

follow-up was June 2013. Univariate and multivariate analyses were performed by the Cox proportional hazards model to evaluate significant prognostic predictors and their relative role. Statistical analyses were performed using JMP statistical discovery software (JMP version 11.0, SAS Institute, Cary, NC, USA). A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Correlations of clinicopathological factors with para-aortic lymph node metastasis

Among a total of 822 patients, pancreatoduodenectomies were performed in 617 patients (75.1 %), distal pancreatectomies in 161 patients (19.6 %), and total pancreatectomies in 44 patients (5.3 %). The 30-day and 90-day mortality rates were 0.7 and 2.9 %, respectively. The mean and median numbers of PALNs sampled for pathological examination were 4.3 (standard deviation, 4.2) and 3 (range, 1–27), respectively. As a result, while PALNs were negative for metastasis in 720 patients, they were positive in 102 patients (12.4 %). The mean and median numbers of metastatic PALNs were 1.9 (standard deviation, 1.6) and 1 (range, 1–11), respectively. Sixty patients (58.8 %) had single metastasis in PALNs, while 42 (41.2 %) had multiple metastasis.

Between patients with and without PALN metastasis, there were no significant differences in various clinicopathological factors including gender, age, BMI, neoadjuvant treatment, adjuvant chemotherapy, tumor size, tumor location, tumor differentiation, and portal vein invasion (Table 1). In contrast, PALN metastasis significantly correlated with R1 resection, advanced primary tumor status, regional lymph node metastasis, and elevated pre- and post-operative serum CA19-9 levels. In patients with metastatic PALN, only three patients had T1 tumor and/or no regional lymph node metastasis. While approximately two-thirds (72.3 %) of the patients without PALN metastasis had normal CA19-9 levels after surgery, more than half (55.0 %) of patients with PALN metastasis still had elevated CA19-9 levels.

Survival of patients according to para-aortic lymph node metastasis status

There was a significant difference in overall survival between patients with and without PALN metastasis ($p < 0.001$; Fig. 1a). The median survival time (MST) for patients with and without PALN metastasis were 16.9 and 22.6 months, respectively. The 1-, 2-, 3-, and 5-year survival rates were for patients with PALN metastasis were

Table 1 Clinicopathological characteristics for patients with pancreatic adenocarcinoma

Variables	Para-aortic lymph node metastasis		p value
	Absent ($n = 720$)	Present ($n = 102$)	
Gender, male, n (%)	401 (56 %)	46 (45 %)	0.056
Age, mean \pm SD (years)	66.5 \pm 9.5	65.6 \pm 9.3	0.422
Body mass index (BMI), mean \pm SD (kg/m^2)	21.6 \pm 3.2	21.1 \pm 2.8	0.098
Neoadjuvant treatment			0.061
Yes	214 (30 %)	21 (21 %)	
No	506 (70 %)	81 (79 %)	
Adjuvant chemotherapy			0.113
Yes	373 (52 %)	44 (43 %)	
No	347 (48 %)	58 (57 %)	
Tumor size, mean \pm SD (cm)	2.9 \pm 1.2	3.0 \pm 1.3	0.241
R status			< 0.001
R0	566 (79 %)	44 (43 %)	
R1	154 (21 %)	58 (57 %)	
T status			0.016
T1-2	61 (9 %)	2 (2 %)	
T3-4	659 (91 %)	100 (98 %)	
N status			< 0.001
Negative	279 (39 %)	2 (2 %)	
Positive	441 (61 %)	100 (98 %)	
Portal vein invasion			0.911
No	474 (66 %)	67 (66 %)	
Yes	242 (34 %)	35 (34 %)	
Preoperative CA19-9 (units/ml)			< 0.001
< 100	368 (51 %)	32 (31 %)	
> 100	352 (49 %)	70 (69 %)	
Postoperative CA19-9 (units/ml)			< 0.001
< 37	485 (72 %)	45 (45 %)	
> 37	186 (28 %)	55 (55 %)	
Tumor location			0.598
Head/whole	574 (80 %)	84 (82 %)	
Body/tail	146 (20 %)	18 (18 %)	
Tumor differentiation			0.248
G1	185 (27 %)	19 (19 %)	
G2	447 (65 %)	70 (71 %)	
G3/4	59 (8 %)	10 (10 %)	

63.8, 30.0, 16.7, and 6.8 %, respectively, compared with 74.6, 48.4, 35.6, and 25.4 % for patients without PALN metastasis.

To evaluate the change and improvement of treatment outcome during the study period, we compared the prognosis of patients with PALN metastasis treated in the first 5 years of 2001–2005 with that in the latter 5 years of

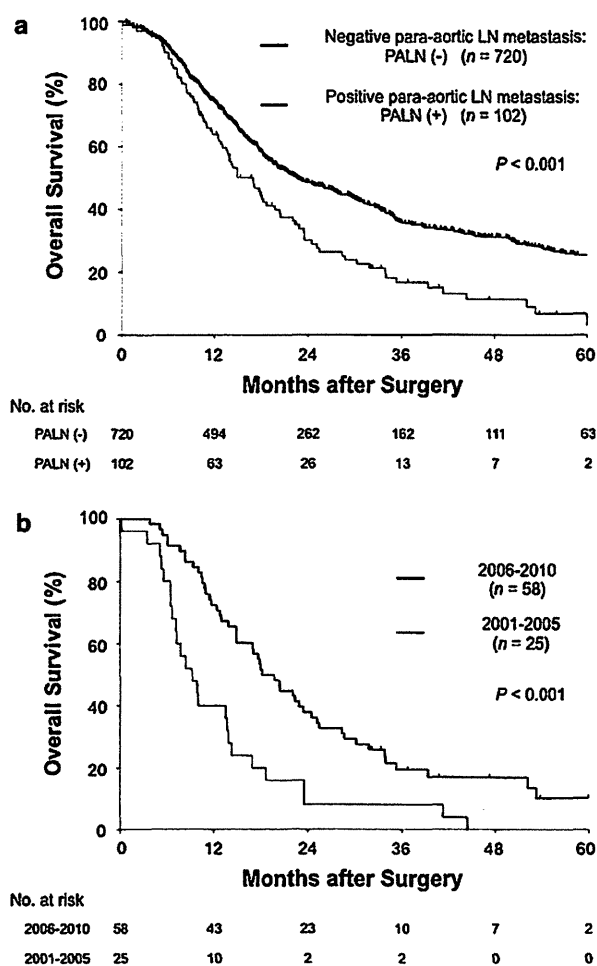


Fig. 1 Kaplan–Meier analysis of overall survival. **a** Patients with para-aortic lymph node (PALN) metastasis ($n = 102$) had worse survival compared to those without ($n = 720$). **b** Postoperative survival of patients with PALN metastasis operated in the year of 2006–2010 ($n = 58$) was better than that in 2001–2005 ($n = 25$)

2006–2010. For data accuracy, we excluded patients operated on between 2011 and 2012 with a follow-up of less than 30 months from this analysis. The survival of patients with PALN metastasis treated in the latter period was significantly better than that of patients in the first half period ($p < 0.001$; Fig. 1b). The MST for patients treated in the first and latter half period were 9.3 and 18.2 months, respectively.

Univariate and multivariate survival analyses

Using the Cox proportional hazards model, we examined prognostic factors in 822 patients with pancreatic adenocarcinoma. In univariate analysis, factors associated with better patient survival included the administration of adjuvant chemotherapy, R0 resection, T1–2 tumor, negative

regional lymph node metastasis, no portal vein invasion, a preoperative value of CA19-9 ≤ 100 units/ml, normal level of postoperative CA19-9, high-grade differentiation of tumor, and negative PALN metastasis (Table 2). On the other hand, gender, age, neoadjuvant treatment, and tumor location did not correlate with prognosis. Multivariable analysis indicated that adjuvant chemotherapy, T status, N status, portal vein invasion, and pre- and post-operative CA19-9 level, and tumor grade had significant prognostic value (Table 2). In contrast, not only R status but also PALN metastasis did not have prognostic value.

Factors for long-term survival in patients with para-aortic lymph node metastasis

Among 102 patients with PALN metastasis, 39 (38.2 %) died within 1 year after surgery. On the other hand, 63 patients (61.8 %) survived for over 1 year, 26 (25.5 %) for over 2 years, 13 (12.7 %) for over 3 years, and two (2.0 %) for over 5 years. To investigate predictive factors for long-term survival in patients with PALN metastasis, we further performed survival analysis in these patients. As a result, adjuvant chemotherapy and the number of metastatic PALN were found to be significant independent predictors of long-term survival (Table 3). In contrast, the total number of metastatic regional lymph nodes and postoperative CA19-9 level did not have significant prognostic value in patients with PALN metastasis. The MST of patients with adjuvant chemotherapy was 23.6 months, while that without adjuvant chemotherapy was 10.6 months (Fig. 2a). In addition, the MST of patients with single PALN metastasis was 22.1 months, while that with multiple PALN metastasis was 12.8 months. Furthermore, MST of patients with two metastatic PALNs was 11.7 months, and that with more than two metastatic PALNs was 16.9 months. Although the difference between these two groups was not significant, both were significantly worse than that of patients with single PALN metastasis (Fig. 2b).

