

# 進行膵神経内分泌腫瘍における新規化学療法の治療効果予測因子の多施設後ろ向きに関する研究

愛知県がんセンター中央病院  
消化器内科 医長 肱岡 範

愛知県がんセンター中央病院  
消化器内科 レジデント 渋谷 仁

## 1. 研究の背景・目的

NET とは神経内分泌細胞由来の腫瘍である。神経内分泌細胞は全身に分布するため、腫瘍も全身諸臓器に発生するが、消化器に発生するものは 60%と過半数を占め、その内では特に膵臓に発生するものが最も多い。膵神経内分泌腫瘍 (pNET) の治療は、切除が治療の第 1 選択肢だが、切除不能もしくは再発に対しては、薬物療法が用いられる。抗腫瘍効果が認められているのは everolimus、sunitinib、ストレプトゾシン (STZ) の 3 剤があり、それぞれ 2011 年、2012 年、2014 年に本邦において保険承認された。

Everolimus は Phase III 試験 (RADIANT-3 study) において、プラセボと比較し PFS の有意な延長を認めた。奏効率は 4.8%、病勢制御率は 77.7%であった。サブグループ解析からは高分化より中分化な腫瘍に対して効果が得られることが示唆された。

Sunitinib の Phase III 試験では、プラセボと比較し PFS の有意な延長を認め、奏効率は 9.3%、病勢制御率は 72.1%であった。サブグループ解析からは Ki-67 指数が 5%以下の症例で効果が得られやすいことが示唆されている。

STZ は細胞分裂の初期、細胞周期の G2/M 期に作用するアルキル化製剤である。諸外国では古くから使用されている薬剤ではあるが、everolimus や sunitinib のようなランダム化された Phase III 試験は実施されておらず、他 2 剤と比較するとエビデンスレベルは高くない。Weatherstone らの報告では Ki-67 指数が 10%以上の症例では STZ を選択することが妥当としているが、Dilz らの報告では 0-15%群と >15%群では、奏効率に有意差は認めておらず、STZ と Ki-67 指数の関係に対しては一定の見解は得られていない。

pNET には様々な遺伝子異常が見つかってはいるものの、効果予測因子となるバイオマー

カーは未だ不明であるため、これら3剤をどのように使い分けるかについての明確な指針はなく、未だ議論のあるところである。そこで、WH02010でも悪性度分類の骨幹として使用されているKi67指数別に奏効率を検討し、効果予測因子としての確立を目的に多施設後ろ向き研究を立案した。

## 2. 研究の対象ならびに方法

組織学的にpNETと確認され、2016年12月31日までに、pNETに対し、切除不能もしくは再発pNETと判断されストレプトゾシンによる治療を実施されている患者を対象とした。

## 3. 研究結果

国内14施設の参加を頂いている。12施設が各施設の倫理委員会の承諾を得て、2施設は倫理委員会の承認を待っている段階である。これまでに集積したCase report form(CRF)は69症例。年齢中央値58歳、男女比32/37、原発部位は腭頭部/体部/尾部29/14/25。悪性度はG1/G2/G3/NEC/評価不能8/53/6/1/1であった。治療ラインは一次治療が12名(18.1%)、二次治療が11名(16.6%)、それ以降46例(66.6%)。全成績は奏効率は19.7%(13/66)、腫瘍安定率は74.2%(49/66)であった。サブ解析を行うと、投与方法別では、単剤/併用(S1や5FU)22.8%/0%(P=0.034)、投与レジメン別では、weekly/daily29.6%/13.2%(P=0.045)、1次治療/二次治療以降41.7%/14.8%(P=0.039)、Ki67別に見ると、G1-G2/G319%/16.7%(P=NS)の結果であった。

## 4. 考察

STZの奏効率は既報と同様、効果は高かった。サブ解析で見ると世界では標準治療とされている併用療法(主に5FU)dailyレジメンの奏効率より本邦独自のレジメンである単剤治療、weeklyレジメンの奏効率が有意に高かった。一方、Gradingでは、NET-G3でもSTZの効果は高く、高Ki67値での使用が望ましいと考えられた。本研究の結果報告および論文化は今年度引き続き行っていく予定である。また、同様の検討をエベロリムス、スニチニブでも行っていく予定である。

## 研究実績報告書

## 研究実績報告書