

膵臓癌 Pancreatic Cancer (セミナー) The Lancet, vol378, August 13, 2011

著者 ;

Audrey Vincent, PhD, Johns Hopkins 大学 Sol Goldman 膵癌研究センター病理科

Joseph Herman, 同、腫瘍科

Rich Schulick, 同、内科

Ralph H Hruban, 同、外科

Michael Goggins, 同、腫瘍放射線科

H23.9 西伊豆早朝カンファランス 仲田和正

The Lancet 2011年8月13日号に膵臓癌のセミナーがありました。

著者は、Johns Hopkins 大学 Sol Goldman 膵癌研究センターの医師達です。

このセンターは全米からの膵癌患者が殺到する high volume センターです。

膵癌については世界一のセンターで、この総説は彼らにより書かれた

膵癌の世界最先端の現状です。

<http://pathology.jhu.edu/pc/>

(ジョンズホプキンス大学膵癌研究センターホームページ)

このような全世界一流のセンターや医師達に総説執筆を気軽に頼めて

しまうというのが、the Lancet や NEJM 等のトップジャーナルのすごい

ところではあります。とても日本の医学雑誌の太刀打ちできるものではありません。

このホームページには患者相談コーナーもあり、「私の膵癌は手術できるかどうか」がわかります。

このホームページによると、ここでは年間 240 例以上もの膵頭十二指腸切除が行われています。手術年間 16 例未満の low volume center での手術死亡率は 16.3%、年間 16 例以上の high volume center での死亡率は 3.8% だそうです。

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa012337>

(Hospital volume and surgical mortality in the United States, NEJM, April 11, 2002)

ですから膵頭十二指腸切除術は年間 15 から 20 例以上手がけている high volume center で行うべきだと述べています。小病院が手を出す手術ではありません。

先日、たまたま下腹部痛で当院内科を受診した患者さんの腹部 CT を撮ったところ、膵尾部の主膵管が拡張しており膵体部の腫瘍が偶然見つかりました。

膵癌による症状は全くありませんでした。

当院の CT は 16 列 (メーカーにこんな田舎の病院でなんで 16 列が必要なのかと言われた) ですが、Johns Hopkins センターでは、64 列を使用しています。

この総説によると膵癌患者の80%以上は手術不能の進行癌であり、膵癌の5年生存率はわずか4%、ほとんどは2年以上生きられません。

膵癌患者の1割は家族歴があるそうです。特に一親等（本人、両親、子）に2名以上膵癌がいると家族性膵癌といい、リスクが9倍になります。

特に50歳以下での発症があると高率になります。

また孤発性(sporadic)の癌であっても一親等では発生率が高いそうです。

ですから膵癌患者を見たら家族歴を詳細に取れと言ってます。

意外に医師はちゃんと家族歴を取ってないとも。

膵癌を起こす遺伝子変異は数多くありますが、特に有名なのがBRCA2 (breast cancer 2) やPALB2です。AKB48も何だか遺伝子変異みたいです。

このJohns Hopkins大学の膵癌センターでも、特にドイツ系ユダヤ人（アシュケナージジュー：アシュケナージはヘブライ語でドイツのこと）で膵癌の家族歴がある場合、BRCA2検査を勧めています。

たまたま小生の長女が、アシュケナージジューの先生（Oxana Yablonskaya）にピアノを教わっており大変身近に感じました。

3月にはOxanaとイスラエルにも行きました。

丁度、爆破テロがあったばかりで別室で1時間半もかけて身体検査をされたと言ってました。

「あんた、テロリストには見えないけど」と先生に言われましたが、テロリストに見えない人が自爆テロリストに選ばれるのでしょうか。

BRCA2変異とは東ヨーロッパに祖先を持つユダヤ人（アシュケナージジュー）に、29世代前（3000年前）、BRCA2遺伝子をコードするDNAに欠損を生じ現在、アシュケナージジューの1%にこの遺伝子変異が存在するそうです。

この欠損があると乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌を発症しやすくなります。

BRCA2は腫瘍抑制遺伝子だからです。

ユダヤ人の膵癌の1割にこの変異があります。

BRCA2変異があると80歳までに膵癌を発症するリスクが5%から10%になります。

NHK交響楽団の首席指揮者だったアシュケナージはその名の通りアシュケナージジュー出身です。

<http://www.bach-cantatas.com/Bio/Ashkenazy-Vladimir.htm>

（ウラジミール アシュケナージ）

このJohns Hopkins大学膵癌センターを調べていたらこんなサイトが見つかりました。

ユダヤ人の遺伝病センターのホームページです。
遺伝病はユダヤ人にとっては切実なことなのでしょう。

<http://www.jewishgeneticscenter.org/>

(Chicago Center for Jewish Genetic Disorders)

BRCA2 って日本でも検査できるんだらうかと調べたところ下記のサイトが見つかりました。
京都の検査会社のようなです。

http://www.falco-genetics.com/brca/medical/brca1_2/index.html

(ファルコバイオシステムズ、BRCA1, BRCA2 検査)

O 型血液だと膵癌リスクは低いのだそうです。小生、O 型なので少し安心です。
またメトフォルミン (メルビン、メトグルコ) に膵癌予防効果があるかもしれないとのことです。

