

Table 3. Efficacy at recommended dose

Therapeutic outcome		
Median survival time	7.1 months	(95% CI, 6.1–8.6)
1 year survival rate	14.3%	(95% CI, 1.3–27.2)
Progression free survival	3.2 months	(95% CI, 1.7–4.6)
Tumor response		
Response rate	25.0%	(95% CI, 10.7–44.9)
Complete response (<i>n</i>)	0	
Partial response (<i>n</i>)	7	
Minor response (<i>n</i>)	0	
No change (<i>n</i>)	10	
Progressive disease (<i>n</i>)	10	
Not evaluable (<i>n</i>)	1 ^a	
Clinical benefit response ^b	27.3%	(95% CI, 6.0–61.0)

CI, confidence interval.

^aOne patient discontinued due to early death and could not be evaluated for antitumor effects.

^bEleven patients were evaluable.

10 patients (35.7%) had stable disease and 10 patients (35.7%) had progressive disease. Tumor response was not determined in one patient due to a serious adverse event (hepatic dysfunction), which made it necessary for this patient to discontinue the study early.

Three of the 11 patients who met the CBR analysis criteria showed improvement in CBR for an overall improvement rate of 27.3% (95% CI: 6.0–61.0%). In all 3 patients, KPS was unchanged but pain intensity was reduced. Of the remaining eight patients, CBR was unchanged in three patients and aggravated in five patients.

DISCUSSION

Despite worldwide agreement about the role of gemcitabine as a first-line agent in advanced pancreatic cancer, therapies that can achieve more significant survival advantage are needed because the prognosis of patients with this disease remains very poor. Several phase II clinical trials combining gemcitabine with 5-FU have been performed using different sequences and schedules of administration (6–9,20–31). A review of the various combination regimens of gemcitabine and 5-FU used in these studies for the treatment of advanced pancreatic cancer found them to be well tolerated (32), although adding weekly intravenous bolus 5-FU to weekly gemcitabine did not confer a significant survival benefit in a randomized trial (10). This finding may be related to the power of the study or the mode of administration of 5-FU rather than to a lack of activity of 5-FU, and it may be possible that giving continuous infusional 5-FU would increase the efficacy of the regimen sufficiently to reach both clinical and statistical significance.

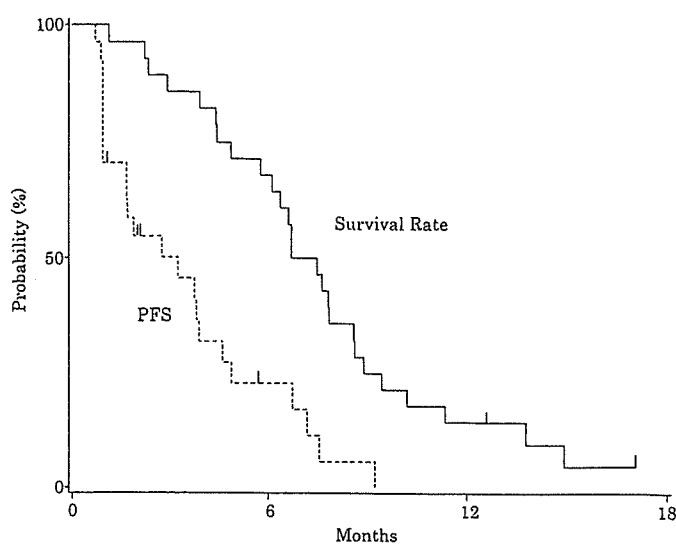


Figure 1. Survival rate and progression free survival (PFS) at recommended dose.

The primary objective of this trial was to find a recommended dosage of infusional 5-FU for use in combination with gemcitabine and to evaluate its efficacy and toxicity in Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. Based on the results of our trial (Step 1), we found the recommended dosage to be 5-day continuous infusional 5-FU at 400 mg/m²/day (Level 0). DLT findings seen in three of the six patients given 5-FU at 500 mg/m²/day (Level 1) ruled this out as a recommended dosage. Neutropenia, which was observed as DLT in two patients at Level 1, was common in this combination. However, stomatitis and esophagitis in the remaining one patient, both of which were considered DLT and were also consistent with the toxicity profiles of 5-FU, might have been aggravated by Sjogren syndrome in this patient.

In 28 patients at the recommended dosage level, the most common toxicities were myelosuppression, liver dysfunction, appetite loss and nausea, all of which are well known as toxicities of these two agents. Four patients discontinued the treatment due to Grade 4 appetite loss, Grade 3 infection, and Grade 3 hepatic dysfunction, although most of these adverse reactions were transient and the overall toxicity profile in this regimen was acceptable. There appears to be no cumulative toxicity.

At the recommended dosage level, there was a 25% objective response rate with a 1-year survival rate of 14.3% and a median survival of 7.1 months. With respect to CBR, 3 of 11 evaluable patients (27.3%) showed a quality of life improvement. Compared with other reports of single-agent studies of gemcitabine or 5-FU, these results imply an additional benefit for the use of this scheme. Although the activity of this regimen seems to be consistent with results reported from previous studies that used infusional 5-FU in combination regimens (20–31), most of these have been associated with only a modest increase in response rate and/or survival. However, a definitive judgment of the superiority of this

combination is difficult because the majority of the data, including our results, represent only phase I or II trial outcomes.

Recently, Costanzo et al. (33) randomized patients with advanced pancreatic cancer to infusional 5-FU plus gemcitabine versus gemcitabine alone in a randomized phase II study. The results did not support better activity of the combination over gemcitabine alone. The overall response rate was 8% for gemcitabine alone and 11% for the combination, and the median survival time was 31 weeks and 30 weeks, respectively. Riess et al. (34) conducted a phase III study to compare the combination of gemcitabine and 5-FU administered as a continuous 24-h infusion, modulated by folinic acid, with gemcitabine monotherapy. This study also failed to demonstrate any benefit of the combination in terms of overall survival or time to tumor progression despite a manageable safety profile.

The concept of continuous 5-FU administration is evolving with the introduction of oral fluoropyrimidines. Herrmann et al. (35) compared the combination of gemcitabine plus capecitabine with gemcitabine alone in a randomized phase III study. However, no differences were observed with regard to response rate, progression free survival or overall survival. Recently, Cunningham reported a statistically significant survival benefit of capecitabine and gemcitabine combination over gemcitabine, although the role of fluoropyrimidines in the combination with gemcitabine remains controversial because the difference in the median survival time was only 1.4 months (36).

In conclusion, the regimen in the present study appears to be a moderately effective palliative treatment with a low toxicity profile for Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. Since randomized trials failed to demonstrate a meaningful survival benefit for combinations of gemcitabine with fluoropyrimidine, including bolus 5-FU, infusional 5-FU and oral fluoropyrimidines such as capecitabine, caution should be taken before planning phase III studies until more promising regimens have been confirmed in phase II studies.

Acknowledgments

This article is dedicated to the memory of Dr Okada, the principal investigator. This study was supported by Eli Lilly Japan who also supplied gemcitabine. The authors thank Ms Keiko Kondo for her valuable assistance in preparing the manuscript.

References

- Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
- Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Heelan RT, Brown TD, Flombaum CD, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994;12:29-34.
- Carmichael J, Fink U, Russell RC, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996;73:101-5.
- Schulz L, Schalhorn A, Wilmanns W, Heinemann V. Synergistic interaction of gemcitabine and 5-fluorouracil in colon cancer cells. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:251a.
- Ren Q, Kao V, Grem JL. Cytotoxicity and DNA fragmentation associated with sequential gemcitabine and 5-fluoro-2'-deoxyuridine in HT-29 colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 1998;4:2811-8.
- Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ, Flinker D, Blaszkowsky L, Harris JE, et al. A phase II study of gemcitabine and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer: an eastern cooperative oncology group study (E3296). *Oncology* 2000;58:215-8.
- Cascinu S, Silva RR, Barni S, Labianca R, Frontini L, Piazza E, et al. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 1999;80:1595-8.
- Jovtis S, Marantz A, Almira E, Balbiani L, Castilla L, Fein L, et al. Phase II trial of gemcitabine (GEM), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:S157.
- Pastorelli D, Pedrazzoli S, Sperti C, Vicario G, Scelzi E, Santarossa S, et al. Phase II trial with gemcitabine (GEM) + 5-fluorouracil (5-FU) in advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:284a.
- Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson III AB. 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;20:3270-5.
- Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301-8.
- Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Furuse J, Maru Y. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:7-12.
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA III, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7:347-53.
- Burris HA III, Moore MJ, Andersen JS, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
- Okusaka T, Okada S, Ishii H, Nose H, Nakasuka H, Nakayama H, et al. Clinical response to systemic combined chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin (FP therapy) in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:215-20.
- Aoki K, Okada S, Moriyama N, Ishii H, Nose H, Yoshimori M, et al. Accuracy of computed tomography in determining pancreatic cancer tumor size. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24:85-7.
- Japan Society for Cancer Therapy. Criteria for the evaluation of the clinical effects of solid cancer chemotherapy. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi* 1993;28:101-30.
- Shibuya M. Adverse drug reaction criteria of the Japan Society for Cancer Therapy. *Gan To Kagaku Ryōho* 1997;24:2036-41.
- Ueno H, Okada S, Okusaka T. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 2000;59:296-301.
- Alabiso O, Buosi R, Clerico M, Pampallona S, Friess H, Ludwig CU, et al. Preliminary results of a phase II study with gemcitabine and continuous infusion 5FU in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:A2331.
- Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L, Gravalos C, Diaz-Puente M, Hitt R, et al. Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:585-92.
- Rauch DP, Maurer CA, Aebi S, Pampallona S, Friess H, Ludwig CU, et al. Activity of gemcitabine and continuous infusion fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2001;60:43-8.
- Anchisi S, Delaloye B, Petite J, Laurencet FL, Ambord Ch, Obrist R. Gemcitabine and continuous infusion 5-FU is active and well tolerated in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;9:A1280H.
- Rodríguez-Lescure A, Carrato A, Massutí B, Garcia-Gomez J, Herrero J, Gallego J, et al. Phase I-II study of gemcitabine (GEM) and weekly