Postoperative recurrence pattern according to para-aortic lymph node metastasis status

At the time of analysis, 516 patients (71.7 %) without PALN metastasis had recurrence. On the other hand, there were significantly more recurrences in patients with PALN metastasis ($n = 91$, 89.2 %, $p < 0.001$). Finally, we compared the initial recurrence pattern between patients with PALN metastasis and those without (Table 4). There were no significant differences in the frequency of hepatic, local, and peritoneal recurrence as initial recurrence. In contrast, lung metastasis was observed more often in patients with PALN metastasis than those without ($p = 0.012$).

Table 2 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in 822 patients with pancreatic adenocarcinoma

Variable	No. of patients (%)	Univariable analysis		Multivariable analysis		
		Hazard ratio	<i>P</i> value	Hazard ratio	95 % CI	<i>P</i> value
Gender			0.817			
Male	447 (54)	1.000				
Female	375 (46)	0.980				
Age (years)			0.085			
<70	499 (61)	1.000				
>70	323 (40)	1.166				
Neoadjuvant treatment			0.783			
Yes	235 (29)	1.000				
No	587 (71)	1.028				
Adjuvant chemotherapy			<0.001			<0.001
Yes	417 (51)	1.000		1.000	–	
No	405 (49)	3.047		2.730	2.253–3.313	
R status			<0.001			0.968
R0	610 (74)	1.000		1.000	–	
R1	212 (26)	1.620		1.005	0.811–1.250	
T status			<0.001			0.002
T1-2	63 (8)	1.000		1.000	–	
T3-4	759 (92)	3.030		1.925	1.264–3.085	
N status			<0.001			<0.001
Negative	281 (34)	1.000		1.000	–	
Positive	541 (66)	2.003		1.854	1.483–2.330	
Portal vein invasion			<0.001			0.002
No	541 (66)	1.000		1.000	–	
Yes	277 (34)	1.649		1.360	1.116–1.654	
Preoperative CA19-9, units/ml			<0.001			0.046
<100	400 (49)	1.000		1.000	–	
>100	422 (51)	1.767		1.250	1.004–1.556	
Postoperative CA19-9, units/ml			<0.001			0.006
<37	530 (69)	1.000		1.000	–	
>37	241 (31)	2.140		1.376	1.097–1.724	
Tumor location			0.269			
Head/whole	658 (80)	1.000				
Body/tail	164 (20)	0.889				
Tumor differentiation			<0.001			0.047
G1	204 (26)	1.000		1.000	–	
G2	517 (65)	1.488		1.181	0.944–1.490	
G3/4	69 (9)	1.774		1.565	1.095–2.207	
Para-aortic lymph node metastasis			<0.001			0.335
Positive	102 (12)	1.000		1.145	0.867–1.496	
Negative	720 (88)	0.592		1.000	–	

Discussion

In the past several years, some progress has been made in the treatment for pancreatic cancer [5]. However, patient prognosis remains extremely poor and surgical indication has not been greatly changed. In general, pancreatic cancer with distant metastasis such as liver, lung, and peritoneal

metastasis is thought to be systemic and incurable disease. Therefore, even if clinically apparent distant metastasis is a single lesion, surgery has usually been contraindicated. Para-aortic lymph nodes have been classified as non-regional lymph nodes and cancer cells existing in PALN are recognized as distant metastasis [9, 10]. To date, there are only a limited number of studies on the postoperative

Table 3 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in 102 patients with para-aortic lymph node metastasis

	No. of patients (%)	Univariate Analysis		Multivariate analysis		
		Hazard ratio	<i>p</i> value	Hazard ratio	95 % CI	<i>p</i> value
Gender			0.488			
Male	46 (45)	1.000				
Female	56 (55)	0.855				
Age			0.901			
<70	65 (64)	1.000				
>70	37 (36)	1.029				
Neoadjuvant treatment			0.306			
Yes	21 (21)	1.000				
No	81 (79)	1.361				
Adjuvant chemotherapy			<0.001			0.003
Yes	44 (43)	1.000		1.000	–	
No	58 (57)	2.405		2.060	1.270–3.384	
Number of metastatic regional LN			0.013			0.161
<3	28 (27)	1.000		1.000	–	
>4	74 (73)	1.864		1.474	0.860–2.619	
R status			0.083			
R0	44 (43)	1.000				
R1	58 (57)	1.481				
Preoperative CA19-9			0.057			
<100	32 (31)	1.000				
>100	70 (69)	1.578				
Postoperative CA19-9			0.005			0.307
<37	45 (45)	1.000		1.000	–	
>37	55 (55)	1.918		1.288	0.794–2.113	
Tumor location			0.065			
Head/Whole	84 (82)	1.000				
Body/Tail	18 (18)	0.586				
Tumor differentiation			0.218			
G1	19 (19)	1.000				
G2	70 (71)	1.605				
G3/4	10 (10)	1.176				
Number of metastatic PALN			<0.001			0.017
Single	60 (59)	1.000		1.000	–	
Multiple	42 (41)	2.200		1.840	1.115–3.062	

prognosis in patients with PALN metastasis [11–16]. These previous studies reported that the median survival time of patients with metastatic PALN was only between 5.1 and 15.7 months. Furthermore, early recurrence and little benefit of surgery have been described [11, 13]. These clinical data have supported that PALN metastasis is a common reason for unresectability in pancreatic cancer. However, this large-scale collaborative study has demonstrated that the prognosis of pancreatic cancer patients with PALN metastasis in the current study seems to be better than that in previous studies (Table 5). Furthermore, this study also clarified that the prognosis of those patients has been improved during the study period. The median overall

survival was approximately 9 months in patients treated between the years 2001 and 2005. This is comparable to that shown in previous reports. In contrast, the median overall survival is up to 18 months in patients treated in the most recent 5 years. In fact, whereas Doi et al. reported that PALN metastasis was the only independent prognostic factor for resectable pancreatic cancer, multivariable analysis of this study demonstrates that it no longer has an independent prognostic value [13]. Recent clinical trials to evaluate new chemotherapeutic regimens including FOL-FILINOX or nab-paclitaxel plus gemcitabine have demonstrated significantly improved survival for metastatic pancreatic cancer with the median survival times of 11.1

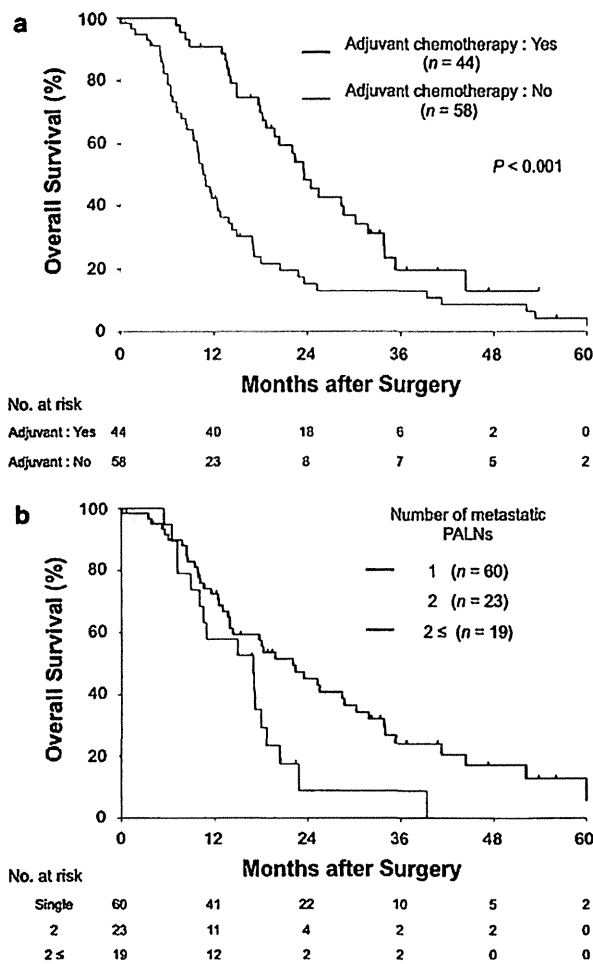


Fig. 2 Kaplan–Meier analysis of overall survival in patients with para-aortic lymph node (PALN) metastasis. **a** Patients with adjuvant chemotherapy ($n = 44$) had better survival than those without ($n = 58$) ($p < 0.001$). **b** Patients with single PALN metastasis ($n = 60$) had better survival than those with two metastatic PALNs ($p = 0.001$, $n = 23$) or more than two metastatic PALNs ($p = 0.018$, $n = 19$)

and 8.5 months, respectively [22, 23]. Even in comparison with these latest data for metastatic pancreatic cancer, the median overall survival of about 18 months is likely to be better, suggesting that there may be some differences in the tumor behavior of pancreatic cancer between PALN metastasis and other types of distant metastasis.

