

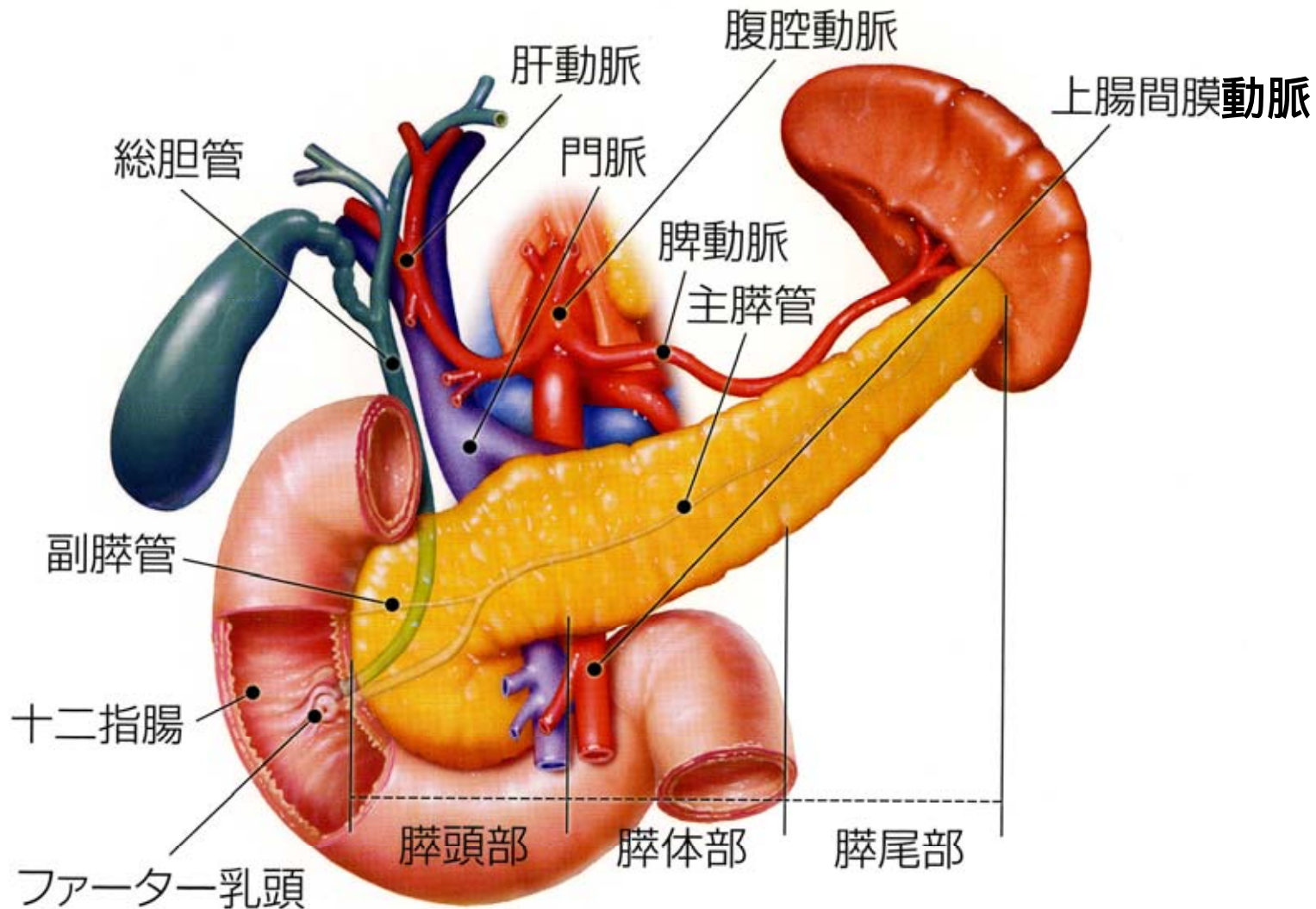
膵癌に対する外科治療戦略

広島市立広島市民病院外科肝胆膵グループ
塩崎滋弘, 松川啓義, 高倉範尚

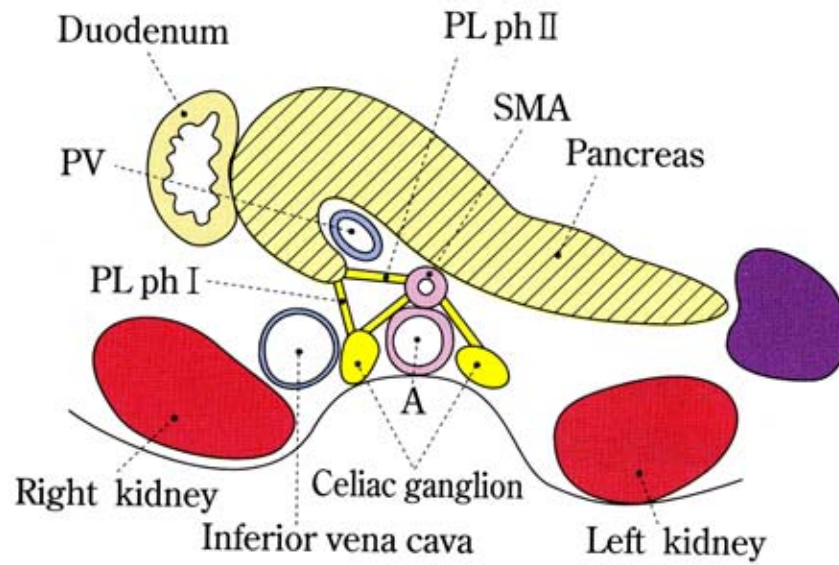
本日の内容

- 膵癌取り扱い規約
- 膵癌治療ガイドライン 外科治療編
- 膵癌外科治療の成績（全国統計）
- 当院における膵癌治療の成績
 - 当科の外科的治療成績
 - 術前放射線化学療法
 - 切除不能例に対する集学的治療（GEMを中心に）
- 当科の治療戦略，まとめ

膵 (Pancreas)

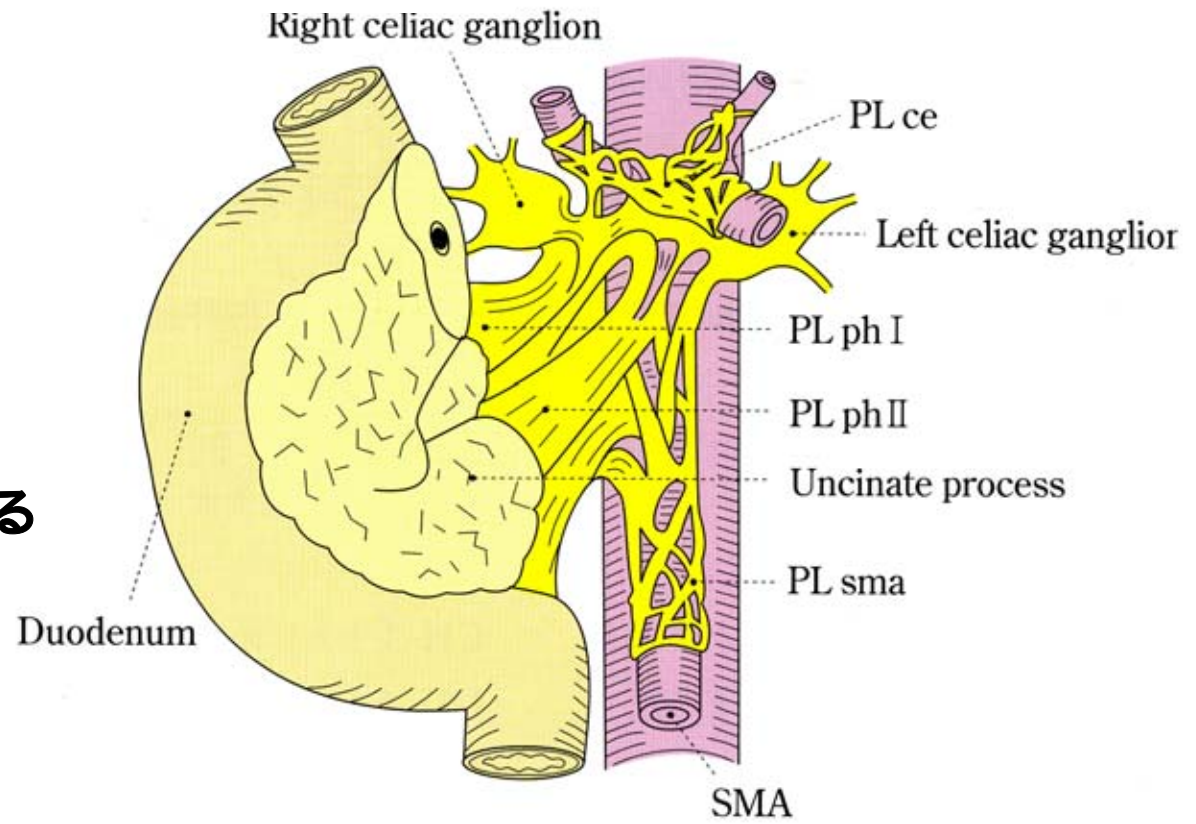


膵癌は後腹膜に進展しやすく血行性, リンパ行性転移, 腹膜播種も容易に生じる



膵外神経叢

神経叢浸潤が容易に起こる



膵癌取り扱い規約

膵局所進展度

- Tis: 非浸潤癌
- T1: 腫瘍径が2cm以下で膵内に限局したもの
- T2: 腫瘍径が2cmを越え膵内に限局したもの
- T3: 癌の浸潤が膵内胆管 (CH), 十二指腸 (DU), 膵周囲組織 (S, RP) のいずれかに及ぶもの
- T4: 癌の浸潤が隣接する大血管 (PV, A), 膵外神経叢 (PL), 他臓器 (OO) のいずれかに及ぶもの

