

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462068

研究課題名(和文) 膵癌に対する術前化学放射線療法の効果と適切な手術時期に関する前向き臨床研究

研究課題名(英文) Efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma

研究代表者

新地 洋之 (Shinchi, Hiroyuki)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：60284874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌に対する術前化学放射線療法(NACRT)の効果、適切な切除症例の選択および治療効果予測に関して検討した。手術先行群、NACRT後切除群、NACRT後非切除群はそれぞれ17症例、11症例、22症例であった。全生存期間中央値はNACRT後切除群で有意に良好であり、手術先行群とNACRT後非切除群ではそれぞれ14ヵ月と19ヵ月で有意差なかった。NACRT後の非切除の理由としては遠隔転移が最多であり、多くはNACRT後9ヵ月以内までに認められた。NACRTはBR膵癌の予後改善のために有用であり、NACRT後9ヶ月以上遠隔転移の出現がない症例は積極的に切除を行うことで予後の向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have examined the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). This study included 17 patients who underwent upfront surgery, 11 patients with surgical resection after NACRT, and 22 patients w/o resection after NACRT, respectively. The median survival time (MST) of patients with surgical resection after NACRT was significantly better than other groups.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵癌 化学放射線療法 術前治療 外科治療

1. 研究開始当初の背景

膵癌は悪性度が高く、根治手術がなされても術後早期に高率に局所あるいは遠隔転移再発が認められ、5年生存率は7.0%と非常に予後不良な難治性癌である。膵癌の治療成績向上のためには、手術、化学療法および放射線療法を加えた集学的治療が重要である。現在、切除可能膵癌に対しては本邦でのランダム化比較試験 (JASPAC01) の結果に基づいて、手術後にフッ化ピリミジン系抗がん剤 S-1 による術後補助療法が標準治療となっている。切除境界膵癌に対しては有効な集学的治療は確立されていない。一方、切除不能局所進行膵癌に対しては化学療法もしくは化学放射線療法が選択される。われわれはこれまで S-1 併用加速多分割放射線療法 (hyperfractionated accelerated radiotherapy: HART) を施行し、その良好な成績を報告してきた。また近年、FORFILINOX 療法やゲムシタピン (GEM) + nab-paclitaxel (nab-PTX) 療法などの新しい化学療法が GEM 単剤と比較して生存期間を有意に延長することが報告された。

近年、さらなる治療成績の向上を目指して、術前に化学療法もしくは化学放射線療法を施行しその後切除する報告が急増している。術前治療の目的として、治癒切除率の改善や潜在的微小転移への早期治療、また早期に遠隔転移が出現する症例には開腹手術を回避できる可能性が挙げられる。最近の報告によると、膵癌に対する術前化学療法・化学放射線療法は根治切除率やリンパ節転移陰性率が高率であり、術後局所再発率が低いことより、長期生存が期待される治療法であることが示唆されている。

以上のように、膵癌術前治療により生存成績の向上が大いに期待されているが、いまだ確固たるエビデンスはなく多くの未解決の問題が残されている。(1)本当に予後の改善効果はあるのか。(2)すべての膵癌に適応があるのか。(3)化学療法か化学放射線療法かあるいはその併用がベストなのか。(4)適切な術前治療期間はどのくらいか、など。上記の疑問に対して、前向き臨床試験により明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、強力な術前治療 (化学療法先行後の化学放射線療法) 後の手術が、膵癌の長期生存成績の向上に寄与するか否かを明らかにすることである。

本研究の学術的独自性と創造性は以下である。

- (1) 遠隔転移予防を目的とした化学療法と局所制御を目的とした化学放射線療法を併施した最大限の術前強化治療が、単独治療法に比べ治癒切除率の向上や局所・遠隔再発率の低下をもたらす、長期生存成績の向上が期待される。
- (2) 術前治療期間が約 6 か月と長期間確保さ

れるため、早期に遠隔転移が出現する症例には開腹手術を回避できる。

3. 研究の方法

(1) 潜在性・微小遠隔転移検索に対する研究 分子生物学的アプローチ

1) 血中遊離癌細胞の検索および検出結果の集積

当科外来、入院膵癌患者全症例 (年間約 100 例) を対象として、治療前の血中遊離癌細胞の検出を RT-PCR 法により行う。検出結果を集積し、次年度の解析に備える。本臨床試験登録症例に対しては、化学放射線療法前後、維持化学療法後、手術直後、以後 6 か月ごとに経時的に血中遊離癌細胞検索を行い、検出結果を集積し、次年度の解析に備える。

