

4. PET

PETは良悪性の診断において保険適用が認められることから良悪性の鑑別に用いられており、感度は82～92%と報告¹²⁾¹³⁾されている。CTより感度が優れているとする報告もみられるが、腫瘍径が2cmを超える病変の感度が100%であるのに対して2cm以下では68.8%と低下するとの報告¹⁴⁾もあり、小病変に対する診断能が問題である（レベルV）。さらに、CTや超音波検査と異なり、腫瘍の進展度診断は困難であることから、良悪性の鑑別が困難な場合に用いられる検査と考えられる。

【明日への提言】

血中膵酵素、腫瘍マーカー、US、CT（造影も含む）で膵癌が疑われ、これらの画像所見等から質的診断が可能であれば、さらなる画像検査は必須ではない。膵癌による閉塞性膵炎の間接所見としての血中膵酵素の上昇には特に注意を要する。質的診断に至らない場合にはMRI（MRCP）、EUS、ERP、必要に応じてPETなどの検査を組み合わせ総合的に診断していくべきである。小さい膵癌では、これらの検査を駆使しても現在の画像解析能力では腫瘍の描出が困難なことも多い（図1-1～5）。間接所見で膵癌が強く疑われる場合には、細胞診や組織診による確定診断（CQ1-6）を専門施設において行うことが望ましい。

【引用文献】

- 1) Bakkevoeld KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater : presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 1992 ; 27 : 317-325.
- 2) DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Castrucci M, Mellone R, Staudacher C, Carlucci M, Zerbi A, Parolini D, Faravelli A, Cantaboni A, Garancini P, Di Carlo V. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis : diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. *Radiology* 1991 ; 178 : 95-99.
- 3) Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, Nakaoka R, Kawasaki T. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004 ; 53 : 854-859.
- 4) Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiol Clin North Am* 1989 ; 27 : 121-128.
- 5) Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a prospective controlled study. *Lancet* 2000 ; 356 : 190-193.
- 6) Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Hirooka Y, Hayakawa T. Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 2038-2041.
- 7) Lopez Hanninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Bohmig M, Langrehr J, Hintze R, Neuhaus P, Wiedenmann B, Rosewicz S, Felix R. Prospective evaluation of pancreatic tumors : accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR

16 CQ1 診断法

- angiography. Radiology 2002 ; 224 : 34-41.
- 8) 仲田文造, 西野裕二, 小川佳成, 川崎史寛, 横松秀明, 吉川和彦, 曾和融生. 超音波内視鏡所見の点数評価による膵癌および腫瘤形成性膵炎の鑑別診断. 膵臓 1996 ; 11 : 430-434.
 - 9) Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A. Pancreatic tumors : comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. AJR Am J Roentgenol 1998 ; 170 : 1315-1322.
 - 10) Akahoshi K, Chijiwa Y, Nakano I, Nawata H, Ogawa Y, Tanaka M, Nagai E, Tsuneyoshi M. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. Br J Radiol 1998 ; 71 : 492-496.
 - 11) Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG. Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. Gastrointest Endosc 2001 ; 53 : 784-789.
 - 12) Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Nakata B, Chung KH, Ochi H, Yamada R. Diagnostic usefulness of FDG PET for pancreatic mass lesions. Ann Nucl Med 2001 ; 15 : 217-224.
 - 13) Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, Richards WO, Wright JK, Frexes ME, Pinson CW, Leach SD. ¹⁸Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. Ann Surg 1999 ; 229 : 729-737.
 - 14) 小西淳二, 中本裕士, 東 達也. 膵腫瘍を疑われた症例における FDG-PET 検査成績の全国調査. Radioisotopes 2000 ; 49 : 101-105.

【検索式】

2) セカンドステップは何か? (CQ1-4)

(1) 医学中央雑誌検索

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検査日 2004/6/3

③ 検索式

- # 1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)
- # 2 腹部X線診断/TH or 腹部X線診断/AL
- # 3 CTA/TH or CTA/AL
- # 4 X線CT/TH or X線CT/AL
- # 5 X線CT/TH or ヘリカルCT/AL
- # 6 MRI/TH or MRI/AL
- # 7 MRA/TH or MRA/AL
- # 8 放射型コンピュータ断層撮影/TH or 放射型コンピュータ断層撮影/AL
- # 9 放射型コンピュータ断層撮影/TH or PET/AL
- # 10 FDG-PET/AL
- # 11 "Fludeoxyglucose 18F"/TH or "Fludeoxyglucose 18F/AL
- # 12 SASI/AL
- # 13 選択的動脈内セクレチン注入試験/AL
- # 14 "SASI test"/AL
- # 15 三次元イメージング/TH or 三次元イメージング/AL
- # 16 マルチスライスCT/TH or マルチスライスCT/AL
- # 17 マルチスライスCT/TH or MDCT/AL
- # 18 超音波内視鏡検査/TH or 超音波内視鏡検査/AL
- # 19 超音波内視鏡診断/AL

