

膵癌予後向上のための多角的外科アプローチ

公益財団法人がん研究会 有明病院 消化器外科
井上陽介

1. はじめに

浸潤性膵管癌の予後向上のため、現在注目されている2つのトピックがある。

一つ目のトピックは主要内臓動静脈への浸潤が疑われる、切除可能境界域膵癌 (Borderline resectable pancreatic cancer, BRPC) の肉眼的根治切除率 (R0 切除率) の向上である (1)。現在までも BRPC に対して術前化学療法・放射線療法後に切除を行う集学的治療の報告が散見されるが (2, 3)、化学療法が奏功せず局所進行となって切除を断念するリスクも考えられ、まだその有用性が客観的に証明されたとは言いがたい。特に SMA に対する剥離マージンは距離を稼ぎにくく、R0 切除の達成のために、SMA 周囲神経叢の半周郭清や、門脈の合併切除といった外科的アプローチの工夫が報告されている (4, 5)。当院では、BRPC に対する手術的アプローチとして、門脈合併切除を伴う膵頭十二指腸切除 (PD)、SMA 周囲神経叢の半周郭清を伴う PD、膵体尾部切除 (DP)、CA の合併切除を伴う DP (DP-CAR) を導入し、BRPC の外科的な根治切除率の向上を目標に取り組んできており、近年動脈系への近接や、周囲神経浸潤が疑われる症例に対する切除も増えてきてはいるが、当院の術前化学療法なしでの BRPC に対する切除後病理での根治切除達成率は 60%、5 年生存率は 6% と、惨憺たる成績である。すなわち BRPC に対しては、手術手技の向上のみで根治切除を達成することはほぼ不可能に近いのが現状であり、治癒切除不能、もしくは治癒切除困難癌として扱うべきあると考えられる。

本試験における薬剤選択では2つの条件を満たす薬剤を選択する必要がある。まず、術前化学療法が原発巣に対して十分な腫瘍縮小効果を持つことであり、もう一つは4コースの化学療法後に比較的短期間で膵頭十二指腸切除や膵体尾部切除が安全に施工可能であるという条件である。遠隔転移を有する膵癌を対象とした国際共同第 III 相比較試験 (MPACT 試験) の結果、GEM+nab-PTX 療法は、GEM 単独療法に比べ MST 8.5 vs. 6.7 か月 [ハザード比 0.72 (95%CI : 0.45-0.73)、 $p < 0.001$]、mPFS 5.5 vs. 3.7 か月 ($p < 0.001$)、RR 23 vs. 7% ($p < 0.001$) と有意に良好な成績を示した (6)。本邦でも GEM+nab-PTX 療法の第 I/II 相試験が行われ、RR は 44.1% であり、30% 以上の原発縮小率は 65.4% と報告されている。この高い原発縮小率より GEM+nab-PTX 療法は術前化学療法が原発巣に対して十分な腫瘍縮小効果を持つことが期待される。GEM+nab-PTX 療法の有害事象は、MPACT 試験では、GEM 単独療法と比べ、Gr. 3 以上の血液毒性と末梢神経障害の発現頻度が高く報告されているものの、(白血球減少 31%、好中球減少 38%、血小板減少 13%、末梢神経障害 17%)、本邦で行われた第 I/II 相試験では、Gr. 3 以上の白血球減少 52.9%、好中球減少 67.6%、血小板減少 5.9%、発熱性好中球減少症 2.9%、末梢神経障害 5.9%、治療関連死 0% と報告されており十分に忍容性の高い治療法と考えられている。

これらの結果から、GEM+nab-PTX 療法は現時点でもっとも高い有効性と同時に安全性が期待されるため、我々は、治癒切除困難な膵癌に対する術前化学療法のレジメンとして採用した。

二つ目のトピックは、膵切除後の代表的な合併症である、膵液瘻の克服である。近年他の固形臓器でも、術後合併症が長期成績に悪影響を及ぼすという報告が見られているほか (7, 8)、膵癌切除術後補助療法を早期に導入するためにも、経過が長期化する膵液瘻の克服は急務である。当研究は、以上の2点に対する外科的アプローチによる成績向上の検討し、ひいては膵癌治療予後の改善へ貢献させるべく提案された。

