

## 論文の内容の要旨

論文題目 **Borderline resectable 膵癌に対する術前化学療法  
-ゲムシタビン・S-1・ロイコボリン併用療法の検討-**

齋藤 圭

膵癌は依然として予後不良であり、本邦においてその罹患率は年々上昇し、癌死の原因の4位となっている。膵癌の根治治療は外科切除であるが、早期診断が難しいこともあり、切除率は20%程度と言われている。膵癌に対する外科切除の根治度は癌遺残度 (residual tumor: R) から判定される。肉眼的にも組織学的にも癌遺残のない切除をされた状態を R0 切除とし、肉眼的切除されたが、組織学的に断端が陽性である状態を R1 切除、肉眼的にも癌遺残がある状態を R2 切除としている。R0 切除は R1 及び R2 切除よりも生存期間の延長に寄与することが報告されている。

切除不能膵癌に対しては化学療法が標準治療であり、長らく **Gemcitabine(GEM)**が第一選択薬であった。また本邦では、**GEM** との非劣性が証明されている **S-1** が広く使用されてきた。さらなる治療効果を期待し、当科が中心となって行ったものを含め、本邦で3つの **GEM・S-1(GS)**併用療法と **GEM** 単剤療法の無作為化比較試験を行われたが、OSの延長を示したのは一つだけで、抗腫瘍効果が十分ではない可能性が考えられた。近年では、**FOLFIRINOX**療法や **GEM+nab-PTX**療法といった多剤併用療法が **GEM** 単剤療法と比較して、有意に生存期間を延長することが示され、標準治療となっている。当科ではそれまで施行してきた **GS**療法からより高い腫瘍効果を目指して、**LV**を併用する **GEM・S-1・LV(GSL)**療法の第1相試験を行った。第1相試験では **Response rate** が33%、**Disease control rate** が93%、無増悪生存期間5.4ヵ月、全生存期間16.6ヵ月と良好な成績を示したことから、現在は第2相試験 (UMIN-CTR : 000010720) を行っている。

唯一の根治治療とされている外科切除を行った膵癌であっても、その術後再発率は高く、問題点の一つである。その再発率の低下及び予後延長を目指し、術後化学療法が行われている。これまで **GEM** が術後補助化学療法の標準治療であったが、2013年に本邦で行われた **JASPAC-01**試験にて **S-1** が **GEM** よりも有意に予後延長に寄与することが報告された。現在、術後補助化学療法の標準治療は **GEM** と **S-1** になっている。

術後補助化学療法による予後延長が得られる一方で、膵切除術直後には化学療法の負担に耐えられないことや、術後には十分な量の化学療法剤が投与できないという問題点があり、外科切除を行った症例すべてで施行するのは困難である。また、術後に少なからず経験する早期再発も問題点の一つである。そこで近年、遠隔転移を有さない膵癌に対する術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy: NAC)が行われるようになり、複数の前向き試験が報告されている。NACの目的は①術前に腫瘍縮小を図り、根治切除 (R0 切除)率を向上させるこ

と、②術後早期に転移を来す症例を切除対象から除外することである。具体的には、切除不能の主原因である腹腔動脈 (CA)、上腸間膜動脈/静脈 (SMA/SMV)、門脈 (PV) など大血管の浸潤所見を軽減させることで、根治切除が可能となることを目指している。米国の NCCN guideline ではこれらの大血管浸潤を来す群を Borderline resectable 膵癌とし、術前・術後の化学療法を含めた systemic chemotherapy が必要としている。本邦ではこれまで Borderline resectable 膵癌の定義はなく、施設独自の基準または NCCN guideline などを用いて治療適応を判断してきたが、2016 年 7 月に改訂された膵癌取り扱い規約で切除可能性分類が新設され、標準治療により根治切除 (R0 切除) が可能かという点から、切除可能 (Resectable : R)、切除可能境界 (Borderline resectable : BR)、切除不能 (Unresectable : UR) に分けられた。本邦では以前より再建可能な門脈浸潤は切除可能と判断されてきた経緯があり、SMV/PV の接触・浸潤が 180 度未満のものは Resectable、180 度以上のものは BR-P とされ、SMV/PV の接触・浸潤の程度に関わらず、SMA あるいは CA と腫瘍との接触・浸潤が 180 度未満であるものを BR-A と定義された。また、切除不能膵癌 (UR) についても、局所進行にとどまるものは Locally advanced (UR-LA)、転移を有するものを UR-M となった。本邦では Resectable 及び borderline resectable 膵癌を対象とした GEM・S-1 療法の多施設共同研究が行われ、切除不能膵癌で高い有効性が証明された FOLFIRINOX 療法や GEM + nab-PTX 療法を術前に施行する臨床試験も国内外で行われるようになってきているが、NAC の標準的な治療はまだ確立されていないのが現状である。

