

7. 肝外胆管切除は必要か*

阪本良弘 江崎 稔 島田和明 小菅智男**

〔要旨〕 pT₂ 以深の胆嚢癌の治療で、肝外胆管を切除すべきか否かは議論のあるところである。当科で 1990～2006 年に切除した pT₂₋₄ 胆嚢癌 123 例中、肝外胆管に組織学的浸潤を認めなかった 59 例を対象として検討した。神経周囲浸潤を認めた場合、肝外胆管切除群 (n=15) の生存率が温存群 (n=7) よりも有意に良好であった (5 年生存率 50% vs 0%, p=0.01)。一方、リンパ節転移を認めた場合は、肝外胆管切除 (n=19) と温存群 (n=6) の生存率は同等 (p=0.87) であった。神経周囲浸潤の有無は胆管浸潤の有無や切除断端の陽性率と有意な相関関係があり、肝十二指腸間膜に近接する進行胆嚢癌症例は、予防的な肝外胆管切除の適応であると推論される。

はじめに

進行胆嚢癌はしばしば肝十二指腸間膜や肝外胆管に浸潤する。肝外胆管に浸潤を認めた症例に根治的切除を行う場合は、肝外胆管を合併切除する必要があることに異論はない。しかし、pT₂ 以深の胆嚢癌であっても、胆管に明らかな浸潤を認めない場合は、肝十二指腸間膜の郭清を確実にを行う目的で、肝外胆管を合併切除すべきか否かは明らかになっていない。肝外胆管切除と胆道再建を

行うことは、十二指腸の乳頭部による胆道系の調整機能を失うことを意味し、術後の胆汁漏や胆管炎などを合併しうる。また、肝十二指腸間膜のリンパ節は肝外胆管を温存しても郭清可能であることから、肝外胆管に浸潤を認めない場合には、予後を改善させる可能性がないのならば、肝外胆管切除を行うメリットはないことになる。

この命題に関しては、以前から議論を重ねてきた^{1,2)}。今までは 1980～2003 年の当科での切除例を対象としてきたが、本報告では比較的最近の 1990～2006 年の症例のみを対象にして再検討を行った。

I. 進行胆嚢癌手術における肝外胆管切除の意義—当科の経験から

1. 対象と方法

1990～2006 年に当科で切除を行った pT₂ 以深

キーワード：胆嚢癌，胆管浸潤，肝外胆管切除，神経周囲浸潤

* Is extrahepatic bile duct resection necessary during surgery for advanced gallbladder cancer?

** Y. Sakamoto, M. Esaki, K. Shimada (医長), T. Kosuge (副院長): 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1).

表1. 組織学的胆管浸潤を認めないpT₂₋₄胆嚢癌59例の予後因子. 単変量解析

因子	n	5年生存率(%)	p
pT(TNM)			
T ₁ , T ₂	39	81	0.001
T ₃ , T ₄	20	34	
肝浸潤			
なし	41	76	0.01
あり	18	41	
リンパ管浸潤			
なし	19	89	0.02
あり	40	50	
静脈浸潤			
なし	30	85	0.002
あり	29	33	
神経周囲浸潤			
なし	37	82	0.005
あり	22	33	
肝転移			
なし	54	71	< 0.0001
あり	5	NA	
リンパ節転移			
なし	34	66	0.54
あり	25	66	
切除断端			
陰性	51	69	0.30
陽性	8	47	
病期(TNM)			
IB, IIA	31	69	0.30
IIB, III, IV	28	62	

NA : not available

胆嚢癌123例から、絶対非治癒切除(n=3)、在院死亡(n=10)、他病死(n=2)、他院胆摘後郭清例(n=4)、その他(n=2)を除いた91例を解析対象とした。

[進行胆嚢癌に対する当科の手術方針について]

i) いわゆる拡大胆摘について：pT₂以深と診断した胆嚢癌に対しては胆嚢床肝実質の非系統的部分切除を伴う胆嚢摘出術(拡大胆嚢摘出術)を基本としており、No.12bcリンパ節のサンプリングと胆嚢管断端の迅速診断を行う。胆嚢管断端が陽性的場合は肝外胆管切除を追加する。胆嚢に限局した胆嚢癌症例で、No.12bcリンパ節に転移を認め

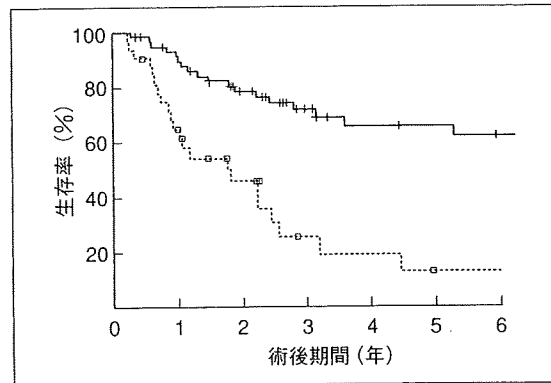


図1. pT₂以深胆嚢癌の組織学的胆管浸潤の有無からみた全生存率

実線：胆管浸潤なし(n=59), 点線：胆管浸潤あり(n=32)

ない場合は、原則として肝十二指腸間膜の郭清は行わない。リンパ節転移陽性的の場合やリンパ節転移を疑う場合は、肝十二指腸間膜や脾頭部周囲のリンパ節郭清を行うが、胆管切除の適応や郭清範囲については各術者の判断に委ねられてきた。

ii) 肝切除範囲について：肝床への浸潤を伴う胆嚢癌に対しては、浸潤部分に対して切除断端を陰性に保ちうるような肝切除を行う。系統的なS₄下S₅切除にはこだわらない。その他、腫瘍の浸潤範囲に応じて、拡大肝葉切除や脾頭十二指腸切除を行う。

対象とした91例の術式の内訳は、単純胆摘11例、拡大胆摘30例、肝S_{4,5}切除11例、拡大肝右葉切除24例、拡大肝左葉切除4例、脾頭十二指腸切除11例(うち、拡大肝右葉切除兼脾頭十二指腸切除3例を含む)であった。

このうち、組織学的に胆管に浸潤を認めたのは32例であり、胆管に浸潤を認めなかったのは59例であった。胆管に浸潤を認めた32例の全例で肝外胆管を切除した。

一方、胆管浸潤を認めなかった59例の術式の内訳は単純胆摘(n=8)、肝床切除(n=27)、肝S₄下S₅切除(n=9)、肝右葉切除(n=6)、その他の肝切除(n=3)、脾頭十二指腸切除を併用した肝切除(n=6)であった。このうち、胆管を切除さ

