

Fig. 4. APASL 治療アルゴリズム

[文献5)より引用]

て設定し、それぞれに対応するエビデンスを選択論文の中から抽出し、scientific statementとしてまとめた。さらに個々のresearch questionに対する診断や治療面での対応について、「推奨」を作成し、エビデンスレベルをもとにその「推奨」や「根拠」の強さを判定し、グレードとして付記した。

第2版ではresearch questionをclinical question(CQ)に読み替えて、見直し・廃止・統合・新設を行ったところ、42件のresearch questionが改訂、2件が初版のまま採用、7件が新規採用となり、最終的には合計51のCQが設定された。ガイドラインの根拠となる論文の取舍選択については、初版では論文を先に一次選択し、そこから絞り込んでいく段階でresearch questionを設定したが、第2版では51のCQを確定させてから、それぞれに関連する論文を検索し、その評価を行った。第2版では2002年12月～2007年6月に発刊された論文を検索対象としたところ、論文数は2,950編となり、最終的に532編を採用した。このうち、初版に続いて採用された論文が282編、新規採用が250編だった。これらの論文内容

を初版と同様、各CQに対する「推奨」、scientific statement, グレードにまとめた。ただし、第2版の改訂作業では2007年7月以降の論文については、いかに重要であっても、推奨には含めず、付記程度にとどめた。

科学的根拠アルゴリズムについて●

科学的根拠アルゴリズム(Fig. 1)は、初版・第2版の「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」のエッセンスが集約されたともいえるもので、臨床現場でもっとも利用されている部分である。エビデンスに基づいた治療法が肝障害度、腫瘍数、腫瘍径の3つの因子により、簡便に選択できることを目指し、初版・第2版ともにシンプルで使いやすいという点を最重要視されて構築された。以下、その内容を具体的に述べる。

1. 肝障害度AまたはBの場合

初版・第2版ともに、肝機能が肝障害度AまたはBと良好で、かつ腫瘍が単発の場合、腫瘍径にかかわらず、原則として肝切除が第一選択とされている。日本肝癌研究会の全国追跡調査の結果、

肝切除の生存率が経皮的局所療法であるエタノール注入療法(PEI)よりも多くの条件下で有意に良好だった点を根拠としている⁶⁾。ただし、肝障害度 B, 単発, 腫瘍径 2 cm 以内の場合, 肝切除と PEI の成績に有意差がなかったため, 経皮的局所療法も推奨される。また, アルゴリズム内に腫瘍径の記載はされていないので注意が必要であるが, 腫瘍径が 3 cm を超えると, 一般的に局所療法では治療が困難となるため, 肝切除が推奨される。ただし最近, 局所療法は PEI ではなく, ほとんどがラジオ波焼灼療法(RFA)として行われるが, RFA と切除の比較に関する十分なエビデンスはないため, PEI との比較データをもとにした基準のままである。

腫瘍数が 2 または 3 個で腫瘍径が 3 cm 以内であれば肝切除または経皮的局所療法が推奨されるが, 腫瘍径が 3 cm を超えると経皮的局所療法の代わりに肝動脈塞栓療法(TACE)が推奨される。

腫瘍数 4 個以上では肝切除が外れて, 第一に TACE が, 次に肝動注化学療法(HAIC)が推奨される。HAIC については, 初版作成時には有力なエビデンスは存在しなかったにもかかわらず, わが国では広く普及していたため, アルゴリズムに取り入れられた経緯があった。第 2 版の改訂作業中でもその取り扱いについて, 議論の対象となり, CQ32 では「肝動注化学療法は有用という十分な科学的根拠はない。(グレード C1)」とされたものの, アルゴリズムの中には選択肢の一つとして残された。

2. 肝障害度 C の場合

肝不全のリスクが高いため, 積極的な治療は推奨されない点では第 2 版も初版と同様である。唯一肝機能の改善も同時に見込まれる肝移植が一定の条件下で推奨されている。肝移植の適応について, わが国の保険適用の条件になっているミラノ基準(腫瘍最大径 5 cm 以内単発または 3 cm 以内 3 個以内)⁷⁾が初版からアルゴリズムで採用された。第 2 版ではこれに年齢の制限(65 歳以下)が明記されている。ミラノ基準を超えるものは再発の

リスクが高いため, 年齢, ドナーの問題などで移植に至らない場合を含め, 緩和ケア(best supportive care)が推奨される。

3. 進行例の場合

肝外病変や腫瘍栓を伴う進行例については, 予後不良であり, 推奨できる治療法はない。初版では「脈管侵襲を有する肝障害度 A の症例では肝切除が, 肝外病変を有する症例では化学療法が選択される場合がある」と, アルゴリズムの scientific statement に述べられていた。第 2 版ではこの記載がわかりづらい点を考慮し, 治療アルゴリズムの中の注釈として含められた。

科学的根拠アルゴリズムの今後の展望

第 2 版が発刊されてから約 2 年を経過したが, 2007 年 6 月までに公表された論文を根拠としているため, 第 2 版の内容は発刊時にすでに一部古くなっているともいえる。2011 年 9 月に第 3 版の改訂委員会(委員長: 国土典宏)が発足し, 2013 年の完成を目指して, 現在改訂作業が進められている。第 3 版に盛り込まれるべきポイントも明らかになりつつあるが, いくつか具体的に挙げてみる。

レチノイドはビタミン A およびその類縁化合物の総称であるが, そのうち非環式レチノイド(ペレチノイン)は前癌状態とみなされるクローン除去効果が以前から知られていた。Muto らはこれを初発肝細胞癌(HCC)治療後の患者に対して 1 年間投与し, 長期予後の改善効果⁸⁾を報告した。その後しばらく, この結果は臨床応用されなかったが, C 型肝炎ウイルス陽性 HCC の治療後の症例を対象に, わが国で多施設共同試験が行われ, 2010 年 6 月に再発抑制効果を示唆する結果が米国臨床腫瘍学会で報告された。比較的早期の HCC 治療後の再発抑制効果が期待されており, 論文文化されれば, 今後アルゴリズムに採用される可能性がある。

また, multikinase inhibitor の一つである sorafenib の進行 HCC に対する有効性が多施設共同

RCT⁹⁾により示されたことを受け、すでに根治的治療が不可能な進行 HCC の標準治療として、臨床現場では扱われており、当然第 3 版ではアルゴリズムの中に採用されるであろう。それと同時に既存の治療の上乗せ効果が期待されているが、中程度の進行度の HCC を対象とし、肝切除もしくは RFA 後の sorafenib 補助療法の有効性を検証する global RCT, STORM 試験 (Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma) が実施されている。すでに目標症例数の登録は終了し、経過観察中だが、最終解析結果が出れば、当然注目を集めるであろう。

スクリーニング体制が確立したわが国では、初発 HCC は比較的早期に発見されるが、それに対する治療法を選択する際、RFA と切除の長短所を十分に考慮する必要がある。RFA は低侵襲性で、肝切除よりも肝機能不良な症例も治療対象にできる点で優れているが、3 cm 以上の腫瘍への対応には熟練を要すること、腹膜播種の可能性、胆管や周辺臓器への熱の悪影響、などの問題がある。RFA の低侵襲性のみがクローズアップされる傾向にあるが、5 年以降の長期予後に関する客観的なデータはまだ少ない。これらを踏まえ、本邦で HCC に対する肝切除と RFA の有効性を客観的に比較検討する RCT, SURF trial (Surgery vs. Radiofrequency ablation for HCC) が進行中である¹⁰⁾。本研究では、腫瘍条件を 3 個以下 3 cm 以下、肉眼的脈管侵襲・肝外転移なし、肝機能条件を Child-Pugh score で 7 点以下 (A および B の一部が該当)、年齢 20～79 歳を主たる適格基準とし、初回治癒的肝切除あるいは RFA を行い、その長期予後を比較する (Fig. 5)。RCT 症例の総数 600 例を目標とし、全生存と無再発生存両方で 10% の差を検出しようとするデザインである。全国から 104 施設の参加を得て、2011 年 12 月末現在、155 例が登録されている。登録がなかなか進まない問題があり、第 3 版改訂にも間に合わないが、その結果は将来何らかの形でガイドラインに反映

されるであろう。

一方、2010 年 12 月に中国から同テーマの RCT の結果が報告され¹¹⁾、切除のほうが有意に良好な成績であった。ただし、比較的大きな腫瘍も対象にしていること、RFA の技術レベルに疑問があること、RFA 群で治療後早期に死亡が多く発生していること、など問題点も多く、この結果もそのまま本邦の臨床現場に適用できるかは定かではない。症例数も 230 例と十分とはいえない。第 3 版改訂の際、検討対象となるだろうが、どう解釈し、どのように取り入れるかは慎重に検討すべきである。

コンセンサスアルゴリズムについて●

上に述べた科学的根拠アルゴリズム (Fig. 1) の作成手法に鑑みれば、その長短所はおのずと明らかである。科学的根拠アルゴリズムは厳密に吟味されたエビデンスに基づくゆえ、専門家の思い込みに左右されず、客観性の高い治療方針が提示されている点が最大の長所であるが、その反面、エビデンス (= 論文) に乏しい治療法や最新の知見を十分には反映させることができない点が問題となる。そこで、コンセンサスアルゴリズム (Fig. 2) が提案されている。これは確固たるエビデンスがなくても、肝癌診療のエキスパートにおいて一定のコンセンサスが得られた概念・意見を反映させている。したがって、科学的根拠アルゴリズムの長短所を逆にすればコンセンサスアルゴリズムの長短所となる。以下、その内容を詳述する。