The precise reasons for the improved survival of patients with PALN metastasis are not fully elucidated. One of the major reasons is most likely to perform adjuvant chemotherapy. In Japan, gemcitabine was approved in 2001 and S-1 in 2006 for the treatment of pancreatic cancer. These chemotherapeutic reagents occasionally bring unexpectedly favorable clinical outcomes. In addition, recent randomized clinical trials indicating the efficacy of gemcitabine in adjuvant settings encourage surgeons and

Table 4 Recurrence pattern according to para-aortic lymph node metastasis status

	Para-aortic lymph node metastasis		<i>p</i> value
	Absent ($n = 516$)	Present ($n = 91$)	
Liver	194 (38 %)	29 (32 %)	0.346
Local	180 (35 %)	26 (29 %)	0.280
Peritoneum	112 (22 %)	19 (21 %)	1.000
Lung	73 (14 %)	23 (25 %)	0.012

Table 5 Comparison of other series with prognosis of patients with para-aortic lymph node metastasis

Author	Year	Study period	No. of total patients	No. of patients with para-aortic lymph node metastasis (%)	MST (months)
Present	2014	2001–2012	822	102 (12)	16.9
Schwarz et al.	2014	2000–2010	111	17 (15)	15.7
Kanda et al.	2011	1981–2009	429	49 (11)	8.3
Murakami et al.	2010	1992–2008	103	18 (17)	12.4
Doi et al.	2007	1980–2000	133	19 (14)	5.1
Shimada et al.	2006	1999–2003	133	29 (22)	13

MST median survival time

oncologists to employ adjuvant chemotherapy more actively than before [24, 25]. In this study, approximately 20 % of patients with PALN metastasis received neoadjuvant treatment and 43 % received adjuvant chemotherapy. Other various efforts in an adjuvant setting and after postoperative recurrence might have contributed to improve patient survival [20, 26, 27].

Preoperative diagnosis of PALN metastasis is not always easy, even when using the latest imaging technology [28, 29]. In daily clinical practice, enlarged PALNs suspicious of metastasis or inflammation are sometimes encountered. The enlarged PALN may be thought to be a distant metastasis and the reason for unresectability in some institutions, even if it is not pathologically proven. In the United States and Europe, the sampling of PALNs does not seem a routine procedure during surgery. Therefore, the actual rate of metastatic PALN in pancreatic cancer is unknown. However, even with the small number of PALN sampling of 4.3, the metastatic rate in PALN of 12 % in this analysis is not low and cannot be ignored. Previous studies have demonstrated that several factors including tumor size, surgical margin, postoperative CA19-9 level, extrapancreatic nerve invasion, age, and portal vein

invasion were associated with PALN metastasis [11, 12, 30]. Our data, including R status, pre- and post-operative CA19-9 levels, corroborate some of the previous reports. On the other hand, Nagai et al. have reported that even T1 and T2 primary tumors of pancreatic cancer had a relatively high rate of PALN metastasis [31]. In this series, two T1 primary tumors had PALN metastasis. Furthermore, Hirono et al. have reported that there is a direct lymphatic drainage pathway from the pancreatic head to the PALN area [32]. Taken together, although PALN metastasis is a common feature of pancreatic cancer, it may occur at a relatively early stage before metastasizing to other distant organs.

Previous studies have shown that there were no or very few long-term survivors after pancreatic resection for the patients with PALN metastasis [11–13]. In contrast, 26 out of 102 patients with metastatic PALN survived for over 2 years and 13 for over 3 years. We then analyzed the conditions for long-term survival after pancreatic resection for patients with PALN metastasis. As a result, adjuvant chemotherapy and the number of metastatic PALNs were independent prognostic factors in patients with PALN metastasis. Data suggested that multimodal treatment including surgery and chemotherapy might lead to long-term survival in some patients, especially with single PALN metastasis. To consider future strategy, we analyzed the initial recurrence pattern. The pattern did not differ much between patients with PALN metastasis and those without. However, only lung metastasis was observed more often in patients with PALN metastasis, although the underlying mechanism is unclear at present. Data suggested that a more effective systemic anticancer treatment was needed. As demonstrated in recent clinical trials, several promising chemotherapy regimens may further improve postoperative prognosis of PALN-positive patients [22, 23].

There are several limitations in this study. Firstly, the sampling of PALNs was performed based on the surgeon's decision at each institution. Furthermore, massive PALN metastases even in patients without any other distant metastases might be considered to be contraindications in most cases. Therefore, actual status of PALN remained unknown in all patients. Secondly, this study is retrospective and the true significance of pancreatic resection remains unknown. Thirdly, since this is multi-institutional study, each institution has different treatment strategies including neoadjuvant and adjuvant treatment. Such inter-institutional differences can affect the analyzed data. Therefore, in order to obtain medical evidence and to evaluate surgical indications precisely, prospective clinical studies, especially under current circumstances, need to be done. However, since this study is the largest as well as the first multicenter investigation to explore the postoperative

prognosis of patients with PALN metastasis, our data may provide useful information on surgical indications and multimodal treatment for advanced pancreatic cancer.

In conclusion, some pancreatic cancer patients with PALN metastasis may survive for longer than expected after pancreatectomy. To expect long-term survival in those patients, adjuvant chemotherapy and single PALN metastasis are critical factors.

Conflict of interest The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Ma J, Siegel R, Jemal A. Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970–2009. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1694–700.
2. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry: 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas.* 2012;41:985–92.
3. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol.* 2013;31:1640–8.
4. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, 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.* 2007;25:1960–6.
5. Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, Lowy AM. Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144:1316–26.
6. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF, Deshpande V, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a “true” R0 resection? *Ann Surg.* 2013;257:731–6.
7. Schnellrdorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg.* 2008;247:456–62.
8. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR, Katz MH, Fleming JB, Lee JH, et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin North Am.* 2012;50:407–28.
9. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471–4.
10. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. New York: Wiley; 2010.
11. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. The role of para-aortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006;203:345–52.
12. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Yuasa Y, Sueda T. Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg.* 2010;34:1900–7.
13. Doi R, Kami K, Ito D, Fujimoto K, Kawaguchi Y, Wada M, et al. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer. *World J Surg.* 2007;31:147–54.
14. Kanda M, Fujii T, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, Sahin TT, et al. Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer. *Pancreas.* 2011;40:951–5.

15. Sakai M, Nakao A, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Kodera Y, et al. Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. *Surgery*. 2005;137:606–11.
16. Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, Lesurtel M, Bubenheim M, Vuarnesson H, et al. Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2014;101:530–8.
17. Satoi S, Yamaue H, Kato K, Takahashi S, Hirono S, Takeda S, 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;20(6):590–600.
18. Aristu J, Canon R, Pardo F, Martinez-Monge R, Martin-Algarra S, Manuel Ordonez J, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:30–6.
19. Bickenbach KA, Gonen M, Tang LH, O'Reilly E, Goodman K, Brennan MF, et al. Downstaging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1663–9.
20. Masui T, Kubota T, Aoki K, Nakanishi Y, Miyamoto T, Nagata J, et al. Long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma with para-aortic lymph node metastasis: case report. *World J Surg Oncol*. 2013;11:195.
21. Japan Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma (2nd English edition). Japan Pancreas Society e: Kanehara & Co.; 2003.
22. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817–25.
23. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369:1691–703.
24. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, 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.
25. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, 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.
26. Sho M, Tanaka T, Yamada T, Nomi T, Akahori T, Doh J, et al. Novel postoperative adjuvant strategy prevents early hepatic recurrence after resection of pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18:235–9 (discussion 9–40).
27. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, et al. Long-term results of adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012;106:174–80.
28. Imai H, Doi R, Kanazawa H, Kamo N, Koizumi M, Masui T, et al. Preoperative assessment of para-aortic lymph node metastasis in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2010;15:294–300.
29. Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Ajiki T, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:712–8.
30. Yamada S, Nakao A, Fujii T, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, et al. Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery? *Pancreas*. 2009;38:e13–7.
31. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. *Ann Surg*. 1986;204:65–71.
32. Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, et al. Identification of the lymphatic drainage pathways from the pancreatic head guided by indocyanine green fluorescence imaging during pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg*. 2012;29:132–9.

