

膵癌治療 — 過去・現在・未来 —

日本赤十字社和歌山医療センター 肝胆膵外科部

安近健太郎 *Kentaro Yasuchika*

はじめに

膵臓には膵管内乳頭状粘液産生腫瘍 (IPMN)、膵神経内分泌腫瘍 (p-NET)、粘液性嚢胞腫瘍 (MCN)、漿液性嚢胞腫瘍 (SCN)、充実性偽乳頭状腫瘍 (SPN)、膵腺房細胞癌 (ACC) など様々な腫瘍が発生する。最も頻度が高く一般的に「膵癌」と呼ばれる腫瘍が浸潤性膵管癌 (PDAC) であり、これまで人体に発生する悪性腫瘍の中でも最も予後の悪い癌種の一つであるとされている。PDAC に対する基礎的な細胞生物学的解析やそれを踏まえた創薬、新規治療法の開発など予後改善を目指した様々な研究が進められている。本稿では膵癌治療の現状とその将来展望について概説する。

本邦における膵癌の現況

国立がん研究センターが発表している最新の全国集計では、膵癌の診断数、死亡数ともに年齢調整しても全国的に増加傾向である。本邦における膵癌診断例は年間 (2018 年) 42,361 例 (男性：21,559 例 8 位, 女性：20,800 例 7 位) であり、死亡数は年間 (2019 年) 36,356 人 (男性：18,124 人 4 位, 女性：18,232 人 4 位) となっている。他の癌種との比較において、診断数は少ない一方で死亡数では順位が高く、悪性度の高さを示唆している。初回診断時に 8 割近

い症例が根治手術の適応外と診断され、5 年相対生存率 (2009-2011 年) は 8.5% と極めて予後の悪い癌腫の一つである。

膵癌治療の発展

〈転移を伴う進行膵癌に対する治療〉

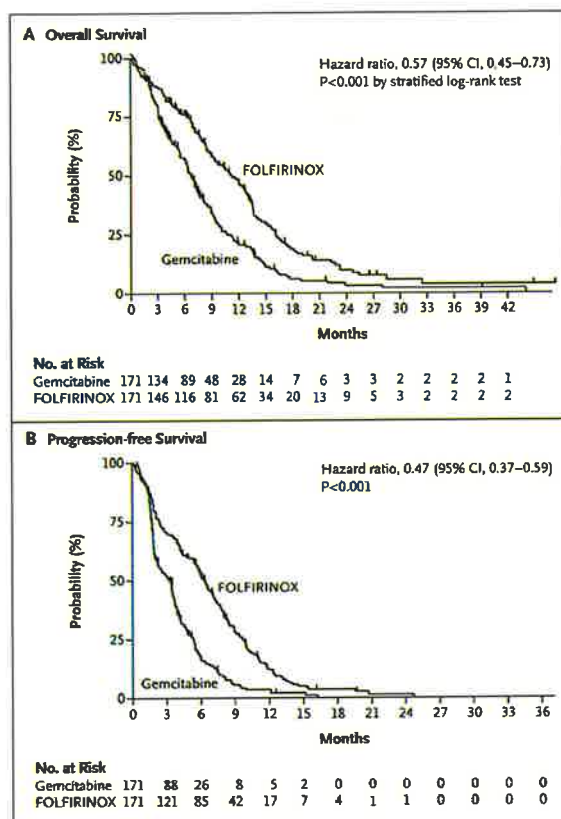
1990 年代までは、転移を伴う進行膵癌に対する全身化学療法として治療効果が期待できる薬剤はないと聞いていた状況だったが、1997 年に Burris らにより報告されたランダム化第 III 相試験¹⁾において Gemcitabine (GEM) が 5-fluorouracil (5-FU) に対して有意差をもって高い奏効率を示し (23.8% vs 4.8%, $p=0.0022$), 予後延長効果がある (全生存率 (OS)); 5.65 vs 4.41 month, $p=0.0025$) ことが示された。そこで本邦でも 2001 年以後は GEM が膵癌治療のキードラッグとなり、GEM を軸とした多剤併用療法の開発が試みられたが有効な結果が得られなかった。一方、2007 年にカナダでのランダム化第 III 相試験²⁾において GEM+Erlotinib が GEM 単剤治療よりも優位に OS を改善する (MST, 6.24 vs 5.91 month, HR=0.82, $p=0.038$) ことが示されたが、adverse event の高さから intension-to-treat (ITT) 解析における客観的奏効率 (Objective Response Rate; ORR) には有意差が認められず、GEM+Erlotinib は標準治療になり得なかった。その後、2011 年に Conroy らによって報告されたランダム化第 III 相試験³⁾において FOLFIRINOX (FFX) レジメンが GEM 単剤治療よりも優位に予後改善効果があることが示され (図 1), 以後欧米では FFX 治療が標準治療となった。本邦では 2013 年に GEST study の結果⁴⁾が報