初期悪性前駆細胞クローンが悪性クローンに変化するには 10 年かかるのだそうです。
その中から metastatic subclone が出現するには更に数年かかります。

クローンと言えば、スターウォーズシリーズでクローンの攻撃というのがありました。
10 年程前まで、西伊豆町の漁港に古い映画館がありました。
スターウォーズが一年遅れでかかり、家の子供ら 3 人、立ち見覚悟で出かけたのですが、
客はこの 3 人だけでした。
二本立てで、一本目が終わっても明かりが点かないので映画館のおじさんを探しに行った
ところ、外で「魚のひらき」を作っていたと言っていました。

スターウォーズ第 1 作は学生の時、ヒアリングの練習で繰り返し繰り返し聞いたので
小生にとっても大変懐かしい作品です。

膵癌の典型的症状は腹痛、背部痛、閉塞性黄疸、体重減少です。
膵癌患者の 25% に糖尿病、40% に耐糖能異常があるそうです。
老人で新規の糖尿病の場合は、膵癌の可能性を考える必要があります。
また膵癌で下肢静脈血栓は稀ではなく、下肢静脈血栓を見たら膵癌を考える必要もあります。

膵癌に特異的な血液マーカーはありません。
しかし進行癌治療の反応のマーカーとして CA19-9 を使用します。
CA19-9 (正常値 37 以下) が 100 から 200IU/ml 以上は外科的摘出不能だそうです。

膵癌診断は 3 相ダイナミック CT と超音波内視鏡です。造影剤が使えない場合は
MRI を使用します。

細胞診は超音波内視鏡か CT ガイド下で生検し、胆管、膵管狭窄あれば ERCP とブラッシングを行います。

CT 読影のポイントは、腫瘍径が 2cm で T1、T2 が分かりますので 2cm 以上かどうか、そして腹腔動脈と SMA 浸潤があるかどうかに注意を払います。

腫瘍が膵に局限して切除可能なら生存は 17 から 23 カ月、腹腔動脈や SMA に部分波及あれば生存は 20 カ月未満、腹腔動脈や SMA の周囲 180 度以上波及あれば生存は 8 カ月から 14 カ月、転移があれば予後は 4 カ月から 6 カ月です。

手術は年間 15 例以上の high volume center で行わなければなりません。

手術（膵頭十二指腸切除）後、補助化学療法（gemcitabine, fluorouracil）は有用ですが、補助放射線療法のエビデンスは乏しいとのこと。

手術ができない進行癌のスタンダード治療は gemcitabine (ジェムザール)です。

Gemcitabine (ジェムザール)は日本では 2001 年に、膵癌患者が「ジェムザールを承認しない国は患者の生存権を脅かしている」と 5 万人の署名を行い、当時の厚労省の坂口力大臣によって承認されました。

進行癌の治療は gemcitabine+fluorouracil ± 放射線療法です。

日本では、fluorouracil の改良内服薬である TS1 も使うようです。

治療の反応は CT、CA19-9、mutant DNA など判断します。

転移癌の治療は、gemcitabine を主として erlotinib (タルセバ), fluorouracil, capecitabine (ゼローダ)等を追加します。

Erlotinib(タルセバ)とは EGFR(epidermal growth factor receptor)阻害薬です。

転移癌に gemcitabine + paclitaxel の反応が良いらしくトライアルが行われています。

Paclitaxel は taxan ですが、なんでこんな変な名前なんだろうと調べてみたところ、なんとタクサンは「イチイ」の木から作るのだそうです。

<http://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%A4%E3%83%81%E3%82%A4>

(イチイ、ウィキペディア)

イチイ (アララギ) の学名が taxus です。伊豆半島でも生えています。

Taxan はこれから来ているのです。

聖徳太子が持っている笏(しゃく)はイチイの木から作るそうです。

イチイの名は笏を持っているえらい人の正一位、従一位から来たという説があるそうです。

膵癌に標準的セカンドライン治療はありません。

支持療法 (supportive care) としては、疼痛が腹腔神経叢浸潤によるのなら超音波内視鏡か CT ガイド下で ablation を行います。

胃出口閉塞には十二指腸ステントか PEG、閉塞性黄疸には胆管ステントなどを行います。

The Lancet, セミナー 膵臓癌の最重要点は以下の 38 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

「the Lancet, セミナー膵臓癌」最重要点

1. 膵癌 5 年生存率は 4%。
2. 患者の 80% 以上は手術不能の進行癌。
3. O 型血液は膵癌リスク低い。
4. metformin は膵癌予防効果あるかも。
5. 膵癌の 1 割は家族歴あり。

6. 家族性膵癌は一親等（本人、両親、子）に 2 名以上膵癌がいる時でリスク 9 倍。
7. 膵癌を起こす遺伝子変異は BRCA2、PALB2 などがある。
8. ドイツ系ユダヤ人（アッシュケナージ）の膵癌の 1 割に BRCA2 変異あり。
9. 膵癌患者は家族歴を詳細に聞け！
10. 初期悪性前駆細胞クローンが悪性クローンに変化するには 10 年かかる。

11. 更にその中から metastatic subclone が出現するに数年かかる。
12. 膵癌に特異的な血液マーカーはない。
13. 典型的症状は腹痛、背部痛、閉塞性黄疸、体重減少。
14. 膵癌で静脈血栓は稀ではない。
15. 膵癌患者の 25% に糖尿病、40% で耐糖能異常あり。

