

表2 NET に対する新規分子標的治療薬の第II相試験の結果

| 薬 剤 | 標 的 | 対 象 | 症例数 | 奏効率 (%) | 無増悪生存期間 中央値 (カ月) | 報告者, 報告年 |
|-------------------|-------------------------------|-------------|-----|---------|--------------------------|--|
| ゲフィチニブ | EGFR | 膵 カルチノイド | 39 | 6.5 | — (PFS at 6 mo 31%) | Hobday, T. J., 2006 ²¹⁾ |
| | | | 57 | 2.5 | — (PFS at 6 mo 61%) | |
| テムシロリムス | mTOR | 膵 カルチノイド | 15 | 7 | 10.6 | Duran, I., 2006 ²²⁾ |
| | | | 21 | 5 | 6.0 | |
| イマチニブ | Bcr-Abl PDGFR KIT | カルチノイド | 27 | 0 | 6.0 | Yao, J. C., 2007 ²³⁾ |
| ソラフェニブ | VEGFR FLT PDGFR FGFR | 膵 カルチノイド | 43 | 11 | 11.9 | Hobday, T. J., 2007 ²⁴⁾ |
| | | | 50 | 7 | 7.8 | |
| バゾパニブ | VEGFR PDGFR KIT | 膵 カルチノイド | 29 | 17 | 12.7 | Phan, A. T., 2010 ²⁵⁾ |
| | | | 22 | 0 | 11.7 | |
| ソラフェニブ +ペバシツマブ | VEGFR FLT PDGFR FGFR | 膵 カルチノイド | 13 | 1 | — | Castellano, D. E., 2011 ²⁶⁾ |
| | | | 31 | 10 | — (PFS at 6 mo 90.9%) | |
| ガニツマブ | IGF1R | 膵 カルチノイド | 30 | 0 | 4.2 | Kulke, M., 2012 ²⁷⁾ |
| | | | 30 | 0 | 10.5 | |

スファチジルイノシトール (PI) 3 キナーゼと mTOR の阻害薬である BEZ235, ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) 関連物質 2 (HER2) 阻害薬であるペルツズマブと EGFR のチロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブとの併用など, 多くの試験が実施されており, その結果が待たれる。

おわりに

膵 NET に対するスニチニブ, エベロリムスの登場により, NET に対する治療戦略が大きく変わろうとしている。両薬剤をどのように使い分けるか, 膵以外の NET に有効性が期待できるのか, といった実臨床における疑問点につ

いては, 今後の研究で明らかにしていかなければならない。神経内分泌新生物は稀少疾患であるが, 最近の分子標的治療薬の開発に対する関心の高まりを気運として, さらなる有効な新規薬剤の開発が期待される。

文 献

- 1) Moertel, C. G., Lefkopoulo, M., Lipsitz, S., et al. : Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 326 ; 519-523, 1992
- 2) Cheng, P. N. and Saltz, L. B. : Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 86 ; 944-948, 1999

- 3) McCollum, A. D., Kulke, M. H., Ryan, D. P., et al. : Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am. J. Clin. Oncol.* 27 ; 485-488, 2004
- 4) Ramanathan, R. K., Cnaan, A., Hahn, R. G., et al. : Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann. Oncol.* 12 ; 1139-1143, 2001
- 5) Kulke, M. H., Stuart, K., Enzinger, P. C., et al. : Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 24 ; 401-406, 2006
- 6) Ekeblad, S., Sundin, A., Janson, E. T., et al. : Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.* 13 ; 2986-2991, 2007
- 7) Chan, J. A., Stuart, K., Earle, C. C., et al. : Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 30 ; 2963-2968, 2012
- 8) Sun, W., Lipsitz, S., Catalano, P., et al. : Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors : Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J. Clin. Oncol.* 23 ; 4897-4904, 2005
- 9) Moertel, C. G., Kvols, L. K., O'Connell, M. J., et al. : Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68 ; 227-232, 1991
- 10) Mitry, E., Baudin, E., Ducreux, M., et al. : Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer* 81 ; 1351-1355, 1999
- 11) Fjallskog, M. L., Granberg, D. P., Welin, S. L., et al. : Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 92 ; 1101-1107, 2001
- 12) Iwasa, S., Morizane, C., Okusaka, T., et al. : Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J. Clin. Oncol.* 40 ; 313-318, 2010
- 13) Sorbye, H., Welin, S., Langer, S., et al. : Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal poorly differentiated neuroendocrine carcinoma : The NORDIC NEC study. *J. Clin. Oncol.* 30(Suppl.) ; abstr 4015, 2012
- 14) Yamaguchi, T., Machida, N., Kasuga, A., et al. : Multicenter retrospective analysis of systematic chemotherapy in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *J. Clin. Oncol.* 30(Suppl.) ; abstr 274, 2012
- 15) Kulke, M. H., Wu, B., Ryan, D. P., et al. : A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig. Dis. Sci.* 51 ; 1033-1038, 2006
- 16) Chin, K., Baba, S., Hosaka, H., et al. : Irinotecan plus cisplatin for therapy of small-cell carcinoma of the esophagus : report of 12 cases from single institution experience. *Jpn J. Clin. Oncol.* 38 ; 426-431, 2008
- 17) Okita, N. T., Kato, K., Takahari, D., et al. : Neuroendocrine tumors of the stomach : chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer* 14 ; 161-165, 2011
- 18) Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J. L., et al. : Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 364 ; 501-513, 2011
- 19) Yao, J. C., Shah, M. H., Ito, T., et al. : Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 364 ; 514-523, 2011
- 20) Pavel, M. E., Hainsworth, J. D., Baudin, E., et al. : Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2) : a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 378 ; 2005-2012, 2011
- 21) Hobday, T. J., Holen, K., Donehower, R., et al. : A phase II trial of gefitinib in patients (pts) with progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET) : A Phase II Consortium (P2C) study. *J. Clin. Oncol.* 24(Suppl.) ; abstr 4043, 2006
- 22) Duran, I., Kortmansky, J., Singh, D., et al. : A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br. J. Cancer* 95 ; 1148-1154, 2006

- 23) Yao, J. C., Zhang, J. X., Rashid, A., et al. : Clinical and in vitro studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. *Clin. Cancer Res.* 13 ; 234-240, 2007
- 24) Hobday, T. J., Rubin, J., Holen, K., et al. : MC044h, a phase trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET) : A Phase II Consortium (P2C) study. *J. Clin. Oncol.* 25(Suppl.) ; abstr 4504, 2007
- 25) Phan, A. T., Yao, J. C., Fogelman, D. R., et al. : A prospective, multi-institutional phase II study of GW786034 (pazopanib) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *J. Clin. Oncol.* 28(Suppl.) ; abstr 4001, 2010
- 26) Castellano, D. E., Capdevila, J., Salazar, R., et al. : Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumor : A phase II study of the Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE0801). *J. Clin. Oncol.* 29(Suppl.) ; abstr 4113, 2011
- 27) Kulke, M., Chan, J. A., Ryan, D. P., et al. : A multi-institutional phase II open-label study of AMG 479 in advanced carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 30(Suppl.) ; abstr 4125, 2012

Summary

Chemotherapy for Neuroendocrine Neoplasms : Cytotoxic and Molecular-Targeted Therapies

Hideyuki Hayashi*, Chigusa Morizane*,
Yasunari Sakamoto*, Shunsuke Kondo*,
Hideki Ueno* and Takuji Okusaka*

Neuroendocrine neoplasms are rare diseases with limited treatment options available to date, making their treatment extremely difficult. Neuroendocrine neoplasms can be classified into two categories : neuroendocrine tumors (NET) G1/G2, or neuroendocrine carcinoma (NEC). For treatment of NEC, combination chemotherapy regimens consisting of cisplatin and etoposide, or cisplatin and irinotecan (which is a conventional treatment for small cell lung carcinoma) have been widely applied. For treatment of NET G1/G2, large prospective, randomized controlled trials have confirmed the efficacy of new drugs, such as sunitinib and everolimus. Interest in the treatment of NET G1/G2 using these new drugs is increasing.