局所進展度因子

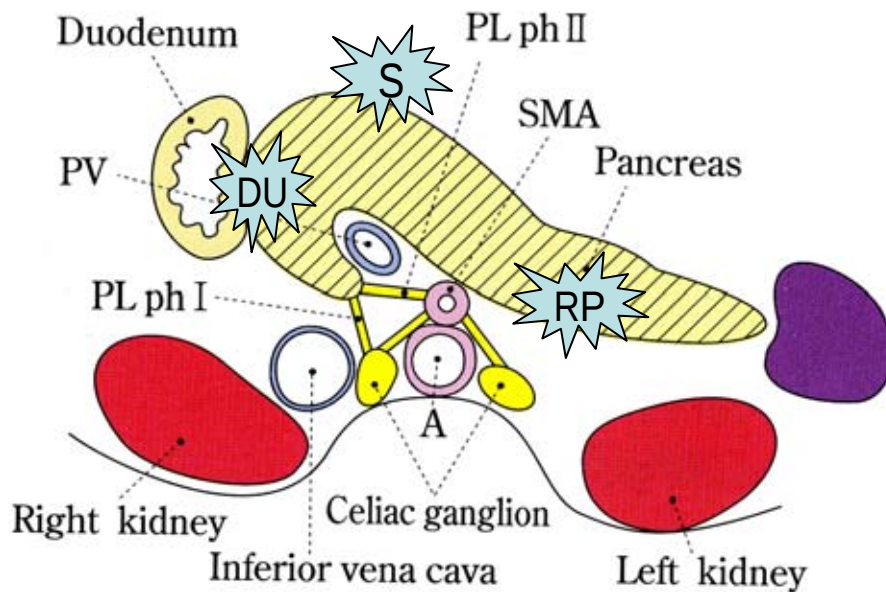
T3

CH: 臍內胆管浸潤

DU: 十二指腸浸潤

S : 腓前方組織への浸潤

RP: 臍後方組織への浸潤



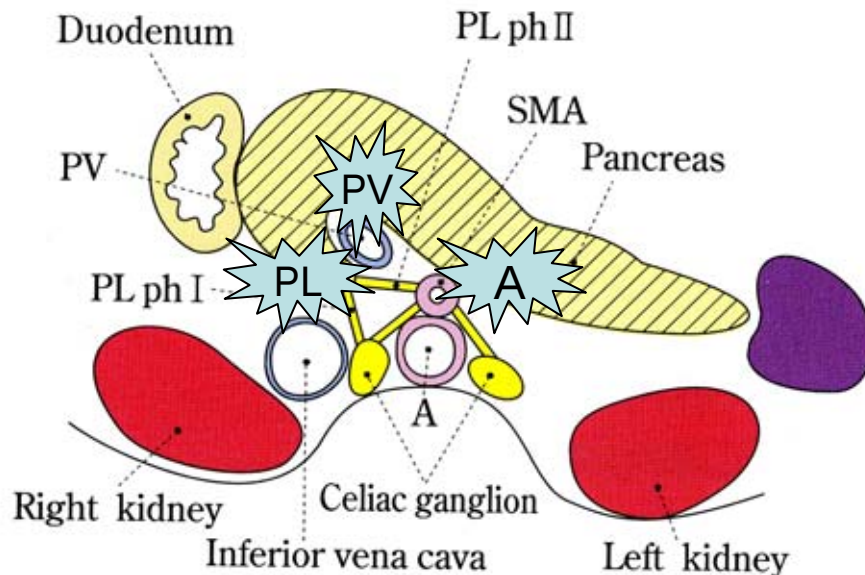
T4

PV: 門脈系への浸潤

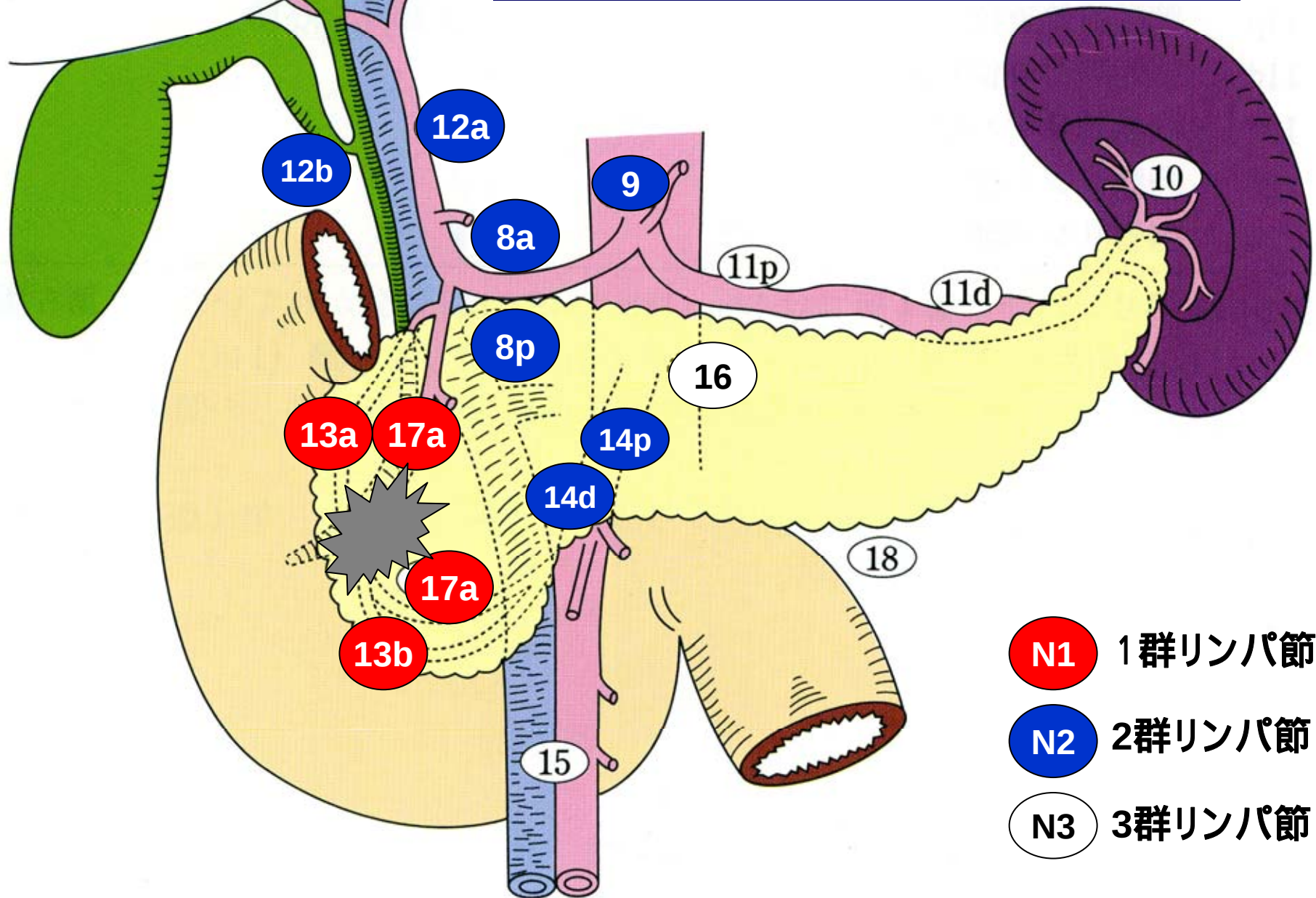
A : 動脈系への浸潤

PL: 腓外神經叢浸潤

00: 他臓器への浸潤

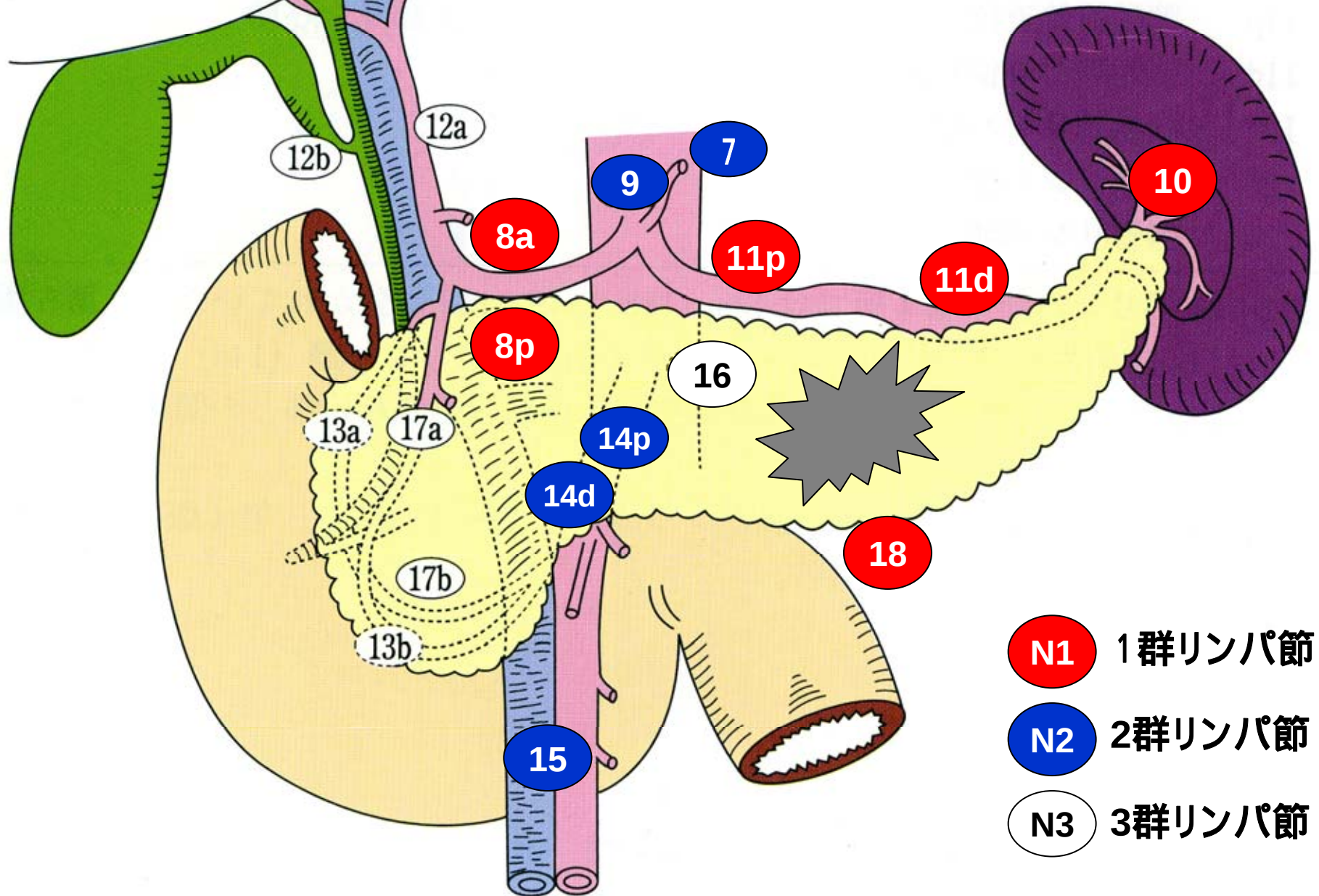


リンパ節群分類 腭頭部癌



- N1** 1群リンパ節
- N2** 2群リンパ節
- N3** 3群リンパ節

リンパ節群分類 膵体尾部癌



進行度分類

	M0			M1	
	N0	N1	N2	N3	
Tis	0				
T1 (臍内, 2cm <)				b	
T2 (臍内, 2cm >)					
T3 CH, DU, S, RP陽性			a		
T4 PV, A, PL, OO陽性	a				

科学的根拠に基づく

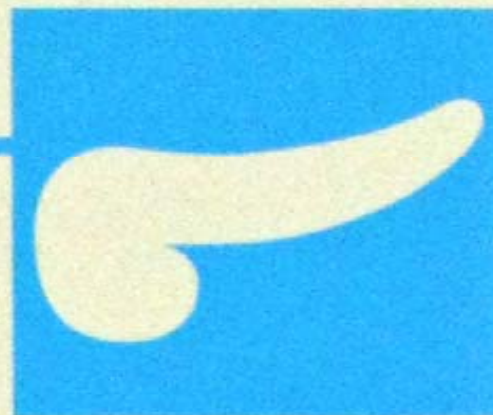
膵癌 診療ガイドライン

2006年版

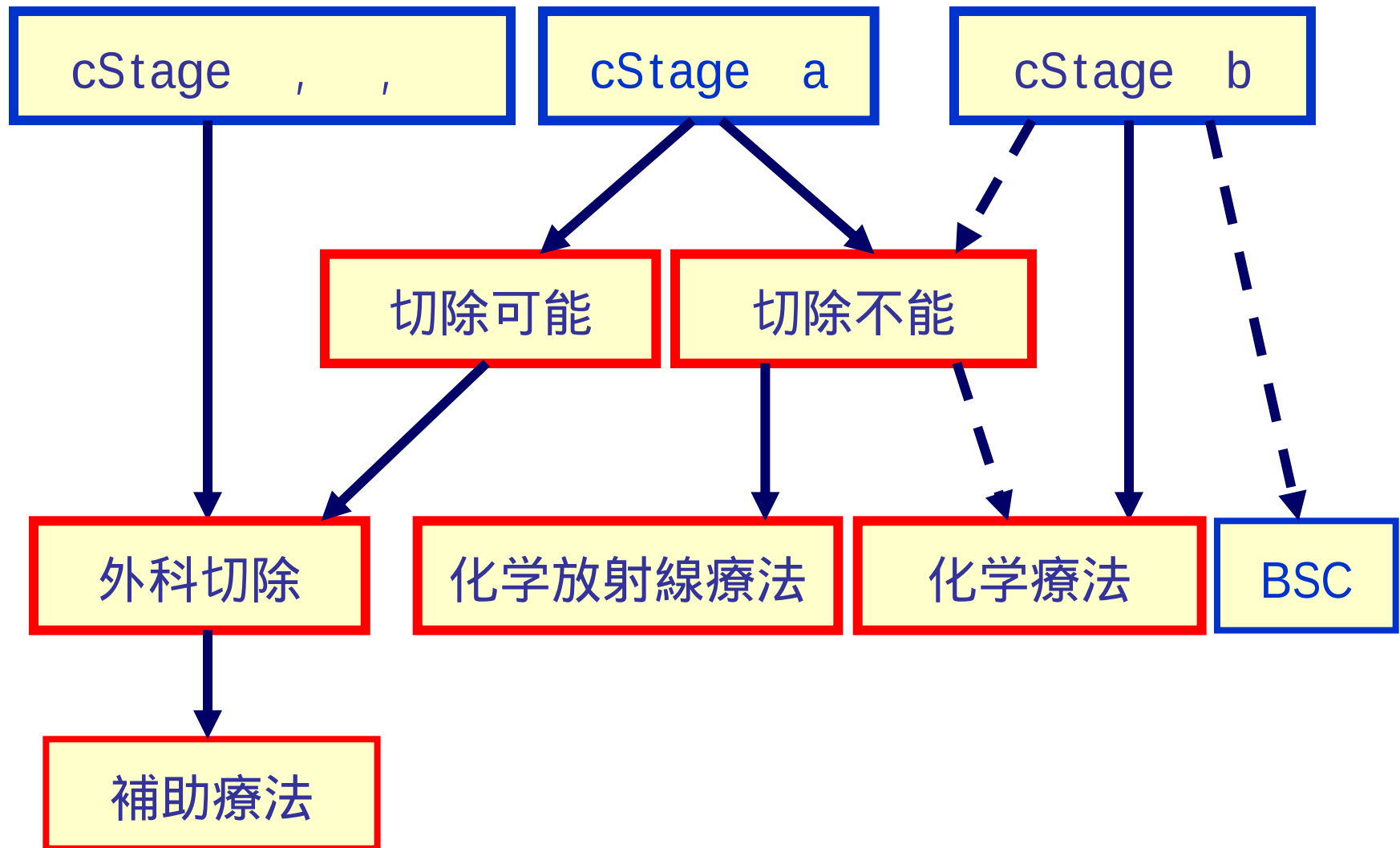
構造化抄録
CD-ROM付

編集

日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会



膵癌治療のアルゴリズム



外科的治療法

CQ4 - 1 Stage a膵癌に対する 手術的切除 療法の意義はあるか？

推奨

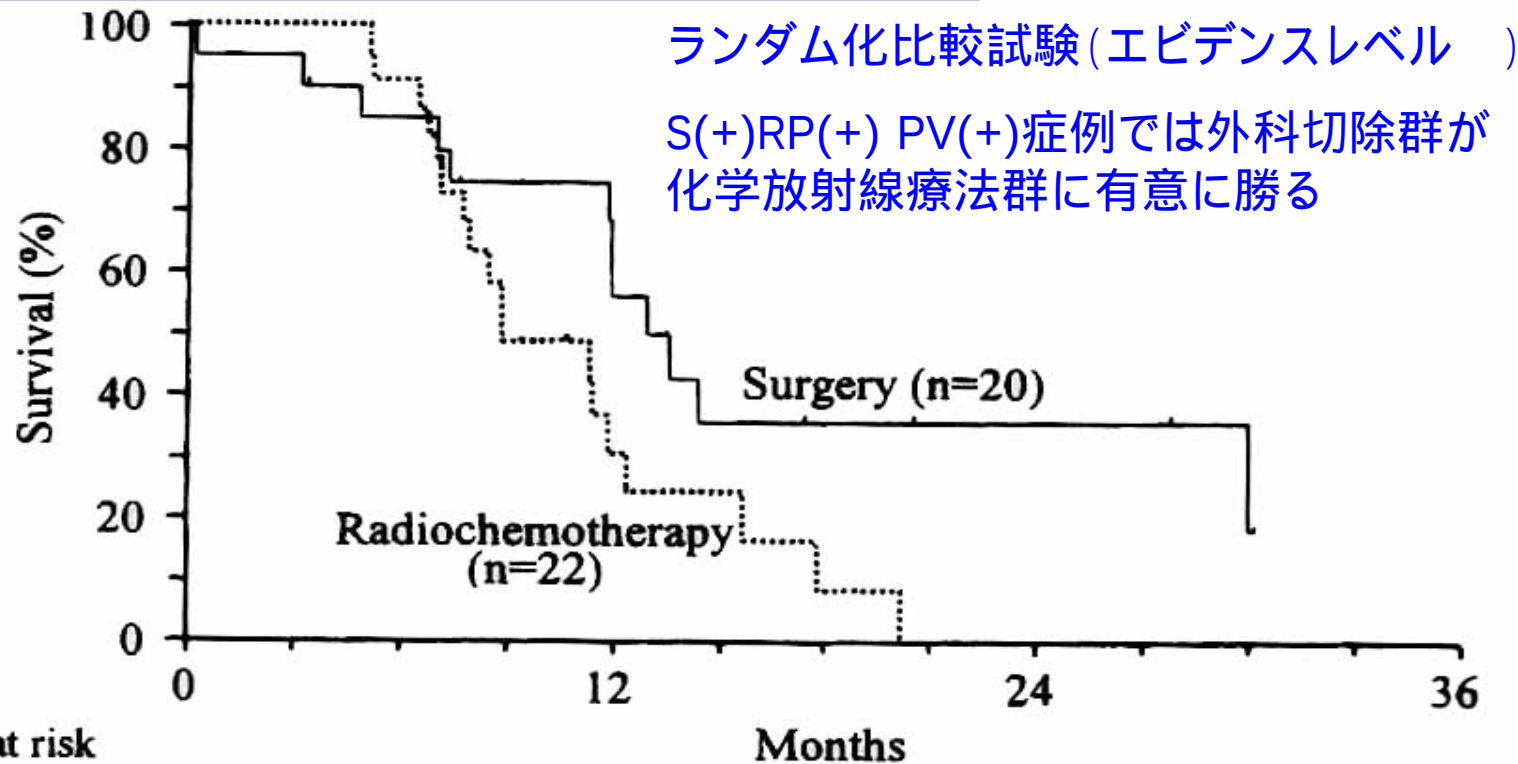
- Stage aまでの膵癌には根治を目指した手術切除療法を行うことが勧められる
(グレードB)。

注) 膵癌取扱い規約第4版のS2またはRP2またはPV2, かつN0またはN1のStage aが対象

A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer

Masayuki Imamura, MD, FACS, Ryuichiro Doi, MD, Toshihide Imaizumi, MD, Akihiro Funakoshi, MD, Hideyuki Wakasugi, MD, Makoto Sunamura, MD, Yoshiro Ogata, MD, FACS, Shoichi Hishinuma, MD, Takehide Asano, MD, Takashi Aikou, MD, Ryo Hosotani, MD, and Shunzo Maetani, MD, Kyoto, Tokyo, Fukuoka, Sendai, Utsunomiya, Chiba, Kagoshima, and Tenri, Japan

厚労省今村班



No. at risk						
Surgery	20	18	10	4	4	2
Radiochemotherapy	22	20	5	1	0	

外科的治療法

CQ4 - 3 膵癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか？

・全国膵癌登録の解析

	n	MST(M)	5生率 (%)	
門脈浸潤 (+) / 合切 (-)	761	9.7	5.9	ns
門脈浸潤 (+) / 合切 (+)	1219	10.2	7.4	

推奨

- 膵癌に対して根治性向上を目的とした予防的門脈合併切除により予後が改善するか否かは明らかではない。門脈合併切除により切除断端および
- 剥離面における癌浸潤を陰性にできる症例に限り適応となると考えられる (グレードC)。

