

CQ2-2-15)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, Linne T, Svensson C. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Ann Oncol 1996 ; 7 : 593-600. |
| 目的 | 膵および胆道癌患者に対する化学療法が、患者の quantity and quality of life につながるかどうかを評価すること。 |
| 研究施設, 組織 | The Regional Oncological Centre in Uppsala |
| 研究期間 | 1991年1月～1995年2月 |
| 対象患者 | 外科的非治癒切除の膵癌・胆道癌患者 |
| 介入 | Best supportive care を行った上で、化学療法 (5-fluorouracil/leucovolin combined with etoposide) 施行群と非施行群に、ランダムに分けた。 |
| 主要評価項目 | Quality of life (the EORTC-QLQ-C30 instrument), the quality-adjusted survival time |
| 結果 | 化学療法施行群で、QLQ-C30 score の向上が多く、悪化がより少なかった。High QOL の期間が、化学療法群で4ヵ月延長した ($p < 0.01$)。生存期間および、the quality-adjusted survival time のいずれも、化学療法群が有意に良好であった ($p < 0.01$)。 |
| 結論 | 化学療法は、進行膵癌および胆道癌の患者の quantity and quality of life を向上し得るが、その恩恵を受ける患者は限られている。 |
| 作成者 | 阪井 満, 井上総一郎 |
| コメント | 膵癌と胆道癌を含めた検討であるため、いくつかのデータが膵癌単独では、示されておらず、膵癌に対する化学療法の効果の評価としては、十分な検討がなされているといえない。 |

CQ2-2-16)

| | |
|----------------|---|
| 文献タイトル | A controlled trial of combination chemotherapy with 5-FU and BCNU in pancreatic cancer. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Andersen JR, Friis-Moller A, Hancke S, Roder O, Steen J, Baden H. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Scand J Gastroenterol 1981 ; 16 : 973-975. |
| 目的 | 膵癌患者に対して、5-FU/BCNU 併用療法が無治療例と比較して、生存期間とQOLの改善に寄与するかどうかを検討する。 |
| 研究施設、組織 | Department of Surgical Gastroenterology D, Herlev Hospital, and Ultrasonic Laboratory, Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark |
| 研究期間 | 1974年8月～1978年1月 |
| 対象患者 | 膵癌患者40例(5-FU/BCNU 併用療法群20例, 無治療群20例) |
| 介入 | 5-FU/BCNU 併用療法：5-FU 10mg/kg 静注, BCNU 40mg/m ² 静注, 5日間, 1ヵ月ごとに繰り返す。 無治療群：生理食塩水を上記と同様のスケジュールで投与。 両群とも入院の上, 終末期までに行う。 |
| 主要評価項目 | 生存期間 |
| 結果 | 生存期間：5-FU/BCNU 群で13週(中央値)に対して, 無治療群14週(中央値)で, 両群間に有意な差はなかった(p=0.80)。腫瘍の増殖速度, 体重減少率, 入院期間, 鎮痛剤の必要量は両群間に有意な差はなかった。 |
| 結論 | 膵癌患者に対する5-FU/BCNU 併用療法は, 無治療群と比較して, 生存期間, 腫瘍の増殖速度, QOLの改善に対する有用性は示されなかった。 |
| 作成者 | 池田公史, 奥坂拓志 |
| コメント | ランダム化比較試験にて進行例(少数例)に対する化学療法の延命効果を検討した報告。 |

CQ2-2-17)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma : multicenter randomized trial. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Takada T, Nimura Y, Katoh H, Nagakawa T, Nakayama T, Matsushiro T, Amano H, Wada K. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Hepatogastroenterology 1998 ; 45 : 2020-2026. |
| 目的 | 非切除の膵・胆道癌患者における, 5-FU, doxorubicin, mitomycin 併用化学療法の効果の評価すること。 |
| 研究施設, 組織 | Surgical Adjuvant Therapy Study Group for Pancreatic and Biliary Carcinoma |
| 研究期間 | 1989年8月~1991年7月 |
| 対象患者 | 組織学的に膵癌, 胆嚢癌, もしくは胆管癌と診断された非切除症例 |
| 介入 | 患者を, 無作為に, 化学療法施行群と非施行群に分けた。施行群には, modified FAM (5-FU 200mg/m ² , doxorubicin 15mg/m ² , Mitomycin C 5mg/m ²) を行った。 |
| 主要評価項目 | 1) Survival period, 2) 50% disease inhibition period, 3) Tumor shrinkage effects, 4) Clinical effects, 5) Adverse reaction |
| 結果 | 症例全体と胆嚢癌症例において, 50% disease inhibition period は, FAM 施行群で有意に良好であった。膵癌においては, 有意な差は認められなかった。生存期間や臨床効果については, いずれの癌の症例においても, 有意差は認めなかった。 |
| 結論 | 今回の modified FAM は, 非切除胆嚢癌症例においては, 有意に disease inhibition period を延長し, 少数ながら, 腫瘍径を縮小させた症例があった。 |
| 作成者 | 阪井 満, 井上総一郎 |
| コメント | ランダム化比較試験により, 検討されており, 信頼に足るデータと考えられる。 |