16. 老人の新規糖尿病は膵癌も考えよ！
17. 膵癌診断は 3 相ダイナミック CT と超音波内視鏡。
18. 造影剤使えなければ MRI。
19. CA19-9（正常値 37 以下）が 100 から 200IU/ml 以上は摘出不能。
20. 細胞診は超音波内視鏡か CT ガイド下で生検。

21. 胆管、膵管狭窄あれば ERCP とブラッシング。
22. 局所限局、切除できれば生存は 17 - 23 ヶ月。
23. 腹腔動脈、SMA 部分波及あれば生存は 20 カ月未満。
24. 腹腔動脈、SMA の 180 度以上波及あれば生存は 8 カ月から 14 カ月。
25. 転移あれば生存は 4 - 6 カ月。

26. T1 と T2 は腫瘍径 2cm で分ける。

27. 膵十二指腸切除は年間 15 例以上の high volume センターでやれ！
28. 手術後、補助化学療法（gemcitabine、fluorouracil）は有用。
29. 手術後、補助放射線療法のエビデンスは乏しい。
30. 進行癌治療のスタンダードは gemcitabine(ジェムザール)。

31. 進行癌は gemcitabine、fluorouracil ± 放射線照射
32. 転移癌は gemcitabine を主とし fluorouracil, erlotinib, capecitabine など追加。
33. 転移癌に gemcitabine+paclitaxel の反応良いらしくトライアル中。
34. 膵癌に標準的セカンドライン治療はない。
35. 治療の反応評価に CT、CA19-9、mutantDNA など。

36. 疼痛が腹腔神経叢浸潤なら超音波内視鏡か CT ガイド下 ablation。
37. 胃出口閉塞には十二指腸ステントか PEG。
38. 閉塞性黄疸には胆管ステント。

.....

膵臓癌 Pancreatic Cancer (セミナー)

The Lancet, vol378, August 13, 2011

H23.9 西伊豆早朝カンファランス 仲田和正

著者；

Audrey Vincent, PhD, Johns Hopkins 大学 Sol Goldman 膵癌研究センター病理科

Joseph Herman, 同、腫瘍科

Rich Schulick, 同、内科

Ralph H Hruban, 同、外科

Michael Goggins, 同、腫瘍放射線科

このところ我々の膵臓癌に対する生物学的理解には実質的進歩がみられ、
また治療の進歩もあった。

膵臓癌家系の研究により一親等（本人と、その父母、子）のスクリーニングにより
非侵襲的な前駆的癌（non-invasive precursors of malignant disease）が見つかった。
他の癌の発生率、死亡率は減少しているにも関わらず膵臓癌は徐々に上昇している。

膵臓癌の検査、治療の進歩にも関わらず、膵臓癌の発見後 5 年生存率はわずか 4%に過ぎない。

膵臓に限局している場合の方が予後はよい。というのも局所切除が治癒の唯一の方法だからだ。

不幸にも患者の 80 から 85%が手術不能の進行癌である。

また、化学療法に対する反応も不良である。

従い、我々は膵臓癌発生の生物学的メカニズムをよく理解する必要がある。

このセミナーでは、膵臓癌の中で最も多くかつ死亡率の高い
pancreatic ductal adenocarcinoma について論ずる。

1 . 疫学

膵臓癌は米国では癌死亡の 4 位であり全世界で年間 22 万 7000 人が死亡している。

リスク因子としては、喫煙、慢性膵炎の家族歴、加齢、男性であること、糖尿病、肥満、0 型血液でないこと、職業的曝露 (chlorinated hydrocarbon solvents, nickel)、アフリカ系アメリカ人、高脂肪食、肉食、野菜や葉酸摂取が少ないことなどがあり、Helicobacter pylori 感染、歯周病も可能性がある。

Metformin (メルビン等) は膵癌発生予防効果があるかもしれない。

喫煙もリスクであり膵臓癌患者の 20% が喫煙者である。

コーヒーはリスク因子ではない

家族歴は重要なリスク因子である。

膵臓癌患者の 7 から 10% は家族歴がある。家族性膵臓癌 (familial pancreatic cancer) は、「一親等 (本人とその両親、子) のメンバーに 2 名以上膵臓癌患者がいる場合」である。

家族性膵臓癌の家系では一般人に比し 9 倍のリスクになる。

もし一親等に 3 人以上膵臓癌患者がいる場合は、32 倍にもなる。

また孤発性 (sporadic) の膵臓癌でも、その一親等では発生率は高まる。

家族性膵臓癌でも 50 代以下での膵臓癌発生がある場合、発生率は最も高い。

家族性膵臓癌では前癌状態や、膵臓癌以外の癌発生リスクも高い。

膵臓癌を起こす遺伝変異には以下のようなものがある。

- ・生殖細胞系の BRCA2 変異：家族性膵臓癌で最も頻度が高い (5 - 17%)。
ドイツ系ユダヤ人 (アッシュケナージ) で孤発性膵臓癌の 10% が BRCA2 である。
- ・PALB2 (partner and localizer of BRCA2) は家族性膵臓癌の 3% までを占める。
- ・BRCA2 と PALB2 の蛋白生産物は Fanconi DNA 修復経路を不活化する。
- ・BRCA2-PALB2-FanconiDNA 修復経路不活化による膵臓癌の場合、PARP inhibitor や alkylating agents に過敏であり治療につながる。
- ・生殖細胞系の CDKN2A 遺伝子変異は familial atypical multiple-mole melanoma を起こす。
- ・生殖系細胞系 (germline) の STK11 変異は Peutz-Jeghers syndrome を起こす。

