

76 歳以上の切除非適応膵癌患者に対する 非手術療法の前向き観察研究

神奈川県立がんセンター 消化器内科

小林 智

I 要 旨

切除の適応でない高齢膵癌患者に対しては、根拠となるエビデンスがないため、施設ごと、担当医ごとに選択する治療が異なっている。このため、どのような患者にどのような治療が適切であるのかを明らかにする必要がある。また、国内外のガイドラインは、高齢者の状態評価を多面的に行うよう推奨している。本研究は多面的な高齢者評価（高齢者機能評価）を含めた前向き観察研究であり、2018 年 6 月から登録を開始した。2019 年 9 月 11 日現在、217 人の登録を得ており、現在も症例情報を順次収集している。2020 年 6 月以降に最終解析予定である。

II 目 的

膵癌標準化学療法である FOLFIRINOX 療法、およびゲムシタピン（Gem）＋ナブパクリタキセル（Nab-PTX）併用療法はいずれも、主に全身状態が良好な若年・壮年（75 歳以下）患者を対象とした臨床試験で確立している。このため、76 歳以上の高齢者に対する標準化学療法の適応は、各施設・各担当医が適宜判断しているのが現状である。この選択された治療の有効性、安全性を比較・検討するうえで、高齢者は多様性に富むため、暦年齢や Performance status だけでなく、合併症や居住環境なども加味した評価（包括的高齢者機能評価：Comprehensive geriatric assessment, CGA）が必要である。しかしこれまで、CGA を含めて高齢膵癌患者の

化学療法成績を検討した報告はなく、本研究は、治療開始前の CGA データを収集し、患者背景ごとに行われた化学療法の有効性および安全性を検討することを目的とした。

III 方 法

1 試験デザイン

CGA は高齢膵癌患者に対する診療として通常は行われておらず、CGA データを収集するために本研究は前向きに行う必要があった。また、治療選択は各担当医および患者の考えによるところが大きいため、治療法に対する介入は難しいと判断した。このため、本研究は前向き観察研究のデザインを採用することとした。また、参加施設数が少ない場合、治療方針に偏りがでてしまうことも懸念され、症例集積速度も鑑みて、多施設共同研究とした。

2 対象

以下の適格規準を満たした患者とした。

- (1) 登録時 76 歳以上である
- (2) 臨床的および画像的に浸潤性膵管癌と診断されている
- (3) 細胞学的もしくは組織学的に癌（Class IV、Group IV を含む）と診断されている
- (4) 膵癌に対する放射線療法歴および化学療法歴がいずれもない

ただし、膵癌術後補助化学療法歴については、最終投与から 6 ヶ月以上経過している場合に限り適格とする。

- (5) 膀胱癌に対する根治切除の適応がない、もしくは可能であっても希望しない
- (6) 高齢者機能評価 (G8, IADL, Mini-COG) の実施が可能である
- (7) 文書により本人の同意が得られている

3 情報収集

以下の規定により登録患者について情報収集を行った。

(1) 患者登録

治療開始前に研究事務局へ登録票をFAXし、登録する。登録票は研究対象者の個人情報とは無関係の記号を付し、一見して個人が特定できないよう配慮する。

(2) 情報収集方法

以下に示す各登録患者の患者背景および治療経過は診療録から行う。得られた診療情報は(1)で用いた匿名化番号を用いて、研究事務局に提出する。提出に際しては、郵送、手渡し、または電子媒体とするが、電子媒体を用いる場合はデータにパスワードをかけて送信することとする。

① 治療開始前患者背景

登録時の年齢、身長、体重、性別、病期、膀胱癌に対する治療歴（切除後再発例における補助化学療法の有無、そのレジメンおよび最終投与日）、ECOG PS、血液検査結果（WBC、Neut、Lymp、Hb、Alb、Cr、CRP、CEA、CA19-9）、組織型、高齢者機能評価（G8、Instrumental activities of daily living (IADL)、Mini-COG、Charlson comorbidity index）