2) 本臨床試験登録例に対する治療前膵癌生検標本の採取および集積

本臨床試験登録例に対して治療前に超音波内視鏡下膵生検を行い、標本を集積し、次年度の解析に備える。

診断的腹腔鏡検査による微小遠隔転移検索

本臨床試験登録例に対して腹腔鏡検査による微小遠隔転移検索を行う (次頁図参照)。手順として、全身麻酔下に腹腔鏡挿入後腹腔内観察を行い、腹膜播種、肝転移など遠隔転移の有無を確認し、必要に応じて組織生検まで行う。同時に腹腔内洗浄細胞診を行う。遠隔転移を認めた場合、直ちに全身化学療法など適切な治療へ移行する。

(2) 術前 TS-1 併用化学放射線療法と手術治療による臨床試験

『真の局所進行膵癌』に対する術前 TS-1 併用化学放射線療法および手術治療の安全性および有効性を明らかにすることを目的として、単群オープン臨床試験を開始する。対象は画像上明らかな転移を認めない切除可能膵癌とし、年齢 20 歳以上 75 歳未満で、Performance status (PS) は 0, 1 とする。文書による同意を得た後に、診断的腹腔鏡検査を行い、肝転移、腹膜転移のない局所進行膵癌を選別して、TS-1 併用化学放射線療法を行う。さらに 6 か月間の TS-1 維持化学療法を行った後に画像にて遠隔転移の有無を再評価し、『真の局所進行膵癌』を選別する。選別された症例に対して、手術リスク評価を行った後に切除手術を施行する。

4. 研究成果

Borderline Resectable (BR) 膵癌に対する術前化学放射線療法 (NACRT) の効果、適切な切除症例の選択、および治療効果予測に関して検討した。BR 膵癌 71 症例を対象とした。EUS-FNA を施行した症例においては、治療前の glucose transporter-1 (GLUT-1) の発現を評価した。

(1) BR-PV 症例において、手術先行群、NACRT 後切除群、NACRT 後非切除群はそれぞれ 17 症

例, 11 症例, 22 症例であり, NACRT 後切除率は 33.3%. BR-A 症例において, NACRT 後切除群と NACRT 後非切除群はそれぞれ 5 症例と 16 症例であり, NACRT 後切除率は 23.8%.

(2)BR-PV 症例の全生存期間中央値 (MST) は NACRT 後切除群で有意に良好 (11 症例中 8 症例が生存中) であり, 手術先行群と NACRT 後非切除群ではそれぞれ 14 ヶ月と 19 ヶ月であり有意差なし. BR-A 症例の MST は NACRT 後切除群で良好 (5 症例中 4 症例が生存中) であり, CRT 後非切除群では 19 ヶ月.

(3)GLUT1 低発現症例は CRT 後 1 カ月目の腫瘍縮小率が 26.6% であり, GLUT1 高発現症例の 7.6% と比較して有意に高率 ($P=0.002$).

(4)BR-PV 症例手術先行群, BR-PV 症例 NACRT 群, BR-A 症例 NACRT 群の R0 切除率はそれぞれ 70.6%, 100%, 90.9%.

(5)術後 1 年以内再発群の術前 CA19-9 値は 141U/mL であり, 1 年以内再発なし群の 21U/mL より高値.

(6)NACRT 後の非切除の理由としては遠隔転移が最多であり, 多くの遠隔転移は NACRT 後 9 ヶ月以内までに認められた.

以上より, NACRT は BR 膵癌の予後改善のために有用であり, GLUT1 発現は NACRT の効果予測因子となりえる. NACRT 後 9 ヶ月以上遠隔転移の出現がなく, 血清 CA19-9 値が正常値まで低下している症例は積極的に切除を行うことで予後の向上が期待できる.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Kawasaki Y, Mori S, Arigami T, Kijima Y, Shinchi H, Natsugoe S. Indication of extrahepatic bile duct resection for gallbladder cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(1):45-51.

Maemura K, Mataka Y, Kurahara H, Kawasaki Y, Iino S, Sakoda M, Ueno S, Arimura T, Higashi R, Yoshiura T, Shinchi H, Natsugoe S. Comparison of proton beam radiotherapy and hyper-fractionated accelerated chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2017 Sep - Oct;17(5):833-838.

Maemura K, Mataka Y, Kurahara H, Kawasaki Y, Iino S, Sakoda M, Uchikado Y, Arigami T, Uenosono Y, Mori S, Ueno S, Shinchi H, Natsugoe S. Gemcitabine and S-1 Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancers. *Anticancer Res.* 2017

Jan;37(1):233-237

Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Arigami T, Mori S, Ueno S, Shinchi H, Takao S, Natsugoe S. Clinical significance of serum carbohydrate antigen 19.9 and duke pancreatic monoclonal antigen type 2 for the prediction of hematogenous metastases in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology.* 2016 Nov - Dec;16(6):1051-1056.

Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Shinchi H, Sakoda M, Natsugoe S. Impact of p53 and PDGFR- Expression on Metastasis and Prognosis of Patients with Pancreatic Cancer. *World J Surg.* 2016 Aug;40(8):1977-84. Maemura K, Shinchi H, Mataka Y, Kurahara H, Iino S, Sakoda M, Ueno S, Takao S, Natsugoe S. Assessment of percutaneous laparoscopic ultrasonography-guided core needle biopsy for the advanced diagnosis of unresectable pancreatic cancer. *JOP.* 16:45-49. doi: 10.6092/1590-8577/2891. 2015.

[学会発表](計 7 件)

蔵原 弘, 前村公成, 又木雄弘, 川崎洋太, 迫田雅彦, 飯野 聡, 上野真一, 新地洋之, 高尾尊身, 夏越祥次: 膵癌における血行性転移再発を考慮した術前治療戦略, 第 117 回日本外科学会, 横浜, 4 月 17 日, 2017.

又木雄弘, 前村公成, 蔵原 弘, 川崎洋太, 橋口真征, 迫田雅彦, 飯野 聡, 上野真一, 新地洋之, 夏越祥次: 教室における conversion surgery を施行しえた切除不能膵癌の検討, 第 72 回日本消化器外科学会学術集会、金沢市、7 月 15 日、2017.

又木雄弘, 前村公成, 蔵原 弘, 川崎洋太, 橋口真征, 迫田雅彦, 飯野 聡, 上野真一, 新地洋之, 夏越祥次: 膵癌の化学 (放射線) 療法評価における FDG-PET の有用性 第 15 回日本消化器外科学会大会、福岡市、10 月 12 日、2017.

Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Kawasaki Y, Hashiguchi M, Ueno S, Shinchi H, Natsugoe S. Treatment strategy for borderline resectable pancreatic cancer, 第 29 回日本肝胆膵外科学会, 第 6 回アジア太平洋肝胆膵学会, 横浜, 6 月 8 日, 2017.

Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Kawasaki Y, Hashiguchi M, Ueno S, Shinchi H, Natsugoe S. A novel therapeutic

strategy for resectable pancreatic cancer ,第 55 回日本癌治療学会 ,横浜 , 10 月 22 日 , 2017 .

前村公成、又木雄弘、葦原弘、川崎洋太、迫田雅彦、飯野聡、樋渡清司、上野真一、高尾尊身、新地洋之、夏越祥次;Clinical impact of Gemcitabine with S-1 and chemoradiation concomitant S-1 for locally advanced unresectable pancreatic cancer、第 47 回日本膵臓学会大会、第 20 回国際膵臓学会、シンポジウム、8 月 6 日、仙台、2016.

前村公成、又木雄弘、葦原弘、川崎洋太、南幸次、米盛圭一、飯野聡、迫田雅彦、上野真一、高尾尊身、新地洋之、夏越祥次;局所進行切除不能膵癌における S-1 併用化学放射線療法前のゲムシタピン + S-1 導入化学療法の効果、第 54 回日本癌治療学会学術集会、ワークショップ、10 月 20 日、横浜、2016.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
とくになし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

新地 洋之 (SHINCHI, Hiroyuki)
鹿児島大学医歯学域医学系・教授
研究者番号 : 60284874

(2) 研究分担者

夏越 祥次 (NATSUGOE, Shoji)
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号 : 70237577

前村 公成 (MAEMURA, Kosei)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・准教授
研究者番号 : 30398292

又木 雄弘 (MATAKI, Yukou)
鹿児島大学附属病院・特任講師
研究者番号 : 10444902

葦原 弘 (KURAHARA, Hiroshi)
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・助教
研究者番号 : 70464469