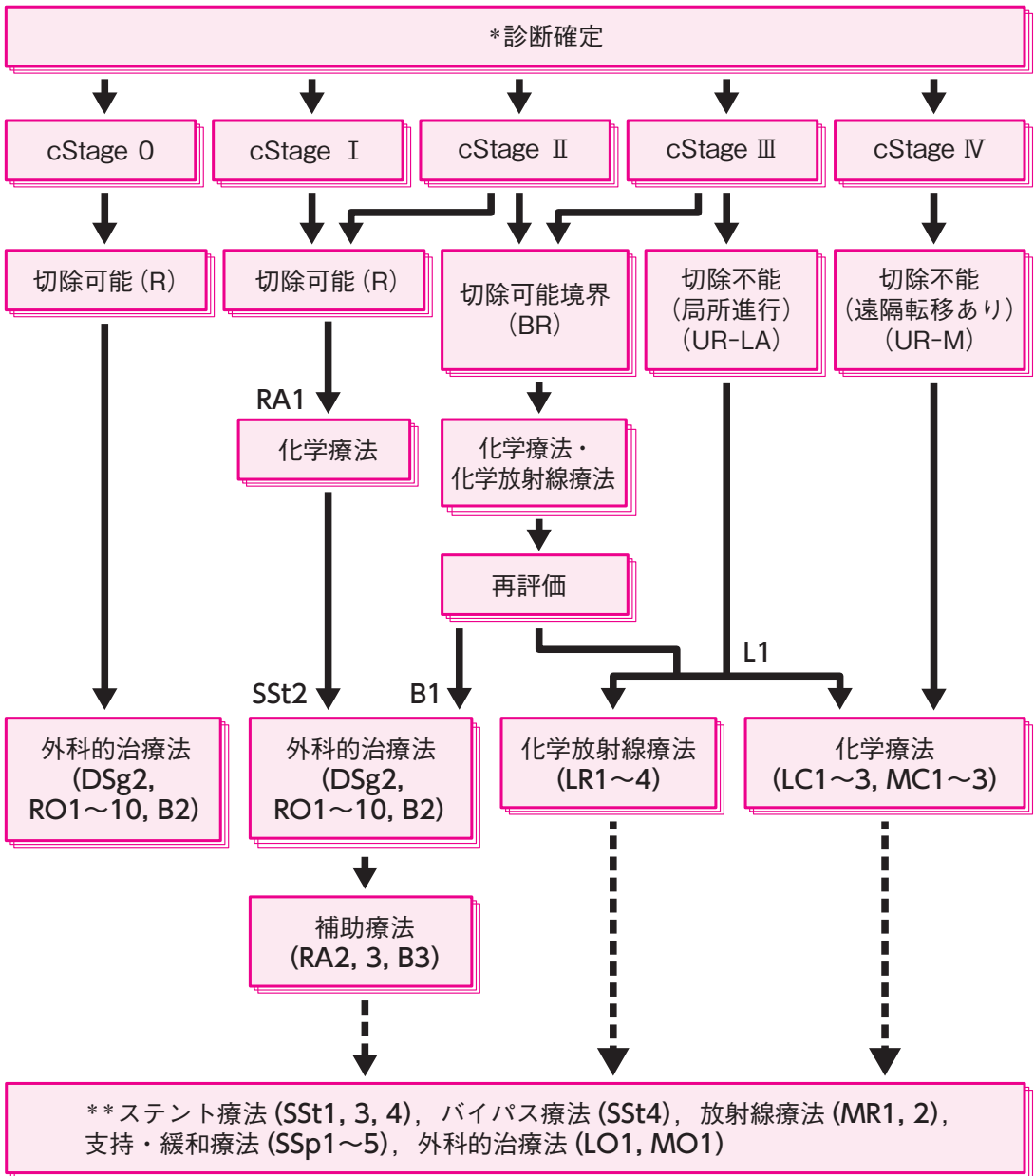
