

高分化型神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumors : NET) における最新の治療動向と展望

土川 貴裕^{1,4)} 竹内 啓^{2,4)} 平田 健司^{3,4)}

はじめに

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine neoplasms : NEN) は神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称であり、さまざまな臓器に発生するが、好発部位は膵・消化管である。日本のがん登録調査に基づいた疫学統計では約半数が直腸に、約2割が膵臓に発生すると報告されている^{1,2)}。NENの組織学的な悪性度はWHO分類に基づき、分化度が高く増殖能が比較的低いneuroendocrine tumors (NET)と、分化度が低く増殖能が高いneuroendocrine carcinomas (NEC)に分類される。NENは希少がん分類され、米国では人口10万人あたりのNET発生率が年間6.98人、日本では膵NETの発生率が2.69人、消化管NETの発生率が6.42人と推定され、年々増加傾向にあるが^{3,4)}、希少疾患であることと原発臓器が多彩であるがゆえに、新規診断治療の知見を診療科横断的な診療チーム内で情報共有することが重要である。また、治療期間が非常に長期間に及ぶ症例も多いことから、専門施設におけるエキスパート間のみならず、かかりつけ医との地域診療連携も必須である。本総説ではNET治療、特に最近承認された放射性核種標識ペプチド治療 (peptide receptor radionuclide therapy : PRRT) に焦点をあて、診療でのチーム医療も含めてレビューする。

I NETの診療環境と患者ニーズ

NET患者数は増加傾向にあり、米国では1973年には10万人あたり1.09人であった発生率が2012年には6.98人と約6.4倍に増加している³⁾。日本の疫学研究では、膵NET患者数は2005年には10万人あたり2.23人であったのに対し、2010年には2.69人と約1.2倍に増加したことが、消化管NET患者数は2005年には10万人あたり3.45人であったのに対し、2010年には6.42人と約1.8倍に増加したことが報告されている⁴⁾。患者数が増加している背景には医師間での疾患の理解や診断技術の向上があると考えられるが、患者数の増加に伴い、NET患者がNETに関する専門知識をもつ医師のいる医療機関に容易にアクセスできるようにすること、より多くのNET専門医が必要である。

国際的なNEN患者団体であるInternational Neuroendocrine Cancer Alliance (INCA) によって12カ国以上のNET患者1928名を対象に2014年から行われた調査研究により、NET患者からみた診療上の問題点が指摘された⁵⁾。同研究では、発症からNETと診断されるまでの期間は平均52ヵ月かかっており、29%の患者では5年以上を要していた。92%の患者がNET罹患によりライフスタイルが変化したと答えており、その内訳には医療機関受診のための時間や交通

Key words : ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, Neuroendocrine tumor, Peptide receptor radionuclide therapy, Somatostatin analogues, Multidisciplinary therapy

¹⁾北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱ ²⁾北海道大学大学院医学研究院腫瘍内科学教室

³⁾北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野画像診断学教室 ⁴⁾北海道大学病院神経内分泌腫瘍センター

集学的な腫瘍ボード

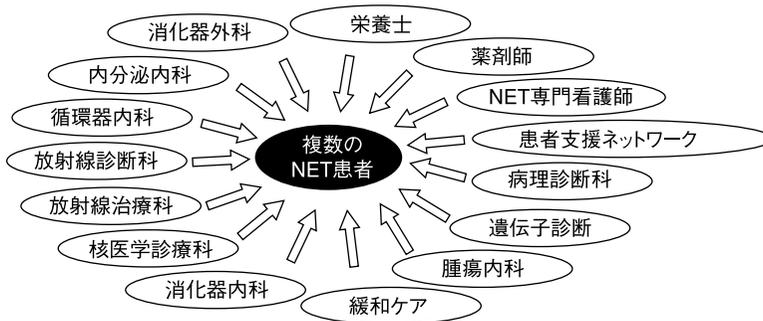


図1 NETにおける集学的治療 (文献7)

費の負担が大きくなったことや、医療機関受診のための欠勤や就労時間の減少・休職などが含まれていた。

その後、NET患者に対する医療提供体制の評価を目的に2019年に行われたグローバルな調査研究では、日本を含む68カ国でNET患者・介護者2359名と医療専門家436名を対象とした調査結果が報告された⁶⁾。同調査では、NET患者全体の46% (日本:44%, 米国:52%, 英国:45%)は診断時の病期がステージIVであり、NET診断に至るまでの期間は全体で4.75年(日本:2.09年, 米国:6.34年, 英国:4.40年)であった。また、日本では53% (米国:29%, 英国:18%)がNET専門施設に関する情報が不足していると回答した。