Key words : neuroendocrine neoplasms, cytotoxic drugs, molecular-targeted drugs, sunitinib, everolimus

**Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan*

目次

特集 / 消化器神経内分泌腫瘍

| | | |
|---|----------------|-----|
| 巻頭言 | 今村 正之 | 5 |
| 1. 神経内分泌腫瘍の概念の変遷 — WHO 分類を中心に | 梶原 博, 長村 義之 | 7 |
| 2. 日本における神経内分泌腫瘍の疫学 | 伊藤 鉄英 | 13 |
| 3. 膵・消化管神経内分泌腫瘍の病理 | 大池 信之 | 21 |
| 4. 神経内分泌腫瘍の腫瘍発生機序 | 高野 順子, 高野 幸路 | 33 |
| 5. 胃神経内分泌腫瘍 | 関川 昭, 千葉 勉 他 | 39 |
| 6. 大腸神経内分泌腫瘍 | 松田 圭二 他 | 47 |
| 7. インスリンノーマ | 伊東 竜哉, 平田 公一 他 | 55 |
| 8. ガストリノーマ | 土井隆一郎 他 | 63 |
| 9. その他の機能性膵神経内分泌腫瘍 | 柴田 近 他 | 69 |
| 10. 非機能性膵神経内分泌腫瘍 | 鈴木 修司, 羽鳥 隆 他 | 75 |
| 11. 多発性内分泌腫瘍症 1 型 | 櫻井 晃洋 | 81 |
| 12. 神経内分泌腫瘍の画像診断 | 池内 信人, 糸井 隆夫 他 | 87 |
| 13. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ | 泉山 肇 | 95 |
| 14. 膵神経内分泌腫瘍の手術的治療 | 大塚 隆生, 田中 雅夫 他 | 101 |
| 15. 膵・消化管神経内分泌腫瘍に対するソマトスタチンアナログ治療 | 島津 章 | 107 |
| 16. 神経内分泌新生物の化学療法・分子標的治療薬 | 林 秀幸, 奥坂 拓志 他 | 113 |
| [連載] 講座 collagenous colitis — 薬剤との関連と内視鏡所見を中心に | 清水 誠治 | 121 |
| 内視鏡の読み方 いわゆる黒色食道を呈した急性壊死性食道炎の 1 例 | 山下 聡, 貝瀬 満 | 126 |
| [新連載] 基礎から学ぶ胃癌の病理 胃粘膜の正常構造と細胞分化 | 塚本 徹哉 | 131 |
| 検査値の読み方 当院における肝細胞癌の臨床的特徴について | 田畑 優貴, 葛下 典由 他 | 137 |
| [学会だより] 第 54 回 日本消化器病学会大会 | 川崎 誠治 | 80 |
| 第 20 回 欧州消化器病週間 | 加藤 智弘 | 93 |

会告 106 前号ご案内 142 次号予告 143 編集後記 / 杉山 政則 144
表紙写真提供(上段より): 松田圭二, 他(p. 50), 池内信人, 他(p. 89), 大池信之(p. 23, 24)

CONTENTS

Theme of this month : Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

| | | |
|--|--|-----|
| Editorial | Masayuki Imamura | 5 |
| Changes in Concept of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms | Hiroshi Kajiwara and Yoshiyuki Osamura | 7 |
| Epidemiology of Neuroendocrine Tumors in Japan | Tetsuhide Ito | 13 |
| Pathology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms | Nobuyuki Ohike | 21 |
| Molecular Pathogenesis of Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors | Junko Yasufuku-Takano and Koji Takano | 33 |
| Gastric Neuroendocrine Tumors (NETs) | Akira Sekikawa, Tsutomu Chiba, et al. | 39 |
| Neuroendocrine Tumors in Colon and Rectum | Keiji Matsuda, et al. | 47 |
| Insulinoma | Tatsuya Ito, Koichi Hirata, et al. | 55 |
| Gastrinoma | Ryuichiro Doi, et al. | 63 |
| Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors | Chikashi Shibata, et al. | 69 |
| Non-functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumor | Shuji Suzuki, Takashi Hatori, et al. | 75 |
| Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors Associated with Multiple Endocrine Type 1 Neoplasias | Akihiro Sakurai | 81 |
| Diagnostic Imaging of Neuroendocrine Tumor | Nobuhito Ikeuchi, Takao Itoi, et al. | 87 |
| Somatostatin Receptor Scintigraphy | Hajime Izumiyama | 95 |
| Surgical Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors | Takao Ohtsuka, Masao Tanaka, et al. | 101 |
| Somatostatin Analog Treatment for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors | Akira Shimatsu | 107 |
| Chemotherapy for Neuroendocrine Neoplasms : Cytotoxic and Molecular-Targeted Therapies | Hideyuki Hayashi, Takuji Okusaka, et al. | 113 |

Series

| | | |
|---|--|-----|
| Lecture : Collagenous Colitis | Seiji Shimizu | 121 |
| Endoscopy : A Case of Acute Necrotizing Esophagitis | Satoshi Yamashita and Mitsuru Kaise | 126 |
| Basic Histology and Pathology of Gastric Cancer : Normal Histology and Cell Differentiation of the Stomach Mucosa | Tetsuya Tsukamoto | 131 |
| Laboratory Data : A Study on Clinical Characteristic and Liver Background of the Patients with Hepatocellular Carcinoma | Yuki Tahata, Noriyoshi Kuzushita, et al. | 137 |

NIHON MEDICAL CENTER, Inc.

1-64 Kanda-jinbo-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0051, JAPAN

従来、カルチノイド、内分泌腫瘍、膵島腫瘍などと呼ばれてきた腫瘍が、神経内分泌細胞由来であることが示されている。疾患概念も変遷し、最近では(消化器の)神経内分泌腫瘍と総称されるようになった。WHO分類では、膵・消化管とも神経内分泌腫瘍の悪性度はG1, G2, G3に分類され、理解しやすくなっている。

神経内分泌腫瘍はまれな腫瘍といわれてきた。しかし、わが国でも疫学調査が行われるようになり、最近では患者数が増加しているようであり、発生率は欧米よりも高いことがわかった。腫瘍発生機序も明らかにされつつある。組織診断、画像診断も進歩している。また従来、有効な治療薬は少なかったが、化学療法薬や分子標的治療薬が開発されつつある。

このように神経内分泌腫瘍について関心が高まり、多くの研究成果が得られ、腫瘍の概念も再整理された。本号では「消化器神経内分泌腫瘍」を特集し、この腫瘍について基礎知識を整理し、さらに最新の知見を紹介した。本特集が読者のお役に立てれば幸いである。

(杉山 政則)

臨牀 消化器内科® Vol. 28 No. 1

©2012年12月20日発行
本号特価 2,940円
(本体 2,800円)

年間予約購読は前金にて書店あるいは弊社宛お申し込み下さい。ただし、年間購読料は年度により異なりますので、書店または弊社までお問い合わせ下さい。

発行人 増 永 和 也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-64 神保町協和ビル
営業直通電話(03)3291-3901(代) FAX(03)3291-3904
e-mail info@nmckk.co.jp
編集直通電話(03)3291-3971(代) FAX(03)3291-3377
e-mail gastro@nmckk.co.jp
郵便振替 00110-2-80695
印刷所 三報社印刷株式会社

・ Published by Nihon Medical Center Inc. ©2013, Printed in Japan
・ 本誌に掲載された著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)日本メディカルセンターが保有します。
・ JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>
本誌の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

■ 広告申込所/日本医学広告社 〒102-0071 東京都千代田区富士見2-12-8 電話 03-5226-2791

11

消化器神経内分泌腫瘍に対する全身化学療法

柴 知史* 森実 千種* 林 秀幸*
坂本 康成* 近藤 俊輔* 上野 秀樹*
奥坂 拓志*

Key words: 神経内分泌新生物, 神経内分泌腫瘍, 神経内分泌癌, 化学療法, 分子標的治療

要旨

神経内分泌新生物 (neuroendocrine neoplasms ; NEN) はまれな疾患であり, これまで治療開発が遅れていたため, 有効な治療薬が少なく, 治療方針に難渋することが多かった. NEN のなかでも, 低分化型の神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma ; NEC) に関しては, 小細胞肺癌に準じた治療が推奨されている. 一方, 脾原発の高分化型神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor ; NET) G1/G2 に対しては, 最近, 大規模な無作為化比較試験の結果が報告され, 分子標的治療薬であるスニチニブ, エベロリムスの有効性が示された. 近年, これらの薬剤を用いた同疾患に対する治療に関心が高まっている.

の種類など内分泌学的な指標, 原発臓器, といった異なる点から分類されるため, 複雑になる. 2010 年に新たに WHO 分類 (WHO 2010)¹⁾ が提唱された. 基本となるグレード分類を表 1 に示す. WHO 2010 の特徴は, 内分泌細胞由来の腫瘍もしくは内分泌細胞への分化傾向を示す腫瘍の総称を “Neuroendocrine neoplasms (NEN)” に統一し, グレードを Ki-67 もしくは mitosis の程度に応じて NET G1, NET G2, 神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma ; NEC) に分類している. この分類はシンプルでわかりやすい分類であるが, 一方で WHO 2010 の Grade 分類のみで良悪性を完全に区別することは不可能であり, NET G1 であっても良性であることを保証するものではなく, 画像上増悪を示し, 遠隔転移をきたす症例もみられる¹⁾. しかし, 増殖能に基づいたグレード分類は, NEN における最重要な予後因子であるとともに, 治療選択の決定に重要な因子となっている.