- 48-hour continuous infusion (CI) of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) in advanced exocrine pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A1145.
25. Oettle H, Arning M, Pelzer U, Arnold D, Stroszczyński C, Langrehr J, et al. A phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemo-naïve advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000;11:1267-72.
 26. Riedel C, Wein A, Wehler M, Lampert S, Fischer B, Hohenberger W, et al. High-dose 5-fluorouracil (FU) 24-h-infusion with gemcitabine (GEM): tolerable and efficient in palliative outpatient treatment of pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19: A1248.
 27. Kurtz JE, Kohser F, Negrier S, Trillet-Lenoir V, Walter S, Limacher JM, et al. Gemcitabine and protracted 5-FU for advanced pancreatic cancer. A phase II study. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1450-3.
 28. Rauch DP, Maurer CA, Aebi S, Pampallona S, Friess H, Ludwig CU, et al. Activity of gemcitabine and continuous infusion fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2001;60:43-8.
 29. Matano E, Tagliaferri P, Libroia A, Damiano V, Fabbrocini A, De Lorenzo S, et al. Gemcitabine combined with continuous infusion 5-fluorouracil in advanced and symptomatic pancreatic cancer: a clinical benefit-oriented phase II study. *Br J Cancer* 2000;82:1772-5.
 30. Zanon C, Alabiso O, Grosso M, Buosi R, Chiappino I, Clara R, et al. Intra-arterial continuous infusion for treatment of pancreatic and biliary tract cancer. *Int J Pancreatol* 2000;27:225-33.
 31. Maurel J, García López JL, León A, León A, Bretón JJ, Martos CF, et al. Phase II trial of gemcitabine (GEM) and 48-hour continuous infusion (CI) of 5-fluorouracil (5-FU) as first-line treatment for patients with locally advanced and metastatic exocrine pancreatic cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:A2290.
 32. Oettle H, Riess H. Gemcitabine in combination with 5-fluorouracil with or without folinic acid in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 2002;95:912-22.
 33. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, Massidda B, Mattioli R, Iop A, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer* 2005;93:185-9.
 34. Riess H, Helm A, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Moik M, Hammer C, et al. A Randomised, Prospective, Multicenter, Phase III Trial of Gemcitabine, 5-Fluorouracil (5-FU), Folinic Acid vs. Gemcitabine alone in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;24:LBA4009.
 35. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Saletti P, Bajetta E, et al. Gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;24:LBA4010.
 36. Cunningham D, Chmi I, Stocken D, Davies C, Dunn J, Valle J, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:12.

Evaluation of Acute Intestinal Toxicity in Relation to the Volume of Irradiated Small Bowel in Patients Treated with Concurrent Weekly Gemcitabine and Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer

YOSHINORI ITO¹, TAKUJI OKUSAKA², YOSHIKAZU KAGAMI¹, HIDEKI UENO², MASAFUMI IKEDA², MINAKO SUMI¹, ATSUSHI IMAI¹, NAOKO FUJIMOTO¹ and HIROSHI IKEDA¹

¹Radiation Oncology Division and ²Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Abstract. *Background:* Treatment of concurrent gemcitabine and radiotherapy for pancreatic cancer was reported to have a higher rate of severe acute intestinal toxicity. This study evaluated the acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel and other factors using dosimetric analyses in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine-based chemoradiotherapy. *Materials and Methods:* The patient population was derived from a phase II trial of concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Gemcitabine was administered weekly at a dose of 250 mg/m². The total dose was 50.4 Gy in 28 fractions using a four-field conformal technique. A dose-volume histogram was generated for the small bowel, colon and planning target volume (PTV) and dosimetric parameters were recorded. Correlations between the acute intestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel and other factors were evaluated. *Results:* Forty-two patients enrolled between July 2001 and July 2002 were analyzed. Grade 3+ acute intestinal toxicities were observed in twenty-four (62%) patients. There was no correlation between the acute intestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel. However, the total volume of PTV was shown to be significantly correlated with the development of Grade 3+ acute intestinal toxicity ($p=0.021$). *Conclusion:* The volume of irradiated small bowel did not directly influence the acute intestinal toxicity, but only the volume of PTV significantly correlated with severe acute intestinal toxicity.

Correspondence to: Yoshinori Ito, Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. Tel: +81-3-3542-2511, Fax: +81-3-3542-3815, e-mail: yito@ncc.go.jp

Key Words: Pancreatic cancer, chemoradiotherapy, gemcitabine, intestinal toxicity.

Pancreatic cancer is usually diagnosed as an unresectable locally advanced or metastatic disease in most patients. In patients with locally advanced pancreatic cancer, chemoradiotherapy has been commonly used as a standard treatment since it was recognized that radiotherapy with concurrent 5-fluorouracil (5-FU) prolonged survival when compared to radiotherapy or chemotherapy alone (1-3). Various novel agents and radiation schedules have been examined in clinical trials to improve the efficacy of the treatment (4).

Gemcitabine is a novel deoxycytidine analog with a broad spectrum of antitumor activity against a variety of solid tumors, including pancreatic cancer, which has demonstrated greater clinical benefit and survival compared with 5-FU in patients with advanced pancreatic cancer (5). Gemcitabine has also been shown to be a potent radiosensitizer in human pancreatic cancer (6-8). Therefore, concurrent gemcitabine and radiotherapy are currently being examined in clinical trials, suggesting that the combination of radiotherapy and gemcitabine may improve survival in patients with locally advanced pancreatic cancer (9-13).

However, significant acute intestinal toxicity (AIT) in the treatment of concurrent gemcitabine and radiotherapy was reported compared with concurrent 5-FU and radiotherapy (9, 10, 14). In rectal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy, a significant relationship between the intestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel is well recognized from the results of examinations using small bowel contrast and orthogonal radiographs to calculate the volume of small bowel in the high-dose volume (15-17) and more accurately three-dimensional (3D) treatment-planning tools (18). However, it has not been reported whether the volume of irradiated small intestine is related to the degree of AIT in patients treated with concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. The purpose of this study was to evaluate the AIT in relation to

the volume of irradiated small bowel and to other factors using dosimetric analyses in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer.

Materials and Methods

Patient population. The patient population for this study was derived from a phase II trial of concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer at the National Cancer Center Hospital (19). Eligibility criteria for this phase II trial included histologically or cytologically confirmed nonresectable adenocarcinoma, 20-74 years of age, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2, no evidence of distant metastasis, adequate hematological function (hemoglobin ≥ 10 g/dl, leukocytes ≥ 4000 mm³, neutrophils > 2000 mm³, and platelets ≥ 100000 mm³), adequate hepatic function (serum total bilirubin ≤ 2.0 mg/dl, and serum transaminase (aspartate aminotransferase (AST)/ alanine aminotransferase (ALT) < 2.5 times the upper normal limit (UNL), adequate renal function (serum creatinine within normal limit) and written informed consent.

Treatment details and dosimetric analysis. Gemcitabine was administered intravenously over 30 min starting 2 h before radiotherapy, weekly for 6 weeks, at a dose of 250 mg/m², which had been previously determined in a phase I trial in our hospital (20). When grade 3 hematological toxicity, serum creatinine of 1.5-2.0 times UNL, total bilirubin level of 3.0-5.0 times UNL, serum AST/APT of 5.0-10 times UNL and/or grade 2 non-hematological toxicity (excluding nausea, vomiting, anorexia, fatigue, constipation, alopecia and dehydration) were observed, gemcitabine administration was omitted and postponed to the next scheduled treatment days.

Radiotherapy was delivered via a racetrack microtron (MM50, Scanditronix, Uppsala, Sweden) with a 25 MV X-rays. All patients had treatment planning computed tomography (CT) scans (X-vision, Toshiba, Tokyo, Japan), 5 mm thickness with a 5 mm slice interval, with oral small bowel contrast. The clinical target volume (CTV) included the primary tumor, nodal involvement detected by CT scan, and draining and para-aortic lymph nodes. The planning target volume (PTV) was defined as CTV plus a 10 mm margin in the lateral direction and a 10-20 mm margin in the cranio-caudal direction. Four-field techniques (anterior, posterior and opposed lateral fields) were used. The spinal cord dose was maintained below 45 Gy and $\geq 50\%$ of the liver was limited to ≤ 30 Gy, $\geq 50\%$ of both kidneys were limited to ≤ 20 Gy. The prescription dose was 50.4 Gy, delivered in 1.8 Gy daily fractions. FOCUS (version 3.2.1, CMS, St. Louis, MO, USA) was used as a radiotherapy treatment planning system. The individual loops of small bowel and colon were delineated on each slice of the planning CT scan from the upper end level of the liver to the lower end level of the kidneys. The volumes of small bowel receiving doses between 5 and 45 Gy were recorded from DVH at 5-Gy intervals.

