

201309028A

厚生労働省科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

切除可能膀胱癌の術前化学療法の有効性・安全性に関する臨床試験

(H24-被災地域-一般-009)

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 海野倫明

平成26(2014)年5月

目次

1. 総括研究報告	1
切除可能膵癌の術前化学療法の 有効性・安全性に関する臨床試験 海野倫明	
2. 研究成果の刊行に関する一覧表	8
3. 研究成果の刊行物・別刷	
試験実施計画書	9
論文、他	

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

切除可能膵癌の術前化学療法の有効性・安全性に関する臨床試験

研究代表者 海野倫明 東北大学病院副病院長

研究要旨

膵癌は代表的な難治性癌で、5年生存率は約5%であり、本邦癌死の第5位である。早期診断は困難で、多くの患者が切除不能進行癌として診断され、また治癒切除後も早期再発するためと治療成績は極めて不良である。治療成績向上には、放射線療法や化学療法と外科療法の有機的連携が必須であるが、治療戦略は確立していない。

研究目的・デザイン：オープンラベルによる多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化比較臨床試験

<第Ⅱ相>肉眼的癌遺残のない切除が可能な膵癌を対象とし、術前化学療法としてのGS（Gemcitabine+ S-1）療法の安全性と切除率の担保を確認する。

<第Ⅲ相>上記膵癌を対象とし、術前化学療法としてのGS療法の有用性を、標準療法である外科的切除を対照として、ランダム化比較試験で検証する。

対象症例：以下の適格基準を満たす症例を登録適格例とする。1) 通常型膵癌と診断される、2) 遠隔転移を有しない、3) 肉眼的癌遺残のない切除が可能と判断される、4) 病巣摘除に必要な根治手術に耐術可能、5) 初回治療、6) PS(ECOG分類)が0~1、7) 主要臓器の機能が保持されている、8) 経口摂取可能、9) 本人より文書にて同意が得られている、10) 20歳以上の成年者で本試験の同意を得るのに十分な判断力

治療方法：対照群：外科的切除を行った後、術後補助化学療法を行う。試験群：術前化学療法を行い、外科的切除を行った後、術後補助化学療法を行う。

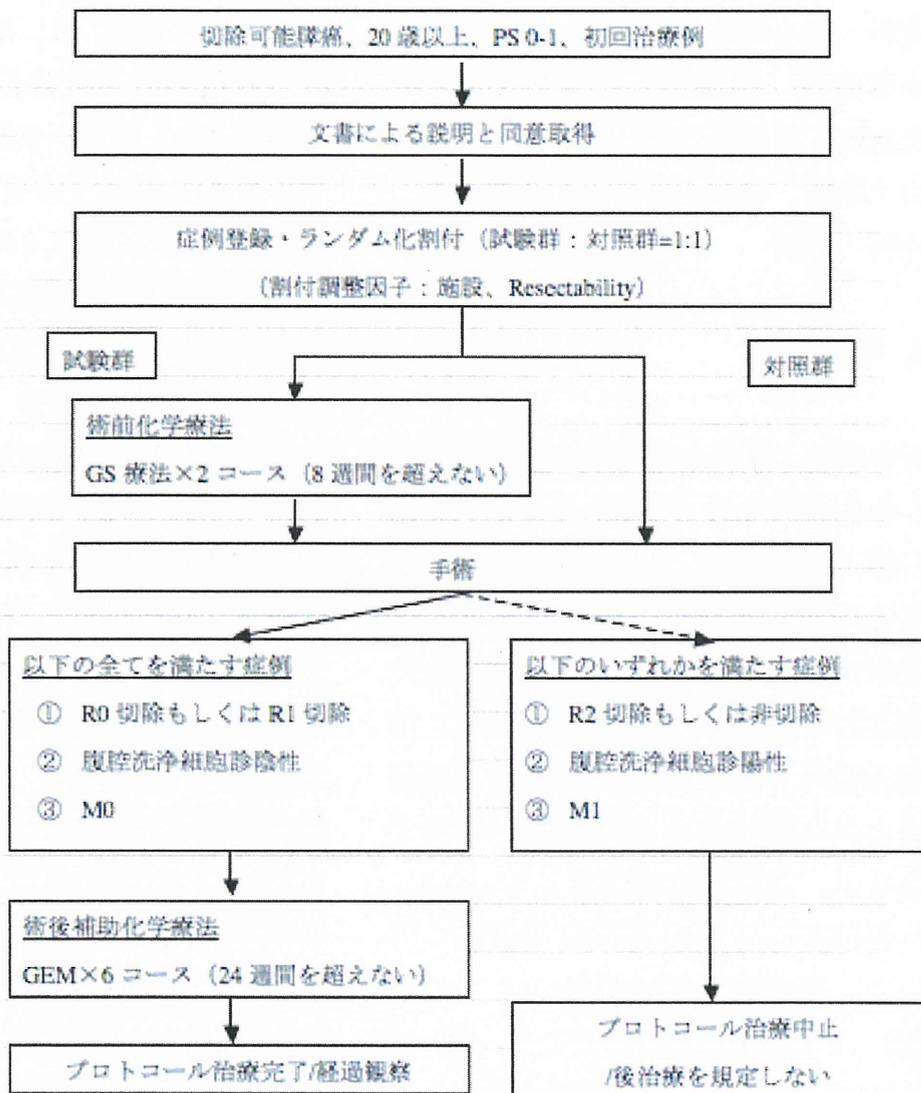
【術前化学療法】GEMは2週投与1週休薬、S-1はGEM投与日から7日間、朝夕食後の1日2回経口投与することとし、8週間以内に合計GEM4回投与、S-14週間内服する。8週間以内に投与回数が目標に達しない場合でも試験中止とはせずに手術を行う。

【術後補助化学療法】GEMによる術後補助化学療法を行う。GEM 1,000 mg/m²で3週間投薬1週間休薬のスケジュールで、計18回投薬を行う。GEMは24週間にて完了とし、24週間を超えて行わない。主要評価項目：Ⅱ相部分：安全性（有害事象）・切除率、Ⅲ相部分：2年生存率、予定症例数と試験期間：目標症例数：360例、試験期間：5年、登録期間：3年、追跡期間：登録終了後2年