科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年度版より

外科的治療法

CQ4-4 膵癌に対して拡大リンパ節・神経叢郭清の意義はあるか？

推奨

- 膵癌に対する拡大リンパ節・神経叢郭清が生存率向上に寄与するか否かは明らかでなく、行うように勧めるだけの根拠が明確ではない(グレードC)。

二村班の成績

- ・2000.3 - 2003.5 全国11施設でRCT
(名古屋大学、北大、藤田保健、国がん東、鹿児島大、帝京大、佐賀医大、横浜市大、大垣市民、愛知がん、国立仙台)

条件 治癒切除可能な膵頭部浸潤性膵管癌
80歳未満でPS0または1
重篤な合併症なし

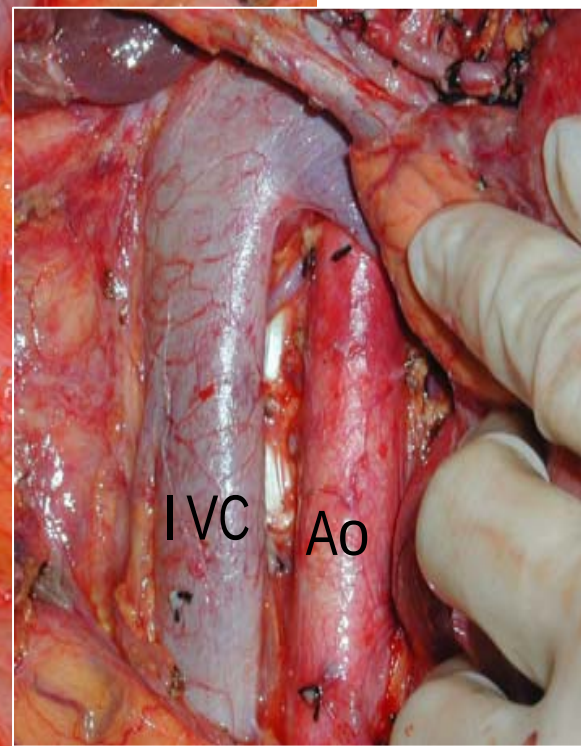
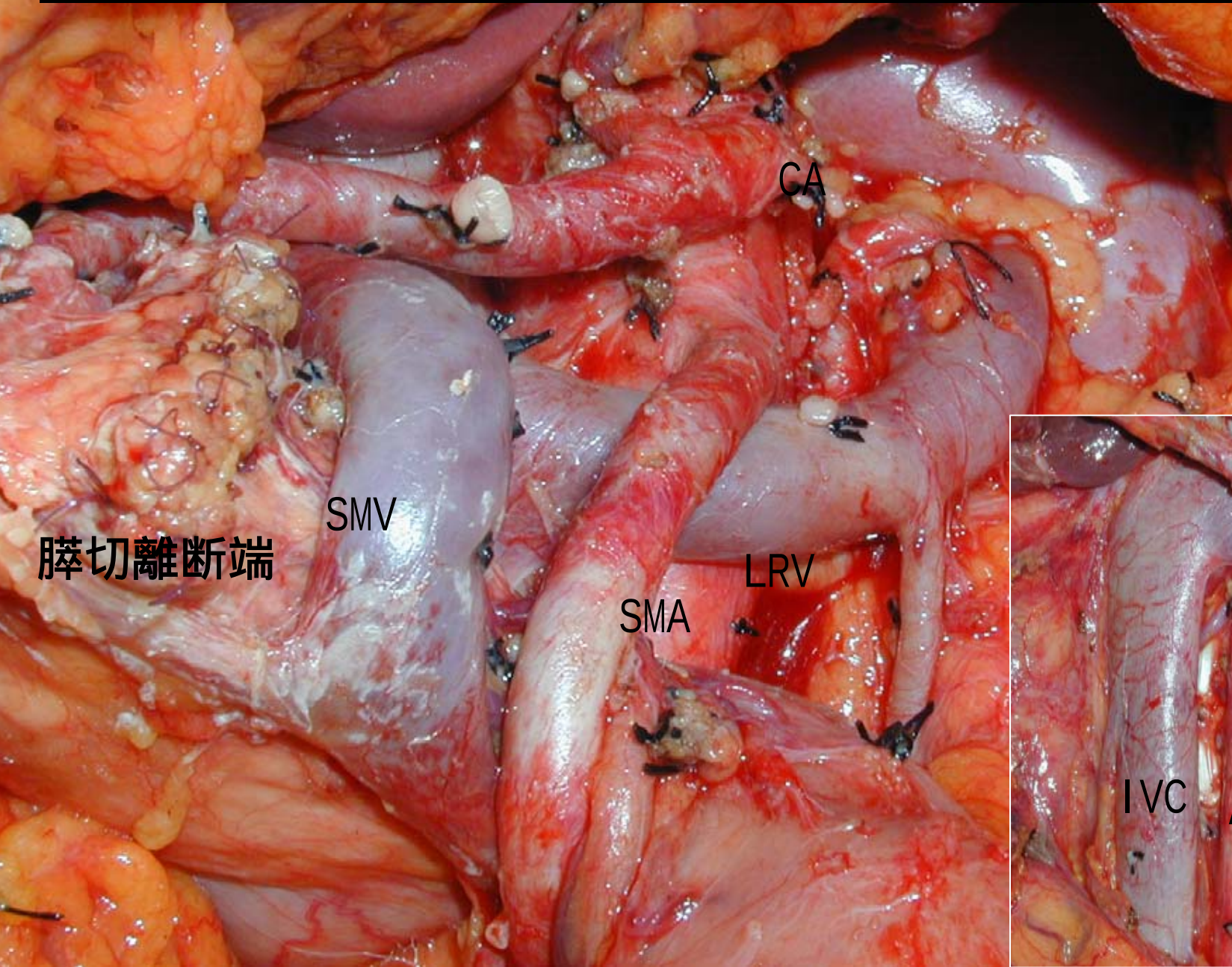
	1生	3生	5生
標準郭清 (n=51)	78.4	27.5	15.7
拡大郭清 (n=50)	54.0	18.0	7.2

拡大郭清: No16を含む広範囲リンパ節郭清、SMA・CHA神経叢
全周郭清、CA神経叢右半周郭清

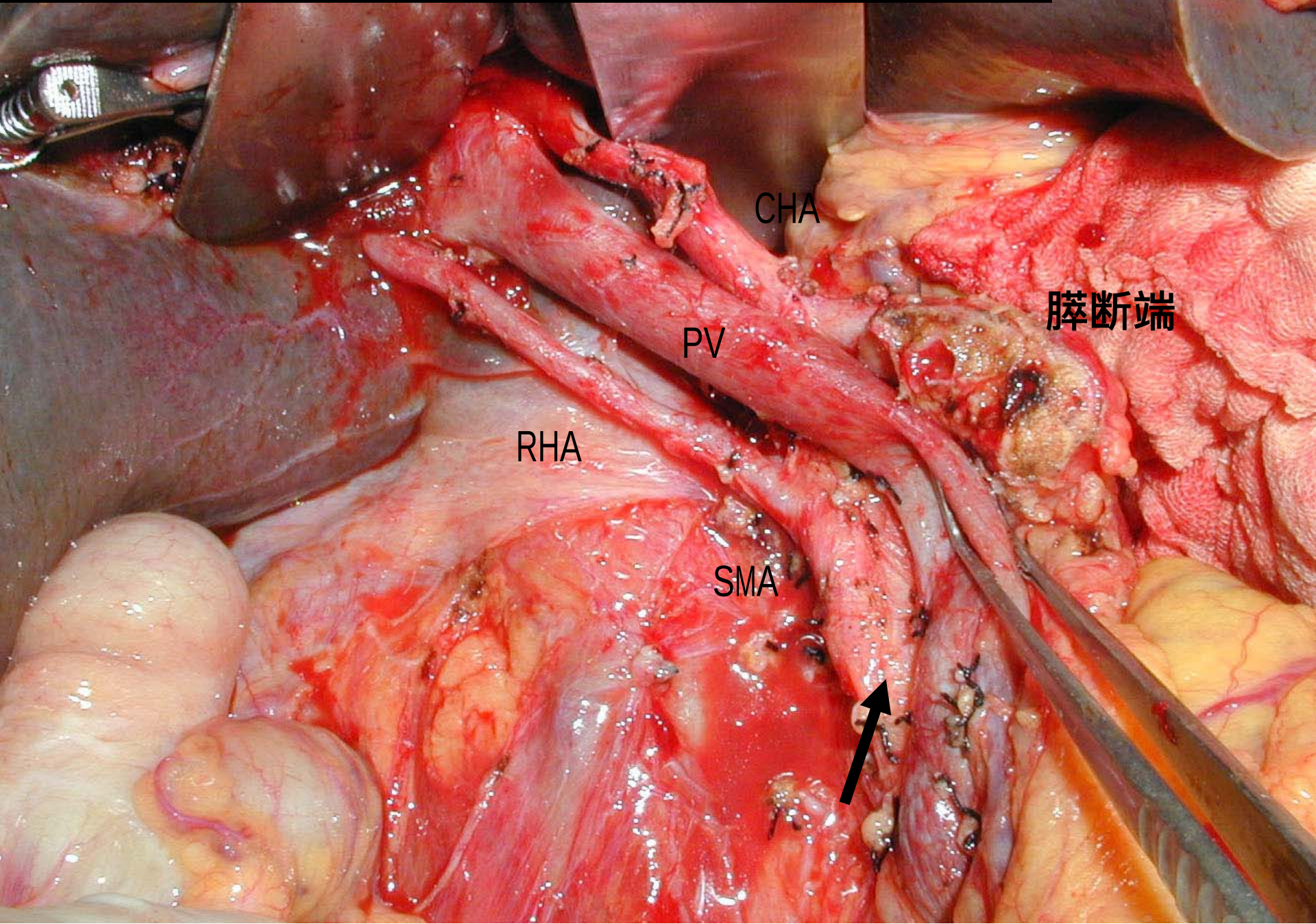
標準郭清: 神経叢郭清なし

大きなインパクトを与えた！

胰体尾部切除，扩大郭清(D3郭清，SMA周围神经丛全周郭清)



胰頭部切除，標準郭清 SMA周圍神經叢右半周郭清



外科的治療法

CQ4 - 5 膵癌では手術症例数の多い施設が合併症が少ないか？

- ・ Johns Hopkins病院 vs 同州の他病院
501例のPDについて検討
在院死亡率、ICU滞在記期間、在院日数、
医療費ともにJohns Hopkinsで少ない
- ・ Memorial Sloan - Kettering Cancer Center
1792例のPDについて検討
症例数の多い外科医ほどMortalityが低い

推奨

PDなど外科手術では、手術症例数が一定以上ある専門医のいる施設では合併症が少ない傾向にあり、合併症発生後の管理も優れていると推察される (グレードB)

補助療法 (手術症例)

補助療法

推奨レベル

術前化学放射線療法

グレードC

今後の臨床試験・
研究待ち

術中放射線療法

グレードC

今後の臨床試験・
研究待ち

術後(化学)放射線療法

グレードC

欧州では5FUが
推奨

補助療法

CQ5 - 3 術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？

推奨

欧州におけるランダム化比較試験より5-FUをベースとする術後補助化学療法が推奨される(グレードB)が、わが国ではこれを支持するエビデンスが乏しく、十分なコンセンサスが得られていない。塩酸ゲムシタビンによる術後補助療法の延命効果は現時点では確定していない(グレードC)。

根治的切除術後の膵癌患者における

ゲムシタビンを用いた補助化学療法と経過観察の比較：

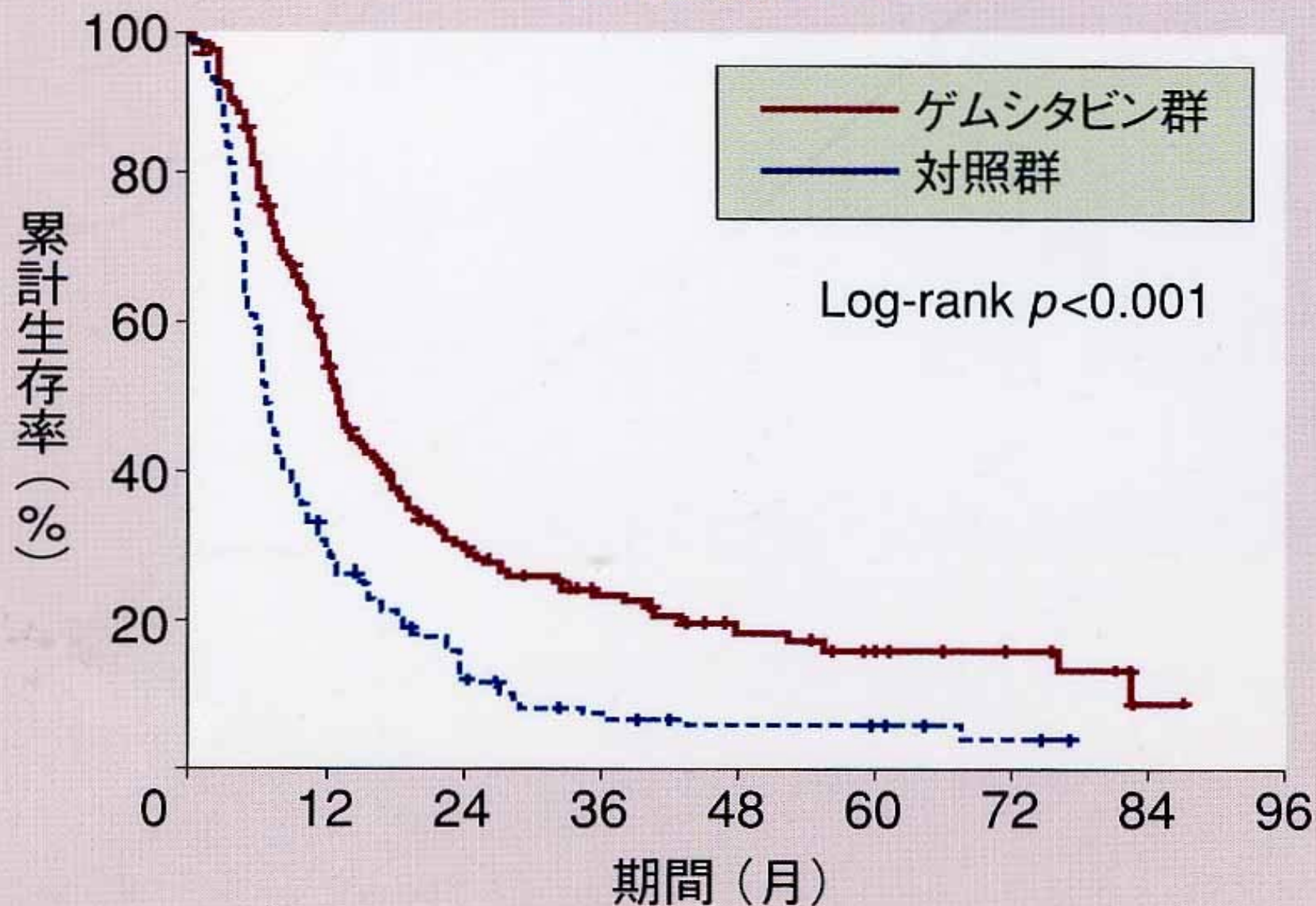
無作為化比較対照試験 CONKO-001

**Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs
observation in patients undergoing
curative-intent resection of pancreatic cancer
A randomized controlled trial**

