

消化器神経内分泌腫瘍(NET)の 症例検討会から全国的研究会 (JNETS)への発展の歩み

2013年 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)が発足。
施設会員310施設(内科、外科、病理、放射線診断・治療科など)。

JNETS理事長
今村正之

消化器神経内分泌腫瘍(NET)とは？

- 全身に分布する神経内分泌細胞から発生する腫瘍で、発生部位により分泌するホルモンが異なり、転移率に差がある。
- ホルモン症状で患者を悩ませる機能性NETや遺伝性疾患に伴うNETもある。
- 初回診察時の肝転移が25%,リンパ節転移が25%と報告されている。
- 本邦での診療法が、国際的標準に追いついていない。

膵・消化管NET WHO分類の変遷

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I カルチノイド	1. 高分化内分泌腫瘍 (WDET) ^a 2. 高分化内分泌癌 (WDEC) ^a 3. 低分化内分泌癌/小細胞癌 (PDEC)	1. NET G1 2. NET G2 ^b 3. NEC (大細胞または、小細胞 がん ^{b, c})
II Mucocarcinoid III Mixed forms carcinoid- adenocarcinoma	4. 混合腺・内分泌癌 (MEEC)	4. 混合腺・内分泌癌 (MANEC)
IV Pseudotumor lesions	5. Tumor-like lesions (TLL)	5. 過形成・前癌病変

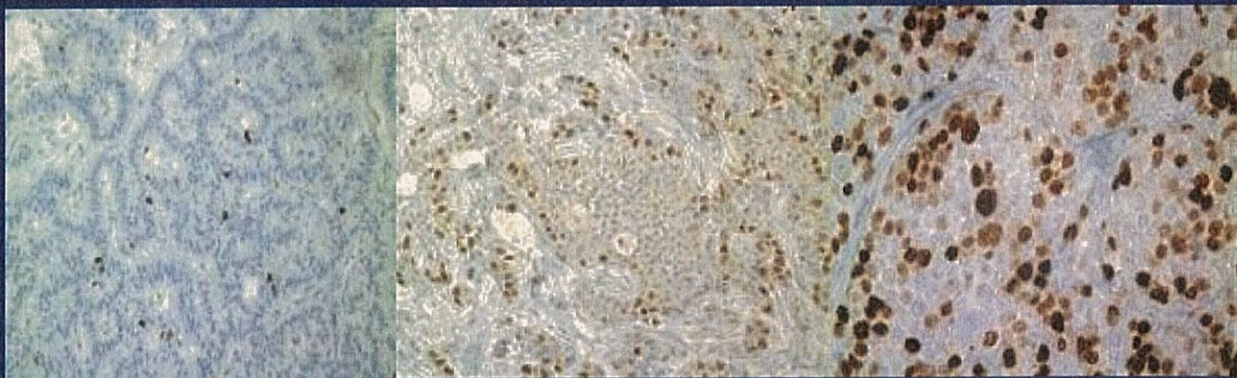
G, grade; NEC, neuroendocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumor.
a. G2 NETは、WHO分類2000で定義されたWDECと必ずしも一致しない。
b. カッコ内はICD-O(International Classification of Diseases for Oncology)コード。
c. 「NET G3」の表現がこのカテゴリーで使用されてきたが、NETが高分化型と定義された為推奨されない。

Bosman FT, et al. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System* 4th Edition. Lyon, France: IARC Press; 2010.