民間企業との連携計画：大鵬薬品工業株式会社および日本イーライリリー株式

会社と連携し、研究協力者・研究協力施設との打ち合わせおよび安全性情報の伝達、等の業務を担当して頂く予定である。

オープンラベルによる多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化比較臨床試験



研究分担者

元井冬彦 東北大学大学院・医学系研究科・消化器外科学・講師

片寄 友 東北大学大学院・医学系研究科・統合癌治療外科学・准教授

小菅智男 国立がん研究センター中央病院・肝胆膵外科・副院長

山上裕機 和歌山県立医科大学・第二外科・教授

A. 研究目的

対象疾患：膵癌は代表的な難治性癌で、5年生存率は約5%であり、本邦癌死の第5位である。早期診断は困難で、多くの患者が切除不能進行癌として診断され、また治癒切除後も早期再発するためと治療成績は不良である。治療成績向上には、放射線療法や化学療法と外科療法の有機的連携が必須であるが、治療戦略は確立していない。外科的切除+術後補助化学療法に対して、術前化学療法(NAC)としてのGS (Gemcitabine+S-1)療法(NAC-GS)の上乗せ効果を検証するために本試験を実施する。本研究は、第II相部分と第III相部分に大別される。第II相部分では肉眼的癌遺残のない切除が可能な膵癌を対象とし、NAC-GSの安全性と切除率を担保するために、主要評価項目を有害事象と切除率とした。第III相部分では、同対

象にNAC-GSの有用性を、標準療法(切除先行治療)を対照として、ランダム化比較試験(RCT)で検証するため、主要評価項目を2年生存率とした。標準治療：RCTで、術後補助化学療法が術後の延命に寄与することが明らかにされ、現在、切除可能膵癌に対する標準治療は、「切除先行+術後補助化学療法」であるが、2年生存率が50%に満たない点、至適投与期間が不明である点など検討の余地がある。

GS療法(GEM+S-1)：切除不能膵癌に対する第II相試験では、奏効率44%が得られている。GEST試験では、GEM療法に対するGS療法の優越性は検証されなかったが、GS療法は無増悪生存期間・奏効率いずれも有意に良好で、NACとして最も効果が期待できる。

術前化学療法(NAC)：NACによりダウンステージできれば、切除率を上げ、癌の遺残・撒布を減少させ得る。また、治療中の遠隔転移出現や無効例で手術を回避できる可能性もある。欧州で複数の前向き試験があるものの、いずれも少数例である。現在、多施設共同無作為比較試験(GemOX regimen)が開始されているが、GemOXの奏効率は26.8%で、GS療法(29.0%)と同等である。単アーム第II相試験(NAC-GS)では、R0切除率74%、切除例の2年生存率56%と良好であっ

たことから、NAC-GS は比較試験で検証する価値があると考えられた。

B. 研究方法

研究体制としては、研究代表者である東北大学消化器外科海野倫明（研究総括）を中心に、研究分担者：元井冬彦、片寄友、に加えて、国立がん研究センター中央病院副院長の小菅智男（JSAP 代表）、和歌山県立医科大学の山上裕機（日本肝胆膵外科プロジェクト研究代表）を加えた、計 5 名が中心で研究を遂行する。また研究協力者として、膵癌術前治療研究会（代表世話人：海野倫明）の参加メンバーである、帝京大学 和田慶太先生、横浜市立大学 遠藤格先生、鹿児島大学 新地先生、奈良医科大学庄先生、関西医科大学 里井先生、都立駒込病院 本田五郎先生、神戸大学 松本逸平先生、東邦大学大森病院 大塚先生、藤田保健衛生大学 堀口先生、東京医科大学 土田先生、また、JSAP-04 試験を行ってきた、国立がん研究センター中央病院、同・東病院、がん研有明病院、神奈川県立がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、千葉県がんセンター、四国がんセンター、埼玉県立がんセンター、栃木県立がんセンター、九州がんセンター、などの全国組織を加えて

研究協力者として、症例の登録を行なっていただく。また石巻赤十字病院 金田先生、仙台オープン病院 及川昌也先生、東北厚生年金病院 中村隆司先生、仙台医療センター 島村先生、仙台厚生病院 山内先生等、被災地の病院も参加し、計 70 病院（予定）を協力施設とした全国にわたる多施設共同臨床研究とする。

平成 25 年 1 1 月にキックオフミーティングを行い、症例集積を開始した。予定症例数は第 2 相部分が 80 例、第 III 相に移行した場合、合計 360 例とした。症例数設定の根拠であるが、本臨床試験と同様のプロトコールで行われた NAC-GS 試験（UMIN-CTR 1504）での（非切除例を含む）ITT 解析による 2 年生存率は 45.7%（未公表データ）。同試験では S1 の容量が少ないこと、術後補助化学療法が規定されていなかった点を考慮し、本試験での試験群（術前治療群）の 2 年生存率を 50%と推定した。また、対照群（切除先行群）の切除率を 80%（大動脈周囲リンパ節転移例、腹腔洗浄細胞診陽性、R2 切除なども除いて）、切除後の術後補助療法遂行率を 70%と推定し、切除／補助療法例の 2 年生存率を 50%、切除／補助療法非施行例の 2 年生存率を 30%と推定すると、対照群の 2 年生存率は 35%と推定される。両側 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.2$ 、登録期間 3 年、観察

期間2年とする条件で、必要症例数を求めると、各群163例となり、目標症例数は不適格例、除外例を考慮して360例とした。第III相試験の主要評価項目は2年生存率、副次評価項目は、有害事象、切除率、癌遺残度、リンパ節転移、組織学的効果、無再発生存期間、腫瘍マーカー、治療薬容量強度、である。詳細については、添付したプロトコールを参照下さい。

倫理的への配慮

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言(2000年10月エジンバラ修正)」及び厚生労働省「臨床試験に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」の倫理的原則を遵守し、験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。また本研究は各施設の倫理委員会(IRB)の承認を得た後に実施する。主治医は被験者の登録前に、施設の倫理審査委員会の承認を得た同意説明文書を用いて(1)病名病状、(2)本試験が臨床研究であること、(3)本研究のデザイン、(4)試験の方法・治療の内容、薬品名、投与方法、投与量、治療周期、試験全体の展開など、(5)予想される効果および副作用、(6)費用負担と補償、(7)代替治療の有無およびその内容、(8)病歴の直接閲覧について、データの二次利用について、(9)同意拒否と同意撤回、(10)人権保護、