Oettle H, Post S, Neuhaus P, *et al.*

The Journal of the American Medical Association 2007; 297: 267-277

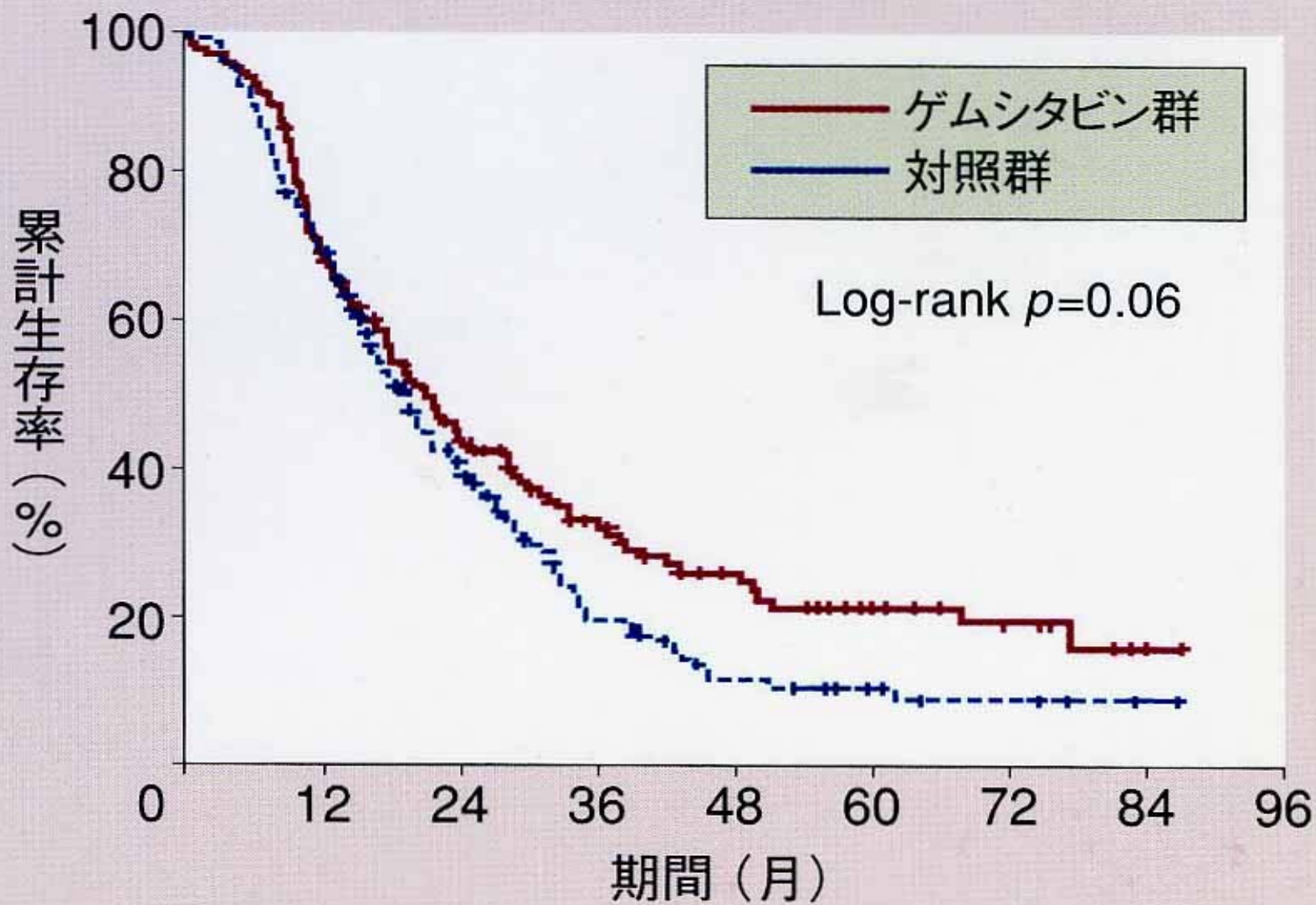
無病生存期間



症例数

ゲムシタビン群	179	96	43	25	17	11	8	1
対照群	175	52	24	10	6	6	2	0

全生存期間

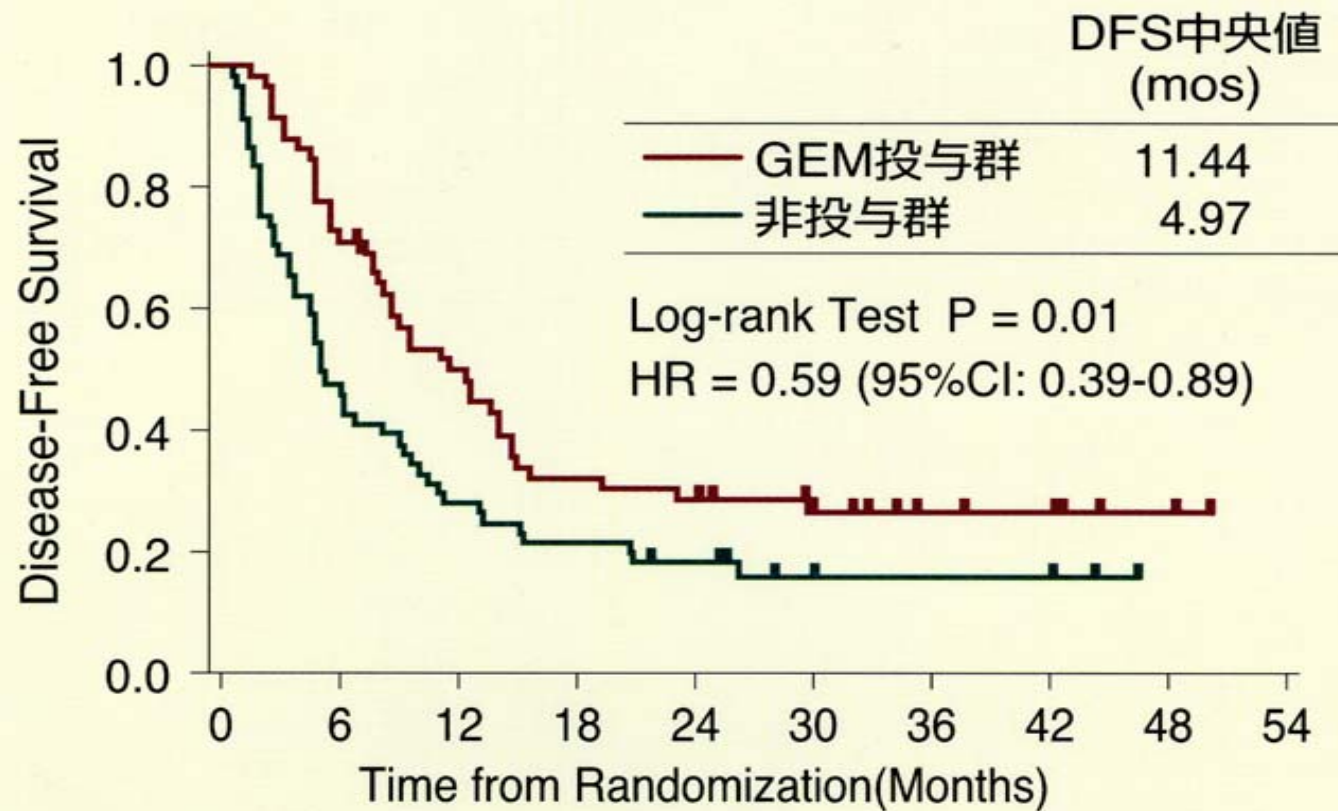


症例数

ゲムシタビン群	179	128	73	36	23	14	9	2
対照群	175	126	64	25	12	8	4	1

膵癌に対する補助化学療法に関する研究

図 2 GEM投与群と非投与群のDFS比較

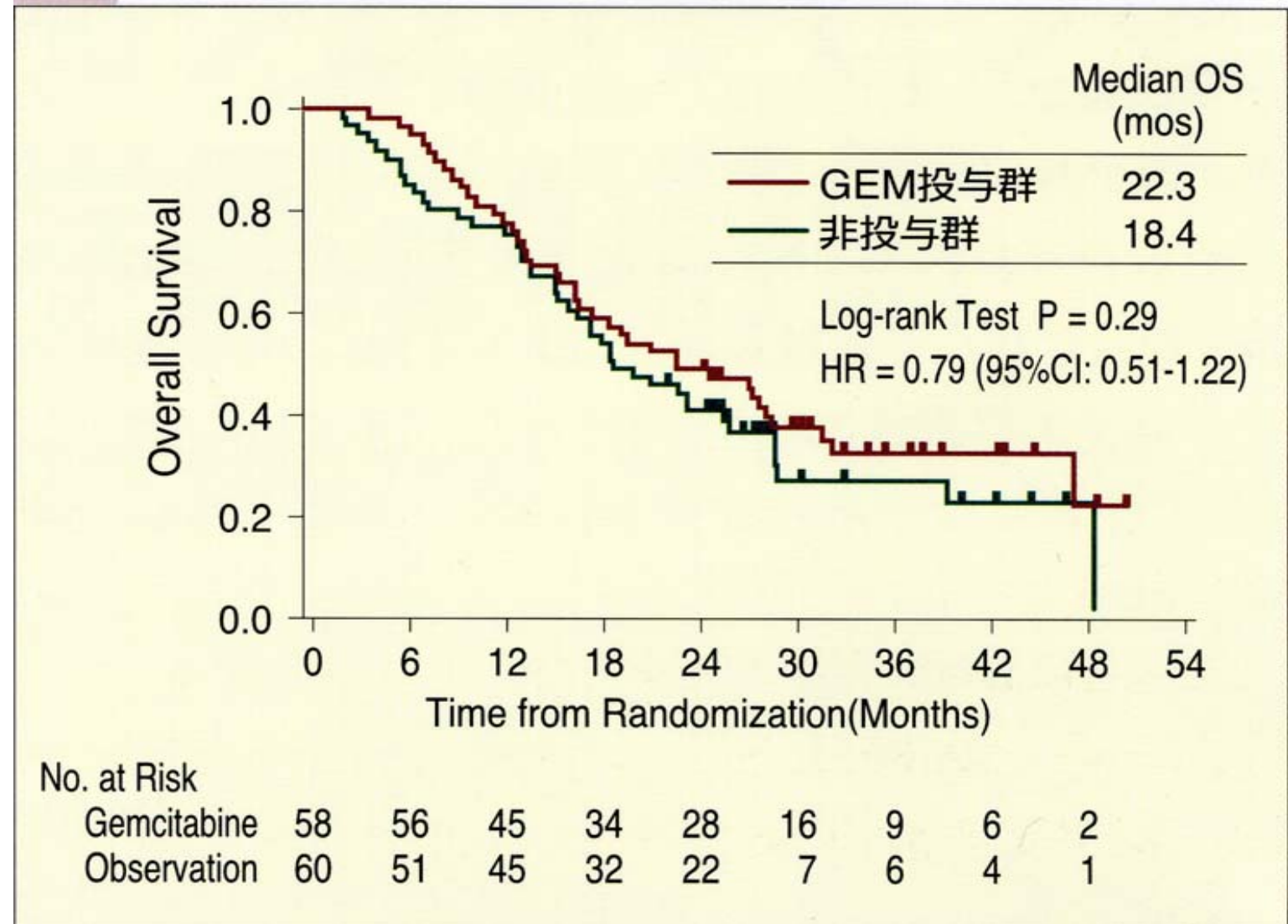


No. at Risk

Gemcitabine	58	41	27	17	15	10	6	5	2
Observation	60	26	16	12	9	3	3	3	0

膵癌に対する補助化学療法に関する研究

図 3 GEM投与群と非投与群のOS比較



通常型膵癌に対する当院の治療戦略

- 肉眼的根治術(R0)が可能な症例に対しては切除.
Stage ~
Stage a(T3N2およびT4N0, T4N1の一部)
Stage bの一部(T4N2の一部)
- リンパ節郭清は第2群までの郭清.
16a2, 16b1(大動脈周囲リンパ節)は予防的郭清.
- 上腸間膜動脈根部周囲神経叢は原則として半周を郭清
PDは右, DPは左半周の郭清.
- 術後化学療法は原則として行う. GEM or TS-1
- PL(+)のみで切除不能症例は術前化学放射線療法

浸潤性膵管癌に対する手術

膵頭切除 PHR

- 膵頭十二指腸切除 Pancreaticoduodenectomy (PD)
- 幽門輪温存膵頭十二指腸切除
Pylorus-preserving PD (PpPD)
- 亜全胃温存膵頭十二指腸切除
Subtotal stomach-preserving PD (SSPPD)

尾側膵切除 DP

DP (subtotal) , DP (body - tail) , DP (tail)