CQ2-2-18)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Huguier M, Barrier A, Valinas R, Flahault A, Adloff M, Pezet D, Jaeck D, Millat B. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Hepatogastroenterology 2001 ; 48 : 875-878. |
| 目的 | 進行膵癌に対する 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin と cisplatin の 3 剤併用化学療法の効果を生治療群と比較検討する。 |
| 研究施設, 組織 | Tenon Hospital (Paris) 外科他, 多施設 |
| 研究期間 | 1992年6月~1996年12月 |
| 対象患者 | 組織学的に診断された非切除膵癌 45 例 |
| 介入 | 前向き, ランダム化第 II 相臨床試験。化学療法群 23 例と対照群 (supportive care のみ) 22 例を比較。週 5 日間, 5-FU (375mg/m ² /日) + leucovorin (200mg/m ² /日), cisplatin (15mg/m ² /日) 投与を 21 日毎に繰り返す群と非化学療法施行群 |
| 主要評価項目 | 生存期間, 有害事象 |
| 結果 | 50%生存期間 化学療法群: 対照群 = 8.6 ヶ月 : 7.0 ヶ月 (p=0.33) 有害事象は WHO toxicity grade で I, II に留まった。 |
| 結論 | 進行膵癌に対する 5-FU, leucovorin と cisplatin の 3 剤併用化学療法は何の利点も見出せなかった。 |
| 作成者 | 船越顕博, 澄井俊彦 |
| コメント | 血液学的毒性が出現した場合には 5-FU と cisplatin が減量され, 消化器系の毒性が出現した場合には 5-FU だけが減量され, 神経障害が出現した場合には cisplatin だけ除くというプロトコルである。対照群に女性が多く化学療法群に PS が良い症例が多いという偏りがあるが, 腫瘍の大きさや進展度, 姑息的手術を受けている症例の割合については両群に差はない。Dose intensity についての記載はない。 |

CQ2-2-19)

| | |
|----------------|---|
| 文献タイトル | Randomized trial of epirubicin alone versus 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin C in locally advanced and metastatic carcinoma of the pancreas. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Topham C, Glees J, Rawson NS, Woods EM, Coombes RC. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Br J Cancer 1991 ; 64 : 179-181. |
| 目的 | 局所進行/転移性膵癌患者に対する epirubicin 単独投与と epirubicin, 5-FU, MMC 併用投与 (FEM) を比較する phase III study を行う。 |
| 研究施設, 組織 | 多施設 |
| 研究期間 | 記載なし |
| 対象患者 | 以前に化療/照射歴のない局所進行/転移性膵癌患者 69 例 |
| 介入 | Epirubicin 単独 : 100mg/body 4 週毎 FEM : 5-FU 1000mg (days 1 and 28) , Epirubicin 60mg (days 1 and 28) , MMC 10mg (day1) 8 週毎 |
| 主要評価項目 | 治療効果 (response) , 生存率, 毒性 |
| 結果 | 治療効果 : epirubicin 群で評価可能な 26 例中 21 例 PD, 3 例 NC, 1 例わずかな反応あり, 1 例反応あり, FEM 群では 18 例中 16 例 PD, 2 例 PR。 1 年生存率は epirubicin 群 : 15.4% , FEM 群 : 23.2% , 実際に薬を投与された症例によって比較しても両群に有意差なし (p=0.52)。 副作用は嘔気, 脱毛, 白血球減少などがみられたが, 両群に有意差なし。 |
| 結論 | 局所進行/転移性膵癌に対する治療として, FEM 療法は標準的な治療として推奨できない。 |
| 作成者 | 加藤公一, 井上総一郎 |
| コメント | 膵癌患者において epirubicin + 5-FU + MMC 併用療法は epirubicin 単独投与と比べて有効性はないことを示したランダム化比較試験。 |

