

CQ1-1-11)

文献タイトル	Dose-response relationship between coffee and the risk of pancreas cancer.
Evidence level	I
著者名	Nishi M, Ohba S, Hirata K, Miyake H.
雑誌名・頁・出版年	Jpn J Clin Oncol 1996 ; 26 : 42-48.
目的	コーヒーの用量と膵癌の発症リスクを検討する。
研究施設, 組織	札幌医科大学公衆衛生学教室
研究期間	1987~1992年
対象患者	膵癌患者 141 例と性, 年齢, 居住地のマッチした対照例 282 例, メタアナリシス
介入	膵癌の発症リスクとコーヒー用量の関係を他の 25 の比較試験とあわせて 1996 年の時点で評価する。
主要評価項目	コーヒー用量と膵癌発症リスク
結果	コーヒーと膵癌相対リスクとの dose-response relationship は U 型カーブを示した。最低相対リスクは時々コーヒーを飲む群であった。メタアナリシスでも同様の結果であった。
結論	少量のコーヒーは, 膵癌発症を抑制し, 大量のコーヒーは, 発症の原因となると考えられた。
作成者	西野隆義, 白鳥敬子
コメント	コーヒー用量と膵癌発症についてのメタアナリシス。

CQ1-1-12)

文献タイトル	Surveillance for familial pancreatic cancer.
Evidence level	I
著者名	de Vos tot Nederveen Cappel WH, Legendijk MA, Lamers CB, Morreau H, Vasen HF.
雑誌名・頁・出版年	Scand J Gastroenterol 2003 ; 239 : 94-99.
目的	家族性膵癌のサーベイランスに関する systematic review
研究施設, 組織	The Netherland Foundation for the Detection of Hereditary Tumours, Leiden University Medical Center, The Netherland
研究期間	明記されず
対象患者	明記されず
介入	なし
主要評価項目	
結果	PanIN は膵癌の前癌病変と考えられている。PanIN から膵癌への進行に関与する遺伝子として K-ras, Her2/neu は PanIN-1 で, p16 は PanIN-2 で, p53, SMAD4 は PanIN3 がある。家族性膵炎, Peutz-Jeghers 症候群, 家族性膵癌は膵癌の高リスク群であるので, 早期から EUS, ERCP による定期的なスクリーニングが必要である。
結論	膵癌高リスク群を適切なスクリーニングにてフォローすることによって, 早期膵癌の発見に努める。
作成者	清水京子, 西野隆義, 白鳥敬子
コメント	膵癌関連の癌遺伝子や膵癌合併率の高い疾患についての総説と, それに対するサーベイランスについてのレビュー。引用文献数は 83 個。

CQ1-1-13)

文献タイトル	Helicobacter pylori seropositive as a risk factor for pancreatic cancer.
Evidence level	II
著者名	Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez-Perez G, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D ; ATBC Study.
雑誌名・頁・出版年	J Nat Cacer Inst 2001 ; 93 : 937-941.
目的	Helicobacter pylori 陽性が膵癌の危険因子となるかを検討する。
研究施設, 組織	Nutritional Epidemiology Branch, Division of cancer Epidemiology and Genetics and Cancer Prevention Studies Branch, Division of Clinical Sciences, National Cancer Institute, Bethesda
研究期間	1985～1995年
対象患者	膵癌 121例, 対照 226例
介入	1995年の時点で。膵癌例と対照において、Helicobacter pylori 感染に差があるかを評価し、これより H. pylori 感染が膵癌の危険因子になりうるかを検討する比較試験。症例はランダム化されている。
主要評価項目	ロジスティック分析による Odds 比
結果	血清 H. pylori 陽性率は、膵癌症例で 82%、対照で 73%であった。また、Cag A 陽性率は、膵癌症例で 60%であり、対照で 51%であった。血清 H. pylori 陽性者の膵癌のリスクは陰性者に比べ OR=1.87 (95% CI=1.05-3.34) であり、Cag A 陽性者では、OR=2.01 (95% CI=1.09-3.70) であった。
結論	H. Pylori は膵癌発症に何らかの役割を果たしていると考えられた。
作成者	西野隆義, 白鳥敬子
コメント	ランダム化された比較試験であり、信頼性は高い。

CQ1-3-3)

