

原 著 (第29回若手奨励賞受賞論文)

切除不能・再発膵神経内分泌腫瘍 (NETG2) に対し放射性核種標識ペプチド治療 (PRRT) を施行した4症例の有効性及び安全性に関する検討

中西 颯斗^{1,2)}, 平田 圭市郎²⁾, 三宅 孝典²⁾, 吉本 貴則²⁾, 岡田 泰行²⁾, 藤野 泰輝²⁾, 和田 浩典²⁾, 友成 哲²⁾, 谷口 達哉²⁾, 岡本 耕一²⁾, 宮本 弘志²⁾, 佐藤 康史²⁾, 笠井 嘉人³⁾, 川中 崇³⁾, 生島 仁史³⁾, 高山 哲治²⁾

¹⁾ 徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野

³⁾ 同 放射線医学分野

(令和5年5月31日受付) (令和5年7月5日受理)

2021年6月に本邦で保険承認されたペプチド受容体核医学内用療法 (PRRT) である¹⁷⁷Lu-oxodotreotide (ルタテラ[®]) の切除不能・再発神経内分泌腫瘍 (NET) に対する有効性と安全性を評価した。全4症例が男性, 平均年齢は60±12歳, NET-G2 4例, 肝転移4例, 腹腔内リンパ節転移1例で全例がStage IVであった。PRRTは8週毎に実施し, 計4コース施行できたのは2例, 3コース, 1コース施行がそれぞれ1例であった。1例では1コース投与後にGrade2の血小板減少を認め, 2コース目を半量投与 (3.7GBq) とした。奏効率は25%であり, PR 1例, SD 2例, PD 1例であり, PFS中央値は9ヵ月95% CI (8-NA) であった。投与継続不能となる重大な有害事象は認めなかった。PRRTは切除不能・遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍に対して, 従来の治療法に比べ高い有効性と安全性が期待される。

消化器に発生する神経内分泌腫 (neuroendocrine neoplasm: NEN) は, 年間人口10万人に3~5人の新規患者が発生する比較的まれな腫瘍であるが, 本邦における近年の疫学調査では増加傾向にある¹⁾。近年提唱されたWHO腫瘍分類2019では組織学的に神経内分泌パターンを示す腫瘍を高分化と称し, Ki-67指数が<3%, 3~20%の判定によりそれぞれ神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET) G1, G2, G3と分類し, 形態学的に低分化な神経内分泌腫瘍でKi-67指数が

20%を超える腫瘍を神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine cancer: NEC) と分類している²⁾。一方, 本邦においても2021年6月に放射性核種標識ペプチド治療 (peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) の一つであるルテチウムオキソドトレオチド (¹⁷⁷Lu-oxodotreotide, ルタテラ[®]) がソマトスタチン受容体陽性NETに保険収載された。PRRTの膵NETや消化管NETに対する有効性は欧米において臨床試験により報告されている。そのため, 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) の膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドラインにおいてもソマトスタチン受容体 (SSTR) 陽性膵・消化管NETに対して二次治療以降の他剤無効例に対する代替治療としてPRRTが推奨されている³⁾。しかし, 本邦において実臨床におけるPRRTの膵NETに対する有効性と安全性は不明である。今回われわれは切除不能・再発膵NETG2症例4例に対してPRRTを実施し, その有効性及び安全性について検討した。

方 法

2013年から2023年2月までに徳島大学病院消化器内科で治療を受けた膵NETG2症例のうち, ECOG PS (performance status) 2以下かつRECISTガイドラインにおける標的病変を有する4例を対象とした。全例においてオクトレオスキャンを用いてソマトスタチン

受容体の陽性を確認したのち、PRRT 治療を行い、有効性と安全性を後方私的に評価した。PRRT は、 ^{177}Lu -oxodotreotide として 1 回 7.4GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で 1 ~ 4 回まで投与した。有効性は RECIST ver. 1.1⁴⁾ により奏効を評価し、無増悪生存期間 (PFS) を算出し、Kaplan-Meier 法により生存期間中央値を推定した。副作用は CTCAE (v5.0 JCOG) により評価した。

