

obstructive jaundice or liver metastasis, the 5-FU dosage could be reduced to a lower dosage level in subsequent courses or 5-FU could be omitted in subsequent courses when the lowest dosage (400 mg/m²/day) of 5-FU was given. When patients had leukocytopenia (<2000/mm³) or thrombocytopenia (70 000/mm³) on day 7–8 or day 14–15, gemcitabine administration was omitted on that day and postponed to the next scheduled treatment day (12).

STEP 2 (PHASE II)

Step 2 began once the recommended dosage was determined in Step 1. Administration proceeded with the recommended dosage using the same dosing schedule as in Step 1.

STUDY ASSESSMENTS

The objectives of Step 1 were to evaluate DLT frequency and to determine a recommended 5-FU dosage to be used with the standard dosage of gemcitabine in Step 2. The criteria of DLT included Grade 4 leukopenia or neutropenia, Grade 3 or higher neutropenia accompanied by fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) or infection (clinically or biologically confirmed), thrombocytopenia (<25 000/mm³) or transfusion given to patient, Grade 3 non-hematological toxicity (except nausea/vomiting, anorexia, fatigue, hyperglycemia), AST and ALT > 10 times UNL, total bilirubin > 5 times UNL (patients with obstructive jaundice or liver metastasis) or gemcitabine administration omitted twice in succession. The primary endpoint of Step 2 was to evaluate the 1-year survival rate with the recommended dosage since statistically significant improvement was not recognized in objective tumor response (5% versus 0%), but was observed in survival period in a randomized phase III study comparing gemcitabine and 5-FU (1). The secondary endpoint was to evaluate CBR and objective tumor response, as well as the frequency and severity of adverse events.

CBR was evaluated by KPS and pain, as described elsewhere (13–15). KPS was recorded weekly by the physician. Pain was evaluated by measuring changes from baseline in pain intensity and morphine consumption (analgesic use other than morphine was converted to an equivalent morphine dosage). Each patient recorded pain intensity on a pain assessment card everyday. Patients who met at least one of the following criteria were defined as eligible for evaluation of CBR: (i) baseline KPS of 50–70 points, (ii) baseline pain intensity ≥ 20 (out of 100) as measured by the pain assessment card, (iii) baseline morphine consumption ≥ 10 mg/day.

Objective tumor response was assessed every 4 weeks. In the present study, the sizes of metastatic lesions were measured to evaluate tumor response, although pancreatic masses were not considered to be measurable because of the difficulty of accurately determining pancreatic tumor size with current imaging technology (16).

The Japan Society for Cancer Therapy criteria, which are fundamentally similar to the World Health Organization criteria and NCI Common Toxicity Criteria, were used to

evaluate tumor responses and adverse events (17,18). The duration of tumor response was calculated from the first day of treatment. Duration of survival was also calculated from the first day of treatment using the Kaplan–Meier method.

STATISTICAL ANALYSIS

The sample size for the recommended dosage was determined as follows. The 1-year survival rate of existing treatments was assumed to be 5% in view of the 1-year survival rate observed in the Ueno et al. (19) study. To demonstrate that the true 1-year survival rate of the recommended dosage exceeded 5% at a one-sided significance level of 10% with a power of 80% when a normal approximation test was used the sample size for the recommended dosage needed to be at least 28 patients.

RESULTS

PATIENTS AND TREATMENTS

Of the 36 patients who registered for the present study 34 patients were administered the study drugs: 12 patients completed Step 1 (phase I) and an additional 22 patients completed Step 2 (phase II). Table 1 shows the baseline characteristics for patients in Step 1 (Level 1: 6 patients and Level 0: 6 patients), Step 2 and the total number of patients (20) who received the recommended 5-FU dosage in combination with standard gemcitabine (Level 0). There were 20 males and 8 females (median age: 59) who completed at least one administration course at Level 0. All patients showed a good KPS of ≥ 80 points. The major metastatic lesions for patients who received the recommended dosage were liver (21 patients: 75.0%), lymph node (6 patients: 21.4%) and lung (5 patients: 17.9%).

In Step 1 the dosing criteria, as defined by observed DLT events, assigned patients to the starting (Level 1: 6 patients) and lower (Level 0: 6 patients) dosage levels. No patients were administered the study drugs at Level 2. The recommended dosage (Level 0) was determined by the DLT frequency observed for each level: Level 1 (3/6 patients), Level 0 (2/6 patients).

At Level 1 (Step 1), a total of 22 administration courses were given with a median of three courses for each patient. A total of 89 administration courses were administered at Level 0 (Steps 1 and 2) with a median of two courses for each patient. At the recommended dosage level (Level 0), 23 (8.7%) of 265 scheduled gemcitabine administrations and 1 (0.2%) of 445 scheduled 5-FU administrations were omitted. The dosage was reduced for two (0.8%) gemcitabine administrations, but no dosage reductions of 5-FU were needed. The actual weekly mean dosages administered were 653.4 mg/m² (87.1% of planned dosage) for gemcitabine and 478.7 mg/m² (95.7% of planned dosage) for 5-FU.

Table 1. Profile of pancreatic cancer patient population

Characteristics	Step 1		Step 2	Total at recommended dose (Level 0)
	Level 0	Level 1	Level 0	
No. of patients	6	6	22	28
Gender, <i>n</i> (%)				
Male	5 (83.3)	3 (50.0)	15 (68.2)	20 (71.4)
Female	1 (16.7)	3 (50.0)	7 (31.8)	8 (28.6)
Age, years				
Median	61	58	58	59
Range	50–69	50–63	43–72	43–72
KPS, <i>n</i> (%)				
100	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (18.2)	5 (17.9)
90	5 (83.3)	5 (83.3)	13 (59.1)	18 (64.3)
80	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)	5 (17.9)
Metastatic sites, <i>n</i> (%)				
Liver	5 (83.3)	5 (83.3)	16 (72.7)	21 (75.0)
Lung	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (18.2)	5 (17.9)
Depth lymph node	1 (16.7)	0 (0.0)	5 (22.7)	6 (21.4)
Bone	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (3.6)

KPS, Karnofsky performance status.

The reasons for treatment discontinuation in Steps 1 and 2 were disease progression (27 patients), Grade 3 hepatic dysfunction (2 patients), Grade 3 appetite loss and Grade 3 infection (1 patient), patient refusal due to Grade 3 gastric ulcer (1 patient), Grade 4 stomatitis (1 patient), patient refusal to be admitted to hospital (1 patient) and patient refusal to follow the study protocol (1 patient). All patients who discontinued the treatment due to adverse events recovered from these toxicities after treatment discontinuation.

TOXICITY

All patients in Steps 1 and 2 were evaluated for toxicity. DLT in Step 1 was observed in three out of six patients at Level 1 and in two out of six patients at Level 0. At Level 1, neutropenia (Grade 4) occurred in two patients, and a combination of stomatitis (Grade 4), esophagitis (Grade 4) and increased gamma-glutamyltransferase (Grade 3) in one patient. Less severe DLT events were observed at Level 0: one patient had a gastric ulcer hemorrhage (Grade 3) and one patient a combination of infection (Grade 3) and neutropenia (Grade 3).

Table 2 summarizes the toxicities of all patients (20) who received the recommended dosage (Level 0). This combination therapy at the recommended dosage was generally well tolerated and no treatment-related toxic deaths were reported. Hematological toxicities, notably neutropenia and leukopenia, were the most common severe toxicities. The main Grade 3–4 hematological toxicities were neutropenia (53.6%), leukopenia (25.0%) and thrombocytopenia

Table 2. Adverse drug reactions at recommended dose

	Grade 1–4		Grade 3		Grade 4	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Hematologic toxicities						
Neutropenia	19	67.9	14	50.0	1	3.6
Leukopenia	22	78.6	7	25.0	0	0.0
Thrombocytopenia	18	64.3	3	10.7	0	0.0
Anemia	19	67.9	2	7.1	0	0.0
Non-hematologic toxicities						
Elevated ALT	13	46.4	5	17.9	0	0.0
Elevated γ -GTP	5	17.9	2	7.1	0	0.0
Increased serum ALP	4	14.3	2	7.1	0	0.0
Elevated AST	11	39.3	1	3.6	0	0.0
Increased serum bilirubin	5	17.9	1	3.6	0	0.0
Increased serum uric acid	1	3.6	0	0.0	1	3.6
Nausea	17	60.7	7	25.0	0	0.0
Vomiting	11	39.3	2	7.1	0	0.0
Gastric ulcer hemorrhage	1	3.6	1	3.6	0	0.0
Fatigue	14	50.0	1	3.6	0	0.0
Malaise	3	10.7	1	3.6	0	0.0
Infection	1	3.6	1	3.6	0	0.0
Anorexia/appetite impaired	19	67.9	7	25.0	2	7.2
Rash	12	42.9	1	3.6	0	0.0

ALT, alanine aminotransferase; γ -GTP, γ -glutamyltransferase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase.

(10.7%). Hepatic dysfunction (elevated alanine aminotransferase: 17.9%), anorexia (7.2%) and nausea (25.0%) were also commonly observed as Grade 3–4 toxicities. However, the above reactions were all predictable since they are known to be associated with gemcitabine and/or 5-FU, and were well managed during the study.

EFFICACY

Table 3 summarizes efficacy at the recommended dosage. Of the 28 patients who were administered the recommended dosage, 26 had died by completion of the study follow-up period. Four of these were classified as early deaths, which were defined as deaths within 91 days after beginning the first administration or within 29 days after the last administration, but all deaths were due to disease progression and not related to treatment. The 1-year survival rate was 14.3% [95% Confidence Interval (CI): 1.3–27.2%], median survival time 7.1 months (95% CI: 6.1–8.6 months) and progression free survival 3.2 months (95% CI: 1.7–4.6 months; Figure 1).

