

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

# 膵癌(腺癌)

2021年 第2版 - 2021年2月25日

## **NCCN.org**

NCCN Guidelines for Patients®はwww.nccn.org/patientsにてご利用になれます。

監訳:日本膵臓学会

作成:医療イノベーション推進センター

膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引

\*Margaret A. Tempero, MD/Chair † # Mary Dillhoff, MD ¶ **UCSF** Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

\*Mokenge P. Malafa, MD/Vice Chair ¶ Moffitt Cancer Center

Mahmoud Al-Hawary, MD ¶ University of Michigan Rogel Cancer Centerr

Stephen W. Behrman, MD ¶ The University of Tennessee Health Science Center

Al B. Benson III, MD † Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Dana B. Cardin, MD † Vanderbilt-Ingram Cancer Center

E. Gabriela Chiorean, MD † Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Vincent Chung, MD † City of Hope National Medical Center

Brian Czito, MD § **Duke Cancer Institute** 

Marco Del Chiaro, MD, PhD ¶ University of Colorado Cancer Center

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center -James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Timothy R. Donahue, MD ¶ **UCLA Jonsson Comprehensive** Cancer Center

Efrat Dotan, MD † Fox Chase Cancer Center

Cristina R. Ferrone, MD ¶ Massachusetts General Hospital Cancer Center

Christos Fountzilas, MD ‡ Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Jeffrev Hardacre, MD ¶ Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

William G. Hawkins. MD ¶ Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Kelsey Klute, MD † Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Andrew H. Ko, MD † **UCSF** Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

John W. Kunstman, MD, MHS ¶ Yale Cancer Center/ **Smilow Cancer Hospital** 

Noelle LoConte, MD † University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Andrew M. Lowy, MD ¶ UC San Diego Moores Cancer Center

Cassadie Moravek ¥ Pancreatic Cancer Action Network

Eric K. Nakakura. MD ¶ **UCSF Helen Diller Family** Comprehensive Cancer Center

Amol K. Narang, MD § The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Jorge Obando, MD ¤ **Duke Cancer Institute** 

Patricio M. Polanco, MD ¶ **UT Southwestern Simmons** Comprehensive Cancer Center

Sushanth Reddy, MD ¶ O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Marsha Reyngold, MD, PhD § Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Courtney Scaife, MD ¶ **Huntsman Cancer Institute** at the University of Utah

Jeanne Shen. MD ≠ Stanford Cancer Institute

Charles Vollmer Jr., MD ¶ Abramson Cancer Center at the University of Pennsylvania

Robert A. Wolff, MD ¤ † The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Brian M. Wolpin, MD, MPH + Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

#### **NCCN**

Beth Lynn RN, BS, CMSRN Giby George, MD

NCCNガイドライン委員会に関する情報開示

¤ 消化器病学

+血液学/血液腫瘍学

†腫瘍内科学

≠ 病理学

¥患者擁護団体

§ 放射線療法/放射線腫瘍学

¶外科学/腫瘍外科学

\* 考察セクション執筆委員会

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

<u>膵癌委員会メンバー</u> ガイドライン更新の要約

## はじめに

膵癌の臨床的疑い/膵管および/または胆管拡張所見あり(PANC-1)

切除可能例、治療(PANC-2)

切除可能境界例、転移なし(PANC-3)

局所進行例(PANC-4)

手術時に切除不能と判明(PANC-6)

術後補助療法(PANC-7)

転移例、一次治療および維持療法(PANC-8)

切除後の再発例(PANC-10)

転移例の再発時の治療(PANC-11)

診断、画像検査および病期分類の原則(PANC-A)

膵癌画像検査報告用テンプレート(PANC-A、5 of 8)

ステントによる管理の原則(PANC-B)

診断時の切除可能性の判定基準(PANC-C、1 of 2)

術前補助療法後の切除の基準(PANC-C、2 of 2)

手術術式の原則(PANC-D)

病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告(PANC-E)

全身療法の原則(PANC-F)

放射線療法の原則(PANC-G)

緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)

## 病期分類(ST-1)

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。

臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験の オンライン検索はこちらから: https:// www.nccn.org/clinical\_trials/member\_ institutions.aspx

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー:特に指定のない限り、推奨はすべてカテゴリー2Aである。

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーを参照。

NCCNの望ましさによるカテゴリー:

いずれの推奨も適切と考えられる。

NCCNの望ましさによるカテゴリーを参照。

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2021

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

NCCN膵癌ガイドライン2021年第1版から2021年第2版への更新内容は以下の通りである:

#### MS-1

・以下のトピックに対応する考察の項が更新された:概要、危険因子と遺伝的素因、膵臓の前癌性病変、および局所進行例または転移例に対する全身療法のアプローチ

NCCN膵癌ガイドライン2020年第1版から2021年第1版への更新内容は以下の通りである:

#### 全般的な変更:

- 「手術時の切除不能」が「手術時に切除不能と判明」に変更された。
- ・局所進行例のアルゴリズムが切除可能境界例のアルゴリズムの後ろ、「手術時に切除不能と判明」の前に移動された。ページ番号とリンクが更新された。PANC-1
- ・脚注a、以下を追加するために変更された:「……(緩和ケアおよび支持療法の原則[PANC-H]を参照のこと。)」

#### PANC-2

- 治療、2番目の選択肢が変更された:「術前補助療法を考慮している場合はEUSガイド下生検、 臨床的に適応があればステントを考慮」
- •「術前補助療法を考慮……」の後の項目が削除された:「臨床的に適応があればステントを考慮」

#### PANC-5

- 見出しが変更された:「二次二次以降の治療」(PANC-9も同様)
- •全身状態良好、進行なし、二次以降の治療の選択肢が追加された:「全身療法を継続」

#### PANC-6

- ・見出しが「局所進行例」から「手術時に切除不能と判明」に変更された
- 黄疸なし、治療が変更された: 「臨床的に適応があれば胃空腸吻合術を考慮<del>(予防的胃空腸吻合術はカテゴリー2B)</del>」
- 黄疸あり、治療が変更された:「*臨床的に適応があれば*胃空腸吻合術<del>(予防的胃空腸吻合術はカテゴリー2B)</del>」

## PANC-7

- 次の脚注が変更された:「……術後の補助化学療法(または術前補助療法として施行されなかった場合は術後化学放射線療法)……の候補となる……」
- ・次の脚注が追加された:「再発所見のないCA19-9上昇は、明確な治療適応とはならない。」

## PANC-A, 5 of 8

- ・部位が追加された: 膵頸部(SMV/PVの上の前方)
- ・脚注が追加された:「PANC-D(2 of 2)の膵頸部病変の管理を参照のこと。」

#### PANC-D 2 of 2

- セクションが追加された:「局所再発膵管癌(腺癌)の手術:」
- 脚注が追加された: Moletta L, Serafini S, Valmasoni M, et al.Surgery for recurrent pancreatic cancer: Is it effective?Cancers (Basel) 2019;11(7):991.

## PANC-E

- ・この節は大幅に改訂された。
- ・参考文献が更新された。



## 膵癌 (腺癌)

NCCN膵癌ガイドライン2020年第1版から2021年第1版への更新内容は以下の通りである:

#### PANC-F, 4 of 8

• ペムブロリズマブ、参考文献が追加された: Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020;38:1-10.

## PANC-F, 5 of 8

- 文言が削除された: 「全身状態良好」
- ・オラパリブ(BRCA1/2の生殖細胞系列変異が陽性の場合のみ)が「特定の状況で有用」から「望ましいレジメン」に移動された
- 一部のレジメンが「特定の状況で有用」から「その他の推奨レジメン」に移動された:
  - ◊ カペシタビン
  - ◇ スケジュールを変更したゲムシタビン+ナブパクリタキセル(カテゴリー2B)
  - ◇ ゲムシタビン単剤(カテゴリー2B)
- FOLFIRI(望ましいレジメン)が削除され、5-FU±イリノテカン(特定の状況で有用)に置き換えられた
- FOLFOX(カテゴリー2B)が「その他の推奨レジメン」から「特定の状況で有用」に移動された
- ・脚注が削除された:「多剤併用レジメンについてはECOG PS 0~2、単剤の選択肢についてはECOG PS 0~3。」
- ・脚注が追加された:「オキサリプラチンに関連した進行性の神経障害またはオキサリプラチンに対するアレルギーを認める症例では、維持療法として5-FU±イリープラカンを考慮してもよい。」
- ・脚注が追加された: FOLFOXは維持療法ではあまり用いられないが、消化管毒性が懸念される場合には、イリノテカンをベースとする治療法の代替として考慮してもよい。

## PANC-F, 6 of 8

• 見出しが変更された: 「局所進行/転移例に対する<del>二次</del>二次以降の治療および再発例の治療

## PANC-F, 8 of 8

• 参考文献が追加された: Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020;38:1-10.

#### PANC-G

- ・この節は大幅に改訂された。
- ・参考文献が更新された。

#### PANC-H

- ・抑うつ、疼痛、栄養不良
- ▶ 項目が変更された:「<del>必要に応じて</del>利用可能であれば緩和ケアサービスによる正式な評価」
- ▶項目が変更された:「<del>状況に応じて</del>利用可能であれば栄養士による栄養評価
- ▶症状、文言が変更された:「膵外分泌機能不全」
- ・脚注が追加された:「高度なケア計画を行うことを検討すること。」

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引

<u>目次</u> 老室

はじめに

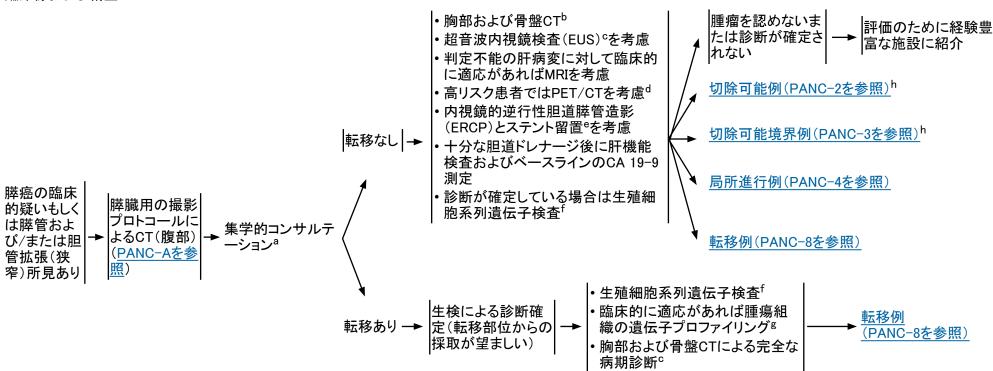
診断中の管理と切除可能性について決定を下す際には、適切な画像検査の結果を用いて、経験豊富な施設での集学的コンサルテーションを行うべきである。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

#### 臨床像および精査



- a 集学的な検討には画像診断学、治療的内視鏡、腫瘍内科学、放射線腫瘍学、外科学、病理学、老年医学、緩和ケア(緩和ケアおよび支持療法の原則[PANC-H]を参照)の専門家が関わることが理想である。 栄養士へのコンサルテーションを考慮すること。NCCN Guidelines for Older Adult OncologyおよびNCCN Guidelines for Palliative Careを参照のこと。
- b 禁忌がない限り、造影剤を使用して撮影する。
- © 原発部位を確認するためのEUS。臨床的に適応がある場合はEUSガイド下生検。
- d 高リスク患者では、正式な膵臓用撮影プロトコールによるCTの終了後に、膵外転移を検出する目的でPET/CTを考慮してもよい。ただし、この検査は高品質の造影CTの代替とはならない。<u>診断、画像検査および病期分類の原則(PANC-A)を参照のこと。</u>
- e ステントによる管理の原則(PANC-B)を参照のこと。

- 「 膵癌と確認された患者には、遺伝性癌症候群を検索する包括的な遺伝子パネル検査を用いた生殖細胞系列遺伝子検査が推奨される。病的変異の検査で陽性と判定された患者および癌(特に膵癌)の家族歴がある患者には、変異の有無に関係なく遺伝カウンセリングが推奨される。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.考察およびNCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreaticを参照のこと。
- g 癌治療の適応がある局所進行/転移例には、頻度の低い変異を同定するための腫瘍/体細胞遺伝子プロファイリングが推奨される。具体的には次のようなactionableな体細胞遺伝子の所見の検査を考慮する(これらに限らない):融合遺伝子(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突然変異(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)、ミスマッチ修復(MMR)異常(腫瘍のIHC、PCR法またはNGSで検出)。腫瘍組織での検査が望ましいが、腫瘍組織での検査が不可能な場合は、cell-free DNA検査を考慮することができる。考察を参照のこと。
- h 診断時の切除可能性の判定基準(PANC-C)を参照のこと。

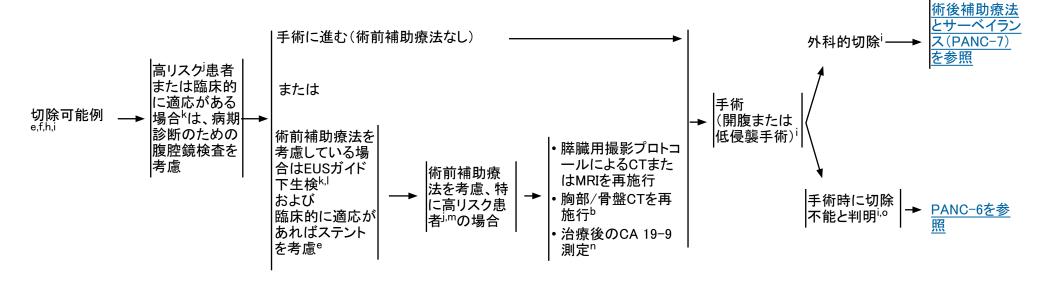
注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

切除可能例

治療



- b 禁忌がない限り、造影剤を使用して撮影する。
- e ステントによる管理の原則(PANC-B)を参照のこと。
- 「 膵癌と確認された患者には、遺伝性癌症候群を検索する包括的な遺伝子パネル 検査を用いた生殖細胞系列遺伝子検査が推奨される。病的変異の検査で陽性と 判定された患者および癌(特に膵癌)の家族歴がある患者には、変異の有無に関 係なく遺伝カウンセリングが推奨される。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.考察およびNCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk

Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreaticを参照のこと。

- h 診断時の切除可能性の判定基準(PANC-C)を参照のこと。
- 「手術術式の原則(PANC-D)および病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告(PANC-E)を参照のこと。
- 」 高リスクの特徴としては、画像所見、CA 19-9値の著高、大きな原発腫瘍、所属リンパ 節腫大、過度の体重減少、極度の疼痛などがある。

- k 診断、画像検査および病期分類の原則(PANC-A)を参照のこと。
- | 補助検査に備えて十分な組織を得るため、可能であればコア生検が推奨される。
- ™ 術前補助療法について特定のレジメンを推奨するにはエビデンスが限られており、化学療法と化学放射線療法の利用に関する診療手順は一定していない。許容可能な術前補助療法の選択肢については全身療法の原則(PANC-F)を参照のこと。ときに続けて化学放射線療法を追加することもある。放射線療法の原則(PANC-G)を参照のこと。大半のNCCN加盟施設は、経験豊富な施設での術前補助療法または経験豊富な施設と連携した術前補助療法を好んで選択している。
- n CA 19-9値の上昇は、必ずしも癌または進行例であることを意味するとは限らない。CA 19-9は、胆道の感染症(胆管炎)、炎症、閉塞(悪性または良性)によっても上昇することがある。さらに、ルイス抗原陰性の患者ではCA 19-9が検出できない場合がある(考察を参照)。
- 緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)を参照のこと。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

#### 切除可能境界例転移なし 治療 評価のために 癌の確認なし 経験豊富な施 (自己免疫性膵炎を除外) 設に紹介 生検を 癌の確認 再施行 • 生検、EUSガイ なし ド下穿刺吸引 生検(FNA)が 望ましい<sup>k,l</sup> 生検陽性f 未施行の場 合は、病期診 病期診断のた 切除可能境界 断のための めの腹腔鏡検 何h,k 腹腔鏡検査を 査を考慮<sup>k</sup> 膵臓用撮影プ 考慮 ベースラインの 手術時に切除 ロトコールに → PANC-6を参照 CA 19-9測定<sup>n</sup> 不能と判明<sup>i,o</sup> よるCTまたは ERCPとステ MRI(腹部) 胸部/骨盤 $CT_p$ 治療後のCA 19-9測定<sup>n</sup> 伝移例(PANC-8)を参照

- b 禁忌がない限り、造影剤を使用して撮影する。
- e ステントによる管理の原則(PANC-B)を参照のこと。
- f 膵癌と確認された患者には、遺伝性癌症候群を検索する包括的な遺伝子パネル検査を用いた生殖細胞系列遺伝子検査が推奨される。病的変異の検査で陽性と判定された患者および癌(特に膵癌)の家族歴がある患者には、変異の有無に関係なく遺伝カウンセリングが推奨される。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.考察およびNCCNガイドラインNCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreaticを参照のこと。
- h 診断時の切除可能性の判定基準(PANC-C)を参照のこと。
- 「 手術術式の原則(PANC-D)および病理学的分析: 切除標本のオリエンテーション、切り 出しおよび報告(PANC-E)を参照のこと。
- k 診断、画像検査および病期分類の原則(PANC-A)を参照のこと。

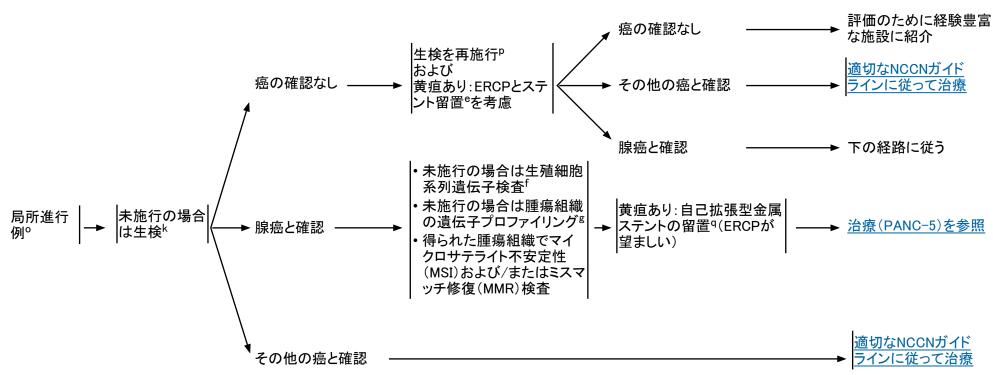
- ─ 補助検査に備えて十分な組織を得るため、可能であればコア生検が推奨される。
- ™ 術前補助療法について特定のレジメンを推奨するにはエビデンスが限られており、化学療法と化学放射線療法の利用に関する診療手順は一定していない。許容可能な術前補助療法の選択肢については全身療法の原則(PANC-F)を参照のこと。ときに続けて化学放射線療法を追加することもある。放射線療法の原則(PANC-G)を参照のこと。大半のNCCN加盟施設は、経験豊富な施設での術前補助療法または経験豊富な施設と連携した術前補助療法を好んで選択している。
- n CA 19-9値の上昇は、必ずしも癌または進行例であることを意味するとは限らない。CA 19-9は、胆道の感染症(胆管炎)、炎症、閉塞(悪性または良性)によっても上昇することがある。さらに、ルイス抗原陰性の患者ではCA 19-9が検出できない場合がある(<u>考察を参照</u>)。
- 緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)を参照のこと。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 表窓

局所進行例 精査



## e ステントによる管理の原則(PANC-B)を参照のこと。

「 膵癌と確認された患者には、遺伝性癌症候群を検索する包括的な遺伝子パネル検査を用いた生殖細胞系列遺伝子検査が推奨される。病的変異の検査で陽性と判定された患者および癌(特に膵癌)の家族歴がある患者には、変異の有無に関係なく遺伝カウンセリングが推奨される。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.考察およびNCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreaticを参照のこと。

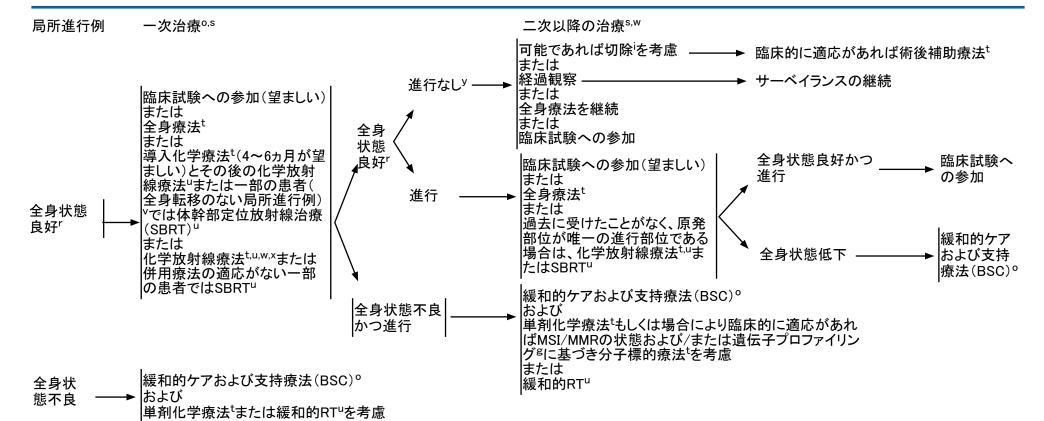
- g 癌治療の適応がある局所進行/転移例には、頻度の低い変異を同定するための腫瘍/体細胞遺伝子プロファイリングが推奨される。具体的には次のようなactionableな体細胞遺伝子の所見の検査を考慮する(これらに限らない):融合遺伝子(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突然変異(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)、MMR異常(腫瘍のIHC、PCR法またはNGSで検出)。腫瘍組織での検査が望ましいが、腫瘍組織での検査が不可能な場合は、cell-free DNA検査を考慮することができる。考察を参照のこと。
- k <u>診断、画像検査および病期分類の原則(PANC-A)を参照のこと</u>。
- 緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)を参照のこと。
- p 集学的施設でのEUSガイド下FNAおよびコア生検が望ましい。EUSガイド下生検が不可能な場合は、CTガイド下生検を施行することができる。
- q 腹腔鏡検査または開腹時に胆道バイパス術が施行されなかった場合。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引

<u>目次</u> 考察



- g 癌治療の適応がある局所進行/転移例には、頻度の低い変異を同定するための腫瘍/体細胞遺伝子プロファイリングが推奨される。具体的には次のようなactionableな体細胞遺伝子の所見の検査を考慮する(これらに限らない):融合遺伝子(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突然変異(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)、MMR異常(腫瘍のIHC、PCR法またはNGSで検出)。腫瘍組織での検査が望ましいが、腫瘍組織での検査が不可能な場合は、cell-free DNA検査を考慮することができる。考察を参照のこと。
- 「手術術式の原則(PANC-D)および病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告(PANC-E)を参照のこと。
- 緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)を参照のこと。
- r ECOG PSが0~1であり、胆道ドレナージが良好で、十分な栄養摂取が認められる場合、ならびにECOG PSが0~2であり、ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセルを考慮している場合と定義する。

- \* 治療効果を評価するための一連の画像検査。診断、画像検査および病期分類の原則(PANC-A)を参照のこと。\_\_\_\_
- t 全身療法の原則(PANC-F)を参照のこと。
- u 放射線療法の原則(PANC-G)を参照のこと。
- ▼ 適応がある場合は、遠隔転移巣を評価するために腹腔鏡検査を施行する。
- ▼ 化学放射線療法は、全身化学療法の施行中に転移がみられなかった症例のみに限定すべきである。
- \* LAP-07試験のデータに基づけば、ゲムシタビン単剤療法後に従来の化学放射線療法を追加することに明確な生存期間延長効果はない。化学放射線療法は、局所制御を改善し、再治療が必要になる時期を遅らせられる可能性がある。(Hammel P, et al.AMA 2016;315:1844-1853.)
- 9 画像上で著明な改善が認められる場合、手術を考慮するために患者を経験豊富な施設に紹介すべきである。ただし、たとえ有効な治療が行われていても、画像上で原発巣の退縮がみられない場合も多い。画像上での安定と著明な臨床的改善またはCA19-9値の低下が認められる場合も、評価のために患者を紹介すべきである。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



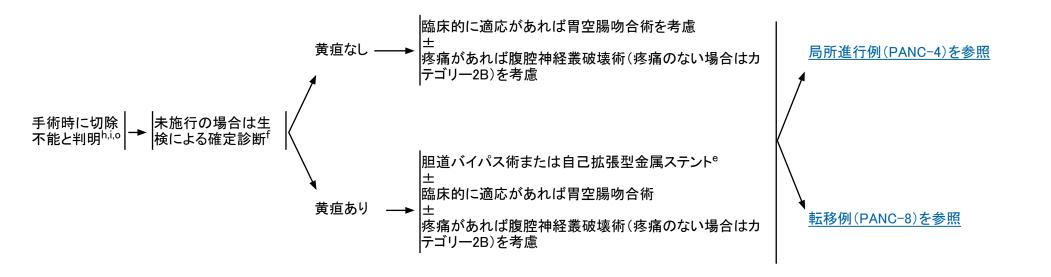
## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

手術時に切除不能と判明

治療



## e ステントによる管理の原則(PANC-B)を参照のこと。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>「</sup> 膵癌と確認された患者には、遺伝性癌症候群を検索する包括的な遺伝子パネル検査を用いた生殖細胞系列遺伝子検査が推奨される。病的変異の検査で陽性と判定された患者および癌(特に膵癌)の家族歴がある患者には、変異の有無に関係なく遺伝カウンセリングが推奨される。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.考察およびNCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreaticを参照のこと。

h 診断時の切除可能性の判定基準(PANC-C)を参照のこと。

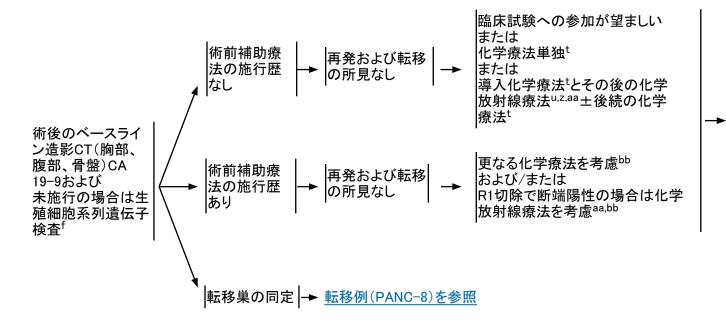
<sup>「</sup>手術術式の原則(PANC-D)および病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告(PANC-E)を参照のこと。

<sup>○</sup> 緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)を参照のこと。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

術後補助療法サーベイランス



サーベイランスを2年間 は3~6ヵ月毎、その後は 臨床的に適応があれば6 ~12ヵ月毎:

- 病歴と診察による症状の評価
- CA 19-9(カテゴリー 2B) <sup>cc</sup>
- 胸部造影CTと腹部および骨盤の造影CTまたはMRIを考慮

切除後の再発例 (PANC-10を参照)

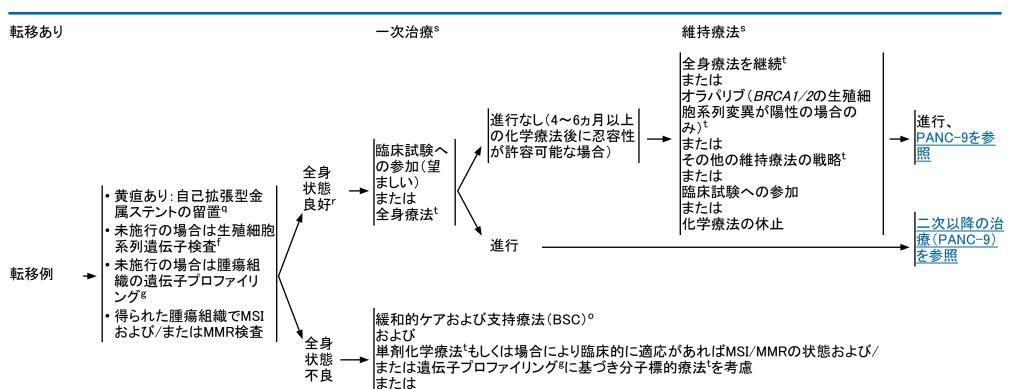
- 「 膵癌と確認された患者には、遺伝性癌症候群を検索する包括的な遺伝子パネル検査を用いた生殖細胞系列遺伝子検査が推奨される。病的変異の検査で陽性と判定された患者および癌(特に膵癌)の家族歴がある患者には、変異の有無に関係なく遺伝カウンセリングが推奨される。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.考察およびNCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreaticを参照のこと。
- t 全身療法の原則(PANC-F)を参照のこと。
- u 放射線療法の原則(PANC-G)を参照のこと。
- aa 断端陽性を理由として化学放射線療法を考慮している場合は、化学放射 線療法の前に化学療法を施行すべきである。
- bb 術前補助療法として化学放射線療法または化学療法を受けた患者も術後の補助化学療法(または術前補助療法として施行されなかった場合は術後化学放射線療法)および集学的検討の候補となる。術後補助療法の選択肢は、術前補助療法に対する反応とその他の臨床上の考慮事項によって異なってくる。
- © 再発所見のないCA19-9上昇は、明確な治療適応とはならない。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引 目次

考察



- 「 膵癌と確認された患者には、遺伝性癌症候群を検索する包括的な遺伝子パネル 検査を用いた生殖細胞系列遺伝子検査が推奨される。病的変異の検査で陽性と 判定された患者および癌(特に膵癌)の家族歴がある患者には、変異の有無に関係なく遺伝カウンセリングが推奨される。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.考察およびNCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreaticを参照のこと。
- B 癌治療の適応がある局所進行/転移例には、頻度の低い変異を同定するための腫瘍/体細胞遺伝子プロファイリングが推奨される。具体的には次のようなactionableな体細胞遺伝子の所見の検査を考慮する(これらに限らない):融合遺伝子(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突然変異(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)、MMR異常(腫瘍のIHC、PCR法またはNGSで検出)。腫瘍組織での検査が望ましいが、腫瘍組織での検査が不可能な場合は、cell-free DNA検査を考慮することができる。考察を参照のこと。
- 緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)を参照のこと。
- q 腹腔鏡検査または開腹時に胆道バイパス術が施行されなかった場合。
- 「ECOG PSが0~1であり、胆道ドレナージが良好で、十分な栄養摂取が認められる場合、ならびにECOG PSが0~2であり、ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセルを考慮している場合と定義する。
- s 治療効果を評価するための一連の画像検査。診断、画像検査および病期分類の原則(PANC-A)を参照のこと。
- t 全身療法の原則(PANC-F)を参照のこと。
- u 放射線療法の原則(PANC-G)を参照のこと。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

緩和的RTu

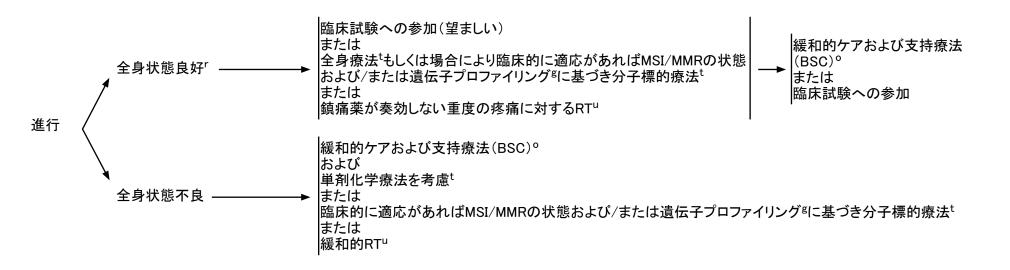
## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引 目次

進行

二次以降の治療<sup>s</sup>



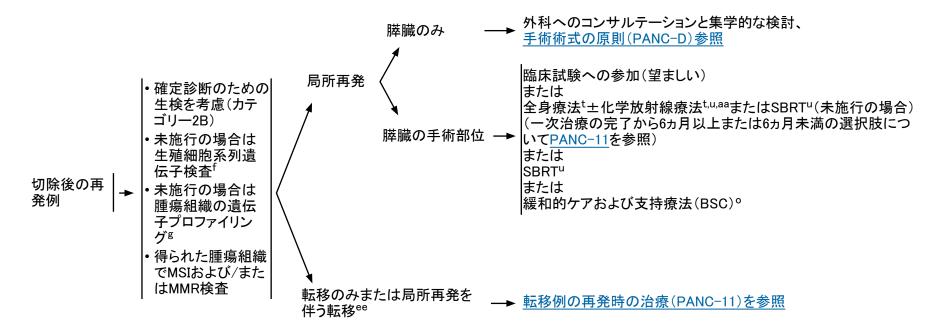
- <sup>8</sup> 癌治療の適応がある局所進行/転移例には、頻度の低い変異を同定するための腫瘍/体細胞遺伝子プロファイリングが推奨される。具体的には次のようなactionableな体細胞遺伝子の所見の検査を考慮する(これらに限らない):融合遺伝子(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突然変異(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)、MMR異常(腫瘍のIHC、PCR法またはNGSで検出)。腫瘍組織での検査が望ましいが、腫瘍組織での検査が不可能な場合は、cell-free DNA検査を考慮することができる。考察を参照のこと。
- 緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)を参照のこと。
- 「ECOG PSが0~1であり、胆道ドレナージが良好で、十分な栄養摂取が認められる場合、ならびにECOG PSが0~2であり、ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセルを考慮している場合と定義する。
- 瘍のIHC、PCR法またはNGSで検出)。腫瘍組織での検査が望ましいが、腫瘍組織での S 治療効果を評価するための一連の画像検査。<u>診断、画像検査および病期分類の原則</u> 検査が不可能な場合は、cell-free DNA検査を考慮することができる。考察を参照のこ (PANC-A)を参照のこと。
  - t 全身療法の原則(PANC-F)を参照のこと。
  - u 放射線療法の原則(PANC-G)を参照のこと。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引

切除後の再発例 再発時の治療<sup>dd</sup>



- 「 膵癌と確認された患者には、遺伝性癌症候群を検索する包括的な遺伝子パネル 検査を用いた生殖細胞系列遺伝子検査が推奨される。病的変異の検査で陽性と 判定された患者および癌(特に膵癌)の家族歴がある患者には、変異の有無に関係なく遺伝カウンセリングが推奨される。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.考察およびNCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreaticを参照のこと。
- <sup>8</sup> 癌治療の適応がある局所進行/転移例には、頻度の低い変異を同定するための腫瘍/体細胞遺伝子プロファイリングが推奨される。具体的には次のようなactionableな体細胞遺伝子の所見の検査を考慮する(これらに限らない):融合遺伝子(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突然変異(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)、MMR異常(腫瘍のIHC、PCR法またはNGSで検出)。腫瘍組織での検査が望ましいが、腫瘍組織での検査が不可能な場合は、cell-free DNA検査を考慮することができる。考察を参照のこと。
- 緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)を参照のこと。
- t 全身療法の原則(PANC-F)を参照のこと。
- u 放射線療法の原則(PANC-G)を参照のこと。
- aa 断端陽性を理由として化学放射線療法を考慮している場合は、化学放射線療法の前に化学療法を施行すべきである。
- dd 良好な全身状態が維持されている患者のみに限定すべきである。
- ee 孤立性肺転移の治療に関する詳細については、考察を参照のこと。

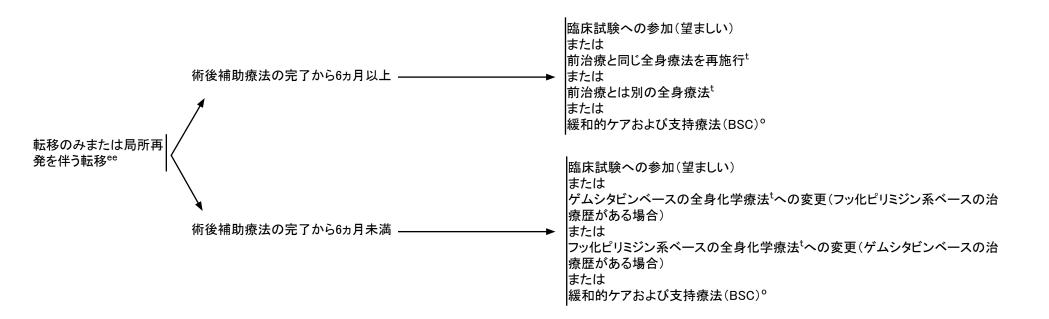
注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

転移例 再発時の治療<sup>dd</sup>



注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>○</sup> 緩和ケアおよび支持療法の原則(PANC-H)を参照のこと。

t 全身療法の原則(PANC-F)を参照のこと。

dd 良好な全身状態が維持されている患者のみに限定すべきである。

ee 孤立性肺転移の治療に関する詳細については、<u>考察を参照のこと</u>。



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老容

#### 診断、画像検査および病期分類の原則

- ・診断中の管理と切除可能性について決定を下す際には、病変の進展度を評価する質の高い適切な画像検査の結果に基づいて、経験豊富な施設での集学的コンサルテーションを行うべきである。切除手術は膵切除術の年間施行件数の多い(最低15~20件)施設で行われるべきである。
- ・十分な病期診断と切除可能性の評価を可能にするため、膵臓の評価に特化した高品質の撮像を初診時(標準的なCT画像がすでにある場合も)(手術の4週間以内が望ましい)と術前補助療法の終了後に施行すべきである。画像検査は可能であればステント留置前に施行すべきである。
- 画像検査には、膵臓の評価に特化した腹部造影CT(望ましい)または造影MRIを含めるべきである。
- ▶多列CT(MDCT)血管造影(2時相の膵臓用撮影プロトコールを用いてスライス厚の小さい[1mm未満が望ましい]水平断像を造影下の膵実質相と門脈相で撮影する)は、膵臓の画像検査に特化した手法である。撮影範囲については、完全な病期診断のため、各施設の慣例に従って胸部および骨盤まで拡大することができる。腸間膜血管系に対する原発腫瘍の位置関係を精密に描出できるほか、1cm未満の転移巣も検出可能であることから、多断面再構成が望ましい。「MDCTの膵癌撮影用プロトコール」PANC-A(3 of 8)を参照のこと。
- ▶ MRIは問題解決のために最も頻用されている手法であり、CTで判定できない肝病変を評価する場合や、疑わしい膵腫瘍がCTで描出されない場合、造影CT を施行できない場合(静注ヨード造影剤に対する重度のアレルギーがある症例など)によく用いられる。このように多くの病院や画像検査施設で主な画像検査 法にMDCTが採用されている傾向については、MRIがCTと比較して高価で、広く普及していないことが主な要因となっている。「MRIの膵癌撮影用プロトコール」 PANC-A(4 of 8)を参照のこと。
- ・切除可能性の判定については、完全な病期診断を含めた膵臓の評価に特化した画像検査後に集学的なミーティング/協議を行い、そこでの合意をもって決定する べきである。至適な画像診断に必須となるすべての基準が完全に評価および報告されることを保証して、決定プロセスを改善するため、画像検査による病期診断 報告用のテンプレートを使用することが望ましい²。「膵癌画像検査報告用テンプレート」PANC-A(5 of 8)を参照のこと。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014;270(1):248–260.



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

#### 診断、画像検査および病期分類の原則

- PET/CT(静注ヨード造影剤を使用しない)の役割は依然として不明確である。前述のような静注造影剤を使用する診断目的のCTまたはMRIには、各施設の慣例に従って機能的PETを併用することができる。高リスク<sup>b</sup>患者では、正式な膵臓用撮影プロトコールによるCTの終了後に、膵外転移を検出する目的でPET/CTを考慮してもよい。ただし、この検査は高品質の造影CTの代替とはならない。
- ・EUSはルーチンな病期診断ツールとしては推奨されない。選択された症例では、EUSが病期診断のためのCTを補完する検査法となりうる。
- ・切除可能例においては、EUS-FNA/穿刺生検(FNB)は経皮的アプローチと比べて良好な生検材料を採取でき、より安全で、腹膜播種の危険性も低いため、CTガイド下FNAよりも望ましい。臨床的に膵癌が強く疑われる場合は、悪性の確定診断を目的として切除前に生検を施行する必要はなく、診断価値の低い生検によって外科的切除の施行を遅らせるべきではない。
- 一部の施設では、放射線学的検査で検出されない転移病変を除外するために(特に膵体尾部病変の場合)、手術または化学放射線療法の施行前にルーチンに、あるいは播腫性転移のリスクが高い<sup>b</sup>症例に限定して、病期診断を目的とした腹腔鏡検査が施行されている。病期診断を目的とした腹腔鏡検査の際に診断補助検査として術中超音波検査を施行することもできる。
- ・腹腔鏡検査または開腹時に採取された洗浄液の細胞診で陽性と判定された場合は、M1と同等である。このような患者がすでに切除を受けている場合は、M1例として治療すべきである。
- 局所進行/転移例に対し、当委員会では、治療効果を判定するための造影CT(ルーチンなシングルスライス法による門脈相の撮影、または手術を検討している場合は膵臓用撮影プロトコールによる撮影)または造影MRIによる既知の病巣の連続撮影を推奨する。しかしながら、画像上で客観的な進行所見が認められなくとも、臨床所見から進行が確認される場合のあることが知られている。
- ・最近の後ろ向き研究から、術前補助療法を受けた切除可能境界例および局所進行例において、画像検査上での特徴は切除可能性について信頼性の高い指標にはならないことが示唆されている。切除可能性および外科的治療法の判断は、集学的な検討で個別の状況に基づいて行うべきである(参考資料は<u>考察を参</u>照)。

<sup>▶</sup> 高リスク患者の指標としては、切除可能境界例、CA 19-9値の著高、大きな原発腫瘍、所属リンパ節腫大などが考えられる。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

膵癌 (腺癌)

#### MDCTの膵癌撮影用プロトコール。

パラメーター	詳細
スキャンの種類	ヘリカル(64列以上の装置が望ましい)
スライス厚	できるだけ薄く(3mm未満)。可能であれば1mm未満(0.5~1mm)が望ましい。
間隔	スライス厚と同じ(ギャップなし)
経口造影剤	中性の造影剤(経口用の陽性造影剤は三次元[3D]処理および最大値投影[MIP]処理画像に悪 影響を及ぼす可能性がある)
静注造影剤	ヨード造影剤(高濃度[>300mg I/L]のものが望ましい)を3~5mL/sの速度で静注する。Kv値を低く設定する場合は、より低濃度の造影剤を使用することができる。
撮像のタイミング	造影剤の投与開始後、40~50秒で膵実質相、65~70秒で門脈相
画像の再構成および表示	- 水平断像および2~3mm間隔の多断面再構成(冠状断面および各施設の慣例に従い矢状断面) - 血管評価(動脈および静脈)のためのMIPまたは3D volumetric thick section

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>°</sup> 次の文献より改変: Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al.Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association.Radiology 2014 Jan;270(1):248–260.



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老窓

## 診断、画像検査および病期分類の原則 MRIの膵癌撮影用プロトコール<sup>d</sup>

シーケンス	断面	スライス厚
T2強調シングルショット高速スピンエコー(SSFSE)	冠状断士水平断	<6 mm
T1強調in-phaseおよびopposed-phaseグラジエントエコー(GRE)	水平断	<6 mm
T2強調脂肪抑制高速スピンエコー(FSE)	水平断	<6 mm
拡散強調画像(DWI)	水平断	<6 mm
静注造影剤(ガドリニウム <sup>e</sup> )投与前および投与後(動的)の三次元T1強調脂肪抑制グラジエントエコー(膵実質相、門脈相、平衡相)	水平断	2~3mmの範囲で最小(重なりが ある場合は4~6mm)
T2強調MR胆管膵管撮影(MRCP)(三次元の高速緩和高速スピンエコー [FRFSE]が望ましい)	冠状断	<3 mm

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

d Sheridan MB, Ward J, Guthrie JA, et al.Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: a comparative study with receiver operating characteristic analysis. AJR Am J Roentgenol 1999 Sep;173 (3):583-90.

<sup>©</sup> 重度のヨード造影剤アレルギーのために造影CTが施行できない患者で、腎不全またはガドリニウム造影剤の禁忌がある場合には、単純MRIを選択してもよい。



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

診断、画像検査および病期分類の原則 膵癌画像検査報告用テンプレート。

形態学的評価			
外観(膵実質相)	□ 低吸収	□ 等吸収	□ 高吸収
大きさ(水平断像における最大径[cm])	□ 測定可能	□ 測定不能(等吸収の腫瘍)	
部位	ロ 膵頭部/鉤状突起 (SMVの右側)	□ 膵頸部(SMV/PV上の前 方) <sup>f</sup>	□ 膵体部/膵尾部 (SMVの左側)
膵管の狭小化/急激な途絶(上流の拡張の有無は問わない)	ロあり	ロなし	
胆管の急激な途絶(上流の拡張の有無は問わない)	ロあり	ロなし	

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

c 次の文献より改変: Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al.Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association.Radiology 2014 Jan;270(1):248-260.

f PANC-D(2 of 2)の膵頸部病変の管理を参照のこと。



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> \*\*窓

#### 診断、画像検査および病期分類の原則 膵癌画像検査報告用テンプレート<sup>c</sup>

動脈の評価				
上腸間膜動脈(SMA)への接触	ロあり	ロなし		
充実性軟部組織の接触の程度	□ ≤180	□ >180		
かすんだ高吸収域/線状影の接触の程度	□ ≤180	□ >180		
局所的な血管狭小化または輪郭不整	ロあり	ロなし		
SMA第1枝への進展	ロあり	ロなし		
腹腔動脈への接触	□あり	ロなし		
充実性軟部組織の接触の程度	□ ≤180	□ >180		
かすんだ高吸収域/線状影の接触の程度	□ ≤180	□ >180		
局所的な血管狭小化または輪郭不整	ロあり	ロなし		
	T	T		
総肝動脈(CHA)への接触	□あり	ロなし		
充実性軟部組織の接触の程度	□ ≤180	□ >180		
かすんだ高吸収域/線状影の接触の程度	□ ≤180	□ >180		
局所的な血管狭小化または輪郭不整	ロあり	ロなし		
腹腔動脈への進展	ロあり	ロなし		
右/左肝動脈分岐部への進展	□あり	ロなし		
	T	T		
動脈の変異	□あり	ロなし		
解剖の変異	□ 副右肝動脈	口 置換右肝動脈	□ 置換総肝動脈	□ その他(置換または副肝動脈の起始部)
変異血管の接触	ロあり	ロなし		
充実性軟部組織の接触の程度	□ ≤180	□ >180		
かすんだ高吸収域/線状影の接触の程度	□ ≤180	□ >180		
局所的な血管狭小化または輪郭不整	ロあり	ロなし		

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

c 次の文献より改変: Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al.Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association.Radiology 2014 Jan;270(1):248-260.



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老容

#### 診断、画像検査および病期分類の原則 膵癌画像検査報告用テンプレート<sup>c</sup>

静脈の評価			
門脈本幹(MPV)への接触	ロあり	ロなし	□ 完全閉塞
充実性軟部組織の接触の程度	□ ≤180	□ >180	
かすんだ高吸収域/線状影の接触の程度	□ ≤180	□ >180	
局所的な血管狭小化または輪郭不整(牽引または涙滴状陰影)	ロあり	ロなし	
上腸間膜静脈(SMV)への接触	ロあり	ロなし	□ 完全閉塞
充実性軟部組織の接触の程度	□ ≤180	□ >180	
かすんだ高吸収域/線状影の接触の程度	□ ≤180	□ >180	
局所的な血管狭小化または輪郭不整(牽引または涙滴状陰影)	ロあり	ロなし	
拡張	ロあり	ロなし	
その他			
静脈内の血栓(腫瘍、bland thrombus)	ロあり	ロなし	
	□ MPV		
	□ SMV		
	□ 脾静脈		
側副静脈	ロあり	ロなし	
	□ 膵頭部周囲		
	□ 肝門部		
	□ 腸間膜根部		
	□ 左上腹部		
	口工工版印		

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

c 次の文献より改変: Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al.Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association.Radiology 2014 Jan;270(1):248-260.



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老容

#### 診断、画像検査および病期分類の原則 膵癌画像検査報告用テンプレート。

膵外部の評価			
肝病変	<ul><li>□ あり</li><li>□ 疑われる</li><li>□ 判定不能</li><li>□ 可能性が高い</li></ul>	ロなし	
腹膜または大網の結節	□ <b>あ</b> り	ロなし	
腹水	□ <b>あ</b> り	ロなし	
転移が疑われるリンパ節	□ あり □ 肝門部 □ 腹腔 □ 脾門 □ 傍大動脈 □ 大動静脈 □ その他	口 なし 	
その他の膵外病変(隣接臓器の浸潤)	□ あり • 浸潤臓器:	ロ なし 	
印象			
	腫瘍の大きさ:	腫瘍の部位:	
血管の接触	ロ あり ・浸潤血管:・範囲:	ロ なし — —	
遠隔転移	□ あり(部位	) 口なし	

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

c 次の文献より改変: Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al.Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association.Radiology 2014 Jan;270(1):248-260.

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

#### ステントによる管理の原則

- ・ステント留置は計画された手術の前にルーチンには推奨されないが、胆管炎症状/発熱または重度の黄疸(強いそう痒)がみられる場合や、術前補助療法など何らかの理由で手術が延期された場合には、ステントを考慮してもよい。
- ERCPガイド下胆道ドレナージが望ましい。ERCPが不可能な場合は、経皮経肝胆道造影(PTC)によるアプローチを採用してもよい。
- ステントは可能な限り短くするべきである。
- •自己拡張型金属ステント(SEMS)の留置は、組織診断が確定した場合にのみ行うべきである。
- ・術前補助療法としては、抜去/交換が可能な完全カバー型のSEMSが望ましい。
- ERCP中には、診断が確定していなければ総胆管の擦過細胞診を行ってもよく、さらにEUSガイド下生検の施行ないし再施行も可能である。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

#### 診断時の切除可能性の判定基準a

• 切除可能性の判定は、集学的なミーティング/協議での合意に従って行うべきである。

切除可能性	動脈	静脈
切除可能	• 動脈(腹腔動脈[CA]、上腸間膜動脈[SMA]および総肝動脈[CHA])への腫瘍 の接触を認めない。	•上腸間膜静脈[SMV]または門脈[PV]への腫瘍の接触を認めない、もしく は接触が血管壁の半周以下で静脈の輪郭不整を伴っていない。
切除可能境界 <sup>b</sup>		<ul> <li>SMVまたはPVに血管壁の半周を超える充実性腫瘍の接触を認める、静脈の輪郭不整を伴う血管壁の半周を超えない接触を認める、もしくは血栓症を認めるが、浸潤部位の近位側と遠位側ともに安全かつ完全な切除および静脈再建が可能な状態にある。</li> <li>下大静脈(IVC)に充実性腫瘍の接触を認める。</li> </ul>
局所進行 <sup>b,c</sup>	<u>膵頭部/鉤状突起</u> : ・SMAに血管壁の半周を超える充実性腫瘍の接触を認める ・CAに血管壁の半周を超える充実性腫瘍の接触を認める <u>膵体部/膵尾部</u> : ・SMAまたはCAに血管壁の半周を超える充実性腫瘍の接触を認める ・CAへの充実性腫瘍の接触と大動脈浸潤を認める	・腫瘍による浸潤または閉塞のためにSMV/PVが再建不能である(腫瘍またはbland thrombusに起因すると判断できる)

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al.Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association.Radiology 2014 Jan: 270:248-260.