以上のような背景から、切除可能境界(Borderline resectable)膵癌を対象とした術前化学療法の有効性を検証するために本研究を計画した。研究①として当院における膵癌の治療成績を後向きに解析し、遠隔転移を有さない膵癌の治療の現状と、その問題点を検討することとした。続いて、研究②として遠隔転移を有さない膵癌の問題点を解決するため、BR-A 及び UR-LA を対象とした術前化学療法を計画した。化学療法のレジメンとして、高い抗腫瘍効果が期待される GSL を選択し、術前化学療法としての GSL 療法 (NAC-GSL) の有効性及び安全性を評価することとした。

本研究では、まず、2005 年から 2015 年までの膵癌治療成績を後向きに検討した。切除例において根治切除である R0 切除と、組織学的遺残のある R1 切除を比較し、無再発生存期間中央値は 28.3 カ月 (95%信頼区間 : 21.7-35.1 カ月)、9.0 カ月 (95%信頼区間 : 6.9-16.5 カ月)と有意に R0 切除が良好( $p<0.001$ )であること、生存期間中央値も 63.3 カ月 (95%信頼区間 : 50.7-NA カ月)、35.7 カ月 (95%信頼区間 : 21.4-NA)と有意に R0 切除が良好( $p=0.01$ )であったことから、R0 切除が予後に寄与する因子であることが示唆された。また、術後早期再発例と晩期再発例を比較したところ、再発後の生存期間は 11.7 カ月 (95%信頼区間 : 8.1-17.9 カ月)、27.6 カ月 (95%信頼区間 : 15.5-45.7 カ月)と有意に早期再発の方が予後不良( $p=0.004$ )であることが分かった。また、再発様式の検討では、遠隔転移再発が 87.5%、58.2% ( $p=0.001$ )と有意に早期再発で高かった。

研究①から、早期再発率の低下及び R0 切除率の向上を目指した術前化学療法の有効性を

評価する必要があると考えた。そこで、研究②として R0 切除率の向上を目指した膵癌術前化学療法の前向き試験を行った。対象は、動脈浸潤を伴う Borderline resectable (BR-A) 及び Locally advanced (UR-LA) のうち、動脈浸潤が 30mm 以下の short segment である膵癌を対象とした。本試験はプロトコル作成前に当院の消化器内科、肝胆膵外科、放射線科の合同会議において、当院における切除可能性分類を決定した。その後、プロトコルを作成し、試験を施行した。術前化学療法としては、非切除進行膵癌で高い抗腫瘍効果が期待されている GSL 併用療法を施行した。投与方法は GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup> を day1 に、S-1 80mg/m<sup>2</sup> 及び LV 50mg/day を day1-7 に投与し、2 週間を 1 コースとした。主要評価項目は、切除企図例における R0 切除率、副次項目は①術前化学療法の評価として全切除率、無再発生存期間、生存期間、再発様式、②GSL 療法の安全性と効果の評価として抗腫瘍効果、有害事象、切除標本を用いた病理学的評価、③手術への影響として術中・術後偶発症、手術時間、術後入院日数とした。有害事象に関しては、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 を用いて評価を行った。病理学的評価は膵癌取扱い規約第 7 版に基づいた。

2014 年 1 月から 2016 年 12 月までに予定数である 24 例の患者を登録した。術前化学療法中に Progression disease と診断された 4 例、逸脱した 3 例を除く 17 例が開腹手術に移行し、原発切除可能であったのは 14 例であった。14 例のうち 13 例で R0 切除でき、本試験の主要評価項目である切除企図例における R0 切除率は 76.5%であった。GSL の有害事象として、好中球減少が all grade で 54.2%、grade 3-4 で 33.3%、食欲不振が all grade で 54.2%、grade 3-4 で 16.7%、口内炎が all grade で 62.5%、grade 3-4 で 16.7%と目立ったものの、有害事象で中止となる症例は見られなかった。抗腫瘍効果としては Response rate が 17.4%、Disease control rate が 87.0%であった。切除症例 14 例における治療後組織の病理像から、術前化学療法の組織学的効果を判定した。癌の推定残存率が 50%以上かつ 90%未満と定義された Grade1b が 10 例、推定残存率が 10%以上かつ 50%未満と定義された Grade2 が 4 例であった。切除可能であった 14 例と切除不能であった 9 例を比較検討した結果、治療前 CA19-9 値と治療後 4 週間の CA19-9 値を比較した CA19-9 値低下率が切除群で 52.1%、非切除群で 17.1%と有意な差が見られた (p=0.008)。切除した 14 例のうち再発は 7 例で見られ、うち早期再発は 3 例 (21.4%) であった。

当院における膵癌の後ろ向きの治療成績の検討では、外科治療の成績は良好であり、その中でも R0 切除が予後に寄与することが示唆された。一方で術後早期再発が依然として問題点であることが示された。これに対して、当院で施行した Borderline 及び Locally advanced 膵癌に対する GSL 併用療法による術前化学療法は、R0 切除率の向上が期待された。新規化学療法である GSL 併用療法の安全性も示された。本試験の結果を踏まえ、術前化学療法が、遠隔転移を有さない膵癌に対する標準治療の一つとなる期待ができる。