All of the 28 patients administered the recommended dosage were evaluable for tumor response; of these, 7 patients achieved a partial response for an overall response rate of 25.0% (95% CI, 10.7–44.9%). The median duration of the response was 4.8 months (range, 1.9–6.3 months), and

Table 3. Efficacy at recommended dose

Therapeutic outcome		
Median survival time	7.1 months	(95% CI, 6.1–8.6)
1 year survival rate	14.3%	(95% CI, 1.3–27.2)
Progression free survival	3.2 months	(95% CI, 1.7–4.6)
Tumor response		
Response rate	25.0%	(95% CI, 10.7–44.9)
Complete response (<i>n</i>)	0	
Partial response (<i>n</i>)	7	
Minor response (<i>n</i>)	0	
No change (<i>n</i>)	10	
Progressive disease (<i>n</i>)	10	
Not evaluable (<i>n</i>)	1 ^a	
Clinical benefit response ^b	27.3%	(95% CI, 6.0–61.0)

CI, confidence interval.

^aOne patient discontinued due to early death and could not be evaluated for antitumor effects.

^bEleven patients were evaluable.

10 patients (35.7%) had stable disease and 10 patients (35.7%) had progressive disease. Tumor response was not determined in one patient due to a serious adverse event (hepatic dysfunction), which made it necessary for this patient to discontinue the study early.

Three of the 11 patients who met the CBR analysis criteria showed improvement in CBR for an overall improvement rate of 27.3% (95% CI: 6.0–61.0%). In all 3 patients, KPS was unchanged but pain intensity was reduced. Of the remaining eight patients, CBR was unchanged in three patients and aggravated in five patients.

DISCUSSION

Despite worldwide agreement about the role of gemcitabine as a first-line agent in advanced pancreatic cancer, therapies that can achieve more significant survival advantage are needed because the prognosis of patients with this disease remains very poor. Several phase II clinical trials combining gemcitabine with 5-FU have been performed using different sequences and schedules of administration (6–9,20–31). A review of the various combination regimens of gemcitabine and 5-FU used in these studies for the treatment of advanced pancreatic cancer found them to be well tolerated (32), although adding weekly intravenous bolus 5-FU to weekly gemcitabine did not confer a significant survival benefit in a randomized trial (10). This finding may be related to the power of the study or the mode of administration of 5-FU rather than to a lack of activity of 5-FU, and it may be possible that giving continuous infusional 5-FU would increase the efficacy of the regimen sufficiently to reach both clinical and statistical significance.

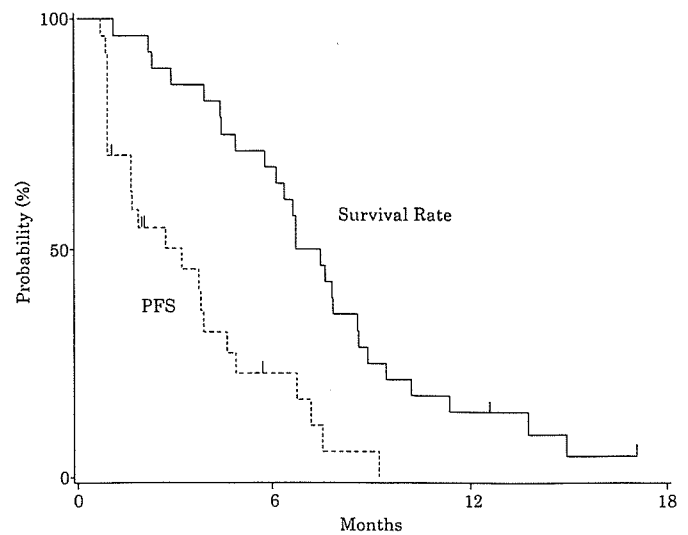


Figure 1. Survival rate and progression free survival (PFS) at recommended dose.

The primary objective of this trial was to find a recommended dosage of infusional 5-FU for use in combination with gemcitabine and to evaluate its efficacy and toxicity in Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. Based on the results of our trial (Step 1), we found the recommended dosage to be 5-day continuous infusional 5-FU at 400 mg/m²/day (Level 0). DLT findings seen in three of the six patients given 5-FU at 500 mg/m²/day (Level 1) ruled this out as a recommended dosage. Neutropenia, which was observed as DLT in two patients at Level 1, was common in this combination. However, stomatitis and esophagitis in the remaining one patient, both of which were considered DLT and were also consistent with the toxicity profiles of 5-FU, might have been aggravated by Sjogren syndrome in this patient.

In 28 patients at the recommended dosage level, the most common toxicities were myelosuppression, liver dysfunction, appetite loss and nausea, all of which are well known as toxicities of these two agents. Four patients discontinued the treatment due to Grade 4 appetite loss, Grade 3 infection, and Grade 3 hepatic dysfunction, although most of these adverse reactions were transient and the overall toxicity profile in this regimen was acceptable. There appears to be no cumulative toxicity.

At the recommended dosage level, there was a 25% objective response rate with a 1-year survival rate of 14.3% and a median survival of 7.1 months. With respect to CBR, 3 of 11 evaluable patients (27.3%) showed a quality of life improvement. Compared with other reports of single-agent studies of gemcitabine or 5-FU, these results imply an additional benefit for the use of this scheme. Although the activity of this regimen seems to be consistent with results reported from previous studies that used infusional 5-FU in combination regimens (20–31), most of these have been associated with only a modest increase in response rate and/or survival. However, a definitive judgment of the superiority of this

combination is difficult because the majority of the data, including our results, represent only phase I or II trial outcomes.

Recently, Costanzo et al. (33) randomized patients with advanced pancreatic cancer to infusional 5-FU plus gemcitabine versus gemcitabine alone in a randomized phase II study. The results did not support better activity of the combination over gemcitabine alone. The overall response rate was 8% for gemcitabine alone and 11% for the combination, and the median survival time was 31 weeks and 30 weeks, respectively. Riess et al. (34) conducted a phase III study to compare the combination of gemcitabine and 5-FU administered as a continuous 24-h infusion, modulated by folinic acid, with gemcitabine monotherapy. This study also failed to demonstrate any benefit of the combination in terms of overall survival or time to tumor progression despite a manageable safety profile.

The concept of continuous 5-FU administration is evolving with the introduction of oral fluoropyrimidines. Herrmann et al. (35) compared the combination of gemcitabine plus capecitabine with gemcitabine alone in a randomized phase III study. However, no differences were observed with regard to response rate, progression free survival or overall survival. Recently, Cunningham reported a statistically significant survival benefit of capecitabine and gemcitabine combination over gemcitabine, although the role of fluoropyrimidines in the combination with gemcitabine remains controversial because the difference in the median survival time was only 1.4 months (36).

In conclusion, the regimen in the present study appears to be a moderately effective palliative treatment with a low toxicity profile for Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. Since randomized trials failed to demonstrate a meaningful survival benefit for combinations of gemcitabine with fluoropyrimidine, including bolus 5-FU, infusional 5-FU and oral fluoropyrimidines such as capecitabine, caution should be taken before planning phase III studies until more promising regimens have been confirmed in phase II studies.

Acknowledgments

This article is dedicated to the memory of Dr Okada, the principal investigator. This study was supported by Eli Lilly Japan who also supplied gemcitabine. The authors thank Ms Keiko Kondo for her valuable assistance in preparing the manuscript.

References

- Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
- Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Heelan RT, Brown TD, Flombaum CD, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994;12:29-34.
- Carmichael J, Fink U, Russell RC, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996;73:101-5.
- Schulz L, Schalhorn A, Wilmanns W, Heinemann V. Synergistic interaction of gemcitabine and 5-fluorouracil in colon cancer cells. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17: 251a.
- Ren Q, Kao V, Grem JL. Cytotoxicity and DNA fragmentation associated with sequential gemcitabine and 5-fluoro-2'-deoxyuridine in HT-29 colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 1998;4:2811-8.
- Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ, Fliinker D, Blaszkowsky L, Harris JE, et al. A phase II study of gemcitabine and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer: an eastern cooperative oncology group study (E3296). *Oncology* 2000;58:215-8.
- Cascinu S, Silva RR, Barni S, Labianca R, Frontini L, Piazza E, et al. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 1999;80:1595-8.
- Jovtis S, Marantz A, Almira E, Balbiani L, Castilla L, Fein L, et al. Phase II trial of gemcitabine (GEM), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:S157.
- Pastorelli D, Pedrazzoi S, Sperti C, Vicario G, Scelzi E, Santarossa S, et al. Phase II trial with gemcitabine (GEM) + 5-fluorouracil (5-FU) in advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:284a.
- Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson III AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20:3270-5.
- Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301-8.
- Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Furuse J, Maru Y. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:7-12.
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA III, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7:347-53.
- Burris HA III, Moore MJ, Andersen JS, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
- Okusaka T, Okada S, Ishii H, Nose H, Nakasuka H, Nakayama H, et al. Clinical response to systemic combined chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin (FP therapy) in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:215-20.
- Aoki K, Okada S, Moriyama N, Ishii H, Nose H, Yoshimori M, et al. Accuracy of computed tomography in determining pancreatic cancer tumor size. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24:85-7.
- Japan Society for Cancer Therapy. Criteria for the evaluation of the clinical effects of solid cancer chemotherapy. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi* 1993;28:101-30.
- Shibuya M. Adverse drug reaction criteria of the Japan Society for Cancer Therapy. *Gan To Kagaku Ryōho* 1997;24:2036-41.
- Ueno H, Okada S, Okusaka T. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 2000;59:296-301.
- Alabiso O, Buosi R, Clerico M, Pampallona S, Friess H, Ludwig CU, et al. Preliminary results of a phase II study with gemcitabine and continuous infusion 5FU in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:A2331.
- Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L, Gravalos C, Diaz-Puente M, Hitt R, et al. Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:585-92.
- Rauch DP, Maurer CA, Aebi S, Pampallona S, Friess H, Ludwig CU, et al. Activity of gemcitabine and continuous infusion fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2001;60:43-8.
- Anchisi S, Delaloye B, Petite J, Laurencet FL, Ambord Ch, Obrist R. Gemcitabine and continuous infusion 5-FU is active and well tolerated in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;9:A1280H.
- Rodríguez-Lescure A, Carrato A, Massutí B, Garcia-Gomez J, Herrero J, Gallego J, et al. Phase I-II study of gemcitabine (GEM) and weekly