I. 神経内分泌新生物 (neuroendocrine neoplasms ; NEN)

この項のポイント

- 2010 年に新たな WHO 分類が提唱され, NEN は NET G1/G2 と NEC に大別される.

NEN は, 腫瘍細胞の増殖・浸潤などの悪性度に基づく指標と, ホルモン過剰症状の有無とそ

*国立がん研究センター中央病院肝胆脾内科
(〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

表 1 神経内分泌新生物(NEN)

| WHO 1980 | WHO 2000 | WHO 2010 |
|--|---|--|
| I Carcinoid | 1. Well-differentiated endocrine tumour (WDET) 2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC) 3. Poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC) | 1. NET G1 (Carcinoid) 2. NET G2 3. NEC (large cell or small cell type) |
| II Mucocarcinoid III Mixed forms carcinoid-adenocarcinoma | 4. Mixed esocrine-endocrine carcinoma (MEEC) | 4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) |
| IV Pseudotumour lesions | 5. Tumour-like lesions (TLL) | 5. Hyperplastic and preneoplastic lesions |

G : grade, NEC : neuroendocrine carcinoma, NET : neuroendocrine tumor

[WHO Classification of Tumours of Digestive System¹⁾より引用]

II. 消化器 NET に対するソマトスタチンアナログの抗腫瘍効果

この項のポイント

- ソマトスタチンアナログは、ホルモン過剰症状のコントロールのみならず、中腸由来の NET に対し、腫瘍増殖抑制効果が示されている。

ソマトスタチンアナログは、機能性腫瘍のホルモン過剰症状のコントロールに用いられてきた薬剤であるが、近年では機能性、非機能性を問わず腫瘍増殖抑制を期待して用いられ始めている。

消化器 NET の進行例に対するソマトスタチンアナログの使用は、1980 年代頃から報告があり、腫瘍増殖抑制を示唆する論文は複数あったが、厳密なランダム化比較試験がなかったためエビデンスレベルは高くはなかった。しかし、2009 年に中腸由来の進行 NET 85 例を対象に、time to tumor progression (TTP) を主要評価項目としてオクトレオチド LAR (long-acting repeatable) 製剤治療とプラセボを比較した二重盲検ランダム化比較試験が報告された (PROMID 試験)²⁾。オクトレオチド LAR 群で

は 26 例、プラセボ群では 40 例に病勢の進行または腫瘍関連死が認められ、2 群間で有意差が認められた (ハザード比 0.34 [95% 信頼区間, 0.20~0.59], $p < 0.000072$)。TTP 中央値はオクトレオチド LAR 群で 14.3 カ月、プラセボ群で 6 カ月であった。この結果を受けて現在、わが国でも消化管ホルモン産生腫瘍の諸症状の改善のみならず消化管神経内分泌腫瘍の増殖抑制目的に対しても保険承認されている。

現在、非機能性 (nonfunctioning) の消化管・膵 NET に対して、ランレオチドオートゲル vs. プラセボの無増悪生存期間 (progression-free survival ; PFS) を比較する The CLARINET study が欧州で進行中である。

III. インターフェロン

この項のポイント

- 以前は海外では広く使用されていたものの、効果については十分に示されておらず、現在は、ほとんど使われなくなっている。

インターフェロンが NET のホルモン症状のコントロールや、腫瘍増殖抑制に有用とする少

数例を対象にした報告が多数あり、インターフェロンはとくに海外において使用されてきた。2003年に報告された前向きは無作為化比較試験³⁾では、ソマトスタチンアナログ単剤、インターフェロン単剤、2剤併用の3群間において、治療効果に大きな差はみられなかった。少なくともインターフェロンは無治療に対する優越性や、すでに有効性が示された治療法に対する同等性が示された経緯がなく、副作用については全身倦怠感、うつ、骨髄抑制などが、比較的高頻度に出現するため、現在はほとんど使用されていない。また、わが国では本疾患に対する保険承認は得られていない。

IV. 消化器 NET に対する化学療法

この項のポイント

- ストレプトゾシンが key drug として考えられているが、わが国での使用は認められていない。

1. 膵 NET G1/G2

表2に膵NETに対する化学療法の比較試験の結果を要約する。Moertelらは、膵NETを対象にストレプトゾシンとストレプトゾシン+5-FU(フルオロウラシル)を比較する試験を行い、ストレプトゾシン+5-FUが良好な結果であつ

たことを1980年に報告し、さらにクロロゾトシン、ストレプトゾシン+5-FU、ストレプトゾシン+ドキソルピシンの3群を比較する第Ⅲ相試験を実施し、ストレプトゾシン+ドキソルピシンが奏効率、全生存期間(overall survival; OS)とも有意に良好であった^{4),5)}。この試験では、ストレプトゾシン+ドキソルピシン併用療法の奏効率は69%と高い数値であったが、その後に行われた他の報告では、6~39%であったことから、前述の第Ⅲ相試験結果との乖離が指摘されている。しかし、後述するように消化管NETにおいてもストレプトゾシンと5-FUとの併用レジメンが5-FU+ドキソルピシン併用療法と比較した無作為化比較試験において延命効果が示されており⁶⁾、消化器NETに対するkey drugと考えられてきた。

ダカルバジンは、膵NET 50例を対象にした臨床試験が実施されており、奏効率が34%、OS 19.3カ月と比較的良好な成績が示されている⁷⁾。経口薬であるテモゾロミドは複数の臨床試験において検討され、海外ではとくに期待されている抗がん薬である。しかし、いずれも小規模な試験であり^{8)~10)}、無作為化比較試験は実施されておらず、有効性に対するエビデンスは

表2 膵NETに対する化学療法による臨床試験の治療成績

| 薬剤 | 症例数 | 奏効率(%) | 生存期間中央値(月) |
|------------------|-----|--------|------------|
| ストレプトゾシン | 42 | 36 | 16.5 |
| ストレプトゾシン+5-FU | 42 | 63 | 26 |
| クロロゾトシン | 33 | 30 | 18 |
| ストレプトゾシン+5-FU | 33 | 45 | 16.8 |
| ストレプトゾシン+ドキソルピシン | 36 | 69 | 26.4 |
| ダカルバジン | 50 | 34 | 19.3 |
| テモゾロミド | 12 | 8 | NA |
| テモゾロミド+サリドマイド | 11 | 45 | NA |
| テモゾロミド+カベシタピン | 30 | 70 | 2年生存率: 92% |

[文献4), 5), 7)~10)より]

表3 消化管 NET に対する化学療法による臨床試験の治療成績

| 薬 剤 | 症例数 | 奏効率 (%) | 生存期間中央値(月) |
|----------------|-----|---------|------------|
| 5-FU+シクロホスファミド | 47 | 26 | NA |
| 5-FU+ストレプトゾシン | 42 | 33 | NA |
| ドキシソルピシン | 81 | 21 | 12 |
| 5-FU+ストレプトゾシン | 80 | 22 | 16 |
| 5-FU+ドキシソルピシン | 25 | 16 | 15.7 |
| 5-FU+ストレプトゾシン | 27 | 15.9 | 24.3 |

NA：評価不能

[文献6), 11), 12)より]

十分とは言い難い。また、わが国では、両剤とも本疾患について保険承認は得られていない。

2. 消化管 NET G1/G2

5-FU, カペシタピン, ダカルバジン, テモゾロミドなどの小規模な報告がみられる。表3に消化管 NET に対する化学療法の比較試験の結果を示す。5-FU とストレプトゾシンの併用についてはいくつかの報告があり、20~30%前後の奏効割合が報告されている^{6), 11), 12)}。最近の報告としては、5-FU+ドキシソルピシン vs. 5-FU+ストレプトゾシンの比較試験があるが、奏効率はいずれも16%と差がないものの、OSでは5-FU+ストレプトゾシン群のほうが良好であった⁶⁾。しかしながら、ストレプトゾシンはわが国ではまだ使用不可能である(2012年10月現在登録終了、結果未報告)。

を阻害する分子標的治療薬の比較試験が行われるようになってきた。

1. 膵 NET G1/G2

スニチニブは血管内皮増殖因子受容体(VEGFR), 血小板由来増殖因子受容体(PDGFR), 幹細胞因子受容体(KIT), fms様チロシンキナーゼ(FLT), コロニー刺激因子-1受容体(CSF-1R)およびグリア細胞由来神経栄養因子受容体などの複数の受容体型チロシンキナーゼを標的としたマルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害薬である。膵 NET を対象とした第Ⅲ相試験において、スニチニブはプラセボ群と比較して主要評価項目であるPFSの有意な延長を示した(中央値:スニチニブ群11.4カ月, プラセボ群5.5カ月, ハザード比0.42, $p < 0.001$)¹⁹⁾。わが国でも膵 NET を対象とした第Ⅱ相試験が終了し、2012年8月に膵 NET に対し、保険承認が得られた。

V. 消化器 NET に対する分子標的治療薬

この項のポイント

- 進行膵 NET に対してスニチニブ・エベロリムスの有効性が認められ、わが国でも使用可能である。
- 消化管 NET については、有効が示された分子標的治療薬はない。

分子生物学の発達により、消化器 NET にも複数の増殖因子やその受容体が高発現していることが明らかにされ、近年、これらの増殖活性

エベロリムスは抗生物質として開発されたラパマイシンの誘導体で、細胞の増殖や代謝、生存における調整因子の役割を果たす mTOR (mammalian target of rapamycin) を阻害する。免疫抑制薬の側面をもつが、mTOR 活性阻害を介する腫瘍細胞増殖抑制および血管新生阻害の二つの作用機序により抗腫瘍活性を有することから多くの癌種に対して治療開発が進められてきた。膵 NET を対象とした第Ⅲ相試験(RA-

DIANT3)において、エベロリムスはプラセボ群と比較して、主要評価項目であるPFSの有意な延長を示した(中央値:エベロリムス群11.0カ月, プラセボ群4.6カ月, ハザード比0.35, $p < 0.001$) (図)¹⁴⁾. 本試験にはわが国も参加しており, 2011年12月に隣NETに対し, 保

険承認が得られた.