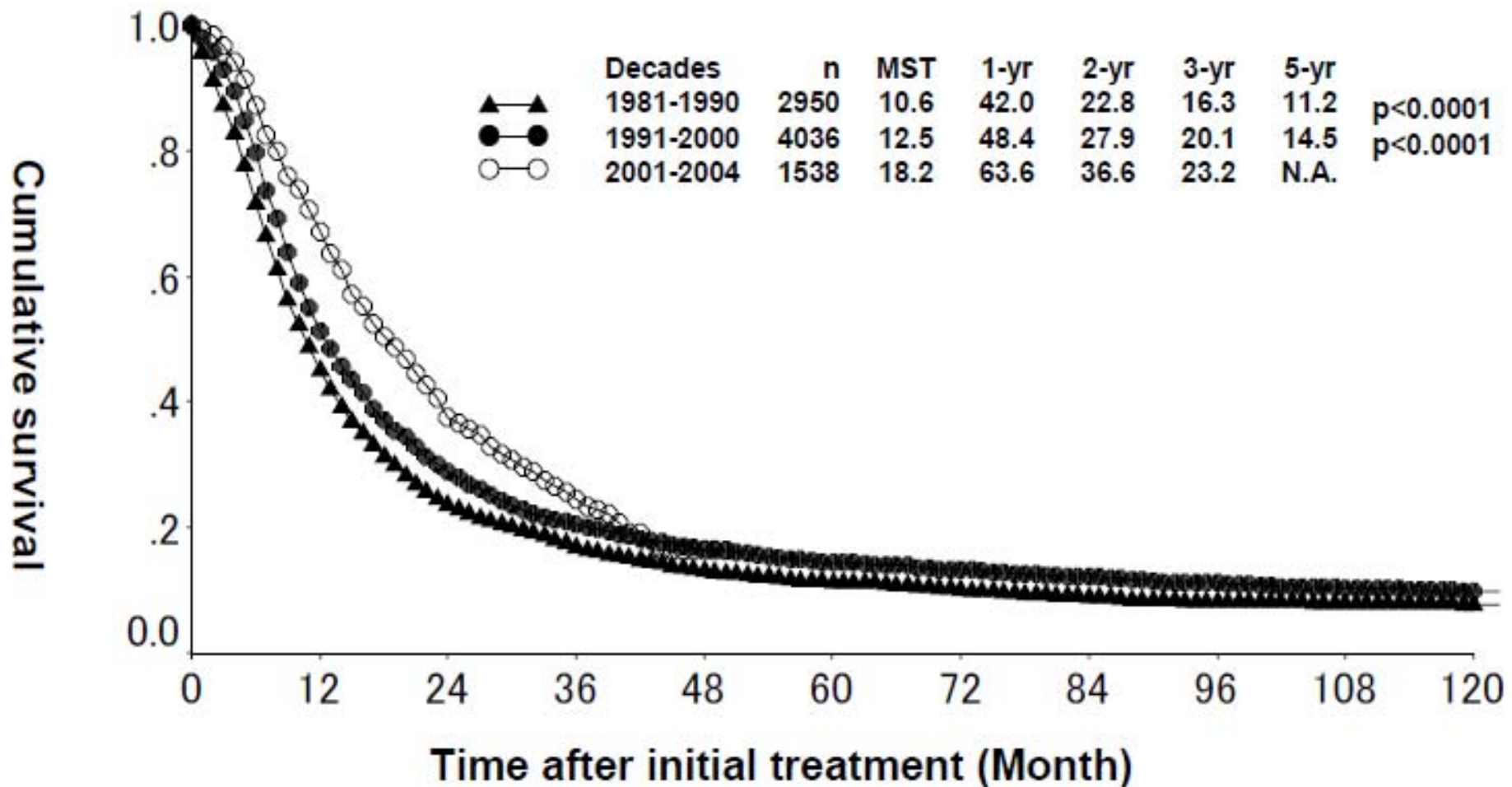
膵全摘 TP

リンパ節郭清 , 神経叢郭清を含む

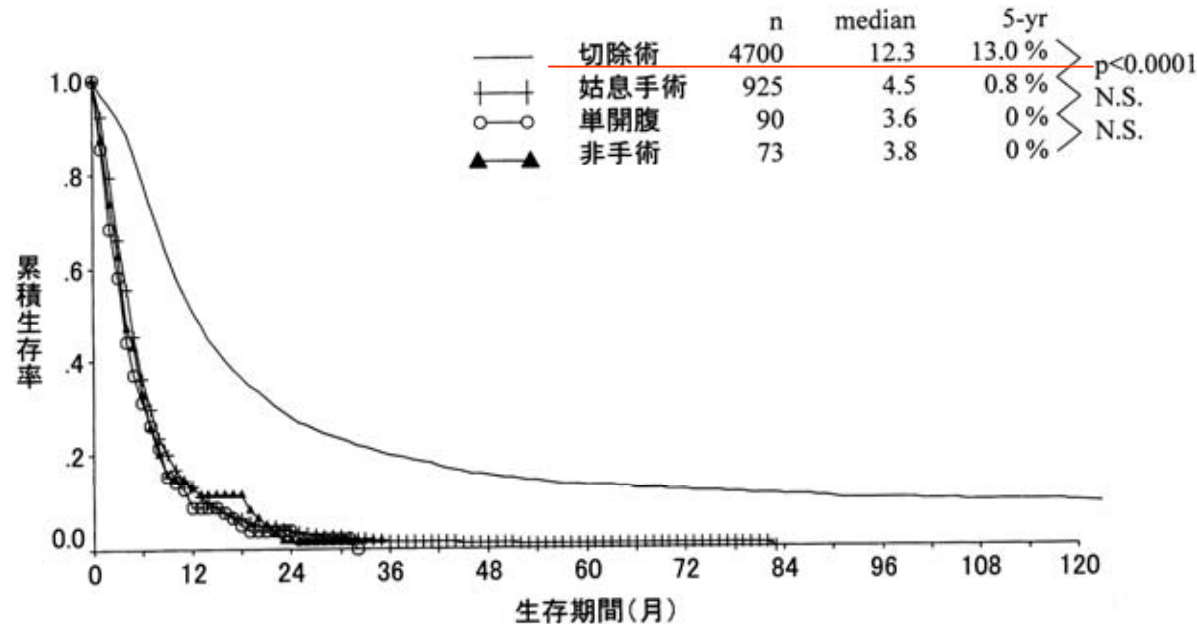
膵癌外科治療の成績(全国統計)

通常型膵癌切除例

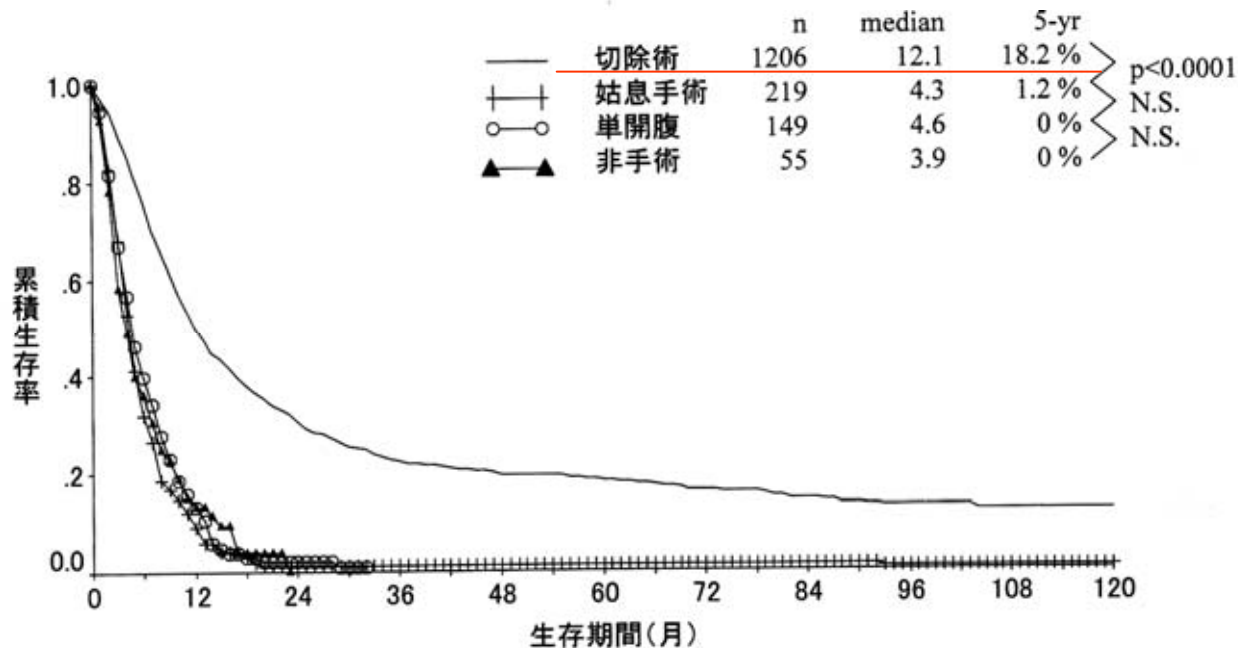
(膵癌登録委員会2007)



通常型膵癌 治療法と予後

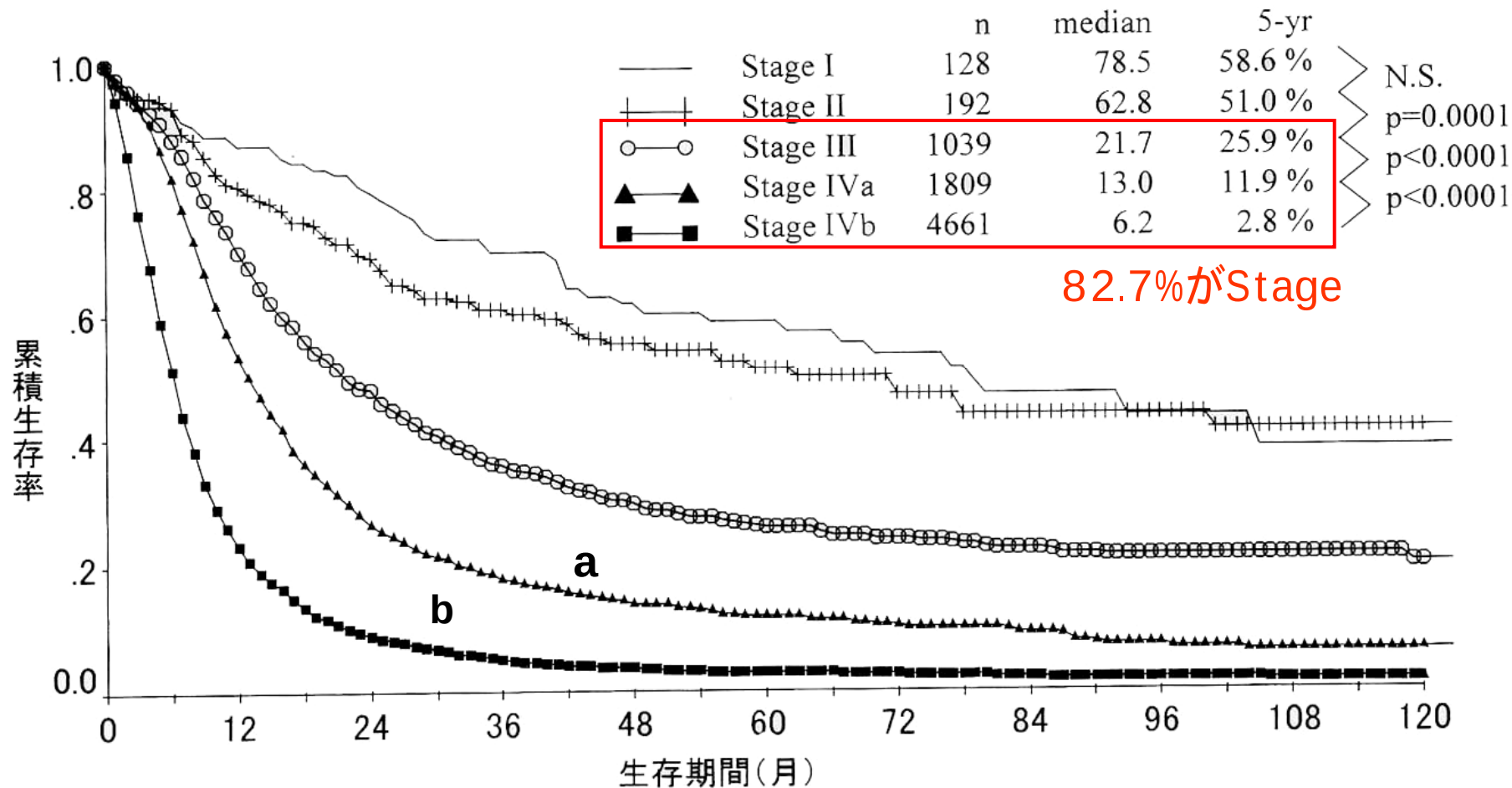


膵頭部癌



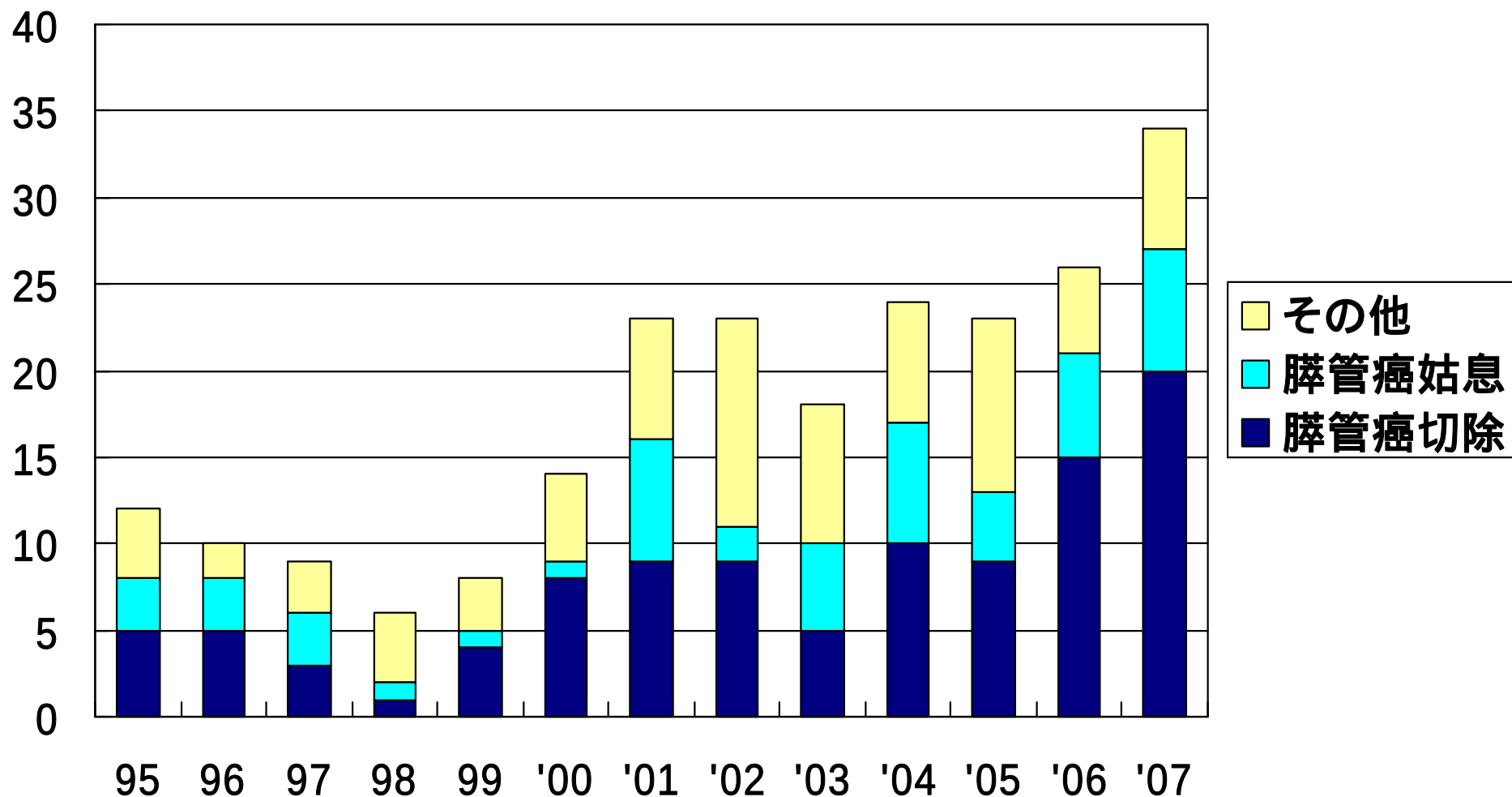
膵体尾部癌

通常型膵癌 JPS - Stageと予後



当院における膵癌治療の成績

当科の膵疾患手術症例 1995-2007



対 象

1995年1月から2006年12月まで当科で経験した通常型膵癌
(浸潤性膵管癌)症例141例を対象とした．うち79例に切除を行った．

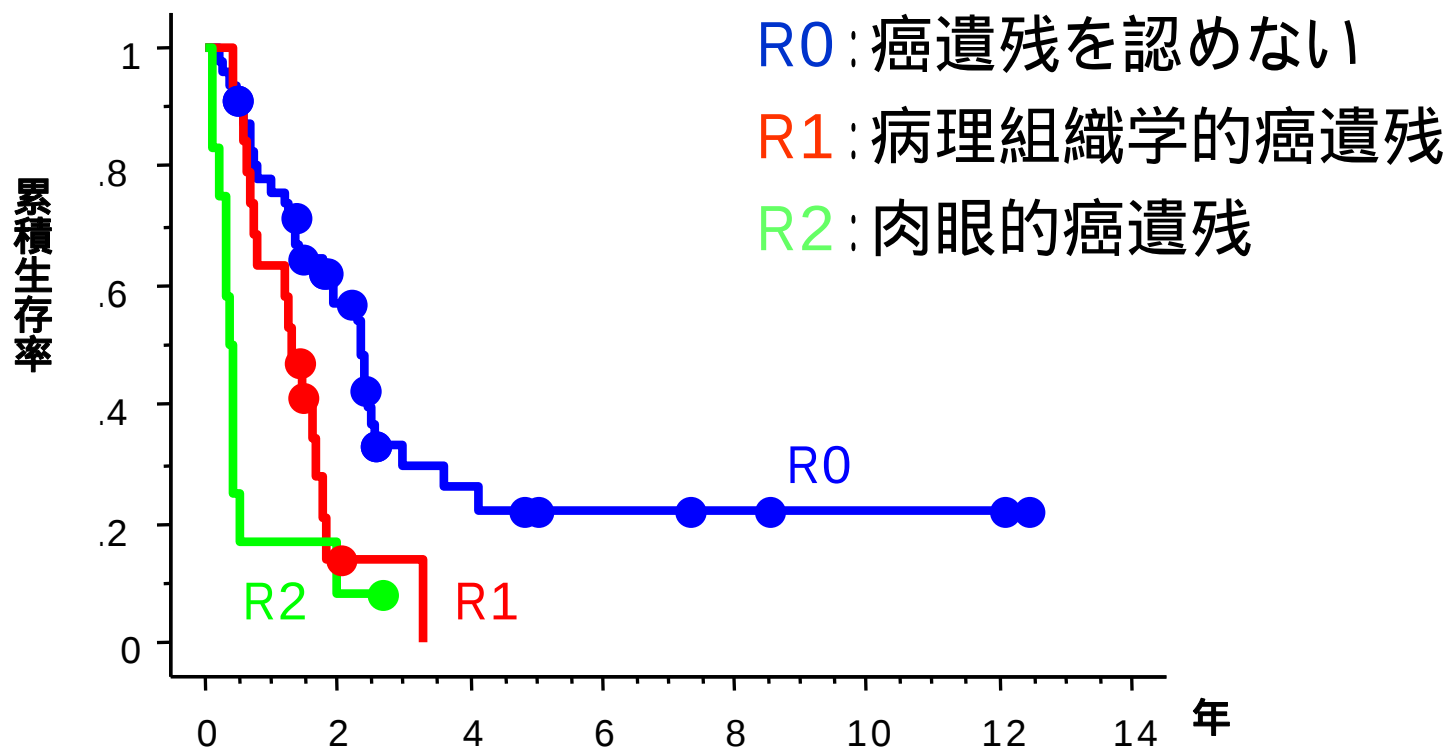
fStage	切除	非切除	姑息手術 単開腹 非手術			計
	-	-				-
	1	-				1
	25	-				25
a	30	20	8	2	10	50
b	23	42	21	5	16	65
計	79	62	29	7	26	141