- 48-hour continuous infusion (CI) of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) in advanced exocrine pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A1145.
25. Oettle H, Arning M, Pelzer U, Arnold D, Stroszczyński C, Langrehr J, et al. A phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemonaive advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000;11:1267-72.
 26. Riedel C, Wein A, Wehler M, Lampert S, Fischer B, Hohenberger W, et al. High-dose 5-fluorouracil (FU) 24-h-infusion with gemcitabine (GEM): tolerable and efficient in palliative outpatient treatment of pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19: A1248.
 27. Kurtz JE, Kohser F, Negrier S, Trillet-Lenoir V, Walter S, Limacher JM, et al. Gemcitabine and protracted 5-FU for advanced pancreatic cancer. A phase II study. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1450-3.
 28. Rauch DP, Maurer CA, Aebi S, Pampallona S, Friess H, Ludwig CU, et al. Activity of gemcitabine and continuous infusion fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2001;60:43-8.
 29. Matano E, Tagliaferri P, Libroia A, Damiano V, Fabbrocini A, De Lorenzo S, et al. Gemcitabine combined with continuous infusion 5-fluorouracil in advanced and symptomatic pancreatic cancer: a clinical benefit-oriented phase II study. *Br J Cancer* 2000;82:1772-5.
 30. Zanon C, Alabiso O, Grosso M, Buosi R, Chiappino I, Clara R, et al. Intra-arterial continuous infusion for treatment of pancreatic and biliary tract cancer. *Int J Pancreatol* 2000;27:225-33.
 31. Maurel J, García López JL, León A, León A, Bretón JJ, Martos CF, et al. Phase II trial of gemcitabine (GEM) and 48-hour continuous infusion (CI) of 5-fluorouracil (5-FU) as first-line treatment for patients with locally advanced and metastatic exocrine pancreatic cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:A2290.
 32. Oettle H, Riess H. Gemcitabine in combination with 5-fluorouracil with or without folinic acid in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 2002;95:912-22.
 33. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, Massidda B, Mattioli R, Iop A, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer* 2005;93:185-9.
 34. Riess H, Helm A, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Moik M, Hammer C, et al. A Randomised, Prospective, Multicenter, Phase III Trial of Gemcitabine, 5-Fluorouracil (5-FU), Folinic Acid vs. Gemcitabine alone in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;24:LBA4009.
 35. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Saletti P, Bajetta E, et al. Gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;24:LBA4010.
 36. Cunningham D, Chmi I, Stocken D, Davies C, Dunn J, Valle J, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:12.

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療

膵癌の外科治療

Surgical treatment of pancreatic cancer

小菅 智男
島田 和明
佐野 力
阪本 良弘

Key words

膵癌, 切除, 術式, 成績

はじめに

膵癌はいわゆる難治がんの代表的な存在であり, その多くは切除不能な状態で発見される。しかし, 画像診断法の発達に伴い, 以前より早い段階で発見される症例が多くなってきている。その結果, 切除可能症例が増加しつつあり, 膵癌に対する治療の中で外科治療の果たすべき役割は大きくなってきている。しかし, 膵癌の手術成績はいまだに満足できるものではなく, 切除可能症例の増加が治療成績の向上に結びつくには至っていない。

本稿では, 膵癌に対する外科治療の歩みを振り返りながら現状における問題点を明らかにし, 治療成績向上のために解決すべき今後の課題を探っていく。

1. 外科治療の原理

多くの癌種に対して切除手術は主要な治療法の一つである。最初に, その特徴を明らかにするため, 治療法としての原理を再確認する。

切除手術は体内から一定の領域を物理的に取り除くというものであり, 典型的な局所療法である。言葉を替えれば, 特定の範囲に存在する組織をその性状にかかわらず完全に破壊するというものである。この点が, 腫瘍組織と正常組

織との性質の違いを利用する化学療法や放射線療法とは根本的に異なるところである。したがって, 手術療法はどのような固形癌にも有効なはずである。ただし, 切除領域として設定した範囲内では正常な組織も破壊されてしまうという欠点がある。そのため, 治療範囲を限定する必要がある。その範囲を超えたところに治療効果は及ばない。つまり, 治療範囲の設定が有効性と安全性を規定することになるのである。

a. 膵癌に対する外科治療の特殊性

膵臓の近傍には大動脈・下大静脈・門脈・上腸間膜動静脈・腹腔動脈などの重要な血管が密集している(図1)。このため, 安全に切除できる範囲が限定される。また, 切除範囲の辺縁にはこれらの主要血管が存在することになる。そのうえ, 膵臓からは最も強力な消化酵素群を含んだ膵液が分泌される。切除手術後に膵の断面や吻合部から漏れ出した膵液が活性化されれば, 切除範囲の周囲組織が融解し, ついには血管の破綻による出血という重大な合併症が発生することになる。

このように, 膵癌の切除手術は一般的な消化器手術に比べると潜在的な危険度が高い。そのうえに, 切除範囲を拡大しようとする, 危険性が急激に増大することになるのである。

Tomoo Kosuge, Kazuaki Shimada, Tsuyoshi Sano, Yoshihiro Sakamoto: HBP Surgery Division, National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院 肝胆膵外科

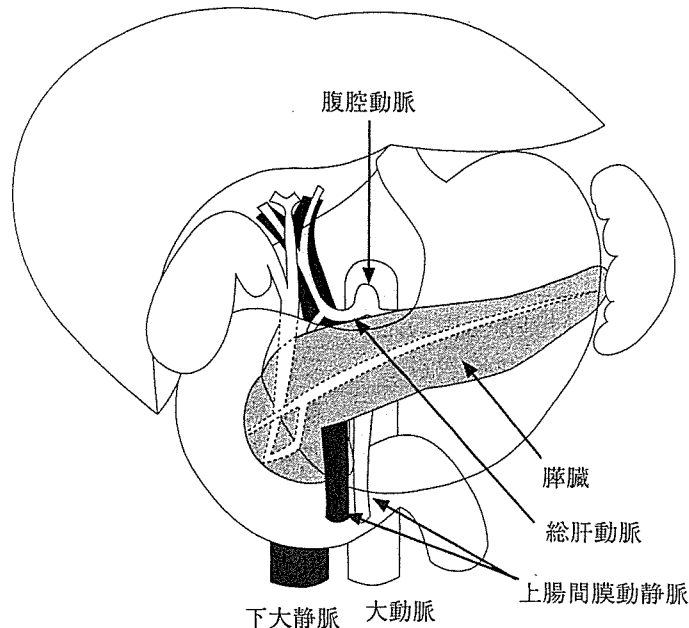


図1 膵臓と近傍の主要な血管

2. 膵切除の歴史

a. 術式の確立

膵腫瘍の切除手術については19世紀末から記載がある。定型的な切除術式である膵頭十二指腸切除術、尾側膵切除術、膵全摘術などについては、20世紀の中頃までに原型が出揃った(表1)。

b. 初期の成績

代表的な膵切除術式である膵頭十二指腸切除術についてみると、当初の手術死亡率は30%に達した¹⁾。その後も、手術の安全性はなかなか向上せず、そのうえ、耐術例の大半が膵癌の再発により死亡するという悲惨な状況が続いた。

c. 膵癌の外科治療に関する2つの流れ

1970年代に入ると外科治療の方向性は二分されることになった。一つは、膵癌に対してはバイパス手術の成績が切除手術より良かったとするCrileらの報告²⁾に代表されるものであり、危険性が高く長期生存のほとんど得られない切除手術の治療としての意義に否定的な考えである。もう一つは、治療成績の悪さをより積極的な治療によって克服しようとする考え方である。米国では前者が主流になったが、我が国では、後者に属しregional pancreatectomy³⁾を唱えた

Fortnerらの影響を受け、多くの施設で拡大手術や集学的治療の試みが続けられた。

d. 短期成績の向上

その後、長い間、治療成績に大きな変化はなかったが、安全性の向上を目指して様々な工夫が重ねられていった。1990年代に入ると症例数の多い施設では手術死亡率が5%以下に向上しており、症例数の少ない施設との差がはっきりしてきていることが指摘されるようになった⁴⁾。安全性の向上に、特定の技術的な因子が寄与したという証拠はいまだに得られていないが、膵の断端処理、ドレナージ法、栄養管理、合併症の診断、interventional radiologyなど多くの要因が関与した結果、総合力としての差が現れたものと考えられる。

e. 長期成績

膵癌切除例の5年生存率は長い間10%程度とされてきた。拡大手術や集学的治療を試みる一部の施設からは20%を超える成績の報告もあったが、一般的なものとしては受け入れられなかった。しかし、最近では20%前後の報告が散見されるようになってきており⁵⁾、長期成績が多少なりとも全般的に向上してきているという印象を受ける。

表 1 主な膵切除術式の実施時期と術者もしくは報告者

膵切除術式	実施時期	術者もしくは報告者
尾側膵切除	1882	Trendelenbourg
膵頭部切除	1898	Codivilla
尾側膵亜全摘	1900	Frank
二期的膵頭十二指腸切除	1909	Kausch
	1934	Whipple
一期的膵頭十二指腸切除	1937	Brunschwig
	1940	Whipple
膵全摘	1942	Rockey
	1942	Priestly
幽門輪温存膵頭十二指腸切除	1940	Watson
	1977	Traverso
regional pancreatectomy	1972	Fortner

3. 最近の流れ

安全性の問題が克服されてきたことにより、ようやく外科治療の腫瘍学的な側面を論じる環境が整ってきた。最近では evidence based medicine の流れにのっとり無作為化比較試験 (RCT) によってこれまで議論になっていた問題を検証しようとする試みも行われるようになってきた。

a. 手術術式

切除術式に関連したもののうち、安全性や術後の QOL に関して議論のある膵消化管吻合法^{6,7)}や残膵処理法⁸⁾などに関する RCT ではこれまでのところ有意差の得られた報告はない。前にも述べたように、特定の技術が膵切除手術の安全性向上に寄与したという証拠は得られていないのである。