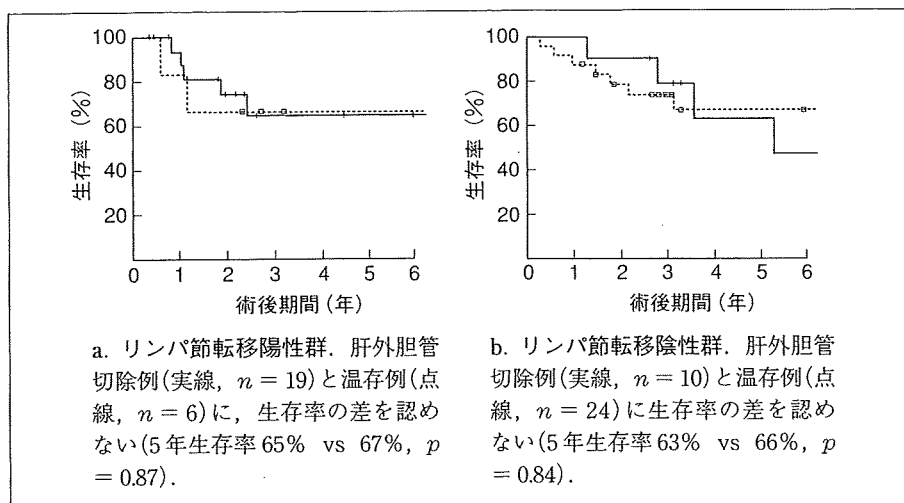


図2. リンパ節転移陽性群(a)と陰性群(b)における肝外胆管切除の予後に及ぼす意義

れた症例は29例(49%)であった。

2. 解析方法

組織学的に胆管浸潤を認めなかった59例の予後因子について, log-rank検定による単変量解析を行った。59例を, リンパ節転移の陽性例($n = 25$), 陰性例($n = 34$)に群分けし, 各群において, 肝外胆管の切除・温存によって背景や予後の差があるかを検定した。また, 神経周囲浸潤の陽性例($n = 22$), 陰性例($n = 37$)の各群で, 胆管切除の意義を同様に検討した。臨床病期はUICCのTNM分類の第6版に従って分類した。

3. 結果

組織学的な胆管浸潤の陽性例($n = 32$)の5年生存率は13%, 陰性例($n = 59$)の5年生存率は66%であり, 有意な差を認めた($p < 0.0001$, 図1)。組織学的に胆管浸潤が陰性である59例について, 単変量解析では, T因子の程度, 肝浸潤, リンパ管浸潤, 静脈浸潤, 神経周囲浸潤, 肝転移の有無について, その予後に有意な差がみられたが, リンパ節転移や切除断端の有無, 臨床病期の程度については予後に有意な差を認めなかった。

a) リンパ節転移の有無と肝外胆管切除

リンパ節転移陽性25例, 陰性34例の各群で, 肝外胆管を切除したグループと温存したグループの背景因子は同等であった。胆管切除の頻度はリ

ンパ節転移陽性群では65%, 陰性群では20%であり, 前者で有意に高かった($p < 0.001$)。しかし, リンパ節転移陽性, 陰性の各群で胆管切除の有無による生存率の差は認めなかった(図2)。

b) 神経周囲浸潤の有無と肝外胆管切除

神経周囲浸潤を認めた22例で, 肝外胆管を温存した7例と切除した15例の背景因子は臨床病期を含めて同等であった。一方, 神経周囲浸潤を認めなかった37例のうち, 肝外胆管を切除した14例では, 温存した23例よりもリンパ節転移が高率に認められた(64% vs 17%, $p = 0.004$)が, 臨床病期は同等であった。肝外胆管切除の頻度は神経周囲浸潤陽性群で68%, 神経周囲浸潤陰性群で37%であり, 前者で有意に高かった($p = 0.02$)。神経周囲浸潤陽性22例中, 肝外胆管を切除した15例は温存した7例に比して, 有意に良好な生存率を示した(図3a)。一方, 神経周囲浸潤陰性の37例において, 胆管切除の切除・温存による予後の差は認めなかった(図3b)。

c) 神経周囲浸潤の意義

胆管浸潤を認めない59例において, 神経周囲浸潤陽性群($n = 22$)は陰性群($n = 37$)に比して切除断端が陽性となる頻度が有意に高率であった(27% vs 5%, $p = 0.02$)。また, 組織学的胆管浸潤を認めた32例を含めた全91例において, 神経

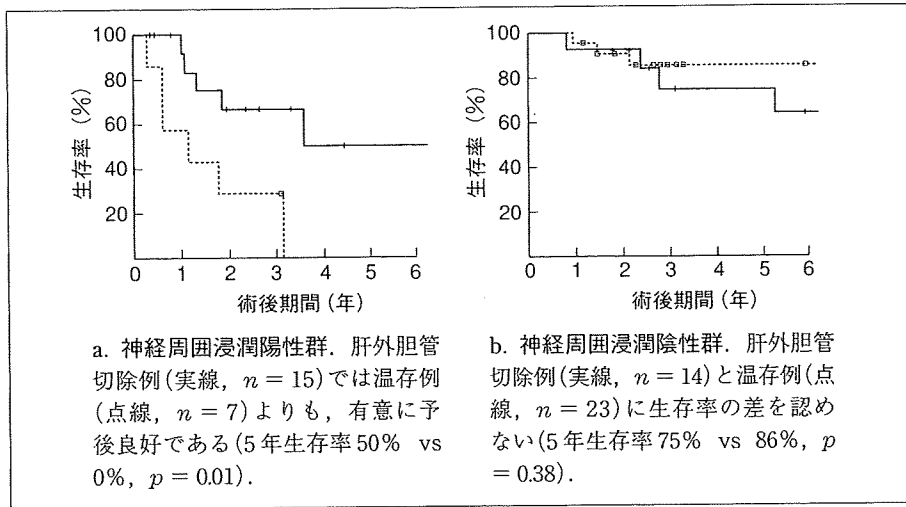


図3. 神経周囲浸潤陽性群(a)と陰性群(b)における肝外胆管切除の予後に及ぼす意義

表2. 神経周囲浸潤の有無と胆管浸潤や切除断端の関係について

	神経周囲浸潤		p
	なし	あり	
胆管浸潤			
なし	37	22	< 0.001
あり	3	29	

周囲浸潤と胆管浸潤のあいだに有意な相関性を認めた($p < 0.001$) [表2].

II. 考 察

胆管切除が予後を向上させるのか否かという命題には肯定的な見解と否定的な見解があり, 一概に結論づけるのは困難である(表3). しかし, 胆嚢癌の胆管浸潤例の予後はきわめて不良である点に異論はなく³⁾, 胆管浸潤と神経周囲浸潤に有意な相関性が認められ⁴⁾, 神経周囲浸潤も有力な予後不良因子であることが報告されている⁵⁾. 本研究の結果でも, 胆管浸潤例の91%に神経周囲浸潤を認め, 胆管浸潤を認めなかった59例においても, 神経周囲浸潤陽性例では陰性例に比して切除断端が陽性となる頻度が有意に高かった. 神経周囲浸潤陽性例において, 胆管を温存すると生存

率がきわめて不良であったことから(図3a), 神経周囲浸潤を認める症例では, 予防的な胆管切除を行ったほうがよいと推論される. しかし, 神経周囲浸潤の存在を術前画像や術中所見から正確に診断することは困難である. したがって, 肝十二指腸間膜に近接する進行胆嚢癌症例では, 肝外胆管切除を行って周囲結合組織を予防的に郭清する適応があると推定した.