EU/WHO/米国

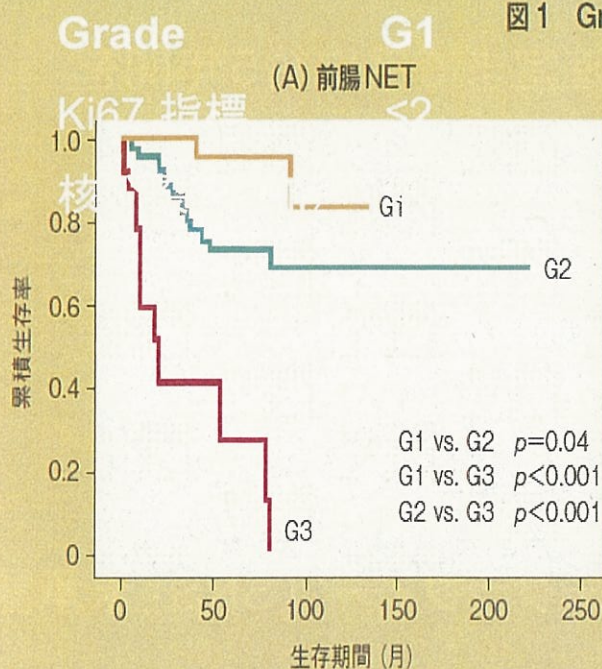
腫瘍細胞の増殖性の程度(G)による分類

Grade	G1	G2	G3
Ki67 指標	≤2	3-20	>20
核分裂像(MI)	<2	2-20	>20

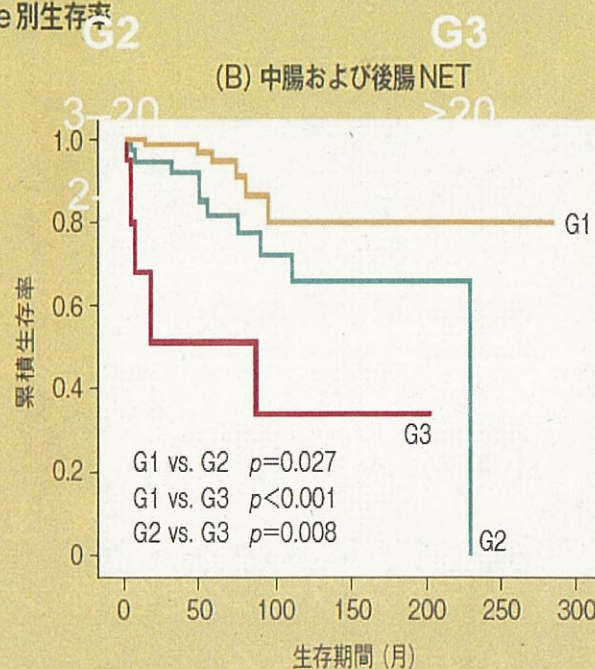


Grade	G1	G2	G3
Ki67 指標	≤ 2	3-20	>20
核分裂像(MI)	<2	2-20	>20

図1 Grade別生存率



Pape UF, et al. *Cancer* 2008; 113: 256-265



Jann H, et al. *Cancer* 2011. doi: 10.1002/cncr.25855.
 [Epub ahead of print]

膵NETの臨床的分類

ホルモン症
状の有無

機能性NET, 非機能性NET

遺伝性疾患
に伴うNET

多発性内分泌腫瘍症 (MEN 1)
 von Hippel-Lindau (VHL)
 結節硬化症 (TSC)
 神経線維腫症 (NF1)

機能性NETの診断上の課題

1. 初発症状の訴えから診断確定まで平均約5年間を経過する。
2. 特異的なホルモン症状が発現しても、小さいためにCT,EUSなどで局在診断が困難なことがある。
3. 選択的動脈内刺激薬注入法 (SASI Test)
ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS) **未承認**が有用である。

非機能性膵NETの臨床的課題

- 非機能性膵NETは、全て切除適応である。
(5mm大でリンパ節転移あり)
但し、患者の年齢、状態を考慮して<1cm を経過観察することは可。**ほぼコンセンサス**
- 肝転移の治療法は選択肢が増えたが、それらの優劣と実施順序などのエビデンスはない。

日本における膵内分泌腫瘍(PNETs)の疫学の推移 -from 2005 to 2010-

	2005年 ¹⁾ (人)	2010年 ²⁾ (人)
PNETの1年間の受療者数	2,845	3,379
機能性腫瘍	1,627	1,105
非機能性腫瘍	1,218	2,274
有病患者数(人口10万人あたり)	2.23	2.69
機能性腫瘍	1.27	0.88
非機能性腫瘍	0.95	1.81
1年間の新規発症数(人口10万人あたり)	1.01	1.27
機能性腫瘍	0.50	0.41
非機能性腫瘍	0.51	0.87

