

膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)

診療ガイドライン 2026 年版

Clinical Practice Guidelines for
Gastroenteropancreatic
Neuroendocrine Neoplasms (GEP-
NEN) 2026

日本神経内分泌腫瘍研究会 編

Japan Neuroendocrine Tumor Society (JNETS)
診療ガイドライン第3版作成委員会

第 I 章 本ガイドラインの概要

本ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、一般臨床医が、膵・消化管神経内分泌腫瘍診療を行う際に、診療方針を決定する際の情報を提供し、適切な診断、治療を行うことにより、患者の予後を改善することである。益と害のバランスをエビデンスに基づいて適正に評価し情報を提供し、患者と医療従事者の相互理解の上で意思決定を支援することを目指して本ガイドラインは作成された。

本ガイドラインが対象とする利用者

本ガイドラインが対象とする主な利用者は、膵・消化管神経内分泌腫瘍に関与する一般臨床医師である。その他の医療従事者、および、神経内分泌腫瘍患者やその家族にも参考となる情報を提供する。

本ガイドラインが対象とする患者

本ガイドラインが対象とするのは、膵・消化管を原発とする神経内分泌腫瘍をもつ患者である。合併症を有する患者や高齢者を含む。

利用上の注意

本ガイドラインは、あくまでも、膵・消化管を原発とする神経内分泌腫瘍に対する標準的な診療を行うための指針であり、診療方針や治療法を規制したり、医師の裁量権を制限したりするものではない。患者の状態や希望、施設の状況等によってはガイドラインの記載とは別の選択が行われることがありうる。また、本ガイドラインは医療訴訟などでの参考資料となることを想定しておらず、治療結果に対する責任の所在は直接の治療担当医にあり、本ガイドライン策定に携わった学会および個人にはない。

Question の区分と呼称について

本ガイドラインにおける Question の区分と呼称は表 1 のとおりとした。

表 1 本ガイドラインにおける Question の区分・呼称

Clinical Question CQ 重要臨床課題に基づく Foreground Question のうち、システマティックレビューを完遂し、エビデンスに基づいた推奨が提示できる Question

Future Research Question FQ 重要臨床課題に基づく Foreground Question のうち、エビデンス不足等により、システマティックレビューを完遂できず、エビデンスに基づい

た推奨提示に至らなかった Question (改訂作業開始時点ではすべて CQ として設定したが、その後のシステマティックレビューの状況により CQ と FQ を区分した)

Background Question BQ 基本的な知識 (臨床的特徴、疫学的特徴、診療の全体の流れ) や広く実臨床に浸透している内容のうち、特にガイドラインとして記載が必要な Question

診療ガイドライン作製方法

1) ワーキンググループ

本ガイドラインの作成に当たったのは、日本神経内分泌腫瘍研究会「ガイドライン委員会」のもとに設置された「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第 3 版改訂委員会」である。同改訂委員会は、本ガイドライン 2026 年版作成のために 2023 年に組織され、適宜委員を変更・追加し、最終的に XX ページに記載したメンバーにて本ガイドラインの作成作業を行った。委員の補助として委員からの推薦を受けて協力委員を追加した。一部の委員は部門リーダーの推薦を受けて選出された。また、ガイドライン作成にあたっては、日本癌治療学会事務局の福田奈津喜氏にガイドライン作成手法関連について助言を受けた。

2) 作成基本方針

2023 年 2 月、第 1 回リーダー会議において、第 3 版策定に向けた基本方針を審議した。本ガイドラインの作成、改訂においては「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」に従い、重要臨床課題を選定、重要臨床課題の中からクリニカルクエスション (CQ) を選定し、CQ 毎にシステマティックレビューを行い、その結果に基づいて推奨を決定する方針とした。原則として重要臨床課題に対するエビデンスについて益と害のバランスを評価した上で、患者の希望や状態、社会状況等を合わせて考慮して推奨を最終決定した。エビデンスの乏しい領域においては、弱い推奨とし、臨床現場の混乱を避けるために、解説内で詳細を記載している。

また、本ガイドラインでは実臨床に最新情報を反映させるべく、臨床試験を始めとしてエビデンスレベルが高いと想定されるものについては、論文作成前の会議録の段階のエビデンスも積極的に取り入れている。

3) スコープ作成

ガイドラインの作成にあたっての方向性を示すためにスコープの草案を作成し、WG リーダーとの間で議論を行い、2023 年 07 月 02 日のリーダー会議で承認を得た。その後も必要に応じて部分改訂が行われた。

重要臨床課題としては下記のものが挙げられた。

1. 診療体制、フォローアップにおけるあり方
2. 病理組織検査における必須項目

3. 画像診断と生検の有用性
4. 局所にとどまった神経内分泌腫瘍に対する治療

※膵臓、前腸、後腸別に検討する

※前腸は食道・胃・十二指腸、後腸は小腸と虫垂、結腸と直腸別に検討する。

※遠隔転移も局所治療が可能な場合も検討する。

5. 神経内分泌腫瘍に対する全身療法

※PRRTを含める。二次治療、周術期治療についても検討する。

6. 遺伝性腫瘍に対する治療方針

4) CQ・FQ・BQ 作成

重要臨床課題に基づき、各分野委員ワーキンググループ(WG)で議論しながらクエスチョンを作成した。改訂委員会委員を、担当疾患領域ごとに 7 チーム(総論・病理、診断、膵臓、前腸、後腸、遺伝、全身)に分けて作業を行い、各分野 WG で決定した。改訂作業開始時点ではすべてのクエスチョンを CQ として設定していたが、基本的な知識(臨床的特徴、疫学的特徴、診療の全体の流れ)や広く実臨床で行われているクエスチョンはベーシッククエスチョン(BQ)とした。また、エビデンス不足等によりシステマティックレビューを完遂できないものに関してはシステマティックレビューまで行った後、エビデンスに基づいた推奨が提示できる CQ とは区別してフューチャーリサーチクエスチョン(FQ)とし、推奨ではなくステートメントとした。

5) 文献検索と採択基準

系統的文献検索は、日本医学図書館協会に依頼した。検索期間は、2010 年 1 月 1 日～2024 年 5 月 31 日とし、PubMed と医中誌の検索を行った。検索された文献にハンドサーチで得られた文献を加えた上で 2 回のスクリーニングを行い、システマティックレビューを含む文献を採択した。

個々のクエスチョンにおける文献検索式については、日本癌治療学会が運営する「がん診療ガイドライン」ホームページ上(<http://www.jSCO-cpg.jp/>)で公開予定である。

検索の過程で見つかった二次資料や、既存の診療ガイドラインについて、本ガイドライン成の際の参考にした。

採用基準:

膵・消化管を原発とする神経内分泌腫瘍患者を対象とした論文で原則として対象・介入・アウトカムが合致する、ランダム化比較試験や観察研究、症例集積研究を採用した。

日本語と英語論文のみを採用した。

専門家のレビューや他国のガイドラインは参考のみとし、内容を詳細に検討して該当一次資料を採用した。

6) システマティックレビュー

各 WG において、それぞれの CQ における「益」と「害」のアウトカムを抽出して、その重要度を点数化し、システマティックレビューで検証するアウトカムを設定した。アウトカムとしては、「全生存期間(OS)」「(益)」、「無増悪生存期間(PFS)」「(益)」、「正診率」(益)、「生活の質(QOL)」(益)、「合併症」(害)などが設定された CQ が多かった。

各 WG においてシステマティックレビューを行った。SR は委員相互で行ったが、独立性を保つため、推奨決定草稿作成担当とは異なる委員で行うよう設定した。文献検索およびハンドサーチによって得られた論文を対象に 2 回のスクリーニングを行い、採択された個別研究のエビデンスについて、バイアスリスク・非直接性等の各項目を評価した。さらに、個別研究のエビデンス評価の結果をもとに、アウトカムごと、研究デザインごとにエビデンスを統合して、エビデンス総体としての評価を行ったのち、定性的システマティックレビュー、メタアナリシスを実施して、SR レポートを作成した。

7) 推奨草案作成

システマティックレビュー結果に基づき、各分野 WG リーダーが CQ に対するアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性(強さ)を判定し(表 2)、望ましい効果(益)と望ましくない効果(害と負担など)のバランス、患者の価値観・好み、コスト・資源等を総合的に考慮して、推奨草案を作成した。患者の価値観・好みについては、エビデンスに基づく評価が十分にできていないが患者ごとに受け止め方が異なると考えられるため、各 WG 内での議論や委員間での議論を通じて慎重に検討を行った。本ガイドラインの作成段階において、患者や一般市民の直接的な関与はなかったが、今後の改訂においては、患者の視点を反映させる方法(患者の作成委員会や外部評価への参加、患者へのインタビュー、患者の価値観、希望、経験に関する文献調査など)を検討する必要がある。

表 2 アウトカム全般のエビデンスの確実性(強さ)

A(強)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B(中)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C(弱)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D(非常に弱い)	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

図 1 推奨文の記載

推奨の強さ	推奨文の記載
強い(1)	…を行うことを強く推奨する
弱い(2)	…を行うことを弱く推奨する
弱い(2)	…を行わないことを弱く推奨する
強い(1)	…を行わないことを強く推奨する

表 3 推奨の強さとエビデンスの強さの種類

推奨の強さ※ エビデンスの強さ

1(強い)	A(強)
2(弱い)	B(中)
	C(弱)
	D(非常に弱い)

※“強い”推奨は、「すべて、またはほとんどの場合で推奨される選択を行うこと」を意味し、“弱い”推奨は、利点が欠点を上回る可能性は高いが確信度が低く、「多くの場合には推奨されるが、そうでない場合も多いことがあり得ること」を意味する。

FQ や BQ については、推奨草案の代わりに、「～において～が行われている」といったステートメント案を作成した。

8) 推奨決定

ワーキンググループ委員が作成した推奨草案をもとに、推奨決定会議を開催した。合意形成方法は GRADE Grid による Web 投票とし、特定項目への 80%以上の得票集中をもって合意形成がなされたものとして、推奨を決定した。強い推奨に 70%以上の集中がない場合には弱い推奨とした。1回目の投票で 80%以上の合意水準に達しなかった場合は、協議を行って2回目の投票を行った。2回目の投票でも合意形成に至らなかった場合は、議論の過程を公開して委員全員での3回目投票を行い、3回目の投票でも合意形成にいたらなかった場合には「推奨の強さは決定できない(Not graded)」とし、その経過や結果の要約を解説に記載することとした。

推奨文は原則、推奨の方向性(2方向)×推奨の強さ(2段階)の組み合わせで記載し、推奨の強さ、合意率、エビデンスの強さを併記した(図1、表3)。ただし、全身 CQ4 については、推奨作成の過程で、比較する2つの介入のいずれか一方のみを推奨するのは適切ではないと判断されたため、2つの介入を対等に並べた上で、「いずれも弱く推奨する」という推奨となっている。(全身 CQ4)

FQ および BQ については、推奨の強さやエビデンスの強さの記載はせず、ステートメント案の採否を担当 WG 委員で確認した。

外部評価

- (1) 日本神経内分泌腫瘍研究会、日本膵臓学会でのパブリックコメント

日本神経内分泌腫瘍研究会ホームページにガイドライン草案を掲載し、パブリックコメントを募集した。第 56 回日本臓器学会学術集会において 2025/07/26 に公聴会を開催し、意見交換を行った。本ガイドライン改訂委員会は得られたコメントへの対応を討議し、本ガイドラインへも反映した。パブリックコメントおよびその対応については巻末附録で公開している。

(2) ガイドライン委員会外部評価委員による外部評価

本ガイドラインは、日本神経内分泌腫瘍研究会診療ガイドライン評価委員(委員の氏名・所属は XX ページに記載)による評価を受けた。改訂委員会では評価結果について検討し、可能な限り、各種意見を反映した。外部評価結果およびその対応については巻末附録で公開している。

本ガイドラインの普及と改訂

本ガイドラインの出版後、引き続き本ガイドライン改訂ワーキンググループでの活動を継続し、内容の検討・広報・普及活動などを行う。

本ガイドラインの普及活動の一環として Web 版を書籍版刊行の約1年後に公開する。また、英文雑誌に英訳版の投稿を行う。

本ガイドラインは 4～5 年後に改訂を行う予定とし、2026 年頃改訂作業を開始する。ただし、全面改訂の作業以外でも、本ガイドライン改訂ワーキンググループとして最新のエビデンスの情報収集に努め、日常診療に重大な影響を及ぼす新知見が確認された場合等には、部分改訂を行い、速やかに公開することを検討する。

利益相反(COI)

(1) 利益相反申告

本ガイドライン改訂委員会委員は、日本癌治療学会の定款施行細則第 4 号(学会の事業・活動における利益相反に関する指針運用規則)に則り、利益相反の自己申告を行い、委員会が自己申告された利益相反の状況を確認した。

(2) 利益相反申告に基づく推奨決定会議における議決権の制限

本ガイドライン改訂ワーキンググループの委員が推奨作成の根拠となる論文の著者である場合(学術的 COI)、関連する薬剤や医療機器製造・販売に関与する企業または競合企業に関する COI を有する場合(経済的 COI)には、日本医学会『診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス』の基準に則って、各委員の自己申告により推奨決定会議における投票を棄権することとした。

(3) 本ガイドラインの独立性

本ガイドラインの改訂・出版に関する費用はすべて日本神経内分泌腫瘍研究会が支出し、特定企業からの資金提供は受けていない。また、すべての重要臨床課題における推奨決定に日本神経内分泌腫瘍研究会は直接関与していない。

参考文献

第3版関係者名簿

1) ガイドライン作成団体

日本神経内分泌腫瘍研究会

2) ガイドライン作成組織（重複あり）

膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第3版改訂委員会

ガイドライン第3版改訂委員長 増井俊彦 倉敷中央病院 外科

ガイドライン第3版改訂副委員長 池田公史 国立がん研究センター東病院肝胆膵内科

ガイドライン第3版改訂副委員長 河本泉 関西電力病院 外科

ガイドライン作成関係者 福田奈津喜 日本癌治療学会事務局

総論・病理

リーダー 青木琢 獨協医科大学 肝・胆・膵外科

リーダー 大池信之 聖マリアンナ医科大学 病理学講座

藤森尚 九州大学 病態制御内科学

河本泉 関西電力病院 外科

土川貴裕 北海道大学 消化器外科2

平林 健一 富山大学 病理診断学講座

笠島 敦子 ミュンヘン工科大学 病理科

河内洋 がん研有明病院 病理部

小嶋基寛 京都府立医科大学 大学院医学研究科 臨床病理学

	笠井洋祐	京都大学 肝胆膵・移植外科
	増井俊彦	倉敷中央病院 外科
診断		
リーダー	中本裕士	京都大学 放射線医学講座
リーダー	肱岡範	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
	藤森尚	九州大学 病態制御内科学
	栗田裕介	横浜市立大学 消化器内科(肝胆膵)
	原和生	愛知県がんセンター中央病院 消化器内科
	関口正宇	国立がん研究センター中央病院 内視鏡科
	八田和久	東北大学 消化器内科
	内原正樹	国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科
	山内一郎	京都大学 糖尿病内分泌代謝科
	市川 新太郎	山梨大学医学部放射線診断学講座
	福倉良彦	川崎医科大学 放射線科
	井上大	金沢大学 放射線科
	野田佳史	岐阜大学 放射線科
	子安翔	京都大学 放射線医学講座
	伊藤公輝	国立がん研究センター中央病院 放射線診断部
	池田公史	国立がん研究センター 東病院 肝胆膵内科
膵 NEN		
リーダー	大塚隆生	鹿児島大学 消化器・乳腺甲状腺外科
リーダー	森實千種	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
	肱岡範	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
	内原正樹	国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科
	竹内啓	北海道大学 大学院医学研究院 腫瘍内科学教室
	奥山 浩之	香川大学医学部附属病院 腫瘍内科
	松本和幸	岡山大学病院 消化器内科
	堀口 繁	岡山大学病院 消化器内科
	青木琢	獨協医科大学 肝・胆・膵外科
	工藤篤	東京医科歯科大学 肝胆膵外科
	松本逸平	近畿大学 外科 肝胆膵部門
	川井学	和歌山県立医大 第二外科
	仲田興平	九州大学 臨床・腫瘍外科
	赤星径一	東京医科歯科大学 肝胆膵外科
	浅野大輔	東京医科歯科大学 肝胆膵外科
	池田公史	国立がん研究センター 東病院 肝胆膵内科

前腸 NEN

リーダー	奥村知之	富山大学 学術研究部医学系 消化器・腫瘍・総合外科
リーダー	本間義崇	国立がん研究センター中央病院 頭頸部・食道内科
	山本 駿	国立がん研究センター中央病院 頭頸部・食道内科
	伊藤 公輝	国立がん研究センター中央病院 放射線診断科
	小林規俊	横浜市立大学 臨床腫瘍科
	佐藤 裕基	旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科学
	内原正樹	国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝

科

平澤 俊明	がん研有明病院 上部消化管内科
山形 幸徳	国立がん研究センター中央病院 胃外科
平下 禎二郎	大分大学 消化器・小児外科
奈良 聡	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科
藤田 悠介	関西電力病院 消化器外科
増井俊彦	倉敷中央病院 外科

中腸・後腸 NEN

リーダー	工藤篤	東京医科歯科大学 肝胆膵外科
リーダー	松本繁巳	京都大学 リアルワールドデータ研究開発講座
	水野伸匡	愛知県がんセンター 消化器内科
	小林規俊	横浜市立大学 がん総合医科学講座
	関口正宇	国立がん研究センター中央病院 内視鏡科
	土川貴裕	北海道大学 消化器外科
	細野眞	近畿大学 放射線医学教室
	福長洋介	関西医科大学総合医療センター 下部消化管外科
	山内一郎	京都大学 糖尿病内分泌代謝科
	平野秀和	国立がん研究センター中央病院 消化管内科
	小野宏晃	東京医科歯科大学 肝胆膵外科
	前川彩	がん研究会有明病院 肝胆膵外科
	河本泉	関西電力病院 外科

遺伝性 NEN

リーダー	櫻井晃洋	札幌医科大学医学部 遺伝医学
リーダー	山崎雅則	信州大学 糖尿病・内分泌代謝内科
	五十嵐 久人	五十嵐内科
	宇座 徳光	京都大学 消化器内科
	内野 眞也	野口病院 外科
	木村 康利	札幌医科大学 消化器・総合、乳腺・内分泌外科学

全身療法

リーダー

植田圭二郎	九州大学 肝臓・膵臓・胆道内科
子安 翔	京都大学 放射線部
堀内 喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科
河本泉	関西電力病院 外科
池田公史	国立がん研究センター 東病院 肝胆膵内科
藤森尚	九州大学 病態制御内科学
水野伸匡	愛知県がんセンター 消化器内科
中島良太	京都大学 放射線治療科
伊藤公輝	国立がん研究センター中央病院 放射線診断部
森實千種	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
肱岡範	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
本間義崇	国立がん研究センター中央病院 頭頸部・食道内科
山本 駿	国立がん研究センター中央病院 頭頸部・食道内科
奥山 浩之	香川大学医学部附属病院 腫瘍内科
小林規俊	横浜市立大学 臨床腫瘍科
松本繁巳	京都大学 リアルワールドデータ研究開発講座
細野眞	近畿大学 放射線医学教室
平野秀和	国立がん研究センター中央病院 消化器内科
内原正樹	国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科
山内一郎	京都大学 糖尿病内分泌代謝科
浜本芳之	関西電力病院 糖尿病・内分泌代謝センター
竹内啓	北海道大学 大学院医学研究院 腫瘍内科学教室
今岡大	国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科
佐藤 裕基	旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科学

協力者

白木孝之	獨協医科大学 肝・胆・膵外科
野呂瀬 朋子	聖マリアンナ医科大学 病理学講座
中野薫	がん研有明病院 病理部
川崎佑輝	昭和大学豊洲病院 消化器内科
山重大樹	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
村上正俊	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科
松本一秀	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学
二瓶真一	横浜市立大学附属病院 肝胆膵消化器病学
小林規俊	横浜市立大学附属病院 臨床腫瘍科

羽場真	愛知県がんセンター消化器内科
奥野のぞみ	愛知県がんセンター消化器内科
三宅可奈江	京都大学 放射線医学講座
伊地知徹也	鹿児島大学 消化器外科
亀井敬子	近畿大学 外科 肝胆膵部門
清水敦史	和歌山県立医大 第二外科
渡邊雄介	九州大学 臨床腫瘍外科
上田浩樹、	東京医科歯科大学 肝胆膵外科
渡邊秀一	東京医科歯科大学 肝胆膵外科
本橋翔平	東京医科歯科大学 肝胆膵外科
吉田 瑛司	札幌医科大学 消化器・総合、乳腺・内分泌外科
柳田充郎	東京女子医科大学 内分泌外科
中居伴充	東京女子医科大学 内分泌外科
岡本浩平	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
野村琴音	高松赤十字病院 腫瘍内科

3) ガイドライン責任組織

日本神経内分泌腫瘍研究会ガイドライン委員会

委員長 伊藤 鉄英

副委員長 増井俊彦

委員 池田公史、
奥坂拓志、
長村義之、
工藤 篤、
河本 泉、
櫻井晃洋、
笹野公伸、
高野幸路、
伊達洋至、
土井隆一郎、
中村和彦、
中村雅史、
平田公一、
長谷川傑、
古瀬純司、
松本繁巳、

水野伸匡

4) 外部評価組織

膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第3版評価委員会

伊藤鉄英、
石川雄一、
市川靖史、
海野倫明、
奥坂拓志、
笹野公伸、
土井隆一郎、
平田公一、
眞島喜幸

5) 文献検索支援

特定非営利活動法人 日本医学図書館協会(JMLA)
聖隷佐倉市民病院図書室 山口直比古
杏林大学医学図書館 藤沢靖子
静岡社会健康医学大学院大学図書館 曾根麻里
天使病院中央図書室 工藤女恵
鳥取市立病院 教育研修センター(図書室)小林飛鳥
」

Question/推奨一覧

Question No. Questions 推奨(CQ)／ステートメント(BQ・FQ) 推奨の強さ エビデンスの強さ

略語

略語 正式表記 日本語説明

AGREE II Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II AGREE Next Steps Consortium によるガイドライン評価ツール

ASCO American Society of Clinical Oncology 米国臨床腫瘍学会

BQ background question 背景疑問, バックグラウンドクエスチョン

CI confidence interval 信頼区間

CQ clinical question 臨床的疑問, クリニカルクエスチョン

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語

規準

EFS event-free survival 無イベント生存期間

EMA European Medicines Agency 欧州医薬品庁

EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer 欧州がん

研究治療機構

ESMO European Society of Medical Oncology 欧州臨床腫瘍学会

FDA Food and Drug Administration 米国食品医薬品局

FN febrile neutropenia 発熱性好中球減少症

FQ future research question フューチャーリサーチクエスチョン

HR hazard ratio ハザード比

JCOG Japan Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ

JSMO Japanese Society of Medical Oncology 日本臨床腫瘍学会

NCCN National Comprehensive Cancer Network

OR odds ratio オッズ比

OS overall survival 全生存期間

PFS progression-free survival 無増悪生存期間

PS performance status パフォーマンスステータス

QALY quality adjusted life years 質調整生存年

QOL quality of life 生活の質

RCT randomized controlled trial ランダム化比較試験

RD rate difference, risk difference 率差(リスク差)

RFS relapse-free survival 無再発生存期間

RR risk ratio, relative risk リスク比(相対危険度)

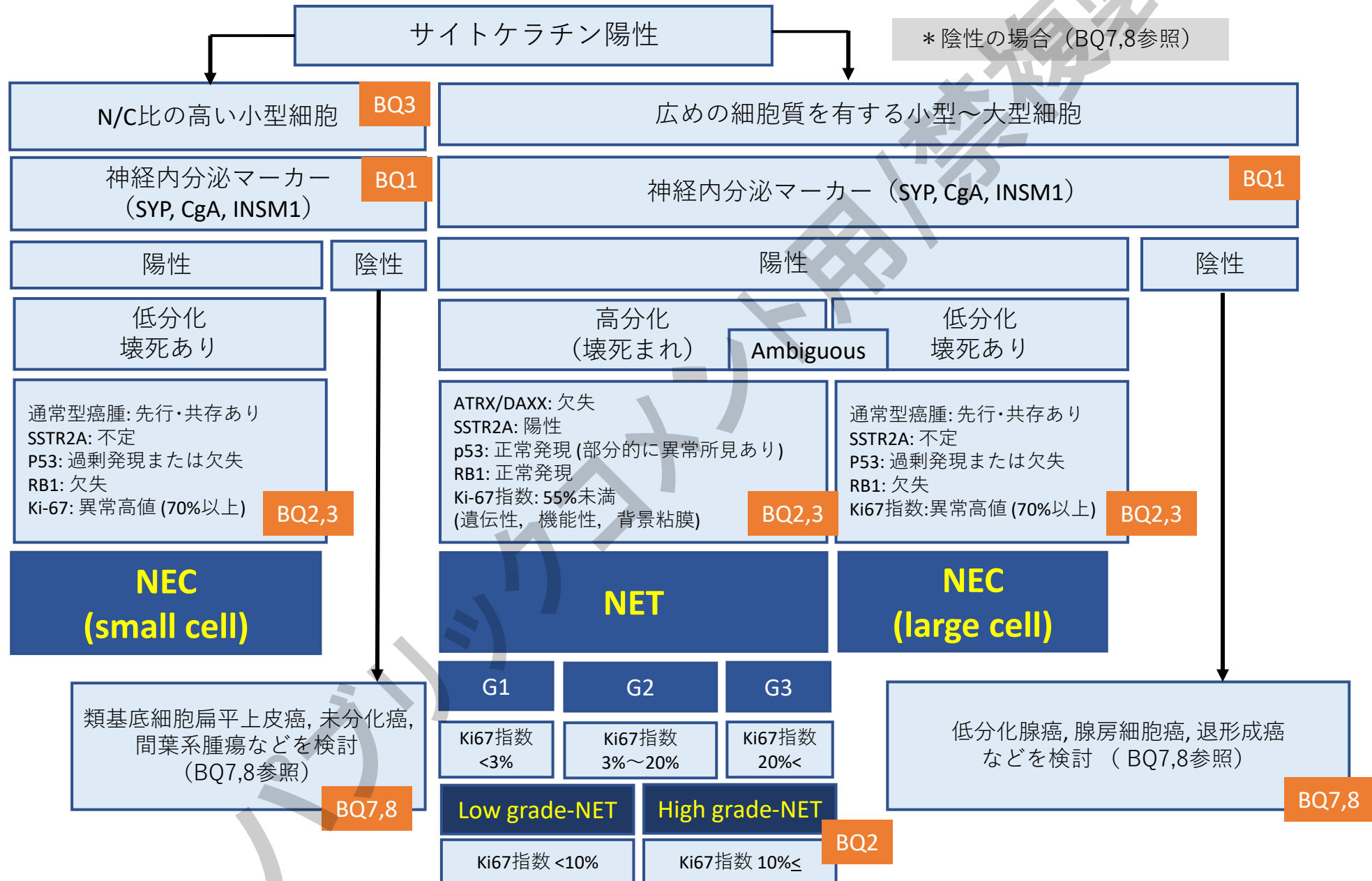
SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results

アルゴリズム

- 組織診断アルゴリズム 1
- 組織診断アルゴリズム 2
- インスリノーマの診断
- ガストリノーマの診断
- その他の機能性膵・消化管 NEN の診断
- 非機能性膵・消化管 NEN の診断
- 膵 NET 治療アルゴリズム
- 膵 NEC 治療アルゴリズム
- 内視鏡症状治療アルゴリズム
- 食道 NEC 治療アルゴリズム
- 胃 NET 治療アルゴリズム
- 胃 NEC 治療アルゴリズム
- 十二指腸 NET 治療アルゴリズム
- 小腸 NET 治療アルゴリズム
- 虫垂 NET 治療アルゴリズム
- 結腸・直腸 NET 治療アルゴリズム
- 結腸・直腸 NEC 治療アルゴリズム
- 膵・消化管 NEN に対する全身療法
- 膵消化管 NEN からの MEN1 診断アルゴリズム
- MEN1 関連膵 NEN における治療方針
- 膵 NEN からの VHL 病診断アルゴリズム
- VHL 関連非機能性膵 NEN の治療方針

組織診断アルゴリズム 1：膵・消化管 NET, NEC
膵・消化管神経内分泌腫瘍を疑うあるいは鑑別を有する組織形態

16



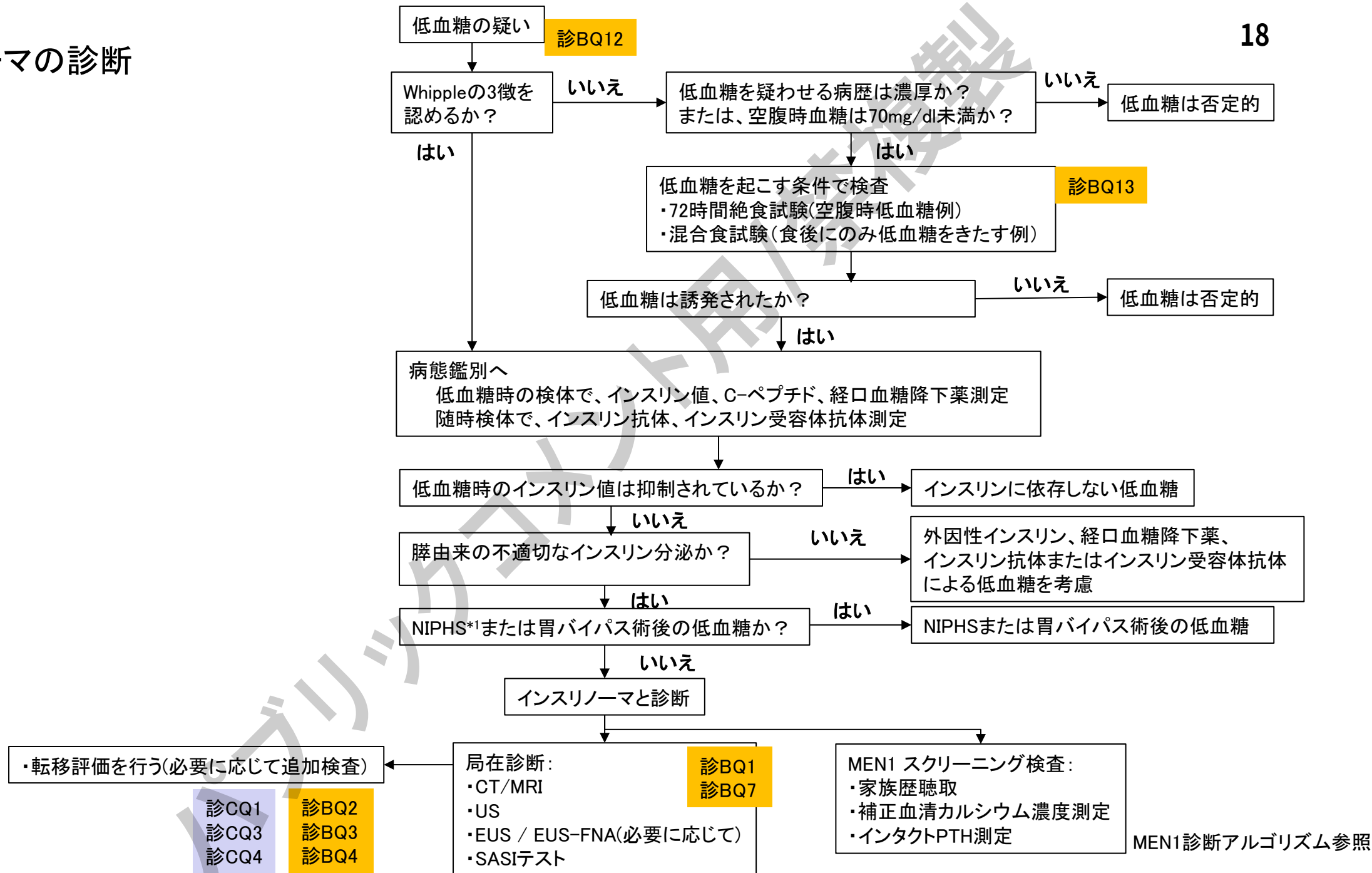
通常の癌腫成分およびNEN成分/NE分化（各々 ≧ 30%）		通常の癌腫成分および少量のNEN成分/NE分化（< 30%）	
形態的に区別される（biphasic pattern）	形態的に区別されない	形態的に区別される	形態的に区別されない（免疫染色のみ）
MiNEN	Amphicrine-like carcinoma	e.g. Adenocarcinoma with focal NEC/NET component	e.g. Adenocarcinoma with focal NE differentiation
食道・食道胃接合部 ・ Mixed SqCC-NEC ・ Mixed adenocarcinoma-NEC/NET 胃 ・ Mixed adenocarcinoma-NEC/NET 小腸・乳頭部 ・ Mixed adenocarcinoma-NEC/NET 虫垂・結腸・直腸 ・ Mixed adenocarcinoma-NEC/NET 肛門管 ・ Mixed adenocarcinoma-NEC ・ Mixed SqCC-NEC 肝 ・ Mixed HCC-NEC ・ Mixed cholangiocarcinoma-NEC 胆嚢・胆管 ・ Mixed adenocarcinoma-NEC 膵 ・ Mixed ductal carcinoma-NEC/NET ・ Mixed ACC-NEC ・ Mixed ACC-ductal carcinoma-NEC	・ Amphicrine-like adenocarcinoma ・ Amphicrine-like SqCC ・ 類縁疾患 虫垂 goblet cell adenocarcinoma	NEC成分は30%未満でも報告書に記載する	

総説 2

- ✓ Adenoma（良性腫瘍）とNETの組み合わせ（mixed adenoma-NET）は、MiNENには含まれない。
 - ✓ Collision tumor（衝突腫瘍）は、MiNENには含まれない。
- ・ SqCC: squamous cell carcinoma（扁平上皮癌）
 - ・ HCC: hepatocellular carcinoma（肝細胞癌）
 - ・ ACC: acinar cell carcinoma（腺房細胞癌）

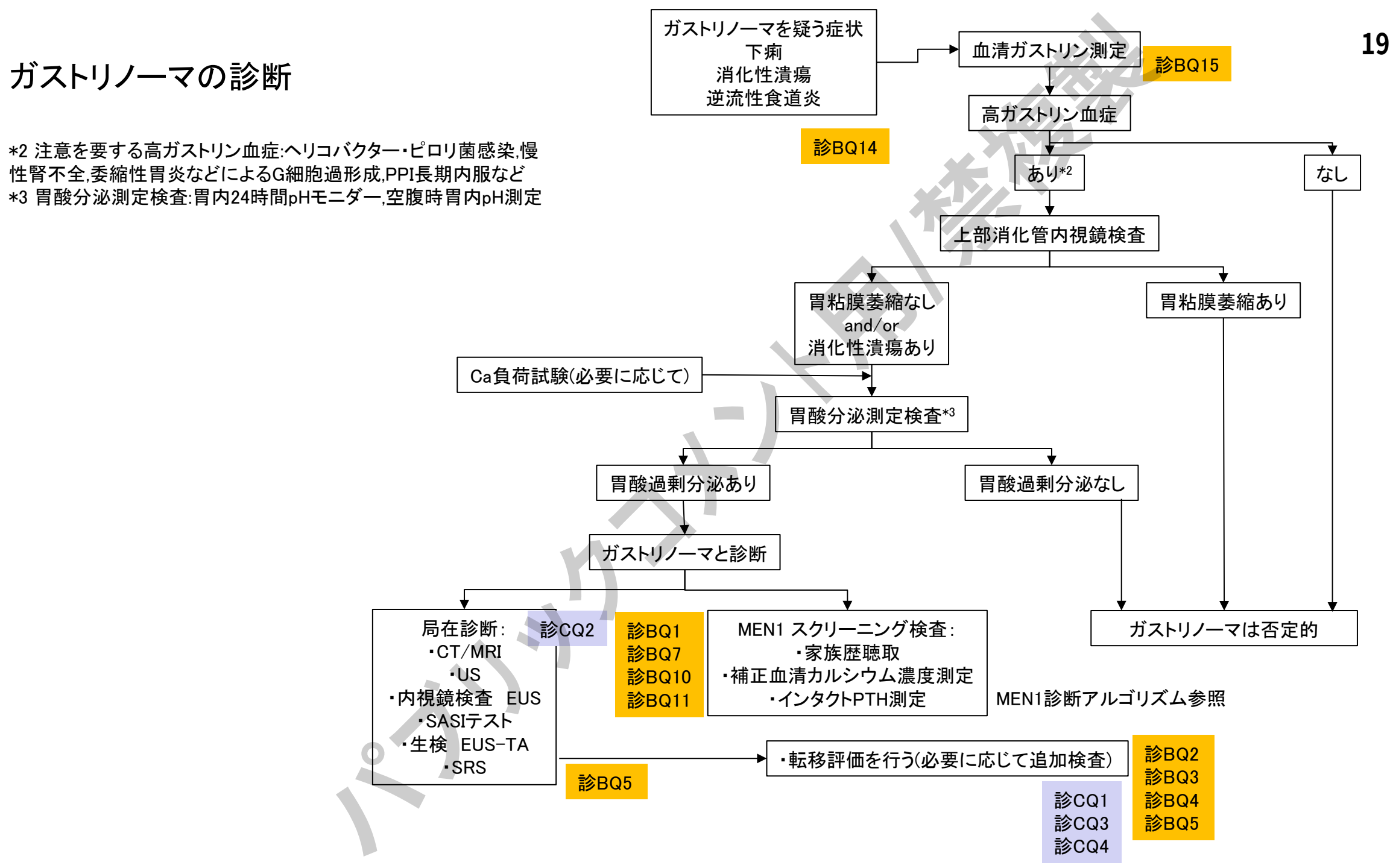
インスリノーマの診断

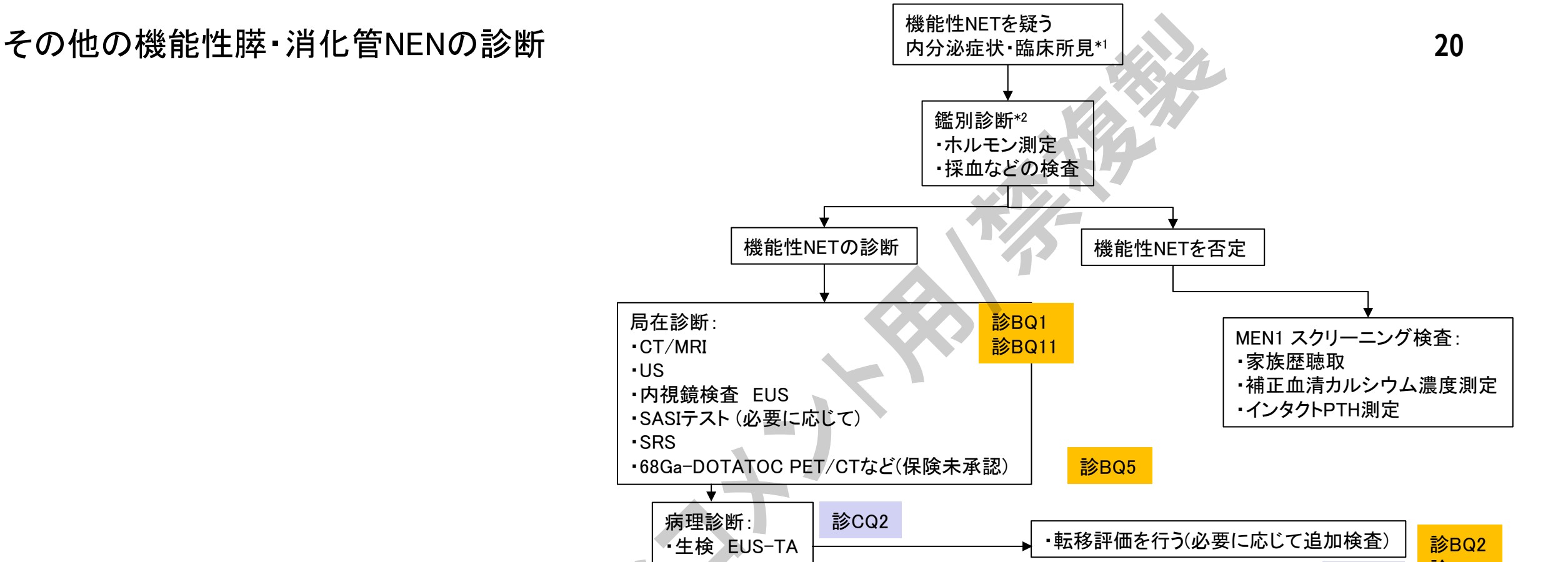
18



ガストリノーマの診断

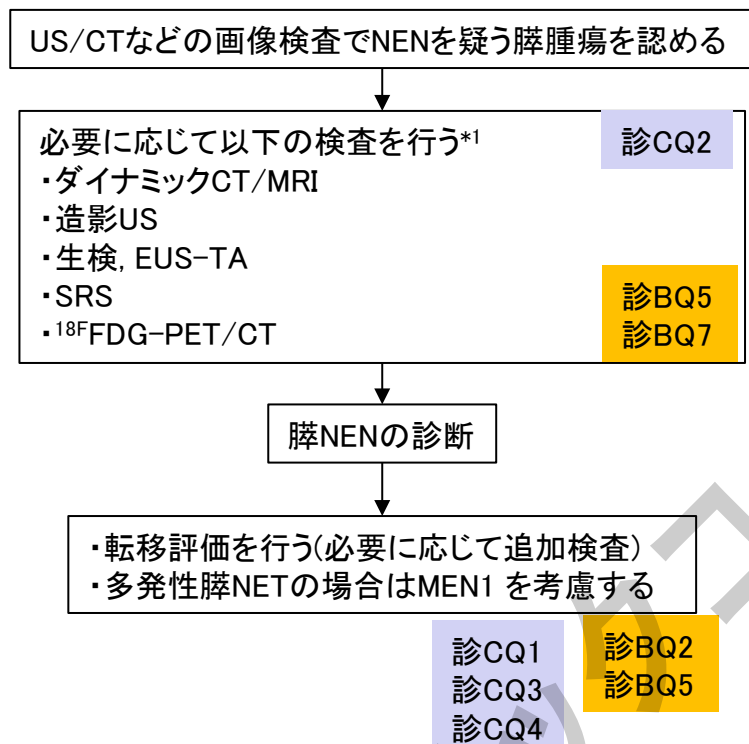
*2 注意を要する高ガストリン血症:ヘリコバクター・ピロリ菌感染,慢性腎不全,委縮性胃炎などによるG細胞過形成,PPI長期内服など
 *3 胃酸分泌測定検査:胃内24時間pHモニター,空腹時胃内pH測定



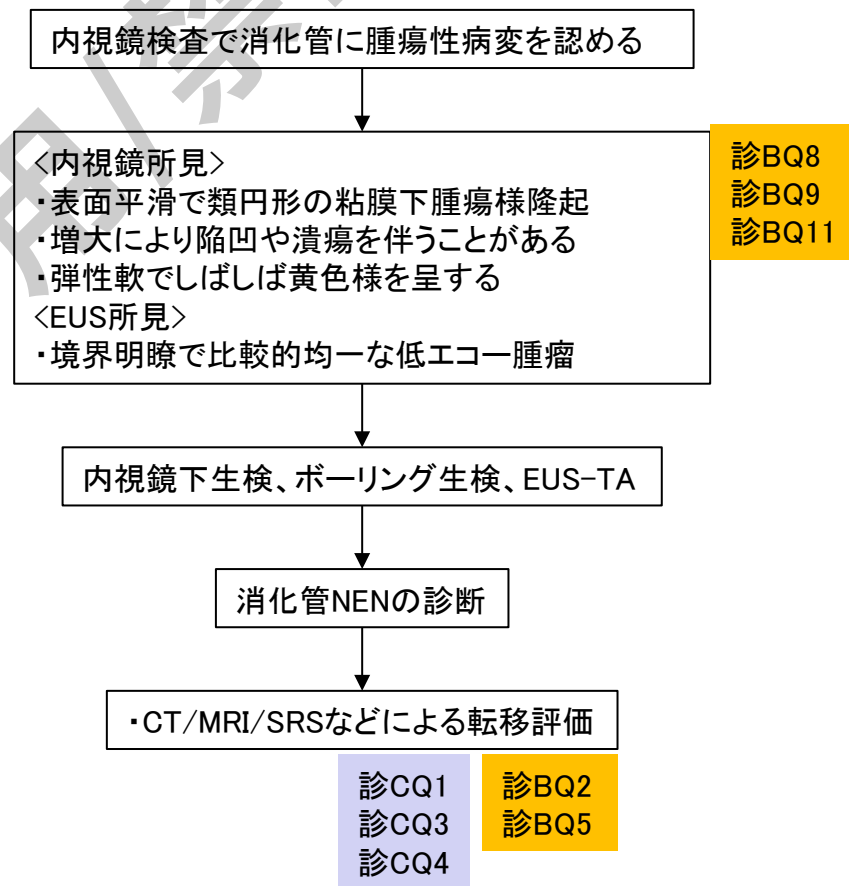


機能性NEN	*1 内分泌症状・臨床所見	診BQ16	*2 診断のための検査	診CQ1 診CQ3 診CQ4	診BQ2 診BQ3 診BQ4 診BQ5
グルカゴノーマ	遊走性壊死性紅斑,耐糖能障害や精尿病・低アミノ酸血症・低アルブミン血症,体重減少,貧血,静脈血栓症や精神神経症状(失調症状,認知症,視神経萎縮,近位筋筋力低下)	診BQ17	血症グルカゴン測定と血中アミノ酸濃度測定		
機能性消化管NET(カルチノイド症候群)	下痢,皮膚潮紅,喘息,心不全(特に右心系),ペラグラ症状(rough scaly skin, 舌炎,口角炎)など	診BQ19	尿中5-HIAA(24時間蓄尿)測定(疑陽性に注意) 血中クロモグラニンA測定(保険未収載)	診BQ18	
VIP産生腫瘍	大量の水様下痢,低カリウム血症,低クロール血症,代謝性アシドーシス。また低カリウム血症や脱水による疲労感・筋力低下,息切れ,筋肉のけいれん,コムラ返り。吐き気,嘔吐・皮膚潮紅や高血糖,高カルシウム血症		血漿VIP測定(国内測定不可), 便のosmotic gapの測定		
ソマトスタチノーマ	体重減少,腹痛の他,糖尿病,胆石症,脂便,下痢,貧血など。無症状の場合も多い	診BQ19	血漿ソマトスタチン測定(国内測定不可)		
異所性ACTH産生腫瘍	クッシング徴候,近位筋筋力低下,高血圧,低カリウム血症	診BQ19	血漿ACTH, コルチゾール測定, 副腎機能精査		

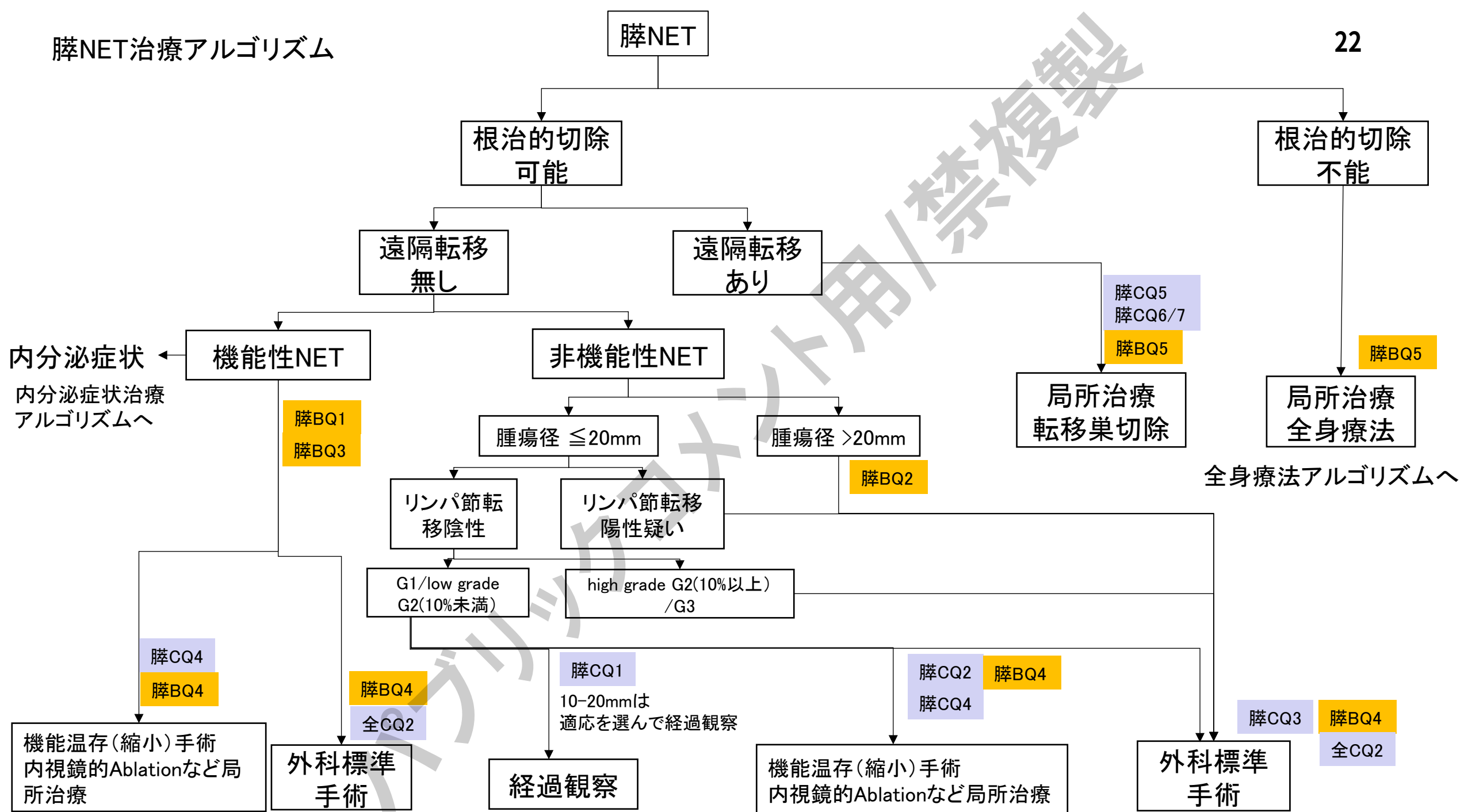
膵NEN

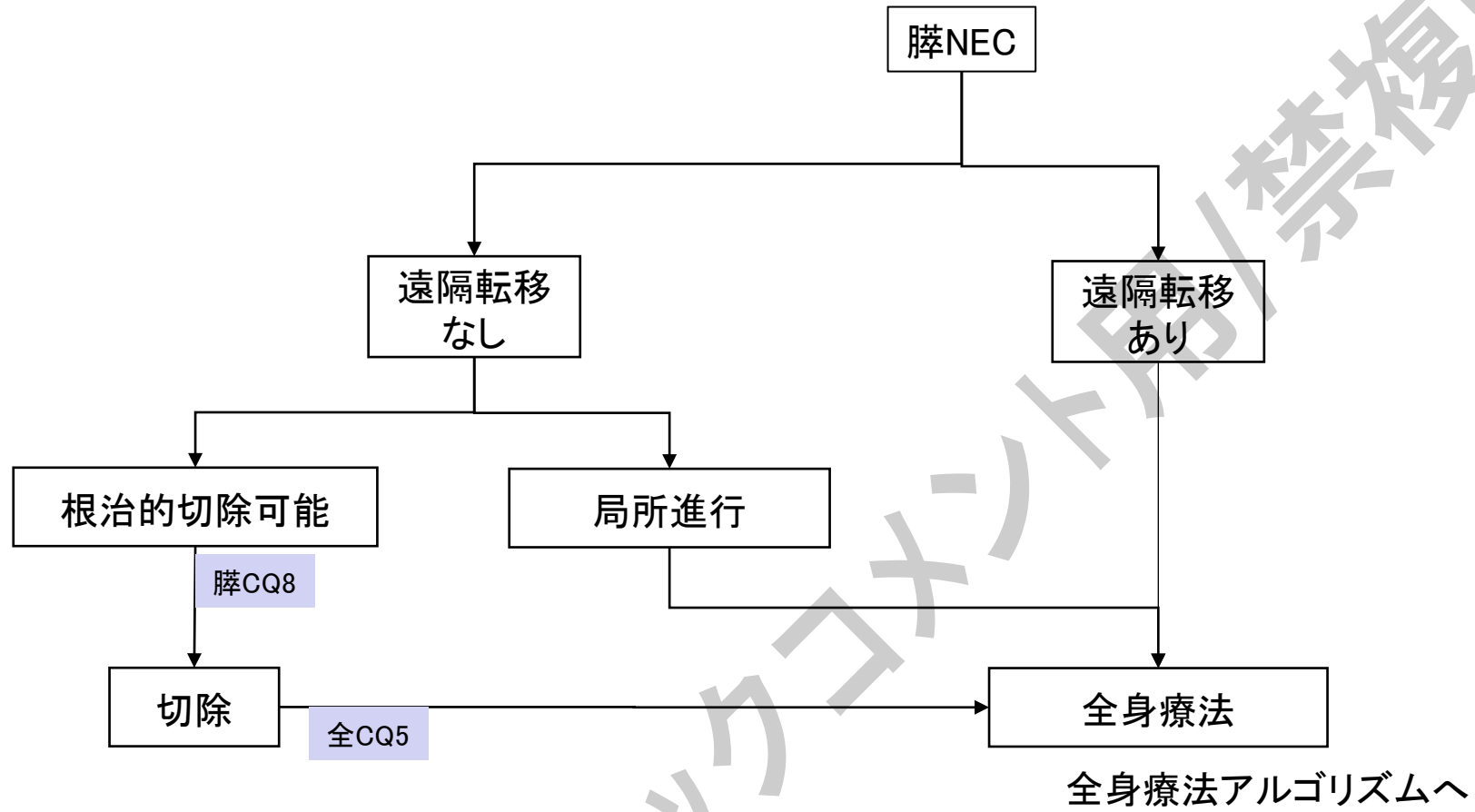


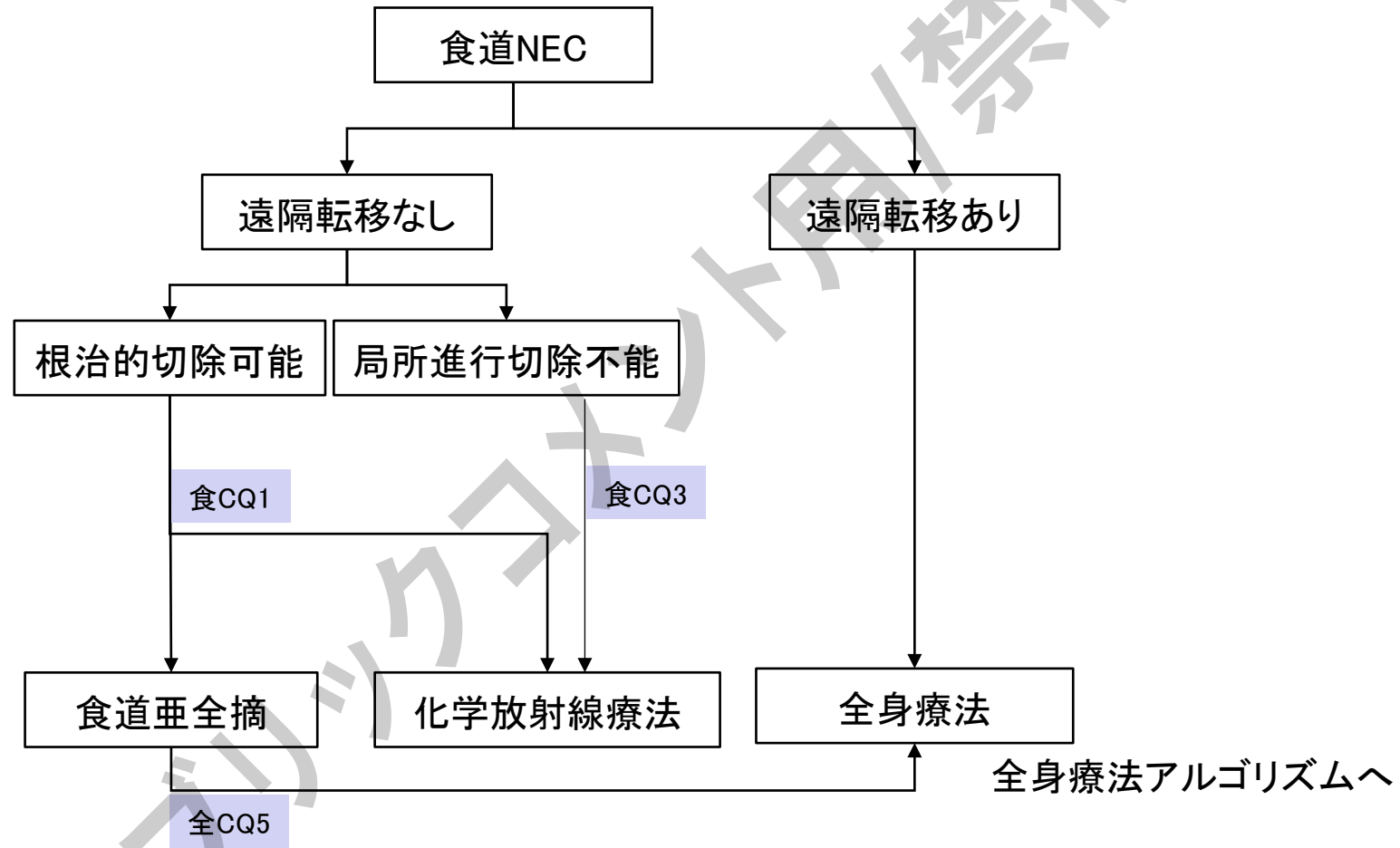
消化管NEN

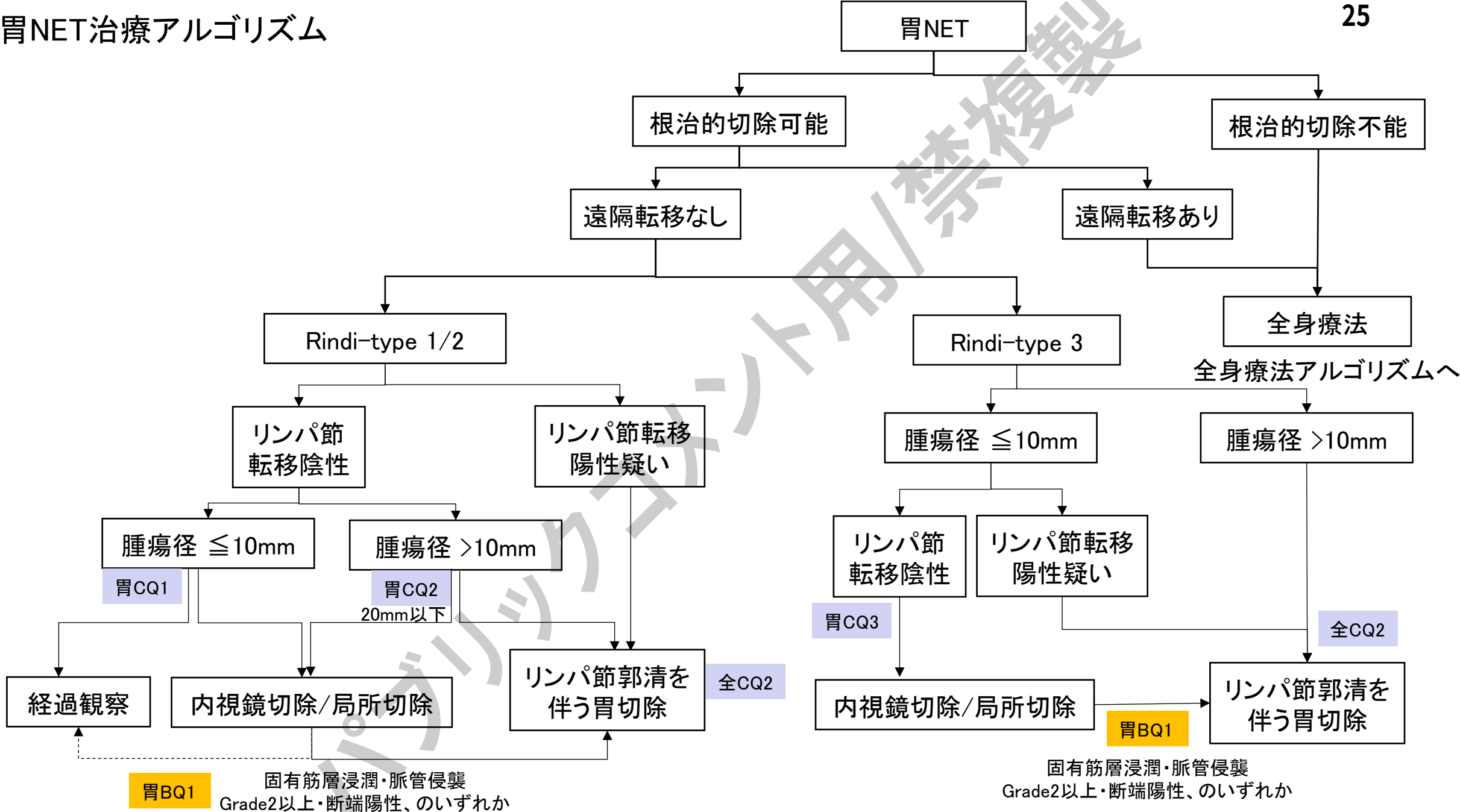


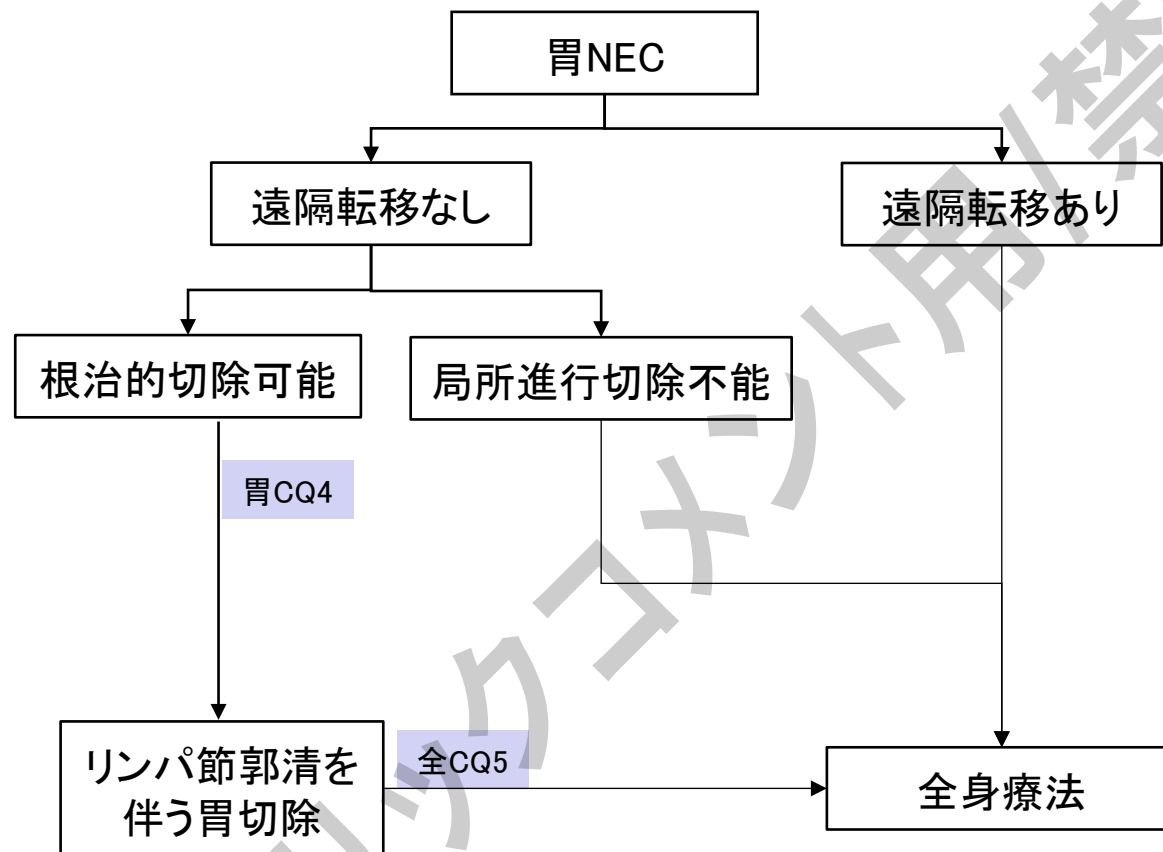
*1 膵NENは典型的な多血性腫瘍以外の非典型的な画像所見を呈することある。
特に大きな腫瘍やNECでしばしば非典型的な所見を呈する。



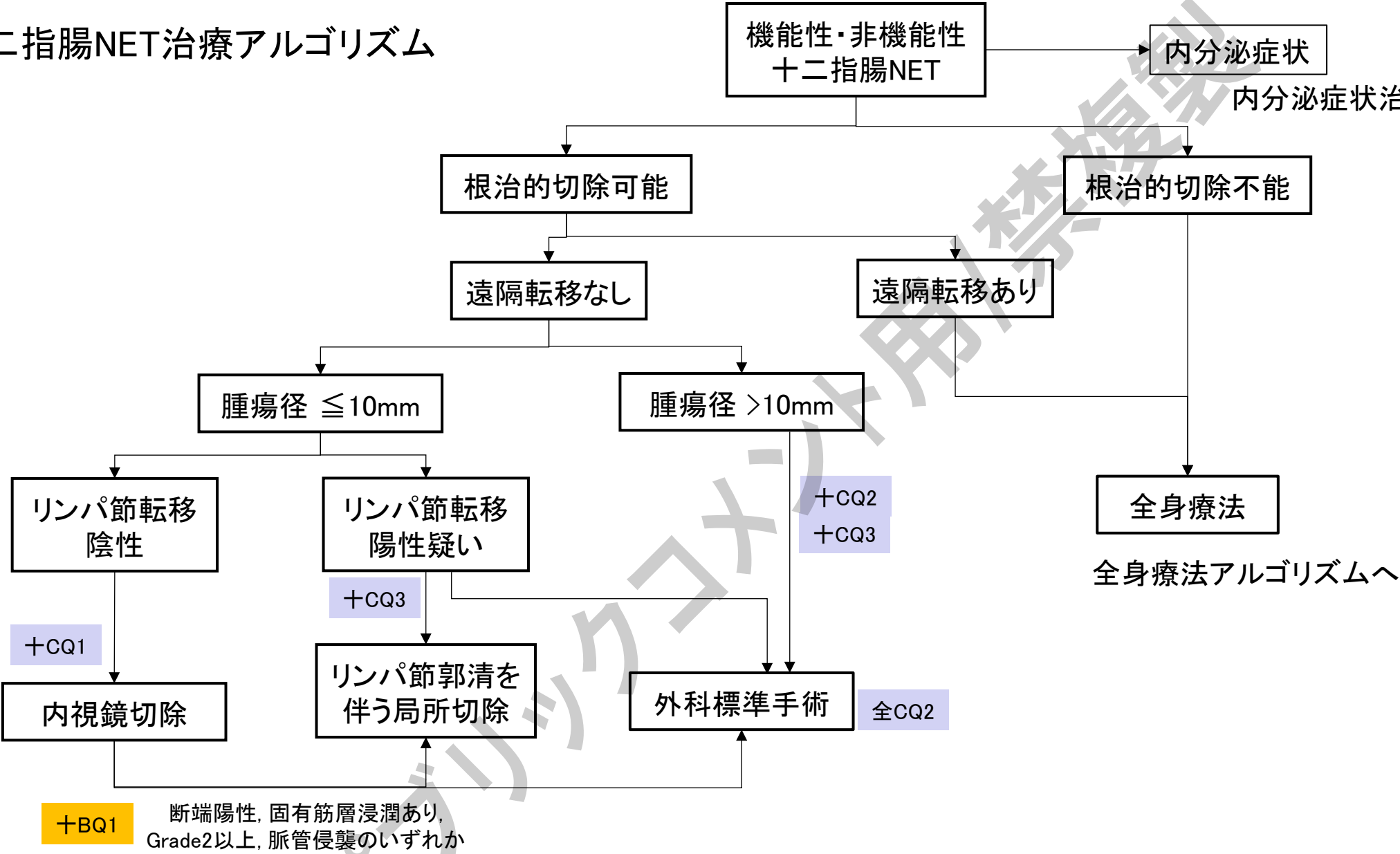






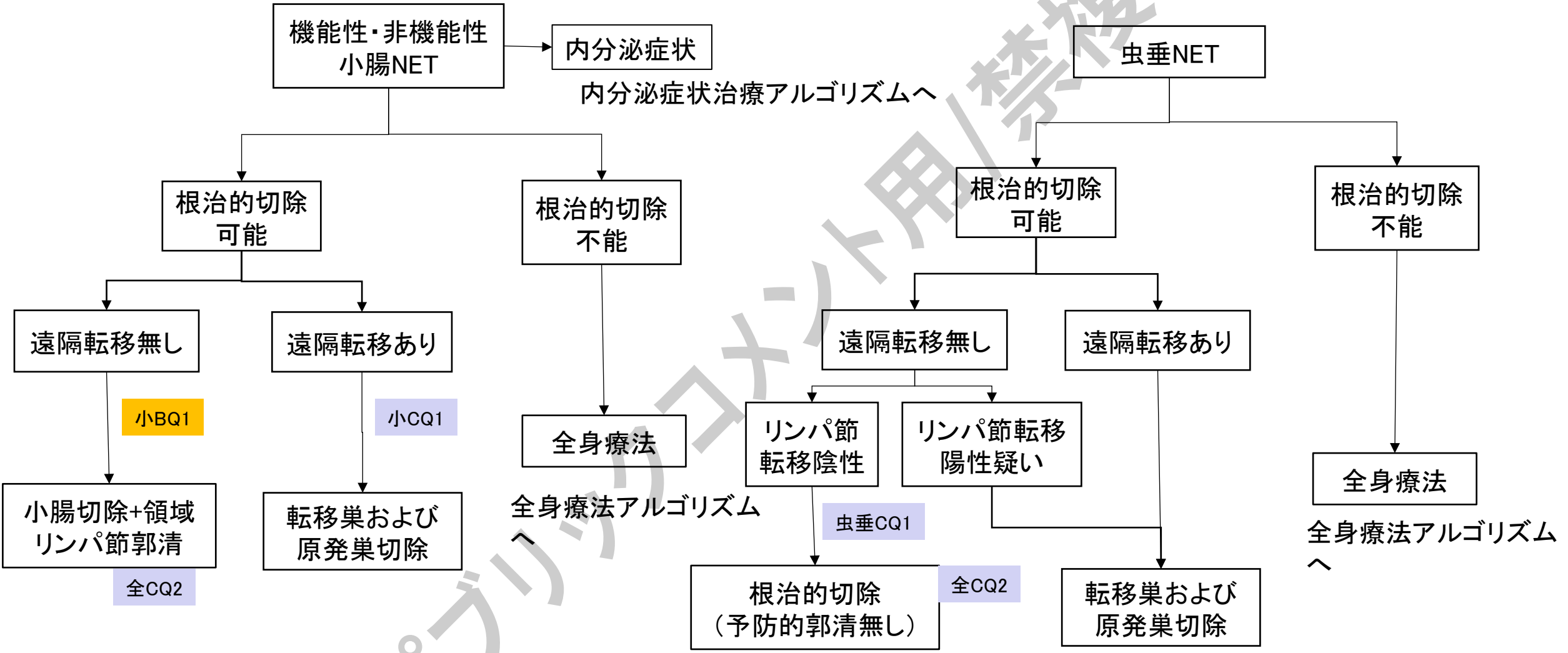


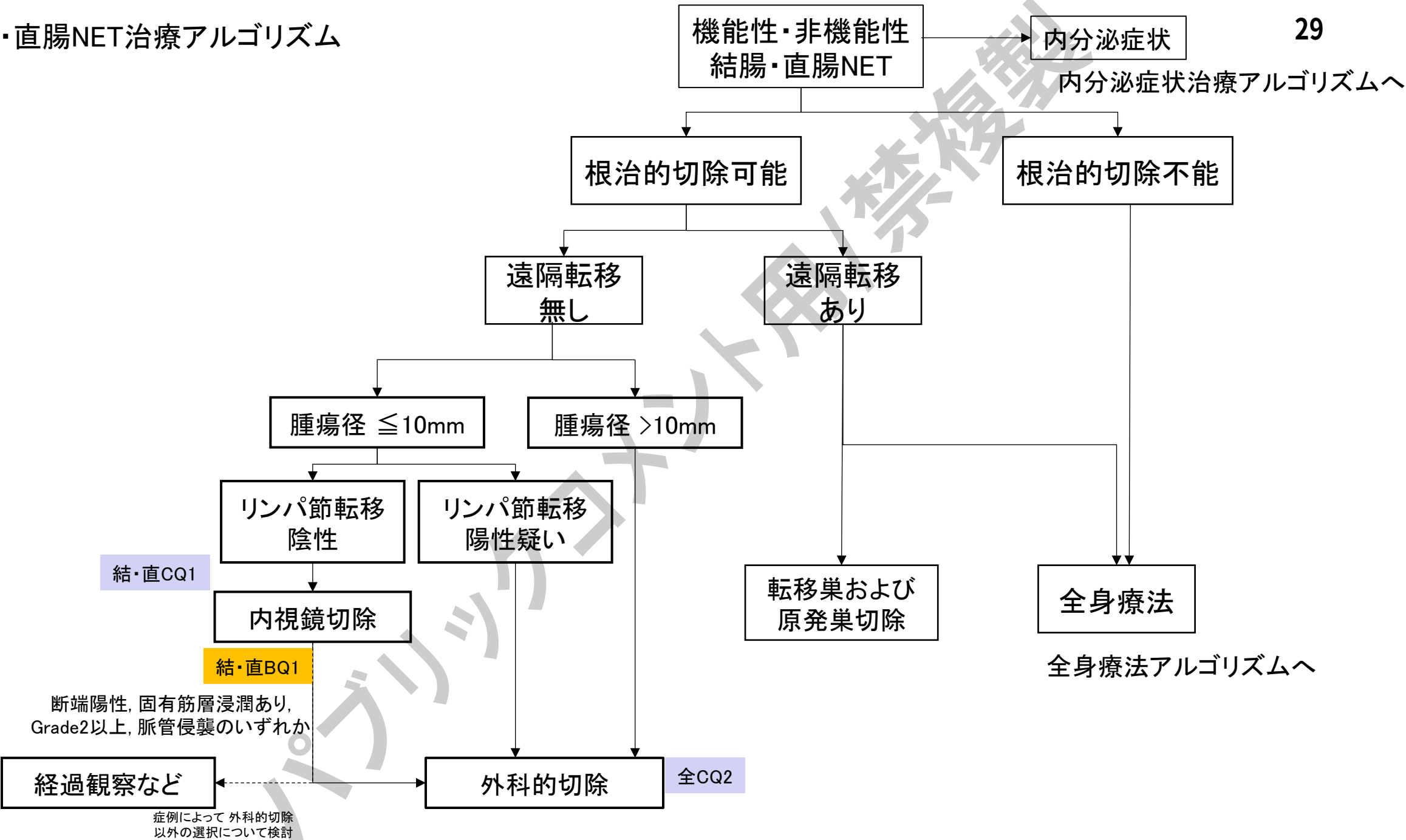
十二指腸NET治療アルゴリズム

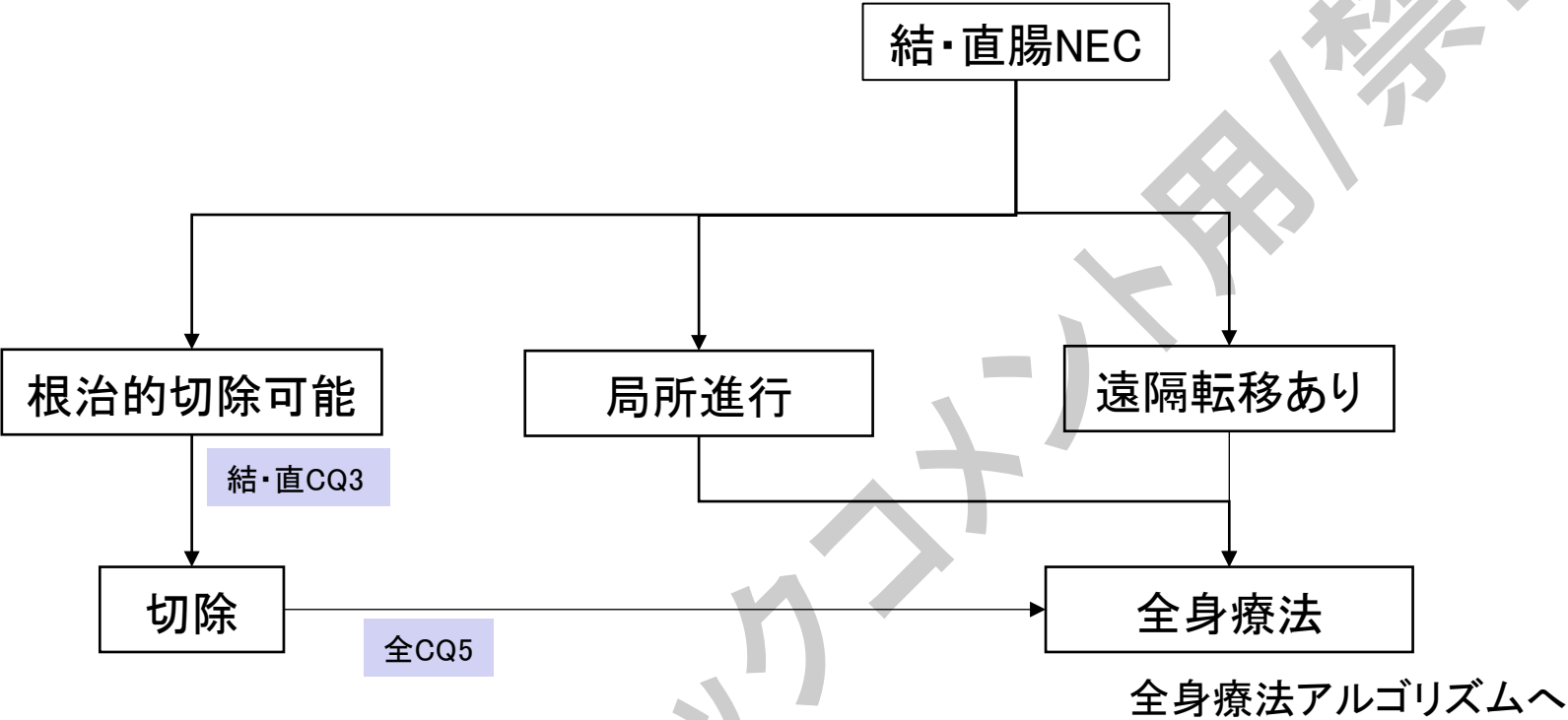


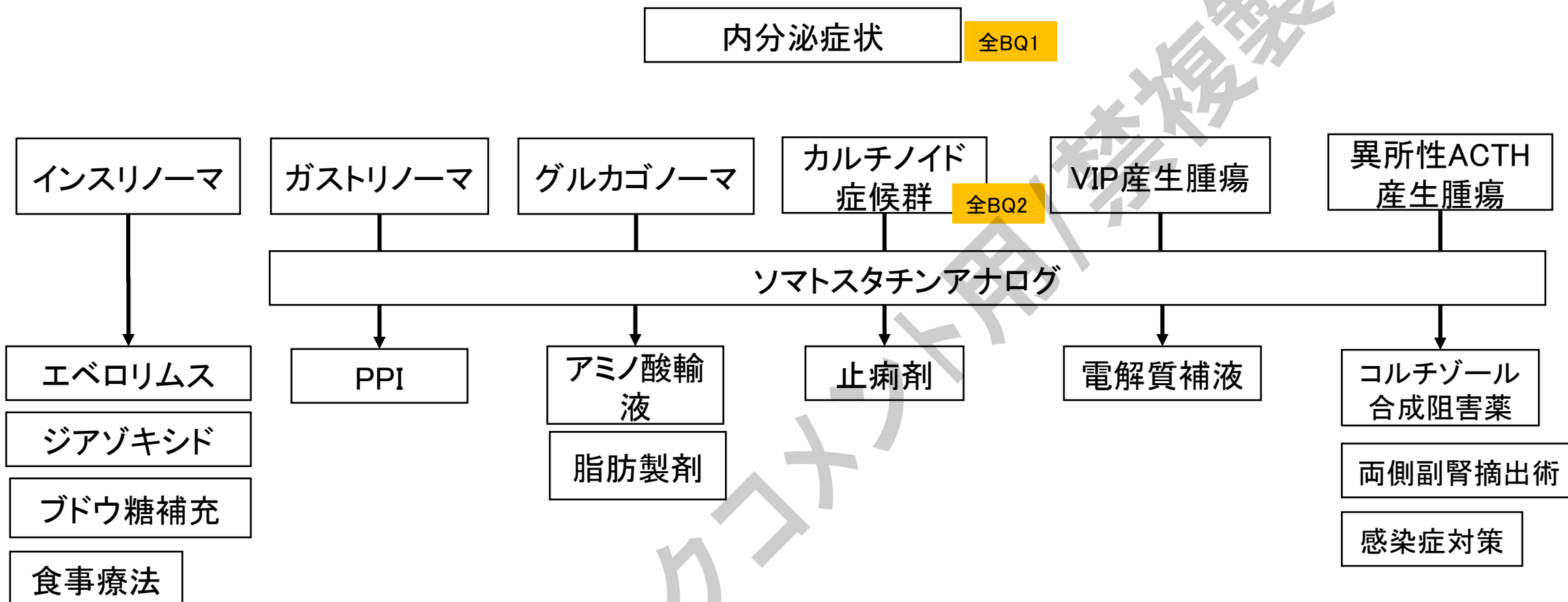
小腸NET治療アルゴリズム

虫垂NET治療アルゴリズム

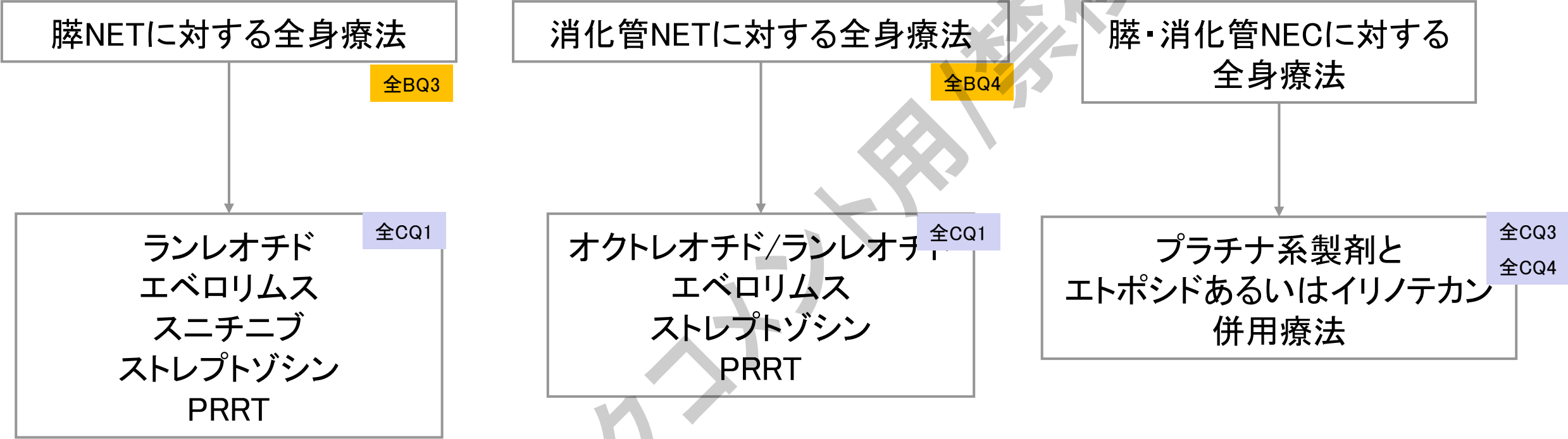








膵・消化管NENに対する全身療法 ※保険適応薬剤

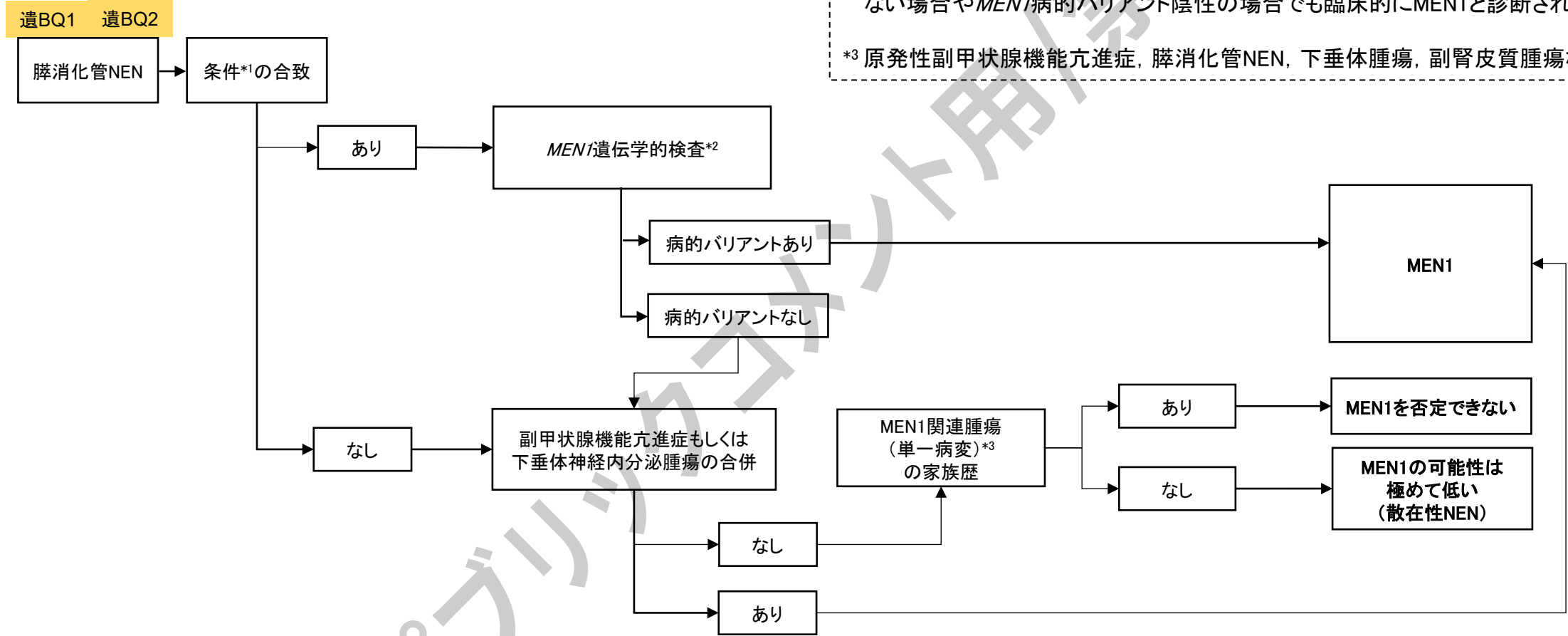


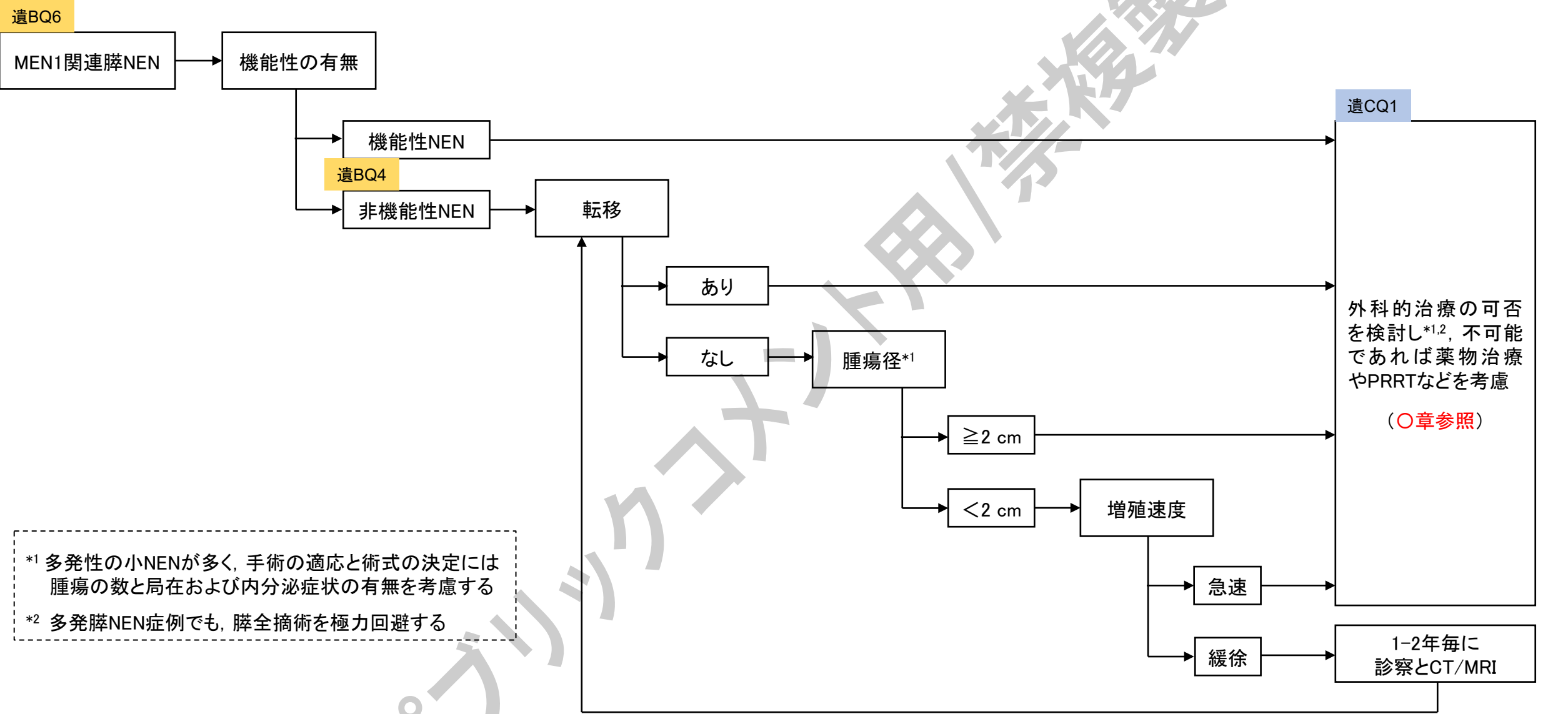
*1 以下の何れかを満たす.

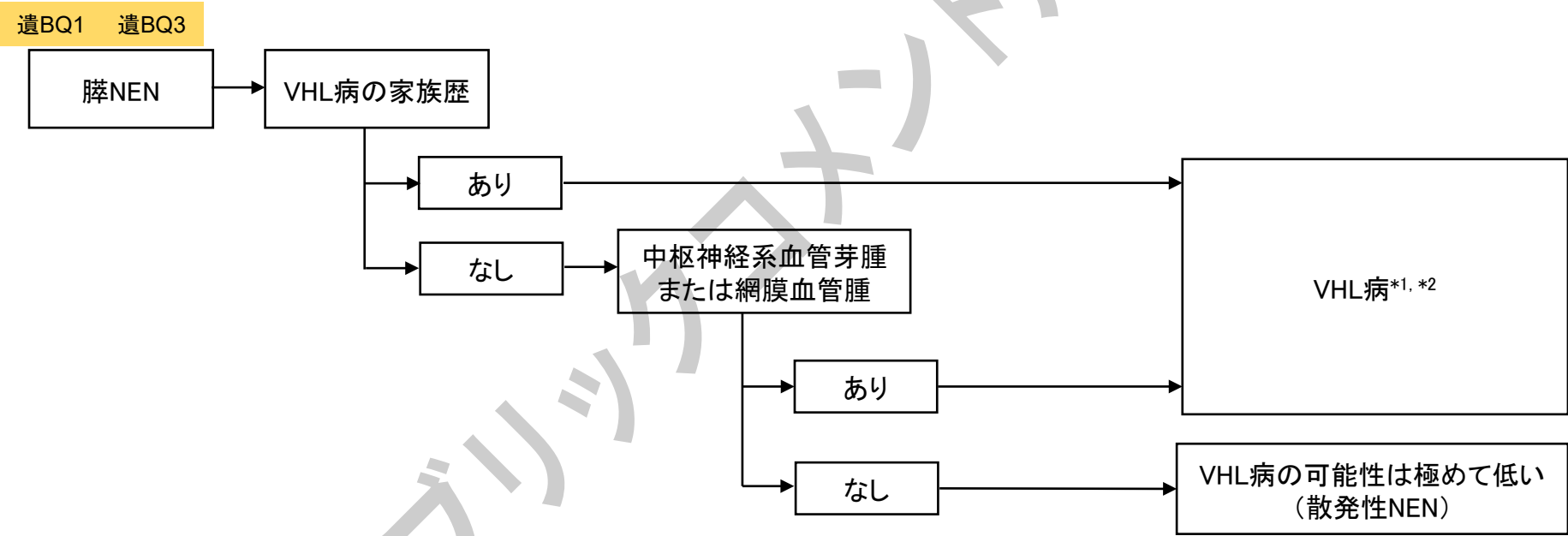
- ・膵消化管NENの多発・再発
- ・ガストリノーマ(特に十二指腸)
- ・若年発症インスリノーマ
- ・MEN1と診断された親, 子, 同胞を有する

*2 MEN1と診断された親, 子, 同胞を有する際, 家系内のMEN1病的バリエントが明らかでない場合やMEN1病的バリエント陰性の場合でも臨床的にMEN1と診断される.

*3 原発性副甲状腺機能亢進症, 膵消化管NEN, 下垂体腫瘍, 副腎皮質腫瘍など.

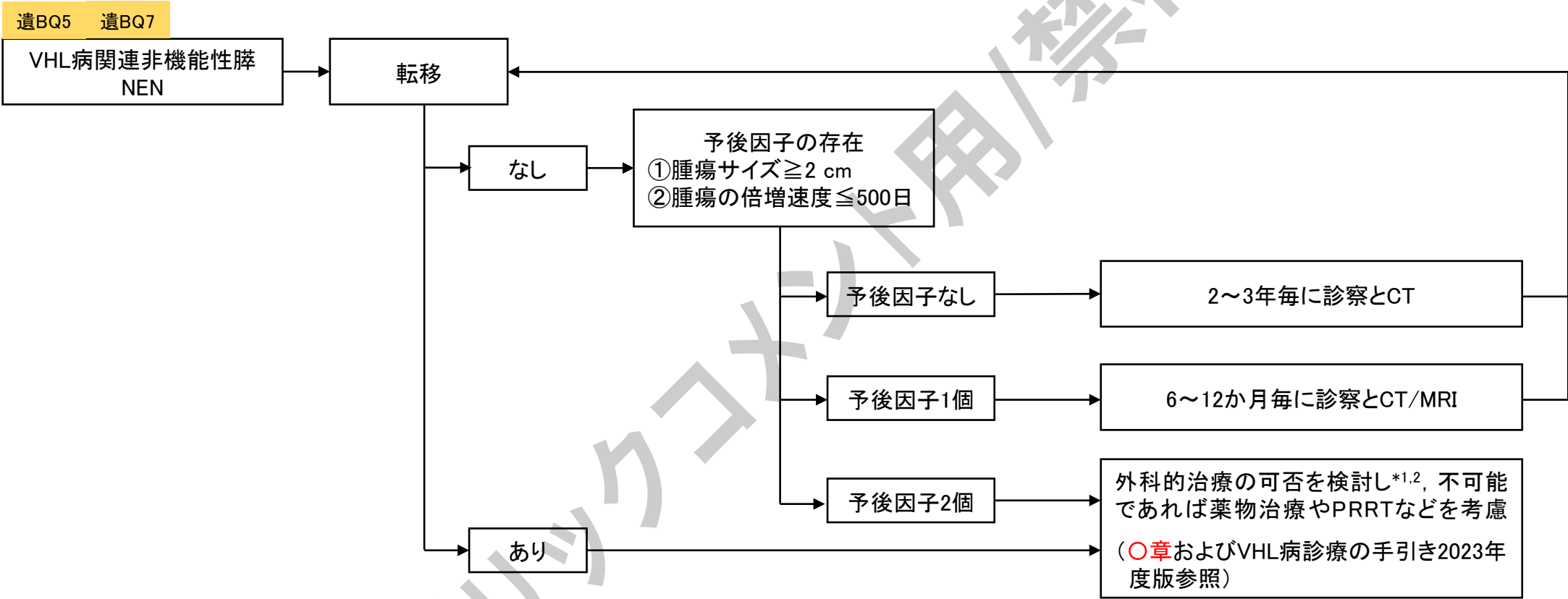






*1 VHL遺伝学的検査は保険未収載だが実施が望ましい

*2 家系内のVHL病的バリエーションが明らかでない場合やVHL病的バリエーション陰性でも臨床的にVHL病と診断される。



*1 多発性NENが多く、手術の適応と術式の決定には腫瘍の数と局在を考慮する

*2 多発腺NEN症例でも、腺全摘術を極力回避する

総論・病理

- 総-総説 1 NEN とは？
- 総-総説 2 膵・消化管神経内分泌腫瘍の臨床的分類とステージング
- 総-総説 3 膵・消化管神経内分泌腫瘍の疫学
- 総-総説 4 膵・消化管神経内分泌腫瘍のリスクファクター
- 総-BQ1 NEN 患者の診療において、多診療科によるチーム医療（MDT: Multidisciplinary treatment）の実践および診療ネットワークの構築が推奨されるか？
- 総-CQ1 NEN 患者の集約化を行うことは、治療のアウトカム改善のために推奨されるか？
- 総-CQ2 NEN 治療後の定期的フォローアップを行うことは、患者の予後改善のために推奨されるか？
- 総-コラム 1 海外 NEN ガイドラインの現状
-
- 病理-総説 1 膵・消化管 NET のグレード分類および病期分類
- 病理-総説 2 NET, NEC, MiNEN の組織形態
- 病理-BQ1 推奨される神経内分泌マーカーやホルモンマーカーは何か？
- 病理-BQ2 Ki-67 指数と核分裂指数の推奨される測定法は何か？
- 病理-BQ3 NET G3 と NEC の鑑別点ポイントは何か？
- 病理-BQ4 生検検体で病理組織診断書に記載することが推奨される項目は何か？
- 病理-BQ5 内視鏡的切除検体で病理組織診断書に記載することが推奨される項目は何か？
- 病理-BQ6 外科的切除検体で病理組織診断書に記載することが推奨される項目は何か？
- 病理-BQ7 病理組織学的に NET の鑑別疾患は何か？
- 病理-BQ8 病理組織学的な NEC の鑑別疾患は何か？
- 病理-BQ9 胃 NET の病理診断において留意すべき、背景病変を含めた病理学的特徴は何か？
- 病理-BQ10 遺伝性 NET において留意すべき病理学的所見は何か？
- 病理-BQ11 原発不明 NEN において原発巣の検索に有用な免疫染色マーカーは何か？
- 病理-コラム 1 NEN (NET, NEC ?) に対して SSTR の免疫染色は推奨されるか？
- 病理-コラム 2 NET の病理学的・分子学的予後予測因子は何か？
- 病理-コラム 3 NEN における CGP 検査の意義は何か？

BQ 名： 一総説 1

WG 名： 総論班

NEN とは？

解説

神経内分泌腫瘍(neuroendocrine neoplasm, NEN)は「神経内分泌細胞」に由来する腫瘍の総称であり、ペプチドホルモンを産生・分泌する能力を有する腫瘍で、全身のあらゆる臓器に発生しうる。1907 年に Oberndorfer が膵癌に類似し、未分化だが浸潤傾向や転移がない腫瘍性病変を“Karzinoide tumoren (carcinoma-like tumor)”として報告したが、これは現在でいうところの小腸 neuroendocrine tumor (NET)に相当する。「カルチノイド腫瘍」の名称はその後ながらく臨床現場では用いられていたが、2000 年の WHO(World Health Organization)分類改訂から消化器領域においては NET という名称に、その後 neuroendocrine neoplasm (NEN)という名称に統一された。現在では、NEN は高分化型の NET G1/G2/G3 と低分化型の neuroendocrine carcinoma (NEC)、さらに神経内分泌腫瘍と非神経内分泌腫瘍成分の混在する Mixed Neuroendocrine-non-neuroendocrine Neoplasm, MiNEN)に分類されている。

NEN は多彩な分子生物学的特徴を示し、またその臨床像は、原発臓器、分化度、増殖能、分泌するホルモン症状の有無などにより大きく異なり、きわめて heterogeneity が高い。そのため、NEN は単一疾患というよりスペクトラムを持つ疾患群と考えられている。実際、NET と NEC では、臨床経過、予後、またそれに対する治療方針や使用薬物の選択などが大きく異なってくる。しかしながら、全ての NEN は神経内分泌細胞への分化傾向を示すという共通の病理学的特徴を有しており、これは病理形態学的所見に加え、insulinoma-associated protein 1 (INSM1), synaptophysin, chromogranin A, neuron-specific enolase (NSE)などの、神経内分泌細胞への分化マーカーの発現を組織免疫染色にて確認することによって確定することができる。現状で、NENであるかどうかの診断に有用とされているのは INSM1 と synaptophysin であり、他のマーカーは NEC において発現頻度が低下したり、他の正常臓器でも発現することが知られており、注意を払う必要がある(病理 BQ1 参照)。

このように、共通の特徴はあるものの、NEN という疾患の全体像を単一的にとらえることは難しく、本ガイドラインのように、発生臓器別にその特徴を理解し、あるいは遺伝性疾患に関連した NEN の特徴を集約するなど、多方面からの切り口・分類に基づく疾患の理解が必要となってくる。その点で、NEN は独特な腫瘍であると言える。また、近年の全ゲノム解析により、NEN は他の悪性腫瘍とはかなり異なる遺伝子や染色体異常を示すことが明らかとなっており、その点でも大変興味深い。

神経内分泌腫瘍の呼称の変遷

1907 年	Oberndorfer が、”カルチノイド”と命名。
1980 年	膵の腫瘍が、Islet cell tumour (膵ラ氏島腫瘍)と Poorly differentiated endocrine carcinoma (低分化型内分泌癌)に分類される。
2000/2004 年	膵・消化管の腫瘍が、高分化型内分泌腫瘍・癌(WDET/WDEC)と低分化型内分泌癌(PDEC)に分類される。
2010 年	膵・消化管の腫瘍が、NET G1/G2 と NEC に分類される。
2017 年	膵の腫瘍を総称して NEN と呼び、NET G1/G2/G3 と NEC・MiNEN に分類される。
2019 年	消化管についても膵と同様に、消化器の腫瘍を総称して NEN と呼び、NET G1/G2/G3 と NEC・MiNEN に分類される。

(4) 文献

1. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des Dünndarms. Frankf Z Pathol 1: 425-432, 1907.
2. Bosman F, Carneiro F, Hruban RH, et al. 4th edition. Pathology and genetics of tumours of the digestive system, vol. 3. Lyon (France): IARC Press; 2010.
3. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 9: 61-72, 2008.
4. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. Endocr Pathol 33: 115-154, 2022.
5. Yachida S, Totoki Y, Noë M, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Neuroendocrine Carcinomas of the Gastrointestinal System. Cancer Discov 12: 692-711, 2022.