文献タイトル	Serum tumor markers and molecular biological diagnosis in pancreatic cancer.
Evidence level	I
著者名	Sawabu N, Watanabe H, Yamaguchi Y, Ohtsubo K, Motoo Y.
雑誌名・頁・出版年	Pancreas 2004 ; 28 : 263-267.
目的	膵癌診断における血清腫瘍マーカー、膵液中の K-ras, p53 および telomerase 測定の意義について筆者らのデータを中心に review する。
研究施設、組織	Department of Internal Medicine and Medical Oncology, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa, Japan
研究期間	不明
対象患者	膵癌 133 例, 良性肝・胆道および膵疾患 264 例
介入	なし
主要評価項目	感度, 特異度
結果	<p>CA19-9 などの 1 型糖鎖抗原の腫瘍マーカーは, 感度は 80% 程度と比較的高いが, 主に進行癌に対してである。その一方で, 偽陽性も 20~30% と高い。SLX などの 2 型糖鎖抗原の腫瘍マーカーは, 特異度が比較的高い。腫瘍マーカーによる早期診断は, 非常に限定的であるといわざるをえない。</p> <p>膵液の K-ras 変異は, 膵癌では 80% 以上が陽性となるが, 慢性膵炎でも 20~30% が陽性となり偽陽性が多い。しかし, hybridization protect assay による K-ras 変異は膵癌における陽性率は 66% であるが, 慢性膵炎での陽性率は 4% であり, 特異度が上昇し, 診断に有用である。膵液中の p53 の陽性率は膵癌で 4~50% であるが, 慢性膵炎では, 陽性とならず, 膵液中の p53 は特異度が高く診断に有用である。膵液中の telomerase 活性は, 膵癌で, 80% 以上陽性となるが, 慢性膵炎でも約 20% に陽性となる。</p>
結論	膵液中の K-ras, p53 および telomerase 活性の測定は, 膵癌診断に, 非常に有用である。
作成者	西野隆義, 白鳥敬子
コメント	筆者らのデータをもとにした膵癌診断における腫瘍マーカー, 分子生物学的検討についての review である。

CQ1-5-2)

文献タイトル	Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer : prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography.
Evidence level	II
著者名	Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Gines MA, Real MI, Gilabert R, Quinto L, Trilla A, Feu F, Montanya X, Fernandez-Cruz L, Navarro S.
雑誌名・頁・出版年	Am J Gastroenterol 2004 ; 99 : 492-501.
目的	膵癌の staging および resectability を判定する上において、EUS, helical CT, MRI, 血管撮影のいずれが効果があるかを prospective に評価。
研究施設, 組織	Department of Gastroenterology, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain
研究期間	1995年10月～2000年3月
対象患者	膵癌の疑いにて、彼らの施設に入院し、開腹術の適応と判断された62症例
介入	術前評価のため、EUS, CT, MRI, 血管撮影を行い、原発腫瘍、局所進展、リンパ節転移、血管浸潤、遠隔転移、TNM stage, resectability を診断し、手術所見と比較した。
主要評価項目	各種検査による、各因子の正診率
結果	Helical CT は、原発腫瘍の範囲、局所進展、血管浸潤、遠隔転移、TNM stage, resectability を評価する上で、最も高い正診率を認めた。一方、EUS は、腫瘍径、リンパ節転移の評価で、最も正診率が高かった。決定解析によると、resectability を評価する最前の方法は、まず、CT もしくは EUS を評価し、切除の可能性のある症例に対して、他の検査を追加することとされた。コストを最小にとどめるためには、CT にて切除の可能性が示唆された患者に対して、EUS にて確認するのが望ましい方法であった。
結論	Helical CT と EUS は、膵癌の staging にあたって最も有用な検査である。切除の可能性のある症例においては、helical CT と EUS が最も信頼できる、コストのかからない診断法と考えられた。
作成者	阪井 満, 井上総一郎
コメント	前向きな検討で、方法としても妥当と考えられる。

CQ2-1-1)

