

## 当院における Stage IVa 膵癌の診療現状

市立室蘭総合病院 臨床研修医

横山 佳 浩

市立室蘭総合病院 消化器内科

我 妻 康 平 金 戸 宏 行

谷 元 博 飯 田 智 哉

佐々木 基 永 縄 由美子

村上 佳 世 佐 藤 修 司

清 水 晴 夫

市立室蘭総合病院 外科・消化器外科

佐々木 賢 一 渋谷 均

市立室蘭総合病院 放射線科

志 藤 光 男

### 要 旨

当院における Stage IVa 膵癌の診療現状を後ろ向きに検討した。対象は 2001 年 1 月 1 日から 2014 年 9 月 30 日に当院で各種画像検査及び手術所見、病理学的所見により診断した Stage IVa 膵癌 61 例。男性/女性：33/28 例、年齢は中央値 72 歳、PS は 0/1/2/3：16/36/5/4 例、部位は頭部/頭体部/体部/体尾部/尾部/多発(頭部+尾部)：33/3/19/3/2/1 例、他臓器癌合併は異時性、同時性を合わせて 10 例であった。初回治療法は、外科的切除/化学放射線療法 (CRT)/化学療法/best supportive care (BSC)：14/13/13/21 例、観察期間は中央値 332 日 (27-1213 日)、予後追跡率は 100% で生存 8 例、死亡 53 例であった。初診からの生存期間中央値 (MST) は全症例 (n=61) で 368 日、抗腫瘍治療群 (外科的切除、CRT、化学療法) で 473 日、BSC 群で 218 日と、抗腫瘍治療により有意に生存期間の延長を認めた。治療開始後の MST は抗腫瘍治療群全体 (n=40) で 423 日、治療別では外科的切除/CRT/化学療法：520/743/263 日であった。本邦の報告と比べ、当院では化学療法及び外科的切除の予後は不良であった。一方で、化学放射線療法の予後は良好であった。

### キーワード

膵癌、Stage IVa、予後

### 緒 言

膵癌は本邦の臓器別癌死亡率において男性が 5 位、女性が 4 位と上位を占めており、死亡数は年間約 3 万人と増加の一途を辿っている<sup>1)</sup>。さらに罹患率と死亡率がほぼ同数であり、5 年生存率は 5~15% と極めて予後不良な疾患である<sup>2)</sup>。唯一外科的切除が治癒の可能性を有する治療法ではあるが、本邦での切除率は 40% 程度とされており<sup>3)</sup>、診断時には切除不能な進行癌で化学放射線療法や化学療法を選択する症例も多い。

今回、当院における Stage IVa 膵癌の診療現状について後ろ向きに検討したので、報告する。

### 対象・方法

2001 年 1 月 1 日から 2014 年 9 月 30 日に当院で各種画像検査及び手術所見、病理学的所見により診断した Stage IVa 膵癌 61 例を対象とした。患者背景、治療状況と経過、治療成績について解析を行った。統計学的手法として、生存率は Kaplan-Meier 法、有意差検定は Log-rank 法を用いた。また治療別背景因子比較における有意差検定には  $\chi^2$  検定、Kruskal-Wallis 検定を併用した。

表1 患者背景 (n=61)

年齢 (歳)	72 (45-94)	
性別 男/女	33/28	
PS		
0	16	(26.2%)
1	36	(59.0%)
2	5	(8.2%)
3	4	(6.6%)
部位		
頭部	33	(54.1%)
頭体部	3	(4.9%)
体部	19	(31.1%)
体尾部	3	(4.9%)
尾部	2	(3.3%)
多発 (頭部+尾部)	1	(1.6%)
異時性・同時性重複癌 <sup>*1</sup>	9	(14.8%)
受診形態		
初診	26	(42.6%)
他院より紹介	18	(29.5%)
他科より紹介	10	(16.4%)
自科通院中	7	(11.5%)
受診理由 (重複あり)		
黄疸	26	(24.1%)
腹痛	18	(16.7%)
画像異常	12	(11.1%)
背部痛	10	(9.3%)
糖尿病悪化	10	(9.3%)
食欲低下	9	(8.3%)
腫瘍マーカー増加	6	(5.6%)
体重減少	6	(5.6%)
その他 <sup>*2</sup>	11	(10.2%)

