

切除可能および切除可能境界膵癌の 術後早期再発を予測する周術期因子の検討

Cancers (Basel). 2021 May 11; 13(10): 2285. doi: 10.3390/cancers13102285.

Imamura M, Nagayama M, Kyuno D, Ota S, Murakami T, Kimura A,
Yamaguchi H, Kato T, Kimura Y, Takemasa I.

要旨 膵癌患者の多くは術後に再発する現状があるため、再発を予測する因子は治療方針の決定において重要である。本研究は、膵癌術後の早期再発を予測する周術期因子を明らかにすることを目的とした。その結果、術前 (52U/mL以上) および術後 (37U/mL以上) のCA19-9の上昇と、腫瘍径3.0cm以上が、早期再発と関連した。さらに、早期再発は晩期再発よりも肝転移の頻度が高く、術前からの微小転移の存在が示唆された。

1. はじめに

膵癌における切除可能性の基準は、米国のNCCNによって提案されている。この基準に従って治療戦略が適用されるが、切除可能 (R) と分類された症例においても、術後の生存率は十分ではない¹⁾。さらには、約80%の患者が局所および転移性に再発し、そのうちの50%以上は術後12ヶ月以内に起こる²⁾。術後12ヶ月以内の再発は「早期再発」(ER) とされ、膵癌の特徴の一つとなっている。ERの予測因子としては、腫瘍径^{2,3)}、リンパ節転移^{2,3)}、血清CA19-9値^{2,4-7)}、症状の持続期間、modified Glasgow Prognostic Score, Charlson age-comorbidity index²⁾、分化度²⁾、原発巣におけるp53の発現⁸⁾などが報告されている。

最近では、切除可能境界 (BR) 膵癌において、ネオアジュバント療法が手術先行よりも腫瘍学的に有用であることが示された⁹⁾。また、R膵癌を対象とした第Ⅲ相試験においても、ネオアジュバント化学療法群での有意な生存率の向上が示された¹⁰⁾。術後ERの予測因子は、ネオアジュバント療法の期間延長や補助療法の選択など、治療方針の決定に重要である。

本研究の目的は、RおよびBR膵癌におけるERを予測する周術期因子を明らかにすることとした。本研究では、再発時期、再発パターン、再発後生存率 (PRS)、周術期の臨床病理学的因子に着目した。

2. 対象と方法

研究対象および除外基準

2006年1月から2019年12月の間に、札幌医科大学附属病院において膵癌に対する根治術を受けた連続265症例を対象とした。265症例のうち31症例は、切除不能膵癌に対するコンバージョン手術 (n = 23)、膵切除後残膵での再発に対する再膵切除 (n = 6)、および術後30日以内の死亡 (n = 2) のため除外した。最終的に234症例を後方視的に分析した。

アウトカムの測定

対象症例の背景、臨床病理学的因子および治療内容を当院電子カルテから抽出した。CA19-9値は術前1ヶ月以内および術後2ヶ月以内の値を用いた。術前の腫瘍径は、初診時およびネオアジュバント療法前の超音波内視鏡検査による測定値を用いた。

本研究では、ERと晩期再発 (LR) の区別に関する研究²⁾を参考に、術後12ヶ月以内の再発をERと定義した。

統計的解析

ERの予測因子の解析には、ロジスティック回帰分析を用いた。PRSは、最初の再発から死亡または最後の追跡調査までの期間とした。

3. 結果

早期再発と晩期再発の再発後生存率

術後に再発した141例のうち、ERは85例 (60.3%)、LRは56例 (39.7%)であった。ER群では、低分化型腫瘍、リンパ管侵襲が多く、術後のCA19-9値が有意に高かった。

PRSの中央値は、ER群 (9.3カ月, 95% CI: 7.7-10.9) よりもLR群 (16.3カ月, 95% CI: 14.0-18.6)の方が有意に長かった (p < 0.001, 図1)。

