

## 綜 説

## 膵癌の治療：外科治療の現況と最近の化学療法

中田 岳成\* 三輪 史郎 宮川 眞一

信州大学医学部外科学講座(1)

## Recent Important Insights for Treatment of Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas

Takenari NAKATA, Shiro MIWA and Shinichi MIYAGAWA

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** 膵癌, 外科治療, 化学療法

pancreatic cancer, surgery, chemotherapy, gemcitabine, S-1

## I はじめに

本邦における膵癌の死亡数は年間24,634人で部位別死亡原因の第5位であり,膵癌は罹患数と死亡数がほぼ同数である極めて予後不良の疾患である<sup>1)</sup>。

膵癌の治療では外科切除が唯一根治を期待できる治療であるが,診断時に局所進行,遠隔転移などの理由で切除適応外となる症例の割合が多く,切除症例における補助化学療法を含め,化学療法の役割が大きい。本稿では膵癌に対する外科治療の意義や現況,化学療法を中心とした非手術療法の現況と展望を中心に概説する。

## II 外科的治療法

## A 外科治療の変遷

外科切除においては,膵頭部癌では膵頭十二指腸切除(幽門輪温存を含む)が標準である。また膵体尾部癌では脾合併の膵体尾部切除が主体である。

1973年にFortner<sup>2)</sup>が膵頭十二指腸切除に主要血管合併切除,リンパ節,神経叢を一括切除する術式を報告し,拡大手術による治療成績向上の可能性が見出され,その後広範囲リンパ節郭清,神経叢郭清を伴う拡大手術が盛んに行われた<sup>3)4)</sup>。しかし,1990年代後半からその是非が問われるようになり,いくつかの無作為化比較試験(RCT)において拡大手術により生存

率の向上がないことが報告された<sup>5)~7)</sup>。本邦においても標準術式と日本式の徹底した拡大手術を比較する全国多施設共同のRCTが行われたが,生存率は両群で有意差がなく,拡大手術では下痢の発生など術後のQOLが有意に不良であり,「大動脈周囲リンパ節郭清,上腸間膜動脈および総肝動脈周囲神経叢の全周郭清を骨子とした拡大郭清は,術後長期生存に寄与することなく,むしろ術後のQOLを損なう」と結論された<sup>8)</sup>(表1)。

しかしながら,膵癌症例の多くを占め欧米では非切除とされる場合が多いstage IVa症例(本邦膵癌取扱い規約),すなわち大血管(門脈系,動脈系)浸潤,膵癌神経叢浸潤あるいは2群リンパ節転移を有するが遠隔転移を認めない症例に対するRCTでは,切除例は非切除(放射線化学療法)例に比べ1年生存率(62%vs 32%),生存期間中央値(13カ月vs 9カ月),生存期間中央値(17カ月vs 11カ月)といずれも有意に良好であったことが示されており<sup>9)</sup>,外科切除の意義が見出されている。ただし血管浸潤症例については門脈浸潤症例に対しての門脈合併切除により根治性が得られる場合に治療効果が期待されるが<sup>10)~12)</sup>,上腸間膜動脈,肝動脈合併切除の意義についてはその有用性を示唆するデータは未だ十分ではない<sup>13)</sup>。根治を期待できる治療法は依然として外科切除のみであることに異論はないと思われるが,膵癌診療ガイドライン<sup>13)</sup>では「術前の画像病期診断の正診率は低く,正確な病期診断には開腹所見が必要であり,外科医のみならず,

\*別刷請求先:中田 岳成 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部外科学講座(1)

表1 膵癌に対する膵頭十二指腸切除における標準郭清と拡大郭清の成績

報告国, 施設	文献	報告年	治療	患者数	合併症発生率	手術死亡(率)	3年生存率	解析
Italy	5)	1998	標準郭清	40	45%	2(5%)	—	NS
			拡大郭清	41	34%	2(5%)	—	
USA John Hopkins	6)	2002	標準郭清	146	29%	6(4%)	36%	NS
			拡大郭清	148	43%	3(2%)	38%	
USA Mayo Clinic	7)	2005	標準郭清	40	下痢 8%	0	41%	NS
			拡大郭清	39	下痢42%	1(3%)	25%	
本邦多施設共同 試験	8)	2004	標準郭清	51	下痢 0%	0	29.3%	NS
			拡大郭清	50	下痢48%	1(2%)	15.1%	