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

b 充実性腫瘍の接触は、膵周囲血管を取り巻く脂肪組織がかすんだ領域/線状影で置換されていることがある(典型的には術前補助療法後にみられる)。この所見は、病期診断およびフォローアップ の撮影時に報告すべきである。

<sup>○</sup> 遠隔転移(所属リンパ節転移を認めない場合も含む)は、解剖学的な切除可能性に関係なく、先行手術による治療を行うべきではないことを意味する。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

#### 術前補助療法後の切除の基準a-f

- 切除可能性の判定は、集学的なミーティング/協議での合意に従って行うべきである。
- ・術前補助療法の価値については、現在も知見の蓄積が進んでいる。医療技術の進歩により切除の境界も前進しているが、それが治癒率の上昇につながりうる のか否かはいまだ明らかになっていない。

#### 術前補助療法の施行後:

- 切除は転移の所見を認めない場合にのみ考慮することができる。
- ・血管周囲軟部組織の軽度の増加を認めることがあるが、この所見のみで外科的検索の禁忌とするべきではない。
- ・術前補助療法で明確な局所進行を認めた後の検索は、腫瘍の生物学的悪性度が高いことによる影響を踏まえて、集学的な協議で慎重な検討を行った上で行う べきである。
- ・当初切除可能または切除可能境界例であった患者に対しては、CA(carbohydrate antigen)19-9の値が少なくとも安定もしくは低下しており、かつ画像所見で明確な進行が示されていない場合、検索を行うべきである。
- 切除可能境界例では、上腸間膜静脈(SMV)/門脈(PV)に浸潤または血栓を認める場合、浸潤部位の近位側と遠位側の両方に血管再建に適する開存した血管があれば、検索を行ってもよい。
- ▶ 膵頭部/鉤状突起に浸潤がある切除可能境界例では、上腸間膜動脈(SMA)/総肝動脈(CHA)/血管解剖の変異(置換右肝動脈[RHA]またはCHA、CA、胃十二指腸動脈[GDA]もしくは大動脈)の周囲にある軟部組織に軽度の増加がみられても、ほかに臨床的改善の徴候(全身状態、疼痛、早期満腹感、体重/栄養状態の改善)を認める場合、外科的検索の禁忌とみなすべきではない。
- ・局所進行例であった患者では、CA 19-9の値が50%以上低下し、治療への反応を示唆する臨床的改善(全身状態、疼痛、早期満腹感、体重/栄養状態の改善)がみられる場合、切除を目的とする検索を考慮すべきである。局所進行例では、長期的な有益性(すなわち治癒の見込み)が不明であることを患者に助言すべきである。局所進行例は常に高度な専門施設で対処すべきである。
- ・臨床病期に関係なく、CA 19-9値が劇的に低下しても画像所見は安定しているように見える場合があることに注意すること。
- <sup>a</sup> Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. Ann Surg 2015;261(1):12-7.
- b Macedo FI, Ryon E, Maithel SK, et al. Survival outcomes associated with clinical and pathological response following neoadjuvant FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel chemotherapy in resected pancreatic cancer. Ann Surg 2019;270(3):400-413.
- <sup>c</sup> Tsai S, George B, Wittmann D, et al. Importance of normalization of CA19-9 levels following neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. Ann Surg 2020;271:740-747.
- <sup>d</sup> Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX. Ann Surg 2019;269(4):733-740.
- <sup>e</sup> Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. Ann Surg 2019 Apr 5. [Epub ahead of print]
- f Gilbert JW, Wolpin B, Clancy T, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: conceptual evolution and current approach to image-based classification. Ann Oncol. 2017;28(9):2067-2076.

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引

#### 手術術式の原則

膵腺癌に対する手術の目標は、原発腫瘍と所属リンパ節の腫瘍学的な切除である。手術中の入念な病期診断により腹膜、肝臓、遠隔リンパ節への転移を除外す べきであり、原発腫瘍の切除は遠隔転移巣がない場合にのみ行うべきである。手術は生活の質と費用を最適化しつつ効率的に行うべきである。必要とされる外科 的手技は原発腫瘍の位置と血管との関係に応じて異なってくる。したがって、術前計画のために膵臓用撮影プロトコールによるCTが不可欠である。

膵頸部および胆管の凍結切片の分析を考慮すること。凍結切片に影響を与えうる焼灼によるアーチファクトを回避するため、切離断端から約5mmにわたって採取 した凍結切片を用いて手術時に膵頸部および胆管の状態を評価すること。腫瘍が断端から5mm以内にある場合は、5mm以上の陰性の切除縁を確保するために更 なる膵および胆管の切除を考慮すること。

膵頭部および膵鉤部の癌には、膵頭十二指腸切除術(Whipple手術)を施行する。膵体部および膵尾部の癌には、膵尾側切除術と同時に一塊(en bloc)切除による 脾臓摘出術を施行する。

#### 膵頭十二指腸切除術(Whipple手術)

切除断端陽性に長期生存率低下との関連が報告されていることから、手術による膵癌根絶という目標にはR0切除の達成がその要となる<sup>1,2</sup>。断端陰性の腫瘍切除 を達成するには、切除手技を行う際に細心の注意を払いながら血管周囲から病変を切離するとともに、血管の切除や再建の必要性を認識しつつ、膵以外の臓器 を切除する必要性がないか検討することが重要となる。もちろん、癌の生物学的特性から考えれば、たとえ細心の注意を払った手術でもR0切除が可能になるとは 限らない。

- ・膵頭部病変の内側面の剥離は(腫瘍浸潤の所見がないと仮定した場合)鉤状突起から門脈およびSMVを完全に剥離することで最も良好に達成できる。SMAの外 側面、後面および前面を外膜レベルまでskeletonizationすれば、膵鈎部周囲の郭清度(yield)と剥離面(radial margin)の癌陰性化を最大化することができる3,4。
- ・術前の画像検査で明らかな静脈閉塞を認めない場合、RO切除を得るために、楔状切除もしくは門脈またはSMVの完全な剥離と再建が必要になるものと示唆され るが、その判断は膵頸部を切離して初めて可能になる場合が多い。門脈外側壁への癌の牽引はまれではなく、膵頭部から門脈を剥離することが可能な場合は、 これを慎重に行う必要がある。腫瘍の門脈壁浸潤と腫瘍に関連した線維増生を鑑別することは不可能である場合が多い。腫瘍の浸潤が疑われる場合について は、部分的または完全な門脈切除を行う積極的なアプローチがデータから支持されている。
- ・動脈切除については更なるデータが必要であることは明白であるが、厳選した症例を対象として入念な検討を行うのであれば、この手技の採用も合理的であると 考えられる。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. J Am Coll Surg 2008;207:510-519. <sup>2</sup> Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. J Gastrointest Surg 2006;10:1199-1210; discussion 1210-1191.

Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. Curr Probl Cancer 2002;26:176-275.
 Nakeeb A, Lillemoe KD, Grosfeld JL. Surgical techniques for pancreatic cancer. Minerva Chir 2004;59:151-163.



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老窓

#### 手術術式の原則

#### 局所再発膵管癌(腺癌)の手術5

| 膵癌の再発には局所再発、所属リンパ節再発、遠隔再発の形態がある。局所再発は通常、膵の切除床、残膵、または腸間膜根部に孤立性に発生するものと定義される。

一部の患者集団では膵管腺癌の再発に対する再切除が有益である可能性がある。これらの患者は集学的施設(multidisciplinary clinic)で慎重に評価すべきであり、詳細な再病期診断のもと術前化学療法や放射線療法、外科的切除といった集学的治療を計画することができる。

#### 一塊(en-bloc)切除による脾臓摘出術を伴う膵尾側切除術

左側切除の目標は膵頭十二指腸切除術のそれと同様であるが、尾側に発生する癌の大半が発見時点で進行期であることから、その達成はより困難であることが 多い。臨床的に適応があれば、切断面を副腎の前方とするか、切断面をGerota筋膜の後方とした左副腎の一塊(en bloc)切除が推奨される。

- ・腺癌の膵尾側切除術におけるR0切除には、最大40%の症例で脾臓合併切除を超える範囲の一塊(en bloc)切除が必要となる<sup>6,7</sup>。
- ・膵頭十二指腸切除術と同様に、腫瘍の完全な除去を達成できる場合は、楔状切除、門脈の切除および再建、ならびにCAおよびSMAの外膜レベルまでの剥離を 行うべきである<sup>6,8</sup>。
- ・ 腺癌では脾臓温存の適応はない。

## 膵頸部病変の管理

| 膵頸部腺癌は特に管理が困難である。膵頸部の癌は上腸間膜動静脈と門脈の前方に位置する。浸潤範囲に応じて、R0切除を達成するために、SMVの左方までを含めた膵頭十二指腸切除術(拡大膵頭十二指腸切除術)、SMVの右方までを含めた膵尾側切除術(拡大膵尾側切除術)、または膵全摘術が必要となる<sup>9</sup>。 正確な浸潤範囲を術前に特定できない場合も多いため、手術中に複雑な判断を下す必要があり、外科医はそれを予想しておかなければならない。膵頸部癌の手術は、SMV/門脈の浸潤頻度が高いことにより、さらに困難さを増す<sup>9,10</sup>。膵頸部癌の手術を行う外科医は、SMV/門脈浸潤がありうることを予想して、その管理に備える必要がある。

<sup>5</sup> Moletta L, Serafini S, Valmasoni M, et al. Surgery for recurrent pancreatic cancer: Is it effective? Cancers (Basel) 2019;11(7):991.

<sup>8</sup> Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. J Am Coll Surg 2007;204:244-249.

<sup>9</sup> Hirono S, Kawai M, Okada K, et al. Pancreatic neck cancer has specific and oncologic characteristics regarding portal vein invasion and lymph node metastasis. Surgery 2016:159:426-440.

<sup>10</sup> Strasberg SM, Sanchez LA, Hawkins WG, et al. Resection of tumors of the neck of the pancreas with venous invasion: the "Whipple at the Splenic Artery (WATSA)" procedure. J Gastrointest Surg 2012;16:1048-1054.

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, at al. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? J Gastro Surg 2003;7:946-952; discussion 952.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, et al. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. J Gastrointest Surg 2005;9:922-2927.

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告

膵切除標本に対する病理学的分析の第一の目的は、癌の種類、分化度、大きさ、進展度を評価することにより、その病理学的病期を明らかにすることである。

#### 膵頭十二指腸切除術

- 切除標本のオリエンテーション: 切除標本のオリエンテーションとインクの塗布には、病理医と外科医の双方が関与することで、腫瘍の大きさと進展度の正確な評価を確実に行いやすくなる。正しいオリエンテーションと断端の識別を行うには、外科医と病理医が直接コミュニケーションをとるか、明確に理解できる文書として記録が残る方法(病理検査依頼書に記載するなど)によって外科医が重要な断端を識別しておくべきである。例えば、SMVおよびSMAの遠位側および近位側の切除断端とbile duct marginには印を付けておくべきである。
- 切除断端
- ▶ 正確な報告を行うには、断端の定義と名称の統一が必須である。
  - ◇ SMA(retroperitoneal/uncinate) margin: 最も重要な切除断端は、SMAの近位側3~4cm部分に直接隣接する軟部組織である。この断端は「retroperitoneal margin」や「posterior margin」と呼ばれることも多いが、「uncinate margin」や「mesenteric margin」とも呼ばれてきた。より最近では、標本上での位置と関係づけて「SMA margin」と呼ばれるようになっている。この断端は切離断面よりもradial断面で切り出すことで、断端に腫瘍がどれほど近接しているかをより明確に確認することができる。 鉤部の断端にはインクで印をつけておくべきである。 切離断面を提出するのではなく、 鉤部断端を削ぐか切離した後、インクに対し垂直に切り出していき、すべて組織学的検査に提出すべきである。
  - ◇ Portal vein margin: 手術標本に部分的または完全に一塊(en bloc)切除された門脈が含まれる場合は、別個に印を付けるべきである。門脈の近位および遠位断端の断面を、それぞれ「近位門脈マージン」と「遠位門脈マージン」として提出すべきである。また、門脈壁への腫瘍浸潤を確認できる断面も提出すべきである。この断面については、腫瘍の浸潤深度が予後判定に有用であることから、もし可能であれば、浸潤深度を確認できる門脈壁の全層断面とするべきである¹。
  - ◇ Pancreatic neck(transection) margin:これは切離された膵頸部の切離断面である。この切片をカセットに入れる際には、どちらが真の断端かわかるように記載すべきである(例えば、ブロックに入れる最初の切片が真の断端を示すよう下に向けるか、最初の切片が真の断端の反対の面を示すよう上に向ける)。
  - ◇ Bile duct margin: これは胆管切離部の切離断面である。この切片は切開されていない胆管から切離し、カセットに入れる際にはどちらが真の断端かわかるように記載すべきである(例えば、ブロックに入れる最初の切片が真の断端を示すよう下に向けるか、最初の切片が真の断端の反対の面を示すよう上に向ける)。
- ▶ 膵頭十二指腸切除標本で解析する他の断端は、近位(胃または腸管)および遠位の腸管断端(切離断面)である。
- ▶ 標本の全周表面は以上の切除断端と膵組織面から構成される。個々の断端および表面をそれぞれ異なる色のインクで示しておけば、顕微鏡観察での識別が可能となる。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告

#### その他の表面

- ▶ Posterior(non-SMA margin)Surface:この表面はSMA marginではない膵頭部の後尾側面から構成され、粗な結合組織に覆われているように見える。この表面は切離断面ではなくradial断面で切り出すことで、断端への腫瘍浸潤の有無をより明確に確認することができる。この表面はすでにSMA marginの割面に含まれている場合もある。
- ▶ SMV Groove:vascular groove surface(本ガイドラインの以前の版ではPortal Vein Groove Margin)とも呼ばれるこの断端は、膵頭部の後内側面にある表面平滑な溝(groove)であり、SMVに接する部分である。この表面は切離断面ではなくradial断面で切り出すことで、断端への腫瘍浸潤の有無をより明確に確認することができ、同時に表面から腫瘍までの距離も知ることができる。Posterior(non-SMA margin)Surfaceと同様に、この表面もSMA marginの割面に含まれている場合がある。
- ▶ Anterior Surface:前方の表面は真の断端ではないが、陽性の場合は局所再発のリスクがわかるため、本表面を評価・報告することが強く推奨されるが、現時点で必須とはされていない<sup>2-5</sup>。前面が他の組織に癒着しており、そこから外科的に剥離または切離された場合は、追加の全周断端とみなすべきであり、腫瘍からの最短距離を報告すべきである。

#### ・組織標本の切り出し

- ▶ 組織標本の切り出しにおけるアプローチは、個々の腫瘍独自の特徴によって決まるものであるが、各施設の選好、技量、経験なども影響する。選択肢としては、axial slicing、bi-valve slicing、multi-valve slicing、perpendicular slicingなどがある。胆管と膵管に挿入した消息子に沿って膵臓を二分割し、その半分ずつに沿った連続切片を作製する専門医もいる。
- ▶ Axial slicingでは、腫瘍の中心と膨大部、胆管、十二指腸、膵臓との位置関係と上記の膵組織全周の断端すべてを全体的に評価することができる。
- ▶ 膵頭十二指腸切除標本の切り出しには、ただ1つの正しい方法があるわけではない。しかしながら、対象となる病変の臨床情報を把握しておけば、その病変の検査や適切な評価を行う上で最良の切り出し方を選択する助けとなる。切り出しで最も重要なことは、断端、腫瘍の大きさ、および膵臓の表面、断端、胆管、主膵管、十二指腸などの重要組織との関係を明確かつ正確に評価できるようにすることである。
- ▶ 現在のCAPプロトコルでは、切除断端1mm以内に腫瘍が存在すれば断端陽性となるが<sup>2.6</sup>、この推奨は主に直腸腺癌のデータからの外挿に基づくものである。 膵癌切除標本において十分な断端と判定することのできる決定的所見はないのが現状である。そのような断端の定義が標準化されれば、外科的切除後の補助療法についての症例の層別化を改善できるであろう。例えば、断端距離が1mm未満の場合は局所再発率が許容できないほど高くなるのであれば、術前に放射線療法を受けていない症例には術後放射線療法を強く考慮するよう指示することができる。腫瘍が近接している(腫瘍から1.0cm以内)すべての断端について、ミリメートルの精度で断端距離を報告すべきである。これにはmm(例、「2mm」)またはcm(例、「0.2cm」)を使用する。腫瘍から離れた断端(腫瘍から1.0cmを超える)では、断端距離をセンチメートルの精度で報告してもよい。
- ▶一塊として切除された隣接臓器についても、直接進展だけでなく転移巣の評価も可能にするため、連続切片の作製が求められる。その臓器への直接浸潤や独立した転移巣を確認できる切片が必要である。

参考文献

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。 臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告

#### 膵尾側切除術

- ・左側切除では、膵周囲軟部組織の面と膵頸部を評価する。さらに、脾臓への浸潤とともに、脾動静脈への浸潤も記録すべきである。また、脾静脈および脾動脈の断端を薄く切り、組織学的検査に供することも可能である。
- ・ 断端および全周表面の定義
- ▶ Proximal Pancreatic (transection) Margin (切離面マージン): 切離面に沿った断面全体を指す (断端距離が肉眼的に1.0cmを超えている場合)。この切片をカセットに入れるときは、どちらが真の断端かわかるように記載すべきである (例えば、ブロックに入れる最初の切片が真の手術断端を示すよう下に向けるか、最初の切片が真の断端の反対の面を示すよう上に向けるる)。 複数のブロックが必要になる場合もある。 腫瘍が切除断端に肉眼的に近い場合 (例、1.0cm以内)は、切除断端までの距離をミリメートル単位の精度で記録するために、この切除断端に対するradial (例えば、垂直)断面が推奨される。
- ▶ Anterior(cephalad)Peripancreatic(peripheral)Surface(前方表面):この表面では、腫瘍と前部または頭側部の膵周囲軟部組織との位置関係を確認することができ、肉眼的に陽性であれば代表的な表面となりうる。浸潤がないことを証明するには、腫瘍に最も近接した切片をいくつか作製すべきであるが、その正確な切片数は肉眼的な浸潤の不明瞭さの程度に依存する。
- ▶ Posterior(caudad)Peripancreatic(peripheral)Surface(後方表面):この表面では、腫瘍と後部または尾側部の膵周囲軟部組織との位置関係を確認することができ、肉眼的に陽性であれば代表的な断端となりうる。浸潤がないことを証明するには、腫瘍に最も近接した切片をいくつか作製すべきであるが、その正確な切片数は肉眼的な浸潤の不明瞭さの程度に依存する。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

#### 病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告

- NCCN膵癌委員会は、College of American Pathologists (CAP)の病理概要報告書 (pathology synoptic report)を支持している。ここに示す提言は、CAPの推奨に従った膵癌標本の分析を最小限まで簡略化したものである。標準のTNM分類に加えて、いずれも本疾患の予後判定に重要な変数も組み込まれている<sup>7,8</sup>。
- 腫瘍の生存能が術後の治療選択肢に影響を及ぼすことがあるため、治療効果は病理医が評価して報告すべきである。病理学的分析に関する詳細については、CAP のCancer Protocol Template for carcinoma of the pancreasを参照のこと。(Burgart LJ, Shi C, Adsay VN, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Exocrine Pancreas. College of American Pathologists. Cancer Protocol Templates; 2020.)

#### 標本の種類

- 腫瘍の大きさ(腫瘍の最大径[cm]を慎重に肉眼的に計測し、顕微鏡検査で確認する)
- 組織型(H)9
- •組織学的分化度(grade)(G[x~3])
- 原発腫瘍(T[x~4])
- 所属リンパ節(N[x~2])<sup>a</sup>
- ▶回収したリンパ節数
- ▶ 転移陽性のリンパ節数
- •遠隔転移(M[0~1])
- 断端およびその他の全周表面:浸潤の有無を判定して、近い(腫瘍から1.0cm以内)場合は断端距離[mm]を計測すべきである
- ▶ 膵頭十二指腸切除術:
  - ◇ SMA(retroperitoneal/uncinate) margin:上腸間膜動脈面
  - ◇ Posterior surface:後方面
  - ♦ SMV groove:上腸間膜静脈面
  - ◇ Pancreatic neck(transection)margin: 膵切離断端
  - ♦ Bile duct margin: 胆管断端
  - ◇ Gastric/Enteric margin: 胃/腸管の断端
  - ◇ Anterior surface:前方面
- ▶ 膵尾側切除術:
  - ◇ Proximal pancreatic (transection) margin: 膵切離断端
  - ♦ Anterior(cephalad)peripancreatic(peripheral)surface:前方表面
  - ◇ Posterior(caudad)peripancreatic(peripheral)surface:後方表面
- 脈管浸潤(L)
- ▶リンパ管(小脈管)浸潤(任意)および血管(大血管)浸潤(任意)
- その他の病理学的所見
- ▶膵上皮内腫瘍
- ▶慢性膵炎
- 化学療法歴もしくは放射線療法歴施行後の腫瘍退縮スコア

最終病期:T,N,M(AJCCに基づく)

a 膵切除標本に含まれるすべての所属リンパ節を同定するように最善を尽くすべきである(考察参照)。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

PANC-E 4 OF 5



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老窓

#### 病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告 参考文献

- <sup>1</sup> Fukuda S, Oussoultzoglou E, Bachellier P, et al. Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. Arch Surg 2007;142:172-179; discussion 180.
- <sup>2</sup> Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. HPB (Oxford) 2009;11(4):282-289.
- <sup>3</sup> The Royal College of Pathologists. Standards and minimum datasets for reporting cancers. Minimum dataset for the histopathological reporting of pancreatic, ampulla of Vater and bile duct carcinoma. The Royal College of Pathologists. 2002.
- <sup>4</sup> Classification of pancreatic cancer. Japan Pancreas Society. 2nd ed. Tokyo: Kanehara; 2003.
- <sup>5</sup> Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology, 4th series, fascicle 6. Washington, D.C.: American Registry of Pathology; Armed Forces Institutes of Pathology; 2007.
- <sup>6</sup> Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. Histopathol 2009;55(3):277-283.
- <sup>7</sup> Mitsunaga S, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Important prognostic histological parameters for patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. Cancer Sci 2005:96:858-865.
- <sup>8</sup> Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. Langenbecks Arch Surg Jan 2000;385:14-20.
- <sup>9</sup> Gill AJ, Klimstra DS, Lam AK, Washington MK eds. Tumours of the pancreas. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon, France 2019.295-371.

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 表容

#### 全身療法の原則

#### 一般原則:

- •全身療法は膵癌治療のあらゆる段階で用いられている。これには術前補助療法(切除可能例または切除可能境界例)、術後補助療法、局所進行例、転移例およ び再発例の一次および二次以降の治療が含まれる。
- 治療を開始する前に、全身療法の目標について患者と話し合うべきであり、臨床試験への登録を強く奨励すること。
- 化学療法を受ける患者には、入念なフォローアップを行う必要がある。
- RTまたは化学放射線療法が含まれるレジメンに推奨される放射線照射(手法や線量など)の詳細については、放射線療法の原則(PANC-G)を参照のこと。
- 高齢者のケアの最適化については、NCCN Guidelines for Older Adult Oncologyを参照のこと。

#### 術前補助療法(切除可能/切除可能境界例)

• 術前補助療法について特定のレジメンを推奨するにはエビデンスが限られており、化学療法と放射線療法の利用に関する診療手順は一定していない。ときに続けて化学放射 線療法を追加することもある。術前補助療法を考慮する場合は、経験豊富な施設でのコンサルテーションを行うことが望ましい。術前補助療法が推奨される場合、可能であれ ば、経験豊富な施設での術前補助療法または経験豊富な施設と連携した術前補助療法で治療することが望ましい。臨床試験への参加が勧められる。

- FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOXa 土後続の化学放射線療法b
- ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセル±後続の化学放射線療法b

BRCA1/2またはPALB2変異が判明している場合のみ:

- FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOXa 土後続の化学放射線療法b
- ゲムシタビン+シスプラチン(2~6サイクル)±後続の化学放射線療法b

なし

<sup>a</sup> FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOXはECOG PSが0∼1の患者に対象を限定すべきである。

b <u>化学放射線療法 (PANC-F、7 of 8)を参照のこと</u>。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

PANC-F 1 OF 8

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

なし

#### 全身療法の原則

## 術後補助療法

- CONKO 001試験では、膵腺癌の切除可能例に対する膵切除後の、術後補助化学療法としてのゲムシタビンの術後投与と経過観察のみとの比較が行われ、DFSとOSについて 有意な改善が認められた<sup>1</sup>。
- ESPAC-3試験では、術後補助療法として5-FU/ロイコボリンとゲムシタビン単剤との比較が行われたが、OSに有意差は認められなかった。5-FU/ロイコボリン群およびゲムシタ ビン群の生存期間中央値は、それぞれ23.0ヵ月と23.6ヵ月であった<sup>2</sup>。
- ESPAC-4試験のデータから、ゲムシタビン+カペシタビン(4週間を1サイクルとして1~21日目に1,660mg/m²/日で投与)のゲムシタビン単剤に対する優位性が裏付けられた  $(HR=0.82;95\%CI、0.68\sim0.98;P=0.032)^3$ 。
- RTOG 97-04試験では、術後補助療法として化学放射線療法の前後の5-FU投与と化学放射線療法の前後のゲムシタビン投与との比較が行われたが、有意差は認められなかった<sup>4</sup>。
- ・推奨される術後補助療法の選択肢は、術前補助療法を受けなかった患者を対象としたものである。術前補助療法を受けた患者における術後補助療法の選択肢は、術前補助療法に対する反応とその他の臨床上の考慮事項によって異なってくる。

## 望ましいレジメン その他の推奨レジメン 特定の状況で有用

- Modified FOLFIRINOX (カテゴリー1) a
- ゲムシタビン+カペシタビン(カテゴリー1)
- ゲムシタビン(カテゴリー1)
- 5-FU+ロイコボリン(カテゴリー1)
- 5-FU持続静注
- カペシタビン(カテゴリー2B)
- 導入化学療法(ゲムシタビン、5-FU+ロイコボリンまたは5-FU持続静注)とその後の 化学放射線療法<sup>b,c</sup>
- 導入化学療法(ゲムシタビン、5-FU+ロイコボリンまたは5-FU持続静注)とその後の 化学放射線療法 $^{b,c}$ 、さらに続けて化学療法 $^4$ :
- ▶ ゲムシタビンとその後の化学放射線療法b,c、さらに続けてゲムシタビン
- ▶ 5-FU急速静注+ロイコボリンとその後の化学放射線療法b,c、その後さらに5-FU急速静注+ロイコボリン
- ▶5-FU持続静注とその後の化学放射線療法b,c、さらに続けて5-FU持続静注

- a FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOXはECOG PSが0~1の患者に対象を限定すべきである。
- b <u>化学放射線療法 (PANC-F、7 of 8)を参照のこと</u>。
- 。断端陽性を理由として化学放射線療法を考慮している場合は、化学放射線療法の前に化学療法を施行すべきである。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

PANC-F 2 OF 8

膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引

#### 全身療法の原則

#### 局所進行例(一次治療)

	望ましいレジメン	その他の推奨レジメン	<u>特定の状況で有用</u>
全身状態 良好	<ul> <li>FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOX<sup>d,e,f,6</sup></li> <li>ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセル<sup>d,f,7</sup></li> <li>BRCA1/2またはPALB2変異が判明している場合のみ:</li> <li>FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOX<sup>d,e,f,6</sup></li> <li>ゲムシタビン+シスプラチン<sup>10</sup></li> </ul>	<ul> <li>ゲムシタビン+エルロチニブ<sup>g,8</sup></li> <li>ゲムシタビン+カペシタビン<sup>9</sup></li> <li>ゲムシタビン</li> <li>カペシタビン(カテゴリー2B)</li> <li>5-FU持続静注(カテゴリー2B)</li> <li>ゲムシタビン定速静注、ドセタキセル、カペシタビン(GTXレジメン)<sup>11</sup>(カテゴリー2B)</li> <li>フッ化ピリミジン系薬剤+オキサリプラチン(5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン[OFF]<sup>12</sup>またはCapeOx<sup>13</sup>)(カテゴリー2B)</li> </ul>	<ul> <li>望ましい/その他のレジメンのいずれかによる 導入化学療法(4~6サイクル)とその後の化学 放射線療法<sup>b,h</sup>またはSBRT<sup>14</sup>(全身転移のない 一部の局所進行例)<sup>15</sup></li> <li>化学放射線療法<sup>b,i</sup>またはSBRT<sup>i</sup>(多剤併用化 学療法の適応がない一部の患者)</li> </ul>
全身状態 不良	<ul> <li>ゲムシタビン         <ul> <li>3週間にわたり週1回の頻度で1000mg/m²を30分かけて投与、これを28日周期で繰り返す(カテゴリー1)。</li> <li>ゲムシタビンを30分かけて静注する標準の投与法に対して、定速静注法によるゲムシタビン投与(10mg/m²/分)が代替法となりうる(カテゴリー2B)。</li> </ul> </li> <li>カペシタビン(カテゴリー2B)</li> <li>5-FU持続静注(カテゴリー2B)</li> </ul>	• なし	• なし

## PANC-F(6 of 8)の二次治療を参照

## b 化学放射線療法 (PANC-F、7 of 8)を参照のこと。

- d 局所進行例に対するFOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOXおよびゲムシタビン+アル ブミン結合パクリタキセルの推奨は、転移例を対象としたランダム化試験の成績の外挿に 基づくものである。
- ©このレジメンは毒性が強いため、5-FU急速静注は省略されることが多い。
- 「FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOXはECOG PSが0~1の患者に対象を限定すべき である。ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセルは、ECOG PSが0~2の患者に妥当で「疼痛管理が不良であるか局所的な閉塞症状がみられる患者では、最初から化学放射線 ある。5-FU+ロイコボリン+イリノテカンリポソーム製剤は、ECOG PSが0~2の患者の二次 治療に妥当な選択肢である。
- 『この併用により生存期間が有意に改善されたが、実際に得られる有益性は小さく、一部の 症例でのみ有益である可能性が示唆されている。
- h LAP-07試験のデータに基づけば、ゲムシタビン単剤療法後に従来の化学放射線療法を追 加することに明確な生存期間延長効果はない。化学放射線療法は、局所制御を改善し、再 治療が必要になる時期を遅らせられる可能性がある16
  - 療法またはSBRTを施行するのが望ましい選択肢となる場合がある。放射線療法の原則 (PANC-G)を参照のこと。 参考文献

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

PANC-F 3 OF 8

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

#### 全身療法の原則

## 転移例(一次治療)

転移巣のある進行例では、症状の緩和が必要になった場合を除き、放射線療法の適応とならない。

	望ましいレジメン	その他の推奨レジメン	特定の状況で有用
全身状態 良好	<ul> <li>FOLFIRINOX(カテゴリー1)またはmodified FOLFIRINOX<sup>e,f,6</sup></li> <li>ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセル<sup>f,7</sup>(カテゴリー1)</li> <li>BRCA1/2またはPALB2変異が判明している場合のみ:</li> <li>FOLFIRINOX(カテゴリー1)またはmodified FOLFIRINOX<sup>e,f,6</sup></li> <li>ゲムシタビン+シスプラチン<sup>10</sup></li> </ul>	<ul> <li>ゲムシタビン+エルロチニブ<sup>g,8</sup>(カテゴリー1)</li> <li>ゲムシタビン(カテゴリー1)</li> <li>ゲムシタビン+カペシタビン<sup>9</sup></li> <li>ゲムシタビン定速静注、ドセタキセル、カペシタビン(GTXレジメン)<sup>11</sup>(カテゴリー2B)</li> <li>フッ化ピリミジン系薬剤+オキサリプラチン(例えば、5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン[OFF]<sup>12</sup>、CapeOx<sup>13</sup>)(カテゴリー2B)</li> </ul>	• なし
全身状態 不良	<ul> <li>ゲムシタビン         <ul> <li>3週間にわたり週1回の頻度で1000mg/m²を30分かけて投与、これを28日周期で繰り返す(カテゴリー1)。</li> <li>ゲムシタビンを30分かけて静注する標準の投与法に対して、定速静注法によるゲムシタビン投与(10mg/m²/分)が代替法となりうる(カテゴリー2B)。</li> </ul> </li> <li>カペシタビン(カテゴリー2B)</li> <li>5-FU持続静注(カテゴリー2B)</li> </ul>	• なし	<ul> <li>ペムブロリズマブ<sup>j,16</sup>(MSI-HまたはdMMRの腫瘍のみ)</li> <li>Larotrectinib(NTRK融合遺伝子が陽性の場合)</li> <li>エヌトレクチニブ(NTRK融合遺伝子が陽性の場合)(カテゴリー2B)</li> </ul>

PANC-F(5 of 8)の転移例に対する維持療法を参照

PANC-F(6 of 8)の二次治療を参照

参考文献

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。 臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

PANC-F 4 OF 8

eこのレジメンは毒性が強いため、5-FU急速静注は省略されることが多い。

f FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOXはECOG PSが0~1の患者に対象を限定すべきである。ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセルは、ECOG PSが0~2の患者に妥 当である。5−FU+ロイコボリン+イリノテカンリポソーム製剤は、ECOG PSが0~2の患者の二次治療に妥当な選択肢である。

g この併用により生存期間が有意に改善されたが、実際に得られる有益性は小さく、一部の症例でのみ有益である可能性が示唆されている。

J NCCN免疫療法関連毒性管理ガイドラインを参照のこと。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

#### 全身療法の原則

#### 転移例(維持療法)

• 4~6ヵ月間の化学療法後に奏効または病勢安定が得られた患者には維持療法を施行してもよい。

#### 望ましいレジメン

- プラチナベースの化学療法の既往がある場合:
- ▶ オラパリブ(BRCA1/2の生殖細胞系列変 異が陽性の場合のみ)

## その他の推奨レジメン

- ・臨床試験への参加または
- 一次治療でFOLFIRINOXの投与を受けていた場合:→カペシタビン

#### または

- 一次治療でゲムシタビン+ナブパクリタキセルの投与を受けていた場合:
- ▶ スケジュールを変更したゲムシタビン+ナブパクリタキセル(カテゴリー2B)
- ▶ ゲムシタビン単剤(カテゴリー2B)

## 特定の状況で有用

- 一次治療でFOLFIRINOXの投与を受けていた場合:
- ▶ 5-FU±イリノテカンk
- ▶ FOLFOX (カテゴリー2B)

PANC-F(6 of 8)の二次以降の治療を参照

k オキサリプラチンに関連した進行性の神経障害またはオキサリプラチンに対するアレルギーを認める症例では、維持療法として5-FU±イリノテカンを考慮してもよい。 「FOLFOXは維持療法ではあまり用いられないが、消化管毒性が懸念される場合には、イリノテカンをベースとする治療法の代替として考慮してもよい。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

<u>参考文献</u>

PANC-F 5 OF 8

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

## 全身療法の原則

局所進行/転移例に対する二次以降の治療および再発例の治療

	望ましい レジメン	その他の推奨レジメン		特定の状況で有用
全身状態 良好	• なし	<ul> <li>(ゲムシタビンベースの治療歴がある場合)</li> <li>5-FU+ロイコボリン+イリノテカンリポソーム製剤<sup>f,17</sup>(転移例ではカテゴリー1)</li> <li>5-FU+ロイコボリン+イリノテカン(FOLFIRI)<sup>18-20</sup></li> <li>FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOXf</li> <li>オキサリプラチン+5-FU+ロイコボリン(OFF)</li> <li>FOLFOX</li> <li>カペシタビン+オキサリプラチン</li> <li>カペシタビン</li> <li>5-FU持続静注</li> </ul>	<ul> <li>(フッ化ピリミジン系ベースの治療歴がある場合)</li> <li>・ゲムシタビン</li> <li>・ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセル<sup>f</sup></li> <li>・ゲムシタビン+シスプラチン(BRCA1/2またはPALB2変異が判明している場合のみ)</li> <li>・ゲムシタビン+エルロチニブ</li> <li>・5-FU+ロイコボリン+イリノテカンリポソーム製剤<sup>f</sup>(イリノテカンによる治療歴がない場合)</li> </ul>	<ul> <li>ペムブロリズマブ<sup>j</sup>(MSI-HまたはdMMRの腫瘍のみ)</li> <li>Larotrectinib(NTRK融合遺伝子が陽性の場合)</li> <li>エヌトレクチニブ(NTRK融合遺伝子が陽性の場合)</li> <li>未施行であれば化学放射線療法<sup>b.c</sup>、以下の場合のみの選択肢:</li> <li>局所進行例で原発部位が唯一の進行部位である場合</li> <li>全身療法との併用療法を行う一部の再発例</li> </ul>
全身状態不良	• なし	<ul> <li>ゲムシタビン</li> <li>3週間にわたり週1回の頻度で1000mg/m²を30分かけて投与、これを28日周期で繰り返す(カテゴリー1)。</li> <li>ゲムシタビンを30分かけて静注する標準の投与法に対して、定速静注法によるゲムシタビン投与(10mg/m²/分)が代替法となりうる(カテゴリー2B)。</li> <li>カペシタビン(カテゴリー2B)</li> <li>5-FU持続静注(カテゴリー2B)</li> </ul>		<ul> <li>ペムブロリズマブ<sup>j</sup>(MSI-HまたはdMMRの腫瘍のみ)</li> <li>Larotrectinib(NTRK融合遺伝子が陽性の場合)</li> <li>エヌトレクチニブ(NTRK融合遺伝子が陽性の場合)(カテゴリー2B)</li> </ul>

## b 化学放射線療法 (PANC-F、7 of 8)を参照のこと。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

PANC-F 6 OF 8

<sup>○</sup> 断端陽性を理由として化学放射線療法を考慮している場合は、化学放射線療法の前に化学療法を施行すべきである。

f FOLFIRINOXまたはmodified FOLFIRINOXはECOG PSが0~1の患者に対象を限定すべきである。ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセルは、ECOG PSが0~2の患者に妥当である。5-FU+ロイコボリン+イリノテカンリポソーム製剤は、ECOG PSが0~2の患者の二次治療に妥当な選択肢である。

JNCCN免疫療法関連毒性管理ガイドラインを参照のこと。



膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老窓

## 全身療法の原則

## 化学放射線療法

望ましいレジメン その他の推奨レジメン 特定の状況で有用

- カペシタビン+RTの同時併用
- •5-FU持続静注+RTの同時併用

• ゲムシタビン+RTの同時併用<sup>5</sup>

• なし

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

PANC-F 7 OF 8

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

## 全身療法の原則 参考文献

- <sup>1</sup> Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013;310:1473-1481.
- <sup>2</sup> Neoptolemos J, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-1081.
- <sup>3</sup> Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017;389:1011-1024.
- <sup>4</sup> Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs. gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma. a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299:1019-1026.
- <sup>5</sup> Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, et al. Health-related quality of life in SCALOP, a randomized phase 2 trial comparing chemoradiation therapy regimens in locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:810-818.
- <sup>6</sup> Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825.
- <sup>7</sup> Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-1703.
- <sup>8</sup> Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. 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 2007:25:1960-1966.
- <sup>9</sup> Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:5513-5518.
- Oliver GR, Sugar E, Laheru D, et al. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [abstract]. Presented at: 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; January 22-24, 2010; Orlando, Florida. Abstract 180.
- <sup>11</sup> Fine RL, Fogelman DR, Schreibman SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:167-175.

- <sup>12</sup> 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;47:1676-1681.
- <sup>13</sup> Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al. A phase II trial of oxaliplatin plus capecitabine (xelox) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. Cancer 2008;113:2046-2052.
- <sup>14</sup> Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:181-188.
- <sup>15</sup> Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2011;29:4105-4112.
- <sup>16</sup> Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020;38:1-10.
- <sup>17</sup> Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. JAMA 2016;315:1844-1853.
- <sup>18</sup> Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. 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;387:545-557.
- <sup>19</sup> Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. World J Gastroenterol 2012;18:4533-41.
- <sup>20</sup> Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:1641-5.
- <sup>21</sup> Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2009;101:1658-63.

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

#### 放射線療法の原則

## 一般原則:

- ・膵癌患者には集学的チームによる管理が最善となる<sup>1</sup>。
- RT開始前の病期診断には、腹部造影CT(三次元CT)および/またはMRIが最善である2。診断、画像検査および病期分類の原則を参照(PANC-A)。
- ・膵癌患者に対するRTに関する推奨は、典型的には以下の5つの臨床状況に基づいて作成されている:
- ▶切除可能例/切除可能境界例
- ▶切除例(術後補助療法)
- ▶局所進行例
- ▶緩和ケア
- ▶再発例

これらの臨床状況の定義については、診断時の切除可能性の判定基準(PANC-C)を参照のこと。

- ・これらの臨床状況においてRTを施行する目的は、リスク臓器(OAR)周囲に対する放射線曝露のリスクを最小限に抑えると同時に、血管周辺部の癌細胞を死滅させる、断端陰性の切除を達成できる可能性を高める、癌の局所制御や進行抑制、局所再発の予防などを達成することである。また、疼痛や出血を緩和するため、もしくは局所的な進行または再発例の閉塞症状を軽減するために照射線照射を用いることも可能である。
- \*\*注:上記5つの臨床状況において、他のものより有効なレジメンが必ずしも存在するかどうかは不明である。したがって、以下の推奨は一般的に使用されているレジメンを例示したものに過ぎない。同様の原則に基づくものであれば、他の推奨も許容される。化学放射線療法に用いられる化学療法レジメンの詳細については、全身療法の原則(PANC-F)を参照のこと。

参考文献

PANC-G 1 OF 7

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引 目次 考察

放射線療法の原則 治療計画:放射線の照射

## シミュレーション:

- 限局性かつ未処置(intact)の膵癌(切除可能例、境界例および切除不能例)には、標的を定めるために基準マーカーを1~5個(3個以上が望ましい)留置すること が有用となる場合がある。EUSガイド下で基準マーカーを腫瘍および/または周辺部に直接挿入するのが望ましい。ステントも標的の明確化に役立つが、移動す る可能性があるため、基準マーカーより信頼性が低くなる。
- ・患者毎に特注された固定具を用いて、患者に上肢挙上の状態で仰臥位をとらせる。シミュレーションの撮像範囲には、標的となる組織およびリスク臓器(OAR)を 含めるべきである。
- CTシミュレーション(スライス厚2~3mm)は静注造影剤(腎機能が十分にあることが前提)を用いて行うことが多いが、経口造影剤を用いてもよい。複数の造影時 相を撮像することで、病変の描出が促進される場合がある。MRIは標的の描出においてCTを補完する手段となりうる。
- 絶飲食でシミュレーションおよび治療を行うことで、設定の再現性が高まる可能性がある。経口造影剤を使用する場合、シミュレーション時の解剖学的構造を再現 するため、治療時は毎日開始前に患者に同量の水を飲ませることを考慮する。

## 標的移動の対策:3

- 標的移動を管理するための対策を考慮すべきである。
- ・内的標的体積(ITV)を決定する際には呼吸性移動を考慮に入れるべきである。具体的な戦略としては、4D-CT、呼吸同期、息止め、呼吸追尾、腹部圧迫などが ある。

## 計画、線量および分割:

- ・三次元原体照射療法、強度変調放射線療法(IMRT)およびSBRTでは、リスク臓器に対する線量を減らしつつ計画標的体積(PTV)の線量分布を改善することが 可能である4.5。実際の治療計画は患者の解剖、臨床状況、治療目標および線量目標に応じて個別化するべきである。
- ・標的となる組織と十二指腸、胃、肝臓、腎臓、脊髄、腸管などの重要なリスク臓器について線量体積ヒストグラム(DVH)を評価することが不可欠である。表1「正 常組織の線量体積に関する推奨」を参照のこと(PANC-G、5 of 7)。SBRTについては、現時点で明確な線量の制約は存在しないが、明らかになりつつあり、1回 線量や総線量などの様々な要素に依存している。
- これらの制約の例は経験的に導き出されたものであり、1回線量、総線量および病変の状態(術後補助療法例か切除不能例か)に応じて異なってくる。

参考文献

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。 臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

## 放射線療法の原則治療状況に基づく推奨

## 切除可能例/切除可能境界例:

- 膵癌の切除可能例または切除可能境界例に対する具体的な治療選択肢を裏付けるデータは限られているが、術前補助療法でRTを施行することにより、断端陰性の切除および局所制御を達成できる可能性が高まる<sup>2,6,7,8</sup>。RTを術前補助療法で施行する場合、一般にRTの前に術前補助化学療法を行うことが推奨される(全身療法の原則[PANC-F]を参照)。
- ・切除可能例に対する術前補助療法は、理想的には臨床試験で施行されるべきである。
- •ときに、術前補助化学療法終了後に続けて化学放射線療法を追加することが 選択肢の一つとなる場合もある<sup>9,10</sup>(全身療法の原則[PANC-F]を参照)。
- RT後の外科的切除の至適な施行時期は十分に確立されていない。
- 線量/計画:
- ▶ 化学放射線療法については、次の線量が報告されている:総線量36Gy、1回 線量2.4Gyまたは総線量45~54Gy、1回線量1.8~2.0Gyの分割照射(臨床試 験では54Gyを超える線量を考慮してもよい)。
- ▶ 切除可能例/切除可能境界例/局所進行例に対する予防的リンパ節領域照射(ENI)の役割については議論がある<sup>11</sup>

## 切除例(術後補助療法):a

- 術後補助療法としては、化学療法による治療が推奨され、放射線照射の役割 については臨床研究で評価されているところである。
- ・切除後に局所再発のリスクが高いことを示す所見が認められた場合は(例えば、切除断端)、術後補助療法としてRTを施行してもよい。
- ・術前補助療法を施行せず、切除後に再発および転移の所見が認められない場合は、以下に示す術後補助療法の選択肢にRTが含まれる:
- ▶ 術後補助化学療法とその後の化学放射線療法±後続の化学療法(全身療法の原則[PANC-F]を参照)
- 線量/計画:
- ▶ 化学放射線療法での線量は、一般に腫瘍床、吻合部(臨床的に適切であれば、肝管空腸吻合部と胃空腸吻合部は省略してよい)および隣接するリンパ節領域に対して総線量45~46Gyを1回線量1.8~2.0Gyで分割照射するが、臨床的に適切であれば高リスク領域に対する線量を増やすことがある<sup>12,13</sup>。腸管および胃線量に注意する必要があり、正常組織に対する線量の制約を常に考慮すべきである。
- ▶ 現在いくつかの臨床試験(RTOG)において、輪郭入力と術後補助RTの治療 計画を支援するためのアトラスが参照されている: (<a href="https://www.nrgoncology.org/About-Us/Center-for-Innovation-in-Radiation-Oncology">https://www.nrgoncology.org/About-Us/Center-for-Innovation-in-Radiation-Oncology</a>)。
- ▶ 理想的には外科医の支援を得ながら、術前CT画像と手術中にマーカーとして留置した手術用クリップを参考にして腫瘍床を特定することができる。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

PANC-G 3 OF 7

a 記載されている術後補助療法の選択肢は、術前補助療法を受けなかった患者を対象としたものである。術前補助療法を受けた患者における術後補助療法の選択肢は、術前補助療法に対する反応とその他の臨床上の考慮事項によって異なってくる。
参考文献

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

考察

放射線療法の原則治療状況に基づく推奨

## 局所進行例14,15

- RTの目標は、局所進行(疼痛や局所的な閉塞症状の原因となりうる)を予防また は遅延させて局所病変の制御を促進することであり、手術が考慮されている患者 でRO切除を容易にするのに役立つ場合もある。
- 局所進行例に対するRTについて具体的な推奨を裏付けるデータは限られている。選択肢には以下のものがある:
- ▶一部の患者(全身転移のない局所進行例)には導入化学療法とその後の化学放射線療法またはSBRT<sup>b,c,17-21</sup>
- ▶ 多剤併用化学療法の適応がない一部の患者では化学放射線療法<sup>16</sup>または SBRT<sup>b,c</sup>
- •線量/計画:
- ▶ 化学放射線療法での線量は、一般に総線量45~54Gyを1回線量1.8~2.0Gyで分割照射する。
- ▶ SBRTについて具体的な線量を裏付けるデータは限られているため、SBRTはできる限り臨床試験の一環として、または経験豊富な施設で施行されるべきである。SBRTの3回(総線量30~45Gy)または5回(総線量25~45Gy)分割照射について、少分割アプローチによる高線量照射でより長期に行うものが報告されている<sup>22</sup>。ただし、高線量を採用する際には注意が必要であり、正常組織に対する線量の制約に配慮しなければならない<sup>21</sup>。このアプローチは臨床試験下で実施されることが望まれる。

## 膵癌再発例(膵臓の腫瘍床):

- 局所再発膵癌に対するRTについて具体的な推奨を裏付けるデータ は限られている。切除不能再発例に対する選択肢には以下のもの がある:
- ▶ 導入化学療法とその後の化学放射線療法またはSBRT(未施行の 場合)(全身療法の原則[PANC-F]を参照)
- ▶ 導入化学療法の適応がない一部の患者では化学放射線療法<sup>16</sup>またはSBRT<sup>b,c</sup>

#### • 線量/計画:

- ▶ 化学放射線療法での線量は、一般に総線量45~54Gyを1回線量 1.8~2.0Gyで分割照射する。
- ▶ SBRTについて具体的な線量を裏付けるデータは限られているため、SBRTはできる限り臨床試験の一環として、または経験豊富な施設で施行されるべきである。SBRTの3回(総線量30~45Gy)または5回(総線量25~45Gy)分割照射について、少分割アプローチによる高線量照射でより長期に行うものが報告されている。
- ▶ただし、高線量を採用する際には注意が必要であり、正常組織に対する線量の制約に配慮しなければならない<sup>21</sup>。このアプローチは臨床試験下で実施されることが望まれる。

CT、MRIまたは内視鏡検査で腸管または胃への直接浸潤を認めた場合は、SBRTは避けるべきである。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

参考文献

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

PANC-G 4 OF 7

b SBRTは、画像誘導放射線療法が可能な設備を有する経験豊富な施設で、あるいは臨床試験の一環として施行すべきである<sup>23,24</sup>。また、局所進行例が手術を受ける可能性は低いことから、治療関連毒性を抑えるために、十二指腸および胃に対する線量を制限するよう最善を尽くすべきである。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老容

## 放射線療法の原則

#### 緩和ケア

- ・緩和的RTの目標は、非転移例または転移例における疼痛および出血の軽減や局所的な閉塞症状の改善であることが多い。<u>緩和ケアおよび支持療法の原則</u> (PANC-H)を参照のこと。
- ▶ 非転移例: 高齢患者や全身状態不良または併存症のために主治療としてRTの適応がない患者には緩和的RTを考慮することができる。
- ▶ 転移例:
  - ◇ 転移部位(骨転移)の疼痛は、短期間のRTで緩和できることがある。
  - $\Diamond$  閉塞、鎮痛薬に反応しない疼痛、出血などの症状に対する局所的な緩和ケアが必要になった転移例には、RTの施行が妥当である $^{25}$ 。
- 線量/計画:
- ▶緩和的RTは一般的であるが、線量および分割に関する具体的な推奨は、転移巣の腫瘍量、正常組織の耐容能、および患者の期待余命を考慮に入れるべきである。

## 表1: 従来の分割法を用いた化学放射線療法における正常組織の線量体積に関する推奨

リスク臓器(OAR)	術前補助療法/主治療/緩和ケアおよび再発 治療に関する推奨 <sup>d</sup>	術後補助療法に関する推奨 <sup>e</sup>
腎臓 (左右)	18Gy以上の照射体積を総体積の30%以下に抑えることができる。一方の腎臓のみ機能している場合は、18Gy以上の照射体積を10%以下に抑えることができる。	両側の腎臓が正常に機能している患者における三次元原体照射法の治療計画では、18Gy未満の照射体積を右腎では50%以上、左腎では65%以上としなければならない。IMRTの治療計画では、両側の腎臓に対する平均線量を18Gy未満に抑えなければならない。一方の腎臓のみ機能している場合は、18Gy以上の照射体積を15%以下に抑え、14Gy以上の照射体積を総体積の30%以下に抑えることができる。
胃、十二指腸、 空腸	最大線量は55Gyとすること。	最大線量は54Gy以下とし、50~53.99Gyの照射体積を各臓器体積の10%未満に抑え、45 ~49.99Gyの照射体積を各臓器体積の15%未満に抑えること。
肝臓	平均肝線量は30Gy以下とすること。	平均肝線量は25Gy以下に抑えなければならない。
脊髄	0.03cc以上の体積に照射する最大線量は 45Gy以下に抑えなければならない。	最大線量は45Gy以下とすること。

d RTOG 1102(IMRT、2.2~54Gy)から引用。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

e RTOG 0848(三次元またはIMRT)から引用。

膵癌 (腺癌)

## 放射線療法の原則

## 表2:よく用いられる放射線療法関連の略語

三次元原体照射療法(3-D Conformal Radiation Therapy)
強度変調放射線療法(Intensity Modulated Radiation Therapy)
体幹部定位放射線治療(Stereotactic Body Radiation Therapy)
Stereotactic Ablative Radiotherapy
外照射療法(External Beam Radiation Therapy)
予防的リンパ節領域照射(Elective Nodal Irradiation)
術中放射線療法(Intraoperative Radiation Therapy)
線量体積ヒストグラム (Dose Volume Histogram)
肉眼的腫瘍体積(Gross Tumor Volume)
臨床標的体積(Clinical Target Volume)
内的マージン(Internal Margin):呼吸および隣接構造によるCTVの形状/大きさの変動
内的標的体積(Internal Target Volume):CTVとIMを併せた体積(ITV=CTV+IM)
計画標的体積(Planning Target Volume)
生物学的実効線量(Biologically Effective Dose)
リスク臓器(Organ At Risk)
Active Breathing Control
画像誘導放射線療法(Image Guided Radiation Therapy)
四次元コンピュータ断層撮影(Four Dimensional Computed Tomography)
コーンビームコンピュータ断層撮影(Cone Beam Computed Tomography)

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献

PANC-G 6 OF 7

膵癌 (腺癌)

ガイドライン索引 ログ

<u>目次</u> 考察

## 放射線療法の原則 参考文献

- <sup>1</sup> Pawlik TM, Laheru D, Hruban RH, et al; Johns Hopkins Multidisciplinary Pancreas Clinic Team. Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2008:15:2081-2088.
- <sup>2</sup> Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. J Clin Oncol 2020;38:1763-1773.
- <sup>3</sup> Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM task group 76. Med Phys 2006;33(10):3874-3900.
- <sup>4</sup> Spalding AC, Jee KW, Vineberg K, et al. Potential for dose-escalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. Med Phys 2007;34:521-529.
- <sup>5</sup> Yovino S, Poppe M, Jabbour S, et al. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:158-162.
- <sup>6</sup> Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. Semin Radiat Oncol 2014;24:105-112.
- <sup>7</sup> Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline esectable Pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. JAMA Surg 2016;151(8):e161137.
- <sup>8</sup> Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: A phase 2 clinical trial. JAMA Oncol 2018;4(7):963-969.
- <sup>9</sup> White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg Oncol 2001;8:758-765.
- <sup>10</sup> Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: Feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. Ann Oncol 2009:20:1387-1396.
- Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Jul 1:68:801-808.
- <sup>12</sup> Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Results of a large, prospectively collected database at the johns hopkins hospital. J Clin Oncol 2008;26:3503-3510.

