当院における切除不能膵癌に対する conversion surgery の治療成績と 術後補助化学療法的重要性

山田 大作¹⁾²⁾ 高橋 秀典¹⁾ 向井 洋介¹⁾ 飛鳥井 慶¹⁾
長谷川慎一郎¹⁾ 和田 浩志¹⁾ 松田 宙¹⁾ 安井 昌義¹⁾
大森 健¹⁾ 宮田 博志¹⁾

¹⁾大阪国際がんセンター消化器外科

²⁾大阪大学大学院消化器外科学

目的：切除不能膵癌症例に対する当センターの治療成績について後方視的に検討した。**方法：**診断時に膵癌取扱い規約第7版で規定される切除不能膵癌であった症例のうち、先行内科的治療後に施行した根治的膵切除を conversion surgery（以下、CS と略記）と定義した。2011 年から当センターにおいて行われた 43 例の CS の治療成績について、短期手術成績と長期手術成績を調べ、これら治療成績と患者因子、腫瘍因子、治療因子との関連について検討した。**結果：**局所進行が 42 例、遠隔転移が 2 例含まれていた。先行治療として抗癌剤治療に放射線治療を併用した症例は 39 例であった。先行治療期間は、動脈合併切除によって治癒切除可能と判断した症例には半年以内、それ以外の症例には 8 か月以上の治療観察期間を基本とした。術後中央観察期間は 17 か月であり、3 年生存率は 62%であった。手術は膵頭十二指腸切除術を 24 例に施行し、28 例に主要血管合併切除を要し、42 例が R0 手術となった。重篤な術後合併症はなく、術後補助化学療法は 77%に施行され、術後無再発期間の中央値は 14 か月であった。全生存期間および無再発生存期間の検討では、どちらの検討でも先行治療後 CA19-9 正常化、術後補助療法完遂の 2 因子が独立した予後良好因子として示された。**結語：**CS は一定の長期生存が得られるが、CS 後も補助化学療法が重要である可能性が示された。

キーワード：切除不能膵癌, conversion surgery, 治療成績, 術後補助化学療法

はじめに

膵癌は、画像診断が進歩している今日においても、診断時すでに遠隔転移や局所進行状態で発見され、半数以上が治癒切除対象とならず、予後不良な疾患である¹⁾。しかし近年、こうした切除不能膵癌に対して FOLFIRINOX（以下、FFX と略記）療法や GEM+nab-paclitaxel（以下、GnP と略記）療法など有望な抗癌剤レジメンが相次いで発表され、治療効果も改善してきている²⁾³⁾。診断当初切除不能（unresectable；以下、UR と略記）に分類される進行膵癌症例のなかには、内科的治療施行後適格と診断され、手術治療を行う症例も存在するが、抗癌剤の発達とともにこうした症例は今後増加していくものと見込まれている⁴⁾⁵⁾。内科的治療施行後に適格と判断され施行される手術治療は、抗癌剤治療を半永久的に受ける必要のある症例において、抗癌剤を必要としない状態へ conversion できる可能性があり、conversion surgery（以下、CS と略記）と呼ばれ有望視されているが、適格症例の選別、手術治療介入のタイミング、さらに、術後に抗癌剤治療を継続することの是非など、解明すべき臨床的疑問点は多く、これらについて十分な報告

はない⁴⁾。

目 的

内科的治療後 CS 適格となった UR 膵癌症例に対する当センターの治療成績について後方視的に検討し、CS の術後治療成績について、特に術後化学療法実施について着目して検討を行うことを目的とした。

方 法

診断時に膵癌取扱い規約第 7 版⁶⁾⁷⁾で規定される UR 膵癌であった症例のうち、先行内科的治療後に施行した膵切除を CS と定義した。

CS の治療成績について、短期手術成績（術後合併症の有無）と長期手術成績（全生存期間、無再発生存期間）を調べ、これら治療成績と患者因子、腫瘍因子、治療因子との関連について検討した。

また、CS 治療効果検討の一環として、CS 後の無治療期間（無抗癌剤治療期間）を調べた。これは観察期間中に担当治療医が抗癌剤の投与を企図していない期間とし、プロトコル休薬期間や有害事象による休薬の期間は含めなかった。文献は PubMed（1950～2020）で「conversion surgery」, 「adjuvant surgery」, 「pancreatic cancer」で検索した。

先行内科的治療：内科的治療の基本方針として、切除不能局所進行膵癌（UR-LA 膵癌）に対しては、手術加療の可能性があるかと判断した時点で化学放射線療法（chemo-radiation therapy；以下、CRT と略記）を行い、遠隔転移を伴う切除不能膵癌（以下、UR-M 膵癌と略記）に対しては化学療法で治療を開始した。化学療法内容について抗癌剤レジメンやその調整については当院内科に委任した。抗癌剤治療内容としては、FFX や GnP の各抗癌剤レジメンの保険収載まではゲムシタピン（GEM）もしくは GEM+S-1 療法を選択していたが、保険収載後は 65 歳未満の腎機能良好患者には FFX のレジメンを選択し、それ以外の肺機能に問題のない症例では GnP 療法を選択して治療を行うことが多かった。CRT は、FFX や GnP の各抗癌剤レジメンの保険収載までは GEM+RT を基本治療として施行しており、保険収載後は施行していた抗癌剤レジメンに合わせ、FFX であれば S-1+RT を、GnP であれば GEM+RT を施行し、RT 終了後はもともと抗癌剤レジメン治療を施行した。