※1 大腸：3例、胃：2例、膵・子宮・乳癌：各1例、大腸腺腫内癌：1例

※2 血液検査値異常：4例、健診異常・便秘：各2例、腹部膨満・腹部不快・急性膵炎：各1例

## 結 果

### 1) 患者背景 (表1)

年齢は45-94歳(中央値72歳)、男性/女性：33/28例、PS 0/1/2/3：16/36/5/4例、部位は頭部/頭体部/体部/体尾部/尾部/多発(頭部+尾部)：33/3/19/3/2/1例、他臓器癌合併は10例で異時性が8例(大腸癌3例、胃癌2例、膵癌・乳癌・子宮癌が各1例)、同時性が1例(大腸腺腫内癌)であった。受診形態は初診26例、他院より紹介18例、他科より紹介10例、自科通院中7例で、受診理由(重複あり)は黄疸26例、腹痛18例、画像異常12例、背部痛・糖尿病悪化が各10例、食欲低下9例、腫瘍マーカー増加・体重減少が各6例、血液検査値異常4例、健診異常・便秘が各2例、腹部膨満・腹部不快・急性膵炎が各1例であった。

### 2) 観察期間と転帰

観察期間は中央値332日(27-1213日)、予後追跡率は

100%であった。生存8例、死亡53例で、死亡場所は当院34例、他院15例(内緩和ケア病棟6例)、在宅4例であった。

### 3) 治療と予後

初回治療は外科的切除14例、化学放射線療法(CRT)13例、化学療法13例、best supportive care(BSC)21例であった(表2)。

初診からの生存期間中央値(median survival time:以下MST)は368日、1年生存率50.1%、2年生存率22.9%、3年生存率9.7%であった。抗腫瘍治療の有無による比較では、抗腫瘍治療群(外科的切除、CRT、化学療法)でMST473日、1年生存率64.2%、2年生存率35.5%、3年生存率15.1%、BSC群でMST218日、1年生存率23.8%と、抗腫瘍治療群で有意に生存期間の延長を認めた(図1)。

治療開始後のMSTは423日、1年生存率59.1%、2年生存率32.4%、3年生存率0.8%、治療別のMSTはCRT743日、外科的切除520日、化学療法263日であった。CRTと外科的切除の間には生存率に有意差は認めず、CRTと外科的切除を合わせた群と化学療法の間には有意差を認めた(図2)。

### 4) 治療別背景因子比較 (表3)

外科的切除で年齢が若く、PSも良好な症例が多かった。初診から治療開始までの期間、初回治療から進行までの期間は化学療法で短かった。しかしながら、いずれも治療間に有意差は認めなかった。また初回治療開始後の進行形式を、局所再発もしくは原発巣の増大といった局所因子と、遠隔転移による遠隔因子に分けて比較したが、有意差は認めなかった。2次治療への移行率は化学療法で最も低かった。

## 考 察

本邦において、膵癌の病期診断は膵癌取扱い規約<sup>4)</sup>に基づいて行われることが多い。その中でもStage IVaはT4N0 or N1M0、T3N2M0とされており、外科的切除を行うか、切除不能として化学放射線療法や化学療法を行うのかといった、borderline resectable膵癌<sup>2)</sup>を含む領域である。外科的切除が唯一の根治的治療とされているが、膵癌の正確な進展度診断は困難とされており、術前

表2 初回治療法

外科的切除	14 (23.0%)
化学放射線療法 (CRT)	13 (21.3%)
化学療法	13 (21.3%)
Best Supportive Care (BSC)	21 (34.4%)

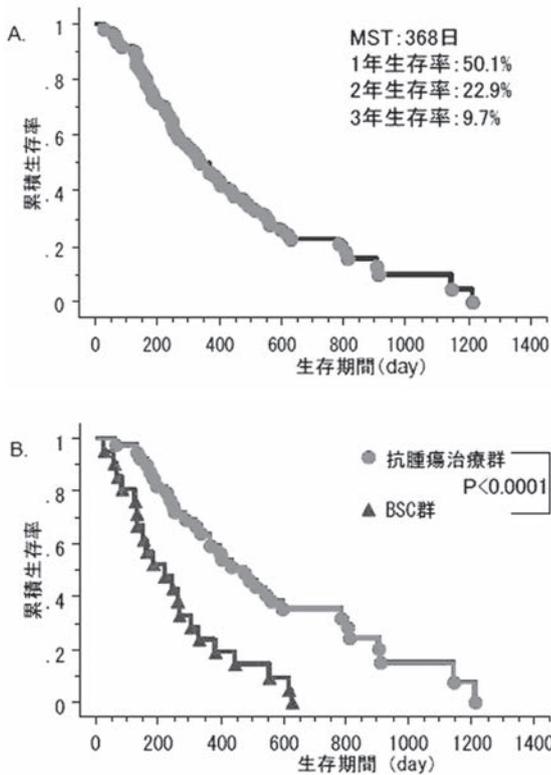


図1 初診からの累積生存率

A：全 61 例の MST は 368 日、1 年生存率は 50.1%、2 年生存率は 22.9%、3 年生存率は 9.7%であった。  
 B：抗腫瘍治療群と未治療群の比較では、抗腫瘍治療群の MST は 473 日、1 年生存率 64.2%、2 年生存率 35.5%、3 年生存率 15.1%、BSC 群の MST は 218 日、1 年生存率 23.8%であった。抗腫瘍治療により、有意な生存期間の延長を認めた (P < 0.0001)。

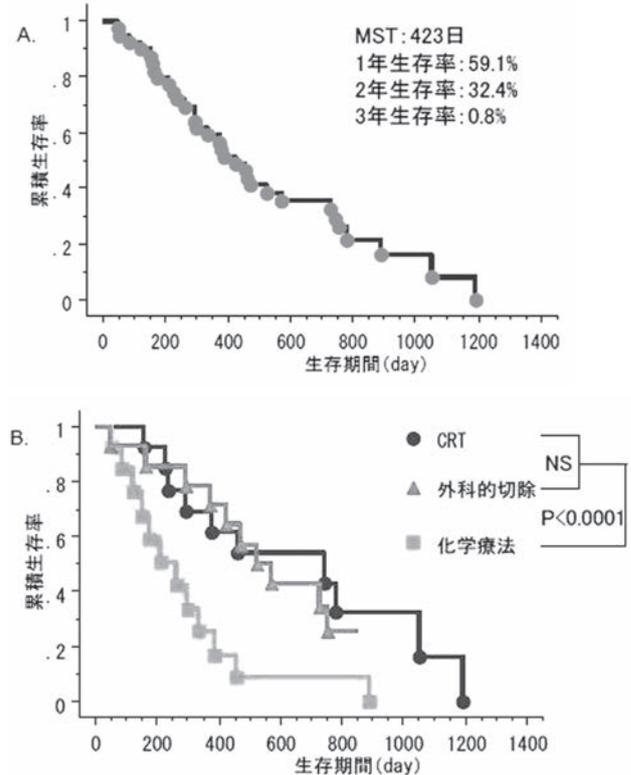


図2 治療開始からの累積生存率

A：BSCを除いた 40 例の MST は 423 日、1 年生存率は 59.1%、2 年生存率は 32.4%、3 年生存率は 0.8%であった。  
 B：CRT と外科的切除の間には生存率に有意な差は認めなかった。CRT と外科的切除を合わせた群は、化学療法に比べて有意に生存率が高かった (P < 0.0001)。

表3 治療別背景因子比較

	外科的切除 (n=14)	化学放射線療法 (n=13)	化学療法 (n=13)	
年齢 (歳)	65 (45-78)	72 (52-84)	69 (52-81)	NS
PS:0/1/2/3	8/5/1/0	4/8/1/0	3/10/0/0	NS
初診から治療開始までの期間 (日)	45 (20-85)	32 (17-131)	25 (11-76)	NS
初回治療から進行までの期間 (日)	296	388	140	NS
1 年生存率 (%)	78.6	69.2	25.4	
2 年生存率 (%)	34.3	53.8	8.5	
予後：生存/死亡	4/10	3/10	1/12	NS
初回増悪形式：局所/遠隔	3/8	3/6	2/5	NS
遠隔転移出現率 (%)	72.7	66.7	71.4	
2 次治療移行率 (%)	63.6	70	33.3	

NS：Not Significant

の切除可否診断で造影 CT、MRI、EUS など複数の方法で診断しても検出困難な腹膜播種や遠隔転移、血管浸潤が 20~50%に近い症例で存在する<sup>5)</sup>。本検討では提示していないが、当院で cStage IVa 症例として外科的切除が行われた 33 例の内 16 例 (48.5%) が Stage IVb であり (腹膜播種 4 例、腹水細胞診陽性 2 例、16 番リンパ節転移

4 例、N 因子の過小評価 5 例、微小肝転移 1 例)、いずれも術前検査では指摘困難であった。よって、本検討での外科的切除以外の治療法群については、潜在的に Stage IVb 症例が含まれている可能性があることに留意する必要がある。

進行胃癌の治療成績については、様々な比較試験がな

されている。上腸間膜動脈もしくは腹腔動脈幹などの大血管に浸潤の無い Stage IVa 膵癌を対象とした外科的切除対フルオロウラシル併用 CRT の比較試験<sup>8)</sup>では、平均生存期間は 22.6 対 10.8 か月、MST は 12.1 対 8.9 か月 ( $P < 0.025$ ) と、外科的切除での生存期間の延長が報告されている。また切除不能局所進行膵癌を対象とした BSC 対フルオロウラシル併用 CRT の比較試験では、MST 6.4 対 13.2 か月 ( $P = 0.0009$ )<sup>6)</sup>、E 4201<sup>7)</sup> 試験では、化学療法 (塩酸ゲムシタピン：以下 GEM) 対 GEM 併用 CRT で MST 9.2 対 11.1 か月 ( $P = 0.017$ ) と報告されており、切除不能進行膵癌では、積極的治療の意義はあるとされているが、化学療法と CRT の優劣や位置づけは明白にはなっていない。

当院の結果を検討すると、CRT が抗腫瘍治療群の中で最も予後良好であり、既報よりも長期の生存期間が得られた。一方で化学療法の成績が不良であったが、この理由としては、病勢進行後の 2 次治療への移行率が低かったことが考えられた。なお、化学療法の内容としては GEM 単剤療法が 9 例と最も多かったが、近年 FOLFIRINOX 療法や GEM+ナブパクリタキセル併用療法などの有効性が示されており<sup>9)</sup>、今後このような治療法を積極的に導入することにより生存期間の延長が期待される。

また当院での外科的切除は CRT に対して有意な差を得ることが出来なかったが、その理由として術後補助化学療法施行例が 64.3% であり、その内 55.5% が GEM を使用していたことが考えられた。JASPAC-01 試験<sup>9)</sup>によると、膵癌切除後の補助化学療法において、2 年無再発生存率および無再発生存期間中央値は、S-1 群が 49%、23.2 か月、GEM 群が 29%、11.2 か月であり、S-1 が GEM に比べて無再発生存を有意に改善することが示されている。現在当院でも S-1 による術後補助化学療法を導入しており、さらに生存期間が延長することが期待される。

なお、本検討では CRT が最も予後良好であったが、PS などの患者背景、大血管浸潤などの腫瘍因子、及び担当医の判断など、治療法選択時の症例バイアスが含まれている後ろ向きを検討であることに、留意する必要があると思われた。

## 結 語

当院における Stage IVa 膵癌に対する診療現状を検討した。当院では、化学放射線療法で良好な治療成績が得られた。

## 文 献

- 1) 厚生労働省平成 24 年 (2012) 人口動態統計 (確定数) の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/index.html>
- 2) 高橋進一郎, 大野 泉, 小林達伺, 小西 大, 池田公史: Borderline resectable 膵癌に対する集学的治療. 癌の臨 60: 81-89, 2014.
- 3) 日本膵臓学会: 膵癌登録報告 2007. 膵臓 22: e 29-32, 2007.
- 4) 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約第 6 版, 金原出版, 東京, 2009.
- 5) 日本膵臓学会, 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン, 金原出版, 東京, 2013.
- 6) 福富 晃: 局所進行膵癌: 化学療法 vs 化学放射線療法. 癌の臨 60: 61-71, 2014.
- 7) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB 3rd: Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 29: 4105-4112, 2011.
- 8) Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, Funakoshi A, Wakasugi H, Asano T, Hishinuma S, Ogata Y, Sunamura M, Yamaguchi K, Tanaka M, Takao S, Aikou T, Hirata K, Maguchi H, Aiura K, Aoki T, Kakita A, Sasaki M, Ozaki M, Matsusue S, Higashide S, Noda H, Ikeda S, Maetani S, Yoshida S: Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. Surg Today 38: 1021-1028, 2008.
- 9) Akira Fukutomi, Katsuhiko Uesaka, Narikazu Boku, Hideyuki Kanemoto, Masaru Konishi, Ippei Matsumoto, Yuji Kaneoka, Yasuhiro Shimizu, Shoji Nakamori, Hirohiko Sakamoto, Soichiro Morinaga, Osamu Kainuma, Koji Imai, Naohiro Sata, Shoichi Hishinuma, Takayuki Nakamura, Michio Kanai, Satoshi Hirano, Yukinobu Yoshikawa, Yasuo Ohashi: JASPAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer. J Clin Oncol 31, 2013.