

学 位 論 文 の 要 約

三 重 大 学

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----|----------------------|
| 所 属 | 三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 肝胆膵・移植外科学分野 | 氏 名 | 武内 泰司郎 たけうち たいじろう |
| <p>主論文の題名</p> <p>Comparative Study Between Gemcitabine-Based and Gemcitabine Plus S1-Based Preoperative Chemoradiotherapy for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, With Special Attention to Initially Locally Advanced Unresectable Tumor</p> <p>(局所性膵癌に対する術前化学放射線療法におけるゲムシタビン単独とゲムシタビンと S1 併用療法の比較検討-特に局所進行切除不可能膵癌に着目して-)</p> <p>Taijiro Takeuchi, MD, Shugo Mizuno, MD, Yasuhiro Murata, MD, Aoi Hayasaki, MD, Masashi Kishiwada, MD, Takehiro Fujii, MD, Yusuke Iizawa, MD, Hiroyuki Kato, MD, Akihiro Tanemura, MD, Naohisa Kuriyama, MD, Yoshinori Azumi, MD, Masanobu Usui, MD, Hiroyuki Sakurai, MD, and Shuji Isaji, MD</p> <p>Pancreas</p> <p>Received: June 14, 2018</p> <p>Accepted: November 11, 2018</p> <p>主論文の要約</p> <p>膵癌の 5 年相対生存率は 10%未満であり、非常に予後不良な疾患である。2000 年以降になり膵癌においても有効な新規抗癌剤の導入により徐々に治療成績は改善されているが満足できるものではなく、術前治療を含めた集学的治療が望まれる。米国の NCCN ガイドラインにおいても 2010 年以降は Borderline resectable (切除可能境界病変) に関しては術前治療が推奨されている。術前治療は微小転移巣の治癒や、潜在性遠隔転移を有する患者の同定、また局所性膵癌における予後改善が期待されるが、定まったプロトコールはない。当施設では 2005 年から手術を前提としたゲムシタビンによる化学放射線治療を導入し、その効果につき報告してきた。局所進行切除不能膵癌に対するゲムシタビンと S1 の併用療法の優位性は日本を中心に報告されていたが、術前の化学放射線療法に関する研究はなかった。そこで、当施設ではさらなる治療効果の改善を期待し、2011 年 11 月よりゲムシタビンに S1 を加えた併用療法を導入した。しかし、依然としてどちらの治療が予後改善をもたらすかは不明であった。これまで、術前治療の種類による治療効果、特に組織学的効果と予後についての研究はほとんどなく、唯一、術前化学放射線療法においてゲムシタビン単剤とゲムシタビンとシスプラチンの併用療法とを比較した</p> | | | |

報告があるが、その成績では生存率、組織学効果においても差を認めなかった。

そこで、本研究の目的は、局所性膵癌に対して術前化学放射線治療（CRT）後に切除された症例を、化学療法によりゲムシタビン単剤（G）とゲムシタビン+S1（GS）の2群に分けて、切除可能性分類別に臨床的、組織学的効果、予後を比較検討し、GS療法の有用性を明らかにすることである。

対象と方法

対象は、組織学的に膵癌と証明され遠隔転移を有さない局所性膵癌で2005年2月から2015年12月まで術前治療を行なった261例にて検討を行なった。MDCTにて評価を行い、切除可能症例（R）58例、切除可能境界症例（BR）76例、切除不能症例（UR）127例に分類した。261例のうち、ゲムシタビン単剤による術前化学放射線治療（G-CRT）は124例、ゲムシタビンにS1を併用した術前化学放射線治療（GS-CRT）は137例であった。G-CRTではゲムシタビンを1回量800mg/m²でday1,8に投与し、21日を1サイクルとし、2サイクル行なった。GS-CRTではS1をday1-21に1日量60mg/m²で内服し、ゲムシタビンを1回量600mg/m²でday8,22に投与し、28日を1サイクルとし、2サイクル行なった。全ての症例に線量45-50.4Gyの放射線治療を行なった。4週から6週の休薬期間をおき、再評価を行い、手術可能かを評価した。CRTの予定投与量の90%以上が投与可能であった症例を完遂例、90%未満であった症例を非完遂例とした。G-CRT群では124例のうち98例が完遂し、再評価の後に60例で根治術が施行された。GS-CRT群では137例のうち101例が完遂し、再評価の後に53例で根治術が施行された。この治療完遂後切除を行なったG-CRT60例、GS-CRT53例が我々のCRTプロトコルを臨床的、組織学的効果において比較する上で最良の対象と考えられた。またG-CRT群において26例が非完遂であり、再評価の後に11例で根治術が施行され、GS-CRT群において36例が非完遂であり、再評価の後に15例で根治術が施行された。この非完遂で根治術を施行したG-CRT11例、GS-CRT15例においても臨床的、組織学的効果において比較検討した。手術適応は再評価時にMDCTを施行し決定した。特にUR-LA症例では遠隔転移がなく、腹腔動脈幹、上腸間膜動脈に狭窄、変形を認めない場合は手術を施行した。腫瘍遺残度の評価（residual tumor:R）は日本の膵癌取り扱い規約第7版に準じて決定した。組織学効果はEvans分類に従い、50%より多い腫瘍壊死を認めた場合をhigh responder、50%以下の場合をlow responderと定義した。