- # 20 超音波内視鏡検査/TH or EUS/AL
- # 21 IPEUS
- # 22 Doppler 超音波診断/TH or Doppler 超音波診断/AL
- # 23 カラー Doppler/AL
- # 24 カラー Doppler 超音波診断/TH or カラー Doppler 超音波診断/AL
- # 25 内視鏡的逆行性胆道膵管造影/TH or ERCP/AL
- # 26 管腔内超音波診断/TH or 管腔内超音波診断/AL
- # 27 管腔内超音波診断/TH or IDUS/AL
- # 28 血管内超音波診断/TH or 血管内超音波診断/AL
- # 29 血管造影/TH or 血管造影/AL
- # 30 血管内超音波カテーテル
- # 31 インターベンシヨナルラジオロジー/TH or インターベンシヨナルラジオロジー/AL
- # 32 膵管鏡法
- # 33 # 2 or # 3 or # 4 or # 5 or # 6 or # 7 or # 8 or # 9 or # 10 or # 11 or # 12 or # 13 or # 14 or # 15 or # 16 or # 17 or # 18 or # 19 or # 20 or # 21 or # 22 or # 23 or # 24 or # 25 or # 26 or # 27 or # 28 or # 29 or # 30 or # 31 or # 32
- # 34 # 1 and # 33
- # 35 # 34 and (PT = 会議録除く CK = ヒト)
- # 36 1例/AL or 一例/AL or 1切除/AL or 一切除/AL or 1症例/AL or 一症例/AL or 1剖検/AL or 一剖検/AL or 1救命/AL or 一救命/AL or 1治験/AL or 一治験/AL or 1手術/AL or 一手術/AL
- # 37 # 35 not # 36
- # 38 # 37 and (PT = 図説)
- # 39 # 37 and (PT = 解説)
- # 40 # 37 and (PT = 一般)
- # 41 # 37 and (PT = 講義)
- # 42 # 38 or # 39 or # 40 or # 41
- # 43 # 37 not # 42
- # 44 # 43 and (PT = 症例報告除く)
- # 45 # 44 and (DT = 1995 : 2004)
- # 46 # 45 and (PT = 原著)
- # 47 術後/AL
- # 48 # 46 not # 47
- # 49 手術/AL
- # 50 # 48 not # 49

④ 検索件数 193件

(2) PubMed 検索

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検索日 2004/7/9

③ 検索式

- # 1 pancreatic neoplasms [MeSH]
- # 2 ultrasonography [MeSH]
- # 3 ultrasonography, interventional [MeSH]
- # 4 ultrasound
- # 5 # 2 or 3 or # 4
- # 6 tomography, x-ray computed [MeSH]
- # 7 tomography, emission-computed [MeSH]

18 CQ 1 診断法

- # 8 ct
- # 9 pet
- # 10 # 6 or # 7 or # 8 or # 9
- # 11 magnetic resonance angiography [MeSH]
- # 12 magnetic resonance cholangiopancreatography
- # 13 magnetic resonance imaging [MeSH]
- # 14 mri
- # 15 mra
- # 16 mrcp
- # 17 # 11 or # 12 or # 13
- # 18 # 14 or # 15 or # 16
- # 19 # 17 or # 18
- # 20 imaging, three dimensional [MeSH]
- # 21 imaging processing, computer-assisted [MeSH]
- # 22 angiography [MeSH]
- # 23 endosonography [MeSH]
- # 24 eus
- # 25 ercp
- # 26 idus
- # 27 intraductal ultrasonography
- # 28 # 20 or # 21 or # 22 or # 23
- # 29 # 24 or # 25 or # 26 or # 27
- # 30 # 28 or # 29
- # 31 # 1 and # 5
- # 32 # 1 and # 10
- # 33 # 1 and # 19
- # 34 # 1 and # 30
- # 35 # 31 or # 32 or # 33 or # 34
- # 36 english [la] or japanese [la]
- # 37 # 35 and # 36
- # 38 randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] clinical trial [pt]
- # 39 # 38 and # 37
- # 40 # 39 limit 1990-2004

④ 検索件数 145件

CQ1-5 膵癌の病期診断(TNM 因子)に有効な検査法は何か？

推奨

膵癌の病期診断(TNM 因子)にはヘリカルCT やEUSが勧められる(グレードB)。

【エビデンス】

EUSを主体とした膵癌のTNM診断に関する報告がいくつかあり、その中でprospectiveな報告が2編あった(表2)。1編はEUSとCTの比較¹⁾、もう1編はEUS、ヘリカルCT、MRI、血管造影の比較²⁾の報告である。前者は151例の連続した症例の中の81例の手術例を対象として、TN因子、血管浸潤、切除可能予測の正診率を比較したところ、全てEUSがCTを上回った¹⁾と報告し(レベルⅡ)、後者は62例の開腹例を対象として原発巣、局所進展、血管浸潤、遠隔転移、TNMステージ、切除可能予測の正診率を比較したところ、原発巣、局所進展、血管浸潤、遠隔転移、TNMステージ、切除可能予測でヘリカルCTが最も高い正診率を、腫瘍径、リンパ節転移の評価でEUSが最も高い正診率で、決定解析で、この両者が最も信頼できる、コストのかからない診断法²⁾と報告している(レベルⅡ)。ただしEUSに関してはretrospectiveな検討ながら89例を対象として、TN因子の正診率がそれぞれ69, 34%であったが、切除可能予測率が主に過診断のため46%に過ぎず正確ではない³⁾との報告もあった(レベルⅣ)。

他の検査法では、腹腔鏡を併施した腹腔鏡下US検査を用いた膵癌のTNM診断に関する報告が幾つかあった。その中で1編は体外式US、腹腔鏡US、CTのprospectiveな比較⁴⁾、もう1編は単独検査のretrospectiveな検討⁵⁾の報告である。前者は50例の膵癌を含む膵頭部領域癌を対象として、T因子の特異度はそれぞれ64, 100, 47%, M因子

表2 各種検査法による切除可能予測(前向き試験)

報告者	検査法	感度	特異度	正診度
Gress FG, et al ¹⁾	EUS	95%	92%	93%
	CT	97%	19%	60%
Sorinano A, et al ²⁾	EUS	23%	100%	67%
	CT	67%	97%	83%
	MRI	57%	90%	75%
	Angio	37%	100%	71%
John TG, et al ⁴⁾	US	23%	56%	80%
	CT	66%	54%	79%
	Lap US	83%	93%	97%
	Angio	62%	64%	82%

