

どは、積極的にこのような症例も切除を行うか、あるいは非切除にするかは、それぞれの施設の方針で異なっている。さらに、局所進行症例の切除判断に関しては、より複雑になる。肝動脈などの主要血管から剥離可能かどうか、迅速診断により断端陽性になった場合引き続き切除を行うかどうか、動脈浸潤が疑われる場合に動脈合併切除再建を行うのか、あるいは非切除にするのか、などについても、施設間で大きな違いがあることは容易に想像できる。切除に慎重な施設は切除率が低くなるのに対し、積極的な施設は切除率が高くなり、この違いは決して小さいものではないと考えられる。

さて、これまで臓器外科医は、切除症例を母数として様々な解析をしてきたわけであるが、このように切除を行うかどうかは、施設間格差すなわち、施設間バイアスが少なからず存在するのである。一例をあげると、切除を厳しく制限する施設では切除率は低下するが、切除症例の治療成績を見かけ上良くすることが可能になるのである。この反対に、非治癒切除になる可能性が高い高度進行癌も積極的に切除をする方針の施設では、切除率は高いが非治癒切除も増えることになり切除症例の治療成績を良くすることは困難になるのである。これらの施設の良否を比較する際には、バイアスが掛かった切除症例のみで比較するのではなく、切除を企図した症例すべてを母数として解析すべきである。すなわち切除を企図したが結局切除しなかった症例をも含めて治療成績を比較することで、本当の意味での治療成績が明らかになるのである。これは切除を企図する症例かどうか、すなわち先に述べた①、②、③に関しては、施設間バイアス、あるいは術者間バイアスがより少ないと考えられるからである。切除企図症例全体の Intention-To-Treat (ITT) 解析を行うと、切除率が低い施設の治療成績は、見かけの治療成績よりも ITT 解析での治療成績は大きく低下するのに対し、切除率が高い施設の治療成績は、切除症例の治療成績と ITT 解析での成績は大きな違いがない、ということになるのである。

術前治療に関して、従来の切除先行症例と治療成績を比較する場合でも、切除企図症例全体の

ITT 解析が必要である。しばしば論文や学会発表などで術前治療群と比較する対照群として、手術先行した切除症例とする発表がしばしば見受けられる。これは、術前治療群は切除企図症例の ITT 解析になっているが、対照群は ITT 解析になっておらず、正しい解析とは言えない。対照群の中にも切除を企図したが切除しなかった症例が含まれているはずなのに、これを恣意的に除外しているからである。術前治療群と従来の手術先行群を比較する際には、どちらの群も切除を企図した時点をも母数として ITT 解析し比較することが必要なのである。

術前治療の長所と短所

さて、術前治療には長所と短所が存在する。長所としては、

- ① 診断直後から癌に対する治療が開始できる
- ② 術前のため全身状態が良好でコンプライアンスが良好
- ③ 術前治療によりダウンスレージングが期待でき切除率が上昇する
- ④ 微小転移巣の消失により治療成績が向上する
- ⑤ 術前治療の効果判定により術後の補助化学療法

の薬剤選択に応用できる

などがある。その一方で、術前治療には大きな欠点

- が想定されている。すなわち、
- ① 術前治療期間に腫瘍の進展で切除不能となり外科治療のチャンスを逃す
 - ② 術前治療による有害事象により治療の継続が不可能になる
 - ③ 術前治療の影響で術中・術後合併症の増加や周術期死亡率の上昇がおこる
 - ④ 潜在的 Overtreatment の可能性がある
- などである。

特に、①の外科治療のチャンスを逃してしまう可能性がある、というのは外科医にとって許容しがたい問題である。しかし、術前治療の期間中に肝転移が明らかになった場合などは、実は不顕性肝転移が存在しており、切除先行したとしても、術後早期に肝転移が出現する症例であった、と考えると、不必要な切除を回避できた、とも考えられる。

Table 1 全国 17 施設における切除可能 582 例・切除境界膵癌 389 例の切除率と治癒切除率 (文献 3 より一部改変)

	手術先行	術前治療	P-value
切除可能群	397 例 (100%)	185 例 (100%)	
切除	375 例 (94.5%)	171 例 (92.4%)	0.34
非切除	22 例 (5.5%)	14 例 (7.6%)	
治癒切除	305 例 (76.8%)	164 例 (88.6%)	0.0003
	手術先行	術前治療	P-value
切除境界群	186 例 (100%)	203 例 (100%)	
切除	156 例 (83.9%)	158 例 (77.8%)	0.16
非切除	30 例 (16.1%)	45 例 (22.2%)	
治癒切除	118 例 (63.4%)	123 例 (60.6%)	0.61

また術前治療により切除機会を逸する症例が増加し、切除率・治癒切除率が低下する、という仮説と、術前治療によりダウンスレージングが起きると、切除率・治癒切除率が上昇するかも、という相反する 2 つの仮説が存在する。この相反する仮説のどちらが正しいかを明らかにするため、また将来的なランダム化比較試験を行うための基礎データを収集する目的で、我々は日本肝胆膵外科学会プロジェクト研究(膵 03 研究)として、術前治療に取り組んでいる全国 17 施設の切除企図膵癌 971 例の後ろ向きアンケート調査を行い報告した³⁾。NCCN ガイドラインで切除可能とされる 582 例では、切除率は術前治療群と手術先行群で有意差は見られなかったが、治癒切除率では、術前治療群が 88.6% であったのに対して、手術先行群では 76.8% と、有意に術前治療群の治癒切除率が高いという結果であった (Table 1)。一方、切除境界群では両者間に有意差は認められなかった。あくまで後ろ向きのアンケート調査であるため、両群間で背景が異なっている可能性があり確定的なことは言えないが、術前治療で切除率や治癒切除率が低下する可能性は少なく、むしろ治癒切除の可能性が高くなることを示唆していると言える。

近年、術後補助化学療法の臨床試験結果が報告され、CONKO-001¹⁾および JSAP-01²⁾の結果から、治癒切除術後の補助化学療法として塩酸ゲムシタピンを半年間投与することにより 2 年生存率約 50%、5 年生存率 22~24% が示されている。さら

に JASPAC-01 臨床試験の結果から、切除可能症例に対しては切除を行い術後に S-1 による補助化学療法を 6 ヶ月間行うことが標準治療となった。JASPAC-01 の結果によると、この群の 2 年生存率は約 70%、5 年生存率は約 40% という極めて優れた成績が報告されているが、これは切除企図症例のすべてに当てはまるわけではないことを理解しなければならない。

東北大学消化器外科で 2001 年 1 月から 2013 年 6 月の期間において、切除を企図した膵癌のうち術前治療は行わず手術先行したものが 289 例であったが、この治療成績について解析してみよう (Fig. 1)。切除を企図し開腹術が全 289 例に行われたが遠隔転移が判明し非切除となったのが 30 例、局所進展により非切除となった症例が 45 例あった。その結果、214 例 (74.0%) に切除術が施行された。この 214 例のうち 37 例が術後の病理検査で遠隔転移 (腹腔内洗浄細胞診が陽性あるいは傍大動脈リンパ節転移陽性など) が明らかとなった。さらに残りの 177 例が術後補助化学療法の候補となったが、そのうち 34 例が術後回復遅延などの理由により術後補助化学療法が施行されなかった。最終的に補助療法が開始されたのは 143 例 (49.5%) であった。この 143 例が CONKO-01 とほぼ同等の 2 年生存率 50%、それ以外の症例は切除不能膵癌に準じて 2 年生存率を 20% と仮定すると、この切除企図膵癌全体での 2 年生存率は約 35% になることが想定される。実際に、289 例の