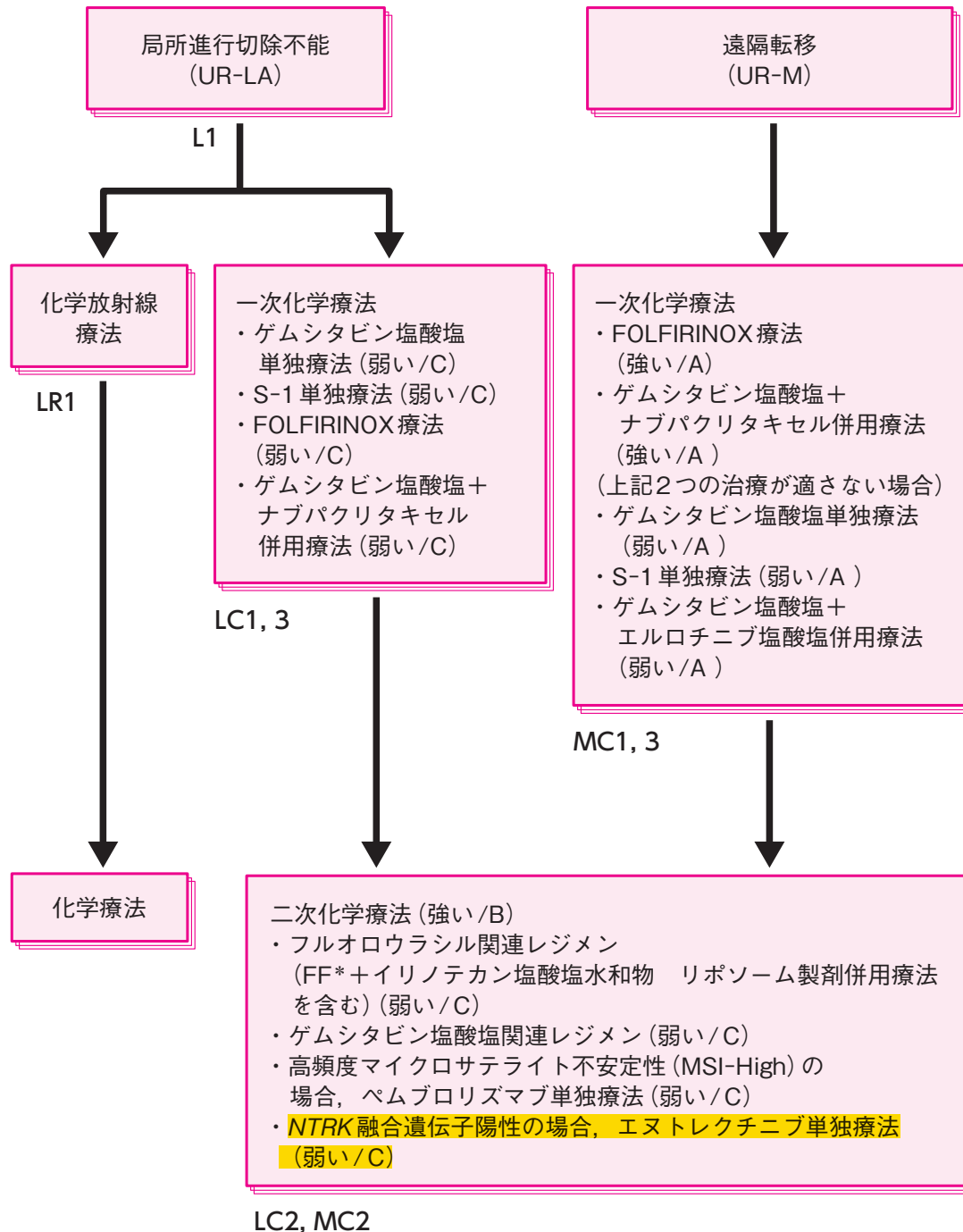


