

表3 代替指標（サロゲート）による比較

代替指標	治療群（症例数）		p 値
	NAC-G (37)	NAC-GS (43)	
切除, 症例数 (%)	32(74)	33(89)	0.15
R0 切除, 症例数 (%)	25(58)	27(73)	0.16
腫瘍マーカー正常化, 症例数 (%)	17(40)	24(65)	0.030
真の R0 切除, 症例数 (%)	13(30)	21(57)	0.016

腫瘍マーカー正常化は、切除後2カ月以内に測定し、正常であったもの。真のR<sub>0</sub>切除は、R<sub>0</sub>切除が施行され、かつ術後2カ月以内に測定した腫瘍マーカー値が基準値以内であったもの。腫瘍マーカー正常化率、真のR<sub>0</sub>切除率ともに、NAC-GS群で有意に高率であった。

よって癌の進行度を下げること、切除率の向上や切除時の遺残・撒布の可能性を減じる事が期待されている（膵癌診療ガイドライン2009年版<sup>17)</sup>）。これまでに様々な報告がなされてきているが<sup>5,6,18,19)</sup>、現時点で十分な知見が蓄積しているとは言えず、最適なレジメンは確立していない。術前治療戦略の有効性を示すためには、手術先行治療（標準治療）との大規模比較試験が必要である。比較試験を行うためには、少なくとも現時点で、最善と考えられるレジメンを選択する必要があるが、これまでに様々なレジメンが報告されているものの、施設や対象となる症例の進行度などが異なるため、単純な比較は困難である。生存期間・生存率を各々のレジメン間で比較することで、（術前治療の）生存への影響を推定することが可能になるが、十分な観察（期間・精度）・症例数が必要であり、多くのレジメンを均一の条件で比較することが難しい。そのため、生存への影響と密接に関連し、生存期間・生存率の向上を推定できる代替指標が必要である。

切除率（R0切除率）は、膵癌の外科治療成績の最も代表的な代替指標である<sup>11,15)</sup>。切除率（R0切除率）を向上させることで、治療成績が向上することが期待される。術前治療のレジメンを比較する場合、より高いR0切除率が得られる様な治療が望ましいことになる。しかし、「R0切除＝根治」ではないことも厳然たる事実（R0切除後も再発を認める）であることから<sup>11~14)</sup>、

R0切除よりも予後指標となるような、新たな指標が求められる。

膵癌切除例では肝転移など手術野以外からの遠隔転移再発が予後規定因子となる例が多いことから、局所制御の指標であるR0切除では、予後指標として不十分であると考えられる。固形腫瘍では、病勢を反映する血清腫瘍マーカーが上昇していても、根治切除後には基準値以内に復すると考えられるが、膵癌においては（R0）切除がなされても、腫瘍マーカーが正常化しない症例が少なからず存在し、それらの症例の予後は不良である<sup>12~14)</sup>。膵癌ではCA19-9などの腫瘍マーカーが高頻度に上昇していることから、切除後に腫瘍マーカーが正常化していることが、手術治療の成績を評価する代替指標となると思われる。

今回の検討で、切除後の無再発期間の延長効果から膵癌に対する術前化学療法のレジメンとしては、GEM単剤に比べ、GS療法（NAC-GS）が有効であると考えられた（図）。また、NAC-GS群が（NAC-G群に比べ）、腫瘍マーカーの正常化率・真のR0切除率ともに、有意に高率であったこと（表）は、腫瘍マーカーの推移がGS療法の有効性を示す代替指標として重要であることを示していると考えられる。真のR0切除率（R0切除かつマーカーの正常化）は、手術後2カ月以内に判定できることから、生存期間の観察に比べ、より短時間でレジメンの有効性評価が可能である。今後、術前治療として、放射線化学療法と化学療法あるいは放射線化学療法＋化学療法など、多くの治療選択肢の中で、どの治療が有効であるか？また治療期間の比較など、最適な術前治療のレジメンを探索していかなければならない。腫瘍マーカーの推移を加味した代替指標を用いることで、レジメン探索を効率よく行うことが可能である。今後、最適な治療レジメンを収斂し、標準治療（切除先行）との大規模比較試験<sup>20)</sup>で、術前治療の意義を検証していくことが急務である。

文 献

1) H Oettle, S Post, P Neuhaus, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in

- patients undergoing curative-intent resection of PC: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 267-277, 2007
- 2) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358: 1576-1585, 2001
  - 3) Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al: Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 308: 147-156, 2012
  - 4) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al: A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101: 908-915, 2009
  - 5) Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al: Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol* 19: 1644-1662, 2012
  - 6) 元井冬彦, カ山敏樹, 片寄 友・他: 膵癌に対する術前化学療法. *日消病誌* 108: 1654-1660, 2011
  - 7) 元井冬彦, カ山敏樹, 片寄 友・他: 膵癌の治療戦略 術前治療とR0切除をめざした後腹膜一括郭清. *外科* 72: 734-742, 2010
  - 8) 元井冬彦, カ山敏樹, 片寄 友・他: Stage IV局所進行膵癌の治療戦略 術前治療 (NAC) とR0切除を目的とした後腹膜一括切除 (en-bloc dissection: EBD). *消化器内科* 50: 288-296, 2010
  - 9) 乳癌診療ガイドライン—日本乳癌学会 (<https://www.jbcsguideline.jp/>)
  - 10) Ando N, Kato H, Igaki H, et al: A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19: 68-74, 2012
  - 11) Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al: Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 234: 758-768, 2001
  - 12) 元井冬彦, カ山敏樹, 片寄 友・他: RECIST基準に準じた膵癌切除治療の効果判定 切除完全奏効率からみた術前治療の有効性評価. *癌の臨床* 55: 191-197, 2009
  - 13) Motoi F, Rikiyama T, Katayose Y, et al: Retrospective evaluation of the influence of postoperative tumor marker status on survival and patterns of recurrence after surgery for pancreatic cancer based on RECIST guidelines. *Ann Surg Oncol* 18: 371-379, 2011
  - 14) 元井冬彦, 島村弘宗, 石山秀一・他: 膵臓癌切除後腫瘍マーカー非正常化は重要な予後因子である. *日消外会誌* 45: 697-707, 2012
  - 15) 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 3-31, 2009
  - 16) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines? ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#pancreatic](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#pancreatic))
  - 17) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009年版 (<http://www.suizou.org/PCMG2009/index.html>)
  - 18) Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, et al: Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26: 2526-2531, 2008
  - 19) Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, et al: Neoadjuvant chemoradiation therapy using S-1 followed by surgical resection in patients with pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 16: 784-792, 2012
  - 20) Heinrich S, Pestalozzi B, Lesurtel M, et al: Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer* 11: 346, 2011

## 切除不能局所進行膵癌に対し R0 のアジュバント切除を施行し得た 1 例

青木 修一\*<sup>1</sup> 水間 正道\*<sup>1</sup> 元井 冬彦\*<sup>1</sup> 深瀬 耕二\*<sup>1</sup> 坂田 直昭\*<sup>1</sup>  
 中川 圭\*<sup>2</sup> 岡田 恭穂\*<sup>1</sup> 林 洋毅\*<sup>1</sup> 森川 孝則\*<sup>1</sup> 吉田 寛\*<sup>1</sup>  
 内藤 剛\*<sup>1</sup> 片寄 友\*<sup>2</sup> 江川 新一\*<sup>3</sup> 海野 倫明\*<sup>1,2</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(12):1868–1871, November, 2013]

**A Case of Successful R0 Resection after Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer:** Shuichi Aoki\*<sup>1</sup>, Masamichi Mizuma\*<sup>1</sup>, Fuyuhiko Motoi\*<sup>1</sup>, Koji Fukase\*<sup>1</sup>, Naoaki Sakata\*<sup>1</sup>, Kei Nakagawa\*<sup>2</sup>, Takaho Okada\*<sup>1</sup>, Hiroki Hayashi\*<sup>1</sup>, Takanori Morikawa\*<sup>1</sup>, Hiroshi Yoshida\*<sup>1</sup>, Takeshi Naitoh\*<sup>1</sup>, Yu Katayose\*<sup>2</sup>, Shinichi Egawa\*<sup>3</sup> and Michiaki Unno\*<sup>1,2</sup> (\*<sup>1</sup>Division of Digestive Surgery, Dept. of Surgery, and \*<sup>2</sup>Division of Integrated Surgery and Oncology, Dept. of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, \*<sup>3</sup>Division of International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University)

### Summary

Adjuvant surgery for initially unresectable pancreatic cancer with a favorable response to chemotherapy or chemoradiation therapy often contributes to a better prognosis than non-surgical treatment alone. We encountered a sexagenarian woman with cancer of the pancreatic body involving the celiac trunk, common hepatic artery, and gastroduodenal artery, which are normally indicative of an unresectable tumor. After systemic chemotherapy (gemcitabine plus S-1 following chemoradiation therapy [S-1 plus irradiation, total 56 Gy]), the level of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) decreased to within the normal range and the radiological findings showed a slight regression of the tumor without evidence of metastases. Ten months after the initial treatment, distal pancreatectomy with celiac axis resection was performed. Histopathologically, the tumor was almost replaced by marked fibrosis, including the nerve plexus around the adjacent arteries. Viable cells were observed in a part of the nerve plexus of the common hepatic artery alone. S-1 was administered after the surgery, and the patient has survived without recurrence for 17 months since the initial therapy. Here, we report a case of successful R0 resection after chemoradiation therapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer. **Key words:** Adjuvant resection, Adjuvant surgery, Unresectable pancreatic cancer

**要旨** 切除不能膵癌は化学（放射線）療法の適応であるが、良好な治療効果が一定期間得られ、新規病変の出現がない症例に対しては、アジュバント切除を付加することで予後が期待できる。症例は60歳台、女性。背部痛を主訴に当院を受診し、精査により膵体部癌と診断された。CTで腹腔動脈から総肝動脈、胃十二指腸動脈分岐部にかけて連続する軟部陰影を認め、切除不能と診断し化学放射線療法 [S-1+体外照射（計56.0Gy: 2.0Gy×28Fr）その後 gemcitabine+S-1を2週投与1週休薬で11コース]を行った。画像上SDであったが、新規病変を認めず腫瘍マーカーの改善を認めたため、治療開始から10か月後に腹腔動脈合併尾側膵切除を施行した。病理組織所見では、総肝動脈神経叢にわずかに腫瘍細胞を認めるのみで、病変は広範な線維化により置換されていた。術後S-1内服を行い、治療開始から17か月現在無再発生存中である。切除不能膵癌に対し、R0のアジュバント切除を施行し得た症例を経験したので報告する。

### 緒言

化学（放射線）療法を行い、優れた治療効果を一定期間認める切除不能膵癌に対しては、アジュバント切除を

行うことで良好な予後が期待できる<sup>1,2)</sup>。われわれは切除不能の局所進行膵癌に対し、化学放射線療法を行った後、R0のアジュバント切除を施行し得た症例を経験したので報告する。