- <sup>13</sup> RTOG 0848: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013649
- <sup>14</sup> Hammel P, Huguet F, van Laethem J, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315(17):1844-1853.
- <sup>15</sup> Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total nneoadjuvant therapy with FOLFIRINOX in combination with losartan followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A phase 2 clinical trial. JAMA Oncol 2019;5(7):1020-1027.
- <sup>16</sup> Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: A qualitative systematic review. J Clin Oncol 2009;27:2269-2277.
- <sup>17</sup> Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. Cancer 2007;110:47-55.
- <sup>18</sup> Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol 2007;25:326-331.
- <sup>19</sup> Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer 2015;121:1128-1137.
- <sup>20</sup> Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:735-742.
- <sup>21</sup> Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Cancer 2009;115:665-672.
- <sup>22</sup> Koay EJ, Hanania AN, Hall WA, et al. Dose-escalated radiation therapy for pancreatic cancer: a simultaneous integrated boost approach. Pract Radiat Oncol 2020;1879.
- <sup>23</sup> Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Acta Oncol 2015;54:979-985.
- <sup>24</sup> Yang W, Reznik R, Fraass BA, et al. Dosimetric evaluation of simultaneous integrated boost during stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. Med Dosim 2015;40:47-52.
- <sup>25</sup> Zimmermann FB, Jeremic B, Lersch C, et al. Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU-chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. Hepatogastroenterology 2005;52:246-250.

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老窓

緩和ケアおよび支持療法の原則<sup>a</sup>

目的:生活の質を最善の水準に維持しつつ、苦痛を予防および緩和する

症状	治療
胆道閉塞	<ul><li>・内視鏡的胆道金属ステント留置術(推奨される方法)</li><li>・経皮的胆道ドレナージとその後の内瘻化</li><li>・開腹下での胆道・消化管バイパス術</li></ul>
幽門/十二指腸閉塞	<ul> <li>全身状態良好</li> <li>▶ 胃空腸吻合術(開腹下または腹腔鏡下)±Jチューブ</li> <li>▶ 消化管ステント<sup>b</sup>を考慮</li> <li>全身状態不良</li> <li>▶ 消化管ステント<sup>b</sup></li> <li>▶ 胃内減圧のための経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)による胃瘻チューブ</li> </ul>
腫瘍に関連した重度の腹痛が至適な鎮痛薬の持続投与に反応 しない場合、または鎮痛薬に関連して望ましくない副作用が発 現した場合 (NCCN Guidelines for Adult Cancer Painを参照)	EUSガイド下腹腔神経叢破壊術(施行できない場合はX線透視下またはCTガイド下)     一次治療レジメンの一部として未施行の場合は、緩和的な放射線療法または化学放射線療法を考慮すること。放射線療法の原則(PANC-G)を参照のこと。
抑うつ、疼痛、栄養不良 ( <u>NCCN Guidelines for Supportive Careを参照</u> )	・利用可能であれば緩和ケアサービスによる正式な評価 <sup>d</sup> ・利用可能であれば栄養士による栄養評価
膵外分泌機能不全	膵酵素補充療法
血栓塞栓性疾患	・ワルファリンよりも低分子へパリンが望ましい <sup>c</sup> ・一部の患者では直接経口抗凝固薬を考慮
原発部位からの出血	<ul><li>・臨床的に適応があれば内視鏡的治療手技</li><li>・未施行の場合はRT</li><li>・臨床的に適応があれば血管造影と塞栓術</li></ul>

a 症状緩和を目的とした外科的処置の施行は、期待余命が比較的長い患者のみに限定すべきである。

注:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

b 全身状態が不良な患者には、消化管ステントの留置が特に重要であり、胆道ドレナージを確実に完了した後に施行すべきである。

<sup>©</sup> 低分子へパリンの予防投与の効果を検討したランダム化試験において、静脈血栓塞栓症の減少が示されたが、生存期間に対する効果は認められなかった(Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, et al.Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: Outcomes from the CONKO-004 trial.J Clin Oncol 2015;33:2028-2034)。

d 高度なケア計画を行うことを検討すること。

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老窓

#### 表1.T、N、Mの定義

American Joint Committee on Cancer(AJCC)による膵癌のTNM病期分類(第8版、2017年)

T	原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の評価が不可能である
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌

これには高悪性度の膵上皮内腫瘍(PanIn-3)、高度異形成を伴う膵管内乳頭粘液性腫瘍、高度異形成を伴うintraductal tubulopapillary mucinous neoplasm、高度異形成を伴う粘液性嚢胞腫瘍などが含まれる。

- T1 腫瘍の最大径が2 cm以下である
  - T1a 腫瘍の最大径が0.5cm以下である
  - T1b 腫瘍の最大径が0.5~1cmである
  - T1c 腫瘍の最大径が1~2cmである
- T2 腫瘍の最大径が2~4cmである
- T3 腫瘍の最大径が4cmを超えている
- T4 大きさに関係なく、腫瘍が腹腔動脈、上腸間膜動脈および/または総肝 動脈に浸潤している

- N 所属リンパ節
- NX 所属リンパ節の評価が不可能である
- NO 所属リンパ節への転移を認めない
- N1 1つから3つの所属リンパ節転移を認める
- N2 4つ以上の所属リンパ節転移を認める
- M 遠隔転移を認める
- MO 遠隔転移を認めない
- M1 遠隔転移を認める

## 表2.AJCC予後分類

	Т	N	М
0期	Tis	N0	M0
IA期	T1	N0	M0
IB期	T2	N0	M0
IIA期	Т3	N0	M0
IIB期	T1, T2, T3	N1	M0
III期	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Any N	M0
IV期	Any T	Any N	M1

American College of Surgeons, Chicago, Illinoisの許可を得て使用。この情報の原本は、Springer International Publishing発行のAJCC Cancer Staging Manual第8版(2017年)である。

ガイドライン索引

膵癌 (腺癌)

	NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー
カテゴリー1	高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。
カテゴリー2A	比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。
カテゴリー2B	比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNのコンセンサスが存在する。
カテゴリ―3	いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に大きな意見の不一致 がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

NCCNの望ましさによるカテゴリー		
望ましい介入	優れた有効性、安全性およびエビデンスと(状況に応じて)費用の手頃さに基づいた介入	
その他の推奨される介入	その他の介入のうち、いくらか有効性が低いもの、毒性が強いもの、比較的未成熟のデータに基づくもの、ある いは同様の結果を得るのに費用の手頃さで有意に劣るもの	
特定の状況で有用	その他の介入のうち、特定の患者集団(推奨とともに定義を示す)に使用できるもの	

いずれの推奨も適切と考えられる。

## 膵癌 (腺癌)

*	野
何	示

この考察の一部の節は、更新された最新のアルゴリズムに対応させるべく 2021 年 2 月 25 日に更新された。 残りの節の最終更新日は 2018 年 7 月 10 日である。

目	次

概要	MS-2
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-2
危険因子と遺伝的素因	MS-3
膵臓の前癌性病変	MS-6
膵癌のスクリーニング	MS-7
診断および病期分類	MS-8
局所進行例または転移例に対する全身療法のアプロー	-チ MS-16
FOLFIRINOX および modified FOLFIRINOX	MS-16
ゲムシタビン単剤療法	MS-17
定速静注法によるゲムシタビン投与	MS-18
ゲムシタビンを含む多剤併用	MS-18
カペシタビンおよび 5-FU 持続静注	MS-21
フッ化ピリミジン系薬剤+オキサリプラチン	
進行例における維持療法	
進行例に対する二次以降の治療	MS-22
放射線療法および化学放射線療法のアプローチ	
術後補助化学放射線療法	MS-26
局所進行例に対する化学放射線療法および SBRT	MS-28
先進的な照射技術	MS-30
転移側の管理	MS-31

	局所進行例の管理	. MS-32
	切除可能例および切除可能境界例の管理	. MS-33
	切除例のサーベイランス	. MS-48
	切除後再発例の管理	. MS-49
	緩和ケアおよび支持療法	. MS-49
	今後の臨床試験:デザインに関する推奨	. MS-53
	要約	. MS-54
9	表 1:膵癌リスクと関連のある遺伝学的症候群の一部	. MS-56
	表 2:膵腺癌の治療における様々な治療法の潜在的な適応…	. MS-57
	図 1.上腸間膜静脈(SMV)および門脈(PV)の完全な遊離	進と上腸
Ų	間 膜動脈(SMA)右外側縁からの標本の切離	. MS-59
	図 2. 断端を明示した膵頭十二指腸切除標本(断端を表示)	MS-60
П	図 3. 膵頭十二指腸切除標本の切り出し	. <b>MS-</b> 61
,	図 4. 腫瘍周囲の評価を可能にする横断面に沿った膵頭十二	指 腸切
	除標本の切り出し	. MS-62
	図 5. 膵尾側切除標本の切り出し	. MS-63
	参考文献	. MS-64

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021 膵癌 (腺癌)

目次 考察

## 概要

2021 年に米国で膵癌と診断される患者数は推定 60.430 人であり、本 疾患による死亡数は約48,220人と推定されている1。米国において膵 癌は、男性(肺癌、前立腺癌、大腸癌に次ぎ)と女性(肺癌、乳癌、 大腸癌に次ぎ)の両方で癌関連死因の第 4 位である 1。男女間では膵 癌の発生率に大差はみられないが、白人系米国人と比べてアフリカ系 米国人の方が発生率が高い<sup>2,3</sup>。おそらくは肥満の有病率上昇、高齢化、 その他の未知の因子により、米国における膵癌の発生率は 1999 年か ら 2008 年の間に上昇した 3-5。一方で死亡率はほぼ一定で持続してい る<sup>6,7</sup>。

NCCN 膵癌ガイドラインは、膵外分泌腺腫瘍の診断と管理のみを議論 の対象としており、神経内分泌腫瘍は扱っていない(NCCN Neuroendocrine Tumors Guidelines [www.NCCN.org で入手可能] を 参照)。本 NCCN 診療ガイドラインは臨床上の意思決定の支援を目 的としたものであり、その定義上、想定されるすべての臨床状況を取 り扱っているわけではなく、担当医による適切な臨床判断や治療の個 別化の代わりとなるものでもない。当委員会は、本ガイドラインの作 成および更新の過程において、規則に対する例外事項についても議論 を行った。本ガイドラインでは、5%ルール(全症例の 5%に満たな い臨床状況は割愛する)を採用し、まれな臨床状況や状態をガイドラ インの対象から除外した。カリフォルニアの複数の大規模病院で治療 を受けた膵腺癌患者 3706 例を対象とした最近の研究では、非常に汎 用性が高くなるよう規定されているこの NCCN 膵癌ガイドラインを 遵守することで生存率が改善することが示された<sup>8</sup>。

本ガイドライン全体に通じる原則として、膵癌に対する診断中の管理 と切除可能性について決定を下す際には、適切な画像診断法を用いて、

経験豊富な施設で集学的なコンサルテーションを行うべきであると、 当委員会は考えている。さらに当委員会は、臨床試験への参加者の数 (現在、臨床試験に参加している膵癌患者は全体の 4.6%に過ぎない 9) を増やすことが本疾患における医療の進歩に最も重要であると考 えている。したがって当委員会は、標準治療や広く受け入れられてい る治療よりも、臨床試験への参加を全会一致で推奨している。

## 文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN 膵癌ガイドライン®の本版の更新に先立ち、 「(pancreatic (pancreatic adenocarcinoma) OR cancer) OR (pancreas adenocarcinoma) OR (pancreas cancer)」を検索語とし、膵癌分野の 重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。 PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使 用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデ ックス化されているため選択した10。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみ に絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 Ⅱ 相臨床試験、第 Ⅲ 相臨 床試験、第 IV 相臨床試験、診療指針、ガイドライン、ランダム化比 較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究とし た。

PubMed での検索で特定された過去 1 年間の報告について、潜在的関 連性を検討した。本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文 と、当委員会が本ガイドラインに関連性があると判断して検討した追 加の情報源(例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録)から収 集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨 については、比較的低レベルのエビデンスについての当委員会のレビ ュー結果と専門家の意見に基づいている。

# Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、 NCCNのウェブサイト(<u>www.NCCN.org</u>)で閲覧することができる。

## 危険因子と遺伝的素因

リスクの増加幅はわずかであるものの、膵癌には喫煙との間に確かな関連が確認されている  $^{11-16}$ 。 $\beta$ -ナフチルアミン、ベンジジン、殺虫剤、アスベスト、ベンゼン、塩素化炭化水素などの化学物質および重金属への曝露について膵癌リスク増大との関連が知られており  $^{17,18}$ 、大量の飲酒も同様である  $^{11,13,19-21}$ 。歯周病にも膵癌リスク増大との関連が知られており、この関連性は性別、喫煙、BMI(body mass index)、糖尿病、飲酒といった他の危険因子がコントロールされている場合にも認められる  $^{22}$ 。

BMI 高値にも膵癌リスク増大との関連が報告されており <sup>19,23-25</sup>、成人早期の BMI が膵癌死亡率と関連することも知られている <sup>26</sup>。22 のコホート研究の膵癌患者計 8,091 例を対象としたメタアナリシスでは、身体活動レベルが低い患者では身体活動レベルが高い患者と比べて膵癌のリスクが高いことが示された(相対リスク [RR] =0.93;95% CI、0.88~0.98 <sup>27</sup>)。食事については、一部では赤身肉/食肉加工品と乳製品の多量摂取が膵癌リスクの増大に関連しているとしたエビデンスもあるが <sup>28,29</sup>、他の研究では、本疾患の危険因子となりうる食品は同定されていない <sup>15,30,31</sup>。茶の摂取と膵癌リスクとの関連についても検討されているが、関連はほとんど認められていない。

ビタミン D と膵癌リスクとの関連を検討した研究では、相反する結果が示されている。あるデータでは、血漿 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の低値が膵癌リスクの増大につながる可能性が示唆されている  $^{32}$ 。 9 つの症例対照研究を統合した解析(全体で膵癌患者 2,963 例、対照被験者 8,527 例)では、ビタミン D 摂取量と膵癌リスクとの間に明らかな関連があることが示された(オッズ比 [OR] =1.13; 95% CI、

1.07~1.19; P<0.001)  $^{33}$ 。この関連は、レチノール/ビタミン A の 摂取量が少ないほど強くなる可能性がある。

慢性膵炎も膵癌の危険因子と特定されており  $^{34-37}$ 、ある研究においては、膵炎の既往のある患者では膵癌の発生リスクが 7.2 倍高まっていたことが実証されている  $^{38}$ 。2 つの症例対照研究と 1 つのコホート研究を対象としたメタアナリシス(全体で膵癌患者 1,636 例)では、B型肝炎ウイルスの感染が膵癌と関連することが示された(OR =  $^{1.50}$ ; 95%CI、 $^{1.21}$ ~ $^{1.87}$ )  $^{39}$ 。全身性エリテマトーデス(SLE)患者も膵癌リスクが高いことが示唆されている。11 のコホート研究を対象としたメタアナリシスでは、SLE 患者は膵癌の発生リスクが高かった(CI= $^{1.32}$ ~ $^{1.53}$ ; HR= $^{1.43}$ )  $^{40}$ 。しかしながら、以上に示した危険因子の候補が膵癌リスクに与える影響を解明するには、潜在的な交絡因子について調整した上で慎重な評価を行う疫学研究を今後もさらに実施していく必要がある。

## 糖尿病と膵癌

糖尿病と膵癌との関連性は特に複雑である。糖尿病患者 2,122 例を対象とした集団ベースの研究では、50 歳以下で糖尿病と診断された患者の約 1%が 3 年以内に膵癌と診断されることが判明した  $^{41}$ 。糖尿病前状態も膵癌リスクの増大と関連している可能性がある  $^{42}$ 。9 つの前向き研究(2,408 例)を対象として系統的レビューと用量反応関係についてメタアナリシスを行った研究では、空腹時血糖値が 0.56mmol/L 上昇するごとに膵癌発生率が 14%上昇することが示された  $^{43}$ 。

新規発症の非インスリン依存性糖尿病と膵癌の発生との間に関連があることは、多数の研究で示されており 41,44-47、その傾向は高齢者、BMI 低値の患者、体重減少を経験した患者、糖尿病の家族歴がない患者で特に顕著である 48。膵癌に先立って診断された発症期間の短いこ



## 

れらの糖尿病症例では、糖尿病は膵癌によって引き起こされたものと 考えられるが、この影響に関する生理学的基盤はまだ完全に解明され ていない<sup>49</sup>。

一方、膵癌と  $2\sim8$  年間に及ぶ糖尿病との関連を報告した研究もあることから、長期にわたる糖尿病は膵癌の危険因子のようである  $5^{10}$ 。 しかしながら、これらの解析では、糖尿病および膵癌の両方と関連がある特定の危険因子(肥満など)によって交絡が生じていた可能性がある  $5^{11}$ 。 44 の研究を対象としたメタアナリシスでは、糖尿病と膵癌リスクの関連は糖尿病の罹病期間とともに弱まっていくことが示され、糖尿病に対する長期治療の影響がその理由になっている可能性がある  $5^{12}$ 。

インスリンやスルホニルウレア系薬剤などの糖尿病治療薬の使用は膵癌リスクの増大と関連があることが判明している 53-55。一方、メトホルミンには膵癌およびその他の癌のリスク軽減との関連が報告されているが 53-58、ある後ろ向きコホート研究(980 例)では、膵癌と診断された糖尿病患者に対するメトホルミン投与は生存期間の有意な延長をもたらさなかったことが示された 59。

さらに、糖尿病と糖尿病治療薬が膵癌患者の転帰に影響を及ぼす可能性もある。メトホルミンの使用によって糖尿病患者における膵癌生存率が上昇したと報告されている。University of Texas MD Anderson Cancer Center で治療を受けた糖尿病を合併した膵癌患者 302 例の後ろ向き解析によると、メトホルミンを使用していた患者では 2 年生存率(30.1%対 15.4%; P=0.004)と全生存期間(15.2 ヵ月対 11.1 ヵ月; P=0.009)が良好であった  $^{60}$ 。全生存期間の差は遠隔転移がなかった患者でのみ有意となり、インスリン使用例を除外しても有意差は維持された。対照的に、38,000 例以上の患者を対象として行われたメタアナリシスのデータからは、糖尿病を併発した膵癌患者では、糖

尿病を併発していない膵癌患者より全生存期間が有意に短いことが示された(14.4 ヵ月対 21.7 ヵ月; P<0.001)  $^{46}$ 。同様の結果が前向きコホート研究でも認められており、その研究では Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial に参加した膵癌患者 504 例において、糖尿病併発患者と非併発患者の生存率が比較された  $^{61}$ 。複数の変数で調整したとき、糖尿病併発患者の死亡率は非併発患者よりも有意に高かった(ハザード比 [HR] =1.52; 95% CI、1.14~2.04: P<0.01)。

#### 遺伝的素因

約 10%の膵癌症例には家族性の要素が関係していると考えられ、膵癌が集積する家系は高リスクの因子と考えられる <sup>15,62-65</sup>。膵癌の家族歴がある 175 家系を対象とした後ろ向きレビューでは、28%の家系に遺伝子変異がみられることが示された <sup>66</sup>。838 家系の計 5,179 例を対象としたレジストリーベースの前向き研究では、膵癌を有する第一度近親者が 1 名のみの場合には膵癌のリスクが 4.6 倍上昇するのに対し、膵癌を有する第一度近親者が 2 名いる場合にはリスクが約 6.4 倍上昇することが判明した <sup>67</sup>。1,718 の膵癌家系の 9,040 例を対象とした解析では、早期発症(50 歳未満)した膵癌の家族歴に膵癌のリスク増大との関連が認められ(標準化罹患比 [SIR] =9.31;95%CI、3.42~20.28; P<0.001)、発症年齢が低いほど膵癌の生涯リスクが高くなることが示された(HR=1.55;95%CI、1.19~2.03/年)<sup>68</sup>。この遺伝的素因の遺伝学的根拠は、ほとんどの症例で不明であり、膵癌の家族歴を有する患者でも既知の遺伝学的原因が何も認められない場合が実に約 80%を占めている <sup>62</sup>。

Pathogenic germline alteration (PGA) と関連することが最も多い遺伝子は、BRCA1、BRCA2、ATM、PALB2、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、CDKN2A および TP53である <sup>69</sup>。STK11 遺伝子の生殖細胞系



# Comprehensive Cancer 膵癌(腺癌)

列変異はポイツ-ジェガース症候群の発症につながり、その患者には消化管ポリープが発生するとともに、大腸癌リスクが高くなる  $^{70-72}$ 。 さらに膵癌の発生リスクも非常に高く、132 倍ものリスク上昇が報告 されている  $^{73,74}$ 。また、STK11 は約 5%の膵癌で体細胞変異を起こしている  $^{75}$ 。

遺伝性ではない膵炎と同様に、家族性膵炎にも膵癌リスクの上昇が認められる  $^{76}$ 。PRSS1、SPINK1、CFTR などのいくつかの遺伝子に家族性の膵炎との関連が認められている  $^{77}$ 。それらの個人における膵癌発生リスクの上昇幅は、 $^{26}$  倍から  $^{87}$  倍にも及ぶと推定されている  $^{35,78-80}$ 

家族性悪性黒色腫症候群(黒色腫・膵癌症候群や familial atypical multiple mole melanoma [FAMMM] 症候群とも呼ばれる)は、 *CDKN2A*(p16INK4a/p14ARF)遺伝子の生殖細胞系列変異によって 引き起こされる <sup>81</sup>。この症候群では、20 倍から 47 倍の膵癌リスクの 上昇が認められる <sup>82,83</sup>。さらに、黒色腫・膵癌症候群の患者は、一般 集団より早期に膵癌を発症することがある <sup>84</sup>。

リンチ(Lynch)症候群は、遺伝的な大腸癌素因がみられる病態のうち最も多くみられるもので、DNA ミスマッチ修復(MMR)遺伝子(MLH1、MSH2、MSH6 または PMS2)の生殖細胞系列変異によって発生する  $^{85-90}$ 。リンチ症候群の患者でも、推定で  $9\sim11$  倍の膵癌リスクの増大がみられる  $^{91,92}$ 。膵癌患者 96 例を対象とした研究では、MMR 遺伝子 MSH6 に 2 つの変異が認められた  $^{93}$ 。

マイクロサテライト不安定性 (MSI) も多くの癌、特に結腸癌において生存期間の予測因子であるが、膵腺癌ではまれである。マイクロサテライトとは、DNA の短い配列または単一塩基が反復してみられる DNA のコーディングおよびノンコーディング領域である。 MSI は DNA MMR 活性の喪失により生じる。 MMR 遺伝子の生殖細胞系列変

異によって、DNA 複製の際に挿入されマイクロサテライトを短縮または延長する不安定化エラーなど、あらゆるエラーの修復が行われなくなり、それらのエラーが体細胞まで残存する。腫瘍検体について、マイクロサテライトマーカーのサイズを判定し、高頻度 MSI(MSI-H)、低頻度 MSI(MSI-L)およびマイクロサテライト安定性(MSS)に分類することができる 87,90。当 NCCN 委員会は、局所進行または転移性膵腺癌患者に対して、入手可能な腫瘍組織で MSI 検査および/または MMR 検査を推奨している。

BRCA1/2 (breast cancer susceptibility gene1 および 2) 遺伝子に変異を有する家系でも膵癌の集積が認められるが、BRCA2 遺伝子との関連の方がより確立されている 93-100。家族性か否かを問わない膵癌患者を対象とした研究では、 $4\sim7\%$ の頻度で BRCA1/2 変異が検出された 101,102。それらの患者では膵癌のリスクが  $2\sim6$  倍高く、発症年齢が一般集団の平均より低くなる 94,98,99。アシュケナージ系ユダヤ人の膵癌患者では BRCA1/2 変異の検査で陽性となる可能性が高く、この集団で変異が検出される割合は  $5.5\sim19\%$ で、なかでも BRCA2 変異の頻度が高くなっている 96,102-104。

*BRCA1/2* は、Fanconi anemia/*BRCA* 経路に関与している。この経路 は DNA 鎖間架橋の修復を担っており、同じく Fanconi anemia/*BRCA* 経路を構成する他の遺伝子(*PALB2、FANCC、FANCG* など)でも、特定の変異が膵癌の発生を増加させることが特定されている 100,105-107。

全ゲノム配列決定法により、2 つの家族性膵癌家系において *ATM* 遺伝子 (DNA 損傷応答に関与する)の生殖細胞系列変異が同定された <sup>108</sup>。また更なる解析により、家族性膵癌患者 166 例中 4 例において *ATM* 変異が明らかにされた。膵癌患者 96 例を対象とした研究では、 4%に *ATM* 変異が認められた <sup>93</sup>。

膵癌(腺癌)

<u>目次</u> 考察

遺伝性癌症候群が疑われる膵癌患者には、遺伝カウンセリングを考慮 すべきである 109。当委員会は、膵癌の新規患者を診察する際には家 族歴を徹底的に聴取することが重要であるという点を強調する。特に 膵炎、黒色腫、膵癌、大腸癌、乳癌および卵巣癌の家族歴に注目すべ きである。PancPRO と呼ばれる膵癌リスクを予測するための無料の オンラインツールが利用可能であり、リスク判定に役立つ可能性があ る <sup>65</sup>。 膵癌と診断された患者には遺伝カウンセリングへの紹介を考慮 してもよい(特に患者が癌の家族歴を有するか若年である場合と患者 がアシュケナージ系ユダヤ人である場合)。当委員会は、膵癌の確定 診断がついた患者および臨床的に遺伝的感受性が疑われる者には生殖 細胞系列遺伝子検査を推奨している (NCCN ガイドライン「乳癌およ び卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照 [www.NCCN.org で入手可能])。当委員会は現在のところ早期発 症膵癌について具体的な年齢を特定していないが、家族性膵癌のこれ までの研究では 50 歳が採用されている 68。何らかの癌症候群が同定 された場合には、リスクが高い近親者に遺伝カウンセリングを行うべ きである。また既知の症候群の有無を問わず、疑わしい家族歴を有す る個人には、禁煙や体重減量などのリスク低減方法について助言すべ きである。さらに、膵癌(下記参照)および他の癌のスクリーニング の可能性について話し合うべきである。当 NCCN 委員会は、癌治療 の適応がある局所進行例および転移例に対して、融合遺伝子(ALK、 NRG1、NTRK、ROS1)、突然変異(BRAF、BRCA 1/2、HER2、 KRAS、PALB2)、MMR 遺伝子欠損などの actionable な体細胞変異 の検査を推奨している。

## 膵臓の前癌性病変

膵臓の粘液性嚢胞腫瘍(MCN)と膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)は、 増大せずに無症状のまま経過することのある嚢胞性病変で、しばしば 偶然発見される。MCN には卵巣様の間質がみられる 110-112。IPMN は 主膵管、膵管分枝またはその両方に発生する。主膵管を侵す病変は、 分枝を侵すものよりも悪性化の可能性が高く、そのリスクはおよそ 62%である 113。 MCN が悪性化するリスクは 15%未満である 113。

国際的な専門家グループが膵臓の IPMN および MCN の管理に関するガイドラインを策定しており  $^{114}$ 、さらに欧州のグループも同様のガイドラインを策定した  $^{115}$ 。国際グループは、健康状態が良好な  $^{10mm}$  以上の主膵管型 IPMN の患者に対して切除を強く推奨している  $^{113}$ 。分枝型 IPMN については、高齢または健康状態不良の患者と嚢胞に"high-risk stigmata"を認めない患者では、サーベイランスが適切な選択肢の  $^{10}$  つと考えられている。分枝型 IPMN で、 $^{5mm}$  以上の造影効果のある壁在結節の増大が認められる場合、または病変が膵頭にあって閉塞性黄疸を引き起こしている場合には、切除を考慮すべきである  $^{113}$ 。IPMN を切除した患者には、再発を検出できるよう画像検査によるフォローアップを行う。MCN については、国際グループは健康状態が良好な患者では全例に対し切除を推奨しており、これまでに再発は観察されていない  $^{115}$ 。欧州のグループも同様の推奨を提示している  $^{115}$ 。

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021 膵癌 (腺癌)

目次 考察

## **膵癌のスクリーニング**

無症状の個人を対象とするルーチンな膵癌スクリーニングは一般に推 奨されていない。しかしながら、5 つの研究を対象とした系統的レビ ューでは、膵癌の家族歴を有する無症状の個人を対象としたスクリー ニングに根治的切除の成功(P=0.011)および生存期間中央値の延長 (P<0.001) との関連が示された 116。 Cancer of the Pancreas Screening 2 (CAPS2) プロジェクトでは、膵癌リスクの高い無症状 の個人(すなわち膵癌患者の第一度近親者)に対して超音波内視鏡検 査(EUS)が施行された 117。これにより高リスク患者の 10%におい て前浸潤性の膵腫瘍が検出されたことから、EUS が高リスク患者の スクリーニング検査として有望である可能性が示唆された。CAPS Consortium から CAPS3 研究の結果が報告された。CAPS3 では膵癌 リスクの高い無症状の個人 225 例に対して CT、MRI および EUS に よるスクリーニングが(二重盲検下で)個別に実施された 118。42% で異常がみられ、5 例が外科的介入を受け、うち 3 例では小さな IPMN に高度異形成と上皮内腫瘍が認められた。3 つのスクリーニン グ法を比較したところ、異常所見の検出率は EUS での 42%であった のに対し、MRIでは33%、CTでは11%であった。

興味深いことに、高リスク者を平均 4.2 年間にわたり追跡した前向き コホート研究の結果によると、参加者 262 名の 32%で膵臓に異常が 認められ、発見された IPMN および上皮内腫瘍の一部に対して切除手 術が施行されたが、スクリーニングの甲斐なく3名が膵腺癌を発症し た(2 例は転移性、1 例は切除後 30 ヵ月に再発) 119。このような結 果に至った理由としては、悪性度の高さから腫瘍の進行が急速であっ た可能性も考えられたが、MRI による画像検査が不十分であった可能 性の方が高い。

オランダの研究でも、家族性膵癌のリスクが高い無症状の個人を対象 として EUS による膵癌スクリーニングの診断率が調査されたのに対 し<sup>120</sup>、ドイツの研究では、同様の高リスク集団を対象として EUS と

MRI/磁気共鳴胆管膵管撮影(MRCP)が併用された 121。これらの試 験からは全般的に有望な結果が得られているようであるが、膵臓の一 部の前浸潤性病変が悪性化する可能性や生存期間に対するスクリーニ ングの影響については、現時点では不明である。以上の結果から、膵 癌スクリーニングにおいて MRI/MRCP は EUS に対する有用な補助的 検査法または非侵襲的な代替検査法になりうることが示唆された。

将来的には、前浸潤性病変を有する患者ではなく、早期の膵癌患者を 同定できる新たなスクリーニング法が有益になると考えられる。研究 段階にある手法の例としては、全血中のマイクロ RNA バイオマーカ ーと血清代謝プロファイリングがある <sup>122-125</sup>。また、スクリーニング 検査に有望なバイオマーカー候補として、血中 cell-free DNA が検討 されている。ある研究では、血漿中 cell-free DNA のメチル化パター ンにより、感度 91.2%、特異度 90.8%の精度で膵炎と膵癌を鑑別で きることが示された 126。さらに、膵癌の診断前 2 年以内の患者では 糖鎖抗原(CA) 19-9 の濃度が上昇することがあり、高リスク患者を スクリーニングするためのバイオマーカー候補として CA 19-9 が有望 であることが示された<sup>127</sup>。

多領域の専門家 49 名による CAPS Consortium の国際サミットが 2011 年に開催され、膵癌スクリーニングに関するコンセンサスガイ ドラインが策定された 128。CAPS グループでは、膵癌患者の第一度近 親者、第一度近親者に罹患者を有する p16 または BRCA2 変異の保因 者、ポイツ-ジェガース症候群の患者、第一度近親者に膵癌患者を有 するリンチ症候群患者を高リスク者と定義し、それらの個人に対して EUS または MRI/MRCP によるスクリーニングを推奨している。さら に、病変が検出された患者の至適な管理、スクリーニング開始年齢、 スクリーニングの実施間隔については、更なるエビデンスが必要であ ると結論している。

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021 Cancer 膵癌(腺癌)

<u>目次</u> 考察

## 診断および病期分類

膵臓の悪性腫瘍では、膵管腺癌とその亜型が全体の 90%以上を占めている。膵癌の主症状としては体重減少、黄疸、脂肪便(floating stool)、疼痛、ディスペプシア、悪心、嘔吐のほか、ときに膵炎などがみられるが、膵癌に特異的な初期徴候は確立されていない。前述のように、50 歳以上の患者における 2 型(成人型)糖尿病の突然の発症と膵癌の新規診断との関連が示唆されているが、発症から長期経過した糖尿病患者が膵癌を発症することもある(上記の「糖尿病と膵癌」を参照)。したがって、糖尿病患者が腹部症状や持続的な体重減少など通常はみられない臨床像を呈する場合は、膵癌の可能性を考慮すべきである。

その他の多くの癌種とは異なり、膵癌では画像検査が病期診断におけ る第一の検査法となる。質の高い多時相撮影法は、患者が根治的切除 の適格症例か切除不能症例かを手術前に判定する上で有用である。切 除可能性の判定基準は、潜在的な切除可能例への手術施行が妨げられ ることを避けるため、感度よりも特異度に重点が置かれている 129。 したがって、臨床的に膵癌が疑われるか膵管拡張(狭窄)の所見が認 められる患者には、専用の膵臓用撮影プロトコールに従った腹部 CT による初回評価を行うべきという見解で一致している 130。 さらに当 委員会は、十分な病期診断と切除可能性の判定を行うため、術前補助 療法の終了後に画像検査を施行することを推奨する。それ以降の診断 中の管理と切除可能性に関する決定を行う際には、病変の進展度を評 価した適切な放射線学的検査の結果を用いて集学的なコンサルテーシ ョンを行うべきである。集学的コンサルテーションには、外科学、画 像診断学、内視鏡治療、腫瘍内科学、腫瘍放射線学、病理学、老年医 学および緩和ケアの専門家が関わるのが理想的であり、当委員会はそ うすべきであると推奨する。

AJCC により TNM 分類に従った膵腺癌の病期分類基準が策定されている 131,132。AJCC Cancer Staging Manual 第7版に記載された膵癌の

TNM 分類基準では、膵腫瘍に対して切除可能性の判定を目的とした 術前 CT または MRI 評価が行われている現状も考慮されてはいるが、この病期分類基準には切除病変の術後病理学的評価によってのみ判明 する情報も採用されている <sup>132,133</sup>。AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版では、N 因子の定義が改定され、N1 がリンパ節転移 1~3 つ、N2 がリンパ節転移 4 つ以上の場合と定義された。さらに、T 因子に大きさに基づく定義が加えられ、T4 の定義に切除可能性は組み込まれなくなった <sup>134</sup>。AJCC 第 8 版での T および N 因子の変更に関するバリデーション研究では、第 7 版と比較して、腫瘍を切除された患者がリンパ節転移に基づいてより良好に層別化されるようになり <sup>135</sup>、なおかつ予後予測の正確性が維持されること <sup>136</sup>が明らかになった。

そのため NCCN 加盟施設の大半は、臨床診断を目的として主に術前 画像検査の結果に基づく臨床的な病期分類基準を採用している。まず 膵臓用撮影プロトコールでの腹部、胸部、骨盤 CT (ならびに臨床的 に適応がある場合は EUS と生検、および/または判定不能の肝病変に 対する MRI、および/または高リスク患者で膵外転移を検出するため の PET/CT) による病期診断、過去のステント留置時に黄疸がみられ たか未診断であった場合はステント留置のための内視鏡的逆行性胆道 膵管造影 (ERCP) (または一部の症例では経皮経肝胆道造影 [PTC])、胆道減圧術を受けた患者では肝機能検査およびベースラ インの CA19-9 測定、ならびに診断が確定している場合または転移が ある場合は遺伝カウンセリングと生殖細胞系列遺伝子検査を行った後 に、疾患の状態を(1) 切除可能例、(2) 切除可能境界例(腫瘍が周 辺臓器に浸潤しているために明らかな切除可能例とも明らかな切除不 能例とも言えず、R1 切除の可能性が高いもの)、(3)局所進行例 (転移所見は認めないが、切除不能とみなされる程度に腫瘍が周辺臓 器に浸潤しているもの)、(4)転移例のいずれかに分類するが、本 ガイドラインでは全体を通じてこの体系を採用している。下記の「切 除の基準」を参照のこと。

## 

## <u>目次</u> 考察

## 画像検査

#### 膵臓用撮影プロトコールによる CT または MRI

多検出器 (MD) CT 血管造影は、2 相の膵臓用撮影プロトコールを用 いてスライス厚の薄い(1mm 未満が望ましい)横断像を撮影するよ うに施行され、膵実質相と門脈相の画像が高いコントラストで得られ るため、膵臓の画像検査に特化した望ましい画像診断ツールである。 撮影範囲は、各施設の考えに従った完全な病期診断を行うために、胸 部と骨盤を含むように拡張することができる。腸間膜の血管系に対す る原発腫瘍の位置関係を精密に描出できるほか、1cm 未満の小さな転 移巣も検出可能となることから、多断面再構成が望ましい 129,130,137。 CT で切除可能と判定された患者のうち実際に切除術を受けられた者 の割合が 70~85%であったことが諸研究によって示されている 129,138-142。しかしながら、肝臓や腹膜の小転移巣に対する CT の感度は限ら れている。質の高い CT を手術前の 4 週間以内に施行すべきである 143。 実質と腺癌組織とのコントラストが膵実質相で最大となり、それによ り膵臓内の低吸収病変とそれ以外の部分とを明瞭に区別できるように なる。多時相撮影のプロトコールを用いれば、重要な動脈(例えば、 腹腔動脈、上腸間膜動脈 [SMA] 、肝動脈) および静脈 (例えば、上 腸間膜静脈「SMV」、脾静脈、門脈)の構造を強調して描出すること ができ、それにより血管浸潤の評価が可能となる。これらの情報はい ずれも、切除可能性の予測精度の改善につながる。専用のソフトウェ アを用いて画像データの三次元再構成を行えば、膵腫瘍と周囲の血 管・臓器との解剖学的関係について貴重な追加情報を得ることができ、 その方法としては多断面再構成が望ましい。しかしながら、この技術 がルーチンの診療に組み込まれるまでには、更なる技術開発が必要で あろう<sup>141</sup>。

患者は通常、膵臓用以外のプロトコールによる CT 検査を受けてから 腫瘍専門医を受診する。そこでの CT 撮影の質が高い場合は、その

CT のみで十分であると当委員会は考えているが、質が高くない場合は、膵臓用撮影プロトコールでの CT の施行を推奨している。ある施設の後ろ向きの検討では、こうした選択的な再画像検査を行うことで、56%の症例で膵腺癌の病期および管理方針が変更されることが示された 144。高リスク患者では、正式な膵臓用撮影プロトコールによる CT の終了後に、膵外転移を検出する目的で PET/CT を考慮してもよい。ただし、この検査は高品質の造影 CT の代替とはならない。これらの手順の詳細については、下記の「PET/CT」を参照のこと。膵臓用撮影プロトコールによる造影 MRI は、膵癌の病期診断における CT の補助検査として有用となる可能性があり、とりわけ CT で判定できない肝病変を評価する場合、疑わしい膵腫瘍が CT で描出されない場合、患者に造影剤アレルギーがある場合に特に有用である 145,146。

最近、多分野の専門家で構成されるコンセンサスグループにより、画 像検査の結果を報告するための標準化された用語体系が定義された 130。このように報告を統一することで、個々の患者に最適な治療法を 決定する上での病期診断の正確性と一貫性の改善に役立つとともに、 研究を目的とする研究間および施設間での比較が可能になる。またテ ンプレートの採用により、至適な病期診断に不可欠な画像検査基準が 漏れなく評価および報告されることが保証され、ひいては至適な管理 方針を決定する上での助けとなる可能性がある。そのため、当委員会 は画像検査による病期診断のための報告テンプレートの使用を推奨す る。当委員会が推奨するテンプレートには、形態学的評価と動脈、静 脈および膵外部の評価が含まれている 130。形態学的評価としては、 腫瘍の外観、大きさ、部位のほか、膵管または胆管の狭小化または急 激な途絶の有無を記録する。動脈の評価には、腹腔動脈、上腸間膜動 脈および総肝動脈の評価を含めるべきである。腫瘍の血管への接触、 固形軟部組織への接触、かすんだ高吸収域または線状影への接触、局 所的な血管狭窄、輪郭不整などと動脈の変異にも注意すべきである。

# Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

静脈の評価には、門脈本幹と SMV の評価を含めるべきである。静脈 内および側副静脈内の血栓も記録すべきである。膵外部の評価には、 肝病変、腹膜・大網の結節、腹水、転移が疑われるリンパ節、その他 の膵外病変部位の記録を含めるべきである。

#### 超音波内視鏡検査

EUS など、その他の病期診断法の利用状況については、NCCN 加盟 施設の間でも一定していない。20 の研究と膵癌患者計 726 例の解析 では、T1-2 の浸潤に対する EUS の感度および特異度はそれぞれ 0.72 および 0.90 であった <sup>147</sup>。また、T3-4 の浸潤に対する感度および特異 度はそれぞれ 0.90 および 0.72 であった 148-151。主膵管の重度の狭窄 と頭側の著明な拡張は悪性腫瘍を意味する場合が多いことから、EUS は良性の狭窄と悪性の狭窄の鑑別に用いられることもある 152。EUS では十二指腸乳頭部の腫瘤も評価でき、病変が浸潤性か非浸潤性かも 判別可能である。さらに EUS は、嚢胞内容物を吸引して細胞学的、 生化学的、分子生物学的な分析を行えるため、膵嚢胞性病変の詳細な 質的評価にも有用である。EUS では、悪性の嚢胞性病変は嚢胞性/充 実性の低エコー腫瘤や複数の成分が混在した嚢胞として描出され、主 膵管拡張もしばしば認められる。一部の治療的介入(例えば、腹腔神 経叢破壊術や腹水ドレナージ)に EUS が活用される場合もある。こ の検査の成否は施行者の技量に依存するため、各施設が保有するスタ ッフの技術的な能力や専門知識の差により施設間で施行率の差がみら れるようである。

病期診断における EUS の役割は、ゴールドスタンダードとされている膵臓用撮影プロトコールによる CT の補完と考えられる。EUS の第一の役割は細胞学的診断のための組織を採取することであるが、診断につながる追加情報がときに得られる。初回検査で病変が認められない症例あるいは血管浸潤やリンパ節転移の有無が不明確な症例では、EUS によって追加情報を得ることができる 148-151。肝動脈の解剖には

最大 45%の個人で変異がみられ、また EUS は施行者の技量に大きく 依存するため、EUS はルーチンの病期診断検査としては推奨されず、 血管浸潤を評価する目的では用いるべきではない。

## 内視鏡的逆行性胆道膵管造影と経皮経肝胆道造影

ERCP は内視鏡と X 線透視を組み合わせた方法であり、一般的には治療的介入としてのみ施行される <sup>153</sup>。ERCP は、黄疸が認められるか過去の生検で診断が下されており転移所見を認めない患者において、胆道減圧を要する場合または確定診断のため EUS による追加の画像検査を行う場合には、望ましい推奨である <sup>154</sup>。そのため、治療的な観点から、手術を選択しない場合や手術をすぐに施行できない場合には、胆道閉塞の軽減を目的として、ステント留置が可能な ERCP を選択してもよい。ただし、症状を伴う高ビリルビン血症がない患者が最初から手術を受ける場合は、胆道減圧術を回避してもよい <sup>155-157</sup>。

ときに、ERCP でのステント留置を困難にする解剖学的事情が存在する場合がある。そのような場合には、PTC により肝臓からステントを留置することで胆道閉塞の軽減が可能である 158。

## PET/CT

膵癌患者における病期の上方修正という点での PET/CT の有用性についても評価が行われている。ある後ろ向き研究では、標準プロトコールでの CT 撮影後に PET/CT を施行することによって、標準プロトコールの CT または PET/CT 単独の場合と比べて転移巣の検出感度が高まることが示された 159。PET/CT 単独、標準プロトコールの CT 単独、PET/CT と標準 CT の併用における転移巣の検出感度は、それぞれ61%、57%、87%であった。この研究では、PET/CT 所見により浸潤性膵癌症例の 11%で臨床管理の方針が変更された。しかしながら、この状況における PET/CT の役割は注目を集めてきてはいるものの、現時点ではまだ確立されていない 160,161。PET/CT は質の高い造影 CT



## 

<u>目次</u> 考察

の代替検査とはなりえないが、高リスク患者における正式な膵臓用撮影プロトコールによる CT を補完するものと考えることができる。遠隔転移のリスクが高いことを示唆する特徴としては、切除可能境界例、CA 19-9 値の著高、大きな原発腫瘍、所属リンパ節腫大、高度の症状などが考えられる。

## 腹腔鏡検査

腹腔鏡検査もまた病期診断において重要となりうる検査法の 1 つであり、膵臓用撮影プロトコールによる CT でも見逃される可能性のある腹膜、被膜、漿膜への播種巣や肝臓表面に点在する転移性腫瘍を同定することができる 162-164。腹腔鏡検査で得られる情報量は、術前画像検査の質と転移巣が存在する見込みに依存する。病期診断を目的とした腹腔鏡検査のルーチンな施行については議論があり、根治的手術を予定している患者の 23%で施行可能と推定されるが 163、重要なことは不必要な腹腔鏡検査を回避することである。腹腔鏡検査によってトロカール挿入部位での再発や腹膜播種が助長されるとする懸念があるが、こうした懸念は臨床での観察と動物および in vitro 研究での実験データに基づくものであり、ある後ろ向き研究 (235 例) では、病期診断を目的とした腹腔鏡検査と予後の間に有意な関連は認められなかった 165。病期診断を目的とした腹腔鏡検査を質の低い術前画像検査の代わりとしてはならないと当委員会は考えている。

一部のエビデンスにより、病期診断を目的とした腹腔鏡検査に対する選択的なアプローチ(質の高い画像検査や特定の臨床指標によって潜在的な転移巣の存在が示唆された場合に腹腔鏡検査を施行する)が支持されている 166。例えば、術前の血清 CA 19-9 濃度が 100U/mL または 215U/mL を超えると(後述のバイオマーカーに関する考察を参照)、進行例である可能性と病期診断を目的とした腹腔鏡検査で陽性となる確率が高くなるという関連が報告されている 167,168。1999~

2005 年の期間に画像検査によって切除可能と診断された膵腫瘍患者 838 例を対象とした前向き研究では、その後の腹腔鏡検査によって 14%(膵腺癌のみに限定すれば 21%)の患者が切除不能であったこ とが判明した <sup>169</sup>。腹腔鏡検査における切除不能例の検出率増加との 関連が認められた因子として、腫瘍の存在部位、組織型、体重減少と 黄疸の存在、画像検査の実施施設などが挙げられている。