結 果

検討した 4 症例の患者背景を表 1 に示す。平均年齢は 60 ± 12.0 歳、全例が男性であった。PS 0 が 3 例、1 以上を 1 例認めた。転移臓器は肝臓が 4 例、腹腔内リンパ節が 1 例、副腎転移 1 例であり、全例が Stage IV であった。前治療レジメン数 3 が 1 例、4 が 1 例、5 が 2 例であった。3 例については肝動脈塞栓療法 (TAE) が施行さ

表 1. 腫瘍神経内分泌腫瘍 4 症例の患者背景

| No. | 性別 | 年齢 | ECOG PS | 腫瘍分類 | 手術歴 | TAE | Staging (転移臓器) | 前治療 |
|-----|----|----|------------|---|-----|-----|--|--|
| 1 | 男性 | 54 | 0 | NET-G2 (Ki-67 : 4%) 非機能性 | (-) | (+) | Stage IV (多発肝転移) | 1 次治療 : エベロリムス 2 次治療 : ランレオチド 3 次治療 : CDDP ^{a)} + IRI ^{b)} 4 次治療 : STZ ^{c)} 5 次治療 : スニチニブ |
| 2 | 男性 | 58 | 0 | NET-G2 (Ki-67 : 4%) 機能性 (ガストリノーマ) | (-) | (+) | Stage IV (多発肝転移) | 1 次治療 : エベロリムス 2 次治療 : オクトレオチド 3 次治療 : STZ |
| 3 | 男性 | 50 | 0 | NET-G2 (Ki-67 : 10%, MIB1 : 10%) 非機能性 | (-) | (+) | Stage IV (多発肝転移, 腹腔内 リンパ節転移, 副腎転移) | 1 次治療 : オクトレオチド 2 次治療 : CDDP + IRI 3 次治療 : スニチニブ 4 次治療 : エベロリムス 5 次治療 : STZ |
| 4 | 男性 | 77 | 2 | NET-G2 (Ki-67 : 10%) 非機能性 | (-) | (-) | Stage IV (多発肝転移) | 1 次治療 : エベロリムス 2 次治療 : スニチニブ 3 次治療 : STZ 4 次治療 : ランレオチド 5 次治療 : CBDCA ^{d)} + ETP ^{e)} |

a) CDDP : Cisplatin, b) IRI : Irinotecan, c) STZ : Streptozotocin, d) CBDCA : Carboplatin, e) ETP : Etoposide

表 2. 4 症例の治療成績

| No. | 性別 | 年齢 | PRRT ^{a)} コース数 | 治療効果 | PFS ^{b)} | OS ^{c)} | 有害事象 |
|-----|----|----|----------------------------|------|-------------------|------------------|---|
| 1 | 男性 | 54 | 4 | PR | 11 ヶ月 | 31 ヶ月 | 白血球減少 (Grade 2) リンパ球減少 (Grade 3) 血小板減少 (Grade 2) |
| 2 | 男性 | 58 | 3 | SD | 8 ヶ月 | 96 ヶ月 | リンパ球減少 (Grade 3) 血小板減少 (Grade 1) |
| 3 | 男性 | 50 | 4 | SD | 9 ヶ月 | 142 ヶ月 | 白血球減少 (Grade 3) リンパ球減少 (Grade 3) 血小板減少 (Grade 2) |
| 4 | 男性 | 77 | 1 | PD | 2 ヶ月 | 105 ヶ月 | リンパ球減少 (Grade 3) 血小板減少 (Grade 3) 皮疹 (Grade 2) クレアチニン増加 (Grade 2) |

a) PRRT : peptide receptor radionuclide therapy, b) PFS : Progression Free Survival, c) OS : Overall survival

れていた。177Lu-oxodotreotide を用いた PRRT については 8 週毎に投与を行い、合計 4 コース施行した症例が 2 例、3 コース施行の症例が 1 例、1 コースの症例が 1 例であった。1 例では 1 コース投与後に Grade2 の血小板減少を認め、2 コース目を半量投与 (3.7GBq) とした。奏効率 (ORR) は 25%, 病勢制御率 (DCR) は 75%, PR が 1 例、SD が 2 例、死亡例が 1 例であった (図 1)。無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 9 ヶ月 95% CI (8-NA), 診断時点からの P-NET 全生存期間中央値 (OS) は 119 ヶ月 (95% CI 31-NA) であった (表 2)。PRRT 実施中の有害事象として、白血球減少を 2 例 (G3 1 例、G2 例), リンパ球減少を 3 例 (G3 4 例), 血小板減少を 2 例 (G2 2 例 G3 1 例), クレアチニン増加を 1 例 (G2 1 例), 皮疹を 1 例 (G2 1 例) に認めた。