手術適応：先行内科的治療後の手術適格性については、毎週行う内科・外科・放射線診断科・放射線治療科のカンファにて症例毎に決定した。UR-LA 症例における手術適応については、治療開始後 response evaluation criteria in solid tumors（RECIST）基準による SD 以上の画像治療効果が維持されており、可能な症例では PET による FDG の集積（腫瘍部の活動性）が消失していることを確認した。さらに、腫瘍マーカーが低下もしくは正常化していること、一定の治療期間が経過していることを確認したうえで手術適応を考慮した。この際、治療期間については、UR-LA ながら解剖学的に切除可能な動脈を合併切除することで治癒切除可能な膵癌症例には半年以内（BR プロトコル）、それ以外の症例には 8 か月以上の治療観察期間を基本とした（UR プロトコル）（Fig. 1）。UR-M 症例に関しては転移巣が画像上 complete response（CR）と診断され、1 年以上維持されていた場合に手術を考慮した。末梢神経障害など休薬によってある程度軽減を見込める副作用によって内科的治療継続が困難となった症例に関しては、プロトコル治療観察期間を厳密に完遂する前に CS 適格性について検討する症例も存在した。カンファにて手術可能と判断した患者は、担当外科医からの入念な手術説明を受け、そのうえで手術を希望された場合に手術を行った。

結 果

2011 年から当センターにおいて 43 例に CS を施行した。

1. CS 手術施行症例（患者因子、腫瘍因子、治療因子について）

CS 施行した症例の平均年齢は 63 歳（63.4±8.7 歳）であり、性別は 25 例が男性であった。Eastern Cooperative

Oncology Group（以下、ECOG と略記）の performance status（以下、PS と略記）分類では 0 が 39 例とほとんどであり、4 例が 1 に該当した（Table 1）。治療開始後中央観察期間は 22 か月であった。

初診時の腫瘍は、平均直径 28 mm (28.1 ± 7.8 mm) で約半数（21 症例）が膵頭部に位置し、局所進行要因を伴うものが 42 例、遠隔転移要因を伴うものが 2 例含まれていた。局所進行症例の切除不能要因の内訳は重複を含めて腹腔動脈浸潤 19 例、肝動脈浸潤 20 例、上腸間膜動脈浸潤 15 例であった。UR-M の 2 症例はいずれも肝転移を伴っており、うち 1 例は原発巣の上腸間膜動脈浸潤を伴っていた。初診時の腫瘍マーカーについては CA19-9 の平均値が $1,446$ U/ml ($1,446 \pm 2,326$ U/ml) であり、500 U/ml 以上を示す症例が多かった（17 例、39.5%）（Table 1）。

先行内科的治療に近年の強力な抗癌剤レジメンである FFX や GnP を含んだ症例は 31 例であり、その内訳は GnP が 29 例、FFX が 2 例であった。また、CS までの間に抗癌剤治療に放射線治療を併用して治療した症例は 39 例であった（Table 1）。治療期間について、BR プロトコルとした症例は 28 例で平均治療期間は 5 か月、UR プロトコルの後 CS を行った症例は 15 例で平均治療期間は 12 か月であった。

手術は膵頭十二指腸切除術（pancreatoduodenectomy；以下、PD と略記）24 例、膵体尾部切除（distal pancreatectomy；以下、DP と略記）19 例施行し、うち 28 例に主要血管合併切除を行った（門脈 15 例、腹腔動脈 15 例、肝動脈 5 例、重複あり）。うち 42 例が R0 手術と診断されたが、1 例は術後膵周囲神経断端が陽性と診断され R1 と診断された。なお、この R1 症例は術後補助化学療法（S-1）を施行し、術後 31 か月現在まで局所再発を認めていない。また、切除標本において、完全奏効（Evans 分類 Grade 4）は 4 例に認められ、BR/UR プロトコルそれぞれに 2 例ずつ含まれていた（Table 1）。

術後補助化学療法は 33 例（77%）に施行・完遂され、その抗癌剤の内訳は S-1 が 28 例、GEM が 5 例で、予定投与期間はいずれも 6 か月間であり、再発や副作用などで完遂できなかった症例はなかった。施行しなかった 10 例のうち、不施行理由で最も多いものが患者拒否（8 例）であり、術後合併症によって開始機会を逸失した症例が 2 例あった（Table 1）。