腫瘍学的な観点から注目されていたのは郭清の問題である。歴史の項で述べたが、1970年代に積極的な切除を行うべきかどうかの議論が起こったときには、長期成績ばかりでなく短期成績も不良であったことから消極的な考えが主流になった。ようやくではあるが、安全性が向上した結果、長期成績が不良なのはなぜなのか検

討する下地が整ったわけである。議論の中心は切除が不十分なために長期成績が不良なのではないかということである。切除範囲を拡大するとすれば、regional pancreatectomy で提唱された腸間膜根部と後腹膜の領域ということになるが、腸間膜根部を構成する上腸間膜動脈や腹腔動脈の切除再建はリスクが増大するばかりで治療成績の向上に寄与しないという見解が定着してきた。これに対して、広範後腹膜郭清に関しては我が国を中心に長期予後の改善に寄与するという意見が根強かった。この問題に関していわれる標準切除と拡大切除を比較する RCT がイタリア⁹⁾、米国¹⁰⁾、そして日本で行われた。いずれの試験でも拡大切除が標準切除に勝るという証拠は得られなかった。前二者の結果が報告された時点では、拡大切除の内容が異なるという議論もあったが、我が国の結果では拡大切除群の成績が標準切除群より相対的には不良であったことから、予防的な広範郭清、特に深刻な下痢を引き起こすほどの神経叢郭清を一律に行うことに対しては否定的な考えが主流になってきている。

b. 補助療法

切除可能膵癌の長期成績を向上させようとするもう一つの試みが補助療法を加えることによる集学的治療である。様々な治療が試みられたが有効性に関するエビデンスは少ない。米国では GITSG による RCT の結果¹¹⁾に基づき術後放射線化学療法が有効とされてきた。しかし、近年ヨーロッパでは GITSG の試験よりも大規模な試験が行われ、これに否定的な結果が得られている^{12,13)}。ESPAC-1 では、放射線化学療法ではなく 5-FU を用いた補助化学療法が有効であるとの結論になっている。切除不能膵癌に対する現在の第一選択薬剤であるゲムシタピンを用いた補助化学療法に関する臨床試験も幾つか行われており、まもなくその結果が公表される段階にある。そのほかにも様々な補助療法の試みがなされているが、詳細は別稿に譲る。

4. 今後の課題

膵癌の外科治療はようやく安全性の問題が解

決しつつある段階にあり、他の消化器癌のように進行度に応じた至適術式を議論できる段階には至っていない。膵癌では早期癌の概念すら確立しておらず、長期成績はいまだに不良である。しかし、原理の項で述べたように外科治療は適応が正しければ必ず有効な治療である。現在の治療成績は適応を判断するための診断の精度が不十分であることを反映していることになる。外科医の努力は解剖学的な制限の中で少しでも広範な切除をいかにして行うかに向けられてきたが、現在の‘切除可能膵癌’に対しては十分な効果をあげることができなかつた。したがって、外科治療の成績を向上させるためには、より早期の膵癌を発見するための方策と癌の進展範囲

をより正確に把握するための診断法が不可欠である。

おわりに

膵癌に対する外科治療の歴史は決して短くはないが、外科腫瘍学の発展段階としてはまだ初期の段階にあるといえる。術式や補助治療の選択に関する現在の問題は、本来局所療法に適応から外れるべき症例が数多く含まれた集団に対する治療成績をもとに論じられている。将来、診断の精度が向上すれば、進行度に応じて治療法の再評価が行われるようになっていくものと考えられる。

文献

- 1) Whipple AO, et al: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102: 763-779, 1935.
- 2) Crile G: The advantages of bypass operation over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 130: 1049-1053, 1970.
- 3) Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 73: 307-320, 1973.
- 4) Sosa JA, et al: Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 228: 429-438, 1998.
- 5) Yeo CJ, et al: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 221: 721-731, 1995.
- 6) Yeo CJ, et al: A prospective randomised trial of pancreatico-gastrostomy and pancreatico-jejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 222: 580-588 1995.
- 7) Bassi C, et al: Duct-to-mucosa versus endo-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. *Surgery* 134: 766-771, 2003.
- 8) Tran K, et al: Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: A prospective randomized trial. *Ann Surg* 236: 422-428, 2002.
- 9) Pedrazzoli S, et al: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 228: 508-517, 1998.
- 10) Yeo CJ, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236: 355-366, 2002.
- 11) Kalser MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120: 899-903, 1985.
- 12) Klinkenbijn JH, et al: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 230: 776-784, 1999.
- 13) Neoptolemos JP, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-1210, 2004.

浸潤性膵管癌術後5年生存例の臨床像*

—国立がんセンター中央病院

阪本 良弘¹⁾ 小菅 智男 島田 和明 江崎 稔 佐野 力²⁾

Key Words : 浸潤性膵管癌, 5年生存, 術中照射, 補助療法

要旨 当科において1985～2000年までに切除した浸潤性膵管癌症例は、明らかな非治癒切除を除いて173例であった。5年以上の長期生存例は28例で、累積5年生存率は16.2%であった。しかし、10年生存率は8.9%であり、5年生存後にも再発死亡する症例が少なからず存在した。5年以上の長期生存を得た切除症例に共通する所見として、①膵被膜浸潤のないこと ②傍大動脈リンパ節転移が陰性であること ③腹水の洗浄細胞診が陰性であること、が挙げられる。これは、膵被膜浸潤を伴って腹膜播種予備群となった症例や、遠隔のリンパ節転移を伴う症例はすでにgeneralized diseaseとなっているため、局所治療によって長期予後を得るのは困難であるということを示していると考えられる。

消化器画像 2006 ; 8 : 445-451

はじめに

膵癌、なかでも浸潤性膵管癌の早期発見・早期治療は困難であり、その治療成績は、他の消化器癌の中でも特に不良である。過去20年間の全国登録集計によると、本邦の膵癌の切除率は40%で、切除可能症例のうち、Stage I, II症例の5年生存率はおおよそ50%を期待することができるが、その占有率はおおの1.6, 2.2%に過ぎない¹⁾。一方、切除可能症例の78%を占めるStage IV症例の5年生存率は10%程度である。膵癌の外科治療成績向上のために、広範なリンパ節郭清や集学的治療^{2, 3)}などが過去20年間に試みられてきた。未だ、その治療成績は満足すべきものではないが、長期生存の得られる場合もあり、単施設からの5年生存者は27例を筆頭に複数の施設から報告されている^{4, 5)}。実際に、浸潤性膵管癌の切除後に長期(5年)生存が得られたのは如何なる場合であるのか、1985～2000年の当科切除症例を検討した。

当科における膵癌の切除適応と治療方針

切除適応は腹部超音波検査、CT、MRI、血管造影およびAngio-CTなどの画像所見を参考に決定し、一般的な膵癌の切除適応、すなわち、①肝転移あるいは

* Clinicopathological Factors of 5-year Survivors After Surgery for Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas

- 1) 国立がんセンター中央病院 肝胆膵外科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1) Yoshihiro SAKAMOTO, Tomoo KOSUGE, Kazuaki SHIMADA, Minoru ESAKI : Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo
- 2) 大垣市民病院外科 Tsuyoshi SANO : Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki

表1 浸潤性膵管癌術後長期生存例(1985～2000, 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科)

症例	年齢	性別	診断契機	占居部位	腫瘍径(cm)	分化度	s	rp	n	術式	IORT	補助治療	予後
1	45	女	黄疸	Ph	4.0	wel	0	1	1	TP	あり	MMC	20年無再発生存
2	72	男	DMの悪化	Pt	5.0	mod	0	0	0	DP	あり	MMC	14年再発死亡
3	58	男	AMY高値	Ph	4.5	pap	0	1	2	PD	あり	FP	13.5年無再発生存
4	61	女	AMY高値	Pb	1.9	pap	0	1	0	DP	あり	なし	13.1年無再発生存
5	65	男	上腹部痛	Pb	3.6	wel	0	2	1	DP	あり	なし	12.4年無再発生存
6	48	男	黄疸	Ph	4.8	wel	0	1	1	PD	あり	なし	11.7年無再発生存
7	55	男	黄疸	Ph	3.2	mod	0	1	0	TP	あり	なし	11.7年無再発生存
8	53	女	上腹部痛	Ph	2.7	wel	0	1	2	TP	あり	なし	11.2年無再発生存
9	63	女	黄疸	Ph	4.0	muc	0	1	1	PD	あり	なし	9.8年再発生存
10	65	男	上腹部痛	Ph	3.7	wel	0	0	0	PPPD	あり	なし	9.2年無再発生存
11	70	女	DM follow中	Ph	1.2	por	0	0	1	PPPD	あり	なし	8.5年無再発生存
12	77	女	上腹部痛	Pb	3.0	mod	0	1	1	DP	あり	MMC	8.3年再発死亡
13	79	女	黄疸	Ph	2.8	mod	0	1	1	PPPD	なし	なし	8.3年無再発生存
14	65	男	胃癌 follow中	Pb	2.4	mod	0	0	1	DP	あり	FP	8.2年再発死亡
15	80	男	胃癌 follow中	Ph	2.2	pap	0	1	1	PD	なし	なし	7.5年再発死亡
22	59	女	人間ドック	Pb	1.3	mod	0	0	0	DP	なし	FP	6.2年無再発生存

症例は5年以上生存した28症例を、生存期間の長い順に示した。28例中16例を抜粋した。太字症例は画像所見の提示あり。
 IORT, 術中照射 30 Gy; AMY, 血清アミラーゼ値: pap, 乳頭腺癌: wel, 高分化型腺癌: mod, 中分化型腺癌: por, 低分化型腺癌: muc, 粘液癌: TP, 膵全摘: DP, 膵体尾部切除: MMC, mitomycin Cを6～10 mg 門注あるいは動注, あるいは術後全身投与(1985～1990): FP, 5 FU(500 mg/m²/day × 5 days)と Cisplatin(80 mg/m²)の全身投与(1992～2000)