② 予定する治療法

GEM+Nab-PTX療法、GEM単剤療法、S-1単剤療法、放射線療法、緩和治療のみ、など。

③ 予定する治療法の選択理由

GEM+Nab-PTX療法以外の治療を選

択した場合にのみ、調査。医療者による判断（年齢、全身状態、支援体制、その他）もしくは、患者希望・患者家族の希望から選択する。

④ 12週までの治療経過：

1次化学療法（レジメン、12週までの投与日、各投与日の用量、投与中止判断日およびその理由、最終投与日）、2次化学療法の有無およびそのレジメン、Grade 4の血液毒性、Grade 3-4の非血液毒性、緊急入院の有無

⑤ 1次化学療法の最終無増悪生存日およびその時の無増悪生存の有無

⑥ 1次化学療法の抗腫瘍効果：Response Evaluation Criteria in Solid Tumor version 1.1に基づき評価する

⑦ 12週後の高齢者機能評価（G8, IADL）

⑧ 研究追跡期間終了日までの最終生存確認日およびその時の生死

(3) データ解析

研究事務局は各参加施設から収集された診療情報をまとめ、統計解析部門に提出する。

(4) データの管理・保管

診療情報は紙媒体を鍵のかかる保管庫に、デジタルデータはパスワードで保護されたコンピューター内に、研究終了後も5年間保管することとする。その後、紙媒体およびデジタルデータともに、再現不可能な状態にしたうえで破棄する。

IV 結 果

1 参加施設及び患者登録

2018年9月に神奈川県立がんセンターIRB承認が得られ、患者登録を開始した。その後、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の肝胆膵グループ参加施設を中心に本研究

登録進捗

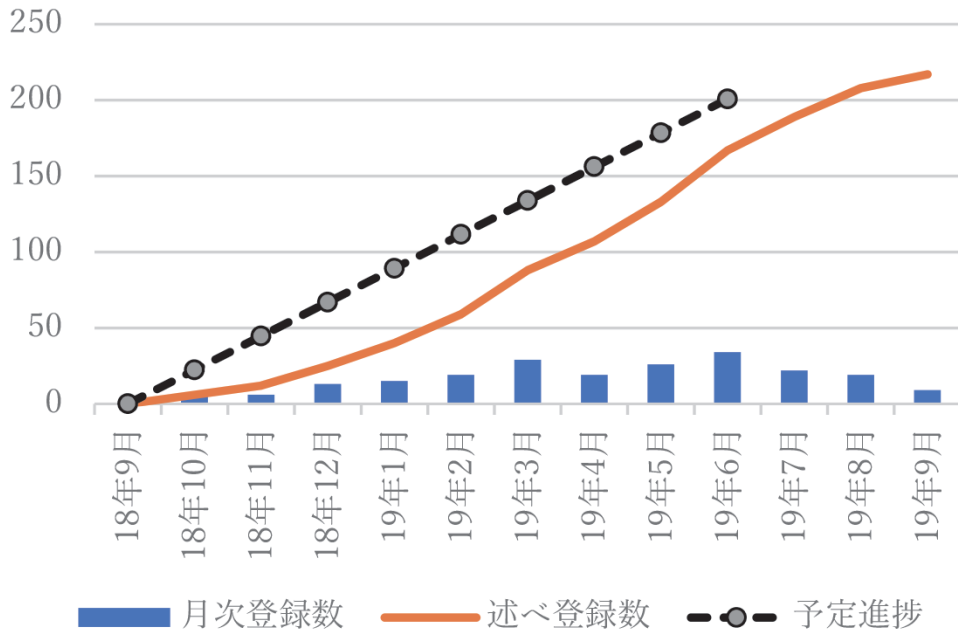


図1 試験登録予定と進捗

への参画を募ったところ、62施設のIRB承認が得られた。研究開始当初、2019年6月末までに200人の登録を目標としていたが、166人とわずかに及ばなかったため、3カ月間の登録期間延長を行い、2019年9月11日現在、217人の患者登録が得られた(図1)。

2 患者背景および選択された治療

これまでに報告された患者背景を表1に示す。年齢中央値は79歳(範囲:76-88歳)、ECOG PS 0/1/2/3が94/80/13/2人であった。選択された治療は、GEM+Nab-PTX療法が105人(57%)、GEM単剤が59人(32%)、S-1単剤が6人(3%)、S-1併用放射線療法

が4人(2%)、BSCが12人(6%)であった(図2)。GEM+Nab-PTX療法を行った患者とそれ以外の治療を選択した患者の背景比較では、平均年齢が77.9歳 vs. 81.0歳($p < 0.001$)、平均Hb値12.2 vs. 11.7 g/dL($p = 0.027$)、平均Alb値3.7 vs. 3.5 g/dL($p = 0.039$)、ECOG PSの分布($p = 0.006$)に有意差を認めた。同様に、G8スコアが11.3 vs. 10.1($p = 0.002$)、IADLスコアが男性:4.75 vs. 4.42($p = 0.28$)；女性7.34 vs. 6.67($p = 0.037$)、CCIが3.7 vs. 3.4($p = 0.50$)、Mini-COGが4.2 vs. 3.9($p = 0.23$)であった。

表 1 主な患者背景因子

	全体	GEM+Nab-PTX 療法群	その他の治療群	p-value
年齢 (歳), n = 212				
平均値	79.3	77.9	81.0	<0.001
標準偏差	3.2	2.0	3.4	
性別, n = 216				
男	110	59	36	0.044
女	106	46	51	
臨床病期, n = 191				
I	4	1	3	0.051
II	9	1	7	
III	40	20	17	
IV	138	80	58	
ECOG PS, n = 189				
0	94	62	31	0.003
1	80	36	44	
2	13	4	9	
3	2	0	2	
Albumin (g/dL), n = 193				
平均値	3.6	3.69	3.57	0.039
標準偏差	0.5	0.44	0.52	
CA19-9 (U/mL), n = 190				
平均値	15970.9	10480.7	22961.5	0.18
標準偏差	62019.8	34726.9	84433.4	
G-8, n = 198				
中央値	10.8	11.3	10.1	0.002
範囲	2.7	2.5	2.6	
IADL, n = 194				
平均値	男性 4.6 女性 6.9	男性 4.8 女性 7.3	男性 4.4 女性 6.7	男性: 0.28 女性: 0.037
標準偏差	1.4 1.6	1.5 1.1	1.4 1.9	
CCI, n = 217				
平均値	3.2	3.7	3.4	0.50
標準偏差	3.0	3.1	2.9	
Mini-COG, n = 215				
平均値	3.7	4.2	3.9	0.23
標準偏差	1.7	1.2	1.3	

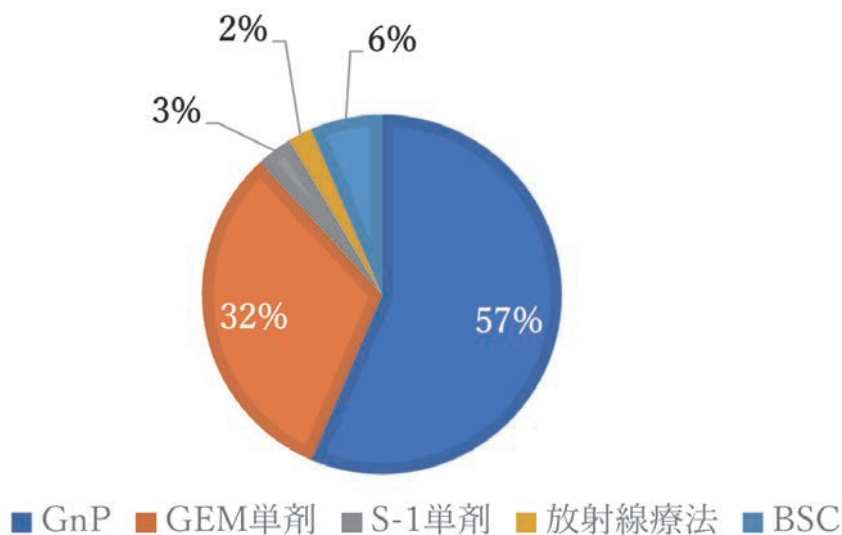


図 2 選択された治療

3 治療経過および生存情報

GEM+Nab-PTX 療法を選択した患者のうち、治療経過が報告された 42 例では、GEM および Nab-PTX の両薬剤とも原法通りに投与された患者が 20 例、Nab-PTX のみ減量して開始した患者が 4 例、GEM および Nab-PTX をともに減量した患者が 18 例であった。また、治療開始後 3 カ月間での緊急入院は 75 例中 23 例あり、治療との因果関係のあるものが 5 例であった。生存情報に関しては、追跡期間終了時 (2020 年 6 月末) に収集することとしており、現時点では評価できない。

V 考 査

本研究では、76 歳以上の手術非適応膵癌患者を対象として、患者背景、選択された治療、およびその治療による有効性と安全性のアウトカムを評価する。しかし、2019 年 9 月現在も登録継続中であること、すでに登録された患者についても未報告の情報が存在することから、最終結論は出せていない。

これまでに得られている途中経過の解析からは、治療法を決定するのは多くの場合、医療者であることが伺われた。また、その判断基準として、年齢、PS、骨髄機能、栄養状態が重要視されているものと推測された。高齢者機能評価については、GEM+Nab-PTX 療法群とそれ以外の治療選択を行った患者群では、G8 および IADL スコア (女性のみ) に有意差を認めた。G8 は高齢者機能評価のスクリーニングツールの中でも食事摂取・栄養状態を主な評価対象としたツールであるため、進行膵癌の診療において食事摂取量が重要視されているものと考えられる。血清 Alb 値にも有意差が認められたことはこのことの傍証の一つだろう。なお、進行膵癌は、他癌腫に比べて食欲の低下をきたしやすく、悪液質状態になりやすいため¹⁾、G8 スコアの低下をきたしやすい疾患であると言え

る。G8 のカットオフ値を 14 とする報告があるが^{2) 3)}、疾患や病期によって適切なカットオフ値は異なると考えられ、進行膵癌における適切なカットオフ値を検討することは意義がある。今後、有効性および安全性のアウトカムの評価を解析することにより、高齢進行膵癌患者における治療選択において最適な評価法およびカットオフ値を検討したい。

VI 結 語

76 歳以上の高齢切除非適応膵癌患者を対象として、高齢者機能評価を含めて治療開始前の背景因子を評価した。非高齢者の標準治療である GEM+Nab-PTX 療法を選択した患者は、それ以外の治療 (GEM 単剤、S-1 単剤、または化学放射線療法) を選択した患者に比べて、比較的若年、PS 良好、栄養状態良好である傾向が認められた。今後、選択された治療によるアウトカムを評価することで、非高齢者と同じ標準治療を選択可能な患者 (= Fit elderly)、特別な配慮をした治療の適応である患者 (= Vulnerable elderly)、BSC が適切である患者 (= Frail elderly) の条件を明らかにしていきたい。

参考文献

- 1) Ozola Zalite I, Zyklus R, Francisco Gonzalez M, et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology* 2015; 15 (1) : 19-24.
- 2) Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin P, Lissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of Oncology* 2012; 23 (8) : 2166-72.
- 3) Schulkes KJG, Souwer ETD, van Elden LJR, et al. Prognostic Value of Geriatric 8 and Identification of Seniors at Risk for Hospitalized Patients Screening Tools for Patients With Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18 (6) : 660-6 e1.