

## 膵癌に対する術前化学放射線療法

(文責:肝胆膵・移植外科 高折恭一)

膵癌に対する唯一の根治的治療は切除である。しかし、膵癌の多くは局所浸潤や遠隔転移を伴った状態で診断されるため、専門施設においても膵癌の切除率 40%前後にとどまる。また、切除を行っても、根治を得られる症例は非常に少ない。そこで、術前に化学療法あるいは化学放射線療法を組み合わせることによって、切除率を向上し、併せて予後改善をはかる取り組みが、全国の大学病院等で行われている。今回は、特に、術前化学放射線療法 neoadjuvant chemoradiation therapy (NACRT) について、その意義と京大病院がんセンターにおける取り組みについて述べる。

膵癌は、切除可能膵癌、局所進行膵癌、遠隔転移を有する膵癌に大別される。さらに、局所進行膵癌は、borderline resectable 局所進行膵癌(以下、ボーダーライン膵癌とする)と切除不能局所進行膵癌に分類することができる。一般に外科治療の対象となるのは、切除可能膵癌とボーダーライン膵癌である。

日本膵臓学会の膵癌診療ガイドラインによれば、Stage IVa 以下の切除可能膵癌に対しては手術を先行することが推奨されている。これは、切除可能な Stage IVa 膵癌を対象として、京科大学を中心に行われた全国多施設ランダム化比較試験において、外科切除群が化学放射線療法群よりも 1 年生存率、平均生存期間で勝っていたことを根拠としている。一方、切除可能膵癌に対して NACRT を推奨する高いレベルのエビデンスはなく、「標準治療」ではないが、切除可能膵癌に対して NACRT を実施している施設もある。テキサス大学 MD Anderson Cancer Center からの報告では、NACRT により、早期に遠隔転移をきたす症例が手術対象から除外されるために、治療費が節約され、不必要な手術の回避により QOL の維持が可能としている。NACRT を用いずに手術を行った切除可能膵癌の中央生存期間は約 2 年であるが、既報 5 論文のメタ解析によれば、切除可能膵癌に対する NACRT 後に切除を行った 181 症例の中央生存期間は 30.6 ヶ月で、良好な成績が報告されている。しかし、NACRT 後に切除に至らなかった症例の予後は不良であり、メタ解析による中央生存期間は 9.2 ヶ月であった。よって、切除可能膵癌に対する NACRT の最も重要な意義は、治療抵抗性で潜在的な遠隔転移を有する症例を手術対象から除外できることにある。当初、切除可能と診断された膵癌でも、NACRT 中に 2 割前後が、遠隔転移出現などの理由により切除不能となるが、このような症例で手術を先行したとしても、手術侵襲に見合った生存期間の延長を望むことは難しいとも考えられる。一方で、NACRT により、最も明確な腫瘍減量効果のある外科治療を受ける機会を喪失する症例があるため、切除可能膵癌に対しては、標準治療である手術先行を基本としている施設が多いことも、また事実である。

ボーダーライン膵癌の定義には諸説ある。AHPBA/SSO/SSAT のコンセンサス会議で作成されたボーダーライン膵癌の定義が良く知られており、NCCN ガイドラインでは、この定義に基づいて、①遠隔転移が認められない、②内腔への浸潤と狭小化を伴う腫瘍の隣接、SMV/門脈の

encasement (ただし付近の動脈には encasement を認めない)、もしくは腫瘍栓または encasement による短区間の静脈閉塞(ただし血管浸潤部の近位側および遠位側は安全な切除と再建が可能な状態を維持している)が確認される SMV/門脈浸潤を認める、③肝動脈に至る胃十二指腸動脈の encasement に加えて、肝動脈の短区間の encasement か肝動脈への腫瘍の隣接のいずれかを認めるが、腹腔動脈への進展は認めない、④ SMA に腫瘍が接しているが、血管壁の半周は超えていない、という条件を基準にボーダーライン膵癌と判定するとしている。また、テキサス大学 MD Anderson Cancer Center による定義や、International Study Group of Pancreatic Surgery による定義などがあり、ボーダーライン膵癌の定義は施設によっても異なる。さらに、術前画像診断の精度が施設によって異なることも、ボーダーライン膵癌の内容が一律でない一因となっている。ボーダーライン膵癌に対する NACRT の意義としては、R0 率(治癒切除率)向上が期待されている。しかし、ボーダーライン膵癌の定義は様々であることに加えて、ボーダーライン膵癌のみを対象とした手術先行と NACRT の比較検討は殆どないため、ボーダーライン膵癌に対する NACRT により R0 率が相当するかどうかは明らかでない。

NACRT には、従来は 3 次元コンフォーマル照射が用いられてきたが、最近では強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)も導入されつつある。京大病院がんセンターでは、NCCN ガイドラインに準じたボーダーライン膵癌に対して、IMRT による NACRT を臨床研究として行っている。Primary endpoint は R0 率で、IMRT による局所制御の向上を期待している。京大病院では、切除可能膵癌に対しては、標準治療である手術先行治療を基本方針としてきたが、切除可能膵癌に対して術前化学療法の手術先行に対する優越性を検証する多施設第Ⅱ・Ⅲ相臨床試験(Prep-02/JSAP-05)にも参加しており、各症例を膵臓がんユニットカンファレンスにおいて検討し、治療方針を決定している。現時点では、手術機会の喪失および合併症増加の可能性を考慮し、切除可能膵癌に対する NACRT は原則として行っていないが、ボーダーライン膵癌に対する IMRT による NACRT の臨床研究の結果に基づいて、今後検討して行きたいと考えている。