は腹膜播種を認めないこと, ②塊状となったリンパ節転移を認めないこと, ③総肝動脈あるいは上腸間膜動脈, および周囲神経叢に画像上明らかな腫瘍浸潤を認めないこと, を基準としている。ただし, 膵体尾部癌において, 腹腔動脈から総肝動脈にかけての動脈幹の切除が安全に根治性を向上させようと判断される場合には Appleby 手術を行ってきた。門脈浸潤例に対する門脈合併切除は積極的に行っている。腹水の洗浄細胞診陽性例は非切除とはしていない。適応に関する基本的なスタンスは80年代から大きくは変わっていないが, 画像診断の進歩に伴って, 切除可能症例の診断水準が向上し, 開腹非切除例は減少してきている。

膵の切除断端が陽性の場合, ①膵頭部からの切除

であれば尾側膵を追加切除し, 可能な限り断端の陰性化を目指す。膵全摘の適応は病巣の進展度, 患者の Performance Status, 家族の協力体制の有無などを考慮して総合的に判断する。②膵尾側からの切除であれば, 胃十二指腸動脈の左側を最初の追加切離線とする。膵全摘の適応は①の場合と同様に判断する。

当科では1983年に術中照射を導入した。照射例では内径6～8 cmのコーンを使用し, 温存した上腸間膜周囲神経叢を照射野に含めて30 Gyの電子線を照射した。特に1990年代には集学的治療として, 手術, 術中照射, 術後補助化学療法を組み合わせる治療するように, 治療方針を定めた²⁾。膵癌の切除では傍大動脈リンパ節郭清を含めた, 後腹膜の一括

郭清, 腹腔動脈周囲リンパ節郭清を行い, 上腸間膜動脈については, 術後の下痢が著しく QOL を低下させることを考慮し, その神経叢の片側は温存し, 温存した神経叢を中心に術中照射を行った. 補助化学療法については無作為比較試験として行うようにした. 最初の比較試験は 5-FU (500 mg/m²/day × 5 days) と Cisplatin (80 mg/m²) の全身投与を 1 コースとして 2 コース行うプロトコルを定め, 1992 年 4 月～2000 年 3 月にかけて多施設共同で施行した⁹⁾. 次に 2002 年から新たな他施設共同無作為比較試験として, gemcitabine を 1,000 mg/m² の 3 週連続投与を 1 コースとして 3 コース繰り返すプロトコルを定めた. 症例の登録は終了し, 現在追跡調査中である.

開腹所見で肝転移や腹膜播種を認めた場合や, 主要血管周囲の神経叢浸潤や広範なりんパ節転移を認めた場合は非切除とし, 黄疸の有無や食事摂取の状況に応じて胆道や胃空腸のバイパス術を行う. 予防的なバイパス術は原則として行わない. 術後, 体力の回復を待って, 化学療法あるいは化学放射線療法を行うかを総合的に判断する.

切除症例の術後は外来にて 3 か月ごとに CT を撮影し, 血清の CEA および CA19-9 の値も参考にしながら再発の有無を判定した. 再発症例に対しては 5-FU, cisplatin, gemcitabine などを performance status に応じて投与した.

当科における膵癌の切除成績 —5 年以上生存例を中心に—

1985 年～2000 年までに当科で根治的切除を行った浸潤性膵管癌症例は明らかな palliative resection となった 16 例を除き, 173 例であった. 「膵癌取扱い規約」の浸潤性膵管癌の分類に従い, 膵管内乳頭粘液性腫瘍, 内分泌腫瘍, 未分化癌は除いたが, invasive carcinoma derived from intraductal tumor の 7 症例は含めた. 5 年以上の長期生存例は 28 例で, 累積 5 年生存率は 16.2% であった. しかし, 10 年生存率は 8.9% であり, 5 年生存後にも再発死亡する症例が少なからず存在することも明らかとなった.

表 1 に当科における浸潤性膵管癌 5 年以上生存例

28 例中 16 例の臨床病理学的因子と予後を示す.

長期生存膵管癌の画像所見

【症例 10】

65 歳男性. 上腹部痛を契機に腹部超音波検査や CT 検査で膵頭部腫瘍を指摘された. CT では早期相で辺縁が造影され, 内部は造影効果に乏しい直径 4 cm の膵頭部腫瘍を認めた (図 1a). MRI の T2 強調画像では腫瘍中心部がやや高信号を示した (図 1b). 血管造影では前上膵十二指腸動脈 (ASPD) から栄養血管を受けるやや多血性の腫瘍が描出された (図 1c). 門脈には encasement を認めなかった (図 1d). 術前には非典型的ながら TS2 の浸潤性膵管癌と診断した.

幽門輪温存膵頭十二指腸切除および 30 Gy の術中照射を施行した. 病理所見は TS2 (3.7 cm), well differentiated adenocarcinoma, s0, rp0, pv0, du3, surgical margin(-), n0 (0/38) で Stage II と診断した. 術後 9.2 年無再発生存中である.

【症例 13】

79 歳女性. 黄疸を主訴に来院し, 腹部超音波検査で膵頭部腫瘍と肝内胆管の拡張を指摘された. CT 検査では膵頭部に 2.5 × 1.8 cm の腫瘍と胆管, 膵管の拡張を認め膵頭部癌と診断された (図 2a). 腫瘍は門脈に 1/4 周性に接しており, 浸潤が疑われた (図 2b). MRCP では膵頭部に一致して胆管, 膵管の欠損像を抹梢胆管および膵管の拡張像を認めた (図 2c). 腹腔動脈からの血管造影で腫瘍濃染像は認めなかった (図 2d). 門脈造影でも明らかな encasement は認めなかった (図 2e). TS2 の膵頭部癌, 門脈浸潤の疑いで, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除, 門脈合併切除再建術を施行した. 病理組織所見では moderately differentiated adenocarcinoma, lyl, vl, ch3, rp1, du1, pv3, surgical margin(-), n1 (2/25) で, Stage IVa と診断された. 補助療法は施行されず, 術後 8.3 年無再発生存中である.

【症例 22】

59 歳女性. 人間ドックで膵体部に 1 cm の腫瘍を指摘された. 超音波検査では 1 cm の hypo echoic lesion として門脈腹側に描出された (図 3a). CT では尾

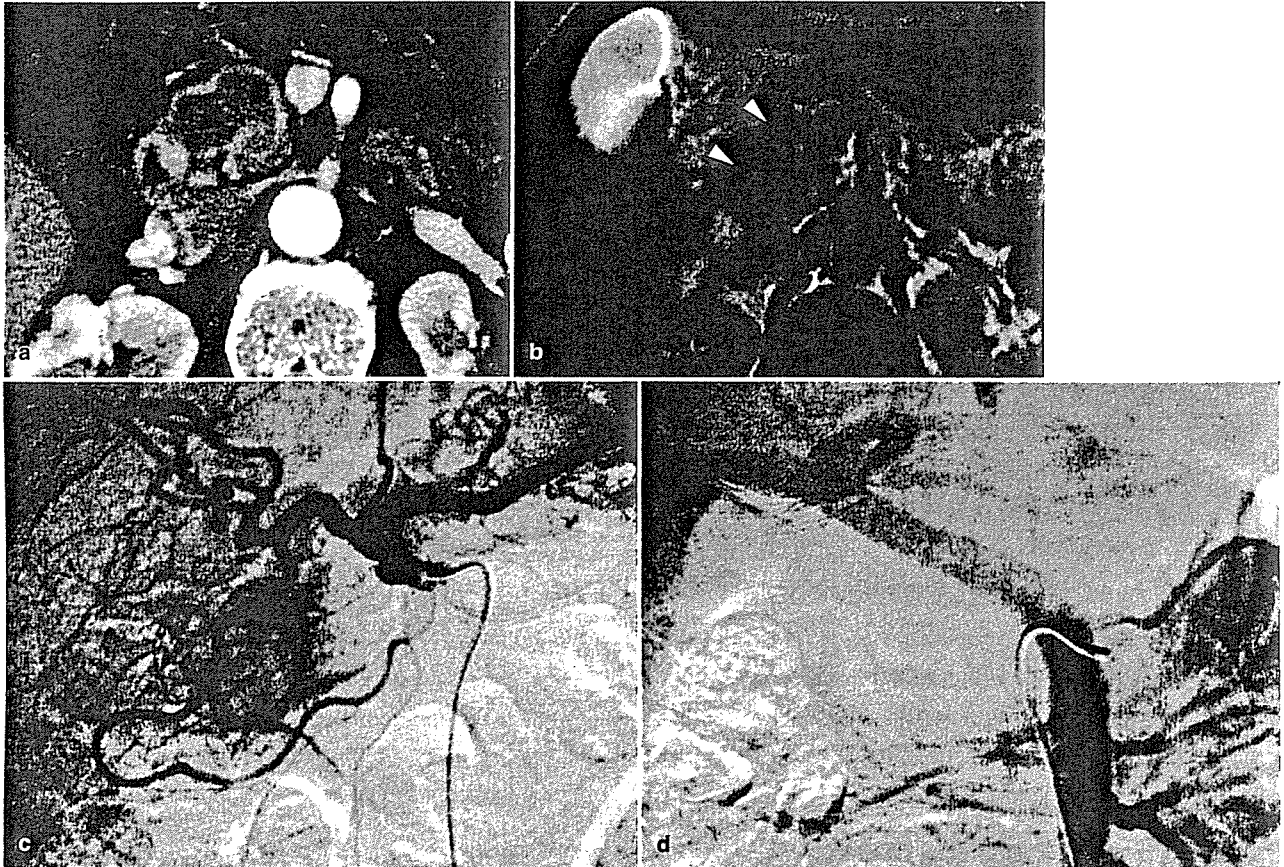


図1 65歳男性. 上腹部痛で発症した膵頭部癌症例(表1, 症例10)

