TOPICS

最新のトピックス

膵癌に対する術前治療

信州大学医学部外科学教室消化器・移植・小児外科学分野
野竹　剛　　副島雄二

Ⅰ　はじめに

最新のがん統計によると，膵癌は本邦部位別癌死亡の第４位を占めており，その数は年々増加傾向にある。５年相対生存率は男性で8.9％，女性で8.1％と全悪性腫瘍の中でも際立って低く，きわめて生物学的悪性度の高い癌種である。

膵癌は早期の段階から血流やリンパ流に流出し，多臓器に転移を引き起こすとされる。外科切除のみでは全身に散布された癌細胞を完全に除去できず，全身化学療法を組み合わせることが予後の改善に必要であるとの考えがある。これに基づき，切除後の再発制御による予後向上をめざし，術後補助化学療法の開発がすすめられてきた。すでに本邦では，根治切除後のS-1単剤による補助療法が標準治療として位置づけられている[1)]。現在はさらなる治療効果を目指し，術前補助療法（neoadjuvant therapy：NAT）の試みが報告されている。NATの利点としては，① 体内の微小転移巣に対し早期から治療できる，② 全身状態が良好な術前に治療することで治療の強度を上げることができる，③ 生物学的悪性度を下げることで，術中の癌細胞散布を防止する，④ がん組織が縮小，退縮することで治癒切除の可能性が高くなる，⑤ NATに対する反応性を見極めることで，術後早期に再発する可能性が高く手術の意義が低い症例を見極めることができる，といった点があげられる。一方欠点としては，① NAT中に腫瘍が進行して切除の機会を失ってしまう可能性があることや，② 有害事象により周術期合併症発生率を上昇させる可能性があること，などが指摘されている。

近年，外科切除の可能性を中心に膵癌を分類し，どのような治療方針が最適かを検討していく試みがなされている。日本膵臓学会による「膵癌取り扱い規約第７版」では，周囲血管（門脈系および上腸間膜動脈，腹腔動脈）への浸潤の程度により，切除可能（resectable：R），切除可能境界（borderline resectable：BR）および切除不能（unresectable：UR）の３つに分類されている[2)]。NATの意義は上記分類によって異なると考えられるため，本稿では上記分類ごとに，最新の膵癌術前治療について述べる。

Ⅱ　切除可能膵癌（resectable：R）

R膵癌に対するNATについては，これまで明確なエビデンスが不足していたが，最近わが国で行われたRCT（Prep-02/JSAP-05試験）の結果が公表され，注目を集めている[3)]。本試験では，ゲムシタビン塩酸塩とS-1を用いた術前補助療法を行った際の生存期間中央値が36.7か月で，手術先行群の26.6か月を有意に延長する結果となった。他に海外からもR膵癌に対するNATの有用性を示すRCTの結果が報告されてきている（**表１**）。これらをうけ，昨年本邦のガイドラインでは「R膵癌に対する術前補助療法としてゲムシタビン塩酸塩＋S-1併用療法を行うことを提案する」と変更が加えられた。R膵癌全例にNATを行うべきか，至適レジメンはゲムシタビン塩酸塩＋S-1併用療法でよいのかなど課題は残るものの，今後R膵癌に対してはNAT後の根治手術が標準治療となっていくことが予想される。

Ⅲ　切除可能境界膵癌（borderline resectable：BR）

BR膵癌とは，腫瘍が門脈や上腸間膜動脈など腫瘍血管に浸潤を認め，手術先行による外科治療を施行しても高率に癌が遺残し，生存期間延長効果を得ることができない可能性があるものと定義されている。NATによる治癒切除率の向上が生存率改善につながる可能性があり，その効果が注目されている。しかし，大規模な臨床試験に基づいたエビデンスはいまだ確立されてはいない。最近になって，韓国からBR膵癌おけるNATの有効性を検証するRCTが報告された[4)]。そこでは，ゲムシタビン塩酸塩＋放射線照射54 Gyに

表１　切除可能膵癌に対する術前治療と手術先行の無作為化臨床試験の成績

報告者	報告年　対象患者	治療介入（症例数）	術後補助療法	切除症例数（切除率）	R0切除症例数*	MST（月）*
Golcher ら	2015年　R	radiation/GEM＋CDDP（n＝33） 手術先行（n＝33）	GEM	19（58％） 23（70％）	17（52％） 16（48％）	17.4 14.4
Casadai ら	2015年　R	radiation/GEM（n＝18） 手術先行（n＝20）	GEM	11（61％） 15（75％）	7（25％） 5（38.9％）	22.4 19.5
Versteine ら	2020年　R＋BR	radiation/GEM（n＝119） 手術先行（n＝127）	GEM	72（61％） 92（72％）	51（43％） 37（29％）	16 14.3
Unno, Satoi ら	2019年　R＋BR	GEM＋S1（n＝182） 手術先行（n＝180）	S1	140（77％） 130（72％）	— —	36.7 26.5

*ITT 集団の結果，MST：生存期間中央値，R：切除可能，BR：切除可能境界，GEM：ゲムシタビン塩酸塩，CDDP：シスプラチン

よる NAT 群は手術先行群と比較して治癒切除率が高く（82.4％ vs 33.3％，p＝0.01），有意に予後が良好であった（生存期間中央値21か月 vs12か月，p＝0.028）と報告している。このほかにも，現在前向き臨床試験が複数進行中であり，その結果が待たれる。

Ⅳ　切除不能膵癌（unresectable：UR）

近年の化学療法の進歩により，治療に奏功し著名な腫瘍縮小を示す症例がみられるようになった。このような症例においては，当初周囲への浸潤のために切除不能と考えられていた症例（UR-LA 膵癌）であっても，根治的な外科切除が可能となり（conversion surgery），予後の改善につながるものと期待が持たれている。すでに米国の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは，一次治療後に良好な performance status を維持し病状の進行がない患者は，二次治療としての根治切除を考慮すべきとしている[5]。