2. CS 手術短期成績検討

術後 Clavien-Dindo 分類で Grade IIIa の合併症は 15 例（34.8%）に認められ、その内訳は膵液瘻が 10 例、

Table 1 Clinicopathological characteristics of 43 patients undergoing conversion surgery		
Patient factors		
Age (years)		63.4±8.7
Sex (M/F)		25/18
BMI (kg/m ²)		21.0±2.6
PS (0/1/2/3/4)		39/4/0/0/0
Brinkmann index ^a		414.8±524.9
First visit	NLR	3.1±1.4
	PLR	188.1±72.1
	mGPS (0/1/2)	39/4/0
	CRP (mg/dl)	0.4±1.2
	PNI	50.6±4.7
Before surgery	NLR	3.5±2.7
	PLR	265.7±164.7
	mGPS (0/1/2)	26/13/4
	CRP (mg/dl)	0.3±0.7
	PNI	41.2±4.4
Tumor factors		
Diameter		28.1±7.8
Location (Ph/Pb)		21/22
UR-LA (Cases, Ace/Ach/Asm) ^b		42, 19/20/14
UR-M ^b		2 (Liver)
Initial tumor marker	CA19-9 (U/ml)	1,446±2,326
	CEA (ng/ml)	6.2±15.7
Non-surgical treatments		
Potent chemotherapy ^c (-/+)		12/31
CRT/Chemotherapy		39/4
BR/UR protocol		28/15
Treatment months before surgery		7.2±5.0
Completion of adjuvant chemotherapy (-/+)		10/33
Effect of non-surgical treatment		
Effect in image ^d (SD/PR/CR)		15/28/0
Tumor markers (Before surgery)	CA19-9 (U/ml)	71.4±136.5
	CEA (ng/ml)	2.8±1.8
Pathological tumor diameter		25.2±17.0
Evans grade (1a/1b/2/3/4)		7/17/11/4/4
Surgery		
Surgery type (PD/DP)		24/19
Vascular resection	+ (PV/Ach/Ace)	28 (15 ^b /5 ^b /15)
	-	15
Operation time (min)		664±173
Blood loss (ml)		1,051±633
Resection (R0/R1 ^e)		42/1
Peri-surgical complication		
Clavien-Dindo (IIIa/IIIb<)		15/0
Clavien-Dindo IIIa (POPF/Bleeding ^f /Ascites)		10/2/3
BMI, body mass index; PS, performance status according to the criteria of Eastern Cooperative Oncology Group; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; mGPS, modified Glasgow prognostic score; PNI, prognostic nutritional index; Ph, pancreas head; Pb, pancreas body; UR-LA, unresectable stage with local advanced factors; Ace, celiac artery; Ach, common hepatic artery; Asm, superior mesenchymal artery; UR-M, unresectable stage with metastatic factors; CRT, chemo-radiation therapy; PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy; PV, portal vein; POPF, postoperative pancreatic fistula.		
^a Brinkman index, (Number of cigarettes smoked per day)×(Number of years smoked)		
^b Including duplication		
^c The performance of chemotherapy including GEM+nPTX or FOLFIRINOX		
^d According to Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)		
^e The positivity at dissected peripancreatic plexus margin was diagnosed after surgery		
^f Both bleeding cases showed hematemesis due to bleeding from the remnant pancreas in stomach		

Table 2 Clinicopathological parameters in cases with and without surgical complications		
	Univariate analysis	Multivariate analysis
Patient factors	% of CD-IIIa (+), <i>P</i> -value	OR, <i>P</i> -value
Age (Under/over 65 years)	26%/45%, 0.19	
Sex (M/F)	48%/17%, 0.03	1.741 (0.098–31.053), 0.71
BMI (Under/over 22 kg/m ²)	34%/36%, 0.94	
PS (0/1)	33%/50%, 0.51	
Brinkmann index ^a (Under/over 200)	14%/55%, <0.01	0.324 (0.023–4.436), 0.40
First visit	NLR (Over/under 4)	33%/35%, 0.89
	PLR (Over/under 150)	28%/50%, 0.15
	mGPS (0/1, 2)	31%/75%, 0.08
	CRP (Under/over 0.2 mg/dl)	29%/50%, 0.20
	PNI (Over/under 40)	33%/100%, 0.14
Before surgery	NLR (Over/under 4)	45%/31%, 0.40
	PLR (Over/under 150)	29%/50%, 0.20
	mGPS (0/1, 2)	31%/41%, 0.49
	CRP (Under/over 0.2 mg/dl)	17%/71%, <0.01
	PNI (Over/under 40)	35%/35%, 0.96
Tumor factors		
Diameter (Under/over 20 mm)	20%/39%, 0.24	
Location (Ph/Pb)	29%/41%, 0.39	
UR-LA (Asm/Others)	27%/39%, 0.40	
UR-M (+/-)	50%/34%, 0.65	
Initial tumor marker	CA19-9 (Under/over 500 U/ml)	46%/18%, 0.05
	CEA (Under/over 5 ng/ml)	27%/38%, 0.53
Non-surgical treatments before surgery		
Potent chemotherapy ^b (+/-)	26%/58%, 0.04	0.056 (0.005–0.650), 0.02
CRT/Chemotherapy	36%/25%, 0.66	
BR/UR protocol	36%/33%, 0.88	
Treatment months before surgery (Under/over 6 months)	37%/31%, 0.70	
Surgery		
Surgery type (PD/DP)	29%/42%, 0.38	
Vascular resection	+/-	25%/53%, 0.07
	PV/PV±Artery resection	13%/30%, 0.31
Operation time (Under/over 600 min)	36%/34%, 0.94	
Blood loss (Under/over 1,000 ml)	27%/43%, 0.28	
OR, odds ratio; BMI, body mass index; PS, performance status according to the criteria of Eastern Cooperative Oncology Group; NLR, neutrophil–lymphocyte ratio; PLR, platelet–lymphocyte ratio; mGPS, modified Glasgow prognostic score; PNI, prognostic nutritional index; N.A., not assessment; Ph, pancreas head; Pb, pancreas body; UR-LA, unresectable stage with local advanced factors; Ace, celiac artery; Ach, common hepatic artery; Asm, superior mesenchymal artery; UR-M, unresectable stage with metastatic factors; CRT, chemo-radiation therapy; PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy; PV, portal vein.		
^a Brinkman index, (Number of cigarettes smoked per day)×(Number of years smoked)		
^b The performance of chemotherapy including GEM+nPTX or FOLFIRINOX		

膵胃吻合部出血が2例，術後難治性腹水が3例であった。Grade IIIaの合併症有無にかかわる因子の検討を行ったところ，性別（男性），Brinkman index（高値），術前CRP値（高値），FFX/GnPの有無（施行なし）がリスク因子であった。治療期間や手術術式，手術時間や出血量などはCS後合併症の発生率に関与しなかった。上記4因子の多変量解析の結果，術前CRP値が低いこと，FFX/GnPを含んだ治療を受けていることがCS後合併症発生率改善に関与する因子であった（Table 2）。