(令和 3 年 12 月 24 日 受付) (令和 4 年 2 月 9 日 受理)
連絡先: (〒640-8558)

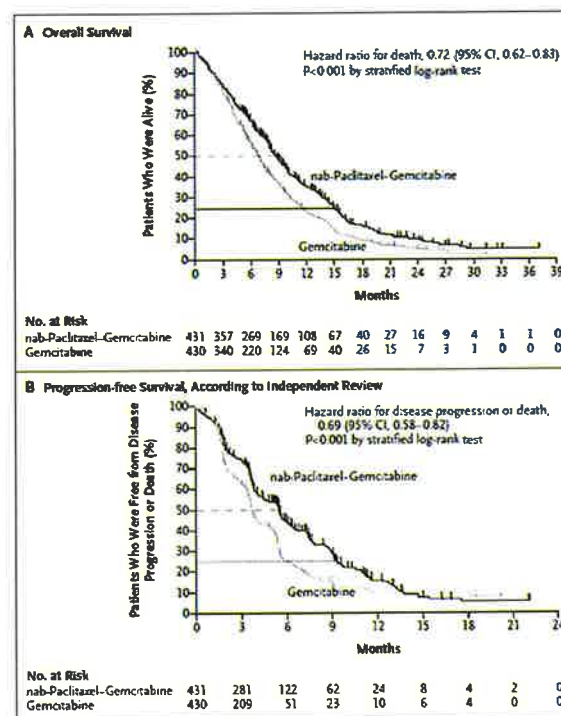
和歌山市小松原通四丁目 20 番地
日本赤十字社和歌山医療センター
肝胆膵外科部

安近健太郎

告されたが、GEM単剤治療と比較してGEM+S1(GS)治療の予後延長効果は認められなかった。一方で、2013年にはVon HoffらによりGEM+nab-PTX(GnP(GA))レジメンがGEM単剤治療よりも有意に予後改善効果があることが示されたことから(図2)⁵⁾、GnP治療も標準治療となった。現時点でFFXとGnP治療を比較したランダム化第Ⅲ試験はないが、FFXは食欲不振などの副作用がより強く、75歳以上の高齢者には適応しにくい側面があり、高齢者の多い本邦ではGnP治療の割合が多い傾向がある。一方で、遺伝子相同組み換え修復に働くBRCA遺伝子に変異がある膵癌ではプラチナ製剤が有効であるとの報告があり⁶⁾、近年普及が進む遺伝子パネル検査においてBRCA遺伝子変異を認める症例では、しっかりとした副作用対策を施したうえでFFXを導入すべき症例もあると考えられる。さらに、BRCA遺伝子変異症例に対して遺伝子一本鎖切断を修復する酵素；PARPに対する阻害剤(Olaparib)を投与することにより合成致死作用を惹起させ抗腫瘍効果を得ることが考案され、BRCA変異陽性の治癒切除不能な膵癌に対して、プラチナ系抗がん剤を含む化学療法後にPARP阻害剤を用いた維持治療の有効性が示され⁷⁾、2020年12月に本邦でも保険適応になっている。以上から、現在はFFXまたはGnP療法が一次治療として選択され、進行した場合の二次治療は一次治療と逆の治療を選択する(FFX→GnPまたはGnP→FFX)ことが多い。一方で、二次治療移行時には病状進行に伴い患者の全身状態が低下してくる場合も多く、FFXにおけるOxaliplatinをはずしてIrinotecanをリポソーム型Irinotecan(Nal-IRI)に変えたNal-IRI・5FU/LV療法(Nal-IRI/FL療法)の二次治療における有効性が示されたことから^{8),9)}本邦でも2020年6月にGEMベースの一次治療後の二次治療としてNal-IRI/FL治療が保険収載された。