2. 消化管NET G1/G2

症候性のNET(消化管を含む)を対象とした第Ⅲ相試験(RADIANT2)において, エベロリムス+オクトレオチドLAR併用療法はプラセボ+オクトレオチドLAR群と比較して, 主要評価項目であるPFSを延長させる傾向を認めしたが(中央値:エベロリムス+オクトレオチドLAR併用療法群16.4カ月, プラセボ+オクトレオチドLAR群11.3カ月, ハザード比0.77, $p = 0.026$), 有意水準 $p = 0.0246$ に達しなかったため, ポジティブスタディとは結論されなかった¹⁵⁾. また, 無症候性の消化管・肺原発の進行NET患者を対象に, エベロリムス vs. プラセボを2:1に割り付けする第Ⅲ相試験(RADIANT4)が, 現在進行中である.

消化管NETにおいてはペバシズマブも注目されている. NETに対するオクトレオチドを併用したインターフェロン vs. ペバシズマブの無作為化第Ⅱ相試験で, ペバシズマブ群のほうがインターフェロン群と比べて18週時点での

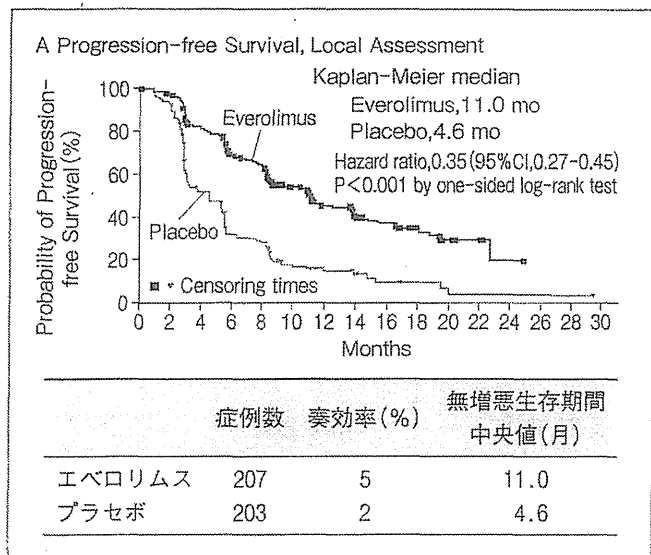


図 隣NETを対象としたエベロリムス vs. プラセボの無作為化比較試験の成績
(Yao, J. C., et al.: N. Engl. J. Med. 364: 514-523, 2011¹⁴⁾より引用)

表4 NECに対する化学療法

| 対象 | 症例数 | 奏効割合(%) | 全生存期間中央値 | 報告年/報告者 |
|--|-----|---------|----------|-------------------------|
| シスプラチン+エトポシド療法 | | | | |
| 隣・消化管NEC (Anaplastic type) | 18 | 67 | 19カ月 | 1991/Moertel. CG |
| 隣・消化管NEC | 41 | 42 | 15カ月 | 1999/E Mitry |
| 隣NET (Well 11人, Poorly 4人) 消化管カルチノイド21人 | 36 | 18 | 19カ月 | 2001/Marie-Louise H. F. |
| 肺外小細胞癌 | 13 | 69 | NA | 1994/Lo Re G |
| 肝胆隣NEC | 21 | 14 | 7.3カ月 | 2010/Iwasa |
| シスプラチン+イリノテカン療法 | | | | |
| NEC (消化管80%) | 14 | 43 | NA | 2003/Hou |
| 食道NEC | 12 | 83 | 14カ月 | 2005/Chin |
| 胃NEC | 12 | 75 | 22.6カ月 | 2011/Okita |
| 隣・消化管NEC (NET G1/G2含む) | 15 | 7 | 11.4カ月 | 2006/Kulke |
| 隣・消化管NEC | 20 | 58 | NA | 2008/Mani |

NA: 評価不能

無増悪生存率が高かった(96% vs. 68%)¹⁶⁾。現在、これに続く第Ⅲ相試験が米国で行われており、結果が待たれる。

VI. 消化器 NEC

この項のポイント

- 小細胞肺癌に準じて、シスプラチン+エトポシド、シスプラチン+イリノテカンが用いられている。

消化器 NEC は、遠隔転移を伴う場合はきわめて予後が不良であり、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドライン

では小細胞肺癌に準じた治療レジメンが推奨されている。世界的には、シスプラチン+エトポシドが用いられることが多いが、わが国では、小細胞肺癌に対して、シスプラチン+イリノテカンがシスプラチン+エトポシドよりも優越性を示した¹⁷⁾ことから、シスプラチン+イリノテカンが用いられることも少なくない。進行例を対象に臨床試験や後ろ向きに解析されており(表 4)、近年、大規模な多施設共同観察研究が、わが国と北欧から報告されている。わが国からの報告では、国内の 23 施設で低分化型 NEC と

表 5 本邦における NEC に対する多施設共同研究

| | 症例数 | 奏効率(%) | 無増悪生存期間中央値 | 全生存期間中央値 |
|-----|-----|--------|------------|----------|
| 全患者 | | | | |
| IP | 160 | 50 | 5.21 カ月 | 13.0 カ月 |
| EP | 46 | 27 | 4.0 カ月 | 7.3 カ月 |
| 消化管 | | | | |
| IP | 142 | 51 | 5.4 カ月 | 13.4 カ月 |
| EP | 12 | 75 | 4.9 カ月 | 14.0 カ月 |
| 肝胆膵 | | | | |
| IP | 18 | 39 | 4.4 カ月 | 10.1 カ月 |
| EP | 34 | 12 | 3.7 カ月 | 6.9 カ月 |

[Yamaguchi, T., et al. : J. Clin. Oncol. 30(Suppl. ; abstr. 274), 2012¹⁸⁾より]

表 6 NORDIC NEC study

| | 症例数 | 奏効率(%) | 無増悪生存期間中央値 | 全生存期間中央値 |
|-------|-----|--------|------------|----------|
| 全患者 | 252 | 31 | — | 11 カ月 |
| 原発臓器 | | | | |
| 食道 | 9 | 44 | 3 カ月 | 14 カ月 |
| 胃 | 16 | 50 | 5 カ月 | 11 カ月 |
| 膵 | 65 | 30 | 5 カ月 | 15 カ月 |
| 結腸 | 48 | 16 | 3 カ月 | 8 カ月 |
| 直腸 | 18 | 23 | 4 カ月 | 10 カ月 |
| 原発不明 | 78 | 37 | 4 カ月 | 11 カ月 |
| その他 | 18 | — | — | — |
| Ki-67 | | | | |
| <55% | 115 | 16 | 4 カ月 | 15 カ月 |
| ≥55% | 133 | 43 | 5 カ月 | 10 カ月 |

[Sorbye, H., et al. : J. Clin. Oncol. 30(Suppl. ; abstr. 4015), 2012¹⁹⁾より]