- ・生殖系細胞系の PRSS1 変異は遺伝性膵炎を起こす。
- ・Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer)は膵臓癌も発生する。
- ・遺伝子研究から、非 O 型血液と膵臓癌の関連が確認され、前向きコホート研究のデータを裏付けることになった。

もし、BRCA2 (breast cancer susceptibility gene) や PALB2 などの癌遺伝子が見つかった場合、その家族は遺伝子検査を受け、可能なら癌スクリーニング、必要なら chemoprevention を行う。

(BRCA2 は腫瘍抑制遺伝子ファミリーに属し、この遺伝子がコードするタンパク質が DNA 二重鎖切断のエラーフリーの修復において、染色体損傷の修復に関与している。仲田)

しかし、医師は膵癌患者の家族歴をよく聞きとっていないことが多く、膵臓癌の感度などもよくわかっていない。従って遺伝子検査のガイドラインもできていない。

ユダヤ系の乳癌や膵臓癌患者では BRCA2 遺伝子検査を考慮すべきである。
Atypical multiple-mole melanoma では CDKN2A 遺伝子を調べる。

2 . 病態生理学

膵管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma) は非侵襲的前駆病巣、典型的には pancreatic intraepithelial neoplasia から、遺伝子的あるいは後成的にクローン変化する。膵癌は intraductal papillary mucinous neoplasm や mucinous cystic neoplasms から発生する。

24 の膵管線癌の exomes の配列が決定された。

浸潤性膵管線癌で最もよく見られる遺伝子異常が KRAS 癌遺伝子活性化、癌抑制遺伝子 (CDKN2A, TP53, SMAD4, BRCA2) の不活化、染色体欠損、遺伝子増幅、telomere 短縮などである。

KRAS 突然変異と telomere 短縮 (染色体末端の構造、短縮で細胞老化が起こる) は低分化の pancreatic intraepithelial neoplasia でもみられる。

Telomere 短縮は染色体の不安定性を起こす。

TP53, SMAD4, BRCA2 の不活化は進行した pancreatic intraepithelial neoplasia や浸潤性癌で起こる。

(その他、数多くの癌遺伝子、腫瘍抑制遺伝子の詳細は省略・仲田)

その他少数の膵癌を起こす腫瘍遺伝子には、BRAF, MYB, AKT2, EGFR などがあり、

腫瘍抑制遺伝子では、MAP2K4, STK11, TFFBR1, TGFBR2, ACVR1B, ACVR2A, FBXW7, EP300 などがある。

変異遺伝子の構造解析からは PIK3CG, DGKA, STK33, TTK, PRKCG などが低頻度ではあるが driver mutation となる。

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal papillary mucinous neoplasm) は、intraepithelial neoplasia と同様の遺伝子変異があるが、特異的なのは、前者では SMAD4 の不活化はほとんどないことである。

以上の driver gene に加え、後生的(epigenetic)変化も膵臓癌での遺伝子機能を変化させる。例えば、DNA methylation やヒストンの修飾、non-coding RNA などである。膵臓癌でプロモーター (RNA ポリメラーゼが結合する DNA 領域で転写が開始される) の Methylation (メチル化 : CH₃ が付く) で遺伝子表出が停止 (gene silencing) するが、腫瘍抑制遺伝子の CDKN2A で最初に報告された。

膵臓癌では、古典的な腫瘍抑制遺伝子や DNA 修復遺伝子で gene silencing が起こるのはわずかで、MLH1 や CDH1 がメチル化される。膵臓癌では、その他の CDKN1C, RELN, SPARC, TFPI2 などの遺伝子で異所性 (aberrant) メチル化を受けて gene silencing が起こる。

過剰表出遺伝子 promotor の hypomethylation も報告されており、SFN, MSLN, S100A4 や ムチン遺伝子などがある。

微小 RNA 表出 (micro RNA expression) の変容も癌発生に関与する。膵臓癌でいくつかの micro RNA (他の遺伝子の表出を調節する遺伝子で蛋白質には翻訳されない) の過剰表出が見られ、miR-21, miR-34, miR155, miR-200 などがある。Micro RNA は安定しているので診断マーカーに使える可能性がある。

膵臓癌の分子的進化は、体細胞の突然変異を分子時計 (molecular clock) として分析された。この研究によると 初期悪性前駆細胞クローンが悪性クローンに変化するには 10 年かかり、その癌の中から metastatic subclone が出現するには更に数年かかる。

膵癌患者の原発巣と、転移巣での分子変化比較では、主な driver gene のほとんどは浸潤性腺癌になる前に変異している。また、転移したあとでも遺伝子の不安定性があり、転移巣により遺伝子構成が異なることがある。また、膵臓癌は転移前に何年も原発巣に潜んでいることがあり、スクリーニングのチャンスになるかもしれない。

3 . 腫瘍微小環境

主な間質細胞である癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts) と、腫瘍細胞の間の反応が、腫瘍発生、進行、転移に繋がる。