3. CS手術長期成績検討

CS後中央観察期間は17か月であり，術後5年生存率は50%であり，中央生存期間には到達していなかった（Fig. 2a～c）。術後無再発生存期間の中央値は14か月であり（Fig. 3a～c），術後半以内に原病

死した症例を1例認めた。観察期間中再発を認めた27例のうち、複数臓器への転移は9例であり、再発形式では腹膜播種転移が最も多く（9例）、肝、肺転移がこれに次ぎ（各8例）、局所再発は少なかった（5例）。また、Evans分類でGrade III/IVと良好な治療反応を示した8例のなかでも、観察期間中に5例（Grade III, 2/4例, Grade IV, 3/4例）の再発を認めたが、複数臓器への転移再発はなく、再発形式は肺転移が最も多く（3例）、腹膜播種1例、リンパ節転移1例であった。また、Evans分類でGrade III/IVの症例には局所再発を認めなかった。

術後全生存期間にかかわる因子を検討したところ、治療開始時の患者因子、腫瘍因子のなかで予後に影響する因子はなかった。治療因子に関して、先行治療後CA19-9正常化（3年生存率15% vs 67%, $P=0.0002$ ）、CEA正常化（3年生存率0% vs 55%, $P=0.0006$ ）術後補助療法完遂（2年生存率20% vs 71%, $P=0.0006$ ）は予後良好因子であったが、先行治療レジメンの種類やBR/URプロトコルによる予後への影響は認めなかった。上記3因子を用いて生存期間に関与する因子の検討を行ったところ、先行治療後CA19-9正常化（ $P=0.003$, HR 0.13, Fig. 2b）術後補助化学療法完遂（ $P=0.011$, HR 0.15, Fig. 2c）が多変量解析における有意予後良好因子であった（Table 3）。

術後無再発生存期間にかかわる因子を検討したところ、治療開始時の患者因子のなかで予後に影響する因子はなかった。腫瘍因子では来院時および病理学的腫瘍径が、治療因子では先行治療後CA19-9正常化、CEA正常化、血管合併切除（動脈合併切除）、術後補助療法完遂が再発予後因子であったが、先行治療レジメンの種類やBR/URプロトコルによる予後への影響は認めなかった。上記因子のうち相関のある因子を除いて再発期間に関与する因子の検討を行ったところ、先行治療後CA19-9正常化（ $P=0.002$, HR 0.23, Fig. 3b）術後補助化学療法完遂（ $P=0.033$, HR 0.35, Fig. 3c）が多変量解析における有意予後良好因子であった（Table 4）。

4. CS 術後無治療期間（無抗癌剤治療期間）について

CS 術後無治療期間（無抗癌剤治療期間）を調べたところ、中央値は 7 か月（3～79 か月）であり（Fig. 4a）、長期間の無治療期間が得られる症例がある一方で、CS 後も再発によって抗癌剤治療を続ける必要があり、無抗癌剤治療期間がほとんどない症例も存在した。CS 後の再発は観察期間中 27 例に認められ、うち 21 例に抗癌剤治療が行われた。再発後生存期間の中央値は 8 か月であった（Fig. 4b）。

考 察

今回、我々は CS 後も補助化学療法の実行が重要である可能性を示した。CS 後補助化学療法を行った群では行わなかった群と比べて無再発生存期間・全生存期間が有意に長く、我々の施設基準で CS 適格となった状態でも、ある程度の期間抗癌剤治療の続行が望ましいことが示されている。我々の施設基準における CS 適格状態は、一定の治療経過観察期間をおいたあと、腫瘍マーカーの低減維持が条件で、PET 陰性も確認しているものも多く、画像上および臨床経過上切除部分に腫瘍が限定されていると考えられる状態である。しかし、こうした状態でも、さらに、ある程度の期間抗癌剤治療の続行が望ましいことが示されたことになり、我々の施設基準における CS 適格状態となったときでも腫瘍細胞はまだ全身に潜んでおり、全身化学療法の追加によってこうした subclinical 腫瘍を制御できる可能性を示しているのかもしれない。こうした subclinical 腫瘍の治療に関して、CS 術後に補助化学療法として行う方法とは別に、CS 手術受ける前、まだ忍容性が高いうちに抗癌剤治療を続行し、術後抗癌剤治療拒否の機会を減らすことで、治療成績を改善する方法も考えられる。こうした臨床的疑問に対し、CS 適格基準の一つである治療観察期間についての RCT や、CS 適格とする基準は現状のまま、CS 適格となった際に CS+補助化学療法 vs CS 前化学療法+CS の RCT など、臨床試験による比較を行う必要があると思われる。今後の症例蓄積とともに適切な臨