●膵癌治療のアルゴリズム



cStage分類, 切除可能性分類は日本膵臓学会『膵癌取扱い規約』(第7版)による。
 *膵癌患者においては診断初期から痛み・消化吸収障害・糖尿病・不安などに対する支持・緩和療法が必要となる。
 詳細については各病態の診療ガイドラインおよび日本緩和医療学会のHP (<https://www.jspm.ne.jp/guidelines/>)を参照されたい。
 **ステント療法, バイパス療法, 放射線療法, 支持・緩和療法, 外科的治療法は患者の病状により適応とする(適応は本文に詳述)。

● 膵癌化学療法のアプローチ



化学療法の括弧内は、「推奨の強さ / エビデンスの確実性 (強さ) A ~ D」を示す。
 *FF：フルオロウラシル + ホリナートカルシウム併用療法

B 補助療法 (Adjuvant) [A]

CQ

RA1 切除可能膵癌に対して術前補助療法は推奨されるか？

ステートメント

切除可能膵癌に対する術前補助療法としてゲムシタビン塩酸塩+S-1 併用療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱い)]

解説

膵癌は、たとえ切除術を行っても術後再発率が高く予後が不良であるため、切除術に加えて補助療法を併用することが国内外の施設で試みられてきた。さまざまなパターンの補助療法のうち、術後補助療法が長期予後を改善するということは複数の大規模な臨床試験で既に証明されている一方で、術前補助療法についてはこれまで大規模な臨床試験がなく、特に切除可能膵癌に限定した場合の明確なエビデンスが不足していたが、最近、わが国で行われた RCT (Prep-02/JSAP-05 試験) の結果が公表された¹⁾。そこで、これまでのその他のエビデンスもふまえ、本CQに対するステートメントを改訂すべきかどうか検討した。

術前補助療法の臨床的意義を評価する際には、長期予後の改善効果を評価することが必要であるのは言うまでもないが、術前補助療法がその後の切除術に悪影響を及ぼすことはないのかという観点(周術期経過に及ぼす影響)からの評価も必要であり、さらには術前補助療法そのものの有害事象や治療期間の必要性、コストの評価なども加味して検討した。

1. 長期予後に関するエビデンス

膵周囲の動脈(肝動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈など)に浸潤のないT1～T3膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩とS-1を用いた術前補助療法の臨床的意義を検討したランダム化第Ⅲ相試験(Prep-02/JSAP-05試験)の結果が、2019年のASCO-GI(American Society of Clinical Oncology-Gastrointestinal Cancers Symposium)総会にてわが国より報告された¹⁾。本報告では、intention-to-treat解析により術前補助療法群で全生存率が有意に良好(ハザード比0.72, $p=0.015$)であることが示されたが、本試験は切除可能膵癌(R膵癌)のみならずBR-PV膵癌(動脈への接触・浸潤はないが上腸間膜静脈/門脈に180度以上の接触・浸潤あるいは閉塞を認める切除可能境界膵癌)も含まれる設定であった。しかし同年6月のASCO年次総会にて、本試験に登録された症例のうち約8割が切除可能膵癌であることが示されたこと、および切除可能膵癌のみでのサブグループ解析でも切除可能膵癌は全体での解析同様に良好な結果であったことを受け²⁾、本CQに対するステートメントとして術前補助療法を行うことを提案する(弱く推奨する)こととした。ただし本試験の対象症例は、病理所見で

膵癌であることが確定した症例に限定されていたこと、浸潤癌を有する症例が対象であって非浸潤癌 (Tis) は対象ではなかったこと、年齢制限 (20歳~79歳) が設定されていたこと、PS (performance status) が0または1の症例のみが対象となっていたことなどを念頭に置き、切除可能膵癌と診断されたすべての症例に対して術前補助療法が推奨されたわけではないことを熟知しておく必要がある。

2018年のASCO年次総会では、切除可能膵癌および切除可能境界膵癌を対象として術前化学放射線療法の意義を検討するランダム化第Ⅲ相試験 (PREOPANC-1試験) の結果が発表され、術前療法施行群の方が全生存期間において良好な傾向にあったものの、有意差はなかったことが示された³⁾。しかしこの試験では、切除可能境界膵癌が全患者数の約半数含まれており、切除可能膵癌に対する同療法の意義を明らかにするためのエビデンスとしては不十分である。

術前補助療法の長期予後改善効果を評価することを目指して行われた2編のRCTの結果が2015年に相次いで論文報告されたが^{4,5)}、いずれの報告も症例集積が計画通り進まず途中で試験が中止となったというものであった。このうちGolcherら⁴⁾の試験では254例をランダム化する予定であったが、73例が登録されたのみで中断され、またCasadeiら⁵⁾の試験では片群あたり32例を予定していたものの、術前補助療法施行例は18例、術前補助療法非施行例は20例の登録にとどまり、いずれの試験でも術前補助療法の臨床的意義は明らかにされなかった。また2018年には、第Ⅱ/Ⅲ相試験として立案された臨床試験の第Ⅱ相部分がReniら⁶⁾より報告された (PACT-15試験)。この第Ⅱ相部分は主要評価項目が1年後のイベント (再発、死亡などを含む) 発生率であり、有意に長期予後が改善したかどうかについての記載はなされていない。本報告は将来の第Ⅲ相試験に向けたステップの一つになる可能性はあるが、現時点では術前補助療法の予後改善効果を評価するためのエビデンスとしては不十分である。なお、本試験の第Ⅱ相部分で使用された薬剤を用いた第Ⅲ相試験は実施されないことが決定している。