NET治療では、診療科横断的なチームで治療方針を決定することにより、NET患者を中心としてできるだけ少ない受診回数で診断治療方針をナビゲート、コーディネートしていくことができ、初診から診断確定、治療開始までのプロセスが迅速で、患者-医療スタッフと医療スタッフ間のコミュニケーション、受診調整、意思決定が円滑に進むと報告されている(図1)⁷⁾。今後のNET治療のありかたの一つとして、診療科横断的な院内多職種連携と地域医療機関の診療連携によるケアモデルが期待される。

II NET治療の最近の潮流

有効な薬物治療が存在しなかった時期には、NET治療は外科的切除やtransarterial chemoembolization (TACE)などのinterventional radiology (IVR)が中心であったが、現在は局所進行切除不能病変または転移性病変を有する膵・消化管NETでは内科・集学的治療が推奨されるなど⁸⁾、治療選択肢が増えつつある。

NENはもともと、ドイツの内科医であり病理医でもあるOberndorfer氏により、およそ100年前の1907年にカルチノイドとして報告された疾患概念である。組織学的には、神経内分泌顆粒を有する神経内分泌細胞が腫瘍性に増殖するのが基本病態とされる。カルチノイド症候群のメカニズムにソマトスタチン受容体が大きくかかわることがわかった後、1980年代にはソマトスタチンアナログがカルチノイドの治療に用いられ始めた⁹⁾。ソマトスタチンアナログはソマトスタチン受容体に結合してホルモンの分泌を阻害するもので、腫瘍からホルモンが分泌される機能性の膵NETの薬物療法ではファーストライン治療薬である¹⁰⁾。現在日本でNET治療薬として承認されているソマトスタチンアナログは、消化管神経内分泌腫瘍を適応とするオクトレオチド¹¹⁾と膵・消化管神経内分泌腫瘍を適応とするランレオチド¹²⁾の2剤である(図2)。

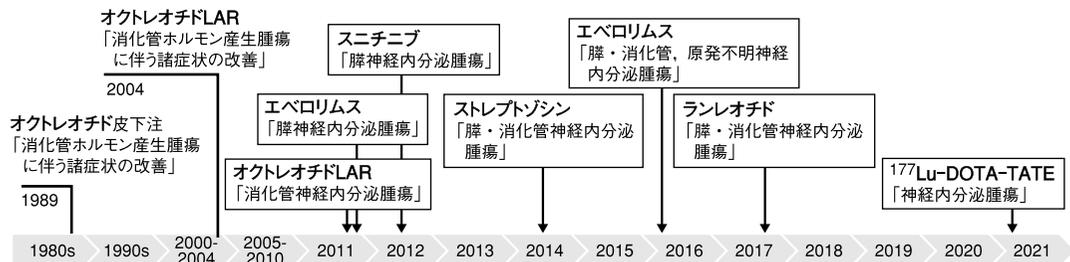


図2 日本でのNET治療薬承認状況

ソマトスタチンアナログ以外では、現在日本ではNETの治療薬として、分子標的薬であるエベロリムス¹³⁾とスニチニブ¹⁴⁾や、細胞障害性抗がん剤であるストレプトゾシンのほか、最近ではPRRT薬が承認された(図2)。そのほかにもvascular endothelial growth factor receptor (EGFR) 1-3, fibroblast growth factor receptor (FGFR), colony-stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) に対する阻害作用を有するスルファチニブの治験が行われている^{15,16)}。PRRT薬が日本でも承認されたことにより海外とのドラッグラグが解消されつつあり、現在日本で使用できない治療薬についても、公知申請や患者申出療養により一部の医療機関で治療目的に使用されている。現在、海外ではPRRT薬と分子標的薬の比較試験として、化学療法初回治療でKi-67が10~55%の膵・消化管NET患者を対象に高用量オクトレオチドに対する¹⁷⁷Lu-オキソドトロオチド(¹⁷⁷Lu-DOTATATE)(ルタテラ® 静注)の上乗せ効果を比較検討する第Ⅲ相NETTER-2試験(ClinicalTrials.gov ID: NCT03972488)が、膵・消化管NET患者を対象に¹⁷⁷Lu-DOTATOC(エドトレオチド)の有効性と安全性をエベロリムスと比較する第Ⅲ相COMPETE試験(ClinicalTrials.gov ID: NCT03049189)が、治療歴のある切除不能膵NET患者を対象に¹⁷⁷Lu-DOTATATEの有効性をスニチニブと比較する第Ⅱ相試験(ClinicalTrials.gov ID: NCT02230176)が進行中である。