総説 2

WG 名: 総論班

総説

膵・消化管神経内分泌腫瘍の臨床的分類とステージング

解説

膵・消化管神経内分泌腫瘍(GEP-NEN)は病理学的所見、ホルモン産生能の有無(機能性／非機能性)、原発部位、遺伝性疾患の有無、更にステージングなど、様々な観点から臨床・病理学的に分類される。

病理学的には、GEP-NEN は高分化型の神経内分泌腫瘍(Neuroendocrine tumor; NET)と低分化型の神経内分泌癌(Neuroendocrine carcinoma; NEC)に大別される。更に NET は Ki-67 指数と核分裂像からグレード分類(NET G1、NET G2、NET G3)される(WHO 2019 分類¹⁾)。正確な病理診断は、その後の治療方針決定に極めて重要である。詳細は病理の項目を参照頂きたい。

また、NET はホルモン産生能の有無で機能性腫瘍(有症状)と非機能性腫瘍(無症状)に分類される。特徴的なホルモン過剰産生症状、すなわち低血糖(インスリノーマ)や難治性消化性潰瘍・下痢(ガストリノーマ)を診た際に、機能性 NET の可能性を考える必要がある。本邦の疫学調査では、インスリノーマが PanNEN 全体の 20.9%、ガストリノーマが 8.2%であった²。一方、非機能性 NET や NEC の場合、特異的な症状はなく、腫瘍増大による非特異的症状(腹痛、背部痛、消化管の圧迫症状)が出てから診断されることが多い。近年は、疾患概念の普及と画像検査の進歩により、他疾患で撮影した CT などでも偶発的に見つかる小さな非機能性 NET が増えている^{2,3}。尚、機能性・非機能性についてはあくまで症状の有無により分類されるため、血中ホルモン値が高値であったり、免疫染色でホルモン染色が陽性であったとしても無症候性の場合、非機能性として分類する。

NEN は神経内分泌組織を有する全身臓器から発生することが知られており、膵・消化管はその好発部位である。欧米の報告と異なり、本邦においては、中腸由来の NEN が少なく、後

腸由来や膵臓由来が多い^{2,3}。原発部位によって予後が異なることが知られており、小腸原発は比較的予後が良好である一方、結腸、直腸、肝胆道、食道原発などは予後不良である^{4,5}。

NET の 5-10%は、MEN type I や VHL(von-Hippel Lindau 病)などの遺伝性疾患を背景に発症すると報告されている⁶。この中では、MEN type I の頻度が最も高い(約 4.3 ~7.5%、遺伝 BQ1 参照)。MEN type 1 症例は PanNET が膵内に多発することが知られており、2cm 未満の非機能性 PanNET は経過観察となることが多い⁶。また、VHL に関しては、最大腫瘍径 2cm 以上かつ腫瘍のダブリングタイム(倍加時間)500 日以下を目安として切除適応を決定する(フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き 2024 年版)⁷。このように、遺伝性疾患を有する症例は散発性の症例(Sporadic case)と治療戦略が異なるため、NET の初診時には必ず MEN type I や VHL などの遺伝性疾患合併の有無を検索する必要がある。(遺伝 BQ1 参照)

上述の臨床的分類に加えて、他の悪性腫瘍同様に、ステージングも極めて重要である。TNM 分類は腫瘍のサイズ、深達度や進行度で規定され、予後を予測する上でも重要かつ基本となる分類である。GEP-NEN に関しては、膵・消化管それぞれの原発臓器での UICC-TNM 分類(第 8 版)⁸を使用することが推奨される。(病理総説 1 参照)

このように、NEN は複数の観点から分類可能であり、いずれも治療方針や予後に関わるため、それぞれの概要を理解し、正確な分類を心がける必要がある。

(4) 文献

1. WHO Classification of Tumours, 5th ed, Digestive System Tumours. Lyon: World Health Organization; 2019.
2. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. J Gastroenterol. 2015;50(1):58-64.
3. Masui T, Ito T, Komoto I, et al. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study. BMC Cancer. 2020;20(1):1104.
4. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence,

and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342.

5. Nunez-Valdovinos B, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, et al. Neuroendocrine Tumor Heterogeneity Adds Uncertainty to the World Health Organization 2010 Classification: Real-World Data from the Spanish Tumor Registry (R-GETNE). *Oncologist.* 2018;23(4):422-432.
6. Ito T, Masui T, Komoto I, et al. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *J Gastroenterol.* 2021;56(11):1033-1044.
7. 令和 4-5 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療体制構築とQOL向上のための総合的研究班」。フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き. 2024.
8. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed.: JOHN WILEY & SONS, LTD.; 2017.

BQ 名: 総-総説 3

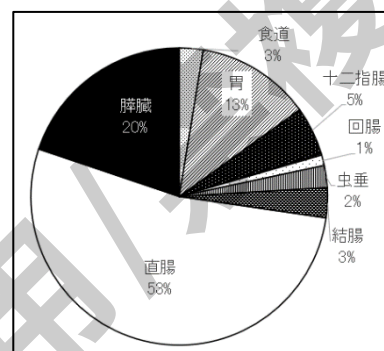
WG 名: 総論・病理 WG

総論 3: 膵・消化管神経内分泌腫瘍の疫学

解説

米国の統計では、神経内分泌腫瘍（NEN）のうち、膵・消化管原発の NEN は約 6 割を占めている。¹ 本邦における膵・消化管の発生率は 2016 年のがん登録の集計では、膵臓 NEN が 10 万人あたり 0.697 人、消化管 NEN が 10 万人あたり 2.835 人とされ、直腸が最も多く全体の 53% を占め、次いで膵臓、胃、十二指腸の順である。² (図) WHO 分類に準じた悪性度分類では、膵臓、十二指腸、小腸、虫垂、直腸は診断時に NETG1 の割合が高く、食道、胃、結腸は診断時に NETG3 あるいは NEC である割合が高い。また、男女比は 3 : 2 で男性が多く、² 欧米からの報告でも同様に男性の発症がやや多い。^{1,3} 発症年齢は 60 代が最も多いが、原発巣によって異なり、若年では虫垂原発の割合が多い一方、老年では胃、食道原発の割合が増加する。なお、本邦で最も多い直腸は好発年齢が 40-50 代という特徴がある。2005 年から 2010 年の経時的変化を追うと、消化管 NEN は 1.67 倍、膵 NEN は 1.26 倍増加しており、消化管 NEN では前腸、後腸の増加、膵 NEN では非機能性 NEN が増加している。

⁴ 本邦における膵 NEN は、腫瘍サイズ平均値は 3.03cm で、腫瘍の分布では 1cm から 2cm の間の腫瘍が 38% と最も多く、次いで、2cm から 3cm の腫瘍が 15% を占めている。⁵ 機能性 NEN の割合は、日本神経内分泌腫瘍研究会のレジストリによると、11.4% であり、インスリノーマが最も多く、5.5%、次いで、ガストリノーマ (3.7%)、グルカゴノーマ (1.1%)。また、遺伝性バックグラウンドを持った症例は全体の 4.3% で、MEN1 が 3.5%、VHL が 0.8% とされている。⁶



欧米からの報告では、10102 人を集積したヨーロッパ神経内分泌腫瘍学会（ENETS）のレジストリによると原発巣別に、膵臓 26.9%、小腸 21.1%、虫垂 9% であり、本邦と比べて小腸 NEN が多く、直腸 NEN が少ない。また機能性 NEN は 26.9% で 80% がカルチノイド症候群である。⁷ これらの違いの原因は明らかではないが、少なくとも人種によって原発部位による新規発生率が異なることが知られており、米国 SEER データベースでの解析では白人は 10 万人あたり新規発生数が小腸 NEN (0.71) と直腸 NEN (0.66) と同程度に對して、黒人、アジア系は直腸 NEN が多く (それぞれ 1.80、1.25)、アジア系は小腸 NEN が少ない (0.09) と報告されている。¹

本邦の予後に関する大規模な疫学データは無いが、ENETS レジストリでは全生存期間の独立した予後因子として年齢、WHO グレード、原発巣の種類、ステージが抽出され、5 年生存率は WHOG1 で 87%、WHOG2 で 77%、WHOG3 (NEC 含む) は 27%、またステ

ージ別ではステージ 1、91.7%、ステージ 2、85.7%、ステージ 3、76.0%、ステージ 4、55.0%、⁷ また、米国 SEER データベースでは 5 年生存率が局所 NEN で 97.2%、局所進展 NEN は 81.1%、遠隔転移 NEN は 38.6%と報告されている。⁸

低分化型 NEN である NEC の疫学は報告が少なく、米国では、新規発生数は膵・消化管 NEC は 10 万人当たり 0.4 人、⁹ 本邦では、日本神経内分泌腫瘍研究会のレジストリでは NEN 全体の 5.7%と報告されている。⁶ 予後に関しては、米国 SEER データベース (-2012、4186 例) では、膵 NEC の 5 年生存率が局所 NEC で 46.5%、局所進展 NEC で 17.6%、遠隔転移 NEC で 5.2%、消化管 NEC の 5 年生存率は原発巣により異なるが全体として、局所 NEC で 42.0%、局所進展 NEC で 25.6%、遠隔転移 NEC で 4.7%と報告されている。⁹

(4) 文献

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
2. Masui T, Ito T, Komoto I, Uemoto S, Group JPS. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study. *BMC Cancer* 2020;20(1):1104. DOI: 10.1186/s12885-020-07581-y.
3. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121(4):589-97. DOI: 10.1002/cncr.29099.
4. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015;50(1):58-64. DOI: 10.1007/s00535-014-0934-2.
5. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010;45(2):234-43. DOI: 10.1007/s00535-009-0194-8.
6. Masui T, Ito T, Komoto I, et al. Nationwide registry for patients with neuroendocrine neoplasm of pancreas, gastrointestinal tract, lungs, bronchi, or thymus in Japan. *Int J Clin Oncol* 2022;27(5):840-849. DOI: 10.1007/s10147-022-02130-y.
7. Borbath I, Garcia-Carbonero R, Bismuth D, et al. The European Neuroendocrine Tumour Society registry, a tool to assess the prognosis of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer* 2022;168:80-90. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.007.
8. Xu Z, Wang L, Dai S, et al. Epidemiologic Trends of and Factors Associated With Overall Survival for Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Netw Open* 2021;4(9):e2124750. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24750.

9. Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer* 2018;124(4):807-815. DOI: 10.1002/cncr.31124.

パブリックコメント用 / 禁複製

BQ 名: 一総説 4

WG 名: 総論班

BQ: NEN のリスクファクターは？

解説

NEN のうち、5-10%は遺伝性疾患を背景として発症すると考えられており、多発性内分泌腫瘍症 1 型(MEN1)、von-Hippel Lindau 病(VHL)、神経線維腫症 1 型(NF1, von Recklinghausen 病)、および tuberous sclerosis complex (TSC)の 4 つの遺伝子異常疾患と NEN との関連が報告されている。2005 年本邦の疫学調査では膵・消化管 NEN のうち MEN1 に伴うものは 10%であったが、2010 年調査では 4.3%の頻度であった^{1, 2)}。逆に、MEN1 症例の 60%に膵・消化管 NEN が、VHL 患者の 8~17%に膵 NEN が発症すると報告されており³⁻⁶⁾、家族歴の聴取は遺伝性疾患関連 NEN を疑う上でのファーストステップとなる。

遺伝性疾患を背景に持たない NEN のうち、Rindi I 型胃 NET は A 型胃炎や H. Pylori 感染などの慢性萎縮性胃炎を背景として発症することが知られているが⁷⁾、他の NEN に関してはその発症と、慢性炎症との相関を示すデータは存在しない。Haugvik は sporadic 膵 NEN のリスクファクター同定のためのメタアナリシスを行い、糖尿病、喫煙、飲酒、家族歴が有意な因子であると報告しているが⁸⁾、解析に用いられた 5 編のケースコントロールシリーズのうち、4 編は欧米からの報告であり、アジアのコホートを用いたものは 1 編のみであった。また、Leoncini は同様のメタアナリシスを臓器別に行い、全臓器において癌の家族歴が最も強いリスクファクターであるとし、その他膵 NEN では BMI や糖尿病、喫煙、飲酒、慢性膵炎が、小腸 NEN では飲酒、BMI や糖尿病、胆石や胆摘の既往、ピルの内服や食肉・脂肪摂取などがリスクファクターとして挙げられている⁹⁾。最近の報告としては Giral di らによる膵・膵 NEN に対する 3 施設共同前向き症例対象研究¹⁰⁾、Feola らによる膵・消化器 NEN に対する 3 施設共同後ろ向き症例対象研究¹¹⁾がある。Giral di らは膵 NEN のリスクファクターとして他の癌の既往、癌の家族歴、2 型糖尿病を報告した¹⁰⁾。Feola らは、膵 NEN のリスクファクターとして 2 型糖尿病と肥満、消化管 NEN のリスクファクターとして膵消化器癌の家族歴と肥満を報告した¹¹⁾。これらの報告では膵・消化器 NEN リスクファクターとして癌の家族歴が、膵 NEN のリスクファクターとして糖尿病が共通して挙げられた。一方、前述の 2005 年の全国調査においては、飲酒や喫煙と NEN 発症には有意な相関は認められなかった。最近の whole genome sequencing に基づく報告では、一見散发性と考えられる膵 NEN 症例の 17%に germline 遺伝子の異常が認められており、変異が認められた遺伝子には MUTYH, CHEK2, BRCA2 などの DNA 修復に関連するものが含まれていた¹²⁾。従って、今後は遺伝子変異の検索がリスク評価のために必要となる可能性がある。

(4) 文献

1. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J gastroenterol*. 2010; 45(2): 234-243.
2. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol*. 2015; 50(1): 58-64.
3. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al; MEN Consortium of Japan. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76(4): 533-539.
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9): 2990-3011.
5. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, et al. A Review of von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017; 4(3): 20-29.
6. Takayanagi T, Mukasa A, Nakatomi H, et al. Development of database and genomic medicine for von Hippel-Lindau disease in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017; 57(2): 59-65.
7. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three types of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993; 104(4): 994-1006.
8. Haugvik SP, Hedenström P, Korsæth E, et al. Diabetes, Smoking, Alcohol Use, and Family History of Cancer as Risk Factors for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology* 2015; 101(2): 133-142.
9. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, et al. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016; 27(1): 68-81.
10. Giraldi L, Vecchioni A, Carioli G, et al. Risk factors for pancreas and lung neuroendocrine neoplasms: a case-control study. *Endocrine*. 2021, 71: 233-241
11. Feola T, Puliani G, Sesti F, et al. Risk factors for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a three-centric case-control study. *J Endocrinol Invest*. 2022, 45: 849-857
12. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*. 2017; 543(7643): 65-71.

BQ 名: 総論—BQ

WG 名: 総論班

BQ: NEN 患者の診療において、多診療科によるチーム医療(MDT: Multidisciplinary treatment)の実践および診療ネットワークの構築が推奨されるか？

(1) ステートメント

NEN 患者の診療において、多診療科によるチーム医療(MDT: Multidisciplinary treatment)にて診断・治療を実践し、さらに施設間の診療ネットワークを構築することが望ましい。

(2) BQ の背景

神経内分泌腫瘍(NEN)は、全身の臓器に発生し、異質性(heterogeneity)を持つ腫瘍である。近年、NEN 患者の治療選択肢は多様化しており、患者毎の生物学的・内分泌学的動態をより深く理解し、最適な治療方針を決定する必要がある。しかし、これまで治療法間の直接的比較や治療順序に関するデータは不足している。よって、NEN 患者に対する治療方針の意思決定が難しいケースが多く、治療方針決定には、腫瘍専門医、消化器専門医、内分泌専門医、外科医、病理専門医、放射線科医、核医学医師等で構成される多診療科によるチーム医療(MDT: Multidisciplinary treatment)が必須である。MDT の重要性は、多くの国の NEN ガイドラインで強調されており、一般的には MDT により、患者マネジメントの改善、ガイドラインの遵守の向上、紹介の増加さらに患者の生存率の向上に関連する報告がある¹⁾。ここでは、NEN 患者に対する MDT の実践による診断・検査および治療方針の変更等に関する診療プロセス評価について解説する。さらに、ペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)等のインフラ整備を伴う新しい治療法が標準治療になることで、施設間の診療ネットワーク構築が求められており解説する。

(3) 解説

NEN患者の診療に関して、最適なケアにはMDTのアプローチが推奨されているが、定量的および定性的データの報告は少ない。

Tamagnoらは、GEP-NET(消化管神経内分泌腫瘍)患者の管理に対する体系的な集学的アプローチ確立(MDT)の初期の影響を評価することを目的に、単施設でMDT確立前の患者91人と確立後の患者42人に対して、検査データ、画像、病理学的データと治療戦略の診療プロセス評価に関するデータを収集して比較解析した²⁾。結果は、MDT開始前の治療開始前および追跡期間中の検査データ、画像、病理学的所見に一貫性がないことが特定され、これらの不一致はMDTによって軽減・治療管理が変更され、よりガイドラインに沿った一貫性のあるものになったと報告している。

上部消化管悪性腫瘍に対するMDTの意思決定への影響に関して、van Hagenらは、280人の上部消化管悪性腫瘍患者に対し、主治医がMDT前に治療計画フォームを記入し、MDTで合意の可否に関して、診療プロセス評価を行った¹⁾。結果は、34.5%(87/252)でMDTにおいて提案された治療計画を変更され、33.3%(29/87)で追加検査を提案された。この報告は、上部消化管悪性腫瘍の患者についてMDTを実践することを推奨するオランダのガイドラインを裏付けとなっている。

Zanbeeらは、NEN患者の管理に対するMDTの診療プロセスへの影響を評価するため、7つの欧州専門センターに新規紹介されたGEP-NEN全患者を前向きに登録し、患者の管理への影響を、診断・グレード・ステージ・治療の変更として定義した。結果は、292人の患者が登録され、小腸(siNEN)(32%)と膵臓NEN(28%)で、51%の症例で遠隔転移があった。また、全体の61%で有意な変化があり、それぞれ、診断:7%、グレード:8%、ステージ:16%が変更された。さらに、MDTは患者の51%に新しい治療を推奨し、最も有意な変化が観察されたのは、ステージIV疾患の患者(ハザード比[HR] 3.6、95%信頼区間[CI]:1.9~6.9 vs. ステージI)およびG2 NEN(対G1、HR 2.1、95% CI:1.2~3.8)であったとし、本試験は、NEN患者に対するMDTの実践に関する多施設前向き研究で、MDTは患者にとって最善のアプローチを提供する臨床実践のゴールドスタンダードとなると結論している。さらに、筆者らは、患者を専門のMDTを実践するために専門センターに紹介する必要性を強調しており、これが利用できない場合は、十分なNEN専門知識を持った地域の医療者と連携しMDTを実践することを推奨している。

さらにMagiらは、ENETSのCenter of Excellence(CoE)の単施設に紹介されたすべての新規NET患者を対象に、その病態と臨床転帰を分析する目的で、診療プロセスおよびMDTの質評価に関する前向き観察研究を行っている。195人のNET患者の原発組織の内訳は、膵臓(38.5%)、小腸(22%)、肺(9.7%)で、Ki-67の中央値は3%であった。初回受診後、163人の患者(83.6%)で追加の放射線学的および/または核医学的処置が行われ、84人の患者(43.1%)で組織学的データの修正が推奨された。病期分類と組織グレーディングは、それぞれ患者の30.7%と17.9%で修正され、全体として、98人の患者(50.3%)で治療方針の変更が提案された。結論として、NEN専門センターへの早期紹介により、診断の遅れが短縮され、フォローアップと治療アプローチの点で患者が最善のケアを受ける機会が増える可能性があり、経験豊富なMDTがいるNEN専用センターへの紹介ルートの強化は、患者の臨床結果を改善する可能性があるため、推進されるべきと報告している。

以上のように、MDTにより診療プロセスの改善が期待されるが、2021年、わが国においてペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)の新しい治療法が保険承認となった。PRRTはハードだけではなくソフトのインフラ整備も必要とし、必要とする患者に治療を届けるためには、今後、さらなる施設間の診療ネットワーク構築が求められている。Hendifarらは、NET患者にPRRTを含めたベストプラクティスを届けるためには、施設間の診療ネットワーク構築が重要であり、このプロセスはPRRT施設のケアコーディネーター管理により実現すると報告してい

る。ケアコーディネーターは、主治医間の連絡窓口として役割と責任を共有し、検査スケジュールや PRRT 治療前後のワークフローを管理することで、NET 患者に PRRT を含めたベストプラクティスを届けることが可能になる。

(4) 参考文献

- 1) van Hagen P et al. Impact of a multidisciplinary tumour board meeting for upper-GI malignancies on clinical decision making: a prospective cohort study. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 214-219
- 2) Tamagno G et al. Initial impact of a systematic multidisciplinary approach on the management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor. *Endocrine*. 2013; 44: 504-509
- 3) Zanbee W et al. Evaluation of multidisciplinary team decisions in neuroendocrine neoplasms: Impact of expert centres. *Eur J Cancer Care*. 2022 Jun 23;e13639
- 4) Magi L et al. Multidisciplinary Management of Neuroendocrine Neoplasia: A Real-World Experience from a Referral Center. *J Clin Med*. 2019 Jun 25;8(6):910.
- 5) Hendifar AE, et. al. Best practice for the coordinated care of patients with neuroendocrine tumors undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pancreas*. 2022 Mar 51(3):213-218

総論CQ1：NEN患者の集約化を行うことは、治療のアウトカム改善のために推奨されるか？

推 奨
治療のアウトカム改善のためにNEN患者を集約化することを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：98.3% (57/58名)

《解説》

希少腫瘍に対しては、専門施設への集約を行うことで、診療のアウトカムが改善し、また臨床研究もより行いやすくなるとの報告がある。NEN患者においても同様の治療戦略が適用できるかを、システマティックレビューを行って検討した。

対象となった論文は後ろ向きコホート研究のみであり、high volume centerとlow volume center間の比較が行われているすべての論文においてhigh volume centerでのフォローが推奨されていたが、選択バイアスが十分に排除されていなかった。総括すると、low volume centerと比較しhigh volume centerでの患者治療・フォローに益があるとするエビデンスは存在する一方、害があるとするエビデンスはないが、その益のエビデンスが非常に弱いことから、推奨の強さは「弱い推奨」にとどまった。患者集約化に伴う移動のコスト、患者の思いなども考慮し個々の患者の治療施設を選択する必要がある。

1) 本 CQ の背景

NEN患者数は増加傾向にあると報告されているが、いまだ希少腫瘍に分類される。希少腫瘍に対しては、専門施設への集約を行うことで、診療のアウトカムが改善し、また臨床研究もより行いやすくなるとの報告があり、欧州では実際に施設認定資格であるCenter of Excellenceプログラムが稼働し、患者の集約化が進行している。一方、診療レベルの均霑化も必要であり、患者通院の利便性、コストを考えると、集約化にも課題が存在する。以上の観点から、患者集約化が治療アウトカムを改善するかどうかを検討することは、重要な臨床課題と考えられたため、今回本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、NEN患者を対象として、high volume center(HV)とlow volume center(LV)の2群間で比較した際の「O1全生存期間(OS) (益)」「O2無増悪生存期間 (PFS) (益)」「O3無増悪生存期間 (PFS) (益)」「O4疾患関連生存期間 (disease-specific survival) (益)」「O5治療への到達率(益)」「O6ガイドラインとの一致率 (conformity to both work-up and first treatment(s) received) (益)」「O7通院の利便性 (害)」「O8治療コスト (害)」の8項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed：51編、Cochrane：0編、医中誌：18編が抽出され、これにハンドサーチ0編を加えた計69編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された4編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) O1全生存期間(OS) (益)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

NEN患者を対象として、high volume center (HV) で治療を行った患者と、low volume center (LV) で治療を行った患者でのOSの比較を行った、コホート研究が2編^{1,3)}抽出された。いずれの研究においても、HVでの治療群でOSが延長された旨の結論で一致(1): HV vs LV = 33m vs 14m ($p<0.001$), 2): HV vs LV: 80m vs 60m($p<0.01$))していたが、2編ともHVの患者群とLVの患者群では背景が異なっていた。特にLVにおいては同時性他臓器転移を伴う症例が多い状況であり、HVで治療を行ったことがOSの延長に寄与したとは言えず、エビデンスレベルは弱 (C) とした。

(2) O4疾患関連生存期間 (disease-specific survival) (益)／エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

NEN患者を対象として、high volume center (HV) で治療を行った患者と、low volume center (LV) で治療を行った患者でのDSSの比較を行った、コホート研究が2編^{2),4)}抽出された。1編²⁾においては、OSの時と同様、背景が異なっている群間で比較しており、HVでの治療がDSSを延長したとは言えないのに比べ、もう1編⁴⁾では転移を有する患者と有しない患者を分けて検討し、背景を両群間でそろえたうえで検討を行っている。その結果、転移を有しない症例においてはHVでのDSSの中央値が63か月、LVでは32か月 ($p<0.001$)、転移を有する症例においてはHVのDSS中央値がHVでは25か月、LVの場合が12か月 ($p<0.001$) であった。以上より、HVでの治療を行うことのDSSに対する影響のエビデンスレベルは弱 (C) とした。……………

(3) O2無増悪生存期間 (PFS) (益)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(4) O3無増悪生存期間 (PFS) (益)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(5) O5治療への到達率(益)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(6) O6ガイドラインとの一致率(益)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(7) O7通院の利便性 (害)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(8) O8治療コスト (害)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

後ろ向き研究に起因する選択バイアスの存在や、患者背景因子がそろっていないなどその結果の解釈には注意を要する。一方で、患者の背景がそろえられた場合にも、HVとLVの間にはDSSにおいては有意差を認めていることから、NENの治療を行う上で、high volume centerへの患者集約は一定の効果があるものと考えられる。

(2) 害のまとめ

通院の利便性や、治療コストの上昇などを検討した論文はなく、評価困難であった。しかし、通院の利便性が損なわれることで、治療継続が困難になることには注意を要すると考えられる。

(3) 患者の価値観・好み・負担の確実さ・医療費のうち自己負担分

診療内容は同等（保険診療）であるが、集約化により患者の受診のための移動距離は増加するため、その点での負担増に配慮する必要がある。

(4) コスト・資源

評価未実施

(5) 総括

本CQについては、前向き研究が存在せず、HVとLVの患者背景をそろえることが困難であることから、エビデンスレベルは非常に低いと考えられた。患者背景をそろえた状態でhigh volume centerへの患者集約により、一定の予後改善効果があると認められる報告もあることが判明したが、報告は1編のみであることなどを考慮すると、さらなるエビデンスの集積は必要である。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員36名の内訳は、医師36名。事前投票は22名、内訳医師22名。

- COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、棄権した委員はいなかった。。

7) 今後の研究課題

High volume centerとlow volume centerでの患者フォローを比較する前向き試験の実施は困難と考えられるため、どちらがよりよい治療であるかを結論づけることは難しい。今後とも入手可能なリアルワールドデータ等を用いた、より多くの症例数に基づく益と害の評価を行い、患者集約化あるいは治療均霑化の恩恵が得られる対象の絞り込み等を検討していくことが望ましい。その際にコストの観点を盛り込むことも重要である。また、集約化に益がある場合に、その程度の数の専門施設が本邦において必要なかを算出するために必要なデータを集積することも必要となる。

【参考文献】

- 1) Suraju MO et al. 2024 J Surg Oncology Evaluation of association between center colorectal neuroendocrine neoplasm volume and survival among patients with colorectal neuroendocrine carcinoma.
- 2) Patel RK et al. 2023 J Surg Oncology Care at high-volume centers is associated with improved outcomes for patients with pancreatic neuroendocrine tumors: A population-level analysis.
- 3) Kwak HV et al. 2022 Pancreas Pancreatic Neuroendocrine Tumor: Rationale for Centralization in an Integrated Health Care System.
- 4) Baeg K et al. 2021 BMC Cancer Effect of treatment center volume on outcomes in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients.

総論CQ2：NEN治療後の患者に対して、定期的フォローアップを行うことは推奨されるか？

推 奨
NEN治療後の患者に対して、血液検査・画像診断による定期的フォローアップを行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：92.9% (53/57 名)

《解説》

NEN治療後の定期的なフォローアップが患者アウトカムを改善するかどうかを検証することを目的として、システマティックレビューを行った。腫瘍マーカー(CgA)を用いた定期フォローの有用性については高いエビデンスレベルの報告が見られたが、他は後ろ向きコホート研究であった。総括すると、定期的な画像評価、腫瘍マーカー測定は、再発や病状悪化の早期検出に有効であるが、予後の改善には寄与しないとの結果であった。定期フォローアップの害として被爆量増加の懸念もあり、「益」が「害」を大幅に上回る結果とは言えないことから、血液検査・画像診断による定期的フォローアップを「弱く」推奨することとした。文献数も少なく、エビデンスの強さも「非常に弱い」とした。

1) 本 CQ の背景

NEN治療後のフォローアップの間隔、またフォローアップの期間については、コンセンサスが得られておらず、各担当医の判断に委ねられているのが現状である。リンパ節転移陽性あるいは遠隔転移陽性症例では再発が高率に認められることから、定期的なフォローアップが必要であることが想定されるが、そのエビデンスは十分に検証されていないことから、フォローアップの方針の検討は臨床上の重要課題と考えられ、今回本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、NEN患者を対象として、NEN治療後に定期的な血液・画像診断を行った場合と行わなかった場合の2群間で比較した際の「O1全生存期間(益)」「O2無再発生存期間(益)」「O3再発検出(益)」「O4無増悪生存期間(益)」「O5増悪検出(益)」「O6再発後生存期間(益)」「O7増悪後生存期間(益)」「O8再発に対する治療(益)」「O9費用対効果(益)」「O10放射線被曝(害)」の10項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed211編、医中誌14編が抽出され、これにハンドサーチ8編を加えた計233編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された5編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) O1 全生存期間(益)/エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

後ろ向き観察研究1編が抽出された¹⁾。本研究では小腸原発巣根治的切除後の195例を対象とし、定期的な画像フォローの有無ではなく平均年間画像検査数 ($\geq 2/1-2/<1$) での群間比較が行われていた。全生存期間に関しては再発症例のみ (61例、31%) を対象としており、非直接性が大きい。再発症例における原発巣切除後の全生存期間は平均年間画像検査数 ($\geq 2/1-2/<1$) の群間で同等であり、頻回画像検査による再発の早期発見は全生存期間延長に寄与しない、としている。ただし、再発症例における背景因子の群間比較が示されておらず、画像検査頻度と全生存期間の関連について適切な調整が行われていない。非直接性とバイアスリスクが高く、画像検査頻度の全生存期間への寄与については評価困難であり、エビデンスの強さは非常に弱とした。

(2) O2 無再発生存期間(益)/エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

後ろ向き観察研究1編が抽出された¹⁾。本研究では小腸原発巣根治的切除後の195例を対象とし、定期的な画像フォローの有無ではなく平均年間画像検査数 ($\geq 2/1-2/<1$) での群間比較が行われていた。無再発生存期間ではなく、累積再発率が検討されていた。5年累積再発率は各群56%、26%、7%と有意差を認め、画像検査頻度と累積再発率の間に正の相関が示されている。また、Stage I/II、Stage III/IV、グレード1、グレード2の各サブグループにおいても同様の相関が示されている。さらに、年齢、病理学的壁深達度、転移の有無で調整した結果、平均年間画像検査数は無病生存期間の独立予後因子であることが示されている。しかし、平均年間画像検査数は、再発症例においては原発巣切除後から再発確認までの検査数を再発までの年数で除したものと定義されており、またコホート全体で術後早期の方が画像検査頻度は高いため、必然的に早期再発した症例の方が平均年間画像検査数は多くなりやすい。このようなバイアスリスクのため、画像検査頻度と累積再発率の相関の評価は困難であり、エビデンスの強さは非常に弱とした。

(3) O3 再発検出(益)/エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

後ろ向き観察研究1編が抽出された²⁾。本研究は単群で膵・消化管に限定されない原発巣切除後の63例 (うち、膵原発12例、消化管原発36例) に対する⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CTの再発検出を検討している。定期的フォローアップ目的の検査 (30例) と、他モダリティで再発が疑われた症例に対する精査目的の検査 (33例) が混在、各々サブグループとして解析されている。膵・消化管サブグループも解析されているが、そのうち定期的フォローアップ目的の検査の内訳は示されていない。再発の確定は組織学的診断あるいは⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT検査後のフォローアップによりなされているが、検査後のフォローアップ期間が最小4週間であり、不十分なフォローアップ期間により再発確定に至らない症例が含まれている可能性がある。コホート全体の感度90%、特異度82%、陽性的中率81%、陰性的中率90%、正確度86%と良好な成績であった。定期的フォローアップ目的の検査では各々87%、95%、87%、95%、93%、膵・消化管原発症例では各々94%、89%、85%、96%、91%であった。少ない症例数や研究デザインから、定期的な⁶⁸Ga-

DOTATATE PET/CTの再発検出に関する有用性についてのエビデンスの強さは非常に弱とした。

(4) O4 無増悪生存期間(益)/エビデンスの強さ(確実性)：なし

無増悪生存期間をアウトカムとした、定期的フォローアップの有用性を検証した研究は抽出されなかった。

(5) O5 増悪検出(益)/エビデンスの強さ(確実性)：B(中)

システマティックレビュー・メタ分析1編³⁾、前向きコホート研究1編⁴⁾が抽出された。いずれも治療後フォローアップ目的に測定した血中クロモグラニンA (CgA) の増悪検出について単群で検討していた。システマティックレビュー・メタ分析は3編の前向き研究と5編の後ろ向き研究の統合解析を行ない、正確度84% (95%信頼区間81-86.6)、感度74.6% (同61.9-85.4)、特異度84.7% (同81.3-87.7) であり、治療後モニターとして有用としている。ただし、個々の研究の対象原発部位、治療モダリティ、CgA変化率・絶対値のカットオフは異なる。前向きコホート研究は、血中CgA変化率の、同時期の画像診断で判定された増悪予測に関する効果指標 (感度・特異度) が明示されていない。後付け解析として、血中CgA測定後3-6ヶ月の画像診断で判定された増悪予測に関して評価されており (感度36%、特異度82%)、特異度の低さから有用性は乏しいとしているが、後付け解析であるため前向き研究としてのエビデンスレベルはない。システマティックレビュー・メタ分析と前向きコホート研究の2編間で非一貫性を認めるが、CgA測定時点での増悪の有無を評価しているのはシステマティックレビュー・メタ分析の方であり、エビデンスレベルの高さにおいてもシステマティックレビュー・メタ分析の結論を優先し、治療後フォローアップ目的の血中CgA測定は有用 (エビデンスの強さは中) とした。

(6) O6 再発後生存期間(益)/エビデンスの強さ(確実性)：なし

再発後生存期間をアウトカムとした、定期的フォローアップの有用性を検証した研究は抽出されなかった。

(7) O7 増悪後生存期間(益)/エビデンスの強さ(確実性)：なし

増悪後生存期間をアウトカムとした、定期的フォローアップの有用性を検証した研究は抽出されなかった。

(8) O8 再発に対する治療(益)/エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

後ろ向き観察研究1編が抽出された¹⁾。本研究では小腸原発巣根治的切除後の195例を対象とし、定期的な画像フォローの有無ではなく平均年間画像検査数 ($\geq 2/1-2/<1$) での群間比較が行われていた。195例中61例 (31%) が再発を来し、再発病変に対する薬物治療、外科的治療、liver-directed therapy (肝転移に対する焼灼療法あるいは肝動脈塞栓療法) がそれぞれ44例 (72%)、8例 (13%)、12例 (20%) に施行されていた。3群間で各治療モダリティの施行率に有意差はなかった。背景因子の群間比較が示されておらず、再発部位や腫瘍量など治療選択に影響を与える因子の比較もされておらず、多変量解析による

調整も行われていない。また、再発後のフォローアップ期間は不定であり、データ収集時期以後の治療実施の可能性が残る。バイアスリスクが高く、画像検査頻度と再発後の治療可否の関連についての評価は困難であり、エビデンスの強さは非常に弱とした。

(9) O9 費用対効果(益)/エビデンスの強さ(確実性)：なし

費用対効果をアウトカムとした、定期的フォローアップの有用性を検証した研究は抽出されなかった。

(10) O10 放射線被曝(害)/エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

後ろ向き観察研究1編が抽出された⁵⁾。62例の膵・消化管原発高分化型神経内分泌腫瘍根治的切除後、フォローアップ目的の画像検査に伴う放射線被曝線量を評価している。平均年間画像検査数は1.25回で、CT、MRIが各々全画像検査の41%を占めていた。年平均被曝線量は10.62mSvであり、フォローアップ期間10年間とした場合に106mSvに達すると見積もられ、二次発癌リスク上昇への懸念が挙げられている。ただし、本研究のアウトカムは放射線被曝線量の年平均（フォローアップ期間8-147ヶ月）x10年を算出した推定線量であり、10年間の実測線量ではない。画像モダリティやフォローアップ期間が不定であることからバイアスリスクは高く、エビデンスの強さは非常に弱とした。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

NEN治療後の定期的な血液検査・画像診断によるフォローアップは再発・増悪の早期発見、再発・増悪病変に対する早期の治療介入により全生存期間を延長することを目的としている。しかしながら、定期的な血液検査・画像診断の有無によるこれらのアウトカムを検証した前向き研究あるいは質の高い後ろ向き研究は存在せず、定期的な血液検査・画像診断によるフォローアップの益を示すエビデンスは非常に弱いことが明らかとなった。Watanabeらの研究¹⁾は原発巣切除後の画像検査頻度の多寡により再発の早期発見、再発病変に対する治療介入、全生存期間の相違を検証しようとしたものである。バイアスリスクが十分に排除されておらず明確な結論は得られないものの、再発までの画像検査頻度の多寡で再発後の治療介入の可能性は変わらず、全生存期間と関連しないことが示唆されている。これは、NENの緩徐発育の特性上、再発・増悪を来しても比較的長期間の病勢制御・生存が得られることから、再発・増悪の早期発見が全生存期間延長に寄与しないことが背景となっている可能性がある。

画像モダリティとしては横断的画像診断法であるCTが最も一般的である。Haugら²⁾はソマトスタチン受容体イメージングである⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT（現在国内未承認）の術後定期的フォローアップ目的での高い再発検出能を示している。費用面は検証されていないが高額検査であり、今後国内承認されたとしても定期的フォローアップとして使用することは現実的ではない。血液検査としては血中CgA（現在国内未承認）の再発・増悪予測に関する有用性がシステマティックレビュー・メタ分析³⁾により示されており、今後国内承認された際には治療前および治療後の効果判定として測定することは推奨しうる。

(2) 害のまとめ

Iannuzziら⁵⁾の研究でNEN根治的切除後に10年間定期的画像検査によるフォローアップを行なった場合の累積線量の見積もりが算出され、二次発癌リスク上昇への懸念が挙げられている。バイアスリスクの高い研究に基づく知見ではあるものの、NEN治療後フォローアップに際しては過剰な放射線被曝による二次発癌リスクを考慮する。

(3) 患者の価値観・好み・負担の確実さ・医療費のうち自己負担分

診療内容は同等（保険診療）であるが、フォローアップの間隔を短縮することは医療コストの増加を伴うことから、その点での患者負担増に配慮する必要がある。

(4) コスト・資源

評価未実施

(5) 総括

NEN治療後の定期的な血液検査・画像診断によるフォローアップが予後改善に寄与するエビデンスは明らかではなかった。Watanabeらの研究において再発を来したのは31%にとどまり、既報においても膵・消化管NEN術後再発率は18-50%とされており¹⁾、極論すれば半数以上の症例では無用な画像検査、放射線被曝を行なったとも言える。

再発リスクの高低に基づいた定期的フォローアップ頻度、期間、画像モダリティを推奨

したものがあるが⁶⁾、定期的フォローアップの有無が予後に改善するかどうかの観点で検証したものはなく、推奨に足る明確なエビデンスはなかった。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員36名の内訳は、医師36名。事前投票は22名、内訳医師22名。

COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、1委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。

7) 今後の研究課題

定期的フォローアップ法に関する前向き研究は実施困難であると考えられることから、症例集積によるリアルワールドデータを公表することが重要となる。特に、再発や病状悪化の早期発見が予後改善に結びつくような治療体系の構築ならびにエビデンス創出が望まれる。現在本邦で保険収載されていないCgA測定の意義については、適用可能となった段階で、フォローアップの手段として用いることの意義を本邦データでも検証する必要がある。

【参考文献】

- 1) Watanabe A, Mckendry G, Yip L, et al. Association between surveillance imaging and survival outcomes in small bowel neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2023; 127(4):578-586. DOI: 10.1002/jso.27176
- 2) Haug AR, Cindea-Drinus R, Auernhammer CJ, et al. Neuroendocrine tumor recurrence: diagnosis with 68Ga-DOTATATE PET/CT. *Radiology* 2014; 270(2):517-25. DOI: 10.1148/radiol.13122501
- 3) Rossi RE, Ciafardini C, Sciola V, et al. Chromogranin A in the Follow-up of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Is It Really Game Over? A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas* 2018; 47(10):1249-1255. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001184
- 4) Dam G, Grønbaek H, Sorbye H, et al. Prospective Study of Chromogranin A as a Predictor of Progression in Patients with Pancreatic, Small-Intestinal, and Unknown Primary Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2020; 110(3-4):217-224. DOI: 10.1159/000503833
- 5) Iannuzzi J, Yeo CT, Parkins V, et al. Radiation Exposure from GEP NET Surveillance. *Cancers (Basel)* 2024; 16(2). DOI: 10.3390/cancers16020427
- 6) Singh S, Moody L, Chan DL, et al. Follow-up Recommendations for Completely Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol* 2018; 4(11):1597-1604. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2428 (管理番号：HS01-C02-0229／文献ID：30054622)

コラム 海外 NEN ガイドラインの現状

NEN に関する本邦以外のガイドラインに関しては大きく分けて ENETS(The European Neuroendocrine Tumor Society), NANETS(The North American Neuroendocrine Tumor Society)など欧米の神経内分泌腫瘍学会が上梓したものと、ESMO(European Society for Medical Oncology), NCCN(National Comprehensive Cancer Network), ASCO(Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology)などの腫瘍学会が提示したガイドラインに大別されるが、この他、地域ごとにイギリス、カナダ、スペイン、ノルウェイ、フランス、ブラジル、ポーランドのガイドラインなど、新しい診断基準や診断治療法の発展に合わせてこれまで定期的に改定されてきた(1)(2)。

いずれのガイドラインもそれぞれの地域で腫瘍の原発部位や臨床症状に特徴があり、さらに手術合併症発生率に基づいた侵襲的治療に対するコンセンサスや推奨治療(active surveillance を含む)、そして保険適応とされる治療の違いもあり、それぞれのガイドラインを参照する際にはこれらの背景を考慮したうえで参照する必要がある。

海外の主なガイドライン

作成学会	最新版	特徴
ENETS	2023 年(小腸は 2024 年)	question-based, evidence-based
NANETS	2024 年	evidence-based consensus-based
ESMO	2020 年	evidence-based
NCCN	2024 年	evidence-based consensus-based
ASCO	2023 年	systematic review-based

(1) Panzuto, Francesco et al. Comparative analysis of international guidelines on the management of advanced non-functioning well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors, Cancer Treatment Reviews, 2024

(2) Riechelmann RP, et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. Ecanermedicalscience. 2017

総説 膵・消化管NETのグレード分類およびpTNM分類

▶解説

膵・消化管神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor：NET）は、細胞増殖能を反映する Ki-67 指数および核分裂像指数に基づき、G1、G2、G3 にグレード分類される（表 1）。このグレード分類は生存予後と強く相関し、治療方針の決定において極めて重要である（1-3）。

WHO 消化器腫瘍分類第 3 版（2000 年）および WHO 内分泌腫瘍分類第 3 版（2004 年）では、転移の有無および分化度に基づき、well-differentiated neuroendocrine tumor, well-differentiated neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated endocrine carcinoma の 3 分類が採用されていた。これに対し、WHO 消化器腫瘍分類第 4 版（2010 年）では、NET が高分化型腫瘍と定義され、細胞増殖能に基づき G1 および G2 に分類される方式へと改訂された。その後、WHO 内分泌腫瘍分類第 4 版（2017 年）において、細胞増殖能が高い NET G3 が新たに定義され、現在の WHO 消化器腫瘍分類第 5 版（2019 年）および WHO 内分泌腫瘍分類第 5 版（2022 年）においては、本グレード分類が膵・消化管の全臓器に適用されるようになっている（表 2）4-6）。なお、WHO 消化器腫瘍分類第 4 版（2010 年）において記載されていた過形成および前癌病変のカテゴリーは、WHO 内分泌腫瘍分類第 4 版（2017 年）において削除されている。

Ki-67 指数および核分裂像指数は、腫瘍全体を観察した上で、いわゆる“hot spot”領域において評価を行う。一般に、同一腫瘍組織内においては、Ki-67 指数の方が核分裂像指数よりも高値を示すことが多く、また、核分裂像指数よりも患者予後との相関が強いことが報告されている 7）。このため、Ki-67 指数はより重要な予後因子として位置づけられており、その測定法については BQ2 を参照されたい。

膵・消化管 NET に対する AJCC/UICC 病期分類の基盤となる TNM 分類は、発生臓器ごとに異なる分類体系が採用されている（表 3）8,9）。pT 分類は、腫瘍径や局所浸潤の範囲（深達度）に基づき決定される。pN 分類は、回腸・空腸 NET を除き、リンパ節転移の有無により pN0 および pN1 に分類される。一方、回腸・空腸 NET においては、リンパ節転移の個数および最大径に基づき、pN1 および pN2 に細分類される。遠隔転移（pM）は、肝転移のみが認められる場合を pM1a、肝以外の臓器への転移を伴う場合を pM1b、肝および他の臓器への転移の両方が存在する場合を pM1c と定義する。

なお、組織発生や分子生物学的特徴が大きく異なる神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma：NEC）については、通常型癌腫（腺癌や扁平上皮癌など）と同様の pTNM 分類が適用される点に留意すべきである。また、病理報告書において記載が求められるグレード分類および病期分類以外の項目については、BQ4、BQ5、BQ6 を参照されたい。

文献

1. Rindi G, Klersy C, Albarello L, et al. Competitive testing of the WHO 2010 versus the WHO 2017 grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms: data from a large international cohort study. *Neuroendocrinology*. 2018;107(4):375–386.
2. Chen S, Sun L, Chen H, et al. Clinicopathological and genetic characteristics of gastric neuroendocrine tumour (NET) G3 and comparisons with neuroendocrine carcinoma and NET G2. *Histopathology*. 2023;83(5):700–771.
3. Puneekar SR, Kaakour D, Masri-Lavine L, et al. Characterization of a novel entity of G3 (high-grade well-differentiated) colorectal neuroendocrine tumors (NET) in the SEER database. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(12):846–849.
4. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2017. (WHO classification of tumours; vol. 10).
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive System Tumours*. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours; vol. 1).
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and Neuroendocrine Tumours*. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours; vol. 10).
7. Khan MS, Luong TV, Watkins J, Toumpanakis C, Caplin ME, Meyer T. A comparison of Ki67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. *Br J Cancer*. 2013;108(9):1838–1845.
8. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2017.
9. Rindi G, Dasari A, Mittra E, Hope TA, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: Asare EA, Washington K, editors. *AJCC Cancer Staging System: Version 9*. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer/American College of Surgeons; 2023:1–40.

表 1. 膵・消化管神経内分泌新生物（NEN）の組織型分類とグレード分類 4-6)

分類	Ki67 指数	核分裂像指数（／10HPFs（2mm ² ））
高分化 NEN（神経内分泌腫瘍 neuroendocrine tumours：NET）		
NET, G1	< 3%	< 2
NET, G2	3-20 %	2-20
NET, G3	> 20%	> 20
低分化 NEN（神経内分泌癌 neuroendocrine carcinomas：NEC）		
NEC, small cell type	> 20%	> 20
NEC, large cell type	> 20%	> 20
Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm		
NEN, neuroendocrine neoplasm		

表 2. 膵・消化管神経内分泌新生物（NEN）の WHO 分類の変遷

WHO 1980（膵）	WHO 2000/2004（膵）	WHO 2010（膵・消化管）	WHO 2017/2019/2022（膵・消化管） 4-6)
Islet cell tumour (adenoma/carcinoma)	Well-differentiated endocrine tumour/ carcinoma (WDET/WDEC)	NET G1/G2	NET G1/G2/G3 (well-differentiated NEN)
Poorly differentiated endocrine carcinoma	Poorly differentiated endocrine carcinoma /small cell carcinoma (PDEC)	NEC (G3), large cell or small cell type	NEC (G3), large cell or small cell type (poorly differentiated NEN)
	Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)	Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN)
Pseudotumour lesions	Tumour-like lesions (TLLs)	Hyperplastic and preneoplastic lesions	

NEN, neuroendocrine neoplasm；NET, neuroendocrine tumour；NEC, neuroendocrine carcinoma

表 3. 膵・消化管 NET の TNM 分類 (8,9)

胃 NET		虫垂 NET	
T1	粘膜固有層/粘膜下層かつ最大径 ≤ 1cm	T1	最大径 ≤ 2cm
T2	固有筋層または 1cm < 最大径	T2	2cm < 最大径 ≤ 4cm
T3	漿膜下層	T3	4cm < 最大径または漿膜下層もしくは虫垂間膜
T4	漿膜を貫通または隣接臓器浸潤	T4	腹膜を貫通または隣接臓器浸潤もしくは構造浸潤（腹壁など）
十二指腸, 膨大部 NET		大腸 NET (9 版)	
T1	十二指腸：粘膜固有層または粘膜下層かつ最大径 ≤ 1cm 膨大部：Oddi 筋内かつ最大径 ≤ 1cm	T1a	粘膜固有層または粘膜下層かつ最大径 ≤ 1cm
		T1b	粘膜固有層または粘膜下層かつ 1cm < 最大径 ≤ 2cm
T2	十二指腸：固有筋層または 1cm < 最大径 膨大部：粘膜下層または固有筋層または 1cm < 最大径	T2	固有筋層または 2cm < 最大径
T3	膵または膵周囲脂肪組織	T3	漿膜下層または結腸直腸周囲組織
T4	漿膜を貫通または隣接臓器浸潤	T4	漿膜を貫通または隣接臓器浸潤
空腸, 回腸 NET		膵 NET	
T1	粘膜固有層または粘膜下層かつ最大径 ≤ 1cm	T1	膵に限局かつ最大径 ≤ 2cm
T2	固有筋層または 1cm < 最大径	T2	膵内に限局かつ 2cm < 最大径 ≤ 4cm
T3	漿膜下層	T3	膵に限局かつ 4cm < 最大径または十二指腸/Vate 乳頭/総胆管に浸潤
T4	漿膜を貫通または隣接臓器浸潤	T4	隣接臓器浸潤/腹腔動脈浸潤/上腸間膜動脈浸潤
領域リンパ節転移		遠隔転移	
N0	転移なし	M0	転移なし
N1	転移あり	M1a	肝転移のみ
*空腸・回腸	N1：転移あり 12 個未満	M1b	肝外転移のみ
	N2：転移あり 12 個以上または 2cm 超の病変	M1c	肝転移および肝外転移

注 1：NEC, MiNEN は癌の T 分類を用いる。

注 2：十二指腸の gangliocytic paraganglioma（現：composite gangliocytoma/neuroma and neuroendocrine tumor; CoGNET）は NET の T 分類を用いる。

注 3：食道, 肛門管, 胆管, 胆嚢, 肝の NET はきわめてまれで, UICC TNM 分類は作成されていない（癌と同じ T 分類を使うことになる）。

総説 2 : NET, NEC, MiNEN の組織形態

▶解説

膵・消化管に発生する神経内分泌分化を主体とする腫瘍は、神経内分泌新生物（neuroendocrine neoplasm : NEN）と総称される。NEN は主に、神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor : NET）、神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma : NEC）、および混合型神経内分泌・非神経内分泌腫瘍（mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm : MiNEN）に分類され、それぞれ異なる組織形態学的特徴を有する。

NET：基本的に境界明瞭な充実性・髄様性を呈する軟らかい腫瘍であり、緻密な毛細血管網を伴う多血性・富細胞性腫瘍である。腫瘍には、線維化、うっ血・小出血、浮腫、嚢胞化などの二次的変性が様々な程度で認められ、時に辺縁不整な広がり呈することもある。一方で、壊死は通常はほとんどみられない。

腫瘍細胞は、類円形～楕円形の核を有し、クロマチンは顆粒状で核小体は不明瞭である。また、胞体は広く、淡好酸性から顆粒状を呈する。これらの腫瘍細胞は、索状―網目状、索状―脳回状、索状―嚢胞状、胞巣状、島状、腺様（小腺管状、ロゼット状）、偽腺管状、Zellballen 状（パラガングリオーマ様）など多彩な配列パターンを示しながら増殖する。これらの組織構築は、いわゆるカルチノイドパターン、あるいは膵ランゲルハンス島を模倣する類器官構造（オルガノイド構造）として、高分化型 NET に特徴的な所見とされる。

一部の腫瘍では、核の多形化（大型奇形核を含む）や紡錘形化、細胞質のオンコサイト化（ミトコンドリアの豊富な蓄積）、微小空胞状あるいは淡明化（脂質やグリコーゲンの蓄積による）、粘液産生、ラブドイド化（ケラチンやビメンチンなど中間径フィラメントの蓄積）などの変性所見（組織歪型）が腫瘍全体あるいは部分的に認められることがある。これらの所見はしばしば混在し、さらに嚢胞化や線維化といった二次的変性と相まって、腫瘍内の組織学的異質性の要因となる。これらの変化は、臨床画像や肉眼所見、グレード（高悪性度転化）、さらには分子異常との相関が明らかになることもある。

特に、腫瘍の増大傾向、辺縁不整な局所進展、顕著な線維化、脈管侵襲や神経周囲浸潤、類器官構造が不明瞭な大型胞巣形成や硬性の浸潤性増殖像を呈する場合には、より高グレードの NET である可能性があり、NEC との鑑別が必要となる。

産生ホルモンの種類と組織像には特有の組み合わせが認められることがある。たとえば、膵インスリノーマ／インスリン産生膵 NET では、硝子様間質を伴い、アミロイドの沈着が証明されることがある。セロトニン産生膵 NET は、主膵管近傍に発生し、線維硬化性の間質を形成して主膵管を狭窄させる病態が知られている。小腸に好発する腸クロム親和性細胞（enterochromaffin cell：EC 細胞）由来の中腸型 NET は、セロトニン産生性を示し、充実性島状の腫瘍胞巣が、好酸性顆粒を豊富に含む細胞によって柵状に縁取られる（peripheral palisading）構造を特徴とし、ときに小腺房様配列を伴う。十二指腸の主乳頭および副乳頭に発生する NET の中には、ソマトスタチン産生性を示し、砂粒体を含む腺管状配列を呈するものがあり、中分化型管状腺癌との鑑別を要する。また、直腸 NET の多くは腸グルカゴンや膵ポリペプチド（PP）産生性の L 細胞型であり、クロモグラニン A の発現が乏しく、索状配列を主体とする組織像を示す傾向が強い。なお、遺伝性 NET における特徴的な組織像については BQ10 を参照されたい。

NEC：急速に進行する極めて悪性度の高い癌腫であり、髄様浸潤性の増殖様式を示しつつ、周囲臓器を巻き込むように進展する。組織学的には、小細胞型と大細胞型に分類されるが、両者を明確に区別することが困難な症例も少なくない。

小細胞型 NEC は、肺小細胞癌に類似しており、核／細胞質比（N/C 比）の高い、比較的小型（リンパ球の 3 倍未満が目安）の異型細胞からなる。これらの腫瘍細胞は、類円形～紡錘形の核を有し、クロマチンは濃染性で微細顆粒状、核小体は不明瞭であり、細胞膜も明瞭ではない。組織構築としては索状・充実性からびまん性に至る浸潤性増殖が主体であり、ロゼット様構造や核の相互圧排像がしばしば認められる一方で、類器官構造は不明瞭となる。

一方、大細胞型 NEC は、肺大細胞神経内分泌癌に類似し、大型で類円形の核（均一な核膜を有し、クロマチンは粗大で明調、核小体は明瞭）および広い両好性～淡好酸性の細胞質をもつ、類円形～多稜形の腫瘍細胞が主体である。ロゼット様配列や毛細血管を伴った類器官構造様の像を示すこともあるが、しばしば大型胞巣状～シート状の増殖を呈し、全体としては高分化型 NET のような緻密な構築や配列とは明らかに異なる。

両型いずれにおいても、核分裂像は容易に観察され、壊死も高頻度に認められる。とくに脈管侵襲（とくに静脈侵襲）は顕著である。また、NEC に先行あるいは共存する形で、通常型の癌腫成分（上皮内癌、腺癌、扁平上皮癌など）が同定されることがあり、これらは NEC の前駆病変または併存病変と考えられている。膵や胆管においては、膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm：IPMN）や胆管内乳頭状腫瘍（intraductal papillary neoplasm of the bile duct：IPNB）に NEC が合併する症例もみられる。

MiNEN：同一起源の腫瘍内において、浸潤部あるいは転移巣に、組織形態学的および免疫組織化学的に NEN 成分（NET あるいは NEC）と、非 NEN 成分（腺癌や扁平上皮癌など）の両者が、それぞれ有意な割合（一般に 30%以上を目安）で認識され、治療方針の決定にあたって両成分の考慮が不可欠となる病態を指す。ただし、NEN 成分が NEC である場合、30%未満でも、その悪性度の高さから予後に大きく影響を及ぼしうるため、主要な治療標的となる可能性があり、その存在を強調した記載や診断が求められる。なお、MiNEN という用語は総称であり、診断時には「mixed adenocarcinoma-NEC」のように、具体的な組織型を明記することが推奨される。消化管および胆管・胆嚢では腺癌と NEC/NET、食道では扁平上皮癌や腺癌と NEC、肝臓では肝細胞癌または肝内胆管癌と NEC、膵では腺癌または膵臓細胞癌と NEC/NET の組み合わせが認められる。最近では、NET G3 のように高いグレードを有する NET の存在が認識されており、NEN 成分が NEC か NET かにについての厳密な評価が求められる。衝突腫瘍（collision tumor）の除外も慎重に行う必要がある。さらに、WHO 消化器腫瘍分類第 5 版（2019 年）からは、いわゆる amphicrine tumor/carcinoma（たとえば、通常のアデノ癌としての組織形態を示す腫瘍細胞が、免疫染色で神経内分泌マーカーを広範に発現する病態）は、MiNEN の概念からは除外されているが、NEN 細胞、非 NEN 細胞、および amphicrine 細胞が密に混在する腫瘍に対して、現在「amphicrine-like carcinoma」などの新たな総称による分類が検討されている。虫垂では「虫垂杯細胞腺癌（goblet cell adenocarcinoma）」と呼ばれている（かつてその限局性病変は「虫垂杯細胞カルチノイド（goblet cell carcinoid）」と診断されていた）。また、消化管においてまれに認められる、腺腫あるいは管状腺癌から内分泌微小腺癌が簇出状に増生する病態を MiNEN に含めるべきかについては、現時点で十分な議論がなされていない。

図1 膵・消化管 NET の組織像

上段：左から索状-網目状，索状-脳回状，索状-嚢胞状，胞巣状，腺様，パラガングリオーマ様

下段：左から核の多形化，紡錘形化，オンコサイト化，微小空胞化，ラブドイド化，peripheral palisading

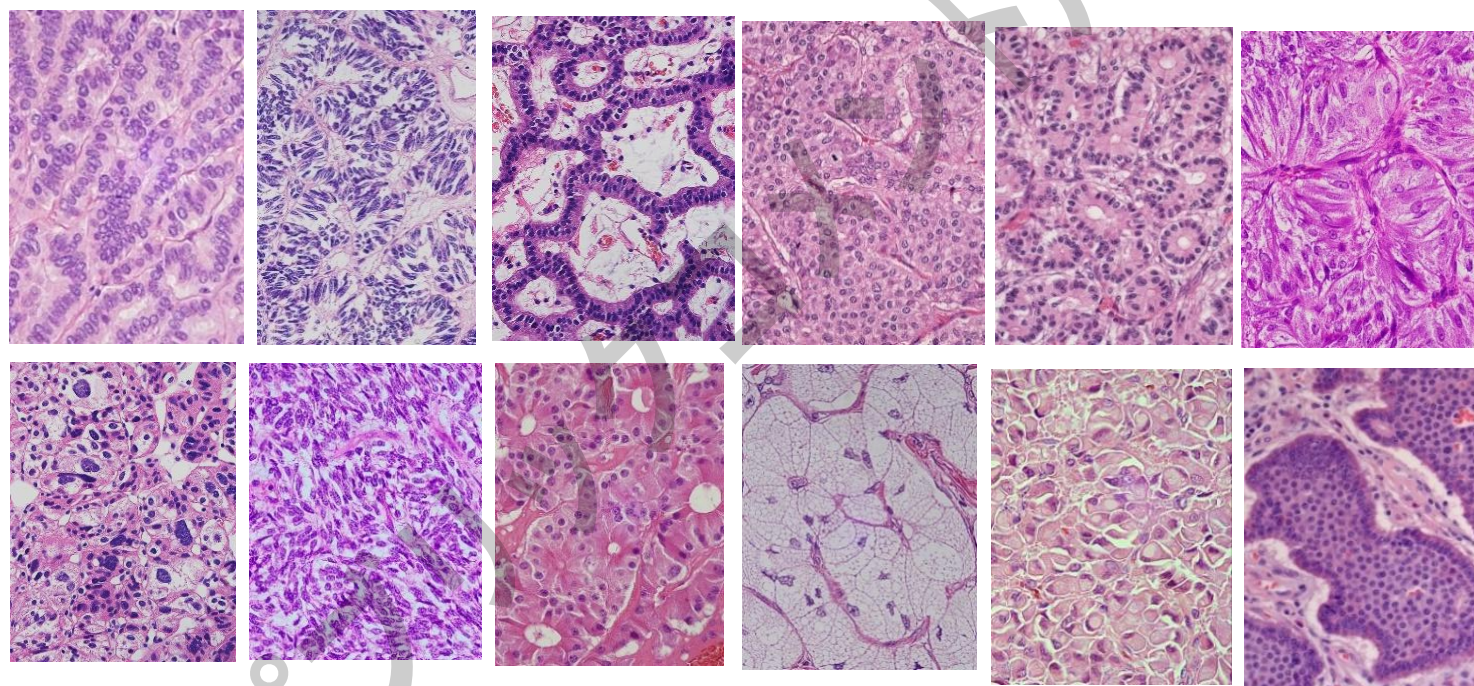


図2 膵・消化管 NEC および MiNEN の組織像

HE 染色：左から小細胞癌，大細胞型，粘膜内癌 + NEC，浸潤性腺癌 + NEC (MiNEN)

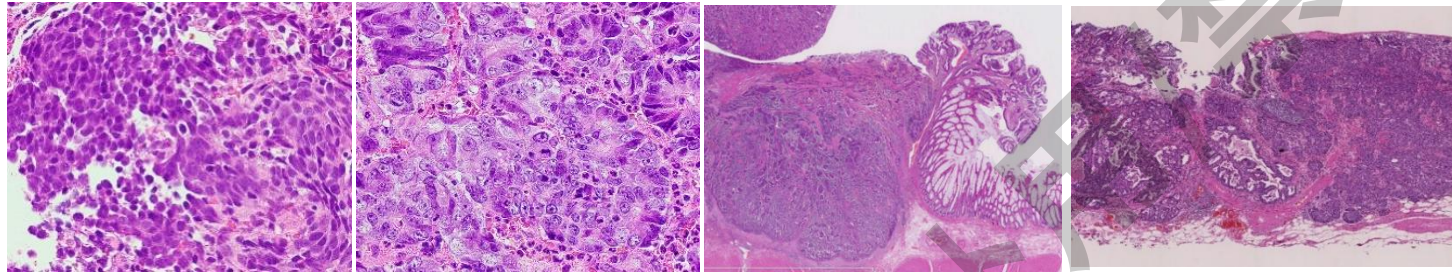
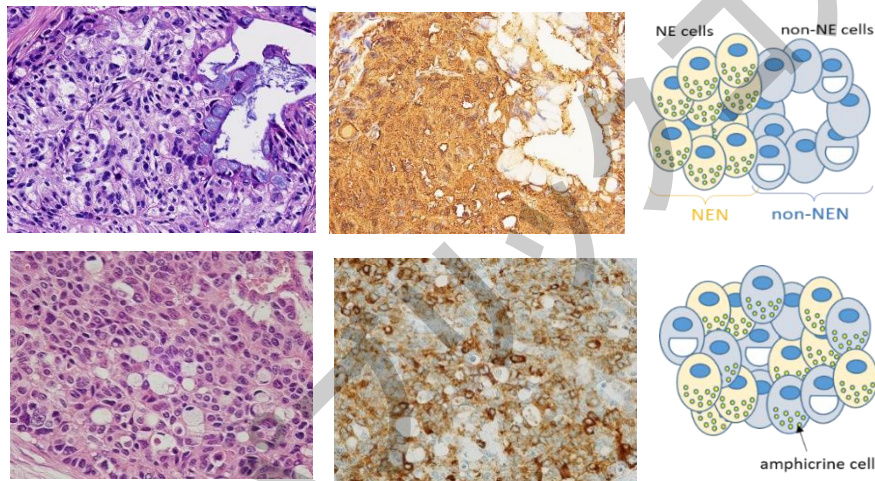


図3 膵・消化管 MiNEN と amphicrine-like carcinoma の組織像

上段：左から HE 染色（腺癌 + NET G3），クロモグラニン A 染色，biphasic type MiNEN のシェーマ

下段：左から HE 染色（腺癌細胞，NEC 細胞，amphicrine cell が混じる），クロモグラニン A 染色，amphicrine-like carcinoma のシェーマ



BQ1：推奨される神経内分泌マーカーやホルモンマーカーは何か？

（１）ステートメント：神経内分泌分化の確認には、クロモグラニン^{nm}、シナプトフィジン、INSM1^{nm}の発現が有用である。一方、CD56^{nm}およびNSE^{nm}は特異性に乏しく、慎重な解釈を要する。機能性腫瘍（症候性ホルモン産生腫瘍）においては、責任病変の同定を目的として、インスリン、セロトニン、ガストリン、グルカゴン、VIP、ACTH^{nm}などの産生ホルモンに対する免疫染色を実施する。

（２）BQ^{nm}の背景：NEN^{nm}の病理診断においては、免疫染色による神経内分泌分化の確認が必須である。加えて、臨床的に機能性腫瘍が疑われる場合には、ホルモン産生の有無を免疫染色により確認することも重要である。

（３）解説：

免疫組織化学的に神経内分泌マーカーの発現を確認することは、NEN^{nm}の診断確定に不可欠である。神経内分泌マーカーのうち、クロモグラニン^{nm}、シナプトフィジン、insulinoma-associated protein 1 (INSM1) は、感度・特異度ともに高く、診断に最も適したマーカーとされている^{nm-3}）。NCCN^{nm}ガイドラインにおいても、これらのうち^{nm}種以上の免疫染色の施行が推奨されている^{nm}）。

クロモグラニン^{nm}は内分泌顆粒のコア構成蛋白であり、細胞質内の一側に顆粒状に染色されることが多い。感度および特異度の高い内分泌マーカーであるが、腫瘍の種類によっては発現が乏しい場合がある。特に、直腸^{nm}ET^{nm}における^{nm}細胞型や、ソマトスタチン産生^{nm}細胞由来の^{nm}ET^{nm}は、クロモグラニン^{nm}の発現は部分的または陰性となることが多い（図^{nm}）。また、NEC^{nm}は内分泌顆粒が減少するため、クロモグラニン A の発現も低下する傾向にある。

シナプトフィジンはシナプス小胞に存在する膜貫通型糖タンパクで、クロモグラニン A と異なり、細胞質全体に広がるびまん性の染色像を示す。INSM1 は神経内分泌分化に関与する転写因子であり、核内に発現する。INSM1 はクロモグラニン A やシナプトフィジンと同等、あるいはそれ以上の特異度を有することが報告されており、近年、診断マーカーとしての有用性が高まっている⁵）。

一方、CD56 (NCAM) や neuron-specific enolase (NSE) は、NEN において高頻度に陽性となるが、特異性に欠けるため、これらの陽性所見のみに基づいて NEN と診断する際には慎重な判断が必要である³）。また、NEN に特徴的な組織像を欠く腫瘍において、これらマーカーが陽性であっても、神経内分泌分化の証拠とはならない点に留意すべきである。

小細胞型 NEC では、典型的な組織形態像を示しながらも、神経内分泌マーカーの発現が欠如することがしばしば認められる。このような場合には、肺小細胞癌のように転写因子 POU2F3 の免疫染色が診断補助として有用であるかは今後の検討を必要とする⁶）。

機能性腫瘍（主に NET）に関しては、診断は臨床症状や血中ホルモン値に基づき行われるが、免疫染色によりホルモンマーカーの発現を確認することは、診断の補助および腫瘍の局在同定に有用である 3,4）。特に多発性内分泌腫瘍症 1 型（multiple endocrine neoplasia type 1：MEN1）など、複数病変を伴う症例においては、責任病変の同定が外科的治療方針の決定において極めて重要となる 7）。

一方、臨床的に非機能性とされる腫瘍においても、臓器特異的なホルモン発現がみられることがあり（表 4）、さらに、同一腫瘍内に複数のホルモンを発現する症例も稀ではない 8,9）。加えて、腫瘍の進展、転移、あるいは再発の過程で、非機能性 NET が機能性 NET へと転化することや、ホルモン症状が変化・重複すること（例：異所性 ACTH 産生腫瘍/クッシング症候群とガストリノーマの合併）も報告されており、経時的な病態の把握が求められる。

（４）文献：

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine Tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours; vol. 10).
2. Ikeda K, Kojima M, Saito N, et al. Current status of the histopathological assessment, diagnosis, and reporting of colorectal neuroendocrine tumors: a web survey from the Japanese Society for Cancer of Colon and Rectum. Pathol Int. 2016;66(2):94–101.
3. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: diagnosis and prognostic stratification. Neuroendocrinology. 2017;105(3):196–200.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. 2024; Version 2. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>
5. Litmeyer AS, Konukiewicz B, Kasajima A, et al. High expression of insulinoma-associated protein 1 (INSM1) distinguishes colorectal mixed and pure neuroendocrine carcinomas from conventional adenocarcinomas with diffuse expression of synaptophysin. J Pathol Clin Res. 2023;9(6):498–509.
6. Baine MK, Febres-Aldana CA, Chang JC, et al. POU2F3 in SCLC: clinicopathologic and genomic analysis with a focus on its diagnostic utility in neuroendocrine-low SCLC. J Thorac Oncol. 2022;17(9):1109–1121.
7. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, et al. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Am J Surg Pathol. 2006;30(5):560–574.

8. Moser E, Ura A, Vogel L, et al. ARX, PDX1, ISL1 and CDX2 expression distinguishes five subgroups of PanNETs with correlations to histology, hormone expression and outcome. Mod Pathol. 2024;37(11):100595.
9. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. Endocr Relat Cancer. 2008;15(1):229–241.

表 4. 各臓器別 NET とホルモン産生

発生臓器	ホルモン
膵	インスリン, グルカゴン, ソマトスタチン, PP, ガストリン, セロトニン, VIP, ACTH など
胃	ヒスタミン, ガストリン, セロトニン, ソマトスタチンなど
十二指腸	ガストリン, ソマトスタチン
Vater 乳頭・副乳頭	ソマトスタチン, PP, ガストリン
空腸・回腸	セロトニン (93-98%)
虫垂	セロトニン, 腸グルカゴン, PP, PYY
大腸	腸グルカゴン, PP, PYY, セロトニン

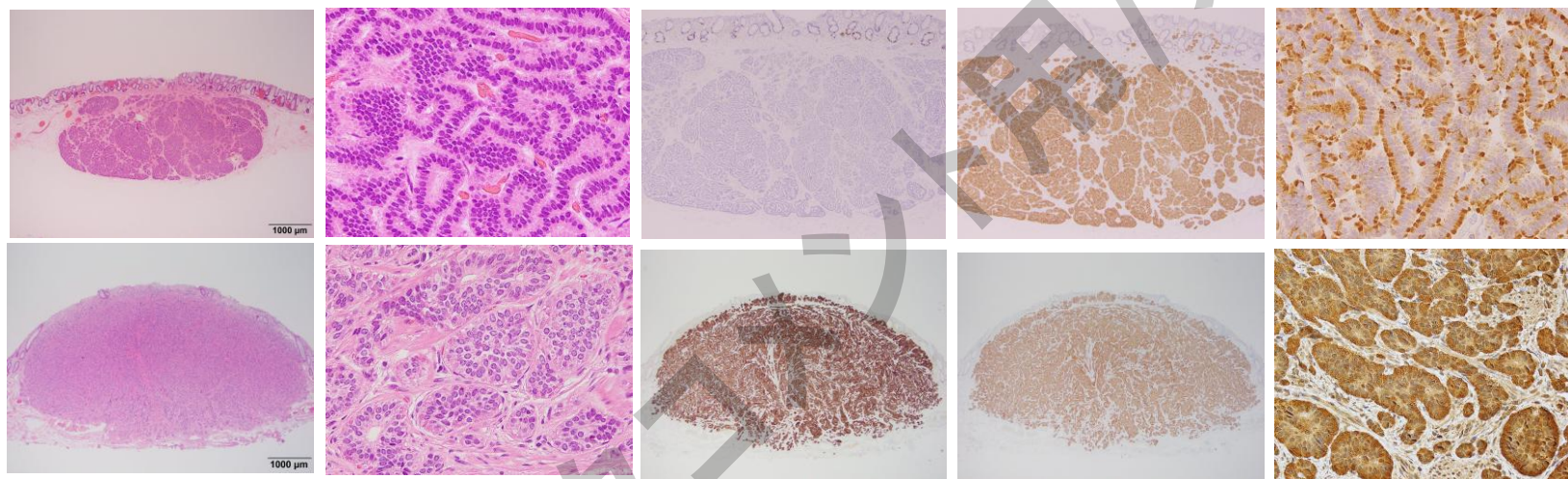
PP, 膵ポリプチド ; VIP, vasoactive intestinal peptide 血管作動性腸管ペプチド ;

ACTH, adrenocorticotrophic hormone 副腎皮質刺激ホルモン ; PYY, ペプチド YY

図4 直腸 NET の組織像

上段：L 細胞型 NET：左から HE 染色（弱拡），HE 染色（索状），クロモグラニン A 染色（陰性），シナプトフィジン染色（陽性），グルカゴン染色（陽性）

下段：EC 細胞型 NET：左から HE 染色（弱拡），HE 染色（胞巣状+腺管状），クロモグラニン A 染色（陽性），シナプトフィジン染色（陽性），セロトニン染色（陽性）



BQ2：Ki67指数と核分裂指数の推奨される測定法は何か？

（１）ステートメント：Ki67指数は、最も核の標識が高い領域（hot spot）において、全腫瘍細胞数（500個以上）に対するKi67陽性腫瘍細胞数の割合として表される。評価には、精度の高い画像解析機器を使用する方法、または強拡大（400倍）でhot spotを撮影・カラープリンットし、カウンターを用いて手動で算出する方法が用いられる。一方、核分裂像（有糸分裂）指数は、強拡大100視野相当（2 mm²）における核分裂像数を基に、「核分裂像数／2 mm²」として評価される。

（２）BQの背景：NETのグレード分類において指標となるKi67指数および核分裂像指数の算出は、治療方針の決定や予後予測において極めて重要である。これらの指標に対するカットオフ値については、今後もさらなる検証が進められることが予想されるため、再現性の高い実測値を正確に記録しておくことが重要である。

（３）解説：

NETの病理学的予後予測や治療方針の決定においては、Ki67指数および核分裂像指数に基づくグレード分類が有用とされている¹⁾。Ki67指数に基づくグレード分類では、G1（Ki67指数<3%）、G2（3～20%）、G3（>20%）に区分される。一方、核分裂像指数では、G1（<2個／2 mm²）、G2（2～20個／2 mm²）、G3（>20個／2 mm²）に分類され、両者のうち高い方のグレードが最終的に採用される²⁾。ただし、実臨床においてはKi67指数によりグレードが決定されることが多く、また、予後との相関においてもより有意義であるとされている⁴⁾。

このグレード分類は、NETの転移率や予後と明瞭な相関を示す一方で、特にG2においてはKi67指数が10～20%と幅広いため、悪性度、腫瘍進行速度、ならびに治療効果にばらつきが生じる要因となっている。近年、Ki67指数10%をカットオフとしたG2-low（またはG2a）およびG2-high（またはG2b）への細分類の意義が報告されており⁶⁾、ESMOガイドラインにおいても、Ki67指数10%を基準とした治療方針（手術適応を含む）が提案されている⁷⁾。

また、同じNET G3に分類される症例であっても、Ki67指数が20%を僅かに超える症例と、Ki67指数が50%前後で神経内分泌癌（NEC）との鑑別を要する症例とでは、臨床的対応が異なる場合も少なくない。したがって、今後もグレード分類の再検討が進められることが予想され、再現性のあるKi67指数の実測値を正確に記録・報告することの重要性が改めて強調される。

Ki67指数の算出には、Reid⁸⁾の報告⁸⁾に基づき、WHO内分泌腫瘍分類第4版（2017年）⁹⁾や膵・消化管神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン第2版¹⁰⁾において推奨されている手法が広く採用されている。すなわち、強拡大（×400）で核標識の最も高い領域（い

わゆるホットスポット）を撮影・カラープリントし、カウンターを用いて陽性細胞数および全腫瘍細胞数（少なくとも 500 個以上、一般に 2000 個前後）を手動で計数し、Ki67 指数（%）（＝陽性細胞数／全腫瘍細胞数 × 100）を算出する方法である（図 5）。

この際、撮影画像をモニター上で表示しながら手動でカウントを行う方法が一般的であるが、信頼性の高い画像解析装置を有する施設では、それを適切に活用することも許容される。一方、乳癌の診断などで用いられている目視による Ki67 指数の主観的評価は、NET における正確な Ki67 指数の反映とはならず、診療および研究の基盤となるグレード分類の信頼性を損なうおそれがある。したがって、客観性および再現性の確保された方法による Ki67 指数の評価が強く推奨される。

核分裂像（有糸分裂）指数は、腫瘍細胞密度の高い領域において、高倍率視野（high power field: HPF；各 0.2 mm²）50 視野分の有糸分裂像をカウントし、その結果を 10 視野（計 2mm²）あたりの有糸分裂像数として算出する。接眼レンズの仕様により 1 視野あたりの面積（視野径）が異なるため、算出時には使用機器に応じた補正が必要である。有糸分裂像を比較的特異的に検出可能なホスホヒストン H3（phospho-histone H3: PHH3）免疫染色を活用することも評価の正確性を高める手法として有用である。

生検材料など腫瘍細胞量が限られている場合には、これらの指数が過小評価に繋がる可能性があるため、参考所見として取り扱うのが望ましい。また、転移症例においては、原発巣と比較して転移巣の方が、グレードが高い（特に異時性転移）傾向が報告されており¹¹⁾、治療方針決定に際しては、状況に応じて転移巣からの生検も検討するべきである。

（４）文献：

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours; vol. 1).
2. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2017.
3. Rindi G, Dasari A, Mittra E, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: Asare EA, Washington K, editors. AJCC Cancer Staging System: Version 9. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer/American College of Surgeons; 2023:1–40.
4. Khan MS, Luong TV, Watkins J, Toumpanakis C, Caplin ME, Meyer T. A comparison of Ki67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. Br J Cancer. 2013;108(9):1838–1845.
5. Kageyama Y, Ashida R, Ohike N, et al. Stratification of G2 pancreatic neuroendocrine tumors using a ten percent Ki-67 index cut-off

- based on clinicopathological and molecular analyses. Sci Rep. 2025;15(1):18919.
6. Eren OC, Bagci P, Balci S, et al. Subgrading of G2 pancreatic neuroendocrine tumors as 2A (Ki67 3% to <10%) versus 2B (10% to ≤20%) identifies behaviorally distinct subsets in keeping with the evolving management protocols. Ann Surg Oncol. 2024;31(10):7001–7011.
 7. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(7):844–860.
 8. Reid MD, Bagci P, Ohike N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. Mod Pathol. 2015;28(5):686–694.
 9. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2017. (WHO classification of tumours; vol. 10).
 10. 日本神経内分泌腫瘍研究会（編）. 膵・消化管神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン 第2版. 東京：金原出版；2019.
 11. Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, et al. Grade increases in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor metastases compared to the primary tumor. Neuroendocrinology. 2016;103(5):452–459.

図5：NET/NECのKi67免疫染色像とKi67指数

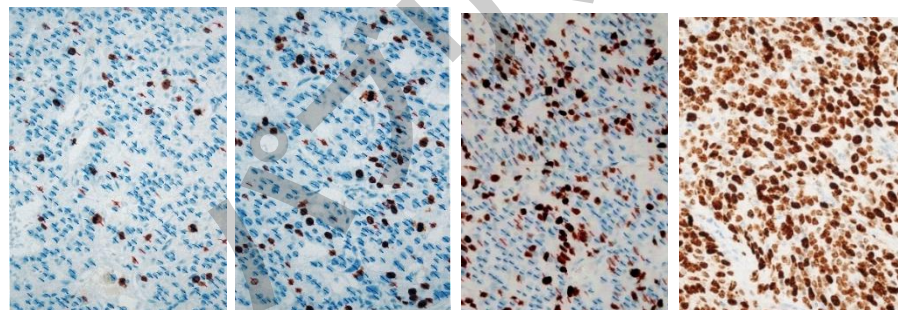
左から

全腫瘍細胞は752個、陽性細胞は51個で、Ki67指数は6.7%（NET G2に相当）（G2-low 5), G2a 6)).

全腫瘍細胞は736個、陽性細胞は109個で、Ki67指数は14.8%（NET G2に相当）（G2-high 5), G2b 6)).

全腫瘍細胞は988個、陽性細胞は324個で、Ki67指数は32.8%（NET G3に相当）.

Ki67指数は90%以上の異常高値を示す（NEC症例）



BQ3：NET G3 と NEC の鑑別点ポイントは何か？（笠島・大池，野呂瀬）

（1）**ステートメント**：NET G3 と NEC は，組織学的な分化度に基づいて区別され，前者は高分化型腫瘍，後者は低分化型腫瘍に分類される．両者の組織形態が類似し，形態学的な鑑別が困難な場合には，Ki67 指数の程度に加えて，p53 や RB1 の免疫染色による評価が鑑別に有用である．さらに，ソマトスタチン受容体 2（SSTR2）の発現状態も，鑑別診断上の補助的指標として有用である．

（2）**BQ の背景**：NET G3 と NEC は生物学的に異なる腫瘍であるが，両者とも Ki67 指数が 20%を超える高い増殖能を示し，組織学的鑑別が難しい場合がある．

（3）解説：

NET G3 は，WHO 内分泌腫瘍分類第 4 版（2017 年）において膵 NEN の分類の中で導入された，増殖能の高い高分化型神経内分泌腫瘍である 1)．その後，WHO 消化器腫瘍分類第 5 版（2019 年）においては，この分類が全消化管臓器に適用されるようになった 2)．

NET G3 は，神経内分泌新生物（NEN）全体の約 9%を占める比較的稀な腫瘍であり，その約 40%は膵に由来する．一方で，胃，直腸，小腸などの消化管原発例はまれであるとされる 3)．ただし，転移巣においてグレードが上昇し，NET G2 から NET G3 へアップグレードされる場合があることには留意すべきである 4)．

組織学的には，類円形の核を有し，索状あるいは胞巣状の構築をとり，密な血管の介在を認める所見は NET を示唆する特徴とされる．一方，NEC では高度な細胞異型に加え，大型で充実性あるいはびまん性の腫瘍増殖像，大型血管を伴う線維性間質の増生といった所見が特徴的である 5)（総説 2）．

NET G3 と NEC は，いずれも Ki67 指数が 20%を超える高増殖性腫瘍であるが，NET G3 の多くは Ki67 指数が 20～50%であるのに対し，NEC の大部分では 70%以上の高値を示す傾向がある．分子病理学的には，NEC では *TP53* および *RB1* 遺伝子異常が高頻度に認められ，これに対応して免疫染色上，p53 の過剰発現または完全欠損，および RB1 のびまん性欠損が確認される．一方，NET G3 ではこれらの遺伝子異常が認められないことが多く，p53 および RB1 はいずれも正常発現（いわゆる野生型パターン）を示すため，両者の鑑別において有用な所見となる 3,6,7)（図 6）．

また，NET G3 では NEC と比較してソマトスタチン受容体 2（SSTR2）の発現頻度が高く，診断の一助となる．さらに，膵 NET G3 においては，膵 NET に特徴的とされる *MEN1*，*DAXX*，*ATRX* 遺伝子変異が高頻度に認められるが，これらは NEC にはほとんど認められな

い。そのため、これらの遺伝子変異の検出、あるいはそれに対応する免疫染色でのタンパク発現欠損は、NET G3 を支持する有力な所見といえる 6-8) (図 6)。そのほか、NET G3 と NEC の病理診断上の鑑別点を表 5 に示している。

なお、臨床的に長期経過を呈する一部の転移性 NET G3 では、腫瘍内の一部に NEC に類似した高度異型を示す領域を伴う症例があり、NEC との鑑別が問題となることがある。このような症例では *TP53* 遺伝子異常が認められるが、同時に *MEN1*, *DAXX*, *ATRX* 遺伝子変異を有することから、生物学的には真の NEC とは異なる、いわゆる“NEC 様形態を呈する NET G3”と考えられている 9)。

(4) 文献：

1. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2017. (WHO classification of tumours; vol. 10).
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours; vol. 1).
3. Kasajima A, Konukiewitz B, Schlitter AM, et al. An analysis of 130 neuroendocrine tumors G3 regarding prevalence, origin, metastasis, and diagnostic features. *Virchows Arch.* 2022;480(2):359–368.
4. Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, et al. Grade increases in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor metastases compared to the primary tumor. *Neuroendocrinology.* 2016;103(5):452–459.
5. Elvebakken H, Perren A, Scoazec JY, et al. A consensus-developed morphological re-evaluation of 196 high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its clinical correlations. *Neuroendocrinology.* 2021;111(9):883–894.
6. Konukiewitz B, Jesinghaus M, Steiger K, et al. Pancreatic neuroendocrine carcinomas reveal a closer relationship to ductal adenocarcinomas than to neuroendocrine tumors G3. *Hum Pathol.* 2018;77:70–79.
7. Konukiewitz B, Schlitter AM, Jesinghaus M, et al. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20. *Mod Pathol.* 2017;30(4):587–598.
8. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, et al. Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: a pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):1011–1017.
9. Kasajima A, Pfarr N, Mayr EM, et al. Rapid evolution of metastases in patients with treated G3 neuroendocrine tumors associated

with NEC-like transformation and TP53 mutation. Endocr Pathol. 2024;35(4):313–324.

図6 NET G3 と NEC G3

上段：NET G3：左から HE 染色，Ki67 染色（Ki67 指数：21.3%），menin 染色（欠失），DAXX 染色（欠失）

下段：NEC：左から HE 染色，INSM1 染色，Ki67 染色（Ki67 指数：85%），RB1 染色（欠失）

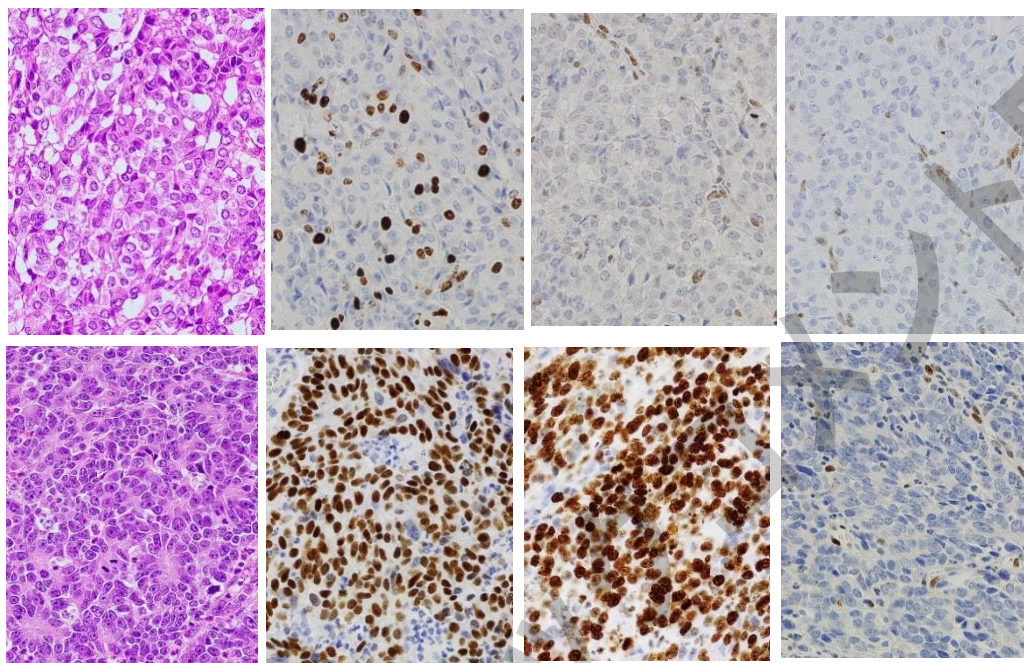


表 5. NET G3 と NEC の病理診断上の鑑別点

		NET G3	NEC
組織学的分化度		高分化	低分化
生物学的悪性度		高い	極めて高い
	腫瘍壊死	まれ	有り
細胞増殖能	核分裂像 指数	20/10HPF (2 mm ²) 以上 (通常 20-40)	20/10HPF 以上 (通常 40<)
	Ki-67 指数	20%< (通常 20-50%)	20%< (通常 70%<)
機能性 (ホルモン産生性)		有り	まれ
遺伝性腫瘍症候群 (MEN1, VHL など) の合併		有り	まれ
随伴成分 (または先 NET G1/ 2 成分		有り	まれ
行病変)	癌腫 (腺癌, 扁平上皮癌など)	まれ	有り
	RB1 びまん性発現欠損	なし	有り
	p16 びまん性過剰発現	まれ	有り
	p53 過剰発現/欠失	まれ	有り
分子免疫染色	SSTR2 発現	有り	不定
	TTF1 発現	なし	有り
	menin 発現消失	有り	なし
	ATRX/DAXX (臍) 発現消失	有り	なし
遺伝子変異		<i>MEN1, VHL, ATRX/DAXX (臍) , mTOR 経路関連遺伝子 (TSC1/2, PTEN, DEPDC5, PIK3CA), SETD2 など</i>	<i>TP53, RB1, CDKN2A(p16) , KRAS, APC, BRAF, ELF3, BRAF, PTEN, GNAS, CCNE1, EGFR, SMAD4, MSI-H など</i>

BQ4：生検検体で病理組織診断書に記載することが推奨される項目は何か？

（１）ステートメント：臓器名，検体採取方法，組織診断名，組織所見，免疫染色や分子学的解析の結果等を記載する．NET_{md}場合は，可能な範囲内で~~md~~WHO~~md~~グレード（Ki67~~md~~指数，核分裂数/2 mm²）を記載する．

（２）BQ~~md~~背景：生検診断は治療方針を決定するうえで重要な因子である．特に，NET~~md~~その他の病変との鑑別，あるいは~~md~~NET~~md~~ ~~md~~NECの鑑別は，治療方針に大きな影響を与える．しかしながら，生検検体は切除検体と異なり，病変の一部のみが採取されるため，全体像の把握が困難である．そのため，評価可能な範囲内での所見の記載となる．

（３）解説：（表 6）

[推奨される記載項目]

採取部位，採取法，組織型分類（NET，NEC〔小細胞型・大細胞型〕，MiNEN〔NEN（NET，NEC）と混在する組織型を記載〕），WHO~~md~~グレード（NET~~md~~場合は可能な範囲内で記載）：Ki67~~md~~指数，核分裂指数（いずれも検索可能範囲内で計測），免疫染色の結果：神経内分泌マーカー（クロモグラニン A，シナプトフィジン，INSM1~~md~~）

[オプション：施行した場合]

SSTR2，各種ホルモン（インスリン，グルカゴン，ソマトスタチン等），p53，RB1，DAXX，ATRX，PDX1，ARX，Isl1~~md~~の免疫染色の結果，およびその他の分子学的検索結果．

膵~~md~~NEN~~md~~生検検体には，超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）や膵管生検検体などが含まれる．一方，消化管~~md~~NEN~~md~~生検検体には，内視鏡的鉗子生検が一般的である．通常，組織形態的評価とクロモグラニン~~md~~，シナプトフィジン，INSM1~~md~~などの神経内分泌マーカーの組み合わせにより~~md~~NEN~~md~~診断され，さらに~~md~~NET，NEC，MiNEN~~md~~亜分類される．MiNEN~~md~~は，NEN~~md~~成分および非~~md~~NEN~~md~~成分がそれぞれ~~md~~10％以上を占めるものと定義されるが¹⁾，生検検体では病変の全体像を把握することができないため，MiNEN~~md~~確定診断は困難である．このため，生検診断においては~~md~~MiNEN~~md~~断定するのではなく，NEN~~md~~成分および非~~md~~NEN~~md~~成分の推定される組織型を記載し，「MiNEN~~md~~が示唆される」といった表現にとどめることが望ましい．

Ki67 の発現には腫瘍内の不均一性がしばしばみられることから、Ki67 陽性率の評価は、最も発現が高い部位 (hot spot) において 500～2000 個の腫瘍細胞をカウントすることが推奨されている 1,2) (BQ2)。膵 FNA 検体を対象とした研究では、2000 個以上の腫瘍細胞が採取されている場合、本体標本と生検標本のグレードが 90% で一致するとの報告がある 3)。しかしながら、生検検体内に hot spot が含まれていない場合や、十分な腫瘍細胞が採取されていない場合には、本体標本との間でグレードに差異が生じる懸念がある。そのため、腫瘍細胞数が限られる生検検体では、計測可能な腫瘍細胞数において Ki67 陽性率を測定し、可能な範囲内でグレードを記載するにとどめる。その際、病理報告書には Ki67 陽性細胞数と計測した細胞総数を明記することが推奨される。生検病理診断における Ki67 指数やグレードは、あくまで参考所見として捉えることが望ましい。

NEN と他の腫瘍との鑑別や、予後および治療効果の評価のために免疫染色や分子病理学的検索を行った場合は、その結果を記載することが推奨される。機能性 NET と診断された場合には、必要に応じてホルモン染色を行うことが望ましい。また、SSTR2 の抗体が利用可能な場合には、SSTR2 の免疫組織化学を施行することが推奨される。SSTR2 の発現強度は、オクトレオシンチの検出率やソマトスタチンアナログの治療反応性と相関があるため、細胞膜の発現パターンに基づく Volante らの評価法や、HER2 評価に準じた三段階での評価が推奨される 4,5)。

そのほか、A 型胃炎（自己免疫性胃炎）では、NET の診断だけでなく、背景の胃粘膜の萎縮所見や内分泌細胞微小胞巣（endocrine cell micronest : ECM）の有無も観察する必要がある (BQ9)。なお、消化管 NEN に関しては、本邦の胃癌取り扱い規約 6) および大腸癌取り扱い規約 7) において、カルチノイド腫瘍、内分泌細胞癌といった分類名が用いられており、これらが病理診断名として用いられることもあるが、それぞれ NET、NEC に対応する。

（４）文献：

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours; vol. 10).
2. Rindi G, Dasari A, Mittra E, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: Asare EA, Washington K, editors. AJCC Cancer Staging System: Version 9. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer/American College of Surgeons; 2023:1–40.
3. Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, et al. Evaluation of Ki67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. Endoscopy. 2014;46(1):32–38.

4. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol*. 2007;20(11):1172–1182.
5. Kasajima A, Papotti M, Ito W, et al. High interlaboratory and interobserver agreement of somatostatin receptor immunohistochemical determination and correlation with response to somatostatin analogs. *Hum Pathol*. 2018;72:144–1452.
6. 日本胃癌学会（編）. 胃癌取扱い規約 第 15 版. 東京：金原出版；2017.
7. 大腸癌研究会（編）. 大腸癌取扱い規約 第 9 版. 東京：金原出版；2018.

表 6. 病理組織診断書に記載することが推奨される項目

	生検検体	内視鏡切除検体／手術検体
① 採取臓器名		
② 検体採取法		
③ 肉眼所見		腫瘍の局在，検体径，腫瘍径，形態（結節型，浸潤型など）
④ 組織型分類	NET，NEC（小細胞型，大細胞型），MiNEN の疑い	NET，NEC（小細胞型，大細胞型），MiNEN（各成分を具体的に）
⑤ WHO グレード分類	G1-3（核分裂像指数，Ki67 指数：実測値を記載）（参考所見）	G1-3（核分裂像指数，Ki67 指数：実測値を記載）
⑥ 組織所見	進展様式・間質量 二次変性（線維化，うっ血，出血，嚢胞化，石灰化，壊死など）	
⑦ 組織侵襲所見		脈管侵襲（リンパ管侵襲，静脈侵襲），神経周囲浸潤， 膵管内進展（膵 NEN の場合）
⑧ TNM 分類（UICC/AJCC）		各臓器別 TNM 分類（表 3）（NEC/MiNEN は通常型癌腫の分類を用いる）
⑨ 切除断端		腫瘍露出の有無，断端までの距離
⑩ 免疫染色 ・上皮性・神経内分泌マーカー ・各種ホルモン ・その他（鑑別，予後予測， 治療効果予測，原発同定など）	サイトケラチン，神経内分泌マーカー（クロモグラニン A，シナプトフィジン，INSM1） インスリン，グルカゴン，ソマトスタチン，ガストリン，セロトニンなど p53，RB1，ATRX，DAXX，menin，PDX1，ARX，Isl1，CDX2，SSTR2，SSTR5，PTEN，ARID1A，MMRs， SATB2，HNF4 α ，TTF1，GATA3，SF1 など	
⑪ 分子学的解析	ALT，RAS/BRAF，MSI，MEN1，VHL，NF1，がんパネル検査など	
⑫ その他：	多発病変，遺伝性症候群の所見，背景病変（自己免疫性胃炎，炎症性腸疾患など）	

BQ5：内視鏡的切除検体で病理組織診断書に記載することが推奨される項目は何か？

(1)ステートメント：臓器名・亜部位，検体採取方法，検体径，肉眼型，腫瘍径，組織型分類・組織所見，壁深達度，脈管侵襲，免疫染色や分子学的解析の結果，WHOグレード（Ki67指数，核分裂数/2.0 mm²），UICC TNM分類，切除断端等を記載する。

(2)BQの背景：消化管腫瘍に対する内視鏡的切除は，病変の局所摘除を目的としている。切除された検体に対する病理診断においては，追加外科手術の要否を考慮するために必要な病理学的所見が記載されていることが求められる。組織型やWHOグレード，腫瘍径，壁深達度に加えて，脈管侵襲や切除断端，背景病態の評価および記載が重要である。

(3)解説：（表6）

〔推奨される記載項目〕

臓器名・亜部位，検体採取方法，検体径，肉眼型，腫瘍径，組織型分類・組織所見：NET，NEC（小細胞型，大細胞型），非MEN成分の有無・MENの否か（有の場合は併存組織型の記載），壁深達度，脈管侵襲（リンパ管侵襲，静脈侵襲），免疫染色の結果：神経内分泌マーカー（クロモグラニンA，シナプトフィジン，INSM1等），NETの場合WHOグレード（G1，G2，G3）：Ki67指数（実測値），核分裂数/2.0 mm²，UICC TNM分類，切除断端，背景病態（特に胃NETの場合）

NENの病理診断に対して推奨される記載項目の多くは生検検体や手術検体とほぼ同様ではあるが，それに加えて，癌取り扱い規約（食道癌，胃癌，大腸癌）で示されている消化管腫瘍内視鏡切除検体の病理診断項目についても記載する（表3）。UICC TNM分類に関してはNEC/MENでは腺癌や扁平上皮癌と同じであるが，NETについては腫瘍径と壁深達度を組み合わせた別個のTNM分類が作成されていることに注意する（表3）4）。消化管癌では，粘膜下層浸潤距離を用いたT1mの亜分類が行われるが，NETの場合は腫瘍径を用いるので粘膜下層浸潤距離の記載は必須ではない（表4）。腫瘍径は，最大断面における水平方向の腫瘍径と垂直方向の腫瘍径，および病変の拡がりを切出し図に書き込んだシミュエーマ（再構築図）上の最大腫瘍径のうち，最も大きな数値を採用する（図7）。

脈管侵襲は，リンパ管侵襲（Ly）と静脈侵襲（V）に分けて評価される。Ly陽性，V陽性の場合それぞれpT1a-c/V1a-c，陰性の場合Ly0/V0と表記する（表3）。いずれも免疫染色標本に対する評価を原則とするが，Lyについては，腫瘍胞巣周囲に生じる人工的裂隙との鑑別が困難なことがあり，リンパ管内皮細胞に対する抗体であるCD2-40mを用いた免疫染色が診断の補助として有用である。Vについても，minElastica van Gieson（EVG）などの特殊染色を用い，弾性線維を視認しやすくすることで判断が容易になる，これら免疫染色や特殊染色は，

より多くの脈管侵襲を見いだすことを可能にすることが直腸 NET に対する検討で示されている 5,6). 診断精度や再現性の点で有用である可能性があり, 併用することが望ましいが, 一方でその臨床的意義については議論がある 5,6). 脈管侵襲の記載には, 判定に用いた染色を括弧内に付記することが望ましい (例: Ly1a (D2-40), V0 (EVG)).

切除断端は, 検体の側方断端 (水平断端, pHM) と深部側断 (垂直断端, pVM) に分けて評価される. 陽性の場合にはそれぞれ pHM1, pVM1, 陰性の場合には pHM0, pVM0 と表記する. 断端に露出している場合のみ陽性とする. 陰性の場合, 断端までの距離を付記することが望ましい (例: pHM0, pVM0(50 μ m)) 1-3).

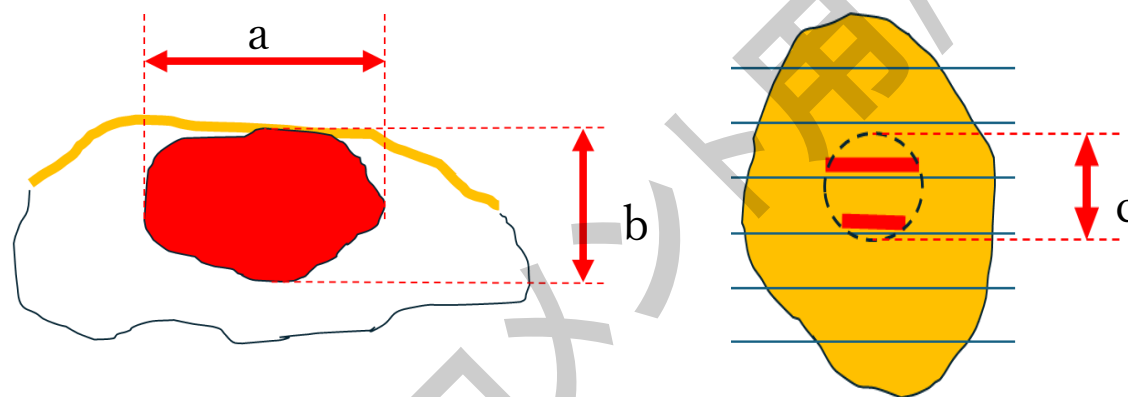
胃 NET については背景病態の評価・記載が必須である (BQ9 を参照のこと). なお, 胃癌取り扱い規約, 大腸癌取り扱い規約では, NET はカルチノイド腫瘍, NEC は内分泌細胞癌と分類されている 2,3).

(4)文献

1. 日本食道学会 (編). 食道癌取り扱い規約 第 12 版. 東京: 金原出版; 2022.
2. 日本胃癌学会 (編). 胃癌取り扱い規約 第 15 版. 東京: 金原出版; 2017.
3. 大腸癌研究会 (編). 大腸癌取り扱い規約 第 9 版. 東京: 金原出版; 2018.
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2017.
5. Sekiguchi M, Sekine S, Sakamoto T, et al. Excellent prognosis following endoscopic resection of patients with rectal neuroendocrine tumors despite the frequent presence of lymphovascular invasion. J Gastroenterol. 2015;50(12):1184–1189.
6. Kitagawa Y, Ikebe D, Hara T, et al. Enhanced detection of lymphovascular invasion in small rectal neuroendocrine tumors using D2-40 and Elastica van Gieson immunohistochemical analysis. Cancer Med. 2016;5(11):3121–3127.

図7. 最大径計測のシェーマ.

最大断面における水平方向（a）および垂直方向（b）の腫瘍径，再構築図上の最大径（c）のうちの最大のものを腫瘍径としてT分類に用いる.



BQ6：外科的切除検体で病理組織診断書に記載することが推奨される項目は何か？

（１）ステートメント：臓器名，検体採取方法，組織診断名，腫瘍部位，腫瘍径，肉眼所見，組織所見，WHOグレード（Ki67指数，核分裂数/2.0 mm²），UICC TNM分類，免疫染色や分子学的解析の結果，等を記載する。

（２）BQの背景：手術検体での記載事項は生検検体とほぼ同様であるが，切除検体で評価可能な腫瘍の局所浸潤の程度，腫瘍径，断端評価，TNM分類などを記載する。

（３）解説：（表6）

[推奨される記載項目]

採取部位，採取法，肉眼所見：腫瘍の局在，大きさ，形態（結節型，浸潤型など），組織型分類：NET，NEC（小細胞型，大細胞型），min MiNEN（NENと併存する組織型を記載），NETの場合WHO grade（G1～G3）Ki67指数（実測値を記載），核分裂指数（2.0 mm²での核分裂数計測），免疫染色の結果：神経内分泌マーカー（クロモグラニン A，シナプトフィジン，INSM1等），進展様式・間質量，脈管侵襲（リンパ管侵襲，静脈侵襲），神経侵襲，局所進展：TNM分類（壁深達度：消化管MiNENの場合），リンパ節転移：N分類，遠隔転移の有無：M分類，切除断端：腫瘍露出の有無，断端までの距離，その他：多発病変の有無，背景粘膜（自己免疫性胃炎，炎症性腸疾患）等

[オプション：施行した場合]

SSTR2，各種ホルモン（インスリン，グルカゴン，ソマトスタチン等），p53，RB1，DAXX/ATRX，PDX1，ARX等の免疫染色の結果，その他分子学的検索結果

切除検体では腫瘍の全体像を把握可能なため，生検検体での評価に加え，腫瘍の大きさ，切除断端の状態，TNM分類などを詳細に記載することが推奨される。本邦の食道癌・胃癌・大腸癌・膵癌取り扱い規約に基づく病理学的記載事項で概ね対応可能であるが，TNM分類に関してはNETとNEC/MiNENで適応が異なるので注意が必要である。例えば，膵NECや膵MiNENは，膵癌取り扱い規約第8版/UICC第8版min/AJCC第8版では，膵癌に準じたTNM分類を用いるが，膵NETは膵癌とは別のTNM分類が適用される（表6）。

Ki67の標識は腫瘍内で不均一に分布することが多いため，最も発現が高い部位（hot spot）（浸潤先進部や転移病変などを含め観察する）において，500－2000個の腫瘍細胞をカウントすることが推奨される（表8）。Ki67指数は，予後や治療方針の決定に重要な影響を及ぼすため正確な評価が求められる。例えば，Ki67指数：3%以下や3%前後といった曖昧な記載ではなくKi67指数：3.2%（64/2000個）のように

実測値で記載し、計測した細胞数と陽性細胞数を併記しておくことが望ましい。そのため、目視での大まかな計測ではなく、Ki67 染色組織像を撮影しモニター上または紙上で手動カウントや、自動画像解析システムなどを用いて正確に計測することが推奨される (7,8)

(BQ2)。また、病理報告書にはどのような方法を用いて Ki67 を計測したか記載することが望まれる。

NEC については、先行病変あるいは随伴病変（上皮内癌、粘膜内癌など）の観察や記載が大切である。組織発生異なる高グレードな NET との鑑別のほか、他臓器 NEC（とくに肺小細胞癌）からの転移の除外の確認にも繋がる。MINEN については、NEN 成分（NEC/NET）と非 NEN 成分それぞれの組織型とその割合（30%に満たない場合であっても）を記載することが推奨される。

免疫染色の記載は、上皮系マーカーおよび神経内分泌マーカー、および Ki67 指数の結果を記載することが基本であるが、ソマトスタチン受容体（SSTR）や各種ホルモン、予後予測マーカー（コラム 2）などが実施された場合は、その結果を記載する。

（4）文献：

1. 日本膵臓学会（編）。膵癌取り扱い規約 第 8 版。東京：金原出版；2023。
2. 日本食道学会（編）。食道癌取り扱い規約 第 12 版。東京：金原出版；2022。
3. 日本胃癌学会（編）。胃癌取り扱い規約 第 15 版。東京：金原出版；2017。
4. 大腸癌研究会（編）。大腸癌取り扱い規約 第 9 版。東京：金原出版；2018。
5. Rindi G, Dasari A, Mittra E, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: Asare EA, Washington K, eds. AJCC Cancer Staging System: Version 9. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer/American College of Surgeons; 2023:1–40.
6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2017.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours; vol. 10).
8. Reid MD, Bagci P, Ohike N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. Mod Pathol. 2015;28(5):686–694.

BQ7：病理組織学的にNETと混同しやすい鑑別疾患は何か？

（１）ステートメント：膵NETと混同しやすい膵疾患として、神経内分泌癌（NEC）、腺房細胞癌、solid-pseudopapillary neoplasm、パラグングリオーマなどが挙げられる。消化管NETの鑑別疾患として、NEC、胃底腺型腫瘍、低分化腺癌、グロムス腫瘍、自己免疫性胃炎等に出現する偽幽門腺化生などが挙げられる。

（２）BQの背景：NETと他の腫瘍との鑑別は、治療方針の決定に大きく影響を与えるため重要である。混同しやすい腫瘍には、上述のような腫瘍が含まれ、これらは組織学的形態や免疫染色などを用いて鑑別する必要がある。

（３）解説：（表10）

NETと鑑別を要する膵腫瘍として、神経内分泌癌（NEC）、腺房細胞癌、solid-pseudopapillary neoplasm（SPN）、傍神経節腫（パラグングリオーマ）などが挙げられる。NETとNECは一般的に組織学的形態に基づいて鑑別されるが、特にNET G3とNECの鑑別はしばしば困難を伴う。このような場合、免疫染色および遺伝子変異解析が診断に有用となる。たとえば、p53、RB1、DAXX、ATRX、ソマトスタチン受容体（SSTR）などの免疫染色やKRAS変異解析がこれに該当する。NECは、p53の過剰発現または完全消失、RB1のびまん性発現消失、KRAS変異が約90%の症例で認められる。一方、NET G3ではこれらの異常が一般的にみられない（BQ3）。また、DAXX/ATRXの発現消失はNETの約40%に認められるが、NECではみられない。しかし、これらの検査を行ってもNET G3とNECの鑑別が困難な場合がある。そのような場合では、Ki67指数の正確なカウントが推奨される。Ki67指数が約5%以上のNETは化学療法に反応しやすいのに対し、分子標的薬に反応しにくい。すなわちNECに近い特性を持つ。一方、Ki67指数が5%未満のNETは分子標的薬に反応しやすいが、化学療法に対しては反応しにくい傾向がある。したがって、NET G3とNECの鑑別が困難な場合、治療方針の決定においてKi67指数を正確に記載することが重要である。

腺房細胞癌、SPN、パラグングリオーマとの鑑別診断には免疫染色が有用である（図8）。腺房細胞癌はトリプシンやリパーゼなどの膵酵素、およびCD10（最も有用）、CPA1の陽性を示すが、NETは通常これらに陰性を示す。SPNの診断では、サイトケラチンやクロモグラニンAの発現が乏しいのに加え、βカテニンの核および細胞質内発現が有用な所見となる。パラグングリオーマの診断には、サイトケラチン陰性、GATA3陽性、S-100陽性の支持細胞の存在が有用である。

消化管 NET の鑑別疾患として、NEC、胃底腺型腫瘍、低分化腺癌、グロムス腫瘍、自己免疫性胃炎等に出現する偽幽門腺化生などが挙げられる。NEC との鑑別は、臍腫瘍と同様の手順で行う。胃底腺型腫瘍やグロムス腫瘍は、粘膜下腫瘍様の形態を示し、小型管状・腺房状・索状構造と類円形核を示す場合が多く、NET との類似性がある (図 9)。免疫組織化学的にもシナプトフィジンが弱陽性になることが知られており注意を要するが、クロモグラニン A は陰性となるので、鑑別に有用である。低分化腺癌細胞は種々の程度に粘液を含有するが、ときに粘液量が乏しい場合には免疫染色を用いて慎重に鑑別する。自己免疫性胃炎における偽幽門腺化生細胞は、内分泌細胞としての性格は持っていないため、免疫染色で鑑別が可能である。一方、同疾患に出現する内分泌細胞の結節状過形成 (いわゆる endocrine cell micronest, ECM を含む) は、生検のような小検体に含まれている場合は、NET の一部をみている可能性を否定できない。内視鏡・肉眼所見や周囲の組織学的所見と合わせて総合的に判断する。

そのほか、臍でも消化管でも、サイトケラチンや神経内分泌マーカーに陽性を示す間葉系腫瘍が存在し、NET との鑑別を要する。しかしながらその殆どが部分的な発現にとどまり、また、免疫染色で鑑別可能である 4) (表 7)。

(4) 文献

1. Hijioka S, Hosoda W, Matsuo K, et al. Rb loss and KRAS mutation are predictors of the response to platinum-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine neoplasm with grade 3: a Japanese multicenter pancreatic NEN-G3 study. Clin Cancer Res. 2017;23(16):4625–4632.
2. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. Science. 2011;331(6021):1199–1203.
3. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. Ann Oncol. 2013;24(1):152–160.
4. Kasajima A, Konukiewitz B, Schlitter AM, et al. Mesenchymal/non-epithelial mimickers of neuroendocrine neoplasms with a focus on fusion gene-associated and SWI/SNF-deficient tumors. Virchows Arch. 2021;479(6):1209–1219.

図8 膵 NET の鑑別疾患：

左：腺房細胞癌：HE 染色，BCL10 染色（陽性），

右：SPN：HE 染色， β カテニン染色（核や細胞質が陽性）

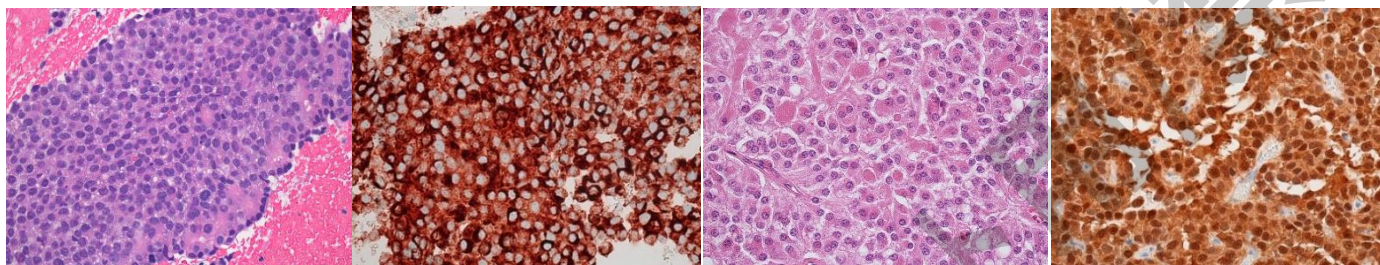


図9 胃 NET の鑑別疾患：

左：胃底腺型胃癌：HE 染色，シナプトフィジン染色（陽性），

右：グロムス腫瘍：HE 染色，シナプトフィジン染色（陽性），SMA 染色（陽性）

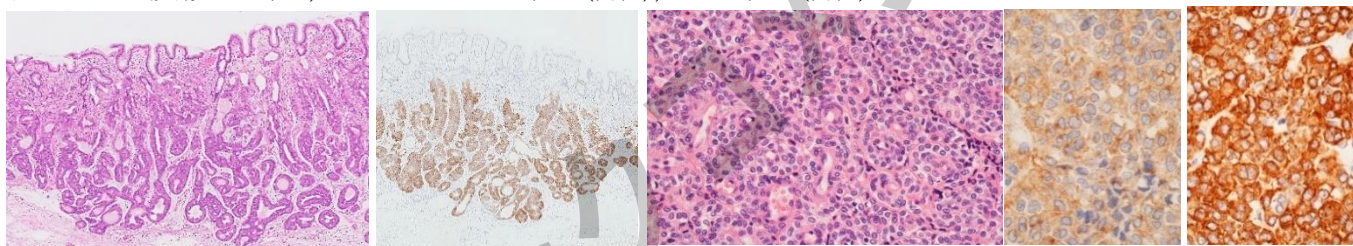


表 7. 膵消化管 NET・NEC の鑑別疾患と有用な免疫染色（文献 4 を参考）

鑑別疾患名	免疫染色像
膵腺房細胞癌	BCL10 陽性, CPA1 陽性, トリプシン陽性
膵 solid-pseudopapillary neoplasm	ビメンチン陽性, β カテニン核陽性, クロモグラニン A 陰性
パラガングリオーマ・褐色細胞腫	サイトケラチン陰性, GATA3 陽性
胃底腺型腫瘍	MUC6 陽性, ペプシノーゲン I 陽性, クロモグラニン A 陰性
グロムス腫瘍	サイトケラチン陰性, SMA 陽性, クロモグラニン A 陰性
類基底細胞扁平上皮癌	p63 陽性, p40 陽性
副腎皮質腫瘍	SF1 陽性, インヒビン陽性
神経芽腫	サイトケラチン陰性
悪性リンパ腫	サイトケラチン陰性, LCA 陽性
ユーイング肉腫・ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	NKX2, 2 陽性, CD99 陽性（必要に応じ EWSR1 破断プローブ FISH）
類上皮肉腫	INI1 陰性, CD34 陽性
線維形成性小円形細胞腫瘍	WT1 (C 末端) 陽性, デスミン陽性
硬化性類上皮線維腫瘍	CD99 陽性, CK18（ドット状）, クロモグラニン A 陰性
無色素性悪性黒色腫	SOX10 陽性, メラン A 陽性, HMB45 陽性
SMARCB1（INI1）欠損腫瘍	INI1/BAF47 陰性
SMARCA4 欠損腫瘍	BRG1 陰性
滑膜肉腫	TLE1 陽性, SS18-SSX 陽性（必要に応じ SS18 破断プローブ FISH）

BQ8：病理組織学的なmNECの鑑別疾患は何か？

（１）ステートメント：膵・消化管mNECの鑑別疾患として、低分化で充実性増殖を呈する癌種（類基底細胞扁平上皮癌など）、神経内分泌マーカー発現を示す上皮性腫瘍（mixed-neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm（MiNEN）、膵腺房細胞癌、副腎皮質腫瘍、褐色細胞腫、パラングリオーマ等）、間葉系腫瘍（Ewing肉腫、悪性黒色腫等）や、SMARCB1（INI1）欠損腫瘍、SMARCA4欠損腫瘍もNECの鑑別疾患として挙げられる。この他、NET G3の一部もmNECの鑑別を要する（BQ3）。

（２）BQの背景：NECの鑑別対照となる疾患には、高度の細胞異型を示し、類上皮細胞からなる腫瘍で、少なくとも一つの神経内分泌マーカーの発現を有する腫瘍が含まれる。

（３）解説：表7）

類基底細胞扁平上皮癌は、免疫染色でp63とp40の発現が広範にみられる（図10）。MiNENは、NENと非NENの成分がいずれも80%以上を占める腫瘍である。胃・腸では、NEC（小細胞型および大細胞型）と腺癌、食道ではmNEC（小細胞型）と扁平上皮癌成分の組み合わせが多いが、組織形態が腺癌や扁平上皮癌の場合は、神経内分泌マーカーの発現が広くみられてもmNECはしない。膵腺房細胞癌は免疫染色で、腺房マーカーであるトリプシンやBCL10に加えて、しばしばシナプトフィジンやクロモグラニンAの発現がみられる。腫瘍の80%以上の割合で認められる場合、mixed acinar-neuroendocrine carcinomaとも呼ばれるが、臨床的、分子病理学的に腺房細胞癌と共通することから腺房細胞癌のサブタイプと考えられている（図10）。副腎皮質癌は、多くの場合シナプトフィジンの発現を認めるが、クロモグラニンAは通常陰性である。NEC異なりsteroid factor 1（SF1）が陽性であり鑑別に有用である（図10）。褐色細胞腫／パラングリオーマはNEC異なりサイトケラチンが陰性であるが、NECの発現が乏しいことがあり、GATA3とCD45の染色性も参考にしたい。間葉系腫瘍のうち、ユーイング肉腫やユーイング肉腫ファミリー腫瘍、類上皮肉腫、線維形成性小円形細胞腫瘍などは、稀に腹腔、腹壁に発生しmNECの鑑別を要する。食道や肛門管にみられる無色素性悪性黒色腫の場合も組織学的な鑑別が困難なことがある（図10）。多くの場合、これらの腫瘍におけるシナプトフィジンやサイトケラチン発現は一部に留まり、クロモグラニンAは陰性であるが、診断確定にはこれらの腫瘍に特異的なマーカーの免疫染色や融合遺伝子の検索が必要となる（図10）。SMARCB1（INI1）やSMARCA4欠損腫瘍はサイトケラチンのほか、シナプトフィジンやクロモグラニンAを不均一に発現する。組織学的に異型が強く、NECに一部類似するが、肉腫様のラブドイド細胞、多核細胞などが認められ、多彩な組織像を示すことが多い（3,4）。

（４）文献：

1. Ohike N, Kosmahl M, Klöppel G. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas: a clinicopathological study and comparison with acinar-cell carcinoma. *Virchows Arch.* 2004;445(3):231–235.
2. Romano RC, Carter JM, Folpe AL. Aberrant intermediate filament and synaptophysin expression is a frequent event in malignant melanoma: an immunohistochemical study of 73 cases. *Mod Pathol.* 2015;28(8):1033–1042.
3. Kasajima A, Konukiewitz B, Schlitter AM, et al. Mesenchymal/non-epithelial mimickers of neuroendocrine neoplasms with a focus on fusion gene-associated and SWI/SNF-deficient tumors. *Virchows Arch.* 2021;479(6):1209–1219.
4. Agaimy A, Rau TT, Hartmann A, Stoehr R. SMARCB1 (INI1)-negative rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathologic and molecular study of a highly aggressive variant with literature review. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(7):910–920.

図 10 NEC の鑑別疾患（1）：

左：類基底細胞扁平上皮癌：HE 染色，p63 染色，右：副腎皮質癌：HE 染色，SF1 染色

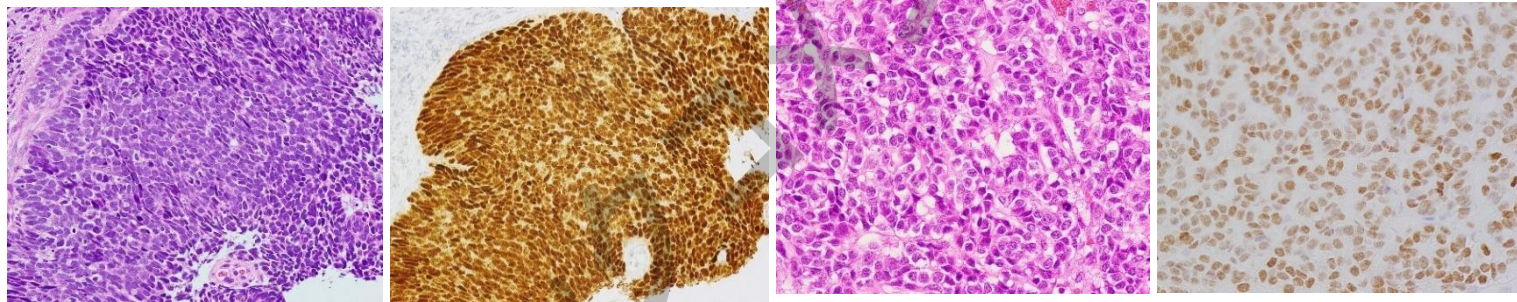
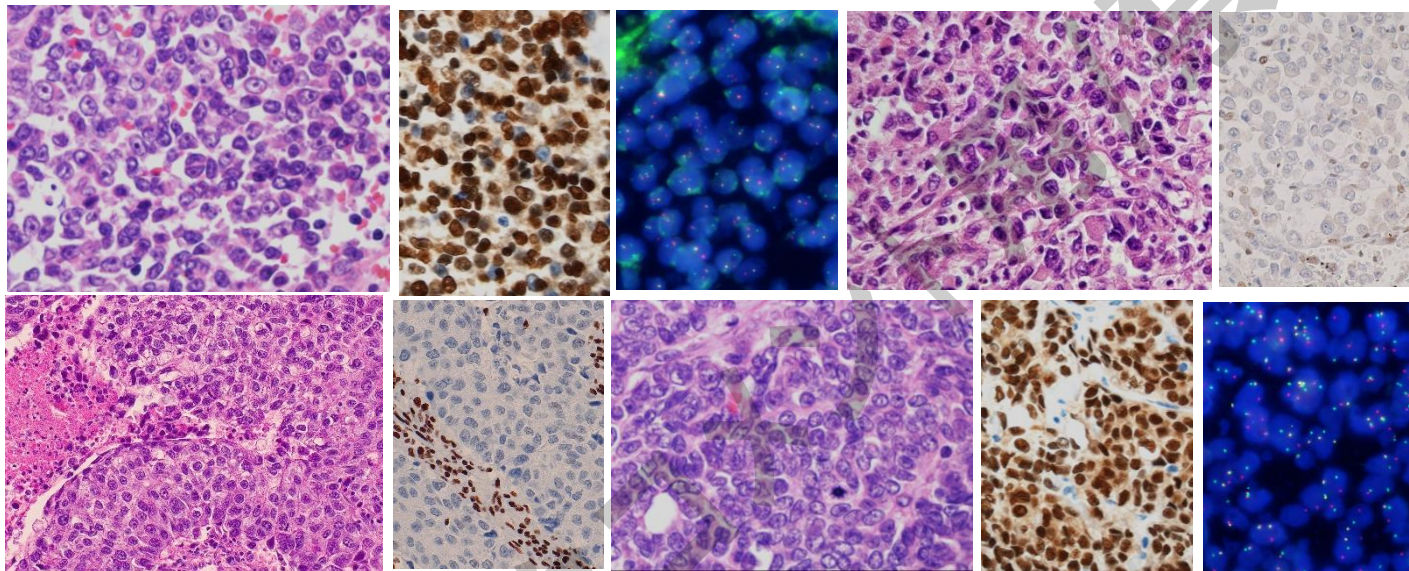


図 11 NEC の鑑別疾患（2）：

上段：左：ユーイング肉腫：HE 染色，NKX2.2 染色(陽性)，EWSR1 破断プローブ FISH，右：SMARCB1 欠損腫瘍：HE 染色，INI1/BAF47（欠失）

下段：SMARCA4 欠損腫瘍：HE 染色，BRG1 染色（欠失），右：滑膜肉腫：HE 染色，SS18-SSX 染色(陽性)，SS18 破断プローブ FISH



BQ9：胃NETの病理診断において留意すべき、背景病変を含めた病理学的特徴は何か？

（１）ステートメント：胃NET（カルチノイド腫瘍）には、自己免疫性疾患等の慢性萎縮性胃炎やガストリン産生腫瘍、壁細胞機能不全症といった背景病変を持つもの（高ガストリン血症を伴う胃NET）と、背景病変を持たないもの（高ガストリン血症を伴わない胃NET、散発性胃NET）があり、Rindimの分類が知られている。病理組織学的評価はそれらの鑑別に有用である。

（２）BQの背景：胃に発生するNET（カルチノイド腫瘍）には、高ガストリン血症を伴うものと、伴わないもの、前者には背景病態が存在する。背景病態の有無や種類により、治療方針や予後が異なることが知られており、胃NETの診断には、背景病態の評価が必須である。背景病態は臨床的に診断されることが多いが、病理組織学的所見により確定される場合もある。

（３）解説：

胃に発生するNETの多くはenterochromaffin-like cell（ECL細胞）を正常カウンターパートとした、ECL細胞NETである¹⁾。ECL細胞は、ガストリンによる調節を受け、ヒスタミンを産生し、壁細胞に作用して胃酸分泌を促す役割を担っている。胃酸分泌が抑制された状態におけるフィードバックあるいはガストリン産生腫瘍の存在により高ガストリン血症になると、増殖因子でもあるガストリン刺激の増強によって、ECL細胞過形成がもたらされ、高ガストリン血症を伴う胃NETの発生に繋がる。一方で、ガストリンの影響とは無関係に発生する散発性NET（高ガストリン血症を伴わない胃NET）も存在する。

Rindimは、胃NETの基礎疾患と高ガストリン血症の有無から、3型に分類し、各型と腫瘍の悪性度・臨床経過がよく相関することを示し²⁾、Rindim分類と呼ばれている（表8）。Im型は萎縮性胃炎（自己免疫性胃炎やヘリコバクター・ピロリ胃炎）（図2）、IIm型はZollinger-Ellison症候群を基礎疾患とし、いずれも高ガストリン血症を伴う。発生するNETは胃底腺領域に1cm以下で多発することが多く、悪性度は低いものが多い。特にIm型は通常、良性の経過を示すとされる。実臨床では、Im型に分類される背景病態の多くは自己免疫性胃炎に相当する。自己免疫性胃炎は内視鏡所見や病理組織学的所見および自己抗体価により診断されるが、病理組織学的所見が重要な位置を占める。早期では胃底腺粘膜深部のリンパ球浸潤や壁細胞の突出像・空胞変性、進行期では壁細胞の著減やECL細胞過形成、偽幽門腺化生、腸上皮化生などが認められ、病理組織像から診断することが可能なことが多い³⁾。

IIIm型は基礎疾患を伴わず、高ガストリン血症も伴わない、散発性のもので、通常は単発であり、発見時には1cm以上であることが多い。胃体部のみではなく前庭部にも発生し、悪性度は高く、肝転移を来す確率が高いとされる^{1,2)}。病理組織学的には、胃底腺粘膜における壁細胞の減少や変性、ECL細胞の過形成といった所見を認めることはない。

近年では上記の3型のいずれにも該当しない病態として、壁細胞機能不全症による多発性胃 NET が報告されている⁴⁾。壁細胞機能不全症は、壁細胞は存在するにも拘わらず、プロトンポンプ機能不全（プロトンポンプをコードする *ATP4A* 遺伝子の変異が原因）により胃酸分泌が行えず無酸症を来し、その結果として高ガストリン血症がもたらされる病態である（4型）^{表8}。発生する胃 NET は、Rindi のⅠ型やⅡ型と同様に胃底腺粘膜領域に多発する傾向を示す。病理組織学的には、壁細胞の数的減少は認められないが、突出像や空胞変性などの高ガストリン血症に伴う壁細胞変性所見が明瞭に認められることが特徴的で、さらには免疫組織化学にてプロトンポンプ α サブユニットの陰性化を確認することは診断的価値が高い⁵⁾。そのほか、プロトンポンプ阻害薬（PPI）の長期使用による胃酸分泌抑制に起因する胃 NET の発生もみられる（5型）^{表8}。これらの背景病態は全て病理組織所見のみで診断できるものではなく、また採取された検体により評価可能な範囲も異なるため、臨床所見を含めた総合的な判断が必要であるが、病理組織学的所見が参考になる場面も多く、可及的に評価・記載することが望まれる。

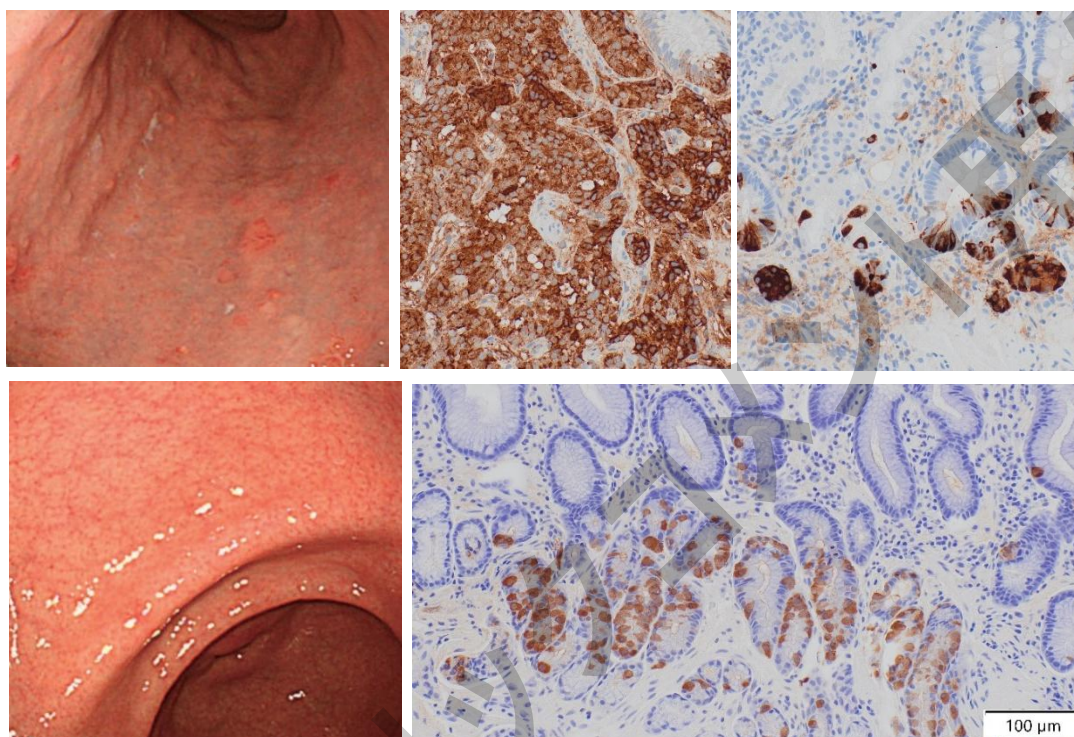
（4）文献：

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours; vol. 1).
2. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104(4):994–1006.
3. 鎌田智有, 渡辺英伸, 古田隆久, 他. 自己免疫性胃炎の診断基準に関する附置研究会からの新提案. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 2023;65(2):173–182.
4. Ooi A, Ota M, Katsuda S, et al. An unusual case of multiple gastric carcinoids associated with diffuse endocrine cell hyperplasia and parietal cell hypertrophy. *Endocr Pathol*. 1995;6(3):229–237.
5. Ishioka M, Hirasawa T, Kawachi H, et al. Enterochromaffin-like cell neuroendocrine tumor associated with parietal cell dysfunction. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(5):841–845.

図 12 自己免疫性胃炎（A 型胃炎）に合併した NET G1（Rindi 1 型）

上段：左から胃底腺粘膜の内視鏡写真，クロモグラニン A 染色（NET），クロモグラニン A 染色（ECL 細胞過形成/内分泌細胞微小胞巣）

下段：左から幽門腺粘膜の内視鏡写真，ガストリン染色（ガストリン細胞過形成）



BQ10：遺伝性mNETmにおいて留意すべき病理学的所見は何か？

（１）ステートメント：遺伝性mNETmは、病理的に特異的な所見はないが、複数の機能性、非機能性mNETm、NETm以外の腫瘍が発生する場合があることに留意する必要がある。

（２）BQmの背景：遺伝性疾患に発生するmNETmに特異的な所見は乏しいが、特徴的な組織像や発生様式を示すことがあり、遺伝性疾患を背景とした腫瘍の可能性を念頭に、切り出しや免疫染色を行う必要がある。

（３）解説：図m3)

多発性内分泌腫瘍症m型（multiple endocrine neoplasm type 1: MEN1）では、膵や十二指腸に NET が多発する。これらは最大の腫瘍が内分泌症状や転移の責任病巣とは限らない。組織像は散発例と同様であるが、輪郭が不鮮明なものや、高度に硬化したもの、好酸性細胞や淡明細胞が目立つものなど多彩な像を示すmNETmが膵内に散在性に観察される。十二指腸にも NETmが好発し、特に MEN1 に合併するガストリノーマ（Zollinger-Ellison 症候群）の責任病巣は、十二指腸粘膜に存在することが多い。十二指腸ガストリノーマは小さく、膵内の NET や近傍のリンパ節転移巣が主病巣の様相を呈することがあるため、十二指腸病変の有無を十分に検索する必要がある 1-3)。

von Hippel Lindau 病（VHL）（1 型・2 型）では高頻度で膵 NET が発生するm)。腫瘍細胞には、部分的あるいは広範囲に泡沫状・微小空胞状の淡明な胞体所見がみられる 5)。この淡明化は、他のmVHL 関連腫瘍（腎細胞癌、膵漿液性嚢胞腫瘍、血管芽腫）と共通する特徴で、min VHL 遺伝子異常により生じる低酸素誘導因子 HIF (hypoxia inducible factor) の活性化の関与が指摘されている 5)。ただし、淡明細胞は MEN1 や散発例にもみられる 6)。

神経線維腫症m型（NF1）では、稀にmwater 乳頭部・副乳頭やその近傍に、砂粒体を含む腺管状mNETmが発生し、ソマトスタチン産生（無症候性）を特徴とするm7)。NF1mでは、かつて神経節細胞傍神経節腫（gangliocytic paraganglioma）と呼称されたmicomposit gangliocystoma/neuroma and neuroendocrine tumor（CoGNET）を十二指腸に認める場合もあるm)。NF1mではmNETm他に、神経線維腫、パラガングリオーマ、褐色細胞腫、消化管間質腫瘍（GIST）などが発生する。

この他、遺伝性背景または生殖細胞系列変異を背景に発生するmNETmとして多発性内分泌腫瘍症m型（MEN4）、glucagon cell hyperplasia neoplasia（GCHN, Mahvashm症候群）、MAFA-related familial insulinomatosisなどが挙げられる。

（４）文献

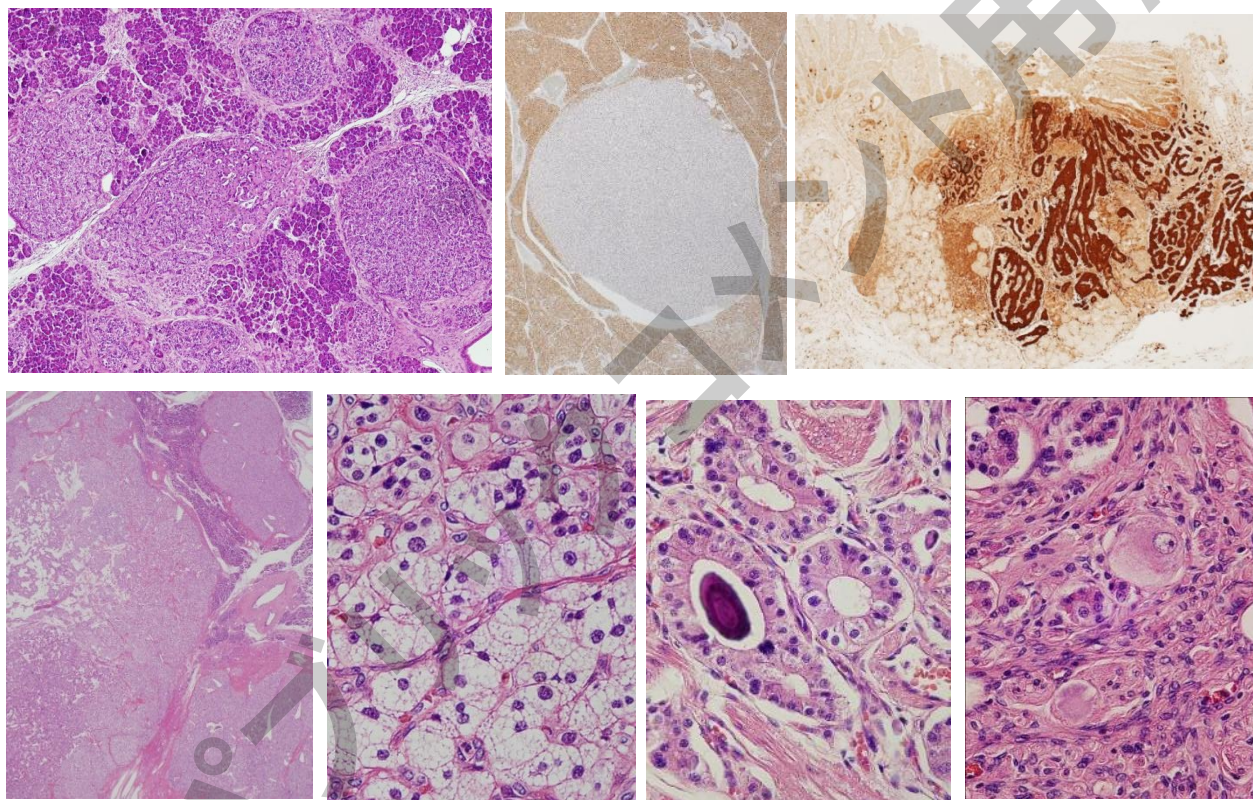
1. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, et al. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(5):560–574.
2. Donow C, Pipeleers-Marichal M, Schroder S, et al. Surgical pathology of gastrinoma: site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1, and malignancy. *Cancer*. 1991;68(6):1329–1334.
3. Anlauf M, Perren A, Meyer CL, et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology*. 2005;128(5):1187–1198.
4. Igarashi H, Ito T, Nishimori I, et al. Pancreatic involvement in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2014;49(3):511–516.
5. Perigny M, Hammel P, Corcos O, et al. Pancreatic endocrine microadenomatosis in patients with von Hippel-Lindau disease: characterization by VHL/HIF pathway proteins expression. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(5):739–748.
6. Singh R, Basturk O, Klimstra DS, et al. Lipid-rich variant of pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):194–200.
7. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res*. 1999;18(1):13–22.
8. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(1):229–241.

図 13 遺伝性 NET

上段：MEN1/ガストリノーマに合併した膵多発 NET：左から HE 染色（多発）、メニン染色（欠失）、ガストリン染色（十二指腸粘膜ガストリン産生 NET）

下段（左）：VHL に合併した膵多発 NET：HE 染色（多発）、HE 染色（淡明細胞）

下段（右）：NF1 に合併した Vater 乳頭部腺管状 NET：HE 染色（砂粒体を形成）、NF1 に合併した Vater 乳頭部 composite gangliocytoma/neuroma and neuroendocrine tumor; CoGNET：HE 染色（神経節細胞，神経線維，索状の NET から構成される）



BQ11：NENの転移巣において原発部位の推定に有用な免疫染色マーカーは何か？

（１）ステートメント：NETの転移巣において原発部位の検索には、転写因子（特にmTTF1, ISL1, CDX2）やホルモン（セロトニン、ガストリン、グルカゴンなど）の免疫染色が有用な場合がある。NECのうち消化管由来のmNECは腺癌と類似し、CK20mとCDX2mの発現が認められる。

（２）BQの背景：NETでは40%程度、NECでは90%程度で初診時に転移が確認されるm(2)。そのため、初診時に原発臓器以外から採取された組織（肝生検など）で病理診断が行われることは稀ではない。転移巣から採取されたmNETやmNECの腫瘍組織における原発臓器の推定は治療や検査方針の決定に有用な情報である。

（３）解説

NETでは、転写因子やホルモンの免疫組織化学的な発現パターンに臓器ごとの特徴があり、この特性は、転移巣から採取された腫瘍組織において原発臓器の確認や推定を行う際に有用な場合がある（表9）。

CDX2mは、空腸・回腸、十二指腸、虫垂、結腸、直腸由来のmNETで高頻度（80%以上）に発現するm(4)ほか、少数の脾mNETsで発現するが5)、肺由来のmNETsは陰性であるm(5)。このうちCDX2m発現を示すmNETはセロトニンを強く発現し胞巣・充実性増殖を示す腫瘍は回腸末端に由来する可能性を強く示唆する6)。虫垂mNETでも同様の特性が認められるが、遠隔転移は極めて稀であり原発不明腫瘍の由来臓器となる可能性は極めて低い7)。SATB2mとCDX2mに同様に消化管mNETで高頻度に発現するが、S状結腸、直腸などの下部消化管および虫垂に限定的であることが報告されている8)。

ISL1mは、脾、十二指腸、乳頭部、直腸に発生するmNETの約80%で発現し、胃、回腸、肺のmNETでは通常陰性であるm(10)。脾や直腸に由来する腫瘍では、非機能性腫瘍においてもグルカゴンを発現する場合があるm(1)。十二指腸や乳頭部に由来する腫瘍では非機能性腫瘍においてもガストリン、ソマトスタチンなどを発現する場合があるm(10)。TTF1m発現は肺mNETの30-50%に認められ、脾消化管mNETでは通常陰性であるm(2)。

一方、NECやmINENでは、ホルモン発現は通常認められず、原発巣の推定には有用でない。転写因子のmNECやmINENにおける発現は由来臓器により、染色強度や陽性頻度が異なることが報告されているものの、特定臓器における特異度、感度ともに低く原発臓器推定のためには限定的な意義に留まる。大腸mNECやmINENは腺癌と類似した免疫組織学的特性を示すことが多く、強いmCK20とmCDX2発現は大腸

由来の可能性を示唆する。TTF1 の部分的な染色性は膵・消化管 NEC でも時に観察されるが、強い発現は肺由来 NEC の可能性を示唆する所見といえる 9,13).

(4) 文献

1. Dasari A, Mehta K, Byers LA, et al. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer*. 2018;124(4):807-815.
2. Masui T, Ito T, Komoto I, Kojima S, et al. Nationwide registry for patients with neuroendocrine neoplasm of pancreas, gastrointestinal tract, lungs, bronchi, or thymus in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(5):840-849.
3. Chan ES, Chen J, Simpson R, et al. PDX-1, CDX-2, TTF-1, and CK7: a reliable immunohistochemical panel for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(5):737-743.
4. Zimmermann N, Ehemann V, Schmitt-Graeff A, et al. Expression pattern of CDX2, estrogen and progesterone receptors in primary gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and metastases. *Anticancer Res*. 2016;36(3):921-924.
5. Moser E, Novelli M, Bulli F, et al. ARX, PDX1, ISL1 and CDX2 expression distinguishes five subgroups of PanNETs with correlations to histology, hormone expression and outcome. *Mod Pathol*. 2024;37(11):100595.
6. Kasajima A, Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms of lung, pancreas and gut: a morphology-based comparison. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(11):R417-R432.
7. Nesti C, Guglielmo N, Leonards K, et al. Hemicolectomy versus appendectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumours 1–2 cm in size: a retrospective, Europe-wide, pooled cohort study. *Lancet Oncol*. 2023;24(2):187-194.
8. Bellizzi AM. SATB2 in neuroendocrine neoplasms: strong expression is restricted to well-differentiated tumours of lower gastrointestinal tract origin and is most frequent in Merkel cell carcinoma among poorly differentiated carcinomas. *Histopathology*. 2020;76(2):251-264.
9. Agaimy A, Erlenbach-Wünsch K, Konukiewicz B, et al. ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. *Mod Pathol*. 2013;26(7):995-1003.

10. Hermann G, Konukiewitz B, Schmitt A, Perren A, Klöppel G. Hormonally defined pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors differ in their transcription factor signatures: expression of ISL1, PDX1, NGN3, and CDX2. *Virchows Arch.* 2011;459(2):147–154.
11. Kim J, Nam ES, Park CK. Clinicopathologic impact of peptide hormonal expression in rectal neuroendocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(7):797–807.
12. Zhao LH, Ge Y, Shi XJ, Wu Q, Sun L, Tang J. Value of SATB2, ISL1, and TTF1 to differentiate rectal from other gastrointestinal and lung well-differentiated neuroendocrine tumors. *Pathol Res Pract.* 2019;215(7):152448.
13. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Zakowski MF. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(3):394–404.

表 9 膵・消化管 NET に特徴的な免疫染色

	膵臓	十二指腸	回腸	結腸	直腸
ISL1	+++	+++	-	-	++
CDX2	+	++	+++	+++	+++
SATB2	-	-	-	++	+++
TTF1	-	-	-	-	-
Glucagon	++	-	-	-	+
Gastrin	+	++	-	-	-
Serotonin	+	+	+++	+	+

+++ 非常に高頻度（>80%）で陽性

++ 高頻度（50-80%程度）で陽性

+

-

コラム1：膵・消化管NET（NET， NEC）に対するSSTR2免疫染色

解説：

ソマトスタチンは、内分泌細胞のペプチドホルモンの合成や分泌，細胞増殖などに抑制的に作用するペプチドホルモンである。ソマトスタチン活性は，異なる染色体上に存在する遺伝子によってコードされる mim のサブタイプ，ソマトスタチン受容体 mim から $m5$ （somatostatin receptor: SSTR1からSSTR5）との結合によって媒介される。このため，細胞膜上の特定のSSTRサブタイプの存在は，内因性アゴニストであるソマトスタチンが受容体リガンドに結合することが相互作用に不可欠である。診断や治療に用いられるさまざまなソマトスタチンアナログ（オクトレオチド， ランレオチドなど）は，SSTR2に高い親和性を有する。SSTR2は膵・消化管NETの80%以上で発現し¹⁾，これを標的としたソマトスタチン受容体シンチグラフィと呼ばれるSPECT/CT画像診断（ ^{68}Ga -DOTA-TOC， ^{68}Ga -DOTATATEなど）は， mim NETの局在や進行状況の判定の他，SSTRを通常発現しない他腫瘍との鑑別に有用である。ソマトスタチンアナログは，進行性NETの治療に経口や注射製剤として投与される他，ペプチド受容体放射性核種療法（peptide receptor radionuclide therapy: PRRT）に使用される。上述のように，これらの治療はSSTR2発現が認められる腫瘍においてのみで効果が期待できる。

SSTR2免疫染色はソマトスタチン受容体シンチグラフィの施行が困難な場合や，ソマトスタチン受容体シンチグラフィが施行されないまま切除された場合，NET患者の治療や画像診断方法の決定に有用である。またソマトスタチン受容体シンチグラフィの施行が可能な場合においても，取り込みの程度が転移巣ごとに異なる場合や，取り込みの程度が弱く判定が難しい場合などには，免疫組織化学的な発現を加味し治療方針が決定されることがある。SSTR2発現はNETにおいて高頻度に認められるが，膵・消化管NECの発現頻度は低い。NET G3はときに組織学的にNECに類似するが（BQ3），NET G3においてもSSTR2の70%以上で発現することから²⁾，p53， RB1とともに，鑑別診断に有用な場合がある。なお，治療修飾により変性した腫瘍細胞では，SSTR2発現が低下することにも注意が必要である³⁾（図4）。

SSTR2免疫染色の判定は，Volante Scoring System（score 0: 染色性なし， score 1: 細胞質のみ， score 2: 細胞膜の50%未満， score 3: 細胞膜の50%以上）が一般的に使用され，score 2以上でソマトスタチン受容体シンチグラフィ陽性所見と強い相関を示す¹⁾。

文献：

1. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. Mod Pathol. 2007;20(11):1172–1182.
2. Konukiewicz B, Schlitter AM, Jesinghaus M, et al. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in

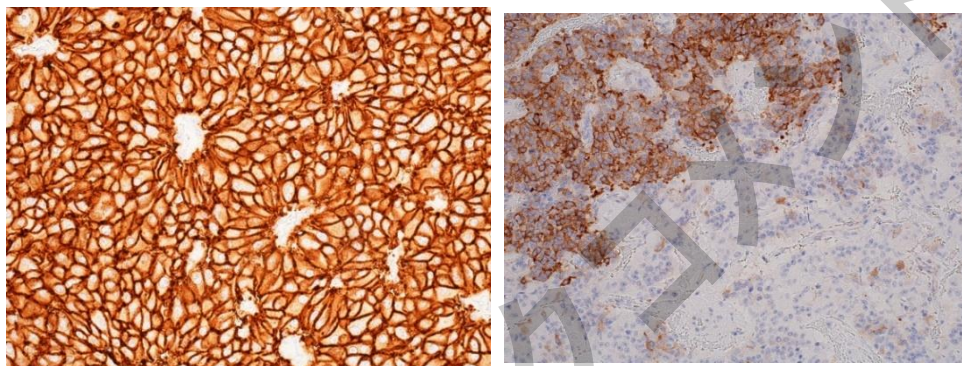
pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20. Mod Pathol. 2017;30(4):587–598.

3. Kasajima A, Konukiewitz B, Schlitter AM, et al. An analysis of 130 neuroendocrine tumors G3 regarding prevalence, origin, metastasis, and diagnostic features. Virchows Arch. 2022;480(2):359–368.
4. 大池 信之, 野呂瀬 朋子, 木脇 祐子, 他. 膵神経内分泌腫瘍に対する術前治療後の病理組織学的効果判定について. 胆と膵. 2017;38(5):505-511

図 14 NET における SSTR2 免疫染色像

左：腫瘍細胞の膜にびまん性に発現がみられる (score 3)

右：薬物療法後、変性した腫瘍細胞（右下）では SSTR2 発現の減弱がみられる



コラム2：NETの病理学的・分子学的予後予測因子

解説

NETの予後予測因子は多岐にわたり、TNM分類（腫瘍径、深達度、局所進展、リンパ節転移、遠隔転移）・病期分類のほかに、WHOグレード分類（Ki67指数、核分裂像指数）、脈管浸潤、神経周囲浸潤、線維化、境界不鮮明な浸潤、主膵管浸潤（膵）、リンパ節転移個数、非インスリノーマ（膵）、多機能性（多ホルモン分泌性）などが予後不良因子として挙げられる¹⁻⁵。WHOグレード分類は、Ki67指数および核分裂指数に基づき、G1からG3の3段階に分類され、グレードが上昇するにつれて予後が不良になることが示されている¹⁻²。最近では、Ki67指数10%をカットオフとしたG2-low（またはG2a）およびG2-high（またはG2b）への細分類の意義も報告されている^{6,7}。膵・消化管NETの治療アルゴリズムは、WHOグレードおよびKi67指数に依存している³。そのため、Ki67指数の正確な評価は、NETの予後予測および治療戦略の決定において極めて重要である（BQ2）。

ソマトスタチン受容体（SSTR）、特にSSTR2の発現の有無は、ソマトスタチンアナログやペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）の適応判断に有用であるため、SSTR2の免疫組織化学が可能であれば、その実施が推奨される。

TNM病期分類も予後に影響を及ぼす重要な指標であるが、NECは癌と同一のTNM分類が適用される一方、NETでは独立したTNM分類が用いられている点に留意が必要である⁴。

膵NETにおいては主にMEN1、mTOR経路（PTEN、DEPDC5、TSC1/2など）、DNA損傷修復経路（MUTYH、CHECK2、BRCA2）、クロマチンリモデリング（SETD2、MLL3）、テロメア維持機構に関連する分子（DAXX、ATRX）が腫瘍形成に寄与しており、これらの分子を対象とした予後に関する検討が進展している^{8,9}。特に、テロメア維持に関連するDAXX/ATRXの発現およびテロメアの代替延長（ALT）に関する研究が注目されており、DAXX/ATRX発現の消失やALT陽性を示すNETは予後が不良であることが報告されている^{10,11}。

ホルモン産生能に着目した場合、機能性NETは非機能性NETと比較して良好な予後を示すことが多く、特にインスリノーマはそのグレードや大きさに関係なく、概して予後が良好である^{12,13}。近年では、細胞分化に基づくサブタイプと予後との関連についても研究が進められている。特に、 β 細胞分化に関連するPDX1および α 細胞分化に関連するARXの発現パターンに基づいた解析が行われており、 α 細胞形質を示すNETは β 細胞形質を示すNETに比して予後が不良であることが報告されている^{14,15}。インスリノーマにおいても、まれにみられる進行例・肝転移例ではARXが陽性で、ATRX/DAXXの変異を有することが多い¹⁶（図15）。Moserらは、ARX、PDX1、ISL1、CDX2の発現パターンに基づき、NETを5つのサブタイプに分類し、それぞれの予後を評価している。特に、Group D（ARX-/ISL1-

/PDX1+/CDX2+) は 5 年無病生存率 (DFS) が 33%と最も低く、一方で Group B (ARX-/ISL1+/PDX1+/CDX2-) (インスリノーマの多くはこのグループに属する) は 89%と最も高いことが示されており、これらの分子学的特徴が予後予測において有用である可能性が示唆されている [17\)](#).

このように、NET においては多様な病理学および分子学的予後予測因子が検討されている。しかしながら、これらの解析を日常診療において広く実施することは難しく、全ての医療機関で対応できるわけではない。そのため、現段階においては、日常診療において正確な Ki67 指数の算定、WHO グレード分類、そして TNM 分類の適切な評価が重要であると考えられる。

(文献)

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours; vol. 10).
2. Rindi G, Klersy C, Albarello L, et al. Competitive testing of the WHO 2010 versus the WHO 2017 grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms: data from a large international cohort study. *Neuroendocrinology*. 2018;107(4):375–386.
3. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844–860.
4. Rindi G, Dasari A, Mittra E, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: Asare EA, Washington K, eds. *AJCC Cancer Staging System: Version 9*. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer/American College of Surgeons; 2023:1–40.
5. Kubo H, Ohgi K, Ohike N, et al. Tumor vascularity on contrast-enhanced computed tomography as a predictive marker of metastatic potential for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2024;175(2):484–490.
6. Kageyama Y, Ashida R, Ohike N, et al. Stratification of G2 pancreatic neuroendocrine tumors using a ten percent Ki-67 index cut-off based on clinicopathological and molecular analyses. *Sci Rep*. 2025;15(1):18919.
7. Eren OC, Bagci P, Balci S, et al. Subgrading of G2 pancreatic neuroendocrine tumors as 2A (Ki-67 3% to <10%) versus 2B (10% to ≤20%) identifies behaviorally distinct subsets in keeping with the evolving management protocols. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(10):7001–7011.

8. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*. 2017;543(7643):65–71.
9. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*. 2011;331(6021):1199–1203.
10. Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterology*. 2014;146(2):453–460.
11. Singhi AD, Liu TC, Roncaioli JL, et al. Alternative lengthening of telomeres and loss of DAXX/ATRX expression predicts metastatic disease and poor survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(2):600–609.
12. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1794–1803.
13. Gao H, Liu L, Wang W, et al. Novel recurrence risk stratification of resected pancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer Lett*. 2018;412:188–193.
14. Cejas P, Drier Y, Dreijerink KM, et al. Enhancer signatures stratify and predict outcomes of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Nat Med*. 2019;25(8):1260–1265.
15. Chan CS, Laddha SV, Lewis PW, et al. ATRX, DAXX or MEN1 mutant pancreatic neuroendocrine tumors are a distinct alpha-cell signature subgroup. *Nat Commun*. 2018;9(1):4158.
16. Hackeng WM, Schelhaas W, Morsink FHM, et al. Alternative lengthening of telomeres and differential expression of endocrine transcription factors distinguish metastatic and non-metastatic insulinomas. *Endocr Pathol*. 2020;31(2):108–118.
17. Moser E, Ura A, Vogel L, et al. ARX, PDX1, ISL1, and CDX2 expression distinguishes 5 subgroups of pancreatic neuroendocrine tumors with correlations to histology, hormone expression, and outcome. *Mod Pathol*. 2024;37(11):100595.

図 15 非機能性膵 NET G1 および G2 (多発例)

上段：左から小型多血性結節性腫瘍 (φ1cm), HE 染色, Ki67 染色 (Ki67 指数 2.1% G1), DAXX 染色 (欠失なし)

下段：左から線維化を伴った辺縁不整な腫瘍 (φ3cm), HE 染色, Ki67 染色 (Ki67 指数 21.3% G3), DAXX 染色 (欠失)

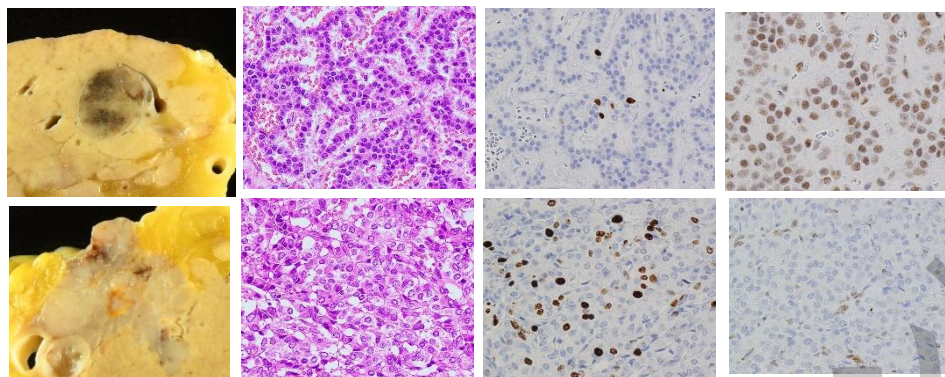
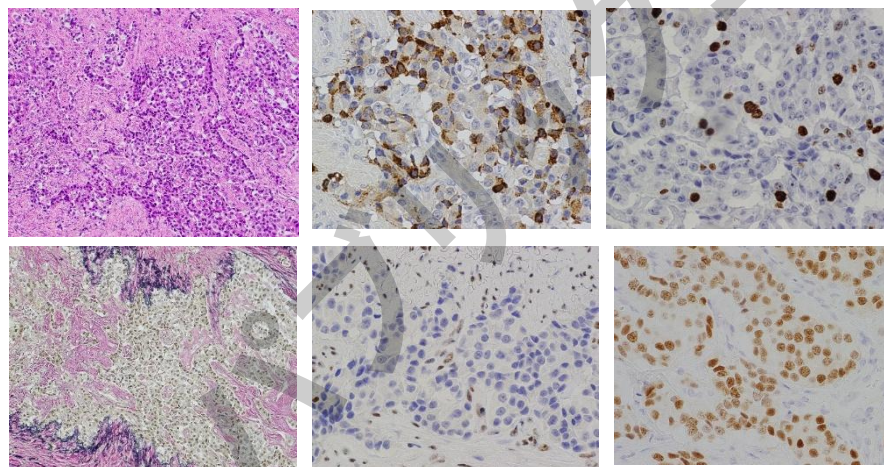


図 15 インスリン産生膵 NET G3 (φ3cm)

上段：左から HE 染色 (線維化を伴い辺縁不整), インスリン染色 (陽性), Ki67 染色 (Ki67 指数 24.8% G3)

下段：左から EVG 染色 (静脈侵襲あり), DAXX 染色 (欠失), ARX 染色 (発現あり: α細胞分化)

通常のインスリノーマと異なり, 侵襲性のある, 転移リスクが高い腫瘍と考えられる.



コラム3：NENにおけるCGP検査の意義

▶ 解説

がんゲノムや分子発現情報を用いた個別化医療が発展し、近年では、特定の薬剤に対する治療効果を予測するコンパニオン診断薬が多数保険収載されるようになった。一方、NENに関してはSSTRの蛋白発現がソマトスタチンアナログの治療効果予測に推奨されているが、コンパニオン診断薬としての保険収載には至っていない。また、MMR蛋白発現の消失（dMMR）は固形癌におけるペムブロリズマブのコンパニオン診断薬となっているが、NENにおけるその頻度は非常に低いとされている¹⁾。

さらに、がんの次世代シーケンシング（next generation sequencing: NGS）の発達と普及に伴い、包括的ゲノムプロファイリング（CGP）検査が行われるようになった。現状CGP検査は、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療連携拠点病院、がんゲノム医療連携病院で実施されている。がんゲノム医療中核拠点病院は、遺伝子パネル検査の実施に加えて、研究開発や人材育成教育を担う。がんゲノム医療連携拠点病院は独自のエキスパートパネルを実施し、がん遺伝子パネル検査による医療を提供する。さらに、がんゲノム医療連携病院では連携する病院のエキスパートパネルに参画し患者説明を行う。現在のところ、CGP検査の対象となる患者は、おもに標準治療がないもしくは終了となった固形癌患者であり、標準治療の終了が見込まれる方も含まれる。

CGP検査には様々な種類があり、それによって用いる検体が異なり（血液もしくは組織）、検査する遺伝子パネルにも若干の違いがある。CGP検査の情報はがんゲノム情報管理センター（C-CAT）に送付され、保有するがんゲノム情報のデータベースに照らし、有効と考えられる抗がん剤候補や臨床試験・治験情報等の情報を、がんゲノム中核拠点病院等で開催される専門家会議（エキスパートパネル）に送付する。エキスパートパネルでは、C-CATの解析情報を基に当該患者に適した治療法の選択と、医療の提供を行う。CGP検査によって、患者個人の遺伝子変異に応じた治療が可能となることがある。希少がんにおけるCGP検査は通常の癌と比較して、遺伝子変異に応じた薬剤が推奨される可能性が高いと報告されているが、NENに特化した報告はない²⁾。

今後CGP検査を診断後早期に行う事によって、罹病後早期の段階から個別改良が可能となるかもしれない。また、CGP検査では二次的所見として遺伝性腫瘍の原因遺伝子における、生殖細胞系列バリエーションが検出されることがある。NENには多発性内分泌腫瘍症（MEN）に代表される遺伝性疾患が含まれるため、本人の開示希望に合わせて遺伝性外来へ紹介し、医療につなげる必要がある。このように、NENにおけるがんゲノム医療情報の充実と活用に関してはさらなる検討が望まれる。

文献：

1. Ban X, Mo S, Lu Z, et al. Expression and methylation status of MMR and MGMT in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors and potential clinical applications. *Endocrine*. 2022;77(3):538–545.
2. Kubo T, Sunami K, Koyama T, et al. The impact of rare cancer and early-line treatments on the benefit of comprehensive genome profiling-based precision oncology. *ESMO Open*. 2024;9(4):102981.

診断

- 診一BQ1 機能性 NEN の局在診断として有用な画像診断は何か？
- 診一BQ2 NEN の肝転移の検索に造影 MRI は有用か？
- 診一BQ3 NEN の転移巣検索の際、CT/MRI に FDG-PET の追加は有用か？
- 診一BQ4 NEN の転移巣検索の際、CT/MRI に SRS の追加は有用か？
- 診一BQ5 SRS(オクトレオスキャン)の検査前の SSA の休薬期間はどの程度必要か？
- 診一BQ7 膵神経内分泌腫瘍を疑う際に EUS および上部内視鏡検査は有用か。
- 診一BQ8 全ての胃 NET は Rindi 分類で分類可能か？
- 診一BQ9 十二指腸乳頭部 NET の治療前診断に必要な検査は何か。
- 診一BQ10 十二指腸ガストリノーマを認めた際には、多発病変を検索する必要があるか？
- 診一BQ11 消化管 NEN の内視鏡・EUS 所見は何か？
- 診一BQ12 インスリノーマを疑う臨床症状は何か。
- 診一BQ13 インスリノーマ疑い患者において、全例に絶食試験を行うことは必要か？
- 診一BQ14 ガストリノーマを疑う臨床症状は何か。
- 診一BQ15 ガストリノーマの診断に、胃酸分泌抑制薬を中止せずに行う血中ガストリン値測定は有用か？
- 診一BQ16 グルカゴノーマを疑う臨床症状は何か。
- 診一BQ17 カルチノイド症候群を疑う臨床症状は何か。
- 診一BQ18 カルチノイド症候群を疑う場合に、尿中 5-HIAA は蓄尿での検査が必須か？
- 診一BQ19 稀な機能性腫瘍を疑う臨床症状は何か。また、診断に必要な検査は何か
- 診一CQ1 NEN の転移巣検索に SSTR-PET を行うことは推奨されるか？
- 診一CQ2 膵神経内分泌腫瘍を疑う患者に EUS-TA を行うことは推奨されるか？
- 診一CQ3 同時性肝転移を伴う膵 NEN において、Grading のために、膵原発巣に加えて転移巣の生検を行うことは推奨されるか？
- 診一CQ4 異時性肝転移を伴う NEN において、肝転移巣の再生検を行うことは推奨されるか？
- 診一コラム 1 ヘリコバクター・ピロリ感染のある体部萎縮性胃炎を有する胃 NET に対する Rindi 分類1型と診断できるか
- 診一コラム 2 機能性 NET における選択的動脈内カルシウム注入(SACI)試験

BQ 名: BQ1

WG 名: 診断(画像)

BQ: 機能性 NEN の局在診断として有用な画像診断は何か？

(1) ステートメント

- ・ 機能性 NEN の局在診断として US、CT、MRI、EUS、SRS などの各種画像検査が有用である。画像検査で局在が確定診断できない場合、インスリノーマおよびガストリノーマでは選択的動脈内カルシウム注入(SACI)試験が有用である。

(2) BQ の背景

典型的な NEN は境界明瞭な円形あるいは類円形の腫瘍で、ダイナミック CT あるいは MRI の脾実質相で均一に強く造影されるのが特徴である。MRI は拡散強調像も局在診断に有用である¹⁾。海外では ^{68}Ga -DOTATOC や ^{68}Ga -DOTATATE などの PET 製剤を用いた PET/CT の有用性が報告されているが、本邦においては未承認である。そのため、functional imaging としては SRS が行われている。

(3) 解説

インスリノーマの診断能に関するメタアナリシスでは、19 編の原著論文(インスリノーマ 708 症例)をレビューしており、その結果、SRS の感度は 0.77(95% CI, 0.46–0.93)、特異度は 0.45(95% CI, 0.22–0.70)だった²⁾。一方、CT は感度 0.54(95% CI, 0.35–0.72)、特異度 0.75(95% CI, 0.54–0.88)、MRI は感度 0.54(95% CI, 0.31–0.75)、特異度 0.65(95% CI, 0.39–0.84)であり、SRS は特異度が低く、CT および MRI は感度が低い結果だった。なおこのメタアナリシスで最も診断能が高かったのは、PET/CT(様々なトレーサが含まれているが、いずれも本邦未承認)(感度 0.79(95% CI, 0.54–0.92)、特異度 0.84(95% CI, 0.20–0.99))だが、本邦未承認である。また、EUS の診断能(機能性 NEN と非機能性 NEN の区別なし)に関するメタアナリシスでは、13 編の原著論文(NEN 609 症例)をレビューしており、その結果、感度は 0.86(95% CI, 0.81–0.91)、特異度は 0.89(95% CI, 0.68–0.97)だった³⁾。

これら画像検査で病変の局在が確定できない場合、インスリノーマおよびガストリノーマでは SACI 試験の施行が考慮される。この検査では、腹部血管造影下で肝静脈内にカテーテルを留置し、肝静脈血中のガストリンまたはインスリンを測定した後、脾の各部位を栄養する動脈にカルシウム溶液を注入する。インスリンやガストリンが上昇した部位に腫瘍が存在すると判定する。特に MEN1 型関連など多発 NEN の症例では切除すべき病変を正確に同定するために有用である⁴⁾。

以上より、NEN の診断に有用な PET トレーサが未承認である本邦においては、US、CT、

MRI、EUS、SRS などの各種画像検査を症例ごとに必要な検査を検討した上で実施することを考慮する。これら画像検査で病変の局在が確定できない場合、インスリノーマおよびガストリノーマでは SACI 試験の施行を考慮すべきである。

(4) 文献

1. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. *Radiographics* 2020;40:1240-1262.
2. Yang Y, Shi J, Zhu J. Diagnostic performance of noninvasive imaging modalities for localization of insulinoma: A meta-analysis. *Eur J Radiol* 2021;145:110016.
3. Chen Y, Huang F, Fan Y, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound for detecting pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Sci* 2022;363:511-518.
4. Niina Y, Fujimori N, Nakamura T, et al. The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Gut Liver* 2012;6:287-294.

BQ 名: BQ2

WG 名: 診断(画像)

BQ: NEN の肝転移の検索に造影 MRI は有用か？

(1) ステートメント

- ・ 造影 MRI は肝転移の検出において有用である。特に EOB-MRI 肝細胞相、DWI の組み合わせが有用である。

(2) BQ の背景

NEN の画像診断においては CT、MRI といった形態画像診断に加え、ソマトスタチン受容体シンチグラフィー(somatostatin receptor scintigraphy: SRS)といった機能画像を併せて用いられることが多いが NEN の肝転移検索において造影 MRI の有用性は確立されていない。

(3) 解説

NEN は肝転移を伴う頻度が高く、肝転移の有無が治療方針にも大きく関わるため、その診断は非常に重要である。典型的には原発巣と同様に多血性肝結節として描出されるが乏血性のもので小型の肝転移では造影 CT や SRS で検出が困難な場合が多い。MRI は CT や SRS に比較して濃度分解能に優れること、通常撮像される T1 強調像 (T1-weighted image: T1WI) や T2WI 強調像 (T2-weighted image: T2WI) に加え、拡散強調像 (Diffusion weighted image: DWI) が撮像出来ること、さらには造影 MRI においては細胞外液性造影剤の他、肝腫瘍の診断に有用性の確立されている肝細胞特異性造影剤を用いた撮像が可能であるといった利点を有する。

NEN の肝転移の診断精度を CT や SRS と比較した論文では造影 MRI の肝転移検出感度が 95.2-100 % と造影 CT (78.5-80.0 %)、SRS (49.3%) より優れている^{1, 2)}。また造影 MRI、DWI を含めた非造影 MRI、造影 CT での検出能を比較した論文においても造影 MRI、非造影 MRI いずれも造影 CT より優れていると報告されている³⁾。MRI の各撮像シーケンスによる肝転移の検出能の比較も行われており、細胞外液性造影剤の動脈相での検出能は T1WI、T2WI より優れているとされるが DWI や肝細胞相画像を加えた検討では DWI や肝細胞相画像がダイナミック MRI を含む、他のシーケンスより検出能が高いとされている⁴⁻⁷⁾。また肝細胞特異性造影剤を用いた際の各撮像シーケンスの組み合わせを検討した報告においては DWI と肝細胞相画像の組み合わせが感度 86%、特異度 94% と他のシーケンスの組み合わせより高い診断能が示されている⁸⁾。以上より NEN の肝転移の検索には EOB-MRI を用いた造影 MRI での評価、特に肝細胞相画像と DWI の組み合わせでの評価が有用であると考えられる。今後 ⁶⁸Ga 標識の PET 製剤 (⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE) を用いた PET/CT との診断能の比較報告が出てくることも予想され、今後引

き続き検討が必要である。

(4) 文献

1. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):70-8.
2. Giesel FL, Kratochwil C, Mehndiratta A, et al. Comparison of neuroendocrine tumor detection and characterization using DOTATOC-PET in correlation with contrast enhanced CT and delayed contrast enhanced MRI. *Eur J Radiol*. 2012 Oct;81(10):2820-5.
3. Flechsig P, Zechmann CM, Schreiweis J, et al. Qualitative and quantitative image analysis of CT and MR imaging in patients with neuroendocrine liver metastases in comparison to (68)Ga-DOTATOC PET. *Eur J Radiol*. 2015 Aug;84(8):1593-1600.
4. Dromain C, Baere TD, Galline J, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jan;180(1):121-8.
5. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2009 Feb;250(2):407-16.
6. Sankowski AJ, Ćwikla JB, Nowicki ML, et al. The clinical value of MRI using single-shot echoplanar DWI to identify liver involvement in patients with advanced gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors (GEP-NETs), compared to FSE T2 and FFE T1 weighted image after i.v. Gd-EOB-DTPA contrast enhancement. *Med Sci Monit*. 2012 May;18(5):MT33-40.
7. Tirumani SH, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, et al. Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Sep;43(9):2329-2339.
8. Hayoz R, Vietti-Viola N, Duran R, et al. The combination of

hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA and DWI is highly accurate for the detection and characterization of liver metastases from neuroendocrine tumor. Eur Radiol. 2020 Dec;30(12):6593-6602.

パブリックコメント用 / 禁複製

BQ 名: BQ3

WG 名: 診断

BQ: NEN の転移巣検索の際、CT/MRI に FDG-PET の追加は有用か？

(1) ステートメント

- ・ NET G1-2 において、他の画像診断法が不可能、もしくは、矛盾した結果などにより治療法の決定が困難な場合には、CT/MRI に FDG-PET の追加を考慮する。
- ・ NET G3 や NEC において、局所治療や外科的切除を考慮する場合には、CT/MRI に FDG-PET の追加を考慮する。
- ・ PRRT を検討しており、ソマトスタチンレセプター画像にて陰性病変もしくは低集積病変を認める場合には、CT/MRI に FDG-PET の追加を考慮する。

(2) BQ の背景

^{18}F -fluorodeoxyglucose PET (FDG-PET) は、多くの悪性腫瘍における存在診断や遠隔転移を含めた深達度評価および管理において主要な臨床ツールとして用いられ、腫瘍の増殖能や生物学的特性に関する貴重な情報を提供している。また、近年の分子イメージングと新しい診断治療薬による標的治療の発展に伴い、より患者に合わせたアプローチが支持されており、ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (somatostatin receptor scintigraphy: SRS) とともに FDG-PET の果たす臨床的役割は大きいと考える。

(3) 解説

NEN の最も一般的な遠隔転移の部位は、肝臓、肺、腹膜、および骨である。これまで、これらの転移巣に対する CT/MRI と FDG-PET の検出能を比較した報告はほとんど見られず、FDG-PET の役割は未だ明確にされていない。このため、いくつかの先行するガイドライン¹⁻⁴⁾を参照し、転移巣検索における FDG-PET の推奨を設定した。

FDG-PET による腫瘍の描出能は、SRS と同様、原発部位のスペクトル、NEN の悪性度や増殖能に影響される。一般的に、悪性度が低い腫瘍は糖代謝が高く、陽性率は腫瘍の増殖活動に伴って増加する傾向がある⁵⁻⁷⁾。したがって、FDG-PET は、分化した神経内分泌腫瘍 (NET; G1 および G2) では感度が低い、NET G3 や NEC の症例では、追加選択されるトレーサーとして有用である^{1,2,4)}。一方、NEN は個々の患者内で腫瘍内および腫瘍間で分化度や増殖能が異なる可能性があり^{8,9)}、NET G1-2 においても、ソマトスタチン受容体の発現が少ない病変や進行の早い病変では FDG-PET が有用である可能性がある^{2,3)}。また、CT/MRI などの検査が不可能、もしくは、結果が矛盾し、治療法の決定が困難な場合においても、CT/MRI に FDG-PET の追加を考慮する必要があると考える。

さらに、SRS や FDG-PET の集積程度は PRRT 効果や予後との関連性が報告されてお

り^{10,11)}、PRRTを考慮する場合にはSRSとともにFDG-PETの追加も有益であると考えられる⁴⁾。

ただし、FDG-PET画像評価の際には、炎症性変化や生理的変異、低酸素に伴うFDGの集積など、偽陽性の所見が発生する可能性があることを認識する必要がある。

(4) 文献

1. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:844-860.
2. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer* 2021;146:56-73.
3. Kunikowska J, Ambrosini V, Herrmann K, et al. EANM Focus 3: The international conference on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine tumours-the consensus in a nutshell. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1276-1277.
4. Ambrosini V, Caplin M, Castaño JP, et al. Use and perceived utility of [(18) F] FDG PET/CT in neuroendocrine neoplasms: A consensus report from the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) advisory board meeting 2022. *J Neuroendocrinol*. 2024;36:e13359.
5. Carideo L, Prosperi D, Panzuto F, et al. Role of Combined [68Ga] Ga-DOTA-SST analogues and [18F] FDG PET/CT in the management of GEP-NENs: A systematic review. *J Clin Med*. 2019;8:103.
6. Liu X, Li N, Jiang T, Xu H, et al. Comparison of gallium-68 somatostatin receptor and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Hell J Nucl Med*. 2020;23:188-200.
7. Binderup T, Knigge U, Johnbeck CB, et al. 18F-FDG PET is superior to WHO grading as a prognostic tool in neuroendocrine neoplasms and useful in guiding PRRT: a prospective 10-year follow-up study. *J Nucl Med*. 2021;62:808-815.
8. Shi H, Jiang C, Zhang Q, et al. Clinicopathological heterogeneity between primary and metastatic sites of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Diagn Pathol*. 2020;15:108.
9. Kubota K, Okasaki M, Minamimoto R, et al. Lesion-based analysis of

¹⁸F-FDG uptake and ¹¹¹In-Pentetreotide uptake by neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med*. 2014;28:1004-1010.

10. Mohamed A, Asa SL, Lee Z, et al. The predictive impact of dual somatostatin receptor/fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): Review of literature and a single institution experience. *J Gastrointest Oncol*. 2023;14:1087-1094.
11. Binderup T, Knigge U, Johnbeck CB, et al. ¹⁸F-FDG PET is superior to WHO grading as a prognostic tool in neuroendocrine neoplasms and useful in guiding PRRT: A prospective 10-year follow-up study. *J Nucl Med*. 2021;62:808-815.

BQ 名: BQ4

WG 名: 診断(画像)

BQ: NEN の転移巣検索の際、CT/MRI に SRS の追加は有用か？

(1) ステートメント

- ・ CT/MRI に SRS を追加することで新たに検出できる病変があり有用である。ただし、解剖学的情報をもつ CT/MRI との併用や SPECT/CT の活用が望ましい。

(2) BQ の背景

^{111}In -ペンテトレオチドを用いたソマトスタチン受容体シンチグラフィー(somatostatin receptor scintigraphy: SRS)は NEN の画像診断法として日常臨床に浸透しつつある。しかし、転移巣検索に際して CT/MRI に SRS を追加する意義については未だ確立されていない。

(3) 解説

NEN は転移を伴う症例が多く、転移巣検索が重要である。SRS は NEN の診断、転移巣検索、ペプチド受容体放射線核種療法(peptide receptor radionuclide therapy: PRRT)の適応を判断するためのソマトスタチン受容体(somatostatin receptor: SSTR)発現の確認などを目的として幅広く使用される。このため、転移巣検索においては CT/MRI に SRS を追加することで、新規病変を検出できる場合がある^{1, 2)}。ただし SRS を読影する際は、NEN のグレードや各腫瘍細胞が発現する SSTR のタイプにより SRS 陰性もしくは集積低下する症例が存在することや^{3, 4)}、生理的集積部位をよく理解する必要がある。さらに、SRS 陽性部位の解剖学的診断が重要となるため、解剖学的情報に優れる CT/MRI との併用や SPECT/CT の活用が推奨される⁵⁻⁷⁾。

NEN の転移巣検出能を CT/MRI と SRS とで比較した報告は限られているものの、CT と比較して SRS では感度に劣り(80% vs. 85%)、特異度で勝る(90% vs. 85%)傾向がある⁸⁾。今後のデータ蓄積が期待される中、肝転移検索に関する報告はいくつか散見される。過去の文献では肝転移の検出感度、特異度、正診率は CT で 100%、83%、96%、SRS で 90%、83%、89%と、SRS の優位性を示さない報告がある一方⁹⁾、感度・特異度ともに SRS が CT に勝る報告も存在する^{10, 11)}。しかし、最近の肝転移検索においては SRS に関する報告はほとんど見られない。現在の CT/MRI といった形態画像の解像度は格段に上昇しており、拡散強調画像、ダイナミック造影を用いた MRI の診断能が優れ¹²⁾、特に Gd-EOB-DTPA を用いた場合にはさらに検出能の向上をもたらし、治療方針にも影響を及ぼすと報告されている¹³⁾。

SSTR イメージングとして ^{68}Ga 標識 PET 製剤(^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE)

を用いた PET/CT は本邦未承認であるが, CT や SRS と比較しても優れた診断能が報告されており¹⁴⁾, 今後の動向に注目したい。

(4) 文献

1. Faiss S, Scherubl H, Bader M, Fett U, Koppenhagen K, Wiedenmann B, et al. [Significance of false-positive findings of somatostatin receptor scintigraphy in diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system]. *Z Gastroenterol.* 1994;32(5):243-6.
2. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med.* 1997;38(6):853-8.
3. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010;51(5):704-12.
4. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(3):273-82.
5. Sainz-Esteban A, Olmos R, Gonzalez-Sagrado M, Gonzalez ML, Ruiz MA, Garcia-Talavera P, et al. Contribution of (1)(1)(1)In-pentetreotide SPECT/CT imaging to conventional somatostatin receptor scintigraphy in the detection of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun.* 2015;36(3):251-9.
6. Saga T, Shimatsu A, Koizumi K, Ichikawa T, Yamamoto K, Noguchi S, et al. Morphological imaging in the localization of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors found by somatostatin receptor scintigraphy. *Acta Radiol.* 2005;46(3):227-32.
7. Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, Rinke A, Behe MP, Schlieck A, et al. Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients. *Digestion.* 2003;68(2-3):80-5.
8. Jilesen AP, Hoefnagel SJ, Busch OR, Bennink RJ, Gouma DJ, Nieveen

- van Dijkum EJ. The influence of somatostatin receptor scintigraphy during preoperative staging of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Radiol*. 2016;71(6):537-42.
9. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging*. 2004;29(6):696-702.
 10. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Danieli R, Marongiu P, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2003;44(3):359-68.
 11. Jensen RT, Gibril F, Termanini B. Definition of the role of somatostatin receptor scintigraphy in gastrointestinal neuroendocrine tumor localization. *Yale J Biol Med*. 1997;70(5-6):481-500.
 12. Haider M, Jiang BG, Parker JA, Bullock AJ, Goehler A, Tsai LL. Use of MRI and Ga-68 DOTATATE for the detection of neuroendocrine liver metastases. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(2):586-95.
 13. Morin C, Drolet S, Daigle C, Deshaies I, Ouellet JF, Ball CG, et al. Additional value of gadoxetic acid-enhanced MRI to conventional extracellular gadolinium-enhanced MRI for the surgical management of colorectal and neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2020;22(5):710-5.
 14. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508-18.

BQ 名: BQ5

WG 名: 診断

BQ: SRS(オクトレオスキャン)の検査前の SSA の休薬期間はどの程度必要か？

(1) ステートメント

- ・SRS 検査前の SSA 休薬期間に関して短時間型は約 1 日、長時間型は 3～4 週間を考慮する。
- ・重度の機能性 NET の患者では、症状や全身状態、薬剤の種類によって SSA の休薬の要否及び休薬期間を適宜判断する。

(2) BQ の背景

ソマトスタチンアナログ(SSA)は競合阻害により SRS でのソマトスタチン受容体の発現する腫瘍への集積を抑制し、診断能に影響を及ぼす可能性がある。このため、SRS の検査前に SSA による治療が行われている患者においては、SSA の休薬を検討することが望ましい。しかし、インスリノーマなどの機能性 NET では、休薬に伴い低血糖等の離脱症状が引き起こされるリスクがある。このため、SRS の検査前の SSA の適切な休止期間の設定は臨床的に重要と考えられる。

(3) 解説

NET 細胞表面のソマトスタチン受容体は、ソマトスタチンアナログが結合して一度細胞内に取り込まれた後も、24 時間後には再び細胞表面に出現する¹⁾。このため、SRS と非放射性的ソマトスタチンアナログ製剤の投与間隔を一定期間空けることで、ソマトスタチン受容体での両薬剤の競合は回避できると考えられる。SRS を行う前に SSA による治療が行われている患者においては、SSA の休薬を検討することが望ましい。しかし、SRS 検査前の SSA の休薬期間に関する明確な根拠を示した文献は認められない。このため、いくつかの先行するガイドラインを参照し、SSA の半減期を考慮して休薬期間を設定した^{2～4)}。また、SSA は、短時間作用型及び長期間作用型があり、短時間作用型製剤では、オクトレオチド酢酸塩等の休薬を約 1 日に短縮できる。しかし機能性 NET の病態によっては休薬による離脱症状が生命予後に影響する可能性も考えられる。そのため、オクトレオチド酢酸塩等の休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤により判断することも有益な場合があると判断した。

現在、使用されている長時間作用型 SSA では約 4 週間、短時間作用型 SSA では少なくとも 24 時間の休薬期間が慣行として推奨されている。しかし、この休薬期間に関しては多くの議論の余地があり、今後は変更が加えられる可能性がある。SRS と ⁶⁸Ga 標識製剤の PET を含めた 9 つの研究を解析したメタアナリシスでは、画像検査前の SSA 休薬の有効性を決定づける結果は得られていない⁵⁾。この解析では画像検査前の長時間作用型 SSA の投与は肝臓

や脾臓の集積低下をもたらすが、腫瘍原発巣や転移病巣への集積には影響をもたらさなかったと報告している。このため、画像検査前には SSA の不必要な休薬期間を設けなくても良い可能性がある。しかし、この解析に用いられた 9 つの研究のうち 6 つは日本では保険適用となっていない ^{68}Ga 標識製剤の PET を解析した研究のため、結果の解釈には注意が必要である⁶⁻¹⁴⁾。

(参考:海外のガイドラインの SSA 推奨休薬期間)

海外のガイドライン	休薬期間(推奨)	
	長時間型	短時間型
ENETS ²⁾	5-6 週間	1 日
SNMMI ³⁾	4-6 週間	1 日
EANM ⁴⁾	3-4 週間	1 日

(4) 文献

1. Waser B, Tamma ML, Cescato R, Maecke HR, Reubi JC. Highly efficient in vivo agonist-induced internalization of sst2 receptors in somatostatin target tissues. J Nucl Med. 2009 Jun;50(6):936-41.
2. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, Vitek P, Sundin A, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. Neuroendocrinology. 2009;90(2):184-9.
3. Balon HR, Brown TL, Goldsmith SJ, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, Dillehay G, Tarrance J, Johnson M, Stabin MG; Society of Nuclear Medicine. The SNM practice guideline for somatostatin receptor scintigraphy 2.0. J Nucl Med Technol. 2011 Dec;39(4):317-24.
4. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, Maffioli L, Mortelmans L, Oyen W, Pepe G, Chiti A; Oncology Committee of the EANM. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Jul;37(7):1441-8.
5. Wang R, Guo L, Pan L, Tian R, Shen G. Effects of somatostatin analogs on uptake of radiolabeled somatostatin analogs on imaging: a systematic review and meta-analysis. Quant Imaging Med Surg. 2023 Oct 1;13(10):6814-6826.
6. Dörr U, Räth U, Sautter-Bihl ML, Guzman G, Bach D, Adrian HJ, Bihl H.

- Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetretotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med*. 1993 May;20(5):431-3.
7. Janson ET, Kälkner KM, Eriksson B, Westlin JE, Oberg K. Somatostatin receptor scintigraphy during treatment with lanreotide in patients with neuroendocrine tumors. *Nucl Med Biol*. 1999 Nov;26(8):877-82.
 8. Haug AR, Rominger A, Mustafa M, Auernhammer C, Göke B, Schmidt GP, Wängler B, Cumming P, Bartenstein P, Hacker M. Treatment with octreotide does not reduce tumor uptake of (68)Ga-DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011 Nov;52(11):1679-83.
 9. Ayati N, Lee ST, Zakavi R, Pathmaraj K, Al-Qatawna L, Poon A, Scott AM. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy Differentially Alters ⁶⁸Ga-DOTATATE Uptake in Normal Tissues Compared with Primary Tumors and Metastatic Lesions. *J Nucl Med*. 2018 Feb;59(2):223-227.
 10. Cherk MH, Kong G, Hicks RJ, Hofman MS. Changes in biodistribution on ⁶⁸Ga-DOTA-Octreotate PET/CT after long acting somatostatin analogue therapy in neuroendocrine tumour patients may result in pseudoprogression. *Cancer Imaging*. 2018 Jan 24;18(1):3.
 11. Aalbersberg EA, de Wit-van der Veen BJ, Versleijen MWJ, Saveur LJ, Valk GD, Tesselaar MET, Stokkel MPM. Influence of lanreotide on uptake of ⁶⁸Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumours: a prospective intra-patient evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar;46(3):696-703.
 12. Li Y, Xu J, Xu X, Zhang J, Zhang Y. Long-acting octreotide treatment has no impact on tumor uptake of 99mTc-HYNIC-TOC in patients with neuroendocrine tumors. *Nucl Med Commun*. 2019 Oct;40(10):1005-1010.
 13. Gålne A, Almquist H, Almquist M, Hindorf C, Ohlsson T, Nordenström E, Sundlöv A, Trägårdh E. A Prospective Observational Study to Evaluate the Effects of Long-Acting Somatostatin Analogs on ⁶⁸Ga-DOTATATE Uptake in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2019 Dec;60(12):1717-1723.
 14. Jahn U, Ilan E, Velikyan I, Fröss-Baron K, Lubberink M, Sundin A. Receptor depletion and recovery in small-intestinal neuroendocrine

tumors and normal tissues after administration of a single intravenous dose of octreotide measured by ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT. EJNMMI Res. 2021 Nov 25;11(1):118.