結果

CRT完遂後根治術を行なった113例において臨床的背景、効果を検討した。プロトコルの差により、放射線量とゲムシタビン、S1の投与量に差を認めた。また初回治療から手術までの期間にも差を認めた。腫瘍縮小率と治療後のCA19-9値には有意差をもってGS-CRT群が優れていた。リンパ節転移については2群間に差は認めなかったが、リンパ管浸潤、血管浸潤はGS-CRT群が有意に低かった。R0切除率はG-CRT:70.0%、GS-CRT:90.6%と有意差をもってGS-CRT群が高かった（P=0.013）。特にUR-LA群で顕著であった（G-CRT:43.5%、GS-CRT:83.3%、P=0.023）。組織学的効果においてhigh responderはGS-CRT群が52.8%、G-CRT群が26.7%と有意差をもってGS-CRT群が優れていた。局所再発はG-CRT群で12例に認めたが、GS-CRT群は1例のみであり、GS-CRT群が有意に少なかった。疾患特異性生存率（DSS）はGS-CRT群が有意差をも

って G-CRT 群より優れていた (MST:GS-CRT vs G-CRT, 36.0 vs 27.2 months; $P=0.042$)。しかし無再発生存率 (RFS) は有意差を認めなかった (MST:GS-CRT vs G-CRT, 15.5 vs 13.2 months; $P=0.542$)。切除可能性分類別に評価すると、R、BR では有意差を認めなかった。UR-LA において DSS は有意差をもって GS-CRT 群が優れていた (MST:GS-CRT vs G-CRT, 36.0 vs 18.1 months; $P=0.014$)。周術期の予後因子に関し、単変量、多変量解析を行なった。単変量解析では切除可能性分類、CRT プロトコール、R 切除、リンパ節転移、神経浸潤、リンパ管浸潤、血管浸潤、術後補助療法の有無が有意な因子となり、多変量解析では R 切除のみが有意な因子となった。

非完遂後、根治術を行なった 26 例での比較では、リンパ管浸潤において有意差をもって GS-CRT 群が少なかったが、R 切除率、high responder においては有意差を認めなかった。DSS、RFS においては 2 群間で有意差はなく、また完遂例と比べると不良であった。

考察

本研究の結果から GS-CRT は G-CRT と比較し、臨床的效果、組織学的効果が優れており、高い R0 切除率から局所再発が減少し DSS において改善を認めたことがわかった。しかし臨床的效果と予後の関連性はまだ一般的に評価が定義されていない。CT 画像での評価は予後に反映しないとの報告が多い。CRT により浮腫、炎症、壊死が起こり、その後繊維化をきたすため腫瘍径を過大に評価してしまうこともあるとされている。今回の我々の研究では G-CRT 群では治療前後において腫瘍径はほぼ同じであった (中央値 28.7mm vs 30.4mm; $P=0.52$) が、GS-CRT 群では有意に縮小を認めた (中央値 32.4mm vs 26.7mm; $P<0.001$)。これは GS-CRT が G-CRT に比べ高い組織学効果を認めたことで説明される。腫瘍マーカーの CA19-9 は予後を反映する指標と知られている。我々も以前、G-CRT を行なった BR 症例において CA19-9 減少率は予後因子であると報告した。GS-CRT 群は治療後 CA19-9 値が中央値 34.4IU/L であり、G-CRT 群と比較して有意差をもって低値であった。

我々の研究は 2 つの異なる抗がん剤レジメを比較し、組織学的効果の差を認めた唯一の報告である。Varadhachary らが 2008 年にゲムシタビン単剤とゲムシタビンにシスプラチンを加えた併用療法を比較検討し報告したが、2 群間で組織学的効果、R0 切除率、予後に有意差は認めなかった。我々の研究では GS-CRT 群が G-CRT 群に比べ有意差をもって組織学的効果、R0 切除率が優れていた。2 群間では放射線量の違いが存在する。そこで GS-CRT 群において放射線線量 45Gy と 50.4Gy で比較検討したが、組織学的効果、R0 切除率は差がなかった。このことは GS-CRT 群における組織学的効果、R0 切除率の改善は放射線量の影響ではなく、化学療法の影響が大きかったと示唆された。

生存率の検討では R、BR では差は認めなかったが、UR-LA のみ GS-CRT が有意差をもって優れていた。この要因は R0 切除率において R、BR では差を認めなかったが、UR-LA で有意差をもって GS-CRT 群が優れていたことによると考えられる。事実、多変量解析においても R0 切除は予後因子であった。様々な施設で R0 切除は予後因子として報告されている。R、BR は門脈合併、神経叢切除を施行すれば R0 切除を達成することが困難ではない。一方で UR-LA では主要な動脈、特に SMA に接触、浸潤しており、手術の際には剥離操作を伴う。組織学的効果は腫瘍遺残に直接影響を及ぼすと考えられ、GS-CRT の組織学的効果が UR-LA において R0 切除の改善をもたらしたと考えられた。また局所再発についても GS-CRT 群は G-CRT 群と比べ低く、これらのことが特

に UR-LA の予後改善に寄与したと考えられた。

今回の研究は厳密に 2 つの CRT を比較するために予定投与量の 90%以上が投与可能であり根治手術が可能であった患者を対象とした。投与量が 90%未満であった非完遂例では臨床的効果は G-CRT 群、GS-CRT 群で有意差は認めず、また完遂例と比べ予後も不良であった。このことは CRT 効果を十分に得るためには 90%以上の投与が必要と言える。この報告は単施設による後ろ向きの検討であるため、さらなる多施設での前向き無作為試験が望まれる。

結論

GS-CRT は G-CRT に比べ組織学的効果が優れ、それが特に UR-LA において高い R0 切除に寄与し、結果として予後が改善したと考えられた。我々の報告は 2 つの異なった化学療法を比較し、組織学的効果の有意差を認めた初の報告である。