

れるが、1つでも多くの成果が早期に臨床応用されることを切に願っている。

#### 文 献

- 1) Imai, K., Takaoka, A. : Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006, **6** : 714-727
- 2) Flygare, J.A., Pillow, T.H., Aristoff, P. : Antibody-drug conjugates for the treatment of cancer. *Chem Biol Drug Des* 2013, **81** : 113-121
- 3) Verma, S., Miles, D., Gianni, L. et al. : Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2012, **367** : 1783-1791
- 4) Matsumura, Y., Maeda, H. : A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy : mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res* 1986, **46** : 6387-6392
- 5) Matsumura, Y. : Cancer stromal targeting (CAST) therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2012, **64** : 710-719
- 6) Yasunaga, M., Manabe, S., Matsumura, Y. : New concept of cytotoxic immunoconjugate therapy targeting cancer-induced fibrin clots. *Cancer Sci* 2011, **102** : 1396-1402
- 7) Yasunaga, M., Manabe, S., Tarin, D. et al. : Cancer stromal targeting therapy by cytotoxic immunoconjugate bound to the collagen IV network in the tumor tissue. *Bioconjug Chem* 2011, **22** : 1776-1783
- 8) Yasunaga, M., Manabe, S., Tarin, D. et al. : Tailored immunoconjugate therapy depending on a quantity of tumor stroma. *Cancer Sci* 2013, **104** : 231-237
- 9) Hisada, Y., Yasunaga, M., Hanaoka, S. et al. : Discovery of an uncovered region in fibrin clots and its clinical significance. *Sci Rep* 2013, **3** : 2604
- 10) Gerber, D.E., Gupta, P., Dellinger, M.T. et al. : Stromal platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ) provides a therapeutic target independent of tumor cell PDGFR $\alpha$  expression in lung cancer xenografts. *Mol Cancer Ther* 2012, **11** : 2473-2482
- 11) Paulus, P., Stanley, E.R., Schäfer, R. et al. : Colony-stimulating factor-1 antibody reverses chemoresistance in human MCF-7 breast cancer xenografts. *Cancer Res* 2006, **66** : 4349-4356
- 12) Ahn, G.O., Tseng, D., Liao, C.H. et al. : Inhibition of Mac-1 (CD11b/CD18) enhances tumor response to radiation by reducing myeloid cell recruitment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, **107** : 8363-8368
- 13) Ostermann, E., Garin-Chesa, P., Heider, K.H. et al. : Effective immunoconjugate therapy in cancer models targeting a serine protease of tumor fibroblasts. *Clin Cancer Res* 2008, **14** : 4584-4592
- 14) Olson, P., Hanahan, D. : Cancer. Breaching the cancer fortress. *Science* 2009, **324** : 1400-1401
- 15) Kano, M.R., Bae, Y., Iwata, C. : Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-beta signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104** : 3460-3465



安永正浩 Yasunaga Masahiro

\*独立行政法人 国立がん研究センター東病院・  
臨床開発センター・新薬開発分野

特

.....特集2 膵がん治療の最前線.....

集

## Borderline resectable 膵癌に対する集学的治療

高橋 進一郎\*<sup>1</sup> 大野 泉\*<sup>2</sup> 小林 達伺\*<sup>3</sup> 小西 大\*<sup>1</sup>  
池 川 公 史\*<sup>2</sup>

**Multidisciplinary Treatment for Borderline Resectable Pancreatic Cancer** : Takahashi S\*<sup>1</sup>, Oono I\*<sup>2</sup>, Kobayashi T\*<sup>3</sup>, Konishi M\*<sup>1</sup> and Ikeda M\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, \*<sup>2</sup>Department of Hepatobiliary Pancreatic Oncology, \*<sup>3</sup>Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital East)

Borderline resectable pancreatic cancer (BRPC) is the new category for resectability in pancreatic adenocarcinoma. BRPC shows anatomical correlation which may allow surgical resection but often accompany with positive surgical margin with the near-by vessel. In NCCN guideline, definition of BRPC has been defined since 2006, and multidisciplinary treatment is recommended for BRPC to maximize the possibility of R0 resection and improve poor prognosis. However, standard treatment for BRPC has not been elucidated, nor multi-institutional prospective study has not been conducted for an independent BRPC cohort. Development process and issues of multidisciplinary treatment for BRPC were discussed in this article.

**Key words**: Pancreatic cancer, Resection, Borderline resectable pancreatic cancer, Multidisciplinary treatment  
*Jpn J Cancer Clin* **60** (1) : 81~89, 2014

### はじめに

膵癌は難治癌であり5年生存割合はわずか5～15%と低率である。一方長期に生存している患者の殆どは切除例であることから、長期生存を期待するには切除が不可欠であることは論を待たない。今後膵癌の長期生存例を増やしていくためには、補助療法により切除患者の予後改善を目指すとともに、現在10～20%といわれている根治切除患者割合を増加させることが不可欠である。

Borderline resectable 膵癌 (BR 膵癌) は温存すべき主要動脈に近接し切除可能性が文字通り

borderline にある腫瘍である。BR 膵癌はこの10年で生まれた新しい概念であり、それまでは各施設の適応によって切除不能膵癌もしくは切除可能膵癌に振り分けられてきた。しかしBR 膵癌はUPFRONTで切除を行った場合根治切除率が低く予後が不良である<sup>1)</sup>。したがって従来の切除可能/切除不能の2者択一では、切除後予後不良に終わるか、切除の機会を逸していた、腫瘍と考えられる。

現在BR 膵癌は集学的治療のターゲットとして治療開発が行われつつある。BR 膵癌の根治切除割合が増加し、予後が改善すれば膵癌の治療成績向上に大きく寄与することは疑いの余地はない。一方現在までにBR 膵癌について得られた知見は少なく今後明らかにすべき課題は多い。本稿では、BR 膵癌とはどのような腫瘍か、現在までに明らかになっている知見、今後の課題、について記述したい。