【図1】遠隔転移を有する切除不能膵癌に対するFOLFIRINOXとGEM治療の全生存率および無増悪生存率の比較(Kaplan-Meier曲線)



【図2】遠隔転移を有する切除不能膵癌に対するGnPとGEM治療の全生存率および無増悪生存率の比較(Kaplan-Meier曲線)

〈局所進行膵癌に対する治療〉

これまでに示された evidence としては GEM 単剤治療であるが、転移を伴う進行膵癌に対する上記の evidence を外挿して FFX または GnP が一次治療として導入されることが多い。FFX と GnP を比較した多施設共同ランダム化第Ⅲ相試験はなく、単施設 study として MD Anderson Cancer Center からの報告がある¹⁰⁾。それによると、RECIST 評価での PR 率はやや FFX が良好だが OS には有意差がないとされている。局所進行症例に対しては放射線治療による局所制御も期待されるが、これまでに化学療法に対する放射線治療の上乗せ効果を立証した報告はない。放射線治療の evidence としては本邦から池田らによる第Ⅱ相試験の報告があり¹¹⁾、これを踏まえて S-1+RT 治療が実施されることが多い。重粒子線治療¹²⁾や陽子線治療¹³⁾の報告もあるが、大規模ランダム化第Ⅲ相試験ではなく、今後の研究を待ちたい。尚、腫瘍が消化管に近接している場合は、放射線治療による重篤な消化器合併症のリスクから治療適応外と診断されることもあるが、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) など放射線治療技術の進歩により適応となる症例も増えている。

〈二次治療以降の治療〉

2018 年に本庶佑・京都大学名誉教授が免疫チェックポイント阻害因子の発見とがん治療への応用によりノーベル生理学・医学賞を受賞したことは記憶に新しい。がんに対する免疫療法は以前から考案されていたが、その効果や理論的背景は科学的に立証されていなかったため、民間療法の出ない治療であった。本庶氏の研究により PD-1 (programed cell death-1) がエフェクター T 細胞に発現しており、がん細胞が発現している PD-L1 との結合により T 細胞の活性化が抑制されることが明らかとなった。そこで、PD-1/PD-L1 阻害抗体の投与により、腫瘍抗原特異的 CD8+エフェクター T 細胞が

有する腫瘍細胞排除機能を活性化できることが立証され、免疫機能を賦活化してがん治療に応用する科学的根拠が立証された。がんゲノムに生じる mismatch を修復する活性が低いほどがん細胞にはゲノム異常が集積され、ゲノム上のマイクロサテライトに不安定性 (MSI) が高まるとともに、腫瘍特異抗原の発現率が高くなる。このため、腫瘍特異的免疫応答が惹起されやすくなり、ゲノムの MSI をがん免疫治療における効果発現のサロゲートマーカーとして臨床応用が期待され、2017 年にはこの原理を応用した治験結果が報告された¹⁴⁾。これにより膵癌を含んだ多くの MSI high 固形がんに対してがん免疫療法 (免疫チェックポイント阻害剤; ICI) が実臨床で利用可能となった。2020 年 8 月時点で本邦において保険収載されている ICI が 6 剤あるが、膵癌に対しては Pembrolizumab (キイトルーダ) のみが使用可能である。

〈膵癌に対する外科治療〉

化学療法や放射線治療に関して上記のごとく進歩がみられるが、根治治療は外科的切除のみである。診断時に外科的切除の適応になる症例は全膵癌症例の 2 割程度と限られるが、遠隔転移や局所高度浸潤所見がない症例は手術が第一選択の治療法となる。手術術式としては膵頭十二指腸切除術、膵体尾部切除術、そして膵全摘術に大別される。腫瘍の進展度に応じて周囲の主要な血管 (門脈・動脈) や臓器 (胃・結腸) の合併切除を要する高度侵襲手術である。前述のごとく現在では術後死亡率が他の消化器癌に対する手術とほぼ同等の安全に実施できる術式になっているが、高度侵襲手術でありかつ疾患の高い悪性度を反映して術後の再発率は高い。術後再発率の改善を目指した試みとして外科治療、化学療法、放射線治療を適切に組み合わせる集学的治療の開発が望まれている。