CQ2-2-20)

| | |
|----------------|---|
| 文献タイトル | Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Maisey N, Chau I, Cunningham D, Norman A, Seymour M, Hickish T, Iveson T, O' Brien M, Tebbutt N, Harrington A, Hill M. |
| 雑誌名・頁・出版年 | J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3130-3136. |
| 目的 | 5-FU + MMC 化学療法は 5-FU 単独群より優れているか。 |
| 研究施設, 組織 | Royal Marsden Hospital, Surrey, UK |
| 研究期間 | 1994～2000 年 |
| 対象患者 | 切除や根治的放射線治療が不能な, 局所進行や遠隔転移のある膵癌患者 209 例 |
| 介入 | 5-FU 単独投与群 : 5-FU (300mg/m ² /日) を 24 週連続投与 5-FU + MMC 投与群 : 5-FU に加えて MMC (7mg/m ²) を 6 週間に 1 度, 計 4 回投与 |
| 主要評価項目 | Response rate, survival, and toxicity |
| 結果 | 5-FU 単独群より 5-FU + MMC 併用群の方が, 抗腫瘍効果が高いが, 生存率はあまり変わらなかった。 毒性に置いては, 白血球減少においてのみ併用群の方が多かったが, 他はほぼ同等であった。 |
| 結論 | 5-FU 単独群より 5-FU + MMC 併用群の方が, 抗腫瘍効果が高い。 膵癌においてもフッ化ピリミジン系抗癌剤の評価を続けることが望ましい。 |
| 作成者 | 出口智宙, 井上総一郎 |
| コメント | 5-FU に加えて MMC を投与した場合の治療効果。 抗腫瘍効果は増強したが, 生存率に変化なし。 |

CQ2-2-21)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Groupe Digestif of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Digestif. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Ducreux M, Rougier P, Pignon JP, Douillard JY, Seitz JF, Bugat R, Bosset JF, Merouche Y, Raoul JL, Ychou M, Adenis A, Berthault-Cvitkovic F, Luboinski M. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Ann Oncol 2002 ; 13 : 1185-1191. |
| 目的 | 進行膵癌に対する 5-FU + Cisplatin の効果を、5-FU 単剤を対照として比較する。 |
| 研究施設、組織 | the Groupe Digestif of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Digestif (GDFNCLCC) (仏国の 10 施設) |
| 研究期間 | 1992 年 12 月～1998 年 1 月 |
| 対象患者 | 切除不能膵癌患者 207 例 |
| 介入 | 5-FU + Cisplatin 投与群と 5-FU 単剤投与群とのランダム化比較試験。両群とも 28 日間を 1 サイクルとして繰り返し投与。5-FU + Cisplatin 群：5-FU は 1000mg/m ² /日を day1～5 に持続静注，Cisplatin は 100mg/m ² を 2～3 時間かけて day1 か 2 に 1 回のみ投与。5-FU 単剤群：500mg/m ² /日を day1～5 に 1 時間以内で急速点滴投与。 |
| 主要評価項目 | 生存期間 |
| 結果 | 奏効率は 5-FU + Cisplatin (FUP) 群において 5-FU 単剤 (FU) 群よりも有意に高かった (FUP 12% vs FU 0%, p < 0.01)。 症状緩和効果は FUP 群で有意ではないが、効果が高い傾向がみられた (p = 0.08)。 生存期間では 2 群間に有意な差はみられなかった (p = 0.10)。 無増悪生存期間は FUP 群で有意に良好であった (p = 0.0001)。 grade3～4 の毒性出現率は FUP 群で有意に高かった (FUP 48% vs FU 20%, p < 0.001)。 |
| 結論 | 全体生存率では両群間に差はみられなかったが、抗腫瘍効果と無増悪生存率においては 5-FU + Cisplatin (FUP) 群で有意に効果が高かった。しかし、FUP 群は有意に毒性が高く、他の投与方法や併用療法の評価が必要である。 |
| 作成者 | 松原淳一，奥坂拓志 |
| コメント | 5-FU + Cisplatin と 5-FU 単剤との比較試験。5-FU + Cisplatin の延命効果は明らかでなかった。 |

CQ2-2-22)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Treatment of adenocarcinoma of the pancreas with somatostatin and gonadoliberin (luteinizing hormone-releasing hormone). The French Associations for Surgical Research. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Huguier M, Samama G, Testart J, Mauban S, Fingerhut A, Nassar J, Houry S, Jaeck D, De Mestier P, Favre JP, Michot F, Vidrequin A, Mantion G, Veyrieres M, Fourtanier G, Lointier P, Gignoux M. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Am J Surg 1992 ; 164 : 348-353. |
| 目的 | 切除不能膵癌に対するソマトスタチンまたはLH-RHの治療効果を検討する。 |
| 研究施設, 組織 | The French Associations for Surgical Research (32のフランスの医療機関) |
| 研究期間 | 1987年11月～1988年12月 |
| 対象患者 | 組織学的あるいは細胞診で確診された非治療切除膵癌(対照群:43例, ソマトスタチン群:43例, LH-RH群:39例, ソマトスタチン+LH-RH群:38例, 計163例) |
| 介入 | 前向き, ランダム化試験。対照群(43例), somatostatin, LH-RHの併用群(38例), LH-RH単剤群(39例), somatostatin単剤群(43例)の4群を比較。 治療が中止された時点で評価する。 |
| 主要評価項目 | 平均生存期間(MCT), 有害事象 |
| 結果 | 50%生存期間 対照群:somatostatin, LH-RH併用群:LH-RH単剤群:somatostatin単剤群= 4.3ヵ月:6ヵ月:5.5ヵ月:3.8ヵ月 ($p=0.25$) |
| 結論 | somatostatin, LH-RHの単独, 併用に関わらず明らかな生存期間の延長は認めなかった。リンパ節転移, 肝転移の有無も各群の生存期間に影響は与えなかった。 |
| 作成者 | 船越顕博, 澄井俊彦 |
| コメント | ホルモン剤の効果を検討した報告であるが, 各群に男女比の差はないが, 両性が含まれている。試験前に姑息的手術がほとんどの症例に施行されている。 |