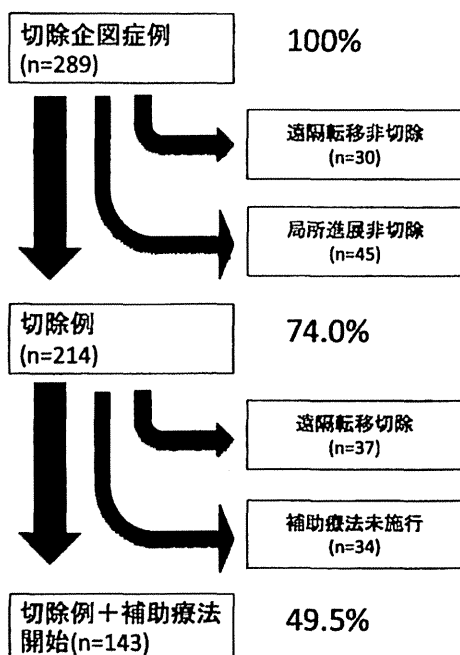


Fig. 1 東北大学消化器外科における切除企図膵癌手術先行例の内訳 (2001年1月～2013年6月)

切除企図膵癌全体の ITT 解析での 2 年生存率は 33% であった。

さて、術前治療群の成績を従来の切除先行群と比較する際には、このように切除企図した症例の Intention-To-Treat 解析でなければならないのである。我々は 2013 年に、切除可能膵癌に対する術前治療の多施設共同前向き第 II 相試験の結果を報告しているが、ITT 解析による 2 年生存率は 45.7% であった⁴⁾。2 年生存率としては決して高い数値ではないが、先に述べた切除企図症例の ITT 解析による 2 年生存率 33% と比較すると良好な数値と言える。

このように術前治療が膵癌生存率向上に寄与するかどうかに関しては、無作為化比較試験を行い明らかにする必要がある。現在、厚生労働省科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業として、「切除可能膵癌の術前化学療法の有効性・安全性に関する臨床試験 (研究代表者: 海野倫明)」が行われている。この臨床試験は、動脈接触がない切除可能膵癌を対象として同意を得た後に、術前

治療として塩酸ゲムシタピンと S-1 治療を行った後に手術を施行し、術後補助化学療法として S-1 を半年間内服する試験群 (N=180) と、現在の標準治療である手術を先行し、術後半年間 S-1 による補助化学療法を行う対照群 (N=180)、この 2 つの群を、主要評価項目として全生存期間を比較することで、術前治療の生命予後に対する有効性を証明しようとするものである。参加施設として全国 74 施設からなる多施設共同第 III 相臨床試験であり、2014 年 10 月現在、ちょうど 200 例の症例を集積しており、2015 年内には目標症例数である 360 例を集積することで、2018 年～2019 年にはその成績を報告することが可能となると考えている。

術前治療の今後の展望

切除可能膵癌に対する塩酸ゲムシタピンと S-1 (GS 療法) による術前治療の有効性に関しては、Prep-02/JSAP-05 試験の結果で明らかになると考えている。その結果をうけて、さらなる術前治療として新たな薬剤や最適な術前治療期間の検討が行われると思われる。切除不能膵癌において有効性が証明された FOLFIRINOX⁵⁾ や Nab-Paclitaxel⁶⁾ などを術前に応用しようとする臨床試験が行われている。

また、180 度以下の動脈接触を有するいわゆる切除境界病変に対する術前治療も広く行われるようになった。この切除境界病変に対しては、切除先行による治療成績が不良であることから、術前治療群と手術先行群との無作為化比較試験を施行することは難しいと考えられる。すでに術前治療はデファクトスタンダードとなっているため、術前化学療法と術前化学放射線療法との比較が行われており、最適な術前治療のあり方が検討されている。

また、厳密には術前治療に分類されるものではないが、切除不能症例として治療が行われたが治療が奏効した結果、切除術が行われる症例も増加している。このような症例においては、化学 (放射線) 療法が主治療であり、切除術が補助療法であることから、Adjuvant surgery とよばれることもある。結果として切除ができた症例の予後は良

好であることが報告されている⁷⁾が、これも ITT 解析で、本当に adjuvant surgery が有効であるかどうかを明らかにしなければいけないと考えられる。

最後に

膵癌治療成績は膵癌外科治療が始まって以来、大きな改善を見ることはなく、21 世紀を迎えたのであるが、ついに治療成績改善の明るい一筋の光明が見えてきたように思われる。これは拡大手術の治療成績が向上しなかったことからわかるように、外科手術のみではなく抗癌剤を組み合わせた集学的治療が重要であることを示している。この集学的治療をさらに進化させるためにはよりコンプライアンスが高い術前に薬物治療を持ってこようとするのはある意味必然でもある。この術前治療の有効性を明らかにし、さらにより改良し膵癌を克服することが我々に課せられているのである。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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* 2014; 21: 148-58.
- 4) Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3794-801.
- 5) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
- 6) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703.
- 7) Satoi S, Yamaue H, Kato K, et al. Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 590-600.

Perspective of preoperative therapy for pancreatic cancer

Michiaki UNNO, and Fuyuhiko MOTOI*

Key words: Pancreatic cancer, Preoperative therapy

Pancreatic cancer is associated with a poor prognosis and an overall 5-year survival rate of less than 5%. This is a serious issue that was left behind in the 21st century. Recently, an improvement in treatment is being achieved by progress in postoperative adjuvant chemotherapy. However, only 50% of cases receive adjuvant chemotherapy. To clarify the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy, it is necessary to evaluate all patients of pancreatic cancer intending to undergo surgery by intention-to-treat analysis. It is possible that neoadjuvant chemotherapy may contribute an improvement in the prognosis as a whole for pancreatic cancer. We now have initiated a phase III randomized controlled trial to determine the efficacy of neoadjuvant chemotherapy with both gemcitabine and S-1. In the future, neoadjuvant therapy should be considered as a standard treatment for resectable pancreatic cancer.

* Department of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine (Miyagi)

胆・膵腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー

水間正道* 高舘達之* 元井冬彦*
片寄友*** 海野倫明***

索引用語：膵癌, バイオマーカー, プロテオミクス, Notch

要旨：乳癌や肺癌，消化器領域では胃癌，大腸癌を中心に分子標的薬が臨床的に用いられるようになり，治療成績が向上している。本邦において保険診療上利用できる分子標的治療薬は膵癌に対してはエルロチニブ以外にないのが現状であり，一方胆道癌においては残念ながら皆無である。分子標的薬，バイオマーカー，個別化治療といった研究分野は，昨今の癌治療のトピックスであり，膵・胆道癌においても然りであるが，いまだ膵・胆道癌の実臨床において有益な治療に役立つバイオマーカーの発見には至っていない。以上の現状ではあるが，本稿では，当教室の膵癌の予後に関連するバイオマーカー探索の成果と，筆者が前所属先のJohns Hopkins大学で膵癌臨床検体異種移植モデルシリーズを用いて行った，Notch阻害薬である γ シクレーターゼ阻害薬MRK-003 (Merck)の感受性に関するバイオマーカー探索について解説する。

1 はじめに

科学技術の急速な進歩により，マイクロアレイやプロテオミクスなどの網羅的解析から癌治療に役立つバイオマーカー発見の期待が高まっている。依然として膵・胆道癌は難治であり，有効な分子標的薬にも乏しいため，治療成績改善につながる有益なバイオマーカーの発見とそれに関連した創薬が望まれる。バイオマーカーとひとくくりにしても，疾患の早期発見に役立つもの，病勢を反映するもの，予後に関するもの，薬剤感受性に関するものなど，性質によりその持つ意味が異なるが，本稿では，当教室がプロテオミクスによる網羅的解析から同定した切除可能膵癌の新規予後因子¹⁾と，筆者が前所属先のJohns Hopkins大学で研究・報告したNotchシグナル阻害薬である γ シクレーターゼ阻害薬MRK-003 (Merck)の薬剤感受性に関するバイオマーカー²⁾について解説する。

