

CQ37:切除不能胆道癌に対するファーストラインの化学療法は何か？
に追記

GC療法に抗PD-L1抗体であるデュルバルマブを上乗せする3剤併用療法（GCD療法）と、GC療法+プラセボの国際共同無作為化二重盲検第III相試験（TOPAZ-1）が、未治療、あるいは、根治切除後または術後補助療法終了から6か月以降に再発した、治癒切除不能な胆管癌・胆嚢癌を対象に実施された。GCD療法はデュルバルマブをGC療法に上乗せし、最大8サイクル投与後、デュルバルマブ単独を4週間隔で投与した。中間解析の結果、GC療法に対するGCD療法の全生存期間のハザード比が0.80（95%信頼区間:0.66-0.97）であり、GCD療法の優越性が証明された²⁰⁾。有害事象としては、GCD群に免疫関連有害事象が多く発現していたが、全グレードで12.7%、グレード3以上は2.4%と忍容可能であった。これらの結果、デュルバルマブは2022年に「治癒切除不能な胆道癌」に対して保険適用となった。

GC療法に抗PD-1抗体であるペムブロリズマブを上乗せする3剤併用療法（GCP療法）と、GC療法+プラセボの国際共同無作為化二重盲検第III相試験（KEYNOTE-966）が、未治療、あるいは、根治切除後かつ補助療法終了から6か月以降に再発した、治癒切除不能な胆管癌・胆嚢癌を対象に実施された。KEYNOTE-966試験では、ペムブロリズマブをGC療法に上乗せし、最大8サイクル投与後、ゲムシタビンとペムブロリズマブ両剤を継続した点がTOPAZ-1試験と異なる。最終解析の結果、GC療法に対するGCP療法の全生存期間のハザード比が0.83（95%信頼区間:0.72-0.95）であり、GCP療法の優越性が証明された²¹⁾。有害事象としては、GCP群に免疫関連有害事象が多く発現していたが、全グレードで22%、グレード3以上は7%と忍容可能であった（2023年5月現在、ペムブロリズマブは治癒切除不能な胆道癌に対して保険未収載）。

推奨、エビデンスレベルについては、現在、委員会で検討中であり、第4版に反映させる予定である。

文献

20. Oh D, Ruth HA, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evidence; 1(8): EVIDOa2200015.

21. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn R, Furuse J, Ren Z et al: Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2023.(epub ahead of print; 10.1016/s0140-6736(23)00727-4)

上記記載に一部誤りがありました。ご迷惑をお掛けしたことをお詫び申し上げますとともに、下記の通り訂正いたします。

1段落8行目

【誤】12.4%

【正】12.7%

2段落6行目

【誤】GCD療法

【正】GCP療法

CQ38：切除不能胆道癌に対するセカンドラインの化学療法はなにか？

に追記

また、fibroblast growth factor receptor 2 (*FGFR2*)遺伝子の融合/再構成のみられる胆管癌患者では *FGFR* 阻害薬ペミガチニブが高い奏効割合を示すことが報告されている。少なくとも1種類以上の前治療で病勢進行を認めた *FGFR2* の融合/再構成を有する局所進行・転移性胆管癌におけるペミガチニブを評価した単群の国際共同第II相試験(FIGHT-202)では、最終的に肝内胆管癌106例、肝外胆管癌1例の107例が登録され、奏効割合は35.5% (CR3例、PR35例)、病勢コントロール割合は82%、無増悪生存期間中央値が6.9ヶ月とされている²¹⁾。これらの結果、ペミガチニブは2021年に「がん化学療法後に増悪した*FGFR2*融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌」に対して保険適用となった。*FGFR2*融合遺伝子は、胆道系腫瘍のなかで肝内胆管癌特異的に13~13.6%の症例で認められたとの報告^{22,23)}がある一方、本邦での多施設共同観察研究(PRELUDE study)では、*FGFR2*融合/再構成は7.4% (272例中20例)の肝内胆管癌症例に加え、3.6% (83例中3例)の肝門部領域胆管癌でも認められた²⁴⁾としている。遠位胆管癌・胆嚢癌・乳頭部癌で*FGFR2*融合/再構成がみられたとする報告はほとんどない。したがって、化学療法一次治療で不応となり増悪した、特に肝内胆管癌・肝門部領域胆管癌では*FGFR2*融合遺伝子を調べ、陽性の場合にはペミガチニブを用いることができる。

さらに、neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*)融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌に対し、2019年にエヌトレクチニブが、2021年にラロトレクチニブが保険収載された。*NTRK*融合遺伝子は、MSI-Hと同様に臓器横断的にみられる遺伝子変異であるが、胆道癌・胆管癌でも0.15~0.18%にみられると報告されている²⁵⁾。1例の胆管癌を含む54例の*NTRK*融合遺伝子陽性進行・再発固形癌に対するエヌトレクチニブの第I相臨床試験(STARTRK-1、ALKA-372-001)と第II相試験(STARTRK-2)の統合解析では、奏効割合が57% (CR4例、PR27例(胆管癌1例含む))、病勢コントロール割合は74%と報告され²⁶⁾、また、2例の胆管癌を含む153例の*NTRK*融合遺伝子陽性進行・再発固形癌に対するラロトレクチニブの第I相臨床試験(成人、NCT02122913)、第I/II相試験(小児、NCT02637687)、第II相試験(成人・小児、NCT02576431)の統合解析では、奏効割合が79% (CR24例、PR97例(胆管癌1例含む))、病勢コントロール割合は91%と報告されており²⁷⁾、標準的な治療が困難な*NTRK*融合遺伝子陽性進行・再発胆道癌に対し、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブを用いることができる。

推奨、エビデンスレベルについては、現在、委員会で検討中であり、第4版に反映させる予定である。

- 21) Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:671-685.
- 22) Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shirota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014;59:1427-1434.
- 23) Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatazis G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:1630-1638.
- 24) Maruki Y, Morizane C, Arai Y, Ikeda M, Ueno M, Ioka T, et al. Molecular detection and clinicopathological characteristics of advanced/recurrent biliary tract carcinomas harboring the *FGFR2* rearrangements: a prospective observational study (PRELUDE Study). *J Gastroenterol* 2021;56:250-260.
- 25) Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions. *Ann Oncol* 2020;31:861-872.
- 26) Doebele RC, Driilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, 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.
- 27) Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, 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.

CQ39：術後補助化学療法は行うべきか？

に追記

5) ASCOT(JCOG1202)試験

肝内胆管癌を含む切除可能胆道癌を対象にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合薬 (S-1) の術後補助療法に関する有効性を検証した本邦の第 III 相試験の結果が、2022 年の ASCO にて報告された。根治切除後の胆道癌患者 440 例の ITT 解析で、手術単独群の 3 年生存率が 67.6%であったのに対し、S-1 群では 77.1%、HR 0.694 (95%CI: 0.514-0.935、 $P = 0.008$)と有意な全生存期間の延長が認められた。今後、S-1 が術後補助療法の標準治療になると考えられる。

推奨、エビデンスレベルについては、現在、委員会で検討中であり、第 4 版に反映させる予定である。

9) Ikeda M, Nakachi K, Konishi M, Nomura S, Katayama H, Kataoka T, et al. Adjuvant S-1 versus observation in curatively resected biliary tract cancer: A phase III trial (JCOG1202: ASCOT). J Clin Oncol 2022; 40 suppl.:382.