

## WT1 Peptide Vaccine Stabilized Intractable Ovarian Cancer Patient for One Year: A Case Report

SATOSHI DOHI<sup>1</sup>, SATOSHI OHNO<sup>1,2</sup>, YUMIKO OHNO<sup>1</sup>, MASAHIRO TAKAKURA<sup>1</sup>,  
SATORU KYO<sup>1</sup>, GEN-ICHIRO SOMA<sup>3,4</sup>, HARUO SUGIYAMA<sup>5</sup> and MASAKI INOUE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa University,  
Graduate School of Medical Science, Ishikawa, Japan;

<sup>2</sup>Consolidated Research Institute for Advanced Science and Medical Care, Waseda University, Tokyo, Japan;

<sup>3</sup>Institute for Health Sciences, Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan;

<sup>4</sup>Center for Drug Delivery Research, Tokyo University of Science, Chiba, Japan;

<sup>5</sup>Department of Functional Diagnostic Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

**Abstract.** We report on Wilms tumor (WT1) peptide immunotherapy in a patient with intractable ovarian cancer patient over an extended period. Case Report: Immunotherapy using WT1 peptide has been undergoing clinical trials for gynecological cancer. We used WT1 peptide vaccination to treat a 53-year-old woman suffering from ovarian cancer with peritoneal dissemination. After 2 months, her pleural and cardiac effusion had disappeared, and the sum of the longest diameter of the target lesion (in the pelvic mass) was reduced. There was a weak positive correlation between CA125 and mononuclear phagocyte/lymphocyte ratio (Spearman's  $\rho=0.275$ ,  $p=0.015$ ). Intradermally administered WT1 peptide vaccination in a case of intractable ovarian cancer stabilized the disease over the course of one year. However, the immunotherapeutic mechanism of WT1 peptide and immunological escape mechanism for carcinoma cells remain to be elucidated.

Ovarian cancer is one of the most common gynecological malignancies in Japan. Its frequency has dramatically increased in the last decade. Although there are well-established surgical and chemotherapeutic treatments, the need for molecular-target therapy has increased, especially for recurrent disease that has acquired radio- or chemoresistance.

*Correspondence to:* Satoshi Dohi, Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa University, Graduate School of Medical Science, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa, 920-8640 Japan. Tel: +81 762652425, Fax: +81 762344266, e-mail: satoshi.dohi1018@gmail.com

**Key Words:** WT1 peptide vaccine, immunotherapy, ovarian cancer.

The Wilms' tumor gene *WT1* has been isolated and identified as a gene responsible for a childhood renal neoplasm, Wilms' tumor (1-3). This gene encodes a zinc finger transcription factor and plays important roles in cell growth and differentiation (4, 5). Although *WT1* was first categorized as a tumor-suppressing gene, it was recently demonstrated that the wild-type *WT1* possessed an oncogenic rather than tumor-suppressing function in many kinds of malignancies (6). *WT1* is highly expressed in hematological malignancies and solid tumors, including ovarian cancer (7, 8).

*WT1* is now regarded as a molecular target for immunotherapy in various malignant tumor types. Clinical trials of *WT1* peptide-based cancer immunotherapy are ongoing: *WT1* peptide vaccination has been shown to be safe and clearly effective against several kinds of malignancies (9-13).

Ohno *et al.* reported that twelve patients with *WT1*/human leukocyte antigen (HLA)-A\*2402-positive gynecological cancer were included in a phase II clinical trial of *WT1* vaccine therapy. This study evaluated clinical response after a *WT1* vaccine was administered 12 times over three months and found that *WT1* vaccine therapy for patients with gynecological cancer was safe and produced clinical responses: stable disease (SD) in 3 patients and progressive disease (PD) in 9 patients (13).

In the following study, we report a case of intractable ovarian cancer in which an intradermally administered *WT1* peptide vaccination stabilized the disease over the course of a year.

**Clinical study.** This case report concerns a patient from our *WT1* peptide vaccination study. Entry criteria for the study were as follows: 16-79 years of age, immunohistochemical expression of *WT1* in cancer cells of more than 3 months, performance status 0-1, no severe organ function impairment and the written informed consent of the patient. At least 4

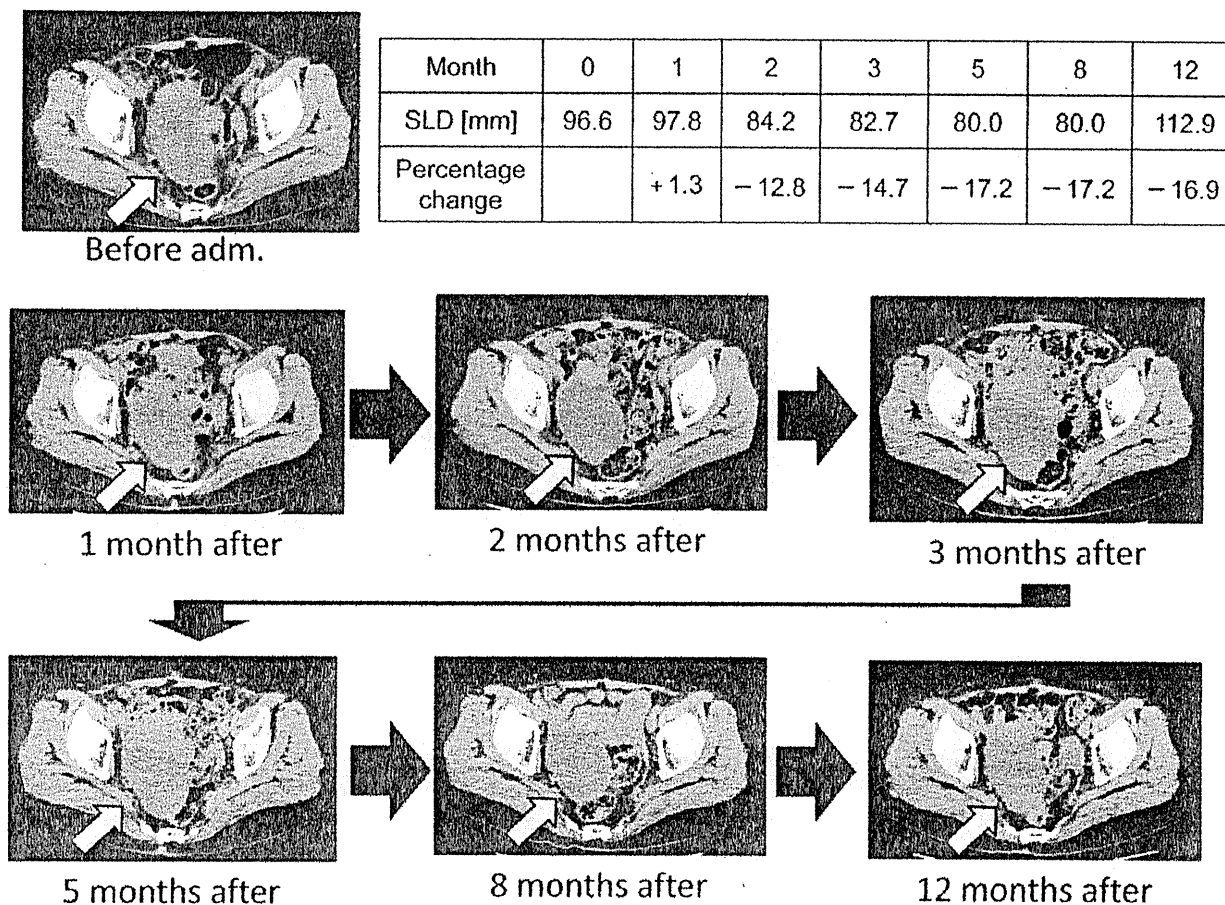


Figure 1. Computed tomography of the patient before, during and after treatment. White arrows indicate primary tumor mass. SLD, Sum of the longest diameters.

weeks prior to immunotherapy, the patient had to be free from antitumor treatments such as surgery, chemotherapy and radiotherapy. The protocol was approved by the Institutional Review Board and the Ethical Committee at Kanazawa University.

**WT1 peptide treatment plan.** The WT1 peptide vaccine consists of an HLA-A\*2402-restricted, modified 9-mer WT1 peptide (amino acids 235-243 CYTWNQMNL), in which Y is substituted for M at amino acid position 2 (the anchor position) of the natural WT1 peptide. The WT1 peptide [Good Manufacturing Practice (GMP) grade] was purchased from Multiple Peptide Systems (San Diego, CA, USA) as lyophilized peptide.

Patients received intradermal injections of 3.0 mg HLA-A\*2402-restricted adjuvant (EPPIC S.A., Paris, France). Vaccinations were scheduled weekly for 12 consecutive weeks (13). Efficacy was based on computed tomography (CT) obtained at baseline and after 4, 8 and 12 weeks exposure to the vaccine.

### Case Report

A 53-year-old woman was diagnosed as having serous ovarian adenocarcinoma in November 2007. After omentectomy of a pelvic mass with peritoneal dissemination, tri-weekly combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin produced SD and tumor shrinkage of 25%. This was followed by weekly administration of docetaxel, which also contributed to SD.

The patient participated in our WT1 vaccine trial beginning in October 2008. She received HLA-A\*2402, and met the inclusion criteria for the phase II clinical study. She was administered WT1 at weekly intervals.

**Decrease in tumor size and normalization of tumor marker (CA125).** According to the internationally approved Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines, sum of the longest diameter (SLD) of the target (pelvic) lesion was reduced: the length was 96.5 mm before administration, 97.8 mm (+1.3%) after 1 month, 84.2 mm (-12.8%) after 2 months,