文献タイトル	Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil-an Eastern Cooperative Oncology Group Study.
Evidence level	II
著者名	Klaasen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG.
雑誌名・頁・出版年	J Clin Oncol 1985 ; 3 : 373-378.
目的	局所進行非切除胃癌，局所進行切除不能膵癌に対する 5-FU 療法と 5-FU + 放射線療法（放射線化学療法）の成績。
研究施設，組織	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
研究期間	記載なし
対象患者	病理学的に確診された局所進行非切除胃癌 57 例，膵癌 91 例
介入	ランダム化試験 5-FU 療法：600mg/m ² /週を静注 5-FU + 放射線療法：200rad/日を 20 日総線量 4000rad を照射。5-FU は照射の第 1, 2, 3 日に 600mg/m ² /日を静注し，照射終了日から 600mg/m ² /週を静注 胃癌：5-FU 療法 31 例，5-FU + 放射線療法 26 例 膵癌：5-FU 療法 44 例，5-FU + 放射線療法 47 例
主要評価項目	生存期間，毒性
結果	MST 胃癌：5-FU 療法 9.3 ヶ月，5-FU + 放射線療法 8.2 ヶ月 膵癌：5-FU 療法 8.2 ヶ月，5-FU + 放射線療法 8.3 ヶ月 毒性はすべて好中球減少を伴う敗血症であった。 胃癌：5-FU 療法 19%，5-FU + 放射線療法 31% 膵癌：5-FU 療法 27%，5-FU + 放射線療法 51%
結論	局所進行切除不能胃癌，局所進行切除不能膵癌ともに生存期間は両治療間で差は認めなかったが，毒性は 5-FU 療法より 5-FU + 放射線療法で高率であった。
作成者	船越顕博，澄井俊彦
コメント	TTF，予後因子についても検討している。

CQ2-1-2)

文献タイトル	進行性・転移性膵癌に対する化学療法—30年間にわたる43ランダム化比較臨床試験の分析(1974~2002年)—
Evidence level	I
著者名	Fung MC, 高山史真子, 石黒 洋, 坂田 徹, 安達 進, 森實敏夫
雑誌名・頁・出版年	癌と化学療法 2003; 30: 1101-1111.
目的	化学療法の進行性膵癌患者に対する有用性を検討。
研究施設, 組織	日本イーライリリー株式会社, オンコロジー事業部
研究期間	1974~2002年
対象患者	進行性膵癌 5365例(43ランダム化比較臨床試験による)
介入	1070年以降公表されたすべての進行性膵癌に対する化学療法に関するランダム化比較試験を検討した。43ランダム化比較試験(総患者数5365人)を対象とし, レビューとメタアナリシスを行い, 化学療法の進行性膵癌患者に対する有用性を検討した。
主要評価項目	生存率
結果	BSC (best supportive care) より 5-FU+他剤併用が良好 5-FU単剤と5-FU+他剤併用は同等 5-FU単剤より GEM が良好 GEM より GEM+他剤併用が良好
結論	GEM (gemcitabine) は進行性膵癌患者に対する標準的化学療法である。
作成者	呉 成浩, 井上総一郎
コメント	GEMの有用性を確立させた報告である。今後GEMに加えて他剤を併用した治療法の検証をさらに行うべきと思われた。

CQ2-1-3)

文献タイトル	Improvements in survival and clinical benefit with Gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial.
Evidence level	II
著者名	Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD.
雑誌名・頁・出版年	J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2403-2413.
目的	進行膵癌患者に対して、gemcitabine が 5-fluorouracil (5-FU) と比較して、症状緩和効果、奏効率、増悪するまでの期間、生存期間において有用かどうかを検討する。
研究施設、組織	Institute for Drug Development, Cancer Therapy and Research Center をはじめとする 17 施設
研究期間	1992 年7月～1994 年3月
対象患者	病理組織学的に診断された進行膵癌で、化学療法を施行されたことのない患者。 gemcitabine 群：63 例，5-FU 群 63 例
介入	gemcitabine 群：1000mg/m ² を週 1 回 30 分点滴静注，7 週連続投与，1 週休薬 5-FU 群：600mg/m ² を週 1 回 30 分点滴静注 明らかな病変の進展がなく，腫瘍関連の症状の増悪がなく，さらに耐容性がある限り，治療を継続した。
主要評価項目	症状緩和効果（疼痛，PS の改善，体重の増加の 3 項目で評価）
結果	症状緩和効果は gemcitabine 群 (28.3%) が 5-FU 群 (4.8%) に比べ有意に良好であった (p=.0022)。 生存期間中央値は gemcitabine 群 (5.65ヵ月) が 5-FU 群 (4.41ヵ月) に比べ有意に良好であった (p=.0025)。 増悪までの中央値は gemcitabine 群 (2.33ヵ月) が 5-FU 群 (0.92ヵ月) に比べ有意に良好であった (p=.0002)。 奏効率は gemcitabine 群 (5.4%)，5-FU 群 (0%) であった。 有害事象：gemcitabine 群で grade 3～4 の好中球数減少の発現頻度が有意に高かった (p<0.001) が，両群ともに重篤な感染症は認めなかった。
結論	症状を有する進行膵癌患者において，gemcitabine は，5-FU に比較して，より有効な症状緩和効果と若干の延命効果を有している。
作成者	池田公史，奥坂拓志
コメント	gemcitabine は本ランダム化比較試験にて有用性が報告され，進行膵癌に対する第一選択薬と位置づけられた。