Toxicity assessment. Patients were evaluated at least weekly during radiotherapy, prospectively. National Cancer Institute common toxicity criteria, version 2.0, were used for toxicity assessment. AIT was defined as any toxicity that could be related to the small bowel, which included nausea, vomiting, anorexia and diarrhea, according

Table I. Patient characteristics.

Characteristic	No. of patients (N=42)
Gender	
male	19
female	23
Age, years	
range	43-73
median	59
Performance status	
0	12
1	30
Tumor size, cm	
range	2.0-10.0
median	4.0
Tumor site	
head	20
body-tail	22

to the previous report for rectal cancer (17) and \geq grade 3 was considered severe toxicity.

Statistical analysis. For each 5-Gy dose level from 5 to 45 Gy, an association between the volume of small bowel irradiated and grade 3+ AIT was analyzed. The differences in mean small bowel volume irradiated to each 5-Gy dose level from 5 to 45 Gy were assessed using the *t*-test for the equality of means. Univariate analysis comparing the clinical and treatment factors and grade 3+ AIT was performed using the Fisher's exact test. *P*-values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Forty-two patients were enrolled in a phase II trial between July 2001 and July 2002, and all patients were entered in this study. The patient characteristics are shown in Table I. Forty patients completed the planned radiotherapy (50.4 Gy). Two patients discontinued radiotherapy. One patient stopped at 30.6 Gy because of duodenal bleeding and another patient stopped at 45.0 Gy because of refusal due to general fatigue. The number of times gemcitabine was administered was 6 times in 17 patients, 5 times in 15 patients, 4 times in 6 patients, 3 times in 2 patients and 2 times in 2 patients. Grade 3 and grade 4 non-hematological toxicities were observed in 31% and 33% of patients, respectively. Overall, the maximum AIT encountered during radiotherapy was grade 0 in 4 patients (9.5%), grade 1 in 9 patients (21.4%), grade 2 in 3 patients (7.2%), grade 3 in 12 patients (28.6%) and grade 4 in 14 patients (33.3%). Median and range values of the dosimetric parameters of small bowel, colon and PTV are shown in Table II. The volume of irradiated small bowel ranged from 43 cm³ to 552 cm³, with a median value of 251 cm³ and the volume of

Table II. Median and range values of dosimetric parameters.

Parameter	Median	Range
Small bowel		
total volume, cm ³	274	47-663
irradiated volume, cm ³	251	43-552
max dose, cGy	5072	3079-5229
mean dose, cGy	1485	376-2915
Colon		
total volume, cm ³	403	120-714
irradiated volume, cm ³	397	117-686
max dose, cGy	5028	1975-5221
mean dose, cGy	1516	633-2848
Planning target volume		
total volume, cm ³	555	357-1215
max dose, cGy	5120	3106-5275
mean dose, cGy	4948	3002-5045

Table III. Volume of irradiated small intestine at each 5-Gy dose level between 5 and 45 Gy vs. the degree of acute intestinal toxicity (mean \pm SE, cm³).

RT dose level (Gy)	Grade 0-2 toxicity	Grade 3-4 toxicity	p-value
5	169 \pm 99	182 \pm 99	0.669
10	150 \pm 94	161 \pm 92	0.707
15	140 \pm 90	148 \pm 90	0.787
20	64 \pm 41	66 \pm 50	0.873
25	53 \pm 36	55 \pm 42	0.879
30	49 \pm 33	50 \pm 40	0.910
35	43 \pm 27	45 \pm 36	0.864
40	38 \pm 23	41 \pm 32	0.786
45	32 \pm 20	35 \pm 28	0.715

PTV ranged from 357 cm³ to 1215 cm³, with a median value of 555 cm³, corresponding to a cube of 8.2 cm on a side. The average volume of small bowel irradiated at each 5-Gy dose level between 5 and 45 Gy are shown in Table III.

The average volume of small bowel irradiated at each dose level was not significantly different between the group of grade 3+ AIT and the group of grade 0-2 AIT by the *t*-test for equality of means. The relationships between grade 3+ AIT and clinical factors are shown in Table IVa. No significant correlation was seen between grade 3+ AIT and clinical factors, including age, performance status, tumor size, tumor site, and number of times gemcitabine was administered. The relationships between grade 3+ AIT and the calculated parameters are shown in Table IVb. No significant correlation was seen between grade 3+ AIT and the volume of small bowel irradiated or other parameters regarding the small bowel and the colon. However, the total volume of PTV was shown to be significantly

Table IVa. Univariate analysis of clinical and treatment factors related to the development of \geq grade 3 acute intestinal toxicity.

Characteristic	n	% toxicity	p-value*
Gender			
male	19	63.2%	>0.999
female	23	60.9%	
Age, years			
<60	22	54.5%	0.355
\geq 60	20	70.0%	
PS			
0	12	41.7%	0.158
1	30	70.0%	
Tumor size, cm			
\leq 4	22	54.5%	0.355
>4	20	70.0%	
Tumor Site			
head	20	65.0%	0.758
body-tail	22	59.1%	
Number of times gemcitabine was administered			
<5	10	80.0%	0.270
\geq 5	32	56.3%	

*Fisher's exact test.

Table IVb. Univariate analysis of calculated parameters related to the development of \geq grade 3 acute intestinal toxicity.

Characteristic	n	% toxicity	p-value*
Small bowel			
irradiated volume, cm ³			
<250	18	66.7%	0.750
\geq 250	24	58.3%	
max dose, cGy			
<5100	30	60.0%	0.740
\geq 5100	12	66.7%	
mean dose, cGy			
<1500	22	63.6%	>0.999
\geq 1500	20	60.0%	
Colon			
irradiated volume, cm ³			
<400	22	59.1%	0.758
\geq 400	20	65.0%	
max dose, cGy			
<5000	16	68.8%	0.530
\geq 5000	26	57.7%	
mean dose, cGy			
<1500	21	66.7%	0.751
\geq 1500	21	57.1%	
Planning target volume			
total volume, cm ³			
<500	16	37.5%	0.021
\geq 500	26	76.9%	

*Fisher's exact test.

correlated with the development of grade 3+ AIT ($p=0.021$). The highest incidence of grade 3+ AIT was in patients with the volume of PTV ≥ 500 cm³, corresponding to a cube of 7.9 cm on a side.

Discussion

We evaluated the relationship between the AIT and the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent gemcitabine and radiotherapy for pancreatic cancer and univariate analysis revealed that the volume of irradiated small bowel, which was significantly related to AIT in the treatment of rectal cancer, did not correlate to the AIT here. Minsky *et al.* reported a significant relationship between AIT and the volume of irradiated small bowel in patients with rectal cancer treated with concurrent 5-FU-based chemotherapy and pelvic radiotherapy (17). Orthogonal radiographs were used to calculate the volume of small bowel within the treated volume, using the sum of the anterior-posterior film volume and the lateral film volume. The volume of small bowel in the pelvic radiation field was greater for patients who experienced grade 3+ AIT (441 ± 153 cm³) compared with those who experienced grade 0-2 acute intestinal toxicity (230 ± 43 cm³). Baglan *et al.* reported a strong dose-relationship for the development of grade 3+ AIT in patients treated with concurrent 5-FU based chemoradiotherapy for rectal cancer using three-dimensional (3D) treatment planning tools, the same as our method (18). A highly significant association was found between the development of grade 3+ AIT and the average volume of small bowel irradiated to each 5-Gy dose level between 5 and 40 Gy ($p < 0.001$). The volume of small bowel that received at least 15 Gy (V15) was strongly associated with the degree of AIT.

The present report represents the first analysis of AIT using dosimetric analysis in pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. In this study, the patient population and treatment schedule was more homogeneous compared with previous reports for rectal cancer and toxicities were evaluated prospectively, because all patients entered in this analysis were previously enrolled in a clinical trial. The reasons for the different results regarding AIT and the volume of irradiated small bowel between rectal cancer and pancreatic cancer could be several. First, the agent of chemotherapy in the combination of radiotherapy was different between the two groups. In previous reports for rectal cancer, 5-FU based chemotherapy was used, while in our study for pancreatic cancer, gemcitabine was used. An *in vivo* study showed that there was markedly increased normal tissue toxicity, such as jejunal mucosa, when gemcitabine was given more than once a week in combination with radiotherapy (21). Second, the volume of irradiated stomach and duodenum may be related to the

AIT in part, since in the treatment of pancreatic cancer the upper abdomen is irradiated and the stomach and duodenum are usually included in the treated volume. However, in this study we did not evaluate the volume of irradiated stomach since it was difficult to evaluate the volume of stomach, exactly, due to the great variation in volume depending on the time of day compared with the small bowel and colon. We also did not evaluate the volume of irradiated duodenum. Because most of the duodenum was included in the radiation field with prophylactic regional lymph node area, the volume of irradiated duodenum was considered similar among the patients.