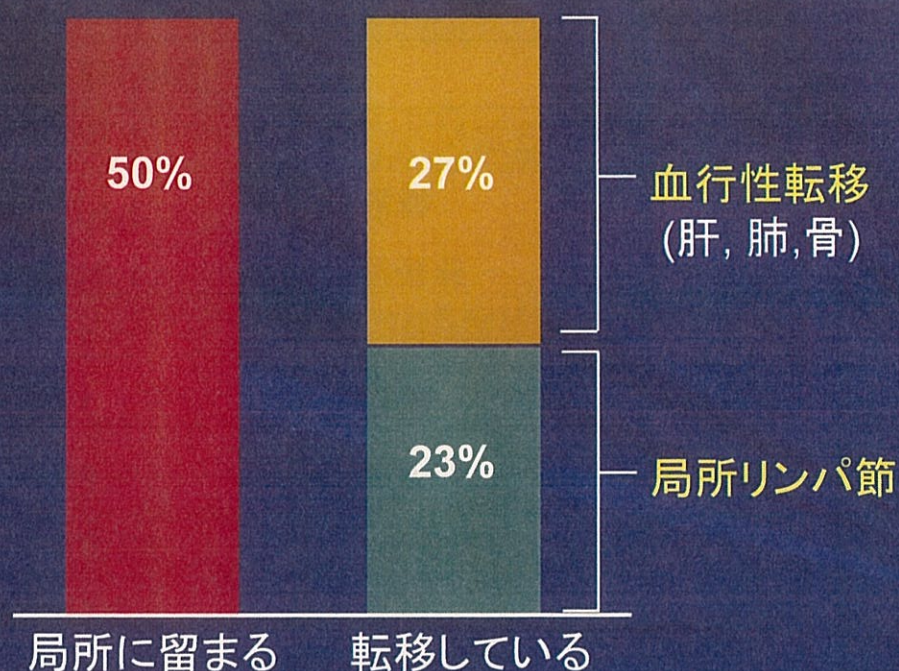
1) Ito T, et al. J Gastroenterol. 2010; 45: 234-243. 2) Ito T, et al. J Gastroenterol, in press

日本における消化管神経内分泌腫瘍(GI-NETs)の疫学の推移 -from 2005 to 2010-

	2005年 ¹⁾ (人)	2010年 ²⁾ (人)
GI-NETの1年間の受療者数	4,406	8,088
前腸由来	1,338	2,107
中腸由来	423	290
後腸由来	2,645	5,690
有病患者数(人口10万人あたり)	3.45	6.42
前腸由来	1.05	1.67
中腸由来	0.33	0.23
後腸由来	2.07	4.52
1年間の新規発症数(人口10万人あたり)	2.10	3.51
前腸由来	0.64	1.20
中腸由来	0.20	0.15
後腸由来	1.26	2.12

1) Ito T, et al. J Gastroenterol. 2010; 45: 234-243. 2) Ito T, et al. J Gastroenterol, in press

初回診断時のNETの半数は既に転移している



Source: US SEER Database.

Yao JC, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072.

肝転移の治療

1. 全体像の把握(通常のCT.MRI以外に、特異的診断法がある。)

Somatostatin scintigraphy (SRS) ¹¹¹In 未承認

⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT 未承認

FDG-PET/CT

2. 切除術か治療薬か

治癒的切除、TAE, RAF

治療薬の進歩

3. 肝転移の予防

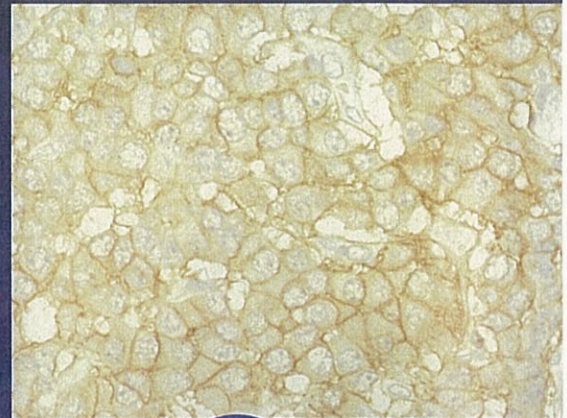
小さなNETを切除するか？

ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS) 本邦未承認

多くのNETがソマトスタチン受容体 (SR)を持っている。

合成ソマトスタチンに放射性同位元素 (RI)で標識した化合物を静脈注射するとNET細胞のSRに結合してNETを描出できる。

全身分布の診断と異所性NETの診断に欠かせない。



NET細胞膜上のソマトスタチン受容体を利用する診療法の有用性 (一部未承認)