切除不能な膵NETの場合、①肝転移の腫瘍体積と②Ki-67に基づく増殖速度を考慮して治

療薬が選択される。腫瘍体積が小さく増殖速度が緩徐な場合はソマトスタチンアナログが選択され、腫瘍体積が大きく増殖速度が急速な場合は細胞障害性抗がん剤が選択される。それらの中間の場合には分子標的薬が選択されるが、治療選択肢の境界は必ずしも明確ではなく、個々の症例に応じた判断が必要である(図3)¹⁷⁾。なお、異時性転移ではKi-67が上昇することがあるため、転移巣を再生検してKi-67を再確認することが望ましい。2019年に日本でがん遺伝子パネル検査が承認されたが、検体には高い精度が要求されるため、再生検によりパネル検査のための新鮮な検体を確保しておくという利点もある。

ソマトスタチン受容体の発現評価に関しては、内分泌症状があり、増殖能が低く(NET G1)、腫瘍量の少ない症例に対しては、一般的にソマトスタチンアナログが用いられるため、免疫染色でも代用し得るが、特に多発病変を有する症例では、すべての病変の病理診断をすることは困難であるため、できれば事前に¹¹¹In-ペンテトロオチド(Octreoscan®)などのソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS)でソマトスタチン受容体(SSTR)の発現を確認しておくことが望ましい。SSTRには1~5までのサブタイプがあり、NETでは一般的にSSTR2とSSTR5の発現が高い。一方でインスリノーマについてはSSTR2とSSTR5の発現が他のNETに比べて少ないため、SRSで検出できない可能性があることに注意が必要である¹⁸⁾。

増殖能が高く(NET G2-3)、腫瘍量が多い症

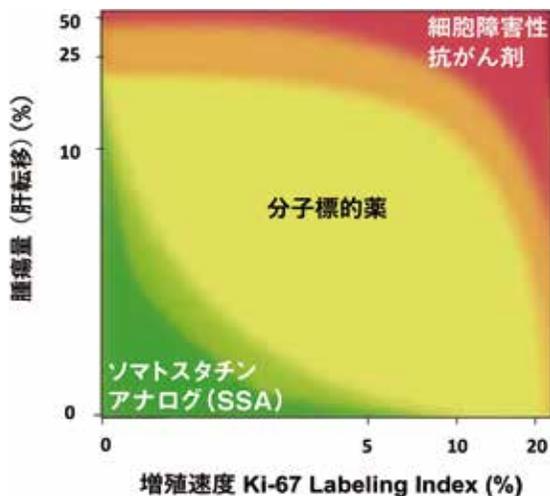


図3 切除不能な膵NET患者に対するファーストライン治療選択MAP (文献17)

ファーストライン治療薬として、緑、黄、赤の領域の患者にはそれぞれ、ソマトスタチンアナログ、分子標的薬、細胞障害性抗がん剤が推奨される。X軸は腫瘍組織サンプルのKi-67標識指数(%)を、Y軸はCTまたはMRIによって計算された肝臓全体に対する肝転移腫瘍体積(%)を示す。

Ikeda M *et al.* Pancreatolgy 20(5)944-50, 2020. より転載。©2020 IAP and EPC. Published by Elsevier B. V. All rights reserved.

例の場合には分子標的薬や細胞障害性抗がん剤が使用される¹⁷⁾。分子標的薬のエベロリムスとスニチニブの効果はおおむね同等であるが¹⁹⁾、スニチニブは膵NETのみの適応であることに注意する必要がある。細胞障害性抗がん剤であるストレプトゾシンは単剤投与での報告例が少なく、単剤よりもフルオロウラシル(5-FU)(ドキシソルピシンも可)との併用が推奨される²⁰⁾。ただし、ストレプトゾシンは膵β細胞に豊富なグルコーストランスポーター2によって細胞内に取り込まれる作用機序であるため、原発臓器が膵以外の場合には膵原発と比べて効果が低い²¹⁾。現在日本では、進行再発の膵・消化管NETに対して、エベロリムスに対するランレオチド上乗せの有無を比較する第Ⅲ相JCOG1901試験(jRCT ID: 1031200023)が進行中である。ニボルマブをはじめとする免疫チェックポイント

阻害薬はさまざまながん種で有効性が確認されているが、現在のところNETに対する有効性は確立されていない。

また、いずれも国内未承認であるが、カペシタビンとテモゾロミドの併用療法(CAPTEM療法)が膵NETに対して高い奏効割合を示すことが海外で報告されている。CAPTEM療法については、進行性で遠隔転移を有する膵NETを対象にCAPTEM療法とテモゾロミド単剤を比較する無作為化試験(E2211試験)が行われた(ClinicalTrials.gov ID: NCT01824875)。最終解析の結果、CAPTEM療法群は対照群と比べて全生存期間(OS)に有意差はなかったが、無増悪生存期間(PFS)を有意に延長すること、O6-methyl-guanine-DNA-methyltransferase(MGMT)欠損の患者ではMGMT欠損なしの患者と比べてodds of responseが高いことが2022年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で報告されている²²⁾。日本では未承認であり保険適用までには時間を要するが、日本国内で一部自費診療でCAPTEM療法を施行している施設もある。