\*<sup>1</sup> 国立がん研究センター東病院肝胆膵外科

\*<sup>2</sup> 国立がん研究センター肝胆膵内科

\*<sup>3</sup> 国立がん研究センター放射線診断科

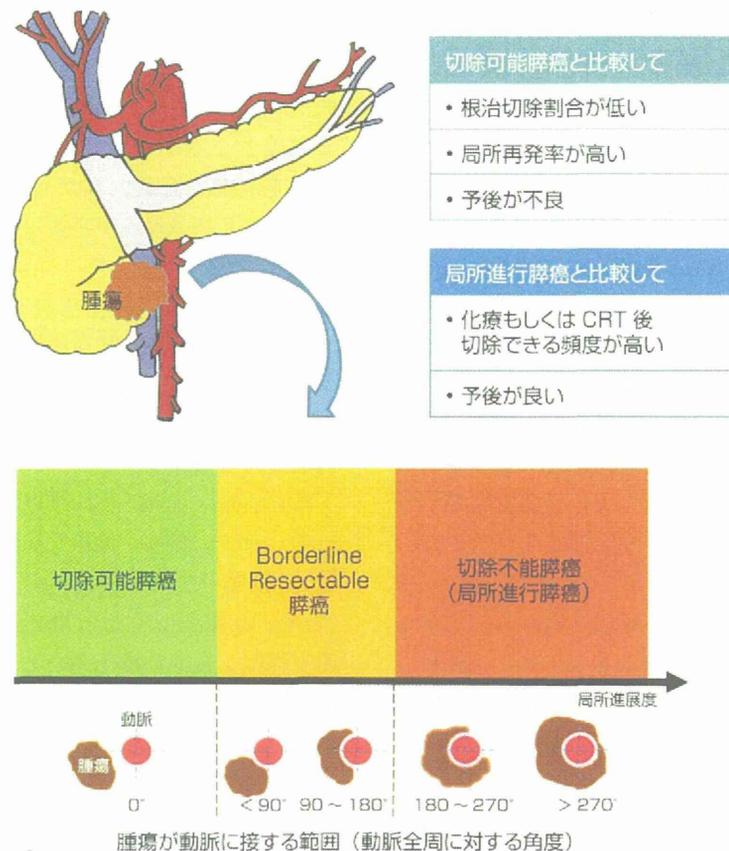


図1 Borderline resectable 膵癌の概要

## 1 ● Borderline resectable 膵癌が定義された背景

膵癌の診療では、画像による局所の浸潤、遠隔転移の有無により切除可能膵癌、局所進行膵癌、転移性膵癌に分類され治療が行われる。

しかし従来の画像精度では切除可能膵癌の診断(切除可能性診断)に限界があり、特に血管浸潤の診断は時として困難であった。そのため開腹所見にかかる比重が大きく試験開腹に終わることも少なくなかった。

21世紀に入り Multidetector-row computed tomography (MDCT) が普及するとともに切除可能性診断の精度は大幅に向上した。画像解像度が向上し腫瘍辺縁や血管周囲の軟部陰影に関する情報が格段に増えるとともに、任意に作成可能な MPR 画像により腫瘍と血管との関係が詳細に把

握できるようになった。動脈周囲と腫瘍の間に脂肪層が明確に保たれていれば剥離可能と考えられる。一方腫瘍と血管に INTERACTION がある場合は、INTERACTION の強度(接合、浸潤、狭窄など)、腫瘍が血管と接する範囲、分枝への浸潤、などの詳細な情報を得ることができるようになった。

一方、画像診断の向上により切除可能性が境界領域である腫瘍群の存在が明らかとなる。これらの腫瘍の多くは、動脈への不整狭窄像は認めないが動脈に接合しており、技術的に切除可能だが血管剥離部で腫瘍断端との距離が確保できず R1(顕微鏡学的断端陽性)が予想される腫瘍である。2006年に MD Anderson の Varadhachori らは上記のような腫瘍を Borderline resectable pancreatic cancer と呼称し再発のリスクが高く術前治療が望ましい一群として定義付けた<sup>2)</sup>。NCCN ガイドラインでは切除を先行した場合切除断端陽性

となるリスクが高く術前治療が理論上妥当と考えられる一群として2006年よりBorderline resectable 膵癌を定義しており、以来、切除可能性診断分類は、切除可能膵癌、BR 膵癌、切除不能膵癌の3群でなされるようになった。また米国肝胆膵学会議 (AHPBA)、米国腫瘍外科学会 (SSO)、米国消化器外科学会 (SSAT) による Consensus Conference では、「Borderline resectable 膵癌は切除断端陽性となる可能性が高く、R0 切除の可能性を高めるために術前治療を行うべき論理的根拠を有する」、「Borderline resectable 膵癌患者は切除可能膵癌・切除不能膵癌と個別に研究を行うべきである」、「Borderline resectable 膵癌を対象とした臨床試験を行うため客観的 CT 所見に基づき標準化された定義を採用すべきである」、などの声明が発表され、BR 膵癌を個別の対象とした臨床試験の必要性が提唱されている<sup>3)</sup> (図1)。

以上のように Borderline resectable 膵癌は、術前治療が有効な可能性が高く、その検証が必要な対象群として定義づけられた経緯がある。今後、切除・放射線治療などの局所治療と全身化学療法を組み合わせた集学的治療により根治切除率と予後の向上が期待される。

## 2 ● Borderline resectable 膵癌の定義

NCCN ガイドライン 2014 の定義は以下のようになる。1) 遠隔転移がない、2) 切除再建可能な上腸間膜静脈/門脈の変形、狭窄、もしくは閉塞、3) 腹腔動脈に腫瘍進展を伴わないが、肝動脈に小範囲の不整狭窄もしくは接合を伴う胃十二指腸動脈の不整狭窄、4) 上腸間膜動脈への半周未満の接合。1) は必要条件で、さらに2)、3)、または4) のいずれか、もしくは複数の要件を認める腫瘍がBR 膵癌と定義される。わが国ではNCCN ガイドラインを参照することが多いが、年ごとに定義の詳細は変更されているため注意を要する。

Luらは膵癌患者を対象としたthin-section helical CTの検討で、画像上腫瘍が血管と180度以上で接する場合95%の割合で動脈と剥離ができず切除不能であったと報告しており<sup>4)</sup>、現在まで切除可能性診断の一つの根拠となっている。

BR 膵癌の定義についてコンセンサスが得られていない部分もある。主な議論のポイントは、門脈・上腸間膜静脈に関する定義と腹腔動脈に関する定義となるが、NCCN ガイドラインを含む複数の定義間で記載内容が異なっており(後述)、コンセンサスの形成が必要である。

## 3 ● 今までに報告されたBR 膵癌に対する術前治療の成績

以下の2つの先駆的研究はBR 膵癌に対する術前治療の可能性を示した。

Borderline resectable 膵癌の概念が唱えられる以前、血管に腫瘍が近接し切除可能性の判断が困難な腫瘍としてStanford University Medical CenterのMehtaらは、Marginally resectable 膵癌を提唱し術前治療を施行している。Marginally resectable 膵癌は、SMA、SMV、もしくはPV周囲のfat planeが180度以上1cm以上にわたり消失している病変と定義される。15例に術前5FU併用放射線療法後切除を行い9例にR0切除が可能で生存期間中央値30カ月と良好な成績が得られ、血管に近接した膵癌に対する術前化学放射線療法の可能性が示された<sup>5)</sup>。

その後、MD Anderson Cancer CenterよりBorderline resectable 膵癌の提唱と術前治療の有効性が報告された。Katzらは84例のBorderline resectable 膵癌患者に対しGemcitabine-baseの全身化学療法+化学放射線療法による術前治療により切除率38%、切除例のR0切除割合97%、生存期間40カ月と良好な成績が得られたと報告した<sup>6)</sup>。

現在、NCCN ガイドラインや米国肝胆膵学会議・米国腫瘍外科学会・米国消化器外科学会のConsensus Statement (Abrams RA: *Ann Surg Oncol*, 2009)ではBR 膵癌に対し術前治療を推奨しているが、現在に至るまで標準治療は定まっていない。BR 膵癌を単独の対象にした臨床試験によるエビデンスの創出が望まれているが、現在までに筆者の知るところではBR 膵癌を単独の対象とした臨床試験の報告はないと思われる。BR 膵癌の臨床試験はBR 膵癌の定義に関する詳細

な適格基準作成、術前治療後の切除可能性診断、R0 診断法、などの基盤整備を要するとともに化学放射線療法、外科手術の品質管理を要するため、個別の臨床試験が必要なことは論を待たない、現在わが国および米国で BR 腺癌を対象とした多施設臨床試験が進行中であり結果が期待される。

ここでは切除不能腺癌 + BR 腺癌、切除可能腺癌 + BR 腺癌を対象にした術前治療の prospective study の中で BR 腺癌について個別に検討可能な報告を中心に取り上げた。