膵癌治療の現在

〈膵癌取り扱い規約の改訂〉

難治がんである膵癌に対して集学的治療による治療効果の改善・最適化を目指して、2016年7月に膵癌取り扱い規約が第7版へと改訂された。今回の改訂におけるコンセプトは以下の5点に集約される。

- ① ダイナミック CT 所見から進展度診断ができる。
- ② stage 分類と治療方針との間に紐づけができる。
- ③ 切除可能性分類を導入することで詳細な治療方針が立案できる。
- ④ 病理分類において WHO 分類との整合性を図る。

- ⑤ 術前治療が普及しつつある現状を踏まえ、生検診・細胞診・治療後の組織診における効果判定基準を導入する。

上記の①を踏まえて、切除可能性分類は膵臓周囲の主要な脈管への浸潤程度と遠隔転移の有無により規定された(表1)。主要な脈管とは門脈(PV)、上腸間膜静脈(SMV)、上腸間膜動脈(SMA)、総肝動脈(CHA)、固有肝動脈(PHA)、腹腔動脈(CA)である。腫瘍占拠部位に関しては、予後の違いと国際分類(UICC)に準拠するために膵体部と膵尾部の境界は大動脈左縁と定義された。局所進展度分類では、膵外浸潤を認めるが浸潤がCAやSMAに及ばないものをT3とし、浸潤がCA、SMAに及ぶものをT4とした。リンパ節の群分類(第一群、第二群、第三群)は廃止し、領域リンパ節と領

【表1】膵癌に対する切除可能性分類(膵癌取り扱い規約 第7版)

| | 膵癌取り扱い規約第7版 |
|---|--|
| Resectable (R) 切除可能 | SMV/PVに接触を認めない。 SMV/PVへの接触が180度未満でみられるが、閉塞を認めない。 SMA, CA, CHAへの接触・浸潤を認めない。 |
| Borderline Resectable (BR) 切除可能境界 | BR-PV: SMA, CA, CHAに腫瘍の接触・浸潤は認められないが、SMV/PVに180度以上の接触・浸潤あるいは閉塞を認め、その範囲が十二指腸下縁を越えないもの。 BR-A: SMAあるいはCAに腫瘍との180度未満の接触・浸潤があるが、狭窄・変形は認めないもの。 CHAに腫瘍の接触・浸潤を認めるが、PHAやCAへの接触・浸潤を認めないもの。 |
| Unresectable (UR) 切除不能 | UR-LA: SMV/PVに180度以上の接触・浸潤あるいは閉塞を認め、かつその範囲が十二指腸下縁を越えるもの。 SMAあるいはCAに180度以上の接触・浸潤を認めるもの。 CHAに腫瘍の接触・浸潤を認め、かつPHAあるいはCAに接触・浸潤が及ぶもの。 大動脈に腫瘍の接触・浸潤が及ぶもの。 UR-M: 遠隔転移あり。 |

【表2】膵癌の臨床病期と切除可能性分類(膵癌取り扱い規約 第7版)

| Stage | T | N | M | 切除可能性分類 |
|-----------|------------|---------------|----|---------------|
| Stage 0 | Tis | N0 | M0 | R |
| Stage IA | T1 | N0 | M0 | R |
| Stage IB | T2 | N0 | M0 | R |
| Stage IIA | T3 | N0 | M0 | R or BR-PV |
| Stage IIB | T1, T2, T3 | N1 (N1a, N1b) | M0 | R or BR-PV |
| Stage III | T4 | Any N | M0 | BR-A or UR-LA |
| Stage IV | Any T | Any N | M1 | UR-M |

域外リンパ節に分類した。リンパ節転移度分類として転移リンパ節の数により N0：0 個，N1a：1-3 個，N1b：4 個以上とし，領域外リンパ節への転移は M1 と定義された。上記②を勘案して，Stage 分類が新たに定義された（表 2）。これにより Stage 0- I は切除可能性分類における R 膵癌，Stage II は R または BR-PV 膵癌，Stage III は BR-A または UR-LA 膵癌，Stage IV は UR-M 膵癌となり，Stage 分類と治療方針との間の関連性が明確になった。