手術治療に携わらない診断医, 化学療法医, 放射線治療医もそのことを十分認識すべきであり, 画像のみを根拠に安易に治療方針を決定すべきではない」としている。

以上より, 遠隔転移が画像上明らかでなく, 上腸間膜動脈, 肝動脈への浸潤がないか, あっても軽度の症例に対しては, 開腹手術を行い2群までのリンパ節郭清を標準とした剥離面・切離面の組織学的がん遺残のない切除が治療成績の向上には重要であり, そのために門脈浸潤があれば門脈合併切除・再建を行い, 膵鉤状突起におよんでいれば膵頭神経叢・上腸間膜周囲神経叢郭清を行う。ただし, 膵切除手術は, 手術を実施する施設の規模, 経験と治療成績に相関があることが報告され, いわゆる high volume center での成績が良好であると示されている<sup>14)15)</sup>。膵癌診療ガイドライン<sup>13)</sup>では「stage IVa までの膵癌に手術を推奨するが, 手術を実施する施設については別途考慮が必要である」と結んでいる。

### B 手術成績

日本膵臓学会膵癌登録報告2007<sup>16)</sup>によると, 2001年から2004年の通常型膵癌(2,567例)のうち切除例(1,538例)の術後成績は50%生存期間(MST)18.2カ月, 3年生存率23.2%であった。全stage切除例の年代別の推移では1981-1990年, 1991-2000年, 2001-2004年でMSTは各々10.6カ月, 12.5カ月, 18.2カ月, 3年生存率16.3%, 20.1%, 23.2%と手術成績の有意な向上が示されている。2001-2004年の期間をstage別にみると, 各々の50%生存期間はstage I 30.7カ月, stage II 39.0カ月, stage III 26.1カ月, stage IVa 17.0カ月, stage IVb 11.7カ月に, 年代別・stage別に手術成績を比較するとstage I-IIでは有意差を認めていないのに対してstage III, IVaで有意な生存期間の延長を認めている。先述したstage

IVaの50%生存期間は17.0カ月, 1年生存率63.6%で非切除例の50%生存期間7.8カ月, 1年生存率26.0%より良好であった。ただし, 非切除例のMST, 1年生存率は1990年代までの3-4カ月, 1年生存率7-8%に比べ有意に延長しており, これは後述する新規抗癌剤gemcitabine(GEM), S-1(TS-1)の急速な普及が理由であると考えられる。一方, 外科切除単独では治療成績に限界があるのは周知の如くであり, 上記新規抗癌剤が膵癌における術後補助化学療法に普及に貢献している(後述)。

## III 切除不能膵癌の治療

### A 局所進行切除不能膵癌

局所進行切除不能膵癌に対する治療の選択肢として化学療法(Chemotherapy; CT), 放射線単独療法(Radiation therapy; RT), 放射線化学療法(Chemoradiation therapy; CRT), 症状緩和を中心とした治療 Best supportive care(BSC)があげられる。

これまでの報告ではBSCに対し5-FUを用いたCRTは有意に生存期間の延長を認めた(生存期間中央値13.2カ月 vs 6.4カ月)<sup>17)</sup>。一方, RT単独に比べ5-FUを用いたCRTは生存期間の延長を認めており<sup>18)</sup>, 放射線単独療法より化学療法を上乗せすることについては効果が示されているが, 5-FUを用いたCRTと5-FU単独CTでは生存期間に有意差なく<sup>19)</sup>, 化学療法に対する放射線併用の有効性については議論が分かれる。Loehrerら<sup>20)</sup>は2008年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)でGEM単独CTとGEM併用CRT+その後のGEM CTの比較試験で後者の優位性を示しているが<sup>20)</sup>, 最終報告はされていない。