### 1 全身化学療法

**GEMOX** : BR 腺癌、切除不能腺癌を対象とした GEMOX の臨床試験では、NCCN の定義による BR 腺癌 18 例の内 9 例 (門脈系 BR 腺癌 7 例、動脈系 BR 腺癌 4 例) に R0 切除が可能であった。切除例の生存期間中央値は 23.1 カ月と切除不能例の 13.2 カ月と比較し良好であった<sup>7)</sup>。

**Docetaxel/Gem** : BR 腺癌と切除不能腺癌を対象とした Docetaxel (35mg/m<sup>2</sup>)/Gem (900mg/m<sup>2</sup>) による術前化学療法の第 II 相試験では、BR 腺癌 12 例における奏効率 17%、4 例に切除が可能であった。切除不能腺癌からの切除 4 例とあわせた 8 例の切除例の生存期間中央値は 16 カ月であった<sup>8)</sup>。

**FOLFIRINOX** : BR 腺癌、切除不能腺癌を対象に FOLFIRINOX の前向き臨床試験が施行され、BR 腺癌 11 例の内 4 例に R0 切除が行われさらに 2 例が放射線追加後 R0 切除が行われた (R0 切除率 55%)。長期成績はまだ報告されていない<sup>9)</sup>。

### 2 化学放射線療法

**GEM 併用放射線療法** : 切除不能腺癌と BR 腺癌を対象とした Gem (100mg/m<sup>2</sup>) 併用放射線療法 (45Gy, 25fraction) の Retrospective study。奏効率は 22%であり、BR 腺癌 18 例中 7 例 (39%) に切除が可能であった。切除例の 2 年生存率は 52.5%であった<sup>10)</sup>。

**S-1 併用放射線療法** : 切除可能腺癌と BR 腺癌を対象に術前 S-1 (80mg/m<sup>2</sup>) 併用放射線療法 (所属リンパ節への予防照射なし) を切除可能腺癌 7 例、BR 腺癌 21 例、切除不能腺癌 2 例に施行し

たところ R0 切除が 93%に得られた<sup>11)</sup>。

**Capecitabine 併用放射線療法** : BR 腺癌を対象とした術前 Capecitabine 併用放射線療法 (50Gy, 20fraction, 所属リンパ節を照射範囲に含む) の後ろ向き研究では、治療が完了した BR 腺癌 30 例の内、R0 切除が 10 例 (33%) に可能であった<sup>12)</sup>。

### 3 導入化学療法→化学放射線療法

**GEM → full-dose GEM 併用放射線療法** : 切除可能腺癌、BR 腺癌、切除不能腺癌を対象とした GEM による導入化学療法後 full-dose GEM 併用放射線療法 (所属リンパ節を照射範囲に含めない) の多施設共同第 II 相試験では奏効率 5.1%であった。切除不能腺癌 14 例の内 1 例のみ切除が可能で 1 年生存率 47%であったのに対し、BR 腺癌は 9 例の内 3 例に腺切除が可能で 1 年生存率は 76%と切除不能腺癌と比較し良好であった<sup>13)</sup>。

**Docetaxel/GEM → GEM 併用放射線療法** : Docetaxel/Gem による導入化学療法 + Gem 併用放射線療法 (45Gy, 25fractions, 所属リンパ節を照射範囲に含む) の臨床試験では、切除可能腺癌 4 例、BR 腺癌 7 例、切除不能腺癌 13 例が登録され、奏効率 50%、24 例中 13 例に R0 切除が可能であった。BR 腺癌 7 例中 6 例に切除が可能であったがその内 4 例は門脈系 BR 腺癌であった<sup>14)</sup>。

**GEMOX → GEM 併用放射線療法** : BR 腺癌と切除不能腺癌を対象とした GEMOX 導入化学療法後 GEM 併用放射線療法 (50.4Gy, 28fraction, 所属リンパ節を照射範囲に含む) の臨床試験では、BR 腺癌 15 例の内奏効例は 4 例 (26.7%) であったが、11 例に切除が行われた。BR 腺癌全体の OS は 27.8 カ月、切除例の OS は 32 カ月であった<sup>15)</sup>。

上記の様に様々な術前治療が行われているが BR 腺癌の定義、R0 の定義、治療後の切除可能性診断の基準、は標準化されていないことから一概に比較することはできない。今後、化学放射線療法、導入全身化学療法 + 化学放射線療法、全身化学療法の中で適切な戦略を見極めるとともに、REGIMEN、照射法について個別の検討が望まれる。臨床試験の基盤整備を行い比較可能性を担保

表 Borderline resectable 膵癌の定義

	AHPBA/SSA/SSO	MD Anderson	NCCN 2012
SMP/PV	接合 (abutment), 不整狭窄 (encasement), または閉塞 (occlusion)	閉塞 (occlusion)	浸潤 (impingement) または狭窄 (narrowing) を伴う接合 (abutment)
SMA	接合 (abutment)	接合 (abutment)	接合 (abutment)
CHA	接触 (abutment) または小範囲の不整狭窄 (encasement)	接触 (abutment) または小範囲の不整狭窄 (encasement)	接触 (abutment) または小範囲の不整狭窄 (encasement)
Celiac trunk	接合 (abutment) および不整狭窄 (encasement) を認めない	接合 (abutment)	接合 (abutment) および不整狭窄 (encasement) を認めない

Katz MH, et al : *Ann Surg Oncol* 20 (8) : 2787-2795, 2013 より 一部改変

したうえで BR 膵癌個別の臨床試験を行い検証する必要がある。

#### 4 ● BR 膵癌臨床研究における問題点

##### 1 ● BR 膵癌の定義

現在, AHPBA/SSAT/SSO の定義, MD Anderson Cancer Center の定義, NCCN ガイドラインの定義が広く用いられている。NCCN ガイドラインの定義は AHPBA/SSAT/SSO の定義を若干修正したものでほぼ同様である (表)。Katz らは BR 膵癌に関する 23 の文献で使用された定義が多岐にわたり標準化されていないことについて問題提起をしている<sup>16)</sup>。定義の標準化は早急に解決しなければいけない課題である。議論の主なポイントは (1) 門脈系 BR 膵癌の定義, (2) 腹腔動脈に接する腫瘍の取り扱い, の 2 点になる。

##### (1) PV/SMV に関する定義について

AHPBA/SSAT/SSO, NCCN の定義では閉塞 (occlusion)・狭窄 (narrowing) から接合 (abutment) に至るまで広く BR 膵癌の範疇としている。一方 MD Anderson の定義は大きく異なり, 再建可能な狭窄 (occlusion) のみを BR 膵癌としそれ以下は切除可能膵癌に分類している。

門脈の画像所見と予後に関する検討がいくつか報告されている。

Yamada らは, 門脈系脈管の画像所見と予後の相関について BR 膵癌の定義と照らし合わせ言及しているが, NCCN の定義により接合 (abutment) までを BR 膵癌とした場合, 門脈系 BR 膵癌は

SMA に関する BR 膵癌と比較し有意に予後良好であった。しかし門脈系 BR 膵癌の中で検討すると片側性狭窄症例は両側性狭窄症例と比較し予後良好であったとしている<sup>17)</sup>。