Mokdadら⁷⁾は傾向スコア・マッチング法を用い、米国のNational Cancer Databaseから2,000例以上の術前補助療法施行患者と6,000例以上の同療法非施行患者を抽出して比較し、術前補助療法群の予後が有意に良好であったと報告している。しかし本報告は非ランダム化、後ろ向き (retrospective) の解析であり、そのエビデンスレベルは高くない。さらに、類似した手法で報告された他の論文や、単一施設から報告されたその他の論文では、術前補助療法施行患者と非施行患者の間に有意差がないとの報告も散見され、非一貫性 (inconsistency) が認められる⁸⁻¹⁶⁾。

2. 周術期経過に及ぼす影響に関するエビデンス

術前補助療法の臨床的意義を評価する際には、上述の通り、切除術に対する影響 (周術期経過に及ぼす影響) という観点からの評価も重要である。Prep-02/JSAP-05試験¹⁾では、切除術が実施された症例において術前補助療法を施行した群と施行しなかった群を比較し、手術時間、術中出血量、術後合併症率などに有意差はなかったと報告している。一方、

PACT-15 試験⁶⁾では周術期合併症への影響が評価されておらず、PREOPANC-1 試験³⁾でも周術期合併症への影響は現時点では公表されていない。また途中で試験が中止となった上記の2編のRCT^{4,5)}では、その登録患者数の少なさより周術期合併症への評価は困難であった。これらのRCT以外ではエビデンスレベルの高い検討は報告されていないが、術前補助療法を行わずに手術を施行した場合と同等であるという報告、逆に有意差はないが周術期合併症が増える傾向にあるとの報告、膵液瘻発生率は減少するという報告が見受けられた^{7,11-17)}。

3. 切除可能膵癌に対する術前補助療法の益と害を加味した現時点での評価

切除可能膵癌に対する術前補助療法は、一般的に数週間以上の期間を要することから、もしその治療効果が乏しい場合には治療期間中に膵癌が進行するのではないかという患者の不安がつきまとうことは紛れもない事実である。術前補助療法の治療効果を前もって予測するための実践的な方法がない現状では、治療効果が乏しければ治療中に病勢が進行して切除のチャンスを逃す危険性があることを否定し得ず、このことは術前補助療法の短所と言わざるを得ない。ただし、術前治療期間中に本当に長期予後に影響するほど進行するかどうかを証明することは困難であり、またそのような急速進行をきたす症例では切除術がかえって患者に不利益をもたらすという考え方も存在し、むしろ術前補助療法が手術適格性の判断材料になるとの意見もある。上述の短所に加えて術前補助療法自体の有害事象やコストも考慮する必要があることは言うまでもないが、長期予後の不良な膵癌においては、やはり術前補助療法の予後改善効果を重視して評価するのが妥当であろう。

▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	90% (28名)	0% (0名)	0% (0名)	10% (3名)

明日への提言

切除可能膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩とS-1を併用した術前補助療法のランダム化第Ⅲ相試験の結果がわが国より報告され、術前補助療法を行うことの優位性が示されたことは大きな意義がある。今後は、術前補助療法として最適なレジメンは何か、術前放射線療法の意義はあるのか、新規薬剤や粒子線治療などの新規治療法の価値はどうなのか、なども明らかにすべきであり、ますます注目すべき課題である。

引用文献

- 1) Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). J Clin Oncol 2019; 37 (suppl 4): abstr 189. (ランダム)
- 2) Satoi S, Unno M, Motoi F, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable pancreatic cancer (randomized phase II/III trial; Prep-02/JSAP-05). J Clin Oncol 2019;