膵癌に対する術前治療をめぐって

切除可能膵癌に対する術前治療の有効性

元井 冬彦¹⁾・川口 圭¹⁾・益田 邦洋¹⁾・青木 豪^{1,2)}・工藤 克昌^{1,2)}
 藪内 伸一¹⁾・深瀬 耕二¹⁾・水間 正道¹⁾・坂田 直昭¹⁾・森川 孝則^{1,2)}
 林 洋毅¹⁾・中川 圭^{1,3)}・岡田 恭穂¹⁾・吉田 寛¹⁾・内藤 剛^{2,4)}
 片寄 友^{1,3)}・江川 新一^{1,5)}・海野 倫明^{1~4)}

要約：膵癌は依然として高度進行癌で発見され、切除例の治療成績も不良である。切除可能膵癌の標準治療は、手術先行+術後補助化学療法であるが、治療を企図された症例のうち、少なからずの症例は標準治療を受けることができない。術前治療は切除率を上げたり、無効例に対する症例選別などの意義が示唆されており、他の癌腫ではすでに標準治療の一部を担っている。膵癌でもほとんどの症例が術前治療の恩恵を受ける可能性があるものの、切除可能膵癌に対する意義は十分に明らかにされているとは言えない。術前治療として有力な治療レジメンとしては、GS療法による全身化学療法があり、単施設後ろ向き検討および多施設前向き試験の結果から、手術先行に比べて生存率の上乗せ効果が示唆された。大規模アンケート調査の結果から術前治療は有効・安全に施行可能であると考えられ、現在全国70施設で術前GS療法と手術先行を比較する大規模比較試験が進行中である。

Key words：切除可能膵癌、術前治療、化学療法、GS療法

はじめに

浸潤性膵管癌（膵癌）は、悪性腫瘍の大部分を占め、死亡部位（臓器）別で第5位にあたる。年間の罹患数と死亡数がほぼ同じであり、このことは他のほとんどの悪性腫瘍と異なり、診断・治療が飛躍的に発展した最新医療技術をもって、罹患が早期の死亡に直結する「致命的な」癌であることを意味する¹⁾。消化器癌（胃癌・大腸癌など）の多くは、早期癌の診断と外科治療の安全性向上により治療成績が向上したが、膵癌は依然として高度進行癌で発見されることがほと

んどである²⁾。本邦では先人の努力により、高度進行癌に対しても積極的に切除を試みてきたが、切除されても早期に、かつ高頻度に再発をきたすため、その成績は不良であった²⁾。

塩酸ゲムシタピン（GEM）の登場で、切除不能・再発膵癌に対する化学療法の道が開かれ、唯一の標準治療薬として世界に普及した³⁾。本邦でも2001年より保険収載され、またS-1が初めて単剤でGEMと臨床的に同等の有効性を示すことが明らかになり⁴⁾、現在の本邦の膵癌化学療法の両輪をになっている。

一方、膵癌の根治を可能にし得る治療法は切除であるが、治療成績向上のためには、化学療法や放射線治療と組み合わせたいわゆる「集学的治療」が必須である。術後補助化学療法の有効性が大規模な無作為比較試験で証明され⁵⁻⁸⁾、膵癌切除後の治療成績は確実に向上した。切除後GEM補助化学療法が行えれば、2年生存率約50%⁵⁻⁸⁾、S-1で70%⁹⁾と報告されている。これらのエビデンスから、切除可能と判断された膵癌に対する現在の標準治療戦略は、手術先行→術後補助化学療法（S-1）とされる¹⁰⁾。

Efficacy of Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer

Fuyuhiko Motoi et al

- 1) 東北大学病院肝胆膵外科（〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1）
- 2) 同 病院胃腸外科
- 3) 同 大学院統合がん治療外科
- 4) 同 大学院消化器外科
- 5) 同 災害科学国際研究所

I. 治療戦略としての術前治療

膵癌は診断時にすでに高度進行癌であることが多いものの、画像診断の進歩、とくにMD-CTの普及に伴い、「診断時点で」切除可能と判断される症例は確実に増加していると考えられる¹¹⁾。しかし、治療戦略を選択する際、以下の点は無視できない。

①膵癌は微小な転移・播種を伴うことがあり、治療前の画像診断で切除可能と判断しても、開腹時点で切除不能と判断される症例が少なくない¹²⁾。

②膵癌の根治には、膵頭十二指腸切除、膵全摘出、状況により脈管合併切除・再建や周辺臓器の合併切除が行われるため手術侵襲は高度である。周術期死亡率は低下したものの、術後合併症発生率は依然高く、また術後の体力低下が著しい症例もまれではない。

③肉眼的根治切除が行われても、開腹時の腹腔（洗浄）細胞診の陽性¹²⁾、切除時の癌遺残、摘出された遠隔リンパ節への転移、切除後の腫瘍マーカー高値遷延^{13,14)}、などの所見は実臨床で頻繁に遭遇する。

これらの事実は、診断時の情報で切除可能膵癌と判断して開始した、標準治療戦略（手術先行→術後補助化学療法）の完遂率が低いことを意味する。当施設の経験では、切除可能で切除を企図して治療を開始した症例で、上述の①～③に該当する症例は51%を占めており¹⁵⁾、これらの症例群は標準治療戦略の脱落例と考えられる^{15,16)}。

膵癌が切除され術後十分に回復した時点での標準治療は、補助化学療法（現在ではS-1と考えられる）であることは証明されているが、治療開始の時点で手術を先行させるべきか、何らかの術前治療を行うべきか、という問いに対する回答はいまだにない。

II. 術前治療の意義

膵癌に対して術前治療により癌の進行度を下げることができれば、切除率を上げ、癌細胞が術中に遺残・撒布機会を減少させ得る。また術前治療中に遠隔転移を診断し得た場合や術前治療に全く奏効しない場合には、無益な開腹術を回避できる可能性もある¹⁰⁾。

治療で癌の進行度を下げするためには、奏効率の高い治療法が必要である。一般的に奏効率は、RECIST基準で評価された治療効果（完全奏効+部分奏効の割合）で求められる。切除不能膵癌に対する化学療法では、他の癌腫に比べ奏効率が低い¹⁷⁾。膵癌が抗癌剤に対し低感受性であることが主な理由であるが、膵癌は一般

に腫瘍組織に線維化を多く伴うことから、治療がある程度奏効しても腫瘍縮小として評価され難いこともその一因である。また、仮に腫瘍が縮小していても、切除困難と判断される近傍の血管への接触所見が消失しないことで、切除可能性の改善が見極めがたい場合が多い。このことから、他の癌腫ではしばしば報告される、「化学療法（もしくは化学放射線療法）で癌の進行度が低下（down-staging）し切除できた」という状況は、膵癌ではまれである。

前述のごとく、膵癌は画像診断で検出されない微小転移（播種）を伴っていることが多い。このことを端的に表しているのが腫瘍マーカーの推移である。一般に固形腫瘍では、外科的に完全に切除された場合や化学療法が完全奏効した場合には、治療前に上昇していた腫瘍マーカー値は正常域内に復する。膵癌の代表的な腫瘍マーカーは糖鎖抗原であり、CA19-9が汎用されるが、切除可能と判断される膵癌の約8割の症例で正常域を超えて上昇している。肉眼的根治切除がなされた場合、CA19-9値は切除後正常化するはずであるが、切除後もCA19-9値が正常域を超える症例が半数程度存在する。それら症例の予後は不良であり、遠隔転移再発が有意に多いという報告^{13,14,18,19)}があり、切除範囲に含まれない微小な播種・転移病変が、切除後も高値で遷延するCA19-9の責任病変であると考えられる。術前治療が、これらの病変（微小播種・転移病変）を制御でき、主病変を外科的に切除することができれば、切除の質を高め、生存率を高めることが期待される。

乳癌では、術後化学療法の適応がある症例は術前化学療法の適応があると考えられ、術前に治療が行われることで、有効性や忍容性が確認できることから推奨されている²⁰⁾。膵癌が肉眼的治癒切除（R0/1切除）され、術後補助療法が行われない場合の5年生存率は10%程である²⁴⁻²⁸⁾。したがって大部分（90%）の膵癌症例は術前治療の適応があると考えられる。また、食道癌では、術前化学療法が術後化学療法よりも生存期間を延長することが、無作為比較試験で証明されている²¹⁾。術前化学療法が術後化学療法より忍容性が高いことが、治療成績向上の一因であると考えられる。前述のごとく、膵癌でも術後補助療法の忍容性が低下しているため、術前治療の適応があると考えられる。