(11)質問の自由、の項目の十分な説明を行なう。また被験者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える(必要に応じて説明日の翌日以降に同意を得る)。被験者が本試験の内容を十分に理解したことを確認した後、被験者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。主治医は記名捺印または署名された同意説明文書の写しを被験者に速やかに手渡す。同意文書の原本はカルテに保存する。また、プライバシーの保護と患者識別に関しては十分留意して臨床試験を遂行する。すなわち、被験者の氏名は参加施設から研究事務局へ知らせることはない。また登録患者の同定や照合は、患者ID、イニシャル、年齢を用いておこなわれ、患者名など第三者が患者を識別できる情報が研究事務局のデータベースに登録されることはない。施設、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体の如何にかかわらず、症例登録を除き、原則として郵送あるいは直接手渡すことを原則とする。

C. 研究結果

平成25年度は平成24年度に引き続き症例集積を行った。症例集積のうろく状況グラフを示す。

平成25年8月には第2相試験を行うべき80例を超えたため、平成25年9月3日をもって登録を中断した。この時点で91例が登録されており、症例を一次症例登録を中断し、効果安全性評価委員会による解析を行った。登録症例の報告書を回収して集計・解析した結果、試験群の非切除率が50%を下回ることで、また対照群の非切除率と同等であることが判明した。これと合わせ、急送報告・通常報告義務のある有害事象の報告がないことから、III相部分の登録開始に必要な、切除率・安全性が確認できたと判断した。この結果を、効果安全性評価委員会に連絡し、「プロトコールの変更の必要なく、試験継続可」の判断を頂いた。その後平成25年11月18日より登録を

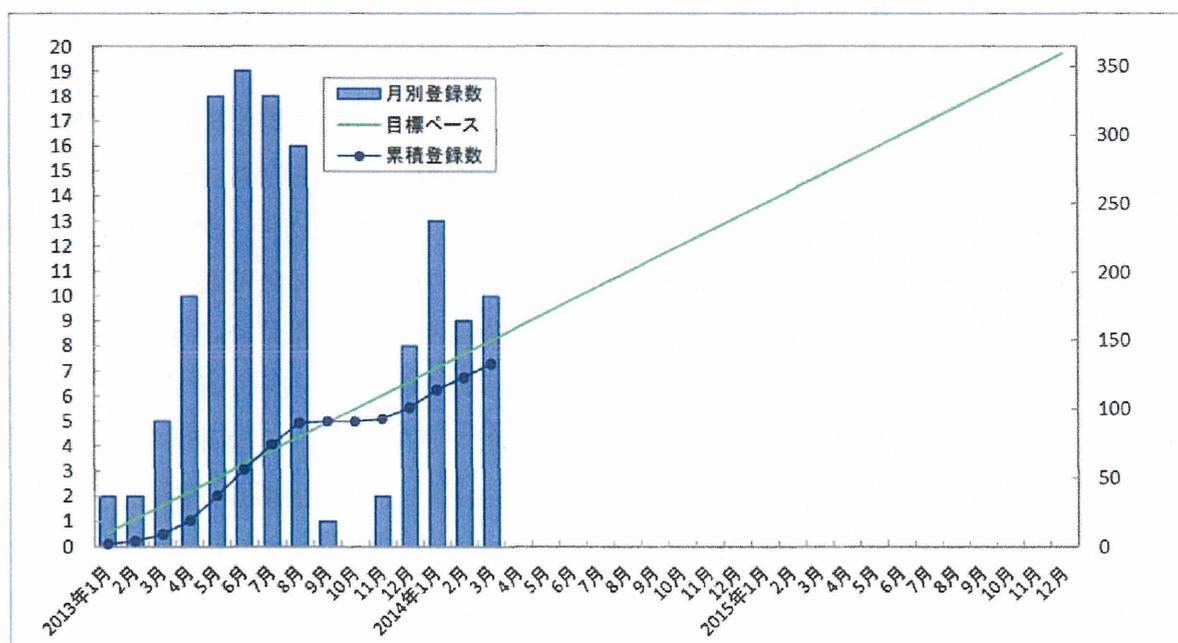
再開した。その後も順調に奨励登録が進み、平成25年3月末日には133例に達し、平成25年5月20日現在、145例が登録された。

D. 考察

前述したように、91例による第2相部分の解析から、試験群（術前治療群）の非切除率は50%を下回り、また対照群（手術先行群）の非切除率と同等である、と効果安全性評価委員会からの報告がなされた。同時に重篤な有害事象報告も見られないことから、有効性と安全性が担保されたと判断され、第III相部分への移行が認められた。症例集積は月10例程度と、当初の予定通り進んでおり、このペースで進む

Prep-02/JSAP-05登録状況

登録期間：3年
目標症例数：360例



と仮定すると、平成27年12月には予定された360例に到達することが予想された。

E. 結論

術前治療は、91例による第2相部分の解析の結果から、切除率の低下や有害事象の増加、など危惧された問題点はクリアされ第III相に移行した。有効性に関しては第III相部分で解析し、術前治療の是非を判断する。

F. 健康危険情報

急送報告に該当する事象はなく、通常の有害事象報告があった。下記にその概要をしめす。

1) 2013年5月30日、手術(臍頭十二指腸切除)を施行、6月6日頃より背部痛が出現、6月13日にCT検査を施行したところ、後腹膜腔に嚢胞状構造物を同定した。6月18日にCTガイド下穿刺術を施行して、穿刺液の性状(尿)から5月30日の術中操作に伴う、右尿管離断と診断した。6月21日に腎瘻造設術を行なった。効果安全性委員会の見解では、尿路損傷(grade)の術中合併症であり、入院期間の延長や顕著な機能障害を伴

うものと考えるが、手術操作に起因して発症した可能性が高く、手術との因果関係があると判断する。その一方で、術中偶発症と考えられ、試験群であるが術前化学療法との因果関係は無いと判断し、プロトコールの変更なく試験を継続する、また参加施設間で共有すべき事象と判断された。

2) 術前化学療法中にG1の四肢浮腫を認め休薬を行ったが、その2週間後にG3に悪化したため入院となった。入院後の利尿剤投与などの保存的治療で浮腫は改善した。効果安全性委員会からは、入院を要す重篤な非血液学的有害事象と判断する。・S1の有害事象と考えた場合、頻度は高くないものの「浮腫」が添付文書にも記載されており、未知の有害事象ではないが、重篤であり、研究者間で情報の共有が必要であると考えられた。