Ⅲ NETのtheranostics

theranosticsは「治療」と「診断」という言葉を組み合わせて造られた用語で、同一あるいは類似の化合物で治療と診断を同時に提供する概念を指す。放射性医薬品を用いる場合、radio-theranosticsとも呼ばれる。核医学で初めてのtheranosticsは、甲状腺がんや甲状腺機能亢進症に対する治療薬として現在も盛んに用いられるiodine-131(¹³¹I)であった。¹³¹Iはイメージングのためのガンマ線を放出すると同時に、体内から放射線治療を行うためのベータ線を放出する²³⁾。

NETでは1980年代に¹³¹I-Tyr-3-オクトレオチドがNETの診断に使用され、1994年にはより安定な¹¹¹In-ペンテトレオチドがNET診断薬として米国食品医薬品局(FDA)に承認された。ソマトスタチンアナログの¹¹¹In標識体である¹¹¹In-ペンテトレオチドはNETに高発現しているソマトスタチン受容体を標的とするもの

で、日本では2015年に承認されている。¹¹¹In-ペンテトレオチドによるSRSは世界ではNETの診断に標準的に用いられていたが、single photon emission computed tomography (SPECT) 製剤である¹¹¹In-ペンテトレオチドの診断能には限界があり²⁴⁾、海外ではより優れた病変検出能をもつ⁶⁸Ga-DOTATOC/⁶⁸Ga-DOTATATE²⁵⁾によるソマトスタチン受容体PET/CTにシフトしてきている。⁶⁸Ga-DOTATOC/⁶⁸Ga-DOTATATEは日本では未承認であるが、⁶⁸Ga-DOTATOCに関しては自費診療で使用可能な施設もある。

¹¹¹In-ペンテトレオチドは診断だけでなく体内からの放射線治療に用いることが可能であり、膵・消化管NET患者への同剤の投与は忍容性が高く、生存率を高めたという報告がある²⁶⁾。このように放射性のリガンドを用いた治療法はPRRTと呼ばれ、近年開発が進められてきた。NETのPRRT薬として承認されているのは、ソマトスタチンアナログを放射性標識した、¹⁷⁷Lu-DOTATATEである。¹⁷⁷Lu-DOTATATEは2017年に欧州、2018年に米国で承認されており、日本では2021年にソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍を適応として、日本で初めてのPRRT薬として承認された。

1 ¹⁷⁷Lu-DOTATATEを用いたPRRTの臨床成績

¹⁷⁷Lu-DOTATATEの主要な臨床試験は海外で中腸NET患者を対象に行われた第Ⅲ相NETTER-1試験である²⁷⁾。主要評価項目である20ヵ月時の無増悪生存率は¹⁷⁷Lu-DOTATATE群で65.2%、オクトレオチド群で10.8%であり、オクトレオチド群に対する¹⁷⁷Lu-DOTATATE群のPFSのハザード比は0.18であった。副次評価項目であるOSは観察期間中央値76.3ヵ月の時点でnot reachedであり、生存期間中央値は¹⁷⁷Lu-DOTATATE群で48.0ヵ月、オクトレオチド群で36.3ヵ月と報告されている²⁸⁾。なお、NETTER-1試験長期観察期間中にオクトレオチド群の36%の患者が¹⁷⁷Lu-DOTATATE群に移行している。

¹⁷⁷Lu-DOTATATEの臨床試験は膵・消化管を

中心に報告されており、各奏効率を表1^{27~31)}に示した。

日本国内ではNET患者15名を対象とした¹⁷⁷Lu-DOTATATEの第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果、顕著な腫瘍縮小効果と忍容性が示され、中腸NETと非中腸NETで奏効率に有意差がなかったことが報告されている³⁰⁾。日本人を対象とした臨床研究の報告は少ないが、他にスイス・バーゼル大学でPRRTを受けた日本人患者についての後ろ向き観察研究結果が報告されている³¹⁾。

治療効果が確認されるタイミングとしては、中腸では最短12週で得られたとの報告があるが、3年後に治療効果が確認され始めたとの症例報告もある^{30,32)}。これは個人差によるものと考えられており、これまでのところ有効性に明らかな臓器差はないと考えられている。PRRTの効果予測マーカーとしてはクレニンスコアがあるが³³⁾、多発病変では集積がヘテロであるためリキッドバイオプシーが有用との報告もある^{34,35)}。