We found that the PTV was significantly associated with severe AIT. This result indicates that a larger treated volume affects a large volume of normal tissue, not just the small bowel. Recently, in an attempt to decrease the toxicity in the treatment of gemcitabine-based chemoradiotherapy, researchers at the University of Michigan and M.D. Anderson Cancer Center performed and recommended radiation treatment planning, which set only the gross tumor in the target volume without a prophylactic regional lymph node area (11, 14, 22). These authors reported that the PTV ranged from 134 cm³ to 465 cm³, with a median value of 255 cm³, corresponding to a cube of only 6.3 cm on a side, which was much smaller compared with conventional radiotherapy and patients were able to tolerate the treatment (22). Our result that the smaller PTV (< 500 cm³, corresponding to a cube of 7.9 cm on a side) had less acute intestinal toxicity supports their recommendation. However, the efficacy of treatment without prophylactic regional lymph node irradiation should be evaluated in clinical trials and a longer follow-up is needed.

In conclusion, the volume of irradiated small bowel did not directly influence the AIT in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. However, only the PTV significantly correlated with severe AIT. Reducing the treated volume, *e.g.*, by omitting prophylactic regional lymph node irradiation, seemed to result in decreased AIT when patients were treated concurrently with gemcitabine-based chemoradiotherapy.

References

- 1 The Gastrointestinal Tumor Study Group: A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 189: 205-208, 1979.
- 2 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* 48: 1705-1710, 1981.

- 3 The Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80: 751-755, 1988.
- 4 Okada S. Non-surgical treatments of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 4: 257-266, 1999.
- 5 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* 15: 2403-2413, 1997.
- 6 Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM *et al.*: Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 867-872, 1996.
- 7 Shewach DS and Lawrence TS: Gemcitabine and radiosensitization in human tumor cells. *Invest New Drugs* 14: 257-263, 1996.
- 8 van Putten JWG, Groen HJM, Smid K *et al.*: End-joining deficiency and radiosensitization induced by gemcitabine. *Cancer Res* 61: 1585-1591, 2001.
- 9 Talamonti MS, Catalano PJ, Vaughn DJ *et al.*: Eastern Cooperative Oncology Group Phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreas cancer: a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol* 18: 3384-3389, 2000.
- 10 Wolff RA, Evans DB, Gravel DM *et al.*: Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 7: 2246-2253, 2001.
- 11 McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I *et al.*: Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 19: 4202-4208, 2001.
- 12 Poggi MM, Kroog GS, Russo A *et al.*: Phase I study of weekly gemcitabine as a radiation sensitizer for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 670-676, 2002.
- 13 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* 34: 107-116, 2003.
- 14 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* 52: 1293-1302, 2002.
- 15 Herbert SH, Solin LJ, Hoffman JP *et al.*: Volumetric analysis of small bowel displacement from radiation portals with the use of a pelvic tissue expander. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 885-893, 1993.
- 16 Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA *et al.*: A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 1565-1573, 1986.
- 17 Minsky BD, Conti JA, Huang Y *et al.*: Relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 13: 1409-1416, 1995.
- 18 Baglan KL, Frazier RC, Yan D *et al.*: The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 176-183, 2002.
- 19 Okusaka T, Ito Y, Ueno H *et al.*: Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 91: 673-677, 2004.
- 20 Ikeda M, Okada S, Tokuyue K *et al.*: A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 86: 1551-1554, 2002.
- 21 Mason KA, Milas L, Hunter NR *et al.*: Maximizing therapeutic gain with gemcitabine and fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 1125-1135, 1999.
- 22 Muler JH, McGinn CJ, Normolle D *et al.*: Phase I trial using a time-to-event continual reassessment strategy for dose escalation of cisplatin combined with gemcitabine and radiation therapy in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22: 238-243, 2004.

Received May 12, 2006
Accepted June 26, 2006

内科の立場から

奥坂拓志 上野秀樹 池田公史
森実千種¹⁾

要旨：膵癌患者の予後の改善のためには、より有効な非手術療法の確立が必須である。症状緩和効果と延命効果を有し、毒性の比較的軽微な gemcitabine の登場以来、膵癌の治療開発に対する関心は急速に高まっている。現在、膵癌の病態に基づく新しい薬剤の基礎的研究や臨床試験が国内外で精力的に行われている。最近 gemcitabine 単独治療を上回る併用療法の大規模比較試験成績も発表されており、今後膵癌の非手術療法は急速に変化していくことが予想される。

索引用語：切除不能膵癌、化学療法、gemcitabine、無作為化比較試験、2次治療

はじめに

わが国の膵癌による死亡数は年々増加傾向にあり、2004年(平成16年)には22260人と肺癌、胃癌、大腸癌、肝癌についで第5位となっている。膵癌は最も難治な疾患の1つであるが、その主な原因は多くの患者が診断時にすでに切除不能な進行例であることや、切除例であっても高率に早期再発をきたすためである。膵癌患者の予後の改善には、これらの切除不能例や術後再発例に対する有効な非手術療法の確立が必須である。膵癌に対する非手術療法の開発は現在国内外で精力的に進められており、臨床、基礎研究をはじめさまざまな領域からの関心が急速に高まっている分野である。本稿では切除不能膵癌に対する治療の現状と最近の臨床試験成績を紹介し、今後の展望についても触れたい。

1 切除不能膵癌に対する標準治療

1. 局所進行膵癌に対する標準治療

画像上明らかな遠隔転移は認めないが、腹腔動脈、上腸間膜動脈などの重要血管への浸潤のため切除が困難な局所進行例に対しては、海外での臨

床試験の結果、化学放射線療法が化学療法単独あるいは放射線療法単独に比べ生存期間が有意に良好であるとされ、標準治療と位置づけられている^{1)~3)}。化学放射線療法の放射線は50~60GyのX線を体外より分割照射し、化学療法剤は5-FUが用いられている。これらの比較試験では5-FUはボラスで投与されているが、現在はその作用機作などを考慮し持続静注にて投与する方法が主流となっている⁴⁾。

化学放射線療法の延命効果を示した比較試験は1969年から1988年に報告された比較的古い臨床試験である。Gemcitabineはこれらの試験の後に登場し、これまでに化学放射線療法とgemcitabineとの比較試験は報告されていない。そのためgemcitabineを用いた化学療法を局所進行膵癌に対する標準治療とするにはエビデンスが不十分ではあるが、gemcitabineによる化学療法単独治療を局所進行例に対する治療選択肢の1つとしている施設もある。その根拠としては、局所進行例と遠隔転移例の両者を対象として含む臨床試験のサブグループ解析において、局所進行例に対し

1) 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科

Non-surgical treatment for pancreatic cancer

Takuji OKUSAKA, Hideki UENO, Masafumi IKEDA and Chigusa MORIZANE¹⁾

1) Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital

gemcitabine を用いた化学療法が10カ月前後の生存期間中央値を示しており、化学放射線療法に匹敵する効果が期待されていることや、gemcitabine による化学療法は化学放射線療法に比べて、重篤な副作用が比較的少なく外来治療が可能であることなどがあげられる。

2. 遠隔転移例に対する標準治療

米国とカナダで実施された比較試験において gemcitabine が5-FU に比べ生存期間、症状緩和効果を有意に凌駕したことが1997年に報告された⁷⁾。その後、分子標的治療薬である marimastat との比較試験⁸⁾、BAY12-9566 との比較試験⁹⁾のいずれの試験においても gemcitabine は有意に良好な遠隔成績を示している。

Gemcitabine は2001年にわが国でも膀胱癌に対する適応拡大が認められ、本邦においても遠隔転移例に対する標準治療薬として広く用いられている¹⁰⁾。Gemcitabine は好中球減少にともなう敗血症や間質性肺炎などの重篤な副作用も報告されているがその頻度は極めて少なく、一般的に副作用は軽微で外来での治療が可能である。化学療法を受けながら自宅での生活や仕事の継続が可能である点も、gemcitabine がもつ優れた特徴の1つであり、本剤が広く普及した一因と考えられる。

2005年に発表された2つの無作為化比較試験において gemcitabine + erlotinib, gemcitabine + capecitabine の2つの併用療法が gemcitabine 単独療法より有意に良好な生存期間を示したことが報告された¹¹⁾¹²⁾。Erlotinib は2005年11月に米国FDAにより承認され、わが国でも承認に向け臨床試験が実施されると予測されるが、gemcitabine + erlotinib 併用療法と gemcitabine 単独療法の生存期間中央値は0.5カ月とわずかであった。また gemcitabine + capecitabine 併用療法と gemcitabine 単独療法の生存期間中央値の差は1.4カ月であったが、別グループによる類似の比較試験では gemcitabine + capecitabine 併用療法と gemcitabine 単独療法の両群の生存期間には有意差がなかった¹³⁾。現段階ではこれらの併用療法を標準治療と位置づけるかどうかについては議論があり、これらの治療法の位置づけは現在進行中の臨

床試験の結果にも影響を受けることが予想され、今後徐々に確定していくものと考えられる。

II 最近の臨床試験成績と今後の展開

1. 第III相試験の成績

1997年の gemcitabine と5-FUの比較試験が報告されて以来、新しい化学療法レジメンの有用性を検証することを目的に gemcitabine を対照群として無作為化比較試験が数多く実施されてきた (Table 1)。