- 37 (suppl) : abstr 4126. (ランダム)
- 3) van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): a randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl) : abstr LBA4002. (ランダム)
 - 4) Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 7-16. (ランダム)
 - 5) Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery versus surgery alone in resectable pancreatic cancer: a single-center prospective, randomized, controlled trial which failed to achieve accrual targets. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1802-12. (ランダム)
 - 6) Reni M, Balzano G, Zanon S, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 413-23. (ランダム)
 - 7) Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 515-22. (ケースコントロール)
 - 8) de Geus SW, Evans DB, Bliss LA, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: a Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1552-60. (メタ)
 - 9) Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: a prospective cohort study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. *Int J Surg* 2016; 34: 96-102. (コホート)
 - 10) Ielpo B, Caruso R, Duran H, et al. A comparative study of neoadjuvant treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel versus surgery first for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol* 2017; 26: 402-10. (ケースコントロール)
 - 11) Fujii T, Satoi S, Yamada S, et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting. *J Gastroenterol* 2017; 52: 81-93. (ケースコントロール)
 - 12) Christians KK, Heimler JW, George B, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Surgery* 2016; 159: 893-900. (ケースシリーズ)
 - 13) Okano K, Suto H, Oshima M, et al. A prospective phase II trial of neoadjuvant S-1 with concurrent hypofractionated radiotherapy in patients with resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2777-84. (ケースシリーズ)
 - 14) Sho M, Akahori T, Tanaka T, et al. Importance of resectability status in neoadjuvant treatment for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 563-70. (ケースコントロール)
 - 15) O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg* 2014; 260: 142-8. (ケースシリーズ)
 - 16) Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 16-24; discussion 24-5. (ケースコントロール)
 - 17) Motoi F, Unno M, Takahashi H, et al. Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 148-58. (ケースコントロール)

CQ

LC2 (MC2) 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？

ステートメント

1. 一次療法不応後の切除不能膵癌に対して二次化学療法を行うことを推奨する。
[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性(強さ)：B(中)]
2. ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメン (FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法を含む，2018年10月の投票時点では保険未承認)を行うことを提案する。
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]
3. フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを行うことを提案する。
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]
4. MSI-Highであればペムプロリズマブ単独療法 (2018年10月の投票時点では保険未承認)を行うことを提案する。
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]
5. **NTRK融合遺伝子を有する場合は，エヌトレクチニブ単独療法を行うことを提案する。**
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

解説

切除不能膵癌に対する緩和ケア (best supportive care ; BSC) と二次化学療法のオキサリプラチン+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム併用療法 (OFF療法) のRCT (CONKO-003) において，OFF療法の全生存期間中央値は4.8カ月であり，BSCの2.3カ月と比較して有意に良好であった (ハザード比0.45, $p=0.008$)¹⁾。本試験は予定登録数に達せず途中で中止されたが，進行膵癌に対する二次化学療法が延命効果を有することが示された。

その後，CONKO-003はフルオロウラシル+ホリナートカルシウム併用療法 (FF療法) とOFF療法を比較する第Ⅲ相試験として再スタートした。両群160例が登録され全生存期間中央値はFF療法の3.3カ月に対してOFF療法は5.9カ月 (ハザード比0.66, $p=0.010$) とOFF療法が有意に良好な結果であった²⁾。しかしFF療法に対して同じくオキサリプラチンを上乗せしたFOLFOX6療法の第Ⅲ相試験 (PANCREOX) では，主要評価項目の無増悪生存期間中央値はFOLFOX6療法で3.1カ月，FF療法で2.9カ月と両群で差がなく (ハザード比0.98,

$p=0.91$), さらに副次評価項目の全生存期間中央値がFOLFOX6療法で6.1カ月, FF療法で9.9カ月とFOLFOX6療法が有意に下回った(ハザード比1.68, $p=0.03$)³⁾。FF療法にオキサリプラチンを加えた治療をFF療法と比較した2件の第Ⅲ相試験で全く異なる結果となったため, 2試験によるメタアナリシスを実施した。全生存期間においてFF療法にオキサリプラチンを加えたレジメンのハザード比は1.06(95% CI 0.40-2.81)と, FF療法を上回る結果は得られなかった。しかし2つのレジメンは必ずしも同一な治療法ではないこと, PANCREOXでは両群患者数128例に達していなかったことから, オキサリプラチン併用の意義についての結論は得られていない。