遺伝子的あるいは後成的変化で標的になりやすい最も重要な経路は、KRAS1, RB1, CDKN2A, TP53, SMAD4, TGB1 等の遺伝子による蛋白生成である。

Hedgehog, NOTCH, AKT1-PI3K-MTOR, BRCA2-PALB2-Fanconi 経路は膵臓癌治療標的として研究されている。

膵癌進行での免疫系の役割から、T regulatory lymphocytes (抗腫瘍免疫を抑制する細胞)の阻止や、ワクチン (膵癌細胞を放射線照射して変容させたり、mesothelin のような過剰表出された膵癌抗原など) の使用などが考えられている。

膵癌での癌幹細胞 (tumor-initiating cell, cancer stem cell) の役割には議論が多い。

可能性のある細胞は確認されてはいるが、癌発生に、癌幹細胞がクローン選択されて変異し腫瘍ができるという考えはまだはっきりしない。

4 . 治癒可能性のある前駆病変のスクリーニング

膵癌は致死性のことが多く、また膵癌の多くは進行癌として見つかることから、初期のうちに見つけるために遺伝素因のスクリーニングに努力が払われてきた。

例えば、

- ・ pancreatic intraepithelial neoplasia
- ・ noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm
- ・ mucinous cystic neoplasm

などである。

実際、膵癌の濃厚遺伝家系では、潜在性の膵腫瘍が見つかった。

CAPS2 トライアルで、血縁者に 3 人以上膵癌患者がいて 1 人は一親等である患者で (大抵 50 歳以上)、約 10% に intraductal papillary mucinous neoplasm がエコー内視鏡で見つかった。

しかしスクリーニングにより過剰治療の可能性がある。スクリーニングが救命に繋がるかどうかのトライアルは行われていない。

理想的なテストは血液マーカーであるが、現在のところ特異性のある検査はない。

今まで、初期膵癌を検出するよりも前駆病変の検出努力に重きが置かれていた。

前駆病変であれば摘出で根治できるが、一旦浸潤性膵癌が発生すると周辺への進展は急速であり浸潤性膵癌のマーカーの利便性は限られたものとなる。

超音波内視鏡は、1cmほどの小さな前駆病変を検出できることからスクリーニングに広く用いられている。

CAP3 の多施設スクリーニングトライアルでは、膵臓の嚢胞性病変は、CT (27%) よりも超音波内視鏡 (93%) や MRI (81%) の方が検出率が優れていた。

微小な pancreatic intraepithelial neoplasia は、画像診断は無理で膵液内のマーカー検出の試みが行われている。

超音波内視鏡でわかるような前駆病変は fine-needle aspiration でサンプリングできる。

5 . 臨床症状

膵癌の初期は臨床的には普通 silent であり周囲組織へ浸潤、あるいは遠隔転移して初めて症状が出る。

膵癌の典型的症状は腹痛、正中背部痛、閉塞性黄疸、体重減少である。

体重減少の原因は食欲不振、膵管閉塞による消化不良、cachexia による。

膵管閉塞により膵炎を起こすこともある。

深部あるいは表在性静脈血栓も稀ではなく悪性腫瘍の主症状のこともある。

進展すれば胃出口の閉塞を起こすこともある。少数だが脂肪織炎 (panniculitis) や鬱症状を起こすこともある。膵癌患者の 25% は糖尿病があり 40% は耐糖能異常がある。

耐糖能異常の原因ははっきりしないが膵癌切除で改善することがある。

老人で新たに糖尿病が発生した場合、膵癌検索の必要があるか調べられたが、新規発生の糖尿病患者のほとんどは膵癌を持っていない。

しかし老人の新規発生糖尿病は膵癌の可能性を考える必要はある。

6 . 診断とステージング

3相のダイナミック CT (tri-phasic pancreatic-protocol CT) が膵癌診断とステージングには最も優れている。また摘出可能性予測に 80% の accuracy がある。

3相ダイナミック CT により試験開腹や腹腔鏡の必要性が大幅に減少した。

超音波内視鏡も膵癌診断には極めて精度が高く、また細胞診もできる。

CT で造影剤が使えない患者には MRI がステージングに使われる。

ステージングは

- ・ 摘出可能 (resectable)
- ・ 摘出ボーダーライン (borderline resectable)
- ・ 局所浸潤 (locally advanced)
- ・ 転移 (metastatic)

に分ける。

肺転移の検索に胸部画像（X線かCT）も撮る。

PET CTはルーチン検査ではないが転移を疑ったときやCTが確定的でない時有用である。

腹腔鏡は腹膜転移を検索できるが膵切除前にルーチンには行わない。

術前CA19-9が100から200U/ml以上であることは、摘出不能（unresectability）の予測になる。

画像診断で膵癌が強く疑われても組織診断による確定が必要である。

膵腫大や閉塞性黄疸などを起こす自己免疫性膵炎などの良性疾患も存在するからである。

細胞診は超音波内視鏡かCTガイド下のfine-needle aspirationで行う。

胆管や膵管狭窄がある場合はERCPとブラッシングが必要である。

内視鏡的ブラッシングの陽性率は20%と低い。これはサンプルが少なかったり悪性とnonneoplastic reactive cellとの差があまりないことにもよる。