本研究と同様の報告を1980~2003年の切除症例について行ってきた^{1,2)}. 本報告では対象症例をより最近の1990~2006年に絞り, やはり同様の結論を得た. しかし, ある術式の意義を検討する目的で, retrospectiveに条件を限定し, 非常に少ないサンプルを比較して予後を比較・検討する方法にはバイアスの介在が大きく, 得られた結論は慎重に吟味する必要がある. 理想的には胆管切除の必要性が不確定な臨床条件を設定し, 多施設共同のランダム化比較試験を行って確認すべきである. しかし, 胆嚢癌は有病率の低い疾患であり, 「ss以深胆嚢癌で胆管浸潤の必要性が不明」な設定で臨床試験を行うのは容易ではない. したがって, high volume centerのretrospectiveな検討結果からその術式の意義を検討することも, 一つの現実的な対応であると思われる.

リンパ節転移の広がり胆嚢癌の重要な予後因

表3. 胆嚢癌に対する胆管切除の意義に関する報告

報告者(年)	対象期間(年)	n	pT ₂ 以深胆嚢癌における 肝外胆管切除の条件
Tsukada ら ⁶⁾ (1996)	1981～1994	142	原則全例
Kosuge ら ^{10,11)} (1999)	1980～1996	55	直接浸潤, Stage IV
Kokudo ら ⁹⁾ (2003)	1978～2001	152	直接浸潤, リンパ節転移陽性, 合流異常
Shimizu ら ¹²⁾ (2004)	1985～2002	50	原則全例
Suzuki ら ¹³⁾ (2004)	1978～2001	53	体底部以外
Sakamoto ら ^{1,2)} (2006)	1980～2003	136	直接浸潤, リンパ節転移陽性など

報告者(年)	予防的胆管切除に ついでの見解	論 拠
Tsukada ら ⁶⁾ (1996)	肯定	胆管周囲のリンパ管が腫瘍進展のおもな経路である Stage 別に胆管切除・温存群を比較したが, I-III では生 存率に差がなかった
Kosuge ら ^{10,11)} (1999)	否定的	
Kokudo ら ⁹⁾ (2003)	リンパ節郭清の目的では否定的	胆管浸潤のないリンパ節転移陽性例において, 胆管切除 の有無によって生存率や再発様式に差を認めなかった
Shimizu ら ¹²⁾ (2004)	肯定	比較的早期癌でも肝十二指腸間膜の癌の存在を認めた. Skip metastasis も起りえる
Suzuki ら ¹³⁾ (2004)	体底部では否定的	pT ₂ の体底部に限局した胆管切除8例の無再発生存期間 が5年以上
Sakamoto ら ^{1,2)} (2006)	pn 陽性例で肯定	神経周囲浸潤 (pn) 陽性例では胆管切除群が温存群より 予後良好. pn は正確に診断できない

NA : not available

子であることは多くの報告で示されている⁶⁻⁹⁾.
しかし, 本研究においては, リンパ節転移の陽性
例でも陰性例と生存率は同等であった(図2). この
原因としては当科で扱った症例のリンパ節転移が
比較的限局していた可能性や, リンパ節郭清が
非常に効果的であった可能性が考えられるが, 詳
細は不明である. いずれにせよ, リンパ節陽性群
において肝外胆管切除と温存群に有意差は認めな
かった. Kokudo ら⁹⁾も, リンパ節転移陽性例に
おける胆管切除の意義を検討し, 同様の結果で
あったと報告した. また, Kosuge ら^{10,11)}はリンパ
節転移の有無を含めた Stage 別の解析で, 同様の
報告を行った. 肝外胆管切除を追加する当初の名
目は「確実なリンパ節郭清を行うこと」であった
と思われるが, リンパ節郭清だけの目的ならば,
肝外胆管を切除する必要はないと推論される.

本研究結果から, 胆嚢体部から底部付近の pT₂

胆嚢癌症例では胆管を温存することが可能である
が, 肝十二指腸間膜に近接する胆嚢癌症例は, 神
経周囲浸潤を伴っている場合は肝外胆管浸潤の予
備軍となるため, 肝外胆管の合併切除を伴った根
治的な郭清が推奨される.

おわりに

胆管に浸潤のない進行胆嚢癌症例における胆管
切除の意義は議論のあるところである. 当科の
retrospective な解析結果から, 肝十二指腸間膜
に近接する進行胆嚢癌症例では, 予防的な肝外胆
管切除が予後の向上に貢献する可能性があると推
論した.

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K et al :
Clinical significance of extrahepatic bile duct

- resection for advanced gallbladder cancer. J Surg Oncol 94 : 298-306, 2006
- 2) 阪本良弘, 小菅智男, 島田和明ほか: 進行胆嚢癌手術における肝外胆管切除の意義—胆管浸潤のない場合. 胆と膵 27 : 661-665, 2006
 - 3) Miyazki M, Itoh H, Ambiru S et al : Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. Br J Surg 83 : 478-481, 1996
 - 4) Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M et al : Hepatoduodenal ligament invasion by gallbladder carcinoma ; histologic patterns and surgical recommendation. World J Surg 27 : 260-265, 2003
 - 5) Yamaguchi R, Nagino M, Oda K et al : Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. Br J Surg 89 : 1130-1136, 2002
 - 6) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I et al : Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. Surgery 120 : 816-822, 1996
 - 7) Shimada H, Endo I, Togo S et al : The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. Cancer 79 : 892-899, 1997
 - 8) Chijiwa K, Nakano K, Ueda J et al : Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. J Am Coll Surg 192 : 600-607, 2001
 - 9) Kokudo N, Makuuchi M, Natori T et al : Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection. Arch Surg 138 : 741-750, 2003
 - 10) Kosuge T, Sano K, Shimada K et al : Should the bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer? Hepatogastroenterology 46 : 2133-2137, 1999
 - 11) 小菅智男, 島田和明, 佐野 力ほか: 胆管切除の根拠—臨床成績からみた検討. 胆と膵 25 : 155-158, 2004
 - 12) Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H et al : Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? Surgery 136 : 1012-1017, 2004
 - 13) Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K et al : Appraisal of surgical treatment of pT2 gallbladder carcinomas. World J Surg 28 : 160-165, 2004

*

*

*



■B5判・342頁 2003.9.
定価7,875円(税込)
ISBN4-524-22053-4

Physical Symptoms and Signs for Postgraduate Training

卒後初期研修のための
理学的診断法

●著 Browse, N. L. ●共訳 塚田一博・宮崎勝・山口明夫

初期研修(スーパーローテート)に当たり知っておくべき外科疾患について、診断学の基本である検査機器に頼らない臨床現場での患者の診かたを系統立ててまとめた、新米レジデントのための minimum requirement. 患者の症状・徴候を病態生理学的観点から科学的にとらえ、論理づけのしっかりした記述で診断へと導く。症状・徴候や手技は多くのシェーマや写真でわかりやすく示し、まとめや分類は表にして随所に挿入。オールカラー。

nkp 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6
(営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230
www.nankodo.co.jp

061115tsu

膵癌切除後の補助療法

上野 秀樹 奥坂 拓志 小菅 智男

「肝胆膵」 第55巻 第5号 別刷

(2007年11月)