一部の NCCN 加盟施設では、画像検査では検出されない転移病変を除外するため(特に膵体尾部病変の場合)、手術または化学放射線療法の施行前にルーチンに、あるいは播腫性転移のリスクが高い症例(画像所見、切除可能境界例、CA 19-9 の著高、大きな原発腫瘍、所属リンパ節腫大、高度の症状、過度の体重減少、極度の疼痛)に限定して、病期診断を目的とした腹腔鏡検査を施行している。したがって当委員会は、播腫性転移のリスクが高いと考えられる切除可能例と術前補助療法を受ける前の切除可能境界例には、病期診断を目的とした腹腔鏡検査を考慮してもよいと考えている。肝臓の状態と腫瘍および血管浸潤を詳しく評価するために、病期診断を目的とした腹腔鏡検査の際に診断補助検査として術中超音波検査を施行することもできる。当委員会は、腹腔鏡検査または開腹時に採取された洗浄液の細胞診で陽性と判定された症例は M1 と同等と考えている 170。

## 生検

手術前の病理学的診断は不要であるが、術前補助療法の施行前と局所進行例および転移例には病理学的診断を行う必要がある。多くの場合、膵腺癌の病理学的診断は EUS(望ましい)または CT ガイド下穿刺吸引(FNA)生検によって行われる。EUS-FNA は、経皮的アプローチと比べて診断率が高く、安全で、腹膜播種のリスクが大幅に低いため、切除可能例では CT ガイド下よりも望ましい方法となる 171-173。 CT ガイド下 FNA 生検に伴う追加のリスクとして、血管と腸管に針を通過



## 

させる必要があるために比較的重度の出血や感染が発生する可能性が 挙げられる。EUS-FNA は生検時点での病期について追加の情報が得 られる点でも有益である。

EUS-FNA は非常に正確かつ信頼性の高い悪性腫瘍の診断法である。 20 の研究(計 2761 例)を対象としたメタアナリシスでは、充実性 膵病変の診断における感度と特異度がそれぞれ 90.8%と 96.5%であることが示された 174。切除可能境界例または切除不能例で EUS-FNA が施行できないまれな症例については、これ以外にも許容可能な生 検の方法がある。例えば、胆道鏡検査時の膵管内生検も可能である ほか 175、経皮的アプローチ 172 や腹腔鏡下生検 176 も選択肢となりうる。ERCP の際に膵管ブラッシングや膵管生検を行うことも可能であり、これらにより膵腺癌と一致する悪性細胞が採取できることも 多い。

生検で陰性となっても、少なくとも 1 回は生検を再施行して結果を確認すべきであり、その場合は経験豊富な施設で EUS ガイド下 FNA およびコア針生検を施行するのが望ましいが、再生検が必要な際に 膵 胆 道 領 域 の 悪 性 腫 瘍 を 診 断 す る た め の 新 し い 方 法 (cholangiopancreatoscopy など) が考案されている 177。 切除可能境界例では可能であればコア針生検を行い、ゲノム解析や MSI 検査といった補助検査を行う場合に備えて十分な組織を採取しておくことが推奨される。自己免疫性膵炎を含む膵癌以外の診断についても考慮すべきである(下記の「鑑別診断」を参照)。 化学療法を開始するには、生検で陽性所見を得ておく必要がある。 しかしながら、明らかな切除可能例または切除可能境界例では悪性の確定診断を目的とした切除前の生検が必要ないこと、ならびに臨床的に膵癌が強く疑われる場合は診断価値の低い生検によって外科的切除の施行を遅らせるべきではないことに注意しておく必要がある。 NCCN 膵腺癌

委員会は、すべての診断中の管理および外科的管理に関する決定プロセスに集学的なコンサルテーションを含めることを強く推奨する。 膵癌に関する分子遺伝学的分析の発展を受けて、一部の施設では、将来的なゲノム研究に用いる保存検体として、腫瘍成分を豊富に含むホルマリン固定パラフィン包埋組織を追加で収集するようになっている。そのような組織検体を採取する方法には、コア生検を含め、いくつかのものがあるが、当委員会としては、コア生検は EUS ガイド下 FNA に代わる手段とするべきではなく、EUS ガイド下 FNA に追加する形でなら施行してもよいと考えている。 膵癌で体細胞変異が高頻度にみられる遺伝子は KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4 などである 178,179。 膵癌に対する分子標的療法は現在、開発・検討の段階にある 180。

## バイオマーカー

膵腺癌との関連では、これまでに癌胎児性抗原(CEA)、pancreatic anti-oncofetal antigen、組織ポリペプチド抗原、CA 125、CA 19-9 など数多くの腫瘍関連抗原が研究対象とされてきた。当委員会は、この困難な疾患の早期発見を可能にするにはバイオマーカーの同定が重要であると認識しており、予後予測に有用なバイオマーカーの発見を加速させるべく、組織検体を収集して共有することの必要性を強調している(下記の「今後の臨床試験:デザインに関する推奨」を参照)。例えば、8 つの研究を対象としたメタアナリシスにより、S100 calcium-binding protein P(S100P)について膵癌の診断における感度(0.87; 95%CI、 $0.83\sim0.90$ )と特異度(0.88; 95%CI、 $0.82\sim0.93$ )がともに高いことが明らかにされた  $^{181}$ 。CA 19-9 に TIMP1 および LRG1 の免疫測定法を加えたバイオマーカーのパネル検査では、CA19-9 単独の場合と比べて早期膵癌の検出精度が改善された  $^{182}$ 。



## 

#### CA 19-9

最も詳細に妥当性が検証され、膵癌の早期発見とサーベイランスにおいて臨床的に最も有用なバイオマーカーは、ルイス A 抗原にシアル酸が結合した物質である CA 19-9 である。しかし、多くの悪性腫瘍はもとより、一般的な膵疾患や肝胆道系疾患でも発現および放出されるため、腫瘍特異性はない。しかしながら、膵腺癌を膵臓の炎症による病態と鑑別する上では CA 19-9 値の上昇度を評価することが有用となる(下記の「鑑別診断」を参照) <sup>183</sup>。CA 19-9 には、診断、スクリーニング、病期診断、切除可能性の判定において、また切除後の予後と化学療法に対する反応の予測マーカーとして使用できる可能性がある <sup>184</sup>。

CA 19-9 は、症状のある症例では感度 79~81%、特異度 80~90%の優れた診断マーカーであるが <sup>185</sup>、陽性的中率が低いことからスクリーニングに適したバイオマーカーとは言えない <sup>186</sup>。術前の CA 19-9 値には AJCC 病期および切除可能性の両方と相関性がみられることから、CA 19-9 値からは、画像検査、腹腔鏡検査、生検で得られた情報と併せて、病期診断と切除可能性の判定について更なる情報を得ることができる <sup>187-189</sup>。

CA 19-9 は、様々な状況で膵癌の予後マーカーとしても価値が高いと考えられる。例えば、切除可能例においては、血清 CA 19-9 値の術後の低値と術後の連続した低下が生存期間の予測因子となることが示されている <sup>186,187,189-195</sup>。根治目的の膵切除術を受けた患者を対象とした前向き研究では、術後 CA 19-9 値が 180U/mL 未満であった患者群の生存期間中央値が術後 CA 19-9 値が 180U/mL 以上であった患者群と比べて有意に長かった(ハザード比=3.53: *P*<0.0001) <sup>191</sup>。

また、連続した切除可能症例 260 例の解析で得られたデータも、術後 CA 19-9 値が術後補助療法の効果を予測する因子として使用可能であることを裏付けている <sup>194</sup>。CA 19-9 値が 90U/mL 未満の患者では、術後補助療法(大半がゲムシタビンベース)を受けた患者の方が受けなかった患者より無病生存期間(DFS)が長かった(26.0 ヵ月対 16.7 ヵ月; P=0.011)。対照的に、CA 19-9 が高値の患者では、術後補助療法を受けた患者と受けなかった患者の DFS はそれぞれ 16.2 ヵ月と 9.0 ヵ月(P=0.719)であり、術後補助療法は有益とならないようであった。同じ研究において、術後補助療法後の CA 19-9 値が 37U/mL 未満であった 11 例では膵癌による死亡がみられなかったのに対し、術後補助療法後に CA 19-9 値が上昇した 8 例の DFS 中央値は 19.6 ヵ月であったことから、この状況での術後補助療法後の CA 19-9 値が予後予測に有用である可能性が示唆された。

術前補助療法/切除可能境界例の治療については、MD Anderson Cancer Center で治療を受けた 141 例を対象に最近実施された研究において、術前補助療法を受けた患者では(その後の切除の有無を問わず)補助療法後の CA 19-9 値が良好な予後マーカーであった  $^{196}$ 。この研究では、CA 19-9 値が正常化( $^{40}$ U/mL 未満への低下)した患者に、非切除群( $^{15}$  ヵ月対  $^{11}$  ヵ月; $^{11}$   $^{11}$  ヵ月; $^{11}$   $^{11}$ 

進行例では、CA 19-9 値の予後マーカーとしての役割がデータから裏付けられている 190,197,198。進行膵癌患者を対象とした前向き研究では、術前の血清 CA 19-9 値が生存期間を予測する独立した因子となることが示された 197。さらに、進行例における化学療法施行中の CA 19-9 値の変動は、治療効果の評価に有用であることが示されているが、デ

# Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

ータは完全には一貫していない  $^{197-202}$ 。例えば、6 つの臨床試験で得られた個々の症例データを統合した研究では、ベースラインから手術後および術後補助療法 2 サイクル完了後までの CA 19-9 値の低下に転帰改善との関連が認められた  $^{190}$ 。実際には CA 19-9 値の上昇幅が 5%未満であった患者群に、上昇幅がより大きかった患者群と比べて転帰の改善が認められた(全生存期間  $^{10.3}$  ヵ月対  $^{197-202}$  5.1 ヵ月;  $^{197-202}$  6 つの臨床試験で得るれた個々の記念では、ベースラインから手術

CA 19-9 については、ルイス抗原陰性の患者では検出されない場合があることに注意すべきである 203。さらに、胆道感染症(胆管炎)、炎症または胆道閉塞(病因を問わない)のある症例においては、CA 19-9 は偽陽性を示すことがあるため、必ずしも癌の存在や進行を意味するとは限らない 204,205。したがって術前 CA 19-9 値の測定(カテゴリー3)は、胆道の減圧が完了してビリルビン値が正常化してから施行するのが最善である。黄疸を認める症例で胆道減圧を施行しない場合は、CA 19-9 値の評価は可能であるが(カテゴリー3)、その値は正確なベースライン値を反映するわけではない。

当委員会は、術前補助療法の終了後、術前および術後補助療法の開始直前、ならびにサーベイランスとして血清 CA 19-9 値を測定することを推奨している(カテゴリー2B)。当委員会は、正確なベースライン値を得て、そこからの反応(例えば、切除可能境界例における術前補助療法の前後の反応)を追跡するために、治療的介入の直前に CA 19-9 値を測定することの重要性を強調する。ただし、この腫瘍関連抗原の定量には複数の異なる方法が商業的に利用可能であることに留意すべきである。ある検査方法を用いて測定した血清 CA 19-9 値を別の方法で得られた結果に外挿してはならない。

## 鑑別診断

膵癌が疑われる症例では、慢性膵炎とその他の良性疾患が鑑別診断の対象となりうる 206-210。自己免疫性膵炎は、リンパ形質細胞性硬化性膵炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis)とも呼ばれる慢性膵炎のまれな病型であり、黄疸、体重減少、CA 19-9 値の上昇、びまん性膵腫大、膵管狭窄、限局性膵腫瘤など、膵癌に類似した臨床症状や画像所見を示すことのある異質なものを含む疾患である 208.211-213。膵臓がびまん性に侵された症例の腹部 CT における典型像は、辺縁に被膜様構造(capsule-like rim)を伴ったソーセージ状の膵腫大であるが、一部の症例では限局性膵腫大も認められる 212。自己免疫性膵炎の重要な組織学的特徴としては、膵実質の著明なリンパ球浸潤とそれに伴う線維化などが挙げられる。

さらに穿刺吸引生検においても、悪性または悪性の疑いありと誤って解釈されることがある <sup>214,215</sup>。自己免疫性膵炎はステロイド剤で有効に治療できる良性疾患であり、不必要な手術の施行を避け、適切な治療の開始を遅らせないようにするためにも、膵癌との鑑別が重要である <sup>214-217</sup>。

血清免疫グロブリン (Ig) G 値の上昇が確認できれば自己免疫性膵炎と診断する裏付けとなるが、なかでも血清 IgG4 値の上昇は感度・特異度ともに最も高い臨床検査指標である <sup>218</sup>。最近の研究では、IgG4 値>1.0g/L と CA 19-9 値<74U/mL の両条件を組み合わせることで、感度 94%、特異度 100%の精度で自己免疫性膵炎患者と膵腺癌患者を鑑別できたことが判明した <sup>219</sup>。黄疸のみられる局所進行例では、自己免疫性膵炎の可能性を検討すべきであり、その場合は IgG4 値を評価する。

一方、自己免疫性膵炎でも IgG4 が陰性となることがあり、大きな膵腫瘤が生じた場合には膵腺癌と酷似することになる。2 回または 3 回

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021 Cancer 膵癌(腺癌)

<u>フィン系列</u> <u>目次</u> 老窓

の生検でも癌と確定診断されなかった切除可能境界例には、セカンドオピニオンが推奨される。膵癌以外の診断(特に自己免疫性膵炎)について検討すべきであり、最初のアプローチとしては短期間のステロイド治療が適切となる。それで反応が得られない場合は、開腹下で腫瘤の切除を行うべきである。膵臓専門医へのコンサルテーションも推奨される。

# Discussion update in progress

# Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

## 局所進行例または転移例に対する全身療法のアプローチ

膵癌に使用されるレジメンの裏付けとなっているデータを以下に提示する(表2にも要約した)。

## FOLFIRINOX および modified FOLFIRINOX

2003 年にフランスの研究グループから、転移性固形腫瘍患者に対する 5-FU/ロイコボリン+オキサリプラチン+イリノテカンの多剤併用レジメン(FOLFIRINOX)の実施可能性を評価したオープンラベル第 I 相試験の結果が報告された  $^{220}$ 。この試験の被験者には 2 例の膵癌患者が含まれており、抗腫瘍活性が示された。進行膵腺癌患者のみを対象としたその後の多施設共同第 II 相試験では、有望な奏効率が示された  $^{221}$ 。また最近のランダム化第 II 相試験では、転移性膵癌患者において FOLFIRINOX により 30%を超える奏効率が示された  $^{222}$ 。

全身状態が良好な転移性膵癌患者を対象として FOLFIRINOX とゲムシタビンを比較したランダム化第 III 相試験(PRODIGE 試験)では、FOLFIRINOX 群の PFS 中央値(6.4 ヵ月対 3.3 ヵ月; P<0.001)と全生存期間中央値(11.1 ヵ月対 6.8 ヵ月; P<0.001)の両方に劇的な改善が認められた  $^{223}$ 。ただし、この試験は適格基準が厳格であり、実臨床への一般化する場合、その可能性に限界がある  $^{224}$ 。例えば、ビリルビン値が異常の患者は試験から除外された。

11 の研究の局所進行膵癌患者計 315 例を対象とした系統的レビューでは、統合解析による OS 中央値が 24.2 ヵ月 (95%CI、21.7~26.8) であった <sup>225</sup>。導入療法として FOLFIRINOX の投与を受けた局所進行切除不能例 101 例を観察した研究では、29%の患者 (20%は化学放射線療法の投与なし)で 30%を超える腫瘍の縮小が認められ、腫瘍が縮小した患者の半数が切除術を受けた <sup>226</sup>。切除術を受けた患者のうち 55%では R0 切除が達成された。

PRODIGE 試験の確固たる結果を根拠に、FOLFIRINOX は全身状態が良好(ECOG PS 0~1)な転移例に対する一次治療に関する望ましいカテゴリー1 の推奨に含まれている。局所進行例については、外挿によりカテゴリー2A の推奨として採用している。また、当委員会は、このレジメンを術前補助療法/切除可能境界例の治療における許容可能な選択肢にも指定している。

FOLFIRINOX レジメンについては毒性に関して若干の懸念がある。 PRODIGE 試験では、FOLFIRINOX 群においてグレード 3/4 の一部の毒性の発現率がゲムシタビン群と比べて有意に高く、好中球減少症45.7%、下痢12.7%、血小板減少症9.1%、感覚神経障害9.0%であった $^{223}$ 。このように毒性のレベルは高いものの、毒性による死亡例は報告されていない $^{221-223}$ 。さらに、このような毒性にもかかわらず、6ヵ月時点で生活の質に低下がみられた患者の割合はFOLFIRINOX群の方がゲムシタビン群より低かった(31%対66%;P<0.01) $^{223}$ 。この試験における患者の生活の質についてより詳細な解析が発表されたが、そこではFOLFIRINOX群の方がゲムシタビン群より生活の質がよく維持されており、改善まで認められた $^{227}$ 。

当委員会は、FOLFIRINOXの毒性は様々なアプローチで管理可能であると認識している。例えば、Memorial Sloan Kettering Cancer Center の研究グループは、慎重に選択した転移性または局所進行膵腺癌患者において、骨髄増殖因子製剤によるルーチンな支持療法を併用した用量強度 80%の FOLFIRINOX による一次治療によって、許容可能な毒性で良好な治療効果が得られたことを報告した <sup>228</sup>。生存期間の中央値は、転移例で 12.5 ヵ月、局所進行例で 13.7 ヵ月であった。5-FU 急速静注およびイリノテカンの初回投与をそれぞれ 25%減量した modified FOLFIRINOX レジメンの有効性および毒性が第 II 相単群試験(75 例)で前向きに評価された <sup>229</sup>。転移例における改変レジメ

# Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

ンの有効性は標準レジメンと同等であった(OS 中央値=10.2 ヵ月)。 局所進行例における OS 中央値は 26.6 ヵ月であった。改変レジメン 群では、標準 FOLFIRINOX 群と比較して、好中球減少症、疲労およ び嘔吐の発生率が有意に低かった。したがって、FOLFIRINOX に伴 う 毒性 を 軽減 し、 その 忍 容性 が 改善 される ため、 modified FOLFIRINOX レジメンも望ましい治療選択肢に含めている。

## ゲムシタビン単剤療法

局所進行例と転移例においては、ゲムシタビンは 5-FU 急速静注と比べて臨床的な有益性と若干の生存期間の向上が得られる薬剤として確立されている <sup>230</sup>。当委員会は、全身状態が良好な局所進行例または転移例に対する一次治療の選択肢の 1 つとして、ゲムシタビン単剤療法を推奨する(カテゴリー1)。ゲムシタビンの承認適応には症状の緩和が含まれていることから、当委員会は、全身状態が不良で症状のある局所進行例または転移例に対する一次および二次治療の妥当な選択肢としても、ゲムシタビン単剤療法を推奨する(カテゴリー1)。

ゲムシタビン単剤療法には、術後補助療法での施行を支持するカテゴリー1 のエビデンスもある。大規模第 III 相試験である CONKO-001 試験では、肉眼的な完全切除を受けた化学療法および RT の施行歴のない患者 368 例がゲムシタビンによる術後補助療法群と経過観察群にランダムに割り付けられ、intention-to-treat (ITT) 解析により、主要エンドポイントである DFS に有意な延長が認められた(13.4 ヵ月対6.9 ヵ月; P<0.001、 $\Gamma$ 0.001、 $\Gamma$ 0.001  $\Gamma$ 0

#### ゲムシタビンに対する反応:hENT1

hENT1 (human equilibrative nucleoside transporter 1) は、ゲムシタビンに対する反応の予測因子として研究されている輸送体である <sup>233</sup>。 予備的な臨床データから、hENT1 の発現はゲムシタビンに対する反応を実際に予測できる可能性があることが示された <sup>234-239</sup>。

hENT1 については、術後補助療法でのゲムシタビンによる治療効果を予測するバイオマーカーとしての妥当性が検証された。膵癌切除を受けた患者計 770 例を対象とした 7 つのコホート研究のメタアナリシスでは、術後補助療法でゲムシタビンを投与された患者においてhENT1 の発現量と DFS(HR=0.58;95%CI、0.42~0.79)および全生存期間(HR=0.52;95%CI、0.38~0.72)の間に関連が認められたが、フッ化ピリミジン系薬剤をベースとする術後補助療法を受けた患者では同様の関連が認められなかった  $^{240}$ 。 ESPAC-3 および RTOG-9704 による 2 つの後ろ向き解析でも同じ結果が得られたが、CONKO-001 試験と AIO-PK0104 試験で得られた結果では、IHC 分析に別の抗体(SP120)が使用されたが、上記のような結果は確認できなかった  $^{241,242}$ 。

残念ながら、同様に SP120 を用いて hENT1 発現量を測定した LEAP 試験における転移例での検討でも hENT1 の妥当性は確認されなかった。

抗体 10D7G2 を用いた分析法による hENT1 発現量に基づく更なる研究については、この抗体が市販されておらず、CLIA の承認を受けた検査法もないという現状のため限界がある。

膵癌(腺癌)

## <u>目次</u> 考察

## 定速静注法によるゲムシタビン投与

最近実施された諸試験により、ゲムシタビンの有効性には注入速度が 重要となる可能性が示唆されている。ゲムシタビンはプロドラッグで あり、抗腫瘍活性を示すにはリン酸化される必要がある。臨床試験の 結果、ゲムシタビンを一定の速度で投与することによってゲムシタビ ンのリン酸化体の細胞内濃度が最大化されることが示された 243。局 所進行または転移性膵癌患者を対象とした第<br />
Ⅱ相ランダム化試験では、 ゲムシタビンの定速静注により、高用量のゲムシタビンを 30 分間か けて静注した場合と比べて、生存期間の延長が認められた 244。また 進行膵癌患者を対象とした第 Ⅲ 相ランダム化試験(ECOG6201 試 験)では、ゲムシタビン定速静注群においてゲムシタビン標準投与群 と比べて生存期間中央値の延長(6.2 ヵ月対 4.9 ヵ月: P=0.04) が認 められたが、この成績はプロトコールで規定された優越性の基準を満 たさなかった 245。進行膵癌の治療法としてゲムシタビンを考慮する 場合については、当 NCCN 委員会は、ゲムシタビンの定速静注 (10mg/m<sup>2</sup>/分)を 30 分間の標準的な投与法に対する妥当な代替法と みなしている(カテゴリー2B)。

ゲムシタビンの定速静注は、現在広く用いられているゲムシタビンベースのレジメンの一部(GEMOX [ゲムシタビン+オキサリプラチン]、GTX [ゲムシタビン+ドセタキセル+カペシタビン] など)に採用されている。下記の「ゲムシタビンを含む多剤併用」を参照のこと  $^{246,247}$ 。ゲムシタビンの定速静注とカペシタビンの併用についても、効果と良好な忍容性が認められている  $^{248}$ 。

## ゲムシタビンを含む多剤併用

当 NCCN 委員会は、かつて 5-FU ベースのレジメンが標準であった時代には多剤併用化学療法が単剤療法より優れていると言えなかったという事実は認識している。しかしながら、生存と症状緩和を有効性のエンドポイントとすると、進行例ではゲムシタビンが 5-FU 急速静注より優れた成績を示すため、現在では全身状態良好な患者にはゲムシ

タビンを他の化学療法剤と併用することが多くなっている。ゲムシタビンについては、相乗効果の可能性がある薬剤(シスプラチン、オキサリプラチン、カペシタビン、5-FU、イリノテカンなど)との併用や、複数の薬剤との併用(シスプラチン+エピルビシン+ゲムシタビン+5-FU など)が研究されている <sup>245-247,249-259</sup>。ランダム化比較試験(RCT)を対象とした2つのメタアナリシスでは、進行例においてゲムシタビンを含む多剤併用はゲムシタビン単剤療法と比べて全生存期間でわずかに優れていたが、毒性が有意に強かった <sup>260,261</sup>。

以下では進行例に対して推奨される併用について考察する。ただし、ゲムシタビン+ドセタキセル <sup>262</sup> とゲムシタビン+イリノテカン <sup>259,262,263</sup> については、当委員会は本ガイドラインの採用基準を満たすとは考えていない。さらに、ゲムシタビン+ソラフェニブも推奨されない。第 III 相多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験(BAYPAN 試験)では、化学療法歴のない進行例または転移例を対象として、ゲムシタビン+ソラフェニブとゲムシタビン+プラセボが比較された <sup>264</sup>。104 例の患者において、主要エンドポイントとされた無増悪生存期間(PFS)に有意差は認められなかった(5.7ヵ月対 3.8ヵ月; *P*=0.90)。ゲムシタビンを含む多剤併用は現在、術後補助療法として用いられており研究も進められている。

注目すべきことに、ゲムシタビンを含む多剤併用化学療法による有益性の大半が全身状態の良好な患者で得られているということが、いくつかの試験によって示されている <sup>253,254,256</sup>。

## ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセル

アルブミン結合パクリタキセルは、パクリタキセルのナノ粒子製剤である。ある第 I/II 相試験では、進行膵癌患者 67 例にゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセルの併用治療が施行された。最大耐量で48%の部分奏効率が得られたほか、さらに 20%で 16 週以上持続する病勢安定が得られた。同用量での全生存期間の中央値は 12.2 ヵ月であった 265。

# Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

以上の結果を受けて、化学療法歴のない転移性膵癌患者 861 例を対象 とする大規模な第 Ⅲ 相ランダム化オープンラベル国際共同試験とし て MPACT 試験が開始された 266。参加者は、ゲムシタビン+アルブミ ン結合パクリタキセル群とゲムシタビン単剤群にランダムに割り付け られた。この試験では、主要エンドポイントとされた全生存期間に有 意差が認められた(8.7 ヵ月対 6.6 ヵ月: P<0.0001: HR=0.72) <sup>266</sup>。 アルブミン結合パクリタキセルの追加により、1 年生存率、2 年生存 率、奏効率、PFS などの他のエンドポイントにも改善がみられた。全 生存率は CA 19-9 値の低さと関連していた(HR=0.53; 95%CI、0.36 ~0.78; *P*=0.001) <sup>267</sup>。腫瘍縮小効果は PET で検証された <sup>268</sup>。アル ブミン結合パクリタキセルによるものと判定されたグレード3以上の 主な有害事象は、好中球減少症、疲労および神経障害であった。末梢 神経障害の発生頻度は、治療期間の長さおよび治療効果の大きさと関 連していた <sup>269</sup>。MPACT 試験の最新の結果では、ゲムシタビン+アル ブミン結合パクリタキセル群では 42 ヵ月時点で 3%の患者が生存し ていたのに対し、対照群では同時点で生存者がいなかったため、ゲム シタビン+アルブミン結合パクリタキセルにより長期生存が可能とな りうることが示された 270。この試験で生存期間との関連がみられた 因子は、KPS スコアや肝転移がないことなどであった<sup>271</sup>。

以上の結果に基づき、全身状態が良好な転移例の治療に関して、ゲムシタビン+アルブミン結合パクリタキセルの併用はカテゴリー1 の推奨であり、同状況における望ましい選択肢の 1 つに挙げている。このレジメンにおける全身状態良好の定義は、臨床試験で採用された適格基準が KPS 70 以上であったことから、ECOG PS 0~2 と定義されている <sup>266,270</sup>。そのため、ECOG スコアが 2 であっても一部の患者はこのレジメンに適格となる可能性がある <sup>272,273</sup>。このデータを外挿して、当委員会は、全身状態が良好な局所進行例にもこの併用を推奨する(カテゴリー2A)。当委員会はまた、術前補助療法/切除可能境界例の治療についても、この併用を許容可能な選択肢としている。

## ゲムシタビン+シスプラチン

ゲムシタビンとプラチナ製剤の併用が生存期間に与える影響については、相反するデータが得られており、RCTでは、進行膵癌の治療におけるゲムシタビン+シスプラチンの使用を支持する結果は得られていない。進行膵癌患者を対象としてゲムシタビン+シスプラチンの併用とゲムシタビン単剤を比較した3つの第 III 相試験では、単剤の場合と比べて多剤併用による有意な生存期間の延長は認められなかった250,251,254。

しかしながら、BRCA 変異を保有する乳癌・卵巣癌患者 274-276 や選択 された一部の遺伝性膵癌患者 %においては、プラチナ製剤に対する腫 瘍の感受性が特に高いため、本レジメンが有益となる可能性がある。 乳癌、卵巣癌または膵癌の家族歴を有する転移性膵癌患者を対象とし た Johns Hopkins University School of Medicine の後ろ向き研究では、 たとえ罹患近親者が 1 名のみであっても、これらの患者ではゲムシタ ビン+シスプラチンに対する反応が大きくなる可能性が示唆された 277。また膵癌のみの家族歴を有する患者では、プラチナベースの化学 療法による治療で大幅な生存期間の延長が認められた(6.3 ヵ月対 22.9 ヵ月: HR=0.34: 95%CI、0.15~0.74: P<0.01) 277。さらに、 Memorial Sloan Kettering Cancer Center でもプラチナベースの治療 を受けた既知の BRCA 変異を有する膵腺癌転移例 6 例中 5 例におい て、放射線学的部分奏効が示された 278。したがって、遺伝性の危険 因子(BRCA または PALB2 変異など)の存在を特徴とする選択され た一部の症例においては、ゲムシタビン+シスプラチンは優れた選択 肢の 1 つとなりうる。当委員会は、BRCA1/2 または PALB2 変異が判 明している場合に限り、転移例または局所進行例に対してゲムシタビ ン + シスプラチンを推奨する。 FOLFIRINOX と modified FOLFIRINOX も BRCA 1/2 および PALB2 変異を有する患者の治療選 択肢となる可能性がある。

<u>目次</u> 考察

#### ゲムシタビン+エルロチニブおよびその他の分子標的薬

ゲムシタビンを生物学的薬剤と併用した第 III 相試験では、ゲムシタビン+エルロチニブのみがゲムシタビン単剤と比べて統計学的に有意な生存期間の延長をもたらすものと示唆された  $^{279-283}$ 。局所進行または転移性膵癌患者 (569 例)をエルロチニブ (EGFR チロシンキナーゼの阻害薬) +ゲムシタビン群とゲムシタビン単剤群にランダムに割り付けた第 III 相二重盲検プラセボ対照試験 (NCIC CTG PA.3 試験)では、ゲムシタビン単剤群と比べてエルロチニブ併用群の全生存期間(HR=0.82; P=0.038)および PFS (HR=0.77; P=0.004)に統計学的に有意な延長が認められた  $^{279}$ 。生存期間中央値と 1 年生存率は、それぞれ対照群の 5.91 カ月と 17%に対し、6.24 カ月と 23%であった。エルロチニブ併用群では発疹や下痢などの有害事象が増加していたが、その大半がグレード 1 または 2 であった  $^{279}$ 。本試験を含む臨床試験結果と一般での使用経験を検討した研究により、エルロチニブ投与患者においてグレード 2 以上の発疹の発現と奏効率および全生存率の改善との間に関連が認められた  $^{279,284,285}$ 。

当 NCCN 委員会は、全身状態が良好な局所進行例および転移例に対する選択肢として、その他の推奨レジメンにゲムシタビン+エルロチニブ併用療法を推奨しており、転移例についてはカテゴリー1 の推奨としている。しかしながら、この併用は生存率を有意に改善したものの、実際の有益性は小さく、ごく一部の患者でしか有益とならない可能性も示唆されている。

#### ゲムシタビン+カペシタビン

進行膵癌患者に対するゲムシタビンとカペシタビン(フッ化ピリミジン系薬剤)の併用については、いくつかのランダム化試験で検討されている。進行例 533 例を対象としたランダム化試験では、ゲムシタビン単剤群と比べてゲムシタビン+カペシタビン併用群における PFSと客観的奏効率が有意に改善されたが、併用群で認められた全生存期間の延長傾向は統計学的に有意な水準には達していなかった 252。同

様に、この併用レジメンを評価した別の小規模第 III 相試験においても、被験者集団全体の解析ではゲムシタビン+カペシタビン併用群に全生存期間の改善は認められなかったが、全身状態が良好な患者のサブグループを対象とした事後解析では、全生存期間の有意な延長が認められた  $^{256}$ 。3 つ目の第 III 相ランダム化試験では、ゲムシタビン+カペシタビンはゲムシタビン単剤と比較して全生存期間を有意に延長させなかったが、ゲムシタビン+カペシタビンの併用療法を受けた患者ではゲムシタビン単剤療法を受けた患者より全奏効率が高かった(それぞれ 43.7%対 17.6%; P=0.001)  $^{286}$ 。8 つの RCT をまとめたメタアナリシスでは、ゲムシタビン+カペシタビンの併用療法を受けた患者では、ゲムシタビン単剤療法を受けた患者よりも全生存期間が良好であった(HR=0.87; P=0.03)  $^{287}$ 。米国人集団におけるカペシタビンの用量と毒性については懸念もあるが、ゲムシタビン定速静注とカペシタビンを併用する隔週のレジメンが進行例において有効性と良好な忍容性の両方を示す可能性がある  $^{248}$ 。

当委員会は、全身状態が良好な転移例または局所進行例に対するカテゴリー2B の推奨治療に、ゲムシタビン+ドセタキセル+カペシタビンの併用(GTX レジメン)を含めている。転移性膵癌患者 35 例に本レジメンによる治療を施行した研究では、29%の全奏効率(全例が部分奏効)が得られ、それ以外の 31%でも軽微な奏効か病勢安定が得られたと報告された 247。生存期間中央値は被験者全体では 11.2 ヵ月、部分奏効を示した被験者では 13.5 ヵ月であった。しかし本レジメンには、14%の患者でグレード 3/4 の白血球減少症、14%でグレード 3/4 の血小板減少症、9%でグレード 3/4 の貧血など、有意な毒性が認められている。Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins における後ろ向きの症例レビュー研究でも同様の結果が得られ、全生存期間中央値は 11.6 ヵ月、グレード 3 以上の血液および非血液毒性の発現率はそれぞれ 41%と 9%であった 288。

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

<u>目次</u> 考察

最近、転移例を対象としたランダム化第 II 相試験(67 例)において、 ゲム シタ ビン と カペ シタ ビン + オ キ サ リ プ ラ チ ン の 併 用 (GEMOXEL)が評価された  $^{289}$ 。GEMOXEL レジメン群では病勢制 御率(P=0.004)、PFS(P<0.001)および全生存期間(P<0.001)がいずれもゲムシタビン単剤群より良好であった。

当 NCCN 委員会は、全身状態が良好で臨床試験以外での積極的な治療を希望する局所進行例および転移例には、カペシタビンを併用したゲムシタビンベースの化学療法が妥当な選択肢(カテゴリー2A)であると考えている。

#### ゲムシタビンおよび他のフッ化ピリミジン系薬剤をベースとする治療

ゲムシタビンは他のフッ化ピリミジン系薬剤をベースとする治療との併用で検討されている。8 つの RCT を対象として最近実施された計2,000 例を超えるメタアナリシスでは、ゲムシタビンにフッ化ピリミジン系薬剤を追加すると OS が有意に改善していたことが明らかとなった 287。第 II 相ランダム化試験では、転移性膵癌患者 98 例を対象として FIRGEM レジメン (5-FU/ロイコボリンの前後にイリノテカンを投与するレジメン [FOLFIRI.3] とゲムシタビン定速静注を交互に行うもの)の効果が評価された 290。患者は FIRGEM レジメン群とゲムシタビン定速静注による単剤療法群に割り付けられた。6 ヵ月 PFS率45%という主な成績目標は達成され、PFS 中央値は FIRGEM レジメン群で 5.0 ヵ月、ゲムシタビン単剤群で 3.4 ヵ月であった(HR=0.59;95%CI、0.38~0.90)。血液毒性の発現率は、ゲムシタビン単剤群より FIRGEM レジメン群で高かった。以上より FIRGEM は転移例に対して有効であり、投与可能であると判断された。

ECOG E2297 試験では、進行膵癌患者を対象としてゲムシタビン単 剤療法とゲムシタビン+5-FU 急速静注/ロイコボリンが比較されたが、併用レジメン群の生存期間に統計学的に有意な延長は認められなかった  $^{249}$ 。

最近アジアで実施されたランダム化試験では、ゲムシタビンと経口フッ化ピリミジン系薬剤 S-1 の併用により局所進行膵癌患者の奏効率および生存期間が改善する可能性が示されたが、ゲムシタビン単剤療法よりも大きく転帰を改善するかどうかという点では、試験結果は一致していない<sup>291-293</sup>。

#### カペシタビンおよび 5-FU 持続静注

当委員会は、局所進行例(カテゴリー2B)および全身状態が不良な転移例(カテゴリー2B)に対する一次治療および二次治療の選択肢として、カペシタビンの単剤療法と 5-FU の持続静注を挙げている。これらは術後補助療法の選択肢としても推奨される(5-FU 持続静注はカテゴリー2A、カペシタビンは 2B)。カペシタビンの推奨については、Arbeitsgemeinschaft Intemistische Onkologie(AIO)グループによる第 III 相ランダム化試験の結果を裏付けとしたものであり、この試験では、カペシタビン+エルロチニブに続いてゲムシタビンの単剤療法を受けた進行膵癌患者とゲムシタビン+エルロチニブに続いてカペシタビンの単剤療法を受けた進行膵癌患者において、全生存期間がそれぞれ同程度であった 294。

当委員会が推奨するカペシタビンの用量(1,000mg/m<sup>2</sup>、経口、1日2回)は、Cartwrightらが報告した用量よりも少なく設定されているが、これは高用量のカペシタビン投与で毒性(下痢、手足症候群など)の増加が認められているためである<sup>295</sup>。

#### フッ化ピリミジン系薬剤+オキサリプラチン

フッ化ピリミジン系薬剤(5-FU/ロイコボリンまたはカペシタビン)とオキサリプラチンの併用は、転移例および局所進行例に対する一次治療として採用されている(カテゴリー2B)。当委員会のこの推奨は、ランダム化第 III 相試験である CONKO-003 試験(5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン [OFF] と支持療法 [BSC] の比較)と第 II 相試験(CapeOx)の結果に基づくものである 296,297。どちらの試験で

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

も 1 レジメンの化学療法歴を有する患者のみが対象とされたが、当委員会は一次治療への外挿も適切であると考えている(カテゴリー2B)。

#### 進行例における維持療法

有効性の高いレジメンにより進行例でも治療の成功が得られるようになってきたことを受けて、進行前の無治療期間を管理する上での最善の方法について疑問が提起されている。選択肢としては、全身療法の継続、治療の中止、最も毒性が強い薬剤の中止、別の薬剤による維持療法などがある。

BRCA 遺伝子が相同組換え修復に関与する蛋白をコードし、変異細胞 がポリ ADP-リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害薬に対する感受性 を有するという事実を踏まえて、PARP 阻害薬であるオラパリブの有 効性が検討された。有効性と安全性を評価した第 Ⅱ 相試験では、 BRCA1/2 遺伝子の生殖細胞系列変異を有する転移性膵癌患者(23) 例) における奏効率が 21.7% (95%CI、7.5~43.7) であった <sup>298</sup>。こ れに続き、ランダム化二重盲検プラセボ対照第 Ⅲ 相試験である POLO 試験が実施され、BRCA1/2 遺伝子の生殖細胞系列変異を有し、 16 週間以上のプラチナベースの一次治療後に進行が認められない転 移性膵癌患者において、オラパリブが有効な維持治療薬であることが 明らかにされた。計 154 例がオラパリブ群とプラセボ群にランダムに 割り付けられた。PFS 中央値は、オラパリブ群では 7.4 ヵ月であった のに対し、プラセボ群では 3.8 ヵ月であった(95%CI、0.35~0.82: P=0.004)。しかし、中間解析時点ではオラパリブ群とプラセボ群の 間で OS の差は認められなかった(18.9 ヵ月対 16.1 ヵ月: 95%CI、 0.56~1.46: P=0.68)。オラパリブ群の方でプラセボ群より高い有 害事象(グレード 3 以上など)の発生率が認められた(40%対 23%) <sup>299</sup>。このデータを踏まえて、当 NCCN 委員会は *BRCA* 遺伝子 の生殖細胞系列変異を有し 4~6 ヵ月間以上のプラチナベースの一次 治療後に進行が認められない転移例に対して、オラパリブを望ましい

分子標的維持療法として推奨している。その他の維持療法の選択肢としては、臨床試験への参加、一次治療でゲムシタビン+ナブパクリタキセルの投与を受けた患者に対するゲムシタビンベースの治療、FOLFIRINOX による治療歴を有する患者に対するカペシタビン、5-FU±イリノテカン、FOLFOX などがある。当 NCCN 委員会は、オキサリプラチンに関連した進行性の神経障害またはオキサリプラチンに対するアレルギーを認めた症例に対して、5-FU±イリノテカンを選択肢に含めた。最後に、イリノテカンに関連した消化管毒性が懸念される場合は、FOLFOX が維持療法として適している可能性がある。

#### 進行例に対する二次以降の治療

膵癌患者におけるゲムシタビン療法後の二次以降の治療の有効性を評価した臨床試験の系統的レビューでは、データは非常に限られているものの、得られたエビデンスは、化学療法の追加に支持療法(BSC)を上回る利点があることを示唆していると結論された 300。ゲムシタビンベースの前治療を受けた進行例では、フッ化ピリミジン系薬剤をベースとする化学療法レジメンが許容可能な二次以降の治療の選択肢となる 296,297,301,302。フッ化ピリミジン系薬剤をベースとする前治療を受けた進行例では、ゲムシタビンベースの治療が施行可能である。

第 III 相試験(CONKO-003 試験)の結果において、5-FU/ロイコボリンにオキサリプラチンを追加したことで PFS 中央値(13 週間対 9 週間; P= 0.012)と全生存期間中央値(20 週間対 13 週間; P= 0.014)の両方に有意な延長が認められており  $^{303,304}$ 、これによりこのレジメンは、その時点でフッ化ピリミジン系薬剤をベースとする治療を受けたことのない患者における二次以降の治療の標準的アプローチとされるに至っている。この試験の最終結果が 2014 年に発表された $^{305}$ 。全生存期間の中央値は、5-FU/ロイコボリン+オキサリプラチン群で 5.9 ヵ月(95%CI、4.1~7.4)であったのに対し、5-FU/ロイコボリン群では 3.3 ヵ月(95%CI、2.7~4.0)となり、ハザード比で有意な改善が認められた(HR=0.66;95%CI、0.48~0.91;P=0.01)。



<u>目次</u> 考察

しかしながら、オープンラベル第 Ⅲ 相試験の PANCREOX 試験で得 られた結果から、二次以降の治療における 5-FU/ロイコボリンへのオ キサリプラチンの追加(OFF)は有害となりうる可能性が示された 306。この試験では、ゲムシタビンベースの治療中に進行が認められた 進行膵癌患者 108 例が、二次治療として mFOLFOX6 または静注 5-FU/ロイコボリンを受ける投与群にランダムに割り付けられた。PFS 中央値に群間差はみられなかったが(3.1ヵ月対 2.9ヵ月: P=0.99)、 全生存期間の中央値は FOLFOX 群の方が不良であった(6.1 ヵ月対 9.9 ヵ月; P=0.02)。さらに、オキサリプラチンの追加は毒性の増 強につながり、グレード 3/4 の有害事象の発生率は FOLFOX 群で 63%、5-FU/ロイコボリン群で 11%であった。ただし、PS 2 の被験 者の割合が試験群間で均等でなかったこと、また進行後に治療のクロ スオーバーが可能であったことから、本試験の結果の解釈には限界が ある <sup>307</sup>。ランダム化第 II 相試験の SWOG S1115 試験では、ゲムシタ ビンベースの治療に反応しなかった転移例(62例)において mFOLFOX(フルオロウラシル+オキサリプラチン)による全生存期 間の中央値が 6.7 ヵ月となり、これは CONKO-003 試験および PANCREOX 試験で示された全生存期間の中央値と同等であった<sup>308</sup>。

第 III 相ランダム化試験である NAPOLI1 試験では、ゲムシタビンベースの治療を受けたことがある転移性膵癌患者を対象としてイリノテカンナノリポソーム製剤の効果が検討された  $^{309}$ 。被験者はイリノテカンナノリポソーム製剤単独群、5-FU/ロイコボリン単独群、両治療法の併用群に割り付けられた(417 例)。PFS 中央値は、イリノテカンナノリポソーム製剤+5-FU/ロイコボリン群の方がイリノテカンの投与を受けなかった群より有意に長かった(3.1 ヵ月対 1.5 ヵ月;HR=0.56;95%CI、0.41~0.75;P<0.001)。最新の解析では、イリノテカンナノリポソーム製剤+5-FU/ロイコボリン群の方がイリノテカン非併用 5-FU/ロイコボリン群よりも OS 中央値(6.2 ヵ月対 4.2 ヵ月;HR=0.75;P=0.042)が有意に長いことが示された  $^{310}$ 。このレジメ

ンで最も多く発生したグレード 3 または 4 の有害事象は、好中球減少症(27%)、疲労(14%)、下痢(13%)および嘔吐(11%)であった 309。その後、イリノテカンリポソーム注射剤と 5-FU/ロイコボリンの併用が転移例におけるゲムシタビンベースの治療後における二次以降の治療選択肢として FDA により承認された。当委員会は、進行が認められた全身状態良好な患者に対する二次以降の治療選択肢として本レジメンを推奨する。

全身状態良好な局所進行例または転移例における二次以降の治療にお ける別の選択肢として、5-FU+ロイコボリン+イリノテカン (FOLFIRI) がある。第 II 相試験では、ゲムシタビンによる前治療が 不成功に終わった患者において、mFOLFOX(30例)と modified FOLFIRI-3(21 例)による治療の有効性および安全性が同等であるこ とが示され、全生存期間はそれぞれ 14.9 週間と 16.6 週間であった 311。 別の第 || 相試験では、1~3 ラインのゲムシタビンおよびプラチナベ ースの化学療法が不成功に終わった転移例 63 例に FOLFIRI による治 療が行われた(FOLFIRI-1と FOLFIRI-3の2つのスケジュールが併せ て報告された) 312。全生存期間の中央値は 6.6 ヵ月であった(95%CI、 5.3~8.1 ヵ月)。グレード 3~4 の毒性が生じた患者(23.8%)では、 主に血液毒性または消化器毒性がみられた。局所進行例または転移例 を対象とした多施設共同第 Ⅱ 相試験である GISCAD 試験では、プラ チナベースの治療を受けたかどうかにかかわらず過去にゲムシタビン による治療を受けた患者において、FOLFIRI-2 レジメンが評価された 313。生存期間は 5 ヵ月となり、毒性は管理可能で、グレード 3~4 の 好中球減少症(20%)および下痢(12%)がみられた。

AIO-PK0104 試験も二次以降の治療について評価したランダム化クロスオーバー試験であるが、進行例においてゲムシタビン+エルロチニブで進行がみられた場合はカペシタビンが有効であることが判明した<sup>314</sup>。この試験では、カペシタビン+エルロチニブとその後のゲムシタ



## 

ビン投与による成績とその逆の順序での投与による成績が同程度であった。

研究が進んだことにより、免疫細胞と抗体提示細胞との相互作用を阻 害するヒト免疫チェックポイント阻害抗体は、腫瘍細胞においてもそ の作用を示す可能性があることが判明した 315。ペムブロリズマブに よる PD-1 阻害がミスマッチ修復異常(dMMR) のある腫瘍に有効で ある可能性を示したエビデンスがある 316。ペムブロリズマブは抗 PD-1 抗体であり、PD-1 と PD-L1 および PD-L2 との相互作用を遮断し、 PD-1 を介した免疫応答の阻害を解除することで、抗腫瘍免疫を改善 する。種類の異なる 12 の dMMR 陽性進行癌 (膵癌を含む) の患者を 対象とした第 || 相試験の結果から、ペムブロリズマブによる治療で持 続的奏効が得られたことが明らかになった(全奏効率 53%、21%が 完全奏効) 317。 膵癌患者は 6 例であり、全奏効率は 62%であった(2) 例が完全奏効、3 例は病勢進行)。有害事象はペムブロリズマブの投 与を受けた全患者の 74%でみられ、その大半は重症度が低かった (下痢/大腸炎、膵炎/高アミラーゼ血症、疲労、関節炎/関節痛、貧 血などのグレード 3 または 4 の有害事象が 20%でみられた) 317。た だし、免疫チェックポイント阻害薬の有害事象は重大となる可能性が あるため、NCCN Guidelines for the Management of Immunotherapy-Related Toxicities (www.NCCN.org で入手可能)を参照のこと。

これらのデータに基づき、ペムブロリズマブは、切除不能または転移性の MSI-H または dMMR 陽性固形腫瘍で、前治療後に進行が認められ、満足のいく代替の治療選択肢がない患者を対象として、2017年に FDA の迅速承認を受けた。第 II 相試験である KEYNOTE-158 試験でも同様の結果が報告された。膵癌を含む大腸以外の 27 種類の腫瘍において、中央値で 13.4 ヵ月間の追跡期間で、ORR は 34.3%(95% CI、 $28.3\sim40.8\%$ )、PFS 中央値は 4.1 ヵ月(95%CI、 $2.4\sim4.9$  ヵ月)、OS 中央値は 23.5 ヵ月と報告された 318。当 NCCN 委員会は、

進行例の一次治療および二次以降の治療に対して、ペムブロリズマブ を適切な選択肢として推奨している。

最後に、まれではあるものの、NTRK (neurotrophin receptor kinase)融合遺伝子が膵癌の発生に関与していることが示唆されてい る。3 つの多施設共同非盲検単群試験(成人を対象とした第 | 相試験、 小児を対象とした第 I/II 相試験ならびに青年および成人を対象とした 第 Ⅱ 相試験)において、NTRK 阻害薬であるラロトレクチニブの有効 性および安全性が検討された 319,320。主要エンドポイントは ORR、副 次エンドポイントは PFS、奏効期間および安全性とされた。17 種類 の腫瘍において、独立審査による ORR は 75% (95%CI、61~85) であった。9.4 ヵ月後の時点で、86%の被験者が根治手術を受けたか 治療を継続していた。1年時点では、55%の被験者が無増悪の状態で、 この薬剤の毒性は極めて低いことが明らかにされた <sup>319</sup>。このデータ に基づき、ラロトレクチニブは、治療にもかかわらず進行を認め、耐 性獲得が判明している進行例または合併症を有する例の成人および小 児癌患者における、NTRK 融合遺伝子陽性固形腫瘍の治療として、 FDA の承認を受けた 320。2020 年に公表された最新データでは、客観 的奏効が認められた患者の割合は 79% (95%CI、72~85) で、16% で完全奏効が認められたと報告された<sup>321</sup>。同様に、別の NTRK 阻害 薬であるエヌトレクチニブも、標準治療に対する耐性を獲得した NTRK 融合遺伝子陽性固形腫瘍の進行例、合併症を有する例または切 除不能例の成人および小児患者(12歳以上)を対象として、2019年 に FDA の承認を受けた 322。3 つの第 I~II 相試験 (ALKA-372-001、 STARTRK-1、STARTRK-2) から得られたデータにより、エヌトレク チニブの ORR は 57.4%、奏効期間 (DOR) の中央値は 10.4 ヵ月と 示された。先行の薬剤と同様に、安全性プロファイルは忍容性が良好 であった 323,324。以上より、当 NCCN 委員会はラロトレクチニブおよ びエヌトレクチニブを、NTRK 融合遺伝子陽性膵腺癌の局所進行例ま