CQ2-1-4)

文献タイトル	Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate.
Evidence level	II
著者名	Rocha Lima CMS, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, and Miller LL.
雑誌名・頁・出版年	J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3776-3783.
目的	局所進行および転移性膵癌に対する Gemcitabine (GEM) 単独治療とイリノテカン併用療法 (IRINOGEN) の生存期間に対する効果を比較検討する。
研究施設, 組織	多施設共同研究
研究期間	2000年2月～2001年12月
対象患者	病理学的に確認された局所進行あるいは転移性膵癌 169例の GEM 単剤群と 173例の IRINOGEN 群
介入	GEM 群 : 1000mg/m ² を週1回 30分点滴静注, 7週連続投与, 1週休薬, その後3投1休 IRINOGEN 群 : イリノテカン 100mg/m ² と GEM 1000mg/m ² を2週連続投与, 3週目休薬を繰り返す。 Phase III ランダム化比較試験
主要評価項目	生存期間, 抗腫瘍効果, TTP, CA19-9 の変化, 安全性
結果	50%生存期間 : GEM 群 6.6ヵ月, IRINOGEN 群 6.3ヵ月 抗腫瘍効果 : GEM 群 4.4%, IRINOGEN 群 16.1% (p < 0.01) TTP : GEM 群 3.0ヵ月, IRINOGEN 群 3.5ヵ月 CA19-9 の変化は抗腫瘍効果と平行して変動した。 grade3 の下痢は IRINOGEN 群で多かったが, 血液学的毒性, QOL の変化は同等であった。
結論	IRINOGEN は安全に投与でき, 抗腫瘍効果は単剤群に比べ優るも, 生存期間には延長効果を認めなかった。
作成者	船越顕博, 澄井俊彦
コメント	安全性に問題なく, 期待された併用療法であったが, GEM との併用療法は生存期間の延長をもたらせず, 有効とはいえなかった。

CQ2-2-3)

文献タイトル	Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer : a randomized trial.
Evidence level	II
著者名	Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, Bowry C, Buckels JA.
雑誌名・頁・出版年	J Clin Oncol 2001 ; 19 : 3447-3455.
目的	切除不能膵癌患者に対する marimastat と gemcitabine の効果を比較する。
研究施設, 組織	Queen Elizabeth Hospital など英国と米国の3施設
研究期間	1996年3月～1997年9月
対象患者	病理学的に診断された切除不能膵癌患者 414 人 (局所進行 142 人, 遠隔転移 272 人)
介入	marimastat 投与各群 (5mg/body/回, 10mg/body/回, 25mg/body/回 の3群) と gemcitabine 投与群 (1000mg/m ²) のランダム化比較試験。marimastat は各量を1日2回内服, 用量は double-blinded とした。gemcitabine は週1回投与で7週投与1週休薬の後, 3投1休を継続。marimastat か gemcitabine かは open-label。
主要評価項目	生存期間
結果	marimastat 5mg, 10mg, 25mg 各投与群と gemcitabine 投与群の1年生存率は, それぞれ 14%, 14%, 20%, 19% であり, marimastat 5mg および 10mg 投与群はいずれも gemcitabine 投与群より有意に不良であった (p<.003)。marimastat の主な毒性は筋骨格系の痛み (44%) であったが, 安全性・耐容性は十分であった。
結論	1年生存率において marimastat 25mg 投与群と gemcitabine 投与群では有意な差はみられなかった。marimastat の耐用性と簡便性を勧告し, さらなる検討が必要である。
作成者	松原淳一, 奥坂拓志
コメント	matrix metalloproteinase inhibitor である marimastat と gemcitabine との大規模比較試験の成績。marimastat の有用性は示されなかった。

CQ2-2-4)