米国NCCN clinical practice guidelineではCRTはカテゴリー2A(臨床経験も含む質の低いエビデンスに基づきNCCNのコンセンサスが得られている),

本邦における膵癌診療ガイドラインではCRTは推奨度Bで、CT単独療法は推奨度Cである。前述のGEMを用いたCRTには十分なコンセンサスが得られていないため、CRTを行う場合は5-FUの併用が推奨されている。

### B 遠隔転移を伴う膵癌

遠隔転移を伴う膵癌に対する化学療法は従来5-FUをベースとして行われてきた。Gemcitabine（商品名ジェムザール）はピリミジン骨格を有する代謝拮抗薬であり、細胞内において三リン酸化合物に代謝されDNAの合成を阻害する薬剤であるが、1997年Burrissら<sup>21)</sup>によって従来の5-FU療法と比較して生存期間、症状緩和効果におけるGEMの有効性が示された。その後、様々な薬剤とGEMの比較試験が行われたが、単剤でGEMを上回る効果が得られた薬剤はない。またGEMとGEMをベースにした多剤併用化学療法の比較試験も数多く行われたが、多剤併用の優位性が示されたのはGEM+シスプラチン+エピルビシン+5-FU<sup>22)</sup>、GEM+エルロチニブ<sup>23)</sup>、GEM+カベンタビン<sup>24)</sup>のみである（表2）。GEM単剤に対するそれらの生存期間の差はわずかであるが、特にGEM+シスプラチン+エピルビシン+5-FUにおいて副作用頻度・重篤度が高率であり、本邦ガイドラインでは遠隔転移を有する切除不能膵癌に対する1次化学療法としてはGEM単独療法が標準療法とされている（推奨

度グレードA）。ただし、GEM+フッ化ピリミジン剤併用療法は、フロウラシルによりGEMの細胞内への取り込みが高まるとの報告<sup>25)26)</sup>もあり併用の意義は考えられる。また最近肺癌、大腸癌などで有効性を示している分子標的薬との併用療法もこれまでにはGEM単剤を上回る効果は報告されていないが、現在欧米で進行中の試験がいくつかあり、結果が待たれるところである。

一方、本邦では5-FUのprodrugであるS-1による試みが積極的に行われている。S-1は5-FUのprodrugであるtegafurとgimeracil（CDHP）、oteracil potassium（Oxo）が配合された薬剤であり、5-FUの異化方向への代謝酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）へ拮抗し、抗腫瘍効果を高める。本邦で行われた試験においてS-1は単剤で奏効率37.5%、全生存期間中央値8.8カ月と良好な成績をおさめている<sup>27)28)</sup>。

GEMを中心とした有力な併用療法は確立されていないが、本邦においてはGEMとS-1が切除不能膵癌、再発膵癌の治療におけるkey drugであることは、一般臨床の現場においては周知されている。ただし、ガイドラインでは1次化学療法としてGEMが標準治療として推奨されているが、推奨される2次治療は確立しておらず、GEM不応例に対してS-1に転換<sup>29)</sup>していくのか、あるいはGEM+S-1併用療法<sup>30)</sup>を行うの

表2 切除不能進行膵癌に対する全身化学療法

報告者	報告年	治療	患者数	MST（月）	解析
Burriss	1997	GEM	63	5.7	p<0.01
		5-FU	63	4.4	
Berlin	2002	GEM	162	5.4	NS
		GEM+5-FU	160	6.7	
Cunningham	2005	GEM	266	6.0	P=0.03
		GEM+capecitabine	267	7.4	
Heinemann	2006	GEM	97	6.0	NS
		GEM+cisplatin	98	7.5	
Rocha Lima	2004	GEM	180	6.6	NS
		GEM+irinotecan	180	6.3	
Moore	2005	GEM	284	5.9	p=0.04
		GEM+erlotinib	285	6.2	
Kindler	2007	GEM	300	6.0	NS
		GEM+bevacizumab	302	5.7	
Furuse	2005	S-1	40	8.8	—
Nakamura	2006	GEM+S-1	33	12.5	—
Ueno	2007	GEM+S-1	55	10.1	—