これらの試験において検討された新しい化学療法レジメンのうち単剤による化学療法としては前述の5-FU⁷⁾以外にマトリックス分解酵素 (matrix metalloproteinase) 阻害剤である marimastat⁸⁾ および BAY12-9566⁹⁾、トポイソメラーゼI阻害剤である exatecan¹⁴⁾の3剤である。このうち、marimastat と BAY12-9566 の2つの試験では、対照群である gemcitabine 群の方が生存期間は有意に良好であった。また exatecan の試験においても gemcitabine 群の生存期間は exatecan 群より良好な傾向を示しており、結果的にこの3つの比較試験は gemcitabine の有用性を再確認することとなった。このようにこれまでのところ膀胱癌に対して gemcitabine を凌駕する抗癌剤は明らかにされていない。

次に併用療法であるが、これまでに gemcitabine 単独治療を対象として実施された第III相試験ではすべて gemcitabine と他の抗癌剤を組み合わせた併用療法が新治療レジメンとして検討されている (Table 2)。Gemcitabine と併用された抗癌剤のうちフルオロピリミジン系の薬剤は、5-FU¹⁵⁾、5-FU + leucovorin¹⁶⁾、capecitabine¹²⁾¹³⁾が、またチミジル酸シンターゼ (thymidylate synthase) 阻害剤では pemetrexed¹⁷⁾が gemcitabine と併用され比較試験が実施された。このうち capecitabine との併用療法を検討した1試験において有意な生存期間の差が示されたが、その他の試験ではいずれも統計的有意差は得られていない。トポイソメラーゼI阻害剤である irinotecan⁵⁾、exatecan¹⁸⁾、白金製剤である cisplatin¹⁹⁾²⁰⁾、oxaliplatin²¹⁾も gemcitabine と併用され検討もされているが、いずれの試験においても有用性を示すことが出来なかった。しか

Table 1. Gemcitabine と他の薬剤（単剤）との無作為化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Burris ⁷⁾ 1997	Gem	63	5.7	0.0025
	5-FU	63	4.4	
Moore ⁹⁾ 2003	Gem	139	6.6	0.0001
	BAY12-9566	138	3.7	
Bramhall ⁸⁾ 2001	Gem	103	5.6	0.163
	Marimastat 5mg	104	3.7	
	Marimastat 10mg	105	3.5	
	Marimastat 25mg	102	4.2	
Cheverton ¹⁴⁾ 2004	Gem	170	6.6	0.09
	Exatecan	169	5.0	

5-FU : fluorouracil, Gem : gemcitabine

し、白金製剤は他の抗癌剤に比べ生存期間中央値の差が比較的大きく、また2次治療薬としても期待されている。Gemcitabine + oxaliplatin 併用療法の有用性を検証するための新たな第III相試験が現在進行中であり、その結果が注目されている。

分子標的治療薬としてはマトリックス分解酵素阻害剤である marimastat²²⁾、ファルネシル基転移酵素 (farnesyl transferase) 阻害剤の tipifarnib⁶⁾、そして上皮成長因子受容体 (EGFR : epidermal growth factor receptor) チロシンキナーゼ阻害剤である erlotinib¹¹⁾が gemcitabine への上乗せ効果について検討された。このうち tipifarnib は肺癌に k-ras の突然変異が高率にみられることに着目し、ras 蛋白の機能発現に必要なファルネシル化を抑制する薬剤として、その効果が非常に期待されたが、生存期間に有意な差を示すことは出来なかった。前述したように gemcitabine と erlotinib の併用療法は gemcitabine 単独療法に比べ有意に良好な遠隔成績を示したが両治療法の生存期間中央値の差はわずかであり、本併用療法が標準的治療法として位置付けられるのか、今後の動向が注目される。

Gemcitabine + epirubicin + 5-FU + cisplatin の4剤併用療法と gemcitabine 単独療法の比較試験も実施されており、併用療法が有意に良好な生存期間を示したと報告されている²³⁾。しかし、両群の生存期間中央値にはほとんど差がなく、また併用療

法群は重篤な副作用が高頻度であったため、本療法が標準治療として受け入れられる可能性はないと考えられる。

2. 現在進行中の臨床試験

現在海外では大規模な比較試験がいくつか進行しており、その結果が待たれている。第II相試験の良好な成績からもっとも期待されているレジメンの1つに、gemcitabine と血管新生阻害剤 bevacizumab との併用療法があげられる。第II相試験では本併用療法の奏効割合は21%、生存期間中央値は9カ月と報告されている²⁴⁾。消化管出血や腸管穿孔などの治療関連死も報告されており、第III相試験では有用性の有無とともに毒性の程度についても注目される。

上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体である cetuximab も gemcitabine と併用され比較試験が進行中である。第II相試験における本療法の奏効割合は12.2%、生存期間中央値は7.1カ月、治療関連死はなかったが、多くの例で瘡様の皮疹が出現し、その程度が強いほど、生存期間が良好であることが報告されている²⁵⁾。

前項で紹介した gemcitabine + oxaliplatin 併用療法の有用性の有無を再度検討する試験も行われている。この試験では、gemcitabine + oxaliplatin 併用療法群、gemcitabine 単独療法群のほか、gemcitabine の低速静注 (fixed dose rate infusion) 療法群を加えて3群で比較が行われている。Gemcit-

Table 2. Gemcitabine 単独療法と多剤併用療法との無作為化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Berlin ¹⁵⁾ 2002	Gem	162	5.4	0.09
	Gem, 5-FU	160	6.7	
Riess ¹⁶⁾ 2005	Gem	238	6.2	0.68
	Gem, 5-FU, folinic acid	235	5.9	
Herrmann ¹³⁾ 2005	Gem	159	7.3	0.31
	Gem, Capecitabine	160	8.4	
Cunningham ¹²⁾ 2005	Gem	266	6.0	0.03
	Gem, Capecitabine	267	7.4	
Oettle ¹⁷⁾ 2005	Gem	282	6.3	0.72
	Gem, Pemetrexed	283	6.2	
Colucci ¹⁹⁾ 2002	Gem	54	5.0	0.43
	Gem, CDDP	53	7.5	
Heinemann ²⁰⁾ 2003	Gem	100	6.0	0.12
	Gem, CDDP	98	7.6	
Louvet ²¹⁾ 2004	Gem	156	7.1	0.13
	Gem, Oxaliplatin	157	9.0	
Rocha Lima ⁵⁾ 2004	Gem	180	6.6	0.79
	Gem, CPT-11	180	6.3	
O' Reilly ¹⁸⁾ 2004	Gem	174	6.2	0.52
	Gem, Exatecan	175	6.7	
Bramhall ²²⁾ 2002	Gem	119	5.5	0.99
	Gem, Marimasat	120	5.5	
Van Cutsem ⁶⁾ 2004	Gem	347	6.1	0.75
	Gem, Tipifarnib	341	6.4	
Moore ¹¹⁾ 2005	Gem	284	5.9	0.03
	Gem, Erlotinib	285	6.4	

5-FU : fluorouracil, CDDP : cisplatin, CPT-11 : irinotecan, Gem : gemcitabine

abine の低速静注療法は, gemcitabine を通常より低速 (10mg/m²/min) で投与することにより, 細胞内での活性化 (リン酸化) が効率よく行われ, 高い効果が得られることを目指した治療法である. 低速静注法と通常法との無作為化第 II 相試験²⁶⁾では, 低速静注法の生存期間が良好となる傾向があり, 第 III 相試験の結果が待たれている.

Orathecin は内服のトポイソメラーゼ I 阻害剤で, gemcitabine が有効とされる膵癌, 卵巣癌, 乳癌, 尿管癌のほか, gemcitabine 耐性腫瘍での抗腫瘍活性が示唆されている. 膵癌初回化学療法例を対象に, gemcitabine との併用療法と gemcitabine

単独療法とを比較する試験が行われている.

細胞障害性抗癌剤以外にもユニークな薬剤の第 III 相試験も進行中である. Dalteparin は低分子ヘパリンであり, 抗凝固療法を実施することにより進行癌患者の合併症の 1 つである血栓塞栓症を予防することや, 癌の発育そのものを抑制することが示唆されている. 膵癌患者を対象に dalteparin を gemcitabine と併用しその上乗せ効果が検討されている. 免疫活性剤 virulizin はマクロファージや単球を刺激し, NK 細胞の活性を高めることにより抗腫瘍効果を発揮することが報告されている. 膵癌患者を対象とした virulizin の第 I/II 相試

験では、historical control に比べ良好な生存期間を示したことから、現在 gemcitabine との併用療法が試みられている。

3. gemcitabine 治療後の2次治療

Gemcitabine を投与しても癌が進行したり、一時的に奏効しても再び増悪した場合に有用な治療法は明らかではなく、gemcitabine 治療後の2次治療は現在大きな臨床的課題となっている。

Gemcitabine 治療後の2次治療は臨床試験がこれまでに数本実施されている。そのうち oxaliplatin を使用したレジメンが比較的良い成績を示しており、期待されている。Gemcitabine と oxaliplatin の併用療法は gemcitabine 耐性となった患者に対しても奏効割合が23%、症状緩和効果が55%と比較的良好であり、生存期間中央値は6カ月と報告されている²⁷⁾。また、oxaliplatin, 5-FU, folinic acid 併用療法は best supportive care との比較試験が行われている。試験は残念ながら途中で中止されているが、登録された少数例の解析では本併用療法群の生存期間中央値が有意に良好であったと報告されている²⁸⁾。