文献タイトル	Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.
Evidence level	II
著者名	Moore MJ, Hamm J, Dancey J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A, Hagan K, Greenberg B, Colwell B, Zee B, Tu D, Ottaway J, Humphrey R, Seymour L.
雑誌名・頁・出版年	J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3296-3302.
目的	進行膵癌における、選択的マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬 BAY12-9566 とヌクレオシドアナログ gemcitabine の比較を行う。
研究施設、組織	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group による多施設共同試験
研究期間	1997年12月～1999年7月
対象患者	局所進行例および遠隔転移を有する進行膵癌の患者 277 例
介入	局所進行例および遠隔転移を有する進行膵癌に対し、BAY12-9566 を経口で 800mg を 1 日 2 回投与、gemcitabine を 1000mg/m ² を最初の 8 週間は day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 に投与し、その後 28 日サイクルで day1, 8, 15 に投与することを継続した。
主要評価項目	生存期間
結果	平均生存期間および平均無増悪期間は、BAY12-9566 群 138 例・gemcitabine 群 139 例それぞれにおいて、3.74ヵ月・6.59ヵ月、1.68ヵ月、3.5ヵ月であった。また、QOL についても gemcitabine 群において良好であった。
結論	局所進行例および遠隔転移を有する進行膵癌において、gemcitabine は BAY12-9566 よりも有意に優れている。
作成者	小倉孝氏，奥坂拓志
コメント	BAY12-9566 と gemcitabine の大規模比較試験。gemcitabine の有用性が示された。

CQ2-2-5)

文献タイトル	Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297.
Evidence level	II
著者名	Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3 rd .
雑誌名・頁・出版年	J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3270-3275.
目的	進行膵癌に対して gemcitabine (GEM) と fluorouracil (5-FU) の併用療法が GEM 単剤の化学療法より優れているかを検討する。
研究施設, 組織	ECOG
研究期間	1998年4月～1999年11月
対象患者	組織学的に診断された治療切除不可能な進行膵癌 327 例
介入	ランダム化, 第 III 相臨床試験 GEM (1000mg/m ² /週) と 5-FU (600mg/m ² /週) の 3 投 1 休併用群 160 例と GEM 単剤群 (1000mg/m ² , 3 投 1 休) 162 例を比較。
主要評価項目	Primary end point : 生存期間 Second end point : 無増悪期間, 奏効率
結果	50% 生存期間 単剤群 : 併用群 = 5.4 ヶ月 : 6.7 ヶ月 (p=0.09) 無増悪期間 単剤群 : 併用群 = 2.2 ヶ月 : 3.4 ヶ月 (p=0.22) 奏効率 単剤群 : 併用群 = 5.6% : 6.9% 主な有害事象は, 血液学的異常または消化器症状で両群間に有意差はなかった。
結論	進行膵癌に対し GEM に 5-FU を併用しても, GEM 単剤による化学療法の生存期間を延長することはできなかった。
作成者	船越顕博, 澄井俊彦
コメント	併用群が PS が「1」の例数, および膵体部の例数が多いなどのランダム化によるアンバランスがある。

CQ2-2-6)

文献タイトル	Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma : a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell' Italia Meridionale.
Evidence level	II
著者名	Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M.
雑誌名・頁・出版年	Cancer 2002 ; 94 : 902-910.
目的	進行膵癌患者に対する GEM 単独群, CDDP 併用群の clinical benefit に関する prospective, randomized Phase III trial.
研究施設, 組織	Medical and Experimental Oncology Unit, Oncology Institute, Italy
研究期間	不詳
対象患者	<ol style="list-style-type: none"> 1. histological もしくは cytological に診断されている局所進行, 転移巣を有する進行膵癌患者 2. 計測可能病変を有する 3. 前治療がない 4. 18~75 歳 5. Karnofsky の PS \geq 50 6. 重大な基礎疾患や他の悪性腫瘍の合併が認められない
介入	<p>進行膵癌患者に対する GEM 単独群, CDDP 併用群の clinical benefit に関する prospective, randomized Phase III trial</p> <p>Arm A : GEM 1,000mg/m² 単独, Arm B : GEM 1,000mg + CDDP 25mg/m² を day 1, 8, 15 に投与, 1 cycle 28 日を 2 cycle</p>
主要評価項目	clinical benefit, toxicity
結果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 107 例が randomized に Arm A 54 例, Arm B 53 例に分けられた。 2. disease progression の median time は A 群 8 週, B 群 20 週 (p=0.048) 3. A 群では CR 1 例, PR 4 例の奏効率 9.2%, B 群では CR 0 例, PR 14 例の奏効率 26.4% (p=0.02) 4. tumor growth control rate ; A : B = 42.6% : 56.6% 5. clinical benefit ; A : B = 49% : 52.6% 6. median overall survival ; A : B = 20M : 30M (p=0.43) 7. 副作用に明らかな差はない。
結論	GEM 単独療法よりも CDDP を併用した方が better である。
作成者	石川 忠雄, 井上総一郎
コメント	107 例の prospective randomized であり, disease progression の median time と奏効率とで有意差が出たというのは, 非常に評価できる。