まず、コンセンサスアルゴリズムでは、科学的根拠アルゴリズムの肝予備能、腫瘍数、腫瘍径に加え、肝外病変の有無と脈管浸潤の 2 つが治療決定因子に加えられ、肝外病変や脈管浸潤を伴う進行例にも対応しなければならない臨床現場からの要求にも応えられるようになっている。肝予備能については、後者が肝障害度 (ICG 検査を含む) で評価するのに対し、前者では Child-Pugh 分類を採用している。ICG 検査が肝切除の適応や術式決定に必須とはいえ、RFA や TACE などの非手術

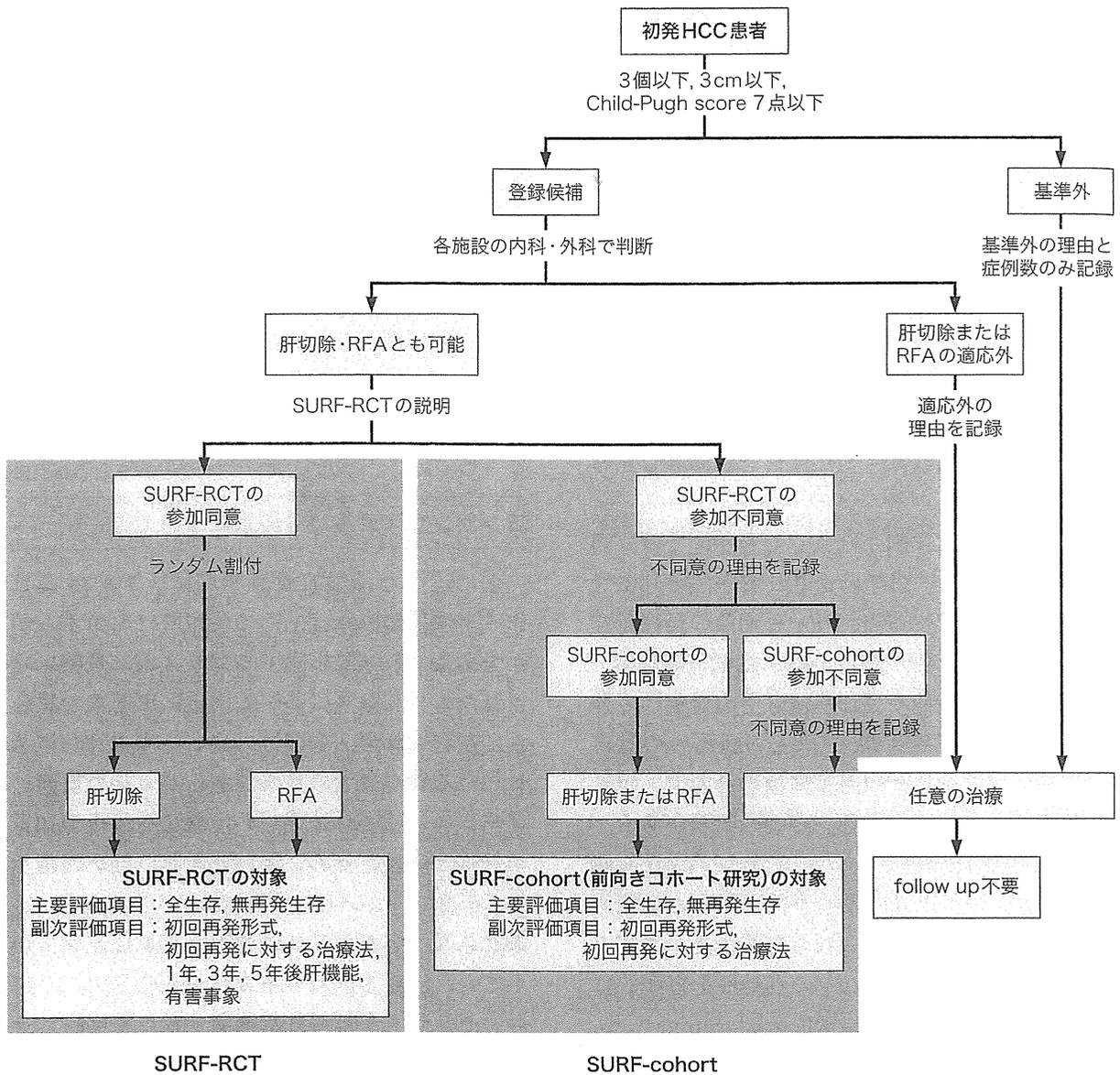


Fig. 5. SURF trial の全体像

療法では必ずしも施行されていない点を反映したと考えられる。実際には肝障害度と Child-Pugh 分類はほぼ同じとみなし、これら2つのアルゴリズムを適用して大きな間違いは生じないといえるが、Child-Pugh A でも ICG 検査が不良の場合は手術が選択できない場合もあることに注意が必要である。

また、科学的根拠アルゴリズムでは、推奨治療法が2つまでに絞られていたのに対し、コンセンサスアルゴリズムでは有効性が認められた治療法

が最多で5つまで記載されており、より複雑な decision tree となっている。たとえば、第2版の科学的根拠アルゴリズムでは scientific statement 内の参考程度にとどめられた sorafenib をコンセンサスアルゴリズムでは採用し、本薬剤がすでに広く普及した現状を反映させている。ただし、sorafenib の適用には肝機能や他治療法不応などの条件が注釈に述べられており、専門外の医師にとってはわかりづらい点も否めない。

科学的根拠アルゴリズムでは肝障害度 C(≧

Child-Pugh C)になると、肝移植と緩和ケアの2つの選択肢となり、事実上治療法が存在しないことになったが、コンセンサスアルゴリズムでは適応に関する注釈を付記したうえで、TACEと局所療法をあげている。肝機能条件が厳しくなっても何とか治療を継続しようとするわが国の臨床医の姿勢を考慮したものだが、注釈の「ただし、survival benefitに関するエビデンスはない。今後、prospectiveな臨床試験で検証していく必要がある」というコメントをみると、2つのアルゴリズムの方向性の根本的な違いが明確である。すなわち、科学的根拠アルゴリズムはシンプルで客観的に妥当性が高い知見を精選して構築しているが、コンセンサスアルゴリズムでは多少の複雑さやわかりにくさには目をつぶって、現場の細かい要求にも応えられるように工夫されているといえるだろう。ともに日本肝臓学会発刊であるがゆえに整合性を疑問視する見方もあるだろうが、もともと相反するコンセプトで作成されているためであり、2つのアルゴリズムは対立するものというより、互いの短所を補い合うものと考えべきである。実臨床では科学的根拠アルゴリズムは大まかな治療方針を決めるのに利用し、細かな疑問点の解消にはコンセンサスアルゴリズムを参照するという姿勢が妥当であろう。

BCLC staging について●

BCLC グループから 2001 年に提案されて以来、少しずつ改訂されながらも、この BCLC staging (Fig. 3) は欧州肝臓学会 (European Association for the Study of the Liver: EASL) や米国肝臓病学会 (American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) の推奨を受け、欧米中心に世界で広く利用されている⁴⁾。全体をみるに、治療法決定因子として、腫瘍径、腫瘍個数、Child-Pugh 分類の基本 3 因子に performance status, portal pressure, portal invasion, N 因子 (リンパ節転移)、M 因子 (肝外転移) が加わって複雑な一方で、対応する治療法は 1 つに限定されている点が特徴的で

ある。

日本の科学的根拠アルゴリズム (Fig. 1) と比べると、肝切除と肝移植の扱いの違いが際立っている。BCLC staging で肝切除の適応は「単発、2 cm 以下、Child-Pugh A、門脈圧正常 (血小板数 10 万以上かつ静脈瘤なしで読み変え可能)」と極端に限定され、わが国の肝臓外科の実臨床とは異なる。当科では自験例を用いて、Child-Pugh A であれば、多発症例でも切除後 5 年生存率は 58%、門脈圧亢進例 (血小板数 10 万未満もしくは静脈瘤あり) では切除後 5 年生存率 56% と良好であることを示し、この極端に狭い切除適応基準に疑問を投げかけた¹²⁾。欧米の多くの肝臓外科医からも同調する意見はあるものの¹³⁾、国際学会などの discussion では、BCLC グループは、多発 vs 単発、あるいは門脈圧正常 vs 亢進における長期成績の比較において、それぞれ後者が有意にわるいという 1990 年代のスペインの少数例データを根拠にこの主張を続けている。しかし、単純に比較すれば、腫瘍条件がわるい多発例、あるいは肝機能条件がわるい門脈圧亢進例の予後のほうが下回るのは当然である。本来、ある治療法の適応は他治療との比較データも含めて決めるべきであろう。門脈圧亢進例の切除成績がたとえ門脈圧正常例のそれを下回っても、安全性が十分確保され、許容される程度の長期成績が得られ、かつ他治療にそれを凌駕するものがなければ、治療の適応は成立するはずである。最新の AASLD の治療アルゴリズムの update 版をみても「門脈圧亢進の有無で切除適応を決める BCLC staging の妥当性が日本のデータ¹²⁾でも示された」となれば曲解された形で記載されている⁴⁾。

