症例報告

集学的治療で完全奏効が得られた肝転移を伴う cStage IV 膵体部癌の 1 例

伊地知徹也¹⁾ 蔵原 弘¹⁾ 前村 公成¹⁾ 又木 雄弘¹⁾
川崎 洋太¹⁾ 迫田 雅彦¹⁾ 飯野 聡¹⁾ 上野 真一²⁾
新地 洋之³⁾ 東 美智代⁴⁾ 夏越 祥次¹⁾

¹⁾ 鹿児島大学消化器・乳腺甲状腺外科

²⁾ 鹿児島大学大学院臨床腫瘍学

³⁾ 鹿児島大学保健学科

⁴⁾ 鹿児島大学病院病理部・病理診断科

症例は 69 歳の女性で、背部痛を主訴に近医を受診し膵腫瘍を指摘され、当科紹介となった。生検結果は腺癌であり、膵体部癌、TS3 (35 mm)、cT3, cS1, cRP1, cPV1 (PVp, PVsp), cA1 (Asp), cPL1, cN0, cM1 (HEP), cStage IV の診断であった。遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対して gemcitabine+nab-paclitaxel 療法を施行した。6 コース施行後に肝転移の消失を確認した。残存する原発巣に対して S-1+放射線療法 (56 Gy) を施行し、その後 S1 による維持療法を施行した。治療開始から 12 か月後の効果判定では complete response (以下、CR と略記) であり、CA 19-9 は 1,846 U/ml から 13.3 U/ml まで著明に低下した。組織学的な癌遺残の可能性を考慮し、脾合併膵体尾部切除術+肝部分切除術を施行した。病理組織学的検査では切除した膵臓、肝臓ともに腫瘍細胞を認めず、最終病理診断は CR であった。遠隔転移と局所進行を伴う切除不能膵癌の予後は極めて不良であるが、集学的治療が著効し、病理組織学的 CR を得られた症例を経験したので報告する。

キーワード：切除不能膵癌、化学放射線治療、遠隔転移

はじめに

浸潤性膵管癌は早期発見が困難であり、初診時すでにリンパ節転移、遠隔転移を来していることが多く、極めて予後不良な疾患である。Stage IV 症例の生存期間中央値は切除例で 11.7 か月、非切除例で 7.8 か月である¹⁾。今回、肝転移および腹腔動脈神経叢浸潤を伴う切除不能膵体部癌に対して、化学療法および化学放射線療法 (chemoradiotherapy; 以下、CRT と略記) 後に根治切除を施行し、病理組織学的な完全奏効 (complete response; 以下、CR と略記) が得られた症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：69 歳、女性

主訴：背部痛

既往歴：糖尿病、狭心症、卵巣嚢腫手術

現病歴：背部痛を自覚し、近医を受診した。腹部エコー検査で膵腫瘍を指摘され、精査加療目的に当科紹介となった。

Fig. 1 Imaging from examinations at the time of diagnosis. a, b: Abdominal CT scan shows a 35-mm pancreatic body tumor invading the celiac plexus, the portal vein (PV), the splenic artery (SA), and the splenic vein (SV). c: EOB-MRI shows liver metastasis of the dorsolateral segment of the left hepatic lobe (S3). d: FDG-PET shows abnormal accumulation in the pancreatic tumor and the liver metastasis.

入院時現症：身長 155.4 cm，体重 39.0 kg，血圧 105/56 mmHg，脈拍 63 回/分，整，黄疸を認めなかった。下腹部に卵巣嚢腫術後の横切開瘢痕を認めた。

入院時血液検査所見：CA19-9 の異常高値（1,846 U/ml）を認めた。

腹部 CT 所見：膵体部に 35 mm 大の腫瘍性病変を認め、脾動脈根部、腹腔動脈神経叢、脾静脈、門脈への浸潤を認めた (Fig. 1a, b)。

EOB-MRI 所見：肝臓 (S3) に 7 mm 大の結節を認めた (Fig. 1c)。

FDG-PET 所見：膵体部腫瘍 (SUVmax：13.1) と肝臓 (S3) 結節 (SUVmax：5.1) への異常集積を認めた (Fig. 1d)。

超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasonography；以下、EUS と略記) 所見：膵体部に門脈、脾動脈に浸潤する腫瘍性病変を認め、EUS 下針生検を施行した。病理組織診断は tubular adenocarcinoma であった (Fig. 2)。