パブリックコメント用 / 禁複製

BQ 名: 診-BQ7

WG 名: 膵診断部門

BQ:膵神経内分泌腫瘍を疑う際に EUS および上部内視鏡検査は有用か

(1) ステートメント

膵 NEN の局在診断に超音波内視鏡(EUS)は有用である。また、ガストリノーマなどの機能性 NEN は十二指腸が好発部位であり膵 NEN に合併することがあるため、膵 NEN を疑う際には上部消化管内視鏡検査が有用である。

(2) BQ の背景

画像検査機器の進歩に伴い、小さな膵 NEN が発見される機会が増えてきている。膵 NEN は外科切除をはじめとした治療方針の決定には正確な膵病変の局在診断が必要となるが、造影 CT、MRI、SRS といった画像検査では、しばしば小病変の正確な同定が困難である¹⁾。特に MEN1/VHL に合併した膵 NEN は小病変が多発する場合があることから、病変の局在の把握は、より重要となる。また機能性の膵 NEN は、微小病変や腫瘍の性質によっては局在診断に難渋することがある。さらに膵 NEN は、ガストリノーマをはじめとした機能性 NEN を十二指腸に合併する場合があり²⁾、十二指腸病変の検索も望まれる。

(3) 解説

典型的な膵 NEN は類円形・境界明瞭・辺縁整・内部均一な低エコー腫瘍として描出され³⁾、EUS は画像診断の観点から重要である。膵 NEN は多血性腫瘍である頻度が高いため、経静脈的な造影剤を使用した造影 EUS が膵 NEN の診断に有用である⁴⁾。そのほか、不均一な造影パターンは悪性度が高いと報告されており^{5,6)}、悪性度診断の補助としても造影 EUS は有用な可能性がある。また、EUS は空間分解能に優れるため造影 CT/MRI に比較しても、膵 NEN は EUS による検出能が最も優れる^{1,7)}。さらに、10mm 以下の小病変は造影 CT、MRI、SRS とともに感度が低下してくるため、EUS がより有用となる¹⁾。特に外科切除を検討する症例については、適切な術式の決定のためにも、正確な局在診断と多発病変の確認が必要となるため EUS の施行が望ましい。また、MEN1/VHL は多発性の小さな膵 NEN を伴うことがあり^{8,9)}、EUS は必要性が高い。

機能性 NEN であるガストリノーマは胆嚢管合流部から総肝管合流部、十二指腸球部から下行部と水平部の移行点、膵頭部から膵頭体部移行部に囲まれた領域に多く発症する^{2,10)}。またソマトスタチノーマについては、膵臓および十二指腸に局在するものが多い¹¹⁾。このためガストリノーマやソマトスタチノーマといった機能性 NEN を疑う際には EUS および上部消化管内視鏡検査は有用である。一方、機能性 NEN の中でもインスリノーマやガストリノーマの場合は、小病変や腫瘍の性質から EUS でも検出困難な症例があるため^{1,7)}、その場合は SACI テ

ストによる局在診断を考慮する。

(4) 文献

- 1) Kurita Y., Hara K., Kobayashi N., ほか: Detection rate of endoscopic ultrasound and computed tomography in diagnosing pancreatic neuroendocrine neoplasms including small lesions: A multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **29**:950-959, 2022.
- 2) Howard T. J., Zinner M. J., Stabile B. E., ほか: Gastrinoma excision for cure. A prospective analysis. *Ann Surg* **211**:9-14, 1990.
- 3) 関根 匡成, 大西 洋英, 眞嶋 浩聡:【膵 NEN の診断・治療】膵 NEN の画像診断 EUS を中心に. *膵臓* **38**:367-374, 2023.
- 4) Kitano M., Kudo M., Yamao K., ほか: Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* **107**:303-310, 2012.
- 5) Ishikawa T., Itoh A., Kawashima H., ほか: Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* **71**:951-959, 2010.
- 6) Palazzo M., Napoléon B., Gincul R., ほか: Contrast harmonic EUS for the prediction of pancreatic neuroendocrine tumor aggressiveness (with videos). *Gastrointest Endosc* **87**:1481-1488, 2018.
- 7) Khashab M. A., Yong E., Lennon A. M., ほか: EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* **73**:691-696, 2011.
- 8) Niina Y., Fujimori N., Nakamura T., ほか: The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Gut Liver* **6**:287-294, 2012.
- 9) Igarashi H., Ito T., Nishimori I., ほか: Pancreatic involvement in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. *J Gastroenterol* **49**:511-516, 2014.
- 10) Chatzipanagiotou O., Schizas D., Vailas M., ほか: All you need to know about gastrinoma today | Gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: A thorough update. *J Neuroendocrinol* **35**:e13267, 2023.
- 11) 伊藤 鉄英, 高松 悠, 渡邊 洋子, ほか:【代謝の基本と胆道・膵疾患の代謝プロフィール】膵神経内分泌腫瘍と代謝異常. *胆と膵* **44**:453-458, 2023.

BQ 名: ーBQ8

WG 名: 診断

BQ:全ての胃 NET は Rindi 分類で分類可能か？

(1) ステートメント

多くの胃 NET は Rindi 分類にて分類可能であるが、壁細胞機能不全やプロトンポンプ阻害薬長期投与に伴う胃 NET のような Rindi 分類にて分類不可能な胃 NET も存在する。

(2) BQ の背景

Rindi 分類は、1993 年に Rindi らが提唱した胃 NET の分類で、基礎疾患、高ガストリン血症の有無から 3 つのタイプに分類される¹。1 型は（体部）萎縮性胃炎、2 型は Zollinger-Ellison 症候群（MEN1）を基礎疾患とするが、ともに高ガストリン血症を伴い、ガストリン刺激により腸クロム親和性様（Enterochromaffin-like: ECL）細胞が過形成・腫瘍化した胃 NET である（表 1）^{1,2}。1・2 型はしばしば多発性となる特徴を有し、特に 1 型は悪性度が低いとされる。3 型は基礎疾患のない散発性の胃 NET であり、高ガストリン血症や ECL 細胞過形成を伴わず、その発生機序は不明である。また、通常は単発であり、3 つのタイプの中では最も悪性度が高くリンパ節転移リスクも高いとされている。このようにタイプごとに悪性度が異なり、治療方針も異なるため、胃 NET では Rindi 分類が広く用いられている。

表 1. Rindi 分類とその特徴

	1 型	2 型	3 型
割合	70–80%	5–6%	14–25%
背景疾患	（体部）萎縮性胃炎	Zollinger-Ellison 症候群（MEN1）	なし
ECL 細胞	ECL 細胞過形成	ECL 細胞過形成	
胃内 pH	高（低～無酸）	低（高酸）	正常
血清ガストリン値	高	高	正常
予後	良好	不明（データ不足）	不良

(3) 解説

ほとんどの胃 NET は Rindi 分類で分類可能である。一方で、近年 Rindi 分類では分類不可能な胃 NET も報告されてきており、その一つが壁細胞機能不全に伴う胃 NET である^{3,4}。壁細胞機能不全に伴う胃 NET では高ガストリン血症を認め、これまでの報告のほとんどで NET が多発しているものの、基礎疾患に体部萎縮性胃炎、Zollinger-Ellison 症候群

(MEN1) を有さない。壁細胞機能不全では、病理学的には壁細胞の変性・空胞化・突起、腺管拡張を認め、免疫染色では壁細胞で $H^+/K^+-ATPase$ 陰性となり、壁細胞の酸分泌機能が阻害されて無酸症となる^{3,4}。この原因としては、壁細胞の $H^+/K^+-ATPase$ α サブユニットをコードする *ATP4A* 遺伝子の変異・不活性化が関わっていると考えられている^{5,6}。また、壁細胞機能不全に伴う胃 NET 症例では、ECL 細胞の過形成が認められる⁴。以上より、壁細胞機能不全に伴う胃 NET の発生機序としては、1 型胃 NET と同様に、無酸症から胃前庭部 G 細胞過形成、高ガストリン血症となり、ECL 細胞の過形成・腫瘍化から胃 NET 発生が考えられている³。

もう一つの Rindi 分類で分類不可な胃 NET として、プロトンポンプ阻害薬 (Proton pump inhibitor: PPI) 長期投与に伴う胃 NET が報告されている⁷。PPI 長期投与に伴う胃 NET では中等度の高ガストリン血症を伴い、ECL 細胞過形成を認めることや多発することがある。また、その背景胃粘膜では、壁細胞機能不全に類似して壁細胞の変性や空胞化を認めることがある⁸。しかし、PPI 投与患者の中での胃 NET 発生は稀であることから、高ガストリン血症に加えてなんらかの因子が関わっている可能性が考えられている。PPI 投与患者における胃 NET、予後が 3 型胃 NET に比して良好であることが報告されているが⁷、酸分泌阻害から ECL 細胞過形成、胃 NET が発生する機序より、壁細胞機能不全と同様に 1 型胃 NET の類縁疾患と考えられている⁹。一方で、PPI よりさらに強力な酸分泌抑制薬であるカリウムイオン競合型アシッドブロッカーに関しては、これまでに胃 NET との関連は報告されていない。

(4) 文献

1. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993 Apr;104(4):994-1006. doi: 10.1016/0016-5085(93)90266-f. PMID: 7681798.
2. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsniowski P; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119-24. doi: 10.1159/000443168. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26784901.
3. Ishioka M, Hirasawa T, Kawachi H, Nakano K, Kunieda J, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Yoshio T, Tsuchida T, Fujisaki J. Enterochromaffin-like cell neuroendocrine tumor associated with parietal cell dysfunction. *Gastrointest Endosc*. 2019 Nov;90(5):841-845.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.06.029. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31276673.
4. Abe Y, Hatta W, Asonuma S, Koike T, Abe H, Ogata Y, Saito M, Jin X, Kanno T, Uno K, Asano N, Imatani A, Fujishima F, Sasano H, Masamune A. Parietal Cell Dysfunction: A Rare

Cause of Gastric Neuroendocrine Neoplasm with Achlorhydria and Extreme Hypergastrinemia. *Intern Med.* 2022 Aug 15;61(16):2441-2448. doi: 10.2169/internalmedicine.8253-21. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35110476; PMCID: PMC9449610.

5. Calvete O, Reyes J, Zuñiga S, Paumard-Hernández B, Fernández V, Bujanda L, Rodriguez-Pinilla MS, Palacios J, Heine-Suñer D, Banka S, Newman WG, Cañamero M, Pritchard DM, Benítez J. Exome sequencing identifies ATP4A gene as responsible of an atypical familial type I gastric neuroendocrine tumour. *Hum Mol Genet.* 2015 May 15;24(10):2914-22. doi: 10.1093/hmg/ddv054. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25678551.

6. Fossmark R, Calvete O, Mjølnes P, Benitez J, Waldum HL. ECL-cell carcinoids and carcinoma in patients homozygous for an inactivating mutation in the gastric H(+) K(+) ATPase alpha subunit. *APMIS.* 2016 Jul;124(7):561-6. doi: 10.1111/apm.12546. Epub 2016 May 6. PMID: 27150581.

7. Trinh VQ, Shi C, Ma C. Gastric neuroendocrine tumours from long-term proton pump inhibitor users are indolent tumours with good prognosis. *Histopathology.* 2020 Dec;77(6):865-876. doi: 10.1111/his.14220. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32702178.

8. Rahman MA, Karam SM. Gastric parietal cell vacuolation mimicking gastric carcinoma. *Histopathology.* 2013 Nov;63(5):735-7. doi: 10.1111/his.12217. Epub 2013 Aug 28. PMID: 24033400.

9. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, van Velthuysen MF, Schrader J, Begum N, Sundin A, Falconi M, O'Toole D. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *J Neuroendocrinol.* 2023 Aug;35(8):e13306. doi: 10.1111/jne.13306. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37401795.

BQ 名: ーBQ9

WG 名: 診断

BQ:十二指腸乳頭部 NET の治療前診断に必要な検査は何か。

(1) ステートメント

十二指腸乳頭部 NET では存在診断、深達度診断、転移診断の他に胆管膵管内浸潤の検索を要することがあり、通常白色光内視鏡、EUS、造影 CT、SRS に加えて MRCP が行われる。各種検査の結果によっては、造影 MRI、ERCP、管腔内超音波検査も考慮する。

(2) BQ の背景

十二指腸乳頭部 NET は Vater 乳頭もしくは副乳頭に認める NET で非常に稀な疾患であり、消化管 NET の 0.3%未満、十二指腸乳頭部腫瘍の 2%未満とされている^{1,2}。十二指腸乳頭部 NET は、神経線維腫症 I 型に伴うことやソマトスタチン産生腫瘍であることがあり³、非乳頭部 NET に比してよりサイズが大きくリンパ節転移率が高い特徴を有するとされている⁴。したがって、十二指腸乳頭部 NET に対しては外科切除が選択されることが多いが、近年では特に腫瘍径の小さい十二指腸乳頭部 NET に対する内視鏡的乳頭切除術の報告も増えている。このような治療選択のためには、正確な術前診断が重要である。より頻度の高い十二指腸非乳頭部 NET においては、存在診断は一般的に通常白色光内視鏡にて行われ、深達度診断は EUS にて行われるが、EUS は微小 NET の存在診断にも用いられることがある。転移診断では、CT や MRI が行われる。また、SRS は、転移診断だけでなく原発巣の存在診断に有用なこともあり、⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT(保険適用外)では腫瘍径 5 mm のような微小 NET の局在診断にも有用なことがある⁵。

(3) 解説

十二指腸乳頭部 NET では、非乳頭部 NET と同様に存在診断、深達度診断、転移診断が必要であるが、特に内視鏡的乳頭切除術を行う際には、胆管膵管内進展の検索も必要となる。存在診断、深達度診断、転移診断では、十二指腸非乳頭部 NET と同様に、通常白色光内視鏡、EUS、CT や MRI、SRS などが行われる。通常白色光内視鏡では、十二指腸乳頭部 NET は粘膜下腫瘍様病変として認められる。EUS では NET は低エコー性腫瘍として描出されることが多く、腫瘍径の診断、深達度診断に加えて局所リンパ節転移の有無の診断に用いられることがある⁶。しかし、十二指腸乳頭部 NET における EUS のリンパ節転移診断は極めて低く、深達度診断では過小評価が多い、との報告もある⁷。したがって、術前診断においては、CT/MRI、EUS、SRS/¹⁸FDG-PET など複数検査で総合的に評価していくことが望ましい⁷。また、特に内視鏡的乳頭切除術を検討する場合において、腫瘍の胆管膵管内進展の診断が重要となる。よって、内視鏡的乳頭切除術を検討する場合には、MRCP や ERCP における膵管

造影、胆管造影、管腔内超音波検査(intraductal ultrasonography: IDUS) により胆管
 膵管内進展がないことを確認することを考慮する^{8,9}。

(4) 文献

1. Hatzitheoklitos E, Büchler MW, Friess H, Poch B, Ebert M, Mohr W, Imaizumi T, Beger HG. Carcinoid of the ampulla of Vater. Clinical characteristics and morphologic features. *Cancer*. 1994 Mar 15;73(6):1580-8. doi: 10.1002/1097-0142(19940315)73:6<1580::aid-cncr2820730608>3.0.co;2-0. PMID: 8156484..
2. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, editors. 2nd ed. Histological typing of endocrine tumours. Heidelberg: Springer; 2000.
3. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Büchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 May;20(5):676-81. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03744.x. PMID: 15853978.
4. Milione M, Parente P, Grillo F, Zamboni G, Mastracci L, Capella C, Fassan M, Vanoli A. Neuroendocrine neoplasms of the duodenum, ampullary region, jejunum and ileum. *Pathologica*. 2021 Feb;113(1):12-18. doi: 10.32074/1591-951X-228. PMID: 33686306; PMCID: PMC8138699.
5. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, Ambrosini V, Kjaer A, Delgado-Bolton R, Kunikowska J, Oyen WJG, Chiti A, Giammarile F, Sundin A, Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(9):1588-1601. doi: 10.1007/s00259-017-3728-y. Epub 2017 May 25. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Nov;44(12):2150-2151. doi: 10.1007/s00259-017-3807-0. PMID: 28547177.
6. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, Do Cao C, Frampas E, Gaujoux S, Gincul R, Goudet P, Lombard-Bohas C, Poncet G, Smith D, Ruzsniwski P, Lecomte T, Bouché O, Walter T, Cadiot G; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis*. 2020 May;52(5):473-492. doi: 10.1016/j.dld.2020.02.011. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32234416.

7. Karam E, Hollenbach M, Abou Ali E, Auriemma F, Anderloni A, Barbier L, Belfiori G, Caillol F, Crippa S, Del Chiaro M, De Ponthaud C, Dahel Y, Falconi M, Giovannini M, Heling D, Inoue Y, Jarnagin WR, Leung G, Lupinacci RM, Mariani A, Masaryk V, Miksch RC, Musquer N, Napoleon B, Oba A, Partelli S, Petrone MC, Prat F, Repici A, Sauvanet A, Salzmann K, Schattner MA, Schulick R, Schwarz L, Soares K, Souche FR, Truant S, Vaillant JC, Wang T, Wedi E, Werner J, Weismüller TJ, Wichmann D, Will U, Zaccari P, Gulla A, Heise C, Regner S, Gaujoux S; Pancreas 2000 Research Group. Endoscopic and Surgical Management of Non-Metastatic Ampullary Neuroendocrine Neoplasia: A Multi-Institutional Pancreas2000/EPC Study. *Neuroendocrinology*. 2023;113(10):1024-1034. doi: 10.1159/000531712. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37369186.
8. Shiratori Y, Nakamura K, Suzuki K, Fukuda K. Endoscopic papillectomy for an ampullary neuroendocrine tumor. *Clin J Gastroenterol*. 2020 Dec;13(6):1144-1149. doi: 10.1007/s12328-020-01212-6. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32816239.
9. Zhang W, Chai N, Linghu E. Can Ampullary G1 and G2 Neuroendocrine Tumors Be Cured by Endoscopic Papillectomy? *J Clin Med*. 2023 Mar 15;12(6):2286. doi: 10.3390/jcm12062286. PMID: 36983287; PMCID: PMC10057073.

BQ 名: ーBQ10

WG 名: 診断

BQ:十二指腸ガストリノーマを認めた際には、多発病変を検索する必要があるか？

(1) ステートメント

MEN1 併存十二指腸ガストリノーマでは多発病変であることが多く、通常白色光内視鏡、EUS を含めた諸検査による多発病変の検索は必須である。

(2) BQ の背景

ガストリノーマは機能性 NET の一つであり、十二指腸の機能性 NET としてはガストリノーマが最も高頻度で認められる。ガストリノーマは 60%以上にてリンパ節転移を認め悪性度が高いが、膵臓に比して十二指腸で認められる頻度が高く、十二指腸への局在が 75-80%を占める¹。また、十二指腸ガストリノーマは膵ガストリノーマに比して腫瘍径が小さく、腫瘍径<1 cm であることも多い。十二指腸ガストリノーマは、MEN1 併存と散発性(非家族性)の 2 つのタイプがあるが、20-25%が MEN1 併存、75-80%が散発性ガストリノーマである(表 1)^{1,2}。遠隔転移を伴わない場合、十二指腸ガストリノーマの治療は外科切除が基本だが、病変局在によって術式が変わることもあるため、単発病変か多発病変かを同定することは重要である。

表 1. 十二指腸ガストリノーマの分類

	MEN1 併存 十二指腸ガストリノーマ	散発性 十二指腸ガストリノーマ
病変数	多発	単発
平均腫瘍径	<1 cm	<1 cm
好発部位	球部	球部
メカニズム	G 細胞過形成	
リンパ節転移	70-80%	60-90%
肝転移	0-10%	0-10%
10 年生存率	65%	84%

(3) 解説

十二指腸ガストリノーマは、MEN1 併存か散発性(非家族性)かによって対応が異なる。MEN1 患者では十二指腸ブルネル腺に G 細胞の過形成や微小ガストリノーマを認めることがあるため^{3,4}、MEN1 併存十二指腸ガストリノーマでは多発病変を認めることが多く⁵、多発病変の検索が必須である。十二指腸ガストリノーマは、通常白色光内視鏡にて粘膜下腫瘍様病変、EUS では低エコー性腫瘍として認識される。しかし、十二指腸では腫瘍径 1-2 mm といった微小ガストリノーマもしばしば認められ⁶、このような場合は通常白色光内視鏡や EUS にて診断困難である。また、MEN1 併存ガストリノーマの大部分は十二指腸ガストリノーマであるものの、少ないながら膵ガストリノーマが併存することもある⁵。したがって、MEN1 併存十

十二指腸ガストリノーマ患者では、十二指腸の多発病変のみならず膵ガストリノーマの併存にも注意を要し、CT などによる検索を行う。⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT(保険適用外)は、NET 局在診断への有用性が報告されている⁷。また、SRS ではガストリノーマに対する感度が比較的良好ことから、局在診断に難渋する際には SRS も考慮する。一方で、上述のように画像検査では発見困難な微小十二指腸ガストリノーマもある。ガストリノーマの存在領域が不明な場合には SACI テストが有用であるが、ガストリノーマの正確な個数や存在部位を診断することはできない。したがって、MEN1 併存十二指腸ガストリノーマ患者では画像検査にて多発病変が認められなくても潜在的に十二指腸に多発病変が存在する可能性を想定すべきである⁵。

これに対して、散発性(非家族性)十二指腸ガストリノーマは単発病変であることが多い^{8,9}。ただし、少ないながら多発病変の報告もあることから⁸、散発性十二指腸ガストリノーマを発見した際にも通常白色光内視鏡や EUS による多発病変の検索を行った方が良い。

(4) 文献

1. Chatzipanagiotou O, Schizas D, Vailas M, Tsoli M, Sakarellos P, Sotiropoulou M, Papalambros A, Felekouras E. All you need to know about gastrinoma today | Gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: A thorough update. *J Neuroendocrinol.* 2023 Apr;35(4):e13267. doi: 10.1111/jne.13267. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37042078.
2. Jensen RT, Ito T. Gastrinoma. 2023 Sep 27. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905301.
3. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, Krausch M, Gimm O, Eisenberger CF, Knoefel WT, Dralle H, Komminoth P, Heitz PU, Perren A, Klöppel G. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol.* 2006 Sep 14;12(34):5440-6. doi: 10.3748/wjg.v12.i34.5440. PMID: 17006979; PMCID: PMC4088224.
4. Imamura M, Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi S, Doi R, Awane M, Inoue N. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol.* 2011 Mar 14;17(10):1343-53. doi: 10.3748/wjg.v17.i10.1343. PMID: 21455335;

PMCID: PMC3068271.

5. Imamura M, Komoto I, Taki Y. How to treat gastrinomas in patients with multiple endocrine neoplasia type1: surgery or long-term proton pump inhibitors? *Surg Today*. 2023 Dec;53(12):1325-1334. doi: 10.1007/s00595-022-02627-z. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36473964; PMCID: PMC10678812.

6. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, Brandi ML, Doherty GM, Falconi M, Goudet P, Halfdanarson TR, Ito T, Jensen RT, Larghi A, Lee L, Öberg K, Pavel M, Perren A, Sadowski SM, Tonelli F, Triponez F, Valk GD, O'Toole D, Scott-Coombes D, Thakker RV, Thompson GB, Treglia G, Wiedenmann B. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology*. 2021;111(7):609-630. doi: 10.1159/000511791. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32971521.

7. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, Ambrosini V, Kjaer A, Delgado-Bolton R, Kunikowska J, Oyen WJG, Chiti A, Giammarile F, Sundin A, Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(9):1588-1601. doi: 10.1007/s00259-017-3728-y. Epub 2017 May 25. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Nov;44(12):2150-2151. doi: 10.1007/s00259-017-3807-0. PMID: 28547177.

8. Delcore R Jr, Cheung LY, Friesen SR. Characteristics of duodenal wall gastrinomas. *Am J Surg*. 1990 Dec;160(6):621-3; discussion 623-4. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80760-3. PMID: 2252124.

BQ 名: 診-BQ11

WG 名: 診断班

BQ: 消化管 NEN の内視鏡・超音波内視鏡(EUS)所見は何か？

(1) ステートメント

消化管 NET の特徴的な内視鏡所見は、黄色～正色調を呈する類円形の粘膜下腫瘍様隆起である。増大に伴い陥凹や潰瘍形成を伴うことがある。EUS では、第 2 層(粘膜層)深層から第 3 層(粘膜下層)に主座をおく境界明瞭で内部エコー均一な低エコー腫瘍として描出される。消化管 NEC は進行癌の形態をとる場合が多い。

(2) BQ の背景

内視鏡検査の普及・発達により、消化管 NEN の早期発見が期待される。しかし、その肉眼的な形態から他の上皮性腫瘍に比べて発見・診断が難しいことが多く、内視鏡所見を理解しておく必要がある。

(3) 解説

消化管 NEN は上皮性腫瘍であるが、粘膜下層への膨張性発育傾向が強いという特徴を有する。そのため、内視鏡検査にて、消化管 NEN は、表面を非腫瘍性粘膜上皮に覆われた、無径性～垂有径性の粘膜下腫瘍様隆起として観察されることが多い¹⁾⁻⁶⁾。色調は黄色から正色調で、弾性硬である。さらに、表面には、腫瘍により圧排された粘膜内血管が拡張血管として認識される。病変が増大・進行すると、表面に陥凹や潰瘍が見られることがある¹⁾⁻⁶⁾。

EUS では、消化管 NET は、第 2 層(粘膜層)深層から第 3 層(粘膜下層)に主座をおく境界明瞭で内部エコー均一な低エコー腫瘍として描出されることが多い。病変が増大、進行すると、内部エコーが不均一となる^{6), 7)}。さらに固有筋層へ浸潤すると、第 3 層(粘膜下層)の断裂と第 4 層(固有筋層)の肥厚が見られる。EUS は治療方針を決定するための深達度診断、腫瘍サイズ計測にも有用である。

消化管 NEC は発育速度が非常に早い⁸⁾ため、進行した状態で発見されることが多い⁸⁾。それ故、内視鏡的には 2 型進行癌の形態をとる場合が多いが、周堤などの隆起部は非腫瘍性上皮で被覆されていることが多いという特徴を有する。

NEN は粘膜下腫瘍様隆起を呈するものの、粘膜深層から発生した上皮性腫瘍であり、内視鏡下生検により確定診断がつく場合が多い^{3), 6)}。内視鏡下生検で陰性の場合、ボーリング生検や EUS ガイド下穿刺吸引法(EUS-FNA)が有用な場合もある。内視鏡的切除の適応になりうる病変には、診断的に内視鏡的切除を施行し、病変全体を切除したうえで質的診断をする方法もある。

(4) 文献

1) 小林広幸, 洲上忠彦, 津田純郎, 他. 直腸カルチノイド腫瘍の画像診断—X 線・内視鏡・EUS: 転移例と非転移例の比較を中心に. 胃と腸. 2005; 40: 163-74.

2) Kim BN, Sohn DK, Hong CW, et al. Atypical endoscopic features can be associated with metastasis in rectal carcinoid tumors. Surg Endosc. 2008; 22: 1992-6.

3) Shim KN, Yang SK, Myung SJ, et al. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. Endoscopy. 2004; 36: 313-6.

4) Sekiguchi M, Hotta K, Takeuchi Y, et al; C-NET STUDY Group. Characteristics of colorectal neuroendocrine tumors in patients prospectively enrolled in a Japanese multicenter study: a first report from the C-NET STUDY. J Gastroenterol. 2022; 57: 547-58.

5) Reumkens A, Sastrowijoto P, Grabsch HI, et al. Epidemiological, clinical and endoscopic characteristics of colorectal neuroendocrine neoplasms: a population-based study in the Netherlands. Endosc Int Open. 2022; 10: E940-51.

6) 関口 正宇, 関根 茂樹, 松田 尚久. 直腸 NET 内視鏡診断・治療の現状と課題. Gastroenterological Endoscopy. 2020; 62: 457-69.

7) Ishii N, Horiki N, Itoh T, et al. Endoscopic submucosal dissection and preoperative assessment with endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal carcinoid tumor. Surg Endosc. 2010; 24: 1413-9.

8) 千野 修, 幕内博康, 小澤壯治, 他. 食道神経内分泌細胞癌の内視鏡診断—形態学的・病理組織学的特徴と診療における問題点. 2017; 52: 402-11.

BQ 名: 診-BQ12

WG 名: 診断

BQ:インスリノーマを疑う臨床症状は何か。

(1) ステートメント

空腹時の低血糖発作として発汗、空腹感、震え、不安感、動悸などの自律神経症状、複視、異常行動、健忘など中枢神経症状を認める場合に疑う。

(2) BQ の背景

インスリノーマを疑う契機の多くは、空腹時の低血糖発作による症状である。患者毎の初発症状は多様であり、早期診断のために典型的な症状のみならず、非典型的な初発症状についても理解する必要がある。

(3) 解説

空腹時の低血糖発作として自律神経症状、中枢神経症状を認める場合にインスリノーマを疑う¹⁻³⁾。自律神経症状は発汗、倦怠感、空腹感、食欲亢進、振戦、不安感、動悸がみられる。中枢神経症状として複視、異常行動、健忘、てんかん、一過性の意識消失、低血糖性昏睡、痙攣、性格変化、認知機能低下、その他の症状として体重増加がある。自律神経機能障害がある場合や、低血糖発作を繰り返す場合は自律神経症状を欠くことがある⁴⁾。低血糖発作の多くは空腹時だが、インスリノーマを持つ患者の 5%は食後低血糖を特徴とし、機序としては食後に血糖値が一時的に上昇した際に、腫瘍からのインスリン過剰分泌によって急激に血糖値が低下すると考えられている^{5, 6)}。

(4) 文献

1) Valente LG, Antwi K, Nicolas GP, Wild D, Christ E. Clinical presentation of 54 patients with endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia: a neurological chameleon (observational study). Swiss Med Wkly. 2018;148:w14682.

2) Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. Mayo Clin Proc. 1976;51(7):417-429.

3) Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J Med. 1995;332(17):1144-1152.

4) Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):709-728.

5) Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol.* 2023;35(8):e13318.

6) Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1069-1073.

BQ 名: 診-BQ13

WG 名: 診断

BQ:インスリノーマ疑い患者において、絶食試験を行うことは有用か？

(1) ステートメント

インスリノーマの確定診断のために、低血糖を誘発する絶食試験は有用である。

(2) BQ の背景

インスリノーマの診断過程において、低血糖下にもかかわらずインスリン分泌が抑制されないことを確認する必要がある。低血糖の状況を誘発してインスリン分泌抑制の有無を確認するための検査方法について理解することは重要である。

(3) 解説

インスリノーマの診断過程において、症状の原因が低血糖であることを評価するために Whipple の 3 徴 (①低血糖に合致する症状があり, ②症状があるときの血糖値が低く, ③血糖上昇処置により症状が改善する) の確認が必要である。確定診断のため、低血糖を誘発するため最大 72 時間の絶食試験は有用である¹⁾。判定基準の 1 例としては、血糖値が 45 mg/dL 以下の時に、インスリン $\geq 6 \mu\text{U/mL}$ または C ペプチド $\geq 0.66 \text{ ng/mL}$ でインスリン異常分泌ありとするものがある²⁾。過去にインスリノーマ 127 名を解析した報告では、絶食開始後 12 時間で 40%、24 時間後で 67%、48 時間後で 95% の症例で低血糖を認めた³⁾。絶食試験終了のタイミングで、診断の補助と低血糖の治療を兼ねて、グルカゴン負荷試験の併用も考慮する⁴⁾。食後の低血糖症状が主体の患者の場合、診断の補助として 75gOGTT や混合食負荷試験も有用である⁵⁾。これらの低血糖誘発試験で否定されても繰り返し低血糖症状を呈して臨床的にインスリノーマが疑わしい場合、SACI 試験の適応も個別に検討する。

(4) 文献

1) Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. J Neuroendocrinol. 2023;35(8):e13318.

2) Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J Med. 1995;332(17):1144-52.

3) Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(9):3222-3226.

4) Ueda K, Kawabe K, Lee L, et al. Diagnostic Performance of 48-Hour Fasting Test and Insulin Surrogates in Patients With Suspected Insulinoma. Pancreas. 2017;46(4):476-481.

5) Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic

disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):709-728.

パブリックコメント用 / 禁複製

BQ 名: 診-BQ14

WG 名: 診断

BQ: ガストリノーマを疑う臨床症状は何か。

(1) ステートメント

消化性潰瘍、胃食道逆流症、下痢(胃酸分泌抑制薬に反応する)を認める場合に疑う。ただし、胃酸分泌抑制薬を既に内服中の場合には、症状が現れにくくなるため、注意が必要である。

(2) BQ の背景

ガストリノーマは、Zollinger-Ellison 症候群 として古くから知られている。1955 年に Zollinger と Ellison によって報告された原著では、消化性潰瘍、胃酸の過剰分泌、膵島細胞腫瘍が 3 徴とされた¹⁾。原発は十二指腸(70%)、膵臓(25%)に多い²⁾。概念は大きく変わっていないが、本 BQ では現在認識されているガストリノーマの臨床症状をまとめる。

(3) 解説

ガストリノーマに見られる臨床症状は、基本的に胃酸の過剰分泌に由来する。消化性潰瘍では腹痛および下血をきたし、胃食道逆流症では胸やけを認める。複数回、再発、難治性、または非典型的な部位で発生する場合には積極的にガストリノーマを疑うべきである。下痢は、過剰に分泌された胃酸により腸内が酸性となり、膵消化酵素が不活性化することが原因と考えられている。脂肪性下痢以外に水様性下痢も多いとされるが、その機序は明確ではない。

非遺伝性ガストリノーマ 203 例の検討において、各症状の頻度は、腹痛 78%、下痢 72%、胸やけ 42%、嘔気 28%、出血 27%、嘔吐 26%、体重減少 18%と報告されている²⁾。しかし近年では、胃酸分泌抑制薬である H₂ 受容体拮抗薬およびプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の早期処方により、症状は過去に比べて軽減されており、複数の潰瘍を呈する患者も少数にとどまる³⁾。胃酸分泌抑制薬を内服している患者では、ガストリノーマの臨床症状が現れにくいことに注意して、鑑別を進めることが望ましい。

(4) 文献

1) Ann Surg. 1955;142(4):709-23.

2) Neuroendocrinology. 2012;95(2):98-119.

3) Medicine (Baltimore). 2000;79(6):379-411.

4) J Neuroendocrinol. 2023;35(8):e13318.

BQ 名: 診-BQ15

WG 名: 診断

BQ: ガストリノーマの診断に、胃酸分泌抑制薬を中止せずに行う血中ガストリン値測定は有用か？

(1) ステートメント

胃酸分泌抑制薬を中止せずに行う血中ガストリン値測定は、スクリーニングに有用である。ただし、血中ガストリン値が軽度の上昇に留まる場合、診断はしばしば困難である。

(2) BQ の背景

ガストリノーマの古典的診断には、空腹時血中ガストリン値が正常の上限値の 10 倍高値であることと、胃内 pH が ≤ 2 であることの証明が必要である¹⁾。しかし、後者は近年臨床現場では行い難くなっているため²⁾、血中ガストリン値測定の診断における重要性が増している。しかし、血中ガストリン値は、ヘリコバクター・ピロリ菌感染症、萎縮性胃炎に起因する胃酸分泌低下だけでなく、胃酸分泌抑制薬の服用によっても続発性に上昇する。特にプロトンポンプ阻害薬(PPI)使用患者では、ガストリノーマと重なるレベルの血中ガストリン値上昇がしばしば見られるが、診断のために PPI を中止すると、反跳性の胃酸分泌過剰が引き起こされ、自覚症状の悪化のみならず、消化性潰瘍または穿孔を引き起こすリスクがある³⁾。本 BQ はこのジレンマに対する対応をまとめる。

(3) 解説

ガストリノーマの古典的診断として、空腹時血中ガストリン値が正常の上限値の 10 倍高値と記載があるが¹⁾、実際にはこの基準を満たす症例は多くない。National Institutes of Health のガストリノーマ309例における中央値は上限値の6.5倍、過去の症例報告をまとめたガストリノーマ2229例における中央値は上限値の6.0倍であり、上限値の 10 倍に満たない症例もそれぞれのコホートにおいて、64.4%、68.1%に上る⁴⁾。PPI 使用患者では、血中ガストリン値が 1.3~2.9 倍に上昇するとされており、無視できない変化と言える⁵⁾。経験的に H₂ 受容体拮抗薬は PPI より変化が少ないとされている。

以上を踏まえた上で、胃酸分泌抑制薬を中止せずに血中ガストリン値を測定することは、スクリーニングにおいては有用である。すなわち胃酸分泌抑制薬内服により血中ガストリン値が高くなりうる状況で、なお血中ガストリン値が正常範囲にあれば、ガストリノーマを十分に除外できるためである。一方で、胃酸分泌抑制薬内服中のガストリノーマの確定診断に用いることのできるカットオフ値はない。ソマトスタチン受容体シンチグラフィの集積による神経内分泌腫瘍の存在診断⁶⁾やカルシウム負荷試験²⁾との組み合わせが提案されているが、エキスパートオピニオンの域を出ない。現状では免疫組織化学、治療経過まで含めて総合的に判断し、疑い例でも消化性潰瘍などの臨床症状が強い場合には診断的治療を行うしかないと考えられる。

最後に、もし PPI を中止して血中ガストリン値を測定する際には、1週間以上の中止が目安となるが、PPI 中止後に臨床症状が強くなった場合には安全のために PPI 再開か H2 受容体拮抗薬の投与を行った方が良いと思われる。なお、H2 受容体拮抗薬は測定の 48 時間前の中止が目安である。

(4) 文献

- 1) World J Gastroenterol. 2012;18(39):5495-5503.
- 2) Medicine (Baltimore). 2006;85(6):331-364.
- 3) J Neuroendocrinol. 2023;35(8):e13318.
- 4) Medicine(Baltimore). 2006; 85(6): 295-330.
- 5) Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(6):649-63.
- 6) Int J Endocr Oncol. 2017;4(4):167-185.

BQ 名: 診-BQ16

WG 名: 診断

BQ: グルカゴノーマを疑う臨床症状は何か。

(1) ステートメント

耐糖能異常や糖尿病、体重減少、遊走性壊死性紅斑、貧血、静脈血栓症、精神神経症状を認める場合に疑う。

(2) BQ の背景

グルカゴノーマは症状出現から診断までの平均期間が 31.4 カ月と報告されており¹⁾、発見が難しい疾患と言える。早期診断のためにグルカゴノーマを疑う契機となる臨床症状について理解する必要がある。

(3) 解説

グルカゴノーマの各症状の頻度は、遊走性壊死性紅斑(82%)、糖尿病(69%)、体重減少(60%)、貧血(50%)、舌炎・口内炎・口唇炎(41%)と報告されている¹⁾。他には、下痢、低アミノ酸血症、低亜鉛血症、拡張型心筋症を認めることがある^{2, 3)}。これらの症状を認めた場合、診断目的で血漿グルカゴンの測定を行い、500 pg/mL(RIA 法)以上でグルカゴノーマが疑われる⁴⁾。ただし近年グルカゴン測定法は、グルカゴン以外の様々なペプチドとの交差反応が課題である RIA 法から、交差反応が少ないサンドイッチ ELISA 法に移行している⁵⁾。グルカゴノーマ診断におけるサンドイッチ ELISA 法での血漿グルカゴンのカットオフ値についての報告はまだなく、エビデンスの蓄積が待たれる。腫瘍組織におけるグルカゴンの免疫組織化学染色も診断の補助として有用である⁶⁾。診断時の平均年齢は 53 歳で、女性でやや多い⁷⁾。膵グルカゴノーマのうち 64%は膵尾部に発生し、腫瘍径は平均 5.0 cm、診断時に 49%の患者では転移病変(肝臓、リンパ節など)を有するとされる¹⁾。

(4) 文献

- 1) Song, X., Zheng, S., Yang, G., Xiong, G., Cao, Z., Feng, M., Zhang, T., Zhao, Y. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome. *Oncology letters*. 2018; 15:2749-2755.
- 2) Wermers RA, Fatourehchi V, Kvols LK. Clinical spectrum of hyperglucagonemia associated with malignant neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(11):1030-1038.
- 3) Tolliver S, Graham J, Kaffenberger BH. A review of cutaneous manifestations within glucagonoma syndrome: necrolytic migratory erythema. *Int J Dermatol*. 2018;57(6):642-645.

- 4) Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 1981;2(3):347-361.
- 5) Miyachi A, Kobayashi M, Mieno E, et al. Accurate analytical method for human plasma glucagon levels using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry: comparison with commercially available immunoassays. *Anal Bioanal Chem.* 2017;409(25):5911-5918.
- 6) Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(2):53-63.
- 7) Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5(3):312-319.

BQ 名: 診-BQ17

WG 名: 診断

BQ: カルチノイド症候群を疑う臨床症状は何か。

(1) ステートメント

下痢や、発汗を伴わない皮膚紅潮を認める場合に疑う。

(2) BQ の背景

カルチノイド症候群は、主に高分化型の神経内分泌腫瘍(NET)に合併し、低分化型の神経内分泌癌で見られることは稀である¹⁾。腸を起源とする NET、次いで肺 NET に見られ、膵臓、胸腺など他臓器を起源とする NET では、少数にしか見られない。セロトニンが、カルチノイド症候群の症状発現に寄与する主要な生理活性物質とされている。他に、ヒスタミン、タキキニン、カリクレイン、プロスタグランジンの関与も指摘されている²⁾。腫瘍から放出されたこれらの生理活性物質は、通常、肝臓によって不活性化されるため、カルチノイド症候群が見られた場合、門脈系循環以外に腫瘍が存在することが示唆される。実際に腸を起源とする NET では、遠隔転移を有するとカルチノイド症候群の合併が多くなり、肺などの呼吸器系を起源とする NET では転移巣の有無に関わらず発症が見られる³⁾。カルチノイド症候群は、セロトニンまたはその代謝物である 5-HIAA が体内に増加している状態で、慢性的な下痢や皮膚紅潮が見られることによって定義される¹⁾。本 BQ ではカルチノイド症候群の診断に重要となる臨床症状をまとめる。

(3) 解説

下痢は、尿中 5-HIAA 高値を呈する NET 患者の 60-80%に認め、カルチノイド症候群において高頻度に見られる症状である¹⁾。ただ非特異的な下痢であり、便の性状変化、頻度・量の増加を伴って、慢性的に持続する。皮膚紅潮は、さらに頻度が高く 90%以上に見られる¹⁾。熱感を伴い、しばしば間欠的で、主に顔面、頸部、上半身に現れる。罹病期間が長いと毛細血管拡張が見られることもある。発汗を伴わないことが特徴的であり、dry flushing と称される。

下痢と皮膚紅潮が主症候であるが、他の症状も概説する。気管支攣縮は、カルチノイド症候群患者の約 15%に見られ、くしゃみや呼吸苦を引き起こす⁴⁾。カルチノイド症候群に伴う心疾患は、カルチノイド症候群患者の 20-50%に見られるとされ、その予後の悪さから注意すべきである⁵⁾。右心系の弁に逆流や狭窄が生じ、最終的に右心不全に進行し、倦怠感、呼吸苦、末梢の浮腫等が見られるようになる。しかし、中等度から重度の三尖弁損傷をきたしていても、11~27%以上は無症状か軽度の症状しか示さないと報告されており、カルチノイド症候群と診断された患者では常に注意が必要である⁶⁾。

腫瘍から生理活性物質が急激に放出され、急性の致死的症状を呈することをカルチノイドク

リーゼという。突然の皮膚紅潮、血圧の急激な変動を伴う循環動態異常、激しい下痢、喘鳴を伴う気管支痙攣により定義される²⁾。腫瘍生検、手術操作、交感神経作動薬の使用、麻酔、肝動脈塞栓術、またペプチド受容体放射性核種療法も原因となるため、これらの処置時には十分に注意が必要である。トリプトファン代謝がナイアシンからセロトニンにシフトすることによるペラグラ症状(rough scaly skin、舌炎、口角炎)や、持続する下痢による栄養障害も稀ではあるが報告されている⁷⁾。

(4) 文献

- 1) J Neuroendocrinol. 2022;34(7):e13146.
- 2) J Oncol. 2020;2020:8341426.
- 3) Lancet Oncol. 2017;18(4):525-534.
- 4) J Exp Clin Cancer Res. 1999;18(2):133-141.
- 5) J Am Coll Cardiol. 2017;69(10):1288-1304.
- 6) Circulation.1993;87(4):1188-1196.
- 7) Neuroendocrinology. 2020;110(5):430-442.

BQ 名: 診-BQ18

WG 名: 診断

BQ: カルチノイド症候群を疑う場合に、尿中 5-HIAA は蓄尿での検査が必須か？

(1) ステートメント

24 時間蓄尿での尿中 5-HIAA 測定が望ましいが、クレアチニン補正による随時尿での 5-HIAA 測定も有用な可能性がある。

(2) BQ の背景

カルチノイド症候群に寄与する主要な生理活性物質であるセロトニンは、血漿中や血小板中で測定可能ではあるものの、不安定かつ検体の取り扱いに煩雑さを伴う。セロトニンの代謝産物である 5-HIAA の方がはるかに安定しており、血清および血漿でも測定可能である。現在、カルチノイド症候群の診断およびフォローアップにおいては、24 時間蓄尿での尿中 5-HIAA の測定が推奨されている¹⁾。24 時間蓄尿での尿中 5-HIAA が $50 \mu\text{mol}$ を超える場合、カルチノイド症候群と診断して矛盾しないと考えられている¹⁾。 $300 \mu\text{mol}$ を超えると、カルチノイド症候群に伴う心疾患の発症・進行リスクが 2～3 倍に増加する²⁾。

ただし、尿中 5-HIAA の測定には以下の注意が必要である。セロトニンないしトリプトファンが豊富な食品(チョコレート、バナナ、キウイ、パイナップル、プラム、トマト、アボカド、ハウレンソウ、ブロッコリー、カリフラワー、ナッツ、グレープフルーツ、メロンなど)の摂取により偽陽性になることがある。特定の薬剤も偽陽性(アセトアミノフェン、フェナセチン、カフェイン、アセトアニリドなど)、偽陰性(クロールプロマジン、ヘパリン、イソニアジド、レボドーパ、MAO 阻害薬、メチルドーパ、フェノチアジン、プロメサジン、三環系抗うつ薬)の結果をもたらすことがある³⁾。24 時間蓄尿は、5-HIAA の分解を防ぐため、塩酸を添加した酸性条件下で行われ、測定までは冷蔵保存される必要がある。加えて、蓄尿中に上記の干渉する食品や薬剤を避けなければならない。

クレアチニン補正による随時尿を用いた検査は、尿蛋白量の評価など広く臨床にて使用されている。本 BQ では、クレアチニン補正による随時尿を用いた 5-HIAA 測定がカルチノイド症候群の診断に利用可能か、知見を紹介する。

(3) 解説

Calanchini らは、神経内分泌腫瘍の診断が確定している患者及び疑い患者から、蓄尿と随時尿のペアサンプルを入手し、比較検討を行っている⁴⁾。その中で、神経内分泌腫瘍確定患者 100 例について、1 患者あたり 1 サンプルを用いた検討が行われたが、随時尿 5-HIAA 値は、蓄尿 5-HIAA 値と良好な正の相関を示した(相関係数 $r = 0.863$)。蓄尿 5-HIAA $> 40 \mu\text{mol/day}$ を基準とした場合、随時尿 5-HIAA は 5.3mol/mmol をカットオフ値とした際に感度 85%、特異度 94%であった。ただし、この研究では、患者の大多数がソマトスタ

チンアナログによる治療を既に受けており、5-HIAA 値が修飾されている状況にあった。そのため、カルチノイド症候群の診断における感度および特異度は不明である。

随時尿 5-HIAA の採取時間について検討された研究もあり、夜間尿を用いた 5-HIAA 値（クレアチニン補正有）が蓄尿 5-HIAA 値と良好に相関すると報告されている^{5) 6)}。様々な活動によるセロトニン分泌や、食事及び服薬の影響を受けにくいという点でも合理的である。まとめると、就寝前に排尿した上で、早朝第一尿を採取し、クレアチニン補正を行った値を、随時尿 5-HIAA 値として評価するのが最も良いと考えられる。ただし現時点では、随時尿 5-HIAA 値に関するエビデンスは、治療中のモニタリングに限られている。また、カルチノイド症候群の診断におけるエビデンス、および日本人における知見はなく、蓄尿 5-HIAA 値と随時尿 5-HIAA 値の比較検討は本邦でも行われる必要がある。

(4) 文献

- 1) J Neuroendocrinol. 2022 Jul;34(7):e13146.
- 2) Am J Cardiol. 2011 Apr 15;107(8):1221-6.
- 3) 膵・消化管 NEN 診療ガイドライン 2019 年(第 2 版)
- 4) Endocr Connect. 2019 Aug 1;8(8):1082-1088.
- 5) Clin Chem. 2004 Sep;50(9):1634-9.
- 6) Endocr Connect. 2013 Mar 1; 2(1): 50-54.

BQ 名: 診-BQ19

WG 名: 診断

BQ: 稀な機能性腫瘍を疑う臨床症状は何か。また、診断に必要な検査は何か

(1) ステートメント

大量の水様性下痢、低カリウム血症、脱水を認める場合は VIP 産生腫瘍、体重減少、糖尿病、胆石症、下痢を認める場合はソマトスタチノーマを疑う。血漿 VIP、ソマトスタチンの測定はそれぞれ診断の補助となる(保険適応外)。

満月様顔貌、中心性肥満など特異的な身体的徴候、近位筋筋力低下、高血圧、低カリウム血症を認める場合は異所性 ACTH 産生腫瘍を疑い、血漿 ACTH、コルチゾールを測定する。

(2) BQ の背景

機能性の神経内分泌腫瘍の代表的な種類としてインスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、カルチノイド症候群が知られるが、他にも頻度は低いものの稀な機能性の神経内分泌腫瘍が存在する¹⁾。診断が遅れることで患者の QOL 低下に繋がることもあり、稀な機能性の神経内分泌腫瘍を疑う契機となる臨床症状や検査プロセスを理解する必要がある。

(3) 解説

VIP 産生腫瘍は、VIP が腸管分泌を亢進させることによる大量の水様性下痢が特徴で、低カリウム血症、低クロール血症、脱水をきたす²⁾。血漿 VIP 濃度測定が望ましいが、国内では現在測定不可能であり、臨床症状や、腫瘍組織の VIP の免疫組織化学染色による病理所見から総合的に判断する。局在診断には MRI、CT、US、EUS、SRS が有用である。

ソマトスタチノーマは体重減少、糖尿病、胆石症、脂肪便、下痢の症状が特徴で、腫瘍は膵臓、十二指腸、空腸に発生する。血漿ソマトスタチン濃度測定が望ましいが、国内では現在測定不可能であり、臨床症状や生検組織の病理所見から総合的に判断する³⁾。

異所性 ACTH 産生腫瘍は、Cushing 症候群に見られるような満月様顔貌、中心性肥満など特異的な身体的徴候、近位筋筋力低下、高血圧、低カリウム血症、免疫不全、糖尿病が特徴である⁴⁾。臨床症状から疑われる場合は血漿 ACTH、コルチゾールを測定し、コルチゾールが正常～高値の状況で ACTH の抑制がない(低値でない)場合、内分泌専門医へ迅速にコンサルトを行う。診断・治療開始後は、感染症、特に日和見感染症(ニューモシスチス肺炎など)に注意を要する。これらの機能性神経内分泌腫瘍に関して、代表的な臨床所見や好発部位などの確認においては付表を参考にされたい。

その他、極めて稀な機能性神経内分泌腫瘍として高 Ca 血症を呈する PTHrP 産生腫瘍、先端巨大症の臨床所見を呈する GH 産生腫瘍・GHRH 産生腫瘍などの報告がある^{1, 5)}。複数のホルモンを共産生する腫瘍の報告もあり、多くは予後不良(平均生存期間 5-7 カ月)である。

付表

分類	症候群名	症状・臨床所見	一般検査/機能確認検査 *[] は国内測定不可 or 保険未収載	原発巣				悪性	MEN1
				膵臓	前腸 -食道、胃、 十二指腸-	中腸 -小腸、虫垂、 結腸右半-	後腸 -結腸左半、 直腸-		
インスリノーマ	—	低血糖症状	血中インスリン・Cペプチド [プロ・インスリン] 絶食試験・混合食試験	>99%	-	-	-	10%	4-5%
ガストリノーマ	Zollinger- Ellison症候群	潰瘍、疼痛、下痢	血清ガストリン 上部消化管内視鏡検査 PPI中止下での 血中ガストリン再検 胃酸分泌測定検査	25%	十二指腸 (70%)	-	-	60-90%	20-25%
グルカゴノーマ	—	遊走性壊死性紅斑、 糖尿病、体重減少、 血栓症、精神症状	血漿グルカゴン 血中アミノ酸	100% (主に膵尾部)	-	-	-	50-80%	10%
VIP産生腫瘍	WDHA症候群	下痢、低カリウム血症、 脱水	[血漿VIP]	10%				50-80%	3-10%
ソマトスタチノーマ	—	糖尿病、胆石症、下痢 (無症候も多い)	尿中5-HIAA(24時間蓄尿) [血漿ソマトスタチン]	55% (2/3は膵頭部)	十二指腸・小腸 (45%)		稀	75%	35-45%
セロトニン産生腫瘍	カルチノイド 症候群	下痢、皮膚潮紅、 気管支痙攣、右心不全 (無症候も多い)	尿中5-HIAA(24時間蓄尿) [血中クロモグラニンA]	9%		72%	3%	60-88%	稀
異所性ACTH産生腫瘍	Cushing症候群/ Subclinical Cushing症候群	倦怠感、近位筋力低下、 低カリウム血症、血栓症、 糖尿病、高血圧、 精神症状、Cushing徴候	血漿ACTH、コルチゾール 尿中遊離コルチゾール (24時間蓄尿) 高用量DEX抑制試験 内分泌科コンサルト	100%	-	-	-	>95%	稀

(4) 文献

- 1) Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. J Neuroendocrinol. 2023;35(8):e13318.
- 2) Schizas D, Mastoraki A, Bagias G, et al. Clinicopathological data and treatment modalities for pancreatic vipomas: a systematic review. J BUON. 2019;24(2):415-423.
- 3) Nesi G, Marcucci T, Rubio CA, Brandi ML, Tonelli F. Somatostatinoma: clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(4):521-526.
- 4) Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(12):847-875.
- 5) Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. Ann Endocrinol (Paris). 2012;73(6):497-502.

診断CQ1：NENの転移巣検索にSSTR-PETを行うことは推奨されるか？

推 奨
NENの転移巣検索では、SSTR-PETを行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：C(弱い) 合意率：92.9% (52/57 名)

《解説》

本邦では未承認であるが、 ^{68}Ga 標識 PET 製剤 (^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTATOC) を用いた PET/CT によるソマトスタチン受容体イメージング (SSTR-PET 検査) が、すでに多くの国で承認され日常的に実施されている。SSTR-PET と、従来法であるソマトスタチン受容体シンチグラフィ (SRS) の診断精度を直接比較した高エビデンスの論文は限られているが、既存の文献を精査すると、SSTR-PET は SRS と比較して特異度は同等であるものの、感度が高く、従来の画像診断では得られない情報を提供し、治療方針に影響を与えることが報告されている。本邦においては、SSTR-PET 検査を自費診療で提供している施設が一部存在する段階にとどまるが、すでに治験は終了しており、将来的には保険収載されると予想される。有害事象は報告されておらず、得られる情報が治療方針に影響を及ぼす可能性があることから、状況に応じて実施を検討すべき有用な検査であると考えられる。

1) 本 CQ の背景

本邦では、ソマトスタチン受容体イメージングに ^{111}In -Pentetreotide (商品名オクトレオスキャン) を用いた SRS が日常診療に用いられている。一方、諸外国では PET 製剤を用いた PET/CT が主流である。神経内分泌腫瘍 (NET) の転移巣検索における SRS に対する SSTR-PET の有用性について、その推奨度を検討した。

2) アウトカムの設定

対象は NET 患者として、SSTR-PET と SRS の両検査を比較した。アウトカムは「感度」「特異度」「被曝量」「検査コスト」と設定して、これらをシステマティックレビューで評価した。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed、Cochrane、医中誌にて合計 148 編が抽出され、これにハンドサーチ 6 編を加えた計 154 編がスクリーニング対象となった。2 回のスクリーニングを経て抽出された 3 編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 感度(益)

NEN 患者を対象とした 3 編のコホート研究で、SSTR-PET と SRS の診断感度を比較した。

SSTR-PETの感度は0.96～0.97、SRSは0.60～0.87であり、SSTR-PETが優れていた¹⁾⁻³⁾。またいずれの研究でもSSTR-PETの優位性で一致していた。ただし、SSTR-PETで用いる薬剤に⁶⁸Gaと⁶⁴Cu標識製剤が混在し、SRSでは¹¹¹In-Pentetreotideと^{99m}Tc-HYNIC-TOCが混在していること、参照基準として必ずしも病理組織が得られていないことなど、エビデンスレベルは高くないと考えられた。

(2) 特異度(益)

特異度はSSTR-PETで0.93～1.00、SRSで0.89～1.00と報告され、両者に大きな差は認められなかった。感度同様、バイアスリスクによりエビデンスレベルは高いものではなかった。

(3) 被曝(害)

(4) 検査にかかるコスト(害)

これらの項目に関して比較研究は存在せず、評価困難であった。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

SSTR-PETはSRSと比較して高い診断精度を有し、有効な画像診断法と考えられた。ただし、バイアスリスクを有する限られた古い論文に基づくデータのため、エビデンスレベルとして高いものではない。

(2) 害のまとめ

被曝およびコストに関する比較は困難だった。ただし、⁶⁸Gaの半減期は¹¹¹Inより短く、投与量はほぼ同等であるため、被曝量はSRSより低いと推察される。重篤な副作用は報告されていない。

(3) 患者の価値観・好み

本邦では臨床研究や自費診療に限られており、検査経験者は1000件に満たない。SSTR-PETは1回の撮像で完結するが、SRSは2回の通院が必要であり、患者負担の面でもSSTR-PETが優れる。

(4) コスト・資源

両検査ともに放射性医薬品の調達、撮像機器の導入にコストがかかる。SRSの薬剤は商入手可能だが、SSTR-PETは⁶⁸Ga/⁶⁸Gaジェネレーターや合成装置が必要で、コストが高くなると見込まれる。将来的な診療報酬の設定は現時点で不明である。

(5) 総括

従来のSRSと比較したSSTR-PET検査は、エビデンスレベルの低い限られた論文に基づいてアウトカムが検討されていること、生命予後の改善につながっている直接のエビデンスはないこと、本邦では保険に未収載であり、医療サービスの提供が限られていることから、「行うことを弱く推奨」とした。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

57名（事前投票22名含む、全員医師）のうち1名がCOIにより棄権。「行うことを弱く推奨」が多数意見であった。ただし、一部には安全性や実臨床での有用性を踏まえ「強く推奨」とする意見も見られた。

7) 今後の研究課題

2025年7月現在、SSTR-PET検査は保険診療として施行できず、コストおよび医療サービスへのアクセスの点で、一般的な画像診断法とはいえない。また海外では有用性がすでに確認されており、今後診断精度の結果が報告されることは期待しにくい。一方で、ソマトスタチン受容体アンタゴニストを基盤とした新規製剤や⁴⁾、半減期の長い⁶⁴Cuでの標識製剤などが臨床現場に登場し、新たなSSTR-PETが展開する可能性がある。

【参考文献】

1. Etchebehere ECS de C, de Oliveira Santos A, Gumz B, Vicente A, Hoff PG, Corradi G, Ichiki WA, de Almeida Filho JG, Cantoni S, Camargo EE, Costa FP. 68Ga-DOTATATE PET/CT, 99mTc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. J Nucl Med. 2014;55(10):1598–604.
2. Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, Mortensen J, Oturai P, Loft A, Berthelsen AK, Langer SW, Rasmussen P, Elema D, von Benzon E, Højgaard L, Kjaer A. 64Cu-DOTATATE PET for neuroendocrine tumors: A prospective head-to-head comparison with 111In-DTPA-octreotide in 112 patients. J Nucl Med. 2015;56(6):847–54.
3. Deppen SA, Liu E, Blume JD, Clanton J, Shi C, Jones-Jackson LB, Lakhani V, Baum RP, Berlin J, Smith GT, Graham M, Sandler MP, Delbeke D, Walker RC. Safety and efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2016;57(5):708–14.
4. Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin Receptor Antagonists for Imaging and Therapy. J Nucl Med. 2017;58(Suppl 2):61S–66S.

02診断CQ2：膵NENを疑う患者にEUS-TAを行うことは推奨されるか？

推 奨
膵NENを疑う患者にEUS-TAを行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：80.4% (45/56名)

《解説》

「EUS-TAの正診率」に関しては、17編の報告において感度は73.2%～99%、特異度は99.4%～100%、正診率は98.7%～99.9%と高精度であった。しかしながら、画像診断単独との直接比較を行った研究は存在せず、画像診断にEUS-TAを加えることによる診断精度の向上を明確に示すエビデンスは得られなかった。O2「EUS-TA検体と外科手術標本のGrade一致率」については、17編のうち12編で一致率80～90%未満と報告されており、一定の精度が認められた。一方で、組織量やKi-67の測定法、cut-off値にばらつきがあり、グレード診断の最適な手法が標準化されていないため、エビデンスの強さはCと判断された。O3「合併症」では、偶発症の報告率は0～23%とばらつきがあるが、出血1.5%、膵炎1.8%と、一般的なEUS-TAと比較してやや高い傾向が認められた。ただし、いずれも重篤な合併症は稀であり、安全性はおおむね許容範囲と考えられる。O4「コスト」に関する明確な記載はなく、本レビューでは検討されていない。

以上の知見から、膵NENを疑う症例においては、EUS-TAは病理診断およびグレード評価を目的としてEUS-TAを行うことを弱く推奨されると判断した。

1) 本 CQ の背景

膵腫瘍に対するEUS-TAは広く行われている。多くは膵癌が対象であるが、その中で膵NENに対する適応や有用性に関する明確なコンセンサスは未だ十分に確立されていない。

近年の画像検査の向上に伴い、特に小さなNENを疑う病変も見つけられるようになった。また膵NENは病理学的診断のみならず、gradeも求められることが多い。さらに膵NENは膵癌よりもEUS-TA時の出血や膵炎の合併症が多いとも言われている。このため、膵NENに対するEUS-TAが妥当かについてシステマティックレビューを行った。

なお、EUS-TAは、現在では以前はEUS-FNAとも言われていたが、穿刺針がFNA針だけでなくFNBも広く行われるようになり、FNA/FNBを包括してEUS-TA (tissue acquisition) と呼称されることが多くなったため、本稿ではEUS-TAでまとめることとした。膵腫瘍に対するEUS-TAは広く行われているが、膵NENに対してもその有用性があるかについては、明確な指標がない。これを受け、ガイドライン上の推奨を検討する目的で本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、画像診断で膵NENが疑われる症例において、画像診断単独とEUS-TA併用時の有用性を比較検討し、「O1 EUS-TAの正診率 (益)」 「O2 EUS-TA検体と外科手術標本のGrade一致 (益)」 「O3合併症(害)」 「O4コスト(害)」の項目をアウトカムとして設定

し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed94編、医中誌36編が抽出され、これにハンドサーチ9編を加えた計139編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された26編¹⁻²⁶を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

O1 正診率(益)/エビデンスの強さ(確実性)：B(中)

対象論文26編のうち17編^{1, 2, 4, 5, 8-10, 12, 14, 16-18, 20, 23, 24, 26}でEUS-TAの成績が検討されている。17編中3編^{4, 9, 26}のみが前向きコホート研究であった。EUS-TAの感度は、73.2%から99%まで幅広く報告されている。感度90%以上を報告しているのは7編(41%)^{9, 12, 14, 16, 18, 23, 26}、80%未満を報告しているのは2編(12%)^{8, 24}のみであった。切除検体が無い場合は、画像診断を最終確定診断としてEUS-TAの結果を評価しており、画像診断に対するEUS-TAの上乗せ効果を検討するのは困難と思われた。特異度および正診率まで評価していた報告は、2編^{16, 18}のみであった。17編においては、使用されている穿刺針のサイズ、形状に一貫性は無いが、25G針のみであっても診断に有用な可能性が報告されていた⁹。コホート研究のみの結果ではあるが、組織診断という点からみてもエビデンスの強さBと評価した。

O2 Grade一致率(益)/エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

17編^{3-6, 8-15, 17, 21-23, 26}でEUS-TA検体と切除検体でのGrade一致率が検討されている。EUS-TAで十分量の検体が採取できた症例のみで解析が行われている。一致率を評価するためには、細胞数2000個以上の採取が望ましいと報告されている²²。一致率は47.1%から100%まで幅広く報告されているが、一致率80%以上90%未満で報告している論文が17編中12編^{3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 21, 23, 26}と最多であった。画像診断のみではGradeを直接評価できないため、EUS-TAを施行する利点と思われる。少数例のコホート研究の結果のみであり、またEUS-TA検体を用いたGrade診断の最適な評価法が既定されていないため、エビデンスの強さCと評価した。

O3 合併症(害)/エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

02診CQ02の対象論文は26編でそのうち11編^{2, 5-7, 9, 10, 12, 17, 23, 25, 26}、合計1177例における偶発症について検討されている。偶発症は0~23%まで広く報告されていた。多血腫瘍であるため、出血は最も予想される偶発症であり、発生率1.5%(18/1177)であった^{5, 6, 12}。しかし、今回記載があった偶発症の半数以上にあたる39例中21例(1.8%, 21/1177)が膵炎であった^{2, 5, 6, 23, 25}。膵炎は、PNENに対するEUS-TAの偶発症の特徴的な事象である可能性があり、注意を要すると考えられる。重篤な偶発症は記載されていなかったが、報告されていないだけの可能性がある。後ろ向きコホート研究のため、手技が統一されておらず、偶発症の評価方法も異なるため、エビデンスレベルはCと評価した。

02診CQ02の対象論文は26編でそのうち11編^{2, 5-7, 9, 10, 12, 17, 23, 25, 26}、合計1177例における偶発症について検討されている。偶発症は0～23%まで広く報告されていた。多血腫瘍であるため、出血は最も予想される偶発症であり、発生率1.5%(18/1177)であった^{5, 6, 12}。しかし、今回記載があった偶発症の半数以上にあたる39例中21例（1.8%, 21/1177）が膵炎であった^{2, 5, 6, 23, 25}。膵炎は、PNENに対するEUS-TAの偶発症の特徴的な事象である可能性があり、注意を要すると考えられる。重篤な偶発症は記載されていなかったが、報告されていないだけの可能性がある。後ろ向きコホート研究のため、手技が統一されておらず、偶発症の評価方法も異なるため、エビデンスレベルはCと評価した。

04 検査にかかわるコスト(害)／評価不能

評価可能なデータを提供する文献が存在しなかったため、本レビューでは評価を行わなかった。

システマティックレビューのまとめ・考察

1. 益のまとめ

EUS-TAの適応そのものが、各施設で異なる可能性がある。EUS-TAが容易で安全に施行可能と推測した症例のみが対象になっている可能性がある。穿刺針の選択および術者因子によりバイアスが生じる可能性があるが、多変量解析もなされていない。Grade一致率は、細胞数が十分に採取出来た場合に限り有用と考えられるが、切除可能例のみが検討の対象になっているため、遠隔転移を伴う症例などでもEUS-TAが有効かどうかは判断できない。

2. 害のまとめ

コホート研究のみ、使用した穿刺針、穿刺回数などが異なり、偶発症の評価方法が統一されていないため、バイアスになる可能性がある。今回検討した1177例中39例に偶発症が発生しているが、そのうち半数以上の21例（1.8%）に膵炎が発生しており、特徴的な結果と思われる。

3. 患者の価値観・好み

膵腫瘍に対するEUS-TAは広く行われており、膵癌に対するEUS-TAよりもやや有害事象は増えるものの、低侵襲であり、多くの患者でEUS-TAを希望されることが考えられる。

4. コスト・資源

評価未実施

5. 総括

益については適応や症例選定に施設間で差があり、バイアスの可能性がある。切除可能例

に限ればGrade一致率は細胞数が十分な場合に有用である。一方、害については1177例中39例に偶発症があり、うち21例（1.8%）に膵炎が発生しており注目される。エビデンスの強さは非常に弱いものの、全体として益が害を上回ると考えられる。

5) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員24名の内訳は、医師24名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、2委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。

6) 今後の研究課題

2cmを越えるNETの治療方針はおおよそ確立しているが、<2cmの膵NENに対する治療方針は未だcontroversialである。このため<2cmの膵NENに対するEUS-TAの介入の意義を明らかにする研究が必要である。

【参考文献】

1. Javed AA, Pulvirenti A, Razi S, et al. Grading Pancreatic Neuroendocrine Tumors Via Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration: A Multi-institutional Study. *Ann Surg* 2023;277:e1284-e1290.
2. Kawasaki Y, Hijioka S, Nagashio Y, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition for solid pancreatic lesions 20 mm or less in diameter suspected as neuroendocrine tumors or requiring differentiation. *J Gastroenterol* 2023;58:693-703.
3. Zhao CL, Dabiri B, Hanna I, et al. Improving fine needle aspiration to predict the tumor biological aggressiveness in pancreatic neuroendocrine tumors using Ki-67 proliferation index, phosphorylated histone H3 (PHH3), and BCL-2. *Ann Diagn Pathol* 2023;65:152149.
4. Appelstrand A, Bergstedt F, Elf AK, et al. Endoscopic ultrasound-guided side-fenestrated needle biopsy sampling is sensitive for pancreatic neuroendocrine tumors but inadequate for tumor grading: a prospective study. *Sci Rep* 2022;12:5971.
5. Sirtl S, Mahajan UM, Auernhammer CJ, et al. Impact of tumor size and location on endoscopic ultrasound-guided sampling of pancreatic neuroendocrine tumors: A recursive partitioning analysis. *Pancreatol* 2022;22:644-650.
6. Crino SF, Ammendola S, Meneghetti A, et al. Comparison between EUS-guided fine-needle aspiration cytology and EUS-guided fine-needle biopsy histology for the evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreatol* 2021;21:443-450.
7. Kanno A, Yasuda I, Irisawa A, et al. Adverse events of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for histologic diagnosis in Japanese tertiary centers: Multicenter retrospective study. *Dig Endosc* 2021;33:1146-1157.
8. Heidsma CM, Tsilimigras DI, Rocha F, et al. Clinical relevance of performing endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for pancreatic neuroendocrine tumors less than 2 cm. *J Surg Oncol* 2020;122:1393-1400.
9. Kamata K, Ashida R, Yasukawa S, et al. Histological diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy using a 25-gauge needle with a core trap: A multicenter prospective trial. *Pancreatol* 2020;20:1428-1433.
10. Paiella S, Landoni L, Rota R, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective analysis of 110 cases. *Endoscopy* 2020;52:988-994.
11. Grosse C, Noack P, Silye R. Accuracy of grading pancreatic neuroendocrine neoplasms with Ki-67 index in fine-needle aspiration cellblock material. *Cytopathology* 2019;30:187-193.
12. Di Leo M, Poliani L, Rahal D, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumours: The Role of Endoscopic Ultrasound Biopsy in Diagnosis and Grading Based on the WHO 2017 Classification. *Dig Dis* 2019;37:325-333.
13. Boutsen L, Jouret-Mourin A, Borbath I, et al. Accuracy of Pancreatic Neuroendocrine Tumour Grading by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration: Analysis of

- a Large Cohort and Perspectives for Improvement. *Neuroendocrinology* 2018;106:158-166.
14. Laskiewicz L, Jamshed S, Gong Y, et al. The diagnostic value of FNA biopsy in grading pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Cytopathol* 2018;126:170-178.
 15. Hwang HS, Kim Y, An S, et al. Grading by the Ki-67 Labeling Index of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy Specimens of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Can Be Underestimated. *Pancreas* 2018;47:1296-1303.
 16. Somashekar G, Krishna M, MPH, Abhik Bhattacharya, MD, Feng Li, MD,, William A. Ross M, MBA, Harshad Ladha, MD, Kyle Porter, MS Muslim Atiq, MD,, Manoop S. Bhutani M, and Jeffrey H Lee, MD, MPH. Diagnostic Differentiation of Pancreatic Neuroendocrine Tumor From Other Neoplastic Solid Pancreatic Lesions During Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *Pancreas* 2016;45:394.
 17. Fujimori N, Osoegawa T, Lee L, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:245-52.
 18. Hijioka S, Hara K, Mizuno N, et al. Diagnostic performance and factors influencing the accuracy of EUS-FNA of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Gastroenterol* 2016;51:923-30.
 19. Rebours V, Cordova J, Couvelard A, et al. Can pancreatic neuroendocrine tumour biopsy accurately determine pathological characteristics? *Dig Liver Dis* 2015;47:973-7.
 20. Ridditid W, Halawi H, DeWitt JM, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: outcomes of preoperative endosonography-guided fine needle aspiration, and recurrence during long-term follow-up. *Endoscopy* 2015;47:617-25.
 21. Farrell JM, Pang JC, Kim GE, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. *Cancer Cytopathol* 2014;122:770-8.
 22. Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, et al. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2014;46:32-8.
 23. Unno J, Kanno A, Masamune A, et al. The usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors based on the World Health Organization classification. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1367-74.
 24. Hooper K, Mukhtar F, Li S, et al. Diagnostic error assessment and associated harm of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of neuroendocrine neoplasms of the pancreas. *Cancer Cytopathol* 2013;121:653-60.
 25. Katanuma A, Maguchi H, Yane K, et al. Factors predictive of adverse events associated with endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic solid lesions. *Dig Dis Sci* 2013;58:2093-9.
 26. Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, et al. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:570-7.

02診断CQ3：同時性肝転移を伴う膵消化管NENにおいて、Gradingのために、原発巣に加えて転移巣の生検を行うことは推奨されるか？

推 奨
原発巣に加えて転移巣の生検を行い、正確なGradeを評価することを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：89.4% (51/58名)

＜解説＞

NENの治療方針決定においては、組織診断とともに悪性度（Grading）の評価が不可欠である。近年、原発巣と転移巣でKi-67指数が異なることが指摘されており、治療選択における重要性が増している。本CQでは、原発巣に加えて肝転移巣からの生検が妥当かどうかを検討した。

原発巣と転移巣でグレードが一致する症例の割合は35-91%と報告によって差が大きい。しかし、複数の研究で、グレードが異なる症例が一定数存在し、転移巣においてGradeが高くなる傾向が共通して認められた。したがって、原発巣、肝転移巣両者から生検を行い、正確なGradeを評価することは、治療方針を決める上で臨床的に重要な可能性がある。しかし全体に、前向き研究がなく、エビデンスレベルは非常に弱いとした。

1) 本 CQ の背景

NENの治療方針決定のためには、組織診断のみならず、悪性度診断（Grading）も必要となってくる。原発巣と転移巣でKi-67指数が異なる場合がある。通常は原発巣の生検が行われることが多いが、転移巣の生検も行うことが妥当かについてシステマティックレビューを行った。

2) アウトカムの設定

本CQでは、同時性肝転移を伴う膵・消化管原発神経内分泌腫瘍患者を対象として、原発巣生検および肝腫瘍生検を施行した患者と、原発巣のみを生検した患者を比較した際の「原発巣と肝転移巣の Grade一致率（Grade concordance rate）（益）」「O2合併症（complication）（CTCAE, 出血、穿孔、膵炎、胆管炎、胆汁漏）（害）」「O3検査に関わるコスト（examination cost）（益）」の3項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed 94編、医中誌36編が抽出され、計130編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された論文とハンドサーチを加えた7編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

O1 Grade一致率（Grade concordance rate）（益）／エビデンスの強さ（確実性）：D(非常に弱)

症例集積2編^{1,2}、症例対照研究5編³⁻⁷が抽出された。原発巣と転移巣の切除生検から両者のGradeを比較した研究²⁻⁷が多く、生検の診断能を直接比較する研究は抽出されず、非直接性が高い。検討した論文は全て後ろ向き研究であり、選択バイアスが存在する。原発巣のみを生検した群と、原発巣・肝転移巣の両者を生検した群の2群を直接比較した論文はなく、背景因子の差については評価が困難であった。結果の非一貫性については、抽出された研究のサンプルサイズのばらつきが大きく評価が難しい。アウトカムである原発巣と転移巣でグレードが一致する症例の割合は35-91%と報告によって差が大きい²⁻⁷。しかし、原発巣と肝転移巣でグレードが異なる症例が一定数存在する点は一貫していた。全体として、前向き研究やPICOの設定と合致する研究がなく、エビデンスレベルは非常に弱(D)とした。

O2 合併症 (complication)(CTCAE, 出血、穿孔、膵炎、胆管炎、胆汁漏) (害)／A(強)・B(中)・C(弱)・D(非常に弱)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

O3 検査に関わるコスト(examination cost) (害)／A(強)・B(中)・C(弱)・D(非常に弱)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

システマティックレビューのまとめ・考察

1. 益のまとめ

後ろ向きに研究に起因する選択バイアスの存在や、研究のサンプルサイズのばらつきが大きいことには注意を要する。一方で、原発巣と肝転移巣でグレードが異なる症例が一定数存在する点は一貫しており、その割合は9-65%と決して小さくない数値であった。したがって、原発巣、肝転移巣両者から生検を行い、正確なGradeを評価することは、治療方針を決める上で臨床的に重要な可能性がある。

2. 害のまとめ

合併症や検査コストを検討した論文はなく、評価は困難であった。安全性についてデメリットが指摘された論文は認めなかったものの、複数箇所より生検を行う際の出血などの合併症には注意を要する。

3. 患者の価値観・好み

Gradeに基づく治療戦略の個別化が進んでおり、より正確な情報を得るために、患者も複数部位からの生検を希望する可能性がある。一方で、複数穿刺に対する侵襲性や合併症の懸念も存在し、説明と同意の取得が重要である。

4. コスト・資源

評価未実施

5. 総括

本CQについては前向き研究やPICOの設定と合致する研究がなく、エビデンスレベルは非常に弱いと考えられた。一方で、原発巣と肝転移巣でグレードが異なる症例が少なからず存在することが明らかとなった。原発巣と肝転移巣の両者を生検した群と、原発巣のみ生検した群を直接比較した論文は抽出されず、今後のエビデンスの蓄積が必要である。

本CQにおける推奨は、現時点の限られたエビデンスに基づくものであり、将来的には前向き研究によりさらなる検証が求められる。

5) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員36名の内訳は、医師36名。事前投票は22名、内訳医師22名。

COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、1委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。合意率：89.4%（51／58名）

6) 今後の研究課題

原発巣と肝転移巣におけるGrade不一致の臨床的意義を明確にするためには、前向きな臨床研究の実施が必要である。特に、転移巣のGrade上昇が治療選択や予後に与える影響を検証する必要がある。さらに、生検手技の安全性確保や標準化に関する検討、ならびに複数病変への穿刺が患者に与える負担やQOLへの影響についても評価されるべきである。

【参考文献】

- 1) Saeed OAM, Cramer H, Wang X, Wu HH. Fine needle aspiration cytology of hepatic metastases of neuroendocrine tumors: A 20-year retrospective, single institutional study. *Diagn Cytopathol.* 2018; **46**: 35-9. (管理番号：02-C03-0032／文献ID：29076658)
- 2) Shi C, Gonzalez RS, Zhao Z, *et al.* Liver metastases of small intestine neuroendocrine tumors: Ki-67 heterogeneity and World Health Organization grade discordance with primary tumors. *Am J Clin Pathol.* 2015; **143**: 398-404. (管理番号：HS02-C03-0033／文献ID：25696798)
- 3) Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, *et al.* Grade Increases in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor. *Neuroendocrinology.* 2016; **103**: 452-9. (管理番号：HS02-C03-0034／文献ID：26337010)
- 4) Keck KJ, Choi A, Maxwell JE, *et al.* Increased Grade in Neuroendocrine Tumor Metastases Negatively Impacts Survival. *Ann Surg Oncol.* 2017; **24**: 2206-12. (管理番号：HS02-C03-0035／文献ID：28560597)
- 5) Shi H, Jiang C, Zhang Q, Qi C, Yao H, Lin R. Clinicopathological heterogeneity between primary and metastatic sites of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Diagn Pathol.* 2020; **15**: 108. (管理番号：HS02-C03-0036／文献ID：32917216)
- 6) Furukawa T, Ozaka M, Takamatsu M, *et al.* Ki-67 Labeling Index Variability Between Surgically Resected Primary and Metastatic Hepatic Lesions of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Int J Surg Pathol.* 2021; **29**: 475-81. (管理番号：HS02-C03-0037／文献ID：33543658)
- 7) Zhang WH, Gao HL, Liu WS, *et al.* A real-life treatment cohort of pancreatic neuroendocrine tumors: High-grade increase in metastases confers poor survival. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; **13**: 941210. (管理番号：HS02-C03-0038／文献ID：36034463)

パブリックコメント用／禁複製

02診断CQ4：異時性肝転移を伴うNENにおいて、肝転移巣の再生検を行うことは推奨されるか？

推 奨
異時性肝転移を伴うNENにおいて、肝転移巣の再生検を行うことを弱く推奨する
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：94.7% (54/57名)

《解説》

神経内分泌腫瘍（NEN）において、原発巣切除後に異時性に肝転移を認めた場合、原発巣と転移巣でKi-67指数や組織学的グレード（G1-G3）に乖離がみられることが報告されている。これにより、転移巣のグレードを正確に把握することが、治療方針決定において重要となる場面が存在する。システマティックレビューでは、診断時の原発巣と異時性肝転移巣との間のGrade一致率に関する7報の症例集積研究が抽出された。これらの研究では、Grade一致率は16.7%～69.2%と幅広く、Gradeが一致しない症例では上昇傾向が多いことが示された。具体的には、Gradeが上昇した割合が57.6%（34/59例）、あるいはGrade不一致例のすべてが上昇していたとの報告も存在する。

ただし、多くの研究では再生検ではなく肝切除検体を用いて評価しており、本CQにおけるPICO（再生検の有用性）に完全に一致しないため、直接性に欠け、バイアスリスクも高い。さらに、これらはいずれも後ろ向き単群研究であり、多変量解析は行われていない。したがって、エビデンスの強さは「非常に弱い（D）」と判定された。

また、再生検に伴う合併症やコストに関する研究は存在せず、これらの側面からの評価は行えなかった。

総じて、現時点では確固たるエビデンスは乏しいものの、異時性肝転移巣において原発巣と異なる病理学的特徴を示す可能性が高く、治療方針に影響を与える重要な情報を得るために、再生検の施行を弱く推奨するに至った。

1) 本 CQ の背景

原発切除後に異時性に肝臓などへ再発した場合、原発巣と転移巣でKi-67指数や組織学的グレード（G1-G3）が異なる可能性があるため、治療方針決定には転移巣の再評価が重要となる場合がある。しかし、改めての転移巣からの組織採取を必要とするかについては明確な方針はなされていない。このため、転移巣からの再生検を行うことが妥当かについてシステマティックレビューを行った。

2) アウトカムの設定

本CQでは、異時性肝転移を伴うNENを対象として、再生検と画像診断のみの2群間で比較した際の「O1異時性肝転移と原発巣のGrade一致率(益)」「O2合併症(害)」「O3コスト(害)」の項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed94編、医中誌36編が抽出され、これにハンドサーチ9編

を加えた計139編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された7編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) O1 Grade 一致率(益)/エビデンスの強さ(確実性) : D(非常に弱)

診断時のGradeと異時性肝転移巣のGradeを評価した症例集積研究7編が抽出された。消化管NENと膵NENが混在している報告が4編[1] [2] [3] [4]、膵NENのみで検討した報告が2編あり[5] [6]、消化管NENのみの報告が1編あった[7]。またと診断時のGradeと転移巣の腫瘍生検によるGrade一致率をアウトカムとしている検討であるが、再生検以外に肝切除検体を使用して評価した報告が大半である。肝切除検体で評価している検討が2編、再生検と肝切除検体の両方で評価している検討が3編、肝切除検体のみで評価した検討が3編、また検体採取方法が不明な検討が1編あり、具体的なGrade一致率が不明な報告が2編ある。以上より非直接性は大きいと考えられる。またいずれも単群での検討であり、多変量解析での検討はなく、バイアスリスクが高いと考える。Grade一致率を検討した報告は5編あり、切除検体または生検による異時性肝転移巣と原発巣のGrade一致率は16.7～69.2%であった[1] [2] [3] [6] [7]。そのうち具体的にGradeの増減が判明している報告は2編あり、うち1編では、Gradeが上昇した症例が57.6% (34/59)、低下した症例は6.8% (4/59) [6]、もう1編は、Grade不一致であった30.8% (4/13) は全例Gradeが上昇していた[3]。また具体的なGrade一致率は不明であるが、同時性肝転移に比較して異時性肝転移は有意にGradeが上昇したという報告が1編ある [5]。報告によりGrade一致率にばらつきはあるが、Grade一致する比率は高くなく、また具体的なGradeが判明している症例はGradeが上昇している症例が多いことから、研究デザインが異なるものが含まれているが、結果には一定の一貫性があると判断する。いずれの報告も後ろ向きの症例集積となるためエビデンスの強さは低いと判断する。

O2 合併症(害)/エビデンスの強さ(確実性) : A(強)・B(中)・C(弱)・D(非常に弱)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(2) O3 検査にかかわるコスト(益)/エビデンスの強さ(確実性) : A(強)・B(中)・C(弱)・D(非常に弱)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

システマティックレビューのまとめ・考察

1. 益のまとめ

本CQのアウトカム1のGrade一致の評価の際に使用された異時性肝転移巣の検体採取方法は、再生検に限らず、肝切除検体を使用してGrade評価している報告が多く、PICOの設定と合致する論文は少ないため結果の解釈には注意を要すると考えられた。後ろ向きの症例集積研究のみで、単群で多変量解析もなされていないことからバイアスリスクは高いと考

えられる。

2. 害のまとめ

NENの異時性肝転移症例における再生検の合併症に関する研究は抽出されなかったため評価は困難であった。

3. 患者の価値観・好み

NEN の患者は、治療選択に際して自身の疾患状態を正確に把握したいという希望を持つ一方で、再生検に伴う侵襲や合併症の可能性についても懸念を抱いていると考えられる。特に、肝転移巣に対する穿刺や手術といった侵襲的検査に対しては、不安や拒否感を示す患者も存在する。一方で、Grade の変化が治療方針に影響を及ぼす可能性があることを説明することで、再生検の必要性を理解し、受容する患者も多いと推察される。したがって、再生検の有益性とリスクを十分に説明したうえで、個々の患者の価値観や希望を尊重した共同意思決定が望まれる。

4. コスト・資源

評価未実施

5. 総括

いずれも症例集積した後ろ向き研究のみのため、エビデンスの強さは非常に弱いと考えられる。異時性肝転移のGrade一致率は16.7~69.2%にとどまった。Grade一致率が判明している論文を踏まえるとGradeが変化している症例は多いと考えられる。またGradeの具体的な増減がわかる報告は2編しかないが、Gradeが変化する場合、上昇する症例の方が多い結果であり、異時性肝転移巣に対する再生検の施行を支持する結果であった。

5) 推奨決定会議における協議と投票の結果

94.7% (54/57名) ※事前投票21名を含む 小数第2位を四捨五入。

6) 今後の研究課題

○ 本CQに関連するエビデンスの大半は後ろ向き観察研究であり、再生検の有用性を直接検証した前向き研究は存在しない。また、Gradeの一致率に関する研究においても、再生検ではなく肝切除検体を用いた評価が多く、臨床現場で想定される再生検の精度や限界を十分に反映しているとは言い難い。

さらに、再生検に伴う合併症や検査にかかるコストといった安全性・費用対効果に関するデータも不足しており、総合的な判断材料としては不十分である。今後は、異時性肝転移巣の再生検によるGrade評価が治療方針や予後にどのような影響を与えるかを明らかにする前向きかつ多施設共同の臨床研究が求められる。

しかし、NENは比較的稀で臨床経過が長期に及ぶ疾患であり、質の高い前向き研究の実施には一定の困難が伴う。したがって、前向きコホート研究や臨床データベースの活用によるリアルワールドエビデンスの蓄積も重要なアプローチとなる。

【参考文献】

- 1) Saeed OAM, Cramer H, Wang X, Wu HH. Fine needle aspiration cytology of hepatic metastases of neuroendocrine tumors: A 20-year retrospective, single institutional study. *Diagn Cytopathol.* 2018; **46**: 35-9. (管理番号 : 02-C03-0032 / 文献 ID : 29076658)
- 2) Shi C, Gonzalez RS, Zhao Z, *et al.* Liver metastases of small intestine neuroendocrine tumors: Ki-67 heterogeneity and World Health Organization grade discordance with primary tumors. *Am J Clin Pathol.* 2015; **143**: 398-404. (管理番号 : HS02-C03-0033 / 文献 ID : 25696798)
- 3) Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, *et al.* Grade Increases in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor. *Neuroendocrinology.* 2016; **103**: 452-9. (管理番号 : HS02-C03-0034 / 文献 ID : 26337010)
- 4) Keck KJ, Choi A, Maxwell JE, *et al.* Increased Grade in Neuroendocrine Tumor Metastases Negatively Impacts Survival. *Ann Surg Oncol.* 2017; **24**: 2206-12. (管理番号 : HS02-C03-0035 / 文献 ID : 28560597)
- 5) Shi H, Jiang C, Zhang Q, Qi C, Yao H, Lin R. Clinicopathological heterogeneity between primary and metastatic sites of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Diagn Pathol.* 2020; **15**: 108. (管理番号 : HS02-C03-0036 / 文献 ID : 32917216)
- 6) Furukawa T, Ozaka M, Takamatsu M, *et al.* Ki-67 Labeling Index Variability Between Surgically Resected Primary and Metastatic Hepatic Lesions of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Int J Surg Pathol.* 2021; **29**: 475-81. (管理番号 : HS02-C03-0037 / 文献 ID : 33543658)
- 7) Zhang WH, Gao HL, Liu WS, *et al.* A real-life treatment cohort of pancreatic neuroendocrine tumors: High-grade increase in metastases confers poor survival. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; **13**: 941210. (管理番号 : HS02-C03-0038 / 文献 ID : 36034463)

BQ 名: 一コラム 1

WG 名: 診断

BQ: ヘリコバクター・ピロリ感染のある体部萎縮性胃炎を有する胃 NET に対する Rindi 分類1型の診断

解説

1993 年に基礎疾患から分類する Rindi 分類が報告され¹、その時点では 1 型:自己免疫性胃炎、2 型:Zollinger-Ellison 症候群(MEN1)、3 型:散発性、とされてきた。しかし、2012 年以降のヨーロッパ神経内分泌腫瘍学会(ENETS)ガイドラインにて 1 型が(体部)萎縮性胃炎と記載されるようになり^{2,3}、2019 年の本邦ガイドラインでも同様に 1 型の基礎疾患が萎縮性胃炎(自己免疫性胃炎およびヘリコバクター・ピロリ胃炎)と記載された⁴。1 型胃 NET の特徴としては、多発性、高ガストリン血症、ECL 細胞(クロモグラニン A 陽性)過形成であり、(体部)萎縮性胃炎による無酸状態から高ガストリン血症、ECL 細胞過形成、そして NET が発生する機序が考えられている。自己免疫性胃炎だけでなくヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎も進行すると無酸状態となり、高ガストリン血症を呈し、ECL 細胞過形成、胃 NET が発生することが動物実験にて報告されている⁵。また、ヒトにおいても、自己免疫性胃炎がなくヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎を認める症例における ECL 細胞過形成、胃 NET の発生が報告されている⁶。したがって、ヘリコバクター・ピロリ感染から 1 型胃 NET は発生しうる。一方で、ヘリコバクター・ピロリ感染があるのみで 1 型胃 NET と診断することには注意が必要である。ヘリコバクター・ピロリ感染があっても無酸症に至っていないことがあるためである。3 型は散発性であるが、特に本邦のようにヘリコバクター・ピロリ感染率が高い地域では、ヘリコバクター・ピロリ感染を有しながら無酸症がない 3 型胃 NET 症例に遭遇することもある⁶。1 型と 3 型胃 NET では治療方針が大きく異なるため、ヘリコバクター・ピロリ感染がある際の 1 型と 3 型の鑑別は重要である。3 型では高ガストリン血症を伴わないことが特徴の一つであるが、ヘリコバクター・ピロリ感染自体で高ガストリン血症を呈することがあるため⁷、高ガストリン血症の有無での鑑別は困難なこともある。しかし、3 型胃 NET では ECL 細胞過形成を認めないことから、ECL 細胞過形成の有無が鑑別点となる。したがって、ヘリコバクター・ピロリ感染を認め、高ガストリン血症、体部萎縮性胃炎、ECL 細胞過形成を有する胃 NET では、1 型胃 NET と診断可能である。一方でヘリコバクター・ピロリ感染を認めても、ECL 細胞過形成を有さない胃 NET では 3 型と診断される。

(4) 文献

1. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993 Apr;104(4):994-1006. doi: 10.1016/0016-5085(93)90266-f. PMID: 7681798.

2. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruszniewski P; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):74-87. doi: 10.1159/000335595. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22262004.
3. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruszniewski P; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119-24. doi: 10.1159/000443168. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26784901.
4. 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会 編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン 2019年【第2版】. 金原出版株式会社.
5. Kagawa J, Honda S, Kodama M, Sato R, Murakami K, Fujioka T. Enterocromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter*. 2002 Dec;7(6):390-7. doi: 10.1046/j.1523-5378.2002.00115.x. PMID: 12485127.
6. Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J, Yoshimura A, Mochizuki T, Motoyama H, Sugimura K, Honma T, Narisawa R, Ichida T, Asakura H, Van Thiel DH. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2002 Mar;47(3):579-85. doi: 10.1023/a:1017972204219. PMID: 11911346.
7. Jensen RT, Ito T. Gastrinoma. 2023 Sep 27. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905301.

BQ 名: 診一コラム 2

WG 名: 診断

コラム: 機能性 NET における選択的動脈内カルシウム注入(SACI)試験

解説

選択的動脈内注入試験は、ガストリノーマの局在診断法として本邦で開発された¹⁾²⁾。ガストリノーマにおける病態生理学的意義から、セクレチンが刺激薬として用いられた。その後、インスリノーマに対する選択的動脈内注入試験に、グルコン酸カルシウムが使用可能であることが見出され³⁾⁴⁾、その後ガストリノーマにも有用であることが明らかとなった。現在はその安価さと入手が容易であることもあり、グルコン酸カルシウムが選択的動脈内注入試験における刺激薬として使用されている。もともと刺激薬がセクレチンであったため、SASI テストと呼ばれたが、現在では、SASI(selective arterial secretagogue injection)試験として、SACI(selective arterial calcium injection)試験を包含する。近年本邦ではグルコン酸カルシウムが使用されるため、本コラムでは以後選択的動脈内カルシウム注入(SACI)試験と呼ぶこととする。

SACI 試験は、機能性 NET を栄養する動脈を同定することにより局在診断する。肝静脈から採血することは共通であるとして、カルシウム注入量、注入する動脈とその位置、採血時間については、施設毎に若干方法は異なるため、各種論文を参照されたい⁵⁾⁻⁸⁾。膵・十二指腸由来の機能性 NET は、ソマトスタチン受容体イメージングを含めた画像検査、EUS-FNA による組織採取が発達し、以前よりも SACI 試験なしに局在診断可能な例が増加している。ただ、NET が多発している例(特に MEN1)、内分泌学的に機能性が証明されても画像検査で同定できない例については、SACI 試験は他に変え難い強力な局在診断法である。

SACI 試験には課題もある。刺激に反応した動脈の支配領域に腫瘍が存在することは分かるが、腫瘍の正確な個数や部位の同定はできないため、核出術が躊躇されるケースもある。また SACI 試験や EUS-FNA は侵襲を伴う検査であり、画像検査により機能性も含めた局在診断ができれば患者にとって有益である。ソマトスタチン受容体イメージングは、NET 自体の診断には有用であるが、機能性の証明にはなりえない。しかし、インスリノーマについては、GLP-1 受容体イメージングによる検出感度が非常に高いことが報告されており(保険未承認)⁹⁾、本邦の症例からも新たな局在診断法となる可能性が示されている¹⁰⁾¹¹⁾。

(4) 文献

- 1) Ann Surg. 1987;205(3):230-9.
- 2) Ann Surg. 1989;210(6):710-8.
- 3) J Hep Bil Pancr Surg. 1994;1:530-4.
- 4) Ann Intern Med. 1995;123:269-73.
- 5) J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(4):1074-80.

- 6) J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4189-97.
- 7) Intern Med. 2017;56(22):2985-2991.
- 8) J Vasc Interv Radiol. 2018;29(12):1749-1753.
- 9) J Nucl Med. 2016;57(5):715-20.
- 10) Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1245573.
- 11) Endocr J. 2024;71(9):925-33.

パブリックコメント用 / 禁複製

膵臓

- 膵-BQ1 局所にとどまる機能性膵 NET に対して、切除は推奨されるか？
- 膵-BQ2 20mm 以上の局所にとどまる非機能性膵 NET に対して切除は推奨されるか？
- 膵-BQ3 局所にとどまる機能性膵 NET に対して、機能温存手術(縮小手術)や低侵襲手術は推奨されるか？
- 膵-BQ4 局所にとどまる膵 NEN の根治切除術後の適切なサーベイランスはなにか？
- 膵-BQ5 膵 NET 肝転移巣にはどのような治療法があるか？
- 膵-CQ1 20mm 未満の局所にとどまる非機能性膵 NET に対して、経過観察を行うことは推奨されるか？
- 膵-CQ2 局所にとどまる非機能性膵 NET に対して、機能温存手術を行うことは推奨されるか
- 膵-CQ3 局所にとどまる非機能性膵 NET に対して、リンパ節郭清を省略することは推奨されるか
- 膵-CQ4 膵局所に留まる非機能性 NET もしくはインスリノーマに対して内視鏡的局所治療(エタノール注入療法、ラジオ波焼灼術)を行うことは推奨されるか？
- 膵-CQ5 遠隔転移を伴う膵 NET に対する根治的切除を行うことは推奨されるか
- 膵-CQ6/7 膵 NET の遠隔転移巣に対して減量切除を行うことは推奨されるか
- 膵-CQ8 局所にとどまる膵 NEC に対して切除を行うことは推奨されるか

BQ-1 局所にとどまる機能性膵 NET に対して、切除は推奨されるか？

ステートメント

局所にとどまる機能性膵 NET は腫瘍径にかかわらず切除を行う。

術式やリンパ節郭清の付加は、過剰ホルモンの種類や症状、腫瘍の大きさ、局在および組織グレードに応じて判断する。

解説

ホルモン過剰症状を有する機能性膵 NET の代表的なものはインスリノーマとガストリノーマであり、稀なものとしてグルカゴノーマ、VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) オーマ、ソマトスタチノーマ、PP (Pancreatic Polypeptide) オーマ、などがある¹⁻³。機能性膵 NET のホルモン過剰症状として、インスリノーマでは低血糖、ガストリノーマでは再発性消化性潰瘍、逆流性食道炎、下痢、グルカゴノーマでは遊走性壊死性紅斑、糖尿病、貧血、VIP オーマでは WDHA 症候群 (Watery Diarrhea-Hypokalemia-Achlorhydria syndrome) などが挙げられる。機能性膵 NET の悪性度に関して、インスリノーマの約 90% は良性腫瘍であるが、その他の機能性膵 NET の悪性度は高く、ガストリノーマは 60-90% が悪性、グルカゴノーマはリンパ節転移や肝転移の頻度が 40% 以上と報告されている¹⁻⁵。機能性膵 NET の治療目的は生命予後延長とホルモン過剰症状緩和であるため、基本的に局所にとどまる機能性膵 NET は、腫瘍径にかかわらず切除を行うことが勧められる。

術式やリンパ節郭清の付加は、過剰ホルモンの種類、腫瘍の大きさや局在および組織グレードに応じて判断する。インスリノーマは腫瘍径が 2cm 以下で主膵管損傷の危険がない場合は核出術を行う^{6,7}。一般的に腫瘍と主膵管が 3mm 以上離れていれば膵管損傷のリスクは低くなると言われている^{6,7}。腫瘍と主膵管の距離が近接しており、核出術で主膵管損傷の危険ある場合は膵切除術を行うが、膵中央切除術や脾動静脈温存膵体尾部切除術などの縮小手術を考慮してよい。インスリノーマで膵管狭窄、周囲組織への浸潤、リンパ節転移など悪性所見を認めた場合はリンパ節郭清を伴う膵切除術を行う^{6,7}。ガストリノーマやグルカゴノーマなど、その他の機能性膵 NET の悪性度は高く、リンパ節転移も高率に認めることからリンパ節郭清を伴う定型的な膵切除術を行う^{6,7}。血管など周辺臓器への浸潤がある場合でも合併切除により治癒が期待できるならば積極的に切除術を行う⁸。また治癒切除が困難な場合でも、腫瘍量が減少すれば症状緩和や予後延長が期待できる可能性もあるため、腫瘍減量手術を行うこともある。

膵 NET の組織グレードにおいて、WHO2017 分類から NET-G3 は NEC とは区別されている⁹ ため、NET-G3 は治療方針および手術適応は NET-G1, G2 に準じた方針で行うこととなった^{10,11}。

文献

1. Metz DC, Jensen RT: Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1469-1492.
2. Kindmark H, Sundin A, Granberg D, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol*. 2007; 24: 330-337.
3. Kuo SCL, Gananadha S, Scarlett CJ, et al. Sporadic pancreatic polypeptide secreting tumors (PPomas) of the pancreas. *World J Surg*. 2008; 32: 1815-182.
4. Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, Langer P. Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6: 419-428.
5. Eldor R, Glaser B, Doviner V, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome - cumulative experience with an elusive endocrine tumor. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74: 593-598.
6. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS Treatment Guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010; 39: 735-752.
7. Pawlik TM. Management of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020; 29: xiii-xiv.
8. Norton JA, Harris EJ, Chen Y, et al. Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection. *Arch Surg*. 2011; 146: 724-32.
9. Lloyd R, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (eds). *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, 4th edition. Lyon: IARC Press, 2017.
10. Hijioka S, Hosoda W, Matsuo K, et al. Rb loss and *KRAS* mutation are predictors of the response to platinum-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine neoplasm with grade 3: A Japanese multicenter pancreatic NEN-G3 study. *Clin Cancer Res*. 2017; 23: 4625-4632.
11. Yoshida T, Hijioka S, Hosoda W, et al. Surgery for pancreatic neuroendocrine tumor G3 and carcinoma G3 should be considered separately. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26: 1385-1393.