20 CQ 1 診断法

の特異度はそれぞれ29, 94, 33%で、総合的な切除可能予測の正診率もCTの79%に対して腹腔鏡USは97%と最も信頼できる検査と報告している（レベルⅡ）。後者はCT等で遠隔転移を除く膵癌35例を対象として、TNM各因子およびTNMステージの特異度がそれぞれ80, 76, 68, 68%と報告している（レベルⅣ）。しかし腹腔鏡下USは現時点では広く行われていない。

CQ4-1の中のImamuraらの報告にあるごとく、外科的手術適応の境界となるStage IVaでの外科切除手術と化学放射線療法のRCTによる検討の中で、術前画像診断でStage IVaとされた81例中39例(49.4%)が開腹所見で過剰もしくは過少診断であり、術前画像での進行度診断の困難であることを示している。

膵癌の病期診断として期待される新しい検査法としては、CTとPETを融合したPET/CTスキャン⁶⁾があるが、まだ広く実用化されていない。結局、膵癌のTNM診断に関するprospectiveな報告は上記の3編しかなく、現時点では膵癌の病期診断(TNM因子)にはヘリカルCT、EUSが勧められると考えられる。

【明日への提言】

正確な病期診断はいまだに困難であるが、いくつかの画像診断を総合的に判断するのが現実的である。実際には従来のヘリカルCTを画像解像度で上回るMDCT^(注)を中心に、US、EUS、場合によっては血管造影を加えて判断することが多い。

^(注)マルチスライスCTと同義語で、検出器を多列で並べることにより広いスキャン範囲・短いスキャン時間・細かい空間分解能を持つCT。

【引用文献】

- 1) Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer : a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 1999 ; 50 : 786-791.
- 2) 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. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer : prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 492-501.
- 3) Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Rosato EF, Morris JB, Kochman ML. EUS in preoperative staging of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2000 ; 52 : 463-468.
- 4) John TG, Wright A, Allan PL, Redhead DN, Paterson-Brown S, Carter DC, Garden OJ. Laparoscopy with laparoscopic ultrasonography in the TNM staging of pancreatic carcinoma. *World J Surg* 1999 ; 23 : 870-881.
- 5) Scheel-Hincke JD, Mortensen MB, Qvist N, Hovendal CP. TNM staging and assessment of resectability of pancreatic cancer by laparoscopic ultrasonography. *Surg Endosc* 1999 ; 13 : 967-971.
- 6) Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET / CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000 ;

41 : 1369-1379.

【検索式】

(1) 医学中央雑誌

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検索日 2004/6/3

③ 検索式

- # 1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)
- # 2 重症度指標/TH or 病期分類/AL
- # 3 病期診断/AL
- # 4 TNM分類/TH or TNM分類/AL
- # 5 腫瘍進行度/TH or 腫瘍進行度/AL
- # 6 ステージング/AL
- # 7 原発腫瘍/AL/
- # 8 リンパ性転移/TH or リンパ節転移/AL
- # 9 遠隔転移
- # 10 stage分類
- # 11 “staging score”
- # 12 stage
- # 13 T分類
- # 14 N分類
- # 15 M分類
- # 16 リンパ節群分類
- # 17 # 2 or # 3 or # 4 or # 5 or # 6 or # 7 or # 8 or # 9 or # 10 or # 11 or # 12 or # 13 or # 14 or # 15 or # 16
- # 18 # 1 and # 17
- # 19 # 18 and (PT = 会議録除く CK = ヒト)
- # 20 1例/AL or 一例/AL or 1切除/AL or 一切除/AL or 1症例/AL or 一症例/AL or 1剖検/AL or 一剖検/AL or 1救命/AL or 一救命/AL or 1治験/AL or 一治験/AL or 1手術/AL or 一手術/AL
- # 21 # 19 not # 20
- # 22 # 21 and (PT = 図説)
- # 23 # 21 and (PT = 解説)
- # 24 # 21 and (PT = 一般)
- # 25 # 21 and (PT = 講義)
- # 26 # 22 or # 23 or # 24 or # 25
- # 27 # 21 not # 26
- # 28 # 27 and (PT = 原著)
- # 29 # 28 and (PT = 症例報告除く)
- # 30 # 29 and (DT = 1995 : 2004)

④ 検案件数 180件

(2) PubMed

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検索日 2004/7/3

③ 検索式

22 CQ 1 診断法

- # 1 pancreatic neoplasms [MeSH]
 - # 2 tumor node metastas*
 - # 3 tumour node metastas*
 - # 4 tnm
 - # 5 # 2 or # 3 or # 5
 - # 6 # 1 and # 5
 - # 7 english [la] or japanese [la]
 - # 8 # 6 and # 7
 - # 9 randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] or clinical trial [pt]
 - # 10 epidemiological studies [MeSH]
 - # 11 # 8 and # 9
 - # 12 # 8 and # 10
 - # 13 # 11 or # 12
- ④ 検索件数 30件

CQ1-6 確定診断法とは何か？

推奨

1. 各種の画像検査により膵腫瘍の質的診断がつかない症例で、治療開始にあたり組織もしくは細胞診断が必要な場合には、確定診断法としてERCP下膵液細胞診、ERCP下組織診、超音波ガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、CTガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診・組織診などがあり、患者と施設の状況から適切な方法を用いる(グレードB)。
2. 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診は腹部超音波やCTなどで捉えることが困難な病変に対しても有用である(グレードC)。
3. 遺伝子検索は細胞診・組織診の補助的診断として有用である(グレードC)。