\*<sup>1</sup> 東北大学大学院・消化器外科分野

\*<sup>2</sup> 同 統合癌治療外科学

\*<sup>3</sup> 東北大学災害科学国際研究所・災害医療国際協力学分野

連絡先: 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学大学院・消化器外科分野  
 青木 修一

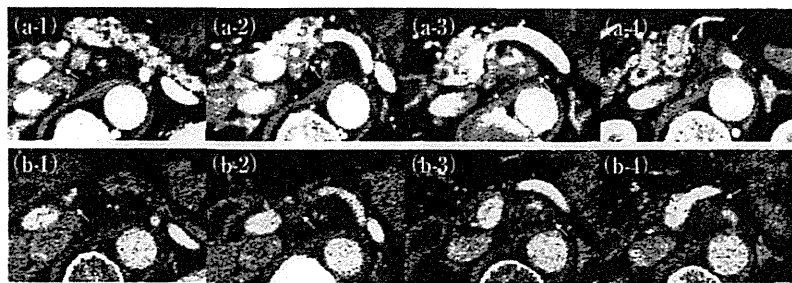


図1 動脈相CT所見 (a: 初診時, b: 化学放射線療法後)  
 a: 臍体部背側に低吸収を示す領域を認め、腹腔動脈幹 (a-4) から総肝動脈 (a-2), 胃十二指腸動脈分岐部 (a-1) にかけて血管周囲の軟部陰影を認めた。腫大した #8p リンパ節を認めた (a-1)。  
 b: 化学放射線療法後、わずかな縮小効果を認めた。

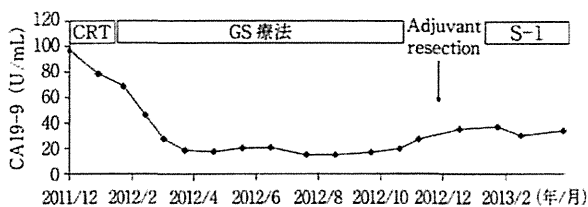


図2 CA19-9の推移  
 CRT: chemoradiation therapy

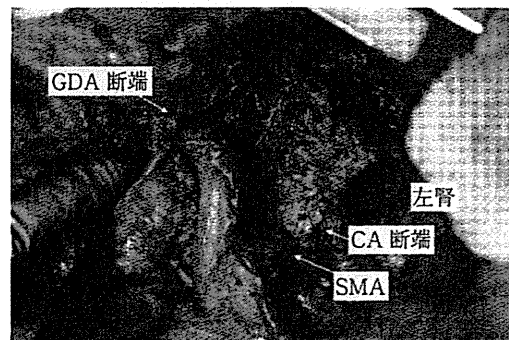


図3 術中写真 (出血量 435 mL, 手術時間 383 分)  
 SMA: superior mesenteric artery  
 GDA: gastroduodenal artery, CA: celiac axis

I. 症 例

患者: 60歳台, 女性。

主訴: 背部痛。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 22歳, 虫垂切除術。

現病歴: 2011年2月ごろより上記主訴を自覚し, 近医で諸検査を施行したが異常所見を認めなかった。同年12月, 症状の改善なく当院消化器内科を受診した。

初診時血液生化学検査所見: CA19-9が96.8 U/mLと上昇している以外, 異常は認められなかった。

腹部CT検査所見 (図1a): 臍体部背側に動脈相で低吸収を示し, その後遷延性の造影効果を呈する腫瘍を認めた。腹腔動脈幹, 総肝動脈および胃十二指腸動脈(GDA)分岐部にかけて連続する血管周囲の軟部陰影を認めた。腫大した #8p リンパ節を認めた。

PET所見: CTの腫瘍部に一致してSUVmax 3.6の集積を認めた。

超音波内視鏡検査 (EUS) 所見: 腹腔動脈と総肝動脈根部に隣接してhypoechoicな腫瘍性病変を認め, 穿刺吸引細胞診でadenocarcinomaと診断された。

以上より, 腹腔動脈幹から胃十二指腸動脈分岐部まで動脈周囲神経叢進展を認める局所進行膵癌 [Pb, TS1, CH (-), DU (-), S (+), RP (+), PV (-), A (Ace, Ach, Asp) +, PL (PL ce, PL cha) +, OO (-), T4, N1 (8p), M0, cStage IVa (膵癌取扱い規約

第6版)]の診断となり, 切除不能と判断し化学放射線療法を施行した。

治療内容: 化学放射線療法 (S-1 100 mg/body: 5日間投与2日間休薬+total 56 Gy: 2.0 Gy×28回) を施行し, その後, GS療法 (gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>+S-1 100 mg/body: 2週投与1週休薬) を11コース施行した。

治療結果 (図1b, 2): CTでは, 腫瘍サイズや動脈周囲の軟部陰影にわずかな縮小傾向を認め (RECIST ver1.1: SD), 他に新規病変は認められなかった。CA19-9は正常域にまで減少し, 約8か月間正常値を推移した。以上より, 腫瘍マーカーでは化学放射線療法による優れた治療効果を認めていること, 治療効果が必ずしも画像所見に反映されるとは限らないことを踏まえ, アジュバント切除の方針とした。

手術 (図3): 腹腔動脈幹合併の尾側膵切除術 (DP-CAR), 胆嚢摘出術, D2リンパ節郭清を行った。GDA分岐部は癒痕・硬化し剝離に難渋したが, 硬化部分の迅速病理診断が癌陰性であったため, 鋭的に切離しながら剝離を進めた。

病理組織学的所見 (図4): 肉眼的に, 臍体部に白色充実性で境界不明瞭な腫瘍を認めた。hematoxylin-eosin

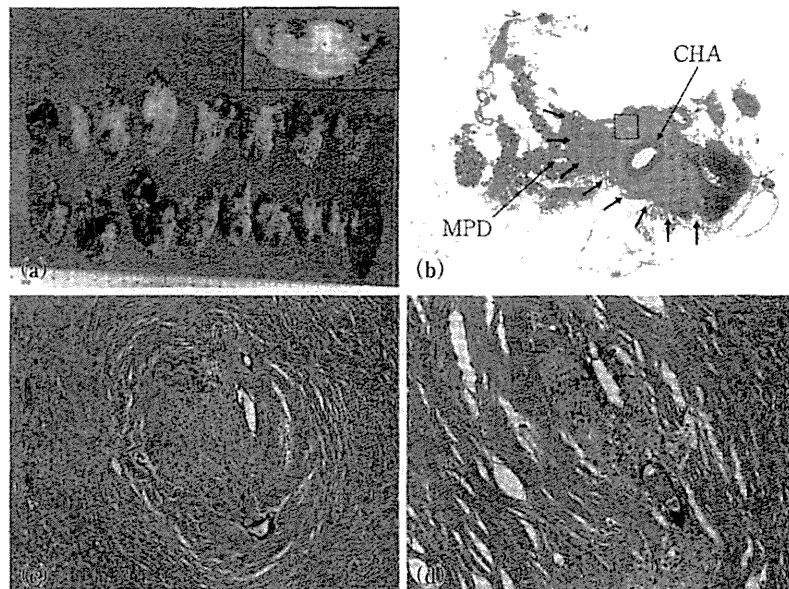


図4 病理組織学的所見 [a: 切除標本, b: ルーベ像, c, d: 総肝動脈周囲神経叢 (hematoxylin-eosin 染色)]

膵体部背側に白色充実性で境界不明瞭な腫瘍を認め (a), 主膵管近傍の膵実質から総肝動脈周囲にかけて広範な線維化を認めた (太矢印)。viable な腫瘍細胞は動脈周囲神経叢にわずかに残存する程度であった (c, d)。

MPD: major pancreatic duct, CHA: common hepatic artery

染色では、主膵管近傍の膵実質内から総肝動脈周囲に連続して高度の線維化を認め、病変が存在したと思われる領域の90%以上が線維化に置換されており、治療効果を反映していた。総肝動脈周囲神経叢の一部に viable な腫瘍細胞を認め通常型膵癌 (tub2) と診断された。

**最終診断:** 膵癌取扱い規約第6版では、Pb, 8 mm, TS1, pCH (-), pDU (-), pS (+), pRP (-), pPV (-), pA (-), pPL (PLcha) (+), pOO (-), sci, INF  $\gamma$ , ly0, v0, ne0, mpd (-), pPCM (-), pDPM (-), pT4, pN0, pM0, Stage IVa, D2, R0, UICC 第7版では T3, pN0, pM0, G2, Stage IIA, Evans 分類は Grade III であった。

**術後経過:** 長期間の食事摂取不良に対し、保存的治療後、第75病日に退院となった。退院後S-1の内服を開始し、治療開始から17か月経過した現在、無再発生存中である。

## II. 考 察

切除不能膵癌に対しては全身化学療法が治療の中心であり、近年の報告によると、生存期間中央値は約10か月程度に延長している<sup>3,4)</sup>。しかし、化学療法施行中に新規病変の出現を認めず、優れた治療効果を一定期間維持可能な切除不能膵癌に対しては、外科的切除、いわゆる“アジュバント切除”を付加し、術後迅速に化学療法を再開継続することで、良好な予後が期待できる<sup>5-7)</sup>。進行膵癌

は他臓器への転移、特に肝転移を伴うことが多く、本症例のような局所進行膵癌は、遠隔臓器に微小転移が存在する可能性は極めて高く、アジュバント切除後の全身化学療法は必須と考えられる。一方、放射線療法の併用は局所再発のリスクを軽減させ、局所コントロールに有用であることが報告されている<sup>8,9)</sup>。本症例は高度な局所進行膵癌であり、化学放射線療法にGS療法を引き続き行うことで良好な治療効果を維持することができたと考えられる。

アジュバント切除は、優れた治療効果を一定期間継続した症例を対象にすべきであり、その効果判定は、腫瘍マーカーやCT, PET など様々な modality を用いてより慎重に行われるべきである<sup>10)</sup>。本症例の経過では、CTにおける動脈周囲の軟部影は治療効果に併行して変化することはなく、したがって単一の modality による効果判定で、アジュバント切除の適応を検討してはならないことが示唆される。化学(放射線)療法後の外科的切除の安全性において、high volume center の報告によると、術後合併症の頻度は通常の膵癌切除例とほぼ同等と報告されている<sup>5-7)</sup>。

切除不能膵癌に対するアジュバント切除の生存期間中央値は13~19か月と報告され、非切除例よりも良好な予後を示しているが、切除率は20~46.7%、切除例のうちR0切除率は21~30.0%と低い<sup>6,7)</sup>。一方、Satoiらの報告では、58例の切除不能膵癌のアジュバント切除において、