なお，表題では「胆・膵腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー」となっているが，胆道癌の分子標的治療やバイオマーカーの研究は他分野に比べ極めて遅れているため，今回は

Masamichi MIZUMA et al: Targeted therapy and biomarkers for the pancreato-biliary tumors

*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]

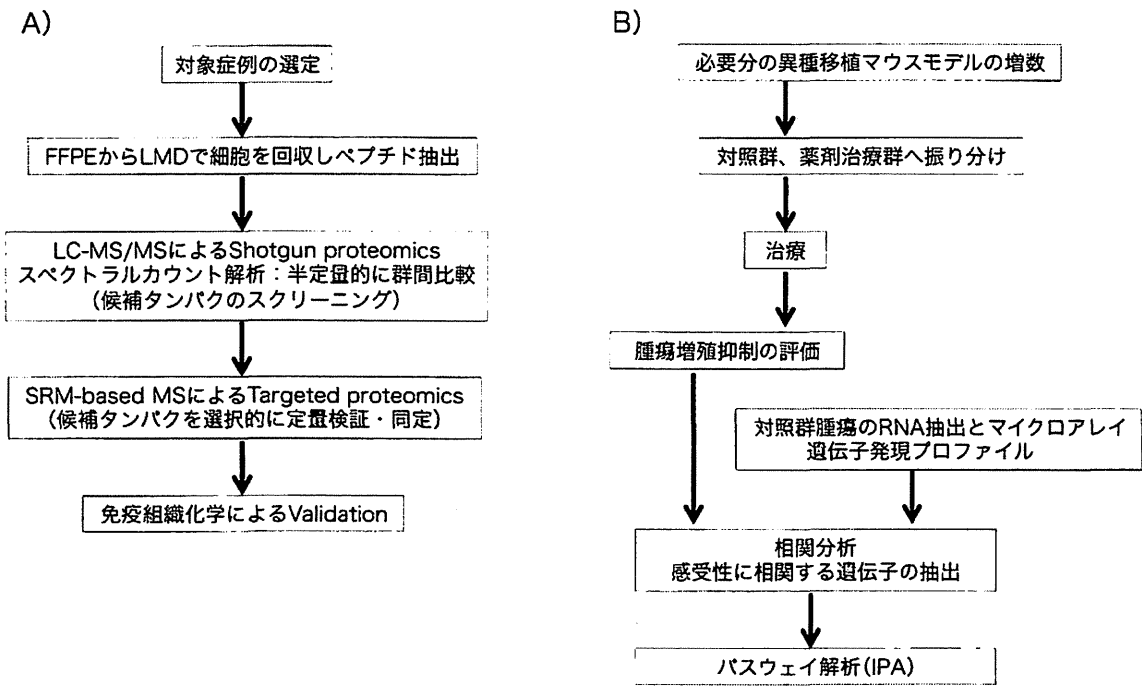


図1 A) FFPEを用いたプロテオミクス
B) 異種移植マウスモデルを用いた薬剤感受性バイオマーカーの探索

膵癌について述べることにする。

2 ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織を用いたプロテオミクスによるバイオマーカー探索 (図1A)

当教室では、膵癌切除例のFFPE組織を用いてタンパクの網羅的解析であるプロテオミクスにより予後因子として新規のものを含め4種同定した¹⁾。このうち3種はこれまで報告がない新規のものである。

1. 対象の選定

膵癌切除例の予後因子の探索を目的としたため、予後良好群と予後不良群を設定する必要があった。この解析で最大の問題となってくるのが、各群の患者背景因子のばらつきである。そこで患者背景因子を可能な限りそろえる必要があり、以下に述べる対象を選定した。

まず、1998年から2007年まで当教室で切除され組織学的に膵癌と診断された156例から周術期死亡などのモニタリング不適切例12例を除き、R0切除で大動脈周囲リンパ節転移がなく、術前治療が施行されていない87例を抽出した(後述する validation set)。さらに予後に関与する諸因子をそろえるために、この87例からUICC stage II B(リンパ節転移陽性)で膵癌取扱い規約stage III(主要血管への浸潤なし)のもの、分化度が moderate のもの、切除後CA19-9値が正常のもの、術後補助化学療法としてGemcitabine(以下GEM)が投与されたもの、これらの条件をすべて満たすもの11例を選定し、追跡期間が短期間であった3例を除いた8例を解析に用いることとした。この8例を予後不良群4例(生存期間中央値：21.2カ月)、予後良好群4例(同：66.4カ月)に分け(log-rank test : $p=0.0067$)、

対照として胆管癌や乳頭部癌切除標本の非癌部膵管組織5例を設定し、計13例を discovery setとして解析の対象とした。

2. プロテオミクスによる新規予後因子の同定

上述した discovery set 13例において、レーザーマイクロダイセクション(LMD)によりFFPE組織から細胞を選択的に回収した。Liquid Tissue™ MS Protein Prep kit (Expression Pathology)によりペプチドを抽出し、LC-MS/MSによるショットガン解析で予後良好群845種、予後不良群924種、非癌部群730種、計1,229種のタンパクを同定した。そのなかから、スペクトラルカウント解析で半定量的に群間比較し、予後良好群と予後不良群で発現に差がみられた106種と、これら両群間で発現に差がないものの非癌部と比較して癌組織で過剰発現している64種をあわせて計170種を候補とした。ついでこれらの候補タンパクについて、Triple Q-MSを用いて scheduled selected reaction monitoring (sSRM)により多成分を一斉定量し、35種のタンパクが非癌部と比較して癌組織で過剰発現していることが検証された。そのうち14種で予後良好群と予後不良群の間で発現に差を認めた(表1)。

3. 免疫組織化学による validation

sSRMによる多成分一斉定量検証で絞られた14種の候補タンパクに対し、免疫組織化学による validationを行うこととした。まず discovery setの症例を用いて免疫組織化学を行い、enoyl CoA hydratase 1 (ECH1), glucose transporter type 1 (GTR1), olfactomedin-4 (OLFM4), stomatin-like protein 2 (STML2)において、その発現様式がSRMの結果と一致していることを認めた。すなわち、ECH1, OLFM4, STML2では予後不良群の方がより過剰発現しており、GTR1ではその逆で予

後良好群の方がより過剰発現していた。他のタンパクは免疫組織化学で発現が評価困難であったり、非癌部と発現が同等であった。この結果をふまえ、前述した validation set 87例を対象にECH1, GTR1, OLFM4, STML2において免疫組織化学を行った。発現を陽性と陰性に分けて術後全生存期間を比較検討すると、いずれにおいても発現陽性群が有意に予後不良であった(ECH1 (p=0.0204), GTR1 (p=0.0056), OLFM4 (p=0.0435), STML2 (p=0.0408)) (図2)。以上から、ECH1, GTR1, OLFM4, STML2が切除可能膵癌における予後因子の候補として同定された。GTR1に関してはその発現が予後不良と関連するとの報告がみられるものの^{3,4)}、ECH1, OLFM4, STML2はこれまで報告がない新規予後因子である。これらの予後因子が創薬へのポテンシャルを有するか、今後の研究課題である。

3

膵癌臨床検体異種移植モデルを用いたγセクレターゼ阻害薬MRK-003の感受性に関するバイオマーカー探索 (図1B)

筆者らは、膵癌臨床検体異種移植マウスモデルを用いてNotchシグナルを阻害するγセクレターゼ阻害薬MRK-003 (Merck)の感受性に関与するバイオマーカーについて報告した²⁾。前臨床段階における感受性予測因子の探索法として、非常に有用な手法と考えられるため、ここに紹介する。なお、このMRK-003の類似薬であるMerckのMK-0752では、Stage IV膵癌に対し海外で臨床試験が進行中である。

