

Fig. 5 術前治療レジメン別の生存期間の比較

A : 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 Kaplan-Meier 法による生存曲線。非手術例・非切除例を含む ITT 解析。GS群が、ログランク検定 ($p=0.014$)、ウィルコクソン検定 ($p=0.042$) いずれにおいても有意な生存期間の延長を認めた。
 B : 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 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。GS群が、ログランク検定 ($p=0.040$) において有意な生存期間の延長を認めた。

は認められず、(全身化学療法による) 術前治療を行っても、手術先行と少なくとも同等の切除率、術後補助療法遂行率が担保されると考えられた。

当施設では、全身化学療法による術前治療を主に行ってきた¹⁸⁻²¹⁾が、今回の検証でGS療法(塩酸ゲムシタピン+S1)が現時点で最も有望であることが示唆された(Fig. 5A, B)。GS療法は、切除不能膵癌に対する大規模無作為比較試験 (GEST 試験) で、標準療法に対する優越性 (全生存期間の延長) は証明されなかったが、奏効率、無増悪生存期間は有意に良好であった²²⁾。そのことは一定期間治療後に手術を行う術前治療のレジメンとしては有望と考えられ、本検討で再確認された。GS療法による術前治療は、多施設共同前向き試験 (UMIN-1504, 3402) が行われており²³⁾、その結果が期待される。欧州を中心に塩酸ゲムシタピン+白金製剤 (GEMOX, GEM+CDDP) による術前化学療法の報告が散見され^{24,25)}、多施設共同前向き試験が開始されている²⁶⁾。非切除膵癌に対する GEMOX 療法の第 III 相試験での奏効率は 26.8% と報告されており²⁷⁾、GS療法(奏効率 30%²⁸⁾) とほぼ同等であることから、GS療法による術前化学療法も多施設共同無作為比較試験で標準治療 (手術先行治療) と比較・検討されるに値すると思われる。本検討でも GS療法による術前治療は、手術先

行に比べ、15% 程の上乗せ効果が推察された (Fig. 3A, Fig. 5A)。この差を検証するには、 α エラー 0.05、パワー 0.8 で概算すると、320 例規模 (各群 160 例) の比較試験で検出可能である。そこで現在、GS療法による術前治療の手術先行治療に対する優越性を証明する比較試験を計画中である。

文 献

- 1) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry: 30th Year Anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-92.
- 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* 2007; 297: 267-77.
- 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* 2010; 304: 1073-81.
- 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* 2009; 101: 908-15.
- 5) Piperdi M, McDade TP, Shim JK, et al. A neoadjuvant strategy for pancreatic adenocarcinoma increases the likelihood of receiving all components of care: lessons from a single-institution database. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 204-10.

- 6) Lim KH, Chung E, Khan A, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? *Oncologist* 2012; 17: 192-200.
- 7) 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. CQ5 補助療法. 東京: 金原出版, 2009.
<http://www.suizou.org/PCMG2009/cq5/cq5-1.html>
- 8) 日本膵臓学会監訳. NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン 膵臓癌. 2012 年第 1 版.
<http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/index.html>
- 9) Hirano S, Kondo S, Hara T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 2007; 246: 46-51.
- 10) Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, et al. Vascular reconstruction using left renal vein graft in advanced hepatobiliary malignancy. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1619-23.
- 11) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約. 第 6 版. 東京: 金原出版, 2009.
- 12) Shimosato Y, Oboshi S, Baba K. Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 1971; 1: 19-5.
- 13) Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, et al. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2003; 237: 66-73.
- 14) Mayo SC, Gilson MM, Herman JM, et al. Management of patients with pancreatic adenocarcinoma: national trends in patient selection, operative management, and use of adjuvant therapy. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 33-45.
- 15) Motoi F, Rikiyama T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. 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* 2011; 18: 371-9.
- 16) 元井冬彦, 鳥村弘宗, 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* 2012; 45: 697-707.
- 17) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 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* 2009; 55: 191-7.
- 18) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 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* 2010; 50: 288-96.
- 19) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 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* 2010; 72: 734-42.
- 20) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 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* 2011; 7: 174-80.
- 21) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明. 膵癌に対する術前化学療法. *日消誌* 2011; 108: 1654-60.
- 22) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): abstr 4007.
- 23) UMIN 臨床試験登録システム.
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
- 24) Sahara K, Kuehrer I, Eisenhut A, et al. NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery* 2011; 149: 311-20.
- 25) 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* 2008; 26: 2526-31.
- 26) 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* 2011; 11: 346.
- 27) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509-16.

The evaluation of neoadjuvant strategy for pancreatic cancer planned resection

Fuyuhiko MOTOI¹⁾, Yu KATAYOSE²⁾, Shinichi EGAWA³⁾, and Michiaki UNNO^{1,4)}

Key words: Pancreatic cancer, Pancreatic cancer planned resection, Neoadjuvant therapy, Chemotherapy

Although the standard treatment for resected pancreatic cancer is adjuvant chemotherapy, the strategy cannot be indicated for all cases with planned resection because of delayed recovery and/or residual tumor. A Neoadjuvant strategy (N-group) was compared to the surgery-first approach (S-group) by intention-to-treat analysis.

Eligibility criteria for adjuvant therapy were defined by: distant lymph node involvement, peritoneal washing cytology, residual tumor, delayed recovery, and serum marker sustained elevation after surgery.

Resection rate of N- and S-groups were both more than 80%. The frequency of the case eligible for adjuvant therapy was similar, 47% in S-group and 53% in N-group. The median survival time (MST) of the whole cohort and subgroup receiving adjuvant therapy were 21.2 and 31.6 months in N-group and 17.1 and 21.4 months in S-group, respectively. In N-group, GS-neoadjuvant (NAC-GS) was compared with Gemcitabine-neoadjuvant (NAC-G) treatment. The MST of the whole cohort and subgroup receiving adjuvant therapy in NAC-GS were 25.2 and 35.8 months, respectively, which were both significantly longer than those in NAC-G.

These results suggest that neoadjuvant chemotherapy shows a survival benefit without reducing the resection rate.

¹⁾ Division of Hepato-Biliary Pancreatic Surgery, Department of Surgery, Tohoku University Hospital (Miyagi)

²⁾ Division of Surgery and Oncology, Tohoku University Graduate School of Medicine (Miyagi)

³⁾ International Research Institute of Disaster Medicine, Tohoku University (Miyagi)

⁴⁾ Division of Gastroenterological Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine (Miyagi)

胆道癌, 膵癌に対する個別化治療の新展開

ゲノムワイド関連解析による
ジェムシタビン副作用関連遺伝子の同定

前佛 均¹⁾・清谷 一馬²⁾・宇野 智子³⁾・木村 康利³⁾
蒔田 泰誠²⁾・光畑 直喜⁴⁾・伊奈志乃美⁵⁾・鬼原 史³⁾
山上 裕機⁵⁾・平田 公一³⁾・中村 祐輔¹⁾