<u>目次</u> 考察

たは転移例に対する一次および二次以降の治療選択肢として推奨している。

以上のように、全身状態良好でゲムシタビンベースの治療歴がある患 者に対する二次以降の治療の選択肢としては、5-FU/ロイコボリン/イ リノテカンリポソーム製剤(転移例に対してカテゴリー1)、 FOLFIRI、FOLFIRINOX または modified FOLFIRINOX、5-FU/ロイコ ボリン/オキサリプラチン(OFF)、FOLFOX、CapeOx、カペシタビ ン、5-FU 持続静注がある。全身状態良好で過去にフッ化ピリミジン 系薬剤ベースの治療を受けた患者に対する選択肢としては、5-FU/ロ イコボリン/イリノテカンナノリポソーム製剤(イリノテカンの投与 歴がない場合)、ゲムシタビン/アルブミン結合パクリタキセル、ゲ ムシタビン/シスプラチン、ゲムシタビン/エルロチニブ、ゲムシタビ ン単剤療法がある。一部の患者では、化学放射線療法が二次以降の治 療選択肢となりうる(下記の「*局所進行例の管理* 」を参照)。MSI-H または dMMR の腫瘍に対してはペムブロリズマブが選択肢となる一 方で、NTRK 融合遺伝子陽性例に対してはラロトレクチニブまたはエ ヌトレクチニブを考慮してもよい。全身状態不良な患者における二次 以降の治療選択肢としては、ゲムシタビン(標準の投与法はカテゴリ -1、定速静注法はカテゴリー2Bの推奨)、カペシタビン(カテゴリ -2B の推奨)、5-FU 持続静注(カテゴリー2B の推奨)がある。

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

#### <u>目次</u> 考察

#### 放射線療法および化学放射線療法のアプローチ

膵癌患者においては、放射線療法はゲムシタビンまたはフッ化ピリミジン系薬剤をベースとした化学療法と同時に施行されるのが通常である。化学療法薬は放射線増感剤として使用され、腫瘍細胞に対する放射線の毒性を高める。放射線増感の機序は完全に明らかになっていないが、ゲムシタビンとフッ化ピリミジン系薬剤は、細胞周期が S 期 (細胞が放射線損傷に対して耐性を示す段階)の腫瘍細胞数を減少させるという仮説が提唱されている 325。

放射線療法および化学放射線療法は、局所再発の可能性を低下させる効果を期待できるため、ときに膵癌の切除可能例の治療と術後補助療法に用いられる。これらの状況での放射線療法(RT)の主な目標は、血管周辺部の癌細胞を死滅させ、断端陰性での切除の可能性を高めることである。さらに、周辺のリスク臓器に対する放射線曝露のリスクを最小限に抑えつつ、局所制御を高め、進行を予防するためにも用いられる。化学放射線療法は術前補助療法レジメンにもしばしば組み込まれるが、術前補助療法における化学放射線療法の役割を検証するランダム化試験は実施されていない。局所進行例で、以前に化学放射線療法を受けておらず、原発部位が唯一の進行部位である場合は、二次療法として化学放射線療法も施行可能である。最後に、転移例では、鎮痛薬が奏効しない疼痛の緩和として放射線療法(化学療法は併用しない)が用いられる。以下で詳細に考察する通り、各状況での化学放射線療法の採用を裏付けているエビデンスのレベルは様々である。

体幹部定位放射線治療(SBRT)は、近隣の健常組織に対する照射量を抑えつつ肉眼的腫瘍に対する線量を増加させることを目的とした別の手法である  $^{326-333}$ 。局所進行膵癌患者(988 例)を対象としたNational Cancer Database(NCDB)の後ろ向き解析では、SBRT による治療を受けた患者の方が従来の分割 RT による治療を受けた患者と比べて、全生存期間の中央値(それぞれ 13.9 ヵ月対 11.6 ヵ月;P <0.001)と 2 年全生存率(それぞれ <math>21.7%対 16.5%; P=0.001)が

良好であったことが示された 334。局所進行膵癌患者に最初の治療ま たはゲムシタビン投与後の治療として SBRT を施行した第 II 相試験か らの患者報告アウトカムの解析では、治療後 4~6 週時点の評価に基 づき、SBRT は全体的な生活の質に有意な影響を与えず、膵臓痛(P =0.001) および身体像(P=0.007) を改善したことが示された 335。 しかしながら、治療後4ヵ月時点では、役割機能に悪影響が生じてい た(P=0.002)。ある臨床試験の結果から、SBRT を行った場合の治 療開始後 1ヵ月時点での放射線によるリンパ球減少は従来の化学放射 線療法と比較して軽度であることが前向きに示された(それぞれ 13.8%対 71.7%、P<0.001) <sup>336</sup>。画像検査で腸管または胃への直接 浸潤を認めた場合には SBRT は用いてはならず、また治療関連毒性を 軽減するため、とりわけ切除不能例においては、これらの領域への照 射量は注意深く制限すべきである。3~5 分割で SBRT を施行するこ とで毒性を軽減できる可能性があるが、その場合はより長期のフォロ ーアップが必要になってくる 332。SBRT の適切な施行については現在 データが集積されつつあることから、当委員会では、SRBT は経験豊 富な施設にて臨床試験の枠内で行うことを推奨している。

#### 術後補助化学放射線療法

1985 年に Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) は、膵頭十二指腸切除術を受けた患者の生存期間中央値が術後化学放射線療法の追加によってほぼ 2 倍に延長される可能性のあることを最初に報告した 337,338。この研究では、膵切除術を受けた患者が経過観察群と化学放射線療法群(放射線療法 [RT] +間欠的な 5-フルオロウラシル [5-FU] の急速静注)にランダムに割り付けられた。RT では 4,000cGy の標準的な分離照射(split course)法が用いられた。5-FU 500mg/m²が 3 日間 1 日 1 回投与され、同時に各治療セグメントにつき 2,000cGy の照射が施行された。それ以降は 2 年間にわたり同レジメンでの 5-FU 投与が 1 週間サイクルで継続された。これにより生存期間中央値の延長が認められたほか、生命表法による 2 年生存率が対照群の 15%に対して化学放射線療法群では 42%に改善されていた 337。



## 

その他の試験でも、術後補助化学放射線療法が切除後の経過観察より優れていることが示されている。EORTC は、十二指腸乳頭部腺癌および膵腺癌の患者を対象として、術後補助療法としての放射線療法と5-FU の併用を経過観察と比較する第 III 相試験(40891)を実施したが、膵腺癌患者に限定した解析では、この術後補助療法の有益性は小さく、統計学的に有意ではなかったことが判明した <sup>339</sup>。中央値で11.7 年の追跡期間後も、膵癌患者に限定した無増悪生存および全生存期間について、他の試験群との間に統計学的有意差は認められなかった <sup>340</sup>。

より最近実施された試験では、化学放射線療法を組み込んだ複数のレ ジメンが比較されている。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の RTOG 9704 試験は、膵腺癌切除例に対する術後補助療 法として 5-FU ベースの化学放射線療法の 3 週前と 12 週後にゲムシ タビンまたはフルオロウラシルを投与する第 Ⅲ 相試験であった 341。 この試験のRTには1日1回の分割照射が採用され、全被験者を対象 とした前向きの質保証(術前 CT 画像と照射野に関する中央審査な ど)が行われた342。解析の結果、膵頭部腫瘍の患者(この試験に登 録された患者 451 例中 388 例) について、ゲムシタビン群の全生存 期間に 5-FU 群と比べて統計学的に有意ではない延長傾向が認められ (全生存期間中央値および3年生存率は20.5ヵ月および31%対16.9 カ月および 22%; P=0.09)、この有益性は多変量解析でより顕著と なった (HR=0.80: 95%CI、0.63~1.00: P=0.05)。 RTOG 9704 試験の5年時点の解析では、両群間に全生存率の差はみられなかった が、膵頭部腫瘍例については多変量解析でゲムシタビン群の全生存率 に改善傾向が認められた(P=0.08) 343。

#### 術後補助療法おける放射線照射の役割

術後補助療法において化学療法と化学放射線療法を比較したデータの大半では、放射線照射の追加による利点は示されていない。ESPAC-1 試験の結果から、5-FU による術後補助化学療法への放射線照射の追加は不要である可能性があり、おそらくは有害であることが示唆さ

れたが(全生存期間は化学放射線療法で 13.9 ヵ月、化学療法で 21.6 ヵ月、化学療法+化学放射線療法で 19.9 ヵ月)  $^{344}$ 、この ESPAC-1 試験には放射線療法(RT)の品質管理に対する注意が欠けていたとの批判がある  $^{345\cdot347}$ 。GERCOR による第  $\blacksquare$  相試験では、被験者がゲムシタビンによる術後補助療法とゲムシタビンベースの術後補助化学放射線療法のいずれかにランダムに割り付けられた  $^{348}$ 。全生存期間(24.4 ヵ月対 24.3 ヵ月)と DFS(10.9 ヵ月対 11.8 ヵ月)に群間差は認められなかったが、症例数が各群 45 例と少なく、P 値は報告されなかった。さらに、ランダム化多施設共同オープンラベル第  $\blacksquare$  相試験である CapRI 試験では、5-FU、シスプラチンおよびインターフェロン  $\alpha$ -2b(IFN  $\alpha$ -2b)による化学放射線療法後に 5-FU による化学療法を行う術後補助療法の成績が 5-FU 単独による術後補助療法と同程度であった  $^{349}$ 。

15 のランダム化試験をまとめた 2012 年のメタアナリシスにおいて、 術後補助化学放射線療法は手術単独と比べて DFS、2 年生存率、全生存率を改善しないが(OR=0.99; P=0.93)、術後補助化学療法はこれら 3 項目すべてを改善する(全生存の OR=1.98、P<0.001)という結果が得られている  $^{350}$ 。9 試験をまとめた 2013 年のメタアナリシスでも同様の結果が得られ、術後補助療法なしの場合と比較した死亡の HR は、5-FU で 0.62(95%CI、0.42~0.88)、ゲムシタビンで 0.68(95%CI、0.44~1.07)、化学放射線療法で 0.91(95%CI、0.55~1.46)、化学放射線療法十5-FU で 0.54(95%CI、0.15~1.80)、 化学放射線療法十ゲムシタビンで 0.44(95%CI、0.10~1.81)であった  $^{351}$ 。

しかしながら、1998 年から 2002 年までに膵癌切除を受けた NCDB の患者の転帰を調べた集団ベースの評価では、全身状態で調整した上で術後補助療法なしの場合と比較したところ、化学放射線療法は化学療法より全生存期間を改善するという反対の結果が示され(HR=0.70;95%CI、0.61~0.80 対 HR=1.04;95%CI、0.93~1.18) 352。 膵癌の R01 切除を受けた連続症例 955 例の多施設統合解析でも、術

<u>目次</u> 考察

後補助化学放射線療法が化学療法単独より生存期間を延長するとの仮説が支持された(全生存期間で 39.9 ヵ月対 27.8 ヵ月; P<0.001) 353。

術後補助療法におけるゲムシタビン単剤療法後の化学放射線療法の役割を明らかにするべく、RTOGによって 0848 試験 (ClinicalTrials.gov NCT01013649) が実施されている。この試験では、ゲムシタビンベースの化学療法5サイクルの施行後に進行所見が認められない患者が、追加の化学療法1サイクルを受ける群と追加の化学療法1サイクル+その後のカペシタビンまたは5-FUによる化学放射線療法を受ける2群にランダムに割り付けられている。主要エンドポイントは全生存期間で、試験は2020年に完了すると予想されている。現在、術後補助療法におけるSBRTの役割を検討する研究 (NCT02461836など) が実施されている

#### 一部の患者における術後補助化学放射線療法の有益性

一部の患者(R1 切除例、陽性リンパ節例など)では術後補助化学放射線療法が有益となる可能性が高いことが示唆されている。

RO または R1 例のみを対象とする諸研究では、様々な結果が得られている。例えば、ESPAC-1 試験で治療を受けた患者では、切除断端の状態に関係なく、術後補助化学療法への放射線照射の追加は有益とならなかった 354。これとは対照的に、Johns Hopkins Hospital で前向きに収集された膵癌切除患者 616 例のデータベースで得られた結果では、R0 例と R1 例のどちらも経過観察のみと比較して術後補助化学放射線療法が有益であったことが示された 355。Mayo Clinic が行った膵腺癌の R0 切除症例 466 例を対象とする後ろ向きのレビューでは、全生存期間で見た術後補助化学放射線療法の有益性が経過観察のそれを上回ったことが示された 356。さらに、Johns Hopkins Hospital または Mayo Clinic で切除後に 5-FU ベースの化学放射線療法または経過観察を受けた 1200 例以上を対象とする後ろ向きのレビューでは、切

除断端の状態に関係なく、化学放射線療法により転帰が改善されていたことが示された(R0 例:RR=0.61;95%CI、 $0.47\sim0.77$ ; P<0.001。R1 例:RR=0.52;95%CI、 $0.36\sim0.74$ ;P<0.001)  $^{357}$ 。4つの RCT をまとめたメタアナリシスでは、R1 例(死亡の HR=0.72;95%CI、 $0.47\sim1.10$ )では R0 例(死亡の HR=1.19;95%CI、 $0.95\sim1.49$ )より術後補助化学放射線療法の延命効果が大きくなることを示すエビデンスが得られた $^{358}$ 。

これに対して、リンパ節転移陽性の切除例における化学放射線療法の役割に注目した解析結果は少ない。ある後ろ向きレビューでは、Johns Hopkins Hospital で膵尾側切除術を受けた後、術後補助化学放射線療法または経過観察のみを受けた94例の転帰が比較された<sup>359</sup>。探索的なサブセット解析の結果、術後補助化学放射線療法の有益性がリンパ節転移陰性例よりリンパ節転移陽性例では大きくなることが示唆された。さらに、術後補助療法に関する4つのRCTのメタアナリシスでは、リンパ節転移陽性例と陰性例のどちらにおいても化学放射線療法は有益とならなかったことが示された<sup>360</sup>。

#### 局所進行例に対する化学放射線療法および SBRT

化学放射線療法は局所進行例の管理において従来から選択肢の 1 つであるが、この患者集団における化学放射線療法の有用性については議論がある 361。化学放射線療法は主に、転移病変のない選択された症例に対して初回化学療法の実施中に施行されている。

メタアナリシスにおいて、局所進行例を対象として化学放射線療法を 化学療法または放射線療法と比較した 15 の RCT (1128 例) が同定 された <sup>362</sup>。化学放射線療法は、放射線療法単独と比較して生存期間 を有意に延長した一方で、化学療法単独との比較では生存期間は同じ であった。化学放射線療法群では毒性の増加が認められた。

局所進行膵癌における化学放射線療法の役割については、局所進行膵 癌患者を対象として GITSG が実施した試験で最初に明らかにされた

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

<u>目次</u> 考察

338。この試験では、5-FU 急速静注+分離照射法(総線量 4000cGv) が放射線照射単独および 5-FU+放射線照射 (6000cGy) と比較され た。解析の結果、5-FU 急速静注+4000cGv 群の生存期間中央値が放 射線照射単独群と比べて約2倍に延長していた(42.2週対22.9週)。 ただし、それ以降の試験では 5-FU 投与の最適化が検証されており、 最近の試験ではもはや分離照射法はほとんど採用されていない 363。 ゲムシタビンは局所進行例における放射線増感剤としても用いられて きた 364-368。局所進行例ではゲムシタビンと放射線療法の同時併用に よって 5-FU ベースの化学放射線療法と同程度以上の成績が得られる ことを示唆したエビデンスも存在する 363,366,369,370。この状況でカペシ タビンを放射線増感剤として使用する試みも評価されており、有効の ようである <sup>371</sup>。第 II 相試験である SCALOP 試験の最近報告された結 果では、健康関連 QOL スコア (認知機能、疲労、腹部膨満、口腔乾 燥、身体像、将来の健康上の懸念)に関して、カペシタビンベースの 化学放射線療法の方がゲムシタビンベースの化学放射線療法より良好 となる傾向があることが示された 372。したがって、当委員会が化学 放射線療法を推奨している場合には、一般にゲムシタビンベースの化 学放射線療法よりフッ化ピリミジン系薬剤ベースの化学放射線療法の 方が望ましいということになる。

#### 局所進行例に対する初回化学放射線療法または SBRT

局所進行例を対象として初回治療として化学放射線療法と化学療法を 比較した 2 つの早期ランダム化試験では、それぞれ矛盾する結果が観 察された <sup>373,374</sup>。局所進行膵腺癌に対して初回治療から化学放射線療 法を施行されるアプローチは 3 つの第 II 相試験でも評価され、そこで の生存期間中央値は 8.2~9 ヵ月であった <sup>364,375-377</sup>。また、局所進行例 に対して初回化学療法とその後に化学放射線療法を施行した小規模単 群試験の結果について議論が続いている <sup>378</sup>。

局所進行例を対象としてゲムシタビン単独での治療をゲムシタビン+RTの施行後にゲムシタビンを単剤投与する治療と比較した、第 III 相ランダム化試験(ECOG-4201)は、募集状況がよくなかったため早

期に中止された。しかしながら、この試験に登録された患者 74 例のデータに基づく ITT 解析では、化学放射線療法群に全生存期間中央値の有意な延長が認められた(11.1 ヵ月対 9.2 ヵ月; P=0.017)  $^{368}$ 。 それでも、募集率の低さから統計学的な検出力が低く、PFS に差は認められず、全生存期間の信頼区間が 2 群間で重複していることから、この結果は標準治療の決定に求められるエビデンスレベルには達していないと主張する者もいる  $^{379}$ 。

フランスで実施された第 III 相試験(FFCD-SFRO 試験)でも、化学療法と化学放射線療法の有益性が比較されており、局所進行膵癌患者がゲムシタビン単独の治療群と 5-FU+シスプラチンの強化導入レジメンによる化学放射線療法の施行後にゲムシタビンによる維持療法を行う治療群にランダムに割り付けられた 380。この試験では、ゲムシタビン単独群に化学放射線療法群と比べて 1 年全生存率の有意な上昇が認められた(53%対 32%; HR=0.54; 95%CI、0.31~0.96; P=0.006)。中間解析において化学放射線療法群の方が生存率が低いという事実が判明したことから、この試験は計画された募集症例数に達する前に中止された。また化学放射線療法群では重度の毒性がみられ、ゲムシタビンによる維持療法の短縮が多くみられたことから、この試験で観察された生存率の差は、この特定の化学放射線療法レジメンによる極端に強い毒性によるものであった可能性が非常に高いと示唆される。

多剤併用療法の適応がない局所進行例では、初回治療から SBRT を施行してもよい。切除不能例 77 例を対象とした後ろ向きの解析により、SBRT は局所制御に有効であったものの、全生存期間を延長する効果はなく、有意な毒性を伴っていたことが実証された 326。しかしながら、71 例を対象とした別の後ろ向きのレビューでは、全生存期間中央値は 10.3 ヵ月で、グレード 3 の毒性発現は 3 例 (4%) のみであった 329。このような患者では少分割照射を用いることも可能であり、毒性は許容可能な範囲となる 381。 SBRT による downstaging の可能性

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

<u>目次</u> 考察

を向上させるべく、標的体積内同時ブースト法 (simultaneous integrated boost) の導入が研究されている<sup>382</sup>。

以上のように、局所進行膵癌の治療における初回化学放射線療法の役割は依然として不明確である。コントロール不良の疼痛がある症例と出血を伴う局所浸潤がみられる症例では、最初から化学放射線療法または SBRT を施行することも選択肢の 1 つである 364,368。

#### 局所進行例に対する化学療法施行後の化学放射線療法または SBRT

全身状態が良好で転移のみられない局所進行例の一部では、2~6 サイクルの全身化学療法から開始して引き続き化学放射線療法または SBRT を施行する治療法が選択肢の 1 つとなる 383-385。この順序は、

- 1) 切除可能となる見込みが著しく低い(すなわち上腸間膜/腹腔動脈に完全な encasement が認められる)場合、2)転移が疑われる場合、3)患者が化学放射線療法に耐えられない可能性がある場合に特に推
- 奨される。このような症例に対して最初に化学療法、続いて化学放射線療法を施行するこの治療アプローチは、全身的な病勢制御を向上させる可能性がある。また、最初の化学療法中に疾患の自然経過が明確になるため、その後の化学放射線療法が有益となる可能性が特に高い患者を選択できるようになる。例えば、GERCOR 試験の成績に関する後ろ向きの解析では、化学療法による一次治療が、それ以降の化学放射線療法が有益となる可能性の高い局所進行例を選択するための有用な戦略となりうることが示された 383。

ランダム化第 Ⅱ 相試験である SCALOP 試験では、局所進行膵癌患者に対して、ゲムシタビンとカペシタビンによる多剤併用化学療法と、その後にゲムシタビンベースまたはカペシタビンベースの化学放射線療法が施行された(74 例) 371,386。治療群間で全生存期間および PFS に有意差はみられなかったが、結果はカペシタビンベースの化学放射

線療法の方が良好で、全生存期間の中央値は 17.6 ヵ月、PFS の中央 値は 12 ヵ月であった 386。

第 III 相国際 RCT である LAP-07 試験では、局所進行膵癌患者(269 例)がゲムシタビン単独またはゲムシタビン+エルロチニブによる 4 ヵ月間の寛解導入化学療法後にカペシタビンによる化学放射線療法を受けた 387。この状況での化学放射線療法は、化学療法単独と比較して、生存期間の延長効果をもたらさなかった(HR=1.03;95%CI、0.79~1.34; P=0.83)。治療再開までの期間(化学放射線療法群で159 日、対照群で96 日; P=0.05)や腫瘍局所進行率(化学放射線療法群で34%、化学療法単独群で65%; P<0.0001)などの潜在的に意義のある他の評価項目で差が認められた387。

局所進行膵癌患者におけるゲムシタビン単剤療法後の SBRT が複数の 第 II 相試験で検討されている 388,389。このレジメンは、毒性が低く、局所進行までの期間も良好であった 388,389。現在ではゲムシタビン単剤療法より効果の高い化学療法レジメンが複数存在するため、より効果の高い化学療法を施行した後の放射線照射の役割を評価するべく、更なる試験が計画されている。

#### 先進的な照射技術

強度変調放射線療法(IMRT)は、周辺組織に対する毒性を最小限に抑えつつ肉眼的腫瘍に対する照射線量を高めるという目的で、局所進行膵腺癌の治療と術後補助療法で適用されることが増えてきている<sup>390-394</sup>。切除不能の局所進行膵腺癌患者 15 例を対象とした後ろ向きの治療計画研究では、三次元原体照射法の代わりに IMRT を採用することで可能となる線量の増量について評価された <sup>394</sup>。この研究では、IMRT 計画によって局所のリスク臓器に対する線量を著しく減少させつつ標的体積に対する線量を有意に増加させることが可能であろうと結論されたが、IMRT を用いる際の適切な最大線量については明確な

<u>目次</u> 考察

コンセンサスは得られていない。IMRT に関する 13 の研究をまとめた最近の系統的レビューでは、三次元原体照射法と比較して、IMRT は生存期間を延長しないことが示された  $^{395}$ 。一方、グレード 3 または 4 の毒性は IMRT より三次元原体照射法で多く認められた(P=0.17)。それらの毒性は主に消化管毒性で、具体的には悪心・嘔吐と下痢であった。RTOG 9704 試験で 5-FU ベースの同様の化学療法と 3 次元原体照射療法を受けた患者において毒性の試験間比較が行われ、IMRT によってグレード 3/4 の毒性が減少したことが確認されている  $^{341,396}$ 。これら 2 試験のデータを比較すると、グレード 3/4 の悪心・嘔吐の発生率は 0%対 11% (P=0.024)、グレード 3/4 の下痢の発生率は 3%対 18% (P=0.017) であり  $^{396}$ 、IMRT の忍容性が良好で、腫瘍に対してより高線量の照射が可能となることが示唆された  $^{396}$ 。ただし、IMRT における適切な最大線量に関する明確なコンセンサスは存在しない。

術中放射線療法(IORT)では、影響を受けやすい組織を照射野から除外できるため、より高線量での照射が可能である。IORT はときに、最大限の術前補助療法を受けた切除可能境界例において、手術時に腫瘍縁と近接した断端や陽性断端の癌細胞を死滅させるために施行されることもあるが、この状況におけるデータは不十分である。また、手術時に切除不能と判明した症例や局所再発例に対して施行されることもある。局所進行膵癌患者を対象とした IORT の試験の大半では、局所制御が改善される場合もある一方、転移の発生頻度が高いため、IORT 施行による生存期間の明確な変化は認められていない 397-400。それでも一部の研究グループは、非常に注意深く選択した非転移例ではIORT は有益になると考えている 401-403。全体的に、膵癌患者におけるIORT の明確な役割は確立されておらず 404、当委員会としては IORT は専門の医療施設に限定して施行すべきと考えている。

#### 転移例の管理

転移性膵癌に対する治療の主な目標は、症状の緩和と生存期間の延長にある。十分な全身状態(ECOG PS が 0~1 で、胆道ドレナージが良好で、十分な栄養摂取が維持されている場合)を維持した患者では、大きな生存期間の延長効果は得られないのが通常である。したがって、上記の「局所進行例または転移例に対する全身療法のアプローチ」とアルゴリズムに記載している通り、全身状態が良好な転移例には全身療法が推奨される。

全身状態が不良な患者では、単剤化学療法が有益となる可能性があるが(ゲムシタビンはカテゴリー1)、患者の不快感を取り除くことが常に最重要の課題となる(下記の「*緩和ケアおよび支持療法*」とNCCN Supportive Care Guidelines を参照のこと [www.NCCN.orgで入手可能])。これらの患者に対する別の選択肢は緩和ケアと支持療法(BSC)である。

転移例は一般に RT の適応とならない。ただし、全身状態が不良な患者(すなわち高齢であるか根治的治療の適応がない患者)では、単剤化学療法ではなく緩和的 RT を施行してもよい。疼痛(骨痛など)を引き起こしている転移部位に短期間の RT を施行してもよい 405。

細胞傷害性作用のある治療法を行う場合には、その開始に先立って治療の目標と副作用について率直な話し合いを行うべきであり、必要に応じて補助的な戦略を用いることもできる(下記の「*緩和ケアおよび 支持療法*」を参照のこと)。ただし、進行例では臨床状態が急変する可能性があることに注意すべきである。したがって、治療を開始した場合は、入念なフォローアップを行いながら治療を進めるべきである。これらの患者は、突然の出血や血栓塞栓症、疼痛の急激な増悪、胆道ステントの閉塞、胆管炎、その他の感染症などを経験する可能性がある。さらに、臨床的意義のある腫瘍の進行が急激に起こることもあり、

<u>目次</u> 考察

腫瘍関連症状が化学療法やその他の原因によるものと誤って解釈される場合もある。例えば、患者が難治性の悪心や嘔吐を訴える場合、化学療法によって誘発された嘔吐ではなく、幽門閉塞が発生している可能性もある。また癌性腹膜炎は、腹水貯留や軽微な腹水として観察される場合もあるが、腹部膨満感、経口摂取量の減少、便秘などとして顕在化する場合もある。

初回治療で良好に経過する患者については、chemotherapy holiday の設定が適切であるか、もしくは維持療法を考慮することができる(上記の「進行例において期待される維持療法の役割」を参照のこと)。進行後は二次治療の施行が可能であり、良好な全身状態を維持している患者では特にそうである(上記の「進行例に対する二次治療としての全身療法」を参照のこと)。当委員会は、二次治療を開始する前に治療効果を判定するため、三次元 CT または MRI で既知の病巣を連続撮影することを推奨する。ただし、客観的な進行所見が認められなくとも、臨床所見から進行が確認される場合もある(「局所進行例の管理」については下記も参照のこと)。

#### 局所進行例の管理

転移例の場合と同様、局所進行膵癌における治療の主な目標は、症状の緩和と生存期間の延長にある。同じく転移例と同様に、局所進行例は全身状態に基づいた全身療法によって治療される。全身状態が不良であるか低下している患者に対する選択肢は緩和ケアおよび支持療法(BSC)と単剤化学療法または緩和的RTであるのに対し、全身状態が良好な患者は、上記の「局所進行例または転移例に対する全身療法のアプローチ」とガイドラインに記載している通り、より集中的な治療法で治療可能である。

局所進行例を対象としたこれまでの試験の大半では、ゲムシタビン単 剤療法が用いられた。しかし現在では、より効果の高い新規レジメン が局所進行例で果たす役割を理解することの重要性がますます強調されている。Massachusetts General Hospital Cancer Center で 2012 年 2 月までに局所進行膵癌患者 22 例に施行された FOLFIRINOX 療法の経験が報告された  $^{406}$ 。全奏効率は 27%、PFS 中央値は 11.7 ヵ月であった。5 例(23%)で R0 切除が可能であったが、うち 3 例では 5 ヵ月以内に遠隔再発が認められた。また、FOLFIRINOX 療法を受けた患者の 32%で治療期間中に複数回または 1 回の入院または救急受診が必要となったことも報告された。

切除不能局所進行例に対する化学療法+化学放射線療法または化学療法単独について検討したその他の研究や症例報告では、ときとして根治的な切除が可能になることが指摘されている 406-415。化学療法や化学放射線療法に対して顕著な反応を示した患者には外科的切除を考慮してもよいと当委員会は考えているが、真の局所進行例ではそのような状況変化はまれであることも認識している。その場合の膵切除後の生存率は、最初から切除可能と判定された患者のそれと同程度である416。

選択された患者では最初から化学放射線療法または SBRT を用いてもよい(「局所進行例に対する化学放射線療法および SBRT」を参照のこと)。局所進行例に対する化学療法後の化学放射線療法または SBRT についても、すでに考察している。局所進行例で病勢進行が認められた場合は、良好な全身状態が維持されており、化学放射線療法または SBRT による治療歴がなく、原発部位が唯一の進行部位であるという条件をすべて満たしていれば、化学放射線療法または SBRT が治療選択肢となる。

不可逆電気穿孔法(IRE)は、アブレーション治療の一種で、電気パルスを用いて細胞に小孔を生じさせることでアポトーシスに似た細胞死を誘導するものである。局所進行膵癌患者にこの治療法が用いられ

<u>目次</u> 考察

ている  $^{417,418}$ 。IRE は安全かつ実行可能である  $^{419}$  ほか、生存予後を改善する可能性がある  $^{418}$ 。しかしながら、合併症と技術的専門性に関する懸念から  $^{420}$ 、当委員会は現在のところ IRE を局所進行膵癌の治療として推奨していない。

#### 切除可能例および切除可能境界例の管理

#### 外科的管理

膵腺癌に対する手術の目標は、原発腫瘍および所属リンパ節の腫瘍学的な切除である。膵癌の管理において、外科的切除は治癒を望める唯一の治療法である。しかしながら、80%以上の患者は外科的切除でも根治不能の状態で医療機関を受診する 421。手術は生活の質と費用を最適化しつつ効率的に行うべきである。かつては種々の膵切除術に関連した高い死亡率が懸念されていたが 422、今日の経験豊富な医療施設では死亡率は許容可能な水準(5%未満)に抑えられていることが諸研究によって明らかにされている(下記の「施設の手術件数による影響」を参照) 423。臨床試験の至適条件下であっても切除患者の術後補助療法後の生存期間中央値は 20.1~28.0 ヵ月である231,341,344,424,425。長期生存を示唆する予後指標としては、切除断端陰性(すなわち RO 切除)、腫瘍の DNA 含量、小さな腫瘍、リンパ節転移陰性が最も有力とされている 426-428。ただし切除断端の状態については、R1 切除の延命効果が手術を行わない化学放射線療法に匹敵するという逆の見解を示唆したエビデンスも存在する 429-431。

#### 切除の基準

当 NCCN 委員会は、診断中の管理および切除可能性に関する決定を行う際には、経験豊富な施設において、病変の進展度を評価した適切かつ質の高い画像検査を用いて集学的なコンサルテーションを行うよう推奨している。遠隔臓器、腹膜または胸膜転移あるいは切除術の術野を越えたリンパ節転移がある症例で切除が有益とならないのは明ら

かであるが、局所・領域進展例(進展が膵臓および膵周囲リンパ節まで)に対するアプローチは施設によって異なる。

手術中の入念な病期診断により腹膜、肝臓、遠隔リンパ節への転移を除外すべきであり、原発腫瘍の切除は遠隔転移巣がない場合にのみ行うべきである。必要とされる外科的手技は原発腫瘍の位置と血管との関係に応じて異なってくる。したがって、術前計画のために膵臓用撮影プロトコールでのCTが不可欠である。

膵腫瘍の初期管理に関する臨床経験に基づき、切除症例の選択を改善して RO 切除の可能性を高めることを目的とした腫瘍の切除可能性に関する判定基準が、ある専門家コンセンサスグループによって策定された 129,432。さらに、別のグループからも膵癌の切除可能性に関する判定基準が提唱されている 433-435。また、膵腫瘍の切除可能境界例に対するより限定的な定義も記載されている 436。この定義では、血管浸潤の可能性を説明するにあたって、隣接(abutment)や影響(impingement)といった主観的な用語ではなく、接触の程度(腫瘍と SMA の接触面が血管壁の半周以内など)と輪郭の変形/狭小化(門脈本幹 [MPV] や SMV の涙滴状変形など)を用いている。当委員会は、臨床試験ではこの定義を用いることを推奨している。これら一連の基準を組み合わせて採用した場合、膵癌患者は切除可能例、切除可能境界例、局所進行例、転移例のいずれかに分類される。

凍結切片を用いて手術時に膵頸部および胆管の状態を分析することを 考慮してもよい。4 つの研究(計 2580 例)を対象としたレビューで は、断端陰性を達成するために追加切除を行っても生存期間の改善に はつながらないことが示された <sup>437</sup>。凍結切片は、切除断端から約 5mm にわたって採取し、分析に影響を与えて偽陰性の結果につなが りうる焼灼によるアーチファクトを回避するため、組織切片作成面が きれいで下を向いていなければならない。腫瘍が断端から 5mm 以内

<u>目次</u> 考察

にある場合は、5mm 以上の切除縁を確保するために更なる膵切除を 考慮することが必要である。

膵頭部および膵鉤部の癌には、膵頭十二指腸切除術(Whipple 手術)を施行する。膵体部および膵尾部の癌には、膵尾側切除術と同時に一塊(en bloc)切除による脾臓摘出術を施行する。

当委員会は、他のグループが提唱した基準を採用しており、本ガイド ラインでは当委員会が推奨する切除可能性の判定基準を掲載している。 根治的手術の症例選択については、断端陰性(R0)の切除を達成で きる可能性に基づいて判断するという方針が当委員会のコンセンサス である。断端陰性が達成できる見込みは、各症例の手術適応の有無を 判断する際に考慮すべき重要な基準である 435,438。その意味では、切 除可能境界例は不完全切除の見込みが高い症例と定義することができ る。切除断端が陽性となるリスクの高い患者は、最初から切除を行う のに適した症例とは考えられないが、術前補助療法後に downstaging が得られて安全に切除できるようになる可能性がある(下記の「術前 (補助)療法」を参照のこと)。さらに当委員会は、手術適応の有無 を判定する際には患者因子を検討するよう推奨している。患者の併存 症、全身状態および衰弱の程度は、いずれも集学的な検討の際に議論 すべき因子である。高齢患者の治療に関する更なる考察については、 NCCN Older Adult Oncology Guidelines (www.NCCN.org で入手可 能)を参照のこと。

#### 一次治療としての膵癌の手術

切除可能例に対する手術の性質および範囲は、腫瘍の位置と大きさに依存する。膵体尾部の腫瘍は、その増殖過程で症状の発現が遅いことから、通常は診断時点で進行しており、切除可能と判定されることはまれである。膵尾部腫瘍が切除可能である場合は、膵尾側切除術が通常行われ、外科医は膵体尾部と脾臓を切除する。癌が膵臓にびまん性

に浸潤している、あるいは膵臓内の複数の部位に認められる場合は、 膵全摘術が必要であり、外科医は膵全体、小腸の一部、胃の一部、総 胆管、胆嚢、脾臓、近接リンパ節を切除する。膵頭部腫瘍の患者は黄 疸を主訴として受診するのが通常で、開腹下または低侵襲手術として 膵頭十二指腸切除術が施行される 439,440。

術中に切除不能であることが判明した場合については、当委員会は、その時点で生検が未施行であれば腺癌の確定診断を得るために生検を行う方針を推奨している。黄疸のある症例で術中に切除不能であることが判明した場合は、外科的な胆道バイパス術の施行を当委員会は推奨している。すでにステントが留置されている場合は、外科的な胆道バイパス術を考慮できる。さらに、黄疸の有無に関係なく状況に応じて、胃空腸吻合術を考慮してもよい(予防的胃空腸吻合術についてカテゴリー2B)。腹腔神経叢破壊術(疼痛のない場合はカテゴリー2B)も可能であり、特に黄疸のある症例で疼痛による適応がある場合は考慮すべきである。これらの手技の詳細については、下記の「腫瘍に関連した重度の腹痛」を参照のこと。

切除可能境界例の可能性が疑われるが、EUS-FNA(望ましい)による生検を繰り返しても癌が確認されない場合は、術中生検が推奨される。このような患者で切除可能な病変が見つかった場合は、外科的切除と術後補助療法が推奨される。切除不能な病変が見つかった場合は、局所進行例または転移例の管理に対する推奨事項に従うべきである(上記参照)。黄疸がみられる場合は、外科的な胆道バイパス術および胃空腸吻合術(予防的胃空腸吻合術についてはカテゴリー2B)を考慮すべきであり、疼痛があれば腹腔神経叢破壊術(疼痛のない場合はカテゴリー2B)も考慮すべきである。



## 

膵頭十二指腸切除術 (Whipple 手術)

断端陰性の腫瘍切除を達成するには、切除手技を行う際に細心の注意を払いながら血管周囲から病変を切離するとともに、血管の切除や再建の必要性を認識しつつ、膵以外の臓器を切除する必要性がないか検討することが重要となる。もちろん、癌の生物学的特性から考えれば、たとえ細心の注意を払った手術でも RO 切除が可能になるとは限らない。

膵頭部病変の内側面の剥離は(腫瘍浸潤の所見がないと仮定した場合)鉤状突起から門脈と SMV を完全に剥離することで最も良好に達成できる。さらに SMA の外側面、後面および前面を外膜レベルまで skeletonization すれば、鉤部の切除量と radial margin を最大化することができる(図 1 を参照) 441,442。 SMA の至適な剥離および skeletonization は、超音波または熱凝固切開装置(Harmonic scalpel または LigaSure)により達成可能となる。鉤状突起と SMA の間にある後腹膜組織をステープラーあるいはクランプと切離で分断する方法では、鉤状突起と本来の位置にある SMA との間に軟部組織が最大43%残ることから、至適な切除が得られず R1 切除となるリスクが高くなる 443,444。

術前の画像検査で明らかな静脈閉塞を認めない場合、RO 切除を得るために、lateral venorrhaphy もしくは門脈または SMV の完全な剥離と再建が必要になるものと示唆されるが、その判断は膵頸部を切離して初めて可能になる場合が多い。門脈外側壁への癌の牽引がまれではなく、膵頭部から門脈を剥離することが可能な場合は、これを慎重に行う必要がある。腫瘍の門脈壁浸潤を腫瘍に関連した線維増生と鑑別することは不可能である場合が多い。膵頭十二指腸切除術の術中に腫瘍浸潤が疑われた場合に型にとらわれず部分的または完全な門脈切除を行うアプローチについて検討が行われている 445-447。門脈切除標本

の検討において、明らかな腫瘍浸潤を示す組織学的所見は 60~70% にしか認められなかったが、10~30%の症例では積極的な手術手技にもかかわらず RO 切除は得られていなかった。しかしながら、門脈切除によって RO 切除が得られた場合は、門脈浸潤がない RO 切除症例と同程度の生存期間が得られ、合併症発生率と死亡率に有意な上昇はみられないようである。これらのデータは、腫瘍浸潤が疑われる場合に部分的または完全な門脈切除を行う積極的なアプローチを支持している。

数はさらに限られているが、総肝動脈の切除および再建についても同様の知見が得られている 447,448。一方で動脈切除による短期および長期の転帰は不良であることも報告されている 449,450。動脈切除については更なるデータが必要であることが明白であるが、厳選した症例を対象として入念な検討を行うのであれば、この手技の採用も合理的であると考えられる。

2000 年から 2009 年までの Nationwide Inpatient Sample の 10,206 例 を対象とした最近の集団ベース研究によると、血管再建(門脈 90% と動脈 10%)に術中および術後合併症リスク増大との関連が認められた  $^{450}$ 。しかし、死亡率の差は認められなかった。

#### 一塊(en-bloc)切除による脾臓摘出を伴う膵尾側切除術

左側切除の目標は膵頭十二指腸切除術のそれと同様であるが、尾側に発生する癌の大半が発見時点で進行期であることから、その達成はより困難であることが多い。臨床的に適応があれば、切断面を副腎の前方とするか、切断面を Gerota 筋膜の後方とした左副腎の一塊 (en bloc) 切除が推奨される。腺癌に対する膵尾側切除術では脾臓温存の適応はなく、腺癌の膵尾側切除術における RO 切除には、最大 40%の症例で脾臓合併の切除を超える範囲の一塊 (en bloc) 切除が必要となる 451,452。さらに膵頭十二指腸切除術と同様に、腫瘍の完全な除去

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

腸切除術)、SMV の右方までを含めた膵尾側切除術(拡大膵尾側切除術)、または膵全摘術が必要となる<sup>458</sup>。

を達成できる場合は、lateral venorrhaphy、静脈の切除および再建、ならびに腹腔動脈および SMA の外膜レベルまでの剥離を行うべきである <sup>452,453</sup>。このような根治的切除には、出血量、輸血の必要量、手術時間、入院期間および合併症発生率の増加との関連が報告されているが、それでも死亡率は許容範囲にある <sup>451-453</sup>。腫瘍の排除(RO 切除)の達成率は最高 72~91%と報告されており、標準的な切除を受けた限局例と同等の長期生存率が達成されるという有望な結果が得られている <sup>452,453</sup>。しかしながら、たとえ切除断端が病理学的に陰性となった場合でさえ、依然として局所再発が問題となっている <sup>453</sup>。

腹腔鏡下膵尾側切除術の役割が拡大してきている。29 の観察研究の計 3,701 例を対象としたメタアナリシスでは、開腹下での膵尾側切除術と比較して、腹腔鏡下膵尾側切除術により術中出血量(P<0.01)が減少し、最初の経口摂取までの期間(P<0.01)および入院期間(P<0.01)が短縮される可能性が示された 454。Mayo Clinic で治療を受けた 172 例の結果によると、腹腔鏡下切除を受けた患者では、開腹切除を受けた患者と比べて出血量、輸血の必要性、入院期間、集中治療室滞在期間がいずれも有意に良好で、腫瘍学的な転帰には差がみられなかった 455。また、計 665 症例の 4 つの研究をまとめたメタアナリシスの結果からは、この腹腔鏡下手術が安全で、入院期間の短縮につながることが示唆されている 456。さらに、8,957 例を対象とした集団ベースの後ろ向きコホート研究でも同様に、腹腔鏡下のアプローチによって合併症発生率の低減と入院期間の短縮が可能であることが示された 457。

膵頸部病変の管理

膵頸部腺癌は特に管理が困難である。膵頸部の癌は上腸間膜動静脈と門脈の前方に位置する。浸潤範囲に応じて、R0 切除を達成するために、SMV の左方までを含めた膵頭十二指腸切除術(拡大膵頭十二指

正確な浸潤範囲を術前に特定できない場合も多いため、手術中に複雑な判断を下す必要があり、外科医はそれを予想しておかなければならない。膵頸部癌の手術は、SMV/門脈の浸潤頻度が高いことにより、さらに困難さを増す 458,459。膵頸部癌の手術を行う外科医は、SMV/門脈浸潤がありうることを予想して、その管理に備える必要がある。

#### 門脈切除

従来、血管浸潤は膵切除の禁忌とされてきた。1970年代に考案され た SMA および SMV の切除・再建に関する初期の試みでは、数例に 「regional pancereatectomy」が施行されたものの、その成績は不良 であった 460。動脈と門脈の再建には自己血管と人工血管の両方が用 いられた。その後、膵頭十二指腸切除術の合併症発生率が改善されて いくにつれ、断端陰性の腫瘍切除を達成するために SMV 壁を切除す る必要のある症例が同定されるようになった。こうして 1990 年代に は、完全切除を目的とした門脈切除に新たな関心が集まるようになっ ていった。University of Texas MD Anderson Cancer Center のグルー プは、膵頭十二指腸切除術での全死亡率に低下がみられたことから、 門脈の切除・再建によって完全切除が可能となった一方、門脈切除が 不要であった患者群と比較しても合併症発生率や死亡率の上昇はみら れないと主張し、このアプローチを強く支持している 461。さらに長 期の転帰についても、標準の膵頭十二指腸切除術を受けた患者と比較 して膵頭十二指腸切除術で門脈切除が行われた患者に有意な悪化は認 められていない<sup>462</sup>。

このアプローチには説得力はあるが、広く受け入れられてはいない。 1990 年代に実施されたいくつかの研究では、門脈切除が行われた患者群について、手術死亡率 0~16.5%、Kaplan-Meier 法による 3 年生存率 12~23%、生存期間中央値 5~14 ヵ月と報告された  $^{463-466}$ 。ある

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

<u>日次</u> 号察

研究では、適切に選択された門脈切除の必要な膵頭部腺癌患者(n=141)における生存期間中央値が約 2 年と推定され、標準の膵頭十二指腸切除術を受けた患者群との間に差はみられず、なおかつ局所進行例と判定されたが外科的治療を受けなかった過去の症例群と比べて優れた成績であった 447。22 の後ろ向き研究(2890 例)をまとめたメタアナリシスでは、門脈切除を受けた患者における周術期合併症の発生率と死亡率は標準的な切除法の場合と同等であったが、RO 切除率は門脈切除群の方が低かったことが判明した 467。膵頭十二指腸切除術を受けた 492 例を対象とした多施設共同データベース解析では、門脈切除を受けた患者(14%)と門脈切除を受けなかった患者の間で RO 切除率に差が認められなかった(66%対 75%、P=NS) 468。しかしながら、いくつかの研究グループは、門脈切除は症例を十分に選択した上で慎重に用いるべきであると推奨している。

#### 幽門温存

膵頭十二指腸切除後の胃の再建術式の選択肢については、幽門温存に注目が置かれている。1978年に Traverso と Longmire 469によって現代的な幽門温存の方法が報告された。この手技が前提としていた仮説は、幽門温存によって胃排出能が維持される結果、栄養吸収が改善されるというものであったが、現在では、このような栄養面の有益性については論争がある 470。古典的な膵頭十二指腸切除術を幽門温存膵頭十二指腸切除術と比較した系統的レビュー(8 つの RCT、計 512例)では、死亡率、合併症発生率および生存期間について有意差は認められなかったが、周術期の一部の指標(手術時間、術中出血量、赤血球輸血量)については、古典的な膵頭十二指腸切除術を受けた患者よりも幽門温存膵頭十二指腸切除術を受けた患者の方が良好であった470。したがって、質の高い RCT によるデータが必要ではあるが、幽門温存膵頭十二指腸切除術は幽門洞切除を伴う古典的な膵頭十二指腸切除術に対して許容できる代替手技である。

#### 膵吻合

致死的ともなりうる膵頭十二指腸切除術の合併症である膵液漏出およ び膵液瘻の予防に力が注がれている。従来から膵空腸吻合が標準の再 建法とされてきたが、吻合部からの漏出、膿瘍形成、瘻孔形成などが 発生するため、膵頭十二指腸切除術の術後合併症や術後死亡が主な関 心事となっている。Johns Hopkins Hospital で実施されたランダム化 試験では、膵空腸吻合術後と膵胃吻合術後との間で膵液瘻の発生率に 差は認められなかった471。一方で、より最近の多施設共同ランダム 化優越性試験においても、膵空腸吻合または膵胃吻合による膵頭十二 指腸切除術を受けた 329 例の成績が比較された 472。主要評価項目と された術後瘻孔の発生率に有意差が認められ、膵空腸吻合群で19.8%、 膵胃吻合群で 8.0%であった (OR=2.86:95%CI、1.38~6.17:P= 0.002)。ただし、膵胃吻合群ではグレード 3a 以上の術後合併症の増 加が認められた(24%対 21%)。この試験については批判もある <sup>473</sup>。 4 つの RCT (676 例) をまとめたメタアナリシスでは、膵胃吻合は膵 空腸吻合より瘻孔形成のリスクが低い(RR=0.41:95%CI、0.21~ 0.62) と結論されたが 474、吻合に対する至適アプローチは依然として 未確定のままである <sup>475</sup>。

膵空腸吻合の方法もまた様々な選択肢が検討されており、端端吻合法、端側吻合法、膵管粘膜吻合法および陥入法については、いずれも安全かつ有効であることが証明されている 476,477。ある前向き研究の結果から、血流に細心の注意を払いながら拡大鏡下で縫合の配置/結紮を組み合わせる手法によって、膵液瘻をほぼ完全に回避できることが示されている 478。1930 年代あるいは 1940 年代から使用されているステントが今日でも使用され続けているが、データによると、これらのステントでは漏出の発生率は低下しないようである 479。



<u>目次</u> 考察

技術的な改良だけでなく、膵切除例でのオクトレオチドの使用による膵空腸吻合部からの膵液漏出の予防効果についても検証されている。しかしながら、2 つのランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (University of Texas MD Anderson Cancer Center と Johns Hopkins Hospital で実施)による前向き評価では、オクトレオチドの使用は膵液瘻の発生率低下につながらなかった  $^{480,481}$ 。対照的にパシレオチドは、300 例を対象とした単施設二重盲検 RCT において、グレード 3 以上の瘻孔、漏出または膿瘍の発生率を有意に低下させた(パシレオチド群で 9%、プラセボ群で 21%;RR=0.44;95%CI、0.24~0.78;P=0.006)  $^{482}$ 。最後になるが、フィブリン糊を使用しても膵液瘻の発生率は低下しないようである  $^{483}$ 。

#### 拡大リンパ節郭清

膵頭十二指腸切除術の一環としてのリンパ節郭清の役割が研究されている。1970年代から1980年代に実施された病理学的研究と剖検例の検討により、リンパ節転の発生率が高い(ときに80%)ことが実証され、これを受けた一部の研究グループから、領域内での腫瘍制御を試みる積極的なリンパ節郭清術が提唱された484,485。膵頭十二指腸切除術で行われる標準のリンパ節郭清には、十二指腸および膵臓のリンパ節、肝十二指腸間膜の右面とSMAの右側面のリンパ節、ならびに前および後膵頭十二指腸リンパ節の切除が含まれる486。米国で最も多く行われている拡大リンパ節郭清では、標準術式で切除されるリンパ節に加えて、右側は右腎門から大動脈の左外側縁まで、左側は門脈から下腸間膜動脈起始部までの後腹膜軟部組織も切除される487。

いくつかのランダム化試験において、膵頭十二指腸切除術施行例におけるリンパ節 郭清の役割が前向きに検討されている。 Italian Multicenter Lymphadenectomy Group の試験では、81 名の被験者が拡大リンパ節郭清を伴う膵頭十二指腸切除術と通常の膵頭十二指腸切