1. 膵癌臨床検体異種移植モデルシリーズ

Johns Hopkins大学では、外科的に切除された膵癌患者の臨床検体(腫瘍片)を直接免疫不全マウスに移植し、生着した腫瘍をマウス

表1 sSRMにより定量検証され、非癌組織と比較して癌組織で過剰発現しており、予後良好群と予後不良群の間で発現に差を認めた予後因子候補タンパク14種

No.	ID	Protein name	SRM transitions [Precursor ion (<i>m/z</i>) / Product ion (<i>m/z</i>)]	Average of normalized peak area				Fold change	
				Better outcome group	Poor outcome group	Pancreatic ductal adenocarcinoma	Noncancerous pancreatic duct	Poor/ better	Cancer/ noncancer
Differentially expressed between the poor and better outcome groups and overexpressed in cancerous tissues									
Q13011	ECH1_HUMAN	enoyl CoA hydratase 1	419.2/724.4	7,637	15,611	11,624	5,232	2.0	2.2
P02751	FINC_HUMAN	Fibronectin	963.5/1,177.7	86	280	183	70	3.3	2.6
P02792	FRIL_HUMAN	Ferritin light chain	804.4/1,154.6	1,869	16,664	9,266	1,798	8.9	5.2
P13645	K1C10_HUMAN	Keratin, type I cytoskeletal 10	691.3/1,068.5	342	5,334	2,838	399	15.6	7.1
P04264	K2C1_HUMAN	Keratin, type II cytoskeletal 1	651.9/759.5	2,863	12,785	7,824	1,683	4.5	4.6
Q6UX06	OLFM4_HUMAN	Olfactomedin-4	872.4/1,124.5	1,573	4,418	2,996	139	2.8	21.5
P54886	P5CS_HUMAN	Delta-1-pyrroline-5-carboxylate synthetase	592.8/874.5	317	733	525	211	2.3	2.5
P05164	PERM_HUMAN	Myeloperoxidase	576.8/854.5	189	1,959	1,074	21	10.4	51.9
Q15063	POSTN_HUMAN	Periostin	700.9/1,074.6	13,362	35,091	24,226	3,576	2.6	6.8
P05109	S10A8_HUMAN	Protein S100-A8	411.7/694.4	2,532	17,662	10,097	1,131	7.0	8.9
P06702	S10A9_HUMAN	Protein S100-A9	904.0/1,236.6	1,189	6,333	3,761	388	5.3	9.7
Q9UJZ1	STML2_HUMAN	Stomatin-like protein 2	838.0/1,319.8	629	5,297	2,963	1,472	8.4	2.0
P07996	TSP1_HUMAN	Thrombospondin-1	697.9/1,148.6	1,637	5,025	3,331	968	3.1	3.4
P11166	GTR1_HUMAN	Glucose transporter member 1	495.8/790.5	4,094	1,692	2,893	577	0.4	5.0

(文献1より引用・抜粋)

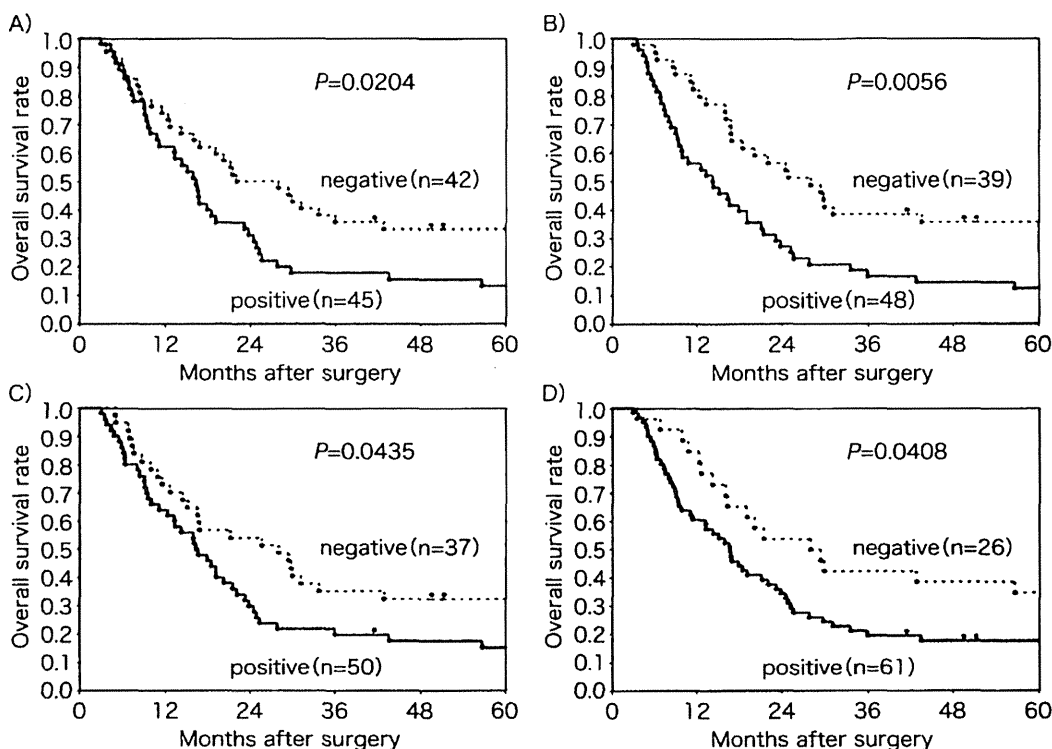


図2 免疫組織化学における発現評価に基づく候補タンパク4種(ECH1, GTR1, OLFM4, STML2)の全生存曲線。

A) ECH1, B) GTR1, C) OLFM4, D) STML2. すべての候補タンパクにおいて発現陽性のものは有意に予後不良であった。(文献1より引用)

間で継代し確保しており、数十症例分の膵癌臨床検体異種移植モデルシリーズを保有している。このモデルの遺伝子発現プロファイルが調べられているため、各研究に非常に合理的にこのモデルを用いることができる。また、樹立された細胞株ではなく、臨床検体を直接異種移植しマウス間で継代するという点がポイントである。理由は、ディッシュ上で培養され何度も継代を重ねた細胞株は、元となった細胞からある程度性質が変化してしまうからである。

2. 異種移植モデルシリーズにおけるMRK-003の抗腫瘍効果

上述した膵癌臨床検体異種移植モデルシリーズの中からNotch-1の発現に基づき9種

のモデルを治療対象とした。ヌードマウスを用いて1種あたり20匹(両側の皮下に異種移植)の異種移植モデルを作製する。これを4群(各群5匹ずつ)、すなわち①対照群、②MRK-003群(150 mg/kgを週1回経口投与)、③GEM群(30 mg/kgを週1回経口投与)、④MRK-003 + GEM併用群(単剤治療と同量)に分けて3週間治療した。

MRK-003群では対照群と比較して、9種のうち5種56% (Panc374 ($P<0.05$), Panc219($P<0.05$), Panc265 ($P<0.001$), Panc420 ($P<0.01$), JH033 ($P<0.01$))で有意な抗腫瘍効果を認めた(図3)。Notch-1の発現量とMRK-003の感受性は相関しなかった。MRK-003 + GEM併用群では、GEM単剤と比較して9種のうち4種44%