【エビデンス】

(1) 細胞診

1. 超音波ガイド下穿刺吸引細胞診(US-FNAB)およびCTガイド下穿刺吸引細胞診(CT-FNAB)。

US-FNABおよびCT-FNABの膵腫瘍性病変に対する膵癌診断の感度はそれぞれ74～87%^{1)~3)}および78～98%^{4)~7)}で、特異度は共に100%である(レベルV)。合併症は1.6～4.9%に発生しており、そのほとんどが施行時の疼痛であり、その他に急性膵炎、迷走神経反射、嚢胞出血、無症候性血腫などがある¹⁾⁴⁾⁷⁾。

US-FNABおよびCT-FNABの適応は画像診断で膵癌が疑われる膵腫瘍性病変であり、良悪性の鑑別を目的に施行される。非腫瘍病変に対しては感度17%⁸⁾と低下し、有用とはいえない(レベルV)。

2. 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNAB)

EUS-FNABの膵腫瘍性病変に対する膵癌診断の感度は80～97%^{9)~13)}、特異度は82～100%である(レベルV)。

合併症は1.2～6.3%に発生しており、急性膵炎、誤嚥性肺炎、腹痛、消化管出血などを認めたが、重篤な合併症は認めていない^{11)~14)}(レベルV)。

US-FNAB、CT-FNABとの診断能の比較においてEUS-FNABの評価はまだ確定していないが、CT-FNAB陰性例やUS、CTで捉えることが困難な病変に対する診断能ではEUS-FNABが優れている^{15)~17)}(レベルV)。

3. その他

術中FNAB¹⁸⁾、ERCP下細胞診¹⁹⁾、膵管ブラッシング細胞診¹⁹⁾、経口膵管内視鏡細胞診²⁰⁾、PTCD下胆汁細胞診²¹⁾などさまざまなアプローチによる細胞診が行われており、感度は53～93%であるが、評価はまだ確定していない(レベルV)。

24 CQ 1 診断法

(2) 遺伝子検索

膵癌の診断において、採取された検体に対しK-ras遺伝子変異^{2) 8) 9) 22) ~ 24)}の検索を加えることで感度が上昇し、診断能の向上に寄与すると考えられる(レベルV)。その他、MUC1²⁵⁾、p53^{19) 26)}、膵液テロメラゼ活性²⁷⁾などが診断に有用であるとの報告があるが、評価はまだ確定していない(レベルV)。

遺伝子診断の適応は検体量が少ない場合や細胞診陰性例において補助診断として有用である^{9) 24)}(レベルV)。ただし、良性疾患においても陽性を示すことがあるため、その扱いに注意が必要である^{8) 24) 28)}。

(3) 最終病理診断

膵癌が疑われ膵切除を施行された症例でも、5～10%は切除標本に膵癌が証明されず、炎症性疾患などであったという報告がある^{29) ~ 31)}(レベルIV)。

【明日への提言】

種々の画像診断により膵癌と診断され切除された病変において良性疾患が5～10%存在すること、膵癌患者に対する手術侵襲が大きいことを考慮すると、少なくとも画像診断で膵癌の診断に難渋する場合には、病理組織学的な確定診断を試みることを望ましい。組織採取に伴う偶発症も存在するが、その程度や頻度と手術侵襲を勘案すれば組織採取が勧められる。組織採取の方法は幾つか存在するが、患者の病態を考慮して最も安全で確実な方法を選択することが重要である。採取方法の優劣を示す明らかなエビデンスはないことより、組織採取の手段は患者および主治医によって決定されるべきである。遺伝子検索については未だ研究段階であり今後の発展が期待される。

【引用文献】

- 1) Di Stasi M, Lencioni R, Solmi L, Magnolfi F, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini L. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses : Results of a Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 1329-1333.
- 2) Mora J, Puig P, Boadas J, Urgell E, Montserrat E, Lerma E, Gonzalez-Sastre F, Lluís F, Farre A, Capella G. K-ras gene mutations in the diagnosis of fine-needle aspirates of pancreatic masses : prospective study using two techniques with different detection limits. *Clinical Chemistry* 1998 ; 44 : 2243-2248.
- 3) Zheng M, Liu LX, Zhu AL, Qi SY, Jiang HC, Xiao ZY. K-ras gene mutation in the diagnosis of ultrasound guided fine-needle biopsy of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2003 ; 9 : 188-191.
- 4) Sperti C, Pasquali C, Di Prima F, Rugge M, Petrin P, Costantino V, Canton A, Pedrazzoli S. Percutaneous CT-guided fine needle aspiration cytology in the differential diagnosis of pancreatic lesions. *Ital J Gastroenterol* 1994 ; 26 : 126-131.
- 5) Evans DB, Frazier ML, Charnsangavej C, Katz RL, Larry L, Abbruzzese JL. Molecular diagnosis of exocrine pancreatic cancer using a percutaneous technique. *Ann Surg Oncol* 1996 ; 3 : 241-246.
- 6) David O, Green L, Reddy V, Kluskens L, Bitterman P, Attal H, Prinz R, Gattuso P.