また、脳死肝移植が日常的に行われる海外での社会事情を反映してか、3 個以下 3 cm 以下、Child-Pugh A or B において、移植が推奨されている点も注目に値する。Child-Pugh C では移植適応外という点には違和感を感じるが、本来ならば障害肝を腫瘍とともに除去できる肝移植はもっとも根治的治療法であり、この点では BCLC staging

のほうが理想的といえる。脳死肝移植が広く普及し、グラフト配分に関する社会的コンセンサスが得られれば、HCC に対する肝移植はわが国でももっと積極的に行われてよいと思われる。

APASL 治療アルゴリズムについて●

APASL 治療アルゴリズムは、アジア地域の諸事情を考慮し、コンセンサスに基づく手法で作成され、2009 年に公表された⁵⁾。科学的根拠アルゴリズムと比べると、肝外病変と脈管侵襲の 2 因子を decision tree に加えている点、治療法で sorafenib を選択肢に入れているが、肝動注が外れている点特徴的である。脈管侵襲については、decision tree の各段階で門脈本幹腫瘍栓の有無、肝静脈・門脈浸潤と若干表現を変えているところはわかりにくいかもしれない(Vp4 と Vp1-3 や Vv の違いを理解する必要がある)。また、切除適応を「resectability」(肝予備能も含まれていると思われる)の一言で決めており、各国の肝臓外科の状況からそう記載せざるをえなかったのかもしれないが、曖昧でわかりにくい問題点は否めない。門脈本幹腫瘍栓なし、肝内限局で切除可能であれば、切除適応あり、ということになる。

肝移植については、腫瘍条件としてミラノ基準と脈管侵襲なしをあげており、科学的根拠アルゴリズムと同じである。ただし、Child-Pugh B も対象に加えている点でより踏み込んだ適応基準となっている。局所療法と TACE の扱いについては、ほぼ同じである。

おわりに●

HCC には有力な治療法が複数存在し、かつ腫瘍と肝機能の両方のバランスを考慮しなければならぬため、高度な専門的判断が要求される。「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」は客観性に富むエビデンスを抽出し、根拠のない思い込みを排除するように構築されている。内容はシンプルでわかりやすさを旨とし、多忙な臨床現場において、複雑な判断の過程を患者に理解してもらう

のに有用である。一方、最新の知見が取り入れられにくい、細かい疑問には答えられない弱点があり、それらは「コンセンサスに基づく肝癌治療アルゴリズム」によってカバーされることが期待される。両者は対立するものではなく、お互いの短所を補うように活用されるべきである。

また、本稿で詳しくは述べなかったが、患者用ガイドラインが残念ながらまだないことは今後の課題であろう。ただし、Minds (Medical Information Network Distribution Service) のホームページで「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」の一部の内容がわかりやすく紹介されており、一般の方も自由に閲覧可能である (http://minds.jcqh.or.jp/stc/0018/5/0018_G0000118_CQ.html)。現時点ではこれを患者用ガイドラインの代用として、ご利用いただきたい。

文献●

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年版, 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班(編), 金原出版, 東京, 2005
- 2) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版, 日本肝臓学会(編), 金原出版, 東京, 2009
- 3) 肝癌診療マニュアル, 第 2 版, 日本肝臓学会(編), 医学書院, 東京, 2010
- 4) Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53: 1020, 2011
- 5) Omata M et al: Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 4: 439, 2010
- 6) Arii S et al: Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan: the Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32: 1224, 2000
- 7) Mazzaferro V et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693, 1996
- 8) Muto Y et al: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma: Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 334: 1561, 1996
- 9) Llovet JM et al, SHARP Investigators Study Group: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359: 378, 2008
- 10) Hasegawa K et al: Surgery or ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg* 245: 499, 2007

- lar carcinoma? Ann Surg 247 : 557, 2008
- 11) Huang J et al : A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. Ann Surg 252 : 903, 2010
 - 12) Ishizawa T et al : Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 134 : 1908, 2008
 - 13) Torzilli G et al : Hepatectomy for stage B and stage C hepatocellular carcinoma in the Barcelona Clinic Liver Cancer classification : results of a prospective analysis. Arch Surg 143 : 1082, 2008

Information

第 12 回 日本消化器関連学会週間

Japan Digestive Disease Week 2012 (JDDW 2012)

会 期 2012 年 10 月 10 日(水)～13 日(土)

場 所 神戸国際展示場・ポートピアホテル・神戸国際会議場

参加学会・会長

第 54 回 日本消化器病学会大会・会長：鈴木一幸(岩手医科大学)

第 84 回 日本消化器内視鏡学会総会・会長：高橋信一(杏林大学)

第 16 回 日本肝臓学会大会・会長：佐田通夫(久留米大学)

第 10 回 日本消化器外科学会大会・会長：山口明夫(福井大学)

第 50 回 日本消化器がん検診学会大会・会長：田中幸子(大阪府立成人病センター)

第 43 回 日本消化吸収学会総会・会長：白鳥敬子(東京女子医科大学)

演題申し込み

演題募集はホームページでの応募となります。

詳細は JDDW 2012 ホームページ(<http://www.jddw.jp/jddw2012/>)、または各学会誌に掲載されます。演題応募規定をご覧ください。

※演題応募締切：応募期限 2012 年 3 月 22 日(木)、正午

問合先 JDDW 事務局

〒104-0061 東京都中央区銀座 8-9-13 K-18 ビル 9F

TEL : 03-3573-1254 / FAX : 03-3573-2198

胆道癌全国登録データよりみた胆嚢癌の動向

石原 慎* 宮川 秀一* 堀口 明彦*
宮崎 勝** 高田 忠敬***

索引用語：胆嚢癌，胆道癌全国登録，疫学，予後，胆道癌取扱い規約

1 はじめに

日本胆道外科研究会では，1981年胆道の部位を可及的合理的に設定し，部位別に進展度を定めるため胆道癌取り扱い規約を制定した。その後，3回の小改訂と1回の大改訂が行われ，2003年9月第5版が出版された¹⁾。同研究会により1987年から胆道癌登録事業が開始され，わが国を代表する225施設から参加を得て行われた。2007年からは，日本肝胆膵外科学会に事業が移管され，660施設が参加し現在継続している。

本稿では，予後調査の終了している1988～2007年に登録された胆嚢癌9,334例を，1988年～1997年の前期10年と1998年から2007年の後期10年に分けて対比し，疫学事項を中心に動向を検討した。予後については，胆道癌取扱い規約は第1版から第3版では同様の病期分類(Stage)であるが，第4版・第5

版は病期を決定する各因子や病期分類の大幅な改訂が行われている。そのため，第4版で登録された1998年～2003年症例は，現在の第5版への変換は可能であるが，第1版～第3版で登録された1988～1997年症例は現在の規約に変換不可能であるため，後期10年について検討を行った。

2 患者背景

1. 性別，年齢

性別は，前期は男性1,752例，女性3,035例，男女比1:1.73，後期は男性1,982例，女性2,447例，男女比1:1.25であった。前期，後期ともに女性の割合が多いが，後期は前期に比べ男性の割合が有意に増加($p<0.01$)していた。

年齢別男女比は，後期でのみ検討した。男性を1とした場合の女性の比率は，30歳未満1.5，30歳代1.1，40歳代0.9，50歳代1.3，60歳代1.0，70歳代1.3，80歳代1.6，90歳代1.7

Shin ISHIIHARA et al : Recent trend of gallbladder cancer in Japan: results from the biliary tract cancer statistics registry

*藤田保健衛生大学医学部胆・膵外科学 [〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98]

千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学 *帝京大学医学部外科学

表1 初発症状

初発症状	1988～1997	1998～2007
なし	856 (18.1%)	1,332 (29.5%)
あり	3,873 (81.9%)	2,959 (70.5%)
腹痛	2,864 (60.6%)	1,566 (36.5%)
黄疸	725 (15.3%)	407 (9.5%)
食思不振	447 (9.5%)	150 (3.5%)

表2 合併病変

合併病変	1988～1997	1998～2007
なし	2,074 (46.4%)	2,472 (61.6%)
あり	2,394 (53.6%)	1,538 (38.4%)
胆嚢結石	1,851 (38.8%)	1,239 (30.9%)
総胆管結石	277 (15.3%)	407 (10.1%)
膵・胆管合流異常	244 (9.5%)	150 (3.7%)

複数病変を合併している場合はそれぞれ集計した。

表3 術前診断

術前診断	症例数(%)
胆嚢癌	3,959 (86.8%)
胆嚢癌以外	601 (13.2%)
胆嚢結石	346 (7.6%)
単独	195
急性胆嚢炎	78
慢性胆嚢炎	46
胆嚢ポリープ	15
胆嚢腺筋症	6
Mirizzi症候群	5
総胆管結石	1
胆嚢ポリープ	96 (2.1%)
単独	94
胆嚢腺筋症	2
急性胆嚢炎	71 (1.6%)
慢性胆嚢炎	33 (0.7%)
膵・胆管合流異常	19 (0.4%)
胆管拡張なし	11
胆管拡張症	8
胆嚢腺筋症	17 (0.4%)
総胆管結石	15 (0.3%)
単独	8
急性胆管炎	7
黄色肉芽腫性胆嚢炎	4 (0.1%)

であり、40歳代のみ女性よりも男性が多かった。40歳代の初発症状における無症状の割合は、男性38.9%、女性28.0%であり、男性の方が、無症状で発見される割合が約11%多く、職場検診などの影響が考えられた。

