

36 CQ 2 化学療法

- 21) 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. 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. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 1185-1191.
- 22) 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, Manton G, Veyrieres M, Fourtanier G, Lointier P, Gignoux M. Treatment of adenocarcinoma of the pancreas with somatostatin and gonadoliberin (luteinizing hormone-releasing hormone). The French Associations for Surgical Research. *Am J Surg* 1992 ; 164 : 348-353.
- 23) Greenway BA. Effect of flutamide on survival in patients with pancreatic cancer : results of a prospective, randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 1998 ; 316 : 1935-1938.
- 24) Burch PA, Block M, Schroeder G, Kugler JW, Sargent DJ, Braich TA, Mailliard JA, Michalak JC, Hatfield AK, Wright K, Kuross SA. 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. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 3486-3492.

【検索式】

CQ2-2 遠隔転移を伴う膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か？

- 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 neoplasm metastasis [MeSH]
 - # 4 Search Pancreatic Neoplasms/secondary [MeSH]
 - # 5 Search # 1 AND # 2 AND # 3
 - # 6 Search # 1 AND # 2 AND # 4
 - # 7 Search # 6 OR # 5 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990 to 2004, English
 - # 8 Search # 6 OR # 5 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990 to 2004, Japanese
 - # 9 Search # 7 OR # 8

- ④ 検案件数 51件

以上に担当委員の判断でCQ2に対して文献10件(内ASCO抄録5件)を加えた。

【検索式】

CQ2-2 遠隔転移を伴う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どうか？

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3クリニカルクエスチョンを1検索でまとめて検索

- 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 Antineoplastic agents [MeSH]

4 Search 5-fluorouracil OR 5-FU OR Gemcitabine OR Cisplatin OR leucovorin OR mitomycin C OR doxorubicin OR paclitaxel OR cytarabine OR cyclophosphamide OR docetaxel OR irinotecan OR S-1 OR capecitabine OR topotecan OR UFT OR (Tegafur AND Uracil)

5 Search # 1 AND # 2

6 Search # 3 OR # 4

7 Search # 5 AND # 6

8 Search # 5 AND # 6 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990 to 2004, English

9 Search # 5 AND # 6 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990 to 2004, Japanese

10 Search # 5 OR # 6

④ 検索件数 359件

以上に担当委員の判断でCQ2に対して文献10件(内ASCO抄録5件)を加えた。

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？

推奨

切除不能膵癌に対する塩酸ゲムシタビンは、投与継続困難な有害事象の発現がなければ、病態が明らかに進行するまで投与を継続する（グレードB）。

【エビデンス】

化学療法は一般的には長期に継続することにより、蓄積毒性が出現し、治療効果が減弱する傾向が認められる。適切な投与期間は、投与する薬剤や癌腫により異なると考えられており、切除不能膵癌に対する塩酸ゲムシタビンの投与期間について検証した。

切除不能膵癌に対する塩酸ゲムシタビンの投与期間を明らかにすることを目的とする研究報告はみられなかった。塩酸ゲムシタビンと他の治療を比較した大規模無作為化試験では、これまですべて、病態が明らかに進行するまで、または継続が困難な有害事象が発現するまで治療が継続され、有用性が検証されていることから^{1)~9)}（レベルⅡ），現時点ではこれらと同様な投与期間を設定することが推奨される。

【引用文献】

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taieb 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.

【検索式】

CQ2-2 遠隔転移を伴う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どうか？

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3クリニカルクエスチョンを1検索でまとめて検索

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 Antineoplastic agents [MeSH]

4 Search 5-fluorouracil OR 5-FU OR Gemcitabine OR Cisplatin OR leucovorin OR mitomycin C OR doxorubicin OR paclitaxel OR cytarabine OR cyclophosphamide OR docetaxel OR irinotecan OR S-1 OR capecitabine OR topotecan OR UFT OR (Tegafur AND Uracil)

5 Search # 1 AND # 2

6 Search # 3 OR # 4

7 Search # 5 AND # 6

8 Search # 5 AND # 6 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990 to 2004, English

9 Search # 5 AND # 6 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990 to 2004, Japanese

10 Search # 5 OR # 6

④ 検索件数 359件

以上に担当委員の判断でCQ2に対して文献10件(内ASCO抄録5件)を加えた。

40 CQ 2 化学療法

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？

推奨

切除不能膵癌に対する二次化学療法は推奨するだけの根拠に乏しく、臨床試験において行われるべきである（グレードC）。

【エビデンス】

塩酸ゲムシタピンは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が、塩酸ゲムシタピン無効例や奏効後再燃例を対象として二次化学療法の臨床試験も開始されている。これまでに得られている二次化学療法についてのエビデンスを検証した。