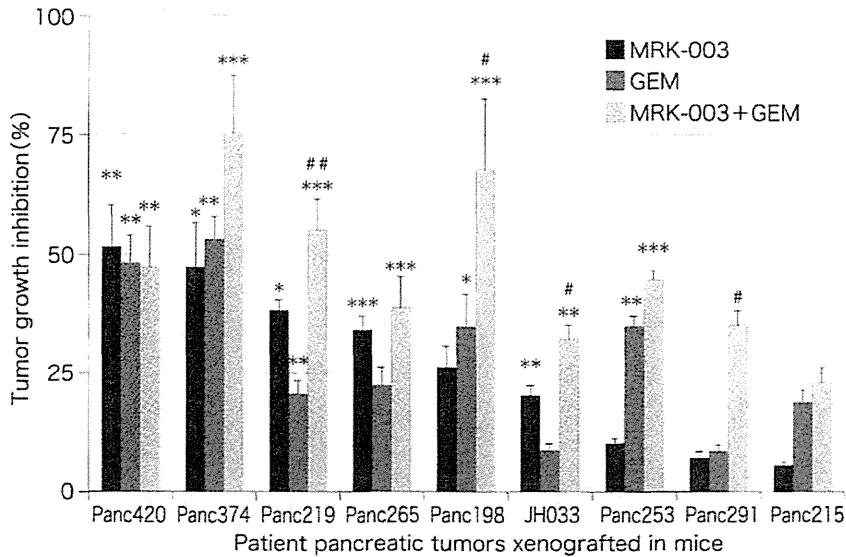


図3 9種の膵癌臨床検体異種移植モデルにおける抗腫瘍効果

Tumor growth inhibition (TGI) は $TGI = (1 - \text{final treated tumor volume} / \text{final control tumor volume}) \times 100\%$ により算出された。(文献より引用)

(Panc198 ($P < 0.05$), Panc219 ($P < 0.01$), Panc291 ($P < 0.001$), JH033 ($P < 0.05$))で有意な相乗効果を認めた。

以上から、MRK-003は単剤でも抗腫瘍効果を示し、GEMとの併用で相乗効果も示すことがマウス異種移植モデルに対する治療から明らかとなった。

3. 治療効果からパスウェイ解析へ

以上の治療効果をふまえ、MRK-003の感受性に関与するバイオマーカーの探索を試みた。

まず、対照群となった薬剤暴露のない9種の異種移植腫瘍からRNAを抽出し、Affymetrix U133 Plus 2.0 gene arraysにてマイクロアレイを行い、得られた遺伝子発現データから、薬剤の抗腫瘍効果と有意 ($P < 0.01$)に相関する遺伝子をピアソンの相関係数を求め抽出した(MRK-003: 692 probes, MRK-003 + GEM: 967 probes)。その抽出した遺伝子を、Ingenuity社のパスウェイ

解析(Ingenuity Pathway Analysis: IPA)で薬剤感受性に関与するシグナルを探索した。MRK-003単剤の感受性は、nuclear factor-kappa B (NF- κ B)経路のup-regulationと関連しており(図4A)、MRK-003 + GEM併用においては、B-cell receptor (BCR)シグナルとNuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NRF2)経路のup-regulationが感受性に関連しているという結果が、このIPAから導き出された(図4B)。

4 おわりに

FFPEを用いたプロテオミクスによる切除可能膵癌新規予後因子の同定と、臨床検体異種移植マウスモデルを用いたγセクレターゼ阻害薬MRK-003の感受性に関与するバイオマーカーの網羅的探索について解説した。バイオマーカーの探索には、解析に用いるサンプルや探索するバイオマーカーの性質により様々なアプローチ法がある。本稿が、膵・

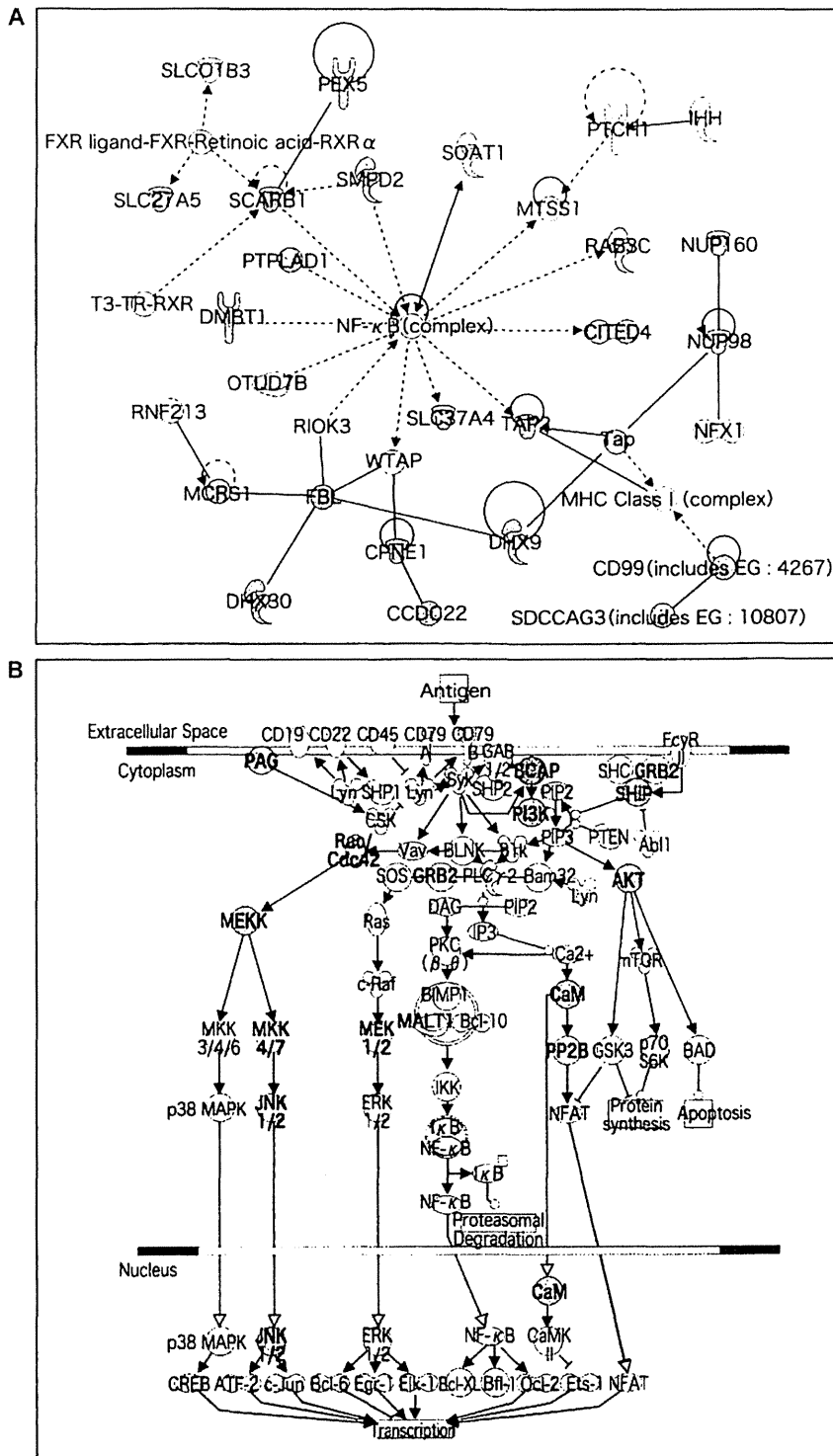


図4 IPAによるパスウェイ解析

A) MRK-003単剤, B) MRK-003+GEM併用

MRK-003単剤の感受性は、NF- κ B経路のup-regulationが関連しており、MRK-003+GEM併用においてはBCRシグナルとNRF2経路のup-regulationが感受性に関連してしていた。

胆道癌のバイオマーカーを研究する諸氏の
助となれば幸いである。

文 献

- 1) Takadate T, Onogawa T, Fukuda T et al : Novel prognostic protein markers of resectable pancreatic cancer identified by coupled shotgun and targeted proteomics using formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Int J Cancer* 132 : 1368–1382, 2013
- 2) Mizuma M, Rasheed ZA, Yabuuchi S, et al : The gamma secretase inhibitor MRK-003 attenuates pancreatic cancer growth in preclinical models. *Mol Cancer Ther* 11 : 1999–2009, 2012
- 3) Sung JY, Kim GY, Lim SJ et al : Expression of the GLUT1 glucose transporter and p53 in carcinomas of the pancreatobiliary tract. *Pathol Res Pract* 206 : 24–29, 2010
- 4) Ito H, Duxbury M, Zinner MJ et al : Glucose transporter-1 gene expression is associated with pancreatic cancer invasiveness and MMP-2 activity. *Surgery* 136 : 548–556, 2004