3) 術後CTで右肺下葉の肺動脈に血栓を認め、下肢静脈エコーで右膝窩静脈内、ひらめ静脈内に少量の血栓を認めた症例。効果安全性委員会では、比較的稀な有害事象であるものの、高侵襲手術・癌手術・高齢者手術で一定の頻度で発生しうる有害事象(深部静脈血栓症)である。試験群(術前治療群)であるが、術前治療前後の画像検査で検出されず、手術後の経過観察中に発

生したことから、プロトコール治療（手術）に関連した有害事象であると判断された。

4) 術前化学療法期間中に、右上肢の脱力、呂律難が出現し、緊急受診。頭部 MRI 検査にて、左中大脳動脈領域に梗塞巣を認めた。また、左内頸動脈起始部の高度狭窄を認めた。同日より当院神経内科入院となり、治療を継続している。効果安全性委員会の見解は下記のとおりである。化学療法による食欲不振が背景にあり、脱水を契機に発症したものと考えられる。治療開始前より高度な動脈狭窄があったことが推察されるが、術前化学療法が誘因となった可能性があり、間接的な影響はあったと考えられる。関係施設に有害事象の内容と対応を周知し、注意喚起を行った。

G. 研究発表

1) 論文発表

Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and S-1 for Resectable and Borderline Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results from a Prospective Multi-institutional Phase 2 Trial. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(12):3794–3801.

Motoi F, Unno M, Takahashi H, et

al. Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: Project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;21(2):148–158. doi:10.1002/jhbp.15.

2) 学会発表

元井 冬彦, 水間 正道, 森川 孝則, 林 洋毅, 吉田 寛, 片寄 友, 江川 新一, 海野 倫明. 切除不能膵癌に対する化学療法・放射線療法後の補助的切除の意義. 日本癌治療学会 (2013.11)

海野 倫明. 膵がん治療の最前線 膵癌術前化学療法への期待と新しい臨床試験. 日本癌治療学会 (2013.11)

元井 冬彦, 藪内 伸一, 深瀬 耕二, 水間 正道, 坂田 直昭, 乙供 茂, 森川 孝則, 林 洋毅, 中川 圭, 岡田 恭穂, 吉田 寛, 内藤 剛, 片寄 友, 江川 新一, 海野 倫明. 切除膵癌における PET/CT SUVmax 値の意義と術前 GS 療法の適応. 日本臨床外科学会

切除企図膵癌に対する術前 GS 療法に

よる治療戦略. 元井 冬彦, 川口 桂,
青木 豪, 藪内 伸一, 深瀬 耕二, 水
間 正道, 坂田 直昭, 乙供 茂, 大塚
英郎, 森川 孝則, 林 洋毅, 中川 圭,
岡田 恭穂, 吉田 寛, 内藤 剛, 片寄
友, 江川 新一, 菅野 敦, 下瀬川 徹,
海野 倫明

日本膵臓学会(2013.8)

膵癌に対する術前化学療法の意義
癌遺残度と腫瘍マーカー

元井 冬彦, 力山 敏樹, 片寄 友, 江
川 新一, 海野 倫明

日本消化器外科学会総会 67 回

Borderline resectability 膵癌の治療
方針と成績 切除境界膵癌の定義の再
考と術前 GS 療法の適応

元井 冬彦, 青木 豪, 深瀬 耕二, 水
間 正道, 坂田 直昭, 乙供 茂, 大塚
英郎, 森川 孝則, 林 洋毅, 中川 圭,
岡田 恭穂, 吉田 寛, 内藤 剛, 片寄
友, 江川 新一, 海野 倫明

日本肝胆膵外科学会・学術集会

Source : 膵臓(0913-0071)28 卷 1 号
Page25-33(2013.02)

2. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Motoi F, et al	Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: Project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	21 (2)	148-153	2013
Motoi F, et al	Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and S-1 for Resectable and Borderline Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results from a Prospective Multi-institutional Phase 2 Trial.	Ann Surg Onco	20(12)	3794-3801	2013

Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: Project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

Fuyuhiko Motoi · Michiaki Unno · Hidenori Takahashi · Takaho Okada · Keita Wada · Masayuki Sho · Hiroaki Nagano · Ippei Matsumoto · Sohei Sato · Yoshiaki Murakami · Masashi Kishiwada · Goro Honda · Hisafumi Kinoshita · Hideo Baba · Shoichi Hishinuma · Minoru Kitago · Hidehiro Tajima · Hiroyuki Shinchi · Hiroshi Takamori · Tomoo Kosuge · Hiroki Yamaue · Tadahiro Takada

© 2013 Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

F. Motoi · M. Unno (✉) · T. Okada
Division of Gastroenterological Surgery, Department of Surgery,
Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi,
Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan
e-mail: m_unno@surg1.med.tohoku.ac.jp

H. Takahashi
Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and
Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

K. Wada
Department of Surgery, School of Medicine, Teikyo University,
Tokyo, Japan

M. Sho
Department of Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

H. Nagano
Department of Gastroenterological Surgery, Osaka University
Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

I. Matsumoto
Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Department of
Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe,
Japan

S. Sato
Department of Surgery, Kansai Medical University, Osaka, Japan

Y. Murakami
Department of Surgery, Institute of Biomedical and Health Sciences,
Hiroshima University, Hiroshima, Japan

M. Kishiwada
Department of Hepatobiliary Pancreatic and Transplant Surgery, Mie
University Graduate School of Medicine, Mie, Japan

G. Honda
Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Tokyo Metropoli-
tan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital,
Tokyo, Japan

H. Kinoshita
Department of Surgery, Kurume University School of Medicine,
Fukuoka, Japan

H. Baba
Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School
of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto,
Japan

S. Hishinuma
Department of Surgery, Tochigi Cancer Center, Utsunomiya, Japan

M. Kitago
Department of Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo,
Japan

H. Tajima
Department of Gastroenterologic Surgery, Division of Cancer
Medicine, Graduate School of Medicine Science, Kanazawa
University, Kanazawa, Japan

H. Shinchi
School of Health Sciences, Kagoshima University Faculty of
Medicine, Kagoshima, Japan

H. Takamori
Department of Surgery, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto,
Japan

T. Kosuge
Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer
Center Hospital, Tokyo, Japan

H. Yamaue
Second Department of Surgery, Wakayama Medical University,
Wakayama, Japan

T. Takada
Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Tokyo,
Japan

Abstract

Background Little is known about the effects of neoadjuvant therapy on outcomes in patients with pancreatic cancer. This study evaluated the effects of neoadjuvant therapy on resectability and perioperative outcomes.