癌の疑いが濃厚であれば手術前の生検は必要でない。

膵切除は有効な治療であるので、診断確定に時間をかけすぎて手術を遅らせるのは得策でない。

7. ステージング

- . 局所限局、切除可能（local or resectable）：約10%、生存率 median 17 - 23 ヶ月
- . Stage 0 (Tis, N0, M0: carcinoma in situ, リンパ節転移なし、遠隔転移なし)
- . Stage 1A (T1,N0, M0: 膵限局・2cm未満、リンパ節転移なし、遠隔転移なし)
- . Stage 1B (T2, N0, M0: 膵限局・2cm以上、以下同上)
- . Stage 2A (T3, N0,M0: 膵外進展、celiac A, SMA波及なし、以下同上)
- . Stage 2B
 - T1,N1,M0. 膵限局、2cm未満、局所リンパ節転移あり、遠隔転移なし
 - T2,N1,M0: 膵限局・2cm以上、局所リンパ節転移あり、遠隔転移なし
 - T3,N1,M0: 膵外進展、celiac A,SMA波及なし、局所リンパ転移あり、遠隔転移なし
- . Borderline resectable: 約10%、生存率 median20 カ月まで
- . Stage3 (T4,anyN,M0: celiac A や SMA に波及)だが、癌が celiac A や SMA 周囲の180度以内。
- . Locally advanced or unresectable (約30%、生存率 median8 - 14 ヶ月)
- . Stage3 (T4,anyN,M0: celiac A や SMA に波及)だが、癌が celiac A や SMA 周囲の180度以上、再建不能の静脈浸潤

- ・ Metastatic (約 60%、生存率 median 4-6 カ月)
- ・ Stage4 (anyT, anyN,M1 : T, N に関わらず遠隔転移あり)

8 . 治療の原則

膵臓癌治療は多職種チームによりケアを行うのがよい。即ち、腫瘍科医師、外科医、放射線科医、胃腸科医、放射線腫瘍医、病理医、ペインクリニック医、MSW、栄養士、緩和ケア医からなる

チームである。治療に対する反応は多くの因子、すなわち癌の生物学、癌の振る舞い、進行パターンに依存する。

a. 手術

膵臓切除術の手術自体による死亡率はほとんどの施設で低い。膵頭十二指腸切除による死亡率は low volume センターに比し high volume センターで低い。

この理由から膵頭十二指腸切除は年間最低 15 例から 20 例の手術を行っている施設で行うべきである。

術後合併症は膵臓縫合不全、漏出、gastric emptying 遅延などがある。

手術法につき色々ランダムトライアルが行われたが、ある手技が特に他に秀でているようなものはなかった。

R0 切除 (negative resection) が出来て、死亡リスクを増やすのであれば門脈や SMV 切除と再建は妥当である。

膵尾部切除に腹腔鏡視下手術が行われることがある。

腹腔鏡手術前に超音波内視鏡で病変部の tattooing を行うことがある。

胆管炎や類縁肝障害を起こしている場合や、患者が激しく痒がっている場合は術前に胆管ドレナージが必要である。しかし閉塞性黄疸合併の膵癌でルーチンの胆管ドレナージを行うと、外科的摘出のみの場合と比しアウトカムは悪化するので不要である。

しかし化学療法や放射線療法では閉塞性黄疸は前もって治療しておく。

胆管ドレナージで CA19-9 は低下し、重症度の評価ができる。

b. 術後病理所見

術後病理所見は予後判定に重要である。

辺縁で R0 (negative resection)が達成されたか否かが重要である。

R1 margin は顕微鏡下で陽性、R2 resection は肉眼的に辺縁陽性である。

門脈や SMV に達していて、なお切除、静脈再建可能なら T3 とする。

病理評価は、 pancreatic ductal adenocarcinoma の variants 分類を含む。

すなわち以下のようなバリエーションである。

- colloid carcinoma (intestinal- type intraductal papillary mucinous neoplasm 合併)
- medullary cancer (microsatellite instability あり)
- adenosquamous tumor
- hepatoid carcinoma
- signet-ring cell cancer
- undifferentiated carcinoma
- undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells

膵頭部切除した ductal adenocarcinoma の 5 年生存率は 20 から 25% である。

SMAD4 の免疫ラベリング欠損は、術後の広範転移のリスクが増す。

線維芽細胞の SPARC 表出もリスクを増す。

c. 補助療法、新補助療法 (Adjuvant and neoadjuvant treatment)

根治目的で膵切除を行った患者には補助療法が推奨される。

術後 1 , 2 カ月で患者が回復してから行う。

補助療法開始前にベースラインの CT と CA19-9 を検査する。

その効果はランダム研究 (GITSG、CONKO-001、RTOG-9704) で確認された。

- GITSG トライアル：
観察のみより fluorouracil ベースの chemoradiation が優れる。
- ESPAC-1 トライアル：
化学療法単独と、化学療法 + 放射線療法の比較で、放射線追加に利点はなく有害。
しかし研究デザインと放射線量の差に問題あり。
- RTOG-9704 トライアル
fluorouracil ベースの chemoradiation の前後で、gemcitabine と fluorouracil を比較。
あまり変わらない。
- ESPAC-3 トライアル
Gemcitabine (ジェムザール) と fluorouracil で差はない。