Irinotecan もその効果が期待され、数種類のレジメンが検討されている。チミジル酸シンターゼ (thymidylate synthase) 阻害剤である raltitrexed と irinotecan の併用療法と raltitrexed 単独療法との比較第II相試験が行われており、奏効割合、生存期間とも併用群で良好な傾向を示している²⁹⁾。irinotecan と oxaliplatin との併用では、奏効割合は10%、生存期間中央値は5.9カ月であった³⁰⁾。

前項で紹介した orathecin は2次治療においても2つの大規模比較試験により検討されている。1つ目は orathecin と physician's choice (医師の選択する治療) とを比較する試験であるが、両群の生存期間には有意差は認められなかった³¹⁾。もう1つは orathecin と 5-FU を比較する試験であり、登録についてはすでに終了しているが、試験成績は明らかとはなっていない。

Glufosfamide はアルキル化剤活性化合物とグルコースが結合した低分子化合物である。腫瘍細胞におけるグルコースの必要性は正常細胞に比べ

て高くなっていることから、構造上糖鎖を有する本剤が腫瘍細胞に選択的に移行することが期待される。現在、遠隔転移例に対する2次治療として本剤による治療と緩和療法とを比較する第III相試験が進行中である。初回化学療法例を対象に glufosfamide と gemcitabine との併用による第I/II相試験も海外で進行しており、また本邦でも本剤の臨床試験が開始される予定である。

4. 本邦で膵癌に対して承認申請中の薬剤

海外で優れた成績を示した gemcitabine は本邦でも遠隔転移例を対象とした臨床試験が1998年より実施され、膵癌に対する適応拡大が2001年に承認された。その後、いくつかの薬剤の臨床試験が実施されたが、保険適応申請に至った薬剤は S-1 と irinotecan の2剤のみである。

S-1 は胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌など、他の癌腫において高い奏効率が報告されており、膵癌実験動物モデルにおいて良好な効果を示していたため、膵癌に対しても臨床試験が開始された。前期第II相試験では、19例の遠隔転移例が登録され、奏効率は21% (4/21)、生存期間中央値は5.6カ月であった³²⁾。後期第II相試験は40例の遠隔転移例が評価され、奏効率は38% (15/40)、生存期間中央値は8.8カ月、10例のうち4例において症状緩和効果が認められた³³⁾。前期試験、後期試験とも治療関連死はなく、副作用は比較的軽微であった。現在 S-1 と gemcitabine 併用療法の第II相試験が多施設共同で実施されており、第III相試験についても計画が進んでいる³⁴⁾。中村らの報告によると、遠隔転移例を対象とした両薬剤の併用療法では、奏効率50%、生存期間中央値12カ月と良好な成績が示されている³⁵⁾。さらに gemcitabine 治療後の2次治療薬としても本邦および米国において臨床試験が進められている。

Irinotecan は大腸癌をはじめ種々の癌腫で有効性が示されており、膵癌に対しても開発が進められた。本邦では遠隔転移例を対象に第II相試験が実施されており、奏効率27% (10/37)、生存期間中央値7.3カ月と良好な成績が報告されている³⁶⁾。海外での irinotecan と gemcitabine の併用療法と gemcitabine 単独療法との比較試験では有用性を

示すことが出来なかったが、前述のように2次治療薬として役割が期待されている薬剤である。

おわりに

症状緩和効果と延命効果を有し、毒性の比較的軽微な gemcitabine の登場は、膵癌化学療法に大きな変化をもたらした。しかし、膵癌患者の予後はいまだ不良であり、その克服に向けて分子標的治療薬などの新規抗癌剤や新たな併用療法の開発が進められている。さらに遺伝子や蛋白質の解析技術を応用した個別化治療開発への取り組みもはじまっている。今後、これらの研究を効率的に進めることによって、有効性と安全性の高いすぐれた治療法が確立するものと期待されている。

文 献

- 1) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2; 865-867: 1969
- 2) 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* 48; 1705-1710: 1981
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80; 751-755: 1988
- 4) Ishii H, Okada S, Tokuyue K, et al: Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 79; 1516-1520: 1997
- 5) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al: Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22; 3776-3783: 2004
- 6) Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al: Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22; 1430-1438: 2004
- 7) 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* 15; 2403-2413: 1997
- 8) Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al: Marimastat Pancreatic Cancer Study Group. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 19; 3447-3455: 2001
- 9) Moore MJ, Hamm J, Dancey J, et al: Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 21; 3296-3302: 2003
- 10) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jap J Clin Oncol* 31; 7-12: 2001
- 11) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared to 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 (Meeting Abstracts)* 23; 1: 2005
- 12) Cunningham D, Chmi I, Stockcn D, et al: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Supplements (Meeting Abstracts)* 3; PS 11: 2005
- 13) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al: Gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23; 4010: 2005
- 14) Cheverton P, Friess H, Andras C, et al: Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 22; 4005: 2004
- 15) 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* 20; 3270-3275: 2002
- 16) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al: A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol (Meeting*

- Abstracts) 23 ; 4009 : 2005
- 17) Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al : A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 16 ; 1639-1645 : 2005
 - 18) O' Reilly EM, Abou-Alfa GK, Letourneau R, et al : A randomized phase III trial of DX-8951f (Exatecan Mesylate) and Gemcitabine vs. Gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 22 ; 4006 : 2004
 - 19) 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* 94 ; 902-910 : 2002
 - 20) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al : A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 21 ; 1003 : 2003
 - 21) Louvet C, Labianca L, Hammel P, et al : GemOx (gemcitabine + oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma : Final results of the GERCOR/GISCAD Intergroup Phase III, *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 22 ; 4008 : 2004
 - 22) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al : A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87 ; 161-167 : 2002
 - 23) 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* 6 ; 369-376 : 2005
 - 24) Kindler HL, Friberg G, Stadler WM, et al : Bevacizumab (B) plus gemcitabine (G) in patient (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) : Updated results of a multi-center phase II trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 22 ; 4009 : 2004
 - 25) Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al : Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer : a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 22 ; 2610-2616 : 2004
 - 26) 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* 21 ; 3402-3408 : 2003
 - 27) Demols A, Peeters M, Polus M, et al : Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma : a phase II study. *Br J Cancer (advance online publication)* 24 January 2006
 - 28) Oettle H, Pelzer U, Stieler J, et al : Oxaliplatin/foinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23 ; 4031 : 2005
 - 29) Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, et al : Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 88 ; 1180-1184 : 2003
 - 30) Cantore M, Rabbi C, Fiorentini G, et al : Combined irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced pre-treated pancreatic cancer. *Oncology* 67 ; 93-97 : 2004
 - 31) Jacobs AD, Burris HA, Rivkin S, et al : A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 22 ; 4013 : 2004
 - 32) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68 ; 171-178 : 2005
 - 33) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al : A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23 ; 4104 : 2005
 - 34) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al : A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 69 ; 421-427 : 2005
 - 35) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al : A phase I/II study of gemcitabine (GEM) with oral S-1 in metastatic pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 22 ; 4134 : 2004
 - 36) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, et al : Phase II study of irinotecan (CPT-11) alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 22 ; 4102 : 2004

(論文受領, 平成 18 年 2 月 6 日)
 (受理, 平成 18 年 3 月 1 日)

S-1の基礎と臨床
将来展望

膵癌 S-1 単剤治療について

奥坂 拓志 上野 秀樹 池田 公史 森実 千種*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 33(Suppl I):207-212, June, 2006〕

S-1 Monotherapy for Pancreatic Cancer: Takuji Okusaka, Hideki Ueno, Masafumi Ikeda and Chigusa Morizane (Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital)

Summary

Early and late phase II studies of S-1 were conducted for the treatment of metastatic pancreatic cancer. In both trials, S-1 was administered at a dose of 80 mg/m²/day. One course consisted of consecutive administration of S-1 for 28 days, followed by 14 days of rest. This regimen was repeated every 6 weeks until the occurrence of progressive disease or unacceptable toxicities. The early phase II study demonstrated a response rate of 21.1% with a median survival time of 5.6 months in 19 patients. The major drug-related adverse events were gastrointestinal toxicities like nausea, and anorexia, though most of them were tolerable and reversible. Other treatment-related adverse events, like ileus, colitis, and abdominal distension, were less frequent. The late phase II study confirmed favorable responses with a mild toxicity profile in 40 evaluable patients. S-1 is active and well tolerated in patients with metastatic pancreatic cancer. Randomized trials are warranted to determine the effectiveness of S-1 for the treatment of pancreatic cancer. Key words: S-1, Pancreatic cancer, Chemotherapy, Corresponding author: Takuji Okusaka, Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 遠隔転移を有する膵癌例を対象に、S-1単剤を用いた前期臨床第II相試験および後期臨床第II相試験の二つの臨床試験が実施された。いずれの試験においても、S-1の投与方法は体表面積に合わせ規定の投与量(1.25 m²未満: 40 mg/回, 1.25 m²以上 1.5 m²未満: 50 mg/回, 1.5 m²以上: 60 mg/回)を朝夕食後の1日2回, 28日間連日経口投与し、その後14日間休薬し、これを1コースとして、明らかな病態の進行が認められないかぎり継続することとした。前期試験には19例が登録され、PRは4例(奏効率21.1%)が得られ、生存期間の中央値は5.6か月であった。高頻度に見られた副作用は悪心と食欲不振であり、多くは比較的軽度でほとんどの例で外来治療が可能であった。その他、イレウス、腸炎、腹部膨満感などもみられた。後期試験には40例が登録され、高い奏効率が得られた。副作用も比較的軽度で、忍容性は良好であった。現在、S-1は膵癌への適応拡大を申請しており、膵癌治療の一翼を担うことが期待されている。今後比較試験によりその有用性を明らかにしていく必要がある。