か、今後明確にされる必要がある。GEM 単独療法の病勢増悪後の予後解析によると GEM 耐性後の全生存期間中央値は2.1カ月と極めて不良であり<sup>31)</sup>、2次治療の確立は重要な課題である。一方、1次療法として S-1あるいは GEM+S-1併用療法がより有効であるのかという点についても、現在切除不能膵癌に対する GEM 単独療法、S-1単独療法、GEM+S-1併用療法の第Ⅲ相試験が実施されておりその結果が待たれている。

#### Ⅳ 補助療法

先に述べたように膵癌で唯一根治が期待できる治療は外科治療であるが、その治療成績は満足できるものではなく、術前・術後の化学療法、放射線化学療法を組み合わせることによる治療成績の向上が試みられている。

##### A 術後補助化学療法と化学放射線療法の比較

米国では1980年代に GITSG 試験（手術単独群 vs 術後5-FU+放射線併用療法）が行われ術後補助化学療法の有用性が示されたが<sup>32)</sup>、この試験は症例集積が少なく、欧州で追試された EORTC 試験では生存期間に有意差を認めなかった<sup>33)</sup>。ESPAC（欧州）で行われた試験では化学放射線療法（5-FU 併用体外照射）、化学療法（5-FU, folic acid）の比較で化学

療法が有意に良好な成績を示した<sup>34)</sup>（表3）。RTOG（米国）では術後放射線療法の前後に5-FUとGEMの群で比較したが、GEM群で生存期間は良好な傾向にあったが有意差を認めていない<sup>35)</sup>。本邦においては補助療法としての放射線療法の意義は明確にされていない。

##### B Gemcitabine による術後補助化学療法

切除不能膵癌に対する第一選択薬となった GEM が膵癌切除例の術後補助化学療法として期待されたのは当然の流れであり、それを証明したのが CONKO-001（ドイツ、オーストリア）の報告であった<sup>36)</sup>。この試験では術後無再発生存期間が GEM 群13.4カ月で手術単独群の6.9カ月を有意に延長した。生存期間についても MST 22.8カ月、手術単独群20.2カ月と両群間に有意差を認めた（表3）。本邦でも CONKO-001に比べ短い投与期間で行われた臨床試験で同様の成績が示された<sup>37)</sup>。2009年の ASCO で報告された ESPAC-3では術後補助化学療法として静注5-FU/LV 群（551例）と GEM 群（537例）を比較し無増悪生存期間が23.0カ月と23.6カ月で両群間に有意差を認めなかったが、重篤な有害事象、下痢などの消化器症状が5-FU/LV 群に多く、膵癌術後補助化学療法としては GEM 療法が推奨されている<sup>38)</sup>。

表3 代表的な膵癌術後補助化学療法・補助化学放射線療法

報告者、試験	報告年	治療法	患者数	MST (月)	解析
Takada	2002	5-FU+MMC	81	5y SR: 11.5%	NS
		手術単独群	77	5y SR: 18.0%	
Neoptolemos (ESPAC-1)	2004	5-FU+Leucovorin	147	20.1	p=0.009
		5-FU	142	15.5	
Kosuge	2006	5-FU+CDDP	45	12.5	NS
		手術単独群	44	15.8	
Oettle (CONKO-001) (ASCO 2008)	2008	Gemcitabine	179	22.8	p=0.005
		手術単独群	175	20.2	
Kosuge	2007	Gemcitabine	59	22.3	NS
		手術単独群	60	18.4	
Neoptolemos (ESPAC-3)	2009	Gemcitabine	537	23.6	NS
		5-FU+folic acid	551	23	
Kaiser (GITSG)	1985	5-FU+RT	21	10	p=0.035
		手術単独群	22	11	
Klinkenbijl (EORTC)	1999	5-FU+RT	60	17.1	NS
		手術単独群	54	12.6	
Neoptolemos (ESPAC-1)	2004	5-FU+RT	145	15.9	NS
		5-FU	144	17.9	
Van laethem	2009	GEM ⇒ GEM+RT	45	24	NS
		GEM	45	24	