側膵管の著明な拡張は認められたが、腫瘍本体は不明瞭であった(図3b)。MRIのT2強調画像でも、尾側膵管は高信号に描出されたが、腫瘍の輪郭は不明確だった(図3c)。TS1膵癌と診断して、膵体尾部切除を施行した。術後に5-FU, Cisplatinによる補助化学療法を2コース施行した。病理組織所見ではTS1(1.3 cm), s0, rp0, surgical margin(-), n0(0 / 56)でStage Iと診断した。6.2年無再発生存中である。

[画像所見のまとめ]

長期生存28症例について過去の画像所見を再検討したが、長期生存例に共通する一定の画像所見を得ることは困難であった。しかし、[症例10]や[症例13]のように、辺縁や内部構造が不整な症例でも、長期生存している場合が含まれることが示された。一方、膵管の拡張を中心に診断された[症例22]のような小膵癌も、長期生存のpotential groupであると思われる。

- a. CTの早期相で膵頭部に周辺のみ淡く造影される径4 cmの不整形腫瘍を認めた。内部は造影効果に乏しかった。
- b. MRIのT2強調画像では腫瘍内部が一部高信号を示した(白矢頭)。
- c. 血管造影では胃十二指腸動脈や前上膵十二指腸動脈から腫瘍辺縁が淡く濃染された。
- d. 門脈造影では明らかな欠損像を認めなかった。

浸潤性膵管癌5年生存例と非5年生存例の背景因子

表2には5年生存28例と非5年生存145例の臨床病理学的背景因子を抜粋して提示した。腫瘍径(>/= 4 cm)、腹水洗浄細胞診陽性、門脈合併切除の施行、輸血の施行、リンパ節転移陽性、膵被膜浸潤陽性、門脈浸潤陽性、膵後面結合組織浸潤陽性、切除断端陽性、傍大動脈リンパ節転移陽性の各sub-groupが、非5年生存例に有意に多く認められた。

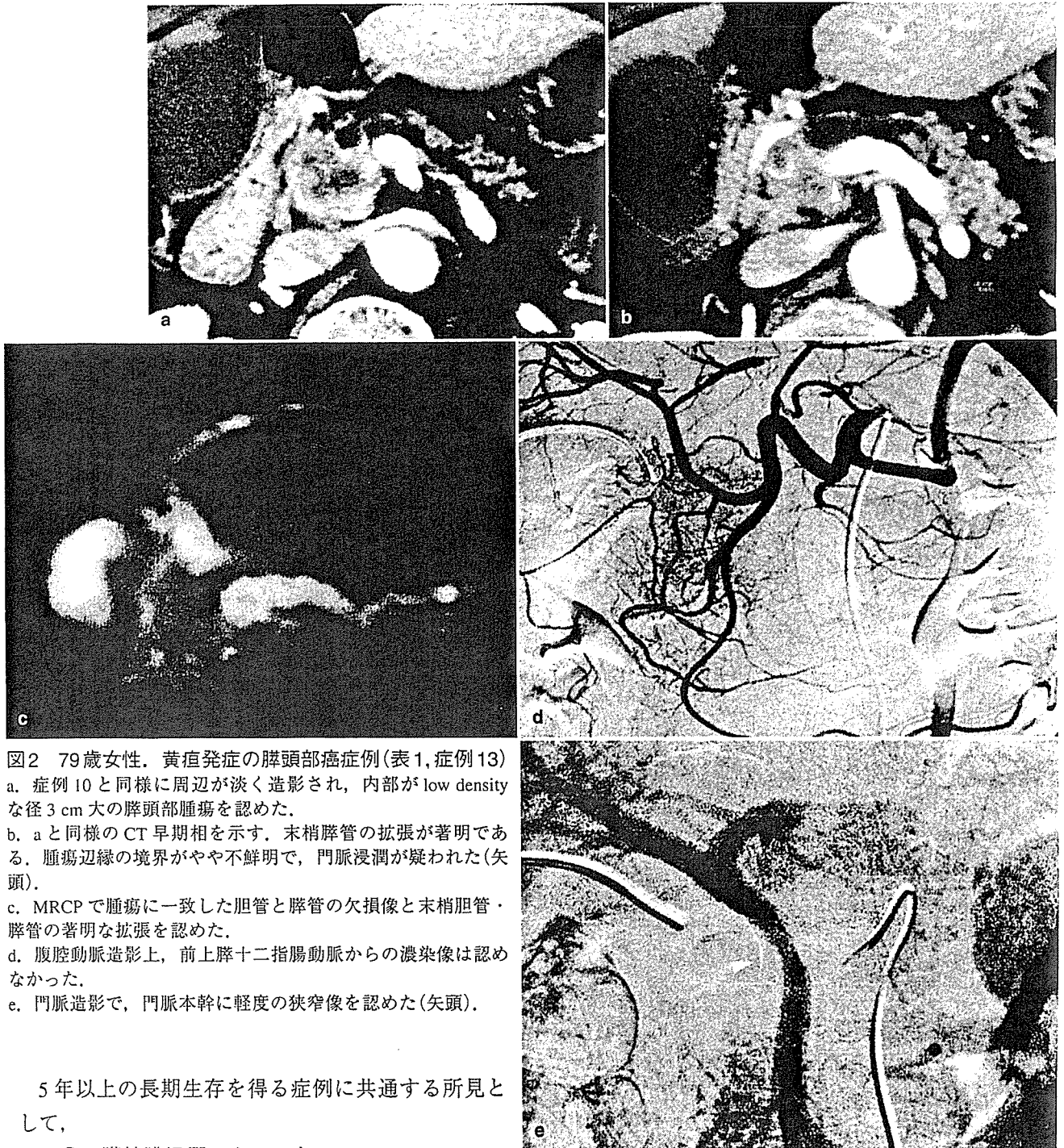


図2 79歳女性。黄疸発症の膵頭部癌症例(表1, 症例13)
 a. 症例10と同様に周辺が淡く造影され、内部が low density な径 3 cm 大の膵頭部腫瘍を認めた。
 b. aと同様の CT 早期相を示す。末梢膵管の拡張が著明である。腫瘍辺縁の境界がやや不鮮明で、門脈浸潤が疑われた(矢頭)。
 c. MRCP で腫瘍に一致した胆管と膵管の欠損像と末梢胆管・膵管の著明な拡張を認めた。
 d. 腹腔動脈造影上、前上膵十二指腸動脈からの濃染像は認めなかった。
 e. 門脈造影で、門脈本幹に軽度の狭窄像を認めた(矢頭)。

5年以上の長期生存を得る症例に共通する所見として、

- ① 膵被膜浸潤のないこと
- ② 傍大動脈リンパ節転移が陰性であること
- ③ 腹水の洗浄細胞診が陰性であること

が挙げられる。これは、膵被膜浸潤を伴って腹膜播種予備群となった症例や、遠隔のリンパ節転移を伴う症例はすでに generalized disease となっているため、局所治療によって長期予後を得るのは困難であ

るということを示していると考えられる。門脈合併切除は予後不良因子ではあるが、少数ながら5年以上の生存例を経験した。5年以上の生存例でもリンパ節転移陽性率は70%を超えており、適切な郭清を行うことの重要性は無視できない。



図3 59歳女性。検診発見の膵頸部癌症例(表1, 症例22)。

a. USでは門脈腹側の膵頸部に1 cm大のhypo-echoic lesion(矢頭)とその末梢膵管の拡張を認めた。

b. CTでは膵体尾部膵管の数珠状の拡張を認めた。膵頸部の腫瘍像は不明瞭である。

c. MRIのT2強調画像で拡張した膵体尾部膵管が高信号に描出された。

表2 浸潤性膵管癌5年以上生存例と非生存例の背景因子の比較

臨床病理学的因子		5年以上 (n = 28)	非5年 (n = 145)	p 値
腫瘍局在	頭部	18	93	0.32
	体尾部	10	42	
	全体	0	10	
腫瘍径(cm)	< 4.0	20	70	0.03
	>/= 4.0	8	75	
術式	PD or PPPD	15	89	0.28
	DP	10	33	
	TP	3	13	
	Appleby	0	10	
門脈合併切除	非施行	24	77	0.001
	施行	4	68	
輸血	非施行	19	59	0.008
	施行	9	86	
腹水洗浄細胞診	陰性	25	100	0.04
	陽性	0	17	
分化度	pap, well	13	53	0.26
	mod, por	13	88	
	その他	2	4	
リンパ節転移	陰性	11	17	< 0.0001
	陽性	17	130	
膵被膜浸潤	陰性	28	108	0.003
	陽性	0	37	
門脈浸潤	陰性	21	68	0.004
	陽性	6	76	
膵後面結合織浸潤	陰性	10	14	< 0.0001
	陽性	18	131	
切除断端	陰性	22	77	0.01
	陽性	6	68	
傍大動脈リンパ節転移 ¹⁾	陰性	16	63	0.01
	陽性	0	38	
補助化学療法	非施行	15	96	0.20
	施行	13	49	

¹⁾ 傍大動脈リンパ節を sampling あるいは系統的に郭清した症例に限る。
pap, 乳頭腺癌; well, 高分化型腺癌; mod, 中分化型腺癌; por, 低分化型腺癌; TP, 膵全摘; DP, 膵体尾部切除

おわりに

浸潤性膵管癌の予後は不良である。画像診断の進

歩に伴って、広範なリンパ転移や、主要動脈周囲神経叢浸潤を伴う症例を正確に切除適応からはずすことが可能となってきた。適応を厳密にして根治術を行ってきた結果、16%の5年生存率と28例の5年生存例を得た。浸潤性膵管癌は進行例がほとんどだが、遠隔転移(肝転移、腹膜播種、傍大動脈リンパ節転移、腹水細胞診陽性)のない症例では、切除によって長期生存の得られる可能性のあることが示された。