要約：抗癌剤による副作用発現の有無は多くの要因が関係して規定されているものと考えられるが、遺伝的要因もその重要な因子の一つと考えられている。われわれはジェムシタビンにより引き起こされる重篤な骨髄抑制と関連する遺伝子多型（一塩基多型：SNP）を同定するため、164例のジェムザール単剤治療症例を用いてゲノムワイド関連解析および再現性確認のための replication study を行った。その結果ジェムシタビンによる副作用と強い関連をもつ可能性の高い四つの SNP を含む遺伝領域を同定した（*DAPK1* 上の rs11141915 : $P=1.27 \times 10^{-6}$, 2q12 に存在する rs1901440 : $P=3.11 \times 10^{-6}$, *PDE4B* 上の rs12046844 : $P=4.56 \times 10^{-5}$, 3q29 に存在する rs11719165 : $P=5.98 \times 10^{-5}$ ）。同定された四つの SNP を用いて副作用リスクに働くと考えられる genotype の合計数に応じて各症例を点数化したところ、点数の高い症例では低い症例に比べて有意に副作用の発現率が高くなることが示された。今回同定された四つの遺伝子多型を用いたスコアリングシステムはジェムザールによる副作用の投与前診断に有用となる可能性が示された。

Key words：ジェムシタビン, 骨髄抑制, ゲノムワイド関連解析, 遺伝子多型

はじめに

現在胆膵悪性疾患をはじめ多くの悪性腫瘍に対する治療薬として適応となっているジェムシタビン（ジェムザール[®]）は骨髄抑制をはじめ、有害事象の発生頻度が決して少なくない薬剤であるが、その副作用の発

現を規定する遺伝的要因についてはいまだ十分に解明されていないのが現状である。生命の設計図とも言われる人の遺伝情報（ゲノム配列）は同じ人間といえども個人間でわずかな違いが存在することが知られており、遺伝子多型（一塩基多型）と呼ばれる塩基配列の個人差を比較することで副作用の発現と関係する遺伝子を同定しようとする解析が進んできており、一部は日常臨床に応用されている。近年、ゲノム全体にわたり一塩基多型を genotyping する技術が進歩し、ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study, GWAS:「ジーワス」と呼ばれることが多い）という方法によりこれまで副作用との関連が全く知られていなかった新たな副作用関連遺伝子を発見する試みがなされるようになってきた。ジェムシタビンは SLC28A1, SLC28A3, SLC 29A1 などの薬剤輸送タンパクを介して血中から細胞内に入り¹⁻³⁾, deoxycyti-

A Genome-wide Association Study Identifies Four Genetic Markers for Hematological Toxicities in Cancer Patients Receiving Gemcitabine Therapy

Hitoshi Zembutsu et al

- 1) 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
(〒113-0033 文京区本郷 7-3-1)
- 2) 理化学研究所ゲノム医科学研究センター
- 3) 札幌医科大学医学部外科学第一講座
- 4) 呉共済病院泌尿器科
- 5) 和歌山県立医科大学外科学第二講座

dine kinase (dCK), cytidine deaminase (CDA) などの酵素により代謝を受けることが知られていることから⁴⁾、これらの既知遺伝子上の多型と副作用との関係を調べた報告はいくつか存在するが、現在のところ副作用と強い関連を示す遺伝子多型は同定されていない。本研究はゲノムワイド関連解析を通じジェムザールによる副作用と強い関係を有する遺伝子多型を同定することで、副作用予測診断へ応用することを目的として行われた⁵⁾。

I. ジェムシタピンによる有害事象

ジェムシタピン単剤による抗腫瘍治療を受けた174症例を対象に解析を行った(表1)。174例中grade 3以上の白血球/好中球減少症をきたした54例をcase、副作用を示さなかった120例をcontrolとしcase-control studyを行った。解析は21例のcaseおよび58例のcontrolをゲノムワイド関連解析(GWAS)に用い、33例のcaseおよび62例のcontrolをGWAS結果の再現性確認のためのreplication studyに用いた。case-control間で有意な性差を認めず($P>0.64$)、年齢分布にも有意差を認めなかった($P>0.53$)。疾患別では、半分以上の症例が肺癌(56.9%)でその他肺癌(20.1%)、胆管癌(18.4%)などであった。GWASで用いた症例と、再現性確認のためのreplication studyで用いたサンプル間で疾患分布に有意な差を認めなかった。

II. ゲノムワイド関連解析によるジェムシタピン副作用関連候補遺伝子の同定

ジェムシタピン投与により骨髄抑制(>grade 3)が認められた21例と、投与により有害事象を認めなかった58例を用いて、ゲノム全体にわたり(約610,000 SNP) 遺伝子多型をスクリーニングした。得られた各症例の610,000 SNPのgenotype情報を用いてcase-control関連解析(Fisherの正確検定)を行った。その結果、もっとも副作用と強い関連を示した遺伝子多型(SNP)は $P=0.000006690$ を示した。図1にゲノム全体にわたるマーカーSNPとジェムシタピン副作用との関連の強さをグラフで表したもの(マンハッタンプロット)を示すが、ジェムシタピンの副作用と関係するSNPはゲノム全体にわたり散在している可能性を示している。

III. ジェムシタピン副作用関連候補遺伝子のreplication study

ゲノムワイド関連解析の結果の再現性を確認するために、有意差上位100 SNPについて33例のcaseおよび62例のcontrolを用いて関連解析を行った。100 SNPに対するreplication studyの結果 $P<0.05$ を示す4 SNPが同定された(表2)。4 SNPとジェムシタピンによる骨髄抑制との関連はそれぞれ9番染色体上のrs11141915が $P=2.77\times 10^{-3}$ 、2番染色体上のrs1901440は $P=1.82\times 10^{-2}$ 、1番染色体上のrs12046844は $P=3.09\times 10^{-2}$ 、3番染色体上のrs11719165は $P=4.61\times 10^{-2}$ を示した。さらにこの4 SNPについてGWASで用いたcaseおよびcontrol症例をそれぞれ加えて解析した結果、いずれもゲノムワイド有意水準である 1.07×10^{-7} に達するSNPは存在しなかったものの、9番染色体上のrs11141915は $P=1.27\times 10^{-6}$ 、オッズ比4.10(95% CI: 2.21-7.62)、2番染色体上のrs1901440は $P=3.11\times 10^{-6}$ 、オッズ比34.00(95% CI: 4.29-269.48)、1番染色体上のrs12046844は $P=4.56\times 10^{-5}$ 、オッズ比4.13(95% CI: 2.10-8.14)、3番染色体上のrs11719165は $P=5.98\times 10^{-5}$ 、オッズ比2.60(95% CI: 1.63-4.14)を示し、この4 SNPを含む遺伝的領域はジェムシタピンによる骨髄抑制と何らかの関連を示す結果となった。また、4遺伝領域の中で9番染色体上の領域についてはDAPK1、1番染色体上の領域についてはPDE4Bという既知の遺伝子を含んでいた。

IV. 遺伝子多型情報を用いたジェムシタピンによる骨髄抑制予測診断モデル

ジェムシタピンによる骨髄抑制と関連が示唆された4SNPはmultiple logistic regression解析の結果それぞれ独立した副作用予測因子であったため、この4SNPを用いた骨髄抑制予測診断システムについて検討を行った。四つのSNPについて骨髄抑制リスクに働くと考えられるgenotypeを持っている場合、それぞれのSNPについて1点を与え、もっていない場合には0点として各症例合計点数別に骨髄抑制発現群(case)と副作用を認めなかった群(control)で分布を調べた結果が表3および図2である。スコア0または1を示した113例中骨髄抑制群は11.5%、スコア2については60.9%、スコア3については86.7%が骨髄抑制発現群が占めており、コントロール群に比べ有意に高いスコ