アークメディア

膵癌切除後の補助療法

上野 秀樹* 奥坂 拓志* 小菅 智男**

索引用語：膵癌，補助療法，化学療法，放射線療法，総説

1 はじめに

予後不良な膵癌の治療成績を向上させるためにはどうしたら良いか？この難解な問題に対して、過去から現在に至るまで、多くの研究者が打開策を見つけるために努力を続けてきた。現時点では膵癌を根治できる治療は外科切除のみであることから、外科切除の対象となるUICC stage IとII、特に比較的予後の良いstage Iの段階で患者を発見することが、長期生存例を増やすために重要なことは明白である。しかしながら、超音波内視鏡やMDCT (Multi-Detector row CT) など画像診断の進歩により2 cm前後の小膵癌が発見されるようになった現在においても、いまだ膵癌の効果的なスクリーニング方法は確立されておらず、早期発見は依然困難な状況にある。膵癌患者のうち切除可能な状態で発見されるのは全体の約2割で、切除されても多くが再発するため切除例の5年生存率は20%程度と報告されており、外科切除にて根治する

のは膵癌患者全体の4%前後と考えられている¹⁾。

外科切除のみでは限界がある現状において膵癌患者の予後を改善するためには、非切除治療の進歩が必要であり、世界中で化学療法や放射線療法などの研究が活発に行われている。これらの非切除治療は、主に切除不能進行例に対して成果をあげてきたが(遠隔転移性切除不能膵癌：進行癌の項目参照)、切除可能例に対しても「補助(アジュバント)療法」としてさまざまな取り組みが行われている。本稿では、それらの取り組みの中からランダム化比較試験(Randomized controlled trial; RCT)の結果を中心にレビューし、補助療法の現状と展望を述べる。

2

膵癌切除例に対する標準的な補助療法は？

乳癌や大腸癌では、大規模なRCTによって切除例に対する補助療法の延命効果が示されており、国際的な標準治療が確立してい

Hideki UENO et al: Adjuvant therapy for resected pancreatic cancer

* 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科 [〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]

** 同 肝胆膵外科

表1 膵癌術後化学放射線療法のRCT

報告者	報告年	治療	患者数	MST (月)	2生率(%)	P値
Kaiserら ⁴⁾ (GITSG)	1985	5-FURT→5-FU	21	20	42	0.035
		経過観察	22	11	15	
Klinkenbijlら ⁵⁾ (EORTC)	1999	5-FURT	60	17.1	37	0.099
		経過観察	54	12.6	23	
Neoptolemosら ⁶⁾ (ESPAC-1)	2004	5-FURTあり	145	15.9	29	0.053
		5-FURTなし	144	17.9	41	
Regineら ⁷⁾ (RTOG)	2006	<全症例>				
		GEM→5-FURT→GEM	221	18.8	NA	0.15
		5-FU→5-FURT→5-FU	221	16.9	NA	
		<膵頭部癌のみ>				
		GEM→5-FURT→GEM	187	20.6	NA	0.033
		5-FU→5-FURT→5-FU	194	16.9	NA	

5-FURT: 5-FU併用化学放射線療法, MST: 生存期間中央値, 2生率: 2年生存率, NA: データなし

る。膵癌に対しても切除不能例に関しては、gemcitabine (GEM)を中心とする化学療法の症状緩和効果と延命効果が国際的に評価されており、標準治療として世の中に広く普及している^{2,3)}。しかし、切除例に対する補助療法に関しては、近年研究が活発に行われいくつかのエビデンスが提唱されているものの、世界的に認められた標準治療はいまだ存在していない。その背景には、膵癌は切除可能例が少なく大規模なRCTを行うことが難しいといった事情に加え、術後に化学放射線療法を行うことの意義に関して米国と欧州で意見が対立していることが大きな要因として挙げられる。後述するように、それぞれの地域で行われたRCTを含む臨床試験の結果の基つき、米国では化学放射線療法に対して肯定的、欧州では化学放射線療法に否定的かつ化学療法に肯定的な見解を持つ研究者が現在大多数を占めており、国際標準の補助療法を確立することが難しい状況になっている。現在欧州では化学放射線療法の是非を問うRCT (化学療法単独vs. 化学療法+化学放射

線療法)が進行中であり、これらの臨床試験の積み重ねによって問題が解決されていくことを期待したいが、コンセンサスが得られるためには今後国際的な共同研究が行われる必要があるだろう。

なお、補助療法はその時期により、術前、術中、術後に分類されるが、膵癌に関しては術前、術中補助療法の研究は少ないことから、本稿では術後補助療法(化学放射線療法と化学療法)に焦点を絞って解説する。

3 術後補助化学放射線療法

膵癌術後の補助化学放射線療法に関して、これまでに報告されたRCTの結果を表1に示す。GITSGとRTOGは米国、EORTCとESPAC-1は欧州で行われた試験である。

GITSGは20年以上も前に行われたRCTであるにもかかわらず、現在まで影響を及ぼしている試験である。このRCTでは、切除後の化学放射線療法が経過観察のみと比較され、化学放射線療法を受けた群の方が生存期間が有意に優れていたことが示された(生存

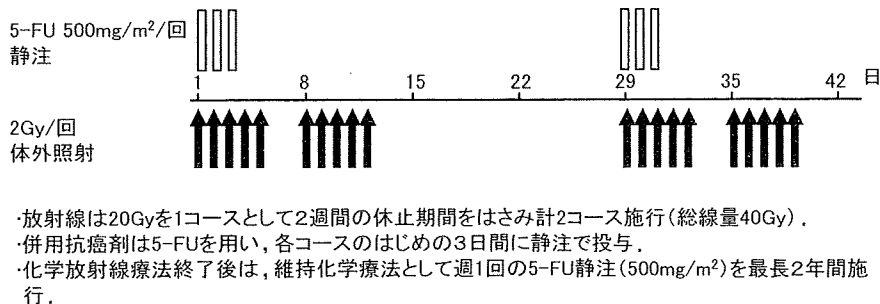


図1 GITSGが用いた化学放射線療法のレジメン

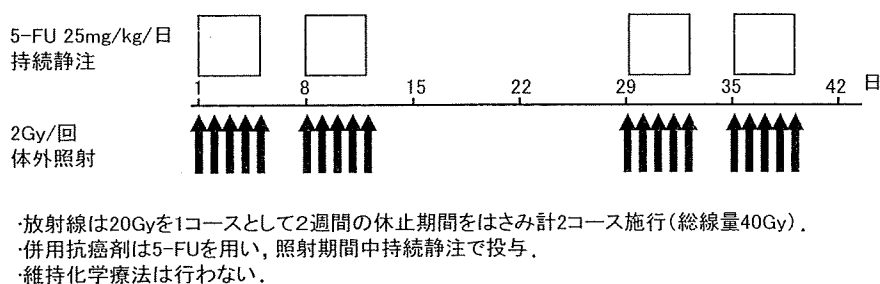


図2 EORTCが用いた化学放射線療法のレジメン

期間中央値 (median survival time; MST) : 20カ月対11カ月, P値0.035)⁴⁾. GITSGのレジメンでは分割投与の放射線療法(20Gy×2)に5-FUの静注が併用され, さらに維持化学療法として5-FUの静注が行われた(図1). このRCTに関しては, 症例集積不良のため解析対象が43人という非常に小規模な試験であったことや, 組織学的治癒切除例を対象としたにも関わらず経過観察群の治療成績が悪すぎるといったことなどが批判されている. しかし米国では, その後この結果を否定するようなRCTが報告されておらず, 現在でも化学放射線療法が標準補助療法として認識されている.