III. 当科の切除可能膵癌に対する治療戦略

上述の理論的背景から、われわれは2006年より切除可能膵癌に対して、術前化学療法が標準治療となり得

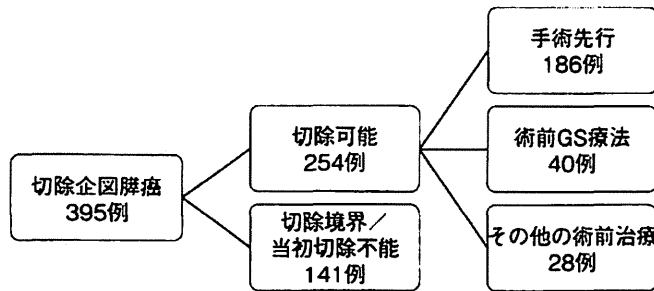


図1 フローダイアグラム(東北大学病院 肝胆膵外科 2001~2012年 切除企図腫瘍)

るかに関しての探索的検討を開始した²²⁻²⁵⁾。検討に際し、どのような治療戦略を優先すべきかを考察した。術前治療のモダリティーを検討する場合、エビデンスに乏しいため切除不能癌の治療や術後補助療法の成績から類推せざるを得ない。術前治療として、化学療法が良いか化学放射線療法が良いかあるいは逐次・併用が良いかについては、結論が出ていない。化学放射線療法の膵癌に対する局所制御効果はこれまでに数多くの報告があり、ガイドラインでも局所進行切除不能膵癌に対する標準治療として推奨されている¹⁰⁾。しかし、切除不能膵癌に対する治療として化学療法と化学放射線療法を比較した臨床試験は少なく、両者に差がないあるいは化学放射線療法が化学療法単独に比べ劣るといふ報告²⁶⁾もある。また、補助療法としての放射線治療に否定的な報告もあるため⁵⁾、われわれは術前化学療法を用いることとした。放射線治療に比べ、化学療法は施設や治療装置による差が少なく、標準治療を構築する際に有利であるとも考えた。

化学療法薬剤として、現在本邦で使用できるレジメンとしては、単剤としてはGEM, S-1, 併用療法としてGEM+S-1 (GS), GEM+erlotinibがあげられる。その中で、GS療法は最も奏効率が高く⁴⁾、非切除膵癌に対する治療として単剤に比べ無増悪生存期間が有意に長いこと⁴⁾、本邦で非切除膵癌に対する大規模比較試験(GEST試験⁴⁾)が行われ広くレジメンとして普及していること、実際に当施設で術前治療として単剤(GEM)に比べより有効である可能性が示唆されたこと^{15,27)}、などからGS療法を選択した。その際、GEST試験でのGS療法の無増悪生存期間⁴⁾や食道癌における術前化学療法の治療期間²¹⁾を基に、術前治療の臨床試験として安全性を担保できる治療期間を2ヵ月以内(2週投薬1週休薬×2コース)と考えた。

2001~2012年の12年間に当科で切除を企図し治療を開始した膵癌症例は395例(切除304例, 非切除91例: 切除率77%)あり、そのうち、A) 治療前画像診

断で、主要動脈接触を伴う切除境界膵癌(腫瘍主座が体尾部で、腹腔動脈幹合併切除で摘出可能な症例は除く)は138例(切除79例, 非切除59例: 切除率58%)と、B) 当初切除不能とされて化学療法を施行された後、当施設で切除されたいわゆる adjuvant surgery²⁸⁾の症例を除く、本邦のセンター施設において「切除可能」と判断される(門脈浸潤例を含む)254例を対象として、手術先行治療と術前GS療法の成績を比較した。治療戦略の内訳は、手術先行186例(S群)、術前GS療法40例(N群)、その他の術前治療28例であった(図1)。S群とN群の背景因子を比較すると、N群でやや女性が多いものの、年齢、腫瘍主座に有意差はなかった(表1)。切除率はN群で95%、S群で88%であり、有意差はないものの、N群でむしろ高い傾向にあり、術前GS療法による切除機会の低減は認められなかった。全症例(非切除・非手術症例も含み intention-to-treat 解析に準じて)の生存期間中央値は、N群39.4ヵ月でS群(20.3ヵ月)に比べ有意に延長していた($P=0.0024$, Log-rank 検定)。N群の1, 2, 3年生存率は、100%, 76%, 45%で、S群の70%, 43%, 33%に比較していずれも高率であった(図2a)。切除例のみのサブグループ解析でも、N群39.4ヵ月でS群(24.1ヵ月)に比べ有意に延長していた($P=0.0057$, Log-rank 検定)。N群の1, 2, 3年生存率は、98%, 78%, 49%で、S群の76%, 48%, 37%に比較していずれも高率であった(図2b)。今回の切除例のみのサブグループ解析で、対照として評価した、手術先行(N群)の生存率が、過去のGEM補助化学療法の比較試験のデータ⁶⁻⁸⁾と概ね一致することから、術前GS療法は標準治療(手術先行)に比べ2年生存率で20~30%程度の改善が期待できるものと推察される。ただし、本検討は後ろ向き研究であるため、そのバイアスを除く必要がある。

2008~2010年にかけて、当施設および関連施設で、切除可能もしくは切除境界膵癌を対象とし、GS療法を2

表 1 手術先行 (S 群) と術前 GS 療法 (N 群) の背景因子

	手術先行 (S 群)	術前 GS 療法 (N 群)	P 値
症例数	186	40	—
切除数 (切除率)	163 (88%)	38 (95%)	0.27
年齢: 中央値 (範囲)	68 (32~83)	65 (41~79)	0.33
性別: 男: 女	117: 68	19: 21	0.067
主座: 頭部: 体尾部: 全体	106: 70: 9	24: 13: 3	0.70

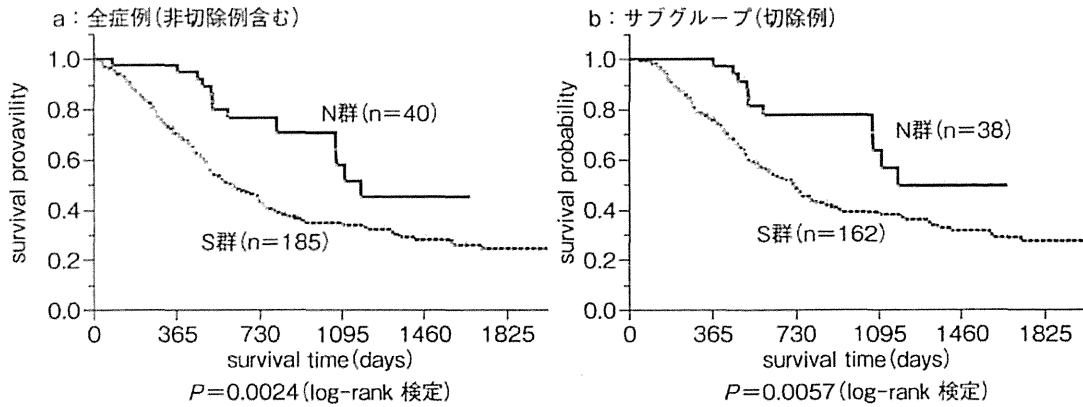


図 2 手術先行 (S 群) と術前 GS 療法 (N 群) の生存曲線

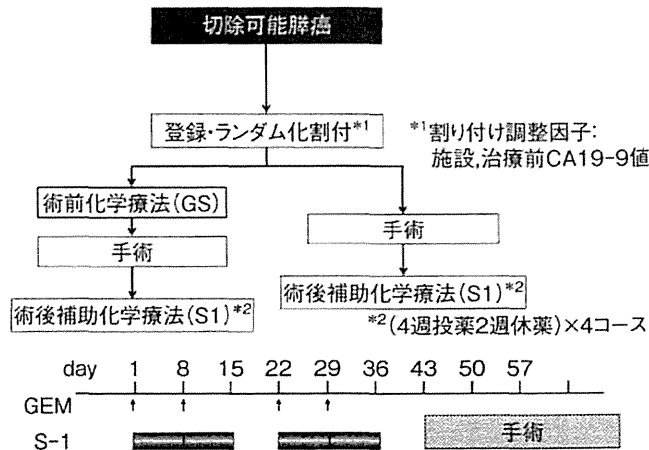


図 3 膵癌術前化学療法としての GS 療法の第 II/III 相臨床試験 (Prep-02/ JSAP-05)

コース行う術前治療 (NAC-GS) の単アームの前向き II 相試験を行った (UMIN#000001504)²⁹⁾。NAC-GS は、多施設共同の設定でも安全に実施可能で、有害事象は許容範囲内で、有害事象に起因する手術機会の喪失も確認されなかった。対象の約 40% が切除境界膵癌であったが、切除率・R0 切除率も良好で、主要評価項目の (非切除症例も含む) 全症例の 2 年生存率は、45.7% と比較的良好であった。この検討は多施設共同で前向きに行われているものの、少数例での検討であり、標準治療として確立するためには、手術先行の標

準治療戦略との大規模無作為比較試験が必要であると考えられた。

IV. 切除可能膵癌に対する手術先行と術前治療の大規模前向き比較試験

日本肝胆膵外科学会のプロジェクト研究 (膵 03) として、2007~2009 年度症例を対象に、術前治療に関する大規模アンケート調査が行われた。比較的最近 (本邦で実臨床として GEM, S-1 が使用可能) の 3 年間に