除術にランダムに割り付けられた。この試験では、統計学的な検出力が低かったものの、拡大リンパ節郭清が予後良好因子になるという仮説は支持されなかった 488。1996~2001 年に Johns Hopkins Hospitalで実施された大規模ランダム化試験では、拡大リンパ節郭清の役割が前向きに評価された 489。膵頭十二指腸切除術に加えて所属リンパ節郭清を受けた患者群では、手術時間の延長がみられた一方、1、3、5年時点での全生存期間中央値に群間差は認められなかった 489-491。日本の多施設共同ランダム化試験でも同様の結論が発表された 492。さらに、膵頭十二指腸切除術での標準的リンパ節郭清と拡大リンパ節郭清を比較した RCT を対象とする複数の系統的レビューとメタアナリシスでは、拡大リンパ節郭清を行っても生存期間に影響はないとの結論が支持された 493-495。加えて、拡大リンパ節郭清を受けた群では標準術式を受けた群と比べて術後の下痢が多く認められた 496。

以上を要約すると、現在までに得られている情報からは、標準の膵頭十二指腸切除術に追加して行う所属リンパ節郭清に生存期間の延長効果は一切示されていないということになる 497。現時点でのデータからは、リンパ節転移は全身疾患を示唆する指標となっており、リンパ節転移巣を切除しても全生存期間が変化する可能性は低いと示唆される。ただし 1 つの例外として、標準の郭清範囲の外に臨床的なリンパ節腫脹が認められるがそれ以外は RO 切除と判定できる状況が考えられる。全体的に、臨床試験以外で所属リンパ節郭清を膵頭十二指腸切除術のルーチン手技の 1 つと考えるべきではないが、大動静脈(aortocaval)リンパ節または総肝動脈リンパ節に転移があると予後が悪化するため、これらのリンパ節のサンプリングを考慮してもよい498,499。

#### 術前胆道ドレナージ

術前胆道ドレナージの主な目標は、掻痒および胆管炎症状を軽減する とともに、手術前に肝機能を改善させることで手術時の合併症リスク



## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

を低減することにある。この点については議論があるものの、高ビリ ルビン血症の状態で膵頭十二指腸切除術を施行すると周術期死亡率が 高まるという結果がいくつかの研究で報告されている 500-502。 胆道系 へのステント留置により症状や肝機能を改善することは可能であるが、 これらの変化によって膵頭十二指腸切除術での死亡率が低減されるか どうかは不明である。いくつかの前向きおよび後ろ向き研究が実施さ れたが、術前胆道ドレナージが施行された患者群における死亡率の低 下は確認されなかった 503-509。MD Anderson Cancer Center で膵頭十 二指腸切除術を受けた 593 例の前向きデータベースを用いた後ろ向き 解析では、自己拡張型金属ステントは術後合併症、30 日間死亡率、 入院期間、吻合部漏出、切除断端の状態、切除中の切除不能判定のい ずれにも影響を及ぼしていなかったものの、この群では創感染症の増 加と手術時間の延長が認められたことが判明した 510。対照的に、閉 寒性黄疸を特徴とする膵頭部癌患者 202 例を対象として術前胆道ドレ ナージと手術単独を比較した多施設共同ランダム化試験でも、ステン ト留置群において重篤な合併症の発生率にほぼ2倍の上昇が認められ たが(74%対39%:手術単独群のRR=0.54:95%CI、0.41~0.71: P<0.001)、手術関連合併症、入院期間および死亡率については有意 差は認められなかった157。

これらの報告に基づき、術前補助療法なしで先に切除術を施行している専門家の大半は、胆道減圧術は症状、敗血症または凝固障害がみられる症例、腎不全のある症例、もしくは外科的切除の施行が著しく遅れている症例に限定して行うという方針を支持している。当委員会は、胆管炎症状または発熱がみられた場合もしくは著明な掻痒があり1週間以上の手術遅延が予測される場合、黄疸で発症して切除可能と判定された症例をこの群の対象としている。

黄疸がみられる患者に対して膵切除の前に術前補助療法を施行する場合は、治療開始前に胆道減圧術を行っておく必要があるが、その処置の忍容性は良好で、周術期合併症の増加は最小限のようである。

University of Texas MD Anderson Cancer Center の 300 例以上の経験に関する報告では、術前補助化学放射線療法プログラムの一環として 57%の患者に術前胆道ドレナージが施行されていた  $^{511}$ 。ドレナージ 群で創傷合併症が有意に増加していたことが判明したが、それ以外の敗血症、瘻孔および死亡については関連は認められなかった。したがって、黄疸のみられる症例では、術前補助療法の開始前にステント留置術を施行しておく必要がある  $^{512-515}$ 。

当委員会はステントが現在も発展途上の技術であることを指摘してい る。ステントの選択肢としては、プラスチック製と自己拡張型の金属 製(完全カバー型、部分カバー型、カバーなし)のものがある(下記 の「*緩和ケアおよび支持療法*」のステントに関する考察も参照のこ と)。いずれのステントでも閉塞は起こりうるが、いくつかの研究グ ループから、金属ステントの開存性が比較的良好であると報告されて いる 513-515。カバーを付けることで腫瘍のステント内成長 (ingrowth) を防止できるため、カバー付き金属ステントではより長 期の開存が得られるものと考えられるが 516、報告されているカバー 付きステントとカバーなしステントの差はさほど大きくない 516,517。 一方、カバー付きステントでは逸脱が問題となりやすい 517。この問 題を克服するべく部分カバー型のステントが導入されたが 518、この タイプのステントでもかなりの症例で逸脱が起きているようである 519,520。現在使用されている金属ステントの大半は、自己拡張型ステ ントである。このタイプは展開前の径が小さいため留置が容易であり、 留置時に特別な展開操作を行う必要はめったにない 518。また当委員 会のメンバー数名は、自身の施設では期待余命の短い(3ヵ月未満) 患者に対してプラスチックステントを使用していると報告している 518。 膵癌患者の術前胆道減圧術について金属ステントとプラスチック ステントを比較する臨床試験が進行しており、現在も被験者の募集が 続いている(ClinicalTrials.gov NCT01191814)。レベル 1 のデータ がない現状では、短い自己拡張型金属ステント(SEMS)が望ましい

# Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021 Cancer 膵癌(腺癌)

<u>目次</u> 考察

というのが当委員会のコンセンサスであり、その理由は、特別な展開操作を行うことなく容易に留置でき、その後の切除を妨げることもなく、プラスチックステントより開存率が有意に高いためである。完全カバー型の金属ステントは内視鏡的に除去できることから、当委員会は、組織診断が確定していない場合にはプラスチックステントまたは完全カバー型の自己拡張型金属ステントを留置することを推奨する。

#### 施設の手術件数による影響

いくつかの研究で、施設の手術件数が患者の転帰に与える影響につい て検討されている。その前提となったのは、1980年代と 1990年代に みられた合併症発生率と死亡率の低下は大規模な単一施設での経験が そのまま表れたものであるという考え方であった。さらに、各外科医 が執刀する膵頭十二指腸切除術の件数が少なければ、合併症の発生率 や死亡率が高まるのではないかという懸念もあった。1995年に Memorial Sloan Kettering Cancer Center のグループが約 2,000 例の患 者コホートを対象として調査を行ったところ、ニューヨーク州の high-volume center では low-volume center と比べて死亡率が有意に 低かったことが判明した(4%対 12.3%) 521。この研究では年間手術 件数が 50 件を超える場合が high volume と定義され、回帰分析にお いて相関関係が認められた。ただしここでは、ニューヨーク州の全手 術例の 75%が low-volume center で施行されていたことに注意する必 要がある。別のいくつかの研究では、米国の病院で施行された膵頭十 二指腸切除術に関して地域レベルのアウトカムが評価された 522-526。 これらの研究では、high-volume center (または執刀の頻度が高い外 科医) では low-volume center と比べて死亡率、入院期間および総費 用が少なかったことが報告された。興味深いことに、カナダおよびオ ランダの研究でも同様の効果が報告されている527-529。

これらすべての研究における high volume と low volume の定義は一定していない。しかしながら、膵頭十二指腸切除術での死亡率について very-low-volume center(年 0~1 件)および low-volume center(年 1~2 件)を high-volume center(年 5 件を超える)と比較した

ところ、顕著な差が認められた  $^{530}$ 。また上記の very-low-volume center および low-volume center における院内死亡率は、high-volume center のそれよりも有意に高かった(それぞれ  $^{16}$ %および  $^{12}$ %対  $^{16}$ 4%;  $^{16}$ 9< $^{16}$ 9、 p<0.001)。膵癌手術例の生存期間を改善する上での施設の手術件数の重要性は、膵頭十二指腸切除術を他の大手術と比較することで、さらに顕著なものとなる。米国の Medicare 請求データベースと Nationwide Inpatient Sample のデータを用いた後ろ向き解析では、年間手術件数が  $^{16}$ 9~16 件であった施設と  $^{16}$ 1 件を超えていた施設が、それぞれ「high-volume center」および「very-high-volume center」と定義された  $^{16}$ 1。この研究で手術件数が  $^{16}$ 9件以上であった施設は  $^{16}$ 9、のみであった。膵頭十二指腸切除術については、very-low-volume center( $^{16}$ 16.3%)と high-volume center( $^{16}$ 3.8%)との間で手術死亡率の差が最大となり、膵臓以外のいずれかの部位の大手術と比較すると、high-volume center での手術が特に膵癌の転帰に及ぼす影響の大きさが強調される結果となった。

National Cancer Data Base (NCDB) に登録された膵腺癌患者 301,033 例を対象とした研究で、19 年間における 1,667 施設の治療パターンが評価され、集学的療法をがんセンターや大学病院など(特に high-volume center とみなされる病院)で受ける患者が多かった  $^{532}$ 。 さらに、系統的レビューでは、切除断端の状態が hospital volume と 相関しており、断端陰性率は low-volume center の  $^{55}$ %から very-high-volume center の  $^{76}$ %までに及ぶことが示された( $^{7}$ =0.008)  $^{533}$ 。このレビューでは、high-volume center の  $^{534}$ 。 このといるは、病院または外科医の経験量よりも患者特性による影響が大きいようであった  $^{534}$ 。

当 NCCN 委員会は、膵切除術は同手術の年間実施件数の多い(15~20 例以上)施設で施行するよう推奨する。

# Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021 Cancer 膵癌(腺癌)

<u>目次</u> 考察

#### 病理学

病理学的分析とその報告を含む特定の領域において治療が医師間で統一されていないことで、膵腺癌の治療における進歩が妨げられている535。この領域におけるアプローチがさらに標準化されれば、世界の医療施設間でも同一施設の病理医間と同様の完全で一貫性のある病理報告が可能になっていくと考えられる。最終的には、患者評価と手術手技、そして肉眼観察から病理報告までの膵切除標本の病理学的評価に対するアプローチをより一貫性の高いものとすることで、様々な治療医間でのコミュニケーションを改善し、重要な切除断端の状態を含めた各症例の悪性度を明確かつ具体的に伝達することが可能になる。それにより、この致死的な膵癌に対する既存の治療レジメンと検討中の治療レジメンとの正確な比較が可能となる。

#### 切除標本のオリエンテーション、切り出し、病理学的分析および報告

膵切除標本に対する病理学的分析の第一の目的は、癌の種類、分化度、大きさ、進展度を評価することにより、その病理学的病期を明らかにすることである。病理概要報告書(pathology synoptic report、プロトコール)は手術標本での検査結果を報告する上で有用であり、臨床的に有用な関連情報を病理医が提示する際の助けとなる。2004年にAmerican College of Surgeonsの Commission on Cancer(CoC)は、Cancer Program Standards for Approved Cancer Programsの一環として具体的なチェックリスト項目で構成されるプロトコールの使用を義務づけた。College of American Pathologists(CAP)のプロトコールは、この CoC の要件を満たしており、2016年8月には CAP Pancreatic(Exocrine)Protocolの最新版が発行された536。NCCN 膵腺癌委員会は、College of American Pathologists(CAP)の病理概要報告書を支持している。本ガイドラインで示した提言(アルゴリズムの「病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告」を参照)は、CAPの推奨に従った膵癌標本の分析を最小限に

簡略化したものである。標準の TNM 分類に加えて、すべて本疾患の 進行において予後判定に重要な変数が含まれている 537,538。

#### 検査リンパ節数とリンパ節比

膵癌患者では転移陽性リンパ節の数と割合が全生存期間と関連する 539。CAP の推奨には、回収したリンパ節数と転移陽性リンパ節数の 数え方が含まれている 540。後ろ向きのデータベース解析では、NO 症 例では検査されるリンパ節の数が多いほど予後が良好になることが判明した 541-543。この結果から、NO 症例のかなりの割合が病期を過小評価されている可能性が示唆される。これらのデータに基づき、至適な病期診断を可能にするとともに、質の指標として利用するため、検査すべき最小限のリンパ節数として 11~17 個という値が推奨されている 541,543,544。当委員会は、膵切除標本に含まれるすべての所属リンパ節を同定するために最善を尽くすべきであると考えている。

N1 症例ではリンパ節比(転移陽性リンパ節/検査リンパ節)が予後に関係しているようである 541-548。例を挙げると、ある解析では、陽性リンパ節が 15%未満であった患者の 5 年生存率が 21.7%であったのに対し、15%以上であった患者の 5 年生存率は 5.2%であった(P=0.0017) 546。

#### *膵頭十二指腸切除術*

切除標本のオリエンテーションとインクの塗布には、病理医と外科医の双方が関与することで、腫瘍の大きさと進展度の正確な評価を確実に行いやすくなる。正しいオリエンテーションと断端の識別を行うには、外科医と病理医が直接コミュニケーションをとるか、明確に理解でき文書として記録が残る方法(病理検査依頼書に記載するなど)によって外科医が重要な断端を識別しておくべきである。例えば、SMV



## 

および SMA の遠位側および近位側の切除断端と bile duct margin に印を付けておくべきである。

施設間でデータを比較する際の障害の一つに、様々な断端に付けられた名称が統一されていないという実情がある。正確な報告を行うには、断端の定義と名称の統一が必須である。当委員会が推奨する定義は、アルゴリズムの「病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告」に記載されている。定義した断端としては、SMA(retroperitoneal/uncinate) margin、posterior margin、PV groove margin、proximal PV margin、distal PV margin、pancreatic neck(transection)margin、bile duct margin が挙げられる(図 2 参照)。膵頭十二指腸切除標本で分析するその他の断端としては、近位および遠位の enteric margin(切離断面)と anterior surface(腫瘍と最も近接する面)がある。前面は真の断端ではないが、陽性の場合はこの面の同定と報告によって局所再発のリスクを警告できるため、全例で報告すべきである 535,549-551。膵切除標本の全周の切除断端は以上の面から構成されるが、個々の断端をそれぞれ異なる色のインクで示しておけば、顕微鏡観察時の識別が可能となる。

膵頭十二指腸切除標本の切り出しにおけるアプローチは、個々の腫瘍独自の特徴によって決まるものであるが、各施設の選好、技量、経験なども影響する。膵頭十二指腸切除標本の切り出しには、ただ 1 つの正しい方法があるわけではない。選択肢としては、axial slicing、bivalve slicing、multi-valve slicing、perpendicular slicing などがある(図 3 参照)。胆管と膵管に挿入した消息子に沿って膵臓を二分割し、その半分ずつに沿った連続切片を作製する専門医もいる。Axial slicing では、腫瘍の中心と膨大部、胆管、十二指腸、膵臓との位置関係と膵組織全周の断端すべてを全体的に評価することができる(図 4 参照)。

切り出しで最も重要なことは、各断端の明確かつ正確な評価を可能にすることである。膵癌切除標本において十分な断端と判定できる条件は現時点では不明である。そのような断端の定義が標準化されれば、外科的切除後の補助療法についての症例の層別化を改善できるであろう。例えば、断端距離が 1mm 未満の場合は局所再発率が許容できないほど高くなるのであれば、術前に RT を受けていない症例には術後 RT を強く考慮するよう指示することができる。この重要なデータを今後の解析用に前向きに集積するため、すべての断端についてミリメートル単位で腫瘍の断端距離を報告することを当委員会は強く推奨する(アルゴリズムの「病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告」にも記載している)。

後ろ向きレビューにおいて、断端距離が短い(1mm 以下)R0 切除例 169 例と断端距離が長い(1mm 超)170 例の転帰が比較された結果、断端距離が長い患者群に全生存期間の延長が認められた(35 ヵ月対 16 ヵ月、P<0.001)552。実際には、断端距離が短い R0 切除例の生存期間中央値は R1 切除例のそれと同程度であった(16 ヵ月対 14 ヵ月;P=0.6)。以上の結果と一致して、285 例を対象とした別の後ろ向きレビューでは、断端距離 1mm 以下と定義した R1 切除例における局所無再発生存率が R0 切除例と比べて有意に不良であった(HR=4.27;95%CI、2.07~8.81)553,554。最後に、複数色の色素を使用して複数の断端距離を入念に評価する標準化された病理学的検査プロトコールを採用した最近の研究では、R1 切除例(断端距離 0mm に腫瘍を認める)患者における生存期間中央値が 17.7 ヵ月であったのに対し、R0 切除例では 32.9 ヵ月であった(P=0.10)555。以上の結果を総合すると、陰性断端の適切な定義は断端距離 1mm 超である可能性が示唆される。



<u>目次</u> 考察

一塊として切除された隣接臓器についても、直接進展だけでなく転移 巣の評価も可能にするため、連続切片の作製が求められる。

#### **膵尾側切除術**

左側切除では、膵周囲軟部組織の断端と膵頸部を評価する(図 5 参照)。さらに、脾動静脈への浸潤も確認すべきであり、脾臓への直接浸潤は病理学的病期が pT3 となることを意味するため、脾臓浸潤を明らかにすることも重要である。膵頸部の凍結切片の分析が推奨される。Proximal pancreatic (transection) margin、anterior (cephalad) peripancreatic (peripheral) surface および posterior (caudad) peripancreatic (peripheral) margin の定義は、本ガイドライン(アルゴリズムの「病理学的分析:切除標本のオリエンテーション、切り出しおよび報告」を参照)に記載されている。

#### 周術期療法

RO 切除が達成されたとしても、本疾患の再発率は非常に高い。したがって、膵腺癌の切除を施行する患者には全例で追加療法が必要である。

#### 術後(補助)療法

多数の試験で得られた結果から、切除後の観察において術後補助療法により転帰が改善されることが示されている(上記の「局所進行例または転移例に対する全身療法のアプローチ」および「放射線療法および化学放射線療法のアプローチ」を参照)。RTOG 9704 試験の結果を CONKO-001 試験、ESPAC-1 試験または ESPAC-3 試験の結果と直接比較することは、治療デザイン、画像検査の実施時期および患者特性の相違(例えば、CONKO-001 試験は RTOG 9704 試験と比べてリンパ節転移陰性例と切除断端陽性例の占める割合が高く、またCONKO-001 試験では CA 19-9 または CEA の術後測定値が高かった症例を除外していた 231) のため不可能であるが、興味深いことに、

CONKO-001 試験のゲムシタビン群(22.8 ヵ月)、RTOG 9704 試験 のゲムシタビン併用群 (20.5 ヵ月) 、ESPAC-1 試験の 5-FU 急速静 注/ロイコボリン群(20.1 ヵ月) および ESPAC-3 試験のゲムシタビ ン群と 5-FU/ロイコボリン群 (23.6 ヵ月と 23.0 ヵ月) では、全生存 期間中央値に著しい類似が認められる。第 Ⅲ 相ランダム化試験であ る ESPAC4 試験(730 例)において、術後補助療法としてのゲムシ タビン+カペシタビン併用療法とゲムシタビン単独療法が比較された 結果、併用レジメン群の生存期間中央値(28.0ヵ月)がゲムシタビン 単独群(25.5 ヵ月)より長いことが示された(HR=0.82;95%CI、 0.68~0.98; P=0.032) <sup>425</sup>。第 Ⅲ 相ランダム化試験である CONKO-005 試験では、術後補助療法としてゲムシタビン+エルロチニブ併用 療法とゲムシタビン単独療法が比較された 556。この併用レジメンで は、ゲムシタビン単独療法と比較して OS および DFS の有意な改善 は認められなかった。膵癌切除患者 22 例を対象とした第 Ⅱ 相試験で は、ゲムシタビン/シスプラチンによる治療が実施可能であることが 示され、全生存期間の中央値は 35.5 ヵ月、無再発生存期間の中央値 は 16.7ヵ月であった <sup>557</sup>。

以上で考察したデータに基づくと、現時点では膵癌の術後補助療法について決定的な標準治療はまだ確立されていない。本ガイドラインでは、術後補助療法の選択肢として、ゲムシタビン(カテゴリー1)、5-FU/ロイコボリン(カテゴリー1)、ゲムシタビン/カペシタビン(カテゴリー1)または 5-FU 持続静注による化学療法単独を採用している。術後補助療法としては、カペシタビン単剤療法も選択肢の 1つである(カテゴリー2B)。当委員会は、カペシタビンは術後補助療法における 5-FU/ロイコボリンの妥当な代替法であると考えており、術後補助療法としてのカペシタビンは、その他の選択肢が不適切または許容不能な患者における最後の選択肢としてのみ使用すべきである。ゲムシタビンまたはフッ化ピリミジン系薬剤をベースとした化学放射線療法の施行前に術後補助療法としてゲムシタビン、5-FU/ロイコボリンまたは 5-FU 持続静注を投与することも推奨されており、それ以



## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

降の化学療法も選択肢となる。現在のところ、術後補助療法として化 学療法の前に化学放射線療法を施行する方が化学療法後の化学放射線 療法より優れていることを示した研究はない。

患者によっては術後数週間以内の早期再発もみられるため、検討している治療法に関係なく、治療を開始する前に病勢の評価を行うことが 重要である。さらに当委員会は、化学放射線療法を予定している場合 には、全身化学療法の終了後に画像検査により再病期診断を行うこと を推奨している。

ESPAC-3 試験の患者から得られたデータを用いて最近行われた後ろ向き解析では、フルコースの化学療法の完了は生存に関する独立した予後因子であったが、術後療法開始までの期間はそうでなかった <sup>558</sup>。これらの結果から、患者の状態が十分に回復するまで化学療法の開始を遅らせることで、転帰が改善される可能性があることが示唆された。したがって当委員会は、術後補助療法について術後 12 週以内かつ十分な回復が得られてから開始するよう推奨している。

S-1 はアジアで使用されている経口化学療法剤である。第 III 相 RCTである JASPAC-01 試験(385 例)において術後補助療法として S-1とゲムシタビンが比較された結果、S-1 群の OS 中央値(46.5 ヵ月;95%CI、37.8~63.7)はゲムシタビン群(25.5 ヵ月;95%CI、22.5~29.6)より長かったことが示された 559。3 年および 5 年生存率は、S-1 群でそれぞれ 59.7%および 44.1%、ゲムシタビン群でそれぞれ 38.8%および 24.4%であった。S-1 の忍容性は概ね良好であり、ゲムシタビン群の方が S-1 群より投与が中止される可能性が高かった(P=0.005)。ゲムシタビン群で報告が多かったグレード 3 または 4 の有害事象は、白血球減少症、好中球減少症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇であるが、S-1 群では口内炎および下痢が多くみられた。

膵腺癌の切除を受けた全身状態良好な患者に対する術後補助化学療法としてゲムシタビンと mFOLFIRINOX を比較した第 Ⅲ 相試験である

PRODIGE 24/CCTG PA.6 試験 (493 例) の結果が最近公表された <sup>560</sup>。追跡期間の中央値は 30.5 ヵ月であった (95%CI、29.5~33.7)。 DFS の中央値は、mFOLFIRINOX 群 (21.6 ヵ月;95%CI、17.5~26.7) の方がゲムシタビン群 (12.8 ヵ月;95%CI、11.7~15.2) よりも高かった。全生存期間(それぞれ 54.4 ヵ月対 35.0 ヵ月)および無転移生存期間(それぞれ 30.4 ヵ月対 17.7 ヵ月)の中央値もmFOLFIRINOX 群の方がゲムシタビン群におけるグレード 3 または 4 の有害事象が報告された患者の割合は 75.5%対 51.1%であり、両群ともグレード 4 の事象の発生率は 12%で、ゲムシタビン群の 1 例が毒性により死亡した。

現在進行中の術後補助療法の臨床試験としては、ゲムシタビン+その後の化学放射線療法の併用をゲムシタビン単独と比較する RTOG 0848 試験(ClinicalTrials.gov NCT01013649)や、FOLFIRINOX をアルブミン結合パクリタキセルと比較する第 II 相試験(ClinicalTrials.gov NCT02243007)などがある。

#### ロイコボリンの不足

米国では現在、ロイコボリンが不足している。このような状況での治療指針を示した具体的なデータは存在せず、これまでに提案された戦略はいずれも経験的なものである。当委員会は、この不足に関連した問題の軽減に役立つ選択肢をいくつか推奨している。その 1 つは、欧州で広く使用されているレボロイコボリンの使用である。レボロイコボリン 200mg/m²の投与は、標準的なロイコボリンの 400mg/m²に相当する。診療科または施設向けのもう 1 つの選択肢は、すべての患者のすべての投与分について比較的低用量でロイコボリンを使用していくというものであるが、当委員会はいくつかの研究結果に基づき、比較的低用量でも通常量と同程度の有効性を得られる可能性が高いと考えている。QUASAR 試験では、大腸癌 R0 切除例の術後補助療法として 5-FU 急速静注とともにロイコボリンが複数の用量で投与されたが、ロイコボリンの用量が 175mg の場合と 25mg の場合とで生存期間と



## 

3 年再発率は同程度であった  $^{561}$ 。また別の試験では、遠隔転移巣を有する大腸癌患者に対して  $^{5-FU}$  急速静注とともに高用量  $^{500\text{mg/m}}$   $^2$ )または低用量  $^{20\text{mg/m}}$   $^2$ )のロイコボリンが投与されたが、奏効率および生存期間に差は認められなかった  $^{562}$ 。 Mayo Clinic と North Central Cancer Treatment (NCCTG) の研究でも、切除不能進行大腸癌に対する治療での  $^{5-FU}$  急速静注との併用において、ロイコボリンの高用量投与  $^{20\text{mg/m}}$   $^2$ )と低用量投与  $^{20\text{mg/m}}$   $^2$ )の間に治療効果の差がみられないことが確認された  $^{563}$ 。最後に、上記の選択肢がいずれも実現不可能な場合については、ロイコボリンを使用しない治療法も妥当となるであろう。グレード  $^{20\text{mg/m}}$   $^2$   $^{20\text{mg/m}}$   $^{20\text{mg/m}}$ 

#### 術前(補助)療法

切除可能例に対する標準の治療アプローチは術後治療となっており、 最も条件が良好な臨床試験における生存期間中央値は 20.1~23.6 カ 月である <sup>231,341,344,424</sup>。しかしながら、R1 切除となるリスクが高い切 除可能境界例には、別の管理アプローチが必要になる可能性のあるこ とが明らかになってきている。周術期治療に対する新たなアプローチ として、切除可能境界例に対して全生存期間の延長を目標に術前補助 療法を行う治療法に注目が集まっている 411,414。 術前補助療法はとき に切除可能例(特に高リスクの特徴を有する場合)にも用いられる。 想定される術前補助療法の有益性としては、切除可能例で化学療法や 放射線療法を受ける患者の割合が増えること、腫瘍の縮小により断端 陰性での切除を達成(すなわち切除可能な状態に移行)できる可能性 が高くなること、手術適応例として比較的病勢の安定した症例や治療 に対する反応性が高い症例を選択できるようになること、より早い段 階で微小転移に対する治療を行えることなどが挙げられる 413,415,435,564。 さらに、術前補助療法の施行後には手術の安全性が向上するようであ る <sup>565,566</sup>

EUS ガイド下 FNA は、組織学的な確定診断を得るのに望ましい方法であるが、術前補助療法を行う前にはこのような確認が必要になる。初回の生検で陰性となった場合は、再生検を行うべきである。また転移巣の有無を評価するため、術前補助療法の開始前に病期診断を目的とした腹腔鏡検査を施行することも推奨される。さらに、術前補助療法が計画される症例には黄疸の評価も行うべきであり、黄疸がみられた場合は術前補助療法の開始前に、もしくは臨床的に適応があれば術前補助療法の後に、ステント留置を行うことが推奨される(上記の「術前胆道ドレナージ」で考察した通り、短い SEMS が望ましい)513-515

ある NCCN 加盟施設の患者を対象とした後ろ向き解析では、術前補助化学放射線療法を行った場合に術前補助化学療法の場合と比べて局所制御が改善したことが示されたが、生存期間に有意差はみられなかった <sup>567</sup>。化学療法および化学放射線療法に関する診療実態は様々である。許容可能なレジメンとしては、FOLFIRINOX、ゲムシタビン/アルブミン結合パクリタキセル、ゲムシタビン/シスプラチン(*BRCA1/2* 変異が判明している患者が対象)などがある。

ときに、術前補助療法として化学療法に続いて化学放射線療法を施行することもある。術前補助化学放射線療法の線量としては、1 回 2.4Gy で計 36Gy や 1 回 1.8~2.0Gy で計 45~54Gy などが報告されている 415,568。より効果の高い化学療法レジメンと併用する場合の化学放射線療法の役割について検討していく必要がある。

術前補助療法の終了後には、膵臓用撮影プロトコールによる腹部 CT または MRI と胸部/骨盤 CT を再度施行すべきであり、その際には、未施行であれば病期診断のための腹腔鏡検査を考慮してもよい。外科的切除は RO 切除を達成できる見込みが高い場合に限って試みるべきである。手術は術前補助療法の終了後 4~8 週間以内に行うべきである。術前補助療法の終了後 8 週以上が経過してから手術を行うことも可能であるが、放射線による線維化によって手術が困難となる可能性

<u>目次</u> 考察

がある。重要なことに、複数の後ろ向き研究の結果から、画像検査上の反応は病理検査上の反応と相関しないことが示唆されている <sup>569,570</sup>。したがって、術前補助療法後に明確な腫瘍の縮小が認められず、かつ 膵外での病勢進行が明白でない場合には、引き続き手術を試みるべきである。

#### 切除可能境界例に対する術前補助療法

切除可能境界例には、術前補助療法の施行後に再病期診断を行って、 手術不能と判断される進行所見を認めなければ切除を考慮すべきであ る。切除可能境界例に対する術前補助療法の施行については、盛んな 議論が続いている。ただし、その施行を支持した高水準のエビデンス は存在しないものの、大半の NCCN 加盟施設は現在、切除可能境界 例に対する最初のアプローチとして、手術ではなく術前補助療法を好 んで選択している。術前補助療法が推奨される場合には、可能であれ ば経験豊富な施設にて、あるいは経験豊富な施設と連携して治療を行 うべきである。本ガイドラインでも 2016 年版から、切除可能境界例 における最初からの切除は推奨していない。

いくつかの試験から、膵腺癌の切除可能境界例に対する術前治療は有効性と良好な忍容性を示す可能性のあることが示されている <sup>571-578</sup>。 切除可能境界例に対する術前補助療法を検討した第 I/II 相試験では、26 例中 4 例(15%)で切除が可能となった <sup>575</sup>。切除可能境界例を対象として 2 つの異なる術前補助レジメンを比較したランダム化第 II 相試験は、募集状況がよくなかったため早期に中止されたが、21 例中 5 例(24%)が切除を受けた <sup>574</sup>。多施設共同第 II 相試験では、切除可能例(n=23)、切除可能境界例(n=39)および切除不能例(n=6)に対して術前に full dose のゲムシタビン+オキサリプラチン+放射線療法が施行された結果、このアプローチが実行可能であることが判明し、全体での R0 切除率は 53%であった <sup>573</sup>。この試験では、評

価可能症例の 63%が切除を受け、そのうち 84%で R0 切除が達成された。

2 つの後ろ向きレビューでは、術前補助療法を完了した切除可能境界例の31~35%がR0切除を受けていた<sup>579,580</sup>。19 のコホート研究を対象として系統的レビューとメタアナリシスを行った研究では、術前補助化学放射線療法を受けた切除不能例(切除可能境界例と切除不能例の両方を含む)における1年生存率が最初に切除可能と判定された症例のそれと同程度であったことが判明した<sup>581</sup>。この研究では、治療を受けた患者の40%が最終的に切除を受けていた。

切除可能境界例に対して術前補助療法を行うアプローチと術前療法を 省略して直ちに手術を施行するアプローチを比較したランダム化第 Ⅲ 相試験は実施されていないこと、そして切除可能境界例にとって最良 のレジメンは明らかにされていないことに注意する必要がある。現在 進行中のいくつかの第 || 相臨床試験では、切除可能境界例と切除不能 局所進行例を対象として術前補助化学療法後の R0 切除率が検討され ている (ClinicalTrials.gov NCT00557492)。さらに、単群パイロッ ト試験である Alliance A021101 試験 (NCT01821612) では、切除可 能境界例を対象として、カペシタビンベースの化学放射線療法と手術 を施行する前の FOLFIRINOX について有効性と安全性が評価されて いる 436。複数の施設の患者 22 例を対象とした予備的な結果では、全 生存期間の中央値は 21.7 ヵ月で、68%の患者が切除を受けたことが 示された 577。切除を受けた 15 例中、1 例を除く全例が断端陰性とな り、2 例で完全奏効が得られた。しかしながら、グレード 3 以上の有 害事象が相当数発生し、64%の患者で該当する有害事象がみられた。 他の症例集積研究の初期結果から、FOLFIRINOX を含む術前補助レ ジメンは切除可能境界例に対する有望なアプローチであることが示唆 された <sup>582-584</sup>。化学療法とその後の SBRT も、術前補助療法として安

<u>目次</u> 考察

全かつ実施可能である場合があり、切除可能境界例と局所進行例では 切除可能性を改善できる可能性がある <sup>332,585</sup>。しかしながら、SBRT を切除可能境界例の治療選択肢として推奨するには、更なる研究が必 要である。

#### 切除可能例に対する術前補助療法

後ろ向きの観察研究で傾向スコアにより膵癌切除患者 15,237 例の解 析をマッチングした結果、術前補助療法を受けた患者では最初から切 除術を受けた患者よりも全生存期間が良好であった(生存期間中央値 26 カ月対 21 カ月: HR=0.72: 95%CI、0.68~0.78: P<0.01) 586。 切除可能例における術前補助化学放射線療法の施行については、いく つかの研究で評価が行われている 413,414,587-595。 Texas MD Anderson Cancer Center での臨床経験をまとめた後ろ向きのレビューでは、切 除可能例への術前化学放射線療法の施行に利点があることが示唆され た 588。著者らは、治療後に再病期診断を受ける患者の約 25%で進行 が判明するため、有益でないと思われる外科的手技による合併症を回 避できるという点において、術前療法の施行には症例選択上の利点が あると示唆している 588。連続症例 132 例のデータを解析したこの研 究において、術前化学放射線療法と膵頭十二指腸切除術の併用によっ て中央値で 21 ヵ月の生存期間が得られ、追跡期間中央値 14 ヵ月の時 点で 32%の患者が再発所見を認めることなく生存していたと著者ら は報告した 588。MD Anderson グループは、切除適応のある症例の選 別と費用対効果の両面からこのアプローチを引き続き強く支持してい る<sup>596</sup>。

切除可能例における術前療法の他の利点として、手術中の播種の低減を見込める切除前術野の sterilization、RO 切除率の上昇、膵液瘻の発症率低下、術後補助療法の遅延または減量の回避、化学療法の到達の改善と放射能感受性効果のある酸素化などの可能性が報告されている566,597,598。

切除可能膵癌患者に対する術前補助療法を検討した研究については、その大半が後ろ向きの研究であるが、小規模な第 II 相試験もいくつか報告されている 566,597,599,600。あるランダム化第 II 相試験では、切除可能例に対する術前補助療法としてゲムシタビンベースの化学療法レジメンの安全性および有効性が評価され、ゲムシタビン単独群と比べてゲムシタビン+シスプラチン併用療法群の方が手術施行率が高かったことが報告された 593。

別の臨床試験では、切除可能例 86 例に対して術前放射線療法とゲム シタビン投与の同時併用治療が施行され、この術前補助療法が完了し た 4~6 週間後に再病期診断が行われた 590。全例が術前補助療法を完 了することができたが、再病期診断の時点で手術可能であったのは 73 例(85%)で、残りの患者の多くは病勢の進行により膵頭十二指 腸切除術は不可能と判定された。術前にゲムシタビン/シスプラチン 投与とそれに続きゲムシタビンベースの化学放射線療法を施行した別 の第 || 相試験でも、同様の結果が観察された 514。この試験には 90 例 が登録されたが、そのうち術前補助療法を完了できたのは 79 例で、 切除術を受けたのは 52 例であった。この試験においても、患者が手 術対象から除外された主な理由は術前補助療法完了後の再病期診断時 に判明した病勢進行であった。以上の結果を試験間で比較すると、ゲ ムシタビンベースの化学放射線療法の開始前に術前化学療法を組み込 んでも生存期間の延長にはつながらなかったものと示唆される 564。 以上の結果から、術前補助療法の完了後には開腹手術の施行前に腹部 (膵臓用撮影プロトコール)、骨盤および胸部の画像検査と腹腔鏡検 査による再病期診断を行うことが支持される。

術前療法によって断端陰性の切除を達成できる可能性が高まることを示唆したエビデンスは存在するが 601、この問題について検討したランダム化試験の結果が求められている。最近実施されたランダム化第 II 相試験(被験者募集が不調のため早期に中止された)では、ゲムシタビン/シスプラチンによる術前補助化学放射線療法が最初から手術

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

を施行する場合と比較され、両群とも術後補助化学療法が施行された 602。解析に適格とされた患者数は 66 例のみで、それらの患者では RO 切除率 (52%対 48%)、(y)pNO 率 (39%対 30%)、全生存期間 (25.0 ヵ月対 18.9 ヵ月)に有意差は認められなかったが、いずれの 結果も術前補助群の方が良好で、安全性上の懸念は認められなかった。 全生存期間を主要エンドポイントとする第 III 相 NEOPA 試験が現在 進行中で、切除可能膵癌患者が募集されており、この集団を対象として、ゲムシタビンによる術前補助化学放射線療法が最初から手術する 場合と比較されており(ClinicalTrials.gov NCT01900327) 603、ランダム化第 II 相試験の SWOG 1505 試験では、フルオロウラシル、イリノテカンおよびオキサリプラチンならびにゲムシタビンおよびアルブミン結合パクリタキセルの基準となるデータを確立することを目標としている(ClinicalTrials.gov NCT02562716)。RO 切除率を主要エンドポイントとする第 II 相試験も進行中である(ClinicalTrials.gov NCT01389440)。

現時点で当委員会は、臨床試験での施行を例外として、高リスクの特徴を認めない明らかな切除可能例に対する術前補助療法を推奨していない。術前補助療法については、研究外で特定のレジメンを推奨するにはエビデンスが限られており、化学療法および化学放射線療法に関する診療実態も様々である。しかしながら、技術的には切除可能とみられるが予後不良の特徴(すなわち CA 19-9 値の著高、大きな原発腫瘍、所属リンパ節腫大、過度の体重減少、極度の疼痛)を有する選択された症例では、生検による確定診断後に術前補助療法の施行を考慮してもよく、治療は経験豊富な施設にて、もしくは経験豊富な施設と連携して行うべきである。

#### 術前補助療法施行後の術後補助療法

術前補助療法を受けた患者に対する術後の追加療法の施行を支持した データは不十分であるが、術前補助療法として化学放射線療法または 化学療法を受けた患者もまた、手術後の集学的検討を経た上で術後補 助化学療法の候補となりうるというのが当委員会のコンセンサスである。化学療法を行う場合のレジメンは、術前補助療法で観察された反応と全身状態や忍容性などの臨床上の考慮事項に基づいて選択することができる。

術後補助化学療法や術後補助化学放射線療法は、術後に十分な回復がみられ、再発・転移病変の所見が認められない症例でのみ考慮すべきであり、理想的には術後 12 週間以内に開始すべきである。術後補助化学放射線療法の開始前には、転移巣の有無を評価するための治療前ベースライン評価(膵臓用撮影プロトコールによる CT [腹部] および胸部/骨盤造影 CT と CA 19-9 測定を含める)を実施することが推奨される。さらに当委員会は、化学放射線療法の前に全身化学療法を施行する場合は、その終了後に画像検査による再病期診断を行うよう推奨している。

#### 切除例のサーベイランス

膵腺癌の切除例におけるサーベイランスの役割については、検証データが非常に限られているが 604-606、再発を早期に発見できれば臨床試験やその他の治療法に対する適格性が確保されやすくなるであろうというコンセンサスに基づいて推奨内容を決定した。当委員会は、最初の 2 年間は  $3\sim6$  ヵ月毎、その後は臨床的に適応があれば  $6\sim12$  ヵ月毎の頻度で病歴聴取と身体診察による症状評価の実施を推奨する。外科的切除後 2 年間にわたる  $3\sim6$  ヵ月毎の CA 19-9 測定とフォローアップの造影 CT (胸部、腹部、骨盤)については、腫瘍マーカー値の上昇や CT 所見による再発検出後の早期治療によって患者の転帰が改善されるというデータが得られていないことから、カテゴリー2B の推奨としている。実際、SEER-Medicare データベースを用いた解析では、CT による定期的サーベイランスを受けた患者に有意な生存期間の延長は認められなかった 607。

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

#### 切除後再発例の管理

断層画像検査技術の改良に伴い、良好な機能を維持している切除後の 膵癌患者において小さな転移や局所再発が検出されるようになってき ている。それらの患者の約 50%では、再発時の治療を考慮できるだ けの十分な全身状態が維持される <sup>608</sup>。しかしながら、このような患 者も最終的には進行に至る。

切除後に再発を来した症例については、当委員会は確定診断のための 生検を考慮するよう推奨している(カテゴリー2B)。再発時には臨 床試験への参加が全例で望ましい選択肢となり、特に全身状態が不良 な場合など、追加療法を行わない緩和ケアや支持療法(BSC)の選択 も考慮すべきである。再発膵癌に対して膵切除術を受けた患者 55 例 の統合解析では、1年、3年、5年生存率がそれぞれ82.2%、49.2%、 40.6%であった <sup>609</sup>。したがって、局所再発例には、症例を選択した上 で(すなわち全身状態が良好で、再発部位が膵臓のみであれば)外科 的切除を考慮してもよい。膵臓の腫瘍床での局所再発で以前に放射線 療法が施行されていない場合は、化学放射線療法を考慮することがで きるほか、全身化学療法レジメンも選択可能である。ただし、再発例 に対する RT について具体的な推奨を裏付けるデータは限られている。 転移所見が認められる(局所再発の有無は問わない)場合は、術後補 助療法が完了してから転移巣が発見されるまでの期間の長さによって 治療方針が異なってくる。術後補助療法の完了から転移巣の発見まで の期間が6ヵ月未満の場合は、当委員会は前回とは別の化学療法を推 奨する(例えば、過去にフッ化ピリミジン系薬剤ベースの治療を受け ていた場合はゲムシタビンベースのレジメンへの切替え、またはその 逆など)。同期間が6ヵ月以上の場合は、前回と同じ全身療法の再施 行か別の全身療法レジメンへの切替えが推奨される。

#### 孤立性肺転移の管理

局所進行膵腺癌の切除後に孤立性肺転移が認められる患者もある。このような集団についての蓄積されつつある一連のエビデンスによると、これらの患者は他の部位に転移を来した患者と比べて生存期間が長いことが示唆される 610,611。また予備的なデータから、この集団では肺の転移巣切除が有利となる可能性も示唆されている 612。膵癌肺転移の管理について推奨を示すためには、更なるデータが必要である。

#### 緩和ケアおよび支持療法

膵癌患者の多くでは本格的な緩和的介入が必要となり、それらは様々な面において膵癌に特有な介入である。胆道閉塞、幽門閉塞および癌性疼痛による症状を集学的に管理していくことが最も重要となる。緩和ケアの主な目的は、QOL を至適な水準に保ちながら苦痛を予防および軽減していくことである。症状緩和を目的とした外科的処置の施行は、期待余命が比較的長い患者のみに限定すべきである。

#### 胆道閉塞

膵癌患者では約 65~75%に症状を伴った胆道閉塞が発生する 613。初回評価で胆道閉塞を伴う切除不能例と診断された患者では、内視鏡下での胆道ステント留置が最善の緩和ケアとなり、特に期待される生存期間が限られている症例では非常に有用となる。胆道バイパス術が施行されない限り、ほとんどの症例に永久留置型 SEMS の使用が推奨される(上記の「術前胆道ドレナージ」のステントに関する考察も参照のこと)。繰り返す胆管炎の原因となるステント閉塞は、プラスチック(一時留置型) ステントでよくみられる合併症であり、典型的には留置後 3 ヵ月以内に発生する。金属ステントはプラスチックステントと比べて口径が大きく(すなわち閉塞の可能性が低い)、胆管内に強く固定されるのに対し、プラスチックステントは閉塞が起こりやすいものの、交換が可能である。ある RCT では、単一の施設において



<u>目次</u> 考察

100名の患者がプラスチックステントとカバー付き SEMS にランダムに割り付けられ、内視鏡下で留置術が施行された。各ステントの開存期間の中央値は、それぞれ 1.8 ヵ月と 3.6 ヵ月 (P=0.002) であった 614。胆道閉塞のある膵腺癌患者を対象として内視鏡下で留置された金属製およびプラスチック製の胆道ステントを比較したメタアナリシスでも、同様の結果が報告された 615。この研究では、胆道閉塞再発のリスクは金属ステントの方が低いものの(RR=0.52;95%CI、0.39~0.69)、技術的/治療的な成功率、合併症発生率および 30 日死亡率には有意差は認められなかった。別のランダム化試験では、膵癌に起因する胆道閉塞の患者においては、カバー付き SEMS の開存期間がカバーなしの SEMS より長かったことが示され、その理由は、カバー付きステントが腫瘍のステント内成長(ingrowth)を妨げたためであった 616。

胆道ステントの留置が不可能(多くの場合、腫瘍による幽門閉塞のために内視鏡を進めることができないのが原因である)な場合は、経皮的胆道ドレナージとその後の内瘻化が必要になる可能性がある。この他にも、内視鏡下で十二指腸を徐々に拡張していき、金属胆道ステントを留置した後、消化管ステントを留置するという方法もある 617。この状況では、金属製の拡張型胆道ステントチューブ(Boston Scientific 社の Wallstent など)を使用することで胆道閉塞の持続的緩和が得られることが多い 617。

切除可能例と判定された黄疸のみられる症例で開腹時に切除不能であることが判明した場合については、開腹下での胆道・消化管バイパス術により胆道閉塞の持続的な緩和を得ることができ、幽門閉塞や癌性疼痛による症状の緩和処置と併用することも可能である。そこで当委員会は、ステント留置術または開腹下での胆道・消化管バイパス術に場合により胃空腸吻合術(予防的胃空腸吻合術についてはカテゴリー2B <sup>618,619</sup>)と腹腔神経叢破壊術 <sup>620-622</sup>(疼痛のない場合はカテゴリー2B) の片方または両方を追加する方針を推奨している。この処置の

詳細については、以下の「*幽門閉塞*」および「腫*瘍に関連した重度* の腹痛」を参照のこと。より持続的かつ確実な胆道閉塞の緩和を得ることができるため、胆嚢から空腸へのバイパス(胆嚢空腸吻合術)よりも、総胆管(総胆管空腸吻合術)または総肝管(肝管空腸吻合術)から空腸へのバイパスの方が望ましい<sup>613</sup>。

進行により手術(術前補助療法も含む)不能となっている患者に黄疸がみられる場合は、胆道減圧術も必要となる。この場合も、ステント留置術または開腹下での胆道バイパス術に場合により胃空腸吻合術(予防的胃空腸吻合術についてはカテゴリー2B<sup>618,619</sup>)と腹腔神経叢破壊術(疼痛のない場合はカテゴリー2B)の片方または両方を追加する方針が推奨される。最終的に胆道ドレナージが必要となる状況の1つは、局所進行例または転移例で黄疸がみられる場合(外科的切除の対象とはならない)である。この状況では、腹腔鏡検査時または開腹時に胆道バイパス術が施行されない限り、SEMSの留置が望ましい。黄疸のみられる局所進行例で生検による癌の確定診断が得られていない場合は、ステント留置の際にブラッシング細胞診を行うことができる。

#### 幽門閉塞

膵癌患者では 10~25%に症状を伴った幽門閉塞が発生する <sup>613</sup>。期待 余命が短いか全身状態が不良である局所進行例または転移例において 幽門閉塞が発生した場合は、胆道ドレナージを確実に施行した後、内 視鏡的に消化管ステントを留置することで症状の緩和が得られる可能 性がある <sup>617</sup>。このうち全身状態不良の症例では、経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)による胃瘻チューブの留置が代替法となりうる。期待 余命が 3~6 ヵ月を超える症例(すなわち局所進行例)で幽門閉塞が発生した場合は、開腹下または腹腔鏡下での胃空腸吻合術(十二指腸 バイパス術)(場合により空腸瘻 [J] チューブを併用)を考慮すべきであり、消化管ステントの留置よりも持続的かつ効果的な幽門閉塞

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌(腺癌)

の緩和が得られる可能性がある 623-625。ただし、このような症例でも 消化管ステントの留置は選択肢の1つとなりうる。

切除可能例と判定されたものの開腹時に切除不能であることが判明した場合については、症状を伴った幽門閉塞のリスクが高いと考えられる症例には予防的な胃空腸吻合術を施行すべきである(カテゴリー2B)。開腹時に切除不能と判明した無症状の患者における予防的胃空腸吻合術の役割が評価されている。2つの RCT において、切除不能の十二指腸乳頭部癌(大半が膵頭部に由来)に対する予防的胃空腸吻合術の役割が検討された 618,619。どちらの試験でも、予防的胃空腸吻合術を受けなかった群の約 20%において、後に治療を要する幽門閉塞が発生した。メタアナリシスでも同様の結果が得られており、幽門閉塞の発生率は予防的胃空腸吻合施行群で 27.8%であった 626。さらに両試験とも、結腸後経路での予防的胃空腸吻合術によってその後の幽門閉塞の発生率が有意に低下し、入院期間の延長や合併症(胃排出遅延など)発生率の上昇は認められなかった。

#### 腫瘍に関連した重度の腹痛

局所進行または転移性膵癌患者の大半では癌性疼痛がみられる <sup>622</sup>。癌性疼痛管理の一般原則については、NCCN Guidelines for Adult Cancer Pain (www.NCCN.org で入手可能)を参照のこと。腫瘍に関連した重度の腹痛がみられる患者には鎮痛薬の 24 時間持続投与で対処すべきである。ただし、鎮痛薬に反応しない患者や、望ましくない副作用が発現する患者もいる。進行した膵癌は上腹部の後腹膜神経に浸潤している場合が多いため、腹腔神経叢破壊術を考慮すべきである(カテゴリー2B、ただし、黄疸があり術中に切除不能であることが判明した症例で疼痛による適応がある場合はカテゴリー2A)。進行膵癌患者を対象としたいくつかの RCT において、腹腔神経叢破壊術による疼痛緩和の有意な改善が認められている <sup>620,622,627</sup>。膵癌が疑わ