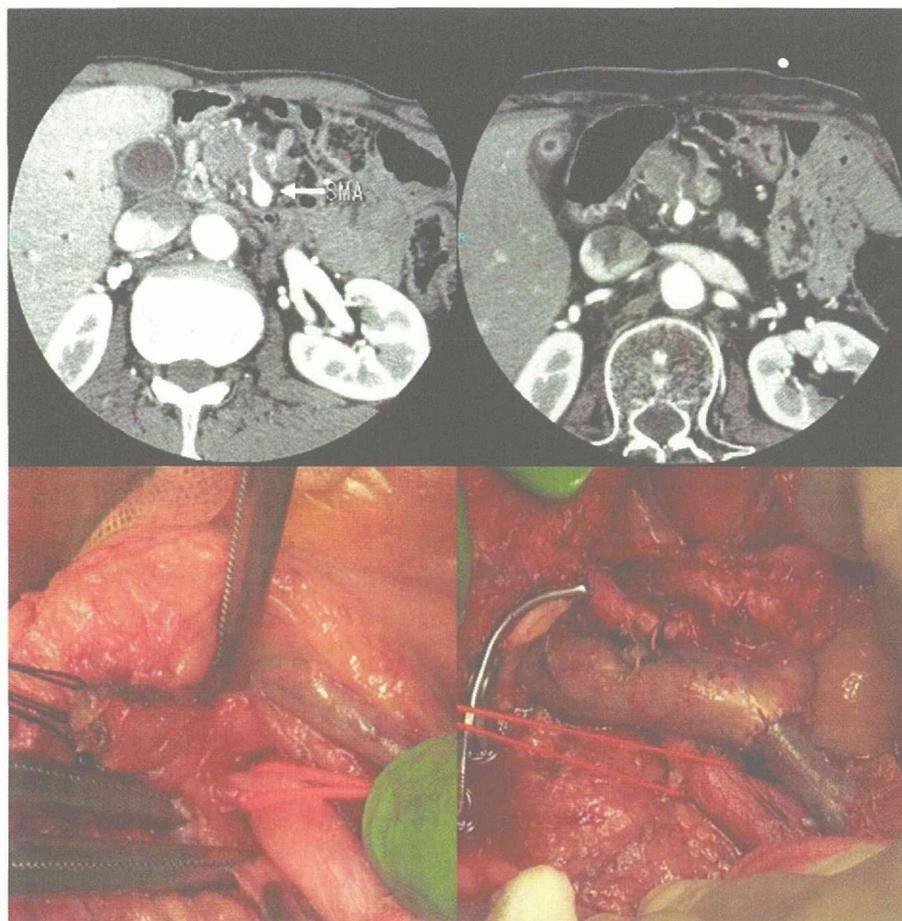
Cao らは門脈系脈管について, 腫瘍の接する角度が 180 度以下, 180 度超, 閉塞の 3 群に分類したところ, 180 度以下は 180 度超と比較し, 病理学的門脈浸潤の頻度が低く予後も良好であったと述べており Yamada らの報告と一致していた<sup>18)</sup>。

一方, Chun らは術前治療を受けた門脈系 BR 膵癌の予後を検討したところ, 両側性狭窄以上の腫瘍は片側性以下の腫瘍と比較し予後不良かつ upfront 切除例と予後が変わらないことから, 片側性狭窄以下の有所見例を BR 膵癌にすべきとしている<sup>19)</sup>。

Kelly らは膵頭十二指腸切除例を後ろ向きに多施設で検討したが, 門脈切除施行 70 例と門脈切除を施行しなかった 422 症例を比較し R0 切除率, DFS, OS に有意差を認めなかったことから, BR 膵癌の定義には門脈系脈管を考慮する必要はなく動脈に限定するべきだと述べている<sup>20)</sup>。

わが国では日常臨床で片側性狭窄以下を切除可能と考える施設が多く, 一方両側性狭窄を有する腫瘍は動脈と近接する機会が多いことを考えると, MD Anderson の定義に倣い両側性狭窄以上を BR 膵癌とするのが良いのではないかと思われるが, 今後わが国でのコンセンサスを形成する必要がある。

別の議論ではあるが, 門脈系 BR 膵癌と動脈系 BR 膵癌で, 予後・再発形式が異なる可能性は否



a	b
c	d

図2 S-1併用放射線療法とFOLFIRINOX療法によりR0切除が可能であったBorderline resectable膵癌の1例  
 a: 上腸間膜動脈に対し半周性に接合するBorderline resectable膵癌。背側膵動脈に浸潤がみられる。  
 b: S-1併用放射線療法→FOLFIRINOX施行後。主腫瘍の縮小が認められるが上腸間膜動脈周囲局所の所見に変化を認めない。  
 CA19-9: 1,180U/ml→32U/ml。  
 c: 膵頭十二指腸切除。門脈合併切除を施行。浸潤が疑われた背側膵動脈にテーピングが可能であった。  
 d: 膵切除。門脈再建後の術野。

定できず、現在の様子一つにカテゴライズし共通の治療戦略をとるのが望ましいか、将来的に検証が必要となるであろう。

#### (2) 腹腔動脈に関する定義について

AHPBA/SSAT/SSOおよびNCCNの定義では、腹腔動脈に関し接合(abutment)異常を認めた腫瘍は切除不能膵癌に分類している。一方MD Andersonの定義は接合(abutment)をBR膵癌に含んでいる。

いずれの定義も根拠となるデータはほとんどなく今後の検討を要する。わが国では腹腔動脈に接

合、浸潤がある症例でも腹腔動脈幹合併・膵体尾部切除(DP-CAR)により切除が行われることが少なくないが<sup>21)</sup>、切除が可能であった場合でも予後不良との報告もある<sup>22)</sup>。腹腔動脈に所見を有するがDP-CAR可能な膵癌を切除可能膵癌・BR膵癌・切除不能膵癌のどこに分類するのか定まてはいない。わが国に則した定義付けが必要である。

#### 2 化学放射線療法後の切除適応基準

術前治療の目的の一つは、血管局所の腫瘍をdown-stagingしR0切除率を向上させることにあ

る。理想的には治療後のMDCT所見でBRの所見が切除可能に改善していれば、術前治療後の切除可能性について容易に判断可能である。しかし、術前治療、特に術前化学放射線療法後では画像による切除可能性診断は容易ではない。放射線治療後急性期は炎症反応や浮腫による修飾があり、数カ月経過した晩期には組織の縮小、線維化などの変化が生じる。例え組織学的に効果があったとしてもさまざまな修飾により画像所見に反映されないことが多い。

Donahueらは術前治療後の切除可能性診断について報告している。血管浸潤のため切除不能と診断し化学療法もしくは化学放射線療法後に手術を行ったperiampullary tumor41例について検討したところ、術前治療後のCT/MRIによる血管浸潤に関する診断能は低く(感度71%、特異度58%)、浸潤と診断したが実際は線維組織である頻度が高かったと報告している<sup>23)</sup>。また腫瘍サイズも実際の切除可能性とは相関しなかった。術前の治療が奏効したとしても、血管周囲の所見に変化がないことが多いことから、腫瘍増悪所見がなく、腫瘍マーカーの減少が認められ、臓器機能が保たれているときは、画像所見に関わりなく手術を行うべきだと述べている。また、Katzらは、AHPBA/SSAT/SSOの定義によるBR膵癌治療例122例について検討したところ、RECISTによるPRは15例(12%)、画像上切除可能膵癌にdown-stagingした症例はわずかに1例(1%)であったとしている<sup>24)</sup>。しかし画像上BR膵癌の所見(AHPBA/SSAT/SSOの定義)が変わらなかった98例中82例(84%)に切除が可能であったことから、術前治療後画像上down-stagingがみられることはまれであり、遠隔転移が認められなければ手術を行うべきと述べている。