BQ 名: 膵-BQ-2

WG 名: 膵臓班(外科)

BQ: 20mm より大きな局所にとどまる非機能性膵 NEN に対して切除は推奨されるか?

(1) ステートメント

- ・20mm より大きな局所にとどまる非機能性膵 NET に対しては膵切除を行う。
- ・リンパ節郭清を伴った定型的膵切除が望ましい。

(2) BQ の背景

非機能性膵 NEN の治療には根治切除が第一選択として挙げられてきた。日本神経内分泌腫瘍研究会(Japan Neuroendocrine Tumor Society : JNETS)ガイドライン第1版(2015 年)では非機能性膵 NEN の診断がついた時点で全例が切除の適応であった。第2版(2019 年)も原則全例切除が提示されているものの、海外のガイドラインに足並みを揃えて、小さな偶発性膵 NEN の場合は、条件に応じた経過観察も解説では述べられている。一方、腫瘍径が 20mm を超える場合は、組織グレードや術前のリンパ節転移の有無にかかわらず悪性度が高いことが報告されており、リンパ節郭清を伴った定型的膵切除術が望ましい。

(3) 解説

膵 NEN では切除が唯一の根治的な治療法であり、切除によって予後改善をきたすことが報告されてきた(生存中央期間:切除あり vs なし=114 ヶ月 vs 35 ヶ月)¹。特に非機能性膵 NEN において腫瘍サイズ 20mm は独立した予後不良因子であり、腫瘍サイズが重要な因子であることが報告されている²。米国 SEER(surveillance, epidemiology, and end results)database に基づく大規模研究では腫瘍サイズ以外にも、組織グレード(G1/G2/G3)、リンパ節転移の有無、肝転移、腫瘍位置、年齢など、様々な因子が非機能性膵 NEN の予後に影響を与えることが指摘されている³。一方で膵切除における合併症の発生率も無視できない問題であり⁴、画像診断の発展により偶発的に発見される小さな非機能性膵 NEN の診断頻度が増加していることから、すべての非機能性膵 NEN を切除すべきか議論の余地があり、条件に応じて経過観察が海外では許容されている。現在は腹腔鏡下膵切除術⁵やロボット支援膵切除術が広く行われてきており、これらの低侵襲手術が根治性を担保した術後合併症の少ない効果をもたらすのではないかと期待される。

本邦を含めて各 NEN 診療ガイドラインではサイズの大きな非機能性膵 NEN は基本的に根治切除が推奨されており、米国の NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン、欧州神経内分泌腫瘍学会(European Neuroendocrine Tumor Society:ENETS)ガイドライン⁶、欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology:ESMO)ガイドライン⁷のいずれでも腫瘍サイズが 20mm より大きな場合切除適応とされている。また日本神経内分泌腫瘍研究会(Japan

Neuroendocrine Tumor Society : JNETS)のこれまでのガイドラインでは「20mm以上の非機能性 NET に対して定型的膵切除術が推奨される」と記載されており、腫瘍サイズが 20mmより大きな腫瘍の切除適応は臨床的に異論のないところであると考えられる⁸。

非機能性膵NENでは腫瘍サイズや組織グレードにかかわらず、リンパ節転移と肝転移が起こることが示されており、リンパ節転移が予後に影響を与える報告もあることから⁹、小さな膵NENであってもリンパ節サンプリングを検討すべきであり、20mm より大きければリンパ節郭清を施行することが必要である。

近年、Hijioka ら¹⁰により本邦の多施設共同研究の結果が報告され、膵NEN-G1 および G2 の外科的切除の適切な時期は、それぞれの腫瘍サイズ>20mm および>10mm の時であった。さらにリンパ節転移の高リスクはG2以上、かつ腫瘍サイズ ≥ 15 mm であり、腫瘍サイズ 20mmより大きな非機能性膵NENに対するリンパ節郭清を伴った定型的膵切除術の適応は本邦でも根拠が得られた状況である。

(4) 文献

- 1 Hill JS, McPhee JT, McDade TP et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer* 2009; 115 : 741-751.
- 2 Bettini R, Partelli S, Boninsegna L et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011; 150 : 75-82.
- 3 Yang Z, Shi G. Comparative outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: A population-based analysis of the SEER database. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48 : 2181-2187.
- 4 Smith JK, Ng SC, Hill JS et al. Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: a national study. *J Surg Res* 2010; 163 : 63-68.
- 5 Fernández-Cruz L, Blanco L, Cosa R et al. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 2008; 32: 904-917.
- 6 Pavel M, O'Toole D, Costa F et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016; 103 : 172-185.
- 7 Pavel M, Öberg K, Falconi M et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31 : 844-860.
- 8 Ito T, Masui T, Komoto I et al. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *J Gastroenterol* 2021; 56: 1033-1044.
- 9 Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL et al. Systematic Review and Metaanalysis of Lymph

Node Metastases of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Ann Surg Oncol 2021; 28 : 1614-1624.

- 10 Hijioka S, Yamashige D, Esaki M et al. Factors Affecting Nonfunctioning Small Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms and Proposed New Treatment Strategies. Clin Gastroenterol Hepatol 2024; 22 : 1416-1426.

パンクリコメント用 | 禁複製

BQ 名: 膵 BQ3

WG 名: 膵 NEN

BQ:局所にとどまる機能性膵 NET に対して、機能温存手術(縮小手術)や低侵襲手術は推奨されるか

(1) ステートメント

- ・局所にとどまるインスリノーマでは、腫瘍の大きさや局在、主膵管との距離などに応じて、核出術や部分切除術、分節手術、脾動静脈温存手術などの縮小手術を考慮する。
- ・悪性度の高いインスリノーマやその他の機能性 NET ではリンパ節郭清を伴う定型手術 (PD/DP)を考慮する。
- ・局所にとどまる機能性膵 NET に対しては施設の経験に応じて低侵襲手術も検討する。

(2) BQ の背景

膵 NET の約 3 割は機能性膵 NET で、その内訳はインスリノーマ(20.9%)、ガストリノーマ(8.2%)、グルカゴノーマ(3.2%)、VIP オーマ(0.6%)などであり、過剰分泌するホルモンにより特異的な臨床症状を呈する。機能性 NET に対する治療の第一選択は手術であり¹⁾、局所にとどまる機能性膵 NET に対しては、根治性と膵機能温存のバランスを考慮した適切な術式の選択が重要である。また、近年の低侵襲手術の普及により、局所にとどまる機能性膵 NET に対する手術として腹腔鏡下手術やロボット支援手術が選択肢として検討されるようになっている。本 BQ では、局所にとどまる機能性膵 NET に対する機能温存手術や低侵襲手術の適応について検討した

(3) 解説

インスリノーマは最も頻度の高い機能性膵 NET であり、約 90%が良性で膵内に限局し、手術による根治が期待できる¹⁾。局所にとどまるインスリノーマはリンパ節転移のリスクが低い²⁾ため定型的なリンパ節郭清は必須ではないが、リンパ節のサンプリングは understaging のリスクを回避するためにも行うことが望ましい。術式に関しては膵機能温存の観点から縮小手術が推奨される^{2,3)}。術式の選択には、腫瘍の大きさ、局在、主膵管との距離が重要であり、安全に施行可能であれば核出術を考慮する。腫瘍径が 2cm 以下であり、膵液瘻のリスク低減の意味から主膵管から 3mm 以上離れている場合が核出術のよい適応となるが、核出術は定型手術と比較して合併症の頻度が高いことに注意が必要である^{3,4)}。一方で、腫瘍と主膵管が近接する場合は、分節切除術、脾動静脈温存手術などを考慮する。なお、尾側膵管の拡張や周囲組織への浸潤などを伴う悪性度の高いインスリノーマに関してはリンパ節郭清を伴う定型手術を考慮する⁵⁾。

ガストリノーマに関してリンパ節転移率は 60~80%と高く、リンパ節郭清による予後改善

効果が示されており、ENETS(European Neuroendocrine Tumor Society)ガイドラインでもリンパ節郭清を伴う定型手術(PD/DP)が推奨されている^{4,6,7)}。グルカゴノーマ、VIP オーマ、ソマトスタチノーマなどの稀な機能性膵 NET は一般に悪性度が高く、診断時にはすでに進行していることが多い。外科的切除が唯一の根治的治療であり、腫瘍径や浸潤傾向に応じて核出術や膵部分切除術から定型手術まで適応を考慮してよいが、リンパ節郭清は推奨される^{2,8)}。

近年、低侵襲手術の技術が進歩し、膵 NET に対する腹腔鏡下手術やロボット支援手術の安全性と有効性が示されている^{9,10)}。特に腹腔鏡下膵体尾部切除術は脾臓温存術式も含めて一般的に普及した術式であり、本邦においても安全性が確立されているが、低侵襲膵頭十二指腸切除術は本邦では施行可能な施設は限られている^{11,12)}。局所にとどまるインスリノーマに対する腹腔鏡手術は、短期・長期成績ともに開腹手術と同等であり、低侵襲手術を考慮できるが、現時点で本邦ではロボット支援膵腫瘍核出術は保険診療で実施できない点に注意が必要である。腹腔鏡下膵腫瘍核出術や膵中央切除術の難度は比較的高く、局所にとどまる機能性 NET に対する低侵襲手術の適応は施設の経験に応じて検討する。

(4) 文献

1. Ito T, Igarashi H, Nakamura K et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. J Gastroenterol 2015; 50: 58-64.
2. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015;22:610-617
3. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna Let al. Surgical management of insulinomas: Short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. Arch Surg 2012; 147: 261-266.
4. Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine tumor society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumor syndromes. J Neuroendocrinol 2023; 35: e13318
5. Sada A, Glasgow AE, Vella A, et al. Malignant Insulinoma: A Rare Form of Neuroendocrine Tumor. World J Surg 2020; 44: 2288-2294.
6. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinic-pathological and epidemiological features. World J Gastroenterol 2006; 12: 5440-5446.
7. Bartsch DK, Waldmann J, Fendrich V, et al. Impact of lymphadenectomy

on survival after surgery for sporadic gastrinoma. *Br J Surg* 2012; 99: 1234-1240.

8. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189-195.

9. Belfiori G, Wiese D, Partelli S, et al. Minimally invasive versus open treatment for benign sporadic insulinoma: comparison of short-term and long-term outcomes. *World J Surg* 2018; 42: 3223-3230.

10. Wei K, Zheng Q, Cheng L et al. Minimally invasive versus open surgery for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2024; 110: 8250-8255.

11. Ohtsuka T, Nagakawa Y, Toyama H et al. A multicenter prospective registration study on laparoscopic pancreatectomy in Japan: report on the assessment of 1429 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020; 27: 47-55.

12. Nakata K, Yamamoto H, Miyata H, et al. Comparison of outcomes between laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy without radical lymphadenectomy: Results of coarsened exact matching analysis using national database systems. *Asian J Endosc Surg* 2022; 15: 15-21.

BQ 名: 膵-BQ4

WG 名: NEN ガイドライン

BQ:局所にとどまる膵 NEN の根治切除術後の適切なサーベイランスはなにか？

(1) ステートメント

- ・局所にとどまる膵 NET 根治切除術後は、術後遠隔期の再発例が存在するため、術後 10 年間の経過観察を行う。
- ・観察頻度は腫瘍の悪性度に応じて設定する。
- ・膵 NEC に関する適切な経過観察法の報告はないが、再発率が高いため綿密な経過観察が必要である。

(2) BQ の背景

膵 NET は比較的進行が緩やかな腫瘍であり、根治切除が可能な症例では予後は良好とされる。しかし、術後再発は一定頻度で認められ、特に長期経過後の再発も少なくないため、適切なサーベイランスが必要となる。膵癌は根治切除後であっても 2 年以内に再発することが多い¹が、膵 NET では術後 5 年以上経過してから再発することも少なくない。また、膵 NET は比較的若年層に発症することが多く、長期的な経過観察が求められる場合が多い。現行の各種ガイドラインでは、NET の組織グレードや Ki-67 index に応じて経過観察の頻度や期間を設定することが推奨されており、低グレードの NET では長期的なサーベイランスが考慮される。一方、高グレードの NET や NEC ではより厳格な経過観察が必要とされている。本邦においてはバイオマーカー測定の実臨床での適用に制限がある点も踏まえ、国内の医療環境に即した適切なサーベイランスの指針を検討することが求められる。

(3) 解説

膵神経内分泌腫瘍は治癒切除し得た場合の 5 年生存率は 85-86%^{2,3}と良好である。しかし、5 年無再発生存率はステージ I, II, III ではそれぞれ 90-100%, 73-84%, 66-75%⁴と大きな差がある。また WHO 分類 Grade 1/2/3 ではそれぞれ 87-93%/49-65%/18%^{5,6}とより大きな差がある。そのため腫瘍のステージや Ki-67 index に応じてサーベイランス期間や頻度を検討する必要がある。ESMO(European Society for Medical Oncology)⁷のガイドラインによると R0/1 切除し得た NET-G1 または NET-G2(Ki-67 index < 5%)の患者では CT・MRI による 6 ヶ月ごと、NET-G2 (Ki-67 index > 5%)の患者では 3 ヶ月ごとの経過観察を推奨している。また NEC ではより短期間の 2-3 ヶ月ごとの経過観察が推奨されている。CgA や NSE といったバイオマーカーを併せて評価することも推奨されているが、前者は本邦において実臨床では測定できない。機能性腫瘍においてはそのホルモン値も有効なバイオマーカーとなりえる。サーベイランス期間は生涯にわたって必要とされているが、NET-G1/2 に限り、5 年以降においては 1-2 年までインターバルを延長可能としている。また術前オクトレオスキャン陽性であった症例においては 1-

3年ごとのオクトレオスキャンの併用が有用であるとしている。

NCCN(National Comprehensive Cancer Network)のガイドラインではR0/1切除しえた NET-G1/2 の患者に対しては術後 1-12 ヶ月後の CT・MRI による評価を行い、1年後は最長で 10 年間まで 6-12 ヶ月ごとの画像撮影とバイオマーカーの測定を推奨している。NET-G3では CT・MRI を 3-6 ヶ月ごとに 2 年間、さらに 6-12 ヶ月ごとに 10 年間までの経過観察を推奨している。NEC では 3 ヶ月ごとに 1 年間、さらに 6 ヶ月ごとの経過観察を推奨している。

表 1 に各種ガイドラインにおける膵 NET 術後のサーベイランスに関する推奨を示す⁸⁾。

膵 NET は膵癌と比較して進行が緩やかな腫瘍であるが、R0/1 切除しえた NET-G1/2 患者でも 10 年を超えて再発する例が 1.3%程度存在すると報告されている⁹⁾。そのため、観察期間を終えた後も再発の可能性を考慮する必要がある、症例ごとに必要に応じて定期的な経過観察を考慮する。切除後の再発部位は肝臓 49-90%、残膵 18-23%、リンパ節 1-17% と報告されており^{9,10)}、経過観察の画像検査は腹部超音波検査、(EOB-)MRI や造影 CT を組み合わせて行うことが有用である。また、術前の腫瘍の性質によってはオクトレオスキャンや¹⁸FDG-PET の追加も検討される¹¹⁾。

表 1 文献 8 の Table2 を改変

ガイドライン	膵 NET の推奨フォローアップ
NCCN(National Comprehensive Cancer Network)	術後 1-12 か月後に臨床面談、バイオマーカー、CT または MRI を必要に応じて実施。その後、最大 10 年間、6-12 か月ごとに経過観察。
ENETS(European Neuroendocrine Tumor Society)	G1: 術後 6, 12 か月後に US, CT, または MRI を実施。その後 1 年ごとに同様。オクトレオスキャンを 2 年ごとに実施。G2/3: US, CT または MRI を 3 か月ごとに実施(期限なし)。オクトレオスキャンを術後 3 ヶ月後と 1 年ごとに実施(陽性例)。
ESMO(European Society for Medical Oncology)	G1/2 (Ki-67<5%): 術後 6 か月ごとにバイオマーカーと CT または MRI。G2 (Ki-67>5%): 術後 3 か月ごとに同様。術後 12-36 か月ごとにオクトレオスキャンを実施(陽性例)。
NANETS(The North American Neuroendocrine Tumor Society)	術後 3-6 か月後に CT または MRI を実施。その後、7 年間は 6-12 か月ごとに同様。術前上昇例では CgA またはホルモン値の測定を考慮。再発が疑われた場合はには核医学検査を実施。

(4) 文献

- 1) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, Maguchi H, Yanagisawa A, Tanaka M. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. Pancreas. 2012; 41: 985-92.
- 2) Genc CG, Klumpen HJ, van Oijen MGH, van Eijck CHJ, Nieveen van

- Dijkum EJM. A nationwide population-based Study on the survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors in the Netherlands. *World J Surg.* 2018; 42: 490-497.
- 3) Jilesen AP, van Eijck CH, in't Hof KH, van Dieren S, Gouma DJ, van Dijkum EJ. Postoperative complications, in-hospital mortality and 5-year survival after surgical resection for patients with a pancreatic neuroendocrine tumor: A systematic review. *World J Surg.* 2016; 40: 729-748.
 - 4) Strosberg JR, Cheema A, Weber JM, Ghayouri M, Han G, Hodul PJ, Kvols LK. Relapse-free survival in patients with nonmetastatic, surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of the AJCC and ENETS staging classifications. *Ann Surg.* 2012; 256: 321-325.
 - 5) Rosenblum RE, Harris CK, Baeg KJ, Starr JA, Brais LK, Stashek KM, Ward SC, Katona BW, Clancy TE, Wisnivesky JP, Kulke MH, Metz DC, Kim MK, Chan JA. Predictors of recurrence and survival in patients with surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2020; 49: 249-254.
 - 6) Tsutsumi K, Ohtsuka T, Fujino M, Nakashima H, Aishima S, Ueda J, Takahata S, Nakamura M, Oda Y, Tanaka M. Analysis of risk factors for recurrence after curative resection of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors based on the new grading classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21: 418-25.
 - 7) Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31: 844-860.
 - 8) Singh S, Moody L, Chan DL, Metz DC, Strosberg J, Asmis T, Bailey DL, Bergsland E, Brendtro K, Carroll R, Cleary S, Kim M, Kong G, Law C, Lawrence B, McEwan A, McGregor C, Michael M, Pasieka J, Pavlakis N, Pommier R, Soulen M, Wyld D, Segelov E; Commonwealth Neuroendocrine Tumour Collaboration (CommNETS) Follow-up Working Group. Follow-up recommendations for completely resected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1597-1604.
 - 9) Marchegiani G, Landoni L, Andrianello S, Masini G, Cingarlini S, D'Onofrio M, De Robertis R, Davì M, Capelli P, Manfrin E, Amodio A,

- Paiella S, Malleo G, Damoli I, Miotto M, Bianchi B, Nessi C, Vivani E, Scarpa A, Salvia R, Bassi C. Patterns of recurrence after resection for pancreatic neuroendocrine tumors: Who, when, and where? *Neuroendocrinology*. 2019; 108: 161-171.
- 10) He YA, Yan C, Chen Y, Zhu LG, Cai M, Wang WT. Management of Schwannoma in the hepatoduodenal ligament: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99: e18797.
- 11) Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, Kos-Kudla B, Niederle B, Nieveen van Dijkum E, O'Toole D, Pascher A, Reed N, Sundin A, Vullierme MP; Antibes Consensus Conference Participants; Antibes Consensus Conference participants. ENETS consensus recommendations for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: Follow-up and documentation. *Neuroendocrinology*. 2017 ;105: 310-319.

BQ 名: 膵-BQ5

WG 名:

BQ: 切除不能膵・消化管 NET の肝転移巣に対してどのような局所療法が行われるか

(1) ステートメント

膵 NET 肝転移巣の局所療法には抗腫瘍効果および症状緩和効果の観点から切除/RFA/TAE/TACE を行う。

(2) BQ の背景

神経内分泌腫瘍(NET)の転移臓器は肝臓が最も多く、小腸原発の 75%、膵臓原発の 30-85%に同時性、異時性に肝転移をきたす[1]。肝転移を有する切除不能 NET 患者の QOL (quality of life)や予後改善のためには肝転移巣の制御が重要である[2]。肝転移に対しては肝細胞癌治療における治療モダリティが応用されることが多い[3]。

肝転移に対する局所療法として経動脈的塞栓術(TAE; trans arterial embolization)、経動脈的化学塞栓術(TACE; trans arterial chemo-embolization)、ラジオ波焼灼療法(RFA; radiofrequency ablation)などが挙げられる。NET の肝転移は 90%以上が肝動脈からの血流供給を受けており[4] TAE、TACE を行う根拠となっている。TAE、TACE は多発病変に対して同時治療が可能であり、症状緩和効果や腫瘍縮小効果が報告されている。これらの局所療法は病変の分布や大きさ、患者の全身状態に応じて選択される。

(3) 解説

TAE、TACE による内分泌症状の緩和効果は 52-95%、緩和効果の持続時間は 1-55 ヶ月と幅があるが高い症状緩和効果が認められる[4, 5]。肝転移病変の奏効率は 22-100% [2, 4-6]であり完全奏効が得られた報告もある[5]。TAE、TACE 後の無増悪期間は 5-24 ヶ月[5, 6]と報告されている。

TAE 後の 5 年生存率は 28-70%、生存期間中央値は 16-80 ヶ月、TACE 後の 5 年生存率は 13-83%、生存期間中央値は 2-10 年と報告されている[1, 2, 4-7]。中腸 NET を対象とした TAE と TACE の有用性を比較する前向き研究では、2 年後の無増悪生存率 (44% vs 38%)、2 年後の生存率 (100% vs 80%) とともに有意差は認められなかったが、症例数が少なく (TAE14 例、TACE12 例)、観察期間が短いことから解釈には注意が必要である[8]。本邦からも膵・消化管 NET に対する TAE、TACE 治療成績が報告されており、奏効率 56%、病勢制御率 96%、全生存期間 86.1 か月であった[9]。また、TACE の一種である薬剤溶出性ビーズを用いた Drug-eluting beads trans arterial chemoembolization (DEB-TACE) の無増悪期間 15-18 か月、生存期間は 25 か月と報告されている[1, 5]。

内分泌症状を伴う機能性 NET では TACE 時にカルチノイドクリーゼをきたすことがあり、

術前のソマトスタチンアナログの投与が有用という報告がある[5]。急性肝不全による二次的な死亡率の上昇の理由から、肝腫瘍量が 50-75%の肝転移巣に対する TAE,TACE は相対的禁忌とする論文があるが、選択的な塞栓術を行うこととでリスクを低下することができるという報告もある[1, 6]。

切除不能の肝転移症例に対する焼灼術の有効性も報告され[3, 7, 10]、焼灼術にはRFA、マイクロ波焼灼、冷凍焼灼術(クライオアブレーション)などがあるが[1, 5, 7]、本邦では主にRFAが用いられることが多い。アプローチ法としては経皮的もしくは開腹下や腹腔鏡下に施行され[7, 11]、RFAによる無増悪生存期間は 10.5-15.6 か月、生存期間は 47-73 か月と報告されている[7, 10, 11]。

システマティックレビューでは内分泌症状に対するRFA(RFA単独もしくは外科切除との併用)の有効性が報告されており、92%の症例で症状緩和効果が得られているが、症状コントロール期間は 14-27 か月で、63-87%の症例で症状が再燃する[10]。また、肝転移の分布と腫瘍サイズに基づいたTAE、TACE、RFAの使い分けについて、様々なアルゴリズムが報告されている[1, 2, 5]。

(4) 文献

1. Jones NB, Shah MH, Bloomston M. Liver-directed therapies in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Natl Compr Canc Netw. 2012; 10: 765-74.
2. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. HPB (Oxford). 2015; 17: 29-37.
3. Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, et al. Local therapies for hepatic metastases. J Natl Compr Canc Netw. 2013; 11: 153-60.
4. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. Eur J Radiol. 2009; 72: 517-28.
5. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. Eur J Endocrinol. 2015; 172: R151-66.
6. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic

neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005; 104: 1590-602.

7. Lewis MA, Hubbard J. Multimodal liver-directed management of neuroendocrine hepatic metastases. *Int J Hepatol*. 2011; 2011:452343.
8. Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, et al. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology*. 2012; 96: 294-300.
9. Okuyama H, Ikeda M, Takahashi H, et al. Transarterial (Chemo)Embolization for Liver Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Oncology*. 2017; 92: 353-9.
10. Mohan H, Nicholson P, Winter DC, et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26: 935-942 e1.
11. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007; 142: 10-9.

膵CQ1：20mm以下の局所にとどまる非機能性膵NETに対して、経過観察を行うことは推奨されるか？

推 奨
20mm以下の局所にとどまる非機能性膵NETに対して、経過観察を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：C(弱い) 合意率：84.7% (50/59名)

《解説》

このCQの本質は偶然発見された無症状の小さな非機能性膵NET（典型的画像所見を呈するG1～low grade G2）を経過観察してよいかを問うものである。多数のコホート研究では、10mm以下であれば経過観察と切除の全生存率に差を認めなかったが、10～20mmでは切除によって全生存率改善の報告もあった。また腫瘍サイズ以外に組織gradeや腫瘍位置、年齢などの他因子も考慮する必要がある。有害事象、QOLについては切除後の合併症発生によるQOLの低下から、切除の害が予想される。以上から、症例を限れば経過観察を行うことを弱く推奨する結果となった。海外のガイドラインでも20mm以下を小さな膵NETとして治療アルゴリズムを以前は作っていたが、最近では10mm≦（経過観察）、10mm < / ≦20mm（適応を選んで経過観察）と分けて推奨を出しており^{1,2)}、本ガイドラインの推奨もこれに近い。10mm < / ≦20mmで経過観察を考える状況として、全身状態の悪い患者へ膵頭部切除術が必要な病変などが想定される。経過観察もいわゆるactive surveillanceで、経過観察中に増大傾向、あるいは悪性所見を呈するようになった場合に切除を考慮するものである。

1) 本 CQ の背景

膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン2019年版では、非機能性膵NETは診断がついた時点で基本的に外科切除が推奨されている。一方、海外の全米総合がんネットワーク (National Comprehensive Cancer Network; NCCN)¹⁾や欧州神経内分泌腫瘍学会 (European Neuroendocrine Tumor Society; ENETS)²⁾のガイドラインでは腫瘍サイズが10mm < / ≦20mmの非機能性NET(G1～low grade G2)であれば条件付きで経過観察が許容されている。本邦でも腫瘍サイズ20mm以下の非機能性膵NETに対して経過観察が可能か明らかにすることは、臨床上重要な課題である。

2) アウトカムの設定

20mm以下の非機能性膵NETを対象として、経過観察と切除の2群間で比較する際の「全生存期間(益)」「無増悪生存期間(害)」「病勢コントロール率(害)」「QOL(益)」「有害事象(益)」「コスト(害)」の6項目をアウトカムとして設定した。

3) 採択された論文

文献検索の結果、PubMed 783編、医中誌 65編が抽出され、計848編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された13編³⁻¹⁵⁾を対象にシステマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(益)

ランダム化比較試験はなかったが、多くの文献で20mm以下であれば経過観察と切除で全生存率や疾患特異的生存率に有意差を認めなかった³⁻¹⁰⁾。そのなかで2つのpropensity score matching研究があった^{3,4)}。Ricciら³⁾は経過観察例と手術先行例のpropensity score matching後のそれぞれ118例ずつの疾患特異的死亡数がいずれも0、予測生存期間が5.0年と4.9年で、有意差がないことを報告した。Yangら⁴⁾も259例ずつの経過観察例と手術先行例のpropensity score matching後の疾患特異的死亡率に差がないことを示した[p=0.13, HR:0.43 (95%CI: 0.13-1.30)]。メタ解析も検討したが、各文献の観察条件が異なるため不適と判断した。一方、10mm以上の腫瘍に対しては切除による生存率が上昇する報告もあった¹¹⁻¹²⁾。腫瘍径以外の予後規定因子についての検討も必要である。
エビデンスの強さ：C(弱)。

(2) 無増悪生存期間(害)

ランダム化比較試験はなく、切除と非切除での無増悪生存期間の比較は困難であったが、非切除例のみの検討で年率0.12mmの増大を報告している報告もあった⁹⁾。
エビデンスの強さ：D（非常に弱い）。

(3) 病勢コントロール率(害)

ランダム化比較試験はなかった。切除と非切除での病勢コントロール率の比較は困難であった。
エビデンスの強さ：D（非常に弱い）。

(4) QOL(益)

EuroQol 5-dimension (EQ-5D)やVisual Analogue Scale (VAS)等の客観的指標を用いたQOL評価のレビューを行った。ランダム化比較試験も含め切除と非切除でのQOLの比較をした報告はなかったが、非切除で明らかなQOL低下を認めず、一方で切除後の糖尿病発症や外分泌機能不全の報告があり、切除後のQOL低下が予想され、この点でエビデンスレベルを考慮した。
エビデンスの強さ：C(弱)。

(5) 有害事象(益)

Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)等の客観的評価が行われているものや、脾切除術後に大きな問題となる脾液瘻に関する有害事象に注目してレビューを行ったが、ランダム化比較試験はなかった。経過観察では有害事象発生は極めて少ないと予想され、切除例においては多くのコホート研究で術後合併症の発生率が記載されていた（Clavien-Dindo III以上18-33%）。
エビデンスの強さ：C(弱)。

(6) コスト(害)

切除術式や経過観察の方法は期間がまちまちであり、コストの評価は困難であった。

エビデンスの強さ：D（非常に弱い）。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

多くの文献で20mm以下であれば経過観察を許容しているが³⁻¹⁰⁾、腫瘍サイズを細かく分類すると10mm以下では経過観察と切除で有意差を認めないものの、10-20mmでは切除で全生存率が改善する報告もあった^{11, 12)}。さらに腫瘍位置や組織grade、リンパ節転移の関与の指摘もあり^{12, 13)}、すべての20mm以下の非機能性膵NETを経過観察としてよいか検討を要する結果であった。症例によっては長期経過観察も可能であることが示唆されるが、経過観察中に増悪を示し切除に切り替える症例もあり^{14, 15)}、慎重な経過観察を要する。QOL、有害事象を比較した文献はなかった。一方で切除後の合併症が高率であることや入院期間が長いことから、切除に比較して経過観察での有害事象発生やQOL低下は極めて少ないと考えられた。

(2) 害のまとめ

経過観察中に増悪を示すものがある。ただし、切除に切り替えることで良好な予後が得られる。コストについては、経過観察中の検査法や観察期間、膵切除時の術式である程度の推定はできるが、各文献で詳細な検討がなされておらず、解析は行えなかった。

(3) 患者の価値観・好み

大きくばらつくと考えられる。年齢、手術部位による侵襲も異なり、害の立場からは腫瘍径10mmと20mmで異なる可能性もある。

(4) コスト・資源

前述のように評価困難である。

(5) 総括

多数のコホート研究では、10mm以下であれば経過観察と切除の全生存率に差を認めなかったが、10～20mmでは切除によって全生存率改善の報告もあった。また腫瘍サイズ以外に組織gradeや腫瘍位置、年齢などの他因子も考慮した解析が必要と考えられた。無増悪生存期間や病勢制御率については、画像上の増大例や経過観察中の切除への切り替え例の報告を認めたが、定量的な解析は行えなかった。有害事象、QOLについては切除後の合併症発生によるQOLの低下から、切除の害が予想される。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

10mm以下と10mmから20mm以下に分けて推奨文を書くべきとの意見もあったが、多くの海外の文献では20mmで区切って解析しているものが多く、今回は20mm以下にまとめて推奨文を書き、解説の早い段階で10mm以下と10mmから20mm以下で経過観察に関するニュアンスが異なることを記載することとした。

出席委員31名、事前投票29名（うち1名が経済的COIで棄権）、計59名が投票し、50名が推奨草案「20mm以下の局所にとどまる非機能性膵NETに対して、経過観察を行うこ

とを弱く推奨する。」に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

高いエビデンスレベルを得るには、偶然発見された無症状の非機能性NETで、腫瘍径を規定し、組織grade (G1～low grade G2)に絞った経過観察と切除のランダム化比較研究やビッグデータを用いたpropensity score matching研究を行うことが高いレベルのエビデンスを得るうえで望ましい。また経過観察中の切除移行の条件設定も課題である。

【参考文献】

- 1) NCCN Guidelines; Neuroendocrine and adrenal tumors, version 1.2025. Neuroendocrine tumors of the pancreas (Well-differentiated grade 1/2).
- 2) Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, Grande E, Kjaer A, Koumarianou A, de Mestier L, Partelli S, Perren A, Stättner S, Valle JW, Fazio N. European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol.* 2023; 35: e13343. doi: 10.1111/jne.13343. PMID: 37877341.
- 3) Ricci C, Partelli S, Landoni L, Rinzivillo M, Ingaldi C, Andreasi V, Savegnago G, Muffatti F, Fontana M, Tamburrino D, Deiro G, Alberici L, Campana D, Panzuto F, Tuveri M, Bassi C, Salvia R, Falconi M, Casadei R. Survival after active surveillance versus upfront surgery for incidental small pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Surg.* 2022; 109: 733-738. doi: 10.1093/bjs/znac106. PMID: 35595258. (研究コード : 03-C01-0116)
- 4) Yang Z, Zhang D, Shi G. Reappraisal of a 2-cm cutoff size for the management of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: A population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 928341. doi: 10.3389/fendo.2022.928341. PMID: 3592362. (研究コード : 03-C01-0130)
- 5) Rosenberg AM, Friedmann P, Rivero JD, Libutti SK, Laird AM. Resection versus expectant management of small incidentally discovered nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2016; 159: 302-309. doi: 10.1016/j.surg.2015.10.013. PMID: 26547726. (研究コード : 03-C01-0569)
- 6) Partelli S, Mazza M, Andreasi V, Muffatti F, Crippa S, Tamburrino D, Falconi M. Management of small asymptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: Limitations to apply guidelines into real life. *Surgery.* 2019; 166: 157-163. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.003. PMID: 31109657. (研究コード : 03-C01-0372)
- 7) Ji S, Liu M, Xia H, Ye Z, Xu X, Yu X, Zhuo Q. Management of small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: An analysis of the US surveillance, epidemiology, and end results database. *Pancreas.* 2021; 50: e8-e10. doi: 10.1097/MPA.0000000000001705. PMID: 33370038. (研究コード : 03-C01-0265)
- 8) Arra DASM, Ribeiro HSC, Henklain G, Barbosa A, Torres SM, Diniz AL, Godoy AL, Farias IC, Costa WL Jr, Coimbra FJF. Surgery or active surveillance for pNETs < 2 cm: Preliminary results from a single center Brazilian cohort. *J Surg Oncol.* 2021; 126: 168-174. doi: 10.1002/jso.26931. PMID: 35689580. (研究コード : 03-C01-0126)

- 9) Zhu J, Fu C, Zhang Y, Zhou X, Xiao W, Li Y. Observation versus resection for small, localized, and nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: A propensity score matching study. *Pancreas*. 2022; 51: 56-62. doi: 10.1097/MPA.0000000000001959. PMID: 35195596. (研究コード : 03-C01-0178)
- 10) Irfan A, Gleason F, Reddy S, Heslin MJ, Rose JB. Resection versus observation for small (≤ 2 cm) pancreatic neuroendocrine tumors. *Am Surg*. 2023; 89: 4675-4680. doi: 10.1177/00031348221129501. PMID: 36134675. (研究コード : 03-C01-0108)
- 11) Assi HA, Mukherjee S, Kunz PL, Machiorlatti M, Vesely S, Pareek V, Hatoum H. Surgery versus surveillance for well-differentiated, nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: An 11-year analysis of the national cancer database. *Oncologist*. 2020; 25: e276-e283. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0466. PMID: 32043766. (研究コード : 03-C01-0308)
- 12) Sugawara T, Rodriguez Franco S, Kirsch MJ, Colborn KL, Ishida J, Grandi S, Al-Musawi MH, Gleisner A, Del Chiaro M, Schulick RD. Evaluation of survival following surgical resection for small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *JAMA Netw Open*. 2023; 6: e234096. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4096. PMID: 36976561. (研究コード : 03-C01-0100)
- 13) Hijioka S, Yamashige D, Esaki M, Honda G, Higuchi R, Masui T, Shimizu Y, Ohtsuka M, Kumamoto Y, Katanuma A, Gotohda N, Akita H, Unno M, Endo I, Yokoyama Y, Yamada S, Matsumoto I, Ohtsuka T, Hirano S, Yasuda H, Kawai M, Aoki T, Nakamura M, Hashimoto D, Rikiyama T, Horiguchi A, Fujii T, Mizuno S, Hanada K, Tani M, Hatori T, Ito T, Okuno M, Kagawa S, Tajima H, Ishii T, Sugimoto M, Onoe S, Takami H, Takada R, Miura T, Kurita Y, Kamei K, Mataka Y, Okazaki K, Takeyama Y, Yamaue H, Satoi S; Japan Pancreas Society Clinical Research Promotion Committee Group (Corporate Authorship). Factors Affecting Nonfunctioning Small Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms and Proposed New Treatment Strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; 22: 1416-1426. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.029. PMID: 38615727. (研究コード : 03-C01-0011)
- 14) Gaujoux S, Partelli S, Maire F, D'Onofrio M, Larroque B, Tamburrino D, Sauvanet A, Falconi M, Ruszniewski P. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 4784-4789. doi: 10.1210/jc.2013-2604. PMID: 24057286. (研究コード : 03-C01-0766)
- 15) Choi JH, Choi YH, Kang J, Paik WH, Lee SH, Ryu JK, Kim YT. Natural History of Small Pancreatic Lesions Suspected to Be Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2018; 47: 1357-1363. doi: 10.1097/MPA.0000000000001187. PMID: 30308537. (研究コード : 03-C01-0485)

膵CQ2： 局所にとどまる非機能性膵NETに対して、機能温存手術（縮小手術）を行うことは推奨されるか？

推 奨
局所にとどまる非機能性膵NETに対して、機能温存手術（縮小手術）を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：C(弱い) 合意率：93.2% (54/59名)

《解説》

機能温存手術（縮小手術）の適応となるものの多くは、偶然発見された無症状の非機能性NETで、腫瘍径20mm以下、組織grade (G1～low grade G2)と考えられる。また縮小手術の術式も膵中央切除術や腫瘍核出術の膵実質温存手術の他に、脾温存尾側膵切除術などの他臓器温存手術も含まれる。エビデンスは極めて限られるが、腫瘍径が小さいなどの条件下では機能温存手術は標準手術に比べ遜色ない長期成績が得られ、術後の残膵内・外分泌機能温存に優れている可能性が示唆されていた。一方で、術後合併症に関しても、概ね合併症発生率は標準治療と同等と考えられた。以上から、局所にとどまる非機能性膵NETに対して、機能温存手術（縮小手術）が弱く推奨される結果となった。

1) 本 CQ の背景

非機能性膵NETに対する手術は（リンパ節郭清を伴う）膵頭十二指腸切除術や尾側膵切除術が行われている。一方、腫瘍径が小さな早期の病変に対しては核出術や膵中央切除、脾臓温存手術などの機能温存手術が行われることもある。しかし、機能温存手術が標準手術と比較して治療成績に違いがあるのか？については不明である。

2) アウトカムの設定

局所にとどまる非機能性膵NETを対象として、機能温存手術（縮小手術）と標準手術の2群間で比較した際の「全生存期間(益)」、「合併症(害)」、「残膵機能(益)」の3項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

PubMed 53編、Cochrane 0編、医中誌18編が抽出され、これにハンドサーチ6編を加えた計77編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された8編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(益)

ランダム化比較試験はなかった。観察研究7編^{1-2, 4-8}で全生存（OS）を評価したところ、6編で機能温存手術と標準手術との間にOSに有意差を認めなかった。1編では機能温存手術群で標準手術群より有意に予後良好であったが、この結果は標準手術群で進行例が多く含まれていたためと考えられる⁷。

エビデンスの強さ：C(弱)

(2) 「合併症(害)」

ランダム化比較試験はなかった。観察研究8編¹⁻⁸で合併症につき評価した。2編で、機能温存群で有意に合併症は高率^{1,7}、1編では有意に低率³、4編では有意差なしであった^{2,4,6,8}（1編は単アームの観察研究のため比較なし⁵）。機能温存群で合併症が高率であったのは、膵中央切除のみを評価¹、あるいは膵中央切除術を含む検討⁷であり、低率の報告では膵頭十二指腸切除術と腫瘍核出術を比較検討したものであった³（尾側膵切除術と腫瘍核出術との比較では差なし）。膵中央切除術は合併症の頻度が高く、腫瘍核出術は膵頭十二指腸切除術に比べ合併症が低い可能性が示唆されたが、概ね合併症発生率は標準治療と同等と考えられる。

エビデンスの強さ：C(弱)。

(3) 残膵機能(益)

ランダム化比較試験はなかった。観察研究3編で残膵機能の評価した。2編で新規糖尿病発生、1編で膵外分泌機能不全が評価されていた。1編は単アームの観察研究で、新規糖尿病発生は低率であると報告した（35例中1例（6.7%））⁵。もう1編では、有意差を認めなかったが標準手術群では19例中5例（26%）で新規糖尿病を認めた。一方、機能温存手術9例中に新規糖尿病の発生を認めなかった²。外分泌機能不全につき評価した論文が1編あり、機能温存手術群(n=63)では標準手術群(n=55)より、新規の外分泌機能不全の発症が低率であった（2% vs. 32%, $P<0.0001$ ）⁷。エビデンスは限られるが、機能温存手術は術後の残膵内・外分泌機能温存に優れている可能性が示唆された。

エビデンスの強さ：C(弱)。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

腫瘍径が小さいなどの条件下では機能温存手術は標準手術に比べ遜色ない長期成績が得られる可能性が示唆されたが、ランダム化比較試験はなく、明確な適応基準も未確立である。エビデンスは極めて限られるが、機能温存手術は術後の残膵内・外分泌機能温存に優れている可能性が示唆された。

(2) 害のまとめ

術後合併症に関して、標準手術の代表的術式である膵頭十二指腸切除術と尾側膵切除術の合併症発生頻度は異なる。また、機能温存手術の代表的術式である腫瘍核出術と膵中央切除でも合併症発生頻度異なる。さらに対象が非機能性膵神経内分泌腫瘍であるため症例数も限定的であった（疾患対象を絞らなければもう少しエビデンスはある）。以上より評価は困難であったが、膵中央切除術は合併症の頻度が高く、腫瘍核出術は膵頭十二指腸切除術に比べ合併症が低い可能性が示唆されたが、概ね合併症発生率は標準治療と同等と考えられた。

(3) 患者の価値観・好み

機能温存手術と標準手術で合併症率が同程度であることから治療の違いが明確ではないかもしれないが、機能をすこしでも残したいという価値観は増加している。

(4) コスト・資源

評価未実施のため不明。今後、低侵襲手術の導入も進み、様々な視点からの評価が必要である。

(5) 総括

ランダム化比較試験はなく、非機能性膵NETに対し機能温存手術と標準手術を比較した報告は限定的でエビデンスは不十分であった。しかし行ったシステマティックレビューの結果からはエビデンスレベルは低いものの、腫瘍径が小さな非機能性膵神経内分泌腫瘍などでは、機能温存手術は長期成績、合併症発生率を悪化させることはなく、術後残膵機能を温存できる治療である可能性が示唆された。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

事前投票で患者の意見やQOLをアウトカムに設定すればよかったのではという点と、縮小手術の許容される条件の明記が必要とのコメントがあった。

実際のシステマティックレビューでは膵実質の温存以外に脾臓温存など膵以外の他臓器温存も含んでいることが確認された。また、機能温存手術の適応に関して大きさも重要な条件であり、解説に記載する必要性も確認した。

出席委員31名、事前投票29名（うち1名が経済的COIで棄権）、計59名が投票し、54名が推奨草案「局所にとどまる非機能性膵NETに対して、機能温存手術（縮小手術）を行うことを弱く推奨する」に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

機能温存手術（縮小手術）の適応となるものの多くは、偶然発見された無症状の非機能性NETで、腫瘍径2cm以下、組織grade (G1～low grade G2)と考えられる。この手術適応を確立したうえで、標準手術と機能温存手術（縮小手術）のランダム化比較研究やビッグデータを用いたpropensity score matching研究を行うことが高いレベルのエビデンスを得るうえで望ましい。

【参考文献】

- 1) Ann Surg. 2022 Sep 1;276(3):522-531. doi: 10.1097/SLA.0000000000005559.
- 2) Gland Surg. 2021 Jan;10(1):219-232. doi: 10.21037/gs-20-582.
- 3) Am J Surg. 2021 Jul;222(1):29-34. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.12.013.
- 4) Pancreas. 2021 Feb 1;50(2):196-200. doi: 10.1097/MPA.0000000000001739.
- 5) World J Surg. 2020 Nov;44(11):3795-3800. doi: 10.1007/s00268-020-05707-8.
- 6) Updates Surg. 2016 Sep;68(3):313-319. doi: 10.1007/s13304-016-0400-1.
- 7) J Gastrointest Surg. 2012 Nov;16(11):2045-55. doi: 10.1007/s11605-012-2002-7.
- 8) J Gastrointest Surg. 2010 Oct;14(10):1536-46. doi: 10.1007/s11605-010-1319-3.

膵臓CQ3：局所にとどまる非機能性膵NETに対して、リンパ節郭清の省略は推奨されるか？

推 奨
局所にとどまる非機能性膵NETに対して、予防的リンパ節郭清を省略することを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：C(弱い) 合意率：91.4% (54/58名)

《解説》

リンパ節郭清省略の適応となるものの多くは、偶然発見された無症状の非機能性NETで、腫瘍径20mm以下、組織grade (G1～low grade G2)と考えられ、CQ2の機能温存手術（縮小手術）の適応ともオーバーラップする。ランダム化比較試験はなく、エビデンスは極めて少ないものの、腫瘍径の小さな非機能性膵NETでは、リンパ節郭清非施行は施行した場合に比べ生存期間、無再発生存期間に影響を与えず、合併症発生頻度も低率であることが示された。特に、リンパ節転移のリスクが極めて低い患者に対しては予防的リンパ節郭清を省略できることを弱く推奨する結果となった。

1) 本 CQ の背景

非機能性膵NETに対する手術は局在やリンパ節転移のリスクを考慮して、核出手術などリンパ節郭清を伴わない（またはリンパ節サンプリングのみ行う）膵切除、あるいはリンパ節郭清を伴う膵切除が行われている。しかし予防的リンパ節郭清が予後改善に与える影響については不明で、日常診療ではリンパ節郭清を省略される場面もみられる。

2) アウトカムの設定

局所にとどまる非機能性膵NETを対象として、リンパ節郭清非施行群とリンパ節郭清施行群の2群間で比較した際の「全生存期間(害)」「無再発生存期間(害)」「合併症(益)」の3項目をアウトカムとして設定した。

3) 採択された論文

PubMed 109編、Cochrane 0編、医中誌135編が抽出され、これにハンドサーチ4編を加えた計248編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された3編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(害)

ランダム化比較試験なし。対象は30mm未満の非機能性膵NET¹⁾、20mm以下の非機能性膵NET²⁾、膵NETを傾向スコア逆確率重みづけで患者背景をマッチングした上で比較した研究³⁾、であった。結果はそれぞれ有意差がなく、郭清群でむしろ予後不良の傾向を示すものもあった。

エビデンスの強さ：C(弱)

(2) 無再発生存期間(害)

ランダム化比較試験なし。2編の観察研究を評価。対象は30mm未満の非機能性膵NET¹⁾、20mm以下の非機能性膵NET²⁾で比較したもので、結果は2編とも有意差がなかった。

エビデンスの強さ：C(弱)。

(3) 合併症(益)

ランダム化比較試験はなく、1編の観察研究のみ¹⁾。リンパ節郭清非施行群で施行群より有意に合併症発生率が低かった(39.7% vs. 53.1%, $P=0.008$)。

エビデンスの強さ：C(弱い)。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

腫瘍径の小さな非機能性膵NETでは、リンパ節郭清非施行群が施行群に比べ生存期間、無再発生存期間に影響を与えず、合併症発生頻度も低率である可能性が示唆されたが、ランダム化比較試験はなく、エビデンスが極めて少ない。

(2) 害のまとめ

リンパ節郭清を省略による生存期間、無再発生存期間の短縮を示す結果は得られなかった。

(3) 患者の価値観・好み

リンパ節郭清による合併症低減よりも再発の心配が大きく、リンパ節郭清によりしっかり切除することの希望もある。

(4) コスト・資源

評価未実施のため不明。今後、低侵襲手術の導入も進み、様々な視点からの評価が必要である。

(5) 総括

腫瘍径の小さな非機能性膵NETでは、リンパ節郭清非施行は施行した場合に比べ生存期間、無再発生存期間に影響を与えず、合併症発生頻度も低率である可能性が示唆されたが、ランダム化比較試験はなく、エビデンスは極めて少ない。多くの観察研究でリンパ節転移の予測因子が検討されており、それらを満たさないリンパ節転移のリスクが極めて低い患者では予防的リンパ節郭清を省略できる可能性がある。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員30名、事前投票29名(うち1名が経済的COIで棄権)、計58名が投票し、54名が推奨草案「局所にとどまる非機能性NETに対して、リンパ節郭清を省略することを弱く推奨する」に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

予防的リンパ節郭清省略の適応となるものの多くは、偶然発見された無症状の非機能性 NET で、腫瘍径20mm以下、組織grade (G1~low grade G2)と考えられる。この適応を確立したうえで、リンパ節郭清群と非郭清群のランダム化比較研究やビッグデータを用いた propensity score matching研究を行うことが高いレベルのエビデンスを得るうえで望ましい。

【参考文献】

- 1) Bolm L, Nebbia M, Wei AC, Zureikat AH, Fernandez-Del Castillo C, Zheng J, Pulvirenti A, Javed AA, Sekigami Y, Petruch N, Qadan M, Lillemoe KD, He J, Ferrone CR
Long-term Outcomes of Parenchyma-sparing and Oncologic Resections in Patients With Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors <3cm in a Large Multicenter Cohort. *Ann Surg* 2022 管理番号: 03-C03-0028
- 2) Ha S, Song KB, Hong S, Shin D, Park Y, Kwon J, Lee W, Jun E, Lee JH, Hwang DW, Kim SC
The clinicopathologic and operative characteristics of patients with small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *ANZ J Surg* 2021 管理番号: 03-C03-0052
- 3) Mao R, Zhao H, Li K, Luo S, Turner M, Cai JQ, Blazer D 3rd
Outcomes of Lymph Node Dissection for Non-metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Propensity Score-Weighted Analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2019 管理番号: 03-C03-0076

膵臓CQ4：膵局所に留まる非機能性NETもしくはインスリノーマに対して内視鏡的局所治療（エタノール注入療法、ラジオ波焼灼術）を行うことは推奨されるか？

推 奨
膵局所に留まる非機能性NET・インスリノーマに対して内視鏡的局所治療（エタノール注入療法、ラジオ波焼灼術）を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：C(弱い) 合意率：100% (22/22 名)

＜解説＞

内視鏡的局所治療（エタノール注入療法、ラジオ波焼灼術）の対象は、主に膵局所にとどまる20mm以内かつ低悪性度の非機能性NETやインスリノーマである。内視鏡的治療では膵切除術と比較して合併症率が低く、入院期間が短い結果であった。一方、全生存期間について10年生存率を比較した研究が1編抽出され¹⁾、両者で生存率に差異を認めなかった。なお、内視鏡治療後に残存もしくは再発した症例でも増大傾向がなければ経過観察され、増大傾向があるものには膵切除術を実施しサルベージが行われている。以上から、内視鏡的局所治療の低侵襲性と生存期間に差異が認められなかったことを踏まえて、限定された対象ではあるが、内視鏡的局所治療が弱く推奨される結果となった。

1) 本 CQ の背景

膵NETの治療は外科切除が基本であるが、海外のガイドラインでは膵局所にとどまる20mm以内かつ低悪性度の場合には経過観察も1つの選択肢に挙げている。近年、膵局所に留まる膵NETに対して超音波内視鏡（EUS）ガイド下焼灼術の報告があり、低侵襲な治療法として期待されているが、腫瘍焼灼率や再発を含めた長期成績など不明な点も多い。内視鏡的局所治療の適応や有用性を明らかにすることは、今後の治療戦略を考える上で重要な課題である。

2) アウトカムの設定

膵局所に留まる非機能性NETもしくはインスリノーマ（G3を除く）を対象とし、EUS治療（エタノール注入療法またはラジオ波焼灼術）と膵切除術を比較して、「全生存期間(害)」「無再発生存期間(害)」「病勢コントロール率(害)」「合併症(益)」「入院期間(益)」の5項目をアウトカムとして設定した。

3) 採択された論文

PubMed 556編、医中誌 331編が抽出され、ハンドサーチ6編を加えた計893編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て14編が抽出された。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 「全生存期間(害)」

後ろ向きコホート 2 編^{1,2)}が抽出された。1 編¹⁾は患者背景を propensity score matching（以下PSM）させ膵切除術(89例)とEUS治療(89例)を比較しており、10年全生存率に差異はなかった{膵切除群 90.7%(95%CI:83.7-98.3)、EUS治療群 97.1%(95%CI: 83.7-98.3)、

$p=0.400$ }。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)。

(2) 無再発生存期間(害)

前向きコホート 2 編^{3,4)}、後ろ向きコホート 5 編^{1,5-8)}、症例集積 4 編⁹⁻¹²⁾が抽出されが、無再発生存期間を評価した研究はなく評価不能であった。複数の研究^{1,3-12)}で再発率が報告されており、非機能性NETを対象としたPSMコホート研究¹⁾での再発率は、膵切除群で1.1%(1/89)、EUS治療群(エタノール注入療法)で47.3%(26/55)であり、EUS治療群の再発までの期間中央値は34.5ヵ月 (IQR: 28.9-48.9) であった。インスリノーマを対象としたPSMコホート研究⁵⁾では再発率(低血糖発作の再燃)は膵切除群で0%(0/89)、EUS治療群(ラジオ波焼灼術)で16.9%(15/89)であり、EUS治療群で有意に再発率が高い結果であった($p<.0001$)。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)。

(3) 「病勢コントロール率(害)」

前向きコホート 2 編^{3,4)}、後ろ向きコホート 8 編^{1,2,5-8,13,14)}、症例集積 4 編⁹⁻¹²⁾が抽出された。病勢コントロールの定義は非機能性NETでは、①膵切除術は切除病理でR0切除、②EUS治療は画像評価で完全焼灼とし、インスリノーマでは両群とも低血糖に起因する症状が完全に消失したものとした。

非機能性NETでは、EUS治療手法により病勢コントロール率にばらつきがあり、エタノール注入療法で60.0-88.0%^{1,3,4,9,10)}、ラジオ波焼灼術で75.0-92.6%^{6,11,12)}と報告されていた。膵切除術の病勢コントロール率は88.3-100%^{2,7,8,13,14)}と報告され、メタアナリシス^{1,3)}では、膵切除群で病勢コントロール率が高い結果であった {OR: 30.91 (95%CI: 2.05-465.23), $p=0.013$ } (図1)。インスリノーマを対象としたPSMコホート研究⁵⁾では、病勢コントロール率は膵切除群で100%(89/89)、EUS治療群(ラジオ波焼灼術)で95.5%(85/89)で差異は認めなかった ($p=0.16$)。

エビデンスの強さ：C(弱)。

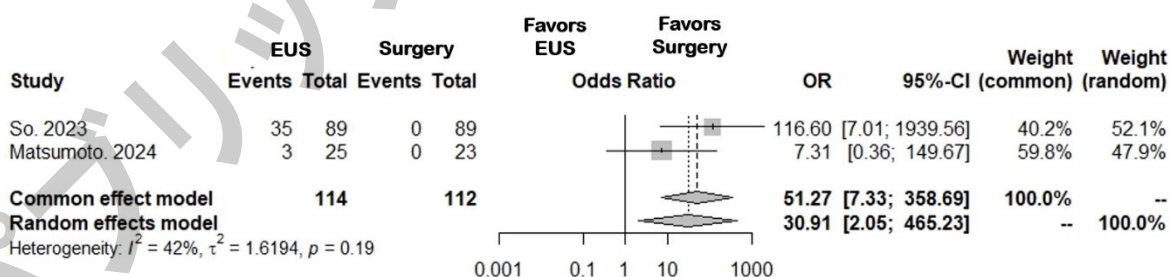


図1 非機能性NETの病勢コントロール率をアウトカムとしたメタアナリシス

(4) 「合併症(益)」

前向きコホート 2 編^{3,4)}、後ろ向きコホート 5 編^{1,5-8)}、症例集積 4 編⁹⁻¹²⁾が抽出された。合併症は重症なイベントを評価し、重症の定義は膵切除術はClavien-Dindo分類に準じてIII以上、EUS治療はASGE2010に準じて中等症以上とした。

重症な合併症の頻度は膵切除群で9.2-34.8%^{1,3,5,7,8)}、EUS治療群で0-17.0%^{1,3-6,9-12)}と報告され、メタアナリシス^{1,3,5)}では、EUS治療群で重症合併症の発症率が低い結果であった {RR: 0.12 (95%CI: 0.047-0.32), $p < 0.0001$ } (図2)。

エビデンスの強さ：C(弱)。

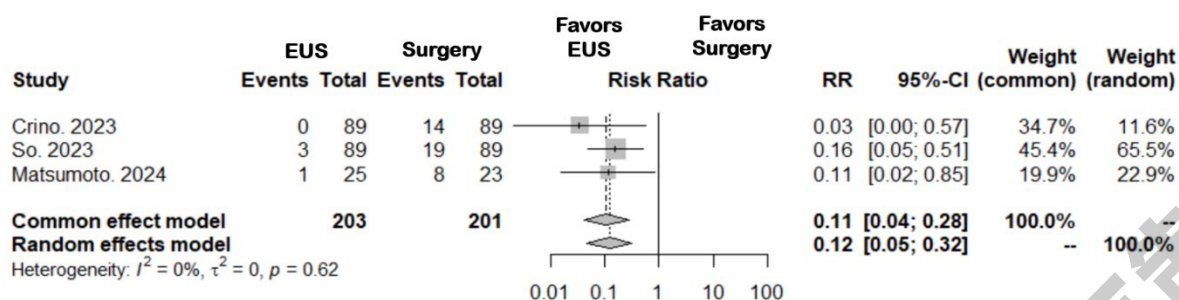


図2 重篤な合併症をアウトカムとしたメタアナリシス

(5) 「入院期間(益)」

前向きコホート1編³⁾、後ろ向きコホート4編^{1,5,6,8)}、症例集積1編¹⁰⁾が抽出された。

メタアナリシス^{1,3,5)}では、EUS治療群で入院期間が短い結果であったが{MD: -12.9 (95%CI: -20.9-4.99), $p=0.0015$ }、非一貫性が大きく($I^2=91\%$)、治療時期や国内外の医療環境により入院期間にばらつきがあると考えられる(図3)。国内の報告³⁾では、入院期間は膵切除術 28.1 ± 12.8 日、EUS治療群 6.4 ± 2.1 日であり、2007年からのヒストリカルデータを膵切除群に使用した影響が考えられる。国外の研究⁸⁾では、入院期間は膵頭十二指腸切除を含む術式(351例)で 17.2 ± 1.0 日、膵体尾部切除を含む術式(508例)で 10.8 ± 0.3 日であった。

エビデンスの強さ：C(弱)。

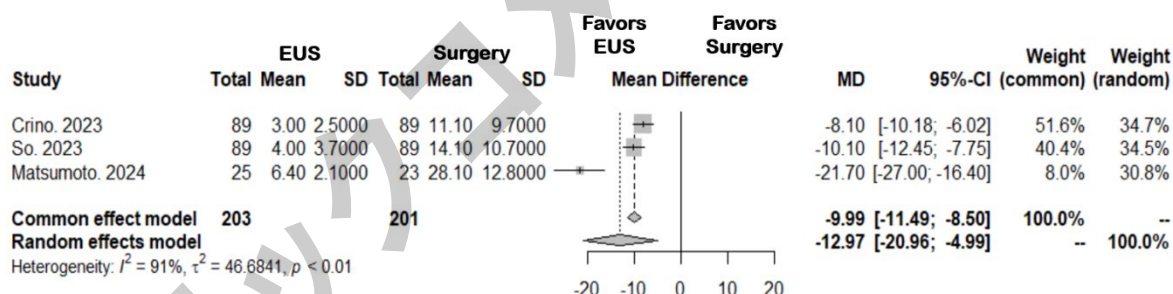


図3 入院期間をアウトカムとしたメタアナリシス

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

PICOの設定と合致する文献が少数であったが、益のアウトカムとしてEUS治療が膵切除術と比較して合併症率が低く、入院期間が短い結果であった。EUSの低侵襲性は明らかと考えられるが、近年低侵襲手術の報告も増えてきている。今後、ランダム化比較試験等の質の高い研究での評価が必要と考えられた。

(2) 害のまとめ

全生存期間について10年生存率を比較した研究が1編抽出され、EUS治療と膵切除で生存率に差異を認めなかった。同論文内でEUS治療後に残存もしくは再発した症例でも増大傾向がなければ経過観察され、増大傾向があるものには膵切除術を実施しサルベージを行っていた。無再発生存期間について評価できる研究が抽出されなかったが、治療後の再発率はEUS群で高率であり、病勢コントロール率もEUS治療群(エタノール注入療法)で低

く、根治性の面では膵切除に及ばなかった。しかしラジオ波焼灼術では病勢制御率が高い報告も散見され、今後の検討が必要である。総合して現時点ではエビデンスレベルの高い研究は存在せず、長期経過を追えた研究も少ないため今後も検討が必要である。

(3) 患者の価値観・好み

最近の低侵襲手術の広がりとともにより小さな治療を好む傾向があり、外科的切除と比較してより低侵襲の内視鏡的治療を好む可能性がある。

(4) コスト・資源

評価未実施のため不明。

(5) 総括

質の高い研究は存在せず、エビデンスの強さは最大でもC（弱）にとどまった。10年生存率に両群間で差がないという結果が1編あり、小径かつ低悪性度の症例では、年齢や全身状態を考慮した治療法の選択が必要であると考えられた。無再発生存期間の評価は不能であったが、病勢制御率は膵切除術が優れる結果であった。合併症はEUS治療の頻度が低く、入院期間も短いという結果であった。

以上より、EUS治療は根治性の面では膵切除術に及ばないものの低侵襲であり、一定の病勢制御が可能な治療法であると考えられる。今後さらなるエビデンス構築が求められる。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

論文内容の詳細に関する質問として、平均10～20mmほどの腫瘍に対して内視鏡治療を行っていたこと、局所治療後再手術になった症例の割合は症例数最多の89例の報告で2例のみであり、内視鏡的局所治療後の手術合併症に関する評価は難しかったこと、対象群は手術で経過観察でないこと、インスリノーマも対象としているが報告は1本のみで、内分泌学的な評価をしていないこと、EUS治療群の腫瘍制御評価を画像の造影効果で判断していたことが確認された。また本CQにおけるシステムティックレビューにおいては内分泌学的な治癒をアウトカムに設定してないことが確認された。

出席委員30名、事前投票29名（うち2名が経済的COIで棄権）、計57名が投票し、45名が推奨草案「膵局所に留まる非機能性NET・インスリノーマに対して内視鏡的局所治療（エタノール注入療法、ラジオ波焼灼術）を行うことを弱く推奨する」に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

機能性膵NETでは内分泌学的な治癒をアウトカムに設定した評価が必要である。また非機能性膵NETでは経過観察との適応の違いも明らかにしていく必要がある。

【参考文献】

- 1) So H, Ko SW, Shin SH, et al. Comparison of EUS-guided ablation and surgical resection for nonfunctioning small pancreatic neuroendocrine tumors: a propensity

- score-matching study. *Gastrointest Endosc.* 2023; 97(4): 741-751.e1. doi: 10.1016/j.gie.2022.11.004 (管理番号: 03-C04-0079/ 文献 ID: 36400239).
- 2) Han IW, Park J, Park EY, et al. Fate of surgical patients with small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: An international study using multi-institutional registries. *Cancers (Basel).* 2022; 14(4): 1038. doi: 10.3390/cancers14041038 (管理番号: HS03-C04-0827/ 文献 ID: 35205787).
 - 3) Matsumoto K, Kato H, Itoi T et al. Efficacy and safety of endoscopic ultrasonography-guided ethanol injections of small pancreatic neuroendocrine neoplasms: a prospective, multicenter study. *Endoscopy.* 2025; 57: 321-329. doi: 10.1055/a-2452-4607 (管理番号: HS03-C04-0828/ 文献ID: 39454635).
 - 4) Choi JH, Park DH, Kim MH et al. Outcomes after endoscopic ultrasound-guided ethanol-lipiodol ablation of small pancreatic neuroendocrine tumors. *Dig Endosc.* 2018 Sep;30(5):652-658. doi: 10.1111/den.13058 (管理番号 : 03-C04-0383/ 文献ID: 29575213).
 - 5) Crinò SF, Napoleon B, Facciorusso A et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation versus surgical resection for treatment of pancreatic insulinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 ; 21(11): 2834-2843.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.022. (管理番号: 03-C04-0032/ 文献ID: 36871765).
 - 6) Marx M, Godat S, Caillol F et al. Management of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors by endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation: Retrospective study in two tertiary centers. *Dig Endosc.* 2022; 34(6): 1207-1213. doi: 10.1111/den.14224 (管理番号: 03-C04-0129/ 文献ID: 34963025).
 - 7) Murakami M, Fujimori N, Nakata K et al. Machine learning-based model for prediction and feature analysis of recurrence in pancreatic neuroendocrine tumors G1/G2. *J Gastroenterol.* 2023; 58(6): 586-597. doi:10.1007/s00535-023-01987-8 (管理番号 : HS03-C04-0823/ 文献 ID: 37099152).
 - 8) Hwang HK, Song KB, Park M et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatectomy for Right-Sided and Left-Sided G1/G2 Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Multicenter Matched Analysis with an Inverse Probability of Treatment-Weighting Method. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(12): 7742-7758. doi: 10.1245/s10434-021-10092-0 (管理番号: HS03-C04-0825/ 文献ID: 33969463).
 - 9) Park DH, Choi JH, Oh D et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol ablation for small pancreatic neuroendocrine tumors: results of a pilot study. *Clin Endosc.* 2015; 48(2): 158-64. doi:10.5946/ce.2015.48.2.158 (管理番号: 03-C04-0601/ 文献ID: 25844345).
 - 10) Matsumoto K, Kato H, Kawano S et al. Efficacy and safety of scheduled early endoscopic ultrasonography-guided ethanol reinjection for patients with pancreatic neuroendocrine tumors: Prospective pilot study. *Dig Endosc.* 2020; 32(3): 425-430. doi: 10.1111/den.13552 (管理番号: 03-C04-0249/ 文献ID: 31580507).
 - 11) Choi JH, Seo DW, Song TJ et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for management of benign solid pancreatic tumors. *Endoscopy.* 2018; 50(11):1099-1104. doi: 10.1055/a-0583-8387 (管理番号: 03-C04-0413/ 文献ID: 29727904).
 - 12) Barthet M, Giovannini M, Lesavre N et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2019; 51(9): 836-842. doi: 10.1055/a-0824-7067 (管理番号: 03-C04-0341/ 文献ID: 30669161).

- 13) Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg.* 2014; 259(2):197-203. doi: 10.1097/SLA.0000000000000348(管理番号: HS03-C04-0824/ 文献ID: 24253141).
- 14) Bolm L, Nebbia M, Wei AC et al. Long-term outcomes of parenchyma-sparing and oncologic resections in patients with nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors <3 cm in a large multicenter cohort. *Ann Surg.* 2022; 276(3): 522-531. doi: 10.1097/SLA.0000000000000559 (管理番号: HS03-C04-0826/ 文献ID: 35758433).

膵臓CQ5：遠隔転移を伴う膵NETに対して根治的切除を行うことは推奨されるか？

推 奨
遠隔転移を伴う膵NETに対して根治的切除を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：C(弱い) 合意率：100% (57/57名)

《解説》

原発巣の根治的切除とともに遠隔転移の切除を行うことが条件となるが、全生存期間に関する研究では、手術群の生存期間が非手術群より有意に長く、メタ解析でも手術の有益性が示唆され、無増悪生存率も有益性を示唆する。ただしいずれもバイアスを含んでいる可能性には注意が必要である。一方、手術の安全性は比較的高かったが、単施設・無対照研究であり、いずれもエビデンスレベルは低い。また、集学的治療の一部で根治切除術が行われることもあるため、膵NETの診療に慣れた施設での治療が望ましい。

1) 本 CQ の背景

遠隔転移を伴う膵NETは同時性・異時性ともに集学的治療が重要となる。根治的切除可能な遠隔転移については手術による予後延長効果が期待される。他の治療モダリティと比較した遠隔転移を伴う膵NETに対する根治的切除の意義を明らかにすることは临床上重要な課題と考えられる。

2) アウトカムの設定

遠隔転移を伴う膵NETを対象として、根治的切除と切除以外(肝動脈塞栓術、Ablation、薬物療法など)の2群間で比較した際の「全生存期間(益)」「無増悪生存期間(益)」「病勢コントロール率(益)」「合併症(害)」「治療にかかわるコスト(害)」の5項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

PubMed 383編、Cochrane 0編、医中誌 459編が抽出され、これにハンドサーチ 0編を加えた計842編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された10編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(益)

後ろ向きコホート研究7編が抽出された¹⁻⁷⁾。Kaslowら¹⁾は手術群の全生存期間中央値が65ヶ月、非手術群では24ヶ月と有意差を認めたことを報告した(調整ハザード比 0.39, 95% CI: 0.32-0.49, $P < 0.001$)。Zhengら²⁾も手術群の全生存期間未到達(NR)、非手術群で14ヶ月であり、2群間で有意差を認めたことを示した(調整ハザード比 0.48, 95% CI: 0.39-0.59, $P < 0.001$)。また5年生存率は手術群で57.0%、非手術群で15.4%と手術群で有意に高かった($P < 0.001$)²⁾。メタアナリシスを上記を含む6つの後ろ向きコホート研

究で行い、調整ハザード比0.49 (95%CI 0.36-0.67, $P<0.0001$) であった¹⁻⁶⁾。ただし米国 National Clinical Database研究やSurveillance Epidemiology and End Results研究がそれぞれ2つ含まれており対照群が重複している可能性がある。

本レビューに含まれる研究は後ろ向きコホート研究や多施設・単施設研究で構成され、対象集団にばらつきがあるため、直接的なエビデンスとしての評価には慎重を要する。また全研究がコホート研究であり、無作為化がなされていないため交絡因子の影響を完全に除外することは困難である。研究デザインや対象集団の違いにより結果の一貫性を確保することが難しく、エビデンスの統合には慎重な解釈が必要である。

エビデンスの強さ：C(弱)。

(2) 無増悪生存期間(益)

後ろ向きコホート研究3編が抽出された^{4,8,9)}。Shamら⁴⁾は解剖学的肝切除群では無増悪生存期間中央値が未到達、非解剖学的肝切除群で31.3ヶ月、生存解析では2群間に有意差を認めた(調整ハザード比2.39, 95% CI: 1.04-5.48, $P=0.04$)ことを報告した⁴⁾。本レビューに含まれる研究は後ろ向きコホート研究であり、無作為化がなされていないため交絡因子の影響を完全に除外することは困難である。対照群が非切除群ではなく他治療群である点も影響を与える。研究デザインや評価指標の違いから結果の一貫性が確保しづらく、慎重な解釈が必要である。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)。

(3) 病勢コントロール率(益)

評価した論文が抽出されなかったため、評価不能であった。

(4) 合併症(害)

後ろ向きコホート研究1編が抽出された。Aokiら¹⁰⁾は肝切除後90日以内の合併症発生率12.6% (Clavien-Dindo Grade 3以上の合併症を対象)、死亡率0.9%であり、安全性は比較的高かったことを報告した。術式の違いによる影響は示されていないが、R2切除群では予後不良であった。本レビューに含まれる研究は単施設の後ろ向きコホート研究で、対照群が設定されていないため、合併症発生率の比較が困難である。また単施設研究は患者選択や治療プロトコルが施設の方針に依存するため一般化可能性に限界がある。さらに、選択バイアスや測定バイアスの影響を排除することも難しく、結果の一貫性を評価するには多施設研究の蓄積が必要である。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)。

(5) 治療にかかわるコスト(害)

評価未実施のため不明。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

生存期間に関する7論文では、手術群の生存期間が有意に長く、メタ解析でもHR 0.49

(95% CI: 0.36–0.67, $P < 0.0001$) と手術の有益性が示唆された。全研究が後ろ向きでランダム化比較試験がなく、対象集団や評価指標のばらつきがあるため、結果の解釈には慎重を要する。

(2) 害のまとめ

手術の安全性は比較的高かったが、単施設・無対照研究であり、一般化可能性に限界がある。選択・測定バイアスの影響も排除困難であり、結果の一貫性を評価するには多施設研究の蓄積が必要と考えられた。

(3) 患者の価値観・好み

切除による一時的な全身療法不要期間が得られることと切除による侵襲の間で患者の希望はばらつくと思定される。全身状態、年齢、切除術式にも依存する。

(4) コスト・資源

評価未実施のため不明。

(5) 総括

抽出された文献はすべて後ろ向きコホート研究でありエビデンスの強さは最大でC（弱い）までであった。全生存期間に関する研究では、手術群の生存期間が非手術群より有意に長く、メタ解析でもHR 0.49 (95% CI: 0.36–0.67, $P < 0.0001$) と手術の有益性が示唆された。無増悪生存率も有益性を示唆する報告があったが、評価指標が統一されておらず、解釈には慎重を要する。合併症に関する研究はコホート研究1編のみであった。さらなるエビデンスの蓄積が必要と考えられた。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

原発巣が切除可能でなることが条件であることが確認されたが、その他追加の質疑はなかった。

出席委員30名、事前投票28名（うち1名が経済的COIで棄権）、計57名が投票し、57名が推奨草案「遠隔転移を伴う膵NETに対して根治的切除を行うことを弱く推奨する。」に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

実臨床でも根治切除可能な遠隔転移を伴う膵NETに対する手術は一般的に行われており、ランダム化比較試験を設定するのは困難であると思われる。化学療法や放射線内照射治療の発達もあり、切除可能病変に対する術前・術後補助量の是非やコンバージョン根治手術の適応など、様々な視点からの解析も必要となってくる。

【参考文献】

1. Kaslow SR, Hani L, Cohen SM, et al: Outcomes after primary tumor resection of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: An analysis of the National Cancer

Database. *J Surg Oncol*.2023; 128: 262-270.

2. Zheng M, Li Y, Li T, et al: Resection of the primary tumor improves survival in patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms with liver metastases: A SEER-based analysis. *Cancer Med*. 2019; 8: 5128-5136.

3. Zhang J, Peng CS, Tian YH: Primary site surgery for elderly patients with distant metastatic pancreatic neuroendocrine tumor: to do or not to do? *Clin Interv Aging*. 2019; 14: 1419-1432.

4. Sham JG, Ejaz A, Gage MM, et al: The impact of extent of liver resection among patients with neuroendocrine liver metastasis: an international multi-institutional study. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23: 484-491.

5. Chawla A, Williams RT, Sich N, et al: Pancreaticoduodenectomy and metastasectomy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol*. 2018; 118: 983-990.

6. Fang C, Wang W, Zhang Y, et al: Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a multicenter study in South China. *Chin J Cancer*. 207; 36: 51.

7. Zhang XF, Beal EW, Chakedis J, et al: Early recurrence of neuroendocrine liver metastasis after curative hepatectomy: Risk factors, prognosis, and treatment. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21: 1821-1830.

8. Masui T, Nagai K, Anazawa T, et al: Risk factors for short recurrence-free survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumor (PanNET) liver metastases: which patients should undergo resection? *Scand J Gastroenterol*. 2020; 55: 479-484.

9. Spolverato G, Bagante F, Aldrighetti L, et al: Neuroendocrine liver metastasis: Prognostic implications of primary tumor site on patients undergoing curative intent liver surgery. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21: 2039-2047.

10. Aoki T, Kubota K, Kiritani S, et al: Survey of surgical resections for neuroendocrine liver metastases: A project study of the Japan Neuroendocrine Tumor Society (JNETS). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021; 28: 489-497.

膵臓CQ6/7：膵NETの切除不能遠隔転移に対して減量切除を行うことは推奨されるか？

推 奨
膵NETの切除不能遠隔転移に対する減量切除の有用性は明らかでなく、推奨を提示できない。
推奨の強さ：- エビデンスの強さ：D(非常に弱) 合意率：-

《解説》

減量手術の意義を示す論文はこれまであったものの[エビデンスの強さ：C(弱)]、PRRTが普及してきている現在、膵NETの遠隔転移巣に対して第一選択がPRRTとなり、減量切除を積極的に行うことがかなり減ってきている。全身治療CQ1で切除不能のNETに対してPRRTを行うことを強く推奨していることとの整合性を踏まえると、このCQで切除不能遠隔転移に対して一次治療として減量切除を推奨することと矛盾することになる。ただし機能的膵NETであれば症状緩和のための減量切除も選択の一つになり、またPRRTが行えない場合もある（地域・施設、患者因子等々）ので、減量切除を完全に否定するものではなく、今後こういった視点での検討で減量手術の意義を調べる必要がある。そのため、現時点では減量手術の推奨度を提示できないと判断した。またPRRTとの比較という観点からエビデンスはなく、エビデンスの強さをD(非常に弱)とした。

1) 本 CQ の背景

NET遠隔転移に対する外科的切除は原則的に肉眼的治癒切除を目指して行われるものであり、切除不能の遠隔転移に対しては非切除治療が選択されることがほとんどである。一方で、遠隔転移の減量切除が症状緩和、後治療の効果増強、ひいては予後改善に寄与することが想定される場合には、その実施が正当化される場合があり得る。そのため、機能性膵NET/非機能性膵NETそれぞれについて、遠隔転移に対する減量切除の適応の有無、また適応があるとすればどのような症例が対象となるかを明らかにすることは、臨床上重要な課題であると考えられる。

2) アウトカムの設定

切除不能遠隔転移を有する膵NETを対象として、減量手術と非手術治療(薬物療法、PRRT、ablation、肝動脈塞栓術)の2群間で比較した際の「症状緩和率(益)」「全生存期間(益)」「合併症(complication)(CTCAE、胆汁漏等)(害)」「有害事象(adverse event)(CTCAE、肺炎等)(益)」「治療にかかわるコスト(益)」「無増悪生存期間(益)」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

PubMed 76編、Cochrane 0編、医中誌28編が抽出され、これにハンドサーチ4編を加えた計108編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された11編に対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 症状緩和率(益)

後ろ向きコホート研究5編であり¹⁻⁵⁾、非手術治療が対照群として設定されていたものはなかった。うち3編は減量手術症例全体の症状緩和率のみの記載に留まり、減量手術の程度(減量割合や切除個数)により分類して症状緩和率を比較したものが2編認められた。減量手術単群のみのデータではあるが、いずれの論文においても減量手術後の症状緩和率は75-100%と高率であった。しかし、膵原発以外のNETを含むもの、またホルモン症状以外(腹痛や消化管通過障害)も症状に含めている論文もあり、一貫性・均一性に欠ける内容となっている。また非手術治療による症状緩和率が示されていないため、効果の比較は困難であった。したがって、減量効果の稿かは期待できるものの、そのエビデンスは弱いものと評価した。

エビデンスの強さ：C(弱)。

(2) 全生存期間(益)

全生存率(5年生存率、中央生存期間)に関する記載があったものは後ろ向きコホート研究9編¹⁻⁹⁾であり、うち非手術治療の全生存率に関する記載があったものは2編^{6,8)}であった。減量手術後全生存期間については、全例の予後を示したものが7編、減量の程度別に示したものが2編^{2,9)}認められた。減量手術後の5年生存率は42.9%-87.5%、中央生存期間は80-126ヶ月であったのに対し、非手術治療群の5年生存率は37.8%, 28.3%であり、減量手術群で有意に良好であった。しかし、後ろ向き研究2編のみの結果であること、膵以外の臓器原発NETが含まれること、機能性・非機能性NETの区別がなされていないことにより、エビデンスレベルは低いと評価される。

エビデンスの強さ：C(弱)。

(3) 合併症(complication)(CTCAE、胆汁漏等)(害)

減量手術後の合併症発症率に関する記載があったものは、後ろ向きコホート研究7編であり、うち6編では全症例の集計、1編では切除個数別の分類に基づく発症率の比較が行われていた。合併症の判定基準はいずれの論文においてもClavien-Dindo分類が用いられていた。全論文の総計でClavien-Dindo分類3以上のmajor complicationの発生率は20.6%であり、既報の肝切除成績とは同等と考えられた。また切除個数別の比較において術後合併症の発生率に有意差を認めなかった。どの論文も同様の結果となっており、減量手術の安全性は担保されていると考えられたが、全てが後ろ向き研究であること、機能性・非機能性の区別が行われていないこと、膵以外の原発NETが含まれている論文があることから非直接性が強く認められ、エビデンスの強さは「弱い」と評価した。

エビデンスの強さ：C(弱)。

(4) 有害事象(adverse event)(CTCAE、肺炎等)(害)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)。

(5) 治療にかかわるコスト(益)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)。

(6) 無増悪生存期間(益)

無増悪生存期間の評価が行われていた研究は後ろ向きコホート研究6編^{1-4, 7, 9)}であった。非手術治療の無増悪生存期間に関するデータの記載は認められなかった。5年無増悪生存率は3.5-30.2%、中央無増悪生存期間は11-23ヶ月であり、多くの症例で治療中の増悪が認められていた。他治療を受けた症例との比較データが存在しないことから、減量手術の意義を示すことは困難であり、エビデンスの強さは「弱い」と評価した。

エビデンスの強さ：C(弱)

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

今回システマティックレビューの対象となった論文のほとんどが減量手術を受けた症例のみの検討に留まっていることから、他治療と比較しての意義を示すことは困難であると判断される。他治療のデータを引用することは可能であるかもしれないが、バイアスが大きく、ガイドラインに記載できるエビデンスレベルには達さないと考えられた。症状緩和率や全生存期間の絶対値は比較的良好と考えられるが、強く推奨するエビデンスは認められなかった。

(2) 害のまとめ

手術関連合併症の発生率は通常の肝切除とほぼ同率であり、許容できると考えられたが、非手術治療の有害事象のデータが抽出されておらず、比較は困難であった。

(3) 患者の価値観・好み

非機能性腫瘍の場合、切除を行っても全身療法不要な期間が得られないという意味で切除に対してあまり前向きにはならない可能性がある。一方、機能性腫瘍の場合、症状緩和のために実施を希望することも想定される。

(4) コスト・資源

評価未実施のため不明。

(5) 総括

ランダム化比較試験、メタアナリシス、前向き研究が存在せず、多くが単群後ろ向きコホート研究であるため、推奨を記載できるほどのエビデンスが集積されていない、と結論づけられる。また腓原発以外のNET症例が含まれ、機能性・非機能性の区別がなされていないのが多くの研究の共通する問題点であり、その点からも推奨は弱いものにならざるを得ない。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

治療選択肢が増えてきている現状では、薬物療法、PRRT/PRRT後の再増悪、いずれの病態に対しても減量手術は行われなくなっている。「腓NETの切除不能遠隔転移に対する減量切除を行うことを弱く推奨する」という原案に対する投票の結果、推奨は決まらなかった。さらに再投票でも推奨が決まらず、全委員で事後投票を行うことに決定した。

上記を踏まえ、最終的に3回目の投票をWebで行った。委員52名が投票し、20名(38.5%)が推奨草案「膵NETの切除不能遠隔転移に対する減量切除を行うことを弱く推奨する」に賛同し、32名(61.5%)が「膵NETの切除不能遠隔転移に対する減量切除を行わないことを弱く推奨する」に賛同したため、合意形成に至らなかった。

7) 今後の研究課題

本邦でPRRTが使用可能となった現状での減量手術の意義を、これまでのエビデンスとは別の視点から見直す必要がある。

【参考文献】

- 1) Gudmundsdottir H, Habermann EB, Vierkant RA, et al. Survival and Symptomatic Relief After Cytorductive Hepatectomy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Follow-up Evaluation of More Than 500 Patients. *Ann Surg Oncol* 2023; 30: 4840-4851.
- 2) Scott AT, Breheny PJ, Keck KJ, et al. Effective cytoreduction can be achieved in patients with numerous neuroendocrine tumor liver metastases (NETLMs). *Surgery* 2019; 165: 166-175.
- 3) Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Liver-Directed Surgery of Neuroendocrine Metastases: What is the Optimal Strategy? *Surgery* 2016; 159: 320-335.
- 4) Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical Management of Hepatic Neuroendocrine Tumor Metastasis: Results from an International Multi-Institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3129-3136.
- 5) Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical Treatment of Neuroendocrine Metastases to the Liver: A Plea for Resection to Increase Survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 29-37.
- 6) Huang XT, Xie JZ, Chen LH, et al. Values of debulking surgery for unresectable well-differentiated metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative study. *Gastroenterol Rep* 2023; 11: goad010.
- 7) Morgan RE, Pommier SJ, Pommier RF. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2018; 163: 218-225.
- 8) Cetinkaya RB, Vatn M, Aabakken L, et al. Survival and prognostic factors in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Scandinavian J Gastroenterol* 2014; 49: 734-741.
- 9) Cusati D, Zhang L, Harmsen WS, et al. Metastatic Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma to Liver: Surgical Treatment and Outcomes. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 117-125.

膵CQ8：局所にとどまる膵NECに対して切除を行うことは推奨されるか？

推 奨
局所にとどまる膵NECに対して切除を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：C(弱い) 合意率：96.6% (56/58 名)

《解説》

局所にとどまる膵NECも無理なくR0切除を達成できるものから、主要血管浸潤や多数の所属リンパ節転移を伴うものまで実臨床ではバリエーションに富む病態に遭遇するため、一律に切除を勧めるものではない。疾患の希少性からエビデンスレベルの高い報告はなかったもののいくつかの後向き研究からは膵に限局したNECに対して手術治療による予後延長効果が期待できる可能性が示唆され、また害のアウトカムに関する報告はなかった。現状では無理なくR0達成可能な病変に切除を行う場合が多く、弱く推奨すると判断した。

1) 本 CQ の背景

膵NECは非常に予後不良であり、遠隔転移を伴うものは薬物療法の対象となるが、局所に限局した腫瘍においてもその切除意義は明らかとなっていない。しかし有効な化学療法も限定的であり、局所に限局した切除可能例に対する手術適応を明らかにすることは臨床重要な課題であると考えられる。

2) アウトカムの設定

局所にとどまる膵NECを対象として、手術治療と薬物治療の2群間で比較した際の「全生存期間(益)」「無増悪（再発）生存期間(益)」「合併症(害)」「治療に関わるコスト(害)」の4項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

PubMed 129編、医中誌 101編が抽出され、これにハンドサーチ5編を加えた計235編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された7編を対象にシステマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(益)

後向きコホート研究6編と症例集積研究1編が該当した。PICOが本CQと完全に一致している研究は1編¹⁾で、米国のNational Clinical Databaseを用いた研究で、100例の手術治療群と99例の薬物治療群を比較し、手術治療群で有意に全生存期間が延長した(生存期間中央値 29.4ヶ月vs 8.6ヶ月; $p < 0.001$)。多変量解析においても手術治療は全生存期間の延長に寄与した (HR 0.58, 95% CI 0.37-0.92, $p = 0.021$)。残り5編のコホート研究には遠隔転移を伴う症例やbest supportive careの症例も含まれており本CQに対して直接的な回答は困難であったが、手術治療群と薬物療法群で予後に有意差を認めなかったのは1編のみ²⁾で、その他4編^{3, 4, 5, 6)}では手術治療群の予後は薬物療法群よりも良好であった。そのう

ち1編⁵⁾ではサブグループの解析でM0症例に限定した解析結果も記載しており、手術治療群の予後は薬物療法群よりも良好であった(生存期間中央値 N.R vs 11ヶ月 $p<0.001$)。2編^{3, 4)}ではNETG3混在の可能性があった。症例集積研究1編⁷⁾では40例の膵NECに対して手術を施行し、全生存期間中央値は33ヶ月であった。既報では少数の後向き研究のみで、選択バイアスを考慮する必要があるが、薬物治療の選択肢および効果が限定的である膵NECでは、切除は考慮しうる選択肢の一つとなりうる。

全生存期間に関して手術治療群と薬物治療群（一部緩和治療含む）に関してハザード比が記載されている後向きコホート研究が4篇あり^{1, 2, 5, 6)}、それらを用いてメタアナリシスを実施したところ、ハザード比 0.37 (95%CI: 0.24-0.55)と有意に手術治療群の予後が良好であった。しかし、いずれも後ろ向き研究であり、複数の研究において遠隔転移症例が含まれていることなどから、選択バイアスや背景の相違に注意したうえで結果を解釈する必要がある。

エビデンスの強さ：C(弱)。

(2) 無増悪（再発）生存期間(益)

無増悪（再発）生存期間に関する手術治療群と薬物治療群で比較した報告はなかった。手術治療群の無再発生存期間に関して記述の報告は後向き観察研究で1編⁴⁾のみで、NEC14例(NETG3を含む)で無再発生存期間中央値が7ヶ月であった。単群の報告となるが症例集積論文が1編⁷⁾あり、NEC60例(NETG3含む)の手術治療群の無再発生存期間が14ヶ月で2年無再発生存率が44.9%と報告している。

エビデンスの強さ：C(弱)。

(3) 合併症(害)

該当論文なし

(4) 治療に関わるコスト(害)

該当論文なし

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

膵に局限したNECに関して手術治療群と薬物治療群で比較したランダム化比較試験は存在しなかった。直接的に本CQに回答する報告は1編のみであったが、手術治療が薬物治療単独と比較して全生存期間を延長するという報告があった。その他の研究は遠隔転移例を含んだり、対照群にBSC群を含んだりしており、直接本CQに回答することは困難であった。エビデンスレベルの高いものは存在せず、結果の解釈には注意が必要である。

(2) 害のまとめ

該当文献なし。

(3) 患者の価値観・好み

手術による根治切除の可能性に対して、患者サイドは強い希望があると考えられる。

(4) コスト・資源

評価未実施のため不明。

(5) 総括

疾患の希少性からエビデンスレベルの高い報告はなかった。しかし、いくつかの後向き研究からは膵に局限したNECに対して手術治療による予後延長効果が期待できる可能性が示唆された。後向き研究のため選択バイアスは除外できず、また害のアウトカムに関する報告がなかったことから、患者の状況を鑑み慎重に手術適応を検討する必要性がある。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

特に議論はなかった。

出席委員30名、事前投票29名（うち1名が経済的COIで棄権）、計58名が投票し、56名が推奨草案「局所にとどまる膵NECに対して切除を行うことを弱く推奨する」に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

該当疾患が少なく、多施設共同研究やNational Clinical Databaseなどを用いた研究でエビデンスを構築する必要がある。また病理診断の変遷の関係で、NETG3が含まれる研究も多く、純粋にNECに絞った症例集積を行う必要がある。さらに術前・術後補助療法のエビデンス構築、化学療法奏効例のコンバージョン手術の是非など、課題は多い。

【参考文献】

1. Sugawara T, Rodriguez Franco S, Franklin O, Kirsch MJ, Colborn KL, Del Chiaro M, et al. Management of localized small- and large-cell pancreatic neuroendocrine carcinoma in the national cancer database. J Am Coll Surg. 2023; 237: 515-524.
2. Yoshida T, Hijioka S, Hosoda W, Ueno M, Furukawa M, Kobayashi N, et al. Surgery for pancreatic neuroendocrine tumor G3 and carcinoma G3 should be considered separately. Ann Surg Oncol. 2019; 26: 1385-1393.
3. Crippa S, Partelli S, Bassi C, Berardi R, Capelli P, Scarpa A, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in neuroendocrine carcinomas of the pancreas: Morphology matters. Surgery. 2016; 159: 862-871.
4. Haugvik SP, Janson ET, Österlund P, Langer SW, Falk RS, Labori KJ, et al. Surgical treatment as a principle for patients with high-grade pancreatic neuroendocrine carcinoma: A nordic multicenter comparative study. Ann Surg Oncol. 2016; 23: 1721-1728.
5. Jiang J, Park J, Kim S, Daan A, Donahue T, Girgis MD. Surgical resection of high-grade nonfunctional pancreatic neuroendocrine carcinoma is associated with improved survival. J Surg Oncol. 2021; 124: 1373-1380.
6. Kaslow SR, Vitiello GA, Prendergast K, Hani L, Cohen SM, Wolfgang C, et al. Surgical treatment of patients with poorly differentiated pancreatic neuroendocrine Carcinoma: An NCDB analysis. Ann Surg Oncol. 2022; 29: 3522-3531.