検索範囲内で塩酸ゲムシタピン治療後の二次化学療法の論文報告は6本のみであった。いずれも少数例を対象とした研究であり、6本中5本は対象を伴わない臨床試験またはケースシリーズ報告であった^{1)~5)}（レベルⅢ~Ⅴ）。残る1本は、組織学的に診断された遠隔転移を有する膵癌例に対し、thymidylate synthase (TS) 阻害剤である raltitrexed とイリノテカンの併用療法と raltitrexed 単独療法とを比べたランダム化比較第Ⅱ相試験であり、併用群は単独群より奏効率（主要評価項目）が有意に良好であり、progression free survival, 生存期間, 症状緩和効果（副次評価項目）も良好な傾向であることが報告されている⁶⁾（レベルⅡ）。さらに2005年 ASCO（米国癌治療学会）では、5-FU, フォリン酸, オキサリプラチンの併用療法と無治療のランダム化比較試験が報告され、併用療法治療群の有意に良好な生存期間が報告された⁷⁾（レベルⅡ）。しかし、いずれの試験も1群20例前後の小規模なものであり、大規模な第Ⅲ相試験による検証が必要と考えられた。2004年 ASCO では topoisomerase I 阻害剤である rubitecan と physicians' best choice（医師が最良と考える治療）とを比較するランダム化比較試験が報告されており、両群間の生存期間には有意差を認めていない⁸⁾（レベルⅡ）。

以上より、標準的二次治療はいまだ確立しておらず、二次化学療法を推奨するだけの根拠は乏しいと判断した。

【明日への提言】

国内ではイリノテカン⁹⁾（レベルⅢ）と S-1¹⁰⁾（レベルⅢ）の組織学的に診断された遠隔転移を有する膵癌における後期臨床第Ⅱ相試験が終了しており、今後これらの投与が臨床に寄与できることを期待したい。

【引用文献】

- 1) Oettle H, Arnold D, Esser M, Huhn D, Riess H. Paclitaxel as weekly second-line therapy in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Anticancer Drugs* 2000 ; 11 : 635-638.

- 2) Kozuch P, Grossbard ML, Barzdins A, Araneo M, Robin A, Frager D, Homel P, Marino J, DeGregorio P, Bruckner HW. Irinotecan combined with gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin, and cisplatin (G-FLIP) is an effective and noncrossresistant treatment for chemotherapy refractory metastatic pancreatic cancer. *Oncologist* 2001 ; 6 : 488-495.
- 3) Milella M, Gelibter A, Di Cosimo S, Bria E, Ruggeri EM, Carlini P, Malaguti P, Pellicciotta M, Terzoli E, Cognetti F. Pilot study of celecoxib and infusional 5-fluorouracil as second-line treatment for advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2004 ; 101 : 133-138.
- 4) Reni M, Panucci MG, Passoni P, Bonetto E, Nicoletti R, Ronzoni M, Zerbi A, Staudacher C, Di Carlo V, Villa E. Salvage chemotherapy with mitomycin, docetaxel, and irinotecan (MDI regimen) in metastatic pancreatic adenocarcinoma : a phase I and II trial. *Cancer Invest* 2004 ; 22 : 688-696.
- 5) Cantore M, Rabbi C, Fiorentini G, Olini C, Zamagni D, Iacono C, Mambrini A, Del Freato A, Manni A. Combined irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced pre-treated pancreatic cancer. *Oncology* 2004 ; 67 : 93-97.
- 6) Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, Schull B, Schmid K, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Schneeweiss B, Lang F, Scheithauer W. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 1180-1184.
- 7) Oettle H, Pelzer U, Stieler J, Hilbig A, Roll L, Schwane I, Adler M, Detken S, Dorken B, Riess H. 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). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4031 (abstract).
- 8) Jacobs AD, Burris HA, Rivkin S, Ritch PS, Eisenberg PD, Mettinger KL. A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4013 (abstract).
- 9) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, Sawaki A, Ishikawa O, Ohkawa S, Saitoh S. Phase II study of Irinotecan (CPT-11) alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4102 (abstract).
- 10) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Ohkawa S, Saito H. A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4104 (abstract).

【検索式】

CQ2-2 遠隔転移を伴う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どうか？

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3クリニカルクエスチョンを1検索でまとめて検索。

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 Antineoplastic agents [MeSH]

42 CQ 2 化学療法

- # 4 Search 5-fluorouracil OR 5-FU OR Gemcitabine OR Cisplatin OR leucovorin OR mitomycin C OR doxorubicin OR paclitaxel OR cytarabine OR cyclophosphamide OR docetaxel OR irinotecan OR S-1 OR capecitabine OR topotecan OR UFT OR (Tegafur AND Uracil)
- # 5 Search # 1 AND # 2
- # 6 Search # 3 OR # 4
- # 7 Search # 5 AND # 6
- # 8 Search # 5 AND # 6 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990 to 2004, English
- # 9 Search # 5 AND # 6 Field : All Fields, Limits : Publication Date from 1990 to 2004, Japanese
- # 10 Search # 5 OR # 6

④ 検索件数 359件

以上に担当委員の判断でCQ2に対して文献10件(内ASCO抄録5件)を加えた。

CQ3 ▶ 放射線療法

CQ3-1 局所進行切除不能膵癌に対し化学放射線療法は有効か？

推奨

局所進行切除不能膵癌に対する5-FU併用化学放射線療法は有効な治療法であり、治療選択肢の一つとして推奨される（グレードB）。

なお、5-FUの併用方法（ボースか持続投与か）、併用時期、および維持化学療法を含めた化学放射線療法の具体的なレジメンについては未だ一定のコンセンサスが得られていない。

【エビデンス】

切除は困難であるが遠隔転移を認めない局所進行膵癌に対して、現状では化学放射線療法が一般的に行われている。放射線療法と化学療法を併用する目的として、化学療法による放射線の増感効果、照射野外の微小転移の抑制などがある。化学放射線療法が局所進行切除不能膵癌に対して有効な治療法であるかどうかのエビデンスを検討した。

局所進行切除不能膵癌に対して、これまで行われた5-FU併用化学放射線療法と、放射線療法単独あるいは化学療法単独（主に5-FU）とを比較するランダム化比較試験は1988年までに報告された1群20～90例未満の4本のみである（表3）^{1)~4)}（レベルⅡ）。このうち3つの比較試験において化学放射線療法群の生存期間中央値（10.1-10.6カ月）が放射線療法単独群（5.7-6.3カ月）または化学療法単独群（8.0カ月）よりも有意に良好であった^{1)~3)}。しかしECOGの試験では化学放射線療法と化学療法単独の生存期間に有意差を認めなかったが（生存期間中央値：8.3カ月 vs. 8.2カ月）⁴⁾、放射線療法の総線量が40Gyと少ないという指摘もある。これらの理由から質の高いエビデンスではないが、5-FU併用化学放射線療法が標準的治療法として位置づけられている。米国のNCCN Clinical Practice Guidelineでは、PS良好な局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法はカテゴリー2A*とし、併用化学療法は5-FU（ボース投与または持続投与方法）を用い、原発巣、転移リンパ節、所属リンパ節を標的体積に含み、線量は1回1.8～2.0Gy、総線量50～60Gyとしている。わが国における5-FU（200mg/m²/day）持続投与と放射線治療50.4 Gy/28回の臨床第Ⅱ相試験の報告では、生存期間中央値10.3カ月、1年生存率41.8%で、Grade 3以上の有害事象は20%であった⁵⁾（レベルⅢ）。より有効な化学放射線療法のレジメンを探索する目的で海外および国内において多くの臨床第Ⅰ、Ⅱ相試験が行われている。併用化学療法として、CDDP少量併用放射線療法の有効性は認められていない⁶⁾⁷⁾（レベルⅢ）。近年、進行膵癌に対する標準薬である塩酸ゲムシタピンと放射線療法との同時併用の臨床試験が盛んに行われている⁸⁾⁹⁾（レベルⅢ）。ECOGは

44 CQ3 放射線療法

5-FU 持続静注と塩酸ゲムシタピンの週1回投与における臨床第I相試験を行い、重篤な有害事象を高率に生じたため、試験を中止したことを報告している¹⁰⁾(レベルⅢ)。有効性に関しては、Liらが5-FU併用化学放射線療法と塩酸ゲムシタピン併用化学放射線療法とのランダム化比較試験を行い、塩酸ゲムシタピン併用群の生存期間が有意に良好であったことを報告している(生存期間中央値：塩酸ゲムシタピン併用群；14.5カ月、5-FU併用群；6.7カ月)¹¹⁾(レベルⅡ)。しかし、本試験は1群20例未満の試験で、症例数設定の根拠が乏しいなどの理由もあり、塩酸ゲムシタピン併用化学放射線療法が5-FU併用化学放射線療法よりも有効である可能性はあるが、信頼性はやや乏しい。その他新規抗癌剤との併用、動注化学療法との併用、多分割照射などの報告もあるが、臨床試験として今後の評価が必要である。

以上より、現状では標準治療としての高いエビデンスはないが、局所進行切除不能膵癌に対する5-FU併用化学放射線療法は有効な治療法であり、治療選択肢の一つとして推奨されると判断した。

*カテゴリー2A：臨床経験も含む質の低いエビデンスに基づきNCCNのコンセンサスが得られている。

【明日への提言】

PS良好で、照射野設定が広くならない(15×15cm以下)局所進行切除不能膵癌に対しては、外部照射で総線量50Gy以上の化学放射線療法が現状では標準治療と考えられる。治療法選択の際、主に生存期間について議論されることが多いが、化学放射線療法では、局所制御による疼痛緩和が期待できることも利点の一つである。治療方針決定の際には患者に化学放射線療法について説明すべきである。

【引用文献】

- 1) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969 ; 2 : 865-867.
- 2) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, Lavin PT, Livstone E, Spiro H, Knowlton A, Kalsner M, Barkin J, Lessner H, Mann-Kaplan R, Ramming K, Douglas HO Jr, Thomas P, Nave H, Bateman J, Lokich J, Brooks J, Chaffey J, Corson JM, Zamcheck N, Novak JW. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981 ; 48 : 1705-1710.
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80 : 751-755.
- 4) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally

CQ 3-1 45

- 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.
- 5) Ishii H, Okada S, Tokuyue K, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Nagahama H, Sumi M, Kagami Y, Ikeda H. Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997 ; 79 : 1516-1520.
- 6) 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. Lack of effectiveness of radiotherapy combined with cisplatin in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001 ; 91 : 1384-1389.
- 7) Nguyen TD, Theobald S, Rougier P, Ducreux M, Lusinchi A, Bardet E, Eymard JC, Conroy T, Francois E, Seitz JF, Bugat R, Ychou M. Simultaneous high-dose external irradiation and daily cisplatin in unresectable, non-metastatic adenocarcinoma of the pancreas : a phase I-II study. *Radiother Oncol* 1997 ; 45 : 129-132.
- 8) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, Robertson JM, Eckhauser FE, Smith DC, Brown D, Hejna G, Strawderman M, Normolle D, Lawrence TS. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4202-4208.
- 9) Brunner TB, Grabenbauer GG, Klein P, Baum U, Papadopoulos T, Bautz W, Hohenberger W, Sauer R. Phase I trial of strictly time-scheduled gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 144-153.
- 10) Talamonti MS, Catalano PJ, Vaughn DJ, Whittington R, Beauchamp RD, Berlin J, Benson AB 3rd. Eastern Cooperative Oncology Group Phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreas cancer : a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3384-3389.
- 11) Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC, Chang FY, Lee SD, Yen SH. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer : gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 98-104.

【検索式】

(1) 医中誌

① 検索年限 1990-2004

② 検索日 2004/6/24

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 非切除/AL or 切除不能/AL or 手術不能/AL

3 (放射線化学療法/TH or 放射線化学療法/AL) or (放射線化学療法/TH or 化学放射線療法/AL)

4 # 1 and # 2 and # 3

5 # 4 and (PT = 会議録は除く)

④ 検索件数 7件

46 CQ 3 放射線療法

(2) PubMed

- ① 検索年限 1990-2004
- ② 検索日 2004/6/24
- ③ 検索式
 - # 1 pancreatic neoplasms
 - # 2 “non operative” or nonoperative or “in operative” or inoperative or unresectable
 - # 3 radiochemotherapy or chemoradiotherapy
 - # 4 # 1 and # 2 and # 3
 - # 5 # 4 and (English [la] or Japanese [la])
 - # 6 randomized controlled trial [PT] or controlled clinical trial [PT] or clinical trial
 - # 7 epidemiologic studies or cohort studies or comparative studies
 - # 8 # 5 and (# 6 or # 7)
- ④ 検索性数 23件

CQ3-2 局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の効果はあるか？

推奨

局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の有用性を支持する少数の報告はあるが、これが予後を改善させるか否かについての科学的根拠は未だ十分ではない(グレードC)。

【エビデンス】

局所進行切除不能膵癌に対する術中放射線療法は、膵癌の外照射療法で問題となる小腸など、放射線感受性の高い膵周囲の正常組織を開腹下に照射野外に待避させ、一回に大線量の電子線を病巣あるいは切除後の腫瘍床に対して照射する治療法である。海外においては放射性同位元素を手術中に病巣に刺入する試みも行われている¹⁾。

局所進行切除不能膵癌の治療としては、術中放射線療法、外照射療法、化学療法(全身投与、動注療法)の3種類の治療法が単独または組み合わされて用いられている。一方で、それぞれの有用性を直接比較するための臨床試験は行われておらず、標準治療に関してのコンセンサスは形成されていない。

術中放射線療法の除痛効果の検討では、術中放射線療法単独または外照射療法、化学療法との併用で、50～95%程度の有効性が報告されており^{2)~6)}(レベルⅣ)、術中放射線療法非施行例と比較して除痛率が高いという報告がある²⁾(レベルⅣ)。

術中放射線療法による延命効果に関しては、除痛効果と同様に、術中放射線療法単独⁶⁾、または術中放射線療法と外照射療法は⁵⁾、保存療法に比べて延命効果があり(レベルⅣ)、術中放射線療法非施行例に比べて、長期生存が可能であるとする報告はあるが¹⁾⁷⁾(レベルⅣ)、術中放射線療法非施行例の内訳が多様であり、外照射療法±化学療法などと比較して、より優れた延命効果があるかどうかは不明である。また術中照射(±術後照射)による局所の効果については評価が困難ではあるが、剖検所見の報告などから推測することが可能である⁸⁾(レベルⅣ)。

標準治療としての術中放射線療法の意義は不明なもの、術中放射線療法と外照射療法、5-FUを組み合わせた集学治療は、第Ⅱ相臨床試験で良好な治療成績と安全性が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。術中放射線療法を施行する際には外照射療法と併用することにより、生存期間の延長が得られること⁴⁾(レベルⅣ)、小線源治療よりは電子線照射が副作用が少なく、生存期間が長いこと¹⁾(レベルⅣ)、などが報告されており、生存期間の延長を目的とする際には外照射療法を併用すべきである、というコンセンサスは形成されている。

このように術中放射線療法は局所進行切除不能膵癌に対し一定の効果があることは明らかであるが、標準的に術中放射線療法を用いるべきかどうかを現時点で決定すること

48 CQ 3 放射線療法

は困難である。また、局所進行切除不能膵癌の死因が、肝転移など局所以外の病変が主因であることが多いことも、術中放射線療法の延命効果が証明されにくい要因になっていると思われる。しかしながら、文献的考察とは別に、局所進行切除不能膵癌でバイパス手術を施行する際には、術中放射線療法を用いることにより1回で大線量を照射可能で、バイパス手術後の外照射療法の期間、入院期間を短縮できるという臨床的な利点があるため、実施可能な施設で行うことは妥当であると考えられる。その際、延命を目的とするのであれば外照射療法との併用が望ましい。

以上より、局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の有用性を支持する報告はあるものの、大規模なランダム化比較試験はなく、現段階で本治療の推奨度はCと判定する。

【明日への提言】

エビデンスは低いものの、切除不能局所進行膵癌でバイパス手術を施行する際には、術中放射線療法を用いることにより1回で大線量(20～25 Gy程度)を照射することが可能となり、これに引き続いての外照射療法の期間や入院期間を短縮できるという臨床的な利点がある。また外照射による(化学)放射線療法(40～50 Gy程度)に術中放射線療法を追加し、放射線の総線量を腫瘍の根治可能と考えられる線量レベルにまで高めることにより長期生存の可能性が開かれるという点からも、実施可能な施設で本治療を行うことは選択の一つと思われる。

【引用文献】

- 1) Schuricht AL, Spitz F, Barbot D, Rosato F. Intraoperative radiotherapy in the combined-modality management of pancreatic cancer. *Am Surg* 1998 ; 64 : 1043-1049.
- 2) 阿部哲夫, 伊藤契, 阿川千一郎, 石原敬夫, 小西敏郎. 膵癌に対する術中照射療法の成績と合併症. *日本消化器外科学会雑誌*. 2001 ; 34 : 459-464.
- 3) 岡本篤武, 鶴田耕二, 田中良明. 切除不能膵癌に対する術中照射と術後原体照射の併用療法—特に1年以上生存13例の検討. *日本消化器外科学会雑誌* 1992 ; 25 : 1020-1026.
- 4) Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, Baba H, Karasawa K, Kamisawa T, Egawa N. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma : the Komagome hospital experience. *Pancreas* 2004 ; 28 : 296-300.
- 5) Shibamoto Y, Manabe T, Baba N, Sasai K, Takahashi M, Tobe T, Abe M. High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 605-611.
- 6) Miyamatsu A, Morinaga S, Yukawa N, Akaike M, Sugimasa Y, Takemiya S. Intraoperative radiation therapy (IORT) for locally unresectable pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999 ; 26 : 1846-1848.
- 7) 江川新一, 福山尚治, 砂村眞琴. 【癌局所療法研究会】術後遠隔成績からみた膵体尾部癌に対する術中放射線療法の効果と意義. *癌と化学療法* 1997 ; 24 : 1687-1690.
- 8) Hoekstra HJ, Restrepo C, Kinsella TJ, Sindelar WF. Histopathological effects of intraoperative radiotherapy on pancreas and adjacent tissues : a postmortem analysis. *J*

Surg Oncol 1988 ; 37 : 104-108.

- 9) Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Nagase M, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Ogino T, Ikeda H, Maru Y, Yoshino M. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. Cancer 2003 ; 97 : 1346-1352.
- 10) Tepper JE, Noyes D, Krall JM, Sause WT, Wolkov HB, Dobelbower RR, Thomson J, Owens J, Hanks GE. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma : a report of RTOG-8505. Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 ; 21 : 1145-1149.

【検索式】

(1) 医中誌

- ① 検索年限 1990-2004
- ② 検索日 2004/6/24
- 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 非切除/AL or 切除不能/AL or 手術不能/AL
 - # 3 (術中放射線療法/TH or 術中放射線療法/AL) or 術中放射線/AL
 - # 4 # 1 and # 2 and # 3
 - # 5 # 4 and (PT = 会議録除く)
 - # 6 (術中放射線療法/TH or 術中照射)
 - # 7 # 3 or # 6
 - # 8 # 1 and # 2 and # 7
 - # 9 # 8 (PT = 会議録除く)
- ④ 検索性数 40件

(2) PubMed

- ① 検索年限 1990-2004
- ② 検索日 2004/6/24
- ③ 検索式
 - # 1 pancreatic neoplasms
 - # 2 "non operative" or nonoperative or "in operative" or inoperative or unresectable
 - # 3 randomized controlled trial [PT] or controlled clinical trial [PT] or clinical trial
 - # 4 epidemiologic studies or cohort studies or comparative studies
 - # 5 "intraoperative radiotherapy" or radiotherapy
 - # 6 # 1 and # 2 and # 5
 - # 7 # 6 and (# 3 or # 4)
 - # 8 # 7 and (English [la] or Japanese [ja])
 - # 9 "survival rate" or mortality or "death rate"
 - # 10 # 8 and # 9
- ④ 検索性数 52件

CQ3-3 放射線療法は切除不能膵癌の QOL を改善するか？

推奨

切除不能膵癌に伴う癌性疼痛に対しての、放射線療法（外照射または術中照射のいずれか一方または両者の併用）あるいは化学放射線療法の有用性を支持する少数の報告はあるが、これがQOLを改善させるか否かについての科学的根拠は未だ十分ではない（グレードC）。

【エビデンス】

悪性腫瘍に伴う様々な随伴症状、とりわけ癌性疼痛の原因療法として放射線療法が果たしている役割は大きい。切除不能膵癌に伴う癌性疼痛に対しても放射線療法の有効性が期待できるかどうか検討を行った。

化学放射線療法群と保存的治療群とを比較した小規模なランダム化試験（レベルⅡ）の結果、化学放射線療法群は生存期間中央値も Karnofsky Performance Scale も保存的治療群より有意に良好であり、さらに在院期間には2群間に有意差がないという結果¹⁾が得られており、切除不能膵癌に対しては保存的治療という方針は勧められない。また、化学療法単独群、術中照射群、および外照射単独群を比較した小規模な非ランダム化試験（レベルⅢ）の結果、化学療法単独群には疼痛緩和をみた症例はいなかった²⁾と報告されており、全身化学療法では疼痛緩和は期待できない。したがって、以下に示す通り疼痛緩和には放射線療法が有用と考えられる。その方法には、外照射、術中照射、そして両者の併用があり、さらに化学療法を併用する方法もある。なお、最近使用可能となった塩酸ゲムシタピンは5-FUと比べ、症状緩和効果が有意に高率であり、除痛効果も期待できる（CQ2-1, 2-2）。

外照射については、70～72Gyの外照射単独放射線療法で68%³⁾の症例に、また30Gy/10分割の外照射単独放射線療法で75%⁴⁾の症例に疼痛緩和が得られたとの報告があり、外照射単独放射線療法で疼痛緩和が期待できる（レベルⅣ）。ただし本ガイドラインはこれらの報告通りの線量分割を至適線量として推奨するものではない。

術中照射については、術中照射単独放射線療法で85～95%の症例に疼痛緩和が得られたとする報告⁵⁾⁶⁾（レベルⅣ）や、術中照射単独放射線療法あるいはバイパス手術との併用で77～81%の症例に疼痛緩和が得られたとする報告⁷⁾⁸⁾があり（レベルⅢ）、外照射を伴わない術中照射単独放射線療法であっても疼痛緩和は期待できる。

外照射と術中照射の併用については、外照射または術中照射のいずれか一方または両者の併用で57～90%の症例に疼痛緩和が得られたとの報告⁹⁾¹⁰⁾がある（レベルⅣ）。また、外照射と術中照射の併用で57.1～64%の症例に疼痛緩和が得られたとの報告¹¹⁾¹²⁾（レベルⅣ）や、外照射単独よりも術中照射を併用した方が除痛効果が良好であったとの報告²⁾（レベルⅢ）がある。

そして化学放射線療法については、5-FUとの併用で80%¹⁾の症例に、またCDDPと5-FUとの併用で78%¹³⁾の症例に疼痛緩和が得られたとの報告(レベルⅣ)がある。ただし、前述の通り化学放射線療法は保存的治療よりは除痛効果が優れているとのエビデンス¹⁾はあるものの、放射線単独療法より優れているとのエビデンスはない。

これらの結果より、外照射、術中照射、そして両者の併用、さらに各々に化学療法を併用した場合のいずれにも除痛効果は認められるが、いずれも大規模なランダム化比較試験はなく、現段階で本治療の推奨度はCと判定する。

【明日への提言】

放射線療法で高率に除痛効果が期待できることは日常臨床においてよく経験されることである。癌性疼痛に鎮痛剤等の対症療法のみでなく、放射線療法を抗腫瘍効果とともに除痛効果として考慮する意義はあると思われる。

線量分割については、遠隔転移のない症例では、もし放射線治療が奏効した場合にはそれなりの予後が得られる可能性もあるため、晩期合併症にもある程度配慮した線量分割、すなわち一回線量2Gy前後の通常分割照射が望ましいと考えられ、最も報告の多い50.4Gy/28分割/5.5週もしくは50Gy/25分割/5週が推奨される。QOL改善目的の放射線治療では満足ゆく疼痛緩和が達成される線量でも十分であり、これ以上の総線量は要求されないと考える。

遠隔転移を伴う症例では、化学療法が主体となる。しかし、放射線治療を用いる場合は50.4Gy/28分割/5.5週を基本として、予後に応じ例えば40Gy/20分割/4週などのように総治療期間を短縮した治療計画とするが、治療期間短縮のために一回線量を上げると合併症の危険が増える。QOL改善目的の放射線治療でQOLを損ねては本末転倒であり、一回線量は3Gyを超えるべきではない。その場合の線量分割は30Gy/10分割/2週が妥当と考えられる。なお、上記いずれの場合も照射野設定が広くならないよう注意が必要である。

【引用文献】

- 1) Shinci H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S, Aikou T. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 146-150.
- 2) 佐伯博行, 杉政征夫, 山田六平, 赤池信, 武宮省治, 政木隆博, 宮川薫, 大川伸一. 切除不能(Stage IVb)膵癌に対する術中照射療法(IORT). *癌と化学療法* 2002 ; 29 : 2221-2223.
- 3) Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, Phoa SS, Gonzalez Gonzalez D. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000 ; 89 : 2222-2229.
- 4) Morganti AG, Trodella L, Valentini V, Barbi S, Macchia G, Mantini G, Turriziani A, Cellini N. Pain relief with short term irradiation in locally advanced carcinoma of the

52 CQ3 放射線療法

- pancreas. *J Palliat Care* 2003 ; 19 : 258-262.
- 5) Fossati V, Cattaneo GM, Zerbi A, Galli L, Bordogna G, Reni M, Parolini D, Carlucci M, Bissi A, Staudacher C, Di Carlo V, Calandrino R. The role of intraoperative therapy by electron beam and combination of adjuvant chemotherapy and external radiotherapy in carcinoma of the pancreas. *Tumori* 1995 ; 81 : 23-31.
 - 6) Kawamura M, Kataoka M, Fujii T, Itoh H, Ishine M, Hamamoto K, Yokoyama S, Takashima S, Satoh M, Inoue K. Electron beam intraoperative radiation therapy (EBIORT) for localized pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 751-757.
 - 7) 松野正紀, 島村弘宗, 砂村眞琴, 小針雅男, 遊佐透, 佐々木巖. 膵癌の集学的治療. *消化器外科* 1994 ; 17 ; 199-205.
 - 8) 平岡武久, 金光敬一郎, 西田英史. 膵癌切除不能例に対する術中照射療法. *胆と膵* 1994 ; 15 ; 139-144.
 - 9) Shibamoto Y, Manabe T, Baba N, Sasai K, Takahashi M, Tobe T, Abe M. High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 605-611.
 - 10) 岡本篤武, 鶴田耕二, 田中良明. 切除不能膵癌に対する術中照射と術後原体照射の併用療法—特に1年以上生存13例の検討. *日本消化器外科学会雑誌* 1992 ; 25 : 1020-1026.
 - 11) Okamoto A, Tsuruta K, Isawa T, Kamisawa T, Tanaka Y, Onodera T. Intraoperative radiation therapy for pancreatic carcinoma. The choice of treatment modality. *Int J Pancreatol* 1994 ; 16 : 157-164.
 - 12) Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, Baba H, Karasawa K, Kamisawa T, Egawa N. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma : the Komagome hospital experience. *Pancreas* 2004 ; 28 : 296-300.
 - 13) Azria D, Ychou M, Jacot W, Thezenas S, Lemanski C, Senesse P, Prost P, Delard R, Masson B, Dubois JB. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin. *Pancreas* 2002 ; 25 : 360-365.

【検索式】

(1) 医中誌

① 検索年限 1990-2004

② 検索日 2004/6/24

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 非切除/AL or 切除不能/AL or 手術不能/AL

3 (放射線療法/TH or 放射線療法/AL)

4 (生活の質/TH or QOL/AL) or quality/AL and of/AL and (生命/TH or life/AL) or (生活の質/TH or 生活の質/AL) or (無痛法/TH or 除痛/AL) or (疼痛/TH or 痛み/AL)

5 # 1 and # 2 and # 3 and # 4

6 # 5 and (PT = 会議録除く)

④ 検索件数 16件

(2) PubMed

① 検索年限 1990-2004

② 検索日 2004/6/24

③ 検索式

- # 1 pancreatic neoplasms
- # 2 "non operative" or nonoperative or "in operative" or inoperative or unresectable
- # 3 radiotherapy
- # 4 # 1 and # 2 and # 3
- # 5 QOL or "quality of life"
- # 6 pain or "pain control"
- # 7 # 4 and (# 5 or # 6)
- # 8 # 7 and (English [la] or Japanese [ja])
- # 9 randomized controlled trial [PT] or controlled clinical trial [PT] or clinical trial
- # 10 epidemiologic studies or cohort studies or comparative studies
- # 11 # 8 and (# 9 or # 10)

④ 検索性数 25件



CQ4 ▶ 外科的治療法

CQ4-1 Stage IVa 膵癌に対する手術的切除療法の意義はあるか？

推奨

Stage IVa までの膵癌^(注)には根治を目指した手術切除療法を行うことが勧められる(グレードB)。

^(注)膵癌取扱い規約第4版のS2またはRP2またはPV2, かつN0またはN1のStage IVaが対象。

【エビデンス】

手術適応を、他の治療modalityと比較した臨床研究についての報告は日本からの1編のみ存在する¹⁾(レベルII)。この研究は厚生労働省の助成する班研究として日本全国の一定レベルの規模がある施設からの登録症例を、手術中の所見をもとに登録条件を満たしているかどうかを厳密に選別し、その上で外科切除手術と化学放射線療法に無作為化割り付けした。その治療成績を比較検討したところ、外科切除群が化学放射線療法群と比較して1年生存率(62% vs 32%)、平均生存期間(17月 vs 11月)、ハザード比(0.64)で外科切除群が勝っていた。またQOLに差はなかった。この臨床試験は膵頭部癌と膵体尾部癌を含むが、癌占拠部位は予後規定因子ではなかった。この臨床試験は、遠隔転移がなく、膵癌取扱い規約第4版のN0, N1までの患者を対象病期とし、A2を除外している。すなわち膵癌取扱い規約第5版のS(+), RP(+), PV(+))によって膵外進展していると考えられる病期であり、A(+))例は対象になっていない点に注意が必要である。このような患者を対象に、手術切除を行うことは患者の利益になると結論されている。この報告は開腹所見を基準に判定している。術前のCTを用いた画像診断の前方浸潤、後方浸潤、門脈浸潤に対する正診率はそれぞれ65%, 84%, 86%であった。したがって、治療法の決定は、開腹診断を基準に行うべきであると述べられている。この臨床試験は、5-FUを増感剤とした化学放射線療法を外科切除と比較しているが、現在は塩酸ゲムシタピンを増感剤とした化学放射線療法の有用性が検討されており、再検討が必要になるかもしれない。

膵切除のような侵襲を伴う手術切除は、手術のリスクとこれに見合うアウトカムとのバランスが適応を決する条件となる。単一施設における後ろ向き解析で、年代ごとに手術死亡率が減少し、術後生存期間が改善されていることが報告されている²⁾³⁾(レベルIV)。Johns Hopkins大学では1970年から1994年に組織学的に膵管癌と診断され、PDが行われた201例についてアウトカムを10年ごとに解析した²⁾(レベルIV)。このシリーズの全体の手術死亡率は5%であるが、最初の52例については死亡率17%、のちの149例については死亡率0.7%であった。3年生存率は1970年代14%、1980年代21%、1990

56 CQ 4 外科的治療法

年代36%と有意に改善していた。大阪成人病センターでは膵頭部癌に対し、1971年から1981年の37人にR1(D1)手術、1981年から1986年の22人に対しR2(D2)手術を行い、手術死亡率がそれぞれ14%と5%であり、3年生存率はそれぞれ13%と38%であったと報告した³⁾(レベルⅣ)。これらの報告は、近年手術成績が改善してきていることを示しており、手術適応を推奨する側面的根拠といえる。

一方で膵切除手術は、手術を実施する施設の規模と、アウトカムに相関があることが報告されている。オランダの患者登録を用いて1994年から1998年にPDが行われた1,126人のアウトカムを解析した⁴⁾(レベルⅣ)。年間PD施行数が5件未満の施設では死亡率16%、5件から9件の施設では死亡率13%、10件から24件の施設では死亡率8%、25件以上行っている施設では死亡率1%であった。他にも同様の報告があり、いわゆるhigh-volume centerにおける膵切除手術の成績が良好であることが示されている⁵⁾⁶⁾(レベルⅣ)。また米国の癌登録を利用して、11の癌登録センターのデータから65歳以上の遠隔転移のない膵癌に対する治療切除396人の、予後規定因子を解析した結果、多変量解析で腫瘍径、リンパ節転移の有無、組織学的gradeとともに、医育機関での手術かどうか、予後因子として抽出された⁷⁾(レベルⅣ)。したがって、StageⅣaまでの膵癌に手術を推奨するが、手術を実施する施設については別途考慮が必要である。

膵体尾部癌(DP)については、膵頭部癌に比較して切除率が低いが、アウトカムは膵頭部癌と変わらないとする報告が多い。Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerで1983年から1994年に行われた膵癌に対する膵体尾部切除術のアウトカムを解析した結果、DP34人の手術死亡率は0%、5年生存率は14%であった⁸⁾(レベルⅣ)。Heidelberg大学で1972年から1990年までに膵癌に対して行われた13例のDPは、全体の中の切除率は12%、生存期間の中央値は13カ月であった⁹⁾(レベルⅣ)。Mayo Clinicで1963年から1987年に行われた治療切除となったDP44人について解析した。このうち膵癌は26人であったが、全体での手術死亡は2%、合併症率9%、生存期間中央値10カ月、2年生存率15%、5年生存率8%であった¹⁰⁾(レベルⅣ)。米国のVeterans Hospital 159施設で1987年から1991年に行われた膵癌に対するDP29例を、同時期のPD252例のアウトカムと比較した結果、死亡率は21%と8%、合併症率は44%と36%、平均生存期間は646日と453日であった¹¹⁾(レベルⅣ)。死亡率が高いのは、いろいろなレベルの病院全体の統計であるためと解析されている。以上の報告から、膵体尾部癌に対する切除基準の考え方は膵頭部癌は同様でよいと考えられる。

膵全摘術(TP)の結果についての報告は、おおむね膵全摘の適応について懐疑的である。Mayo Clinicで1951年から1978年に行われた51人の膵癌に対するTPについて、アウトカムを検討したところ、手術死亡率14%、入院期間26日、インスリン必要量24単位/日であり、3年生存率は9%、5年生存率は2.3%、生存期間の中央値13カ月であった。2人が糖尿病で死亡している。症例の31%が多中心性膵癌であり、49%に領域リンパ節転移陽性であった¹²⁾(レベルⅣ)。また、Brigham and Women's Hospitalで1970年