診断された消化管および肝胆膵原発例で、全身化学療法が施行された患者 258 名を対象として検討が行われた。選択されたレジメンはシスプラチン+エトポシド (EP) 併用療法が 46 例 (18%)、シスプラチン+イリノテカン (IP) 併用療法が 160 例 (62%) と大多数を占め、この両レジメンのいずれかを受けた 206 例では、奏効率、生存期間中央値は、IP/EP でそれぞれ 50/27%、13.0/7.3 カ月であった¹⁸⁾(表 5)。北歐からの報告である NORDIC NEC study は、北歐の大学病院 12 施設を対象として後ろ向きに検討され、Ki-67>20%を満たす NEC 305 例を解析している。化学療法が行われた 252 例で、129 名がシスプラチン+エトポシド併用療法、67 名がエトポシド+カルボプラチン、28 名がカルボプラチン+エトポシド+ビンクリスチンと、ほとんどの症例でエトポシドを用いたレジメンで治療が行われた。全体の治療成績は、奏効率 31%、全生存期間中央値 11 カ月であった¹⁹⁾(表 6)。プラチナを含むレジメンの奏効を予想する方法として Ki-67 の値に注目しており、奏効の予測にもっとも妥当なカットオフ値を ROC 曲線から 55%と報告している。Ki-67 \geq 55%の 133 名では奏効率 43%、PFS 中央値 5 カ月、OS 中央値 10 カ月であるのに対し、Ki-67<55%の 115 名では奏効率 16%、PFS 中央値 4 カ月、OS 中央値 15 カ月であった¹⁹⁾(表 6)。以上より現在、NEC に対しては、プラチナ製剤を含む化学療法が基本と考えられている。NEC は化学療法に比較的感受性は高いが、治癒は見込めず、増悪後の腫瘍進展速度は速く予後不良である。推奨される二次治療は今のところない。

おわりに

膵 NET に対するスニチニブ、エベロリムスの登場により、NET に対する治療戦略が大き

く変わろうとしている。両薬剤をどのように使い分けるか、膵以外の NET に有効であるのか、といった実臨床における疑問点については、今後の研究で明らかにする必要がある。NEN は稀少疾患であるが、最近の分子標的治療薬の開発に対する関心の高まりを気運として、さらなる有効な新規薬剤の開発に期待したい。

文 献

- 1) Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., et al : WHO Classification of Tumours of the Digestive System (4th ed.). World Health Organization Classification of Tumours). IARC Press, Lyon, 2010
- 2) Rinke, A., 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.* 27 ; 4656-4663, 2009
- 3) Faiss, S., et al : Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J. Clin. Oncol.* 21 ; 2689-2696, 2003
- 4) Moertel, C. G., et al : Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 326 ; 519-523, 1992
- 5) Moertel, C. G., Hanley, J. A. and Johnson, L. A. : Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 303 ; 1189-1194, 1980
- 6) Sun, W., et al : Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors : Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J. Clin. Oncol.* 23 ; 4897-4904, 2005
- 7) Ramanathan, R. K., et al : Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-B6282. *Ann. Oncol.* 12 ; 1139-1143, 2001
- 8) Ekeblad, S., et al : Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.* 13 ; 2986-2991, 2007
- 9) Kulke, M. H., et al : Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroen-

- ocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 24 ; 401-406, 2006
- 10) Strosberg, J. R., et al. : First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 117 ; 268-275, 2011
 - 11) Moertel, C. G. and J. A. Hanley : Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin. Trials* 2 ; 327-334, 1979
 - 12) Engstrom, P. F., et al. : Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J. Clin. Oncol.* 2 ; 1255-1259, 1984
 - 13) Raymond, E., et al. : Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 364 ; 501-513, 2011
 - 14) Yao, J. C., et al. : Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 364 ; 514-523, 2011
 - 15) Pavel, M. E., et al. : Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2) : a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 378 (9808) ; 2005-2012, 2011
 - 16) Yao, J. C., et al. : Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor : a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J. Clin. Oncol.* 26 ; 1316-1323, 2008
 - 17) Noda, K., et al. : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 346 ; 85-91, 2002
 - 18) Yamaguchi, T., Machida, N., Kasuga, A., et al. : Multi-center retrospective analysis of systematic chemotherapy in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *J. Clin. Oncol.* 30 (Suppl. ; abstr. 274), 2012
 - 19) Sorbye, H., Welin, S., Langer, S., et al. : Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal poorly differ-

entiated neuroendocrine carcinoma : The NORDIC NEC study. *J. Clin. Oncol.* 30 (Suppl. ; abstr. 4015), 2012

Summary

Systemic Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Neoplasms

Satoshi Shiba*, Chigusa Morizane*,
Hideyuki Hayashi*, Yasunari Sakamoto*,
Shunsuke Kondo*, Hideki Ueno*
and Takuji Okusaka*

Neuroendocrine neoplasms (NEN) are rare diseases with limited treatment options available to date, making their treatment extremely difficult. NEN can be classified into two categories : neuroendocrine tumors (NET) G1/G2, or neuroendocrine carcinomas (NEC). For the treatment of NEC, combination chemotherapy regimens consisting of cisplatin and etoposide, or cisplatin and irinotecan (which are conventional treatments for small cell lung carcinoma) have been widely used. For the treatment of NET G1/G2, large prospective, randomized controlled trials have confirmed the efficacy of new drugs, such as sunitinib and everolimus. Interest in the treatment of NET G1/G2 using these new drugs has increased recently.

Key words : neuroendocrine neoplasms (NEN), neuroendocrine tumor (NET), neuroendocrine carcinoma (NEC), chemotherapy, molecular target therapy

**Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan*

Education Exhibit — Certificate of Merit 受賞報告

LL-NRE2573

**Imaging of Oropharyngeal Cancer :
How Can the Radiologist Help with Treatment Planning?**

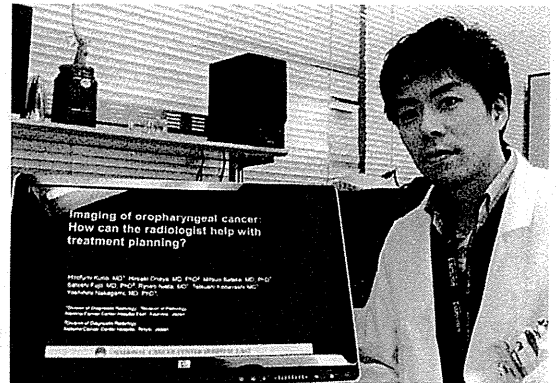
(中咽頭がんの画像診断：画像診断医はどのように治療方針決定における役割を担うことができるか?)

久野 博文*¹/女屋 博昭*²/佐竹 光夫*¹

*1 国立がん研究センター東病院放射線診断科 *2 国立がん研究センター中央病院放射線診断科

このたび、RSNA 2012の教育展示においてCertificate of Meritの評価をいただき、大変光栄で嬉しく思っております。私たちは、中咽頭がんの治療方針決定において必要な画像所見に絞り発表させていただきました。近年、欧米ではhuman papilloma virus (HPV)の関与により中咽頭がんの発生率が急増しており、画像診断の分野においても非常に注目されています。中咽頭がんの治療方法は、手術・放射線療法・化学療法を組み合わせで行われますが、適切な治療方針を決定する上で、非手術適応の因子を確実に同定することが重要です。これらは臨床所見のみでは容易に見逃されるため、画像診断の役割は重く、CTとMRIにより注意深く診断することが必要となります。重要な画像所見を理解しやすく提示することで、放射線科医の画像診断技術の支援を通じ、少しでもがん診療に貢献できれば幸いです。

今回のRSNAでは、会場内だけでなく、会場外でもPCやiPadで3000以上もの発表スライドを閲覧することができました(もちろん日本からも閲覧可能でした)。検索機能にて効率良く発表スライドを探すことができ、高度情報通信ネットワークが発達した現代において、非常に秀逸したシステムだと感じました。また、今回の教育展示は、国立がん研究センターにて公開されているがん診療レファレンスデータベース ([http://](http://cir.ncc.go.jp/)



cir.ncc.go.jp/)の内容が基となっています。このデータベースは、読影する際の有意義な参考症例集として無料で公開されており、2010年頃より頭頸部がん症例画像を亜部位ごとに順次登録しています。今回の展示と併せて参照いただき、皆様からのご指導とご鞭撻を賜ることができれば大変嬉しいです。

最後になりますが、日頃よりご指導をいただいております女屋博昭先生、佐竹光夫先生をはじめとする当センターの諸先生方、日頃より検査や画像処理に協力していただいているスタッフの皆様へ、心より感謝申し上げます。

Education Exhibit — Certificate of Merit 受賞報告

LL-NRE2579

**Neuromyelitis Optica :
How is it Different and How can it be Diagnosed?**

(視神経脊髄炎：いかに鑑別し診断できるか)

横田 元 千葉大学医学部附属病院放射線科

画像診断では、ぱっと絵を見てぱっと診断する、いわゆるsnap diagnosisが多用されます。この診断法は時間もかからず、非常に格好良いのですが、正しい経験を積まなければ習得できないと言われます。画像診断における正しい経験とは、たくさん画像を見ることはもちろんですが、1つの疾患を掘り下げて、その疫学なり病態生理なりを知ることも含まれると考えられます。RSNAの教育展示は、それを発表し、共有する格好の場と思われ、私もできるだけ演題を出せればと思ってきました。