- Pancreatic masses : A multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1998 ; 19 : 423-427.
- 7) Zech CJ, Helmberger T, Wichmann MW, Holzknicht N, Diebold J, Reiser MF. Large core biopsy of the pancreas under CT fluoroscopy control : Results and complications. *J Comput Assist Tomogr* 2002 ; 26 : 743-749.
 - 8) Urgell E, Puig P, Boadas J, Capella G, Queralto JM, Boluda R, Antonijuan A, Farre A, Lluís F, Gonzalez-Sastre F, Mora J. Prospective evaluation of the contribution of K-ras mutational analysis and CA19.9 measurement to cytological diagnosis in patients with clinical suspicion of pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 2069-2075.
 - 9) Pellise M, Castells A, Gines A, Sole M, Mora J, Castellvi-Bel S, Rodriguez-Moranta F, Fernandez-Esparrach G, Llach J, Bordas JM, Navarro S, Pique JM. Clinical usefulness of KRAS mutational analysis in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by means of endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1299-1307.
 - 10) Afify AM, al-Khafaji BM, Kim B, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. *Acta Cytol* 2003 ; 47 : 341-348.
 - 11) Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoun I, Vickers S, Mel Wilcox C, Jhala N. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreas carcinoma. *Cancer* 2003 ; 99 : 285-292.
 - 12) Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer : diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2663-2668.
 - 13) 松本学也, 山雄健次, 大橋計彦, 越川 卓, 上山勇二, 松浦昭, 中村常哉, 鈴木隆史, 澤木明, 原和生, 福富晃, 馬場俊暁, 大久保賢治, 田中匡介, 森山一郎, 堤克嘉, 福田浩介. 膵疾患に対する超音波内視鏡下穿刺吸引法の有用性の検討. *膵臓* 2002 ; 17 : 485-491.
 - 14) O' Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruszniewski P. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001 ; 53 : 470-474.
 - 15) Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 459-464
 - 16) Qian X, Hecht JL. Pancreatic fine needle aspiration. A comparison of computed tomographic and endoscopic ultrasonographic guidance. *Acta Cytol* 2003 ; 47 : 723-726.
 - 17) Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 844-850.
 - 18) Schramm H, Urban H, Arnold F, Penzlin G, Bosseckert H. Intrasurgical pancreas cytology. *Pancreas* 2002 ; 24 : 210-214.
 - 19) 伊藤正樹, 石丸正平, 藤井 澄, 土田 明, 花田敬士, 平田 学, 岩尾年康, 江口紀章, 大石秀夫, 平岡政隆, 梶山悟朗. 膵管ブラッシング細胞診およびp53染色の膵癌診断における有用性の検討. *広島医学* 1995 ; 47 : 1250-1251.
 - 20) 上原宏之, 中泉明彦, 竜田正晴, 竹中明美, 酒井範子, 飯石浩康, 大谷透, 大東弘明, 石川治. 経口膵管内視鏡と膵管内視鏡下細胞診による膵上皮内癌の診断. *成人病* 1998 ; 38 : 37-40.
 - 21) 川井俊郎, 藤井丈士, 櫻井信司, 鄭 子文, 久力 権, 海崎泰治, 久保野幸子, 本望一昌,

26 CQ 1 診断法

- 栗原克己, 斎藤建. 膵癌に対するPTCD胆汁細胞診の陽性率に關与する因子について. 日本臨床細胞学会雑誌1998; 37: 455-459.
- 22) Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N, Shiratori Y, Omata M. Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2263-2270.
- 23) 山雄健次, 大橋計彦, 中村常哉, 鈴木隆史, 澤木明, 原和生, 大久保賢治, 松本学也, 森山一郎, 田中匡介, 松枝清, 清水泰博, 横井太紀雄, 越川卓, 上山勇二. EUS-FNABによる膵癌と腫瘍形成性膵炎の鑑別診断. *消化器画像*2002; 4: 286-290.
- 24) 内田英二, 恩田昌彦, 中村慶春, 井上松応, 山村進, 相本隆幸, 丸山弘, 横山滋彦, 田尻孝, 山下精彦, 山口敏和, 榎 暁青. 膵管内視鏡とK-ras癌遺伝子による膵癌の診断. *消化器内視鏡の進歩* 1997; 50: 116-120.
- 25) Chhieng DC, Benson E, Eltoun I, Eloubeidi MA, Jhala N, Jhala D, Siegal GP, Grizzle WE, Manne U. MUC1 and MUC2 expression in pancreatic ductal carcinoma obtained by fine-needle aspiration. *Cancer* 2003; 99: 365-371.
- 26) 山口泰志. 膵液中p53癌抑制遺伝子変異の検出とその膵癌診断への応用に関する研究. *金沢大学十全医学会雑誌*1997; 106: 533-544.
- 27) 上原宏之, 中泉明彦, 押川 修, 馬場 都, 竜田正晴, 竹中明美. 膵液テロメラーゼ活性検出による膵癌の診断(K-ras変異との比較). *成人病*2000; 40: 33-34.
- 28) 竹中明美, 上原宏之, 中泉明彦, 岸上義彦, 菅野康吉, 岡田周市, 竜田正晴. 膵癌の診断における膵液K-ras点突然変異の意義—膵液細胞診所見との対比から—. *日本臨床細胞学会雑誌*1997; 36: 92-97.
- 29) Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Cameron JL, Boinott JK, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 110-120.
- 30) Smith CD, Behrns KE, Heerden JA, Sarr MG. Radical pancreatoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. *Br J Surg* 1994; 81: 585-589.
- 31) van Gulik TM, Reeders JW, Bosma A, Moojen TM, Smits NJ, Allema JH, Rauws EA, Offerhaus GJ, Obertop H, Gouma DJ. Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 417-423.