通常型膵癌切除79例の背景

- 平均年齢 68.0 ± 8.0 歳
- 男女比 42:37

術式	症例数
膵頭部切除	PD 7
	PPPD 11
	SSPPD 30
尾側膵切除	29
膵全摘	2
計	79

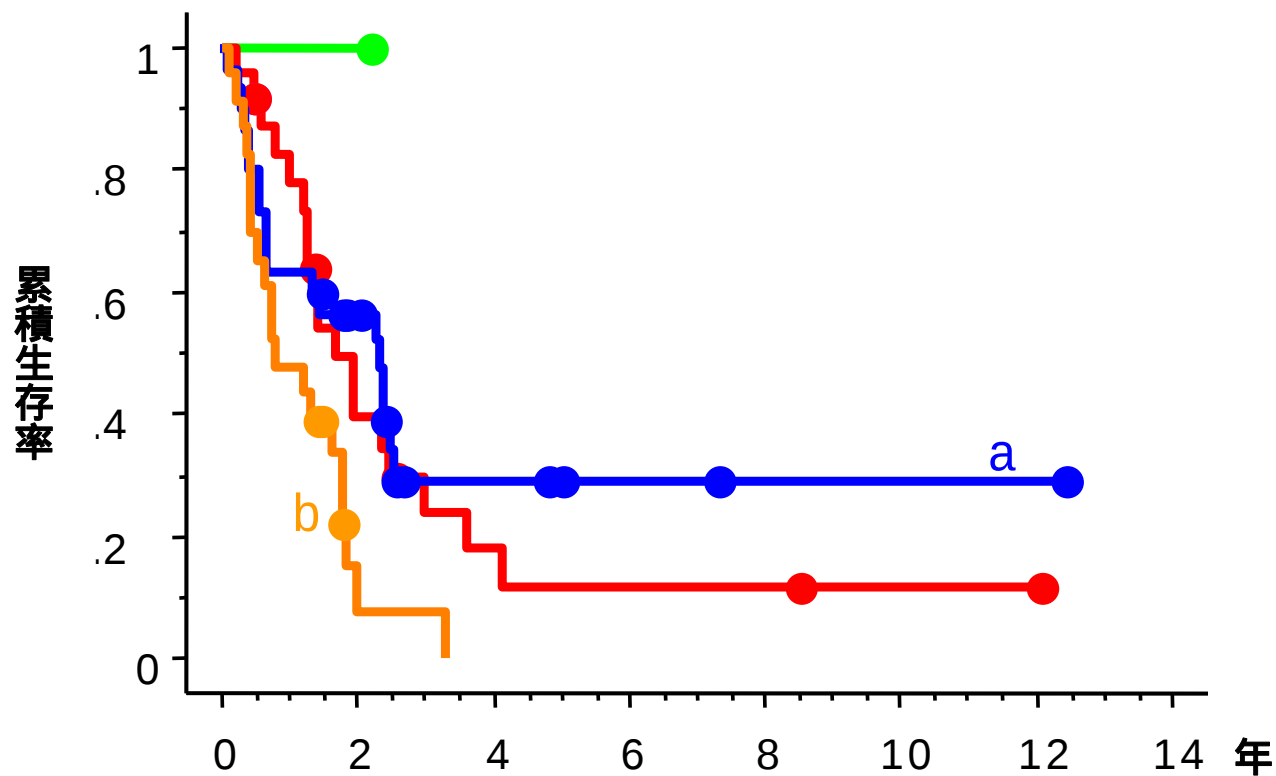
通常型膵癌切除症例の根治度別累積生存率



	例数	MST(月)	1年生存率	2年	3年	4年	5年
R0	47	30.1	75.9	56.7	29.7	22.3	22.3
R1	19	15.8	63.2	13.8	13.8	-	-
R2	12	8.0	16.7	16.7	-	-	-

$p < 0.001$

通常型膵癌切除症例のfStage別累積生存率



fStage	例数	MST(月)	1年生存率	2年	3年	5年
1		-	100	-	-	-
25		27.7	74.5	37.7	22.6	11.3
a	30	27.1	63.3	56.5	29.3	29.3
b	23	13.4	47.8	14.9	7.5	-

通常型膵癌切除5年以上生存例 1995～

症例	術式	Stage	pTpN	RT	GEM	再発	転帰
56F	DP(bt) - D2		T2N1	あり	なし	なし	12.8年健存
61M	SSPPD - D3		T3N1	あり	なし	なし	8.4年健存
66F	DP(bt) - D2	a	T4 (PV) N0	なし	なし	なし	12.7年健存
55F	Dp(bt) - D3	a	T4 (PV) N0	あり	なし	なし	7.6年健存
69M	Dp(bt) - D3	a	T4 (PV) N0	あり	あり	なし	5.4年健存
52M	SSPPD - D2	a	T4 (PL) N0	あり	あり	?	5.3年生存

各組織学的因子に対する単変量解析

各因子		全例数	MST(月)	p	Stage	a	MST(月)	p
ly	ly0 , 1	30	31.8	0.0032	13	37.7	0.075	
	ly2 , 3	48	17.8		17	18.9		
v	v0 , 1	44	29.9	0.0032	13	36.3	0.063	
	v2 , 3	34	15.0		17	20.6		
リンパ節 転移	pN(-)	24	32.2	0.0021	13	38.6	0.016	
	pN(+)	54	19.4		17	18.2		
癌遺残	R0	47	30.0	0.0001	21	33.6	0.033	
	R1 , R2	31	12.8		9	11.7		

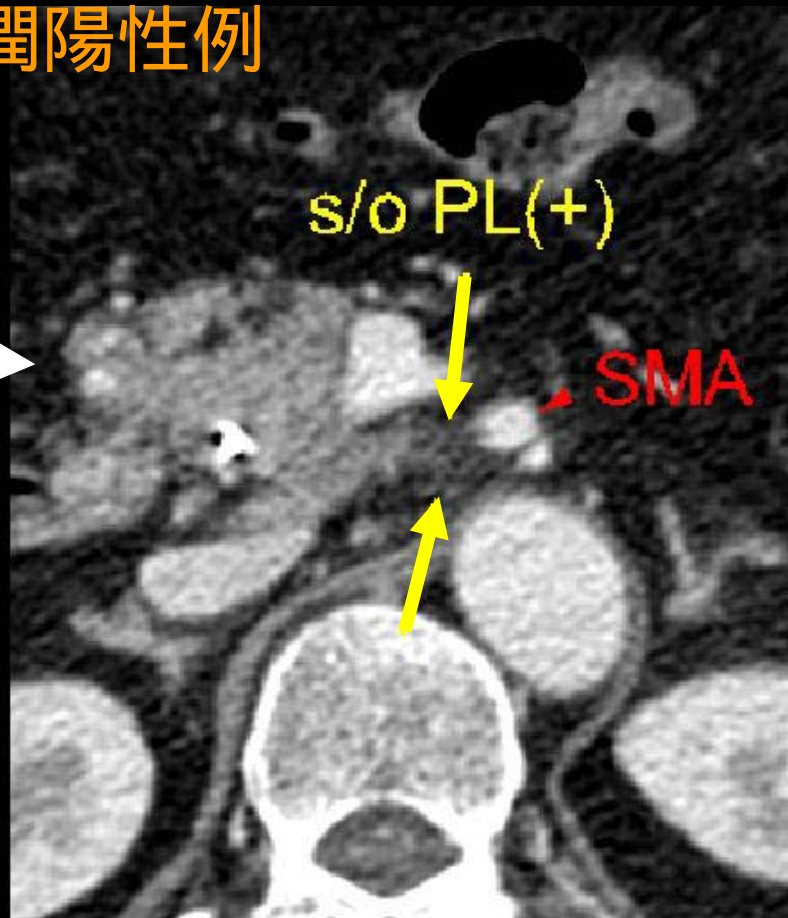
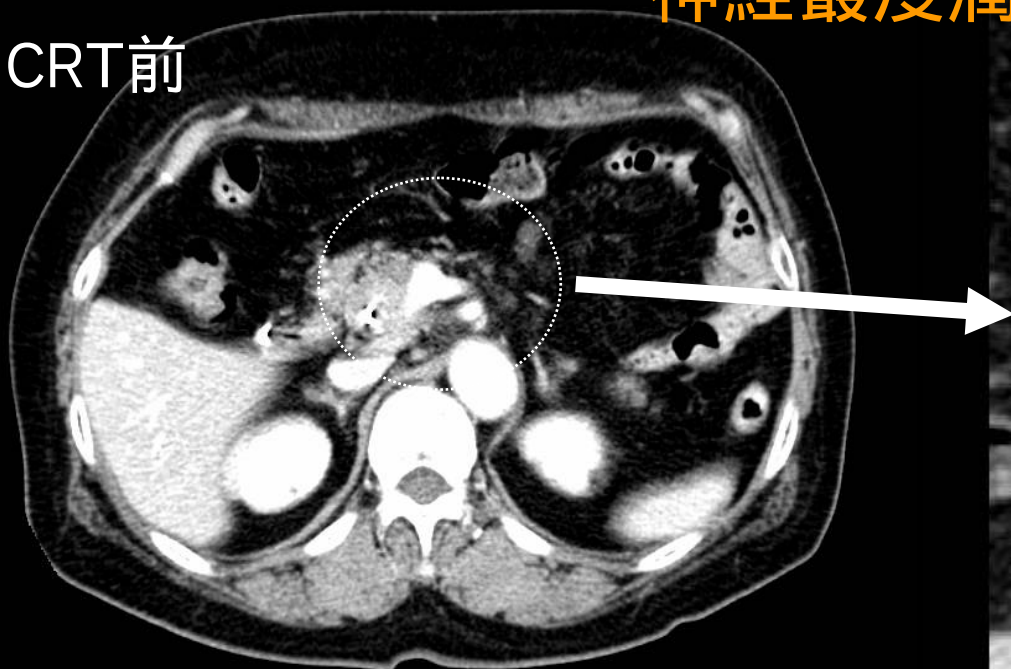
各手術因子に対する単変量解析

各因子		全症例	MST(月)	p	Stage a	MST(月)	p
主座	Ph	49	20.1	0.792	15	23.3	0.339
	PbPt	29	28.7		15	30.8	
リンパ節 郭清	D2	52	20.4	0.234	21	21.3	0.272
	D3	26	29.2		9	40.4	
門脈合切	なし	62	24.0	0.408	26	26.7	0.310
	あり	16	20.3		4	29.7	
RT(IORT 含む)	なし	40	18.9	0.157	18	22.2	0.385
	あり	38	27.7		12	34.3	
GEM	あり	37	24.2	0.114	13	30.9	0.015
	なし	41	22.3		17	24.1	

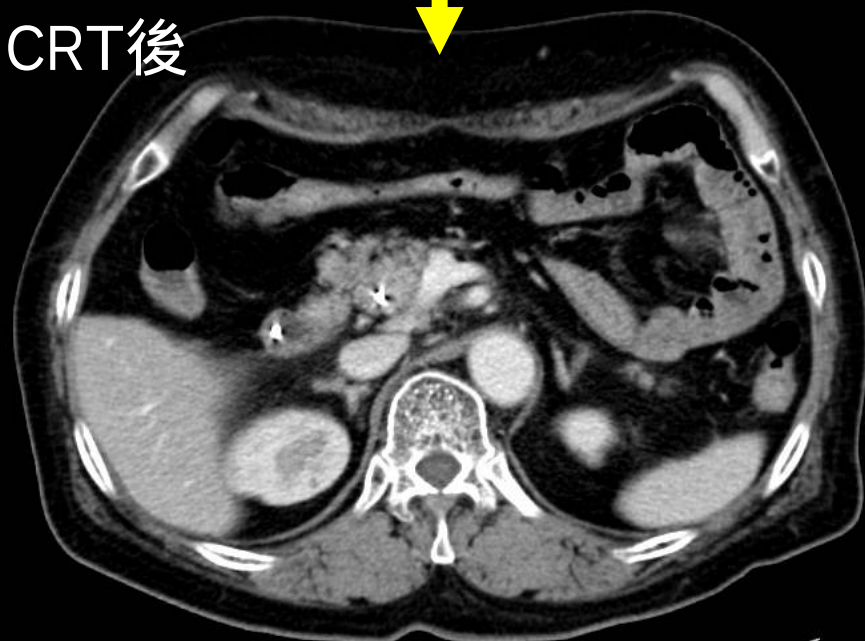
術前化学放射線療法

神経叢浸潤陽性例

CRT前



CRT後



術前CRT前後の画像の変化

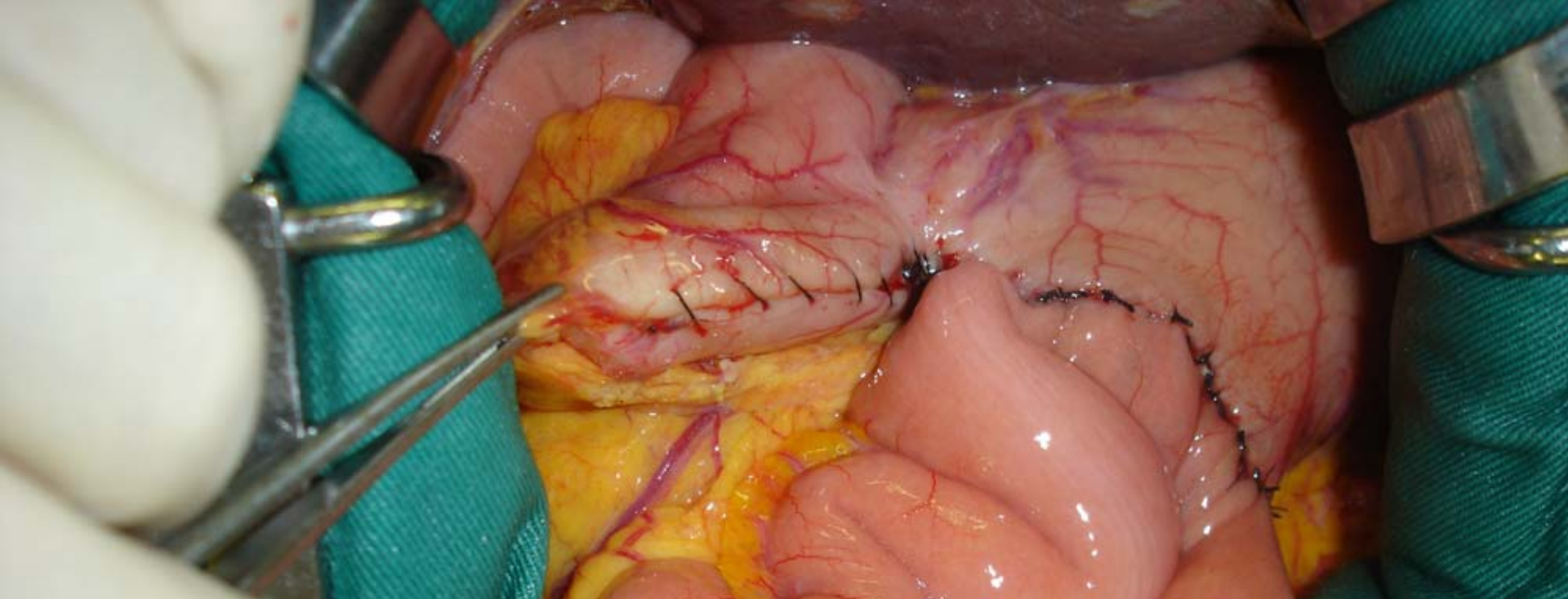
術前化学放射線療法症例

PL(+)が疑われる症例に対し術前RT40Gy , GEM3投1休
(400mg / 回)