た。演題が通るだけでも御の字なのですが、その上このような賞をいただいたのは、大きな励みとなります。

今回まとめさせていただいた視神経脊髄炎は、多発性硬化症との比較において認識され始め、いまでは1つの疾患として確立しています。治療は免疫抑制療法が基軸となりますが、多発性硬化症とは異なるアプローチが必要であり、その診断が重要です。抗アクアポリン4抗体の有無が最も重要ですが、感度が十分ではなく、画像診断の担う役割は大きいです。そ

脈管侵襲の評価法と分類，どうあるべきか

臨床医からの要望

早期大腸癌の治療に携わる臨床医の一人として脈管侵襲の評価法と分類に関する要望を述べる。内視鏡的治療を行ったSM癌の取扱いとして、脈管侵襲の有無は、追加腸切除を検討する上で重要な因子の一つとなっている。すなわち、病理組織診断において、切除断端のがん細胞の有無、SM垂直浸潤距離、脈管侵襲、癌の組織分化度、buddingの各所見から追加腸切除の適応を検討し決定している。その中で脈管侵襲に関して、大腸癌取扱い規約では、リンパ管、静脈とも4段階に分類されている。しかし、大腸癌治療ガイドラインにおいて、追加腸切除の判定には脈管侵襲(+)か(-)によって判定することとなっている。また、内視鏡的摘除の適応となるような病変では侵襲が中等度以上となるよ

うな病変はほとんど含まれないのが現状である。手術材料であれば4段階評価は可能で意義があると思われるが、内視鏡治療に携わるものとしては(+)か(-)かが重要となっている。また、その判定にはHE染色のみによらず特殊染色を加味した判定を標準としていただきたい。なぜなら、内視鏡治療後の根治性をより確実なものとする。さらに現状の基準ではover surgeryが多いことから、脈管侵襲の問題だけではないが、判定精度が上げれば内視鏡治療の適応拡大も期待できると思われるからである。

がん研有明病院内視鏡診療部 部長
五十嵐正広

病理医からの要望

大腸癌取扱い規約「第7版補訂版」脈管侵襲の項目には、脈管侵襲の程度は、0～3の4分類とし、
注1：判定は腫瘍の最大断面で行うことを原則とする。
注2：リンパ管侵襲の検討に免疫染色を用いた場合、その旨を記載する。
注3：静脈侵襲の検討に弾性線維染色を用いた場合、その旨を記載する。
注4：脈管侵襲陽性であるが、リンパ管か静脈侵襲かの判定が困難な場合、ly/vを用いる。
注5：脈管侵襲を認めた場合にはその最深部(SM, MP, SSまたはA)を記載する。

と記載されている。

脈管侵襲は、転移の指標として重要な指標の一つであることはいうまでもなく、特に内視鏡的切除材料では、外科的手術の適応の有無を判断する材料となる。

1. 検索方法

手術材料もさることながら、内視鏡的切除材料の脈管侵襲の評価には、HEで少しでも、脈管侵襲が疑われる標本については、必ず、リンパ管侵襲はD2-40、静脈侵襲は弾性線維染色が必要と明記する必要があると思われる。

2. 病理医の陽性の評価

HE標本ではもちろんのこと免疫染色や特殊染色を用いた評価でも、病理医間での意見の相違がある。規約あるいはガイドラインで、評価の実際の説明が必要と思われる。

3. 脈管侵襲の分類

脈管侵襲の分類は陰性も含めて、現在陰性を含めて4分類となっているが、この分類が適当か否かについては、異論がある。陰性の0は問題がないが、陽性の1-3の分類には問題があると思われる。

一つには、脈管侵襲の有無についてすら、病理医間で意見の相違があることを考慮すると、陽性の3分類が、再現性があるとは思われない。

いま一つは、陽性を3分類する意義についてである。本当に3分類することに意味があるか否か、陽性と陰性の2分類で十分である可能性がある。臨床的なデータとの整合性を加味して、再検討する必要があると思われる。

4. 脈管侵襲と深達度との関係が規約に明記されていない

食道や胃の規約では、基本的には癌の領域内の脈管侵襲は、深達度として記載されているが、大腸にはその旨の明記がない。臨床的な根拠とともに、深達度との関係を明記する必要がある。

以上、すでに解決されている点もあると思われるが、次回の改訂には、脈管侵襲には、上記の点を考慮して、改訂する必要がある。

株式会社ピーシーエルジャパン 統括所長
石黒 信吾

脈管侵襲の評価法と分類、 どうあるべきか

Pathological assessment of lymphatic and blood vessel invasion

小嶋 基寛¹⁾，島崎 英幸²⁾，鹿毛 政義³⁾，秋葉 純⁴⁾
岩屋 啓一⁵⁾，大倉 康男⁶⁾，堀口慎一郎⁷⁾，庄盛 浩平⁸⁾
九嶋 亮治⁹⁾，味岡 洋一¹⁰⁾，野村 尚吾¹¹⁾，落合 淳志¹²⁾



1) 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理分野 ユニット長 / 2) 防衛医科大学校病院検査部 / 3) 久留米大学医学部医学科病理学 教授 / 4) 久留米大学医学部医学科病理学 准教授 / 5) 防衛医科大学校病態病理学講座 准教授 / 6) 杏林大学医学部病理学教室 教授 / 7) がん・感染症センター都立駒込病院病理科 医長 / 8) 鳥取大学医学部医学科基盤病態医学講座器管病理学 講師 / 9) 国立がん研究センター中央病院病理科 医長 / 10) 新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野 教授 / 11) 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床支援室 / 12) 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理分野 分野長

Summary

脈管侵襲の判定の現状調査とコンセンサスの得られる判定基準の作成を試みた。現状では評価に使用する標本作製枚数，免疫染色，特殊染色の使用から，判定にかかわる所見の判定一致率など複数の部分で施設間および病理医間の差があり，今後一定にする必要があると考えられた。Elastica染色における腫瘍胞巣の半周以上で弾性板がみられること。D2-40免疫染色における腫瘍胞巣の半周以上でD2-40陽性内皮細胞がみられること。この二項目はly, vの判定にかかわり，かつ一致率の高い所見であり，免疫染色，特殊染色を使用し，上記所見に着目してly, vを判定することが客観性の向上に有用であると考えられた。それらの基準を含む新しい判定基準がDelphi methodを用いて作成されたが，判定一致率向上に役立つのか？ 病理医全体で同意が得られ浸透し得るのか，さらなる検討が必要な状況である。

● 脈管侵襲 ● ly ● v ● 判定基準 ● 大腸癌

Key words

はじめに

大腸癌取扱い規約においてリンパ管侵襲(ly)，静脈侵襲(v)の評価は第1版から一貫して，侵襲の認められないly0, v0と侵襲の認められるものに関してはその程度によってly1-3, v1-3に分類されてきた。一方で，脈管侵襲判定および程度判定に基準はなく，各病理医に委任されており，病理医間における判定差が予想されている¹⁾。大腸癌研究会ではそのような現状に対応するべく，転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価プロジェクトおよびly, vの病理組織規約への導入プロジェクトを実施し，今回，新しい判定基準を提案する予定となっている²⁾。新し

い基準が現状における最善と考えているが、今後改善すべき部分が増えていることも認知している。せめて、判定基準案提案までの経過を説明させていただき、病理医のみならず大腸癌の診断、治療にかかわるすべての人々のご批判を仰ぐ予定である。

施設間における現状把握

海外から脈管侵襲判定の一致率が低いことは報告されているが、CAP recommendationで記載されているその評価方法はありなしの二段階評価であることや、小型の脈管に関してはly, vの厳密な区別をしないなど日本の大腸癌取扱い規約の評価法とは異なる。今回、第一に国内施設における、大腸癌取扱い規約に基づいた評価の現状を報告していただき、さらに、検索した標本枚数や免疫染色、特殊染色の使用に関して調査を行った(表1)。結果として、ly0-3, v0-3の分布は施設間でバラバラであるのみならず、平均サンプル数や特殊染色、免疫染色の使用も一定でないことが判明した。

病理医間における現状把握

はじめにH.E標本のみで判定基準を用いずに腫瘍の最大断面においてly, vの有無を判定した際の判定一致率の検討を8人の病理医で行った(表2)。その結果ly, vいずれにおいても一致率が低いことが判明した。これらの結果は現状のly, v評価は客観的でないことを示しており、客観的な評価法と分類を構築する必要性が示唆され

る。解決方法として、診断補助として特殊染色や免疫染色を使用すること、そして、判定基準を作成することが考えられた。第一に特殊染色や免疫染色を併用し、腫瘍最大断面でly, vの判定一致率を検討したが、H.Eのみの評価と比較して大きな変化は認められなかった(表2)。上記の結果から何故、これほどまでにly, vの判定