【検索式】

(1) 医学中央雑誌

- ① 検索年限 出版年 1990-2004
- ② 検索日 2004/6/3
- ③ 検索式
- # 1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)
- # 2 細胞診/TH or 細胞診/AL
- # 3 膵液/TH or 膵液/AL
- # 4 生検/TH or 生検/AL
- # 5 針生検/TH or 針生検/AL
- # 6 開腹術/TH or 開腹/AL
- # 7 # 2 or # 3 or # 4 or # 5 or # 6
- # 8 # 1 and # 7
- # 9 # 8 and (PT = 会議録除く CK = ヒト)

- # 10 1例/AL or 一例/AL or 1切除/AL or 一切除/AL or 1症例/AL or 一症例/AL or 1
剖検/AL or 一剖検/AL or 1救命/AL or 一救命/AL or 1治験/AL or 一治験/AL or
1手術/AL or 一手術/AL
- # 11 # 9 not # 10
- # 12 # 11 and (PT = 図説)
- # 13 # 11 and (PT = 解説)
- # 14 # 11 and (PT = 一般)
- # 15 # 11 and (PT = 講義)
- # 16 # 12 or # 13 or # 14 or # 15
- # 17 # 11 not # 16
- # 18 # 17 and (PT = 原著)
- # 19 # 18 and (DT = 1995 : 2004)

④ 検索件数 168件

(2) PubMed検索

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検索日 2004/7/3

③ 検索式

- # 1 pancreatic neoplasms [MeSH]
- # 2 biopsy, needle [MeSH]
- # 3 biopsy, fine needle [MeSH]
- # 4 endosonography [MeSH]
- # 5 eus fna
- # 6 fludeoxyglucose f18 [MeSH]
- # 7 cytodagnosis [MeSH]
- # 8 pancreatic juice [MeSH]
- # 9 ct-guided
- # 10 eus-guided
- # 11 # 2 or # 3
- # 12 # 9 or # 10
- # 13 # 4 or # 5 or # 6
- # 14 # 11 or # 12 or # 13
- # 15 # 8 and # 7
- # 16 # 14 and # 7
- # 17 # 15 or # 16
- # 18 # 1 and # 17
- # 19 english [la] or japanese [la]
- # 20 # 18 and # 19
- # 21 randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] or clinical trial [pt]
- # 22 epidemiologic studies [MeSH]
- # 22 # 21 or # 22
- # 23 # 20 and # 22
- # 23 # 22 limit 1990-2004

④ 検索件数 148件

委員の判断で3文献追加した。

CQ2 ▶ 化学療法

CQ2-1 局所進行切除不能膵癌に対し、化学療法単独による治療は推奨されるか？

推奨

局所進行切除不能膵癌に対する化学療法単独による治療は標準的治療法として推奨するだけの十分な根拠は乏しい(グレードC)。

【エビデンス】

局所進行切除不能膵癌に対しては、フルオロウラシル(5-FU)を用いた化学放射線療法が標準治療と考える研究者が多い(表3)。しかし、ECOG¹⁾(レベルⅡ)のランダム化比較試験では5-FU化学放射線療法と5-FU化学療法の生存率に有意差がなく、切除不能膵癌に対する一次化学療法として位置づけられている塩酸ゲムシタビンは5-FUより優れた全身化学療法剤と考えられている²⁾(レベルⅠ)。そこで、局所進行切除不能膵癌に対しても塩酸ゲムシタビン単剤による治療法が標準治療となり得るかどうかのエビデンスを検証した。

Burris ら³⁾(レベルⅡ)により、進行膵癌の化学療法において、塩酸ゲムシタビンは従来の標準選択薬の5-FUとのランダム化比較試験で、奏効率は5.4%と低率であったが症状緩和効果が23.8%と有意に高率で、Time to progression, 50%生存期間(5-FU; 4.4カ月 vs. 塩酸ゲムシタビン; 5.7カ月)が有意に優れていた。この報告をもとに塩酸ゲムシタビンが進行膵癌化学療法の標準薬と位置付けられた。しかし、この報告³⁾

表3 局所進行膵癌に対するランダム化比較試験

報告者	報告年	放射線化学療法	放射線療法	化学療法	症例数	50%生存期間(月)	P値
Moertel	1969	40Gy + 5-FU	—	—	32	10.4	< 0.05
		—	40Gy	—	32	6.3	
GITSG	1981	40Gy + 5-FU	—	5-FU	28	10.6	< 0.01
		60Gy + 5-FU	—	5-FU	31	10.1	< 0.01
		—	60Gy	—	25	5.7	
ECOG	1985	40Gy + 5-FU	—	5-FU	47	8.3	n.s.
		—	—	5-FU	44	8.2	
GITSG	1988	54Gy + 5-FU	—	SMF	22	10.5	0.02
		—	—	SMF	21	8.0	

SMF : streptozotocin, mitomicin C, 5-FU

n.s. : 有意差なし

30 CQ 2 化学療法

(レベルⅡ)は全症例126例のうち局所進行例は33例(23%)のみであり、さらに、局所進行例と遠隔転移例との成績が区別して示されていない。米国のNCCN Clinical Practice Guidelineでは塩酸ゲムシタビンの推奨度を、PS良好な局所進行切除不能膵癌例に対してはカテゴリー2B(NCCNのコンセンサスは得られていない。否定的判断ではない)としている。Limaら⁴⁾(レベルⅡ)は局所進行切除不能膵癌24症例に対し、塩酸ゲムシタビンによる化学療法の50%生存期間は11.7カ月であると報告し、従来報告されている化学放射線療法の50%生存期間は約10カ月前後であることより、遜色ない結果である。しかし、局所進行切除不能例において化学放射線療法と塩酸ゲムシタビンとのランダム化比較試験の報告はみられない。そのため、局所進行切除不能膵癌に対し塩酸ゲムシタビンによる化学療法を標準治療とするにはさらなるエビデンスの積み重ねが必要である。