本邦では単剤でも切除不能膵癌に対して治療効果が  
高いS-1を単独で術後補助化学療法に用い、GEM 補  
助化学療法との成績を比較する第Ⅲ相試験が行われて  
いる。またGEM+S-1併用療法の安全性、治療成績  
については単一施設から良好な成績が報告されてい  
るが<sup>39)</sup>、症例数が少なく現在国立がんセンターを中心  
に行われている大規模第Ⅲ相試験の結果が待たれる。

### C 術前補助療法

膵癌切除手術は侵襲が多く、合併症の危険率も高い  
ため、術後可及的速やかに補助化学療法を開始でき  
ないという問題点がある。一方、術前補助療法では  
dose intensity をあげることができる可能性がある<sup>40)</sup>  
のに加え、一定期間術前補助化学療法を行うことで、  
術後早期に再発する症例の選別に効果的である可能性  
も考えられる。しかし、一方で切除可能症例が補助療  
法期間中に進行し切除不能に陥る可能性、有害事象の  
発生により切除の機会を逸する危険性もあるため、安  
全性、有効性の面から慎重に評価されるべきである。

## V 当科の治療成績

1997年から2009年10月までに当科で肉眼的治癒切除

がされた浸潤型膵管癌93例（うち門脈合併切除症例21  
例）について、術後化学療法の変遷別における治療成  
績を検討した。当科では2002年よりGEM 術後補助化  
学療法を導入、2005年よりGEM 補助化学療法後の再  
発例に対してGEM+S-1併用療法を選択している。

対象を3群（A群 術後補助化学療法なし：手術単  
独群、B群 GEM 補助化学療法施行群：S-1導入以  
前、C群 補助化学療法施行群：再発症例に対して  
GEM+S-1併用療法導入以降の症例群）に分け術後  
生存期間を解析すると、生存期間中央値はそれぞれ  
14.2カ月、20.7カ月、32.6カ月、3年生存率は15.9%、  
30.8%、42.0%と治療成績は有意に向上している  
（図1）。特にGEM 補助化学療法施行症例の再発時治  
療としてGEM+S-1併用療法を導入以後、3年生存  
率は42%であり、これまでの諸家の報告と比較して  
も遜色ない成績と思われる。