イリノテカン塩酸塩のナノリポソーム化製剤であるイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤とFF療法の併用(FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法)がFF療法に比べて明らかに延命効果を示した第Ⅲ相試験の結果が公表された⁴⁾。FF療法とイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤の比較ではFF療法の全生存期間中央値4.2カ月に対してイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤は4.9カ月(ハザード比0.99, $p=0.94$), FF療法とFF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法の比較ではFF療法の全生存期間中央値4.2カ月に対してFF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法は6.1カ月(ハザード比0.67, $p=0.012$)であった。本試験は当初FF療法とイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤単剤を比較する2群の試験として開始され, 途中で試験デザインが変更されFF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法群が追加された。その結果, FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法はFF療法に対して生存期間で延長を認め米国, 欧州などでは承認されている。日本でもランダム化第Ⅱ相試験が実施され, 2020年3月に適応が承認された。

メタアナリシスの結果や試験デザインの問題は残るものの, FF療法よりも延命効果に優れた化学療法(OFF療法ないしFF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法)があり, BSCとの比較は十分ではないが, ゲムシタビン塩酸塩後の二次化学療法の延命効果はほぼ確実と考えられる。

わが国ではこれまでS-1単独療法がゲムシタビン塩酸塩不応膵癌に対する実質的な暫定的標準治療であった。S-1を対照としてS-1+イリノテカン塩酸塩併用療法, S-1+オキサリプラチン併用療法, あるいはS-1+ホリナートカルシウム併用療法を比較したランダム化第Ⅱ相試験が実施された⁵⁻⁷⁾。S-1+ホリナートカルシウム併用療法は第Ⅲ相試験まで進んだが⁸⁾, 延命効果を示すことはできなかった。海外ではルキシロチニブリン酸塩+カペシタビン併用療法とカペシタビン, selumetinib+MK-2206併用療法とmFOLFOX療法を比較するランダム化第Ⅱ相試験が実施されたが延命効果を示すことはできなかった^{9,10)}。

以上より, ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後の二次化学療法として, フルオロウラシル関連レジメンを行うことを提案する。具体的には, OFF療法, S-1単独療法が候補となる。イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤は生存期間においてFF療法への上乗せ効果が示された。

フルオロウラシル関連レジメン後の二次化学療法に関する比較試験はないが、一次化学療法として確立しているFOLFIRINOX療法やS-1単独療法は、そのもととなるRCTにおいて多くの患者が二次化学療法としてゲムシタビン塩酸塩単独療法を受けている^{11,12)}。FOLFIRINOX療法やS-1単独療法の優れた遠隔成績の一端はゲムシタビン塩酸塩による二次化学療法が担っており、フルオロウラシル関連レジメン後の二次治療では、ゲムシタビン塩酸塩が事実上の標準治療といえる。FOLFIRINOX療法不応膵癌に対する二次化学療法として、観察研究ではあるがゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の有用性を示唆する論文が出されている¹³⁾。

以上より、フルオロウラシル関連レジメン後の二次化学療法はゲムシタビン塩酸塩を含めたレジメンを行うことを提案する。具体的には、ゲムシタビン塩酸塩単独療法やゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が候補となる。

前治療で進行を認めたマイクロサテライト不安定性が高い (MSI-High) 固形腫瘍におけるペムプロリズマブを評価した単アームの第II相試験では、膵癌を含む12の異なる原発臓器の86例が登録された。全生存期間中央値は未到達、2年生存率は64%、奏効率は58%と極めて高い有効性が報告されている。膵癌8例では完全奏効25%、部分奏効38%、奏効率は63%であった¹⁴⁾。ペムプロリズマブはMSI-Highでがん種を問わず有効性が示され、米国の承認に続き2018年12月にわが国でも保険適用が承認された(2018年10月の投票時点では保険未承認)。膵癌患者でのMSI-Highの頻度はそれほど多くないとされているが、MSI-Highであれば標準治療の効果が期待できない状況でのペムプロリズマブでの治療を提案する。