全国17の high volume center から集積された971例の膵癌症例を解析したものであり、388例の術前治療症例を含んでいる。前述の当施設の検討および膵03研究の結果から、術前治療は一定の安全性で実施可能であり、有効性も期待できることから³⁰⁾、標準治療（手術先行）との比較試験の気運が高まった。現在、膵癌術前治療研究会（Prep）および膵癌補助療法研究会（JSAP）のインターグループ試験として、Prep-02/JSAP-05（UMIN#000009634）試験が開始されている（図3）。本試験は術前GS療法後の切除の手術先行に対する優越性を検証するための大規模無作為化比較試験であり、ランダム化Ⅱ相/Ⅲ相試験で全国約70施設が参加して、切除可能膵癌360例を集積する予定である。GEST試験⁴⁾・東北大学NAC-GS²⁹⁾よりGS療法の用量（S-1投与量）を増やし、JASPA-01試験の結果を受けて⁹⁾、術後補助療法はS-1で行うことが規定されている。これまで行われてきた術後補助療法の前向き試験⁵⁻⁹⁾では、対象が隔転移や癌遺残のある手術であった症例を除き、術後順調に回復した症例であり、治療開始前に「切除を企図した症例」が対象ではなかった。Prep-02/JSAP-05試験はプロトコルに術前治療を含むため、手術先行（標準群）・術前治療（試験群）ともに治療開始前に登録され、前向きにIntention-to-treat（ITT）解析が行われる。したがって、術前GS療法の意義とともに、これまでに報告されたことがほとんどない、切除企図例の切除率・R0切除率や補助療法の遂行率、術後合併症の発生率、など貴重な結果が得られるものと予想される。

おわりに

切除可能膵癌に対する術前治療の有効性について現状を概説した。術前治療はまだ標準治療ではなく、安全性・有効性も検証の途中である。これまでの検討から一定の安全性と有効性は示唆されるものの、ガイドラインにあるように計画された臨床試験として実施されることが望ましい。現在行われている大規模試験（Prep-02/JSAP-05）の結果で、術前治療が標準治療として実施される可能性がある。また、他の化学療法レジメン（FOLFIRINOX³¹⁾、gemcitabine+Nab-paclitaxel³²⁾、など）や放射線治療の安全性や有効性も今後検証されて行く必要がある。

参考文献

1) 国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情

- 報サービス。 <http://ganjoho.jp/public/index.html>
- 2) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. : Japan Pancreatic Cancer Registry : 30th year anniversary : Japan Pancreas Society. *Pancreas* 41 : 985-999, 2012.
 - 3) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 : 2403-2413, 1997.
 - 4) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan : GEST study. *J Clin Oncol* 31 : 1640-1648, 2013.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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 : 1073-1081, 2010.
 - 9) 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.
 - 10) 日本膵臓学会、膵癌診療ガイドライン改訂委員会：膵癌診療ガイドライン2013（案）。<http://www.suizou.org/2013/news-3.html>
 - 11) 元井冬彦, 福山尚治, 江川新一, ほか：【画像診断による膵癌術前進行度診断 正診率の向上をめざして】MDCTによる術前Stagingの評価。胆と膵28 : 89-95, 2007.
 - 12) Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, et al. : Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 40 : 426-432, 2011.
 - 13) 元井冬彦, 島村弘宗, 石山秀一, ほか：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.
- 14) 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.
 - 15) 元井冬彦, 片寄 友, 江川新一, ほか : 切除企図膵癌に対する術前治療戦略の意義. *膵臓* 28 : 25-33, 2013.
 - 16) 元井冬彦, 片寄 友, 江川新一, ほか : 膵がんに対する術前化学療法の意義. *腫瘍内科* 12 : 252-258, 2013.
 - 17) Ciliberto D, Botta C, Correale P, et al. : Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer : a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 49 : 593-603, 2013.
 - 18) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, ほか : 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 : 191-197, 2009.
 - 19) Hata S, Sakamoto Y, Yamamoto Y, et al. : Prognostic impact of postoperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 19 : 636-641, 2012.
 - 20) 日本乳癌学会 : 乳癌診療ガイドライン. <http://www.jbcsguideline.jp/>
 - 21) 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.
 - 22) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, ほか : 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.
 - 23) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, ほか : 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.
 - 24) 元井冬彦, 江川新一, 力山敏樹, ほか : 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 : 174-180, 2011.
 - 25) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, ほか : 膵癌に対する術前化学療法. *日消誌* 108 : 1654-1660, 2011.
 - 26) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. : Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol* 19 : 1592-1599, 2008.
 - 27) 元井冬彦, 力山敏樹, 片寄 友, ほか : 切除企図膵癌に対する術前化学療法の有効性評価 R0 切除とマーカー陰性化による「真の」R0 率を指標として. *癌の臨* 59 : 61-66, 2013.
 - 28) Sato 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).
 - 29) Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. : Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and S-1 for Resectable and Borderline Pancreatic Ductal Adenocarcinoma : Results from a Prospective Multi-institutional Phase 2 Trial. *Ann Surg Oncol* 20 : 3794-3801, 2013.
 - 30) Motoi F, Unno M, Takahashi H, et al. : Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer : Project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013 (Epub ahead of print).
 - 31) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 64 : 1817-1825, 2011.
 - 32) 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 : 4548-4554, 2011.

* * *

進展度診断と治療アルゴリズム

水間正道* 元井冬彦* 青木修一*
片寄友*** 江川新一*** 海野倫明***

索引用語：膵癌，進展度診断，治療，アルゴリズム

要旨：2013年10月に膵癌診療ガイドラインが改訂され，膵癌取扱い規約第6版のcStageに基づいた治療アルゴリズムが示されており，膵癌の日常診療においては，正確な進展度診断に従った治療方針の決定が重要である。進展度診断においては，MDCTとEUSを行うことが推奨される。遠隔転移の全身検索にはPETが，肝転移の検索にはEOB-MRIが有用である場合がある。cStage 0からⅢと切除可能と判断されたcStage IV aが切除適応であり，門脈浸潤のある症例でも切除によりsurgical marginの陰性が確保される症例は切除の適応である。切除後はS-1による術後補助化学療法の施行が推奨される。切除不能と判断された症例においては，遠隔転移のあるものは化学療法を，遠隔転移のないものは化学療法ないし化学放射線療法を行う。術前治療の有用性を示唆する報告がみられるが，その治療効果は明らかでなく，術前治療は臨床研究的治療として行われるべきものである。

1 はじめに

膵癌の治療にあたり，正確な進展度診断，とりわけ切除可能か否かの判断は，治療方針を決定するうえで極めて重要なポイントである。

本稿では，膵癌の進展度診断と，それに則した治療アルゴリズムについて述べ，最近注目を浴びている術前治療に関して，術前進展度診断の注意点や治療成績について解説する。

2 膵癌の進展度診断 (図1)

1. 進展度診断に必要な検査法

2013年10月に改訂された「膵癌診療ガイドライン」においては，「膵癌の病期はどのように決定するか？」というCQに対し，「膵癌の病期診断(TNM因子)にはMDCTやEUSが勧められる」とし，推奨度グレードBに位置づけられており¹⁾，膵癌の進展度診断においてはMDCTとEUSは欠かせない検査である。

Masamichi MIZUMA et al : Staging and treatment algorithm for pancreatic cancer

*東北大学大学院消化器外科学分野 [〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1]

同 総合癌治療外科学分野 *東北大学災害医療国際協力学

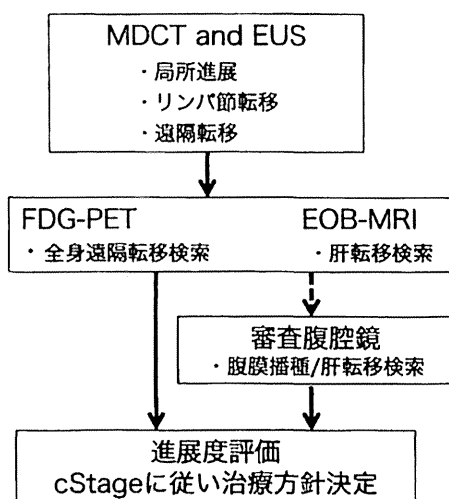


図1 膵癌進展度診断フローチャート

膵癌の進展度診断に関する前向き比較試験として、Sorianoらは62例の手術症例を対象として、EUS、ヘリカルCT、MRIにおける原発巣、局所進展、リンパ節転移における診断能を比較検討し、これらのモダリティに血管造影を加えて、血管浸潤、遠隔転移における診断能を比較検討した²⁾。ヘリカルCTが原発巣、局所進展、血管浸潤、遠隔転移に関しては最も正診率が高く、リンパ節転移に関してはEUSが最も正診率が高かった。結局は、TNM stage、切除可能予測の面ではCTが最も正診率が高かったと報告している。

