

PHILIPS

Healthcare

進化する神経内分泌腫瘍の治療 － 肝腫瘍量測定と薬剤選択の方向性 －

膵神経内分泌腫瘍（Pancreatic neuroendocrine: pNET）の画像診断には、CTとMRIが主に用いられ、多血性の腫瘍としての特徴的な画像所見が得られる。切除不能膵神経内分泌腫瘍患者の治療には、ソマトスタチンアナログ、分子標的薬、殺細胞性抗癌剤など多くの治療薬が臨床的に有用であることが報告されている。しかし、これらの治療法の中から最適な治療法を選択することは簡単ではない。近年、切除不能膵神経内分泌腫瘍に対する最適な治療戦略マップが池田らにより報告され[1]、最適な薬剤選択の重要性が注目されている。本稿では、国立がん研究センター東病院 池田 公史 先生の進行のもと、2022年5月10日に開催された「NET Web Seminar - Neuroendocrine tumor web seminar -」をもとにまとめたものである。

NET Web Seminar - Neuroendocrine tumor web seminar - 2022年5月10日 18:30 - 19:30

座長：池田 公史 先生（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

CT/MRIによる膵神経内分泌腫瘍の画像診断と
肝転移腫瘍容積測定を試み

演者：藤田 展宏 先生（九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野）

NET薬物治療の新展開 ～最適な薬剤選択を目指して～

演者：藤森 尚 先生（九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科）



池田 公史 先生
国立がん研究センター東病院
肝胆膵内科



藤田 展宏 先生
九州大学大学院医学研究院
臨床放射線科学分野



藤森 尚 先生
九州大学病院
肝臓・膵臓・胆道内科

膵神経内分泌腫瘍（Pancreatic neuroendocrine: pNET）の画像所見

pNETの画像診断にはCTとMRIが主に用いられる。pNETは多血性の腫瘍であることからCTでは造影剤を用いたダイナミックCT（単純・早期動脈相・膵実質相・門脈相・遅延相）が必須である。典型的な所見としては、早期動脈相から膵実質相にかけて、周囲膵実質よりも高吸収を示すことが最も特徴的であり、境界が明瞭で主膵管の拡張は稀とされている。MRIでも造影CTと同様の撮影が有用であり、ガドリニウム造影剤では高い造影コントラストが局所評価に有用である。さらに拡散強調像（DWI）では高信号を示し、MRCPで解剖学的情報を付加することもできる。変性を伴うpNETの代表的な画像所見として、1) 石灰化、2) 線維化、3) 嚢胞変性がある。石灰化は単純CTで腫瘍内部に確認することができ、肝転移の中に認める場合もある。次に線維化では細胞成分が少なく乏血性の腫瘍として膵実質相で低吸収に認められ、遅延相での増強効果も見られる。膵癌との鑑別が重要で石灰化の確認が一つの手掛かりとなる。さらにセロトニン産生性pNETは小病変でも線維化が多く主膵管への浸潤を呈する場合があり膵管拡張の頻度が高い。最後に、嚢胞変性では腫瘍辺縁の充実部で増強パターンがみられる。これまで挙げた3つの所見の他に、門脈内や主膵管内腫瘍栓の頻度が高いとされている。

pNETの鑑別診断に必要な多血性膵腫瘍として、Serou

s cyst neoplasm (SCN)、膵内副脾、膵転移、動脈瘤などがある。SCNはいくつかのタイプに分類される良性病変である。典型的なのはMixed typeで腫瘍の中央部にMicrocystが集簇し、周辺部にMacrocystがみられ、花の「コスモス」のように表現されることがある。また、嚢胞性病変であることからMRIのT2強調像やMRCPで嚢胞内の水を反映した高信号を示し、これはMicrocystic typeでも確認することができる（図1）。その他Solid typeでは、CTの膵実質相で充実性腫瘍を思わせる早期濃染と遅延相では周囲膵実質より低吸収なWash outを呈するため、これらが鑑別のポイントとなる。続いて、膵内副脾では内部性状が脾臓と同程度の濃度や信号強度や造影効果を呈することが特長的である。鑑別に苦慮する場合はMRIでSPIO造影が有効となる。SPIO投与後には脾臓と同様にT2強調像やT2*強調像にて低信号を呈するので膵内副脾と確認できる。

さらに最近では、DWIによる診断能が高いという報告がありSPIO造影MRIで追加を勧める。

その他では、腎細胞癌の既往歴が場合は膵転移を鑑別に挙げなければならない。さらに動脈瘤ではMRIでT2強調像から流れのある部分が低信号になるFlow voidが診断に役立つ。