切除率は57.4%、切除例のR0切除率は82.7%、生存期間中央値39.7か月とこれまでの報告に比べ非常に良好な成績を示した<sup>5)</sup>。この報告では、6か月以上の術前治療により病勢コントロールが良好であった症例のみを対象としている点に留意すべきであり、なかでも術前治療期間が240日間以上であることが切除例における有意な予後因子であると報告している。この点で、術前治療期間に制約を設けていない前者の報告（術前治療期間中央値4か月）と大きく異なる。これらの報告では、他に術前CA19-9値、UICC stage、R0切除などが有意な予後因子として報告されており<sup>6)</sup>、今後のprospectiveな症例集積により、アジュバント切除の介入で恩恵を受ける症例群を明らかにする必要がある。

### 結 語

局所進行の切除不能膵癌は全身化学療法が治療の中心ではあるが、治療効果を総合的に判断し、病勢コントロールが一定期間良好な症例に限っては、外科的切除の適応を考慮すべきである。今後、アジュバント切除の予後因子を明らかにし、本術式に適する症例のさらなる選別を行う必要がある。

### 文 献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.2, 2012.
- 2) Kato K, Kondo S, Hirano S, *et al*: Adjuvant surgical therapy for patients with initially-unresectable pancreatic cancer with long-term favorable responses to chemotherapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18(5): 712-716, 2011.
- 3) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, *et al*: Erlotinib plus

- gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25(15): 1960-1966, 2007.
- 4) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al*: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364(19): 1817-1825, 2011.
- 5) Satoi S, Yamaue H, Kato K, *et al*: Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*: 2013. [Epub ahead of print]
- 6) Strobel O, Berens V, Hinz U, *et al*: Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, "Unresectable" pancreatic cancer. *Surgery* 152(3 Suppl 1): S33-42, 2012.
- 7) Arvold ND, Ryan DP, Niemiierko A, *et al*: Long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 118(12): 3026-3035, 2012.
- 8) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, *et al*: Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 29(31): 4105-4112, 2011.
- 9) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, *et al*: Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 91(4): 673-677, 2004.
- 10) Okamoto K, Koyama I, Miyazawa M, *et al*: Preoperative 18 [F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts early recurrence after pancreatic cancer resection. *Int J Clin Oncol* 16(1): 39-44, 2011.

本論文の要旨は第35回日本癌局所療法研究会において発表した。

## 術前化学療法施行後肝動脈・門脈合併切除でR0切除し得た 局所進行膵癌の1例

川口 桂<sup>\*1,2</sup> 元井 冬彦<sup>\*1</sup> 横山 智<sup>\*2</sup> 竹村 真一<sup>\*2</sup> 土井 孝志<sup>\*2</sup>  
野沢 佳弘<sup>\*3</sup> 藤島 史喜<sup>\*4</sup> 海野 倫明<sup>\*1</sup> 黒田 房邦<sup>\*2</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(12): 1875-1877, November, 2013]

**A Case of Curatively Resected Locally Advanced Pancreatic Cancer with Combined Resection of the Portal Vein and Common Hepatic Artery after Neoadjuvant Chemotherapy:** Kei Kawaguchi<sup>\*1,2</sup>, Fuyuhiko Motoi<sup>\*1</sup>, Satoru Yokoyama<sup>\*2</sup>, Shinichi Takemura<sup>\*2</sup>, Takashi Doi<sup>\*2</sup>, Yoshihiro Nozawa<sup>\*3</sup>, Fumiyoshi Fujishima<sup>\*4</sup>, Michiaki Unno<sup>\*1</sup> and Fusakuni Kuroda<sup>\*2</sup> (<sup>\*1</sup>Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Tohoku University Hospital, <sup>\*2</sup>Dept. of Surgery, and <sup>\*3</sup>Dept. of Pathology, Shirakawa Kosei General Hospital, <sup>\*4</sup>Dept. of Pathology, Tohoku University Hospital)

### Summary

A man in his 40s had a locally advanced pancreatic head cancer invading the portal vein (PV) and common hepatic artery (CHA). He underwent 5 courses of neoadjuvant chemotherapy (gemcitabine+S-1), which reduced the tumor volume and cancer antigen 19-9 (CA19-9) level. R0 resection was performed via sub-stomach preserving pancreatoduodenectomy with combined resection of the PV and CHA. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine was administered at 4 weeks after the operation. Relevant neoadjuvant chemotherapy is considered to contribute to R0 resection of locally advanced pancreatic cancer. Here, we report a case of a successful R0 resection after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. **Key words:** Neoadjuvant chemotherapy, Locally advanced pancreatic cancer, Borderline resectable pancreatic cancer

**要旨** 症例は40歳台、男性。門脈、総肝動脈への浸潤を伴う局所進行膵癌と診断された。術前化学療法 (gemcitabine+S-1: GS) を5コース施行し、腫瘍体積の減少およびCA19-9値の減少を認め、総肝動脈・門脈合併切除を伴う亜全胃温存膵頭十二指腸切除にてR0切除を遂行し得た。切除4週後より術後補助化学療法 (gemcitabine) を開始した。局所進行膵癌において、適切な術前化学療法はR0切除完遂に寄与する可能性がある。術前化学療法施行後に、R0切除し得た門脈および総肝動脈浸潤を伴う局所進行膵癌の1例を経験したので報告する。

### 緒言

近年、局所進行膵癌に対し術前加療 (化学療法、化学放射線療法) を行うことで切除率の向上が期待できるとの報告が散見される<sup>1-6)</sup>。われわれは、総肝動脈浸潤を伴うborderline resectable (BR) 膵癌に対し術前化学療法 (gemcitabine+S-1: GS) 施行後にR0切除し得た局所進行膵癌の1例を経験したので報告する。

### I. 症例

**患者:** 40歳台、男性。

**主訴:** タール便。

**家族歴:** 特記事項なし。

**既往歴:** 7歳、虫垂切除術。

**現病歴:** タール便を主訴に当院消化器内科を受診。上部消化管内視鏡検査の結果、出血性胃潰瘍と診断された。その際、精査目的に施行された腹部造影CT検査にて膵頭部に6cmの腫瘍性病変を指摘された。

**腹部CT検査所見:** 膵頭部に径6cm大の乏血性の腫瘍を認め、十二指腸へ突出し浸潤が疑われた (図1-A1)。また、腫瘍は総肝動脈 (CHA) および上腸間膜静脈 (SMA) から門脈 (PV) にかけて広範囲に接し浸潤が疑われた (図1-A2,3)。CT血管造影の結果、左肝動脈 (LHA) は左胃動脈 (LGA) より独立し分岐していた。

<sup>\*1</sup> 東北大学病院・肝胆膵外科

<sup>\*2</sup> 白河厚生総合病院・外科

<sup>\*3</sup> 白河厚生総合病院・病理部

<sup>\*4</sup> 東北大学病院・病理部

連絡先: 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学病院・肝胆膵外科

川口 桂

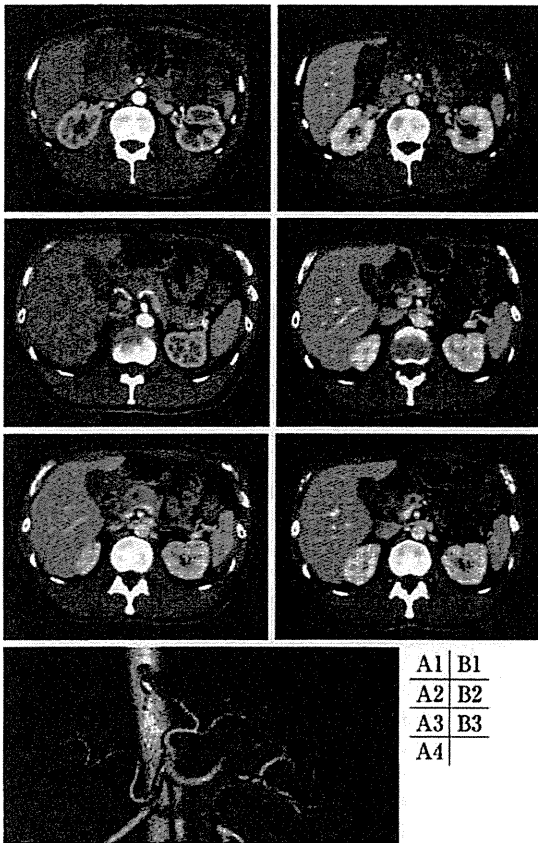


図1 腹部造影CT検査所見(A: 初診時, B: 術前化学療法後)  
 A: 膵頭部に径6 cmの腫瘍を認める(A1)。腫瘍はCHAおよびPVに接し浸潤を疑う(A2,3)。LHAはLGAより独立分岐。GDAは浸潤により描出されず。CHAは鋸歯状に蛇行しており浸潤を疑う(A4)。  
 B: 術前化学療法後腫瘍径は3.8 cmへと縮小(B1)。GDA, CHA, PV浸潤所見に変化を認めず(B2, 3)。

胃十二指腸動脈(GDA)は腫瘍の浸潤により描出されず。CHAは腫瘍の圧排により鋸歯状に蛇行しており、浸潤が疑われた(図1-A4)。

FDG-PET: CTの病変部に一致しSUVmax 13の異常高集積を認めた。明らかな遠隔転移を認めず。

以上より局所進行膵癌(BR)と診断された。血液生化学検査上血清CA19-9値は6,658 U/mLと異常高値であり、局所の進行度も考慮し術前化学療法(GS)を施行した。

治療内容: GS療法(gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>+S-1 100 mg/body: 2週投与1週休薬)を5コース施行した(図2A)。CTCAE Grade 3以上の有害事象を認めず、減量・休薬せず完遂可能であった。

経過: 腫瘍サイズは3.8 cmへと縮小(RECIST ver1.1: PR)し、新規病変の出現を認めず(図1-B1)。血清CA19-9は916 U/mLまで減少した(図2B)。PV浸潤、CHA浸潤に変化を認めない(図1-B2,3)もの新規病

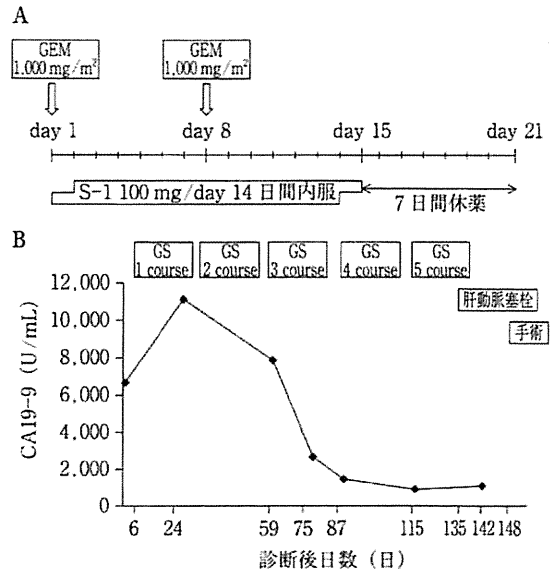


図2 本症例に施行された術前化学療法  
 A: プロトコルの概要。  
 B: 血清CA19-9値の推移。

変の出現を認めないため、CHA塞栓術施行後に亜全胃温存膵頭十二指腸切除術、門脈合併切除・再建、総肝動脈合併切除(非再建)、右半結腸切除術を施行した(図2B)。病理組織学的検査所見は中分化型管状腺癌(tub1), Ph, TS2, T4, CH(-), DU(+), S(+), RP(-), PV(-), Ach(+), PL(+), OO(+:胃), M0, PCM(-), BCM(-), DPM(-), R0, INF β, ly1, v2, N1, Stage IVaであり、術前化学療法効果は大星・下里分類Grade IIa, Evans分類Grade IIであった(図3)。術後創部感染および肝S5-8にかかる肝膿瘍を認めた。肝膿瘍は、CHA切離に伴う末梢肝血流低下に起因する部分梗塞によるものと思われた。いずれも保存的に対応可能であり、第19病日に退院となった。術後の血清CA19-9は2,888 U/mLと正常化には至らず。切除4週後よりgemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup>で術後補助化学療法を開始している。