¹⁷⁷Lu-DOTATATEは日本を含む複数の国々で承認されており、探索的な研究も進められている。これらの報告の中には、WHO分類でG3に分類される高分化型の膵・消化管NET (NET G3) への適用³⁶⁾や、サルベージ治療としてのPRRT³⁷⁾、PRRT後のコンバージョン手術³⁸⁾、ファーストライン治療としてのPRRT³⁹⁾などがある。

膵・消化管NET G3はNET G1-G2とは臨床病理学的に異なり、より予後が悪い。最近、NET G3でもソマトスタチン受容体が発現していることを示す報告があり³⁶⁾、PRRTが有効である可能性がある。この研究ではNET G3患者のOSは44ヵ月、PFSは19ヵ月で、新たに懸念された毒性はなかったと報告された³⁶⁾。

サルベージ治療としてのPRRTでは¹⁷⁷Lu-DOTATATEによるPRRTを少なくとも1サイクル受けた、転移性の進行性NET患者35名を対象とした臨床研究が行われた。この研究では2サイクル目以降のPRRTとして中央値2回の

表 1 臨床試験で報告された¹⁷⁷Lu-DOTATATE 投与群の奏効率

試験名	試験の種類 (デザイン)	報告年	対象 (患者数は ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 投与患者*)	OS, PFS	レスポンス
ERASMUS ²⁹⁾	海外第 I / II 相 (単施設非対照非 盲検試験)	2017	オランダ人の気管支または 膵・消化管 NET 患者 443 名 中腸：181 名 後腸：12 名 膵：133 名 気管支：23 名 その他前腸：12 名 不明：82 名	OS 中央値：63 ヶ月 PFS 中央値：29 ヶ月 OS 中央値：60 ヶ月 PFS 中央値：30 ヶ月 OS：not defined PFS 中央値：29 ヶ月 OS 中央値：71 ヶ月 PFS 中央値：30 ヶ月 OS 中央値：52 ヶ月 PFS 中央値：20 ヶ月 OS：not defined PFS 中央値：25 ヶ月 OS 中央値：53 ヶ月 PFS 中央値：29 ヶ月	CR：2%，PR：37% SD：43%，PD：12% CR：1%，PR：30% SD：55%，PD：9% CR：0%，PR：33% SD：50%，PD：8% CR：5%，PR：50% SD：30%，PD：13% CR：0%，PR：30% SD：30%，PD：26% CR：8%，PR：33% SD：42%，PD：17% CR：0%，PR：35% SD：43%，PD：13%
NETTER-1 ^{27),28)}	海外第 III 相 (無作為化多施設 共同実薬対照非 盲検試験)	2017, 2021	SSTR 陽性，切除不能また は遠隔転移を有する中 腸 NET 患者 116 名	OS 中央値：48 ヶ月 20 ヶ月時の PFS：65.2%	CR：1%，PR：17%
Kudo et al. ³⁰⁾	国内第 I / II 相 (多施設共同非対 照非盲検試験)	2022	SSTR 陽性，切除不能，進 行性の胃腸，膵臓，肺の NET の患者 15 名 (膵 8 名，中腸 5 名，肺 2 名)	52 週時の PFS：80%	CR：6.7%，PR：46.7% SD：33.3%，PD：6.7%
Kobayashi et al. ³¹⁾	国内臨床研究 (後ろ向き横断的 観察研究)	2021	スイスのバーゼル大学で の PRRT を目的に渡航し た，SSTR 2 陽性の日本人 NET 患者 19 名 (膵 10 名， 胃 1 名，小腸 1 名，直腸 3 名，その他 4 名)	OS 中央値：24 ヶ月 PFS 中央値：11 ヶ月	CR：0%，PR：31.6% SD：21.0%，PD：47.4%

*：¹⁷⁷Lu-DOTATATE 単剤投与患者数のみを示し，⁹⁰Y-DOTATATE 併用患者数は含まれていない。

CR：complete response, NET：neuroendocrine tumors, OS：overall survival, PD：progressive disease, PFS：progression-free survival, PR：partial response, PRRT：peptide receptor radionuclide therapy, SD：stable disease, SSTR：somatostatin receptor

PRRT が施行され，サルベージ PRRT 前に種々の治療を受けた患者でも¹⁷⁷Lu-DOTATATE による PRRT は有効かつ安全である可能性が示された³⁷⁾。