表 1 Patients' characteristics

Stage	Platform	Source	No. samples	Female (%)	Age (mean ± SD)	Cancer types, N			
						Pancreatic	Lung	Bile duct	Others
GWAS									
ADR	Illumina HumanHap610-Quad	BioBank Japan	21	45.0	64.8 ± 10.9	12	6	1	2
non-ADR	Illumina HumanHap610-Quad	BioBank Japan	58	41.8	64.0 ± 8.7	23	19	10	1
Replication study									
ADR	Invader assay	BioBank Japan, Sapporo Medical University, Wakayama Medical University, Kure Kyosai Hospital	33	35.5	64.2 ± 9.9	28	3	4	3
non-ADR	Invader assay	BioBank Japan, Sapporo Medical University, Wakayama Medical University, Kure Kyosai Hospital	62	30.2	64.9 ± 9.0	36	7	17	2

ADR : adverse drug events

表 2 Summary of association results of GWAS and replication study

SNP	Chromosome	Chromosome location *	Gene	Allele 1/2 (risk)	Stage	ADR				non-ADR				P value			False discovery rate	Odds ratio (95% CI) †
						11	12	22	RAF	11	12	22	RAF	Allelic	Dominant	Recessive		
rs11141915	9	89425614	DAPK1	T/G (T)	GWAS	18	3	0	0.93	21	30	7	0.62	1.27 × 10 ⁻¹	1.04 × 10 ⁻⁴	1.80 × 10 ⁻¹	0.185	7.94 (2.32-27.25)
					Follow up	22	11	0	0.83	23	31	8	0.62	2.77 × 10 ⁻³	9.23 × 10 ⁻³	4.73 × 10 ⁻²		3.05 (1.45-6.41)
					Combined	40	14	0	0.87	44	61	15	0.62	1.27 × 10 ⁻⁶	6.91 × 10 ⁻⁶	6.11 × 10 ⁻³		4.10 (2.21-7.62)
rs1901440	2	134154429	No gene	A/C (C)	GWAS	11	3	7	0.40	31	27	0	0.23	4.42 × 10 ⁻²	1.00 × 10 ⁻⁰	4.01 × 10 ⁻⁵	0.655	60.52 (5.45-632.87)
					Follow up	20	8	5	0.27	42	19	1	0.17	1.30 × 10 ⁻¹	5.05 × 10 ⁻¹	1.82 × 10 ⁻²		10.89 (1.22-97.64)
					Combined	31	11	12	0.32	73	46	1	0.20	1.44 × 10 ⁻²	7.39 × 10 ⁻¹	3.11 × 10 ⁻⁶		34.00 (4.29-269.48)
rs12046844	1	66010967	PDE4B	T/C (C)	GWAS	1	5	15	0.83	12	32	14	0.52	3.93 × 10 ⁻⁴	1.95 × 10 ⁻⁴	1.67 × 10 ⁻¹	0.545	7.86 (2.56-24.12)
					Follow up	4	10	19	0.73	7	34	21	0.61	1.50 × 10 ⁻¹	3.09 × 10 ⁻²	1.00 × 10 ⁻⁰		2.65 (1.11-6.31)
					Combined	5	15	34	0.77	19	66	35	0.57	3.05 × 10 ⁻⁴	4.56 × 10 ⁻⁵	3.43 × 10 ⁻¹		4.13 (2.10-8.14)
rs11719165	3	196067377	No gene	C/T (C)	GWAS	9	10	2	0.67	5	27	26	0.32	1.15 × 10 ⁻⁴	3.49 × 10 ⁻³	1.21 × 10 ⁻³	0.741	4.27 (2.01-9.05)
					Follow up	9	16	8	0.52	7	31	24	0.36	4.61 × 10 ⁻²	1.78 × 10 ⁻¹	8.12 × 10 ⁻²		1.87 (1.02-3.42)
					Combined	18	26	10	0.57	12	58	50	0.34	5.98 × 10 ⁻⁵	3.26 × 10 ⁻³	3.66 × 10 ⁻¹		2.60 (1.63-4.14)

RAF, risk allele frequency : CI, confidence interval : GWAS, genome-wide association study.

*Based on NCBI 36 genome assembly.

†Odds ratios were shown for the model with minimum P values.

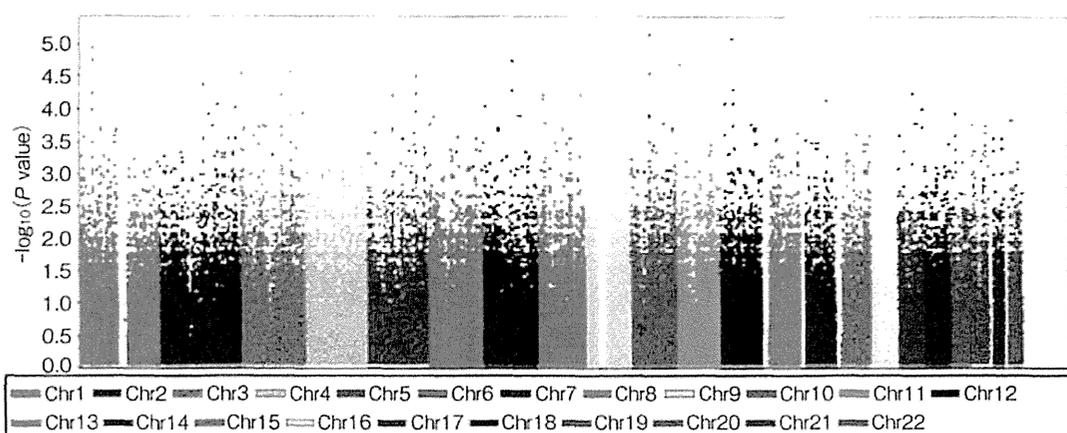


図 1 マンハッタンプロット

ゲノム全体のマーカー SNP (点) について各染色体を横軸に、ジェムシタピンによる骨髄抑制との関連の強さを縦軸に表示している。ほとんどの SNP (点) が下方に位置し関連が認められない一方で、いくつかの SNP は強い関連がある可能性が示されている。

表 3 Prediction scores of gemcitabine-induced sever leukopenia/neutropenia using rs11141915, rs1901440, rs12046844 and rs11719165

Score	ADR, N (%) (N=54)	non-ADR, N (%) (N=120)	Odds ratio (95% CI) P value	General control, N (%) (N=934)
0	4 (7.4%)	50 (41.7%)	1.00 (reference)	271 (29.0%)
1	9 (16.7%)	50 (41.7%)		423 (45.3%)
2	28 (51.9%)	18 (15.0%)	11.97 (5.23-27.37) 6.25×10^{-10}	194 (20.8%)
3	13 (24.1%)	2 (1.7%)	50.00 (10.13-246.90) 4.13×10^{-9}	46 (4.9%)
		(trend test)	9.91 (5.56-17.67) 1.31×10^{-14}	

CI, confidence interval.