治療経過：遠隔転移を伴う切除不能膵体部癌，Pb，TS3 (35 mm)，infiltrative type，cT3，cCH0，cDU0，cS1，cRP1，cPV1 (PVp，PVsp)，cA1 (Asp)，cPL1，cOO0，cN0，cM1 (HEP)，cStage IV (膵癌取扱い規約第 7 版)²⁾の診断にて全身化学療法を行う方針とした。Gemcitabine (以下、GEM と略記) + nab-paclitaxel (以下、nabPTX と略記) 療法 (GEM：1,000 mg/m²，nabPTX：125 mg/m²) を開始した。治療開始後 8 週間の時点で CA19-9 は 90 U/ml まで低下した。好中球減少 (grade 3)，倦怠感 (grade 2)，食欲不振 (grade 2) を認めたため、4 コース目からは薬剤減量 (GEM：800 mg/m²，nabPTX：100 mg/m²) し、合計 6 コース施行した。GEM と nabPTX の総投与量はいずれも予定投与量の 91.7% であった。化学療法後の治療効果判定では、肝臓 (S3) の転移巣は消失しており、膵体部原発巣も著明な縮小を認めた (Fig. 3)。ただし、CT では腹腔動脈に近接する軟部陰影は残存しており (Fig. 3a)，EUS では脾動脈根部に浸潤する膵体部癌の

残存を認めたため (Fig. 3c), より確実な R0 切除を目指して CRT を追加する方針とした. 放射線治療は加速過分割照射 (hyper-fractionated accelerated radiotherapy ; HART) にて行い, S-1 を併用した [S-1 : 80 mg/day, 3 週連続投与+1.4 Gy×2/day, 20 days (56 Gy)]. CRT 終了後は S-1 (80 mg/day, 2 週連続投与, 2 週休薬) による維持療法を施行した. 治療開始から 12 か月後の画像検査 (CT, EOB-MRI, EUS) にて膵体部癌, 肝転移巣はいずれも消失しており (Fig. 4a, b), FDG-PET でも膵体部癌および肝転移巣への異常

Fig. 4 Imaging after chemotherapy and chemoradiotherapy. a: Abdominal CT scan shows the pancreatic tumor has disappeared. b: EOB-MRI shows the liver metastasis has disappeared. c: FDG-PET shows the abnormal accumulation in the pancreatic tumor and liver metastasis has disappeared.

	2015 May.	Jul.	Nov.	2016 Jan.	May.
Effect*		PR	PR		CR
Pancreatic body cancer (size)	35 mm	16 mm	7 mm		disappeared
Liver metastasis (size)	5 mm	disappeared	disappeared		disappeared
Treatment	Chemotherapy GEM (1,000mg/m ²)+nabPTX (125mg/m ²) 3 course		Chemoradiation therapy GEM (800mg/m ²)+nabPTX (100mg/m ²) HART56Gy+S-1 (80mg) 4 weeks		Chemotherapy S-1 (80mg) maintenance Operation
Side effect (CTCAE v4.0**)	Myelosuppression Grade 3 Anorexia Grade 2				
CA19-9 (U/ml)	1,846.0	90.0	9.3		13.3

Fig. 5 Course of treatment. *Effect: RECIST guideline. PR: partial response, CR: complete response. **CTCAE v4.0 Term: Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0.

集積は消失していた (Fig. 4c). また、血液検査でも CA19-9 は 13.3 U/ml まで著明に低下していた。臨床的効果判定は CR としたが、組織学的な癌遺残の可能性を考慮し、切除の方針とした (Fig. 5)。

手術所見：腹膜播種や多発肝転移を認めず、洗浄腹水細胞診は陰性であった。脾合併膵体尾部切除術と肝臓 S3 部分切除術を施行した。術中エコーでは膵体部に 7 mm 大の不明瞭な low echoic area を認め、原発巣の遺残と判断した。膵体部前面漿膜は白色変性しており、脾動脈根部周囲には CRT による高度の線維化を認め、前方からの脾動脈と膵臓の剥離は困難であった。門脈右縁にて膵臓を切離した後、脾静脈を根部で結紮切離した。引き続き上腸間膜動脈神経叢の左半周を郭清しつつ脾動脈の根部を慎重に剥離した。線維化した脾動脈根部周囲神経叢は術中迅速病理検査にて癌細胞陰性であり、脾動脈を根部にて結紮切離し

た。膵切除断端は癌陰性であった。肝臓は術中ソナゾイドエコーにて S3 に小さな結節様部分を確認し、部分切除した。手術所見は、DP, D2, Pb, TS1 (7 mm), unclassifiable type, sT3, sCH0, sDU0, sS1, sRP1, sPV1 (PVsp), sA1 (Asp), sPL1, sOO0, sPCM0, sBCM0, sDPM0, R0, sN0, sM0, CY0, sStage IIA の診断であった。

切除標本所見：切除膵臓腹側漿膜は白色変性し、剖面では広範な白色線維化を認めた。切除肝臓の剖面では 10×5 mm 大の白色結節を認めた (Fig. 6)。

病理組織学的検査所見：膵臓には広範な線維性結合組織を認め、軽度の構造異形や核異形を有する腺管上皮を認めたが、癌細胞は認められなかった。肝臓には肝細胞萎縮に伴う類洞の著明な拡大や門脈域の線維化を認めたが癌細胞は認められなかった。以上の所見を術前治療による効果と判断し、術前治療の効果判定は grade 4, 組織学的 CR と診断した (Fig. 7)。術後は補助化学療法を行わず外来経過観察中であり、術後 6 か月の現在 (論文執筆時)、無再発生存中である。

考 察

浸潤性膵管癌は高率に遠隔転移を伴い、遠隔転移を伴う切除不能膵癌の予後は極めて不良である。しかし、近年 ACCORDII trial や MPACT trial によって、遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対する FOLFIRINOX 療法 (5-fluorouracil (5-FU) + oxaliplatin (L-OHP) + leucovorin (L-LV) + irinotecan (CPT-11)) や GEM+nabPTX 療法などの新規抗癌剤を用いた化学療法の有効性が示された^{3)~5)}。本邦でも 2014 年 12 月に nabPTX の治療切除不能な膵癌に対する効能・効果が承認されており、広く使用されるようになってきている。膵癌診療ガイドライン 2016 年版では全身状態 (performance status) が良好な遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対しては一次治療として FOLFIRINOX 療法もしくは GEM+nabPTX 療法を選択することを推奨している⁶⁾。また、当科では局所進行切除不能膵癌に対して積極的に CRT を施行しておりその有効性を報告してきた⁷⁾。本症例では、遠隔転移と腹腔動脈神経叢浸潤を伴う切除不能膵体部癌に対して、GEM+nabPTX 療法により遠隔転移が消失したことを確認した後、さらなる局所コントロール目的にて CRT まで追加した後に切除し組織学的 CR が得られた。

遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対する化学療法例では、化学療法開始 8 週間後の CA19-9 値の減少率が 50%以上の症例の予後が有意に良好であったことが報告されているが⁸⁾⁹⁾、化学療法が奏効した場合の切除の有効性に関しては不明である。一方、Morgani ら¹⁰⁾は局所進行切除不能膵癌に対して CRT 後に切除可能となった症例の予後は良好 (生存期間中央値 23.6 か月) であったと報告している。画像検査で CR と判断されてもその後に再発する症例の報告もあり¹¹⁾、化学療法もしくは CRT が奏効して根治切除が見込める症例では切除を検討する意義があると考えられる。切除不能膵癌に対する化学療法もしくは CRT 後の適切な切除時期に関して明確な evidence はないが、Satoi ら¹²⁾は術前治療期間が 8 か月以上ある症例の予後が良好であったと報告している。Park ら¹³⁾は、化学療法もしくは CRT 後の血清 CA19-9 値が著明に低下もしくは正常値となった症例では切除後の予後が良好であったと報告している。また、術前 CRT 後に 50%以上の FDG-PET の SUVmax 減少率を示す症例では有意に高い組織学的根治切除率を得られたことが報告されている¹⁴⁾。本症例では術前治療期間が 12 か月であり、血清 CA19-9 値は化学療法開始後 8 週間の時点で血清 CA19-9 値は 1,846 U/ml から 90 U/ml と著明に減少し、12 か月後の時点では 13.3 U/ml まで低下していた。さらに、FDG-PET でも異常集積は消失していた。これらの検査結果は組織学的 CR を反映していたと考えられた。

FOLFIRINOX 療法や GEM+nabPTX 療法は GEM 単剤治療に比べて高い奏効率であり、今後遠隔転移を伴う進行膵癌に対する治療奏効例に対する切除を検討する機会が増えると考えられる。遠隔転移症例に対する切除の有効性に関しては症例を重ねてさらなる検討を要するが、画像上の転移巣の消失に加えて、治療開始早期からの血清 CA19-9 値と FDG-PET の SUVmax 低下、8 か月以上新規遠隔転移出現がなく血清 CA19-9 低値を維持していることなどが根治切除および切除後の長期予後の指標になる可能性がある。本症例は切除後 6 か月 (論文執筆時) であり、再発の有無に関しては今後も厳重に経過観察する必要がある。

利益相反：なし

文献

- 1) 田中 雅夫. 膵癌登録症例 2007. 膵臓. 2007;22:e1-427.
- 2) 日本膵臓学会編. 膵癌取り扱い規約. 第 7 版. 東京: 金原出版; 2016.
- 3) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-25.
- 4) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-

- paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369:1691–703.
- 5) Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107. pii: dju413.
 - 6) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 膵癌診療ガイドライン 2016 年版. 東京: 金原出版; 2016.
 - 7) Shinchi H, Maemura K, Mataka Y, Kurahara H, Sakoda M, Ueno S, et al. A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19:152–8.
 - 8) Stemmle J, Stieber P, Szymale AM, Schalhorn A, Schermuly MM, Wilkowski R, et al. Are serial CA 19-9 kinetics helpful in predicting survival in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin? *Onkologie*. 2003;26:462–7.
 - 9) Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, Arena FP, Infante JR, Bathini VG, et al. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:654–60.
 - 10) Morgani AG, Massaccesi M, La Torre G, Caravatta L, Piscopo A, Tambaro R, et al. A systemic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:194–205.
 - 11) 畑田 智子, 高屋 誠吾, 谷口 健次郎, 奈賀 卓司, 近藤 亮, 池口 正英. GEM+S-1 併用療法によって CR が得られた膵癌術後肝転移再発の 1 例. *癌と化学療法*. 2011;38:109–12.
 - 12) Satoi S, Yamaue H, Kato K, Takahashi S, Hirono S, Takeda S, et al. Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20:590–600.
 - 13) Park JK, Paik WH, Ryu JK, Kim YT, Kim YJ, Kim J, et al. Clinical significance and revisiting the meaning of CA 19-9 blood level before and after the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma: analysis of 1,446 patients from the pancreatic cancer cohort in a single institution. *PLoS One*. 2013;8:e78977.
 - 14) Choi M, Heibrun LK, Venkatramanamoorthy R, Lawhorn-Crews JM, Zalupski MM, Shields AF. Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor clinical outcomes in patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:257–61.

CASE REPORT

**Complete Response after Multidisciplinary Therapy for cStage IV
Pancreatic Body Cancer with Liver Metastasis**

Tetsuya Idichi¹⁾, Hiroshi Kurahara¹⁾, Kousei Maemura¹⁾, Yuko Mataka¹⁾,
Yota Kawasaki¹⁾, Masahiko Sakoda¹⁾, Satoru Iino¹⁾, Shinichi Ueno²⁾,
Hiroyuki Shinch³⁾, Michiyo Higashi⁴⁾ and Shouji Natsugoe¹⁾

¹⁾Department of Digestive Surgery, Breast and Thyroid Surgery, Kagoshima University

²⁾Department of Clinical Oncology, Kagoshima University

³⁾Faculty of Medicine School of Health Sciences, Kagoshima University

⁴⁾Department of Pathology, Research Field in Medicine and Health Sciences, Kagoshima University

A 69-year-old woman was initially given a diagnosis of unresectable pancreatic body cancer with liver metastasis and involvement of the celiac plexus. The pretreatment diagnosis according to the General Rules of the Study of Pancreatic Cancer (7th edition) was TS3 (35 mm), cT3, cS1, cRP1, cPV1 (PVp, PVsp), cA1 (Asp), cPL1, cN0, cM1 (HEP), cStage IV. After 6 courses of systemic chemotherapy (gemcitabine and nab-paclitaxel), the liver metastasis disappeared, however, the primary tumor invading the root of the splenic artery remained. Therefore, we performed chemoradiotherapy (CRT: S-1+56 Gy) for further local treatment. After CRT, we continued S-1 administration. Reassessment 12 months after the initial treatment by imaging examinations was complete response (CR). Serum CA 19-9 levels decreased from 1,846 U/ml to 13.3 U/ml. In consideration of remaining histological cancer cells, we performed resection of the pancreatic body and tail with regional lymph node dissection, splenectomy, and partial hepatectomy. Histopathological examination revealed that the tumor was replaced by fibrosis and no cancer cells were observed in the pancreas and liver. The evaluation of histopathological response to the preoperative therapy was CR. The patient remains alive without recurrence at 18 months after initial treatment and 6 months after surgical resection.

Key Words: unresectable pancreatic cancer, chemoradiation therapy, distant metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2017;50(11):897-904]

Reprint requests: Tetsuya Idichi Department of Digestive Surgery, Breast and Thyroid Surgery, Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

Accepted: May 17, 2017