症例	stage	術前治療	効果	予後
67F	T4 (PV(+), PL(+)) N0 Stage a	RT40Gy GEM1クール	grade1a	35ヶ月健存
70F	T4 (PV(+), PL(+)) N1 Stage a	RT40Gy GEM1クール	grade1a	17ヶ月健存
71M	T4 (PV(+), PL(+)) N0 Stage a	RT50Gy GEM1クール	grade2	9ヶ月健存
49M	T4 (PV(+), PL(+)) N0 Stage a	RT40Gy GEM1クール	grade1a	8ヶ月健存

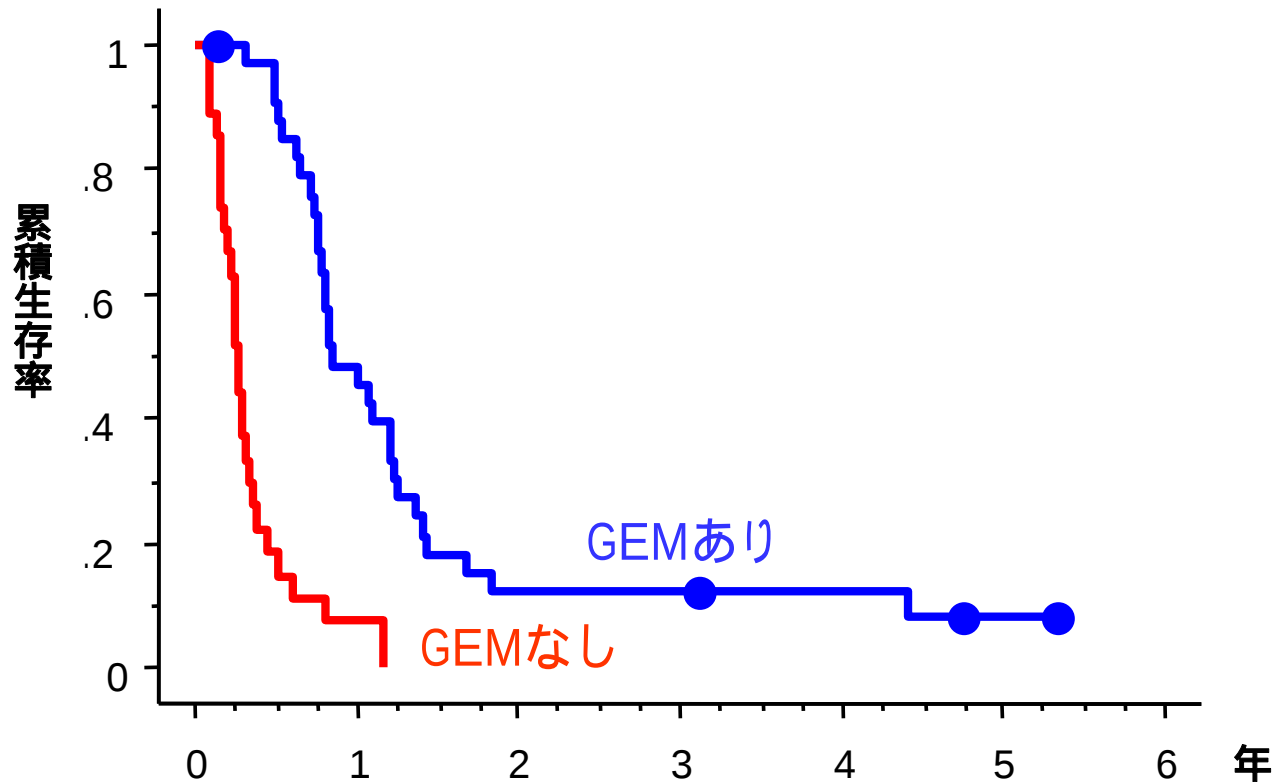
切除不能例に対する集学的治療

－GEMを中心に－



切除不能膵癌に対するバイパス手術
partitioning gastrojejunostomy

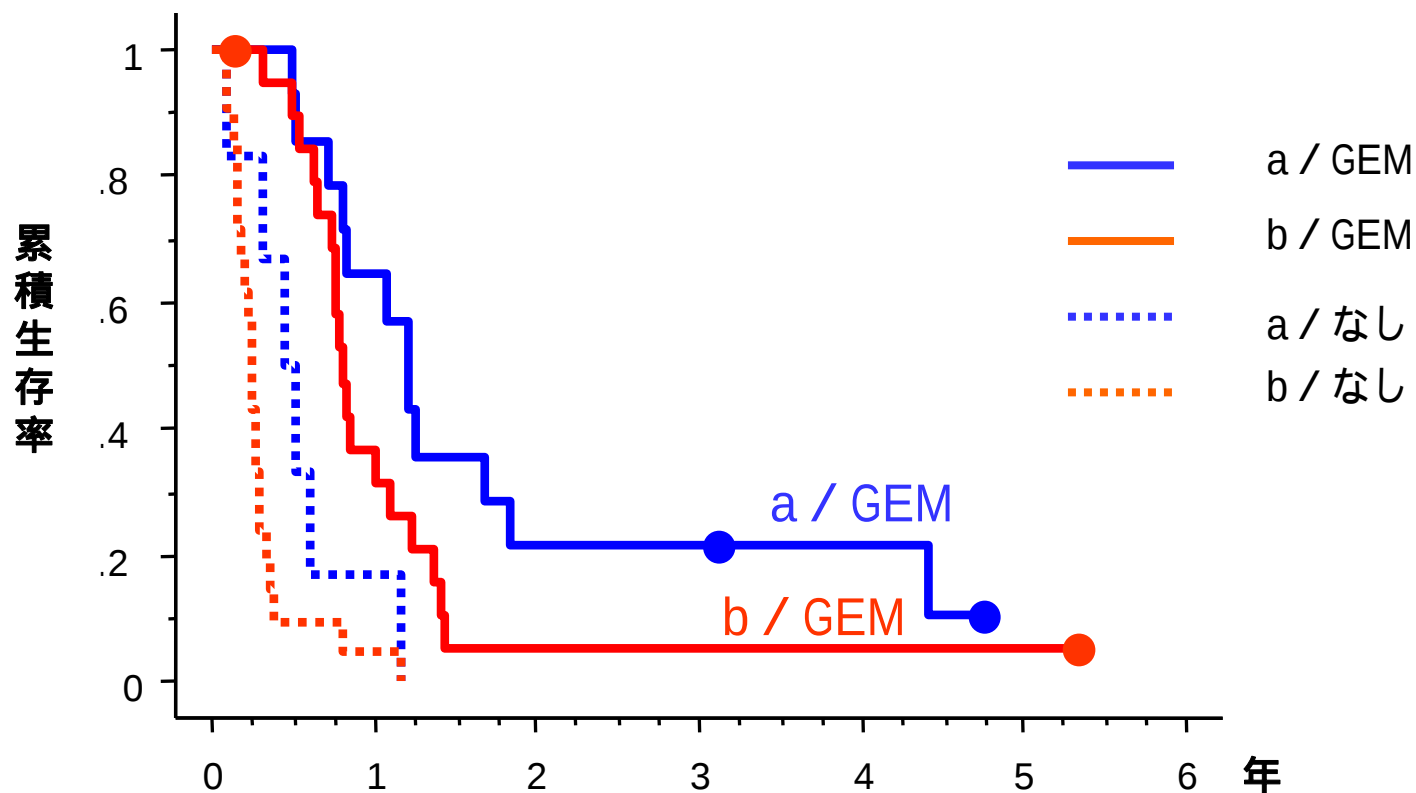
膵癌非切除例のGEM使用による累積生存率



群	症例数	MST(月)	1生率	2生率	3生率	4生率	5生率
GEMあり	34	16.1	48.5	12.1	12.1	12.1	8.1
GEMなし	27	4.3	7.4	-	-	-	-

$p < 0.001$

膵癌非切除例のGEM使用による病期別累積生存率



群	症例数	MST(月)	1生率	2生率	3生率	4生率	5生率
St. a / GEM	14	20.8	64.3	21.4	21.4	21.4	-
St. b / GEM	20	12.9	36.9	5.3	5.3	5.3	5.3
St. a / なし	6	6.3	16.7	-	-	-	-
St. b / なし	21	3.6	4.8	-	-	-	-

集学的治療による3年以上の非切除生存例

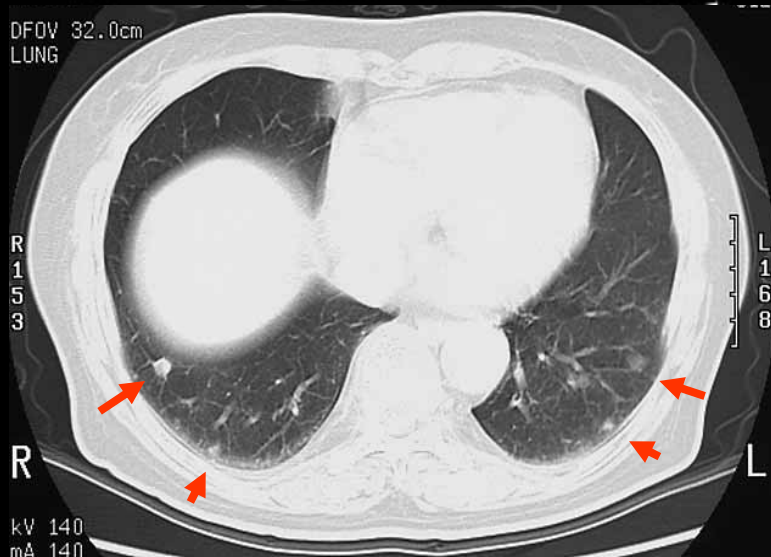
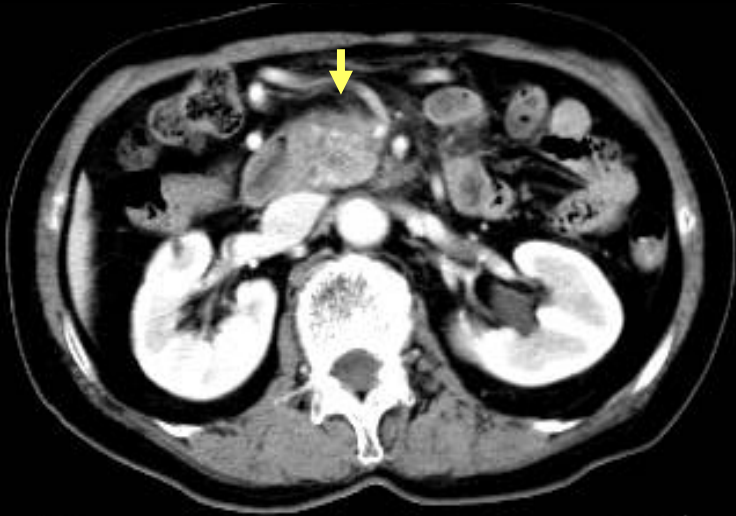
症例	部位	治療前病期	非切除の理由	治療	転帰
70歳代 女	頭部	T4N0M1 (PUL) Stage b	M1	RT, GEM	5.5年生存 肺転移, 鎖骨上リンパ節 転移
60歳代 男	尾部	T4N1M0 Stage a	小脳梗塞	RT, GEM	5.0年生存 上大静脈症候群 腹膜播種
60歳代 男	頭部	T4N1M0 Stage a	A(+)	胃空腸吻合 RT, GEM	4.4年癌死
50歳代 男	体部	T4N1M0 Stage a	A(+)	RT, GEM	3.4年生存 腹膜播種

症例1 70代 女性

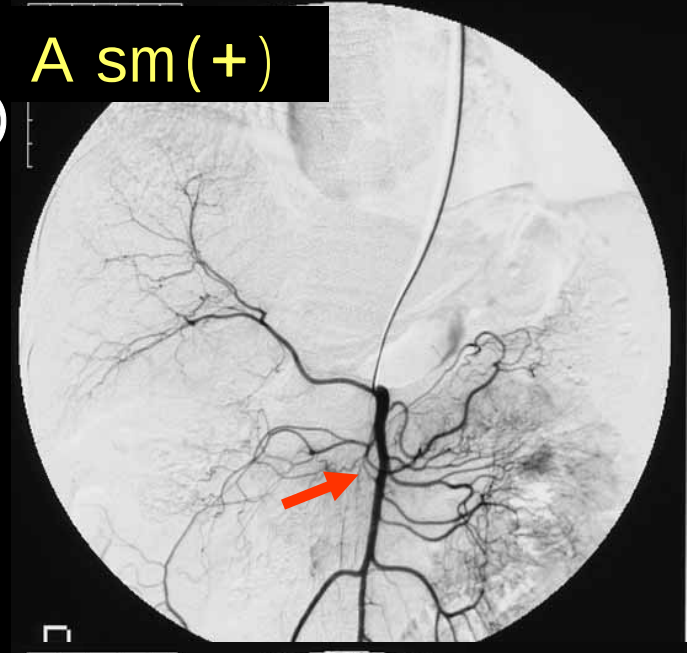
診断: Ph TS2 (3.5cm)

CH(-) DU(+) S(+) RP(+) **PV(+)** **A(+)** PL(+) OO(-)