図１は当科で経験した UR-LA 膵癌に対して約１年におよぶ化学療法を先行したのちに conversion surgery を行った症例である。当初，上腸間膜動脈周囲に2/3周以上におよぶ神経叢浸潤を認めたため UR-LA と診断し，FOLFIRINOX 療法を開始した。しかし治療効果に乏しかったため，ゲムシタビン塩酸塩＋アルブミン結合パクリタキセル併用療法（GnP 療法）にレジメンを変更したところ，画像検査上腫瘍の著明な縮小と腫瘍マーカーの改善を認めたため，治療開始より13か月後に膵頭十二指腸切除を行った。組織学的には腫瘍細胞中10～50％で変性を認め（Evans 分類Ⅱa），治癒切除が確認された。

ただし，Conversion surgery は厳選された患者の手術であることを理解し，その至適手術時期や患者選択基準等について今後さらなる検討が必要と考えられる。

Ⅴ　おわりに

膵癌に対する NAT の現状について切除可能性分類ごとに概説した。NAT の有用性が明らかとなることで，これまで難治癌とされていた膵癌診療のパラダイムシフトが起こってきている。しかし，至適なレジメンはどれか，どのような症例を対象とすべきかなど解決すべき問題点は多く，今後さらなる症例の集積や前向き試験により，明らかにしていく必要がある。

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）：膵癌診療ガイドライン2019年版，金原出版，東京，2019

2）日本膵臓学会（編）：膵癌取り扱い規約第７版，金原出版，東京，2016

3）Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al：Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). J Clin Oncol 37 (suppl 4)：abstr 189, 2019

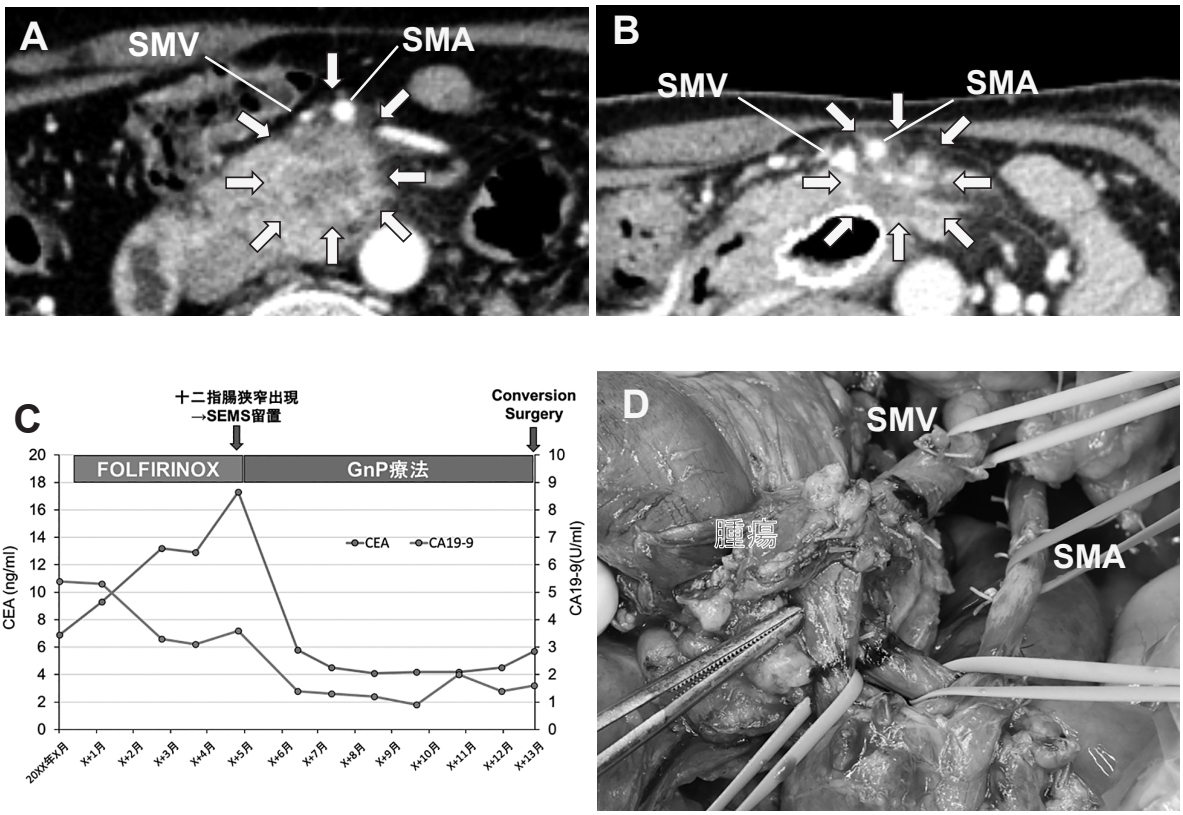

図１　当科で経験した conversion surgery の１例
化学療法前（A），および化学療法後（B）の CT 所見。（C）治療経過と腫瘍マーカーの推移。
（D）術中所見。SMA が腫瘍から完全に剝離されている。SMV は腫瘍の浸潤を受けていたために合併切除・再建を行った。
SEMS；self-expanding metallic stent，SMA；上腸間膜動脈，SMV；上腸間膜静脈

4）Jang JY, Han Y, Lee H, et al : Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer : A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. Ann Surg. 268 : 215-222, 2018
5）National Comprehensive Cancer Network : NCCN pancreatic guidelines for pancreatic cancer, version 1. 2020 ＜http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF?pancreatic. pdf.＞