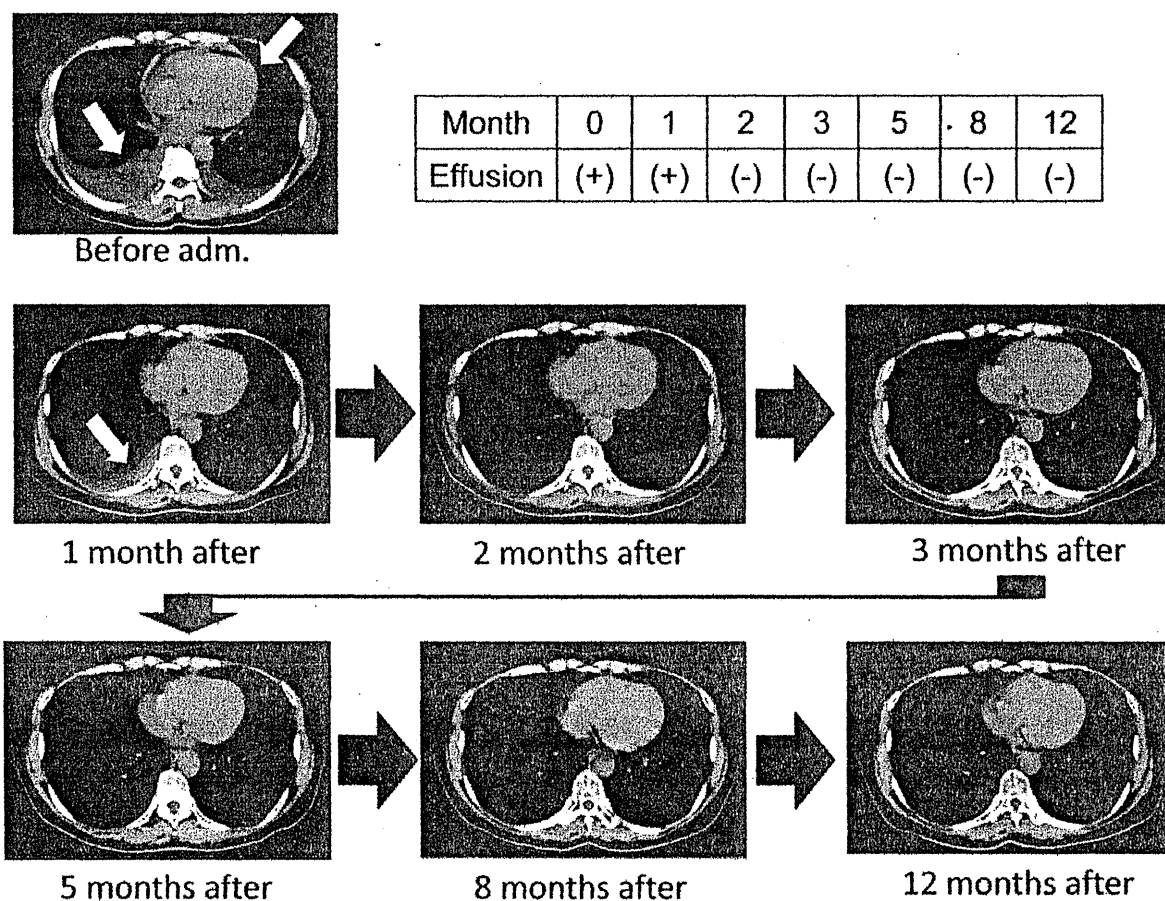


Figure 2. Computed tomography of the patient before, during and after treatment. White arrows indicate pleural and cardiac effusion.

and 82.7 mm after 3 months (-14.7%); after 3 months' administration, SLD continued to decrease (Figure 1). In addition, pleural and cardiac effusions disappeared within two months of beginning administration, and remained absent (Figure 2). Dosage of vaccine was increased from 41 units/ml to 160 units/ml after 1 month of administration, and the level of CA125 normalized after 3 months. According to the patient's wishes, we continued to administer the vaccine, with concomitant normalization/suppression of CA125 (Figure 3a).

No adverse effects of vaccination were observed other than a local inflammatory response with erythema at the injection sites.

**Mononuclear phagocyte/lymphocyte ratio (Mo/Ly ratio) and CA125.** To evaluate the immunological response to WT1 peptide vaccination, we analyzed the correlation between CA125 and the Mo/Ly ratio (Figure 3b). A weak positive correlation was observed (Spearman's  $\rho=0.275$ ,  $p=0.015$ ).

Although WT1 peptide vaccination was continued for one year, CA125 began to gradually increase approximately 9

months following initial administration (Figure 3a). The patient subsequently dropped out of the clinical trial due to receiving another newly approved chemotherapy regimen for ovarian cancer.

## Discussion

Ovarian cancer is a common malignant gynecological cancer of perimenopausal women. Patients with metastatic disease have a poor prognosis, with 5-year progression-free survival usually less than 30% in Japan.

Our patient had primary disease in the ovary, with metastases in the uterus, peritoneum, pelvic lymph nodes and omental. She also developed a pelvic mass with ascites and pleural effusion during chemotherapy, indicating poor response to chemotherapy. Because of her poor prognosis, she was selected for WT1 peptide immunotherapy. Immediately following inception of peptide immunotherapy, the size of the pelvic mass increased, but within two months, a decrease in tumor size and normalization of the level of tumor marker

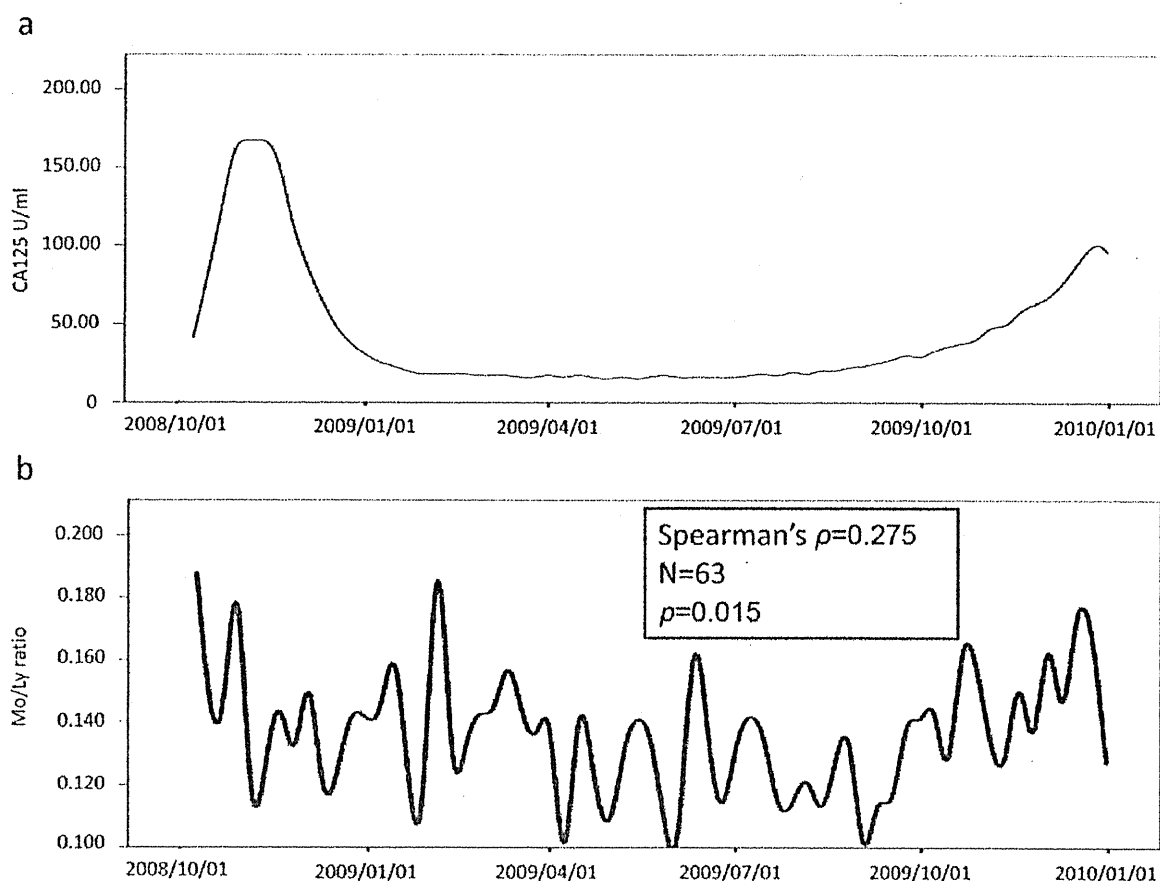


Figure 3. a: Time series of CA125 by WT1 peptide (weekly subcutaneous 3 mg injection). Normal level <35 units/ml. b: Time series of mononuclear phagocyte/lymphocyte ratios (Mo/Ly ratio). There was a weak positive correlation between CA125 and Mo/Ly ratio.

CA125 were observed. Despite the initial resistance to chemotherapy, stabilization of her disease for nearly a year suggests the efficacy of WT1 peptide vaccination.

Alterations of peripheral monocytes and lymphocytes might be good parameters for evaluating immunologic status and predicting recurrence in patients with gastric cancer (14). In our case, there was a weak positive correlation between CA125 and the Mo/Ly ratio (Spearman's  $\rho=0.275$ ,  $p=0.015$ ). We believe in this case that the Mo/Ly ratio indicated immunologic status and predicted recurrence.

Belli *et al.* reported that in a study of 28 patients with resected metastatic melanoma, two showed complete response and three manifested long-term disease stabilization with HSPPC-96 (autologous tumor-derived heat-shock protein GP96-peptide complex) vaccine (15). Bolonaki *et al.* also reported that disease stabilization occurred in 8 out of 22 patients with advanced non-small cell lung cancer vaccinated with an optimized cryptic human telomerase

reverse transcriptase peptide (16). Ohta *et al.* reported a case of WT1 peptide immunotherapy for metastatic childhood rhabdomyosarcoma, with patient remission continuing more than 22 months (17). This latter case is significant, as there are few reports of long-term WT1 peptide vaccination for cancer – apart from our own, where the vaccine stabilized intractable ovarian cancer over a year.

Unfortunately, the pathogenesis of ovarian cancer relapse is unknown. In addition, the immunotherapeutic mechanism of WT1 peptide and immunological escape mechanism for carcinoma cells remain to be elucidated.

#### Acknowledgements

This work was supported by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) and (A) (No. 19791140 and No. 21689044, respectively) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, of the Japanese Government. We would like to thank J. Ishizaki, T. Umeda, H. Nakajima, T. Hakamata and C. Yoshikawa for their technical assistance and coordination of the clinical research.