れ、それに関連すると考えられる疼痛を訴えていた患者 96 例を対象とした研究では、EUS を施行してそこで切除不能の腺癌が確認された場合に、EUS ガイド下腹腔神経叢破壊術に半数がランダムに割り付けられた 621。この処置を受けた群では 3 ヵ月時点で報告された疼痛緩和がより良好で(P=0.01)、早期の EUS ガイド下腹腔神経叢破壊術が有益となる可能性が示唆された。7 つの RCT をまとめた最近のメタアナリシスでは、膵癌患者において腹腔神経叢破壊術により 4 週時の疼痛スコアが改善されたが、8 週時のスコアは改善されなかったと結論された 628。最近のランダム化試験(467 例)では、膵腺癌および十二指腸乳頭部腺癌の切除可能例の疼痛に対するエタノールによる腹腔神経叢破壊術の有効性が検討された 629。この手技を用いても術後疼痛に有意な効果はみられないことが判明した。腹腔神経叢破壊術については、EUS ガイド下(可能であれば望ましい)や経皮的な X 線透視下ないし CT ガイド下などの低侵襲アプローチが推奨されるが、腹腔鏡下、胸腔鏡下および開腹下でのアプローチも採用可能である。

鎮痛薬が奏効しない重度の局所的な背部痛がみられる患者には、症例を選択した上で疼痛、出血、局所的な閉塞症状を軽減するための緩和的 RT を考慮することができ、一次治療の一環としてこの治療が施行されていなければ、遠隔転移の有無に関係なく考慮してよい。このような症例では、化学療法の同時併用下または非併用下で原発腫瘍とマージンに対する照射(典型的には 25~36Gy を 1 回線量 2.4~5Gy で分割)を行うか、あるいは転移部位に対する照射のみを行う。線量の決定では、腫瘍量、正常組織の耐容能、および患者の期待余命を考慮に入れるべきである。

#### 膵外分泌機能不全

膵癌患者にみられる膵外分泌機能不全は、腫瘍による膵実質の損傷や 膵管の閉塞、もしくは膵組織の外科的切除によって引き起こされ、い



<u>目次</u> 考察

ずれの場合も消化酵素の産生不足に陥る 630,631。こうした膵酵素の不 足により脂肪、炭水化物および蛋白質の吸収が不十分となる結果、脂 肪便、腹部仙痛、体重減少、栄養不良などの症状が出現する 632。 膵 外分泌機能不全による症状が認められる膵癌患者には、経口製剤によ る膵酵素補充療法が推奨される。膵切除を受けた患者では最高 94% に膵外分泌機能不全が発生するため 633,634、診断検査を省略して補充 療法を開始してもよい。膵酵素の調製物を含有するミニマイクロスフ ェアに腸溶性剤皮が施された製剤(脂肪摂取量に応じて、食事用とし ては 25,000~75,000 単位、間食用としては 10,000~25,000 単位のリ パーゼ)を服用させ、1回分を2等分して半分を食事の開始時に、残 りの半分を食事の最中に服用させる 632。切除不能膵癌患者 67 例を対 象とした二重盲検第 Ⅱ 相 RCT では、膵酵素補充療法に割り付けられ た患者とプラセボに割り付けられた患者の間で体重減少量に有意な差 はみられなかった 635。この治療法に反応しない症例では、膵酵素の 増量も可能であり、またプロトンポンプ阻害薬による胃液分泌の抑制 を考慮してもよい 632,633。補充療法を適切に行っているにもかかわら ず臨床的に膵外分泌機能不全が疑われる症例には、より徹底的な栄養 評価が必要と考えられる。

#### 血栓塞栓性疾患

膵癌患者では静脈性の血栓塞栓性疾患の発生リスクが著しく上昇する 636,637。当委員会は、静脈血栓塞栓症(VTE)を発症した膵癌患者に対する治療法として、ワルファリンよりも低分子へパリン(LMWH)を推奨している。この推奨は 2 つの大規模ランダム化臨床試験 (CLOT 試験と CONKO 004 試験)の結果に基づくものである。まず CLOT 試験では、VTE と診断された進行または転移性膵癌患者が対象

とされ、LMWH (ダルテパリン) 群における 6 ヵ月時点での VTE 再発率が経口抗凝固薬群のおよそ半分という結果であった 638。

CONKO 004 試験の結果から、エノキサパリンに割り付けられた患者(160 例)では化学療法単独(152 例)と比べて症候性 VTE の発生率が低かったことが示された(HR=0.40;95%CI、0.19~0.83; P=0.01) 639。両群間で PFS および OS の有意差は認められなかった。しかしながら、CONKO 004 試験の準備段階として実施されたパイロット試験では、LMWH 併用群における症候性 VTE の発生リスクが有意に低かった一方、LMWH 非併用群と比べて有意な出血の増加も認められなかった 640。生存期間に及ぼす影響についてはエビデンスがないため、現時点で当委員会は LMWH の予防投与を推奨していない。更なる情報については NCCN Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease Guidelines(www.NCCN.org で入手可能)を参照のこと。

#### 原発部位からの出血

膵腺癌患者における消化管出血は、そのまれさゆえに研究が困難であるが、重篤な結果につながる可能性がある <sup>641</sup>。消化管出血の原因としては、局所性門脈圧亢進症 <sup>642</sup>、胃または十二指腸潰瘍、放射線胃炎など様々なものがある <sup>641</sup>。消化管出血に対する治療選択肢は、各症例の具体的状況に応じた臨床判断に基づいて選択するべきである。内視鏡処置 <sup>643</sup> と RT <sup>644</sup> は、他の選択肢が不可能な場合に消化管出血に対する有効な治療法となりうる。最後の手段として、上部消化管出血は血管造影と塞栓術によって止血することが可能である <sup>645,646</sup>。

適格な膵癌患者 246 例を対象とした研究では、様々な重症度の消化管 出血を有する患者 32 例が対象に含まれていた <sup>641</sup>。消化管出血のある

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

<u>目次</u> 考察

患者の生存期間中央値は 9 ヵ月であったのに対し、消化管出血がない 患者では 14.5 ヵ月であった。身体的状態が不良な患者(11 例)には 保存的治療が行われ、20 例には内視鏡的止血術が、1 例には血管造影 と塞栓術が施行された。内視鏡治療は 37.5%の患者で成功し、血管造 影と塞栓術が 1 例で成功した。全体で 10.2%(25 例)の患者が出血 により死亡した。消化管出血から死亡までの平均期間は 31.5 日で、 平均全生存期間は 10 ヵ月であった。

当委員会は、原発部位からの出血に対する治療選択肢として、内視鏡治療(臨床的に適応がある場合)、RT(施行歴がない場合)、血管造影と塞栓術(臨床的に適応がある場合)を推奨する。

#### 抑うつ、疼痛、栄養不良

多くの患者にとって、膵癌の診断は不安、抑うつ、睡眠障害などの著しい心理社会的苦痛をもたらす <sup>647</sup>。実際、男性膵癌患者の自殺率は一般集団の 11 倍と報告されている <sup>648</sup>。患者を担当する腫瘍科チームと各専門診療科の双方が共同で、膵癌の自然歴と予後について患者と共感的態度で話し合い、支援とカウンセリングを提供していくことが、こうした苦痛の軽減に役立つと考えられる。当委員会は、NCCN Guidelines for Distress Management(www.NCCN.org で入手可能)に従い、患者の抑うつやその他の心理社会的問題についてスクリーニングと評価を行うよう推奨している。

疼痛と栄養不良も膵癌患者には多くみられることから、当委員会は、 局所進行または転移性膵癌の患者には必要に応じて栄養士による栄養 評価と緩和ケア部門による正式な評価を受けさせるよう推奨している。 更なる関連情報については、NCCN Guidelines for Palliative Care と NCCN Guidelines for Adult Cancer Pain (<u>www.NCCN.org</u>で入手可能) に詳述されている。

#### 今後の臨床試験:デザインに関する推奨

いくつかの第III相試験において膵癌患者に対する臨床的意義のある有益性が示されなかったという問題を受け、2007年にNational Cancer Institute の Gastrointestinal Cancer Steering Committee は、基礎的・臨床的知見を膵癌の臨床試験デザインに統合することの重要性について議論するための会議を開催した。この会議には、学術研究者や患者支援団体はもとより、産業界、政府、地域社会の代表者も参加した。この会議で取り上げられたいくつかの重要なテーマを以下に要約しているが、NCCN膵腺癌委員会はNCIの同委員会が提案した推奨を支持している 649。

- 新規の膵癌治療薬、特に生物学的薬剤の登場に対応するため、 分子生物学の原理、新たな画像診断法ならびに前臨床研究の 結果を組み込んだ臨床試験戦略が重要である。
- 臨床試験に登録される患者用に、血液および血清検体のペア を併せた腫瘍組織検体のバンキング体制の確立が求められる。
- 治験薬の抗癌作用に対する代替マーカーとして利用可能なバイオマーカーの探索を進めるべきであり、それらのバイオマーカーの測定法についても十分なバリデーションを実施すべきである。
- 臨床試験では病期(局所進行例と転移例を分ける)および全身状態について均一な患者集団を対象とするべきであり、試験集団の選択基準には推定される各薬剤(例、早期例に対するワクチン)の有効性の違いを考慮すべきである。



## 

- 第 II 相試験において臨床的意義のある有効性および安全性シ グナルが認められなかった場合は、第 III 相試験は実施すべき でない。
- 第 II 相および第 III 相の臨床試験では、全生存を主要エンドポイントとするべきである。
- 術後補助療法の評価では、術前画像の解釈、腫瘍標本の病理 学的評価および外科的な選択基準に関する質管理基準が決定 的に重要である。

2011 年に欧州の専門家グループからコンセンサスが報告され、その多くが同じ結論に達していた 650。さらに同グループは、今後の臨床試験においては症例を選択すれば FOLFIRINOX を新たな標準治療として扱ってよいが、大半の症例ではゲムシタビンを引き続き標準治療とすべきであると述べている。ある国際的な専門家委員会でも現在と今後の膵癌研究について討論する会合を開き、同様の結論に達している 608。さらに、Intergroup Pancreatic Cancer Task Force's Tissue Acquisition Working Group は、予後予測に用いるバイオマーカーの発見を促進するため、組織検体の前向きの収集と共有に関する推奨を提示した 651。そこでは、すべての第 III 相試験を対象として、組織(十分な量がある場合)、血液、血清、血漿の検体採取の義務化や検体登録の中央集約化などが推奨されている。

また、先ごろ ASCO が作業部会を開催し、意義のある臨床成績の改善を達成できるような膵癌臨床試験のデザインについて議論した <sup>652</sup>。 同部会は、転移性膵癌の一次治療を評価する試験では主要エンドポイントを全生存期間にすべきであると結論した。 同部会はまた、 臨床試験で真に臨床的インパクトのある結果を得るためには、全生存期間について、ゲムシタビンに適格な患者とゲムシタビン+アルブ

ミン結合パクリタキセルに適格な患者では 3~4 ヵ月の延長を、FOLFIRINOX に適格な患者では 4~5ヵ月の延長を目指すべきであると結論した。

32 の第 Ⅲ 相試験を対象とした系統的レビューにより、第 Ⅲ 相試験 実施の臨床的意義を予測する第 Ⅱ 相試験のベンチマークとしては、 全生存期間の 50%の改善、1 年生存率の 90%の上昇、または PFS の 80~100%の延長が最も精度の高い指標となることが示された <sup>653</sup>。

ゲムシタビンをベースとする第 II 相単群試験の適切な既存対照を設定するため、全生存期間および PFS に関する過去データの基準点を算出するためのアルゴリズムが、共同グループ試験のデータベース解析の結果に基づいて開発された 654。

#### 術前補助療法の臨床試験

術前補助療法の臨床試験においては、試験対象集団を十分に定義および標準化するべきである。当委員会は、臨床試験における切除可能境界例の定義について、Intergroup 試験で用いられたもののように、限定的な定義を採用することを推奨している 436。エンドポイントも標準化すべきであり、具体的な指標としては切除率、RO 切除率、局所再発率、病理学的奏効率、DFS、OS などが考えられる 655。

#### 要約

切除可能例の一部と切除可能境界例には、RO 切除の可能性を高めるために、術前補助療法を施行することができる。全身状態が良好な局所進行例では、化学療法と化学放射線療法または SBRT を施行することができ、さらに進行後も全身状態が維持されている場合は二次治療も可能である。全身状態が良好な転移例には、化学療法を施行することができ、さらに進行後も全身状態が維持されている場合は二次治療

## Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021

膵癌 (腺癌)

<u>目次</u> 考察

も可能である。胆道または幽門閉塞や重度の腹痛を始めとする腫瘍関連症状が顕著な進行膵腺癌症例に対しては、特異的な緩和処置が推奨される。

全般的に膵癌患者は病期に関係なく不良な転帰をたどる可能性が比較的高いという考えから、当 NCCN 委員会は、本疾患の管理ではすべての段階において研究的な治療選択肢を考慮するよう推奨する。





# Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021 Cancer 膵癌(腺癌)

#### 表 1: 膵癌リスクと関連のある遺伝学的症候群の一部

症候群	遺伝子	膵癌の推定累積リスク	一般集団と比較したときのリスクの増加幅
			の推定値
ポイツ-ジェガース症候群	STK11	65~70 歳までに 11~36% <sup>74</sup>	132 倍 <sup>73</sup>
家族性膵炎	PRSS1,	70~75 歳までに 40~53% <sup>78-80</sup>	26~87 倍 <sup>35,78-80</sup>
	SPINK1,		
	CFTR/		
黒色腫・膵癌症候群	CDKN2A	70 歳までに 14% <sup>656</sup>	20~47 倍 <sup>82,83</sup>
		75 歳までに 17% <sup>83</sup>	
リンチ症候群	MLH1, MSH2	70 歳までに 4% <sup>91</sup>	9~11 倍 <sup>91,92</sup>
	(MSH6)	364331011	\ \
遺伝性乳癌 • 卵巣癌症候群	BRCA1.	70 歳までに 1.4~1.5%(女性)および	2.4~6 倍 <sup>94,98,99</sup>
	BRCA2	2.1~4.1%(男性) <sup>94,99</sup>	
家族性膵癌	大半の家系で不	第一度近親者に膵癌患者が3名以上:	第一度近親者に膵癌患者が3名以上:32
	明(family X を	70 歳までに 7~16% <sup>62</sup>	倍 <sup>67</sup>
	除く) *		/ /
		第一度近親者に膵癌患者が2名:70歳	第一度近親者に膵癌患者が 2 名:6.4 倍 <sup>67</sup>
		までに 3% 62	//
		•	第一度近親者に膵癌患者が1名:4.6 倍 <sup>67</sup>

<sup>\*</sup>Palladin (PALLD) 遺伝子に変異のある1家系(family X)が同定されている<sup>657</sup>。

#### 

#### 表 2: 膵腺癌の治療における様々な治療法の潜在的な適応

レジメン	切除可能例(術	切除可能境界	局所進行例(特に指定	転移例(特に指定のない限	二次治療(特に指定のない限り、全
	後補助療法)	例/	のない限り、全身状態	り、全身状態良好の患者のみ	身状態良好の患者のみ)
		切除可能例	良好の患者のみに対す	に対する推奨)	
		(術前補助療	る推奨)		
		法)			
ゲムシタビン	<b>√(カテゴリー</b>		√(全身状態不良の患者	√(全身状態良好および不良の	√(フッ化ピリミジン系ベースの治療
	1)		でカテゴリー1)	患者でカテゴリー1)	歴がある場合;または全身状態不良の
		//			患者でカテゴリー1)
ゲムシタビン+アルブ			\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	√ (カテゴリー1;望ましい)	√(フッ化ピリミジン系ベースの治療
ミン結合パクリタキセ	/		SCUS	SION \\	歴がある場合)
ル	/	/			
ゲムシタビン+エルロ			V	√ (カテゴリー1)	√(フッ化ピリミジン系ベースの治療
チニブ			Ind at	o in	歴がある場合)
ゲムシタビン+シスプ		√ (BRCA1/2	√(BRCA1/2 変異が判	√( <i>BRCA1/</i> 2 変異が判明して	√(フッ化ピリミジン系ベースの治療
ラチン	\	変異が判明し	明している場合のみ)	いる場合のみ)	歴がある場合、 <i>BRCA1/</i> 2 変異が判明
	\	ている場合の		//	している場合のみ)
	\	み)		100	
ゲムシタビン+	√(カテゴリー				
カペシタビン	1)			//	
ゲムシタビン定速静注			√(全身状態不良の患者	√(全身状態不良の患者のみ;	√(全身状態不良の患者のみ;カテゴ
			のみ;カテゴリー2B)	カテゴリー2B)	IJ—2B)
GTX[ゲムシタビン定			√ (カテゴリー2B)	√ (カテゴリ <b>ー</b> 2B)	
速静注+ドセタキセル					
+					
カペシタビン]					

## 膵癌 (腺癌)

5-FU+ロイコボリン	√ (カテゴリー 1)				
5-FU+					√(フッ化ピリミジン系ベースの治療歴が
ロイコボリン+イリノ					あり、イリノテカンによる治療歴がない
テカンリポソーム製剤		//			場合;またはゲムシタビンベースの治療
					歴がある転移例の場合はカテゴリー1)
5-FU+		//			√(ゲムシタビンベースの治療歴がある場
ロイコボリン+イリノ	0	// -		. \ \	合)
テカン(FOLFIRI)			CHIC	cion \	
FOLFIRINOX	/	1	36,43	√ (カテゴリー1 ; 望まし	√(ゲムシタビンベースの治療歴がある場
		/		(1)	合)
カペシタビン	√(カテゴリー		√(全身状態良好および	√(全身状態不良の患者	√(ゲムシタビンベースの治療歴がある場
	2B)		不良の患者;カテゴリ	のみ;カテゴリー2B)	合;または全身状態不良の患者の場合カ
			—2B)		テゴリー2B)
5-FU 持続静注	<b>√</b>	\	√ (カテゴリー2B)	√(全身状態不良の患者	√(ゲムシタビンベースの治療歴がある場
	\	\ r	rodra	のみ;カテゴリー2B)	合;または全身状態不良の患者の場合カ
			JIOGIC	,33 //	テゴリー2B)
フッ化ピリミジン系薬		-	√ (カテゴリー2B)	√ (カテゴリー2B)	√(ゲムシタビンベースの治療歴がある場
剤+オキサリプラチン					合)
(FOLFOX、CapeOx					
など)					
化学放射線療法	√(導入化学療法	√ √	√(併用療法の適応がな		√(局所進行例で、以前に化学放射線療法
	後、続けて化学	(ときに続い	い選択された患者、全		を受けておらず、原発部位が唯一の進行
	療法を行っても	て化学放射線	身転移のない選択され		部位である場合)
	よい)	療法を追加)	た患者では導入化学療		
			法後)		
ペムブロリズマブ					√ (MSI-H または dMMR の腫瘍のみ)

#### 

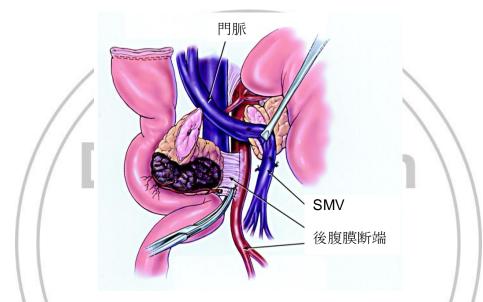
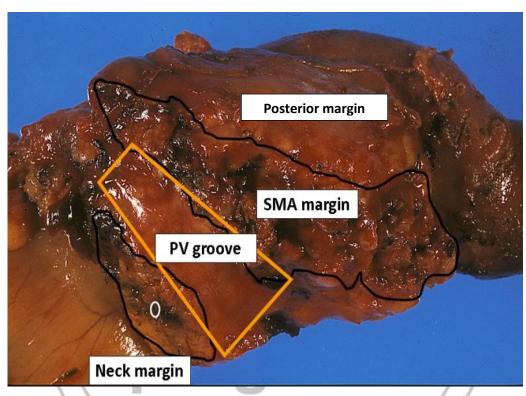


図 1. 上腸間膜静脈 (SMV) および門脈 (PV) の完全な遊離と上腸間 膜動脈 (SMA) 右外側縁からの標本の切離 <sup>658</sup>

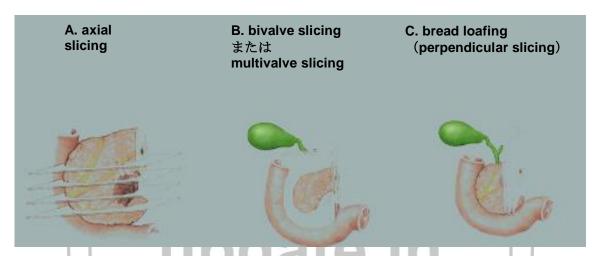
#### Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021 膵癌 (腺癌)



I画像提供: Dr. N. Volkan Adsay

図 2. 断端を明示した膵頭十二指腸切除標本(断端を表示)

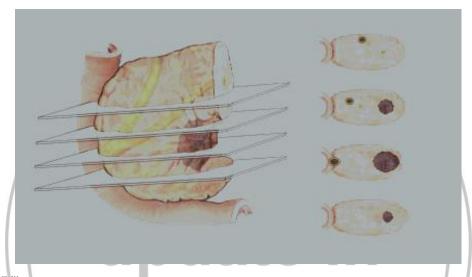
#### Comprehensive NCCN Guidelines Version 2.2021 Cancer 膵癌(腺癌)



提供: Mr. Paul Brown, Specialist Medical Illustrator, St James's University Hospital Leeds

図 3. 膵頭十二指腸切除標本の切り出し 535

#### 

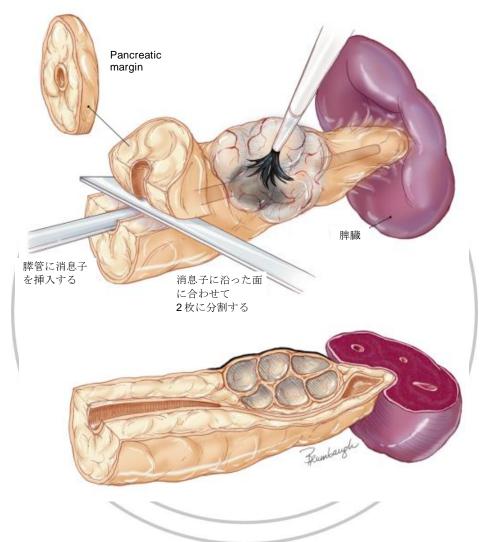


提供: Mr. Paul Brown, Specialist Medical Illustrator, St James's University Hospital Leeds

図 4. 腫瘍周囲の評価を可能にする横断面に沿った膵頭十二指 腸切除標本の切り出し 535

膵癌 (腺癌)





出典: Hruban, Ralph et al. Tumors of the Pancreas: Afip Atlas of Tumor Pathology, American Registry of Pathology, Washington DC 2007

図 5. 膵尾側切除標本の切り出し551

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

#### 参考文献

- 1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021;71:7-33. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433946">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433946</a>.
- 2. Arnold LD, Patel AV, Yan Y, et al. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:2397-2405. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723915.
- 3. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. CA Cancer J Clin 2012. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281605">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281605</a>.
- 4. Eheman C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. Cancer 2012;118:2338-2366. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460733">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460733</a>.
- 5. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol 2009;27:2758-2765. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403886">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403886</a>.
- 6. StatBite. U.S. pancreatic cancer rates. J Natl Cancer Inst 2010;102:1822. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139097.
- 7. Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. Pancreas 2013;42:1157-1163. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867367">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867367</a>.
- 8. Visser BC, Ma Y, Zak Y, et al. Failure to comply with NCCN guidelines for the management of pancreatic cancer compromises

- outcomes. HPB (Oxford) 2012;14:539-547. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762402">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762402</a>.
- 9. Hoos WA, James PM, Rahib L, et al. Pancreatic cancer clinical trials and accrual in the United States. J Clin Oncol 2013;31:3432-3438. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960185">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960185</a>.
- 10. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: <a href="http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\_key.html">http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\_key.html</a>. Accessed July 24, 2014.
- 11. Anderson MA, Zolotarevsky E, Cooper KL, et al. Alcohol and tobacco lower the age of presentation in sporadic pancreatic cancer in a dose-dependent manner: a multicenter study. Am J Gastroenterol 2012;107:1730-1739. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929760.
- 12. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). Ann Oncol 2012;23:1880-1888. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104574.
- 13. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. Am J Gastroenterol 2007;102:2696-2707. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764494">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764494</a>.
- 14. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Am J Epidemiol 2009;170:403-413. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561064">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561064</a>.
- 15. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:699-708. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806144.
- 16. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 老窓

膵癌 (腺癌)

Nutrition. Int J Cancer 2010;126:2394-2403. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19790196">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19790196</a>.

- 17. Mancuso TF, el-Attar AA. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. J Occup Med 1967;9:277-285. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6026374.
- 18. Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, et al. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. Cancer Causes Control 2015;26:1583-1591. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26293241">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26293241</a>.
- 19. Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1635-1644 e1635. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509242">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509242</a>.
- 20. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2012;23:374-382. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536662.
- 21. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. Br J Cancer 2015;112:580-593. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422909">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422909</a>.
- 22. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2017;28:985-995. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453689.
- 23. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer 2007;120:1993-1998. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266034">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266034</a>.

- 24. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. JAMA 2009;301:2553-2562. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549972.
- 25. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, et al. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:459-466. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734973.
- 26. Genkinger JM, Kitahara CM, Bernstein L, et al. Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. Ann Oncol 2015;26:2257-2266. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347100.
- 27. Behrens G, Jochem C, Schmid D, et al. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol 2015;30:279-298. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773752">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773752</a>.
- 28. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. Br J Cancer 2012;106:603-607. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240790.
- 29. Thiebaut AC, Jiao L, Silverman DT, et al. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. J Natl Cancer Inst 2009;101:1001-1011. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561318">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561318</a>.
- 30. Genkinger JM, Wang M, Li R, et al. Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. Ann Oncol 2014;25:1106-1115. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631943.
- 31. Rohrmann S, Linseisen J, Nothlings U, et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2013;132:617-624. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610753.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

32. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:82-91. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086883.

- 33. Waterhouse M, Risch HA, Bosetti C, et al. Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. Ann Oncol 2015;26:1776-1783. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977560">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977560</a>.
- 34. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2012;23:2964-2970. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767586">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767586</a>.
- 35. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med 1993;328:1433-1437. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479461">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479461</a>.
- 36. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. Gut 2002;51:849-852. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427788">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427788</a>.
- 37. Munigala S, Kanwal F, Xian H, et al. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1143-1150 e1141. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440214">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440214</a>.
- 38. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. Cancer Causes Control 2009;20:1723-1731. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760029">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760029</a>.
- 39. Majumder S, Bockorny B, Baker WL, Dasanu CA. Association between HBsAg positivity and pancreatic cancer: a meta-analysis. J Gastrointest Cancer 2014;45:347-352. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788082">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788082</a>.

- 40. Seo MS, Yeo J, Hwang IC, Shim JY. Risk of pancreatic cancer in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Clin Rheumatol 2019;38:3109-3116. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31270697">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31270697</a>.
- 41. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 2005;129:504-511. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16083707.
- 42. Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. Diabetologia 2014;57:2261-2269. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208757">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208757</a>.
- 43. Liao WC, Tu YK, Wu MS, et al. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. Bmj 2015;349:g7371. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556126">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556126</a>.
- 44. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. N Engl J Med 1994;331:81-84. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8208269.
- 45. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1366-1372; quiz 1301. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945591.
- 46. Raghavan SR, Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The impact of perioperative blood glucose levels on pancreatic cancer prognosis and surgical outcomes: an evidence-based review. Pancreas 2013;42:1210-1217. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152946">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152946</a>.
- 47. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN. New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. J Clin Gastroenterol 1989;11:211-215. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661661">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661661</a>.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

- 48. Lee JH, Kim SA, Park HY, et al. New-onset diabetes patients need pancreatic cancer screening? J Clin Gastroenterol 2012;46:e58-61. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138846">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138846</a>.
- 49. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:423-433. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528347.
- 50. Elena JW, Steplowski E, Yu K, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Causes Control 2013;24:13-25. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112111">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112111</a>.
- 51. Pezzilli R, Casadei R, Morselli-Labate AM. Is type 2 diabetes a risk factor for pancreatic cancer? JOP 2009;10:705-706. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890202">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890202</a>.
- 52. Song S, Wang B, Zhang X, et al. Long-term diabetes mellitus is associated with an increased risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0134321. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222906">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222906</a>.
- 53. Bodmer M, Becker C, Meier C, et al. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:620-626. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290402">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290402</a>.
- 54. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. Gastroenterology 2009;137:482-488. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375425">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375425</a>.
- 55. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013;108:510-519; quiz 520. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399556.
- 56. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. PLoS One

2013;8:e71583. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23936520.

- 57. Soranna D, Scotti L, Zambon A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. Oncologist 2012;17:813-822. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22643536.
- 58. Wang Z, Lai ST, Xie L, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2014;106:19-26. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837144.
- 59. Chaiteerakij R, Petersen GM, Bamlet WR, et al. Metformin use and survival of patients with pancreatic cancer: a cautionary lesson. J Clin Oncol 2016;34:1898-1904. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069086">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069086</a>.
- 60. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2012;18:2905-2912. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465831.
- 61. Toriola AT, Stolzenberg-Solomon R, Dalidowitz L, et al. Diabetes and pancreatic cancer survival: a prospective cohort-based study. Br J Cancer 2014;111:181-185. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786605.
- 62. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al. Update on familial pancreatic cancer. Adv Surg 2010;44:293-311. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919528">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919528</a>.
- 63. Humphris JL, Johns AL, Simpson SH, et al. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. Cancer 2014. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313458">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313458</a>.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> \*\*\*\*

膵癌 (腺癌)

- 64. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. Familial pancreatic cancer: a review. Semin Oncol 1996;23:251-275. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623061">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623061</a>.
- 65. Wang W, Chen S, Brune KA, et al. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007;25:1417-1422. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416862.
- 66. Catts ZA, Baig MK, Milewski B, et al. Statewide retrospective review of familial pancreatic cancer in Delaware, and frequency of genetic mutations in pancreatic cancer kindreds. Ann Surg Oncol 2016;23:1729-1735. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727920.
- 67. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res 2004;64:2634-2638. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059921">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059921</a>.
- 68. Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. J Natl Cancer Inst 2010;102:119-126. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068195">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068195</a>.
- 69. Rainone M, Singh I, Salo-Mullen EE, et al. An Emerging Paradigm for Germline Testing in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Immediate Implications for Clinical Practice: A Review. JAMA Oncol 2020;6:764-771. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32053139.
- 70. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. Nature 1998;391:184-187. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428765">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428765</a>.
- 71. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. Nat Genet 1998;18:38-43. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425897.

- 72. Korsse SE, Harinck F, van Lier MG, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. J Med Genet 2013;50:59-64. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240097">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240097</a>.
- 73. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology 2000;119:1447-1453. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113065.
- 74. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. Am J Gastroenterol 2010;105:1258-1264; author reply 1265. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051941">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051941</a>.
- 75. Su GH, Hruban RH, Bansal RK, et al. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. Am J Pathol 1999;154:1835-1840. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362809">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362809</a>.
- 76. Weiss FU. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis. Front Physiol 2014;5:70. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600409">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600409</a>.
- 77. LaRusch J, Solomon S, Whitcomb DC. Pancreatitis Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. GeneReviews(R). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2014.
- 78. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:252-261. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017610.
- 79. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. J Natl Cancer Inst 1997;89:442-446. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091646.

膵癌 (腺癌)

- 80. Rebours V, Levy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. Dig Liver Dis 2012;44:8-15. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907651">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907651</a>.
- 81. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. N Engl J Med 1995;333:975-977. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666917.
- 82. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. Clin Cancer Res 2008;14:7151-7157. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981015.
- 83. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). Int J Cancer 2000;87:809-811. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10956390">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10956390</a>.
- 84. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. Cancer 2002;94:84-96. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11815963">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11815963</a>.
- 85. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786</a>.
- 86. Lindor NM, Petersen GM, Spurdle AB, et al. Pancreatic cancer and a novel MSH2 germline alteration. Pancreas 2011;40:1138-1140. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926548">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926548</a>.
- 87. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137.

- 88. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-1860. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200.
- 89. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5783-5788. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606.
- 90. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology 2010;138:2073-2087 e2073. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420947.
- 91. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. JAMA 2009;302:1790-1795. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861671">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861671</a>.
- 92. Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. J Clin Oncol 2012;30:958-964. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331944.
- 93. Hu C, Hart SN, Bamlet WR, et al. Prevalence of pathogenic mutations in cancer predisposition genes among pancreatic cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:207-211. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483394">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483394</a>.
- 94. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999;91:1310-1316. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433620.
- 95. Al-Sukhni W, Rothenmund H, Borgida AE, et al. Germline BRCA1 mutations predispose to pancreatic adenocarcinoma. Hum Genet 2008;124:271-278. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762988.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

96. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2009;27:433-438. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064968.

- 97. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95:214-221. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569143">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569143</a>.
- 98. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer 2012;107:2005-2009. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099806.
- 99. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet 2005;42:711-719. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141007">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141007</a>.
- 100. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. Genet Med 2015;17:569-577. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356972.
- 101. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. J Clin Oncol 2004;22:735-742. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966099.
- 102. Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2015. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940717.
- 103. Lucas AL, Frado LE, Hwang C, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations are frequently demonstrated in both high-risk pancreatic cancer screening and pancreatic cancer cohorts. Cancer 2014;120:1960-1967. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737347.

104. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. Cancer 2015;121:4382-4388. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26440929.

105. Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. Cancer Res 2005;65:383-386. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695377.

- 106. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. Clin Genet 2010;78:490-494. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20412113">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20412113</a>.
- 107. van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. Cancer Res 2003;63:2585-2588. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750283.
- 108. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. Cancer Discov 2012;2:41-46. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585167">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585167</a>.
- 109. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015;110:223-262; quiz 263. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645574">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645574</a>.
- 110. Clores MJ, Thosani A, Buscaglia JM. Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions. J Multidiscip Healthc 2014;7:81-91. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24520195.
- 111. Farrell JJ, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. Gastroenterology 2013;144:1303-1315. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622140.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

- 112. Law JK, Hruban RH, Lennon AM. Management of pancreatic cysts: a multidisciplinary approach. Curr Opin Gastroenterol 2013;29:509-516. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872487.
- 113. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology 2012;12:183-197. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687371.
- 114. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology 2017;17:738-753. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28735806">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28735806</a>.
- 115. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. Dig Liver Dis 2013;45:703-711. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415799">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415799</a>.
- 116. Lu C, Xu CF, Wan XY, et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. World J Gastroenterol 2015;21:8678-8686. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229410">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229410</a>.
- 117. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:766-781; quiz 665. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682259">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682259</a>.
- 118. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. Gastroenterology 2012;142:796-804; quiz e714-795. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245846">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245846</a>.
- 119. Al-Sukhni W, Borgida A, Rothenmund H, et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: an eight-year experience. J Gastrointest Surg 2012;16:771-783. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22127781">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22127781</a>.

- 120. Poley JW, Kluijt I, Gouma DJ, et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2009;104:2175-2181. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19491823">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19491823</a>.
- 121. Langer P, Kann PH, Fendrich V, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. Gut 2009;58:1410-1418. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470496">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470496</a>.
- 122. Ding Z, Wu H, Zhang J, et al. MicroRNAs as novel biomarkers for pancreatic cancer diagnosis: a meta-analysis based on 18 articles. Tumour Biol 2014. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880590.
- 123. Kobayashi T, Nishiumi S, Ikeda A, et al. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:571-579. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542803">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542803</a>.
- 124. Mayers JR, Wu C, Clish CB, et al. Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development. Nat Med 2014. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261994">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261994</a>.
- 125. Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV, et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. JAMA 2014;311:392-404. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24449318.
- 126. Liggett T, Melnikov A, Yi QL, et al. Differential methylation of cell-free circulating DNA among patients with pancreatic cancer versus chronic pancreatitis. Cancer 2010;116:1674-1680. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20143430">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20143430</a>.
- 127. O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, et al. Serum CA19-9 is significantly up-regulated up to 2 years prior to diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection. Clin Cancer Res 2014. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938522.



#### 膵癌(腺癌)

- 128. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013;62:339-347. Available at:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135763.
- 129. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727-1733. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396496">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396496</a>.
- 130. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. Gastroenterology 2014;146:291-304.e291. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355035">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355035</a>.
- 131. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. New York: Springer; 2017.
- 132. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th). New York: Springer; 2010.
- 133. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. Cancer 2007;110:738-744. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580363.
- 134. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. Ann Surg Oncol 2018;25:845-847. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752469.
- 135. Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. Ann Surg Oncol 2017;24:2023-2030. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213792.

- 136. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. Ann Surg 2017;265:185-191. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163957">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163957</a>.
- 137. Wong JC, Lu DSK. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1301-1308. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948228.
- 138. Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, et al. Thinsection contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. Am J Surg 1994;167:104-111. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7906097">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7906097</a>.
- 139. Horton KM, Fishman EK. Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. Radiol Clin North Am 2002;40:1263-1272. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479710">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479710</a>.
- 140. House MG, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Predicting resectability of periampullary cancer with three-dimensional computed tomography. J Gastrointest Surg 2004;8:280-288. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019924">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019924</a>.
- 141. Klauss M, Schobinger M, Wolf I, et al. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: initial results. World J Gastroenterol 2009;15:5827-5832. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19998504.
- 142. McNulty NJ, Francis IR, Platt JF, et al. Multi--detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma. Radiology 2001;220:97-9102. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425979.
- 143. Raman SP, Reddy S, Weiss MJ, et al. Impact of the time interval between MDCT imaging and surgery on the accuracy of identifying metastatic disease in patients with pancreatic cancer. AJR Am J

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

Roentgenol 2015;204:W37-42. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539271">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539271</a>.

- 144. Walters DM, Lapar DJ, de Lange EE, et al. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2011;18:2764-2771. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484522.
- 145. Schima W, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. Top Magn Reson Imaging 2007;18:421-429. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303400.
- 146. Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. Top Magn Reson Imaging 2009;20:3-9. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687720">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687720</a>.
- 147. Li JH, He R, Li YM, et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. Dig Surg 2014;31:297-305. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376486">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376486</a>.
- 148. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2004;99:844-850. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128348">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128348</a>.
- 149. Deerenberg EB, Poley JW, Hermans JJ, et al. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan. Dig Surg 2011;28:398-403. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188923">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188923</a>.
- 150. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. JOP 2013;14:484-497. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018593">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018593</a>.

- 151. Wang W, Shpaner A, Krishna SG, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. Gastrointest Endosc 2013;78:73-80. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523302">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523302</a>.
- 152. Inoue K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Severe localized stenosis and marked dilatation of the main pancreatic duct are indicators of pancreatic cancer instead of chronic pancreatitis on endoscopic retrograde balloon pancreatography. Gastrointest Endosc 2003;58:510-515. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520282">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520282</a>.
- 153. Nallamothu G, Hilden K, Adler DG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for non-gastroenterologists: what you need to know. Hosp Pract (Minneap) 2011;39:70-80. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576899">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576899</a>.
- 154. Pavey DA, Gress FG. The role of EUS-guided FNA for the evaluation of biliary strictures. Gastrointest Endosc 2006;64:334-337. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923478.
- 155. Dolejs S, Zarzaur BL, Zyromski NJ, et al. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreatoduodenectomy? J Gastrointest Surg 2017;21:647-656. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28205125">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28205125</a>.
- 156. Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE, et al. A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. J Gastrointest Surg 2009;13:2163-2169. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774424">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774424</a>.
- 157. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med 2010;362:129-137. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071702.
- 158. Sut M, Kennedy R, McNamee J, et al. Long-term results of percutaneous transhepatic cholangiographic drainage for palliation of

NCCN Guidelines Version 2.2029 膵癌(腺癌) <u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

malignant biliary obstruction. J Palliat Med 2010;13:1311-1313. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958250.

159. Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. Ann Surg Oncol 2008;15:2465-2471. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551347.

160. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CH. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:794-804. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755095.

- 161. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2013;19:4808-4817. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922481">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922481</a>.
- 162. Ahmed SI, Bochkarev V, Oleynikov D, Sasson AR. Patients with pancreatic adenocarcinoma benefit from staging laparoscopy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2006;16:458-463. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17004868">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17004868</a>.
- 163. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:Cd009323. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24272022">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24272022</a>.
- 164. Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. Arch Surg 1990;125:230-233. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2154172">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2154172</a>.
- 165. Velanovich V. The effects of staging laparoscopy on trocar site and peritoneal recurrence of pancreatic cancer. Surg Endosc 2004;18:310-313. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691701.

166. Andersson R, Vagianos CE, Williamson RCN. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB (Oxford) 2004;6:5-12. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333037">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333037</a>.

167. Alexakis N, Gomatos IP, Sbarounis S, et al. High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer. Eur J Surg Oncol 2014. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266999.

168. Karachristos A, Scarmeas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2005;9:1286-1292. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332484.

- 169. White R, Winston C, Gonen M, et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. J Am Coll Surg 2008;206:445-450. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308214.
- 170. Ferrone CR, Haas B, Tang L, et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. J Gastrointest Surg 2006;10:1347-1353. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175453">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175453</a>.
- 171. Brugge WR, De Witt J, Klapman JB, et al. Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. Cytojournal 2014;11:2. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191516">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191516</a>.
- 172. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. Gastrointest Endosc 2003;58:690-695. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14595302.

173. Okasha HH, Naga MI, Esmat S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus percutaneous ultrasound-guided

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

fine needle aspiration in diagnosis of focal pancreatic masses. Endosc Ultrasound 2013;2:190-193. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24949394.

- 174. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. BMC Gastroenterol 2016;16:108. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27580856.
- 175. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatoscopy system for the diagnosis and therapy of bileduct disorders: a clinical feasibility study (with video). Gastrointest Endosc 2007;65:832-841. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466202">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466202</a>.
- 176. Strasberg SM, Middleton WD, Teefey SA, et al. Management of diagnostic dilemmas of the pancreas by ultrasonographically guided laparoscopic biopsy. Surgery 1999;126:736-741; discussion 741-733. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520923">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520923</a>.
- 177. Ramchandani M, Reddy DN, Lakhtakia S, et al. Per oral cholangiopancreatoscopy in pancreatico biliary diseases--expert consensus statements. World J Gastroenterol 2015;21:4722-4734. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914484">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914484</a>.
- 178. Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). Hinxton, UK: Wellcome Trust Sanger Institute; Available at: <a href="http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic">http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic</a>. Accessed March 10, 2016.
- 179. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. Nature 2015;518:495-501. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719666">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719666</a>.
- 180. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Molecularly targeted therapies in metastatic pancreatic cancer: a systematic review. Pancreas 2013;42:760-773. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774698.

- 181. Hu H, Zhang Q, Huang C, et al. Diagnostic value of S100P for pancreatic cancer: a meta-analysis. Tumour Biol 2014;35:9479-9485. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123266">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123266</a>.
- 182. Capello M, Bantis LE, Scelo G, et al. Sequential validation of blood-based protein biomarker candidates for early-stage pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2017;109. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986802">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986802</a>.
- 183. Safi F, Roscher R, Bittner R, et al. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. Pancreas 1987;2:398-403. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306667.
- 184. Morris-Stiff G, Taylor MA. Ca19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? J Gastrointest Oncol 2012;3:88-89. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811875">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811875</a>.
- 185. Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. Tumour Biol 2014;35:7459-7465. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789274">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789274</a>.
- 186. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. J Gastrointest Oncol 2012;3:105-119. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811878.

- 187. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. Ann Surg Oncol 2013;20:2188-2196. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247983">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247983</a>.
- 188. Kim YC, Kim HJ, Park JH, et al. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1869-1875. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19686409.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

- 189. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2010;17:2321-2329. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336387">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336387</a>.
- 190. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. Cancer 2013;119:285-292. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786786.
- 191. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. J Clin Oncol 2008;26:5918-5922. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029412">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029412</a>.
- 192. Berger AC, Winter K, Hoffman JP, et al. Five year results of US intergroup/RTOG 9704 with postoperative CA 19-9 ≤90 U/mL and comparison to the CONKO-001 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:e291-297. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682806">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682806</a>.
- 193. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2006;24:2897-2902. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782929">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782929</a>.
- 194. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. Ann Oncol 2012;23:1713-1722. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241899.
- 195. Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, et al. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg Oncol 1997;4:551-556. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9367020.

196. Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. HPB (Oxford) 2014;16:430-438. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23991810.

- 197. Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2008;9:132-138. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249033.
- 198. Pelzer U, Hilbig A, Sinn M, et al. Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. Front Oncol 2013;3:155. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23785668.
- 199. Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2000;82:1013-1016. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737382.
- 200. Ishii H, Okada S, Sato T, et al. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1997;44:279-283. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058159">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058159</a>.
- 201. Ko AH, Hwang J, Venook AP, et al. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2005;93:195-199. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999098">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999098</a>.
- 202. Wong D, Ko AH, Hwang J, et al. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. Pancreas 2008;37:269-274. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815548.

膵癌 (腺癌)

- 203. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. Cancer Res 1987;47:5501-5503. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3308077">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3308077</a>.
- 204. Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. Eur J Surg Oncol 2000;26:474-479. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016469">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016469</a>.
- 205. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. Am J Surg 2009;198:333-339. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375064">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375064</a>.
- 206. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. NIH Consens State Sci Statements 2002;19:1-26. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768653">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768653</a>.
- 207. Campisi A, Brancatelli G, Vullierme MP, et al. Are pancreatic calcifications specific for the diagnosis of chronic pancreatitis? A multidetector-row CT analysis. Clin Radiol 2009;64:903-911. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664481.
- 208. Kajiwara M, Kojima M, Konishi M, et al. Autoimmune pancreatitis with multifocal lesions. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008;15:449-452. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670850">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670850</a>.
- 209. Kalady MF, Peterson B, Baillie J, et al. Pancreatic duct strictures: identifying risk of malignancy. Ann Surg Oncol 2004;11:581-588. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150064">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150064</a>.
- 210. Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. Gastrointest Endosc 2000;52:74-77. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882966.

- 211. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2006;355:2670-2676. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182992">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182992</a>.
- 212. Law R, Bronner M, Vogt D, Stevens T. Autoimmune pancreatitis: a mimic of pancreatic cancer. Cleve Clin J Med 2009;76:607-615. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797461">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797461</a>.
- 213. Salla C, Chatzipantelis P, Konstantinou P, et al. EUS-FNA contribution in the identification of autoimmune pancreatitis: a case report. JOP 2007;8:598-604. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873466">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873466</a>.
- 214. Holmes BJ, Hruban RH, Wolfgang CL, Ali SZ. Fine needle aspirate of autoimmune pancreatitis (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis): cytomorphologic characteristics and clinical correlates. Acta Cytol 2012;56:228-232. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555522">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555522</a>.
- 215. Learn PA, Grossman EB, Do RK, et al. Pitfalls in avoiding operation for autoimmune pancreatitis. Surgery 2011;150:968-974. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893326">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893326</a>.
- 216. Hardacre JM, lacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. Ann Surg 2003;237:853-858; discussion 858-859. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796582.
- 217. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. Curr Gastroenterol Rep 2012;14:95-105. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350841">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350841</a>.
- 218. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 2001;344:732-738. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236777.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

219. van Heerde MJ, Buijs J, Hansen BE, et al. Serum level of Ca 19-9 increases ability of IgG4 test to distinguish patients with autoimmune pancreatitis from those with pancreatic carcinoma. Dig Dis Sci 2014;59:1322-1329. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385012.

- 220. Ychou M, Conroy T, Seitz JF, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. Ann Oncol 2003;14:481-489. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598357">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598357</a>.
- 221. Conroy T, Paillot B, Francois E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. J Clin Oncol 2005;23:1228-1236. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718320">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718320</a>.
- 222. Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R, et al. Randomized phase II trial comparing folfirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 Suppl):4516. Available at: <a href="http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18\_suppl.4516">http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18\_suppl.4516</a>.
- 223. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561347.
- 224. Peixoto RD, Ho M, Renouf DJ, et al. Eligibility of metastatic pancreatic cancer patients for first-line palliative intent nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX. Am J Clin Oncol 2015. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844823">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844823</a>.
- 225. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Oncol 2016;17:801-810. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160474">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160474</a>.

226. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2015;22:3512-3521. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065868.

- 227. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol 2013;31:23-29. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213101">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213101</a>.
- 228. Lowery MA, Yu KH, Adel NG, et al. Activity of front-line FOLFIRINOX (FFX) in stage III/IV pancreatic adenocarcinoma (PC) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:4057. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15 suppl.4057.
- 229. Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2016;114:809-812. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022826">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022826</a>.
- 230. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-2413. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156.
- 231. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:267-277. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227978.
- 232. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013;310:1473-1481. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104372.

膵癌 (腺癌)

- 233. Mackey JR, Mani RS, Selner M, et al. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. Cancer Res 1998;58:4349-4357. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9766663.
- 234. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. Gastroenterology 2009;136:187-195. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992248">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992248</a>.
- 235. Greenhalf W, Ghaneh P, Neoptolemos JP, et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. J Natl Cancer Inst 2014;106:djt347. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24301456">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24301456</a>.
- 236. Liu ZQ, Han YC, Zhang X, et al. Prognostic value of human equilibrative nucleoside transporter1 in pancreatic cancer receiving gemcitabin-based chemotherapy: a meta-analysis. PLoS One 2014;9:e87103. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475233.
- 237. Marechal R, Bachet JB, Mackey JR, et al. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. Gastroenterology 2012;143:664-674 e661-666. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705007">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705007</a>.
- 238. Saif M, Lee Y, Kim R. Harnessing gemcitabine metabolism: a step towards personalized medicine for pancreatic cancer. Ther Adv Med Oncol 2012;4:341-346. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23118809">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23118809</a>.
- 239. Zhu Y, Qi M, Lao L, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 predicts survival in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine: a meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers 2014. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625353">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625353</a>.
- 240. Bird NT, Elmasry M, Jones R, et al. Immunohistochemical hENT1 expression as a prognostic biomarker in patients with resected

- pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing adjuvant gemcitabine-based chemotherapy. Br J Surg 2017;104:328-336. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199010">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199010</a>.
- 241. Ormanns S, Heinemann V, Raponi M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 is not predictive for gemcitabine efficacy in advanced pancreatic cancer: translational results from the AIO-PK0104 phase III study with the clone SP120 rabbit antibody. Eur J Cancer 2014;50:1891-1899. Available at:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857044.
- 242. Sinn M, Riess H, Sinn BV, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine Results from the CONKO-001 trial. Eur J Cancer 2015;51:1546-1554. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26049689.
- 243. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassoff P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. Cancer Chemother Pharmacol 1991;27:258-262. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998982.
- 244. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2003;21:3402-3408. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885837">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885837</a>.
- 245. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2009;27:3778-3785. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581537">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581537</a>.
- 246. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic

膵癌 (腺癌)

adenocarcinoma: a phase II study. Br J Cancer 2006;94:481-485. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434988.