Methods A total of 992 patients were enrolled, with 971 deemed eligible. Of these, 582 had resectable tumors and 389 had borderline resectable tumors, and 388 patients received neoadjuvant therapy. Demographic characteristics and peri- and postoperative parameters were assessed by a questionnaire survey.

Results The R0 rate was significantly higher in patients with resectable tumors who received neoadjuvant therapy than in those who underwent surgery first, but no significant difference was noted in patients with borderline resectable tumors. Operation time was significantly longer and blood loss was significantly greater in patients who received neoadjuvant therapy than in those who underwent surgery first, but there were no significant differences in specific complications and mortality rates. The node positivity rate was significantly lower in the neoadjuvant than in the surgery-first group, indicating that the former had significantly lower stage tumors.

Conclusions Neoadjuvant therapy may not increase the mortality and morbidity rate and may be able to increase the chance for curative resection against resectable tumor.

Keywords Neoadjuvant · Pancreatic cancer · Perioperative outcome · Resectability · Surgery

Introduction

Patients with pancreatic cancer have a dismal prognosis, even when tumors are resectable. Both local and systemic recurrences are common after curative (R0) resection, and long-term survival rates are low. The standard treatment for patients with resectable pancreatic cancer is surgery followed by adjuvant chemotherapy [1–5], but the 2-year postoperative survival rate remains below 50% [3–5].

Neoadjuvant therapy has been used as an alternative approach in other types of cancer, including breast and esophageal cancers. In breast cancer patients, neoadjuvant chemotherapy has been shown to effectively reduce tumor burden in the breast and axilla without compromising survival [6]. In esophageal cancer patients, preoperative chemotherapy was found to result in longer overall survival than postoperative chemotherapy, and therefore, neoadjuvant chemotherapy became the standard treatment strategy for patients with resectable esophageal cancer [7]. Although reports from single institutions and prospective phase II trials found that neoadjuvant treatment had survival benefits in patients with pancreatic cancer [8–11], no large

randomized trials have been performed yet to confirm these results.

The neoadjuvant strategy is subject to two major hypothetical risks: (1) possible increases in operative morbidity and mortality; and (2) the possibility that the disease may metastasize or become unresectable during the course of neoadjuvant chemotherapy [12]. The resectability and perioperative outcomes in patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer could not be assessed in prospective trials of adjuvant chemotherapy [3–5] because these trials did not include patients with metastases detected intraoperatively or soon after surgery, patients who died due to surgical complications, and those who experienced severe morbidity and delayed surgical recovery. A survey is required to evaluate the effects of neoadjuvant treatment in patients intended for pancreatic resection.

Therefore, to clarify this situation, the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (JSHPBS) surveyed high-volume centers throughout Japan that had experience with neoadjuvant therapy to evaluate the influence of neoadjuvant therapy on resectability and perioperative outcomes.

Patients and methods

A questionnaire was sent to all patients with pancreatic cancer who were scheduled to undergo resection with curative intent between January 2007 and December 2009 at the 17 high-volume centers participating in the JSHPBS study. This study was approved by the institutional review board of Tohoku University.

The eligibility of this study was invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas, which was resectable or borderline resectable intending to surgery. Other types of histology were ineligible, such as acinar cell carcinoma, neuroendocrine tumor, cystic neoplasms. The demographic and clinical characteristics evaluated included patient age, gender, body mass index (BMI), comorbid illness, preoperative tumor staging and resectability [13], and pre- and post-treatment levels of tumor markers. Preoperative treatment data included chemotherapeutic agents; whether or not radiation was administered; the planned and administered doses of both; and adverse events (AEs), both hematological and non-hematological, during preoperative treatment, as assessed by Common Terminology Criteria for Adverse Events ver3.0 [14]. Operative findings included macroscopic tumor stage and intraoperative parameters, such as blood loss, duration of operation, and blood transfusion requirements. Pathological findings included pathological staging, residual tumor status, the effect of preoperative treatment, and intraoperative mortality. Postoperative data included postoperative complications such as pancreatic