II. 考 察

borderline resectable (BR) 膵癌はNCCNガイドラインでは画像上、①肝動脈および上腸間膜動脈への接触所見が180°以下の症例、②上腸間膜静脈および門脈への接触所見を有する症例と定義されている<sup>7)</sup>。しかし、本邦では門脈浸潤例は切除可能と判断される場合も多く、その判断基準は各施設によるところが大きい。本症例は術前CTにてCHAの狭窄を認め浸潤が疑われたが、LHAがLGAより独立して分岐しているため肝血流の観点からも非再建でのCHA合併切除が可能であり、BRと判断



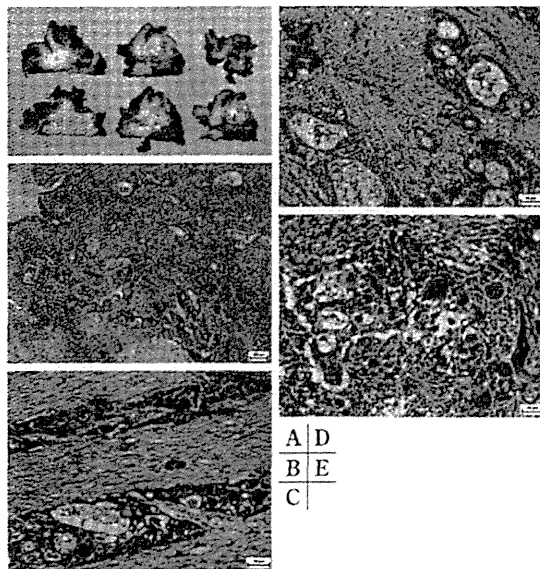


図3 病理組織学的検査所見

- A: 切除標本。
- B: 腫瘍浸潤部。高度な線維化や壊死を認める。
- C: 粘液様変化を伴った線維性の間質と、大小の不整腺管状、篩状の構造を呈した腫瘍細胞を認める。
- D: 変性を伴った腫瘍細胞。濃縮した変性核や奇怪な核を有する細胞、細胞質の好酸化が目立つ。
- E: 腫瘍腺管の一部が消失し、同部位に炎症性細胞浸潤とともに多核巨細胞の浸潤を認める。

した。肝動脈の走行はバリエーションに富み、固有肝動脈から左右中肝動脈が分岐する標準型は67~69%とされる<sup>8)</sup>。また、右肝動脈がSMA根部から分岐する破格は13~14%存在し<sup>8)</sup>、本症例のようにLHAがLGAから分岐する型は11~12%存在するとされる<sup>8)</sup>。したがって、CHAへの浸潤所見のみで切除不能と判断するのは早計であり、血管走行を含めた画像上の評価を十分に行った上で切除の可否につき慎重に検討する必要がある。

膵癌に対する標準治療は切除+術後補助化学療法であるが<sup>9)</sup>、切除後2年生存率は50%に満たず、さらなる治療効果の改善が期待される<sup>10)</sup>。近年、術前化学(放射線)療法を付加することで生存期間の延長に寄与する報告が散見される<sup>1-6)</sup>。術前化学(放射線)療法にはR0切除率やリンパ節転移陰性率の向上などの目的に加え<sup>11)</sup>、術後合併症の影響を受けず全身状態のよい術前に確実にこなすこと<sup>12)</sup>、治療により腫瘍の薬剤感受性や不顕性転移の顕性を観察することができ、不要な手術を回避できるといった利点もある。本症例では術前のCA19-9値が6,668 U/mLと異常高値であることから、不顕性転移の可能性を考慮し全身化学療法を選択しR0切除が可能であった。しかし、術前化学療法の適応や放射線療法との組み合わせの如何、最適なレジメン、最適な治療期間など不明確な点も多く、今後さらなる症例の集積と前向き

臨床試験の結果が待たれる。

おわりに

肝動脈浸潤を伴うBR膵癌に対し、GS療法施行後にR0切除し得た局所進行膵癌の1例を経験した。

文 献

- 1) Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al: A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 14 (7): 2088-2096, 2007.
- 2) Heinrich S, Schäfer M, Weber A, et al: Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg* 248(6): 1014-1022, 2008.
- 3) Sahora K, Kuehrer I, Eisenhut A, et al: NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery* 149(3): 311-320, 2011.
- 4) Sahora K, Kuehrer I, Schindl M, et al: NeoGemTax: gemcitabine and docetaxel as neoadjuvant treatment for locally advanced nonmetastasized pancreatic cancer. *World J Surg* 35(7): 1580-1589, 2011.
- 5) Motoi F, Rikiyama T, Katayose Y, et al: Neoadjuvant chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Nihon Shokabikyō Gakkai Zasshi* 108(10): 1654-1660, 2011.
- 6) Stessin AM, Meyer JE and Sherr DL: Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(4): 1128-1133, 2008.
- 7) Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al: Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 10(6): 703-713, 2012.
- 8) Takao H and Kawarada Y: Surgical anatomy of the hepatic hilar area. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 101(5): 386-392, 2000.
- 9) Yamaguchi K and Tanaka M: EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer 2009 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Jpn J Clin Oncol* 41(7): 836-840, 2011.
- 10) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al: Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 28(3): 219-230, 2004.
- 11) Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al: Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16(1): 317-323, 1998.
- 12) Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al: Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 127(11): 1335-1339, 1992.

本論文の要旨は第35回日本癌局所療法研究会において発表した。

## 切除企図・切除可能膵癌に対する術前化学療法の有効性

元井 冬彦\*<sup>1</sup> 川口 桂\*<sup>1</sup> 青木 豪\*<sup>1,2</sup> 工藤 克昌\*<sup>1,2</sup> 藪内 伸一\*<sup>1</sup>  
 深瀬 耕二\*<sup>1</sup> 水間 正道\*<sup>1</sup> 坂田 直昭\*<sup>1</sup> 乙供 茂\*<sup>1</sup> 森川 孝則\*<sup>1,2</sup>  
 林 洋毅\*<sup>1</sup> 中川 圭\*<sup>1,3</sup> 岡田 恭穂\*<sup>1</sup> 吉田 寛\*<sup>1</sup> 内藤 剛\*<sup>2,4</sup>  
 片寄 友\*<sup>1,3</sup> 江川 新一\*<sup>1,5</sup> 海野 倫明\*<sup>1,2,3,4</sup>

(*Jpn J Cancer Chemother* 40(12): 1632-1636, November, 2013)

**Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Pancreatic Carcinoma:** Fuyuhiko Motoi\*<sup>1</sup>, Kei Kawaguchi\*<sup>1</sup>, Takeshi Aoki\*<sup>1,2</sup>, Katsumasa Kudo\*<sup>1,2</sup>, Shinichi Yabuuchi\*<sup>1</sup>, Koji Fukase\*<sup>1</sup>, Masamichi Mizuma\*<sup>1</sup>, Naoaki Sakata\*<sup>1</sup>, Shigeru Otsutomo\*<sup>1</sup>, Takanori Morikawa\*<sup>1,2</sup>, Hiroki Hayashi\*<sup>1</sup>, Kei Nakagawa\*<sup>1,3</sup>, Takaho Okada\*<sup>1</sup>, Hiroshi Yoshida\*<sup>1</sup>, Takeshi Naitoh\*<sup>2,4</sup>, Yu Katayose\*<sup>1,3</sup>, Shinichi Egawa\*<sup>1,5</sup> and Michiaki Unno\*<sup>1,2,3,4</sup> (\*<sup>1</sup>Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, and \*<sup>2</sup> Division of Gastrointestinal Surgery, Tohoku University Hospital, \*<sup>3</sup> Division of Surgery and Oncology, and \*<sup>4</sup> Division of Gastroenterological Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, \*<sup>5</sup> International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University)

### Summary

Surgery followed by adjuvant chemotherapy is standard care for resectable pancreatic carcinoma. The maximum estimated 2-year survival rate associated with this strategy is nearly 50%. The use of neoadjuvant therapy for pancreatic cancer remains controversial, and its efficacy has not been elucidated. To evaluate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for planned pancreatic cancer resection, the oncological outcomes of neoadjuvant gemcitabine plus S-1 combination therapy (GS therapy) and a surgery-first approach were retrospectively compared. Patients with planned pancreatic cancer resection and without major artery abutments were enrolled in this study. There were 39 cases of neoadjuvant GS therapy (N group) and 93 cases of the surgery-first approach (S group). Survival and surrogate markers, including the R0 rate, the "true R0 rate" (R0 with tumor marker normalization after resection), and N0 rate, were compared. The groups did not differ significantly in terms of age, gender, or tumor location. The resection rates of the N and S groups were similar (92% and 86%, respectively). The median survival of the N group (39.4 months) was significantly longer than that of the S group (20.8 months) in intention-to-treat analysis ( $p=0.0009$ ). The R0, true R0, and N0 rates of the N group (85%, 69%, and 44%, respectively) were higher than those of the S group (72%, 48%, and 24%, respectively). In conclusion, this retrospective analysis showed that neoadjuvant GS therapy might be more effective than the standard surgery-first strategy in terms of oncological outcomes for resectable pancreatic cancer. A prospective randomized study, Prep-02/JSAP-05, which compares neoadjuvant therapy to the surgery-first approach, is ongoing (UMIN-No. 000009634). **Key words:** Pancreatic cancer, Neoadjuvant, Chemotherapy