例数は少ないが術前療法としての PRRT も検討されており，外科的治療を目指したファーストライン治療として PRRT を受けた切除不能 NET 患者 9 名中，4 名が手術可能となり，そのうち 2 名は根治手術に成功したことが報告された³⁸⁾。

FDA による¹⁷⁷Lu-DOTATATE の承認は，前

腸，中腸，後腸の NET を含むソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管 NET を対象としており，海外のガイドラインでも PRRT による NET 治療は現在セカンドライン治療として位置づけられている⁴⁰⁾。未治療の進行した NET 患者 45 名を対象に¹⁷⁷Lu-DOTATATE による PRRT をファーストライン治療として実施した結果が報告されており，PFS 中央値は 48 ヶ月，OS 中央値は 84 ヶ月，部分奏効(PR)が 12/40 名(30%)，安定 (SD) が 22/40 名 (55%)，進行 (PD) は 6/40 名 (15%) と，ファーストライン治療としての有用性が示唆された³⁹⁾。

2 PRRTの有害事象について

治療に関連して、頻度の高い有害事象としては嘔気・嘔吐、血液毒性が知られており、15名を対象とした日本国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では³⁰⁾、グレード1の悪心が73.3%、嘔吐が20%に報告されたが、これらの副作用でグレード4は報告されなかった。血液毒性に関しては全グレードでの発現率は貧血6.7%、白血球減少20%、リンパ球減少73.3%、血小板減少6.7%であり、このうちグレード4の副作用としてリンパ球減少を1名(6.7%)に認めた。その他、長期合併症としてNETTER-1試験では骨髄異形成症候群がPRRT群で2名(1.8%)に報告されている²⁸⁾。

腎機能障害に関してはNETTER-1試験ではPRRT群とコントロール群で腎機能障害発生率に差は認められていない²⁷⁾。日本国内第Ⅰ/Ⅱ相試験でも腎機能関連の有害事象は認めなかった³⁰⁾。腎機能に関しては、アミノ酸輸液を同時投与し近位尿細管を被曝から保護することで腎機能障害の頻度が抑えられたと思われる。腎機能低下の頻度に関して臨床試験の結果を解釈する際には、腎機能低下をきたす⁹⁰Y治療例が含まれていることがあり留意が必要である。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験ではPRRT6ヵ月後でクレアチニンクリアランスが21.7%、1年後で23.9%、2年後で27.6%減少したと報告されており、その危険因子として高血圧と糖尿病が指摘されている⁴¹⁾。NETTER-1試験^{27,28)}やERASMUS試験²⁹⁾では長期的な腎機能低下に関する毒性は指摘されていないが、これらの試験では腎機能低下症例は除外されており、PRRTの適応は慎重に検討する必要がある。

Ⅳ PRRTにおける病病連携について

日本国内では2022年9月時点で41施設がPRRT実施施設であるが、世界情勢による影響を受け、安定的な薬剤供給が制限され、すべてのPRRT適応患者に望ましいタイミングでPRRT薬が行き渡っていない状況が存在する。放射性医薬品の特殊性のため、現在PRRTは限られた施設でのみ実施可能で、1施設での治療

可能患者数も限られているため適応を絞って実施されているが、医師と患者双方のためにも治療情報の共有が重要であり、ネットワーク化と連携のため、PRRT実施施設の見える化が必要である。また将来的には国内施設連携も必要であると考えられる。

北海道大学病院では2021年9月の保険収載直後よりPRRTを行っている。北海道においては広域な診療圏を有し、適応判断のために遠方からの移動を余儀なくされる患者も存在しており、病病連携のニーズが非常に高い。このような状況の中で、北海道大学病院では情報通信技術(ICT)を利用したかかりつけ医との診療情報共有やPRRT適応判断を行っており、適応のある患者に対しては直接来院してもらいPRRTに関する情報提供と迅速で円滑な治療導入に向けたインフォームドコンセントを行っている。

今後、治療選択にあたってのセカンドオピニオンや、PRRTサイクル間および完遂後のフォローアップを含めて、ICTの利活用により患者のQOLが高められるような環境整備、技術革新が期待される。

Ⅴ 今後の展望

治療法選択にあたっては、単に治療成績や抗腫瘍効果だけではなく、最近patient reported outcome (PRO)が重要視されるようになってきている。海外では、PROやpatient support program (PSP)を重要視した治療への取組みが患者QOLや生存期間の延長につながったとの報告もあり⁴²⁾、特に治療期間が長いNETでは治療成績はもちろんのこと、患者を中心とした治療への取組みが期待される。膣・消化管NETを対象に健康関連QOL(HRQOL)を評価したシステマティックレビューでは、当該領域でHRQOLを評価する良質な臨床研究報告が少なく、質の高い縦断研究の必要性が指摘されている⁴³⁾。一方、NETを対象にHRQOLを評価した別のシステマティックレビューでは、NETTER-1試験がHRQOLのいくつかのドメインを有意に改善した研究として示されるなど⁴⁴⁾、