代表例として症例 1 の臨床経過を示す (図 2)。症例 1 は 54 歳男性、多発肝転移を有する膵原発 NET G2 (Ki-67 4%) の症例である。前治療として、エベロリムス、ランレオチド、シスプラチン/イリノテカン (CDDP/IRI), ストレプトゾトシン (STZ), スニチニブ、肝動脈塞栓療法 (TAE) などの加療を行うも肝転移巣の増大を認めていた。PRRT 療法が承認されたため、X 年 3 月に 1 回目の PRRT を行い、以後 2 ヶ月ごとに計 4 回治療を行った。2 回終了後に AST, ALT はほぼ正常

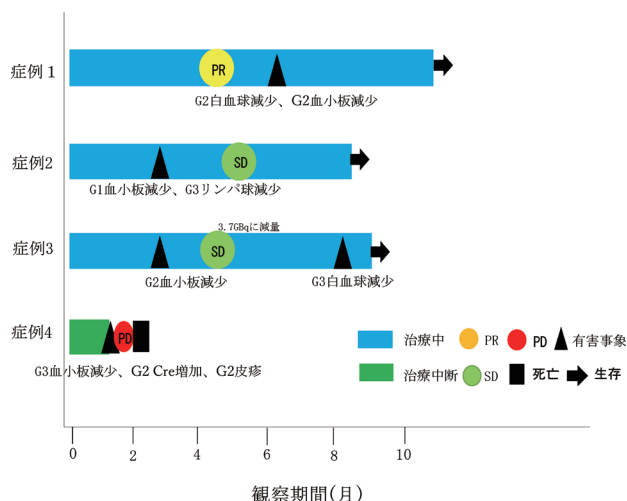


図 1. PRRT を施行した P-NET 4 症例の治療経過についての swimmer plot

症例 1 は PRRT 4 コース施行後に著明に腫瘍が縮小し PR が得られた。副作用は Grade2 の血小板減少を認めたものの、その他治療継続不能となる有害事象はみられなかった。症例 2 は、Grade1 の血小板減少、Grade3 のリンパ球減少を認めたものの、3 回目施行時の治療効果判定では SD ではあるものの腫瘍の縮小を認め、予定通り PRRT 4 コースを施行し治療効果判定の最中である。症例 3 は、1 コース目施行後に血小板低下あり、177Lu-oxodotreotide を通常の 7.4GBq から 3.7GBq に減量し投与した。その後は通常量の 7.4GBq を投与し PRRT 3 コース施行途中である。症例 4 は、PRRT 1 コース施行後に倦怠感、DIC の合併等があり治療困難となり、その後の CT で PD と判断された。