**要旨** 切除可能膵癌に対する標準治療は、手術先行+術後補助化学療法とされるが、企図治療どおりに治療資源が投入できた場合の2年推定生存率が50%弱と不良である。さらに実際には、治療企図例のなかに治療開始後の非切除因子や化学療法遂行不能例があり、企図例全体では実生存率はより低いと考えられる。膵癌に対する術前治療は、未だ探索的検討のみであり、有効性は十分明らかにされていない。切除企図膵癌に対する術前GS療法の有効性を明らかにする。2006~2012年に、当科で切除企図後に治療開始した241例中、治療前画像で主要動脈への浸潤を疑う切除境界膵癌は83例で、本邦手術適応(門脈合併切除を許容)からみた「切除可能・切除企図膵癌」は158例であった。そこから、術前GS療法(N群)39例を手術先行(S群)93例と比較した。生存期間を主評価項目、R0切除率・真のR0率(R0かつ術後腫瘍マーカー正常化)・N0率を副次評価項目として両群をretrospectiveに比較した。年齢、性別、腫瘍主座に両群で有意差を認めなかった。切除率は、N群36例(92%)、S群80例(86%)で有意差はなかった( $p=0.31$ )。非切除例を含む、intention-to-treat解析での全生存期間中央値はN群39.4か月でS群20.8か月に比べ有意な延長を認め、2年生存率はN群74.9%、S群46.6%であった( $p=0.0009$ )。R0切除率・真のR0率・N0率はいずれも、N群(各85、69、44%)でS群(各72、48、24%)に対して高率に達成されていた(各々 $p=0.11$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.022$ )。術前GS療法は、本邦の標準的な手術適応で切除を企図した場合に切除機会を

\*<sup>1</sup> 東北大学病院・肝胆膵外科

\*<sup>2</sup> 同 胃腸外科

\*<sup>3</sup> 東北大学大学院・統合がん治療外科学

\*<sup>4</sup> 東北大学大学院・消化器外科学

\*<sup>5</sup> 東北大学災害科学国際研究所

連絡先: 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学病院・肝胆膵外科  
 元井 冬彦

減ることなく、生存期間を延長する可能性が示唆される。現在、厚生労働科学研究費の補助を受け、膵癌術前化学療法としてのGS療法の第II/III相試験 (Prep-02/JSAP-05): 全国多施設共同ランダム化比較試験 (UMIN-No. 000009634) で検証を開始している。

はじめに

切除可能膵癌に対する標準治療は、手術先行 (surgery-first) + 術後補助化学療法とされ<sup>1)</sup>、複数の前向き比較試験で手術単独より有意に生存期間が延長することが示されている<sup>2-4)</sup>。切除が企図された症例に対し、企図治療 (肉眼的根治切除 + 術後補助療法) ができた場合、2年生存率は50%程度と推定されている。最近本邦から報告された経口抗癌剤 (S-1) を用いて標準薬 gemcitabine (GEM) と比較した膵癌術後補助化学療法の第III相試験 (JASPAC-01 試験) では、S-1 の GEM に対する優越性が示され、S-1 による術後補助化学療法ができた例では2年生存率が70%まで向上することが報告された<sup>5)</sup>。しかし、術前診断で切除可能膵癌と診断されても開腹手術の時点で、画像診断で明らかにできなかった微小な遠隔転移や局所の想定以上の過進展などにより切除が完遂できない場合や、切除を行えたものの、術後合併症や回復遅延により企図した術後補助化学療法が施行できない症例が少なからずある。「切除企図・切除可能膵癌」の全例が、「膵癌根治切除 + 術後補助化学療法」という標準治療の恩恵を受けるわけではないため、切除企図膵癌を手術先行で治療を開始した場合の全体の2年生存率は、上記の報告より低いはずである。

手術前に化学療法や化学放射線療法などの抗癌治療を行う、いわゆる術前治療は、乳癌<sup>6)</sup> や食道癌<sup>7)</sup> など他の癌腫では有効性が示され、すでに標準治療として実施されているものもある。しかし、切除可能と考えられる膵癌に対する術前治療は、手術先行治療との比較試験がなく、その意義は明らかにされていない。本邦の膵癌診療ガイドラインでは、有用性を示唆する報告は増えているものの、臨床試験や研究の蓄積でその意義を明らかにすべきとしている<sup>1)</sup>。そこで、切除企図膵癌に対する術前治療の有効性を明らかにするために本研究を行った。

I. 対象・方法

2006年1月~2012年12月までの7年間に、切除を企図した治療が開始された浸潤性膵管癌241例を対象とした。全例が摘出標本の病理組織学的所見、もしくは切除不能例では治療開始前に内視鏡的針生検検体または膵液細胞診で悪性所見が確認されている。治療開始前の画像診断 (CT 画像もしくはMRI 画像による病期診断) で、

遠隔転移がないことを確認している。ただし、遠隔リンパ節転移診断の正診率が必ずしも高くないことから、PET-CT で有意集積を認めた場合のみ遠隔転移として除外している。

241 例中、MD-CT で主要動脈 (肝動脈・腹腔動脈・上腸間膜動脈) に接触所見 (abutment) を認めた83例は、切除境界膵癌 (borderline resectable: BR 膵癌) として今回の解析対象から除外した。ただし、門脈-上腸間膜静脈への画像診断上の浸潤所見 (接触・狭窄など) の有無は問わずに、対象に含めた。適格例158例の治療戦略の内訳は、手術先行93例、術前治療65例 [術前 GEM + S-1 (GS) 併用化学療法: 術前 GS 療法39例、その他の術前治療が行われた症例26例] であった。本研究では、手術先行に対する術前 GS 療法の意義を明らかにするため、手術先行93例と術前 GS 療法39例の計132例を解析対象とした。フローダイアグラムを Fig. 1 に示す。

カルテおよび診療データベースより情報を抽出し、後ろ向き検討を行った。背景因子は、年齢、性別、腫瘍主座、切除を比較した。非切除例を含む治療開始全例を対象とした intention-to-treat 解析 (ITT 解析)、および切除例のサブグループ解析による全生存を主要評価項目とした。副次評価項目として、R0 切除率、N0 切除率に加え、R0 切除かつ治療開始前に上昇していた腫瘍マーカー値が切除2か月以内に正常化した症例の割合 (真の R0 切除率) を比較した。膵癌切除後に腫瘍マーカーが正常化しなかった場合、正常化した場合に比べ、有意に予後が不良であることはすでに報告されており<sup>8-10)</sup>、癌遺残度 (R) とは独立した予後指標であるため、本研究では代理指標として「真の R0」を定義した。連続データは、Stu-

Eligibility of the study:

1. Pancreatic carcinoma planned resection
2. No abutment for major artery (SMA, CA, CHA) on MD-CT imaging
3. With or without impingement of PV/SMV
4. Surgery-first or neoadjuvant GS

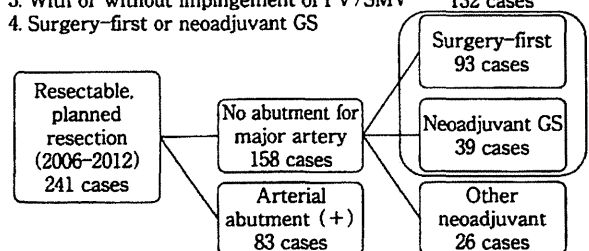
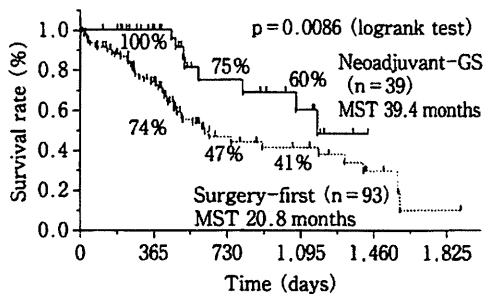


Fig. 1 Flow diagram

Table 1 Baseline demographics

	Surgery-first	Neoadjuvant-GS	p
Number	93	39	—
Age median (range)	68 (32-83)	65 (41-79)	0.18
Gender (Male : Female)	61 : 32	20 : 19	0.17
Location (head : body-tail : whole)	53 : 35 : 5	23 : 13 : 3	0.82
Resection (%)	80 (86%)	36 (92%)	0.31



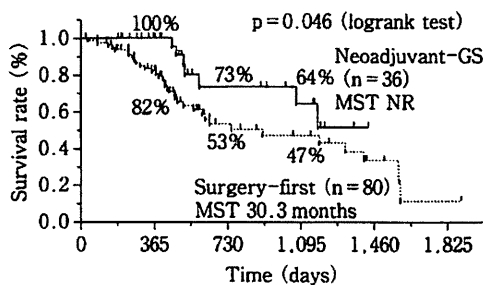
Patient at risk

	39	27	13	8
Neoadjuvant-GS	39	27	13	8
Surgery-first	93	57	19	14

Fig. 2 Survival analysis (ITT)

Figure in the graph represents the estimated survival rate at 1, 2, and 3 years after planned therapy, respectively.

MST: median survival time



Patient at risk

	36	26	12	8
Neoadjuvant-GS	36	26	12	8
Surgery-first	80	56	19	14

Fig. 3 Survival analysis (resection subgroup)

Figure in the graph represents the estimated survival rate at 1, 2, and 3 years after planned therapy, respectively.

MST: median survival time

NR: not reached at the time of analysis

dent's t 検定 (もしくは Wilcoxon 検定のいずれか適切な方法), カテゴリカルデータは,  $\chi^2$  検定 (もしくは Fisher の正確検定のいずれか適切な方法) で有意差を求めた。Kaplan-Meier 法により生存率・生存期間を推定し, logrank 検定で有意差を求め, 副次評価項目は  $\chi^2$  検定で有意差を求め, いずれも p 値が 0.05 未満を有意差ありとした。統計解析は, JMP® Pro version 10.0.2 (SAS Institute Japan) を用いた。

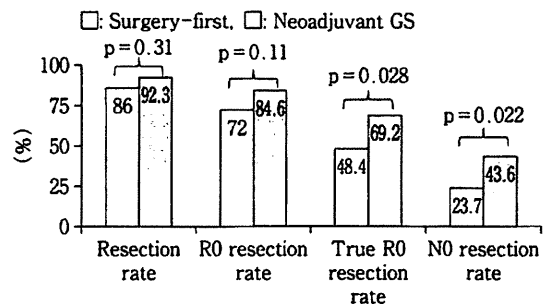


Fig. 4 Comparison of surrogate endpoints

True R0 resection is defined as the cases of R0 resection with normalized serum tumor markers after operation within 2 months after operation. All rate above described (Resection rate, R0 resection rate, True R0 resection rate, N0 resection rate) is defined the cases per all cohort.

