

膵癌術前化学療法としてのGemcitabine+S-1療法(GS療法)の
第II/III相臨床試験(Prep-02/JSAP-05)

PhaseII部分レポート
(91症例 暫定版)

作成日 2014年7月18日
データ作成 2014年4月7日

研究組織: 膵癌術前治療研究会(PREP)、膵癌補助療法研究会(JSAP)
研究代表者: 海野倫明(東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学)
研究事務局: 元井冬彦、中川 圭、岡田恭穂、青木 豪、川口 桂、渋谷恵美子
(東北大学病院 肝胆膵外科)
統計解析責任者: 松山 裕(東京大学大学院医学系研究科 生物統計学分野)
大橋靖雄(中央大学人間総合理工学科)
データセンター: 日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)データセンター
データマネージャー: 相田 麗、加藤佳子

試験進捗: 登録中
登録開始日: 2013年1月22日
最終登録日: -
追跡終了予定: -
プロトコル改訂: 第5-3版 2012年12月20日
第6-1版 2013年7月1日

■ 試験概要

目的

<第Ⅱ相>

肉眼的遺残のない(R0,1)切除が可能な膵癌を対象とし、術前化学療法としてのGS療法の安全性と切除率の担保を確認する。

プライマリエンドポイント： 切除率

セカンダリエンドポイント： 有害事象

<第Ⅲ相>

肉眼的遺残のない(R0,1)切除が可能な膵癌を対象とし、術前化学療法としてのGS療法の有効性を、標準療法である手術先行治療を対照として、ランダム化比較試験で検証する。

プライマリエンドポイント： 全生存期間

セカンダリエンドポイント： 有害事象、切除率、癌遺残度、リンパ節転移率、組織学的効果、無再発生存期間、腫瘍マーカー、治療薬用量強度、再発形式、腫瘍縮小率

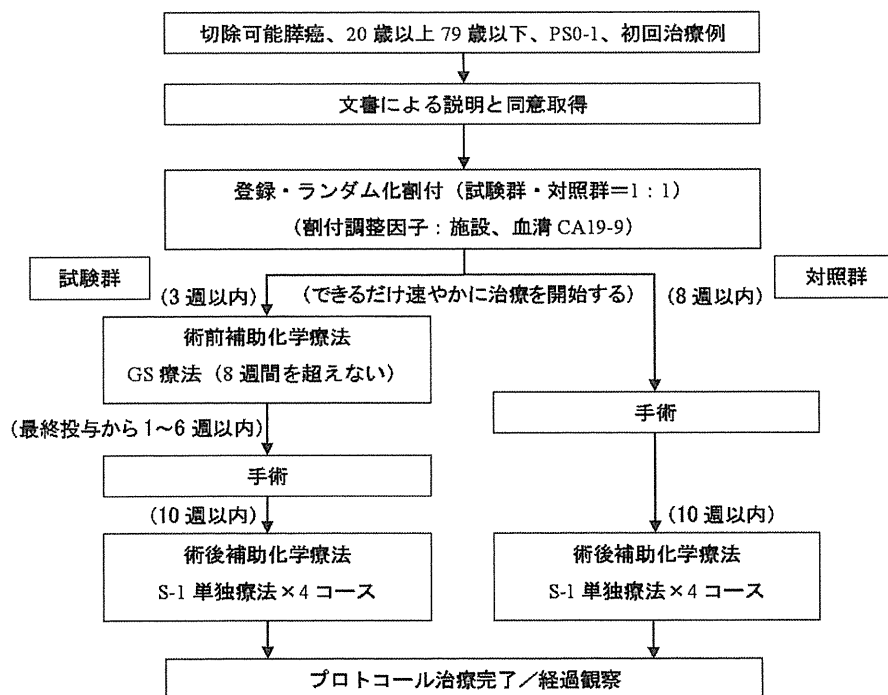
適格基準

- 1) 画像及び病理所見にて通常型膵癌(浸潤性膵管癌)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(R0,1)切除が可能と判断される
- 4) 病巣摘除に必要な根治手術(膵頭切除、尾側膵切除、膵全摘)に耐術可能
- 5) 初回治療例
- 6) PS(ECOG分類)が0~1の患者
- 7) 主要臓器(骨髄・肝・腎・肺等)の機能が保持されている患者
- 8) 経口摂取が可能な患者
- 9) 患者本人より文書にて同意が得られている
- 10) 登録時の年齢が20歳以上79歳以下で本試験の同意を得るのに十分な判断力がある