食道

食道—CQ1 局所にとどまる食道 NEC に対して化学放射線療法を行うことは推奨されるか？

食道—CQ3 切除不能な、局所進行の食道 NEC に対して、化学放射線療法を行うことは推奨されるか？

パブリックコメント用／禁複製

食CQ1：局所にとどまる食道NECに対して化学放射線療法を行うことは推奨されるか？

推 奨
局所にとどまる食道NECに対して化学放射線療法を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：98.1% (53/54 名)

《解説》

切除可能な食道がんでは、周術期治療を伴う定型的な食道切除術を行うことが標準的な治療であり、定型的な食道切除術が困難もしくは臓器温存を希望する場合には化学放射線療法も有用な治療オプションの一つと位置づけられている。食道NECにおいても、同様の治療戦略を適用することが妥当かどうかシステマティックレビューを行ったところ、参考となるデータはいずれも遡及的検討であり、直接比較を行ったデータも乏しく、各治療法の治療成績に関するデータのみであった。総括すると、各治療法による全生存期間はおおよそ同等であったことから、食道NECにおいても化学放射線療法は治療オプションの一つと考えられる。ただし、無増悪生存期間など根治が得られる対象の割合や、各治療法による有害事象に関する比較データが不十分であり、個々の症例における各治療法の適応や患者の思いなど、多岐におよぶ因子を考慮し治療法を選択することが重要と考えられる。

1) 本 CQ の背景

局所にとどまる切除可能な食道神経内分泌癌に対して、定型的な食道切除を行うべきか、化学放射線療法を行ってもよいか、明確な指標がない。これを受け、ガイドライン上の推奨を検討する目的で本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、切除可能な局所にとどまる食道NECを対象として、化学放射線療法と根治切除を2群間で比較した際の「O1 全生存期間(益)」「O2 無増悪生存期間(益)」「O3 合併症(害)」「O4 有害事象(害)」の4項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed 11編、Cochrane 0編、医中誌25編が抽出され、これにハンドサーチ0編を加えた計36編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された6編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

1. O1 全生存期間(益)/エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

後ろ向き研究が 6 本であった。非直接性に関しては-1 とした。バイアスリスクに関しては 0 としたが、出版バイアスは否定できず、その他の部分に関しては-1 とした。アウトカム指標の非一貫性はみとめず 0 とした。

文献 33582864 のみ根治切除と化学放射線療法の両者の 5 年生存割合が報告されており、UICC ステージ I/II において 45.6%と 44.4%であった。根治切除のデータに関しては文献 29024756 でステージ I/II/III において生存期間中央値が 39.0 ヶ月、5 年生存割合が 10.1%、文献 37274462 ではステージ I/II/III/IV において 5 年生存割合が 51.7%であった。文献 33582864 と文献 37274462 の根治切除症例には周術期化学療法施行例が含まれており、手術単独のデータは文献 29024756 のみであった。また化学放射線療法のデータに関しては、文献 31321580 でステージ I/II/III において全生存期間中央値が 32 ヶ月、文献 31794158 でステージ I/II/III/IV において全生存期間中央値が 37.5 ヶ月、5 年生存割合が 45.4%、文献 2786014 で Tx-4Nx-0M0 において全生存期間中央値が 16.1 ヶ月、3 年生存割合が 30.9%と報告された。このように両者を比較した検討が 1 本のみであり、メタアナリシスは困難と判断した。

厳密には背景は同一ではなく、直接比較が困難であるが、全生存期間に関して、根治切除と化学放射線療法のどちらが最適であるか明確な結果は報告されていない。

2. O2 無増悪生存期間(益)/エビデンスの強さ(確実性): C(弱)

該当する研究が少なく、後ろ向き研究が 1 本のみであった。非直接性に関しては-1 とした。バイアスリスクに関しては、エビデンスが限られており、こちらは 0 としたが、出版バイアスなどの影響は否定できず、その他の部分で-2 とした。アウトカム指標の非一貫性は-1 とした。

文献 31794158 のみ、無増悪生存期間のデータが記載されており、化学放射線療法の無増悪生存期間中央値は 12.7 ヶ月、5 年無増悪生存割合が 31.8%と報告されている。根治切除と比較自体が困難であり、メタアナリシスは実施できなかった。無増悪生存期間に関して、根治切除と化学放射線療法のどちらが最適であるか明確な結果は報告されていない。

3. O3 合併症(害)/エビデンスの強さ(確実性): D(非常に弱)

合併症を記載した文献がなく、非直接性、バイアスリスク、非一貫性など評価困難である。今後、客観的な指標に基づく、合併症に与える影響の検討が望まれる。

4. O4 有害事象(害)/エビデンスの強さ(確実性): C(弱)

該当する研究が少なく、後ろ向き研究が 2 本のみであった。非直接性に関しては-1 とした。バイアスリスクに関しては、エビデンスが限られており、こちらは 0 としたが、出版バイアスなどの影響は否定できず、その他の部分で-2 とした。アウトカム指標の非一貫性は-1 とした。

化学放射線療法のためのデータしか認められず、文献 31794158 では肺炎発生割合は 72.7%、文献 31321580 では肺炎発生割合は 100%であり、化学放射線療法全体では 79.3%であった。データ欠損のため、根治切除と比較自体が困難であり、メタアナリシスは実施できなかった。

1. 益のまとめ

化学放射線療法と根治切除の比較、採択された論文6本いずれも遡及的検討であり、直接比較を行った論文は1本のみ、他は根治切除または化学放射線療法症例のみのデータであった。PFSについては化学放射線療法に関する1本のみのデータしかなく比較は困難であった。OSについては直接/非直接比較のデータいずれをみても、両治療法のデータは同程度であった。

2. 害のまとめ

手術合併症について参考となるデータは入手できなかった。一方で化学放射線療法の有害事象については、数編で肺炎のデータが示されているが、化学療法による有害事象か、放射線治療による有害事象かの判断が困難であった。

3. 患者の価値観・好み

通常の食道がんにおいても臓器温存を希望し化学放射線療法を選択する集団が一定割合存在する。本疾患の予後を踏まえると、治療選択に対する患者（家族）の意向は大きくばらつき、通常の食道がんよりも化学放射線療法を選択する割合が増える可能性がある。

4. コスト・資源

評価未実施

5. 総括

局所にとどまる切除可能な食道神経内分泌癌に対する、定型的な食道切除術と、化学放射線療法の治療データのレビューを行い、全生存期間は同程度であることから化学放射線療法も治療オプションの一つと考えられる。ただし、無増悪生存期間や治療による有害事象の十分な評価が出来ていないことに注意を要する。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員29名の内訳は、医師29名。事前投票は22名、内訳医師22名。

COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、2委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。

7) 今後の研究課題

定型的な食道切除術と化学放射線療法という、まったく異なる治療デバイスを比較する前向き試験の実施は困難と考えられるため、どちらがよりよい治療であるかを結論づけることは難しい。今後も治療経験を蓄積し入手可能なリアルワールドデータ等を用いた、より多くの症例数に基づく益と害の評価を行い、各治療法の恩恵が得られる対象の絞り込み等を検討していくことが望ましい。

【参考文献】

1. Sohda M, Kuwano H, Saeki H, et al. Nationwide survey of neuroendocrine carcinoma of the esophagus: a multicenter study conducted among institutions

accredited by the Japan Esophageal Society. *J Gastroenterol.* 2021 Apr;56(4):350-359.(PMID: 33582864)

2. Katada C, Komori S, Yoshida T, et al. A retrospective study of definitive chemoradiotherapy in patients with resectable small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Esophagus.* 2020 Apr;17(2):135-140.(PMID: 31321580)

3. Honma Y, Nagashima K, Hirano H, et al. Clinical outcomes of locally advanced esophageal neuroendocrine carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Cancer Med.* 2020 Jan;9(2):595-604. (PMID: 31794158)

4. Xu L, Li Y, Liu X, et al. Treatment Strategies and Prognostic Factors of Limited-Stage Primary Small Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Thorac Oncol.* 2017 Dec;12(12):1834-1844. (PMID: 29024756)

5. Okumura T, Fujii T, Terabayashi K, et al. MicroRNAs associated with postoperative outcomes in patients with limited stage neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Oncol Lett.* 2023 May 12;26(1):276. (PMID: 37274462)

6. Wong AT, Shao M, Rineer J, et al. Treatment and survival outcomes of small cell carcinoma of the esophagus: an analysis of the National Cancer Data Base. *Dis Esophagus.* 2017 Feb 1;30(2):1-5. (PMID: 27860114)

食CQ3：切除不能な、局所進行の食道NECに対して、化学放射線療法を行うことは推奨されるか？

推 奨
切除不能な局所進行の食道NECに対して、化学放射線療法を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：98.2% (54/55 名)

《解説》

食道NECに対して、緩和的な化学療法で治療することと、通常の食道がん同様に化学放射線療法を行うことによる患者アウトカムの改善があるかどうかシステマティックレビューを行った。参考となるデータはいずれも遡及的検討であり、直接比較を行ったデータも乏しく、大部分が化学放射線療法の治療成績に関するデータであった。総括すると、各治療法の比較を行った1編のデータ⁴⁾では化学放射線療法において全生存期間が良好な傾向にあり、他の化学放射線療法のデータでも一定数に長期生存が得られていたことから、食道NECにおいて化学放射線療法は有用な治療法と考えられる。ただし、無増悪生存期間や放射線治療を加えることによる穿孔・穿通といった重篤な有害事象に関する比較データが不十分であり、個々の症例における各治療法の適応や患者の思いなど、多岐におよぶ因子を考慮し治療法を選択することが重要と考えられる。

1) 本 CQ の背景

予後不良な切除不能な局所進行の食道神経内分泌癌に対して、化学療法による治療が妥当であるか、化学療法に放射線療法を併用することで治療アウトカムの改善が認められるのか不明である。これを受け、ガイドライン上の推奨を検討する目的で本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、切除不能な、局所進行の食道NECを対象として、化学放射線療法と化学療法の2群間で比較した際の「O1 全生存期間(益)」「O2 無増悪生存期間(益)」「O3 有害事象(害)」「O4 QOL(害)」「O5 入院期間(害)」の5項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed 11編、Cochrane 0編、医中誌25編が抽出され、これにハンドサーチ0編を加えた計36編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された6編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

1. O1 全生存期間(益)／エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

後ろ向き研究が6本であった。非直接性に関しては対照群の設定がない研究が多く、-1とした。バイアスリスクに関しては-1としたが、出版バイアスは否定できず、その他の部分に関しては-1とした。アウトカム指標の非一貫性は-1とした。

一編⁴⁾のみ化学療法と化学放射線療法の両者の生存期間中央値と3年生存割合が報告されており、それぞれ9.2ヶ月/16.1ヶ月、13.7%/30.9%であった。それ以外の研究では化学放射線療法におけるデータしか記載がなく、5年生存割合が45.5%¹⁾、生存期間中央値が37.5ヶ月、5年生存割合が45.4%²⁾、生存期間中央値が17.3ヶ月³⁾、生存期間中央値が33.3ヶ月、3年生存割合が50.0%⁵⁾、5年生存割合が23.1%⁶⁾と報告されている。このように両者を比較した検討が1本のみであり、メタアナリシスは困難と判断した。

厳密には背景は同一ではなく、直接比較が困難であるが、全生存期間に関して、化学療法と化学放射線療法のどちらが最適であるか明確な結果は報告されていない。

2. O2 無増悪生存期間(益)/エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

該当する研究が少なく、後ろ向き研究が2本のみであった。非直接性に関しては-1とした。バイアスリスクに関しては、エビデンスが限られており、こちらは0としたが、出版バイアスなどの影響は否定できず、その他の部分で-1とした。アウトカム指標の非一貫性は-1とした。

無増悪生存期間に関する記載のあった資料は、二編^{2) 3)}のみであり、どちらも化学放射線療法のデータのみの記載で、無増悪生存期間中央値が12.7ヶ月、9.0ヶ月と報告されていた。化学療法のデータが報告されておらず、本エンドポイントにおいてメタアナリシスは実施できなかった。

以上の結果から、無増悪生存期間に関して、化学療法と化学放射線療法のどちらが最適であるか明確な結果は報告されていない。

3. O3 有害事象(害)/エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

該当する研究が少なく、後ろ向き研究が1本のみであった。非直接性に関しては-1とした。バイアスリスクに関しては、エビデンスが限られており、こちらは0としたが、出版バイアスなどの影響は否定できず、その他の部分で-2とした。アウトカム指標の非一貫性は-1とした。

有害事象に関する記載のあった資料は、一編²⁾のみであり、かつ化学放射線療法のみであった。なお代表的な有害事象の一つである肺炎の発生頻度は72.7%と報告されている。そのため、本エンドポイントにおいてメタアナリシスは実施できなかった。

以上の結果から、有害事象に関して、化学療法と化学放射線療法のどちらが最適であるか明確な結果は報告されていない。

4. O4 QOL(害)/エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

QOLを記載した文献がなく、非直接性、バイアスリスク、非一貫性など評価困難である。今後、客観的な指標に基づく、QOLに与える影響の検討が望まれる。

5. O4 入院期間(害)/エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

入院期間を記載した文献がなく、非直接性、バイアスリスク、非一貫性など評価困難である。今後、客観的な指標に基づく、入院期間に与える影響の検討が望まれる。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

1. 益のまとめ

化学放射線療法と根治切除の比較、採択された論文6本いずれも遡及的検討であり、直接比較を行った論文は1本のみ、他は化学放射線療法症例のみのデータであった。PFSについては化学放射線療法に関する1本のみのデータしかなく比較は困難であった。OSについては直接比較のデータでは、化学放射線療法を行った集団において良好な傾向にあった。

得られたデータからは化学放射線療法を選択することで一定数に長期生存が期待できそうであるが、放射線治療を併用することの出来る状況にある集団とそうではない集団の患者背景の差を見ている可能性がある。

2. 害のまとめ

有害事象については、化学放射線療法に関する1本のみ肺炎のデータが示されているが、化学療法による有害事象か、放射線治療による有害事象かの判断が困難であった。

3. 患者の価値観・好み

放射線治療を併用することの出来る状況にある集団とそうではない集団が存在するため、治療選択に対する患者（家族）の意向も大きくばらつくと予想される。

4. コスト・資源

評価未実施

5. 総括

予後不良な切除不能な局所進行の食道神経内分泌癌に対して、化学療法による治療が妥当であるか、化学療法に放射線療法を併用することで治療アウトカムの改善が認められるのかについて治療データのレビューを行い、化学放射線療法において全生存期間が良好な傾向にあった。ただし、この結果には患者選択バイアスが影響している可能性があり、無増悪生存期間や治療による有害事象の十分な評価が出来ていないことに注意を要する。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員26名の内訳は、医師26名。事前投票は31名、内訳医師31名。

COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、2委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。

7) 今後の研究課題

NECは化学療法と放射線治療に対する感受性の高い腫瘍であり、切除不能な局所進行性の病態に対する化学放射線療法を行うことで長期生存が得られる可能性がある。しかしながら、その高い感受性故に穿孔・穿通といった重篤な有害事象が発生するリスクを考慮する必要がある。通常の食道がんでは、こうした重篤な有害事象のリスクを低減する戦略として、高い

奏効が得られる導入化学療法を行い、その後に化学放射線療法を行うことの有用性を検証する前向き試験が進行中であり、食道NECにおいても同様の戦略が有効であるかといった臨床的疑問が存在する。今後も治療経験を蓄積し入手可能なリアルワールドデータ等を用いた、より多くの症例数に基づく益と害の評価を行い、化学放射線療法の恩恵が得られる対象の絞り込みや、より有効かつ安全な治療戦略を検討していくことが望ましい。

【参考文献】

1. Sohda M, Kuwano H, Saeki H, et al. Nationwide survey of neuroendocrine carcinoma of the esophagus: a multicenter study conducted among institutions accredited by the Japan Esophageal Society. *J Gastroenterol*. 2021 Apr;56(4):350-359. (PMID: 33582864)
2. Honma Y, Nagashima K, Hirano H, et al. Clinical outcomes of locally advanced esophageal neuroendocrine carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Cancer Med*. 2020 Jan;9(2):595-604. (PMID: 31794158)
3. Nakajima Y, Zenda S, Minashi K, et al. Non-surgical approach to small cell carcinoma of the esophagus: does this rare disease have the same tumor behavior as SCLC? *Int J Clin Oncol*. 2012 Dec;17(6):610-5. (PMID: 22041926)
4. Wong AT, Shao M, Rineer J, et al. Treatment and survival outcomes of small cell carcinoma of the esophagus: an analysis of the National Cancer Data Base. *Dis Esophagus*. 2017 Feb 1;30(2):1-5. (PMID: 27860114)
5. Meng MB, Zaorsky NG, Jiang C, et al. Radiotherapy and chemotherapy are associated with improved outcomes over surgery and chemotherapy in the management of limited-stage small cell esophageal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2013 Mar;106(3):317-22. (PMID: 23498325)
6. Ding J, Ji J, Zhu W, et al. A retrospective study of different treatments of limited-stage small-cell esophageal carcinoma and associated prognostic factor analysis. *Dis Esophagus*. 2013 Sep-Oct;26(7):696-702. (PMID: 23317069)

胃

- 胃一BQ1 内視鏡的に切除された胃 NET に対して追加切除を考慮する因子は何か？
- 胃一CQ1 10mm 以下の Rindi type1/2 胃 NET に対して、経過観察を行うことは推奨されるか。
- 胃一CQ2 10mm を超える Rindi type1/2 胃 NET に対して、内視鏡的切除/局所切除を行うことは推奨されるか。
- 胃一CQ3 10mm 以下の Rindi type3 胃 NET に対して、内視鏡的切除/局所切除を行うことは推奨されるか。
- 胃一CQ4 局所にとどまる胃 NEC に対して切除を行うことは推奨されるか？

BQ 名: ーBQ1:内視鏡的に切除された胃 NET に対して追加切除を考慮する因子は何か?

WG 名: 前腸

BQ:内視鏡的に切除された胃 NET に対して追加切除を考慮する因子は何か?

(1) ステートメント

Rindi 分類にかかわらず、腫瘍径 >10mm、固有筋層浸潤、静脈侵襲・リンパ管侵襲陽性、grade 2 以上、水平断端陽性/垂直断端陽性が追加切除を考慮する因子である。

(2) BQ の背景

胃 NET は検診やスクリーニング目的の上部消化管内視鏡検査で発見されることが多く、サイズの小さな胃 NET は内視鏡的粘膜切除術(EMR)や内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)で治療される場合が多い。しかし、粘膜層深部から発生する NET はサイズの小さなものでも、粘膜下層以深への浸潤や脈管侵襲が陽性となる症例が散見される。このため、通常の胃癌における「内視鏡治療後に外科治療を行う推奨基準」を外挿し、追加切除が検討されることも少なくない。

一方で、実地臨床においては胃 NET は組織学的に悪性度の低い腫瘍とみなされ、追加切除が施行されず、数年後に多発再発・転移で発見される症例も一定数生じている。

上記のような状況から、胃 NET の内視鏡治療後の追加切除を考慮すべき因子、また追加切除の意義について、本 BQ で解説する。

(3) 解説

内視鏡治療後の追加切除に関しては、再発・転移リスクの高い症例、生命予後が不良と考えられる症例に対して検討される。

はじめに再発・転移リスクの高いと考えられる症例に関して解説する。Rindi type 1 胃 NET を対象としたシステマティックレビューによると、腫瘍径 $\leq 10\text{mm}$ の同時性リンパ節転移割合は約 0.8%であるが、「腫瘍径 >10mm」になると 15.3%に上昇していた(オッズ比: 10.5, [95%CI:1.4-80.8])。また壁深達度は、粘膜下層浸潤までに留まる症例では同時性リンパ節転移割合が 3.1%であるのに対し、固有筋層浸潤例では 29.4%となり、「固有筋層浸潤」は同時性リンパ節転移のリスク因子と考えられた(オッズ比:17.2, [95%CI :1.8-161.1])[¹]。

非切除例を含む腫瘍径の中央値が 2cm の Rindi type 3 胃 NET34 例を対象とした後方視的研究(観察期間中央値 93 ヶ月)では、grade は疾患特異的生存率の予後因子であった($P<0.001$)[²]。

また、非切除例を含む Rindi type 3 胃 NET45 例を対象とした後方視的検討(観察期間中央値 55 ヶ月)の結果、「腫瘍径>10mm」は再発・転移、疾患特異的生存期間と関連する因

子であった(オッズ比:0.8913、[95%CI:0.8040-0.9667]、 $P=0.012$)^[3]。

Rindi type 3 を対象とした、63 例の内視鏡切除例と 81 例の外科切除例を比較した本邦からの報告によると、内視鏡切除 63 例(観察期間中央値 32 ヶ月)では同時性リンパ節転移陽性例はなかったが、15 例で追加切除を施行された。その理由の内訳は(重複あり)、「垂直断端陽性」が 3 例、「grade 2」が 10 例、「静脈侵襲・リンパ管侵襲陽性」が 9 例であり、追加切除を施行した 1 例が原病死となっていた。一方、手術例(観察期間中央値 51 ヶ月)では、同時性リンパ節転移割合は 18.5%であった。手術例のうち 5 例に遠隔転移を認め、うち 4 例が原病死となっていた。しかし、5 年無再発生存割合は内視鏡切除例で 97.6%、外科切除例で 93.1%であり、有意差を認めないという結果であった($P=0.55$)^[4]。この報告では、腫瘍径(5mm 以下・6-10mm・11-15mm・16-20mm)と「壁深達度」(粘膜内・粘膜筋板から浸潤 0.5mm 以内・粘膜筋板から浸潤 0.5mm 以深・固有筋層浸潤・隣接臓器へ直接浸潤)が同時性リンパ節転移のリスク因子であった。

また、2cm 未満の Rindi type 1 胃 NET の内視鏡的切除例 125 例を対象とした後方視的検討(観察期間中央値 63 ヶ月)では^[5]、EMR が 62 例、ESD が 41 例に施行され、うち 27 例で水平断端または垂直断端が陽性であった(EMR 21 例、ESD 6 例)。多変量解析の結果、「水平断端または垂直断端陽性」(オッズ比:0.239、[95%CI:0.067-0.855]、 $P=0.028$)が局所再発または遠隔転移のリスク因子であった。

次に、生命予後が不良と考えられる症例について解説する。非切除例を含む胃 NET 187 例の後方視的検討では^[6]、平均 2.5 年のフォローアップ期間において、「壁深達度」(粘膜内に限局・粘膜下層浸潤・固有筋層浸潤・漿膜浸潤; $P=0.0001$)、「grade」(grade 1・grade 2・grade 3; $P<0.001$)は全生存期間における予後因子であった。

また、非切除例を含む胃 NET 142 例を対象とした後方視的検討でも、「grade 2」は全生存期間における予後不良因子であった($P=0.044$ 、grade 1; 平均生存期間期間 18.194 ± 0.873 年、grade 2; 11.740 ± 1.240 年)^[7]。したがって、「壁深達度」と「grade 2」は胃 NET における予後不良因子と考えられる。

以上から、内視鏡治療後の胃 NET において、「腫瘍径 $>10\text{mm}$ 」「固有筋層浸潤」「静脈侵襲・リンパ管侵襲陽性」「grade 2 以上」「水平/垂直断端陽性」が追加切除を考慮する因子である。しかし、これらの因子を有する症例にリンパ節郭清を伴う追加切除を行った場合の生命予後改善効果は明らかにはなっていない。したがって、患者の年齢や ADL、患者をとりまく社会背景、患者の希望などを踏まえ、慎重な経過観察も選択肢として、追加切除の適応を検討する必要がある。なお、内視鏡治療前に「固有筋層浸潤」や「垂直断端陽性」のリスクが高い場合には、LECS を含む局所切除やリンパ節郭清を伴う切除も検討される。

(4) 文献

- 1 Tsolakis AV, Ragkousi A, Vujasinovic M, Kaltsas G, Daskalakis K.

Gastric neuroendocrine neoplasms type 1: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019; **25**(35): 5376-5387 [PMID: 31558880 PMCID: PMC6761239 DOI: 10.3748/wjg.v25.i35.5376]

2 Vanoli A, La Rosa S, Miceli E, Klersy C, Maragliano R, Capuano F, Persichella A, Martino M, Inzani F, Luinetti O, Di Sabatino A, Sessa F, Paulli M, Corazza GR, Rindi G, Bordi C, Capella C, Solcia E. Prognostic Evaluations Tailored to Specific Gastric Neuroendocrine Neoplasms: Analysis Of 200 Cases with Extended Follow-Up. *Neuroendocrinology* 2018; **107**(2): 114-126 [PMID: 29895024 DOI: 10.1159/000489902]

3 Exarchou K, Kamieniarz L, Tsoi M, Victor A, Oleinikov K, Khan MS, Srirajaskanthan R, Mandair D, Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Howes N, Pritchard DM, Toumpanakis C. Is local excision sufficient in selected grade 1 or 2 type III gastric neuroendocrine neoplasms? *Endocrine* 2021; **74**(2): 421-429 [PMID: 34120313 DOI: 10.1007/s12020-021-02775-1]

4 Hirasawa T, Yamamoto N, Sano T. Is endoscopic resection appropriate for type 3 gastric neuroendocrine tumors? Retrospective multicenter study. *Dig Endosc* 2021; **33**(3): 408-417 [PMID: 32578248 DOI: 10.1111/den.13778]

5 Noh JH, Kim DH, Yoon H, Hsing LC, Na HK, Ahn JY, Lee JH, Jung KW, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Jung HY. Clinical Outcomes of Endoscopic Treatment for Type 1 Gastric Neuroendocrine Tumor. *J Gastrointest Surg* 2021; **25**(10): 2495-2502 [PMID: 33825119 DOI: 10.1007/s11605-021-04997-0]

6 Chung CS, Tsai CL, Chu YY, Chen KC, Lin JC, Chen BC, Sun WC, Yen HH, Chen CY, Wu IC, Kuo CH, Shih HY, Bair MJ, Wang JP, Hu WH, Yang CS, Han ML, Cheng TY, Tseng CM, Tsai MC, Hu ML, Wang HP. Clinical features and outcomes of gastric neuroendocrine tumors after endoscopic diagnosis and treatment: A Digestive Endoscopy Society of Taiwan (DEST). *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**(38): e12101 [PMID: 30235663 PMCID: PMC6160255 DOI: 10.1097/MD.00000000000012101]

7 Felder S, Jann H, Arsenic R, Denecke T, Prasad V, Knappe-Drzikova B, Maasberg S, Wiedenmann B, Pavel M, Pascher A, Pape UF. Gastric neuroendocrine neoplasias: manifestations and comparative outcomes. *Endocrine-Related Cancer* 2019; **26**(9): 751-763 [DOI: 10.1530/erc-18-0582]

胃CQ1：10mm以下のRindi type1/2胃NETに対して、経過観察を行うことは推奨されるか？

推 奨
10mm以下のRindi type1/2胃NETに対して、慎重な経過観察を行うことを弱く推奨する
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：90.1% (51/56 名)

《解説》

10mm以下の胃NETは、侵襲の少ない内視鏡治療などによる切除を受ける事が多く、比較的悪性度が低いことから症例によっては経過観察を選択することもある。システマティックレビューを行い、切除例で僅かに増悪・原病死例が報告されていたが、切除を行う場合と経過観察を行う場合の患者選択バイアスの影響を考慮しなければならない。いずれの方針をとった場合でも、その生存アウトカムは極めて良好であることが示されており、腫瘍サイズや患者の身体状況や治療への希望、治療へのアクセスのしやすさなどの因子を総合的に判断し、慎重な経過観察を行うことは許容されると考えられた。

注意点として、今回のシステマティックレビューで検出されたデータは非機能性のRindi type1の胃NETを主としたものであり、機能性腫瘍や極めて稀とされるRindi type2の胃NETについては上記推奨を提示する根拠に乏しく、より慎重な対応が求められる。

1) 本 CQ の背景

Rindi type 1/2 の胃NETは、比較的悪性度が低いことよりサイズによっては、侵襲の少ない治療や経過観察が選択される場合もあり、特に経過観察例での再評価が必要である。これを受け、ガイドライン上の推奨を検討する目的で本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、10mm以下のRindi type1/2胃NETを対象として、経過観察と切除（内視鏡的、外科的）の2群間で比較した際の「O1 全生存期間(害)」「O2 疾患特異的生存期間(害)」「O3 無増悪生存期間(害)」「O4 リンパ節転移割合(害)」「O5 合併症(益)」「O6 長期的な後遺症(益)」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed 7編、Cochrane0編、医中誌70編が抽出され、これにハンドサーチ5編を加えた計82編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された9編に対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

1. O1 全生存期間(害)／エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

後ろ向き研究が4本であった。非直接性に関しては0とした。バイアスリスクに関しては-1としたが、出版バイアスは否定できず、その他の部分に関しては-1とした。アウトカム指標の非一貫性は0とした。4本の症例とも全生存期間ではなく、生存割合を示すのみであった。原病死は文献05-C01-0058の中で、切除が施行された1例のみであった2)。

いずれの論文でも、生存期間は示されておらず、示されているのは生存割合のみであり、観察期間も一定でないことによりメタアナリシスの実施は困難と判断した。多数例の報告はあるものの、患者背景が異なり、経過観察期間も異なるため、切除と比較して経過観察を支持するだけの十分な根拠は得られなかった。

2. O2 疾患特異的生存期間(害)/エビデンスの強さ(確実性): C(弱)

該当する研究が少なく、後ろ向き研究が5本のみであった。非直接性に関しては0とした。バイアスリスクに関しては、エビデンスが限られており、こちらは-1としたが、出版バイアスなどの影響は否定できず、その他の部分で-1とした。アウトカム指標の非一貫性は0とした。疾患特異的生存期間を示す論文はなく、生存割合のみが示されていた。05-C01-0058の論文では、切除が施行された1例のみが原病死しており、経過観察症例では原病死は報告されていない2)。疾患特異的生存期間において経過観察と切除のいずれが最適かを示す十分な根拠は得られなかった。

3. O3 無増悪生存期間(害)/エビデンスの強さ(確実性): D(非常に弱)

該当する研究が少なく、後ろ向き研究が5本のみであった。非直接性に関しては-1とした。バイアスリスクに関しては、エビデンスが限られており、こちらは-1としたが、出版バイアスなどの影響は否定できず、その他の部分で-1とした。アウトカム指標の非一貫性は-1とした。無増悪生存期間を示す論文はなく、無増悪生存割合のみが示されていた。HS05-C01-0080の論文のなかで、内視鏡的な経過観察中に2例の増悪が報告されているが、対照症例がなく、観察期間や方法が不均一な集団によるものであり、評価の指標も不明確であった4)ことから、経過観察と切除のいずれが最適かを示す十分な根拠は得られなかった。

4. O4 リンパ節転移割合(害)/エビデンスの強さ(確実性): D(非常に弱)

該当する研究が少なく、後ろ向き研究が5本のみであった。非直接性に関しては-1とした。バイアスリスクに関しては、エビデンスが限られており、こちらは-2としたが、出版バイアスなどの影響は否定できず、その他の部分で-1とした。アウトカム指標の非一貫性は-1とした。HS05-C01-0082で、切除群の2例でリンパ節転移陽性が確認されている5)が、観察期間や観察方法が不均一であるとともに、病理学的所見から確実にリンパ節転移割合が把握出来る切除例と、それが出来ない経過観察例との間で、リンパ節転移割合の比較することは困難と考えられる。よって、リンパ節転移割合において、経過観察と切除のいずれが最適かを示す根拠は得られなかった。

5. O5 合併症(益)/エビデンスの強さ(確実性): D(非常に弱)

切除による合併症を記載した文献がなく、非直接性、バイアスリスク、非一貫性など評価困難である。今後、客観的な指標に基づき、切除による合併症が与える影響の検討が望まれる。

6. O5 長期的な後遺症(益)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

長期的な視点に基づく「切除が及ぼす後遺症」を記載した文献がなく、非直接性、バイアスリスク、非一貫性など評価困難である。今後、客観的な指標に基づき、長期的な視点での「切除が及ぼす後遺症」が与える影響の検討が望まれる。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

1. 益のまとめ

益のアウトカムとして、切除による合併症・長期的な後遺症を設定した。切除による合併症・長期的な後遺症に関してはエビデンスが存在せず評価不能である。現状では、切除による合併症・長期的な後遺症といった視点から、経過観察と切除のどちらが望ましいかは明らかではない。

2. 害のまとめ

害のアウトカムとして、全生存期間・疾患特異的生存期間・無増悪生存期間・リンパ節転移割合を設定した。全生存期間に関しては、直接比較した文献が4本しかなく、患者背景や観察期間が同一ではなく、いずれも生存割合による評価であった。また、疾患そのものが緩徐な進行を辿るものであるため、多数例による研究を行ったとしても、生存に与える影響が少なく明確な差異が出にくいものであると予想する。システマティックレビューに残った5つの論文全てをレビューしても、原病死が1例、増悪を認めた症例が2例のみであった。リンパ節転移は、切除群で2例認められたとする報告があるのみで、病理学的所見から確実にリンパ節転移割合が把握出来る切除例と、それが出来ない経過観察例との間で、リンパ節転移割合の比較することは困難と考えられた。

得られたデータからは、内視鏡切除群で再発例や原病死例が僅かに多く報告されているが、これは両群における患者・腫瘍背景の違いが影響している可能性がある。

3. 患者の価値観・好み

治療へのアクセスのしやすさや費用・身体的負担といった様々な因子に左右されるため、治療選択に対する患者（家族）の意向も大きくばらつくことが予想される。

4. コスト・資源

評価未実施

5. 総括

経過観察と切除（内視鏡的・外科的）の比較に関し採択された論文は9本でありいずれも遡及的な検討であった。生存アウトカムについては非常に予後良好な対象であり直接比較は困難である。原病死が切除群で1例、増悪例は切除群で2例が報告されているが、切除

を行っていることから経過観察群よりも比較的進行した症例である可能性と、評価方法・観察期間も統一されていないというバイアスを加味する必要があると考えられた。切除による合併症や後遺症については、参考となるデータなく評価困難であった。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員24名の内訳は、医師24名。事前投票は32名、内訳医師32名。

COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミックCOIによる深刻な影響はないと判断し、全員が議論および投票に参加した。

7) 今後の研究課題

今回のシステマティックレビューで検出されたデータは、非機能性のRindi type1の胃NETを主としたものであり、機能性腫瘍や極めて稀とされるRindi type2の胃NETについてのエビデンスの集積が求められる。

【参考文献】

1. 今村 祐志, 春間 賢, 佐藤 祐一, ら 【消化管内分泌細胞腫瘍の診断と治療-WHO 分類との対比】 A 型胃炎(高ガストリン血症)に伴う胃カルチノイド腫瘍の臨床的取り扱い 胃と腸 2013;8(7):1017-1022.
2. 金城 譲, 鈴木 晴久, 小田 一郎, ら 【消化管内分泌細胞腫瘍の診断と治療-WHO 分類との対比】 胃内分泌細胞腫瘍(カルチノイド腫瘍)の診断と治療 胃と腸 2013;48(7):982-992.
3. Sato Y, Imamura H, Kaizaki Y, et. al. Management and clinical outcomes of type I gastric carcinoid patients: retrospective, multicenter study in Japan. Dig Endosc. 2014;26:377-384.
4. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, et.al. Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type 1 gastric neuroendocrine tumours. Dig liver Dis. 2007;39:537-543.
5. Namikawa K, Kamada T, Fujisaki J, et. al. Clinical characteristics and long-term prognosis of type 1 gastric neuroendocrine tumors in a large Japanese national cohort Dig Endosc. 2023;35:757-766.

1.

胃CQ2：10mmを超えるRindi type1/2胃NETに対して、内視鏡的切除/局所切除を行うことは推奨されるか。

推 奨
10mmを超えるRindi type1/2胃NETに対して、内視鏡的切除/局所切除を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：91.0% (51/56名)

《解説》

10mmを超えるRindi type1/2胃NETに対しては、リンパ節郭清を伴う胃切除が標準的であるものの、近年は低侵襲性を考慮した局所治療（内視鏡的切除/局所切除）が実施されることも多くなっている。内視鏡的切除を対象とした4例の前向き症例集積研究1編¹⁾ および31例の後ろ向きコホート研究1編²⁾ によると、2-10年の観察期間において、全生存率、疾患特異的生存率、無増悪生存率はそれぞれ100%、100%、75%であった。治療法を問わない腫瘍径別のリンパ節転移率を示した後ろ向きコホート研究1編³⁾ では、腫瘍径10mm未満、10-20mm、20mm超のリンパ節転移率は、それぞれ2.2% (2/90)、0% (0/17)、40% (2/5) であった。局所療法（内視鏡的切除/局所切除）と胃切除の2群間で比較した研究はなく、また、局所切除およびRindi type2に関するエビデンスは無かった。以上より、エビデンスの強さは非常に弱いものの、Rindi type1/2胃NETに対して、10-20mmの腫瘍に限定する条件のもとで、局所治療（内視鏡的切除/局所切除）を行うことは弱く推奨されると判断した。

1) 本CQの背景

10mmを超えるRindi type1/2胃NETで転移がなく局所切除が可能な場合、リンパ節郭清を伴う定型的な胃切除が基本方針である。一方、近年は低侵襲性を考慮した局所治療（内視鏡的切除/局所切除）が実施されることも多くなっているが、その有効性については明確な根拠が乏しい。本CQでは10mmを超えるRindi type1/2胃NETに対する局所治療（内視鏡的切除/局所切除）の有効性と安全性について、文献的根拠に基づく評価を行い、推奨を検討することとした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、10mmを超えるRindi type1/2胃NETに対して、「全生存期間」、「疾患特異的生存期間」、「無増悪生存期間」、「リンパ節転移割合」、「合併症」、「長期的な後遺症」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed204編、医中誌300編が抽出され、これにハンドサーチ1編を加えた計505編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て

抽出された3編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(害)

生存期間を示す前向き症例集積研究1編を認めた。Uygun らの報告では、10mm以上の Rindi type1 胃NET 4 例に対して内視鏡治療が施行され、それぞれ2、8、9、10年の観察期間で生存していた。Kaplan-Meier解析によるOSや生存期間中央値のデータはなかった。また、コントロールとなる胃切除のデータは抽出できなかった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(2) 疾患特異的生存期間 (DSS) (害)

D S S を示す前向き症例集積研究1編と後ろ向きコホート研究1編を認めた。Uygun らの報告では、10mm以上の Rindi type1 胃NET 4 例に対して内視鏡治療が施行され、それぞれ2、8、9、10年の観察期間で生存しており、疾患特異的生存率は100%であった。Noh らの報告では、10-20mmの Rindi type1 胃NET 31 例に内視鏡治療が施行され、5 例に追加外科手術が施行された。31 例の平均観察期間は61.0 (40.0-92.0) でNETによる死亡例は認めなかった。いずれの研究も、Kaplan-Meier解析によるOSや生存期間中央値のデータはなかった。また、コントロールとなる胃切除のデータは抽出できなかった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(3) 無増悪生存期間 (PFS) (害)

無増悪生存期間を示す前向き症例集積研究1編を認めた。Uygun らの報告では、10mm以上の Rindi type1 胃NET 4 例に対して内視鏡治療が施行され、それぞれ2、8、9、10年の観察期間で1例に再発を認め無増悪生存率は75%であった。Kaplan-Meier解析によるPFSや生存期間中央値のデータはなかった。また、コントロールとなる胃切除のデータは抽出できなかった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(4) リンパ節転移割合 (害)

局所療法(内視鏡的切除/局所切除)と胃切除の2群間でリンパ節転移割合を比較した論文はなかった。治療法を問わない腫瘍径別のリンパ節転移率を示した後ろ向きコホート研究を1編認めた。Namikawa らの報告では腫瘍径10mm未満、10-20mm、20mm超のリンパ節転移率は、それぞれ2.2% (2/90)、0% (0/17)、40% (2/5) であった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(5) 合併症 (益)

合併症を示す前向き症例集積研究1編、後ろ向きコホート研究1編を認めた。Uygun らの報告では、10mm以上の Rindi type1 胃NET 4 例に対して内視鏡治療が施行され、合併症は認めなかった。Nohらの報告では、10-20mmの Rindi type1 胃NET 31 例に内視鏡治療が施行され、7例に合併症を認めた (22.6%)。コントロールとなる胃切除の症例のデータは抽出できなかった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(6) 長期的な後遺症(益)

長期的な後遺症について記載した文献がなく、評価困難である。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

合併症に関して、内視鏡治療を対象とした小数例の症例集積研究とコホート研究のみであり、また、コントロールとなる胃切除と比較した研究は存在せず、エビデンスの強さは非常に弱い。2つの文献を合わせた内視鏡治療における合併症は7/35例（20.0%）であり、死亡例は認めず、一般的な内視鏡治療による合併症として許容範囲内と考えられた。長期的な後遺症についてはエビデンスが存在せず評価不能である。

(2) 害のまとめ

内視鏡治療を対象とした小数例の症例集積およびコホート研究のみであり、また、コントロールとなる胃切除と比較した研究は存在せず、エビデンスの強さは非常に弱い。全生存期間について、内視鏡治療4例において、2、8、9、10年の観察期間で生存率100%。疾患特異的生存期間について、2つの文献を合わせた内視鏡治療35例で生存率100%。無増悪生存期間について、内視鏡治療4例における2、8、9、10年の観察期間で生存率75%であった。リンパ節転移割合について、治療法を問わない研究において、腫瘍径10mm未満、10-20mm、20mm超のリンパ節転移率は、それぞれ2.2%（2/90）、0%（0/17）、40%（2/5）であった。

(3) 患者の価値観・好み

一般的に、胃切除と比べて内視鏡的切除のほうが治療における負担が小さく、また、切除範囲が小さいため食事摂取など長期的な生活への影響も少ないという感覚が浸透しており、多くの患者で内視鏡適切除を希望されることが考えられる。

(4) コスト・資源

費用については、エビデンスがなく評価不能であった。

(5) 総括

エビデンスの強さは非常に弱いものの、10mmを超えるRindi type1/2胃NETに対して、10-20mmの腫瘍に限定するなどの条件のもとであればリンパ節転移は少数にとどまり、生存率に差は認められないこと、一方、合併症発生率は許容範囲内であり、益が害を上回ると判断される。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員24名の内訳は、医師24名。事前投票は32名、内訳医師32名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミックCOIによる深刻な影響はないと判断し、全員が議論および投票に参加した。

Rindi type2のエビデンスが無いこと、内視鏡的切除のみで、局所切除のエビデンスが無いこと、深達度によって内視鏡切除の適応外となる病変に対して局所切除が適応となる可能性、腫瘍径20mmを超えるとリンパ節転移リスクが増大すること、さらに脈管侵襲など切除標本の病理評価に基づく追加治療の必要性について討議された。

システマティックレビューレポートおよび推奨決定会議における協議に基づいて、推奨草案「10mmを超えるRindi type1/2胃NETに対して、内視鏡的切除/局所切除を行うことを弱く推奨する。」について、10-20mmの腫瘍に限定するなどの条件を付して、解説文で説明することを含めて提示され、投票の結果、56名中51名が賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

10mmを超えるRindi type1/2胃NETは希少であり、コホート研究や多数例での症例対照研究によって、局所療法（内視鏡的切除/局所切除）と胃切除の2群間で有効性と安全性を比較する必要がある。また、腫瘍径や壁深達度に応じた局所療法の適応および内視鏡的切除と局所切除の選択についての評価が必要である。さらに、局所治療後の切除標本の病理評価に基づく追加治療の適応に関する研究が必要である。Rindi type2胃NETについては非常に希少であり、治療選択に関するエビデンス蓄積が望まれる。

【参考文献】

- 1) Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, Yilmaz K, Gunal A, Demir H, Bagci S. Long-term results of endoscopic resection for type I gastric neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol*. 2014 Feb;109(2):71-4. doi: 10.1002/jso.23477. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24165913.
- 2) Noh JH, Kim DH, Yoon H, Hsing LC, Na HK, Ahn JY, Lee JH, Jung KW, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Jung HY. Clinical Outcomes of Endoscopic Treatment for Type 1 Gastric Neuroendocrine Tumor. *J Gastrointest Surg*. 2021 Oct;25(10):2495-2502. doi: 10.1007/s11605-021-04997-0. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33825119.
- 3) Namikawa K, Kamada T, Fujisaki J, Sato Y, Murao T, Chiba T, Kaizaki Y, Ishido K, Ihara Y, Kurahara K, Suga T, Suzuki H, Ito M, Hirakawa K, Maruyama Y, Gotoda T, Hosokawa O, Koike T, Mabe K, Yao T, Inui K, Iishi H, Ogata H, Furuta T, Haruma K; Collaborators. Clinical characteristics and long-term prognosis of type 1 gastric neuroendocrine tumors in a large Japanese national cohort. *Dig Endosc*. 2023 Sep;35(6):757-766. doi: 10.1111/den.14529. Epub 2023 Mar 28. PMID: 367219

胃CQ3：10mm以下のRindi type3胃NETに対して、内視鏡的切除/局所切除を行うことは推奨されるか。

推 奨
10mm以下のRindi type3胃NETに対して、内視鏡的切除/局所切除を行うことを弱く推奨する
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：96.1% (49/51名)

《解説》

10mm以下のRindi Type3の胃NETでは、リンパ節郭清を伴う胃切除が標準的であるものの、近年は低侵襲性を考慮した局所治療（内視鏡的切除/局所切除）が実施されることも多くなっている。後ろ向きコホート研究1編¹⁾、症例集積研究2編^{2) 3)}によると、全生存期間、疾患特異的生存期間、無増悪生存期間に関して、内視鏡切除と手術に有意差を認めなかった。しかしながら、内視鏡的切除症例の6%-23.8%で追加手術が行われていた。リンパ節郭清を行った15/93例（16.1%）にリンパ節転移を認め、腫瘍サイズ10mm超がリンパ節転移リスクであった。局所療法（内視鏡的切除/局所切除）と胃切除の2群間で比較した研究は無く、また、局所切除に関するデータも無かった。以上より、エビデンスの強さは非常に弱いものの、10mm以下のRindi type3胃NETに対して、内視鏡的切除/局所切除を行うことは弱く推奨されると判断した。

1) 本 CQ の背景

転移がなく切除可能な10mm以下のRindi Type3の胃NETでは、リンパ節郭清を伴う定型的な胃切除が基本方針である。一方、近年は低侵襲性を考慮した局所治療（内視鏡的切除/局所切除）が実施されることも多くなっているが、その有効性については明確な根拠が乏しい。本CQでは、切除可能な10mm以下のRindi Type3の胃NETに対する局所治療（内視鏡的切除/局所切除）の有効性と安全性について、文献的根拠に基づく評価を行い、推奨を検討することとした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、10mm以下のRindi Type3の胃NETに対して、「全生存期間」、「疾患特異的生存期間」、「無増悪生存期間」、「リンパ節転移割合」、「合併症」、「長期的な後遺症」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed204編、医中誌300編が抽出され、これにハンドサーチ1編を加えた計505編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された3編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(害)

生存期間を示す後ろ向きコホート研究1編、症例集積研究1編を認めた。Hirasawaらの報告では、Rindi type3胃NETに対する、内視鏡切除63名、手術81名（開腹胃切除術49名、腹腔鏡胃切除術30名、腹腔鏡・内視鏡合同手術による局所切除2名）を解析したところ、5年全生存率は、手術群: 91.8%、内視鏡切除群: 100%で有意差を認めなかった。内視鏡切除の15例に追加外科手術が施行され、また、局所切除2名が手術群に含まれている点が本CQのPICOと合致していない。

Kwonらの報告では、Rindi type3胃NETに対して内視鏡切除を行った50例において、観察期間中央値45か月で、死亡例は認めていない。50例中、脈管侵襲を認めた3例は追加手術を実施している。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(2) 疾患特異的生存期間(害)

症例集積研究1編と後ろ向きコホート研究1編を認めた。Kwonらの報告では、Rindi type3胃NETに対して内視鏡切除を行った50例において、観察期間中央値45か月で、死亡例は認めていない。Exarchouらの報告では、Rindi type3胃NETに対して、経過観察または生検摘除6例、内視鏡治療10例、局所切除16例、胃切除10例が施行され、観察期間中央値62か月で内視鏡切除で1例、局所切除で1例再発したが、いずれも生存中である

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(3) 無増悪生存期間(害)

無増悪生存期間を示す後ろ向きコホート研究1編、症例集積研究1編を認めた。

Hirasawaらの報告では、Rindi type3胃NETに対する、内視鏡切除63名、手術81名の、5年無増悪生存率は、手術群: 93.1%、内視鏡切除群: 97.6%で有意差を認めなかった。内視鏡切除の15例に追加外科手術が施行され、また、局所切除2名が手術群に含まれている点が本CQのPICOと合致していない。Kwonらの報告では、Rindi type3胃NETに対して内視鏡切除を行った50例において、観察期間中央値45か月で、死亡例は認めていない。Exarchouらの報告では、Rindi type3胃NETに対して、経過観察または生検摘除6例、内視鏡治療10例、局所切除16例、胃切除10例が施行され、観察期間中央値62か月で、内視鏡切除1例（局所再発、肝転移）、局所切除1例（肝転移）で再発したが、いずれも生存中である。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(4) リンパ節転移割合(害)

後ろ向きコホート研究1編、症例集積研究1編を認めた。局所療法（内視鏡的切除/局所切除）と胃切除の2群間でリンパ節転移割合を比較した論文はなかった。Hirasawaらの報告では、リンパ節郭清を行った93例のうち15例（16.1%）にリンパ節転移を認め、腫瘍径が大きいもの、深達度が深いものがリンパ節転移リスク（いずれも $p=0.03$ ）であり、NET G2はG1よりもリンパ節転移が高い傾向にあった（ $p=0.05$ ）。Exarchouらの報告では、Rindi type3胃NETに対して、内視鏡治療10例、局所切除16例、胃切除10例が施行され、10mm以下の腫瘍ではリンパ節転移なし（0例）、10mm超の腫瘍では画像診断で7例（ $p=0.039$ ）、病理診断で11例（ $p=0.026$ ）のリンパ節転移を確認し、腫瘍サイズ10mmが陰性転帰の閾値（ROC解析: AUC 0.803, $p=0.0021$ ）であった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(5) 合併症 (益)

前向き症例集積研究1編を認めた。Kwonらの報告では、Rindi type3胃NETに対して内視鏡切除を行った50例において、合併症は報告されていない。コントロールとなる胃切除症例のデータは抽出できなかった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(6) 長期的な後遺症(益)

長期的な後遺症について記載した文献がなく、評価困難である。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

合併症に関して、内視鏡治療を対象とした症例集積研究のみであり、また、コントロールとなる胃切除と比較した研究は存在せず、エビデンスの強さは非常に弱い。Rindi type3胃NETに対して内視鏡切除を行った50例において合併症は認めず、一般的な内視鏡治療による合併症として許容範囲内と考えられた。

長期的な後遺症についてはエビデンスが存在せず評価不能である。

(2) 害のまとめ

全生存期間、疾患特異的生存期間、無増悪生存期間に関して、内視鏡切除と手術に有意差を認めなかったが、15/63例および3/50例で内視鏡切除後の追加手術が行われていた。リンパ節郭清を行った15/93例（16.1%）にリンパ節転移を認め、腫瘍径が大きいもの、深達度が深いものがリンパ節転移リスクであり、また、腫瘍サイズ10mmが陰性転帰の閾値であった。

(3) 患者の価値観・好み

一般的に、胃切除と比べて内視鏡的切除のほうが治療における負担が小さく、また、切除範囲が小さいため食事摂取など長期的な生活への影響も少ないという感覚が浸透しており、多くの患者で内視鏡適切除を希望されると考えられる。

(4) コスト・資源

費用については、エビデンスがなく評価不能であった。

(5) 総括

エビデンスの強さは非常に弱いものの、内視鏡治療による合併症は認められておらず、害としての生存期間にも違いが認められなかった。なお、追加切除を要した症例もあった。総合すると、10mm以下のRindi type3胃NETに対して、内視鏡的切除/局所切除による益が害を上回ると考えられる。。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員24名の内訳は、医師24名。CQが変更となったため事前投票を事後投票として再

度投票を行う。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミックCOIによる深刻な影響はないと判断し、全員が議論および投票に参加した。

Rindi-type 3胃NETはリンパ節転移が多く手術が基本であるが、小さい場合には内視鏡切除のみで治療された患者の長期生存率は高く、一般型の胃癌のように転移が必ずしも致死的でない可能性が示唆されること、 $\leq 10\text{mm}$ かつ粘膜または粘膜下層に局限したNET G1は内視鏡切除が選択肢の一つとなる可能性があることについて討議された。

システマティックレビューレポートおよび推奨決定会議における協議に基づいて、推奨草案「 10mm 以下のRindi type3胃NETに対して、内視鏡的切除/局所切除を行うことを弱く推奨する。」について、投票の結果、51名中49名(別投票26名を含む)が賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

Rindi type3胃NETは希少であり、コホート研究や多数例での症例対照研究によって、局所療法(内視鏡的切除/局所切除)と胃切除の2群間で有効性と安全性を比較する必要がある。また、腫瘍径や壁深達度、NETグレードに応じた局所療法の適応および内視鏡的切除と局所切除の選択についての評価が必要である。さらに、局所治療後の切除標本の病理評価に基づく追加治療の適応に関する研究が必要である。

【参考文献】

- 1) Hirasawa T, Yamamoto N, Sano T. Is endoscopic resection appropriate for type 3 gastric neuroendocrine tumors? Retrospective multicenter study. *Dig Endosc.* 2021 Mar;33(3):408-417. doi: 10.1111/den.13778. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32578248.
- 2) Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung IK, Jee SR, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Choi KD, Moon JS. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 14;19(46):8703-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8703. PMID: 24379589; PMCID: PMC3870517.
- 3) Exarchou K, Kamieniarz L, Tsoi M, Victor A, Oleinikov K, Khan MS, Srirajaskanthan R, Mandair D, Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Howes N, Pritchard DM, Toumpanakis C. Is local excision sufficient in selected grade 1 or 2 type III gastric neuroendocrine neoplasms? *Endocrine.* 2021 Nov;74(2):421-429. doi: 10.1007/s12020-021-02775-1. Epub 2021 Jun 12. PMID: 341

胃CQ4：局所にとどまる胃NECに対して切除を行うことは推奨されるか？

推 奨
局所にとどまる胃NECに対して切除を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：94.6% (53/56 名)

《解説》

胃NECは悪性度が高く予後不良な疾患であることから、切除適応があっても通常の胃がんと同様の胃切除術を行うことの正当性についてコンセンサスが確立していない。システマティックレビューにて選出されたデータは、いずれも2000例を超えるレジストリデータに基づく検討であり、胃NEC以外の消化器を原発とするNECも含まれていた。システマティックレビューの結果としては、切除を行った症例における全生存期間が良好であるという結果が示されており、局所にとどまる胃NECの治療は手術が一般的であること、食道や膵臓原発と比較して侵襲やQOLの低下が少ないことから、直接的なデータは存在しないものの胃切除を行うことの有用性があると考えられた。

また各種ガイドラインで推奨されている、周術期治療の手法やその有用性についても含め、胃NECに限定した治療経験の蓄積とリアルワールドデータ等による検証が必要と考える。

1) 本 CQ の背景

局所にとどまる胃NECに対して切除が行われることがあるが、予後不良とされる胃NECにおける切除の可否についての明確なコンセンサスは得られていない。これを受け、ガイドライン上の推奨を検討する目的で本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、局所にとどまる胃NECを対象として、手術と化学療法（非手術）の2群間で比較した際の「O1全生存期間（OS）（益）」「O2無増悪生存期間（PFS）（益）」「O3疾患特異的生存期間（DSS）（益）」「O4QOL(害)」「O5合併症(害)」「O6有害事象(害)」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed24編、Cochrane0編、医中誌132編が抽出され、これにハンドサーチ6編を加えた計162編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された2編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

1. O1 全生存期間(益)／エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

2 編の後ろ向きコホート研究を認めた[1-2]。文献[1]は、2000 年～2012 年のカリフォルニア州がん登録データを用いた後ろ向きコホート研究で、WHO 分類のグレード3で遠隔転移のない膵消化管 NEN（GEP-NEN）患者 2245 例を対象とし、手術群と非手術群の

生存割合を比較した研究である。生存期間中央値／5 年生存割合は手術群 31 か月／39%、非手術群 9 か月／10%で、調整死亡リスクは手術群で非手術群より 58%低下（HR: 0.42, 95%CI: 0.36-0.50, $P < .001$ ）していた。術中所見も踏まえて遠隔転移なしと診断された患者の 5 年全生存割合は 44%であった。

文献[2]は、2004 年から 2016 年までの全米がんデータベース（NCDB）のデータを用いた、後ろ向き観察研究で、Stage I-III の GEP-NEC 患者 2314 例を対象とし、GEP-NEC の治療法と手術の効果を評価した研究である。52.5%が Stage III で、大腸が最も多い（30%）の原発部位で、小細胞型が 30.9%を占めていた。手術は Stage I-II で有意に生存割合を向上させ（HR 0.37）、Stage III でも改善傾向が見られた（HR 0.60）。Stage III の患者は、手術よりも化学放射線療法を受ける割合が高かった。大腸 NEC ではほぼ全例が手術を受け、胆嚢や肛門管・食道を原発とする NEC は主に化学放射線療法を受けていた。

いずれの研究も、胃原発症例に対する詳細な背景因子の記載はなく、総体としてバイアスリスクは高いと考えられた。また介入方法も一定でない可能性が高く、アウトカムの記事も一定でないことから、非一貫性は高いと考えられた。

2 編の結論をまとめると、局所にとどまる GEP-NEC に対する手術治療は効果があると考えられた。しかし、いずれの論文にも胃原発症例についての個別の記載がないため、胃 NEC を対象とする本 CQ に結果をそのまま外挿してよいかということについては、確たる結論が出せないと考えられた。

2. O2 無増悪生存期間(益)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

該当論文無し。評価不能。

3. O3 疾患特異的生存期間(益)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

該当論文無し。評価不能。

4. O4 QOL(害)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

該当論文無し。評価不能。

5. O5 合併症(害)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

該当論文無し。評価不能。

6. O6 有害事象(害)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

該当論文無し。評価不能。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

1. 益のまとめ

手術と化学療法（非手術）の比較、採択された論文2本いずれも米国NCDBを用いた遡及的検討であった。OSについては、いずれの論文でも手術群のほうが良好な傾向が示されているが、胃NECを含むGEP-NEC全体のデータであること、手術を実施しているとい

う時点で患者選択バイアスが生じている可能性に注意が必要である。PFS・DSSいずれについても参考となるデータなし。

2. 害のまとめ

QOL・手術合併症・化学療法による有害事象、いずれについてもデータなく害については評価困難。

3. 患者の価値観・好み

手術を実施した集団と実施していない患者には様々な背景の違いによる選択バイアスがあることが予想され、患者（家族）の意向もある程度影響するであろうが、胃原発の場合の局所治療は手術が一般的であり、手術可能な症例においては治療選択に関するばらつきは少ないと予想する。

4. コスト・資源

評価未実施

5. 総括

益についてはOSのデータ手術群のほうが良好な傾向あり、害については評価困難。レビューではじかれたケースレポートや少数例のケースシリーズでも手術による長期生存例の報告があること、胃切除については通常型胃がんと同様の手技であることを鑑みて、切除の有用性はあると判断した。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員24名の内訳は、医師24名。事前投票は32名、内訳医師32名。

COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミックCOIによる深刻な影響はないと判断し、全員が議論および投票に参加した。

7) 今後の研究課題

今回のシステマティックレビューで抽出されたデータは、胃以外を原発とするNECも含めた検討であること、現在のWHO分類に照らし合わせるとNET-G3に該当する症例が含まれている可能性があり、最新のWHO分類に沿って胃NECと診断された症例に限定したデータによるCQの再検討が望ましい。また各種ガイドラインで推奨されている、周術期治療の手法やその有用性についても検証が必要と考える。

【参考文献】

1. Thornblade LW, Warner SG, Melstrom L, et al. Does surgery provide a survival advantage in non-disseminated poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms? *Surgery*. 2021;169(6):1417-1423.
2. Dasari A, Shen C, Devabhaktuni A, et al. Survival According to Primary Tumor Location, Stage, and Treatment Patterns in Locoregional Gastroenteropancreatic High-grade Neuroendocrine Carcinomas. *Oncologist*. 2022;27(4):299-306.

十二指腸

- 十二指腸—BQ1 内視鏡的に切除された十二指腸 NET に対して追加切除を考慮する因子は何か？
- 十二指腸—CQ1 局所にとどまる 10mm 以下の十二指腸 NET に対して、内視鏡切除を行うことは推奨されるか。
- 十二指腸—CQ2 局所にとどまる 10mm を超える十二指腸 NET に対して、局所切除を行うことは推奨されるか。
- 十二指腸—CQ3 局所にとどまる切除可能な十二指腸 NET に対して、リンパ節郭清を省略することは推奨されるか
- 十二指腸—FQ1 遠隔転移を伴う十二指腸 NET に対して根治的切除を行うことは推奨されるか
- 十二指腸—FQ2 局所にとどまる十二指腸 NEC に対して外科的切除を行うことは推奨されるか？

BQ 名:—BQ1 内視鏡的に切除された十二指腸 NET に対して追加切除を考慮する因子は何か？

WG 名: 前腸

BQ:内視鏡的に切除された十二指腸 NET に対して追加切除を考慮する因子は何か？

(1) ステートメント

固有筋層浸潤、grade 2以上、静脈侵襲・リンパ管侵襲陽性、水平/垂直断端陽性が追加切除を考慮する因子である。

(2) BQ の背景

十二指腸 NET は検診やスクリーニング目的の上部消化管内視鏡検査で発見されることが多く、サイズの小さな十二指腸 NET は内視鏡的粘膜切除術(EMR)や内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)で治療される場合が多い。しかし、粘膜層深部から発生する NET は、サイズの小さなものでも粘膜下層以深への浸潤や脈管侵襲が陽性となる症例が散見され、通常の十二指腸癌における「内視鏡治療後に外科治療を行う推奨基準」を外挿し、追加切除が検討されることも少なくない。

一方で、実地臨床においては十二指腸 NET は組織学的に悪性度の低い腫瘍とみなされ、追加切除が施行されず、数年後に多発再発・転移で発見される症例も一定数生じている。

上記のような状況から、十二指腸 NET の内視鏡治療後の追加切除を考慮すべき因子、また追加切除の意義について、本 BQ で解説する。

(3) 解説

内視鏡治療後の追加切除に関しては、転移リスクの高い症例、生命予後が不良と考えられる症例に対して検討される。

はじめに十二指腸 NET の同時性リンパ節転移のリスクについて解説する。SEER データベースより、壁深達度を固有筋層浸潤までに限定し 393 例を対象とした研究では、病変が粘膜内までに留まる症例では同時性リンパ節転移率が 3.2%、粘膜下層浸潤例の場合は 7.0%であるのに対し、「固有筋層浸潤」例では 25.0%であった($P<0.001$ 、オッズ比:13.18、[95%CI: 6.00-28.95])^[1]。

また、内視鏡的または外科的に切除された十二指腸 NET 38 例を対象とした後方視的研究の結果、「固有筋層浸潤」($P<0.001$ 、固有筋層浸潤例:100%、粘膜下層までの浸潤例:0%)と「grade 2」($P=0.004$ 、grade1:0%、grade2:33.3%)、「静脈侵襲・リンパ管侵襲」($P=0.036$ 、静脈侵襲・リンパ管侵襲陰性:5.0%、静脈侵襲・リンパ管侵襲陽性:50.0%)は同時性リンパ節転移のリスク因子であった^[2]。

20mm 以下の十二指腸 NET 切除例 49 例を対象とした本邦の多施設共同後方視的研究

(平均観察期間平均 66.5 ヶ月)によると、49 例中 7 例に同時性リンパ節転移が認められ、「静脈侵襲・リンパ管侵襲陽性」(オッズ比:12.5、[95%CI:2.01-77.9]、 $P=0.019$)、「grade2 以上」(オッズ比:7.13、[95%CI:1.16-43.9]、 $P<0.034$)が同時性リンパ節転移のリスク因子であった^[3]。したがって、「固有筋層浸潤」「grade 2 以上」「静脈侵襲・リンパ管侵襲陽性」は同時性リンパ節転移のリスク因子であると考えられる。

内視鏡または外科的に根治切除を施行した十二指腸 NET146 例を対象とした後方視的多施設共同研究(観察期間中央値 28.0 ヶ月)では^[4]、grade1 に対して「grade 2 以上」はリンパ節再発・遠隔転移再発のリスク因子であった(ハザード比:3.08、[95%CI 1.26-7.50]、 $P=0.013$)。

次に、生命予後が不良と考えられる症例について解説する。内視鏡的または外科的に切除された十二指腸 NET を対象とした 32 例の後方視的検討(観察期間中央値 4.8 年)^[5]では、5 年全生存割合は grade 1 症例で 85.7%、grade 2 症例で 50.0%であり、grade2 症例で 5 年全生存割合が不良な傾向が認められた($P=0.010$)。したがって、「grade 2」は十二指腸 NET における予後不良因子と考えられる。

以上から、内視鏡治療後の十二指腸 NET において、「固有筋層浸潤」「grade 2 以上」「静脈侵襲・リンパ管侵襲陽性」が追加切除を考慮する因子である。また「水平/垂直断端陽性」は不完全切除に該当するため、追加切除を考慮する因子とすべきと考える。しかし、これらの因子を有する症例にリンパ節郭清を伴う追加切除を行った場合の生命予後改善効果は明らかにはない。したがって、患者の年齢や ADL、患者をとりまく社会背景、患者の希望などを踏まえ、慎重な経過観察も選択肢として、追加切除の適応を検討する必要がある。なお、内視鏡治療前に「固有筋層浸潤」や「垂直断端陽性」のリスクが高い場合には、LECS を含む局所切除やリンパ節郭清を伴う切除も検討される。

(4) 文献

- 1 Zhou YJ, Wang QW, Zhang QW, Chen JN, Wang XY, Gao YJ, Li XB. Patterns of Lymph Node Metastasis in Patients With T1/T2 Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms: Implications for Endoscopic Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 658392 [PMID: 34122337 PMCID: PMC8194267 DOI: 10.3389/fendo.2021.658392]
- 2 Park SG, Lee BE, Kim GH, Park JW, Lee MW, Kim SJ, Choi CW, Lee S, Park DY. Risk factors for lymph node metastasis in duodenal neuroendocrine tumors: A retrospective, single-center study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(23): e15885 [PMID: 31169696 PMCID: PMC6571284 DOI: 10.1097/MD.00000000000015885]

- 3 Hatta W, Koike T, Iijima K, Asanuma K, Asano N, Musha H, Inomata Y, Sano T, Endo H, Ikehata A, Horii T, Ohyauchi M, Yokosawa S, Kasajima A, Fujishima F, Sasano H, Nakaya N, Nakamura T, Shimosegawa T. The Risk Factors for Metastasis in Non-Ampullary Duodenal Neuroendocrine Tumors Measuring 20 mm or Less in Diameter. *Digestion* 2017; **95**(3): 201-209 [PMID: 28315861 DOI: 10.1159/000459619]
- 4 Margonis GA, Samaha M, Kim Y, Postlewait LM, Kunz P, Maithel S, Tran T, Berger N, Gamblin TC, Mullen MG, Bauer TW, Pawlik TM. A Multi-institutional Analysis of Duodenal Neuroendocrine Tumors: Tumor Biology Rather than Extent of Resection Dictates Prognosis. *J Gastrointest Surg* 2016; **20**(6): 1098-1105 [PMID: 27008594 DOI: 10.1007/s11605-016-3135-x]
- 5 Folkestad O, Wasmuth HH, Mjones P, Fougner R, Hauso O, Fossmark R. Survival and Disease Recurrence in Patients with Duodenal Neuroendocrine Tumours-A Single Centre Cohort. *Cancers (Basel)* 2021; **13**(16) [PMID: 34439140 PMCID: PMC8391208 DOI: 10.3390/cancers13163985]

十CQ1：局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETに対して、内視鏡切除を行うことは推奨されるか。

推 奨
局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETに対して、内視鏡切除を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：94.4% (51/54名)

《解説》

局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETでは、外科的切除（局所切除および膵頭十二指腸切除）が標準的であるが、近年は内視鏡的切除が実施されることも多くなっている。後ろ向きコホート研究2編、ケースコントロール研究2編によると、10mm以下の十二指腸NETに対する内視鏡的切除と外科的切除の5年全生存率に有意差は認めなかった。手術症例において、10mm以下の十二指腸NETのリンパ節転移率は0-30%程度と報告にばらつきを認めた。10mm未満の十二指腸NETに対して、内視鏡切除またはLECSを行った27例では、中央値30カ月（1-186カ月）の観察期間にリンパ節再発は認めなかった。内視鏡的切除と外科的切除の2群間で比較した研究はなかった。以上より、エビデンスの強さは非常に弱いものの、局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETに対して、内視鏡切除を行うことは弱く推奨されると判断した。一般的に十二指腸乳頭部の方が非乳頭部よりも内視鏡的切除の難易度が高く、またリンパ節転移が多いと考えられているが、乳頭部NETと非乳頭部NETの違いに言及した研究は無く、今後の課題である。

1) 本CQの背景

局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETでは、外科的切除（局所切除+膵頭十二指腸切除）が基本方針である。一方、近年は内視鏡的切除が実施されることも多くなっているが、その有効性については明確な根拠が乏しい。本CQでは、局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETに対する内視鏡的切除の有効性と安全性について、文献的根拠に基づく評価を行い、推奨を検討することとした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETに対して、「全生存期間」、「疾患特異的生存期間」、「無増悪生存期間」、「リンパ節転移割合」、「合併症」の5項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed98編、医中誌100編が抽出され、これにハンドサーチ3編を加えた計201編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された4編に対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(害)

後ろ向きコホート研究1編を認めた。乳頭部NETを除いた十二指腸NETを対象に SEERデータベースを用いた解析で、10mm以下の十二指腸NETの5年全生存率は内視鏡治療群 86.7%、外科的切除群: 88.2%であり、統計的有意差は認めなかった。
エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(2) 疾患特異的生存期間(害)

疾患特異的生存期間について記載した文献がなく、評価困難である。

(3) 無増悪生存期間(害)

無増悪生存期間について記載した文献がなく、評価困難である。

(4) リンパ節転移割合(害)

後ろ向きコホート研究 2 編、ケースコントロール研究 2 編を認めた。リンパ節郭清を行った手術症例において、10mm以下の十二指腸NETのリンパ節転移率は0-30%程度と報告にばらつきを認めた。10mm未満の十二指腸NETに対して、内視鏡切除またはLECSを行った27例では、中央値30カ月（1-186カ月）の観察期間にリンパ節再発は認めなかった。
エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(5) 合併症(益)

ケースコントロール研究 1 編を認めた。10mm未満の十二指腸NETを対象として、内視鏡切除 およびLECSにおける合併症は、それぞれ、2/18(11.1%)および1/9 (11.1%)であった。
LECSは内視鏡的切除と外科的切除の中間に位置し、本CQのPICOに合致しないと考えられた。また、コントロールとなる外科的切除のデータは抽出できなかった。
エビデンスの強さ：D(非常に弱)

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

合併症に関して、ケースコントロール研究 1 編のみであり、また、コントロールとなる外科的切除と比較した研究は存在せず、エビデンスの強さは非常に弱い。10mm未満の十二指腸NETを対象とした内視鏡的切除の合併症は2/18(11.1%)であり、死亡例は認めず、一般的な内視鏡治療による合併症として許容範囲内と考えられた。

(2) 害のまとめ

後ろ向きコホート研究 2 編、ケースコントロール研究 2 編を認めた。十二指腸乳頭部NETを含む報告と除いた報告があり、また、内視鏡的切除と外科的切除を比較した研究は無く、エビデンスの強さは非常に弱い。10mm以下の十二指腸NETに対する内視鏡的切除と外科的切除の5年全生存率に有意差は認めなかった。リンパ節郭清を行った手術症例において、10mm以下の十二指腸NETのリンパ節転移率は0-30%程度と報告にばらつきを認めた。10mm

未満の十二指腸NETに対して、内視鏡切除またはLECSを行った27例では、中央値30カ月（1-186カ月）の観察期間にリンパ節再発は認めなかった。

(3) 患者の価値観・好み

一般的に、胃切除と比べて内視鏡的切除のほうが治療における負担が小さく、また、切除範囲が小さいため食事摂取など長期的な生活への影響も少ないという感覚が浸透しており、多くの患者で内視鏡適切除を希望されることが考えられる。

(4) コスト・資源

費用については、エビデンスがなく評価不能であった。

(5) 総括

エビデンスの強さは非常に弱いものの、局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETに対して、内視鏡切除の合併症は許容範囲内で、一定のリンパ節転移はあるものの、外科手術との比較で生存率に有意差は認められなかった。総合すると局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETに対して内視鏡的切除を行う上で益が害を上回ると判断された。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員24名の内訳は、医師24名。事前投票は32名、内訳医師32名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミックCOIによる深刻な影響はないと判断し、全員が議論および投票に参加した。

乳頭部NETが対象となっている研究となっていない研究があること、一般論として乳頭部の方が非乳頭部よりもリンパ節転移が多いこと、多くの委員がこのCQを非乳頭部NETを対象にしていると認識していること、リンパ節転移を認めた報告においても予後に影響しなかったこと、について討議された。

システマティックレビューレポートおよび推奨決定会議における協議に基づいて、推奨草案「局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETに対して、内視鏡切除を行うことを弱く推奨する。」について、投票の結果、54名中51名（別投票31名を含む）が賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

局所にとどまる10mm以下の十二指腸NETは希少であり、コホート研究や多数例での症例対照研究によって、内視鏡的切除と外科的切除の2群間で有効性と安全性を比較する必要がある。また、乳頭部と非乳頭部の違い、壁深達度に応じた内視鏡的切除と外科的切除の有効性についての評価が必要である。さらに、内視鏡的切除後の切除標本の病理評価に基づく追加治療の適応に関する研究が必要である。

【参考文献】

- 1) Wang R, Mohapatra S, Jovani M, Akshintala VS, Kamal A, Brewer OG, Kumbhari V, Shin EJ, Canto MI, Khashab MA, Singh VK, Lennon AM, Kalloo AN, Ngamruengphong S. Risk factors for lymph node metastasis and survival of patients with nonampullary duodenal carcinoid tumors treated with endoscopic therapy versus surgical resection: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results

- program. *Gastrointest Endosc.* 2021 Jun;93(6):1384-1392. doi: 10.1016/j.gie.2020.12.012. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33347833.
- 2) Mirzaie S, Park JY, Mederos MA, Girgis MD. Surgical and Endoscopic Resection of Duodenal Neuroendocrine Tumors Have Similar Disease-Specific Survival Outcome. *J Gastrointest Surg.* 2023 Nov;27(11):2365-2372. doi: 10.1007/s11605-023-05800-y. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37552388; PMCID: PMC10661787.
- 3) Nakao E, Namikawa K, Hirasawa T, Nakano K, Tokai Y, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Yoshio T, Nunobe S, Fujisaki J. Risk factors for lymph node metastasis and indication of local resection in duodenal neuroendocrine tumors. *JGH Open.* 2022 Feb 17;6(3):189-195. doi: 10.1002/jgh3.12718. PMID: 35355673; PMCID: PMC8938752.
- 4) Dogeas E, Cameron JL, Wolfgang CL, Hirose K, Hruban RH, Makary MA, Pawlik TA, Choti MA. Duodenal and Ampullary Carcinoid Tumors: Size Predicts Necessity for Lymphadenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2017 Aug;21(8):1262-1269. doi: 10.1007/s11605-017-3448-4. Epub 2017 May 17. PMID: 28516311.

十CQ2：局所にとどまる10mmを超える十二指腸NETに対して、局所切除を行うことは推奨されるか。

推 奨
局所にとどまる10mmを超える十二指腸NETに対して、局所切除を行わないことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：76.1% (41/54名)

《解説》

局所にとどまる10mmを超える十二指腸NETでは、リンパ節郭清を伴う膵頭十二指腸切除術や幽門側胃切除が標準的であるが、近年は低侵襲性を考慮して、局所切除(LECSを含む)や十二指腸部分切除術、膵頭部温存全十二指腸切除術などが実施されることがある。システマティックレビューの結果、十二指腸NETに対する、局所切除と膵頭十二指腸切除あるいは根治切除との比較において予後に有意差は無いものと考えられた。しかしながら、局所切除に一部内視鏡的切除が含まれる、根治的切除が膵頭十二指腸切除術に限られていない、腫瘍径が1cm超に限定されていないなど、直接性が低く、また、選択バイアスおよび検出バイアスが大きく、局所切除の有益性を評価するのは困難であった。一方、リンパ節切除を受けた1cm超の十二指腸NETのリンパ節転移割合は局所切除群で25%、膵頭十二指腸切除あるいは根治切除群で71%であった。以上より、遺残のない切除のためには、多くの症例でリンパ節郭清が必要であり、局所切除を行わないことを弱く推奨すると判断した。

乳頭部NETと非乳頭部NETで、予後、Grade、リンパ節転移割合、合併症発生割合などが異なる可能性があるが、今回のシステマティックレビューでは、乳頭部NETと非乳頭部NETを区別して比較検討した論文は無く、今後の検討課題である。

1) 本 CQ の背景

局所にとどまる10mmを超える十二指腸NETでは、リンパ節郭清を伴う膵頭十二指腸切除術が基本方針である。一方、近年は低侵襲性を考慮して、局所切除(LECSを含む)、十二指腸部分切除術、膵頭部温存全十二指腸切除術などが実施されることがあるが、その有効性については明確な根拠が乏しい。本CQでは、局所にとどまる10mmを超える十二指腸NETに対する局所切除の有効性と安全性について、文献的根拠に基づく評価を行い、推奨を検討することとした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、局所にとどまる10mmを超える十二指腸NETに対して、「全生存期間」、「疾患特異的生存期間」、「無再発生存期間」、「リンパ節転移割合」、「合併症」の5項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed267編、医中誌167編が抽出され、計434編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された10編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(害)

十二指腸NETに対する術式別の全生存期間が記載された論文6編を認めた。

局所切除と根治切除の全生存期間に有意差はないと考えられたが、局所切除群と根治切除群の患者・腫瘍背景が異なる点、局所切除に一部内視鏡的切除が含まれる点、根治的切除が膵頭十二指腸切除術に限られていない点、腫瘍径が1cm超に限定されていない点など、本CQのPICOに合致した研究はなかった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(2) 疾患特異的生存期間(害)

十二指腸NETに対する術式別の疾患特異的生存期間が記載された論文3編を認めた。

局所切除と膵頭十二指腸切除術の疾患特異的生存期間に有意差を認めないと考えられたが、腫瘍径が1cm超に限定されていないこと、解析対象の患者数が少ないことから、エビデンスの確実性は非常に低いと考えられた。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(3) 無再発生存期間(害)

十二指腸NETに対する術式別の無再発生存期間が記載された論文5編を認めた。局所切除と膵頭十二指腸切除術の無再発生存期間に有意差を認めないと推定されたが、腫瘍径が1cm超に限定されていないこと、解析対象の患者数が少ないことから、エビデンスの確実性は非常に低いと考えられた。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(4) リンパ節転移割合(害)

十二指腸NETに対する術式別のリンパ節転移割合が記載された論文8編を認めた。

いずれにおいても膵頭十二指腸切除あるいは根治切除群と比べて局所切除の方が、リンパ節転移割合が低かった。後ろ向き研究であり、術前診断で、腫瘍径が小さくGradeが低い十二指腸NETに対して局所切除が選択されている可能性や、局所切除の場合には切除されるリンパ節の個数が少なく、リンパ節転移が過少評価されている可能性が考えられた。さらに、局所切除に内視鏡的切除が一部含まれる点、根治的切除が膵頭十二指腸切除術に限られていない点、腫瘍径が1cm超に限定されていない点から、エビデンスの確実性は非常に低いと考えられた。一方、リンパ節切除を受けた1cm超の十二指腸NETのリンパ節転移割合は局所切除群で25%、膵頭十二指腸切除あるいは根治切除群で71%であった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(5) 合併症(益)

十二指腸NETに対する術式別の合併症発生割合が記載された論文6編を認めた。

これらの文献を合わせると、合併症発生割合は、膵頭十二指腸切除術39%（29/75人）、局所切除13%（11/82人）であった。局所切除群では膵頭十二指腸切除術や根治的切除施行群と比較して、腫瘍径が小さい、Gradeが低いなど患者背景が異なること、合併症の規準が文献毎に異なることから、エビデンスの確実性は非常に低いものの、局所切除の方が膵頭十二指腸切除や根治的切除群と比較して術後合併症が少ないと考えられる。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

局所切除群と膵頭十二指腸切除術や根治的切除施行群の患者背景が異なること、合併症の規準が文献毎に異なることから、エビデンスの確実性は非常に低いものの、合併症発生割合は、膵頭十二指腸切除術39%（29/75人）、局所切除13%（11/82人）であり、局所切除の方が膵頭十二指腸切除や根治的切除群よりも術後合併症が少ないと考えられた。

(2) 害のまとめ

全生存期間について6編、疾患特異的生存期間について3編、無再発生存期間について5編の、後ろ向き研究を認めた。システマティックレビュー結果に基づくと、十二指腸NETに対する術式別に「全生存期間」、「疾患特異的生存期間」、「無再発生存期間」のいずれも有意差は認められなかった。十二指腸NETに対する術式別のリンパ節転移割合が記載された論文8編を認め、いずれにおいても膵頭十二指腸切除あるいは根治切除群と比べて局所切除の方が、リンパ節転移割合が低かった。一方、リンパ節切除を受けた1cm超の十二指腸NETのリンパ節転移割合は局所切除群で25%、膵頭十二指腸切除あるいは根治切除群で71%であった。遺残のない切除のためには、多くの症例でリンパ節切除が必要であると考えられた。

(3) 患者の価値観・好み

外科切除のなかで、膵頭十二指腸切除に比べて局所切除のほうが手術侵襲および患者への負担が小さいという概念が一般に浸透しているとは言い難く、この治療選択における患者・市民の意向は、大きくばらつくと考えられる。手術侵襲と患者個別の耐術能を含めた多面的な説明と協議が必要である。

(4) コスト・資源

費用については、エビデンスがなく評価不能であった。

(5) 総括

1cmを超える十二指腸NETに対して、リンパ節転移は25%～71%と高率に認められている。一方でエビデンスの確実性は非常に低いが、合併症の発生率は局所切除の方が低いことが報告されている。リンパ節転移が高率であることを鑑みると、耐術能がある場合は、確実なリンパ節郭清のために膵頭十二指腸切除術等の根治的切除が選択されるべきと考えられた。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員24名の内訳は、医師23名。事前投票は31名、内訳医師32名。COIによる投票棄

権の基準に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミックCOIによる深刻な影響はないと判断し、全員が議論および投票に参加した。

局所切除と膵頭十二指腸切除でリンパ節転移についての患者背景が大きく異なること、標準治療としては膵頭十二指腸切除である対象にあえて局所切除を行うという有益性が明らかでないことについて討議された。

システマティックレビューレポートおよび推奨決定会議における協議に基づいて、推奨草案「局所にとどまる10mmを超える十二指腸NETに対して、局所切除を行わないことを弱く推奨する。」について、投票の結果、54名中41名(事前投票31名を含む)が賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

乳頭部NETと非乳頭部NETで、予後、Grade、リンパ節転移割合、合併症発生割合などが異なる可能性があるが、今回のシステマティックレビューでは、乳頭部NETと非乳頭部NETを区別して比較検討した論文は無く、今後の検討課題である。

【参考文献】

- 1) Iwasaki T, Nara S, Kishi Y, et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors in the second portion of the duodenum: a single center experience and systematic review of the literature. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(6):925-933. doi:10.1007/s00423-016-1537-6
- 2) Milanetto AC, Pasquali C, Da Broi M, et al. Ampullary neuroendocrine neoplasms: surgical experience of a rare and challenging entity. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(5):581-589. doi:10.1007/s00423-018-1695-9
- 3) Gamboa AC, Liu Y, Lee RM, et al. Duodenal neuroendocrine tumors: Somewhere between the pancreas and small bowel? *J Surg Oncol.* 2019;120(8):1293-1301. doi:10.1002/jso.25731
- 4) Fujii Y, Tzeng CW, Chiang YJ, et al. Incidence of Lymph Node Metastases and Impact of Radical Surgery for Duodenal Neuroendocrine Tumors. *J Surg Res.* 2021;268(419-431. doi:10.1016/j.jss.2021.06.085
- 5) Tur-Martinez J, Sorribas M, Secanella L, et al. Surgical options for the treatment of neuroendocrine neoplasms of the ampulla of Vater: a reference centre experience. *Cir Esp (Engl Ed).* 2023;101(7):490-499. doi:10.1016/j.cireng.2022.11.010
- 6) Guo CG, Ng HI, Liu Y, et al. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery for the duodenal neuroendocrine tumor: a single-center case series (How I Do It). *Int J Surg.* 2023;109(7):1835-1841. doi:10.1097/J9.0000000000000440
- 7) Untch BR, Bonner KP, Roggin KK, et al. Pathologic grade and tumor size are associated with recurrence-free survival in patients with duodenal neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(3):457-462; discussion 462-453. doi:10.1007/s11605-014-2456-x
- 8) Baptiste GG, Postlewait LM, Ethun CG, et al. Is there an Optimal Surgical Approach to Neuroendocrine Tumors of the Ampulla? A Single Institution Experience Over 15 Years. *Am Surg.* 2016;82(7):637-643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457864>

- 9) Margonis GA, Samaha M, Kim Y, et al. A Multi-institutional Analysis of Duodenal Neuroendocrine Tumors: Tumor Biology Rather than Extent of Resection Dictates Prognosis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(6):1098-1105. doi:10.1007/s11605-016-3135-x
- 10) Sheikh MR, Osman H, Cheek S, et al. Duodenal Neuroendocrine Tumors: Location Matters! *Am Surg.* 2016;82(5):386-389. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27215716>

十CQ3：局所にとどまる外科的切除可能な十二指腸NETに対して、リンパ節郭清を省略することは推奨されるか

推 奨
局所にとどまる外科的切除可能な十二指腸NETに対して、リンパ節郭清を省略しないことを弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：96.2% (51/53名)

《解説》

局所にとどまる外科的切除が適応となる十二指腸NETでは、リンパ節郭清を伴う外科的切除が標準的である。一方、近年は低侵襲性を考慮して、外科的切除においてリンパ節郭清の省略が検討されることがある。全生存期間、無再発生存期間に関して、十二指腸NETを対象としてリンパ節郭清の有無による比較を行なった報告はなく、臍頭十二指腸切除を中心とした定型手術と局所切除を比較した研究のみであった。直接性が低いこと、選択バイアスおよび検出バイアスが大きく、リンパ節郭清を省略することの有益性を評価するのは困難であった。一方、リンパ節転移割合に関して、radical surgery/anatomical resection/臍頭十二指腸切除/臍全摘におけるリンパ節転移率は40-80%で、7文献の合計317症例中164例（52%）にリンパ節転移を認めた。以上より、遺残のない切除を考慮し、局所にとどまる外科的切除可能な十二指腸NETに対して、リンパ節郭清を省略しないことが弱く推奨されると判断した。乳頭部NETと非乳頭部NETで、予後、Grade、リンパ節転移割合、合併症発生割合などが異なる可能性があるが、今回のシステマティックレビューでは、乳頭部NETと非乳頭部NETを区別して比較検討した論文は無く、今後の検討課題である。

1) 本 CQ の背景

局所にとどまる外科的切除可能な十二指腸NETでは、リンパ節郭清を伴う外科的切除が基本方針である。一方、近年は腹腔鏡やロボット支援など低侵襲手術の適応もあり、外科的切除においてリンパ節郭清の省略が検討されることがある。これまで、リンパ節郭清の有無が術後合併症や予後に与える影響についての根拠が乏しく、本CQでは、局所にとどまる外科的切除可能な十二指腸NETに対するリンパ節郭清省略の有効性と安全性について、文献的根拠に基づく評価を行い、推奨を検討することとした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、局所にとどまる外科的切除可能な十二指腸NETに対して「全生存期間」、「疾患特異的生存期間」、「無再発生存期間」、「リンパ節転移割合」、「周術期合併症」の5項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed74編、医中誌82編が抽出され、これにハンドサーチ2編を加えた計158編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽

出された8編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間(益)

切除可能な十二指腸NETを対象とした後ろ向きコホート研究3編を認めた。いずれも radical surgery/anatomical resection/膵頭十二指腸切除と局所切除を比較した研究であり、リンパ節郭清の有無を直接的に示していない可能性がある。また、症例の背景因子が異なっており、大きなバイアスリスクを有する。Fujiiらの報告では、radical surgery (n=233)がlocal resection (n=4886) より腫瘍の進行度が高く、全生存期間が短かった。Gamboaらの報告では、anatomical resection (n=1492)とlocal resection (n=2377) で全生存期間に差がなかった。Dogeasらの報告では、膵頭十二指腸切除(n=51)と局所切除(n=12)で全生存期間に差がなかった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(2) 疾患特異的生存期間(益)

疾患特異的生存期間について記載した文献がなく、評価困難である。

(3) 無再発生存期間(益)

切除可能な十二指腸NETを対象として無再発生存期間が記載された後ろ向きコホート研究2編を認めた。いずれも膵頭十二指腸切除と局所切除を比較しており、リンパ節郭清の有無を直接的に示していない可能性がある。Margonisらの報告では、膵頭十二指腸切除(n=50)と局所切除(n=57)、Untchらの報告では、膵頭十二指腸切除(n=19)と局所切除(n=31)を比較し、いずれも無再発生存期間に有意差を認めなかった。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(4) リンパ節転移割合((害)

後ろ向きコホート研究5編と症例集積研究2編を認めた。いずれも radical surgery/anatomical resection/膵頭十二指腸切除/膵全摘と局所切除を比較した研究であり、リンパ節郭清の有無を直接的に示していない可能性がある。radical surgery/anatomical resection/膵頭十二指腸切除/膵全摘におけるリンパ節転移率は40-80%で、7文献の合計症例数は317例で、そのうち164例(52%)にリンパ節転移を認めた。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

(5) 周術期合併症(害)

症例集積研究1編を認めた。Milanettoらの報告によると、乳頭部NETを対象として、膵頭十二指腸切除の45.5%(5/11)、乳頭切除の14.3%(1/7)で周術期合併症を認めた。

エビデンスの強さ：D(非常に弱)

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

全生存期間、無再発生存期間に関して、十二指腸NETにおけるリンパ節郭清の有無による

比較を行なった報告はなく、膵頭十二指腸切除を中心とした定型手術と局所切除を比較した。すべて後ろ向き研究であり、直接性が低く、バイアスが大きく、リンパ節郭清が全生存期間、無再発生存期間に与える影響を結論づけるのは困難であった。疾患特異的生存期間について記載した文献がなく、評価困難であった。

(2) 害のまとめ

リンパ節転移割合に関して、radical surgery/anatomical resection/膵頭十二指腸切除/膵全摘におけるリンパ節転移率は40-80%で、7文献の合計症例数は317例で、そのうち164例(52%)にリンパ節転移を認めた。周術期合併症に関して、本レビューでは少数の検討しかなく、評価困難であった。

以上より、耐術能がある場合は、遺残のない切除のためには、多くの症例でリンパ節郭清を伴う切除が選択されるべきと考えられた。

(3) 患者の価値観・好み

外科的切除において、リンパ節郭清の省略が手術侵襲および患者への負担を軽減するという概念が一般に浸透しているとは言い難く、この治療選択における患者・市民の意向は、大きくばらつくと考えられる。手術侵襲と患者個別の耐術能を含めた多面的な説明と協議が必要である。

(4) コスト・資源

費用については、エビデンスがなく評価不能であった。

(5) 総括

局所にとどまる外科的切除可能な十二指腸NETに対して、遺残のない切除のためには、多くの症例でリンパ節郭清を伴う切除が選択されるべきと考えられた。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員22名の内訳は、医師22名。事前投票は31名、内訳医師31名。

COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミックCOIによる深刻な影響はないと判断し、全員が議論および投票に参加した。

本CQに合致した、リンパ節郭清の有無による比較を行なった報告はなく、膵頭十二指腸切除を中心とした定型手術と局所切除を比較しており直接性が低いこと、すべて後ろ向き研究であり、選択バイアスおよび検出バイアスが大きくリンパ節郭清を省略することの有益性を評価するのが困難であることについて討議された。

システマティックレビューレポートおよび推奨決定会議における協議に基づいて、推奨草案「局所にとどまる外科的切除可能な十二指腸NETに対して、リンパ節郭清を省略しないことを弱く推奨する。」について、投票の結果、53名中51名(事前投票31名を含む)が賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

本CQに合致した、リンパ節郭清の有無による比較が必要である。さらにリンパ節転移の

有無だけではなくリンパ節郭清効果の検討が望まれる。また、乳頭部NETと非乳頭部NETで、予後、Grade、リンパ節転移割合、合併症発生割合などが異なる可能性があり、これらを区別したうえで、どのような症例にリンパ節郭清が必要であるかが今後の検討課題である。

【参考文献】

- 1) Fujii Y, Tzeng CW, Chiang YJ, Halperin DM, Dasari A, Kim MP, Katz MHG, Lee JE, Ikoma N. Incidence of Lymph Node Metastases and Impact of Radical Surgery for Duodenal Neuroendocrine Tumors. *J Surg Res.* 2021;268:419-431. doi: 10.1016/j.jss.2021.06.085. PMID: 34416414
- 2) Gamboa AC, Liu Y, Lee RM, Zaidi MY, Staley CA, Kooby DA, Winer JH, Shah MM, Russell MC, Cardona K, Maithel SK. Duodenal neuroendocrine tumors: Somewhere between the pancreas and small bowel? *J Surg Oncol.* 2019;120:1293-1301. doi: 10.1002/jso.25731. PMID: 31621090
- 3) Dogeas E, Cameron JL, Wolfgang CL, Hirose K, Hruban RH, Makary MA, Pawlik TA, Choti MA. Duodenal and Ampullary Carcinoid Tumors: Size Predicts Necessity for Lymphadenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:1262-1269. doi: 10.1007/s11605-017-3448-4. PMID: 28516311
- 4) Margonis GA, Samaha M, Kim Y, Postlewait LM, Kunz P, Maithel S, Tran T, Berger N, Gamblin TC, Mullen MG, Bauer TW, Pawlik TM. A Multi-institutional Analysis of Duodenal Neuroendocrine Tumors: Tumor Biology Rather than Extent of Resection Dictates Prognosis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:1098-105. doi: 10.1007/s11605-016-3135-x. PMID: 27008594
- 5) Untch BR, Bonner KP, Roggin KK, Reidy-Lagunes D, Klimstra DS, Schattner MA, Fong Y, Allen PJ, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Kingham TP, Tang LH. Pathologic grade and tumor size are associated with recurrence-free survival in patients with duodenal neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:457-62. doi: 10.1007/s11605-014-2456-x. PMID: 24448999
- 6) Yang K, Yun SP, Kim S, Shin N, Park DY, Seo HI. Clinicopathological features and surgical outcomes of neuroendocrine tumors of ampulla of Vater. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:70. doi: 10.1186/s12876-017-0630-9. PMID: 28569146
- 7) Iwasaki T, Nara S, Kishi Y, Esaki M, Shimada K, Hiraoka N. Surgical treatment of neuroendocrine tumors in the second portion of the duodenum: a single center experience and systematic review of the literature. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402:925-933. doi: 10.1007/s00423-016-1537-6. PMID: 27915372
- 8) Milanetto AC, Pasquali C, Da Broi M, Brambilla T, Capretti G, Zerbi A. Ampullary neuroendocrine neoplasms: surgical experience of a rare and challenging entity. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403:581-589. doi: 10.1007/s00423-018-1695-9. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30043166

【SR-14 Future Research Question】

1) FRQ

遠隔転移を伴う十二指腸 NET に対して根治的切除は推奨されるか？

2) ステートメント

遠隔転移を伴う十二指腸 NET に対する根治的切除の有用性については、根拠となるデータに乏しく、現時点で明確な推奨は出来ない。今後、エビデンスの蓄積が待たれる。

3) 背景

遠隔転移を伴う十二指腸 NET に対して、根治切除可能であれば切除を含めた集学的治療が行われることも多いが、遠隔転移の状態によっては手術のリスクもある。手術のリスクと生存期間延長への影響を考慮した治療方針の決定が必要であり、遠隔転移を伴う十二指腸 NET に対する根治的切除の有用性を明らかにすることは重要である。

4) 今回行われたシステマティックレビューの方法と結果

本 Question は当初 CQ として、遠隔転移を伴う十二指腸 NET の患者を対象に、遠隔転移を含めた根治切除と薬物療法を比較した際の「全生存期間」「疾患特異的生存期間」「無増悪生存期間」「合併症」「有害事象」をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。文献検索の結果、PubMed 80 編、医中誌 104 編が抽出され、これにハンドサーチ 2 編を加えた計 186 編がスクリーニング対象となったが、2 回のスクリーニングを経てシステマティックレビューに利用できる文献が抽出されなかったため、本 Question を FRQ に転換した。唯一参考となる、米国の SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) のデータベースによる検討¹⁾では、遠隔転移を伴う小腸 NET 1138 例（十二指腸 75 例を含む）における 5 年生存割合は切除なしで 45.3%、切除ありで 76.0%と報告されているが、背景因子にばらつきのある集団における後方視的研究であるため、本 Question に対するデータとして不十分と判断された。膵・消化管 NET 全体においては、根治切除可能であれば生命予後の延長が期待できるとする報告は多いが²⁾⁻⁵⁾、遠隔転移を伴う十二指腸 NET に対する根治的切除に関するデータは乏しく、その有用性を判断するためには更なるエビデンスの蓄積が必要である。

5) NCCN など既存のガイドラインでの扱い

NCCN ガイドライン⁶⁾では、切除可能な遠隔転移を伴う消化管 NET に対しては、根治切除可能であれば切除を選択肢の一つとして考慮することを記載している。また ENETS の胃・十二指腸 NET ガイドライン⁷⁾でも、根治的切除を選択肢の一つとして記載している。しかし、いずれのガイドラインも十二指腸 NET に特化した記述はなく、特定の治療に対する明確な推奨も示されていない。

6) 今後どのような研究が必要か（可能な研究計画の概略）

切除可能な遠隔転移を伴う十二指腸神経内分泌腫瘍の頻度は低いが、後方視的なリアルワールドデータの創出といった研究などからデータを蓄積していくことが重要であり、次回改訂時に本 Question への推奨度が決定できるよう、国内外からのエビデンスの創出に期待したい。

【文献情報】

1. Shah CP, Mramba LK, Bishnoi R, et al. Survival trends of metastatic small intestinal neuroendocrine tumor: a population-based analysis of SEER database. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10:869-877.
2. Li X, Fan Y, Tong J, Lou M. Risk factors, prognostic factors, and nomograms for distant metastases in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a population-based study. *Front Endocrinol*. 2024;15:1264952.
3. Xu G, Xiao Y, Hu H, et al. Nomogram to Predict Individual Survival of Patients with Liver-Limited Metastases from Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A US Population-Based Cohort Analysis and Chinese Multicenter Cohort Validation Study. *Neuroendocrinology*. 2022;112:263-275.
4. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. . Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:844-60.
5. Yamamoto M, Yoshida M, Furuse J, et al. Clinical practice guidelines for the management of liver metastases from extrahepatic primary cancers 2021. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28:1-25.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1. 2025.
7. Panzuto F, Ramage J, Pritchard M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *J Neuroendocrinol*. 2023; 35(3): e13306.

【SR-15 Future Research Question】

1) FRQ

局所にとどまる十二指腸 NEC に対して外科的切除は推奨されるか？

2) ステートメント

外科的切除の妥当性を支持するエビデンスは存在しない。今後、十二指腸 NEC 患者のデータベースを構築し、化学療法単独と切除＋化学療法の治療成績を比較する研究の実施が望まれる。

3) 背景

十二指腸 NEC は極めて稀な疾患であり、特に遠隔転移がなく局所にとどまった状態で発見されることはまれである。一般的に NEC は、画像検査上、局所に限局しているように見えても、微小転移を有し systemic disease としての病態を呈することが多く、全身化学療法の適応と考えられている。しかし、化学療法単独による予後改善効果は限定的である。

一方、真に局所にとどまる十二指腸 NEC に対しては、切除＋化学療法が予後改善をもたらす可能性がある。肉眼的な腫瘍の完全切除と術後の化学療法により、生存期間の延長が期待されるが、手術に伴う合併症や手術関連死亡などのリスクも考慮する必要がある。

このため、局所にとどまる十二指腸 NEC に対する外科的切除の妥当性は明確ではなく、その意義を評価することは臨床的に重要な課題である。

4) 今回行われたシステマティックレビューの方法と結果

本 FRQ に対する文献検索の結果、PubMed から 44 編、医中誌から 72 編を抽出し、さらにハンドサーチによる 1 編を加えた計 117 編をスクリーニング対象とした。2 回のスクリーニングを経て、最終的に 2 編の論文を対象に、システマティックレビューを実施した。

検索結果として、十二指腸 NEC に対する化学療法単独、および切除（＋化学療法）の全生存期間 (OS) を記載した論文は、各々 0 編、2 編^{1) 2)} のみであった。

このうち、1 編は乳頭部の large cell NEC 20 例を対象としていたが、化学療法単独を受けた患者（対照群）は 0 人であり、切除＋化学療法を受けた患者（介入群）は 6 人のみであった¹⁾。もう 1 編は乳頭部の large cell NEC 2 例と small cell carcinoma 1 例を対象とし、全例が切除＋化学療法を受けていた²⁾。

そのため、全体として対照群は 0 人、介入群は 9 人と少なく、両群の比較ができず、切除が OS に与える意義を評価することは不可能であった。また無増悪生存期間 (PFS) や合併症 (complication) について記載した論文は無く、これらのアウトカムについても評価不能であった。

5) NCCN など既存のガイドラインでの扱い

NCCN ガイドライン³⁾では、切除可能な肺外 poorly differentiated NEC に対し、手術＋術後補助化学療法（＋放射線）、術前化学（＋放射線）療法＋手術、化学療法単独、化学放射線療法などの選択肢を提示している。また ENETS の消化器 NEC ガイドライン⁴⁾でも、局所にとどまる切除可能 NEC に対し、切除を選択肢の一つとして記載している。しかし、いずれのガイドラインも十二指腸 NEC に特化した記述はなく、特定の治療に対する明確な推奨も示されていない。

6) 今後どのような研究が必要か（可能な研究計画の概略）

局所にとどまる十二指腸 NEC は稀少疾患であり、化学療法単独と切除＋化学療法を比較する前向きランダム化比較試験の実施は、患者集積の困難さから非現実的である。そのため、多施設共同研究や、大規模データベースを用いた後ろ向き比較研究(propensity score matching を利用)が実現可能な研究デザインと考えられる。

現在までに十二指腸 NEC を対象とし、化学療法と切除＋化学療法の治療成績を比較した後ろ向き研究は存在せず、まずは十二指腸 NEC 患者を収集したデータベースの構築が必要と考えられる。

【文献情報】

- 1) Beggs RE, Kelly ME, Eltayeb O, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater. JOP. 2012;13(5):470-475. doi:10.6092/1590-8577/821 (管理番号 : 06-C05-0085／文献 ID : 22964952)
- 2) Selvakumar E, Rajendran S, Balachandar TG, et al. Neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic evaluation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008;7(4):422-425. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18693180> (管理番号 : HS06-C05-0119／文献 ID : 18693180)
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 1. 2025.
- 4) Sorbye H, Grande E, Pavel M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. J Neuroendocrinol. 2023;35(3): e13249. doi:10.1111/jne.13249 36924180)

小腸・虫垂

- 小腸・虫垂—BQ1 局所にとどまる小腸 NET に対して推奨される手術術式は何か。
- 小腸・虫垂—CQ1 遠隔転移を有する小腸 NET に対する根治的切除を行うことは推奨されるか？
- 小腸・虫垂—CQ2 局所にとどまる虫垂 NET に対して予防的リンパ節郭清を省略することは推奨されるか？

BQ 名: 小腸-BQ1

WG 名: 痔・消化管 NEN ガイドライン 中腸・後腸グループ

BQ: 局所にとどまる小腸 NET に対して推奨される手術術式は何か。

(1) ステートメント

リンパ節郭清を伴う根治的小腸切除術を行うことを考慮する。

(2) BQ の背景

小腸神経内分泌腫瘍は比較的ゆっくりとした増大を示すものが多いが一方で高率リンパ節転移を伴っており、局所にとどまる小腸 NET のであっても根治的切除にはリンパ節郭清を伴う手術である。しかしながら至適なリンパ節郭清範囲や個数に関するコンセンサスは乏しい。

(3) 解説

空腸から近位回腸までの小腸 NET の場合、リンパ節郭清範囲は上腸間膜動脈から分枝する小腸栄養血管根部から一部上腸間膜動脈周囲まで含めた小腸間膜を病変のある小腸とともに切除することを考慮する。回腸末端に近い遠位回腸 NET の場合のリンパ節郭清範囲は回結腸動脈を含めることを考慮する。

低侵襲手術に関して、下部消化管内視鏡で偶然小腸 NET が見つかった場合でもリンパ節転移が高率であることから内視鏡的切除は行うべきでない。リンパ節郭清範囲判断の難しさや腸間膜線維化、多発の可能性を考慮すると低侵襲手術に関しては適応を慎重に考慮する。

小腸 NET は比較的ゆっくりとした増大を示すものが多く、小腸 NET の 5 年腫瘍関連生存率に関する 2011 年の報告では、Stage I,II で 100%、Stage III で 97.1%、G1 で 93.8%、G2 で 83%、G3 で 50%であった 1)。一方で診断時に約半数から 3/4 の症例でリンパ節転移を伴っているとの報告がある 2, 3)。腸管内に多発することがあり、全小腸の検索が必要となる。リンパ節転移の範囲と腸間膜線維化の程度は、根治的切除の可能性の可能性を決める重要な因子であり、短腸症候群を回避しながら系統的リンパ節郭清を行う必要がある 4)。Ohravall らが腸間膜リンパ節転移の分類を提唱しているが 5)、腸管近傍に腸管近傍に位置する腫瘍 腸間膜動脈の起始部に近い動脈枝を巻き込む腫瘍までは根治切除可能と考えられている 6)。リンパ節の適切な郭清数についての一定の見解はないが、8 個以上のリンパ節を摘出することで、陽性リンパ節が 4 個以上、1~3 個、または 0 個の患者を正確に判別することができたとの報告がある 3)。SEER データベースを用いたリンパ節郭清個数・非転移リンパ節個数と予後の関連を調べた研究では、適切な根治的リンパ節郭清を受けたグループの方が不十分なリンパ節郭清を受けたグループより 10 年生存率が良好であった 7)。遠位回腸の NET に対する外科的切除範囲に関して、右半結腸切除術をと回盲部切除術とで長

期予後は同等であるとの報告がある 8)。

(4) 文献

- 1) Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011; 117:3332-3341
- 2) Dasari A, Shen C, Halperin D, *et al.* Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342.
- 3) Zaidi MY, Lopez-Aguilar AG, Dillhoff M, et al. Prognostic role of lymph node positivity and number of lymph nodes needed for accurately staging small-bowel neuroendocrine tumors. *JAMA Surg.* 2019;154(2):134-140.
- 4) Bartsch DK, Windel S, Kanngießer V, et al. Vessel-sparing lymphadenectomy should be performed in small intestine neuroendocrine neoplasms. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3610.
- 5) Ohrvall U, Eriksson B, Juhlin C, et al. Method for Dissection of Mesenteric Metastases in Mid-gut Carcinoid Tumors. *World J Surg*,2000; 24: 1402-1408,
- 6) Bertani E, Zugni F, Radice D, et al. Predicting resectability of primary tumor and mesenteric lymph-node masses in patients with small intestine neuroendocrine tumors. *Updates Surg.* 2022;74:1697-1704.
- 7) Xie J, PangY, Li X, et al. Role of Removed Lymph Nodes on the Prognosis of M0 Small-Bowel Neuroendocrine Tumors: a Propensity Score Matching Analysis from SEER Database. *Journal of Gastrointestinal Surgery* (2021) 25:3188-3197
- 8) Li MX, Lopez-Aguilar AG, Poultsides G, et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the terminal ileum or cecum: ileocecectomy versus right hemicolectomy. *J Gastrointestinal Surg.* 2022;26(6): 1266-1274.

小腸CQ1 遠隔転移を有する小腸NETに対する根治的切除を行なうことは推奨されるか。

推 奨
遠隔転移を有する小腸NETに対して、根治的切除を弱く推奨する。
エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：94.8% (55/58名)

《解説》

遠隔転移を有する小腸NETに対しては、エビデンスレベルは非常に弱いながらも肝転移に限った研究では、小腸NETの遠隔転移に対して根治的切除により5年全生存率の改善が見られている。一方、10年といった長期での有用性は明らかではないことに注意が必要である。文献上では明らかな合併症などの害の報告は確認できず、根治的切除を行うことにより、一定の予後延長が期待できることから、遠隔転移を含めた根治的切除が弱く推奨されると判断された。

1) 本CQの背景

一般的に、切除可能な小腸NETに対しては部分切除と領域リンパ節切除が行われており、局所進行切除不能な小腸NETは薬物療法やPRRTが行われた後に切除可能であれば、切除が考慮される。しかしながら、遠隔転移がある小腸NETに対する切除の基準は不明である。本CQに対する推奨の作成にあたっては、全生存期間、無増悪生存期間、を重視した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、遠隔転移を有する小腸NETを対象として、根治劇外科切除と薬物療法の2群間で比較した際の「O1全生存期間OS(益)」「O2無増悪生存期間PFS(無再発生存期間DFS)(益)」「O3有害事象(益)」「O4合併症(害)」「O5治療にかかわるコスト(害)」「O6QOL(害)」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed190編、医中92編が抽出され、これにハンドサーチ2編を加えた計284編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された4編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) O1全生存期間OS(益)／エビデンスの強さD(非常に弱)

後ろ向きコホート研究3編が抽出された¹⁻³⁾。すべて後ろ向き研究であり選択バイアスは存在する。肝転移以外の遠隔転移に関する研究は抽出できなかった。1編は同時性/異時性肝転移有するNETに対して解剖学的肝切除と非解剖学的肝切除の比較を行なっている。膵と小腸を含む全258例のうち196例がR0切除、45例がR1切除であり、このうち小腸NETは65例¹⁾が含まれた。多変量解析においてR0切除が独立した生存期間中央値の延長因子(HR 2.92、95% CI 1.65–5.17、 $P < 0.001$)として示された¹⁾。小腸NETの肝転移に対して切除を受けた症例の生存期間中央値は未達であった¹⁾。後の2編は原発巣と肝切除を含めた完全切除と原発巣のみの切除との比較を含む研究²⁾あるいは転移巣非切除/不完全切除との比較研究³⁾であった。いずれも原発巣と肝切除の同時切除を介入として設定しており、非直接性は小さい。Selberherr Aらの報告は肝転移を含む完全切除を行った28例と原発巣のみの切除を行った53例の比較であり、術後補助療法を行われたが非切除群にも同等の治療が行われた。1年($96.0 \pm 3.9\%$ vs. $86.5 \pm 4.4\%$)、5年($73.9 \pm 10.2\%$ vs. $68.8 \pm 6.4\%$)、10年($60.5 \pm 12\%$ vs. $24.3 \pm 6.6\%$)、20年OS(0% vs. $3.4 \pm 3.2\%$)が示されており、有意差($p=0.04$)をもって肝転移を含む完全切除を行った群の予後が良好であることが示された²⁾。Manguso Nらの報告では肝転移を伴う小腸NET 111例のうち、原発巣あるいは肝転移の完全切除(CR)群41例と原発のみ切除(NR)群50例と原発切除+肝転移のR2切除(PR)群20例で、5年OSで有意差を認めたものの(CR群: 100%、NR群: 79.4%、PR群: 84.7%、log-rank trend $P=0.02$)、10年OSでは有意差を認めなかった($P=0.10$)³⁾。2編間でOSの差が大きく、特に10年OSでは異なる結果が示されており結果の非一貫性を認めた。5年のOSでは2編とも完全切除群が良好だが、手術以外の治療法の詳細が不明である。以上より遠隔転移を有する小腸NETに対する根治的切除は5年OSを改善する可能性が示唆されるが、10年OSに関してはさらなる検討が必要である。OSについての前向き研究がなく、エビデンスレベルは非常に弱(D)とした。

(2) O2無増悪生存期間PFS(無病/無再発生存期間 DFS/RFS)(益)/エビデンスの強さ(確実性): D(非常に弱)

後ろ向きコホート研究2編が抽出されているが^{1,4)}、いずれもPFSに関する言及はなく、R0切除に関する内容であるので、DFS/RFSについて言及されているが、いずれも後ろ向き観察研究であり、選択バイアスが存在する。

1編は同時性/異時性肝転移有するNETに対して解剖学的肝切除と非解剖学的肝切除の比較を行ったもので、このうち小腸NETは65例で化学療法を受けた患者が含まれるが化学療法のタイプや期間については情報が無い¹⁾。R0切除となった症例RFS延長(HR 3.22, 95% CI 1.33–7.82, $P < 0.001$)は示されたが、小腸NETに限ったRFSに関する言及はない。小腸NETの肝転移に対して切除を受けた症例に関しては生存期間中央値が65.1月であり膵NET症例と比較して長い(HR 0.15, 95% CI 0.06–0.39, $P < 0.001$)¹⁾ことが示された。

もう1編は同時遠隔転移例を含む小腸/膵/結腸直腸NETに対して完全切除を起こった症例のDFSに関する記載があり、放射線治療や全身療法の症例が含まれるが詳細の情報がなく、背景因子の差については評価が困難であった。R0切除となった患者のフォローアップ期間の中央値は62.1月で、うち小腸NET 110例では18%が再発し、転移を伴う小腸NET症例のDFS中央値は56.3月であった⁴⁾。

以上より遠隔転移を有する小腸NETに対して根治的切後のDFSについての前向き研究やPICOの設定と合致する研究がなく、エビデンスレベルは非常に弱(D)とした。

(3) O3有害事象(益)/エビデンスの強さ(確実性): A(強)・B(中)・C(弱)・D(非常に弱)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(4) O4合併症(害)/エビデンスの強さ(確実性): A(強)・B(中)・C(弱)・D(非常に弱)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(5) O5治療にかかわるコスト(害)/エビデンスの強さ(確実性): A(強)・B(中)・C(弱)・D(非常に弱)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(6) O6 QOL(害)/エビデンスの強さ(確実性): A(強)・B(中)・C(弱)・D(非常に弱)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

後ろ向きに研究に起因する選択バイアスの存在や、PICOの設定と合致する研究が少ない。また、今回の遠隔転移はすべて肝転移に対する研究であり他の転移に関する考察はできない。OSに関しては5年ではR0手術で改善する可能性が示唆されたが、10年では差が出ていない。手術以外の治療について詳細な言及がなかった。DFSに関してはPICOの一致した研究がなく、転移を伴う小腸NET症例にR0切除を行った場合のDFSを示すに留まった。

(2) 害のまとめ

合併症、有害事象、コスト、QOLを評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(3) 患者の価値観・好み

患者側は、根治的切除を行うことで以降の全身療法不要な期間が得られる可能性があり、予後延長の可能性以外にも通院・治療コストの負担を減らせる可能性がある

(4) コスト・資源

評価は未実施である

(5) 総括

本CQについては前向き研究やPICOの設定と合致する研究がなく、エビデンスレベルは非常に弱いと考えられた。肝転移に限った研究では、小腸NETの遠隔転移に対して5年OSの改善が診られる一方、合併症などの害についてはエビデンスとして抽出できなかった。根治的切除を行うことにより、一定の予後延長が期待できることから、遠隔転移を含めた根治的切除による益があると考えられる。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員30名の内訳は、医師30名。事前投票は28名、内訳医師28名。
COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミックCOIによる深刻な影響はないと判断し、全員が議論および投票に参加した。

7) 今後の研究課題

10年OSやDFSに関しては今後のエビデンスの蓄積が必要である。また、今回の遠隔転移はすべて肝転移に対する研究であり、他の遠隔転移に対する手術の有用性についてもエビデンスの蓄積が必要である。

【参考文献】

- 1) Sham JG et al. 2019 J Gastrointestinal Surg. The Impact of Extent of Liver Resection Among Patients with Neuroendocrine Liver Metastasis: an International Multi-institutional Study
- 2) Selberherr A et al. 2021 Orphanet J Rare Diseases. Neuroendocrine liver metastasis from the small intestine: Is surgery beneficial for survival?
- 3) Manguso N et al. 2019 J Surg Oncol. Prognostic factors influencing survival in small bowel neuroendocrine tumor with liver metastases.
- 4) Chan H et al. 2021 Pancreas. Recurrence Patterns Following Surgical Resection of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Analysis from the National Comprehensive Cancer Network Oncology Outcomes Database

小腸CQ2：局所にとどまる虫垂NETに対して予防的リンパ節郭清を行うことは推奨されるか？

推 奨
局所にとどまる虫垂NETに対して予防的リンパ節郭清を行わないことを弱く推奨する
推奨の強さ：行うことを弱く推奨 エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：1回目 70.7% (41/58名)、2回目100% (30/30名)

《解説》

本CQはRCTが存在せずRCT以外の研究デザインにおいても1-2cmのNETを対象としていることに結果の解釈には注意を要するが、各報告で虫垂切除術と結腸切除術で一貫性をもっては全生存期間に有意差は認めていない、一方、患者の術後合併症については結腸切除術で虫垂切除術と比べて出血量が多く在院期間が長く下痢が多いことなど、有意差を持って術後合併症の増加が認められている。以上から、局所にとどまる虫垂NETに対して、結腸切除術などによる予防的リンパ節郭清を伴う切除は、行わないことを弱く推奨する。尚、エビデンスレベルが低く、直接性も高くないことから推奨の強さは弱い。

1) 本 CQ の背景

本邦における虫垂NENは全NENの7.4%と頻度は低い。発症年齢は38～51歳であるが、若年者発生も報告されている。病理で多くはNETG1, G2とされている。5年生存率は95～100%であるが、遠隔転移症例では12～28%である。

急性虫垂炎などに対する虫垂切除術後の病理標本から偶発的にみつかることが最も多いため、病理標本で虫垂NENの診断がついた場合、術前の画像診断などでリンパ節腫大を伴わない虫垂NETの診断がついた場合に、予防的リンパ節郭清を考える必要性に迫られる。以上より、本CQではリンパ節腫大が術前に認められない虫垂NETに対する予防的リンパ節郭清の意義を扱うことになった

2) アウトカムの設定

本CQでは、虫垂NET患者を対象として、虫垂切除術のみを施行した群とリンパ節郭清を伴う右半結腸切除術を施行した群の2群間で比較した際の「O1全生存期間(OS)(益)」

「O2合併症(complication)(害)」 「O3無再発生存期間(RFS)(益)」 「O4疾患特異的生存期間(DSS)(益)」 「O5治療に関わるコスト(treatment cost) (害)」5項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed 203編、医中誌120編が抽出され、計23編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された8編(1-8)を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) O1 全生存期間(OS)(益)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱い)

症例対照研究 8 編(1-8)が抽出された。すべて後方視的研究であり、1-2cmのNETを対象とし一部はGrade3を含むコホートを解析対象としている。フォローアップはqualityが均一ではない。NCDデータベースを基にした研究や多施設共同研究であり患者対象および結腸切除の適応に関する詳細な記載はない点は選択バイアスがある。結果の非一貫性については各報告でコホートや症例数は異なるが、虫垂切除術と結腸切除術で全生存期間に有意差は認めない。

(2) O2 合併症(complication)(害)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱い)

症例対照研究 3 編(3-5)が抽出された。NCDデータベースを基にした研究や多施設共同研究であり患者対象および結腸切除の適応に関する詳細な記載はない点に選択バイアスがある。3 編中 1 篇では多変量解析がされていない。結腸切除術で出血量多、在院期間長、下痢が多いなど有意差を持って合併症の増加が認められる。エビデンスレベルとしては高くないが、結腸切除術では虫垂切除術のみに比較して有意に合併症は増加する。

(3) O3 無再発生存期間(RFS)(益)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱い)

症例対照研究1編(3)が抽出された。イギリスのLiverpool大学病院での単施設での26年間にわたる集積期間での研究であり対象患者数102人（虫垂切除81人、リンパ節郭清を伴う結腸切除21人）であり、結腸切除の適応に関する詳細な記載はない点で選択バイアスがある。さらに、結腸切除症例の大部分(n=61;60%)は、他施設での虫垂切除術後2期的に結腸切除術を施行しており、2期的手術までのインターバル期間中央値が4.3ヶ月であるため、術式がRFSに与える影響の評価が難しい。文献数も少なく、結果の一貫性は評価が困難である。多変量解析も施行されていないため(8)エビデンスの強さは弱とした。

(4) O4 疾患特異的生存期間(DSS)(益)／エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱い)

症例対照研究 2 編(4,8)が抽出された。うち 1 編では多変量解析が施行されていない(8)。文献(4)は1973年から2011年までに登録されたSEERデータベースを元に解析した研究であり817人の虫垂原発神経内分泌腫瘍患者が対象で、病理学的にはG1:Well differentiated ;low grade,G2: Well differentiated ;intermediate grade, G3: Well differentiated ;high grade, G4: anaplastic ;high gradeの4タイプに分類されているが、71%(582症例)で病理診断は不明であった。結腸切除の適応に関する詳細な記載はない点が術式選択バイアスである。文献数も少なく、結果の一貫性は評価がやや困難である。多変量解析も施行されていないため(8)エビデンスの強さは弱とした。

(5) 検査にかかるコスト(害)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

本CQはRCTが存在せず結果の解釈には注意を要する。RCT以外の研究デザインにおいても1-2cmのNETを対象とし一部は、Grade3を含むコホートを解析対象とした研究や病理診断やフォローアップに関して必ずしもqualityが均一ではないなど、PICOの設定と完全に合致する論文は少ない。各報告でコホートや症例数は異なるが虫垂切除術と結腸切除術で

一貫性を以て全生存期間に有意差は認めない。

(2) 害のまとめ

患者の術後合併症についてはわずか2編のみでの評価だが、結腸切除術で出血量多、在院期間長、下痢が多いなど有意差を持って術後合併症の増加が認められる。エビデンスレベルとしては高くないが、結腸切除術では虫垂切除術のみに比較して術後合併症は増加する。

(3) 患者の価値観・好み

患者側からは、リンパ節郭清を伴う術式を行う、あるいは虫垂切除後に追加を行っても益の効果が期待できないうえに合併症が増えることで身体的、経済的な負担が増える可能性がある。

(4) コスト・資源

評価は未実施であった。

(5) 総括

症例対照研究8編とすべて後方視的研究で、RCTやメタアナリシスは存在せずエビデンスの強さは最大で中までとなった。各報告でコホートや症例数は異なるが虫垂切除術と結腸切除術で一貫性をもって全生存期間に有意差は認めていない。2群間で患者対象や病理評価の一貫性が低く結果の解釈が難しくなっている。結腸切除術で予後が向上するとの報告はなく、合併症も多いことから虫垂NETに結腸切除術を施行するメリットは少ないと考えられた。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

58名（事前投票28名含む、全員医師）。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミックCOIによる深刻な影響はないと判断し、全員が議論および投票に参加した。

① 初回討議内容：事前投票で、虫垂切除と結腸切除の間でOSに有意差がないのでリンパ節転移が画像で確認された場合と確認されない場合では、リンパ節郭清する必要性が変わる可能性の区別につき意見があり、討議の結果、このCQでは画像的にリンパ節腫大がないものに対する予防的郭清について明記することになり、1回目の投票を行った結果、「行う事を弱く推奨する」が29.3%、「行わない事を弱く推奨する」が70.7%（41/58名※事前投票20名を含む）であり、再投票となった。

② 2回目討議内容要約(再投票前の討議)：術前に画像で虫垂NETの診断がついていない場合、術中にリンパ節腫大がない場合、若年者などの状況に応じて、リンパ節の追加予防郭清を行うか否かが臨床的に問題となる。以上からCQに「予防的」という文言をいれることで「行わない事を弱く推奨する」が100%となった。

7) 今後の研究課題

希少疾患であることから質の高いRCTで評価することは今後も難しいと思われるが、急性虫垂炎に伴う虫垂NETに対する予防的郭清と、術前に確定診断ができた場合の予防的郭清の効果、あるいは若年者を除いた予防的リンパ節郭清について検討する可能性が考え

られる。また、腫瘍径、病理学的危険因子、リンパ節切除、R1/2切除における予防的郭清についてもさらなる検討が求められる。

【参考文献】

- 1) Ahmed FA, Wu VS, Kakish H, Elshami M, Ocuin LM, Rothermel LD, Mohamed A, Hoehn RS. Surgical management of 1- to 2-cm neuroendocrine tumors of the appendix: Appendectomy or right hemicolectomy? . Surgery. 2024 (管理番号 : 07-C02-0003 / 文献ID : 37981548)
- 2) Nesti C, Brautigam K, Benavent M, Bernal L, Boharoon H, Botling J, Bouroumeau A, Brcic I, Brunner M, Cadiot G, Camara M, Christ E, Clerici T, Clift AK, Clouston H, Cobianchi L, Cwikla JB, Daskalakis K, Frilling A, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, Hernando J, Hervieu V, Hofland J, Holmager P, Inzani F, Jann H, Jimenez-Fonseca P, Kacmaz E, Kaemmerer D, Kaltsas G, Klimacek B, Knigge U, Kolasinska-Cwikla A, Kolb W, Kos-Kudla B, Kunze CA, Landolfi S, La Rosa S, Lopez CL, Lorenz K, Matter M, Mazal P, Mestre-Alagarda C, Del Burgo PM, van Dijkum EJM, Oleinikov K, Orci LA, Panzuto F, Pavel M, Perrier M, Reims HM, Rindi G, Rinke A, Rinzivillo M, Sagaert X, Satiroglu I, Selberherr A, Siebenhuner AR, Tesselaar MET, Thalhammer MJ, Thiis-Evensen E, Toumpanakis C, Vandamme T, van den Berg JG, Vanoli A, van Velthuysen MF, Verslype C, Vorburger SA, Lugli A, Ramage J, Zwahlen M, Perren A, Kaderli RM. Hemicolectomy versus appendectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumours 1-2 cm in size: a retrospective, Europe-wide, pooled cohort study. Lancet Oncol. 2023 (管理番号 : 07-C02-0018 / 文献ID : 36640790)
- 3) Halfdanarson TR, Grotz TE, Gudmundsdottir H, Cleary SP Omitting hemicolectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumours of 1-2 cm. Lancet Oncol. 2023 (管理番号 : 07-C02-0077 / 文献ID : 37142377)
- 4) Guzman C, Boddhula S, Panneerselvam N, Dodhia C, Hellenthal NJ, Monie D, Monzon JR, Kaufman T Appendiceal Carcinoid Tumors: Is There a Survival Advantage to Colectomy over Appendectomy? J Gastrointest Surg 2020 (管理番号 : 07-C02-0096 / 文献ID : 31273553)
- 5) Alexandraki KI, Kaltsas G, Grozinsky-Glasberg S, Oleinikov K, Kos-Kudla B, Kogut A, Srirajaskanthan R, Pizani M, Poulia KA, Ferreira C, Weickert MO, Daskalakis K The effect of prophylactic surgery in survival and HRQoL in appendiceal NEN. Endocrine2020. (管理番号 : 07-C02-0109 / 文献ID : 32524502)
- 6) Ciarrocchi A, Pietroletti R, Carlei F, Necozone S, Amicucci G Propensity adjusted appraisal of the surgical strategy for appendiceal carcinoids. Tech Coloproctol 2015 (管理番号 : 07-C02-0215 / 文献ID : 25479714)
- 7) Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Keenan JE, Ganapathi AM, Englum BR, Tyler DS, Blazer DG 3rd Management of 1- to 2-cm Carcinoid Tumors of the Appendix: Using the National Cancer Data Base to Address Controversies in General Surgery. J Am Coll Surg 2015 (管理番号 : 07-C02-0219 / 文献ID : 25840530)

8) Groth SS, Virnig BA, Al-Refaie WB, Jarosek SL, Jensen EH, Tuttle TM Appendiceal carcinoid tumors: Predictors of lymph node metastasis and the impact of right hemicolectomy on survival. J Surg Oncol 2011 (管理番号：07-C02-0286／文献ID：21031414)

パブリックコメント用／禁複製

結腸・直腸

- 結・直腸—BQ1 内視鏡的に切除された結腸・直腸 NET に対して追加切除を考慮する因子は何か？
- 結・直腸—CQ1 10mm 以下の結腸・直腸 NET に対して内視鏡的切除を行うことは推奨されるか
- 結・直腸—FQ 遠隔転移を有する結腸・直腸 NET に対する根治的切除を行うことは推奨されるか？
- 結・直腸—CQ3 局所にとどまる結腸・直腸 NEC に対して根治的切除を行うことは推奨されるか？

BQ 名: 結・直腸—BQ1

WG 名: 中腸後腸班

BQ: 内視鏡的に切除された結腸・直腸 NET に対して追加手術を考慮する因子は何か?

(1) ステートメント

追加手術(領域リンパ節郭清を伴う結腸・直腸切除術)を考慮する因子は、内視鏡的切除標本において、病理組織学的な、固有筋層浸潤、グレード2以上、脈管侵襲陽性、切除断端陽性である。但し、これらの因子が一つでも陽性の全症例に追加手術が必須であるかはさらなる検証を要する。

(2) BQ の背景

内視鏡による結腸・直腸 NET の早期発見の増加に伴い、結腸・直腸 NET の内視鏡的切除例が増えている。内視鏡的切除例では、切除標本の病理組織学的評価に基づき追加手術を行うかどうかを判断するが、特に直腸では、追加手術適応の判断に苦慮することが多い。このような状況下、追加手術を考慮する因子について十分に理解しておく必要がある。

(3) 解説

結腸・直腸 NET の内視鏡的切除後、切除標本の病理組織学的評価に基づき、後治療を考慮する。病理組織学的評価の結果、転移のリスクがあると判断される場合は、今後の転移・再発を予防すべく追加手術(領域リンパ節郭清を伴う結腸・直腸切除術)を考慮する。結腸・直腸 NET の転移関連因子としては、主に手術例における同時性リンパ節転移を検討にした研究から、腫瘍径、深達度、細胞増殖能(核分裂細胞数、Ki-67 指数)、脈管侵襲(リンパ管侵襲・静脈侵襲)、中心陥凹などが知られている¹⁾⁻⁵⁾。内視鏡的切除後の病理組織学的評価にて、固有筋層浸潤、グレード2以上、脈管侵襲陽性、切除断端陽性が判明した場合には追加手術を考慮する。

但し、手術侵襲が大きい下部直腸に NET が見つかることが多い本邦においては、これらの因子が判明した場合でも、追加手術を行うかどうか苦慮するケースが実際の日常診療においては少なくない。中でも脈管侵襲陽性の扱いに苦慮するケースが近年増えている。脈管侵襲の病理組織学的評価における特殊染色・免疫染色使用の普及により、再現性の高い病理診断が可能となったが、その分、他に転移関連因子のない小さな直腸 NET においても脈管侵襲陽性と診断される症例が著しく増加している⁶⁾⁻⁸⁾。その結果、このような直腸 NET に対して追加手術をすべきかどうか、対応に悩む症例が増えている。結腸・直腸 NET の外科手術例における同時性リンパ節転移を検討した研究では、脈管侵襲陽性と転移の関連が示されている一方で、近年の特殊染色・免疫染色使用により見つかった脈管侵襲陽性直腸 NET 症例を内視鏡的切除後に後治療なしに経過観察しても転移再発が認められなかったという後ろ向き研究の報告もある¹⁾⁻⁶⁾。これより、腫瘍径 10mm 未満で深達度が粘膜下層までにとどまる直腸 NET

の内視鏡的切除例で脈管侵襲陽性となった場合には追加手術は行わずに経過観察できる可能性が残される。しかし、現時点ではエビデンスが不十分であり、適切な経過観察法も確立されていない。今後、同時性リンパ節転移の有無のみならず、長期予後を指標とした大規模な前向き研究による検討が望まれる。

内視鏡的切除後の切除断端については、適切な内視鏡的切除術を行い、断端陰性で切除することが最も重要であるが、それでも一部の症例では切除断端陽性が生じうる。特に垂直断端が陽性の場合には追加外科根治術を考慮するが、内視鏡的切除後に切除断端陽性・判定不能である直腸 NET を追加手術なしに経過観察しても長期予後が良好であったという後ろ向き研究の報告もあり、全例に追加手術が必要か、追加内視鏡的切除の有用性はどうか、今後さらなる検証を要する^{9),10)}。

(4) 文献

- 1) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut*. 2007; 56: 863-8.
- 2) Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 1735-43.
- 3) Shields CJ, Tiret E, Winter DC. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Ann Surg*. 2010; 252: 750-5.
- 4) Sugimoto S, Hotta K, Shimoda T, et al. The Ki-67 labeling index and lymphatic/venous permeation predict the metastatic potential of rectal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc*. 2016; 30: 4239-48.
- 5) Hiyoshi Y, Daitoku N, Mukai T, et al. Risk Factors for Lymph Node Metastasis of Rectal Neuroendocrine Tumor and Its Prognostic Impact: A Single-Center Retrospective Analysis of 195 Cases with Radical Resection. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30: 3944-53.
- 6) Sekiguchi M, Sekine S, Sakamoto T, et al. Excellent prognosis following endoscopic resection of patients with rectal neuroendocrine tumors despite the frequent presence of lymphovascular invasion. *J Gastroenterol*. 2015; 50: 1184-9.
- 7) Kang HS, Kwon MJ, Kim TH, et al. Lymphovascular invasion as a prognostic value in small rectal neuroendocrine tumor treated by local excision: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2019; 215: 152642.
- 8) Sekiguchi M, Hotta K, Takeuchi Y, et al. Characteristics of colorectal

結CQ1：10mm以下の結腸・直腸NETに対して内視鏡的切除を行うことは推奨されるか？

推 奨
10mm以下の結腸・直腸NETに対して内視鏡的切除を行う事を弱く推奨する。
推奨の強さ：3(弱い) エビデンスの強さ：C(弱い) 合意率：100% (58/58 名)

《解説》

10mm以下の結腸・直腸NETに対する内視鏡的切除は、治療後の予後（全生存期間(OS)、無再発生存期間（DFS））が良好で、合併症のリスクは低く、入院期間が短いことが示唆された。抽出された論文は対照群を含まない、後ろ向きコホート研究が中心で、高いバイアスリスク、大きな非直接性の問題を有するため、エビデンスレベルは低く、結果の解釈に注意を要するが、内視鏡治療を行うことは弱く推奨されると判断した。本CQに対しては、内視鏡切除を行うことに100%の合意があり、そのうち行うことを「強く」推奨するが67.2%の合意があったことは注目に値する。日常臨床ではほぼコンセンサスが得られていると予想される。

1) 本 CQ の背景

大腸内視鏡検査の普及・質の向上により、10mm以下の直腸・結腸NETが見つかる機会が増えてきており、その治療法の明確化は重要臨床課題である。手術検体を用いた転移リスク評価研究における「腫瘍径1cm以下で深達度が粘膜下層にとどまる直腸・結腸NETは転移リスクが低い」という知見に基づき、腫瘍径1cm以下の直腸・結腸NETは内視鏡治療の適応とされ、日常臨床で行われている。本CQでは、10mm以下の結腸・直腸NETに対する内視鏡的切除の有効性と安全性について、長期予後を含めた文献的根拠に基づく評価を行い、内視鏡治療適応の推奨を検討した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、10mm以下の直腸・結腸NETを有する患者対象として、内視鏡的切除(介入)と根治的外科切除(標準)の2群間で比較した際の「O1全生存期間(OS) (害)」「O2無再発生存期間（DFS） (害)」「O3合併症(益)」「O4直腸：排便機能スコア(益)」「O5人工肛門造設率(益)」「O6入院期間(益)」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed 110編、医中誌296編が抽出され、これにハンドサーチ5編を加えた計411編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て

抽出された11編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) O1 全生存期間(OS) (害)

後ろ向きコホート4編 (national databaseを用いたデータ解析2編と単施設研究2編) が抽出された¹⁾⁻⁴⁾。対照群がない論文が3編 (対照群を含む1編においても手術がすべて「郭清を伴う根治術」に相当するか不明)²⁾⁻⁴⁾、直腸NETのみの解析が3編²⁾⁻⁴⁾、1cm以上の病変を含む対象における成績のみ記載の論文が1編³⁾、観察期間が短く (中央値5年未満) かつ明確にOSの記載がない論文が1編⁴⁾あり、非直接性が大きいと判断された。SEERデータベースのデータを後ろ向きに解析した1編のみ対照群の解析を含み、内視鏡的切除群と手術群の2群の背景を揃えるべく、プロペンシティスコアマッチングの手法が用いられている¹⁾が、マッチング因子が限定的な後ろ向き研究であり、バイアスリスクの存在が考えられる。以上から、全体に、バイアスリスクも大きいと判断された。対照群を含む1編では、内視鏡的切除群と手術群のOSはともに遜色なく良好 (内視鏡治療群: 5年OS 95.8%、10年OS 91.9%、手術群: 5年OS 95.8%、10年OS 91.9%) であった¹⁾。その他の対照群を含まない3篇では、直腸NET内視鏡切除患者のみの成績が解析されているが、良好なOSが示されている²⁾⁻⁴⁾。そもそも対照群を含む論文が1篇のみであることや大きな非直接性、バイアスリスクの存在を考慮すると、非一貫性の評価も困難であるが、内視鏡切除例におけるOSが良好である点については、一定の一貫性がみられる。

エビデンスの強さ(確実性): D(非常に弱)

(2) O2 無再発生存期間 (DFS) (害)

後ろ向きコホート10編 (national databaseもしくは多施設症例レジストリdatabaseを用いたデータ解析4編と単施設研究5編、多施設研究1編) が抽出された¹⁾⁻¹⁰⁾。対照群を含まない論文が多い (内視鏡的切除と手術の両群を解析した論文は2編^{1), 5)}、手術群のみの解析が2編^{9), 10)}、内視鏡的切除群のみの解析が6編^{2)-4), 6)-8)}。手術群を解析した論文においては、術式の詳細が不明なものが含まれる。直腸NETのみの解析、1cm以上の病変を含む対象での解析、短い観察期間に基づく解析の論文が多いのに加え、厳密なプロトコールに準じた追跡に基づく解析は乏しく、さらにDFSを明確に記載している論文も少ない (関連する疾患特異的生存や再発・転移・異時性病変情報のみ記載)。以上より非直接性が大きいと判断された。内視鏡的切除群と手術群両方を検討した2編のうち1編のみ¹⁾で、2群の背景を揃えるべく、プロペンシティスコアマッチングの手法が用いられているが、マッチング因子が限定的な後ろ向き研究であり、バイアスリスクの存在が考えられる。以上から、全体に、バイアスリスクは大きいと判断された。プロペンシティスコアマッチングの手法を用いて内視鏡的切除群と手術群を解析した1編¹⁾では、DFSは示されていないものの、疾患特異的生存が示されており、内視鏡的切除群で5年99.8%、10年99.4%、手術群で5年98.1%、10年98.1%と両群とも遜色なく良好であった。その他の論文においても、治療時より転移を有する例を除いては、内視鏡的切除例、手術例ともに、転移・再発・原病死は少ない結果であった。そもそも2群を解析した論文が2篇のみであること、

DFSを明確に示している論文が少ないこと、大きな非直接性、バイアスリスクの存在を考慮すると、非一貫性の評価も困難であるが、内視鏡的切除、手術例ともに、治療時に転移がない場合の、無再発生存は良好な可能性が高い点については、一定の一貫性がみられる。

エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

(3) O3 合併症(益)

コホート5編(前向き1編¹¹⁾、後向き4編^{3),4),6),8)}) が抽出された。いずれも対照群を含まない。後ろ向きコホート研究4編は、単施設の直腸NET患者のみを対象としている。また、5編中3編は1cm以上の病変を含む解析となっている^{3),8),11)}。以上より、非直接性が大きく、バイアスリスクも高いと判断された。最も症例数の多い本邦の多施設前向きコホート研究(大腸NET421例：一部(53例)1cm以上の病変有り)¹¹⁾における内視鏡的切除の合併症の割合は低く(3.8%：出血(3.3%)、穿孔(0.2%)、筋層損傷(0.2%))、いずれも保存的に対処可能であった。他の単施設後ろ向きコホート研究4編^{3),4),6),8)}においても、内視鏡的切除の合併症割合は低かった。そもそも対照群を含む論文が含まれないこと、大きな非直接性とバイアスリスクが存在すること、内視鏡的切除にも複数の手技が存在することを考慮すると、非一貫性の評価も困難であるが、内視鏡切除例における合併症の割合が低い点については、一定の一貫性がみられる。

エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

(4) O4 直腸：排便機能スコア(益)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(5) O5 人工肛門造設率(益)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(6) O6 入院期間(益)

コホート3編(前向き1編¹¹⁾、後向き2編^{3),4)}) が抽出された。いずれも対照群を含まない。後ろ向きコホート研究2編^{3),4)}は、単施設の直腸NET患者のみを対象としている。また、3編中2編^{3),11)}は1cm以上の病変を含む解析となっている。以上より、非直接性が大きく、バイアスリスクも高いと判断された。最も症例数の多い本邦の多施設前向きコホート研究(一部1cm以上の病変有り)¹¹⁾において、主要な内視鏡的切除術における「入院有の割合」／「入院有の場合の入院期間(中央値)」は、ESMRL(n=238)で50.4%/2日、ESD(n=132)で95.5%/5日、EMR-C(n=36)で41.7%/2日と、全体に入院期間は短く、そもそもESD以外では入院割合が低い結果であった。他の単施設後ろ向きコホート研究2編^{3),4)}においても、入院期間はESD 5日、ESMRL 0日という結果であった。そもそも

対象群を含む論文が含まれないこと、大きな非直接性とバイアスリスクが存在すること、内視鏡的切除にも複数の手技が存在することを考慮すると、非一貫性の評価も困難であるが、内視鏡切除例における入院期間が全体に短い（ESD以外では入院割合が低い）点については、一定の一貫性がみられる。

エビデンスの強さ(確実性)：D(非常に弱)

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

今回のシステマティックレビューから、10mm以下の結腸・直腸NETに対する内視鏡的切除による合併症のリスクは低く、入院期間が短いことが示唆された。但し、抽出された論文は対照群を含まない少数のコホート研究のみであり、高いバイアスリスク、大きな非直接性の問題を有するため、エビデンスレベルは極めて低く、結果の解釈に注意を要する。

(2) 害のまとめ

今回のシステマティックレビューから、10mm以下の結腸・直腸NETに対する内視鏡的切除後の予後（全生存期間(OS)、無再発生存期間（DFS））は、手術例と遜色なく良好であることが示唆された。但し、抽出された論文の多くは対照群を含まない、後ろ向きコホート研究が中心で、高いバイアスリスク、大きな非直接性の問題を有するため、エビデンスレベルは極めて低く、結果の解釈に注意を要する。

(3) 患者の価値観・好み

排便機能スコアや人工肛門造設率等の内視鏡的治療の益に関する機能的評価は困難であったが、一般的に患者は内視鏡的治療を好むと考えられる。

(4) コスト・資源

評価未実施

(5) 総括

本CQに対する推奨の作成にあたっては、内視鏡的切除の良好な手術と遜色ない生存期間、無再発生存率および低い合併症と短い入院期間を重要視した。アウトカム全般に関する全体的なエビデンスは弱い（C）が、内視鏡的治療は手術と比較して遜色ない益と害であり、推奨度は強いと考えられる。さらに、排便機能スコアや人工肛門造設率等の内視鏡的治療の益に関する機能的評価は困難であったが、一般的に患者は内視鏡的治療を好むと考えられ、アウトカムに関するエビデンスがまだ十分でなく、「弱い」推奨となった。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員30名の内訳は、医師30名。事前投票は29名、内訳医師29名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、1委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。10mm以下の結腸・直腸NETに対する内視鏡的切除に対しては、日常臨床ではほぼコンセ

ンサスが得られていると予想されるが、システマティックレビューレポートに基づいて行うことを「弱く」推奨を提案したところ、「弱く」推奨には32.8%の合意形成で、逆に行うことを「強く」推奨するが67.2%の合意があった。追加の討議事項はなかった。

7) 今後の研究課題

10mm以下の結腸・直腸NETに対する内視鏡的切除に対しては、日常臨床ではほぼコンセンサスが得られているが、内視鏡的切除の有効性と安全性について、長期予後を含めた文献的エビデンスはなく、今後のエビデンスの集積が期待される。さらに、再発リスクや内視鏡切除後のフォローアップに関する研究も今後の課題である。

【参考文献】

- 1) Zhu H, Zhao S, Zhang C, Ji K, Wu W, Yin L, Yan H, Zhou J, Tang R, Miao L. Endoscopic and surgical treatment of T1N0M0 colorectal neuroendocrine tumors: a population-based comparative study. *Surg Endosc.* 2022 Apr;36(4):2488-2498. doi: 10.1007/s00464-021-08535-6. Epub 2021 May 13. PMID: 33987767.
- 2) Kuiper T, van Oijen MGH, van Velthuysen MF, van Lelyveld N, van Leerdam ME, Vleggaar FD, Klümper HJ. Endoscopically removed rectal NETs: a nationwide cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Mar;36(3):535-541. doi: 10.1007/s00384-020-03801-w. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33230657.
- 3) Sekiguchi M, Sekine S, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Taniguchi H, Kushima R, Ohe Y, Saito Y. Excellent prognosis following endoscopic resection of patients with rectal neuroendocrine tumors despite the frequent presence of lymphovascular invasion. *J Gastroenterol.* 2015 Dec;50(12):1184-9. doi: 10.1007/s00535-015-1079-7. Epub 2015 May 5. PMID: 25936647.
- 4) Hamada Y, Tanaka K, Mukai K, Baba Y, Kobayashi M, Tominaga S, Kawabata H, Sawai S, Kaneko M, Sugimoto S, Inoue H, Mimuro M, Tamaru S, Nakagawa H. Efficacy of Endoscopic Resection for Rectal Neuroendocrine Tumors Smaller than 15 mm. *Dig Dis Sci.* 2023 Jul;68(7):3148-3157. doi: 10.1007/s10620-023-07914-4. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37024740.
- 5) Ngamruengphong S, Kamal A, Akshintala V, Hajiyeva G, Hanada Y, Chen YI, Sanaei O, Fluxa D, Haito Chavez Y, Kumbhari V, Singh VK, Lennon AM, Canto MI, Khashab MA. Prevalence of metastasis and survival of 788 patients with T1 rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc.* 2019 Mar;89(3):602-606. doi: 10.1016/j.gie.2018.11.010. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30447216.
- 6) Chung HG, Goh MJ, Kim ER, Hong SN, Kim TJ, Chang DK, Kim YH. Recurrence pattern and surveillance strategy for rectal neuroendocrine tumors after endoscopic resection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;36(4):968-973. doi: 10.1111/jgh.15231. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32864790.
- 7) Moon CM, Huh KC, Jung SA, Park DI, Kim WH, Jung HM, Koh SJ, Kim JO, Jung Y, Kim KO, Kim JW, Yang DH, Shin JE, Shin SJ, Kim ES, Joo YE. Long-Term Clinical

- Outcomes of Rectal Neuroendocrine Tumors According to the Pathologic Status After Initial Endoscopic Resection: A KASID Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2016 Sep;111(9):1276-85. doi: 10.1038/ajg.2016.267. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27377520.
- 8) Cha JH, Jung DH, Kim JH, Youn YH, Park H, Park JJ, Um YJ, Park SJ, Cheon JH, Kim TI, Kim WH, Lee HJ. Long-term outcomes according to additional treatments after endoscopic resection for rectal small neuroendocrine tumors. *Sci Rep*. 2019 Mar 20;9(1):4911. doi: 10.1038/s41598-019-40668-6. PMID: 30894571; PMCID: PMC6426846.
- 9) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut*. 2007 Jun;56(6):863-8. doi: 10.1136/gut.2006.109157. Epub 2007 Jan 9. PMID: 17213340; PMCID: PMC1954860.
- 10) Hiyoshi Y, Daitoku N, Mukai T, Nagasaki T, Yamaguchi T, Akiyoshi T, Yasue C, Chino A, Saito S, Takamatsu M, Fukunaga Y. Risk Factors for Lymph Node Metastasis of Rectal Neuroendocrine Tumor and Its Prognostic Impact: A Single-Center Retrospective Analysis of 195 Cases with Radical Resection. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jul;30(7):3944-3953. doi: 10.1245/s10434-023-13348-z. Epub 2023 Mar 19. PMID: 36935432.
- 11) Ito S, Hotta K, Sekiguchi M, Takeuchi Y, Oka S, Yamamoto H, Shinmura K, Harada K, Uraoka T, Hisabe T, Sano Y, Kondo H, Horimatsu T, Kikuchi H, Kawamura T, Nagata S, Yamamoto K, Tajika M, Tsuji S, Kusaka T, Okuyama Y, Yoshida N, Moriyama T, Hasebe A, So S, Saito Y, Nakahira H, Ishikawa H, Matsuda T; C - NET STUDY Group. Short-term outcomes of endoscopic resection for colorectal neuroendocrine tumors: Japanese multicenter prospective C-NET STUDY. *Dig Endosc*. 2024 Aug;36(8):942-951. doi: 10.1111/den.14728. Epub 2024 Jan 16. PMID: 37986226.

【SR-15 Future Research Question】

1) FRQ

遠隔転移を有する結腸・直腸 NET に対する根治的切除は推奨されるか？

2) ステートメント

結腸・直腸 NET に対する遠隔転移を含めた外科切除に関しては明確な根拠はないが、実臨床において耐術可能（肝切除における残肝機能および容量など）な症例に対する切除可能病変であれば外科切除が行われている。

3) 背景

前版では、同時性遠隔転移を有する膵・消化管 NEN として治癒切除可能な病変に対しては切除を中心とした集学的治療を行うことが推奨されていたが、後腸すなわち結腸・直腸 NET 病変に対しての言及はなかった。本邦では直腸 NET の臨床頻度も高く 1、転移性進行病変に対する外科切除に関する治療方針の有用性を明らかにすることは重要である。

4) 今回行われたシステマティックレビューの方法と結果

本 Question は当初 CQ として、遠隔転移を有する結腸・直腸 NET に対する根治切除の有用性を薬物療法による非切除治療と比較した際の「全生存期間(OS)」「無再発生存期間(PFS)」「合併症」「有害事象」「治療にかかるコスト」「QOL」の計 6 項目をアウトカムとして設定しシステマティックレビューを行った。文献検索の結果、PubMed 241 編、医中誌 112 編が抽出され、計 353 編がスクリーニング対象となった。ハンドサーチでは関連文献の追加はなかった。2 回のスクリーニングの結果、システマティックレビューに利用できる文献が抽出されなかったため本 Question を FQ に転換した。

5) NCCN など既存のガイドラインでの扱い

結腸・直腸 NET に対する遠隔転移病変に対する外科切除については明確な根拠が不足しており、今後のさらなるエビデンスの蓄積が期待される。海外のガイドラインでは、ENETS ガイダンス 2023 において原発巣および転移巣に対する外科切除を行うに対しては様々な臨床因子を考慮すべきとあり、その有用性は明確化されていない。一般的には臨床医の判断によって切除可能な転移巣(主として肝転移)に関しては外科切除が施行していることも多い。

6) 今後どのような研究が必要か（可能な研究計画の概略）

遠隔転移を有する結腸・直腸 NET に対する根治的切除による外科治療と薬物療法を中心とした非外科治療を比較した臨床試験はないのが現状である。全生存期間と無再発生存期間による予後関連や、有害事象と合併症といったアウトカムに関するランダム化比較試験によるエビデンスの確立が期待される。

- 1) Masui T et al, BMC Cancer. 2020 Nov 14;20(1):1104.
- 2) Rinke A et al, J Neuroendocrinol. 2023 Jun;35(6):e13309

パブリックコメント用 | 禁複製

結腸CQ3：局所にとどまる結腸・直腸NECに対して根治的切除を行うことは推奨されるか？

推 奨
局所にとどまる結腸・直腸NECに対して根治的切除を行うことは推奨される
推奨の強さ：弱い推奨 エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：94.8% (55/58名) ※事前投票26名を含む

＜解説＞

本CQについては、前向き研究がなくエビデンスレベルは非常に弱いと考えられた。その中で、世界的なビッグデータを使ったコホート研究と少数の症例集積研究により根治切除単独あるいは全身化学療法単独の予後に与える有効性は示されなかったが、NEC症例全体の予後を改善する因子として根治切除と補助化学療法の有意性は示唆された。

歴史的に根治切除が行われてきた経緯があること、およびそれによる合併症等の報告が認められないことから、根治的切除を弱く推奨すると結論した。

1) 本 CQ の背景

消化管NEC は本邦の消化器NEN の6.2%を占め、中腸NEN では9.1%，後腸NEN では2.3%の頻度である。局所にとどまる結腸・直腸NECは一般的に予後の悪いとされている。局所にとどまるものは根治切除を行う意義は一部で認められているが、切除適応が症例によっては限定的になる可能性もあり、結腸・直腸NECにおいて局所切除が推奨されるのか、全身化学療法が推奨されるのか、定まった見解がない。

2) アウトカムの設定

本CQでは、局所にとどまる（リンパ節転移までを含む）結腸・直腸NEC患者を対象として、根治的切除を施行した患者と切除せずに全身化学療法を施行した患者の2群間で比較した際の「O1 全生存率（益）」「O2 無増悪生存率（益）」「O3 無再発生存率（益）」「O4 術後合併症率（C-D）（益）」「O5 化学療法による有害事象（CTCAE）（益）」「O6 QOL（直腸：排便機能スコア）（益）」「O7 QOL（人工肛門造設率）（益）」「O8 入院期間（益）」の8項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、Pub Med 85編、医中誌61編が抽出され、計146編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された9編を対象にシステマティックレビューを行った。この結果、最初に設定したアウトカムにおいて、O4 以下O8までの5項目に関しては、いずれの論文にも記載がなされておらず、また、O2およびO3に関してもそれぞれ1編ずつにおいて記載あるのみであり、これらO2とO3を一つにまとめた。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) O1全生存率（益）／エビデンスの強さ（確実性）：D（非常に弱）

Big dataを使用したコホート研究が5編1)2)5)6)9)、症例集積4編3)4)7)8)が抽出された。コホート研究では、2編がNCDBを利用したもの1)2)、3編がSEERを利用したもの5)6)9)で、一定期間内の病理学的な基準に則った症例選択となっているためバイアスは少ない。一方で、根治切除を行った症例を介入例として、全身化学療法例を対照として比較しているものではなく、アウトカムのOSについては中央値の記載はあるが、生存率の記載はない。生存に影響を与える因子を検討するものは、PICOとの非直接性が大きい。局所にとどまるNECに対して根治切除のみを施行した症例のアウトカムが記載されている5編のうち、1編で手術単独の中央値1.0 years、手術に化学療法を組み合わせたもの2.5 years1)、1編で手術単独の中央値38.2 months、手術に補助化学療法を追加したものの中央値57.4 months2)、1編で手術単独か化学療法が追加されたか不明であるが根治切除を受けたもので中央値21 monthsである5)の3編であり、残りの2編ではNECを対象としているものの、また局所にとどまっているものの症例数の記載はあるものの、治療法別のOSをアウトカムとした結果の記載はない6)9)。以上から、結果に関する一貫性が小さい印象を受ける。一方で、本アウトカムの検討とは非直接性は大きいものの、予後に与える治療法の影響を多変量解析で検討しているものが2編抽出された。1編では、外科的切除がhazard ratio [HR] 0.63, 95% CI 0.49–0.82, $p < 0.001$ と死亡リスクを下げるものの、全身化学療法は死亡リスクを下げないという結果で1)、他の1編では、左側大腸NECにおいては補助化学療法の追加がHR, 0.55; 95% CI, 0.44–0.60をもって全生存率を改善するが、右側大腸NECにおいてはHR, 0.89, 95% CI 0.74–1.07で全生存率の改善には影響しないという結果であった2)。

症例集積4編では、症例選択バイアスは病理所見の基準の記載に則っているが、1編ではMANECを含むものであり8)、またすべてが後方視的研究であるため選択バイアスが大きい。その中で、局所にとどまるNECに対して根治切除したものを介入例で、全身化学療法を行ったものを対照として比較したものは1編で3)、他の3編では対照となる全身化学療法に関する詳細がみられないため非直接性が大きい。本CQと非直接性が小さい症例集積の1編では、根治切除を施行した9例の全生存の中央値が49.1 monthsで、全身化学療法（±放射線療法）では39.2 months3)であった。他の1編では、治療法の詳細がわからない局所にとどまるNECの5年生存率がStage ごとに記載されており、Stage Iで75%、Stage IIで100%、Stage IIIで43%であり4)、また他の1編では、局所にとどまるNECを選択している中にMANECが含まれており選択バイアスが大きい中ではあるが、根治切除を施行した7例の生存率の中央値が18.5 monthsとの結果であった8)。しかし、残りの1編では、外科的切除がなされた症例数の記載はあるものの、全身化学療法のための症例の記載はなく、さらに予後の結果が記載されておらず7)、結果の非一貫性に関しては評価困難と考える。

まとめると、局所にとどまるNECに対して根治切除を施行した症例の症例数は多く、その結果は精確性が高いと判断できるが、全身化学療法のみを行った症例のイベント数が少なく、本アウトカムのエビデンスを上げるには至らないと判断する。

(2) O2/O3無増悪生存率（益）、無再発生存率(益)／エビデンスの強さ（確実性）：

D(非常に弱)

症例集積2編が抽出された3)8)。2編ともに局所にとどまるNECに対する根治切除症例を対象としているものの、1編では病理学的な選択基準でMANECを含めており8)症例選択バイアスが大きい。残る1編は病理の診断基準に則ってNECとしているものを選択しており選択バイアスは小さいが、根治手術と全身化学療法の治療法を選択においてはいずれも後方視的研究3)であり実行バイアスがある。1編で介入と対照症例の比較が本アウトカムをみる上で合致している3)が、残る1編では全身化学療法がなされた症例が存在するかも不明であり8)非直接性が高い。アウトカムでは、1編で、根治切除後の無再発生存の中央値が13.1 months、全身化学療法で13.2 monthsと差がない結果3)であるが、残る1編では、根治切除症例7例の無再発生存の中央値のみが5.7 monthsと記載されている一方、全身化学療法に関する詳細が不明8)で非一貫性が高い。また2編の症例集積の論文のみであるため、介入症例が16例、対照症例が15例と数が少なく不精確性が大きい。

まとめると、上記O1の全生存率よりも症例数が少なく結果の精確性も低いため、本アウトカムのエビデンスを上げるには至らないと判断する。

(3) O4合併症(害)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(4) O5有害事象(害)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった

(5) O6直腸/排便機能スコア(害)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった

(6) O7人工肛門(害)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった

(7) O8入院期間(害)

評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

コホート研究はすべてNCDBとSEERというビッグデータを利用した後方視的研究であり、局所にとどまるNECの選択には病理学的な根拠に基づいているため選択バイアスは小さいが、症例集積研究では一部MANECを含むものがあることに注意を要する。実行バイアスはいずれも後方視的研究であるため大きいことに注意を要する。根治切除がなされた症例のOS、PFS、DFSは、一定の率として示すことはできたが、研究間でばらつきが大きいことに注意がいる。またPICOの設定に合致する全身化学療法施行症例との比較研究が1編しかないことに注意を要し、そのため、根治切除の結果が全身化学療法を上回るまでは言及できない。

(2) 害のまとめ

合併症、有害事象、術後の排便機能や人工肛門造設の率などの術後QOL、入院期間を評価した研究は抽出されなかったため、評価困難であった。

(3) 患者の価値観・好み

患者サイドからは、切除することで、根治が得られる期待は大きいと考えられる。

(4) コスト・資源

評価は未実施であった。

(5) 総括

本CQについては、前向き研究がなくまたPICOの設定と合致する研究が症例集積研究1編にとどまり、エビデンスレベルは非常に弱いと考えられた。一方で、世界的なビッグデータを使ったコホート研究と少数の症例集積研究により、局所にとどまるNECに対する根治切除のOSとPFSあるいはDFSが中央値として示された。また根治切除単独あるいは全身化学療法単独の予後に与える有効性は示されなかったが、NEC症例全体の予後を改善する因子として根治切除と補助化学療法の有意性が示唆された。

上記のように局所にとどまる結腸・直腸NECに対する根治切除の有用性を示すにはエビデンスレベルは非常に弱いものの、全身化学療法と比較した症例集積1編においては生存率が劣るものではなく、歴史的に根治切除が行われてきた経緯があることより、弱く推奨することで良いと思われる。また同対象症例の予後には外科的切除の有用性および根治切除後の補助化学療法の有用性を示す研究があることも付随しても良いと考える。しかし、それもエビデンスレベルは非常に弱く、推奨度も弱く、にとどめるべきである。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員30名の内訳は、医師30名。事前投票は29名、内訳医師29名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、1委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。事前投票で特にコメントがなかった。投票の結果：推奨の強さは「弱い推奨」、エビデンスの強さはD(非常に弱い)、合意率：94.8% (55/58名) となった。

7) 今後の研究課題

○前向き研究があればエビデンスレベルがあがる。前向き研究は、局所に留まる根治切除可能な症例に対して、手術単独群と全身化学療法単独群を比較することになるが、根治切除を行ってきた歴史的な経緯もあり、試験の設計と対象症例の収集が課題になるだろう。

【参考文献】

- 1) Erstad DJ et al. Prognosis for Poorly Differentiated, High-Grade Rectal Neuroendocrine Carcinomas. 2022 Ann Surg Oncol 29:2539–2548.....
- 2) Mao.R et al. Adjuvant Chemotherapy Versus Observation Following Resection for Patients With Nonmetastatic Poorly Differentiated Colorectal Neuroendocrine Carcinomas. 2021 Ann Surg 274: e126–e133.....
- 3) Briau B et al. Radiochemotherapy Versus Surgery in Nonmetastatic Anorectal Neuroendocrine Carcinoma. 2015 Medicine 94: e1864

- 4) Aytac E et al. Long term outcomes of neuroendocrine carcinomas (high-grade neuroendocrine tumors) of the colon, rectum, and anal canal. 2014 J Visc Surg 151: 3-7
- 5) Shafqat H et al. Survival of Patients With Neuroendocrine Carcinoma of the Colon and Rectum: A Population-Based Analysis. 2015 Dis Colon Rectum 58: 294-303
- 6) Song LJ et al. Comparative analysis of colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation: a population-based study. 2019 Int J Clin Exp Pathol 12: 922-932
- 7) Chen I et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal tract: A single-institute study of 43 cases. 2021 Pathol Res Pract 226: 153614
- 8) Ueberroth BE et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Anus and Rectum: Patient Characteristics and Treatment Options. Clin Colorectal Cancer 2021 20: e139-49
- 9) Chen Y et al. Poorer prognosis for neuroendocrine carcinoma than signet ring cell cancer of the colon and rectum (CRC-NEC): a propensity score matching analysis of patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. Int J Colorectal Dis 2021 36: 745-756

全身療法

- 全身療法—BQ1 機能性 NET の症状緩和目的に推奨される薬物治療は何か？
- 全身療法—BQ2 機能性 NET に対するカルチノイドクリーゼ予防として、薬物治療を行うことは推奨されるか？
- 全身療法—BQ3 切除不能膵 NET に対して、どのような薬物治療が選択可能か
- 全身療法—BQ4 切除不能消化管 NET に対して、どのような薬物治療が選択可能か
- 全身療法—CQ1 切除不能の NET に対して、ペプチド受容体放射線核種療法(PRRT)を行うことは推奨されるか。
- 全身療法—CQ2 局所にとどまる膵・消化管 NET に対して、周術期治療を行うことは推奨されるか
- 全身療法—CQ3 膵・消化管 NEC に対して、エトポシド+シスプラチン併用療法、イリノテカン+シスプラチン併用療法、エトポシド+カルボプラチン併用療法のいずれが推奨されるか。
- 全身療法—CQ4 プラチナ併用化学療法後の膵・消化管 NEC に対し、二次化学療法を行うことは推奨されるか？
- 全身療法—CQ5 切除可能な膵・消化管 NEC に対して、周術期治療を行うことは推奨されるか？
- 全身療法—コラム 膵・消化管 NEC におけるプラチナレジメン+免疫チェックポイント阻害薬

全身療法 BQ-1 機能性 NET の症状緩和目的に推奨される薬物治療は何か？

ステートメント

膵・消化管の機能性 NET の内分泌症状の治療には、ソマトスタチンアナログなどの薬物療法が有用である。

BQ の背景

機能性 NET は産生するホルモンによりさまざまな症状が出現するが、患者の QOL のみならず生命予後をも損ねうる。腫瘍の根治切除が可能な場合では、手術までの一時的な症状コントロールが必要であり、根治切除が困難な場合には長期にわたり症状コントロールが必要である。また、インスリノーマによる低血糖など迅速な対応が必要な場合がある。機能性 NET の症状コントロールには薬物治療が重要な役割を担っている。

解説

機能性 NET の多くにソマトスタチン受容体が発現するため、ソマトスタチンアナログが過剰なホルモン分泌を抑制し内分泌症状を改善する(1,2)。ソマトスタチンアナログはガストリノーマ、VIP オーマ、グルカゴノーマ、カルチノイド症候群に有用性が高い。ソマトスタチンアナログには嘔気、腹部症状、腹部膨満感や下痢の副作用が発現することがあり内分泌症状と類似する可能性があるが、脂肪便になりやすい。

腫瘍が産生するホルモンによって症状は異なるため、それぞれの産生ホルモンに対する薬物療法が選択される。

ガストリノーマによる消化性潰瘍(Zollinger-Ellison Syndrome)、下痢に対してはソマトスタチンアナログおよびプロトンポンプ阻害薬(PPI)が推奨される(3)。

VIP オーマは水様性下痢、低カリウム血症、胃無酸症、それに伴う代謝性アシドーシスを呈するWDHA 症候群を呈する。大量の水様性下痢に対する脱水症状に対して、大量の電解質輸液が推奨される(4)。VIP オーマの SSTR 発現率は高く(5)ソマトスタチンアナログも VIP の血中濃度を低下させ症状を緩和する。

インスリノーマでは低血糖が問題となる。低血糖の急性期対応としてブドウ糖補充が推奨される。また頻回の炭水化物を多く含む食事摂取、頻回の血糖測定、あるいは持続グルコースモニタリングが推奨される。低血糖発作の頻度や程度の抑制にジアゾキシド(6)やエベロリムス(7)が有効な場合がある。また、ソマトスタチンアナログは 40-60%の症例で有効であるが(8)、生理的なグルカゴン分泌も抑制しうることからインスリン分泌抑制作用が不十分な場合、低血糖が悪化する可能性がある(9)。

グルカゴノーマによる遊走性壊死性紅斑に伴う掻痒や疼痛などの症状や精神神経症状に対して、アミノ酸輸液と脂肪製剤の適切な輸液が推奨される(10)。ソマトスタチンアナログの併用も有用である(5)。

カルチノイド症候群の症状には、下痢やフラッシュ(紅潮)、気管支攣縮、心弁膜症やその進行に伴って心不全の発症などが問題となる。そのうち、下痢やフラッシュ症状のコントロールに対して、ソマトスタチンアナログが有用であることが RCT やメタアナリシスにおいて示されていることから推奨される(11,12)。オクトレオチドとランレオチドの両者の有効性や安全性の直接比較研究はないが、有効性や安全性は同等とされる。下痢に対してはロペラミドなどの止痢薬が推奨される。ソマトスタチンアナログは長期使用により下痢症状の抑制効果が減弱することがある。セロトニン拮抗薬やヒスタミン拮抗薬の一部、インターフェロン α などに下痢やフラッシュに有効とする報告があるが RCT などのエビデンスがない。カルチノイドクリーゼに対する薬物療法については BQ-2 を参照されたい。

参考文献

1. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Use of long-acting somatostatin analog SMS in 201-995 in patients with pancreatic islet cell tumors. *Dig Dis Sci* 1989; 34 (3 Suppl): 28S-29S.
2. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carotid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Eng J Med*. 1986; 315(11): 663-666.
3. Maton PN, Vinayek R, Frucht H, et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Gastroenterology*. 1989; 97(4): 827-36.
4. O'Dorisio TM, Mekhjian HS, Gaginel TS. Medical therapy of VIPomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 545-556.
5. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-73.
6. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgraduate Medical Journal*. 1997; 73(864): 640-641.
7. Kulke MH, Begsland E, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Eng J Med* 2009; 360: 195-197.
8. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, et al: Insulinomas: From diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON* 25:1302-1314, 2020.

9. Stehouwer CD, Lems WF, Fischer HR, et al. Aggravation of hypoglycemia in insulinoma patients by the long-acting somatostatin analogue octreotide (Sandostatin). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121(1): 34-40.
10. Alexander EK, Robinson M, Staniec M, et al. Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 827-831.
11. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, et al. Evaluation of lanreotide depot/autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment (ELECT): A Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr Pract* 2016; 22: 1068-1080.
12. Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT et al. Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*. 2019; 26: R145-R156.

全身療法 BQ-2 機能性 NET に対するカルチノイドクリーゼ予防として、薬物治療を行うことは推奨されるか？

ステートメント

カルチノイドクリーゼに対する薬物の予防効果は明らかでない。カルチノイドクリーゼに対しては昇圧剤投与による対処を行う

解説

カルチノイドとは、セロトニン産生によってカルチノイド症候群を来たしうる腫瘍を指し、現在ではセロトニン産生腫瘍とも呼ばれる。カルチノイド症候群とは、皮膚紅潮、腹部痙攣、および下痢を特徴とする病態であり、セロトニンやヒスタミン、タキキニンなどの生理活性物質の過剰分泌によって引き起こされる。なかでも血圧低下と頻脈を伴う重篤なホルモン症状をカルチノイドクリーゼと呼ぶ。

カルチノイドクリーゼは、手術時の侵襲や麻酔、肝動脈塞栓術、ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) といった医療行為によって引き起こされることが多く、血行動態の急激な変化によって重篤な状態を引き起こす。カルチノイドクリーゼの定義は確立されておらず、術中の発現頻度の報告にはばらつきがあるが、近年では 24-30% 程度と報告されている[1]。また PRRT における発現頻度も 1-10% 程度と報告されている[2]。カルチノイドクリーゼのリスク因子としては、手術においては肝転移や小腸原発、高齢などが、PRRT では初回治療時が報告されている。

オクトレオチドはセロトニンなどの血管作動性ホルモン類似物質の分泌を抑制し、カルチノイド症候群による症状を抑制することから、術中のカルチノイドクリーゼ予防効果を期待して、予防投与が行われてきた[3][4]。しかし、複数の研究でオクトレオチドの予防投与にもかかわらず、術中のカルチノイドクリーゼの発現率が高いことが報告されており、オクトレオチドの予防効果の有効性は徐々に疑問視されつつある。

Condrón らはオクトレオチドの予防投与の有効性を検証する前向き観察研究の結果を報告しているが、この試験ではオクトレオチドの投与にもかかわらず、30% と高い頻度でカルチノイドクリーゼが出現していた。一方で、昇圧剤がカルチノイドクリーゼの発現時間を短縮し、術後合併症を減少させたことを報告している[5]。さらに Wonn らは前向き観察研究において、オクトレオチド予防投与を行わない患者では術中のカルチノイドクリーゼの発現率が 25% であり、既報と変わらないことを報告した[6]。また McCully らは前向き観察研究において、オクトレオチド予防投与群とオクトレオチド未投与群の比較を行い、カルチノイドクリーゼに対する予防効果と治療効果の検証を行っている。この研究では、オクトレオチド予防投与群ではオクトレオチドを予防的に投与し、カルチノイドクリーゼ発現時にはオクトレオチドを bolus で追加投与し、効果が乏しければさらに昇圧剤が追加投与された。一方、オクトレオチド未投与群ではオクトレオチド投与は行わず、カルチノイドクリーゼ発現時には昇圧剤が投与された。研究の

結果、カルチノイドクリーゼの発現率は両群間で有意差は認められなかった(30% vs. 25%)。また、カルチノイドクリーゼ発現時の治療効果について、オクトレオチド予防投与群ではオクトレオチド bolus 追加投与は無効であり、93%で昇圧剤の投与を要し、さらに 2%で手術中止となった。対照的に、オクトレオチド未投与群では手術中止例はなかった。カルチノイドクリーゼの発現時間に関しては、オクトレオチド予防投与群に比べてオクトレオチド未投与群の方が有意に短かった(中央値 6 分 vs. 3 分)。さらに、カルチノイドクリーゼが 10 分以上持続した症例の割合は、オクトレオチド予防投与群では 27%であったのに対し、オクトレオチド未投与群では見られなかった。[7]。

このように、近年ではオクトレオチドによる予防よりも、カルチノイドクリーゼ発現後に昇圧剤を用いた適切な対処を重視する報告が相次いでいる。

参考文献

1. Bardasi, C., et al., Carcinoid Crisis: A Misunderstood and Unrecognized Oncological Emergency. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(3).
2. Del Olmo-Garcia, M.I., et al., Prevention and Management of Hormonal Crisis during Theragnosis with LU-DOTA-TATE in Neuroendocrine Tumors. A Systematic Review and Approach Proposal. *J Clin Med*, 2020. **9**(7).
3. Grozinsky-Glasberg, S., et al., European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol*, 2022. **34**(7): p. e13146.
4. Kunz, P.L., et al., Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*, 2013. **42**(4): p. 557-77.
5. Condrón, M.E., S.J. Pommier, and R.F. Pommier, Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery*, 2016. **159**(1): p. 358-65.
6. Wonn, S.M., et al., A prospective study of carcinoid crisis with no perioperative octreotide. *Surgery*, 2022. **171**(1): p. 88-93.
7. McCully, B.H., et al., Comparison of Octreotide and Vasopressors as First-Line Treatment for Intraoperative Carcinoid Crisis. *Ann Surg Oncol*, 2024. **31**(5): p. 2996-3002.

BQ 名: —BQ3

WG 名: 全身療法

全身療法 BQ-3 切除不能膵 NET に対して、どのような薬物治療が選択可能か

(1) ステートメント

ソマトスタチンアナログ(ランレオチド)、分子標的薬(エベロリムス、スニチニブ)、細胞障害性抗がん剤(ストレプトゾシン)、の有効性が示されており、標準治療に位置づけられている。

(2) BQ の背景

これまで、切除不能膵 NET の治療においては、ソマトスタチンアナログ、分子標的薬、細胞障害性抗がん剤が標準治療として用いられ、治療選択については、腫瘍増殖能と肝腫瘍量を指標とした使い分けが提案されている[1]。

(3) 解説

1. ランレオチド

ランレオチドは NET に高頻度で発現しているソマトスタチン受容体(SSTR)2と5に高い親和性を有するソマトスタチンアナログであり、腫瘍細胞の増殖抑制や血管新生阻害などにより抗腫瘍効果を発揮する。ランレオチドは進行膵消化管 NET を対象とした第Ⅲ相試験(CLARINET 試験)においてプラセボとの比較が行われ、主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長を示し(中央値:未達* vs. 18.0 カ月, ハザード比 0.47[95%信頼区間 {CI} 0.30-0.73]) [2]、切除不能膵 NET に対する標準治療の一つに位置付けられた。ただし、同試験は Ki67 index <10%の NET を対象としていたことや、奏効割合が 2%と腫瘍縮小効果は高くないことから[3]、主に腫瘍増殖能が低く、かつ肝腫瘍量も多くない患者に対する一次治療として用いられていることが多い。

2. エベロリムス

エベロリムスは NET の増殖や血管新生などに関わる mTOR 経路を阻害することで、抗腫瘍効果を発揮する。エベロリムスは 12 ヶ月以内に画像的に増悪が確認された進行膵 NET に対する第Ⅲ相試験(RADIANT-3 試験)においてプラセボとの比較が行われ、主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長を示したことから(中央値:11.0 カ月 vs. 4.6 カ月、ハザード比 0.35 [95%CI 0.27-0.45])、切除不能膵 NET に対する標準治療の一つに位置付けられた[4]。一方で、エベロリムスの奏効割合は 5%と腫瘍縮小効果は必ずしも高くないことから、腫瘍増殖能が高くないか、肝腫瘍量が多くない患者に対する一次治療として用いられていることが多い。

消化管・膵原発の切除不能進行・再発症例に対するエベロリムス単剤療法とエベロリムス＋ランレオチド併用療法のランダム化第Ⅲ相試験(JCOG1901, STARTER-NET 試験)がわ

が国より報告された[5]。Ki-67 指数 5%-20%、または Ki-67 指数<5%かつ肝両葉びまん性転移を有する grade 1 または grade 2 の患者が対象であった。その結果、主要評価項目である PFS 中央値の有意な延長を認めた（エベロリムス群: 11.5 ヶ月, 併用療法群: 29.7 ヶ月, ハザード比: 0.38 [99.91%CI 0.15-0.96], $P = 0.00017$ ）。奏効率はエベロリムス群 8.7%, 併用療法群 26.8%であった。有効性の結果に基づき、データ・安全性モニタリング委員会は本試験の早期終了を推奨した。

3. スニチニブ

スニチニブは、血管内皮増殖因子受容体や血小板由来増殖因子受容体などを阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。スニチニブは 12 ヶ月以内に画像的に増悪が確認された進行膵 NET に対する第Ⅲ相試験(SUN1111 試験)[6] においてプラセボとの比較が行われ、中間解析の時点で主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が示されたことから(中央値:11.4 ヶ月 vs. 5.5 ヶ月, ハザード比 0.42[95%CI 0.26 – 0.66])、切除不能膵 NET に対する標準治療の一つに位置付けられた。一方で、スニチニブの奏効割合は 9.3%と腫瘍縮小効果は必ずしも高くないことから、エベロリムスと同様に腫瘍増殖能が高くないか、肝腫瘍量が多くない患者に対する一次治療として用いられていることが多い。

4. カボザンチニブ

カボザンチニブは 12 ヶ月以内に画像的に増悪が確認された切除不能 NET を対象とした第Ⅲ相試験(CABINET 試験)においてプラセボとの比較が行われ、膵外 NET および膵 NET のコホートのそれぞれで、中間解析の時点で主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が示された(膵 NET コホート 中央値 13.8 ヶ月 vs. 4.4 ヶ月, ハザード比:0.23 [95%CI:0.12-0.42], $P<0.0001$)[7]。膵 NET コホートにおけるカボザンチニブの奏効割合は 19%であった。本試験は、ソマスタチンアナログ以外の承認薬による治療を 1 ライン以上受けている患者を対象としていたが、カボザンチニブ群における前治療ライン中央値は 3 であり、半数以上の患者が ^{177}Lu -DOTATATE の治療歴があるなど、いわゆる”heavily treated”な患者においても治療効果が得られている点が注目される。しかしカボザンチニブは、2024 年現在国内では未承認である。

5. 細胞障害性抗がん剤

切除不能膵 NET に対しては、細胞障害性抗がん剤であるアルキル化剤も用いられる。ストレプトゾシンはアルキル化剤の一つであり、一般に膵 NET に対する腫瘍縮小効果が高いと考えられている。そのため、腫瘍増殖能が高く肝腫瘍量も多い患者に対する一次治療として用いられていることが多い。現在、海外では膵 NET を対象に、ストレプトゾシン+5-FU 先行後にエベロリムスを投与する sequential 治療と、エベロリムス先行後にストレプトゾシン+5-FU を投与する sequential 治療を比較する第Ⅲ相試験(SEQTOR 試験)が進行中であるが、その中間解析において、奏効割合はストレプトゾシン+5-FU が優れるものの(30% vs. 11%, $P = 0.014$)、無増悪生存期間には有意差がないことが示されている(23.6 ヶ月 vs. 21.5 ヶ月, $P = 0.334$)[8]。また、同じアルキル化剤であるテモゾロミドを用いたカペシタビン+テモゾロミド併用療法は、海外で実施されたランダム化第Ⅱ相試験(ECOG-ACRIN E2211 試験)で主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が示されている(テモゾロ

ミド群:14.4 カ月、CAPTEM 療法群:22.7 カ月、ハザード比 0.58[95%CI:0.36–0.93]、 $P = 0.022$)[9]。同療法は海外のガイドラインで切除不能膵 NET に対して推奨されているが[10] [11]、2024 年現在国内では未承認である。

パブリックコメント用 / 禁複製

参考文献

1. Ikeda, M., et al., *Optimal strategy of systemic treatment for unresectable pancreatic neuroendocrine tumors based upon opinion of Japanese experts*. Pancreatology, 2020. **20**(5): p. 944-950.
2. Caplin, M.E., et al., *Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors*. N Engl J Med, 2014. **371**(3): p. 224-33.
3. Phan, A.T., et al., *Effects of lanreotide autogel/depot (LAN) in pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): A subgroup analysis from the CLARINET study*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(3_suppl): p. 233-233.
4. Yao, J.C., et al., *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors*. N Engl J Med, 2011. **364**(6): p. 514-23.
5. Hijioka, S., et al., *A phase III study of combination therapy with everolimus plus lanreotide versus everolimus monotherapy for unresectable or recurrent gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (JCOG1901, STARTER-NET)*. Journal of Clinical Oncology, 2025. **43**(4_suppl): p. 652-652.
6. Raymond, E., et al., *Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. N Engl J Med, 2011. **364**(6): p. 501-13.
7. Chan, J.A., et al., *Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors*. N Engl J Med, 2025. **392**(7): p. 653-665.
8. Salazar, R., et al., *LBA45 Randomized open label phase III study comparing the efficacy and safety of everolimus followed by chemotherapy (CT) with streptozotocin (STZ)-5FU upon progression or the reverse sequence, in advanced progressive panNETs: The SEQTOR study (GETNE 1206)*. Annals of Oncology, 2022. **33**.
9. Kunz, P.L., et al., *Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211)*. J Clin Oncol, 2023. **41**(7): p. 1359-1369.

10. Pavel, M., et al., *Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2020. **31**(7): p. 844-860.
11. Kos-Kudla, B., et al., *European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours*. J Neuroendocrinol, 2023. **35**(12): p. e13343.

BQ 名: ーBQ4

WG 名: 全身療法

BQ: 切除不能消化管 NET に対して、どのような薬物治療が選択可能か。

(1) ステートメント

ソマトスタチンアナログ(オクトレオチド(徐放型)、ランレオチド)、エベロリムスが選択可能である。その他、ソマトスタチンアナログ+エベロリムスの併用、ストレプトゾトシンも選択肢である。

(2) BQ の背景

切除不能な消化管 NET の治療においては、ソマトスタチンアナログ、エベロリムスが使用可能であり、標準治療として用いられている。その他、ソマトスタチンアナログとエベロリムスの併用、ストレプトゾトシンも選択可能である。それぞれの薬剤については、最近 Ki-67 index と肝転移量を指標とした薬剤選択^[1]が提唱されているが、患者の状況に応じた使い分けが必要である。

(3) 解説

1. ソマトスタチンアナログ

本邦ではオクトレオチド(徐放型)とランレオチドが使用可能である。オクトレオチド(徐放型)の抗腫瘍効果の根拠となるのが、未治療の中腸または原発不明 NET を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(PROMID 試験)である^[2]。この試験では Ki-67 指数 2%未満の症例が登録され、主要評価項目である無増悪期間(TTP)の中央値で有意な延長を認めた(オクトレオチド(徐放型)群:14.3 ヶ月, プラセボ群:6.0 ヶ月, ハザード比:0.34 [95% CI: 0.20-0.59], $P=0.000072$)。腫瘍関連死亡または TTP を対象とした予後因子の解析では肝腫瘍量 10%以下が予後良好であった。

ランレオチドの効果についても同様にプラセボ対照二重盲検比較試験(CLARINET 試験)で検討された^[3]。本試験では、膵・中腸・後腸または原発不明の Ki-67 指数 10%未満、ソマトスタチン受容体陽性の症例が対象であった。主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)でありランレオチド群で有意に PFS の延長を認めた(ハザード比:0.47 [95%CI:0.30-0.73], $P<0.001$)。

2. 分子標的治療薬

エベロリムスはラパマイシン標的タンパク質(mTOR)を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する分子標的治療薬である。消化管 NET に対する効果は RADIANT-4 試験でその有効性が報告された^[4]。RADIANT-4 試験は WHO 2010 分類における NETG1/NETG2 かつ、

非機能性で肺・消化管原発の患者を対象とするプラセボ対照二重盲検比較試験である。本試験では、主要評価項目である PFS で有意な延長が示された(エベロリムス群:11.0 カ月, プラセボ群:3.9 カ月, ハザード比:0.48 [95%CI:0.35-0.67], $P<0.00001$)。

エベロリムスのソマトスタチンアナログとの併用については、切除不能または再発の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 178 例を対象に第 III 相試験(JCOG1901, STARTER-NET 試験)が行われた。本研究では、一次治療においてエベロリムス単剤とエベロリムス+ランレオチド併用療法が比較され、Ki-67 指数 5%-20%、または Ki-67 指数<5%かつ肝両葉びまん性転移を有する grade 1 または grade 2 の患者が対象であった。その結果、主要評価項目である PFS 中央値の有意な延長を認めた(エベロリムス群: 11.5 カ月, 併用療法群: 29.7 カ月, ハザード比: 0.38 [99.91%CI 0.15-0.96], $P = 0.00017$)^[5]。

最近、既治療例におけるカボザンチニブの有効性がプラセボ対照二重盲検比較試験(CABINET 試験)において報告された^[6]。膵外神経内分泌腫瘍(epNET)のコホートでは、主要評価項目であるPFSの有意な延長が示された(カボザンチニブ群:8.4カ月, プラセボ群:3.9カ月, ハザード比:0.38 [95%CI:0.25-0.59], $P<0.001$)。なお、カボザンチニブは国内では未承認である。

3. 細胞障害性抗がん剤

アルキル化薬であるストレプトゾトシンは、単剤または他の細胞障害性抗がん剤と併用療法が行われてきた。海外では膵・消化管 NET に対して、ストレプトゾトシンと 5-FU による併用化学療法の結果が報告され、奏効率は 16%であった^[7]。本邦では WHO 2010 分類における NETG1・NETG2 の膵・消化管 NET に対する単剤療法として、21 例を対象に国内第 I/II 相試験が行われた。その結果、Best observed response は、Partial response(PR) 9.1%、Stable disease(SD) 77.3%であり、2014 年 9 月に保険承認された^[8]。また、本邦における膵・消化管 NET に対するストレプトゾトシンの後ろ向き研究の結果、消化管 NET では奏効率 22.2~25.0%、病勢制御率 37.5%~55.6%であった^[9, 10]。

その他、非膵臓原発 NET に対して、カペシタビン単剤またはカペシタビン+テモゾロミド併用療法(CAPTEM 療法)の報告も存在するが、消化管 NET に対する効果は明らかではない。

(4) 文献

- 1 Honma Y, Ikeda M, Hijioka S, Matsumoto S, Ito T, Aoki T, Furuse J. Optimal first-line treatment strategies of systemic therapy for unresectable gastrointestinal neuroendocrine tumors based on the opinions of Japanese experts. *Invest New Drugs* 2023; **41**(6): 777-786 [PMID: 37856005 DOI: 10.1007/s10637-023-01399-8]
- 2 Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Blaker M, Harder J, Arnold C, Gress T,

Arnold R, Group PS. 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* 2009; **27**(28): 4656-4663 [PMID: 19704057 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510]

3 Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniowski P, Investigators C. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; **371**(3): 224-233 [PMID: 25014687 DOI: 10.1056/NEJMoa1316158]

4 Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Fave GD, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh D-Y, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet* 2016; **387**(10022): 968-977 [DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00817-x]

5 Hijioka S, Honma Y, Machida N, Mizuno N, Hamaguchi T, Boku N, Sadachi R, Hiraoka N, Okusaka T, Hirano H, Boku S, Ikeda M, Takeuchi S, Fukushima N, Kojima M, Mitome N, Sano Y, Yoshikawa T, Kanemitsu Y, Ueno M. A phase III study of combination therapy with everolimus plus lanreotide versus everolimus monotherapy for unresectable or recurrent gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (JCOG1901, STARTER-NET). *J Clin Oncol* 2025; **43**(4)

6 Chan, J.A., et al., Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*, 2025. 392(7): p. 653-665.

7 Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2005; **23**(22): 4897-4904 [DOI: 10.1200/jco.2005.03.616]

- 8 Komoto I, Kokudo N, Aoki T, Morizane C, Ito T, Hashimoto T, Kimura W, Inoue N, Hasegawa K, Kondo S, Ueno H, Igarashi H, Oono T, Makuuchi M, Takamoto T, Hirai I, Takeshita A, Imamura M. Phase I/II study of streptozocin monotherapy in Japanese patients with unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2022 [DOI: 10.1093/jjco/hyac048]
- 9 Aoki T, Kokudo N, Komoto I, Takaori K, Kimura W, Sano K, Takamoto T, Hashimoto T, Okusaka T, Morizane C, Ito T, Imamura M. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. *Journal of Gastroenterology* 2015; **50**(7): 769-775 [DOI: 10.1007/s00535-014-1006-3]
- 10 Murakami M, Fujimori N, Takamatsu Y, Ito T, Matsumoto K, Kakehashi S, Ohno A, Teramatsu K, Ueda K, Ishigami K, Ogawa Y. Efficacy and safety of streptozocin-based chemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japanese clinical practice. *Jpn J Clin Oncol* 2024 [PMID: 38422348 DOI: 10.1093/jjco/hyae026]

CQ1：切除不能の神経内分泌腫瘍に対して、PRRTは推奨されるか？

推 奨
切除不能の神経内分泌腫瘍に対して、PRRTを行うことを強く推奨する。
推奨の強さ：1(強い) エビデンスの強さ：A(強) 合意率：100% (53/53 名)

《解説》

ソマトスタチンアナログ(SSA)とPRRTを比較したNETTER-1^{1,2)}(対象：二次治療以降の中腸NET)およびNETTER-2³⁾(対象：Ki-67指数が10%以上の膵・消化管NETの一次治療)のランダム化比較試験により、PRRTは無増悪生存期間と奏効率の有意な改善を示した。PRRTに有害事象はあるものの、重篤なものは比較的少なく忍容性は良好と考えられる。ただし、全生存期間の延長効果は明確に示されていない。また、コホート研究でも、同様に良好な有効性、安全性が示されており、エビデンスレベルも高いと判断した。したがって、Ki-67指数が10%以上のNETの一次治療、他治療抵抗性のNET患者に対して、PRRTは有効な治療選択肢と考えられる。

1) 本 CQ の背景

本CQでは、切除不能なNETに対する新たな治療選択肢としてPRRTを取り上げる。欧米では既に広く導入されていたが、国内で行われた第I/II相試験およびNETTER-1試験^{1,2)}の結果を受け2021年6月に承認された。近年、PRRTの有効性や安全性に関するエビデンスが蓄積されつつあり、その臨床的位置付けを明確にする必要がある。これを受け、ガイドライン上の推奨を検討する目的で本CQを設定した。

2) アウトカムの設定

本CQでは、切除不能の神経内分泌腫瘍を対象として、PRRTを使用する患者とそれ以外の治療についての比較した際の「全生存期間」「無増悪生存期間」「奏効率」「グレード3以上の有害事象」「QOL」「症状緩和率」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed編、医中誌編が抽出され、計109編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された12編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間（益）

PRRTの全生存期間（OS）延長効果に関するランダム化比較試験（RCT）4編と後ろ向きコホート研究4編を検討した。NETTER-1試験²⁾では他治療で増悪を認めた中腸NET患者229名を対象に、5年追跡時点でPRRT群のOS中央値は48.0ヶ月、SSA群では36.3ヶ月であったが、統計的有意差は認められず（ハザード比（HR）0.84, 95%信頼区間（CI）0.60–1.17, $P=0.30$ ）。この結果にはSSA群からPRRT群へのクロスオーバーが影響したとされる。NETTER-2試験³⁾では新規診断のKi-67指数が10%以上の膵・消化管NET G2/G3患者を対象とし、OSが未到達であり、現時点では結論は出せず、今後の追跡が必要である。後ろ向き研究では一部でPRRT+SSA維持療法が単独よりOSを延長した報告⁵⁾もあるが、症例の不均一性や治療内容の非一貫性が見られる。総じて、PRRTによる明確なOS延長を示すエビデンスは限られていた。

(2) 無増悪生存期間（益）

PRRTの無増悪生存期間（PFS）に関するエビデンスとして、RCT3編、前向きコホート研究1編、後ろ向きコホート研究5編が抽出された。NETTER-1試験¹⁾では、PRRT群でPFS中央値が未到達、オクトレオチドLAR群では8.4ヶ月であり、PRRTの有意なPFS延長が示された（HR 0.21, 95%CI: 0.13-0.33, $P<0.0001$ ）。NETTER-2試験³⁾では、PRRT群のPFS中央値は22.8ヶ月、SSA群は8.5ヶ月と有意であった（HR 0.276, 95%CI: 0.182-0.418, $P<0.0001$ ）。もう1編の単施設RCT⁴⁾では群間に有意差はなかったが、治療内容のばらつきがあった。前向きコホート研究では少数例ながらPFSは良好で、52週時点でのPFS割合は80%であった⁹⁾。後ろ向き研究でもおおむね良好なPFSが示されている。NETTER-1/2試験を中心とした大規模なRCTに加え、後ろ向き研究の結果も支持的であり、PRRTによるPFS延長効果に対するエビデンスの強さは「強」と評価された。

(3) 奏効率（益）

PRRTの奏効率に関するエビデンスとして、RCT2編、前向きコホート研究2編、後ろ向きコホート研究5編が抽出された。NETTER-1試験¹⁾ではPRRT群18%、SSA群3%で有意差があり（ $P<0.001$ ）、NETTER-2試験³⁾ではPRRT群43.0%、SSA群9.3%とさらに明確な差が示された（ $P<0.0001$ ）、PRRT群では完全寛解例も5%報告されている。前向きコホート研究は国内の小規模試験であり、奏効率はそれぞれ67%¹²⁾、53%⁹⁾と高率だった。後ろ向き研究でも概ね20～59%の範囲で良好な奏効率が示された。全体を通して研究間での奏効率は概ね20～50%で安定しており、アウトカムに対する一貫性が認められた。

(4) 有害事象（害）

PRRTの有害事象に関するエビデンスとして、RCT3編、前向きコホート研究2編、後ろ向きコホート研究4編が抽出された。NETTER-1試験¹⁾ではグレード3以上

の有害事象はPRRT群41%、SSA群33%で、最も多かったのはリンパ球減少（9%）だった。NETTER-2試験³⁾ではPRRT群35%、SSA群27%で、PRRT群では血液毒性14%、腎毒性2%が報告された。長期追跡では骨髄異形成症候群や白血病の発生も少数報告された。前向きコホート研究では日本人対象にリンパ球減少（最大47%）が多く、その他の重度毒性は少なかった^{9,12)}。後ろ向き研究でもリンパ球減少が最も頻度高く、その他の血液毒性は5~10%程度にとどまり、腎毒性の重度な報告はなかった^{7,8,10,11)}。全体としてリンパ球減少が主な有害事象で、その他の重度毒性は比較的低頻度であった。また、懸念された骨髄異形成症候群や二次性白血病もNETTER-1^{1,2)}で2.3%、NETTER-2³⁾で0.7%と低頻度であった。

(5) QOL (益)

PRRTのQOLへの影響に関して、RCT2編と後ろ向きコホート研究1編が抽出された。NETTER-1¹⁾試験ではEORTC QLQ-C30とG.I.NET21を用い、PRRT群でGlobal Health Status (GHS) の改善が60週時点で有意に認められた（ $P=0.024$ ）。一方、NETTER-2試験³⁾では同様の評価でGHSを含め有意差は確認されなかった（ $P=0.22$ ）。後ろ向き研究では機能性NET34例において、複数のQOL指標で有意な改善が報告された¹⁰⁾。全体として、有症状の機能性NETにおいてはPRRTによるQOL改善の可能性が示唆されるが、RCT間で結果に一貫性がなく、非機能性NETに対するQOL改善効果は明確ではないと判断された。

(6) 症状緩和率 (益)

後ろ向きコホート研究1編が抽出された。機能性NET34例での評価では、PRRT治療後の画像における病変進行時においても78%の有症状患者で良く症状が制御されていた¹⁰⁾。本アウトカムは機能性NETに関して有用性が示唆されるが、具体的な症状の改善や制御に関する記述はない。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

PRRTは無増悪生存期間や奏効率の改善において一貫した効果が示されており、一部ではQOL向上も期待される。有意に全生存期間の延長を示した報告はないが、全体として有効性に関するエビデンスは強く、臨床的有用性は高いと判断される。

(2) 害のまとめ

PRRTの有害事象は主にリンパ球減少などの血液毒性が中心であったが、まれに骨髄異形成症候群や腎機能障害などの重篤な有害事象も報告されている。概ね忍容性は良好と判断された。

(3) 患者の価値観・好み

長期的な有害事象（骨髄異形成症候群や白血病など）のリスクもあるが、臨床的有用性は高く、選択されやすい治療である。

(4) コスト・資源

PRRTは高額な放射性医薬品を用いる治療で費用は高い。また、PRRTを提供可能な施設や治療資源が限られていることも考慮すべきである。ただし全生存期間の明確な延長が証明されていないため、医療資源の効率的活用に留意が必要である。

(5) 総括

PRRTは無増悪生存期間において質の高いRCTによる強いエビデンスがあり、奏効率や安全性についても一貫した結果が得られている。全生存期間のエビデンスは限定的だが、一部ではQOL改善の可能性も示され、全体として有効性と安全性のバランスが取れた治療と評価される。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員36名の内訳は、医師36名。事前投票は22名、内訳医師22名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、5委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。全ての切除不能NETに対して初回治療で推奨すると読み取れる点について議論され、初回治療に限らず全般的に強く勧められるということで推奨度を決定することとした。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「切除不能の神経内分泌腫瘍に対して、PRRTを行うことを強く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、53名中51名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

NETTER-1^{1,2)}と2試験に含まれていないNET G1 および G2 (10%未満)症例では初回治療としてのPRRTのエビデンスはない。現在、NETTER-3試験も進行中であり、新たなエビデンスの創出が期待される。またPRRT後のSSAの維持療法やPRRT後の増悪に対するPRRTの再治療に関しては今後の課題である。

【参考文献】

- 1) Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. PMID: 28076709
- 2) Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzniewski PB, Bodei L, Hendifar A, Mittra E, Wolin EM, Yao JC, Pavel ME, Grande E, Van Cutsem E, Seregni E, Duarte H, Gericke G, Bartalotta A, Mariani MF, Demange A, Mutevelic S, Krenning EP; NETTER-1 investigators. (177)Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus

- high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34793718
- 3) Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, Chasen B, Tafuto S, Lastoria S, Capdevila J, García-Burillo A, Oh DY, Yoo C, Halfdanarson TR, Falk S, Folitar I, Zhang Y, Aimone P, de Herder WW, Ferone D; all the NETTER-2 Trial Investigators. [(177)Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2024 Jun 29;403(10446):2807-2817. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00701-3. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38851203
 - 4) Sygula A, Ledwon A, Hasse-Lazar K, Jurecka-Lubieniecka B, Michalik B, Paliczka-Ciešlik E, Zeman M, Chmielik E, Sczasny J, Jarzab B, Handkiewicz-Junak D. In patients with well-differentiated neuroendocrine tumours, there is no apparent benefit of somatostatin analogues after disease control by peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Sep;49(11):3841-3851. doi: 10.1007/s00259-022-05792-y. Epub 2022 May 3. PMID: 35503379
 - 5) Yordanova A, Wicharz MM, Mayer K, Brossart P, Gonzalez-Carmona MA, Strassburg CP, Fimmers R, Essler M, Ahmadzadehfar H. The Role of Adding Somatostatin Analogues to Peptide Receptor Radionuclide Therapy as a Combination and Maintenance Therapy. *Clin Cancer Res.* 2018 Oct 1;24(19):4672-4679. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0947. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29950352
 - 6) Pusceddu S, Prinzi N, Tafuto S, Ibrahim T, Filice A, Brizzi MP, Panzuto F, Baldari S, Grana CM, Campana D, Davì MV, Giuffrida D, Zatelli MC, Partelli S, Razzore P, Marconcini R, Massironi S, Gelsomino F, Faggiano A, Giannetta E, Bajetta E, Grimaldi F, Cives M, Cirillo F, Perfetti V, Corti F, Ricci C, Giacomelli L, Porcu L, Di Maio M, Seregini E, Maccauro M, Lastoria S, Bongiovanni A, Versari A, Persano I, Rinzi M, Pignata SA, Rocca PA, Lamberti G, Cingarlini S, Puliafito I, Ambrosio MR, Zanata I, Bracigliano A, Severi S, Spada F, Andreasi V, Modica R, Scalorbi F, Milione M, Sabella G, Coppa J, Casadei R, Di Bartolomeo M, Falconi M, de Braud F. Association of Upfront Peptide Receptor Radionuclide Therapy With Progression-Free Survival Among Patients With Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol.* 2020 Apr 1;6(4):547-551. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6486. PMID: 32053133
 - 7) Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, van Eijck CHJ, Franssen GJH, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017 Aug 15;23(16):4617-4624. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28428192

- 8) Alipour R, Jackson P, Bressel M, Hogg A, Callahan J, Hicks RJ, Kong G. The relationship between tumour dosimetry, response, and overall survival in patients with unresectable Neuroendocrine Neoplasms (NEN) treated with 177Lu DOTATATE (LuTate). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Aug;50(10):2997-3010. doi: 10.1007/s00259-023-06257-6. Epub 2023 May 15. PMID: 37184682
- 9) Kudo A, Tateishi U, Yoshimura R, Tsuchiya J, Yokoyama K, Takano S, Kobayashi N, Utsunomiya D, Hata M, Ichikawa Y, Tanabe M, Hosono M, Kinuya S. Safety and response after peptide receptor radionuclide therapy with 177 Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors in phase 1/2 prospective Japanese trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2022 Apr;29(4):487-499. doi: 10.1002/jhbp.1101. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34907652
- 10) Zandee WT, Brabander T, Blažević A, Kam BLR, Teunissen JJM, Feelders RA, Hofland J, de Herder WW. Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Apr 1;104(4):1336-1344. doi: 10.1210/jc.2018-01991. PMID: 30566620
- 11) Satapathy S, Mittal BR, Sood A, Sood A, Kapoor R, Gupta R. Peptide Receptor Radionuclide Therapy as First-Line Systemic Treatment in Advanced Inoperable/Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med*. 2020 Sep;45(9):e393-e399. doi: 10.1097/RLU.0000000000003170. PMID: 32604121
- 12) Kobayashi N, Takano S, Ito K, Sugiura M, Ogawa M, Takeda Y, Okubo N, Suzuki A, Tokuhisa M, Kaneta T, Utsunomiya D, Hata M, Inoue T, Hosono M, Kinuya S, Ichikawa Y. 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*. 2021 Dec;35(12):1332-1341. doi: 10.1007/s12149-021-01674-9. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34533700

CQ2：局所にとどまる膵・消化管NETに対して、周術期治療を行うことは推奨されるか？

推 奨
局所にとどまる膵・消化管NETに対して、周術期治療は行わないことを弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：87.3% (48/55 名)

《解説》

システマティックレビューで採択された2本の後向き研究^{1) 2)}は、いずれも周術期治療（術前・術後補助療法）を行った群の方が全生存期間および無再発生存期間が短い傾向を示しており、有益性は認められていない。QOLや有害事象に関するデータもなく、治療介入によるメリットを裏付ける十分な根拠は得られていない。したがって、切除可能な膵・消化管NETに対して周術期治療を行わないことを弱く推奨することとなった。

1) 本 CQ の背景

局所にとどまる膵・消化管NETに対しては切除が基本方針である。しかし、再発のリスクもあり、再発リスクを低減させる目的で周術期治療（術前・術後補助療法）の導入が検討されることもあるが、その有効性については明確な根拠が乏しい。近年、周術期治療の実態やアウトカムが注目されており、本CQではその有用性と安全性についてエビデンスに基づいた評価を行うこととした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、局所にとどまるNETを対象として、周術期治療＋切除と切除のみの2群間で比較した際の「全生存期間」「無再発生存期間」「無増悪生存期間」「QOL」「有害事象」の5項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed 10編、Cochrane0編、医中誌33編が抽出され、これにハンドサーチ1編を加えた計44編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された2編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間（益）

本評価では、後向き症例対照研究2本が抽出され、いずれも周術期治療の有効性を否定する結果であった。Xieらは、膵原発NETに対してPropensity Score Match

解析を行った結果、介入群の方で生存期間が有意に短く（HR 2.17, 95%CI 2.33–8.00, $P<0.001$ ）、特に術後補助療法群で有意に悪い結果が示された（中央値 OS 91.1ヶ月 vs. 未到達, $P=0.025$ ）ことを報告した。また、Barrettらは、術後補助療法群の5年生存率は83%、手術単独群は89%であり（ $P<0.01$ ）、予後改善効果は見られなかったことを報告した。いずれも背景因子のバイアスが否定できず、前向き研究も存在しないことから、エビデンスレベルは低い。

(2) 無再発生存期間（益）

無増悪生存期間に関する報告は後ろ向き研究1本のみであった。Barrettらは、5年無再発生存率が手術単独群81%に対し、術後補助療法群では49%と低下していたことを報告した。また、術後化学療法では多変量解析でHR 2.23（95%CI 1.24–4.01, $P=0.01$ ）、SSAではHR 2.47（95%CI 1.49–4.08, $P=0.02$ ）と、いずれも再発リスクが上昇していた。これらの結果から、術後補助療法は無再発生存期間の延長に寄与せず、むしろ有意に悪影響していることが示された。

(3) 無増悪生存期間（益）

無再発生存期間を記載した文献がなく、評価困難である。

(4) QOL（害）

QOLを記載した文献がなく、評価困難である。

(5) 有害事象（害）

有害事象を記載した文献がなく、評価困難である。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

全生存期間および無再発生存期間に関する周術期治療のエビデンスは後ろ向き研究に限られ、介入群で予後が劣る傾向が示されている。現時点で周術期治療を行うことを推奨する根拠はない。

(2) 害のまとめ

害のアウトカムとして、QOL、有害事象、を設定したが、QOL、有害事象に関してはエビデンスが存在せず評価不能である。

(3) 患者の価値観・好み

再発のリスクが高いNET症例に対して、再発抑制の目的での周術期治療に期待するところは大きいですが、現時点で推奨できる周術期治療はない。

(4) コスト・資源

現時点では、周術期治療の費用を正当化できるだけの臨床的利益は明確でない。

(5) 総括

全生存期間、無再発生存期間に関する文献は2編のみで、いずれも後ろ向き試験であった。ともに延命効果や再発抑制効果に関しては否定的な結果であった。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員36名の内訳は、医師36名。事前投票は22名、内訳医師22名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、3委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。術前/術後を含む周術期であること、膵と消化管を別々に評価できなかったため膵・消化管をまとめて扱うこと、行わないことを弱く推奨しても行っていないとの解釈でないこと、周術期治療としては化学療法やSSAなどの文献ばかりであったことが討議された。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「局所にとどまる膵・消化管NETに対して、周術期治療は行わないことを弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、55名中48名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

今後、有望な周術期治療が登場した際には、客観的な指標に基づく前向きなランダム化比較試験などでの評価が望まれる。

【参考文献】

- 1) Xie H, Liu J, Yadav S, et al. The Role of Perioperative Systemic Therapy in Localized Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2020;110:234-245. (PMID:)
- 2) Barrett JR, Rendell V, Pokrzywa C, et al. Adjuvant therapy following resection of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors provides no recurrence or survival benefit. *J Surg Oncol.* 2020;121:1067-1073. (PMID:)

CQ3：膵・消化管NECに対して、イリノテカン・シスプラチン療法、エトポシド・シスプラチン療法、カルボプラチン・エトポシド療法のいずれを行うことが推奨されるか？

推 奨
膵・消化管NECに対して、いずれのレジメンも有効性・安全性に有意な差がなく、一次治療として弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：B(中) 合意率：87.3% (48/55 名)

《解説》

2本のランダム化比較試験（RCT）を含むシステマティックレビューの結果では、イリノテカン・シスプラチン（IP）療法とエトポシド・シスプラチン（EP）療法に全生存期間、無増悪生存期間、奏効率、病勢制御率に有意差はなかった。有害事象のプロファイルには差異があり、EP群では好中球減少が多く、IP群では下痢が多かった。カルボプラチン・エトポシド（CE）療法に関しても、有効性に大きな差は認められていない。全体として優劣を示す明確なエビデンスは乏しいが、いずれのレジメンも一次治療として弱く推奨することは妥当と考えられる。

1) 本 CQ の背景

膵・消化管NECは進行が速く予後不良であり、薬物療法に期待するところが多い。一次治療としてEP療法やIP療法、CE療法が広く用いられている。しかし、どのレジメンが良いのか、明確なエビデンスは乏しい。本CQではEP療法やIP療法、CE療法の有用性と安全性についてエビデンスに基づいた評価を行うこととした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、膵・消化管NECを対象として、IP、EP、CEを比較した際の「全生存期間」「無増悪生存期間」「奏効率」「病勢制御割合」「QOL」、「有害事象」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed26編、医中誌75編が抽出され、これにハンドサーチ19編を加えた計120編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された25編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間（益）

RCT2編^{1,2)}、単群試験4編³⁻⁶⁾、前向きコホート研究1編⁷⁾、後ろ向き観察研究16編⁸⁻²³⁾を基に評価した。Morizaneらが報告した膵・消化管NECに対するEP療法とIP療

法のランダム化第II相試験 (TOPIC-NEC)²⁾はEP群の中央値OSは12.5ヶ月、IP群は10.9ヶ月であり、統計学的有意差は認められなかった (HR 1.04, 90%CI: 0.79-1.37, P=0.80)。Zhangらが報告した膵・消化管NECに対するEP療法とIP療法のランダム化第II相試験¹⁾は目標症例数に達する前に終了となっており、正確な評価は困難だが、全生存期間の中央値はEP群11.3ヶ月、IP群10.2ヶ月であり、いずれも有意差は認められなかった (p=0.37)。その他の報告では、EP療法/CE療法のエトポシドベースのレジメンの生存期間中央値が5.8~16.4か月、IP療法の生存期間中央値が10.6~22.3か月であり、どのレジメンが有用とは言えない結果であった。RCTを含め、どの報告もEP療法群とIP療法群で全生存期間に有意差を認めておらず、優劣がつけ難い結果であった。

(2) 無増悪生存期間 (益)

RCT2編^{1,2)}、単群試験4編³⁻⁶⁾、前向きコホート研究1編⁷⁾、後ろ向き観察研究12編^{8-13,15,16,18,19,21,23)}を基に評価した。Morizaneらが報告したTOPIC-NEC²⁾はEP群の中央値は5.6ヶ月、IP群は5.1ヶ月であり、統計学的有意差は認められなかった (HR 1.06, 95%CI: 0.78-1.45)。Zhangらが行ったランダム化第II相試験¹⁾は無増悪生存期間 (中央値) がEP群6.4ヶ月、IP群5.8ヶ月であり、有意差を認めなかった (p=0.81)。その他の報告では、EP療法/CE療法の無増悪生存期間中央値が1.8~11か月、IP療法の無増悪生存期間中央値が4.0~7か月であり、どのレジメンが有用とは言えない結果であった。RCTを含め、どの報告もEP療法群とIP療法群で無増悪生存期間に有意差を認めておらず、優劣がつけ難い結果であった。

(3) 奏効率 (益)

RCT2編^{1,2)}、単群試験4編³⁻⁶⁾、前向きコホート研究1編⁷⁾、後ろ向き観察研究16編⁸⁻²³⁾を基に評価した。Morizaneらが報告したTOPIC-NEC²⁾は奏効率がEP群は54.5%、IP群は52.5%であり、統計学的有意差は認められなかった (P=0.87)。Zhangらが行ったランダム化第II相試験¹⁾は奏効率が両群とも42.4%で同等であった。その他の報告では、EP療法/CE療法の奏効率が62~92%、IP療法の奏効率が67~91.7%であり、どのレジメンが有用とは言えない結果であった。RCTを含め、どの報告もEP療法群とIP療法群で奏効率に有意差を認めておらず、優劣がつけ難い結果であった。

(4) 病勢制御率 (益)

RCT2編^{1,2)}、単群試験4編³⁻⁶⁾、前向きコホート研究1編⁷⁾、後ろ向き観察研究14編^{8-10,12-17,19-21,23,24)}を基に評価した。Morizaneらが報告したTOPIC-NEC²⁾ではそれぞれ85.7%、83.9%と近似していた。Zhangらが行ったランダム化第II相試験¹⁾では、EP群はIP群と比較して病勢制御割合が低い傾向があったが、統計学的な有意差を認めなかった。その他の報告では、EP療法/CE療法の奏効率が14~69%、IP療法の奏効率が6.6~83%であり、どのレジメンが有用とは言えない結果であった。

(5) QOL (害)

QOLを評価した文献は1編もなく、評価不能である。

(6) 有害事象 (害)

RCT2編^{1,2)}、単群試験4編³⁻⁶⁾、後ろ向き観察研究9編^{8,10,13-16,18,19,21)}を基に評価した。Morizaneらが報告したTOPIC-NEC²⁾では、全有害事象ではEP群で多い傾向があった。また、白血球減少、好中球減少、血小板減少、発熱性好中球減少症がEP群、下痢がIP群で多かった。治療関連死はIP群の1例のみであった。Zhangらが行ったランダム化第II相試験¹⁾では、EP群はIP群と比較して好中球減少の頻度が有意に高かった。これら結果から、有害事象について両群に明らかな差があるとは判断できないと考えた。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

RCTは2編が報告されているが、1編は目標症例数に到達できず、終了となっており、エビデンスの高いRCTは1編のみである。また、複数の文献（単群試験、後ろ向き観察研究のうち19編）は対照群が設定されておらず、エトポシドレジメンとイリノテカンレジメンが比較されていない。RCTを含め、どの報告も全生存期間、無増悪生存期間、奏効率、病勢制御率においてもEP療法とIP療法の間には有意差はみられなかった。また、CE療法はRCTに組み入れられていないため、十分な比較が困難であるが、EP療法やIP療法と大きく変わらない結果であった。したがって、いずれのレジメンも膵・消化管NECの一次治療として推奨される有用と考えられた。

(2) 害のまとめ

有害事象については、EP療法、IP療法、CE療法では有害事象の頻度およびプロファイルに違いはあるものの各治療レジメンにおいて明らかな有害事象の差があるとは判断できないと考えられた。

(3) 患者の価値観・好み

副作用の違い、臓器機能によって、治療法の選別が必要となる。また、有害事象管理に伴う入院が必要になることも考慮すべきである。

(4) コスト・資源

全レジメンは比較的古典的な薬剤構成で経済的負担は高くないが、費用対効果は検討されていない。

(5) 総括

質の高いRCTが少ないためエビデンスの確実性は低いが、EP療法、IP療法、CE療法のすべてに有効性、安全性には明らかな差がなく、いずれも一次治療の推奨レジメンと考えられた。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員36名の内訳は、医師36名。事前投票は22名、内訳医師22名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、3委員がCOIにより、本CQにおける投

票を棄権した。カルボプラチン・エトポシドのエビデンスは十分ではないが、小細胞肺癌でもよく使用されており、膵・消化管NECに対しても選択可能であることが討議された。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「膵・消化管NECに対して、いずれのレジメンも有効性・安全性に有意な差がなく、いずれも一次治療として弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、56名中50名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

今後、有望な治療が登場した際には、客観的な指標に基づく前向きなランダム化比較試験などでの評価が望まれる。

【参考文献】

- 1) Zhang P, Li J, Li J, et al: Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin as the first-line therapy for patients with advanced, poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: A randomized phase 2 study. *Cancer* 126 Suppl 9:2086-2092, 2020
- 2) Morizane C, Machida N, Honma Y, et al: Effectiveness of Etoposide and Cisplatin vs Irinotecan and Cisplatin Therapy for Patients With Advanced Neuroendocrine Carcinoma of the Digestive System: The TOPIC-NEC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 8:1447-1455, 2022
- 3) Li J, Lu M, Lu Z, et al: Irinotecan plus cisplatin followed by octreotide long-acting release maintenance treatment in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: IPO-NEC study. *Oncotarget* 8:25669-25678, 2017
- 4) Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68:227-32, 1991
- 5) Kulke MH, Wu B, Ryan DP, et al: A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig Dis Sci* 51:1033-8, 2006
- 6) Jin S, Wang T, Chen X, et al: Phase II study of weekly irinotecan plus cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage extrapulmonary small cell carcinoma. *Onkologie* 34:378-81, 2011
- 7) Walter T, Tougeron D, Baudin E, et al: Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur J Cancer* 79:158-165, 2017
- 8) Brandi G, Paragona M, Campana D, et al: Good performance of platinum-based chemotherapy for high-grade gastroenteropancreatic and unknown primary neuroendocrine neoplasms. *J Chemother* 30:53-58, 2018
- 9) Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al: Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 22:657-64, 2015

- 10) 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* 40:313-8, 2010
- 11) Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, et al: Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci* 105:1176-81, 2014
- 12) Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al: Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 24:152-60, 2013
- 13) Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 81:1351-5, 1999
- 14) 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* 38:426-31, 2008
- 15) Okita NT, 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* 14:161-5, 2011
- 16) Okuma HS, Iwasa S, Shoji H, et al: Irinotecan plus cisplatin in patients with extensive-disease poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Anticancer Res* 34:5037-41, 2014
- 17) Terashima T, Morizane C, Hiraoka N, et al: Comparison of chemotherapeutic treatment outcomes of advanced extrapulmonary neuroendocrine carcinomas and advanced small-cell lung carcinoma. *Neuroendocrinology* 96:324-32, 2012
- 18) Nakano K, Takahashi S, Yuasa T, et al: Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 42:697-703, 2012
- 19) Lu ZH, Li J, Lu M, et al: Feasibility and efficacy of combined cisplatin plus irinotecan chemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas. *Med Oncol* 30:664, 2013
- 20) Hijioka S, Hosoda W, Matsuo K, et al: Rb Loss and KRAS Mutation Are Predictors of the Response to Platinum-Based Chemotherapy in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm with Grade 3: A Japanese Multicenter Pancreatic NEN-G3 Study. *Clin Cancer Res* 23:4625-4632, 2017
- 21) Imai H, Saijo K, Kawamura Y, et al: Comparison of Efficacy and Safety between Carboplatin-Etoposide and Cisplatin-Etoposide Combination Therapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Carcinoma: A Retrospective Study. *Oncology* 102:359-367, 2024
- 22) Abdel-Rahman O, Koski SL: Cisplatin-Based versus Carboplatin-Based Chemotherapy for Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas: A Real-

- World Study. *Neuroendocrinology* 112:777-783, 2022
- 23) Hadoux J, Kanaan C, Durand A, et al: Prognostic factors of metastatic neuroendocrine carcinoma under first-line treatment with platinum etoposide with a focus on NEC score and Rb expression: Results from the multicentre RBNEC study of the Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines (GTE) and the ENDOCAN-RENATEN network. *Eur J Cancer* 152:100-115, 2021
- 24) Lo Re G, Canzonieri V, Veronesi A, et al: Extrapulmonary small cell carcinoma: a single-institution experience and review of the literature. *Ann Oncol* 5:909-13, 1994

CQ4：プラチナ併用化学療法後の膵・消化管NECに対し、二次化学療法を行うことは推奨されるか？

推 奨
プラチナ併用化学療法後の膵・消化管NECに対し、二次化学療法を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：C(弱) 合意率：96.5% (55/58 名)

《解説》

プラチナ併用化学療法後の膵・消化管NECに対し、二次化学療法のシステマティックレビューでは、全生存期間・無増悪生存期間・奏効割合・病勢制御割合において一定の有効性が示唆されたが、ベストサポर्टィブケア（BSC）群との直接比較がないため、治療効果を明確に証明できない。また、重篤な有害事象（グレード3以上）は一定の頻度で発生しており、毒性への配慮が必要である。使用された治療レジメンも様々で保険未承認も含まれているが、二次化学療法で何らかの恩恵が得られる可能性がある。

1) 本 CQ の背景

プラチナ併用化学療法後の膵・消化管NECに対する標準的な二次治療は確立されておらず、臨床現場では治療選択に迷うことが多い状況である。このような背景から、本CQでは、二次化学療法が、どの程度の効果と安全性を有するかについてのシステマティックレビューを実施し、治療の有効性やリスクを科学的に評価する必要があると考えた。このCQを通じて、臨床医の判断支援と患者への適切な情報提供を目指すこととした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、プラチナ併用化学療法後の切除不能進行または再発膵・消化管原発NECを対象として、二次化学療法を受けた患者群とBSCを受けた患者群の2群間で比較した際の「全生存期間」、「無増悪生存期間」、「客観的奏効割合」、「病勢制御割合」、「QOL」、「有害事象」の7項目をアウトカムと設定して、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed 28編、医中誌3編が抽出され、計0編がスクリーニング対象となった。ハンドサーチを経て抽出された25編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間（益）

準RCT3編¹⁻³⁾、単群第II相試験7編⁴⁻¹⁰⁾、コホート研究13編¹¹⁻²³⁾、その他1編²⁴⁾を基に評価した。BSCを受けた対照群が設定された報告は含まれておらず、対象も膵・消化管以外の原発巣由来のNEC、2次治療以外での治療も含まれていた。レジメンとしては、殺細胞型抗がん剤、殺細胞型抗がん剤+分子標的薬剤、殺細胞型抗がん剤+免疫チェックポイント阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬など様々な治療レジメンが使用されていた。研究デザイン、患者集団、治療レジメンの異質性が高く、評価が難しい。検討した報告における全生存期間の中央値は7.2か月（範囲：3.5～32.3か月）であり、一定の生存期間延長効果が推測された。

(2) 無増悪生存期間（益）

準RCT3編¹⁻³⁾、単群第II相試験7編⁴⁻¹⁰⁾、コホート研究12編^{11,12,14-23)}、その他1編²⁴⁾を基に評価した。全生存期間の検討と同様に、研究デザイン、患者集団、治療レジメンの異質性が高く、評価が難しい。検討した報告における無増悪生存期間の中央値は2.9か月（範囲：1～8.8か月）であり、BSCとの比較試験がないため、無増悪生存期間の延長効果は評価できないが、一定の無増悪生存期間の延長効果が推測された。

(3) 奏効率（益）

準RCT3編¹⁻³⁾、単群第II相試験7編⁴⁻¹⁰⁾、コホート研究13編^{11,12,14-23,25)}、その他1編²⁴⁾を基に評価した。BSCを受けた対照群が設定された報告は含まれていなかった。前述の検討と同様に、研究デザイン、患者集団、治療レジメンの異質性が高く、評価が難しい。検討した報告における客観的奏効割合の中央値は18%（範囲：0～59%）であり、一定の客観的奏効割合が推測された。

(4) 病勢制御率（益）

準RCT2編^{1,2)}、単群第II相試験7編⁴⁻¹⁰⁾、コホート研究12編^{11,14-23,25)}を基に評価した。前述の検討と同様に、研究デザイン、患者集団、治療レジメンの異質性が高く、評価が難しい。検討した報告における病勢制御割合の中央値は46%（範囲：14～93%）であり、一定の病勢制御割合が推測された。

(5) QOL（害）

準RCT2編^{2,3)}が抽出された。BSCを受けた対照群が設定された報告はなく、膵・消化管以外の原発巣由来のNEC、異なる殺細胞型抗がん剤のレジメンの使用、早期試験中止となった試験が含まれており、二次治療のQOLは評価困難であった。

(6) 有害事象（害）

本検討では、グレード3以上の有害事象について評価を行った。準RCT3編¹⁻³⁾、単群第II相試験7編⁴⁻¹⁰⁾、コホート研究10編^{12,15-23)}を基に評価した。研究デザイン、患者集団、治療レジメンの異質性が高く、評価が難しい。グレード3以上の有害事象の発生頻度の中央値は35%（範囲：0～57%）であり、治療に関連する有害事象も一定の頻度で認められた。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

本CQについてはBSCとのランダム化比較試験が行われていなかったことや、BSCを受けた対照群が設定された報告は含まれていなかったことから、結果の解釈には注意を要すると考えられた。ただし、一般的には、BSCによる腫瘍縮小効果は期待できないことを踏まえ、有効性指標(全生存期間、無増悪生存期間、客観的奏効割合、病勢制御割合)を考慮すると、二次治療の一定の有効性が示唆された。

(2) 害のまとめ

グレード3以上の有害事象発生頻度の中央値は35%であることから、二次治療に関連する重篤な有害事象発生が軽視できないと推測された。

(3) 患者の価値観・好み

患者の希望、使用可能な薬剤の保険適用状況などを考慮の上、患者の全身状態や臓器機能の状況、前治療後の病勢進行速度や症状の有無などを加味して、二次治療を行う意義を慎重に検討する必要がある。

(4) コスト・資源

有効性が限定的な中で重篤な有害事象のリスクを伴うことから、費用対効果は低い可能性がある。

(5) 総括

プラチナ併用化学療法後の膵・消化管NECに対し、二次治療に関連する重篤な有害事象発生が軽視できないものの、二次治療の一定の有効性が示唆され、二次化学療法を行うことを否定するものではないと判断した。ただし、実施診療における治療法の選択では注意を要する。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員36名の内訳は、医師36名。事前投票は22名、内訳医師22名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、1委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。保険承認、未承認を問わず、システマティックレビューを行った。どのレジメンと固定して推奨するのではなく、保険適用のない薬剤を推奨しているわけではない。保険承認を問わず、二次治療として行うことが推奨されるかを討議することとした。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「プラチナ併用化学療法後の膵・消化管NECに対し、二次化学療法を行うことを弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、55名中50名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

二次治療群とBSCの有効性および安全性を比較する質の高い研究の蓄積が必要である。

【参考文献】

1. Walter T, Lievre A, Coriat R, Malka D, Elhajbi F, Di Fiore F, et al. Bevacizumab plus FOLFIRI after failure of platinum-etoposide first-line chemotherapy in patients with advanced neuroendocrine carcinoma (PRODIGE 41-BEVANEC): a randomised, multicentre, non-comparative, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(3):297-306.
2. Bongiovanni A, Liverani C, Foca F, Bergamo F, Leo S, Pusceddu S, et al. A randomized phase II trial of Captem or Folfiri as second-line therapy in neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer.* 2024;208:114129.
3. McNamara MG, Swain J, Craig Z, Sharma R, Faluyi O, Wadsley J, et al. NET-02: a randomised, non-comparative, phase II trial of nal-IRI/5-FU or docetaxel as second-line therapy in patients with progressive poorly differentiated extrapulmonary neuroendocrine carcinoma. *EClinicalMedicine.* 2023;60:102015.
4. Patel SP, Mayerson E, Chae YK, Strosberg J, Wang J, Konda B, et al. A phase II basket trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART) SWOG S1609: High-grade neuroendocrine neoplasm cohort. *Cancer.* 2021;127(17):3194-201.
5. Vijayvergia N, Dasari A, Deng M, Litwin S, Al-Toubah T, Alpaugh RK, et al. Pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated metastatic high-grade neuroendocrine neoplasms: joint analysis of two prospective, non-randomised trials. *Br J Cancer.* 2020;122(9):1309-14.
6. Capdevila J, Hernando J, Teule A, Lopez C, Garcia-Carbonero R, Benavent M, et al. Durvalumab plus tremelimumab for the treatment of advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic and lung origin. *Nat Commun.* 2023;14(1):2973.
7. Raj N, Chan JA, Wang SJ, Aggarwal RR, Calabrese S, DeMore A, et al. Pembrolizumab alone and pembrolizumab plus chemotherapy in previously treated, extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer.* 2023;129(2):291-300.
8. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, Pavel ME, Bergsland E, Ruzsniwski P, et al. Spartalizumab in metastatic, well/poorly-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2021.
9. Klein O, Kee D, Markman B, Michael M, Underhill C, Carlino MS, et al. Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers. *Clin Cancer Res.* 2020;26(17):4454-9.
10. Owen DH, Benner B, Wei L, Sukrithan V, Goyal A, Zhou Y, et al. A Phase II Clinical Trial of Nivolumab and Temozolomide for Neuroendocrine Neoplasms. *Clin Cancer Res.* 2023;29(4):731-41.
11. Hadoux J, Walter T, Kanaan C, Hescot S, Hautefeuille V, Perrier M, et al.

- Second-line treatment and prognostic factors in neuroendocrine carcinoma: the RBNEC study. *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(10):569-80.
12. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6):751-7.
 13. Walter T, Tougeron D, Baudin E, Le Malicot K, Lecomte T, Malka D, et al. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur J Cancer*. 2017;79:158-65.
 14. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(4):657-64.
 15. Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3):289-98.
 16. Olsen IH, Sørensen JB, Federspiel B, Kjaer A, Hansen CP, Knigge U, et al. Temozolomide as second or third line treatment of patients with neuroendocrine carcinomas. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:170496.
 17. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(20):4617-22.
 18. Al-Toubah T, Halfdanarson T, Gile J, Morse B, Sommerer K, Strosberg J. Efficacy of ipilimumab and nivolumab in patients with high-grade neuroendocrine neoplasms. *ESMO Open*. 2022;7(1):100364.
 19. Mishima S, Kawazoe A, Matsumoto H, Kuboki Y, Bando H, Kojima T, et al. Efficacy and safety of ramucirumab-containing chemotherapy in patients with pretreated metastatic gastric neuroendocrine carcinoma. *ESMO Open*. 2018;3(7):e000443.
 20. Kitagawa Y, Osumi H, Shinozaki E, Ota Y, Nakayama I, Suzuki T, et al. Safety and efficacy of amrubicin monotherapy in patients with platinum-refractory metastatic neuroendocrine carcinoma of the gastrointestinal tract: a single cancer center retrospective study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:5757-64.
 21. Araki T, Takashima A, Hamaguchi T, Honma Y, Iwasa S, Okita N, et al. Amrubicin in patients with platinum-refractory metastatic neuroendocrine carcinoma and mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the gastrointestinal tract. *Anticancer Drugs*. 2016;27(8):794-9.
 22. Nio K, Arita S, Isobe T, Kusaba H, Kohashi K, Kajitani T, et al. Amrubicin monotherapy for patients with extrapulmonary neuroendocrine carcinoma after platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(4):829-

- 35.
23. Ando T, Hosokawa A, Yoshita H, Ueda A, Kajiura S, Mihara H, et al. Amrubicin Monotherapy for Patients with Platinum-Refractory Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:425876.
24. McNamara MG, Frizziero M, Jacobs T, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW, et al. Second-line treatment in patients with advanced extra-pulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920915299.
25. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermarck LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013;24(1):152-60.

CQ5：切除可能な膵・消化管NECに対して、周術期治療を行うことは推奨されるか？

推 奨
切除可能な膵・消化管NECに対して、周術期治療を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：2(弱い) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：94.7% (54/58 名)

《解説》

切除可能な膵・消化管NECに対して、周術期治療の症例対照研究2編のうち、1編は補助療法の有効性を示唆されたが（HR 0.73）²⁾、もう1報は明確な優位性を示せなかった³⁾。この2編によるメタアナリシスを行い、統合したHRでは有意に良好な生存期間延長（HR 0.74）が示された。他のアウトカムはいずれも評価困難で、臨床応用には注意が必要であるが、周術期治療を行うことは弱く推奨されると判断した。

1) 本 CQ の背景

膵・消化管NECに対する周術期治療は標準的治療としての確立には至っていない。一方で、小細胞肺癌などの他の神経内分泌腫瘍では、周術期化学療法が治療成績の向上に寄与していることから、膵・消化管NECにおいても周術期治療が有効である可能性がある。本CQでは切除可能な膵・消化管NECに対する周術期治療の有効性と安全性について、文献的根拠に基づく評価を行い、周術期治療の推奨を検討することとした。

2) アウトカムの設定

本CQでは、切除可能な膵・消化管原発NECを対象として、周術期治療と根治切除と、根治切除の2群間で比較した際の「全生存期間」「無増悪生存期間」「QOL」「有害事象」「無再発生存期間」、「病勢コントロール率」の6項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

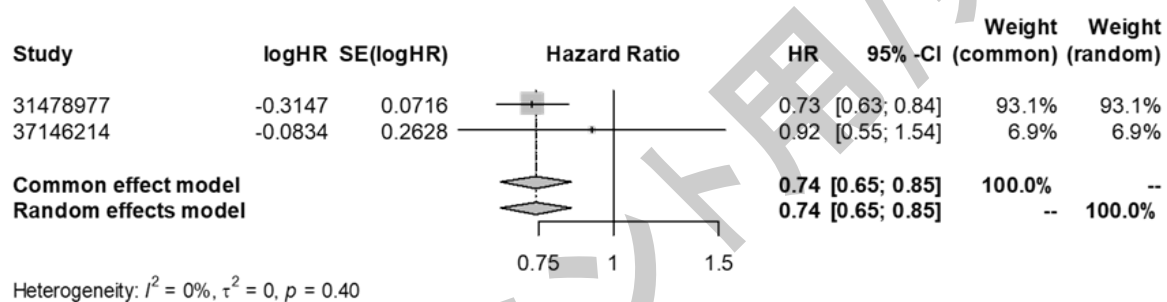
3) 採択された論文

本CQに対する文献検索の結果、PubMed 6編、Cochrane 0編、医中誌 2編が抽出され、これにハンドサーチ2編を加えた計10編がスクリーニング対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された3編を対象に、システマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 全生存期間（益）

該当する研究が少なく、症例対照研究が2本のみであった。Maoらは、逆確率重み付け法で補正した全生存期間の解析を行い、術後補助化学療法なし群に対する術後補助療法あり群の優越性が示された (HR 0.73, 95%CI: 0.64-0.84, $P<0.001$)。Sugawaraらは、全生存期間に関する解析は行われておらず、術後3ヶ月を起点としたランダム解析に基づく全生存期間の解析を行い、術後補助療法なし群に対する術後補助療法あり群の優越性を示せなかった (HR 0.92, 95%CI: 0.55-1.54, $P=0.742$)。評価起点が異なる解析である点は注意が必要であるが、これらのメタアナリシスを行った結果、固定効果モデルおよびランダム効果モデルともに、術後補助療法の有効性が示唆された (固定効果モデルにおける統合HR 0.74, 95%CI: 0.65-0.85、ランダム効果モデルにおける統合HR 0.74, 95%CI: 0.65-0.85)。エビデンスが限定的であるが、根治手術に術後補助療法を上乗せした場合、全生存期間を延長する可能性が示唆された。



(2) 無増悪生存期間 (益)

無増悪生存期間を記載した文献がなく、評価困難である。

(3) QOL (害)

QOLを記載した文献がなく、評価困難である。

(4) 有害事象 (害)

有害事象を記載した文献がなく、評価困難である。

(5) 無再発生存期間 (益)

無再発生存期間を記載した文献がなく、評価困難である。

(6) 病勢コントロール率 (益)

病勢コントロール率を記載した文献がなく、評価困難である。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

全生存期間に関しては、周術期治療の上乗せに関して有効性を示唆した報告と示唆しない報告がある。メタアナリシスの結果から、根治切除に周術期治療、特に術後補助化学療法を施行した場合、全生存期間を延長する可能性が示唆された。無増悪生存期間、無再発生存期間、病勢コントロール率に関するデータはなく、

評価不能であった。

(2) 害のまとめ

QOL、有害事象は報告がなく評価不能であった。

(3) 患者の価値観・好み

エビデンスに基づく評価は困難であるが、膵・消化管NECは再発高リスク群であり、また、小細胞肺癌の完全切除例では補助療法が行われていることも考慮すると、多くの患者で行うことを希望されることが考えられる。

(4) コスト・資源

費用については、エビデンスが乏しいが、プラチナベースのレジメンは後発品も多く、比較的安価であり、患者負担は少ないと考えられる。

(5) 総括

切除可能NECに対して、根治切除に術後補助化学療法を行った場合、全生存期間を延長する可能性がメタアナリシスの結果から示唆された。しかし、無再発生存期間、病勢コントロール率、QOLや有害事象に与える影響は評価困難であった。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員36名の内訳は、医師36名。事前投票は22名、内訳医師22名。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、1委員がCOIにより、本CQにおける投票を棄権した。小細胞肺癌ではプラチナベースのレジメンが有効であることが示されており、システマティックレビューでも良好な傾向が示されたことが討議することとした。システマティックレビューレポートに基づいて、推奨草案「切除可能な膵・消化管NECに対して、術後補助療法を行うことを弱く推奨する。」が提示され、推奨決定の協議と投票の結果、58名中54名が原案に賛同し合意形成に至った。

7) 今後の研究課題

膵・消化管NECは希少疾患ではあるが、ランダム化比較試験によるしっかりしたエビデンスを示すことが重要である。また、今回の検討において、術後補助療法のレジメンが不明であり、最適なレジメンも明らかにすることが必要である。

【参考文献】

- 1) Du D, Xie Y, Li X, et al. De-escalating chemotherapy for stage I-II gastric neuroendocrine carcinoma? A real-world competing risk analysis. World J Surg Oncol. 2023 May 6;21(1):142.(PMID: 37149679)
- 2) Mao R, Li K, Cai JQ, et al. Adjuvant Chemotherapy Versus Observation

Following Resection for Patients With Nonmetastatic Poorly Differentiated Colorectal Neuroendocrine Carcinomas. *Ann Surg.* 2021 Aug 1;274(2):e126-e133. (PMID: 31478977)

- 3) Sugawara T, Rodriguez Franco S, et al. Management of Localized Small- and Large-Cell Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma in the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* 2023 Sep 1;237(3):515-524. (PMID: 37146214)

パンクリマコメント用 | 禁複製

肺・消化管 NEC におけるプラチナレジメン＋免疫チェックポイント阻害薬

進行肺・消化管 NEC における薬物療法は、進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)のエビデンスや指針を参考に実施され、開発されてきた歴史がある。現在の進行肺・消化管 NEC に対する標準レジメンは、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group:JCOG)で実施された JCOG1213 (1)の結果がその根拠の一つとされている。JCOG1213 で試験治療として採用されたエトポシド＋シスプラチン(EP)療法、イリノテカン＋シスプラチン(IP)は、試験立案時に ED-SCLC 領域でのエビデンスやガイドラインを参考に NEC の臨床現場で多用されていたレジメンである。一方、JCOG1213 の結果が報告されたところには、ED-SCLC の領域ではすでに次世代の標準療法が確立していた。現在の ED-SCLC の標準レジメンは CASPIAN 試験 (2)および Impower133 試験 (3)の結果からプラチナレジメンに免疫チェックポイント阻害薬(抗 PD-L1 抗体薬)を併用するレジメンである。CASPIAN 試験では EC 療法または EP 療法＋デュルバルマブ→維持デュルバルマブ単剤を行う群と、EC 療法または EP 療法＋プラセボ→維持プラセボを実施する群を比較したランダム化第 III 相試験で、主要評価項目である全生存期間の延長が証明された(全生存期間中央値:13.0 か月 対 10.3 か月(HR 0.73 (95%CI 0.59-0.91); $p=0.0047$)。IMpower133 試験は、EC 療法＋アテゾリズマブ→維持アテゾリズマブ単剤を行う群と EC 療法＋プラセボ→維持プラセボを比較したランダム化第 III 相試験で、アテゾリズマブ併用群で主要評価項目である全生存期間の延長が証明された(全生存期間中央値:12.3 か月 対 10.3 か月(HR 0.70(95%CI 0.54-0.91); $p=0.007$)。元来 SCLC の治療戦略が参考にされてきた NEC において、プラチナレジメンに対する「免疫チェックポイント阻害薬の上乗せ効果」、という点まで参考にできるのか、については現在のところ不明であるが少なくとも進行肺・消化管 NEC において今後評価し明らかにしていくべき重要なクリニカルクエスチョンであることは間違いない。現在米国を中心に、EC 療法または EP 療法＋アテゾリズマブ→維持アテゾリズマブ単剤を行う群、EC 療法または EP 療法＋アテゾリズマブ→維持療法を行わない群、EC 療法または EP 療法のみ、の 3 群の第 II/III 相試験(SWOG S2012, ClinicalTrials.gov ID;NCT05058651)が進行中である。また日本では EC 療法にデュルバルマブを併用し、その後デュルバルマブ単剤の維持療法を行う群と、EC 療法のための群を比較する第 III 相試験(JCOG2107E、jRCT 番号:jRCT2031230456)が進行中である。これらの試験はまさに上記のクリニカルクエスチョンに答えを出そうとする研究で、結果が待たれる。

参考文献

(1)Morizane C, Machida N, Honma Y, et al. Effectiveness of Etoposide and

Cisplatin vs Irinotecan and Cisplatin Therapy for Patients With Advanced Neuroendocrine Carcinoma of the Digestive System: The TOPIC-NEC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(10):1447–1455. doi:10.1001/jamaoncol.2022.3395

- (2) Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kazarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Shire N, Jiang H, Goldman JW; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1929–1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31590988.
- (3) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinaravar F, Lin W, Sandler A, Liu SV; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2220–2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280641.

遺伝

- 遺伝-BQ1 どのような膵・消化管 NEN 患者で MEN1 や VHL の合併を疑うか？
- 遺伝-BQ2 膵消化管 NEN 患者においてどのような MEN1 のスクリーニング法(遺伝学的検査を含む)が推奨されるか？
- 遺伝-BQ3 膵消化管 NEN 患者においてどのような VHL のスクリーニング法(遺伝学的検査を含む)が推奨されるか？
- 遺伝-BQ4 MEN1 関連非機能性膵・消化管 NEN に関して、どのような場合に経過観察が推奨されるか？
- 遺伝-BQ5 VHL 関連非機能性膵 NEN に関して、どのような場合に経過観察が推奨されるか？
- 遺伝-BQ6 膵・消化管 NEN を有する MEN1 患者ではどのようなサーベイランスが推奨されるか？
- 遺伝-BQ7 膵・消化管 NEN を有する VHL 患者ではどのようなサーベイランスが推奨されるか？
- 遺伝-CQ1 MEN1 関連膵 NEN に対する切除術式として、機能温存手術を行うことは推奨されるか？
- 遺伝-コラム 1 VHL 病関連腫瘍に対する belzutifan 療法

BQ 名: 遺伝-BQ1

WG 名: 遺伝

BQ: どのような膵・消化管 NEN 患者で MEN1 や VHL 病の合併を疑うか？

(1) ステートメント

以下の要件のいずれかを満たす場合は、MEN1 や VHL の合併を疑う。

多発性膵・消化管 NEN

ガストリノーマ(特に十二指腸原発)

インスリノーマ(特に若年発症)

MEN1 や VHL 病の家族歴

MEN1 や VHL 関連病変の併発・既往歴あるいは家族歴

(2) BQ の背景

膵・消化管 NEN の一部は遺伝性腫瘍症候群の部分症として発症するが、その代表的なものが多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)とフォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病である。結節性硬化症や神経線維腫症 1 型でも膵・消化管 NEN の合併が知られているが、浸透率(発症リスク)は低く、かつ他の併発病変により診断が確定していることが多いため、膵・消化管 NEN を契機に診断されることは基本的にない。

MEN1 や VHL 病に併発する膵・消化管 NEN では、臨床像や治療方針が散发例とは異なり、かつ患者の診断から血縁者の早期診断にもつながりうることから、MEN1 や VHL 病の併発が疑われる患者を適切に絞り込み、診断の確定につなげていくことが重要である。

(3) 解説

日本人を対象にした調査では、膵・消化管 NEN のうち MEN1 に伴うものは 4.3%と報告されている¹⁾。また102個の膵 NEN に全ゲノム解析を行った研究では、6個(6%)に *MEN1* 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントを同定している²⁾。すべての膵 NEN 患者に生殖細胞系列遺伝子スクリーニングを行った最近の研究では、106 例中 8 例(7.5%)に MEN1 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントが同定されている³⁾。したがって、これらの数字より明らかに MEN1 患者が占める割合が大きい条件を満たす膵 NEN では積極的に MEN1 を疑う必要がある。

膵・消化管 NET の約 80%は単発性 NEN であるが⁴⁾、MEN1 患者では膵 NEN 診断時に 74%が複数の腫瘍を認めていた⁵⁾ことから、多発 NEN は MEN1 を強く疑う根拠となる。遠隔転移を伴わない膵内再発や異時性新規発症の場合も MEN1 を精査することが推奨される。

消化管 NEN に占める MEN1 の割合は低いため¹⁾、単独の消化管 NEN は積極的に MEN1 を疑う病変とは言えない。一方、ガストリノーマの約 20%は MEN1 に伴うものであり⁵⁾、特

に MEN1 のガストリノーマは全例十二指腸に発生することから、十二指腸原発のガストリノーマでは特に MEN1 を強く疑う必要がある。また、MEN1 における膵・消化管 NET の罹患率は約 60%であるが、NIH の報告ではその 40%はガストリノーマ関連症状で初発しており、45%ではそれが副甲状腺機能亢進症よりも先に出現している⁶⁾。

インスリノーマは他の膵・消化管 NEN に比較して若年に発症する傾向がある。すべての膵・消化管 NEN のうち 20 歳未満での発症は 1%程度を占めるに過ぎないのに対し⁴⁾、本邦で集計された MEN1 のインスリノーマでは診断時年齢の記載のある症例の 24%が 20 歳未満で診断されており⁷⁾、若年発症のインスリノーマでは MEN1 が強く示唆される。

臨床的には MEN1 家族歴が確認された場合、一病変の確定のみで MEN1 と診断される⁵⁾。また、MEN1 のうち約 75%は家族歴があり、血縁者に罹患者が存在する⁸⁾。ただし、一部では家族歴があるにもかかわらず認識されていない場合もあり、家族歴の否定には慎重である必要がある。患者や血縁者は甲状腺と副甲状腺、膵 NEN と膵癌など、紛らわしい病名を混同している場合も少なくない(BQ2 参照)。

VHL 病に関しては、国内外で用いられている診断基準に基づけば、膵 NEN を有する患者の場合、VHL 病の家族歴が明らかでない患者の診断の確定には中枢神経系血管芽腫もしくは網膜血管腫の存在が必須条件となっている^{9,10)}。膵 NEN 患者全体に占める VHL 病患者の割合に関する報告はないが、前述の膵 NEN に全ゲノム解析を行った研究では 102 例中 1 例に VHL 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションが同定されている²⁾。この症例における VHL 病関連病変の有無については記載されていない。また、VHL 病においては膵 NEN の他に膵嚢胞性病変も 16-71%に認められることから、膵に NEN と嚢胞性病変を合併する例では VHL 病の可能性が考えられるが、これについて根拠となりうる論文報告は見当たらない。また、MEN1 の場合と異なり、VHL 病に伴う膵 NEN はほとんどが非機能性である。

VHL 病を疑う患者に対する VHL 遺伝学的検査は、2024 年 10 月の時点では保険未収載である。

(4) 文献

1. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015; 50(1): 58-64.
2. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 2017; 543(7643): 65-71.
3. Mohindroo C, Baydogan S, Agarwal P et al. Germline Testing Identifies Pathogenic/Likely Pathogenic Variants in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2024; 17(7): 335-342.
4. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*. 2010; 45(2): 234-243.
5. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9): 2990-3011.
 6. Gibril F, Schumann M, Pace A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(1): 43-83.
 7. Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, et al. Clinical Features of Insulinoma in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Analysis of the Database of the MEN Consortium of Japan. *Endocr J* 2012; 59(10): 859-866.
 8. Goudet P, Murat A, Biquet C, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg*. 2010; 34(2): 249-255.
 9. Louise M Binderup M, Smerdel M, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet*. 2022; 65(8): 104538.
 10. フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き(2024 年版). 令和4-5 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療体制構築とQOL向上のための総合的研究班」
(<https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/VHL2024.pdf>)

BQ 名: 遺伝—BQ2

WG 名: 遺伝

BQ: 膵消化管 NEN 患者においてどのような MEN1 のスクリーニング法(遺伝学的検査を含む)が推奨されるか?

(1) ステートメント

MEN1 のスクリーニング法として以下を行う。

- ・MEN1 遺伝学的検査(サンガーシークエンス法、MLPA 法)
- ・膵消化管以外の MEN1 関連病変(原発性副甲状腺機能亢進症、下垂体腫瘍、胸腺神経内分泌腫瘍、副腎皮質腫瘍)の既往歴の聴取
- ・MEN1 の家族歴の聴取
- ・原発性副甲状腺機能亢進症の検索(アルブミン補正血清カルシウム・血清リン・血漿インタクト PTH の同時測定、頸部超音波検査)
- ・下垂体腫瘍の検索(血清プロラクチン・血清 GH・血清 IGF-1・ACTH、下垂体 MRI)

(2) BQ の背景

背景疾患が MEN1 である可能性が高い膵・消化管 NEN(遺伝—BQ1 を参照)においては、MEN1 の診断を行わなければならない。MEN1 に発生する 3 主病変とその罹患率は、副甲状腺過形成による原発性副甲状腺機能亢進症 95%以上、膵・消化管 NEN 60%、下垂体神経内分泌腫瘍 50%である。また、その他の関連疾患としては、副腎皮質腫瘍 20~30%、胸腺・気管支神経内分泌腫瘍 5%である^{1,2)}。

(2) 解説

膵・消化管以外の MEN1 関連病変としては、原発性副甲状腺機能亢進症、下垂体神経内分泌腫瘍、胸腺神経内分泌腫瘍があげられる。MEN1 の 90%に原発性副甲状腺機能亢進症を合併し、かつ若年での高カルシウム血症の発症が多い。したがって、副甲状腺手術や高カルシウム血症の既往の聴取は欠かせない^{1,2)}。

MEN1 は浸透率の高い常染色体顕性遺伝性疾患であるため、副甲状腺疾患や下垂体疾患の家族歴を聴取しておくことは欠かせない。血縁者から血中カルシウム値が高かった、頸部の手術を受けた、脳(下垂体)の治療を受けたというような不確かでも関連のある情報が得られた場合は、より詳細な情報収集が必要となる。Yip らは、原発性副甲状腺機能亢進症患者に対して家族歴に関する 6 つの簡単な質問を用意し(頸部手術歴、膵手術の有無など)、これらが Yes であった場合に患者の原発性副甲状腺機能亢進症が MEN1 である可能性が高いことを報告している³⁾。こうした質問は一見散发性の膵 NEN 患者に対しても有用である可能性がある。

原発性副甲状腺機能亢進症は無症候性のことが多い。副甲状腺病変のスクリーニングとし

では、アルブミン補正血清カルシウム・血清リン・血漿インタクト PTH の測定を行い、PTH 過剰分泌による高カルシウム血症や低リン血症の有無を確認する^{2,4)}。同時に頸部超音波検査により、腫大副甲状腺の有無を確認する。高カルシウム血症はガストリンやインスリンの分泌を亢進させるため、MEN1 では膵・消化管 NEN の機能性に関わる診断に影響を与える場合がある。

下垂体神経内分泌腫瘍に関しては、プロラクチノーマに対する血清プロラクチン測定、成長ホルモン(GH)産生腫瘍に対する血清 GH、インスリン様成長因子 I (IGF-1)測定を行う。先端巨大症が疑われる場合は 75g OGTT で GH 分泌が正常域まで抑制されないことを確認する。副腎皮質刺激ホルモンの過剰を引き起こす ACTH 産生腫瘍に対しては、血漿 ACTH を測定する。また下垂体神経内分泌腫瘍には、非機能性腫瘍も存在する。画像診断として下垂体造影 MRI 検査を行う^{2,4)}。視交叉の圧迫症状が疑われる場合、視野検査も考慮し眼科医に相談する。

MEN1 における他の腫瘍としては、胸腺・気管支肺神経内分泌腫瘍と副腎皮質腫瘍がある。いずれも前述の 3 主病変に比べて頻度は低いが、胸腺神経内分泌腫瘍は悪性度が高く、MEN1 の予後を左右しうる。副腎皮質腫瘍は非機能性が多く、悪性は少ない。これらの腫瘍に対しては、胸腹部 CT および MRI 検査を行う^{2,4)}。

家族歴を有する典型的な MEN1 症例の場合、診断を確定させるための遺伝学的検査は必ずしも必要ではない。しかし、家系内の非発症者を発症前に診断するためには、発症者の *MEN1* 遺伝学的検査が必要となる²⁾。また明らかな家族歴がない場合でも、MEN1 を疑う場合(遺伝-BQ1 参照)は、*MEN1* 遺伝学的検査を行うことが推奨される。MEN1 を疑う患者に対する *MEN1* 遺伝学的検査は保険収載されており、*MEN1* 遺伝子のエクソン 2~10 を PCR で増幅し、サンガーシーケンス法で調べる。生殖細胞系列病的バリエーションの検出率は、家族歴のある場合は約 90%、家族歴のない場合は約 50%である¹⁾。サンガーシーケンス法で病的バリエーションが検出されない場合に、MLPA 法などの欠失・重複検出法(保険未収載)を追加すると、検出率は 1~4%は向上する^{5,6)}。それでも病的バリエーションが検出されない場合に、*CDKN1B* 遺伝子のサンガーシーケンス法(保険未収載)を行う。病的バリエーションが認められた場合は、MEN1 類似の臨床徴候を示す新しい疾患概念である MEN4 と判明することがある(頻度はきわめて低い)¹²⁾。

(4) 文献

1. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al.; MEN Consortium of Japan. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76(4): 533-539.
2. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9): 2990-3011.
3. Yip L, Ogilvie JB, Challinor SM, et al; Identification of multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with apparent sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2008; 144(6): 1002-1006.
4. Manoharan J, Albers MB, Bartsch DK. The future: diagnostic and imaging advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24(10): T209-T225.
5. Tham E, Grandell U, Lindgren E, et al. Clinical testing for mutations in the MEN1 gene in Sweden: a report on 200 unrelated cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(9): 3389-3395.
6. Owens M, Ellard S, Vaidya B. Analysis of gross deletions in the MEN1 gene in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68(3): 350-354.
7. Chevalier B, Coppin L, Romanet P, et al. Beyond MEN1, When to Think About MEN4? Retrospective Study on 5600 Patients in the French Population and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109(7): e1482-e1493.

BQ 名: 遺伝-BQ3

WG 名: 遺伝

BQ: 膵・消化管 NEN 患者においてどのような VHL 病のスクリーニング法(遺伝学的検査を含む)が推奨されるか?

(1) ステートメント

VHL 病のスクリーニング法として以下を行う。

- VHL 病の家族歴および VHL 病関連病変の有無を聴取
- 家族歴を有する患者に対しては遺伝学的検査(保険未収載)
- 家族歴のない患者に対する中枢神経系血管芽腫および網膜血管腫のスクリーニング(MRI 検査、眼底検査)
- 若年発症(15 歳未満)の非機能性膵 NEN 患者に対する遺伝学的検査(ただし、*MEN1* 遺伝学的検査や *MEN1*・VHL 病関連病変のスクリーニングを優先する)

(2) BQ の背景

膵・消化管 NEN に占める VHL 病の割合に関する報告はない。よって、すべての膵・消化管 NEN 患者に対して VHL 病を念頭に置いた検索は非効率である。そのため可能性の高い患者を効率よく適切に抽出するためのスクリーニング法の確立が必要となる。そこで、VHL 病が複数臓器に発症する遺伝性腫瘍症候群であることに着目したスクリーニング法の立案が重要となる。また遺伝学的検査は、患者本人の確定診断のみならず、患者自身のサーベイランスや血縁者へのスクリーニング法の立案に重要である。

(3) 解説

VHL 病は常染色体顕性遺伝形式をとり高い浸透率を持つため^{1, 2)}、VHL 病患者の抽出には家族歴の聴取が重要である。また、VHL 病は多系統および多臓器に腫瘍を形成する遺伝性腫瘍症候群であり、VHL 病に合併した膵・消化管 NEN 患者の多くは、既に他の臓器に VHL 病関連病変(中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌など)を有していることが多いため、患者自身の病歴や症状の聴取も重要である³⁾。よって、家族歴や VHL 病関連病変の有無の聴取は VHL 病の抽出・確定診断に重要である。

VHL 病の家族歴があれば、臨床的に VHL 病と診断可能である。しかしながら、患者のみならず、血縁者の今後のサーベイランス法決定のためには、保険未収載であるが遺伝学的検査を考慮する。遺伝学的検査によって、確定診断に加えて、早期診断と早期治療介入など適切な治療計画の立案が可能となり、患者・血縁者の予後改善に寄与することが期待できる。既に家系内に病的バリエーションが同定されている場合は、同一バリエーションの有無を調べるシングルサイト検査を実施し、同定されていない場合はシーケンス解析と MLPA 法で解析する³⁾。ただし本邦における遺伝子診断の検出率は 85%であり、病的バリエーション陰性の症例でも臨床的に VHL

病と診断されることがあることに留意が必要である^{4,5)}。遺伝学的検査を実施するにあたっては、受検者の希望を理解した上で、心理的不安を取り除き自己決定できるように、遺伝カウンセリングの提供体制を整備しておくことが必要である。

VHL 病の家族歴のない膵・消化管 NEN 患者に対しては、VHL 病では膵・消化管 NEN 診断時に既に他臓器に VHL 病関連病変を有していることが多いという特徴に着目したスクリーニングを行う。特に中枢神経血管芽腫と網膜血管腫は初発症状として現れることが多く、発症頻度が高いため⁶⁾、MRI 検査や眼底検査などのスクリーニング検査を行う。これらいずれかを併発していれば臨床的に VHL 病と診断可能である。また VHL 病と臨床診断に至った際は、患者自身および血縁者の確定診断とサーベイランスの観点から遺伝学的検査を考慮する。さらに膵・消化管 NEN 精査の際は、上記 2 疾患ほどの発症頻度はないが、膵・消化管 NEN 同様、VHL 病の腹部関連病変である腎細胞癌や褐色細胞腫の併存の有無を確認することが腹部スクリーニングの観点からは効率的である。

若年発症の非機能性膵 NEN 患者、特に多発性、再発性の患者は VHL 病を含めた遺伝性腫瘍症候群を疑う根拠として重要であり⁶⁾、確定診断のためには遺伝学的検査を考慮する。ただし、VHL 病よりも高頻度に膵・消化管 NEN の併存を認める遺伝性腫瘍症候群である多発性内分泌腫瘍症 1 型(MEN1)も念頭に置いて、その関連病変のスクリーニング検査や遺伝学的検査を優先することを考慮する(遺伝-BQ2 参照)。遺伝学的検査によって診断が確定すれば、好発臓器に対するサーベイランスを実施することで、早期診断、早期治療介入が可能となり、患者の予後改善に寄与することが期待できる。

(4) 文献

1. Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet.* 1991; 28(7): 443-447.
2. Binderup ML, Galanakis M, Budtz-Jørgensen E, et al. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. *Eur J Hum Genet.* 2017; 25(3): 301-307.
3. フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き(2024 年度版). https://www.vhl-japan.com/wp-content/uploads/2024/04/vhl-japan_guideline2024.pdf.
4. Tamura K, Kanazashi Y, Kawada C, et al. Variant spectrum of von Hippel-Lindau disease and its genomic heterogeneity in Japan. *Hum Mol Genet.* 2023; 32(12): 2046-2054.
5. Hattori K, Teranishi J, Stolle C, et al. Detection of germline deletions using real-time quantitative polymerase chain reaction in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. *Cancer Sci.* 2006; 97(5): 400-405.

6. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003; 361(9374): 2059-2067.

パブリックコメント用 / 禁複製

BQ 名: 遺伝—BQ4

WG 名: 遺伝

BQ: MEN1 関連非機能性膵・消化管 NEN に関して、どのような場合に経過観察が推奨されるか？

(1) ステートメント

以下の要素を全て満たした場合に経過観察が考慮できる。

- 1) 転移なし
- 2) 腫瘍径が 2 cm 未満
- 3) 増殖速度が緩徐

(2) BQ の背景

MEN1 関連非機能性膵・消化管 NEN (MEN1 NF-PNEN) は、従来予後良好とされてきた。しかし近年は悪性の報告もあり、早期の外科切除が必要という意見もある。

(3) 解説

米国におけるガイドライン The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper では、MEN1 NF-PNEN に関して 1 cm 未満は経過観察としているが、1 cm 以上 2 cm 未満はその治療方針を明らかにしていない¹⁾。

MEN1 NF-PNEN の腫瘍の増大については、超音波内視鏡で経過観察をした報告がある。1.5 cm 以下の MEN1 NF-PNEN を経過観察した報告では 1 か月に $1.3 \pm 3.2\%$ の増大を認めている²⁾。しかし、他の報告では、腫瘍径が 10~20 mm の場合の増殖速度が 0.44 mm/年、10 mm 未満の腫瘍に増大傾向はなかった³⁾。

MEN1 NF-PNEN は、一般的に散発性 NF-PNEN と比較して予後が良いといわれている。MEN1 NF-PNEN の 2 cm 以下の腫瘍を対象とした報告では、全生存率が 5 年、10 年ともに 98% であり、無増悪生存率 (PFS) は 5 年: 63%、10 年: 39%、15 年: 10% であった。また、手術群と経過観察群での PFS は差がなかった⁴⁾。この結果より、進行はするが予後は良いという MEN1 NF-PNEN の特徴がみられる。MEN1 関連膵 NEN (機能性も含む) 138 人のアウトカムを肝転移とした後ろ向きコホート研究がある⁵⁾。それによると、非機能性腫瘍は機能性腫瘍と比べて肝転移の頻度が低い (15.8% vs 46.4%)。また、2 cm 未満の腫瘍でも肝転移を来した症例があり、肝転移と腫瘍径との関連は認めていない。しかし、肝転移は手術や死亡のリスクとは関連がなかった。リンパ節転移、肝転移を来すことはあっても全生存率への影響が少ないのが NF-PNEN の特徴と言える。積極的に外科切除を行うことで、リンパ節転移や肝転移のリスクを下げることはできるかもしれないが、生存率の改善には至らないようである。

経過観察をする上で参考となる予後因子については、散発性の NF-PNEN を含めた報告

がある。2 cm 以下の腫瘍の術後のリンパ節転移と再発について検討した報告では、多変量解析によるリンパ節転移のリスクは 1) 1.5 cm 以上の腫瘍、2) Ki-67 指数 3% でいずれもリスクが 2 倍となったが、無再発生存率は腫瘍径での差は認めていない⁶⁾。

散発性と MEN1 の NF-PNEN 報告のシステマティックレビューとメタアナリシスを行ったものがある。それによると、散発性と比較して MEN1 NF-PNEN の方が転移をしやすいと結論づけている⁷⁾。

The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper が 1 cm から 2 cm 未満の腫瘍を明確な治療方針を打ち出していない理由は、前述のとおり 1 cm 未満ではほとんど増大しないというエビデンスやリンパ節転移のリスクが 1.5 cm を堺に増えるというエビデンスの存在にあると推測する。ただし、1 cm 以上 2 cm 未満の腫瘍を積極的に切除する強いエビデンスはない。今後の課題と思われる。

(4) 文献

1. Howe JR, Merchant NB, Conrad C, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus paper on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020; 49(1): 1-33.
2. Kann PH, Balakina E, Ivan D, et al. Natural course small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumours multiple endocrine neoplasia type 1: endoscopic ultrasound imaging study. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13(4): 1195-1202.
3. Kappelle WFW, Valk GD, Leenders M, et al. Growth rate of small pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: results from an endoscopic ultrasound based cohort study. *Endoscopy*. 2017; 49(1): 27-34.
4. Partelli S, Tamburrino D, Lopez C, et al. Active surveillance versus surgery nonfunctioning pancreatic neuroendocrine neoplasms 2 cm MEN1 patients. *Neuroendocrinology* 2016; 103(6): 779-786.
5. Liu JB, Cai J, Dhir M, et al. Long-term outcomes for patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and duodenopancreatic neuroendocrine neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(12): 7808-7817.
6. Dong D-H, Zhang X-F, Poultides G, et al. Impact of tumor size and nodal status on recurrence of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors ≤ 2 cm after curative resection: A multi-institutional study of 392 cases. *J Surg Oncol*. 2019; 120(7): 1071-1079.
7. Sallinen V, Le Large TYS, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small

asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors - a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19(4): 310-320.

8. Hoyos S, Posada-Moreno P, Guzman-Arango N, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Are tumors smaller than 2 cm truly indolent? *World J Gastrointest Oncol.* 2024; 16(5): 1756-1762.

BQ 名: 遺伝—BQ5

WG 名: 遺伝

BQ: VHL 病関連非機能性膵 NEN に関して、どのような場合に経過観察が推奨されるか？

(1) ステートメント

以下の要素を全て満たした場合に経過観察が考慮できる。

1) 転移なし

2) VHL の予後因子(①腫瘍サイズ ≥ 2 cm、②腫瘍の倍増速度 ≤ 500 日)が 1 個以下

(2) BQ の背景

VHL 病関連膵 NEN はほとんどが非機能性であり、診断時に転移を伴う症例は 11~24% と少ない。また、多発性および再発性であること、その発育は緩慢であることも報告されている^{1,2)}。腎細胞癌などで複数回の手術を必要とすることも多く、VHL 関連膵 NEN の外科切除適応については慎重に検討する³⁾。

(3) 解説

転移のある VHL 病関連膵 NEN については基本的に治療適応となり、非遺伝性 NEN の治療方針に準じる(膵—CQ5,7、全身療法参照)^{3,4)}。経過観察するかどうかの判断において問題となるのは転移のない VHL 病関連膵 NEN であり、予後因子(①腫瘍サイズ ≥ 2 cm、②腫瘍の倍増速度 ≤ 500 日)から転移リスクを推測し、外科切除適応やサーベイランスを検討する³⁾。

VHL 病関連膵 NEN における転移の予後因子として、① 最大腫瘍径 3 cm、② VHL 遺伝子エクソン 3 のバリエーション、③ 腫瘍の倍増速度 ≤ 500 日の 3 つが報告されている⁵⁾。これら 3 つの予後因子がない症例、あるいは 1 因子のみの症例では転移がみられないのに対し、2 因子を有する症例では 33%、3 因子を有する症例では 67% に転移が認められる⁵⁾。

膵 NEN の腫瘍最大径は外科切除適応を判断するうえで重要な因子である。VHL 病関連膵 NEN の切除基準を検討した報告では、最大腫瘍径の cut-off 値を 28 mm^{1,6)}または 30 mm^{4,5,7,8)}としている。しかし、VHL 病のない非機能性膵 NEN では腫瘍径にかかわらず手術が推奨されること、2 cm 以下の膵 NEN でも転移を認める症例があること(膵—CQ1 参照)、後述するように遺伝子検査を予後因子から除外したことを考慮し、本ガイドラインおよび VHL 病診療の手引きでは最大腫瘍径 2cm を cut-off 値とした³⁾。

転移のない膵 NEN 症例では 6-12 カ月後に再度、腹部造影 CT 検査を行い、倍増速度を評価する³⁾。Blansfield らは最大病変の直径を用いた評価を行っているが、転移のない症例が 2628 日(103-9614)であるのに対し、転移のある症例では 337 日(180-463)と有意に短く($p < 0.0001$)、ここから算出された cut-off 値 ≤ 500 日が本ガイドラインおよび

VHL 病診療の手引きでも予後因子として採用された^{3,5)}。Kraus らは膵 NEN の腫瘍体積を計算し、その倍増速度は転移のある症例が転移のない症例と比較し有意に短く(22 か月 vs 126 か月、 $P = 0.001$)、cut-off 値を ≤ 24 か月とすることで陽性的中率 44%、陰性的中率 91%であったと報告している⁶⁾。

VHL 遺伝型と転移リスクについても多くの研究で検討されており、エクソン 3 バリエントはエクソン 1/2 バリエントと比較して転移リスクが有意に高いこと知られている(エクソン 3: 44.8~78%、エクソン 1/2: 23.5~46%)^{5,7)}。しかし、近年ではエクソン 1 バリエントがリスク因子であるとの報告や多変量解析では VHL 遺伝型は有意なリスク因子ではないとの報告もあり、議論の余地が残る^{1,6,8)}。本邦では全症例で遺伝学的検査が施行されないこと、病的バリエントの検出率は 80%程度であることから本邦において予後因子に遺伝学的検査を含むのは時期尚早と考えた³⁾。

以上を踏まえ、本ガイドラインでは予後因子として①腫瘍サイズ ≥ 2 cm、②腫瘍の倍増速度 ≤ 500 日を採用し、予後因子が 1 個以下の症例は転移リスクが低いと考えられ、経過観察を推奨するとした。

(4) 文献

- 1) Muller M, Hammel P, Couvelard A, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in French VHL mutation carriers: a multicentric retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; dgae310.
- 2) Yamasaki I, Nishimori I, Ashida S, et al. Clinical characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. *Pancreas*. 2006; 33(4): 382-385.
- 3) フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き(2024 年度版). https://www.vhl-japan.com/wp-content/uploads/2024/04/vhl-japan_guideline2024.pdf.
- 4) Laks S, van Leeuwen R, Patel D, et al. Pancreatic Manifestations Recommendations Development Subcommittee of the VHL Alliance. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Cancer*. 2022; 128(3): 435-446.
- 5) Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery*. 2007; 142(6): 814-818.
- 6) Krauss T, Ferrara AM, Links TP, et al. Preventive medicine of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors.

Endocr Relat Cancer. 2018; 25(9): 783-793.

- 7) Tirosh A, Sadowski SM, Linehan WM, et al. Association of VHL Genotype With Pancreatic Neuroendocrine Tumor Phenotype in Patients With von Hippel-Lindau Disease. JAMA Oncol. 2018; 4(1): 124-126.
- 8) Penitenti F, Landoni L, Scardoni M, et al. Clinical presentation, genotype-phenotype correlations, and outcome of pancreatic neuroendocrine tumors in Von Hippel-Lindau syndrome. Endocrine. 2021; 74(1): 180-187.

BQ 名: 遺伝-BQ6

WG 名: 遺伝

BQ: 膵・消化管 NEN を有する MEN1 患者ではどのようなサーベイランスが推奨されるか?

(1) ステートメント

■ 未発症の病変に関して、以下を考慮する。

- ・ 副甲状腺病変に対しては、1 年毎にアルブミン補正血清カルシウム、副甲状腺ホルモン(インタクト PTH)を測定する。
- ・ 下垂体病変に対しては、1 年毎に血清プロラクチンおよびインスリン様成長因子(IGF-1)を測定し、3~5 年毎に下垂体 MRI 検査を実施する。
- ・ 胸腺病変に対しては、1~2 年毎に CT あるいは MRI 検査を実施する。
- ・ 副腎病変に対しては、2~3 年毎に CT もしくは MRI 検査を実施する。

■ 既発症の病変に関しては、その状況により対応する。

(2) BQ の背景

膵・消化管 NEN を有する MEN1 患者では、膵・消化管 NEN 以外の MEN1 関連病変のサーベイランスを十分に実施することで、病変の早期発見と適切な対応が可能となり、MEN1 患者の QOL や生命予後の改善が期待できる。

(3) 解説

MEN1 関連病変は若年で発症し多発しやすい。主な関連疾患(浸透率)として、原発性副甲状腺機能亢進症(95%)、膵消化管 NEN(60%)、下垂体神経内分泌腫瘍(50%)、副腎皮質腫瘍(20%)、胸腺・気管支神経内分泌腫瘍(7%)が挙げられる¹⁾。膵・消化管以外の病変についても、生涯にわたりサーベイランスが必要となる。未発症の病変におけるサーベイランスの開始時期や方法は、対象の病変に関する既報の最低年齢などに基づくエクスパートオピニオンとして示されている¹⁻³⁾。

1) 副甲状腺病変(原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT))

高浸透率であるため、膵・消化管 NEN を伴う MEN1 患者のほとんどで認められる可能性が高い。未発症の場合には、1 年毎にアルブミン補正血清カルシウム、副甲状腺ホルモン(インタクト PTH)を測定する。サーベイランス開始年齢に関して、8 歳よりも早い年齢での発病も報告されており⁴⁾、サーベイランス時期を早めることも考慮される。その一方で、Manoharan ら⁵⁾によると、166 名の MEN1 罹患者のうち、18 歳以下で少なくとも 1 つの臓器症状を呈していたのは 20 名(12%)(16 歳未満では 8 名、4.8%)であり、最も頻度の高い症状は軽症の無症候性 PHPT(9 名、45%、8-18 歳)であった。症状出現

もしくは重症を呈することが16歳未満ではまれなため、無症状の患者におけるサーベイランスを少なくとも16歳までは延期すべきとの意見もある。

2) 下垂体病変(下垂体神経内分泌腫瘍(pitNET))

1 年毎に血清プロラクチンおよびインスリン様成長因子(IGF-1)を測定し、3～5 年毎に下垂体 MRI 検査を実施する。MRI 検査はできる限り造影で行い小腫瘍の検出に努める。サーベイランス開始年齢は5歳とされている。しかし、18歳以下で少なくとも1つの臓器症状を呈していたMEN1患者20名のうち6名(30%)がpitNETを有しており、全例が無症候性で、1症例を除きすべてミクロアデノーマであったと報告されている⁵⁾。成人の場合とは異なり、小児におけるpitNETは必ずしもアグレッシブであるとは言えず、本邦でも5歳からサーベイランスを行うことは極めて少ないと考えられる。

3) 胸腺病変(胸腺神経内分泌腫瘍)

悪性でMEN1患者の生命予後を悪化させうることから、サーベイランスは特に重要である。15歳から1～2年毎にCTあるいはMRI検査を施行する。

4) 副腎病変(副腎皮質腫瘍)

ほとんどが非機能性腫瘍であり、10歳から2～3年毎にCTもしくはMRI検査を実施する。機能性腫瘍の症状や徴候があれば、適宜生化学検査を行うか、内分泌医にコンサルトする。

胸腺および副腎病変に関しては、膵・消化管NENのフォローアップに併せてサーベイランスを実施することも許容される^{1,2)}。

既発症の病変に関するフォローアップや発見された病変に対する精査では、それらの状況に応じて生化学検査・画像検査のタイミングや内容を考慮した対応が必要である¹⁾。

関連疾患のサーベイランスでは、電離放射線を用いた検査による患者の被ばくが問題になる^{6,7)}。また、機械的な頻回の検査は、患者の経済的負担だけでなく、強い不安感や心配、恐怖などの心理的負担を患者に生じさせるきっかけとなりうる⁷⁾。これらのことを踏まえ、患者をとりまく環境や状況に配慮しながら、患者・医療者間の共同意思決定に基づきサーベイランスを推進する必要がある。

(4) 文献

- 1) 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドラインブック編集委員会 編. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック. 金原出版, p91-92, 東京, 2013.

- 2) Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical Practice Guideline for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 2990-3011.
- 3) Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 10: 339, 2019.
- 4) Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the groupe d'étude des tumeurs endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1568-1577.
- 5) Manoharan J, Raue F, Lopez CL, et al. Is Routine Screening of Young Asymptomatic MEN1 Patients Necessary? *World J Surg* 2017; 41(8): 2026-2032.
- 6) Casey RT, Saunders D, Challis BG, et al. Radiological surveillance in multiple endocrine neoplasia type 1: a double-edged sword? *Endocr Connect* 2017; 6(3): 151-158.
- 7) Newey PJ, Newell-Price J. MEN1 Surveillance Guidelines: Time to (Re)Think? *J Endocr Soc.* 2022; 6(2): bvac001.

BQ 名: 遺伝-BQ7

WG 名: 遺伝

BQ: 膵・消化管 NEN を有する VHL 病患者ではどのようなサーベイランスが考慮されるか?

(1) ステートメント

■ 未発症の VHL 病関連病変に関して、以下を考慮する。

- ・ 中枢神経系血管腫に対しては、1～2 年毎に脳および全脊髄の MRI 検査を施行する。
- ・ 網膜血管腫に対しては、1 年毎の眼底検査を実施する。
- ・ 腎細胞癌に対しては、超音波検査と単純 MRI 検査を年 1 回交互に施行する。
- ・ 褐色細胞腫に対しては、問診や血圧・心拍測定に加え、1 年毎の血中遊離メタネフリン分画測定・随時尿中メタネフリン 2 分画測定と 2 年毎の腹部 MRI もしくは CT 検査を実施する。

■ 既に病変が存在する場合にはその状況に合わせて対応する。

(2) BQ の背景

VHL 病では、膵 NEN 以外の様々な病変の形成により幅広い臨床症状を示す。関連疾患の早期発見と管理に際して包括的なサーベイランスが考慮される。

(3) 解説

VHL 病 に生じる主な病変およびその罹患率は、中枢神経系(主に小脳, 脳幹, 脊髄)の血管芽腫 60～80%, 網膜血管腫 40～70%, 内リンパ嚢腫瘍 12～50%, 腎嚢胞 60～80%, 腎細胞癌 20～50%, 褐色細胞腫 10～20%, 膵嚢胞 17～61%, 膵 NET 8～17%である。これらの病変は、何れも多発性・再発性に若年で発症する。本邦で 2024 年に刊行された『フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病診療の手引き』¹⁾を参考に、未発症の主な VHL 病関連病変におけるサーベイランスの開始年齢と方法を以下に示す。

1) 中枢神経系血管芽腫・網膜血管腫

中枢神経系血管芽腫のサーベイランスは、11 歳以上の患者に対して考慮される。脳および全脊髄の MRI(造影前 T1 強調画像、造影後 T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR 像)を行い、血管芽腫が検出されなければ、脳および脊髄の MRI を 1～2 年ごとに実施する¹⁻³⁾。

網膜血管腫については一般に、VHL 病と診断された親をもつ児は 0 歳から眼底検査でサーベイランスを開始し、眼底病変を認めない場合にも少なくとも 1 年毎に経過観察を継続する。その際は両眼散瞳下にて細隙灯顕微鏡・倒像鏡による眼底検査を行い、広角眼底撮影装置による眼底写真撮影を併用すると有効である。蛍光眼底造影検査は検出感度が高い。網膜光干涉

断層検査、網膜光干渉断層血管造影検査も考慮する^{1,4)}。なお、中枢神経系血管芽腫・網膜血管腫は浸透率が高く、脾・消化管 NEN を有する場合には既に判明している場合が多い。

2) 内リンパ嚢腫瘍

早期発見・治療による聴力温存の点から、10 歳から毎年聴力とめまいの問診を行い、各年で聴力検査を行うことが推奨される。MRI(thin slice)によるスクリーニングは、15～20 歳の間、またはスクリーニングで難聴やめまいが発見された後に考慮される^{1,5)}。

3) 淡明細胞型腎細胞癌

早期では通常無症状のため、15 歳からサーベイランス画像検査(超音波検と単純 MRI 検査を毎年交互に)を開始し、生涯にわたり経過観察を行うことが重要となる。サーベイランス画像検査では腎嚢胞も 60～80%の症例で合併するが、腫瘍性でない場合は経過観察でよい¹⁾。

4) 副腎褐色細胞腫・パラガングリオーマ

VHL 病2型家系患者、VHL 遺伝子病的バリエントを有する者、および遺伝学的状態が不明のリスクのある血縁者に対して、

- ・ 2歳から毎年、問診、血圧・心拍測定
- ・ 5歳から毎年、サーベイランスの生化学検査
- ・ 15 歳から隔年で画像検査(腹部単純 MRI)

を考慮する¹⁾。

既発症の病変についてはその状態に合わせて対応し、必要に応じて専門医にコンサルトする。

VHL 病のサーベイランスには、病変を早期に発見し管理するための多臓器系の定期的モニタリングが含まれる。このアプローチは、タイムリーな介入を可能にすることで、患者の転帰と生活の質を改善する。遺伝カウンセラー、脳神経外科医、眼科医、耳鼻科医、泌尿器科医、内分泌内科医、放射線科医を含む包括的かつ集学的な検査が望まれる。

(4) 文献

1. 「フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療体制構築と QOL 向上のための総合的研究班」令和 4-5 年度 厚生労働科学研究費補助金. フォン・ヒッペル・リンドウ病 診療の手引き (2024 年版).
<https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/VHL2024.pdf>
2. Huntoon K, Shepard MJ, Lukas R, et al. Hemangioblastoma diagnosis

and surveillance in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement. *J Neurosurg.* 2022; 136(6): 1511-1516.

3. Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med.* 1990; 77(283): 1151-1163.
4. Takahashi A, Muraoka Y, Koyasu S, et al. Novel Manifestation of Retinal Hemangioblastomas Detected by OCT Angiography in von Hippel-Lindau Disease. *Ophthalmology.* 2023; 130(7): 748-755.
5. Kim HJ, Hagan M, Butman JA, et al. Surgical resection of endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease: findings, results, and indications. *Laryngoscope.* 2013; 123(2): 477-483.

CQ1：MEN1関連膵NENに対する切除術式として、機能温存手術を行うことは推奨されるか？

推 奨
MEN1関連膵NENに対する切除術式として、機能温存手術を行うことを弱く推奨する。
推奨の強さ：4(弱い推奨) エビデンスの強さ：D(非常に弱い) 合意率：94.8% (55/58 名)

《解説》

術後合併症発症率、入院期間、無再発生存期間、全生存期間といった各アウトカムに関して、システマティックレビューで抽出された研究の多くは後ろ向きコホート研究であり、質の高いランダム化比較試験（RCT）やメタアナリシスは確認されなかった。このようなエビデンスの制約はあるものの、RFSおよびOSについては、機能温存手術が生存成績を悪化させるという明確なエビデンスは確認されなかった。一方で、膵CQ2における散発性のNETに対する機能温存手術では、エビデンスは極めて限られるが、術後の残膵内・外分泌機能温存に優れている可能性が示唆されている。さらに、MEN1関連膵NENの小病変に対する機能温存手術が、明確に周術期合併症の増加や入院期間の延長に結びつくという結論には至っていない。以上から、MEN1関連膵NENに対して、機能温存手術を行うことを弱く推奨するという結論となった。

1) 本 CQ の背景

MEN1関連膵NENの多発例では膵実質を極力温存することが推奨されており、機能温存手術の実施が近年増加している。機能温存手術を適応すべき対象が明らかになれば、患者の予後や生活の質（QOL）により配慮した治療が可能となる。

2) アウトカムの設定

本CQでは、MEN1関連膵NENを対象に、標準的膵切除術と比較して機能温存手術を行った際の「術後合併症発症率(害)」「入院期間(益)」「無再発生存期間(益)」「全生存期間(益)」「QOL(益)」の5項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューを行った。

3) 採択された論文

本CQ に対する文献検索の結果、PubMed 89編、医中誌107編が抽出され、これにハンドサーチ20編を加えた計216編 がスクリーニング対象となった。2回のスクリ

ーニングを経て抽出された15編を対象にシステマティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 術後合併症発症率(害)

後向きコホート研究13編が抽出された。対象患者に関しては、1編でMEN1患者が含まれず¹⁾、2編では散発性膵NENとVHL関連膵NENが混在していた^{2,3)}。また、3編はMEN1関連インスリノーマを対象としていた⁴⁻⁶⁾。術式の比較については、低侵襲アプローチ(ロボット支援下 vs. 腹腔鏡下)の比較が1編⁷⁾、標準的膵切除術と腫瘍核出術の比較が1編³⁾、標準的膵切除術と腫瘍核出術を含む機能温存手術の比較が1編⁸⁾および傾向スコア解析が1編¹⁾で報告されていた。その他には、標準的膵切除術のみを対象とした研究が2編^{9,10)}、標準的膵切除に核出術や部分切除等の機能温存手術を組み合わせた多岐にわたる術式を扱った研究が6編^{2,4-6,11,12)}、再膵切除を扱った単コホート解析が1編¹³⁾であった。抽出された文献においては、合併症の定義が不明確なものが含まれていた⁶⁾。また、International Study Group on Pancreatic Fistula Definition (ISGPS)による術後膵液瘻や膵頭十二指腸切除術(PD)後の胃内容排出遅延、膵切除後出血、Clavien-Dindo分類を用いているものの、合併症種別が統一されていないものも存在した。患者特性についてもMEN1やVHLの併存、散発性膵NENの混在、あるいはインスリノーマのみに限定されているなど、研究間にばらつきがみられた。サンプルサイズ40例以上の研究を対象とした場合、標準的膵切除術における術後合併症発症率は38.5% (傾向スコア解析)¹⁾、15.0%⁴⁾、23.4%³⁾、63.0%⁹⁾と報告されている。一方、機能温存手術では49% (傾向スコア解析)¹⁾、21%⁴⁾、31%³⁾であり、機能温存手術の方が一貫して高率に合併症を引き起こすとは言いがたい。標準的膵切除に核出術や部分切除等の機能温存手術を組み合わせた場合、術後合併症発症率は41.5%¹²⁾、50.0%⁵⁾、75%⁶⁾と比較的高率であったが、これらの結果には研究背景やバイアスリスクを考慮する必要がある、合併症リスクが高まる傾向が明確に示されたとは言い切れない。

(2) 入院期間(益)

後向きコホート研究7編が抽出された。対象患者については、MEN1関連膵NENのみを対象とした研究が3編^{7,9,11)}、MEN1関連インスリノーマのみが対象の研究が1編⁴⁾、非遺伝型膵NENまたはVHL関連膵NENが混在した研究が2編^{3,12)}、MEN1関連NENを含まない散発性NENのみを対象とした研究が1編¹⁾であった。術式の比較としては、ロボット支援手術と腹腔鏡手術の低侵襲アプローチの比較が1編⁷⁾、標準的膵切除術と腫瘍核出術の比較が1編³⁾、標準的膵切除術と腫瘍核出術を含む機能温存手術との傾向スコア解析が1編¹⁾、標準的膵切除術のみを対象とした研究が1編⁹⁾、標準的膵切除に核出術や部分切除等を組み合わせた複合術式を含む研究が3編

4,11,12)であった。ほとんどの研究でサンプルサイズは100例未満であり、100例以上を対象とした研究は2編のみで、そのうち一編は介入群のみが100例以上であった。サンプルサイズ40例以上の研究における入院期間は、標準的膵切除術で7.3日(傾向スコア解析)¹⁾、11.5日¹¹⁾、8日(尾側膵切除, DP)/15日(PD)¹²⁾(いずれも症例対象研究)、10.1日⁴⁾、15日³⁾(いずれも単コホート研究)と報告されている。一方、機能温存手術における入院期間は、7.5日(核出術)/7.9日(中央切除)(傾向スコア解析)¹⁾、7日(症例対象研究)¹²⁾、8.5日⁴⁾、12日³⁾(いずれも単コホート研究)であり、両術式間に大きな差は認められなかった。ただし、膵尾部より膵頭部の核出術⁴⁾や、多発病変に対する複合術式¹²⁾では、合併症増加に伴い入院期間が延長する傾向があるとされるが、その傾向が一貫して明確であるとは言えない。

(3) 無再発生存期間 (RFS) (益)

後向きコホート研究4編が抽出された。対象患者は、MEN1関連膵NENのみを対象とした研究が1編⁸⁾、MEN1関連インスリノーマのみを対象とした研究が1編⁵⁾、非遺伝性膵NENあるいはVHL関連膵NENが混在した研究が1編³⁾、MEN1関連膵NENを含まない散発性膵NENのみを対象とした研究が1編¹⁾であった。術式に関しては、標準的膵切除術と腫瘍核出術の比較が1編³⁾、標準的膵切除術と腫瘍核出術を含む機能温存手術との比較が1編⁸⁾、同様の傾向スコア解析で行った研究が1編¹⁾、さらに標準的膵切除に核出術や部分切除等の機能温存手術を組み合わせた術式を対象とした研究が1編⁵⁾であった。RFSの定義が不明瞭な研究が2編^{1,3)}、また、サンプルサイズが100例未満の小規模な研究が3編^{3,5,8)}、100例以上の介入群を有する研究が一編¹⁾であった。再発イベントの記載は2編^{3,5)}に存在したが、RFS中央値(mRFS)・無病生存率に関する生存解析は実施されていなかった。MEN1関連膵NEN 症例を対象とした研究では、mRFSはPDで8.7年、DPで10.2年、機能温存手術で8.7年と報告されたが、機能温存手術群の症例数はわずか5例であった⁸⁾。また、腫瘍径3cm未満かつリンパ節転移を伴わない散発性膵NENに対して行われた標準的膵切除術後のmRFSは190.5ヶ月、機能温存手術後では195.2ヶ月と報告されており、両術式間で大きな差は認められなかった¹⁾。

(4) 全生存期間 (OS) (益)

後向きコホート研究4編を対象とした。対象集団の内訳は、MEN1関連膵NENのみを対象とした研究が2編^{10,14)}、非遺伝性NENを含む混合群を扱った研究が1編¹⁵⁾、MEN1関連膵NENを含まない散発性膵NENに限定した研究が1編¹⁾であった。術式に関しては、標準的膵切除術と腫瘍核出術を含む機能温存手術を対象に傾向スコア解析を行った研究が1編¹⁾、PD症例のみを解析した研究が1編¹⁰⁾、多様な術式を含む研究が1編¹⁴⁾、散発性膵NENとの生存成績を傾向スコア解析により比較した研究が1編¹⁵⁾であった。サンプルサイズが500例を超える大規模な研究は2編存在し

た^{1,15)}。生存率に関して、MEN1関連膵NEN 症例に対するPD後の5年生存率は93.3%と報告されている¹⁰⁾。多様な術式による10年生存率は100%であった¹⁴⁾。腫瘍径3cm未満かつリンパ節転移を認めない散発性膵NENに対しては、標準的膵切除術後のOS中央値は192.6ヶ月であったのに対し、機能温存手術後は197.9ヶ月であった¹⁾。また、傾向スコア解析による比較では、MEN1関連膵NENと散発性膵NENの両群ともにOS中央値は未達であり、いずれの群でも長期生存が示唆された¹⁵⁾。

(5) QOL (益)

該当する文献がなく評価不能であった。

5) システマティックレビューのまとめ・考察

(1) 益のまとめ

本CQに関連するエビデンスは、全て後ろ向き研究に基づいており、傾向スコア解析を用いた研究が2編報告されているが、多くは症例対象研究または単コホート研究である。研究デザインの質には一定の限界があるものの、PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) 設定と合致する報告も一定数認められた。RFSおよびOSについては、機能温存手術が生存成績を悪化させるという明確なエビデンスは確認されていない。また、入院期間に関しては、標準的手術と機能温存手術との間で顕著な差異を示す比較研究はなかった。

(2) 害のまとめ

本CQに関する研究は全て後ろ向きデザインであり、RCTは存在しない。傾向スコア解析を用いた研究は1編にとどまり、大部分が観察的研究である。そのため、術後合併症などの有害事象に関する結論には、複数のバイアスや交絡の影響を考慮する必要がある。しかし、複数の術式を組み合わせた手術（例えば、PDやDPに核出術や部分切除を追加）では、術後合併症リスクが増加する可能性が報告されている。

(3) 患者の価値観・好み

MEN1関連膵NENに対する機能温存手術の有用性は必ずしも明確ではなく、本治療を受ける意向を示す患者（家族）が増加するとは考えにくい。

(4) コスト・資源

機能温存手術の方法によっては、実施可能な施設が限定されうる。

(5) 総括

本CQに関しては、RCTやメタアナリシスが存在せず、得られた全体的なエビデンスの強さは非常に弱いため、本推奨の根拠としては限定的である。これは、膵NEN自体が希少疾患であることに加え、さらにその中でもMEN1関連膵NENという特異な集団を対象とすることが大きな制約要因となっている。現時点のエビデンスでは、MEN1関連膵NENの小病変に対する機能温存手術が、明確に周術期合併症の増加や入院期間の延長に結びつくという結論には至っていない。また、生存関連アウトカム（RFSおよびOS）についても、機能温存術式が標準的切除術に劣るとする明確な証拠は認められなかった。本CQの検討にあたっては、対象となる研究が極めて限定されており、参考として散発性膵NENに関する文献の一部を参照せざるをえなかった。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

出席委員36名はすべて医師であった。事前投票は22名（すべて医師）であった。COIによる投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、本CQにおける投票を棄権した委員は認められなかった。会議では、「糖尿病の発症率」をアウトカムに含めるべきであるとの意見が出された。これに対し、膵CQ担当者からは、非機能性膵NENに対する機能温存手術に関連する残膵の内分泌機能については、十分なエビデンスが存在せず、MEN1関連膵NENではさらにその情報が乏しい可能性があるとの見解が示された。また、遺伝SR担当者からは、糖尿病発症に関する後方視的研究が一部存在するものの、新規発症や既存の糖尿病の悪化に関して明確な結論が得られていないため、今回のCQにおいて「糖尿病の発症率」をアウトカムに含めなかった旨の説明がなされた。これらの議論を踏まえ、糖尿病を含む外分泌・内分泌機能に関する検討は膵CQの成果に委ね、それを本CQの解説に反映させる方針となった。最終的に、システマティックレビューレポートに基づいて提示された推奨案「MEN1関連膵NENに対する切除術式として、機能温存手術を行うことを弱く推奨する。」については、協議と投票の結果、58名中55名が賛同し、十分な合意が得られた。

7) 今後の研究課題

MEN1関連膵NENに対する機能温存手術の有用性を明確にするには、対象患者の特性や術式を統一した前向き研究、特にRCTの実施を通じた質の高いエビデンスの構築が求められる。また、術後合併症や生存成績に加え、内・外分泌機能やQOLなど長期的な視点からの包括的評価も今後の課題として重要と考えられる。

【参考文献】

- 1) Bolm L, Nebbia M, Wei AC, et al. Long-term outcomes of parenchyma-sparing and oncologic resections in patients with nonfunctional pancreatic neuroendocrine

tumors <3 cm in a large multicenter cohort. *Ann Surg.* 2022; 276(3): 522-531. doi: 10.1097/SLA.0000000000005559. (HS09-C01-211/35758433) PMID: 35758433

- 2) McDonald JD, Gupta S, Shindorf ML, et al. Pancreatic insufficiency following pancreatectomy: Does underlying tumor syndrome confer a greater risk? *Am J Surg.* 2021; 221(2): 465-471. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.048. (09-C01-0024/32943182) PMID: 32943182
- 3) Jilesen AP, van Eijck CH, Busch OR, et al. Postoperative outcomes of enucleation and standard resections in patients with a pancreatic neuroendocrine tumor. *World J Surg.* 2016; 40(3): 715-28. doi: 10.1007/s00268-015-3341-9. (HS09-C01-200/26608956) PMID: 26608956
- 4) van Beek DJ, Nell S, Verkooijen HM, et al. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-related insulinoma: long-term outcomes in a large international cohort. *Br J Surg.* 2020; 107(11): 1489-1499. doi: 10.1002/bjs.11632. (09-C01-0035/32352164) PMID: 32352164
- 5) Tonelli F, Giudici F, Nesi G, et al. Operation for insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1: When pancreatoduodenectomy is appropriate. *Surgery.* 2017; 161(3): 727-734. doi: 10.1016/j.surg.2016.09.017. (09-C01-0076/27863775) PMID: 27863775
- 6) Bartsch DK, Albers M, Knoop R, et al. Enucleation and limited pancreatic resection provide long-term cure for insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Neuroendocrinology.* 2013; 98(4):290-8. doi: 10.1159/000357779. (09-C01-0152/24356648) PMID: 24356648
- 7) Nell S, Brunaud L, Ayav A, et al. Robot-assisted spleen preserving pancreatic surgery in MEN1 patients. *J Surg Oncol.* 2016; 114(4): 456-61. doi: 10.1002/jso.24315. (09-C01-0094/27263513) PMID: 27263513
- 8) Tonelli F, Marini F, Giusti F, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1 patients: Difference in post-operative complications and tumor progression between major and minimal pancreatic surgeries. *Cancers (Basel).* 2023; 15(20): 4919. doi: 10.3390/cancers15204919. (HS09-C01-216/37894286) PMID: 37894286
- 9) van Beek DJ, Nell S, Vorselaars WMCM, et al. Complications after major surgery for duodenopancreatic neuroendocrine tumors in patients with men1: Results from a nationwide cohort. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(8): 4387-4399. doi: 10.1245/s10434-020-09496-1. (09-C01-0025/33521900) PMID: 33521900
- 10) Santucci N, Gaujoux S, Biquet C, et al. Pancreatoduodenectomy for neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: An AFCE (Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne) and GTE (Groupe

d'étude des Tumeurs Endocrines) Study. World J Surg. 202; 45(6): 1794-1802. doi: 10.1007/s00268-021-06005-7. (09-C01-0029/33649917) PMID: 33649917

- 11) Nell S, Borel Rinkes IHM, Verkooijen HM, et al. Early and late complications after surgery for men1-related nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. Ann Surg. 2018; 267(2): 352-356. doi: 10.1097/SLA.0000000000002050. (09-C01-0062/27811505) PMID: 27811505
- 12) van Beek DJ, Takkenkamp TJ, Wong-Lun-Hing EM, et al. Risk factors for complications after surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. Surgery. 2022; 172(1): 127-136. doi: 10.1016/j.surg.2022.02.007. (HS09-C01-209/35341591) PMID: 35341591
- 13) Albers MB, Manoharan J, Bollmann C, et al. Results of duodenopancreatic reoperations in multiple endocrine neoplasia type 1. World J Surg. 2019; 43(2): 552-558. doi: 10.1007/s00268-018-4809-1. (09-C01-0052/30288555) PMID: 30288555
- 14) Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, Langer P, Kann PH, Bartsch DK. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. Langenbecks Arch Surg. 2011; 396(8):1187-96. doi: 10.1007/s00423-011-0828-1. (09-C01-0180/21805182) PMID: 21805182
- 15) Bergquist JR, Shariq OA, Li AY, Worth PJ, Chatzizacharias N, Soonawalla Z, Athanasopoulos P, Toumpanakis C, Hansen P, Parks RW, Connor S, Parker K, Koea J, Srinivasa S, Ielpo B, Lopez EV, Norton JA, Lawrence B, Visser BC; International Neuroendocrine Tumor Study Group. Clinical features and postoperative survival in patients with sporadic versus multiple endocrine neoplasia type 1-related pancreatic neuroendocrine tumors: An international cohort study. Surgery. 2022; 172(2): 723-728. doi: 10.1016/j.surg.2022.04.011. (HS09-C01-210/35577612) PMID: 35577612

コラム名: VHL 病関連腫瘍に対する belzutifan 療法

WG 名: 遺伝

(1) 解説

VHL 遺伝子がコードする VHL タンパクは E3 ユビキチンリガーゼ活性を有し、血管新生に関連する転写因子 hypoxia-inducible factor 2α (HIF- 2α) を分解する働きを持つ¹⁾。VHL 遺伝子の機能が欠損すると恒常的に HIF- 2α が活性化され、血管新生と細胞増殖をもたらす¹⁾。VHL 病関連腎細胞癌において HIF- 2α の過剰発現が認められ、HIF- 2α 抑制による抗腫瘍効果が期待されていた²⁾。

2021 年に、経口 HIF- 2α 阻害薬である belzutifan が「VHL 病関連腫瘍で治療が必要だが即座に手術が必要でない患者」を対象として FDA により承認された。

承認の元になった臨床試験は MK-6482-004 (LITESPARK-004) 試験(非盲検単施設第Ⅱ相試験)³⁾であり、18 歳以上の VHL 関連の腎細胞癌を有する患者が対象である。少なくとも 1 箇所以上の 10mm 以上の腎細胞癌を有し、即座に外科的手術を必要とする 3cm 以上の腫瘍(腫瘍増殖が速くなり、転移リスクが上昇する)や転移性病変を認めない患者がエントリーされた。主要評価項目は奏効率であり、同時に腎細胞癌以外の併存腫瘍に対する効果と安全性が評価された³⁾。

61 名の患者に対し belzutifan 120mg/日が連日投与された。観察期間 21.8 か月(20.2-30.1)で、data cut-off の時点で 54 人(89%)の患者で投与が継続されていた。VHL 関連腎細胞癌に対する奏効率は 49%(30 名に認められ全て PR)であった(49%の患者が SD、2% が PD)。奏効までの期間は中央値で 8.2 か月(2.7-19.1)であり、試験開始後 24 ヶ月の時点での無増悪生存割合は 96%であった³⁾。

エントリーされた 61 名のうち、50 名が中枢神経系血管芽腫、12 名が網膜芽細胞腫を合併していた。61 名全員が脾臓液性嚢胞を含む脾病変を有していたが、うち 22 名(36%)が脾神経内分泌腫瘍を合併していた³⁾。

脾神経内分泌腫瘍(腫瘍径中央値 21mm(10-52))を有していた患者のうち 20 名で奏効が得られ、奏効率は 91%(うち 3 名は CR)であった。奏効までの期間は中央値で 5.5 か月(2.5-16.4)であり、奏効を認めた全患者では data cut-off の時点で奏効が維持されていた(2.8-22.3 か月)³⁾。

グレード 3 の副作用は 15%に発現した。貧血が 90%の患者で、倦怠感が 66%の患者で認められた。エリスロポエチン遺伝子が抑制されるため、貧血に対し 12 名(20%)の患者にエリスロポエチンが投与され、4 名(7%)の患者で輸血が施行された。7 名の患者で投薬中止となったが、内訳は患者希望 4 人、グレード 1 のめまいが 1 人、PD のため中止 1 人、1 名がフェンタニル関連死亡であった³⁾。

LITESPARK-004 study は継続され、その後脾神経内分泌腫瘍に対して追加報告が行われた⁴⁾。観察期間中央値は 37.8 か月(36.1-46.1)であり、data cut-off の時点で

62%の患者で治療が継続されていた。奏効率は91%で、うちCRが7名、PRが13名であった。奏効までの期間は中央値で8.2か月(2.5-16.4)で、奏効持続期間は中央値に達していなかった。全ての奏効が得られた症例では少なくとも36か月はその効果を維持していた⁴⁾。無増悪生存期間は中央値に達していなかった。belzutifan 治療開始後に脾手術を受けた患者は認められなかった⁴⁾。

漿液性脾嚢胞を含んだ脾病変は当初エントリーされた61名全員で認められたが、脾病変全体で見ると、奏効が認められたのは51名(81%)であり、CR 17名(28%)、PR 34名(56%)、SD 9名(15%)であった⁴⁾。

VHL病は多臓器の腫瘍を合併し、生涯にわたり複数の手術や化学療法等を受ける患者は少なくない。今回、「VHL病関連腫瘍で治療が必要だが即座に手術が必要でない患者」に対し、belzutifan 療法が治療選択肢の1つとして提唱された。今後、第Ⅲ相臨床試験の報告が望まれ、本邦でも臨床試験の実施が期待される。

(2) 文献

- 1) Choueiri TK, Kaelin WG Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2020; 26(10): 1519-1530.
- 2) Chen W, Hill H, Christie A, et al. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature.* 2016; 539(7627): 112-117.
- 3) Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med.* 2021; 385(22): 2036-2046.
- 4) Else T, Jonasch E, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease: pancreatic lesion population on the Phase 2 LITESPARK-004 study. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(9): 1750-1757.