〈術前治療の導入〉

従来は化学療法や放射線治療の奏効率が低く，手術が唯一の治療法ともいえる状況であったため，積極的に手術が実施されたうえで術後に化学療法を導入する（術後補助化学療法）治療戦略が取られてきたが，根治手術が実施された場合でも高い再発率を呈することが課題であった。近年，化学療法や放射線治療の奏効率が改善してきたことを踏まえて，根治術後の予後を改善するための集学的治療として術前治療の導入が推奨されている。術前治療の利点としては以下の 5 点が挙げられる。

- ① 体内の微小転移に対して早期に治療できる。
- ② 体力的に余力のある術前に治療することで，薬剤投与量を上げることができる。
- ③ 術後投与と比べてがん組織の酸素化が良く，より強い抗腫瘍効果が期待できるうえに正常細胞へのダメージも少ない。
- ④ 術前にがん細胞の生物学的悪性を低下させることで，術中操作によるがん細胞の散布を抑制できる。
- ⑤ 術前治療に対する反応性を評価することで，術後治療の選択肢を評価することができるだけでなく，術後早期に再発するような切除意義が低い症例の選別が可能となる。

一方で欠点としては以下の 2 点が挙げられる。

- ① 術前治療中の病状悪化により切除機会が失われる可能性がある。

- ② 術前治療による副作用により外科切除時の周術期合併症の発生率や死亡率が上昇する可能性がある。

こうした背景を勘案して，前版の膵癌治療ガイドライン（2016 年改訂）では切除可能性分類に応じて以下のごとく初回治療を推奨していた。

- R 膵癌：外科治療
- BR 膵癌：術前補助療法
- UR 膵癌：化学療法・化学放射線療法

一方で，術前治療の可能性を科学的に立証するためにいくつかの臨床試験が実施され，現在の治療指針が構築されている。

● R 膵癌

本邦において GS（GEM+S-1）治療による術前治療の有用性を検証した多施設共同ランダム化第Ⅲ相試験（Prep-02/JSAP-05）では，手術先行治療群 180 例と術前治療群 182 例を ITT 解析により比較検証した。手術先行治療群の生存期間中央値（MST）が 26.65ヶ月に対して術前治療群は 36.72ヶ月であり（HR：0.72， $p=0.015$ ），術前治療群の OS における優位性が示されたことから¹⁵⁾，2019 年の米国消化器癌シンポジウム（ASCO-GI）総会において報告された。2018 年の ASCO 年次総会においてもオランダから同様の結果が報告されたが，統計学的有意差は示されなかった。また，Prep-02/JSAP-05 においては BR-PV 膵癌がどの程度含まれているかが判明していなかったことから，現行の膵癌治療ガイドライン（2019 年改訂）¹⁶⁾においても R 膵癌に対する術前治療を強く推奨するには至っていない。ただし，今後の知見集積によって術前治療が推奨される可能性が十分にあると考えられている。

● BR 膵癌

本邦においていくつかの多施設共同研究が実施された。Nagakawa らは BR 膵癌 844 例における手術先行治療群と術前治療群に対して傾向スコア分析を行った。ITT 解析での MST は術前治療群：25.7ヶ月に対して手術先行治療群：19.0ヶ月（ $p=0.015$ ）と OS における術前治療の

有意性を示した¹⁷⁾。韓国からも BR 膵癌 58 例に対する同様の解析結果が報告されており (MST, 12 vs 21 months ; p=0.028), 膵癌治療ガイドラインでも BR 膵癌に対しては術前治療を標準治療として推奨している。尚, 前述の Nagakawa らの報告では術前治療群のなかで術前補助化学療法群 (NAC) と術前化学放射線治療群 (NACRT) に対しても解析を行っており, NACRT 群において局所再発率が低下 (p=0.002) するものの OS には有意差がない (MST, 29.2 vs 22.5 months ; p=0.130) ことを示している。このため, 推奨される治療レジメンは未確定となっている。