登録予定症例数： 360例

登録期間： 3年

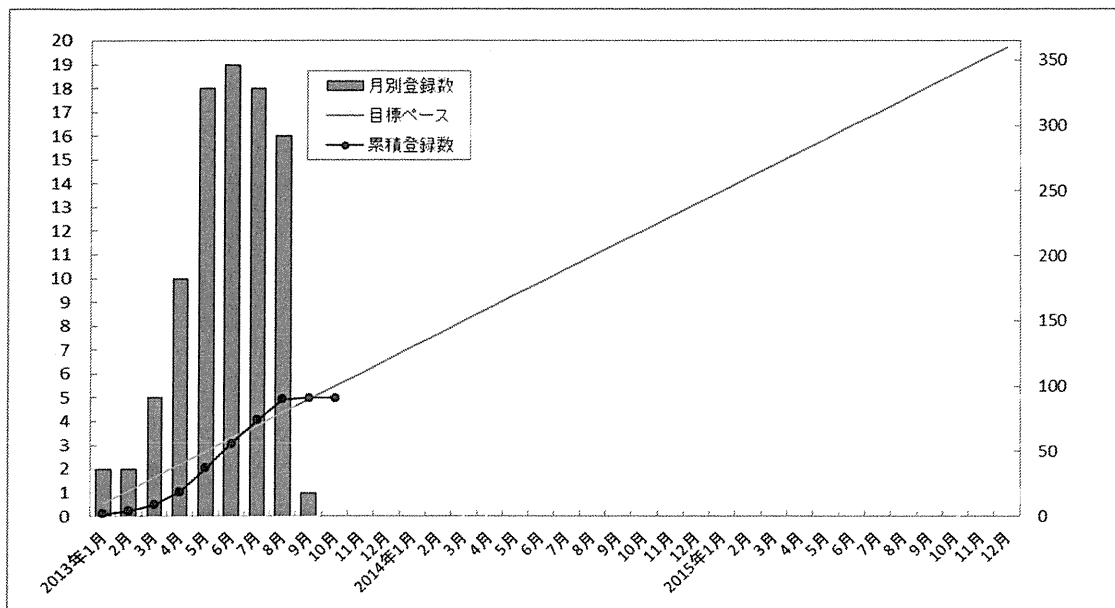
追跡期間： 最終登録例の登録終了後2年



Prep-02/JSAP-05登録状況グラフ

登録期間: 3年 (2013年9月4日～2013年11月7日は切除率検討のため、登録中断)

目標症例数: 360例



施設別登録状況

2013年9月2日時点
(Phase II対象者登録完了時)

参加医療機関名	IRB承認日	合計
防衛医科大学校病院	2013/3/19	9
関西医科大学附属枚方病院	2013/1/21	8
東北大学病院	2012/11/27	7
国立がん研究センター東病院	2013/3/14	6
神戸大学医学部附属病院	2013/1/30	5
奈良県立医科大学附属病院	2013/2/27	5
東海大学医学部附属病院	2013/2/15	4
国立がん研究センター中央病院	2013/3/14	4
横浜国立大学医学部附属病院	2013/3/8	3
名古屋大学医学部附属病院	2013/3/11	3
千葉県がんセンター	2013/3/15	3
宮崎大学医学部附属病院	2013/4/9	3
鹿児島大学病院	2013/4/30	3
岩手医科大学附属病院	2013/5/16	3
大阪医療センター	2013/3/13	2
帝京大学医学部附属病院	2013/3/18	2
石巻赤十字病院	2013/3/26	2
三重大学医学部附属病院	2013/4/5	2
大阪大学医学部附属病院	2013/4/11	2
栃木県立がんセンター	2013/4/17	2
産業医科大学病院	2013/4/22	2
神奈川県立がんセンター	2013/4/26	2
田附興風会医学研究所 北野病院	2013/1/18	1
杏林大学医学部附属病院	2013/2/4	1
長崎大学病院	2013/2/5	1
昭和大学横浜市北部病院	2013/2/12	1
熊本大学医学部附属病院	2013/2/14	1
日本医科大学附属病院	2013/2/28	1
四国がんセンター	2013/3/19	1
千葉大学医学部附属病院	2013/3/19	1
自治医科大学附属さいたま医療センター	2013/3/22	1
計		91

背景因子

	登録N	試験群	対照群	全体
		45	46	91
性別	男	27	25	52
	女	18	21	39
登録時PS	0	44	41	85
	1	1	5	6
年齢(歳)	20歳代	0	0	0
	30歳代	0	0	0
	40歳代	1	2	3
	50歳代	4	4	8
	60歳代	24	23	47
	70歳代	16	17	33
	平均	67	66	67
	標準偏差	67	66	66
	最小値	47	45	45
	最大値	79	79	79
登録時CA19-9(U/mL)	370未満	34	34	68
	370以上	11	12	23
原発巣の占拠部位	データ欠測	0	0	0
	膵頭部	33	31	64
	膵体部	8	10	18
	膵尾部	3	5	8
	膵体部・尾部	1		1
病変の最大径(cm)	データ欠測	0	0	0
	平均	3	3	3
	標準偏差	2	3	2
	最小値	1	1	1
	最大値	5	7	7
T分類	データ欠測	0	0	0
	cT1	8	7	15
	cT2	9	5	14
	cT3	28	34	62
	cT4	0	0	0
リンパ節転移 cN (UICC 7th)	データ欠測	0	0	0
	cN0	36	37	73
	cN1	9	9	18
既往歴	データ欠測	0	0	0
	なし	23	29	52
	あり	22	17	39
合併症	データ欠測	0	0	0
	なし	15	15	30
	あり	30	31	61
ありの場合	糖尿病	20	18	38
	動脈硬化症	0	1	1
	高脂血症	8	6	14
	高血圧症	16	12	28
	その他	9	4	13