好発年齢(図1)は、前期60歳代、後期70歳代であり、後期は前期に比べ10歳程高齢

化を認めた。

2. 初発症状

有症状例は、前期81.9%、後期70.5%であった(表1)。有症状例は、前期に比し後期が有意($p<0.01$)に少なかった。すなわち、無症状での発見が増加している。有症状の内訳は、腹痛、黄疸、食思不振が多い症状であるが、それぞれの症状の割合は、前期60.6%、15.3%、9.5%、後期36.5%、9.5%、3.5%であった。

3. 合併病変

合併病変を認める症例は、前期53.6%、後期38.4%であった(表2)。合併病変の内訳は、胆嚢結石、総胆管結石、膵・胆管合流異常が多く、前期、後期ともにその順位に変化はなかった。胆嚢癌の胆嚢結石合併率は、前期38.8%、後期30.9%であり、後期にやや低下していた。また、胆道癌診療ガイドライン²⁾において、リスクファクターとされている膵・胆管合流異常は、前期9.5%、後期3.7%に認めた。

4. 術前診断

術前診断の登録項目は、前期に記載がないため、後期のみで解析した。術前に胆嚢癌と診断された症例は86.8%であり(表3)、13.2%は良性疾患として手術されたincidental gallbladder cancerであった。諸外国でのincidental gallbladder cancerの報告(表4)^{3~9)}

表4 胆嚢癌における Incidental Gallbladder Cancer の頻度

報告者	発表年	期間	胆嚢癌症例数	Incidental Gallbladder Cancer 症例数	頻度
Bergdahl L	1980	1962～1973	120	32	26.7%
Smith GCS	2003	1990～1999	44	19	43.2%
Shih SP	2007	1995～2004	107	53	49.5%
Pawlik TM	2007	1984～2006	225	148	65.8%
Chan SY	2007	1988～2003	86	19	22.1%
Duffy A	2008	1995～2005	435	206	47.4%
Butte JM	2011	1999～2007	261	152	58.2%
本報告	2011	1998～2007	4,469	601	13.4%

表5 切除例と予後

報告者	発表年	期間	切除症例数	5年生存率
Cubertafound P	1994	1980～1989	724	5.0%
Fong Y	2000	1986～2000	410	38.0%
Balachandran P	2006	1989～2000	117	27.0%
Principe A	2006	1982～2003	118	34.0%
Liang JW	2008	1980～2005	150	26.2%
Mayo SC	2010	1991～2005	2,955	21.3%
本報告	2011	1998～2007	2,629	47.6%

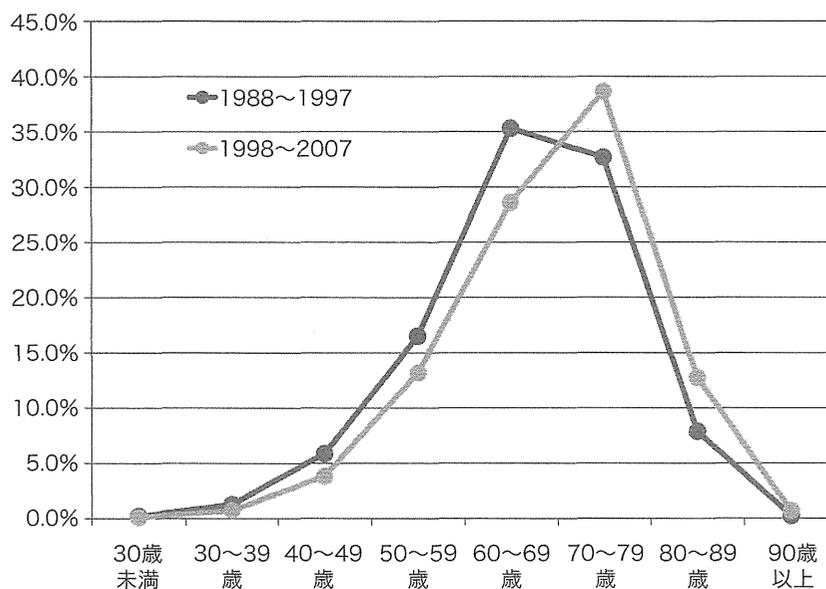


図1 胆嚢癌の年齢分布

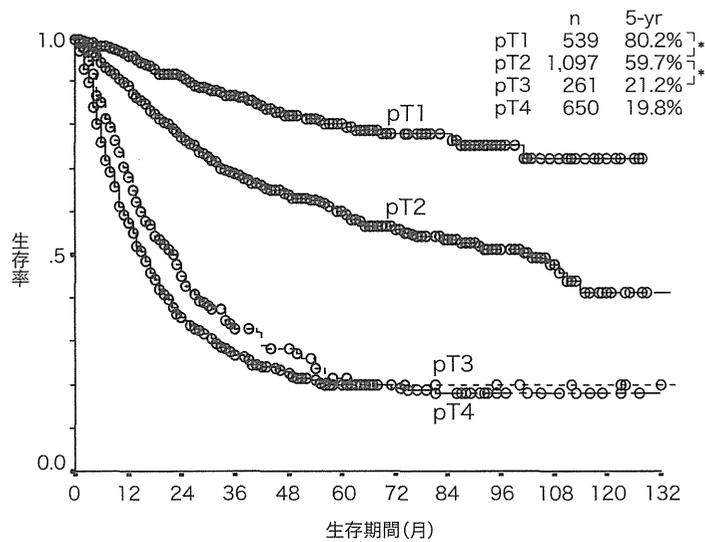


図2 組織学的胆嚢周囲進展度(pT)と予後 * : p<0.01

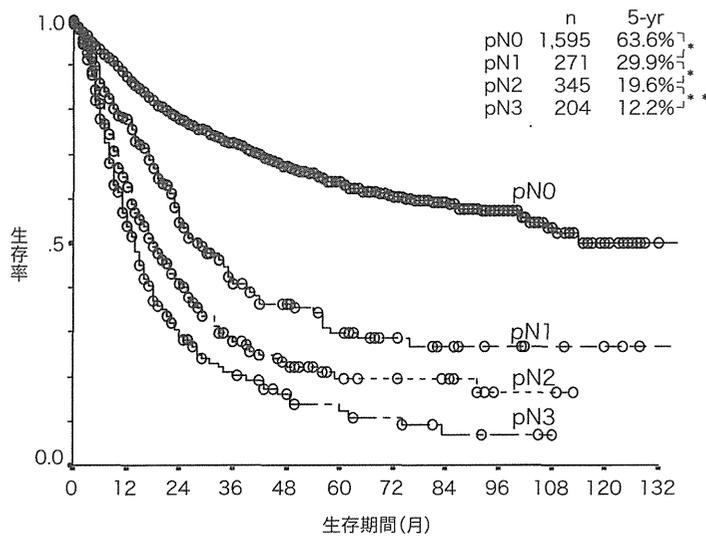


図3 組織学的リンパ節転移(pN)と予後 * : p<0.01, ** : p=0.01

では、その割合は22.1%～65.8%であり、本邦より高率であった。

3 治療法と予後

予後の解析は、前述の理由から後期10年について行った。使用データは、登録症例4,560例中データ不備のない3,966例について

行った。

1. 切除の有無と予後

切除は、3,966例中2,629例に施行され、切除率は66.3%であった。非切除例の1年、3年、5年生存率は、それぞれ13.6%、3.3%、1.7%であり、切除例のそれは、78.9%、55.9%、47.6%であった。切除例は、非切除例に比し

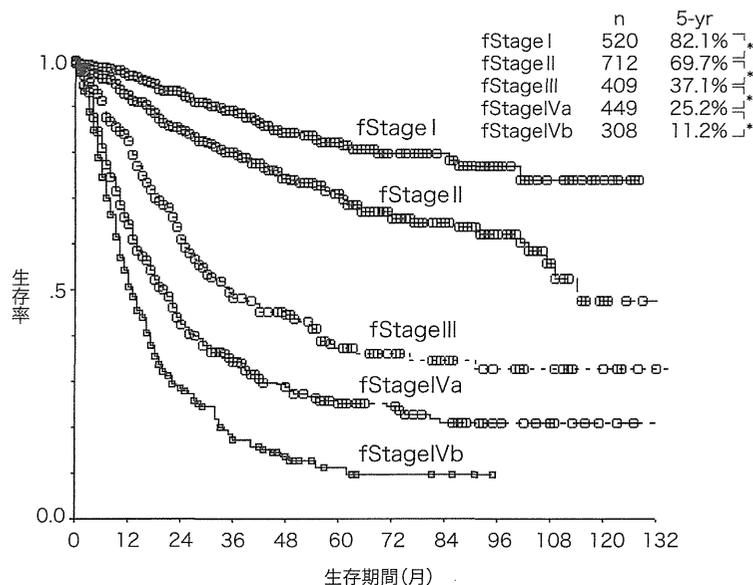


図4 総合的進行度(fStage)と予後 * : p<0.01

有意に予後良好(p<0.01)であった。本邦の切除例成績と諸外国の100例以上の切除例の報告^{10~15)}を比較する(表5)と、諸外国の切除例の5年生存率は、5.0%~38.0%であり、本邦の成績が諸外国を凌駕していた。

2. 組織学的胆嚢周囲進展度(pT)と予後

組織学的胆嚢周囲進展度(pT)の内訳は、pT1 21.2%、pT2 45.2%、pT3 19.8%、pT4 26.9%であり、pT2以下の症例が66.6%を占めていた。

pT別の5年生存率(図2)は、pT1 80.2%、pT2 59.7%、pT3 21.2%、pT4 19.8%であった。pT1とpT2、pT2とpT3の間には、有意差(p<0.01, p<0.01)を認めた。しかし、pT3とpT4は、48カ月すぎたあたりより生存曲線が重なっており、有意差を認めなかった。

3. 組織学的リンパ節転移(pN)と予後

組織学的リンパ節転移(pN)の内訳は、pN0 66.0%、pN1 11.2%、pN2 14.3%、pN3 8.4%であり、34.0%の症例で組織学的リンパ節転移を認めた。

pN別の5年生存率(図3)は、pN0 63.6%、pN1 29.9%、pN2 19.6%、pN3 12.2%であった。リンパ節転移の程度が進むにつれ、有意に生存率は低下した。

4. 総合的進行度(fStage)と予後

総合的進行度(fStage)の内訳は、fStageI 21.7%、fStageII 29.7%、fStageIII 17.1%、fStageIVa 18.7%、fStageIVb 12.8%であり、約30%の症例が、fStageIVaおよびfStageIVbであった。

fStage別の5年生存率(図4)は、fStageI 82.1%、fStageII 69.7%、fStageIII 37.1%、fStageIVa 25.2%、fStageIVb 11.2%であり、進行度が進むにつれ有意に生存率は低下した。

4 おわりに

胆道癌全国登録データを基に胆嚢癌の動向について述べた。本稿を終えるにあたり、胆道癌全国登録にご協力頂いた参加施設の皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) 日本胆道外科研究会編：外科・病理 胆道癌取り扱い規約. 第5版, 東京, 金原出版, 2003
- 2) 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン, 東京, 医学図書出版株式会社, 2007
- 3) Bergdhal L : Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease. *Ann Surg* 191 : 19-22, 1980
- 4) Smith GC, Parks RW, Madhavan KK et al : A 10-year experience in the management of gallbladder cancer. *HPB* 3 : 159-166, 2003
- 5) Shih SP, Schlick RD, Cameron JL et al : Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 245 : 893-901, 2007
- 6) Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L et al : Incidental of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 11 : 1478-1486, 2007
- 7) Chan SY, Poon RT, Lo CM et al : Management of carcinoma of the gallbladder: a single-institution experience in 16 years. *J Surg Oncol* 97 : 156-164, 2008
- 8) Duffy A, Capanu M, Abou-alfa GK et al : Gallbladder cancer (GBC) : 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) . *J Surg Oncol* 98 : 485-489, 2008
- 9) Butte JM, Matsuo K, Gönen M et al : Gallbladder cancer: differences in presentation, surgical treatment, and survival in patients treated at centers in three countries. *J Am Coll Surg* 212 : 50-61, 2011
- 10) Cubertafoad P, Gainant A, Cucchiario G : Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder: results of the French Surgical Association survey. *Ann Surg* 219 : 275-280, 1994
- 11) Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH : Gallbladder cancer: comparison of patients presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 232 : 557-569, 2000
- 12) Balachandran P, Agarwal S, Krishnani N et al : Predictors of long-term survival in patients with gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 10 : 848-854, 2006
- 13) Principe A, Del Gaudio M, Ercolani G et al : Radical surgery for gallbladder carcinoma: possibilities of survival. *Hepatogastroenterology* 53 : 660-664, 2006
- 14) Liang JW, Dong SX, Zhou ZX et al : Surgical management for carcinoma of gallbladder: a single-institution experience in 25 years. *Chin Med J (Engl)* 121 : 1900-1905, 2008
- 15) Mayo SC, Shore AD, Nathan H et al : National trends in the management and survival of surgically managed gallbladder adenocarcinoma over 15 years: A population-based analysis. *J Gastrointest Surg* 14 : 1578-1591, 2010

*

*

*

十二指腸乳頭部癌—診断・治療の最前線—

胆道癌登録からみた乳頭部癌の動向 —進行度とリンパ節転移を中心に—

石原 慎¹⁾・宮川 秀一¹⁾・堀口 明彦¹⁾・宮崎 勝²⁾・高田 忠敬³⁾

要約：乳頭部癌の進行度とリンパ節転移の関係について、1998年～2007年に全国胆道癌登録に症例登録された乳頭部癌切除症例1,406例を解析し、その結果につき述べる。組織学的十二指腸浸潤の有無別リンパ節転移陽性率は、それぞれ51.7%、12.7%であり、十二指腸浸潤例は有意に高率であった。また、その程度別のリンパ節転移陰性例割合は、pDu0 87.3%、pDu1 67.2%、pDu2 44.2%、pDu3 35.6%であり、十二指腸浸潤が進行するのに従い低下した。組織学的膵臓浸潤の有無別リンパ節転移率は、それぞれ60.2%、20.1%であり、膵臓浸潤例は有意に高率であった。また、その程度別のリンパ節転移陰性率は、pPanc0 79.9%、pPanc1a 47.5%、pPanc1b 40.7%、pPanc2 32.2%、pPanc3 31.6%であり、膵臓浸潤が進行するに従い低下した。組織学的乳頭周囲進展度別のリンパ節転移陰性例の割合は、pT1 90.5%、pT2 69.4%、pT3 46.1%、pT4 32.0%であり、進展度が進む程低下した。

Key words：乳頭部癌，進行度，リンパ節転移

はじめに

乳頭部癌の進行度とリンパ節転移の関係について、多数例を集積し解析した報告はいまだない。諸外国の報告^{1~6)}では、70例～345例のInternational Union Against Cancer (UICC) もしくはAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) に沿った少数の解析である。しかし、それらの報告では、何版のUICC/AJCCに沿って分析したか記載があるものは、半数である。また、UICC/AJCCのT分類は、第5版まではT3とT4は膵浸潤の程度が2cm未満とそれ以上で分類されているのに対し、第6版以降は、T3は膵浸潤があるもの、T4は膵臓周囲の軟部組織または他臓器浸

潤があるものに改訂された。すなわち、諸外国の報告を引用し分析することは不可能である。そこで、本項では、本邦での乳頭部癌の進行度とリンパ節転移の関係について明らかにするため、1998年～2007年に全国胆道癌登録に症例登録された、乳頭部癌切除症例1,406例を胆道癌取扱い規約第5版⁷⁾に基づいて解析し、その結果につき述べる。

I. 胆道癌取扱い規約（第5版）における組織学的乳頭部周囲進展度（pT）

組織学的乳頭部周囲進展度（pT）は、膵臓浸潤（pPanc）と十二指腸浸潤（pDu）の組み合わせにより決定される（表1）。

pDuは浸潤程度により4段階に分類されている。すなわち、pDu0：癌浸潤がOddi筋内にとどまるもの、pDu1：癌浸潤がOddi筋を越えるが十二指腸固有筋層に達しないもの、pDu2：癌浸潤が十二指腸固有筋層に達するもの、pDu3：癌浸潤が十二指腸漿膜に達するか、それを越えるもの、である。

pPancは浸潤程度により5段階に分類されている。

Recent Trends of Ampullary Cancer : Results from Biliary Tract Cancer Statistics Registry

Shin Ishihara et al

1) 藤田保健衛生大学胆・膵外科（〒470-1192 豊明市 杏掛町田楽ヶ窪 1-98）

2) 千葉大学臓器制御外科

3) 帝京大学外科

表1 組織学的乳頭周囲進展度 (pT)

pT1	pDu0	pPanc0
pT2	pDu1	pPanc1a
pT3	pDu2, 3	pPanc1b
pT4	any	pPanc2, 3

pDu：組織学的十二指腸浸潤， pPanc：組織学的膵臓浸潤

表2 十二指腸浸潤の有無別リンパ節転移

		リンパ節転移	
		なし	あり
十二指腸浸潤	なし	364 (87.3%)	53 (12.7%)
	あり	432 (48.3%)	462 (51.7%)

表3 膵臓浸潤の有無別リンパ節転移

		リンパ節転移	
		なし	あり
膵実質浸潤	なし	551 (79.9%)	139 (20.1%)
	あり	249 (39.8%)	377 (60.2%)

すなわち，pPanc0：癌浸潤がOddi筋内にとどまるか，十二指腸壁内にとどまるもの，pPanc1a：癌浸潤がOddi筋内および十二指腸壁を越えるが膵実質に達していないもの，pPanc1b：癌浸潤が膵実質に達するが5 mm未満のもの，pPanc2：癌浸潤が膵実質に達し，5 mmから20 mmにあるもの，pPanc3：癌浸潤が膵実質に達し，20 mm以上に及ぶもの，である。

II. 組織学的十二指腸浸潤 (pDu)

1. 予後

pDuの程度別5年生存率(図1)は，pDu0 76.7%，pDu1 57.5%，pDu2 46.8%，pDu3 33.7%であり，十二指腸浸潤の程度が進む程低下した。また，すべてに有意差を認めた。

2. リンパ節転移 (pN)

pDu0を十二指腸浸潤なし，pDu1，pDu2，pDu3を十二指腸浸潤ありとし，リンパ節転移の有無を検討した(表2)。リンパ節転移陽性例は，十二指腸浸潤がない場合は12.7%であるのに対し，十二指腸浸潤がある場合は51.7%であり，有意に多かった($p < 0.01$)。

pDuの程度別リンパ節転移の検討(図2)では，リ

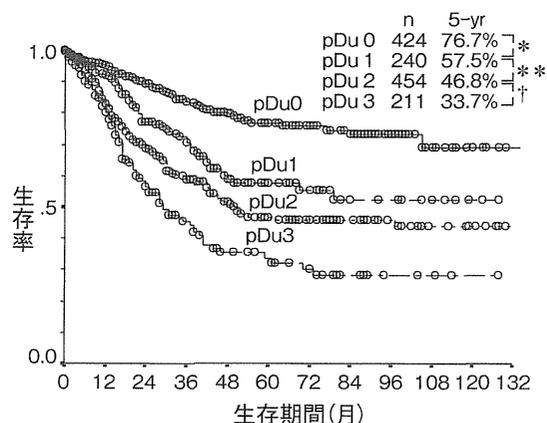


図1 組織学的十二指腸浸潤と予後

*: $p < 0.001$, **: $p = 0.009$, †: $p = 0.002$

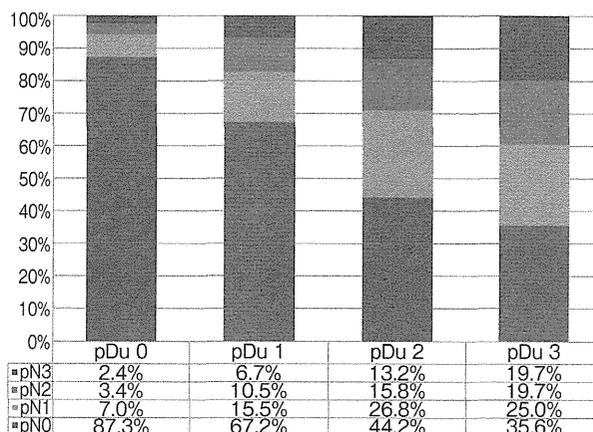


図2 十二指腸浸潤の程度別リンパ節転移

pDu：組織学的十二指腸浸潤， pN：組織学的リンパ節転移

ンパ節転移陰性 (pN0) の割合は，pDu0 87.3%，pDu1 67.2%，pDu2 44.2%，pDu3 35.6%であり，十二指腸浸潤の程度が進むほど低下した。3群リンパ節転移 (pN3) の割合は，pDu0 2.4%，pDu1 6.7%，pDu2 13.2%，pDu3 19.7%であり，十二指腸浸潤の程度が進む程，高率となった。また，どの深達度でもリンパ節転移の群がすすむにつれ，その転移頻度は減少していた。

III. 組織学的膵臓浸潤 (pPanc)

1. 予後

pPancの程度別5年生存率(図3)は，pPanc0 72.5%，pPanc1a 48.6%，pPanc1b 38.7%，pPanc2 32.6%，pPanc3 17.4%であり，膵浸潤の程度が進む程低下した。しかし，pPanc1aとpPanc1b，pPanc1bとpPanc2の間には，それぞれ $p = 0.069$ ， $p = 0.066$ と生存率に有意差を認めなかった。

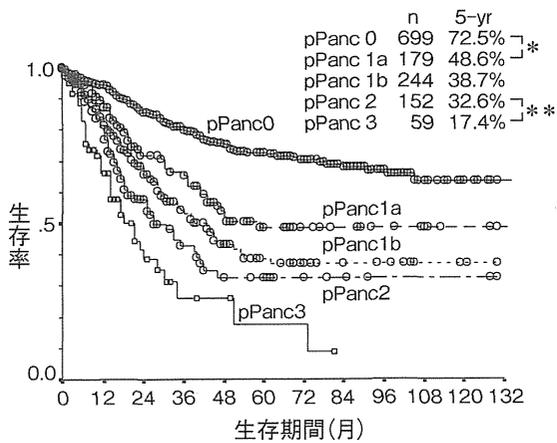


図3 組織学的膵臓浸潤と予後
* : $p < 0.001$, ** : $p = 0.029$

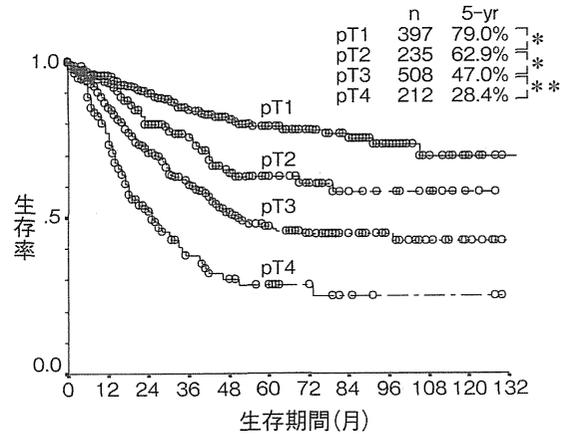


図5 組織学的乳頭周囲進展度と予後
* : $p = 0.001$, ** : $p < 0.001$

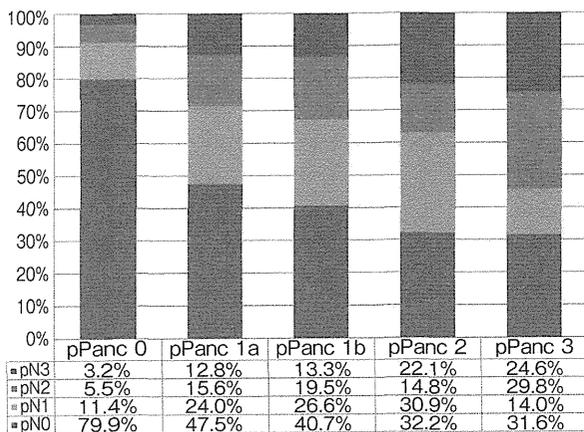


図4 膵臓浸潤の程度別リンパ節転移
pPanc : 組織学的膵臓浸潤, pN : 組織学的リンパ節転移

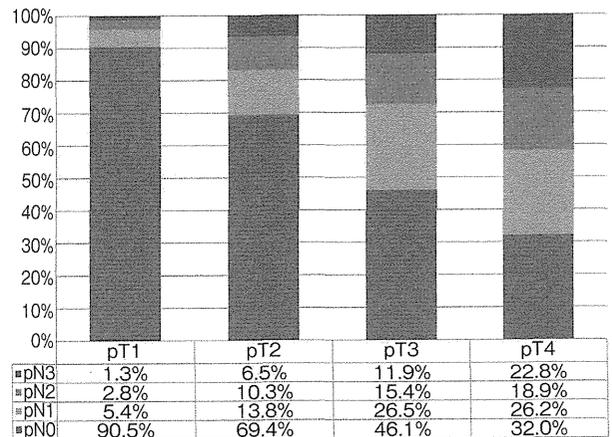


図6 乳頭周囲進展度の程度別リンパ節転移
pT : 組織学的乳頭周囲進展度, pN : 組織学的リンパ節転移

2. リンパ節転移 (pN)

pPanc0 および pPanc1a を膵実質浸潤なし, pPanc1b, pPanc2, pPanc3 を膵実質浸潤ありとし, リンパ節転移の有無を検討した (表3)。リンパ節転移陽性例は, 膵実質浸潤がない場合は 20.1% であるのに対し, 膵実質浸潤がある場合は 60.2% であり, 有意に多かった ($p < 0.01$)。

pPanc の程度別リンパ節転移の検討 (図4) では, リンパ節転移陰性 (pN0) の割合は, pPanc0 79.9%, pPanc1a 47.5%, pPanc1b 40.7%, pPanc2 32.2%, pPanc3 31.6% であり, 膵浸潤の程度が進むほど低下した。3群リンパ節転移 (pN3) の割合は, pPanc0 3.2%, pPanc1a 12.8%, pPanc1b 13.3%, pPanc2 22.1%, pPanc3 24.6% であり, 膵浸潤の程度が進むほど, 高率であった。リンパ節転移陽性例における pN1 と pN2 の比率は, pPanc0 から pPanc2 までは pN2 に比し pN1 が多いが, pPanc3 になるとこの比率が逆転

し pN2 の比率が高くなった。

IV. 組織学的乳頭部周囲進展度 (pT)

1. 予後

pT の程度別 5 年生存率 (図5) は, pT1 79.0%, pT2 62.9%, pT3 47.0%, pT4 28.4% であり, 進展度が進むにつれ, 有意に生存率は低下した。

2. リンパ節転移 (pN)

pT 別のリンパ節転移の検討 (図6) では, リンパ節転移陰性 (pN0) の割合は, pT1 90.5%, pT2 69.4%, pT3 46.1%, pT4 32.0% であり, 進展度が進むほど低下した。3群リンパ節転移 (pN3) の割合は, pT1 1.3%, pT2 6.5%, pT3 11.9%, pT4 22.8% であり, 進展度が進むほど高率となった。

おわりに

本邦における乳頭部癌の進行度とリンパ節転移の関係について述べた。本項が日常診療の一助になれば幸いである。

参考文献

- 1) Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, et al. : Tumor of the ampulla of Vater : experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. Arch Surg **134** : 526-532, 1999.
- 2) Bettschart V, Rahman MQ, Engelken FJF, et al. : Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumors. Br J Surg **91** : 1600-1607, 2004.
- 3) Roggin KK, Yeh JJJ, Ferrone CR, et al. : Limitations of ampullectomy in the treatment of nonfamilial ampullary neoplasm. Ann Surg Oncol **12** : 971-980, 2005.
- 4) Yoon YS, Kim SW, Park SJ, et al. : Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. Ann Surg **242** : 92-100, 2005.
- 5) Winter JM, Cameron JL, Olino K, et al. : Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients : implication for surgical strategy and long-term prognosis. J Gastrointest Surg **14** : 379-387, 2010.
- 6) Hornick JR, Johnston FM, Simon PO, et al. : A single-institution review of 157 patients presenting with benign and malignant tumors of the ampulla of Vater : management and outcome. Surgry **150** : 169-176, 2011.
- 7) 日本胆道外科研究会編 : 胆道癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 2003.

* * *

Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th Year Anniversary

Japan Pancreas Society

Shinichi Egawa, MD, PhD, FACS,† Hiroki Toma, MD, PhD,*‡ Hiroaki Ohigashi, MD, PhD,*§
Takuji Okusaka, MD, PhD,*|| Akimasa Nakao, MD, PhD, FACS,*¶ Takashi Hatori, MD,*#
Hiroyuki Maguchi, MD, PhD,** Akio Yanagisawa, MD, PhD,*†† and Masao Tanaka, MD, PhD, FACS*‡*

Objectives: Since 1981, the Japan Pancreas Society has been hosting a nationwide pancreatic cancer registry. To commemorate its 30th anniversary, we review its history and latest achievement.

Methods: During 3 decades, more than 350 leading institutions in Japan contributed voluntarily to register and periodic follow-up. The registry was modified to protect privacy by encrypting and hash algorithm.

Results: From 1981 to 2007, 32,619 cumulative records were analyzed. The overall survival of invasive cancer was improved significantly. More patients with earlier stage or with intraductal and cystic neoplasms underwent resection. The strongest prognostic factor of Union for International Cancer Control (UICC) stage IIA and IIB tubular adenocarcinoma in the pancreatic head was histological grade, followed by tumor size, extent of lymph node dissection, and postoperative chemotherapy. The 5-year survival rate of Union for International Cancer Control stage 0 reached 85%. The improvement of survival of patients with invasive cancer in Japan can be attributed to the introduction of effective chemotherapies, regionalization, and the earlier diagnosis and treatment. Simple definition of "early pancreatic cancer" is needed.

Conclusions: At the 30th year anniversary, the Japan Pancreas Society nationwide pancreatic cancer registry is more shining than ever for current perspectives and for future diagnostic and treatment tactics.

Key Words: pancreatic cancer, nationwide registry, early diagnosis, surgical treatment, adjuvant therapy, classification

(*Pancreas* 2012;41: 985–992)

The Japan Pancreas Society (JPS) has been conducting nationwide pancreatic cancer registry since 1981. This accomplished a magnificent and only-one database of not only

pancreatic cancer but also other neoplastic disease including intraductal neoplasms, cystic neoplasms, neuroendocrine tumors (NETs), and others. Every record consists of more than 300 items regarding patients' background, diagnostic parameters, disease extension, treatment, and outcome. More than 350 leading institutions in Japan voluntarily contributed to its data collection and annual follow-ups. We have previously provided the progress and update^{1,2} of our pancreatic cancer registry, and in this manuscript, we will review the history of pancreatic cancer registry in Japan and present its current accomplishment for the perspectives of diagnosis and treatment of pancreatic cancer.

HISTORY

After the establishment of JPS in 1969, the society grew rapidly, with clinicians and researchers exceeding 2000 in membership in 1981, when the nationwide pancreatic cancer registry was started. Before discussing the history of pancreatic cancer registry, we have to describe the history of pancreatic cancer classification in Japan and the world.

To make the registry successful, there has to be a rule for tumor classification. Otherwise, no scientific comparison is possible between the institutions, countries, and even with the historical controls. The TNM classification of cancer was developed in the late 1940s by Pierre Denoix at the Institute Gustave-Roussy.³ The Union for International Cancer Control (UICC) first published TNM classification in 1953 and its first pocket book in 1968. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) began publishing separate TNM classifications in the early 1980s, but AJCC and UICC classification was unified in 1987. As for pancreatic cancer, the TNM classification is currently in its seventh edition, which was not changed from the sixth edition revised in 2002.^{4,5}

Partly owing to the difference of native language and partly owing to the difference of types of cancer-related death, the Japanese have developed their own tumor classifications. The first established Japanese tumor classification was for gastric cancer in 1963.⁶ The JPS established the first version of rules for classification of pancreatic cancer in 1980. The rules had been periodically revised to the fourth edition, which resembles the UICC TNM classification in 1993. The first English version of the JPS classification was published based on this fourth edition in 1996.⁷ The fourth JPS classification required grading description in every category, such as PV₀ (no infiltration to the portal venous system), PV₁ (suspicious infiltration), PV₂ (definite infiltration), and PV₃ (portal vein is stenotic by the invasion), which made the classification and registry complicated. In 2002, the JPS revised this grading simply to yes/no description in the JPS fifth version (English second version⁸) so that the classification can be as equal as the UICC/AJCC classifications. In the meantime, however, UICC had revised to its sixth version in 2002, which is the same with the current/seventh version. The JPS has published its seventh version in Japanese, and the third

From the *Committee for Pancreatic Cancer Registry of Japan Pancreas Society, Fukuoka; †Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai; ‡Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka; §Department of Gastrointestinal Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka; ||Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo; ¶Nagoya Central Hospital, Nagoya; #Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo; **Center for Gastroenterology, Teine-Keijinkai Hospital, Sapporo; and ††Department of Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.

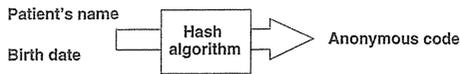
Received for publication March 2, 2012; accepted March 29, 2012.

Reprints: Shinichi Egawa, MD, PhD, FACS, Division of

Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan (e-mail: egawas@surg1.med.tohoku.ac.jp).

The authors other than T Okusaka have no conflicts of interest or funding to disclose. T Okusaka has the following disclosures: Ely Lilly Japan K.K., Bayer Yakuhin, Ltd, Dainippon Sumitomo Pharma, Kowa Company, Ltd, Takeda Bio Development Center Ltd, AstraZeneca Co Ltd, Novartis Pharma K.K., Pfizer Japan Inc, Chugai Pharmaceutical Co Ltd, Ohtsuka Pharmaceutical Co Ltd, Eisai Co Ltd, Abbot Japan Co Ltd, Taiho Pharmaceutical Co Ltd, Onco Therapy Science Inc, Yakult Honsha Co Ltd, Shizuoka Sangyo, Bristol-Myers KK, Ajinomoto Pharma KK, Mylan Inc, Merck Serono. The details are listed in the Copyright Transfer Agreement form.

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins



- Anonymous code is reproducibly generated so that the duplicated records can be excluded.
- Reverse calculation of patient's confidential data is impossible due to hash algorithm

FIGURE 1. Anonymization by encrypting personal data using hash function. If a patient's name and birth date is perfectly the same, the anonymous code is the same. Same character in the anonymous code can be generated from multiple combination of name and birth date, making it impossible to recalculate the original name or birth date. The possibility of generating same anonymous code from different name is less than 1×10^{-20} . Each institution can identify individual patients easily.

English version will appear soon, but the concept of TNM is the same as its previous version in 2002 like UICC/AJCC.

- From the beginning, the JPS conducted the pancreatic cancer registry, aiming at not only invasive cancer but also all neoplastic diseases including even benign adenomas, and the registry required the detailed description of the extent of the disease, so that the raw data were durable during several changes of the classification rules. For example, current JPS-T factor is as follows;
- Tis: Noninvasive tumor (including mucinous cystic neoplasm, intraductal papillary mucinous neoplasm [IPMN], carcinoma in situ [CIS])
 - T1: Tumor limited to the pancreas, 2 cm or less in greatest dimension
 - T2: Tumor limited to the pancreas, more than 2 cm in greatest dimension
 - T3: Tumor that has extended into any of the following: bile duct, duodenum, peripancreatic tissue (anterior, and posterior [RP])
 - T4: Tumor that has extended into any of the following: adjacent large vessels (portal venous system, PV; and arteries [A]), extrapancreatic nerve plexus (PL), other organs (OO).

If bile duct, duodenum, A, RP, PV, arterial venous system, PL, and OO factors have been registered, the resulting T factor can be recalculated according to the change of rules. The invasive site was also recorded, such as superior mesenteric vein, portal vein, splenic vein, together with its arterial and plexus details. Similarly, the stations of lymph node metastasis and site of distant metastasis were reported according to the rules. In the change of 2002, PV₀ was converted to PV(-); PV₁, PV₂, and PV₃ were

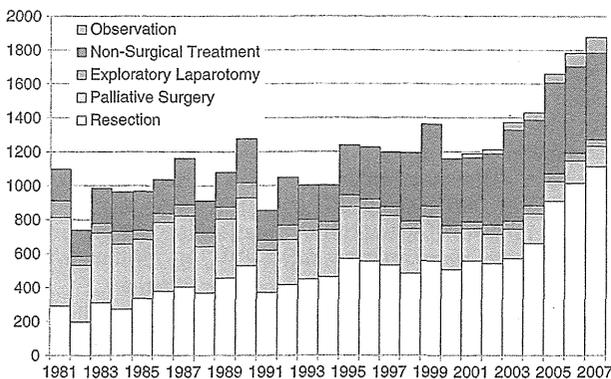


FIGURE 2. Trend of annual registry of all neoplasms. The number of patients treated and registered in each year. The number of patients who underwent pancreatectomy and nonsurgical treatment is increasing, whereas that with palliative surgery is decreasing.

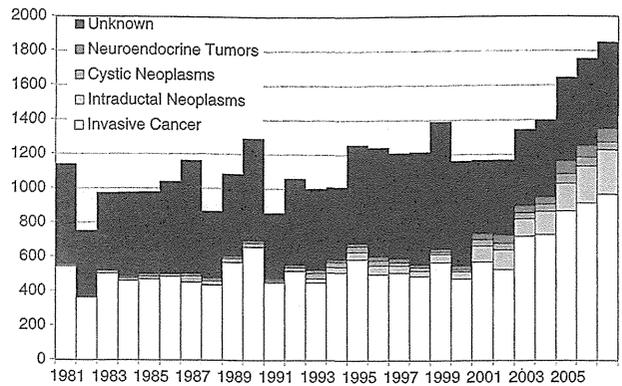


FIGURE 3. Trend of histological classification of all neoplasms. The number of patients with invasive cancer and INs is increasing, whereas that without histological confirmation is decreasing.

converted to PV(+); and all the data were recalculated according to the latest rule.

The pancreatic cancer registry was first conducted by Ryoichi Tsuchiya in Nagasaki University in 1981. The National Cancer Center jointly sponsored this registry because at that time, many other organizations and societies started their cancer registry. Because the registry required detailed recording on a data sheet and the rule should be widely spread, the manual of staging for the registration was published in 1986.⁹ The annual report was published in Suizo in Japanese every year or every other year, and the retrospective review of surgical treatment was published in 1990.^{10,11} Of the 7687 patients who were registered until 1990, 5826 cases (75.7%) underwent laparotomy, of whom 2311 (39.7%) underwent resection. At that time, the operative mortality rate was 4.5%. It should be noted that the rates for small carcinomas (>2 cm) were significantly higher than those for the tumors larger than 2 cm, and they insisted on early diagnosis. Then the registry was conducted by Yoichi Saito in Kobe University since 1989. Using the database, Satake et al¹² described the survival rate of patients with resected pancreatic cancer as much higher than that of patients with conservative treatment and emphasized the importance of early diagnosis of resectable pancreatic cancer, again. He offered the effectiveness of CA19-9 and elastase-1 as part of a screening program for early detection of cancer. Although the annual reporting in Suizo in Japanese continued,¹³ the next English publication of pancreatic cancer registry appeared in

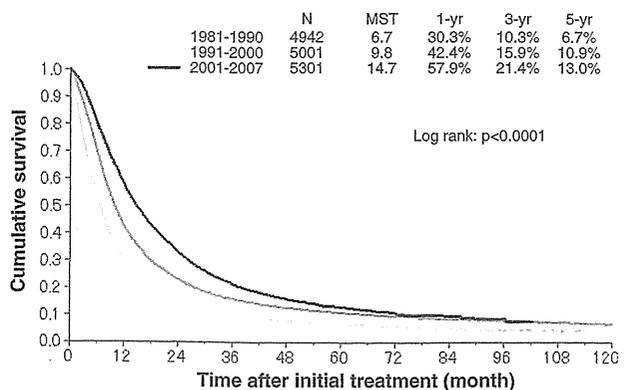


FIGURE 4. Survival of overall patients with invasive cancer. The overall survival significantly improved in the second and third decades.

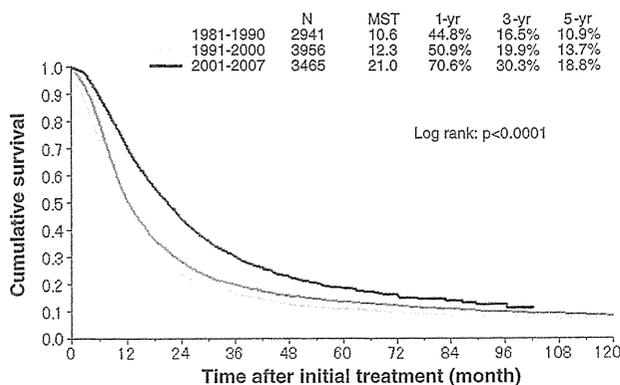


FIGURE 5. Survival of patients who underwent pancreatectomy for invasive cancer.

1998.¹⁴ Using the data of 17,130 patients from 1981 through 1995, various aspects of diagnosis and treatment were reviewed. Ultrasonography and computed tomography have become increasingly important as the methods of detection. Tumor resection was performed in 36% of the patients, and the 5-year survival rate of the patients who underwent resection was 18.2%. They concluded that the rate of resection and results of surgical treatment had improved, which may be attributed to the increase in detection of resectable tumor and benefits of aggressive and extended surgery.

From 1998 to 2004, the registry was conducted by Seiki Matsumo in Tohoku University. Thanks to the development of computer, the data were integrated in a relational database in 1998, and the registration was first performed using electronic submission in 2003 after both UICC and JPS rule had been revised to their current form in 2002. Registry itself had a role in spreading the new rules of classification. The review was published periodically.^{15,16} In 2004, “Pancreatic Cancer in Japan” was the special issue in *Pancreas*. The summarized data of 20 years of pancreatic cancer registry¹ and the clinicopathological characters of small pancreatic cancer² were included together with the achievements of Japanese pancreatologists. The cumulative number of records from 1981 to 2000 reached 23,302. In 2003, however, personal data protection law was enforced, and every kind of cancer registry faced the serious ethical problem of how to protect personal data and obtain a reliable data because the law requires the anonymization in clinical research if informed consent is not given. Actually, there is 2% to 5% of duplicated registry from multiple institutions in pancreatic cancer registry every year. There is an increasing

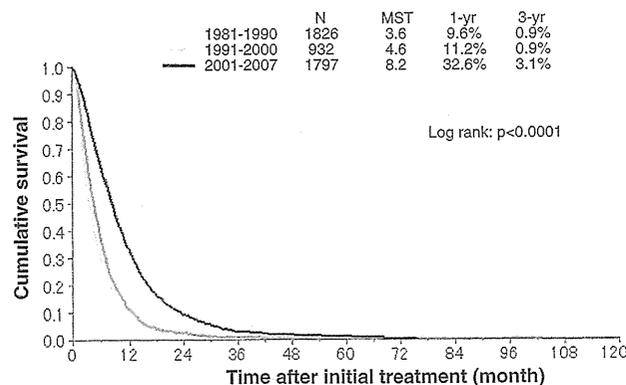


FIGURE 6. Survival of patients with unresectable invasive cancer.

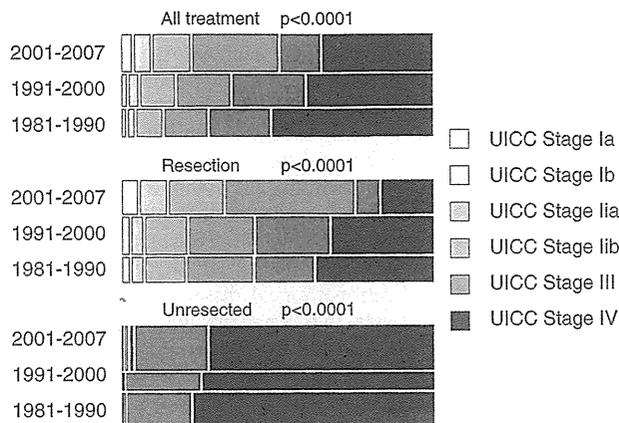


FIGURE 7. Union for International Cancer Control stage of patients in each treatment. In each decade, patients with earlier UICC stage disease underwent resection and nonsurgical treatment.

possibility that different institutions or different specialties treat the same patient and make the registration separately. Thus, without knowing the personal name or birth date, correct exclusion of duplicated data is required. We have originated encrypting technique using a hash function to generate a code to distinguish the records (Fig. 1). Since 2005 and on, the registry has been conducted by Masao Tanaka in Kyushu University. After legal solution with approval of the ethical committee in Kyushu University, the data collection of 2005–2007 was achieved using the anonymous code. Pancreatic cancer registry report 2007¹⁷ was published online with English subtitles because the data consisted of a huge number of tables and figures, summarizing not only each item but also the trend of outcome in every decade. Currently, the data of 2008–2010 are being collected.

The Japan Surgical Society and other collaborative surgical societies have established the National Clinical Database (NCD) to collect the data of all surgeries in Japan and has been working since January 1, 2011. The NCD is going to incorporate cancer registry of not only surgical cases but also nonsurgical cases. Pancreatic cancer registry is moving forward to collaborate with NCD, aiming at the registry of wider population and to grasp the reality of pancreatic cancer diagnosis and treatment. Several issues should be improved, saving the efforts of every clinician by hiring medical record administrators, automatic extraction of medical information from electronic medical records, and standardization of description. However, pancreatic cancer registry should be continued because only by this registry can we compare the outcome between institutions, nations, and historical controls and obtain the future perspectives.

THE VISION

The most important vision and perspective of pancreatic cancer registry is the correction of patients’ background, treatment, and follow-up of outcome. The leading 350 institutions are contributing more than 1200 records each year, but the annual death from pancreatic cancer in Japan exceeds 25,000, yielding less than 10% of the whole nation. Most of the patients are still diagnosed too late and are missing the chance of treatment. Widening of the registry is a suspended problem. Annual follow-up is another important vision. So far, continuous follow-up gives the most reliable outcome, survival; and these 30 years of experience will make it possible to define if our strategy is improving the patients benefit.