● UR 膵癌

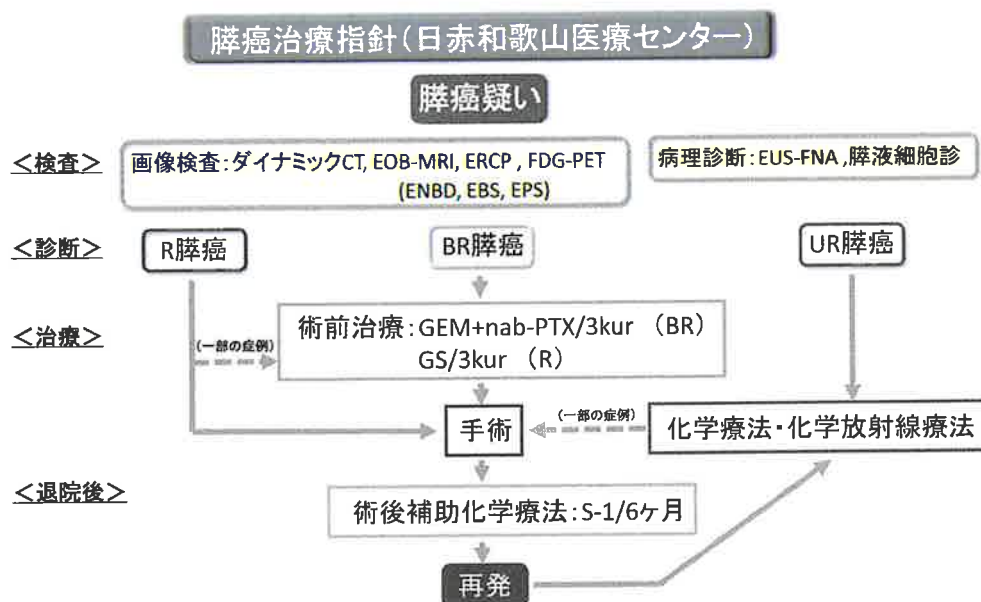
全身化学療法や放射線治療の奏効率改善を踏まえて, 治療により腫瘍縮小効果が得られる症例がある。こうした症例に対しては, 全身状態が許せば根治手術への移行 (conversion surgery ; CS) により予後延長が見込まれる場合がある。ドイツ・ハイデルベルク大学から報告されている多数の CS に対する後方視的解析¹⁸⁾では, UR 膵癌 257 例に対して術前治療の後に 120 例が conversion surgery を受け, 36 例に根治術 (R0 切除) が達成されており, R0 切除例の MST は非切除例と比べて有意に延長を認めた (MST, 24.6ヶ月 vs 8.8ヶ月 ; p<0.0001)。また, UR 膵癌に対する FOLFIRINOX 治療後の conversion surgery に関する 14 研究, 365 例に対するシステマティックレビューでは切除率 : 28%, 切除例における R0 切除率 : 77%, 85 例中 6 例 (7%) にがん細胞の消失が病理学的に確認されたと報告されている¹⁹⁾。こうした研究結果を踏まえて, UR 膵癌に対しても, 化学 (放射線) 療法後に腫瘍の増悪がなければ外科治療を考慮すべき症例があることを米国・NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインでは記載している。

〈術後補助化学療法〉

GEM 登場ののちにこれを軸とした術後補助化学療法に関する多施設共同臨床試験が実施された。2017 年には欧州膵癌研究会 (European Study Group for Pancreatic Cancer) 主導のランダム化第Ⅲ相試験 (ESPAC-4) において, Gemcitabine 単剤治療に対する GEM+Capecitabine 治療の OS における優位性が示された (HR : 0.82, p=0.032)²⁰⁾。2018 年のカナダからの報告 (PRODIGE 24-ACCORD 24/CC TG PA 6) では modified-FOLFIRINOX (mF FX) 治療は GEM 単剤治療に比べて OS において優位性がある (HR : 0.64, p=0.003) ことが示された²¹⁾。一方, 本邦でもランダム化第Ⅲ相試験 (JASPAC 01) が実施され, S-1 が GEM に対して OS において有意性があることが示された²²⁾。本試験において特筆すべきはその死亡リスク低減率 (HR : 0.57) であり, 前述の PRODIGE 24 試験と比較してもその著明な優位性が類推される。本試験の結果を踏まえて, 本邦の膵癌診療ガイドラインでは S-1 による術後補助化学療法をエビデンスレベル A にランクして強く推奨しており, S-1 に対して忍容性の低い患者では GEM 単剤治療を推奨している (エビデンスレベル A)。