Table 3 Association of clinicopathological parameters with overall survival			
		Univariate analysis 3-year survival rate, <i>P</i> -value	Multivariate analysis HR, <i>P</i> -value
Patient factors			
Age (Under/over 65 years)		38%/74%, 0.12	
Sex (M/F)		68%/34%, 0.43	
BMI (Under/over 22 kg/m ²)		35%/69%, 0.25	
PS (0/1)		52%/N.R., 0.25	
Brinkmann index ^a (Under/over 200)		51%/50%, 0.70	
First visit	NLR (Over/under 4)	62%/46%, 0.72	
	PLR (Over/under 150)	49%/58%, 0.90	
	mGPS (0/1, 2)	48%/67%, 0.79	
	CRP (Under/over 0.2 mg/dl)	49%/56%, 0.79	
	PNI (Over/under 40)	52%/0%, 0.06	
Before surgery	NLR (Over/under 4)	54%/52%, 0.76	
	PLR (Over/under 150)	59%/26%, 0.29	
	mGPS (0/1, 2)	67%/23%, 0.16	
	CRP (Under/over 0.2 mg/dl)	50%/56%, 0.80	
	PNI (Over/under 40)	63%/32%, 0.09	
Tumor factors			
Diameter (Under/over 20 mm)		76%/25%, 0.06	
Location (Ph/Pb)		24%/67%, 0.12	
UR-LA (Asm/Others)		21%/70%, 0.05	
UR-M (+/-)		100%/49%, 0.71	
Tumor marker (First visit)	CA19-9 (Under/over 500 U/ml)	40%/66%, 0.65	
	CEA (Under/over 5 ng/ml)	43%/75%, 0.40	
Non-surgical treatments			
Potent chemotherapy ^b (+/-)		46%/59%, 0.88	
CRT/Chemotherapy		46%/100%, 0.25	
BR/UR protocol		59%/27%, 0.42	
Completion of adjuvant chemotherapy (+/-)		61%/N.R., <0.01	0.149 (0.035–0.640), 0.01
Effect of non-surgical treatment			
Effect in image ^c (SD/PR)		56%/49%, 0.87	
Tumor markers (Before surgery)	CA19-9 (Under/over 37 U/ml)	67%/15%, <0.01	0.128 (0.033–0.497), <0.01
	CEA (Under/over 5 ng/ml)	55%/0%, <0.01	0.270 (0.048–1.527), 0.14
Pathological tumor diameter (Under/over 20 mm)		54%/46%, 0.26	
Evans grade (1a, 1b/2, 3, 4)		40%/80%, 0.11	
Surgery			
Surgery type (PD/DP)		25%/67%, 0.12	
Vascular resection	+/-	36%/81%, 0.12	
	PV/PV±Artery resection	0%/46%, 0.32	
Operation time (Under/over 600 min)		46%/54%, 0.88	
Blood loss (Under/over 1,000 ml)		55%/40%, 0.58	
Resection (R0/R1)		49%/100%, 0.46	
Peri-surgical complication			
Clavien-Dindo (+/-)		55%/47%, 0.83	
HR, hazard ratio; BMI, body mass index; PS, performance status according to the criteria of Eastern Cooperative Oncology Group; N.R., No-one reached to 3-year survival after surgery; NLR, neutrophil–lymphocyte ratio; PLR, platelet–lymphocyte ratio; mGPS, modified Glasgow prognostic score; PNI, prognostic nutritional index; Ph, pancreas head; Pb, pancreas body; UR-LA, unresectable stage with local advanced factors; Ace, celiac artery; Ach, common hepatic artery; Asm, superior mesenchymal artery; UR-M, unresectable stage with metastatic factors; CRT, chemo-radiation therapy; PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy; PV, portal vein; POPF, postoperative pancreatic fistula.			
^a Brinkman index, (Number of cigarettes smoked per day)×(Number of years smoked)			
^b The performance of chemotherapy including GEM+nPTX or FOLFIRINOX			
^c According to Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)			

Table 4 Association of clinicopathological parameters with recurrence-free survival			
		Univariate analysis	Multivariate analysis
		1-year survival rate, <i>P</i> -value	HR, <i>P</i> -value
Patient factors			
Age (Under/over 65 years)		40%/72%, 0.31	
Sex (M/F)		50%/60%, 0.53	
BMI (Under/over 22 kg/m ²)		53%/58%, 0.27	
PS (0/1)		60%/33%, 0.09	
Brinkmann index ^a (Under/over 200)		59%/49%, 0.61	
First visit	NLR (Over/under 4)	51%/56%, 0.33	
	PLR (Over/under 150)	49%/58%, 0.97	
	mGPS (0/1, 2)	50%/67%, 0.46	
	CRP (Under/over 0.2 mg/dl)	51%/62%, 0.98	
	PNI (Over/under 40)	56%/0%, 0.10	
Before surgery	NLR (Over/under 4)	40%/60%, 0.81	
	PLR (Over/under 150)	62%/37%, 0.12	
	mGPS (0/1, 2)	56%/53%, 0.22	
	CRP (Under/over 0.2 mg/dl)	57%/47%, 0.58	
	PNI (Over/under 40)	59%/42%, 0.17	
Tumor factors			
Diameter (Under/over 20 mm)		80%/45%, <0.01	N.A.
Location (Ph/Pb)		48%/60%, 0.31	
UR-LA (Asm/Others)		40%/63%, 0.17	
UR-M (+/-)		100%/49%, 0.45	
Tumor marker (First visit)	CA19-9 (Under/over 500 U/ml)	52%/57%, 0.86	
	CEA (Under/over 5 ng/ml)	56%/51%, 0.69	
Non-surgical treatments			
Potent chemotherapy ^b (+/-)		49%/67%, 0.25	
CRT/Chemotherapy		52%/100%, 0.39	
BR/UR protocol		60%/43%, 0.56	
Completion of adjuvant chemotherapy (+/-)		63%/27%, <0.01	0.346 (0.130–0.920), 0.03
Effect of non-surgical treatment			
Effect in image ^c (SD/PR)		51%/57%, 0.97	
Tumor markers (Before surgery)	CA19-9 (Under/over 37 U/ml)	71%/23%, <0.01	0.226 (0.087–0.585), <0.01
	CEA (Under/over 5 ng/ml)	59%/0%, 0.02	0.286 (0.066–1.240), 0.09
Pathological tumor diameter (Under/over 20 mm)		67%/43%, 0.04	1.407 (0.485–4.080), 0.53
Evans grade (1a, 1b/2, 3, 4)		52%/57%, 0.53	
Surgery			
Surgery type (PD/DP)		46%/65%, 0.11	
Vascular resection	+/-	47%/69%, 0.05	2.364 (0.855–6.535), 0.10
	PV/PV±Artery resection	23%/59%, 0.04	N.A.
Operation time (Under/over 600 min)		61%/51%, 0.22	
Blood loss (Under/over 1,000 ml)		53%/56%, 0.66	
Resection (R0/R1)		50%/100%, 0.78	
Peri-surgical complication			
Clavien-Dindo IIIa (+/-)		51%/57%, 0.59	