その他の既往歴として記載された内容

登録番号	内容
002-01-S	13歳時急性虫垂炎にて手術
007-04-N	急性心筋梗塞
009-22-S	胃癌(2004年手術)
011-07-N	脳梗塞
012-34-N	B型肝炎(Hbc抗体のみ陽性)
014-36-S	副鼻腔炎(15~18才で手術)、虫垂炎(12~15才で手術)
018-13-S	左鼠径ヘルニア、子宮筋腫、下肢静脈瘤
023-23-N	高血圧、気管支喘息
027-41-S	前立腺癌
028-21-N	胆石症(胆摘後)
029-16-N	虫垂炎、子宮筋腫
032-20-S	胃がん(腹腔鏡下胃部分切除術後)、腰部脊柱管狭窄症
036-04-S	胃潰瘍、甲状腺腫
038-03-N	甲状腺良性腫瘍
039-20-N	虫垂炎
040-04-S	虫垂炎
041-20-N	陳旧性心筋梗塞、虫垂炎、痔核
044-07-N	狭心症
045-07-N	陳旧性心筋梗塞
048-26-N	胃癌
049-49-N	腰椎ヘルニア
051-21-S	虫垂炎、大腸憩室炎
053-43-N	左鼠径ヘルニア、胃十二指腸潰瘍、虫垂炎
058-27-S	腰椎圧迫骨折、左膝変形性関節症
059-16-N	右鼠径ヘルニア
061-25-S	H15/6、胆石症に対しLap-C施行
064-56-N	虫垂炎術後(13歳)
065-20-N	高尿酸血症(36才)脂肪肝(36才)
067-11-S	脳出血
068-49-N	10年前左乳がん、手術
072-56-S	うつ病、痛風
078-20-S	甲状腺機能亢進症(20才)、虫垂炎手術(30才)、子宮筋腫手術(30才)、卵巣嚢腫手術、腰部脊柱管狭窄症手術(57才)、両膝関節手術(66才)、眼瞼下垂手術(68才)、急性膵炎(70才)、造影剤アレルギー
079-20-S	糖尿病、甲状腺疾患手術(61才)
082-03-S	甲状腺腫瘍
083-29-N	内痔核
084-16-N	胃癌
085-37-N	20才虫垂炎、49才子宮筋腫、74才脳梗塞
087-56-N	気管支喘息
088-02-S	2008年7月に早期食道癌(LPM)にESD施行

自由記載(その他)の合併症

登録番号	内容
005-04-N	足関節蜂窩織炎、特発性浮腫、うつ病
007-04-N	慢性関節リウマチ
008-22-N	リウマチ性多発筋痛症
012-34-N	C型肝炎
025-13-N	前立腺肥大症
033-43-S	眼瞼下垂
045-07-N	痛風
049-49-N	肺気腫、尿路結石
050-01-S	うつ病(2008年～)
057-27-N	関節リウマチ
060-16-S	狭心症
076-32-N	脳梗塞
079-20-S	黄疸(ERBD留置後)

CRF回収状況(登録された91症例)

2014年4月9日現在

	登録	患者背景報告	症例報告GS	手術関連	症例報告S1	治療終了報告
試験群	45	45	42	41	11	27
対照群	46	46	-	46	16	35

プロトコール治療状況

	試験群	対照群	合計
治療期間中	22	12	34
完了	3	10	13
中止	17	24	41
治療を開始できず	3	0	3
合計	45	46	91

※追跡終了症例数

	試験群	対照群	合計
追跡終了	2	3	5

完了以外を時期ごとに分けた場合(簡易)

	試験群	対照群	合計
GS療法開始せず中止	3	0	3
手術前に中止	2	0	2
手術したがS-1開始できず中止	13	19	32
S-1開始したが途中で中止	2	5	7
合計	20	24	44

主たる治療中止理由の内訳(治療開始できなかった症例以外)

GS療法開始～手術前の中止(試験群のみ)	試験群	対照群	合計
治療継続困難な有害事象			
画像検査で転移を確認	2		2
画像検査以外で転移を確認			
患者からの中止の申し出(有害事象と関係あり)			
患者からの中止の申し出(有害事象と関係なし)			
プロトコール治療中の死亡			
転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難			
本試験の対象から除外すべき事項が登録後に判明			
その他、担当医が中止を必要と認めた			
	2		2

周術期中の中止	試験群	対照群	合計
術前評価でR0,R1切除できないと判断			
心機能・肝機能・腎機能などにおいて、耐術不可能と判断			
試験群においては最終抗癌剤投与日から6週以内、対照群においては登録割付日から8週以内に手術できなかった			
開腹時・試験腹腔鏡施行時に遠隔転移を確認		3	3
手術したが、R2切除もしくは非切除となった	1	2	3
切除標本の病理組織検査で通常型膵癌以外だった		4	4
降癌取り扱い規約のリンパ節群分類で1群及び2群に含まれないリンパ節が転移陽性	3	3	6
画像検査で転移を確認		3	3
腹腔洗浄細胞診、腹水細胞診いずれかで癌細胞陽性	2	1	3
画像検査、腹腔洗浄細胞診、腹水細胞診以外で転移を確認			
患者からの中止の申し出(有害事象と関係あり)			
患者からの中止の申し出(有害事象と関係なし)			
プロトコール治療中の死亡			
転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難		1	1
本試験の対象から除外すべき事項が登録後に判明			
その他、担当医が中止を必要と認めた	1		1
	7	17	24

術後補助化学療法の直前または途中の中止	試験群	対照群	合計
術後10週以内に投与開始基準を満たさず、1コースを開始できなかった	2	2	4
2コース以降において、前コース最終内服日より4週間を超えて投与開始できず	1		1
S-1を用量レベル-1で投与中に減量基準に該当する有害事象が出現		2	2
画像検査で転移・再発を確認	1	1	2
貯留体腔液の細胞診検査で転移・再発を確認			
画像検査、貯留体腔液の細胞診検査以外で転移を確認			
患者からの中止の申し出(有害事象と関係あり)			
患者からの中止の申し出(有害事象と関係なし)	1		1
プロトコール治療中の死亡			
転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難			
本試験の対象から除外すべき事項が登録後に判明			
その他、担当医が中止を必要と認めた	1	2	3
	6	7	13

※手術したがS-1開始できず中止(問題検討用)	試験群	対照群	合計
開腹時・試験腹腔鏡施行時に遠隔転移を確認		3	3
手術したが、R2切除もしくは非切除となった	1	2	3
切除標本の病理組織検査で通常型膀胱癌以外だった		4	4
膀胱癌取り扱い規約のリンパ節群分類で1群及び2群に含まれないリンパ節が転移陽性	3	3	6
画像検査で転移を確認		3	3
腹腔洗浄細胞診、腹水細胞診いずれかで癌細胞陽性	2	1	3
画像検査、腹腔洗浄細胞診、腹水細胞診以外で転移を確認			
術後10週以内に投与開始基準を満たさず、1コースを開始できなかった	2	2	4
患者からの中止の申し出(有害事象と関係あり)			
患者からの中止の申し出(有害事象と関係なし)			
プロトコール治療中の死亡			
転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難		1	1
本試験の対象から除外すべき事項が登録後に判明			
その他、担当医が中止を必要と認めた	1		1

プロトコール治療開始できなかった症例

登録番号	割付群	中止理由	詳細
007-04-N	試験群	患者からの中止の申し出(有害事象と関係なし)	同意取得後に、同意撤回の申し出があった。
025-13-N	試験群	患者からの中止の申し出(有害事象と関係なし)	患者より、親族のいる関西で治療希望の申し出あり、他院へ。登録日以降、受診なく、電話で中止の申し出。
044-07-N	試験群	患者からの中止の申し出(有害事象と関係なし)	早期手術を希望された。

プロトコール治療中止理由の詳細(増悪、再発、転移以外)

登録番号	中止時期	中止理由	詳細
008-22-N	手術したがS-1開始できず中止	術後10週以内に投与開始基準を満たさず、S-1を開始	術前GSでの副作用(重篤な皮膚障害)のため
034-26-N	手術したがS-1開始できず中止	術後10週以内に投与開始基準を満たさず、S-1を開始	術後腸閉塞で再手術を行い、回復が間に合わなかった
036-04-S	手術したがS-1開始できず中止	術後10週以内に投与開始基準を満たさず、S-1を開始	術後合併症による。
075-22-S	手術したがS-1開始できず中止	術後10週以内に投与開始基準を満たさず、S-1を開始	投与開始直前にヘルペスを発症したため
015-22-N	手術したがS-1開始できず中止	術後10週以内に投与開始基準を満たさず、S-1を開始できず+その他	術前に好酸球性肺炎の像がありS-1のDLST試験を行った結果陽性であったためS-1投与不能と判断
047-22-N	手術したがS-1開始できず中止	患者からの中止の申し出(有害事象と関係なし)	術前のGS療法がきつかったため拒否
078-20-S	手術したがS-1開始できず中止	転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難	S-1術後補助療法開始前に、交通事故により他院に入院。他院にてS-1療法を行うことになった。
049-49-N	手術したがS-1開始できず中止	その他	術後合併症によりADLの低下を認め、近医に転院しての加療を要した。また、併存する尿管結石に対しても近医での手術を要し、その治療を優先させる必要があった。
023-23-N	手術したがS-1開始できず中止	画像検査で転移・再発を確認+その他	術後補助化学療法開始前に下痢で受診。その際のCTで多発肝転移を指摘された為、プロトコール中止となりました。
016-03-S	手術したがS-1開始できず中止	切除標本の病理組織検査で通常型膵癌以外だった	自己免疫性膵炎
056-22-S	手術したがS-1開始できず中止	切除標本の病理組織検査で通常型膵癌以外だった	病理でIPMCであった
062-22-S	手術したがS-1開始できず中止	切除標本の病理組織検査で通常型膵癌以外だった	病理でIPMCとの診断であった。
080-42-S	手術したがS-1開始できず中止	切除標本の病理組織検査で通常型膵癌以外だった	下部胆管癌と診断された
054-01-S	S-1開始したが途中で中止	その他	TS-1内服後の食欲不振強く連日の内服は困難と判断。(ADL全身状態より判断)。9/30~TS-1100mg/day隔日投与に変更し、現在も加療継続中。
055-23-N	S-1開始したが途中で中止	その他	followCTで肺塞栓、DVT指摘され、WF導入の為、TS-1中止した。
063-41-S	S-1開始したが途中で中止	その他	全身状態悪化
010-01-N	S-1開始したが途中で中止	2コース以降において、前コース最終内服日より4週を超えても投与再開できず	血液毒性(1コース最終内服(8/23)以後、WBC低下あり、10/4再開基準満たさずプロトコールoffとなる)
027-41-S	S-1開始したが途中で中止	S-1を用量レベルで投与中に減量基準に該当する有害事象が出現	大腸炎(偽膜性腸炎)Grade3
086-11-S	S-1開始したが途中で中止	S-1を用量レベルで投与中に減量基準に該当する有害事象が出現	血小板減少Grade3