- 111In-SRSから 68Ga-DOTATOC・PET/CTへ。
NETに対する 68Ga-オクトレオタイド-PET の診断精度
総計567人のメタアナリシス

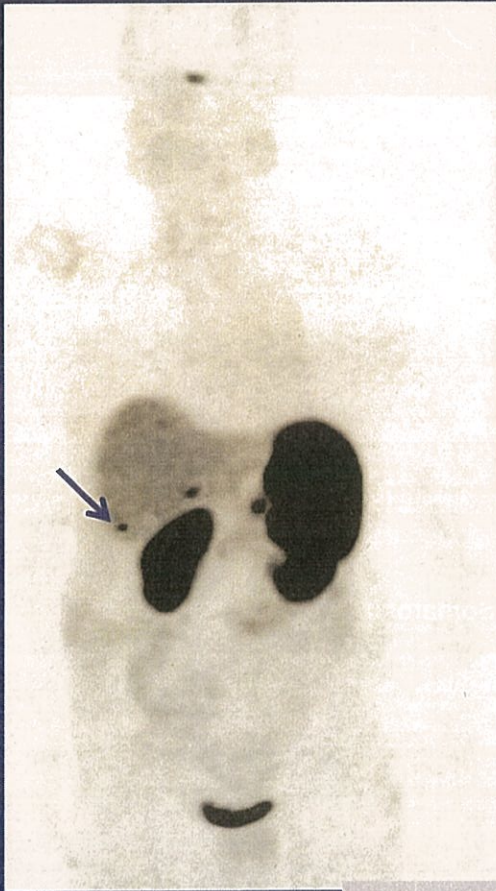
感度 93% [91-95%]

特異度 91% [82-97%]

(Treglia G, et al. Endocrine 2012;42:80)

- Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)の欧米での普及。(未承認)

74/F: 原発巣不明のNET肝転移



十二指腸NETはbiopsyで確認された。

肝転移の治療法

1. 治癒的切除術
2. 切除手術 + 局所治療: TAE, TACE, RF
3. 治療薬:

ソマトスタチン類似薬: サンドスタチン、
オクトレオチドLAR

分子標的薬 (エベロリムス, スニチニブ)

殺細胞薬 (STZ)、ダカルバジン、カペシタビン

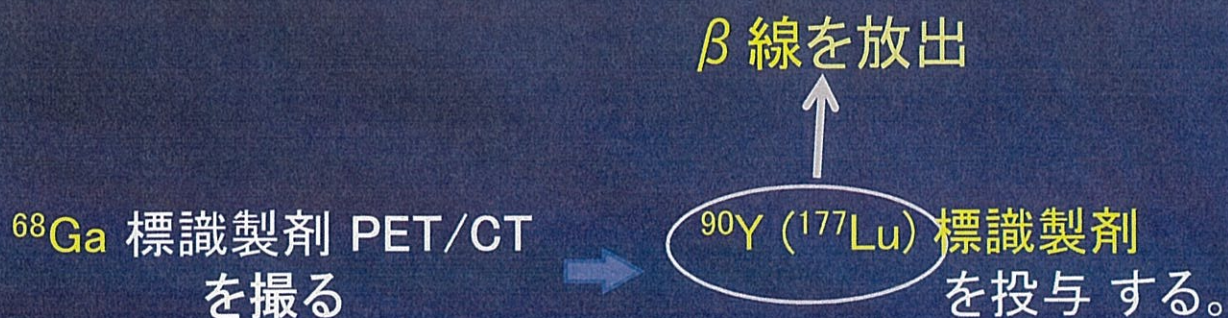
デモゾロマイド未承認

治療効果判定

画像診断 CT, MR, US, SRS, ⁶⁸Ga-OTATOC/PET/CT)

