腫瘍が小さくても、症状がなくてもちゃんと手術をするべきです。転移してしまうと根治するのが難しくなります。

④ NET ユニット (腫瘍ボード) と ENETS

京大では NET ユニット (腫瘍ボード) を 2014 年から毎週水曜日に開催し必要な診断手法、治療方針を決定しています。

NET の研究ではヨーロッパが一番進んでいて、ENETS がその大元締めです。

センターオブエクセレンツ (CoE) すなわち専門施設システムが ENETS の根幹。ここに行けば NET のすべてに標準治療が受けられます。ヨーロッパが中心、ヨーロッパ以外にはアメリカとオーストラリアに 2 か所あるだけです。

日本にもほしい。ENETS が認定する「センターオブエクセレンツ (CoE) になる要件」で大事なことは「腫瘍ボードの症例数」。いろいろな科の先生が集まって決めているというユニットがあること。もう一つ重要なのはセカンドオピニオンの数です。

「セカンドオピニオン」は、基本的には「主治医の先生と患者さんの間で治療方針を決定するとき他の先生がどんな意見を持っているかを聞きたいというときに相談を求めに行くこと」。あくまで治療は主治医のところで行います。セカンドオピニオンを受けた医師の治療が受けたいのであれば、一度主治医と相談をして紹介状を書いてもらうこととなります。

ENETS は、WORLD NET CONGRESS を始めようとしていて、つまり ENETS は「他の NET ソサエティーと手を組みたい、全世界的に活動したい」と考えていて、今回 JNETS (日本神経内分泌腫瘍研究会)、中国の CNETS、インド・太平洋地域の APNETS、北アメリカの NANETS などが参加していました。それと患者会の INCA (International Neuroendocrine Cancer Alliance) が参加しました。INCA は横方向のつながりを作ってくれる大事な組織だと思います。

⑤ NET 遠隔転移治療

NET 遠隔転移治療にはいろいろと問題があります。

- 経過観察をするべきか、薬物療法をするべきか。
- 薬物療法の順番はどうしたらいいのか？
- 外科治療はどういうときに必要なのか

NEN の遠隔転移は約 9 割が肝臓で、他にリンパ節や肺、骨等いろいろあります。

遠隔転移 NEN に対しては外科手術、局所治療、薬物療法があり、それぞれ専門の科に分かれています。ですから NET ユニットによる集学的治療が重要。

⑥ NET 遠隔転移治療 ー 切除手術ー

切除で取り除くことができれば一番成績が良いのですが、3 割から 4 割の人が手術可能であって、半分以上は手術不可能になります。

手術で治るかどうかという問題は、腫瘍に対して手術をどのような戦略でするかに関わってきます。例えば肝臓の中を削っていき、もし再生したときに次の切除の選択肢が増えるから、なるべく肝臓を残すという戦略をとること。

完全に(99~100%)切除ができれば半分の人が 10 年~20 年生きるのですが、ほとんど取れた(90~98%) 人でもあまり取れなかった(90%以下) 人でも予後はあまり変わらない。完全に取れたと思っても、「病的には在るが画像的には見えない部分」が残っているので再発します。

⑦ NET 遠隔転移治療 —血管内治療 (TACE/TAI) —

足からカテーテルを入れて腫瘍に行く血管に詰め物をしてその腫瘍を壊死させるという治療。腫瘍は違うところから血管を引いてきてまた大きくなってきます。大体 1 年半くらいは効果があるのですがその後また大きくなってきます。

外科治療と結び付けて血管内治療、薬物療法を全部使うということが大事です。ソマトスタチンアナログと血管内治療を行うと腫瘍が小さくなったので外科手術をするというふうに。