重篤な有害事象

■急送報告義務のある有害事象

… なし

- ・プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内の全ての死亡(因果関係を問わない)
- ・予期されないGrade4の非血液毒性
- ・予期されないClavien分類GradeIV以上(ICU管理を要する)の周術期合併症

■通常報告義務のある有害事象

… 4 件

- ・最終プロトコール治療から31日以降で、プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡
- ・予期されるGrade4の非血液毒性
- ・予期されないGrade2、Grade3の有害事象
- ・その他重大な医学的事象
(化学療法中の入院加療を要する有害事象、永続的または顕著な障害、その他、研究グループ全施設で共有すべきと思われるもの)

登録番号	有害事象発生日	有害事象名	Grade	因果関係が疑われる治療・薬剤	試験治療との因果関係	予期	転帰	死亡との因果関係	詳細	効果・安全性評価委員会の検討結果
008-22-N	2013/4/18	口腔粘膜炎、 斑状丘疹状皮疹	3 2	TS-1、 GEM	あり	される	軽快	—	2013/4/8 GS療法開始。 4/15 GEM 2投目、S-1開始したが、翌日から口内炎Grade3、発疹Grade3、食欲不振Grade3にてS-1休薬。 4/18 発熱(38度程度)、丘疹状皮疹出現し入院。 4/23 GS療法終了決定。 5/16 手術。	継続可、プロトコール変更不要
010-01-N	2013/6/18	術中尿路損傷	3	手術、 術前化学療法	あり(手術) なし(GS)		不変	—	2013/4/5 GS療法開始(GEM2回投与) 5/30 手術(臍頭十二指腸切除) 6/6頃より背部痛が出現、6/13CTにより、後腹膜腔に嚢胞状構造物を同定。 6/18 CTガイド下穿刺術により、5/30の術中操作に伴う右尿管離断と診断。 6/21 腎瘻造設術を施行。今後再手術の可能性がある。	継続可、プロトコール変更不要
027-41-S	2013/9/4	大腸炎(偽膜性腸炎)	3	TS-1	あり	される	軽快	—	2013/6/4 臍頭十二指腸切除術、合併切除臓器なし、術後合併症あり 臍瘻ISGPF <B:臨床症状・処置を伴う>、麻痺性イレウス(Grade2) 7/9 S-1単独療法開始(120mg/日) iコース中下痢はGrade0 7/16 術後退院 8/21 2コース目開始(Ccr117ml/min) 9/4 高度の下痢(Grade3)にて入院(S-1休止)。偽膜性腸炎と診断し、バンコマイシン内服開始 10/3 プロトコール治療中止	継続可、プロトコール変更不要
074-10-N	2014/1/9	四肢浮腫	3	TS-1、 手術	あり (いずれも因果関係があるかは不明)	される	軽快	—	2013/8/5~9/8 GS療法は問題なく完了(GEM1000mg/m2、S-1 80mg/日) 9/24 臍全摘出術、合併切除臓器、術後合併症なし、 10/31退院 11/28より術後補助療法1コース目(100mg/日)開始。12/26の定期受診時、下肢浮腫(Grade1)を認めた。2週間休薬の後、2014/1/9受診、四肢浮腫(Grade3)を認め入院、利尿剤治療を開始した。2コース開始は延期中。	継続可、プロトコール変更不要

GS療法開始前Grade頻度(試験群のみ)

臨床検査値

項目	G0	G1	G2	G3	G4	N	G1≤	G3-4 (%)	G4 (%)
白血球数減少	39	3	0	0	0	42	3	0	0
好中球数減少	41	1	0	0	0	42	1	0	0
貧血(ヘモグロビン減少)	29	12	1	0	0	42	13	0	0
血小板数減少	38	4	0	0	0	42	4	0	0
AST増加	34	8	0	0	0	42	8	0	0
ALT増加	24	16	2	0	0	42	18	0	0
ALP増加	24	16	2	0	0	42	18	0	0
総ビリルビン増加	36	2	4	0	0	42	6	0	0
クレアチニン増加	40	2	0	0	0	42	2	0	0
低アルブミン血症	24	16	0	0	0	40	16	0	0
低Na血症	42	0	-	0	0	42	0	0	0
高Na血症	38	3	0	1	0	42	4	2.4	0
低K血症	41	1	-	0	0	42	1	0	0
高K血症	42	0	0	0	0	42	0	0	0

項目	G0	G1	G2	G3	G4	N	G1≤	G3-4 (%)	G4 (%)
発熱	42	0	0	0	0	42	0	0	0
発熱性好中球減少症	42	0	0	0	0	42	0	0	0
口腔粘膜炎	42	0	0	0	0	42	0	0	0
下痢	42	0	0	0	0	42	0	0	0
悪心	42	0	0	0	-	42	0	0	-
嘔吐	42	0	0	0	0	42	0	0	0
疲労	41	1	0	0	-	42	1	0	-
食欲不振	40	2	0	0	0	42	2	0	0
斑状丘疹状皮疹(発疹)	42	0	0	0	-	42	0	0	-

GS療法中の最悪Grade頻度(試験群のみ)

臨床検査値

42例(GS療法の症例報告書受領済み)