* * *

臨床試験の現状 —外科—

奈良 聡* 小菅 智男* 島田 和明*
江崎 稔* 岸 庸二*

索引用語：膵癌，手術，臨床試験，補助療法，RCT

1 はじめに

膵癌に対する外科治療領域では，一施設で扱う症例数の少なさや，施設ごとの手技のばらつきなどから，これまでエビデンスレベルの高い臨床試験を行うことが困難であった。ようやく近年，多施設共同で行われた大規模な臨床試験の結果が報告され，進行中の臨床試験も増加しつつある。膵癌外科治療に関する，過去の臨床試験の結果を振り返りながら，現在行われている臨床試験について述べる。

2 膵癌の切除成績向上を目指した臨床試験

1. 臨床試験の種類

膵癌の予後改善を目的として行われる外科治療関連の臨床試験は，おおむね表1のように分類できる。

表1 膵癌の外科治療関連の臨床試験

- 補助療法に関するもの
 - －術後補助化学療法
 - －術後補助化学放射線療法(CRT) (±化学療法)
 - －術前補助化学療法
 - －術前補助化学放射線療法(CRT) (±化学療法)
 - －ワクチンまたは免疫療法
 - －術中放射線療法
- 外科手術に関するもの
 - －拡大郭清 vs 標準手術
 - －切除 vs 化学放射線療法

2. これまで行われた臨床試験の成績

1) 術後補助化学療法 (表2)

膵癌切除例に対する術後補助化学療法の試みは古くからなされていたが，その有効性については議論のあるところであった。2000年代になりようやく大規模な多施設共同ランダム化比較試験が行われるようになった。ヨーロッパで行われたESPAC-1試験では，

Satoshi NARA et al : Clinical trials in pancreatic cancer surgery

*国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科 [〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1]

表2 術後補助化学療法のための主な臨床試験

臨床試験名	報告年	症例数	Phase	治療法	MST	P値
ESPAC-1 ¹⁾	2004	289	Ⅲ	5FU+folinic acid vs 手術単独	20.1 vs. 15.5	0.009
CONKO-001 ²⁾	2013	354	Ⅲ	GEM vs 手術単独	22.8 vs. 20.2	0.01
JSAP-02 ⁴⁾	2009	118	Ⅲ	GEM vs 手術単独	22.3 vs. 18.4	0.19
ESPAC-3 v2 ³⁾	2010	1,088	Ⅲ	GEM vs 5FU+folinic acid	23.6 vs. 23	0.39
JASPAC-01 ⁵⁾	2013	378	Ⅲ	GEM vs S-1	25 vs. N.A.	<0.0001

GEM: gemcitabine, MST: 生存期間中央値(月)

表3 術後化学放射線治療のための主な臨床試験

臨床試験名	報告年	症例数	Phase	治療法	MST	P値
GITSG trial ⁷⁾	1985	43	-	CRT+chemo vs observation	20 vs. 11	<0.03
ESPAC-1 ¹⁾	2004	289	Ⅲ	CRT (+) vs CRT (-)	15.9 vs. 17.9	0.05
EROTC trial 40891 ⁹⁾	2007	120	Ⅲ	CRT vs observation	15.6 vs. 12	0.165
EORTC-40013-22012 ¹⁰⁾	2010	90	Ⅲ	GEM → CRT vs GEM	24.3 vs. 24.4	N.A.
RTOG 9704 ²⁰⁾	2011	451	Ⅲ	GEM+CRT vs 5FU+CRT	20.5 vs. 17.1 (Ph)	0.51
CapRI trial ¹¹⁾	2012	132	Ⅲ	CDDP, IFNa-2b, 5FU+RT vs 5FU	26.5 vs. 28.5	0.99

CRT: 化学放射線療法, chemo: 化学療法, GEM: gemcitabine, IFNa-2b: interferon alfa-2b, Ph: 膵頭部癌, MST: 生存期間中央値(月)

5FU + folinic acid 投与群の生存率が手術単独群と比較して有意に良好であるという結果が得られ、膵癌術後補助化学療法の有効性が初めて客観的に示された¹⁾。その後、ドイツで行われた CONKO-001 試験では、ゲムシタピン単剤による術後補助化学療法によって無再発生存期間も全生存期間も改善することが示された²⁾。さらに ESPAC-03 試験において、5FU + folinic acid 投与群とゲムシタピン投与群で予後に差がなく、かつゲムシタピン投与群で毒性が少ないという結果が得られたことから³⁾、欧米では、ゲムシタピンが術後補助化学療法の標準治療薬となっている。わが国でも JSAP-02 試験⁴⁾の結果を受けてゲムシタピンによる術後補助療法が標準治療とされていたが、33施設が参加して実施された多施設共同ランダム化比較試験(JASPAC-01)の結

果が2013年に発表され、全生存においてS-1のゲムシタピンに対する優越性が示されたことから⁵⁾、S-1が術後補助化学療法の標準薬となった。一方、副作用などでS-1内服ができない患者にはゲムシタピン単剤投与が推奨されている⁶⁾。

2) 術後補助化学放射線療法(±化学療法)(表3)

米国の gastrointestinal tumor study group (GITSG)が世界で初めて膵癌に対する術後補助化学放射線療法(CRT)の多施設共同ランダム化比較試験を行い、1985年に結果が報告された。登録症例数は43例と少数ながら、手術単独と比較してCRT+化学療法による予後改善効果を認めたとされた⁷⁾。エビデンスレベルに問題はあったものの、その後、米国では Johns Hopkins 大学や Mayo clinic など

表4 切除可能または可能境界膵癌に対する術前化学療法のための主な臨床試験

報告者	報告年	症例数	Phase	対象	治療法	切除 (%)	R0 (%)	MST (全症例)	MST (切除例)
Palmer ²¹⁾	2007	50	II	R	GEM vs GC	38 vs 70	75 vs 75	9.9 vs 15.6	N.A.
Heinrich ²²⁾	2008	28	II	R	GC	89	80	26.5	19.1
Motoi ²³⁾	2013	35	II	R or BR	GEM+S-1	86	74	19.7	N.A.

R: 切除可能膵癌, BR: 切除可能境界膵癌, GC: Gemcitabine + Cisplatin, MST: 生存期間中央値(月), N.A.: not available

表5 切除可能または可能境界膵癌に対する術前放射線化学療法のための主な臨床試験

報告者	報告年	症例数	Phase	対象	治療法	切除 (%)	R0 (%)	MST (全症例)	MST (切除例)
Talamonti ²⁴⁾	2006	20	II	R	GEM+RT	85	94	N.A.	26
Evans ²⁵⁾	2008	86	II	R (Ph)	GEM+RT	74	89	22.7	34
Varadhachary ²⁶⁾	2008	90	II	R (Ph)	GEM+Cis+RT	66	96	17.4	31
Small ²⁷⁾	2008	41	II	R, BR, UR	GEM+RT	81 (R), 33 (BR)	N.A.	N.A.	N.A.
Le Scodan ²⁸⁾	2009	41	II	R	5FU+Cis+RT	63	81	9.4	11.7
Ohigashi ²⁹⁾	2009	38	II	R (T3)	GEM+RT, LPC	82	96	32	>60
Landry ³⁰⁾	2010	10 11	II	BR	GEM+RT vs GEM+Cis+5FU+RT	30 18	66% 50%	19.4 13.4	26.3
Turrini ³¹⁾	2010	34	II	R	Docetaxel+RT	50	100	15.5	32
Takahashi ³²⁾	2013	268	II	R, BR	GEM+RT, LPC	87 (R), 54 (BR)	99 (R), 98 (BR)	>60 (R), -20 (BR)	>60 (R) -30 (BR)

