

Treatment selection

The indications for hepatectomy were basically compatible with the recommendations of the Consensus-Based Clinical Practice Manual proposed by the Japan Society of Hepatology [7]. In our institution, local ablation such as RFA is generally recommended for solitary HCCs ≤ 2 cm. Local ablation treatments as curative treatment had been indicated in 352 cases of HCCs ≤ 2 cm during the study period. Hepatectomy was indicated for cases with preserved liver function with the HCC located peripherally, in the subphrenic space, or near major vasculature. Anatomical resection (AR) was defined as resection of liver segments according to the territories supplied by the portal vein. AR was performed for tumors located centrally or close to major vessels if appropriate, while limited non-AR was preferred for tumors located peripherally or if extrahepatic growths were present. In addition, AR was indicated for tumors with a high risk of spread such as those with “a heterogeneous enhancement pattern with irregular ring-like structures” on three-phase-enhanced CT, and high tumor marker levels, regardless of tumor size [8]. The width of the surgical margin was principally 5 mm because previous studies showed that small tumors seldom have microsatellite lesions greater than 5 mm [9–11]. None of the patients received liver transplantation for HCC ≤ 2 cm during the study period.

Histopathologic examination and definition of clinical variables

Two experienced pathologists examined the resected specimens. Variables were defined according to “the general rule for the clinical and pathological study of primary liver cancer” determined by the Liver Cancer Study Group of Japan, and the pathological classification system of the World Health Organization [12, 13]. PDC was defined according to the aforementioned pathological guidelines, as follows: “PDC proliferate in a solid pattern without distinct sinusoid-like blood spaces, and only slit-like blood vessels are observed in large tumor nests. Neoplastic cells show an increased nuclear/cytoplasmic ratio and frequent pleomorphism, including bizarre giant cells” [13]. Only four patients had micrometastases around the main tumor.

The macroscopic appearance of the HCC was divided into two groups based on the classification of the aforementioned guidelines: boundary type, which included the vaguely nodular and single nodular type, and non-boundary type, which included the single nodular with extranodular growth, the confluent multinodular, and the invasive type. Elevated levels of both tumor markers meant concurrent elevation of AFP > 20 ng/mL and DCP > 40 AU/L).

Postoperative follow-up and definition of recurrence pattern

Patients were followed up monthly while tumor markers were measured every month, ultrasonography was performed every 3 months, and dynamic CT or MRI was performed every 6 months for the first 2 years after the operation. After 2 years, the follow-up period was determined according to the likelihood of recurrence, but the imaging schedule remained principally the same. Additional imaging studies were performed if recurrence was suspected. Dynamic CT/MRI and/or CT angiography were used to determine the presence of multiple recurrent tumors. CT, MRI, and scintigraphy were used to detect extrahepatic recurrence. The site and pattern of the initial recurrence were defined as follows: (1) solitary recurrence; (2) oligonodular (two or three tumor nodules) recurrence; (3) recurrence with four or more lesions; and (4) recurrence at an extrahepatic site regardless of concurrent intrahepatic recurrence. In this study, “advanced recurrence” was defined as recurrence with four or more lesions and/or extrahepatic recurrence. Neither recurrence with macroscopic vascular invasion nor concurrent intra- and extrahepatic recurrence were observed in our study population.

Design

Of the total of 233 patients with HCC, 54 had well-differentiated HCC, 145 had moderately differentiated HCC, and 34 had poorly differentiated HCC (P-HCC). The 199 HCC patients without PDC were grouped together as cases of non-poorly differentiated HCC (NP-HCC). A retrospective comparison of variables in the NP-HCC and P-HCC groups were performed (Table 1), as well as pattern of recurrence, second treatments after initial recurrence, and cumulative recurrence-free survival rate.

Subgroup analyses were conducted to investigate the influence of the surgical approach, including AR and resection margin width (≥ 5 mm or < 5 mm), on the recurrence-free survival of patients with small P-HCC.

Statistical analysis and ethical considerations

The data were analyzed with SPSS software ver. 21 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA). All variables were categorized and their values were expressed as percentages. The χ^2 or Fisher's exact test was used to compare categorical variables between two groups, as appropriate. Cumulative overall survival and recurrence-free survival were determined using the Kaplan–Meier method. Differences between curves were assessed using the generalized Wilcoxon test. Multivariate analysis with Cox stepwise regression was used to investigate independent predictors

of prognosis. In multivariate analyses, all factors included in Table 1 and the presence of PDC were entered into the analyses. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

The study protocol was approved by the Human Ethics Review Committee of Toranomon Hospital.

Results

Of the 233 patients, 175 were men and 58 were women. The median age at the time of hepatectomy was 61 years (range 35–79 years). The median tumor size was 16 mm (range 6–20 mm). There were two cases (0.9 %) of in-hospital mortality related to hepatectomy. A total of 132 patients (57 %) had recurrence and 79 patients died during the follow-up period. The median follow-up period for survivors was 69.0 months (range 5.1–239.6 months).

Clinicopathological characteristics of HCC ≤ 2 cm with PDC

The clinicopathological characteristics of tumors in each differentiation grade are shown in Table 1. Results showed that poor histologic differentiation was associated with an increased likelihood of elevated tumor markers, non-boundary macroscopic tumor appearance, and microscopic vascular invasion. Comparison of the NP-HCC and P-HCC groups revealed that concurrent elevation of the two tumor markers was the only significant difference between the two groups.

Recurrence patterns and second treatment according to the presence of PDC

Compared with NP-HCCs, P-HCCs were more likely to recur, extrahepatic recurrence was more common, and advanced recurrence in the early period after operation was more likely (Table 2). In cases of recurrence of P-HCC, four cases of advanced recurrence were of the disseminated type, and one case of extrahepatic recurrence had peritoneal dissemination (5/34, 15 %), on the other hand, recurrence with dissemination was seen in only eight cases of NP-HCCs (8/199, 4 %) ($p = 0.03$). The second treatments for initial recurrence are also shown in Table 2. TACE was significantly more frequent in the poorly differentiated group than in the non-poorly differentiated group. None of the patients received salvage liver transplantation for initial recurrence.

Table 2 Comparison of recurrence patterns and second treatment based on the presence of poorly differentiated component

	Non-poorly		Poorly $N = 34$	Non-poorly versus poorly
	Well $N = 54$	Moderately $N = 145$		
Overall recurrence (%)	26 (48)	80 (55)	26 (76)	0.01
Initial recurrence pattern (%)				
Solitary	23 (43)	52 (36)	13 (38)	1.00
Oligonodular	1 (2)	15 (10)	3 (9)	1.00
Four or more	2 (4)	13 (9)	6 (18)	0.10
Extrahepatic	0 (0)	0 (0)	4 (12)	<0.01
Initial recurrence pattern and time to recurrence (%)				
Recurrence within 1 year	4 (7)	18 (12)	8 (24)	0.06
Recurrence within 2 years	12 (22)	37 (26)	13 (38)	0.14
Advanced recurrence within 1 year ^a	0 (0)	4 (3)	8 (24)	<0.01
Advanced recurrence within 2 years ^a	0 (0)	10 (7)	8 (24)	<0.01
The second treatment after initial recurrence (%)				
Hepatectomy	5 (9)	21 (14)	5 (15)	1.00
RFA	15 (28)	27 (19)	6 (18)	0.66
TACE	5 (9)	29 (2)	12 (35)	0.02
Others	1 (2)	3 (2)	2 (6)	0.21

^a Advanced recurrence was defined as recurrence with four or more lesions and/or extrahepatic recurrence

Comparison of prognosis based on the presence of PDC

The 5-year recurrence-free survival rate of all patients was 47 %. The recurrence-free survival curves for both groups are shown in Fig. 1. The 3-, 5-, and 10-year recurrence-free survival rates for NP-HCCs were 64, 50, and 32 % respectively, while those for P-HCCs were 39, 29, and 15 % respectively. The recurrence-free survival rates for P-HCC were significantly worse than those for NP-HCCs ($p < 0.01$).

Subgroup analyses were performed after stratifying each treatment approach by the presence of PDC (Fig. 2). In P-HCCs, AR resulted in a significantly lower recurrence rate compared to NAR ($p = 0.04$), although no significant difference was observed for NP-HCCs ($p = 0.73$). Additionally, in the analyses of resection margin width, a wider resection margin did not significantly reduce the recurrence rate compared with a narrower resection margin, regardless of the presence of PDC ($p = 0.32$, $p = 0.96$, respectively) (Fig. 3).

Fig. 1 The long-term prognostic impact of poorly differentiated components

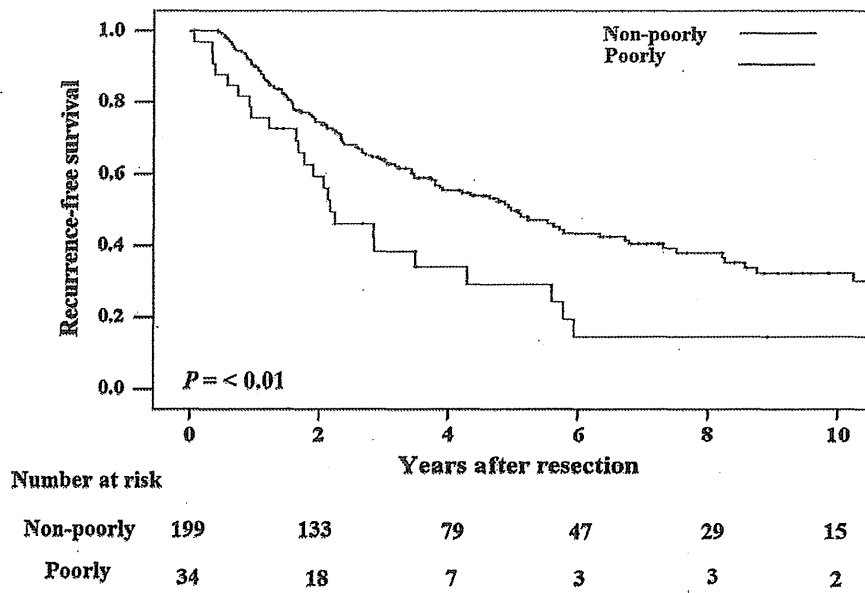
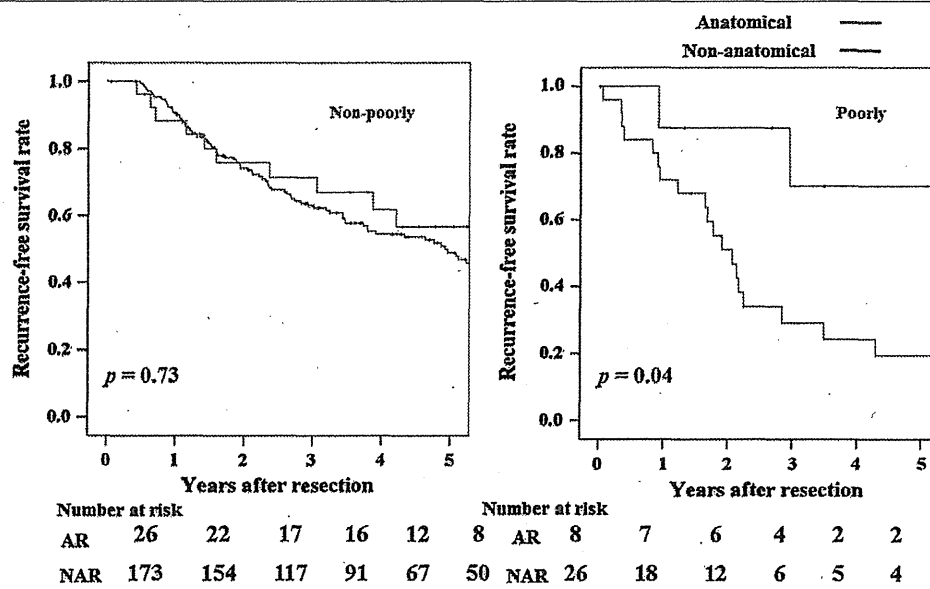


Fig. 2 The influence of surgical approach according to the presence of PDC. PDC poorly differentiated component AR anatomical resection, NAR non-anatomical resection



The results of univariate and multivariate analyses regarding the predictor of recurrence are shown in Table 3. In the univariate analysis, non-hepatitis B infection, hepatitis C infection, low serum platelet count, Child-Pugh grade B, high AFP level, the presence of PDC, and microscopic vascular invasion were significant predictors of recurrence. In the multivariate analysis, male sex, non-hepatitis B infection, low serum platelet count, high AFP level, and the presence of PDC were independent predictors of recurrence (Table 3). Both AR and wide resection margin were not independent predictors of recurrence.