2. 方法

[II] 研究計画の概要

本研究は、大きく2つの臨床試験からなる。

研究テーマ①

「BRPC に対する、ジェムザール+ナブパクリタキセル (GEM+nPTX) 療法による術前化学療法と外科的切除

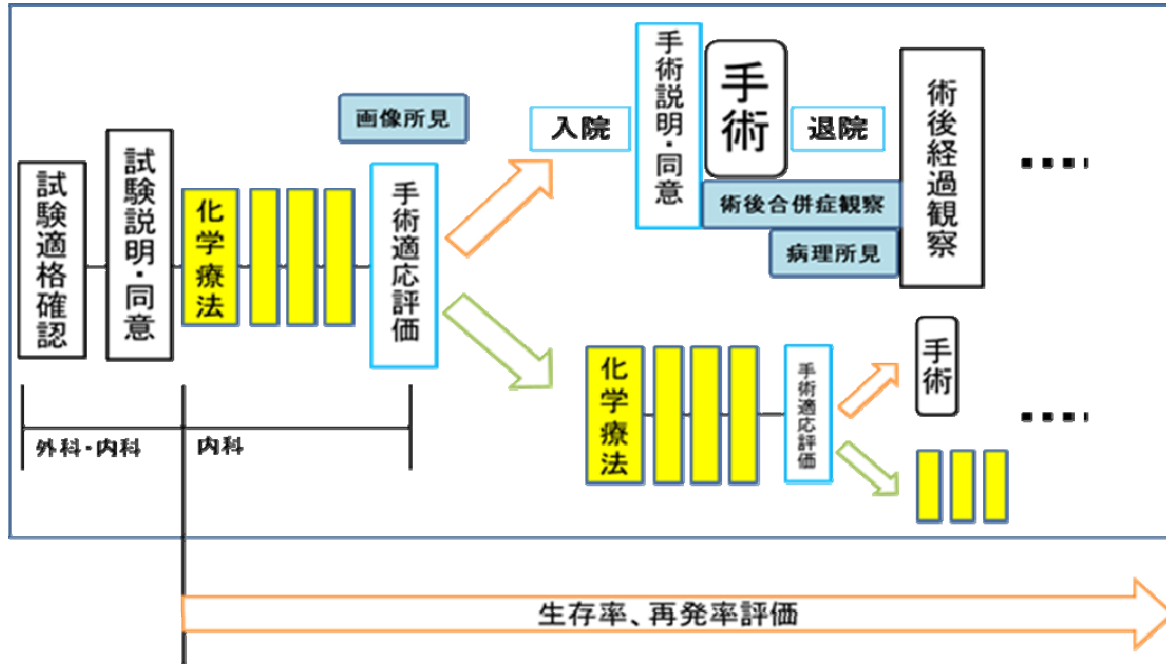
の集学的治療の有用性評価。」

◆試験デザイン：探索的単アーム試験(feasibility phase II)

◆主要評価項目：化学療法後膵切除の安全性（術後合併症頻度手術所要時間&出血量、膵液瘻、DGE、腹水貯留、下痢、SSI、術後在院日数(日)）

◆副次的評価項目：化学療法の有用性、安全性：化学療法の奏効率（RECIST基準による）、化学療法後の切除率、R0切除達成率、画像診断・手術診断・病理診断の一致度、化学療法の有害事象

【方法】：BRPC症例を対象に、術前GEM+nPTXを4コース施行し、画像診断で切除適応と判断したら、膵切除を行う(別紙図1)。切除後標本を、術前画像と同様の型に固定した標本を用いて、病理診断を行う。病理診断はRoyal Collage of Pathologyの規約に則り、剥離断端1mm以上の距離がある場合をR0切除とする。



【目標症例数】：60例【予定試験期間】：2年間。

研究テーマ②

「膵切除術(膵頭十二指腸切除)後、新しい膵空腸吻合法(Blumgart変法)の膵液瘻抑制に対する有用性の検討」

◆試験デザイン：多施設共同無作為比較試験(参加施設：がん研有明病院、国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、静岡県立がんセンター)

◆主要評価項目：臨床的有意な術後膵液瘻(POPF)発生率(International Study Group of Pancreatic fistula 基準の Grade B以上)

◆副次的評価項目：Blumgart変法のfeasibility, 術後在院日数, ISGPFによるPOPF発生率, 術後合併症(Clavien-Dindo分類 Grade III以上)、各吻合法に起因すると思われる有害事象、キモトリプシンプローブ蛍光法による術中膵空腸吻合部の漏出評価

【方法】術前に適格症例を登録後、2種類の再建法(Blumgart法 vs. 従来法(柿田法))に割り付けを行い、膵頭十二指腸切除中に指定された再建を行い、上記評価項目につき比較する。また、術中にキモトリプシンプローブを膵空腸吻合部に転写した露紙に噴霧し、膵液漏の程度を定量評価する(6)。

