症例報告

S-1 療法を中心とした集学的治療により病理学的完全寛解が得られた 肝転移を伴う膵頭部癌の1例

宮田 隆司¹⁾ 岡村 行泰¹⁾ 杉浦 禎一¹⁾ 伊藤 貴明¹⁾
山本 有祐¹⁾ 蘆田 良¹⁾ 上村 直¹⁾ 上坂 克彦¹⁾

¹⁾静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科

症例は58歳の男性で、CTで上腸間膜動脈に180°未満の浸潤を疑う切除可能境界膵頭部癌の診断で紹介となり、術前化学放射線療法（neoadjuvant chemoradiation therapy；以下、NACRTと略記）（S-1（120 mg/day 4投2休1クール）、RT 50.4 Gy/28日）を施行した。NACRT後、画像の効果判定は有効であったが、動脈浸潤部の所見は不変であった。開腹手術に臨んだが、1か所の肝転移を認め試験開腹術とした。術後はS-1療法を継続し、7クール後、腫瘍はさらに縮小し、新規病変も認めなかったため、膵頭十二指腸切除術を施行した。組織学的治療効果判定はGrade 4であった。術後はS-1による補助療法を施行し、現在、24か月無再発生存中である。近年、化学療法の進歩により、切除不能膵癌が画像上切除可能となる症例が散見される。本症例のように、切除を行い良好な成績が得られる症例もあるが、手術の適応や時期には一定の見解はなく、今後の症例集積が重要である。

キーワード：膵癌肝転移、S-1療法、完全寛解

はじめに

膵癌は生物学的悪性度が高く、診断時に遠隔臓器転移を伴う症例が多いため、その予後は極めて不良である¹⁾。今回、我々は肝転移を伴う膵頭部癌に対してS-1療法を中心とした集学的療法により病理学的完全寛解（pathological complete response；以下、pCRと略記）が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：58歳、男性

主訴：心窩部痛

既往歴：糖尿病

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2012年、前医の腹部造影CT所見にて膵頭部に28 mm大の腫瘍を認めた。上腸間膜動脈（superior mesenteric artery；以下、SMAと略記）に半周以下の浸潤が疑われ、切除可能境界膵癌（borderline resectable pancreatic cancer；以下、BRPCと略記）と診断された。また、胆管閉塞を伴っており、内視鏡的逆行性胆管ドレナージの施行後に当科紹介となった。

初診時現症：165.4 cm、68.4 kg。眼球結膜に黄染なし。腹部は平坦、軟。

血液検査所見：炎症反応上昇や貧血は認めず、ビリルビンを含め肝胆道系酵素は正常範囲内であった。

Fig. 1 Clinical course and changes of serum CA19-9 and DUPAN-II levels.

Fig. 2 Enhanced abdominal CT before NACRT showed a 28 mm pancreatic head tumor (yellow arrowhead) abutting with the SMA (red arrowhead) (A). After NACRT, CT demonstrated the main tumor (yellow arrowhead) size was reduced (28→17 mm), in spite of the invasion to the SMA remaining (red arrowhead) (B). Preoperative imaging after S-1 therapy of 7 courses showed that the main tumor (yellow arrowhead) size was markedly reduced (17→11 mm), and the invasion to the SMA remained (red arrowhead), but improved (C).

腫瘍マーカーは CEA 1.6 ng/ml と正常範囲内であったが、CA19-9 368 U/ml、DUPAN-II 720 U/ml と高値を示した (Fig. 1)。

腹部造影 CT 所見：膵鉤状突起部に境界不明瞭で造影効果の乏しい腫瘍を認め、下膵十二指腸動脈 (inferior pancreaticoduodenal artery；以下、IPDA と略記) が分岐するレベルの SMA に 180°未満で接していた (Fig. 2A)。また、上腸間膜静脈 (superior mesenteric vein；以下、SMV と略記) への浸潤が疑われた。明らかな肝転移所見は認めなかった。