が一致しないのか原因を検討することとした。

脈管侵襲判定が一致しない理由と一致させるために注目する病理所見

ly, vの判定が一致しない原因はHarrisらの論文でよく、考察されている¹⁾(表3)。その中で指摘されてい

表1 施設間におけるly,vの頻度および平均サンプル数、特殊染色、免疫染色の使用

| 施設名 | a | b | c | d | e | f | g | h | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| lyの頻度(%) | ly0 | 18.9 | 57.7 | 6.5 | 45.7 | 74.8 | 30.3 | 65.6 | 71.0 |
| | ly1 | 62.7 | 34.0 | 27.4 | 26.8 | 19.3 | 43.6 | 29.5 | 24.7 |
| | ly2 | 17.2 | 4.1 | 59.7 | 12.6 | 3.5 | 20.7 | 1.6 | 3.6 |
| | ly3 | 1.2 | 4.1 | 6.5 | 15.0 | 2.5 | 5.4 | 3.3 | 0.7 |
| vの頻度(%) | v0 | 32.0 | 29.9 | 17.7 | 43.3 | 36.6 | 22.8 | 66.7 | 66.7 |
| | v1 | 40.8 | 61.9 | 54.8 | 22.0 | 41.6 | 29.5 | 23.3 | 29.7 |
| | v2 | 24.9 | 5.2 | 27.4 | 18.9 | 17.3 | 25.3 | 10.0 | 3.4 |
| | v3 | 2.4 | 3.1 | 0.0 | 15.7 | 4.5 | 22.4 | 0.0 | 0.2 |
| 平均サンプル数 | 20.1 | 34.4 | 4.8 | 6.4 | 8.8 | 18.0 | 6.3 | 8.0 | |
| 特殊染色の有無 | 一部 | 全例 | なし | 一部 | 全例 | 全例 | なし | 全例 | |
| 免疫染色の有無 | 一部 | なし | なし | 一部 | 一部 | 一部 | なし | なし | |

表2 ly,v判定一致率の検討

| 判定基準を使用しない最大断面の検討 | K value |
|------------------------|---------|
| H.Eのみで評価した場合 | |
| ly有無の判定一致率 | 0.216 |
| v有無の判定一致率 | 0.524 |
| 免疫染色、特殊染色を加えて評価した場合 | |
| ly有無の判定一致率 | 0.153 |
| v有無の判定一致率 | 0.502 |
| 判定基準を使用せず評価する場所を限定した検討 | K value |
| H.Eのみで評価した場合 | |
| ly, v, いずれでもないの判定一致率 | 0.466 |
| 免疫染色、特殊染色を加えて評価した場合 | |
| ly, v, いずれでもないの判定一致率 | 0.622 |
| 判定基準を使用した場合の最大断面の検討 | K value |
| H.Eのみで評価した場合 | |
| ly有無の判定一致率 | 0.368 |
| v有無の判定一致率 | — |
| 免疫染色、特殊染色を加えて評価した場合 | |
| ly有無の判定一致率 | 0.352 |
| v有無の判定一致率 | 0.224 |

判定基準は転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価プロジェクトにおいて提案された基準を用いた。上記プロジェクトの判定基準において静脈侵襲は弾性染色を用いており、H.Eのみの評価は試行していない。

る、量的な問題を一定にした際のly, v診断にかかわる組織所見の判定一致率を検討した。大腸癌切片から、腫瘍周囲に空隙があるか、血管様構造のある3箇所をrandomに選択し、ペンでmarkingした。さらに、デジタルスライド写真において判定する部分を示した(図)。示された部分におけるly, vの判定にかかわる所見の判定一致率を検討した。その結果ly, vの判定にかかわるH.E組織所見はすべてにおいて十分な一致が得られないことが判明した(表4)。この結果から、たとえly, vのH.E判定基準を作成しても十分な一致が得られないことが予測される。その一方でElastica, D2-40染色における所見の判定一致率も検討したところ、①腫瘍胞巣の半周以上の弾性板の有無、②腫瘍胞巣の半周以上でD2-40陽性内皮細胞がみられること。この二項目においては判定一致度が高いことが判明した(表4)。重要なことに腫瘍胞巣の半周以上で

D2-40陽性細胞がみられるという所見に関しては一致度が低かった。D2-40はリンパ管内皮のみならず、腫瘍の間

質にも発現することが知られている。D2-40陽性内皮細胞を確認することにより、判定一致度が向上する可能性

表3 診断不一致の原因候補(Harrisらの報告¹⁾)を要約)

1. 診断基準が異なる(different criteria were applied by each pathologist).
例・静脈侵襲の判定に弾性染色陽性線維が必要か? H.E上の血管の筋層が存在すれば陽性と判定するか?
2. 所見の解釈および判定閾値の違い(variation includes interpretation and "threshold" for diagnosis).
例・ある空間に腫瘍細胞集塊と血球が存在した場合に、脈管侵襲と解釈するか? 細胞の収縮によるアーチファクトと解釈するか?
・個々のもつ脈管侵襲診断基準は複数存在するが、その一つを満たせば陽性と判定するのか、すべてを満たした場合に陽性と判定するのかの閾値の違い。
・疑わしい病変が少数存在した場合の量的な閾値の違い。
3. 病理診断における注意力(attensiveness of each pathologists)
例・費やす時間が個々の病理医で異なる。

表4 病理所見一致率の検討

| 一致率が取れた病理所見 | κ value |
|----------------------------|----------------|
| 腫瘍胞巣の半周以上の弾性板の有無 | 0.755 |
| 腫瘍胞巣の半周以上のD2-40陽性内皮細胞がみられる | 0.633 |
| 一致率が取れない病理所見 | κ value |
| 空隙の有無 | 0.460 |
| 内皮の有無 | 0.201 |
| 血管平滑筋の有無 | 0.457 |
| 血球の有無 | 0.124 |
| リンパ管と静脈の判定が困難である | 0.064 |
| 動脈に沿った腫瘍胞巣のである | 0.361 |
| 腫瘍胞巣の半周以上のD2-40陽性細胞がみられる | 0.450 |

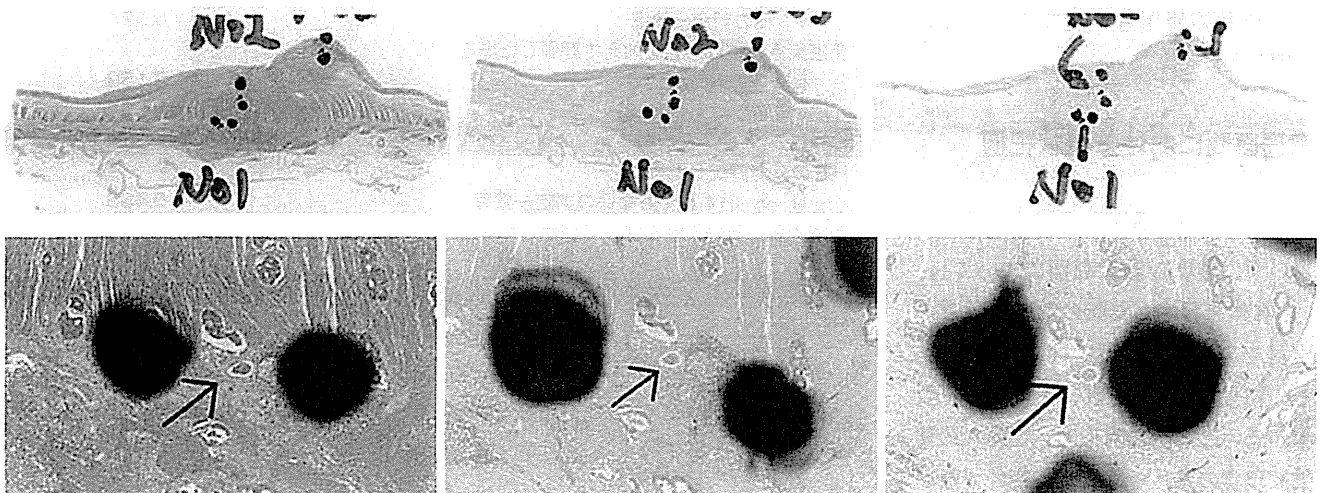


図 病理所見一致率の検討

(p.3写真5参照)

がある。また、この評価する範囲を絞った状態でly, v, いずれでもないの判定をすると一致率は高く、免疫染色と特殊染色を加えれば、一致率は0.6を超えていた(表2)。この結果から評価範囲を絞ると一致率が上がるため、pSM癌など評価範囲の狭い病変におけるly, v判定はある程度客観性がある可能性がある。いずれにしても、ly, vの判定一致率を向上させるには、その判定にかかわる一致率の高い所見に注目することが必須であり、そのためには特殊染色、免疫染色の使用が必要と考えられた。またly, vの評価はあり、なしの2段階評価でも一致しない状況であるため、現状の4段階評価は困難であると考えられる。