## II. 成績

症例の背景因子を Table 1 に示す。年齢, 性別, 腫瘍主座は両群間に有意差を認めなかった。手術先行群 (S 群) 93 例中 80 例 (86%) が切除されていたのに対し, 術前 GS 群 (N 群) 39 例中 36 例 (92%) が切除されていた。N 群でやや高いものの, 統計学的有意差はなかった ( $p=0.31$ )。

ITT 解析による非切除例を含めた全生存を比較すると, N 群の 1, 2, 3 年生存率は, 各々 100, 75, 60% であり, S 群は 74, 47, 41% であった。生存期間中央値は, N 群 39.4 か月に対し, S 群 20.8 か月であり, N 群で有意に延長していた ( $p=0.0086$ , logrank 検定, Fig. 2)。

切除例のサブグループ解析による全生存を比較すると, N 群 ( $n=36$ ) の 1, 2, 3 年生存率は, 各々 100, 73, 64% であり, S 群は 82, 53, 47% であった。生存期間中央値は, N 群は中央値に到達せず, S 群 30.3 か月であり, N 群で有意に延長していた ( $p=0.046$ , logrank 検定, Fig. 3)。

次に副次評価項目の比較を行った。R0 切除率は, N 群 84.6%, S 群 72% で N 群はやや高いものの有意差は認めなかった ( $p=0.11$ ,  $\chi^2$  検定)。真の R0 切除率は, N 群 69%, S 群 48% であり ( $p=0.028$ ,  $\chi^2$  検定), N0 切除率

は、N群44%、S群24%であり ( $p=0.022$ ,  $\chi^2$  検定)、いずれもN群で有意に高値であった (Fig. 4)。

### III. 考 察

近年膵癌の進行度分類に外科的治療の可能性を加味した分類として、「切除可能」、「切除境界(BR 膵癌)」、「切除不能」という概念が提唱されてきている。NCCNガイドライン<sup>11)</sup>では、門脈系静脈への浸潤所見を呈するものもBR膵癌としているが、門脈合併切除を積極的に行ってきた本邦では、門脈系静脈への浸潤所見のみであれば「切除可能」として扱うべきである、という意見がある<sup>12)</sup>。主要動脈合併切除がほとんど行われぬのに対し、門脈系静脈が合併切除されることから、この点は分けて考えるのが妥当である。本研究でも、門脈系静脈への浸潤所見を含む対象を切除可能膵癌として検討した。本研究の手術先行群の切除率が86%と比較的高率であったことは、この定義がおおむね妥当であることを示唆している。

切除可能膵癌に対しては根治切除が可能でも再発リスクが高いため、忍容性の高い術前に抗癌治療を行い、その後切除する術前治療戦略が、手術先行を凌駕する可能性がある。しかし現時点で明らかな優越性が証明されていないため、臨床試験として行い手術先行の治療に対する術前治療の優越性を検証すべきである<sup>1)</sup>。欧州では、切除可能膵癌に対してランダム化比較試験が進行中である<sup>13)</sup>。本邦でも、術前GS療法の有効な可能性が示唆されている<sup>14-16)</sup>。本研究でも、切除可能膵癌に対して術前GS療法を行った際、手術先行で治療を行った場合に比べて、切除率を低下させることなく (Table 1)、非切除例を含めたITT解析でも (Fig. 2)、切除例のみを抽出したサブグループ解析においても (Fig. 3)、有意に生存期間を延長していた。本研究の対象期間では、標準的な術後補助療法はGEMであり、両群とも大部分の症例が術後補助療法としてGEM投与を受けていた。切除例のサブグループ解析における手術先行群のデータ (2年生存率53%) が、これまでの報告<sup>2-5)</sup>とおおむね一致していることから、術前GS療法の成績は、他の報告とも比較可能であると思われる。ただし、本研究が後ろ向き・単施設・非ランダム化研究であることから結果の解釈には限界があり、最終的な結論を導くためには大規模・多施設共同・前向き比較試験の実施が必要である。術後補助療法としてS-1の優越性が示されたこと<sup>5)</sup>を受け、2013年1月より「術前GS療法→手術→術後S-1補助療法」と「手術先行→術後S-1補助療法」のランダム化比較試験が開始された<sup>17)</sup>。これらの試験の結果から、今後切除可能膵癌に対する術前治療の意義が明らかになると考えられる。

一方、切除境界膵癌に対しては、今回の対象からは除外されているため、術前GS療法の意義は不明である。これまでに化学放射線療法を行い、根治性を高めることで生存期間の延長につなげようとする可能性が模索されている<sup>18-20)</sup>。さらに最近では奏効率の高い多剤併用化学療法が登場し<sup>21,22)</sup>、切除境界膵癌に対しても術前化学療法が行われ始めている。現時点では探索検討により、最適な治療法を模索している段階であり、今後、生存期間を反映する適切な代理指標を用いた、前向き比較試験で治療選択肢を収斂させていく必要がある。

### 文 献

- 1) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会/編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン. 2009年版. 東京, 金原出版, 2009.
- 2) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297(3): 267-277, 2007.
- 3) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 304(10): 1073-1081, 2010.
- 4) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al: A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101(6): 908-915, 2009.
- 5) Uesaka K, Fukutomi A, Boku N, et al: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer (JASPAC-01 study). *J Clin Oncol* 30 (Suppl 34): abstr 145, 2012.
- 6) Berruti A, Generali D, Kaufmann M, et al: International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr* 43: 147-151, 2011.
- 7) Ando N, Kato H, Igaki H, et al: A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19(1): 68-74, 2012.
- 8) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄友・他: RECIST基準に準じた膵癌切除治療の効果判定—切除完全奏効率からみた術前治療の有効性評価—. *癌の臨* 55(3): 191-197, 2009.
- 9) Motoi F, Rikiyama T, Katayose Y, et al: Retrospective evaluation of the influence of postoperative tumor marker status on survival and patterns of recurrence after surgery for pancreatic cancer based on RECIST guidelines. *Ann Surg Oncol* 18(2): 371-379, 2011.
- 10) 元井冬彦, 島村弘宗, 石山秀一・他: 膵臓癌切除後腫瘍マーカー非正常化は重要な予後因子である. *日消外会誌* 45(7): 697-707, 2012.

- 11) 日本膵臓学会/訳: NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン 膵臓癌. 日本語版, 第1版, 2012. <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/index.html>
- 12) Kato H, Usui M, Isaji S, *et al*: Clinical features and treatment outcome of borderline resectable pancreatic head/body cancer: a multi-institutional survey by the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013. [Epub ahead of print]
- 13) Heinrich S, Pestalozzi B, Lesurtel M, *et al*: Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer* 11: 346, 2011.
- 14) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友・他: 膵癌の治療戦略—術前治療と R0 切除をめざした後腹膜一括郭清. *外科* 72 (7): 734-742, 2010.
- 15) 元井冬彦, 江川新一, 力山敏樹・他: 切除可能および切除境界膵がんに対する術前治療戦略. *腫瘍内科* 7(2): 174-180, 2011.
- 16) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友・他: 膵癌に対する術前化学療法. *日消誌* 108(10): 1654-1660, 2011.
- 17) UMIN 臨床試験登録システム. <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> (UMIN000009634)
- 18) Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, *et al*: Perineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 255(1): 95-102, 2012.
- 19) Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, *et al*: Neo-adjuvant chemoradiation therapy using S-1 followed by surgical resection in patients with pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 16(4): 784-792, 2012.
- 20) Laurence JM, Tran PD, Morarji K, *et al*: A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 15(11): 2059-2069, 2011.
- 21) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al*: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364(19): 1817-1825, 2011.
- 22) Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, *et al*: Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 29(34): 4548-4554, 2011.

本論文の要旨は第 35 回日本癌局所療法研究会において発表した。

〔特 集〕 通常型脾癌の治療戦略

切除企図脾癌に対する術前治療戦略の意義

元井 冬彦<sup>1)</sup> 片寄 友<sup>2)</sup> 江川 新一<sup>3)</sup> 海野 倫明<sup>1,2,4)</sup>

要 旨：切除脾癌の標準治療は術後補助化学療法だが，切除企図例には回復遅延や癌遺残も含まれる．切除企図脾癌を手術先行（S群）と化学療法先行（N群）に分け，術前治療の意義を考察した．切除企図例を対象とし，術後補助療法除外基準として，遠隔リンパ節，腹腔洗浄細胞診，癌遺残，治療遅延，血清マーカー高値を設定，両群から，適格例を抽出した．切除率は両群とも80%以上で，適格例はS群47%，N群53%であった．生存期間中央値（MST）は全例，補助療法例で，各々S群17.1，21.4ヶ月，N群21.2，31.6ヶ月であった．N群でレジメン別に比較すると術前GS療法（NAC-GS）のMSTは全例，補助療法例で25.2，35.8ヶ月で，いずれもゲムシタピン単剤（NAC-G）より有意に良好な成績を示した（ $p<0.05$ ）．術前治療は，切除・術後補助療法の機会を減じることなく，生存期間を延長することが示唆された．

索引用語：脾癌 切除企図 術前治療 化学療法

背 景

術前診断法や化学療法の進歩に伴い，脾癌の治療成績は向上しつつあるが，依然予後不良の悪性疾患の代表である<sup>1)</sup>．脾癌切除例に対する標準治療は術後補助化学療法であり，切除単独に比べ有意に生存期間を延長する<sup>2-4)</sup>．ただし切除後補助化学療法と言う最善治療が行い得た場合でも，平均生存期間は22~24ヶ月に過ぎず，満足いく成績とは言いがたい．更に切除を企図した脾癌全体で見た場合，必ずしも全例が最善治療（切除+補助療法）を受けられる訳ではなく，周術期合併症や術後の回復遅延により補助療法の開始が遅れる，あるいは開始できないことがしばしば経験される<sup>5)</sup>．また，画像診断では指摘できなかった転移性・播種性病変が開腹後に初めて明らかになる場合（多くの場合には切除が断念される），肉眼的な癌遺残を生じる場合では，上述の再発予防目的の術後補助療法

の範疇ではなく，治療的投与となる．これらの状況下では，「肉眼的根治切除+術後補助化学療法」で得られる生存期間すら期待できず，更に予後不良であることが想定される．このような状況（補助療法不適格例）は，決して特殊な状況ではなく，実臨床ではしばしば経験されるものである．すなわち，「切除企図脾癌」は，必ずしも全例が「切除され術後補助化学療法が施行される脾癌」とはならない．米国では補助療法として，化学放射線療法が行われているが，術後合併症などで少なからずの症例が放射線治療の機会を逸したとする報告もある<sup>6)</sup>．

術前治療は，乳癌，食道癌など他の癌腫においては，既に標準治療の一部に位置づけられている．脾癌診療ガイドラインにおいても，脾癌に対する術前治療の意義として，癌の進行度を下げて切除率を上げる，無用な開腹侵襲を避ける，などの可能性を指摘しているが，十分な知見が蓄積しておらず，臨床試験や研究で明らかにする必要がある<sup>7)</sup>．切除企図脾癌に対する術前治療の有用性を検証する場合，比較対照となるのは標準治療である手術先行治療であるが，ここで問題となるのは，切除企図脾癌の中で，術後補助療法不適格例・適

<sup>1)</sup> 東北大学病院肝胆脾臓外科

<sup>2)</sup> 東北大学大学院統合がん治療外科

<sup>3)</sup> 東北大学災害科学国際研究所

<sup>4)</sup> 東北大学大学院消化器外科

格例がどの程度の頻度か、と言う点である。術後補助療法の有用性を検討した臨床試験の報告は、登録時既に肉眼的治癒切除が得られ、術後補助化学療法が開始できると判断された症例（補助療法適格例）のみが登録されるため、切除企図膵癌全体に占める補助療法適格例の割合は不明である。