## References

- 1 Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, Rose EA, Kral A, Yeger H, Lewis WH, Jones C and Housman DE: Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 60: 509-520, 1990.
- 2 Gessler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL, Orkin SH and Bruns GA: Homozygous deletion in Wilms tumors of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 343: 774-778, 1990.
- 3 Rivera MN and Haber DA: Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nat Rev Cancer* 5: 699-712, 2005.
- 4 Sugiyama H: Wilms' tumor gene *WT1*: its oncogenic function and clinical application. *Int J Hematol* 73: 177-187, 2001.
- 5 Oka Y, Tsuboi A, Kawakami M, Elisseeva OA, Nakajima H, Udaka K, Kawase I, Oji Y and Sugiyama H: Development of WT1 peptide cancer vaccine against hematopoietic malignancies and solid cancers. *Curr Med Chem* 13: 2345-2352, 2006.
- 6 Yang L, Han Y, Suarez Saiz F and Minden MD: A tumor suppressor and oncogene: the *WT1* story. *Leukemia* 21: 868-876, 2007.
- 7 Nakatsuka S, Oji Y, Horiuchi T, Kanda T, Kitagawa M, Takeuchi T, Kawano K, Kuwae Y, Yamauchi A, Okamura M, Kitamura Y, Oka Y, Kawase I, Sugiyama H and Aozasa K: Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells. *Mod Pathol* 19: 804-814, 2006.
- 8 Ohno S, Dohi S, Ohno Y, Kyo S, Sugiyama H, Suzuki N and Inoue M: Immunohistochemical detection of WT1 protein in endometrial cancer. *Anticancer Res* 29: 1691-1695, 2009.
- 9 Oka Y, Tsuboi A, Murakami M, Hirai M, Tominaga N, Nakajima H, Elisseeva OA, Masuda T, Nakano A, Kawakami M, Oji Y, Ikegame K, Hosen N, Udaka K, Yasukawa M, Ogawa H, Kawase I and Sugiyama H: Wilms' tumor gene peptide-based immunotherapy for patients with overt leukemia from myelodysplastic syndrome (MDS) or MDS with myelofibrosis. *Int J Hematol* 78: 56-61, 2003.
- 10 Tsuboi A, Oka Y, Osaki T, Kumagai T, Tachibana I, Hayashi S, Murakami M, Nakajima H, Elisseeva OA, Fei W, Masuda T, Yasukawa M, Oji Y, Kawakami M, Hosen N, Ikegame K, Yoshihara S, Udaka K, Nakatsuka S, Aozasa K, Kawase I and Sugiyama H: WT1 peptide-based immunotherapy for patients with lung cancer: Report of two cases. *Microbial Immunol* 48: 175-184, 2004.
- 11 Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, Osaki T, Kyo T, Nakajima H, Elisseeva OA, Oji Y, Kawakami M, Ikegame K, Hosen N, Yoshihara S, Wu F, Fujiki F, Murakami M, Masuda T, Nishida S, Shirakata T, Nakatsuka S, Sasaki A, Udaka K, Dohy H, Aozasa K, Noguchi S, Kawase I and Sugiyama H: Induction of *WT1* (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 13885-13890, 2004.
- 12 Izumoto S, Tsuboi A, Oka Y, Suzuki T, Hashiba T, Kagawa N, Hashimoto N, Maruno M, Elisseeva OA, Shirakata T, Kawakami M, Oji Y, Nishida S, Ohno S, Kawase I, Hatazawa J, Nakatsuka S, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H and Yoshimine T: Phase II clinical trial of Wilms' tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 108: 963-971, 2008.
- 13 Ohno S, Kyo S, Myojo S, Dohi S, Ishizaki J, Miyamoto K, Morita S, Sakamoto J, Enomoto T, Kimura T, Oka Y, Tsuboi A, Sugiyama H and Inoue M: Wilms' tumor 1 (WT1) peptide immunotherapy for gynecological malignancy. *Anticancer Res* 29: 4779-4784, 2009.
- 14 Maeda H, Matsuzaki K, Miura O, Kawano T, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S and Ogoshi S: Quantitative alterations of peripheral monocytes and lymphocytes in patients with gastric cancer. *Jpn J Cancer Clin* 44(8): 799-803, 1998.
- 15 Belli F, Testori A, Rivoltini L, Maio M, Andreola G, Sertoli MR, Gallino G, Piris A, Cattelan A, Lazzari I, Carrabba M, Scita G, Santantonio C, Pilla L, Tragni G, Lombardo C, Arienti F, Marchiano A, Queriolo P, Bertolini F, Cova A, Lamaj E, Ascani L, Camerini R, Corsi M, Cascinelli N, Lewis JJ, Srivastava P and Parmiani G: Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat-shock protein GP96-peptide complexes: clinical and immunologic findings. *J Clin Oncol* 20(20): 4169-4180, 2002.
- 16 Bolonaki I, Kotsakis A, Papadimitraki E, Aggouraki D, Konsolakis G, Vagia A, Christophylakis C, Nikoloudi I, Magganis E, Galanis A, Cordopatis P, Kosmatopoulos K, Georgoulis V and Mavroudis D: Vaccination of patients with advanced non-small cell lung cancer with an optimized cryptic human telomerase reverse transcriptase peptide. *J Clin Oncol* 25(19): 2727-2734, 2007.
- 17 Ohta H, Yoneda A, Takizawa S, Fukuzawa M, Tsuboi A, Murao A, Oji Y, Aozasa K, Nakatsuka S, Sugiyama H and Ozono K: WT1 (Wilms' tumor 1) peptide immunotherapy for childhood rhabdomyosarcoma: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 26: 74-83, 2009.

Received April 7, 2011

Revised May 26, 2011

Accepted May 27, 2011

**STEREOTACTIC RADIOTHERAPY OF PRIMARY LUNG CANCER AND OTHER TARGETS: RESULTS OF CONSULTANT MEETING OF THE INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (INT J RADIAT ONCOL BIOL PHYS 2011;79:660–669)**

*To the Editor:* We read with great interest the article by Nagata et al. (1) in which they nicely evaluated the current status of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in developing countries and recommendations following the meeting of consultants of the International Atomic Energy Agency (IAEA). We very much appreciate their contribution, as their findings and experiences will have major implications for our clinical daily practice of SBRT treatment and planning in the developing world.

In their report, Nagata et al. advised using the minimum methodology, technology, and quality assurance requirements for SBRT in treating primary lung tumors and other body tumors. Patients who are candidates for SBRT for lung tumors are generally those whose cases are medically inoperable and have poor performance status, with cardiac or other comorbidities, and a significant number of those patients may present with implanted cardiac pacemakers (ICP). Such a report should also have discussed this potential problem. We would like to share our experience with and opinion regarding image-guided SBRT for early-stage lung cancer patients with ICP, in that respect.

Among our 25 SBRT lung patients treated since 2008, we treated a 76-year-old medically inoperable patient who was diagnosed with early-stage lung cancer, who had received an ICP in 2006. Total dose of 5,500 cGy was given in 5 fractions with our Trilogy linear accelerator-based system, with daily pre- and posttreatment kV-kV imaging and cone beam computerized tomography (CBCT) for image guidance. We reported this case, in which we followed the recommendations of the American Association of Physicists in Medicine Task Group report for treating this patient, which was published in 1994 (2). We limited the total dose to the ICP to less than 5 Gy and refrained from using direct beams through the ICP device. During treatment, an erratic pacing happened due to the transient interference, and this was retrospectively recorded by the ICP device memory analysis. No immediate severe side effect happened during SBRT. The patient had cardiac problems and expired 1 month after treatment. However, these cardiac problems were not found to be related to pacemaker malfunction.

Although the aforementioned task group report is available for management of ICP patients, this report was published in 1994. At that time, hypofractionated treatments with currently different kind of image guidance (like CBCT and kV-kV imaging) methods were not available. Therefore, more studies of the effect of high-dose hypofractionated treatments and new image guidance methods for ICPs are needed. In this important IAEA report, we believe that the information and warnings about managing patients with ICPs are lacking. Our colleagues dealing with these kinds of new treatment methods should be aware of this problem.

BANU ATALAR, M.D.  
HALE CAGLAR, M.D.  
Department of Radiation Oncology  
Acibadem University  
Istanbul, Turkey

ENIS OZYAR, M.D.  
Institute of Health Sciences and Radiation Oncology Department  
Acibadem University  
Istanbul, Turkey

doi:10.1016/j.ijrobp.2011.06.1989

- Nagata Y, Wulf J, Lax I, Timmerman R, Zimmermann F, Stojkovski I, Jeremic B. Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets: Results of consultant meeting of the International Atomic Energy Agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(3):660–669.
- Marbach JR, Sontag MR, Van Dyk J, Wolbarst AB. Management of radiation oncology patients with implanted cardiac pacemakers: report of AAPM Task Group No. 34. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1994;21(1):85–90.

**IN REPLY TO DRS. ATALAR, CAGLAR, AND OZYAR**

*To the Editor:* We thank Drs. Atalar, Caglar, and Ozyar for their comments on stereotactic body radiotherapy (SBRT) for a patient with implanted cardiac pacemakers (ICPs). They reported on 1 patient who died

1 month after SBRT with cardiac problems probably unrelated to RT. However, they suggested the establishment of a new guideline for ICPs and implantable cardioverter defibrillators (ICDs) in the era of SBRT and image-guided RT.

Our nation-wide survey conducted by the Japan Conformal External Beam Radiotherapy Group (J-CERG) did not include any patients who died after SBRT with malfunction of ICPs and ICDs (1).

When a tumor was situated at the same level of the ICP, the computed tomography image of the ICP would be accompanied by severe metallic artifacts. These computed tomography images are not suitable for SBRT planning. Even in such a case, SBRT can be indicated when the position of the subcutaneous ICP can be changed by the patient raising their hands upward.

A direct radiation beam through the ICP should be avoided. Also, when a tumor is situated just below the chest wall of the ICP, I would recommend the cardiologists to replace the ICP to an abdominal position.

Another Japanese prospective survey of patients with ICP and ICD found 1 case of malfunction in a patient with prostate cancer treated by intensity-modulated RT to the prostate. Even when the ICP is not situated at the same tumor level and no beam passes through the ICP, they recommended precautions during the planning and administration of RT (2).

In conclusion, I advise a direct beam path through ICP should be avoided in the case of SBRT. Moreover, all radiation oncologists should ask a medical engineering officer to check the ICP before and after SBRT because of the data reported by several studies on the usual RT for patients with an ICP/ICD (3–5).

YASUSHI NAGATA, M.D.  
Department of Radiation Oncology  
Hiroshima University  
Hiroshima, Japan

doi:10.1016/j.ijrobp.2011.06.1993

- Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:343–347.
- Soejima T, Yoden E, Nishimura Y, et al. Radiation therapy in patients with implanted cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: A prospective survey in Japan. *J Radiat Res* 2011;52:516–521.
- Hurkmans CW, Scepers E, Springorum BGF, et al. Influence of radiotherapy on the latest generation of implantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:282–289.
- Gelblum DY, Amols H. Implanted cardiac defibrillator care in radiation oncology patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1525–1531.
- Solan AN, Solan MJ, Bednars G, et al. Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:897–904.

**RESPONSE TO “THE PHYSICS AND TECHNOLOGY OF RADIATION THERAPY BOOK REVIEW” (INT J RADIAT ONCOL BIOL PHYS 2011;80:637)**

*To the Editor:* We thank Dan Odero for his review of our book *The Physics and Technology of Radiation Therapy* in the June 2011 issue (1). When reviewing an 850-page book, it is usually not practical to read the entire volume. We believe that this has led to some misunderstandings. We have been criticized for leaving some things out of the book that are, in fact, in the book. Regarding the reference to the “Mevalac” linear accelerator (linac), we are criticized because “there exists no such linac or manufacturer.” The book clearly and repeatedly states (on Pages 12.5, 15.2, 15.5, and 15.23, as well as in the index [Page I.10]) that this is a fictitious linac. We give detailed dosimetry data for this fictitious machine in Appendix C. The title page to the appendix again states that this is a fictitious linac. It is stated that radiochromic dosimetry is not mentioned, yet this topic is discussed on Page 8.33. Regarding the use of thermoluminescent dosimeters for “external agency machine output verification,” if this is referring to the RPC mailed dosimetry program, the RPC no longer uses thermoluminescent dosimeters. This is discussed in Chapter 11 (Page 11.13). Dr. Odero states that the physician reader needs to understand the importance of positron decay and electron capture, particularly for  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$ . The decay of  $^{125}\text{I}$

[症例報告]

## 腎細胞癌術後に 17 個の膵内転移をきたし 膵全摘術にて切除しえた 1 例

檜垣 栄治      後藤田直人      小西      大  
高橋進一郎      加藤祐一郎      木下      平\*

**要 旨**：症例は 75 歳女性。2002 年に右腎細胞癌に対して右腎摘出術を施行し、その後左腎転移に対し左腎部分切除術、甲状腺転移に対して甲状腺亜全摘術が施行された。2008 年に近医で多発膵転移を指摘され当院紹介となった。腹部 CT では膵全体にわたり大きさ 5~45mm 大の転移巣を多数認めたが、膵外には明らかな転移巣を認めなかった。転移巣は膵全摘術にて全て切除可能と判断し同術式を施行した。切除標本の肉眼所見では膵全体に計 17 個の病変を認め、病理組織学的所見から病変は全て腎細胞癌の膵転移と診断された。術後 14 カ月目に甲状腺に再発をきたし残葉切除を施行、術後 24 カ月現在、他に再発なく元気に外来通院中である。腎細胞癌の膵転移は根治切除が可能であれば長期予後が期待できる。自験例のような多発例に対しては膵全摘も有用な選択肢の一つであると考えられた。