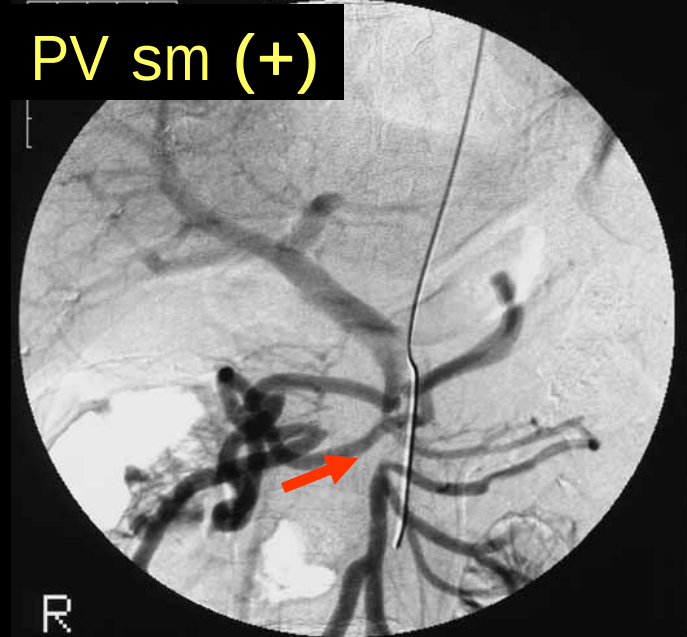
M1 (PUL) T4N0M1 cStage IVb



A sm (+)

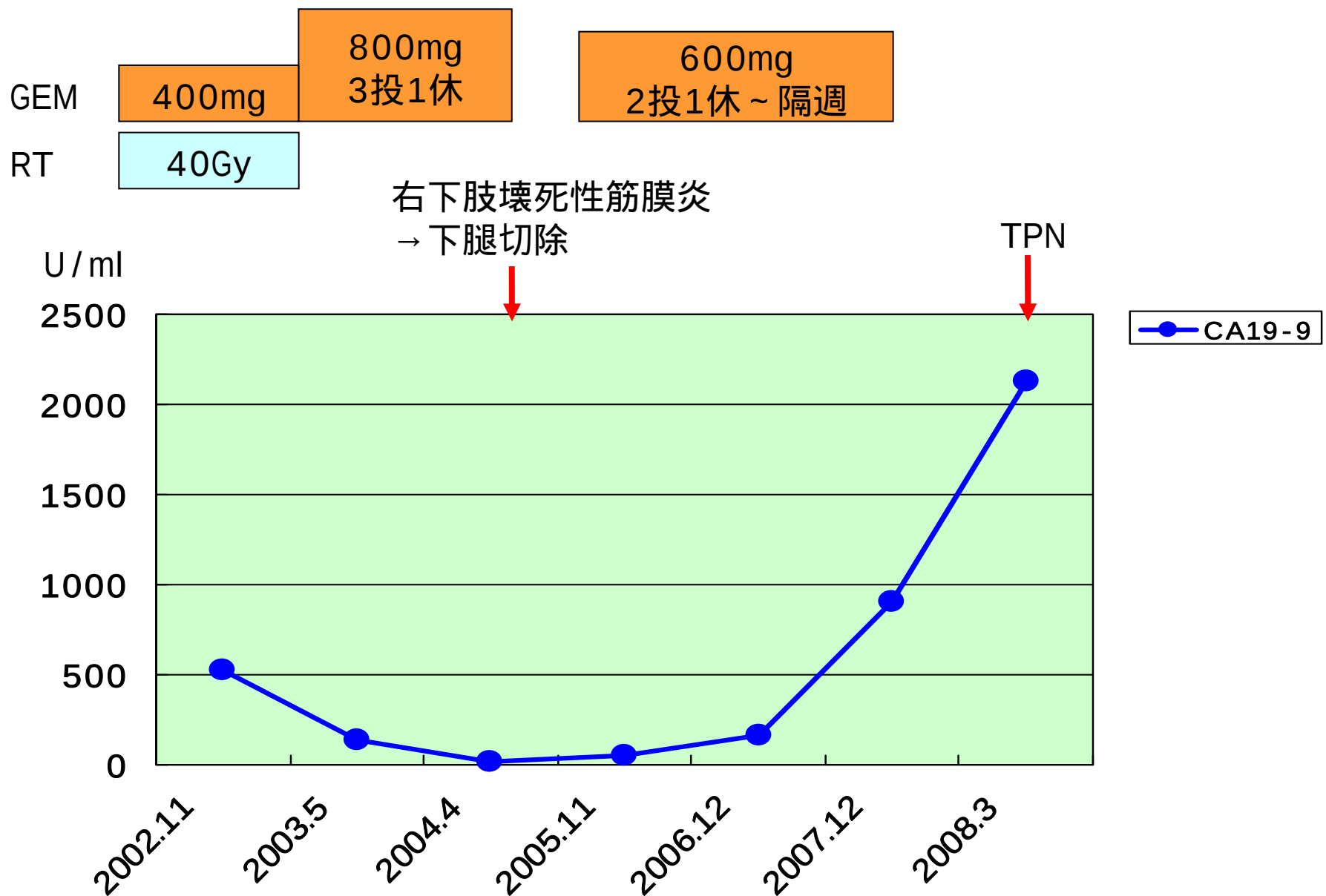


PV sm (+)



多発性肺転移

症例1 臨床經過



画像による臨床経過 症例1

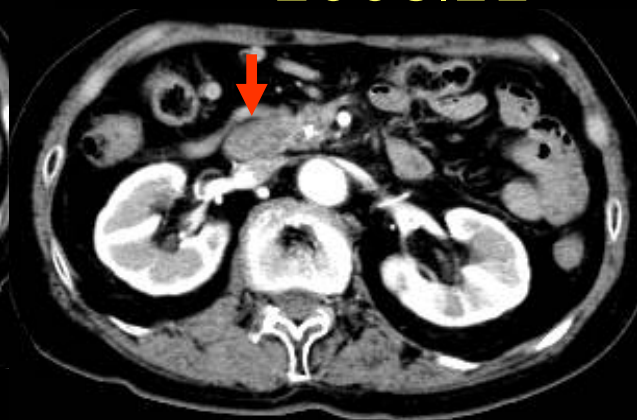
2002.11



2004.04



2005.11



2007.11

肺転移増大,
鎖骨上リンパ節転移

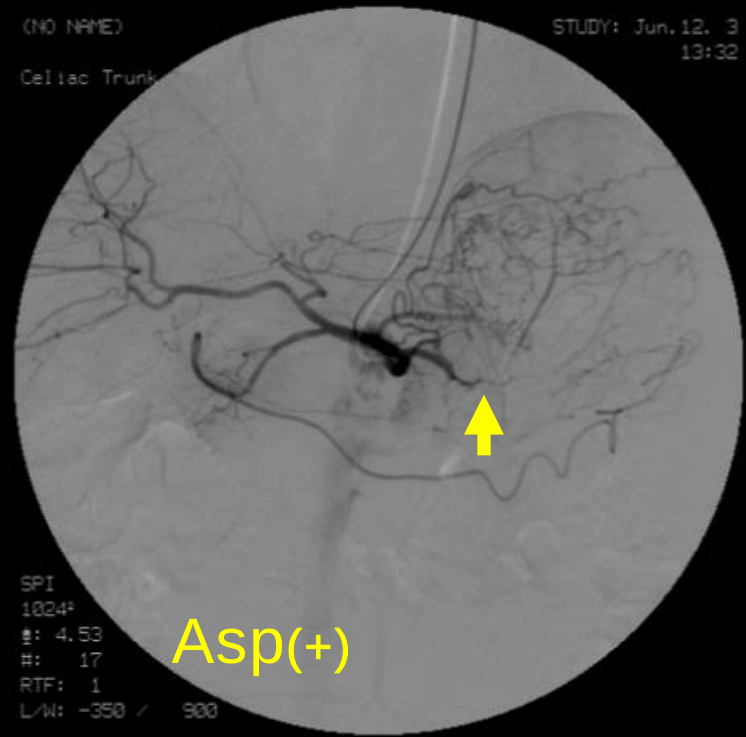


症例2 60代 男性

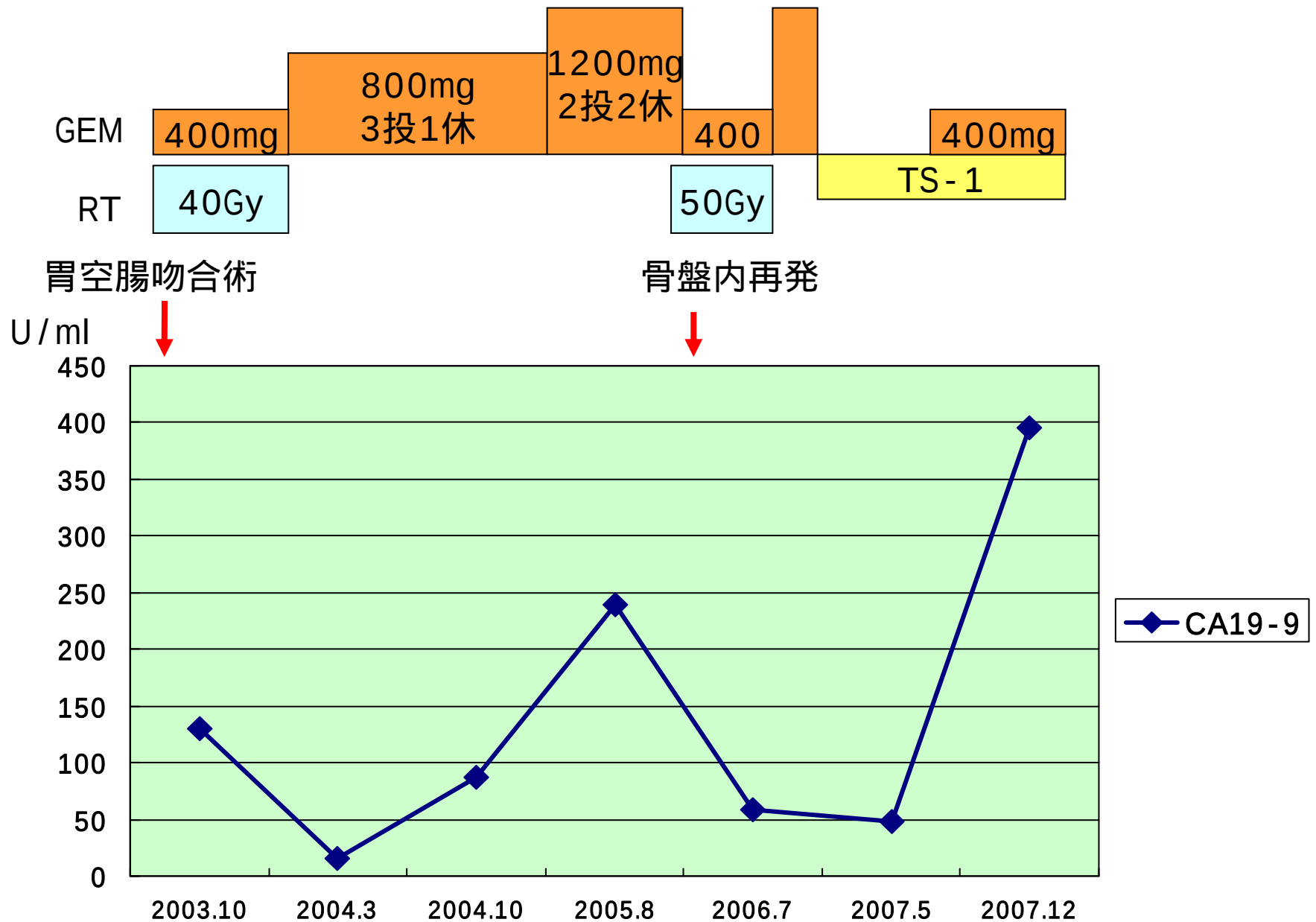
Stage a 非切除GEM使用長期生存例

Ptb TS3 CH(-) DU(-) **S(+)** **RP(+)**
PV(+) PVsp **A(+)** Asp **PL(+)**
OO(+) Kidney Stomach

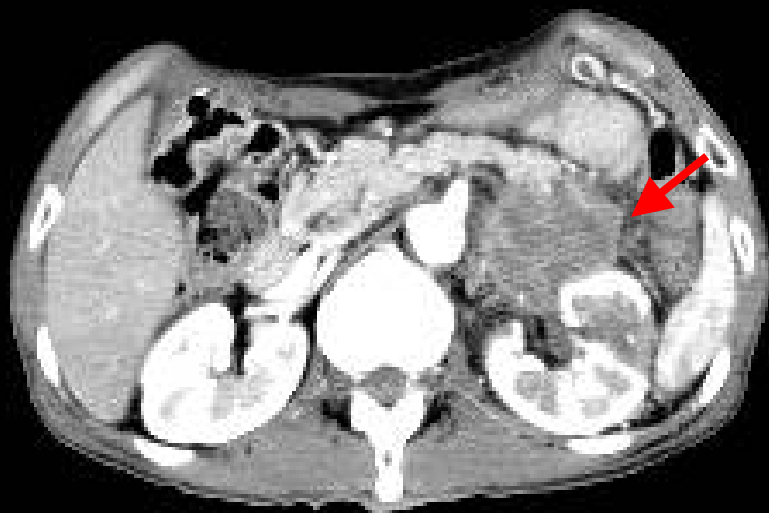
T4N1M0 cStage a



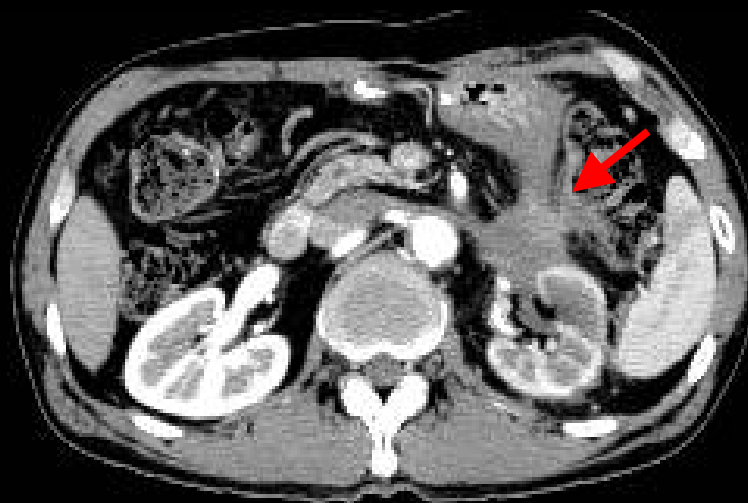
症例2 臨床經過



画像による臨床経過 症例2



2003.06



2005.04



2006.04



2007.11

通常型膵癌に対する当院の治療戦略

1) . Stage , , … 切除

後腹膜郭清

SMA周囲神経叢半周郭清

No16 (N3) 予防的郭清

2) . Stage a

T3N2 … 切除

T4N1 … 切除 ただし A(+), PL(+) 症例は CRT
PL(+) のみであれば NAT

3) . Stage b

T4N2 … 切除 ただし A(+), PL(+) 症例は CRT

TXN3 … CRT or 化学療法

M1 (肝転移, 腹膜播種など) … 化学療法

1) . 2) . 3) . 切除後化学療法 (GEM, TS - 1)

CRT: 放射線化学療法

NAT: 術前放射線化学療法

まとめ

- 通常型膵癌ではR0手術が可能であり、組織学的リンパ節転移のない症例は切除によって予後が期待できるため積極的に手術を行なうべきである。
- GEMによる術後化学療法による生存率の向上は認められなかったが、病期によっては予後の改善がみられており今後の観察が必要である。
- 切除不能膵癌でもGEMによる化学療法でその予後を改善する可能性が示唆された。

5 年生存率 30 %を目指して

膵癌治療：早期診断 / R0手術 / 的確なCRT
（ 消化器内科医・外科医・腫瘍内科医・
放射線科医の緊密な連携が必要 ）