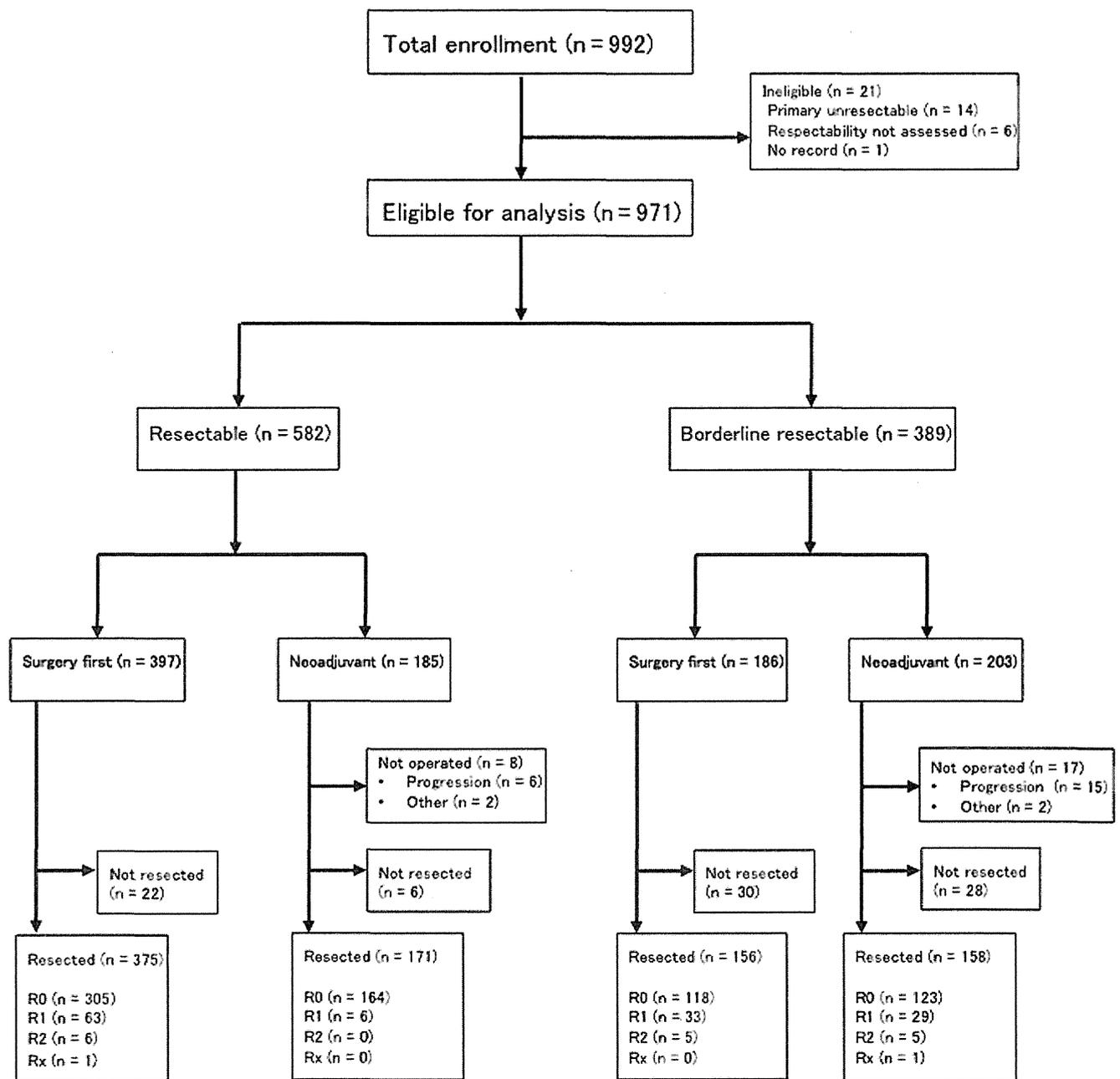


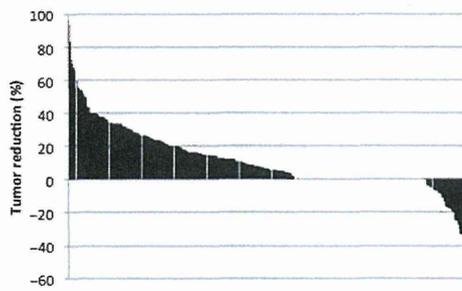
Fig. 1 Flow diagram

fistula, defined according to ISGPF (postoperative pancreatic fistula: an international study group) criteria [15]; delayed gastric emptying, as defined by the ISGPS [16]; other non-abdominal complications; postoperative hospital stay; and types of adjuvant treatment.

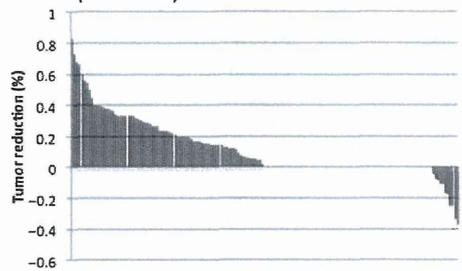
Of the 992 patients enrolled, 21 were excluded: 14 with primary unresectable tumors, six who were not assessed for resectability, and one with no clinical records. Thus, 971 patients were included. Primary outcomes included resectability and perioperative morbidity and mortality. To minimize biases associated with tumor stage, all eligible

patients were stratified according to the presence of resectable or borderline resectable tumors, as defined by the National Comprehensive Cancer Network (Fig. 1). The tumor without any abutment of major vessel including portal vein/superior mesenteric vein (PV/SMV), superior mesenteric artery, hepatic artery, celiac artery was categorized in resectable. The tumor with impingement of PV/SMV but reconstructable and/or major arterial abutment within 180 degrees, which was considered to be separable at surgery was categorized as borderline. The indication of resection depended on each institution surveyed.

A. All patients receiving preoperative therapy (n = 325)



B. Resectable (n = 159)



C. Borderline resectable (n = 166)

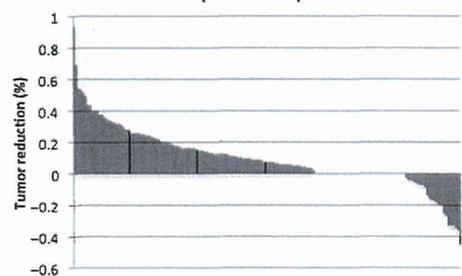


Fig. 2 Radiological tumor response

Assessment of resectability was answered by questionnaire survey. Resectability and R0-resectability were calculated on an intention-to-treat basis, and therefore, patients who did not undergo surgery for any reason were included. Perioperative morbidity and mortality of patients receiving neoadjuvant therapy (neoadjuvant patients) and those undergoing surgery without neoadjuvant therapy (surgery-first patients) were compared separately in subgroups of patients with resectable and borderline resectable tumors, because of differences in operative procedures, such as major vessel resection (Tables 4,5). The efficacy of neoadjuvant therapy could be assessed radiologically in 325 of the 389 patients (83.5%). Best percentage change from baseline in the size of the primary tumor was shown by waterfall plot analysis (Fig. 2).

Statistics

Continuous variables were expressed as median and range. Between group differences in patient characteristics and

perioperative and postoperative factors were compared using χ^2 tests, Fisher's exact test, and Mann-Whitney's *U*-test, as appropriate. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Results

Patient characteristics

Of the 971 included patients, 582 had resectable and 389 had borderline resectable tumors. The clinical characteristics of these patients are shown in Table 1. Patients with borderline resectable tumors were significantly younger ($P < 0.001$) and had jaundice followed by biliary drainage more frequently ($P < 0.001$) than those with resectable disease. Pre-treatment serum concentrations of tumor markers were significantly higher in patients with borderline resectable tumors than in those with resectable tumors. Medical history did not differ significantly, except that previous malignancies were significantly more frequent in the resectable group ($P = 0.012$). In each subgroup, of patients with resectable and borderline resectable tumors, there were no statistically significant differences in age, sex, presence of jaundice, and serum tumor markers between patients who received neoadjuvant treatment and those who underwent surgery first (data not shown).

Neoadjuvant therapy

A total of 388 patients (40%) received neoadjuvant treatment, including 254 who received radiotherapy or chemoradiotherapy and 115 who received systemic chemotherapy. Types of therapy and agents are summarized in Table 2. Neoadjuvant treatment was significantly more common in patients with borderline resectable than in those with resectable cancers (52% vs. 32%, $P < 0.0001$). Gemcitabine or a gemcitabine-based regimen was the most frequently provided for chemoradiotherapy and systemic chemotherapy. In regard to neoadjuvant radiotherapy, the duration of preoperative therapy in the resectable group was significantly longer than that in the borderline group (99.5 days vs. 82 days). Whereas in regard to neoadjuvant chemotherapy, the duration in the resectable group was significantly shorter than that in the borderline group (28 days vs. 81.5 days).

Feasibility and efficacy of neoadjuvant therapy

Hematological and non-hematological AEs during neoadjuvant therapy are shown in Table 3. There were no neoadjuvant therapy-related deaths. Neutropenia and

Table 1 Baseline demographics

	Resectable	Borderline	P-value
Number of patients	582	389	–
Age (y), median (range)	68 (27–90)	65 (32–87)	<0.001
Sex (male : female)	320:262	229:160	0.23
Past medical history or Comorbid illness			
Hypertension, <i>n</i> (%)	166 (29)	92 (24)	0.091
Coronary arterial disease, <i>n</i> (%)	66 (11)	36 (11)	0.30
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	175 (30)	120 (31)	0.80
Other malignancy, <i>n</i> (%)	94 (16)	41 (11)	0.012
Peptic ulcer, <i>n</i> (%)	45 (7.8)	25 (6.4)	0.44
Hepatitis, <i>n</i> (%)	39 (6.7)	20 (5.1)	0.31
Other digestive disease ^a , <i>n</i> (%)	98 (17)	49 (13)	0.074
Respiratory disease, <i>n</i> (%)	41 (7.1)	20 (5.1)	0.22
Cerebral Vascular disease, <i>n</i> (%)	25 (4.3)	17 (4.4)	0.96
Jaundice, <i>n</i> (%)	190 (33)	169 (43)	<0.001
Biliary drainage, <i>n</i> (%)	187 (32)	169 (43)	<0.001
Pre-treatment serum tumor marker			
CEA (ng/ml), median (range)	3 (0–435)	3.5 (0–675)	0.0039
CA19-9 (U/ml), median (range) ^b	78 (0–47,470)	203.75 (0–220,540)	<0.001

^a Other digestive disease included appendicitis (*n* = 47), cholecystolithiasis (*n* = 33), colonic polyps (*n* = 16), pancreatitis (*n* = 10), gastritis (*n* = 8), gastric polyps (*n* = 5), intestinal obstruction (*n* = 4), liver cirrhosis (*n* = 3), reflux esophagitis (*n* = 2), fatty liver (*n* = 2), hepatic hemangioma (*n* = 2), pancreatic cyst (*n* = 2), hemorrhoid (*n* = 2), irritable bowel disease, trauma, situs inversus, colonic diverticulitis, ulcerative colitis, Peutz-Jeghers syndrome (*n* = 1), unknown (*n* = 5)

^b The values of CA19-9 were measured after biliary drainage when the patients with jaundice

Table 2 Types of neoadjuvant therapy and agents

	Resectable	Borderline	P-value
Neoadjuvant therapy, <i>n</i> (%)	185 (32)	203 (52)	<0.0001
Types of therapy			
Radiotherapy, <i>n</i> (%)	114 (20)	140 (36)	<0.0001
Irradiation (Gy), median (range)	50 (35.2–54)	45 (10.8–67.5)	<0.0001
Agents provided			
With Gemcitabine	95	90	
With S1	8	28	
With Gemcitabine+S1	5	13	
With Other agents ^a	4	7	
Radiation alone	4	7	
Duration ^b (days), median (range)	99.5 (56–278)	82 (46–391)	<0.0001
Chemotherapy, <i>n</i> (%)	65 (11)	50 (13)	0.43
Agents provided			
Gemcitabine	17	22	
S1	5	2	
Gemcitabine+S1	26	24	
Gemcitabine+Other agents ^c	17	2	
Duration ^b (days), median (range)	28 (13–138)	81.5 (16–137)	0.0029
No record	6	13	

^a Other agents was 5-FU + CDDP + MMC (*n* = 11)

^b Duration represents the days from the start of neoadjuvant therapy to operation

^c Other agents included 5-FU (*n* = 18) and CDDP (*n* = 1)

Table 3 Adverse events during neoadjuvant therapy

	Grade 1–4 (%)			Grade 3–4 (%)		
	Chemotherapy	Radiotherapy	<i>P</i> -value	Chemotherapy	Radiotherapy	<i>P</i> -value
Neutrocytopenia	58.8	65.4	0.30	33.8	20.0	0.0164
Leukocytopenia	53.8	75.5	0.0003	16.3	36.7	0.0007
Anemia	28.2	61.5	<0.0001	1.4	3.9	0.45
Thrombocytopenia	26.7	35.7	0.16	4.0	2.8	0.70
Fatigue	20.8	33.2	0.048	0.0	0.0	>0.99
Allergy	13.7	9.7	0.37	0.0	1.1	>0.99
Nausea/Vomiting	9.7	29.6	0.0006	1.4	2.2	>0.99
Liver dysfunction	3.1	0.4	0.055	0.0	0.0	>0.99
Pigmentation	2.3	1.8	0.70	0.0	0.0	>0.99
Anorexia	1.7	8.6	0.010	0.9	2.2	0.67
Cholangitis/Cholecystitis	0.8	2.5	0.43	0.0	2.1	0.17
Pneumonitis	0.0	2.5	0.094	0.0	1.3	0.56
Body weight loss	0.0	2.1	0.17	0.0	0.0	>0.99
Other ^a	6.1	2.5	0.93	0.0	0.0	>0.99

^a Other non-hematological adverse events included thrombosis, peptic ulcer, oral mucositis, renal dysfunction, constipation

leukocytopenia occurred in more than half of the patients who received neoadjuvant therapy. Any grade leukocytopenia ($P = 0.0003$), anemia ($P < 0.0001$), fatigue ($P = 0.048$), nausea/vomiting ($P = 0.0006$), and anorexia ($P = 0.01$) were significantly more frequent in patients receiving chemoradiotherapy than systemic chemotherapy. Grade 3/4 neutropenia was significantly more frequent in patients receiving chemotherapy ($P = 0.0164$), whereas grade 3/4 leukocytopenia was significantly more frequent in patients receiving chemoradiotherapy ($P = 0.0007$). There were significant differences in any other AE.

Radiological tumor response to neoadjuvant therapy was assessed by tumor reduction rate, shown by waterfall chart analysis (Fig. 2). The median tumor reduction rate was 6.3% (range, -45.2 – 93.9%). According to Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) guidelines, 16% of patients showed a partial response, 80% had stable disease, and 4% had progressive disease (PD); none had a complete response to neoadjuvant therapy. Responses to neoadjuvant therapy were similar in patients with resectable and borderline resectable tumors ($P = 0.14$).

Resectability

Of the 388 patients who received neoadjuvant treatment, 25, including eight with resectable and 17 with borderline resectable tumors, did not undergo surgery, including 21 (84%) with PD and one with an AE during preoperative treatment. Of the 582 patients with resectable disease, 397 were scheduled for surgery-first, and, of these, 375 (94.5%) underwent resection. Similarly, of the 185 patients with

resectable disease who received neoadjuvant therapy, 171 (92.4%) underwent resection ($P = 0.34$). R0 resection was performed on 305 patients in the surgery-first group and 164 in the neoadjuvant group. The R0 rate was significantly higher in the neoadjuvant than in the surgery-first group, both by on-treatment ($P < 0.0001$) and intention to treat ($P = 0.0003$) analysis (Table 4a). Of the 389 patients with borderline resectable disease, 186 were scheduled to undergo surgery first, and, of these, 156 (83.9%) underwent resection. Similarly, of the 203 patients with borderline resectable disease who received neoadjuvant treatment, 156 (77.8%) underwent resection ($P = 0.16$). Curability assessment showed no significant differences between the two groups, both by on-treatment and intention-to-treat analysis (Table 4b).

Perioperative outcomes

Perioperative morbidity and mortality were evaluated in the 870 patients who underwent pancreatic resection, after excluding the 76 patients who underwent exploratory or bypass surgery. Of these 870 patients, 16 (1.8%) died. In the 546 patients with resectable tumors, there were no significant differences between the neoadjuvant and surgery-first groups in the proportions that underwent various operative procedures or combined resection of major vessels. Operation time was significantly longer ($P = 0.0001$) and blood loss was significantly greater ($P = 0.0059$) in the neoadjuvant than in the surgery-first group. There were six operative deaths (1.6%) in the surgery-first group and one (0.6%) in the neoadjuvant group ($P = 0.44$). Median postoperative hospital stay was significantly longer

Table 4 Resection and R0-resection rate: (a) Resectable ($n = 582$) and (b) Borderline ($n = 389$)

Group	Surgery first	Neoadjuvant	P-value
(a) Resectable ($n = 582$)			
Total cohort, n	397	185	–
Resection, n	375	171	0.34
Resection rate	94.5%	92.4%	
R0 resection, n	305	164	
R0 rate by on-treatment analysis ^a	81.3%	95.9%	<0.0001
R0 rate by intention-to-treat analysis ^b	76.8%	88.6%	0.0003
(b) Borderline ($n = 389$)			
Total cohort	186	203	–
Resection	156	158	
Resection rate	83.9%	77.8%	0.16
R0 resection	118	123	
R0 rate by on-treatment analysis ^a	75.6%	77.8%	0.57
R0 rate by intention-to-treat analysis ^b	63.4%	60.6%	0.61

^a R0 rate by on-treatment analysis was R0 resection per all resected cases with a record of residual tumor assessment

^b R0 rate by intention-to-treat analysis was R0 resection per total cases with a record of residual tumor assessment including non-resected and non-operated cases as R2 resection

($P = 0.0020$), and morbidity rate was slightly but not significantly higher ($P = 0.084$) in the neoadjuvant than in the surgery-first group. There were no significant differences in specific postoperative complications, including pancreatic fistula and delayed gastric emptying, as well as in rates of severe complications and reoperation (Table 5).

Of the 314 patients who underwent resection for borderline resectable tumors, those who received neoadjuvant treatment were significantly more likely to undergo resection of the pancreas head ($P = 0.0026$) and portal vein ($P = 0.0018$) than those who underwent surgery first. Operation time was significantly longer in the neoadjuvant than in the surgery-first group ($P = 0.0005$), but there were no between group differences in blood loss ($P = 0.16$), mortality ($P = 0.17$), and hospital stay ($P = 0.50$) (Table 6). Morbidity tended to be less frequent in the neoadjuvant group than in the surgery-first group ($P = 0.057$). In contrast to patients with resectable tumors, the postoperative pancreatic fistula (POPF) rates in patients with borderline resectable tumors were significantly lower in the neoadjuvant group than in the surgery-first group, both for all grades ($P = 0.022$) and grade B/C ($P = 0.015$). Fluid collection was significantly more frequent in the neoadjuvant than in the surgery-first group ($P = 0.016$). Other specific complications and their severity were similar in these two groups (Table 6). In the resectable group with neoadjuvant therapy followed by resection, the proportion of delayed gastric emptying (DGE) in chemoradiotherapy was significantly higher than that in chemotherapy (21.6% vs. 10.1%, $P = 0.0015$). The proportion of other postoperative complications as well as severity of complications and reoperation listed in Table 5 was similar in both treatment

modalities. In the borderline group with neoadjuvant therapy followed by resection, the proportion of grade B/C POPF in chemotherapy was slightly, but not statistically significant, higher than that in chemoradiotherapy (10.5% vs. 4.8%, $P = 0.092$). The proportion of other postoperative complications as well as severity of complications and reoperation listed in Table 6 was similar in both treatment modalities.

Histological staging

Table 7 shows a univariate comparison of histological staging according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Of patients with resectable tumors, those who received neoadjuvant therapy had a lower T grade of the primary tumor than those who underwent surgery first ($P = 0.033$). Moreover, the percentage of patients with lymph node-positive tumors was significantly lower in the neoadjuvant than in the surgery-first group (30.6% vs. 55.2%, $P < 0.0001$), resulting in a significantly lower stage in the former ($P < 0.0001$). In patients with borderline resectable tumors, those who received neoadjuvant treatment had a significantly lower grade of the primary tumor ($P = 0.042$), a significantly lower rate of node-positive tumors (44.3% vs. 74.8%, $P < 0.0001$), and a significantly lower tumor stage ($P < 0.0001$).

Discussion

This survey clarified the feasibility, efficacy, and perioperative outcomes including resectability following