超音波内視鏡下穿刺生検所見：明らかな癌の組織所見は得られなかった。

治療経過：以上より、膵頭部癌 Ph, TS2 (28 mm), cT4, cCH1, cDU0, cS0, cRP1, cPV1 (PVsm),

Fig. 3 After NACRT, SUVmax accumulation of FDG in the pancreatic head (yellow arrowhead) was 3.99 (A). However, preoperative SUVmax accumulation of FDG after S-1 therapy of 7 courses disappeared, and there was no accumulation in liver (B).

cA1 (Asm), cPL1, cOO0, cN0, cM0 (P0, H0) cStage III (膵癌取扱い規約第7版²⁾), BRPC と診断した。癌の組織学的証明は得られなかったものの、画像所見から膵癌の可能性が極めて高く、再度生検を行い組織学的証明を得てからの治療とするかを選択肢にあげ治療方針についてインフォームドコンセントを行った。再生検を行わないままの治療を希望されたため、当時の当科方針に則り、S-1 療法（120 mg/day 4 投 2 休 1 クール）を用いた術前化学放射線療法（neoadjuvant chemoradiation therapy；以下、NACRT と略記）（計 50.4 Gy/28 日）を開始し、副作用なく完遂した。

血液検査所見（NACRT 療法後）：CEA 2.1 ng/ml, CA19-9 25 U/ml, DUPAN-II 130 U/ml と改善を認めた（Fig. 1）。

腹部造影 CT 所見（NACRT 療法後）：膵頭部腫瘍は 17 mm 大へ縮小を認めた。SMA, IPDA, SMV への所見に変化はなかった（Fig. 2B）。

PET-CT 所見（NACRT 療法後）：膵頭部腫瘍への軽度の FDG の集積（SUVmax：3.99）を認めた（Fig. 3A）が、その他に異常集積は認めなかった。

以上より、膵頭部癌 Ph, cTS-1（17 mm）、cT4, cCH1, cDU0, cS0, cRP1, cPV1（PVsm）、cA1（Asm）、cPL1, cOO0, cN0, cM0（P0, H0）、cStage III と診断した。初回加療時から 64 日目、NACRT 終了後 25 日目に手術を施行した。

手術所見（NACRT 療法後）：明らかな腹水や腹膜播種結節は認めなかった。術中エコーで肝 S5 に 5 mm 大の低エコー腫瘍を認め、total biopsy を施行したところ、術中迅速病理にて adenocarcinoma の診断であったため（Fig. 4A, B）、試験開腹術で終了した。

治療経過：手術後 10 病日目から S-1（120 mg/day 4 投 2 休、計 7 コース施行）による化学療法を開始した。大きな副作用を認めず 7 コース完遂可能であった。

血液検査所見（S-1 療法 7 コース後）：CEA 2.8 ng/ml, CA19-9 21 U/ml, DUPAN-II 70 U/ml と全ての腫瘍マーカーが正常範囲内となった（Fig. 1）。

腹部造影 CT 所見（S-1 療法 7 コース後）：膵頭部腫瘍は 11 mm 大へとさらなる縮小を認めた。SMA との間に軟部陰影は残存するものの、接する範囲はごくわずかとなり（Fig. 2C）、新規の肝転移所見も認めなかった。

PET-CT 所見（S-1 療法 7 コース後）：膵頭部腫瘍を含め、FDG の異常集積は認めなかった（Fig. 3B）。

以上より、画像上は切除可能膵癌の診断で、試験開腹術 370 病日目、S-1 内服終了後 30 日目に外科切除の方針とした。

手術所見（S-1 療法 7 コース後）：明らかな非切除因子は認めなかった。SMA 周囲神経叢は硬く癒着化

Fig. 4 On laparotomy, a nodule on the liver was found. We performed total biopsy (A). The frozen section examination of nodule revealed adenocarcinoma (B).

Fig. 5 Macroscopic view of the resected pancreas showed white-colored lesions in the pancreas (yellow arrowhead) around the portal vein (blue arrowhead) and the SMA (red arrowhead) (A). Histopathological examination revealed that the tumor cells had disappeared and carcinoma cells had been replaced by fibrosis with inflammatory cells in the pancreatic parenchyma (yellow arrowhead), and the fibrosis was extended to around the portal vein (blue arrowhead) (B: Loupe picture of the tumor. HE, C: Original magnification, ×40. HE).

