

## 内科・集学的治療 CQ9

### 膵・消化管 NEN に対して放射線治療は推奨されるか？

(2024 年 7 月 10 日改訂)

#### 推奨

- ・原発巣に対する外照射治療については、推奨できるだけの十分なエビデンスがない（推奨なし、合意率 100%）。
- ・骨転移に対する疼痛緩和目的の外照射が推奨される（グレード A、合意率 100%）。
- ・放射性核種標識ペプチド治療 (peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) は、ソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管 NET G2 (10%以上) および G3 症例に対しては初回治療からの施行が推奨される。二次治療以降であれば、NET G1 および G2 (10%未満) 症例でも行う事を考慮してよい(グレード A、合意率 100%)。

#### 解説

##### 1. 外照射

原発巣に対する外照射治療について後ろ向き研究を解析した systematic review<sup>1)</sup>によれば 91 例に対して、中央値で 50.4 Gy/28 分割の外照射が行われ、奏効率は 57%、局所再発率は 29%と報告されている。また術前、術後補助療法として施行された外照射の局所再発率は 18%と報告されている。外照射後遠隔転移を伴わない 2 年生存率は 46%であったとする報告<sup>2)</sup>や、遠隔転移を伴わない生存期間は 12.4 ヶ月との報告<sup>3)</sup>もあり、外照射の有用性を支持する論文<sup>4)</sup>も認められるが、腫瘍縮小、無増悪期間の延長、予後の延長に寄与するか否かについての科学的根拠は不十分であり、推奨できる明確な根拠はない。

##### 2. 骨転移に対する外照射

膵・消化管 NET からの骨転移のみに対する疼痛緩和についてのまとまった報告はない。骨転移に対する疼痛緩和目的の放射線治療は、多くの固形癌では放射線治療の疼痛緩和に関しての有効率は 75~90%と高く、8Gy/1 回照射、20Gy/5 分割、30Gy/10 分割、35Gy/14 分割といった複数の線量分割が有効である<sup>5-9)</sup>。ただし、1 回照射と分割照射では、寛解率や完全寛解率に差が見られないが、1 回照射において同一部位への再照射率が高いことが複数のメタアナリシスで一致しているため<sup>9-11)</sup>、予後予測に基づいた線量、線量分割の選択が必要である。

なお、<sup>89</sup>Sr による内照射は原材料が入手困難となり、製造販売が中止され 2019 年 2 月より施行不能となった。

##### 3. 放射性核種標識ペプチド治療 [Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)]

放射線内用療法の一つである放射性核種標識ペプチド治療 (peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) に使用される、ルテチウムオキソドトロチド(<sup>177</sup>Lu)は、投与の際に使用されるアミノ酸輸液とともに国内外の臨床試験の結果をもとに承認された。

PRRT の適応は、転移性または局所進行性で根治切除不能であり、ソマトスタチン受容体シンチグラフィー等の画像検査にて、ソマトスタチン受容体が陽性と判定された膵・消化管を含めたすべての NET の症例であり、NEC に対する有効性は示されていない。

オクトレオチド LAR 30mg/月にて増悪を認めた中腸 NET に対しては、<sup>177</sup>Lu-Dotatate とオクトレオチド LAR 60mg/月を比較した第 III 相試験で有意に良好な無増悪生存期間が示された<sup>12)</sup>。しかし、膵を含むその他の NET の他剤無効例に対して良好な抗腫瘍効果が示されており、中腸 NET に限定せず、あらゆる部位の NET に対して保険適用となった。一方、新規に診断された高分化型膵・消化管神経内分泌腫瘍で Ki-67 指数が 10%~55%の NET G2 および G3 で初回治療例に対する <sup>177</sup>Lu-Dotatate の有効性が 2024 年に示された<sup>13)</sup>。これにより、NET G2 (10%以上)および G3 症例では初回治療から PRRT を施行することは推奨される。また、NET G1 および G2 (10%未満)症例では初回治療としての PRRT のエビデンスはなく、原則と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推奨されるが、腫瘍量が多く、予後不良が見込まれる症例では初回治療から施行することを考慮してもよい。一方、現在の日本の状況では、PRRT による治療が必ずしも十分に提供できておらず、PRRT しか治療が選択できない症例を優先して施行すべきだと考えられる。

PRRT 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等の血液系二次発がんや腎機能障害に関する報告が散見される。治療前の骨髄機能、肝機能、腎機能等、十分な臓器機能を有することが必要である。

## ■文献

- 1) Chan D.L, Thompson R, Lam M, Palakis N, Hallet J, Law C, Singh S. External beam radiotherapy in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A systemic review. *Clinical Oncology*. 2018; 30: 400-408. (レベル I)
- 2) Zagar TM, White RR, Willett CG, Tyler DS, Papavassiliou P, Papalezova KT, Guy CD, Broadwater G, Clough RW, Czito BG. Resected pancreatic neuroendocrine tumors: patterns of failure and disease-related outcomes with or without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(4): 1126-31. (レベル IVb)
- 3) Arvold ND, Willett CG, Fernandez-del Castillo C, Ryan DP, Ferrone CR, Clark JW, Blaszkowsky LS, Deshpande V, Niemierko A, Allen JN, Kwak EL, Wadlow RC, Zhu AX, Warshaw AL, Hong TS. Pancreatic neuroendocrine tumors with involved surgical margins: prognostic factors and the role of adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(3): e337-43. (レベル IVb)

- 4) Contessa JN, Griffith KA, Wolff E, Ensminger W, Zalupski M, Lawrence TS, Ben-Josef E. Radiotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75: 1196-200. (レベル IVb)
- 5) Anderson PR, Coia LR. Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2000; 10(3): 191-199. (レベル IVb)
- 6) Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. Bone metastasis : review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44(1): 1-18. (レベル I)
- 7) Rose CM, Kagan AR. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40(5): 1117-1124. (レベル IVb)
- 8) McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2): CD001793. (レベル IVb)
- 9) Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain : single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol(R Coll Radiol).* 2003; 15(6): 345-352. (レベル I)
- 10) Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T ; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55(3): 594-605. (レベル I)
- 11) Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases : a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25(11): 1423-1436. (レベル I)
- 12) Strosberg JR, EI-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376: 125-135. (レベル II)
- 13) Singh S, Halperin DM, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE in newly diagnosed patients with advanced grade 2 and grade 3, well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Primary analysis of the phase 3 randomized NETTER-2 study. *Lancet.* 2024 Jun 29;403(10446):2807-2817. (レベル II)