文献

1) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al. Pancreatic cancer registry in Japan. 20 year of experience. *Pancreas* 2004 ; 28 : 219-230

2) Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, et al. Effectiveness of multimodality treatment for resectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1990 ; 7 : 195-200
 3) 小菅智男, 島田和明, 佐野力, 阪本良弘. 最新の膵癌の診断と治療. 集学的治療法. *消化器外科* 2005 ; 28 : 201-205
 4) 石川 治, 大東弘明, 山田晃正, 他. 膵癌長期(5年)生存例のその後. *胆と膵* 2001 ; 22 : 773-776
 5) Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1996 ; 223 : 273-279
 6) Kosuge T, Kikuchi T, Mukai K, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-Fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006 ; 36 : 159-165

病態・治療に迫る肝胆膵専門誌
消化器画像

2005年7巻1号 (Vol.7 No.1)

【隔月刊】1部定価2,835円(本体2,700円+税5%)
 2005年 年間予約購読料 16,500円(税込)

特集

膵・胆道系の神経内分泌腫瘍—画像診断と治療選択

主要目次

序／膵・胆道内分泌腫瘍の病理形態学的特徴	諸星利男, 他	膵内分泌腫瘍の新しい画像診断—PETとシンチグラフィ	中本裕士, 他
膵内分泌系腫瘍の発生と分化	鈴木 貴, 他	膵内分泌腫瘍の外科治療	江川新一, 他
膵・胆道系の神経内分泌腫瘍—良悪性の判定	佐野壽昭, 他	膵内分泌腫瘍の進行例に対する治療	石川 治, 他
膵内分泌腫瘍—典型例の画像と鑑別診断のポイント	渡辺智治, 他	多発性内分泌腫瘍(MEN)1型の診断と治療	朝倉 徹, 他
膿胞を形成した膵内分泌腫瘍	本山展隆, 他	膵内分泌腫瘍の機能的反応性に基づく診断法	土井隆一郎, 他
主膵管進展を来した膵内分泌腫瘍	菅野 敦, 他	十二指腸乳頭部カルチノイド腫瘍	長川達哉, 他
膵内分泌腫瘍の良悪性の画像診断	猪狩功遺, 他	胆管のカルチノイド	赤羽武弘, 他
膵内分泌腫瘍診断における造影超音波内視鏡の実際	廣岡芳樹, 他	胆膵のカルチノイド	石川 玲, 他

※広告(一般営業、求人)のご掲載も承っております。お問い合わせはPR部(TEL 03-3817-5696)までどうぞ。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 (販売部) TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804
 E-mail sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 00170-9-96693

全国集計による長期生存膵管癌の実態*

江川 新一¹⁾ 砂村 眞琴 松野 正紀 海野 倫明

Key Words : 膵癌, 5年生存率, がん登録, 多変量解析, 臨床病理

要旨 通常型膵管癌(膵癌)の術後生存率は、切除例・非切除例ともに、1980年代、'90年代に比較してジェムシタビンが使用可能となった2001年からの登録例で明らかに改善している。病理組織学的分類は、膵癌のStageと密接に関連しており、Stageの早いものほど分化度が高く、術後生存率も良好である。その一方で、どの組織型、どの進行度にも5年以上の長期生存者が少数ながら存在し、登録例の中における長期生存者の数は1990年代にピークを迎えて、それほど増加していない。多変量解析によるStageごとの治療因子では、拡大郭清や、術中放射線照射療法は術後生存率に影響することはできず、Stage IVaではR0が有意に生存率が良好であるものの、Stage IVbではR0とR1に有意差がなかった。術後制癌療法の有無は、特にStage IVa、IVbにおいて有意に術後生存率を改善した。

消化器画像 2006 ; 8 : 413-419

はじめに

日本膵臓学会による全国膵癌登録は1981年から行われ、2004年までの24年間に重複症例や治療法不明例を除いて28,646例が登録されている。そのうち生存期間に関する情報が不明な1,311例(4.6%)を除いた27,335例の組織学的分類は表1のごとくである。

本論における“通常型膵管癌”の定義は「膵癌取り扱い規約 第5版」¹⁾の“浸潤性膵管癌”とは異なり、膵管内乳頭腫瘍由来の浸潤癌と浸潤性粘液性嚢胞腺癌を含まず、乳頭腺癌と管状腺癌、粘液癌、腺扁平上皮癌、未分化癌を含んでいる^{2,3)}。以下、通常型膵癌12,612例を対象として、長期生存者の実態を報告する。

通常型膵管癌の生存率の年代的推移

1981～2004年までの通常型膵管癌切除例の10年ごとにみた術後生存率を示す(図1)。2001～2004年の症例は、観察期間が最長でも4年であるため、5年以上の長期生存者は特定できないが、1990年代と比較して1年生存率は63.9%、3年生存率は24.2%と、ともに大幅に改善していることがわかる。また、図2は非切除例の生存率を示しており、1990年代まで10%以下であった1年生存率が26%と著明に改善

* Long Term Survivors of Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas ; Analysis of the National Pancreatic Cancer Registry

1) 東北大学大学院医学系研究科消化器外科(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1) Shinichi EGAWA, Makoto SUNAMURA, Seiki MATSUNO, Michiaki UNNO : Department of Gastroenterological Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai

表1 組織学的分類(*は、本文での通常型膵癌に含まれるもの)

	症例数(%)
01a. 漿液性嚢胞腺腫	58 (0.2)
01b. 漿液性嚢胞腺癌	27 (0.1)
02a. 粘液性嚢胞腺腫	55 (0.2)
02b. 粘液性嚢胞腺癌	343 (1.3)
03a. 膵管内乳頭腺腫—粘液高産生性	125 (0.5)
03b. 膵管内乳頭腺腫—粘液非高産生性	52 (0.2)
03c. 膵管内乳頭腺癌—粘液高産生性	341 (1.2)
03d. 膵管内乳頭腺癌—粘液非高産生性	33 (0.1)
04a. 膵管内管状腺腫	10 (0.0)
04b. 膵管内管状腺癌	14 (0.1)
05. 異型過形成および上皮内癌	19 (0.1)
06. 乳頭腺癌*	1,046 (3.8)
07. 管状腺癌*	2,287 (8.4)
08. 高分化型管状腺癌*	2,545 (9.3)
09. 中分化型管状腺癌*	4,628 (16.9)
10. 低分化型管状腺癌*	1,391 (5.1)
11. 腺扁平上皮癌*	283 (1.0)
12. 粘液癌*	171 (0.6)
13. 退形成性膵管癌*	38 (0.1)
14. 浸潤性粘液性嚢胞腺癌	75 (0.3)
15. 膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌	152 (0.6)
16a. 腺房細胞腺腫*	1 (0.0)
16b. 腺房細胞癌*	111 (0.4)
17a. 内分泌腫瘍—インスリノーマ	44 (0.2)
17b. 内分泌腫瘍—ガストリノーマ	5 (0.0)
17c. 内分泌腫瘍—グルカゴノーマ	7 (0.0)
17d. 内分泌腫瘍—ソマトスタチノーマ	1 (0.0)
17e. 内分泌腫瘍—MEN-1 型	5 (0.0)
17f. 内分泌腫瘍—非機能性	94 (0.3)
17g. その他の内分泌腫瘍	311 (1.1)
18. 併存腫瘍	9 (0.0)
19. Solid-pseudopapillary tumor	43 (0.2)
20. 膵芽腫	0 (0.0)
21. 未分化癌*	111 (0.4)
22. 分類不能	135 (0.5)
24. その他	331 (1.2)
25. 非上皮性腫瘍	3 (0.0)
99. 不明	12,431 (45.5)
合計	27,335 (100.0)

している。図3に示すように、対象症例のStageは1990年代と2000年代に差がないことから、治療因子による生存率の改善が考えられる。すなわち、1980年代は膵疾患の診断と治療が積極的に行われるようになった時期、1990年代は、膵切除後の合併症が少なくなり、門脈合併切除・拡大後腹膜郭清、術中放射線照射などが積極的に施行された時期、2001年4月からはジェムシタピン(以下GEM)が国内で利用可能となり、瞬く間に全国で第一選択薬として使用されるようになった時期と考え、GEMがわが国の膵癌治療成績を大幅に改善させたことは容易に想像がつく。膵癌治療の新しい時代に突入したことを示していると思われる。

病理組織型と長期生存

Stageごとに切除例の組織学的分類からみた生存率を示す(図4~6)。Stageが小さいほど乳頭腺癌や高分化型腺癌の割合が高くなっている。Stage IIのみ、乳頭腺癌の生存率は中分化型腺癌よりも有意に良好であるが、Stage IIIでは乳頭腺癌と高分化型腺癌の間には生存率に差がなく、高分化型腺癌と中分化型腺癌の間に有意差がある。さらにStage IVaになると、管状腺癌のすべての分化度の間にも有意差があるが、乳頭腺癌は高分化型腺癌と同じ治療成績である。このことは、分化度と腫瘍進展度は密接な関係にあることを示しており、癌は進展の過程において生物学的悪性度も獲得していることを示唆する。

腫瘍進展度と長期生存

各登録年の5年生存者数の推移を示す(図7)。2000年以後は、観察期間が達していないため掲載していない。予後調査は毎年行われているが、1986~87年に登録された症例の予後調査になんらかの問題があったと思われる。登録開始から少しずつ長期生存者が増加し、1990年代前半にピークを迎えているが、その後増加していない。予後調査は施設の熱意に大きく依存するため、1990年代の後半からの長期生存者が正確に把握されていないのか本当に増えていないのかは不明であるが、それほど増えているとも考