・ CONKO-001 トライアル

Gemcitabine (ジェムザール) は観察のみより優れる。

生存率 median は 22.8 対 20.2 カ月。

以上から、結論は、「補助化学療法は有用であり、補助放射線療法のエビデンスは乏しい」といえる。特にヨーロッパのセンターでは、補助放射線療法なしで補助化学療法を行っている。

米国では、まだ chemoradiation を行うところが多い。

その根拠は、患者によっては放射線療法が有効で、臨床トリアルもそのような利点を否定できないからだ。

補助療法が最も有効なのは R0 resection (辺縁陰性) の患者である。

R0 と R1(顕微鏡的に辺縁陽性)で生存率 median は 20-25 カ月対 8-18 カ月である。

R1 resection では、術後 70%以上で全身再発、20%以上で局所再発を起こす。

世界的には、転移を防ぐため十分な化学療法の後でなければ放射線療法は行わない傾向にある。

従って化学療法後 4 から 6 カ月、疾患フリーの患者のみに放射線療法がおこなわれる。

R0 resection で放射線療法を遅らせるのは構わないが、R1 resection で局所再発リスクが高まるようなら妥当でない。

膵尾部切除後の補助療法の位置づけは議論が多く個々のセンターの研究に基づいている。

新補助療法(neoadjuvant therapy)の至適組み合わせはいまだ分かっていない。R0 resection (辺縁陰性) の患者で新補助療法の、従来の補助療法に対する利点はない。

d. 進行癌の治療

遠隔転移膵癌患者の生存率 (median 3 -6 カ月) に比べて局所進展癌の生存率 (median 9-15 カ月) の方が明らかに優れる。

進行癌の治療の主流は化学療法であり gemcitabine(ジェムザール)がスタンダードである。

患者によっては反応があり、進行癌であっても症状軽減することがある。

残念ながらほとんどの膵癌は gemcitabine 単独では反応しない。

局所進展膵癌 (locally advanced disease) は chemoradiation により 30%の患者で外科摘出可能となり生存率も resectable patient と変わらない。

局所進展癌に対し、化学療法単独と、化学療法 + 放射線のどちらが優れているかは結論が出ていない。

国立包括癌ネットワーク (The National Comprehensive Cancer Network) の局所進展癌での推奨は、

Fluorouracil と 50 から 60Gy の放射線照射の後、4 カ月 gemcitabine 全身投与である。

Fluorouracil や gemcitabine は radiosensitiser になる。

局所進展癌では、gemcitabine を含む化学放射線療法の効果は fluorouracil と同等である。

e. 放射線療法

分割放射線療法は典型的には 6 週間に亘って 45 から 60Gy を投与し (1.8 - 2.0Gy/日)、Fluorouracil か capecitabine (oral fluoropyrimidine : ゼローダ) を radiosensitizer として併用する。

補助療法としては、まず 45Gy を腫瘍床、外科的縫合部、局所リンパ節に照射し次いで 5 から 15Gy の追加照射を腫瘍床の顕微鏡的浸潤に対して行う。

腫瘍体積は術前造影 CT や外科クリップで計算する。

補助化学放射線療法は、新補助化学放射線療法 (neoadjuvant chemoradiotherapy) を受けた患者には行わない。

新補助療法は、borderline か局所進展癌に対して行う。腫瘍床とその周辺、局所リンパ節をターゲットとする。照射体積は、顕微鏡的浸潤をターゲットとする腫瘍体積 (0.5 - 2.0ml) に、腫瘍サイズの誤差も考慮に入れて 0.5 から 2.0ml を追加する。

照射技術の進歩 (intensity-modulated radiation therapy、stereotactic body radiation therapy) により局所への線量の集中、健常部分照射の回避が可能となっている。

f. 転移癌の治療

進行膵癌に対して gemcitabine (ジェムザール) をベースとした治療の評価が行われてきた。

膵癌には gemcitabine (ジェムザール) と fluorouracil (5FU) が承認されている。

- gemcitabine (ジェムザール) + capecitabine (ゼローダ)
Gemcitabine 単独に比し反応、生存率が優れていた。
- gemcitabine+fluorouracil+folinic acid+irinotecan+oxaliplatin
により生存率メディアン 11 カ月、gemcitabine 単独では 6.8 カ月
- gemcitabine+erlotinib
Erlotinib (タルセバ) は EGFR(epidermal growth factor receptor) 阻害薬である。
併用により gemcitabine 単独よりそこそこ勝り FDA に承認された。

大腸癌で推察されるように膵臓癌で erlotinib が利益があるのは、wild-type KRAS 遺伝子を有するときである。しかし subgroup 解析ではこれははっきりしなかった。

- gemcitabine+erlotinib+bevacizumab

この三者併用と gemcitabine+erlotinib との比較では、全体の生存率に差はなかったが前者の方が progression-free survival が優れていた。

- gemcitabine+platinum- based drug/fluoropyrimidine

この2者併用は gemcitabine 単独に比し優れていた。

- gemcitabine+paclitaxel

Gemcitabine (1000mg/m²) と nanoparticle-formulated paclitaxel (125mg/m²) の併用の反応が良いことが報告されており phase3 trial が進行中である。