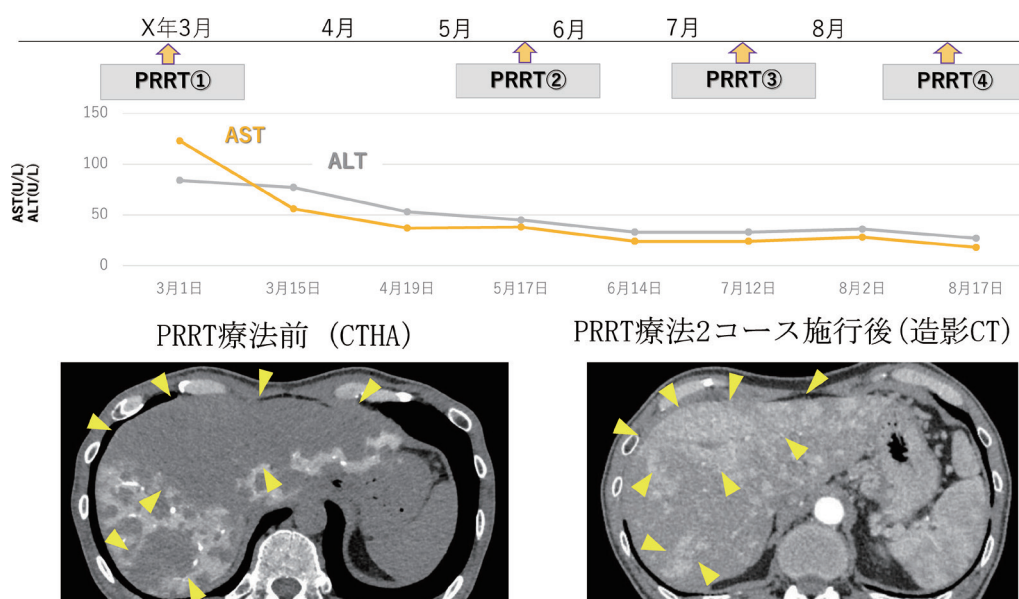


図 2. 症例 1 の臨床経過
X 年 3 月に 1 回目の PRRT を行い、以後 2 ヶ月ごとに計 4 回治療を行った。2 回終了後に AST, ALT はほぼ正常化し、CT 検査では PR と判定された。治療後 11 ヶ月時点で PR を維持していた。

化し、CT検査ではPRと判定された。治療後11ヵ月時点でPRを維持していた(表2)。副作用は白血球減少(Grade 2)、リンパ球減少(Grade 3)、血小板減少(Grade 1)であった。

考 察

NETに対するPRRTは、ヨーロッパでは1990年台後半から行われ、高い有効性が報告されていたが、本邦では最近まで承認されておらず、2021年に初めて承認された。そのため、本邦においては実臨床データがほとんど蓄積されていないが、本研究ではP-NET G2の4例にPRRTを実施したところ、サルベージラインにもかかわらず、DCRは75%、奏効率(ORR)は25%であり、PRRT後のPFS中央値は9ヵ月に達した。また、副作用は概ね許容範囲内であり、安全性が確認された。

中腸NETG1/G2に対するPRRTの海外第Ⅲ相試験であるNETTER-1試験では、ORRはPRRT群で18.0%、対象群で3.0%であり、有意差を認めた⁵⁾。膵NETに対するPRRTに前向きランダム化比較試験は存在しないものの、本邦において施行された膵消化管または肺NETを対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(N=15例)でその安全性有効性が証明され、PRRTが日本でも保険承認された³⁾。膵NETに対するPRRTの後方視的研究である15編の論文のmeta-analysisによれば、ORRは47%、DCRは81%、PFSは26ヵ月であったと報告された⁶⁾。本研究においては、ORRは25%、DCRは75%、PFS中央値は9ヵ月であった。PFSやORRについてはやや低い傾向があるものの、DCRについては過去の報告とほぼ同等の成績であった。この原因として、いずれの症例も前治療が3次治療以降のサルベージ治療であったことや現在も治療中の症例が含まれており観察期間が短いこと、ADL低下のため治療継続が困難となった症例が含まれていたことなど挙げられる。しかしながら、本研究においてもサルベージ治療でありながら、腫瘍縮小を得ることができた奏効例がみられたことから、高い有効性を備えた治療であると考えられる。

PRRTによる副作用としては、急性期には、嘔気や食思不振などの副作用がみられるが、比較的軽微で一過性であることが多い。一方、中長期的には、白血病や骨髄異形成症候群などの血液系二次発がんや腎機能障害に関する報告がされている。血液毒性としてはG3以上のリンパ球減少が20%、血小板減少が5.7%とされている^{7,8)}。

本検討においてはG2以上の血小板減少を2例に認めたが、1例については減量を行ったものの、その他症例については投与継続が可能であり、安全性も高い治療であると考えられた。われわれの症例においても、今後白血病や骨髄異形成症候群などの血液系二次発がんに注意して経過観察を行っていく必要があると考えられた。

これまでの諸外国におけるPRRTの臨床試験はいずれも2次治療以降のNET症例を対象に行われた。そのため、The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)のガイドラインでは、基本的にNET症例に対して2次治療以降にPRRTを行うことが推奨されている⁹⁾。本邦の神経内分泌腫瘍ガイドライン委員会は、最近PRRTに関する提言をインターネット上に公表し、現時点では諸外国と同様にNET症例に対して2次治療以降に行うことを推奨している¹⁰⁾。