術後早期および晩期再発のパターン

再発時期と初回再発部位を図2A, Bに示す。ER群では47例 (55.3%)が初回に肝転移再発し、15例 (17.6%)が局所再発した。一方、LR群では、21例 (37.5%)が肺転移再発し、11例 (19.6%)が局所再発した。

早期再発に関連する危険因子

術前因子としては、初診時の超音波内視鏡検査で腫瘍径 > 3.0cm (OR: 3.11, 95% CI: 1.35-7.14, p = 0.0076) と、術前CA19-9値 > 52 U/mL (OR: 3.25, 95% CI: 1.67-6.30, p < 0.001)であった。術後因子としては、病理学的腫瘍径 > 3.0cm (OR: 2.00, 95% CI: 1.03-3.90; p = 0.0420)、術後CA19-9値 > 37 U/mL (OR: 2.11, 95% CI: 1.02-4.36, p = 0.0444)であった (表1)。

4. 考察

本研究では、ERは肝臓 (55.3%) に最も多く、LR (17.9%; p < 0.001) よりも多く観察された。さらに、肝転移、局所再発、肺転移の間でOSに有意差があった。最近の研究¹⁾では、R膵癌においても、最大80%の患者が再発した。Grootら²⁾は、肝臓に再発し

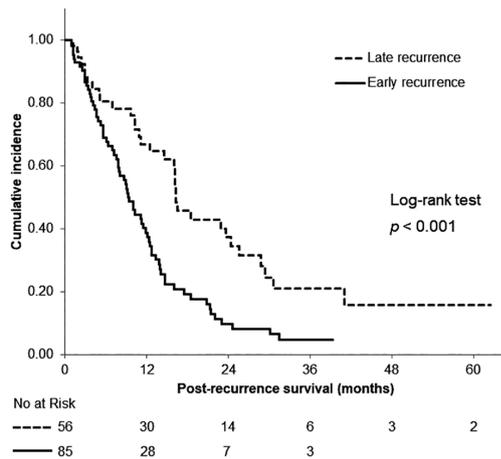


図1 早期再発と晚期再発の再発後生存率

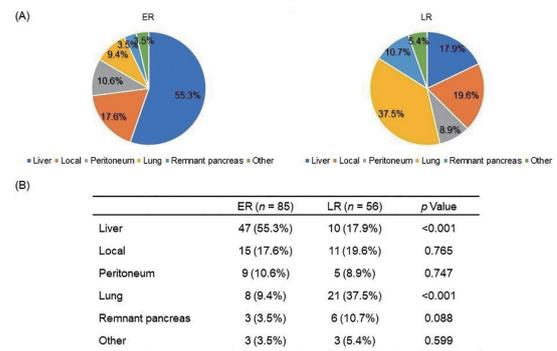


図2 術後早期および晚期再発のパターン

表1 ERの術前・術後リスク因子の解析

Preoperative Risk Factors	Univariate		Multivariate	
	Odds Ratio (95% CI)	P value	Odds Ratio (95% CI)	P value
Age: >70 years vs ≤70 years	0.95 (0.53-1.69)	0.854		
Gender: male vs female	0.88 (0.49-1.56)	0.654		
Resectability: BR vs R	1.39 (0.73-2.63)	0.314		
Tumor size*: >3.0 cm vs ≤3.0 cm	3.05 (1.37-6.77)	0.0061	3.11 (1.35-7.14)	0.0076
Tumor location: head/uncinate vs body/tail	1.01 (0.54-1.88)	0.983		
Preop CA19-9: >52 U/mL vs ≤52 U/mL	3.30 (1.76-6.19)	<0.001	3.25 (1.67-6.30)	<0.001
Neoadjuvant treatment: yes vs no	1.19 (0.61-2.33)	0.615		
Postoperative Risk Factors	Univariate		Multivariate	
	Odds Ratio (95% CI)	P value	Odds Ratio (95% CI)	P value
Age: >70 years vs ≤70 years	0.95 (0.53-1.69)	0.854		
Gender: male vs female	0.88 (0.49-1.56)	0.654		
Tumor size: >3.0 cm vs ≤3.0 cm	2.66 (1.47-4.84)	0.0013	2.00 (1.03-3.90)	0.042
Tumor differentiation: por vs others	4.38 (1.57-12.24)	0.0049	2.32 (0.75-7.22)	0.1457
Positive lymph nodes: yes vs no	2.61 (1.36-5.02)	0.0041	1.62 (0.75-3.47)	0.2184
Distant metastasis: yes vs no	3.36 (1.24-9.09)	0.0173	1.66 (0.55-4.98)	0.3651
Perineural invasion: yes vs no	3.16 (1.16-8.63)	0.025	1.43 (0.48-4.25)	0.5213
Lymphovascular invasion: yes vs no	2.86 (1.54-5.32)	<0.001	1.74 (0.85-3.56)	0.1282
Venous invasion: yes vs no	1.55 (0.83-2.91)	0.1665		
Postop CA19-9: >37 U/mL vs ≤37 U/mL	3.18 (1.63-6.23)	<0.001	2.11 (1.02-4.36)	0.0444
Adjuvant treatment: yes vs no	2.19 (0.78-6.13)	0.137		