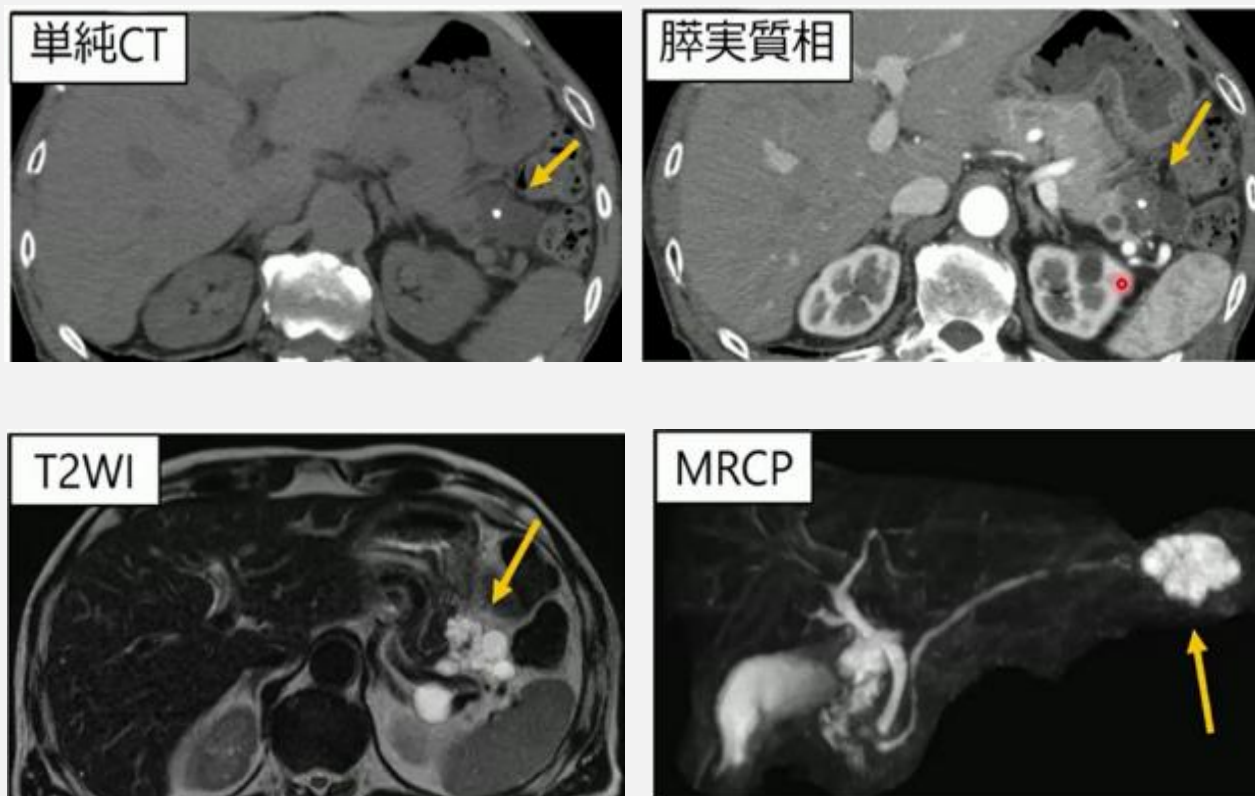


図1. SCNの代表的な画像所見

膵神経内分泌腫瘍の薬物治療の歴史と新たな展開

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor/neoplasm: NET/NEN) の薬物療法と治療戦略マップと肝転移のボリューム測定に関連性について解説する。

内科的療法に関する最近のトピックスとして、神経内分泌腫瘍薬物療法の歴史を紐解きながら紹介する。10年前にノバルティスファーマのエベロリムス(pNETの進行抑制)が国内で承認され、その後、分子標的薬、抗がん剤、さらにはランレオチド(膵・消化管NETの進行抑制)などが承認され、2021年にペプチド受容体核医学内用療法 (Peptide Receptor Radionuclide Therapy: PRRT) が登場した。

現在、膵消化管神経内分泌腫瘍に対する内科的療法の分類として、ソマトスタチンアナログ、分子標的薬、殺細胞性抗腫瘍薬が存在し、新たに、放射線内容療法であるPRRTが加わり、このような治療法をどのように使っていくかが今後の診療に対して重要となる。PRRTは、NETにあるソマトスタチン受容体(SSTR)親和性の高いペプチド(ソマトスタチンアナログ)に、放射性同位元素(^{177}Lu)を結合させた薬剤を投与し、体内から放射線照射する治療法である[2]。これにより、実際の薬のデリバリーと放射線治療を組み合わせた治療ができるようになった(図2)。NETTER-1試験では、Primary endpointをPFS(Progression-free Survival)とし、進行性の中腸NET229例をrandomizeし、 ^{177}Lu -Dotatateとオクトレオチド酢酸塩との併用群とオク