現時点で術前治療後、切除可能性の画像診断は困難であり、明らかな主腫瘍の増大、遠隔転移の出現、腫瘍マーカーの上昇、などの所見がなければ切除を考慮するべきである(図2)。

### 3) 化学放射線療法効果判定の適切な方法およびそのタイミング

放射線治療後急性期に腫瘍縮小が認められるこ

とはまれであり、炎症による浮腫などの修飾が加わりやや増大して見えることもある。腫瘍縮小がみられるようになるには数カ月を要するため、治療直後の画像によるRECIST判定はon timeの有効性指標にはならない。また腫瘍縮小が認められなくても比較的高度に組織学的治療効果が認められる症例もあり、RECISTと組織学的効果との関連は明らかではない<sup>24)</sup>。

PETや腫瘍マーカーなどによる腫瘍のViability評価<sup>25)</sup>は治療後早期でも治療効果が反映される可能性があり期待がもたれる。リンパ腫、GIST、大腸がん、卵巣がんなどではPETによる治療効果診断の有効性が報告されている。

### 4) 化学放射線療法後切除の安全性

化学放射線療法後の膵切除の安全性は十分に明らかにされていない。BR膵癌・切除不能膵癌に対する化学療法後切除の合併症発生率、治療関連死に関するcase-matched analysisによれば術前化学放射線療法は術後合併症のリスク因子ではなかった<sup>26)</sup>。しかし一方、化学放射線療法後の膵切除例で27%に難治性腹水を認めたとの報告もある<sup>11)</sup>。われわれの施設でも全身状態が良好とはいえない(PSI程度)症例に化学放射線療法後切除を行うと難治性腹水、浮腫になりやすい印象がある。広範な大動脈周囲リンパ節郭清やSMA周囲神経叢の全周郭清など拡大郭清を避けR0を目指した手術を行うとともに、結紮、ベッセルシーリングシステム用いたリンパ漏の予防、周術期の栄養管理などが重要になるのではないかと考えている。今後化学放射線療法後切除の安全性を担保する方法論確立が望まれる。

### 5) R0定義の標準化

R0切除率はBR膵癌治療の重要な評価項目であるが、その定義は標準化されていない。わが国や米国では膵剥離面もしくは切離面に癌細胞を認めない場合をR0とすることが多いが、欧州では膵剥離面もしくは切離面から1mm以内に癌細胞を認めない状態をR0とすることが多い<sup>27)</sup>。現時点で国際的なコンセンサスが得られていないため、いずれかの定義を採用しつつ腫瘍から断端ま

での距離を計測しておくのが現実的であろう。NCCNガイドラインではSMA margin, Posterior margin, Portal vein groove margin, Portal vein margin, Pancreatic neck transection margin, Bile duct margin, Anterior surfaceについて癌露出の有無, 腫瘍から断端までの距離の計測を推奨しており, 今後R0診断には高い品質管理が要求されることに留意する必要がある。

また, 術前治療により線維化, 粘液湖, ghost細胞の出現などの, 修飾が加わった場合, 腫瘍の断端をどのように認識するか組織診断の方法論確立も望まれる。

## 5 ● 今後の展望

現在, わが国ではBorderline resectable 膵癌 (BR 膵癌) を対象とした術前S-1併用放射線療法の有効性・安全性の検証を検証する他施設共同第Ⅱ相試験 (JASPAC05) が進行中である。標準治療が定まっていないBR膵癌でのエビデンスの創出, 術前化学放射線療法後の手術の品質管理法, 画像・病理の基盤的方法論の確立が期待される。

米国では, MD Anderson CC, Ochsner Cancer Institute, Vanderbilt-Ingram Cancer Centerによるintergroup study (A021101, NCT01821612) が進行中である<sup>16)</sup>。BR膵癌を個別の対象として術前FOLFIRINOX → Capecitabine 併用放射線化学療法 → 切除 → GEM 補助療法の安全性・有効性を検証するPILOT STUDYである。BR膵癌の定義を明確にするとともに, 画像も中央診断を行うなど, 多施設共同試験を行う上での基盤整備も行っておりその結果が待たれる。

## 結 語

BR膵癌の概要, 現在までの治療成績, 今後の課題・展望について概説した。

## 文 献

- 1) Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, et al : Borderline resectable pancreatic cancer : rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **18** (4) : 567-574, 2011
- 2) Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al : Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* **13** (8) : 1035-1046, Epub 2006 Jul 24, Review, 2006
- 3) Vauthey JN, Dixon E : AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer : rationale and overview of the conference. *Ann Surg Oncol* **16** (7) : 1725-1726, 2009
- 4) Lu DS, Reber HA, Krasny RM, et al : Local staging of pancreatic cancer : criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol* **168** (6) : 1439-1443, 1997
- 5) Mehta VK, Fisher G, Ford JA, et al : Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* **5** (1) : 27-35, 2001
- 6) Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al : Borderline resectable pancreatic cancer : the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* **206** (5) : 833-846; discussion 846-848, 2008
- 7) Lee JL, Kim SC, Kim JH, et al : Prospective efficacy and safety study of neoadjuvant gemcitabine with capecitabine combination chemotherapy for borderline-resectable or unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* **152** (5) : 851-862, 2012
- 8) Sahara K, Kuehrer I, Schindl M, et al : NeoGemTax : gemcitabine and docetaxel as neoadjuvant treatment for locally advanced nonmetastasized pancreatic cancer. *World J Surg* **35** (7) : 1580-1589, 2011
- 9) Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, et al : Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* **108** (4) : 236-241, 2013
- 10) Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al : Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma : analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* **13** (9) : 1201-1208, 2006
- 11) Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, et al : Neo-adjuvant chemoradiation therapy using S-1 followed by surgical resection in patients with pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* **16** (4) : 784-792, 2012
- 12) Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al : Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer.