HR, hazard ratio; BMI, body mass index; PS, performance status according to the criteria of Eastern Cooperative Oncology Group; NLR, neutrophil–lymphocyte ratio; PLR, platelet–lymphocyte ratio; mGPS, modified Glasgow prognostic score; PNI, prognostic nutritional index; N.A., not assessment; Ph, pancreas head; Pb, pancreas body; UR-LA, unresectable stage with local advanced factors; Ace, celiac artery; Ach, common hepatic artery; Asm, superior mesenchymal artery; UR-M, unresectable stage with metastatic factors; CRT, chemo-radiation therapy; PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy; PV, portal vein; POPF, postoperative pancreatic fistula.

^aBrinkman index, (Number of cigarettes smoked per day)×(Number of years smoked)

^bThe performance of chemotherapy including GEM+nPTX or FOLFIRINOX

^cAccording to Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)

床試験を計画したい。

今回の我々の検討で、CS 後の再発後生存期間は中央値で 8 か月であり、切除可能膵癌の再発後生存期間と大きな相違がなかった⁸⁾⁹⁾。これは既報の CS 術後無再発生存期間と全生存期間の比較から想定される再発後生存期間とも大きな相違なく (4~10 か月)^{10)~13)}、CS 適格となる患者は抗癌剤の治療感受性が非常に良い患者群であることが予想されるが、画像上再発巣が認められるところまで腫瘍を増大させてしまうと、抗癌剤による制御が困難なものになると考えられる。このため、UR 膵癌治療管理においても subclinical 腫瘍の存在を同定できる感度の高いバイオマーカーの開発が必要である。近年、血液サンプルを用いて circulating tumor DNA や micro RNA など調べるリキッドバイオプシーという手法に着目されており、当院では手術中に得られる門脈血や腹水も用いてこれらを検討し、新規バイオマーカーの検索を試みており¹⁴⁾¹⁵⁾、今後の検討を期待している。

CS の短期成績については、通常切除可能膵癌に対する術後合併症と大きな相違なく、比較的安全に施行可能であることが示された。また、近年の強力な抗癌剤レジメンを含む症例において、長期間の抗癌剤治療後の手術は術後合併症が増悪する可能性も憂慮したが、FFX/GnP の先行治療がある症例群においてはむしろ合併症が少なくなる傾向を示した。これは他施設からの報告でも術前治療が短期成績において合併症を減らす報告も多く⁵⁾、我々の報告でも合併症はむしろ少なくなっており、時代背景の変化があるため単純な比較はできないが、FFX/GnP などの先行治療は、少なくとも CS の短期成績に悪影響は与えていないことが示された。

CS の治療効果について比較検討する際、CS がもたらす治療の意義から考えた比較すべき治療は「CS の適格症例に対して CS を行わずに抗癌剤を継続すること」となる。しかし、これを直接比較した臨床試験は現在なく、そうした意味で CS の治療効果についてはいまだ不明である。CS の長期成績について、既存報告では CS を行えた UR 症例の中央生存期間は 20 か月以上であることが多く、今回の我々の報告と同様に中央生存期間に到達していない報告も多かったため、少なくとも CS 後の症例のなかには長期生存する症例が一定数含まれることが示されている^{4)5)10)~13)16)~30)}。CS 適格となる症例の割合は、FFX/GnP など近年の強力な抗癌剤レジメンを用いることで、2~85%と報告されているが^{4)13)17)19)23)25)26)31)~34)}、これらの報告には種々の resectability 診断が混じているため割合の幅が大きくなっており、上腸間膜動脈要件や転移要件で UR となっている症例が多く含まれると CS 適格となる症例割合は低くなっていた (2~29%)²⁴⁾³²⁾³³⁾。膵癌取扱い規約第 7 版が定める UR 症例に対して近年内科的治療後 CS 適格となる症例の割合は不明であるが、上記の既報と当院での経験から、当院基準で BR プロトコルを選択する症例の 60~80%程度、UR プロトコルを選択する症例の数%程度が CS 適格と診断されていると予想される。転移を伴う UR 症例に対