CQ2-2-24)

| | |
|----------------|---|
| 文献タイトル | Phase III evaluation of octreotide versus chemotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced exocrine pancreatic cancer : a North Central Cancer Treatment Group study. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Burch PA, Block M, Schroeder G, Kugler JW, Sargent DJ, Braich TA, Mailliard JA, Michalak JC, Hatfield AK, Wright K, Kuross SA. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Clin Cancer Res 2000 ; 6 : 3486-3492. |
| 目的 | 進行膵癌に対する octreotide の効果を 5-fluorouracil (5-FU) 単剤, 5-FU と leucovorin の併用療法の効果を比較検討する。 |
| 研究施設, 組織 | North Central Cancer Treatment Group |
| 研究期間 | 記載なし |
| 対象患者 | 組織学的あるいは細胞診で確診された非切除, 非治癒切除, 再発または転移を有する進行膵癌 84 例 (41 例の Octreotide 群, 22 例の 5-FU 群, 22 例の 5-FU + leucovorin 群) |
| 介入 | ランダム化 Phase III 臨床試験。 Octreotide 群 42 例, 5-FU 単剤群 22 例, 5-FU と leucovorin 併用群 22 例で比較。 |
| 主要評価項目 | 生存期間, 無増悪期間 |
| 結果 | 生存曲線 octreotide 群 (n=41) : 5-FU 群 (n=43) p=0.80 無増悪期間 octreotide 群 (n=41) : 5-FU 群 (n=43) = 42 日 : 105 日 p=0.01 5-FU 単剤群と 5-FU, leucovorin 併用群間には無増悪期間 (p=0.38) と生存期間 (p=0.08) に有意差はなかった。 |
| 結論 | 進行膵癌に対して octreotide は 5-FU (leucovorin の併用の有無を問わず) に比べ, 無増悪期間の延長や生存期間の延長には貢献しなかった。 |
| 作成者 | 船越顕博, 澄井俊彦 |
| コメント | octreotide 群の octreotide 投与量について初期の 12 名は 200 μ g を 3 回/日, 以降は 500 μ g を 3 回/日に増量している。 octreotide 群で無効と判定された 19 例および octreotide によるプロトコールが終了した 10 例はその後, 2 度目のランダム化で, 5-FU 単剤群あるいは 5-FU と leucovorin 併用群に組み込まれている。 |

CQ2-4-6)

| | |
|----------------|---|
| 文献タイトル | Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, Schull B, Schmid K, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Schneeweiss B, Lang F, Scheithauer W. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Br J Cancer 2003 ; 88 : 1180-1184. |
| 目的 | 進行膵癌に対する gemcitabine 投与後の second line としての Irinotecan + raltitrexed と raltitrexed 単独療法の比較。 |
| 研究施設, 組織 | University Hospital 1 内, Austria |
| 研究期間 | 2000年7月～2001年9月 |
| 対象患者 | gemcitabine 投与後, 再発もしくは効果不良例 38 人 多施設研究によるランダム化比較試験 |
| 介入 | Irinotecan + raltitrexed 群 : Irinotecan 200mg/m ² (day1) + raltitrexed 3mg/m ² (day2) raltitrexed 単独療法群 : raltitrexed 3mg/m ² (day1) |
| 主要評価項目 | 1. 抗腫瘍効果, 2. Clinical benefit response, 3. 毒性 |
| 結果 | Irinotecan + raltitrexed 群で抗腫瘍効果が認められたものが3例, raltitrexed 群は0例で有意に Irinotecan + raltitrexed 群が良好。Progression free survival, over all survival, clinical benefit response も Irinotecan + raltitrexed 群で良好。毒性は Irinotecan + raltitrexed 群が多いが, grade3 は両群とも3人のみ。 |
| 結論 | gemcitabine 抵抗性進行膵癌に対する second line としての Irinotecan + raltitrexed は今後試行されることが望まれるレジメンである。 |
| 作成者 | 杉本博行, 井上総一郎 |
| コメント | gemcitabine 抵抗性膵癌の second line は確立されておらず, 今後の大規模研究が待たれる。 |