247. Fine RL, Fogelman DR, Schreibman SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:167-175. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17440727.

248. Ko AH, Espinoza AM, Jones KA, et al. Optimizing the administration of fixed-dose rate gemcitabine plus capecitabine using an alternating-week schedule: a dose finding and early efficacy study in advanced pancreatic and biliary carcinomas. Am J Clin Oncol 2012;35:411-417. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552099.

- 249. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 2002;20:3270-3275. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149301">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149301</a>.
- 250. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. Cancer 2002;94:902-910. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920457.

- 251. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. J Clin Oncol 2010;28:1645-1651. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194854">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194854</a>.
- 252. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:5513-5518. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858379.

253. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. BMC Cancer 2008;8:82-82. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373843">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373843</a>.

- 254. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2006;24:3946-3952. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921047.
- 255. Heinemann V, Labianca R, Hinke A, Louvet C. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. Ann Oncol 2007;18:1652-1659. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660491.
- 256. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25:2212-2217. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538165">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538165</a>.
- 257. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J Clin Oncol 2005;23:3509-3516. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908661">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908661</a>.
- 258. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2005;6:369-376. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925814.
- 259. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with

膵癌 (腺癌)

gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. J Clin Oncol 2004;22:3776-3783. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365074.

260. Ciliberto D, Botta C, Correale P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer 2013;49:593-603. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989511.

261. Sun C, Ansari D, Andersson R, Wu DQ. Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable pancreatic cancer? World J Gastroenterol 2012;18:4944-4958. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002368">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002368</a>.

262. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. J Clin Oncol 2009;27:5506-5512. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858396.

263. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2006;95:587-592. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909140">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909140</a>.

264. Goncalves A, Gilabert M, Francois E, et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. Ann Oncol 2012;23:2799-2805. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771827">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771827</a>.

265. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. J Clin Oncol 2011;29:4548-4554. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969517">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969517</a>.

266. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-1703. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131140.

267. Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, et al. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol 2016;27:654-660. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802160.

268. Ramanathan RK, Goldstein D, Korn RL, et al. Positron emission tomography response evaluation from a randomized phase III trial of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. Ann Oncol 2016;27:648-653. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802153.

269. Goldstein D, Von Hoff DD, Moore M, et al. Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT). Eur J Cancer 2016;52:85-91. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655559">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655559</a>.

270. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638248">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638248</a>.

271. Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR, et al. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nabpaclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. Oncologist 2015;20:143-150. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582141">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582141</a>.

272. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal

膵癌 (腺癌)

study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer 1996;32a:1135-1141. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8758243.

273. Ma C, Bandukwala S, Burman D, et al. Interconversion of three measures of performance status: an empirical analysis. Eur J Cancer 2010;46:3175-3183. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674334.

274. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. Br J Cancer 2014;111:1132-1138. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072261.

275. Majdak EJ, Debniak J, Milczek T, et al. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. Cancer 2005;104:1004-1012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047333.

276. Stefansson OA, Jonasson JG, Johannsson OT, et al. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes. Breast Cancer Res 2009;11:R47. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589159">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589159</a>.

277. Oliver GR, Sugar E, Laheru D, Diaz LA. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [abstract]. Gastrointestinal Cancers Symposium 2010:180. Available at: <a href="http://meetinglibrary.asco.org/content/2395-72">http://meetinglibrary.asco.org/content/2395-72</a>.

278. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. Oncologist 2011;16:1397-1402. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934105">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934105</a>.

279. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. 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 2007;25:1960-1966. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452677">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452677</a>.

280. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. J Clin Oncol 2010;28:3605-3610. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606093">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606093</a>.

281. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). J Clin Oncol 2010;28:3617-3622. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606091">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606091</a>.

282. Kindler HL, loka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2011;12:256-262. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306953.

283. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:2231-2237. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307500">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307500</a>.

284. Aranda E, Manzano JL, Rivera F, et al. Phase II open-label study of erlotinib in combination with gemcitabine in unresectable and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and survival (Pantar study). Ann Oncol 2012;23:1919-1925. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156621">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156621</a>.

285. Stepanski EJ, Reyes C, Walker MS, et al. The association of rash severity with overall survival: findings from patients receiving erlotinib for pancreatic cancer in the community setting. Pancreas 2013;42:32-36. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699203">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699203</a>.

286. Lee HS, Chung MJ, Park JY, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. Medicine (Baltimore) 2017;96:e5702. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072706">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072706</a>.

287. Li Q, Yan H, Liu W, et al. Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2014;9:e104346. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093849.

288. De Jesus-Acosta A, Oliver GR, Blackford A, et al. A multicenter analysis of GTX chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:415-424. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800112.

- 289. Petrioli R, Roviello G, Fiaschi AI, et al. Gemcitabine, oxaliplatin, and capecitabine (GEMOXEL) compared with gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a randomized phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:683-690. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618415">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618415</a>.
- 290. Trouilloud I, Dupont-Gossard AC, Malka D, et al. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: an AGEO randomised phase II study (FIRGEM). Eur J Cancer 2014;50:3116-3124. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454414">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454414</a>.
- 291. Yanagimoto H, Ishii H, Nakai Y, et al. Improved survival with combined gemcitabine and S-1 for locally advanced pancreatic cancer: pooled analysis of three randomized studies. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014;21:761-766. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925464.
- 292. Li Y, Sun J, Jiang Z, et al. Gemcitabine and S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine alone for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled

trials in Asia. J Chemother 2015;27:227-234. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25790948">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25790948</a>.

293. Yamaue H, Shimizu A, Hagiwara Y, et al. Multicenter, randomized, open-label phase II study comparing S-1 alternate-day oral therapy with the standard daily regimen as a first-line treatment in patients with unresectable advanced pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2017;79:813-823. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251282.

294. Boeck S, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Erlotinib 150 mg daily plus chemotherapy in advanced pancreatic cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, cross-over phase III trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie'. Anticancer Drugs 2010;21:94-100. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770635.

- 295. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2002;20:160-164. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773165">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773165</a>.
- 296. 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;47:1676-1681. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565490">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565490</a>.
- 297. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. Cancer 2008;113:2046-2052. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756532">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756532</a>.
- 298. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol 2015;33:244-250. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685</a>.

NCCN Guidelines Version 2.2021 膵癌(腺癌) <u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> <sub>孝宛</sub>

299. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2019;381:317-327. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31157963.

- 300. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, et al. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. Ann Oncol 2013;24:1972-1979. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670093">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670093</a>.
- 301. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. J Clin Oncol 2002;20:3130-3136. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118027">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118027</a>.
- 302. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2016;115:e13. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27657342">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27657342</a>.
- 303. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study [abstract]. J Clin Oncol 2008;26 (May 20 suppl):4508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15 suppl.4508.
- 304. Saif MW. New developments in the treatment of pancreatic cancer. Highlights from the "44th ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. May 30 June 3, 2008. JOP 2008;9:391-397. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648128">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648128</a>.
- 305. 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;32:2423-2429. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982456">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982456</a>.

- 306. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of 5-fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. J Clin Oncol 2016. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621395">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621395</a>.
- 307. Uccello M, Moschetta M, Arkenau HT. Second-line combination therapies in pancreatic cancer: where are we now? J Clin Oncol 2017:Jco2016710921. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113022.
- 308. 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;3:516-522. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978579">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978579</a>.
- 309. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. 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;387:545-557. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26615328">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26615328</a>.
- 310. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: Phase 3 study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy. ASCO Meeting Abstracts 2016;34:4126. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.4126.
- 311. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2009;101:1658-1663. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826418.

312. Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

platinum-salts. World J Gastroenterol 2012;18:4533-4541. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22969226">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22969226</a>

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435778/pdf/WJG-18-4533.pdf.

313. Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:1641-1645. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576338

https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-012-1875-1.

- 314. Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104). Gut 2013;62:751-759. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773551">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773551</a>.
- 315. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. N Engl J Med 2015;373:1490-1492. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348216">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348216</a>.
- 316. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255.
- 317. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-413. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308.
- 318. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 2020;38:1-10. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550.

319. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156.

- 320. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <a href="https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions">https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions</a>. Accessed
- 321. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020;21:531-540. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105622">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105622</a>.
- 322. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at: <a href="https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc">https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc</a>. Accessed
- 323. Demetri GD P-AL, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001 [Abstract LBA17] [abstract]. Presented at the ESMO Congress.
- 324. 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;21:271-282. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007</a>.
- 325. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. Nat Clin Pract Oncol 2007;4:86-100. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259930.
- 326. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Cancer 2009;115:665-672. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117351.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

327. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:516-522. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562768.

328. Herman JM, Koong AC. Stereotactic body radiation therapy: a new standard option for pancreatic cancer? J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1489-1493. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313185.

- 329. Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. Am J Clin Oncol 2011;34:63-69. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308870">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308870</a>.
- 330. Tozzi A, Comito T, Alongi F, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. Radiat Oncol 2013;8:148. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799996">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799996</a>.
- 331. Wild AT, Hiniker SM, Chang DT, et al. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy as a novel treatment option for isolated local recurrence of pancreatic cancer after multimodality therapy: experience from two institutions. J Gastrointest Oncol 2013;4:343-351. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294505.
- 332. Moningi S, Marciscano AE, Rosati LM, et al. Stereotactic body radiation therapy in pancreatic cancer: the new frontier. Expert Rev Anticancer Ther 2014;14:1461-1475. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25183386.
- 333. Rosati LM, Herman JM. Role of stereotactic body radiotherapy in the treatment of elderly and poor performance status patients with pancreatic cancer. J Oncol Pract 2017;13:157-166. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282277">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282277</a>.

334. Zhong J, Patel K, Switchenko J, et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. Cancer 2017. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493288.

335. Rao AD, Sugar EA, Chang DT, et al. Patient-reported outcomes of a multicenter phase 2 study investigating gemcitabine and stereotactic body radiation therapy in locally advanced pancreatic cancer. Pract Radiat Oncol 2016;6:417-424. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552809">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552809</a>.

336. Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, et al. Lymphocyte-sparing effect of stereotactic body radiation therapy in patients with unresectable pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;94:571-579. Available at:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867885.

- 337. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985;120:899-903. Available at:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4015380.
- 338. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 1981;48:1705-1710. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7284971">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7284971</a>.
- 339. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. 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 1999;230:776-782. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615932">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615932</a>.
- 340. Smeenk HG, van Eijck CHJ, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 表窓

膵癌 (腺癌)

trial 40891. Ann Surg 2007;246:734-740. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968163">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968163</a>.

- 341. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1019-1026. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18319412">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18319412</a>.
- 342. Garofalo MC, Abrams RA, Regine WF. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: no 'definite' standard. Oncology 2007;21:726-730. Available at: http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/61708.
- 343. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. Ann Surg Oncol 2011;18:1319-1326. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499862.
- 344. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-1210. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028824">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028824</a>.
- 345. Crane CH, Ben-Josef E, Small W. Chemotherapy for pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:2713-2715. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218575">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218575</a>.
- 346. Koshy MC, Landry JC, Cavanaugh SX, et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:965-966. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752874">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752874</a>.
- 347. Morris SL, Beasley M, Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:2713-2715; author reply 2713-2715. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215490">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215490</a>.

- 348. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. J Clin Oncol 2010;28:4450-4456. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837948.
- 349. Schmidt J, Abel U, Debus J, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2012;30:4077-4083. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008325">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008325</a>.
- 350. Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? Pancreatology 2012;12:162-169. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487527">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487527</a>.
- 351. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol 2013;14:1095-1103. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035532">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035532</a>.
- 352. Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival after pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the national cancer data base. Ann Surg Oncol 2013;20:3634-3642. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771249.
- 353. Morganti AG, Falconi M, van Stiphout RG, et al. Multi-institutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014:911-917. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220717">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220717</a>.
- 354. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. Ann Surg 2001;234:758-768. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729382">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729382</a>.

膵癌 (腺癌)

- 355. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. J Clin Oncol 2008;26:3503-3510. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640931">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640931</a>.
- 356. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). J Clin Oncol 2008;26:3511-3516. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640932">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640932</a>.
- 357. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. Ann Surg Oncol 2010;17:981-990. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087786">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087786</a>.
- 358. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Surg 2008;143:75-83; discussion 83. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209156.
- 359. Redmond KJ, Wolfgang CL, Sugar EA, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for adenocarcinoma of the distal pancreas. Ann Surg Oncol 2010;17:3112-3119. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680697">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680697</a>.
- 360. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Br J Cancer 2005;92:1372-1381. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812554">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812554</a>.
- 361. Kim R, Saif MW. Is there an optimal neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer? JOP 2007;8:279-288. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495356">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495356</a>.
- 362. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer:

- a meta-analysis. World J Gastroenterol 2013;19:7461-7471. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259979">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259979</a>.
- 363. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:1293-1302. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955742">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955742</a>.
- 364. Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. Int J Gastrointest Cancer 2003;34:107-116. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361643">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361643</a>.
- 365. Girard N, Mornex F, Bossard N, et al. Estimating optimal dose of twice-weekly gemcitabine for concurrent chemoradiotherapy in unresectable pancreatic carcinoma: mature results of GEMRT-01 Phase I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1426-1432. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056351.
- 366. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:801-808. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379445">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379445</a>.
- 367. Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. Am J Clin Oncol 2010;34:115-119. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065850">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065850</a>.
- 368. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2011;29:4105-4112. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969502.
- 369. Huang J, Robertson JM, Margolis J, et al. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with

#### 膵癌 (腺癌)

radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. Radiother Oncol 2011;99:114-119. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621866.

- 370. Zhu CP, Shi J, Chen YX, et al. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. Radiother Oncol 2011;99:108-113. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571383.
- 371. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2013;14:317-326. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474363.
- 372. Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, et al. Health-related quality of life in SCALOP, a randomized phase 2 trial comparing chemoradiation therapy regimens in locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:810-818. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530749">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530749</a>.
- 373. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Natl Cancer Inst 1988;80:751-755. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2898536">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2898536</a>.
- 374. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. 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 1985;3:373-378. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973648">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973648</a>.
- 375. Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, et al. Preoperative chemoradiation in locally advanced pancreatic carcinoma: a phase II study. Onkologie 2000;23:436-442. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441238.

- 376. Macchia G, Valentini V, Mattiucci GC, et al. Preoperative chemoradiation and intra-operative radiotherapy for pancreatic carcinoma. Tumori 2007;93:53-60. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455872">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455872</a>.
- 377. Thomas CR, Jr., Weiden PL, Traverso LW, Thompson T. Concomitant intraarterial cisplatin, intravenous 5-flourouracil, and split-course radiation therapy for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: a phase II study of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC-703). Am J Clin Oncol 1997;20:161-165. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9124192">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9124192</a>.
- 378. Cinar P, Ko AH. Evolving treatment options for locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:167-172. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586078.
- 379. Philip PA. Locally advanced pancreatic cancer: where should we go from here? J Clin Oncol 2011;29:4066-4068. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969514.
- 380. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol 2008;19:1592-1599. Available at:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467316.
- 381. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:735-742. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171803">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171803</a>.
- 382. Yang W, Reznik R, Fraass BA, et al. Dosimetric evaluation of simultaneous integrated boost during stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. Med Dosim 2015;40:47-52. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445989.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

383. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol 2007;25:326-331. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235048.

384. Huguet F, Girard N, Guerche CS-E, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. J Clin Oncol 2009;27:2269-2277. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307501.

385. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. Cancer 2007;110:47-55. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538975.

386. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2017;116:1264-1270. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376080">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376080</a>.

387. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. JAMA 2016;315:1844-1853. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139057">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139057</a>.

388. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer 2015;121:1128-1137. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538019.

389. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol

Phys 2011;81:181-188. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549517.

390. Bai YR, Wu GH, Guo WJ, et al. Intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: results of feasibility study. World J Gastroenterol 2003;9:2561-2564. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606097">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606097</a>.

391. Combs SE, Habermehl D, Kessel K, et al. Intensity modulated radiotherapy as neoadjuvant chemoradiation for the treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer. Outcome analysis and comparison with a 3D-treated patient cohort. Strahlenther Onkol 2013;189:738-744. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896630.

392. Crane CH, Antolak JA, Rosen, II, et al. Phase I study of concomitant gemcitabine and IMRT for patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreatic head. Int J Gastrointest Cancer 2001;30:123-132. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540024.

393. Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:445-453. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145161.

394. Spalding AC, Jee K-W, Vineberg K, et al. Potential for dose-escalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. Med Phys 2007;34:521-529. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388169.

395. Bittner MI, Grosu AL, Brunner TB. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer - a systematic review. Radiother Oncol 2015;114:117-121. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497876">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497876</a>.

396. Yovino S, Poppe M, Jabbour S, et al. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 素容

膵癌 (腺癌)

pancreatic and ampullary cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:158-162. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399035">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399035</a>.

- 397. Gunderson LL, Martin JK, Kvols LK, et al. Intraoperative and external beam irradiation +/- 5-FU for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:319-329. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3104244">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3104244</a>.
- 398. Gunderson LL, Martin JK, Jr., Earle JD, et al. Intraoperative and external beam irradiation with or without resection: Mayo pilot experience. Mayo Clin Proc 1984;59:691-699. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6482514">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6482514</a>.
- 399. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, et al. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. J Clin Oncol 1995;13:2764-2768. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595736">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595736</a>.
- 400. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. Cancer 1988;61:1110-1116. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3342371">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3342371</a>.
- 401. Ashman JB, Moss AA, Rule WG, et al. Preoperative chemoradiation and IOERT for unresectable or borderline resectable pancreas cancer. J Gastrointest Oncol 2013;4:352-360. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294506">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294506</a>.
- 402. Cai S, Hong TS, Goldberg SI, et al. Updated long-term outcomes and prognostic factors for patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer treated with intraoperative radiotherapy at the Massachusetts General Hospital, 1978 to 2010. Cancer 2013;119:4196-4204. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24006012">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24006012</a>.
- 403. Jingu K, Tanabe T, Nemoto K, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in

Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:e507-511. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445002">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445002</a>.

404. Palta M, Willett C, Czito B. The role of intraoperative radiation therapy in patients with pancreatic cancer. Semin Radiat Oncol 2014;24:126-131. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635869.

405. Zimmermann FB, Jeremic B, Lersch C, et al. Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU-chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. Hepatogastroenterology 2005;52:246-250. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15783041">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15783041</a>.

406. Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. Oncologist 2013;18:543-548. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657686">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657686</a>.

407. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. J Gastrointest Surg 2003;7:766-772. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13129554">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13129554</a>.

408. Bickenbach KA, Gonen M, Tang LH, et al. Downstaging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. Ann Surg Oncol 2012;19:1663-1669. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130621">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130621</a>.

409. Habermehl D, Kessel K, Welzel T, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Radiat Oncol 2012;7:28. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385572">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385572</a>.

410. Kadera BE, Sunjaya DB, Isacoff WH, et al. Locally advanced pancreatic cancer: association between prolonged preoperative treatment and lymph-node negativity and overall survival. JAMA Surg

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

2014;149:145-153. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306217">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306217</a>.

411. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. Ann Surg Oncol 2006;13:1201-1208. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955382.

- 412. Mondo EL, Noel MS, Katz AW, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: treatment with neoadjuvant leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin and assessment of surgical resectability. J Clin Oncol 2013;31:e37-39. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233707">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233707</a>.
- 413. Mornex F, Girard N, Delpero J-R, Partensky C. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer--part I: neoadjuvant treatment. Semin Radiat Oncol 2005;15:226-234. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183476">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183476</a>.
- 414. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. Cancer Invest 2007;25:267-273. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612937">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612937</a>.
- 415. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg Oncol 2001;8:758-765. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11776488">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11776488</a>.
- 416. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med 2010;7:e1000267. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422030">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422030</a>.
- 417. Mansson C, Bergenfeldt M, Brahmstaedt R, et al. Safety and preliminary efficacy of ultrasound-guided percutaneous irreversible electroporation for treatment of localized pancreatic cancer. Anticancer

Res 2014;34:289-293. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403476">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403476</a>.

- 418. Martin RC, 2nd, Kwon D, Chalikonda S, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. Ann Surg 2015;262:486-494; discussion 492-484. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258317">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258317</a>.
- 419. Martin RC, 2nd, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. J Am Coll Surg 2012;215:361-369. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726894.
- 420. Jenks S. Shock therapy for late-stage pancreatic cancer gets closer look. J Natl Cancer Inst 2016;108:djw159. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257026">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257026</a>.
- 421. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet 2004;363:1049-1057. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051286">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051286</a>.
- 422. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. Cancer 1987;60:2284-2303. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3326653">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3326653</a>.
- 423. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. Ann Surg 1987;206:358-365. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3632096.
- 424. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-1081. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823433.
- 425. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017;389:1011-1024. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129987">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129987</a>.

- 426. Allison DC, Piantadosi S, Hruban RH, et al. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. J Surg Oncol 1998;67:151-159. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9530884.
- 427. Howard TJ, Krug JE, Yu J, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2006;10:1338-1345. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175452">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175452</a>.
- 428. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000;4:567-579. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307091">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307091</a>.
- 429. Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. J Am Coll Surg 2008;207:510-519. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926452">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926452</a>.
- 430. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. J Gastrointest Surg 2006;10:1199-1210; discussion 1210-1191. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114007.
- 431. Zervos EE, Rosemurgy AS, Al-Saif O, Durkin AJ. Surgical management of early-stage pancreatic cancer. Cancer Control 2004;11:23-31. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749620.
- 432. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1751-1756. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390900.

- 433. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2014;155:977-988. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24856119">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24856119</a>.
- 434. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM Classification of Malignant Tumours (ed 7th): John Wiley & Sons; 2009.
- 435. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol 2006;13:1035-1046. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865597">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865597</a>.
- 436. Katz MH, Marsh R, Herman JM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. Ann Surg Oncol 2013;20:2787-2795. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435609">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435609</a>.
- 437. Petrucciani N, Nigri G, Debs T, et al. Frozen section analysis of the pancreatic margin during pancreaticoduodenectomy for cancer: Does extending the resection to obtain a secondary R0 provide a survival benefit? Results of a systematic review. Pancreatology 2016;16:1037-1043. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697467.
- 438. Talamonti M. Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge. Ann Surg Oncol 2006;13:1019-1020. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865593">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865593</a>.
- 439. Gumbs AA, Rodriguez Rivera AM, Milone L, Hoffman JP. Laparoscopic pancreatoduodenectomy: a review of 285 published cases. Ann Surg Oncol 2011;18:1335-1341. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207166">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207166</a>.
- 440. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2012;255:1048-1059. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511003.

膵癌 (腺癌)

- 441. Nakeeb A, Lillemoe KD, Grosfeld JL. Surgical techniques for pancreatic cancer. Minerva Chir 2004;59:151-163. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238889">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238889</a>.
- 442. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. Curr Probl Cancer 2002;26:176-275. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399802">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399802</a>.
- 443. Baque P, lannelli A, Delotte J, et al. Division of the right posterior attachments of the head of the pancreas with a linear stapler during pancreaticoduodenectomy: vascular and oncological considerations based on an anatomical cadaver-based study. Surg Radiol Anat 2009;31:13-17. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712270.
- 444. Evans DB, Pisters PW. Novel applications of endo GIA linear staplers during pancreaticoduodenectomy and total pancreatectomy. Am J Surg 2003;185:606-607. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781900">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781900</a>.
- 445. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? Ann Surg 1996;224:342-347; discussion 347-349. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813262">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813262</a>.
- 446. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. J Gastrointest Surg 2006;10:1106-1115. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966029.
- 447. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. J Gastrointest Surg 2004;8:935-949. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585381">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585381</a>.
- 448. Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, et al. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. Ann Surg Oncol 2008;15:1399-1406. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18320285.

- 449. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2011;254:882-893. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22064622">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22064622</a>.
- 450. Worni M, Castleberry AW, Clary BM, et al. Concomitant vascular reconstruction during pancreatectomy for malignant disease: a propensity score-adjusted, population-based trend analysis involving 10 206 patients. Arch Surg 2012:1-8. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247767">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247767</a>.
- 451. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, et al. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. J Gastrointest Surg 2005;9:922-927. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137585">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137585</a>.
- 452. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? J Gastrointest Surg 2003;7:946-952; discussion 952. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675703">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675703</a>.
- 453. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. J Am Coll Surg 2007;204:244-249. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17254928">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17254928</a>.
- 454. Mehrabi A, Hafezi M, Arvin J, et al. A systematic review and metaanalysis of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign and malignant lesions of the pancreas: it's time to randomize. Surgery 2015;157:45-55. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482464.
- 455. Stauffer JA, Rosales-Velderrain A, Goldberg RF, et al. Comparison of open with laparoscopic distal pancreatectomy: a single institution's transition over a 7-year period. HPB (Oxford) 2013;15:149-155. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297726.

#### 膵癌 (腺癌)

456. Pericleous S, Middleton N, McKay SC, et al. Systematic review and meta-analysis of case-matched studies comparing open and laparoscopic distal pancreatectomy: is it a safe procedure? Pancreas 2012;41:993-1000. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836858.

- 457. Tran Cao HS, Lopez N, Chang DC, et al. Improved perioperative outcomes with minimally invasive distal pancreatectomy: results from a population-based analysis. JAMA Surg 2014;149:237-243. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402232">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402232</a>.
- 458. Hirono S, Kawai M, Okada K, et al. Pancreatic neck cancer has specific and oncologic characteristics regarding portal vein invasion and lymph node metastasis. Surgery 2016;159:426-440. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26253244">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26253244</a>.
- 459. Strasberg SM, Sanchez LA, Hawkins WG, et al. Resection of tumors of the neck of the pancreas with venous invasion: the "Whipple at the Splenic Artery (WATSA)" procedure. J Gastrointest Surg 2012;16:1048-1054. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22399270.
- 460. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. Ann Surg 1984;199:418-425. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712317.
- 461. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. Ann Surg 1996;223:154-162. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597509.
- 462. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. Br J Surg 1998;85:611-617. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635805.

- 463. Clavien PA, Rudiger HA. A simple technique of portal vein resection and reconstruction during pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg 1999;189:629-634. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589601">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589601</a>.
- 464. Launois B, Stasik C, Bardaxoglou E, et al. Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? World J Surg 1999;23:926-929. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10449822">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10449822</a>.
- 465. Taschieri AM, Elli M, Rovati M, et al. Surgical treatment of pancreatic tumors invading the spleno-mesenteric-portal vessels. An Italian Multicenter Survey. Hepatogastroenterology 1999;46:492-497. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228849">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228849</a>.
- 466. van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT, et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. Surgery 2001;129:158-163. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174708">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174708</a>.
- 467. Yu XZ, Li J, Fu DL, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:371-378. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560302">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560302</a>.
- 468. Kelly KJ, Winslow E, Kooby D, et al. Vein involvement during pancreaticoduodenectomy: is there a need for redefinition of "borderline resectable disease"? J Gastrointest Surg 2013;17:1209-1217; discussion 1217. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620151">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620151</a>.
- 469. Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 1978;146:959-962. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/653575">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/653575</a>.
- 470. Huttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

2016;2:Cd006053. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905229">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905229</a>.

- 471. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1995;222:580-588. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574936">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574936</a>.
- 472. Topal B, Fieuws S, Aerts R, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:655-662. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643139.
- 473. Wolfgang CL, Pawlik TM. Pancreaticoduodenectomy: time to change our approach? Lancet Oncol 2013;14:573-575. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643140">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643140</a>.
- 474. Hallet J, Zih FS, Deobald RG, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. HPB (Oxford) 2014. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040921">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040921</a>.
- 475. Gomez T, Palomares A, Serradilla M, Tejedor L. Reconstruction after pancreatoduodenectomy: Pancreatojejunostomy vs pancreatogastrostomy. World J Gastrointest Oncol 2014;6:369-376. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232462">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232462</a>.
- 476. Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. Surgery 2003;134:766-771. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639354">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639354</a>.
- 477. Sikora SS, Posner MC. Management of the pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 1995;82:1590-1597. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8548218.

- 478. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. J Am Coll Surg 2002;194:746-758. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081065.
- 479. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. J

Gastrointest Surg 2006;10:1280-1290. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114014.

- 480. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. Ann Surg 1997;226:632-641. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389397.
- 481. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. Ann Surg 2000;232:419-429. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973392.
- 482. Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. N Engl J Med 2014;370:2014-2022. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849084">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849084</a>.
- 483. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. J Gastrointest Surg 2004;8:766-772. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531229.
- 484. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer 1978;41:880-887. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/638975.

膵癌 (腺癌)

485. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. Ann Surg 1986;204:65-71. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3015059.

486. Glanemann M, Shi B, Liang F, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? World J Surg Oncol 2008;6:123. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19014474.

487. Pisters P, Brennan M. Regional lymph node dissection for pancreatic adenocarcinoma. In: Evans D, Pisters P, Abbruzzese J, eds., eds. Pancreatic Cancer. New York: Springer-Verlag; 2002:139-151.

488. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg 1998;228:508-517. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790340">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790340</a>.

489. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. Ann Surg 1999;229:613-622; discussion 622-614. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235519.

490. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3: update on 5-year survival. J Gastrointest Surg 2005;9:1191-1204; discussion 1204-1196. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332474.

491. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al.
Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival,

morbidity, and mortality. Ann Surg 2002;236:355-366; discussion 366-358. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12192322.

492. Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012;19:230-241. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22038501.

493. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Br J Surg 2007;94:265-273. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318801.

494. Sun J, Yang Y, Wang X, et al. Meta-analysis of the Efficacies of Extended and Standard Pancreatoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas. World J Surg 2014;38:2708-2715. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912627.

495. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2014;156:591-600. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25061003">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25061003</a>.

496. Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y, Michelassi F. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence. J Gastrointest Surg 2008;12:651-656. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085343">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085343</a>.

497. Shrikhande SV, Barreto SG. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: An appraisal of the current evidence. World J Gastrointest Surg 2010;2:39-46. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160848.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

- 498. Cordera F, Arciero CA, Li T, et al. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14:2330-2336. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492334">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492334</a>.
- 499. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. The role of paraaortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. J Am Coll Surg 2006;203:345-352. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931307.
- 500. Bottger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. World J Surg 1999;23:164-171. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9880426">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9880426</a>.
- 501. Braasch JW, Gray BN. Considerations that lower pancreatoduodenectomy mortality. Am J Surg 1977;133:480-484. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/848682.
- 502. Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, Kestens PJ. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients. Ann Surg 1984;199:432-437. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712319">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712319</a>.
- 503. Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, et al. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. Arch Surg 1984;119:703-708. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6428380.
- 504. Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. Lancet 1982;2:896-899. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6126752">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6126752</a>.
- 505. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, et al. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. Arch Surg 1998;133:149-154. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9484726">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9484726</a>.

- 506. Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. Br J Surg 1994;81:1195-1198. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7741850">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7741850</a>.
- 507. McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. Br J Surg 1984;71:371-375. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6372935.
- 508. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? Ann Surg 1985;201:545-553. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2986562">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2986562</a>.
- 509. Thomas JH, Connor CS, Pierce GE, et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreatoduodenectomy. Am J Surg 1984;148:727-731. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6439064">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6439064</a>.
- 510. Cavell LK, Allen PJ, Vinoya C, et al. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy. Am J Gastroenterol 2013;108:1168-1173. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545711">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545711</a>.
- 511. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. Ann Surg 2001;234:47-55. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420482">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420482</a>.
- 512. Aadam AA, Evans DB, Khan A, et al. Efficacy and safety of self-expandable metal stents for biliary decompression in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a prospective study. Gastrointest Endosc 2012;76:67-75. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483859">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483859</a>.
- 513. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. J Gastrointest Surg 2005;9:1094-1104; discussion 1104-1095. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269380.

NCCN Guidelines version 2.202 膵癌(腺癌) <u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 考察

- 514. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:3487-3495. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640929.
- 515. Varadhachary GR, Wolff RA. The war on pancreatic cancer: are we gaining ground? Oncology 2011;24:1335-1336. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294479">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294479</a>.
- 516. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;34:352-361. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467870">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467870</a>.
- 517. Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. Gastrointest Endosc 2010;72:915-923. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034892">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034892</a>.
- 518. Chun HJ, Kim ES, Hyun JJ, et al. Gastrointestinal and biliary stents. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:234-243. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20136988">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20136988</a>.
- 519. Ho H, Mahajan A, Gosain S, et al. Management of complications associated with partially covered biliary metal stents. Dig Dis Sci 2010;55:516-522. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267200.

- 520. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. Gastrointest Endosc 2010;72:907-914. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034891">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034891</a>.
- 521. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing

pancreatic resection for malignancy. Ann Surg 1995;222:638-645. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7487211.

- 522. Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, Cameron JL. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. Ann Surg 1995;221:43-49. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826160">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826160</a>.
- 523. Ho V, Heslin MJ. Effect of hospital volume and experience on inhospital mortality for pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 2003;237:509-514. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12677147.
- 524. Imperato PJ, Nenner RP, Starr HA, et al. The effects of regionalization on clinical outcomes for a high risk surgical procedure: a study of the Whipple procedure in New York State. Am J Med Qual 1996;11:193-197. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8972936.
- 525. Rosemurgy AS, Bloomston M, Serafini FM, et al. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy determines length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. J Gastrointest Surg 2001;5:21-26. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309644.
- 526. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. Ann Surg 1998;228:429-438. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742926.
- 527. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. Ann Surg 2000;232:786-795. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11088073">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11088073</a>.
- 528. Simunovic M, To T, Theriault M, Langer B. Relation between hospital surgical volume and outcome for pancreatic resection for neoplasm in a publicly funded health care system. CMAJ

膵癌 (腺癌)

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

1999;160:643-648. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10101998.

529. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. Ann Surg 2005;242:781-788, discussion 788-790. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327488.

530. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, et al. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. Surgery 1999;125:250-256. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076608.

531. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002;346:1128-1137. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948273.

532. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S.: utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. Cancer 2007;110:1227-1234. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654662">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654662</a>.

533. La Torre M, Nigri G, Ferrari L, et al. Hospital volume, margin status, and long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. Am Surg 2012;78:225-229. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22369834">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22369834</a>.

534. Hyder O, Dodson RM, Nathan H, et al. Influence of patient, physician, and hospital factors on 30-day readmission following pancreatoduodenectomy in the United States. JAMA Surg 2013;148:1095-1102. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108580">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108580</a>.

535. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? Histopathology 2008;52:787-796. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081813">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081813</a>.

536. Washington K, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the pancreas. In: Pathologists CoA ed. Cancer Protocol Templates; 2016. Available at:

http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%2 0Folders/WebContent/pdf/cp-pancreasexo-16protocol-3400.pdf.

537. Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2000;385:14-20. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664114">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664114</a>.

538. Mitsunaga S, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Important prognostic histological parameters for patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. Cancer Sci 2005;96:858-865. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16367904.

539. Elshaer M, Gravante G, Kosmin M, et al. A systematic review of the prognostic value of lymph node ratio, number of positive nodes and total nodes examined in pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann R Coll Surg Engl 2017;99:101-106. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27869496.

540. Tang LH, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. 2013. Available at:

http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\_protocols/2013/PancreasEndo\_13protocol\_3201.pdf.

541. Huebner M, Kendrick M, Reid-Lombardo KM, et al. Number of lymph nodes evaluated: prognostic value in pancreatic adenocarcinoma. J Gastrointest Surg 2012;16:920-926. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421988">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421988</a>.

542. Opfermann KJ, Wahlquist AE, Garrett-Mayer E, et al. Adjuvant radiotherapy and lymph node status for pancreatic cancer: results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. Am J Clin Oncol 2014;37:112-116. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211221">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211221</a>.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

- 543. Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, et al. N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. J Gastrointest Surg 2013;17:257-266. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229885">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229885</a>.
- 544. Ashfaq A, Pockaj BA, Gray RJ, et al. Nodal counts and lymph node ratio impact survival after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. J Gastrointest Surg 2014. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916590">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916590</a>.
- 545. John BJ, Naik P, Ironside A, et al. Redefining the R1 resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: tumour lymph nodal burden and lymph node ratio are the only prognostic factors associated with survival. HPB (Oxford) 2013;15:674-680. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458477">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458477</a>.
- 546. Robinson SM, Rahman A, Haugk B, et al. Metastatic lymph node ratio as an important prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur J Surg Oncol 2012;38:333-339. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22317758">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22317758</a>.
- 547. Shamseddine AI, Mukherji D, Melki C, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor after resection of periampullary malignancies: data from a tertiary referral center in the middle East. Am J Clin Oncol 2014;37:13-18. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111358">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111358</a>.
- 548. Wentz SC, Zhao ZG, Shyr Y, et al. Lymph node ratio and preoperative CA 19-9 levels predict overall survival and recurrence-free survival in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. World J Gastrointest Oncol 2012;4:207-215. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444312">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444312</a>.
- 549. Classification of pancreatic cancer (ed 2). Tokyo: Kanehara, Japan Pancreas Society 2003.
- 550. Campbell F, Foulis AK, Verbeke CC. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. The Royal College of Pathologists 2010.

#### Available at:

http://www.rcpath.org/Resources/RCPath/Migrated%20Resources/Documents/D/datasethistopathologicalreportingcarcinomasmay10.pdf.

- 551. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the Pancreas: Afip Atlas of Tumor Pathology; 4th Series Fascicle 6: American Registry of Pathology; Armed Forces Institutes of Pathology; 2007.
- 552. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? Ann Surg 2013;257:731-736. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968073.
- 553. Frampton AE, Gall TM, Krell J, et al. Is there a 'margin' for error in pancreatic cancer surgery? Future Oncol 2013;9:31-34. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252561">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252561</a>.
- 554. Gnerlich JL, Luka SR, Deshpande AD, et al. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. Arch Surg 2012;147:753-760. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911074.
- 555. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. HPB (Oxford) 2014;16:20-33. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464850">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464850</a>.
- 556. Sinn M, Liersch T, Gellert K, et al. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks--A prospective randomized phase III study. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:4007. Available at: <a href="http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.4007">http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.4007</a>.
- 557. Postlewait LM, Ethun CG, Kooby DA, et al. Combination gemcitabine/cisplatin therapy and ERCC1 expression for resected pancreatic adenocarcinoma: Results of a Phase II prospective trial. J

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u> 表窓

膵癌 (腺癌)

Surg Oncol 2016;114:336-341. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501338">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501338</a>.

558. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. J Clin Oncol 2014;32:504-512. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419109">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419109</a>.

559. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet 2016;388:248-257. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265347.

560. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2018;36:LBA4001-LBA4001. Available at: <a href="http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.18">http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.18</a> suppl.LBA4001.

561. Comparison of flourouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. Lancet 2000;355:1588-1596. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362.

562. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. J Clin Oncol 1996;14:2274-2279. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717</a>.

563. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. Cancer 1989;63:1026-1030. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076</a>.

564. Reni M. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? World J Gastroenterol 2010;16:4883-4887. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954273">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954273</a>.

565. Araujo RL, Gaujoux S, Huguet F, et al. Does pre-operative chemoradiation for initially unresectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma increase post-operative morbidity? A casematched analysis. HPB (Oxford) 2013;15:574-580. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458208">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458208</a>.

566. Lim KH, Chung E, Khan A, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? Oncologist 2012;17:192-200. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22250057">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22250057</a>.

567. Cloyd JM, Crane CH, Koay EJ, et al. Impact of hypofractionated and standard fractionated chemoradiation before pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer 2016. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27243381">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27243381</a>.

568. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. Ann Oncol 2009;20:1387-1396. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502533.

569. Dholakia AS, Hacker-Prietz A, Wild AT, et al. Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor–vessel relationships. J Radiat On 2013;2:413-425. Available at: <a href="http://citations.springer.com/item?doi=10.1007/s13566-013-0115-6">http://citations.springer.com/item?doi=10.1007/s13566-013-0115-6</a>.

570. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. Cancer 2012;118:5749-5756. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22605518">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22605518</a>.

571. Esnaola NF, Chaudhary UB, O'Brien P, et al. Phase 2 trial of induction gemcitabine, oxaliplatin, and cetuximab followed by selective

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

capecitabine-based chemoradiation in patients with borderline resectable or unresectable locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:837-844. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606850">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606850</a>.

- 572. Festa V, Andriulli A, Valvano MR, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analytical evaluation of prospective studies. Jop 2013;14:618-625. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216547.
- 573. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. Cancer 2013;119:2692-2700. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720019">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720019</a>.
- 574. Landry J, Catalano PJ, Staley C, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. J Surg Oncol 2010;101:587-592. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461765">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461765</a>.
- 575. Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, et al. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:3521-3531. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18830756.
- 576. Van Buren G, 2nd, Ramanathan RK, Krasinskas AM, et al. Phase II study of induction fixed-dose rate gemcitabine and bevacizumab followed by 30 Gy radiotherapy as preoperative treatment for potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2013;20:3787-3793. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904005">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904005</a>.
- 577. Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. JAMA Surg 2016:e161137. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275632">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275632</a>.

- 578. Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. Semin Radiat Oncol 2014;24:105-112. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635867">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635867</a>.
- 579. McClaine RJ, Lowy AM, Sussman JJ, et al. Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. HPB (Oxford) 2010;12:73-79. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495649.

- 580. Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2011;18:619-627. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21213060">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21213060</a>.
- 581. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2011;15:2059-2069. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21913045.
- 582. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? Oncologist 2014;19:266-274. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569947">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569947</a>.
- 583. Tinchon C, Hubmann E, Pichler A, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX treatment in a series of patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Acta Oncol 2013;52:1231-1233. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23445338.
- 584. Kim SS, Nakakura EK, Wang ZJ, et al. Preoperative FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic cancer: Is radiation necessary in the modern era of chemotherapy? J Surg Oncol 2016;114:587-596. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444658">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444658</a>.
- 585. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body

膵癌 (腺癌)

radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Acta Oncol 2015;54:979-985. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734581">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734581</a>.

586. 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 2016. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621388">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621388</a>.

587. Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer 2011;117:2044-2049. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523715">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523715</a>.

588. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. Ann Surg Oncol 2001;8:123-132. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258776">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258776</a>.

589. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 1992;127:1335-1339. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359851">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359851</a>.

590. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:3496-3502. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640930.

591. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg 1995;169:71-77. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818001">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818001</a>.

592. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998;16:317-323. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440759">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440759</a>.

593. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. Ann Surg Oncol 2007;14:2088-2096. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453298">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453298</a>.

594. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 1997;15:928-937. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060530">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060530</a>.

595. Talamonti MS, Small W, Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. Ann Surg Oncol 2006;13:150-158. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418882">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418882</a>.

596. Abbott DE, Tzeng CW, Merkow RP, et al. The cost-effectiveness of neoadjuvant chemoradiation is superior to a surgery-first approach in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2013;20 Suppl 3:S500-508. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397153.

597. Palta M, Willett C, Czito B. Role of radiation therapy in patients with resectable pancreatic cancer. Oncology (Williston Park) 2011;25:715-721, 727. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21874833.

598. Takahashi H, Ogawa H, Ohigashi H, et al. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. Surgery 2011;150:547-556. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621236.

599. Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. Ann Surg Oncol 2012;19:1644-1662. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012027">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012027</a>.



#### 膵癌(腺癌)

- 600. Chua TC, Saxena A. Preoperative chemoradiation followed by surgical resection for resectable pancreatic cancer: a review of current results. Surg Oncol 2011;20:e161-168. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704510">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704510</a>.
- 601. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. J Gastrointest Surg 2001;5:121-130. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331473.
- 602. 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 2014. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252602">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252602</a>.
- 603. Tachezy M, Gebauer F, Petersen C, et al. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: NEOPA- a randomized multicenter phase III study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749). BMC Cancer 2014;14:411. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906700">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906700</a>.
- 604. Furman MJ, Lambert LA, Sullivan ME, Whalen GF. Rational follow-up after curative cancer resection. J Clin Oncol 2013;31:1130-1133. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358986">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358986</a>.
- 605. Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. HPB (Oxford) 2012;14:365-372. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568412">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568412</a>.
- 606. Tzeng CW, Abbott DE, Cantor SB, et al. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. Ann Surg Oncol 2013;20:2197-2203. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408126.

- 607. Witkowski ER, Smith JK, Ragulin-Coyne E, et al. Is it worth looking? Abdominal imaging after pancreatic cancer resection: a national study. J Gastrointest Surg 2012;16:121-128. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21972054">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21972054</a>.
- 608. Tempero MA, Berlin J, Ducreux M, et al. Pancreatic cancer treatment and research: an international expert panel discussion. Ann Oncol 2011;22:1500-1506. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199884.
- 609. Zhou Y, Song A, Wu L, et al. Second pancreatectomy for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas: A pooled analysis. Pancreatology 2016;16:1124-1128. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717684">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717684</a>.
- 610. Katz MH, Wang H, Fleming JB, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:836-847. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194760">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194760</a>.
- 611. Meyers MO, Meszoely IM, Hoffman JP, et al. Is reporting of recurrence data important in pancreatic cancer? Ann Surg Oncol 2004;11:304-309. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993026.
- 612. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA, et al. Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival. J Gastrointest Surg 2011;15:1611-1617. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21725701.
- 613. House MG, Choti MA. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. Surg Clin North Am 2005;85:359-371. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833477.
- 614. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc 2006;63:986-995. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733114.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

615. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004200. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625598.

- 616. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. Am J Gastroenterol 2013;108:1713-1722. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042190">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042190</a>.
- 617. Maire F, Hammel P, Ponsot P, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. Am J Gastroenterol 2006;101:735-742. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635221.
- 618. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. Ann Surg 1999;230:322-328. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493479">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493479</a>.
- 619. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. Ann Surg 2003;238:894-902; discussion 902-895. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14631226.
- 620. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. Ann Surg 1993;217:447-455; discussion 456-447. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683868">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683868</a>.
- 621. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. J Clin Oncol 2011;29:3541-3546. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844506.

- 622. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1092-1099. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996778.
- 623. Jeurnink SM, Polinder S, Steyerberg EW, et al. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction. J Gastroenterol 2010;45:537-543. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033227.
- 624. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof G, et al. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. J Surg Oncol 2007;96:389-396. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474082">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474082</a>.
- 625. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. BMC Gastroenterol 2007;7:18. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559659">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559659</a>.
- 626. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD008533. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450583">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450583</a>.
- 627. Gao L, Yang YJ, Xu HY, et al. A randomized clinical trial of nerve block to manage end-stage pancreatic cancerous pain. Tumour Biol 2014;35:2297-2301. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163058.

628. Zhong W, Yu Z, Zeng JX, et al. Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: a meta-analysis. Pain Pract 2014;14:43-51. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23682788.

629. Lavu H, Lengel HB, Sell NM, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial on the efficacy of ethanol celiac plexus neurolysis in patients with operable pancreatic and

膵癌 (腺癌)

periampullary adenocarcinoma. J Am Coll Surg 2015;220:497-508. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667135">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667135</a>.

- 630. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Curr Gastroenterol Rep 2007;9:116-122. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056.
- 631. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut 2005;54 Suppl 6:vi1-28. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951527">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951527</a>.
- 632. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:337-347. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510833">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510833</a>.
- 633. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2011;26 Suppl 2:12-16. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323992">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323992</a>.
- 634. Lemaire E, O'Toole D, Sauvanet A, et al. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. Br J Surg 2000;87:434-438. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759738.
- 635. Woo SM, Joo J, Kim SY, et al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. Pancreatology 2016;16:1099-1105. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618657">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618657</a>.
- 636. Epstein AS, O'Reilly EM. Exocrine pancreas cancer and thromboembolic events: a systematic literature review. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:835-846. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773799">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773799</a>.
- 637. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2006;24:484-490. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421425.

- 638. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-153. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853587">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853587</a>.
- 639. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. J Clin Oncol 2015;33:2028-2034. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987694.
- 640. Riess H, Pelzer U, Deutschinoff G, et al. A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): Results of the CONKO 004 trial [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(suppl):LBA4506. Available at: <a href="http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/18S/LBA4506?sid=e598f786-51a5-42d1-82a4-08d6f1163f76">http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/18S/LBA4506?sid=e598f786-51a5-42d1-82a4-08d6f1163f76</a>.
- 641. Wang YU, Yuan C, Liu X. Characteristics of gastrointestinal hemorrhage associated with pancreatic cancer: A retrospective review of 246 cases. Mol Clin Oncol 2015;3:902-908. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171204">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171204</a>

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486881/pdf/mco-03-04-0902.pdf.

- 642. Revel-Mouroz P, Mokrane FZ, Collot S, et al. Hemostastic embolization in oncology. Diagn Interv Imaging 2015;96:807-821. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188637">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188637</a>
- 643. Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. J Support Oncol 2005;3:101-110. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796441.

<u>ガイドライン索引</u> <u>目次</u>

膵癌 (腺癌)

- 644. Lee JA, Lim DH, Park W, et al. Radiation therapy for gastric cancer bleeding. Tumori 2009;95:726-730. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210237">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210237</a>.
- 645. Thacker PG, Friese JL, Loe M, et al. Embolization of nonliver visceral tumors. Semin Intervent Radiol 2009;26:262-269. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21326571">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21326571</a>
- 646. Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. Cancer 2000;89:303-313. Available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918160">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918160</a>.
- 647. Boyd AD, Brown D, Henrickson C, et al. Screening for depression, sleep-related disturbances, and anxiety in patients with adenocarcinoma of the pancreas: a preliminary study. ScientificWorldJournal 2012;2012:650707. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666142">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666142</a>.
- 648. Turaga KK, Malafa MP, Jacobsen PB, et al. Suicide in patients with pancreatic cancer. Cancer 2011;117:642-647. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824626">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824626</a>.
- 649. Philip PA, Mooney M, Jaffe D, et al. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. J Clin Oncol 2009;27:5660-5669. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858397">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858397</a>.
- 650. Van Laethem JL, Verslype C, Iovanna JL, et al. New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel. Ann Oncol 2012;23:570-576. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810728">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810728</a>.
- 651. Tempero MA, Klimstra D, Berlin J, et al. Changing the way we do business: recommendations to accelerate biomarker development in

- pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2013;19:538-540. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344262">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344262</a>.
- 652. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American society of clinical oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol 2014;32:1277-1280. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638016.
- 653. Rahib L, Fleshman JM, Matrisian LM, Berlin JD. Evaluation of pancreatic cancer clinical trials and benchmarks for clinically meaningful future trials: a systematic review. JAMA Oncol 2016;2:1209-1216. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27270617.
- 654. Philip PA, Chansky K, LeBlanc M, et al. Historical controls for metastatic pancreatic cancer: benchmarks for planning and analyzing single-arm phase II trials. Clin Cancer Res 2014;20:4176-4185. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24914040">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24914040</a>.
- 655. Varadhachary GR, Evans DB. Rational study endpoint(s) for preoperative trials in pancreatic cancer: pathologic response rate, margin negative resection, overall survival or 'all of the above'? Ann Surg Oncol 2013;20:3712-3714. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943023">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943023</a>.
- 656. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. J Clin Oncol 2016;34:2010-2019. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114589">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114589</a>.
- 657. Pogue-Geile KL, Chen R, Bronner MP, et al. Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. PLoS Med 2006;3:e516. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194196">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194196</a>.
- 658. Wayne JD, Abdalla EK, Wolff RA, et al. Localized adenocarcinoma of the pancreas: the rationale for preoperative chemoradiation. Oncologist 2002;7:34-45. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11854545.