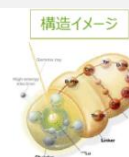
トレオチド酢酸塩の高用量を対象に比較を行い、PRRTは、コントロール群に比べ明らかにPFSが良好であった[3]。また、この試験では、抗腫瘍効果(objective response)もコントロール3%に対し18%と明らかに高く、結果としてPRRTは抗腫瘍効果も高く、予後も良好であると言える。

これらの結果を踏まえ、九州大学病院でも導入を開始し、経験を重ねている。まだ症例数は少ないものの、一部の症例ではPRRT 2コース終了時点で肝転移の縮小を認めるなど、概ね良好な治療効果が得られている。

PRRTの国内承認と併せ、膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドラインもPRRT用に改定され、二次治療以降の他剤無効例に対する代替治療としての推奨が示されている[4]。ガイドラインでは、ソマトスタチン受容体が陽性と判定されたNETの症例を対象にするなど、適切に症例を選択し治療を行うことが謳われている。ガイドラインでも示されている通り、今のところlate lineではあるが、SSA後の増悪症例508例を対象としたイタリアからのretrospective studyでは、2次治療をPRRTとしPFSを評価した結果では、PFSはPRRT先行の方が良好であり(2.2年 vs 1.0年)、特にKi-67 $\leq$ 10%の症例がPRRTの恩恵を受ける可能性が示されている[5]。

ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT)

神経内分泌腫瘍にあるソマトスタチン受容体 (SSTR) に親和性の高いペプチド (ソマトスタチンアナログ) に、放射性同位元素 (^{177}Lu) を結合させた薬剤を投与し、体内から放射線照射する治療法です。



静脈内へ投与
血流により全身へ



NET細胞を含む
SSTRを発現して
いる細胞に結合



SSTRを有する
細胞内へ取り
込まれる



ベータ線を照射



標的となる細胞を傷害
(ベータ線の飛程は最大
約2.2mm、平均0.67mm
隣接する正常細胞への
影響は限定的)

本剤による治療にあたっては、ソマトスタチン受容体 (SSTR) の存在を確認しておく必要があります。

^{177}Lu : 物理学的半減期: 6.647日 (8時間後 96.6% 24時間後 90.1%)
主な β 線エネルギー: 498keV (78.6%) 385keV (9.1%) 176keV (12.2%)
主な γ 線エネルギー: 208keV (11.0%) 113keV (6.4%)

ルタテラ静注® 添付文書 (2021年6月: 第1版)

図2. ペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)の作用機序

治療戦略マップによる肝転移腫瘍容積測定を試み - 最適な薬剤選択を目指して -

NET治療薬の薬剤選択法として、2020年に切除不能膵神経内分泌腫瘍に対する最適な治療戦略マップが、本講演の座長の池田らによって報告された[1]。このマップは、横軸にKi-67 labeling index、縦軸に全肝に対する転移性肝腫瘍の容積の割合を示す(図3)。腫瘍量が少なく増殖がおとなしい症例(マップの左下)ではソマトスタチンアナログ(ランレオチド)が選択肢としてあげられ、増殖が活発な症例(マップの右上)では殺細胞性抗癌

剤が選択される。またマップの多くを占める黄色い部分は、分子標的薬が適応され、初回治療選択の指標として活用できる。

NET治療では病理が重要であり、Ki-67 indexによってPan NET G1-G3 グレードに分類される。Ki-67 indexで生存期間が大きく変わり予後因子として確立している[6]。評価を行う病理医は大変だが、Ki-67 indexの数値は客観的で分かりやすい。

肝転移腫瘍量についても、予後因子や治療効果予測因子になることがRADIANT-4試験やPROMID試験の長期成績から示されている[6-7]。藤田先生が留学していたアイオワ大学病院では、肝転移腫瘍量もレポートに記載している。しかし、肝転移腫瘍量のカットオフ値は様々であり、ガイドラインにも明確な言及はない。本講演では参加者から肝転移腫瘍量を選択式で投票してもらった。腫瘍量が多い症例では46%の方が25%以上に投票したが、実際は後述するMulti modality Tumor Track (MMTT) ツールの計測結果は18.2%と乖離があり、従来の視覚的な肝腫瘍量の測定の難しさを示す事例ともなった（Q1症例）。IntelliSpace Portal (Philips社) ワークステーションのMultimodality Tumor Tracking (MMTT) は、腫瘍の大きさの経時的トラッキングが可能なツールである（図4）。ペンダーフリーでCT/MR/PETの検査データに対応している。Smart ROIを用いることで、モダリティ毎に最適化されたアルゴリズムにより、クリックするだけで半自動で複雑な形状の3Dセグメンテーションができる。腫瘍の大きさの経時的トラッキングにより、RECIST1.1などの腫瘍の治療効果判定が可能である。