CQ2-4-7)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Oettle H, Pelzer U, Stieler J, Hilbig A, Roll L, Schwaner I, Adler M, Detken S, Dorken B, Riess H. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Proc Am Soc Clin Oncol 2005 ; 23 : 4031 (abstract). |
| 目的 | gemcitabine 治療増悪後の遠隔転移を有する膵癌患者に対して、Oxaliplatin/folinic acid/5-FU (OFF) 療法と Best supportive care (BSC) の有効性、安全性、QOL を比較検討する。 |
| 研究施設、組織 | ドイツの研究グループ |
| 研究期間 | 記載なし |
| 対象患者 | 46 人の gemcitabine 初期治療後増悪患者をランダムに割り付けた。 |
| 介入 | Arm A : OFF (5-FU 2g/m ² (24h) /FA 200mg/m ² (30min) day 1, 8, 15, 22 に Oxaliplatin 85mg/m ² (2h) または Arm B : BSC のみ KPS 60%以上の患者 |
| 主要評価項目 | Primary endpoint : 生存期間 Secondary endpoints : 安全性, QOL |
| 結果 | First line gemcitabine の平均治療期間は A : 19.9, B : 20.7 週であった。Second line 治療の平均生存期間は A は 21 週, B は 10 週 (p=0.0077) であった。Overall の平均生存期間は A : 40 週, B : 34.4 週 (p=0.0312) であった。OFF 療法は安全性、忍容性は許容範囲であった。 |
| 結論 | OFF 療法は進行膵癌に対する gemcitabine failure 後の second line 治療法として BSC に比べ有用である。 |
| 作成者 | 船越顕博, 澄井俊彦 |
| コメント | gemcitabine failure 後の second line 治療法として他の抗癌剤との比較検討が必要である。 |

CQ2-4-8)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-America multi-center study. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Jacobs AD, Burris HA, Rivkin S, Ritch PS, Eisenberg PD, Mettinger KL. |
| 雑誌名・頁・出版年 | J Clin Oncol 2004 ; 22 : 4013. |
| 目的 | 膵癌に対する ORA の治療成績を BC と比較検討。 |
| 研究施設, 組織 | Virginia Mason Medical Center 他の多施設 |
| 研究期間 | 記載なし |
| 対象患者 | 以前に施行した化学療法で効果を認めなかった膵癌 409 例 |
| 介入 | 第 III 相ランダム化試験 ORA198 例 : 1.5mg/m ² を 5 日/週を 8 週間以上で経口投与 BC 211 例, BC の 49% は ORA で rescue therapy 施行 |
| 主要評価項目 | Primary endpoint : 生存期間 Secondary endpoints : 奏効率, 無増悪期間, 安全性 |
| 結果 | 50%生存期間 ORA : BC = 108 日 : 94 日, p = 0.626 BC で ORA rescue あり : BC で ORA rescue なし = 147 日 : 60 日, p < 0.001 ORA の奏効率 11% 無増悪期間 ORA : BC = 58 日 : 48 日, p = 0.003 安全性 ORA の忍容性は十分許容できる (非血液学的有害事象は嘔気・嘔吐 14%, 下痢 12%) |
| 結論 | 膵癌の化学療法において, ORA は腫瘍発育を制御でき, 臨床的に使用できる。 |
| 作成者 | 船越顕博, 澄井俊彦 |
| コメント | 対象の前化学療法で投与された薬剤については記載がない。70% の症例はすでに 2 剤以上の投与が行われている。 |

CQ3-1-3)