***NTRK* (neurotrophic tyrosine receptor kinase) 融合遺伝子は多くのがん種において報告されている腫瘍原性の遺伝子変化であり、唾液腺分泌癌、乳腺分泌癌、乳児型線維肉腫、先天性間葉芽腎腫では高頻度に認める。一方、膵癌では非常に稀であり、1%未満とされている。*NTRK*融合遺伝子を有する固形癌患者を対象としてTRK阻害薬のエヌトレクチニブを評価した1件の第I相試験と2件の第II相試験の統合解析では、膵癌を含む10臓器、19の組織型の54例が解析された。生存期間中央値は21カ月、奏効期間10カ月、無増悪生存期間は11カ月、奏効率は57%、うち完全奏効4例(7%)であった。このうち膵癌症例では3例中2例に部分奏効を認め、膵癌を含むすべての臓器で奏効を認めた¹⁵⁾。*NTRK*融合遺伝子陽性安全性対象集団(68例)におけるgrade 3以上の主な有害事象(10%以上)は貧血(12%)、体重減少(10%)と比較的軽微であり、本剤の比較試験は実施されていないものの、益と害のバランスは益が大きいと考えられた。エヌトレクチニブは2019年6月に*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌にわが国でも保険適用が承認された。膵癌における*NTRK*融合遺伝子の発現頻度は前述の如く極めて低いが、標準治療の効果が期待できない状況でも有効性が期待できることからエヌトレクチニブによる治療を提案する。**

▶ 委員会投票結果

ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
74% (25名)	26% (9名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
24% (8名)	73% (24名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
27% (9名)	73% (24名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

ステートメント4

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	70% (23名)	0% (0名)	0% (0名)	30% (10名)

ステートメント5

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
14% (6名)	86% (36名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

膵癌に対する有効な薬剤が複数登場したことから、一次治療における強力な併用療法の開発だけでなく、二次治療、三次治療まで含めた一連の治療選択として最適なレジメンの組み合わせと、新たな薬剤の開発が必要である。

引用文献

- 1) Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer 2011; 47: 1676-81. (ランダム)
- 2) Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. J Clin Oncol 2014; 32: 2423-9. (ランダム)
- 3) Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. J Clin Oncol 2016; 34: 3914-20. (ランダム)
- 4) Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al.; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy

- (NAPOLI-1) : a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387 (10018) : 545-57. (ランダム)
- 5) Ioka T, Komatsu Y, Mizuno N, et al. Randomised phase II trial of irinotecan plus S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2017; 116: 464-71. (ランダム)
 - 6) Ohkawa S, Okusaka T, Isayama H, et al. Randomised phase II trial of S-1 plus oxaliplatin vs S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1428-34. (ランダム)
 - 7) Ueno M, Okusaka T, Omuro Y, et al. A randomized phase II study of S-1 plus oral leucovorin versus S-1 monotherapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 502-8. (ランダム)
 - 8) Ioka T, Ueno M, Ueno H, et al. TAS-118 (S-1 plus leucovorin) versus S-1 in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomised, open-label, phase 3 study (GRAPE trial). *Eur J Cancer* 2019; 106: 78-88. (ランダム)
 - 9) Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al. Randomized, double-blind, phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4039-47. (ランダム)
 - 10) Chung V, McDonough S, Philip PA, et al. Effect of selumetinib and MK-2206 vs oxaliplatin and fluorouracil in patients with metastatic pancreatic cancer after prior therapy: SWOG S1115 study randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 516-22. (ランダム)
 - 11) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25. (ランダム)
 - 12) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1640-8. (ランダム)
 - 13) Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer* 2015; 113: 989-95. (コホート)
 - 14) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-13. (コホート)
 - 15) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 271-82. (コホート)

CQ

MC2 (LC2) 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？

ステートメント

1. 一次療法不応後の切除不能膵癌に対して二次化学療法を行うことを推奨する。
[推奨の強さ：強い, エビデンスの確実性(強さ)：B(中)]
2. ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメン (FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法を含む, 2018年10月の投票時点では保険未承認)を行うことを提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]
3. フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを行うことを提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]
4. MSI-Highであればペムブロリズマブ単独療法 (2018年10月の投票時点では保険未承認)を行うことを提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]
5. **NTRK融合遺伝子を有する場合は, エヌトレクチニブ単独療法を行うことを提案する。**
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

本CQの解説は前述のLC2を参照。

CQ

MC3 (LC3) 切除不能膵癌に対する化学療法では, 病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか？

ステートメント

- 切除不能膵癌に対する化学療法では, 投与継続困難な有害事象の発現または病態が明らかに進行するまで投与することを提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：D(非常に弱い)]

本CQの解説は前述のLC3を参照。