R: 切除可能膵癌, BR: 切除可能境界膵癌, UR: 切除不能膵癌, Ph: 膵頭部, GC: gemcitabine+cisplatin, Cis: Cisplatin, LPC: 術後肝血流化学療法, MST: 生存期間中央値(月), N.A.: not available

症例数の多い施設で積極的に術後CRTが行われるようになり、1,000例以上の後ろ向き研究でもCRTの予後改善効果が示されたことから、術後CRTを支持する意見が強い⁸⁾。一方、GITSG trial以降、ヨーロッパで実施された術後CRTに関するランダム化比較試験では、手術単独、あるいは化学療法に対して術後CRTが優れているという結果は示されていない^{1,9-11)}。特にESPAC-1では、CRT群はむしろ予後不良な傾向を示したことから、ヨーロッパでは術後補助療法として化学療法単独が標準との考えが主流であり¹⁾、術

後CRTの有効性については、現在、国際的コンセンサスは得られていない。

3) 術前化学療法 (表4)

術後補助化学療法の生存期間延長効果が証明されたとはいえ、膵癌術後は、体力回復の遅延や早期再発のため、術後補助療法ができない、または中断せざるを得ない症例が多く、完遂率は50~70%と報告されている²⁻⁴⁾。このため、より高い完遂率を目指して術前補助療法が試みられてきた。術前治療の利点としては、膵癌切除例で高率に潜んでいる遠隔臓器の微小転移を早期に駆逐できる可能性があ

表6 その他の膵癌外科領域の臨床試験

報告者	報告年	症例数	Phase	治療法	MST	P値
Pedrazzoli ¹²⁾	1998	81	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	16.7 vs 11.1	0.65
Yeo ¹³⁾	2002	163	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	20 vs 21	0.57
Farnell ¹⁴⁾	2005	132	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	19 vs 26	0.32
Nimura ¹⁵⁾	2014	101	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	13.8 vs 19.9	0.119
Doi ³³⁾	2008	42	Ⅲ	切除 vs 化学放射線治療	12.1 vs 8.9	0.026

MST: 生存期間中央値(月), PD: 膵頭十二指腸切

ること、局所の腫瘍縮小効果によりR0切除率を向上させる可能性があること、切除を先行しても早期再発する症例に対する手術を回避することができることなどがあげられる。しかし、膵癌に対して効果の高い化学療法が少なかったため、術前治療としては、次に述べるCRTを実施する施設が多かった。近年、ゲムシタピンとシスプラチン系製剤、ゲムシタピンとS-1併用療法、mFOLFIRINOXなど、多剤併用で、より高い局所制御効果が期待できる化学療法レジメンが登場し、いくつかの第Ⅱ相試験の結果が報告されている。しかし、術前化学療法の有効性に関する明確なエビデンスは、いまだ得られていない。

4) 術前CRT (表5)

術前CRTに関する臨床試験の報告は症例数100名以下の第Ⅱ相試験のものがほとんどであり、第Ⅲ相試験の結果はいまだ報告されていない。術前CRTを受けた症例の特徴として、手術先行症例と比較すると、切除標本のリンパ節転移率が低く、R0切除率が高いことがあげられており、局所に対する術前放射線照射の効果であることが期待されている。また、術前治療後に切除できた症例に限ると、生存期間中央値が30カ月以上のものが多く、なかには60カ月以上と極めて良好な報告もある。これには、術前CRTによる治療効果のみならず、前項でも述べた術前治

療中に予後不良例が除外される症例選択バイアスも影響していると考えられる。標準治療である術後補助療法との前向きランダム化比較試験の結果が出ていない現時点では、その有効性に関するエビデンスレベルが高いとはいえない。

5) その他の膵癌外科領域の臨床試験(表6)

膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術の郭清範囲に関する臨床試験として、これまで4つのランダム化比較試験が報告されているが、いずれにおいても拡大郭清による予後改善効果は認められなかった¹²⁻¹⁵⁾。一方、術後1年以内の下痢や体重減少は、拡大手術において有意に増加することが示されたことから¹⁵⁾、現在、SMA周囲神経叢郭清は、腫瘍がSMAに近くR0切除を目的とする場合を除き、推奨されていない⁶⁾。膵癌手術においては、拡大手術ではなく、術後QOLが良好に保たれる、過不足のない手術を行い、術後早期に補助療法を導入することに主眼が置かれるようになった。

また、UICCステージでT3相当の膵外進展を有するが遠隔転移を持たない切除可能膵癌(大きさ2~6cm、上腸間膜動脈や腹腔動脈への浸潤は有さない)に対する手術単独とCRTのランダム化比較試験では、手術の方が有意に予後良好で、2年以上生存者は手術を受けた群にしか認めなかった。このことか

ら、たとえ膣外進展を認めても、T4でなければ切除が推奨されている⁶⁾。

しかし、局所進行膣癌に対する内科的治療成績は近年向上し、生存期間中央値は15カ月以上との報告もある¹⁶⁾。一方、膣癌術後は遠隔転移再発が多く、手術単独による治癒が困難であることは明白であるので、今後は切除に化学療法、放射線療法を効率よく組み合わせた集学的治療の重要性がますます増えてくると予想される。

3. 現在進行中ないし結果未発表の

臨床試験

ここ数年間に全世界で行われている膣癌の外科治療関連の臨床試験のうち、目標登録数が20名以上で、phase II、II/III、IIIに相当するものは65件以上あった。これらのうち主なものを表7に示す。

1) 術後補助化学療法についての臨床試験

術後補助化学療法に関して、欧米では標準治療であるゲムシタピン単剤に対して、ゲムシタピン+カペシタピン、エルロチニブ、またはnab-パクリタキセルの併用療法、あるいはmFOLFIRINOXの有効性を検証するために、いずれも目標登録数が450人以上の大規模ランダム化試験が進行中である。本邦では、ゲムシタピン単独とゲムシタピン+S-1併用療法を比較するJSAP-04の症例登録がすでに終了しており、その結果が待たれている。

2) 術後CRTについての臨床試験

現在、アメリカ、カナダ、ヨーロッパの多施設共同で、目標登録患者数950名のRTOG0848が実施されている。この試験では、まず術後補助療法についてゲムシタピン単独とゲムシタピン+エルロチニブ併用療法のランダム化比較が行われ、早期再発例を除外した後に、次の段階としてカペシタピン(または5-FU)+放射線治療の有無によるランダム

化比較が行われる。この試験により術後CRTの意義についての議論に決着がつくものと期待されている。

3) 術前化学療法についての臨床試験

術前治療として、多剤併用化学療法の有効性を検証する臨床試験が世界各地で進行中である。多くは、転移を有する切除不能膣癌に対して有効性が示されたレジメンをもとにしており、FOLFIRINOX、ゲムシタピン+nab-パクリタキセル、ゲムシタピン+エルロチニブなどのレジメンが用いられている。

本邦では、日本と台湾の多施設共同で切除不能膣癌を対象として行われたGEST試験において、無増悪生存期間においては、ゲムシタピン単剤に対するゲムシタピンとS-1併用療法(GS療法)の優越性が証明されたことや、遠隔転移を伴わない局所進行膣癌においては、ゲムシタピン単剤と比較してGS療法の生存率に対するハザード比が0.67(95%信頼区間:0.46~0.99)と顕著に低かった¹⁷⁾ことを踏まえ、切除可能膣癌を対象とし、術前治療なし(対象群)に対する術前治療(GS療法)(試験群)の優越性を検証する多施設共同第II/III相ランダム化比較試験(Prep-02/JSAP-05)が2012年に開始された。GS療法群では、ゲムシタピン1,000 mg/m²を第1、8日目投与、S-1 80 mg/m²を第1~15日内服、3週間を1クールとして2コース行った後、切除するプロトコールになっている。術後補助療法としては、JASPAC-01⁵⁾の結果を踏まえ、試験群、対象群ともにS-1単独療法を4コース行う。目標登録患者数は360人で、2017年末にフォローアップを終了する予定である。切除率を主要評価項目とした第II相部分はすでに修了し、現在、全生存期間を主要評価項目とした第III相部分の登録が行われている。これにより、術前化学療法の有効性