| | |
|----------------|---|
| 文献タイトル | Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Gastrointestinal Tumor Study Group. |
| 雑誌名・頁・出版年 | J Natl Cancer Inst 1988 ; 80 : 751-755. |
| 目的 | 切除不能膵癌に対して、化学療法併用放射線療法と化学療法を有効性において比較、検討する。 |
| 研究施設、組織 | The Gastrointestinal Tumor Study Group. |
| 研究期間 | 1983年8月～1985年10月 |
| 対象患者 | 組織学的に証明された膵癌 43例 (化学放射線療法：22例，化学療法単独：21例) |
| 介入 | 化学療法 (SMF) は 5-FU 600mg/m ² を day1, 8, 29, 36 に点滴，streptozocin 1g/m ² を 8週毎に点滴，mitomycin 10mg/m ² を 8週毎に点滴。放射線治療は 1回 1.8Gy，総線量 54Gy で，5-FU 350mg/m ² を放射線治療の最初の 3日間と最後の 3日間に 1時間以内で点滴した。化学放射線療法群では，放射線治療後に SMF を施行した。 |
| 主要評価項目 | 生存期間，有害事象 |
| 結果 | 有害事象では，化学療法群は重篤な血液毒性はほとんど認めなかったが，化学放射線療法群で 50% が重篤な毒性を認め，化学療法単独群に比し，その割合が多かった。非血液毒性については両群で特に差はなかった。局所再発における頻度は両群とも 10例と差はなかった。遠隔転移については化学放射線療法群で 10例と化学療法単独群の 4例より多かった。化学放射線療法の生存期間中央値，6ヵ月，12ヵ月，18ヵ月生存率は 42週，86%，41%，18%であった。化学療法単独群の生存期間中央値，6ヵ月，12ヵ月，18ヵ月生存率は 32週，81%，19%，0% で有意に生存期間が悪かった。 |
| 結論 | 局所進行膵癌に対して，化学放射線療法が化学療法単独に比し，有意に生存期間が良好であった。 |
| 作成者 | 伊藤芳紀，唐澤克之 |
| コメント | ランダム化比較試験である。局所進行膵癌に対して，化学療法併用放射線治療が化学療法単独に比し，生存期間が有意によいことを証明した。しかし症例数が少なく，今回の症例数決定の根拠もはっきりしていない。 |

CQ3-1-4)

| | |
|----------------|---|
| 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 | Klaassen 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 | 切除不能な胃癌と膵臓癌に対して、5-FU単独療法と5-FU併用化学放射線療法を有効性において比較、検討する。 |
| 研究施設、組織 | Eastern Cooperative Oncology Group |
| 研究期間 | 不明 |
| 対象患者 | 組織学的に証明された遠隔転移のない切除不能な胃癌 57 例，膵癌 91 例 |
| 介入 | 5-FU単独療法群は600mg/m ² 静注を病気の増悪まで週1回施行した。5-FU併用化学放射線療法は、1回200rad、週5回、総線量4000rad。5-FUは放射線治療開始の最初の3日間に600mg/m ² 静注した。維持化学療法として、5-FU600mg/m ² 静注を放射線治療終了後から開始し、週1回病気の増悪まで施行した。 |
| 主要評価項目 | 生存期間、増悪までの期間、有害事象 |
| 結果 | 局所再発は、両群とも32%であった。最も多い再発部位は肝臓であった(38%)。無増悪生存期間中央値は、5-FU単独療法群、5-FU化学放射線療法群で各々4.4ヵ月、4.2ヵ月であった。生存期間中央値は、5-FU単独療法群、5-FU化学放射線療法群で各々8.2ヵ月、8.3ヵ月で両群に差は認めなかった。有害事象では、重篤な有害事象(敗血症を伴う白血球減少)は、5-FU単独療法群、5-FU化学放射線療法群で各々1例、8例であり、5-FU併用化学放射線療法群で有意に重篤な有害事象の発生が高かった(p<0.02)。 |
| 結論 | 切除不能膵癌において5-FU単独療法と5-FU併用化学放射線療法の生存期間に有意差は認めず、後方で重篤な有害事象の割合が多かった。 |
| 作成者 | 伊藤芳紀，唐澤克之 |
| コメント | ランダム化比較試験である。局所進行膵癌に対して、化学療法単独と化学放射線療法の生存期間に有意差を認めなかった唯一の報告である。しかし放射線療法の総線量が40Gyと少ない点が指摘されている。 |

CQ3-1-5)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. |
| Evidence level | III |
| 著者名 | Ishii H, Okada S, Tokuyue K, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Nagahama H, Sumi M, Kagami Y, Ikeda H. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Cancer 1997 ; 79 : 1516-1520. |
| 目的 | 局所進行膵癌に対する 5-FU 持続静注同時併用放射線療法の安全性と有効性の検討。 |
| 研究施設, 組織 | Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Chuo-ku, Tokyo, Japan |
| 研究期間 | 1993年11月～1996年3月 |
| 対象患者 | 組織学的に証明された局所進行膵癌 20例 |
| 介入 | 放射線治療は1回1.8Gy, 総線量50.4 Gy。化学療法は放射線治療期間中に5-FU200mg/m ² /day 持続静注 |
| 主要評価項目 | 生存期間, 有害事象, 腫瘍縮小効果 |
| 結果 | 治療完遂率は17例(85%)。生存期間中央値は10.3ヵ月, 1年生存率は41.8%であった。無増悪生存期間中央値は4.9ヵ月, 1年無増悪生存率は29.5%であった。grade 3以上の有害事象は4例(20%)に認めた。PR以上の腫瘍縮小効果は2例(10%)であった。治療前に血清CA19-9が100U/ml以上であった12例のうち, 治療後50%以上下がったのは, 10例(83%)であった。 |
| 結論 | 本治療法は局所進行膵癌に対して, 従来からの5-FU ポーラス投与と同程度の治療成績であり, 有害事象は重篤なものではなく容認できる治療である。 |
| 作成者 | 伊藤芳紀, 永倉久泰 |
| コメント | よく計画された臨床第II相試験である。症例数が20例と少ないが, わが国での5-FU 持続静注と放射線治療の同時併用の前向きな試験は本報告のみである。 |