アを示すことが確認された (trend test $P=1.31 \times 10^{-14}$)。さらに日本人一般集団をこのスコアリングシステムにあてはめた場合の分布を検討した結果、0点 が 29.0%、1点 が 45.3%、2点 が 20.8%、3点 が 4.9% になることが示され、このスコアリングシステムをジェムシタピン治療開始前に応用することで骨髄抑制の危険性が少なくより安全かつ適切な治療選択に有用となる可能性が示された (図 2)。

V. 考 察

われわれはゲノムワイド関連解析によりジェムシタピンによる骨髄抑制と深い関係があると考えられる遺伝領域として、9番、2番、1番、3番染色体上の遺伝子多型 (SNP) rs11141915, rs1901440, rs12046844, and rs11719165 をそれぞれ同定した。さらにこの四つの遺伝子多型を組み合わせて解析することによりジェムシタピンによる骨髄抑制をより正確に予測できる可

能性が示唆された。

本研究において rs11141915 は最もジェムシタピンによる骨髄抑制と強い関連 ($P=0.00000127$, オッズ比 4.10) を示したが、この SNP は *DAPK1* 遺伝子の3番目のイントロン上に存在する。*DAPK1* 遺伝子はリン酸化酵素の一種で骨髄や末梢血細胞において発現していることが知られている。この遺伝子はジェムシタピンを含む抗癌剤に対する耐性と何らかの関係があることが指摘されており、機序は不明だがジェムシタピンによる骨髄抑制を引き起こす上で重要な役割を担っている可能性が高いものと考えられる⁶⁾。

また、rs12046844 はジェムシタピンによる骨髄抑制との関連が $P=0.0000456$, オッズ比 4.13 であったが、この SNP を含む領域には *PDE4B* 遺伝子が含まれていた。*PDE4B* 遺伝子は加水分解酵素の一種であるが、好中球や単球などで機能しており炎症細胞の活性調節を担っている。また肺癌においてジェムシタピン耐性に関係していることが指摘されていることも考慮する

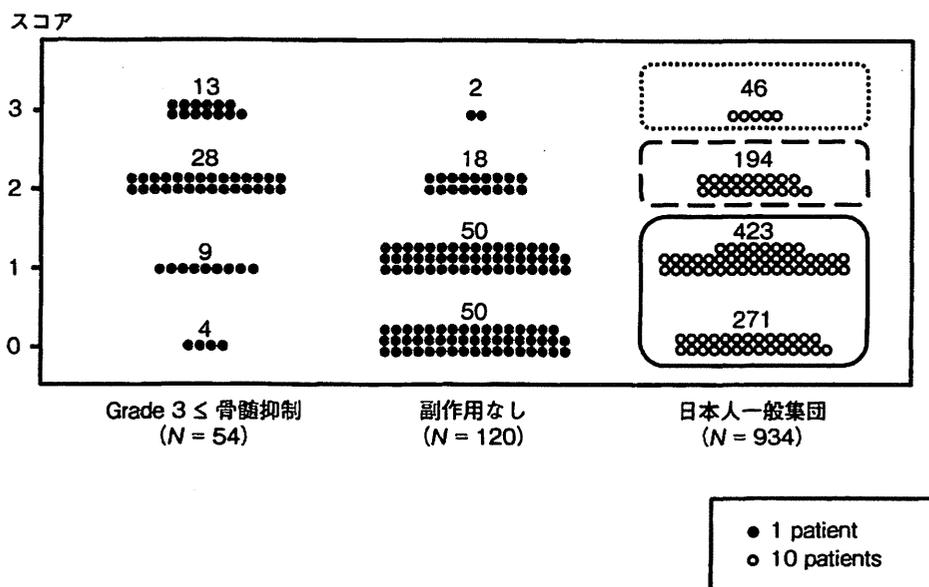


図 2 四つの遺伝情報を用いたジェムシタピン骨髄抑制予測診断システム
4 SNP について骨髄抑制リスクジェノタイプの合計数に応じて各症例をスコアリングした
場合の分布図。

と、*PDE4B* はジェムシタピンによる骨髄抑制において重要な役割を担っている可能性が考えられる。

ジェムシタピンが体内に入り細胞に到達し細胞内で代謝を受ける過程において *CDA*, *dCK*, *SLC28A1*, *SLC28A3*, *SLC29A1* などの遺伝子が関係していることは知られているが⁷⁻¹⁴⁾、今回のゲノムワイド関連解析の結果からは有意水準を超える強い関連を見いだすことはできなかった。つまり、ジェムシタピンによる骨髄抑制はこれまで知られていないメカニズムによって引き起こされている可能性を示唆するものではないかと考えられる。

最後に今回同定された四つの遺伝子多型を含む遺伝領域はジェムシタピンによる骨髄抑制と何らかの関連があることが示唆され、さらにこの四つの遺伝子多型情報を用いた骨髄抑制予測システムによりジェムシタピン治療を行う前に骨髄抑制のリスクを回避できる可能性が考えられる。このようなゲノム情報に基づいた適切かつ安全な治療は今後ジェムシタピンに限らず、多くの薬剤についても応用されていくものと考えられる。

参考文献

- 1) Mackey JR, Yao SY, Smith KM, et al : Gemcitabine transport in xenopus oocytes expressing recombinant plasma membrane mammalian nucleoside transporters. *J Natl Cancer Inst* 91 : 1876-1881, 1999.
- 2) Ritzel MW, Ng AM, Yao SY, et al : Molecular identification and characterization of novel human and

mouse concentrative Na⁺-nucleoside cotransporter proteins (*hCNT3* and *mCNT3*) broadly selective for purine and pyrimidine nucleosides (system *cib*). *J Biol Chem* 276 : 2914-2927, 2001.

- 3) Mackey JR, Mani RS, Selner M, et al : Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res* 58 : 4349-4357, 1998.
- 4) Plunkett W, Huang P, Gandhi V : Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anticancer Drugs* 6 : 7-13, 1995.
- 5) Kiyotani K, Mushiroda T, Tsunoda T, et al : A genome-wide association study identifies locus at 10q22 associated with clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients in Japanese. *Hum Mol Genet* 21 : 1665-1672, 2012.
- 6) Zhang X, Yashiro M, Qiu H, et al : Establishment and characterization of multidrug-resistant gastric cancer cell lines. *Anticancer Res* 30 : 915-921, 2010.
- 7) Rha SY, Jeung HC, Choi YH, et al : An association between *RRM1* haplotype and gemcitabine-induced neutropenia in breast cancer patients. *Oncologist* 12 : 622-630, 2007.
- 8) Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, et al : Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients : the impact of a cytidine deaminase polymorphism. *J Clin Oncol* 25 : 32-42, 2007.
- 9) Tanaka M, Javle M, Dong X, et al : Gemcitabine metabolic and transporter gene polymorphisms are associated with drug toxicity and efficacy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 116 : 5325-5335, 2010.

- 10) Chew HK, Doroshow JH, Frankel P, et al : Phase II studies of gemcitabine and cisplatin in heavily and minimally pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **27** : 2163-2169, 2009.
- 11) Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, et al : Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/ cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* **14** : 1797-1803, 2008.
- 12) Okazaki T, Javle M, Tanaka M, et al : Single nucleotide polymorphisms of gemcitabine metabolic genes and pancreatic cancer survival and drug toxicity. *Clin Cancer Res* **16** : 320-329, 2010.
- 13) Yonemori K, Ueno H, Okusaka T, et al : Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphism of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin. *Clin Cancer Res* **11** : 2620-2624, 2005.
- 14) Soo RA, Wang LZ, Ng SS, et al : Distribution of gemcitabine pathway genotypes in ethnic Asians and their association with outcome in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* **63** : 121-127, 2009.

* * *

特

……… 特集2 膵癌外科切除成績の向上を目指した治療戦略 ………

集

膵癌に対する膵頭十二指腸切除後早期再発予測因子の検討：術後補助化学療法の限界と適切な膵癌切除症例の選択

奈良 聡*¹ 島田和明*¹ 江崎 稔*¹ 岸 庸二*¹
大黒聖二*¹ 堀 周太郎*¹ 小菅智男*¹

Investigation of Predictive Factors of Early Recurrence after Pancreaticoduodenectomy for a Pancreas Head Adenocarcinoma: Nara S*¹, Shimada K*¹, Esaki M*¹, Kishi Y*¹, Oguro S*¹, Hori S*¹ and Kosuge T*¹ (*¹Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital)

Postoperative early recurrence is a frequently observed serious problem, even after a macroscopically curative resection in patients with pancreatic adenocarcinoma. The effect of adjuvant chemotherapy may be limited in these patients. A dismal prognosis after early recurrence indicates the limitation of “up-front surgery and adjuvant chemotherapy” strategy, and alternative strategy, such as “neo-adjuvant therapy” may be suitable for them. In this study, we retrospectively investigated predictive factors of early recurrence in 353 patients who underwent pancreaticoduodenectomy for invasive ductal carcinoma of the pancreas head in our division from 1990–2010. Early recurrence was defined as recurrence within 7 months after the operation. In the multivariate analysis, tumor size >3 cm and preoperative CA19-9 level >100 U/ml were the independent predictive factors of postoperative early recurrence. The patients with tumor size >3 cm and CA19-9 level >100 U/ml may be good candidates for neo-adjuvant therapy.

Key words: Pancreatic cancer, Early recurrence, Pancreaticoduodenectomy, Prognostic factor

Jpn J Cancer Clin 59(1): 53–59, 2013

はじめに

浸潤性膵管癌（通常型膵癌）に対する膵頭十二指腸切除（PD）の安全性は向上したが、切除単独による根治は困難であり、術後早期再発の多いことが問題である^{1,2)}。近年の無作為比較試験（RCT）の結果、術後補助化学療法による無再発生存期間の延長効果が明らかになり、現在は約半年間、術後補助化学療法を行うことが標準的となっている^{3,4)}。しかしながら、補助化学療法の効

果が発揮される以前の、術後半年以内に再発を起こす症例に対しては、「切除先行、術後補助化学療法」という従来の治療戦略では限界があり、今後は、術後早期再発のリスクの高い症例に対しては、「術前化学（放射線）療法」を行い、切除によるメリットが期待される症例に対して選択的に手術を行う、新たな治療戦略の確立が必要である。これまで、膵頭部癌 PD 後の早期再発予測因子について詳細に検討した報告は少なく、今回、当院のデータを元に検討を行った。

● 1 対象

*1 国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科

当院で 1990～2010 年に PD で切除した浸潤性

膵管癌症例（浸潤性 IPMC や IPMN 合併例を除く）のうち、術後に再発を認めたか、あるいは少なくとも1年以上無再発で経過した症例を対象とした（経過観察期間が1年に満たない無再発症例は除外）。

2 結果

1) 患者背景

患者総数は353例、男女比215:138、年齢中央値は63歳（33~86歳）。手術関連死亡や肉眼的癌遺残（R2）切除はなかった（表1）。全症例の経過観察期間中央値は18カ月（3~196カ月）、無再発症例の観察期間中央値は51カ月（13~184カ月）であった。経過観察中に286例（81%）に術後再発を認め、260例（74%）が死亡した。死因の内訳は、原病死（膵癌）241例（93%）、他病死10例（4%）、他腫瘍死3例（1%）、不明6例（2%）であった。全症例の5年生存率21%、全生存期間中央値20カ月にに対し、5年無再発生存率は14%、無再発生存期間中央値10カ月であった。また、この期間に76例が、術後補助化学療法の有効性評価のための無作為比較試験（RCT）に参加し、40例が術後補助化学療法を受けた^{4,5)}。一方、担当医の判断、ないし患者希望で術後補助化学療法を行った症例が68例あり、術前化学療法を行った患者は2例（1%）のみであった（表1）。

2) 術後再発までの期間分布

全再発症例の手術から再発までの期間（月数）を図1に示す。術後7カ月間に、全再発症例の39%にあたる139例に再発を認めた。一方、術後8カ月以降の再発症例数は、術後7カ月以内と比較して約半減し、以後なだらかに減少していた。そこで今回は、術後補助化学療法施行時期ともほぼ一致する、術後7カ月以内の再発を早期再発群（B群、n=139）と定義し、術後7カ月以内に再発を認めなかった群（A群、n=214）と比較検討を行った。

表1 患者背景

年齢	63*(33~86)
男:女	215:138
腫瘍径 (cm)	3.5*(1.5~9.5)
術式	
膵頭十二指腸切除 (PD)	111(31%)
幽門輪温存 PD (PPPD)	201(57%)
亜全胃温存 PD (SSPPD)	41(12%)
門脈合併切除 (+)	172(49%)
術中放射線照射 (+)	145(41%)
手術関連死亡	1(0.3%)
術後補助化学療法 (+)	108(31%)
GEM [*]	70(20%)
FP [†]	17(5%)
GEM+S-1	14(4%)
その他	7(2%)
術前化学療法	2(1%)
R0/R1/R2	251(71%)/102(29%)/0

*: 中央値, †: Gemcitabine, ‡: Cisplatin and 5-Fluorouracil

3) 早期再発症例の予後

A群、B群の1年、3年生存率は各々97%、49%および37%、1%とB群が有意に不良であった（ $p<0.001$, 図2）。また、B群の生存曲線は、同時期にPDを企図したが肝転移や播種のために非切除に終わった膵頭部癌64例（C群）の予後曲線とほぼ一致していた（ $p=0.736$, 図2）。

4) 再発部位の検討

再発症例286例の初発再発部位の内訳（重複を含む）は、遠隔転移（肝、肺、骨など）58%、腹膜播種22%、局所またはリンパ節43%で、B群はA群に比べ有意に遠隔転移（特に肝）再発の割合が多かった（65% vs 51%, $p=0.019$, 表2）。

5) 早期再発予測因子の検討

表3に示すように、単変量解析では、年齢 ≤ 65 歳、術前CA19-9 >100 U/ml、腫瘍径 >3 cm、門脈合併切除（+）、手術時間 >8 hr、術中出血量 $>1,000$ ml、術中輸血（+）、 $ly \geq 2$, $v \geq 2$, $ne \geq 2$, RP(+), PL(+), N(+), M(+), 術中洗浄細胞診（+）、PCM(+), DPM(+), R1, 術後補助化学療法（-）、T4が早期再発の予測因

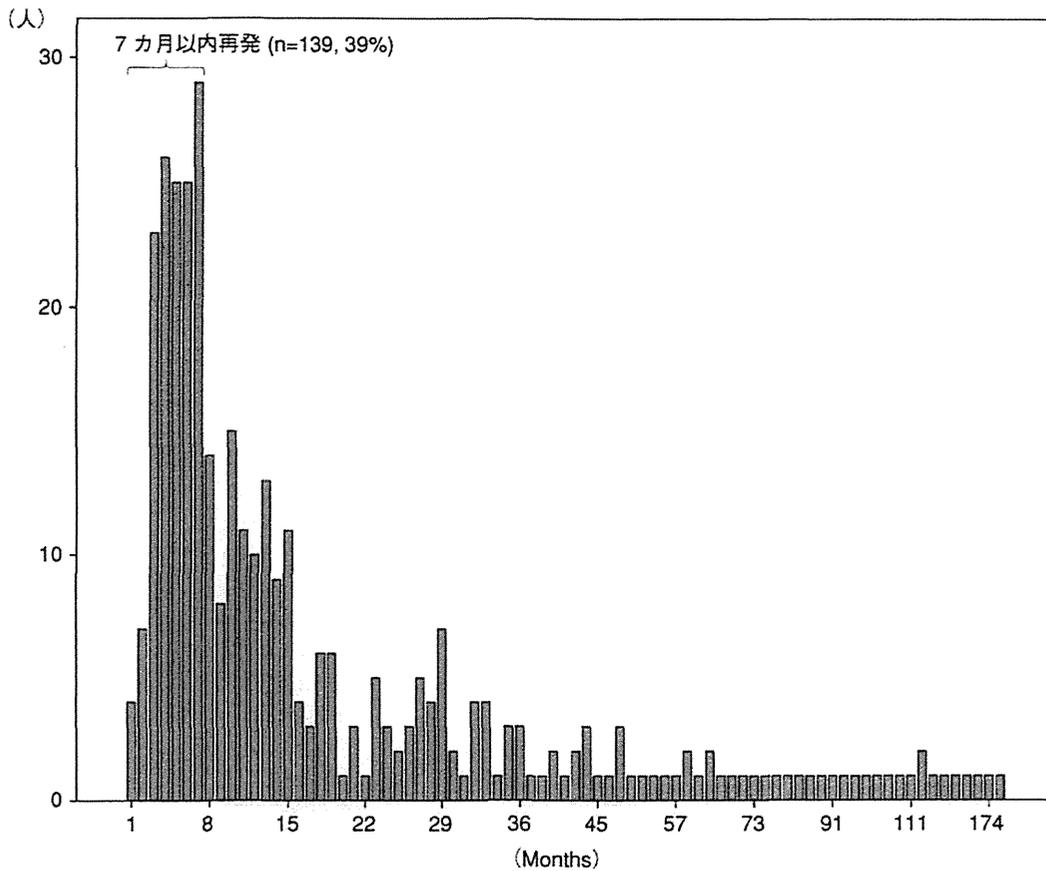


図1 術後月数別の再発症例数の分布

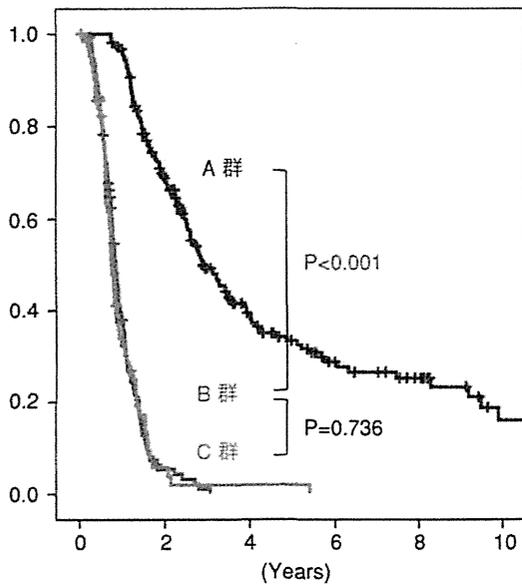


図2 早期再発有無別の全生存率比較

表2 初発再発部位の比較

再発部位	早期再発なし (A群)	早期再発あり (B群)	p値*
遠隔転移	75 (51%)	90 (65%)	0.019
肝	44 (30%)	76 (55%)	<0.001
その他(肺, 骨など)	38 (26%)	20 (14%)	0.016
腹腔内	87 (60%)	81 (58%)	0.876
腹膜播種	29 (20%)	33 (24%)	0.410
局所またはリンパ節	67 (46%)	57 (41%)	0.436

*: χ^2 乗検定

表3 早期再発予測因子の単変量解析

	早期再発なし(A群)	早期再発あり(B群)	p値*
男/女	124(58%)/90	91(66%)/48	0.157
年齢≤65/>65	112(52%)/102	91(66%)/48	0.015
黄疸なし/あり	87(41%)/127	51(37%)/88	0.456
CA19-9≤100 U/ml/>100 U/ml	106(50%)/108	45(32%)/94	0.001
腫瘍径≤3 cm/>3 cm	105(49%)/109	29(21%)/110	<0.001
門脈合併切除(-)/(+)	124(58%)/90	57(41%)/82	0.002
術中放射線照射(-)/(+)	134(63%)/80	74(53%)/65	0.080
手術時間≤8時間/>8時間	56(26%)/158	23(17%)/116	0.034
出血量≤1,000 ml/>1,000 ml	106(50%)/108	50(36%)/89	0.012
術中輸血(-)/(+)	179(84%)/35	100(72%)/39	0.008
低分化/その他	20(9%)/194	18(13%)/121	0.286
ly≤1/≥2	74(35%)/140	28(20%)/111	0.003
v≤1/≥2	79(37%)/135	33(24%)/106	0.009
ne≤1/≥2	90(42%)/124	37(27%)/102	0.003
CH(-)/(+)	73(34%)/141	38(27%)/101	0.180
DU(-)/(+)	81(38%)/133	39(28%)/100	0.058
S(-)/(+)	177(83%)/37	105(76%)/34	0.101
RP(-)/(+)	23(11%)/191	6(4%)/133	0.032
PV(-)/(+)	153(72%)/61	86(62%)/53	0.059
A(-)/(+)	211(99%)/3	136(98%)/3	0.591
PL(-)/(+)/不明	100(47%)/100/14	44(35%)/83/12	0.019
N(-)/(+)	56(26%)/158	13(9%)/126	<0.001
M(-)/(+) [‡]	199(93%)/15	106(76%)/33	<0.001
洗浄細胞診(-)/(+)	210(98%)/4	129(93%)/10	0.012
PCM(-)/(+)	201(94%)/13	122(88%)/17	0.043
DPM(-)/(+)	174(81%)/40	93(67%)/46	0.002
R0/R1	166(78%)/48	85(61%)/54	0.001
術後補助化学療法(-)/(+)	133(62%)/81	112(81%)/27	<0.001
T≤3/T4 [†]	93(44%)/121	42(30%)/97	0.012

*: χ^2 乗検定, †: 傍大動脈リンパ節転移(+), ‡: 腫瘍取り扱い規約第6版による

子であった。これら単変量解析で有意な予測因子について、logistic regression analysisによる多変量解析を行うと、術後補助化学療法(-)、M(+)、腫瘍径>3 cm、N(+)、年齢≤65歳、R1、CA19-9>100 U/mlの7項目が独立した予測因子であった(表4)。これらのうち、術前評価困難な手術因子(手術時間、出血量、輸血有無)と組織学的項目(ly, v, ne, RP, PL, N, M, 洗浄細胞診, PCM, DPM, R)、および今回の検討で、症例選択にバイアスの大きい術後補助療法の有無を除いて多変量解析を行うと、腫瘍径>3 cm、CA19-9>100 U/mlの2項目のみが独立予測因子として残った。これらを満たす群(n=140,40%)と満たさない群(n=213,60%)の比較では、

早期再発率、術後1年無再発生存率、無再発生存期間中央値は各々54%、26%、6.4カ月 vs 30%、56%、14カ月と有意差を認めた(いずれもp<0.001、図3)。また腫瘍径>3 cmかつCA19-9>100 U/mlの組み合わせによる早期再発予測の感度は54%、特異度は70%であった。術前CA19-9値のA群、B群、C群間比較では、B群、C群ともA群に比べてCA19-9値は有意に高かったが、A群においてもCA19-9>1,000 U/mlであった症例が32例(23%)に認められた(図4)。

表4 早期再発予測因子の多変量解析

	Odds 比	95%信頼区間	p 値*
術後補助化学療法(-)	3.74	2.10~6.67	<0.001
M(+)	3.17	1.54~6.54	0.002
腫瘍径>3 cm	2.35	1.37~4.04	0.002
N(+)	2.19	1.08~4.46	0.03
年齢≤65	2.15	1.28~3.62	0.004
R1	1.99	1.16~3.43	0.013
CA19-9>100 U/ml	1.71	1.04~2.83	0.035
病理学的因子, 術後因子を除外した場合			
	Odds 比	95%信頼区間	p 値*
腫瘍径>3 cm	3.38	2.06~5.54	<0.001
CA19-9>100 U/ml	1.76	1.10~2.80	0.017

*: logistic regression analysis

3 考察

近年、膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術 (PD) の安全性は向上したが、侵襲の大きな手術であることは変わりがなく、術後合併症率 30~50%、手術関連死亡率 0~9%と報告されている⁶⁾。また、膵癌に対する PD 術後成績については 5 年生存率 18%、生存期間中央値 17~18 カ月と報告され、他の消化器癌の切除成績と比べ不良である。なかでも腫瘍径≥3 cm, R1 切除、門脈合併切除、リンパ節転移陽性症例など予後不良因子を有する症例の生存期間中央値は 15 カ月以下とさらに不良である^{1,2)}。近年の大規模な膵癌術後補助化学療法に関する RCT の結果、ゲムシタピンによる補助化学療法の有効性が示され、術後約半年間、補助化学療法を施行することが現在、標準的となっているが³⁾、その場合にも 5 年生存率 23%、生存期間中央値 22 カ月と予後改善効果は決して高くはない。また、PD は手術侵襲が大きく、体力回復が遅延するため、術後補助化学療法の完遂率は 62~76%と低い上^{3,4)}、術後早期に再発を来す症例では補助療法の効果も発揮されず、非切除例と同等の予後であることが今回の検討では示された (図 2)。

一方、切除不能膵癌 (遠隔転移を有する、または局所進行膵癌) に対する化学 (放射線) 治療の成績は以前より改善傾向にあり、最近の報告では

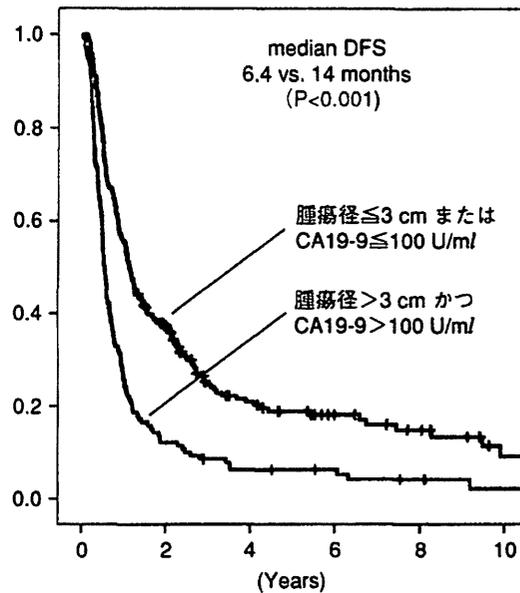


図3 早期再発因子の有無別、無再発生存曲線比較

生存期間中央値 10 カ月と報告されている⁷⁾。かつ、切除以外に膵癌に対する有効な治療法はないとされていた状況は変化し、これまで外科切除を選択してきた症例の中には、内科的治療を選択すると予後に大きな差がない症例も相当含まれていると考えられる。一方で、内科的治療のみでは長期生存を見込めず、外科的切除が唯一長期生存の可能性のある治療法であることも、また事実である。

これらを踏まえると、膵癌に対する治療戦略としては、従来の「外科的切除+術後補助療法」による治療戦略だけでは限界があり、特に早期再発ハイリスク症例については、まず「術前化学 (放射線) 治療」を行い、一定の経過観察期間を経た後に、切除適応の有無を再評価し、新たな遠隔転移の出現や局所進展増悪のない症例を選択して切除を行うのが望ましいと思われる。これにより、切除によりメリットを受ける可能性が少ない患者が手術を受ける割合を減らすとともに、切除できた場合の予後改善が期待できるからである。

しかし、これまで、膵頭部癌に対する PD 術後、どのような症例が早期再発しやすいかについて検討した報告は少ない。このため今回は、当院における約 20 年間の膵癌に対する PD 症例の成

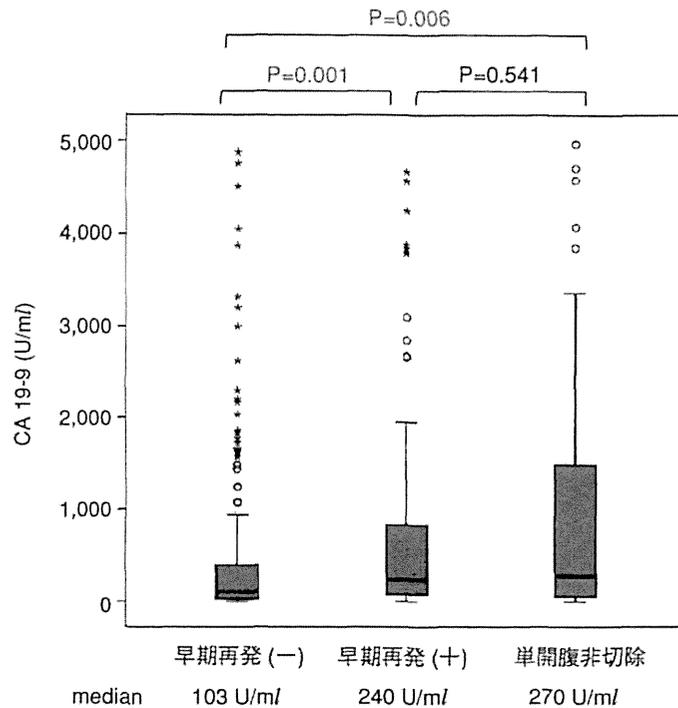


図4 術前 CA-19 値の分布比較

績を後ろ向きに解析し、早期再発予測因子の検討を行った。術後7カ月以内の再発を早期再発と定義したが、これは、前述のようにゲムシタピンによる術後補助化学療法の施行期間が術後1~7カ月に及ぶことが多いこと、術後7カ月以内が、8カ月以降に比べて2倍以上の再発多発期間であったこと(図1)、また術後7カ月以内の再発症例の予後が、単開腹非切除症例の予後とほぼ一致し、切除の意義に乏しいと考えられる群であったこと(図2)による。

今回の検討では、多変量解析の結果、「術前」評価可能な早期再発予測因子として、腫瘍径>3cm, CA19-9>100 U/mlの2つが残り、これらを組み合わせることで、ある程度、早期再発のハイリスク群を絞り込むことができた。しかし、問題点としては、実際に術前画像診断で膵癌の大きさを正確に診断することは容易ではないこと⁸⁾、またCA19-9は約10%の症例で、Lewis抗原陰性のために検出できないこと⁹⁾、が挙げられる。また、早期再発を認めなかった群にも、CA19-9が高値の症例も含まれており(図4)、早期再発予測の感度、特異度は、決して高くはなかった。

表5 早期再発予測の感度、特異度

	早期再発なし (A群)	早期再発あり (B群)	p値
腫瘍径≤3 cm または CA19-9≤100 U/ml	149	64	<0.001
腫瘍径>3 cm かつ CA19-9>100 U/ml	65	75	

(感度：54%，特異度：70%)

これらを、さらに改善することが今後の課題である。

今回は1990年代の症例も含まれていたことから、術前画像所見に基づく分類は検討項目に含めなかったが、2000年代に登場したMDCTによる腫瘍進展度評価や、採血中の微量遺伝子、タンパク解析による腫瘍プロファイリングにより、今後、さらに高い精度で早期再発ハイリスク群を絞り込むことが可能となることが期待される。

まとめ

膵癌 PD 術後7カ月以内再発の予測因子とし

て、腫瘍径>3 cm, CA19-9>100 U/mlが同定された。これら2項目を満たす早期再発ハイリスク症例に対しては、「切除+術後補助化学療法」よりも、臨床試験などの形で術前治療 (Neo-adjuvant therapy) を行い、治療終了後の再評価にて切除可能な場合に手術を行う、という新たな治療戦略を選択することが望ましいと考えられる。一方、非病理学的な因子のみで早期再発を、高い感度、特異度で予測することはいまだ困難であり、より適切な術前治療候補症例の選択のために、さらなる画像診断や、遺伝子、タンパク発現解析技術の進歩が期待される。

文 献

- 1) Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, et al: Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg* 247: 456-462, 2008
- 2) Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al: 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 10: 1199-1210; discussion 1210-1191, 2006
- 3) 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: 267-277, 2007
- 4) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al: A randomized 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) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al: A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36: 159-165, 2006
- 6) Kajiwara T, Sakamoto Y, Morofuji N, et al: An analysis of risk factors for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: clinical impact of bile juice infection on day 1. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 395: 707-712, 2010
- 7) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, et al: Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41: 953-958, 2011
- 8) Soriano A, Castells A, Ayuso C, et al: Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 99: 492-501, 2004
- 9) Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al: Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24: 2897-2902, 2006

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 Satoi · 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

Published online: 1 August 2013

© 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. Satoi
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

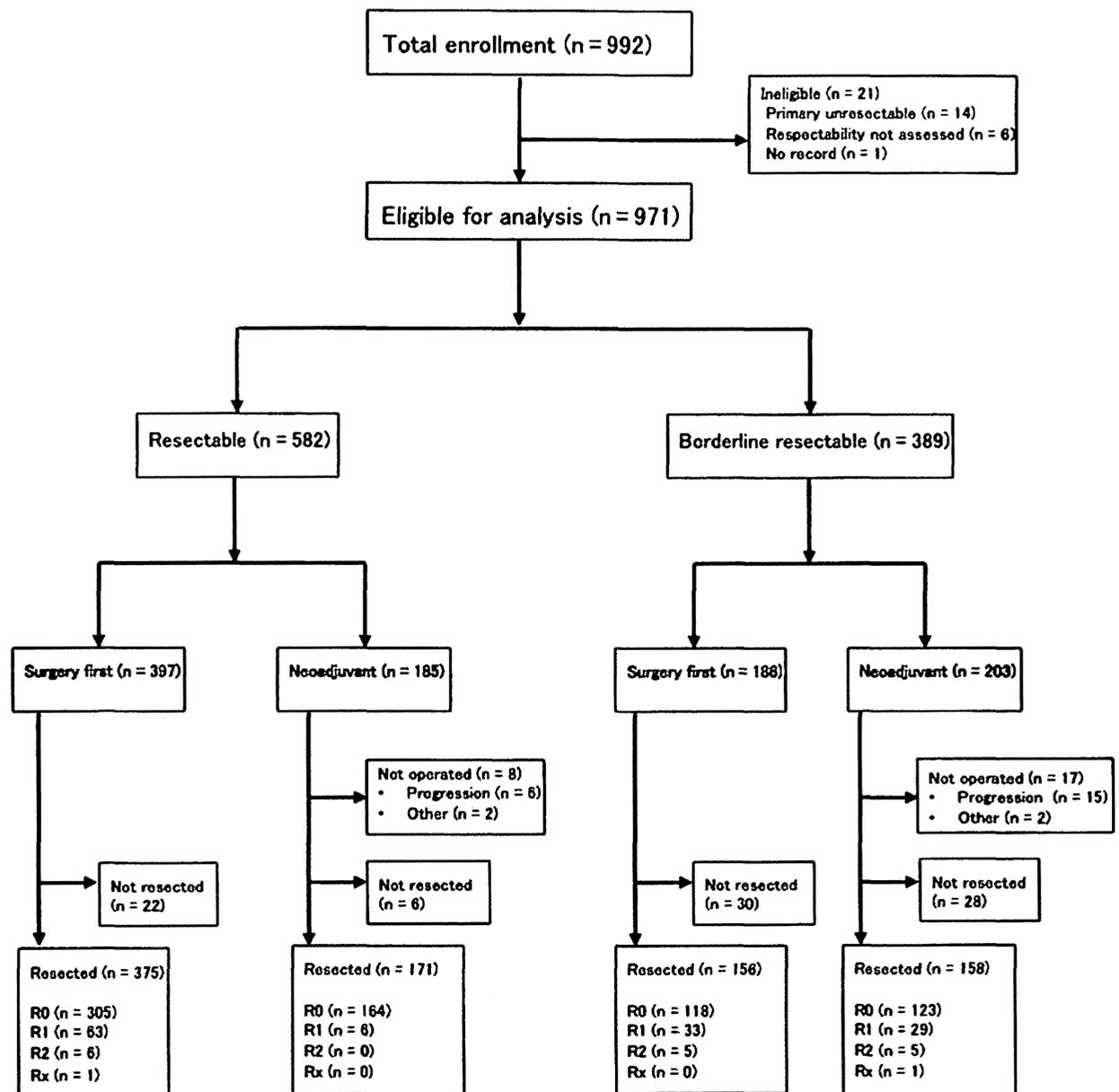


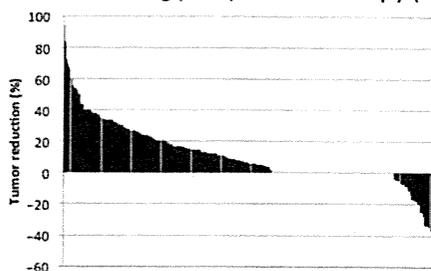
Fig. 1 Flow diagram

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.

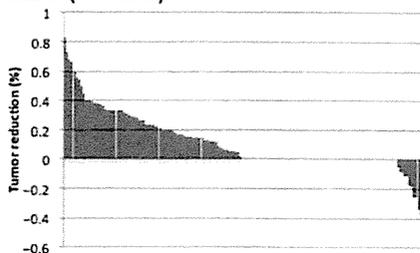
Of the 992 patients enrolled, 21 were excluded: 14 with primary unresectable tumors, six who were not assessed for resectability, and one with no clinical records. Thus, 971 patients were included. Primary outcomes included resectability and perioperative morbidity and mortality. To minimize biases associated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

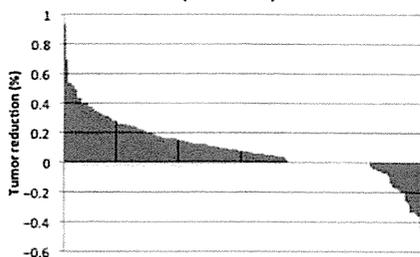


Fig. 2 Radiological tumor response

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