- Ann Surg Oncol* **18** (3) : 619-627, 2011
- 13) Small W Jr, Berlin J, Freedman GM, et al : Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* **26** (6) : 942-947, 2008
  - 14) Pipas JM, Barth RJ Jr, Zaki B, et al : Docetaxel/Gemcitabine followed by gemcitabine and external beam radiotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* **12** (12) : 995-1004, 2005
  - 15) Leone F, Gatti M, Massucco P, et al : Induction gemcitabine and oxaliplatin therapy followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external-beam radiation for neoadjuvant treatment of locally advanced pancreatic cancer : a single institutional experience. *Cancer* **119** (2) : 277-284, 2013
  - 16) 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** (8) : 2787-2795, 2013
  - 17) Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, et al : Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer : evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas* **42** (6) : 1004-1010, 2013
  - 18) Tran Cao HS, Balachandran A, Wang H, et al : Radiographic tumor-vein interface as a predictor of intraoperative, pathologic, and oncologic outcomes in resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* **18** (2) : 269-278, 2014
  - 19) Chun YS, Milestone BN, Watson JC, et al : Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* **17** (11) : 2832-2838, 2010
  - 20) Kelly KJ, Winslow E, Kooby D, et al : Vein involvement during pancreaticoduodenectomy: is there a need for redefinition of "borderline resectable disease" ? *J Gastrointest Surg* **17** (7) : 1209-1217, 2013
  - 21) 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* **246** (1) : 46-51, 2007
  - 22) Yamamoto Y, Sakamoto Y, Ban D, et al : Is celiac axis resection justified for T4 pancreatic body cancer ? *Surgery* **151** (1) : 61-69, 2012
  - 23) Donahue TR, Isacoff WH, Hines OJ, et al : Downstaging chemotherapy and alteration in the classic computed tomography/magnetic resonance imaging signs of vascular involvement in patients with pancreaticobiliary malignant tumors: influence on patient selection for surgery. *Arch Surg* **146** (7) : 836-843, 2011
  - 24) Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, et al : Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* **118** (23) : 5749-5756, 2012
  - 25) Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, et al : Serum CA19-9 alterations during preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas as an indicator for therapeutic selection and survival. *Ann Surg* **251** (3) : 461-469, 2010
  - 26) Araujo RL, Gaujoux S, Huguet F, et al : Does pre-operative chemoradiation for initially unresectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma increase post-operative morbidity ? A case-matched analysis. *HPB (Oxford)* **15** (8) : 574-580, 2013
  - 27) Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al : Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* **15** (6) : 1651-1660, 2008

V  
4

## Borderline resectable 膵癌に対する術前 S-1 併用放射線療法

\*高橋進一郎, 小西 大, 池田 公史, 小林 達伺, 秋元 哲夫, 小嶋 基寛  
(\*国立がん研究センター東病院肝胆膵外科)

**Key words** : Borderline resectable 膵癌, 術前化学放射線療法, S-1, JASPAC05

## はじめに

Borderline resectable 膵癌 (BR 膵癌) は温存すべき動脈に半周以下の範囲で接する腫瘍、もしくは高度な門脈系脈管浸潤を有する腫瘍であり切除後顕微鏡学的に癌が遺残する割合が高いと考えられている。NCCN ガイドラインや米国肝胆膵学会議・米国腫瘍外科学会・米国消化器外科学会の Consensus Statement<sup>1)</sup>において BR 膵癌が定義付けされるとともに術前治療が推奨されているが、標準治療は定まっておらず臨床試験による治療法の確立が望まれる状況である。

本邦では 2012 年より BR 膵癌を対象に術前 S-1 併用放射線療法の多施設共同第 II 相試験 (JASPAC05・膵癌補助化学療法研究グループ) が進行しており、本項では JASPAC05 の試験治療として行われている術前 S-1 併用放射線療法に関して当センターでの知見を報告する。

## I. 対象と方法

## 1 対象

2010 年以降に BR 膵癌と診断され術前 S-1 併用放射線療法を受けた 23 例を対象とした (JASPAC05 登録例は除外)。

## 2 BR 膵癌の定義

遠隔転移を認めず、かつ以下の三つの条件の一つでも満たした膵癌を BR 膵癌と定義した。① 上腸間膜動脈 (SMA) に 180 度以下で接する、② 腹腔動脈 (CE)、総肝動脈 (CHA) に 180 度以下で接する、③ 門脈 (PV) もしくは上腸間膜静脈 (SMV) の両側性狭窄を認める。遠隔転移診断のための審査腹腔鏡や PET は必須とせず腹腔内遠隔転移が疑われた数例のみに施行した。

## 3 S-1 併用放射線療法 (図 1)

S-1 は、体表面積に合わせた通常の投与量 (約 80 mg/m<sup>2</sup>/日) を、化学療法開始日の朝食後から 1 日 2 回、朝食後と夕食後に内服した。放射線治療は化学療法と同日より開始し 1 回 1.8 Gy, 1 日 1 回, 週 5 日, 計 28 回, 総線量 50.4 Gy と規定し施行した。計画標的体積 (planning target volume: PTV) は CT 上で描出される腫瘍の範囲にマージンを 0.5 cm 加えたものとし、短径 1 cm 以上の転移リンパ節を照射範囲に含めた。所属リンパ節領域への予防照射は行っていない。3 門以上の多門照射で治療を行った。

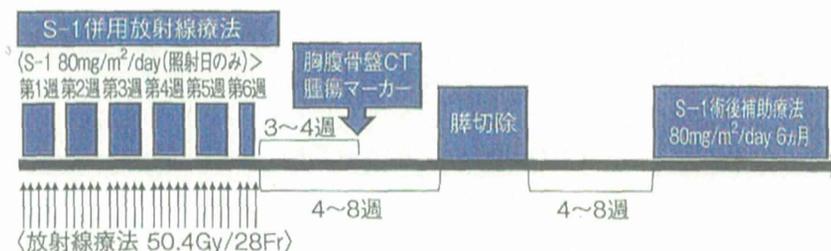


図1 術前 S-1 併用放射線療法

#### 4 脾切除

S-1 併用放射線療法終了後 3~4 週間目に胸腹骨盤 CT で評価を行い、遠隔転移を認める場合や原発巣があまりに増悪し主要動脈と剝離不可能と判断される場合を除き脾切除を企図した。R0 を目指したリンパ節廓清、神経叢郭清を行い過度の廓清は行わない方針とした。

#### 5 R0/R1 の判定

顕微鏡学的に癌細胞が断端に露出する場合は R1 とし、露出しない場合を R0 と判定した。全例で SMA 神経叢剝離面、門脈切痕、RP 面、漿膜面、脾切除断端をインキングし断端の認識を明確にした。

術前 S-1 併用放射線療法を施行した BR 膵癌患者の短期成績を後方視的に解析し術前 S-1 併用放射線療法治療の安全性と有効性を検討した。

## Ⅱ. 成績 (表 1)

### 1 患者背景

BR 膵癌の男性 14 例、女性 9 例に S-1 併用放射線療法が施行された。治療前の平均腫瘍径は 30 mm、腫瘍の位置は頭部が 15 例、体部が 8 例と頭部が全体の 2/3 を占めた。Borderline resectable に該当する血管は、SMA が 13 例と約半数を占め、CE、CHA、門脈系脈管の頻度は 14~18% でほぼ同じ割合であった。

### 2 S-1 併用放射線療法の効果と安全性

治療は全例で完遂され、治療完遂率は 100% であった。1 例でステント閉塞による胆管炎のため治療中断を要したがその他治療変更を要する患者は認めなかった。

安全性に関しては、Grade 3 以上の有害事象を認めず安全に治療可能であった。全 Grade の有害事象を検討しても、悪心、食欲不振が 61%、嘔吐、便秘が 17%、下痢、疲労、発疹、疼痛が 9%、口内炎、味覚異常、胃炎、口渇、不眠、高トランスアミナーゼ血症、末梢性ニューロパチーが 4% に認められたのみで多くは grade 1 と軽症であった。

RECIST による腫瘍縮小効果判定では、PR 1 例、SD 18 例、PD が 4 例であった。治療後 3~4 週間目という放射線照射による腫瘍縮小が通常認められる時期より早期に効果判定を行ったためと考えられた。

奏効率は 4% という結果になったが、PR の 1 例は病理診断で Mixed ductal-endocrine carcinoma (MDEC) であり通常型膵癌では奏効例を認めなかった。PD 症例は 3 例が肝転移増悪、1 例が局所の増悪であった。一方、血清 CA19-9 値は治療前後で平均 2,406 U/ml から 1,797 U/ml に減少し、血清 CA19-9 値が治療後 50% 以上に減少した症例は全体の半数 (52%) に達した。