局所的に切除可能か否かの判定はMDCTの所見が重視される。具体的には、上腸間膜動脈への外膜浸潤があるか、あるいは180度以上の軟部影の接触があるか、膵体尾部切除・腹腔動脈幹合併切除を適応とする場合は腹腔動脈幹根部への外膜浸潤がなく結紮処理可能か、胃十二指腸動脈への浸潤があるか、これら主要動脈への浸潤の有無が切除可否判定のポイントである。しかし、主要動脈に180度以内に接触するボーダーライン膵癌において、実際に手術操作を進めていくことで外膜

浸潤が判明する場合があります。術前画像所見で外膜浸潤を正確に捉えることは困難なのが現状である。主要動脈の外膜浸潤の判定がより高精度に行えるような画像検査の発展が今後の課題である。

門脈系の進展度評価もMDCTが有用であるが、浸潤範囲、特に上腸間膜静脈への浸潤範囲が切除可能か否かを決定するポイントとなる。上腸間膜静脈への浸潤が広範囲で、再建を要する血管数が多くなり再建困難となる場合は切除不能と判断される。

遠隔転移の描出には、FDG-PETによる全身スクリーニングや、肝転移に照準を絞るならばEOB-MRIが有用である。FDG-PETは小病変の描出が困難であることや偽陽性・偽陰性となることもある点に留意すべきである。

以上から、当科では膵癌の進展度診断をするうえで、MDCT、EUS、EOB-MRI、FDG-PETをルーチンで施行しており、それらの所見から総合的に進展度診断し、切除適応を決定している。

2. 審査腹腔鏡

上述した各種画像検査で遠隔転移を指摘しえないものの、実際に開腹すると腹膜播種結節や肝表面の小転移巣が発見され試験開腹となる症例をしばしば経験する。このように遠隔転移を理由に試験開腹となる症例を減らすために、審査腹腔鏡が施行される場合がある。どのような症例に対して審査腹腔鏡を施行するのがよいのか、審査腹腔鏡の適応は明らかとなっておらず、診療ガイドラインにおいても、審査腹腔鏡により遠隔転移の発見で切除を回避した症例が27.6%あり、適切な審査腹腔鏡の施行が膵癌のresectabilityの評価に有効であるとする報告があるが³⁾、標準化はされていないとの記述にとどまっている¹⁾。最近のSchnelldorferらの後ろ向き研究による

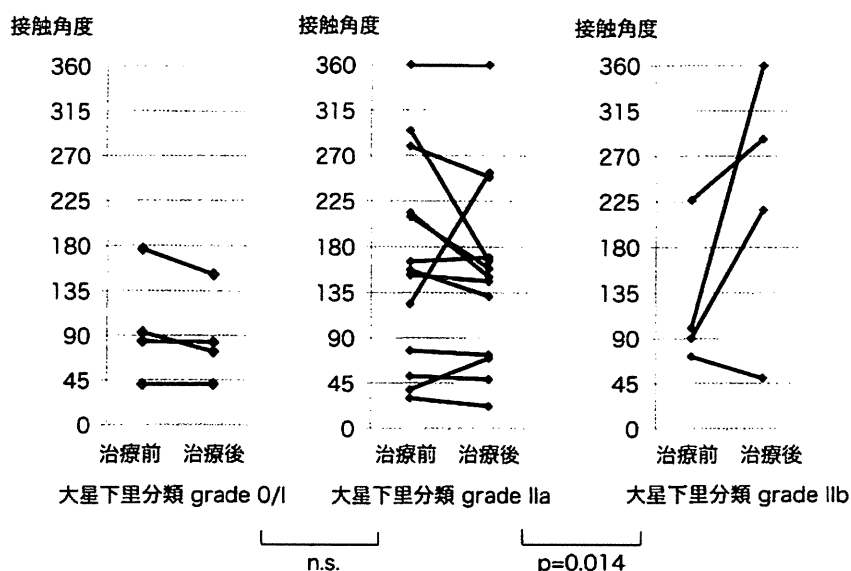


図2 軟部影主要動脈接触角度の変化と組織学的効果判定の関係

組織学的治療効果が大星下里分類grade II b (viable cellが1/3未満)においては、術前治療後に主要動脈周囲軟部影の動脈接触角度が増大している例が4例中3例認められた。組織学的治療効果が良好でもCTにおける主要動脈周囲軟部影は縮小するとは限らない。

と⁴⁾、術前診断でStage IVを除いた膵癌274例のうち、136例に審査腹腔鏡がなされ、3例2%に遠隔転移が認められた。引き続き、遠隔転移のなかった症例を開腹したところ12例9% (肝後面6例、十二指腸近傍の後腹膜2例、近位空腸間膜2例、網嚢2例)に遠隔転移が発見されたと報告している。一方、審査腹腔鏡が施行されなかった138例のうち、開腹時に遠隔転移が発見された症例は15例11%であり、遠隔転移率はどちらも同等であった。審査腹腔鏡は肝後面、十二指腸近傍の後腹膜、近位空腸間膜、網嚢内まで検索範囲を拡大して施行した方が好ましいと結論づけている。

どのような症例に対して審査腹腔鏡を行うべきか、審査腹腔鏡の適応基準については今後の検討課題である。当科では、画像所見で腹膜播種を疑うものや、動脈接触を伴うボーダーライン膵癌に対して審査腹腔鏡を実践し

ている。

3. 術前治療後の進展度診断の注意点

最近、膵癌の術前治療に関する報告が増えてきており、術前治療に期待が寄せられている。これまで当科では100例以上の症例に対して術前治療を施行してきたが、術前治療後の進展度評価における注意すべきポイントについて紹介したい⁵⁾。

これまでの術前治療施行症例の検討から、主要動脈周囲の神経叢浸潤に対する治療効果がCTに必ずしも反映しないということが明らかとなってきた。つまり、組織学的に良好な治療効果が得られているにもかかわらず、CTにおいて動脈周囲軟部影には変化がみられない場合や、治療効果に反してむしろ増大している場合があるということである。自験例の検討であるが、2006年から2012年まで当科において膵癌に対し術前治療を施行した98例のうち、MDCTで術前に主要動脈周囲

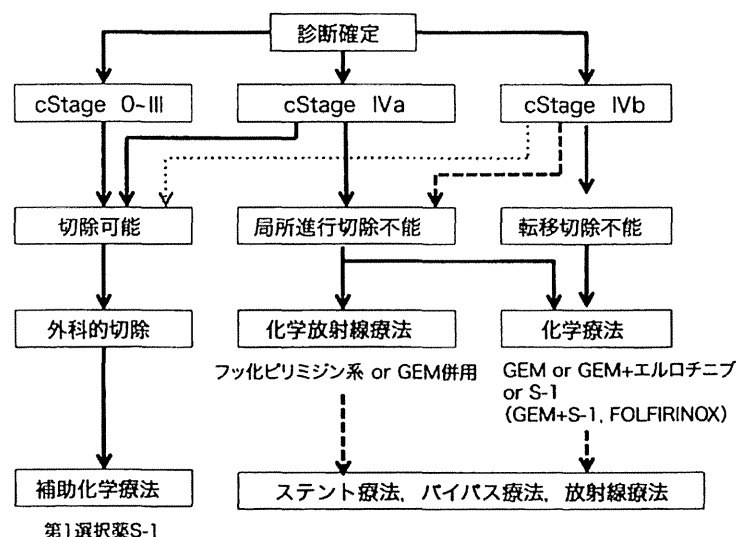


図3 膵癌治療アルゴリズム (文献1より引用改変)

の神経叢進展を認めた21例を対象とし、大星下里分類による組織学的治療効果と術前治療前後における主要動脈に対する軟部影の接触角度の変化を検討した(図2)。大星下里分類grade II bにおいては、grade 0/ Iやgrade II aに比べて組織学的治療効果が良好であったにもかかわらず、治療後に主要動脈周囲軟部影の動脈接触角度が増大している例が4例中3例認められ、必ずしも軟部影の動脈接触角度は縮小していないことが明らかとなった。したがって、術前治療後の進展度評価に際しては、CTにおける動脈周囲の軟部影増大は必ずしも病勢の進行を示すわけではなく、腫瘍マーカーやPET-CTなどを用いて総合的に治療効果を判定し手術適応を決定する必要がある。

3 治療アルゴリズム (図3)