一方, 欧州にはGITSGの結果に疑問を抱く研究者が少なからず存在し, EORTCによって追試が行われた⁵⁾. EORTCで用いられたレジメンはGITSGと類似しているが, 5-FUは照射期間中持続静注で用いられ, 維

持化学療法は行われなかった(図2). GITSGよりも多い114人の患者を対象に解析が行われた結果, 化学放射線療法群の治療成績は経過観察群よりもやや良好な傾向を示したものの, 統計学的有意差は認められなかった(MST: 17.1カ月対12.6カ月, P値0.099).

EORTCの結果を受けて, 欧州では膀胱癌に対する術後化学放射線療法の効果を疑問視する声が強くなったが, 化学放射線療法群の成績がやや良かったことから, 症例数をもっと多ければ有意差がついたのではないかという意見も寄せられた. GITSGもEORTCも結論を導くには規模が小さすぎるといった批判を背景に, 1990年代に大規模なRCTがESPAcによって計画された(ESPAc-1)⁶⁾. このRCTでは, 化学放射線療法だけでなく化学療法の意義も, 2×2ファクトリアルデザインという手法を用いて検討された(表2). なお, 化学放射線療法にはGITSGのレジメンが採用

表2 ESPAC-1の症例割付と解析方法

		化学放射線療法		合計
		あり	なし	
化学療法	あり	72	75	147
	なし	73	69	142
合計		145	144	

- ・症例は、化学放射線療法のみ、化学療法のみ、両方ともあり、両方ともなし(経過観察)の4群に均等に割付けられた。
- ・解析する際には、化学放射線療法の有無、化学療法の有無で全体がそれぞれ2分割され、治療成績の比較が行われた。

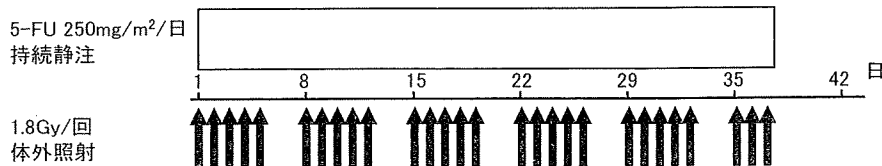
され、化学療法には5-FUとleucovorin (LV)の併用が用いられている。289人が対象となった最終解析では、後述するように化学療法に関しては延命効果が示されたが、化学放射線療法に関しては有意差が認められず、むしろ化学放射線療法群の成績は非施行群の成績を下回る結果となった(MST: 15.9カ月対17.9カ月, P値0.053)。本試験では放射線治療における品質管理の問題や、割り当てられた治療の完遂率の低さ、解析方法の問題点などが指摘されているが、欧州ではEORTCやESPACの結果に基づいて、術後の化学放射線療法を否定的に考える研究者が多数派となっている。

一方、米国では長らく補助療法に関するRCTの報告が途絶えていたが、最近RTOGが442人を解析対象とした大規模なRCTの結果を報告した⁷⁾。しかしこのRCTの目的は、化学放射線療法の是非を問うことではなく、化学放射線療法に付加して行う化学療法の内容を検討することであった。5-FUを用いた化学放射線療法が両群で行われ、それに付加する化学療法として5-FUとGEMの比較が行われた(図3)。その結果、全症例での解析では5-FU群とGEM群の生存期間に差はなかつ

たものの、腭頭部癌のみを対象とした解析ではGEM群の方が有意に優れた成績であることが報告された(MST: 20.6カ月対16.9カ月, P値0.033)。腭頭部癌のみで解析を行い有意差が認められたことをどのように解釈するか問題が残るが、米国では現在5-FUを用いた化学放射線療法とGEMを用いた化学療法の併用が広く行われている。

化学放射線療法の新たな試みとしては、1990年代後半よりGEMと放射線療法の併用が活発に検討されてきたが、副作用が比較的強いことが明らかになり、GEMの投与量や照射線量を減らす、あるいは照射野を絞るなどといった工夫が必要とされてきた。Blackstockらは、週2回投与のGEM (40 mg/m²)と50.4 Gyの放射線療法を併用するレジメンを用いて第II相試験を行い、MST 18.3カ月という結果を報告している⁸⁾。さらに現在、EORTCがGEM単剤+GEM併用化学放射線療法とGEM単剤療法とを比較する大規模なRCTを欧州行っており、結果が待たれている(EORTC 40013)⁹⁾。その他、注目されている化学放射線療法としては、米国のManson Medical Centerから紹介された3剤(5-FU, CDDP, IFN α)を併用したレジメンがある。彼らは43人の切除例に対してこの治療を行い、5年生存率が55%という極めて良好な成績を報告している¹⁰⁾。現在、米国で再現性をみるための多施設共同の第II相試験が行われており(ACOSOG-Z05031)¹¹⁾、ドイツではこの3剤併用化学放射線療法とESPAC-1で用いられた化学療法(5-FU+LV併用)とを比較するRCTが行われている(CAPRI trial)¹²⁾。

また、近年、放射線治療に分子標的薬剤やワクチン療法などの新しい治療法を併用した補助療法の開発が積極的に試みられている



- ・放射線は休止期間を設けず28回照射(総線量50.4Gy)。
- ・併用抗癌剤は5-FUを用い、照射期間中持続静注で投与。
- ・5-FU群:5-FU持続静注(5-FU 250mg/m²/日)を化学放射線療法前に3週間、後に4週間×2施行。
- ・GEM群:GEM(1000mg/m²)週1回、3投1体を1コースとして前に1コース、後に3コース施行。

図3 RTOGが用いた化学放射線療法のレジメン

表3 膵癌術後化学療法のRCT

報告者	報告年	治療	患者数	MST (月)	2生率(%)	P値
Bekkevold ら ¹³⁾ (NORWAY)	1993	ADR + MMC + 5-FU	30	23	43	0.10
		経過観察	31	11	32	
Takada ら ¹⁴⁾ (JAPAN)	2002	5-FU + MMC	81	NA	NA	NS
		経過観察	77	NA	NA	
Neoptolemos ら ⁶⁾ (ESPAC-1)	2004	5-FU + LVあり	147	20.1	40	0.009
		5-FU + LVなし	142	15.5	30	
Kosuge ら ¹⁵⁾ (JAPAN)	2006	5-FU + CDDP	45	12.5	NA	0.94
		経過観察	44	15.8	NA	
Oettle ら ¹⁷⁾ (CONKO-001)	2007	GEM	179	22.1	47.5	0.06
		経過観察	175	20.2	42	
Kosuge ら ¹⁸⁾ (JAPAN)	2007	GEM	58	22.3	48.3	0.29
		経過観察	60	18.4	39.8	

MST: 生存期間中央値, 2生率: 2年生存率, NA: データなし, NS: 有意差なし

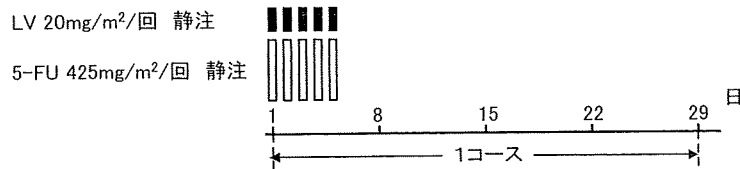
が、まだ効果は明らかになっていない。

4 術後補助化学療法

表3に膵癌に対する術後補助化学療法に関して、これまでに報告されたRCTの結果を示す。米国では前述したように補助化学放射線療法が1980年代より標準治療とみなされてきたため、補助化学療法を評価することは難しい状況にあり、これらの研究は米国以外の欧州や日本で進められてきた。