## VI 今後の展開

化学療法においては術後補助化学療法、切除不能例  
におけるGEM に対するS-1の位置付けがどうなるか、  
現在本邦で進行中のいくつかの臨床試験の結果が待た

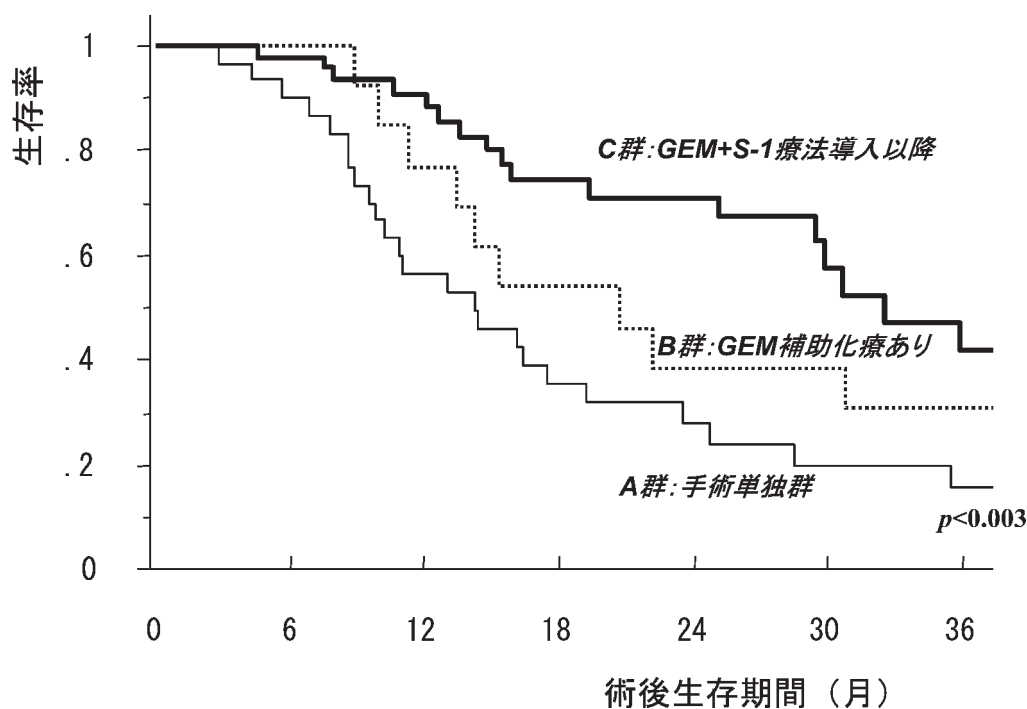


図1 浸潤型膵管癌に対する当科の手術成績（全生存期間）

A群 術後補助化学療法未施行症例群：手術単独群（30例）  
B群 Gemcitabine による術後補助化学療法施行症例群：再発時治療としてS-1導入以前（13例）  
C群 Gemcitabine による術後補助化学療法施行症例群：再発時治療としてS-1併用療法を導入以後の症例群（50例）  
各群の3年生存率：A群 15.9%、B群 30.8%、C群 42.0%

れる。また、より有効な多剤併用療法、分子標的薬との併用も欧米での臨床試験の結果をふまえ、本邦でどのように位置付けられていくかが課題であると思われる。現在はまだ保険適応外治療である免疫療法の有効性の検証も必要であり、分子生物学やゲノム解析の方面から最適な個別化療法の選択も期待される。

## Ⅶ おわりに

本年はGEMが本邦で保険適応承認を得た2001年から10年目を迎える。当初、切除不能例に対して有効性を示されたGEMが、その後、術後補助化学療法での有効性も示され、現在多剤併用療法、術前補助療法での中心となっている。その間に本邦ではS-1という有

力な新規薬剤も保険承認を得た。この10年で膵癌治療成績の向上はみられたものの、他の癌腫と比較して膵癌の治療成績はまだ満足できるものではなく、今後の臨床試験の結果や基礎研究からのフィードバックにより、より有効性の高い治療法が開発されることが期待される。

実地臨床においては、現在の最適な治療法として位置付けられた標準療法を適切に実施することが重要である。化学療法の成績向上がみられる現在においても、根治を期待できる治療法は依然として外科切除のみであり、唯一の治癒を望める切除の機会を逸することは避けなければならない、切除不能の診断は慎重に行う必要があり、特に局所因子の進展度診断は重要である。

## 文 献

- 1) がんの統計 2007年版, 財団法人がん研究振興財団 <http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>
- 2) Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 73: 307-320, 1973
- 3) Fortner JG: Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg* 199: 418-425, 1984
- 4) Sindelar WF: Clinical experience with regional pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 124: 127-132, 1989
- 5) Lymphadenectomy Study Group; Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, Klöppel G, Dhaene K, Michelassi F: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Ann Surg* 228: 508-517, 1998
- 6) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236: 355-366, 2002
- 7) Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMaggio EP, Burgart LJ, Dahl TR, Foster N, Sargent DJ; Pancreas Cancer Working Group: A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 138: 618-628, 2005
- 8) 榑野正人: 共通プロトコールに基づいた膵がん外科的療法の評価に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による研究報告 <http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/mhlw-cancer-grant/2003/focused1407.html>
- 9) Imamura M, Doi R, Imaizumi T, Funakoshi A, Wakasugi H, Sunamura M, Ogata Y, Hishinuma S, Asano T, Aikou T, Hosotani R, Maetani S: A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* 136: 1003-1011, 2004
- 10) Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K, Takahashi S: Survival benefits of portal vein resection for pancreatic cancer. *Am J Surg* 186: 149-153, 2003
- 11) van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ: Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. *Surgery* 129: 158-163, 2001
- 12) Hartel M, Niedgerthmann M, Farag-Soliman M, Sturm JW, Richter A, Trede M, Post S: Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg* 168: 707-712, 2002