1. 診療ガイドラインの治療アルゴリズム

1) 外科的切除の適応

cStage IIIまでの症例と切除可能と判断されたcStage IV aが外科的切除の適応である。切

除後はS-1単独による補助化学療法を行うことがグレードAで推奨されている。門脈合併切除は、予防的切除の効果は明らかになっておらず、surgical marginの陰性が確保できる症例に限って適応とすることが推奨されている。明らかな腹膜播種結節がなく腹腔洗浄細胞診が陽性である場合、切除すべきか否かは結論が出ていない。膵癌取扱い規約第6版においても腹腔洗浄細胞診はステージングに影響していないのが現状であり、腹腔洗浄細胞診陽性症例に対する切除の適応は現時点では各施設の判断に依存している。当科では腹膜播種結節がなく、腹腔洗浄細胞診陽性のみであれば切除適応から外していない。

2) 切除不能膵癌の治療

遠隔転移を認めない局所進行切除不能膵癌に対しては、一次治療として化学放射線療法、あるいは化学療法を施行することが推奨されている。化学放射線療法と化学療法単独で、どちらがより効果があるのかは現時点では明らかとなっていないため、どちらも一次治療として推奨されている。化学放射線療法を施

行する場合はフッ化ピリミジン系抗癌薬かゲムシタピン(GEM)と併用することが推奨され、化学療法単独における一次治療としてはGEM単剤、GEMとエルロチニブ併用、S-1単剤のいずれかが推奨されている。

遠隔転移を認める症例においては化学療法が推奨され、一次治療として推奨される薬剤は局所進行切除不能膵癌の場合と同様である。

最近、切除不能膵癌に対してFOLFIRINOX療法が保険収載され、一次治療としての使用が推奨されている。化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした海外での臨床試験においてGEM単独に比較してFOLFIRINOX療法の有意な生存期間の延長が認められているが、試験対象における膵頭部癌の占める割合が少ないことが実臨床と異なる点や、有害事象の発生頻度が高い点には注意が必要である。診療ガイドライン改訂後に保険収載されたため、ガイドラインにおいては全身状態が良好な患者の治療選択肢のひとつになると記載されているが、FOLFIRINOX療法が保険収載された現在、切除不能膵癌の治療においては、前述したガイドライン推奨治療のほかにFOLFIRINOX療法のベネフィットとリスクを患者またはその家族に十分説明したうえで治療薬剤を選択する必要がある。

2. 術前治療

膵癌術前治療は、切除企図症例に対する術前補助療法と、切除不能症例に対するconversion therapyに大別されるが、どちらもその有用性は明確になっておらず、現時点では標準的治療アルゴリズムからは外れ、臨床研究として施行されるべき位置づけにある。

術前補助化学療法においては、GEM単独とGEMとシスプラチン併用を比較した第Ⅱ相無作為化比較試験において、併用群では切除率が有意に良好であり1年生存率も併用群

で良好であったとする海外からの報告がある⁶⁾。本邦においては、当科も参加・協力している宮城肝胆膵癌化学療法研究会(Miyagi-HBPCOG)が施行した、切除可能およびボーダーライン膵癌に対するGEMとS-1併用(NAC-GS)の術前補助化学療法の単アーム前向き多施設共同第Ⅱ相試験(NAC-GS2, UMIN-000001504)の治療成績が最近報告され⁷⁾、認容性と安全面で問題なく、R0切除率は全適格症例中の74%(切除症例中87%)、全症例(非切除症例を含む)の2年生存率45.7%であり、治療成績は良好と考えられた。現在、本邦ではNAC-GSとsurgery 1stの多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験(Prep02/JSAP-05, UMIN-000009634)が進行中であり、NAC-GSの治療効果が近い将来明らかにされるであろう。

また、手術手技と化学療法の発展に伴い切除不能膵癌に対するconversion therapy後のadjuvant切除の報告も増えてきている。日本肝胆膵外科学会のプロジェクト研究として施行された後ろ向き研究では、切除不能膵癌に対し6カ月以上化学(放射線)療法を施行しSD, PR, CRを認め、その後にadjuvant切除を施行した群の生存期間中央値(MST)と5年生存率は39.7カ月、34%であり、adjuvant切除を施行しなかった症例群のMST 20.8カ月、5年生存率10%と比較して有意に良好で、とりわけ、adjuvant切除を施行した症例のなかでも、術前治療期間が240日以上 of 症例では、240日未満の症例よりも有意に予後良好であったと報告している⁸⁾。

以上のように、術前治療は予後改善への期待がふくらむ治療法であるが、治療効果が無作為化比較試験で明らかにされているわけではなく、現時点では、標準的治療アルゴリズムに則した治療法ではないこと、臨床研究的

治療として施行すべき治療法であることを理解して行う必要がある。

4 おわりに

膵癌の進展度診断のポイントと治療アルゴリズムについて説明し、最近関心が寄せられている術前治療に関する進展度診断のポイントと治療成績について解説した。日常診療の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改定委員会編：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2013年版。金原出版，東京，2013
- 2) 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
- 3) Morak MJ, Hermans JJ, Smeenk HG et al : Staging for locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 35 : 963-968, 2009
- 4) Schnelldorfer T, Gagnon AI, Birkett RT et al : Staging Laparoscopy in Pancreatic Cancer: A Potential Role for Advanced Laparoscopic Techniques. *J Am Coll Surg* 2014 Feb 28. pii: S1072-7515(14)00178-1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.02.018.
- 5) 元井冬彦, 片寄 友, 江川新一, 他 : 切除企図膵癌に対する術前治療戦略の意義. *膵臓* 28 : 25-33, 2013
- 6) 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 : 2088-2096, 2007
- 7) Motoi F, Ishida K, Fujishima F et al : Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol* 20 : 3794-3801, 2013
- 8) 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* 20 : 590-600, 2013

* * *

〔特 集〕 膀胱化学療法の新たな展開

膀胱術前化学療法の進歩と展望

海野 倫明 元井 冬彦*

要 旨：膀胱は現在においても最も予後不良な癌であり、その克服は21世紀に残された課題である。近年、術後補助化学療法の進歩により治療成績の改善が図られつつあるが、切除企図膀胱を母数とすると切除が行われ、術後補助化学療法が開始される症例は、約半数である。術前治療はこの切除企図膀胱に対して行われる治療であり、術前治療の有効性を明らかにするためには、切除企図膀胱に対する切除先行群の治療成績も Intention-To-Treat 解析により行い比較しなければならない。このように術前治療は膀胱全体の治療成績向上に寄与する可能性がある。現在進行中の切除可能膀胱の術前治療の有効性・安全性に対する臨床試験の結果により、切除可能膀胱に対する術前治療が標準治療になるかが明らかになるものと思われる。

索引用語：膀胱 術前補助療法

はじめに

膀胱は現在最も予後が不良な癌であり、その罹患患者数・死亡者数は右肩上がりに増加している。2013年の人口動態統計によるがん死亡データによると、最も死亡者数が多い癌は、肺癌(72734人)、胃癌(48632人)、大腸癌(47654人)、次いで膀胱(30672人)、肝臓癌(30175人)であり、肝臓癌と順位が入れ替わり、4番目に死亡者数が多い癌となった(人口動態統計、厚生労働省大臣官房統計情報部編)。

膀胱の治療の基本は腫瘍の完全切除であるが、膀胱の切除率は低く、また切除された膀胱の生存率も約20%程度で十分ではない。近年、塩酸ゲムシタピンを用いた術後補助化学療法の有用性が報告され^{1,2)}、さらに2013年にはS-1による術後補助化学療法がこれを凌駕することが明らかになり(Uesaka et al. ASCO-GI 2013)、現在では切除可能膀胱の標準治療は、切除+S-1による補助化学療法となった。この1~2年では、さらなる治療成績を目指し術前治療が注目されるようになったが、膀胱に対する術前治療はまだ研究の途についたば

かりでありその有効性はいまだ明らかではない。本小論では膀胱に対する術前治療の現況とその評価について触れるとともに、現在行われている臨床試験について言及する。

膀胱治療成績の評価について

膀胱の治療を考えた場合、「切除を企図するか」というのが第一段階になる。東北大学消化器外科学教室においては、切除を企図する症例は、

- ①遠隔転移がない(肝転移、腹膜播種、明らかな傍大動脈リンパ節転移など)
- ②主要動脈(肝動脈・腹腔動脈・上腸間膜動脈)への接触が半周以内である(膀胱体部が主座の場合、腹腔動脈合併膀胱尾部切除DP-CAR症例を除く)
- ③門脈系静脈に浸潤がある場合、門脈の再建が可能である

これらを満たした症例を切除企図症例とし、切除術を予定するのであるが、この切除企図症例であっても、実際に開腹手術を行った際に腹膜播種や肝転移の存在が明らかになったものは非切除になる。また、腹腔内洗浄細胞診の結果陽性になったものや、傍大動脈リンパ節などの迅速診断によりオカルトリンパ節転移が明らかになったものな

*東北大学大学院消化器外科学分野