QOLの観点でもPRRTの有用性が示されている。

日本でも2021年にPRRT薬が承認されたことで海外とのドラッグラグが解消されつつあるが、PRRTでは施設の整備に加えて多職種がかわるチーム医療(MDT: Multi-Disciplinary Team)も重要であり、PRRT導入時の課題の一つである。

【利益相反】 TTは帝人株式会社より研究資金を、ノバルティスファーマ株式会社、帝人ファーマ株式会社、富士フイルム富山化学株式会社より講演料等を、帝人ファーマ株式会社より顧問料を受領している。STはノバルティスファーマ株式会社、帝人ファーマ株式会社より講演料を受領している。KHはノバルティスファーマ株式会社より研究資金および講演料を受領している。本総説の掲載費用はノバルティスファーマ株式会社が資金提供した。なお、本総説の記載内容にノバルティスファーマ株式会社は関与していない。

【謝辞】 本総説はシュブリンガー・ヘルスケア、inScience Communicationsの小山こころ、PhDが筆者の指示に従い、初稿作成と編集を行った。メディカルライティングにかかわる費用はノバルティスファーマ株式会社が提供した。

文 献

- 1) Masui T, Ito T, Komoto I, Uemoto S, Group JPS. Recent epidemiology of patients with gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study. *BMC Cancer* 2020;20:1104.
- 2) Koizumi T, Otsuki K, Tanaka Y, Kanda S. Epidemiology of neuroendocrine neoplasms in Japan: based on analysis of hospital-based cancer registry data, 2009-2015. *BMC Endocr Disord* 2022;22:105.
- 3) Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-42.
- 4) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015;50:58-64.
- 5) Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, et al. Patient-reported burden of a neuroendocrine tumor (NET) diagnosis: results from the first global survey of patients with NETs. *J Glob Oncol* 2017;3:43-53.
- 6) Majima Y, Ito T, Bouvie C, McDonnell M, Rodien-Louw C, Genechten DV, et al, editors. 神経内分泌腫瘍患者の診断と治療へのアクセスにおける課題の調査(SCAN) —NET診断に関する日本、欧米、世界の比較—. 第8回日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS); 2021.
- 7) Laskaratos FM, Caplin M. Treatment challenges in and outside a network setting: Gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:52-9.
- 8) 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第2版作成委員会. 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン第2版. 金原出版; 2019.
- 9) Modlin IM, Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment: Felsenstein C. C. C. P; 2007.
- 10) Yao J, Phan A. Optimising therapeutic options for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur Oncol Haematol* 2012;8:217-23.
- 11) Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-63.
- 12) Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33.
- 13) Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.
- 14) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
- 15) Xu J, Shen L, Bai C, Wang W, Li J, Yu X, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1489-99.
- 16) Xu J, Shen L, Zhou Z, Li J, Bai C, Chi Y, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1500-12.