以上のことから、術前治療の意義を明らかにするために、過去の切除企図膵癌を手術先行治療群 (Surgery-first : S 群) と化学療法先行群 (Neoadjuvant : N 群) に分けて、症例全体 (Intention-to-treat analysis ; 以下 ITT 解析) 及び、切除例、術後補助療法適格例 (Subgroup analysis ; 以下サブグループ解析)、を行うことで、治療戦略としての術前治療の意義を考察しようと試みた。

### 対 象

2003~2011 年の 9 年間に東北大学病院肝胆膵外科で切除を企図され、治療を開始した膵癌 270 例を対象とした。当施設の画像診断上の切除企図の適応は、①遠隔転移がない、②主要動脈 (肝動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈) への接触が半周以下である (膵体部が主座の場合、腹腔動脈切離非再建が可能な場合を除く)、③門脈系静脈に浸潤を疑う場合には再建可能である、である。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン<sup>8)</sup>で規定される Resectable (切除可能)、Borderline resectable (切除境界) に概ね一致する。治療開始前の画像診断分類では、切除可能 98 例、切除境界 172 例であった。

治療戦略別では、手術先行群 (Surgery-first : 以下 S 群) が 180 例、化学療法先行群 (Neoadjuvant : 以下 N 群) が 90 例であった。当施設の手術時の切除適応は、①遠隔転移 (大動脈周囲リンパ節転移陽性や腹腔洗浄細胞診陽性は除く) がない、②主要動脈への直接浸潤がない (腹腔動脈合併切除で切除可能な膵体部癌の場合を除く<sup>9)</sup>)、③門脈浸潤があれば再建可能である (通常 5cm 程度までは端々吻合可能であり、それ以上の場合には左腎静脈グラフトを用いて再建<sup>10)</sup>する)、である。

なお、切除不能と判断し化学療法・放射線治療が奏効して切除を行った症例、切除後の病理組織診断で浸潤性膵管癌以外の組織型であることが判

明した症例 (膵管内乳頭粘液腺癌、腺房細胞癌、など) は対象から除外してある。

### 方 法

術後補助療法は、塩酸ゲムシタピンの標準投与で 6 コース (1g/m<sup>2</sup>/週、3 週投薬 1 週休薬) を原則とし、術後回復状況や有害事象により適宜減量・スキップを行っている<sup>23)</sup>。

術後補助療法の適格基準として、遠隔リンパ節転移 (膵癌取扱い規約<sup>11)</sup>に規定される 3 群以遠のリンパ節転移) がない、腹腔洗浄細胞診陰性、肉眼的癌遺残がない (R0, 1)、手術 3 ヶ月以内に補助療法の開始基準を満たす、切除後血清マーカーが上限値 2.5 倍以上<sup>2)</sup>、を設定した。これら全てを満たす場合、術後補助療法適格例、適格基準のいずれかが該当しなかった場合を補助療法不適格例と定義し、背景因子 (治療開始時年齢、性別、腫瘍主座、切除可能性) を比較し、補助療法適格例と補助療法不適格例の生存期間・生存率を比較した。

S 群 (180 例)、N 群 (90 例) 両群から、切除例・術後補助療法適格例の頻度を求め、両群の背景因子を比較した後、ITT 解析 (全例)、及びサブグループ解析 (術後補助療法開始例) で両群の生存期間・生存率を比較した。

更に、N 群から、レジメン別に塩酸ゲムシタピン単剤 (NAC-G 群) 及び塩酸ゲムシタピン+S1 併用 (NAC-GS 群) を抽出し、切除例・術後補助療法適格例の頻度を求め、両群の背景因子を比較した後、ITT 解析 (全例)、及びサブグループ解析 (術後補助療法開始例) で両群の生存期間・生存率を比較した。その際、5 例 (化学放射線療法 4 例、S1 単剤 1 例) は少数のため比較から除いた。また、組織学的効果は、大星下里分類<sup>12)</sup>で評価し、Grade I (組織学的な腫瘍破壊を認めない) を無効例とし、Grade II 以上 (組織学的腫瘍破壊がある) を有効例として、両群で比較した。

背景因子の比較は、連続変数 (年齢) は中央値 (範囲) で示し、T 検定 (もしくはマンホイットニー U 検定) で有意差を検定、離散変数 (性別、腫瘍主座、切除可能性) は、 $\chi^2$  検定 (もしくはフィッシャーの正確確率検定) で有意差を検定した。生



Table 1 術前治療 (N 群) と手術先行 (S 群) の背景因子の比較. 年齢, 性別, 腫瘍主座に差を認めないが, N 群で有意に ( $p=0.020$ ) 切除境界症例が多い.

	化学療法先行 (N 群)	手術先行 (S 群)	P 値
症例数	90	180	
治療開始時年齢, 中央値 (範囲)	65 (49 ~ 80)	67 (27 ~ 83)	0.50
性別, 男性 : 女性	51 : 39	111 : 69	0.43
腫瘍主座, 頭部 : 体尾部 : 全体	54 : 28 : 8	113 : 59 : 8	0.36
切除可能性, 切除可能 : 切除境界	24 : 66	74 : 106	0.020
切除, 数 (%)	74 (82)	145 (81)	0.74
補助療法適格例, 数 (%)	48 (53)	84 (47)	0.30

存期間・生存率の比較は, カプランマイヤー法で生存曲線を作成し, ログランク検定及びウィルコクソン検定で有意差を検定した. 検討は, 診療科データベース及び電子カルテから情報を抽出し, レトロスペクティブに行った.

## 結 果

### 1. 対象の臨床病理学的因子の解析

対象 270 例は, 治療開始時年齢の中央値 66 歳 (27~83 歳), 男性 162 例, 女性 108 例であった. 腫瘍主座は, 腭頭部 167 例, 腭体尾部 87 例, 腭全体 16 例で, NCCN ガイドライン<sup>9)</sup>による切除可能性の分類では, 切除可能 98 例, 切除境界が 172 例であり, 切除境界が過半数を占めた. 切除は 219 例に行われ, 切除率は 81% であった.

### 2. 術後補助療法適格例の抽出

定義に従い, 対象例 (切除企図症例全体) から抽出したところ, 270 例中術後補助療法適格例が 132 例 (49%) で術後補助療法不適格例が 138 例 (51%) であった. 適格基準の逸脱理由は, 非切除・切除不能が 51 例, 遠隔リンパ節転移陽性が 23 例, 腹腔洗浄細胞診陽性が 15 例, 切除後の腫瘍マーカー高値が 41 例, 術後回復遅延が 37 例であった (重複あり). 適格 132 例のうち, 124 例 (94%) が術後補助化学療法を施行されていた.

### 3. 治療戦略別のアウトカムの比較

対象例 (切除企図症例全体) を, 治療戦略別に S 群と N 群に分け, 術後補助療法に至るまでの症例数の分布を検討した. 年齢, 性別, 腫瘍主座には有意差がなかったが, 治療開始時の切除可能性は N 群で切除境界例が多く, 有意に進行例が多かった ( $p=0.020$ ,  $\chi^2$ 検定, Table 1). 両群間で,

切除率, 補助療法適格例の比率, 術後補助療法開始率を比較すると, 統計学的に有意差はなく, N 群で, いずれも S 群より高率であった (Fig. 1). 両群とも補助療法適格例の 90% 以上で補助療法が開始されていた.

### 4. 術後補助療法適格例と不適格例の比較

補助療法適格例を除外例と比較すると, 適格例は年齢がやや若く, 腫瘍主座が腭頭部に多い傾向が見られた (Fig. 2B). 治療開始時の切除可能性は, 適格例でやや「切除可能」が多い傾向を認めたが, 有意差はなかった. 生存期間を比較すると, 生存期間中央値及び 5 年生存率は, 適格例で 31.3 ヶ月, 31.7% であり, 除外例では 14.6 ヶ月, 3.3% で, 適格例では明らかに ( $p<0.0001$ , ログランク検定, ウィルコクソン検定) 予後良好であった (Fig. 2A).

### 5. 治療戦略別の生存期間の比較

ITT 解析による比較では, N 群, S 群の生存期間中央値 (以下 MST) は, 各々 21.2 ヶ月, 17.1 ヶ月であり, N 群でやや良好な傾向を認めたが有意差は認めなかった ( $p=0.51$ ; ログランク検定,  $p=0.37$ ; ウィルコクソン検定, Fig. 3A). 術後補助療法開始例のサブグループでの比較では, N 群, S 群の MST は, 各々 31.6 ヶ月, 21.4 ヶ月であり, N 群でやや良好な傾向であったが有意差は認めなかった ( $p=0.30$ ; ログランク検定,  $p=0.14$ ; ウィルコクソン検定, Fig. 3B).

### 6. 術前治療レジメン別の比較

N 群 90 例中, NAC-GS 群は 46 例, NAC-G 群は 39 例であった. NAC-GS 群, NAC-G 群の背景因子 (年齢, 性別, 腫瘍主座, 切除可能性, 切除率) には, いずれも差を認めなかった (Table 2). また,

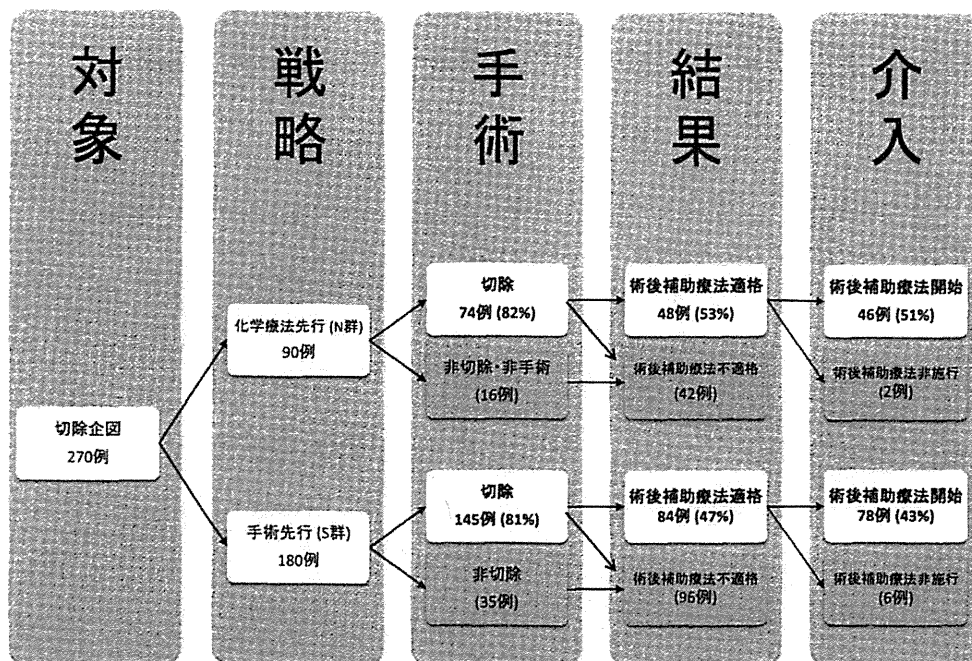


Fig. 1 治療戦略別アウトカム  
切除企図 270 例の治療戦略別のアウトカム（転帰）をフローダイアグラムで示した。

術前の全身状態にも両群で差を認めなかった。組織学的有効例の割合は、NAC-GS 群でやや多い傾向があったが、有意差は認めなかった。両群間で、切除率、補助療法適格例の比率、術後補助療法開始率を比較すると、統計学的に有意差はなく、NAC-GS 群で、いずれも NAC-G 群より高率であった (Fig. 4)。