はじめに

膵癌で死亡する患者は最近20年間におよそ2.5倍と急速に増加しており、2004年の死亡数は22,260人と肺癌、胃癌、大腸癌、肝癌に次いで第5位である。膵癌は最も難治な癌の一つであり、膵癌患者全体の5年生存率は2~3%と推定されており、発生数は死亡数とほぼ同様と考えられる。膵癌が予後不良である原因は、多くの症例が進行癌の状態で見られていることや、手術が行わ

れた症例でも術後早期に再発することが多いためと考えられる。したがって膵癌に対する有効な非手術療法を確立することが膵癌の予後を改善するためには極めて重要であり、現在多くの研究が進められている。

I. 進行膵癌に対する化学療法

gemcitabine (GEM) が登場する以前は、5-fluorouracil (5-FU) が膵癌に対する key drug と位置付けられ、5-FU を中心とする多種類の多剤併用療法が試みられた

が、標準療法とされるレジメンは登場しなかった。GEMと5-FUの無作為化比較試験¹⁾が北米で実施され、GEMが5-FUに比べ生存期間(中央値5.65か月対4.41か月)、症状緩和効果(23.8%対4.8%)において有意に良好な成績を示したことが1997年に報告され、GEMが進行膵癌に対する第一選択薬として位置付けられた。わが国でも遠隔転移例を対象に臨床試験²⁾が行われ(生存期間中央値6.3か月、奏効率18%、症状緩和効果29%)、膵癌に対するGEMの適応拡大が2001年に承認された。

現在、GEMは進行膵癌に対して全世界において広く用いられている薬剤であるが、さらなる治療成績の向上をめざして、GEMと他の抗癌剤との併用療法の開発が進められ、多くの無作為化比較試験が実施されている。併用された抗癌剤としてはフッ化ピリミジン系抗癌剤である5-FU³⁾やcapecitabine^{4,5)}、あるいは5-FU+leucovorin⁶⁾、葉酸拮抗剤であるpemetrexed⁷⁾、topoisomerase I inhibitorであるirinotecan⁸⁾やexatecan⁹⁾、白金誘導体であるcisplatin^{10,11)}やoxaliplatin¹²⁾、また分子標的治療薬であるmarimastat¹³⁾やtipifarnib¹⁴⁾、erlotinib¹⁵⁾などである。また、marimastat¹⁶⁾やBAY 12-9566¹⁷⁾、exatecan¹⁸⁾はそれぞれ単剤でGEMとの無作為化比較試験が実施されている。これらのうち多くの比較試験では生存期間においてGEM単独療法を有意に凌駕するレジメンを示すことができなかったが、GEM+erlotinib¹⁵⁾、GEM+capecitabine⁴⁾の二つのレジメンにおいて有意に生存期間の延長が示され2005年に発表された。erlotinibはすでに米国FDAにより承認が得られており、またcapecitabineは欧州において承認申請に進むものと思われる。現在進行中の大規模比較試験の結果も踏まえて、これらの併用療法の位置付けが確定されていくものと考えられる。

II. 膵癌に対するS-1の開発

S-1は胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌など、他の癌腫において高い奏効率が報告されていること、毒性が軽微であり、外来治療可能であること、ヌードマウス膵癌株BxPC-3に対してS-1が高い腫瘍増殖抑制率を示したことなどから、膵癌患者に対しても高い有用性が期待された。各種固形癌を対象としたS-1の臨床第I相試験において登録された膵癌1例(1回50 mg/body, 1日2回投与)では、抗腫瘍効果はMRと判定されている。

III. 進行膵癌患者を対象とした前期臨床第II相試験¹⁹⁾

進行膵癌患者を対象としてS-1の有効性、安全性、薬物動態を評価することを目的として前期臨床第II相試験が実施された。

1. 選択基準とS-1投与方法

被験者の主な選択基準は、測定可能な転移巣を有すること、画像所見および病理所見で膵管癌であることが確認されていること、Karnofsky performance statusが80~100%であること、年齢が20~74歳であること、十分な骨髄・腎・肝機能を有すること、前治療に化学療法が実施されていないこと、文書による同意がなされていることなどである。また、除外基準として、他の治験薬・phenytoin, warfarin potassium, flucytosineを使用中でないこと、活動性の感染症・重篤な合併症・多量の胸水・腹水・脳転移・水様便・活動性重複癌がないこと、妊娠の可能性のある女性・妊婦または授乳婦・子供をもうける意思のある男性ではないことなどの条件が設定された。

S-1の投与方法は他の癌腫と同様、体表面積に合わせ規定の投与量(1.25 m²未満: 40 mg/回, 1.25 m²以上1.5 m²未満: 50 mg/回, 1.5 m²以上: 60 mg/回)を朝夕食後の1日2回, 28日間連日経口投与し、その後14日間休薬し、安全性に問題がない場合は7日間まで休薬を短縮可能とした。これを1コースとして、明らかな病態の進行が認められないかぎり継続することとした。抗腫瘍効果の判定は日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に準じて判定し、有害事象の判定は「National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0)」に従い判定した。

2. 患者背景

患者は2000年6月から2001年1月まで19例が登録された。男性13例、女性6例、年齢の中央値(範囲)は61(45~73)歳であった。主な転移臓器は肝臓15例(78.9%)、肺3例(15.8%)、リンパ節3例(15.8%)、腹膜1例(5.3%)、Karnofsky performance statusは100% 2例(10.5%)、90% 16例(84.2%)、80% 1例(5.3%)であった。

3. 有効性

抗腫瘍効果の判定は登録された19例全例で可能であった。PR 4例(21.1%)、NC 10例(52.6%)、PD 5例(26.3%)であり、奏効率は21.1%(4/19)であった。生存期間の中央値は169日(5.6か月)、1年生存率は15.8%であった。症状緩和効果は、評価該当症例3例中、有効1例(有効期間27週)、不変1例、無効1例であった。またCA 19-9値が治療後に半分以下(カットオフ値100 U/ml)になったのは16例中7例(43.8%)であった。

4. 安全性

19例全例において安全性の評価を行った(Table 1)。高頻度に見られた副作用は悪心68.4%、食欲不振57.9%であったが、多くは比較的軽度で一過性であり、またほ

Table 1 Treatment-related adverse events (n=19) in the early phase II study: worst grade reported during treatment period

Toxicity	grade				grade 1-4 (%)	grade 3-4 (%)
	1	2	3	4		
Hematological						
Leukopenia	1	1	0	0	10.5	0
Neutropenia	1	1	1	0	15.8	5.3
Hemoglobin	1	5	1	0	36.8	5.3
Thrombocytopenia	6	0	0	0	31.6	0
Non-hematological						
Nausea	10	0	3	0	68.4	15.8
Vomiting	4	1	1	0	31.6	5.3
Anorexia	6	2	2	1	57.9	15.8
Stomatitis	5	0	0	0	26.3	0
Diarrhea	2	1	1	0	21.1	5.3
Abdominal distension	3	0	2	0	26.3	10.5
Ileus	0	0	3	0	15.8	15.8
Colitis	0	0	2	0	10.5	10.5
Fatigue	3	1	1	0	26.3	5.3
Skin rash	2	1	0	0	15.8	0
Pigmentation	2	2	0	0	21.1	0

Table 2 Pharmacokinetic parameters of FT, 5-FU, CDHP, and Oxo after administration of S-1

	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng · h/ml)	T _{1/2} (h)
FT	1,705±383	2.9±1.2	23,846±9,848	8.9±2.4
5-FU	125.7±46.8	4.0±1.1	680.5±252.1	1.9±0.3
CDHP	217.3±100.6	3.0±1.1	1,139.3±335.7	2.9±0.4
Oxo	48.7±51.1	2.4±1.1	253.3±277.6	2.4±0.8

Parameters are represented as mean±SD (n=8)

とんどの例で外来治療が可能であった。grade 3以上の副作用は血液学的毒性では、好中球数減少、ヘモグロビン減少が各1例(5.3%)にみられた。非血液学的毒性では、食欲不振、悪心、イレウスが各3例(15.8%)、腹部膨満、腸炎が各2例(10.5%)、嘔吐、下痢、疲労(倦怠感も含む)が各1例(5.3%)に認められた。イレウスを生じた3例において入院または入院期間の延長を要したが、いずれもS-1中止により改善した。3例中2例がモルヒネを使用しており、便秘傾向であったことから、このような例では十分な注意が必要と考えられた。

5. 薬物動態学的検討

同意の得られた8例において薬物動態学的検討を実施した(Table 2)。採血は第1コースのS-1初回投与(朝食後投与)の投与前、投与後1, 2, 4, 6, 8, 10, 12時間とした。その結果、tegafurは投与2.9時間後にC_{max}, 1,705 ng/mlを示し、8.9時間の半減期で消失、AUC_{0-∞}は23,846 ng · h/mlであった。5-FUは投与4.0時間後にC_{max}, 125.7 ng/mlを示し、1.9時間の半減期で消失、