しており、剥離困難な部分を認めたが、術中迅速病理診断に3か所提出し、癌が存在しないことを確認した。切除可能と判断し膵頭十二指腸切除術、SMV 合併切除術、Child 変法再建術（膵腸吻合：柿田式、膵腸粘膜吻合：結節縫合、胆管空腸吻合：連続縫合）を施行した。

肉眼所見：膵実質内および門脈周囲にわずかに白色調の領域を認めるのみであった（Fig. 5A）。

病理組織学的検査所見：膵実質は萎縮し、腫瘍が存在したと考えられた部位は高度の線維化を認め、明らかな異型細胞を認めなかった（Fig. 5B, C）。免疫染色検査も施行したが、癌の残存は所属リンパ節も含めて認めず、最終診断は、Grade 4 の組織学的治療効果であり、pCR であった。

術後経過：術後第 14 病日に退院となった。S-1 による術後補助化学療法を 6 か月間施行し、現在、治療開始から 36 か月、根治術後から 24 か月無再発生存中である。

考 察

近年、遺伝子解析の発展により膵癌の初期段階における病態解明は進歩してきているが³⁾、いまだ早期発見は難しく予後不良な疾患である。早期に遠隔転移を引き起こし¹⁾、膵癌の 50%以上は診断時にすでに遠隔転移を有しており、その 5 年生存率は 1%未満と極めて低い⁴⁾。また、化学療法による治療成績は、生存期間中央値として 8~12 か月程度にすぎず^{5)~7)}、化学療法のみで長期生存を得ることは極めて困難である。しかしながら、近年の化学療法を中心とした集学的治療の進歩により、切除不能膵癌の治療成績は向上しており⁸⁾⁹⁾、さらには化学療法や化学放射線療法が奏効し、根治切除可能となった切除不能膵癌の報告も認め、conversion surgery としての役割も注目されている¹⁰⁾¹¹⁾。

切除不能膵癌には、画像上膵周囲の主要動脈への浸潤を有する局所進行膵癌と遠隔転移を有する膵癌に分類されるが、各々化学療法を中心とした集学的療法が奏効した場合の切除症例の選択や適切な手術時期に関しては明らかではない。高い抗腫瘍効果を示しても、長期の化学療法による有害事象の蓄積により、全身状態が悪化することで切除の選択ができなくなること、また化学療法の継続が困難となる患者も少なくない。一方で治療によって腫瘍や膵周囲組織に修飾が加わることから、画像による腫瘍の進展範囲の診断が困難なこともある。本症例においては、初回 NACRT 後の画像評価にて腫瘍の SMA, IPDA への浸潤程度が初回と大きく変わらなかったが、放射線治療後は、放射線療法による修飾なのか、腫瘍の進展なのかを画像上鑑別することが困難なため、当科では明らかな非切除因子を認めないかぎり手術の方針としている。

近年、切除不能膵癌に対する化学療法もしくは化学放射線療法の奏効例では、CA19-9 の低下、画像では CT と比較してより早期に FDG-PET の SUV の低下が認められることが報告されている^{12)~15)}。CA19-9 は治療効果予測因子として有用とされ、治療開始後 2 か月における血清 CA19-9 が、治療開始前の血清 CA19-9 と比較し速やかに低下した症例では、治療効果が良好であったと報告されている^{16)~18)}。FDG-PET においては、術前化学放射線治療後に FDG-PET の SUV の低下を示す症例では良好な局所効果、組織学的根治切除率を得られたとされている¹⁹⁾²⁰⁾。

切除不能膵癌に対する化学療法奏効後の適切な切除時期に関しては今後の検討課題であるが、Satoi ら²¹⁾による切除不能膵癌に対する後ろ向き研究では、初回治療開始から 8 か月以降に手術を施行した患者群の方が、8 か月未満で手術を施行した患者群より治療成績が良好であったことが報告されている。この結果は、画像上すみやかに切除可能となっても、一定の期間は経過をみた後の切除の方が良好な成績が得られることを示唆している。