CQ3-1-6)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Lack of effectiveness of radiotherapy combined with cisplatin in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. |
| Evidence level | III |
| 著者名 | Okusaka T, Okada S, Tokuyue K, Wakasugi H, Saisho H, Ishikawa O, Matsuno S, Sato T, Sato K ; Non-surgical Treatment Group for Pancreatic Cancer in Japan. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Cancer 2001 ; 91 : 1384-1389. |
| 目的 | 局所進行膵癌に対する Cisplatin 少量併用放射線療法の有効性と安全性を検討。 |
| 研究施設, 組織 | Non-surgical Treatment Group for Pancreatic Cancer in Japan |
| 研究期間 | 1996年10月～1998年10月 |
| 対象患者 | 組織学的に証明された局所進行膵癌 41例 (7施設) |
| 介入 | 放射線治療 50.4 Gy/28回, cisplatin は 5mg/m ² /day を放射線治療期間中に投与。化学放射線療法後の維持化学療法として, 病気の進行または毒性中止となるまで 5-FU 500mg/m ² を週1回, 30分にて点滴静注した。 |
| 主要評価項目 | 生存期間, 有害事象, 腫瘍縮小効果 |
| 結果 | 31例 (76%) が予定の化学放射線療法を完遂した。残りの 24% は消化器毒性等で治療中止した。grade 3～4 の白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, 貧血は各々 29%, 17%, 12%, 17% であった。grade 3 の嘔気/嘔吐が 27% であった。生存期間中央値は 7.7ヵ月, 1年生存率, 2年生存率は 36%, 6% であった。無増悪生存期間中央値は 5.8ヵ月であった。腫瘍縮小効果として, PR が 10% であった。初回再発形式は肝, 腹膜などの遠隔転移, 局所増悪が各々 78%, 19% であった。治療前に血清 CA19-9 が 100U/ml 以上であった 30例のうち, 治療後 50% 以上下がったのは, 15例 (50%) であった。 |
| 結論 | Cisplatin 少量連日併用の放射線治療は 5-FU との併用の放射線治療に比べて, 有効性に乏しい。 |
| 作成者 | 伊藤芳紀, 永倉久泰 |
| コメント | よく計画された多施設第 II 相試験である。daily cisplatin と放射線治療の同時併用による本治療法の毒性はやや強く, 生存期間の延長も期待できないようである。CDDP 少量連日併用による放射線増感は推奨できないという根拠に用い得る。 |

CQ3-1-11)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer : gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC, Chang FY, Lee SD, Yen SH. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 ; 57 : 98-104. |
| 目的 | 局所進行膵癌に対する5-FU併用放射線治療とgemcitabine併用放射線治療の有効性と認容性を比較する。 |
| 研究施設、組織 | Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital and Institute of Clinical Medicine, National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan |
| 研究期間 | 1998年1月～2001年12月 |
| 対象患者 | 組織学的に証明された局所進行膵癌34例(5-FU群16例, GEM群18例) |
| 介入 | ランダムに5-FU群とGEM群に割り付けた。放射線治療は両群とも1回1.8 Gy, 総線量50.4～61.2 Gy。5-FUは500mg/m ² /dayを最初の3日間で30分かけて点滴投与し, 放射線治療期間6週間で2週毎に繰り返した。GEMは600mg/m ² /dayを放射線治療期間6週間の毎週月曜日か火曜日に1回30分かけて点滴した。両群とも化学放射線療法終了後の維持療法としてGEM 1000mg/m ² を週1回で3週間投与し, 1週休薬する4週間隔の治療とした。 |
| 主要評価項目 | 生存期間, 有害事象, 腫瘍縮小効果 |
| 結果 | 生存期間中央値はGEM群, 5-FU群で各々14.5ヵ月, 6.7ヵ月で有意差を認めた(p=0.027)。GEM群の1年, 2年生存率は56%, 15%, 5-FU群では31%, 0%であった。増悪期間中央値はGEM群, 5-FU群で各々7.1ヵ月, 2.7ヵ月であった(p=0.019)。局所増悪期間中央値はGEM群, 5-FU群で各々7.4ヵ月, 2.7ヵ月であった(p=0.0016)。遠隔転移出現までの期間中央値はGEM群, 5-FU群で各々6.1ヵ月, 3.1ヵ月であった(p=0.097)。GEM群は5-FU群に比し, 有意に疼痛, PSの改善, 生活の質で調整した生存年数がよかった。腫瘍縮小効果は, GEM群でCR4例, PR5例, response rate 50%, 5-FU群でPR2例, response rate 12.5%であった(p=0.005)。再発形式に両群で差はなかった。有害事象はGEM群と5-FU群で各々grade 3～4の好中球減少は34%, 19%, 血小板減少は0%, 7%, 嘔気は33%, 31%, 嘔吐は17%, 19%で両群に差はなかった。全入院期間, 生存期間における1ヵ月あたりの入院期間は両群とも差はなかった。放射線の予定線量が投与されたのはGEM群, 5-FU群で各々78%, 75%であった。 |
| 結論 | 局所進行膵癌に対するGEM併用放射線治療は5-FU併用放射線治療に比し, 有効性が優れているようであり, 認容性も同等である。 |
| 作成者 | 伊藤芳紀, 唐澤克之 |
| コメント | 第III試験の設定であるが, 症例設定の根拠が乏しく, 少数例の比較であり, この試験をもってGEM併用放射線治療が従来からの5-FU併用放射線治療よりも有効であるとは結論できないと考える。 |