AUC_{0-∞}は680.5 ng · h/mlであった。gimeracilは投与3.0時間後にC_{max}, 217.3 ng/mlを示し、2.9時間の半減期で消失、AUC_{0-∞}は1,139.3 ng · h/mlであった。oteracilは投与2.4時間後にC_{max}, 48.7 ng/mlを示し、2.4時間の半減期で消失、AUC_{0-∞}は253.3 ng · h/mlであった。

活性代謝物である5-FUの薬物動態学的パラメータ、C_{max}, T_{max}, AUC_{0-∞}およびT_{1/2}は、胃癌、乳癌および結腸・直腸癌患者におけるS-1単回経口投与の体内動態試験の文献値²⁰⁾と同様な値を示し、また、tegafur, gimeracil, oteracilについても大きな差はみられず、S-1を進行肺癌患者に投与した場合の体内動態は他の癌腫患者の場合と大きな差異はないものと考えられた。

IV. 進行肺癌患者を対象とした後期臨床第II相試験²¹⁾

前期臨床第II相試験において、21.1%という良好な奏効率と比較的高い安全性が報告されたことから、前期臨床第II相試験の結果を確認するための試験として後期臨

Table 3 Treatment-related adverse events (n=40) in the late phase II study: worst grade reported during treatment period

Toxicity	grade				grade 1-4 (%)	grade 3-4 (%)
	1	2	3	4		
Hematological						
Leukopenia	12	5	0	0	42.5	0
Neutropenia	4	6	3	0	32.5	7.5
Hemoglobin	9	12	1	1	57.5	5.0
Thrombocytopenia	12	1	1	0	35.0	2.5
Non-hematological						
Nausea	11	6	3	0	50.0	7.5
Vomiting	7	6	2	0	37.5	5.0
Anorexia	10	10	4	1	62.5	12.5
Stomatitis	9	1	0	0	25.0	0
Diarrhea	12	3	3	0	45.0	7.5
Fatigue	14	9	0	0	57.5	0
Skin rash	6	4	0	0	25.0	0
Colitis	0	0	1	0	2.5	2.5
Hypotension	0	0	1	0	2.5	2.5
DIC*	0	0	2	0	5.0	5.0
T-bilirubin elevation	4	8	1	1	32.5	2.5
Prothorombin time	0	0	1	0	2.5	2.5
AST elevation	4	3	1	0	20.0	2.5
ALT elevation	3	3	1	0	17.5	2.5
γ -GTP elevation	0	0	1	0	2.5	2.5

*: Disseminated intravascular coagulation

床第II相試験が計画された。試験は進行膵癌に対するS-1の有効性と安全性を確認することを目的として全国7施設が参加して実施された。本稿ではプロトコルに従い本試験の4コースまでの評価を総括した。

1. 選択基準とS-1投与方法

本試験においても測定可能な遠隔転移を有する例を対象として、前期臨床第II相試験とほぼ同様の選択基準と除外基準を設定して行われた。またS-1の投与方法も前期臨床第II相試験同様、体表面積に合わせ規定された投与量(1.25 m²未満: 40 mg/回, 1.25 m²以上1.5 m²未満: 50 mg/回, 1.5 m²以上: 60 mg/回)を朝夕食後の1日2回, 28日間連日経口投与し, その後14日間休薬し, 安全性に問題がない場合は休薬を7日間まで短縮可能とした。これを1コースとして, 明らかな病態の進行が認められないかぎり継続することとした。日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」, 「NCI-CTC Version 2.0」に従い抗腫瘍効果と有害事象の判定を行った。

2. 患者背景

患者は2003年1月から2004年4月まで41例が登録され, 全例が適格例であったが, 1例が登録後内服困難となり未投与例となったため, 40例において評価した。男性21例, 女性19例, 年齢の中央値(範囲)は59.5(41~74)歳であった。主な転移臓器は肝臓36例(90%), リ

ンパ節11例(27.5%), 肺4例(10%), Karnofsky performance statusは100% 18例(45%), 90% 21例(52.5%), 80% 1例(2.5%)であった。

3. 有効性

抗腫瘍効果の判定は登録された40例のうち, PR 15例(37.5%), NC 11例(27.5%), PD 13例(32.5%), 評価不能(1コース中に副作用中止)1例であり, 奏効率は37.5%(15/40)であった。奏効期間の中央値は149日(4.9か月), 全奏効期間の中央値は211日(6.9か月)であった。生存期間の中央値は269日(8.8か月), time to progressionの中央値は113日(3.7か月)であった。症状緩和効果は, 評価該当症例10例中, 有効4例(有効期間11~22週), 不変3例, 無効3例であった。またCA 19-9値が治療後に半分以下になったのは(カットオフ値100 U/ml) 31例中15例(48.4%)で治療後に50%以上の低下を認めた。

4. 安全性

40例全例において安全性の評価を行った(Table 3)。高頻度に見られた副作用は貧血(赤血球数減少67.5%, ヘマトクリット減少60.0%, ヘモグロビン減少57.5%), 食欲不振62.5%, 疲労57.5%, 悪心50.0%であったが, 多くは比較的軽度であり, 外来治療が可能であった。grade 3以上の副作用は血液学的毒性では, 好中球数減

少3例(7.5%),ヘモグロビン減少2例(5%),リンパ球数減少,ヘマトクリット減少,血小板数減少が各1例(2.5%)にみられた。非血液学的毒性では,消化器障害に関するものとして食欲不振5例(12.5%),悪心,下痢が各3例(7.5%),嘔吐が各2例(5.0%),腸炎1例(2.5%)であった。肝機能異常に関する事象は血中ビリルビン増加2例(5.0%),AST増加,ALT増加, γ -GTP増加が各1例(2.5%),その他の事象として播種性血管内凝固2例(5.0%),低血圧,プロトロンビン時間延長が各1例(2.5%)であった。治療期間中に死亡した例はなく,grade 3以上の副作用の発現頻度も低率であったことから,進行膵癌患者においてもS-1は忍容性がある薬剤と考えられた。

V. 今後の展望

前期臨床第II相試験において奏効率21.1%,生存期間中央値5.6か月,後期臨床第II相試験において奏効率37.5%,生存期間中央値8.8か月と進行膵癌に対して良好な成績を示したS-1は現在,膵癌への適応拡大を申請中であり,間もなく承認が得られるものと期待されている。これまでの試験はいずれも比較対照を伴わない単群での研究であり,今後は無作為化比較試験により本剤の膵癌治療における位置付けを明らかにする必要がある。

S-1の膵癌治療における主な位置付けを考える場合,①進行膵癌に対する一次治療として使用,②進行膵癌に対する二次治療として使用,③術後補助療法として使用の三つの状況が候補としてあげられる。①の一次治療としてS-1を使用する場合のレジメンとしては,S-1単独療法とGEMとの併用をはじめとする多剤併用療法との二つが考えられる。これまでのS-1の臨床試験,特に承認申請のための治験ではS-1は単剤療法として評価されており,この流れを引き継ぎ臨床第III相試験においてもS-1単独療法の有用性(延命効果)を明らかにしていくことが一つの戦略として考えられる。一方,海外においてはGEM単独療法を超える多剤併用療法が明らかにされつつあり,S-1が膵癌の一次治療として生き残るためにはこれらの多剤併用療法と同等あるいはそれ以上の有用性をもつことが必要である。したがってS-1を用いた有用性の高い多剤併用療法を開発することが,S-1が膵癌一次治療薬として生き残るための重要な鍵と考えられる。

GEM投与後の病状増悪時にも全身状態が良好で化学療法の適応が可能な患者が少なくないため,有効な二次治療の確立が切実な問題として求められている。一次治療薬として高い奏効率と安全性を示したS-1は二次治療薬としても有用性を示す可能性があり,現在臨床第II

相試験が進行中である。標準的な二次治療法は確立していないため,無作為化比較試験を考慮する際は対照群として何を設定するべきかが,将来の課題となるであろう。

膵癌の術後補助療法はこれまで標準療法が確立していなかったが,2002年に欧州のESPACにより5-FU+leucovorinの有用性が示され,また2005年のASCOではドイツよりGEMの有用性が示唆(中間解析)された。これらの補助療法レジメンはいずれも抗癌剤の静注が必要であり,経口薬であるS-1により患者の負担を軽減する可能性があることを考慮すると,補助療法におけるS-1の有用性も今後明らかにすべき重要な課題といえよう。

以上,膵癌治療におけるS-1のこれまでの臨床試験の成績と今後の展望について述べてきた。膵癌においても有効な化学療法が開発され,患者の予後は改善しつつあるが,その生存期間は今なお非常に短期間である。膵癌患者に化学療法が実施できる時間は限られており,この短い間に患者に優しくしかも効果の確実な治療を施す必要がある。このような条件を兼ね備えた治療の一角をS-1が担う可能性があり,質の高い臨床試験によってS-1の有用性を明らかにすることが今後の重要な課題である。

文 献

- 1) 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* 15(6):2403-2413, 1997.
- 2) Okada S, Ueno H, Okusaka T, *et al*: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31(1):7-12, 2001.
- 3) 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 E 2297. *J Clin Oncol* 20(15):3270-3275, 2002.
- 4) Cunningham D, Chmi I, Stockcn D, *et al*: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer (Suppl)* (Meeting Abstracts) 3(4):PS 11, 2005.
- 5) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, *et al*: Gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 23(16s):4010, 2005.
- 6) Riess H, Helm A, Niedergethmann M, *et al*: A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 23(16s):4009, 2005.
- 7) Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, *et al*: A phase