- oxaliplatin+fluorouracil+folinic acid

膵臓癌で標準第二治療 (second-line treatment) は存在しない。

Gemcitabine が効かなかった場合、この三者併用が、fluorouracil+folinic acid の二者併用よりも生存率は良かった (CONKO-003 trial) 。

g. 腫瘍の反応の計測

腫瘍負荷の計測には CT が標準であり RECIST(response evaluation criteria in solid tumours) criteria を用いる。

しかし CT での腫瘍サイズ測定は治療反応を必ずしも反映せず治療 2 サイクルの後で行われる。

膵臓癌は進行が速いからこの期間は生存率の低い患者には長すぎる。

あまり正確ではないが CA19-9 濃度で治療に対する反応や再発を測定する。

血漿中の mutant DNA 測定は腫瘍負荷と治療反応を正確に反映し大腸直腸癌で行われているが膵臓癌でも有用である可能性がある。

h. 進行膵臓癌の治験治療

- olaparib

膵癌患者で BRCA2-PALB2-Fanconi DNA 修復経路に欠損がある場合、

Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors (olaparib) に敏感である。

PARP 酵素は損傷 DNA に大きな poly(ADP-ribose)の分枝を付加し DNA から histone を

分離させ DNA 修復を可能とする。現在, olaparib の治験が進行中である。

• GDC-0449

GDC-0449 は hedgehog pathway inhibitor で phase 2 トライアルが進行中である。

• 内視鏡的治療

内視鏡下に化学療法、 cryotherapy, photodynamic therapy, radiofrequency ablation などを行う研究が行われているが有効であるエビデンスはない。

i. 支持療法 (supportive care)

疼痛緩和は重要である。疼痛の原因が腹腔神経叢浸潤である場合、内視鏡エコーあるいは CT ガイド下で plexus の ablation を行う。

局所進展癌は放射線照射でも除痛できる。

膵頭部癌のほとんどは閉塞性黄疸を起こし biliary stenting を考慮する。

Plastic stent より Metal stent の方が詰まりにくい。

膵臓癌の 20% で胃出口部閉塞を起こし十二指腸ステントや PEG が減圧に有用である。ステントは大抵内視鏡下に可能である。

膵臓癌患者は静脈血栓を起こしやすいので予防が推奨される。

いくつかのランダムトライアルではワーファリンより低分子ヘパリンが優れていた。

膵管閉塞では膵酵素補充が時に必要となる。

.....

「the Lancet, セミナー膵臓癌」最重要点

1. 膵癌 5 年生存率は 4%。
2. 患者の 80% 以上は手術不能の進行癌。
3. O 型血液は膵癌リスク低い。
4. metformin は膵癌予防効果あるかも。
5. 膵癌の 1 割は家族歴あり。

6. 家族性膵癌は一親等 (本人、両親、子) に 2 名以上膵癌がいる時でリスク 9 倍。
7. 膵癌を起こす遺伝子変異は BRCA2、PALB2 などがある。
8. ドイツ系ユダヤ人 (アシュケナージ) の膵癌の 1 割に BRCA2 変異あり。
9. 膵癌患者は家族歴を詳細に聞け！
10. 初期悪性前駆細胞クローンが悪性クローンに変化するには 10 年かかる。

11. 更にその中から metastatic subclone が出現するに数年かかる。
12. 膵癌に特異的な血液マーカーはない。
13. 典型的症状は腹痛、背部痛、閉塞性黄疸、体重減少。
14. 膵癌で静脈血栓は稀ではない。
15. 膵癌患者の 25% に糖尿病、40% で耐糖能異常あり。

16. 老人の新規糖尿病は膵癌も考えよ！
17. 膵癌診断は 3 相ダイナミック CT と超音波内視鏡。
18. 造影剤使えなければ MRI。
19. CA19-9 (正常値 37 以下) が 100 から 200IU/ml 以上は摘出不能。
20. 細胞診は超音波内視鏡か CT ガイド下で生検。

21. 胆管、膵管狭窄あれば ERCP とブラッシング。
22. 局所限局、切除できれば生存は 17 - 23 ヶ月。
23. 腹腔動脈、SMA 部分波及あれば生存は 20 カ月未満。
24. 腹腔動脈、SMA の 180 度以上波及あれば生存は 8 カ月から 14 カ月。
25. 転移あれば生存は 4 - 6 カ月。

26. T1 と T2 は腫瘍径 2cm で分ける。
27. 膵十二指腸切除は年間 15 例以上の high volume センターでやれ！
28. 手術後、補助化学療法 (gemcitabine、fluorouracil) は有用。
29. 手術後、補助放射線療法のエビデンスは乏しい。
30. 進行癌治療のスタンダードは gemcitabine(ジェムザール)。

31. 進行癌は gemcitabine、fluorouracil ± 放射線照射
32. 転移癌は gemcitabine を主とし fluorouracil, erlotinib, capecitabine など追加。
33. 転移癌に gemcitabine+paclitaxel の反応良いらしくトライアル中。
34. 膵癌に標準的セカンドライン治療はない。
35. 治療の反応評価に CT、CA19-9、mutantDNA など。

36. 疼痛が腹腔神経叢浸潤なら超音波内視鏡か CT ガイド下 ablation。
37. 胃出口閉塞には十二指腸ステントか PEG。
38. 閉塞性黄疸には胆管ステント。