1990年代の後半にGEMが登場するまで、補助化学療法の中心となってきた薬剤は5-FUであり、いくつかの併用療法が試みら

れている。最も古いものは1993年にノルウェーのBakkevoldらが報告したRCTで、61人のファーター乳頭癌を含む膵癌切除例を対象として術後AMF療法(ADR + MMC + 5-FU)と経過観察との比較が行われた。彼らは、MSTは23カ月対11カ月と化学療法群が優れていたと報告しているが、全生存期間の解析では有意差は認められなかった¹³⁾。日本でもTakadaらが5-FUとMMCの併用療法と経過観察との比較を、Kosugeらが5-FUとCDDPの併用療法と経過観察との比較を報告しているが、いずれも生存期間に有意差は認められていない^{14,15)}。



・第1日目から第5日目までleucovorin (LV)および5-FUを静注。その後第28日目まで休薬。
 ・以上を1コースとして6コース施行。

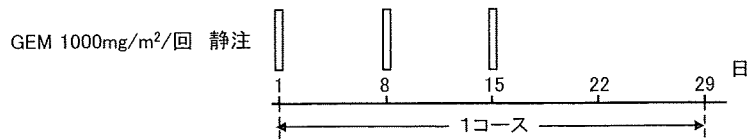
図4 ESPACが用いた化学療法のレジメン

これらの結果とは対照的に、大規模な国際多施設共同試験にて5-FUを用いた術後補助化学療法の有用性を示したのが前述したESPAC-1である。図4にESPAC-1で採用された5-FUとLV併用療法のレジメンを示す。2×2ファクトリアルデザインを用いた補助化学療法に関する解析では、補助化学療法ありの群(147人)のMSTは20.1カ月、補助化学療法なしの群(142人)のMSTは15.5カ月で、補助化学療法を受けた方が生存期間が有意に長かったことが示された(P値0.009)。さらに、ESPAC-1までに報告されたRCT (GITSG, EORTC, Bakkevoldら, Takadara, ESPAC-1)の結果に基づいてメタアナリシスが行われ、5-FUを中心とする化学療法は有意に死亡のリスクを低下させることが報告された(ハザード比0.75, 95%信頼区間0.64～0.90, P値0.001)¹⁶⁾。このメタアナリシスはESPAC-1の影響を強く受けており(解析対象の半数近くはESPAC-1の症例)、ESPAC-1には前述したように試験の質や解析方法などの点でいくつか問題があることから、これらの結果を世界中の研究者がすんなりと受け入れているわけではない。しかし、大規模なRCTで補助化学療法の延命効果を示したESPAC-1の影響力は大きく、化学療法を膵癌術後補助療法のスタンダードとする考えが、現在欧州中心に広がっている。

5-FUに続いて、現在活発に研究されてい

るのが、切除不能進行膵癌に対して標準治療となっているGEMである。Oettleらドイツの研究者は、膵癌術後にGEM群と経過観察群との比較を行い(CONKO-001)、2005年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で結果を報告した¹⁷⁾。GEMは一般的な投与方法が用いられ、6コース施行された(図5)。両群合わせて354人が解析対象となり、この試験のプライマリーエンドポイントである無再発生存期間(disease-free survival; DFS)に関しては、GEM群の中央値13.4カ月、経過観察群の中央値6.9カ月で有意にGEM群の方が長いことが示された(P値<0.001)。一方、生存期間に関しては、GEM群のMST 22.1カ月、経過観察群のMST 20.2カ月でGEM群の方が優れた傾向にあったものの、P値0.06で統計学的有意差は証明されなかった(図6)。

GEM vs. 経過観察のRCTは日本でも行われており、第14回欧州癌学会議(ECCO 14)で結果が報告された¹⁸⁾。このRCTでは118人が解析対象となり、GEMはCONKO-001より短い3コースの投与が採用された。DFSの中央値はGEM群が11.4カ月、経過観察群が5.0カ月で、GEM群が有意に優れていた(P値0.01)。しかし、全生存期間に関しては、GEM群が良好であったものの有意差は認められなかった(MST: 22.3カ月対18.4カ月, P値0.29)。GEMの副作用の大半は一過性で重篤なものは稀であったが、Grade 3以上の



- ・第1日目, 第8日目, 第15日目にGEMを30分で点滴静注,
- ・28日を1コースとして6コース施行.

図5 CONKO-001が用いた化学療法のレジメン

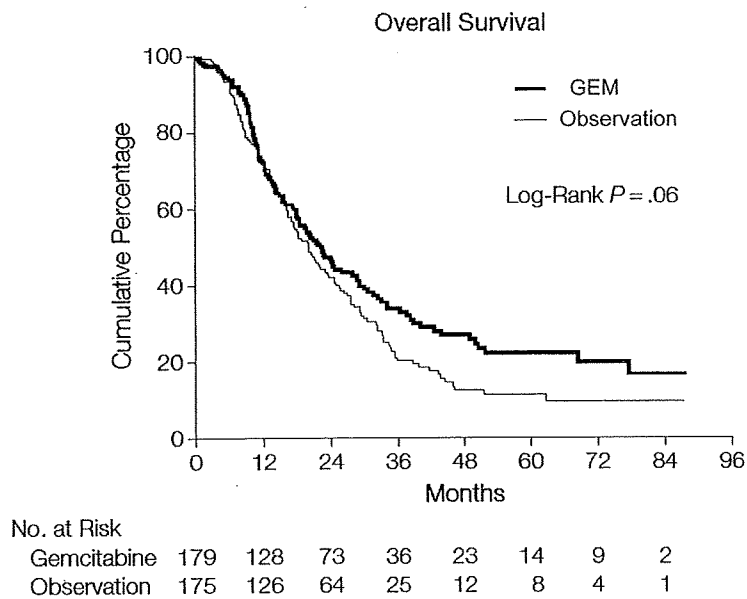


図6 CONKO-001の結果(文献17より引用)

好中球減少が70%に認められた。切除例は非切除例よりも骨髄抑制を始めとする副作用が強く出る可能性があり、注意が必要と思われた。日本の治療成績はCONKO-001の成績と非常に類似しており、高い再現性が認められたことはGEMによる術後補助化学療法の有効性を示唆していると考えられた。

現在欧州では、経過観察, 5-FU + LV, GEMの3群を比較した大規模なRCT (ESPAC-3)が行われている¹⁹⁾。また、わが国では進行膵癌に対してTS-1が良好な治療成績を示し膵癌に対する保険適応となったことを受けて、TS-1を用いた補助化学療法の開発

が現在活発に行われている。

5 まとめ

膵癌に対して、世界標準の補助化学療法は確立していないが、近年RCTが活発に行われており、エビデンスが蓄積されつつある。

米国は、欧州から化学放射線療法に否定的な報告がされた後でも、依然化学放射線療法を支持する姿勢を貫いており、最近では、NCIのデータベースから3,008人の膵癌切除例の情報を収集し、放射線治療を受けた群の方が受けなかった群よりも生存期間が有意に長かったこと(MST 17カ月対12カ月, P値