線維化などの放射線遅発反応により手術が困難になることを避けるため治療後 4~8 週に脾切除を企図して

表 1 術前 S-1 併用放射線療法施行 BR 膵癌 23 例の背景・治療内容・短期成績

患者・腫瘍因子・術前治療効果	全症例 (23)
年齢	67
男性/女性	14/9
治療前 CA19-9 (U/ml, 平均値)	2,406
治療前 腫瘍径 (mm)	30
重複癌	2例 (胃癌, 肺癌)
BR 該当血管 (重複有り); SMA/CE/CHA/PV or SMV	13/4/5/4
術前治療後 CA19-9 (U/ml, 平均値)	1,797
CA19-9 50%以上減少例	12 (52%)
腫瘍縮小効果 PR/SD/PD	1/18/4
手術・病理学的因子	切除例 (14)
S-1/RT 終了~切除 (日)	46 (28~62)
術式: SSPPD/DP-CAR/DP	10/3/1
門脈合併切除	9
手術時間 (min)	401
出血量 (ml)	871
合併症 (Clavien-Dindo 分類): I/II/IIIa/IIIb/IV/V	0/1/3/1/1
R0 切除率	100%
切除標本 腫瘍径 (mm)	23 mm
pN (+)	5
pPL (+)	7
pPV (+)	6
組織学的分化度 well/mod/por/MDEC	7/5/1/1
組織学的治療効果 (大星・下里分類) I/IIa/IIb/III/IV	0/11/3/0/0

いるが、その場合、評価 CT は放射線の急性期反応（浮腫など）による影響を免れることはできない。術前治療後早期の効果判定はあきらかな PD 症例がないか確認し、手術から除外することが主な目的となる。

### 3 膵切除

膵切除は 14 例 (61%) に施行された。フローチャート (図 2) に示すように、評価 CT で肝転移を認めた 3 例、局所増悪を認めた 2 例 (1 例は SD 範囲内) が非切除となった。手術に臨んだ 17 例の内 2 例はそれぞれ肝転移、腹膜転移のため試験開腹となった。1 例は CT で腫瘍増悪が疑われ審査腹腔鏡を行ったところ肝転移が見つかり非切除となった。

14 例には、S-1 併用放射線療法が終了してから平均 46 日後に膵切除が行われた。亜全胃温存膵頭十二指腸切除 (SSPPD) が 10 例、腹腔動脈合併切除を伴う膵体尾部切除 (DP-CAR) が 3 例、膵体尾部切除 (DP) が 1 例に行われ、門脈合併切除は 9 例 (64%) に併施された。手術時間の平均は 401 分、出血量は 871 ml であった。術後合併症を 6 例 (43%) に認め、治療関連死亡を 1 例認めている。合併症の内訳は、創感染 1 例、胆汁漏 1 例、膵液漏 1 例、難治性腹水 1 例、難治性腹水 + 腹膜炎 (grade IV) 1 例、敗血症 (grade V) 1 例であった。Grade V の患者は術後原因不明の硬膜下水腫により意識低下、PS 低下がありその経過中に認められた敗血

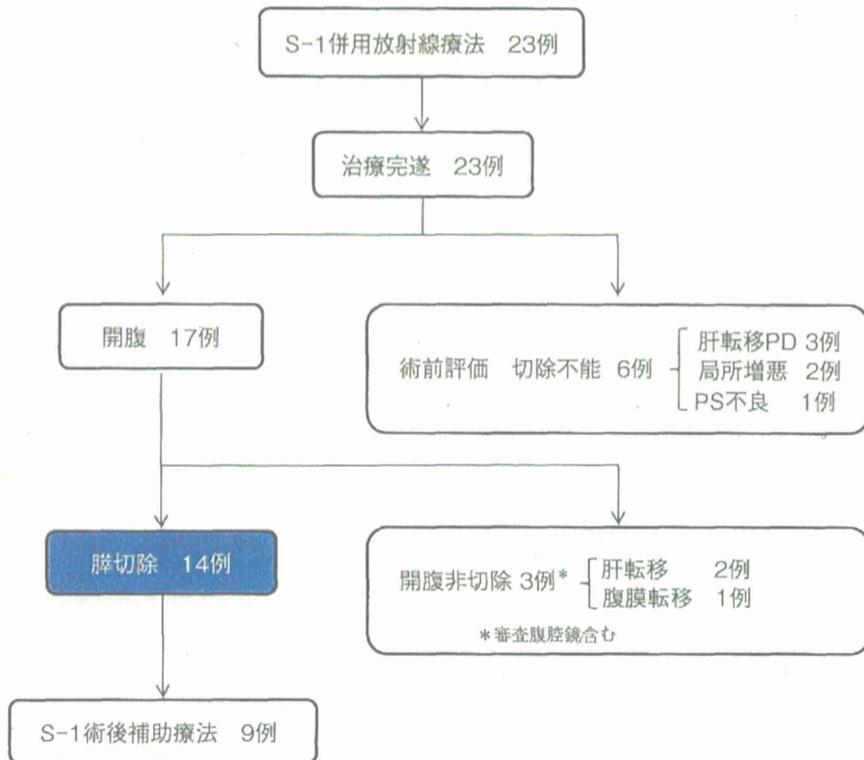


図2 術前 S-1 併用放射線療法施行 BR 膵癌 23 例の治療経過

症が原因であった。通常の切除と比較して合併症頻度は決して高くないが、難治性腹水などに関連した重症合併症が数例に認められた点は異なっており、術前治療との関連が示唆された。

#### 4 病理診断

組織学的に 13 例 (93%) は浸潤性膵管癌であったが 1 例は治療前生検では腺癌の診断であったが最終診断では MDEC であった。組織学的治療効果 (大星・下里分類) は IIa が 11 例 (79%), IIb が 3 例 (21%) であり組織学的 CR の症例は認めなかった。R0 切除は全 14 例に得られている (R0 切除率; 100%)。組織学的膵外神経叢浸潤は 7 例 (50%) と比較的高率である一方、リンパ節転移は 5 例 (36%) と低率で転移例の平均転移個数は 1.4 個と少数であった。

#### 5 術後補助療法

切除 14 例の内 9 例 (64%) に s-1 補助療法が行うことが可能であったが、膵切除から補助療法開始までの期間は平均 53 日かかっており通常の切除よりも時間を要した。また、3 例は合併症のため、2 例は早期の遠隔再発により補助療法を行うことができなかった。

#### 6 予後

13 例に遠隔臓器への増悪を認めた一方、局所増悪は 1 例のみであった。遠隔増悪部位の内訳は、肝臓 8 例、腹膜 4 例、肺が 1 例であった。生存例の観察期間中央値はまだ 17 ヶ月と十分な経過観察ができていないが、全 23 症例の preliminary な生存期間中央値は 22 ヶ月である。切除 14 例と非切除 9 例の全生存を比較すると切除例が有意に良好で非切除例は 2 年生存例を認めなかった一方切除例の 2 年生存率は 72% と比較的高率であった (図 3)。