索引用語：腎細胞癌      多発膵転移      膵全摘

### はじめに

腎細胞癌膵転移は多発することが多いが、多発例であっても根治切除が可能であれば長期予後が期待できる。今回われわれは腎細胞癌術後に膵全体に 17 個の転移をきたした症例に対して膵全摘術を施行し、良好な経過を得た 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：75 歳，女性。

主訴：なし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002 年に右腎細胞癌に対して右腎摘出術を施行。その後 2006 年に左腎転移に対して左腎部分切除、2007 年に甲状腺転移に対して甲状腺亜全摘が施行された。2008 年、近医での経過観察目的で行われた CT にて多発膵転移が疑われ、

IFN 療法を勧められるも second opinion を希望され当科紹介となった。

初診時現症：身長 150.9cm，体重 51.8kg，脈拍 77bpm，血圧 115/74mmHg，結膜に貧血，黄染なし，腹部は平坦軟で，右上腹部と左側腹部に手術痕を認めた。

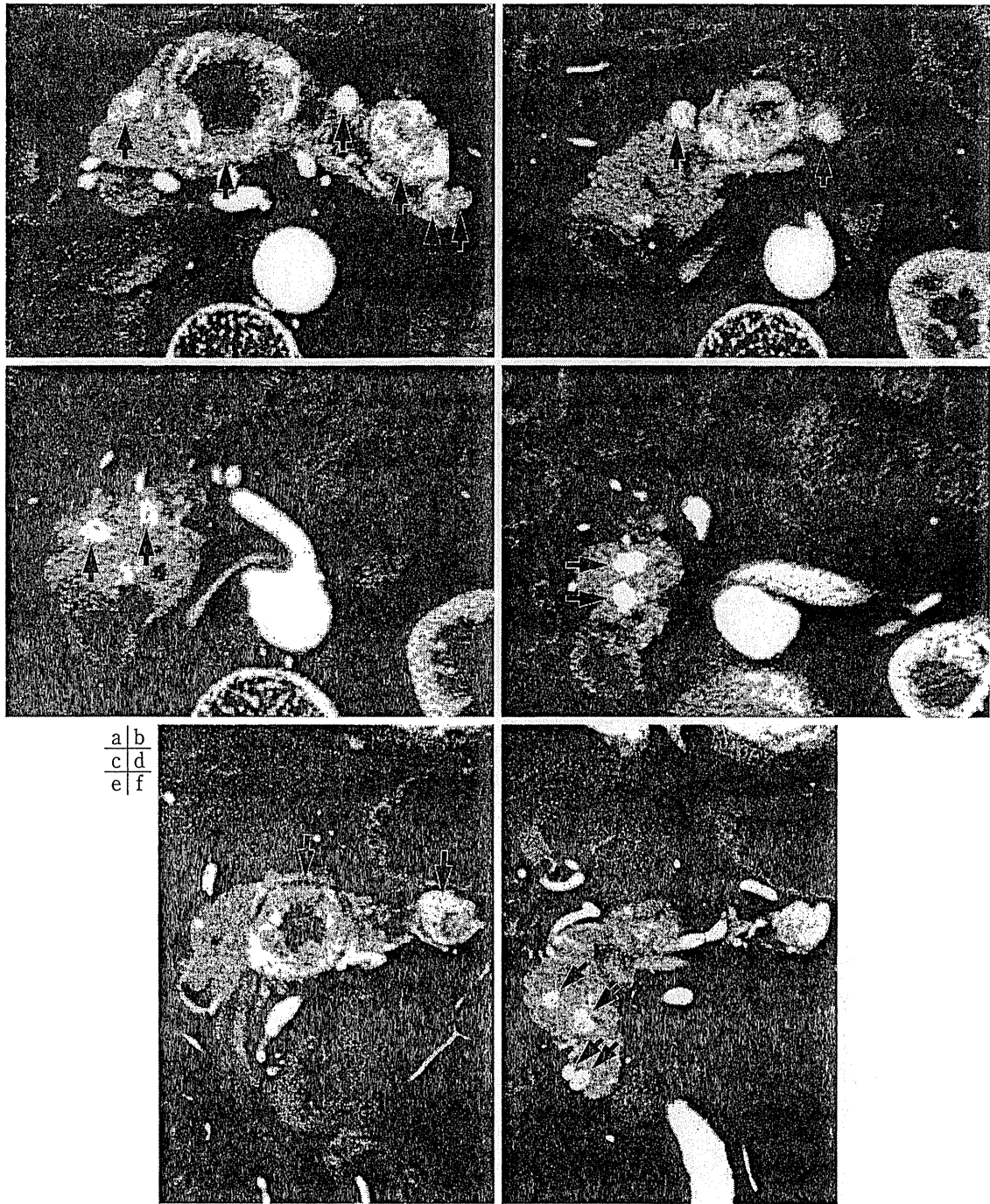
血液生化学検査所見：血液生化学検査では特記すべき異常を認めず，腫瘍マーカーは CEA 1.6ng/ml，CA19-9 36.9U/ml と正常範囲内であった。

腹部造影 CT 検査 (Fig. 1a, b, c, d : 水平断, Fig. 1e, f : 冠状断) : 膵頭部から膵尾部までの膵全体に, 5~45mm 大の動脈相で強い造影効果を呈する境界明瞭な類円形腫瘍を 12 個認めた。膵体部の 45mm 大の腫瘍は内部に壊死性変化を伴っていた。周囲臓器や腫瘍血管に明らかな浸潤を認めず，周囲リンパ節の腫大も認めなかった。

MRI 検査 (Fig. 2a, b) : 膵体部に 45mm，膵尾部に 30mm 大の T1 低信号，T2 高信号，dynamic study にて動脈相から遷延性に造影効果を示す結節を認め，その他 dynamic study では不明瞭で T2 で高信号となる結節を多数認めた。

\*国立がん研究センター東病院上腹部外科

<受理日：平成 23 年 2 月 3 日>



a	b
c	d
e	f

Fig. 1 腹部造影 CT (a, b, c, d: 水平断, e, f: 冠状断)

脾頭部から脾尾部までの脾全体に、動脈相で強い造影効果を呈する境界明瞭な類円形腫瘤を 12 個認める (黒矢印)。脾体部の 45mm 大の腫瘤は内部に壊死性変化を伴っている。

FDG-PET CT 検査 (Fig. 3) : 多発する脾腫瘤のうち脾体部の腫瘤にのみ FDG の集積を認め (SUV max 5.6), 脾以外に明らかな異常集積を認めなかった。

以上より、腎細胞癌の多発脾転移と診断、脾以外に明らかな転移巣を認めず脾全摘にて切除可能

と判断し手術を施行した。

手術所見 : 上腹部正中切開にて開腹し、脾以外に明らかな病変がないことを確認したのちに脾全摘、脾摘術を施行した。

切除標本所見 : 肉眼所見では脾体部に 34×32 mm, 脾尾部に 17×13mm の膨張性発育を示す境



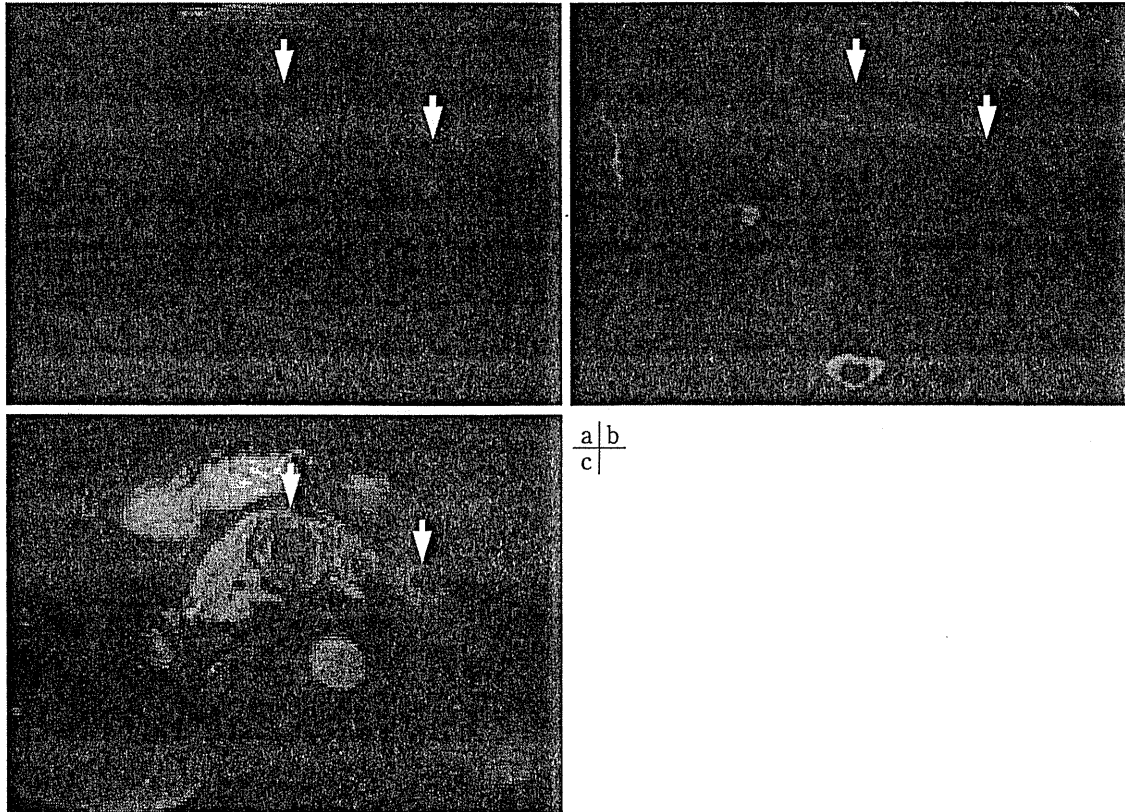


Fig. 2 MRI 検査 (a: T1WI, b: T2WI, c: 動脈相)

膵体部に45mm, 膵尾部に30mm大のT1低信号, T2高信号, dynamic studyにて動脈相から遷延性に造影効果を示す結節を認める(白矢印).

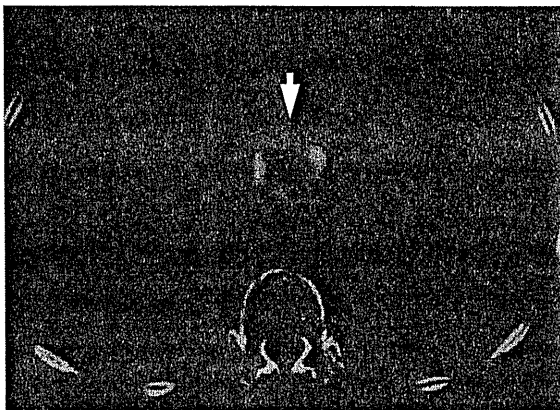


Fig. 3 FDG-PET CT 検査

多発する膵腫瘍のうち膵体部の腫瘍にのみFDGの集積を認める(白矢印).

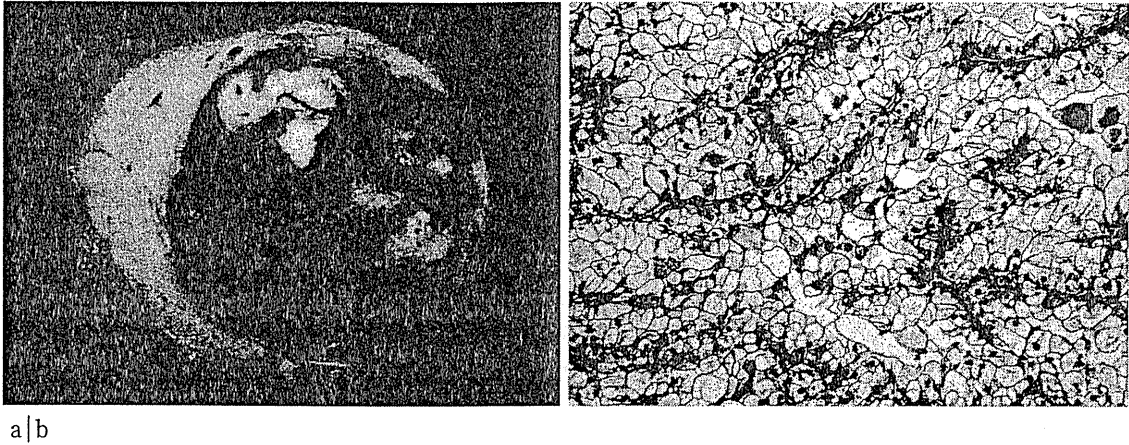
界明瞭, 類円形, 黄色調の腫瘍を認め, 膵体部の腫瘍は内部に壊死を伴っていた(Fig. 4a). 病理組織学的には, 淡明な胞体を有する腫瘍細胞が血管性間質に囲まれた小胞巣を形成し増殖する像を認め(Fig. 4b), 以上より腎細胞癌(clear cell carci-

noma)の多発膵転移と診断した. 切除標本内には, 術前CTにて指摘されていた12個(Fig. 5: 黒印)の膵転移の他, 新たに5個の小転移巣を認め(Fig. 5: 白印), 膵転移は計17個であった. 今回切除した膵臓は5mm間隔で全割し, 肉眼的に病変が疑われる部位を中心にプレパラートを作成し詳細な検討を行ったが, その際, 顕微鏡下でのみ分かる新たな病変は指摘できなかった.

術後経過: 術後経過は順調で術後第24病日に血糖コントロール目的で転院となった. 術後14カ月目に甲状腺に再再発をきたし残葉切除を施行, 術後24カ月現在, 他に再発なく元気に外来通院中である.

## 考 察

転移性膵腫瘍の頻度は少なく膵悪性腫瘍全体の2%以下とされている<sup>1)</sup>. 転移性膵腫瘍の原発臓器としては腎臓が全体の61.7~70.5%と最も多く, ほかに乳腺, 大腸, 悪性黒色腫, 肺, 胃, 胆嚢,



a|b

Fig. 4 切除標本所見

a : 肉眼的所見：膵体部の腫瘍は 34×32mm 大で、境界明瞭、類円形、黄色調で膨張性発育を示し内部に壊死を伴っている。b : 病理組織学的所見：淡明な胞体を有する腫瘍細胞が血管性間質に囲まれた小胞巣を形成し増殖する像を認める。

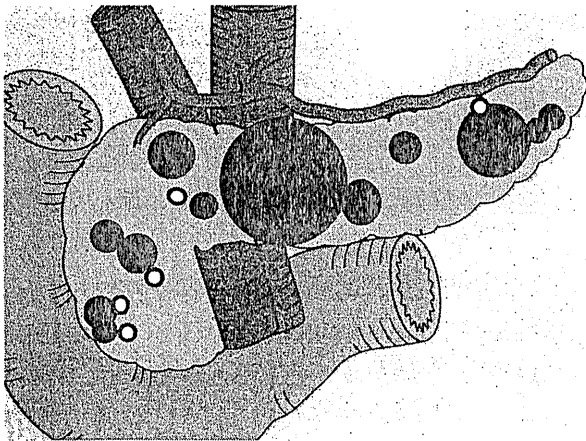


Fig. 5 切除標本のシェーマ

切除標本内には、術前 CT にて指摘されていた 12 個 (黒丸) の膵転移の他、新たに 5 個の小転移巣を認め (白丸)、合計で 17 個の膵転移が指摘できる。

軟部肉腫などがある<sup>12)</sup>。多くは診断された時点で腫瘍が広く進展しており切除の適応にはならないが、孤立性膵転移の場合は積極的切除により予後が改善するとされている。特に腎細胞癌の孤立性膵転移切除例の 5 年生存率は 65~88% と予後良好であり、他臓器からの膵転移切除例の 5 年生存率 0~29% と比べて長期予後が期待できる<sup>1~4)</sup>。

腎細胞癌は、腎静脈から下大静脈を經由し血行性に広がることで肺、骨、肝などに転移をきたしやすいが、膵転移は 2.8% と比較的まれである<sup>5)</sup>。膵臓への転移形式は、腎癌と膵臓の間に局所的な血行性、もしくはリンパ行性の進展経路を示唆す

る所見を認めないことから、全身性の血行性転移と考えられている<sup>3)</sup>。しかし膵内に多発する頻度が高いにもかかわらず、しばしば他臓器には転移を認めないことがある。Sellner ら<sup>3)</sup>は腎細胞癌の腫瘍細胞の中には膵実質との親和性が高く、膵実質が成長、成熟するのに適した環境となっているものがあると考察しており、膵転移が多発する傾向があることや、切除後の残膵にしばしば再発を認めることもこの親和性で説明することができる。自験例を検討してみると、膵の他に腎臓、甲状腺に再発をきたしており、これは膵転移が全身性の血行性転移であるとの考えを支持しており、膵に 17 個もの転移巣を認めたことは腫瘍細胞と膵実質との間に高い親和性があったからであると考えることができる。

腎細胞癌膵転移の治療は原発巣がコントロールされ、かつ転移巣が膵臓に限局していれば手術が最も推奨される治療である、手術以外には IFN 療法や化学療法、最近では分子標的薬剤である sunitinib が注目されている。しかし奏効率は IFN 療法で 6~20%、sunitinib でも 28~37% と決して高くはない<sup>6~8)</sup>。一方で、手術により根治的膵切除が行われた群の 5 年生存率は 65~88% で、非手術群の 0~47% と比較し、selection bias がかかるもののその予後は非常に良好である<sup>1~3,4)</sup>。

腎癌膵転移は多発の頻度が高く、その頻度は 20~50% と報告されている<sup>9~12)</sup>。腎癌膵転移 187

例の集計では多発転移の頻度は39%、平均転移数は3.2個で最大転移数は7個であり<sup>3)</sup>、自験例のように17個の転移を認めることは極めてまれと考えられた。多発例に対しては腫瘍が他臓器にも広く転移している可能性を考え手術の適応外とするものもあるが、Sellnerら<sup>3)</sup>は、単発例/多発例に対する膵切除例の5年生存率が64~78%であり、多発例が必ずしも予後不良因子ではないことから根治切除可能であれば手術すべきとしている。多発例に対する術式に関しては、膵機能温存のため非定型的切除を行った報告<sup>12,13)</sup>や、根治性を追求した膵全摘も考慮すべきとする報告<sup>14)</sup>もあり一定の見解はない。しかし腎細胞癌膵転移は小さいものであるとCTの造影前後でともに等吸収となることがあり<sup>15)</sup>、またPET-CTにおいても腎細胞癌膵転移はFDGの集積に乏しく<sup>16)</sup>、自験例のように小転移巣にはFDGが集積しない場合があり、術前の画像検索で見逃される可能性がある。実際、病理学的検討で多発であった切除例の50~62%が術前に単発と評価されている<sup>49)</sup>。このことは術前評価以上に多発の頻度は高いことが示唆される。さらに腎癌膵転移に対して膵切除(膵全摘を除く)を行った症例を長期間follow upした報告では、膵切除時に触診と超音波で残膵をスクリーニングしたにもかかわらず33~42%で残膵再発をきたしている<sup>9,11)</sup>。自験例でも術前に膵全域に12個の転移を認め膵全摘を選択、病理学的検討で計17個の転移を証明しており、画像上は描出されない小転移巣が少なくとも5個存在したことになる(Fig. 5)。これらのことは腎癌膵転移に対する局所切除には画像上描出されない微小転移巣の遺残のリスクがあることを示唆している。進行腎細胞癌の術後補助療法に有効なものが存在しない現状では<sup>8)</sup>、残膵再発を防ぐためには癌遺残のない膵切除が重要である。多発膵転移に対する術式は、腫瘍占拠部位が限局していれば膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除術、あるいはその他の縮小手術も適応となるが、術後に注意深いfollow upが必要であり、残膵への再発が起きた場合は膵の再切除を考慮すべきである。また定型的切除で転移巣を全て切除することが困難であれば、膵機能温存にこだわった切除法に固執せず、微小転移巣の可能性を考慮

し膵全摘も選択肢の一つとすることでさらなる長期無再発期間が期待できると考えられた。

膵全摘術は術後に代謝、吸収障害を引き起こし、糖尿病が必発となる。そのため、かつては血糖コントロールが不安定となり、低血糖発作から致命的になるとされてきた。しかし新しいインスリン療法の開発とともに血糖コントロールは以前と比べ容易になり、それに伴い術後生存率は向上している。近年では原発性膵癌における膵全摘後の合併症率、生存率は、膵頭十二指腸切除後と差がないとの報告が多くなされている<sup>17~21)</sup>。Crippaら<sup>21)</sup>は膵全摘を行った65例の予後を検討し、5年生存率は71%で低血糖に起因する死亡例は1例も認めなかったと報告している。自験例でも術後合併症を認めず、退院後2年間血糖コントロールは良好で元気に社会復帰している。膵全摘は術後インスリン治療が必須であり、消化吸収障害や栄養代謝障害などをきたすため適応には慎重であるべきなのは言うまでもないが、患者背景などを考慮することで一般的に選択可能な術式となってきた。

今回われわれは腎細胞癌多発膵転移に対して膵全摘術を施行し、良好な経過を得た1例を経験した。腎癌膵転移は多発することが多いが、多発例であっても根治切除が可能であれば長期予後が期待できる。現在のところ手術以外に根治的な治療が存在せず、根治切除を得るためには膵全摘も有用な選択肢であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol* 2009; 10: 287-93.
- 2) Sweeney AD, Wu MF, Hilsenbeck SG, Brunnicardi FC, Fisher WE. Value of pancreatic resection for cancer metastatic to the pancreas. *J Surg Res* 2009; 156: 189-98.
- 3) Sellner F, Tykalsky N, De Santis M, Pont J, Klimpfinger M. Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal carcinoma to the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 75-85.
- 4) Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1161-8.
- 5) Klugo RC, Detmers M, Stiles RE, Talley RW, Cerny

- JC. Aggressive versus conservative management of stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118: 244-6.
- 6) Mortzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-17.
  - 7) Medioni J, Choueiri TK, Zinzindohoué F, Cho D, Fournier L, Oudard S. Response of renal cell carcinoma pancreatic metastasis to sunitinib treatment: a retrospective analysis. *J Urol* 2009; 181: 2470-5.
  - 8) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
  - 9) Bassi C, Butturini G, Falcon M, Sarqenti M, Mantovani W, Pederzoli P. High recurrence rate after atypical resection for pancreatic metastases from renal cell carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 555-9.
  - 10) Thompson LD, Heffess CS. Renal cell carcinoma to the pancreas in surgical pathology material. *Cancer* 2000; 89: 1076-88.
  - 11) Law CH, Wei AC, Hanna SS, et al. Pancreatic resection for metastatic renal cell carcinoma: presentation, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 922-6.
  - 12) Deguchi Y, Shimada K, Nara S, et al. Pancreaticojejunostomy with invagination of the punched pancreatic remnant after medical pancreatectomy and enucleation for multiple metastases of renal cell carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2009; 39: 1086-90.
  - 13) 三橋 登, 木村文夫, 清水宏明, 吉留博之, 大塚将之, 宮崎 勝. 術前の詳細な検査により膵全摘を回避した腎細胞癌多発膵転移の1例. *日臨外会誌* 2009; 70: 2797-802.
  - 14) 松本正成, 草塩公彦, 塚本 剛, 他. 腎癌多発膵転移の2切除例. *日消外会誌* 2007; 40: 1694-9.
  - 15) 浜本哲郎, 高野友爾, 井上雅之, 他. 腎細胞癌術後8年目に膵転移をきたした1例—dynamic CTの有用性を中心に—. *膵臓* 2007; 22: 102-8.
  - 16) 鈴木慶一, 和多田晋, 三井洋子, 他. FDG-PETにて集積不良であった腎細胞癌同時膵転移の1切除例. *膵臓* 2010; 25: 67-72.
  - 17) Schmidt CM, Glant J, Winter JM, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2007; 142: 572-8.
  - 18) Müller MW, Friess H, Kleeff J, et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg* 2007; 246: 966-75.
  - 19) Nathan H, Wolfgang CL, Edil BH, et al. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. *J Surg Oncol* 2009; 99: 87-92.
  - 20) Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg* 2009; 250: 282-7.
  - 21) Crippa S, Tamburrino D, Partelli S, et al. Total pancreatectomy: Indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery* 2011; 149: 79-86.

## A case of seventeen pancreatic metastases from renal cell carcinoma resected by total pancreatectomy

Eiji HIGAKI, Naoto GOTOHDA, Masaru KONISHI,  
Shinichiro TAKAHASHI, Yuichiro KATO, and Taira KINOSHITA \*

**Key words:** Renal cell carcinoma, Multiple pancreatic metastases, Total pancreatectomy

The patient is a 75-year-old woman, who underwent a right nephrectomy for right renal cell carcinoma in 2002. Since then, a partial left nephrectomy and subtotal thyroidectomy were performed for metastases from renal cell carcinoma. In 2008, she was diagnosed with multiple pancreatic metastases and referred to our hospital. Abdominal CT revealed multiple metastases measuring 5–45mm in diameter throughout the whole pancreas, and showed no other metastatic sites. Therefore, a total pancreatectomy was performed. Macroscopically, a total of seventeen lesions were found in the resected specimen, and histopathological examination confirmed the entire lesion to be pancreatic metastases from renal cell carcinoma. Fourteen months after total pancreatectomy, a total thyroidectomy was performed for recurrence at the residual thyroid, and she remains alive without recurrence twenty-four months after total pancreatectomy. Long-term survival can be achieved by performing complete resection of pancreatic metastases from renal cell carcinoma, but pancreatic metastases are often multiple, and small metastatic lesions are difficult to detect preoperatively. Therefore, postoperative follow-up of the remnant pancreas is important, and total pancreatectomy is an useful option to accomplish complete resection for multiple metastatic lesions.

---

\* Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East (Chiba)

# 術後早期に再発をきたし死亡した 膵腺扁平上皮癌の1例

A case of early recurrence after curative operation of adenosquamous carcinoma of pancreas

独立行政法人国立がん研究センター東病院上腹部外科

門田一晃 後藤田直人 加藤祐一郎  
高橋進一郎 小西 大 木下 平

## 要旨

膵腺扁平上皮癌に対し根治的切除後、急速な転帰をたどった症例を経験したので報告する。症例は63歳、男性。心窩部痛を主訴に来院した。術前のCT、MRI検査にて浸潤性膵管癌と診断し、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行した。病理組織学的所見は、腺癌成分と扁平上皮癌成分が混在し、膵腺扁平上皮癌と診断した。合併症はなく術後13日目に軽快退院したが、術後補助化学療法のため根治確認目的に行った腹部CT（術後26日目）にて大動脈周囲リンパ節腫脹を認め、直ちに再発と診断、化学療法を行ったが多発肝転移、リンパ節転移増大し、術後114日目に死亡した。

臨外 66(6): 845~849, 2011

## キーワード

膵臓、膵腺扁平上皮癌、画像診断、doubling time

## はじめに

膵腺扁平上皮癌は、腺癌成分と扁平上皮癌成分が相接して、あるいは混在して見られる癌で、膵原発癌のなかでも比較的稀な組織型である<sup>1)</sup>。膵癌は消化器癌のなかでも予後不良であるが、そのなかでも腺扁平上皮癌の予後はさらに不良とされており<sup>2)</sup>、その臨床病理学的特徴、臨床経過、治療法についての検討はいまだ不十分である。今回われわれは、膵腺扁平上皮癌に対し根治的切除後、急速な転帰をたどった症例を経験したので、その特異な画像所見の検討を含め報告する。

## 症例

患者：63歳、男性

主訴：心窩部痛

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2009年1月より心窩部痛を自覚した。前医の腹部超音波検査、腹部CTにて膵頭部癌が疑われ、2009年4月当院を紹介され受診、手術目的で入院と

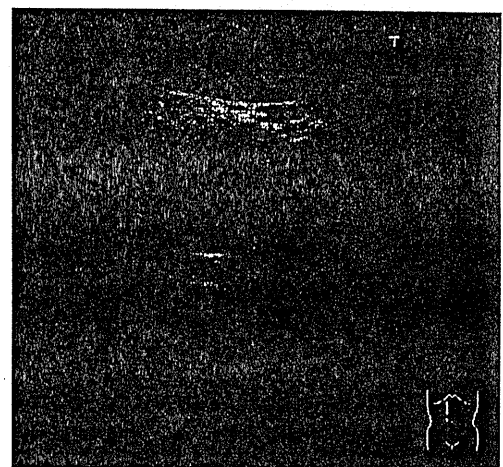


図1 腹部超音波所見

膵鉤部に径35mm大の境界不明瞭、辺縁不整な低エコー腫瘍を認める。

なった。

入院時現症：体格は中等度、栄養状態は良好であった。貧血、黄疸はなく、腹部所見に異常は認めなかった。

入院時検査所見：血液一般検査は正常範囲内であった。

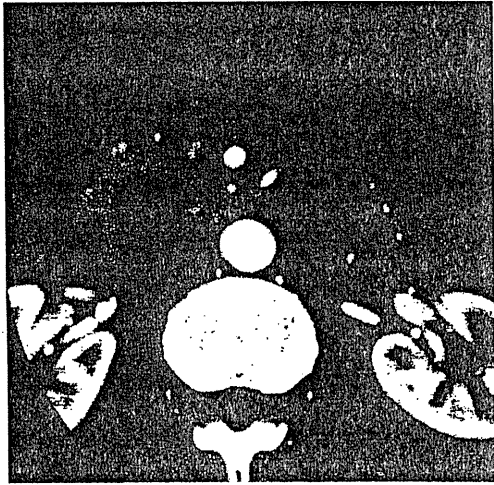


図2 腹部CT所見

膵頭部に37×30 mmの境界不明瞭な腫瘤を認め、腫瘍辺縁は造影効果を有する領域を認める。

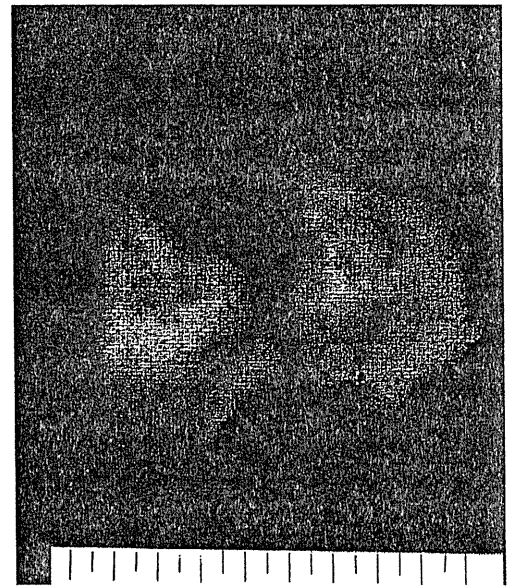


図3 切除標本の水平断断面

境界不明瞭な硬い灰白色の腫瘤で、内部に出血を伴う。

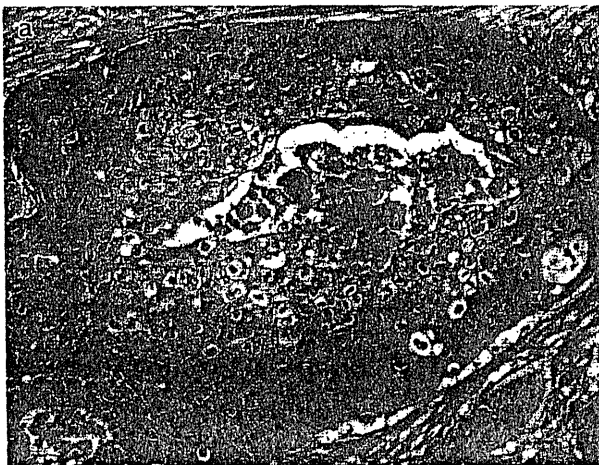


図4 病理組織学的所見

a：主病巣は中等度の角化傾向を伴う扁平上皮癌の像を呈している（HE染色，×200）。

b：腫瘍の中心部に中分化型腺癌を認める（HE染色，×400）。

生化学検査ではアミラーゼが213 IU/l，AST 42 IU/l，ALT 51 IU/l， $\gamma$ -GTP 125 IU/lと軽度の肝胆酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEA 3.4 ng/ml，CA19-9 0.2 IU/lで正常範囲内であった。

**腹部超音波所見：**膵鉤部に径35 mm大の境界不明瞭、辺縁不整な低エコー腫瘤を認めた（図1）。

**腹部CT所見：**膵頭部に37×30 mmの境界不明瞭な腫瘤を認めた。腫瘤辺縁は、動脈相で比較的強く造影され、門脈層で淡く造影された。肝転移、リンパ節腫大、腹膜播種は認めなかった（図2）。

**腹部MRI検査：**T2強調画像にて内部に高信号を呈する壊死性変化を有し、辺縁充実成分は不均一な中等度

高信号を呈した。拡散強調像では著明な拡散低下を認めた。MRCP画像では腫瘍の尾側の主膵管は拡張していないが、副膵管からのドレナージを認めていた。

以上より、膵頭部癌の診断にて亜全胃温存膵頭十二指腸切除術(subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy：SSPPD)を予定した。