項目	G0	G1	G2	G3	G4	N	G1≤	G3-4 (%)	G4 (%)
白血球数減少	4	10	17	8	3	42	38	26.19	7.14
好中球数減少	1	3	12	15	11	42	41	61.90	26.19
貧血(ヘモグロビン減少)	1	28	12	1	0	42	41	2.38	0
血小板数減少	8	21	9	2	2	42	34	9.52	4.76
AST増加	23	16	1	2	0	42	19	4.76	0
ALT増加	19	18	3	2	0	42	23	4.76	0
ALP増加	24	14	3	1	0	42	18	2.38	0
総ビリルビン増加	29	3	8	2	0	42	13	4.76	0
クレアチニン増加	36	6	0	0	0	42	6	0	0
低アルブミン血症	11	22	9	0	0	42	31	0	0
低Na血症	42	0	-	0	0	42	0	0	0
高Na血症	26	13	0	3	0	42	16	7.14	0
低K血症	38	4	-	0	0	42	4	0	0
高K血症	36	5	0	1	0	42	6	2.38	0

項目	G0	G1	G2	G3	G4	N	G1≤	G3-4 (%)	G4 (%)
発熱	33	6	3	0	0	42	9	0	0
発熱性好中球減少症	38	0	0	4	0	42	4	0.10	0
口腔粘膜炎	30	5	4	3	0	42	12	0.07	0
下痢	36	5	0	1	0	42	6	0.02	0
悪心	33	9	0	0	-	42	9	0	-
嘔吐	41	1	0	0	0	42	1	0	0
疲労	31	9	1	1	-	42	11	0.02	-
食欲不振	30	9	0	3	0	42	12	0.07	0
斑状丘疹状皮疹(発疹)	24	8	5	5	-	42	18	0.12	-

規定項目以外の有害事象

42例を分母として

項目	G0	G1	G2	G3	G4	N	G1≤	G3-4 (%)	G4 (%)
胆管炎		-	2	0	0		2	0	0
腸炎		1	0	1	0		2	0.02	0
便秘		1	0	0	0		1	0	0
頭痛		1	0	0	0		1	0	0
脱毛症		1	1	-	-		2	0	0
色素沈着		2	0	-	-		2	0	0
手足皮膚症候群		0	1	0	-		1	0	0
両足関節炎		1	0	0	0		1	0	0

GS療法と因果関係ありの最悪Grade頻度(試験群のみ)

臨床検査値

42例(GS療法の症例報告書受領済み)

項目	G1	G2	G3	G4	G1≤	G3-4 (%)	G4 (%)
白血球数減少	9	17	8	3	37	26.2	7.1
好中球数減少	3	12	15	11	41	61.9	26.2
貧血(ヘモグロビン減少)	25	9	1	0	35	2.4	0.0
血小板数減少	21	9	2	2	34	9.5	4.8
AST増加	8	0	0	0	8	0.0	0.0
ALT増加	6	1	0	0	7	0.0	0.0
ALP増加	2	0	1	0	3	2.4	0.0
総ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0.0	0.0
クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0.0	0.0
低アルブミン血症	6	6	0	0	12	0.0	0.0
低Na血症	0	-	0	0	0	0.0	0.0
高Na血症	5	0	1	0	6	2.4	0.0
低K血症	0	-	0	0	0	0.0	0.0
高K血症	3	0	0	0	3	0.0	0.0

項目	G1	G2	G3	G4	G1≤	G3-4 (%)	G4 (%)
発熱	4	2	0	0	6	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	4	0	4	0.10	0
口腔粘膜炎	4	4	3	0	11	0.07	0
下痢	4	0	1	0	5	0.02	0
悪心	9	0	0	-	9	0	-
嘔吐	1	0	0	0	1	0	0
疲労	8	1	1	-	10	0.02	-
食欲不振	9	0	3	0	12	0.07	0
斑状丘疹状皮疹(発疹)	8	5	5	-	18	0.12	-

規定項目以外の有害事象

項目	G1	G2	G3	G4	G1≤	G3-4 (%)	G4 (%)
腸炎	0	0	1	0	1	0.02	0
便秘	1	0	0	0	1	0	0
脱毛症	1	1	-	-	2	-	-
色素沈着	2	0	-	-	2	-	-
手足皮膚症候群	0	1	0	-	1	0	-

