

5

膵癌に対する薬物療法

戸高明子

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長

膵癌は難治性癌の1つであるが、FOLFIRINOX、GEM+nab-PTX療法などの併用療法が登場し、徐々に治療成績が向上してきた。2020年6月にはliposomal irinotecanが承認され、二次治療の選択肢が広がった。切除不能膵癌においては、併用療法はPSおよび全身状態、臓器機能が良好な症例に対して推奨されるが、重篤な有害事象も認められ、副作用のマネジメントも重要である。Borderline resectable膵癌に対しては、併用化学療法または化学放射線療法による術前治療が推奨される。また、切除可能膵癌においても術前化学療法の有効性が示された。ゲノム医療では、PARP阻害剤が、2020年12月に承認された。

はじめに

膵癌は、診断時には根治切除不能な状態であることが多く、切除できたとしても術後治療を行わなければ5年生存割合が10.4%であった難治性の癌である^{1,2)}。膵癌治療成績を向上させるために、薬物療法を含む集学的治療は不可欠である。膵管癌は切除可能膵癌、Borderline resectable (切除可能境界)膵癌、局所進行膵癌、転移性膵癌に分類し、治療方針が決定される。切除可能・境界・不能の診断は、multi-detector CT (MDCT)を用いて、腹腔動脈、上腸間膜動脈、総肝動脈、門脈などの主要血管と腫瘍との位置関係によって、NCCNガイドラインの resectability statusなどを参考に行う³⁾ (表1, 表2)。治療内容について理解しやすいように、切除可能膵癌、

転移性膵癌、局所進行膵癌、Borderline resectable膵癌の順に説明し、続いて新規薬剤が承認された二次治療、ゲノム医療について述べる。

切除可能膵癌

膵癌において、根治が期待できる治療は切除のみである。しかし、再発率が高く、術後補助化学療法、術前治療の開発が行われてきた。

術前化学療法

これまで切除可能膵癌に対しては、手術を先行し、術後補助化学療法を行うことが標準治療であった。2019年1月に切除可能膵癌に対して術前 Gemcitabine (GEM)

表1 NCCN Guidelines, Resectability Status

| | Arterial | Venous |
|-----------------------|---|---|
| 切除可能 | ・腫瘍が主要な動脈 (腹腔動脈, 上腸間膜動脈, 総肝動脈) に接していない | ・上腸間膜静脈または門脈に狭小化がなく、接していても180°を超えない |
| Borderline resectable | 膵頭部 / 膵鉤部癌 ・腫瘍が総肝動脈に接しているが、腹腔動脈および固有肝動脈への進展を認めず、安全な切除と再建が可能である ・上腸間膜動脈に接するが180°を超えない ・解剖学的異形動脈 (例: accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, and the origin of replaced or accessory artery) に接し、術式に影響を与えるほどの腫瘍量である 膵体尾部癌 ・腫瘍が腹腔動脈に接するが180°を超えない ・腫瘍が腹腔動脈に180°を超えて接するが、大動脈及び胃十二指腸動脈を巻き込んでおらず、modified Appleby 切除が可能である | ・腫瘍が上腸間膜静脈または門脈に180°を超えて接する ・腫瘍が上腸間膜静脈または門脈に180°以下で接し、血管の狭小化、血栓を伴うが、浸潤部の近位側と遠位側は安全な切除と再建が可能である ・腫瘍が下大静脈に接する |
| 局所進行 | 膵頭部 / 膵鉤部癌 ・腫瘍が上腸間膜動脈に180°を超えて接する ・腫瘍が腹腔動脈に180°を超えて接する 膵体尾部癌 ・腫瘍が上腸間膜動脈または腹腔動脈に180°を超えて接する ・腫瘍が腹腔動脈に接し、大動脈を巻き込んでいる | ・腫瘍による浸潤、閉塞のため上腸間膜静脈 / 門脈の再建ができない |

+S-1療法と手術先行を比較した第II/III相試験(PREP02/JSAP-05試験)が報告され、術前治療群において有意に生存期間が良好 (生存期間中央値 36.72か月 vs 26.65か月, HR 0.72, 95% CI:0.55-0.94)であることが示された⁴⁾。この結果より、国内では日常臨床においても切除可能膵癌に対して術前化学療法が行われつつある。

術後補助化学療法

☆S-1

・GEM

※以下☆は推奨されるレジメン

根治切除が行われた症例では、術後補助化学療法が推奨される。膵癌根治切除例を対象にそれまでの標準治療であるGEM療法 (GEM:1,000mg/m²をday1, 8, 15に投与し4週間を1サイクルとして6サイクル投与) に対し、S-1療法 (TS-1:40~60mg/回を1日2回day1~28に内服し6週間を1サイクルとして4サイクル投与) の非劣性を検証したランダム化第III相試験が行われ、主要評価項目である生存期間中央値は、GEM群で25.5か月、S-1群で46.5か月 (HR 0.57, 95% CI:0.44-0.72, p<0.0001) であり、S-1の非劣性のみならず優越性も示された⁵⁾。これより、

表2 レジメン

modified FOLFIRINOX

オキサリプラチン 85mg/m² day1
イリノテカン 150mg/m² day1
5-FU 2,400mg/m² day1 46時間投与
レボホリナートカルシウム I-LV 200mg/m² day1
2週ごと

GEM+nab-PTX

GEM 1,000mg/m² day 1,8,15
nab-PTX 125mg/m² day 1,8,15
4週ごと

GEM+erlotinib

GEM 1,000mg/m² day 1,8,15
Erlotinib 100mg, 1日1回 day1-28
4週ごと

GEM

GEM 1,000mg/m² day 1,8,15
4週ごと

S-1

S-1 体表面積に応じて1回40/50/60mgを1日2回 day1-28
6週ごと

S-1 併用放射線療法

S-1 体表面積に応じて1回40/50/60mgを1日2回 放射線照射日のみ内服
放射線 1.8Gy × 28回 計50.4Gy

nal-IRI+5-FU/LV

nal-IRI 70mg/m² (UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28, UGT1A1*6/*28を有する症例では50mg/m²) day 1
5-FU 2400mg/m² day1 46時間投与
レボホリナートカルシウム I-LV 200mg/m² day1
2週ごと

国内では、膵癌術後補助化学療法はS-1療法が第一選択である。