<0.0001)が報告されている²⁰⁾。しかし一方で、術後の放射線治療の研究はやや停滞気味な印象があり、最近では術前の補助化学放射線療法の開発が活発化しているようである。

欧州では、ESPAC-1, CONKO-001の影響で、現在5-FU + LVもしくはGEMが術後補助化学療法として広く受け入れられている。これらのどちらがより優れているかに関しては、近い将来ESPAC-3が明らかにするであろう。欧州では、より有効な補助化学療法の開発に力が入れられており、併用化学療法や分子標的薬剤などが積極的に試みられている。また、化学放射線療法と化学療法を比較するRCTも進行中であり、結果が待ち望まれる。

わが国もCONKO-001や自国で行われたRCTの結果を受けて、膵癌切除後にGEMを投与することが、選択肢の一つとして認められつつある。TS-1を用いた補助化学療法も期待されており、今後の研究の進展が楽しみである。ただし、これらの治療を検討する際は、膵癌では標準的な補助療法は確立しておらず経過観察も選択肢の一つであることを患者に十分説明した上で、副作用に細心の注意を払って行うことを忘れてはならない。

文 献

- 1) Jemal A, Siegel R, Ward E et al : Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57 : 43-66, 2007
- 2) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 : 2403-2413, 1997
- 3) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25 : 1960-1966, 2007
- 4) Kalsner MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120 : 899-903, 1985
- 5) Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230 : 776-782, 1999
- 6) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 : 1200-1210, 2004
- 7) Regine WF, Winter KW, Abrams R et al : RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24 : 1802, 2006 (suppl 18, abstr 4007)
- 8) Blackstock AW, Mornex F, Partensky C et al : Adjuvant gemcitabine and concurrent radiation for patients with resected pancreatic cancer : a phase II study. *Br J Cancer* 95 : 260-265, 2006
- 9) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00064207?term=EORTC+AND+pancreatic+cancer&rank=1>
- 10) Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW : Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 185 : 476-480, 2003
- 11) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00059826?term=ACOSOG+Z05031&rank=1>
- 12) Knaebel HP, Märten A, Schmidt J et al : Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma - CapRI: study protocol. *BMC Cancer* 5 : 37, 2005
- 13) Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O et al : Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater-results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 29A : 698-703, 1993
- 14) Takada T, Amano H, Yasuda H et al : Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective

- randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95 : 1685-1695, 2002
- 15) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K et al : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP) . A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36 : 159-165, 2006
- 16) Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C et al : Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92 : 1372-1381, 2005
- 17) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* 297 : 267-277, 2007
- 18) Kosuge T, Ueno H, Matsuyama Y et al : A randomized phase III study comparing gemcitabine monotherapy with observation in patients with resected pancreatic cancer. *ECCO 14, 2007* (abstr 3504)
- 19) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00058201?term=ESPAC3&rank=1>
- 20) Hazard L, Tward JD, Szabo A et al : Radiation therapy is associated with improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma : results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry data. *Cancer* 110 : 2191-2201, 2007

*

*

*

Pharma

The Review of Medicine and Pharmacology

Medica

Volume 26

別刷

メヂカルレビュー社

切除可能膵癌に対する 補助療法

国立がんセンター中央病院肝胆膵内科*, 肝胆膵外科**

上野 秀樹*, 奥坂 拓志*, 小菅 智男**

KEY WORDS

- 膵癌
- 補助療法
- 放射線療法
- 化学療法

はじめに

膵癌患者の2割程度は外科切除の対象となるが、その多くは再発してしまうため、切除例の生存期間中央値 (median survival time; MST) は18ヵ月前後、5年生存率は10~20%と不良である。切除例の予後を改善するために、抗癌剤や放射線を用いた補助療法が近年積極的に試みられており、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) に基づくエビデンスも増えつつある。本稿では、膵癌に対する補助療法の現状と展望について、術後補助療法を中心に解説する。

I. 膵癌補助療法の現状

切除可能膵癌に対しては主に術後補助療法の開発が進められてきたが、RCTの報告は少なく、その結果は一定していない^{1)~6)} (表)。切除後の補助化学放射線療法に関しては、5-FU併用

放射線療法+5-FU (5-FURT→5-FU) を受けた患者群のほうが経過観察のみの群よりも有意に生存期間が優れていたことを示す小規模なRCTが1985年に米国のグループ (GITSG) から報告され¹⁾、以後、現在に至るまで米国では化学放射線療法が標準的な補助療法として認識されている。しかし、その後、欧州で行われた2つのRCT (EORTC, ESPAC-1) では、いずれも切除後の補助化学放射線療法の延命効果を証明することはできなかった²⁾³⁾。一方、切除後の補助化学療法に関しては、欧州や日本で活発に研究が行われており、近年いくつかのRCTが報告されている。それらのなかで、5-FU中心の補助化学療法に関しては4つのRCTが報告されており、症例数の少ない3つのRCTでは明らかな延命効果は証明されなかったが、ESPAC-1では5-FU+ロイコボリン (LV) による補助化学療法を受けた群は受けなかった群よりも生存期間が有意に長かったことが示された^{3)~6)}。

Adjuvant therapy for resected pancreatic cancer

Hideki Ueno

Takuji Okusaka (医長)

Tomoo Kosuge (副院長)

表. 膵癌術後補助療法のRCT

報告者	報告年	治療	患者数	MST(月)	2年生存率(%)	p値
Kaiserら ¹⁾ (GITSG)	1985	5-FURT→5-FU	21	20	42	0.035
		経過観察	22	11	15	
Klinkenbijlら ²⁾ (EORTC)	1999	5-FURT	60	17.1	37	0.099
		経過観察	54	12.6	23	
Bekkevoldら ⁴⁾ (NORWAY)	1993	ADR+MMC+5-FU	30	23	43	0.10
		経過観察	31	11	32	
Takadaら ⁵⁾ (JAPAN)	2002	5-FU+MMC	81	NA	NA	NS
		経過観察	77	NA	NA	
Kosugeら ⁶⁾ (JAPAN)	2006	5-FU+CDDP	45	12.5	NA	0.94
		経過観察	44	15.8	NA	
Neoptolemosら ³⁾ (ESPAC-1)	2004	5-FURTあり	145	15.9	29	0.053
		5-FURTなし	144	17.9	41	
		5-FU+LVあり	147	20.1	40	
		5-FU+LVなし	142	15.5	30	

5-FURT: 5-FU併用放射線療法, MST: 生存期間中央値, NA: データなし
Bekkevoldらの報告はVater乳頭部癌症例含む。

ESPAC-1は膵癌に対する補助療法のRCTとしては大規模であり、補助化学療法の延命効果をはじめて示した試験として評価されたが、試験デザインの複雑さやquality controlの悪さを指摘する声もあり、5-FUを中心とする補助化学療法に対する世界的な見解は定まっていない。以上のように、膵癌の補助療法に関しては化学放射線療法を標準とする米国と化学療法を中心に考える欧州との間で意見の相違があり、現時点では世界的なコンセンサスが得られた標準治療は確立していない⁷⁾⁸⁾。