判定基準は診断一致率に大きく影響する

ly, v判定基準を作成することは、本当に意味のあることなのであるか？ 転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価プロジェクトにおいて提案された基準を用いた場合と、判定基準を用いない場合の判定一致率を比較した。lyに関しては判定一致率が大きく上昇したが、vに関しては大きく低下した(表2)。すなわち、判定基準は判定一致率に大きく影響し、基準によって一致率が上下するため、一致率の高い判定にかかわる所見を組み込む必要があると考えられた。

新しい脈管侵襲判定基準の作成

臨床医や管理者・政策決定者は、

日常的な課題として不確かなものに対しても何らかの意思決定を行わなくてはならない。病理診断におけるly, v判定などは最たるものであろう。われわれ病理医は、何が本質的(本当に脈管侵襲であるのか)、医学的(どのように判定することが、医療に貢献するか)に正しいか不確かな事象に対しても何らかの方針決定を行わなくてはならない。これに対する一つの慣習的な解決方法としては、権威ある個人やその業務に最も精通していると思われる人物に決定権をゆだねることがあげられる。通常、決定権をゆだねられた個人は、委員会などのグループを形成してより幅広い知識や経験を得て、グループ間の相互作用により選択を広め、一個人の癖や好みを排除している。これをinformal approachと呼ぶ。転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価プロジェクトにおいて提案された基準はinformal approachで作成されている。利点としてはある程度適切で、迅速に決定できることがあげられる。欠点としては一定の規則がなく、特定の個人の意見に支配されやすいことなどがあげられる。最近Delphi methodなど意思決定を規則に沿って行うformal approachが普及してきており、患者をどう管理するか？ 高度医療施設はどの設備を有すべきか？ など急速に広い分野で使用されるようになってきている。Formal approachはわかりやすく、構造化された方法で、科学的な信頼性をもった結果を付与できるが、時間がかかり、最低限度の部分以外の同意を得るのは難しいなどの欠点も有する³⁾。病理

分野においても最近Klimstraによって内分泌腫瘍において病理医が報告すべき情報に関する検討が行われている⁴⁾。今回われわれはこの方法を使用して、consensusの得られるly, v判定基準の作成を試みた。方法は至って簡便で、アンケートを8人の病理医に送付し、質問項目に対して完全に賛成するを100点として点数をつけてもらう。80%以上の病理医が65点以上の点数をつけた項目はagreeとして判定基準に入れるというものである。アンケートは3回繰り返し、3回以内でagreeされた項目は判定基準に採用した。アンケートの間に大腸癌研究会で討論を行い同意形成に努めた。上述した現状把握や所見一致率の結果も報告し、より、判定一致率向上に有用な判定基準作成と同意形成を目指した。質問項目は定義、免疫染色や特殊染色など標本作成を含む検索方法、判定方法に大きく分けた。転移・予後因子としてのリンパ管・静脈侵襲程度の再評価プロジェクトにおいて提案された基準項目はすべてアンケート項目で使用した(表5)。その結果現在新しいly, v判定基準案が作成され、現在判定一致率向上に貢献し得るかを検討するに至っている(表6)。

新しい脈管侵襲判定基準の有用性と残った問題点

判定一致率の検討と、判定基準作成を並行して行うことで新しい脈管侵襲判定基準は“D2-40陽性内皮細胞が腫瘍胞巣の半周以上存在する”や“弾性染色で、半周以上陽性に染色され

表5 アンケート項目

| 定義に関する項目 |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> リンパ管内への腫瘍細胞の侵入をリンパ管侵襲と判定する。 D2-40陽性脈管侵襲はリンパ管侵襲と判定する。 血管内への腫瘍細胞の侵入を静脈侵襲と判定する。 弾性板が半周以上存在すれば静脈侵襲と判定する。 |
| ly, v判定方法, 検索方法 |
| <ul style="list-style-type: none"> 対物4倍でスキャンを行い、疑わしい部分を拡大する。 Desmoplastic reactionがある部分では基本的に評価しない。 間隙と腫瘍の間に spiculaがあるものは評価しない。 間隙と腫瘍の間にリンパ液, マクロファージ, 血球などがあるときには陽性と判定する。 間隙内で腫瘍の辺縁が明瞭でないものは陰性とする。 評価は浸潤先進部で行う。 脈管侵襲の判定は最深部を含む最大断面で行う。 脈管侵襲の判定に用いる弾性染色は最大断面すべて施行するべきである。 脈管侵襲の判定に用いる弾性染色は代表切片1箇所で行うべきである。 脈管侵襲の判定に用いる免疫染色は最大断面すべて施行するべきである。 脈管侵襲の判定に用いる免疫染色は代表切片1箇所で行うべきである。 |
| ly判定方法 |
| <ul style="list-style-type: none"> 迷った場合にはリンパ管としない。 アウェルバッハ神経叢に沿って腫瘍進展しているものはリンパ管としない。 粘液癌の場合、粘液の入っている腔はリンパ管としない。 Desmoplastic reactionを伴う胞巣状の低分化腺癌の部分はリンパ管侵襲としない。 小さな脈管で静脈と迷った場合には、厚い壁構造が確認できなければリンパ管とする。 D2-40陽性であればH.E染色における内皮の確認は必要ない。 D2-40陽性であってH.E染色における内皮細胞が存在しなければリンパ管侵襲としない。 H.Eでリンパ管と判定されるD2-40陰性脈管はリンパ管と判定する。 D2-40陽性細胞が全周性に存在しなければリンパ管侵襲と判定しない。 D2-40陽性細胞が半周以上存在すればリンパ管侵襲と判定する。 正常コントロールより薄いD2-40陽性細胞は内皮と判定しない。 D2-40陽性内皮細胞が全周に存在しなければリンパ管侵襲と判定しない。 D2-40陽性内皮細胞が半周以上存在すればリンパ管侵襲と判定する。 |
| v判定方法 |
| <ul style="list-style-type: none"> 弾性染色で弾性板がみられれば、H.E染色における間隙がなくても静脈侵襲と判定する。 弾性染色で弾性板がみられれば、H.E染色における内皮がなくても静脈侵襲と判定する。 弾性染色で、まず動脈を確認し、それに沿って限局性にみられる腫瘍胞巣を見つける。その胞巣周囲に少なくとも半周以上の、弾性板、壁構造、内皮が確認できるものを静脈侵襲とする。 動脈の伴走がなくても、弾性板が半周以上確実に追えるものは静脈侵襲とする。 弾性染色で、半周以上陽性で染色される線維がみられれば、H.E染色における血管壁の構造がなくても静脈侵襲と判定する。 弾性染色で、半周以上陽性の線維がみられても、H.E染色における内皮がなければ静脈侵襲と判定しない。 動脈の伴走がない場合、腫瘍が連続性に進展している辺縁の部分では明らかな場合以外は静脈侵襲としない。 弾性染色陽性脈管侵襲は静脈侵襲と判定する。 H.Eで静脈と判断される弾性板陰性脈管は静脈と判定する。 正常より薄い弾性板陽性所見は弾性板としない。 弾性板が全周性に存在しなければ静脈侵襲と判定しない。 弾性染色の程度の判定は数のみで、大きさは考慮しない。 弾性染色の程度にその存在部位は考慮しない。 |

表6 大腸癌研究会ly,vの病理組織規約への導入の試みプロジェクト委員会ly,v判定基準(案)

| 定義 |
|---|
| <p>リンパ管内への腫瘍細胞の侵入をリンパ管侵襲とする。</p> <p>血管内への腫瘍細胞の侵入を静脈侵襲とする。</p> |
| 検索方法 |
| <p>対物4倍でスキャンを行い、疑わしい部分を拡大する。</p> |
| 判定方法 |
| <p>間隙と腫瘍の間に spiculaがあるものは脈管侵襲と判定しない。</p> |
| ly |
| <p>D2-40陽性脈管侵襲をリンパ管侵襲とし、D2-40陽性内皮細胞が腫瘍胞巣の半周以上存在することをもってリンパ管侵襲と判定する。</p> <p>判定に迷う部分はリンパ管侵襲と判定しない。</p> |
| v |
| <p>弾性染色で、まず動脈を確認し、それに沿って限局性にみられる腫瘍胞巣を見つける。その胞巣周囲に少なくとも半周以上の弾性板が確認できるものを静脈侵襲とする。</p> <p>弾性染色陽性脈管侵襲は静脈侵襲と判定する。</p> <p>弾性染色で、半周以上陽性に染色される線維がみられれば、H.E染色における動脈の伴走、間隙、内皮、血管壁の構造がなくても静脈侵襲と判定する。</p> |

る線維がみられる”など判定一致率の高い所見が組み込まれた。ly, v判定一致度の向上に寄与するかを現在検討中である。一方、免疫染色および特殊染色を代表切片で行うのか? 最大断面で行うのか? などの標本作製の問題ではまったく同意形成ができず、またly, v判定の基準となり得るH.E所見は検出できなかった。今後の結果も踏まえてさらに検討すべき項目がのこった。

おわりに

informal approach, formal approachのいずれが正しい判定基準