**手術所見：**腹水、肝転移、腹膜播種を認めなかった。術中迅速細胞診も陰性であり、予定どおりSSPPD（D2郭清術）を施行した。

**切除標本：**膵頭部に大きさが35×27 mm大の腫瘤を認めた。断面では境界不明瞭な硬い灰白色の腫瘤であり、内部に出血を伴っていた（図3）。

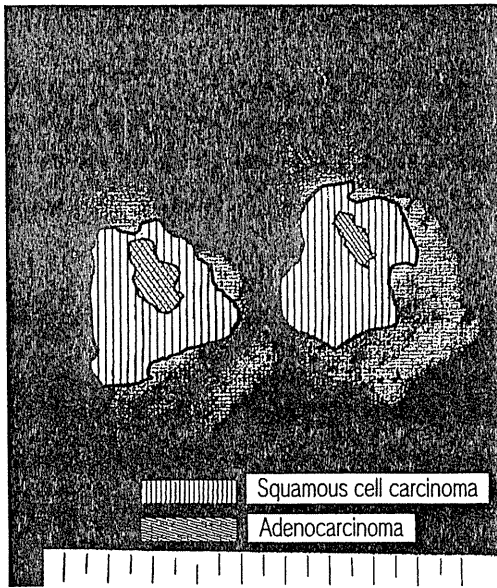


図5 腺癌と扁平上皮癌の分布

扁平上皮癌の成分は腫瘍の辺縁に多く、腫瘍全体の約8割を占めた。中心部には線維性間質を伴う腺癌が多く占めた。

**病理組織学的所見：**層形成を伴い、胞巣中心部に異常角化を伴う中分化型扁平上皮癌と腺管構造を示す中分化型腺癌が混在し、扁平上皮癌部分は腫瘍全体の約8割を占め、膵腺扁平上皮癌と診断した(図4)。腫瘍の辺縁に扁平上皮癌が多く、中心部に線維性間質を伴う腺癌が多い傾向にあった(図5)。リンパ節転移は#14pにのみ認め、腺癌由来であった。膵癌取扱い規約(第6版)上<sup>1)</sup>、腺扁平上皮癌、pTS2、35×27 mm、浸潤型、ly2、v2、ne2、pS(+), pRP(+), pPV(-), pA(-), pPL(-), pOO(-), pPCM(-), pDCM(-), pT3、pN2、M0、Stage IVa、リンパ節転移 1/28であった。

**退院後経過：**合併症なく術後13日目に軽快退院したが、術後補助化学療法のため根治確認目的に行った腹部CT(術後26日目)にて大動脈周囲リンパ節腫脹(#16a2~16b1)を認め、直ちに再発と診断した。ゲムシタピン(1,000 mg/m<sup>2</sup>、3週投与1週休薬)を投与したが1コース終了後に多発肝転移、リンパ節転移増大し、術後114日目に死亡した。

## 考 察

膵癌取扱い規約(第6版)による膵腺扁平上皮癌の定義は、組織学的に腺癌成分と扁平上皮癌成分が相接あるいは混在してみられ、扁平上皮癌の成分が腫瘍全体の30%以上を占めるものと定義している<sup>1)</sup>。その頻度は比較的低く、わが国における膵悪性腫瘍の約2%

と報告されており、比較的稀な疾患である<sup>2)</sup>。

膵腺扁平上皮癌の疫学は、市川ら<sup>3)</sup>がわが国における膵腺扁平上皮癌をまとめた報告によると、平均年齢は63歳(36~78歳)、男女比は2.1:1であった。症状は心窩部痛、季肋部痛を含めた腹痛が最も多くみられ、膵頭部症例では黄疸が多く通常型膵癌と同様であった。

治療は外科切除が第一選択とされている。切除例の術後平均生存期間は約6か月、非切除例でも平均1.5か月と報告され<sup>4)</sup>、通常型膵管癌より予後不良である。術後化学放射線療法を受けた症例でも生存中央値が10.9か月であったという報告がある<sup>5)</sup>。しかし、本邦報告35例のまとめでは、1年以上の生存が10例にみられ<sup>6)</sup>、膵切除術の向上による手術の安全性も考慮すると、現在のところ手術が第一選択であると思われる。

本症例の切除標本の病理検索では#14pにのみ1個のリンパ節転移を認め、転移リンパ節数が少ないにもかかわらず、このような短期間にリンパ節再発をきたしている。最近膵癌では、PCR法を用いたK-ras mutationの検索によって、手術時すでに諸臓器において微小転移が高率に潜在することが指摘されており<sup>7,8)</sup>、本症例においても手術時に微小転移が存在した可能性があったと考える。このことは、手術による局所のコントロールと術後早期の補助療法の重要性を示すものであると考える。

本症の診断は比較的困難で、術前あるいは剖検前に臨床診断できた報告例は少ないが、腫瘍マーカーでは、CA19-9が通常型膵管癌に比べ低値のものが多いとされている。癌組織におけるCA19-9産生の場合と考えられる腺癌成分の割合が関与している可能性があり<sup>4)</sup>、本症例のようにCA19-9値が軽度高値にとどまる症例は、扁平上皮癌の占める割合が多いのではないかと推測される。また、squamous cell carcinoma related antigen(SCC)が診断に有効との報告もみられる<sup>9)</sup>。しかし、本症は通常型膵管癌として術前診断されることが多く、SCCが測定される機会は少ないのが現状である。

膵腺扁平上皮癌の画像所見については、造影CTで辺縁部のみがenhanceされる低吸収域として描出されることが特徴として報告されている<sup>4,10-12)</sup>。本症例も同様に、腫瘍辺縁が不均一にenhanceされ、通常の膵管癌よりhypervascularであった。病理組織学的に腫瘍中心部に線維性間質を伴う腺癌が、腫瘍辺縁に扁平上皮癌が多く占め、腺癌の領域では通常型膵管癌同様enhanceされず、腫瘍辺縁の扁平上皮癌の領域が



表 1 膵腺扁平上皮癌 リンパ節転移症例

報告者	年齢	性別	術式	最大径 (mm)	扁平上皮癌の割合 (%)	リンパ節転移 (組織型)	生死	生存期間 (日)
橋本 <sup>10)</sup>	73	女	PD	40	50	Ad	?	?
Ishikawa <sup>13)</sup>	67	男	DP	100	60	Ad	死	120
Ishikawa	61	男	PD	43	80	Ad	死	360
田中 <sup>14)</sup>	68	男	PD	70	90	Sq	死	156
鴨下 <sup>15)</sup>	45	男	DP	35	40	Ad	生	730
森 <sup>16)</sup>	77	女	DP	90	90	Sq	死	84
Motojima <sup>17)</sup>	52	男	DP	70	50	Sq, Ad	死	90
Motojima	75	女	PD	60	Sq>>Ad	Sq	死	240
Yamaguchi <sup>18)</sup>	60	男	PD	?	40	Ad	死	90
Yamaguchi	52	女	PD	?	40	Ad	死	210
Yamaguchi	56	男	PD	?	50	Sq, Ad	生	150
Yamaguchi	49	男	DP	?	30	Ad	死	150
伊藤 <sup>19)</sup>	73	男	TP	48	90	Sq, Ad	死	100
自験例	62	男	SSPPD	35	80	Ad	死	114

PD: pancreaticoduodenectomy, DP: distal pancreatectomy, TP: total pancreatectomy, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, ?: 不明

enhance されたことによるものと考えられた。

自験例では原発巣が大きく、扁平上皮癌の成分が多かったにもかかわらず、リンパ節転移は腺癌成分であった。Ishikawa ら<sup>13)</sup>は3例の自験例において、リンパ節転移巣は腺癌の組織像が多いことを指摘し、扁平上皮癌より腺癌のほうが転移する potential が高いのではないかと推論している。そこで、原発巣の扁平上皮の占める割合とリンパ節転移の組織型の相関について検討した。膵切除症例を対象とし、医学中央雑誌(期間:1983~2009年10月, Key words「膵癌」「膵扁平上皮癌」), およびPubMed(期間:1977~2009年10月, Key words「pancreatic cancer」「adenosquamous carcinoma」)で検索したところ、リンパ節転移に関する病理所見が記載されているものは13例であった(表1)<sup>10,13~19)</sup>。表1でわかるように、扁平上皮癌成分が多くなるにつれ、転移の主体が扁平上皮癌となる傾向を示しており、必ずしもIshikawa ら<sup>13)</sup>の、腺癌のほうが転移しやすいという推論どおりとは言い切れないと思われた。Charbit ら<sup>20)</sup>は扁平上皮癌の doubling time が81日に対し、腺癌の doubling time は166日と扁平上皮癌の増殖速度は腺癌の2倍であると報告している。このことは、本症例のように扁平上皮癌が発生すると、扁平上皮癌は急速に発育し、次第に腺癌を中心部に押しやり病巣の大半を占める形態をとるに至るものと思われた。さらに腫瘍増加速度の相違は、予後不良の原

因として考えられており<sup>20)</sup>、以上の点から、malignant potential を論ずるには、個々の症例における doubling time も十分に考慮される必要があるものと考えられた。

## おわりに

膵腺扁平上皮癌に対し根治的切除後、急速な転帰をたどった症例を経験したので報告した。本症例は画像検査にて特徴的な所見に乏しく、術前診断に難渋するが、予後も不良なため、早期の発見と膵腺扁平上皮癌に対する有効な抗腫瘍療法の開発が肝要であると思われた。

## 文献

- 1) 日本膵癌学会(編):膵癌取扱い規約,第6版.金原出版,2009
- 2) 日本膵臓学会膵臓登録委員会:日本膵臓学会膵臓登録20年間の総括.膵臓18:101-169,2003
- 3) 市川 剛,上西崇弘,小川雅生,他:膵腺扁平上皮癌の1切除例.日外科系連会誌33:790-794,2008
- 4) 池井 聡,片淵 茂,別府 透,他:膵腺扁平上皮癌の1切除例.膵臓8:545-551,1993
- 5) Voong KR, Davison J, Pawlik TM, et al: Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients. Hum Pathol 41: 113-122, 2009
- 6) 竹島 薫,山藤和夫,馬場秀雄,他:血清CEA高値を契機に診断された膵腺扁平上皮癌の1例.日臨外会誌69:443-447,2008
- 7) Tamagawa E, Ueda M, Takahashi S, et al: Pancreatic lymph

nodal and plexus micrometastases detected by enriched polymerase chain reaction and nonradioisotopic single-strand conformation polymorphism analysis: a new predictive factor for recurrent pancreatic carcinoma. Clin Cancer Res 3: 2143-2149, 1997