II. 新しい補助療法の試み (最近報告された 臨床試験および 進行中の臨床試験)

1. 補助化学放射線療法

米国ではGITSGの結果に基づき5-FURT→5-FUが標準治療とされて

きたが、さらに治療成績を向上させるためにさまざまな取り組みが行われている。

2006年のASCOで報告されたRTOG 9704は、化学放射線療法に付随して行う化学療法の意義を検討するために行われたRCTである⁹⁾。対象は肉眼的に治癒切除が得られた膵癌患者で、切除後に5-FU→5-FURT→5-FUを受けた患者群とGemシタピン(GEM)→5-FURT→GEMを受けた患者群の治療成績が比較された。5-FURTは、GITSGの際には2週間の休止期間をはさんだ総線量40Gyの体外照射と短期間の5-FU急速静注が用いられたが、RTOGではより高い効果を期待して、休止期間を設けない総線量50.4Gyの体外照射と持続静注の5-FU (250mg/m²/日)が採用された。5FURTの前に約1ヵ月間化学療法(5-FUもしくはGEM)を行うレジメンが採用されたのは、術後の回復期に比較的低侵襲な化学療法を入れる

ことによって、できるだけ補助療法を早く開始することを期待したものと思われる。なお、膵癌補助療法のRCTでははじめて照射野の前向きな品質保証が行われた。1998年より330人の登録を目指して試験が開始されたが、登録が順調だったためパワーを増やすことを目的に目標症例数が518人に変更され、さらに膵頭部のみ解析もプライマリーエンドポイントに追加された。全登録例538人中解析対象となったのは442人で、442人全例での解析では5-FU群とGEM群の間に生存期間の差は認められなかった(MST: 5-FU群 1.41年 vs. GEM群 1.57年, p=0.15)。しかし、膵頭部癌のみ(381人)の解析ではGEM群が有意に生存期間が優れていたことが示された(MST: 5-FU群 1.41年 vs. GEM群 1.72年, p=0.033)。GEM群のほうが血液毒性は強かったが発熱性好中球減少の頻度に変わりはなく、両群とも治療の完遂率は80%以

上と良好であった。この結果に基づき、研究者らは5-FURTにGEMを併用する治療の有用性が証明されたと報告している。本試験は術後に5-FUとGEMをはじめて比較したRCTとして興味深いのが、なぜ膵頭部癌のみで解析を行ったのか、またなぜ膵頭部癌でのみ有意差が得られたのか、理由は明らかになっていない。

化学放射線療法自身の工夫としては、照射の際に5-FUの代わりにGEMを併用した放射線療法(GEMRT)が1990年代後半より活発に試みられてきた。しかし、研究が進むにつれてGEMRTの血液毒性や消化器毒性は予想以上に強いことが明らかになり、GEMの減量や照射線量の減量、照射野の縮小などが必要とされた。Blackstockらは40mg/m²という非常に低用量のGEMを週2回、50.4Gyの照射期間中に投与方法を用いてGEMRTの第Ⅱ相試験を行った¹⁰⁾。46人の膵頭部癌患者が治療を受け、無再発生存期間(disease-free survival; DFS)の中央値は10.3ヵ月、MSTは18.3ヵ月という成績が報告された。病理組織学的治癒切除例(R0)を対象とした割に平凡な成績であるが、彼らは再発例のなかで局所再発をきたした患者が18%と低率であったことから良好な局所コントロールが得られたことを主張している。一方Demolsらは、GEM単独の化学療法を2コース投与後に週1回投与のGEM(300mg/m²)と総線量45Gyの体外照射を併用したGEMRTを30人の膵頭部癌切除例(R0)に対して行い、DFS中央値は14.5ヵ月、MSTは19ヵ月であったことを報告している¹¹⁾。副作用のため照射期間中に40%の患者がGEMの減量を必要としたが、重篤な毒性は認め

られなかった。この結果に基づき、現在欧州ではEORTCがGEM→GEMRTとGEM単独とを比較する第Ⅱ/Ⅲ相試験を行っている(EORTC40013)¹²⁾。本試験では538人の膵頭部癌病理組織学的根治切除例が集積される予定で、GEM→GEMRT群はGEM 2コース→50.4Gyの体外照射+週1回のGEMを、GEM単独群はGEMの通常投与4コースを受けることになっている。化学放射線療法と化学療法とを直接比較したRCTは過去になく、どのような結論が導き出されるのか、結果が楽しみである。異なる方法としては、GEMの投与量を重視して放射線の照射野を絞ったGEMRTが試みられている。Allenらは、GEMは1,000mg/m²の週1回投与に固定し、徐々に照射線量を増加する第Ⅰ相試験を行い、総線量39Gyが最大耐用量であったことを報告している¹³⁾。また、術後にGEMRTなどの化学放射線療法を行うのは体力的に負担がかかるため、術前に補助療法として行う方法が最近米国で積極的に試みられている。

その他、注目されている化学放射線療法のレジメンに、Virginia Mason Medical CenterのPicozziらが行ったInterferon-based chemoradiationがある¹⁴⁾。彼らは43人の膵頭部癌切除例を対象に、45~54Gyの体外照射に5-FUの持続静注とシスプラチン、alpha-interferonとを併用した化学放射線療法の第Ⅱ相試験を行い、毒性は強かったものの5年生存率が55%と非常に良好であったことを報告している。このレジメンに関しては、現在米国で追試(多施設共同第Ⅱ相試験)が行われており(ACOSOG-Z05031)¹⁵⁾、さらにドイツのHeidelberg大学で、このレジメンとESPAC-1で用いられた化学療法(5-FU

+LV併用)とを比較するRCT(CapRI trial)が行われている¹⁶⁾。

2. 補助化学療法

ESPAC-1では5-FU+LVが化学療法のレジメンに採用され、補助化学療法の有用性が示された。一方、進行膵癌ではBurrissらが行ったRCTでGEMが5-FUよりも優れた成績を示したため、1990年代後半よりGEMが標準治療として認識されている¹⁷⁾。進行膵癌での結果を受けて、補助化学療法の領域でも興味の対象は現在GEM-based chemotherapyに移行しつつある。

2005年のASCOで、ドイツの研究者らからGEM vs. 経過観察のRCTの結果が発表された(CONKO-001)¹⁸⁾。このRCTのプライマリーエンドポイントはDFSで、登録された肉眼的治癒切除例(R0, R1)368例中354人が解析対象となった。治療群ではGEMの標準投与が合計6コース行われ、経過観察群は明らかな再発を認めるまで抗癌治療を受けなかった。GEMの毒性は比較的軽度であり、62%が予定された6コースを完遂した。再発の解析では、GEM群のDFS中央値が13.4ヵ月、1年DFS率が58%、経過観察群のDFS中央値が6.9ヵ月、1年DFS率が31%で有意にGEM群が優れていた(p<0.001)。また、R0とR1に分けたサブグループ解析でもDFSは有意にGEM群で長かった。一方、全生存期間に関しては、GEM群のほうが良好な傾向を示したものの、わずかな差で有意差は認められなかった(GEM群 MST 22.1ヵ月、2年生存率47.5%、経過観察群 MST 20.2ヵ月、2年生存率42%、P=0.06)。ちなみにGEMを1コースも完遂できなかった患者などを除外したqualified