た患者は、局所または肺に再発した患者よりも生存率が低いことを報告した。肝臓に早期再発する患者は、既存の画像診断では検出できない潜在性の微小転移を有している可能性が考えられる。

5. 結論

本研究では、RおよびBR膵癌において、術前(52 U/mL以上)および術後(37 U/mL以上)のCA19-9値上昇と、3.0 cm以上の腫瘍径が、膵切除後のERと独立して関連した。

参考文献

- Suenaga M, Fujii T, Kanda M, et al. Pattern of First Recurrent Lesions in Pancreatic Cancer: Hepatic Relapse Is Associated with Dismal Prognosis and Portal Vein Invasion. *Hepato-Gastroenterology* 2014; 61; 1756-1761.
- Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, et al. Defining and predicting early recurrence in 957 patients with Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann. Surg* 2019; 269; 1154-1162.
- Kim N, Han IW, Ryu Y, et al. Predictive Nomogram for Early Recurrence After Pancreatectomy in Resectable Pancreatic Cancer: Risk Classification Using Preoperative Clinicopathologic Factors. *Cancers* 2020; 12; 137.
- Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, et al. Serum CA19-9 Is a Significant Predictor Among Preoperative Parameters for Early Recurrence After Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16; 977-985.
- Waraya M, Yamashita K, Katagiri H, et al. Preoperative Serum CA19-9 and Dissected Peripancreatic Tissue Margin as Determiners of Long-Term Survival in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16; 1231-1240.
- van Manen L, Groen JV, Putter H, et al. Stage-Specific

Value of Carbohydrate Antigen 19-9 and Carcinoembryonic Antigen Serum Levels on Survival and Recurrence in Pancreatic Cancer: A Single Center Study and Meta-Analysis. *Cancers* 2020; 12; 2970.

- Nishio K, Kimura K, Amano R, et al. Preoperative Predictors for Early Recurrence of Resectable Pancreatic Cancer. *World J Surg Oncol* 2017; 15; 16.
- Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, et al. A Therapeutic Strategy for Resectable Pancreatic Cancer Based on Risk Factors of Early Recurrence. *Pancreas* 2018; 47; 753-758.
- Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg* 2018; 268; 215-222.
- Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized Phase II/III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and S-1 Versus Upfront Surgery for Resectable Pancreatic Cancer (Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol* 2019; 37; 189.

今村 将史

略歴

- 1997年03月 札幌医科大学 医学部 卒業
 1997年04月 札幌医科大学第一外科 入局
 2005年01月 札幌医科大学第二病理 研究生
 2007年04月 札幌医科大学附属病院 第一外科 助教
 2007年10月 同 高度救命救急センター 助教
 2008年10月 同 第一外科 助教
 2013年04月 市立根室病院 外科部長
 2013年10月 札幌医科大学附属病院
 消化器・総合、乳腺・内分泌外科 助教
 2016年09月 同 講師