過去の報告より切除不能膵癌の conversion surgery の適応選択に関しては、CA19-9 の高い低下率もしくは正常化、および FDG-PET の SUV の低下もしくは異常集積の消失が一定期間持続し、切除に耐えうる全身状態であることを確認する必要があると考えられるが、明確な切除基準や切除のタイミングは今後の症例蓄積が肝要である。

今回我々が、経験した局所進行膵癌を除く遠隔転移を有する、いわゆる膵癌取扱い規約第 6 版²²⁾の M1 膵癌に対して術前集学的加療によって pCR が得られた症例報告は極めて少なく、医学中央雑誌で 1977 年から 2015 年 12 月の期間で「膵癌」、「転移」、「化学療法」、「完全寛解」、「CR」、および PubMed で 1950 年から 2015 年 12 月の期間で「pancreatic cancer」、「metastasis of pancreatic cancer」、「chemotherapy」、「complete response」のキーワードとして検索した結果、自験例を含め 2 例を認めるのみであった (Table 1)²³⁾。両症例ともに初回加療前と比較し加療後の CA19-9 の大きな低下、FDG-PET の SUVmax の消失を認めており、各々術後 6 か月、24 か月の無再発期間が得られている。遠隔転移を伴う膵癌に対する術前加療により pCR が得られた症例の治療成績はいまだ定かではなく、加療後に画像検査上で CR が得られたものの、その後には再発を認めた症例報告もある。しかし、腫瘍マーカー低下や FDG-PET の SUVmax の消失が確認され、切除が見込める症例では、切除を検討する意義があるのではないかと考える。

Table 1 Pathological CR patients after CT or CRT for pancreatic cancer with distant metastasis								
No.	Author	Year	Age	Stage before treatment	Therapy before surgery	CA19-9 (U/ml) before therapy	CA19-9 (U/ml) after therapy	Accumulation of FDG after therapy
1	Kurahara ²³⁾	2014	67	T4N3(16b1)M1(LYM)	GEM+S-1 (4 courses)	67.9	9	disappearance
2	Our case		58	T4N0M1(HEP)	S-1+RT→S-1 (7 courses)	478	18	disappearance

近年は、切除不能膵癌の化学療法として FOLFIRINOX 療法 (oxaliplatin+irinotecan+5-FU)⁸⁾や gemcitabine +albumin-bound paclitaxel 療法²⁴⁾といった新規化学療法の登場により、膵癌の化学療法は大きく変わってきており、切除を含めた集学的治療による予後の改善が期待される。しかし、報告例は少なく、今後は切除不能膵癌の集学的加療の内容、手術適応や術後補助療法などの症例集積による詳細な検討が待たれる。

利益相反：なし

文献

- 1) Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med. 1992;326:455–65.
- 2) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約. 第7版. 東京：金原出版；2016. p. 2–8.
- 3) Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. Nature. 2010;467:1114–7.
- 4) 江川 新一, 当間 宏樹, 大東 弘明, 奥坂 拓志, 中尾 昭公, 羽鳥 隆, ほか. 膵癌登録報告 2007 ダイジェスト. 膵臓. 2008;23:105–23.
- 5) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2007;25:1960–6.
- 6) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15:2403–13.
- 7) Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2009;27:5513–8.
- 8) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364:1817–25.
- 9) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. J Clin Oncol. 2013;31:1640–8.
- 10) Kato K, Kondo S, Hirano S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, et al. Adjuvant surgical therapy for patients with initially-unresectable pancreatic cancer with long-term favorable responses to chemotherapy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011;18:712–6.
- 11) 佐藤 良平, 滝沢 一泰, 油座 築, 相馬 大輝, 廣瀬 雄己, 森本 悠太, ほか. 化学放射線療法にて根治切除し得た局所進行切除不能膵癌の1例. 癌と化学療法. 2015;42:2385–7.
- 12) Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y, et al. Role of positron emission tomography with 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose in evaluating the effects of arterial infusion chemotherapy and radiotherapy on pancreatic cancer. J Gastroenterol. 2004;39:50–5.
- 13) 又木 雄弘, 高尾 尊身, 前村 公成, 蔵原 弘, 新地 洋之, 夏越 群次. 膵癌の化学・放射線療法の評価における FDG-PET の役割. 胆と膵. 2012;33:421–6.
- 14) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Takahara N, Hamada T, Uchino R, et al. A retrospective analysis of early CA19-9 change in salvage chemotherapy for refractory pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72:1291–7.
- 15) Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Gotoh K, Yamada T, et al. Serum CA19-9 alterations during preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas as an indicator for therapeutic selection and survival. Ann Surg. 2010;251:461–9.
- 16) 高橋 秀典, 秋田 裕史, 後藤 邦仁, 丸橋 繁, 大東 弘明, 矢野 雅彦, ほか. 局所進行膵癌に対する術前化学放射線