⑧ NET 遠隔転移治療 —NET に対する分子標的薬—

分子標的薬は 2011 年からいろいろ出ています。エベロリムス、スニチニブ、ストレプトゾシン、ランレオチド。

2011 年以前には効果のある薬がなく、分子標的薬ができてから非常に効果があったが、どういふ場合にどれが効きやすいのかが分からない点が問題。

⑨ 京大での悪性腫瘍の遺伝子解析の試み

オンコプライム (OncoPrime) が 2015 年から、NCC パネル検査 (国立がん治療センター) が 2018 年から。これらは腫瘍組織を使って調べるものです。ガーダントのリキッドバイオプシー (Guardant liquid biopsy) は血液だけで遺伝子検査をすることができます。

保険で適用されていない薬を使うので、倫理委員会にかけて承認を得るのに 2~3 ヶ月かかりますが、京大ではクリニカル シーケンス カンファレンスで「この薬を使いましょう」となれば倫理委員会ですぐに認められ治療に移れます。その期間が非常に短いので京大はアクティブに治療に移れます。

また、京大病院におけるがん遺伝子パネル検査件数は近年増加、2018 年は月に平均 10 例くらい実施しています。

京都大学ではオンコプライムとガーダントで、国内で他にも検査をしているところがありますが、いずれも高額な費用がかかります。40 万円~90 万円くらい。

⑩ 遠隔転移 NET に対する様々な治療 —薬物治療—

薬物治療の大事な点、一つは、もともとどういうものを対象として薬剤の検査が行われたか。それを考えて、自分の病気がそれに合うかを考えることが必要です。

もう一つ大事なのは、ソマトスタチンシンチグラフィが陽性でないとホルモン剤がくっつくところがない。つまり、陽性でないと効きません。

● オクトレオチド

ホルモン剤だが、もともと効果が認められた検査は中腸 NET が対象。膵臓がんではこれが効くかどうかは分からない。

● ランレオチド

対象が非機能性 NET ですから、膵臓も効いています。ところが、対象の Ki67 が 10% 以下なので、Ki67 の高い (30% とか) 腫瘍での効果はまだわかりません。

● ソマトスタチンアナログの副作用

下痢は必発。腹痛はときどき。最初の 1 週間は副作用が厳しいがだんだん良くなってきます。3 ヶ月くらいで血中濃度が安定し、副作用を抑える薬で我慢しているとだんだん症状も落ち着いてきます。

ランレオチドはよく効き、体に影響も少ないので副作用を抑えていければ良いお薬です。腫瘍が大きくならないので、長く付き合っていくお薬と言えます。

● エベロリムス

エベロリムスは、対象は非切除の膵 NET。だんだん大きくなっていったものに対して使うと生存期間の延長が見られます。ここぞというときに効いてくれる心強いお薬です。

エベロリムスの副作用は、口の中が荒れる(口内炎)のが一番多い。後は全身倦怠、体がだるい。風邪を引いたみたいなのがする、などです。

ランレオチドやエベロリムスは減量して使っても大丈夫なので、副作用が辛かったら薬の量を調整しながら効果がある限り続けることが大事です。

しかし、間質性肺炎、感染症の場合はやめないといけない。

間質性肺炎というのはお薬のせいでは炎症を起こして肺炎を起こしてしまうもの。エベロリムスは免疫抑制剤なので抵抗力が落ちますから、命にかかわるのですぐにやめないとはいけません。サインとしては、微熱があるとか、あるいは咳をしつこく続けるとか。そういう時はすぐ連絡をしてレントゲン撮影する必要があります。

● スニチニブ

増殖を抑えるお薬です。この薬が効くのは大体 11 ヶ月くらいです。

スニチニブの副作用は、倦怠感(だるい)。手足症候群(手の皮がむけたり、太くなったり、痛くなったりする)や、高血圧などがあります。

スニチニブは効いているのであれば止めないで細々とでも続ける、あるいはお休みしながらでも使い続けることが大事です。

研究の結果、エベロリムスとスニチニブはどちらから始めても効果は変わらないことが分かっています。

● ストレプトゾシン(ザノサー)

抗がん剤で有りながら副作用はあまり強くありません。その代わり縮小もしないことが多い印象です。

⑪ 京都大学での遠隔転移 NET 治療アルゴリズム

手術は第一。手術ができれば手術をします。

手術ができない場合は、血管内治療をとく薬物療法。

薬物療法の順番というのは臨床試験のデータで決めていくことになります。

それぞれの科が連携し全体を見て理解していくというのがユニットの良い所です。

3. NET 最新治療

① PRRT (Peptide Receptor Radionucleotide Therapy)