CQ2-2-8)

文献タイトル	A double-blind placebo-controlled, randomized study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer.
Evidence level	II
著者名	Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA.
雑誌名・頁・出版年	Br J Cancer 2002 ; 87 : 161-167.
目的	進行膵癌に対する, Marimastat 併用ゲムシタビン治療の効果の判定。
研究施設, 組織	Queen Elizabeth Hospital
研究期間	1997年9月~1998年4月
対象患者	239例の非切除膵
介入	GEM 1000mg/m ² に加え, ランダムに Marimastat 併用群とプラセボ群に振り分けた。
主要評価項目	overall survival
結果	進行膵臓癌患者に対する第一選択療法としての, ゲムシタビン単剤と, ゲムシタビンと Marimastat 併用療法との無作為二重盲検プラセボ対照試験の結果, 両者の生存率に有意差は認められなかった。
結論	非切除膵癌患者に対する Marimastat とゲムシタビンの併用化学療法は, ゲムシタビン単剤療法と比較して有効とはいえない。
作成者	藤井 努, 井上総一郎
コメント	非切除膵癌患者の予後に対して, Marimastat は有用ではない。

CQ2-2-9)

文献タイトル	Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer.
Evidence level	II
著者名	Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D.
雑誌名・頁・出版年	J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1430-1438.
目的	進行膵癌に対する Gemcitabine + tripifarnib 併用療法の有効性の検討。
研究施設, 組織	University Hospital Gasthuisberg 内科
研究期間	1999年11月～2001年2月
対象患者	進行膵癌無治療群 688人を対象としたランダム化比較試験
介入	Gemcitabine + tripifarnib 併用療法群 : Gemcitabine 1000mg/m ² 週1回静注, 7投1休 + tripifarnib 200mg 連日経口投与 Gemcitabine 群 : Gemcitabine 1000mg/m ² 週1回静注, 7投1休もしくは3投1休
主要評価項目	1. overall survival, 2. progression free survival, 3. 抗腫瘍効果, 4. 安全性, 5. QOL
結果	Gemcitabine + tripifarnib 群, gemcitabine 単独群の生存に関するパラメーターに差はない。 grade 3以上の好中球減少は Gemcitabine + tripifarnib 群, gemcitabine 単独群それぞれ, 40% vs. 15%, 血小板減少は 30% vs. 12%。
結論	進行膵癌に対する Gemcitabine + tripifarnib 併用療法は gemcitabine 単独投与と比し優位性は認められない。
作成者	杉本博行, 井上総一郎
コメント	進行膵癌に対する Gemcitabine 単独投与を上回る併用療法はない。

CQ2-2-10)

文献タイトル	Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer : results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial.
Evidence level	II
著者名	Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino M.G André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taieb J, Faroux R Lepere C, de Gramont A.
雑誌名・頁・出版年	J Clin Oncol 2005 ; 23 : 3509-3516.
目的	ゲムシタビンとオキサリプラチンの併用療法 (GEMOX) と、ゲムシタビン単剤 (GEM) を投与された患者の生存期間を比較する。
研究施設、組織	フランス (GERCOR) とイタリア (GISCAD) の研究グループが共同で行った。
研究期間	2001年3月～2003年2月
対象患者	前治療のない、病理学的に証明された、局所進行型もしくは遠隔転移を有する膵臓がん患者 313 名 GEMOX 群 157 例, GEM 群 156 例
介入	GEMOX 群: ゲムシタビン 1000mg/m ² /100 分: Day 1, オキサリプラチン 100mg/m ² /2 時間: Day2 2 週間ごとに繰り返す。 GEM 群: ゲムシタビン 1000mg/m ² /30 分, 1 コース目は週 1 回 7 週連続投与, 1 週休薬。以後は週 1 回 3 週連続投与, 1 週休薬
主要評価項目	生存期間
結果	GEMOX は奏効割合 (26.8% vs 17.3%, p=0.04), 無増悪生存期間 (5.8 vs 3.7ヵ月, p=0.04), 症状緩和効果 (38.2% vs 26.9%, p=0.03) で有意差をもって GEM よりも良好な成績であったが, 生存期間では GEMOX 群に良好な傾向があるものの有意差を認めなかった (9.0 vs 7.1ヵ月, p=0.13)。副作用に関しては GEMOX 群で grade 3・4 の血小板減少, 嘔吐, 神経症状が多かったが, 全体としては許容範囲であった。
結論	GEMOX の効果と安全性が確認されたが, 生存期間では GEM と比べて有意差は認められなかった。 症状緩和効果が GEM より優れていることが証明された初めての併用療法なので, さらに開発を続ける価値がある。
作成者	森実千種, 奥坂拓志
コメント	今回の試験では生存期間に有意な差は認められなかった。GEMOX を 1 アームとするランダム化比較試験が現在 ECOG により進められている。