する FFX/GnP 投与の成績では、長期生存の可能性はほとんどない一方、CS を受けた場合はそのうちの一定数が長期生存を得られることを考慮すると、CS を行うことで生存期間が延長される症例もあることが期待できる。しかし、CS の長期成績を正しく評価するためには、CS 適格と診断した症例に対する CS vs 抗癌剤続行の randomized control test (以下、RCT と略記) が行われることが望ましい。現状では、手術加療施行を一つの目標として内科的治療を説明される場合も多く、こうした説明のもと内科的治療を受けてきた患者が CS 適格症例となった際に CS を行わないという選択肢を提示する臨床試験は実施が困難となるため、治療担当医は CS の治療効果について、CS 適格となった際に抗癌剤を続行した場合との比較はいまだ不明であるという正しい情報を患者と共有し、十分な説明とともに CS 治療を打診していく必要がある。当院ではこうした考えのもと、患者と逐一情報を共有して治療方法の説明を行っており、CS 適格となった症例においても説明を十分理解したうえで抗癌剤治療続行を希望する患者も存在した。本検討と同期間中に CS 適格と診断されたが CS を選択しなかった患者を検索したところ、4 名が手術説明の際に内容を十分に納得されたうえで CS を希望されていなかった。この 4 症例の予後について、CS を受けた症例と比較したところ、腫瘍背景や患者背景に相違がないにもかかわらず、CS を受けた患者と比較して予後に大きな違いを認めなかった。CS についての手術説明を受けた日を起点とした際、CS を受けた症例 (43 症例) の 3 年生存率が 62% に対して手術を希望されなかった症例 (4 例) の 3 年生存率が 67% であり、生存率に差は認められなかった ($P=0.924$)。また、無腫瘍進行生存率で比較した場合でも、CS を受けた症例の 3 年生存率が 26% に対して手術を希望されなかった症例の 3 年生存率が 38% であり、差を認めなかった ($P=0.472$) (本検討ではデータ提示なし)。この結果は CS を受けないと選択した患者が、抗癌剤に対して自覚する毒性が低く、忍容性が高いため得られた結果かもしれない。しかし、数が少ないながら CS を受けない選択をした患者において CS を受けた患者と長期生存に大きな差を示さなかった事実は、CS 適格となる症例のなかには CS を施行しなくとも抗癌剤の続行によって長期生存が得られる可能性を示しており、腫瘍学的な観点から妥当と考えられる CS 施行を確立していくためには、RCT など前向き臨床試験を行い、各レジメンにおける CS の治療効果を調べ、妥当な CS 施行率について確かめられることが望まれる。

最後に、CS 治療効果の一環として無治療期間を提言したい。CS 治療効果として無治療期間を検討した報告はないが、膵癌という難治性癌に対して抗癌剤治療を受け続けている患者にとって、抗癌剤を一時でも中止できることはメリットでありえると思われたため、我々は CS の治療効果について、無治療期間・無抗癌剤治療期間の検討を行った。結果、CS によって中央値で 7 か月の休薬が可能であった。一方、CS を受けない選択をした場合、無抗癌剤治療期間というものは当然ながらほとんどないと予想される。CS 施行によって得られた無治療期間の長さが満足できる結果といえるのかどうかは、各患者の捉え方によるものと思われるが、今後 CS の一つの治療効果として考慮しても良いのではないかと考えられた。

今回、我々は切除不能膵癌に対して先行内科的治療後に行った CS 手術の治療成績を後方視的に検討した。CS は安全に施行でき、長期生存が得られる症例があり、長期生存にかかわる因子として CS 後補助化学療法の施行が重要であることを示した。

利益相反：なし

文献

- 1) Takahashi H, Yamada D, Asukai K, Wada H, Hasegawa S, Hara H, et al. Clinical implications of the serum ca19-9 level in “biological borderline resectability” and “biological downstaging” in the setting of preoperative chemoradiation therapy for pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2020;20(5):919–28.
- 2) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–25.

- 3) 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(18):1691–703.
- 4) Yoshitomi H, Takano S, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Ohtsuka M. Conversion surgery for initially unresectable pancreatic cancer: current status and unresolved issues. *Surg Today*. 2019;49(11):894–906.
- 5) Hank T, Strobel O. Conversion surgery for advanced pancreatic cancer. *J Clin Med*. 2019;8(11):e1–18.
- 6) Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, Furuse J, Ito Y, Hanada K, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2016 from the Japan pancreas society: a synopsis. *Pancreas*. 2017;46(5):595–604.
- 7) Yamada S, Fujii T, Takami H, Hayashi M, Iwata N, Kanda M, et al. Evaluation and proposal of novel resectability criteria for pancreatic cancer established by the Japan Pancreas Society. *Surgery*. 2017;162(4):784–91.
- 8) Yamada D, Eguchi H, Iwagami Y, Asaoka T, Noda T, Kawamoto K, et al. The investigation of the survival time after recurrence in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma for individualization of adjuvant chemotherapy. *Surg Today*. 2018;48(10):952–62.
- 9) Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2018;267(5):936–45.
- 10) Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, et al. Neoadjuvant folfinirinox in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(8):782–94.
- 11) Wright GP, Poruk KE, Zenati MS, Steve J, Bahary N, Hogg ME, et al. Primary tumor resection following favorable response to systemic chemotherapy in stage iv pancreatic adenocarcinoma with synchronous metastases: a bi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(11):1830–5.
- 12) Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. Folfinirinox for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):801–10.
- 13) Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cuffe A, Francois E, et al. Folfinirinox for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an ageo multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):295–301.
- 14) Takada R, Ohkawa K, Kukita Y, Ikezawa K, Fukutake N, Abe Y, et al. Clinical utility of pancreatic cancer circulating tumor DNA in predicting disease progression, prognosis, and response to chemotherapy. *Pancreas*. 2020;49(9):e93–5.
- 15) Takahashi H, Akita H, Wada H, Tomokuni A, Asukai K, Takahashi Y, et al. Subclinical cancer cell dissemination in peritoneal lavage fluid detected by reverse-transcription polymerase chain reaction identifies patients at high risk for peritoneal recurrence and consequent impaired survival in the setting of preoperative chemoradiation therapy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2018;164(6):1168–77.
- 16) Madnick D, Handorf E, Ortiz A, Sorice K, Nagappan L, Moccia M, et al. Investigating disparities: the effect of social environment on pancreatic cancer survival in metastatic patients. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11(4):633–43.
- 17) Gemenetzi G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK, et al. Survival in locally advanced pancreatic cancer after neoadjuvant therapy and surgical resection. *Ann Surg*. 2019;270(2):340–7.
- 18) Kimura Y, Nakamura T, Hayashi T, Kuwatani M, Motoya M, Yoshida M, et al. Clinical usefulness of conversion surgery for unresectable pancreatic cancer diagnosed on multidetector computed tomography imaging: results from a multicenter observational cohort study by the hokkaido pancreatic cancer study group (hops ur-01). *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3(5):523–33.
- 19) Maggino L, Malleo G, Marchegiani G, Viviani E, Nessi C, Ciprari D, et al. Outcomes of primary chemotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2019;154(10):932–42.
- 20) Furuse J, Shibahara J, Sugiyama M. Development of chemotherapy and significance of conversion surgery after chemotherapy in unresectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(5):261–8.
- 21) Satoi S, Fujii T, Yanagimoto H, Motoi F, Kurata M, Takahara N, et al. Multicenter phase II study of intravenous and intraperitoneal paclitaxel with S-1 for pancreatic ductal adenocarcinoma patients with peritoneal metastasis. *Ann Surg*. 2017;265(2):397–401.
- 22) Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the lap07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844–53.
- 23) Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfinirinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg*. 2016;264(3):457–63.
- 24) Nitsche U, Wenzel P, Siveke JT, Braren R, Holzapfel K, Schlitter AM, et al. Resectability after first-line folfinirinox in initially unresectable locally advanced pancreatic cancer: a single-center experience. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1212–20.
- 25) Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2015;261(1):12–7.
- 26) Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Do RK, et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3512–21.
- 27) 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(6):590–600.
- 28) Bickenbach KA, Gonen M, Tang LH, O'Reilly E, Goodman K, Brennan MF, et al. Downstaging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. *Ann Surg Oncol*.