手術関連の集計

		試験群	対照群	全体	
		割付N=	45	46	91
手術日データあり		40	46	86	
手術時間(分)	データ欠測	0	0	0	
	平均	442.0	428.9	435.0	
	標準偏差	399	391	394.5	
	最小値	148	74	74	
	最大値	845	1021	1021	
術式	データ欠測				
	膵頭十二指腸切除術(PD)	28	24	52	
	尾側膵切除術(DP)	9	14	23	
	膵全摘出術(TP)	3	2	5	
	その他	0	6	6	
その他術式:	胆管空腸吻合術、胃空腸吻合術	0	1	1	
	胆管空腸吻合術	0	1	1	
	胆管空腸吻合術、胆嚢摘出術	0	1	1	
	胆嚢摘出術、胆管空腸吻合術、胃空腸吻合術	0	1	1	
	試験開腹術	0	1	1	
合併切除臓器	あり	15	14	29	
	門脈系	14	10	24	
	動脈系	0	1	1	
	結腸	0	0	0	
その他:	門脈系、動脈系	0	1	1	
	結腸、胃、十二指腸部分	0	1	1	
	左副腎	1	0	1	
	脾摘	0	1	1	
腹腔洗浄細胞診 または腹水細胞診	データ欠測		2	2	
	陽性	4	5	9	
	陰性	35	38	73	
	未実施	1	1	2	
手術所見 sT (UICC 7th)	データ欠測		2	2	
	sT0	0	0	0	
	sT1	2	1	3	
	sT2	2	5	7	
	sT3	25	27	52	
	sT4	11	11	22	
	sTX	0	0	0	
手術所見 sN	データ欠測		3	3	
	sN0	28	25	53	
(UICC 7th)	sN1	12	18	30	
癌遺残	データ欠測		1	1	
	R0	34	33	67	
(UICC 7th)	R1	5	4	9	
	R2	1	8	9	
	RX	0	0	0	
病理所見 pT	データ欠測		2	2	
	pT0	0	0	0	
(UICC 7th)	pT1	1	3	4	
	pT2	0	2	2	
	pT3	31	26	57	
	pT4	7	7	14	
	pTX	1	5	6	
	pT2,pT3	0	1	1	
病理所見 pN	データ欠測		2	2	
	pN0	16	6	22	
(UICC 7th)	pN1	23	35	58	
	pNX	1	3	4	

手術関連の集計

		試験群	対照群	全体		
		割付N=	45	46	91	
続き	病理所見 pM	データ欠測		1	1	
		pM0	34	35	69	
	(UICC 7th)	pM1	6	10	16	
続き	pStage	データ欠測		1	1	
		IA	1	1	2	
		(UICC 7th)	IB	0	1	1
		IIA	14	4	18	
		IIB	13	22	35	
		III	6	7	13	
		IV	6	10	16	
続き	組織型分類 (膵癌取扱い規約第6版)	データ欠測		5	5	
		乳頭腺癌	0	2	2	
		高分化管状腺癌	13	10	23	
		中分化管状腺癌	19	20	39	
		低分化腺癌	5	4	9	
		腺扁平上皮癌	0	1	1	
		粘液癌	0	0	0	
		退形成癌	2	0	2	
		その他	1	4	5	
		IPMC	0	2	2	
		IPMC由来浸潤癌(膵頭部、膵尾部とも)	0	1	1	
		腺癌	0	1	1	
		病理に確認したがIDC以上のことは確定不可	1	0	1	
続き	術後退院までの日数 (日)	データ欠測	1	0	1	
		平均	25.1	28.1	26.7	
		標準偏差	21	20	20	
		最小値	9	8	8	
		最大値	76	104	104	
続き	再手術	データ欠測				
		なし	40	44	84	
		あり	0	2	2	
		ありの場合の詳細:	胆管空腸狭窄に対し胆管空腸再吻合	0	1	1
	腹腔ドレナージ術	0	1	1		

術後合併症

	試験群	対照群	全体
	N= 45	46	91
手術日データあり	40	46	86
	データ欠測		
術後合併症	なし	22	26
	あり	18	20
			38

合併症の出現頻度(複数選択あり)

瘻	8	12	20
胃内容排出遅延	3	7	10
出血性合併症	1	0	1
腹腔内膿瘍	2	5	7
創感染	1	1	2
胆汁瘻	0	3	3
胃腸縫合不全・狭窄	1	0	1
肺炎	1	1	2
深部静脈血栓症	0	0	0
心血管障害	0	1	1
脳血管障害	0	0	0

自由記載の事象

	試験群	対照群	全体
肝膿瘍	1	0	1
虚血性腸炎	1	0	1
高ビリルビン血症	1	0	1
術中右尿管損傷	1	0	1
創離開	1	0	1
胆管炎	1	0	1
胆管空腸吻合狭窄	0	1	1
腸閉塞	1	0	1
乳び腹水	1	0	1
肺塞栓	0	1	1
発熱	1	0	1
腹水貯留	1	0	1
麻痺性イレウス	0	1	1

PhaseII部分(91例)の非切除率

	試験群	対照群	
登録割付	45	46	
治療開始できず ※	3	0	切除率の分母・分子から除外
下部胆管癌	0	1	
自己免疫性膵炎	0	1	
GS療法開始後～手術前に遠隔転移またはR0/1切除不能な膵腫瘍の増悪	2	-	手術前に増悪して非切除
R2	1	8	
R0/1切除	34	36	

※試験群で治療開始できなかったのは、3例とも術前GS拒否(同意撤回)

	試験群	対照群
非切除率(90%CI)	7.14 (0.63-13.7) %	18.2 (8.65-27.7)%

(参考: 第Ⅲ相試験への移行判断規準)

Prep-01試験においては、100例中60例がR0もしくはR1切除が可能であり、非切除割合は40% (90%CI : 31.8~48.7%) であった。このことから本試験においては、非切除率が50%を上回らなければ第Ⅲ相試験へ移行するものとする。すなわち、40例中非切除症例が14例(90%CI:22.6~49.2%)までであれば第Ⅲ相試験へ移行する。ただし、非切除症例が14例を超えた場合でも、対照群の切除率を鑑み、第Ⅲ相試験への移行を判断する。

別紙4

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H.	Predicting factors for unresectability in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	21(9)	648-653	2014
Sho M, Murakami Y, Motoi F , Satoi S, Matsumoto I, Kawai M, Honda G, Uemura K, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Akahori T, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, Unno M , Yamaue H , Nakajima Y.	Postoperative prognosis of pancreatic cancer with para-aortic lymph node metastases: a multicenter study on 822 patients.	J Gastroenterol.	Epub ahead of print		2014
Komatsu H, Egawa S, Motoi F , Morikawa T, Sakata N, Naitoh T, Katayose Y , Ishida K, Unno M.	Clinicopathological features and surgical outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a retrospective analysis of patients with resectable stage tumors.	Surg Today.	45(3)	297-304	2015
Satoi S, Murakami Y, Motoi F , Uemura K, Kawai M, Kurata M, Sho M, Matsumoto I, Yanagimoto H, Yamamoto T, Mizuma M, Unno M , Hashimoto Y, Hirono S, Yamaue H , Honda G, Nagai M, Nakajima Y, Shinzeki M, Fukumoto T, Kwon AH.	Reappraisal of peritoneal washing cytology in 984 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin-negative resection.	J Gastrointest Surg.	19(1)	6-14	2015
Hirono S, Yamaue H.	Tips and tricks of the surgical technique for borderline resectable pancreatic cancer: mesenteric approach and modified distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	22(2)	E4-7	2015
Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, Furuta K, Okusaka T, Shimada K, Kosuge T , Kanai Y, Nakagama H	Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma.	Clin Transl Gastroenterol.	5	e53	2015
水間正道, 元井冬彦, 青木修一, 片寄友, 江川新一, 海野倫明	【膵がん退治の始まり】 進展度診断と治療アルゴリズム	肝・胆・膵	68(6)	865-870	2014
海野倫明, 元井冬彦	膵癌術前化学療法の進歩と展望	膵臓	29(6)	873-877	2014
奈良 聡, 小菅智男, 島田和明, 江崎 稔, 岸 庸二	【膵がん退治の始まり】 臨床試験の現状 外科	肝・胆・膵	68(6)	901-909	2014

Predicting factors for unresectability in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

Ken-ichi Okada · Manabu Kawai · Masaji Tani ·
Seiko Hirono · Motoki Miyazawa · Atsushi Shimizu ·
Yuji Kitahata · Hiroki Yamaue

Published online: 24 April 2014

© 2014 Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

Abstract

Background The aim of the present study was to identify the predicting factors for unresectability and to clarify who should receive precise evaluations for distant metastasis and locally advanced unresectability in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC).

Methods A total of 200 consecutive patients with PDAC who presented to the outpatient clinic between June 2009 and October 2012 were analyzed retrospectively. Clinical factors and the serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 19-9, DUPAN-2 (pancreatic cancer-associated antigen) and CA 125 were analyzed.

Results Of the 200 patients who were investigated for PDAC, 60 (30%) were initially considered unresectable (15 patients with locally advanced tumors, 45 patients with distant metastases). Of the 136 (68%) patients who were surgically explored, 19 (9.5%) were detected to have minute metastases on laparotomy. A multivariate analysis revealed that tumor size (≥ 30 mm) and abnormalities in the levels of DUPAN-2 and CA 125 were independent predictors of unresectability ($P = 0.002, 0.014, < 0.001$, respectively). The patients with triple positive findings presented with the highest sensitivity (78.8%) for unresectability.

Conclusions Patients with triple positive findings for a tumor size ≥ 30 mm, abnormalities in the levels of DUPAN-2 and CA 125 should receive precise evaluations for unresectability.

Keywords Carbohydrate antigen 125 · Distant metastasis · Pancreatic ductal carcinoma · Tumor marker · Unresectability

Introduction

Most cases of pancreatic carcinoma are discovered at an advanced stage due to the lack of any specific signs or symptoms in early stages. Among these cases, the curative resection rate remains less than 23% [1, 2]. There are many reports describing the prognostic/therapeutic value of carbohydrate antigen (CA) 19-9 [3–8]. However, the relationship between the CA 19-9 level and the resectability of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) remains unclear. Clinical factors of unresectability include distant metastasis or locally advanced carcinoma. Surgeons sometimes encounter distant metastases intraoperatively, including tiny liver metastases or a small amount of peritoneal metastases, which are difficult to detect preoperatively even using recent modern imaging studies. Few data regarding factors predicting unresectability on the initial medical evaluation in patients with PDAC have been published thus far [8, 9]. Over the past several years, “borderline resectable” tumors have been described in a distinct subset of patients with pancreatic carcinoma. Patients with borderline resectable disease comprise a subset that exhibits an imprecise entity between radiologically and technically resectable and unresectable disease [10–12]. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) previously acknowledged borderline resectable pancreatic carcinoma as a unique substage of pancreatic carcinoma [10], and cancer invading the celiac artery or common hepatic artery precludes radical resection [13, 14]. However, the concrete definition of locally unresectable and borderline resectable pancreatic carcinoma and current surgical strategies are not clear for primary care physicians. Therefore, in order to familiarize physicians

K. Okada · M. Kawai · M. Tani · S. Hirono · M. Miyazawa ·
A. Shimizu · Y. Kitahata · H. Yamaue (✉)
Second Department of Surgery, Wakayama Medical University,
811-1 Kimiddera, Wakayama 641-8510, Japan
e-mail: yamaue-h@wakayama-med.ac.jp