

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>、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<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>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<sup>8-16)</sup>。

## 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<sup>1)</sup>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<sup>6)</sup>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<sup>3)</sup>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<sup>4,5)</sup>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<sup>7,11-17)</sup>。

### 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)