2012;19(5):1663–9.

- 29) Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010;7(4):e1000267.
- 30) Zell JA, Rhee JM, Ziogas A, Lipkin SM, Anton-Culver H. Race, socioeconomic status, treatment, and survival time among pancreatic cancer cases in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(3):546–52.
- 31) Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, Honselmann KC, Cai L, Deshpande V, et al. Predictors of resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with folfirinox. *Ann Surg.* 2019;269(4):733–40.
- 32) Frigerio I, Regi P, Giardino A, Scopelliti F, Girelli R, Bassi C, et al. Downstaging in stage IV pancreatic cancer: a new population eligible for surgery? *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2397–403.
- 33) Lakatos G, Petranyi A, Szucs A, Nehez L, Harsanyi L, Hegyi P, et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer. A single center experience. *Pathol Oncol Res.* 2017;23(4):753–9.
- 34) Khushman M, Dempsey N, Maldonado JC, Loaiza-Bonilla A, Velez M, Carcas L, et al. Full dose neoadjuvant FOLFIRINOX is associated with prolonged survival in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatol.* 2015;15(6):667–73.

ORIGINAL ARTICLE

Investigation of Conversion Surgery for Initial UR-PDAC: Is Adjuvant Chemotherapy Still Necessary?

Daisaku Yamada¹⁾²⁾, Hidenori Takahashi¹⁾, Yosuke Mukai¹⁾, Kei Asukai¹⁾,
Shinichiro Hasegawa¹⁾, Hiroshi Wada¹⁾, Chu Matsuda¹⁾, Masayoshi Yasui¹⁾,
Takeshi Omori¹⁾ and Hiroshi Miyata¹⁾

¹⁾Department of Gastroenterological Surgery, Osaka International Cancer Institute

²⁾Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University

Purpose: The short-term and long-term outcomes of conversion surgery (CS) at our institute were investigated retrospectively. **Materials and Methods:** CS was defined as a surgery performed with curative intent for patients with unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (UR-PDAC) who first received non-surgical treatment. UR-PDAC was defined using the pancreatic cancer classification of the Japan Pancreatic Society (7th edition). CS was performed for 43 patients from 2011, and the short-term and long-term outcomes of these cases were investigated. **Result:** There were 42 cases with locally advanced PDAC and 2 cases with metastases. Radiation therapy was performed concomitantly with chemotherapy in 39 cases in the initial treatment. In cases in which we anticipated that the tumor could be safely resected with vascular resection based on the original diagnosis, the initial treatment was performed for 6 months. In all other cases this treatment was performed for at least 8 months. The median observation period was 17 months and CS was performed safely with a median 3-year survival rate of 62%. Pancreaticoduodenectomy (PD) was performed in 24 cases and further vascular resection was required in 28 cases (15 in the portal vein, 15 in the celiac artery, 5 in the common hepatic artery). R0 resection was achieved in 42 cases and adjuvant chemotherapy (AC) was administered in 32 cases (77%). The median recurrence-free survival (RFS) period was 14 months. The rate of overall survival (OS) has yet to reach 50%. Multivariate analysis indicated that normalization of CA19-9 and completion of AC were significant factors for favorable OS and RFS. **Conclusion:** Certain patients undergoing CS have long-term survival and completion of AC is still important after CS.

Key Words: unresectable pancreatic cancer, conversion surgery, surgical outcome, adjuvant chemotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2021;54(10):665-678]

Reprint requests: Hidenori Takahashi Department of Gastroenterological Surgery, Osaka International Cancer Institute
3-1-69 Otemae, Chuo-ku, Osaka, 541-8567 JAPAN

Accepted: March 24, 2021