ITT 解析で生存期間を比較すると、MST は NAC-GS 群 25.2 ヶ月、NAC-G 群 16.0 ヶ月であり、NAC-GS 群で有意に良好であった ( $p=0.014$ ; ログランク検定,  $p=0.042$ ; ウィルコクソン検定, Fig. 5A)。術後補助療法開始例のサブグループでの比較では、NAC-GS 群、NAC-G 群の MST は各々 35.8 ヶ月、21.2 ヶ月であり、NAC-GS 群で有意に良好であった ( $p=0.040$ ; ログランク検定,  $p=0.064$ ; ウィルコクソン検定, Fig. 5B)。

### 考 察

膵癌で長期生存を可能にする治療法は外科的切除と言われるものの、画像診断が進歩した今日においても、膵癌の早期診断は困難である<sup>1)</sup>。切除可

能と判断されても、手術時に画像診断陰性の病変が見つかる<sup>13)</sup>場合や、局所進展が高度で切除できない場合も、少なからず経験される。更に、周術期死亡は減少したものの、術後合併症発生率は依然高いため、術後回復が遅延するケースがあり、術後補助療法が困難となることもある<sup>5,14)</sup>。また、切除後に腫瘍マーカーが高値で推移する症例が高頻度で観察<sup>15-17)</sup>され、その様な症例の術後生存期間が短い事実から、根治切除の時点で不顕性癌遺残(転移性病変を含む)の存在が想定されている。この場合には、再発予防(術後補助療法)というよりはむしろ積極的な治療対象と考えるべきであろう。

現在の切除可能と判断される膵癌の標準的治療戦略は、手術先行で治療を開始し、術後に補助化学療法を行うことである。しかし、他の癌腫と状況は異なり、上述の様な理由で、治療戦略の完遂率は必ずしも高くないことが予想される。当科手術適応による切除企図例では、補助療法適格は全体の約半数のみであった (Fig. 2B)。多くの無作為比較試験が示す通り、切除後に術後補助化学療法

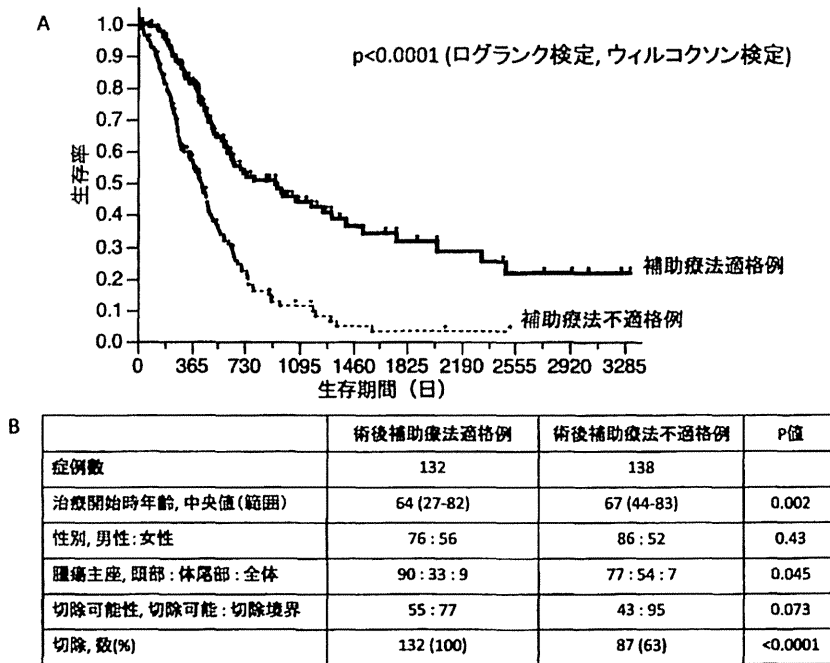


Fig. 2 術後補助療法適格例

A: 補助療法適格例 (太線) と補助療法除外例 (細線) の Kaplan-Meier 法による生存曲線。ログランク検定及びウィルコクソン検定いずれにおいても、 $p$  値は 0.0001 以下であり、有意に補助療法適格例で生存期間の延長を認めた。B: 補助療法適格例 (N=132) と補助療法除外例 (N=138) の背景因子の比較。補助療法適格例で、年齢が若く ( $p=0.002$ )、膀胱頭に主座をおく症例が多い傾向を認めた ( $p=0.045$ )。

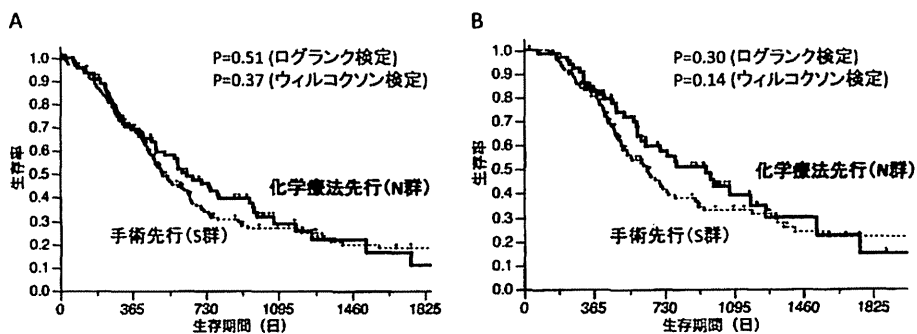


Fig. 3 治療戦略別の生存期間の比較

A: 手術先行 (S 群: 細線) と術前治療 (N 群: 太線) の Kaplan-Meier 法による生存曲線。非手術例・非切除例を含む ITT 解析。B: 手術先行 (S 群: 細線) と術前治療 (N 群: 太線) の Kaplan-Meier 法による生存曲線。補助療法開始例のみのサブグループ解析。

を行うことは生存期間を延長する<sup>2-4)</sup>が、「切除企図膀胱癌を手術先行で治療する」ことが最善であるかどうかは、未だに明らかにされていない。手術先行あるいは術前治療後に手術を行う、いずれに

せよ、アウトカムとして補助療法適格が得られた場合の予後は、得られなかった場合に比べ明らかに良好であり (Fig. 2A)、補助療法適格例の頻度が高い治療戦略をとることが重要と考えられる。

Table 2 GS療法による術前治療 (NAC-GS群) と Gemcitabine 単剤による術前治療 (NAC-G群) の背景因子の比較. いずれの因子も有意な差を認めない.

	NAC-GS群	NAC-G群	P値
症例数	46	39	
治療開始時年齢, 中央値 (範囲)	65.5 (50 ~ 77)	65 (49 ~ 80)	0.66
性別, 男性 : 女性	26 : 20	20 : 19	0.63
腫瘍主座, 頭部 : 体尾部 : 全体	26 : 15 : 5	25 : 11 : 3	0.75
切除可能性, 切除可能 : 切除境界	12 : 34	10 : 29	0.96
切除, 数 (%)	39 (85)	30 (77)	0.36
補助療法適格例, 数 (%)	26 (57)	18 (46)	0.34
組織学的有効例, 数 (%)	32 (82)	20 (67)	0.14

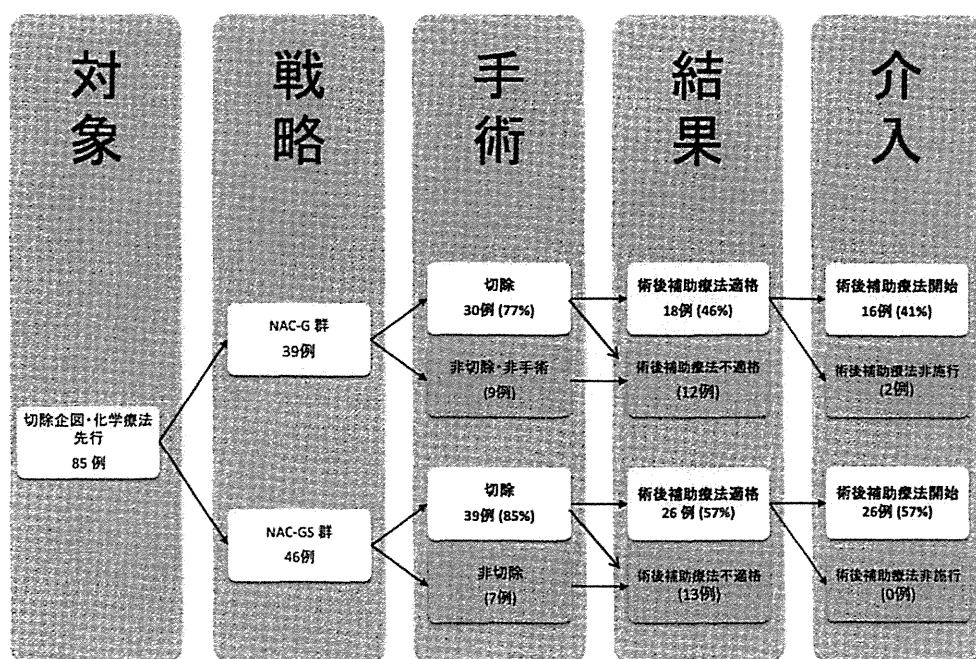


Fig. 4 術前治療レジメン別アウトカム

切除を企図して術前治療を行った90例のうち, Gemcitabine 単剤もしくはGS療法を行った85例のアウトカムをフローダイアグラムで示した.

術前治療の意義として, 癌の進行度を下げて切除率を上げる, 無用な開腹侵襲を避ける, などが想定されている<sup>6)</sup>. 癌の進行度を下げ, 切除率を上げることは, 治療対象全体の生存率が向上するが, 膵癌は一般に化学療法・放射線療法の感受性が高くないため, 高い奏効率は期待できない. 今回の検討でも, 手術先行に比べ, 術前治療で著明な切除率の向上は観察されなかった (Fig. 1). 術前治療は特に進行例に行われてきた経緯があり (Table

1), その点を勘案すべきであるが, いずれにせよ本検討が単施設のレトロスペクティブ検討であるため, 比較試験で正確に検証することが必要であると考えられる. 生存率・生存期間への影響も, 統計学的に有意なものではなかったが, 同様に, その差を検出するのに十分な症例数が集積できていなかった可能性が高く, やはり多施設での前向き比較試験が必要であると考えられた. ただ, 今回の検証からは, 術前治療による手術機会の喪失