- 13) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会（編）：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009年版，金原出版，東京
- 14) Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, Bass EB, Yeo CJ, Lillemoe KD, Pitt HA, Tielsch JM, Cameron JL : Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 228 : 429-438, 1998
- 15) Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF : Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 222 : 638-645, 1995
- 16) 日本膵臓学会：膵癌登録報告 2007. *膵臓* 22 : e1-427, 2007
- 17) Shinchi H, Takao S, Nishida H, Aikou T : Length and quality of survival following external beam radiotherapy combined with expandable metallic stent for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 75 : 89-94, 2000
- 18) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG : Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3 : 373-378, 1985
- 19) Gastrointestinal Tumor Study Group : Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80 : 751-755, 1988
- 20) Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, Wagner L, Brell JM, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB, Eastern Cooperative Oncology Group : A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer : E4201. *J Clin Oncol* 26 : 2008 (suppl ; abstr 4506)
- 21) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 15 : 2403-2413, 1997
- 22) Reni M, Cordio S, Milandri C, Passoni P, Bonetto E, Oliani C, Luppi G, Nicoletti R, Galli L, Bordonaro R, Passardi A, Zerbi A, Balzano G, Aldrighetti L, Staudacher C, Villa E, Di Carlo V : Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer : a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 6 : 369-376, 2005
- 23) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W ; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25 : 1960-1966, 2007
- 24) Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP : Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27 : 5513-5518, 2009
- 25) Rauchwerger DR, Firby PS, Hedley DW, Moore MJ : Equilibrative-sensitive nucleoside transporter and its role in gemcitabine sensitivity. *Cancer Res* 60 : 6075-6079, 2000
- 26) Nakahira S, Nakamori S, Tsujie M, Takeda S, Sugimoto K, Takahashi Y, Okami J, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M : Pretreatment with S-1, an oral derivative of 5-fluorouracil, enhances gemcitabine effects in pancreatic cancer xenografts. *Anticancer Res* 28 : 179-186, 2008
- 27) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68 : 171-178, 2005
- 28) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Boku N, Yamao K, Ohkawa S, Saito H : A late phase II study of S-1 for

- metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 61 : 615-621, 2008
- 29) Morizane C, Okusaka T, Furuse J, Ishii H, Ueno H, Ikeda M, Nakachi K, Najima M, Ogura T, Suzuki E : A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 63 : 313-319, 2009
- 30) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Ishiguro Y, Morizane C, Matsubara J, Furuse J, Ishii H, Nagase M, Nakachi K : A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 69 : 421-427, 2005
- 31) Nakachi K, Furuse J, Ishii H, Suzuki E, Yoshino M : Prognostic factors in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 114-120, 2007
- 32) Gastrointestinal Tumor Study Group : Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 59 : 2006-2010, 1987
- 33) Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230 : 776-782, 1999
- 34) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Buchler MW ; European Study Group for Pancreatic Cancer : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 : 1200-1210, 2004
- 35) Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, Benson AB, Macdonald JS, Kudrimoti MR, Fromm ML, Haddock MG, Schaefer P, Willett CG, Rich TA : Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma : a randomized controlled trial. *JAMA* 299 : 1019-1026, 2008
- 36) Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutterlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* 297 : 267-277, 2007
- 37) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, Doi R, Monden M, Hatori T, Tanaka M, Shimada M, Kanemitsu K : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101 : 908-915, 2009
- 38) Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, Bassi C, Moore M, Cunningham D, Dervenis C, Goldstein D : ESPAC-3 (v2) : A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 27 : 18s, 2009 (suppl ; abstr LBA4505)
- 39) Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakagawa N, Ohge H, Sueda T : Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 195 : 757-762, 2008
- 40) Heinrich S, Schäfer M, Weber A, Hany TF, Bhure U, Pestalozzi BC, Clavien PA : Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity : results of a prospective phase II trial. *Ann Surg* 248 : 1014-1022, 2008

(H 22. 2. 16 受稿)