- 17) Ikeda M, Morizane C, Hijioka S, Matsumoto S, Konishi T, Komoto I, et al. Optimal strategy of systemic treatment for unresectable pancreatic neuroendocrine tumors based upon opinion of Japanese experts. *Pancreatology* 2020;20:944-50.
- 18) 富士フィルム富山化学株式会社. オクトレオスキャン® 静注用セットインタビューフォーム第4版. 2021.
- 19) Ishak KJ, Rael M, Hicks M, Mittal S, Eatock M, Valle JW. Relative effectiveness of sunitinib versus everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: an updated matching-adjusted indirect comparison. *J Comp Eff Res* 2018;7:947-58.
- 20) Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:519-23.
- 21) Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, Backen A, McNamara MG, Hubner R, et al. Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: a lost cause? *Cancer Treat Rev* 2016;44:26-41.
- 22) Kunz PL, Graham N, Catalano PJ, Nimeiri H, Fisher GA, Longacre TA, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: final analysis of efficacy and evaluation of MGMT (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol* 2022; 40(16 suppl):4004.
- 23) Siegel E. The beginnings of radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma: a memoir of Samuel M. Seidlin, M. D. (1895-1955) and his celebrated patient. *Cancer Biother Radiopharm* 1999;14:71-9.
- 24) Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, Shah C, Graham MM, Lee P, et al. 68Ga-DOTATATE compared with 111In-DTPA-octreotide and conventional imaging for pulmonary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 2016;57:872-8.
- 25) Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 2012;42:80-7.
- 26) Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:123-32.
- 27) Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-35.
- 28) Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniwski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. ¹⁷⁷Lu-dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1752-63.
- 29) Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4617-24.
- 30) Kudo A, Tateishi U, Yoshimura R, Tsuchiya J, Yokoyama K, Takano S, et al. Safety and response after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors in phase 1/2 prospective Japanese trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022;29:487-99.
- 31) Kobayashi N, Wild D, Kaul F, Shimamura T, Takano S, Takeda Y, et al. Retrospective study of peptide receptor radionuclide therapy for Japanese patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021;28:727-39.
- 32) Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Delayed response (partial remission) 3 years after peptide receptor radionuclide therapy in a patient participating in the NETTER-1 Trial. *Clin Nucl Med* 2019;44: 223-6.
- 33) Wetz C, Apostolova I, Steffen IG, Hofheinz F, Furth C, Kupitz D, et al. Predictive value of asphericity in pretherapeutic [¹¹¹In] DTPA-octreotide SPECT/CT for response to peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu] DOTATATE. *Mol Imaging Biol* 2017;19:437-45.
- 34) Bodei L, Kidd MS, Singh A, van der Zwan WA, Severi S, Drozdov IA, et al. PRRT neuroendocrine tumor response monitored using circulating transcript analysis: the NETest. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:895-906.
- 35) Bodei L, Schoder H, Baum RP, Herrmann K, Strosberg J, Caplin M, et al. Molecular profiling of neuroendocrine tumours to predict response and toxicity to peptide receptor radionuclide therapy. *Lancet Oncol* 2020;21:e431-43.
- 36) Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine

- neoplasms (WHO G3). *Endocr Relat Cancer* 2020;27: R67-77.
- 37) Rudisile S, Gosewisch A, Wenter V, Unterrainer M, Boning G, Gildehaus FJ, et al. Salvage PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate in extensively pretreated patients with metastatic neuroendocrine tumor (NET): dosimetry, toxicity, efficacy, and survival. *BMC Cancer* 2019;19:788.
- 38) Opalinska M, Sowa-Staszczak A, Grochowska A, Olearska H, Hubalewska-Dydejczyk A. Value of peptide receptor radionuclide therapy as neoadjuvant treatment in the management of primary inoperable neuroendocrine tumors. *Front Oncol* 2021;11: 687925.
- 39) Satapathy S, Mittal BR, Sood A, Sood A, Kapoor R, Gupta R. Peptide receptor radionuclide therapy as first-line systemic treatment in advanced inoperable/metastatic neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2020;45:e393-9.
- 40) Herrera-Martinez AD, Hofland J, Hofland LJ, Brabander T, Eskens F, Galvez Moreno MA, et al. Targeted systemic treatment of neuroendocrine tumors: Current options and future perspectives. *Drugs* 2019;79:21-42.
- 41) Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I - II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38: 2125-35.
- 42) Ganguli A, Clewell J, Shillington AC. The impact of patient support programs on adherence, clinical, humanistic, and economic patient outcomes: a targeted systematic review. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:711-25.
- 43) Martini C, Gamper EM, Wintner L, Nilica B, Sperner-Unterweger B, Holzner B, et al. Systematic review reveals lack of quality in reporting health-related quality of life in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:127.
- 44) Gosain R, Gupta M, Roy AM, Strosberg J, Glaser KM, Iyer R. Health-related quality of life (HRQoL) in neuroendocrine tumors: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2022;14:1428.

Current Treatment Trends and Perspectives in Neuroendocrine Tumors (NET)

Takahiro Tsuchikawa^{1,4)}, Satoshi Takeuchi^{2,4)} and Kenji Hirata^{3,4)}

¹⁾Department of Gastroenterological Surgery II, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

²⁾Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

³⁾Department of Diagnostic Imaging, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

⁴⁾Center of Neuroendocrine Neoplasms, Hokkaido University Hospital

Among neuroendocrine neoplasms (NEN), neuroendocrine tumors (NET) with a high degree of differentiation and a relatively low growth potential involve various primary organs and often require treatment for a long duration. Accordingly, in their diagnosis and treatment, cooperation with multiple professions cross-departmentally within the hospital and medical network with regional medical institutions are important. Medical and multidisciplinary treatment is specifically recommended for patients with pancreatic/gastrointestinal NET with locally advanced and unresectable lesions or metastatic lesions. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) has recently been approved in Japan and treatment options are increasing in this regard. This article reviews the latest trend of therapeutic agents for NET focusing on PRRT, and introduces efforts for the collaboration between hospitals in the advancement of PRRT.

<2022年10月4日 受稿>