倫 理

本研究は、徳島大学病院倫理審査委員会の承認を得ている(申請番号-4220)。

利益相反

本研究に関する利益相反はありません。

文 献

- 1) Ito, T., Sasano, H., Tanaka, M., R. Osamura, Y., *et al.*: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *Journal of Gastroenterol.*, **45** : 234-243, 2010
- 2) Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., *et al.*: The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.*, **76** : 182-188, 2020
- 3) Kobayashi, N., Takano, S., Ito, K., Sugiura, M., *et al.*: Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA0-Tyr3-octreotate in combination with amino acid solution infusion in Japanese patients with somatostatin receptor-positive, progressive neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med.*, **35** : 1332-1341, 2021
- 4) Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J.,

- Schwartz, L. H., *et al.*: New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1.1). EUROPEAN JOURNAL OF CANCER., **45** : 228-247, 2009
- 5) Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., Hendifier, A., *et al.*: Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med., **376** : 125-135, 2017
- 6) Satapathy, S., Mittal, B. R.: ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy versus Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors : a systematic review and meta-analysis. Nucl Med Commun., **40** : 1195-1203, 2019
- 7) Kwekkeboom, D. J., Teunissen, J. J., Bakker, W. H., Kooij, P. P., *et al.*: Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. J Clin Oncol., **23** : 2754-2762, 2005
- 8) Kobayashi, N., Wild, D., Kaul, F., Shimamura, T., *et al.*: Retrospective study of peptide receptor radionuclide therapy for Japanese patients with advanced neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci., **28** : 727-739, 2021
- 9) Hope, T. A., Bodei, L., Chan, J. A., El-Haddad, G., *et al.*: NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. J Nucl Med., **61** : 222-227, 2020
- 10) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) : 放射性核種標識ペプチド治療 (peptide receptor radionuclide therapy : PRRT) に対する神経内分泌腫瘍診療ガイドライン委員会からの提言 <http://jnets.umin.jp/pdf/prrt20210816.pdf>

Efficacy and safety of radionuclide-labeled peptide therapy (PRRT) in four patients with unresectable or recurrent pancreatic neuroendocrine tumor (NETG2)

Hayato Nakanishi^{1,2)}, Keiichiro Hirata²⁾, Takanori Miyake²⁾, Takanori Yoshimoto²⁾, Yasuyuki Okada²⁾, Yasuteru Fujino²⁾, Hironori Wada²⁾, Tetsu Tomonari²⁾, Tatsuya Taniguchi²⁾, Koichi Okamoto²⁾, Hiroshi Miyamoto²⁾, Yasushi Sato²⁾, Yoshihito Kasai³⁾, Takashi Kawanaka³⁾, Hitoshi Ikushima³⁾, and Tetsuji Takayama²⁾

¹⁾Postgraduate Clinical Training Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Gastroenterology, Graduate School of Biomedical Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

³⁾Department of Radiology, Graduate School of Biomedical Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

In June 2021, 177Lu-oxodotreotide, a PRRT, was approved by insurance for unresectable or recurrent NETs. We investigated the efficacy and safety of PRRT in four patients with P-NETs at our hospital. All patients were confirmed to be positive for somatostatin receptors by using octreoscan. PRRT treatment was then performed and retrospectively evaluated for efficacy and safety. PRRT was administered as lutetium oxodotreotide (177Lu) at 7.4 GBq per dose over 30-minutes for up to 1-4 doses at 8-week intervals. Efficacy was evaluated using RECIST v1.1. Adverse effects were evaluated by CTCAE (v5.0 JCOG).

The mean patient age was 60 ± 12.0 years, and all patients were male. Three patients had a PS of 0, and one patient had a PS of 1 or higher. Metastatic organs were the liver in four patients and intra-abdominal lymph nodes in one patient, all of whom were Stage IV. Three patients underwent transarterial embolization. 177Lu-DOTATOC PRRT was administered every 8 weeks, and a total of four courses were administered in two patients, three courses in one patient, and one course in one patient. One patient had grade 2 thrombocytopenia after one course, and the second course was administered at a half dose (3.7 GBq). The overall response rate (ORR) was 25%, with one PR and two SD. The median PFS was 9 months (95% CI, 8-NA), and the median overall survival from diagnosis was 119 months (95%CI, 31-NA). Adverse events during PRRT included leukopenia in two patients (one G3, one G2), lymphopenia in one patient (one G3), thrombocytopenia in two patients (two G2, one G3), creatinine increase in one patient (one G2), and skin rash in one patient.

In conclusion, PRRT is expected to be highly effective and safe compared with conventional therapy for neuroendocrine tumors with unresectable or distant metastases.

Key words : NET PRRT