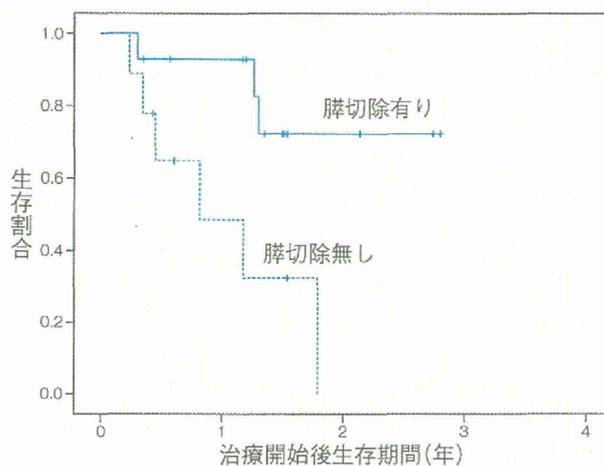


図3 術前 S-1 併用放射線療法施行 BR 膵癌 23 例の生存曲線

### Ⅲ. 考 察

BR 膵癌は動脈と近接した腫瘍であることから顕微鏡学的に癌が局所に遺残する可能性が高い。切除可能膵癌と比較して予後不良で局所増悪傾向が有意に強いことが報告されており<sup>2)</sup>、R0 切除率の向上、予後改善を目的に術前治療が推奨されている。

S-1 併用放射線療法は、S-1 の抗腫瘍効果、放射線感受性増強効果を利用した放射線療法である。フッ化ピリミジン系抗がん剤＋放射線療法という点で局所進行膵癌に対する標準治療の一つである 5FU 併用放射線療法と同様の機序を有するが、S-1 は 5FU よりも抗腫瘍効果が強く経口剤であることから利便性が高い。局所進行膵癌を対象とした S-1 併用放射線療法の第 II 相試験はいくつか行われているが<sup>3-5)</sup>、その特徴は安全性・忍容性の高さと言った良好な抗腫瘍効果のバランスにある。試験ごとに S-1 の投与スケジュール、照射野は異なっており、当センターでは照射日のみ S-1 投与を行い、照射野を主腫瘍に限定した池田ら<sup>6)</sup>による方法に準拠している。池田らの局所進行膵癌 60 例を対象とした S-1 併用放射線療法の第 II 相試験では、response rate が 37%、生存期間の中央値が 16.2 ヶ月と比較的良好な抗腫瘍効果・予後が得られた一方、Grade 3 以上の合併症は、好中球減少の 13% 以外消化器系合併症を含めすべて 10% 未満と安全性にも優れていた。全登録例の 88% が治療を完遂している。これらの抗腫瘍効果と安全性のプロファイルは、S-1 併用放射線療法が BR 膵癌の術前治療に適する可能性を示している。

BR 膵癌に対する術前 S-1 併用放射線療法の有効性と安全性を検証するために、2012 年より術前 S-1 併用放射線療法の多施設共同第 II 相試験 (JASPAC05) が行われている。術前 S-1 併用放射線療法の評価は第 II 相試験の結果に委ねるべきであるが、本項では適格基準に該当せず第 II 試験に登録できなかった 23 例について preliminary な検討を行った。

S-1 併用放射線療法の忍容性は BR 膵癌を対象とした今回の検討においても良好であり、Grade 3 以上の有害事象は認められず全例に治療が完遂された。一方、奏効率は 4% と低率であったが、浮腫などの放射線治療後急性期反応が強い 1 ヶ月後に判定したことが原因と考えられた。血清 CA19-9 の半減率 52%、大星・下里分類による病理学的治療効果 Grade IIa 79%、Grade IIb 21% を考慮すると、RECIST 評価と組織学的効果は一致していないと判断されるべきである。

期待される効果の一つである R0 切除の達成率については、膵切除が行われた全 14 例で R0 切除が得られ (100%)、術前化学放射線療法による BR 該当局所への効果が認められた。しかし切除に至らなかった症例が 9 例 (39%) あり、そのうち 6 例が遠隔臓器の増悪 (肝転移 5 例、腹膜転移 1 例) であった。BR 膵癌は切除可能膵癌よりもステージが進行しており遠隔転移のリスクが高いと考えられるため、適切な対象選択のために

PET・審査腹腔鏡などを用いたより厳密な治療前診断が必要と考えられる。

観察期間が短いため長期成績について評価できる状況ではないが、切除例では3年以上の長期生存例が間もなく出てくると思われ、今後の成績が期待される。翻って非切除例では2年以上の生存例が認められておらず、BR膵癌の長期生存における膵切除の重要性が認識された。

治療終了後6~7週に手術を行ったが、S-1併用放射線療法が手術手技を困難にしている印象はなく膵切除は問題なく遂行できた。しかし、術後の侵襲は確かに大きく通常の手術と較べ合併症に注意を要する。難治性腹水から易感染性となり長期入院となった2例は(Grade IIIb, IV)は特徴的な経過と考えられ、放射線によるリンパ管のうっ滞などの影響が否定できない。術中のリンパ管の適切な処理や術期の栄養管理がとくに重要ではないかと思われた。また原因不明の硬膜下水腫に続発し敗血症に至った治療関連死(Grade V)を1例経験したことに当たり、硬膜下水腫は既往の脳梗塞と因果関係が疑われ術前放射線化学療法が誘因となった裏付けはないが、術前化学放射線療法後膵切除は通常膵切除と比較して侵襲が大きいことを認識し適切な患者選択を行うことがとりわけ重要と考えた。

海外、国内の報告に目を向けると、本邦の切除可能・BR膵癌を対象にした術前S-1併用放射線療法単施設前向き研究では upfront 切除と比較し術前治療例で有意に高いR0切除率が得られたと報告されている<sup>7)</sup>。また、局所進行膵癌を対象としたGemcitabineベースの化学放射線療法 vs Capecitabineベースの化学放射線療法による無作為化第II相試験(SCALOP trial)<sup>8)</sup>では、有意差は認められていないが、Capecitabineベースの化学放射線療法はGemcitabineベースの化学放射線療法と比較し生存期間中央値(15.2月 vs 13.4月)、1年生存率(79.2% vs 64.2%)、無増悪生存期間(12.0月 vs 10.4月)、治療完遂率(74% vs 68%)いずれも良好であった。これらの結果は、BR膵癌・局所進行膵癌に対する経口フッ化ピリミジン系薬剤併用放射線療法の有効性を示唆する新たな知見として注目される。

## IV. 結 語

S-1併用放射線療法は安全性、有効性が高くBR膵癌に対する術前治療・試験治療として適切と思われる。BR膵癌単独を対象とした『Borderline resectable膵癌に対する術前S-1併用放射線療法の第II相試験(JASPAC05)』により有効性・安全性の検証が行われおり、BR膵癌治療の進歩に貢献することが期待される。

### 参 考 文 献

- 1) Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, et al: Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer : expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16 : 1751-1756.
- 2) Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, et al: Borderline resectable pancreatic cancer : rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011 ; 18 : 567-574.
- 3) Kim HM, Bang S, Park JY, et al: Phase II trial of S-1 and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2009 ; 63 : 535-541.
- 4) Shintani H, Maemura K, Mataka Y, et al: A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012 ; 19 : 152-158.
- 5) Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al: Phase II Study of oral s-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011 ; 80 : 119-125.
- 6) 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. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2013 ; 85 : 163-169.
- 7) Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, et al: Neo-adjuvant Chemoradiation Therapy Using S-1 Followed by Surgical Resection in Patients with Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2012 ; 16 : 784-792.
- 8) Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al: Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer(SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2013;14:317-326.