CQ2-2-11)

文献タイトル	Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer : a randomised controlled multicentre phase III trial.
Evidence level	II
著者名	Reni M, Cordio S, Milandri C, Passoni P, Bonetto E, Oliani C, Luppi G, Nicoletti R, Galli L, Bordonaro R, Passardi A, Zebri A, Balzano G, Aldrighetti L, Staudacher C, Villa E, Di Carlo V.
雑誌名・頁・出版年	Lancet Oncol 2005 ; 6 : 369-376.
目的	進行膵癌に対する cisplatin, epirubicin, fluorouracil, gemcitabine の4剤併用療法の治療成績が gemcitabine 単剤療法の治療成績より優れているか否かを検討。
研究施設, 組織	Scientific Institute, Milano 他, 計5施設
研究期間	2000年4月～2003年3月
対象患者	病理学的に確診された進行膵癌 99例
介入	第II相ランダム化対照試験。 単剤療法 47例 : gemcitabine 1000mg/m ² /週を30分で点滴静注(7週投与し1週休薬)。 4剤併用療法 52例 : cisplatin 40mg/m ² , epirubicin 40mg/m ² を第1日に, gemcitabine 600mg/m ² を第1,8日に1時間で静注, fluorouracil は200mg/m ² /週を第1～28日に持続静注。1コースは4週間(28日)。
主要評価項目	4ヵ月無増悪期間, 生存期間, 奏効率, 安全性
結果	4ヵ月無増悪期間が得られた率 併用療法群 : 単剤療法群 = 60% (95% CI 46-72) : 28% (95% CI 17-42) ; HR 0.46 (0.26-0.79) 1年生存率 併用療法群 : 単剤療法群 = 38.5% (95% CI 25.3-51.7) : 21.3% (95% CI 9.6-33) ; HR 0.68 (0.42-1.09) 奏効率 併用療法群 : 単剤療法群 = 38.5% (95% CI 25.3-51.7) : 8.5% (95% CI 0.5-16.5) ; HR 6.60 (2.11-20.06) 安全性では併用療法群の方が単剤療法群よりも有意に grade 3, 4 の好中球減少, 血小板減少が多かった。
結論	進行膵癌の first-line 治療法として, 本4剤併用療法は gemcitabine 単剤による標準治療より臨床的に利点があった。
作成者	船越顕博, 澄井俊彦
コメント	Secondary endpoint の生存率については, 症例数が少ないので, より大規模な臨床試験が必要であることを言及している。

CQ2-2-12)