Discussion

The existence of small HCCs with PDC has been recognized and their treatment has recently increased. However, little is known about the characteristics of these tumors because small tumors with PDC were considered to be a rare entity until recently. Additionally, these small HCC were considered as good candidates for ablation therapy and their pathological differentiation characteristics were not examined. In previous large-scale studies on hepatectomy for solitary HCC ≤ 2 cm, 6–23 % of patients had

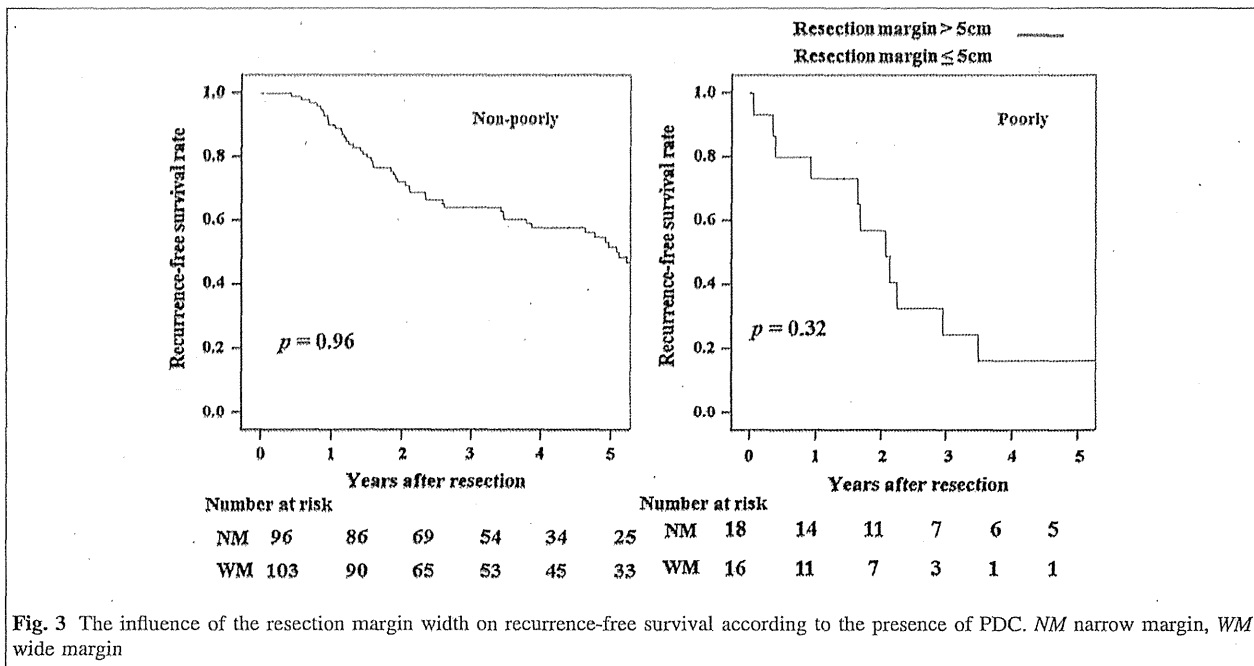


Fig. 3 The influence of the resection margin width on recurrence-free survival according to the presence of PDC. *NM* narrow margin, *WM* wide margin

PDC, which were compatible with our result [14–17]. Even if hepatectomy was the treatment of choice rather than ablation for HCCs with suspected invasive characteristics, the prevalence of small P-HCCs would not be so rare. The carcinogenesis process of small HCCs containing PDC appears to differ from the well-known multistep development theory of HCC. Further investigation into this entity from the perspective of molecular biology and genetics may enable a better understanding of the developmental process of HCC.

Current therapy guidelines do not recommend RFA for P-HCCs because of the poor outcome and the possibility of tumor seeding, moreover, P-HCCs has been considered to be a contraindication for liver transplantation in some institutions because of post-transplant recurrence and poor survival [18–20]. Therefore, the importance of preoperative detection of PDC in small HCCs has been increasingly emphasized, and recent advances in imaging modalities have made detection possible. The current study showed that elevation of both tumor markers in cases of very small solitary HCCs may be a useful preoperative predictor of the presence of PDC. Using the elevation of tumor markers to predict the presence of PDC is advantageous, especially for HCCs ≤ 2 cm, because imaging evaluation of small tumors remains inadequate.

The current study showed that the postoperative outcomes of P-HCCs were worse than those of NP-HCC. Univariate and multivariate analyses showed that the presence of PDC was a poor predictor of recurrence, and tumor recurrence with dissemination was observed in 15% (5/34) of HCCs with PDC. Considering those postoperative

Table 3 The results of univariate and multivariate analysis regarding recurrence

	Univariate <i>P</i>	Multivariate		
		<i>p</i>	HR	95 %CI
Male sex	0.12	<0.01	2.26	1.40–3.63
Age >60 years	0.48			
HBV infection positive	<0.01	<0.01	0.45	0.30–0.68
HCV infection positive	<0.01			
Platelet count $<10^5$ (μ L)	<0.01	0.02	2.11	1.47–3.04
Child-Pugh grade B	0.04			
Liver cirrhosis	0.46			
AFP > 100 ng/mL	0.02	<0.01	1.92	1.23–3.00
DCP > 100 AU/L ^b	0.78			
Elevation of both tumor markers ^{b,c}	0.21			
Anatomical resection	0.34			
Surgical margin >5 mm	0.50			
The presence of PDC	<0.01	<0.01	1.99	1.25–3.16
Non-boundary macroscopic appearance)	0.23			
Capsule formation	0.28			
Microscopic vascular invasion	0.02			

HBV hepatitis B virus, *HCV* hepatitis C virus, *AFP* alpha-fetoprotein, *DCP* des-gamma-carboxyprothrombin

^a Differentiation grade was determined by the differentiation component with the worst grade in the entire specimen

^b DCP was not measured in six patients

^c Concurrent elevation of alpha-fetoprotein (>20 ng/mL) and des-gamma-carboxyprothrombin (>40 AU/L)

outcomes, a refinement in the operative strategy for small HCCs with preoperative suspicion of PDC should be discussed. Our subgroup analyses indicated an interesting result, although the statistical validity was insufficient because the number of patients was too small and those results were speculative. The clinical impact of AR for HCC remains controversial, although various studies have shown a firm clinical benefit of AR [21–23]. Considering that a wider surgical margin did not improve postoperative recurrence, eradication of the primary tumor in addition to any micrometastases or microsatellite lesions along the portal tributaries, which are undetectable by light microscopy, may play a role in preventing recurrence caused by PDC. We speculate that performing AR regardless of the tumor size in cases with preoperatively suspected PDC might improve their poor outcomes. However, a large, prospective, randomized controlled study involving multiple institutes is necessary to determine the clinical benefit of AR in the treatment of small HCCs with PDC.

The poor outcome of hepatectomy for solitary HCCs ≤ 2 cm remains controversial. The results of previous three large-scale studies of hepatectomy for solitary HCC ≤ 2 cm are summarized in Table 4 [14–17]. One Western multicenter study showed that the presence of

PDC was predictive of early recurrence but not recurrence-free survival. One study showed that the presence of microscopic vascular invasion was a predictor of recurrence but not of survival in univariate analysis, and another study showed that none of the tumor-related factors including the presence of PDC were associated with long-term survival. Although these studies did not focus on tumor differentiation grade, there was no consensus on the impact of PDC in HCC ≤ 2 cm. Differences in study outcomes are likely to be due to heterogeneity in etiology, liver function, and treatment selection. Another possible cause is the subjective evaluation of tumor differentiation grade, which is a limitation of our study. Currently, there is no standard, objective assessment of the presence of PDC. As a result, the histological grade is inconsistent between institutions. Several studies have demonstrated an association between tumor differentiation grade and protein or cytokine expression [24, 25]. Novel methods to assess tumor differentiation based on these studies are attractive; however, they are not yet fully established or tested in the clinical setting. Our concern about inter-institute uniformity would be resolved by establishing a simple and objective histological grading system.

Table 4 Summary of large-scale studies on hepatectomy for solitary HCC ≤ 2 cm

Authors	N	Study period	Etiology	LC (%)	P-HCC (%)	MVI (%)	SL	Main results regarding postoperative prognosis
Midorikawa et al. 2013	248	1982–2011	NA	52	6	21	NA	None of P-HCC, MVI, and SL were not predictor of survival in multivariate analysis
Yamashita et al. 2012	149	1990–2009	Hep B 13 % Hep C 80 % Others NA	55	24	29	3	MVI was a predictor of recurrence in univariate analysis No multivariate analysis was performed
Roayaie et al. 2013	132	1995–2010	Hep B 37 % Hep C 52 % Others 11 %	67	16	27	12	SL and LC were poor predictors of recurrence in multivariate analysis SL and low serum platelet were poor predictors of survival P-HCC was a predictor of recurrence within 2 years
Shindoh et al. 2013	155	1981–2011	Hep B 37 % Hep C 38 % Others NA	60	18	26	NA	MVI was not a poor predictor of survival No multivariate analysis was performed
Sasaki et al. 2013	233	1993–2012	Hep B 32 % Hep C 59 % Others 9 %	69	15	17	2	P-HCC was a poor predictor of recurrence in multivariate analysis Extrahepatic recurrence was significantly frequent in P-HCC Early advanced recurrence was significantly frequent in P-HCC 15 % of P-HCC had recurrence with dissemination even after hepatectomy

LC liver cirrhosis, P-HCC hepatocellular carcinoma with poorly differentiated component, MVI positive for microscopic vascular invasion, SL presence of satellite lesion, Hep B positive for hepatitis B surface antigen, Hep C positive for hepatitis C antibody, NA not available

The current study is the first study that examined the influence of poor histological differentiation grade in HCCs ≤ 2 cm, although it was a retrospective study with a relatively small sample size from a single center. A multicenter large-scale study is needed to confirm our finding. Moreover, our study did not analyze the influence of liver cirrhosis because of the small number of patients. We have to analyze again after splitting the patients into cirrhotic and non-cirrhotic groups in the future to confirm our findings.

In conclusion, our result indicated that the presence of PDC should be considered in cases of small solitary HCCs ≤ 2 cm with an elevation of both tumor markers. Moreover, significantly worse post-hepatectomy outcomes such as early advanced recurrence or recurrence with dissemination should be taken into account if PDC is present even in HCCs ≤ 2 cm.

Acknowledgments The author is grateful to Dr. Daisuke Morioka and Dr. William Ng whose comments and suggestions were valuable to our study.

References

- Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M (1987) Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver* 7:18–26
- Kudo M (2009) Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. *J Gastroenterol* 44:112–118
- Takayama T, Makuuchi M, Kojiro M, Lauwers GY, Adams RB, Wilson SR et al (2008) Early hepatocellular carcinoma: pathology, imaging, and therapy. *Ann Surg Oncol* 15(4):972–978
- Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L (2005) Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 92(7):856–858
- Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T et al (2008) Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 103(12):3057–3062
- Nakanishi M, Chuma M, Hige S, Omatsu T, Yokoo H, Nakanishi K et al (2012) Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 19(4):1302–1309
- Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O et al (2011) Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 29(3):339–364
- Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T et al (2010) New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 40(10):1006–1014
- Sasaki A, Kai S, Iwashita Y, Hirano S, Ohta M, Kitano S (2005) Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103(2):299–306
- Zhou XP, Quan ZW, Cong WM, Yang N, Zhang SH, Zhang SH et al (2007) Micrometastasis in surrounding liver and the minimal length of resection margin of primary liver cancer. *World J Gastroenterol* 13(33):4498–4503
- Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Hashimoto M, Ikeda K et al (2013) Minimum resection margin should be based on tumor size in hepatectomy for hepatocellular carcinoma in hepatoviral infection patients. *Hepatol Res* 43(12):1295–1303
- Liver Cancer Study Group of Japan (2010) The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 3rd edn. Kanehara, Tokyo
- Hirohashi S, Blum HE, Ishak KG (2000) Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) *World Health Organisation Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. IARC Press, Lyon, pp 157–202
- Midorikawa Y, Takayama T, Shimada K, Nakayama H, Higaki T, Moriguchi M et al (2013) Marginal survival benefit in the treatment of early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 58(2):306–311
- Yamashita Y, Tsujita E, Takeishi K, Fujiwara M, Kira S, Mori M et al (2012) Predictors for microinvasion of small hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm. *Ann Surg Oncol* 19(6):2027–2034
- Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A et al (2013) Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology* 57(4):1426–1435
- Shindoh J, Andreou A, Aloia TA, Zimmiti G, Lauwers GY, Laurent A et al (2013) Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. *Ann Surg Oncol* 20(4):1223–1229
- Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42(5):1208–1236
- Tamura S, Kato T, Berho M, Misiakos EP, O'Brien C, Reddy KR et al (2001) Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 136(1):25–30 discussion 31
- DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS et al (2011) Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg* 253(1):166–172
- Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M et al (2005) Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 242(2):252–259
- Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M et al (2008) Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 143(4):469–475
- Chen J, Huang K, Wu J, Zhu H, Shi Y, Wang Y et al (2011) Survival after anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 56(6):1626–1633
- Harimoto N, Taguchi K, Shirabe K, Adachi E, Sakaguchi Y, Toh Y et al (2010) The significance of fibroblast growth factor receptor 2 expression in differentiation of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 78(5–6):361–368
- Shi XH, Zheng Y, Sun Q, Cui J, Liu QH, Qü F et al (2011) DEC1 nuclear expression: a marker of differentiation grade in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 17(15):2037–2043

標準治療と先進医療

標準治療

胆道がんの標準的な診断と治療

がんの進展範囲によつては高度な外科手術が要求される

島田和明 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科科長



はじめに

胆道がんと一口に言ってもその発生部位によつて、病状や治療が大きく異なります。どの部位にどの程度進展した病巣があるかを診断することが、適切な治療を行うためには必須です。

医療の進歩が目覚ましい現在でも正確な診断が難しい領域であるばかりか、「がん」の進展範囲によつては高度な外科手術が要求されます。

ここでは胆道がんに関する基本的な知識とともに、標準的な診断・治療について概説します。

胆道がんの基礎知識

胆道がんの解剖

胆道がんとは胆汁が通過する通路である胆道に発生する「がん」の総称です(図1A)。肝臓でつくられた胆汁は肝内胆管から、肝門部胆管、上部胆管をとおり胆嚢管が上部胆管と合流し、中下部胆管に流れていきます。下部胆管は膵臓内を走行する膵管と十二指腸乳頭部で合流し胆汁を膵液とともに十二指腸に排出します。総胆管とは胆嚢管合流部から乳頭部までの胆管の呼称です。胆道部位名は「**胆**」がんと取り扱い規約にて統一が図られています(図1B)。

このように胆道の中の位置にがんが発生したかによりそれぞれのがんの特徴があり、診断や治療も異なってくるのがおわかりになると思います。

従来胆道がんとは乳頭部を含む肝外胆道系に発生する「がん」をさしていましたが、最近では肝内胆管がんを含めることも多くなりました。

今回は、肝内胆管がんは肝臓内に発生する肝臓がんの一種として扱い、肝門部から乳頭部までの肝外胆管を首座とする胆道がんについてお話しします。

胆道がんの診断

胆道がんの診断は、近年腹部超

音波検査が普及してきたことにより無症状で発見される場合もあります。しかし多くは黄疸や上腹部痛が契機となり発見されます。エビデンスに基づいた胆道がん診療ガイドラインでは診断アルゴリズムを提示しています。臨床的に胆道がんが疑われれば、まず血液検査や腹部超音波を行い、CT検査やMRI(MRCP)検査を追加していきます。近年MDCTというCT検査が広く行われ、3次元画像構築により良好な診断を行うことが可能となりました。ただ造影剤を使用しないと正確な診断は困難です。MRIもMDCTと同様に有意義な検査です。上下部消化管がんでは内視鏡検査で病理組

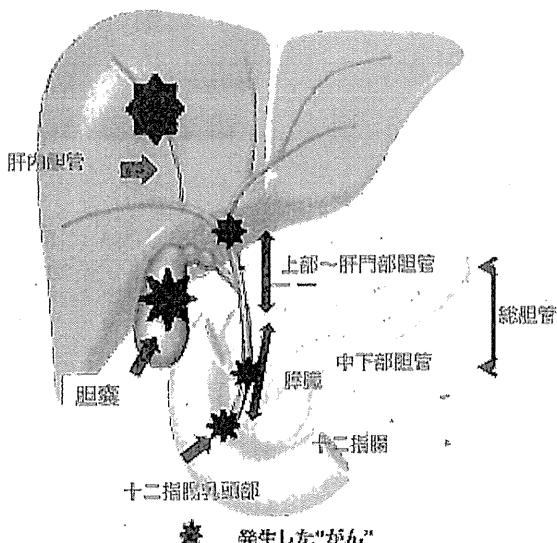
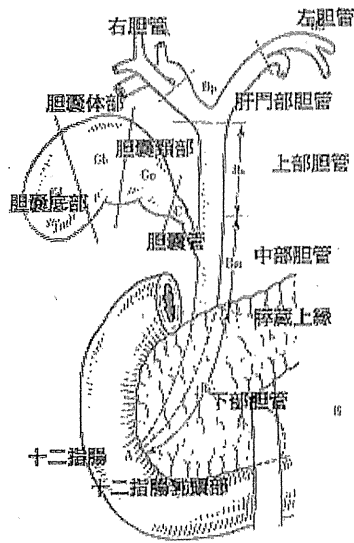


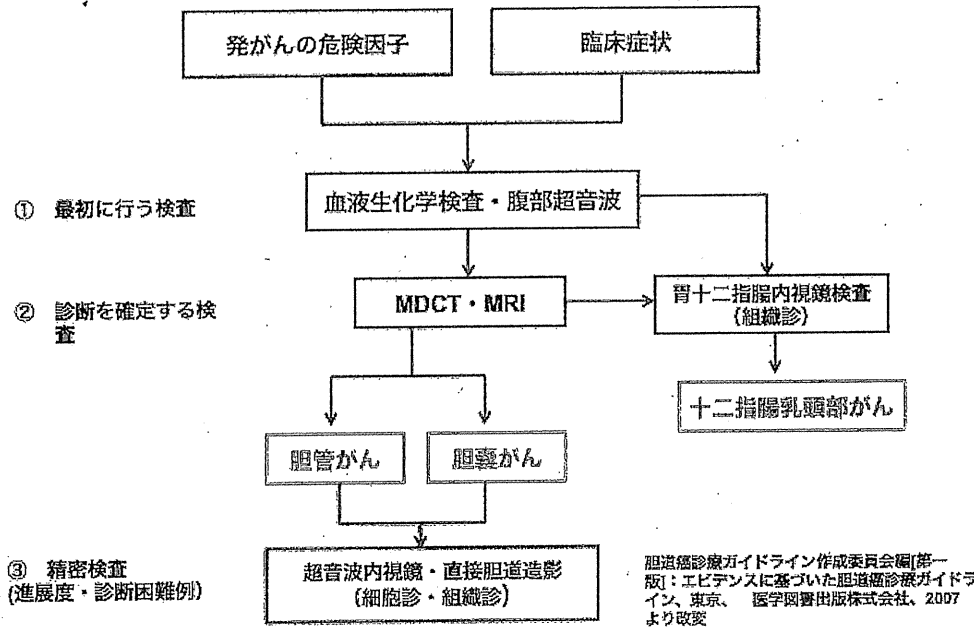
図1B 肝外胆管の区分・名称

図1A 胆道と胆嚢に発生する“がん”

日本胆道外科研究会／編 外科・病理胆道癌取扱
規約2003年9月【第5版】東京 金原出版より抜粋

図1 胆道“がん”の解剖

表1 診断手順のフローチャート



③ 精密検査
(進展度・診断困難例)

(③は症例によって追加する。)

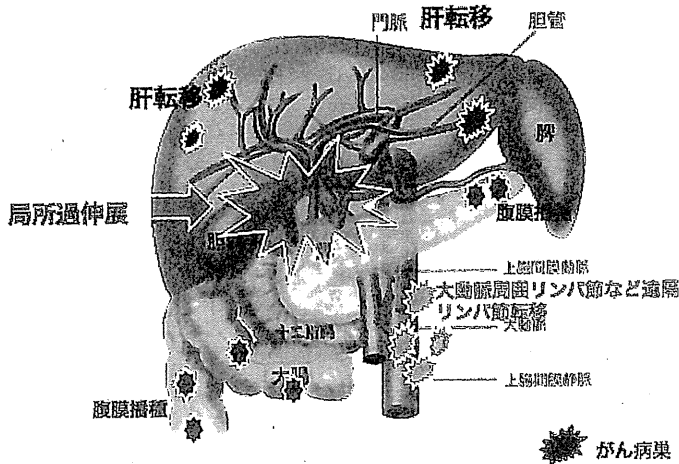


図2 外科切除が不可能な因子

織学的ながんの診断を得ることは簡単ですが、胆道がんでは十二指腸腸乳頭部がん以外は必ずしも容易ではありません。直接組織を採取する検査は合併症の問題もあり、熟練した消化器診断医が行うことが推奨されます。われわれは画像診断で典型的な胆道がんを診断で

胆道がんの治療

胆道がんを診断されると同時に

きる場合は、必ずしも切除前に病理組織学的検査を行っていません。診断手順としては、3段階に分けて診断を進めていきます(表1)。

その進展範囲を評価します。根治的な治療は外科切除治療であるので、まず、切除可能であるかを判断します。以下の要因があれば原則、外科切除を行いません。局所の病巣が広範囲に広がり大きな血管に浸潤し安全に切除ができない局所過伸展、肝や肺の遠隔

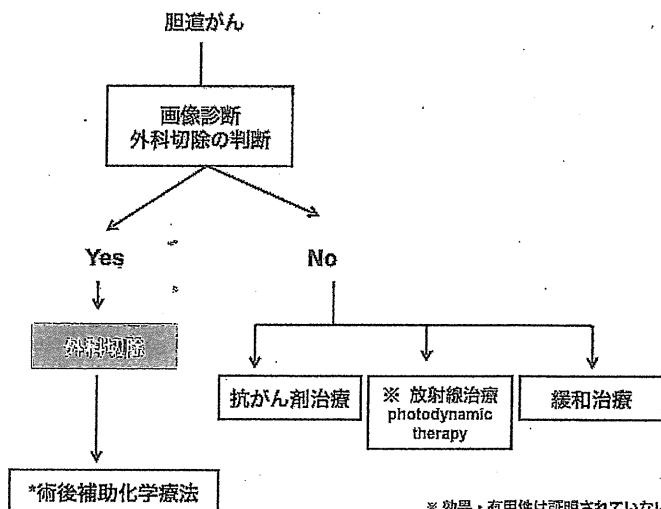
臓器、大動脈周囲のリンパ節に転移を認める場合、腹膜にがんが散在性に広がる腹膜播種を認める場合です(図2)。切除ができない場合は、抗がん剤の治療が標準治療となります。その他には有効な治療は確立されていません。全身状態が不良な場合は、緩和治療が選択されます。切除後に術後抗がん剤治療を行う補助化学療法の有効性は必ずしも証明されていません。術後の外科治療成績が進行がんに対し不良であることから、施設によっては積極的に行っています(表2)。

一カ区にオオています(図1E)

胆道がんの診断と、安全な治療

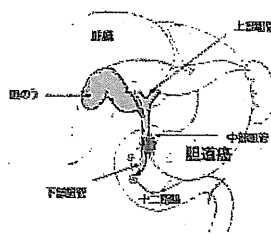
イ管がんの診断と治療

表2 標準治療手順のフローチャート



胆道癌診療ガイドライン作成委員会編(第一版)：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より改変

※ 効果・有用性は証明されていない
* 外科切除後に抗がん治療を行うことが有効であるか、現時点では必ずしも証明されていない



経皮経肝胆管ドレナージ (PTBD)

内視鏡的逆行性胆管ドレナージ (ERBD)

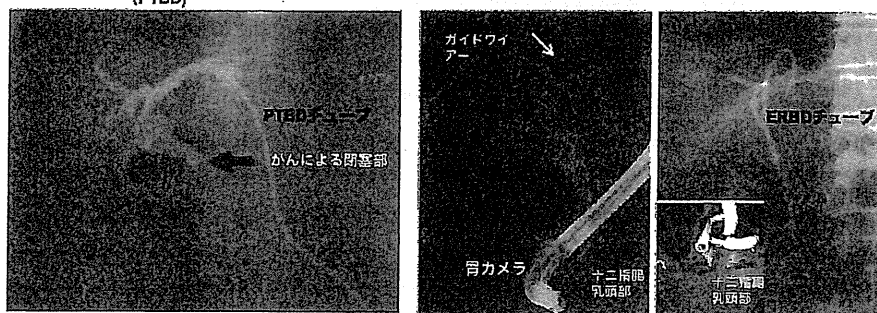


図3 黄疸の治療

黄疸の治療 (図3)
胆道がんは胆道という胆汁が流れる通路に発生しますので多くの場合、黄疸が発見時の症状となります。がんによって生じた狭窄、閉塞のため胆汁が鬱滞し肝機能を悪化させるので、黄疸をまず治療しないと、安全にがんそのものに対する治療が行えません。

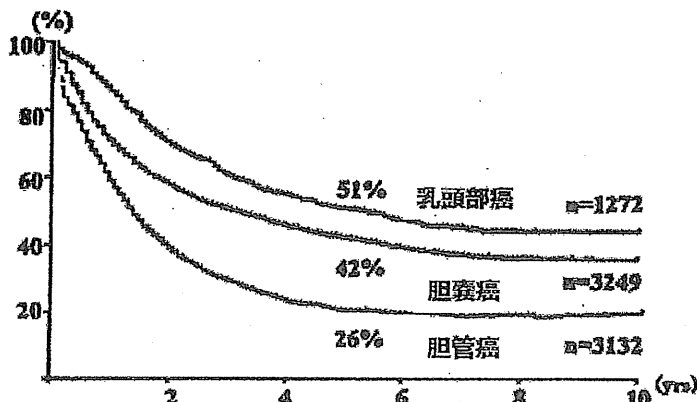
経皮経肝胆管ドレナージ (PTBD) は体表から腹部超音波でガイドしながら肝内の拡張胆管に細いチューブを挿入します。内視鏡

的逆行性胆管ドレナージ (ERBD) は胃カメラを十二指腸に挿入し十二指腸乳頭部より胆管にチューブを挿入し閉塞部の上流まで、チューブを誘導します。PTBDは体外に胆汁を誘導するので、一時的に生活が不便になりますが、確実に黄疸の治療を行うことができ、感染による再挿入の危険が

りません。ERBDの挿入は比較的容易で、体内にチューブが内蔵化されます。挿入には膵炎発生の危険があります。また閉塞による胆管炎や黄疸の悪化が起こることがあり、チューブの再挿入や、手術の延期をせざるを得ない場合があります。手術の場合は、術後チューブは不要となりますが、切除できない場合、がんによる狭窄・

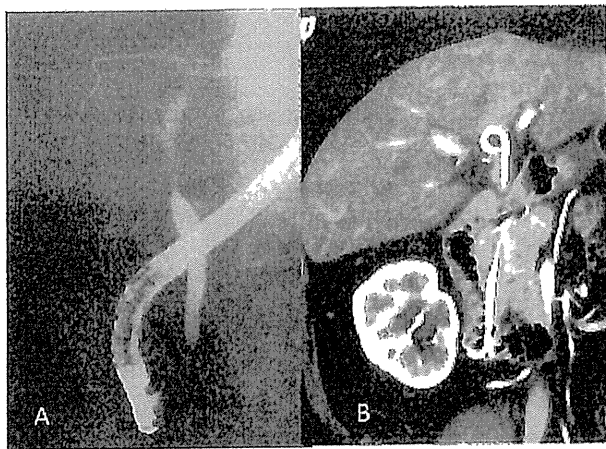
胆道がんの外科治療

胆道がんは発生した部位により、手術の方法も異なってきます。胆道がんを構成する胆管がん、胆嚢がん、十二指腸乳頭部がんについてそれぞれ概説します。胆道がんのそれぞれの術後長期生存曲線



全国胆道癌登録調査報告1988-1997年、J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002;9:569-75.から抜粋

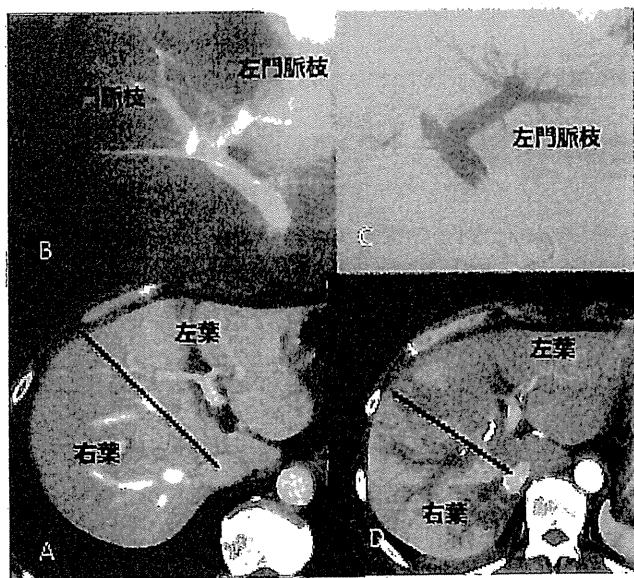
図4 胆道がん、がん種別切除例の術後遠隔成績



A: ERCP(内視鏡的逆行性胆管造影)にて上部胆管中心に胆管の閉塞が認めれた。B: ビニールステントで内覆化されたERBDチューブのためMDCTではがんの進展範囲の診断は困難になっている
図5 上部から肝門部にかけての胆道がん

胆管がん
胆管の解剖学的特徴から発生部位、深達度、上下長軸方向進展によって切除方針が異なります。肝門部、上部胆管に発生した胆管がんは、拡大肝右葉切除、肝外胆管切除が標準術式です。左肝管が首座である場合は拡大肝左葉切除を行います。ここでの拡大とは片葉を超えて尾状葉を追加切除すること

を図4に示しました。



A: 門脈塞栓術前の胆道がんの肝臓で左葉は全体の30% B: 右門脈枝にカテーテルが挿入され門脈全体が造影されてる。透視下で塞栓し、C: 塞栓後、左門脈枝のみ造影され十分に右門脈が塞栓された。2週間後のCTで著明に肥大した肝左葉がCTで確認された。

図6 残肝の肥大を促す門脈塞栓術

とを意味しています。十分な減黄を行ってから手術に臨みます。60%以上の肝実質を切除する場合(尾状葉を含む拡大肝右葉切除)は切除側肝臓の門脈を塞栓物質で閉塞する門脈塞栓術を行います。大量の肝臓切除では閉塞性黄疸により肝機能が障害されているため、予定残肝を十分肥大させてから手術を行います。

図5では典型的な上部胆管から肝門部の胆道がんの内視鏡的逆行性胆管造影(ERCP)(図5A)とERBD後のMDCT(図5B)です。胆道がんの正確な進展範囲はチューブが入ると一層難しくな

ります。この症例では右門脈枝を塞栓する前のCTで肝左葉の体積は30%でした(図6A)。右門脈を穿刺し右門脈を塞栓しました(図6B C)。2〜3週間後の左葉代償性肥大を促し、残肝側である肝左葉の体積は45%と増加しました(図6D)。

これからの準備をしたのち、拡大肝右葉切除に臨みました(図7)。下部胆管に発生したがんの場合には臍臓内を胆管が走行するため

に、全胃温存臍頭十二指腸切除が標準手術となります(図8)。臍頭部を切除し臍体尾部と空腸の再建の必要がありますので、術後臍液漏という危険な合併症を伴います。症例数の多いセンター病院での手術が推奨されます。

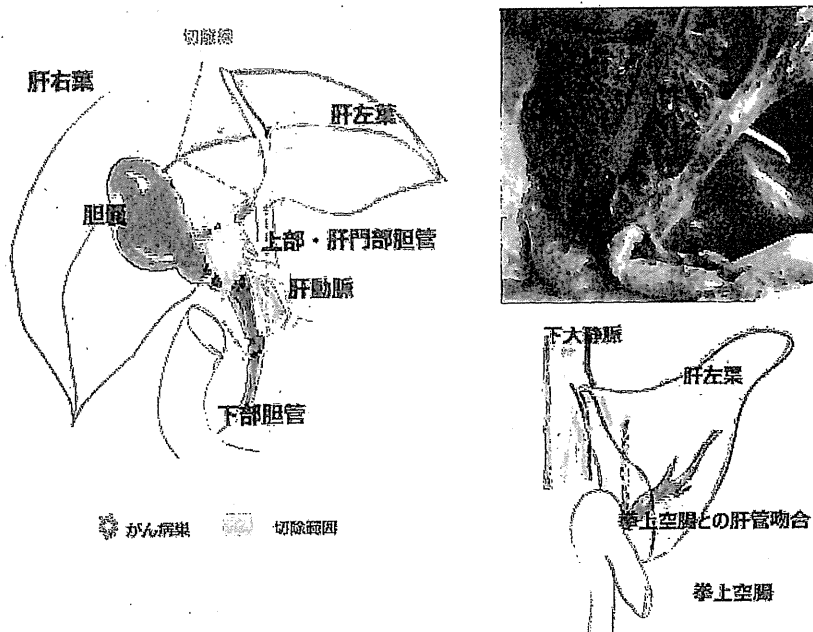


図7 拡大肝右葉切除の切除範囲と再建

切除範囲

切除後再建

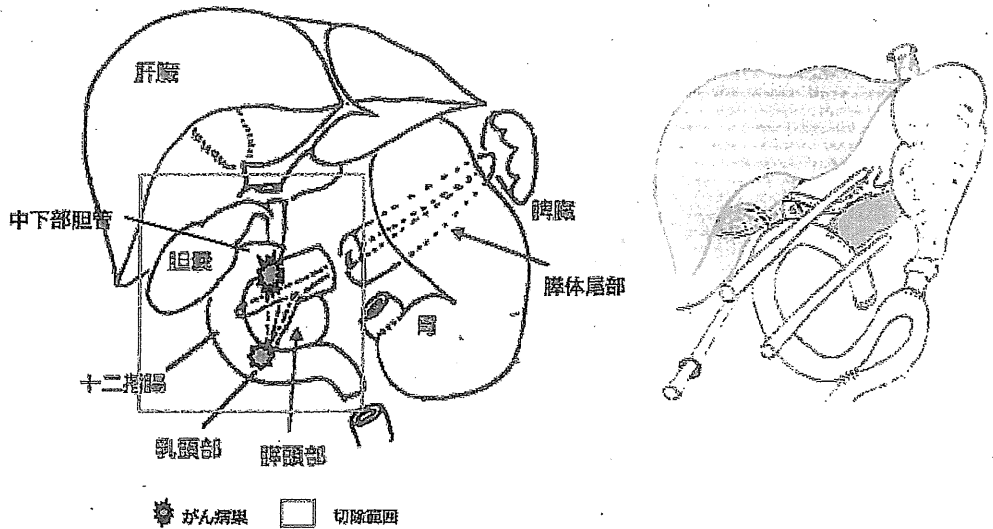


図8 全胃温存膵頭十二指腸切除 (PPPD) 切除範囲と再建

胆嚢がん
 検診で偶然発見される早期胆嚢がんから、他臓器に浸潤する進行がんまで認められます。腺腫内がんや粘膜炎である場合は単純胆嚢摘術で治癒が可能です。漿膜下層

に行うことがあります。

胆嚢がん

胆嚢に浸潤が疑われる場合やリンパ節転移がある場合には肝外胆管切除を追加します。胆嚢がんが進行して肝外胆管や右肝動脈が

以上に進行した胆嚢がんでは肝臓の一部を切除し、リンパ節郭清を伴った拡大胆嚢摘術を標準術式としています (図9)。



胆嚢は胆嚢管、頸部、体部、底部に部位が分類されます。提示した胆嚢癌は底部に主座があります。(A, B)進行がんでは肝臓の一部とリンパ節郭清を伴う拡大胆嚢摘を行います。周囲への浸潤の程度により肝臓を切除する範囲がことなるばかりか、肝外胆管の切除 (C)、大腸、胃十二指腸の合併切除が必要のこともあります。

図9 胆嚢がんと拡大胆嚢摘術

胆嚢がんは膵頭十二指腸乳頭部が標準術式です (図8)。

胆道がんの化学療法

非切除胆道がんや再発胆道がんに対する化学療法については、有効な薬がなく、エビデンスを持って推奨される治療、すなわち標準治療と言えるものはありません。

十二指腸乳頭部がん

近年内視鏡検査の普及から無黄疸の早期十二指腸乳頭部がんや腺腫が発見されるようになりました。腺腫や腺腫内がんは経十二指腸的乳頭切除や、内視鏡切除が適応となりますが、通常の十二指腸乳頭部がんは膵頭十二指腸切除が必要のこともあります。

浸潤が認められる場合には、肝門部胆管がんと同様に拡大肝右葉切除、肝外胆管切除を行います (図8)。

膵頭十二指腸領域への浸潤が認められる場合は、下部胆管がんと同様に膵頭十二指腸切除を行う場合もあります (図8)。

しかし、日本ではこの数年の間でジェムザール®、次いでTS-1が保険承認され徐々に抗がん剤の恩恵を受けられる方が増え、IVR (Interventional Radiology) による黄疸や炎症のコントロールが良好に行われるようになり、安全性も増しました。最近ジェムザール®とシスプラチンの併用療法 (GC療法) が胆道がん化学療法の標準治療となってきました。しかしながら、十分なエビデンスに基づいた胆道がんに対する有効な治療法は確立されておらず、全身状態が不良な場合、肝機能が不良な場合、感染のコントロールが不良な場合は推奨されていません。

終わりに

胆道がん診療もガイドラインが作成され、標準治療も徐々に確立されてきました。しかしながら解決されていない臨床問題も多く、科学的な根拠に基づいた質の高い治療の確立が望まれています。

亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (SSPPD)

島田 和明* 江崎 稔* 奈良 聡*
岸 庸二* 巖 康仁* 小菅 智男*

はじめに

近年、臨床研究から必ずしも拡大手術が治療成績の向上に寄与しないことがあきらかとなり、手術侵襲の軽減や術後の補助化学療法 of 安全な導入のため、手術は全体として縮小化の傾向がある。しかしながら膵癌に対して膵頭十二指腸切除を行う場合は、リンパ節郭清、神経叢切除を含む後腹膜切除断端の確保、門脈合併切除をきちんと行う必要がある。一方低悪性度疾患などの非膵癌に対して膵頭十二指腸切除を行う場合には、膵癌と同等の切除を行う必要はなく、縮小手術とし位置付けている。本稿では縮小手術としての亜全胃温存膵頭十二指腸切除につき概説する。

I. 適 応

膵頭十二指腸切除において胃切を必要と思われる病態は、膵頭部領域癌、十二指腸癌が十二指腸球部や幽門輪に浸潤している場合、胃癌を合併している場合、あるいは幽門上下のリンパ節を郭清する必要がある場合にきざられる¹⁾。胃停滞を考慮しての亜全胃温存膵頭十二指腸切除は、論拠に

* Kazuaki SHIMADA et al. 国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科 (〒104-0054 東京都中央区築地5-1-1)

key words

縮小手術, 亜全胃温存膵頭十二指腸切除, 低悪性度腫瘍

乏しく行わない。縮小手術として広範な胃切を行う必要性はないので、その適応は限定的である。

II. 手 技

①皮切, 開腹

剣状突起から臍部下端に至る上腹部正中切開で開腹する。肥満指数が高度な場合や胆管切除部位が肝門部に至る場合は逆し字切開で行うと視野が良好である。肝円索は胃十二指腸動脈を被覆するために脂肪織とともに遊離温存しておく(図1)。横行結腸を挙上し Treitz 靱帯付近の空腸に癒着がないか確認しておく。

②膵頭部の授動 (Kocherization)

縮小手術では後腹膜郭清による後方浸潤に対する切除断端を広範囲に確保する必要はない。臓側腹膜と壁側腹膜の癒合筋膜 Toldt 筋膜や Treitz 筋膜に分け入る層で授動すれば、リンパ漏など浸出液の喪失が少なくて済む。十二指腸下行脚外縁で後腹膜を切開する(図1)。

膵前筋膜と結腸間膜とを剝離し十二指腸を頭側に牽引し、結腸から十二指腸を遊離していく(図2)。結腸間膜は層が薄く簡単に穴が開くので、乱暴な操作は行わない。

③膵下縁における上腸間膜静脈周囲の処理

横行結腸から十二指腸を授動しながら、左腎静脈前面が露出するように十分に膵頭部を授動する。下大静脈前面の脂肪織を切除側につける必要

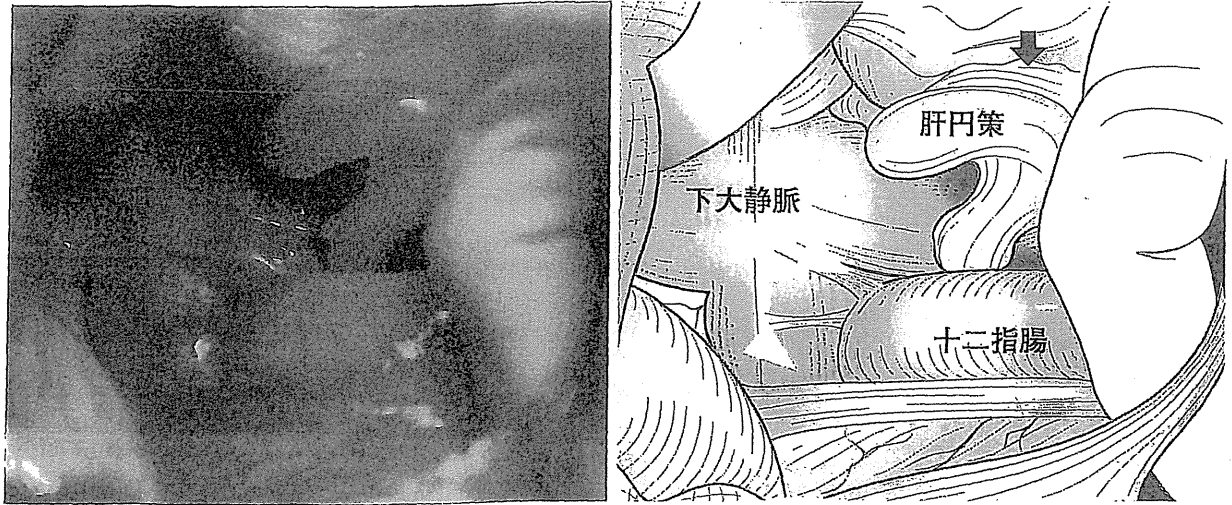


図1 膵頭部の授動 (Kocheraization)

十二指腸を左外側法に牽引し後腹膜から授動する (白矢頭)。下大静脈ぎりぎりでは露出せず、十二指腸に沿って授動していく。肝門策は胃十二指腸動脈切離端を被覆するために用いる (黒矢印)。

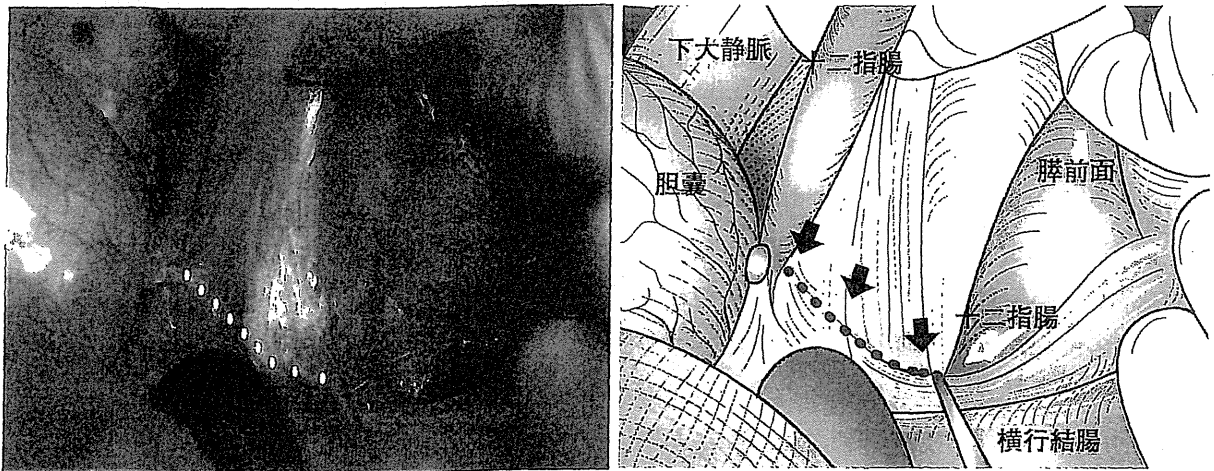


図2 膵前面と横行結腸間膜との切離

膵前筋膜と結腸間膜とを剝離し (黒矢印)、十二指腸を頭側に牽引し、結腸から十二指腸を遊離していく。

はないが、リンパ節や交通枝があり出血させないようにする (図 3a)。十二指腸を外側に牽引すれば上腸間脈静脈が透見されてくる (図 3b)。Treitz 靱帯が開放されると空腸初部が十二指腸側に引き出され十二指腸と空腸が連続する (図 3c)。

④上腸間膜静脈周囲の処理

結腸間膜において中結腸静脈をたどり、胃結腸共通幹を同定する (図 4)。枝を抜かないように緊張をかけないように注意する。肥満指数が高度な場合は横行結腸を牽引しただけで、門脈系の枝が抜け出血する。あわてずに膵頭部と出血部位を左手で圧迫し無傷針を用いて止血する。

⑤網嚢の開放とトンネリング

十二指腸水平部から内側方向、膵下縁で、上腸間膜静脈から膵に流入する血管をていねいに結紮切離する。膵下縁に沿って、門脈前面のトンネリングを行う。幽門輪温存膵頭十二指腸切除では網嚢を開放する必要はないが、胃亜全摘では網嚢を開放し胃切に備える (図 5)。

⑥幽門上下リンパ節郭清と胃亜全摘

幽門輪上下縁のリンパ節郭清、あるいは球部への癌進展のため、胃大網動静脈を約 4 cm のところで切離、また右胃動静脈も小彎側で切離し幽門上下リンパ節 (No.5, 6) を郭清する (図 6)。幽門輪から 3~4 cm の部位でリニアカッター®

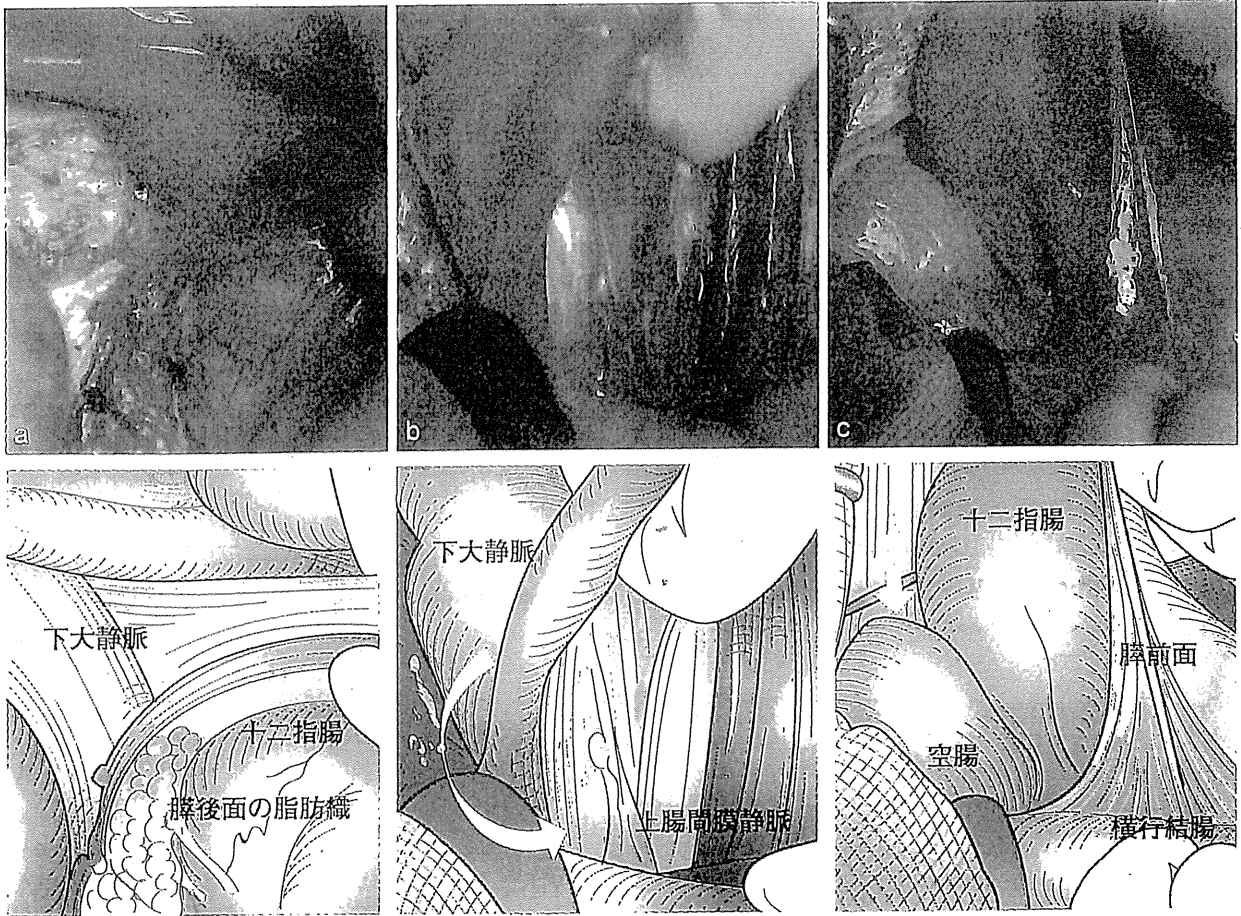


図3 膵頭部授動から Treitz 靱帯の切離

a) 膵後面は下大静脈前面とリンパ路を介した交通があるので出血しないよう注意する。b) 膵頭部を上方に牽引し膵結腸間膜下部を剝離し Treitz 靱帯を切離する (白矢印)。癒着がなければそのまま空腸が引き出されるが、引き出せないときは横行結腸を反転させ下腸間膜静脈右縁の靱帯を直下に周囲の癒着とともに切離する。c) Treitz 靱帯が開放され空腸初部が十二指腸側に引き出されている (白矢印)。

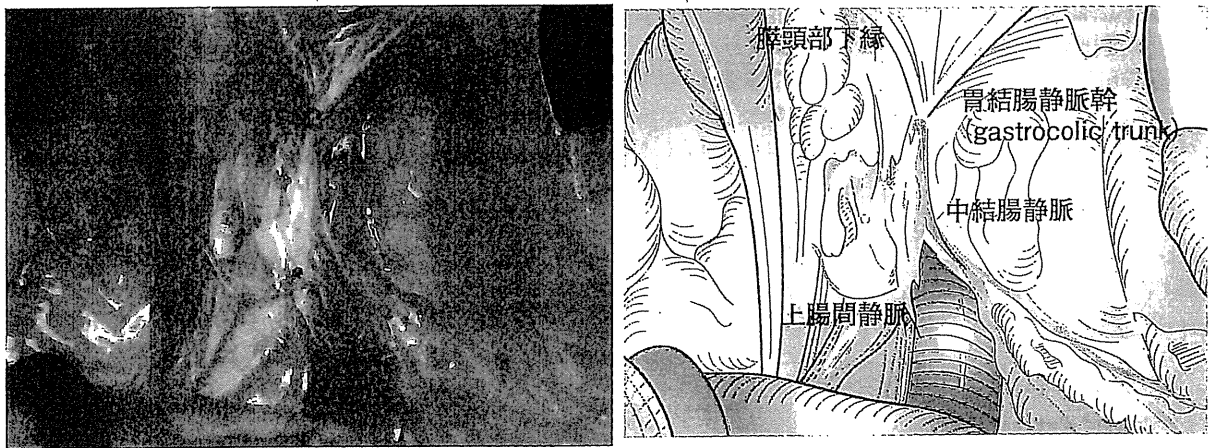


図4 膵下縁における上腸間膜静脈周囲の処理

結腸間膜において中結腸静脈をたどり、胃結腸共通幹を同定する。中結腸静脈を抜かないように過度の緊張を避ける。膵に流入する静脈をすべて結紮切離する。

(エチコンジャパン) を用いて胃切離を行う。

⑦膵のトンネリング

膵上縁で門脈前面を露出して下縁から Kelly 鉗子を通しトンネリングを行う。低悪性度腫瘍では

正常膵例も多く、ハーモニクスカルペル® (エチコンジャパン) を用いて膵切離を行う。主膵管を同定し主膵管は 5 mm ほど膵切離面から遊離しバスキュラークリップで把持する²⁾³⁾。膵管内乳

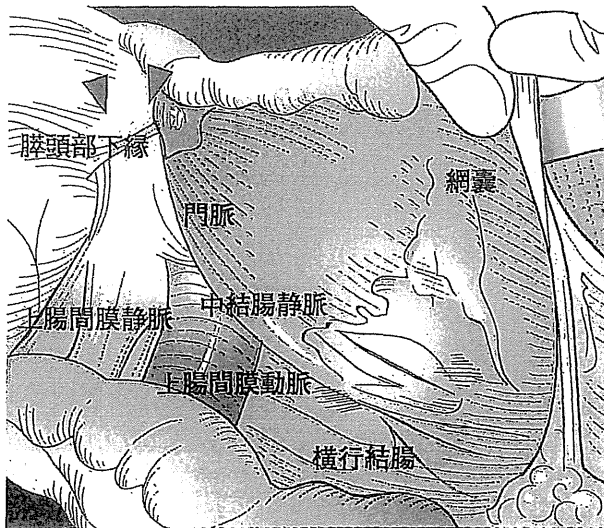


図5 網嚢の開放とトンネリング

上腸間膜静脈の血管処理が終了し網嚢を開放する。臍下縁から門脈前面をトンネリングする（青矢印）。

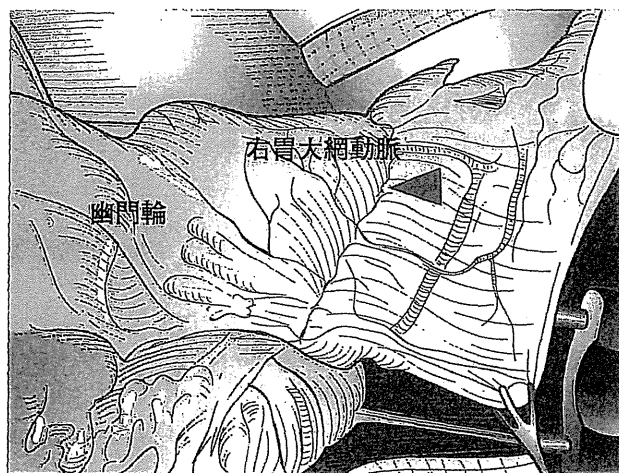


図6 幽門下リンパ節（No.6）の郭清

No.6リンパ節を郭清する。右胃大網動脈のリンパ節を触診する。広範な胃切は行わず亜全胃温存とするので右胃大網動脈、静脈を幽門輪から4~5cmのところまで切離する（青矢頭）。胃は幽門輪から3~4cm程度で切離する。

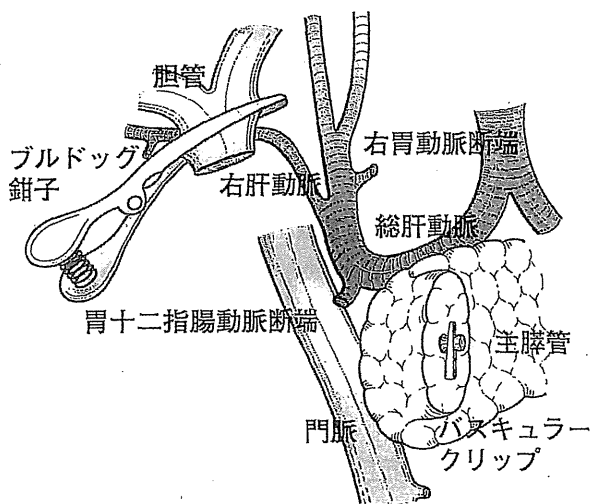


図7 総肝動脈周囲のリンパ節郭清と胆管切除

臍切離後、胃十二指腸動脈を切離し総肝動脈から右肝動脈、門脈周囲の肝十二指腸靱帯のリンパ節郭清を行う。右胃動脈を起始部で切離する。胆摘後胆管を切除しブルドッグ鉗子で把持する。

頭腫瘍の症例に対して亜全胃温存臍頭十二指腸切除を行う場合は、臍切離を最後に行い、切離後すぐに標本を摘出するようにしている。臍切離の詳細は文献を参考していただきたい²⁾。

⑧ 総肝動脈周囲のリンパ節郭清と胆管切除

臍切離後、胃十二指腸動脈を切離し総肝動脈から右肝動脈、門脈周囲の肝十二指腸靱帯のリンパ節郭清を行う。右胃動脈を起始部で切離する。胆摘後胆管を切除しブルドッグで把持する（図7）。

⑨ 門脈周囲の血管処理

臍頭十二指腸切除の手順は臍下縁で上腸間膜静脈から臍への枝を処理し、胃を切離、臍切離、総肝動脈周囲郭清、胃十二指腸動脈切離、胆管切離と反時計回りに手術を進めていく（図8）。こ



図8 門脈周囲の処理 ここまでの切除の流れ
 膵頭十二指腸切除の手順は膵下縁で上腸間脈静脈から膵への枝を処理し、胃を切離、膵切離、総肝動脈周囲郭清、胃十二指腸動脈切離、胆管切離と反時計回りに手術を進めていく。ここから、後上膵十二指腸静脈を切離（白矢印）、第一空腸静脈（白矢頭）を切離し門脈周囲の枝を処理する。

から、後上膵十二指腸静脈を切離、第一空腸静脈を切離し門脈周囲の枝を処理する。

⑩上腸間脈動脈周囲の処理

門脈への枝の処理が終了し門脈を左方に牽引する。細い枝もていねいに結紮する。左方に圧排するさいに枝が抜けると止血に手間がかかる。第一空腸動脈、下膵十二指腸動脈あるいは共通幹を上腸間脈動脈からの分岐で結紮切離する（図9）。第一空腸動静脈は、ヴァリエーションが多く本幹を切離しないで済む場合もあり、切離する部位は個別に対応すればよいと思われる。下膵十二指腸動脈を上腸間脈動脈分岐部で切離することが重要であるが、起始部を同定することが困難な場合もある。神経叢は切離すれば血管の分岐を正確に同定できるが、縮小手術ではその必要はないと思われる。膵癌で神経叢を切離する場合は、上腸間膜動脈にテーピングし半周の神経叢を切離し門脈周囲の処理を行う。この点が縮小手術との相違点であることを認識する。

⑪膵頭神経の切離

膵頭神経第二枝から第一枝に向けて、上腸間脈動脈起始部に切離を進めていく。膵頭部の裏に人差し指を入れて（白矢印、上腸間脈動脈から軽く

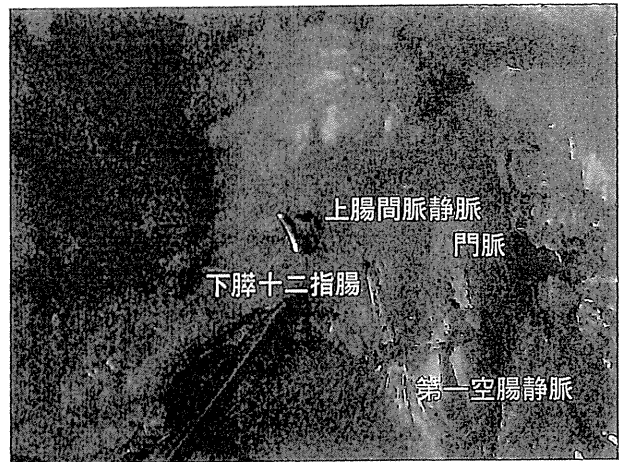


図9 上腸間脈動脈周囲の処理

門脈への枝の処理が終了し門脈を左方に牽引する。第一空腸動脈、下膵十二指腸動脈あるいは共通幹を上腸間脈動脈からの分岐で結紮切離する。神経叢を切離しない。神経叢を切離する場合は、必ず門脈周囲の処理の前に行う。この点が縮小手術との大きな違いであることを認識する。

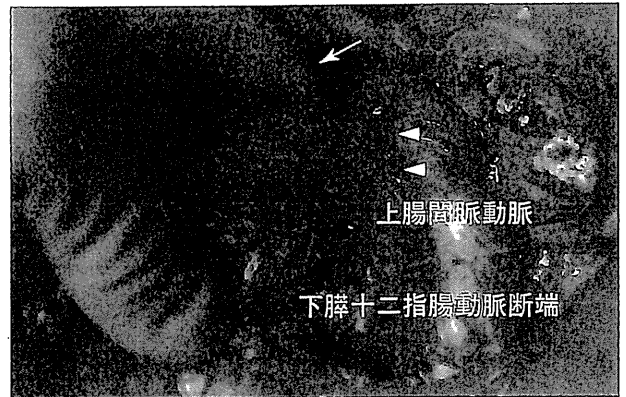


図10 膵頭神経の切離

膵頭神経第二枝から第一枝に向けて、上腸間脈動脈起始部に切離を進めていく。膵頭部の裏に人差し指を入れて（白矢印）上腸間脈動脈から軽く牽引し切離線（白矢頭）を確認し切離する。

牽引し切離線（白矢頭）を確認し切離する（図10）。第一枝の切離は、後上膵十二指腸静脈を切離したのちに、上腸間脈動脈周囲の処理に先行して切離してもよい。ハーモニックスカルペル®（エチコンジャパン）やスモールジョー®（コヴィディエン）などのエネルギーデバイスを用いると止血が簡便である。後下膵十二指腸動脈が上腸間膜動脈起始部付近で別分岐する場合は注意する。膵癌に対する膵頭十二指腸切除では門脈合併切除含め、上腸間膜動脈周囲神経叢、膵頭神経叢、腹腔動脈神経叢をどこで切離するか認

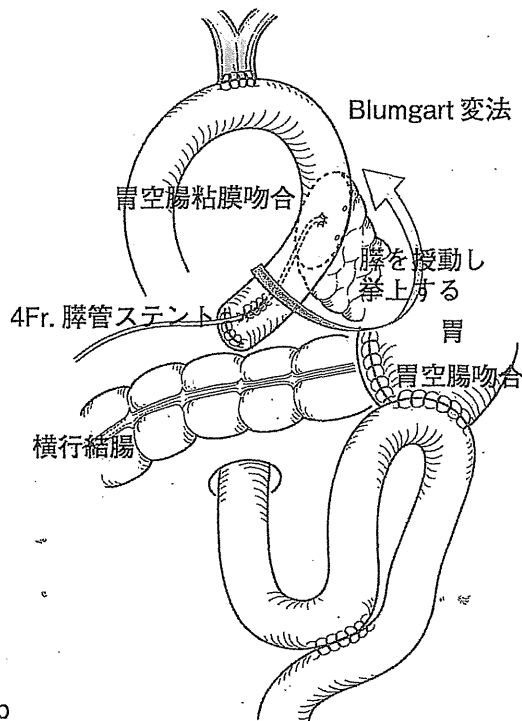
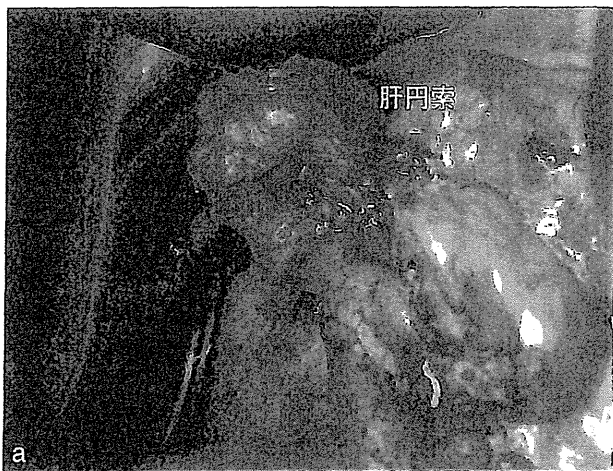


図 11 血管切離端の被覆 (a) と再建後のシエーマ (b)

胃十二指腸動脈、右胃動脈切離断端を肝円索で被覆する。再建は Child 変法で、結腸前で胃が垂直になるように吻合する。膵空腸吻合は Blumgart 変法で行い結紮糸が膵被膜から出ないようにする。吻合部が垂直に立つように膵を十分に授動する (青矢印)。

識したうえで、縮小手術における切離線と区別することが重要である。本症例では膵頭神経を切離し、最後に空腸を切離し標本を摘出した。

⑫動脈切離端の被覆と再建後のシエーマ (図 11b)

胃十二指腸動脈、右胃動脈切離断端を肝円索で被覆する (図 11a)⁴⁾。再建は Child 変法で、結腸前で胃が垂直になるように胃空腸吻合する。胃空腸吻合は連続層々吻合で行う。吻合部が垂直に立つように膵を十分に授動する。膵空腸吻合は粘膜空腸吻合で 4Fr. 膵管ステントチューブ[®] (住友ベークライト) を外瘻とする。漿膜吻合は Blumgart 変法で行う⁵⁾。ドレーンは直立に建てた膵の左右に 10 mm シリコンフラットドレーンを 1 本ずつ留置、胆管吻合部にはブリーツドレーンを留置する。

おわりに

膵頭十二指腸切除は膵癌に対するものと非膵癌

に対する疾患に対するものと大別され、手術のアプローチが大きく異なる。縮小手術は主に低悪性度疾患を対象とし、相違点を強調し術式の要点をまとめた。膵切離・再建に関する記載は参考文献を参考にさせていただきたい³⁾。

文献

- 1) 羽鳥 隆ほか：【エキスパートの膵切除術】幽門輪温存・亜全胃温存膵頭十二指腸切除. 手術 66 : 1189-1196, 2012
- 2) 島田和明ほか：【エキスパートの膵切除術】分節膵切除. 手術 66 : 1243-1249, 2012
- 3) 島田和明ほか：【私たちはこうしている 膵切離・膵空腸吻合再建・ドレナージ・合併症の管理】私たちの工夫—膵液瘻に対する対策. 手術 68 : 123-130, 2014
- 4) Kleespies A et al : Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection. Br J Surg 96 : 741-750, 2009
- 5) Sakamoto Y et al : Wrapping the stump of the gastroduodenal artery using the falciform ligament during pancreaticoduodenectomy JACS 204 : 334-336, 2007

臨床試験の現状 —外科—

奈良 聡* 小菅 智男* 島田 和明*
江崎 稔* 岸 庸二*

索引用語：膵癌，手術，臨床試験，補助療法，RCT

1 はじめに

膵癌に対する外科治療領域では，一施設で扱う症例数の少なさや，施設ごとの手技のばらつきなどから，これまでエビデンスレベルの高い臨床試験を行うことが困難であった。ようやく近年，多施設共同で行われた大規模な臨床試験の結果が報告され，進行中の臨床試験も増加しつつある。膵癌外科治療に関する，過去の臨床試験の結果を振り返りながら，現在行われている臨床試験について述べる。

2 膵癌の切除成績向上を目指した臨床試験

1. 臨床試験の種類

膵癌の予後改善を目的として行われる外科治療関連の臨床試験は，おおむね表1のように分類できる。

表1 膵癌の外科治療関連の臨床試験

- 補助療法に関するもの
 - 術後補助化学療法
 - 術後補助化学放射線療法(CRT) (±化学療法)
 - 術前補助化学療法
 - 術前補助化学放射線療法(CRT) (±化学療法)
 - ワクチンまたは免疫療法
 - 術中放射線療法
- 外科手術に関するもの
 - 拡大郭清 vs 標準手術
 - 切除 vs 化学放射線療法

2. これまで行われた臨床試験の成績

1) 術後補助化学療法 (表2)

膵癌切除例に対する術後補助化学療法の試みは古くからなされていたが，その有効性については議論のあるところであった。ようやく2000年代になりようやく大規模な多施設共同ランダム化比較試験が行われるようになった。ヨーロッパで行われたESPAC-1試

Satoshi NARA et al : Clinical trials in pancreatic cancer surgery

*国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科 [〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1]

表6 その他の膵癌外科領域の臨床試験

報告者	報告年	症例数	Phase	治療法	MST	P値
Pedrazzoli ¹²⁾	1998	81	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	16.7 vs 11.1	0.65
Yeo ¹³⁾	2002	163	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	20 vs 21	0.57
Farnell ¹⁴⁾	2005	132	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	19 vs 26	0.32
Nimura ¹⁵⁾	2014	101	Ⅲ	拡大PD vs 標準PD	13.8 vs 19.9	0.119
Doi ³⁹⁾	2008	42	Ⅲ	切除 vs 化学放射線治療	12.1 vs 8.9	0.026

MST: 生存期間中央値(月), PD: 膵頭十二指腸切

ること、局所の腫瘍縮小効果によりR0切除率を向上させる可能性があること、切除を先行しても早期再発する症例に対する手術を回避することができることなどがあげられる。しかし、膵癌に対して効果の高い化学療法が少なかったため、術前治療としては、次に述べるCRTを実施する施設が多かった。近年、ゲムシタビンとシスプラチン系製剤、ゲムシタビンとS-1併用療法、mFOLFIRINOXなど、多剤併用で、より高い局所制御効果が期待できる化学療法レジメンが登場し、いくつかの第Ⅱ相試験の結果が報告されている。しかし、術前化学療法の有効性に関する明確なエビデンスは、いまだ得られていない。

4) 術前CRT (表5)

術前CRTに関する臨床試験の報告は症例数100名以下の第Ⅱ相試験のものがほとんどであり、第Ⅲ相試験の結果はいまだ報告されていない。術前CRTを受けた症例の特徴として、手術先行症例と比較すると、切除標本のリンパ節転移率が低く、R0切除率が高いことがあげられており、局所に対する術前放射線照射の効果であることが期待されている。また、術前治療後に切除できた症例に限ると、生存期間中央値が30カ月以上のものが多く、なかには60カ月以上と極めて良好な報告もある。これには、術前CRTによる治療効果のみならず、前項でも述べた術前治

療中に予後不良例が除外される症例選択バイアスも影響していると考えられる。標準治療である術後補助療法との前向きランダム化比較試験の結果が出ていない現時点では、その有効性に関するエビデンスレベルが高いとはいえない。

5) その他の膵癌外科領域の臨床試験(表6)

膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術の郭清範囲に関する臨床試験として、これまで4つのランダム化比較試験が報告されているが、いずれにおいても拡大郭清による予後改善効果は認められなかった¹²⁻¹⁵⁾。一方、術後1年以内の下痢や体重減少は、拡大手術において有意に増加することが示されたことから¹⁵⁾、現在、SMA周囲神経叢郭清は、腫瘍がSMAに近くR0切除を目的とする場合を除き、推奨されていない⁶⁾。膵癌手術においては、拡大手術ではなく、術後QOLが良好に保たれる、過不足のない手術を行い、術後早期に補助療法を導入することに主眼が置かれるようになった。

また、UICCステージでT3相当の膵外進展を有するが遠隔転移を持たない切除可能膵癌(大きさ2~6cm, 上腸間膜動脈や腹腔動脈への浸潤は有さない)に対する手術単独とCRTのランダム化比較試験では、手術の方が有意に予後良好で、2年以上生存者は手術を受けた群にしか認めなかった。このことが

ら、たとえ膣外進展を認めても、T4でなければ切除が推奨されている⁶⁾。

しかし、局所進行膣癌に対する内科的治療成績は近年向上し、生存期間中央値は15カ月以上との報告もある¹⁰⁾。一方、膣癌術後は遠隔転移再発が多く、手術単独による治癒が困難であることは明白であるので、今後は切除に化学療法、放射線療法を効率よく組み合わせた集学的治療の重要性がますます増えてくると予想される。

3. 現在進行中ないし結果未発表の

臨床試験

ここ数年間に全世界で行われている膣癌の外科治療関連の臨床試験のうち、目標登録数が20名以上で、phase II, II/III, IIIに相当するものは65件以上あった。これらのうち主なものを表7に示す。

1) 術後補助化学療法についての臨床試験

術後補助化学療法に関して、欧米では標準治療であるゲムシタピン単剤に対して、ゲムシタピン+カペシタピン、エルロチニブ、またはnab-パクリタキセルの併用療法、あるいはmFOLFIRINOXの有効性を検証するために、いずれも目標登録数が450人以上の大規模ランダム化試験が進行中である。本邦では、ゲムシタピン単独とゲムシタピン+S-1併用療法を比較するJSAP-04の症例登録がすでに終了しており、その結果が待たれている。

2) 術後CRTについての臨床試験

現在、アメリカ、カナダ、ヨーロッパの多施設共同で、目標登録患者数950名のRTOG0848が実施されている。この試験では、まず術後補助療法についてゲムシタピン単独とゲムシタピン+エルロチニブ併用療法のランダム化比較が行われ、早期再発例を除外した後に、次の段階としてカペシタピン(または5-FU)+放射線治療の有無によるランダム

化比較が行われる。この試験により術後CRTの意義についての議論に決着がつくものと期待されている。

3) 術前化学療法についての臨床試験

術前治療として、多剤併用化学療法の有効性を検証する臨床試験が世界各地で進行中である。多くは、転移を有する切除不能膣癌に対して有効性が示されたレジメンをもとにしており、FOLFIRINOX, ゲムシタピン+nab-パクリタキセル, ゲムシタピン+エルロチニブなどのレジメンが用いられている。

本邦では、日本と台湾の多施設共同で切除不能膣癌を対象として行われたGEST試験において、無増悪生存期間においては、ゲムシタピン単剤に対するゲムシタピンとS-1併用療法(GS療法)の優越性が証明されたことや、遠隔転移を伴わない局所進行膣癌においては、ゲムシタピン単剤と比較してGS療法の生存率に対するハザード比が0.67 (95%信頼区間:0.46~0.99)と顕著に低かった¹⁷⁾ことを踏まえ、切除可能膣癌を対象とし、術前治療なし(対象群)に対する術前治療(GS療法)(試験群)の優越性を検証する多施設共同第II/III相ランダム化比較試験(Prep-02/JSAP-05)が2012年に開始された。GS療法群では、ゲムシタピン1,000 mg/m²を第1, 8日目投与、S-1 80 mg/m²を第1~15日内服、3週間を1クールとして2コース行った後、切除するプロトコールになっている。術後補助療法としては、JASPAC-01¹⁵⁾の結果を踏まえ、試験群、対象群ともにS-1単独療法を4コース行う。目標登録患者数は360人で、2017年末にフォローアップを終了する予定である。切除率を主要評価項目とした第II相部分はすでに修了し、現在、全生存期間を主要評価項目とした第III相部分の登録が行われている。これにより、術前化学療法の有効性