- 8) Nomoto S, Nakao A, Ando N, et al: Clinical application of K-ras oncogene mutations in pancreatic carcinoma: detection of micrometastases. Semin Surg Oncol 15: 40-46, 1998
- 9) 西尾美紀, 志摩泰生, 堀見忠司, 他: 膵腺扁平上皮癌の2切除例. 胆と膵 24: 811-814, 2003
- 10) 橋本直樹, 蒔田富士雄, 岩波弘太郎, 他: 嚢胞性病変を呈した膵腺扁平上皮癌の1切除例 わが国の報告例を含めて. 癌の臨 45: 1409-1413, 1999
- 11) 前田基一, 竹山 茂, 牧野 博, 他: 急速な発育を示した膵腺扁平上皮癌の1例. 胆と膵 16: 367-372, 1995
- 12) 石渡裕俊, 真口宏介, 高橋邦幸, 他: 膵腺扁平上皮癌の画像所見の特徴. 降臓 21: 62-69, 2006
- 13) Ishikawa O, Matsui Y, Aoki I, et al: Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic study and report of three cases. Cancer 46: 1192-1196, 1980
- 14) 田中千恵, 野崎英樹, 小林裕幸, 他: 腺癌の扁平上皮化生から発生したと考えられる膵腺扁平上皮癌の1例. 日臨外会誌 65: 1361-1365, 2004

- 15) 鴨下憲和, 大和田進, 柳沢昭夫, 他: 腺癌と扁平上皮癌で異なる浸潤形式を示した膵腺扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 27: 2019-2023, 1994
- 16) 森 俊治, 安藤幸史, 古田凱亮, 他: 膵腺扁平上皮癌の1切除例. 日臨外医会誌 54: 1328-1332, 1993
- 17) Motojima K, Tomioka T, Kohara N, et al: Immunohistochemical characteristics of adenosquamous carcinoma of the pancreas. J Surg Oncol 49: 58-62, 1992
- 18) Yamaguchi K, Enjoji M: Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic study. J Surg Oncol 47: 109-116, 1991
- 19) 伊藤順造, 小関 梅, 土井孝志, 他: 膵腺扁平上皮癌の1例 本邦集計18例の検討. 消外 12: 381-387, 1989
- 20) Charbit A, Malaise EP, Tubiana M: Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. Eur J Cancer 7: 307-315, 1971

MONDEN Kazuteru, et al

独立行政法人 国立がん研究センター東病院上腹部外科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

(2010年7月28日受付, 2010年10月20日受理)

胃癌取扱い規約の改訂に合わせ, 大幅な変更を行った全面改訂版!!

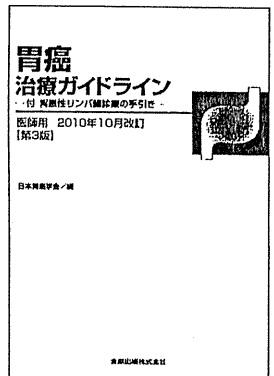
# 胃癌治療ガイドライン

—付 胃悪性リンパ腫診療の手引き—

医師用 2010年10月改訂【第3版】日本胃癌学会／編

胃癌取扱い規約に含まれていた治療に関する記載が全面的に移行され, 取扱い規約との役割分担が明確となった。あらたに治療アルゴリズムを示すとともに, 手術では切除術式選択の原則, 胃切除術式別のリンパ節郭清範囲(D), 内視鏡治療では絶対適応病変と適応拡大病変, 根治性の評価や治療後の方針, 化学療法では補助化学療法を含め, 本邦のRCTを基にした推奨治療を提示するなど, 各項目とも大幅な改訂が加えられている。

◆B5判 72頁 1図 原色8図 ◆定価1,050円(本体1,000円+税5%)



ISBN978-4-307-20281-7

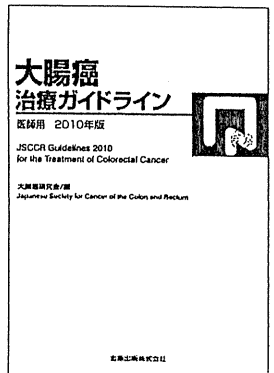
2009年版の刊行後に, 国内承認を受けた化学療法を記載!!

# 大腸癌治療ガイドライン

医師用 2010年版 大腸癌研究会／編

本書の目的は大腸癌の標準的治療を普及させ, 施設間の格差を解消し, 治療の質と治療成績を向上させることにある。2009年版刊行後, 新たな大腸癌治療薬の保険収載や適応拡大がなされたことから, 化学療法の項を大幅に改訂した2010年版を発行し, 正しい情報と適切な評価を速やかに伝えることとした。

◆B5判 100頁 9図 原色5図 ◆定価1,575円(本体1,500円+税5%)



ISBN978-4-307-20279-4

**金原出版**

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184 (営業部直通) FAX03-3813-0288  
振替 00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

## Borderline Resectable 膵癌をめぐる

予後, 再発部位, 術後補助化学療法の効果  
—Borderline Resectable 膵癌と切除可能膵癌の比較—

高橋進一郎<sup>1)</sup>・小西 大<sup>1)</sup>・木下 敬弘<sup>1)</sup>・後藤田直人<sup>1)</sup>  
 加藤祐一郎<sup>1)</sup>・小林 達伺<sup>2)</sup>・池田 公史<sup>3)</sup>・仲地 耕平<sup>3)</sup>  
 光永 修一<sup>3)</sup>・大野 泉<sup>3)</sup>・木下 平<sup>1)</sup>

要約: Borderline resectable 膵癌の予後, 再発部位, 術後補助化学療法の効果を切除可能膵癌と比較検討した。過去の浸潤性膵管癌切除例 133 例を術前 MDCT 所見により切除可能膵癌 109 例, Borderline resectable 膵癌 24 例に分類した。Borderline resectable 膵癌は切除可能膵癌と比べ予後が不良で ( $p=0.03$ ), 局所再発が高率であった ( $p<0.05$ )。切除可能膵癌と比べて顕微鏡学的切除断端陽性率が高い傾向を認めた。Borderline resectable 膵癌において術後補助療法の有無による予後の差を認めず ( $p=0.54$ ) 補助療法に関りなく 3 年以上の長期生存例を認めなかった。Borderline resectable 膵癌に対する術後補助療法の有効性については今後の検証が必要と考えられる。

Key words: 膵癌, Borderline Resectable 膵癌, 再発, 術後補助化学療法

## はじめに

遠隔転移がない膵癌は, 今まで腫瘍と周囲の動脈との関係によって切除可能膵癌と局所進行膵癌 (切除不能膵癌) に分類されてきた。画像診断の進歩により腫瘍と血管の関係について詳細な情報が得られるようになったが, 腫瘍が血管に近接している場合, 切除可能か局所進行か判断に迷うことが少なくない。言い換えれば, 技術的には切除可能と思われるが高頻度で癌の遺残が想定される腫瘍が認識されるようになった。最近 NCCN ガイドラインでは, 上記のような腫瘍を血管との関係により Borderline resectable 膵癌と定義している<sup>1)</sup>。

Prognosis, Pattern of Recurrence and Efficacy of Postoperative Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resected Borderline Resectable Pancreatic Cancer

Shinichiro Takahashi et al

- 1) 国立がん研究センター東病院肝胆膵外科 (〒 277-8577 柏市柏の葉 6-5-1)
- 2) 同 放射線診断部
- 3) 同 肝胆膵内科

Borderline resectable 膵癌は温存すべき動脈に近接した腫瘍であるため, 癌が遺残する可能性が高く, 切除可能膵癌と比較して予後不良と考えられる。したがって, 局所治療と全身化学療法を組み合わせた集学的治療により予後の改善が期待される<sup>2,3)</sup>。

しかし, Borderline resectable 膵癌に対して切除可能膵癌と同様の治療法を選択し, 手術先行, 術後補助化学療法を行った場合, 想定される様に切除可能膵癌と比べて局所癌遺残度が高率であるのか, 予後が不良であるか詳細な報告は数少ない<sup>4)</sup>。

当センターでは, 今まで Borderline resectable 膵癌の多くを切除可能膵癌と同様に手術先行 (術後補助療法) で治療していた。そこで今回, 癌局所遺残度, 再発部位, 予後, 術後補助化学療法の効果を Borderline resectable 膵癌と切除可能膵癌と比較検討することとした。

## I. Borderline Resectable 膵癌の定義

遠隔転移が無く MDCT 画像で①門脈・上腸間膜静脈への両側性の浸潤, ②上腸間膜動脈に腫瘍が 180 度

表1 臨床病理学的諸因子の比較・切除可能膵癌/Borderline Resectable膵癌

		切除可能膵癌 n=109	Borderline Resectable膵癌 n=24	P値
年齢		65	64	0.14
性	男	72	13	0.35
	女	37	11	
部位	頭部	77	16	0.81
	体尾部	32	8	
分化度	W/D	15	6	0.21
	M/D, P/D	94	18	
腫瘍径, cm		2.8	3.3	0.16
CA 19-9, U/ml		106.0	173.3	0.58
pA	(+)	14	4	0.74
	(-)	95	20	
pPV	(+)	32	14	<0.01
	(-)	77	10	
pPL	(+)	33	18	<0.01
	(-)	76	6	
pOO	(+)	4	2	0.30
	(-)	105	22	
LN 転移	(+)	81	21	0.19
	(-)	28	3	
癌遺残度	R0	88	17	0.41
	R1	21	7	

以下の範囲で接する, ③総肝動脈に腫瘍が180度以下の範囲で接する, ④腹腔動脈に腫瘍が180度以下の範囲で接する, いずれかの所見を認める腫瘍をBorderline resectable膵癌と定義した。

## II. 対 象

2002年から2008年までの期間に切除された浸潤性膵管癌133例を対象に後ろ向きにMDCT画像を検討した結果, 24例がBorderline resectable膵癌, 109例が切除可能膵癌に分類された。

## III. 術後補助療法

2007年以降に手術を受けた患者の内, 35例にGemcitabine (GEM)による術後補助化学療法が, 10例にS-1による術後補助化学療法が行われた。Borderline resectable膵癌患者(7例, 29%), 切除可能膵癌患者(28例, 26%)間で補助化学療法を受けた割合に差はなかった。

## VI. 結 果

### 1. Borderline Resectable膵癌の画像所見

Borderline resectable膵癌24例中, 門脈・上腸間膜静脈への両側性浸潤を9例に, 総肝動脈, 上腸間膜動脈, 腹腔動脈への腫瘍近接をそれぞれ7例, 6例, 5例に認めた。3例では上記所見を複数認めた。

### 2. 外科切除/病理所見

Borderline resectable膵癌に対し, 亜全胃温存膵頭十二指腸切除が15例に, 膵体尾部切除, 腹腔動脈合併切除を伴う膵体尾部切除がそれぞれ4例に, 膵全摘が1例に行われた。門脈合併切除は14例で施行された。切除標本の病理所見を切除可能膵癌と比較すると(表1), Borderline resectable膵癌では門脈浸潤, 神経叢浸潤を有意に高頻度であった。Borderline resectable膵癌の組織学的癌局所遺残(R1)割合は29%と切除可能膵癌のR1割合19%と比較し高い傾向にあったが有意差を認めなかった。

### 3. 予後, 予後規定因子

Borderline resectable膵癌の予後は切除可能膵癌と比べ不良であった(図1)。全切除例を対象に各因子と予後の相関を単変量解析で調べたところ(表2), 腫瘍