文献タイトル	Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG].
Evidence level	II
著者名	Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht J, Gallinger S, Au H, Ding K, Christy-Bittel J, Parulekar. W.
雑誌名・頁・出版年	Proc Am Soc Clin Oncol 2005 ; 23 : 1 (abstract).
目的	ゲムシタビンと経口のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるErlotinib (Tarceva)の併用療法を検討した。
研究施設, 組織	17カ国の140施設
研究期間	2001年11月～2003年1月までに569例を登録したが, 解析時までには485例が死亡した。
対象患者	切除不能進行膵癌(腺癌)で全身化学療法治療歴がないこととした。登録に際してEGFR発現状態は問わなかった。施設, 病期(局所進行 vs 転移性)およびPS (ECOG 0, 1 vs 2)で層別化した。
介入	患者(n=569)を二重盲検下でゲムシタビン(1,000 mg/m ² , 30分点滴静注, 週1回, 8週間中7週間, その後4週間中3週間)+Erlotinib (100mg/日, 経口投与)またはプラセボ投与群に1対1の割合で割り付けた。
主要評価項目	プライマリエンドポイントは生存期間, セカンダリエンドポイントは無増悪生存期間(PFS), QOL, 奏効率(CR+PR+SD), 毒性および腫瘍細胞のEGFR発現と治療効果の相関とした。
結果	生存期間はErlotinib併用群で有意に長く(p=0.025; log-rank検定), ハザード比は0.81(95% CI 0.67-0.97)であった。1年生存率はErlotinib併用群で24%, プラセボ群で17%であった。PFSもゲムシタビン+Erlotinib併用群で有意に長く, ハザード比は0.76(p=0.003)であった。腫瘍コントロール率(CR+PR+SD)は, Erlotinib併用群で57.5%(CR+PR=9%), プラセボ群で49.2%(CR+PR=8%)であった。
結論	本試験結果から, EGFRチロシンキナーゼ阻害剤上乗せにより進行性膵癌患者の生存期間および無増悪生存期間を延長することが初めて示された。Erlotinib併用群で毒性発現頻度が上昇していたが, 容認できる範囲であった。皮疹が強く認められた症例で, 治療効果が良好であった。
作成者	船越顕博, 澄井俊彦
コメント	今回初めてゲムシタビン単独治療に勝る治療法が報告されたという点で, その意義は非常に大きい。しかしその差は極めて僅少であり, そのまま実地臨床に導入できるかどうかは難しい。

CQ2-2-13)

文献タイトル	Chemotherapy in pancreatic cancer : results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial.
Evidence level	II
著者名	Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, Jackson GA, Hanley J, Wass VJ.
雑誌名・頁・出版年	Br Med J 1980 ; 281 : 1589-1591.
目的	非切除膵癌に対する fluorouracil, cyclophosphamide, metho-trexate, vincristin の多剤併用療法の効果を検討。
研究施設, 組織	Lewisham Hospital, Kent & Canterbury Hospital, Isle of Thanet District Hospital, 多施設共同研究
研究期間	記載なし
対象患者	切除不能膵癌 (対照群 : 19 例, 化学療法群 : 21 例。計 40 例)
介入	5-FU, cyclophosphamide, methotrexate, vincristine を 5 日間経静脈的投与その後, 5-FU, mitomycin を 3-5 日間投与を 6 週間間隔で繰り返す治療群と非治療群とのランダム化比較試験 (RCT)
主要評価項目	平均生存期間 (MCT), 有害事象
結果	50%生存期間 化学療法群 : 対照群 = 44 wks : 9 wks (p=0.00006) 転移のない例 化学療法群 : 対照群 = 48wks : 12wks (p=0.001) 転移のある例 化学療法群 : 対照群 = 30 wks : 7 wks (p=0.048) 有害事象に関しては悪心的のみが治療群で増加した。
結論	本化学療法は忍容性にも優れ, 生存期間を有意に延長する。
作成者	船越顕博, 澄井俊彦
コメント	全例に試験開腹を施行しているが組織学的に確診されていない例も 14 例ある。肝転移の有無は CT ではなく肝シンチで経過観察されている。

CQ2-2-14)

文献タイトル	Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma.
Evidence level	II
著者名	Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC.
雑誌名・頁・出版年	Br J Surg 1994 ; 81 : 882-885.
目的	切除不能膵癌に対する化学療法の有効性を調べる。
研究施設, 組織	Gastrointestinal unit, Department of Clinical Oncology, Western General Hospital, UK
研究期間	1989年4月～1991年9月に entry した患者 (end point 不明)
対象患者	切除不能膵癌 43 例
介入	切除不能膵癌 43 人を対象に 5-FU, ADM, MMC 投与群と非投与群とで生存率を比較した。
主要評価項目	生存率
結果	5-FU, アドリアマイシン, マイトマイシン投与群 23 人と非治療群 20 人とで生存率を比較したところ, 化学療法投与群で有意に生命予後を改善した。median survival 33 週 vs 15 週。p < 0.002。
結論	すべての切除不能膵癌には化学療法を行うべきである。
作成者	呉 成浩, 井上総一郎
コメント	症例数が少ないが, 有意 (p < 0.002) に化療群が予後良好であったことで, 切除不能膵癌の治療としての化学療法が有意義であることを示している。