以上より、局所進行切除不能膵癌に対して塩酸ゲムシタビン単剤による全身化学療法を標準治療法として推奨するだけの十分な根拠は乏しい。

【明日への提言】

塩酸ゲムシタビンによる化学療法は、副作用が比較的軽く、外来治療が可能であるため、化学放射線療法に比べ患者への負担が少ないと考えられる。両者の比較試験が存在しない現段階においては、エビデンスが十分ではないことを患者に説明した上、塩酸ゲムシタビンによる化学療法を選択肢の1つに加えることは可能と考える。また、化学放射線療法の実施が困難な場合には、塩酸ゲムシタビンによる化学療法を検討すべきであろう。

【引用文献】

- 1) Klaasen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. 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. *J Clin Oncol* 1985 ; 3 : 373-378.
- 2) Fung MC, 高山史真子, 石黒 洋, 坂田 徹, 安達 進, 森實敏夫. 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)—. *癌と化学療法* 2003 ; 30 : 1101-1111.
- 3) 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. 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 : 2403-2413.
- 4) Rocha Lima CMS, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, Miller LL. 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. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3776-3783.

【検索式】

(1) 医中誌

CQ2-1 局所進行切除不能膵癌に対し，化学療法単独による治療は推奨されるか？

CQ2-2 遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か？

CQ2-3 切除不能膵癌に対して推奨される化学療法の投与期間は何か？

CQ2-4 切除不能膵癌に対して推奨される二次化学療法は何か？

上記クリニカルクエスチョン4件を1検索でまとめて検索を行った。

① 検索年限 1990-2004

② 検索日 2004/7/2

③ 検索式

- # 1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL)
- # 2 (薬物療法/TH or 化学療法/AL) or (薬物療法/TH or 薬物療法/AL) or (抗腫瘍剤/TH or 抗腫瘍剤/AL) or (混合抗腫瘍剤/TH or 混合抗腫瘍剤/AL) or (抗腫瘍剤/TH or 抗癌剤/AL)
- # 3 # 1 and # 2
- # 4 # 3 and (PT = 総説)
- # 5 # 3 and (PT = 会議録)
- # 6 # 3 and (PT = 図説)
- # 7 # 3 and (PT = 講義)
- # 8 # 3 and (PT = 解説)
- # 9 # 3 and (PT = 一般)
- # 10 # 4 or # 5 or # 6 or # 7 or # 8 or # 9
- # 11 1 例/TH or 一例/AL or 1 切除/AL or 一切除/AL or 1 症例/AL or 一症例/AL or 1 剖検/AL or 一剖検/AL or 1 手術/AL or 一手術/AL
- # 12 # 10 and # 11
- # 13 # 3 not # 10
- # 14 # 13 not # 11
- # 15 # 14 and (LA = 日本語, 英語)

④ 件数 380 件

(2) PubMed

CQ2-1 局所進行切除不能膵癌に対し，化学療法単独による治療は推奨されるか？

① 検索年限 1990-2004

② 検索日 2004/7/3

③ 検索式

- # 1 Search Pancreatic Neoplasms/dt [MeSH]
- # 2 Search Randomized Controlled Trial [PT] OR Controlled Clinical Trial [PT] OR Clinical Trial [PT]
- # 3 Search # 1 AND # 2
- # 4 Search "locally advanced"
- # 5 Search # 3 AND # 4 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990, Japanese
- # 6 Search # 3 AND # 4 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990, English
- # 7 Search # 5 OR # 6

④ 件数 83 件

CQ2-2 遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か？

推奨

遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法としては、塩酸ゲムシタピンが推奨される（グレードA）。

【エビデンス】

遠隔転移を有する膵癌に対する治療の目標は、延命と症状の緩和である。遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法としてどのような治療が推奨されるかを検証した。

遠隔転移を有する膵癌に対しては、従来はフルオロウラシル(5-FU)を中心とした化学療法やホルモン療法を用いた比較試験が実施されてきた。5-FUをベースとした併用化学療法は、その有用性は若干ではあるが、Best supportive care(BSC)より優れていることがメタアナリシス¹⁾(レベルⅠ)で証明され、膵癌に対する化学療法の有用性が示された。さらに、近年は塩酸ゲムシタピンを中心とした種々の比較試験が行われている。

1. 塩酸ゲムシタピン単独と他の抗癌剤との比較(表4-1)

塩酸ゲムシタピン単独と5-FUとの比較試験が行われ、塩酸ゲムシタピン群が、生存期間と症状緩和効果が有意に優れていたことが報告されている²⁾(レベルⅡ)。その後、マリマスタットやBAY 12-9566(いずれもマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤)がそれぞれ塩酸ゲムシタピン単独と比較され、いずれの試験においても塩酸ゲムシタピン群の生存期間が有意に良好であった³⁾⁴⁾(レベルⅡ)。

2. 塩酸ゲムシタピン単独と塩酸ゲムシタピンを中心とした多剤併用療法との比較(表4-2)

塩酸ゲムシタピンは、他の抗癌剤とも併用され、塩酸ゲムシタピン単独との比較試験が実施されている^{5)~10)}(レベルⅡ)。最近、塩酸ゲムシタピンとシスプラチン、エピルビシン、5-FUとの併用療法(PEFG療法)やエルロチニブとの併用療法では塩酸ゲムシタピン単独療法に比べ、生存期間を有意に延長したことが報告されたが、いずれの報告もその差はわずかであり、また併用群での有害事象発生頻度は高率であった¹¹⁾¹²⁾(レベルⅡ)。そのため、両併用療法を標準的治療法と位置づけるには現時点では十分なコンセンサスは得られていないと判断された。