血液マーカー (クロモグラニンA 未承認)

EUでは肝転移に対して、ソマトスタチン受容体を利用する内照射治療が行われている



	半減期	$E\beta_{\max}$	$E\gamma$	Penetration
^{90}Y	2.7 d	2.27 MeV	-	12 mm
^{177}Lu	6.7 d	0.49 MeV	208 keV (11%) 113 keV (7%)	2 mm

EU施設でのPRRTの成績：京大中本裕士先生まとめ

Ligand	患者数	CR	PR	MR	SD	PD
^{90}Y -DOTATOC	21	0	6	-	11	4
	74	3	15	-	48	8
	33	2	9	-	19	3
	58	0	5	7	33	10
^{177}Lu -DOTATOC	310	5	86	51	107	61
	12	0	2	3	5	2
	51	1	14	13	14	9

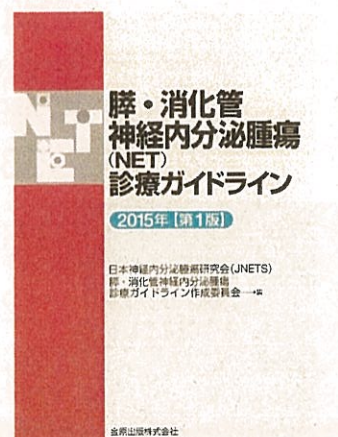
約85%で病勢を抑えることができる。Kam BLR, et al. EJNMMI 2012;39(suppl. 1):103

消化器NETへの関心への高まりの経過

- NET治療薬の出現: 2005年から、複数の製薬企業主催の講演・症例検討会が年複数回開催されてきた。出席者800名を超える。
- NET教科書とガイドライン公開: 日本癌治療学会と厚生労働省「癌診療ガイドラインの作成と評価—平田班」の援助。
- 特集記事: 十を超える医学雑誌にNET特集が組まれた。
- 学会・研究会(日本消化器病学会、膵臓学会、外科学会、消化器外科学会、病理学会など)で、特別講演、ワークショップ、パネル討論が組まれた。
- EUのENETSとの学术交流(講演者招聘、演題発表)。
- 日本NET研究会(JNETS)の設立。(310施設の会員登録)

NET診療ガイドラインの公表

- 米国: ASES, NANETS, NIH(機能性NETの局在診断困難患者にImamura法が推奨されている。)
- EU: ENETS
- 本邦: JNETS
- いずれもnetで公開され、
- 自由に閲覧できる。
- JNETSのガイドラインは
- 今年4月に出版された。



日本神経内分泌腫瘍研究会 : JNETS; 2013

目的

本会は、本邦におけるNETの調査と研究を行い、その診断と治療の進歩を図り、本疾患診療の質の向上に益することを目的とする。

事業

1. NET患者登録事業。
2. 診療ガイドラインの作成とその改定。
3. 年1回、学術集会の開催。
4. 本会の目的を達成するために必要な各種委員会とプロジェクト研究事業。

JNETS

- 318施設が施設会員として登録。
- 本年3月からNET患者登録事業を開始している。
- 学術集会の開催。

第1回 会長 京都大学 上本伸二教授

第2回 会長 東京大学 国土典弘教授

第3回 会長 東北大学 笹野公伸教授

第4回 会長 国立がんセンター 奥坂拓志先生

登録事業の開始

膵・消化管および肺・気管支・胸腺に発生するNETを
悉皆登録する。臨床研究のための基本台帳となる。

■ 日本神経内分泌腫瘍研究会

理事長 関西電力病院 今村正之

登録委員長 京都大学 上本伸二

■ 公益財団法人 先端医療振興財団

臨床研究情報センター長 福島雅典

専門医と専門施設の要件と数

■ 要件:

- ① 診療症例数: JNETSへの登録患者数。
- ② JNETS学術集会での発表と内容。
- ③ JNETS内の協調を阻害しない指名。

■ 専門施設数

JNETSでのコンセンサスを得て全国を
7か8に区分し、地域人口を考えて選定。