【対象】膵頭部腫瘍に対して膵頭十二指腸切除を行う症例のうち、膵液瘻のリスクの高い正常膵を有する症例。

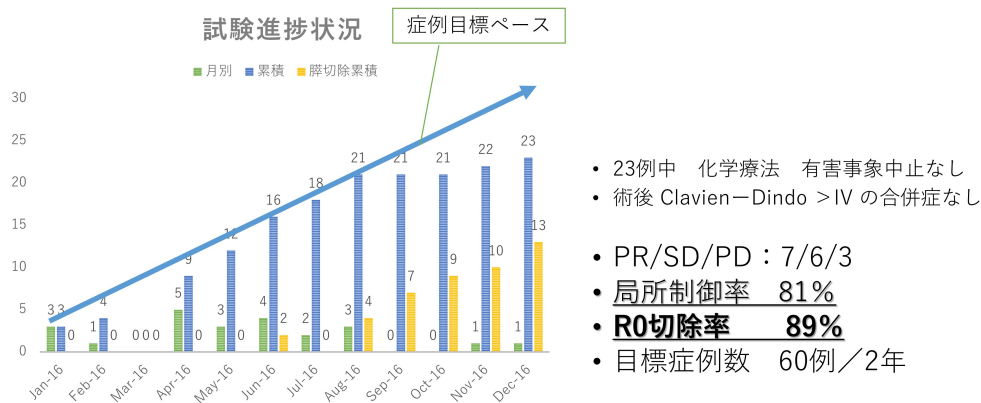
【目標症例数】：140例、【予定試験期間】：2年間

3. 結果 研究成果、および考察

研究テーマ①

2016年1月の試験開始より、順調に症例集積を重ね、現時点で23例がエントリーしている。

2016年1月-12月時点の進捗状況



2016年1-12月の1年間で、試験登録23例（化学療法完遂16例）であった。化学療法の有害事象中止はなく、化学療法完遂16例のうち、13例でPR、SDが得られ、局所制御率は81%であった。PDとなった3例を除く13例に瘻切除が施行され、病理結果報告済み症例におけるR0切除率は89%であった。

<考察>

切除可能境界域膵癌（BRPC）に対して、GEM+nPTXによる術前補助化学療法を行うことにより、切除先行時代のR0切除率 60%に比して、明らかな改善が見られている。これは、81%という高い局所制御率による病変に対する化学療法の効果のみならず、4ヶ月の治療観察期間を設けることによる、より厳格なselectionが可能になったことも示唆される。目標症例数の達成のためには、現行の登録状況では若干不足しており、当初の予定通り、早期の他施設共同試験への拡張の準備中である。

研究テーマ②

前向き比較試験の基礎データ構築のため、2010年1月～2015年12月に当院で行われた、正常膵に対する膵頭十二指腸切除症例228例の後方視的検討を行った。従来法である柿田法が171例、Blumgart法が57例に行われた。患者背景として、主膵管系に有意差があったほか、背景因子に差なし。術後膵液瘻（ISGPF分類の grade B以上）の頻度は、21.6% vs 17.5% (p=0.503) とほぼ同等であった。その他短期成績として、手術時間、出血量、術後在院日数、ドレーン抜去時期にも差がなかった(図2)。

Kakita vs. Blumgart (2010.1-2015.12) HPD, 結腸合併切除除く

Variables	Kakita (n=171)	Blumgart (n=57)	p
Age [years, median (range)]	66(32-86)	71 (21-86)	0.093
Male [n (%)]	98 (57.3)	32 (56.1)	0.877
BMI	22.3 (15.9-32.0)	22.3 (16.1-29.9)	0.553
History of DM	27 (15.8)	10 (17.5)	0.757
Diameter of MPD [mm, median (range)]	2 (1-8)	3 (1-11)	0.020
Operative time [min, median (range)]	489 (295-834)	474 (254-699)	0.256
Blood loss [mL, median (range)]	400 (20-3530)	550 (60-1875)	0.315
Pancreatic fistula (≥ Grade B) old classification	79 (46.2%)	26 (45.6%)	0.939
Pancreatic fistula (≥ Grade B) new classification	54 (31.6%)	21 (36.8%)	0.467
Pancreatic fistula (≥ Grade B) [#]	37 (21.6%)	10 (17.5%)	0.503
Postoperative hospital stay	30 (16-108)	32 (8-127)	0.753
Duration until drainage tube removal	19 (4-85)	18 (4-127)	0.515

<考察>

大規模な後方視的検討により、膵空腸吻合の新術式の成績を評価したが、残念ながら、当初予定していた前向

き無作為比較試験のRationaleとなるような、成績の改善は認められなかった。今後は、術後の膵液瘻の発生時期の検討、膵液瘻関連合併症の重症化の度合いなどをさらに深めて検討し、前向き臨床試験のデザインに反映させる予定である。

4. まとめ

当院で、膵癌予後向上のための実施中の臨床試験(前向き単アーム試験、後方視的検討)につき報告した。1年という短い期間にもかかわらず、2つの大きなテーマの進捗に大きくご助力いただきました。さらに試験を継続、発展させ、高いインパクトのある結果を論文発表する予定です。

5. 論文発表・参考文献

現時点で論文発表なし。2017年中に研究テーマ②の後方視データの論文化、2019年に、研究テーマ①の論文か予定である。

1. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1035-46.
2. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007;246(1):52-60.
3. Eposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(6):1651-60.
4. Inoue Y, Saiura A, Yoshioka R, Ono Y, Takahashi M, Arita J, et al. Pancreatoduodenectomy With Systematic Mesopancreas Dissection Using a Supracolic Anterior Artery-First Approach. *Ann Surg.* 2015;Jan 13.
5. Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, Kodera Y, Yamada S, Sugimoto H, et al. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg.* 2012;255(1):103-8.
6. 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(18):1691-703.
7. Kubota T, Hiki N, Sano T, Nomura S, Nunobe S, Kumagai K, et al. Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):891-8.
8. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *The British journal of surgery.* 2005;92(9):1150-4.