図1 通常型膵癌切除例の年代別生存率

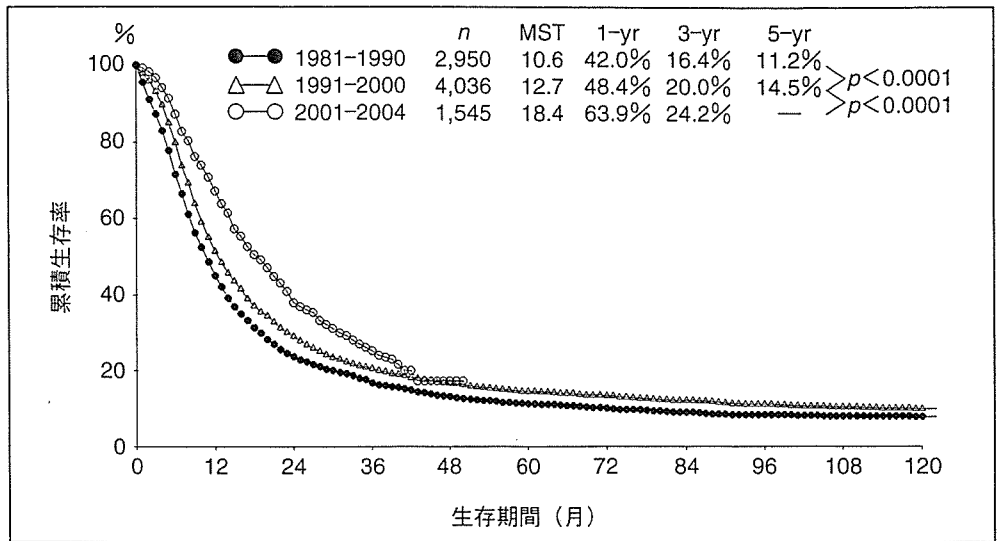


図2 通常型膵癌非切除例の年代別生存率

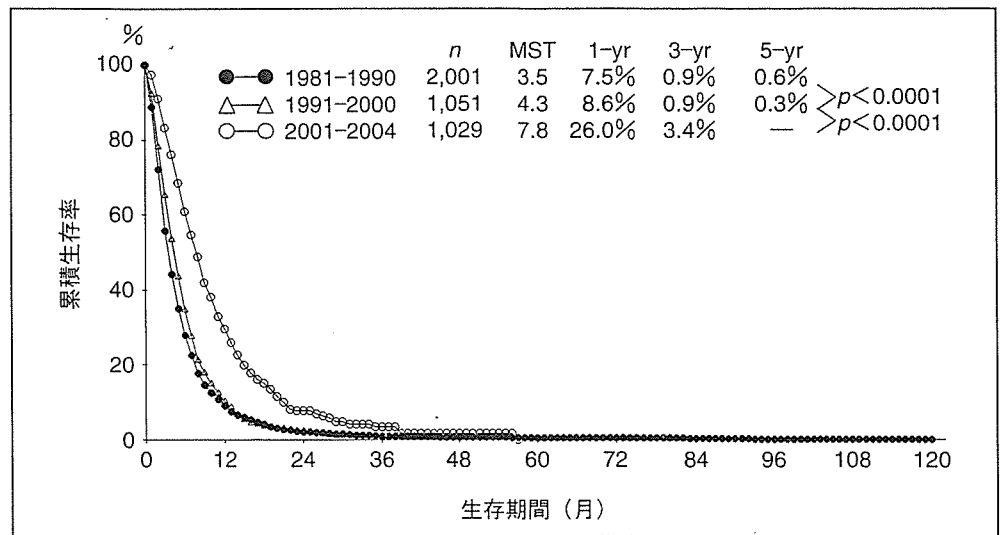
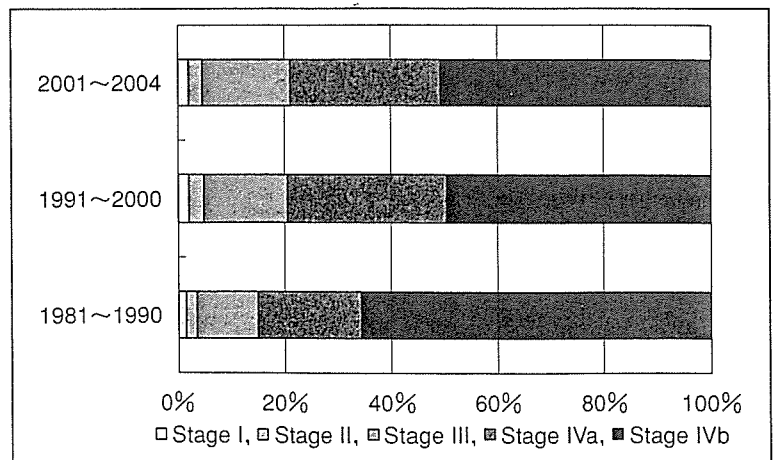


図3 年代ごとにみた進行度



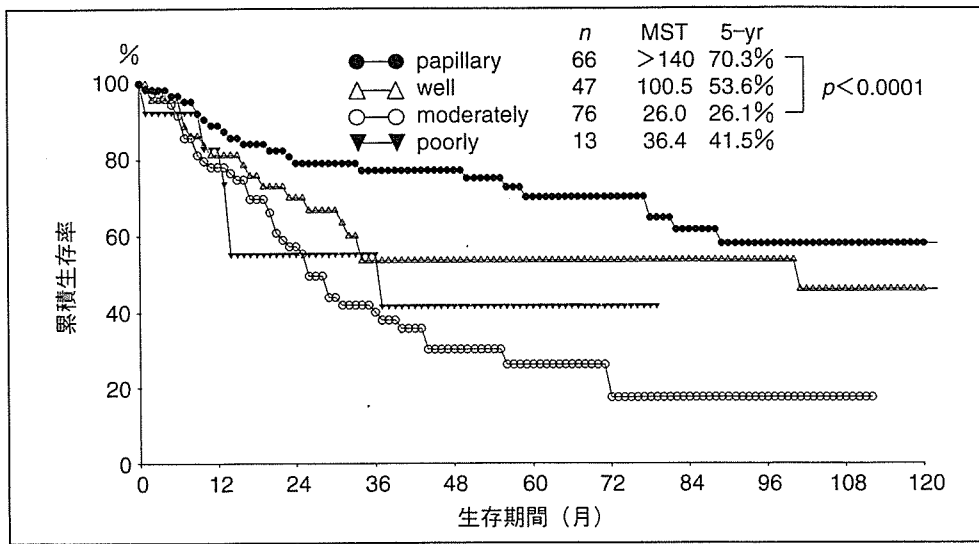


図4 Stage II切除例の分化度別生存率

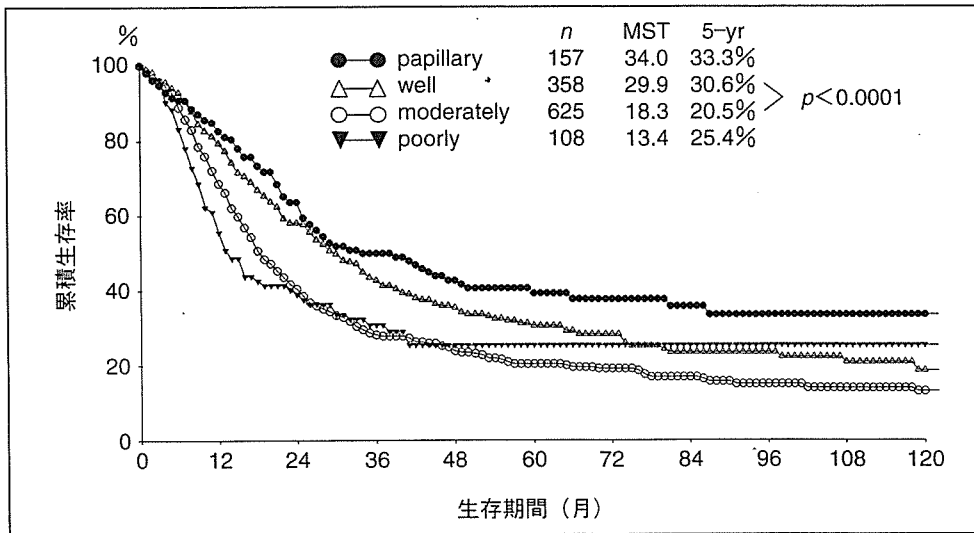


図5 Stage III切除例の分化度別生存率

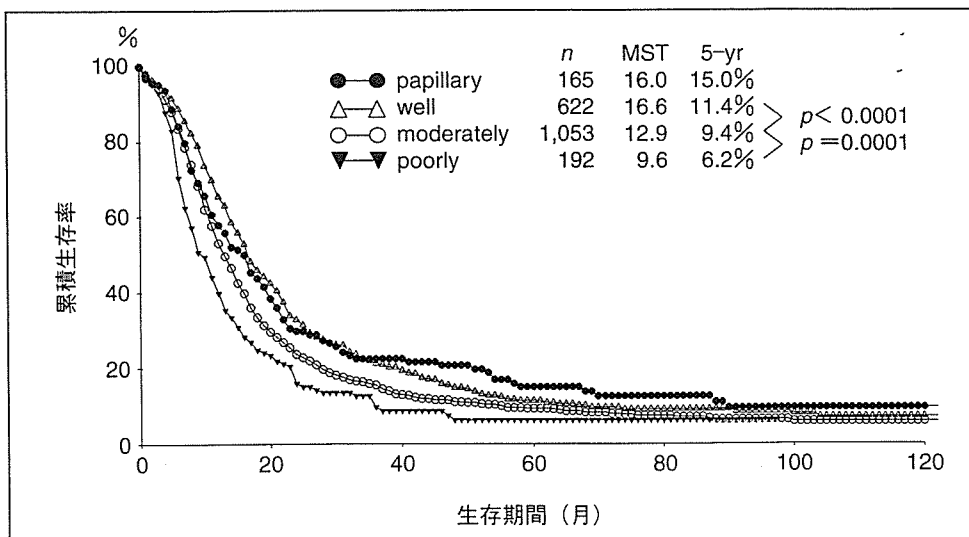


図6 Stage IVa切除例の分化度別生存率