ソマトスタチン受容体に付く薬にガリウム 68 やインジウム 111 をつけてその集積を画像化するのがソマトスタチン受容体シンチグラフィ、その核種をルテシウム 177 に変えることで治療をして腫瘍細胞を殺すようにしたのが PRRT です。

その NETTER 試験は、中腸(小腸) NET での試験で、腫瘍の増殖を止めるのが 40 か月というものでした。一方、膵臓の試験では腫瘍が大きくならないのが 27 か月で、小腸に対してより少し予後が悪い。また、増殖力の速いもの(Ki67 の大きいもの)は効きが悪い。また、効くものと効かないものとが完全に分かれます。PRRT は、効いた場合は何回繰り返してもいいが、効かない場合 PRRT は期待しない方がいい。

PRRT の副作用はそんなに強いものではありません。

本邦では、横浜市大と東京医科歯科大で第 I 相試験を行い、第 II 相試験が始まっています(小規模効果判定)。

② CAPTEM 療法

テモゾロミド (グリオーマという脳の腫瘍に使う薬) とカペシタピン (消化管がんを使う薬) を 2 週間投与して 2 週間休むという治療です。

2018 年の試験結果では、対象は膵臓の NETG 1・G2 でそれまでいろいろな治療をしてきたが効かなくなった人たちで、22 か月腫瘍が大きくならずに済みました。

本邦ではがん研東病院と横浜市大の 2 つの病院で臨床研究が行われています。

③ 免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1 阻害)

免疫チェックポイント阻害薬のしくみですが、

① もともと癌が出すものに対して免疫の応答があって、それに対してがんをやっつける T 細胞というリンパ球がやってきてがん細胞をやっつける。

② ところが最後のやっつけるところで免疫チェックポイントというものが T 細胞の邪魔をしてがん細胞をやっつけない。

③ そこでこの免疫チェックポイントを外す。

というのが PD-1 を阻害することです。

Ki67 10%以下の非機能性 NEN 対象で報告がされていますが、腫瘍の反応としては半分以上が増殖しています。再発生存期間、すなわち腫瘍が大きくなる期間は 2 か月です。実際 PD-1 阻害薬が効いているのかどうか疑問です。

という事で NET に対して少なくとも PD-1 阻害薬単剤では十分ではない、と思います。

④ レンバチニブ (TALENT 試験)

腫瘍の増殖を止めるお薬でスニチニブの親戚。

Ki67 が 20%以下の G1・G2 で「今までいろいろな治療をしてきたがそれが効かない方」対象で、膵 NET でも消化管 NET でもほとんどのものが効いています。

効いている期間は膵 NET では大体 14 か月です。今使っている薬が効かなくなってからも使えて、消化管では 1 年半くらい効くというものです。

⑤ NEN 肝転移に対する肝移植

肝移植は正常な方の肝臓をいただきますので、手術の後元気になってもらわねばなりませんし、成績もちゃんと出るという事がないと肝移植はできません、

ミラノクライテリアという条件は、病理組織で G1 あるいは G2 の NET で、消化器が原発巣で、6 か月以上あまり大きくなっていない、あるいは縮小している方という条件です。ミラノクライテリアの条件の下での成績は、肝移植がないと全生存率での 5 年生存率はおよそ 50%だが、移植をすると 97%。ミラノクライテリアの中に入っている人は移植をするとほとんど生きていけます。

⑥ NET 治療のまとめ

PRRT はかなり有望。

CAPTEM も有望でしょう。

PD-1 抗体は単独では効果が低い。

レンバチニブは今後絶対に出てきます。たぶん 2 年か 3 年したら使えるようになります。

肝移植治療は、ミラノクライテリアに当てはまる場合、自費医療なので費用がかかりますが非常にいい成績を期待できます。