CQ3-3-1)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. |
| Evidence level | II, ただし除痛効果に関してのみIV(コメント参照) |
| 著者名 | Shinchi H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, Aikou T. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 ; 53 : 146-150. |
| 目的 | 化学放射線療法は切除不能膵癌の生存期間 QOL を改善するか? の検討。 |
| 研究施設, 組織 | 鹿児島大学第一外科 |
| 研究期間 | 1997~2000年 |
| 対象患者 | 局所進行切除不能膵癌 31例 |
| 介入 | 16例を化学放射線療法群(5-FU200mg/m ² 持続静注 + 10MV X線四門通常分割照射平均 50.8 Gy の後 5-FU 維持化学療法), 15例を無治療群にランダム割り付け。 |
| 主要評価項目 | 生存期間, 月別平均 KPS, 在院期間など |
| 結果 | 生存期間中央値は化学放射線療法群で 13.2ヵ月, 無治療群で 6.4ヵ月と有意に前者が良好。KPS も前者が有意に良好。在院期間は両群とも有意差なし。化学放射線療法群で肝転移や腹膜播種が低率な傾向あり。 |
| 結論 | 局所進行切除不能膵癌に対しては 5-FU 同時併用放射線療法を行うことが勧められる。 |
| 作成者 | 永倉久泰, 唐澤克之 |
| コメント | 無治療群には女性が多い傾向があるが有意差なし。デザインや解析方法にも明らかな問題なし。「化学放射線療法は予後を改善するか?」の CQ に対する回答としてはレベル II のエビデンスとして採用できる。また無治療を選択しても在院期間の短縮にならないことを証明しており, 有用な文献である。ただし化学放射線療法群は 80% に除痛効果が認められたとしているが, この項目のみ 2 群での比較が行われていないため, 「化学放射線療法は QOL を改善するか?」の CQ についてはエビデンスレベル IV である。 |

CQ4-1-1)

| | |
|----------------|--|
| 文献タイトル | A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. |
| Evidence level | II |
| 著者名 | Imamura M, Doi R, Imaizumi T, Funakoshi A, Wakasugi H, Sunamura M, Ogata Y, Hishinuma S, Asano T, Aikou T, Hosotani R, Maetani S. |
| 雑誌名・頁・出版年 | Surgery 2004 ; 136 : 1003-1011. |
| 目的 | Stage IVa 治療として、根治的外科切除と 5-FU 放射線化学療法の比較。 |
| 研究施設, 組織 | 3 次, 多施設共同 |
| 研究期間 | 1999~2003 年 |
| 対象患者 | Stage IVa 膵癌 |
| 介入 | 治癒切除 (第 5 版の 2 群リンパ節郭清, 神経叢半周切, 放射線化学療法) |
| 主要評価項目 | 生存期間, 入院期間, QOL |
| 結果 | 外科切除群は放射線化学療法群より 1 年生存期間 (62% vs 32%, $p=.05$), 平均生存期間 (>17 vs 11 months, $p<.03$), ハザード比 (0.46, $p=.04$) で勝っていた。2 群間 QOL に差はなかった。 |
| 結論 | 局所進行膵癌 (Stage IVa) 治療法として外科切除を選択することは、患者に利益がある。 |
| 作成者 | 土井隆一郎, 藤本康二 |
| コメント | 外科切除と放射線化学療法臨床比較試験である。対象病期が限定されているが, Stage IVa に手術切除を推奨する根拠となる。 |