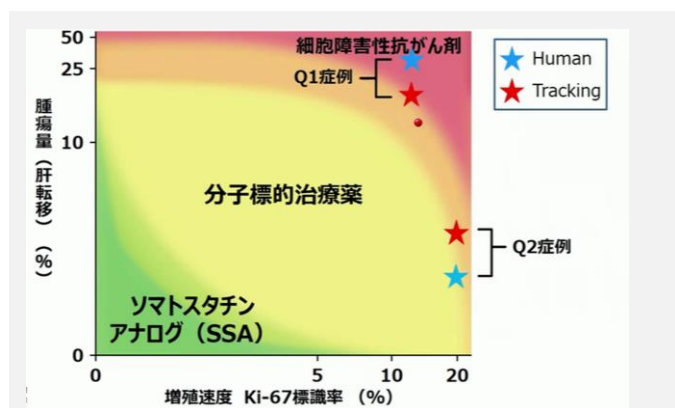


図3. 薬剤選択のマッピング。

Ikeda M, et al. Pancreatology 2020

MMTTは、腫瘍ボリューム（体積）以外にも、最長径や短径、SUVやADCマップ上での腫瘍体積やヒストグラムも測定が可能である。

MMTTはワークステーションを用いた計測であるため、操作者の経験に依存せず、客観的な腫瘍量の定量評価が可能である。

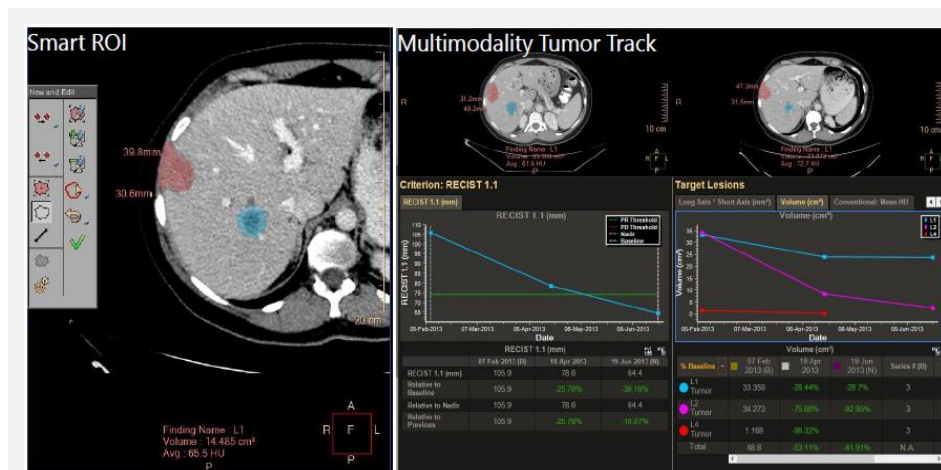


図4. Multimodality Tumor Tracking

Smart ROIにより半自動で複雑な形状の3Dセグメンテーションが可能。腫瘍の大きさの経時的トラッキングにより、RECIST1.1などの治療効果判定が可能

おわりに

NETの薬物療法においてはPRRTの登場で適切な治療選択がより重要になってきている。Ki-67 indexと肝転移腫瘍量の測定を軸とした治療戦略マップの重要性が認識されており、これを念頭に治療を進めていく必要がある。放射線科医による視覚評価は、肝転移腫瘍量を過大評価する傾向であったが、実際の治療方針は概ね妥当性のある選択が行われていたと考えられる。より正確な評価方法としては、MMTTなどのワークステーションによる客観的な評価が有用である。

参考文献

- [1] Ikeda M, et al. Pancreatology 2020
- [2] ルタテラ 静注*添付文章 (2021年6月：第1版)
- [3] Strosberg JR, et al. N Engl J Med 2017
- [4] 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン 第2版, 2021年7月改定
- [5] Pusceddu S, et al. JAMA Network Open 2022
- [6] Yao JC, et al. Lancet 2016
- [7] Rinke A, et al. Neuroendocrinology 2017

製造販売業者

株式会社フィリップス・ジャパン

〒108-8507 東京都港区港南 2-13-37 フィリップスビル
お客様窓口 0120-556-494

03-3740-3213

受付時間 9:00～18:00

(土・日・祝祭日・年末年始を除く)

www.philips.co.jp/healthcare



改良などの理由により予告なしに意匠、仕様の一部を変更することがあります。あらかじめご了承ください。詳しくは担当営業、もしくは「お客様窓口」までお問い合わせください。記載されている製品名などの固有名称は、Koninklijke Philips N.V. またはその他の会社の商標または登録商標です。

© 2022 Koninklijke Philips N.V.