日赤和歌山医療センターでの治療指針

前述した多くの先行研究の結果を踏まえて, 当センターでは 2021 年現在, 図 3 のごとく治療指針を定めている。



【図3】当センターにおける膵癌治療方針

おわりに

次世代シーケンサーの普及によりがんゲノム解析がより迅速かつ安価になったことから、遺伝子パネル検査が保険収載され、ますます個別化医療 (Precision Medicine) が臨床実装されてきている。近年では血液中を循環している腫瘍由来遺伝子 (circulating tumor DNA; ctDNA) に関する研究も進み、リキッドバイオプシーによる診断や治療効果判定も普及してることが予想される。一方で、がん細胞の遺伝子変異は多岐にわたっており、疾患原因となっているかどうか分からない機能不明遺伝子も多いだけでなく、仮に同定できたとしても治療不能変異 (undruggable mutation) など治療に結びつかない場合も多い。さらには、一つのがん結節の中でも遺伝子変異パターンの異なる細胞集団がモザイク状に存在することも指摘されてきており、がん研究は一つの複雑系解析となっている。今後、AI 技術を用いた新しい研究手法による基礎研究成果の蓄積が望まれる。それを踏まえたトランスレーショナルリサーチが進み、難治がんである膵癌に対する新規治療法の

開発に期待しつつ、現在の集学的治療選択肢の中で、眼前の患者さんにとって最適な治療を提供することに努めたい。

参考文献

- 1) Burris HA 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(6) : 2403-13
- 2) Moore MJ 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 Trial Group J Clin Oncol. 2007 ; 25(15) : 1960-6
- 3) Conroy T et. al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Eng J Med. 2011 ; 64(19) : 1817-25

- 4) Ueno H et. al. Randomized Phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan : GEST study. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31(13) : 1640-8
- 5) Von Hoff et. al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Eng J Med.* 2013 ; 369(18) : 1691-703
- 6) Golan T et. al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer.* 2014 ; 111(6) : 1132-8
- 7) Golan T et. al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Eng J Med.* 2019 ; 381(4) : 317-327
- 8) Wang-Gillam A et.al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1) : a global, randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 ; 387(10018) : 545-557
- 9) Wang-Gillam A et. al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer : Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer.* 2019 ; 108 : 78-87
- 10) Perri G et. al. Response and Survival Associated with First-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine and nab-Paclitaxel Chemotherapy for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2020 ; 155(9) : 832-839
- 11) Ikeda M et. al. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 ; 85(1) : 163-9
- 12) Kawashiro S et. al. Multi-institutional Study of Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer : Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1403 Pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 ; 101(5) : 1212-1221
- 13) Terashima K et. al. A phase I / II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol.* 2012 ; 103(1) : 25-31
- 14) Le DT et. al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 ; 357(6349) : 409-413
- 15) Motoi F et. al. Randomized phase II / III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer. (Prep-02 / JSAP-05) *Jap J Clin Oncol.* 2019 ; 49(2) : 190-194
- 16) 膵癌診療ガイドライン 2019年版 日本膵臓学会・膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 金原出版
- 17) Nagakawa Y et. al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer : Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2019 ; 26(6) : 1629-1636

- 18) Strobel O et. al. Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, "unresectable" pancreatic cancer. *Surgery* 2012 ; 152(3 Suppl 1) : S33-42
- 19) Rombouts SJ et. al. Systemic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 ; 23(13) : 4352-4360
- 20) Neoptolemos JP et. al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4) : a multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 ; 389(10073) : 1011-1024
- 21) Conroy T et. al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379(25) : 2395-2406
- 22) Uesaka K et. al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer : a phase 3, open-label, randomized, non-inferiority trial (JSAP 01). *Lancet.* 2016 ; 388(10041) : 248-57