表7 現在進行中の膵癌臨床試験

	試験名(または簡略内容)	試験ID	対象疾患	Phase	治療内容	主要評価項目	目標登録数
日本	JSAP-04	UMIN000004410	R	Ⅲ	Ope → GS (6m) vs GEM (6m)	OS	300
	JASPAC04	—	R	Ⅱ	S1+RT vs GS → Ope	2年PFS	100
	Prep-02/JSAP-05	UMIN000009634	R	Ⅱ / Ⅲ	GS (6w) → Ope → S1 (24w) vs Ope → S1 (24w)	切除率, OS	360
	PACS-1	UMIN000012634	R	Ⅱ	Ope → S1 (6w) vs S1 (12w)	2年OS	240
アメリカ	ACOSOG-Z5041	NCT00733746	R (Ph)	Ⅱ	Erlotinib+GEM → Ope → Erlotinib+GEM	2年OS	123
	RTOG0848/EORTC-40084-22084	NCT01013649	R	Ⅲ	Ope → GEM ± Erlotinib → ± CRT	OS	952
	NLG0405 (Immunotherapy)	NCT01072981	R	Ⅲ	Ope → Immunotherapy+GEM ± RT vs Ope → GEM ± RT	OS	722
	Nab-paclitaxel+GEM	NCT01964430	R	Ⅲ	Ope → nab-PTX+GEM vs GEM	DFS	800
ヨーロッパ	Preoperative CRT	NCT00335543	R	Ⅱ	GC+RT (6w) → Ope vs Ope → GEM (24w)	OS	254
	ESPAC-4	ISRCTN96397434	R	Ⅲ	Ope → GEM+Cap (24w) vs Ope → GEM (24w)	OS	1,080
	CONKO-005	DRKS00000247	R (R0)	Ⅲ	Ope → GEM+erlotinib vs Ope → GEM (24w)	RFS	436
	NEOPAC	NCT01314027	R	Ⅲ	GEM+Oxaliplatin (8w) → Ope → GEM (6m) vs Ope → GEM (6m)	PFS	310
	Prodige 24/Accord 24	NCT01526135	R	Ⅲ	Ope → mFOLFIRINOX (24w) vs Ope → GEM (24w)	DFS	490
	PREOPANC	EUCTR2012-003181-40	R and BR	Ⅲ	GEM+RT → Ope → GEM (16w) vs Ope → GEM (24w)	OS	244
	NEOPA	NCT01900327	R	Ⅲ	GEM+RT → Ope → GEM vs Ope → GEM	3年OS	410
	NEONAX	NCT02047513	R	Ⅱ	nab-PTX+GEM → Ope → nab-PTX+GEM vs Ope → GEM+nab-PTX	DFS	162
その他	H-0509-513-157	NCT00679913	R	Ⅲ	extended vs standard PD	OS	216
	Adj GEM vs Adj GEM+RT	NCT00994721	R	Ⅲ	Ope → GEM vs Ope → GEM+RT	RFS	265
	NeoCRT for BR	NCT01458717	BR	Ⅱ / Ⅲ	GEM+RT → Ope → GEM vs Ope → GEM+RT → GEM	2年OS	116

Adj: adjuvant, CRT: chemoradiation, R: resectable, BR: borderline resectable, Ope: operation, RT: radiation, Ph: pancreas head

GS: gemcitabine+S1, GEM: gemcitabine, PTX: paclitaxel, Cap: capecitabine, PD: pancreaticoduodenectomy, w: week, m: month

に関する新たなエビデンスが得られるものと期待されている。

4) 術前CRTについての臨床試験

ヨーロッパでは、切除可能膵癌に対する、術前CRTと手術先行術後補助化学療法とのランダム化比較試験(NCT00335543)が行われ、すでに254名の症例登録が終了したとのことだが、結果は未発表である。また、韓国では、切除可能境界膵癌に対して、術前CRTと、術後CRTとの第Ⅱ/Ⅲ相比較試験が2011年より開始され、目標患者数116例で現在登録中である。その他、新たなCRT治療レジメンの第Ⅱ相試験が、アメリカや日本を中心に多数実施されている。その中には、転移を有する膵癌症例でゲムシタピンを大きく上回る生存期間延長効果を示したものの有害事象の問題から補助療法への応用が躊躇されていたFOLFIRINOXを含むものが少ない。

5) その他の膵癌外科領域の臨床試験

韓国では、2005年から、膵頭十二指腸切除の対象となる膵頭癌を対象として、拡大手術と標準手術を比較するランダム化比較試験(NCT00679913)が行われているが、結果は未発表である。

3 まとめ

膵癌術後補助療法については、いくつかの大規模第Ⅲ相試験で有効性が示され、明確なエビデンスが得られている。一方、膵癌術前治療に関する報告は、単施設における単アームの成績が多く、術後補助療法と比較するとエビデンス不足の感が否めない。科学的根拠に基づいて治療を行うためには多施設共同ランダム化比較試験にて、術前治療の有効性を検証していくことが必要である。また、切除手術の対象となる膵癌は、「切除可能膵

癌」、「切除可能境界膵癌」、「当初切除不能で術前治療により切除可能となった膵癌(conversion症例)」に分類できるが、おのおの切除率や予後に差があるため、臨床試験の対象としてはこれらを区別して扱うことが必要である。そのためには術前画像の明確な判定基準を定めておくことも不可欠である¹⁸⁾。また、胃癌や大腸癌などと比較して臨床試験における症例集積が進みにくい膵癌では、第Ⅱ相試験で有効性が期待できた治療を速やかに多施設ランダム化比較試験に持っていく仕組みづくりが重要と考えられる¹⁹⁾。

文献

- 1) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 : 1200-1210, 2004
- 2) Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310 : 1473-1481, 2013
- 3) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al : Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 304 : 1073-1081, 2010
- 4) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y et al : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer. Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101 : 908-915, 2009
- 5) Maeda A, Boku N, Fukutomi A et al : Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer: Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01). *Jpn J Clin Oncol* 38 : 227-229, 2008
- 6) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 : 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2013
- 7) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy fol-

- lowing curative resection. *Arch Surg* 120 : 899–903, 1985
- 8) Hsu CC, Herman JM, Corsini MM et al : Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 17 : 981–990, 2010
 - 9) Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC et al : Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 246 : 734–740, 2007
 - 10) Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F et al : Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol* 28 : 4450–4456, 2010
 - 11) Schmidt J, Abel U, Debus J et al : Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 30 : 4077–4083, 2012
 - 12) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al : Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg* 228 : 508–517, 1998
 - 13) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236 : 355–366, 2002
 - 14) Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG et al : A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 138 : 618–628; discussion 628–630, 2005
 - 15) Nimura Y, Nagino M, Takao S et al : Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19 : 230–241, 2012
 - 16) Ikeda M, Ioka T, Ito Y et al : A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85 : 163–169, 2013
 - 17) 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
 - 18) Katz MH, Marsh R, Herman JM et al : Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 20 : 2787–2795, 2013
 - 19) Philip PA, Mooney M, Jaffe D et al : Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol* 27 : 5660–5669, 2009
 - 20) Regine WF, Winter KA, Abrams R et al : Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 18 : 1319–1326, 2011
 - 21) 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
 - 22) Heinrich S, Pestalozzi BC, Schafer M et al : Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26 : 2526–2531, 2008
 - 23) 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
 - 24) Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF et al : A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 13 : 150–158, 2006
 - 25) Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH et al : Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26 : 3496–3502, 2008
 - 26) Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH et al : Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable