

十二指腸癌ガイドライン統括委員会

3 - 1 十二指腸癌の基本的特徴

(1) 十二指腸癌の臨床的特徴 (病態生理、臨床分類、歴史的事項)

TNM 分類第 8 版では小腸癌として分類されている。なお、このステージ分類は乳頭部癌とは異なるものである。

Small Intestine (ICD-O-3 C17)

1. Duodenum (C17.0)

T-原発巣

Tis carcinoma in situ

T1 T1a 粘膜固有層か粘膜筋板までの浸潤

T1b 粘膜下層までの浸潤

T2 固有筋層までの浸潤

T3 漿膜下層か腹膜化されていない部分の筋周囲への浸潤

T4 臓側腹膜を超えるか他臓器浸潤を有するもの

N-領域リンパ節

領域リンパ節は膵十二指腸、幽門部、肝 (総胆管周囲、胆嚢間周囲、肝門部)、上腸間膜動脈周囲となっている。

N0 リンパ節転移を認めないもの。病理検索された領域リンパ節が 5 個未満の場合は pN0 と判定される。

N1 リンパ節転移個数 1 ~ 2

N2 リンパ節転移個数 3 個以上

Stage

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage IIIA	any T	N1	M0
Stage IIIB	any T	N2	M0
Stage IV	any T	any N	M1

乳頭部癌は胆道癌診療ガイドラインで扱われているので、今回本ガイドラインで扱う十二指腸癌は、十二指腸に発生した癌のうち乳頭部癌を除くものとする。また、空腸と回腸の腺

癌については、現在大腸癌研究会が小腸腫瘍取扱い規約の編纂を開始しており、将来的に小腸腫瘍診療ガイドラインの作成まで発展する可能性があるため、本ガイドラインにおいては小腸癌のうちの十二指腸癌のみを扱うこととする。

本ガイドラインは十二指腸癌の治療体系における手術療法の位置づけと解剖学的事情ゆえに肝胆膵外科医を含む委員会で作成する必要があると思われるため、現時点で一般の小腸腫瘍とは別にガイドラインを作成する意義はあると考えている。しかし、TNM 分類上は小腸癌の一部であること、次に述べるように、乳頭部癌の中の腸型の亜型は十二指腸癌に近い生物学的特性を持つとの見解もあることから、将来的には本ガイドラインと他のガイドラインとの併合は起こりうると考えている。

十二指腸癌の大部分は十二指腸の第 2 部に発生し、その次に第 3・4 部に多い¹⁾²⁾。第 2 部に発生したもののうち乳頭部周囲 (periampullary: Vater 乳頭開口部から 2 cm 以内) に発生した癌は、小径のものでない限り厳密にはどの臓器に由来するかがわかりにくい³⁾ため、臨床報告や臨床試験では同一の疾患として扱われがちであった³⁾。しかし、厳密に分類すれば膵癌の頻度が最も高く、次いで乳頭部癌、遠位胆管癌、十二指腸癌の順であるとされている⁴⁾⁵⁾。このうち精査の上で十二指腸癌と分類されたものの頻度は 5-20%程度と低いが、予後は最も良好⁵⁾⁶⁾である。

胆道癌取扱い規約には乳頭部の解剖学的区分も明示されているが、各区分における組織学的な特徴については記載されていない。乳頭部のうち開口部の外側 (第十二指腸乳頭 (Ad) など) は十二指腸粘膜、その内部の乳頭部胆管、乳頭部膵管は膵胆管上皮で覆われていることから⁷⁾、乳頭部癌と診断されている癌の中に異なった発生母地に由来するものが混在することと、発生母地の異なる癌の生物学的特性が異なることは想定されることである。実際に乳頭部癌を腸型と膵胆管型の亜型に分類することが可能とされ⁸⁾、免疫染色を行えば膵胆管型は CDX2 陰性、MUC1 陽性であり、予後は腸型よりも不良と報告されている⁹⁾。膵胆管型の乳頭部癌においては腸型と比較して膵癌で特徴的な KRAS 変異の見られる率が高いのが特徴とする報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。一方、十二指腸腺腫と早期の十二指腸癌においては大腸腺腫あるいは APC 遺伝子がノックアウトされた状態と近似した遺伝子発現パターンがみられるとの報告があり、十二指腸癌の発癌には大腸癌と同様に Wnt/ カテニン経路が深くかわることが示唆されている¹²⁾。このように同じ乳頭部癌の中で腫瘍の発生母地、ないしは形質によって生物学的特性や抗癌剤に対する感受性¹⁰⁾が異なることを考慮すると、今後は腸型の乳頭部癌は十二指腸癌と同列のカテゴリーとして治療方針を考えるべきなのかもしれない⁷⁾。すなわち、乳頭部癌においてはより緻密な病理学的診断がなされ、亜型により異なった治療方針や薬物療法が適用される可能性がある⁷⁾。今回、本ガイドラインにおいては乳頭癌を除く十二指腸癌を扱うこととなるが、そこで得られた知見が将来的に乳頭部癌の腸型亜型に流用される可能性は否定できない。

なお、胆道癌診療ガイドラインにおける乳頭癌に関わる CQ には以下のものがある。

CQ11 乳頭部診断のセカンドステップとしてまず行うべき検査は？

CQ12 乳頭部診断のサードステップとしてはどのような診断法があるか？

CQ31 十二指腸乳頭部癌に対して局所的乳頭部切除術（外科的、内視鏡的）は推奨されるか？

CQ32 乳頭部癌切除後の予後因子にはどのようなものがあるか？

（ 2 ）十二指腸癌の疫学的特徴（罹患率、死亡率、受療率、生存率、経年変化、地域特性）

小腸の悪性腫瘍は全消化管癌の 2 % 程度である¹³⁾。このうち回腸、十二指腸、空腸の順に頻度が高い。しかし回腸の腫瘍の多くは神経内分泌腫瘍であり、小腸の腺癌の 55.7% は十二指腸に生じる⁵⁾⁶⁾。症状としては腹痛が最も多いが¹⁴⁾、本疾患に特異的な症状はないことから、検診等で診断されたもの以外は進行例が多い¹⁵⁾。一方、わが国の 11 施設による 2002 ~ 2013 の調査では、十二指腸腺癌と小腸腺癌（空腸と回腸）の比率は 72.7% と 27.3% であり、やはり十二指腸に多かった¹⁶⁾。十二指腸癌の 149 例中 64 例（43%）は無症状で、本来十二指腸の観察が目的ではない内視鏡検査で偶発的に診断されていた¹⁶⁾。すなわち、検診等で内視鏡検査の頻度が高いわが国では偶発的に早期の十二指腸癌が見つかる機会もまた多くなっているものと考えられる。

十二指腸癌の発生要因として特段の報告はないが、特に家族性ポリポーシス等に伴う十二指腸腺腫やポリープは腺癌発生のリスクと考えられている¹⁷⁾¹⁸⁾。

（ 3 ）十二指腸癌の診療の全体的な流れ（診療の全体像を疾患の臨床分類と分類された各群の患者への治療の選択という形式でまとめたものである）

腹痛、通過障害などの症状の精査で診断される場合が多いが、わが国ではスクリーニングや他疾患の診断を目的とした上部内視鏡検査で偶発的に診断される場合もある。他に CT、造影検査などが治療方針の決定に有用と思われる。

早期診断が可能であった症例においては内視鏡的切除や LECS¹⁹⁾による治療例も報告されている¹⁹⁾。より進行した癌であっても R0 切除を行うことが唯一の根治につながる治療法であることから、積極的な外科的切除の対象とされてきた⁷⁾¹⁵⁾。腫瘍の局在より、術式は臍頭十二指腸切除術となることが多く、十分なリンパ節郭清を行う見地からこれを推奨する報告もある²⁰⁾が、第 1 部ないしは第 3・4 部に生じたもので十分な断端が確保されれば十二指腸の segmental resection を許容すべきとの意見もある²¹⁾²²⁾。1988 - 2010 に Surveillance, Epidemiology, and Endo Results (SEER) データベースに登録された十二指腸腺癌の解析では、臓器の合併切除を要する手術 (N=865) と局所切除 (N=746) の間で背景因子を調節しても予後に差がなかったと報告されている²¹⁾。一方で、リンパ節転移の有無や転移個数を予後因子とする報告も多く^{23) 25)}、リンパ節郭清が予後を改善するとの考え方につながっているが、臨床試験による明確なエビデンスはなく、stage migration が見かけ上の予後改善の原因となっている可能性も指摘されている¹⁵⁾。

術前・術後の補助療法の有用性については現時点では定説がない。また、乳頭部周囲癌を対象とした過去の臨床試験やメタアナリシスにおいては原発部位の特定が困難である場合も多いため膵癌も含まれていると思われ、厳密な意味で十二指腸癌の治療成績とは言い切れない²⁶⁾。それでも十二指腸癌を含む小腸癌を対象に行われた big data の後方視的な解析では AJCC Stage III において補助化学療法の有効性(42.4 vs. 26.1 months; $P < .001$)が認められた²⁷⁾。しかし、放射線療法を化学療法に加えることは生存期間の改善につながらなかった²⁸⁾。現在、International Rare Cancer Initiative により十二指腸癌を含む小腸癌の補助化学療法を検証する第三相試験(the BALLAD study)が実施されている²⁹⁾。

一方、進行乳頭部周囲・小腸癌を対象に行った CAPOX 療法第 相試験では小腸癌での奏効率が乳頭部周囲癌を大きく上回り、CAPOX に対する感受性が両者で異なることが示唆された³⁰⁾。その他、小腸癌に対する FOLFOX 療法の有用性を示した研究も存在する³¹⁾。十二指腸癌や一部の乳頭部周囲癌では膵癌と異なり KRAS の変異が少ないことから抗 EGFR 抗体の効果と安全性を検証する臨床試験が進められている³²⁾。

- 1) Ross RK, Harnett NM, Bernstein L, et al. Epidemiology of adenocarcinomas of the small intestine: is bile a small bowel carcinogen? *Br J Cancer* 1991;63:143-5.
- 2) Goldner B, Stabile BE. Duodenal adenocarcinoma: why the extreme rarity of duodenal bulb primary tumors? *Am Surg* 2014;80:956-9.
- 3) Sarmiento JM, Nagomey DM, Sarr MG et al. Periapillary cancers: are there differences? *Surg Clin North Am* 2001;81:543-55.
- 4) Chandrasegaram MD, Chen JW, Price TJ, et al. Advances in molecular pathology and treatment of periampullary cancers. *Pancreas* 2016;45:32-9.
- 5) Tol JA, Brosens LA, va Dieren S, et al. Impact of lymph node ratio on survival in patients with pancreatic and periampullary cancer. *Br J Surg* 2015;102:237-45.
- 6) He J, Ahuja N, Makary MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinoma at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)* 2014;16:83-90.
- 7) Chandrasegaram MD, Gill AJ, Samara J, et al. Ampullary cancer of intestinal origin and duodenal cancer- A logical clinical and therapeutic subgroups in periampullary cancer. *World J Gastroint Oncol* 2017;9:407-15.
- 8) Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:161-6.
- 9) Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Clin Oncol* 2013;31:1348-56.
- 10) Schiergens TS, Reu S, Neumann J, et al. Histomorphologic and molecular phenotype predicts gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery* 2015;158:151-61.

- 11) Hechtman JF, Liu W, Sadowska J, et al. Sequencing of 279 cancer genes in ampullary carcinoma reveals trends relating to histologic subtypes and frequent amplification and overexpression of ERBB2 (HER2). *Mod Pathol* 2015;28:1123-9.
- 12) Sakaguchi Y, Yamamichi N, Tomida S, et al. Identification of marker genes and pathways specific to precancerous duodenal adenomas and early stage adenocarcinomas. *J Gastroenterol* 2018; in press.
- 13) Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from Connecticut tumor registry. *Arch Surg* 20017;142:229-35.
- 14) Zhang S, Cui Y, Zhong B, Xiao W, Gong Z, Chao K, et al. Clinicopathological characteristics and survival analysis of primary duodenal cancers: a 14-year experience in a tertiary centre in South China. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:219-26.
- 15) Cloyd JM, George E, Visser BC. Duodenal adenocarcinoma: Advances in diagnosis and surgical management. *World J Gastrointest Surg* 2016;8:212-21.
- 16) Sakae H, Kanzaki H, Nasu J, et al. The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicenter retrospective observational study. *Br J Cancer* 2017;117:1607-13.
- 17) Yao T, Ida M, Ohsato K, et al. Duodenal lesions in familial polyposis of the colon. *Gastroenterology* 1977;73:1086-92.
- 18) Schnur PL, David E, Brown PW, et al. Adenocarcinoma of the duodenum and the Gardner syndrome. *JAMA* 1973;223:1229-32.
- 19) Ichikawa D, Komatsu S, Dohi O, et al. Laparoscopic and endoscopic co-operative surgery for non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastroenterol* 2016;22:10424-31.
- 20) Sakamoto T, Saiura A, Ono Y, et al. Optimal lymphadenectomy for duodenal adenocarcinoma: Does the number alone matter? *Ann Surg Oncol* 2017;24:3368-75.
- 21) Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, et al. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. *Ann Surg Oncol* 2015;22:573-80.
- 22) Meijer LL, Alberga AJ, de Bakker JK, et al. Outcomes and treatment options for duodenal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2018, in press.
- 23) Sarela AI, Brennan MF, Karpeh MS, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: importance of accurate lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:380-6.
- 24) Overman MJ, Hu CY, Wolff RA. Et al. Prognostic value of lymph node evaluation in small bowel adenocarcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 2010;116:5374-82.
- 25) Tran TB, Qadan M, Dua MM, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio and total lymph node count for small bowel adenocarcinoma. *Surgery* 2015;158:486-93.

- 26) Erdmann JI, Eskens FA, Vollmar CM, et al. Histological and molecular subclassification of pancreatic and nonpancreatic periampullary cancers: Implications for (neo) adjuvant systemic treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2401-7.
- 27) Ecker BL, McMillan MT, Datta J, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma. A propensity score-matched analysis. *Cancer* 2016;122:693-701.
- 28) Ecker BL, McMillan MT, Datta J, et al. Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy in the management of patients with surgically resected duodenal adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis of a Nationwide Clinical Oncology Database. *Cancer* 2017;123:967-76.
- 29) Bogaerts J, Sydes MR, Keat N, et al. Clinical trial designs for rare diseases: Studies developed and discussed by the International Rare Cancers Initiative. *Eur J Cancer* 2015;51:271-81.
- 30) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27:2598-2603.
- 31) Zaanen A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010;21:1786-93.
- 32) Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas-existing evidence and evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:534-44.

3 - 2 アルゴリズム

- 1) 内視鏡的切除・LECSの適応
 - 2) 臍頭十二指腸切除術の適応
 - 3) 補助化学療法の適応
 - 4) 進行・再発十二指腸癌の治療
- などを考慮して作成。

作成したアルゴリズムを基に、重要臨床課題(Key Clinical Issues)を決定

検査、治療など介入に関して患者と医療者が行う意思決定の重要ポイントの中で、アウトカムの改善が強く期待できる重要な臨床課題を重点的に取り上げる

ここからCQの構成要素(P, I/C, O)を抽出し、Oの相対的重要性を評価し、最後にCQを一文で表現する。