3. 5-FUを中心とした多剤併用療法の有用性を検証する比較試験

5-FUを中心とした多剤併用療法は、無治療^{13)~18)}(レベルⅡ)あるいは5-FU単独¹⁹⁾²⁰⁾(レベルⅡ)やエピルビシン単独²¹⁾(レベルⅡ)と比較され、その有用性が検証されている。少なくとも9本の比較試験が報告されており、うち3本の試験^{13)~15)}(レベルⅡ)において、多剤併用療法群の生存期間が無治療に比べ有意に良好であったことを報告している。いずれの試験も比較的古いものであり、試験の質の問題が指摘されている。

表4-1 Gemcitabineと他の薬剤(単剤)とのランダム化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Burris 1997	Gem 5-FU	63 63	5.7 4.4	0.0025
Moore 2000	Gem BAY12-9566	両群で 277	6.4 3.2	0.0001
Bramhall 2001	Gem Marimastat 5mg Marimastat 10mg Marimastat 25mg	103 104 105 102	5.6 3.7 3.5 4.2	0.163 0.045 0.78
Cheverton 2004	Gem Exatecan	170 169	6.6 5	0.09

5-FU : fluorouracil

Gem : gemcitabine

表4-2 Gemcitabineを中心とした多剤併用療法に関する主なランダム化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Berlin 2002	Gem Gem, 5-FU	162 160	5.4 6.7	0.09
Richards 2004	Gem Gem, Pemetrexed	282 283	6.3 6.2	0.72
Colucci 2002	Gem Gem, CDDP	54 53	5.0 7.5	0.43
Heinemann 2003	Gem Gem, CDDP	100 98	6.0 7.6	0.12
Louvet 2004	Gem Gem, Oxaliplatin	156 157	7.1 9.0	0.13
Lima 2003	Gem Gem, CPT-11	180 180	6.6 6.3	0.789
O' Reilly 2004	Gem Gem, Exatecan	174 175	6.2 6.7	0.52
Bramhall 2002	Gem Gem, Marimastat	119 120	5.5 5.5	0.99
Van Cutsem 2002	Gem Gem, R115777	347 341	6.1 6.4	0.75
Moore 2005	Gem Gem, Erlotinib	284 285	5.9 6.4	0.03

5-FU : fluorouracil

CDDP : cisplatin

CPT-11 : irinotecan

Gem : gemcitabine

34 CQ 2 化学療法

4. ホルモン療法の有用性を検証する比較試験

somatostatin, luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH), octreotide, flutamideが3つの比較試験により有用性が検討されている^{22)~24)}(レベルⅡ)。このうち、flutamideを用いた試験のみ、治療群が無治療群に比較し生存期間が有意に良好であることを報告している(50%生存期間:226日と120日)²³⁾(レベルⅢ)。

以上の結果から、遠隔転移を有する膵癌の一次化学療法としては、塩酸ゲムシタピン単剤治療が推奨される。

【明日への提言】

塩酸ゲムシタピン単剤治療を生存期間において上回る併用化学療法も報告されたが、標準的治療と位置づけるには十分なコンセンサスが得られていない。

【引用文献】

- 1) Fung MC, 高山史真子, 石黒 洋, 坂田 徹, 安達 進, 森實敏夫. 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)—. 癌と化学療法2003; 30: 1101-1111.
- 2) 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. 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: 2403-2413.
- 3) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, Bowry C, Buckels JA. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3447-3455.
- 4) 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. 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. J Clin Oncol 2003; 21: 3296-3302.
- 5) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. 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: 3270-3275.
- 6) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M. 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. Cancer 2002; 94: 902-910.
- 7) Rocha Lima CMS, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, Miller LL. 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. J Clin Oncol 2004; 22: 3776-3783.

- 8) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. 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. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 161-167.
- 9) 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. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1430-1438.
- 10) Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taïb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A. 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. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3509-3516.
- 11) Reni M, Cordio S, Milandri C, Passoni P, Bonetto E, Oliani C, Luppi G, Nicoletti R, Galli L, Bordonaro R, Passardi A, Zerbi A, Balzano G, Aldrighetti L, Staudacher C, Villa E, DiCarlo V. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer : a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 369-376.
- 12) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht J, Gallinger S, Au H, Ding K, Christy-Bittel J, Parulekar W. 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]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1 (abstract).
- 13) Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, Jackson GA, Hanley J, Wass VJ. Chemotherapy in pancreatic cancer : results of a controlled, prospective, randomized, multicentre trial. *Br Med J* 1980 ; 281 : 1589-1591.
- 14) Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 882-885.
- 15) Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, Linne T, Svensson C. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 593-600.
- 16) Andersen JR, Friis-Moller A, Hancke S, Roder O, Steen J, Baden H. A controlled trial of combination chemotherapy with 5-FU and BCNU in pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 1981 ; 16 : 973-975.
- 17) Takada T, Nimura Y, Katoh H, Nagakawa T, Nakayama T, Matsushiro T, Amano H, Wada K. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma : multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 2020-2026.
- 18) Huguier M, Barrier A, Valinas R, Flahault A, Adloff M, Pezet D, Jaeck D, Millat B. Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001 ; 48 : 875-878.
- 19) Topham C, Glees J, Rawson NS, Woods EM, Coombes RC. Randomized trial of epirubicin alone versus 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin C in locally advanced and metastatic carcinoma of the pancreas. *Br J Cancer* 1991 ; 64 : 179-181.
- 20) Maisey N, Chau I, Cunningham D, Norman A, Seymour M, Hickish T, Iveson T, O'Brien M, Tebbutt N, Harrington A, Hill M. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3130-3136.