- 療法における治療効果予測・予後予測の検討. 胆と膵. 2014;35:73-9.
- 17) Ziske C, Schlie C, Gorschlüter M, Glasmacher A, Mey U, Strehl J, et al. Prognostic value of CA19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer*. 2003;89:1413-7.
  - 18) Stemmler J, Stieber P, Szymale AM, Schalhorn A, Schermuly MM, Wilkowski R, et al. Are serial CA19-9 kinetics helpful in predicting survival in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin? *Onkologie*. 2003;26:462-7.
  - 19) Kittaka H, Takahashi H, Ohigashi H, Gotoh K, Yamada T, Tomita Y, et al. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in predicting the pathologic response to preoperative chemoradiation therapy in patients with resectable T3 pancreatic cancer. *World J Surg*. 2013;37:169-78.
  - 20) Choi M, Heilbrun 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.
  - 21) Sato 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.
  - 22) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約. 第6版補訂版. 東京:金原出版;2013. p. 10.
  - 23) 蔵原 弘, 前村 公成, 又木 雄弘, 迫田 雅彦, 飯野 聡, 樋渡 清司, ほか. 傍大動脈リンパ節転移を伴う cStage IVb 膵癌に対して S-1+gemcitabine 療法により組織学的 CR が得られた 1 例. 膵臓. 2014;29:898-904.
  - 24) 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.

CASE REPORT

Pathological Complete Response after S-1 Therapy for an Unresectable Pancreatic Head Cancer with Liver Metastasis

Takashi Miyata¹⁾, Yukiyasu Okamura¹⁾, Teiichi Sugiura¹⁾, Takaaki Ito¹⁾,
Yusuke Yamamoto¹⁾, Ryo Ashida¹⁾, Sunao Uemura¹⁾ and Katsuhiko Uesaka¹⁾

¹⁾Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Shizuoka Cancer Center Hospital

A 58-year-old man was found to have borderline resectable pancreatic head cancer that involved the superior mesenteric artery. After preoperative chemoradiotherapy (S-1, 120 mg/body, and radiation therapy (RT), 50.4 Gy/28 Fr), pancreatoduodenectomy was scheduled. On laparotomy, a nodule on the liver was found. We performed total biopsy. The frozen section examination of the nodule revealed adenocarcinoma. S-1 (120 mg/body) therapy was resumed for the treatment of unresectable pancreatic cancer. After 7 therapy courses, CT and PET-CT demonstrated the main tumor was remarkably reduced, and there was no new lesion of liver metastasis. We therefore performed operation: pancreatoduodenectomy combined with resection of the superior mesenteric vein. Histopathological examination revealed no cancer cells in the pancreas or the dissected lymph nodes. The pathological effect was judged as grade IV. The patient has had no recurrence for 24 months since pancreatectomy. In spite of recent progression in diagnostic imaging modalities, surgical procedures, and other systemic therapies, the prognosis of pancreatic ductal carcinoma with distant metastases is extremely poor. However, if disease progression is not present during the treatment process, the surgical procedure could be a chance for treatment. We need further evaluation of the indications and efficacy of chemotherapy for conversion to surgical treatment of pancreatic cancer with distant metastasis.

Key Words: liver metastasis of pancreatic cancer, S-1 therapy, complete response

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2017;50(6):461-468]

Reprint requests: Takashi Miyata Department of Surgery, Japanese Red Cross Kanazawa Hospital
2-251 Minma, Kanazawa, 921-8162 JAPAN

Accepted: January 18, 2017

© 2017 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery