

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ピンは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ピ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、塩酸ゲムシタピ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. 塩酸ゲムシタピン; 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ピ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	
		—	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では塩酸ゲムシタピンの推奨度を、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、塩酸ゲムシタピ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ピ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ピ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ピ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】

塩酸ゲムシタピ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、塩酸ゲムシタピ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、塩酸ゲムシタピ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ション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/TI 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、塩酸ゲムシタビンが推奨される（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ビンを中心とした種々の比較試験が行われている。

1. 塩酸ゲムシタビン単独と他の抗癌剤との比較(表4-1)

塩酸ゲムシタビン単独と5-FUとの比較試験が行われ、塩酸ゲムシタビン群が、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プロテアーゼ阻害剤) がそれぞれ塩酸ゲムシタビン単独と比較され、いずれの試験においても塩酸ゲムシタビン群の生存期間が有意に良好であった³⁾⁴⁾ (レベル II)。

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

塩酸ゲムシタビンは、他の抗癌剤とも併用され、塩酸ゲムシタビ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、塩酸ゲムシタビンとシスプラチン、エピルピシン、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ビン単独療法に比べ、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) やエピルピシン単独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II)。

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、塩酸ゲムシタビン単剤治療が推奨される。

【明日への提言】

塩酸ゲムシタビ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.

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 検索性数 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。

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、標準的二次治療はは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, Oliani 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, Schwaner 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（ボラスか持続投与か）、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2A*とし、併用化学療法は5-FU（ボラ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, Kalser 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 (6000rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000rads + 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

- 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 CQ3 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 CQ3 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(20～25Gy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(40～50Gy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法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*